TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 5
1.1. 製剤設計 10
1.1.1. 臨床試験用製剤および市販用製剤 10
1.1.1.1. 同等性／同質性の分析的評価 12
1.2. 生体試料分析法の概要 12
1.2.1. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法 12
1.2.2. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法 13
1.2.3. 薬物動態解析用検体および免疫原性評価用検体の採取 13
1.2.4. 生体試料分析法 13
1.2.4.1. 急性リンパ性白血病 14
1.2.4.2. 非ホジキンリンパ腫 18
2. 個々の試験結果の要約 34
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
4. 参考文献 34
5. 付録 35
5.1. 付録 1：薬物動態解析用試料を用いる生体試料分析法のバリデーション報告書 35
5.2. 付録 2：免疫原性評価用試料を用いる生体試料分析法のバリデーション報告書 38

LIST OF TABLES

Table 1. イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の薬物動態評価に用いた用語および分析法の種類 6
Table 2. 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要に記載したファイザー社が実施して完了した臨床試験 7
Table 3. 臨床試験に使用したイノツズマブ　オゾガマイシン製剤と市販用イノツズマブ　オゾガマイシン製剤 11
Table 4. イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能 23
Table 5. ALL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ECL 法またはセルベースアッセイを用いる分析） 30

Table 6. NHL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ELISA による分析）..... 30

LIST OF FIGURES

Figure 1. 電気化学発光法を用いる生体試料分析法による抗薬物抗体の検出..... 16

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
%RE	Percent Relative Error：相対誤差（%）
µg	Microgram：マイクログラム
4PL	4-Parameter Logistic：4 パラメータロジスティック
Ab	Antibody：抗体
ABTS	2,2’Azino-Di(3-Ethyl-Benzthiazoline-6-Sulfonate) : 2,2'アジノ-ジ(3-エチル-ベンズチアゾリン-6-スルホン酸
AcBut	4-(4’-Acetylphenoxy) Butanoic Acid：4-(4’-アセチルフェノキシ) ブタン酸
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
ATP	Adenosine Triphosphate：アデノシン三リン酸
C	Centigrade：セ氏
CMC-544	Inotuzumab Ozogamicin：イノツズマブ　オゾガマイシン
CV	Coefficient of Variation：変動係数
DMH	Dimethylhydrazide：ジメチルヒドラジド
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay：酵素免疫測定法
FLAG	Fludarabine Plus Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor：フルダラビン＋シタラビン＋ 顆粒球コロニー刺激因子
G544	Humanized IgG4 Antibody Targeting Human CD22 : 遺伝子組み換えヒト化 IgG4 抗体
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor：顆粒球コロニー刺激因子
HIDAC	High-Dose Ara-C：高用量シタラビン
HPC	High Positive Control：高濃度陽性対照
HPLC	High Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	High-Performance Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
HRP	Horseradish Peroxidase：西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG4	Immunoglobulin Type G, Subtype 4：免疫グロブリンクラス G，サブクラス 4
IS	Internal Standard：内部標準物質
LPC	Low Positive Control：低濃度陽性対照
mAb	Monoclonal Antibody：モノクローナル抗体
MDACC	MD Anderson Cancer Center
mg	Milligram：ミリグラム
mL	Milliliter：ミリリットル
mm	Millimeter：ミリメートル
MRD	Minimum Required Dilution：最小希釈倍率
MSD	Meso Scale Discovery
MTBE	Methyl Tert-Butyl Ether：メチル-tert-ブチルエーテル
n	Number of Subjects：患者数
N	Number of Assays：分析（試料）数
N/A	Not Available：該当なし
nAb	Neutralizing Antibody：中和抗体
NC	Negative Control：陰性対照
ND	Not Determined：算出せず
ng	Nanogram：ナノグラム

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
NHL	Non-Hodgkin’s Lymphoma：非ホジキンリンパ腫
nm	Nanometer：ナノメートル
OD	Optical Density：光学密度
PC	Positive Control：陽性対照
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PNC	Pooled Negative Control：プールした陰性対照
[redacted]	[redacted]
q3w	Every 3 Weeks：3 週間に 1 回
q4w	Every 4 Weeks：4 週間に 1 回
QC	Quali y Control：品質管理
[redacted]	[redacted]
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/プレドニゾロン（併用療法）
R-FND	リツキシマブ，フルダラビン，ミトキサントロンおよびデキサメタゾン（併用療法）
R-GDP	リツキシマブ，ゲムシタビン，シスプラチンおよび／またはデキサメタゾン（併用療法）
TMB	Tetramethylbenzidine：テトラメチルベンジジン
v	Volume：容積
w/v	Weight-to-Volume Ratio：重量容積比

1. 背景および概観

本 2.7.1 項は，再発または難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）の成人患者の治療を目的とするイノツズマブ　オゾガマイシンの使用を裏付けるために作成した。

イノツズマブ　オゾガマイシンは，遺伝子組み換えヒト化免疫グロブリンクラス G のサブクラス 4（IgG4）抗体（G544）と半合成カリケアマイシン誘導体を酸に不安定な 4-（4'-アセチルフェノキシ）ブタン酸（AcBut）リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。カリケアマイシンは，微生物発酵によって産生される天然の細胞傷害性化合物である。G544 は，イノツズマブ　オゾガマイシンでの標的抗体であり，ヒト CD22 を特異的に認識する。

ファイザー社が実施した第 3 相 B1931022 試験および第 1/2 相 B1931010 試験では，ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与を検討した。これら両試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合型カリケアマイシン［N-アセチル-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）］の血清中濃度を高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて測定した。イノツズマブ　オゾガマイシンに対する抗薬物抗体（ADA）は，電気化学発光（Electrochemiluminescence : ECL）法を用いるブリッジングアッセイによって測定した。さらに，ADA 陽性試料については，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する中和抗体（nAb）の有無をセルベースアッセイによって確認した。

このほか，再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性を検討する医師主導臨床試験（MDACC 2009-0872 試験）が，MD Anderson Cancer Center（MDACC，米国，テキサス州ヒューストン）で実施された（2.7.3 項）[1]。同試験の生体試料分析データは医師主導臨床試験の中で MDACC が収集したものであるため，当該データは掲載しない。

ファイザー社が実施した他の 9 試験では，非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシン投与を検討した。この NHL 9 試験のうち 3 試験（B1931002，B1931016 および B1931007）はイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与，5 試験（B1931001，B1931004，B1931005，B1931006 および B1931008）はイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブとの併用投与，1 試験（B1931003）はイノツズマブ　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を検討したものである。これらの臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン，非結合型カリケアマイシン，総カリケアマイシン（非結合型カリケアマイシン＋結合型カリケアマイシン）および総抗体（カリケアマイシンに結合していない G544＋カリケアマイシン＋に結合した G544）の血清中濃度は酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA は ELISA によって測定した。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した NHL 患者を対象に実施した臨床試験ではさらに，ELISA による抗リツキシマブ抗体の検出を評価した。

本 2.7.1 項で使用する用語および用語の定義，ならびに ALL 患者または NHL 患者を対象とするイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験で薬物動態（PK）解析用に採取した生体試料中の構成成分の検出および測定に用いた分析法の種類を，Table 1 に示す。

Table 1.　イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の薬物動態評価に用いた用語および分析法の種類

本項で使用する用語 [a]	別の用語	定義	検出および測定に用いた分析法の種類
イノツズマブ　オゾガマイシン	ADC CMC-544 PF-05208773	遺伝子組み換えヒト化 IgG4 抗体（G544）と半合成カリケアマイシン誘導体を共有結合させた ADC	NHL 対象試験では，ウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を用いてイノツズマブ　オゾガマイシンを捕捉して，ビオチン化 CD22-Fc およびストレプトアビジン-HRP 抱合体によって検出し，ELISA によって測定した。
			ALL 対象試験では, HPLC-MS/MS によってイノツズマブ　オゾガマイシンを測定した。
総カリケアマイシン	非結合型カリケアマイシンと結合型カリケアマイシン	遺伝子組み換えヒト化 IgG4 抗体（G544）に共有結合していないカリケアマイシンおよび結合しているカリケアマイシンの総和	NHL 対象試験では，還元および抽出後にウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を用いて総カリケアマイシンを捕捉して，HRP 標識カリケアマイシンを用いる競合 ELISA によって測定した。
非結合型カリケアマイシン	CL-184,538 N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH	遺伝子組み換えヒト化 IgG4 抗体（G544）に共有結合していないカリケアマイシン	NHL 対象試験では，Protein G beads によりイノツズマブ　オゾガマイシンを除去した後，ウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を用いて非結合型カリケアマイシンを捕捉して，HRP 標識カリケアマイシンを用いる競合 ELISA によって測定した。
			ALL 対象試験では，HPLC-MS/MS によって N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH を測定した。
総抗体	総 G544	カリケアマイシンに結合していない G544 およびカリケアマイシンに結合した G544 の総和	NHL 対象試験では, CD22-マウス Fc 融合タンパク質によって総 G544 タンパクを捕捉して，ヒト IgG4 に対するビオチン化マウス mAb およびストレプトアビジン-HRP 抱合体によって検出し, ELISA によって測定した。

ADC = 抗体薬物複合体, ALL = 急性リンパ性白血病, DMH = ジメチルヒドラジド, ELISA = 酵素免疫測定法, HRP = 西洋ワサビペルオキシダーゼ，HPLC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法，IgG4 = 免疫グロブリンクラス G のサブクラス 4，mAb = モノクローナル抗体，NHL = 非ホジキンリンパ腫

a.　本項で用いる生体試料中の構成成分に関する用語と「別の用語」の列に記載している用語は代替可能である。

ファイザー社が実施したイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験は計 11 試験が完了している。この 11 試験を Table 2 にまとめた。「完了した」試験とは，主要評価項目の解析が完了しており，治験総括報告書が入手可能な試験であるが，その治験実施計画書のもとで患者が未だ投与を受けている可能性があるかまたは全生存期間および安全性を追跡している試験もある。

全ての臨床試験において，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK 解析を実施した（2.7.2.2.2 項）。

Table 2.　生物薬剤学試験および関連する分析法の概要に記載したファイザー社が実施して完了した臨床試験

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］	試験標題	用量および投与方法（n = 投与患者数）
再発または難治性の ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した試験		
B1931022	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化，非盲検第 3 相試験	• A 群（n = 164）[a] イノツズマブ　オゾガマイシン：1 サイクル（21～28 日間）につき 1.8 mg/m^2（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目に 0.5 mg/m^2）［CR または CRi を達成した場合，その後のサイクルでは 1 サイクル（28 日）につき 1.5 mg/m^2（1，8 および 15 日目に 0.5 mg/m^2）］ • B 群（n = 162）[b] FLAG，シタラビン＋ミトキサントロンまたは HIDAC[c]
B1931010	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　オゾガマイシンの非盲検，第 1/2 相試験	• 第 1 相（n = 37） イノツズマブ　オゾガマイシン： 1 サイクル（28 日間）につき 1.2 mg/m^2（1 日目および 15 日目に 0.8 mg/m^2 および 0.4 mg/m^2，n = 3）， 1 サイクル（28 日間）につき 1.6 mg/m^2（1，8 および 15 日目に 0.8，0.4 および 0.4 mg/m^2，n = 12）または 1 サイクル（28 日間）につき 1.8 mg/m^2（1，8 および 15 日目に 0.8，0.5 および 0.5 mg/m^2，n = 22） • 第 2 相（n = 35） イノツズマブ　オゾガマイシン： 1 サイクル（28 日間）につき 1.8 mg/m^2（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目に 0.5 mg/m^2）

Table 2.　生物薬剤学試験および関連する分析法の概要に記載したファイザー社が実施して完了した臨床試験

試験番号 ［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］	試験標題	用量および投与方法（n = 投与患者数）
再発または難治性の NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した試験		
B1931002 (3129K1-100-WW)	B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する第 1 相試験	• パート 1（n = 30） イノツズマブ　オゾガマイシン 0.4 mg/m^2/q3w（n = 2） 0.8 mg/m^2/q3w（n = 5） 1.34 mg/m^2/q3w（n = 11） 1.8 mg/m^2/q3w（n = 6） 2.4 mg/m^2/q3w（n = 6） • パート 2（n = 49） イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/q4w
B1931016 (3129K1-103-JA)	B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する第 1 相試験	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2/q4w（n = 3） 1.8 mg/m^2/q4w（n = 10）
B1931007 (3129K7-2001-WW)	リツキシマブと化学療法または放射性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　オゾガマイシンの第 2 相試験	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/q4w（n = 81）
再発または難治性の NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブを併用投与した試験		
B1931005 (3129K3-1104-JA)	B 細胞性 NHL 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第 1 相試験	イノツズマブ　オゾガマイシン q4w 投与の 2 日目に 1.8 mg/m^2, リツキシマブ q4w 投与の 1 日目に 375 mg/m^2 （n = 10）
B1931004 (3129K3-101-WW)	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	イノツズマブ　オゾガマイシン q4w 投与の 2 日目に 0.8 mg/m^2（n = 5） q4w 投与の 2 日目に 1.3 mg/m^2（n = 3） q4w 投与の 2 日目に 1.8 mg/m^2（n = 111）， リツキシマブ q4w 投与の 1 日目に 375 mg/m^2
B1931001 (3129K5-2005-WW)	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 細胞性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	イノツズマブ　オゾガマイシン q3w 投与の 2 日目に 1.8 mg/m^2, リツキシマブ q3w 投与の 1 日目に 375 mg/m^2 （n = 61）

Table 2.　生物薬剤学試験および関連する分析法の概要に記載したファイザー社が実施して完了した臨床試験

試験番号 ［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］	試験標題	用量および投与方法（n = 投与患者数）
B1931006 (3129K4-3301)	再発または難治性の CD22 陽性濾胞性 B 細胞性 NHL 患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシン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（n = 15） イノツズマブ　オゾガマイシン：q4w 投与の 2 日目に 1.8 mg/m^2, リツキシマブ：q4w 投与の 1 日目に 375 mg/m^2 • 第 2 群（n = 13）[d] R-CVP または R-FND
B1931008 (3129K5-3303-WW)	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と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，非盲検，第 3 相試験	• A 群（n = 164） イノツズマブ　オゾガマイシン：q4w 投与の 2 日目に 1.8 mg/m^2, リツキシマブ：q4w 投与の 1 日目に 375 mg/m^2 • B 群（n = 167）[e] リツキシマブ + ベンダムスチンまたはリツキシマブ + ゲムシタビン
再発または難治性の NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび化学療法を併用投与した試験		
B1931003 (3129K2-1105-WW)	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	• A 群（n = 48） イノツズマブ　オゾガマイシン（q3w 投与の 2 日目に 0.8，1.3 mg/m^2）+ R-CVP[f] • B 群（n = 55） イノツズマブ　オゾガマイシン（q3w 投与の 2 日目に 0.8 mg/m^2）+ R-GDP[g]

Table 2.　生物薬剤学試験および関連する分析法の概要に記載したファイザー社が実施して完了した臨床試験

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］	試験標題	用量および投与方法（n = 投与患者数）

完了した試験とは，治験総括報告書が入手可能な試験であるが，安全性の追跡調査を継続している場合もある。B1931022 試験では，全生存期間を評価するために患者の追跡を継続している。
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 + 顆粒球コロニー刺激因子，G-CSF = 顆粒球コロニー刺激因子，HIDAC = 高用量シタラビン，n = 患者数，NHL = 非ホジキンリンパ腫，q3w = 3 週間に 1 回，q4w = 4 週間に 1 回，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/プレドニゾロン，R-FND = リツキシマブ，フルダラビン，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，ゲムシタビンおよび（または）シスプラチンおよびデキサメタゾン
a. 164 例の ITT 集団（ITT 集団のうち 164 例が治験薬の投与を受けた。ITT 集団のうち最初に無作為化した 109 例を CR/CRi の解析対象とした。）
b. 162 例の ITT 集団（ITT 集団のうち 143 例が治験薬の投与を受けた。ITT 集団のうち最初に無作為化した 109 例を CR/CRi の解析対象とした。）
c. B1931022 試験 B 群に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 + フルダラビン 30 mg/m^2/日 + G-CSF 5 µg/kg/日）を最大 4 サイクル（1 サイクル 28 日間），シタラビン + ミトキサントロン（ミトキサントロン 12 mg/m^2 + シタラビン 200 mg/m^2/日）を最大 4 サイクル（1 サイクル 15～20 日間）または HIDAC（シタラビン 3 g/m^2）を最大 12 回投与
d. B1931006 試験第 2 群に治験担当医師が選択した規定療法：R-CVP［1 日目にリツキシマブ（375 mg/m^2），シクロホスファミド（750 mg/m^2），ビンクリスチン（1.4 mg/m^2），1～5 日目に経口 prednisone（40 mg/m^2）］または R-FND［1 日目にリツキシマブ（375 mg/m^2），2 日目にミトキサントロン（10 mg/m^2），2～4 日目にフルダラビン（25 mg/m^2），1～5 日目に経口デキサメタゾン（20 mg/日）］。第 2 群は 21 日サイクルでこの投与順序を繰り返した。
e. B1931008 試験第 2 群に治験担当医師が選択した規定療法：リツキシマブ + ベンダムスチン［各サイクルの 1 日目にリツキシマブ（375 mg/m^2），1 日目および 2 日目にベンダムスチン（120 mg/m^2）（1 サイクル 28 日間）］またはリツキシマブ + ゲムシタビン［第 1 サイクルの 1，8，15 および 22 日目ならびにその他の全サイクルの 1 日目にリツキシマブ（375 mg/m^2），各サイクルの 1，8 および 15 日目にゲムシタビン（1000 mg/m^2）（1 サイクル 28 日間）］
f. R-CVP：リツキシマブ（375 mg/m^2），シクロホスファミド（375, 550 または 750 mg/m^2），ビンクリスチン（1.4 mg/m^2）および prednisone（40 mg/m^2）。各サイクルの 1 日目にリツキシマブ，シクロホスファミドおよびビンクリスチン，2 日目にイノツズマブ　オゾガマイシン，1～5 日目に prednisone を最大 6 サイクル（1 サイクル 21 日間）投与する。
g. R-GDP：リツキシマブ（375 mg/m^2），ゲムシタビン（500 mg/m2 および 1000 mg/m^2）および（または）シスプラチン（37.5，50 および 75 mg/m^2），デキサメタゾン（40 mg）。各サイクルの 1 日目にリツキシマブ，ゲムシタビンおよびシスプラチン，2 日目にイノツズマブ　オゾガマイシン，1～4 日目にデキサメタゾンを最大 6 サイクル（1 サイクル 21 日間）投与する。

1.1. 製剤設計

製剤設計過程では，イノツズマブ　オゾガマイシンの化学的および物理的安定性に対する pH，緩衝液の種類およびさまざまな安定化剤の影響を評価した。イノツズマブ　オゾガマイシンの製剤設計を 3.2.P.2.2 項に記載する。

1.1.1. 臨床試験用製剤および市販用製剤

再発または難治性の ALL 患者および再発または難治性の NHL 患者を対象とする臨床試験には，イノツズマブ　オゾガマイシン 1，3 および 4 mg/バイアルを用い，ほとんどの患者にはイノツズ

マブ　オゾガマイシン 4 mg/バイアルを用いて投与した（Table 3）。B1931022 試験の A 群 164 例のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg/バイアルによる治験薬投与を受けていたのは 15 例（9.1%）であった［ファイザー社の患者無作為化システム（双方向音声応答システム）による］（5.3.5.1 項 B1931022 試験の治験総括報告書）。

製剤の廃棄量を少なくするため，イノツズマブ　オゾガマイシンの製造工程を一部変更し，4 mg/バイアルからより低含量の 1 mg/バイアルとした。この 1 mg/バイアル製剤を市販する予定である。市販用製剤 1 mg/バイアルの実生産製造工程を 3.2.P.3.3 項に記載する。20 mL バイアル入りイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg/バイアル製剤と 20 mL バイアル入り 4 mg/バイアル製剤とを比較するために，同等性／同質性の分析試験を実施した。同試験の結果から，1 mg/バイアル製剤と 4 mg/バイアル製剤のイノツズマブ　オゾガマイシンは，構造（一次構造，翻訳後修飾および高次構造を含む），生物活性および純度がほぼ同じであることが明らかになった（3.2.S.2.6 項）。

分析試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの物理的および化学的安定性をさまざまな pH において評価したほか，さまざまな濃度の緩衝液（トロメタモール），精製白糖，ポリソルベート 80 および塩化ナトリウムにおいても評価した（3.2.P.2.2 項）。

臨床試験で使用するために，イノツズマブ　オゾガマイシンの 1，3 および 4 mg/バイアル製剤を凍結乾燥した塊または粉末として製造し，添加物の組成が 20 mmol/L トロメタモール（pH 8.0），5%［重量容積比（w/v）］精製白糖，0.01%（w/v）ポリソルベート 80 および 10 mmol/L 塩化ナトリウムになるよう使用前に溶解調製して，イノツズマブ　オゾガマイシン濃度を 0.25 mg/mL または 1 mg/mL とした（Table 3）。添加物の組成は，1，3 および 4 mg/バイアル製剤とも同じであった。

イノツズマブ　オゾガマイシンは光感受性があるので，溶解調製および投与期間中，紫外線から保護しなければならない（3.2.P.2.2 項，5.3.5.1 項）。上述の溶解調製したイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は，調製開始から点滴終了まで 8 時間以内に完了する必要がある。製剤は注射用水で溶解後，直ちに使用するかまたは 2～8°C で冷蔵する。溶解後の製剤を 0.9%塩化ナトリウム溶液に希釈した後は，直ちに点滴するか，室温で 3 時間または 2～8°C で 3 時間冷蔵保存することが可能である。冷蔵保存した場合は，点滴開始前 1 時間から室温に戻し点滴する（3.2.P.2.6 項）。

Table 3.　臨床試験に使用したイノツズマブ　オゾガマイシン製剤と市販用イノツズマブ　オゾガマイシン製剤

添加物の組成	用量 (mg/vial)	褐色バイアルのサイズ (mL)	充填量および溶解液量 (mL)	溶解液濃度 (mg/mL)	製剤を使用した臨床試験
5%（w/v）精製白糖，0.01%（w/v）ポリソルベート 80，20 mmol/L トロメタモール（pH 8.0）および 10 mmol/L 塩化ナトリウム	1	20	4	0.25	**ALL 対象試験：**B1931022（市販用製剤）
	4	20	4	1	**ALL 対象試験：**B1931022 および B1931010 **NHL 対象試験：**B1931001，B1931003，B1931007 および B1931008

Table 3.　臨床試験に使用したイノツズマブ　オゾガマイシン製剤と市販用イノツズマブ　オゾガマイシン製剤

添加物の組成	用量 (mg/vial)	褐色バイアルのサイズ (mL)	充填量および溶解液量 (mL)	溶解液濃度 (mg/mL)	製剤を使用した臨床試験
	4	10	4	1	**NHL 対象試験：**B1931003 および B1931006
	3	10	3	1	**NHL 対象試験：** B1931004，B1931005 および B1931016

ALL = 急性リンパ性白血病, NHL = 非ホジキンリンパ腫, mg = ミリグラム, mL = ミリリットル，w/v = 重量容積比
原資料：3.2.P.2.3 項 製造工程の開発の経緯，3.2.P.2.3 項 製造工程の開発の経緯　ロットの履歴および用途

1.1.1.1. 同等性／同質性の分析的評価

20 mL バイアル入りイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg/バイアル製剤と 10 mL または 20 mL バイアル入り 4 mg/バイアル製剤とを比較するために，同等性／同質性の分析試験を実施した［3.2.S.2.6 項 製造工程の開発の経緯　開発の経緯（イノツズマブ　オゾガマイシン）］。同等性／同質性の分析試験では，製剤品質試験のほかに特性解析試験も実施して，物理化学的特性および不純物プロファイルを評価した。製剤品質試験の過去のデータと比較したほか，イノツズマブ オゾガマイシンのロットを並行して分析し，1 mg/バイアル製剤と 4 mg/バイアル製剤とを直接比較した。

総合すると，同試験の結果から，1 mg/バイアル製剤と 4 mg/バイアル製剤のイノツズマブ　オゾガマイシンは，構造（一次構造，翻訳後修飾，主要結合部位および高次構造を含む），生物活性および純度がほぼ同じであることが明らかになった［3.2 S.2.6 項 製造工程の開発の経緯　開発の経緯（イノツズマブ　オゾガマイシン）］。

1.2. 生体試料分析法の概要

1.2.1. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法

再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合型カリケアマイシンの PK を評価するために，血清中濃度を HPLC-MS/MS により測定した。

再発または難治性の NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび関連する構成成分（総カリケアマイシン，非結合型カリケアマイシンおよび総抗体）の PK を評価するために，血清中濃度を数種類の ELISA により測定した。

再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した HPLC-MS/MS は，再発または難治性の NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に用いた ELISA よりも感度および特異性が高くなるように開発したものである。特に，非結合型カリケアマイシンについては，ELISA では，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH および N-アセチル-ε-カリケアマイシンをはじめとする複数のカリケアマイシン成分を検出したのに

対し，HPLC-MS/MS では N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH を特異的に測定することができた。このため，HPLC-MS/MS と ELISA との間には定性的および定量的な差があり，再発または難治性の ALL 患者を対象とした試験と再発または難治性の NHL 患者を対象とした試験の PK 結果の直接比較に影響を及ぼした可能性がある。

1.2.2. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法

再発または難治性の ALL 患者を対象とした臨床試験では，ヒト血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA および nAb の検出に，ECL 法およびセルベースアッセイをそれぞれ用いた。

再発または難治性の NHL 患者を対象とした臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA および抗リツキシマブ抗体（該当する場合）の検出に ELISA を用いた。血清中イノツズマブ　オゾガマイシンに対する nAb の評価は実施しなかった。

1.2.3. 薬物動態解析用検体および免疫原性評価用検体の採取

再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験では，血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合型カリケアマイシンの PK 解析のために，十分な量の血液検体を抗凝固剤無添加の採血管に採取した。さらに，ADA および nAb による免疫原性の評価に用いる血液検体を，各治験実施計画書に規定した時点で抗凝固剤無添加の採血管に採取した。

再発または難治性の NHL 患者を対象とした臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン，非結合型カリケアマイシン，総カリケアマイシン，総抗体および ADA のほか，該当する場合には抗リツキシマブ抗体の各測定に用いる血清 0.5 mL 以上を得るために，十分な量の血液検体を採取した。

採血後の血液検体は室温で 30 分間保存して凝固させた。次に，4～10°C，10 分間，1000 × *g* の条件で遠心分離して血清を採取した。

得られた血清をポリプロピレン製の分取管に入れ，分析するまで–70°C で保存した。血清試料の取り扱い，保存および輸送に関するその他の情報は，各治験実施計画書に記載している。

1.2.4. 生体試料分析法

再発または難治性の ALL 患者および再発または難治性の NHL 患者を対象とした臨床試験で PK 解析に用いた生体試料分析法のバリデーション報告書を付録 1（5.1 項）に示す。バリデーション済みの PK 解析用生体試料分析法を臨床試験の試料分析に使用した際の分析性能を Table 4 にまとめた。なお，本分析法バリデーションは，「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（平成 25 年 7 月 11 日　薬食審査発 0711 第 1 号別添）」および「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン（平成 26 年 4 月 1 日　薬食審査発 0401 第 1 号別添）」に従い実施した。

再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験で ADA および nAb の分析に用いた生体試料分析法ならびに再発または難治性の NHL 患者を対象とした臨床試験で ADA の分析に用いた生体試料分析法のバリデーション報告書を付録 2（5.2 項）に示す。

バリデーション済みの ADA および nAb 測定用生体試料分析法を臨床試験の試料分析に使用した際の分析性能を Table 5（ALL）および Table 6（NHL）に示す。

1.2.4.1. 急性リンパ性白血病

1.2.4.1.1. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法

1.2.4.1.1.1. イノツズマブ　オゾガマイシン

バリデーション報告書 B1939001

バリデーション報告書 B1939001（資料番号 5.3.1.4.1）に記載の通り，[redacted]（[redacted] 社，米国，[redacted]）が妥当性を確認した HPLC-MS/MS を用いて，血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度を測定した（定量範囲 1.00～500 ng/mL）。この生体試料分析法は，B1931022 試験および B1931010 試験に使用した。

この分析では，試験試料中の非結合型カリケアマイシン（N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH）およびその誘導体をイノツズマブ　オゾガマイシンと分離するために，メチル-tert-ブチルエーテル（MTBE）で最初に抽出し，非結合型カリケアマイシンを含む MTBE 層を廃棄し，未変化のイノツズマブ　オゾガマイシンを含む残った水層に内部標準物質（IS）N-プロピオニル-γ-カリケアマイシンを添加した。ジチオスレイトールで処理して，ジスルフィド結合の還元により結合型 N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH を切り離し，N-アセチル-ε-カリケアマイシンへの分子内転位（同時に IS を N-プロピオニル-ε-カリケアマイシンへ変換）をさせた。次に，N-アセチル-ε-カリケアマイシンを IS とともに MTBE で抽出し，イノツズマブ　オゾガマイシンの代替分析物として，逆相クロマトグラフィー・陽イオンエレクトロスプレータンデム質量分析計を用いて測定した。1/（濃度の二乗）の重み付き線形最小二乗回帰によって導き出した検量線から補間することにより，分析物を定量した。

1.2.4.1.1.2. 非結合型カリケアマイシン

バリデーション報告書 PF-05208773_20Jun12_115600

バリデーション報告書 PF-05208773_20Jun12_115600（資料番号 5.3.1.4.2）に記載の通り，ファイザー社（米国，コネチカット州グロトン）が妥当性を確認した HPLC-MS/MS を用いて，血清中非結合型カリケアマイシン（N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH）濃度を測定した（定量範囲 0.0500～10.0 ng/mL）。この生体試料分析法は，B1931010 試験に使用した。

この分析では，試験試料に IS（N-プロピオニル-γ-カリケアマイシン）を添加して固相抽出を行ったのち，逆相クロマトグラフィー・陽イオンエレクトロスプレータンデム質量分析法により検出した。1/（濃度の二乗）の重み付き線形最小二乗回帰によって導き出した検量線から補間して，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH 濃度を求めた。

バリデーション報告書 A9016002

バリデーション報告書 A9016002（資料番号 5.3.1.4.3）に記載の通り，[redacted] 社が妥当性を確認した HPLC-MS/MS を用いて，血清中非結合型カリケアマイシン（N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH）濃度を測定した（定量範囲 0.0500～10.0 ng/mL）。この生体試料分析法は，B1931022 試験に使用した。

本バリデーション報告書 A9016002 に記載した分析法は，バリデーション報告書 PF-05208773_20Jun12_115600 に記載した方法を改変したものである。主な変更点は，感度の高い質量分析計モデルを使用しており，抽出に必要な試料量は約 3 分の 1 であるが，同じ定量範囲（0.0500～10.0 ng/mL）に対応できるという点である。

1.2.4.1.2. 免疫原性の分析法

再発または難治性の ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験では，ブリッジング ECL 法を用いてイノツズマブ　オゾガマイシンに対する免疫原性を評価した。この分析法により，イノツズマブ　オゾガマイシンに特異的に結合する血清免疫グロブリン（すなわち ADA）を検出して抗体価を測定した。

製剤に対するポリクローナル抗体反応によって，非 nAb および nAb が生じる可能性があるため，ECL 法を用いるブリッジングアッセイで陽性であった全試料を，細胞を用いた nAb 測定法（セルベースアッセイ）によってさらに分析した。

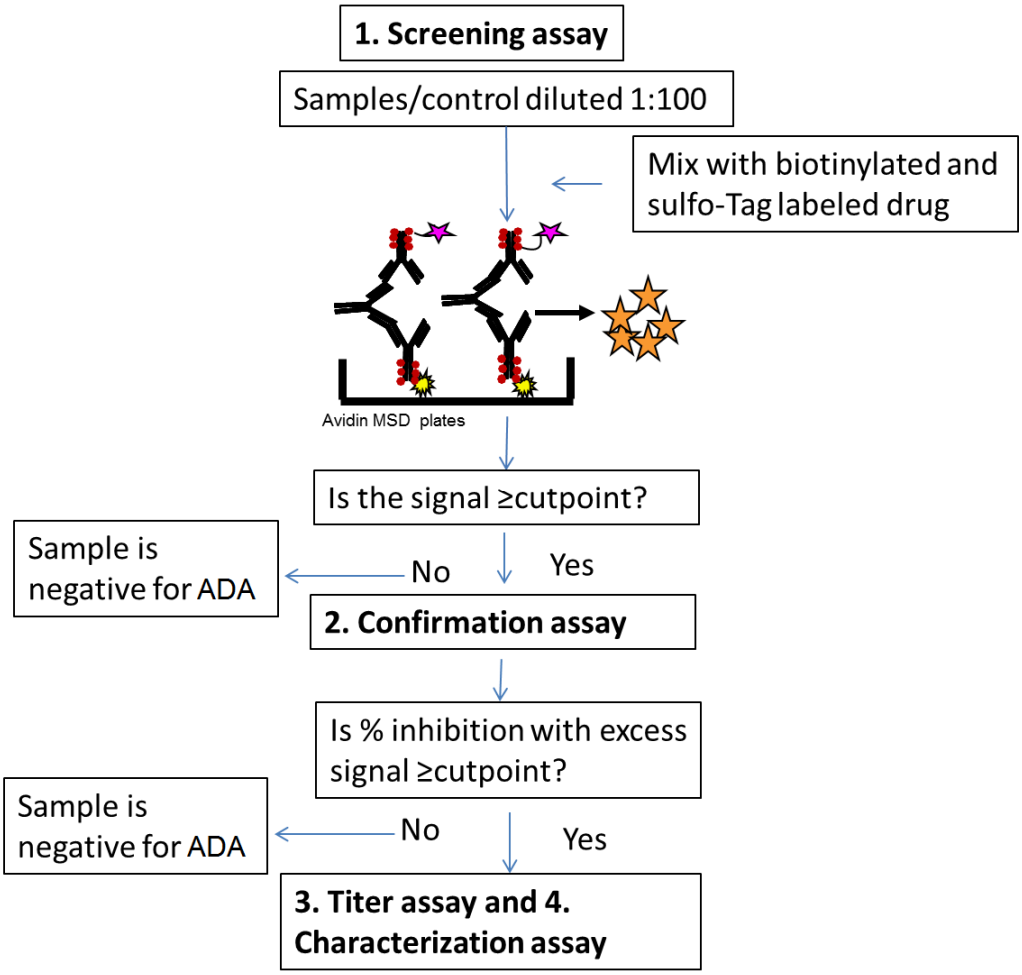
1.2.4.1.2.1. 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体

バリデーション報告書 B1937005

バリデーション報告書 B1937005（資料番号 5.3.1.4.4）に記載の通り，[redacted] 社（[redacted] 社，米国，[redacted]）が妥当性を確認した ECL 法を用いる生体試料分析法によって，血清中抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体を検出した。この生体試料分析法は，B1931010 試験および B1931022 試験に使用した。Figure 1 に示すように，スクリーニング試験，確認試験（Confirmation assay），抗体価測定および抗体特異性評価という 4 つの連続した手順によって ADA を測定した。

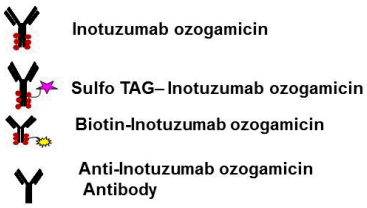
分析法バリデーションの一環として，ADA 検出に対する循環薬物の影響を評価した。イノツズマブ　オゾガマイシン 50 µg/mL および 5.0 µg/mL の存在下で，高濃度陽性対照（HPC，抗体希釈度 1：75）および低濃度陽性対照（LPC，抗体希釈度 1：750）をそれぞれ検出した。

Figure 1. 電気化学発光法を用いる生体試料分析法による抗薬物抗体の検出



原資料：バリデーション報告書 B1937005（資料番号 5.3.1.4.4）
ADA = 抗薬物抗体

記号：



スクリーニング試験：

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA は，Meso Scale Discovery（MSD）社のプラットフォームで ECL 法を用いて測定した。ウサギ抗 G544 ポリクローナル抗体およびウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を陽性対照とした。正常ヒト血清をプールしたものを陰性対照と

した。試料および両対照を 1 : 100 に希釈して，ルテニル化（sulfo-tag 標識）イノツズマブ　オゾガマイシンおよびビオチン化イノツズマブ　オゾガマイシンを同濃度含有する同量の溶液と混合することにより，ADA とラベル化したイノツズマブ　オゾガマイシンとの「ブリッジ」を形成させた。アビジンコートしたアッセイプレートに試料および両対照を分注し，複合体中のビオチン化イノツズマブ　オゾガマイシンをアビジンコートしたウェルに結合させた。トリプロピルアミン含有緩衝液の存在下では，ADA を含有する試料が ECL シグナルを発生した。発生したシグナルは，存在する ADA 量に比例した。試料のシグナル平均値がスクリーニング試験のカットポイント（陰性対照のシグナル平均値の 1.47 倍）以上であれば，試料を陽性とした。

確認試験：

スクリーニング試験で陽性であった試料を確認試験でさらに評価した。確認試験では，抗体と標識薬物との複合体での結合相互作用の特異性を明らかにするために，競合的結合フォーマットで非標識薬物を過量添加した。全試料を無希釈血清または過量のイノツズマブ　オゾガマイシンとともにインキュベートし，この混合物をマイクロタイタープレートに添加した。これ以降に続く確認試験手順はスクリーニング試験と同じであった。以下の計算式により，過量の薬物を添加したときにシグナルが十分に減少すること［阻害率（%）］を明らかにすることで，試料の陽性を確認した。

$$\text{阻害率（\%）} = 100 \times \{1 - \frac{avg[drug_sample_signals]}{avg[nondrug_sample_signals]}\}$$

avg = 平均値，*drug_sample_signals* = イノツズマブ　オゾガマイシンを添加した試料のシグナル値，
nondrug_sample_signals = 対照に緩衝液を添加した試料のシグナル値

試料の阻害率（%）が統計的に導き出したカットポイント（59.4%）以上であれば，陽性であるとみなした。陽性であることを確認した試料を抗体価測定および抗体特異性評価でさらに評価した。

抗体価測定：

陽性であることを確認した試料の抗体価を評価した。個別の正常ヒト血清を複数例プールしたもので試料の 3 倍希釈系列を作製した。以降の測定手順はスクリーニング試験と同じであった。統計的に導き出したスクリーニング試験のカットポイント係数および測定またはプレートでの陰性対照シグナルの平均値を用いて試料の抗体価を測定した。抗体価とは，補間法により求めた試料シグナルとカットポイントが等しくなる希釈倍率の逆数の常用対数（$\log_{10}$）であると定義した。

抗体特異性評価：

抗体特異性評価は確認試験とほぼ同じであり，試料を競合物質とインキュベートした。本評価では，競合物質には G544 およびカリケアマイシンを用いた。試料が特定の競合物質に特異的である場合には，その競合物を添加したときにシグナルが十分に減少する［阻害率（%）］。統計的に導き出した阻害率 (%) の既定のカットポイントは，G544 が 12.8%，カリケアマイシンが 63.8% であった。

1.2.4.1.2.2. 中和抗体

バリデーション報告書 B1937004

バリデーション報告書 B1937004（資料番号 5.3.1.4.5）に記載の通り，[redacted]社が妥当性を確認したセルベースアッセイを用いて，血清中の nAb を検出した。この生体試料分析法は，B1931022 試験に使用した。B1931010 試験では ADA が検出されなかったため，nAb 評価を実施しなかった。

この分析では，B リンパ芽球細胞系（RS4;11）をイノツズマブ　オゾガマイシンとともに陽性および陰性対照または患者由来試料（1：10 に希釈）に添加し，滅菌済み 96 穴培養プレートに入れて，細胞培養インキュベーター（37°C，5% CO_2）で 24 時間インキュベートした。インキュベート後，CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability kit を用いて細胞を溶解し，SpectraMax L マイクロプレートリーダーを用いて発光を測定した。同 kit は，代謝的に活性な細胞の有無を示すアデノシン三リン酸（ATP）の存在を定量化して，培養物中の生存細胞数を測定するものである。この ATP 反応は培養物中の総生存細胞数に相当するもので，生存細胞が発生するシグナルによって nAb を検出した。このシグナルは，試料中の nAb 量に正比例していた。統計的に導き出したカットポイントを用いて試料の陽性を判定した。試料のシグナル平均値がスクリーニング試験のカットポイント（陰性対照のシグナル平均値の 1.24 倍）以上であれば，試料は陽性とした。

1.2.4.2. 非ホジキンリンパ腫

1.2.4.2.1. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法

1.2.4.2.1.1. イノツズマブ　オゾガマイシン

バリデーション報告書 RPT-53190

バリデーション報告書 RPT-53190（資料番号 5.3.1.4.6）に記載の通り，旧ワイス社（ファイザー社, 米国, ニューヨーク州パールリバー）が妥当性を確認した ELISA（定量範囲 418～11,200 ng/mL, 無希釈血清の定量範囲に相当）を用いて，血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度を測定した。この生体試料分析法は，B1931002 試験に使用した。

この分析では，マイクロタイタープレートに吸着させたウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を利用してイノツズマブ　オゾガマイシンを捕捉し，ビオチン化 CD22-Fc およびストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）抱合体により検出した。酵素基質に 2,2'アジノ-ジ(3-エチル-ベンズチアゾリン-6-スルホン酸)（ABTS）を用い光学密度（OD）値を得た。4 パラメータロジスティック（4PL）モデルを用いてフィットさせた検量線から補間して，試料中のイノツズマブ　オゾガマイシン濃度を求めた。

バリデーション報告書 RPT-58707

バリデーション報告書 RPT-58707（資料番号 5.3.1.4.7）に記載の通り，旧ワイス社が妥当性を確認した ELISA（定量範囲 52.2～1400 ng/mL，無希釈血清の定量範囲に相当）を用いて，血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度を測定した。この生体試料分析法は，B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験に使用した。

B1931002 試験の試料分析時に，バリデーション報告書 RPT-53190 に記載した分析法が感度不足であることが確認された。このため，本バリデーション報告書 RPT-58707 に記載した分析法では，最小希釈倍率（MRD）を 8 分の 1 にして分析感度を高めた。重要試薬は変更しなかった。

バリデーション報告書 RPT-69458

バリデーション報告書 RPT-69458（資料番号 5.3.1.4.8）に記載の通り，[redacted]社が妥当性を確認した ELISA（定量範囲 50.0～1400 ng/mL，無希釈血清の定量範囲に相当）を用いて，血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度を測定した。この生体試料分析法は, B1931001, B1931003, B1931006, B1931007 および B1931008 試験に使用した。

バリデーション報告書 RPT-58707 に記載した方法を[redacted]社に移管したため，本バリデーションを行った。移管の際に酵素基質を ABST からテトラメチルベンジジン（TMB）に変更した。

1.2.4.2.1.2. 総カリケアマイシン

バリデーション報告書 RPT-51882

バリデーション報告書 RPT-51882（資料番号 5.3.1.4.9）に記載の通り，[redacted]社が妥当性を確認した競合 ELISA を用いて, 血清中総カリケアマイシン濃度を測定した（定量範囲 5.00～100 ng/mL）。この生体試料分析法は, B1931001, B1931002, B1931003, B1931004, B1931005, B1931006, B1931007, B1931008 および B1931016 試験に使用した。

この分析では, 最初にトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィンで試験試料を処理してジスルフィド結合を還元し，G544 抗体からカリケアマイシンを切り離したのち，アセトンおよび固相抽出を用いてタンパク質を除き，測定する結合型カリケアマイシンおよび非結合型カリケアマイシンを分離した。ウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を吸着させたマイクロタイタープレートでカリケアマイシンを捕捉して, HRP-結合型カリケアマイシンとともにインキュベートし, 酵素基質 TMB を添加して OD 値を測定した。試料濃度は 4PL モデルを用いてフィットさせた検量線から補間して求め，総カリケアマイシン含有量の濃度として結果を報告した。

1.2.4.2.1.3. 非結合型カリケアマイシン

バリデーション報告書 RPT-51881

バリデーション報告書 RPT-51881（資料番号 5.3.1.4.10）に記載の通り，[redacted]社が妥当性を確認した競合 ELISA（定量範囲 1.25～150 ng/mL）を用いて，血清中非結合型カリケアマイシン濃度を測定した。この生体試料分析法は, B1931001, B1931002, B1931003, B1931004, B1931005, B1931006, B1931007，B1931008 および B1931016 試験に使用した。

この分析では，最初に試験試料を protein G beads 溶液とともにインキュベートし，イノツズマブオゾガマイシンを除去して非結合型カリケアマイシンを分離した。ウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を吸着させたマイクロタイタープレートで非結合型カリケアマイシンを捕捉して，HRP-結合型カリケアマイシンと酵素基質 TMB 添加により OD 値を得た。試料濃度は 4PL モデルを用いてフィットさせた検量線から補間して求め，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の濃度として結果を報告した。

1.2.4.2.1.4. 総抗体

非結合抗体にはがんに対する内因性抗腫瘍活性がないため，非結合抗体の測定から，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露反応プロファイルについて新たな情報が得られるとは考えにくい。し

たがって，再発または難治性の NHL 患者を対象とした初期の臨床試験（B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016）以降は，総抗体を測定しなかった。

バリデーション報告書 RPT-53191

バリデーション報告書 RPT-53191（資料番号 5.3.1.4.11）に記載の通り，旧ワイス社が妥当性を確認した ELISA（定量範囲 274～4660 ng/mL，無希釈血清の定量範囲に相当）を用いて，血清中総抗体濃度を測定した。この生体試料分析法は，B1931002 試験に使用した。

この分析では，CD22-マウス Fc 融合タンパク質によって総抗体を捕捉して，ヒト IgG4 に対するビオチン化マウスモノクローナル抗体およびストレプトアビジン-HRP 抱合体を用い，酵素基質 ABTS を添加し OD 値を得た。試料濃度は 4PL モデルを用いてフィットさせた検量線から補間して求め，総 G544 抗体の濃度として結果を報告した。

バリデーション報告書 RPT-60164

バリデーション報告書 RPT-60164（資料番号 5.3.1.4.12）に記載の通り，旧ワイス社が妥当性を確認した ELISA（定量範囲 27.4～466 ng/mL，無希釈血清の定量範囲に相当）を用いて，血清中総抗体濃度を測定した。この生体試料分析法は，B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験に使用した。

B1931002 試験の試料分析時に，バリデーション報告書 RPT-53191 に記載した方法が感度不足であることが確認された。このため，本バリデーション報告書 RPT-60164 に記載した分析法では，MRD を 10 分の 1 にして分析感度を高めた。重要試薬は変更しなかった。

1.2.4.2.2. 免疫原性解析

1.2.4.2.2.1. 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体

バリデーション報告書 RPT-50234

バリデーション報告書 RPT-50234（資料番号 5.3.1.4.13）に記載の通り，旧ワイス社が妥当性を確認した半定量的 ELISA を用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を検出した。この生体試料分析法は，B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験に使用した。

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の存在の確認は，（1）スクリーニング，（2）抗体価測定とスクリーニング陽性試料を確認するための特異性評価との同時実施，という連続した手順に従った。

最初に，イノツズマブ　オゾガマイシンをマイクロタイタープレートに固定した。次に，希釈した血清試料をビオチン化イノツズマブ　オゾガマイシンとともにインキュベートし，固定化イノツズマブ　オゾガマイシンおよびビオチン化イノツズマブ　オゾガマイシンの両方に結合した ADA をアビジン-HRP 抱合体と酵素基質 TMB の添加により検出し OD 値を得た。ウサギ抗 G544 ポリクローナル抗体およびウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体を陽性対照とした。正常ヒト血清をプールしたものを陰性対照とした。陽性対照および陰性対照は，分析性能をモニターし，プレートの妥当性を確認するために使用した。OD 値のカットポイントは陰性対照の OD 平均値の 2 倍とした。各試験試料は，最初に 1：25 および 1：75 に希釈して，スクリーニング試験に用いた。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値を下回った試料を陰性と判定

した。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値以上であった試料については，8 通りの希釈液（最初は 1 : 25，その後は 1 : 3 の系列希釈）を調製し，抗体価測定および特異性評価を同時に実施して再評価した。抗体価測定はスクリーニング試験と同じフォーマットで実施したが，特異性評価はイノツズマブ　オゾガマイシンではなく緩衝液でコートしたプレートを用いた。抗体価とは，試料の OD 値とカットポイント OD 値が等しくなる希釈倍率の逆数の常用対数（$\log_{10}$）であると定義した。陽性が確認された試料について，抗体価を報告した。

分析法バリデーションの一環として，ADA 検出に対する循環薬物の影響を評価した。イノツズマブ　オゾガマイシン 0.01 µg/mL および 0.1 µg/mL が存在している場合でも，抗 G544 抗体および抗カリケアマイシン抗体の陽性対照をそれぞれ検出することができた。

バリデーション報告書 RPT-72727

バリデーション報告書 RPT-72727（資料番号 5.3.1.4.14）に記載の通り，[redacted] 社が妥当性を確認した半定量的 ELISA を用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を検出した。この生体試料分析法は，B1931001，B1931003，B1931006，B1931007 および B1931008 試験に使用した。

バリデーション報告書 RPT-50234 に記載した方法を [redacted] 社に移管したため，再度妥当性を確認した。本バリデーション報告書 RPT-72727 に記載した方法では，カットポイント OD 値は陰性対照の OD 平均値の 1.48 倍であった。

ADA 検出能に対する循環薬物の影響は，既にバリデーション報告書 RPT-50234 で評価し報告しているため，分析法を [redacted] 社に移管してからは，再実施はしなかった。

1.2.4.2.2.2. 抗リツキシマブ抗体

バリデーション報告書 RPT-65387

バリデーション報告書 RPT-65387（資料番号 5.3.1.4.15）に記載の通り，[redacted] 社（[redacted] 社。米国，[redacted]）が妥当性を確認した定性的 ELISA を用いて，リツキシマブに対する抗体を検出した。この生体試料分析法は，B1931001，B1931003，B1931004，B1931005，B1931006 および B1931008 試験に使用した。

リツキシマブをプレコートしたマイクロタイタープレートで，試験試料をビオチン化リツキシマブとともにインキュベートした。固定化リツキシマブおよびビオチン化リツキシマブの両方に結合した抗リツキシマブ抗体を，ストレプトアビジン-HRP 抱合体および酵素基質 TMB の添加により検出し OD 値を得た。ヤギ抗ヒト IgG を陽性対照，正常ヒト血清をプールしたものを陰性対照とした。陽性対照および陰性対照は，分析性能をモニターし，プレートの妥当性を確認するために使用した。OD 値のカットポイントは陰性対照の OD 平均値の 2 倍とした。各試験試料は，最初に 1 : 25 および 1 : 75 に希釈して，スクリーニング試験に用いた。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値を下回った試料を陰性と判定した。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値以上であった試料については，8 段階の希釈液（最初は 1 : 25，その後は 1 : 3 の系列希釈）を調製し，抗体価測定および特異性評価を同時に実施して再評価した。抗体価測定はスクリーニング試験と同じフォーマットで実施したが，特異性評価はリツキシマブではなく緩衝液でコートしたプレートを用いた。抗体価とは，試料の OD 値とカットポイント OD 値が等

しくなる希釈倍率の逆数の常用対数（$\log_{10}$）であると定義した。陽性が確認された試料について，抗体価を報告した。

分析法バリデーションの一環として，ADA 検出に対する循環薬物の影響を評価した。リツキシマブ（最高 0.1 μg/mL）およびイノツズマブ　オゾガマイシン（最高 10 μg/mL）が存在している場合でも，陽性対照を検出した。

Table 4.　　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
再発または難治性の ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した試験						
B1931022						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931022 中間分析報告書 – PF-05208773（5.3.5.1.1）	HPLC-MS/MS	B1939001（5.3.1.4.1） B1939001 補遺 1（5.3.1.4.1）	1.00～500	≤11.5	-3.76～7.19
	B1931022 分析報告書補遺 1 – PF-05208773（5.3.5.1.1）	HPLC-MS/MS		1.00～500	≤12.2	-5.25～14.5
	B1931022 分析報告書補遺 2 – PF-05208773（5.3.5.1.1）[b]	HPLC-MS/MS		1.00～500	≤13.5	-5.25～14.5
非結合型カリケアマイシン	B1931022 分析報告書 – N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（5.3.5.1.1）	HPLC-MS/MS	A9016002（5.3.1.4.3） A9016002 補遺 1（5.3.1.4.3） A9016002 補遺 2（5.3.1.4.3）	0.0500～10.0	≤9.83	-2.63～2.76
	B1931022 分析報告書補遺 1 – N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（5.3.5.1.1）	HPLC-MS/MS		0.0500～10.0	≤10.0	1.06～1.41

Table 4.　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
非結合型カリケアマイシン	B1931022 分析報告書補遺 2 – N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（5.3.5.1.1） [b]	HPLC-MS/MS	A9016002（5.3.1.4.3） A9016002 補遺 1（5.3.1.4.3） A9016002 補遺 2（5.3.1.4.3）	0.0500～10.0	≤9.72	1.10～1.78
B1931010						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931010 分析報告書 – PF-05208773（5.3.5.2.1）	HPLC-MS/MS	B1939001（5.3.1.4.1） B1939001 補遺 1（5.3.1.4.1）	1.00～500	≤11.3	-15.3～5.58
非結合型カリケアマイシン	B1931010 分析報告書 – CL-184538（5.3.5.2.1）	HPLC-MS/MS	PF-05208773_20Jun12_115600（5.3.1.4.2）	0.0500～10.0	≤7.7	-4.3～3.1
再発または難治性の NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した試験						
B1931002 (3129K1-100-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	RPT-70287 (5.3.2.3.1)	ELISA	RPT-53190（5.3.1.4.6）	418～11200	≤13.8	-10.2～1.1
	RPT-70287 (5.3.2.3.1)	ELISA	RPT-58707（5.3.1.4.7）	52.2～1400	≤14.3	-10.5～-4.2
総カリケアマイシン	RPT-71373（5.3.2.3.2）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤14.9	-14.1～14.1
非結合型カリケアマイシン	RPT-71373（5.3.2.3.2）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤14.5	-4.38～6.03
総抗体	RPT-70287（5.3.2.3.1）	ELISA	RPT-53191（5.3.1.4.11）	274 ～4660	≤11.3	0.4～7.4
	RPT-70287（5.3.2.3.1）	ELISA	RPT-60164（5.3.1.4.12）	27.4～466	≤8.2	-1.7～5.4
B1931016 (3129K1-103-JA)						

Table 4.　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
イノツズマブ　オゾガマイシン	RPT-74930（5.3.2.3.4）	ELISA	RPT-58707（5.3.1.4.7）	52.2～1400	≤14.8	-8.1～1.0
総カリケアマイシン	RPT-76065（5.3.2.3.5）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤14.1	-1.80～7.56
非結合型カリケアマイシン	RPT-76065（5.3.2.3.5）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤14.1	-1.44～10.4
総抗体	RPT-74930（5.3.2.3.4）	ELISA	RPT-60164（5.3.1.4.12）	27.4～466	≤4.5	-0.3～6.9
B1931007 (3129K7-2001-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931007 分析報告書 – CMC-544（5.3.5.4.7）	ELISA	RPT-69458（5.3.1.4.8）	50.0～1400	≤8.86	-2.91～0.150
総カリケアマイシン	B1931007 分析報告書 – 総カリケアマイシン（5.3.5.4.7）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤10.7	-1.33～-0.597
非結合型カリケアマイシン	B1931007 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン（5.3.5.4.7）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤14.2	-0.395～0.620
再発または難治性の NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブを併用投与した試験						
B1931005 (3129K3-1104-JA)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	RPT-79642（5.3.2.3.6）	ELISA	RPT-58707（5.3.1.4.7）	52.2～1400	≤8.8	-7.3～6.3
総カリケアマイシン	RPT-79859（5.3.2.3.7）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤21.3	-1.66～19.8

Table 4.　　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
非結合型カリケアマイシン	RPT-79859（5.3.2.3.7）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	8.49	-1.49～3.00
総抗体	RPT-79642（5.3.2.3.6）	ELISA	RPT-60164（5.3.1.4.12）	27.4～466	≤8.8	-3.9～-0.3
B1931004 (3129K3-101-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	RPT-80318（5.3.5.4.4）	ELISA	RPT-58707（5.3.1.4.7）	52.2～1400	≤12.4	-4.6～-4.2
総カリケアマイシン	B1931004 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシンおよび総カリケアマイシン（5.3.2.3.3）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤15.5	-0.704～14.8
非結合型カリケアマイシン	B1931004 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシンおよび総カリケアマイシン（5.3.2.3.3）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤10.7	1.48～4.86
総抗体	RPT-80318（5.3.5.4.4）	ELISA	RPT-60164（5.3.1.4.12）	27.4～466	≤8.2	-0.6～2.0
B1931001 (312K5-2005-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931001 分析報告書 – CMC-544（5.3.5.4.1）	ELISA	RPT-69458（5.3.1.4.8）	50.0～1400	≤8.13	-2.86～1.59

Table 4.　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
総カリケアマイシン	B1931001 分析報告書 - 総カリケアマイシン（5.3.5.4.1）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤13.7	-0.676～1.79
非結合型カリケアマイシン	B1931001 分析報告書 – 非結合カリケアマイシン（5.3.5.4.1）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤17.2	-3.27～9.01
B1931006 (3129K4-3301-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931006 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン，総カリケアマイシンおよび CMC-544（5.3.5.4.6）	ELISA	RPT-69458（5.3.1.4.8）	50.0～1400	≤7.53	-4.83～-2.11
総カリケアマイシン	B1931006 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン，総カリケアマイシンおよび CMC-544（5.3.5.4.6）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤13.2	-4.97～0.583

Table 4.　　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
非結合型カリケアマイシン	B1931006 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン, 総カリケアマイシンおよびCMC-544（5.3.5.4.6）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤16.9	-3.48～4.73
B1931008 (3129K5-3303-WW)						
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931008 分析報告書 – CMC-544（5.3.5.4.8）	ELISA	RPT-69458（5.3.1.4.8）	50.0～1400	≤22.6	2.13～8.95
総カリケアマイシン	B1931008 分析報告書 - 総カリケアマイシン（5.3.5.4.8）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤11.2	-4.14～1.54
非結合型カリケアマイシン	B1931008 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン（5.3.5.4.8）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤14.2	-1.23～1.79
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を併用投与した再発または難治性の ALL 患者						
B1931003 (3129K2-1105-WW)						

Table 4.　イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した薬物動態評価用試料の生体試料分析法の分析性能

試験番号［旧ワイス社の試験番号（該当する場合）］ 分析対象物質	生体試料分析報告書番号または表題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	薬物動態解析用試料分析時の分析性能		
				定量範囲（100%血清）(ng/mL)	分析間精度 (%CV) [a]	分析間相対誤差 (%RE) [a]
イノツズマブ　オゾガマイシン	B1931003 分析報告書 - CMC-544・改訂第 1 版（5.3.5.4.3）	ELISA	RPT-69458（5.3.1.4.8）	50.0～1400	≤7.68	0.317～9.81
総カリケアマイシン	B1931003 分析報告書 - 総カリケアマイシン・改訂第 1 版（5.3.5.4.3）	ELISA	RPT-51882（5.3.1.4.9）	5.00～100	≤10.1	-8.26～3.40
非結合型カリケアマイシン	B1931003 分析報告書 – 非結合型カリケアマイシン・改訂第 1 版（5.3.5.4.3）	ELISA	RPT-51881（5.3.1.4.10）	1.25～150	≤17.5	-6.42～-1.74

%CV = 変動係数（%），%RE = 相対誤差（%），ALL = 急性リンパ性白血病，DMH = ジメチルヒドラジド，ELISA = 酵素免疫測定法，HPLC-MS/MS = 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法，NHL = 非ホジキンリンパ腫，総抗体 = 非結合型抗体 + 結合型抗体

a　判定規準を満たす全分析ロットの低濃度, 中濃度, 高濃度および希釈液（該当する場合）の品質管理（QC）用試料の分析性能の平均値に基づく統計量（%REおよび%CV）

b　生体試料分析報告書で試験全体の累積結果を報告する

Table 5.　ALL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ECL 法またはセルベースアッセイを用いる分析）

試験番号 分析対象物質	生体試料分析報告書の番号（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	分析間精度(%CV) PC	 PNC
イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した再発または難治性の ALL 患者					
B1931022					
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931022・15-1515 中間報告書および改訂第 1 版（5.3.5.1.1 および 5.3.2.3.9）	ECL 法	B1937005（5.3.1.4.4）	2.1	8.4
	B1931022・15-1515 最終報告書（5.3.5.1.1）	ECL 法	B1937005（5.3.1.4.4）	3.1	12.2
抗イノツズマブ　オゾガマイシン中和抗体	B1931022・15-1527 最終報告書および改訂第 1 版（5.3.5.1.1 および 5.3.2.3.10）	セルベースアッセイ	B1937004（5.3.4.1.5）	1.9	1.4
B1931010					
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931010・15-1514（5.3.5.2.1）	ECL 法	B1937005（5.3.1.4.4）	1.6	6.6

ALL = 急性リンパ性白血病，%CV = 変動係数（%），ECL = 電気化学発光，PC = 陽性対照（ウサギ抗-G544），PNC = プールした陰性対照

Table 6.　NHL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ELISA による分析）

試験番号 分析対象物質	生体試料分析報告書の番号または標題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	分析内精度(%CV) PNC	分析間精度(%CV) PC	 PNC
イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した再発または難治性の NHL 患者						
B1931002 (3129K1-100-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	RPT-70287（5.3.2.3.1）	ELISA	RPT-50234（5.3.1.4.13）	≤12.9	ND	ND

Table 6.　NHL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ELISA による分析）

試験番号	生体試料分析報告書の番号または標題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	分析内精度 (%CV)	分析間精度 (%CV)	
分析対象物質				PNC	PC	PNC
B1931016 (3129K1-103-JA)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	RPT-74930（5.3.2.3.4）	ELISA	RPT-50234（5.3.1.4.13）	≤17.9	ND	ND
B1931007 (3129K7-2001-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931007 分析報告書 – 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（5.3.5.4.7）	ELISA	RPT-72727（5.3.1.4.14）	≤10	4.35	8.25
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した再発または難治性の NHL 患者						
B1931005 (3129K3-1104-JA)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	RPT-79642（5.3.2.3.6）	ELISA	RPT-50234（5.3.1.4.13）	≤17	ND	ND
抗リツキシマブ抗体	RPT-80289（5.3.2.3.8）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	N/A	0.7	15.0
B1931004 (3129K3-101-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	RPT-80318（5.3.5.4.4）	ELISA	RPT-50234（5.3.1.4.13）	≤20.4	ND	ND
抗リツキシマブ抗体	RPT-80871（5.3.5.4.4）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	N/A	5.5	19.5
B1931001 (312K5-2005-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931001 分析報告書 – 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（5.3.5.4.1）	ELISA	RPT-72727（5.3.1.4.14）	≤12	3.13	4.08
抗リツキシマブ抗体	B1931001 分析報告書 – 抗リツキシマブ抗体（5.3.5.5.4.1）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	≤4	2.34	9.21
B1931006 (3129K4-3301-WW)						

Table 6.　　NHL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ELISA による分析）

試験番号	生体試料分析報告書の番号または標題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	分析内精度 (%CV)	分析間精度 (%CV)	
分析対象物質				PNC	PC	PNC
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931006 分析報告書 – 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（5.3.5.4.6）	ELISA	RPT-72727（5.3.1.4.14）	≤12	2.48	2.43
抗リツキシマブ抗体	B1931006 分析報告書 – 抗リツキシマブ抗体 (RPT-80873)（5.3.5.4.6）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	N/A	1.6	13.2
B1931008 (3129K5-3303-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931008 分析報告書 – 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（5.3.5.4.8）	ELISA	RPT-72727（5.3.1.4.14）	≤13	4.4	7.46
抗リツキシマブ抗体	B1931008 分析報告書 – 抗リツキシマブ抗体（5.3.5.4.8）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	≤20	6.5	52.3
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を併用投与した再発または難治性の NHL 患者						
B1931003 (3129K2-1105-WW)						
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体	B1931003 分析報告書 – 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（5.3.5.4.3）	ELISA	RPT-72727（5.3.1.4.14）	≤20	4.43	5.96

Table 6.　NHL を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に使用した免疫原性分析法の分析性能（ELISA による分析）

試験番号	生体試料分析報告書の番号または標題（資料番号）	分析法の種類	バリデーション報告書番号（資料番号）	分析内精度 (%CV)	分析間精度 (%CV)	
分析対象物質				PNC	PC	PNC
抗リツキシマブ抗体	B1931003 分析報告書 – 抗リツキシマブ抗体（5.3.5.4.3）	ELISA	RPT-65387（5.3.1.4.15）	≤17	6	70.6

ADA ELISA については，陽性対照はウサギ抗 G544 抗体である。抗リツキシマブ抗体については，陽性対照はヤギ抗ヒト IgG である。
ADA ELISA については，プールした陰性対照の分析内%CV および分析間%CV は，カットポイント OD 値に基づくものである。陽性対照の分析間%CV は抗体価の対数に基づくものである。
%CV = 変動係数（%），ADA = 抗薬物抗体，ELISA = 酵素免疫測定法，N/A = 該当なし，ND = 算出せず（生体試料分析報告書内），NHL = 非ホジキンリンパ腫，PC = 陽性対照，PNC =プールした 陰性対照

2. 個々の試験結果の要約

1.1.1.1 項に記載したように，1 mg/バイアル製剤と 4 mg/バイアル製剤に，分析的な差は認められなかった。このため，両製剤の同等性／同質性を検討する臨床 PK 試験は実施していない。

再発または難治性の ALL 患者および再発または難治性の NHL 患者を対象とした試験の PK パラメータを 2.7.2 項にまとめた。

B1931022 試験および B1931010 試験の対象となった再発または難治性の ALL 患者でのイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性データを 2.7.3 項にまとめた。

再発または難治性の ALL 患者および再発または難治性の NHL 患者を対象とした個々の試験の安全性データを 2.7.4 項にまとめた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床開発では，生物薬剤学試験は実施しなかったため，本項は該当しない。

4. 参考文献

[1] 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(15):2728-36.

5. 付録

5.1. 付録 1：薬物動態解析用試料を用いる生体試料分析法のバリデーション報告書

分析対象物質 バリデーション報告書 （バリデーションの内容） ［資料番号］	分析法の種類	生体試料	分析施設	臨床試験番号
イノツズマブ　オゾガマイシン（ALL 試験）				
B1939001（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.1］	HPLC-MS/MS	血清	[redacted]社	B1931010 B1931022
B1939001 補遺 1（凍結/融解安定性延長および長期安定性） ［5.3.1.4.1］	HPLC-MS/MS	血清	[redacted]社	B1931010 B1931022
イノツズマブ　オゾガマイシン（NHL 試験）				
RPT-53190（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.6］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002
RPT-58707（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.7］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002 B1931004 B1931005 B1931016
RPT-68440（リツキシマブによる干渉） ［5.3.1.4.7］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931004 B1931005
RPT-75905（長期安定性および平行性） ［5.3.1.4.7］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
RPT-69458（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.8］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931003 B1931006 B1931007 B1931008
B1931008 分析報告書– CMC-544（リツキシマブによる干渉および平行性） ［5.3.1.3.X］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931003 B1931006 B1931007 B1931008
非結合型カリケアマイシン（ALL 試験）				
PF-05208773_20Jun12_115600（主要なバリデーションおよび長期安定性） ［5.3.1.4.2］	HPLC-MS/MS	血清	ファイザー社	B1931010

分析対象物質 バリデーション報告書 （バリデーションの内容） ［資料番号］	分析法の種類	生体試料	分析施設	臨床試験番号
A9016002（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.3］	HPLC-MS/MS	血清	[redacted]社	B1931022
A9016002 補遺 1（長期安定性） ［5.3.1.4.3］	HPLC-MS/MS	血清	[redacted]社	B1931022
A9016002 補遺 2（長期安定性） ［5.3.1.4.3］	HPLC-MS/MS	血清	[redacted]社	B1931022
非結合型カリケアマイシン（NHL 試験）				
RPT-51881（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.10］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
RPT-67746（-20°C での長期安定性） ［5.3.1.4.10］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
RPT-67743（-80°C での長期安定性） ［5.3.1.4.10］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
[redacted]社バリデーション報告書補遺 – CMC-544 由来非結合型カリケアマイシンの EIA 分析（リツキシマブによる干渉） ［5.3.1.4.10］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931008
B1939006 補遺 5（カリケアマイシン特異性） ［5.3.1.4.10］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016

分析対象物質 バリデーション報告書 （バリデーションの内容） ［資料番号］	分析法の種類	生体試料	分析施設	臨床試験番号
総カリケアマイシン（NHL 試験のみ）				
RPT-51882（主要なバリデーションおよび長期安定性） ［5.3.1.4.9］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
[redacted]社バリデーション報告書補遺 – CMC-544 由来総カリケアマイシンの ELISA による分析（リツキシマブによる干渉） ［5.3.1.4.9］	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931002 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931007 B1931008 B1931016
総抗体（NHL を対象とした B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験のみ）				
RPT-53191（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.11］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002
RPT-60164（主要なバリデーション） ［5.3.1.4.12］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002 B1931004 B1931005 B1931016
RPT-75904（長期安定性および平行性） ［5.3.1.4.12］	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002 B1931004 B1931005 B1931016

ALL = 急性リンパ性白血病，ELISA = 酵素免疫測定法，HPLC MS MS = 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法，NHL = 非ホジキンリンパ腫，[redacted]

5.2. 付録 2：免疫原性評価用試料を用いる生体試料分析法のバリデーション報告書

抗体測定法 バリデーション報告書 （資料番号）	分析法の種類	生体試料	分析施設	臨床試験番号
抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体				
RPT-50234[a] （5.3.1.4.13）	ELISA	血清	旧ワイス社	B1931002 B1931004 B1931005 B1931016
RPT-72727[a] （5.3.1.4.14）	ELISA	血清	[redacted]社	B1931001 B1931003 B1931006 B1931007 B1931008
B1937005[b] （5.3.1.4.4）	ECL 法	血清	[redacted]社	B1931010 B1931022
抗イノツズマブ　オゾガマイシン中和抗体				
B1937004 （5.3.1.4.5）	セルベースアッセイ	血清	[redacted]社	B1931022
抗リツキシマブ抗体				
RPT-65387[a] （5.3.1.4.15）	ELISA	血清	[redacted]社 （[redacted]社）	B1931001 B1931003 B1931004 B1931005 B1931006 B1931008

[a] スクリーニング試験および抗体価測定のバリデーションを含む。
[b] スクリーニング試験，確認試験および抗体価測定のバリデーションを含む。
ECL = 電気化学発光，ELISA = 酵素免疫測定法，[redacted]

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 9
1. 背景および概観 13
1.1. 生体試料を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンの in vitro 試験の概略 21
1.2. イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験の概略 23
1.2.1. 再発または難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験 30
1.2.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験 30
1.2.3. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫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試験 30
1.2.4. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫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試験 31
1.2.5. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者あるいは再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした各種イノツズマブ　オゾガマイシン試験の解析 31
1.2.5.1. 母集団薬物動態解析 31
1.2.5.2. 母集団薬物動態／薬力学解析 31
1.3. 方法および解析の概略 32
1.3.1. 生体試料分析法 32
1.3.1.1. 薬物動態評価用の生体試料分析法 32
1.3.1.2. 免疫原性評価のための生体試料分析法 33
1.3.2. 薬物動態解析法 36
1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法 36
1.3.2.2. 母集団薬物動態および薬物動態／薬力学解析法 37
1.3.3. 各試験の統計解析法 46
2. 個々の試験結果の要約 46
2.1. 生体試料を用いた in vitro 試験および in vivo 試験 46
2.1.1. 吸収 46
2.1.2. 分布 46
2.1.3. 代謝 47

2.1.4. 排泄 47
2.2. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者あるいは再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験 48
2.2.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者を対象とした試験 48
2.2.1.1. B1931022 試験 48
2.2.1.2. B1931010 試験 51
2.2.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 53
2.2.2.1. イノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験 53
2.2.2.2. イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用試験 62
2.2.2.3. 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試験 68
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 69
3.1. 単回投与時および反復投与時の薬物動態 69
3.1.1. 単回投与時の薬物動態 69
3.1.2. 反復投与時の薬物動態 74
3.2. 用量比例性 79
3.2.1. 単回投与時 79
3.2.2. 反復投与時 81
3.3. 蓄積 83
3.4. 吸収，分布，代謝および排泄 83
3.4.1. 吸収 83
3.4.2. 分布 83
3.4.3. 代謝 84
3.4.4. 排泄 85
3.5. 母集団薬物動態 85
3.6. 内因性要因の影響 90
3.6.1. 年齢の影響 90
3.6.2. 性別の影響 91
3.6.3. 人種の影響 93
3.6.4. 体表面積の影響 95
3.6.5. 疾患の影響（分析法の影響を含む） 96
3.6.6. ベースラインの末梢血中芽球割合の影響 97
3.6.7. 腎機能障害の影響 98

3.6.8. 肝機能障害の影響 100
3.7. 外因性要因の影響 103
3.7.1. サルベージ療法の影響 103
3.7.2. 放射線療法歴 103
3.7.3. 薬物相互作用 104
3.7.3.1. シトクロム P450 酵素に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの阻害/誘導 107
3.7.3.2. シトクロム P450 酵素に対する非結合カリケアマイシンの阻害／誘導能 108
3.7.3.3. ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素に対する非結合カリケアマイシンの阻害能 108
3.7.3.4. トランスポーターに対する非結合カリケアマイシンの阻害能 108
3.8. 曝露-反応関係 108
3.8.1. 曝露と有効性評価項目（CR/CRi 率および MRD 陰性率）との関係 108
3.8.1.1. 投与群-反応解析 109
3.8.1.2. 曝露量パラメータ-反応解析 113
3.8.2. 曝露と有効性評価項目（OS および PFS）との関係 118
3.8.2.1. 投与群-反応解析 118
3.8.2.2. 曝露量パラメータ-反応解析 119
3.8.3. 曝露と安全性評価項目との関係 119
3.8.3.1. 統計的に有意な曝露-反応関係が認められた安全性評価項目 119
3.8.3.2. 統計的に有意な曝露-反応関係が認められなかった安全性評価項目 121
3.8.4. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態と心電図データとの関係 123
3.8.4.1. 非臨床評価 123
3.8.4.2. 臨床評価 123
3.9. 免疫原性 125
3.9.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者における抗薬物抗体の発現率 125
3.9.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者における抗薬物抗体の発現率 126
3.9.3. 中和抗体の発現率 127
3.9.4. 薬物動態および薬力学に対する免疫原性の評価 127
3.9.5. 有効性に対する免疫原性の評価 128
3.9.6. 安全性に対する免疫原性の評価 128
3.10. 臨床用量の根拠 128

3.10.1. 第 2 相試験の推奨用量の決定 128
3.10.1.1. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 2 相試験の推奨用量の決定 128
3.10.1.2. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者を対象とした第 2 相試験の推奨用量の決定 129
3.10.2. 臨床薬理データに基づく再発または難治性 ALL 患者の用法・用量に関する推奨 132
3.10.2.1. 内因性要因による用量の変更 133
3.10.2.2. 外因性要因による用量の変更 133
4. 特別な試験 134
5. 結論 134
付録 140

LIST OF TABLES

Table 1. イノツズマブ　オゾガマイシンおよび生体試料中の分析対象構成成分の薬物動態評価に用いる用語 20
Table 2. ヒト生体試料を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンの in vitro 試験 22
Table 3. 再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団） 24
Table 4. 免疫原性評価用血液試料の採取スケジュール 35
Table 5. PK パラメータの定義およびパラメータ評価法 37
Table 6. イノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータに及ぼす影響を評価した共変量候補 40
Table 7. 再発または難治性 ALL 患者における投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931022 試験） 49
Table 8. 再発または難治性 ALL 患者における投与前と点滴終了時の血清中非結合カリケアマイシン濃度の要約（B1931022 試験） 50
Table 9. 再発または難治性 ALL 患者における投与前および点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931010 試験） 52
Table 10. 用量漸増コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後のイノツズマブ　オゾガマイシン PK パラメータの要約（B1931002 試験） 56
Table 11. 用量漸増コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後のイノツズマブ　オゾガマイシン PK パラメータの要約（B1931016 試験） 60

Table 12. 再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931007 試験）..... 61

Table 13. 再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中総カリケアマイシン濃度の要約（B1931007 試験）..... 62

Table 14. 母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 1）：全体..... 71

Table 15. 母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 1）：日本人 vs 外国人..... 72

Table 16. 再発または難治性 ALL 患者における Cycle 1 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931022 試験）..... 72

Table 17. イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 単回投与後の日本人（B1931016 試験）および外国人（B1931002 試験）におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータ..... 73

Table 18. 母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 4）：全体..... 76

Table 19. 母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 4）：日本人 vs 外国人..... 76

Table 20. 再発または難治性 ALL 患者における Cycle 4 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931022 試験）..... 77

Table 21. イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 反復投与後の日本人（B1931016 試験）および外国人（B1931002 試験）におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータ..... 77

Table 22. 再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン 1.3～2.4 mg/m^2 単回投与後の PK パラメータ（B1931002 試験および B1931016 試験）..... 81

Table 23. 再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシン 0.4～2.4 mg/m^2 を 3 週間に 1 回反復投与したときのクリアランスの要約統計量（B1931002 試験）..... 83

Table 24. 再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの AUC 比（反復投与/単回投与）の要約（B1931022 および B1931010 試験）..... 83

Table 25. 母集団薬物動態解析に用いた ALL 患者，NHL 患者および全体のデータセットの要約（ベースライン）..... 86

Table 26. イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値 90
Table 27. 再発または難治性ALLおよびNHL患者におけるベースラインの腎機能別イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス 100
Table 28. 再発または難治性ALLおよびNHL患者の肝機能別にみたイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス 102
Table 29. CR/CRi率と統計的に有意な投与群-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 109
Table 30. MRD陰性率と統計的に有意な投与群-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 111
Table 31. CR/CRi率と統計的に有意な曝露（C_{avg}）-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 113
Table 32. 最終ロジスティック回帰モデルから予測したベースラインのCD22陽性白血病芽球割合ごとのCR/CRi達成確率 115
Table 33. MRD陰性率と統計的に有意な曝露（C_{avg}）-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 116
Table 34. 最終ロジスティック回帰モデルから予測したベースラインのCD22陽性白血病芽球割合ごとのMRD陰性達成確率 117
Table 35. 統計的に有意な正の曝露-反応関係が認められた安全性評価項目の最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 120
Table 36. 統計的に有意な正の曝露-反応関係が認められなかった安全性評価項目の最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値 122
Table 37. 再発または難治性ALL患者における抗薬物抗体反応の要約 126
Table 38. 再発または難治性NHL患者における抗薬物抗体反応の要約 126
Table 39. 再発または難治性NHL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの第2相試験の推奨用量の決定に用いた用量制限毒性（B1931002試験） 129
Table 40. イノツズマブ　オゾガマイシンの第2相推奨用量の決定に用いた安全性の転帰の要約（B1931010試験） 131
Table 41. B1931022試験およびB1931010試験の開始用量と後続用量 132

LIST OF FIGURES

Figure 1. 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で反復投与したときのCycle 1における血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（全体，シミュレーション） 70

Figure 2. 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 で反復投与したときの Cycle 1 における血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（日本人 vs 外国人，シミュレーション） 71

Figure 3. イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 単回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移［平均値 ± 標準偏差，日本人（B1931016 試験，青）vs 外国人（B1931002 試験，赤），対数スケール］ 73

Figure 4. 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 で反復投与したときの Cycle 3 までの血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（全体，シミュレーション） 75

Figure 5. 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 で反復投与したときの Cycle 3 までの血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（日本人 vs 外国人，シミュレーション） 75

Figure 6. イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 反復投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移［平均値 ± 標準偏差，日本人（B1931016 試験，青）vs 外国人（B1931002 試験，赤），対数スケール］ 78

Figure 7. 再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単回投与したときの用量とイノツズマブ　オゾガマイシン C_{max} 個別値のパワーモデル解析（B1931002 試験および B1931016 試験） 80

Figure 8. イノツズマブ　オゾガマイシンを 3 週間に 1 回反復投与したときの用量とイノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} 個別値のパワーモデル解析（B1931002 試験） 82

Figure 9. イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの主代謝経路 85

Figure 10. 初回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度-時間プロファイル 88

Figure 11. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響 91

Figure 12. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす性別の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル 92

Figure 13. 性別とベースラインの体表面積との関係 93

Figure 14. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人含む）］の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル 94

Figure 15. 人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人含む）］とベースラインの体表面積との関係 95

Figure 16. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすベースラインの体表面積の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル 96

Figure 17. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすベースラインの末梢血中芽球割合の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル 98
Figure 18. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすクレアチニンクリアランスの影響 99
Figure 19. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響（連続変数） 101
Figure 20. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす NCI ODWG 基準による肝機能の影響（離散変数） 101
Figure 21. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすサルベージ療法の次数の影響 103
Figure 22. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす放射線療法歴の影響 104
Figure 23. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすヒドロキシウレアの併用の影響 105
Figure 24. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす G-CSF の併用の影響 106
Figure 25. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす P-gp 阻害薬の併用の影響 107
Figure 26. 投与群と CR/CRi 達成確率の投与群-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル） 110
Figure 27. 投与群と MRD 陰性達成確率の投与群-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル） 112
Figure 28. イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} と CR/CRi 達成確率の曝露-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル） 114
Figure 29. イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} と MRD 陰性達成確率の曝露-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル） 116
Figure 30. HEAB 判定による VOD/SOS の推定発現率 120
Figure 31. 再発または難治性 ALL 患者のイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対する抗薬物抗体の影響 128

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
%CV	Percent coefficient of variation：変動係数（%）
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADC	Antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
AIC	Akaike's information criterion：赤池情報量基準
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
ANC	Absolute neutrophil count：好中球絶対数
aSCT	Autologous stem cell transplantation：自家幹細胞移植
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
AUC_{cum}	Cumulative area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下累積面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{last} または AUC_T	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve over dosing interval τ：投与間隔τの濃度-時間曲線下面積
BALT	Baseline alanine aminotransferase：ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ
BAST	Baseline aspartate aminotransferase：ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBIL	Baseline total bilirubin：ベースラインの総ビリルビン
BBSA	Baseline body surface area：ベースラインの体表面積
BCCL	Baseline creatinine clearance：ベースラインのクレアチニンクリアランス
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BIL	Total bilirubin：総ビリルビン
BLQ	Below the limit of quantitation：定量下限値未満
BLSTPB	Baseline percent of blast in peripheral blood：ベースラインの末梢血中芽球割合
BSA	Body surface area：体表面積
cAUC	Cumulative area under the concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下累積面積
cAUCP1	Cumulative area under the concentration-time curve at Cycle 1：Cycle 1 における血清中濃度–時間曲線下累積面積
C_{ave}	Average serum concentration：平均血清中濃度
C_{avg}	Average serum concentration as defined in PK-ER analyses：曝露-反応解析における平均血清中濃度
C_{max}	Maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
C_{trough}	Predose serum concentration during multiple dosing：反復投与時の投与前血清中濃度
CCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CI	Confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：クリアランス
CL_1	Linear clearance：線形クリアランス
CL_2	Clearance associated with time-dependent clearance：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス
CL_t	Time-dependent clearance, $CL_t=CL_2 \bullet e^{(-kdes \bullet Time)}$ ：時間依存性クリアランス
CL/f	Apparent clearance for the components of inotuzumab ozogamicinイノツズマブ　オゾガマイシンの構成成分の見かけのクリアランス
CR	Complete remission：完全寛解
CRi	Complete remission with incomplete hematological recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解
CV	Coefficient of variation：変動係数
CVP	Cyclophosphamide, vincristine, prednisone : シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone（併用療法）
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DMH	Dimethylhydrazide：ジメチルヒドラジド
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma：びまん性 B 大細胞型リンパ腫
DLT	Dose-Limiting Toxicity：用量制限毒性
EAC	Endpoint Adjudication Committee：評価項目判定委員会
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
EOT	End of treatment：治療終了時
ETA	Empirical Bayes estimate of the inter-individual random effect : 個体間変量効果の経験ベイズ推定値
FcRN	Neonatal Fc receptor：新生児型 Fc 受容体
FLAG	Fludarabine, cytarabine, granulocyte-colony stimulating factor : フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子（併用療法）
FND	Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone：フルダラビン+ミトキサントロン+デキサメタゾン（併用療法）
f_u	Unbound fraction：非結合型分率
G544	Recombinant humanized IgG4 antibody：遺伝子組換えヒト化 IgG4 抗体
GAM	Generalized additive model：一般化加法モデル
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
GDP	Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin : ゲムシタビン+デキサメタゾン+シスプラチン（併用療法）
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEAB	Hepatic events adjudication board：肝毒性に関する外部評価委員会
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HIDAC	High dose cytarabine：高用量シタラビン
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IIV	Inter-individual variability：個体間変動
IC_{50}	Concentration that gives 50% inhibition of its maximum activity：最大活性50%阻害濃度

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
k_{des}	Decay coefficient associated with time-dependent clearance：時間依存性クリアランスの減衰係数
K_i	Estimated inhibition constant：推定阻害定数
LLOQ	Lower limit of quantitation 定量下限値
max	Maximum：最大値
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MESF	Molecules of equivalent soluble fluorescence：可溶性蛍光色素分子等量
min	Minimum：最小値
MRD	Minimal residual disease：微小残存病変
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MS	Mass spectrometry：質量分析
MXN/Ara-C	Mitoxantrone with cytarabine：ミトキサントロン+シタラビン（併用療法）
NCI	National Cancer Institute
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NHL	Non-Hodgkin lymphoma：非ホジキンリンパ腫
NONMEM	Nonlinear mixed-effect modeling：非線形混合効果モデル
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
NCA	Non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
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
OD	Optical density：吸光度
OFV	Objective function value：目的関数値
ORR	Objective response rate：奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check：推定値により補正した視覚的事後予測性能評価
pvcVPC	Prediction- and variability-corrected visual predictive check：変動を考慮した推定値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PDF	Probability density function：確率密度変数
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PMAP	Population Modeling Analysis Plan：母集団モデリング解析計画書
PMAR	Population Modeling Analysis Report：母集団モデリング解析報告書
POPPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PsN	Perl speaks NONMEM
$PTST_{ALL}$	Disease and/or bioanalytical assay method：疾患および（または）生体試料中の薬物濃度分析法
Q	Intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
QRS	Combination of three of the graphical deflections seen on a typical electrocardiogram：典型的な心電図にみられる 3 つの波形の組み合わせ
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

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula : Bazett の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcS	QT interval corrected for heart rate according to study-specific correction factor：試験固有の補正係数により心拍数で補正した QT 間隔
R-CVP	Rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone：リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+prednisone（併用療法）
R-FND	Rituximab + fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone：リツキシマブ+フルダラビン+ミトキサントロン+デキサメタゾン（併用療法）
R-GDP	Rituximab + gemcitabine + dexamethasone + cisplatin: リツキシマブ+ゲムシタビン+デキサメタゾン+シスプラチン（併用療法）
RIT	Radioimmunotherapy：放射免疫療法
RITX	Inotuzumab ozogamicin in combination with rituximab : 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の有無
RP2D	Recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床試験の推奨用量
RR	Time from the peak of 1 QRS complex to the peak of the next : 1 つの QRS 群のピークから次の QRS 群のピークまでの時間
SCHH	Sandwich cultured human hepatocytes：サンドイッチ培養ヒト肝細胞
SCM	Stepwise covariate modeling：ステップワイズ共変量モデリング
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
StDev	Standard deviation：標準偏差
$t_{½}$	Terminal-phase elimination half-life：終末相の消失半減期
T_{max}	Time to first occurrence of maximum concentration：最高濃度初回到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal range：基準範囲上限
V_1	Volume of distribution in central compartment：中央コンパートメントの分布容積
V_2	Volume of distribution in peripheral compartment 末梢コンパートメントの分布容積
VOD	Veno-occlusive disease：静脈閉塞性疾患
V_{ss}	Steady-state volume of distribution：定常状態時の分布容積
VPC	Visual predictive check：視覚的事後予測性能評価

1. 背景および概観

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）は，カリケアマイシン半合成誘導体に遺伝子組換えヒト化 IgG4 抗体（G544）を共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）であり，リンカーとして酸に不安定な 4-（4'-アセチルフェノキシ）ブタン酸を用いている。カリケアマイシンは微生物発酵によって産生される天然の細胞傷害性物質であり，G544 はヒト CD22 を特異的に認識する抗体である。本剤は再発または難治性非ホジキンリンパ腫（NHL）および急性リンパ性白血病（ALL）の治療薬として開発された。本 2.7.2 項では，今回承認申請する効能・効果である「再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病」を裏付ける臨床薬理データを要約する。再発または難治性 B 細胞性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者の臨床試験で測定した生体試料中成分を記述するために本項で使用する用語を Table 1 に示す。「本項で使用する用語」は，「定義/別の用語」に示す用語に読み替えることができる。

再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者を対象に，国際共同第 3 相 B1931022 試験および外国第 1/2 相 B1931010 試験で本剤を単剤で投与した。これらの臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシン［N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド（DMH）］の血清中濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて測定した。イノツズマブ　オゾガマイシンに対する抗薬物抗体（ADA）の検出には，ブリッジング電気化学発光（ECL）法を使用した。さらに ADA 陽性の患者については，セルベースアッセイによりイノツズマブ　オゾガマイシンに対する中和抗体（nAb）の有無を確認した。

再発または難治性 NHL 患者を対象に 9 試験で本剤を投与した。このうち 3 試験（B1931002, B1931016 および B1931007 試験）では本剤を単剤で投与し，5 試験（B1931001, B1931004, B1931005, B1931006 および B1931008 試験）では本剤とリツキシマブを併用投与し，1 試験（B1931003 試験）ではリツキシマブと化学療法の併用療法に本剤を併用投与した。これらの臨床試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン，非結合カリケアマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の血清中濃度は酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の検出にも ELISA を使用した。再発または難治性 NHL 患者に本剤とリツキシマブを併用投与した臨床試験では，ELISA を用いて抗リツキシマブ抗体も検出した。

本項に示すデータを以下に要約する。

推奨用法・用量：

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）		
	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[1] 又は CRi[2] が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR[1] 又は CRi[2] 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。

HSCT 施行を予定している患者に本剤を投与する場合、本剤の治療期間は 2 サイクルとすることが望ましい。2 サイクルまでに CR 又は CRi ならびに微少残存病変（MRD）陰性を達成しない場合、3 サイクル目の投与継続を検討すること。HSCT 施行を予定していない患者に本剤を投与する場合、CR 又は CRi ならびに MRD 陰性を達成した場合は、最大 6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。

薬物動態（PK）特性：

- 再発または難治性 ALL 患者に本剤 0.8 mg/m^2 を初回投与したとき（B1931022 試験）, Day 1 の最高血清中濃度（C_{max}）の観測値の平均値［標準偏差（StDev）］は 211（232）ng/mL であった。母集団薬物動態モデルに基づく 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の平均値（StDev）は 5780（3790）ng·h/mL であった。

- 再発または難治性 ALL 患者における曝露量は Cycle 4 までに定常状態に達した。C_{max} および反復投与時の投与前血清中濃度（C_{trough}）の観測値の平均値（StDev）はそれぞれ 308（362）ng/mL および 57.9（29.8）ng/mL であった（B1931022 試験）。母集団薬物動態モ

[1] CR は，白血病が消失し［骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球が消失］，造血機能が回復し［好中球絶対数（ANC）が 1 x 10^9/L 以上かつ血小板数が 100 x 10^9/L 以上］，髄外病変が消失している状態と定義する。

[2] CRi は，CR の基準のうち血球数の回復を満たしていない状態［ANC が 1 x 10^9/L 未満または血小板数が 100 x 10^9/L 未満］と定義する。

デルに基づく定常状態時の 1 サイクルあたりの総濃度-時間曲線下面積（AUC）の平均値（StDev）は 100000（32900）ng·h/mL であった。

- 母集団薬物動態解析により推定された定常状態時の分布容積（V_{SS}）［中央コンパートメント（V_1）と末梢コンパートメント（V_2）の分布容積の和］は約 12 L であった。

- 非結合カリケアマイシンの血漿タンパク結合率は高く，ヒト血漿中非結合型分率（f_u）の幾何平均値は 0.0279 であった。

- 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。遊離後の非結合カリケアマイシンの主代謝経路は非酵素的還元であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの PK は線形クリアランス（CL_l）と時間依存性クリアランス（CL_t）を有する 2 コンパートメントモデルで説明することができた。再発または難治性 ALL 患者 234 例の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（CL）は 0.0333 L/h であった。

- 定常状態におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの終末相の消失半減期（$t_{½}$）の平均値は 295 時間（12.3 日）であった。推奨用法・用量の場合，再発または難治性 ALL 患者での蓄積比（Cycle 1 の総 AUC に対する Cycle 4 の総 AUC）の幾何平均値は 5.30 と推定された。

内因性要因の影響：

- 再発または難治性 ALL および NHL 患者の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析より，以下の所見が得られた。

    - ベースラインの体表面積（BBSA）はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL および V_1 に対して統計的に有意な共変量であった。これは，各患者の BBSA に基づく投与量の設定を支持するものである。

    - 年齢，性別，人種およびベースラインの末梢血中芽球割合（BLSTPB）は，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。

    - 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが，母集団薬物動態解析の結果から，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する患者において，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL の変化を示唆する所見は認められていない。

    - 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが，母集団薬物動態解析の結果から，軽度の肝機能障害を有する患者においてイノツズマブ　オゾガマイシンの CL の変化を示唆する所見は認められていない。

外因性要因の影響：

- 再発または難治性 ALL および NHL 患者の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により，以下の所見が得られた。

    - サルベージ療法の次数および放射線療法の既往歴は，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。

    - ヒドロキシウレア，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）および P-糖タンパク質（P-gp）阻害薬の併用投与は，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。

- In vitro 試験により，以下の所見が得られた。

    - 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）の阻害薬または誘導薬と併用しても，非結合カリケアマイシンの曝露量が変化する可能性は低いと考える。

    - イノツズマブ　オゾガマイシンまたは非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

    - イノツズマブ　オゾガマイシンまたは非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA の発現または酵素活性を誘導する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

    - 非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

    - 非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で P-gp，乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 および有機カチオントランスポーター（OCT）2 を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらのトランスポーターの基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

有効性に関する曝露-反応解析：

- イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露およびベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合は，ともに CR/CRi 率および微小残存病変（MRD）陰性率と有意な関連を示した。また，ベースラインの細胞遺伝学的特性は MRD 陰性率と有意な関連を示した。

    - イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露は，CR/CRi 率と統計的に有意な関連を示した（有意水準 0.05）。また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合も CR/CRi 率の有意な予測因子であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露は，MRD 陰性率と統計的に有意な関連を示した（有意水準 0.05）。その他の有意な予測因子は，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であった。

- 投与群-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群［フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子（FLAG），ミトキサントロン+シタラビン（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）］において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性ならびに治験薬投与前および治験薬投与後の HSCT の施行により，全生存期間（OS）の変動要因の影響［Weibull ハザード関数の λ（1.3.2.2.2.1 項）］はベースハザード[1]からそれぞれ 46%，34%および 60%減少した。治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性により OS 予測値は延長し，ハザード比はそれぞれ 0.4 および 0.63 であった。B1931010 試験および B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で MRD 陰性となり，治験薬投与後に HSCT を施行した割合は，対照群と比較して有意に高かった。本解析結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して OS が延長する可能性を支持するものであった。

- 曝露-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，CR/CRi 未達成により，OS の変動要因の影響はベースハザードから 81%増加し，治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性ではそれぞれ 38%および 45%減少した。治験薬投与後の HSCT の施行および CR/CRi 達成により OS 予測値は延長し，ハザード比はそれぞれ 0.62 および 0.55 であった。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　オゾガマイシンの平均血清中濃度（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。

- 投与群-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，無増悪生存期間（PFS）の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 51%および 33%減少した。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 113%および 49%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.67，0.47 および 1.49 であった。これら以外に 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およびアルカリホスファターゼ（ALP）が低値であることであった。B1931010 試験およ

[1] 全生存期間（OS）または無増悪生存期間（PFS）の曝露-反応解析の最終モデルにおいて，OS または PFS の変動要因の影響を表すハザード関数の構成パラメータ λ のうち，変動要因以外の基準となるパラメータ

び B1931022 試験では，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（曝露-反応解析対象集団において, B1931010 試験では 57%が MRD 陰性となり 33%が治験薬投与後に HSCT を施行, B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では 60%が MRD 陰性となり 48%が治験薬投与後に HSCT を施行，対照群では 16%が MRD 陰性となり 22%が治験薬投与後に HSCT を施行）。このことは，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して PFS が延長する可能性を支持するものであった。

- 曝露-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，PFS の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 42%および 41%減少した。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 160%および 68%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.6，0.39 および 1.68 であった。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。

- 非結合カリケアマイシンの濃度は概して定量下限値未満（BLQ）であったため，非結合カリケアマイシンと有効性の関係の正式な評価は不能であった。

安全性に関する曝露-反応解析：

- 肝毒性に関する外部評価委員会（HEAB）判定による VOD/SOS は，曝露と統計的に有意な関連を示した。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，治験薬投与後の HSCT の施行は VOD/SOS の有意な予測因子であった。一方，Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の血小板減少症，Grade 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，Grade 3 以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，Grade 3 以上の総ビリルビン増加，事前に特定した集積用語で定義される肝毒性関連の有害事象および治験担当医師の報告による VOD/SOS には，曝露との関連は認められなかった。

- 250 例の再発または難治性 ALL や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 Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 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 PK 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。

- 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%信頼区間の上限値は，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。

免疫原性：

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した再発または難治性 ALL 患者 236 例中 7 例（3.0%）で ADA が発現した。ADA 陽性患者で nAb は検出されなかった。また，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL は ADA 陽性患者と陰性患者との間で違いは見られていないが，ADA 陽性患者が少数例のため，ADA が有効性/安全性評価項目に及ぼす影響について最終的な結論を出すことはできなかった。

Table 1.　イノツズマブ　オゾガマイシンおよび生体試料中の分析対象構成成分の薬物動態評価に用いる用語

本項で使用する用語	定義／別の用語
臨床薬理評価：	
イノツズマブ　オゾガマイシン	カリケアマイシン半合成誘導体に遺伝子組換えヒト化IgG4抗体（G544）を共有結合させた抗体薬物複合体 ADC CMC-544 PF-05208773
総カリケアマイシン	G544 に結合していないカリケアマイシンと結合しているカリケアマイシンの総和 ［NHL 試験では ELISA を使用］
非結合カリケアマイシン （ELISA を用いた測定）	G544 に結合していないカリケアマイシン イノツズマブ　オゾガマイシンから遊離したカリケアマイシン ［NHL 試験では N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（PF-06649266）に特異性のない ELISA を使用］
非結合カリケアマイシン （HPLC-MS/MS を用いた測定）	G544 に結合していないカリケアマイシン イノツズマブ　オゾガマイシンから遊離したカリケアマイシン N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH PF-06649266 ［ALL 試験では N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（PF-06649266）に特異性のある HPLC-MS/MS を使用］
総抗体 （ELISA を用いた測定）	カリケアマイシンに結合していない抗体とカリケアマイシンに結合した抗体の総和 G544
非臨床 PK 評価	
N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMH	PF-06649266 N-アセチル-ガンマ-カリケアマイシンDMH N-アセチルカリケアマイシンDMH N-Ac-γ-カリケアマイシンDMH

ADC：抗体薬物複合体，ALL：急性リンパ性白血病，DMH：ジメチルヒドラジド，ELISA：酵素免疫測定法，HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法，NHL：非ホジキンリンパ腫

1.1. 生体試料を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンの in vitro 試験の概略

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施して，イノツズマブ　オゾガマイシンの分布，代謝および薬物相互作用の可能性を評価し，関連する臨床試験のデザインおよび解釈に使用した。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を Table 2 に示し，各試験の結果を 2.1 項に要約する。

Table 2.　　ヒト生体試料を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンのin vitro試験

試験の種類/報告書番号	試験の種類
分布	
PF-06649266_[redacted]_113941	SCHHを用いた肝臓の取り込みを評価するin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_160926 [YDP067/044]	PF-06649266の血漿タンパク結合を評価するin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_131956	MDR1を発現させたMDCKII細胞を用いたPF-06649266がP-gpの基質となる可能性を評価するin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_120849	BCRPを発現させたMDCK細胞を用いたPF-06649266がBCRPの基質となる可能性を評価するin vitro試験
代謝	
PF-05208773_[redacted]_124138	再発または難治性NHL患者の血清および尿試料を用いたイノツズマブ オゾガマイシンの代謝プロファイリング
PF-05208773_[redacted]_110807	血漿中の[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンの代謝的安定性を評価するin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_130246 (YDP/003/257)	肝S9および血漿を用いた[^{3}H]PF-06649266のin vitro代謝試験
RPT-39439	ヒト肝サイトゾルを用いたPF-06691414代謝物（M5）のin vitro特性試験
薬物相互作用	
RPT-79110	ヒト肝ミクロソームを用いたイノツズマブ　オゾガマイシンによるCYP阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 134026 (XT135091)	ヒト肝ミクロソームを用いたPF-06649266によるCYP阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 100129	ヒト肝ミクロソームを用いたPF-06649266によるCYP3A4の時間依存的阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 084941 (XT135115)	ヒト肝ミクロソームを用いたPF-06649266によるCYP2C8の時間依存的阻害のin vitro試験
RPT-78474	ヒト凍結肝細胞を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンによるCYP3A4, CYP2B6およびCYP1A2の誘導のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 121216 (XT133106)	ヒト凍結肝細胞を用いたPF-06649266によるCYP1A2, CYP2B6およびCYP3A4の誘導のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 142000	ヒト肝ミクロソームを用いたPF-06649266によるUGT阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_131956	MDR1を発現させたMDCKII細胞およびBCRPを発現させたMDCKII-LE細胞を用いたPF-06649266によるヒトP-gpおよびBCRPの阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_160005	OATPを発現させたHEK293細胞を用いたPF-06649266によるヒトOATP1B1およびOATP1B3の阻害のin vitro試験
PF-06649266_[redacted]_ 144223	OATおよびOCTを発現させたHEK293細胞を用いたPF-06649266によるヒトOAT1，OAT3およびOCT2の阻害のin vitro試験

BCRP : 乳癌耐性タンパク質, CYP : シトクロム P450, HEK : ヒト胎児由来腎臓, LE : 低排出, MDCK : Madin-Darby canine kidney，MDR1：ヒト P-gp をコードする多剤耐性遺伝子，NHL：非ホジキンリンパ腫，OAT：有機アニオントランスポーター，OATP : 有機アニオン輸送ポリペプチド，OCT : 有機カチオントランスポーター，P-gp : P-糖タンパク質，SCHH：サンドイッチ培養ヒト肝細胞，UGT：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
引用：2.6.5.1 項

1.2. イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験の概略

再発または難治性 B 細胞性 ALL あるいは再発または難治性 NHL の患者を対象とした臨床試験から，イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性，有効性，PK および薬力学（PD）を評価した。すべての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守するとともに，各国の規制ガイドラインに準拠した。

Table 3 に示すとおり，ファイザー社が実施した 11 試験（再発または難治性 ALL 患者を対象とした 2 試験，再発または難治性 NHL 患者を対象とした 9 試験）でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与し，PK データを得た。

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）
再発または難治性 ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した試験							
B1931022	治験デザイン： 第 3 相，非盲検，国際多施設共同，2 群，無作為化（1:1）試験 目的： イノツズマブ　オゾガマイシンまたは治験担当医師が選択した標準化学療法を投与した再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者で CR/CRi 率（EAC による）および OS を比較する。	A 群［164 例を無作為化（164 例に投与）］ イノツズマブ　オゾガマイシン：1.8 mg/m^2/21～28 日サイクル（Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.8，0.5，0.5 mg/m^2） B 群［162 例を無作為化（143 例に投与）］[d] FLAG，MXN/AraC または HIDAC	326[c] （164）	少数時点採血，Cycle 1，2 および 4	POPPK	平均年齢（StDev）：45.9（16.8）歳 性別：133F/193M 人種：232W/7B/55A/32O	2016 年 3 月 8 日/ 進行中（データカットオフ日 2014 年 10 月 2 日）
B1931010	治験デザイン： 第 1/2 相，非盲検，単群，多施設共同試験 目的： 第 1 相 -漸増投与により RP2D および投与スケジュールを決定する。 第 2 相 –2 次以降のサルベージ療法の適応となる再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者において，CR/CRi に基づきイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性，安全性および忍容性を評価する。	第 1 相用量漸増： 1.2 mg/m^2/28 日サイクル（Day 1 および Day 15 に 0.8，0.4 mg/m^2，n=3） 1.6 mg/m^2/28 日サイクル（Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.8，0.4，0.4 mg/m^2，n=12） 1.8 mg/m^2/28 日サイクル（Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.8，0.5，0.5 mg/m^2，n=9） 第 1 相用量拡大： 1.8 mg/m^2/28 日サイクル（Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.8，0.5，0.5 mg/m^2，n=13） 第 2 相： 1.8 mg/m^2/28 日サイクル（Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.8，0.5，0.5 mg/m^2，n=35）	72（72） 第 1 相（n=37） 第 2 相（n=35）	少数時点採血，Cycle 1，2 および 4	POPPK	平均年齢（StDev）：44.9（17.3）歳 性別：21F/51M 人種：55W/2B/6A/6O/3U	2011 年 8 月 26 日/ 進行中（データカットオフ日 2015 年 1 月 30 日）

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）
再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した試験							
B1931002（3129K1-100-WW）	治験デザイン： 第 1 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験 目的： パート 1（用量漸増） - B 細胞性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD, 忍容性および初期安全性プロファイルを明らかにする。 パート 2 - MTD で投与した B 細胞性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの忍容性および初期安全性プロファイルを評価する。	パート 1： 0.4 mg/m^2 q3w (n=2) 0.8 mg/m^2 q3w (n=5) 1.34 mg/m^2 q3w (n=11) 1.8 mg/m^2 q3w (n=6) 2.4 mg/m^2 q3w (n=6) パート 2： 1.8 mg/m^2 q4w (n=49)	79（79）	経時的な頻回採血 Cycle 1，2，3 および 4	NCA および POPPK	平均年齢（StDev）：59.5（11.3）歳 性別：32F/47M 人種：74W/2B/1H/2O	2003 年 9 月 / 2007 年 7 月
B1931016（3129K1-103-JA）	治験デザイン： 第 1 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験 目的： 過去の試験で得られた MTD または本試験で決定したより低い MTD を投与した B 細胞性 NHL 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忍容性を評価する。	1.3 mg/m^2 q4w (n=3) 1.8 mg/m^2 q4w (n=10)	13（13）	経時的な頻回採血 Cycle 1，2 および 3 少数時点採血 Cycle 4	NCA および POPPK	平均年齢（StDev）：52.7（9.40）歳 性別：6F/7M 人種：13J	2007 年 3 月 / 2008 年 7 月

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）
B1931007（3129K7-2001-WW）	治験デザイン： 第 2 相，非盲検，単群，多施設共同試験 目的： リツキシマブと化学療法の併用療法または抗 CD20 RIT の使用後に再発したか，これに不応性の低悪性度 NHL 患者を対象に，ORR に基づきイノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価する。	1.8 mg/m^2 q4w (n=81)	81（81）	少数時点採血 Cycle 1，3，4 および 6	POPPK	平均年齢（StDev）：61.3（10.5）歳 性別：37F/44M 人種：50W/3B/28A	2009 年 7 月 30 日 / 2013 年 6 月 27 日
再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンをリツキシマブと併用した試験							
B1931004（3129K3-101-WW）	治験デザイン： 第 1/2 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験 目的： 濾胞性または DLBCL NHL 患者にリツキシマブと併用投与したときのイノツズマブ オゾガマイシンの忍容性, 初期安全性プロファイルおよび MTD を評価する。	パート 1： イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 (n=5) q4w 1.3 mg/m^2 (n=3) q4w 1.8 mg/m^2 (n=7) q4w ＋ リツキシマブ 375 mg/m^2 q4w パート 2： イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 q4w ＋ リツキシマブ 375 mg/m^2 q4w (n=104)	119（119） パート 1：n=15 パート 2：n=104	経時的な頻回採血 Cycle 1，2 および 3	NCA および POPPK	平均年齢（StDev）：62.1（13.7）歳 性別：48F/71M 人種：103W/4B/4A/8O	2006 年 5 月 4 日/ 2014 年 6 月 2 日

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）
B1931005（3129K3-1104-JA）	治験デザイン： 第 1 相，非盲検，多施設共同試験 目的： B 細胞性 NHL 患者にリツキシマブを併用投与した過去の試験で得られた MTD 1.8 mg/m^2 の忍容性および初期安全性プロファイルを評価する。	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 q4w リツキシマブ 375 mg/m^2 q4w	10（10）	経時的な頻回採血 Cycle 1，2 および 3	NCA および POPPK	平均年齢（StDev）：60.2（11.0）歳 性別：5F/5M 人種：10J	2008 年 7 月 3 日 / 2010 年 3 月 10 日
B1931001（3129K5-2005-WW）	治験デザイン： 第 2 相，非盲検，単群，多施設共同試験 目的： 再発または難治性の CD22 陽性 DLBCL 患者を対象に，HD 化学療法と aSCT による強化療法前の導入療法として，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性を評価する。	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 q3w リツキシマブ 375 mg/m^2 q3w	63（61）	少数時点採血 Cycle 1，2 および 4	POPPK	平均年齢（StDev）：57.7（12.9）歳 性別：16F/47M 人種：50W/1B/7A/5O	2009 年 6 月 8 日 / 2012 年 10 月 31 日
B1931006（3129K4-3301）	治験デザイン： 第 3 相，非盲検，多施設共同，2 群，無作為化（1：1）試験 目的： PFS に基づいて有効性を評価し，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの実薬対照群に対する優越性を実証する。	第 1 群 (n=15)： イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 q4w + リツキシマブ 375 mg/m^2 q4w の併用 第 2 群 (n=14)[e]： R-CVP または R-FND	29（15）	少数時点採血 Cycle 1，2，3 および 4	POPPK	平均年齢（StDev）：61.7（11.7）歳 性別：15F/14M 人種：21W/1B/6A/1O	2007 年 11 月 15 日/ 2011 年 4 月 7 日

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）
B1931008（3129K5-3303-WW）	治験デザイン： 第 3 相，非盲検，多施設共同，2 群，無作為化（1：1）試験 目的： OS に基づいて有効性を評価し，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ オゾガマイシンの NHL 治療用実薬対照に対する優越性を実証する。	第 1 群 ［166 例を無作為化（164 例に投与）］： Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 + Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2（1 サイクル 4 週間） 第 2 群［172 例を無作為化（167 例に投与）］[f]： リツキシマブ + ベンダムスチンまたはリツキシマブ + ゲムシタビン	338（164）	少数時点採血 Cycle 1，3 および 4	POPPK	平均年齢（StDev）： 67.7（11.9）歳 性別：150F/188M 人種： 208W/5B/88A/35O/2U	2011 年 4 月 4 日/ 2014 年 3 月 28 日
再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブ＋化学療法を併用した試験							
B1931003（3129K2-1105-WW）	治験デザイン： 第 1 相，非盲検，多施設共同，2 群試験 目的： CD22 陽性 NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを併用したときの免疫化学療法レジメン R-CVP または R-GDP の忍容性，初期安全性プロファイルおよび MTD または推奨用量を評価する。	第 1 群（n=48）： イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8，1.3 mg/m^2 q3w + R-CVP[g] 第 2 群（n=55）： イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 q3w + R-GDP[h]	103（103）	少数時点採血 Cycle 1 および 3	POPPK	第 1 群： 平均年齢（StDev）：62.2（8.99）歳 性別：21F/27M 人種：20W/28A 第 2 群： 平均年齢（StDev）：62.1（11.8）歳 性別：18F/37M 人種：35W/2B/16A/2O	2010 年 3 月 18 日/ 2014 年 3 月 12 日

A：アジア人，ALL：急性リンパ性白血病，aSCT：自家幹細胞移植，B：黒人，CR/CRi：完全寛解と血球数の回復を伴わない完全寛解，DLBCL：びまん性 B 大細胞型リンパ腫，EAC：評価項目判定委員会，F：女性，FSFV：最初の患者の初回来院日，FLAG：シタラビン+フルダラビン+G-CSF，G-CSF：顆粒球コロニー刺激

Table 3.　再発または難治性 ALL あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した PK 評価可能集団）

治験番号（旧ワイス社治験番号）	治験デザインと主要目的	用法・用量	組み入れ（投与）患者数 [a]	サンプリング	PK 解析の方法	患者背景 [b]	治験開始日（FSFV）/ 治験終了日（LSLV）

因子，J：日本人，H：ヒスパニック系，HD：高用量，HIDAC：高用量シタラビン，LSLV：最後の患者の最終来院日，M：男性，MTD：最大耐量，MXN/Ara-C：ミトキサントロン+シタラビン，NCA：ノンコンパートメント解析，NHL：非ホジキンリンパ腫，O：その他，ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PK：薬物動態，POPPK：母集団薬物動態，q3w：3 週間に 1 回，q4w：4 週間に 1 回，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+フルダラビン+ミトキサントロン+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+シスプラチン，RIT：放射免疫療法，RP2D：第 2 相臨床試験の推奨用量，StDev：標準偏差，U：不特定，W：白人

a.　イノツズマブ　オゾガマイシン単剤療法またはイノツズマブ　オゾガマイシンと他の薬剤との併用療法により治療

b.　組み入れられた全患者の平均年齢（StDev），性別（n），人種（n）

c.　データカットオフ日までに無作為化した患者の総数

d.　B1931022 試験の B 群の治験担当医師の選択肢：FLAG（シタラビン 2.0 g/m^2/日＋フルダラビン 30 mg/m^2/日＋G-CSF 5 µg/kg/日）を最大 4 サイクル投与（1 サイクル 28 日），シタラビンとミトキサントロンの併用（ミトキサントロン 12 mg/m^2＋シタラビン 200 mg/m^2/日）を最大 4 サイクル投与（1 サイクル 15～20 日），または高用量シタラビン（シタラビン 3 g/m^2）を最大 12 回投与

e.　B1931006 試験の第 2 群の治験担当医師の選択肢：R-CVP［Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2，シクロホスファミド 750 mg/m^2，およびビンクリスチン 1.4 mg/m^2 ならびに Day 1～Day 5 に経口 prednisone 40 mg/m^2（1 サイクル 21 日）］または R-FND［Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2，Day 2 にミトキサントロン 10 mg/m^2，Day 2～Day 4 にフルダラビン 25 mg/m^2，Day 1～Day 5 に経口デキサメタゾン 20 mg/day（1 サイクル 21 日）］

f.　B1931008 試験の第 2 群の治験担当医師の選択肢：リツキシマブ+ベンダムスチン［各サイクルの（Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2＋Day 1 および Day 2 にベンダムスチン 120 mg/m^2（1 サイクル 28 日）］またはリツキシマブ+ゲムシタビン［Cycle 1 Day 1，Day 8，Day 15 および Day 22 と他の全サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2＋ Day 1，Day 8 および Day 15 にゲムシタビン 1000 mg/m^2（1 サイクル 28 日）］

g.　B1931003 試験　R-CVP：リツキシマブ 375 mg/m^2，シクロホスファミド 375, 550 または 750 mg/m^2，ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 および prednisone 40 mg/m^2。Day 1 にリツキシマブ，シクロホスファミドおよびビンクリスチン，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシンならびに Day 1～Day 5 に prednisone を最大 6 サイクル投与（1 サイクル 21 日）

h.　B1931003 試験　R-GDP: リツキシマブ 375 mg/m^2，ゲムシタビン 500 および 1000 mg/m^2 ならびに（または）シスプラチン 37.5，50 または 75 mg/m^2，デキサメタゾン 40 mg。Day 1 にリツキシマブ，ゲムシタビンおよびシスプラチン，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシンならびに Day 1～Day 4 にデキサメタゾンを最大 6 サイクル投与（1 サイクル 21 日）

以下に，Table 3 に示した各試験の目的とともに背景情報を要約する。

1.2.1. 再発または難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験

B1931022 試験は進行中であり，再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンまたは治験担当医師の選択した化学療法［フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子（FLAG），ミトキサントロン+シタラビン（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）］を投与し，評価項目判定委員会（EAC）判定を用いた完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解（CR/CRi）率および全生存期間（OS）を比較する第 3 相，無作為化，非盲検，多施設共同試験である。

B1931010 試験は，再発または難治性 B 細胞性 ALL の成人患者を対象に，第 2 相臨床試験の推奨用量（RP2D）および投与スケジュールを決定し，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性，安全性および忍容性を評価する第 1/2 相，非盲検，多施設共同試験である。

1.2.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験

B1931002 試験（3129K1-100-WW 試験）はイノツズマブ　オゾガマイシンを初めてヒトに投与した試験であり，B 細胞性 NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンの最大耐量（MTD），忍容性および初期安全性プロファイルを評価する第 1 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である。

B1931016 試験（3129K1-103-JA 試験）は，B 細胞性 NHL の日本人患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である。

B1931007 試験（3129K7-2001-WW 試験）は，リツキシマブの単剤投与またはリツキシマブと化学療法の併用から 6 ヵ月以内あるいは抗 CD20 放射免疫療法（RIT）から 12 ヵ月以内に再発または不応性が認められた低悪性度 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価する第 2 相，非盲検，多施設共同試験である。

1.2.3. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫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試験

B1931004 試験（3129K3-101-WW 試験）は，濾胞性またはびまん性 B 大細胞型リンパ腫（DLBCL）NHL 患者を対象に，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの忍容性，初期安全性プロファイルおよび MTD を評価する第 1/2 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である。

B1931005 試験（3129K3-1104-JA 試験）は，B 細胞性 NHL の日本人患者を対象に，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同試験である。

B1931001 試験（3129K5-2005-WW 試験）は，自家幹細胞移植（aSCT）の適応である再発または難治性の CD22 陽性 DLBCL 患者を対象に，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の有効性および安全性を評価する第 2 相，非盲検，多施設共同試験である。

B1931006 試験（3129K4-3301 試験）は，再発または難治性の濾胞性 NHL 患者を対象に，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の有効性を治験担当医師の選択した治療法［リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+prednisone（併用療法）（R-CVP）またはリツキシマブ+フルダラビン+ミトキサントロン+デキサメタゾン（併用療法）（R-FND）］と比較する第 3 相，非盲検，多施設共同試験である。

B1931008 試験（3129K5-3303-WW 試験）は，大量化学療法の適応とならない再発または難治性の中悪性度 NHL 患者を対象に，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の有効性を治験担当医師の選択する治療法（ゲムシタビンとリツキシマブの併用療法またはベンダムスチンとリツキシマブの併用療法）と比較する第 3 相，非盲検，多施設共同試験である。

1.2.4. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫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試験

B1931003 試験（3129K2-1105-WW 試験）は，再発または難治性 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンを併用したときの免疫化学療法レジメン R-CVP またはリツキシマブ+ゲムシタビン+デキサメタゾン+シスプラチン（併用療法）（R-GDP）の忍容性，初期安全性プロファイルおよび MTD または以降の試験に用いる推奨用量を評価する第 1 相，非盲検，多施設共同試験である。

1.2.5. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者あるいは再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした各種イノツズマブ　オゾガマイシン試験の解析

1.2.5.1. 母集団薬物動態解析

再発または難治性 ALL 患者 205 例（B1931010 および B1931022 試験）ならびに再発または難治性 NHL 患者 531 例（B1931001, B1931002, B1931003, B1931004, B1931005, B1931006, B1931007, B1931008 および B1931016 の各試験）のデータを併合した母集団薬物動態解析の結果を 5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564 に示す。

B1931022 試験の最後の 29 例を加えて上記の解析報告書の改訂版を作成した。再発または難治性 ALL 患者 234 例（B1931010 および B1931022 試験）ならびに再発または難治性 NHL 患者 531 例（B1931001，B1931002，B1931003，B1931004，B1931005，B1931006，B1931007，B1931008 および B1931016 の各試験）のデータを併合した母集団薬物動態解析の結果を 5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement に示す。

1.2.5.2. 母集団薬物動態／薬力学解析

B1931010 試験および B1931022 試験の併合データから得られたイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量と特定の安全性および有効性評価項目との関係は 5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205 に記載する。5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564 に記載されている解析から推定された個々の患者の PK パラメータから，曝露-反応解析に用いた曝露量値を得た。

B1931022 試験の最後の 29 例を加えて上記の解析報告書の改訂版を作成した。B1931010 試験および B1931022 試験の併合データから得られたイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量と特定の安全性および有効性評価項目との関係を 5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement に記

載する。5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement に記載されている解析から推定された個々の患者の PK パラメータから，曝露-反応解析に用いた曝露量値を得た。

B1931010 試験および B1931022 試験の併合データから得られたイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量と OS および PFS との関係を 5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628 に記載する。

5.3.4.2 項, PMAR-EQDD-B193c-Other-331, 5.3.4.2 項, PMAR-EQDD-B193c-Other-332 および 5.3.4.2 項, PMAR-EQDD-B193c-DP4-565 に, それぞれ B1931006 試験, B1931007 試験ならびに B1931007, B1931010 および B1931022 試験のデータを用いて，QT 間隔 - イノツズマブ　オゾガマイシン濃度のモデリングの結果を要約する。治療濃度およびこれを超える濃度での QT データを評価するため，再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験の併合解析に再発または難治性 NHL 患者を対象とした B1931007 試験を含めた。

1.3. 方法および解析の概略

1.3.1. 生体試料分析法

臨床試験試料の分析に使用した PK および免疫原性の評価用の生体試料分析法のバリデーションおよび性能特性は 2.7.1.1.2 項に要約する。

1.3.1.1. 薬物動態評価用の生体試料分析法

1.3.1.1.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者の試験

再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシン（N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH）の PK を評価するため，バリデートされた HPLC-MS/MS により血清中濃度を測定した（B1931010 試験および B1931022 試験）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は，バイアルに記載されている総タンパク量に基づいて算出した。ADC と総タンパクの分子比（1.076）はほぼ 1 である。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンを HPLC-MS/MS で定量した試験では，総タンパク量とイノツズマブ　オゾガマイシンを区別せずに使用することとする。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度測定法のバリデーションは，[redacted] 社（[redacted], USA）が実施した。分析法の詳細およびバリデーション性能の概要は B1939001 バリデーション報告書（5.3.1.4 項，B1939001 および B1931001 Addendum 1）に記載する。

B1931010 試験で採取した PK 評価用試料中の非結合カリケアマイシンの分析法のバリデーションは，ファイザー社（Groton, CT, USA）が実施した。このファイザー社の分析法を [redacted] 社に移管し，B1931022 試験で採取した PK 評価用試料中の非結合カリケアマイシンを定量した。分析法の詳細およびバリデーション性能の概要は PF-05208773_20Jun12_115600（ファイザー社）および A9016002（[redacted] 社）バリデーション報告書（5.3.1.4 項，PF-05208773_20Jun12_115600，A9016002 Addendum 1 および A9016002 Addendum 2）に記載する。

なお，再発または難治性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験の投与法でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したとき，非結合カリケアマイシン濃度は概ね定量法の定量下限値（LLOQ）

50 pg/mL 未満であった（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書 Listing 16.2.5.3.2 および B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.5.3.2）。

1.3.1.1.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者の試験

再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン，総抗体，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの PK を評価するため，バリデートされた ELISA により血清中濃度を測定した。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総抗体の検出法のバリデーションは，バリデーション報告書 RPT-53190（5.3.1.4 項，RPT-53190）および RPT-53191（5.3.1.4 項，RPT-53191）に記載の通り，旧ワイス社（ファイザー社，Pearl River, NY, USA）で実施した。B1931002 試験ではこれらの分析法を使用していたが，B1931002 試験の試料分析の際に，バリデーション報告書 RPT-53190 および RPT-53191 に記載されている ELISA の感度では不十分であることが明らかとなった。そのため，より定量限界の低い ELISA を再度バリデートした。分析法の詳細は，イノツズマブ　オゾガマイシンについてはバリデーション報告書 RPT-58707（5.3.1.4 項，RPT-58707）に，総抗体についてはバリデーション報告書 RPT-60164（5.3.1.4 項，RPT-60164）に記載する。B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験ではこれらの生体試料分析法を使用した。

その後，イノツズマブ　オゾガマイシンの分析法を [redacted] 社に移管し，B1931001，B1931003，B1931006，B1931007 および B1931008 の各試験で使用した。分析法の詳細はバリデーション報告書 RPT-69458（5.3.1.4 項，RPT-69458）に記載する。

非臨床試験の結果，非結合型抗体には固有の抗腫瘍活性がないことが示されたため，総抗体濃度の測定は，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露-反応プロファイル評価に有益な情報にはならないと考えた。したがって，再発または難治性 NHL 患者の初期の臨床試験（B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験）以降は，総抗体を測定しなかった。

総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの検出に用いた方法は，当初 [redacted] 社でバリデーションされ，すべての NHL 試験で使用された。分析法の詳細は，総カリケアマイシンについてはバリデーション報告書 RPT-51882（5.3.1.4 項，RPT-51882）に，非結合カリケアマイシンについてはバリデーション報告書 RPT-51881（5.3.1.4 項，RPT-51881）に記載する。

1.3.1.2. 免疫原性評価のための生体試料分析法

1.3.1.2.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者の試験

再発または難治性 ALL 患者の臨床試験［B1931010 および B1931022 試験（B1931022 試験総括報告書および B1931022 試験総括報告書補遺）］でイノツズマブ　オゾガマイシンの ADA の分析に用いた ECL 法のバリデーションは，バリデーション報告書 B1937005（5.3.1.4 項，B1937005）に記載の通り，[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）で実施した。

ADA の分析はスクリーニング試験，確認試験，抗体価測定および抗体特異性評価の 4 段階から構成された。再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験から採取した血清試料を用いて，まず ADA の有無をスクリーニングした。試料のシグナル平均値がスクリーニング試験のカットポイント（陰性対照のシグナル平均値の 1.47 倍）以上であれば，試料を陽性とみなした。スクリーニング試験で陽性であった試料はさらに確認試験を実施した。過量の薬物を試料に添加した際に

ADA と薬物が競合することによるシグナル値の減弱［阻害率（%）］が統計的に導き出したカットポイント以上であれば，試料を陽性とみなした。次に，確認試験で陽性であった試料の抗体価を評価した。抗体価とは，試料シグナルとカットポイントが等しくなると推定された希釈倍率の逆数の常用対数（log_{10}）であると定義した。確認試験で陽性であった試料は，ECL 法を用いて，G544 抗体およびカリケアマイシンに対する免疫原性反応の特異性を確認した（詳細は 2.7.1.1.2.4.1.2.1 項を参照）。

試料が ADA 陽性と確認された場合，バリデーション報告書 B1937004（5.3.1.4 項，B1937004）に記載のとおり，[redacted] 社がバリデートしたセルベースアッセイにより抗体の中和能を評価した（詳細は 2.7.1.1.2.4.1.2.2 項を参照）。

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの ADA 評価用血液試料の採取スケジュールを Table 4 に示す。

Table 4.　免疫原性評価用血液試料の採取スケジュール

試験	Screening	Cycle 1 (投与前)[a]	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	EOT
再発または難治性 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投与試験[b]										
B1931010		x			x					x
B1931022		x	x	x	x	x	x			x
再発または難治性 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[c]										
B1931002	x	x	x	x	x	x		x		x
B1931016	x	x	x	x	x	x		x		x
B1931007		x		x						x
再発または難治性 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[c]										
B1931004	x		x	x	x	x		x		x
B1931005	x		x	x	x	x		x		x
B1931001		x								
B1931006		x			x					x
B1931008		x	x	x	x	x	x			x
再発または難治性 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[c]										
B1931003		x			x					x

各投与サイクルの投与前に試料を採取した。なお，B1931016 試験では，Cycle 9 および Cycle 11 の投与前にも試料を採取した。
ALL：急性リンパ性白血病，EOT：治療終了時，NHL：非ホジキンリンパ腫
a.　イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与前。スクリーニングで試料を採取している患者では省略した場合もある。
b.　ECL（電気化学発光）法
c.　ELISA（酵素免疫測定法）
引用 : 5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書，Table 1，5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 1，5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，Table 1，5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 6-1，Table 6-2，Table 6-3，Table 6-4，5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，Table 6-1，Table 6-2，5.3.5.4 項，B1931007 試験総括報告書，Table 1，5.3.5.4 項，B1931004 試験総括報告書，Table 1，Table 2，5.3.5.4 項，B1931005 試験実施計画書　改訂第 5 版，8.0 項，5.3.5.4 項，B1931001 試験総括報告書，Table 9.1，5.3.5.4 項，B1931006 試験総括報告書，Table 1，5.3.5.4 項，B1931008 試験総括報告書，Table 1，5.3.5.4 項，B1931003 試験総括報告書，Table 3

1.3.1.2.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者の試験

バリデーション報告書 RPT-50234（5.3.1.4 項, RPT-50234）に記載のとおり, B1931002, B1931004, B1931005 および B1931016 試験では，旧ワイス社でバリデートした ELISA を用いて，NHL 患者の血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を測定した。陽性対照と陰性対照を用いて，分析性能をモニターし，プレートの妥当性を確認した。吸光度（OD）のカットポイントは，陰性対照の OD 平均値の 2 倍とした。最初に，各試験試料を 1 : 25 および 1 : 75 に希釈して，スクリーニング試験に用いた。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値未満であった試料を陰性とみなした。スクリーニング試験の OD 値がカットポイント OD 値以上であった試料については，8 段階の希釈液（最初は 1 : 25，その後は 1 : 3 系列希釈）を調整し，抗体価測定および特異性評価を同時に実施して再評価した。抗体価測定はスクリーニング試験と同一の形式

で実施したが，特異性評価に用いたプレートは，イノツズマブ　オゾガマイシンではなく緩衝液でコートした。抗体価とは，試料の OD 値とカットポイント OD 値が等しくなる希釈倍率の逆数の常用対数（$\log_{10}$）であると定義した。陽性が確認された試料については抗体価を報告した。

この抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体分析法を[redacted]社に移管し，再度バリデーション（5.3.1.4 項，RPT-72727）を実施した上で，B1931001，B1931003，B1931006，B1931007 および B1931008 の各試験で使用した。

バリデーション報告書 RPT-65387（5.3.1.4 項，RPT-65387）に記載のとおり，[redacted]社（[redacted]社，[redacted]，[redacted]，USA）がバリデートした ELISA を用いて抗リツキシマブ抗体を評価した。スクリーニング試験で血清中の抗リツキシマブ抗体の有無を確認し，陽性であった試料の抗体価を測定した。この測定法は，B1931001，B1931003，B1931004，B1931005，B1931006 および B1931008 試験で使用した。

再発または難治性 NHL 患者を対象とした試験では，当時，血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する nAb の分析法が確立していなかったために，nAb の評価を実施しなかった。

再発または難治性 NHL 患者を対象とした試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの ADA 評価用血液試料の採取スケジュールも Table 4 に示した。

1.3.2. 薬物動態解析法

1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法

経時的な PK プロファイルを評価した試験（NHL 患者を対象とした B1931002，B1931004，B1931005 および B1931016 試験）では，イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシン，非結合カリケアマイシンおよび総抗体の PK パラメータを，各患者および各測定試料の濃度-時間データから算出し，バリデートされたノンコーパトメント解析用ソフトウェアプログラム（WinNonlin, Certara USA, Inc, St. Louis, MO, USA, Version 4.1 または 5.1，および eNCA，ファイザー社の解析システム）を用いて，ノンコンパートメント解析（NCA）によって評価した。

個々の治験総括報告書で PK パラメータに用いた略語は異なるが，本項で用いた PK パラメータの略語とその定義および算出方法を Table 5 に示す。

少数時点の PK 試料を採取した試験［ALL 患者を対象とした B1931010 および B1931022 試験（B1931022 試験総括報告書および B1931022 試験総括報告書補遺）ならびに NHL 患者を対象とした B1931001，B1931003，B1931006，B1931007 および B1931008 試験］では，NCA は行わなかったが，観測データの要約または一覧表を得た。

Table 5.　PKパラメータの定義およびパラメータ評価法

パラメータ	定義	算出方法
AUC_T または AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積	対数-線形台形法
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積	$AUC_T + (C_T/k_{el})$ C_Tは最終定量可能時間の推定濃度であり，k_{el}は自然対数変換濃度-時間曲線の終末相における線形回帰の傾きの絶対値として算出される終末相の速度定数
AUC_{tau}	投与間隔τの濃度-時間曲線下面積	対数-線形台形法
CL	クリアランス	用量/AUC_{inf}
CL/f	イノツズマブ　オゾガマイシン構成成分の見かけのクリアランス	用量/（イノツズマブ　オゾガマイシン構成成分の）AUC_{inf}
C_{trough}	反復投与時の投与前血清中濃度	データから得られた観測値
C_{max}	最高血清中濃度	データから得られた観測値
$t_{½}$	終末相の消失半減期	$\ln 2/k_{el}$ ln 2=0.693であり，k_{el}は自然対数変換濃度-時間曲線の終末相における線形回帰の傾きの絶対値として算出される終末相の速度定数
T_{max}	最高濃度初回到達時間	データから得られた観測値
V_{ss}	定常状態時の分布容積	$CL \cdot MRT_{iv}$ MRT_{iv}は静脈内投与後の平均滞留時間

1.3.2.2. 母集団薬物動態および薬物動態／薬力学解析法

1.3.2.2.1. 母集団薬物動態解析法

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験［B1931010 および B1931022 試験（B1931022 試験総括報告書補遺）］ならびに再発または難治性 NHL 患者を対象とした試験（B1931001, B1931002, B1931003，B1931004，B1931005，B1931006，B1931007，B1931008 および B1931016 試験）のデータを用いて非線形混合効果モデル（NONMEM 法）による母集団薬物動態解析を行い，イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態をモデル化し，イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量を特定した（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

データセットには，患者 ID，投与情報，試料採取時間，血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度，人口統計学的データおよび生理学的データで構成される各試験のデータセットを 1 つに併合したデータセットを用いた。

モデルによる推定には NONMEM 7.2.0 および 7.2.3（ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA）を使用した。ステップワイズ共変量モデリング（stepwise covariate modeling：SCM），視覚的事後予測性能評価（visual predictive check：VPC）およびノンパラメトリック・ブートストラップ法には Perl-speaks-NONMEM (PsN) 4.2.0 を使用した。共変量を探索するための一般化加法モデル（generalized additive model：GAM）には R 2.15.2（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）を用い，データセットの前処理，後処理およびグラフ化には S-plus 8.0（Insightful Corporation, Seattle, WA, USA）を用いた。

本解析は母集団モデリング解析計画書（Population Modeling Analysis Plan：PMAP）に従い，下記のとおり，1）基本モデルの構築，2）誤差モデルの構築，3）フルモデルの構築（共変量の組み入れ），4）最終モデルの構築，5）モデルの妥当性（適格性）と予測性能の評価，の順に実施した。なお，本解析の PMAP は母集団モデリング解析報告書（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）に添付した。

1）基本モデルの構築

事前情報として，290 例の再発または難治性 NHL 患者のデータを用いたイノツズマブ　オゾガマイシンの予備的な母集団薬物動態モデルが構築されており，その薬物動態は一次消失過程を含む線形 2-コンパートメントモデルによって説明できるとされている[1]。一方で，他のモノクローナル抗体製剤の薬物動態では，線形または標的介在性の消失過程を含む 2-コンパートメントモデルに従うことが報告されており，特にリツキシマブや obinutuzumab 等の B 細胞を標的とするモノクローナル抗体は，治療による経時的な B 細胞数の減少を反映した時間依存性 CL を含む体内動態を示すことが知られている[2, 3]。

以上を踏まえ，本母集団解析におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの基本モデルの構築では，まず V_1，コンパートメント間のクリアランス（Q）および V_2 と線形 CL のみによる 2 コンパートメントモデルを検討し，次に線形 CL 成分と時間依存性 CL 成分を含む 2 コンパートメントモデルを検討した。

時間依存性 CL モデルを以下に示した。

$$CL = CL_1 + CL_t$$

$$CL_t = CL_2 \cdot e^{(-k_{des} \cdot Time)}$$

ここで，CL は時間依存性 CL（CL_t）と線形 CL（CL_1）の和であり，時間依存性クリアランスの減衰係数（k_{des}）は時間依存性 CL の減衰係数を表す。

基本モデルには，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK プロファイルを理解しやすくすること，また共変量選択前のモデルの安定性改善を目的として，最初に CL_1，時間依存性クリアランスに関連するクリアランス（CL_2）および k_{des} に対する適応症および生体試料分析法（NHL は全て ELISA による測定，ALL は全て HPLC-MS/MS による測定のため，交絡により分離して評価することが不可能）の影響を検討した。適応症および生体試料分析法を共変量（「ALL 効果」と称する）としてモデルに組み入れるかどうかの評価には，変数減少法を使用した。これには尤度比検定［目的関数値（OFV）の変化に基づく］を用いて，共変量パラメータを除外した時のモデルとの統計的有意差（$\alpha = 0.001$）により評価した。

定量下限値未満（< LLOQ）の濃度データを解析データから除外したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対する影響を評価するために，< LLOQ の濃度データを除外する M1 法と< LLOQ を離散データとして当該時点の観測値が LLOQ になる確率を用いる M3 法の 2 つのモデリング法を検討した。M3 法と M1 法の結果を比較し，< LLOQ のデータを除外することで

基本モデル中のパラメータ，特にイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に大きな影響を及ぼすかどうかを検討した。

2）誤差モデルの構築

PK パラメータの個体間変動（IIV）は対数誤差モデルを選択した。残差変動（個体内変量効果）について，ELISA を用いて分析した NHL 患者のイノツズマブ　オゾガマイシンの濃度データの変動の方が HPLC-MS/MS を用いて分析した ALL 患者の濃度データの変動よりも明らかに小さかったことから，NHL および ALL 患者それぞれの残差を区別した変量効果モデルを検討した。これには，対数変換した観測データに対して残差変動の分散-共分散行列を絶対誤差モデルで定義した。

3）フルモデルの構築（共変量の組み入れ）

共変量候補は，機序的妥当性，探索的解析および科学的関心に基づいて事前に PMAP に定義した（Table 6）。共変量の探索は，まず共変量候補と個々のパラメータの個体間変量効果の経験ベイズ推定値（ETA）の散布図を作成し，両者の相関関係を検討した。それを踏まえた上で，ステップワイズ GAM による共変量探索を実施した。すべてのパラメータについて，最終 GAM モデルで特定された共変量候補とその関係性を基本モデルに組み入れ，変数増加法および変数減少法から構成される SCM によるステップワイズ法で共変量候補を検討した。変数増加法では $\alpha = 0.05$，変数減少法では $\alpha = 0.001$ となるような有意水準を事前に設定した。

4）最終モデルの構築

最も簡潔で安定した最終モデルを得るために, SCM により特定された共変量候補を含むモデルについて，パラメータ過多やパラメータの推定不良の兆候を検討した。統計的有意性から最終モデルに保持された共変量については，共変量効果の臨床的重要性を評価するため，共変量の極値を最終モデルに当てはめた PK パラメータを推定した。

5）モデルの妥当性（適格性）と予測性能の評価

最終モデルの予測性能を評価し，最終モデルがデータを適切に表していることを確認するため，推定値により補正した視覚的事後予測性能評価（prediction-corrected visual predictive check：pcVPC），変動を考慮した推定値により補正した視覚的事後予測性能評価（prediction- and variability-corrected visual predictive check：pvcVPC）およびブートストラップ法を実施した。

患者の背景情報ならびに解析に使用したデータセットから抽出した投与および採血時間のデータを利用して，シミュレーションを実施した。観測値データとシミュレーションにより得られた濃度の予測値は疾患別（生体試料分析法の影響を含む）に要約した。個々の観測値と予測値の一致性，残差の投与後時間や母集団平均予測濃度に対する依存性，個々のパラメータの事後推定値と共変量との相関性等をグラフ化し，モデルの妥当性（適格性）を評価した。

なお，5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement における解析では，初回の母集団薬物動態解析（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564）で得られた最終モデルを用いて，B1931022 試験の最後の 29 例を加え，追加解析の最終モデルを構築した。

Table 6.　イノツズマブ　オゾガマイシンのPKパラメータに及ぼす影響を評価した共変量候補

パラメータ	共変量候補[a]
CL_1 およびCL_2	疾患（生体試料分析法）（PTST），性別（SEX），肝障害に関するNCI ODWGのベースライン基準（BHGRADE），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の有無（RITX），p-糖タンパク質阻害薬併用の有無（PGP），最初の2サイクルでのイノツズマブ　オゾガマイシンと併用薬投与の有無（COMB），顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF），ヒドロキシウレア（HYDR），放射線療法歴（RADIO），アジア人以外とアジア人（ASIA），日本人vs日本人以外（JAPA），サルベージ療法の有無（SALV），年齢（AGE），ベースラインの体表面積（BBSA），ベースラインの体重（BWT），ベースラインのクレアチニンクリアランス（BCCL），ベースラインのアルブミン(BALB)，ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(BAST)，ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（BALT），ベースラインの総ビリルビン（BBIL），ベースラインの末梢血中芽球絶対数（BLSTABL），ベースラインの末梢血中芽球割合（BLSTPB），ベースラインの末梢血中CD22＋芽球絶対数（CD22BLST），ベースラインの末梢血中CD22＋芽球割合（CD22PPB）
V_1	性別（SEX），アジア人以外とアジア人（ASIA），日本人vs日本人以外（JAPA），年齢（AGE），ベースラインの体表面積（BBSA），ベースラインの体重（BWT）
k_{des}	疾患（生体試料分析法）（PTST），性別（SEX），アジア人以外とアジア人（ASIA），日本人vs日本人以外（JAPA），サルベージ療法の有無（SALV），ベースラインの体表面積（BBSA），ベースラインの末梢血中芽球絶対数（BLSTABL），ベースラインの末梢血中芽球割合（BLSTPB），ベースラインの末梢血中CD22＋芽球絶対数（CD22BLST），ベースラインの末梢血中CD22＋芽球割合（CD22PPB）

CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，V_1：中央コンパートメントの分布容積，k_{des}：時間依存性クリアランスの減衰係数，NCI ODWG : National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
ALL：急性リンパ性白血病，NHL：非ホジキンリンパ腫
a.　統計的に有意な場合は基本モデルに疾患（生体試料分析法）（PTST）を組み入れた。サルベージ療法の有無(SALV)，ベースラインの末梢血中芽球絶対数(BLSTABL)，ベースラインの末梢血中芽球割合(BLSTPB)，ベースラインの末梢血中 CD22＋芽球絶対数（CD22BLST），ベースラインの末梢血中 CD22＋芽球割合（CD22PPB）の共変量は，NHL 患者ではデータがなく該当しないため，ALL 患者でのみ評価した。
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Table 5，5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 4，Table 7，Table 8，Table 9 および Table 10

1.3.2.2.2. 母集団薬物動態／薬力学解析法

1.3.2.2.2.1. 曝露と有効性評価項目との関係

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験［B1931010 および B1931022 試験（B1931022 試験総括報告書補遺）］のデータを用いて母集団薬物動態／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有効性評価項目［治験担当医師の判定による CR/CRi 率および MRD 陰性率（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement）ならびに OS および PFS（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628）］との関係を検討した。

本解析の目的は以下のとおりである。

1. 寛解前の C_{max}，血清中濃度-時間曲線下累積面積（cAUC）および cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される C_{avg} などのイノツズマブ　オゾガマイシン曝露量パラメータと，下記の有効性評価項目との関係を評価する。

    - MRD 陰性率，血液学的寛解（CR または CRi）率，OS および PFS

2. イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性に関する曝露-反応関係における共変量効果を評価する。

得られる限りのデータを用いて N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド（非結合カリケアマイシン）の曝露と有効性の関係を評価することとした。

CR/CRi 率および MRD 陰性率

治験担当医師の判定による CR/CRi 率および MRD 陰性率の有効性評価項目に関する曝露-反応モデルでは，モデルの薬物反応をイベント（CR/CRi および MRD 陰性）の発現の有無とした。本モデリング解析は，R 言語の glm 関数（family = “binomial”）にて実行可能なロジスティック回帰を用いて実施した（解析ソフトウェアは R 3.0.2 を使用）。

評価した関数は以下の式で与えられる。

$$logit\,[P(Y_i = 1|E_i)] = \alpha + \beta \cdot E_i + \varepsilon_i$$

ここで，P (-)は発現確率であり，Y_i は i 番目の患者における薬物反応イベントの発現の有無（イベントあり：$Y = 1$，イベントなし：$Y = 0$）を表す。αは切片（または薬物曝露が無い場合のイベントの発現確率のロジット），βは曝露量パラメータ（E）の係数である。ε_i は i 番目の患者の残差変動であり，平均 0，分散σ^2 の正規分布に従う。つまり以下の式が成立する。

$$P(Y_i = 1|E_i) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha+\beta\cdot E_i+\varepsilon_i)}}$$

本解析で構築したモデルは，以下の 3 要素から成る。

- 基本モデル：投与群またはイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量パラメータのいずれかを含む。
- フルモデル：検討されたすべての固定効果（曝露，疾患，患者背景因子）による薬物反応への影響を記述している。
- 最終モデル：すべての有意な固定効果（曝露，疾患，患者背景因子）による薬物反応への影響を記述している。

すべてのモデル評価で，モデル構築は標準的に認められている方法で行った。すべての共変量を含むフルモデルを構築し，薬物反応（イベントの発現確率）を記述した。曝露量パラメータおよび対数変換した曝露量パラメータを薬物反応の予測因子として評価した。定義したパラメータの

あてはまりの良さ（goodness of fit）に基づき，よりあてはまる曝露量パラメータおよびその関数形式（対数または線形）を最終モデルに用いた。

OS および PFS

OS および PFS については薬物反応をイベント発現の有無として収集し, time-to-event 分析を用いてモデル化した。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露の結果を相対的に把握するために，イノツズマブ　オゾガマイシン群および対照群を併合し time-to-event 分析の方法論を適用した。

一般的に，生存に関するデータは，生存とハザードという 2 つの関連した確率の観点から記述されモデリングされる。生存確率の時間推移である S(t)は生存関数と呼ばれる。この関数は以下の式で表され，時間 t を超えて患者が生存する確率を示す。

$$S(t) = Pr(T > t) = e^{(-\int_0^t h(u)du)}$$

累積分布関数は以下の式で表され，時間 t またはそれ以前に患者にイベントが発生する確率を示す。

$$F(t) = Pr(T \leq t) = 1 - S(t)$$

ハザード関数 h(t)は瞬間イベント発生率, つまり時間 t まで生存した下で次の瞬間におけるイベント発生率を示す。

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

通常，h(t)を推定するために累積ハザード H(t)を使用する。H(t)は時間 0 から t までのハザードの積分またはハザード関数下面積として定義され，対数生存関数とは符号のみが異なる。

$$H(t) = -log[S(t)]$$

関数 H(t)は累積死亡率，または，イベントが繰り返し起こりうる場合に，時間 t までにそれぞれの患者に起こるイベントの数と解釈される。

ある時間にイベントが観察される可能性は確率密度変数（PDF）を用いて予測され, 実際にイベント発生時間を得て，生存関数およびハザード関数の積で求められる。

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = h(t) \bullet S(t)$$

一般的に，生存時間分布に対する PDF は生存関数およびハザード関数の積で求められる。以下のようにハザード関数が一定であるとき，time-to-event 分布は最も単純な指数分布となる。

$$h(t) = \lambda$$

このとき，生存関数と累積ハザードは以下のようになる。

$$S(t) = e^{-\lambda \cdot t}$$

$$H(t) = \lambda \bullet t$$

本解析では，ハザードが経時的に増加または減少する Weibull ハザード関数を用いた。この関数は種々の変数を用いて記述できるが，以下に一例を示す。

$$h(t) = \lambda \bullet \alpha \bullet (\lambda t)^{\alpha - t}$$

このとき，生存関数と累積ハザードは以下のようになる。

$$S(t) = e^{-(\lambda \cdot t)^{\alpha}}$$

$$H(t) = (\lambda \bullet t)^{\alpha}$$

通常，生存関数は時間に関するハザードの積分，つまり累積ハザード H(t)から以下のように求められる。

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

本解析は以下のように実施した。

- OS および PFS の時間に対する分布を調べた。
- 各共変量が生存に与える影響を評価した。
- 有意な共変量について，ステップワイズ共変量モデリング（SCM）アプローチによる多変量解析を行った。
- 視覚的事後予測性能評価（visual predictive check：VPC）によりパラメトリックモデルの予測性能を評価した。

1.3.2.2.2.2. 曝露と安全性評価項目との関係

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験［B1931010 および B1931022 試験（B1931022 試験総括報告書補遺）］のデータを用いて母集団薬物動態／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との関係を検討した（5.3.4.2 項, PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement）。

本解析の目的は以下のとおりである。

1. 寛解前の最高血清中濃度（$C_{maxevent}$），投与期間中の最高血清中濃度（$C_{maxoverall}$），cAUC および cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される C_{avg} などのイノツズマブ　オゾガマイシン曝露量パラメータと，下記の安全性評価項目との関係を評価する。
   a. 血液学的毒性（好中球減少症および血小板減少症）
   b. 下記の肝毒性
      i. 集積用語で定義される肝毒性関連の有害事象の発現
      ii. 治験担当医師の報告による，または HEAB 判定による（B1931022 試験のみ）VOD/SOS の発現および重症度
      iii. ALT 増加，AST 増加および総ビリルビン（BIL）の増加
2. イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性に関する曝露－反応関係における共変量効果を評価する。

得られる限りのデータを用いて，N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド（非結合カリケアマイシン）の曝露と安全性の関係を評価した。

すべての曝露－反応モデルでは，モデルの薬物反応をイベント発現の有無とした。本モデリング解析は，R 言語の glm 関数（family = “binomial”）にて実行可能なロジスティック回帰を用いて実施した（解析ソフトウェアは R 3.0.2 を使用）。

評価した関数は以下の式で与えられる。

$$logit\,[P(Y_i = 1|E_i)] = \alpha + \beta \cdot E_i + \varepsilon_i$$

ここで，P (-)は発現確率であり，Y_i は i 番目の患者における薬物反応イベントの発現の有無（イベントあり：$Y = 1$，イベントなし：$Y = 0$）を表す。αは切片（または薬物曝露が無い場合のイベントの発現確率のロジット），βは曝露量パラメータ（E）の係数である。ε_i は i 番目の患者の残差変動であり，平均 0，分散 σ^2 の正規分布に従う。つまり以下の式が成立する。

$$P(Y_i = 1|E_i) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha+\beta\cdot E_i+\varepsilon_i)}}$$

本解析で構築したモデルは，以下の 3 要素から成る。

- 基本モデル：薬物曝露が無い状態において，可能性のあるすべての固定効果（疾患，患者背景因子）による薬物反応への影響を記述している。
- フルモデル：同定されたすべての固定効果（曝露，患者背景因子）による薬物反応への影響を記述している。
- 最終モデル：すべての有意な固定効果（曝露，患者背景因子）による薬物反応への影響を記述している。

すべてのモデル評価で，モデルの構築は標準的に認められている方法で行った。すべての共変量を含む最初の基本モデルを構築し，薬物反応（イベントの発現確率）を記述した。総合的な母集団薬物動態解析から得た患者ごとの予測値を用いて曝露量パラメータ［C_{max}，C_{avg}，cAUC および Cycle 1 における血清中濃度−時間曲線下累積面積（cAUCP1）］を求め，薬物反応の予測因子として評価した。また，対数変換した曝露量パラメータについても評価した。

定義したパラメータのあてはまりの良さ（goodness of fit）に基づき，よりあてはまる曝露量パラメータおよびその関数形式（対数または線形）を最終モデルに用いた。

1.3.2.2.3. 曝露量と心電図データとの関係を評価するための母集団薬物動態および薬力学解析法

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験（B1931010 および B1931022 試験）ならびに再発または難治性 NHL 患者を対象とした試験（B1931007 試験）のデータを用いて線形混合効果モデリングアプローチによる母集団薬物動態／薬力学解析を行い，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量と 1 つの QRS 群のピークから次の QRS 群のピークまでの時間（RR 間隔）および心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の関係をモデル化し，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が心拍数および QTc に及ぼす影響を定量的に評価した（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193c-DP4-565）。解析データセットには患者 ID，試料採取時間，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度，3 回測定の心電図データ（RR 間隔および QT 間隔それぞれの平均値および個別値）および人口統計学的データを含めた。

本モデリング解析には NONMEM 7.2.0 を使用した。予測性能評価，共変量の探索およびブートストラップ解析には PsN 4.2.0 を使用し，グラフ化およびデータ処理には R 3.1.2 および R studio 0.98.110 を使用した。

本解析は PMAP に従って，1）基本モデルの構築，2）誤差モデルの構築，3）フルモデルの構築，4）最終モデルの構築，5）モデルの妥当性評価，6）モデルの予測性能の評価（バリデーション）の順に実施した。なお，本解析の PMAP は母集団モデリング解析報告書（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193c-DP4-565）に添付した。

QT 間隔を補正する前に心拍数に及ぼすイノツズマブ　オゾガマイシンの影響を評価した。3 回測定した RR 間隔の算術平均値とイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度との関係を線形混合効果モデルによってモデル化し，RR 間隔に及ぼすイノツズマブ　オゾガマイシンの影響が認められない場合は，次に示す 2 段階解析法を用いて QTc に及ぼすイノツズマブ　オゾガマイシンの影響を評価した。

第 1 段階では主要解析に使用する補正法を評価した。心拍数で QT 間隔を補正する 3 つの方法，すなわち，QTcF，Bazett の式を用いて補正した QT 間隔（QTcB），および試験固有の補正係数により補正した QT 間隔（QTcS）のうち，どの方法で補正した QT 間隔を主要解析に使用するべきかを評価した。ただし，Fridericia 補正法は，主要補正法としての選択にかかわらず第 2 段階での解析に使用した。第 2 段階では，線形混合効果モデルを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度と適切な方法で補正した QT 間隔との曝露-反応関係を評価した。QTc とイノツズマブ　オゾガマイシン血清中濃度との関係について，切片および傾きの両方に個体間変動の誤差項を含めたモデルを用いて評価した。残差変動には絶対誤差モデルを用いた。SCM によるステップワイズ法により，関連する可能性のある共変量［年齢，性別，人種（日本人 vs 日本人以外を含む），試験，疾患およびベースラインのカリウム値など］を検討した。変数増加法では α=0.05，変数減少法では α=0.001 となるような有意水準を事前に設定した。SCM に基づいて有意と判断された共変量を基本モデルに組み入れ，最終モデルを構築した。

モデルを構築する際，事前に規定した有意水準（α=0.05）と目的関数値の差，散布図（診断プロット）の視覚的評価，パラメータ推定値の精度ならびに個体間変動および残差変動の減少を用いて，データに対する各種モデルの適格性を評価した。また，VPC およびブートストラップ法を用いて最終モデルの適切性を評価した。

1.3.3. 各試験の統計解析法

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシン，非結合カリケアマイシンおよび総抗体（B1931002, B1931004, B1931005 および B1931016 試験のみ）の血清中濃度ならびに PK パラメータ値の要約には，観測数，算術平均，標準偏差（StDev），変動係数（%CV），中央値，最小値および最大値を含む記述統計量を使用した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 生体試料を用いた in vitro 試験および in vivo 試験

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび細胞毒性成分の N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の非臨床 PK/トキシコキネティクスならびに分布，代謝および排泄（ADME）特性を in vitro および in vivo で評価し，非臨床安全性評価に使用するとともにヒトへの関連性を評価した（2.6.4 項）。イノツズマブ　オゾガマイシンの抗 CD22 抗体は，非臨床薬理/毒性試験の動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびサル）に発現する CD22 抗原に結合しないことから（2.4.1 項），これらの動物種の PK/ADME 試験では主にイノツズマブ　オゾガマイシンおよび細胞毒性成分 N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の標的とは関連しない体内動態を検討した。

2.1.1. 吸収

イノツズマブ　オゾガマイシンは点滴静注のため，該当せず。

2.1.2. 分布

マウス，ラット，ウサギ，サルおよびヒトの血漿における N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の血漿タンパク結合率は高く，これらの種での非結合型分率（f_u）は 0.00094 から 0.031 の範囲であった（2.6.4.4.2 項）。

ラットでは，[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン由来の放射能は赤血球よりも血漿中へ選択的に分布した（2.6.4.4.3 項）。[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン由来の放射能のラット組織中への分布は限定的であり，評価したすべての組織で放射能の AUC_{inf}の組織/血漿比は 0.6 未満であった。[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン由来の放射能は血流量の多い臓器（肝臓，脾臓，肺および腎臓）に高い分布を示した。脳中放射能は血漿中放射能の 2%未満であったことから，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその代謝物の血液脳関門を介した分布は少ないことが示された（2.6.4.4.1 項）。

遺伝子導入した MDCK（Madin-Darby canine kidney）細胞を用いた in vitro 試験より，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は P-gp の基質であるが，BCRP の基質ではないことが示された。In vitro では，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH のヒト肝細胞への取り込みは受動拡散であり，リファマイシン SV によって阻害されなかったことから，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は OATP1B1 および OATP1B3 などの肝取り込みトランスポーターの基質である可能性は低いことが示唆された（2.6.4.4.4 項）。また，in vitro 試験結果より，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は臨床濃度で P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 および OCT2 に対する阻害能は低いことが示された（2.6.4.7.4 項）。

2.1.3. 代謝

放射性同位体標識および非標識のイノツズマブ　オゾガマイシンをそれぞれラットおよびヒトに静脈内投与し，イノツズマブ　オゾガマイシンの代謝を評価した。ラットで[^{3}H]N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンから遊離後，広範に代謝された。ラットでの[^{3}H]N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の主代謝経路は，N-アセチル-ε-カリケアマイシンを生成し，四糖部分の代謝物を生成する脱グリコシル化にも関与していると推定されるジスルフィド基の還元であった。副次的代謝経路はヒドラジド部位での加水分解，酸化およびピルビン酸の付加であった。イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者の血清中に検出された唯一の代謝物は N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH であった。血液中での加水分解によるイノツズマブ　オゾガマイシンからの N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の遊離は限られており，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の代謝は非酵素的還元を主に介したものであった。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンを CYP または UGT の阻害薬または誘導薬と併用投与しても，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（2.6.4.5 項）。

2.1.4. 排泄

[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンをラットに静脈内投与したところ，投与放射能の大部分（約 80%）は糞中に回収され，尿中排泄はわずか（投与量の約 8%～9%）であった。放射能は経時的に緩徐に排泄された。胆管にカニューレを挿入したラットに[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンを投与したとき，投与後 168 時間以内に投与放射能の 52.5%（雄）～63.5%（雌）が胆汁中に回収されたことから，主な消失経路である糞中排泄は胆汁排泄を介したものであることが示された（2.6.4.6 項）。

2.2. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者あるいは再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験

再発または難治性 ALL 患者あるいは再発または難治性 NHL 患者を対象にファイザー社が実施した臨床試験の一覧を Table 3 に示す。本項では，治験デザインの特徴および PK 評価に関する結果を中心に要約する。

臨床試験の記載順は，再発または難治性 ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験（B1931022 および B1931010 試験），再発または難治性 NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験（B1931002，B1931016 および B1931007 試験），再発または難治性 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（B1931004，B1931005，B1931001，B1931006 および B1931008 試験）ならびにイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび化学療法の併用試験（B1931003 試験）とする。

これらの試験の生体試料分析データを治験総括報告書（CSR）［5.3.5.1 項（B1931022 試験），5.3.5.2 項（B1931010 試験）および 5.3.5.4 項（その他の全試験）］に示す。全試験の安全性の結果を 2.7.4 項に，再発または難治性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験で得られた有効性の結果を 2.7.3 項に要約する。

2.2.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者を対象とした試験

2.2.1.1. B1931022 試験

2.2.1.1.1. 治験デザイン

B1931022 試験は，1 次または 2 次サルベージ療法を予定している再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に，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（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC[4,5,6]）を比較する無作為化，非盲検，多施設共同，第 3 相試験であった。本試験の主要目的は，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者と治験担当医師が選択した標準化学療法を使用した患者を対象として，EAC 判定を用いた CR＋CRi 率および OS を比較することであった。

患者をイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与または治験担当医師が選択した化学療法のいずれかの投与群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。初回寛解の寛解持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），患者が試験中に受けるサルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ療法）および無作為化時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）を層別因子として無作為化した。

イノツズマブ　オゾガマイシン投与群では，Cycle 1（21 日サイクル）Day 1 に開始用量 0.8 mg/m^2 を投与し，Day 8 および Day 15 にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与した。CR または CRi を達成した場合，または毒性からの回復が必要な場合には，Cycle 1 の期間を 28 日まで延長できることとした。CR または CRi を達成した患者には，以降のイノツズマブ　オゾガマイシンの用量を 1.5 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日）とし，Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与した。CR および CRi を達成しなかった患者には，以降のイノツズマブ　オゾガマイシンの用量を 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日）とし，Day 1 に 0.8 mg/m^2 を投与し，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与した。

治験担当医師が選択した化学療法群では，FLAG は最大 4 サイクル（1 サイクル 4 週間），MXN/Ara-C は最大 4 サイクル（1 サイクル 15～20 日）投与し，HIDAC は 12 時間ごとに最大 12 回投与した（血液学的回復後に 2 コース目を行ってもよいこととした）。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの血清中濃度を測定するために，イノツズマブ　オゾガマイシン投与群の患者から血液試料を採取した。採血スケジュールは Cycle 1 Day 1 の投与前，投与後 1，2，4 時間，Day 4 の投与後 72 時間，Day 8 の投与前，投与後 1，6 時間および Day 15 の投与前，投与後 1 時間，Cycle 2 Day 1 の投与前，投与後 1，2 時間および Day 8 の投与前，投与後 2 時間，ならびに Cycle 4 Day 1 の投与前，投与後 1 時間および Day 8 の投与前とした。さらに，ADA の発現を評価するために，イノツズマブ　オゾガマイシン投与群の患者から各サイクルの Day 1 の点滴開始前および治療終了時（EOT）来院時に血液試料を採取した。

2.2.1.1.2. 薬物動態の結果

本試験でイノツズマブ　オゾガマイシン群に無作為割り付けした 164 例のうち，PK 評価集団は 162 例であった（1 例は PK 検体を採取しなかったため除外，もう 1 例は Cycle 1 Day 1 以降に使用可能な PK 検体が無かったため除外した）。PK 評価集団 162 例のうち，91 例（56.2%）は男性であった。日本人は 13 例であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群全 164 例の平均年齢は 45.9 歳，平均体重は 75.2 kg であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの濃度をそれぞれ Table 7 および Table 8 に示す。投与前および点滴終了時（1 時間）のイノツズマブ　オゾガマイシン濃度は，反復投与によって上昇する傾向を示した。C_{max} の平均値は Cycle 4 Day 1 に最大値 308 ng/mL に達し，投与前（トラフ）濃度の平均値は Cycle 4 Day 8 までに最大値 91.3 ng/mL に達した。

Table 7.　再発または難治性ALL患者における投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ オゾガマイシン濃度の要約（B1931022試験）

投与日	時点	n	NALQ	濃度（ng/mL）	
				平均値（標準偏差）	中央値（最小値，最大値）
Cycle 1 Day 8	投与前	151	121	6.84 (18.9)	2.65 (0, 194)
Cycle 1 Day 15		147	137	21.3 (35.9)	12.7 (0, 333)
Cycle 2 Day 1		122	110	32.0 (47.1)	23.9 (0, 463)
Cycle 2 Day 8		115	113	61.9 (47.8)	57.0 (0, 429)
Cycle 4 Day 1		46	46	57.9 (29.8)	52.1 (4.11, 134)
Cycle 4 Day 8		40	40	91.3 (37.7)	84.6 (16, 190)
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	128	124	211 (232)	184 (0, 2380)
Cycle 1 Day 8		126	126	194 (226)	146 (7.73, 1540)
Cycle 1 Day 15		117	116	170 (78.6)	159 (0, 391)
Cycle 2 Day 1		107	107	224 (118)	204 (1.58, 705)
Cycle 4 Day 1		37	37	308 (362)	258 (34.5, 2370)

ALL：急性リンパ性白血病，n：観測数（欠測濃度値を除く），NALQ：定量下限値以上の観測数
定量下限値未満の濃度値は 0 として要約統計量を算出した。定量下限値は 1 ng/mL であった。
引用：5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 14.4.3.1

非結合カリケアマイシンの血清中濃度は, 35 例の検体で散発的に定量可能であったケースを除き, 評価したほとんどの試料で LLOQ 付近または BLQ であった。そのため, 非結合カリケアマイシンについては PK パラメータの明確な評価は実施しなかった。

Table 8.　再発または難治性ALL患者における投与前と点滴終了時の血清中非結合カリケアマイシン濃度の要約（B1931022試験）

投与日	時点	n	NALQ	濃度（ng/mL）	
				平均値（標準偏差）	中央値（最小値, 最大値）
Cycle 1 Day 8	投与前	151	0	NC	NC
Cycle 1 Day 15		148	0	NC	NC
Cycle 2 Day 1		122	0	NC	NC
Cycle 2 Day 8		116	0	NC	NC
Cycle 4 Day 1		45	0	NC	NC
Cycle 4 Day 8		40	0	NC	NC
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	129	4	0.00388 (0.0269)	0 (0, 0.276)
Cycle 1 Day 8		126	9	0.00496 (0.0183)	0 (0, 0.0947)
Cycle 1 Day 15		117	7	0.00333 (0.0133)	0 (0, 0.0643)
Cycle 2 Day 1		107	5	0.00277 (0.0126)	0 (0, 0.0675)
Cycle 4 Day 1		37	3	0.00837 (0.0315)	0 (0, 0.163)

ALL：急性リンパ性白血病，n：観測数（欠測濃度値を除く），NALQ：定量下限値以上の観測数，NC：算出せず（定量下限値以上の観測数が 0 のため）
定量下限値未満の濃度値は 0 として要約統計量を算出した。定量下限値は 0.05 ng/mL であった。
引用：5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 14.4.3.2

2.2.1.1.3. 免疫原性の結果

本試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，164 例中 7 例（4.3%）で ADA が陽性であった（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書）。

ADA 陽性患者について nAb を測定した結果, すべての患者で陰性であった（5.3.5.1 項, B1931022 試験総括報告書）。

2.2.1.1.4. 全体の結論

B1931022 試験の結論

- 点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度は反復投与によって上昇する傾向を示し，C_{max} の平均値の最高値は Cycle 4 Day 1 の 308 ng/mL であった。
- 点滴終了時の血清中非結合カリケアマイシン濃度は，評価したほとんどの試料で BLQ（LLOQ=0.05 ng/mL）であった。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA はほとんどの患者で陰性であり，イノツズマブ　オゾガマイシンによって ADA が産生される免疫原性のリスクは低いと考えられた。ADA が陽性であった 7 例では，nAb は検出されなかった。

2.2.1.2. B1931010 試験

2.2.1.2.1. 治験デザイン

B1931010 試験は，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与を評価する多施設共同，非盲検，第 1/2 相試験であった。本試験の第 1 相パートの主要目的は，RP2D を選択するために，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量を漸増し，安全性，忍容性および予備的な有効性を評価することであった。第 1 相パートの拡大コホートでは，RP2D での安全性および有効性のさらなる評価を行った。本試験の第 2 相パートの主要目的は，2 次以降のサルベージ療法の適応となる患者の CR＋CRi 率に基づいて，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性を評価することであった。

イノツズマブ　オゾガマイシンを最大 6 サイクル（1 サイクル 28 日）にわたり，2 回（用量 1.2 mg/m^2 のみ）または 3 回に分割投与した。第 1 相パートのイノツズマブ　オゾガマイシンの用量は，1.2 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 および Day 15 に 0.4 mg/m^2），1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 ならびに Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2），1.8 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 ならびに Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2）とした。第 2 相パートでは，2 次以降のサルベージ療法の適応となる B 細胞性 ALL 患者 35 例に対し，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 ならびに Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2）を投与した。CR または CRi を達成した時点で以後のサイクルでは 1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 にそれぞれ 0.4 mg/m^2）に減量した（毒性により既に減量している場合を除く）。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの血清中濃度を測定するために，Cycle 1 および Cycle 2 の Day 1 および Day 15 の投与前，投与後 1 および 3 時間ならびに Cycle 4 Day 1 の投与前および投与後 1 時間に血液試料を採取した。また，ADA の評価のために，Cycle 1 および Cycle 4 の Day 1 の投与前ならびに EOT 来院時に血液試料を採取した。

2.2.1.2.2. 薬物動態の結果

本試験でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した 72 例のうち大部分は男性（70.8%）であり，白人（76.4%）であった。全例の平均年齢は 44.9 歳，平均体重は 82.1 kg であった。

投与前および点滴終了時（1 時間）のイノツズマブ　オゾガマイシンの濃度を Table 9 に示す。C_{max} の平均値は点滴終了時または終了直後に得られ，反復投与により概ね上昇した。Cycle 4 Day 1 で，1.8 mg/m^2/cycle 投与後の C_{max} の平均値は，442～1167 ng/mL であった。投与前濃度も反復投与によって上昇する傾向を示し，Cycle 4 Day 1 で 35.0～63.6 ng/mL に達した。

非結合カリケアマイシンの濃度は概して BLQ（LLOQ=0.05 ng/mL）であったことから，非結合カリケアマイシンの PK 解析は実施しなかった。

Table 9.　再発または難治性ALL患者における投与前および点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931010試験）

来院	時点	濃度（ng/mL）									
		第 1 相 用量漸増コホート						第 1 相 拡大コホート		第 2 相	
		1 サイクルあたりのイノツズマブ　オゾガマイシンの総用量									
		1.2 mg/m^2		1.6 mg/m^2		1.8 mg/m^2		1.8 mg/m^2		1.8 mg/m^2	
		n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）	N	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）
Cycle 1 Day 15	投与前	2	1.58 (31)	10	19.7 (85)	9	17.7 (102)	12	12.8 (102)	33	13.7 (123)
Cycle 2 Day 1		2	1.42 (15)	10	21.7 (68)	7	19.6 (87)	9	40.1 (217)	28	17.1 (98)
Cycle 2 Day 15		2	25.8 (28)	9	135 (38)	7	112 (51)	8	75.7 (67)	25	75.0 (64)
Cycle 4 Day 1		2	22.1 (89)	2	67.5 (47)	4	35.0 (76)	5	63.6 (41)	10	56.6 (67)
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	1	373 (-)	8	561 (159)	9	278 (73)	10	231 (27)	28	325 (104)
Cycle 1 Day 15		2	221 (37)	9	207 (32)	9	281 (48)	11	268 (101)	29	163 (56)
Cycle 2 Day 1		2	479 (6)	8	472 (54)	6	455 (32)	9	930 (229)	23	337 (50)
Cycle 2 Day 15		2	239 (17)	8	390 (35)	7	330 (35)	8	389 (91)	23	278 (48)
Cycle 4 Day 1		2	531 (33)	2	554 (11)	2	664 (50)	4	1167 (95)	9	442 (26)

ALL：急性リンパ性白血病，CV：変動係数，n：観測数
用量は次のとおりとした：1.2 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 および Day 15 に 0.4 mg/m^2），1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2），1.8 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2）
引用：5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，Table 14.4.2.1

2.2.1.2.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシン投与前後で ADA が陽性の患者は認められなかった。

2.2.1.2.4. 全体の結論

B1931010 試験の結論

- 点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度は，反復投与によって上昇する傾向を示した。
- 点滴終了時の血清中非結合カリケアマイシン濃度は，評価したほとんどの試料で BLQ（LLOQ=0.05 ng/mL）であった。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA が陽性の患者は認められなかった。

2.2.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験

2.2.2.1. イノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験

2.2.2.1.1. B1931002 試験（3129K1-100-WW 試験）

2.2.2.1.1.1. 治験デザイン

B1931002 試験（3129K1-100-WW 試験）は，再発または難治性 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤で点滴静注したときの安全性，忍容性および PK を検討するヒト初回投与，非盲検，用量漸増，第 1 相試験であった。パート 1 の用量漸増コホートの主要目的は，再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD，忍容性および初期安全性プロファイルを評価することであった。パート 2 の主要目的は，再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD を投与したときの忍容性および初期安全性プロファイルを評価することであった。

当初，イノツズマブ　オゾガマイシンを 21 日ごとに 1 回点滴静注していたが，その後，病勢進行または許容できない毒性の徴候が認められない限り 1 サイクル（28 日）ごとに 1 回，4 サイクル投与することに変更した。安定または奏効が得られた場合は，4 サイクルを超えて投与を継続できることとした。用量の漸増は，初回投与後 21 日間または 28 日間で発現した有害事象に基づき判断した。評価した用量は 0.4，0.8，1.34，1.8 および 2.4 mg/m^2 の 3 週間に 1 回または 4 週間に 1 回の投与であった。MTD を決定した時点で，MTD を投与する拡大コホートに約 30～36 例を組み入れることとした。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総抗体，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの血清中濃度を測定するために血液試料を採取した。採血スケジュールは 21 日または 28 日サイクルの Day 1，Day 3，Day 8，Day 10，Day 15 および Day 18 の投与前，投与後 0.5，1（点滴終了時），4，7，48，168，216，336 および 408 時間とした。Cycle 2～4 の 0.5 および 7 時間の採血は不要とした。イノツズマブ　オゾガマイシンの 4 回目の投与後 672 時間（Cycle 4 Day 28）にも検体を採取した。4 サイクルを超えて，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した場合，以降の PK 解析用血液試料採取は不要とした。ADA 評価用の血液試料をスクリーニング，Cycle 2，Cycle 3 およ

び Cycle 4 の Day 1 に採取したが，4 サイクルを超えて投与を継続した場合，Cycle 5 以降は投与 1 回おきに採取した。さらに EOT 来院時にも採取した。

血液中のリンパ球表面における CD22 抗原の発現量を可溶性蛍光色素分子等量（MESF: molecules of equivalent soluble fluorescence）としてフローサイトメトリーで測定する方法を用いて，B 細胞上の CD22 への本剤の飽和度を評価した。この分析には，標識抗体への結合をイノツズマブ　オゾガマイシンが阻害しない（薬剤非感受性）CD22 クローン［RFB-4］と，結合を阻害する別の（薬剤感受性）CD22 クローン［SJ10.1H11］を使用した。イノツズマブ　オゾガマイシン存在下では，薬剤感受性 CD22 クローン自体の減少および蛍光強度の低下がみられた。

2.2.2.1.1.2. 薬物動態の結果

75 例から PK データが得られた。平均年齢は 60 歳，平均体重は 79.8 kg であり，大部分は白人（93%）であり，男性（61%）であった。

PK プロファイルの検討の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK は非線形であることが示された。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は，概ね点滴終了時または終了直後に C_{max} に達した（Table 10）。C_{max} は用量に伴って上昇したが，反復投与の影響は認められなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間ごとに投与したとき，Day 1 の C_{max} の平均値は 969 ng/mL であり，患者間変動は大きかった［変動係数（CV）=153%］。V_{ss} は小さく（5.94～6.24 L），中央コンパートメントに限られた。AUC は用量および反復投与に伴い増加し，1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，Day 1 の AUC の平均値は 14039 ng·h/mL であったが，Day 29 までに 28390 ng·h/mL に増加した。この AUC の増加に伴い，CL はそれぞれ 0.266 L/h から 0.157 L/h に低下した。

総カリケアマイシンの血清中濃度は，概ねイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴開始後 3 時間以内に最高値に達した。イノツズマブ　オゾガマイシンと同様に，総カリケアマイシンの C_{max} の平均値も用量に伴って上昇したが，反復投与の影響は受けなかった。1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したときの C_{max} の平均値は 50.4～58.7 ng/mL であり，患者間変動は 48%未満であった。総カリケアマイシンの AUC も用量および反復投与に伴い増加し，1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，AUC 平均値は Day 1 の 3723 ng·h/mL から Day 85 の 8916 ng·h/mL に増加した。この AUC の増加に伴い，見かけの CL（CL/f）はそれぞれ 1.53 L/h から 0.382 L/h に低下した（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，8.1 項）。

非結合カリケアマイシン濃度は他の測定対象物質と比較して著しく低く，C_{max} の平均値は 1.30～3.18 ng/mL であった。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与した 4 例で，Day 85 の AUC の平均値は 667 ng·h/mL（CV=70%）であった。最高濃度初回到達時間（T_{max}）はイノツズマブ　オゾガマイシン点滴終了直後であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，8.1 項）。

総抗体の C_{max} は，用量および投与期間の影響はほとんど認められなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，点滴終了直後に C_{max} が認められ，その平均値は 658～1220 ng/mL であった。イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンと同

様に，総抗体の AUC は用量および反復投与に伴って増加した。総抗体の CL/f および CL/f の患者間変動は反復投与に伴って低下した（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，8.1 項）。

2.2.2.1.1.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，71 例中 1 例（1.4%）は投与前に陽性であった。投与後に陽性の患者は認められなかった。

Table 10.　用量漸増コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後のイノツズマブ　オゾガマイシンPKパラメータの要約（B1931002試験）

投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_T (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
0.8 mg/m^2 q3w							
Day 1	163 (. [1])	1.0 (1.0,1.0) [1]	NC	445.2 (. [1])	NC	NC	NC
Day 22	175 (. [1])	1.0 (1.0,1.0) [1]	NC	555.4 (. [1])	NC	NC	NC
1.34 mg/m^2 q3w							
Day 1	287 (38 [4])	1.0 (0.5, 4.0) [4]	NC	2362 (100 [4])	NC	NC	NC
Day 22	389 (35 [6])	2.5 (0.9, 4.2) [6]	16.3 (. [1])	4013 (85 [6])	9313 (. [1])	0.288 (. [1])	6.92 (. [1])
Day 43	385 (26 [6])	1.0 (0.9, 4.0) [6]	24.4 (7 [2])	4291 (97 [6])	9692 (23 [2])	0.197 (30 [2])	7.13 (38 [2])
Day 64	304 (41 [4])	2.5 (1.0, 4.2) [4]	NC	4495 (109 [4])	NC	NC	NC
1.8 mg/m^2 q3w							
Day 1	415 (8 [4])	1.1 (1.0, 4.0) [4]	NC	1910 (14 [4])	NC	NC	NC
Day 22	474 (22 [3])	1.4 (1.0, 3.9) [3]	NC	8145 (73 [3])	NC	NC	NC
Day 43	475 (. [1])	1.0 (1.0, 1.0) [1]	NC	10373 (. [1])	NC	NC	NC
1.8 mg/m^2 q4w							
Day 1	969 (153 [23])	1.0 (0.5, 7.0) [23]	17.1 (29 [8])	6764 (98 [23])	14039 (26 [8])	0.266 (26 [8])	6.24 (29 [8])
Day 29	565 (28 [14])	1.0 (1.0, 4.0) [14]	34.7 (81 [6])	12833 (42 [14])	28390 (76 [6])	0.157 (43 [6])	5.94 (19 [6])
Day 57	445 (19 [5])	1.0 (0.9, 2.9) [5]	NC	9459 (50 [5])	NC	NC	NC
Day 85	539 (51 [4])	2.5 (1.0, 4.2) [4]	24.4 (. [1])	16245 (34 [4])	18793 (. [1])	0.176 (. [1])	6.22 (. [1])
2.4 mg/m^2 q3w							
Day 1	378 (48 [6])	1.0 (0.5, 1.7) [6]	NC	1372 (78 [6])	NC	NC	NC
Day 22	541 (57 [4])	1.0 (1.0, 1.0) [4]	42.8 (90 [2])	15791 (148 [4])	35040 (80 [2])	0.197 (72 [2])	7.7 (22 [2])
Day 43	759 (. [1])	1.9 (1.9, 1.9) [1]	78.3 (. [1])	53258 (. [1])	61899 (. [1])	0.0853 (. [1])	9.15 (. [1])
Day 64	557 (. [1])	1.1 (1.1, 1.1) [1]	72 (. [1])	34644 (. [1])	45485 (. [1])	0.0871 (. [1])	8.5 (. [1])

AUC：濃度-時間曲線下面積，AUC_T：0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中濃度，CL：クリアランス，NC：算出せず（N=0 のため），q3w：3 週間に 1 回，q4w：4 週間に 1 回，$t_{½}$：終末相の消失半減期 (0.693/λz)，T_{max}：最高濃度初回到達時間，V_{ss}：定常状態時の分布容積
Day 1 の AUC は AUC_{inf}として，Day 22 以降の AUC は AUC_{tau} として表した。データは平均値（%CV [N]）で表し，T_{max} のみ中央値（範囲）[N]で表した。なお，N が 1 の場合，データを要約せず示し，CV は算出せずに「.」と表した。
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 14.30 および Table 14.31

2.2.2.1.1.4. 薬力学の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与後，CD22 陽性かつ CD19 陽性リンパ球の蛍光強度を測定することによって，治療効果を評価した。

41 例中 23 例（56%）を評価したところ，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により CD22 陽性かつ CD19 陽性リンパ球の蛍光強度の低下が認められた。蛍光強度の平均値の低下はイノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与直後に認められ，2 回目投与後にはさらなる低下が認められた（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Figure 15.11）。

2.2.2.1.1.5. 全体の結論

B1931002 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK プロファイルを評価した結果，体内動態は非線形であることが示された。
- イノツズマブ　オゾガマイシンの分布および消失は，イノツズマブ　オゾガマイシンと CD22 陽性 B 細胞との相互作用によって影響を受けた。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について、投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.1.2. B1931016 試験（3129K1-103-JA 試験）

2.2.2.1.2.1. 治験デザイン

B1931016 試験（3129K1-103-JA 試験）は，再発または難治性 NHL の日本人患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤で点滴静注したときの安全性，忍容性および PK を評価する非盲検，用量漸増，第 1 相試験であった。本試験の主要目的は，再発または難治性 NHL 患者を対象に過去の試験で得られたイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD または本試験で決定するより低い MTD の安全性および忍容性を評価することであった。

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する忍容性が良好であり，病勢進行の徴候が認められない場合は，およそ 28 日に 1 回として 4 回以上点滴静注した。用量の漸増は，初回投与後 28 日間に認められた毒性に基づき判断した。疾患の安定以上の反応が認められており，かつ投与に対する忍容性が認められる患者にはイノツズマブ　オゾガマイシンを 5 回以上投与できることとした。用量は 1.3 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2（4 週間に 1 回）とした。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの濃度を測定するために血液試料を採取した。採血スケジュールは 1 回目から 3 回目の投与前，投与後 1（点滴終了時），4（1 回目投与および 3 回目投与のみ），24，48，120，168，216，336 および 504 時間に血液試料を採取し，4 回目からは 0 時間（投与前）とした。非結合カリケアマイシンおよび総抗体測定用の血液試料は，1 回目から 3 回目の投与前，投与後 1（点滴終了時），4（1 回目投与および 3 回目投与のみ），24，48，120 および 168 時間に採取し，4 回目からは投与前に採取した。

さらに，ADA を評価するため，1～4，5，7，9 および 11 回目のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前ならびに EOT 来院時（最終投与後 28～42 日）にも血液試料を採取した。

2.2.2.1.2.2. 薬物動態の結果

日本人患者 13 例（男性 7 例および女性 6 例）から PK データが得られた。平均年齢は 52.7 歳，平均体重は 60.4 kg であった。

1.3 mg/m^2 を投与した 3 例および 1.8 mg/m^2 を投与した 10 例でイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシン，非結合カリケアマイシンおよび総抗体の血清中濃度を測定した。1.8 mg/m^2 を投与した 2 例は，血小板減少症および胸水により Cycle 1 の終了後に用量を減量したため，Cycle 2 以降の PK 評価から除外した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は，概ね点滴終了時または終了直後に最高値に達した。C_{max} は用量に伴って上昇したが，反復投与の影響はなかった（Table 11）。1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，C_{max} の平均値は 657 ng/mL（CV=41%）から 763 ng/mL（CV=20%）の範囲であった。V_{ss} は小さかった（4.06～4.89 L）。AUC は用量および投与サイクルの増加に伴って増加し，1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，Day 1 の AUC の平均値は 14266 ng·h/mL であったが，Day 57 に 39677 ng·h/mL に増加した。この AUC の増加に伴い，CL は 0.24 L/h から 0.09 L/h に低下した。

総カリケアマイシンの血清中濃度は, 概ねイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴開始後 4 時間以内に最高値に達した。総カリケアマイシンの C_{max} の平均値も用量に伴って上昇した。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したときの C_{max} の平均値は，Day 1 の 59.0　ng/mL（CV=31%）から Day 57 の 78.2 ng/mL（CV=15%）に上昇した。総カリケアマイシンの AUC も用量および投与サイクルの増加とともに増加し，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，AUC の平均値は Day 1 の 2329 ng·h/mL から Day 57 の 9225 ng·h/mL に増加した。この AUC の増加に伴い，CL/f はそれぞれ 1.61 L/h から 0.37 L/h に低下した（5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，9 項）。

非結合カリケアマイシン濃度は概ね BLQ であったため，非結合カリケアマイシンの PK パラメータは算出しなかった（5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，9 項）。

総抗体の C_{max} は用量および投与サイクルで変化しなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき，点滴終了直後の C_{max} の平均値は 710～868 ng/mL であった。総抗体の AUC は用量および反復投与に伴って増加した。総抗体の CL/f および患者間変動は反復投与に伴って低下した（5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，9 項）。

2.2.2.1.2.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について, 投与前後で陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.1.2.4. 全体の結論

B1931016 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK プロファイルを評価した結果，体内動態が非線形であることが示された。イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび

総抗体については，AUC は用量または反復投与に伴って増加し，CL および（または）見かけの CL は用量および反復投与に伴って低下した。

- 概して，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したときの PK 特性は，日本人患者と日本人以外の患者（B1931002 試験）で類似していた（3.1 項参照）。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA が陽性の患者は認められなかった。

Table 11.　用量漸増コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後のイノツズマブ　オゾガマイシンPKパラメータの要約（B1931016試験）

投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_T (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
1.3 mg/m^2 q4w							
Day 1	463 (8 [3])	0.93 (0.92, 1.00) [3]	NC	3877 (68 [3])	NC	NC	NC
Day 29	610 (17 [3])	0.97 (0.92, 0.98) [3]	29.7 (30 [3])	19130 (42 [3])	24166 (29 [3])	0.08 (32 [3])	3.27 (11 [3])
Day 57	524 (18 [3])	3.92 (0.92, 4.00) [3]	43.6 (18 [3])	26747 (20 [3])	31642 (21 [3])	0.06 (22 [3])	3.79 (12 [3])
1.8 mg/m^2 q4w							
Day 1	657 (41 [10])	0.99 (0.92, 4.07) [10]	13.0 (30 [6])	8508 (73 [10])	14266 (32 [6])	0.24 (40 [6])	4.06 (21 [6])
Day 29	727 (27 [8])	0.96 (0.87, 1.05) [8]	35.8 (43 [8])	29669 (49 [8])	34518 (46 [8])	0.11 (54 [8])	4.40 (20 [8])
Day 57	763 (20 [5])	3.92 (0.92, 4.00) [5]	44.0 (32 [5])	32748 (43 [5])	39677(41 [5])	0.09 (56 [5])	4.89 (19 [5])

AUC：濃度-時間曲線下面積，AUC_T：0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中濃度，CL：クリアランス，NC：算出せず，q4w：4 週間に 1 回，$t_{½}$：終末相の消失半減期 (0.693/λ_z)，T_{max}：最高濃度初回到達時間，V_{ss}：定常状態時の分布容積
Day 1 の AUC は AUC_{inf}として，Day 29 以降の AUC は AUC_{tau} として表した。30%を超える AUC の外挿部分は含めなかった。1.8 mg/m^2 を投与した 2 例は Cycle 2 以降に用量を減量したため除外した。データは平均値（%CV [N]）で表し，T_{max}のみ中央値（範囲）[N]で表した。
引用：5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，Table 9-1

2.2.2.1.3. B1931007 試験（3129K7-2001-WW 試験）

2.2.2.1.3.1. 治験デザイン

B1931007 試験（3129K7-2001-WW 試験）は，リツキシマブと化学療法の併用療法または抗 CD20 RIT に不応性の低悪性度 NHL 患者に，イノツズマブ　オゾガマイシンを点滴静注する多施設共同，単群，非盲検，第 2 相試験であった。主要目的は奏効率（ORR）に基づきイノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価することであった。

イノツズマブ　オゾガマイシンを点滴静注により 4 週間に 1 回, 少なくとも 4 サイクル投与した。開始用量は 1.8 mg/m^2（4 週間に 1 回）とした。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度を測定するために血液試料を採取した。採血スケジュールは Cycle 1 の投与前，投与後 1 および 168 時間，Cycle 3 の投与前，投与後 1，3，48 および 168 時間，Cycle 4 の投与前，投与後 1，3，48 および 168 時間ならびに Cycle 6 の 0 時間とした。

また，ADA の評価のために，Cycle 1 および Cycle 3 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前ならびに EOT 来院時に血液試料を採取した。

2.2.2.1.3.2. 薬物動態の結果

患者の平均年齢は 61.3 歳，平均体重は 72.8 kg であった。男性 44 例および女性 37 例であり，患者の大部分は白人（61.7%）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 投与前と点滴終了時のイノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの濃度をそれぞれ Table 12 および Table 13 に示す。イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの点滴終了時の濃度は，いずれも反復投与の影響を受けず，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与前濃度はすべて BLQ であった。

非結合カリケアマイシン濃度は概ね BLQ またはそれに近い値であったことから，非結合カリケアマイシンの PK パラメータは算出しなかった。

Table 12.　再発または難治性NHL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931007試験）

投与日	時点	n	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2	
			濃度（ng/mL）	
			平均値（%CV）	中央値（最小値, 最大値）
Cycle 3 Day 1	投与前	43	NC	NC
Cycle 4 Day 1		34	NC	NC
Cycle 6 Day 1		11	NC	NC
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	72	462 (43)	468 (0, 897)
Cycle 3 Day 1		41	481 (44)	496 (104, 1100)
Cycle 4 Day 1		34	418 (43)	400 (94.2, 945)

NHL：非ホジキンリンパ腫，CV：変動係数，n：観測数（欠測濃度値を除く），NC：算出せず（定量下限値以上の観測数が 0 のため）
引用：5.3.5.4 項，B1931007 試験総括報告書，Listing 16.2.5.5 より作成

Table 13.　再発または難治性NHL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中総カリケアマイシン濃度の要約（B1931007試験）

投与日	時点	n	イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2	
			濃度（ng/mL）	
			平均値（%CV）	中央値（最小値, 最大値）
Cycle 3 Day 1	投与前	43	0.127 (656)	NC (0, 5.44)
Cycle 4 Day 1		35	0.394 (413)	NC (0, 7.27)
Cycle 6 Day 1		11	0.580 (332)	NC (0, 6.38)
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	73	57.0 (52)	54.7 (9.15, 217)
Cycle 3 Day 1		41	55.3 (50)	50.5 (12.8, 162)
Cycle 4 Day 1		35	54.7 (73)	49.7 (17.1, 260)

NHL：非ホジキンリンパ腫，CV：変動係数，n：観測数（欠測濃度値を除く），NC：算出せず
引用：5.3.5.4 項，B1931007 試験総括報告書，Listing 16.2.5.6 より作成

2.2.2.1.3.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，75 例中 1 例は投与前に陽性であった。投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.1.3.4. 全体の結論

B1931007 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの点滴終了時の濃度は，いずれも反復投与の影響を受けなかった。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，本剤の投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2. イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用試験

2.2.2.2.1. B1931004 試験（3129K3-101-WW 試験）

2.2.2.2.1.1. 治験デザイン

B1931004 試験（3129K3-101-WW 試験）は，濾胞性 NHL または DLBCL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンをリツキシマブと併用投与する非盲検第 1/2 相試験であった。主要目的は忍容性，初期安全性プロファイルおよび MTD を評価することであった。

適格例を対象に，28 日サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を点滴静注し，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 0.8，1.3 および 1.8 mg/m^2 を点滴静注した。本試験のパート 1 には各用量群に評価可能例 3～6 例を組み入れた。パート 2 では当初，パート 1 で確認された MTD で，濾胞性リンパ腫患者および DLBCL 患者の各約 35 例に投与する予定であったが，その後，治験実施計画書の改訂 4 により，パート 2 にリツキシマブを含む過去の治療に不応性の高悪性度または中悪性度の B 細胞性 NHL 患者 30 例のコホートを追加した。

Cycle 1，2 および 3 のリツキシマブ投与前およびイノツズマブ　オゾガマイシン投与前に血液試料を採取した。さらに，Cycle 1，2 および 3 のイノツズマブ　オゾガマイシン点滴開始後 1，4，72，168，216，336，504 および 672 時間に血液試料を採取した。

また，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の評価のために，スクリーニング，Cycle 2～4，Cycle 5 および Cycle 7 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前ならびに EOT 来院時に血液試料を採取した。

2.2.2.2.1.2. 薬物動態の結果

患者の平均年齢は 62.1 歳，平均体重は 80.5 kg であった。男性 71 例および女性 48 例であり，患者の大部分は白人（86.6%）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンは，すべての投与群および投与日で点滴開始後 1～4 時間（中央値）以内に C_{max} に到達した。0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および投与間隔τの濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）は患者間変動があり，用量の増加に伴って増加する傾向を示した。イノツズマブ　オゾガマイシンの CL は 0.3 L/h 未満であり，定常状態における V_{ss} は小さかった（5～8 L）（5.3.5.4 項，B1931004 試験総括報告書，Table 14.4.4.1）。

非結合カリケアマイシンの血清中濃度は低く，BLQ（1.25 ng/mL 未満）付近であり，非結合カリケアマイシンの PK のばらつきは特に大きかった。非結合カリケアマイシンの AUC_{last} もばらつきが大きく，用量間での傾向を検出することはできなかった（5.3.5.4 項，B1931004 試験総括報告書，Table 14.4.4.2）。

総カリケアマイシンについても，すべての投与群および投与日でイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴開始後 1～4 時間（中央値）以内に C_{max} に到達した。総カリケアマイシンの C_{max} の平均値は用量の増加に伴って上昇する傾向を示し，投与日間で類似していた。総カリケアマイシンの AUC_{last} および AUC_{tau} は患者間変動が大きく，用量の増加に伴って増加する傾向を示した（5.3.5.4 項，B1931004 試験総括報告書，Table 14.4.4.4）。

総抗体については，すべての投与群および投与日で点滴開始後 1～4 時間（中央値）以内に C_{max} に到達した。C_{max} の平均値は用量の増加に伴って上昇する傾向を示した。AUC_{last}，AUC_{tau} および AUC_{inf} は患者間変動が大きく，C_{max} の平均値と同様に用量の増加に伴って増加する傾向を示した（5.3.5.4 項，B1931004 試験総括報告書，Table 14.4.4.3）。

2.2.2.2.1.3. 免疫原性

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，142 例中 3 例（2.1%）は投与前に陽性であった。この 3 例のうち 2 例［142 例中 2 例（1.4%）］は投与後も陽性であったが，投与後新たに陽性となった患者は認められなかった。

リツキシマブに対する ADA については，投与前後で陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.1.4. 全体の結論

B1931004 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8, 1.3 および 1.8 mg/m^2 点滴静注後のイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンならびに総抗体の PK プロファイルは，全用量にわたってばらつきがみられた。

- イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の C_{max} および AUC の平均値は，用量の増加に伴って増加する傾向を示した。

- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA については，投与後に新たに ADA 陽性となった患者は認められなかったことから，イノツズマブ　オゾガマイシンが ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

2.2.2.2.2. B1931005 試験（3129K3-1104-JA 試験）

2.2.2.2.2.1. 治験デザイン

B1931005 試験（3129K3-1104-JA 試験）は，再発または難治性 NHL の日本人患者を対象とした，非盲検，単群，第 1 相試験であった。本試験の主要目的は，イノツズマブ　オゾガマイシンをリツキシマブと併用した過去の試験で決定した MTD の忍容性および初期安全性プロファイルを評価することであった。

固定用量のリツキシマブ（375 mg/m^2）を各サイクルの Day 1 に点滴静注した後，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を点滴静注した。病勢進行が認められない限り，28 日ごとに最大 8 サイクル投与した。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総抗体，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの PK を評価するために血液試料を全例から採取した。採血スケジュールは，Cycle 1～3 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前，投与後 1（点滴終了時），4，48，144，192，312，480 および 648 時間とした。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を評価するために，スクリーニング，Cycle 2，3，4，5 および 7 の投与前ならびに EOT 来院時にも血液試料を採取した。

2.2.2.2.2.2. 薬物動態の結果

日本人患者 10 例（男女各 5 例）から PK データを得た。平均年齢は 60 歳，平均体重は 58.2 kg であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシン，非結合カリケアマイシンおよび総抗体の血清中濃度は Cycle 1 で 10 例，Cycle 2 で 5 例，Cycle 3 で 3 例測定した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} は反復投与により上昇した。C_{max} の平均値は 559 ng/mL（CV=24%）から 958 ng/mL（CV=7%）の範囲であった。C_{max} は概ね点滴終了時または終了直後に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの AUC も反復投与により増加し，Cycle 1 で 22300 ng·h/mL であり，Cycle 3 までに 54800 ng·h/mL に増加した。この AUC の増加に伴い，CL は Cycle 1 から Cycle 3 の期間に 0.120 L/h から 0.050 L/h に低下した（5.3.5.4 項，B1931005 試験総括報告書，Table 36）。

総カリケアマイシンのC_{max}は概してイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴開始後4時間以内に認められた。総カリケアマイシンのC_{max}の平均値は反復投与によって上昇し，Cycle 1 で 67.7 ng/mL（CV=22%），Cycle 3 で 96.6 ng/mL（CV=3%）であった。総カリケアマイシンの AUC も反復投与により増加し，Cycle 1 で 4060 ng·h/mL から Cycle 3 で 11600 ng·h/mL に増加した。CL/f は Cycle 1 の 0.746 L/h から Cycle 3 の 0.249 L/h に低下した（5.3.5.4 項, B1931005 試験総括報告書, Table 37）。

非結合カリケアマイシンの濃度は他の測定対象物質と比較して極めて低く，ほとんどの血清中濃度が BLQ であったことから，PK パラメータを算出できなかった。

総抗体のC_{max}は反復投与により上昇し，概ね点滴終了時または終了直後に認められた。C_{max}の平均値は Cycle 1 の 839 ng/mL（CV=19%）から Cycle 3 の 1210 ng/mL（CV=15%）の範囲であった。総抗体の AUC も反復投与により増加した。総抗体の CL/f は反復投与によって低下した（5.3.5.4 項，B1931005 試験総括報告書，Table 38）。

2.2.2.2.2.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，10 例中 1 例は投与前に陽性であり，投与後も Cycle 3 Day 2 まで陽性を示した。投与後に新たに陽性となった患者は認められなかった。

リツキシマブに対する ADA については，投与前後で陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.2.4. 全体の結論

B1931005 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の曝露量は反復投与により増加した。
- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA については投与前後でほとんど認められなかったことから，イノツズマブ　オゾガマイシンが ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

2.2.2.2.3. B1931001 試験（3129K5-2005-WW 試験）

2.2.2.2.3.1. 治験デザイン

B1931001 試験（3129K5-2005-WW 試験）は単群，非盲検，第 2 相試験であった。主要目的は，再発または難治性の CD22 陽性 DLBCL 患者を対象に，大量化学療法と aSCT による地固め療法前の寛解導入療法として，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性を評価することであった。

イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2 を 21 日ごとに 3 サイクル以上点滴静注した。さらに 3 サイクルまで追加投与を可能とし，合計で最長 6 サイクルまで投与した。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの PK を評価するため血液試料を全例から採取した。採血スケジュールは，Cycle 1 および 2 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前，投与後 1（点滴終了時），144 および 312 時間ならびに Cycle 3 の 0 時間

（投与前）とした。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を評価するために，Cycle 1 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前にも血液試料を採取した。

2.2.2.2.3.2. 薬物動態の結果

PK 解析の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの濃度を一覧表として示した。本試験の血清中濃度のデータは，5.3.5.4 項，B1931001 試験総括報告書に記載されている。

2.2.2.2.3.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，評価した 52 例中 2 例（3.8%）は投与前に陽性であった。投与後に ADA が陽性であった患者は認められなかった。

リツキシマブに対する ADA については，投与前後で陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.3.4. 全体の結論

B1931001 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.4. B1931006 試験（3129K4-3301 試験）

2.2.2.2.4.1. 治験デザイン

B1931006 試験（3129K4-3301 試験）は，濾胞性 NHL 患者を対象とした，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性を評価する 2 群，無作為化，非盲検，第 3 相試験であった。患者を第 1 群または第 2 群に 1：1 の割合で無作為に割付け，第 1 群ではイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2 を 28 日サイクルで点滴静注し，第 2 群では治験担当医師が選択した規定療法（R-CVP または R-FND）を投与した。本試験の主要目的は，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンを実薬対照と比較して，PFS に基づく有効性について優越性を示すことであった。濾胞性 B 細胞性 NHL 患者計 29 例を無作為化し，このうち 15 例を第 1 群に，14 例を第 2 群に割り付けた。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの PK を評価するため血液試料を第 1 群の全例から採取した。採血スケジュールは，Cycle 1 および Cycle 2 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前, 投与後 1（点滴終了時）および 168 時間ならびに Cycle 3 および Cycle 4 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前，投与後 1（点滴終了時），3 および 168 時間とした。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を検討するために，Cycle 1 および Cycle 4 の投与前ならびに EOT 来院時にも血液試料を採取した。

2.2.2.2.4.2. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの濃度の一覧は，5.3.5.4 項，B1931006 試験総括報告書に記載されている。本試験では，PK パラメータは算出しなかった。

2.2.2.2.4.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，評価した 14 例中 1 例は投与前に陽性であった。投与後に陽性の患者は認められなかった。

リツキシマブに対する ADA については，評価した 25 例中 1 例はベースライン時に陽性であったが，投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.4.4. 全体の結論

B1931006 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.4.5. B1931008 試験（3129K5-3303-WW 試験）

2.2.2.2.4.5.1. 治験デザイン

B1931008 試験（3129K5-3303-WW 試験）は，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 2 群，無作為化，非盲検，多施設共同，第 3 相試験であり，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と治験担当医師が選択した規定療法（ベンダムスチンまたはゲムシタビンとリツキシマブの併用療法）と比較した。患者を第 1 群または第 2 群に 1 : 1 の割合で無作為に割付け，第 1 群では 28 日サイクルでイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2 を点滴静注し，第 2 群では 28 日サイクルで治験担当医師が選択した規定療法（ベンダムスチン 120 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2 またはゲムシタビン 1000 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2）を投与した。本試験の主要目的は，リツキシマブと併用したときのイノツズマブ　オゾガマイシンを実薬対照と比較して，OS に基づく有効性について優越性を示すことであった。

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの PK を評価するため，第 1 群の最初の 40 例（または 40 例以上）と，日本の治験実施施設の第 1 群の 25 例以上からなるサブセットから血液試料を採取した。採血スケジュールは，Cycle 1，Cycle 3 および Cycle 4 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前，投与後 1（点滴終了時）および 144 時間とした。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を評価するために，Cycle 1～Cycle 6 の投与前および EOT 来院時にも血液試料を採取した。

2.2.2.2.4.5.2. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシンの採取時間別の血清中濃度の一覧は，5.3.5.4 項，B1931008 試験総括報告書，Table 14.4.3.1 に記載されている。本試験は当初予定していた中間解析後に終了したことから，PK パラメータは算出しなかった。

2.2.2.2.4.5.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，評価した 152 例中 9 例（5.9%）はベースラインの ADA の状態に関係なく，いずれかの時期に ADA 陽性であった。

リツキシマブに対する ADA については，評価した 294 例中 4 例（1.4%）は投与前に陽性であったが，投与後に陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.2.4.5.4. 全体の結論

B1931008 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA については投与前後でほとんど認められなかったことから，イノツズマブ　オゾガマイシンが ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

2.2.2.3. 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試験

2.2.2.3.1. B1931003 試験（3129K2-1105-WW 試験）

2.2.2.3.1.1. 治験デザイン

B1931003 試験（3129K2-1105-WW 試験）は，再発または難治性 NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP（第 1 群）または R-GDP（第 2 群）の併用療法を評価する非盲検，第 1 相試験であった。本試験の主要目的は，CD22 陽性 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンを併用したときの免疫化学療法レジメン R-CVP または R-GDP の忍容性，初期安全性プロファイルおよび MTD または後続試験の推奨用量を決定することであった。本試験は 3 つのパートからなり，パート 1 は用量漸増コホート，パート 2 は MTD 確認コホート，パート 3 は予備的有効性コホート（MTD 拡大コホート）であった。

過去の臨床試験の所見に基づき，イノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量を 0.8 mg/m^2（3 週間に 1 回）として，非標的細胞障害性療法の用量漸増投与との併用を評価した。最高用量の細胞毒性化学療法（R-CVP および R-GDP）とイノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量 0.8 mg/m^2（3 週間に 1 回）との併用で忍容性が認められた場合は，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 の 3 週間に 1 回投与（12 週間換算で MTD の 96%に相当）を検討することとした。

PK を評価するため，パート 2 およびパート 3 に組み入れた患者から血液試料を採取した。採血スケジュールは，Cycle 1 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前ならびに Cycle 3 の投与前，投与後 1（点滴終了時），3，24 および 144 時間とした。さらに，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を評価するため，Cycle 1 および Cycle 4 の投与前ならびに EOT 来院時に全例から血液試料を採取した。

2.2.2.3.1.2. 薬物動態の結果

第 1 群の患者の平均年齢は 62.2 歳，平均体重は 70.1 kg であり，男性 27 例，女性 21 例であった。患者の多く（58.3%）がアジア人であった。第 2 群の患者の平均年齢は 62.1 歳，平均体重は 76.8 kg であり，男性 37 例，女性 18 例であった。患者の大部分は白人（63.6%）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 と R-CVP または R-GDP の併用療法では，Cycle 3 の点滴開始後 1～3 時間にイノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の平均値は第 1 群で 214 ng/mL，第 2 群で 283 ng/mL であった。Cycle 3 Day 8 で

イノツズマブ　オゾガマイシン濃度は BLQ であった。患者間変動（%CV）は 33%～53%であった（5.3.5.4 項，B1931003 試験総括報告書，Table 14.4.3.1.1 および 14.4.3.2.1）。

総カリケアマイシンの C_{max} も Cycle 3 の点滴開始後 1～3 時間に認められ，第 1 群で 32.4 ng/mL，第 2 群で 30.7 ng/mL であった。Cycle 3 Day 8 で総カリケアマイシン濃度の平均値は第 1 群で 7.6 ng/mL，第 2 群で 7.1 ng/mL であった。患者間変動（% CV）は 20%～48%であった（5.3.5.4 項，B1931003 試験総括報告書，Table 14.4.3.1.3 および 14.4.3.2.3）。

非結合カリケアマイシンの血清中濃度は両群とも概ね BLQ であった（5.3.5.4 項，B1931003 試験総括報告書，Table 14.4.3.1.2 および 14.4.3.2.2）。

2.2.2.3.1.3. 免疫原性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA について，100 例中 9 例（9.0%）は，投与前に陽性であり，100 例中 3 例（3.0%）は，投与後に陽性であった。投与後に新たに陽性となった患者は認められなかった。

リツキシマブに対する ADA については，投与前後で陽性の患者は認められなかった。

2.2.2.3.1.4. 全体の結論

B1931003 試験の結論

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの C_{max} は，Cycle 3 の点滴開始後 1～3 時間に認められた。Cycle 3 Day 8 で，イノツズマブ　オゾガマイシンの濃度は BLQ であった。イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カリケアマイシンの濃度には中程度の患者間変動が認められた。

- 非結合カリケアマイシンの血清中濃度は両群とも概ね BLQ であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA については投与前後でほとんど認められなかったことから，イノツズマブ　オゾガマイシンが ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 単回投与時および反復投与時の薬物動態

3.1.1. 単回投与時の薬物動態

再発または難治性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験で，イノツズマブ　オゾガマイシンの単回投与時の PK を評価した。

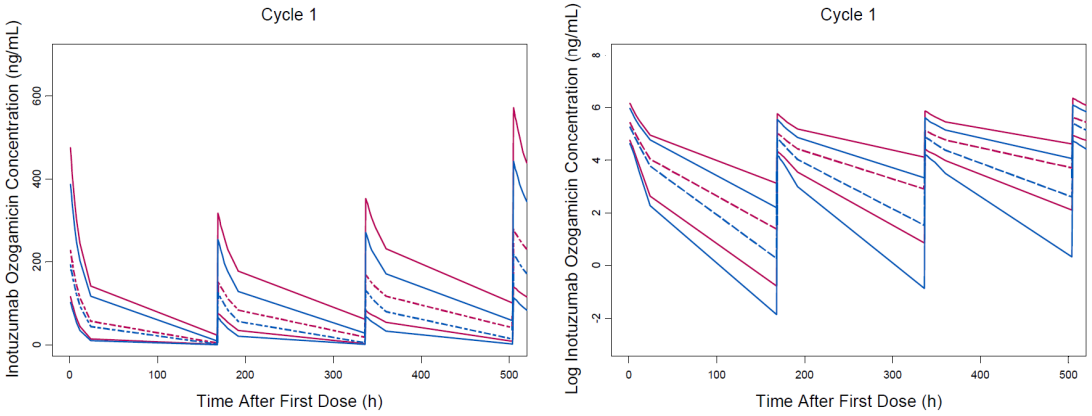
母集団薬物動態解析で得られた最終モデル（3.5 項）を使用し，再発または難治性 ALL 患者（234 例）を対象に 1.8 mg/m^2/cycle［1 サイクルを 21 日間（Cycle 1）または 28 日間（Cycle 2 以降）とし，各サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与］の用量で投与したときの, Cycle 1 におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移のシミュレーション結果を Figure 1（全体）および Figure 2（日本人 vs 外国人（アジア人を含む）］に示す。

母集団薬物動態最終モデルから共変量の影響を考慮して得た経験ベイズ推定値を用いて B1931022 試験の個々の ALL 患者のイノツズマブ　オゾガマイシンの AUC_{tau}, 濃度-時間曲線下累積面積（AUC_{cum}），AUC_{inf}，Cycle 1 の濃度-時間曲線下累積面積（AUC_{cycle1}）およびβ相の $t_{½}$を推定し，平均値（StDev）を算出した結果を Table 14（全体 234 例）および Table 15［日本人 13 例 vs 外国人 221 例（アジア人を含む）］に示す。

イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle で投与したとき，初回投与後（0.8 mg/m^2）の AUC_{inf} の推定値の平均値は，全体で 5.78×10^3 ng·h/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，7.21×10^3 ng·h/mL および 5.69×10^3 ng·h/mL であった。β相の $t_{½}$の推定値の平均値は，全体で 120 時間であり，日本人および外国人でそれぞれ，131 時間および 120 時間であった。

また，B1931022 試験の Cycle 1 における投与前と点滴終了時（C_{max}）のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の観測値を Table 16 に示す。0.8 mg/m^2 の初回投与後に観察された点滴終了時の血清中濃度の平均値は，全体で 211 ng/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，219 ng/mL および 210 ng/mL であった。

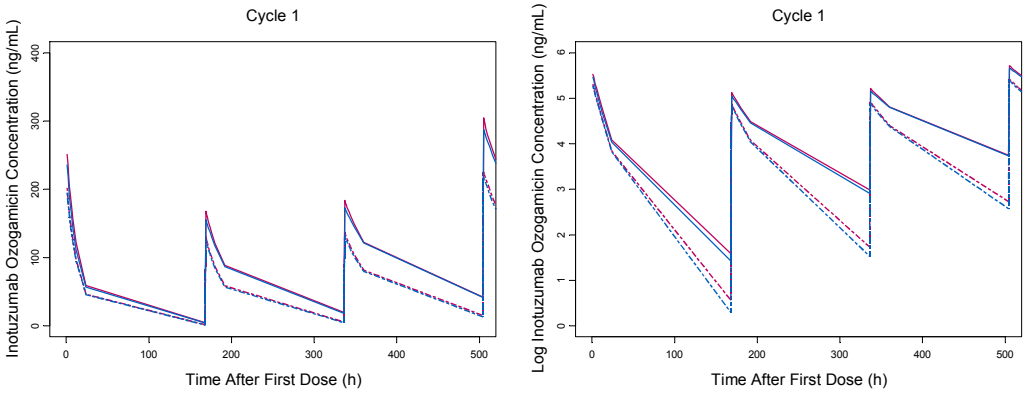
Figure 1.　再発または難治性 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle で反復投与したときの Cycle 1 における血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（全体，シミュレーション）



BBSA：ベースラインの体表面積，BLSTPB：ベースラインの末梢血中芽球割合
赤線は高曝露量となる共変量効果（low BBSA/low BLSTPB），青線は低曝露量となる共変量効果（high BBSA/high BLSTPB）のときの濃度推移を表す。50 パーセンタイル値（中央値）を点線，5 パーセンタイル値および 95 パーセンタイル値を実線で示す。
左図：線形スケール；右図：対数スケール

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Figure 19

Figure 2.　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 で反復投与したときの Cycle 1 における血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（日本人 vs 外国人，シミュレーション）



BBSA：ベースラインの体表面積，BLSTPB：ベースラインの末梢血中芽球割合
赤線は日本人，青線は外国人（アジア人を含む）を表す。実線は高曝露量となる共変量効果（low BBSA/low BLSTPB），点線は低曝露量となる共変量効果（high BBSA/high BLSTPB）のときの中央値（50 パーセンタイル）を表す。左図：線形スケール；右図：対数スケール

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 27

Table 14.　母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性ALL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 1）：全体

用量 (mg/m^2)	投与日	平均値 (StDev)				
		AUC_{tau}[a] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	AUC_{cum}[b] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	AUC_{inf}[c] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	AUC_{cycle1}[d] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	Beta $t_{½}$ (h) N = 234
0.8	1	4.33 (2.14)	4.33 (2.14)	5.78 (3.79)	20.9 (11.0)	120 (24.3)
0.5	8	6.31 (3.56)	10.6 (5.61)	NA		163 (55.3)
0.5	15	10.2 (5.43)	20.9 (11.0)	NA		206 (71.7)

ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{tau}：投与間隔の濃度-時間曲線下面積，AUC_{cum}：濃度-時間曲線下累積面積，AUC_{cycle1}：Cycle 1 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積，N：症例数，NA：該当なし，StDev：標準偏差，$t_{½}$：消失半減期
a. AUC_{tau} は投与間隔の曝露量を表す。投与間隔は 7 日
b. AUC_{cum} は，初回投与から次の投与直前までの期間の累積曝露量を表す
c. AUC_{inf} は，Day 1 の初回投与後の AUC を外挿した無限大時間までの曝露量を表す
d. Cycle 1 の総 AUC を表す
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Table 14 および Appendix 9.5.1, Table 1

Table 15.　母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性ALL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 1）：日本人 vs 外国人

用量 (mg/m^2)	投与日	平均値 (StDev)									
		AUC_{tau}[a] (×10^3 ng·h/mL)		AUC_{cum}[b] (×10^3 ng·h/mL)		AUC_{inf}[c] (×10^3 ng·h/mL)		AUC_{cycle1}[d] (×10^3 ng·h/mL)		Beta $t_{½}$ (h)	
		日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)
0.8	1	5.11 (2.07)	4.28 (2.13)	5.11 (2.07)	4.28 (2.13)	7.21 (4.44)	5.69 (3.75)	23.5 (10.5)	20.7 (11.0)	131 (31.4)	120 (23.8)
0.5	8	7.09 (3.47)	6.27 (3.57)	12.2 (5.51)	10.5 (5.61)	NA	NA			180 (64.9)	162 (54.7)
0.5	15	11.3 (4.98)	10.2 (5.46)	23.5 (10.5)	20.7 (11.0)	NA	NA			232 (75.5)	204 (71.4)

ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{tau}：投与間隔の濃度-時間曲線下面積，AUC_{cum}：濃度-時間曲線下累積面積，AUC_{cycle1}：Cycle 1 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積，n：症例数，NA：該当なし，StDev：標準偏差，$t_{½}$：消失半減期
a. AUC_{tau} は投与間隔の曝露量を表す。投与間隔は 7 日
b. AUC_{cum} は，初回投与から次の投与直前までの期間の累積曝露量を表す
c. AUC_{inf} は，Day 1 の初回投与後の AUC を外挿した無限大時間までの曝露量を表す
d. Cycle 1 の総 AUC を表す
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 11，Table 18 および Table 19 より作成

Table 16.　再発または難治性ALL患者におけるCycle 1のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931022試験）

投与サイクルと投与日	時点	濃度（ng/mL）					
		全体		日本人		外国人	
		n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）
Cycle 1 Day 8	投与前	151	6.84 (276)	11	5.97 (90)	140	6.91 (284)
Cycle 1 Day 15		147	21.3 (168)	11	21.0 (93)	136	21.3 (173)
Cycle 1 Day 1	点滴終了時	128	211 (110)	13	219 (35)	115	210 (116)
Cycle 1 Day 8		126	194 (117)	11	160 (25)	115	197 (120)
Cycle 1 Day 15		117	170 (46)	11	192 (26)	106	168 (48)

ALL：急性リンパ性白血病，CV：変動係数，n：観測数
注：濃度は 1.8 mg/m^2 投与（1 サイクルを 21～28 日間として 0.8 mg/m^2，0.5 mg/m^2 および 0.5 mg/m^2 を分割投与）した B1931022 試験の Cycle 1 での観測値である。
引用：5.3.5.4 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 14.4.3.1 および Listing 16.2.5.3.1 より作成

これらの結果から，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 の用量を分割投与したときの Cycle 1 の血清中濃度は，日本人と外国人の間に大きな差異がないことが示された。

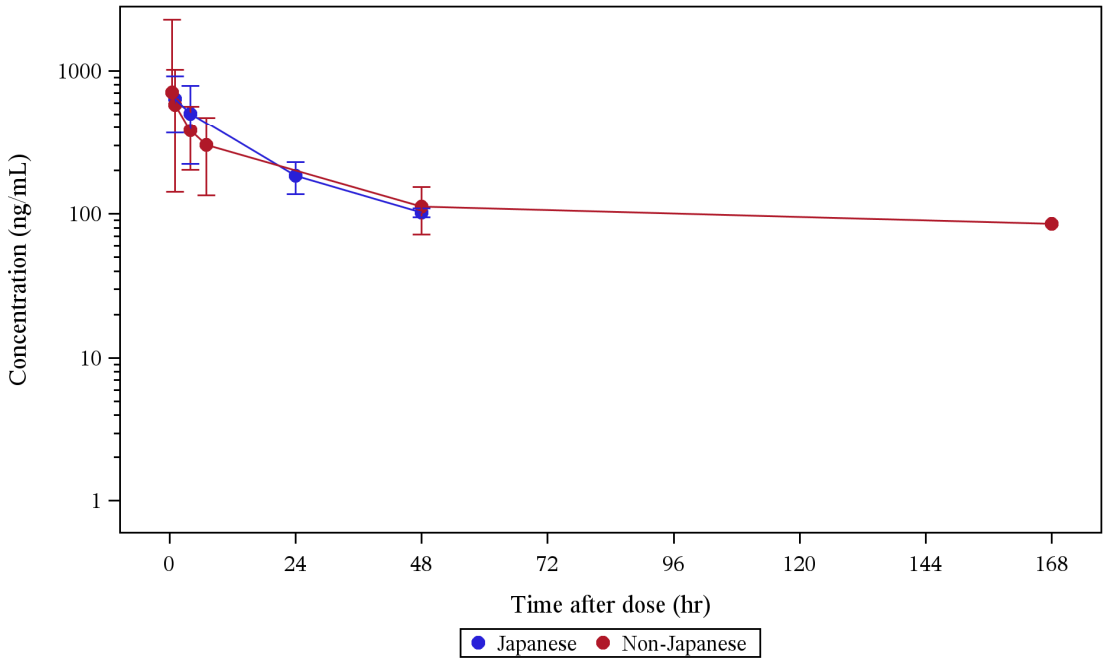
また，再発または難治性 NHL 患者を対象とした海外第 1 相試験（B1931002 試験）および国内第 1 相試験（B1931016 試験）において，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を単回投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの PK をノンコーパトメント法で評価し，単回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの日本人および外国人の PK パラメータをそれぞれ Table 17 に示し，イノツズマブ　オゾガマイシンの平均血清中濃度（C_{ave}）推移を Figure 3 で比較した。

Table 17.　イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 単回投与後の日本人（B1931016 試験）および外国人（B1931002 試験）におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータ

平均値（%CV [N]）							
C_{max} (ng/mL)		AUC (ng•h/mL)		$t_{½}$ (h)		CL (L/h)	
日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
657 (41 [10])	969 (153 [23])	14266 (32 [6])	14039 (26 [8])	13.0 (30 [6])	17.1 (29 [8])	0.24 (40 [6])	0.27 (26 [8])

AUC：濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中濃度，CL：クリアランス，$t_{½}$：終末相の消失半減期（$0.693/\lambda_z$），CV：変動係数，N：症例数
引用：5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，Table 9-1，5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 14.30

Figure 3.　イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 単回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移［平均値 ± 標準偏差，日本人（B1931016 試験，青）vs 外国人（B1931002 試験，赤），対数スケール］



これらの結果から，NHL 患者においても，日本人と外国人の患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの単回投与後の PK プロファイルに大きな差はないことが示された。詳細は 2.2.2.1 項を参照のこと。

以上から，イノツズマブ　オゾガマイシンを単回投与した場合，再発または難治性の ALL 患者およびNHL 患者のいずれにおいてもイノツズマブ　オゾガマイシンの PK プロファイルに日本人と外国人の間で大きな差はないと考える。

3.1.2. 反復投与時の薬物動態

再発または難治性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験で，イノツズマブ オゾガマイシン単剤を反復投与したときの PK を評価した。

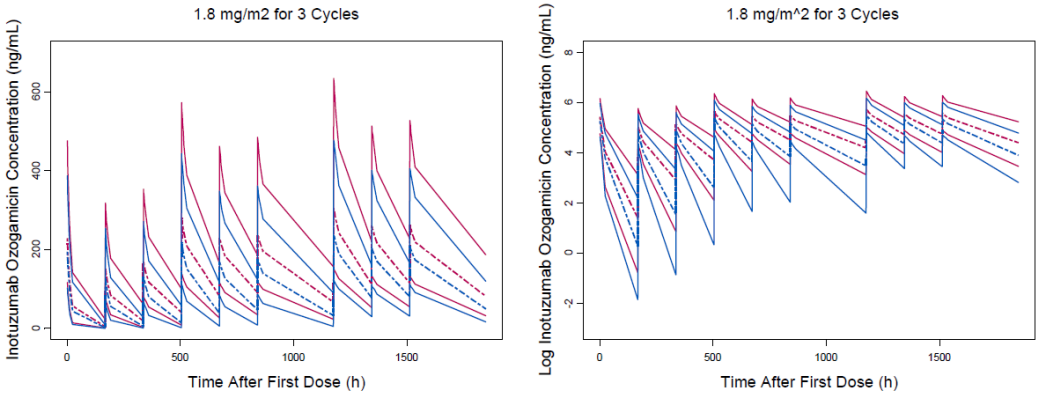
母集団薬物動態解析で得られた最終モデル（3.5 項）を使用し，再発または難治性 ALL 患者を対象に 1.8 mg/m^2/cycle［1 サイクルを 21 日間（Cycle 1）または 28 日間（Cycle 2 以降）とし，各サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2, Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与］の用量で投与したときの，Cycle 3 までのイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移のシミュレーション結果を Figure 4（全体）および Figure 5［日本人および外国人（アジア人を含む）における］に示す。

母集団薬物動態最終モデルから共変量の影響を考慮して得た経験ベイズ推定値を用いて，B1931022 試験の各 ALL 患者の Cycle 4 におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの AUC_{tau}, AUC_{cum}, AUC_{inf} およびβ相の $t_{½}$ を推定し，平均値（StDev）を算出した結果を Table 18（全体 234 例）および Table 19［日本人 13 例 vs 外国人 221 例（アジア人を含む）］に示す。

イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle で反復投与したときの Cycle 4 の Day 1 における AUC_{tau} の平均値は，全体で 29.5×10^3 ng·h/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，32.5×10^3 ng·h/mL および 29.3×10^3 ng·h/mL であった。AUC_{cum} の平均値は，全体で 217×10^3 ng·h/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，241×10^3 ng·h/mL および 215×10^3 ng·h/mL であった。β相の $t_{½}$ は，全体で 294 時間であり，日本人および外国人でそれぞれ，332 時間および 292 時間であった。

また，B1931022 試験の Cycle 4 における投与前と点滴終了時のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の観測値を Table 20 に示す。Cycle 4 の Day 1 に観察された投与前の血清中濃度平均値は，全体で 57.9 ng/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，55.5 ng/mL および 58.2 ng/mL であった。点滴終了時の血清中濃度平均値は，全体で 308 ng/mL であり，日本人および外国人でそれぞれ，246 ng/mL および 316 ng/mL であった。

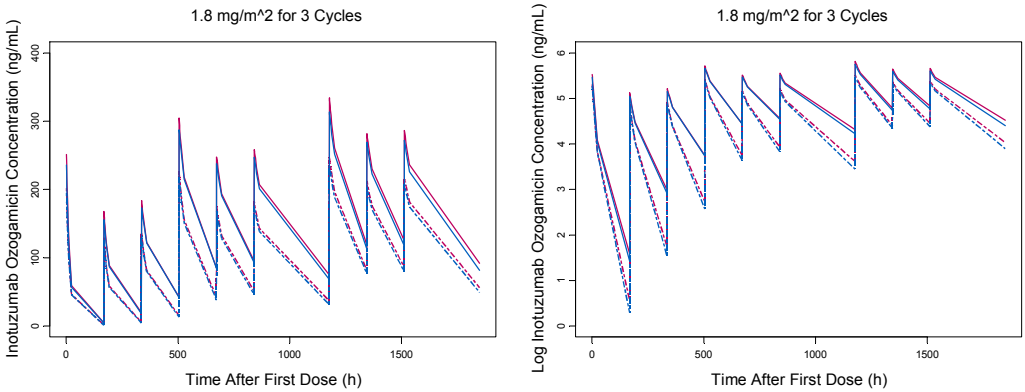
Figure 4.　再発または難治性 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle で反復投与したときの Cycle 3 までの血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（全体，シミュレーション）



BBSA：ベースラインの体表面積，BLSTPB：ベースラインの末梢血中芽球割合
赤線は高曝露量となる共変量効果（low BBSA/low BLSTPB），青線は低曝露量となる共変量効果（high BBSA/high BLSTPB）のときの濃度推移を表す。50 パーセンタイル値（中央値）を点線，5 パーセンタイル値および 95 パーセンタイル値を実線で示す。
左図：線形スケール；右図：対数スケール

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Figure 19

Figure 5.　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 で反復投与したときの Cycle 3 までの血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度-時間プロファイル（日本人 vs 外国人，シミュレーション）



BBSA：ベースラインの体表面積，BLSTPB：ベースラインの末梢血中芽球割合
赤線は日本人，青線は外国人（アジア人を含む）を表す。実線は高曝露量となる共変量効果（low BBSA/low BLSTPB），点線は低曝露量となる共変量効果（high BBSA/high BLSTPB）のときの中央値（50 パーセンタイル）を表す。左図：線形スケール；右図：対数スケール

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 27

Table 18.　母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性ALL患者におけるイノツズマブ オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 4）：全体

用量 (mg/ m^2)	投与日	平均値 (StDev)			
		AUC_{tau}[a] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	AUC_{cum}[b] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	AUC_{cycle4}[c] (×10^3 ng·h/mL) N = 234	Beta $t_{½}$ (h) N = 234
0.8	78	29.5 (9.43)	217 (84.9)	100 (32.9)	294 (49.6)
0.5	85	27.5 (8.74)	244 (93.4)		294 (49.0)
0.5	92	43.5 (14.8)	288 (108)		295 (48.1)

ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{tau}：投与間隔τの濃度-時間曲線下面積，AUC_{cum}：濃度-時間曲線下累積面積，AUC_{cycle4}：Cycle 4 の濃度-時間曲線下面積，N：症例数，StDev：標準偏差，$t_{½}$：消失半減期
a. AUC_{tau} は投与間隔の曝露量を表す。Day 78 および Day 85 の投与間隔は 7 日，Day 92 の投与間隔は 14 日
b. AUC_{cum} は，初回投与から次の投与直前までの期間の累積曝露量を表す
c. Cycle 4 の総 AUC を表す
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Table 14 および Appendix 9.5.1, Table 1

Table 19.　母集団薬物動態モデルに基づく再発または難治性ALL患者におけるイノツズマブ オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（Cycle 4）：日本人 vs 外国人

用量 (mg/ m^2)	投与日	平均値 (StDev)							
		AUC_{tau}[a] (×10^3 ng·h/mL)		AUC_{cum}[b] (×10^3 ng·h/mL)		AUC_{cycle4}[c] (×10^3 ng·h/mL)		Beta $t_{½}$ (h)	
		日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)	日本人 (n=13)	外国人 (n=221)
0.8	78	32.5 (7.87)	29.3 (9.50)	241 (73.2)	215 (85.5)	112 (28.1)	99.8 (33.1)	332 (45.3)	292 (49.0)
0.5	85	30.4 (7.36)	27.3 (8.8)	272 (80.4)	243 (94.0)			332 (45.3)	292 (48.3)
0.5	92	48.9 (12.9)	43.2 (14.8)	321 (92.9)	286 (108)			332 (45.2)	293 (47.5)

ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{tau}：投与間隔τの濃度-時間曲線下面積，AUC_{cum}：濃度-時間曲線下累積面積，AUC_{cycle4}：Cycle 4 の濃度-時間曲線下面積，n：症例数，StDev：標準偏差，$t_{½}$：消失半減期
a. AUC_{tau} は投与間隔の曝露量を表す。Day 78 および Day 85 の投与間隔は 7 日，Day 92 の投与間隔は 14 日
b. AUC_{cum} は，初回投与から次の投与直前までの期間の累積曝露量を表す
c. Cycle 4 の総 AUC を表す
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 11，Table 18 および Table 19 より作成

Table 20.　再発または難治性 ALL 患者における Cycle 4 のイノツズマブ　オゾガマイシン投与前と点滴終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の要約（B1931022 試験）

投与サイクルと投与日	時点	濃度（ng/mL）					
		全体		日本人		外国人	
		n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）	n	平均値（%CV）
Cycle 4 Day 1	投与前	46	57.9 (51)	4	55.5 (72)	42	58.2 (50)
	点滴終了時	37	308 (118)	4	246 (46)	33	316 (121)

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，CV：変動係数，n：観測数
注：患者には 21 日サイクルの Day 1 に開始用量 0.8 mg/m^2 を投与した後，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与した。患者が CR または CRi に到達した場合および（または）毒性からの回復を見込む場合には，Cycle 1 の期間を 28 日まで延長できることとした。CR または CRi に到達した患者は，以降のイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量を 1.5 mg/m^2/cycle とし，28 日サイクルの Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与した。CR または CRi に到達しなかった患者は，以降のイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量を 1.8 mg/m^2/cycle とし，28 日サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2 を投与し，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与した。
引用：5.3.5.4 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 14.4.3.1 および Listing 16.2.5.3.1 より作成

以上から，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 で反復投与したときの PK プロファイルは，日本人と外国人の間で明確な差はないことが示された。

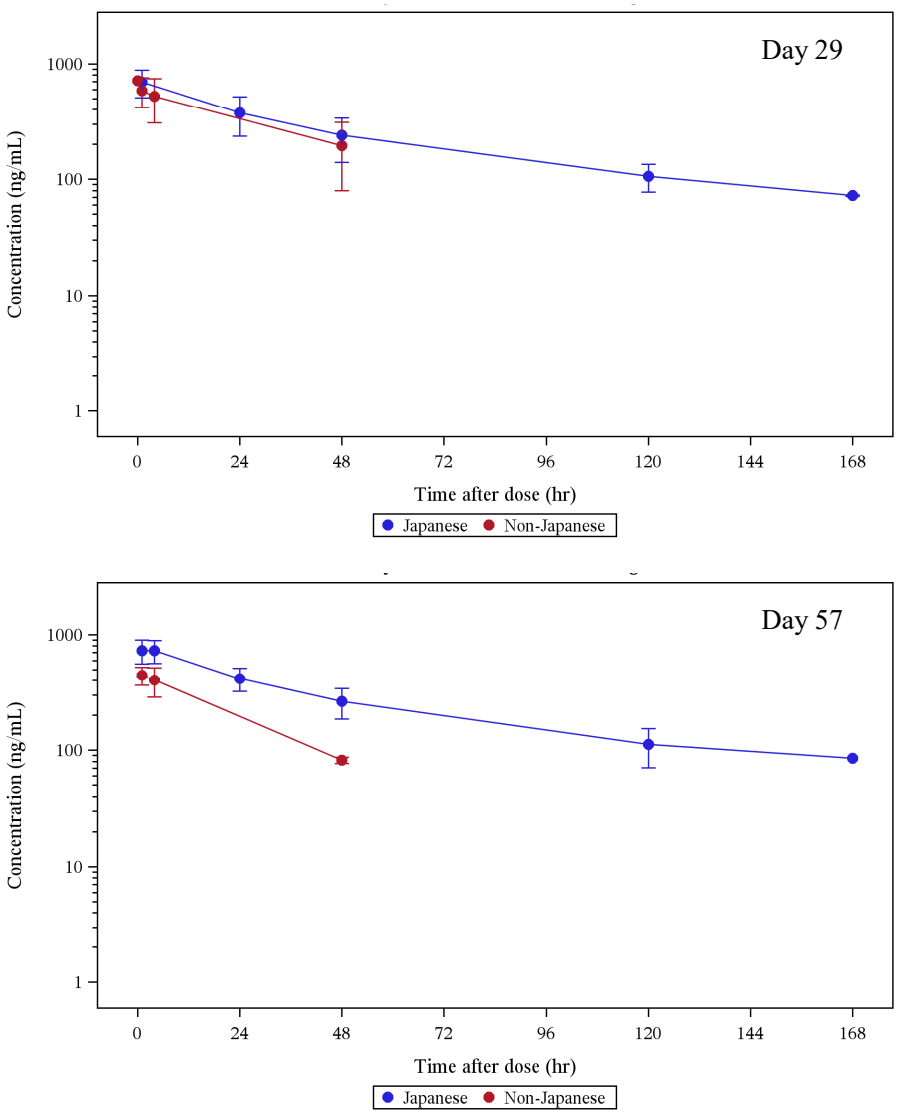
また，再発または難治性 NHL 患者を対象とした海外第 1 相試験（B1931002 試験）および国内第 1 相試験（B1931016 試験）において，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を反復投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの PK をノンコーパトメント法で評価し，Day 29 および Day 57 のイノツズマブ　オゾガマイシンの日本人および外国人の PK パラメータをそれぞれ Table 21 に示し，イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{ave} 推移を Figure 6 で比較した。

Table 21.　イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 反復投与後の日本人（B1931016 試験）および外国人（B1931002 試験）におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータ

投与日	平均値（%CV [N]）							
	C_{max} (ng/mL)		AUC (ng•h/mL)		$t_{½}$ (h)		CL (L/h)	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
29	727 (27 [8])	565 (28 [14])	34518 (46 [8])	28480 (77 [6])	35.8 (43 [8])	34.7 (81 [6])	0.11 (54 [8])	0.16 (43 [6])
57	763 (20 [5])	445 (19 [5])	39677 (41 [5])	NC	44.0 (32 [5])	NC	0.09 (56 [5])	NC

AUC：濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中濃度，CL：クリアランス，CV：変動係数，N：症例数，NC：算出せず，$t_{½}$：終末相の消失半減期 $(0.693/\lambda_z)$
引用：5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，Table 9-1，5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 14.31

Figure 6.　イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 反復投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移［平均値 ± 標準偏差，日本人（B1931016 試験，青）vs 外国人（B1931002 試験，赤），対数スケール］



外国人における Cycle 3（Day 57）については評価ができなかったものの，Cycle 2 のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度推移および曝露量（AUC および C_{max}）および Cycle 3 の C_{max} は概ね類似しており，再発または難治性 NHL 患者において，日本人と外国人患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの反復投与後の PK プロファイルに明らかな差はないと考えられた。詳細は 2.2.2.1 項を参照のこと。

以上から，イノツズマブ　オゾガマイシンを反復投与した場合，再発または難治性の NHL 患者および ALL 患者のいずれにおいてもイノツズマブ　オゾガマイシンの PK プロファイルに日本人と外国人の間で大きな差はないと考えた。

3.2. 用量比例性

用量比例性は，イノツズマブ　オゾガマイシンを再発または難治性 NHL 患者に 0.4～2.4 mg/m^2 の用量で投与して検討した。

3.2.1. 単回投与時

B1931002 試験では 0.4，0.8，1.34，1.8 および 2.4 mg/m^2 単回投与を，B1931016 試験では 1.3 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2 単回投与を評価した。イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の曝露量は，用量の増加に伴って増加した。非結合カリケアマイシンの用量比例性はデータが不十分で評価できなかった。

C_{max} のデータを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの各構成成分の用量比例性をパワーモデルにより評価した。0.4～2.4 mg/m^2 の用量範囲で，C_{max} は用量比例的な増加は示さなかったが，傾きの 90% CI には 1 が含まれた。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項（両対数変換したときの傾き）は，0.58（90% CI：-0.29，1.46）であった（Figure 7）。

- 総カリケアマイシンの C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項は，0.69（90% CI：0.38，1.00）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.24 および B1931016 試験総括報告書，Supportive Table 15.41，Supportive Table 15.42 より算出）。

- 総抗体の C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項は，0.62（90% CI：0.05，1.18）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.28 および B1931016 試験総括報告書，Supportive Table 15.51，Supportive Table 15.52 より算出）。

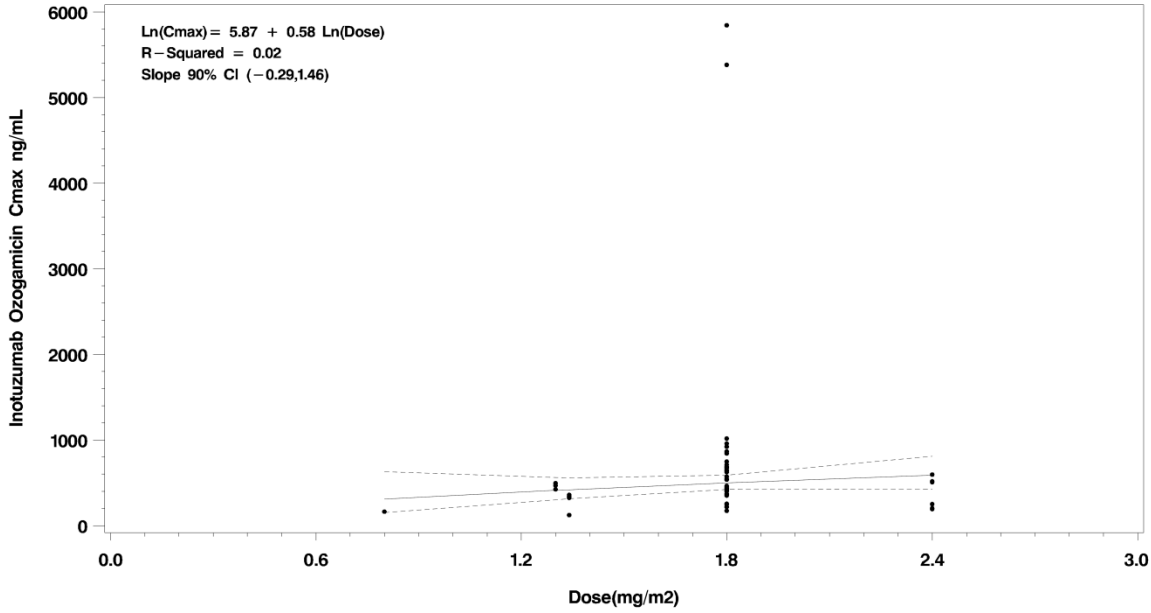
AUC_{inf} データを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの各構成成分の用量比例性をパワーモデルにより評価した。0.4～2.4 mg/m^2 の用量範囲で，AUC_{inf} は用量比を上回る増加を示したが，傾きの 90% CI には 1 が含まれた。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの AUC_{inf} は用量 1.8 mg/m^2 でのみ得られたことから，パワーモデルによる評価はできなかった。

- 総カリケアマイシンの AUC_{inf} に関するパワーモデルのべき乗項は，1.32（90% CI：-0.33，2.97）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.24 および B1931016 試験総括報告書，Supportive Table 15.41，Supportive Table 15.42 より算出）。

- 総抗体の AUC_{inf} に関するパワーモデルのべき乗項は，1.11（90% CI：-0.39，2.62）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.28 および B1931016 試験総括報告書，Supportive Table 15.51，Supportive Table 15.52 より算出）。

Figure 7.　再発または難治性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単回投与したときの用量とイノツズマブ　オゾガマイシン C_{max} 個別値のパワーモデル解析（B1931002 試験および B1931016 試験）



C_{max}：最高血清中濃度，NHL：非ホジキンリンパ腫
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.14 および B1931016 試験総括報告書，Supportive Table 15.35，Supportive Table 15.36 より作成

イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3～2.4 mg/m^2 を単回投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の CL または CL/f を Table 22 に示す。0.4 mg/m^2 および 0.8 mg/m^2 の用量で，CL または CL/f は評価できなかった。

利用できるデータは限られていたが，総カリケアマイシンおよび総抗体の CL/f は 1.3 mg/m^2 から 2.4 mg/m^2 の用量間で類似していた。

Table 22.　再発または難治性NHL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン1.3～2.4 mg/m^{2}単回投与後のPKパラメータ（B1931002試験およびB1931016試験）

用量 (mg/m^2)	CL (L/h)	CL/f (L/h)	CL/f (L/h)
	イノツズマブ オゾガマイシン	総カリケアマイシン	総抗体
	平均値（%CV [N]）		
B1931002			
1.34	NC	0.563 (. [1])	0.0958 (38[3])
1.8	NC	1.92 (93[2])	0.101 (37[3])
1.8	0.266 (26 [8])	1.53 (91[17])	0.0946 (65[20])
2.4	NC	2.34 (46[2])	0.301 (65[2])
B1931016			
1.3	NC	2.35 (58[3])	0.21 (35[3])
1.8	0.24(40[6])	1.61 (54[6])	0.25 (101[9])

CL：クリアランス，CL/f：イノツズマブ　オゾガマイシンの構成成分の見かけのクリアランス，CV：変動係数，N：症例数，NHL：非ホジキンリンパ腫，NC：算出せず（N=0 のため）
B1931002 試験では，0.4 mg/m^2 および 0.8 mg/m^2 の用量での CL データは得られなかった。なお，N が 1 の場合，データを要約せず示し，CV は算出せずに「.」と表した。
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 8-1，Table 8-2，Table 8-4，5.3.5.4 項，B1931016 試験総括報告書，Table 9-1，Table 9-2，Table 9-4

3.2.2. 反復投与時

B1931002 試験では 0.4，0.8，1.34，1.8 および 2.4 mg/m^2 の用量で 3 週間に 1 回反復投与し評価した。イノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の曝露量は，用量の増加に伴って増加した。非結合カリケアマイシンの用量比例性を評価するにはデータが不十分であった。

C_{max} データを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの各構成成分の用量比例性をパワーモデルにより評価した。0.4～2.4 mg/m^2 の用量範囲で 3 週間に 1 回投与したとき，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総抗体の C_{max} は用量比例的な増加は示さなかったが，総カリケアマイシンでは用量比例性が認められた。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項は，0.68（90% CI：-0.02，1.39）であった（Figure 8）。
- 総カリケアマイシンの C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項は，1.01（90% CI：0.62，1.40）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.25 より作成）。
- 総抗体の C_{max} に関するパワーモデルのべき乗項は，0.44（90% CI：-0.40，1.29）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.29 より作成）。

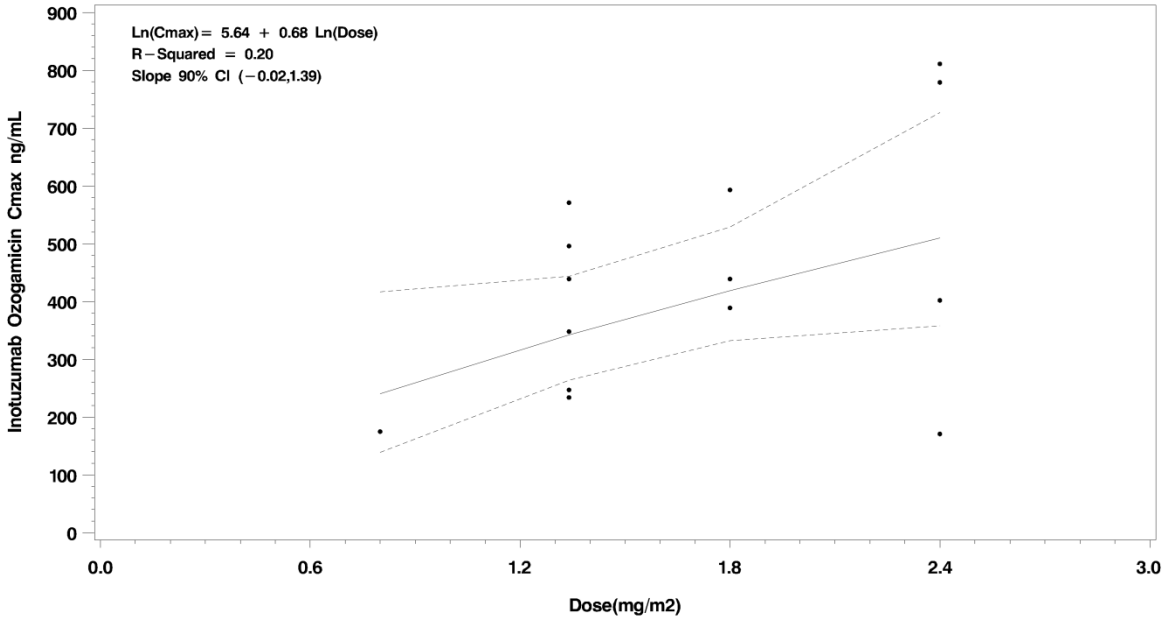
AUC_{tau} データを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの各構成成分の用量比例性をパワーモデルにより評価した。0.4～2.4 mg/m^2 の用量範囲で，総抗体の AUC_{tau} は用量比を上回る増加を示したが，総カリケアマイシンでは用量比例性が認められた。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの AUC_{tau} は，1.34 mg/m^2 の用量で 1 例，2.4 mg/m^2 の用量で 2 例のみしか得られなかったため，パワーモデルによる評価はできなかった。

- 総カリケアマイシンの AUC_{tau} に関するパワーモデルのべき乗項は，1.09（90% CI : -0.37，2.55）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.25 より作成）。

- 総抗体の AUC_{tau} に関するパワーモデルのべき乗項は，1.53（90% CI : 1.05，2.02）であった（5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.29 より作成）。

Figure 8.　イノツズマブ　オゾガマイシンを 3 週間に 1 回反復投与したときの用量とイノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} 個別値のパワーモデル解析（B1931002 試験）



C_{max}：最高血清中濃度，CI：信頼区間
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Supportive Table 14.23 より作成

イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8～2.4 mg/m^2 を 3 週間に 1 回反復投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体の CL または CL/f を Table 23 に示す。0.4 mg/m^2 の用量では CL または CL/f を評価できなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシン 1.34～2.4 mg/m^2 を 3 週間に 1 回反復投与したとき，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL または総カリケアマイシンの CL/f は類似していた。

Table 23.　再発または難治性NHL患者にイノツズマブ　オゾガマイシン0.4～2.4 mg/m^{2}を3週間に1回反復投与したときのクリアランスの要約統計量（B1931002試験）

用量 (mg/m^2)	イノツズマブ　オゾガマイシン CL (L/h)	総カリケアマイシン CL/f (L/h)	総抗体 CL/f (L/h)
	平均値（%CV [N]）		
0.8 q3w	NC	NC	0.0926 (. [1])
1.34 q3w	0.288 (. [1])	0.386 (38 [3])	0.0598 (24 [4])
1.8 q3w	NC	0.565 (38 [2])	0.0574 (24 [3])
2.4 q3w	0.197 (72 [2])	0.344 (. [1])	0.0547 (46 [2])

CL：クリアランス，CL/f：イノツズマブ　オゾガマイシンの構成成分の見かけのクリアランス，CV：変動係数，N：症例数，q3w：3 週間に 1 回，NC：算出せず（N=0 のため）
B1931002 試験では，0.4 mg/m^2 を 3 週間に 1 回投与したときの CL データは得られなかった。Day 22 からのデータを示す。なお，N が 1 の場合，データを要約せず示し，CV は算出せずに「.」と表した。
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 8-1，Table 8-2，Table 8-4

全体的に，ほとんどの用量で患者数が少なかったために，用量比例性の評価は限られた。したがって，用量比例性に関して確定的な結論を出すことはできなかった。

3.3. 蓄積

母集団薬物動態解析から，定常状態時のイノツズマブ　オゾガマイシンの半減期の平均値［β相の消失半減期（$t_{½}$）から推定］は 12.3 日であった。イノツズマブ　オゾガマイシンを総用量 1.8 mg/m^2/21～28 日サイクル（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2）で投与した場合，ALL 患者における蓄積比（$AUC_{cycle4}/AUC_{cycle1}$）の幾何平均値は 5.30（90% CI：5.12，5.47）であった。

Table 24.　再発または難治性ALL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのAUC比（反復投与/単回投与）の要約（B1931022およびB1931010試験）

幾何平均値の比（90% CI）		
$AUC_{cycle4}/AUC_{cycle1}$	C4D1 の AUC_{tau}/C1D1 の AUC_{tau}	C4D1 の AUC_{tau}/C1D1 の AUC_{inf}
5.30 (5.12, 5.47)	7.32 (7.11, 7.54)	5.90 (5.67, 6.15)

ALL：急性リンパ性白血病，$AUC_{cycle\ 1}$：Cycle 1 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{cycle4}：Cycle 4 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{tau}：投与間隔の濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積，C1D1：Cycle 1 Day 1，C4D1：Cycle 4 Day 1，CI：信頼区間
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 17

3.4. 吸収，分布，代謝および排泄

3.4.1. 吸収

イノツズマブ　オゾガマイシンは点滴静注のため，該当せず。

3.4.2. 分布

765 例の母集団薬物動態解析（5.3.3.5 項，PMAR EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 11）より，総分布容積［V_1（6.70 L）と V_2（5.10 L）の和］は約 12 L であった。

平衡透析法により，非結合カリケアマイシン 1.8 µmol/L（2660 ng/mL）の濃度でヒト血漿タンパクとの in vitro 結合率を求めた（2.6.4.4.2 項）。非結合カリケアマイシンの血漿タンパク結合率は高く，ヒト血漿中 f_u の幾何平均値は 0.0279 であった。

In vitro 試験より, 非結合カリケアマイシンは排出系トランスポーターP-gp の基質であるが, BCRP の基質ではないことが示された。さらに in vitro 試験より，OATP1B1 および OATP1B3 が非結合カリケアマイシンの肝細胞への取り込みに大きく寄与する可能性が低いことも示された（2.6.4.4.4 項）。

3.4.3. 代謝

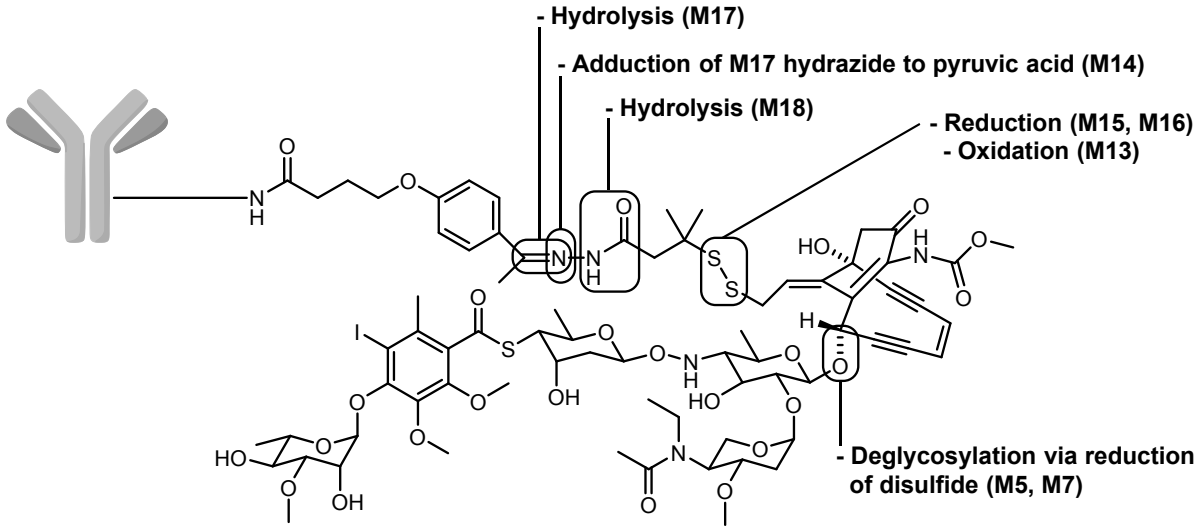
放射性同位体標識を用いたイノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンのヒト代謝試験は実施していない。抗体はアミノ酸に分解され，他のタンパク質に再利用されることから，抗体の代謝試験は一般的にヒトでは実施しない。

血漿中の[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンならびに肝細胞の S9 分画および血漿中の[^{3}H]非結合カリケアマイシンの in vitro/ex vivo 代謝試験を実施した。イノツズマブ　オゾガマイシンの主代謝経路は，加水分解（ヒドラゾン部位）であった。遊離後の非結合カリケアマイシンの主代謝経路は, 還元（ジスルフィド部位）であった。加水分解, 酸化および付加は副次的経路であった（2.6.4.5 項）。

B1931007 試験において，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（4 週間に 1 回）の点滴静注投与を 3 サイクル受けた再発または難治性 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの in vivo 代謝を評価した。血清中に検出された唯一の代謝物は N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH（M17）であった。尿中代謝物として, N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH, 二次還元代謝物の N-Ac-ε-カリケアマイシン（M16 : PF-06691414），三次一酸化代謝物の N-Ac-ε-カリケアマイシン（M8），N-Ac-ε-カリケアマイシンの還元代謝物（M9 : アグリコンの C-11 カルボニル基の還元により生成される推定上の第 2 アルコール : RPT-39439）および脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖類（M7）が認められた（2.6.4.5.1.2 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの主代謝経路を Figure 9 に示す。

Figure 9.　イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの主代謝経路



引用：2.6.4.5 項

3.4.4. 排泄

イノツズマブ　オゾガマイシンは半減期が長いこと，および血液がんの患者に使用が限定されることから，ヒトにおけるマスバランスまたは排泄を評価する試験は実施していない。

イノツズマブ　オゾガマイシンの静脈内投与後の体内動態は CD22 陽性 B 細胞との相互作用の影響を受けるほか，他のタンパク医薬品と同じく，新生児型 Fc 受容体（FcRN[7]）との結合にもある程度影響される。一般に，タンパク医薬品とその同族標的との相互作用は，標的介在性の消失と関連している。イノツズマブ　オゾガマイシンについては，CL の線形成分と時間依存性成分の両方を用いた母集団薬物動態解析で，これらの過程を総合的に解析した（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。ADC から遊離した後，抗体部分は通常のタンパク異化作用によって分解される。母集団薬物動態解析に組み入れた再発または難治性 ALL 患者 234 例で，定常状態におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの CL は 0.0333 L/h であった（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，6.5 項）。β相の $t_{½}$は Cycle 1 Day 1 の投与後で 120 時間（5 日），Cycle 4 の終了時で 295 時間（12.3 日）であった（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 16）。

3.5. 母集団薬物動態

イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態は，再発または難治性 ALL 患者を対象とした 2 試験（B1931010 および B1931022 試験）および再発または難治性 NHL 患者を対象とした 9 試験（B1931001，B1931002，B1931003，B1931004，B1931005，B1931006，B1931007，B1931008 および B1931016 試験）の併合データを用いて解析した。イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態をモデルで表現し，イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に影響を及ぼす共変量を検討した（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。本解析に用いたデータセットの要約

を Table 25 に示した。また，本データセットを構成するイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度データについて，初回投与後の血清中濃度-時間プロファイルを Figure 10 に示した。

Table 25.　母集団薬物動態解析に用いた ALL 患者，NHL 患者および全体のデータセットの要約（ベースライン）

項目	ALL 患者 N = 234	NHL 患者 N = 531	全体 N = 765
イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度データ：観測数（%）			
≥ LLOQ	2680 (90.0)	2303 (36.7)	4983 (53.9)
< LLOQ	298 (10.0)	3969 (63.3)	4267 (46.1)
連続変数としての共変量候補：中央値（範囲）			
年齢（歳）	46.0 (20.0-79.0)	65.0 (18.0-92.0)	61.0 (18.0-92.0)
体重（kg）	74.0 (30.9-154)	73.2 (33.5-148)	73.3 (30.9-154)
体表面積（m^2）	1.86 (1.27-2.81)	1.83 (1.13-2.56)	1.84 (1.13-2.81)
クレアチニンクリアランス（mL/min）	122 (29.4-368)	81.8 (18.2-264)	93.1 (18.2-368)
アルブミン（g/dL）	3.80 (1.80-4.93)	4.00 (2.20-5.20)	3.92 (1.80-5.20)
AST（U/L）	26.0 (5.00-187)	24.5 (7.00-163)	25.0 (5.00-187)
ALT（U/L）	33.0 (5.00-161)	20.4 (3.00-236)	22.0 (3.00-236)
総ビリルビン（mg/dL）	0.500 (0.100-2.16)	0.499 (0.100-3.90)	0.499 (0.100-3.90)
末梢血中芽球絶対数（$\times 10^9$）	0.823 (0.00-254)	NA	0.823 (0.00-254)
末梢血中 CD22 陽性芽球絶対数（$\times 10^9$）	0.442 (0.00-252)	NA	0.442 (0.00-252)
末梢血中芽球割合（%）	4.00 (0.00-100)	NA	4.00 (0.00-100)
末梢血中 CD22 陽性芽球の割合（%）	98.7 (11.4-100)	NA	98.7 (11.4-100)

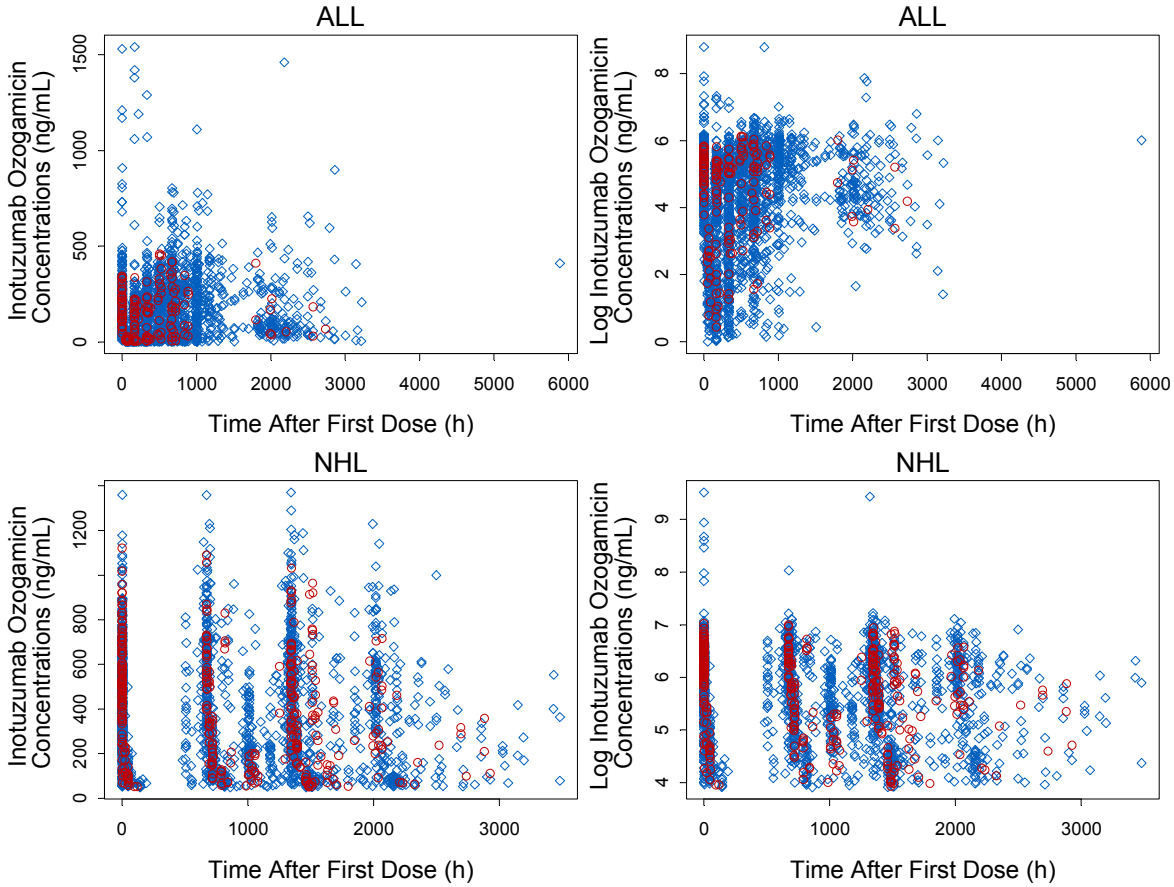
Table 25.　母集団薬物動態解析に用いた ALL 患者，NHL 患者および全体のデータセットの要約（ベースライン）

項目		ALL 患者 N = 234	NHL 患者 N = 531	全体 N = 765
離散変数としての共変量候補：例数（%）				
性別	男性	141 (60.3)	317 (59.7)	458 (59.9)
	女性	93 (39.7)	214 (40.3)	307 (40.1)
人種	白人	165 (70.5)	369 (69.5)	534 (69.8)
	黒人	6 (2.56)	14 (2.64)	20 (2.61)
	アジア人（日本人を含まない）	24 (10.3)	30 (5.65)	54 (7.06)
	日本人	13 (5.56)	88 (16.6)	101 (13.2)
	その他	23 (9.83)	30 (5.65)	53 (6.93)
	不明	3 (1.28)	0 (0.00)	3 (0.392)
ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータス	0	74 (31.6)	282 (53.1)	356 (46.5)
	1	120 (51.3)	199 (37.5)	319 (41.7)
	2	37 (15.8)	37 (6.97)	74 (9.67)
	3	3 (1.28)	9 (1.69)	12 (1.57)
	不明	0 (0.00)	4 (0.753)	4 (0.523)
ベースラインの肝障害に対する NCI ODWG 基準	A（正常）	167 (71.4)	443 (83.4)	610 (79.7)
	B1（軽度）	58 (24.8)	75 (14.1)	133 (17.4)
	B2（軽度）	8 (3.42)	9 (1.69)	17 (2.22)
	C（中等度）	1 (0.427)	2 (0.377)	3 (0.392)
	D （重度）	0 (0.00)	1 (0.188)	1 (0.131)
	不明	0 (0.00)	1 (0.188)	1 (0.131)
放射線療法歴	なし	177 (75.6)	397 (74.8)	574 (75.0)
	あり	57 (24.4)	134 (25.2)	191 (25.0)
サルベージ療法	1 次	128 (54.7)	NA	128 (16.7)
	2 次	77 (32.9)	NA	77 (10.1)
	3 次以上	27 (11.5)	NA	27 (3.53)
	不明	2 (0.855)	531 (100)	533 (69.7)
リツキシマブの併用	なし	234 (100)	147 (27.7)	381 (49.8)
	あり	0 (0.00)	384 (72.3)	384 (50.2)
併用薬	なし	166 (70.9)	157 (29.6)	323 (42.2)
	あり	68 (29.1)	374 (70.4)	442 (57.8)
G-CSF 製剤の併用	なし	148 (63.2)	434 (81.7)	582 (76.1)
	あり	86 (36.8)	97 (18.3)	183 (23.9)
ヒドロキシウレアの併用	なし	221 (94.4)	531 (100)	752 (98.3)
	あり	13 (5.56)	0 (0.00)	13 (1.70)
P-糖蛋白質の阻害薬の併用	なし	187 (79.9)	439 (82.7)	626 (81.8)
	あり	47 (20.1)	92 (17.3)	139 (18.2)

ALL：急性リンパ性白血病，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，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，LLOQ：定量下限値，NA：該当なし，NCI ODWG：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group，NHL：非ホジキンリンパ腫

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 5，Table 7 および Table 9

Figure 10.　初回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度-時間プロファイル



ALL：急性リンパ性白血病，NHL：非ホジキンリンパ腫
イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の観測値を，左図は線形スケール，右図は対数スケールで示す。青のひし形は日本人以外の観測値，赤の円は日本人の観測値を表す。
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 9

本母集団解析より，イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態は，線形 CL と時間依存性 CL を含む 2-コンパートメントモデルによって説明できることが確認された。本解析に用いたイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度データのうち 46.1%が BLQ であったことから（Table 25），BLQ の濃度データを考慮してモデリングする方法（M3 法）を選択することとした。

SCM により，統計的に有意な共変量が同定され，最終モデルに組み入れられた。CL_1 の共変量には，疾患および（または）生体試料中の薬物濃度分析法（$PTST_{ALL}$），BBSA ならびにイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の有無（RITX）が選択され，CL_2 および V_1 には BBSA，k_{des} には $PTST_{ALL}$ および BLSTPB が統計的に有意な共変量として選択された。本 SCM の詳細は，3.6 項「内因性要因の影響」および 3.7 項「外因性要因の影響」に記載した。

最終モデルにおいて，患者間変動を組み入れる前の CL_1, CL_2, V_1 および k_{des} のパラメータ代表値は以下の式で記述される。

$$CL_1=0.113\ L/h \cdot (1–0.745 \cdot PTST_{ALL}) \cdot (BBSA/1.84\ m^2)^{1.54} \cdot (1+0.155 \cdot RITX)$$

$$CL_2=0.369\ L/h \cdot (BBSA/1.84\ m^2)^{1.63}$$

$$V_1=6.70\ L/h \cdot (1+0.774 \cdot [BBSA–1.84\ m^2])$$

$$k_{des}=0.0337\ h^{-1} \cdot (1–0.860 \cdot PTST_{ALL}) \cdot (BLSTPB/5.25\ \%)^{-0.0401}$$

ここで，「RITX」は患者がリツキシマブを併用しない場合，「$PTST_{ALL}$」は患者が［ALL 患者および（または）HPLC-MS/MS 法］に該当する場合に 1 とし，それ以外の場合は 0 とする。BLSTPB は ALL 患者にのみ該当する。

したがって，再発または難治性 ALL 患者における患者間変動を組み入れる前の CL_1, CL_2, V_1 および k_{des} のパラメータ代表値は以下の式で記述される。

$$CL_1=0.0333\ L/h \cdot (BBSA/1.84\ m^2)^{1.54}$$

$$CL_2=0.369\ L/h \cdot (BBSA/1.84\ m^2)^{1.64}$$

$$V_1=6.70\ L/h \cdot (1+0.774 \cdot [BBSA–1.84\ m^2])$$

$$k_{des}=0.00472\ h^{-1} \cdot (BLSTPB/5.25\ \%)^{-0.0401}$$

最終モデルにおける各パラメータの推定値を Table 26 に示した。

本母集団解析から得られた最終モデルの観測値予測性能を異なる方法，すなわち pcVPC，pvcVPC およびノンパラメトリック・ブートストラップ法でそれぞれ評価し，本モデルの適格性が確認された。したがって，本モデルを用いて一連の薬物動態／薬力学解析に使用する信頼性の高い薬物動態パラメータの事後推定値を得ることが可能となり，有効性および安全性評価項目に関する曝露-反応関係を適切に評価することができた（3.8 項）。

Table 26.　イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間 [a]		シュリンケージ %
		下限値	上限値	
CL_1 (L/h)	0.113	0.106	0.120	NA
ALL on CL_1 [c]	-0.745	-0.778	-0.712	NA
BBSA (m^2) on CL_1	1.54	1.20	1.87	NA
RITX on CL_1	0.155	0.0464	0.264	NA
CL_2 (L/h)	0.369	0.332	0.406	NA
BBSA (m^2) on CL_2	1.64	1.08	2.20	NA
V_1 (L)	6.70	6.40	7.00	NA
BBSA (m^2) on V_1	0.774	0.620	0.928	NA
k_{des} (h^{-1})	0.0337	0.0251	0.0423	NA
ALL on k_{des} [c]	-0.860	-0.897	-0.823	NA
BLSTPB (%) on k_{des}	-0.0401	-0.0545	-0.0257	NA
Q (L/h)	0.0405	0.0349	0.0461	NA
V_2 (L)	5.10	4.60	5.60	NA
CL_1 ω^2 (%CV)	0.179 (42.3)	0.147	0.211	18.9
CL_2 ω^2 (%CV)	0.451 (67.2)	0.370	0.533	23.2
V_1 ω^2 (%CV)	0.170 (41.2)	0.150	0.190	15.8
k_{des} ω^2 (%CV)	0.207 (45.5)	0.137	0.277	57.1
CL_1-V_1 ω（共分散）	0.156[b]	0.133	0.179	NA
CL_1-CL_2 ω（共分散）	0.213[b]	0.175	0.251	NA
CL_2-V_1 ω（共分散）	0.222[b]	0.191	0.253	NA
残差比例誤差 – NHL[d]	0.453	0.447	0.459	18.5
残差比例誤差 – ALL[d]	0.619	0.612	0.626	

ALL：急性リンパ性白血病，BBSA：ベースラインの体表面積，BLSTPB：ベースラインの末梢血中芽球割合，CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，CV：変動係数，HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法，k_{des}：時間依存性クリアランスの減衰係数，NA：算出せずまたは該当なし，NHL：非ホジキンリンパ腫，NONMEM：非線形混合効果モデル，Q：コンパートメント間のクリアランス，RITX：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の有無，V_1：中央コンパートメントの分布容積，V_2：末梢コンパートメントの分布容積

a.　95%信頼区間は次式により算出した：推定値 ± 1.96 × 標準誤差。標準誤差は NONMEM の共分散ステップの S 行列を用いて算出した（R および R/S 行列を用いたものは算出できなかった）

b.　CL_1 と V_1，CL_1 と CL_2 および CL_2 と V_1 間の相関はそれぞれ 89.4%，75.0%および 80.2%と推定された

c.　CL_1 と k_{des} に与える ALL の影響は，疾患（ALL と NHL）の違い，および（または）生体試料分析法の違いによる影響で説明される（ALL 試験では HPLC-MS/MS で分析し，NHL 試験では ELISA で分析しているため）

d.　2 つの残差誤差は疾患（ALL と NHL）の違い，および（または）生体試料分析法の違いがモデルに組み入れられた（ALL 試験では HPLC-MS/MS 法で分析し，NHL 試験では ELISA で分析しているため）

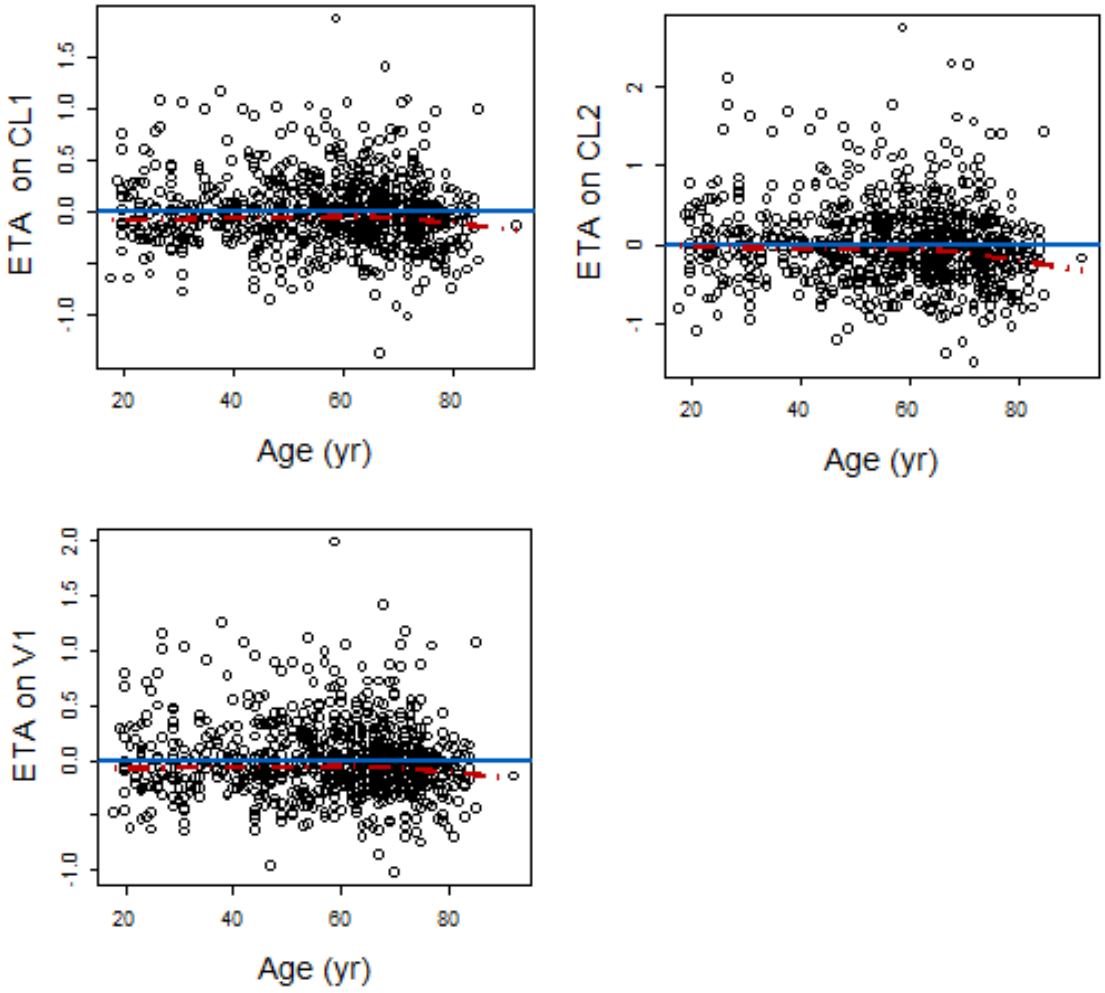
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 11.

3.6. 内因性要因の影響

3.6.1. 年齢の影響

736 例のデータセット［年齢の中央値（範囲）は 62 歳（18～92 歳）］に基づく初回の母集団薬物動態解析および 765 例のデータセット［年齢の中央値（範囲）は 61 歳（18～92 歳）］（Table 25）に基づく追加解析を実施した。年齢が CL_1，CL_2 および V_1 に及ぼす影響を GAM に基づき赤池情報量基準（AIC）で評価した結果，年齢はいずれの PK パラメータに対しても統計的に有意な共変量として選択されなかった（Figure 11）。したがって，SCM による統計的な検討は実施しなかったが，年齢に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 11.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響



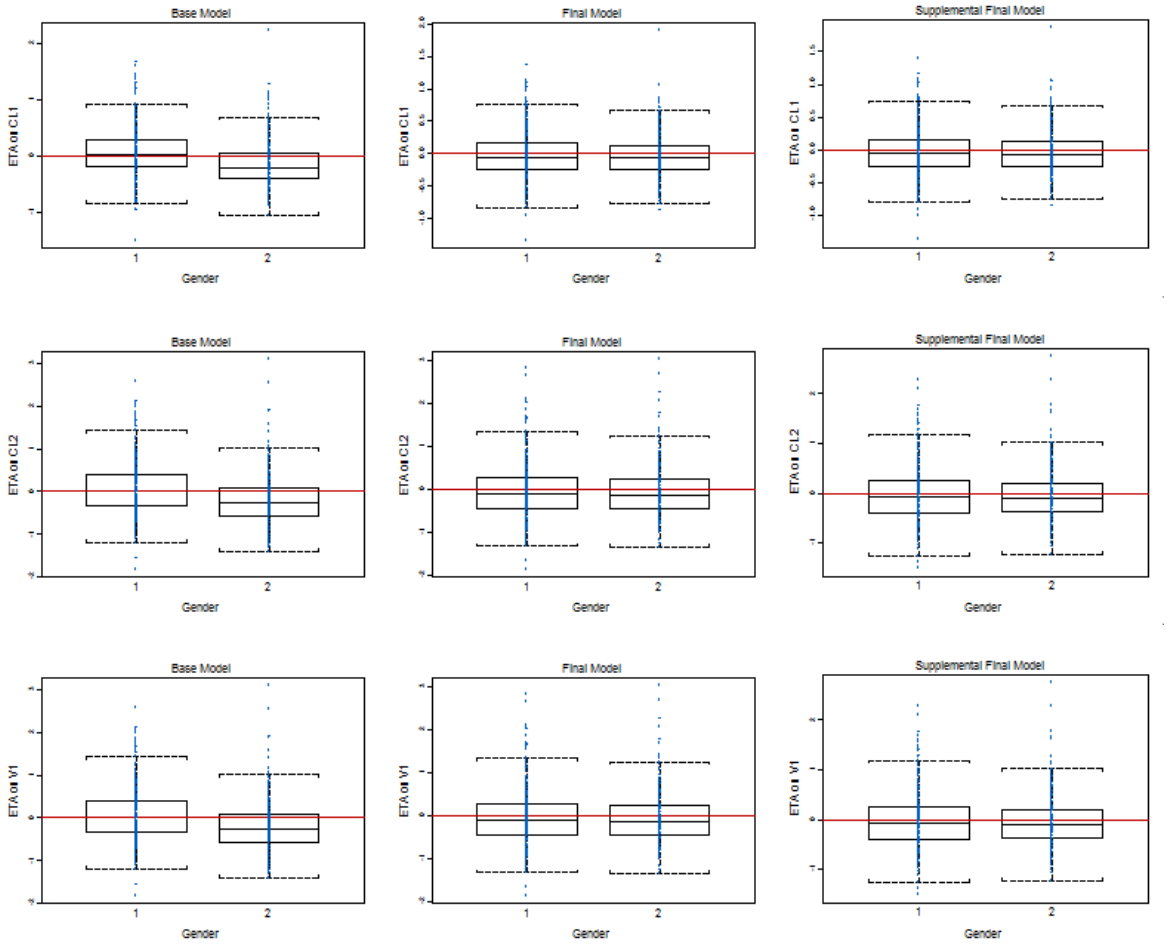
黒の円はベースラインの個別の観測値，青の実線は基準値（y＝0），赤の点線は局所加重散布図スムージングを表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，V_1：中央コンパートメントの分布容積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Appendix 5.2，Figure 2，Figure 3 および Figure 4

3.6.2. 性別の影響

男性 444 例および女性 292 例から構成される 736 例のデータセットに基づく初回の母集団薬物動態解析において，性別が CL_1，CL_2 および V_1 に及ぼす影響を評価した結果，基本モデルでの視覚的評価では，検討したすべての PK パラメータにおいて，女性の方が男性よりも低い値となる傾向が認められた（Figure 12 の左列）。しかし，性別と BBSA との間には強い関連が認められたため（Figure 13），最終モデルでは BBSA のみを検討し，性別については検討しなかった。結果として，BBSA が最終モデルに共変量として組み入れられたことより，基本モデルで認められた性別に関する傾向はすべて是正された（Figure 12 の中央列）。同様に，男性 485 例および女性 307 例から構成される 765 例のデータセット（Table 25）に基づいた追加の母集団薬物動態解析にお

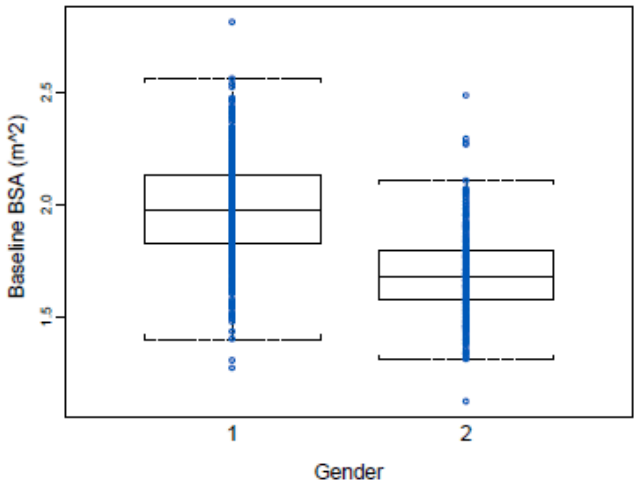
いて，最終モデルに BBSA を共変量として組み入れた結果，基本モデルで認められた性別に関する傾向はすべて是正された（Figure 12 の右列）。したがって，性別に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 12.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす性別の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル



黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0），青の円は個別の ETA を表す。
性別：1＝ 男性，2＝ 女性
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，V_1：中央コンパートメントの分布容積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 17

Figure 13.　性別とベースラインの体表面積との関係

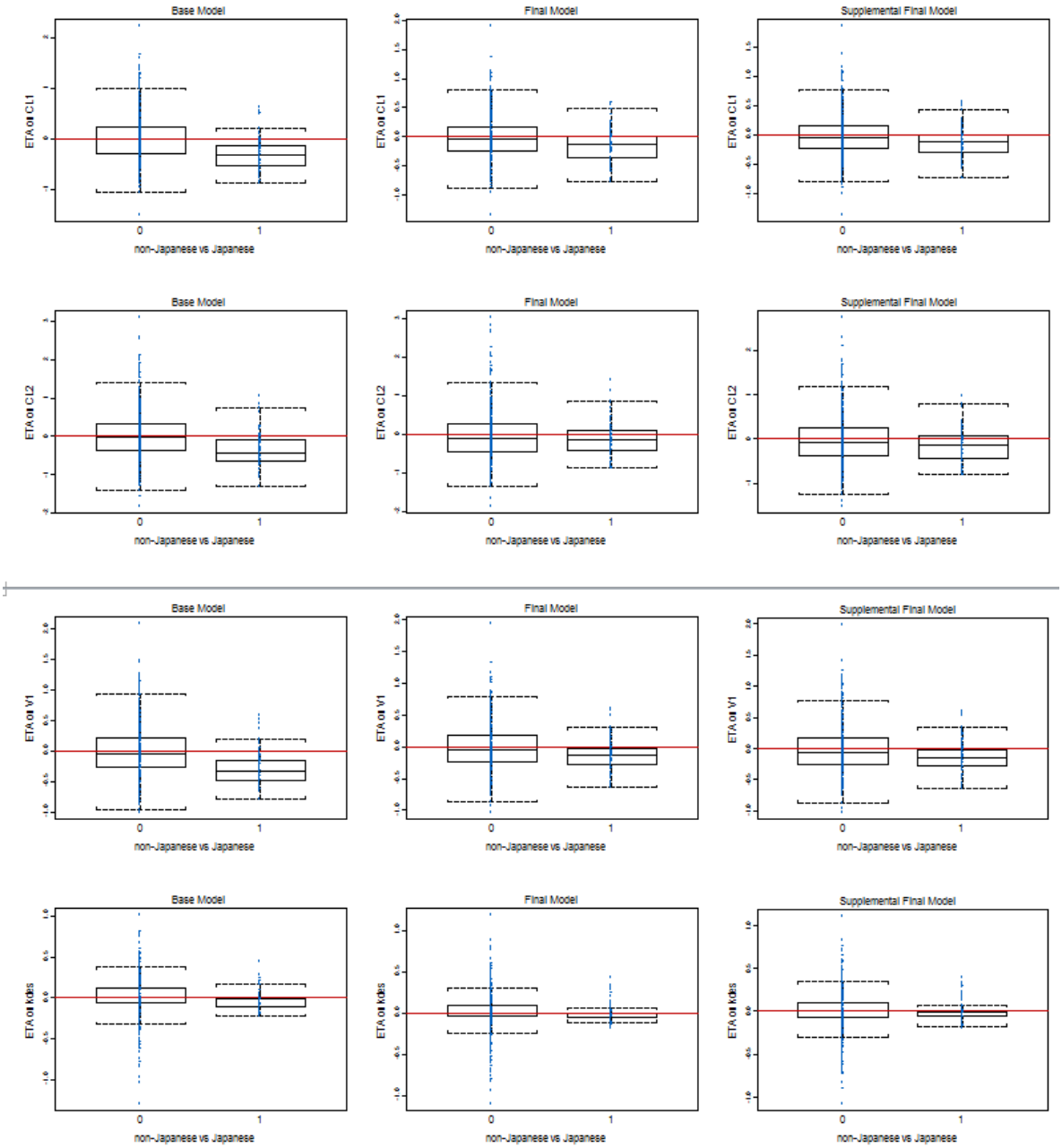


黒の実線は各群の中央値，青の円はベースラインの個別の観測値を表す。
性別：1＝ 男性，2＝ 女性
BSA：体表面積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 16

3.6.3. 人種の影響

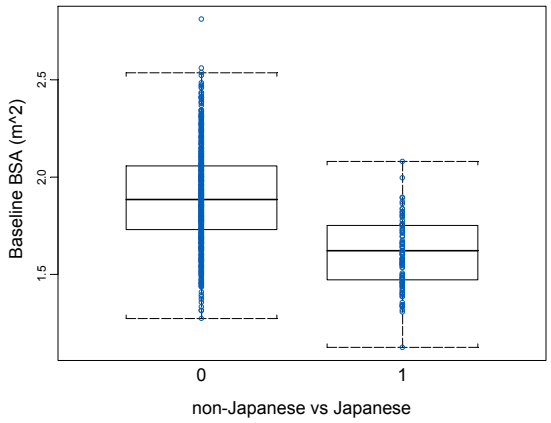
初回の母集団薬物動態解析では白人 517 例，黒人 19 例，アジア人 144 例（うち日本人 99 例），その他 53 例，および不明 3 例から構成される計 736 例のデータセットに基づいて，追加解析では白人 534 例，黒人 20 例，アジア人 155 例（うち日本人 101 例），その他 53 例，および不明 3 例から構成される計 765 例のデータセット（Table 25）に基づいて母集団薬物動態解析を実施した。Figure 10 に示したように，本解析に用いた初回投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度-時間プロファイルは，日本人と日本人以外の間で類似していたが，基本モデルでの視覚的評価では，CL_1，CL_2 および V_1 の PK パラメータは，日本人の方が日本人以外よりも低い値となる傾向が認められた（Figure 14 の左列）。しかし，GAM 解析では，人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人を含む）］は，CL_1，CL_2，V_1 および k_{des} の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったため（AIC に基づく評価），事前に規定した手順に従い，それ以降の SCM では人種の検討は行わなかった。また，最終的に BBSA が最終モデルに共変量として組み入れられたことにより，基本モデルで認められた人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人含む）］に関する傾向はすべて是正された（Figure 14 の中央列および右列）。これは，日本人の BBSA の中央値は，日本人以外と比較して約 12%低い傾向が認められていることからも支持される（Figure 15）。したがって，人種に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 14.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人含む）］の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル



黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0），青の円は個別の ETA を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，k_{des}：時間依存性クリアランスの減衰係数，V_1：中央コンパートメントの分布容積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 7

Figure 15.　人種［日本人 vs 日本人以外（アジア人含む）］とベースラインの体表面積との関係



黒の実線は各群の中央値，青の円はベースラインの個別の観測値を表す。
BSA：体表面積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 8

3.6.4. 体表面積の影響

初回の母集団薬物動態解析において，BBSA の増加と CL_1，CL_2 および V_1 の増加との間に相関関係があることが示されたため，追加解析においても共変量として BBSA を含めた。

追加解析では，BBSA の 10 パーセンタイル値，中央値および 90 パーセンタイル値がそれぞれ，1.55 m^2，1.84 m^2，および 2.21 m^2 である計 765 例のデータセット（Table 25）に基づいて母集団薬物動態解析を実施し，BBSA は CL_1，CL_2 および V_1 の有意な共変量として最終モデルに組み入れられた。

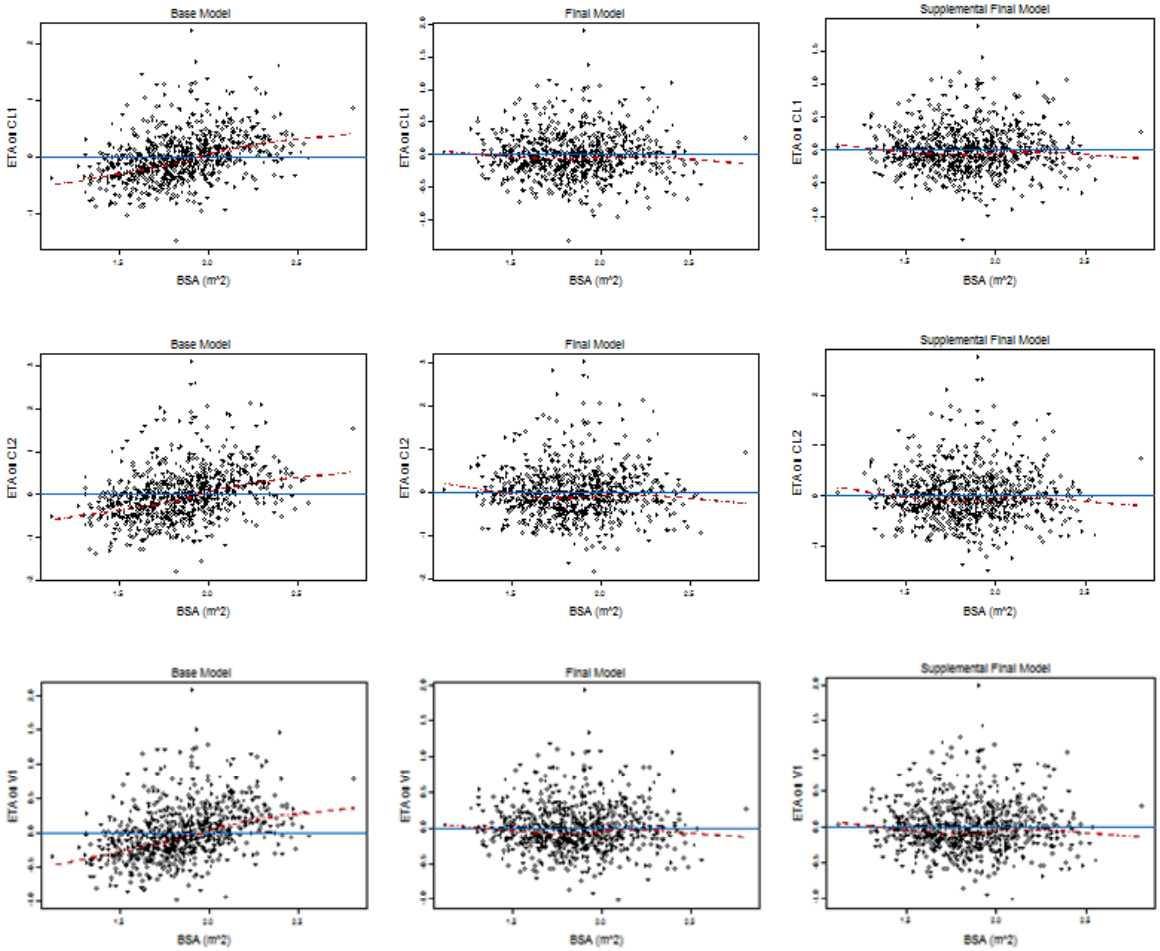
BBSA が CL_1，CL_2 および V_1 に及ぼす影響を評価した結果を以下に示す。

- BBSA が 1.84 m^2（中央値）の患者の典型的な CL_1 値（0.113 L/h）と比較して，BBSA が 1.55 m^2（10 パーセンタイル値）の患者の CL_1 値は 23.4%減少し，BBSA が 2.21 m^2（90 パーセンタイル値）の患者の CL_1 値は 32.8%増加した。
- BBSA が 1.84 m^2（中央値）の患者の典型的な CL_2 値（0.368 L/h）と比較して，BBSA が 1.55 m^2（10 パーセンタイル値）の患者の CL_2 値は 24.8%減少し，BBSA が 2.21 m^2（90 パーセンタイル値）の患者の CL_2 値は 35.3%増加した。
- BBSA が 1.84 m^2（中央値）の患者の典型的な V_1 値（6.70 L）と比較して，BBSA が 1.55 m^2（10 パーセンタイル値）の患者の V_1 値は 22.7%減少し，BBSA が 2.21 m^2（90 パーセンタイル値）の患者の V_1 値は 28.8%増加した。

Figure 16 に示すように，CL_1，CL_2 および V_1 の ETA に及ぼす BBSA の影響は，追加解析の最終モデルにおいて適切に説明された（基準値 0 を中心に均等に ETA がばらついていた）。BBSA と体重および性別との間には明らかな相関関係があるため，共変量として BBSA を含めることにより，基本モデルにおいて体重および性別で認められた傾向は是正された。

イノツズマブ　オゾガマイシンの総用量は個々の患者の BSA に基づいて算出されることから，今回申請するイノツズマブ　オゾガマイシンの投与スケジュールは，イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす BSA の影響が考慮されている。

Figure 16.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすベースラインの体表面積の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル



黒の円はベースラインの個別の観測値，青の実線は基準値（y＝0），赤の点線は局所加重散布図スムージングを表す。
BSA：体表面積，CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，V_1：中央コンパートメントの分布容積
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 15

3.6.5. 疾患の影響（分析法の影響を含む）

初回の母集団薬物動態解析では ALL 患者（HPLC-MS/MS を用いて分析）205 例および NHL 患者（ELISA を用いて分析）531 例から構成される計 736 例のデータセットに基づいて，追加解析では ALL 患者（HPLC-MS/MS を用いて分析）234 例および NHL 患者（ELISA を用いて分析）531 例から構成される計 765 例のデータセット（Table 25）に基づいて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及ぼす疾患（分析法）の影響を検討した。初回の母集団解析では，共変量探索の前にイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態を特徴づけ，かつ，モデルの安定性を改善するために，疾患（分析法）を共変量として基本モデルに組み入れた。

しかし，ALL 患者を対象とした試験で使用した分析法はすべて HPLC-MS/MS であり，一方，NHL 患者を対象とした試験で使用した分析法はすべて ELISA であったことから，今回認められた影響が疾患と分析法のどちらに依存しているかを特定することはできなかった。

追加解析の最終モデル（Table 26）から推定された ALL 患者（HPLC-MS/MS）の CL_1 および k_{des} は，NHL 患者（ELISA）と比較してそれぞれ，74.5%および 86.0%小さかった。

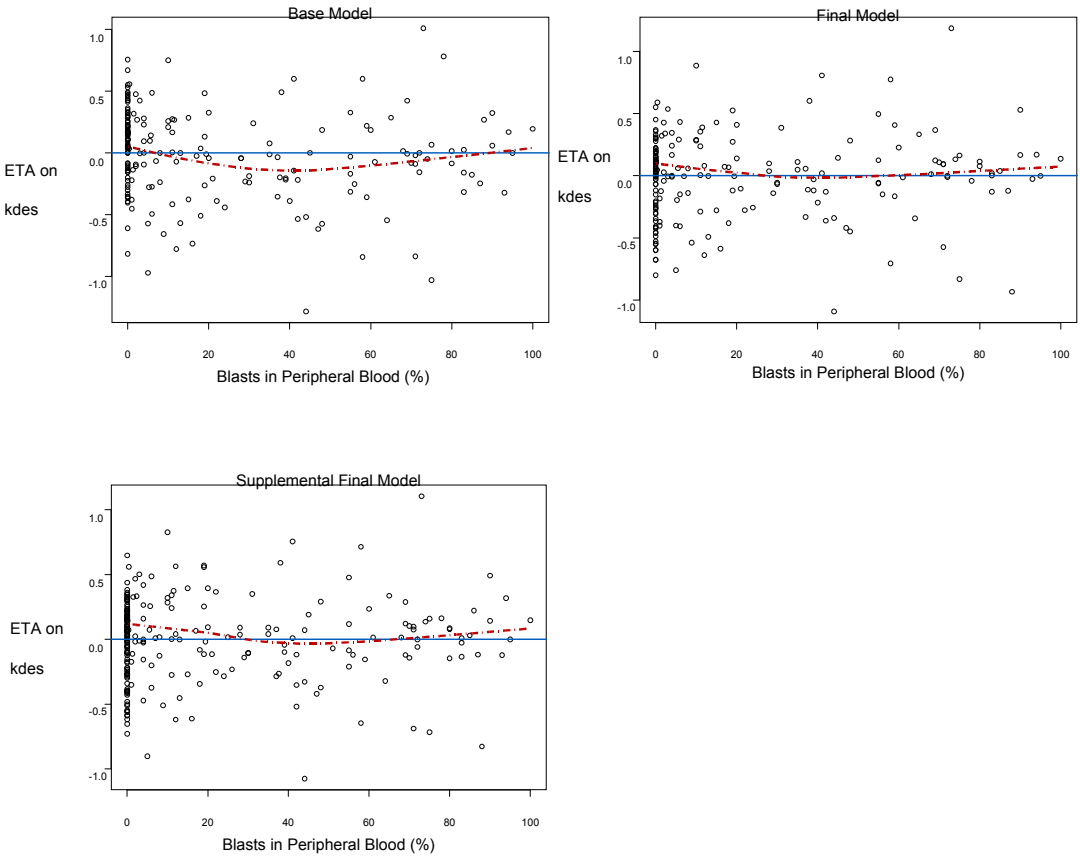
3.6.6. ベースラインの末梢血中芽球割合の影響

初回の母集団薬物動態解析において，再発または難治性 ALL 患者 205 例を対象にイノツズマブ オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす BLSTPB の影響を評価した。その結果，再発または難治性 ALL 患者では，BLSTPB の増加と k_{des} の減少および CL_t の減衰速度の低下との間に関連が認められたため，追加解析においても BLSTPB を共変量として最終モデルに組み入れた。

BLSTPB が PK パラメータ k_{des} に及ぼす影響を評価するために，BLSTPB が 5.25%（初回解析における中央値）の患者の典型的な k_{des} 値と BLSTPB が極値（解析集団の 10 パーセンタイル値および 90 パーセンタイル値）の患者の k_{des} 値を比較した。追加解析の結果，BLSTPB が 5.25%の患者の典型的な k_{des} 値（$0.0333\ h^{-1}$）と比較して，BLSTPB が 0.0001%（10 パーセンタイル値）の患者の k_{des} 値は 54.6%増加し，BLSTPB が 69.0%（90 パーセンタイル値）の患者の k_{des} 値は 9.81%低下した。

しかし，CL_t（$CL_t = CL_2 \cdot e^{[-kdes \cdot Time]}$）は総 CL パラメータの構成成分の 1 つであり（$CL = CL_1 + CL_t$），その寄与は経時的に変化することに注意する必要がある。すなわち，BLSTPB が 5.25%の再発または難治性 ALL 患者では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与後約 147 時間（CL_t の半減期＝$\ln 2/k_{des}$）という 1 週間に満たない期間中に CL_t の総 CL に対する寄与は，投与後 0 時間を 100%とすると約 50%まで減少する。したがって，k_{des} に及ぼす共変量の実際の影響度が，そのまま消失速度に対しても同程度の変化量として反映されることにはならない。実際に，k_{des} の 54.6%の増加および 9.81%の減少によって，CL_t の寄与が 50%減少するのにかかる時間として，それぞれ 95 時間から 163 時間の範囲で変化するが，これらは 1 週間の治療期間よりも短い期間であった。以上より，BLSTPB が 0.0001%（10 パーセンタイル値），5.25%（中央値）および 69.0%（90 パーセンタイル値）の患者において，CL_t の 5 半減期（それぞれ 2.8，4.4，および 4.8 週間）経過後には総 CL に対する CL_t の寄与は無視できる程度になると考えられた。Figure 17 に示したように，k_{des} の ETA に及ぼす BLSTPB の影響は最終モデルにおいて適切に説明された（基準値 0 を中心に均等に ETA がばらついていた）。

Figure 17.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすベースラインの末梢血中芽球割合の影響：基本モデル vs 最終モデル vs 追加解析の最終モデル



黒の円はベースラインの個別の観測値，青の実線は基準値（y＝0），赤の点線は局所加重散布図スムージングを表す。
ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，k_{des}：時間依存性クリアランスの減衰係数

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Figure 18

3.6.7. 腎機能障害の影響

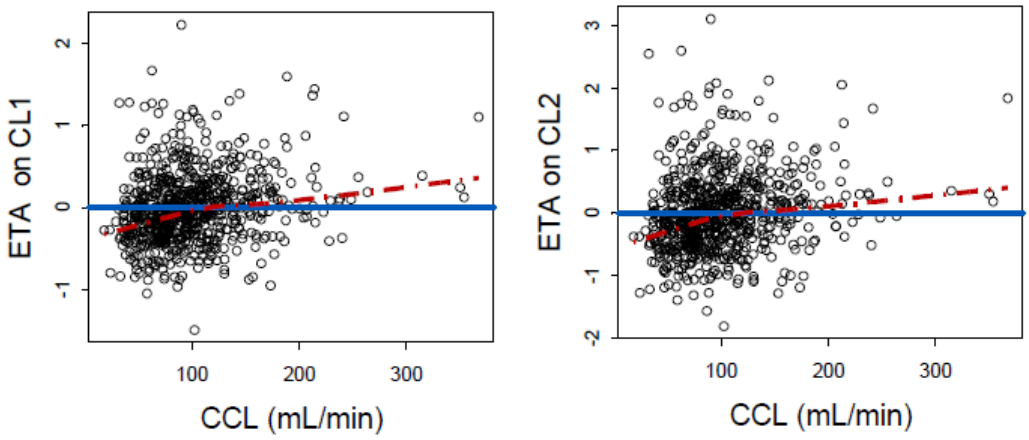
腎機能障害患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンの PK を評価するための臨床薬理試験は実施していない。

母集団薬物動態解析によりベースラインのクレアチニンクリアランス（BCCL）を用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対する腎機能の影響を評価した。追加解析に用いた計 765 例のデータセットは，腎機能が正常な患者［クレアチニンクリアランス（CCL）：90 mL/min 以上］402 例，軽度の腎機能障害を有する患者（CCL：60～89 mL/min）237 例，中等度の腎機能障害を有する患者（CCL：30～59 mL/min）122 例および重度の腎機能障害を有する患者（CCL：15～29 mL/min）4 例から構成された。末期腎不全の患者はいなかった。

全体集団の BCCL の中央値（範囲）は，初回解析および追加解析でそれぞれ 91.1 mL/min（18.2～368 mL/min）および 93.1 mL/min（18.2～368 mL/min）であった。初回解析の結果，BCCL は最終

モデルの共変量として選択されておらず（Figure 18），初回解析と追加解析における全体集団のBCCL の中央値（範囲）に明らかな差が無かったため，BBCL はイノツズマブ　オゾガマイシンの PK に影響を及ぼさないと結論づけられた。

Figure 18.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすクレアチニンクリアランスの影響



黒の円はベースラインの個別の観測値，青の実線は基準値（y = 0），赤の点線は局所加重散布図スムージングを表す。
CCL : クレアチニンクリアランス，CL_1 : 線形クリアランス，CL_2 : 時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 7 および Figure 8

BCCL はイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量として選択されなかったが，イノツズマブ　オゾガマイシンの調整後 CL 推定値（ALL 患者での共変量の影響を補正することにより，NHL 患者の CL を調整）を腎機能別に要約した（Table 27）。イノツズマブ　オゾガマイシンの調整後 CL 推定値は各腎機能で同様の値を示したため，腎機能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不要と考えた。

Table 27.　再発または難治性ALLおよびNHL患者におけるベースラインの腎機能別イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス

腎機能（CCL の範囲，mL/min）[b]	N	CCL (mL/min)		イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス（L/h）[a]	
		中央値（範囲）	平均値 ± StDev	中央値（範囲）	平均値 ± StDev
正常（≥90）	402	120 (90.0-368)	133 ± 41.4	0.0405 (0.00836-1.91)	0.0943 ± 0.178
軽度（60～89）	237	74.9 (60.1-89.9)	75.4 ± 8.39	0.0353 (0.0134-0.618)	0.0804 ± 0.0984
中等度（30～59）	122	48.9 (32.3-59.7)	48.1 ± 7.38	0.0329 (0.0122-2.00)	0.114 ± 0.259
重度（15～29）	4	24.0 (18.2-29.4)	23.9 ± 4.59	0.0751 (0.0218-0.149)	0.0801 ± 0.0651

ALL：急性リンパ性白血病，CCL：クレアチニンクリアランス，NHL：非ホジキンリンパ腫，StDev：標準偏差

a.　$CL_1 + CL_2 \cdot \exp(-k_{des} \cdot \text{Time})$として算出される総クリアランス（CL）。CL は各患者の最終サイクルの最終時点で得られた。

b.　腎疾患の病期分類に関する情報は Huang ら 2009[8]に基づく。

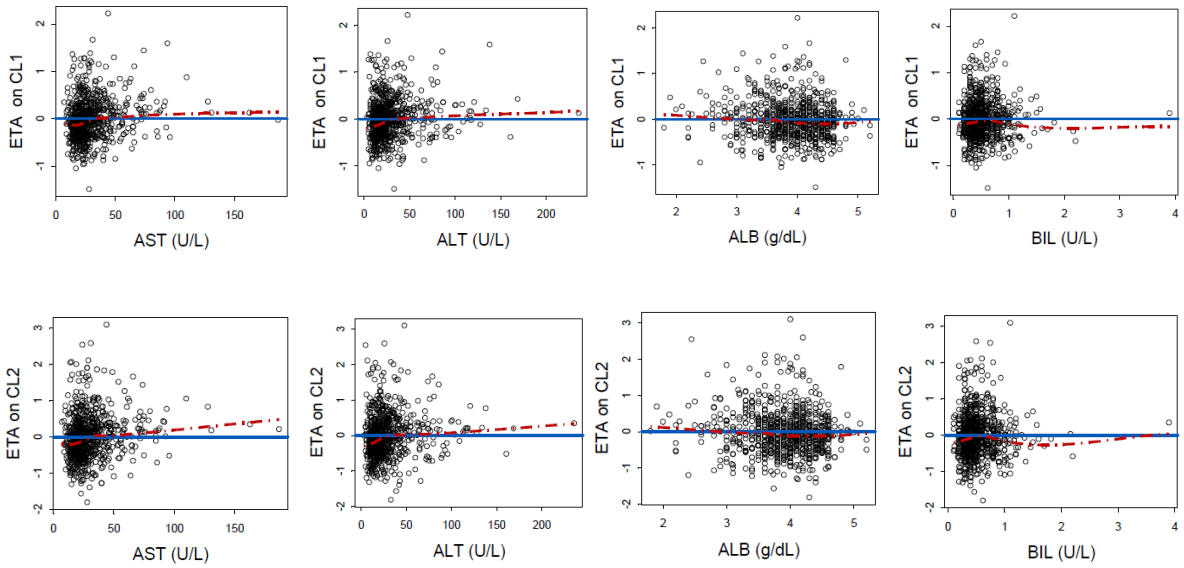
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 14

3.6.8. 肝機能障害の影響

肝機能障害患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの PK を評価するための臨床薬理試験は実施していない。

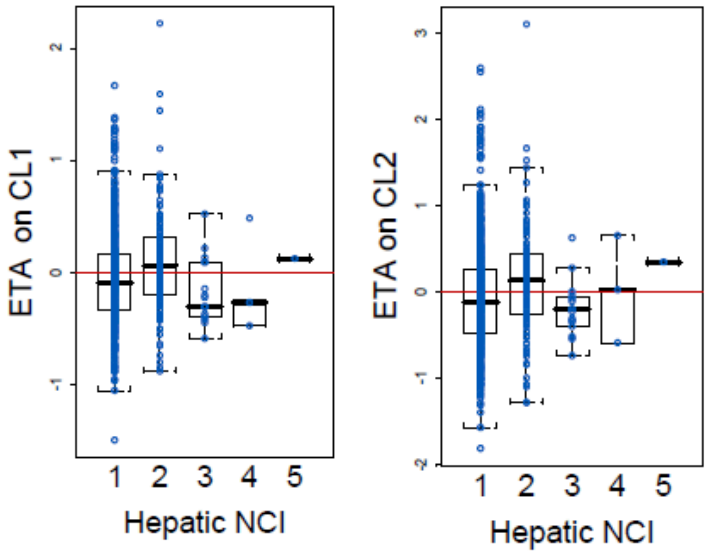
母集団薬物動態解析により，National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG）の基準に基づくベースラインの肝機能［正常（A），軽度（B1），軽度（B2），中等度（C）および重度（D）］を離散変数として，ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（BALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（BAST）および総ビリルビン（BBIL）を連続変数として使用し，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対する肝機能の影響を評価した。追加解析に用いた計 765 例のデータセットは，肝機能が正常な患者［カテゴリーA，BIL/AST≤基準範囲上限（ULN）］611 例，軽度の肝機能障害を有する患者（カテゴリーB1，BIL≤ULN かつ AST>ULN）133 例，軽度の肝機能障害を有する患者（カテゴリーB2，BIL>1.0～1.5 × ULN，AST 値は問わず）17 例，中等度の肝機能障害を有する患者（カテゴリーC，BIL>1.5～3 × ULN，AST 値は問わず）3 例および重度の肝機能障害を有する患者（カテゴリーD，BIL> 3 × ULN，AST 値は問わず）1 例で構成された。初回解析の結果，NCI ODWG の基準に基づくベースラインの肝機能またはベースラインの臨床検査値がイノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータに及ぼす影響は認められなかった（Figure 19 および Figure 20）。初回解析および追加解析における全体集団の BALT，BAST および BBIL の中央値が一致していること（それぞれ 22.0 U/L，25.0 U/L および 0.499 mg/dL），およびこれらの共変量候補が初回解析の最終モデルに共変量として組み入れられなかったことから，これらはイノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータに影響を及ぼさないと結論づけられた。

Figure 19.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能の影響（連続変数）



黒の円はベースラインの個別の観測値，青の実線は基準値（y＝0），赤の点線は局所加重散布図スムージングを表す。
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, BIL:総ビリルビン, CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 7 および Figure 8

Figure 20.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす NCI ODWG 基準による肝機能の影響（離散変数）



青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値

Hepatic NCI ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) Grade：1=A（正常）, 2=B1（軽度）, 3=B2（軽度）, 4=C（中等度）, 5=D（重度）
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11 および Figure 12

肝機能の離散変数（NCI ODWG 基準）および連続変数のいずれもイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量として選択されなかったが，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL を肝機能別に要約する（Table 28）。再発または難治性 ALL および再発または難治性 NHL 患者の併合データによると，軽度の肝機能障害（B1 および B2）を有する患者のイノツズマブ　オゾガマイシンの CL（それぞれ 0.0514 L/h および 0.0307 L/h）は，正常肝機能（A）を有する患者の CL（0.0373 L/h）と差が無いことが示された。また，中等度の肝機能障害（C）を有する患者 3 例の CL（0.0238 L/h）および重度の肝機能障害（D）を有する 1 例の CL（0.222 L/h）でもイノツズマブ　オゾガマイシンの CL の低下は認められなかった。

以上のように，ベースラインの肝機能の差によりイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に差が生じる傾向は認められなかったものの，イノツズマブ　オゾガマイシンは肝毒性を有することから，イノツズマブ　オゾガマイシンの既知の安全性プロファイルの観点から肝機能障害を有する患者の用量調節は考慮する必要がある。

B1931022 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 BIL≤1.5 × ULN，かつ AST および ALT ≤2.5 × ULN と定義した）を組み入れ対象とした。これらの正常肝機能例および軽度の肝機能障害例での安全性の結果は類似していたが，BIL>1.5 × ULN もしくは AST または ALT >2.5×ULN の肝機能障害の患者を除外したことから，この程度の肝機能障害を有する患者に関して投与前に参考となる安全性情報は少ない。これらのことから，BIL≤1.5 × ULN かつ AST および ALT ≤2.5 × ULN の肝機能障害の患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与する際は，開始用量の調整は不要であると考える。ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与までに肝機能が BIL≤1.5 × ULN かつ AST および ALT ≤2.5 × ULN に回復するまでは休薬し，BIL が ≤1.5 × ULN に回復しないか，AST および ALT が≤2.5 × ULN に回復しない場合は，治療を中止することを推奨する。

Table 28.　再発または難治性ALLおよびNHL患者の肝機能別にみたイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス

肝機能（NCI ODWG 基準）	重症度	N	クリアランス（L/h）[a]	
			中央値（範囲）	平均値 ± StDev
A	正常	611	0.0373 (0.00836-2.00)	0.0873 ± 0.173
B1	軽度	133	0.0514 (0.0151-1.48)	0.126 ± 0.189
B2	軽度	17	0.0307 (0.0204-0.166)	0.0456 ± 0.0437
C	中等度	3	0.0238 (0.0227-0.0463)	0.0309 ± 0.0133
D	重度	1	0.222 (NA)	0.222 ± NA

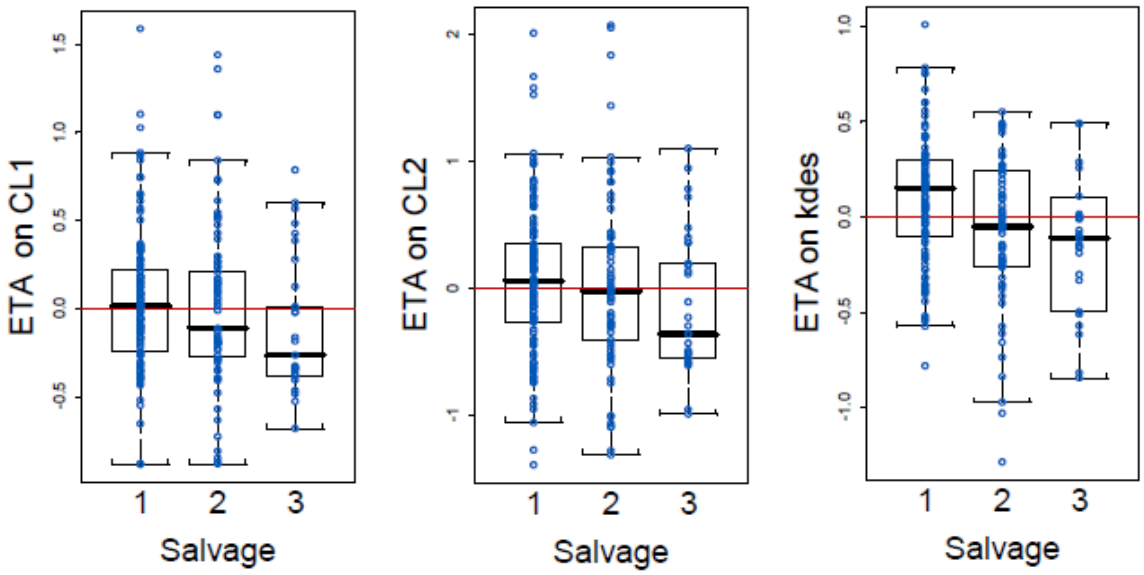
ALL：急性リンパ性白血病，N：症例数，NA：該当せず，NCI ODWG：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group，NHL：非ホジキンリンパ腫，StDev：標準偏差
a.　$CL_1 + CL_2 \bullet \exp(-kdes \bullet Time)$として算出される総クリアランス（CL）。CL は各患者の最終サイクルの最終時点で得られた。
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，Table 15

3.7. 外因性要因の影響

3.7.1. サルベージ療法の影響

再発または難治性 ALL 患者 205 例のデータセットに基づいて初回の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及ぼすサルベージ療法の影響を評価した。本解析集団のうち 53.2%が 1 次サルベージ療法，33.3%が 2 次サルベージ療法，13.2%が 3 次以上のサルベージ療法の患者であった。サルベージ療法の次数に関する母集団薬物動態解析について追加解析は行わなかった。基本モデルでの視覚的評価では，CL_1，CL_2 および k_{des} の薬物動態パラメータは，3 次以上のサルベージ療法の患者のみ他の患者よりも低い値となる傾向が認められた（Figure 21）。しかし，SCM 解析において，サルベージ療法の次数は，CL_1，CL_2 および k_{des} の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかった。したがって，サルベージ療法の次数に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 21.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすサルベージ療法の次数の影響

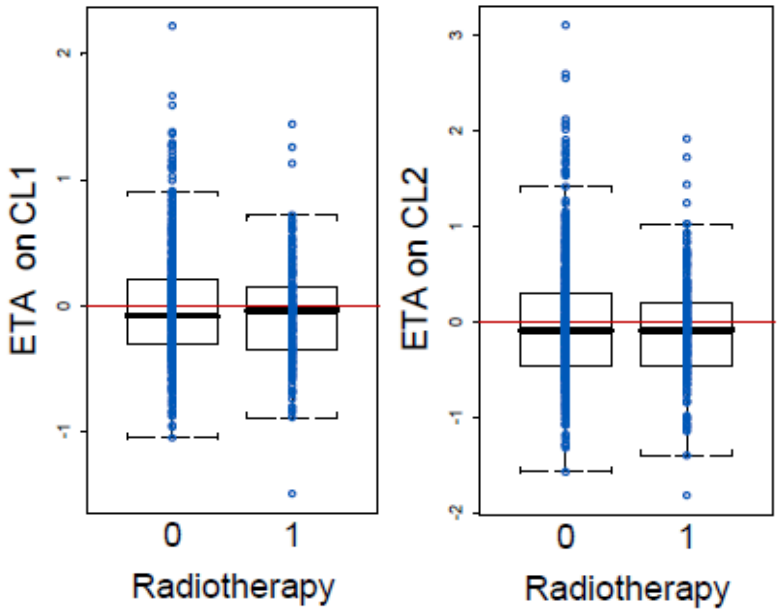


青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y = 0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，k_{des}：時間依存性クリアランスの減衰係数
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11，Figure 12 および Figure 14

3.7.2. 放射線療法歴

放射線療法歴のある患者 188 例（25.5%）を含む計 736 例のデータセットに基づいて初回の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及ぼす放射線療法歴の影響を評価した。放射線療法歴に関する母集団薬物動態解析について追加解析は行わなかった。本解析の結果，放射線療法歴は，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対して統計的に有意な共変量として選択されなかった（Figure 22）。したがって，放射線療法歴に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 22.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす放射線療法歴の影響



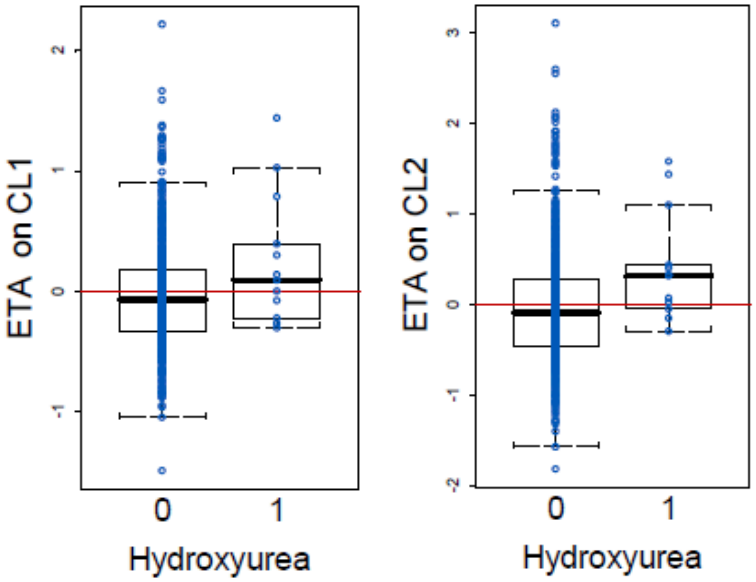
青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11 および Figure 12

3.7.3. 薬物相互作用

イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態を評価するためのヒトでの薬物相互作用試験は実施していない。

ヒドロキシウレアを併用した患者 12 例（1.63%）を含む計 736 例のデータセットに基づいて初回の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及ぼすヒドロキシウレアの併用の影響を評価した。ヒドロキシウレアの併用に関する母集団薬物動態解析について追加解析は行わなかった。本解析の結果，ヒドロキシウレアの併用はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対して有意な共変量として選択されなかった（Figure 23）。したがって，ヒドロキシウレアを併用する場合にイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

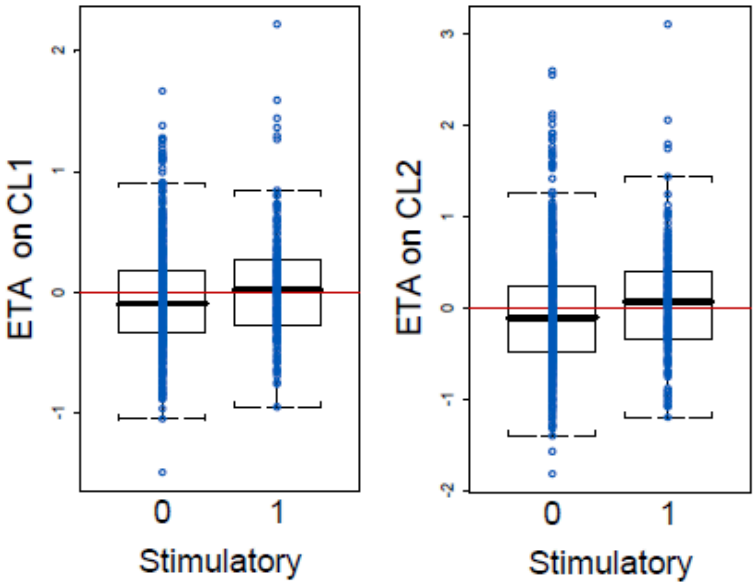
Figure 23.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすヒドロキシウレアの併用の影響



青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11 および Figure 12

フィルグラスチムまたはレノグラスチムを含む G-CSF を併用した患者 166 例（22.6%）を含む計 736 例のデータセットに基づいて初回の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及ぼす G-CSF の併用の影響を評価した。G-CSF の併用に関する母集団薬物動態解析について追加解析は行わなかった。本解析の結果，G-CSF の併用はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対する有意な共変量として選択されなかった（Figure 24）。したがって，G-CSF を併用する場合にイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

Figure 24.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすG-CSFの併用の影響



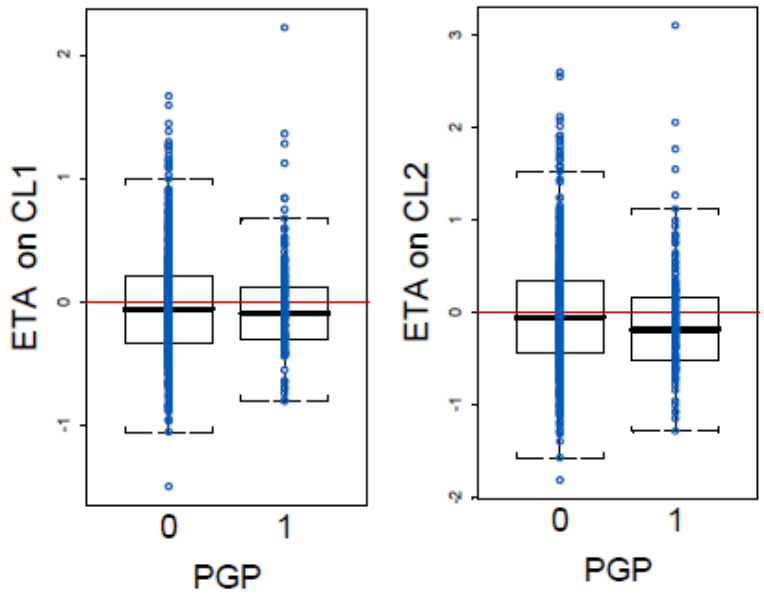
青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11 および Figure 12

アミオダロン，アジスロマイシン，カプトプリル，カルベジロール，クラリスロマイシン，コニバプタン，シクロスポリン，ジルチアゼム，ドロネダロン，エリスロマイシン，フェロジピン，イトラコナゾール，ケトコナゾール，ロピナビルおよびリトナビル，クエルセチン，キニジン，ラノラジン，チカグレロルならびにベラパミルなどの P-gp 阻害薬を併用した 125 例（17.0%）を含む計 736 例のデータセットに基づいて，初回の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及ぼす P-gp 阻害薬の併用の影響を評価した。P-gp 阻害薬の併用に関する母集団薬物動態解析について追加解析は行わなかった。本解析の結果，P-gp 阻害薬の併用はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対して有意な共変量ではなかった（Figure 25）。したがって P-gp 阻害薬を併用する場合にイノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要と考えた。

イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に及ぼす漢方製剤の服用，食事，喫煙および飲酒などの外因性要因の影響は，臨床試験で評価されていない。

再発または難治性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験において，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与による QT 間隔の延長が認められ（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.2），イノツズマブ　オゾガマイシン群で QTcF 間隔のベースラインからの変化が評価可能であった 162 例中 4 例では QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上であった（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.4.2）。そのため，QT 間隔の延長が報告されている併用薬を使用する場合は QT 間隔のモニタリングを推奨する。

Figure 25.　イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータに及ぼす P-gp 阻害薬の併用の影響



青の円はベースラインの個別の ETA，黒の実線は各群の中央値，赤の実線は基準値（y＝0）を表す。
CL_1：線形クリアランス，CL_2：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス，ETA：個体間変量効果の経験ベイズ推定値，P-gp：P-糖タンパク質
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，Figure 11 および Figure 12

3.7.3.1. シトクロム P450 酵素に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの阻害/誘導

種々の CYP 酵素（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5）に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの可逆的阻害能を，ヒト肝ミクロソームを用いて in vitro で検討した（2.6.4.7.1 項）。イノツズマブ　オゾガマイシンは検討した CYP 酵素活性をほとんどあるいはまったく阻害せず，IC_{50} は>10 µmol/L（検討した最高濃度）であり，推定阻害定数（K_i）は>5 µmol/L と推定された。

再発または難治性 ALL 患者で Cycle 4 Day 1 に実測されたイノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} の平均値は 335 ng/mL（0.00208 µmol/L）（Table 7）であることから，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの阻害能は低い（R_1 値<1.1，C_{max}/K_i <0.02）（2.6.4.7.1 項）。

CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの時間依存性の阻害作用を検討した（2.6.4.7.1 項）。この結果，これらの CYP アイソフォームの時間依存的な阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いことが示された。

イノツズマブ　オゾガマイシンは in vitro において，0.32 µmol/L（ヒトにおける C_{max} の観測値の 50 倍超）まで，CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA 発現および（または）酵素活性に対する誘導作用を示さなかった。したがって，臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 活性に対する誘導能は低いと考えられる（2.6.4.7.2 項）。

3.7.3.2. シトクロム P450 酵素に対する非結合カリケアマイシンの阻害／誘導能

薬物代謝酵素に対する非結合カリケアマイシンの阻害能または誘導能を in vitro で検討した。

非結合カリケアマイシンは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 または CYP2D6 を可逆的にほとんどあるいはまったく阻害しなかった。このことから，これらの分子種によって代謝される化合物との臨床的薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（2.6.4.7.1 項）。

非結合カリケアマイシンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4/5 を直接および時間依存的に阻害した。しかし，イノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量を投与した再発または難治性 ALL 患者での非結合カリケアマイシンの全身曝露量が低い（定常状態時の C_{max} の平均値は<0.05 ng/mL）ことを考慮すると，臨床的に CYP3A4/5 基質との相互作用が起こる可能性は低いことがモデリングにより示唆された（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 45）。

凍結ヒト肝細胞および新鮮培養ヒト肝細胞において，非結合カリケアマイシンは 0.3 µmol/L まで CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の活性を誘導しなかった（2.6.4.7.2 項）。臨床濃度［定常状態における C_{max} の平均値は 0.05 ng/mL（0.000034 µmol/L）未満］で，非結合カリケアマイシンが CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の活性を誘導する可能性は低いと考えられる（2.6.4.7.2 項）。

3.7.3.3. ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素に対する非結合カリケアマイシンの阻害能

非結合カリケアマイシンは UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性をほとんどあるいはまったく阻害しなかった（2.6.4.7.3 項）。非結合カリケアマイシンはヒト肝ミクロソーム中の UGT1A1 を阻害したが（2%ウシ血清アルブミンの非存在下で K_i=0.61 µmol/L，存在下で K_i=1.4 µmol/L），治療用量のイノツズマブ　オゾガマイシンでは，UGT1A1 基質との臨床的相互作用が起きる可能性は低いことがモデリングにより示唆された（2.6.4.7.3 項）。

3.7.3.4. トランスポーターに対する非結合カリケアマイシンの阻害能

In vitro 試験により，臨床濃度で P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 および OCT2 に対する非結合カリケアマイシンの阻害能は低いことが示された（2.6.4.7.4 項）。

3.8. 曝露-反応関係

3.8.1. 曝露と有効性評価項目（CR/CRi 率および MRD 陰性率）との関係

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験（B1931010 および B1931022 試験）のデータを用いて母集団薬物動態／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有効性評価項目（治験担当医師の判定による CR/CRi 率および MRD 陰性率）との関係を検討した。

本解析では，曝露-反応解析の標準的な手法として 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（治験担当医師の判定による CR/CRi 率および MRD 陰性率）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。

3.8.1.1. 投与群-反応解析

再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人 ALL 患者（B1931010 および B1931022 試験）の併合データに基づく解析の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与と CR/CRi 率との間に統計的に有意な曝露-反応関係が認められた。さらに，この投与群-反応モデルに対して，ベースラインの末梢血中芽球絶対数およびベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが統計的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた（Table 29）。

ECOG パフォーマンス・ステータスおよび末梢血中芽球絶対数が同条件の場合，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。

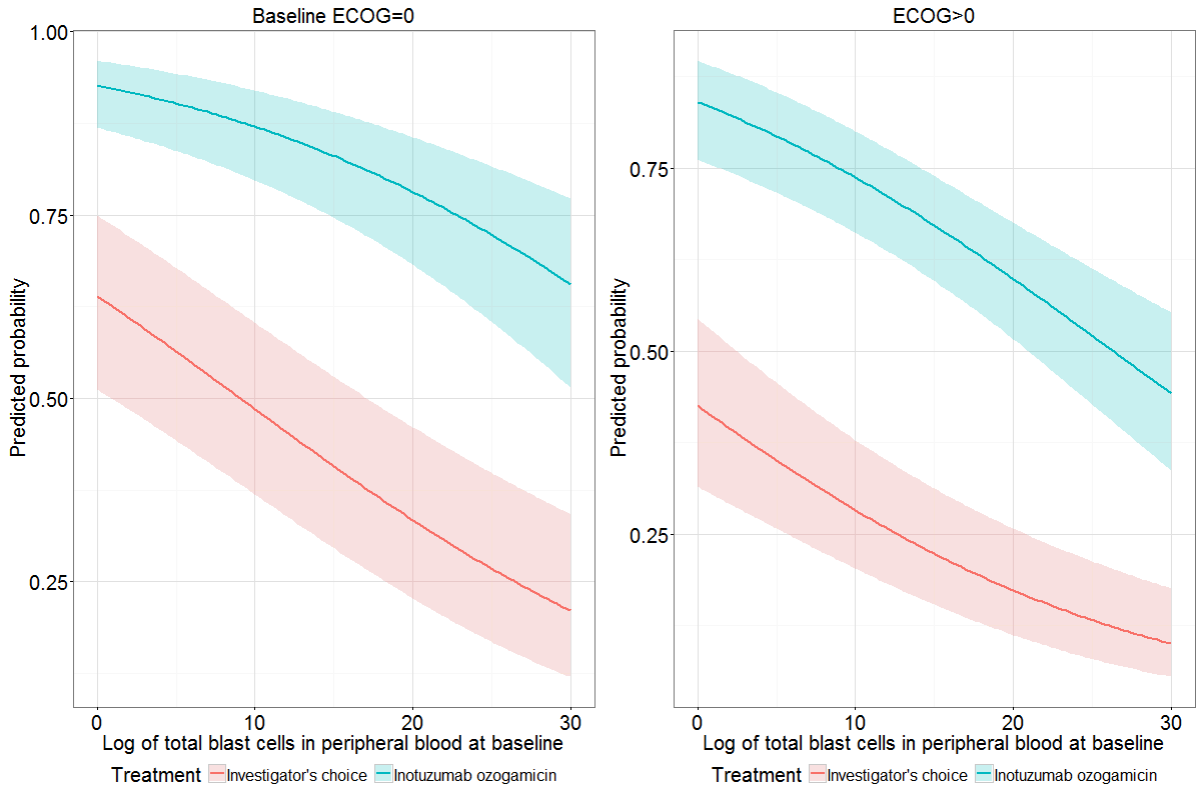
得られた最終ロジスティック回帰モデルを用いて CR/CRi 達成確率をシミュレーションした。最終モデルに有意な共変量として組み込まれた予測因子（ベースラインの末梢血中芽球絶対数および ECOG パフォーマンス・ステータス）で層別したときの CR/CRi 達成確率を Figure 26 に示した。

Table 29.　CR/CRi率と統計的に有意な投与群-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p 値
切片	0.573	[0.0559, 1.1042]	0.0317
投与群（イノツズマブ　オゾガマイシン群）	1.964	[1.4524, 2.5065]	<0.0001
ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータスが 1 または 2	-0.873	[-1.4084, 0.3583]	0.0011
対数変換したベースラインの末梢血中芽球絶対数	-0.063	[-0.0865, 0.0410]	<0.0001

CR/CRi：完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 9

Figure 26.　投与群と CR/CRi 達成確率の投与群-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル）



CR/CRi：完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Figure 1

再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人 ALL 患者（B1931010 および B1931022 試験）の併合データに基づく解析の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与と MRD 陰性率との間に統計的に有意な曝露-反応関係が認められた。さらに，この投与群-反応モデルに対して，ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータス，ベースラインの細胞遺伝学的特性，試験前の HSCT 施行歴の有無およびベースラインの末梢血中芽球絶対数が統計的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた（Table 30）。

ECOG パフォーマンス・ステータスおよび末梢血中芽球絶対数が同条件の場合，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。

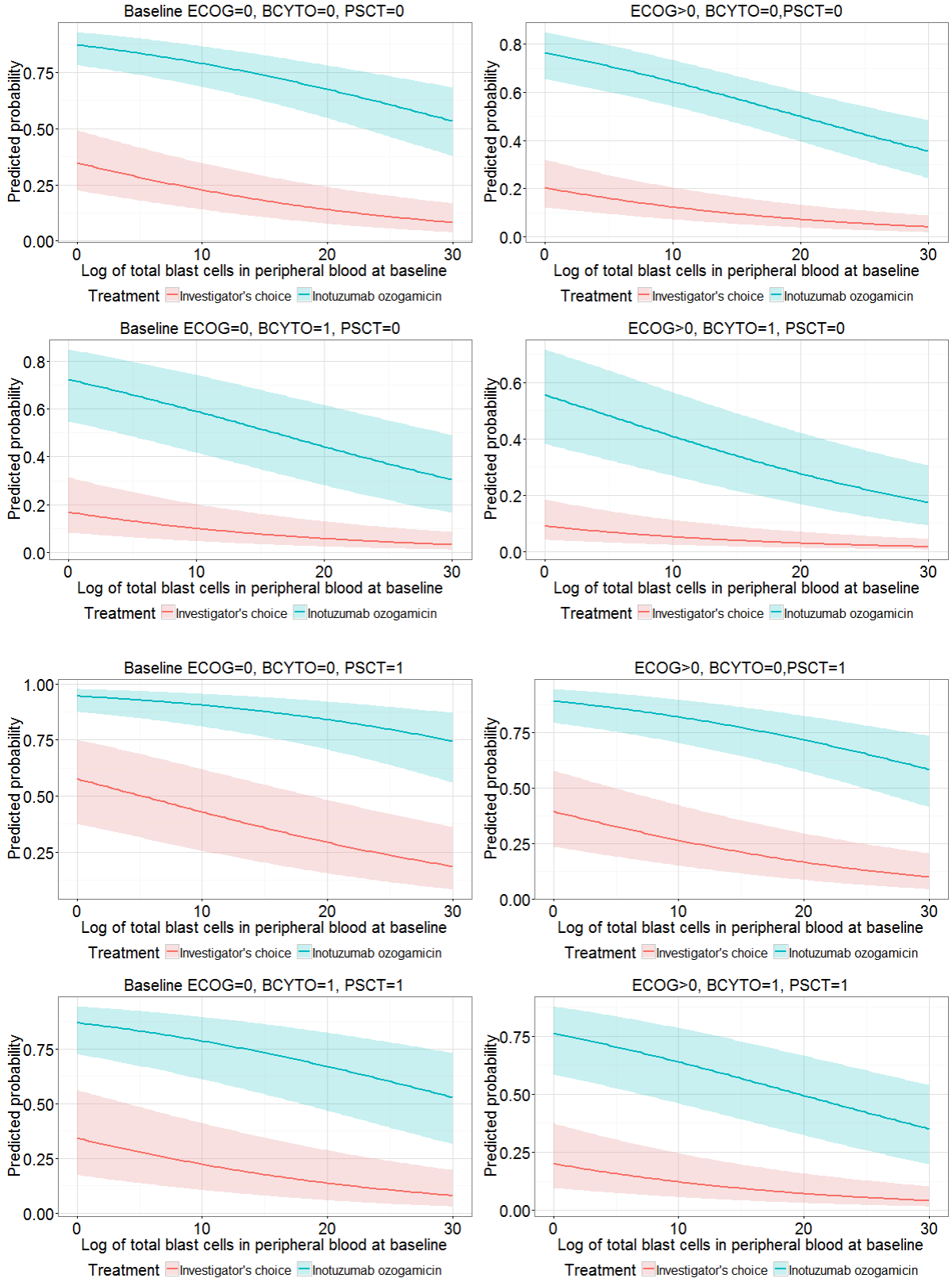
得られた最終ロジスティック回帰モデルを用いて MRD 陰性達成確率をシミュレーションした。最終モデルに有意な共変量として組み込まれた予測因子（ベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータス，ベースラインの細胞遺伝学的特性，試験前の HSCT 施行歴の有無およびベースラインの末梢血中芽球絶対数）で層別したときの MRD 陰性達成確率を Figure 27 に示した。

Table 30.　MRD陰性率と統計的に有意な投与群-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p 値
切片	-0.630	[-1.2502, 0.0350]	0.0412
投与群（イノツズマブ　オゾガマイシン群）	2.544	[1.9502, 3.1911]	<0.0001
ベースラインの ECOG パフォーマン・ステータス>0	-0.730	[-1.2833, 0.1916]	0.0086
ベースラインの細胞遺伝学的特性［異常（複合型および t4;11）］	-0.958	[-1.6251, 0.3152]	0.0040
ベースラインの細胞遺伝学的特性［欠測および正常（20 未満または未知数の分裂中期）］	-0.738	[-1.4315, 0.0651]	0.0335
対数変換したベースラインの末梢血中芽球絶対数	-0.059	[-0.0836, 0.0362]	<0.0001
試験前の HSCT 施行歴あり	0.939	[0.3291, 1.5671]	0.0029

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微少残存病変
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 11

Figure 27.　投与群と MRD 陰性達成確率の投与群-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル）



BCYTO：ベースラインの細胞遺伝学的特性（0：正常，フィラデルフィア染色体陽性およびその他，1：複合型および t4;11），ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微少残存病変，PSCT：試験前の HSCT（0：なし，1：あり）

引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Figure 7 および Figure 8

3.8.1.2. 曝露量パラメータ-反応解析

本解析により，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露（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（有意水準 0.05）。また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合も，この曝露-反応モデルにおける有意な予測因子であった（Table 31）。

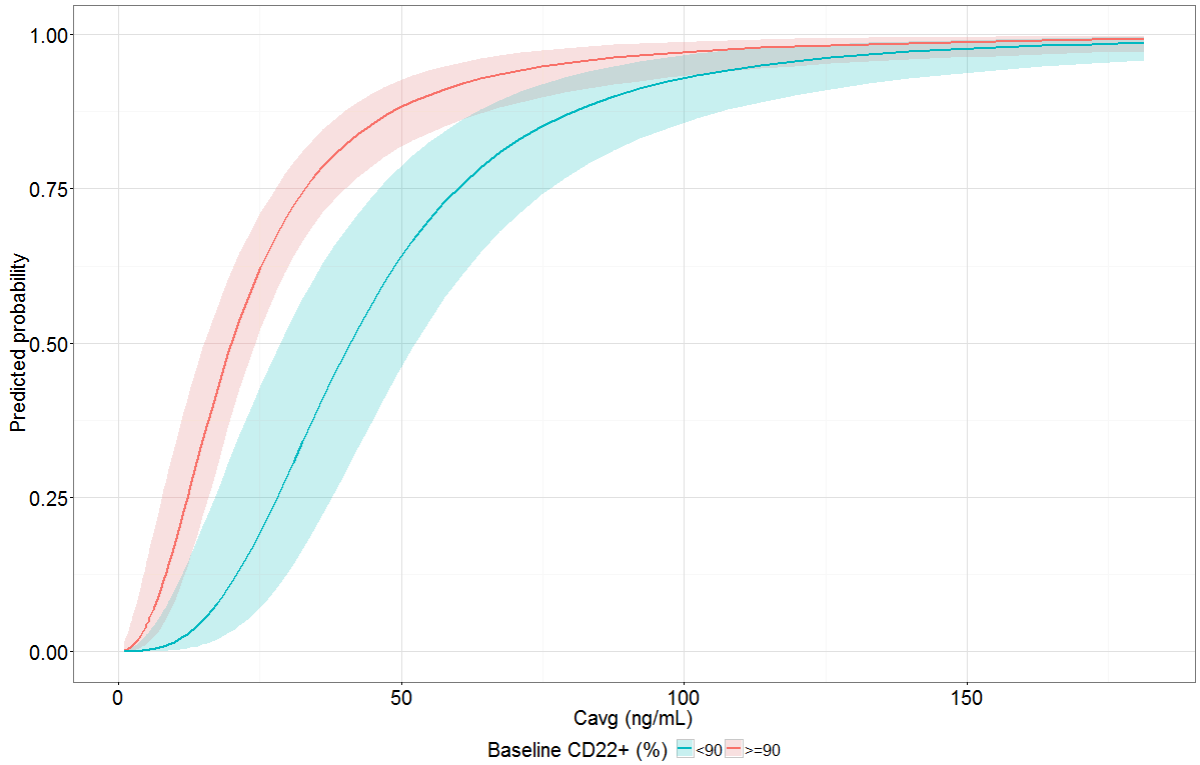
得られた最終ロジスティック回帰モデルを用いて CR/CRi 達成確率をシミュレーションした。最終モデルに有意な共変量として組み込まれた予測因子（ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合）で層別したときの CR/CRi 達成確率を Figure 28 に示した。

Table 31.　CR/CRi率と統計的に有意な曝露（C_{avg}）-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p 値
切片	-11.202	[-15.7610, 7.2808]	<0.0001
ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合（%）	0.051	[0.0233, 0.0829]	0.0007
対数変換した C_{avg}（ng/mL）	2.108	[1.4830, 2.8237]	<0.0001

C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，CR/CRi：完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 15

Figure 28.　イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} と CR/CRi 達成確率の曝露-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル）



C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，CR/CRi：完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解

引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Figure 14

3.5 項で得られた母集団薬物動態モデルを用いて，ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle［1 サイクルを 21 日間（Cycle 1）または 28 日間（Cycle 2 以降）とし，各サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与］の用量で投与したときの Cycle 2～6 の Day 1 投与前までの C_{avg} を推定し，C_{avg} と CR/CRi の最終ロジスティック回帰モデルから予測した各サイクルの C_{avg}（中央値）における CR/CRi 達成確率をベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合ごとに Table 32 に示した。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 70%以上の ALL 患者では，Cycle 2 の終了時点（Cycle 3 Day 1 投与前）での CR/CRi 達成確率の中央値は 82%（95% CI：67%，91%），Cycle 3 の終了時点（Cycle 4 Day 1 投与前）での CR/CRi 達成確率の中央値は 89%（95% CI：77%，95%）と推定された。

Table 32.　最終ロジスティック回帰モデルから予測したベースラインのCD22陽性白血病芽球割合ごとのCR/CRi達成確率

Cycle および Day（C_{avg} 中央値）	CD22+%	CR/CRi 達成確率（中央値）	95%信頼区間
Cycle 2 Day 1 投与前（37.00 ng/mL）	30%	0.11	[0.02, 0.45]
	60%	0.37	[0.18, 0.62]
	70%	0.50	[0.32, 0,67]
	80%	0.62	[0.50, 0.73]
	90%	0.73	[0.65, 0.80]
	100%	0.82	[0.74, 0.88]
Cycle 3 Day 1 投与前（76.00 ng/mL）	30%	0.37	[0.09, 0.77]
	60%	0.73	[0.50, 0.88]
	70%	0.82	[0.67, 0.91]
	80%	0.88	[0.79, 0.93]
	90%	0.93	[0.87, 0.96]
	100%	0.95	[0.91, 0.98]
Cycle 4 Day 1 投与前（98.80 ng/mL）	60%	0.82	[0.62, 0.93]
	70%	0.89	[0.77, 0.95]
	80%	0.93	[0.86, 0.97]
	90%	0.96	[0.91, 0.98]
	100%	0.97	[0.93, 0.99]
Cycle 5 Day 1 投与前（111.50 ng/mL）	60%	0.86	[0.68, 0.95]
	70%	0.91	[0.80, 0.96]
	80%	0.94	[0.88, 0.97]
	90%	0.97	[0.92, 0.99]
	100%	0.98	[0.94, 0.99]
Cycle 6 Day1 投与前（121.20 ng/mL）	60%	0.88	[0.71, 0.96]
	70%	0.92	[0.82, 0.97]
	80%	0.95	[0.89, 0.98]
	90%	0.97	[0.93, 0.99]
	100%	0.98	[0.95, 0.99]

C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，CD22+%：ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合，CR/CRi：完全寛解/血球数の回復を伴わない完全寛解
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 18

イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露（C_{avg}）と MRD 陰性率との間にも統計的に有意な関連が認められた（有意水準 0.05）。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。

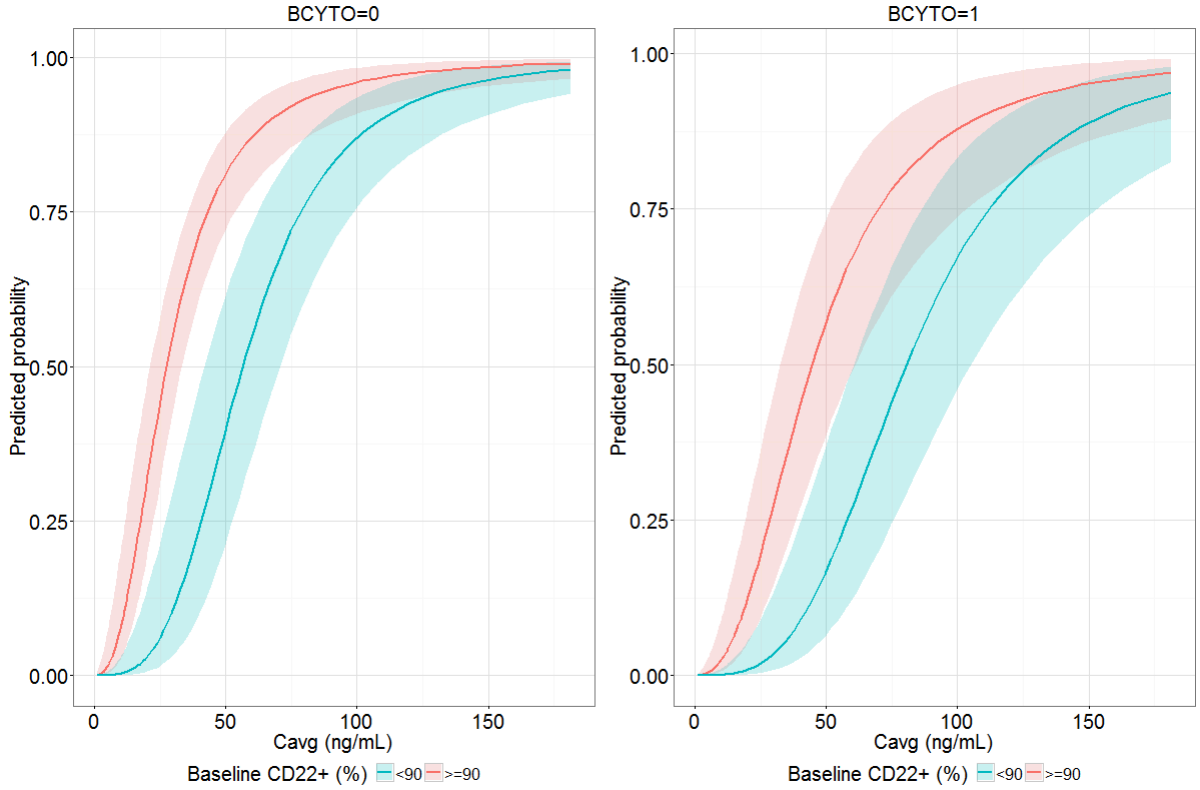
得られた最終ロジスティック回帰モデルを用いて MRD 陰性達成確率をシミュレーションした。最終モデルに有意な共変量として組み込まれた予測因子（ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合および細胞遺伝学的特性）で層別したときの MRD 陰性達成確率を Figure 29 に示した。

Table 33.　MRD陰性率と統計的に有意な曝露（C_{avg}）-反応関係が認められた予測因子を含む最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	p 値
切片	-14.104	[-19.4441, 9.5273]	<0.0001
ベースラインの細胞遺伝学的特性［異常（複合型および t4;11）］	-1.184	[-2.0554, 0.3366]	0.0067
ベースラインの細胞遺伝学的特性［欠測および正常（20 未満または未知数の分裂中期）］	-0.600	[-1.5550, 0.3729]	0.2191
対数変換した C_{avg}（ng/mL）	2.325	[1.6490, 3.1069]	<0.0001
ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合（%）	0.066	[0.0348, 0.1028]	0.0001

C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，MRD：微少残存病変
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 20

Figure 29.　イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} と MRD 陰性達成確率の曝露-反応関係（最終ロジスティック回帰モデル）



BCYTO：ベースラインの細胞遺伝学的特性（0：正常，フィラデルフィア染色体陽性およびその他，1：複合型および t4;11），C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，MRD：微少残存病変

引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Figure 22

3.5 項で得られた母集団薬物動態モデルを用いて，ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle［1 サイクルを 21 日間（Cycle 1）または 28 日間（Cycle 2 以降）とし，各サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 を投与］の用量で投与したときの Cycle 2～Cycle 6 の Day 1 投与前までの C_{avg} を推定し，C_{avg} と MRD 陰性率の最終ロジスティック回帰モデルから予測した各サイクルの C_{avg}（中央値）における MRD 陰性達成確率をベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合および細胞遺伝学的特性ごとに Table 34 に示した。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 70%以上であり，細胞遺伝学的特性が正常，フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）またはその他の ALL 患者では，Cycle 3 の終了時点（Cycle 4 Day 1 投与前）での MRD 陰性達成確率の中央値は 77%（95% CI : 58%，89%）と推定された。ベースラインの細胞遺伝学的特性が複合型または t (4;11)の場合はこの推定値が有意に低下し，これらの患者では，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 70%以上の場合，Cycle 3 の終了時点での MRD 陰性達成確率の中央値は 51%（95% CI : 27%，74%）と推定された。

Table 34.　最終ロジスティック回帰モデルから予測したベースラインのCD22陽性白血病芽球割合ごとのMRD陰性達成確率

Cycle および Day（C_{avg} 中央値）	CD22+%	ベースラインの細胞遺伝学的特性が正常，Ph+またはその他		ベースラインの細胞遺伝学的特性が複合型または t (4;11)	
		MRD 陰性達成確率（中央値）	95%信頼区間	MRD 陰性達成確率（中央値）	95%信頼区間
Cycle 2 Day 1 投与前（37.00 ng/mL）	30%	0.02	[0.00, 0.18]	0.01	[0.00, 0.07]
	60%	0.15	[0.05, 0.38]	0.05	[0.01, 0.18]
	70%	0.26	[0.12, 0.47]	0.10	[0.03, 0.25]
	80%	0.40	[0.26, 0.56]	0.17	[0.08, 0.34]
	90%	0.57	[0.45, 0.68]	0.29	[0.16, 0.46]
	100%	0.72	[0.61, 0,81]	0.44	[0.27, 0,62]
Cycle 3 Day 1 投与前（76.00 ng/mL）	30%	0.11	[0.02, 0.50]	0.04	[0.00, 0.25]
	60%	0.49	[0.24, 0.74]	0.23	[0.08, 0.50]
	70%	0.65	[0.44, 0.81]	0.36	[0.17, 0.61]
	80%	0.78	[0.65, 0.87]	0.52	[0.32, 0.71]
	90%	0.87	[0.79, 0.93]	0.68	[0.50, 0.82]
	100%	0.93	[0.87, 0.97]	0.81	[0.64, 0,91]
Cycle 4 Day 1 投与前（98.80 ng/mL）	60%	0.64	[0.36, 0.84]	0.35	[0.13, 0.65]
	70%	0.77	[0.58, 0.89]	0.51	[0.27, 0.74]
	80%	0.87	[0.76, 0.93]	0.67	[0.46, 0.83]
	90%	0.93	[0.86, 0.96]	0.80	[0.62, 0.90]
	100%	0.96	[0.91, 0.98]	0.88	[0.74, 0.95]
Cycle 5 Day 1 投与前（111.50 ng/mL）	60%	0.70	[0.42, 0.88]	0.41	[0.17, 0.71]
	70%	0.82	[0.64, 0.92]	0.58	[0.33, 0.79]
	80%	0.90	[0.79, 0.95]	0.73	[0.52, 0.87]
	90%	0.94	[0.88, 0.97]	0.84	[0.68, 0.93]
	100%	0.97	[0.93, 0.99]	0.91	[0.78, 0.97]
Cycle 6 Day 1 投与前（121.20 ng/mL）	60%	0.74	[0.47, 0.90]	0.46	[0.20, 0.75]
	70%	0.85	[0.68, 0.93]	0.63	[0.37, 0.83]
	80%	0.91	[0.82, 0.96]	0.76	[0.56, 0.89]
	90%	0.95	[0.90, 0.98]	0.86	[0.71, 0.94]
	100%	0.98	[0.94, 0.99]	0.92	[0.81, 0.97]

C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度（cAUC の累積曝露時間に対する比として算出される），cAUC：血清中濃度-時間曲線下累積面積，CD22+%：ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合，MRD：微少残存病変，Ph+：フィラデルフィア染色体陽性
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 22

CR/CRi 率および MRD 陰性率に関する曝露-反応解析の詳細については 5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement を参照のこと。

3.8.2. 曝露と有効性評価項目（OS および PFS）との関係

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験（B1931010 および B1931022 試験）のデータを用いて母集団薬物動態／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有効性評価項目（OS および PFS）との関係を検討した。

本解析では，有効性評価項目（OS および PFS）に対して 2 種類の解析手法を用いた。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，対照群に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの投与の効果を推定した。また，その他の内因性および外因性要因についても薬物反応の予測因子となるものを可能な限り探索した。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有効性の解析対象集団として，同様に曝露-反応モデルにおける有意な予測因子となる内因性および外因性要因を探索し，また，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。

3.8.2.1. 投与群-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，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性ならびに治験薬投与前および治験薬投与後の HSCT の施行により，OS の変動要因の影響［Weibull ハザード関数の λ（1.3.2.2.2.1 項）］はベースハザード[1]からそれぞれ 46%，34%および 60%減少することが示された。治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性により OS 予測値は延長し，ハザード比はそれぞれ 0.4 および 0.63 であった。これら以外に生存期間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 ALP，乳酸脱水素酵素（LDH），血小板および体重が低値であることであった。

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，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，PFS の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 51%および 33%減少することが示された。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 113%および 49%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.67，0.47 および 1.49 であった。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および ALP が低値であることであった。

B1931010 試験および B1931022 試験では，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（曝露-反応

[1] 全生存期間（OS）の曝露-反応解析の最終モデルにおいて，OS の変動要因の影響を表すハザード関数の構成パラメータ λ のうち，変動要因以外の基準となるパラメータ

解析対象集団において，B1931010 試験では 57%が MRD 陰性となり 33%が治験薬投与後に HSCT を施行，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では 60%が MRD 陰性となり 48%が治験薬投与後に HSCT を施行，対照群では 16%が MRD 陰性となり 22%が治験薬投与後に HSCT を施行）。この time-to-event モデルによる曝露-反応解析の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシン群の PFS が対照群と比較して有意に優れていたことが示された。

3.8.2.2. 曝露量パラメータ-反応解析

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 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，CR/CRi 未達成では OS の変動要因の影響がベースハザードから 81%増加し，治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性ではそれぞれ 38%および 45%減少した。治験薬投与後の HSCT の施行および CR/CRi 達成により OS 予測値は延長し，ハザード比はそれぞれ 0.62 および 0.55 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。

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，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，PFS の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 42%および 41%減少した。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 160%および 68%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.6，0.39 および 1.68 であった。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。

OS および PFS に関する曝露-反応解析の詳細については 5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628 を参照のこと。

3.8.3. 曝露と安全性評価項目との関係

再発または難治性 ALL 患者を対象とした試験（B1931010 および B1931022 試験）のデータを用いて母集団薬物動態／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，BIL 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。本解析の詳細は，5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement を参照のこと。

3.8.3.1. 統計的に有意な曝露-反応関係が認められた安全性評価項目

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有意な曝露-反応関係が認められた。また，治験薬投与後の HSCT の施行も VOD/SOS の有意な予測因子であった。さらに，統計的な有意差は認められなかったものの，ベースラインの ALT およびベースラインの総ビリルビンも最終モデルに組み込まれた（Table 35）。

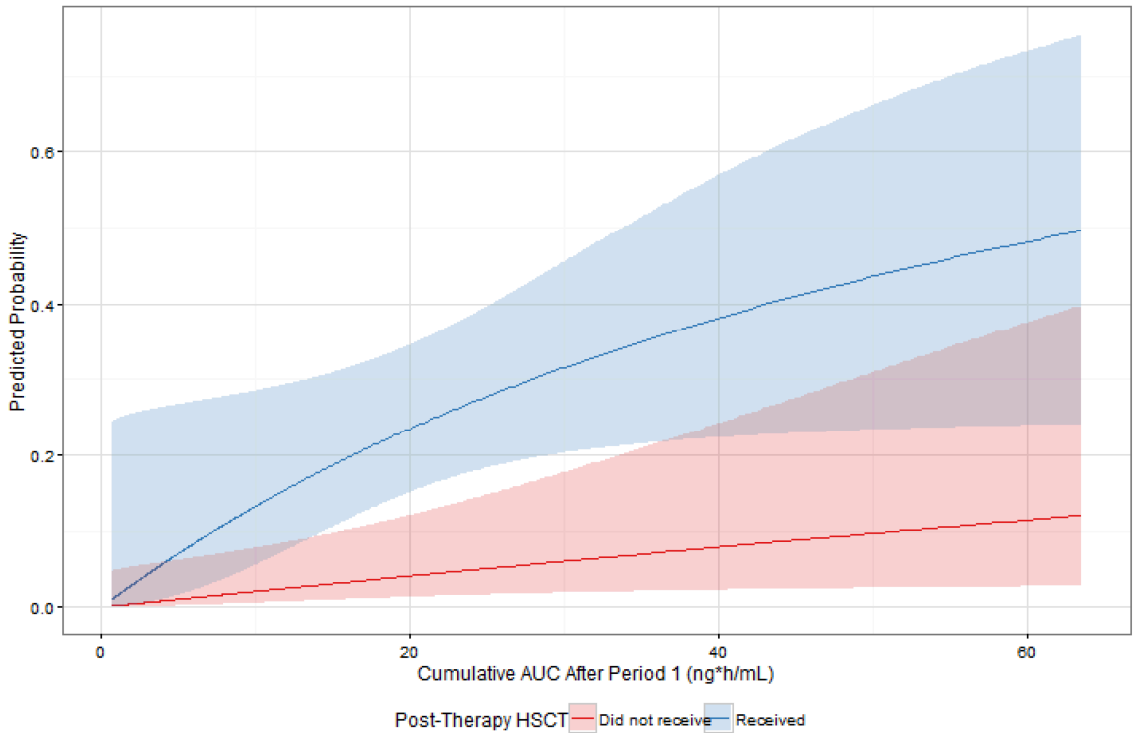
HEAB 判定による VOD/SOS とイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露および治験薬投与後の HSCT の施行の関係を Figure 30 に示す。HEAB 判定による VOD/SOS の発現率は治験薬投与後に HSCT を施行した患者で高く，また，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露の増加に伴い上昇した。

Table 35.　統計的に有意な正の曝露-反応関係が認められた安全性評価項目の最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

HEAB 判定による VOD/SOS			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-6.310	[-9.9488, -3.3227]	0.0002
ベースラインの ALT	0.002	[-0.0171, 0.0190]	0.8132
ベースラインの総ビリルビン	0.086	[-1.4983, 1.5530]	0.9099
試験薬投与後の HSCT の施行	1.974	[0.8154, 3.4690]	0.0026
対数変換した cAUCP1	1.008	[0.0910, 2.0473]	0.0424

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，cAUCP1：Cycle 1 における血清中濃度–時間曲線下累積面積，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，HSCT：造血幹細胞移植，VOD/SOS：静脈閉塞性疾患／類洞閉塞症候群
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table S15

Figure 30.　HEAB 判定による VOD/SOS の推定発現率



AUC：濃度-時間曲線下面積，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，HSCT：造血幹細胞移植，VOD/SOS：静脈閉塞性疾患／類洞閉塞症候群
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Figure 42

3.8.3.2. 統計的に有意な曝露-反応関係が認められなかった安全性評価項目

イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露と Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の血小板減少症，Grade 3 以上の ALT 増加，Grade 3 以上の AST 増加，Grade 3 以上の総ビリルビン増加，肝毒性関連の有害事象および治験担当医師の報告による VOD/SOS との間には，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。ベースラインで多くの患者が Grade 3 以上の好中球減少症または血小板減少症を発現していたため，これらの患者は好中球減少症および血小板減少症のモデルから除外され，それぞれ 62.8%（226 例中 142 例）および 50.9%（234 例中 119 例）の患者のみが組み込まれた。最終モデルには，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。また，AST 増加のモデルでベースラインの末梢血中芽球絶対数は有意な因子ではなかったが，残差を改善する因子として組み込まれた。また，それぞれの安全性評価項目に関連する臨床検査のベースライン値は，統計的に有意であるかどうかにかかわらず最終モデルでも保持することとした（Table 36）。

Table 36.　統計的に有意な正の曝露-反応関係が認められなかった安全性評価項目の最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

Grade 3 以上の好中球減少症			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	0.840	[0.1087, 1.6042]	0.0267
ベースラインの好中球絶対数	-0.239	[-0.3897, -0.1104]	0.0007
対数変換したベースラインの末梢血中芽球絶対数	0.080	[0.0405, 0.1239]	0.0001
cAUC	0.007	[0.0006, 0.0146]	0.0582
Grade 3 以上の血小板減少症			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	1.816	[0.6767, 3.0657]	0.0027
性別	1.335	[0.3993, 2.3612]	0.0071
ベースラインの血小板絶対数	-0.021	[-0.0304, -0.0129	<0.0001
対数変換した cAUC	0.225	[-0.0823, 0.5589]	0.1646
Grade 3 以上の総ビリルビン増加			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-2.120	[-4.7845, 0.0687]	0.0813
ベースラインの総ビリルビン	0.426	[-1.6537, 2.0443]	0.6437
対数変換した C_{avg}	-0.316	[-0.9237, 0.3579]	0.3281
肝毒性関連の有害事象			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-2.150	[-3.0454, -1.3168]	<0.0001
ベースラインの ALT	0.008	[-0.0020, 0.0170]	0.1159
ベースラインの総ビリルビン	1.494	[0.5726, 2.4685]	0.0019
C_{avg}	0.002	[-0.0050, 0.0095]	0.5230
Grade 3 以上の AST 増加			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-5.224	[-10.5317, -1.6067]	0.0136
ベースラインの AST	0.006	[-0.0163, 0.0237]	0.5226
対数変換したベースラインの末梢血中芽球絶対数	0.128	[0.0302, 0.3247]	0.0562
対数変換した C_{avg}	-0.114	[-0.7896, 0.6151]	0.7470
Grade 3 以上の ALT 増加			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-3.937	[-5.4992, -2.6466]	<0.0001
ベースラインの ALT	0.008	[-0.0116, 0.0261]	0.3635
イノツズマブ　オゾガマイシン治療前の HSCT	1.852	[0.5360, 3.2723]	0.0063
cAUC	-0.006	[-0.0204, 0.0018]	0.2760
治験担当医師の報告による VOD/SOS			
係数	**推定値**	**95%信頼区間**	**p 値**
切片	-3.572	[-5.0601, -2.2424]	<0.0001
ベースラインの ALT	-0.002	[-0.0181, 0.0126]	0.8324
ベースラインの総ビリルビン	0,512	[-0.9016, 1.8135]	0.4510

Table 36.　統計的に有意な正の曝露-反応関係が認められなかった安全性評価項目の最終ロジスティック回帰モデルにおける各パラメータの推定値

試験薬投与後の HSCT の施行	1.599	[0.6799, 2.6556]	0.0013
cAUCP1	0.015	[-0.0203, 0.0475]	0.3858

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，cAUC：血清中濃度–時間曲線下累積面積，cAUCP1：Cycle 1 における血清中濃度–時間曲線下累積面積，C_{avg}：曝露-反応解析における平均血清中濃度，HSCT：造血幹細胞移植，VOD/SOS：静脈閉塞性疾患／類洞閉塞症候群
引用：5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table 27

3.8.4. イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態と心電図データとの関係

3.8.4.1. 非臨床評価

心臓の再分極に対する影響の可能性について評価するため，hERG（human Ether-a-go-go Related Gene）カリウムチャネルを安定的に発現させた HEK293 細胞を用いて，N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の作用を検討した。6.77 µmol/L までの濃度で，hERG 電流に対する阻害率は 1%未満であった。6.77 µmol/L（10,000 ng/mL）を超える濃度では検討できなかったため，hERG 電流阻害の IC_{50} 値は算出できなかった。B1931022 試験で測定した N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の Cycle 4 Day 1 の C_{max} の平均値は 0.050 ng/mL（0.000034 µmol/L）未満であったことから（2.2.1.1.2 項，Table 8），検討した最高濃度 6.77 µmol/L は，N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の最大ヒト臨床曝露量の約 2×10^5 倍以上に相当する（2.6.2.4.1.1 項）。

3.8.4.2. 臨床評価

一部の臨床試験で，QT 間隔をモニタリングした。この解析結果は臨床的安全性の概要に要約する（2.7.4.4.2 項）。

B1931006 試験では，再発または難治性 NHL 患者 8 例（63%が二次治療，38%が三次治療）から，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度と心電図の対のデータが得られた。8 例中 5 例（63%）が女性，8 例中 7 例（88%）が白人であり，8 例中 6 例（75%）は 1 種類以下の併用薬があり，8 例中 4 例（50%）はアントラサイクリン療法による前治療歴があった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193c-Other-331）。RR 間隔とイノツズマブ　オゾガマイシン濃度との間に（統計的に有意ではないが）正の傾向が認められ，平均 C_{max} における心拍数の減少量は 1.27 拍/分と推定された。イノツズマブ　オゾガマイシン濃度と QTc との関係が認められたが，QTcF に基づくと，平均 C_{max} における QTc 値の平均増加量は 7 msec 未満と予測され，推奨臨床用量では臨床的に意味のある QT 延長は起きないと推察された。

B1931007 試験では，再発または難治性 NHL 患者 73 例（32%が二次治療，68%が三次治療以降）から，総カリケアマイシンの血清中濃度と心電図の対のデータが得られた。73 例中 35 例（48%）が女性，73 例中 43 例（59%）が白人であり，73 例中 9 例（12%）は併用薬があり，73 例中 55 例（75%）はアントラサイクリン療法による前治療歴があった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-193c-Other-332）。RR 間隔と総カリケアマイシン濃度との間に統計的に有意な正の傾向が認められ，C_{max} 中央値における心拍数の減少量は 2.55 拍/分と推定された。総カリケアマイシン濃度と QTc との関係が認められたが，QTcS に基づくと，C_{max} 中央値における QTc の増加量の中央値は 5 msec 未満と予測され，推奨臨床用量では臨床的に意味のある QT 延長は起きない

と推察された。有意な共変量を考慮すると，QTc は薬物濃度に関係なく，経時的にわずかに増加すると考えられた。この増加量の中央値は，4 サイクル投与終了後に 10 msec 以下であると推察された（中央値=7.83 msec，90% CI 上限=10.8 msec）。

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた再発または難治性 ALL 患者の 162 例中 4 例（2.5%）で QTcF が 60 msec 以上増加した。QTcF が 500 msec を超えた患者はいなかった。QTcF の最大変化の中央値［平均値（90%信頼区間）］はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 13.0 msec［16.5（14.3，18.7）］，対照群で 8.3 msec［10.8（8.0，13.6）］であった。すべての観測点における 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%信頼区間の上限値は，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），対照群で 21.2 msec（Cycle 2 Day 1 の投与後 1 時間に観測）であった。

再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者（B1931010 試験および B1931022 試験）ならびに再発または難治性 NHL 患者（B1931007 試験）の臨床試験から合計 250 例の患者より 2743 対の心電図測定値とイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度データが得られ，この 250 例の患者のデータセットを用いて，RR 間隔および QTc とイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露-反応関係を検討した（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193c-DP4-565）。解析対象集団は男性 151 例，女性 99 例で構成され，体重および年齢の中央値（範囲）は，それぞれ 74 kg（31～130 kg）および 53 歳（20～84 歳）であり，解析対象集団の 20%（51 例）がアジア人，14%（35 例）が日本人であった。

QT 間隔を補正する前に心拍数（RR 間隔）に及ぼすイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量の影響を評価するため，両者の関係を線形混合効果モデルによってモデル化した結果，傾きの推定値は 0 に近い値を示し，その 95% CI に 0 が含まれたことから［傾き = 0.00742（95% CI：-0.021，0.036）］，RR 間隔に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の影響はないと考えられた。したがって，2 段階解析法を用いて QTc に及ぼすイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量の影響を評価した。第 1 段階では，QTcS 補正係数は 0.273 と推定され，QTcS，QTcF および QTcB の 3 つの QTc における RR 間隔と QT 間隔の関係を比較したところ，QTcS により QT 間隔に対する RR 間隔の影響について最も良好な補正が得られたことから，第 2 段階の主要解析には QTcS を使用した。ただし，標準的補正法として広く利用されている QTcF も解析対象とした。

B1931007 試験では ELISA を，B1931010 試験および B1931022 試験では HPLC-MS/MS を実施しており，試験間で生体試料の分析法が異なるため，B1931007 試験に別の残差誤差項を組み入れることによりこの差を説明した。これにより，分析法の違いから生じた残差変動は分離された。

線形混合効果モデルを用いて QTcS とイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度との曝露-反応関係について評価したところ，QTcS と血清中濃度の直線の傾きは 0.00695 msec/ng/mL（95% CI : 0.002，0.015）と推定された。ブートストラップ法を用いて 1000 回のシミュレーションを行ったところ，ベースラインからの QTcS の予想変化量（中央値）は，C_{max} の平均値が 371 ng/mL（治療濃度）で 2.70 msec（2.5 パーセンタイル値：0.904，97.5 パーセンタイル値：5.40），C_{max} の平均値が 569 ng/mL（治療濃度を超える濃度）で 4.14 msec（2.5 パーセンタイル値：1.39，97.5 パーセンタイル値：8.28）であり，QTcS 増加量の 97.5 パーセンタイル値は，治療濃度または治療濃度を超える濃度のいずれにおいても閾値である 10 msec 未満であった。

線形混合効果モデルを用いて QTcF とイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度との曝露-反応関係について評価したところ，QTcF と血清中濃度の直線の傾きは 0.00649（95% CI：0.003, 0.014）と推定された。ブートストラップ法を用いて 1000 回のシミュレーションを行ったところ，ベースラインからの QTcF の予想変化量（中央値）は，C_{max} の平均値が 371 ng/mL（治療濃度）で 2.53 msec（2.5 パーセンタイル値：0.920, 97.5 パーセンタイル値：4.92），C_{max} の平均値が 569 ng/mL（治療濃度を超える濃度）で 3.87 msec（2.5 パーセンタイル値：1.41，97.5 パーセンタイル値：7.54）であり，QTcF 増加量の 97.5 パーセンタイル値は，治療濃度または治療濃度を超える濃度のいずれにおいても閾値である 10 msec 未満であった。

QTcS および QTcF とイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度との曝露-反応関係を線形混合効果モデルで記述し，切片のパラメータの共変量として人種（日本人 vs 日本人以外）を加えることで，人種の影響を検討した。その結果，人種は本パラメータに対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった（p 値 ＞0.05）。したがって，人種は QTcS および QTcF の最終モデルに共変量として含まれなかった。

結論として，イノツズマブ　オゾガマイシンには心拍数（RR 間隔）に対して濃度依存的な作用は認められなかった。イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度と QTcS または QTcF との間にわずかに正の直線関係が認められたが，再発もしくは難治性 ALL または NHL 患者に推奨臨床用量のイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの C_{max} の平均値から推定される，QTcS または QTcF の増加量の 97.5 パーセンタイル値は閾値である 10 msec 未満であった。B1931022 試験では，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%信頼区間の上限値は，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）であった。

3.9. 免疫原性

3.9.1. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者における抗薬物抗体の発現率

再発または難治性 ALL 患者（B1931010 試験および B1931022 試験）では，ECL を用いたブリッジングアッセイにより，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA を検出した（2.7.1.1.2.4.1.2 項）。

免疫原性を評価するために臨床試験で適用した採血スケジュールを Table 4 に示す。

再発または難治性 ALL 患者における ADA の発現率を Table 37 に要約する。投与前，投与後のみまたは試験期間中のいずれかの時点に ADA 陽性が認められた患者のデータから，ADA の発現率を算出した。再発または難治性 ALL 患者 236 例中 7 例（3.0%）に ADA が認められ，このうち 1 例（236 例中 1 例，0.4%）はイノツズマブ　オゾガマイシン投与後に初めて ADA 陽性を呈した。

Table 37.　再発または難治性ALL患者における抗薬物抗体反応の要約

試験	臨床試験	ADA評価患者数	投与前にADA陽性の患者数	投与後のみADA陽性の患者数	いずれかの時点にADA陽性の患者数
イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した再発または難治性ALL患者					
B1931010	1/2	72	0	0	0
B1931022	3	164	6	1	7
合計(%)		236	6 (2.5%)	1 (0.4%)	7 (3.0%)

ADA：抗薬物抗体，ALL：急性リンパ性白血病
引用：5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，16.2.5.10.3 項

3.9.2. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者における抗薬物抗体の発現率

再発または難治性 NHL 患者（B1931002，B1931016，B1931007，B1931004，B1931005，B1931001，B1931006，B1931008 および B1931003 の各試験）では，半定量的 ELISA を用いてイノツズマブ オゾガマイシンに対する ADA を検出した（2.7.1.1.2.4.2.2 項）。

免疫原性を評価するために臨床試験で適用した採血スケジュールを Table 4 に示す。

再発または難治性 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の発現率を Table 38 に要約する。

Table 38.　再発または難治性NHL患者における抗薬物抗体反応の要約

試験	臨床試験	イノツズマブ オゾガマイシンに対する ADA の評価患者数	投与前に ADA 陽性の患者数	投与後のみ ADA 陽性の患者数	いずれかの時点に ADA 陽性の患者数
イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与した再発または難治性 NHL 患者					
B1931002	1	71	1	0	1
B1931016	1	14	0	0	0
B1931007	2	75	1	0	1
イノツズマブ　オゾガマイシンをリツキシマブと併用した再発または難治性 NHL 患者					
B1931004	1/2	142	3	0	3
B1931005	1	10	1	0	1
B1931001	2	52	2	0	2
B1931006	3	14	1	0	1
B1931008	3	152	--	--	9
イノツズマブ　オゾガマイシンをリツキシマブ＋化学療法と併用した再発または難治性 NHL 患者					
B1931003	1	100	9	0	9
合計(%)		630	18 (2.86%)	0 (0%)	27 (4.29%)

ADA：抗薬物抗体，NHL：非ホジキンリンパ腫
引用：Appendix 1，Table 1

投与前，投与後のみまたは試験期間中のいずれかの時点に ADA 陽性であった患者のデータから，全試験の免疫原性発現率を算出した。全体で再発または難治性 NHL 患者 630 例中 27 例（4.29%）に ADA 陽性が認められた。

3.9.3. 中和抗体の発現率

再発または難治性 NHL 患者を対象とする臨床試験の実施時に，血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する nAb の分析法が確立できていなかったことから，nAb は評価しなかった。

再発または難治性 ALL 患者では，セルベースアッセイを用いて，血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する nAb を評価した（2.7.1.1.2.4.1.2.2 項）。B1931010 試験では，ADA 陽性が検出されなかったため，nAb を評価しなかった（5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書）。B1931022 試験では，試験期間中のいずれかの時点に ADA 陽性であった 7 例は nAb 陰性であった（5.3.5.2 項，B1931022 試験総括報告書補遺）。

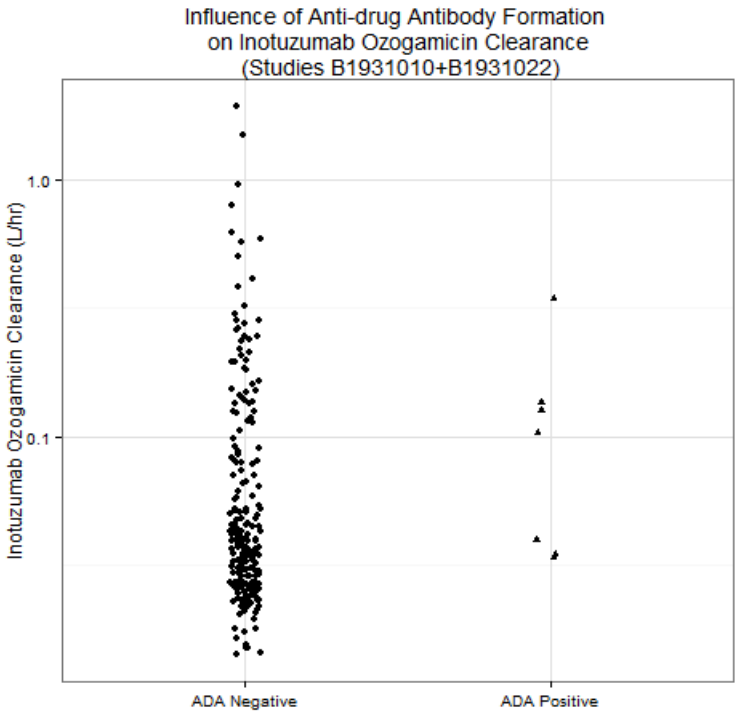
3.9.4. 薬物動態および薬力学に対する免疫原性の評価

以下の定義を用いて，各患者の ADA の状態を分類した。

- ADA 陰性例：ベースライン（投与前）を含む試験期間中のいずれかの時点でも ADA 陰性であった患者
- ADA 陽性例：ベースライン（投与前）を含む試験期間中のいずれかの時点に 1 回でも ADA 陽性であった患者

母集団薬物動態解析から得られた B1931010 試験および B1931022 試験の事後的 CL データを用いて，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対する免疫原性の影響を評価した（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。この結果，免疫原性の状態はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL に影響を及ぼさないと考えられた（Figure 31）。

Figure 31.　再発または難治性 ALL 患者のイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対する抗薬物抗体の影響



引用：Appendix 4

3.9.5. 有効性に対する免疫原性の評価

ADA 陽性の患者数が限られるため，ADA の状態に基づく有効性評価項目の解析は実施しなかった。

3.9.6. 安全性に対する免疫原性の評価

B1931022 試験では，ADA を評価した患者で報告された有害事象（因果関係によらない）を評価した（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，11.4.7 項）。限られた利用可能なデータからは，イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

3.10. 臨床用量の根拠

3.10.1. 第 2 相試験の推奨用量の決定

3.10.1.1. 再発または難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 2 相試験の推奨用量の決定

ファイザー社が実施した初めてヒトに投与するイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験（B1931002 試験）において，NHL 患者における本剤の MTD は 4 週間に 1 回 1.8 mg/m^2 投与であることが確認された。これより高い用量では Grade 4 の好中球減少症および血小板減少症の用量制限毒性が認められた。また，血小板減少症による投与の延期あるいは中止により，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 の投与頻度を増加させることはできなかった（Table 39）。

Table 39.　再発または難治性NHL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの第2相試験の推奨用量の決定に用いた用量制限毒性（B1931002試験）

投与法	治療患者数	Cycle 1 に DLT が発現した患者数	DLT
q3w スケジュール			
0.4 mg/m^2	2	0	
0.8 mg/m^2	5	0	
1.34 mg/m^2	11	2	Grade 4 の血小板減少症（2）
1.8 mg/m^2	6	1	血小板減少症の随伴により血小板輸血を要する出血
2.4 mg/m^2	6	2	Grade 4 の血小板減少症（1），持続期間不明の Grade 4 の好中球減少症（1）[a]
q4w スケジュール			
1.8 mg/m^2	6	0	

DLT：用量制限毒性，NHL：非ホジキンリンパ腫，q3w：3 週間に 1 回，q4w：4 週間に 1 回
好中球減少症の 7 日以内の回復は文書として記録されていないため，この事象は DLT とみなされた。
a.　この患者は 3 日間の Grade 4 の好中球減少症後に試験を中止した。
引用：5.3.5.4 項，B1931002 試験総括報告書，Table 7-4

3.10.1.2. 再発または難治性急性リンパ性白血病患者を対象とした第 2 相試験の推奨用量の決定

ALL 患者では 2 つの投与レジメンで評価している。1 つはイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与する NHL 患者の MTD レジメンであり，もう 1 つは 1 サイクルを 21～28 日としてイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を Day 1（0.8 mg/m^2）と Day 8（0.5 mg/m^2）と Day 15（0.5 mg/m^2）に分割投与するレジメンであった。

再発または難治性 ALL 患者で分割投与を評価した根拠は，以下に基づいた。

- in vitro での評価より，分割投与で ALL 細胞株の細胞死を十分に誘導することが報告された[9]。
- ALL 腫瘍細胞は主に循環血液中に存在することから（NHL 患者ではリンパ節や腫瘍塊に局在），標的が末梢組織中に存在するのに比べて直接的に標的に接近することができ，潜在的に高く効果的な腫瘍への薬物曝露が可能であると考えられた。
- イノツズマブ　オゾガマイシンンが直接的に腫瘍細胞に曝露することで，標的細胞を介したイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスが初回投与では大きくなることが考えられた。
- 分割投与により，投与間隔および投与サイクルの全期間にわたって ALL 腫瘍細胞に一貫した薬物曝露が維持されると推定された。
- 分割投与により，NHL 患者に用いた 4 週間に 1 回投与に比べて薬物に関連する毒性の可能性も低減すると推測された。

MD Anderson Cancer Center における第 2 相試験（MDACC 2009-0872 試験）

再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者を対象に MD Anderson Cancer Center（MDACC, Houston, Texas, US）で実施した第 2 相 MDACC 2009-0872 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 つの投与レジメンを評価した。1 つは 21～28 日ごとに 1.8 mg/m^2 を投与する方法（n=49 例）（月 1 回投与レジメン）であり，もう 1 つは 1 サイクルを 21～28 日として 1.8 mg/m^2 を Day 1（0.8 mg/m^2），

Day 8（0.5 mg/m^2），Day 15（0.5 mg/m^2）に分割投与するレジメン（n=41 例）（分割投与レジメン）であった。Cycle 1 の期間は芽球数および骨髄の回復状態に基づいて設定した。寛解率は月 1 回投与レジメンで 57%, 分割投与レジメンで 59%であったが, 薬物と関連のある発熱, 血清ビリルビン増加およびトランスアミナーゼ増加の発現頻度は分割投与レジメンで低かった。HSCT 後の VOD/SOS の発現率も分割投与レジメンで低かったが，この知見は試験期間中に HSCT に使用された前処置レジメンにより，交絡の影響を受けていることが懸念された。

これら安全性の所見に基づき, 再発または難治性 ALL 患者を対象にした以降のイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験で，分割投与法をさらに検討した。

第 1/2 相 B1931010 試験

B1931010 試験の第 1 相用量漸増パートで，イノツズマブ　オゾガマイシンの RP2D を決定した（5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書）。

1 サイクルを 28 日間として, イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 サイクルあたり 2 回（1.2 mg/m^2 用量のみ）または 3 回に分けて分割投与し，これを最大 6 サイクル継続した。3 例に 1.2 mg/m^2（28 日サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 15 に 0.4 mg/m^2），12 例に 1.6 mg/m^2（28 日サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2），9 例に 1.8 mg/m^2（28 日サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2）を投与した（Table 40）。初期の安全性および有効性のデータを以下に要約する。

安全性

- 1.8 mg/m^2 投与群 9 例中 1 例に用量制限毒性（DLT）であるリパーゼ増加が発現した。しかし，この患者は投与前に腹痛を有しており，また本事象は初回の 0.8 mg/m^2 の投与後 2 日目に発現したことから，このリパーゼ増加の原因は不明であった。さらに，初回投与量 0.8 mg/m^2（全用量群で共通）の投与後に発現していることから，1.8 mg/m^2 群でイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が高いことが原因とも考えられなかった。

- Grade 3 以上の肝臓の有害事象に関して, 1.6 mg/m^2 と 1.8 mg/m^2 の用量で明確な差はなく，Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件のみが各用量群に認められた。

- 1.8 mg/m^2/cycle 群では，休薬に至った有害事象が多く認められ（78%），このうち血球減少症（血小板減少症および好中球減少症）ならびに肝機能検査値の上昇［AST，ALT，ALP およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）］が多かった。

有効性

- 3 用量（1.2 mg/m^2，1.6 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2）すべてで CR または CRi が認められた。CR+CRi 率は 1.2 mg/m^2 で 66.7%，1.6 mg/m^2 で 75.0%，1.8 mg/m^2 で 88.9%であった。

- 1.8 mg/m^2 投与群では，すべての寛解例が MRD 陰性を達成した。1.2 mg/m^2 投与群で CR または CRi を達成した患者は，MRD 陰性を達成するまでに長時間を要した。例数は少ないものの，探索的解析により用量と MRD 陰性の達成との間に関係性が示唆された。

RP2D

上記の初期の有効性および安全性の知見をもとに，以下の根拠に基づいて RP2D を選択した。

- Cycle 1 は，寛解および MRD 陰性を迅速に誘導するため開始用量 1.8 mg/m^2 を選択した。
- Cycle 2 以降については，1.8 mg/m^2 投与群で休薬およびその後の減量が多く認められたことから（78%），血液学的寛解（CR または CRi）を達成した患者には用量の減量が推奨された。
- この血液学的寛解に達した患者における後続サイクルでの用量減量の根拠は，再発または難治性 NHL 患者を対象とした過去の試験で，治療サイクルを重ねるにつれてイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が増加（および CL が低下）した PK データによるものであった。

イノツズマブ　オゾガマイシンの RP2D は，1 サイクルを 28 日間として，Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 と Day 15 に 0.5 mg/m^2 を分割投与する 1.8 mg/m^2/cycle に決定した。CR または CRi を達成していない患者の後続サイクルの推奨用量は変更せず，1.8 mg/m^2/cycle とした。CR または CRi を達成した患者の後続サイクルの推奨用量は，1 サイクルを 28 日間として，Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 と Day 15 に 0.4 mg/m^2 を分割投与する 1.6 mg/m^2/cycle とした。Grade 3 以上の非血液学的毒性が生じた場合は，患者の前サイクルの総用量/サイクルに基づき，前用量から 1.6 mg/m^2/cycle または 1.2 mg/m^2/cycle に減量した。

再発または難治性 ALL 患者では 1.8 mg/m^2/cycle よりも高い用量で検討しなかったことから，MTD を正式に決定しなかった。

Table 40.　イノツズマブ　オゾガマイシンの第2相推奨用量の決定に用いた安全性の転帰の要約（B1931010試験）

投与法	患者数	Cycle 1 に DLT が発現した患者数	DLT
1 サイクル：28 日			
1.2 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2, Day 15 に 0.4 mg/m^2）	3	0	
1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 と Day 15 に 0.4 mg/m^2）	12	0	
1.8 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 と Day 15 に 0.5 mg/m^2）	9	1	リパーゼ増加（1）

DLT：用量制限毒性
引用：5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，Table 28

第 3 相 B1931022 試験

第 3 相 B1931022 試験では，再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性を治験担当医師が選択した化学療法と比較した（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺）。

B1931022試験では,イノツズマブ　オゾガマイシンのCycle 1の用量は,全患者で1.8 mg/m^2（Day 1に0.8 mg/m^2, Day 8とDay 15に0.5 mg/m^{2}を投与）とした。Cycle 1の期間は21日間であったが,寛解を達成した患者や毒性からの回復が必要な患者については28日間に延長することを可能とした。Cycle 2以降の期間は28日間であり，血液学的寛解（CR/CRi）に応じて1.8 mg/m^{2}または1.5 mg/m^{2}を使用した。CR/CRiを達成した患者では1.5 mg/m^2/cycle（Day 1，Day 8およびDay 15に0.5 mg/m^{2}を投与）に減量した（Table 41）。

B1931022試験およびB1931010試験の第2相パートでは，イノツズマブ　オゾガマイシンのCycle 1の用量はすべての患者で同一用量の1.8 mg/m^{2}とした。しかし，血液学的寛解を達成した患者の後続サイクルの用量については,B1931010試験の第2相パートでは1.6 mg/m^2/cycle（Day 1に0.8 mg/ m^2, Day 8とDay 15に0.4 mg/m^{2}を投与），B1931022試験では1.5 mg/m^2/cycle（Day 1, Day 8およびDay 15に0.5 mg/m^{2}を投与）とした。

Table 41.　B1931022試験およびB1931010試験の開始用量と後続用量

試験/サイクル	Day 1の投与量 (mg/m^2)	Day 8の投与量 (mg/m^2)	Day 15の投与量 (mg/m^2)	総用量/サイクル (mg/m^2)
B1931022試験				
Cycle 1（サイクル：21～28日）	0.8	0.5	0.5	1.8
血液学的寛解に達した患者の後続サイクル[a]（サイクル：28日）	0.5	0.5	0.5	1.5
B1931010試験				
Cycle 1（サイクル：28日）	0.8	0.5	0.5	1.8
血液学的寛解に達した患者の後続サイクル[a]（サイクル：28日）	0.8	0.4	0.4	1.6

a.　概ねCycle 2または3

投与は最大6サイクルまで可能だが，薬剤の蓄積による肝毒性発現リスクを小さくするために,HSCT施行の予定がある患者の投与期間を2サイクルもしくはCRまたはCRiを達成する最小限のサイクル数（2サイクル終了後にCRまたはCRiに達しなかった患者の場合）に限定することを推奨した。これは，イノツズマブ　オゾガマイシンのサイクル数の増加により血清ビリルビン値が上昇した過去のNHL試験の観測結果に基づいている。

B1931022試験の投与法は，毒性をコントロールしながら最大限の有効性を得ることを目的とした。

3.10.2. 臨床薬理データに基づく再発または難治性ALL患者の用法・用量に関する推奨

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）		
	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[1] 又は CRi[2] が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR[1] 又は CRi[2] 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。

HSCT 施行を予定している患者に本剤を投与する場合、本剤の治療期間は 2 サイクルとすることが望ましい。2 サイクルまでに CR 又は CRi ならびに微少残存病変（MRD）陰性を達成しない場合、3 サイクル目の投与継続を検討すること。HSCT 施行を予定していない患者に本剤を投与する場合、CR 又は CRi ならびに MRD 陰性を達成した場合は、最大 6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。

3.10.2.1. 内因性要因による用量の変更

3.6 項に記載の通り，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量に関する母集団薬物動態解析で認められた個々の共変量の影響に基づき，年齢，性別，人種，腎機能障害および軽度の肝機能障害による用量調節は不要である。

3.10.2.2. 外因性要因による用量の変更

3.7 項に記載のイノツズマブ　オゾガマイシン曝露に関する母集団薬物動態解析に基づき，サルベージ療法の次数および放射線療法歴による用量調節は不要である。また，ヒドロキシウレア，フィルグラスチムまたはレノグラスチムなどの G-CSF，アミオダロン，アジスロマイシン，カプトプリル，カルベジオール，クラリスロマイシン，コニバプタン，シクロスポリン，ジルチアゼム，ドロネダロン，エリスロマイシン，フェロジピン，イトラコナゾール，ケトコナゾール，ロピナビルおよびリトナビル，クエルセチン，キニジン，ラノラジン，チカグレロル，ベラパミルなどの P-gp 阻害薬を併用する場合の用量調節も不要である。

---

[1] CR は，白血病が消失し［骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球が消失］，造血機能が回復し［好中球絶対数（ANC）が 1 x 10^9/L 以上かつ血小板数が 100 x 10^9/L 以上］，髄外病変が消失している状態と定義する。

[2] CRi は，CR の基準のうち血球数の回復を満たしていない状態［ANC が 1 x 10^9/L 未満または血小板数が 100 x 10^9/L 未満］と定義する。

CYP3A または UGT 阻害薬/誘導薬との併用

イノツズマブ　オゾガマイシンの主代謝経路は，ヒドラゾン部位での加水分解であり（2.6.4.5 項），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る（2.6.4.5 項）。加水分解，酸化および付加は副次的経路であった。これらのデータから，イノツズマブ　オゾガマイシンと CYP または UGT 薬物代謝酵素の阻害薬あるいは誘導薬との併用によって，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（2.6.4.5 項）。したがって，CYP3A または UGT の強い阻害薬あるいは誘導薬を併用する場合にも，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量調節は不要である。

CYP 基質との併用

イノツズマブ　オゾガマイシンまたは N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH が臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性を阻害する可能性は低い（2.6.4.7.1 項）。したがって，CYP 酵素の基質である薬物と臨床的に意味のある相互作用が起きる可能性は低い。

イノツズマブ　オゾガマイシンまたは N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH が臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA 発現および（または）酵素活性を誘導する可能性は低い（2.6.4.7.2 項）。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンが CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の基質である併用薬の血漿中濃度を低下させることは考えにくい。

UGT 基質との併用

イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床濃度で，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH と評価した UGT 酵素（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 または UGT2B7）との薬物相互作用が起きる可能性は低い（2.6.4.7.3 項）。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンが臨床濃度で，これらの UGT の基質である併用薬の血漿中濃度を上昇させることは考えにくい。

トランスポーター基質との併用

In vitro の結果に基づき，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は臨床濃度で P-gp，BCRP，OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 および OCT2 に対する阻害能は低いことが示された（2.6.4.7.4 項）。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンが臨床濃度で，これらのトランスポーターの基質である併用薬の血漿中濃度を変化させることは考えにくい。

4. 特別な試験

なし

5. 結論

本項に示したデータを以下に要約する。

推奨用法・用量：

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）		
	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[1] 又は CRi[2] が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR[1] 又は CRi[2] 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。

HSCT 施行を予定している患者に本剤を投与する場合、本剤の治療期間は 2 サイクルとすることが望ましい。2 サイクルまでに CR 又は CRi ならびに微少残存病変（MRD）陰性を達成しない場合、3 サイクル目の投与継続を検討すること。HSCT 施行を予定していない患者に本剤を投与する場合、CR 又は CRi ならびに MRD 陰性を達成した場合は、最大 6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。

PK プロファイル

- 再発または難治性 ALL 患者に本剤 0.8 mg/m^2 を初回投与したとき, Day 1 の C_{max} の観測値の平均値（StDev）は 211（232）ng/mL であった（B1931022 試験）。母集団薬物動態モデルに基づく AUC_{inf} の平均値（StDev）は 5780（3790）ng·h/mL であった。

- 再発または難治性 ALL 患者では，曝露量は Cycle 4 までに定常状態に達した。C_{max} および反復投与時の C_{trough} の観測値の平均値（StDev）はそれぞれ 308（362）ng/mL および 57.9（29.8）ng/mL であった（B1931022 試験）。母集団薬物動態モデルに基づく定常状態時の 1 サイクルあたりの総 AUC の平均値（StDev）は 100000（32900）ng·h/mL であった。

- 母集団薬物動態解析により推定された V_{SS}（V_1 と V_2 の和）は約 12 L であった。

- 非結合カリケアマイシンの血漿タンパク結合率は高く，ヒト血漿中 f_u の幾何平均値は 0.0279 であった。

[1] CR は，白血病が消失し［骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球が消失］，造血機能が回復し［好中球絶対数（ANC）が 1 x 10^9/L 以上かつ血小板数が 100 x 10^9/L 以上］，髄外病変が消失している状態と定義する。

[2] CRi は，CR の基準のうち血球数の回復を満たしていない状態［ANC が 1 x 10^9/L 未満または血小板数が 100 x 10^9/L 未満］と定義する。

- 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。遊離後の非結合カリケアマイシンの主代謝経路は非酵素的還元であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの PK は線形 CL と時間依存性 CL を有する 2 コンパートメントモデルで説明することができた。再発または難治性 ALL 患者 234 例の定常状態におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの CL は 0.0333 L/h であった。

- 定常状態におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの終末相（β相）の $t_{½}$の平均値は 295 時間（12.3 日）であった。推奨用法・用量の場合，再発または難治性 ALL 患者での蓄積比（Cycle 1 の総 AUC に対する Cycle 4 の総 AUC）の幾何平均値は 5.30 と推定された。

内因性要因の影響

- 再発または難治性 ALL および NHL 患者を対象とした臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により，以下の所見が得られた。

    - BBSA はイノツズマブ　オゾガマイシンの CL および V_1 に対して統計的に有意な共変量であった。これは，各患者の BBSA に基づく投与量の設定を支持するものである。

    - 年齢，性別，人種および BLSTPB は，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。

    - 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが，母集団薬物動態解析の結果から，軽度，中等度または重度の腎機能障害を有する患者においてイノツズマブ　オゾガマイシンの CL の変化を示唆する所見は認められていない。

    - 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが，母集団薬物動態解析の結果から，軽度の肝機能障害を有する患者においてイノツズマブ　オゾガマイシンの CL の変化を示唆する所見は認められていない。

外因性要因の影響

- 再発または難治性 ALL および NHL 患者を対象とした臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により，以下の所見が得られた。

    - サルベージ療法の次数および放射線療法歴は，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

    - ヒドロキシウレア，G-CSF および P-gp 阻害薬の併用投与は，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- In vitro 試験により，以下の所見が得られた。

    - 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）の阻害薬または誘導薬と併用しても，非結合カリケアマイシンの曝露量が変化する可能性は低いと考える。

- イノツズマブ　オゾガマイシンまたは非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

- イノツズマブ　オゾガマイシンまたは非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA の発現または酵素活性を誘導する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

- 非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらの酵素の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低い。

- 非結合カリケアマイシンが，臨床濃度で P-gp，乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 および有機カチオントランスポーター（OCT）2 を阻害する可能性は低いと考えられた。したがって，これらのトランスポーターの基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

有効性に関する曝露-反応解析：

- イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露およびベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合は，ともに CR/CRi 率および MRD 陰性率と有意な関連を示した。また，ベースラインの細胞遺伝学的特性は MRD 陰性と有意な関連を示した。

  - イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露は，CR/CRi 率と統計的に有意な関連を示した（有意水準 0.05）。また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合も CR/CRi 率の有意な予測因子であった。

  - イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露は，MRD 陰性率と統計的に有意な関連を示した（有意水準 0.05）。その他の有意な予測因子は，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であった。

- 投与群-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性ならびに治験薬投与前および治験薬投与後の HSCT の施行により，OS の変動要因の影響［Weibull ハザード関数の λ（1.3.2.2.2.1 項）］はベースハザード[1]からそれぞれ 46%，34%および 60%減少した。治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性により OS 予測値は延長

[1] 全生存期間（OS）の曝露-反応解析の最終モデルにおいて，OS の変動要因の影響を表すハザード関数の構成パラメータ λ のうち，変動要因以外の基準となるパラメータ

し，ハザード比はそれぞれ 0.4 および 0.63 であった。B1931010 試験および B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で MRD 陰性となり治験薬投与後に HSCT を施行した割合は，対照群と比較して有意に高かった。本解析結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して OS が延長する可能性を支持するものであった。

- 曝露-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，CR/CRi 未達成により，OS の変動要因の影響はベースハザードから 81%増加し，治験薬投与後の HSCT の施行および MRD 陰性ではそれぞれ 38%および 45%減少した。治験薬投与後の HSCT の施行および CR/CRi 達成により OS 予測値は延長し，ハザード比はそれぞれ 0.62 および 0.55 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。

- 投与群-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，PFS の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 51%および 33%減少した。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 113%および 49%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.67, 0.47 および 1.49 であった。これら以外の PFS の改善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および ALP が低値であることであった。B1931010 試験および B1931022 試験では，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（曝露-反応解析対象集団において，B1931010 試験では 57%が MRD 陰性となり 33%が治験薬投与後に HSCT を施行，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では 60%が MRD 陰性となり 48%が治験薬投与後に HSCT を施行，対照群では 16%が MRD 陰性となり 22%が治験薬投与後に HSCT を施行）。このことは，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して PFS が延長する可能性を支持するものであった。

- 曝露-反応解析（time-to-event モデリング）の結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れた場合，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行により，PFS の変動要因の影響はベースハザードからそれぞれ 42%および 41%減少した。また，CR/CRi 未達成およびアジア人の因子により，ベースハザードからそれぞれ 160%および 68%増加した。治験薬投与後の HSCT の施行，CR/CRi 達成およびアジア人の因子により PFS 予測値は延長または短縮し，ハザード比はそれぞれ 0.6，0.39 および 1.68 であった。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 の有意な予測因子であった。

- 非結合カリケアマイシンの濃度は概して BLQ であったため，非結合カリケアマイシンと有効性の関係の正式な評価は不能であった。

安全性に関する曝露-反応解析：

- HEAB 判定による VOD/SOS は，曝露と統計的に有意な関連を示した。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群において，治験薬投与後の HSCT の施行は VOD/SOS の有意な予測因子であった。一方，Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の血小板減少症，Grade 3 以上の ALT 増加，Grade 3 以上の AST 増加，Grade 3 以上の総ビリルビン増加，事前に特定した集積用語で定義される肝毒性関連の有害事象および治験担当医師の報告による VOD/SOS には，曝露との関連は認められなかった。

- 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 Day 1 に 0.8 mg/m^2, Day 8 および Day 15 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 PK 曝露-反応解析を行った。その結果，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。

- 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%信頼区間の上限値は，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。

- 非結合カリケアマイシンの濃度は概して BLQ であったため，非結合カリケアマイシンと安全性の関係の正式な評価は不能であった。

免疫原性

- イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した再発または難治性 ALL 患者 236 例中 7 例（3.0%）で ADA が発現した。ADA 陽性患者で nAb は検出されなかった。また，イノツズマブ　オゾガマイシンの CL は ADA 陽性患者と陰性患者との間に差がないと考えられた。ADA 陽性患者が少なかったため，ADA が有効性/安全性評価項目に及ぼす影響について最終的な結論を出すことはできなかった。

付録

Appendix 1. 抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体の結果

Table 1.　再発または難治性 NHL 患者における抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体の結果

試験番号	ADA 評価患者数	投与前に ADA 陽性の患者数	投与前と投与後の両方とも ADA 陽性の患者数	投与後のみ ADA 陽性の患者数	投与後に ADA 陽性の患者数	いずれかの時点に ADA 陽性の患者数
B1931001	52	2	0	0	0	2
B1931002	71	1	0	0	0	1
B1931003	100	9	3	0	3	9
B1931004	142	3	2	0	2	3
B1931005	10	1	1	0	1	1
B1931006	14	1	0	0	0	1
B1931007	75	1	0	0	0	1
B1931008	152	--	--	--	--	9
B1931016	14	0	0	0	0	0
合計	630	18	6	0	6	27
合計に対する割合		2.86%	0.95%	0.00%	0.95%	4.29%

ADA：抗薬物抗体，NHL：非ホジキンリンパ腫，--：要約せず

Appendix 2. 母集団薬物動態モデルに基づく PK パラメータ

Table 1.　再発または難治性 ALL 患者における母集団薬物動態モデルに基づく PK パラメータの要約

Cycle	AUC_{inf} (x 10^3 ng·h/mL)		AUC_{cycle} (x 10^3 ng·h/mL)	
	中央値（範囲）	平均値 ± 標準偏差	中央値（範囲）	平均値 ± 標準偏差
1	4.80 (0.551, 19.7)	5.78 ± 3.79	18.7 (2.05, 53.4)	20.9 ± 11.0
2	--	--	70.6 (5.11, 170)	72.7 ± 32.9
3	--	--	93.5 (14.4, 197)	93.6 ± 32.9
4	--	--	101 (27.1, 215)	100 ± 32.9

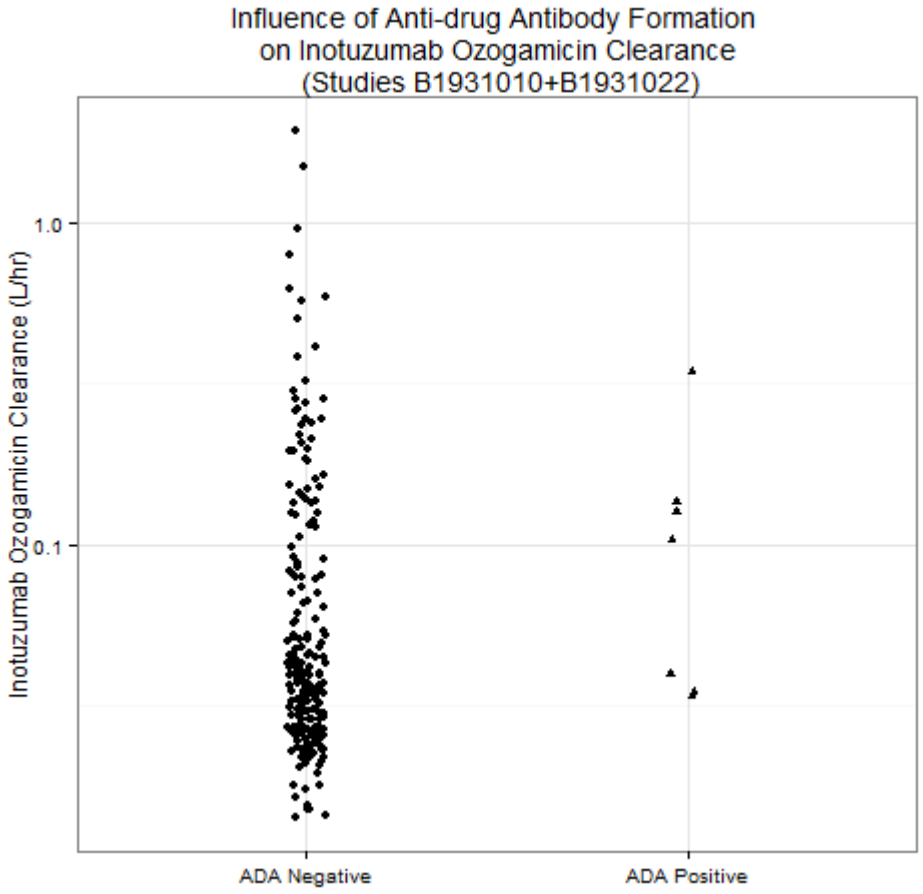
ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{cycle}：1 サイクルの濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積，PK：薬物動態
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Appendix 9.5.1，Table 1，Epharmacology Artifact ID Number 11537328

Table 2.　再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの AUC 比（反復投与/単回投与）の要約

幾何平均比と 90% CI		
$AUC_{cycle4}/AUC_{cycle1}$	C4D1 の AUC_{tau}/C1D1 の AUC_{tau}	C4D1 の AUC_{tau}/C1D1 の AUC_{inf}
5.30 (5.12, 5.47)	7.32 (7.11, 7.54)	5.90 (5.67, 6.15)

ALL：急性リンパ性白血病，AUC_{cycle1}：Cycle 1 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{cycle4}：Cycle 4 の濃度-時間曲線下面積，AUC_{tau}：投与間隔τの濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積，C1D1：Cycle 1 Day 1，C4D1：Cycle 4 Day 1，CI：信頼区間
引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Table 15，Epharmacology Artifact ID Number 11537328 および 11537329

Appendix 3. 再発または難治性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに及ぼす抗薬物抗体の影響



注：B1931022 試験の 1 例は ADA 陽性と判定されたが，母集団薬物動態データセットの対象としなかった。CL は各患者の最終サイクルの最終評価時点で推定した。

引用：5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement，Appendix 10.5，Figure 2

Appendix 4. 肝毒性に関連した有害事象の検索に使用した集積用語

肝毒性に関連した有害事象の検索にあたり，下記の Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）標準検索式（SMQ）および基本語を含む標準的な検索式を使用した。

SMQ（MedDRA version 18.1）：

- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域 SMQ）
- 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域 SMQ）
- 非感染性肝炎（狭域 SMQ）
- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域および広域 SMQ）の基本語
    - 静脈閉塞性肝疾患
    - 静脈閉塞性疾患
    - 肝静脈閉塞
    - 肝静脈血栓症
    - 門脈血栓症
    - バッドキアリ症候群
    - 慢性肝移植片対宿主病
    - 急性肝移植片対宿主病（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement 参照）

[1] Mugundu G, Vandendries E, Boni J. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to characterize platelet response following inotuzumab ozogamicin treatment in patients with follicular or diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res 2012;72 (Suppl 8):Abstract 3767.

[2] Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile, DJ, et al. Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2014;3:e144 1-11.

[3] Levi M, Li J, Frey N, et al. Characterization of the time-varying clearance of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma patients using a population pharmacokinetic analysis. American Conference on Pharmacometrics 2008. Available from: http://tucson2008.go-acop.org/pdfs/Levi.pdf. Accessed 2 July 2014 (Abstract)

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

[5] 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.

[6] 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.

[7] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

[8] Huang SM, Temple R, Xiao S, et al. When to conduct a renal impairment study during drug development: US Food and Drug Administration perspective. Clin Pharmacol Ther 2009;86(5):475-9.

[9] 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):255-64.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
1. 背景および概観 9
1.1. 臨床的有効性で示した臨床試験 9
1.2. 試験デザイン（ファイザー社の臨床試験） 11
1.2.1. B1931022 試験 11
1.2.1.1. 被験者の組み入れ基準 11
1.2.1.2. 治験薬の投与 12
1.2.1.3. 有効性の評価項目 13
1.2.1.4. 有効性の評価 14
1.2.1.5. 安全性の評価 15
1.2.2. B1931010 試験 16
1.2.2.1. 被験者の組み入れ基準 16
1.2.2.2. 治験薬の投与 16
1.2.2.3. 有効性の評価項目 16
1.2.2.4. 有効性の評価 17
1.2.2.5. 安全性の評価 17
1.3. 有効性データの解析（ファイザー社の臨床試験） 17
1.3.1. 有効性の評価項目 17
1.3.2. 評価項目の定義 18
1.3.2.1. B1931022 試験 18
1.3.2.2. B1931010 試験 23
1.3.3. 統計解析方法 24
1.3.3.1. B1931022 試験 24
1.3.3.2. B1931010 試験 35
2. 個々の試験結果の要約 36
2.1. 臨床試験の結果 36
2.1.1. B1931022 試験 36
2.1.1.1. 主要な解析対象集団 36
2.1.1.2. 被験者の内訳 37

2.1.1.3. 臨床試験に用いた製剤 38
2.1.1.4. 投与期間 39
2.1.1.5. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 43
2.1.1.6. 有効性の解析 47
2.1.2. B1931010 試験 131
2.1.2.1. 主要な解析対象集団 131
2.1.2.2. 臨床試験に用いた製剤 131
2.1.2.3. 投与期間 131
2.1.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 132
2.1.2.5. 第 2 相推奨用量 133
2.1.2.6. 有効性の解析 134
2.1.3. 医師主導臨床試験（MDACC 2009-0872） 137
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 138
3.1. 試験対象集団 138
3.1.1. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 138
3.1.2. 被験者の内訳 143
3.1.3. 治験薬への曝露量 144
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 145
3.2.1. 完全寛解（CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi） 145
3.2.2. 全生存（OS） 146
3.2.3. 副次評価項目 147
3.2.3.1. 寛解持続期間（DoR） 147
3.2.3.2. 微小残存病変（MRD） 150
3.2.3.3. 無増悪生存（PFS） 150
3.2.3.4. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率 151
3.2.3.5. ファーマコゲノミクス解析 151
3.3. 部分集団での結果の比較 152
3.3.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率 152
3.3.2. 全生存（OS） 153
3.3.3. 寛解持続期間（DoR） 154
3.3.4. 微小残存病変（MRD） 154
3.3.5. 無増悪生存（PFS） 155

3.4. 有効性の結果の要約と結論 155
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 159
4.1. 用法・用量の設定根拠 159
4.1.1. 推奨開始用量および用量調節の設定根拠 159
4.1.1.1. 安全性および有効性からの考察 159
4.1.1.2. 薬物動態からの考察 163
5. 効果の持続，耐薬性 164
参考文献 165
6. 付録 167

LIST OF TABLES

Table 1. 有効性データを示した臨床試験（ファイザー社） 9
Table 2. 本 2.7.3 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 10
Table 3. 有効性評価項目の要約：B1931022 試験および B1931010 試験 18
Table 4. 有効性解析の概要：B1931022 試験 25
Table 5. 全生存（OS）の中間解析および最終解析時の中止境界：B1931022 試験 26
Table 6. 有効性解析の概要：B1931010 試験 35
Table 7. 主要な解析対象集団：B1931022 試験 37
Table 8. 投与中止理由：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 38
Table 9. 投与期間，休薬した被験者数および投与サイクル数：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 40
Table 10. 治験薬の累積投与量および曝露量の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 41
Table 11. 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 12. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団，mITT 集団） 47
Table 13. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団，mITT 集団：日本人集団） 48
Table 14. 層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団） 52
Table 15. 層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（mITT218 集団） 53

Table 16. すべての被験者および層別因子別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率（治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団） 55

Table 17. 層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，日本人集団） 56

Table 18. CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団） 59

Table 19. CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団：日本人集団） 61

Table 20. 内因性要因および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団） 63

Table 21. 全生存（OS）の中間解析および最終解析時の実際の中止境界：B1931022 試験 67

Table 22. 全生存（OS）の追跡調査の要約：B1931022 試験（ITT 集団） 67

Table 23. 全生存（OS）の最終解析（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団） 68

Table 24. 全生存（OS）の最終解析（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団） 70

Table 25. 層別因子別の全生存（OS）：B1931022 試験（ITT 集団） 74

Table 26. RMST 法を用いた全生存（OS）の探索的追加解析：B1931022 試験（ITT 集団） 83

Table 27. CR/CRi 達成者（EAC 判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団） 85

Table 28. CR/CRi 達成者（EAC 判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団：日本人集団） 86

Table 29. CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団） 87

Table 30. CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団） 88

Table 31. CR/CRi 達成者（EAC 判定）の層別因子およびベースライン特性別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団） 89

Table 32. 層別因子別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団） 92

Table 33. 層別因子別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT 集団） 93

Table 34. CD22 陽性白血病芽球の割合別の CR/CRi 達成者（EAC 判定）および微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団） 95

Table 35. CD22 陽性白血病芽球の割合別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団） 96
Table 36. CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT218 集団） 100
Table 37. CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT 集団） 103
Table 38. 層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT218 集団） 106
Table 39. 層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT 集団） 111
Table 40. 無増悪生存（PFS）（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団） 115
Table 41. 無増悪生存（PFS）（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団） 117
Table 42. EORTC-QLQ-C30，EQ-5D Index および EQ-VAS に基づく患者報告アウトカム（PRO）の要約：B1931022 試験（ITT 集団） 124
Table 43. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，MRD 陰性率，DoR，OS，PFS および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験 128
Table 44. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，MRD 陰性率，DoR，OS，PFS および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（日本人集団） 130
Table 45. 投与期間，減量した被験者，休薬した被験者および投与サイクル数：B1931010 試験（安全性解析対象集団） 132
Table 46. 人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931010 試験（安全性解析対象集団） 133
Table 47. 有効性の主要評価項目（治験担当医師判定）：B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 134
Table 48. 有効性の副次評価項目：B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 136
Table 49. 解析対象集団の要約： B1931022 試験および B1931010 試験 138
Table 50. 群別の人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 141
Table 51. 投与中止理由：B1931022 試験および B1931010 試験（安全性解析対象集団） 144
Table 52. 最良効果（治験担当医師判定）の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 145
Table 53. 寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 148

Table 54. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率の要約：B1931022 試験および B1931010 試験 155

LIST OF FIGURES

Figure 1. 層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率の群間差のフォレストプロット（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団） 54

Figure 2. 全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団） 69

Figure 3. 全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団） 71

Figure 4. 層別因子，その他の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）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団） 76

Figure 5. 造血幹細胞移植（HSCT）施行日で打ち切りとした全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団） 84

Figure 6. CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団） 97

Figure 7. 無増悪生存（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団） 116

Figure 8. 無増悪生存（PFS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団） 118

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
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
AE	adverse event：有害事象
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
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMA	bone marrow aspirate：骨髄穿刺液
CD22	cluster of differentiation 22
CI	confident interval：信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	complete remission：完全寛解
CR/CRi/PR	hematologic response（B1931010 試験）：血液学的寛解
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
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解
CRp	complete remission with no platelet recovery：血小板数の回復を伴わない完全寛解
CSF	cerebrospinal fluid：脳脊髄液
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicitiy：用量制限毒性
DMH	dimethylhydrazide：ジメチルヒドラジド
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DoCR	duration of complete remission：完全寛解持続期間
DoCRi	duration of complete remission with incomplete hematologic recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解持続期間
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
EU	European Union：欧州連合
E-DMC	External Data Monitoring Committee：外部データモニタリング委員会
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire
EQ-VAS	EuroQol-Visual Analogue Scale
EQ-5D	EuroQol-5Dimensions Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FLAG	fludarabine, cytarabine , G-CSF：フルダラビン，シタラビン，G-CSF
FISH	fluorescence *in situ* hybridization：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
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 transpeptidase：γグルタミルトランスペプチダーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HIDAC	high dose cytarabine：高用量シタラビン
HR	hazard ratio：ハザード比
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IOBU-SDMC	Internal Oncology Business Unit-Safety Data Monitoring Committee
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
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MAR	missing at random
MDACC	MD Anderson Cancer Center
mITT	modified intent-to-treat
mITT218	modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MLL	mixed lineage leukemia：混合系統白血病
MNAR	missing not at random
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MXN/Ara-C	mitoxantrone/cytarabine：ミトキサントロンおよびシタラビン
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma：非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival：全生存
PD	progressive disease：病勢進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存
Ph	philadelphia chromosome：フィラデルフィア染色体
Ph+	philadelphia chromosome positive：フィラデルフィア染色体陽性
Ph-	philadelphia chromosome negative：フィラデルフィア染色体陰性
RMST	restricted mean survival time：制限付き平均生存時間
PP	per protocol
PR	partial remission：部分寛解
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
QALY	quality-adjusted life year：質調整生存年
QOL	quality of life：生活の質
SD	standard deviation：標準偏差
SOC	standard of care：標準治療
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
VOD	veno-occlusive liver disease：静脈閉塞性肝疾患
WBC	white blood cell：白血球

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性で示した臨床試験

本 2.7.3 項では，再発または難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病（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 試験および MD Anderson Cancer Center（MDACC, Houston, Texas, US）が実施した医師主導臨床試験のデータを示した。有効性データを示した臨床試験 2 試験（ファイザー社の臨床試験）の標題と被験者数を Table 1 に示した。

有効性データを提示した臨床試験 2 試験（B1931022 試験および B1931010 試験）のうち，B1931010 試験は米国で実施された外国試験であり，B1931022 試験は世界 19 ヵ国で実施された国際共同治験である。日本人患者が参加した試験は B1931022 試験のみである（付録 1）。

また，公表論文に基づき MDACC が実施した医師主導臨床試験（2009-0872）の要約を 2.1.3 項に示した。

Table 1.　有効性データを示した臨床試験（ファイザー社）

治験番号	治験の標題	解析対象となった被験者数（日本人被験者数）
B1931022	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化，非盲検第 3 相試験	無作為割り付け者数：326 例（20 例） イノツズマブ　オゾガマイシン [a] • データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点： 有効性解析対象 109 例（11 例） 安全性解析対象 139 例（11 例） • データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点： 有効性解析対象 164 例（13 例） 安全性解析対象 164 例（13 例） 治験担当医師が選択した標準化学療法 [b] • データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点： 有効性解析対象 109 例（6 例） 安全性解析対象 120 例（5 例） • データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点： 有効性解析対象 162 例（7 例） 安全性解析対象 143 例（6 例）
B1931010	再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与する非盲検，第 1/2 相試験	無作為割り付け者数：72 例（0 例） イノツズマブ　オゾガマイシン 有効性解析対象および安全性解析対象 72 例 （うち 35 例は初回サイクルでイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を投与された）

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，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.1.1.722（2014 年 10 月 2 日），Table 14.1.1.1.722（2016 年 3 月 8 日）
B1931022 試験の本 2.7.3 項に示した有効性データの概要は Table 2 を参照
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），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，CD22：cluster of differentiation 22，HSCT：造血幹細胞移植

a. 被験者には初回サイクルでイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を投与した（1 サイクルを 21～28 日間とし，Day 1 に開始投与量 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）。これに続くイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量は，CR/CRi 未達成者には同量を維持し，CR/CRi 達成者には 1.5 mg/m^2/cycle（Day 1，8 および 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とした。病勢進行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 サイクル投与した。HSCT を受ける予定の被験者は投与の中止を可能とした。

b. 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。

本 2.7.3 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を Table 2 に示した。また，本 2.7.3 項に示した日本人集団のデータも Table 2 に示した。

Table 2.　本 2.7.3 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
	全集団	日本人集団	
CR+CRi			
CR+CRi（EAC 判定）	ITT218	ITT218	2014 年 10 月 2 日 [a]
CR+CRi（EAC 判定）	mITT218	mITT218	2014 年 10 月 2 日 [a]
CR+CRi（治験担当医師判定）	ITT218，mITT218，ITT，mITT	ITT218，mITT218，ITT，mITT	2016 年 3 月 8 日 [b]
OS			
OS	ITT，mITT	ITT，mITT	2016 年 3 月 8 日 [b]
DoR			
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）	ITT218（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	2016 年 3 月 8 日 [b]
DoR（治験担当医師判定）	ITT（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	ITT（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	2016 年 3 月 8 日 [b]
DoR（治験依頼者判定）	ITT218（EAC 判定による CR/CRi 達成者）	－	2016 年 3 月 8 日 [b]
DoR（治験依頼者判定）	ITT（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	－	2016 年 3 月 8 日 [b]
MRD 陰性			
MRD 陰性	ITT218	ITT218	2014 年 10 月 2 日 [a]
MRD 陰性	ITT	ITT	2016 年 3 月 8 日 [b]
PFS			
PFS	ITT，mITT	ITT，mITT	2016 年 3 月 8 日 [b]
HSCT 施行			
HSCT 施行	ITT218，ITT	ITT218，ITT	2016 年 3 月 8 日 [b]
PRO			
PRO [c]	ITT	－	2016 年 3 月 8 日 [b]

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, EORTC-QLQ-C30 : European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire，EQ-5D : EuroQoL-5D，HSCT : 造血幹細胞移植，ITT : intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT：modified intent-to-treat，mITT218：modified 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. データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）：事前に規定した統計解析計画書どおり，CR+CRi の解析は，最初に無作為割り付けした 218 例（ITT218 集団）を対象とした。本 2.7.3 項では，ITT218 集団での CR+CRi（EAC 判定）および MRD 陰性を示した。
b. データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）：事前に規定した統計解析計画書どおり，OS の解析は，無作為割り付けされた 326 例に 248 件以上の OS イベントが認められてから実施した。本 2.7.3 項では，無作為割り付けされた 326 例に基づき CR+CRi（治験担当医師判定），OS，PFS，MRD 陰性，CR/CRi 達成者の DoR，HSCT 施行および PRO を示した。
c. EORTC-QLQ-C30 および EQ-5D

1.2. 試験デザイン（ファイザー社の臨床試験）

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り，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）を遵守して，すべての試験を実施した。各治験実施施設は各施設内の治験審査委員または独立倫理委員会による承認を得た。治験に参加したすべての患者から治験参加前に文書による同意を取得した。また，各実施国の規制要件に従って実施した。

1.2.1. B1931022 試験

B1931022 試験は，再発または難治性の成人 B 細胞性 ALL で，1 次または 2 次サルベージ療法（1 回または 2 回，前治療に対して無効が認められた）の適応となる患者を対象とした。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，多施設共同，無作為化，非盲検第 3 相試験として実施した。本治験の詳細は総括報告書および補遺に示した。

1.2.1.1. 被験者の組み入れ基準

選択基準

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 cluster of differentiation 22（CD22）陽性[a]ALL 患者，18 歳以上の男女，リンパ芽球性リンパ腫の患者で形態学的評価によりリンパ芽球が 5%以上の骨髄病変を有する患者，初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められ，初回の寛解導入療法とは異なる 1 次サルベージ療法が適応となる患者，フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）ALL 患者については第 2 世代または第 3 世代チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）および標準的な多剤寛解導入療法による治療歴があり，その効果が認められなかった患者，十分な臓器機能［血清クレアチニン，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）および総ビリルビンなどの臨床検査値に基づく］を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスのスコアが 0～2 の患者を選択した。

除外基準

髄外単独再発（精巣または中枢神経系）の患者，バーキット白血病または混合表現型急性白血病の患者，もしくは中枢神経白血病患者［脳脊髄液（CSF）中のリンパ芽球の明確な形態学的所見，無作為割り付け前 28 日以内の活動性疾患に対する中枢神経系の局所治療，無作為割り付け前 28 日以内の症候性の中枢神経白血病（脳神経麻痺，その他の著しい神経障害）と定義］は，本治験から除外とした。さらに，無作為割り付け前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者，無作為割り付け前 4 ヵ月以内に同種造血幹細胞移植（HSCT）または他の抗 CD22 抗体による免疫療法を受けた患者，もしくは静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の既往がある患者は除外とした。治験薬割り付け前 2 週間以内に化学療法［末梢血中の芽球数低減，緩和（ステロイド剤，ヒドロキシカルバミド，ビンクリスチン）または維持療法（メルカプトプリ

[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）。

ン，メトトレキサート，ビンクリスチン，thioguanine または TKI）を除く］を受けた患者は除外とした。

なお，2 次サルベージ療法の適応となる被験者の登録は，再発または難治性 ALL 患者の実態に基づき，治験全体の被験者数の 33%未満に制限した。また，Ph+の被験者数を治験全体の被験者数の約 20%に制限した。

選択基準および除外基準の詳細は総括報告書に示した。

1.2.1.2. 治験薬の投与

被験者をイノツズマブ　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 k〈FLAG[1]［フルダラビン，シタラビン，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）］，MXN/Ara-C[2]（ミトキサントロンおよびシタラビン）または HIDAC[3]（高用量シタラビン）〉のいずれかの群に 1:1 の比で割り付けた。

本治験では層別割り付けを行った。層別因子[a]は 3 つで，初回寛解の寛解持続期間（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）（定義は M2.7.6.1.1.2 項参照）および無作為割り付け時の年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）とした。重要な予後因子として，特定の染色体異常［転座（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ため，層別因子は，ALL 患者の予後因子として知られる一般的な基準を選択した [4,5,6]。

<u>イノツズマブ　オゾガマイシン</u>

イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle の用量で点滴静注した（1 サイクルを 21 日とし，Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）。完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）（以降「CR/CRi」）達成者または毒性からの回復が必要な被験者は Cycle 1 を 28 日に延長した。CR/CRi 未達成者の次サイクルの推奨投与量は 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日とし，Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とした。CR/CRi 達成者では次サイクルの推奨投与量を 1.5 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日とし，Day 1，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とした。

この用法・用量は，既に完了していた ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験成績に基づき，CR/CRi 達成前の投与期間中の早期にイノツズマブ　オゾガマイシンの十分な曝露量を確実に確保し，CR/CRi 達成後に減量可能となるよう計画した（4.1.1.1 項）。投与期間の後期に，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスが低下するため，この減量は科学的にも支持される（4.1.1.1.1.3 項）。イノツズマブ　オゾガマイシンは，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（Cycle 1 は 3～4 週間，Cycle 2 以降は 4 週間）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

[a] 本 2.7.3 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。

者には，HSCT 施行後の肝毒性（VOD/SOS 含む）の発現リスクを低減させるため，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。

治験薬による毒性で治験薬の投与を 14 日間以上休薬した被験者は，十分に回復した後に，次サイクルでのイノツズマブ　オゾガマイシン投与量を 25%減量（0.5 mg/m^2 から 0.375 mg/m^2 へ減量）したうえで投与を再開することとした（総括報告書，治験実施計画書改訂 3 版：2014 年 3 月 28 日）。25%減量後にさらなる用量調節を行う場合は，次サイクル以降，1 サイクル中の投与回数を 2 回に減らすこととした。血小板数が前サイクル開始時の値まで回復しなかった CRi 達成者には，イノツズマブ　オゾガマイシンを 25%減量することを推奨した。治験薬に関連する毒性を理由として減量した場合は，再増量できないこととした。25%の減量に続き，1 サイクルあたりの投与回数を 2 回に減らしても忍容できない被験者は治験薬の投与を中止することとした。

治験担当医師が選択した標準化学療法

本群では，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 は最大 4 サイクル（1 サイクルあたり 4 週間）投与した。MXN/Ara-C も最大 4 サイクル（1 サイクルあたり 15～20 日間）投与した。HIDAC は 12 時間ごとに最大 12 回投与した（血液学的回復が認められるまで 2 回目の投与を開始しなかった）。治験薬との関連がある有害事象に対する処置として減量が必要な場合は，治験担当医師が選択した標準化学療法を減量した。本群での休薬または減量は，各治験実施施設のガイドラインまたは標準治療（SOC）に基づいて行うこととした。

治験期間中のその他の治療

治験薬投与期間中は，治験実施計画書で規定した以外の抗がん治療および他の治験薬の投与を禁止した。治験薬投与開始前および投与開始後 5 日以内に侵襲性疾患を認めた被験者は，白血球増加を一時的に抑制するためにヒドロキシカルバミドの投与を許可した。中枢神経白血病の予防のための併用療法（メトトレキサートの髄腔内投与など）を強く推奨した。治験薬の最終投与後，各サイクルの対症療法として臨床的に必要とされる場合は，フィルグラスチムを含む顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）などの造血因子の投与を許可した。白血病細胞減少，中枢神経白血病の予防のための前投与として 1 日，過敏性反応の治療のために 1 日および制吐治療の対症療法として 1 サイクルあたり最大 8 日のコルチコステロイド投与を許可した。

1.2.1.3. 有効性の評価項目

1.2.1.3.1. 主要評価項目

主要評価項目は，盲検下評価項目判定委員会（EAC）判定を用いた血液学的完全寛解（CR+CRi）および全生存（OS）とした。

- CR：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，および好中球絶対数（ANC）1000/μL 以上かつ血小板数 100,000/μL 以上を呈する造血能の回復と定義した。また，髄外病変の消失（C1）を要件とした。C1 の定義は，測定可能および不能であるすべての髄外病変が，以下の場合を除き，完全に消失しているとした。

- 測定可能な病変が少なくとも 1 つ認められる場合，ベースラインの最大横径が 1.5 cm 超の結節性病変がすべて 1.5 cm 以下に縮小し，ベースラインの最大横径が 1 cm 以上かつ 1.5 cm 以下の結節性病変がすべて 1 cm 未満に縮小または 2 方向積の和が 75%以上減少しており，新たな病変が認められない。

- 治療前に腫大していた脾臓や他の臓器が縮小し，触知できない。

- CRi : ANC 1000/μL 未満または血小板数 100,000/μL 未満の CR と定義した。CRi は主要評価項目の完全寛解に含まれ，CR を達成したが，既存疾患または治験薬に起因する骨髄抑制により，好中球数または血小板数が完全に回復していない状態を指す。好中球減少症および血小板減少症はイノツズマブ　オゾガマイシンの既知の副作用であり，また，骨髄の評価に基づいて寛解と考えられる多くの ALL 患者は，次治療（HSCT を含む）の時期と緊急性のため，好中球数および血小板数は完全には回復していない。

- OS：無作為割り付け日から死亡日（死因を問わない）までの期間とした。生存者，追跡調査不能となった被験者，データカットオフ日までに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。

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，米国食品医薬品局（FDA）との面談（2014 年 10 月 20 日）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（総括報告書および補遺）。

1.2.1.3.2. 副次評価項目

副次評価項目は，治験担当医師判定を用いた血液学的完全寛解（CR+CRi），DoR，微小残存病変（MRD）陰性（中央検査機関におけるフローサイトメトリー法で 10^4 個の単核細胞中に異常な細胞が 1 個未満であること），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行ならびに 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（PRO）とした。

1.2.1.4. 有効性の評価

疾患の評価は，骨髄の評価，臨床検査値（血液学的検査など），臨床所見および画像所見（髄外病変など）から得られた情報に基づいて行った。末梢血所見または画像所見もしくは臨床所見により，無効または PD と診断された場合は，骨髄穿刺を実施しなかった。無作為割り付け前に髄外病変が存在していた被験者は，CR/CRi を確認するために，禁忌でない限り，同じ方法を用いて画像評価［コンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴画像（MRI）］を実施した。

疾患の評価は，両群ともにスクリーニング時，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（当該来院前 28 日以内に実施した場合は不要），追跡調査の来院と臨床的に必要な場合に実施した。治験担当医師が選択した標準療法群の被験者は，骨髄を各サイクルの Day 28 までに評価できない場合，評価を遅らせてもよい（例えば 35 日目まで骨髄回復を待ってもよい）が，次サイクル前までには実施することとした。

疾患の評価は病勢が進行するまで継続した。投与終了時の来院で病勢の進行が認められなかった被験者には，無作為割り付けから 1 年後までは 12 週（±1 週）ごと，2 年目は 24 週（±2 週）ごとに再発するまでの期間，疾患の評価を実施した。臨床的に必要と判断された場合はいつでも疾患の評価を実施した。生存状況は治験薬の投与中止後最長 5 年間または最後の被験者の無作為割り付け後 2 年間，3 ヵ月ごとにすべての被験者について追跡調査した。治験を中止し，そのため将来の情報開示について同意を撤回した被験者に対しては，それ以降の評価およびデータ収集は行わなかった。疾患の評価の結果は事前計画の有無にかかわらず，すべて症例報告書に記録した。

効果と病勢の判定は改変 Cheson 基準[7]に従い評価した（総括報告書，治験実施計画書改訂第 3 版別紙 1）。

1.2.1.4.1. 評価項目判定委員会（EAC）による CR および CRi の判定

EAC による判定の手順は，まず病理医が骨髄中芽球が 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血液専門医が画像検査評価を確認した。さらに症例報告書に記入されたデータ（好中球数および血小板数など）を評価し，CR および CRi に該当するか判定した。詳細は総括報告書の EAC 規約に示した。

EAC による CR および CRi の判定結果は，血液学的完全寛解（CR+CRi）の主要解析に用いた。また，治験担当医師判定による血液学的完全寛解（CR+CRi）の解析も実施した。

1.2.1.5. 安全性の評価

安全性の評価では，新しい抗がん治療を受けていない場合は，治験薬の最終投与から少なくとも 4 週間，有害事象および併用薬について情報収集した。血液凝固系検査，血液学的検査および血液生化学検査［総ビリルビン，アルカリホスファターゼ（ALP），ALT，AST，γグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT），乳酸脱水素酵素（LDH）およびアルブミン］の結果を，治験実施計画書に従い，無作為割り付け後 1 年または新しい抗がん治療の開始前まで評価した。無作為割り付けから 1 年以上経過した後の追跡調査では全血球数（分画）および血小板数のデータを収集した。VOD/SOS 発現例は，新しい抗がん治療を受けているか否かにかかわらず，無作為割り付けから最長 2 年間収集し，記録した。

安全性評価項目は，有害事象［米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE version 3.0）に従って重症度を分類］，身体所見（血圧および脈拍など），臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固系検査および尿検査）および 12 誘導心電図（3 回測定）とした。治験依頼者（Internal Oncology Business Unit-Safety Data Monitoring Committee : IOBU-SDMC）および外部データモニタリング委員会（E-DMC）は治験期間を通じて，安全性情報を評価した。重篤な有害事象については同意文書の署名から，有害事象については治験薬投与開始日（Day 1）から，それぞれ治験薬の最終投与 28 日後まで評価した。

1.2.1.5.1. 外部データモニタリング委員会（E-DMC）

独立した E-DMC は，治験期間を通じて被験者の安全性をモニタリングするとともに，OS の中間解析結果の評価を行い，全般的なリスク・ベネフィットを評価する責任を有していた。本委員会は専門家［血液専門医（白血病）2 名および生物統計学者 1 名］で構成され，治験から得られた

最新情報を非盲検下で評価した。本委員会による勧告は議事録に記録され，最終決定のためにファイザー社に送付された。本委員会の委員構成および組織の概要は E-DMC 規約に示した。

1.2.2. B1931010 試験

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 相試験として実施した。本治験の詳細は総括報告書に示した。

1.2.2.1. 被験者の組み入れ基準

選択基準

再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者（治験実施施設による骨髄中芽球の 20%以上が CD22 陽性であること），18 歳以上の男女，第 2 相部分は 2 次以上のサルベージ療法の適応となる患者，Ph+ALL 患者は 1 種類以上の TKI による SOC で効果が認められなかった患者，十分な臓器機能を有し，ECOG パフォーマンス・ステータスが 0～3 である患者を選択した。

除外基準

髄外単独再発の患者，活動性の中枢神経白血病の患者，治験薬投与開始前 2 週間以内に化学療法を受けた患者，治験薬投与開始前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者，治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に同種 HSCT または他の抗 CD22 抗体による免疫療法を受けた患者，もしくは VOD/SOS の所見または既往がある患者は除外とした。

選択基準および除外基準の詳細は総括報告書に示した。

1.2.2.2. 治験薬の投与

第 1 相用量漸増コホートでは，引き続き行う第 2 相部分でのイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量（週 1 回投与）を決定した。このコホートでは 24 例にイノツズマブ　オゾガマイシンを点滴静注した。その用量別の内訳は 1.2 mg/m^2/cycle が 3 例, 1.6 mg/m^2/cycle が 12 例, 1.8 mg/m^2/cycle が 9 例であった。第 1 相拡大コホートでは，開始用量 1.8 mg/m^2/cycle および CR/CRi 達成後の用量 1.6 mg/m^2/cycle で 13 例にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した。第 2 相部分では，2 次以上のサルベージ療法の適応となる CD22 陽性 B 細胞性 ALL 患者 35 例に推奨用量 1.8 mg/m^2/cycle（CR/CRi を達成した場合は減量）でイノツズマブ　オゾガマイシンを点滴静注した。

1.2.2.3. 有効性の評価項目

1.2.2.3.1. 主要評価項目

予備的な satisfactory response（第 1 相）: 第 1 相部分の主要評価項目を予備的な satisfactory response とした。本治験の第 1 相部分の主目的は，安全性データおよび臨床的有効性（PD 以外の奏効により評価）から，第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定することであった。予備的に satisfactory response を CR，CRi，部分寛解（PR）または難治性疾患の安定と定義した。治験薬初回投与後に PD が認められた被験者は非寛解例とした。本治験の用量漸増コホートの被験者を対象に，予備的な satisfactory response 率を要約した。

血液学的完全寛解（CR+CRi）（第 2 相）：血液学的完全寛解を CR および CRi と定義し，本治験の第 2 相部分の主要評価項目とした。

1.2.2.3.2. 副次評価項目

有効性の副次評価項目は，DoR，MRD 陰性，PFS，OS および HSCT 施行とした。その他の有効性の副次解析結果として，血液学的寛解（CR，CRi および PR）率，血液学的寛解持続期間，完全寛解までの期間，MRD 陰性までの期間および追跡期間を要約した。

本 2.7.3 項では，DoR，MRD 陰性率，PFS，OS および HSCT 施行率を提示し，詳細は総括報告書に示した。

1.2.2.4. 有効性の評価

疾患の評価は骨髄穿刺液および骨髄生検（必要に応じて），臨床検査値（血液学的検査など）および臨床所見（髄外病変など）に基づいて判断した。CR/CRi 達成者では MRD および細胞遺伝学的効果を評価した。CR および CRi は治験担当医師判定を用いた。疾患の評価の実施時期は，スクリーニング時，治験薬投与期間中は約 4 週間ごと，長期の追跡期間では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与開始後 1 年間は約 12 週間ごと，2 年目は約 24 週間ごと，および臨床的に必要な場合とした。本治験では追跡調査を 2 年間（治験薬初回投与日から開始），病勢の進行が記録されるか，または別の寛解導入療法が開始されるまでのいずれか早い方まで実施した。生存状況は，治験薬初回投与日から 2 年間または死亡まで調査した。

1.2.2.5. 安全性の評価

安全性は有害事象［同意文書の署名からイノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与 28 日後または投与終了時来院のうちどちらか遅い方まで］，併用薬，臨床検査，心電図所見，身体所見およびバイタルサインについて評価した。被験者が新しい抗がん治療を開始した場合は，当該治療の開始時点で非重篤有害事象の報告期間を終了とした。死亡は，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与 28 日後または投与終了時来院のうちどちらか遅い方までは報告することとした。

1.3. 有効性データの解析（ファイザー社の臨床試験）

本 1.3 項では，B1931022 試験および B1931010 試験の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の評価項目およびその解析方法を記載した。

1.3.1. 有効性の評価項目

B1931022 試験および B1931010 試験の臨床効果および悪化の定義ならびに副次評価項目での打ち切り基準の詳細は，各試験の総括報告書および統計解析計画書に記述した。

B1931022 試験および B1931010 試験の有効性評価項目を Table 3 に要約した。

Table 3.　有効性評価項目の要約：B1931022 試験および B1931010 試験

治験番号	主要評価項目	副次評価項目
B1931022[a]	血液学的完全寛解（CR+CRi）（EAC 判定）[b] OS	血液学的完全寛解（CR+CRi）（治験担当医師判定） MRD 陰性（中央検査機関） DoR（治験担当医師判定） PFS（治験担当医師判定） HSCT 施行 PRO（EORTC-QLQ-C30 および EQ-5D）
B1931010	予備的な satisfactory response（CR/CRi/PR/難治性疾患の安定）（第 1 相用量漸増コホート） 血液学的完全寛解（CR+CRi）（治験担当医師判定）（第 2 相）	MRD 陰性（中央検査機関） DoR（治験担当医師判定） PFS（治験担当医師判定） OS HSCT 施行

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，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC：評価項目判定委員会，OS：全生存，MRD：微小残存病変，DoR：寛解持続期間，PFS：無増悪生存，HSCT：造血幹細胞移植，EORTC-QLQ-C30：European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire，EQ-5D：EuroQol-5Dimensions Questionnaire，PRO：患者報告アウトカム，PR：部分寛解
a.　B1931022 試験の本 2.7.3 項に示した有効性データの概要は Table 2 を参照
b.　血液学的完全寛解（CR+CRi）の主要解析には EAC 判定，副次解析には治験担当医師判定を用いた。

1.3.2. 評価項目の定義

1.3.2.1. B1931022 試験

1.3.2.1.1. 完全寛解（CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）の定義

効果と病勢の判定は，治験実施計画書に規定したとおり改変 Cheson 基準[7]に従って評価した。CR および CRi の定義は，1.2.1.3.1 項に示した。

1.3.2.1.2. 全生存（OS）の定義

無作為割り付けした被験者（HSCT 施行者を含む）の生存状況を，無作為割り付けから 5 年後または最終被験者の無作為割り付けから 2 年後のいずれか早い時点まで追跡調査した。OS の定義は，1.2.1.3.1 項に示した。

1.3.2.1.3. 微小残存病変（MRD）の定義

MRD はスクリーニング時に解析し，さらに治験薬投与後では CR/CRi を達成した被験者を対象に少なくとも 1 回解析した。骨髄穿刺液を中央検査機関（[redacted]，[redacted]，[redacted]，US）に送付し，フローサイトメトリー法を用いて解析した。最初の CR/CRi 達成日から投与終了時来院日までの MRD の最低値が単核細胞 10^4 個中に異常細胞 1 個未満であった場合を MRD 陰性とした。

1.3.2.1.4. 寛解持続期間（DoR）の定義

DoR は，治験担当医師判定の CR/CRi 達成者を対象に，最初の CR/CRi 達成日から PFS イベントの発生日までの期間として算出した（1.3.2.1.8 項）。PFS イベントが認められない被験者は追跡期間も含めて，最終評価実施日で打ち切りとした。なお，CR 達成者であっても，CR 達成前に CRi を達成していれば，DoR は CRi 達成日からの期間とした。DoR の定義は治験実施計画書では効果持続期間であったが，統計解析計画書（第 3 版）で寛解持続期間として再定義した。

1.3.2.1.5. 完全寛解持続期間（DoCR）の定義

治験担当医師判定の最良総合効果での CR 達成者を対象に完全寛解持続期間（DoCR）を算出した。DoCR は最初の CR 達成日から PFS イベントの発生日までの期間とした。PFS イベントが認められない被験者は打ち切り日までの期間とした。なお，CR 達成前に CRi を達成していても，DoCR は CR からの期間となる。

1.3.2.1.6. 血球数の回復を伴わない完全寛解持続期間（DoCRi）の定義

治験担当医師判定の最良総合効果でCRi達成者を対象に血球数の回復を伴わない完全寛解持続期間（DoCRi）を算出した。DoCRi は最初の CRi 達成日から PFS イベントの発生日までの期間とした。PFS イベントが認められない被験者は打ち切り日までの期間とした。なお，治験担当医師判定の最良総合効果が CRi であった被験者の DoCRi は，DoR と同じとなる。

1.3.2.1.7. 寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）の感度分析

DoR および DoCR の治験担当医師判定のバイアスの可能性に対応するために, intent-to-treat for the initial 218 patients randomized（ITT218）集団での最良効果（EAC 判定）が CR/CRi および CR の被験者を対象に DoR および DoCR を算出するアルゴリズムを作成し解析した。Intent-to-treat（ITT）集団での最良効果（治験担当医師判定）が CR/CRi および CR の被験者を対象に，治験依頼者判定での DoR および DoCR についても解析した。

1.3.2.1.7.1. 主要定義：寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）（ともに治験依頼者判定）を導くアルゴリズム

治験依頼者判定による DoR とは，EAC 判定または治験担当医師判定による CR/CRi 達成者（それぞれ ITT218 集団，ITT 集団）を対象として，CR/CRi のいずれかの最初の達成日から治験依頼者判定による適格イベント（1.3.2.1.7.1.1 項）の最初の発現日までの期間と定義した。治験依頼者判定の適格イベントの発現なく寛解状態であった被験者は，追跡調査での疾患評価を含め，最後の有効な疾患評価で打ち切りとした。打ち切りおよびイベント発現日の決定には，治験担当医師から提供される原資料を使用した。

治験依頼者判定による DoCR は，DoR と同一のアルゴリズムを使用したが，対象とした被験者は EAC 判定では ITT218 集団，治験担当医師判定では ITT 集団の CR 達成者のみとし，最初の CR 達成日を DoCR の第 1 日目とした。

1.3.2.1.7.1.1. 寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）の適格イベント

治験担当医師から提供される原資料に基づき，治験依頼者が判定する適格イベントを以下に示した。括弧［ ］内の日付は，イベント発現日を決定するために用いた日付を示した。

- CR/CRi からの再発（再発は以下のいずれかの発現とし，最も早く認められた日を再発日とした）：
  - 骨髄中芽球 5%以上［試料の日付］
  - 末梢血中芽球 0%超［試料の日付］
  - 髄外病変の発現：新規病変［評価の日付］

- 肝臓および脾臓以外の髄外病変の有無：「はい」［判定の日付］
- CSF 中の芽球 0%超［試料の日付］
- 投与終了時の被験者概要で次のいずれかに該当［投与終了時の日付］：
    - 客観的な進行または再発
    - 全身健康状態の低下
- 死亡［死亡日］

なお, 放射線学的評価または髄外病変の確認は行われておらず, 肝臓および脾臓の触知のみでは, 再発とみなさなかった。

1.3.2.1.7.1.2. 寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）の打ち切り基準

治験依頼者判定の適格イベントの発現なく寛解状態であった被験者は，追跡調査での疾患評価を含め，最後の有効な疾患評価で打ち切りとした。最後の有効な疾患評価が，引き続き行われた寛解導入療法後であった場合，寛解導入療法の開始日で打ち切りとした。

イベントは発現したが，直前の骨髄評価[a]からイベントまでの期間が長期間[b]である場合は，当該被験者は直前の骨髄評価[a]で打ち切りとした。直前の骨髄評価[a]が，引き続き行われた寛解導入療法後であった場合，当該被験者は寛解導入療法の開始日で打ち切りとした。

投与終了時来院または追跡調査中に骨髄評価がない場合は，末梢血中芽球が 0%であった日を打ち切りとした。投与終了時来院が最終サイクルの疾患評価直後，HSCT 施行後の DoR の追跡調査中，または維持療法中のいずれかであった場合は，骨髄評価が拒否された，または適当でないとみなした。

1.3.2.1.7.1.3. 評価のクラスター化

数日間におよぶ特定の評価に際し複数の方法を用いる場合，（一般的に投与終了時来院までの評価については）骨髄中芽球の評価日を基準に，（一般的に投与終了時来院日または来院後の評価については）骨髄中芽球の評価がない場合は末梢血中芽球の評価日を基準に，これらの評価をクラスター化した。打ち切りの日付にはクラスターと関連する疾患評価日を用いた。

投与終了以前の評価は，最低限以下の条件を満たす場合に有効なクラスターとみなした：

- 骨髄中芽球の評価日が固定日として入手できること
- 末梢血中芽球の評価が骨髄中芽球の±7 日以内に報告されていること

---

[a] 投与終了時来院時または来院後の骨髄中芽球の評価がない場合は末梢血中芽球の評価
[b] ベースライン後の疾患評価がある場合は 28 週を超える期間，ベースライン後の疾患評価がない場合は 12 週を超える期間

投与終了時来院時または来院後の評価は，骨髄評価が入手可能な場合は上記と同一条件を満たしている場合に有効なクラスターであるとしたが，骨髄評価が入手可能でない（直近の骨髄評価から 7 日を超えた）場合は，末梢血中芽球のみに基づいたものを有効なクラスターとした。

1.3.2.1.7.2. 副次定義：寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）（ともに治験依頼者判定）を導くアルゴリズム

治験依頼者判定による DoR および DoCR の副次定義は，成長因子製剤の使用による早期前駆細胞の放出または化学療法に起因する形成不全後の正常細胞の再生によって起こる一過性の骨髄中芽球および末梢血中芽球の増加を除き，主要定義と同じとした[7]。通常，収集されたデータおよび原資料には循環血中芽球のリンパ芽球と骨髄中芽球は記載されていない。

末梢血中芽球（骨髄評価から±7 日）および髄外病変（骨髄評価から±28 日）が認められず，骨髄中芽球が 5%～10%に初回増加した被験者は，たとえ 0%の末梢血中芽球で 5%未満の骨髄中芽球の確定検査結果が初回増加後 35 日以内に存在しても，適格イベントとはみなさなかった。また，末梢血中芽球の初回増加後 35 日以内に末梢血中芽球 0%および骨髄中芽球 5%未満が先行または追従した場合でも，一過性と考えられる 14 日間以内継続した末梢血中芽球の 0%超～10%への増加は適格イベントとしなかった。これらのすべての条件に該当しなかったため，最初の増加を適格イベント（再発）とみなした。

1.3.2.1.7.2.1. 寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）の適格イベント

治験担当医師から提供される原資料に基づき，治験依頼者が判定する適格イベントは 1.3.2.1.7.1.1 項に示した。

1.3.2.1.7.2.2. 骨髄中芽球の増加が初めて認められた被験者

被験者が以下のすべての条件を満たしていないときは，この時点で再発とみなした：骨髄中芽球が 5%～10%であり，末梢血中芽球は 0%（骨髄評価から±7 日）および髄外病変は認められない（骨髄評価から±28 日）。

芽球が初めて増加した時点から 35 日以内に，骨髄中芽球が 5%未満，末梢血中芽球が 0%（骨髄評価から±7 日）であることが確定され，初めて増加した時点で寛解が確認されている被験者は持続的な寛解とし，それ以外の被験者は芽球が初めて増加した時点で再発とみなした。

寛解が確認された後の 2 回目の一過性の 5%～10%への増加に対してはアルゴリズムを繰り返し適用しなかった。骨髄評価で寛解の持続が確認された後の 2 回目の 5%～10%への増加は 2 回目の増加時点で再発とみなした。

1.3.2.1.7.2.3. 末梢血中芽球の増加が初めて認められた被験者

末梢血中芽球の一過性の増加とは，芽球の割合が 0%超～10%で持続期間が 14 日以下と定義し，一過性の増加から 35 日以内に血液学的寛解（定義：末梢血中芽球 0%および骨髄中芽球 5%未満）が確認されたときは再発とみなさなかった。そのほか末梢血中芽球が 0%超であった場合は再発とみなした。

寛解の確認後に，末梢血中芽球の 2 回目の一過性の増加（0%超～10%増加）に対してはアルゴリズムを繰り返し適用しなかった。

1.3.2.1.8. 無増悪生存（PFS）の定義

ITT 集団での PFS（治験担当医師判定）を OS の最終解析と同時期に解析した。

1.3.2.1.8.1. 無増悪生存（PFS）の主要解析

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した。

PFS イベントが認められない被験者は，追跡期間も含めて，最終疾患評価日で打ち切りとした。また，PFS イベントが，直前の疾患評価日から長期間経過した後に認められた場合（ベースライン後の疾患評価がある被験者は 28 週超, ベースライン後の疾患評価がない被験者は 12 週超)は，直前の疾患評価日で打ち切りとした（ベースライン後の疾患評価がない被験者は無作為割り付け日）。なお，治験薬投与終了後の追跡期間中の疾患評価も含めた。追加の寛解導入療法を行った被験者は（追加の寛解導入療法開始前に PFS イベントが認められない場合），新しい寛解導入療法開始前の進行が認められなかった最終疾患評価日（または治験期間中，新しい寛解導入療法開始までに疾患評価がない場合は無作為割り付け日）で打ち切りとした。

1.3.2.1.8.2. 無増悪生存（PFS）の感度分析

PFS を，無作為割り付け日から，以下のイベント発現日のいずれか早い日までと定義し，感度分析をそれぞれ実施した。これらの感度分析は，統計解析計画書には規定していなかった。

- 標準定義#1：死亡または PD（客観的な PD または CR/CRi 達成後の再発）
- 標準定義#2：死亡または PD（客観的な PD または CR/CRi 達成後の再発）。ただし, CR/CRi 未達成の被験者は無作為割り付け日に PFS イベントが認められると仮定した場合

1.3.2.1.9. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率の定義

HSCT 施行率を治験期間を通じて評価した。治験薬の初回投与日から治験薬投与終了後の寛解導入療法開始日までの期間に HSCT を施行した被験者数に基づき，HSCT 施行率（百分率）を算出した。

1.3.2.1.10. 患者報告アウトカム（PRO）の定義

EORTC-QLQ-C30 Version 3.0 と EQ-5D version level 3 を用いて PRO を群ごとに評価した。被験者は，ベースライン（Cycle 1 の Day 1），Cycle 2 以降の Day 1 および投与終了時来院（治験薬投与終了または中止時）に自己記入式の質問票に回答した。これらの質問票への回答は，他の検査を受ける前，かつ被験者に治験担当医師や他の医療従事者から疾患の状態を知らせる前に実施した。

なお，日本人集団は，検証済の日本語版の EORTC-QLQ-C30 Version 3.0 と EQ-5D を用いて PRO を評価した。

1.3.2.1.10.1. European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire（EORTC-QLQ-C30）

EORTC-QLQ-C30 は 30 項目から構成され[8]，このうち 9 つが複数項目からなる評価尺度であり，6 つが単一の評価項目である。複数項目からなる評価尺度には，機能に関するものが 5 つ（身体，役割，認知，情緒，社会），症状に関するものが 3 つ（疲労，疼痛，悪心・嘔吐）と，全般的な健康状態・生活の質（QOL）の尺度がある。単一の評価項目には，前述の症状以外にがん患者で多く報告される症状（食欲減退，不眠症，便秘，下痢，呼吸困難）に関する項目が 5 つと，疾患の経済的負担に関する項目が 1 つある。

EORTC-QLQ-C30 は QOL 全般を評価する多様な尺度として一般的に用いられており，いずれかの項目で 5%～10%（QLQ-C30 の 1～100 ポイントの評価尺度のうち 5～10 ポイントに相当）の変化が認められると，その項目は「重要な変化」とみなされる[9]。最近の研究では，6 ポイントの減少または 3 ポイントの増加を訴える被験者に臨床的な注目をあてることが提案されている[10]。

1.3.2.1.10.2. EuroQol-5D（EQ-5D）

EQ-5D は，EuroQoL Group により開発された健康関連 QOL を回答者の選好に基づいて評価する自己記入式の質問票[11]であり，記述部分（EQ-5D Index）と EuroQol-Visual Analogue Scale（EQ-VAS）部分から構成される。EQ-5D Index は，患者の健康状態を 5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）3 段階（健康上の問題なし，中程度の健康上の問題あり，極度の健康上の問題あり）で評価する。

EQ-5D Index では，回答者は 5 項目それぞれの健康状態に関する質問に対し，3 段階から自分の状態に最も近いものを選択する。その結果，各項目 1 桁，つまり 5 項目で 5 桁の番号として回答者の健康状態が示されることになる。ここで定義される健康状態は，当該国独自の換算表により 0～1 のスコアに換算され，特定の国では医療技術の経済的評価の説明に用いられている質調整生存年（QALY）の算出にも利用されている。

EQ-VAS は，回答者の自己評価による健康状態を 0（想像できる最も悪い健康状態）から 100（想像できる最も良い健康状態）の範囲で長さ 20 cm の紙に記録する。本情報はその後，個々の回答者別に健康の定量値として使用される。

臨床的に意味のある差は，EQ-5D で 0.08 以上，EQ-VAS で 7 以上とすることが推奨されている[12]。

1.3.2.2. B1931010 試験

1.3.2.2.1. 完全寛解（CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）の定義

治験担当医師判定による血液学的完全寛解（CR+CRi）の定義は B1931022 試験と同じである。

1.3.2.2.2. 寛解持続期間（DoR）の定義

治験担当医師判定を用いた DoR の定義は B1931022 試験と同じである。

1.3.2.2.3. 微小残存病変（MRD）の定義

MRD はスクリーニング時および治験薬投与後に CR/CRi を達成した被験者を対象として少なくとも 1 回解析した。骨髄穿刺液を中央検査機関（[redacted], [redacted], [redacted], US）に送付し，フローサイトメトリー法により解析し，MRD を評価した。

最初の CR/CRi 達成日から投与終了時来院日までに，MRD の最低値が，単核細胞 10^4 個中に異常細胞 1 個未満であった場合に MRD 陰性とした。

1.3.2.2.4. 無増悪生存（PFS）の定義

治験担当医師判定を用いた PFS の定義は B1931022 試験と同じである（1.3.2.1.8 項）。

1.3.2.2.5. 全生存（OS）の定義

被験者の生存状況について治験薬投与開始後 2 年間または死亡するまで追跡調査を実施した。OS は治験薬投与開始日から死亡日（死因を問わない）までの期間で算出し，生存の場合は，生存が確認できた最終日で打ち切りとした。

1.3.3. 統計解析方法

1.3.3.1. B1931022 試験

統計解析計画書に従い解析した。有効性評価項目の解析を Table 4 に示した。

1.2.1.3.1 項で述べたとおり，B1931022 試験の治験実施計画書の改訂第 3 版（2014 年 3 月 28 日）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，血液学的完全寛解（CR+CRi）率（以降 CR+CRi 率）および OS の両方を主要評価項目とした。最終の統計解析計画書は，統計解析計画書（前版）および治験実施計画書中の統計解析の項を改訂したものである。

Table 4.　有効性解析の概要：B1931022 試験

有効性評価項目［解析対象集団］	統計解析
血液学的完全寛解（CR+CRi）（EAC 判定） ［ITT218，mITT218，PP218］	・95%CI（各投与群の CR+CRi 率） ・97.5%CI（投与群間の CR+CRi 率の差） ・カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（片側） ・ 未投与被験者の反応を寛解例として扱った解析 ・予後因子を予測変数として含めたロジスティック回帰 ・ロジスティック回帰によるデータの補完（MAR） ・ロジスティック回帰によるデータの補完（MNAR） ・逆確率重み付け解析
血液学的完全寛解（CR+CRi）（治験担当医師判定） ［ITT218，mITT218，PP218，ITT，mITT，PP］	・ 95%CI（各投与群の CR+CRi 率） ・ 97.5%CI（投与群間の CR+CRi 率の差） ・カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（片側）
OS ［ITT，mITT，PP］	・Kaplan-Meier 法 ・層別および非層別ログランク検定 ・97.5%CI（層別および非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた HR） ・探索的追加解析［制限付き平均生存時間, 競合リスク解析, 代替打ち切り（HSCT 施行，寛解導入療法）］
DoR（治験担当医師判定） ［ITT218，ITT：治験担当医師判定による CR/CRi 達成者］	・層別および非層別ログランク検定 ・95%CI（層別および非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた HR）
DoR（治験依頼者判定） ［ITT218：EAC 判定による CR/CRi 達成者］ ［ITT：治験担当医師判定による CR/CRi 達成者］	・層別および非層別ログランク検定 ・95%CI（層別および非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた HR）
MRD 陰性 ［ITT218：EAC 判定による CR/CRi 達成者］ ［ITT218］ ［ITT：治験担当医師判定による CR/CRi 達成者］ ［ITT］	・95%CI（MRD 陰性率） ・カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（片側）
HSCT 施行 ［ITT218，ITT］	・95%CI（各投与群の HSCT 施行率） ・95%CI（投与群間の HSCT 施行率の差） ・カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（片側）
PFS ［ITT，mITT，PP］	・Kaplan-Meier 法 ・層別および非層別ログランク検定 ・97.5%CI（層別および非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた HR） ・区間打ち切り解析 ・感度分析
PFS ［ITT］ 標準定義#1 および#2	・ Kaplan-Meier 法 ・層別および非層別ログランク検定 ・97.5%CI（層別および非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた HR）
PRO ［ITT：質問に 1 回以上回答した被験者］	・ 反復測定に関する混合効果モデル

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，統計解析計画書
PP218 集団は，最初に無作為割り付けした 218 例のうち治験薬が投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，適切なベースライン評価が実施された被験者で構成される。
EAC：評価項目判定委員会，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，ITT：intent-to-treat，mITT：modified ITT，MAR：missing at random，MNAR：missing not at random，PP：per protocol，OS：全生存，HR：ハザード比，DoR：寛解持続期間，MRD：微小残存病変，HSCT：造血幹細胞移植，PFS：無増悪生存，PRO：患者報告アウトカム，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218：modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，PP218：PP for the initial 218 patients randomized

1.3.3.1.1. 被験者数

本治験は，血液学的完全寛解（CR+CRi）およびOSについて，イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与が，治験担当医師が選択した標準化学療法に対し優越性を有するという仮説を有意水準0.0125（片側）でそれぞれ検証できるように計画された。

血液学的完全寛解（CR+CRi）

本治験期間中に治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書改訂第3版：2014年3月28日），目標被験者数を，血液学的完全寛解（CR+CRi）の評価では194例から218例へ，OSの評価では292例から325例へ増やした。これは治験担当医師が選択した標準化学療法群で治験薬投与開始前の投与中止例が多く，追跡調査データ数が減少したためである。公表文献では，1次および2次サルベージ療法で期待されるCR+CRi率は約37%であった[6, 13, 14]。目標被験者数が218例のとき，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。なお，有意水準はOSと均等に分割した。

全生存（OS）

目標被験者数325例に対し248件のOSイベントをもって，本治験ではOSでも有意水準0.0125（片側），検出力80%で臨床的に意味のある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の中央値をそれぞれ6.45および4.30ヵ月，ハザード比（HR）は0.67と仮定］。

治験実施計画書に従い2回のOSの中間解析および最終解析を計画した。OSの最終解析は，約248件のOSイベントが認められてから実施することとした。中間解析の1回目は，OSイベントが約62件（25%）に達した時点で無益性についてのみ実施，2回目は，目標とするOSイベント（248件）が60%以上（149件）に達した時点で有効性および無益性に関して解析することとした。有効性および無益性の境界は，規定された時点で消費されるα（有効性）およびβ（無益性）の量により補間された消費関数[15]を用いて，時点間を線形補間した。中間解析および最終解析時の中止境界（片側）をTable 5に示した。

Table 5.　全生存（OS）の中間解析および最終解析時の中止境界：B1931022試験

解析	イベント数（%）	累積α消費量	累積β消費量	有効性の境界 z値水準（有意水準）	無益性の境界 z値水準（有意水準）
中間解析（1回目）[a]	62 (25%)	0	0.03	5.998 (0.0000)	-0.284 (0.6118)
中間解析（2回目）	149 (60%)	0.003	0.08	2.748 (0.0030)	0.952 (0.1705)
最終解析	248 (100%)	0.0125	0.2	2.286 (0.0111)	2.286 (0.0111)

Source: B1931022試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺本文 Table 11
累積α消費量，累積β消費量および境界はソフトウェアEAST（バージョン5.4）を用いて算出した[15]。
a.　無益性の解析のみ実施

死亡の割合が，計画時と中間解析時とで異なる場合は，2回目の中間解析により帰無仮説を棄却する（つまり有効性中止とする）境界ならびに1回目および2回目の中間解析により無益性中止する境界を，それぞれα（有効性）およびβ（無益性）消費関数および情報量の比に基づき算出した。最終解析の境界は中間解析で用いた実際の境界に基づき調整した。

1.3.3.1.2. 解析対象集団

本 2.7.3 項に示した B1931022 試験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を Table 2 に要約した。

B1931022 試験では以下の解析対象集団を定義した。

- 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。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。
    - 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，DoR および MRD 陰性率の主要な解析対象集団である。
- Modified intent-to-treat（mITT）集団：無作為割り付け後，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。本集団は CR+CRi 率，OS および PFS の感度分析に関する解析対象集団である。
    - Modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized（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 例のうち治験薬が投与され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。
- Per protocol（PP）集団：無作為割り付け後，治験薬が 1 回以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，適切なベースライン評価が実施された被験者で構成される。
    - PP218 集団：PP 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，PP 集団の基準に合致する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。
- 安全性解析対象集団：無作為割り付けし，治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成される。

本 2.7.3 項では，ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団および mITT 集団での有効性の解析結果を提示し，PP218 集団および PP 集団の解析結果は総括報告書に示した。

1.3.3.1.3. 統計手法

カテゴリカル変数の比較には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）を用いた。両群の CR+CRi 率の信頼区間（CI）は，F 分布に基づいて算出した [16]。CR+CRi 率の群間差の CI は，正規近似を用いて算出した。OS および PFS などのイベント発生までの期間（time-to-event）の評価項目は，層別 Cox 比例ハザードモデルおよび層別ログランク検定を用いて解析した。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。Time-to-event の中央値は群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Brookmeyer-Crowley 法に基づく両側 95%CI とともに示した [17]。

1.3.3.1.3.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率

ITT218 集団（主要対象集団），mITT218 集団および PP218 集団を対象として EAC 判定による CR+CRi 率を算出した。ITT218 集団，mITT218 集団，PP218 集団，ITT 集団，mITT 集団および PP 集団を対象として治験担当医師判定による CR+CRi 率も算出した。

ITT218 集団での治験担当医師が選択した標準化学療法群では 13 例が無作為割り付けをしたものの治験薬を投与しなかったため，その影響を評価するために感度分析を実施した。ベースラインでの内因性要因および外因性要因別に部分集団解析も実施した。

1.3.3.1.3.1.1. 主要解析（EAC 判定）

主要解析は ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率とした。同じ解析集団に対して，治験担当医師判定による CR+CRi 率も算出した。CR+CRi 率の群間差はカイ二乗検定（片側）または Fisher の正確確率検定（被験者数が 5 例未満の場合）で比較した。CR+CRi 率の群間差およびその 97.5%CI を推定した。治験薬の投与を受けていない被験者は非寛解例とみなした。

1.3.3.1.3.1.2. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率の感度分析

1.3.3.1.3.1.2.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）の感度分析

主要解析の頑健性を確認するために, CR+CRi 率（EAC 判定）に関して複数の感度分析を行った。

- mITT218 集団 : 最初に無作為割り付けした 218 例のうち，治験薬の投与を受けなかった被験者を除外した。CR/CRi 未達成者を非寛解例とみなした。
- PP218 集団 : 最初に無作為割り付けした 218 例のうち，治験薬が投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，評価が実施された被験者を対象とした。
- ロジスティック回帰を用いた missing at random（MAR）に基づく多重代入法 : ITT218 集団のうち未投与被験者に対して，効果を補完した。治験薬が投与されたが，評価は実施されなかった ITT218 集団の被験者は非寛解例とした。
- ロジスティック回帰を用いた missing not at random（MNAR）に基づく多重代入法 : 治験薬が投与された被験者を含め，効果が欠測している ITT218 集団の被験者に対して効果を補完した。
- 重み付けカイ二乗検定 : 反応に関する解析結果への早期脱落の影響を緩和することを目的として，本解析では mITT218 集団の各被験者の早期脱落の確率に基づき重み付け法を適用した。

詳細は統計解析計画書に記述した。

1.3.3.1.3.1.2.2. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率（治験担当医師判定）の感度分析

ITT218 集団，mITT218 集団，PP218 集団，ITT 集団，mITT 集団および PP 集団で，治験担当医師判定による CR+CRi 率を算出する感度分析を実施した。

1.3.3.1.3.1.2.3. 内因性および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率の部分集団解析

EAC 判定による CR+CRi 率について，ベースラインでの内因性要因および外因性要因別に部分集団解析を実施した（総括報告書および補遺，統計解析計画書）。

1.3.3.1.3.2. 全生存（OS）

OS の 2 回目の中間解析（有効性または無益性のいずれかを対象）は，無作為割り付けした 326 例のうち 163 件の OS イベントが発現した時点をデータカットオフ日（2015 年 1 月 19 日）として実施した。E-DMC は 2015 年 3 月 11 日に中間解析結果を検討し，本治験を計画どおり継続することを確認した。

1.3.3.1.3.2.1. 全生存（OS）の主要解析

OS の主要解析は，ITT 集団を対象に実施した。OS イベントが認められなかった被験者は，生存が確認できた最終日で打ち切りとした。

帰無仮説は，両群間の生存時間分布が同じであることとした。対立仮説は，両群間の生存時間分布は異なり，イノツズマブ　オゾガマイシン群で良好な結果が得られることとした。

両群の被験者の 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 97.5%CI（両側）を推定した。OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，Brookmeyer-Crowley 法を用いて群ごとに 95%CI（両側）とともに示した [17]。また，Kaplan-Meier 法で生存関数の推定値を算出し，図示した。

1.3.3.1.3.2.2. 全生存（OS）の感度分析および部分集団解析

1.3.3.1.3.2.2.1. 全生存（OS）の解析（mITT 集団，PP 集団）

OS の感度分析として，mITT 集団および PP 集団を対象とする解析も実施した。

1.3.3.1.3.2.2.2. 全生存（OS）の部分集団解析（層別因子，その他のベースラインの特性およびベースライン後の特性別）（ITT 集団）

以下の層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後の特性別に OS の部分集団解析を実施し，HR のフォレストプロットを示した。

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）

その他のベースラインの特性

- 症例報告書に基づく初回寛解の DoR（12 ヵ月未満，12 ヵ月以上）
- 症例報告書に基づくサルベージ療法（1 次サルベージ，2 次サルベージ）

- 症例報告書に基づく年齢（55 歳未満，55 歳以上および 65 歳未満，65 歳以上）
- 治験実施施設による細胞遺伝学［分裂中期分析で正常が 20 以上，Ph+，フィラデルフィア染色体陰性（Ph-），t (4;11)，混合］
- HSCT 施行歴（あり，なし）
- 治験実施施設による骨髄中芽球の割合（%）（50%未満，50%以上）
- 治験実施施設による末梢血中芽球数（0/uL，0 超 1000/uL 以下，1000/uL 超）
- 中央検査機関による CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満，90%未満）
- 地域［北米，欧州連合（EU），アジア，その他］
- 性別（男性，女性）
- 人種（黒人，アジア人，白人，その他）
- 肥満度指数（30 未満，30 以上）

ベースライン後の特性

- EAC 判定による寛解の種類（ITT218 集団での CR，CRi）
- 治験担当医師判定による寛解の種類（CR，CRi）
- EAC 判定による CR/CRi 判定時点の MRD の状態（陽性，陰性）
- HSCT 施行あり（はい，いいえ）

1.3.3.1.3.2.2.3. 全生存（OS）の単変量および多変量解析（層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後の特性別）（ITT 集団）

OS について，以下の層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後の特性を因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を実施した。

層別因子

- 年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）
- サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ）
- 初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上）

その他のベースライン特性

- 年齢（連続変数）

- 初回寛解の DoR（連続変数）
- 人種（白人，その他）
- 性別（男性，女性）
- EOCG パフォーマンス・ステータスのスコア（0 または 1，1 超）
- ベースラインの標準化された全般的健康スコアによる健康関連 QOL（連続変数）
- 白血球数（連続変数）
- 血小板数（100×10^9/L 未満，100×10^9/L 以上）
- ヘモグロビン（10 g/dL 未満，10 g/dL 以上）
- 循環血中芽球絶対数（1×10^9/L 未満，1×10^9/L 以上）
- 骨髄中芽球の割合（連続変数）
- 髄外病変の有無（あり，なし）
- 原発性難治性（はい，いいえ）
- 初回の CR での初回寛解の DoR が 3 ヵ月未満（はい，いいえ）
- 直近の治療に対する反応（CR，その他）
- HSCT 施行歴（あり，なし）
- 細胞遺伝学（正常，その他）
- 中央検査機関による CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上，90%未満）
- 中央検査機関による CD22 陽性白血病芽球の割合（連続変数）
- LDH（970 IU/L 未満，970 IU/L 以上）
- アルブミン（2.5 g/dL 未満，2.5 g/dL 以上）

<u>ベースライン後の特性</u>

- 治験担当医師判定による CR/CRi（達成，非達成）
- HSCT 施行あり（はい，いいえ）
- MRD の状態（陽性，陰性）

1.3.3.1.3.2.3. 全生存（OS）の探索的追加解析

1.3.3.1.3.2.3.1. 制限付き平均生存時間（RMST）

HR の推定値は，比例ハザード性の仮定のもと，time-to-event データに対して群間差を定量化し，要約された意味のある指標としてよく用いられる。しかしながら，比例ハザード性の仮定を満たさないときには，意味のある指標とならない場合があり，解釈を困難にする。このようなデータを解析するときの代替的な方法に制限付き平均生存時間（restricted mean survival time : RMST）があり，この解析は，群間比較においてモデル構築の仮定に依存しない[18, 19, 20]。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。これは 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であり（イノツズマブ　オゾガマイシン群で 37.75 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 39.75 ヵ月），この値は可能な限りデータカットオフ日までに収集した十分な OS データを解析に用いることを考慮している。

1.3.3.1.3.2.3.2. 競合リスクの解析

競合リスクが認められる場合に通常用いられる time-to-event の解析手法では，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。

1.3.3.1.3.2.3.3. 全生存（OS）の他の打ち切り基準

治験薬投与後の HSCT 施行者について，治験薬投与後，最初の HSCT 施行時点で OS の打ち切りとした感度分析を実施した。本解析では，治験薬投与後に HSCT を施行していない被験者については，標準定義に基づいた OS［無作為割り付け日から死亡日（死因を問わない）または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までの期間］とした。

また，死亡日または生存が確認できた最終日（死亡日が確認できなかった場合）より前に，被験者が次治療（blinatumomab またはその他の寛解導入療法）を受けた場合，その時点を OS の打ち切りとした感度分析も実施した。

1.3.3.1.3.3. 微小残存病変（MRD）陰性率

ITT218 集団での EAC 判定による CR/CRi 達成者および ITT218 集団全体について，MRD 陰性率をそれぞれ求め，95%CI とともに示した。また，ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者および ITT 集団全体についても，MRD 陰性率をそれぞれ求め，95%CI とともに示した。これらの解析では，カイ二乗検定（片側）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 MRD 陰性率を両群間で比較した。

CR+CRi 率（EAC 判定）が事前に規定した有意水準を満たすとされた後に，全般的なαを調整するために，gatekeeping 法を用いて有意水準 0.0125（片側）で PFS に次いで MRD 率を解析した[21]。

1.3.3.1.3.4. 寛解持続期間（DoR）

1.3.3.1.3.4.1. 寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）

ITT218 集団および ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR を解析した。

DoR は片側層別ログランク検定により群間比較した。層別 Cox 比例ハザードモデルにより HR およびその 95%両側 CI を求めた。DoR の中央値を Kaplan-Meier 法で推定し，Brookmeyer-Crowley 法[17]により両側 95%CI を求めた。また，Kaplan-Meier 法で生存関数の推定値を算出し，図示した。

1.3.3.1.3.4.2. 完全寛解持続期間（DoCR）（治験担当医師判定）

ITT218 集団および ITT 集団での治験担当医師判定による CR 達成者の DoCR を解析した。統計解析は DoR（治験担当医師判定）と同じ方法を用いた。

1.3.3.1.3.4.3. 血球数の回復を伴わない完全寛解持続期間（DoCRi）（治験担当医師判定）

ITT218 集団および ITT 集団での治験担当医師判定による CRi 達成者の DoCRi を解析した。CRi 達成者では DoR（治験担当医師判定）と DoCRi は同じである。統計解析は DoR（治験担当医師判定）と同じ方法を用いた。

1.3.3.1.3.4.4. 寛解持続期間（DoR），完全寛解持続期間（DoCR），血球数の回復を伴わない完全寛解持続期間（DoCRi）（いずれも治験依頼者判定）

DoR（治験依頼者判定）は，ITT218 集団での EAC 判定による CR/CRi 達成者および ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者を対象に解析した。統計解析は DoR（治験担当医師判定）と同じ方法を用いた。

DoCR（治験依頼者判定）は，ITT218 集団での EAC 判定による CR 達成者および ITT 集団での治験担当医師判定による CR 達成者を対象に解析した。統計解析は DoR（治験担当医師判定）と同じ方法を用いた。

DoCRi（治験依頼者判定）は，ITT218 集団での EAC 判定による CRi 達成者および ITT 集団での治験担当医師判定による CRi 達成者を対象に解析した。CRi 達成者では DoR（治験担当医師判定）と DoCRi は同じである。統計解析は DoR（治験担当医師判定）と同じ方法を用いた。

この治験依頼者判定を行うために，疾患の再発の定義にどの条件を用いるか新たに決定する必要があった。治験担当医師判定では，疾患の再発は治験担当医師が決定した。

治験依頼者判定による DoR，DoCR，DoCRi を主要定義および副次定義に基づき解析を行った（1.3.2.1.7 項）。

1.3.3.1.3.5. 無増悪生存（PFS）

PFS の最終解析は OS の最終解析と同時期に実施した。

1.3.3.1.3.5.1. 無増悪生存（PFS）の主要解析（ITT 集団）

治験実施計画書に従い，ITT 集団を対象として，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 PFS を層別ログランク検定を用いて比較した。両群の PFS の中央値を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。また，層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，治験担当医師が選択した標準化学療法群に対するイノツズマブ　オゾガマイシン群の PFS イベントの HR を推定し，HR および 97.5%CI を算出した。

区間打ち切り解析は，SAS の ICLIFETEST プロシジャを用いて実施した。

1.3.3.1.3.5.2. 無増悪生存（PFS）の感度分析および部分集団解析（mITT 集団，PP 集団）

PFS の感度分析は統計解析計画書に規定した。PFS は，mITT 集団および PP 集団を対象として解析した。また，以下の部分集団解析を実施した。

- 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）
- 症例報告書に基づく初回寛解の DoR，サルベージ療法および年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上および 65 歳未満，65 歳以上），治験実施施設による細胞遺伝学［水準：二倍体（正常），Ph+，t (4;11)，混合］

1.3.3.1.3.5.3. 探索的追加解析

統計解析計画書で定義した PFS イベントは，広く用いられている定義（客観的な PD，CR/CRi 達成後の再発，死亡）に加えて，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治験薬投与後の HSCT 施行であった。B 細胞性 ALL 患者は病勢進行前に次治療を受けることが多いため，統計解析計画書に記載されているこの定義を用いることとした。一方，PFS の追加解析として，2 つの異なる定義（標準定義#1 および#2）に基づく感度分析を実施した（1.3.2.1.8.2 項）。これらの追加解析は統計解析計画書には規定していなかった。

1.3.3.1.3.6. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率

治験薬投与後の HSCT 施行率は，カイ二乗検定を用いて有意水準 0.0125（片側）でイノツズマブ 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を比較した。各群の HSCT 施行率および 95%CI を算出した。

1.3.3.1.3.7. 患者報告アウトカム（PRO）

PRO の主要解析は，各 PRO に対し線形混合効果モデルを当てはめた。投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースラインスコアを共変量とし，被験者ごとの切片および時間に対する傾きを変量効果として扱った。パラメータ推定値は制限付き最尤推定法で求めた。p 値は記述的なものとした。

EORTC-QLQ-C30，EQ-5D Index および EQ-VAS について，絶対スコアの要約統計量（平均値およびその標準誤差ならびに中央値および範囲）およびベースラインからの平均変化量（および 95%CI）を示した。すべての EORTC-QLQ-C30 のベースラインからの変化量を投与群ごとに検討した。EQ-5D による健康状態プロファイルは，各評価時点で問題が「なし」，「いくらかある」

または「とてもある」と報告した被験者の割合を示した。群ごとに，サブスケールの平均値および平均変化量を折れ線グラフで経時的に示した。

1.3.3.2. B1931010 試験

統計解析計画書に従い解析を実施した。有効性評価項目の解析を Table 6 に示した。

Table 6.　有効性解析の概要：B1931010 試験

有効性評価項目［解析対象集団］	統計解析
予備的な satisfactory response（CR/CRi/PR/難治性疾患の安定）（第 1 相用量漸増コホート）	記述統計量
血液学的寛解（CR/CRi/PR）［ITT[a]］	正確法を用いた両側 95%CI
血液学的完全寛解（CR+CRi）［ITT[a]］	正確法を用いた両側 95%CI（第 2 相部分については，90%CI および 1 標本の 2 項検定に基づく片側 p 値）
MRD 陰性および細胞遺伝学的効果（CR/CRi 達成者を対象）［ITT[a]］	正確法を用いた両側 95%CI
治験薬投与後の HSCT 施行［ITT[a]］	記述統計量
血液学的寛解持続時間（CR/CRi/PR 達成者を対象）［ITT[a]］	Kaplan-Meier 推定値，Brookmeyer-Crowley 法を用いた中央値の両側 95% CI
DoR（CR/CRi 達成者を対象）［ITT[a]］	Kaplan-Meier 推定値，Brookmeyer-Crowley 法を用いた中央値の両側 95% CI
PFS［ITT[a]］	Kaplan-Meier 推定値，Brookmeyer-Crowley 法を用いた中央値の両側 95% CI
OS［ITT[a]］	Kaplan-Meier 推定値，Brookmeyer-Crowley 法を用いた中央値の両側 95% CI

Source：B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 統計解析計画書
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，ITT：intent-to-treat，MRD：微小残存病変，DoR：寛解持続期間，PFS：無増悪生存，PR：部分寛解，CI：信頼区間，OS：全生存，HSCT：造血幹細胞移植
a. ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。

1.3.3.2.1. 被験者数

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，本治験の被験者数は最大で 36 例と設定した。実際には，第 1 相用量漸増コホートに 24 例が組み入れられた（総括報告書 Table 14.1.1.1）。安全性，RP2D の忍容性および予備的有効性の評価のため，新たに 12 例を組み入れる予定であったが，実際には 13 例を組み入れた（総括報告書 Table 14.1.1.1）。第 2 相部分では 2 段階デザインを用いた。第 2 相部分では最大 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 1 段階では無益性の評価を行った。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[13]。

1.3.3.2.2. 解析対象集団

B1931010 試験では，組み入れられた 72 例すべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。したがって，安全性解析対象集団と ITT 集団は同一であり，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。

1.3.3.2.3. 統計手法

すべての解析は，すべての被験者を対象として治験の相および投与群別に実施した。time-to-event に関する評価項目は Kaplan-Meier 法を用いて要約し，適切な場合は図示した。1 年時のイベント発現までの期間とその 95%CI，およびイベント発現までの期間の中央値とその 95%CI（Brookmeyer-Crowley 法）を推定した。2 値の評価項目では割合とそれに対応する両側 CI（第 2 相部分の主要解析では 90%および 95%の両方で，その他は 95%）を正確法で求めた。連続型変数の評価項目については，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値等の記述統計量を示した。

1.3.3.2.3.1. 主要評価項目

ITT 集団（安全性解析対象集団と同一）の CR/CRi の判定は治験担当医師判定を用いた。CR/CRi を推定し，正確法を用いて両側 CI（第 2 相部分の主要解析では 90%および 95%の両方で，その他は 95%）を求めた。また，第 2 相部分では，帰無仮説 H_0 を $p \leq 0.2$ とし，1 標本二項検定［有意水準 0.05（片側）］を実施した。

1.3.3.2.3.2. 副次評価項目

MRD 以外の副次評価項目は治験担当医師判定を用いて，ITT 集団（安全性解析対象集団と同一）を対象に解析した。寛解の判定結果および寛解率とそれに対応する正確法による両側 95%CI を要約表に示した。また，CR/CRi 達成者の MRD レベルおよび細胞遺伝学的効果，治験薬投与後の HSCT 施行率を要約した。time-to-event の評価項目（DoR, PFS および OS）については, Kaplan-Meier 法を用いて推定し，要約するとともに図示した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 臨床試験の結果

B1931022 試験および B1931010 試験の結果をそれぞれ 2.1.1 項および 2.1.2 項に示し，結果の要約および結論を 3.4 項に示した。

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死亡例の有効性に関する叙述を作成し，病歴，死因，HSCT 施行の有無およびドナー情報を 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。

2.1.1. B1931022 試験

2.1.1.1. 主要な解析対象集団

主要な解析対象集団を Table 7 に要約した。主要な解析対象集団の定義は 1.3.3.1.2 項に記載した。

Table 7.　　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）
安全性 [c]	307（19）	164（13）	143（6）

被験者数

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.3，Table 14.1.3.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.3.722，Table 14.1.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）
（ ）：日本人被験者数
ITT：intent-to-treat，mITT：modified 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），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，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218：modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

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）。

2.1.1.2. 被験者の内訳

イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例が治験薬の投与を受け，両群ともに全ての被験者が治験薬の投与を中止した。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の治験薬の投与中止例数および投与中止理由の内訳を Table 8 に示した。

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%，有害事象 16.5%および病勢進行または再発 14.6%であり，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%，寛解 14.7%および病勢進行または再発 14.0%であった。

Table 8.　投与中止理由：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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 [a]	
	全集団 (N=164)	日本人集団 (N=13)	全集団 (N=143)	日本人集団 (N=6)
治験薬投与中止	164 (100)	13 (100)	143 (100)	6 (100)
投与中止理由				
投与終了	10 (6.1)	1 (7.7)	1 (0.7)	0
病勢進行または再発	24 (14.6)	0	20 (14.0)	2 (33.3)
全身健康状態低下	2 (1.2)	0	4 (2.8)	0
有害事象	27 (16.5)	2 (15.4)	10 (7.0)	0
死亡	7 (4.3)	0	6 (4.2)	0
寛解	64 (39.0)	7 (53.8)	21 (14.7)	2 (33.3)
抵抗性疾患	18 (11.0)	2 (15.4)	62 (43.4)	1 (16.7)
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
被験者による投与継続の拒否（有害事象以外の理由による）	1 (0.6)	0	9 (6.3)	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0
その他 [b]	9 (5.5)	1 (7.7)	10 (7.0)	1 (16.7)

被験者数（%）

Source : B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.1.3，Listing 16.2.1.3，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.1.3.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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. 「その他」の理由：ドナーリンパ球輸注療法への移行，HSCT への移行，維持療法開始の決定および治療抵抗性

＜日本人集団＞

無作為に割り付けられた被験者は 20 例で，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で治験薬の投与を受けたのは 19 例であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，被験者の 100%（13/13 例）が治験薬の投与を中止したが，追跡調査は継続した。主な投与中止理由は寛解 53.8%（7/13 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病勢進行または再発，および寛解各 33.3%（2/6 例）であった（Table 8）。

2.1.1.3. 臨床試験に用いた製剤

イノツズマブ　オゾガマイシンの市販予定製剤は，1 バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg を含有する製剤である。イノツズマブ　オゾガマイシンには 1 mg/バイアル製剤（20 mL バイアル容器）および 4 mg/バイアル製剤（10 mL または 20 mL バイアル容器）があるため，これらを比較するために分析試験を実施した。分析試験では，製品品質試験および特性解析試験も実施して，物理化学的特性および不純物プロファイルを評価した。製品品質試験の過去のデータとの比較に加えて，イノツズマブ　オゾガマイシンのロットを分析し，1 mg/バイアル製剤および 4 mg/バイアル製剤とを直接比較した。これらの結果から，1 mg/バイアル製剤および 4 mg/バイア

ル製剤のイノツズマブ　オゾガマイシンは，構造（一次構造，翻訳後修飾および高次構造を含む），生物活性および純度がほぼ同じであることが明らかになった（M2.7.1 項）。

B1931022 試験では，1 mg/バイアル製剤および 4 mg/バイアル製剤の両製剤を用いた。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点で，本治験で無作為割り付けした被験者は 279 例で，このうち 259 例（92.8%）が治験薬の投与を受けた［イノツズマブ　オゾガマイシン群 139/141 例（98.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 120/138 例（87.0%）］。イノツズマブ　オゾガマイシン群に無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた 139 例中 4 例（2.9%）（IVRS に基づく）がイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg/バイアル製剤での投与を受けた。

データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，本治験に無作為割り付けされた 326 例中 307 例（94.2%）が治験薬の投与を受けた［イノツズマブ　オゾガマイシン群 164/164 例（100%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 143/162 例（88.3%）］（総括報告書補遺 Table 14.1.1.1）。イノツズマブ　オゾガマイシン群に割り付けられた 164 例中 15 例（9.1%）（IVRS に基づく）がイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg/バイアル製剤での投与を受けた（総括報告書補遺 Appendices 16.1.6）。

2.1.1.4. 投与期間

治験薬投与期間，休薬した被験者数および投与サイクル数を Table 9 に要約した。

全集団の投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）の中央値（範囲）はイノツズマブ　オゾガマイシン群 8.9 週（0.1～26.4 週）（サイクル数の中央値：3 サイクル）に対し，治験担当医師が選択した標準化学療法群は 0.9 週（0.1～15.6 週）（サイクル数の中央値：1 サイクル）であった（Table 9，総括報告書補遺 Table 14.4.1.1.1）。

＜日本人集団＞

投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）の中央値（範囲）はイノツズマブ　オゾガマイシン群 6.1 週（0.1～26.4 週）（サイクル数の中央値：2 サイクル）に対し，治験担当医師が選択した標準化学療法群は 1.1 週（0.9～5.7 週）（サイクル数の中央値：1 サイクル）であった（Table 9，日本人追加解析 Table 14.4.1.1.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

Table 9.　投与期間，休薬した被験者数および投与サイクル数：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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 [a]	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=143)	日本人 (N=6)
投与期間（週）				
中央値（最小値，最大値）	8.9 (0.1, 26.4)	6.1 (0.1, 26.4)	0.9 (0.1, 15.6)	1.1 (0.9, 5.7)
休薬した被験者数（%）	73 (44.5)	7 (53.8)	14 (9.8)	1 (16.7)
Cycle 別の投与開始後，中止された被験者数（%）				
Cycle 1	37 (22.6)	3 (23.1)	116 (81.1)	5 (83.3)
Cycle 2	40 (24.4)	4 (30.8)	22 (15.4)	1 (16.7)
Cycle 3	42 (25.6)	2 (15.4)	4 (2.8)	0
Cycle 4	19 (11.6)	2 (15.4)	1 (0.7)	0
Cycle 5	11 (6.7)	0	0	0
Cycle 6	15 (9.1)	2 (15.4)	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.4.1, Table 14.4.1.1, Table 14.4.1.1.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.4.1.722, Table 14.4.1.1.722, Table 14.4.1.1.1.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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。

安全性解析対象集団での治験薬の累積投与量および曝露量を Table 10 に要約した。

Table 10.　治験薬の累積投与量および曝露量の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (mg/m^2)		治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]											
			FLAG						MXN/Ara-C				HIDAC	
			フルダラビン (mg/m^2)		シタラビン (mg/m^2)		G-CSF (μg/kg)		シタラビン (mg/m^2)		ミトキサントロン (mg/m^2)		高用量シタラビン (g/m^2)	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=93)	日本人 (N=2)	全集団 (N=93)	日本人 (N=2)	全集団 (N=82)	日本人 (N=2)	全集団 (N=33)	日本人 (N=4)	全集団 (N=33)	日本人 (N=4)	全集団 (N=17)	日本人 (N=0)
総投与量 [b]														
例数	164	13	93	2	93	2	82	2	33	4	33	4	17	0
平均値	4.3	3.9	184.0	144.5	14086.8	11965.8	67.1	93.9	1214.0	1734.8	34.4	35.2	26.7	-
SD	2.31	2.51	87.01	5.50	6604.26	48.30	48.52	21.10	588.80	669.51	9.03	9.21	17.95	-
中央値	4.2	3.6	150.0	144.5	12000.0	11965.8	57.8	93.9	1375.0	1400.0	35.8	35.2	18.0	-
最小値	0.78	0.79	52.36	140.63	3978.02	11931.69	2.76	78.95	182.93	1400.00	15.38	23.95	5.99	-
最大値	9.59	9.46	522.23	148.40	36968.86	12000.00	221.31	108.79	2739.01	2739.01	72.38	46.47	67.95	-
Cycle 別の計画投与量 [c]　平均値（SD）														
Cycle 1	n=164 1.7 (0.25)	n=13 1.6 (0.38)	n=93 143.9 (18.00)	n=2 150.0 (0.00)	n=93 11096.8 (1781.94)	n=2 12000.0 (0.00)	n=80 59.0 (34.48)	n=2 97.5 (24.75)	n=33 1133.5 (456.97)	n=4 1400.0 (0.00)	n=33 33.2 (5.08)	n=4 30.0 (6.93)	n=17 21.4 (10.39)	n=0 -
Cycle 2	n=127 1.5 (0.30)	n=10 1.4 (0.43)	n=21 147.1 (9.02)	n=0 -	n=21 10761.9 (1946.91)	n=0 -	n=15 52.0 (34.16)	n=0 -	n=2 1400.0 (0.00)	n=1 1400.0 (-)	n=2 30.0 (8.49)	n=1 24.0 (-)	n=4 24.0 (10.95)	n=0 -
Cycle 3	n=87 1.4 (0.27)	n=6 1.4 (0.41)	n=5 120.0 (51.96)	n=0 -	n=5 9600.0 (3577.71)	n=0 -	n=2 55.0 (28.28)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 4	n=45 1.4 (0.30)	n=4 0.9 (0.49)	n=1 90.0 (-)	n=0 -	n=1 6000.0 (-)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 5	n=26 1.3 (0.31)	n=2 1.3 (0.27)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 6	n=15 1.2 (0.37)	n=2 1.1 (0.09)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 別の実際の投与量 [c]　平均値（SD）														
Cycle 1	n=164 1.7 (0.25)	n=13 1.6 (0.37)	n=93 143.4 (18.77)	n=2 144.5 (5.50)	n=93 11070.1 (1813.66)	n=2 11965.8 (48.30)	n=82 56.7 (36.12)	n=2 93.9 (21.10)	n=33 1130.2 (457.62)	n=4 1393.6 (12.88)	n=33 32.6 (5.66)	n=4 29.6 (6.51)	n=17 21.0 (10.19)	n=0 -
Cycle 2	n=127 1.5 (0.30)	n=10 1.4 (0.42)	n=21 146.9 (10.22)	n=0 -	n=21 10781.0 (1985.16)	n=0 -	n=16 46.9 (34.77)	n=0 -	n=2 1382.4 (24.90)	n=1 1364.8 (-)	n=2 29.6 (9.93)	n=1 22.5 (-)	n=4 23.9 (10.40)	n=0 -

Table 10.　治験薬の累積投与量および曝露量の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (mg/m^2)		治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]											
			FLAG						MXN/Ara-C				HIDAC	
			フルダラビン (mg/m^2)		シタラビン (mg/m^2)		G-CSF (μg/kg)		シタラビン (mg/m^2)		ミトキサントロン (mg/m^2)		高用量シタラビン (g/m^2)	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=93)	日本人 (N=2)	全集団 (N=93)	日本人 (N=2)	全集団 (N=82)	日本人 (N=2)	全集団 (N=33)	日本人 (N=4)	全集団 (N=33)	日本人 (N=4)	全集団 (N=17)	日本人 (N=0)
Cycle 3	n=87 1.4 (0.27)	n=6 1.3 (0.39)	n=5 120.8 (52.01)	n=0 -	n=5 9633.9 (3574.11)	n=0 -	n=2 53.9 (28.04)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 4	n=45 1.4 (0.31)	n=4 0.9 (0.49)	n=1 89.0 (-)	n=0 -	n=1 5981.5 (-)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 5	n=26 1.3 (0.31)	n=2 1.3 (0.35)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -
Cycle 6	n=15 1.2 (0.37)	n=2 1.0 (0.02)	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.4.1.2.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.4.1.2.1.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
サイクル別の計画投与量の割合は B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.4.1.2.1 および日本人追加解析 Table 14.4.1.2.1.722 参照
SD：標準偏差，n：例数，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. 総投与量は治験薬投与中の累積投与量
c. Cycle 別の計画投与量（実際の投与量）=サイクル別の計画投与量（実際の投与量）の合計

2.1.1.5. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

ITT 集団および ITT218 集団での主要な人口統計学的特性およびベースライン時の特性を Table 11 に示した。

ITT 集団では，サルベージ療法の内訳は，1 次サルベージ療法で 326 例中 215 例（66.0%），2 次サルベージ療法で 326 例中 108 例（33.1%），その他の治療（症例報告書に基づく）で 326 例中 3 例（0.9%）であった。Ph+患者は，全体で 326 例中 50 例（15.3%）であり（治験実施施設での検査結果および既往歴に基づく評価を含む），群別ではイノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 22 例（13.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 162 例中 28 例（17.3%）であった（Table 11，総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）。

ITT 集団では，HSCT 施行歴ありの被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン群 29 例（17.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 31 例（19.1%）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.2）。

ITT 集団では，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の人口統計学的特性およびベースライン時の特性は，全般的に同様であった。

＜日本人集団＞

ITT 集団では，日本人集団の被験者におけるサルベージ療法の内訳は，1 次サルベージ療法で 20 例中 7 例（35.0%），2 次サルベージ療法で 20 例中 12 例（60.0%），その他の治療（症例報告書に基づく）で 20 例中 1 例（5.0%）であった。Ph+患者は，全体で 20 例中 9 例（45.0%）であり（治験実施施設での検査結果および既往歴に基づく評価を含む），群別ではイノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 4 例（30.8%），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（Table 11，日本人追加解析 Table 14.1.2.4.722，2016 年 3 月 8 日）。

ITT 集団では，HSCT 施行歴ありの被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン群 4 例（30.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 3 例（42.9%）であった（日本人追加解析 Table 14.1.2.1.1.2.222.JP，2016 年 3 月 8 日）。

Table 11.　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)
細胞遺伝学：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	-

Table 11.　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)
分裂中期分析欠測/不明	2 (1.2)	-	1 (0.9)	-	2 (1.2)	-	0	-
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
細胞遺伝学：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 11.　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：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.1.2.1.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.4, Table 14.1.2.4.1,日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.2.1.722, Table 14.1.2.4.722, Table 14.1.2.4.1.722（2016 年 3 月 8 日）, Table 14.1.2.1.1.722（2014 年 10 月 2 日）

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）

2.1.1.6. 有効性の解析

2.1.1.6.1. 主要評価項目の解析結果

2.1.1.6.1.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率

CR+CRi 率は，2014 年 10 月 2 日をデータカットオフとして解析した。本解析は，統計解析計画書で事前に定義したように最初に無作為割り付けした 218 例を対象として，EAC 判定を用いた。データカットオフ時点で，これらの被験者は，無作為割り付け後 3 ヵ月間以上観察していた。最新の CR+CRi 率は，2016 年 3 月 8 日をデータカットオフとして解析した。本解析は，ITT218 集団と ITT 集団を対象とし，治験担当医師判定を用いた。

2.1.1.6.1.1.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率の解析結果

ITT218 集団および mITT218 集団での CR+CRi 率（EAC 判定，治験担当医師判定），ITT 集団および mITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定）を Table 12 に示した。

PP218 集団での CR+CRi 率（EAC 判定，治験担当医師判定）は，総括報告書 11.4.1.1.1.3.3 項に示した。

Table 12.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団，mITT 集団）

判定の種類	集団	CR+CRi 率		CR+CRi 率の差 % ［97.5%CI］	カイ二乗検定に基づく p 値（片側）	Cochran-Mantel-Haenszel 検定[b]に基づく p 値（片側）
		イノツズマブ オゾガマイシン n/N (%) ［95%CI］	治験担当医師が選択した標準化学療法[a] n/N (%) ［95%CI］			
EAC 判定	ITT218[c]（主要）	88/109 (80.7) [72.1, 87.7]	32/109 (29.4) [21.0, 38.8]	51.4 [38.4, 64.3]	<0.0001	<0.0001
	mITT218[c]	88/109 (80.7) [72.1, 87.7]	32/96 (33.3) [24.0, 43.7]	47.4 [33.7, 61.1]	<0.0001	<0.0001
治験担当医師判定	ITT218[d]	84/109 (77.1) [68.0, 84.6]	32/109 (29.4) [21.0, 38.8]	47.7 [34.4, 61.0]	<0.0001	<0.0001
	mITT218[d]	84/109 (77.1) [68.0, 84.6]	32/96 (33.3) [24.0, 43.7]	43.7 [29.7, 57.8]	<0.0001	<0.0001
	ITT[d]	120/164 (73.2) [65.7, 79.8]	50/162 (30.9) [23.9, 38.6]	42.3 [31.1, 53.5]	<0.0001	<0.0001
	mITT[d]	120/164 (73.2) [65.7, 79.8]	50/143 (35.0) [27.2, 43.4]	38.2 [26.4, 50.0]	<0.0001	<0.0001

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.4.1，Table 14.2.1.1.5, Table 14.2.1.1.5.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.2.1, 有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.1.1.5.1.122, Table 14.2.1.1.1.5.2.122, Table 14.2.1.1.1.5.3.122, Table 14.2.1.1.1.5.4.122

CR : 完全寛解，CRi : 血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC : 評価項目判定委員会，CI : 信頼区間，ITT : intent-to-treat，mITT : modified 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），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，ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218 : modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

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. 統計解析計画書では規定していなかった追加解析
c. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
d. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

＜日本人集団＞

日本人集団の ITT218 集団および mITT218 集団での CR+CRi 率（EAC 判定，治験担当医師判定），ITT 集団および mITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定）を Table 13 に示した。

Table 13.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団，mITT 集団：日本人集団）

判定の種類	集団	CR+CRi 率		CR+CRi 率の差［97.5%CI］
		イノツズマブ オゾガマイシン n/N (%)［95%CI］	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] n/N (%)［95%CI］	
EAC 判定	ITT218（主要）[b]	8/11 (72.7) [39.0, 94.0]	2/6 (33.3) [4.3, 77.7]	39.4 [-19.0, 81.6]
	mITT218 [b]	8/11 (72.7) [39.0, 94.0]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	32.7 [-30.1, 80.9]
治験担当医師判定	ITT218[c]	9/11 (81.8) [48.2, 97.7]	2/6 (33.3) [4.3, 77.7]	48.5 [-9.3, 86.7]
	mITT218[c]	9/11 (81.8) [48.2, 97.7]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	41.8 [-21.3, 88.5]
	ITT[c]	10/13 (76.9) [46.2, 95.0]	3/7 (42.9) [9.9, 81.6]	34.1 [-18.3, 76.0]
	mITT[c]	10/13 (76.9) [46.2, 95.0]	3/6 (50.0) [11.8, 88.2]	26.9 [-29.9, 74.4]

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.1.4.722, Table 14.2.1.1.5.722（2014 年 10 月 2 日）, Table 14.2.1.1.1.1.722, Table 14.2.1.1.1.722, Table 14.2.1.1.2.1.722, Table 14.2.1.1.2.722（2016 年 3 月 8 日）

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，EAC : 評価項目判定委員会，ITT : intent-to-treat，mITT : modified 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，ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218 : modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

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：2014 年 10 月 2 日
c. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

2.1.1.6.1.1.1.1. ITT218 集団

血液学的完全寛解（CR+CRi）率

主要解析は，EAC 判定による CR+CRi 率とした。

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 80.7%（95%CI：72.1%，87.7%），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 51.4%（97.5%CI：38.4%, 64.3%），p<0.0001（片側）］（Table 12）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンの CR+CRi 率（EAC 判定）は，FLAG 群 69 例で 27.5%（95%CI：17.5%, 39.6%），MXN/Ara-C 群 25 例で 44.0%（95%CI：24.4%, 65.1%），HIDAC 群 15 例で 13.3%（95%CI：1.7%, 40.5%）であった（有効性追加解析 Table 14.2.1.1.4.3.122）。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（総括報告書 Table 14.2.1.1.15）。EAC 判定は ITT218 集団のみを対象に実施した。

ITT218 集団では，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13 例が，自分の割り付けられた群を知り，治験薬の投与を拒否した。そのため，治験薬の投与を受けなかったこれらの 13 例が CR/CRi の解析に及ぼす潜在的な影響を，mITT218 集団を対象として CR+CRi 率に関する感度分

析により検討した（2.1.1.6.1.1.4.1 項）。EAC 判定による CR+CRi 率に関する追加の感度分析の結果は，2.1.1.6.1.1.4.1 項で考察した。

ITT218 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）］により層別化し，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて追加の感度分析を実施した。この感度分析は，データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の EAC 判定および治験担当医師判定の CR/CRi について実施した。なお，CMH 検定は p 値のみに影響を及ぼし，各群の CR+CRi 率および CR+CRi 率の差に関する推定値および CI には影響を及ぼさない。CMH 検定結果の p 値（片側）は Table 12 に示した。これらの結果はカイ二乗検定を用いた主要解析と類似していた。

ITT218 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）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%（97.5%CI：34.4%，61.0%），カイ二乗検定 p<0.0001（片側）］（Table 12）。

CR 率

ITT218 集団での EAC 判定による CR 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 35.8%（95%CI：26.8%，45.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 17.4%（95%CI：10.8%，25.9%）であった［CR 率の差 18.3%（97.5%CI：5.2%，31.5%），p=0.0011（片側）］（総括報告書 Table 14.2.1.1.4）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンの EAC 判定による CR 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，FLAG 群 69 例で 18.8%（95%CI：10.4%，30.1%），MXN/Ara-C 群 25 例で 20.0%（95%CI：6.8%，40.7%），HIDAC 群 15 例で 6.7%（95%CI：0.2%，31.9%）であった（有効性追加解析 Table 14.2.1.1.4.3.122）。

同様に，ITT218 集団での治験担当医師判定による CR 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 35.8%（95%CI：26.8%，45.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 16.5%（95%CI：10.1%，24.8%）であった［CR 率の差 19.3%（97.5%CI：6.2%，32.3%），p=0.0006（片側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1）。

CRi 率

ITT218 集団での EAC 判定による CRi 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 45.0%（95%CI：35.4%，54.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 11.9%（95%CI：6.5%，19.5%）であった［CRi 率の差 33.0%（97.5%CI：20.3%，45.8%），p<0.0001（片側）］（総括報告書 Table 14.2.1.1.4）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンの CRi 率（EAC 判定）は，FLAG 群 69 例では 8.7%（95%CI：3.3%，18.0%），MXN/Ara-C 群 25 例では 24.0%（95%CI：9.4%，45.1%），HIDAC 群 15 例では 6.7%（95%CI：0.2%，31.9%）であった（有効性追加解析 Table 14.2.1.1.4.3.122）。

同様に，ITT218 集団での治験担当医師判定による CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 41.3%（95%CI：31.9%，51.1%），治験担当医師が

選択した標準化学療法群で 12.8%（95%CI：7.2%，20.6%）であった［CRi 率の差 28.4%（97.5%CI：15.7%，41.2%），p<0.0001（片側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1）。

＜日本人集団＞

血液学的完全寛解（CR+CRi）率

ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）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%）］。

CR 率

ITT218 集団での EAC 判定による CR 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 27.3%（95%CI：6.0%，61.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%（95%CI：0.0%，45.9%）であった［CR 率の差 27.3%（97.5%CI：-30.9%，73.4%）］（日本人追加解析 Table14.2.1.1.4.722，2014 年 10 月 2 日）。

CRi 率

ITT218 集団での EAC 判定による CRi 率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 45.5%（95%CI：16.7%，76.6%），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［CRi 率の差 12.1%（97.5%CI：-44.8%，61.1%）］［日本人追加解析 Table14.2.1.1.4.722，2014 年 10 月 2 日）。

2.1.1.6.1.1.1.2. ITT 集団

血液学的完全寛解（CR+CRi）率

ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）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%），カイ二乗検定 p<0.0001（片側）］（Table 16）。

CR 率

ITT 集団での治験担当医師判定による CR 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 33.5%（95%CI：26.4%，41.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 16.0%（95%CI：10.8%，22.6%）であった［CR 率の差 17.5%（97.5%CI：7.0%，28.0%），カイ二乗検定 p=0.0001（片側）］（Table 16）。

CRi 率

ITT 集団での治験担当医師判定による CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 39.6%（95%CI：32.1%，47.6%），治験担当医師が選択した標準

化学療法群で 14.8%（95%CI：9.7%, 21.2%）であった［CRi 率の差 24.8%（97.5%CI：14.2%, 35.4%），カイ二乗検定 p<0.0001（片側）］（Table 16）。

＜日本人集団＞

血液学的完全寛解（CR+CRi）率

ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 76.9%（95%CI：46.2%，95.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 42.9%（95%CI：9.9%, 81.6%）であった［CR+CRi 率の差 34.1%（97.5%CI：-18.3%, 76.0%）］（Table 13）。

CR 率

ITT 集団での治験担当医師判定による CR 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23.1%（95%CI：5.0%，53.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%（95%CI：0.0%，41.0%）であった［CR 率の差 23.1%（97.5%CI：-30.3%，67.7%）］（日本人追加解析 Table 14.2.1.1.1.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

CRi 率

ITT 集団での治験担当医師判定による CRi 率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 53.8%（95%CI：25.1%，80.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 42.9%（95%CI：9.9%，81.6%）であった［CRi 率の差 11.0%（97.5%CI：-40.9%, 58.2%）］（日本人追加解析 Table 14.2.1.1.1.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.1.1.2. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率の EAC 判定と治験担当医師判定の一致性（ITT218 集団）

ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）での血液学的完全寛解（CR+CRi）率に関する EAC 判定と治験担当医師判定の一致性は，総括報告書 11.4.1.1.1.3.2 項および総括報告書本文 Table 29 に要約した。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，218 例中 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 5 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 9 例であった。血液学的完全寛解（CR+CRi）率の EAC 判定と治験担当医師判定の差にいずれの群で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=1.0000（ともに両側）］。

2.1.1.6.1.1.3. 層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（ITT218 集団，mITT218 集団，ITT 集団，mITT 集団）

ITT218 集団および mITT218 集団での層別因子別の EAC 判定による CR+CRi 率の部分集団解析をそれぞれ Table 14 および Table 15 に示した。また，ITT218 集団および mITT218 集団での無作為割り付け時の EAC 判定および治験担当医師判定による CR+CRi 率の群間差のフォレストプロットを Figure 1 に示した。

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

CR+CRi 率（EAC 判定および治験担当医師判定）は，ITT218 集団および mITT218 集団いずれでも治験担当医師が選択した標準化学療法群よりイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が高く，すべての部分集団で CR+CRi 率の差は統計的に有意であった（カイ二乗検定に基づく片側 p 値）。

Table 14.　層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）: B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)	CR+CRi 率の差	p 値 [b]
初回寛解の DoR：12 ヵ月未満				
被験者数	71	71		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	55 (77.5)	17 (23.9)	53.5	<0.0001
[95%CI]	[66.0, 86.5]	[14.6, 35.5]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[37.6, 69.4]	
初回寛解の DoR：12 ヵ月以上				
被験者数	38	38		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	33 (86.8)	15 (39.5)	47.4	<0.0001
[95%CI]	[71.9, 95.6]	[24.0, 56.6]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[25.8, 69.0]	
サルベージ療法：1 次				
被験者数	73	73		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	64 (87.7)	21 (28.8)	58.9	<0.0001
[95%CI]	[77.9, 94.2]	[18.8, 40.6]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[44.2, 73.6]	
サルベージ療法：2 次				
被験者数	36	36		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	24 (66.7)	11 (30.6)	36.1	0.0011
[95%CI]	[49.0, 81.4]	[16.3, 48.1]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[11.5, 60.7]	
年齢：55 歳未満				
被験者数	66	69		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	53 (80.3)	22 (31.9)	48.4	<0.0001
[95%CI]	[68.7, 89.1]	[21.2, 44.2]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[31.7, 65.1]	
年齢：55 歳以上				
被験者数	43	40		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	35 (81.4)	10 (25.0)	56.4	<0.0001
[95%CI]	[66.6, 91.6]	[12.7, 41.2]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[36.1, 76.7]	

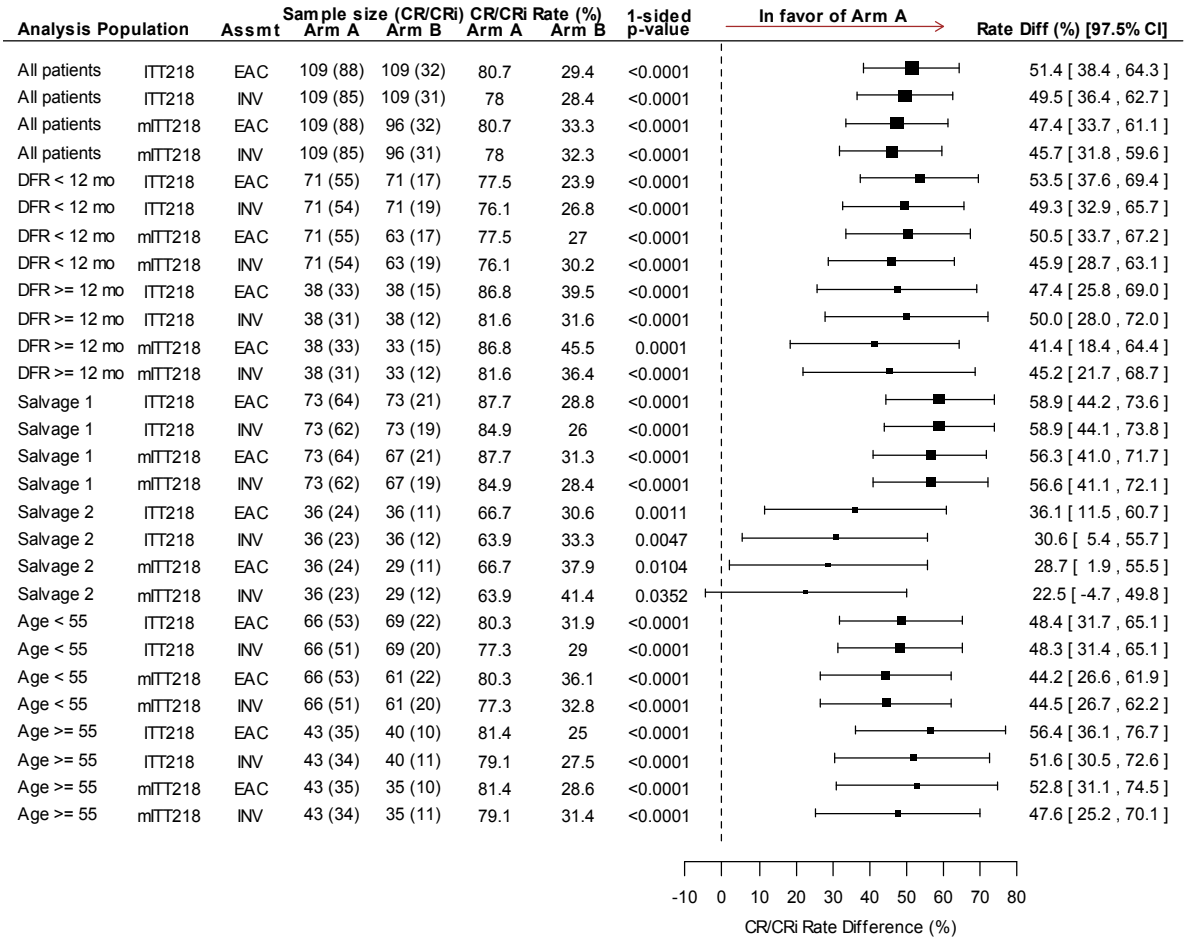
Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.4
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
中央検査機関での分析により，ベースライン以降，投与終了時来院までに試料を採取した患者を対象に盲検下 EAC 判定を実施した。臨床データは盲検を維持したまま，人口統計学的特性，血液検査（白血球数，好中球絶対数，血小板数および末梢血中の芽球），関連する薬物以外の治療および併用薬，髄外病変に関する所見，腫瘍評価データ，脳脊髄液の検査結果および匿名化した X 線検査報告書（該当する場合）を確認した。
CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）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，EAC：評価項目判定委員会，ITT218：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），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
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. カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（いずれかの被験者数が 5 例未満の場合）に基づいた p 値（片側）

Table 15.　層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（mITT218 集団）

	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 [a] (N=96)	CR+CRi 率の差	p 値 [b]
初回寛解の DoR：12 ヶ月未満				
被験者数	71	63		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	55 (77.5)	17 (27.0)	50.5	<0.0001
[95%CI]	[66.0, 86.5]	[16.6, 39.7]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[33.7, 67.2]	
初回寛解の DoR：12 ヶ月以上				
被験者数	38	33		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	33 (86.8)	15 (45.5)	41.4	0.0001
[95%CI]	[71.9, 95.6]	[28.1, 63.6]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[18.4, 64.4]	
サルベージ療法：1 次				
被験者数	73	67		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	64 (87.7)	21 (31.3)	56.3	<0.0001
[95%CI]	[77.9, 94.2]	[20.6, 43.8]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[41.0, 71.7]	
サルベージ療法：2 次				
被験者数	36	29		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	24 (66.7)	11 (37.9)	28.7	0.0104
[95%CI]	[49.0, 81.4]	[20.7, 57.7]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[1.9, 55.5]	
年齢：55 歳未満				
被験者数	66	61		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	53 (80.3)	22 (36.1)	44.2	<0.0001
[95%CI]	[68.7, 89.1]	[24.2, 49.4]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[26.6, 61.9]	
年齢：55 歳以上				
被験者数	43	35		
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	35 (81.4)	10 (28.6)	52.8	<0.0001
[95%CI]	[66.6, 91.6]	[14.6, 46.3]	—	
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	—	—	[31.1, 74.5]	

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.5
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
中央検査機関での分析により，ベースライン以降，投与終了時来院までに試料を採取した被験者を対象に盲検下 EAC 判定を実施した。臨床データは盲検を維持したまま，人口統計学的特性，血液検査（白血球数，好中球絶対数，血小板数および末梢血中の芽球），関連する薬物以外の治療および併用薬，髄外病変に関する所見，腫瘍評価データ，脳脊髄液の検査結果および匿名化した X 線検査報告書（該当する場合）を確認した。
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，EAC：評価項目判定委員会，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），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
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. カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（いずれかの被験者数が 5 例未満の場合）に基づいた p 値（片側）

Figure 1.　層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率の群間差のフォレストプロット（EAC 判定，治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，mITT218 集団）



Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.5
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
Assmt：評価，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，DFR：初回寛解の持続期間，Diff：差，EAC：評価項目判定委員会，INV：治験担当医師，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），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，mo：月，A 群：イノツズマブ　オゾガマイシン群，B 群：治験担当医師が選択した標準化学療法群。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。

ITT 集団および mITT 集団でのすべての被験者および層別因子別の治験担当医師判定による CR+CRi 率，CR 率および CRi 率を Table 16 に示した。

Table 16.　すべての被験者および層別因子別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率（治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団）

	ITT 集団		mITT 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 [a] (N=162)	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 [a] (N=143)
すべての被験者，CR/CRi				
n/N (%) [95%CI]	120/164 (73.2) [65.7, 79.8]	50/162 (30.9) [23.9, 38.6]	120/164 (73.2) [65.7, 79.8]	50/143 (35.0) [27.2, 43.4]
率の差（%）[97.5%CI]	42.3 [31.1, 53.5]		38.2 [26.4, 50.0]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	
すべての被験者，CR				
n/N (%) [95%CI]	55/164 (33.5) [26.4, 41.3]	26/162 (16.0) [10.8, 22.6]	55/164 (33.5) [26.4, 41.3]	26/143 (18.2) [12.2, 25.5]
率の差（%）[97.5%CI]	17.5 [7.0, 28.0]		15.4 [4.4, 26.3]	
p 値（片側）	0.0001		0.0012	
すべての被験者，CRi				
n/N (%) [95%CI]	65/164 (39.6) [32.1, 47.6]	24/162 (14.8) [9.7, 21.2]	65/164 (39.6) [32.1, 47.6]	24/143 (16.8) [11.1, 23.9]
率の差（%）[97.5%CI]	24.8 [14.2, 35.4]		22.9 [11.8, 33.9]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	
初回寛解の持続期間：12 ヵ月未満，CR/CRi				
n/N (%) [95%CI]	76/109 (69.7) [60.2, 78.2]	32/107 (29.9) [21.4, 39.5]	76/109 (69.7) [60.2, 78.2]	32/94 (34.0) [24.6, 44.5]
率の差（%）[97.5%CI]	39.8 [25.8, 53.8]		35.7 [20.9, 50.4]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	
初回寛解の持続期間：12 ヵ月以上，CR/CRi				
n/N (%) [95%CI]	44/55 (80.0) [67.0, 89.6]	18/55 (32.7) [20.7, 46.7]	44/55 (80.0) [67.0, 89.6]	18/49 (36.7) [23.4, 51.7]
率の差（%）[97.5%CI]	47.3 [28.6, 65.9]		43.3 [23.7, 62.9]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	
サルベージ療法：1 次，CR/CRi				
n/N (%) [95%CI]	83/108 (76.9) [67.8, 84.4]	32/107 (29.9) [21.4, 39.5]	83/108 (76.9) [67.8, 84.4]	32/97 (33.0) [23.8, 43.3]
率の差（%）[97.5%CI]	46.9 [33.5, 60.4]		43.9 [29.8, 57.9]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	
サルベージ療法：2 次，CR/CRi				
n/N (%) [95% CI]	37/56 (66.1) [52.2, 78.2]	18/55 (32.7) [20.7, 46.7]	37/56 (66.1) [52.2, 78.2]	18/46 (39.1) [25.1, 54.6]
率の差（%）[97.5%CI]	33.3 [13.3, 53.4]		26.9 [5.5, 48.4]	
p 値（片側）	0.0002		0.0033	
年齢：55 歳未満，CR/CRi				
n/N (%) [95% CI]	78/104 (75.0) [65.6, 83.0]	29/103 (28.2) [19.7, 37.9]	78/104 (75.0) [65.6, 83.0]	29/91 (31.9) [22.5, 42.5]
率の差（%）[97.5%CI]	46.8 [33.1, 60.6]		43.1 [28.6, 57.6]	
p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	

Table 16.　すべての被験者および層別因子別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率（治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団）

	ITT 集団		mITT 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 [a] (N=162)	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 [a] (N=143)
年齢：55 歳以上，CR/CRi				
n/N (%) [95%CI]	42/60 (70.0) [56.8, 81.2]	21/59 (35.6) [23.6, 49.1]	42/60 (70.0) [56.8, 81.2]	21/52 (40.4) [27.0, 54.9]
率の差（%）[97.5%CI]	34.4 [15.1, 53.7]		29.6 [9.4, 49.8]	
p 値（片側）	<0.0001		0.0008	

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1.1，Table 14.2.1.1.2.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（いずれかの被験者数が 5 例未満の場合）による p 値（片側）
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，ITT：intent-to-treat，mITT：modified 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
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。

いずれの結果も，データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の ITT218 集団の解析と一致し，層別因子別の部分集団および ITT 集団または mITT 集団に関係なく同様であった。

<日本人集団>

ITT218 集団での層別因子別の EAC 判定による CR+CRi 率の部分集団解析を Table 17 に示した。

ITT218 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）］別の CR+CRi 率（EAC 判定）は，症例数が少なく明確に結論付けることは難しいものの，概して，治験担当医師が選択した標準化学療法群よりイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が高かった。mITT218 集団の結果も ITT218 集団とほぼ同様であったが，mITT218 集団では 2 次サルベージ療法の部分集団の CR+CRi 率（EAC 判定）は，治験担当医師が選択した標準化学療法群（2/3 例，66.7%）がイノツズマブ　オゾガマイシン群（3/6 例，50.0%）より高かった（日本人追加解析 Table 14.2.1.1.5.722，2014 年 10 月 2 日）。

Table 17.　層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，日本人集団）

	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 [a] (N=6)	CR+CRi 率の差
初回寛解の DoR：12 ヵ月未満			
被験者数	9	5	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	6 (66.7)	2 (40.0)	26.7
[95%CI]	[29.9, 92.5]	[5.3, 85.3]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-36.3, 76.6]

Table 17.　層別因子別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団，日本人集団）

	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 [a] (N=6)	CR+CRi 率の差
初回寛解の DoR：12 ヵ月以上			
被験者数	2	1	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	2 (100)	0	100
[95%CI]	[15.8, 100]	[0.0, 97.5]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-56.1, 100]
サルベージ療法：1 次			
被験者数	5	2	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	5 (100)	0	100
[95%CI]	[47.8, 100]	[0.0, 84.2]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-2.7, 100]
サルベージ療法：2 次			
被験者数	6	4	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	3 (50.0)	2 (50.0)	0.0
[95%CI]	[11.8, 88.2]	[6.8, 93.2]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-66.6, 66.6]
年齢：55 歳未満			
被験者数	6	4	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	3 (50.0)	1 (25.0)	25.0
[95%CI]	[11.8, 88.2]	[0.6, 80.6]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-48.8, 84.7]
年齢：55 歳以上			
被験者数	5	2	
CR/CRi 達成者数（CR+CRi 率：%）	5 (100)	1 (50.0)	50.0
[95%CI]	[47.8, 100]	[1.3, 98.7]	―
[CR+CRi 率の差の 97.5%CI]	―	―	[-43.7, 99.4]

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.1.4.722（2014 年 10 月 2 日）
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
中央検査機関での分析により，ベースライン以降，投与終了時来院までに試料を採取した被験者を対象に盲検下 EAC 判定を実施した。臨床データは盲検を維持したまま，人口統計学的特性，血液検査（白血球数，好中球絶対数，血小板数および末梢血中の芽球），関連する薬物以外の治療および併用薬，髄外病変に関する所見，腫瘍評価データ，脳脊髄液の検査結果および匿名化した X 線検査報告書（該当する場合）を確認した。
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，EAC：評価項目判定委員会，ITT218：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），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
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。

2.1.1.6.1.1.4. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率の感度分析

ITT218 集団では，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13 例（11.9%）が無作為割り付けをしたものの治験薬の投与をしなかった。CR+CRi 率の感度分析の詳細は，1.3.3.1.3.1.2 項に示した。なお，これらの感度分析は CR+CRi 率の解析の頑健性を確認するため事前に統計解析計画書に規定し，実施した。CR+CRi 率の感度分析（無作為割り付けしたが治験薬を投与しなかった 13 例を寛解例と仮定した解析を含む）の結果は，いずれも主要解析の結果と同様であった。

2.1.1.6.1.1.4.1. mITT218 および mITT 集団

mITT218 集団での CR+CRi 率の感度分析の結果は，ITT218 集団と同様であった（総括報告書 Table 14.2.1.1.5）。なお，mITT218 集団は，最初に無作為割り付けした 218 例のうち，治験薬の投与を受けた被験者で構成される（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）。

mITT 集団での CR+CRi 率の感度分析の結果は，Table 12 に示した。この感度分析の結果は，ITT 集団と同様であった。なお，mITT 集団は，無作為割り付けしたすべての被験者を対象とし，治験薬の投与を受けなかった被験者を除外した（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.1.1.4.2. 未投与被験者を寛解例と仮定した場合の分析

ITT218 集団での無作為割り付け後, 治験薬を投与しなかった被験者が寛解例であったと仮定した場合［イノツズマブ　オゾガマイシン群 0 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 13 例（11.9%）を新たな寛解例とみなした］の感度分析も実施した（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）。CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 80.7%（95% CI：72.1%，87.7%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 41.3%（95% CI：31.9%，51.1%）であり，統計的に有意な差がみられた［39.4%（97.5%CI：25.9%，53.0%），カイ二乗検定 p<0.0001］。これらの結果は ITT218 集団と同様であった（総括報告書 Table 14.2.1.3.4）。

2.1.1.6.1.1.4.3. MAR 解析および MNAR 解析を用いたロジスティック回帰多重代入法による分析

無作為割り付けしたが治験薬を投与しなかった被験者を寛解例または増悪例であったと仮定するかわりに，MAR または MNAR のいずれかの仮定の下でロジスティック回帰による多重代入法による感度分析を 1.3.3.1.3.1.2.1 項（データカットオフ：2014 年 10 月 2 日）の規定どおりに実施した。この感度分析の結果は，総括報告書 Table 14.2.1.3.1 および Table 14.2.1.3.2 に示した。これらの結果は，ITT218 集団の結果と同様であった。

2.1.1.6.1.1.4.4. 重み付けカイ二乗検定に基づく分析

1.3.3.1.3.1.2.1 項に規定したとおり，反応に関する解析結果への早期脱落の影響を緩和することを目的とし，早期脱落の確率に基づき mITT218 集団での各被験者に重み付けを行った（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）。この感度分析の結果は，総括報告書 Table 14.2.1.3.3 に示した。これらの結果は ITT218 集団の結果と同様であった。

2.1.1.6.1.1.5. CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率

CD22 陽性白血病芽球の割合を白血病芽球上の CD22 発現量を可溶性蛍光色素分子等量で定量化した。CD22 陽性白血病芽球のデータは，CD22 陽性白血病芽球の割合別に 3 群（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満）に分類し要約した。

CD22 陽性白血病芽球（中央検査機関判定）の割合別の CR+CRi 率，CR 率および CRi 率の部分集団解析を Table 18 に示した（EAC 判定：ITT218 集団，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日，治験担当医師判定：ITT 集団，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。ITT 集団では，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%未満を 4 つ目の分類として追加した。

Table 18.　CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団）

CD22 陽性 白血病芽球の割合	投与群	評価可能被験者 n/N	CR+CRi 率 n/N	CR 率 n/N	CRi 率 n/N
ITT218（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）					
90%以上	イノツズマブ オゾガマイシン	74/109 (67.9%)	61/74 (82.4%)	33/74 (44.6%)	28/74 (37.8%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法[a]	63/109 (57.8%)	23/63 (36.5%)	13/63 (20.6%)	10/63 (15.9%)
70%以上 90%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	21/109 (19.3%)	17/21 (81.0%)	2/21 (9.5%)	15/21 (71.4%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	12/109 (11.0%)	2/12 (16.7%)	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)
70%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	3/109 (2.8%)	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	12/109 (11.0%)	4/12 (33.3%)	3/12 (25.0%)	1/12 (8.3%)
欠測	イノツズマブ オゾガマイシン	11/109 (10.1%)	8/11 (72.7%)	3/11 (27.3%)	5/11 (45.5%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	22/109 (20.2%)	3/22 (13.6%)	2/22 (9.1%)	1/22 (4.5%)
ITT（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）					
90%以上	イノツズマブ オゾガマイシン	107/164 (65.2%)	83/107 (77.6%)	45/107 (42.1%)	38/107 (35.5%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	93/162 (57.4%)	33/93 (35.5%)	15/93 (16.1%)	18/93 (19.4%)
90%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	35/164 (21.3%)	23/35 (65.7%)	7/35 (20.0%)	16/35 (45.7%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	36/162 (22.2%)	11/36 (30.6%)	7/36 (19.4%)	4/36 (11.1%)
70%以上 90%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	30/164 (18.3%)	20/30 (66.7%)	6/30 (20.0%)	14/30 (46.7%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	18/162 (11.1%)	5/18 (27.8%)	4/18 (22.2%)	1/18 (5.6%)
70%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	5/164 (3.0%)	3/5 (60.0%)	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	18/162 (11.1%)	6/18 (33.3%)	3/18 (16.7%)	3/18 (16.7%)
欠測	イノツズマブ オゾガマイシン	22/164 (13.4%)	14/22 (63.6%)	3/22 (13.6%)	11/22 (50.0%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法	33/162 (20.4%)	6/33 (18.2%)	4/33 (12.1%)	2/33 (6.1%)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.12，B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.12.3
CD22：cluster of differentiation 22，CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC：評価項目判定委員会，ITT：intent-to-treat，ITT218：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。

CD22 陽性白血病芽球の割合：70%以上

ITT218 集団および ITT 集団でのイノツズマブ　オゾガマイシン群では，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上の被験者は，それぞれ 98 例中 95 例（96.9%）および 142 例中 137 例（96.5%）であった（総括報告書 Table 14.2.1.1.12，総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.12.3）。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上の被験者では，両群において，CD22 陽性芽球の割合と CR+CRi 率，CR 率および CRi 率それぞれとの間に明確な関連性は認められなかった。

CD22 陽性白血病芽球の割合：70%未満

ITT218 集団および ITT 集団でのイノツズマブ　オゾガマイシン群では，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満の被験者は，それぞれ 98 例中 3 例（3.1%）および 142 例中 5 例（3.5%）であった。ITT 集団の 70%未満の被験者での CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例中 3 例（60.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18 例中 6 例（33.3%）であった（総括報告書 Table 14.2.1.1.12，総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.12.3）。

CR+CRi 率，CR 率および CRi 率は，いずれの部分集団でも治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて概してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった。

＜日本人集団＞

ITT218 集団でのイノツズマブ　オゾガマイシン群では，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上の被験者は，10 例中 9 例（90.0%）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，当該 1 例は CR/CRi を達成した（Table 19）。

Table 19.　CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR＋CRi）率，血液学的寛解（CR）率および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団：日本人集団）

CD22 陽性 白血病芽球の割合	投与群	評価可能被験者 n/N	CR+CRi 率 n/N	CR 率 n/N	CRi 率 n/N
90%以上	イノツズマブ オゾガマイシン	7/11 (63.6%)	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)	1/7 (14.3%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]	4/6 (66.7%)	2/4 (50.0%)	0/4 (0%)	2/4 (50.0%)
70%以上 90%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	2/11 (18.2%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]	1/6 (16.7%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
70%未満	イノツズマブ オゾガマイシン	1/11 (9.1%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]	0/6 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
欠測	イノツズマブ オゾガマイシン	1/11 (9.1%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)
	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a]	1/6 (16.7%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.1.12.722（2014 年 10 月 2 日）
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CD22：cluster of differentiation 22，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC：評価項目判定委員会，ITT218：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），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
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。

2.1.1.6.1.1.6. 内因性要因および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率

ITT218 集団でのベースライン時の内因性要因および外因性要因別の CR+CRi 率（EAC 判定，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）および ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）の部分集団解析を Table 20 に示した。

一部の症例数が極めて少ない部分集団を除き，初回寛解の DoR，年齢，人種，性別，細胞遺伝学（詳細は以下参照），治験実施施設による末梢血中芽球数および骨髄中芽球，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，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の CR+CRi 率（EAC 判定）の差はおおむね一貫していた。

細胞遺伝学の結果は以下のとおりである。

分裂中期分析で正常が 20 以上の被験者

ITT 集団での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 35 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 34 例）では，CR+CRi 率（治験担当医師判定）はイノツズマブ　オゾガマイシン群では 82.9%（29 例，95% CI：66.4%, 93.4%）で，治験担当医師が選択

した標準化学療法群では 29.4%（10 例，95% CI : 15.1%, 47.5%）であった。CR+CRi 率の差は 53.4%であった［97.5% CI：30.8%, 76.0%，p<0.0001（片側）］（Table 20，有効性追加解析 Table 14.2.1.1.1.15.122）。

Ph+の被験者

B1931022 試験の組み入れ基準では，Ph+ALL 患者では第 2 世代または第 3 世代 TKI および標準的な多剤寛解導入療法による治療歴があり，その効果が認められなかった患者を対象とした。ITT218 集団での Ph+ALL 被験者の CR+CRi 率（EAC 判定，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 78.6%（11/14 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 44.4%（8/18 例）であり（Ph+全被験者に対する百分率），ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）はそれぞれ 72.7%（16/22 例）および 53.6%（15/28 例）であった（Table 20）。

t (4;11)を有する被験者

ITT218 集団および ITT 集団での t (4;11)を有する被験者は，それぞれ 4.1%（9/218 例；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，以下同順）および 4.0%（13/326 例；それぞれ 6 例，7 例）のみであった（総括報告書 Table 14.1.2.4.1，有効性追加解析 Table 14.2.1.1.1.15.122）。ITT218 集団での CR+CRi 率（EAC 判定，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は両群ともに 33.3%（それぞれ 1/3 例，2/6 例）であり，ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 50.0%（3/6 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 42.9%（3/7 例）であった（Table 20）。

「混合」の被験者

ITT 集団での「混合」の被験者（イノツズマブ　オゾガマイシン群 27 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 22 例）では，CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 74.1%（20 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.2%（4 例）であった（Table 20）。

Table 20.　内因性要因および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団）

	被験者集団	部分集団	CR+CRi 率		率の差 [97.5%CI]
			イノツズマブ オゾガマイシン n/N (%)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] n/N (%)	
内因性要因					
初回寛解の DoR（月）	ITT218[b]	<12	55/71 (77.5)	17/71 (23.9)	53.5 (37.6, 69.4)
		≥12	33/38 (86.8)	15/38 (39.5)	47.4 (25.8, 69.0)
	ITT[c]	<12	76/109 (69.7)	32/107 (29.9)	39.8 (25.8, 53.8)
		≥12	44/55 (80.0)	18/55 (32.7)	47.3 (28.6, 65.9)
年齢（歳）[d]	ITT218[b]	55 歳未満	53/66 (80.3)	22/69 (31.9)	48.4 (31.7, 65.1)
		55 歳以上	35/43 (81.4)	10/40 (25.0)	56.4 (36.1, 76.7)
		65 歳未満	68/86 (79.1)	29/95 (30.5)	48.5 (34.1, 63.0)
		65 歳以上	20/23 (87.0)	3/14 (21.4)	65.5 (36.3, 94.7)
	ITT[c]	55 歳未満	78/104 (75.0)	29/103 (28.2)	46.8 (33.1, 60.6)
		55 歳以上	42/60 (70.0)	21/59 (35.6)	34.4 (15.1, 53.7)
		65 歳未満	97/134 (72.4)	42/140 (30.0)	42.4 (30.1, 54.6)
		65 歳以上	23/30 (76.7)	8/22 (36.4)	40.3 (11.5, 69.1)
人種	ITT218[b]	白人	63/76 (82.9)	25/79 (31.6)	51.2 (36.0, 66.5)
		黒人	1/1 (100)	1/2 (50.0)	50.0 (-29.2, 100)
		アジア人	14/17 (82.4)	3/17 (17.6)	64.7 (35.4, 94.0)
		その他	10/15 (66.7)	3/11 (27.3)	39.4 (-1.2, 80.0)
	ITT[c]	白人	87/112 (77.7)	38/120 (31.7)	46.0 (33.0, 59.0)
		黒人	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)	-16.7 (-99.5, 66.2)
		アジア人	22/31 (71.0)	5/24 (20.8)	50.1 (24.1, 76.2)
		その他	9/17 (52.9)	5/15 (33.3)	19.6 (-18.9, 58.1)
性別	ITT218[b]	男性	48/61 (78.7)	21/73 (28.8)	49.9 (33.2, 66.6)
		女性	40/48 (83.3)	11/36 (30.6)	52.8 (31.8, 73.8)
	ITT[c]	男性	68/91 (74.7)	26/102 (25.5)	49.2 (35.2, 63.3)
		女性	52/73 (71.2)	24/60 (40.0)	31.2 (12.7, 49.7)
細胞遺伝学	ITT218[b]	異常	54/66 (81.8)	22/70 (31.4)	50.4 (34.0, 66.8)
		Ph+[e]	11/14 (78.6)	8/18 (44.4)	34.1 (-1.8, 70.1)
		t (4;11)	1/3 (33.3)	2/6 (33.3)	0.0 (-74.7, 74.7)
		分裂中期分析で正常が 20 以上	19/20 (95.0)	6/20 (30.0)	65.0 (39.6, 90.4)
		その他	42/49 (85.7)	12/46 (26.1)	59.6 (41.3, 78.0)
	ITT[c]	Ph+[e]	16/22 (72.7)	15/28 (53.6)	19.2 (-10.8, 49.1)
		Ph-	104/142 (73.2)	35/134 (26.1)	47.1 (35.2, 59.0)
		t (4;11)	3/6 (50.0)	3/7 (42.9)	7.1 (-54.9, 69.2)
		分裂中期分析で正常が 20 以上	29/35 (82.9)	10/34 (29.4)	53.4 (30.8, 76.0)
		混合[f]	20/27 (74.1)	4/22 (18.2)	55.9 (29.5, 82.3)
治験実施施設によるベースラインの末梢血中芽球数（/μL）	ITT218[b]	0	38/42 (90.5)	20/48 (41.7)	48.8 (29.9, 67.7)
		>0-1000	23/32 (71.9)	7/35 (20.0)	51.9 (28.5, 75.3)
		>1000	26/34 (76.5)	5/25 (20.0)	56.5 (32.2, 80.7)
		欠測値	1/1 (100)	0/1 (0)	100 (100, 100)
	ITT[c]	0	61/71 (85.9)	34/74 (45.9)	40.0 (24.0, 55.9)
		>0-1000	22/37 (59.5)	8/44 (18.2)	41.3 (19.0, 63.6)
		>1000	36/55 (65.5)	8/41 (19.5)	45.9 (26.0, 65.9)
		欠測値	1/1 (100)	0/3 (0)	100 (100, 100)

Table 20.　内因性要因および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団）

	被験者集団	部分集団	CR+CRi 率		率の差 [97.5%CI]
			イノツズマブ オゾガマイシン n/N (%)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] n/N (%)	
治験実施施設によるベースラインの骨髄中芽球数（%）	ITT218[b]	<50	26/30 (86.7)	12/29 (41.4)	45.3 (20.5, 70.1)
		≥50	60/77 (77.9)	19/78 (24.4)	53.6 (38.4, 68.8)
		欠測値	2/2 (100)	1/2 (50.0)	50.0 (-29.2, 100)
	ITT[c]	<50	38/53 (71.7)	22/48 (45.8)	25.9 (4.6, 47.1)
		≥50	80/109 (73.4)	27/113 (23.9)	49.5 (36.4, 62.6)
		欠測値	0/0	0/0	—
外因性要因					
サルベージ療法（症例報告書に基づく）	ITT218[b]	1 次	64/73 (87.7)	20/69 (29.0)	58.7 (43.7, 73.7)
		2 次	24/35 (68.6)	12/39 (30.8)	37.8 (13.6, 62.0)
	ITT[c]	1 次	86/111 (77.5)	29/104 (27.9)	49.6 (36.3, 62.9)
		2 次	33/51 (64.7)	21/57 (36.8)	27.9 (7.1, 48.6)
		その他	1/2 (50.0)	0/1 (0)	50.0 (-29.2, 100)
細胞減少療法	ITT218[b]	ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン，ステロイド	22/30 (73.3)	5/18 (27.8)	45.6 (15.8, 75.3)
		ステロイド	14/19 (73.7)	5/12 (41.7)	32.0 (-7.1, 71.1)
		ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン	13/18 (72.2)	3/13 (23.1)	49.1 (13.8, 84.4)
	ITT[c]	ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン，ステロイド	34/51 (66.7)	9/28 (32.1)	34.5 (9.8, 59.2)
		ステロイド	26/38 (68.4)	9/21 (42.9)	25.6 (-4.0, 55.1)
		ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン	20/29 (69.0)	2/15 (13.3)	55.6 (28.1, 83.2)
直近の治療に対する反応	ITT218[b]	再発	66/78 (84.6)	27/74 (36.5)	48.1 (32.6, 63.7)
		難治性	21/30 (70.0)	5/35 (14.3)	55.7 (32.7, 78.7)
		不明	1/1 (100)	0/0	—
	ITT[c]	再発	93/121 (76.9)	36/111 (32.4)	44.4 (31.3, 57.6)
		難治性	27/43 (62.8)	14/50 (28.0)	34.8 (13.0, 56.6)
		不明	0/0	0/1	—
HSCT 施行歴	ITT218[b]	あり	13/17 (76.5)	6/22 (27.3)	49.2 (17.8, 80.6)
		なし	75/92 (81.5)	26/87 (29.9)	51.6 (37.4, 65.9)
	ITT[c]	あり	20/29 (69.0)	10/31 (32.3)	36.7 (9.8, 63.6)
		なし	100/135 (74.1)	40/131 (30.5)	43.5 (31.2, 55.9)
地域	ITT218[b]	北米[g]	38/48 (79.2)	13/52 (25.0)	54.2 (35.4, 73.0)
		ヨーロッパ	37/45 (82.2)	16/47 (34.0)	48.2 (28.1, 68.3)
		アジア	11/14 (78.6)	3/10 (30.0)	48.6 (7.8, 89.3)
		その他	2/2 (100)	0/0	—
	ITT[c]	北米[g]	52/75 (69.3)	22/79 (27.8)	41.5 (25.0, 57.9)

Table 20.　内因性要因および外因性要因別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率：B1931022 試験（EAC 判定，ITT218 集団），（治験担当医師判定，ITT 集団）

	被験者集団	部分集団	CR+CRi 率		率の差 [97.5%CI]
			イノツズマブ オゾガマイシン n/N (%)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] n/N (%)	
		ヨーロッパ	48/61 (78.7)	23/66 (34.8)	43.8 (26.2, 61.5)
		アジア	19/26 (73.1)	5/17 (29.4)	43.7 (12.1, 75.2)
		その他	1/2 (50.0)	0/0	—

Source：
ITT218
有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.2.2.1.122, Table 14.2.1.2.5.1.122, Table 14.2.1.2.3.1.122, Table 14.2.1.2.4.1.122, Table 14.2.1.1.11.1.122, Table 14.2.1.1.12.1.122, B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.7, Table 14.2.1.1.8, Table 14.2.1.1.8.1, Table 14.2.1.1.9, Table 14.2.1.1.10, Table 14.2.1.1.11
ITT
有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.1.1.4.122, Table 14.2.1.1.1.5.122, Table 14.2.1.1.1.6.122, Table 14.2.1.1.1.7.122, Table 14.2.1.1.1.8.122, Table 14.2.1.1.1.10.122, Table 14.2.1.1.1.11.122, Table 14.2.1.1.1.12.122, Table 14.2.1.1.1.13.122, Table 14.2.1.1.1.14.122, Table 14.2.1.1.1.15.122, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1.1
CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC：評価項目判定委員会，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，CI：信頼区間， HSCT：造血幹細胞移植，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，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，DoR：寛解持続期間

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：2014 年 10 月 2 日（EAC 判定）
c. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日（治験担当医師判定）
d. 55 歳未満および 55 歳以上は無作為割り付け時のデータ，65 歳未満および 65 歳以上は症例報告書のデータに基づく。
e. Ph+の状態は中央検査機関での 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
f. 「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。
g. 米国およびカナダを含む。

2.1.1.6.1.1.7. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率のファーマコゲノミクス解析

有効性と遺伝子［デオキシリボ核酸（DNA）損傷応答，アポトーシスなどに関与する種々の遺伝子］の発現レベルとの関連性を探索的に検討するため，ベースライン時に被験者から採取した試料について，96 遺伝子 [redacted] を用いた遺伝子発現解析を実施した。解析方法および結果の詳細は別の報告書（B1931022 試験 Pharmacogenomics Report PG-EQDD-B193C-OTHER-640）に詳述する。

有効性とベースライン時の末梢血中メッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現レベルとの間に明確な関連性は認められなかった。

<u>BCL2L1</u>

- B1931022 試験での BCL2L1 mRNA のベースライン時の発現レベルは，イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者では，CR/CRi 未達成者と比べて 4 倍超高かった。しかし，分析対象物が多かったことに起因する偽陽性の可能性を考慮して多重性の調整を行った結果，有意差は認められなかった。同様に，B1931010 試験での BCL2L1 mRNA のベースライン時の発現レベルは, CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者では，有効性を示さなかった被験者と比べて 11 倍超高かった（分析対象物が多かったことに起因する偽陽性の可能性を考慮した多重性の調整は行わなかった）（B1931010 試験 Pharmacogenomics Report PG-EQDD-B193C-OTHER-585）。

- B1931022 試験での BCL2L1 mRNA のベースライン時の発現レベルは，イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者では, CR/CRi を達成し MRD 陰性ではなかった被験者と比べて 3 倍超高かった。しかし，分析対象物が多かったことに起因する偽陽性の可能性を考慮して多重性の調整を行った結果，有意差は認められなかった。B1931010 試験では，CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者と CR/CRi を達成し MRD 陰性ではなかった被験者の数が十分ではなく，比較はできなかった（B1931010 試験 Pharmacogenomics Report PG-EQDD-B193C-OTHER-585）。

- BCL2L1 遺伝子は別のスプライシングにより 2 種類の mRNA に転写され，それぞれ Bcl-X（L）および Bcl-X（S）という抗アポトーシスおよびプロアポトーシスのメディエイターを発現する。ただし，BCL2L1 のために用いられる [redacted] による検査では Bcl-X（L）のみが検出される。BCL2L1 mRNA の増加と有効性との潜在的関連性の根拠は不明である。

<u>CD22</u>

- B1931022 試験では，両群でベースライン時の末梢血中 CD22 mRNA 発現レベルと有効性との間に統計的に有意な関連性は認められなかった。同様に，B1931010 試験でもベースライン時の末梢血中 CD22 mRNA 発現レベルと有効性との間に統計的に有意な関連性は認められなかった（B1931010 試験 Pharmacogenomics Report PG-EQDD-B193C-OTHER-585）。

2.1.1.6.1.2. 全生存（OS）

OS の 1 回目の中間解析は，無作為割り付けした 174 例のうち 70 件の OS イベントが発現した時点をデータカットオフ日（2014 年 4 月 21 日）として実施した。事前に規定した補間された消費

関数に基づく実際の中止境界（有意水準）は，無益性は 0.5482，有効性は 0.00028 とした。2014 年 6 月 16 日に，E-DMC は中間解析結果を検討し，計画どおり治験を継続することを勧告した。OS の 2 回目の中間解析は, 無作為割り付けした 326 例のうち 163 件の OS イベントが発現した時点をデータカットオフ日（2015 年 1 月 19 日）として実施した。事前に規定した補間された消費関数に基づく実際の中止境界（有意水準）は，無益性は 0.1176，有効性は 0.0042 とした。2015 年 3 月 11 日に，E-DMC は中間解析結果を検討し，計画どおり治験を継続することを勧告した。OS の最終解析での実際の中止境界（有意水準）は，OS の最終解析の時点の実際のイベント数と合わせて，2 回の中間解析の時期に基づき事前に規定した補間された消費関数を用いて 0.0104 とした。中間解析および最終解析時の実際の中止境界（片側）を Table 21 に示した。

Table 21.　全生存（OS）の中間解析および最終解析時の実際の中止境界：B1931022 試験

解析	実際のイベント数（%）	累積 α 消費量	累積 β 消費量	有効性の境界 z 値基準（有意水準）	無益性の境界 z 値基準（有意水準）
中間解析（1 回目）[a]	70 (28.2%)	0	0.035	3.455 (0.00028)	-0.121 (0.5482)
中間解析（2 回目）	163 (65.7%)	0.004	0.097	2.637 (0.0042)	1.187 (0.1176)
最終解析	252 (101.6%)	0.0125	0.202	2.312 (0.0104)	2.312 (0.0104)

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺本文 Table 28
ソフトウェア EAST（バージョン 5.4）を用いて累積 α 消費量，累積 β 消費量および境界値を算出した [15]。
a.　無益性解析のみを実施

2.1.1.6.1.2.1. 全生存（OS）の追跡調査

ITT 集団での OS の追跡調査の要約を Table 22 に示した。

OS の追跡調査の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.5 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.4 ヵ月であった。

Table 22.　全生存（OS）の追跡調査の要約：B1931022 試験（ITT 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 [a]	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=162)	日本人 (N=7)
死亡（例数，%）	122 (74.4)	12 (92.3)	130 (80.2)	5 (71.4)
無作為割り付けされたすべての被験者の生存期間の追跡調査，中央値（月）	7.5	7.7	5.4	5.3
治験薬投与中止後，死亡以外の理由で治験を中止した被験者（例数，%）	3 (1.8)	0	18 (11.1)	2 (28.6)
治験薬投与中止後，治験を継続した被験者（例数，%）	39 (23.8)	1 (7.7)	15 (9.3)	0

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2.1.1.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.2.1.1.1.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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），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。

ITT218 集団での OS の追跡調査の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.95 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4.63 ヵ月であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.1.4.1）。

＜日本人集団＞

ITT 集団での日本人集団の OS の追跡調査の中央値は, 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 ヵ月であり，全集団とほぼ同様であった（Table 22）。

2.1.1.6.1.2.2. 全生存（OS）（ITT 集団，mITT 集団）

ITT 集団および mITT 集団での層別解析および非層別解析による OS の最終解析結果を Table 23 に示した。OS の主要解析は，ITT 集団での層別解析とした。

Table 23.　全生存（OS）の最終解析（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団）

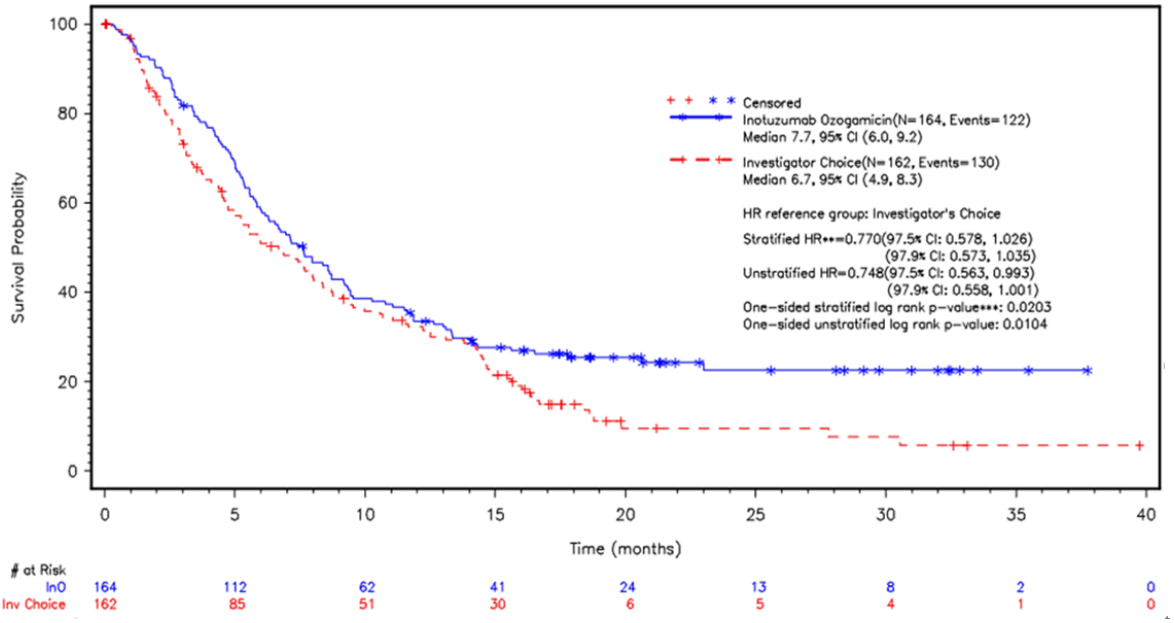
		ITT 集団		mITT 集団	
		イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] (N=162)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] (N=143)
イベント数（%）		122 (74.4)	130 (80.2)	122 (74.4)	121 (84.6)
中央値（月）[95%CI]		7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [4.9, 8.3]	7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [5.0, 8.4]
層別解析	HR [97.5% CI][b]	0.770 [0.578, 1.026]		0.767 [0.572, 1.029]	
	p 値（片側）[c]	0.0203		0.0209	
非層別解析	HR [97.5% CI]	0.748 [0.563, 0.993]		0.750 [0.562, 1.002]	
	p 値（片側）	0.0104		0.0125	
12 ヵ月生存率 [95%CI]		33.6 [26.4, 40.8]	32.2 [24.8, 39.8]	33.6 [26.4, 40.8]	32.7 [25.0, 40.7]
24 ヵ月生存率 [95%CI]		22.6 [15.8, 30.0]	9.6 [4.8, 16.3]	22.6 [15.8, 30.0]	9.1 [4.3, 16.2]

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2, Table 14.2.2.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，mITT：modified 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），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，DoR：寛解持続期間

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. 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。
c. 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。

ITT 集団での OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示した。mITT 集団での OS の Kaplan-Meier 曲線は，総括報告書補遺 Figure 14.2.2.1 に示した。mITT 集団の結果は ITT 集団と類似していた。

Figure 2. 全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団）



**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。
Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.2
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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

<u>ITT 集団</u>

データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の ITT 集団での死亡例は，326 例中 252 例（77.3%）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 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 162 例中 130 例（80.2%）であった。HR は，層別解析で 0.770［97.5%CI：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］，非層別解析で 0.748［97.5%CI：0.563，0.993，p=0.0104（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 7.7 ヵ月（95%CI：6.0，9.2 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.7 ヵ月（95%CI：4.9，8.3 ヵ月）であった。層別解析の p 値［p=0.0203（片側）］は，事前に規定した補間された α 消費関数に基づく OS の最終解析時の p 値（片側）の境界値である 0.0104（中間解析に対する調整）を超えた。Kaplan-Meier 曲線が示すように，両群の生存率の差は，無作為割り付け日からの経過期間により異なり，6 ヵ月生存率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 58.4%（95%CI：50.4%，65.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 51.0%（95%CI：42.7%，58.6%），12 ヵ月生存率はそれぞれ 33.6%（95%CI：26.4%，40.8%）および 32.2%（95% CI：24.8%，39.8%），24 ヵ

月生存率はそれぞれ 22.6%（95%CI：15.8%，30.0%）および 9.6%（95%CI：4.8%，16.3%）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2）。

mITT 集団

mITT 集団での死亡例は，307 例中 243 例（79.2%）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 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。HR は，層別解析で 0.767［97.5%CI：0.572，1.029，p=0.0209（片側）］，非層別解析で 0.750［97.5%CI：0.562，1.002，p=0.0125（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 7.7 ヵ月（95%CI：6.0，9.2 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.7 ヵ月（95%CI：5.0，8.4 ヵ月）であった。mITT 集団の解析結果は，ITT 集団と同様であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.1）。

PP 集団での OS の解析結果の要約は，総括報告書補遺 Table 14.2.2.2 に示した。

＜日本人集団＞

ITT 集団での層別解析および非層別解析による OS の最終解析結果を Table 24 に示した。また，ITT 集団での OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3 に示した。

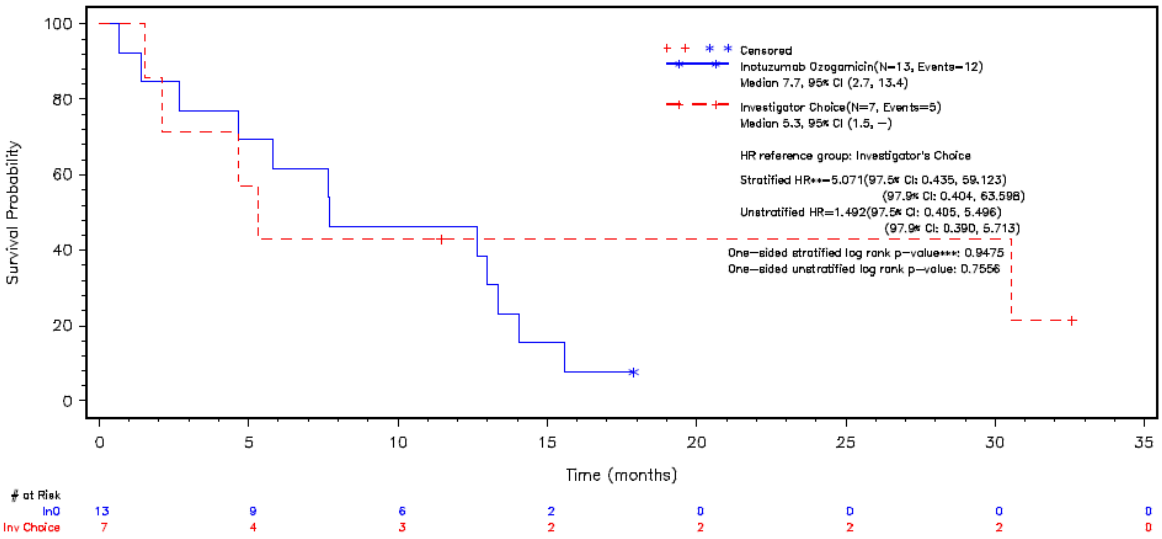
Table 24.　全生存（OS）の最終解析（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団）

	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 [a] (N=7)**
イベント数（%）	12 (92.3)	5 (71.4)
中央値（月）[95%CI]	7.7 [2.7, 13.4]	5.3 [1.5, -]
層別解析 HR [97.5% CI] [b]	5.071 [0.435, 59.123]	
非層別解析 HR [97.5% CI]	1.492 [0.405, 5.496]	
12 ヵ月生存率 [95%CI]	46.2 [19.2, 69.6]	42.9 [9.8, 73.4]
24 ヵ月生存率 [95%CI]	- [-, -]	42.9 [9.8, 73.4]

Source:日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.2.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，HR：ハザード比，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

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. 層別因子には，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）および年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）を含む。

Figure 3.　全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団）



**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。
Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Figure 14.2.2.722（2016 年 3 月 18 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 18 日
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

ITT 集団でのデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の死亡例は，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%）であった。HR は非層別解析で 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（95%CI：2.7，13.4 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（95%CI：1.5，－ヵ月）であった（Table 24）。mITT 集団の解析結果は，ITT 集団と同様であった（日本人追加解析 Table 14.2.2.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.1.2.3. 死亡例の有効性の叙述

B1931022 試験での両群の死亡例の有効性に関する叙述を作成した（Efficacy Narratives for Patients Who Died During Study および Analysis of Efficacy Narratives for Patients Who Died During Study）。各群の死亡例の死因を検討し，治療に対する反応と OS の関連性を確認するために，これらの叙述を作成した。治験薬投与終了後の ALL の治療（HSCT 施行など），および OS の解析を複雑にする可能性のある追加の全身療法の不均衡（2.1.1.6.1.2.6.3 項）に関しても，これらの叙述に記載した。

2.1.1.6.1.2.4. 全生存（OS）の部分集団解析

2.1.1.6.1.2.4.1. 層別因子およびベースライン特性別の全生存（OS）

層別因子別

ITT 集団での層別因子別の OS の要約を Table 25 に示した。

ITT 集団では，OS はすべての層別因子［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］別の部分集団で，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おおむね良好であった。

- 初回寛解の持続期間（DoR）
  - 12 ヵ月未満：層別 HR は 0.836［97.5%CI：0.596，1.174，p=0.1181（片側）］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 16%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6.6 ヵ月（95%CI：5.2，7.7 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（95%CI：3.8，7.6 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率は，それぞれ 16.6%（95%CI：10.1%，24.5%）および 10.6%（95%CI：5.2%，18.1%）であった。
  - 12 ヵ月以上：層別 HR は 0.625［97.5%CI：0.363，1.075，p=0.0249（片側）］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 37%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 11.1 ヵ月（95%CI：6.7，23.0 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.4 ヵ月（95%CI：5.6，12.4 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率はそれぞれ 34.8%（95%CI：20.5%，49.6%），9.0%（95%CI：2.1%，22.4%）であった。
- サルベージ療法：
  - 1 次サルベージ：層別 HR は 0.689［97.5%CI：0.482，0.986，p=0.0094（片側）］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 31%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 8.6 ヵ月（95%CI：6.3，11.6 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7.1 ヵ月（95%CI：5.3，8.7 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率はそれぞれ 28.0%（95%CI：19.4%，37.2%），9.6%（95%CI：4.1%，17.8%）であった。
  - 2 次サルベージ：層別 HR は 0.943［97.5%CI：0.582，1.530，p=0.3934（片側）］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 6%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6.2 ヵ月（95%CI：4.5，7.7 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.2 ヵ月（95%CI：3.6，12.2 ヵ月）であった。24 ヵ月生

存率はそれぞれ 14.2%（95%CI：6.2%，25.4%），9.0%（95%CI：2.1%，22.2%）であった。

- 無作為割り付け時の年齢：

  - 55 歳未満：層別 HR は 0.695［97.5%CI：0.479，1.009，p=0.0138（片側）］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 30%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 8.6 ヵ月（95%CI：7.0，11.1 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 8.0 ヵ月（95%CI：4.9，9.5 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率はそれぞれ 30.3%（95%CI：21.3%，39.8%），12.6%（95%CI：5.8%，22.3%）であった。

  - 55 歳以上：層別 HR は 0.896［97.5%CI：0.570，1.406，p=0.2918（片側）］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 10%低下することを示唆している。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.6 ヵ月（95%CI：4.8，8.0 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（95%CI：4.2，7.1 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率はそれぞれ 10.5%（95%CI：3.7%，21.4%），6.6%（95%CI：1.9%，15.7%）であった。

Table 25.　層別因子別の全生存（OS）：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 [a] (N=162)
初回寛解の DoR：12 ヵ月未満			
被験者数		109	107
イベント数（%）		89 (81.7)	89 (83.2)
打ち切りとした被験者数（%）		20 (18.3)	18 (16.8)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		16.6 [10.1, 24.5]	10.6 [5.2, 18.1]
中央値（月）[95%CI][b]		6.6 [5.2, 7.7]	5.3 [3.8, 7.6]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.836 [0.596, 1.174]	-
	p 値（片側）[d]	0.1181	-
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.834 [0.595, 1.167]	-
	p 値（片側）	0.1120	-
初回寛解の DoR：12 ヵ月以上			
被験者数		55	55
イベント数（%）		33 (60.0)	41 (74.5)
打ち切りとした被験者数（%）		22 (40.0)	14 (25.5)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		34.8 [20.5, 49.6]	9.0 [2.1, 22.4]
中央値（月）[95%CI][b]		11.1 [6.7, 23.0]	9.4 [5.6, 12.4]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.625 [0.363, 1.075]	-
	p 値（片側）[d]	0.0249	-
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.585 [0.344, 0.995]	-
	p 値（片側）	0.0110	-
サルベージ療法：1 次			
被験者数		108	107
イベント数（%）		75 (69.4)	87 (81.3)
打ち切りとした被験者数（%）		33 (30.6)	20 (18.7)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		28.0 [19.4, 37.2]	9.6 [4.1, 17.8]
中央値（月）[95%CI][b]		8.6 [6.3, 11.6]	7.1 [5.3, 8.7]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.689 [0.482, 0.986]	-
	p 値（片側）[d]	0.0094	-
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.653 [0.458, 0.932]	-
	p 値（片側）	0.0033	-
サルベージ療法：2 次			
被験者数		56	55
イベント数（%）		47 (83.9)	43 (78.2)
打ち切りとした被験者数（%）		9 (16.1)	12 (21.8)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		14.2 [6.2, 25.4]	9.0 [2.1, 22.2]
中央値（月）[95%CI][b]		6.2 [4.5, 7.7]	5.2 [3.6, 12.2]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.943 [0.582, 1.530]	-
	p 値（片側）[d]	0.3934	-
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.970 [0.603, 1.560]	-
	p 値（片側）	0.4426	-
年齢：55 歳未満			
被験者数		104	103
イベント数（%）		70 (67.3)	79 (76.7)
打ち切りとした被験者数（%）		34 (32.7)	24 (23.3)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		30.3 [21.3, 39.8]	12.6 [5.8, 22.3]
中央値（月）[95%CI][b]		8.6 [7.0, 11.1]	8.0 [4.9, 9.5]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.695 [0.479, 1.009]	-
	p 値（片側）[d]	0.0138	-

Table 25.　層別因子別の全生存（OS）：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 [a] (N=162)
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.680 [0.470, 0.984]	-
	p 値（片側）	0.0092	-
年齢：55 歳以上			
被験者数		60	59
イベント数（%）		52 (86.7)	51 (86.4)
打ち切りとした被験者数（%）		8 (13.3)	8 (13.6)
24 ヵ月生存率 [95%CI][b]		10.5 [3.7, 21.4]	6.6 [1.9, 15.7]
中央値（月）[95%CI][b]		5.6 [4.8, 8.0]	5.3 [4.2, 7.1]
層別解析	HR [97.5%CI] [c]	0.896 [0.570, 1.406]	-
	p 値（片側）[d]	0.2918	-
非層別解析	HR [97.5%CI]	0.903 [0.579, 1.407]	-
	p 値（片側）	0.3024	-

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.2, Table 14.2.2.2.3
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，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，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，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

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. Kaplan–Meier 法を用いて算出した。
c. 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。
d. 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。

ベースライン特性別

ITT 集団での，層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後特性別の OS の HR のフォレストプロットを Figure 4 に示した。

Figure 4.　層別因子，その他の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）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）

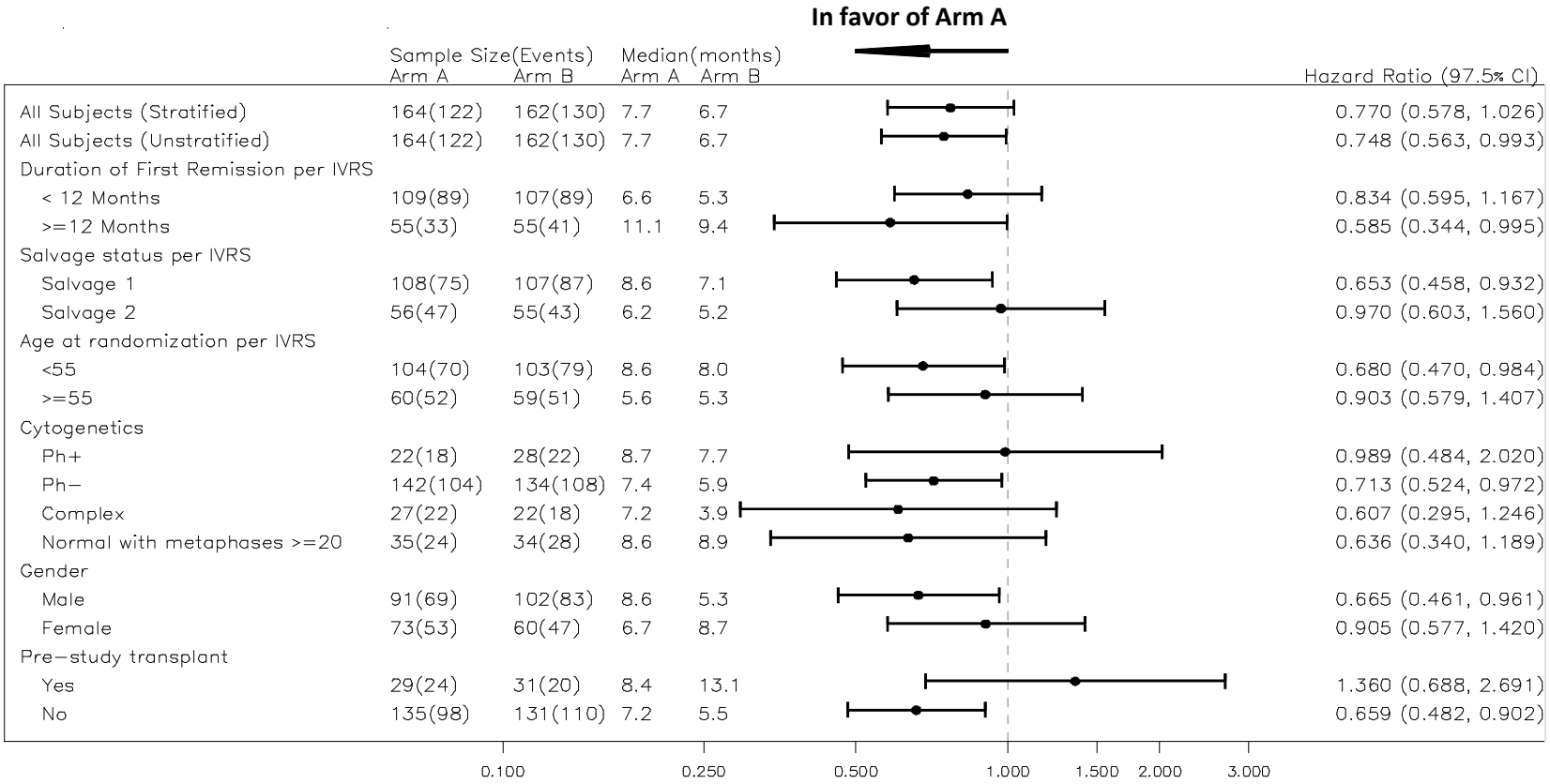


Figure 4.　層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後特性別の全生存（OS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）

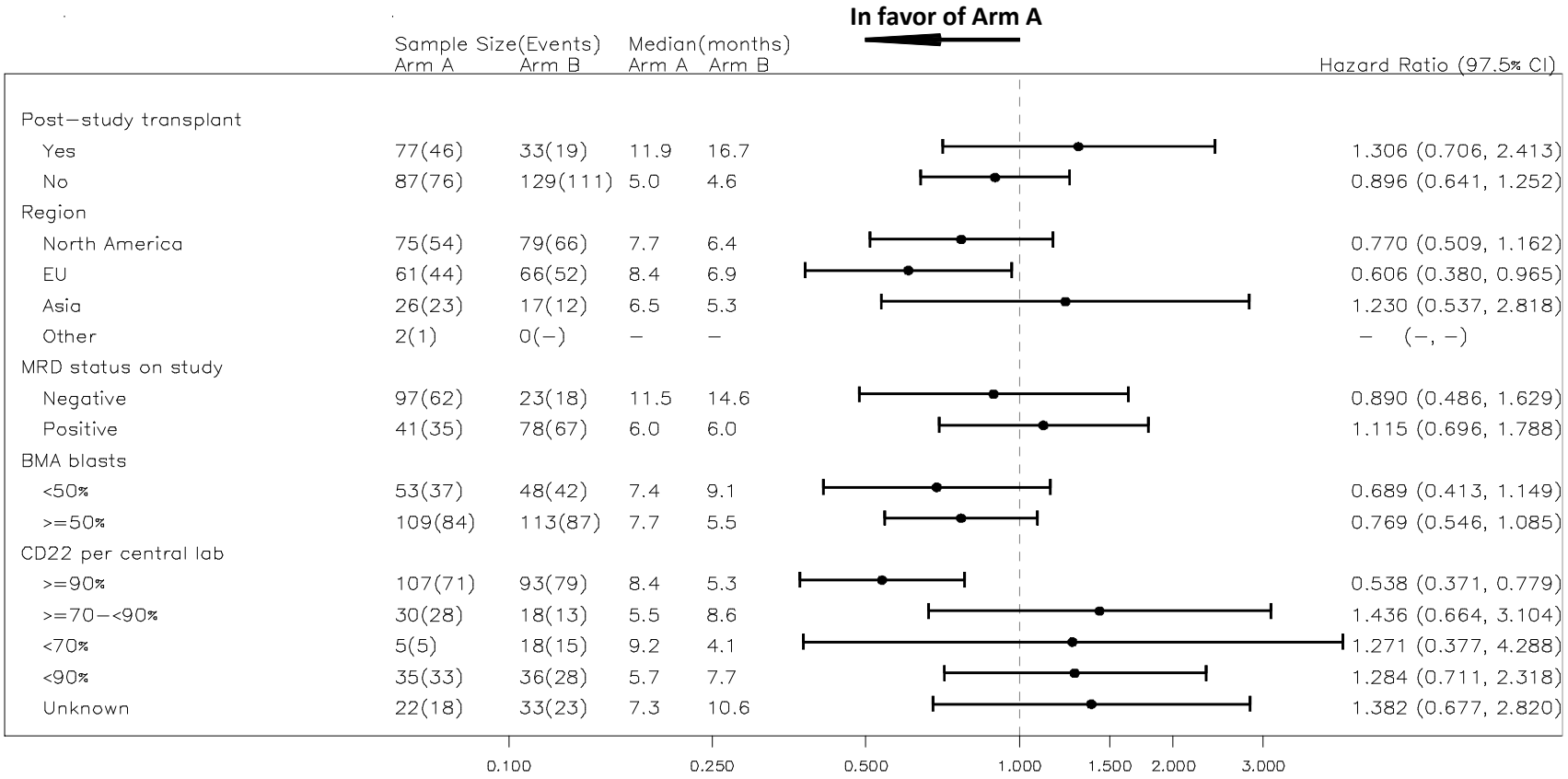
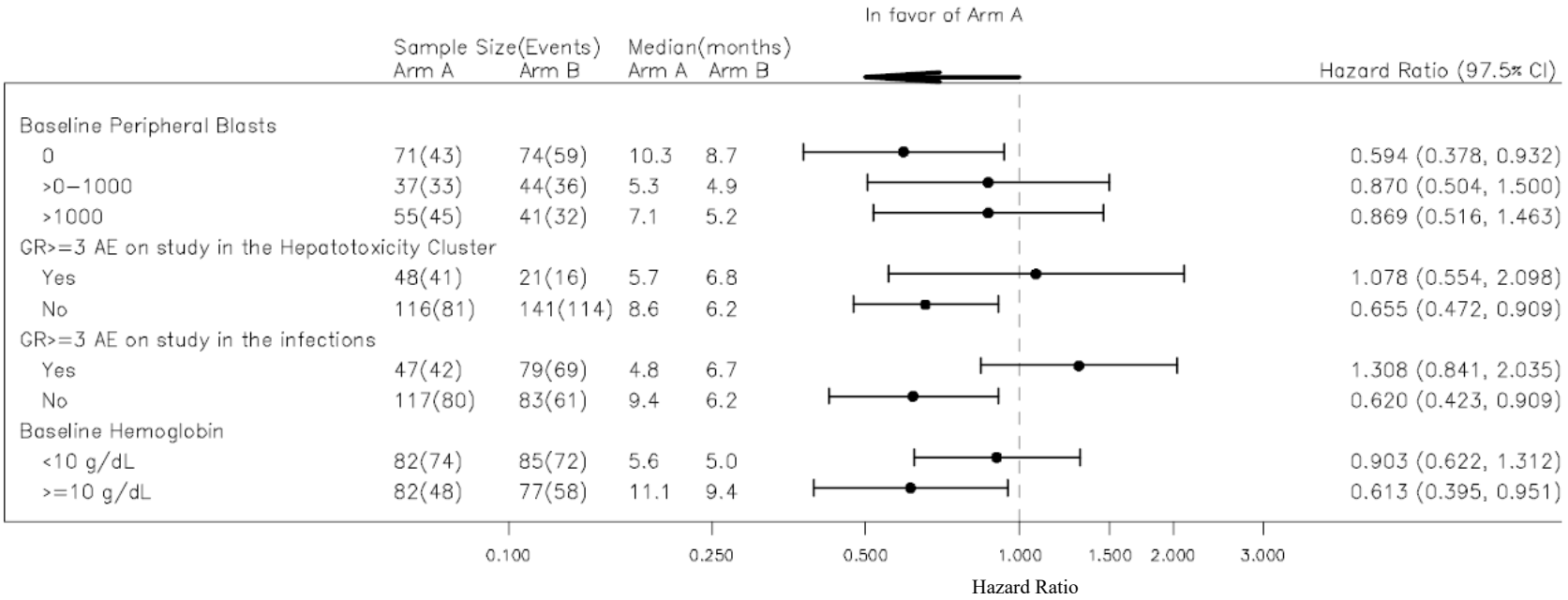


Figure 4.　層別因子，その他のベースライン特性およびベースライン後特性別の全生存（OS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）



Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.2.15.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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。
All Subjects (Stratified) を除き，非層別 HR および CI を示した。HR の基準値は治験担当医師が選択した標準化学療法である。
All Subjects (Stratified)の解析における層別因子は初回寛解の持続期間（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。
A 群：イノツズマブ　オゾガマイシン，B 群：治験担当医師が選択した標準化学療法，イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性解析に関する集積用語（バージョン 2.1）を参照。集積用語に含まれる基本語の定義については MedDRA（バージョン 18.1）を参照，AE：有害事象，BMA：骨髄穿刺液，CD22：cluster of differentiation 22，CI：信頼区間，EU：欧州連合，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），GR：グレード，HIDAC：高用量シタラビン，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，MedDRA：国際医薬用語集，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

以下のベースライン特性別の部分集団では，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延長の傾向が示唆された。：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（35 例）と治験担当医師が選択した標準化学療法群（36 例）の OS の HR は 1 を超えていた［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，CI の幅が広いことから，90%未満の CD22 陽性白血病芽球が OS に及ぼす影響を結論付けることはできなかった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.5）。

Ph+ALL 患者では，OS の HR は 0.989［97.5%CI：0.484，2.020，p=0.4859（片側）］であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.1）。

詳細は，総括報告書補遺に記述した（初回寛解の DoR：Table 14.2.2.2.1，サルベージ療法：Table 14.2.2.2.2，年齢：Table 14.2.2.2.3，細胞遺伝学：Table 14.2.2.6.1，HSCT 施行歴：Table 14.2.2.6.2，骨髄中芽球数：Table 14.2.2.6.3，末梢血中芽球数：Table 14.2.2.6.4，地域：Table 14.2.2.6.13，性別：Table 14.2.2.6.14，ヘモグロビン：Figure 14.2.2.15.1）。また，総括報告書補遺 11.4.1.1.2.3.1 項にもデータを示した。

<u>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</u>

- t (4;11)を有する被験者：
  ITT 集団での治験実施施設による判定で t (4;11)が認められた被験者は 13 例であった。その群別の内訳は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7 例であった（総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例を除くすべての被験者が死亡していた。非層別 HR は 1.697（97.5%CI：0.388，7.417）であった。被験者数が少ないため，t (4;11)を有する被験者の OS の評価は困難であった。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4.2 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.5 ヵ月であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.1）。

- 混合系統白血病（MLL）遺伝子再構成を有する被験者：
  ITT 集団での MLL 遺伝子再構成陽性および陰性の B 細胞性 ALL 被験者の OS の Kaplan-Meier 曲線を Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin-Updated Report Figure 14.2.2.6.5.3.522 に示した。両群の OS はいずれでも，MLL 遺伝子再構成陰性の B 細胞性 ALL 被験者と比較して MLL 遺伝子再構成陽性の B 細胞性 ALL 患者で劣っていた。MLL 遺伝子再構成陽性の部分集団では，両群間で OS に統計的有意差は認められなかった。なお，MLL 遺伝子再構成（陽性）が評価できた被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 27 例であった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and

Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin-Updated Report Table 14.2.2.6.5.3.522）。

2.1.1.6.1.2.4.2. 全生存（OS）の Cox 比例ハザードモデル解析

Cox 比例ハザードモデルにより，ベースライン特性およびベースライン後特性で調整した OS の解析を行った（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.9）。ベースライン特性は，年齢，人種，性別，ECOG パフォーマンス・ステータスのスコア，PRO，サルベージ療法，白血球数，血小板数，ヘモグロビン，循環血中芽球絶対数，骨髄中芽球の割合，髄外病変の有無，初回寛解の DoR，原発性難治性，初回の CR での初回寛解の DoR が 3 ヵ月未満，直近の治療に対する反応，HSCT 施行歴，細胞遺伝学，CD22 陽性白血病芽球の割合，LDH およびアルブミンであった。ベースライン後特性は，HSCT 施行（あり，なし），MRD の状態（陽性，陰性）および治験担当医師判定による CR/CRi（達成，非達成）であった。

- 単変量解析の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシン群で死亡リスクが低かったベースライン特性［$p<0.05$（両側）］を以下に示した（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.9）。

<u>ベースライン特性</u>

年齢（55 歳未満），人種（白人），サルベージ療法（1 次サルベージ療法），血小板数（100×10^9/L 以上），ヘモグロビン（10 g/dL 以上），初回寛解の DoR（12 ヵ月以上），CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上），LDH（970 IU/L 未満），アルブミン（2.5 g/dL 以上）

<u>ベースライン後特性</u>

HSCT 施行（あり），MRD の状態（陰性），治験担当医師判定による CR/CRi（達成）

- 多変量解析により，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）］を以下に示した（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.9）。

<u>ベースライン時の共変量</u>

サルベージ療法（1 次サルベージ療法），血小板数（100×10^9/L 以上），ヘモグロビン（10 g/dL 以上），初回寛解の DoR（12 ヵ月以上），CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上）

<u>ベースライン時およびベースライン後の共変量</u>

ヘモグロビン（10 g/dL 以上），HSCT 施行（あり），MRD の状態（陰性）

Cox 比例ハザードモデルによる OS の解析結果を総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.8 および Table 14.2.2.7.9 に示した。

治験期間中の HSCT 施行者の Cox 比例ハザードモデルによる OS の解析結果を総括報告書補遺 Table 14.2.2.9 および Table 14.2.2.9.1 に示した。

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部分集団解析の結果の要約

部分集団解析のためのベースライン特性の選択は，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最も重要である。

- 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（総括報告書補遺 Figure 14.2.2.15.1）。

- 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）］（総括報告書補遺 Figure 14.2.2.15.1）。: 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）

- t (4;11)および MLL 遺伝子再構成を有する被験者 t (4;11)などの MLL 遺伝子再構成を有する被験者では，どちらの群でも OS はおおむね不良であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.1）。

- Cox 比例ハザードモデル : 疾患状態を反映する可能性のあるベースラインのヘモグロビンが高値（10 g/dL 以上）の被験者，治験薬投与後の HSCT 施行者および MRD 陰性であった被験者では，良好な予後が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群に割付けられた被験者に対する多変量解析（ベースラインおよびベースライン後特性）の結果，以下の特性が有意であった［p<0.05（両側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.9）。 :
  - 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）

2.1.1.6.1.2.5. 血液学的完全寛解（CR+CRi）達成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　オゾガマイシン群での CR/CRi 達成後の死亡例の割合は，HSCT 施行者で 58.0%（40/69 例）および HSCT 非施行者で 80.4（41/51 例）であった。CR/CRi 達成者では，HSCT 施行者の HSCT 非施行者に対する層別 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%（95%CI : 28.4%，52.2%），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（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.2）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群での CR/CRi 達成後の死亡例の割合は，HSCT 施行者で 66.7%（14/21 例）および HSCT 非施行者で 89.7（26/29 例）であった。CR/CRi 達成者では，HSCT

施行者の HSCT 非施行者に対する層別 HR は 0.219 であった［97.5%CI：0.079，0.607，p=0.0002（片側）］。OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，CR/CRi 達成後，HSCT 施行者でそれぞれ 16.5 ヵ月および 27.2%（95%CI：8.0%，51.3%），HSCT 非施行者でそれぞれ 7.7 ヵ月および判定不能であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.2）。

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　オゾガマイシン群の CR/CRi 未達成者での死亡例の割合は，HSCT 施行者で 75.0%（6/8 例）および HSCT 非施行者で 97.2%（35/36 例）であった。CR/CRi 未達成者では，HSCT 施行者の HSCT 非施行者に対する層別 HR は 0.190 であった［97.5%CI：0.047，0.776，p=0.0018（片側）］。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%（95%CI：3.7%，55.8%），HSCT 非施行者でそれぞれ 2.2 ヵ月および 0%であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.2）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群の CR/CRi 未達成者での死亡例の割合は，HSCT 施行者で 41.7%（5/12 例）および HSCT 非施行者で 85.0%（85/100 例）であった。CR/CRi 未達成者では，HSCT 施行者の HSCT 非施行者に対する層別 HR は 0.037 であった［97.5%CI：0.004，0.361，p<0.0001（片側）］。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%（95%CI：20.8%，82.5%），HSCT 非施行者でそれぞれ 3.9 ヵ月および 1.8%（95%CI：0.2%，7.5%）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.2）。

さらに，以下の要約表および Kaplan-Meier 曲線を示した。

- OS が 45 日未満の被験者を除いたランドマーク解析による OS の要約および Kaplan-Meier 曲線［CR/CRi（治験担当医師判定）達成の有無別および HSCT 施行の有無別］（ITT 集団，総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.3，Figure 14.2.2.7.3）

- HSCT 施行の有無別の OS が 45 日未満の被験者を除いたランドマーク解析による OS の要約および Kaplan-Meier 曲線［群別および CR/CRi（治験担当医師判定）達成の有無別］（ITT 集団，総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.4，Figure 14.2.2.7.4）

2.1.1.6.1.2.6. 全生存（OS）の探索的追加解析

2.1.1.6.1.2.6.1. 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[18,19,20]。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。これは 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であり（イノツズマブ　オゾガマイシン群で 37.75 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 39.75 ヵ月），この値は可能な限りデータカットオフ日までに収集した十分な OS データを解析に用いることを考慮している。

ITT 集団での RMST 法を用いた OS の解析の結果は 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）］。

Table 26.　RMST 法を用いた全生存（OS）の探索的追加解析：B1931022 試験（ITT 集団）

期間（月）	イベント数	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 [a] (N=162)		RMST の差（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）	
		RMST（月）	SE	RMST（月）	SE	RMST の差［95%CI］（月）	p 値（片側）
37.7	252	13.87	1.10	9.93	0.85	3.93 [1.21, 6.65]	0.0023

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2.14.1.
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，RMST：制限付き平均生存時間，SE：標準誤差，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
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。

2.1.1.6.1.2.6.2. 競合リスクの解析

再発または進行による死亡（他の原因による死亡は打ち切り）の OS の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.2.16.1 に示した。

ITT 集団では，再発または進行による死亡の 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再発または進行による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（総括報告書補遺 Table 14.2.2.16.1）。

2.1.1.6.1.2.6.3. 全生存（OS）の他の打ち切り

HSCT 施行日で打ち切りとした全生存（OS）

HSCT が OS に及ぼす潜在的な影響を検討するために，ITT 集団での HSCT 施行日で打ち切りとした OS の感度分析を実施した。HSCT の影響を軽減するために死亡日または生存が確認できた最終日（死亡日が確認できなかった場合）以前の HSCT 施行日（施行した場合）で打ち切りとした。打ち切りの基準を 1.3.3.1.3.2.3.3 項および結果の要約を Figure 5 に示した。

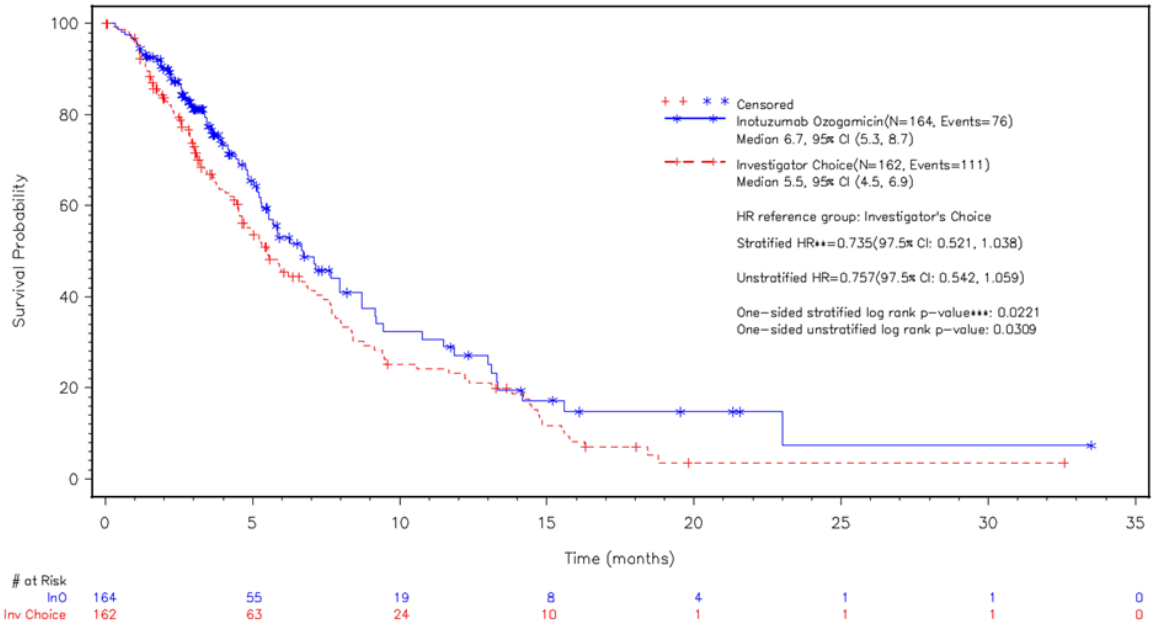
ITT 集団での層別 HR は 0.735［97.5%CI：0.521，1.038，p=0.0221（片側）］であり，これはイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクが，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて全体で 26%低下することを示唆している。非層別 HR は 0.757［97.5%CI：0.542，1.059，p=0.0309（片側）］であった。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6.7 ヵ月（95%CI：5.3，8.7 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.5 ヵ月（95%CI：4.5，6.9 ヵ月）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.13.1）。

2.1.1.6.1.2.2 項に示したとおり，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（総括報告書補遺 Table 14.2.2.13.1）。

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 施行の 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。

Figure 5.　造血幹細胞移植（HSCT）施行日で打ち切りとした全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団）



**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。
Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.2.13.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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，Inv Choice：治験担当医師が選択した標準化学療法，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

次治療開始で打ち切りとした全生存（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（総括報告書補遺 Table 14.4.2.8）。

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（総括報告書補遺 Table 14.4.2.8.1）。

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。Blinatumomab の投与日で打ち切りとした OS の要約は，総括報告書補遺 Table 14.2.2.13.2 および Figure 14.2.2.13.2 に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの追加投与日で打ち切りとした OS の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.2.13.3 および Figure 14.2.2.13.3 に示した。追加の寛解導入療法の開始日で打ち切りとした OS の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.2.13.4 および Figure 14.2.2.13.4 に示した。

2.1.1.6.2. 副次評価項目の解析結果

2.1.1.6.2.1. 微小残存病変（MRD）陰性率

2.1.1.6.2.1.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

ITT218 集団での CR/CRi，CR および CRi 達成者（EAC 判定）ならびに全被験者の MRD 陰性率を Table 27 に示した。

Table 27.　CR/CRi 達成者（EAC 判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団）

	MRD 陰性率 [a] 被験者数（%）［95%CI］		
	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 [b]	p 値（片側）
CR/CRi 達成者	69/88 (78.4), [68.4, 86.5]	9/32 (28.1), [13.7, 46.7]	<0.0001
CR 達成者	35/39 (89.7), [75.8, 97.1]	6/19 (31.6), [12.6, 56.6]	<0.0001
CRi 達成者	34/49 (69.4), [54.6, 81.7]	3/13 (23.1), [5.0, 53.8]	0.0034
全被験者 [c]	71/109 (65.1), [55.4, 74.0]	16/109 (14.7), [8.6, 22.7]	<0.0001

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.5.2，有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.3.7.122
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
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，EAC：評価項目判定委員会，MRD：微小残存病変，ITT218：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），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
a. 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）。
b. 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。
c. MRD 陰性のすべての被験者を含む。

CR/CRi 達成者

CR/CRi（EAC 判定）を達成し 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 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 28.1%（9/32 例）であった（片側 p<0.0001）（Table 27）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンで，MRD 陰性であった被験者の割合は，FLAG で 21.1%（4/19 例），MXN/Ara-C で 45.5%（5/11 例）であり，HIDAC（2 例）は MRD 陰性ではなかった（有効性追加解析 Table 14.2.1.5.2.1.122）。

CR 達成者

CR（EAC 判定）を達成し 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 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 31.6%（6/19 例）であった（片側 p<0.0001）（Table 27）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンで，MRD 陰性であった被験者の割合は，FLAG で 15.4%（2/13 例），MXN/Ara-C で 80.0%（4/5 例）であり，HIDAC（1 例）では MRD 陰性ではなかった（有効性追加解析 Table 14.2.1.5.2.1.122）。

CRi 達成者

CRi（EAC 判定）を達成し 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 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 23.1%（3/13 例）であった（片側 p=0.0034）（Table 27）。また，治験担当医師が選択した標準化学療法群の各レジメンで，MRD 陰性であった被験者の割合は，FLAG で 33.3%（2/6 例），MXN/Ara-C で 16.7%（1/6 例）であり，HIDAC（1 例）では MRD 陰性ではなかった（有効性追加解析 Table 14.2.1.5.2.1.122）。

全被験者（218 例）

ITT218 集団全体で 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 65.1%（71/109 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群 14.7%（16/109 例）であった（片側 p<0.0001）（Table 27）。

<日本人集団>

CR/CRi（EAC 判定）を達成し 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 6/8 例（75.0%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群 0/2 例（0%）であった（Table 28）。

Table 28.　CR/CRi 達成者（EAC 判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団：日本人集団）

	MRD 陰性率 [a] 被験者数（%）［95%CI］	
	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 [b]
CR/CRi 達成者	6/8 (75.0), [34.9, 96.8]	0/2 (0), [0.0, 84.2]
CR 達成者	3/3 (100), [29.2, 100]	0
CRi 達成者	3/5 (60.0), [14.7, 94.7]	0/2 (0), [0.0, 84.2]
全被験者 [c]	7/11 (63.6), [30.8, 89.1]	0/6 (0), [0.0, 45.9]

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.5.2.722, Table 14.2.1.3.7.122.JP（2014 年 10 月 2 日）
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
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，EAC：評価項目判定委員会，MRD：微小残存病変，ITT218：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），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
a. 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）。
b. 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。
c. MRD 陰性のすべての被験者を含む。

2.1.1.6.2.1.2. 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，CR および CRi 達成者（治験担当医師判定）ならびに全被験者の MRD 陰性率を Table 29 に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，CR/CRi（治験担当医師判定）を達成し，MRD陰性（治験担当医師判定）であった被験者の割合は，76.7%（92/120例），治験担当医師が選択した標準化学療法群では38.0%（19/50例）であった［p<0.0001（片側）］。

Table 29.　CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団）

	MRD 陰性率 [a] 被験者数（%）[95%CI]		
	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 [b]	p 値（片側）
CR/CRi 達成者	92/120 (76.7), [68.1, 83.9]	19/50 (38.0), [24.7, 52.8]	< 0.0001
CR 達成者	49/55 (89.1), [77.8, 95.9]	12/26 (46.2), [26.6, 66.6]	< 0.0001
CRi 達成者	43/65 (66.2), [53.4, 77.4]	7/24 (29.2), [12.6, 51.1]	0.0009
全被験者 [c]	97/164 (59.1), [51.2, 66.7]	23/162 (14.2), [9.2, 20.5]	< 0.0001

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table14.2.4.2.1，Table 14.2.4.2.2
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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，MRD：微小残存病変，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

a. MRD 陰性は単核細胞 104 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）。
b. 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。
c. MRD 陰性のすべての被験者を含む。

<日本人集団>

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，CR/CRi（治験担当医師判定）を達成し，MRD陰性（治験担当医師判定）であった被験者の割合は，70.0%（7/10例），治験担当医師が選択した標準化学療法群では33.3%（1/3例）であった（Table 30）。

Table 30.　CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および全被験者の微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団，日本人集団）

	MRD 陰性率 [a] 被験者数（%）[95%CI]	
	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 [b]
CR/CRi 達成者	7/10 (70.0), [34.8, 93.3]	1/3 (33.3), [0.8, 90.6]
CR 達成者	3/3 (100), [29.2, 100]	0/0
CRi 達成者	4/7 (57.1), [18.4, 90.1]	1/3 (33.3), [0.8, 90.6]
全被験者 [c]	7/13 (53.8), [25.1, 80.8]	1/7 (14.3), [0.4, 57.9]

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table14.2.4.2.1.722，Table14.2.4.2.2.JP（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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，MRD：微小残存病変，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
a.　MRD 陰性は単核細胞 104 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）。
b.　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。
c.　MRD 陰性のすべての被験者を含む。

2.1.1.6.2.1.3. 層別因子およびその他のベースライン特性別の微小残存病変（MRD）陰性

2.1.1.6.2.1.3.1. CR/CRi（EAC 判定）達成者の微小残存病変（MRD）陰性（ITT218 集団，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

ITT218 集団での CR/CRi（EAC 判定）達成者を対象とした層別因子およびその他のベースライン特性別の MRD の部分集団解析を Table 31 に，全被験者を対象とした層別因子別の MRD の部分集団解析を Table 32 に示した。なお，イノツズマブ　オゾガマイシン群の部分集団が 10 例以上の解析結果のみを示した。

Ph+の被験者の MRD 陰性であった被験者の割合は，ITT218 集団の結果と類似していた。Ph+の被験者で MRD 陰性の被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 90.9%（10/11 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 12.5%（1/8 例）であった（Table 31）。t (4,11)を有する CR/CRi 達成者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では MRD 陰性ではなかったが，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 50.0%（1/2 例）が MRD 陰性であった（有効性追加解析 Table 14.2.1.5.2.2）。

Table 31.　CR/CRi 達成者（EAC 判定）の層別因子およびベースライン特性別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)	p 値 [b]
年齢：55 歳未満			
被験者数	66 (60.6)	69 (63.3)	
CR/CRi 達成者数（%）	53 (80.3)	22 (31.9)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	11 (20.8) [10.8, 34.1]	16 (72.7) [49.8, 89.3]	<0.0001
陰性 [d]	39 (73.6) [59.7, 84.7]	5 (22.7) [7.8, 45.4]	
年齢：55 歳以上			
被験者数	43 (39.4)	40 (36.7)	
CR/CRi 達成者数（%）	35 (81.4)	10 (25.0)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	5 (14.3) [4.8, 30.3]	6 (60.0) [26.2, 87.8]	0.0074
陰性 [d]	30 (85.7) [69.7, 95.2]	4 (40.0) [12.2, 73.8]	
年齢：65 歳未満			
被験者数	86 (78.9)	95 (87.2)	
CR/CRi 達成者数（%）	68 (79.1)	29 (30.5)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	13 (19.1) [10.6, 30.5]	20 (69.0) [49.2, 84.7]	<0.0001
陰性 [d]	52 (76.5) [64.6, 85.9]	8 (27.6) [12.7, 47.2]	
年齢：65 歳以上			
被験者数	23 (21.1)	14 (12.8)	
CR/CRi 達成者数（%）	20 (87.0)	3 (21.4)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (15.0) [3.2, 37.9]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	0.1073
陰性 [d]	17 (85.0) [62.1, 96.8]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	
人種：白人			
被験者数	76 (69.7)	79 (72.5)	
CR/CRi 達成者数（%）	63 (82.9)	25 (31.6)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	9 (14.3) [6.7, 25.4]	18 (72.0) [50.6, 87.9]	<0.0001
陰性 [d]	53 (84.1) [72.7, 92.1]	6 (24.0) [9.4, 45.1]	
人種：アジア人			
被験者数	17 (15.6)	17 (15.6)	
CR/CRi 達成者数（%）	14 (82.4)	3 (17.6)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (21.4) [4.7, 50.8]	3 (100) [29.2, 100]	0.0294
陰性 [d]	11 (78.6) [49.2, 95.3]	0 [0.0, 70.8]	
人種：その他			
被験者数	15 (13.8)	11 (10.1)	
CR/CRi 達成者数（%）	10 (66.7)	3 (27.3)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (30.0) [6.7, 65.2]	0 (0.0, 70.8]	1.0000
陰性 [d]	5 (50.0) [18.7, 81.3]	3 (100) [29.2, 100]	
性別：男性			
被験者数	61 (56.0)	73 (67.0)	
CR/CRi 達成者数（%）	48 (78.7)	21 (28.8)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	7 (14.6) [6.1, 27.8]	14 (66.7) [43.0, 85.4]	<0.0001

Table 31.　CR/CRi 達成者（EAC 判定）の層別因子およびベースライン特性別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)**	**p 値 [b]**
陰性 [d]	39 (81.3) [67.4, 91.1]	7 (33.3) [14.6, 57.0]	
性別：女性			
被験者数	48 (44.0)	36 (33.0)	
CR/CRi 達成者数（%）	40 (83.3)	11 (30.6)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	9 (22.5) [10.8, 38.5]	8 (72.7) [39.0, 94.0]	0.0010
陰性 [d]	30 (75.0) [58.8, 87.3]	2 (18.2) [2.3, 51.8]	
地域：北米 [e]			
被験者数	48 (44.0)	52 (47.7)	
CR/CRi 達成者数（%）	38 (79.2)	13 (25.0)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	9 (23.7) [11.4, 40.2]	8 (61.5) [31.6, 86.1]	0.0130
陰性 [d]	27 (71.1) [54.1, 84.6]	4 (30.8) [9.1, 61.4]	
地域：EU			
被験者数	45 (41.3)	47 (43.1)	
CR/CRi 達成者数（%）	37 (82.2)	16 (34.0)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	4 (10.8) [3.0, 25.4]	11 (68.8) [41.3, 89.0]	<0.0001
陰性 [d]	32 (86.5) [71.2, 95.5]	5 (31.3) [11.0, 58.7]	
地域：アジア			
被験者数	14 (12.8)	10 (9.2)	
CR/CRi 達成者数（%）	11 (78.6)	3 (30.0)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (27.3) [6.0, 61.0]	3 (100) [29.2, 100]	0.0549
陰性 [d]	8 (72.7) [39.0, 94.0]	0 [0.0, 70.8]	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン，ステロイド			
被験者数	30 (27.5)	18 (16.5)	
CR/CRi 達成者数（%）	22 (73.3)	5 (27.8)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (13.6) [2.9, 34.9]	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0.2207
陰性 [d]	19 (86.4) [65.1, 97.1]	3 (60.0) [14.7, 94.7]	
細胞減少療法：ステロイド			
被験者数	19 (17.4)	12 (11.0)	
CR/CRi 達成者数（%）	14 (73.7)	5 (41.7)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	2 (14.3) [1.8, 42.8]	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0.2722
陰性 [d]	12 (85.7) [57.2, 98.2]	3 (60.0) [14.7, 94.7]	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン			
被験者数	18 (16.5)	13 (11.9)	
CR/CRi 達成者数（%）	13 (72.2)	3 (23.1)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	2 (15.4) [1.9, 45.4]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	0.4893
陰性 [d]	11 (84.6) [54.6, 98.1]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：分裂中期分析で正常が 20 以上			
被験者数	20 (18.3)	20 (18.3)	
CR/CRi 達成者数（%）	19 (95.0)	6 (30.0)	

Table 31.　CR/CRi 達成者（EAC 判定）の層別因子およびベースライン特性別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)**	**p 値 [b]**
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	3 (15.8) [3.4, 39.6]	2 (33.3) [4.3, 77.7]	0.1246
陰性 [d]	16 (84.2) [60.4, 96.6]	3 (50.0) [11.8, 88.2]	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：Ph+[f]			
被験者数	14 (12.8)	18 (16.5)	
CR/CRi 達成者数（%）	11 (78.6)	8 (44.4)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	0 [0.0, 28.5]	7 (87.5) [47.3, 99.7]	0.0012
陰性 [d]	10 (90.9) [58.7, 99.8]	1 (12.5) [0.3, 52.7]	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：その他			
被験者数	49 (45.0)	46 (42.2)	
CR/CRi 達成者数（%）	42 (85.7)	12 (26.1)	
CR/CRi 達成者を対象とした MRD の定性的結果 [c]：被験者数（%）[95%CI]			
陽性	10 (23.8) [12.1, 39.5]	8 (66.7) [34.9, 90.1]	0.0203
陰性 [d]	30 (71.4) [55.4, 84.3]	4 (33.3) [9.9, 65.1]	

Source：有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.3.3.122, Table 14.2.1.3.4.122, Table 14.2.1.3.5.122, Table 14.2.1.3.6.122, Table 14.2.1.3.8.122, Table 14.2.1.3.9.122, Table 14.2.1.5.2.2, Table 14.2.1.5.2.1.1.122
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
層別因子は，症例報告書に基づく。
イノツズマブ　オゾガマイシン群の 10 例以上の部分集団のみ示した。
CR : 完全寛解, CRi : 血球数の回復を伴わない完全寛解, EAC : 評価項目判定委員会, MRD : 微小残存病変, ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，CI：信頼区間，EU：欧州連合，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

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. カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（いずれかの被験者数が 5 例未満の場合）に基づく陰性に関する p 値（片側）
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 陰性率の p 値（片側）は，2 群間の MRD 陰性率について実施した検定に基づいた。
e. 米国およびカナダを含む。
f. 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

Table 32.　層別因子別の微小残存病変（MRD）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)	p 値 [b]
年齢：55 歳未満			
被験者数	66 (60.6)	69 (63.3)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	12 (18.2) [9.8, 29.6]	42 (60.9) [48.4, 72.4]	<0.0001
陰性 [d]	41 (62.1) [49.3, 73.8]	9 (13.0) [6.1, 23.3]	
年齢：55 歳以上			
被験者数	43 (39.4)	40 (36.7)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	11 (25.6) [13.5, 41.2]	20 (50.0) [33.8, 66.2]	<0.0001
陰性 [d]	30 (69.8) [53.9, 82.8]	7 (17.5) [7.3, 32.8]	
サルベージ療法：1 次			
被験者数	73 (67.0)	69 (63.3)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	16 (21.9) [13.1, 33.1]	40 (58.0) [45.5, 69.8]	<0.0001
陰性 [d]	51 (69.9) [58.0, 80.1]	9 (13.0) [6.1, 23.3]	
サルベージ療法：2 次			
被験者数	35 (32.1)	39 (35.8)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	7 (20.0) [8.4, 36.9]	21 (53.8) [37.2, 69.9]	0.0005
陰性 [d]	19 (54.3) [36.6, 71.2]	7 (17.9) [7.5, 33.5]	
初回寛解の DoR：12 ヵ月未満			
被験者数	62 (56.9)	71 (65.1)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	17 (27.4) [16.9, 40.2]	41 (57.7) [45.4, 69.4]	<0.0001
陰性 [d]	35 (56.5) [43.3, 69.0]	8 (11.3) [5.0, 21.0)]	
初回寛解の DoR：12 ヵ月以上			
被験者数	47 (43.1)	38 (34.9)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	6 (12.8) [4.8, 25.7]	21 (55.3) [38.3, 71.4]	<0.0001
陰性 [d]	36 (76.6) [62.0, 87.7]	8 (21.1) [9.6, 37.3]	

Source：有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.1.3.7.122
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
層別因子は，症例報告書に基づく。
CI：信頼区間，MRD：微小残存病変，ITT218：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），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
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. カイ二乗検定に基づく陰性に関する p 値（片側）
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 陰性率の p 値（片側）は，2 群間の MRD 陰性率について実施した検定に基づいた。

2.1.1.6.2.1.3.2. 層別因子別の微小残存病変（MRD）陰性（ITT 集団，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での MRD 陰性の層別因子別の部分集団解析を Table 33 に示した。

Table 33.　層別因子別の微小残存病変（MRD）：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 [a] (N=162)	p 値 [b]
年齢：55 歳未満			
被験者数	104 (63.4)	103 (63.6)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	25 (24.0) [16.2, 33.4]	49 (47.6) [37.6, 57.6]	
陰性 [d]	62 (59.6) [49.5, 69.1]	14 (13.6) [7.6, 21.8]	<0.0001
年齢：55 歳以上			
被験者数	60 (36.6)	59 (36.4)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	16 (26.7) [16.1, 39.7]	29 (49.2) [35.9, 62.5]	
陰性 [d]	35 (58.3) [44.9, 70.9]	9 (15.3) [7.2, 27.0]	<0.0001
サルベージ療法：1 次			
被験者数	111 (67.7)	104 (64.2)	
MRD の定性的結果 [c]：n (%) [95%CI]			
陽性	26 (23.4) [15.9, 32.4]	55 (52.9) [42.8, 62.8]	
陰性 [d]	70 (63.1) [53.4, 72.0]	13 (12.5) [6.8, 20.4]	<0.0001
サルベージ療法：2 次			
被験者数	51 (31.1)	57 (35.2)	
MRD の定性的結果 [c]：　n (%) [95%CI]			
陽性	15 (29.4) [17.5, 43.8]	22 (38.6) [26.0, 52.4]	
陰性 [d]	26 (51.0) [36.6, 65.2]	10 (17.5) [8.7, 29.9]	0.0001
初回寛解の持続期間：12 ヵ月未満			
被験者数	98 (59.8)	108 (66.7)	
MRD の定性的結果 [c]：　n (%) [95%CI]			
陽性	33 (33.7) [24.4, 43.9]	50 (46.3) [36.7, 56.2]	
陰性 [d]	46 (46.9) [36.8, 57.3]	11 (10.2) [5.2, 17.5]	<0.0001
初回寛解の持続期間：12 ヵ月以上			
被験者数	66 (40.2)	54 (33.3)	
MRD の定性的結果 [c]：　n (%) [95%CI]			
陽性	8 (12.1) [5.4, 22.5]	28 (51.9) [37.8, 65.7]	
陰性 [d]	51 (77.3) [65.3, 86.7]	12 (22.2) [12.0, 35.6]	<0.0001

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.4.2.2
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
層別因子は，症例報告書に基づく。
CI：信頼区間，MRD：微小残存病変，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

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. カイ二乗検定に基づく陰性に関する p 値（片側）
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 陰性率の p 値（片側）は，2 群間の MRD 陰性率について実施した検定に基づいた。

2.1.1.6.2.1.4. CD22 陽性白血病芽球の割合別の微小残存病変（MRD）陰性率

2.1.1.6.2.1.4.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

CD22 陽性白血病芽球の割合別の EAC 判定による CR/CRi 達成者での MRD 陰性率の部分集団解析を Table 34 に要約した。CR/CRi（EAC 判定）達成者での MRD 陰性率は，CD22 陽性白血病芽球の割合によらず，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　オゾガマイシン群では，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（EAC 判定）達成者では，61 例中 50 例（82.0%）が MRD 陰性であった。同様に，70%以上 90%未満の CR/CRi（EAC 判定）達成者では、17 例中 11 例（64.7%）が MRD 陰性であった。70%未満の被験者は 3 例のみのため，CR/CRi 達成と MRD 陰性率に関して意味のある比較はできなかった（Table 34）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（EAC 判定）達成者では，23 例中 7 例（30.4%）が MRD 陰性であった。70%以上 90%未満の CR/CRi（EAC 判定）達成者は 2 例認められたが，いずれの被験者も MRD 陰性ではなかった（Table 34）。

＜日本人集団＞

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，ベースライン時に CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（EAC 判定）達成者は 4 例で，4 例全例（100%）が MRD 陰性であった。CD22 陽性白血病芽球が 70%以上 90%未満の CR/CRi（EAC 判定）達成者は 2 例認められたが，いずれの被験者も MRD 陰性ではなかった。CD22 陽性白血病芽球が 70%未満の被験者は 1 例で，この 1 例は CR/CRi（EAC 判定）を達成し，MRD 陰性であった（Table 34）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，ベースライン時に CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（EAC 判定）達成者は 2 例認められたが，いずれの被験者も MRD 陰性ではなかった。CD22 陽性白血病芽球が 70%以上 90%未満または 70%未満の CR/CRi 達成者はいなかった（Table 34）。

Table 34.　CD22 陽性白血病芽球の割合別の CR/CRi 達成者（EAC 判定）および微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT218 集団）

	被験者数		CR/CRi 達成者数（%）[a]		CR/CRi 達成者での MRD 陰性率[b]（%）[c]	
	全集団	日本人	全集団	日本人	全集団	日本人
イノツズマブ　オゾガマイシン						
CD22 陽性（%）[d]	109	11	88 (80.7)	8 (72.7)	69 (78.4)	6 (75.0)
90%以上	74	7	61 (82.4)	4 (57.1)	50 (82.0)	4 (100)
70%以上 90%未満	21	2	17 (81.0)	2 (100)	11 (64.7)	0
70%未満	3	1	2 (66.7)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
欠測	11	1	8 (72.7)	1 (100)	6 (75.0)	1 (100)
治験担当医師が選択した標準化学療法[e]						
CD22 陽性（%）[d]	109	6	32 (29.4)	2 (33.3)	9 (28.1)	0
90%以上	63	4	23 (36.5)	2 (50.0)	7 (30.4)	0
70%以上 90%未満	12	1	2 (16.7)	0	0	0
70%未満	12	0	4 (33.3)	0	2 (50.0)	0
欠測	22	1	3 (13.6)	0	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.5.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.5.1.722（2014 年 10 月 2 日）
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
CD22：cluster of differentiation 22，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，EAC：評価項目判定委員会，MRD：微小残存病変，ITT218：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），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
a. 「被験者数」によって割合を算出した。
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. 「CR/CRi 達成者」によって割合を算出した。
d. 中央検査機関によるベースライン CD22 陽性白血病芽球割合
e. 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。

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

ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合別の CR/CRi（治験担当医師判定）達成者での MRD 陰性率の部分集団解析を Table 35 に要約した。CR/CRi（治験担当医師判定）達成者での MRD 陰性率は，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合によらず，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同等もしくは高かった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（治験担当医師判定）達成者では，83 例中 69 例（83.1%）が MRD 陰性であった。同様に，70%以上 90%未満の CR/CRi（治験担当医師判定）達成者では，20 例中 12 例（60.0%）が MRD 陰性であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，CD22 陽性白血病芽球が 90%以上の CR/CRi（治験担当医師判定）達成者では，33 例中 10 例（30.3%）が MRD 陰性であった。同様に，70%以上 90%未満および 70%未満の CR/CRi（治験担当医師判定）達成者では，それぞれ 5 例中 3 例（60.0%）および 6 例中 2 例（33.3%）が MRD 陰性であった。

Table 35.　CD22 陽性白血病芽球の割合別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）および微小残存病変（MRD）陰性率：B1931022 試験（ITT 集団）

	被験者数	CR/CRi 達成者数（%）[a]	CR/CRi 達成者での MRD 陰性率[b]（%）[c]
イノツズマブ　オゾガマイシン			
CD22 陽性（%）[d]	164	120 (73.2)	92 (76.7)
90%以上	107	83 (77.6)	69 (83.1)
70%以上 90%未満	30	20 (66.7)	12 (60.0)
70%未満	5	3 (60.0)	2 (66.7)
欠測	22	14 (63.6)	9 (64.3)
治験担当医師が選択した標準化学療法[e]			
CD22 陽性（%）[d]	162	50 (30.9)	19 (38.0)
90%以上	93	33 (35.5)	10 (30.3)
70%以上 90%未満	18	5 (27.8)	3 (60.0)
70%未満	18	6 (33.3)	2 (33.3)
欠測	33	6 (18.2)	4 (66.7)

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.5.1.2
データカットオフ：2016 年 3 月 8 日
CD22：cluster of differentiation 22，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，MRD：微小残存病変，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
a.　「被験者数」によって割合を算出した。
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.　「CR/CRi 達成者」によって割合を算出した。
d.　中央検査機関によるベースライン CD22 陽性白血病芽球割合
e.　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。

2.1.1.6.2.2. 寛解持続期間（DoR）

2.1.1.6.2.2.1. 寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）（治験担当医師判定）

2.1.1.6.2.2.1.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT218集団でのCR/CRi達成者（治験担当医師判定）のDoR（治験担当医師判定）のKaplan-Meier曲線を総括報告書補遺Figure 14.2.4.1に示した。

ITT218 集団での CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）で，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）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）を発現した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 84 例中 61 例（72.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 32 例中 27 例（84.4%）であった。CR/CRi 達成者の層別 HR は 0.502（95% CI：0.303，0.832）で，p 値（片側）は 0.0031 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 5.4 ヵ月（95%CI：4.2，8.0 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3.5 ヵ月（95%CI：2.9，6.6 ヵ月）であった（Table 36）。

CR 達成者の層別 HR は 0.412（95% CI：0.188，0.904）で，p 値（片側）は 0.0118 であった。CR 達成者の DoCR の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.6 ヵ月（95%CI：4.4，12.4 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4.9 ヵ月（95%CI：2.2，7.2 ヵ月）であった（Table 36）。

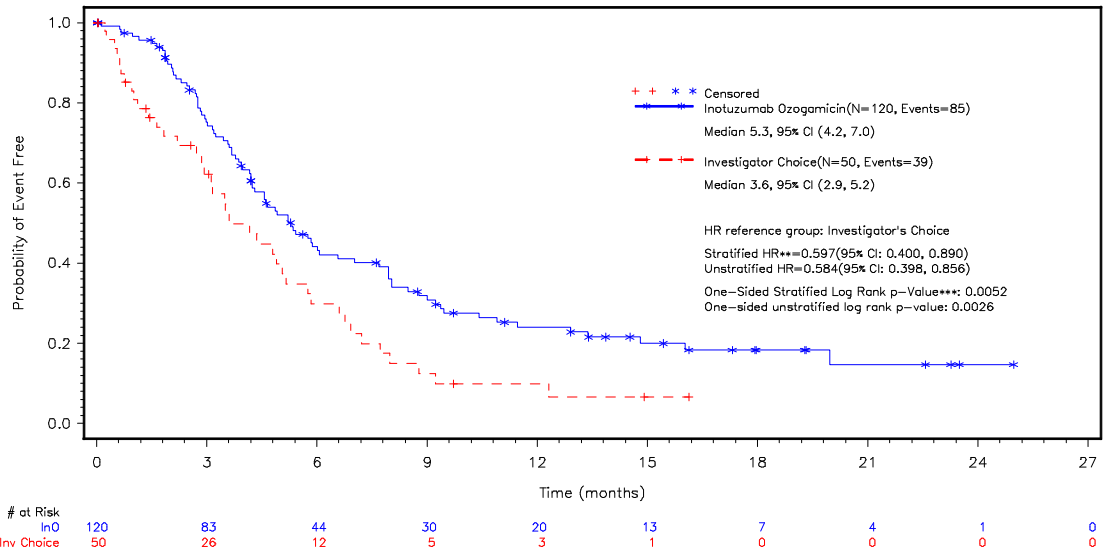
<日本人集団>

ITT218 集団での CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）で，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）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 9 例中 8 例（88.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2 例中 2 例（100%）であった。CR/CRi 達成者の非層別 HR は 0.145（95% CI：0.020，1.045）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 5.8 ヵ月（95%CI：0.7，8.8 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1.6 ヵ月（95%CI：0.3，2.9 ヵ月）であった（日本人追加解析 Table 14.2.4.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.2.2.1.2. 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（治験担当医師判定）達成者の DoR（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示した。

Figure 6. CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団）



**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。
Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.4.1.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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。
無作為割り付け時の層別因子を用いた層別解析で HR および p 値を算出した。
#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，Inv Choice：治験担当医師が選択した標準化学療法，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，ITT：intent-to-treat，CI：信頼区間，HR：ハザード比，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

ITT 集団で，CR/CRi（治験担当医師判定）を達成し，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）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 120 例中 85 例（70.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 50 例中 39 例（78.0%）であった。CR/CRi（治験担当医師判定）達成者の DoR の層別 HR は 0.597（95%CI：0.400，0.890）で，p 値（片側）は 0.0052 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（95%CI：4.2，7.0 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（95%CI：2.9，5.2 ヵ月）であった。ITT 集団の結果は，ITT218 集団の結果と同様であった（Table 37）。

ITT 集団での CR（治験担当医師判定）達成者の DoCR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.1.4 および Figure 14.2.4.1.2.1 に示した。CR 達成者の層別 HR は 0.464（95%CI：0.239，0.899）で，p 値（片側）は 0.0103 であった。CR 達成者の DoCR の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が 7.2 ヵ月（95%CI：4.9，12.4 ヵ月）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群が 5.1 ヵ月（95%CI：2.9，6.8 ヵ月）であった（Table 37）。

<日本人集団>

ITT 集団で，CR/CRi（治験担当医師判定）を達成し，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）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 10 例中 9 例（90.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例中 3 例（100%）であった。CR/CRi（治験担当医師判定）達成者の DoR の非層別 HR は 0.227（95%CI：0.045，1.138）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 5.5 ヵ月（95%CI：0.7，8.8 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2.7 ヵ月（95%CI：0.3，2.9 ヵ月）であった。ITT 集団の結果は，ITT218 集団の結果と同様であった（日本人追加解析 Table 14.2.4.1.4.722，　2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.2.2.2. 寛解持続期間（DoR）および完全寛解持続期間（DoCR）（治験依頼者判定）

2.1.1.6.2.2.2.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT218 集団での CR/CRi（EAC 判定）達成者の DoR を Table 36 に要約した。

DoR の主要定義は 1.3.2.1.7.1 項に，副次定義は 1.3.2.1.7.2 項に記載した。

DoR（治験依頼者判定）

- 主要定義：ITT218 集団での CR/CRi（EAC 判定）達成者のうち，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 例中 72 例（81.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 32 例中 26 例（81.3%）であった。層別 HR は 0.542（95% CI：0.331，0.888）で，p 値（片側）は 0.0062 であった。DoR の中央値は，それぞれ 4.6 ヵ月（95%CI：3.9，5.4 ヵ月）および 2.9 ヵ月（95%CI：1.4，4.8 ヵ月）であった。

- 副次定義：ITT218 集団での CR/CRi（EAC 判定）達成者のうち，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 例中 70 例（79.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 32 例中 26 例（81.3%）であった。層別 HR は 0.471（95%CI：0.287，0.771）で，p 値（片側）は 0.0010 であった。DoR の中央値は，それぞれ 5.0 ヵ月（95%CI：4.2，6.2 ヵ月）および 2.9 ヵ月（95%CI：1.6，4.8 ヵ月）であった。

治験依頼者判定を用いた主要定義および副次定義による DoR および DoCR の結果は，治験担当医師判定による DoR の主要解析結果と同様であった。

Table 36.　CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	治験担当医師判定 [a]		治験依頼者判定 [b] 主要定義		治験依頼者判定 [b] 副次定義	
	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 [c]	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 [c]	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 [c]
CR/CRi 達成者の DoR						
CR/CRi 達成者数	84	32	88	32	88	32
イベント数（%）	61 (72.6)	27 (84.4)	72 (81.8)	26 (81.3)	70 (79.5)	26 (81.3)
中央値（月）[95%CI][d]	5.4 [4.2, 8.0]	3.5 [2.9, 6.6]	4.6 [3.9, 5.4]	2.9 [1.4, 4.8]	5.0 [4.2, 6.2]	2.9 [1.6, 4.8]
層別 HR [95%CI][e]	0.502 [0.303, 0.832]		0.542 [0.331, 0.888]		0.471 [0.287, 0.771]	
p 値（片側）[f]	0.0031		0.0062		0.0010	
CR 達成者の DoR						
CR 達成者数	39	18	39	19	39	19
イベント数（%）	24 (61.5)	15 (83.3)	28 (71.8)	16 (84.2)	27 (69.2)	16 (84.2)
中央値（月）[95%CI][d]	8.0 [4.9, 10.4]	4.9 [2.9, 7.2]	8.0 [4.4, 10.9]	4.4 [1.6, 6.8]	8.5 [5.0, 13.4]	4.4 [2.4, 6.8]
層別 HR [95%CI][e]	0.352 [0.152, 0.813]		0.567 [0.271, 1.184]		0.406 [0.193, 0.856]	
p 値（片側）[f]	0.0058		0.0610		0.0074	
CR 達成者の DoCR						
CR 達成者数	39	18	39	19	39	19
イベント数（%）	24 (61.5)	15 (83.3)	27 (69.2)	16 (84.2)	27 (69.2)	16 (84.2)
中央値（月）[95%CI][d]	7.6 [4.4, 12.4]	4.9 [2.2, 7.2]	7.2 [4.2, 11.7]	3.3 [1.6, 6.8]	7.8 [4.4, 12.4]	3.3 [2.4, 6.8]
層別 HR [95%CI][e]	0.412 [0.188, 0.904]		0.476 [0.229, 0.992]		0.412 [0.196, 0.868]	
p 値（片側）[f]	0.0118		0.0217		0.0083	
CRi 達成者の DoR						
CRi 達成者数	45	14	49	13	49	13
イベント数（%）	37 (82.2)	12 (85.7)	44 (89.8)	10 (76.9)	43 (87.8)	10 (76.9)
中央値（月）[95%CI][d]	4.6 [3.7, 5.7]	2.9 [0.6, 5.7]	4.0 [3.6, 4.7]	1.4 [0.6, 2.9]	4.2 [3.8, 4.9]	1.4 [0.6, 2.9]
層別 HR [95%CI][e]	0.401 [0.181, 0.887]		0.336 [0.150, 0.754]		0.317 [0.140, 0.719]	
p 値（片側）[f]	0.0104		0.0028		0.0019	

Table 36.　CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	治験担当医師判定 [a]		治験依頼者判定 [b] 主要定義		治験依頼者判定 [b] 副次定義	
	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 [c]	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 [c]	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 [c]

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.1.9, Table 14.2.4.1.10
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
EAC：評価項目判定委員会，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，DoR：寛解持続期間，HR：ハザード比，CI：信頼区間，DoCR：完全寛解持続期間，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），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. CR/CRi は治験担当医師判定に基づく。
b. CR/CRi は EAC 判定に基づく。
c. 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。
d. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
e. 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。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。
f. 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。

2.1.1.6.2.2.2.2. 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（治験担当医師判定）達成者の DoR を Table 37 に要約した。

DoR（治験依頼者判定）

- 主要定義 : ITT 集団での CR/CRi（治験担当医師判定）達成者のうち，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 120 例中 92 例（76.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 50 例中 41 例（82.0%）であった。層別 HR は 0.657（95%CI : 0.447，0.966）で，p 値（片側）は 0.0155 であった。DoR の中央値は，それぞれ 4.6 ヵ月（95%CI : 3.9，5.9 ヵ月）および 3.5 ヵ月（95%CI : 1.8，4.9 ヵ月）であった。

- 副次定義 : ITT 集団での CR/CRi（治験担当医師判定）達成者のうち，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 120 例中 90 例（75.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 50 例中 41 例（82.0%）であった。層別 HR は 0.576（95%CI : 0.393，0.845）で，p 値（片側）は 0.0021 であった。DoR の中央値は，それぞれ 5.2 ヵ月（95%CI : 4.2，7.0 ヵ月）および 3.5 ヵ月（95%CI : 2.2，4.9 ヵ月）であった。

治験依頼者判定を用いた主要定義および副次定義による DoR および DoCR の結果は，治験担当医師判定による DoR の主要解析結果と同様であった。

Table 37.　CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT 集団）

	治験担当医師判定 [a]		治験依頼者判定 [a] 主要定義		治験依頼者判定 [a] 副次定義	
	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 [b]	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 [b]	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 [b]
CR/CRi 達成者の DoR						
CR/CRi 達成者数	120	50	120	50	120	50
イベント数（%）	85 (70.8)	39 (78.0)	92 (76.7)	41(82.0)	90 (75.0)	41 (82.0)
中央値（月）[95%CI][c]	5.3 [4.2, 7.0]	3.6 [2.9, 5.2]	4.6 [3.9, 5.9]	3.5 [1.8, 4.9]	5.2 [4.2, 7.0]	3.5 [2.2, 4.9]
層別 HR [95%CI][d]	0.597 [0.400, 0.890]		0.657 [0.447, 0.966]		0.576 [0.393, 0.845]	
p 値（片側）[e]	0.0052		0.0155		0.0021	
CR 達成者の DoR						
CR/CRi 達成者数	55	26	55	26	55	26
イベント数（%）	33 (60.0)	19 (73.1)	38 (69.1)	21 (80.8)	37 (67.3)	21 (80.8)
中央値（月）[95%CI][c]	8.0 [5.2, 12.9]	5.1 [3.2, 6.8]	7.0 [4.2, 9.5]	5.2 [3.6, 7.9]	8.0 [4.4, 12.6]	5.2 [3.2, 7.9]
層別 HR [95%CI][d]	0.366 [0.180, 0.745]		0.630 [0.341, 1.163]		0.513 [0.279, 0.942]	
p 値（片側）[e]	0.0021		0.0680		0.0145	
CR 達成者の DoCR						
CR/CRi 達成者数	55	26	55	26	55	26
イベント数（%）	33 (60.0)	19 (73.1)	37 (67.3)	21 (80.8)	37 (67.3)	21 (80.8)
中央値（月）[95%CI][c]	7.2 [4.9, 12.4]	5.1 [2.9, 6.8]	6.7 [4.2, 8.5]	5.2 [3.3, 7.2]	7.0 [4.4, 11.7]	5.2 [3.3, 7.2]
層別 HR [95%CI][d]	0.464 [0.239, 0.899]		0.623 [0.345, 1.125]		0.580 [0.319, 1.055]	
p 値（片側）[e]	0.0103		0.0568		0.0359	
CRi 達成者の DoR						
CR/CRi 達成者数	65	24	65	24	65	24
イベント数（%）	52 (80.0)	20 (83.3)	54 (83.1)	20 (83.3)	53 (81.5)	20 (83.3)
中央値（月）[95%CI][c]	4.2 [3.6, 5.3]	2.7 [0.8, 4.2]	4.2 [3.2, 4.9]	1.4 [0.6, 2.7]	4.2 [3.6, 5.3]	1.4 [0.6, 2.7]
層別 HR [95%CI][d]	0.617 [0.352, 1.081]		0.437 [0.241, 0.791]		0.399 [0.221, 0.719]	
p 値（片側）[e]	0.0446		0.0026		0.0008	

Table 37.　CR/CRi 達成者の寛解持続期間（DoR）（治験依頼者判定）：B1931022 試験（ITT 集団）

	治験担当医師判定 [a]		治験依頼者判定 [a] 主要定義		治験依頼者判定 [a] 副次定義	
	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 [b]	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 [b]	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 [b]

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.4.1.11, Table 14.2.4.1.12.
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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，DoCR：完全寛解持続期間，DoR：寛解持続期間，HR：ハザード比，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），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. CR/CRi は治験担当医師判定に基づく。
b. 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。
c. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
d. 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。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。
e. 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。

2.1.1.6.2.2.3. 寛解持続期間（DoR）の部分集団解析（層別因子およびベースライン特性別）

2.1.1.6.2.2.3.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT218 集団での CR/CRi 達成者を対象とした層別因子およびその他のベースライン特性別の DoR（治験担当医師判定）の部分集団解析を Table 38 に示した。

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の DoR（治験担当医師判定）の群間差は，ベースライン時の内因性要因および外因性要因に関係なく一貫していた。ただし，一部の部分集団では被験者数が少なかった。

Cycle 1 および Cycle 2 以降での CR/CRi 達成者の DoR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.5.1 および Figure 14.2.4.5.1 に示した。Cycle 1 での MRD 陰性であった被験者の DoR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.7.1 および Figure 14.2.4.7.1 に示した。また，Cycle 1 で MRD 陰性であった被験者と MRD 陰性ではなかった被験者の DoR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.7.3 および Figure 14.2.4.7.3 に示した。

Table 38.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)
年齢：55 歳未満		
被験者数	66	69
CR/CRi 達成者数（%）	50 (75.8)	20 (29.0)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	31 (62.0)	15 (75.0)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [4.2, 8.0]	4.8 [2.9, 6.8]
HR [95%CI][d]	0.663 [0.344, 1.276]	
p 値 [e]	0.1066	
年齢：55 歳以上		
被験者数	43	40
CR/CRi 達成者数（%）	34 (79.1)	12 (30.0)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	30 [88.2)	12 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	5.2 [3.8, 8.0]	3.0 [0.7, 7.7]
HR [95%CI][d]	0.513 [0.240, 1.094]	
p 値 [e]	0.0378	
年齢：65 歳未満		
被験者数	86	95
CR/CRi 達成者数（%）	64 (74.4)	28 (29.5)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	42 (65.6)	23 (82.1)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [4.2, 8.0]	3.6 [1.8, 6.6]
HR [95%CI][d]	0.614 [0.349, 1.083]	
p 値 [e]	0.0441	
年齢：65 歳以上		
被験者数	23	14
CR/CRi 達成者数（%）	20 (87.0)	4 (28.6)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	19 (95.0)	4 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	4.6 [2.9, 8.8]	3.3 [2.2, 7.7]
HR [95%CI][d]	0.505 [0.125, 2.043]	
p 値 [e]	0.1666	
サルベージ療法：1 次		
被験者数	73	73
CR/CRi 達成者数（%）	61 (83.6)	20 (27.4)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	43 (70.5)	16 (80.0)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [4.3, 8.0]	4.9 [2.9, 7.2]
HR [95%CI][d]	0.655 [0.351, 1.222]	
p 値 [e]	0.0887	
サルベージ療法：2 次		
被験者数	36	36
CR/CRi 達成者数（%）	23 (63.9)	12 (33.3)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	18 (78.3)	11 (91.7)
中央値（月）[95%CI][c]	4.4 [3.2, 11.5]	2.9 [0.6, 3.5]
HR [95%CI][d]	0.272 [0.107, 0.695]	
p 値 [e]	0.0019	
人種：白人		
被験者数	76	78
CR/CRi 達成者数（%）	62 (81.6)	25 (32.1)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	41 (66.1)	21 (84.0)
中央値（月）[95%CI][c]	5.7 [4.6, 9.2]	3.6 [1.8, 6.8]

Table 38.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)
HR [95%CI][d]	0.468 [0.257, 0.851]	
p 値 [e]	0.0053	
人種：アジア人		
被験者数	17	17
CR/CRi 達成者数（%）	14 (82.4)	2 (11.8)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	13 (92.9)	2 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	4.7 [2.0, 6.6]	1.6 [0.3, 2.9]
HR [95%CI][d]	0.289 [0.018, 4.648]	
p 値 [e]	0.1754	
性別：男性		
被験者数	61	73
CR/CRi 達成者数（%）	46 (75.4)	17 (23.3)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	33 (71.7)	14 (82.4)
中央値（月）[95%CI][c]	5.2 [4.3, 8.0]	3.1 [0.8, 6.6]
HR [95%CI][d]	0.509 [0.230, 1.126]	
p 値 [e]	0.0415	
性別：女性		
被験者数	48	36
CR/CRi 達成者数（%）	38 (79.2)	15 (41.7)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	28 (73.7)	13 (86.7)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [3.6, 8.8]	4.8 [2.2, 6.9]
HR [95%CI][d]	0.631 [0.277, 1.437]	
p 値 [e]	0.1350	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン，ステロイド		
被験者数	34	21
CR/CRi 達成者数（%）	23 (67.6)	6 (28.6)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	16 (69.6)	5 (83.3)
中央値（月）[95%CI][c]	5.8 [2.2, 9.2]	2.7 [0.6, -]
HR [95%CI][d]	0.541 [0.110, 2.664]	
p 値 [e]	0.2225	
細胞減少療法：ステロイド		
被験者数	26	14
CR/CRi 達成者数（%）	18 (69.2)	6 (42.9)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	13 (72.2)	5 (83.3)
中央値（月）[95%CI][c]	6.6 [2.1, 10.9]	2.7 [0.6, -]
HR [95%CI][d]	0.631 [0.126, 3.147]	
p 値 [e]	0.2860	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン		
被験者数	18	13
CR/CRi 達成者数（%）	12 (66.7)	2 (15.4)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	10 (83.3)	2 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	4.2 [1.9, 8.5]	2.7 [2.2, 3.2]
HR [95%CI][d]	- [-, -]	
p 値 [e]	0.9214	
地域：北米 [f]		
被験者数	48	52
CR/CRi 達成者数（%）	35 (72.9)	14 (26.9)

Table 38.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	24 (68.6)	12 (85.7)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [3.8, 8.0]	3.5 [1.0, 6.9]
HR [95%CI][d]	0.550 [0.236, 1.279]	
p 値 [e]	0.0802	
地域：EU		
被験者数	45	47
CR/CRi 達成者数（%）	36 (80.0)	16 (34.0)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	25 (69.4)	13 (81.3)
中央値（月）[95%CI][c]	5.7 [4.2, 10.9]	4.8 [1.6, 8.0]
HR [95%CI][d]	0.447 [0.198, 1.010]	
p 値 [e]	0.0237	
地域：アジア		
被験者数	14	10
CR/CRi 達成者数（%）	12 (85.7)	2 (20.0)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	11 (91.7)	2 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	5.5 [0.7, 8.8]	1.6 [0.3, 2.9]
HR [95%CI][d]	0.289 [0.018, 4.648]	
p 値 [e]	0.1754	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：分裂中期分析で正常が 20 以上		
被験者数	21	21
CR/CRi 達成者数（%）	20 (95.2)	6 (28.6)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	15 (75.0)	6 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	5.4 [3.8, 8.8]	3.5 [0.6, 7.2]
HR [95%CI][d]	0.396 [0.111, 1.409]	
p 値 [e]	0.0701	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：Ph+		
被験者数	14	19
CR/CRi 達成者数（%）	12 (85.7)	10 (52.6)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	10 (83.3)	10 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	8.5 [1.9, 14.8]	3.0 [0.3, 6.6]
HR [95%CI][d]	0.659 [0.190, 2.282]	
p 値 [e]	0.2542	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：Ph-		
被験者数	95	90
CR/CRi 達成者数（%）	72 (75.8)	22 (24.4)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	51 (70.8)	17 (77.3)
中央値（月）[95%CI][c]	5.2 [4.2, 6.6]	3.6 [2.9, 7.2]
HR [95%CI][d]	0.500 [0.265, 0.944]	
p 値 [e]	0.0140	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：　t (4;11)		
被験者数	3	5
CR/CRi 達成者数（%）	1 (33.3)	2 (40.0)
イベントが認められた被験者数（%）[b]	1 (100)	2 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	2.2 [-, -]	4.8 [0.8, 8.8]
HR [95%CI][d]	- [-, -]	
p 値 [e]	-	

Table 38.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：B1931022 試験（ITT218 集団）

	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 [a] (N=109)
細胞遺伝学的記録を有する被験者：混合 [g]		
被験者数	16	15
CR/CRi 達成者数（%）	11 (68.8)	3 (20.0)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	7 (63.6)	2 (66.7)
中央値（月）[95%CI][c]	4.6 [2.1, -]	8.0 [0.6, 8.0]
HR [95%CI][d]	0.000 [0.000, -]	
p 値 [e]	0.0228	
末梢血中芽球：0/μL		
被験者数	43	47
CR/CRi 達成者数（%）	38 (88.4)	20 (42.6)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	23 (60.5)	17 (85.0)
中央値（月）[95%CI][c]	8.0 [4.9, 10.4]	3.6 [2.2, 6.8]
HR [95%CI][d]	0.505 [0.244, 1.045]	
p 値 [e]	0.0295	
末梢血中芽球：0 超～1000/μL		
被験者数	32	36
CR/CRi 達成者数（%）	21 (65.6)	7 (19.4)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	18 (85.7)	7 (100)
中央値（月）[95%CI][c]	4.6 [3.0, 6.1]	3.1 [0.7, 6.9]
HR [95%CI][d]	0.883 [0.288, 2.706]	
p 値 [e]	0.4138	
末梢血中芽球：1000/μL 超		
被験者数	33	25
CR/CRi 達成者数（%）	24 (72.7)	5 (20.0)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	19 (79.2)	3 (60.0)
中央値（月）[95%CI][c]	4.6 [3.3, 8.0]	4.9 [0.6, 4.9]
HR [95%CI][d]	0.192 [0.032, 1.152]	
p 値 [e]	0.0219	

Source：有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.4.10.1.1.122, Table 14.2.4.10.1.2.122, Table 14.2.4.10.1.3.122, Table 14.2.4.10.1.4.122, Table 14.2.4.10.1.5.122, Table 14.2.4.10.1.7.122, Table 14.2.4.10.1.8.122, Table 14.2.4.10.1.9.122, and Table 14.2.4.10.1.10.122
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
層別因子は，症例報告書に基づく。
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，CI：信頼区間，EU：欧州連合，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，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，HR：ハザード比，DoR：寛解持続期間

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. イベントが認められた被験者の割合は CR/CRi 達成者数を分母として算出した。
c. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
d. 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。
e. 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。
f. 米国およびカナダを含む。
g. 「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。

2.1.1.6.2.2.3.2. 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 達成者を対象とした層別因子別およびその他のベースライン特性別の DoR（治験担当医師判定）の部分集団解析を Table 39 に示した。

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の DoR（治験担当医師判定）の群間差は，ベースライン時の内因性要因および外因性要因に関係なく一貫していた。ITT 集団の解析結果は，ITT218 集団の結果と同様であった。ただし，一部の部分集団では被験者数が少なかった。

Cycle 1 と Cycle 2 以降での CR/CRi 達成者の DoR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.5.2 および Figure 14.2.4.5.2 に示した。Cycle 1 での MRD 陰性であった被験者の DoR の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.4.7.2 および Figure 14.2.4.7.2 に示した。また，Cycle 1 での MRD 陰性であった被験者と MRD 陰性ではなかった被験者の DoR を総括報告書補遺 Table 14.2.4.7.4 および Figure 14.2.4.7.4 に示した。

Table 39.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：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 [a] (N=162)
年齢：55 歳未満		
被験者数	104	103
CR/CRi 達成者数（%）	78 (75.0)	29 (28.2)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	49 (62.8)	19 (65.5)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.4 [4.2, 8.0]	4.8 [2.9, 6.9]
HR [95%CI] [d]	0.689 [0.397, 1.194]	
p 値 [e]	0.0900	
年齢：55 歳以上		
被験者数	60	59
CR/CRi 達成者数（%）	42 (70.0)	21 (35.6)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	36 (85.7)	20 (95.2)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.7 [3.8, 8.0]	3.2 [1.4, 5.2]
HR [95%CI] [d]	0.666 [0.374, 1.188]	
p 値 [e]	0.0810	
年齢：65 歳未満		
被験者数	134	140
CR/CRi 達成者数（%）	97 (72.4)	42 (30.0)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	65 (67.0)	31 (73.8)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.3 [4.2, 7.0]	4.4 [2.7, 6.6]
HR [95%CI] [d]	0.726 [0.459, 1.150]	
p 値 [e]	0.0851	
年齢：65 歳以上		
被験者数	30	22
CR/CRi 達成者数（%）	23 (76.7)	8 (36.4)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	20 (87.0)	8 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.9 [3.0, 8.8]	3.8 [1.0, 5.8]
HR [95%CI] [d]	0.565 [0.214, 1.489]	
p 値 [e]	0.1221	
サルベージ療法：1 次		
被験者数	108	107
CR/CRi 達成者数（%）	83 (76.9)	32 (29.9)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	55 (66.3)	23 (71.9)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.7 [4.7, 8.0]	5.2 [3.5, 6.9]
HR [95%CI] [d]	0.746 [0.452, 1.231]	
p 値 [e]	0.1241	
サルベージ療法：2 次		
被験者数	56	55
CR/CRi 達成者数（%）	37 (66.1)	18 (32.7)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	30 (81.1)	16 (88.9)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.2 [3.2, 9.0]	2.9 [0.6, 3.5]
HR [95%CI] [d]	0.378 [0.190, 0.754]	
p 値 [e]	0.0022	
人種：白人		
被験者数	112	120
CR/CRi 達成者数（%）	87 (77.7)	38 (31.7)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	56 (64.4)	29 (76.3)
中央値（月）[95%CI] [c]	7.0 [4.9, 9.0]	4.9 [3.2, 6.6]

Table 39.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：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 [a] (N=162)
HR [95%CI][d]	0.593 [0.367, 0.958]	
p 値 [e]	0.0153	
人種：アジア人		
被験者数	31	24
CR/CRi 達成者数（%）	22 (71.0)	5 (20.8)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	19 (86.4)	5 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	3.8 [2.2, 5.8]	2.7 [0.3, 4.4]
HR [95%CI][d]	0.957 [0.182, 5.047]	
p 値 [e]	0.4795	
性別：男性		
被験者数	91	102
CR/CRi 達成者数（%）	68 (74.7)	26 (25.5)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	47 (69.1)	19 (73.1)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.4 [4.3, 8.0]	3.1 [1.0, 5.8]
HR [95%CI][d]	0.587 [0.318, 1.084]	
p 値 [e]	0.0419	
性別：女性		
被験者数	73	60
CR/CRi 達成者数（%）	52 (71.2)	24 (40.0)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	38 (73.1)	20 (83.3)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.7 [3.9, 8.5]	4.8 [2.9, 6.8]
HR [95%CI][d]	0.677 [0.364, 1.258]	
p 値 [e]	0.1076	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン，ステロイド		
被験者数	51	28
CR/CRi 達成者数（%）	34 (66.7)	9 (32.1)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	23 (67.6)	7 (77.8)
中央値（月）[95%CI] [c]	6.0 [2.8, 9.2]	2.7 [0.6, -]
HR [95%CI][d]	0.779 [0.220, 2.757]	
p 値 [e]	0.3493	
細胞減少療法：ステロイド		
被験者数	38	21
CR/CRi 達成者数（%）	26 (68.4)	9 (42.9)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	18 (69.2)	7 (77.8)
中央値（月）[95%CI] [c]	6.0 [2.2, 10.9]	2.7 [0.6, -]
HR [95%CI][d]	0.705 [0.188, 2.652]	
p 値 [e]	0.3022	
細胞減少療法：ヒドロキシカルバミド，ビンブラスチン，ビンクリスチン		
被験者数	29	15
CR/CRi 達成者数（%）	20 (69.0)	2 (13.3)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	16 (80.0)	2 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	3.2 [1.9, 8.5]	2.7 [2.2, 3.2]
HR [95%CI][d]	- [-,-]	
p 値 [e]	0.9214	
地域：北米 [f]		
被験者数	75	79
CR/CRi 達成者数（%）	52 (69.3)	22 (27.8)

Table 39.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：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 [a] (N=162)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	35 (67.3)	15 (68.2)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.4 [3.9, 8.0]	5.1 [2.2, 6.9]
HR [95%CI] [d]	0.739 [0.367, 1.491]	
p 値 [e]	0.1964	
地域：EU		
被験者数	61	66
CR/CRi 達成者数（%）	48 (78.7)	23 (34.8)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	32 (66.7)	19 (82.6)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.9 [4.6, 10.9]	4.2 [1.6, 5.7]
HR [95%CI] [d]	0.530 [0.273, 1.030]	
p 値 [e]	0.0288	
地域：アジア		
被験者数	26	17
CR/CRi 達成者数（%）	19 (73.1)	5 (29.4)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	17 (89.5)	5 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.2 [2.2, 6.1]	2.7 [0.3, 4.4]
HR [95%CI] [d]	0.957 [0.182, 5.047]	
p 値 [e]	0.4795	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：分裂中期分析で正常が 20 以上		
被験者数	35	34
CR/CRi 達成者数（%）	29 (82.9)	10 (29.4)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	20 (69.0)	10 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	7.0 [4.3, 8.8]	3.5 [0.2, 6.8]
HR [95%CI] [d]	0.341 [0.129, 0.904]	
p 値 [e]	0.0120	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：Ph+		
被験者数	22	28
CR/CRi 達成者数（%）	16 (72.7)	15 (53.6)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	13 (81.3)	13 (86.7)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.8 [1.9, 13.4]	4.1 [1.6, 6.6]
HR [95%CI] [d]	0.745 [0.276, 2.006]	
p 値 [e]	0.2794	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：Ph-		
被験者数	142	134
CR/CRi 達成者数（%）	104 (73.2)	35 (26.1)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	72 (69.2)	26 (74.3)
中央値（月）[95%CI] [c]	5.2 [4.2, 6.6]	3.6 [1.8, 5.8]
HR [95%CI] [d]	0.591 [0.364, 0.960]	
p 値 [e]	0.0155	
細胞遺伝学的記録を有する被験者：t(4;11)		
被験者数	6	7
CR/CRi 達成者数（%）	3 (50.0)	3 (42.9)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	3 (100)	2 (66.7)
中央値（月）[95%CI] [c]	1.1 [1.0, 2.2]	8.8 [0.8, 8.8]
HR [95%CI] [d]	0.000 [0.000, -]	
p 値 [e]	0.0786	

Table 39.　層別因子およびベースライン特性別の CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の寛解持続期間（DoR）：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 [a] (N=162)
細胞遺伝学的記録を有する被験者：混合 [g]		
被験者数	27	22
CR/CRi 達成者数（%）	20 (74.1)	4 (18.2)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	16 (80.0)	3 (75.0)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.2 [2.5, 6.1]	5.8 [0.6, 8.0]
HR [95%CI] [d]	0.201 [0.016, 2.567]	
p 値 [e]	0.0921	
末梢血中芽球：0/μL		
被験者数	71	74
CR/CRi 達成者数（%）	61 (85.9)	34 (45.9)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	35 (57.4)	26 (76.5)
中央値（月）[95%CI] [c]	8.0 [4.9, 10.4]	4.4 [2.9, 6.6]
HR [95%CI] [d]	0.471 [0.271, 0.820]	
p 値 [e]	0.0032	
末梢血中芽球：0 超～1000/μL		
被験者数	37	44
CR/CRi 達成者数（%）	22 (59.5)	8 (18.2)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	19 (86.4)	8 (100)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.2 [2.8, 5.3]	3.0 [0.7, 6.9]
HR [95%CI] [d]	0.773 [0.274, 2.178]	
p 値 [e]	0.3128	
末梢血中芽球：1000/μL 超		
被験者数	55	41
CR/CRi 達成者数（%）	36 (65.5)	8 (19.5)
イベントが認められた被験者数（%） [b]	30 (83.3)	5 (62.5)
中央値（月）[95%CI] [c]	4.2 [2.8, 6.0]	2.7 [0.6, -]
HR [95%CI] [d]	0.436 [0.128, 1.486]	
p 値 [e]	0.0879	

Source: 有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.4.10.2.1.122, Table 14.2.4.10.2.2.122, Table 14.2.4.10.2.3.122, Table 14.2.4.10.2.4.122, Table 14.2.4.10.2.5.122, Table 14.2.4.10.2.7.122, Table 14.2.4.10.2.8.122, Table 14.2.4.10.2.9.122, Table 14.2.4.10.2.10.122
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
層別因子は，症例報告書に基づく。
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，EU：欧州連合，ITT：intent-to-treat，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，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，HR：ハザード比，DoR：寛解持続期間

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. イベントが認められた被験者の数の百分率（%）は，CR/CRi 達成者の数を分母として算出した。
c. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
d. 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。
e. 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。
f. 米国およびカナダを含む。
g. 「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。

2.1.1.6.2.3. 無増悪生存（PFS）

PFS の解析は，治験実施計画書に従い OS の最終解析と同時期に実施した。

2.1.1.6.2.3.1. ITT 集団および mITT 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団および mITT 集団での層別解析および非層別解析による PFS の解析結果を Table 40 に示した。

Table 40.　無増悪生存（PFS）（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団）

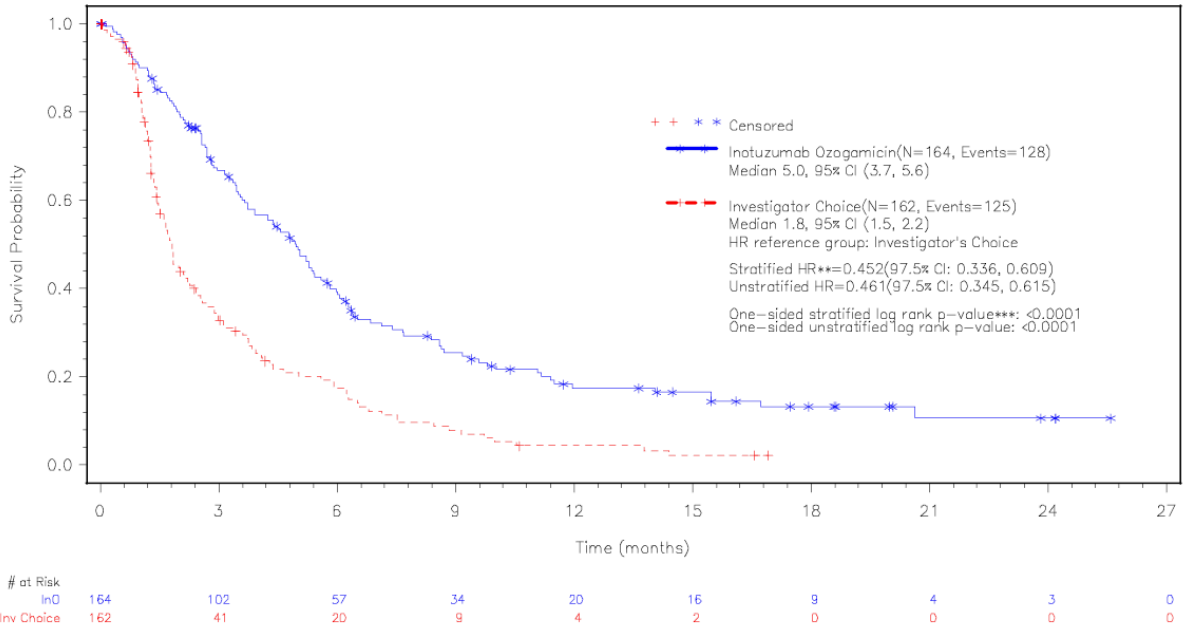
		ITT 集団		mITT 集団	
		イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] (N=162)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 [a] (N=143)
イベント数（%）		128 (78.0)	125 (77.2)	128 (78.0)	121 (84.6)
中央値（月）［95%CI］		5.0 [3.7, 5.6]	1.8 [1.5, 2.2]	5.0 [3.7, 5.6]	1.8 [1.5, 2.3]
層別解析	HR [97.5% CI] [b]	0.452 [0.336, 0.609]		0.463 [0.343, 0.624]	
	p 値（片側）[c]	<0.0001		<0.0001	
非層別解析	HR [97.5% CI]	0.461 [0.345, 0.615]		0.471 [0.352, 0.630]	
	p 値（片側）	<0.0001		<0.0001	

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.3.1，Table 14.2.3.2
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，mITT：modified intent-to-treat，PFS：無増悪生存，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，DoR：寛解持続期間
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. 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。
c. 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。

ITT 集団での PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示した（総括報告書補遺 Table 14.2.3.1 参照）。データカットオフ時点で認められた ITT 集団での PFS イベントは 253 件で，その内訳はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 128 件（78.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 125 件（77.2%）であり，層別 HR は 0.452［97.5%CI：0.336，0.609，p<0.0001（片側）］，非層別 HR は 0.461［97.5%CI：0.345，0.615，p<0.0001（片側）］であった。PFS の中央値は，イノツズマブ オゾガマイシン群で 5.0 ヵ月（95%CI：3.7，5.6 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1.8 ヵ月（95%CI：1.5，2.2 ヵ月）であった。

mITT 集団での PFS イベントは 249 件（81.1%）で，その内訳はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 128 件（78.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 121 件（84.6%）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.3.2）。層別 HR は 0.463［97.5%CI：0.343，0.624，p<0.0001（片側）］，非層別 HR は 0.471［97.5%CI：0.352，0.630，p<0.0001（片側）］であった。PFS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.0 ヵ月（95%CI：3.7，5.6 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1.8 ヵ月（95%CI：1.5，2.3 ヵ月）であった。

Figure 7. 無増悪生存（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団）



**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。
Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.3.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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，Inv Choice：治験担当医師が選択した標準化学療法
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 集団での層別解析および非層別解析による PFS の解析結果を Table 41 に示した。

Table 41.　無増悪生存（PFS）（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 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 [a] (N=7)
イベント数（%）	12 (92.3)	6 (85.7)
中央値（月）[95%CI]	4.6 [1.3, 7.7]	1.7 [1.1, 3.7]
層別解析 [b] [97.5% CI]	0.432 [0.073, 2.557]	
非層別解析 [97.5% CI]	0.346 [0.093, 1.290]	

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
CI：信頼区間，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，mITT：modified intent-to-treat，PFS：無増悪生存， 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

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. 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。

ITT 集団での PFS の Kaplan-Meier 曲線を日本人追加解析 Figure 14.2.3.1.722 に示した。データカットオフ時点で認められた ITT 集団での PFS イベントは 18 件（90.0%）で，その内訳はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 12 件（92.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 件（85.7%）であり，非層別 HR は 0.346（97.5%CI：0.093，1.290）であった。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）であった。mITT 集団の結果は ITT 集団の結果と同じであった（日本人追加解析 Table 14.2.3.2.722，2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.2.3.2. 層別因子およびベースライン特性別の無増悪生存（PFS）

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

ITT 集団での層別因子およびその他のベースライン特性別の PFS の HR のフォレストプロットを Figure 8 に示した。層別因子別の PFS（ITT 集団）の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.3.1.1 および Figure 14.2.3.1.1（初回寛解の DoR 別），Table 14.2.3.1.2 および Figure 14.2.3.1.2（サルベージ療法別）ならびに Figure 14.2.3.1.3（年齢別）に示した。

すべての層別因子およびベースライン特性別の部分集団で，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 PFS の延長が認められた。

Figure 8. 無増悪生存（PFS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）

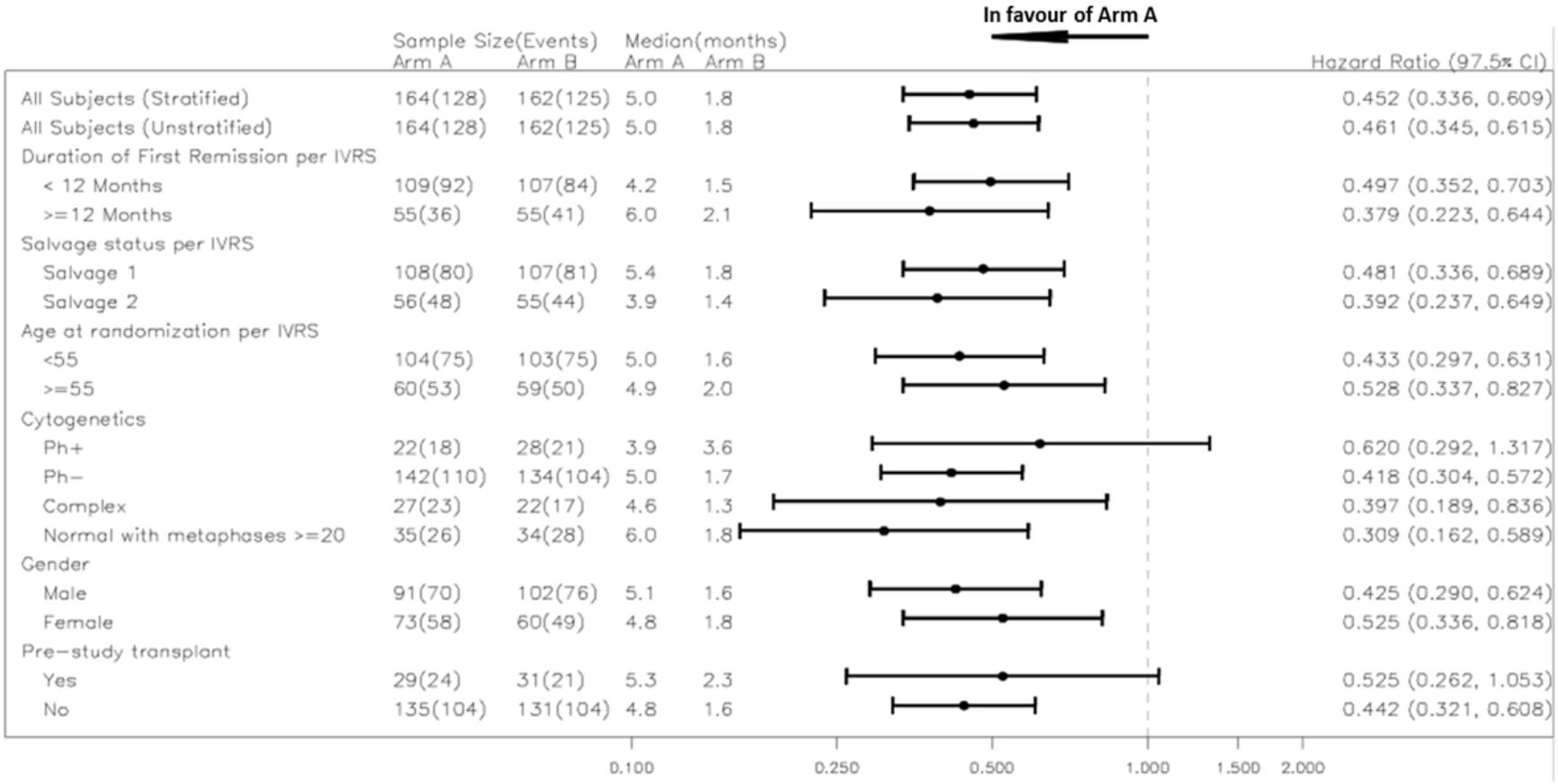


Figure 8. 無増悪生存（PFS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）

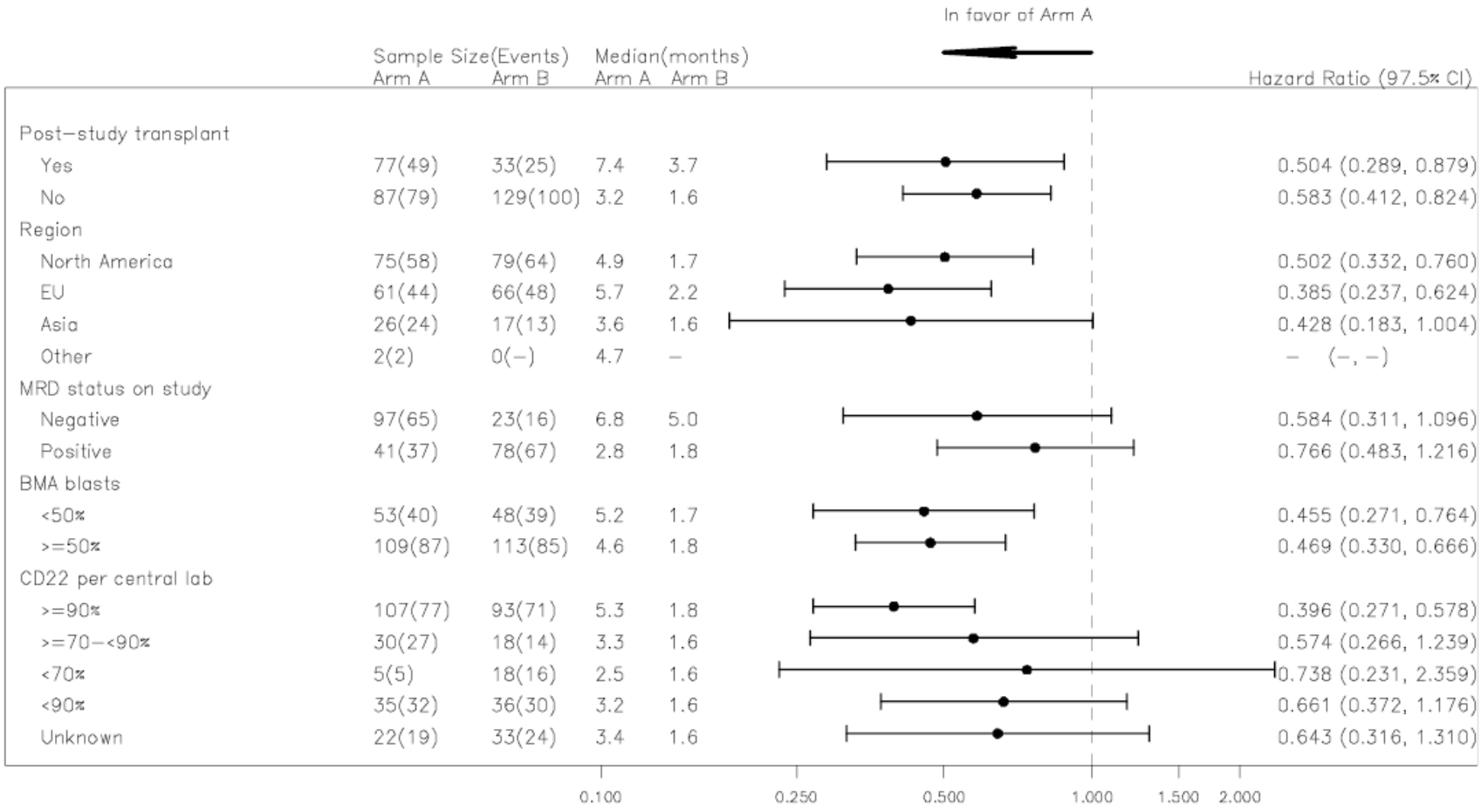
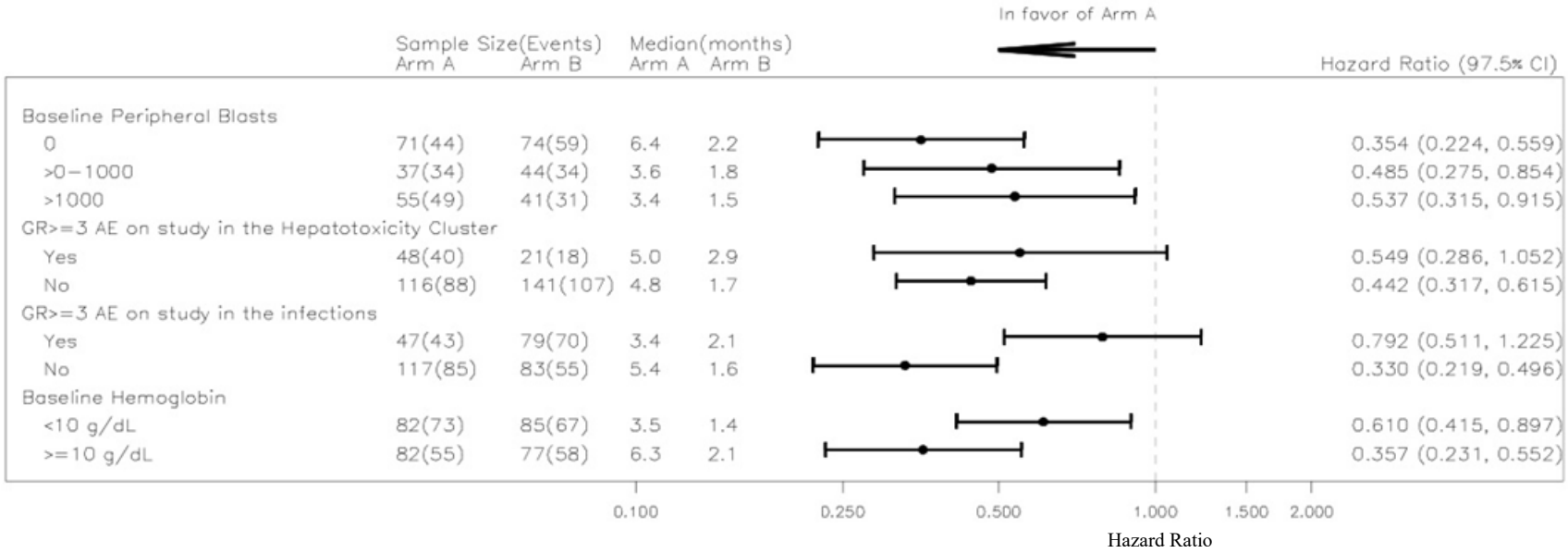


Figure 8. 無増悪生存（PFS）のハザード比（HR）のフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）



Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Figure 14.2.3.7.1
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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。
All Subjects (Stratified) を除き，非層別 HR および CI を示した。HR の基準値は治験担当医師が選択した標準化学療法である。
All Subjects (Stratified)の解析における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），無作為割り付け時の年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）とする。
イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性解析に関する集積用語（バージョン 2.1）を参照。集積用語に含まれる基本語の定義については MedDRA（バージョン 18.1）を参照。
A 群：イノツズマブ　オゾガマイシン，B 群：治験担当医師が選択した標準化学療法，AE：有害事象，BMA：骨髄穿刺液，CD22：cluster of differentiation 22，CI：信頼区間，EU：欧州連合，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），GR：グレード，HIDAC：高用量シタラビン，ITT：intent-to-treat，　MedDRA：国際医薬用語集，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，DoR：寛解持続期間

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

mITT 集団での層別因子別の PFS の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.3.2.1 および Figure 14.2.3.2.1（初回寛解の DoR），Table 14.2.3.2.2 および Figure 14.2.3.2.2（サルベージ療法別）ならびに Table 14.2.3.2.3 および Figure 14.2.3.2.3（年齢別）に示した。

すべての層別因子およびベースライン特性別の部分集団において，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 PFS の延長が認められた。

2.1.1.6.2.3.3. CD22 陽性白血病芽球の割合別の無増悪生存（PFS）

CD22 陽性白血病芽球の割合別（ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合：90%以上，70%以上 90%未満，70%未満，90%未満）に PFS の部分集団解析を実施した。

CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の部分集団では，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に PFS を延長した（層別 HR：0.396，97.5%CI：0.271，0.578）。CD22 陽性白血病芽球のその他の割合の被験者でも，HR の結果は類似していたが（層別 HR：70%以上 90%未満で 0.574，70%未満で 0.738，90%未満[a]で 0.661），いずれの CI も 1.0 を含んでいた。これは被験者数が少ないことによりばらつきが大きかったためである［70%以上 90%未満：イノツズマブ　オゾガマイシン群 27 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 14 例，以下同順，70%未満：5 例，16 例，90%未満：32 例，30 例］（総括報告書補遺 Figure 14.2.3.7.1）。

ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合によらず，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 PFS の延長が認められた。CD22 陽性白血病芽球の割合と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

2.1.1.6.2.3.4. 無増悪生存（PFS）の感度分析

感度分析の結果は，総括報告書補遺 11.4.1.2.1.2 項に示した。

2.1.1.6.2.4. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率

2.1.1.6.2.4.1. ITT218 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行（他の寛解導入療法なし）した被験者数は，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多かった。

ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 109 例中 50 例（45.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 109 例中 11 例（10.1%）が治験薬投与後，次治療開始前に HSCT に移行した［施行率の差：35.8%（95%CI：24.8%，46.7%），p<0.0001（片側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1.2）。

[a] ITT 集団では，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%未満を 4 つ目の分類として追加した（2.1.1.6.1.1.5 項）

治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行した被験者のうち，同種 HSCT を受けたのはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 50 例中 50 例（100%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 11 例中 9 例（81.8%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では 1 例が自家移植 HSCT を受けた（本被験者についての情報なし）（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1.2）。

HSCT の前処置は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 34 例（68.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 8 例（72.7%）が骨髄破壊的処置を受け，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 16 例（32.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2 例（18.2%）が治験薬を減量した（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1.2）。

＜日本人集団＞

ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 11 例中 6 例（54.5%）が，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6 例中 1 例（16.7%）が治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行した［施行率の差 : 37.9%（95%CI : -4.0%，79.8%）］（日本人追加解析 Table 14.2.7.1.2.722，2016 年 3 月 8 日）。

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

ITT 集団の結果は，ITT218 集団の結果と類似していた。治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行（他の寛解導入療法なし）した被験者の割合は，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。ITT 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 71 例（43.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 162 例中 18 例（11.1%）が治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行した［施行率の差：32.2%（95%CI：23.2%，41.2%），p<0.0001（片側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1）。

治験薬投与後，次治療開始前に HSCT を施行した被験者のうち，同種 HSCT を受けたのはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 71 例中 71 例（100%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18 例中 16 例（88.9%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では 1 例が自家移植 HSCT を受けた（本被験者の情報なし）（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1）。

HSCT の前処置は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 48 例（67.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 13 例（72.2%）が骨髄破壊的処置を受け，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23 例（32.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4 例（22.2%）が治験薬を減量した（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1）。

＜日本人集団＞

ITT 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 13 例中 8 例（61.5%）が，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 7 例中 1 例（14.3%）が治験薬投与後，次治療開始前に HSCT に移行した（日本人追加解析 Table 14.2.7.1.722，2016 年 3 月 8 日）。

2.1.1.6.2.5. 患者報告アウトカム（PRO）

ベースライン時の PRO スコアは，総括報告書補遺 Table 14.2.5.2.1, Table 14.2.6.2.1, Table 14.2.6.3.1 に示した。

2.1.1.6.2.5.1. European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire（EORTC-QLQ-C30）（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

少なくとも 1 項目に回答した被験者の割合は、イノツズマブ　オゾガマイシン群で 85.3%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 65.3%であった。また，全項目に回答した被験者の割合はそれぞれ 81.6%および 62.0%であった（総括報告書補遺 Table 14.2.5.1）。

両群とも，投与継続中の被験者の 75%以上が Cycle 4 まで全項目に回答した。しかし，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Cycle 2 までに投与継続中の被験者数が大幅に減少し［27/162 例（16.7%）］，Cycle 3 および Cycle 4 まで投与継続していたのはそれぞれ 5 例（3.1%）および 1 例（0.6%）のみであった。投与終了時来院時点で少なくとも 1 項目に回答した被験者の割合は，両群ともに低かったが，治験担当医師が選択した標準化学療法群（45.5%）がイノツズマブ　オゾガマイシン群（68.8%）に比べて低かった（総括報告書補遺 Table 14.2.5.1）。

ITT 集団での，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースラインスコアを共変量とし，切片および時間に対する傾きを変量効果とした混合効果モデルを用いた EORTC-QLQ-C30 全体の群間比較の結果を Table 42 に要約した。全般的に，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良好な傾向が認められた。そのうち特に身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退に臨床的に重要かつ統計的に有意な改善が認められた（推定平均値の差が 5 超，$p<0.05$）。全般的な健康状態・QOL，呼吸困難および疲労は，臨床的重要性の基準（推定平均値の差が 5 以上）に達するか，それに近似していた。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重要な悪化または統計的に有意な悪化が認められた項目はなかった。

ITT 集団での，EORTC-QLQ-C30 に関する群比較モデルの解析結果は，総括報告書補遺 Table 14.2.5.2.2 および Table 14.2.5.2.2.a に示した。また，ITT 集団での EORTC-QLQ-C30 の平均値およびベースラインからの変化量の要約統計量を総括報告書補遺 Table 14.2.5.2.1 に示した。

2.1.1.6.2.5.2. EuroQol-5D（EQ-5D）（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での EQ-5D の回答状況は，総括報告書補遺 Table 14.2.6.1 に示した。

両群の EQ-5D 質問票に回答した被験者の割合（治験全体およびサイクル別）は EORTC-QLQ-C30 質問票と同程度であった。

ITT 集団での，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースラインスコアを共変量とし，切片および時間に対する傾きを変量効果とした反復測定に関する混合効果モデルを用いた EQ-5D Index および EQ-VAS 全体の群間比較の結果を Table 42 に要約した。群間で臨床的に重要な差は認められなかったが，EQ-VAS はイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が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。

ITT 集団での群間比較モデルの EQ-5D の結果は，総括報告書補遺 Table 14.2.6.2.2, Table 14.2.6.2.2.a, Table 14.2.6.3.2 および Table 14.2.6.3.2.a に示した。

Table 42.　EORTC-QLQ-C30，EQ-5D Index および EQ-VAS に基づく患者報告アウトカム（PRO）の要約：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 [a] (N=162)		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]		
	推定平均値 [b]	95%CI	推定平均値 [b]	95%CI	推定平均値 [b]	95%CI	p 値
EORTC-QLQ-C30							
身体機能	75.0	(72.1, 77.8)	68.1	(63.4, 72.7)	6.9	(1.4, 12.3)	0.0139
日常役割機能	64.7	(60.8, 68.7)	53.4	(46.3, 60.4)	11.4	(3.2, 19.5)	0.0065
情緒機能	77.4	(75.0, 79.7)	79.6	(75.7, 83.6)	-2.3	(-6.9, 2.3)	0.3307
認知機能	85.3	(83.1, 87.4)	82.5	(78.9, 86.1)	2.8	(-1.4, 7.0)	0.1904
社会機能	68.1	(64.3, 72.0)	59.8	(53.1, 66.5)	8.4	(0.7, 16.1)	0.0336
全般的な健康状態・QOL	62.1	(59.1, 65.1)	57.8	(52.6, 63.0)	4.3	(-1.7, 10.3)	0.1572
呼吸困難	14.7	(11.8, 17.7)	19.4	(14.1, 24.8)	-4.7	(-10.8, 1.4)	0.1281
不眠症	25.4	(21.9, 28.8)	27.1	(21.1, 33.1)	-1.7	(-8.7, 5.2)	0.6207
食欲減退	17.6	(14.1, 21.1)	26.3	(19.9, 32.7)	-8.7	(-16.0, -1.4)	0.0193
便秘	12.1	(9.2, 15.0)	10.7	(5.6, 15.7)	1.4	(-4.4, 7.3)	0.6249
下痢	5.9	(3.9, 7.8)	8.9	(5.2, 12.6)	-3.0	(-7.2, 1.1)	0.1534
経済的負担	29.5	(25.9, 33.0)	32.0	(25.7, 38.2)	-2.5	(-9.7, 4.7)	0.4915
疲労	35.0	(31.7, 38.3)	39.4	(33.9, 44.9)	-4.4	(-10.8, 2.0)	0.1789
悪心・嘔吐	8.7	(6.6, 10.8)	10.4	(6.6, 14.2)	-1.6	(-6.0, 2.7)	0.4578
疼痛	21.3	(18.0, 24.6)	22.0	(16.2, 27.7)	-0.7	(-7.3, 6.0)	0.8428
EQ-5D Index	0.80	(0.77, 0.82)	0.76	(0.73, 0.80)	0.03	(-0.01, 0.07)	0.1710
EQ-VAS[c]	67.1	(64.0, 70.2)	62.5	(57.6, 67.4)	4.6	(-1.2, 10.4)	0.1172

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.5.2.2, Table 14.2.6.2.2, Table 14.2.6.3.2
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

EORTC-QLQ-C30：European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire，EQ-5D：EuroQol-5Dimensions Questionnaire，EQ-VAS：EuroQol-Visual Analogue Scale，ITT：intent-to-treat，CI：信頼区間，QOL：生活の質，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，PRO：患者報告アウトカム

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. 推定平均値は，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースラインを共変量とする反復測定の混合効果モデルから推定した。
c. 各 PRO のベースライン後の平均スコアは第 9 週前後に算出した。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 8 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 9 例では，Cycle 1 Day 1 のデータを投与開始後に収集した。

2.1.1.6.3. 解析結果の結論

B1931022 試験の結果により，全般的に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意な有効性が示された。

- CR+CRi 率：ITT218 集団では，EAC 判定による CR+CRi 率に関して，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%，p<0.0001，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）。この結果は，ITT218 集団の最新の解析での治験担当医師判定による CR+CRi 率と同様であった（それぞれ 77.1%，29.4%，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。また，この結果は，事前に規定したすべての層別因子（初回寛解の DoR，サルベージ療法および年齢）別の部分集団で一貫していた。EAC 判定による CR および CRi 達成者を対象としたそれぞれの解析でも，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統計的に有意で，臨床的に意義のある改善が認められた。この結果は，ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率と同様であった。

- OS：無作為割り付けした 326 例の被験者（ITT 集団）を対象とした OS の主要解析により，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延長し，層別 HR は 0.770［97.5%CI：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］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の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。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］。 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。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 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の 15 例（9.3%）の OS が追跡調査中であった。OS の Kaplan-Meier 曲線にみられる曲線の群間の分離の程度は無作為割り付けからの期間により異なっていた。曲線の前半の分離はイノツズマブ　オゾガマイシンの早期有効性を示唆し，15 ヵ月後からの分離の拡大は後半以降で有効性が高まることを示唆している。OS のデータは比例ハザード性の仮定から乖離していると考えられたため，RMST 法に基づき探索的追加解析を実施した。この解析により，37.7 ヵ月までの平均余命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　オゾガマイシン群で 3.93 ヵ月延長することが示唆され［p=0.0023（片側）］，再発または難治性の ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性が示された。なお，治験担当医師が選択した標準化学療法群の被験者では OS は，事前に仮定した 4.3 ヵ月よりも長かった。OS の評価が複雑となった要因を以下に要約した。

    - 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（総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3，Table 14.2.7.1）。HSCT 施行日で打ち切りとした OS の結果からは，イノツズマブ　オゾガマイシン群の生存率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であることが示された［層別 HR：0.735，97.5%CI：0.521，1.038，p=0.0221（片側）］（2.1.1.6.1.2.6.3 項）。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%であったが，HSCT 施行日で打ち切りとした場合の 24 ヵ月生存率は，それぞれ 7.4%および 3.5%であった。HSCT 施行日で打ち切りとした場合または打ち切りとしなかった場合の 24 ヵ月生存率の相違は，HSCT 施行の OS 延長に対する効果を支持している。HSCT は，様々な合併症を伴う治療法であり移植関連死や HSCT 施行後の再発というリスクはあるものの，B 細胞性 ALL 患者の長期生存および根治の可能性を高めることから重要な治療法である。

- MRD 陰性および HSCT 施行の影響：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（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.7）。

- MRD 陰性率：ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）を対象とした主要解析では，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かつ臨床的に意義のある改善が認められた［それぞれ 78.4%，28.1%（陰性率の差：50.3%），p<0.0001（片側）］。この改善は，ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の MRD 陰性率と同様であった［それぞれ 76.7%，38.0%（陰性率の差：38.7%），p<0.0001（片側）］。また，CR および CRi 達成者を対象としたそれぞれの解析でも，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統計的に有意で，臨床的に意義のある改善が認められた。

- DoR：ITT218 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）の治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR 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長かった［層別 HR：0.502，p=0.0031（片側），中央値：それぞれ 5.4 ヵ月，3.5 ヵ月］。この結果は，ITT 集団の結果と同様であった［HR：0.597，p=0.0052（片側），中央値：それぞれ 5.3，3.6 ヵ月］。治験依頼者判定による結果は，DoR の ITT218 集団での主要解析と同様であった。

- PFS：ITT 集団での 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で，臨床的に意義のある延長が認められた［層別 HR：0.452，p<0.0001（片側），中央値：それぞれ 5.0，1.8 ヵ月］。

- HSCT 施行率 : ITT218 集団（データカットオフ日 : 2016 年 3 月 8 日）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と比べて 4 倍超高かった［それぞれ 45.9%，10.1%，p<0.0001（片側）］。この結果は ITT 集団も同様であり，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と比べて約 4 倍高かった［それぞれ 43.3%，11.1%，p<0.0001（片側）］。

- PRO : ITT 集団（質問に 1 回以上回答した被験者）では，全般的に，QOL，機能および症状に関する項目はイノツズマブ　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良好な傾向が認められた。身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退は，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有意な改善が認められた。

B1931022 試験の有効性成績として，CR+CRi 率，CR 率および CRi 率，MRD 陰性率，DoR，OS，PFS および HSCT 施行率を Table 43 に要約した。

Table 43.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，MRD 陰性率，DoR，OS，PFS および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験

	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 [a] (N=109)**
CR[b]/CRi 率 [c] [95% CI]（%）	88 (80.7) [72.1, 87.7]	32 (29.4) [21.0, 38.8]
	率の差 [97.5%CI]=51.4 [38.4, 64.3] p<0.0001（片側）	
CR 率 [b] [95% CI]（%）	39 (35.8) [26.8, 45.5]	19 (17.4) [10.8, 25.9]
	率の差 [97.5%CI]=18.3 [5.2, 31.5] p=0.0011（片側）	
CRi 率 [c] [95% CI]（%）	49 (45.0) [35.4, 54.8]	13 (11.9) [6.5, 19.5]
	率の差 [97.5%CI]=33.0 [20.3, 45.8] p<0.0001（片側）	
CR/CRi 達成者の MRD 陰性率 [d, e] [95% CI]（%）	**n=88**	**n=32**
	69 (78.4) [68.4, 86.5]	9 (28.1) [13.7, 46.7]
	p<0.0001（片側）	
CR/CRi 達成者の DoR[f]（月） [95% CI]	**n=84**	**n=32**
	中央値：5.4 [4.2, 8.0]	中央値：3.5 [2.9, 6.6]
	層別 HR=0.502 [0.303, 0.832] p=0.0031（片側）	
	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 [a] (N=162)**
OS[g]（月） [95% CI]	中央値：7.7 [6.0, 9.2]	中央値：6.7 [4.9, 8.3]
	層別 HR [97.5%CI]=0.770 [0.578, 1.026] p=0.0203（片側）	
PFS[g]（月） [95% CI]	中央値：5.0 [3.7, 5.6]	中央値：1.8 [1.5, 2.2]
	層別 HR [97.5%CI]=0.452 [0.336, 0.609] p<0.0001（片側）	
HSCT 施行率 [g] [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] p<0.0001（片側）	

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.5.2, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.4.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.7.1

Ara-C：シタラビン，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，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，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，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，HR：ハザード比

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. 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）と定義した。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）
c. EAC により 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）および髄外病変の消失（C1）と定義した。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）
d. 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）。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）
e. 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。
f. 寛解持続期間は，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。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日：ITT218 集団）
g. データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日：ITT 集団）

＜日本人集団＞

- CR+CRi 率 : ITT218 集団では，EAC 判定による CR+CRi 率に関して，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べて高く（それぞれ 72.7%，33.3%，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日），全集団の結果と同様の傾向がみられた。この結果は, ITT218 集団の最新の解析での治験担当医師判定による CR+CRi 率と同様であった（それぞれ 81.8%，33.3%，データカットオフ日 : 2016 年 3 月 8 日）。CR および CRi 達成者を対象としたそれぞれの解析でも，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く，全集団の結果と同様の傾向がみられた。この結果は，ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定）と同様であった。

- OS：無作為割り付けした 20 例（ITT 集団）のうち死亡例は，17 例（85.0%）であり，その内訳は，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%）であった。日本人集団の方が全集団の結果と比べイノツズマブ　オゾガマイシン群での治験担当医師が選択した標準化学療法群に対する死亡例の割合が高かった。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（95%CI : 2.7，13.4 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（95%CI : 1.5，－ヵ月）であった。

- MRD 陰性率 : ITT218 集団（データカットオフ日 : 2014 年 10 月 2 日）では，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治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて高く（それぞれ 75.0%，0%），全集団と同様の傾向がみられた。ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の MRD 陰性率でも同様の傾向がみられた（それぞれ 76.9%，42.9%）。また，CR および CRi 達成者を対象としたそれぞれの解析でも，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。

- DoR : ITT218 集団（データカットオフ日 : 2016 年 3 月 8 日）の治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR 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く［非層別 HR : 0.145，中央値 : それぞれ 5.8，1.6 ヵ月］，全集団と同様の傾向がみられた。

- PFS : ITT 集団での 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長く，全集団の結果と同様の傾向がみられた［非層別 HR : 0.346，中央値 : それぞれ 4.6 ヵ月，1.7 ヵ月］。

- HSCT 施行率 : ITT218 集団（データカットオフ日 : 2016 年 3 月 8 日）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と比べて高かった（それぞれ 54.5%，16.7%）。この結果は ITT 集団も同様であり，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と比べて高く（それぞれ 61.5%，14.3%），全集団の結果と同様の傾向がみられた。

Table 44.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，MRD 陰性率，DoR，OS，PFS および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（日本人集団）

	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 [a] (N=6)**
CR[b]/CRi 率 [c] [95% CI]（%）	8/11 (72.7) [39.0, 94.0]	2/6 (33.3) [4.3, 77.7]
	率の差 [97.5%CI] = 39.4 [-19.0, 81.6]	
CR 率 [b] [95% CI]（%）	3 (27.3) [6.0, 61.0]	0 [0.0, 45.9]
	率の差 [97.5%CI] = 27.3 [-30.9, 73.4]	
CRi 率 [c] [95% CI]（%）	5 (45.5) [16.7,76.6]	2 (33.3) [4.3, 77.7]
	率の差 [97.5%CI] = 12.1 [-44.8, 61.1]	
CR/CRi 達成者の MRD 陰性率 [d, e] [95% CI]（%）	**n=8**	**n=2**
	6 (75.0) [34.9, 96.8]	0 [0.0, 84.2]
CR/CRi 達成者の DoR[f]（月） [95% CI]	**n=9**	**n=2**
	中央値：5.8 [0.7, 8.8]	中央値：1.6 [0.3, 2.9]
	非層別 HR [95% CI] = 0.145 [0.020, 1.045]	
	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 [a] (N=7)**
OS[g]（月）[95% CI]	中央値：7.7 [2.7, 13.4]	中央値：5.3 [1.5,-]
	非層別 HR [97.5%CI] = 1.492 [0.405, 5.496]	
PFS[g]（月）[95% CI]	中央値：4.6 [1.3, 7.7]	中央値：1.7 [1.1, 3.7]
	非層別 HR [97.5%CI] = 0.346 [0.093, 1.290]	
HSCT 施行率 [g] [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]	

Source: 日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.2.1.1.4.722, Table 14.2.1.5.2.722（2014 年 10 月 2 日）, Table 14.2.4.1.722, Table 14.2.2.722, Table 14.2.3.1.722, Table 14.2.7.1.722（2016 年 3 月 8 日）

Ara-C：シタラビン，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，EAC：評価項目判定委員会，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，HR：ハザード比，DoR：寛解持続期間，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

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.　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）と定義した。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）

c.　EAC により 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）および髄外病変の消失（C1）と定義した。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）

d.　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）。データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日：ITT218 集団）

e.　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。

f.　寛解持続期間は，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。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日：ITT218 集団）

g.　データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日：ITT 集団）

2.1.2. B1931010 試験

2.1.2.1. 主要な解析対象集団

登録した 72 例全例に治験薬を投与した。ITT 集団は，有効性評価の主要な解析対象集団である安全性解析対象集団と同一であった。

2.1.2.2. 臨床試験に用いた製剤

本治験に登録した 72 例（CR/CRi の評価対象）全例がイノツズマブ　オゾガマイシン 4 mg/バイアル製剤の投与を受けた。

2.1.2.3. 投与期間

本治験の第 1 相部分では，1 サイクル（28 日間）あたり 2 回（用量 1.2 mg/m^2 のみ）または 3 回，イノツズマブ　オゾガマイシンを点滴静注した。1 サイクルあたりの総投与量は 1.2～1.8 mg/m^2 とし，最大 6 サイクル投与した。第 2 相部分では，35 例に 1 サイクル（28 日間）あたり 1.8 mg/m^2（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）の用量でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した。

安全性解析対象集団の投与期間，減量した被験者，休薬した被験者および投与サイクル数を Table 45 に要約した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群（治験全体）の投与期間（治験薬の初回投与日から最終投与までの期間）の中央値（範囲）は 9.00 週（0.1～41.1 週）であった。第 2 相部分における投与期間の中央値（範囲）は 10.14 週（0.1～41.1 週）であった（Table 45）。

全被験者（72 例）のうち 8 例（11.1%）が 1 回以上減量し，32 例（44.4%）が 1 回以上休薬した。第 2 相部分では，3 例（8.6%）が 1 回以上減量し，12 例（34.3%）が 1 回以上休薬した（Table 45）。

Table 45.　投与期間，減量した被験者，休薬した被験者および投与サイクル数：B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン	
	第 2 相部分 (N=35)	**治験全体 (N=72)**
投与期間（週）		
中央値	10.14	9.00
最小値，最大値	0.1, 41.1	0.1, 41.1
減量した被験者数（%）	3 (8.6)	8 (11.1)
休薬した被験者数（%）	12 (34.3)	32 (44.4)
最終 Cycle［被験者数（%）］		
Cycle 1	6 (17.1)	15 (20.8)
Cycle 2	10 (28.6)	20 (27.8)
Cycle 3	8 (22.9)	13 (18.1)
Cycle 4	9 (25.7)	15 (20.8)
Cycle 5	1 (2.9)	5 (6.9)
Cycle 6	1 (2.9)	4 (5.6)
実際の総投与量（mg/m^2）		
被験者数	35	72
平均値	4.517	4.525
標準偏差	2.0382	2.3356
中央値	4.893	4.413
範囲	0.78-9.69	0.78-10.76
実際の用量強度（mg/m^2/28 日）		
被験者数	35	72
平均値	1.537	1.493
標準偏差	0.2870	0.2869
中央値	1.615	1.539
範囲	0.65-1.84	0.65-1.85
相対用量強度（%）		
被験者数	35	72
平均値	85.377	85.606
標準偏差	15.9425	14.4612
中央値	89.700	87.600
範囲	36.10-102.20	36.10-102.80

Source：B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.4.1.1, Table 14.4.1.4
データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日

2.1.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

安全性解析対象集団の主な人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 46 に示した。

72 例の再発または難治性 ALL 患者が組み入れられ，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与された。被験者は全例，米国で組み入れられた。被験者の大部分は男性（70.8%）および白人（76.4%）であった。被験者全体の年齢の中央値（範囲）は 45 歳（20～79 歳）であった。

本治験に組み入れられた 72 例中 56 例（77.8%）が，第 2 相部分では 35 例中 33 例（94.3%）が 2 次以上のサルベージ療法の被験者であった。また，被験者全体の 72 例中 16 例（22.2%）が，第 2 相部分では 35 例中 9 例（25.7%）が Ph+患者であった（Table 46）。

Table 46.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931010 試験（安全性解析対象集団）

特性	第 2 相部分 (1.8 mg/m^2) (N=35)	治験全体 (全用量) (N=72)
年齢の中央値（範囲）（歳）	34.0 (20-79)	45.0 (20-79)
性別		
男性	27 (77.1)	51 (70.8)
女性	8 (22.9)	21 (29.2)
人種		
白人	25 (71.4)	55 (76.4)
アジア人	4 (11.4)	6 (8.3)
黒人	0	2 (2.8)
その他／詳細不明	6 (17.1)	9 (12.5)
ECOG パフォーマンス・ステータス		
0	3 (8.6)	12 (16.7)
1	22 (62.9)	41 (56.9)
2	8 (22.9)	16 (22.2)
3	2 (5.7)	3 (4.2)
本治験で受けるサルベージ療法		
1	2 (5.7)	16 (22.2)
2	16 (45.7)	29 (40.3)
3	11 (31.4)	18 (25.0)
4	2 (5.7)	2 (2.8)
5	1 (2.9)	4 (5.6)
>5	3 (8.6)	3 (4.2)
HSCT 施行歴あり	15 (42.9)	23 (31.9)
末梢血球数（/mm^3）		
0	13 (37.1)	27 (37.5)
>0-1000	6 (17.1)	14 (19.4)
>1000-5000	7 (20.0)	14 (19.4)
>5000-10,000	3 (8.6)	6 (8.3)
>10,000	6 (17.1)	11 (15.3)
細胞遺伝学的状態		
正常	4 (11.4)	15 (20.8)
混合 [a]	11 (31.4)	15 (20.8)
Ph+	9 (25.7)	16 (22.2)
その他	8 (22.9)	20 (27.8)
t (4;11)	0	2 (2.8)
不明	3 (8.6)	4 (5.6)
欠測	0	2 (2.8)

Source：B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.3, Listing 16.2.8.6.3
データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，HSCT：造血幹細胞移植，Ph+：フィラデルフィア染色体陽性
a. 「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。

2.1.2.5. 第 2 相推奨用量

第 2 相試験の推奨用量は，1 サイクル（28 日間）につき 1.8 mg/m^2（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とし，最大 6 サイクル投与することとした。CR/CRi 達成後は，1 サイクルあたり 1.6 mg/m^2（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2 をそれぞれ投与）に減量することとした。用量選択に関するその他の情報は 4.1 項に記載した。

2.1.2.6. 有効性の解析

2.1.2.6.1. 主要評価項目［血液学的完全寛解（CR+CRi）率］の解析結果

B1931010 試験の CR+CRi 率を Table 47 に示した。

第 1 相部分［用量漸増コホート（24 例）および拡大コホート（13 例）］では，すべての用量で臨床効果が認められた。第 1 相部分の主要評価項目は，臨床効果の有無を検討することを目的として，十分な治療効果が得られた被験者の割合を予備的に評価することであった。効果の持続が期待され，HSCT の適応となるのは CR および CRi 達成者のみであることを踏まえ，本 2.1.2.6.1 項では CR+CRi 率のみを考察する。第 1 相用量漸増コホートの CR+CRi 率は，1 サイクルあたり 1.2 mg/m^2 の投与で 66.7%［2/3 例（95%CI：9.4%，99.2%）］，1.6 mg/m^2 の投与で 75.0%［9/12 例（95%CI：42.8%，94.5%）］，1.8 mg/m^2 の投与で 88.9%［8/9 例（95%CI：51.8%，99.7%）］であった。

第 1 相用量拡大コホート（13 例）の CR+CRi 率は 46.2%（95%CI：19.2%，74.9%）であり，CR 率は 15.4%，CRi 率は 30.8%であった（Table 47）。

第 2 相部分（35 例）の CR+CRi 率は 68.6%（95%CI：50.7%，83.2%）であった［帰無仮説を CR+CRi 率 20%以下とした場合の片側 p<0.0001］。CR 率および CRi 率はそれぞれ 28.6%および 40.0%であった（Table 47）。

治験全体（全 72 例）の CR+CRi 率は 68.1%（95%CI：56.0%，78.6%）であり，CR 率は 31.9%，CRi 率は 36.1%であった（Table 47）。

Table 47.　有効性の主要評価項目（治験担当医師判定）：B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	第 1 相拡大コホート (N=13) 1.8 mg/m^2	**第 2 相部分 (N=35) 1.8 mg/m^2**	**治験全体 (N=72) 全用量**
CR/CRi 達成者数（%）[95%CI][b]	6 (46.2) [19.2, 74.9]	24 (68.6) [50.7, 83.2]	49 (68.1) [56.0, 78.6]
CR	2 (15.4)	10 (28.6)	23 (31.9)
CRi	4 (30.8)	14 (40.0)	26 (36.1)
CR/CRi 達成までの期間の中央値（週）（範囲）	3.9 (3.0-12.1)	3.6 (2.1-13.0)	3.9 (2.1-13.0)

Source：B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.2.1, Table 14.2.8
データカットオフ日：2015 年 1 月 30 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，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。

2.1.2.6.1.1. CR/CRi のファーマコゲノミクス解析

有効性と遺伝子（DNA 損傷応答，アポトーシスなどに関与する種々の遺伝子）の発現レベルとの関連性を探索的に検討するため，遺伝子発現解析用の血液試料を Cycle 1 Day 1（投与前）および Cycle 1 Day 15（投与後）にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された被験者から任意に採取した。

イノツズマブ　オゾガマイシン（用量範囲：1.2～1.8 mg/m^2/cycle）を投与された 55 例を評価可能例とした。96 遺伝子 [redacted] を使用して，これらの試料のベースライン時の遺伝子発現および遺伝子発現の変化を評価した。解析方法および結果の詳細は別の報告書（B1931010 試験ファーマコゲノミクス試験報告書）に記述する。

主な結果は以下のとおりであった。

- ベースライン時の末梢血中 CD22 mRNA 発現レベルと有効性との間に明確な関連性は認められなかった。

- CR/CRi 達成者かつ MRD 陰性の被験者では，CR/CRi 未達成者と比べて一部の mRNA のベースライン時の発現レベルが有意に高かった。これらの mRNA は，ストレス応答・薬剤耐性に関連する遺伝子でコードされるものであった（ABCG2：中央値で 7 倍増，BCL2L1：中央値で 11 倍増）。

- 血中の CD22 mRNA 発現レベルについて，ベースラインからの変化量を検討した結果，Day 15 までに減少（中央値：97%減）が認められた。これはイノツズマブ　オゾガマイシンの CD22 陽性白血病芽球に対する選択的な殺細胞作用と一致した。さらに，CR/CRi 達成者かつ MRD 陰性の被験者では，CR/CRi 未達成者と比べて Day 15 までの CD22 mRNA 発現レベルが低かった［p=0.01（Wilcoxon の順位和検定）］。

- その他の B 細胞系マーカーをコードする一部の mRNA（PAX5，VPREB1，EBF1 など）でも同程度の減少が認められた。CD22 と同様に，Day 15 時点のこれらの mRNA の発現量は，CR/CRi 達成者かつ MRD 陰性の被験者で有意に少なかった。

- 一方，ストレス応答，薬剤耐性およびアポトーシス調節に関連する一部の遺伝子（ABCB1，ABCG2，BCL2L1，FASLG）については，ベースラインと比較して Day 15 までに mRNA 発現量が上昇し，CR/CRi かつ MRD 陰性の被験者で，BCL2L1 の転写レベルがより高かった（p=0.03）。

- これらのファーマコゲノミクス解析は，分析対象物が多かったことに起因する偽陽性の可能性を考慮した p 値の調整を行わなかったため，結果は予備的なものとして取り扱う。

全体的に，上記の変化はイノツズマブ　オゾガマイシンの作用機序と一致し，血中の細胞組成の変化（白血病芽球の減少）とイノツズマブ　オゾガマイシンに対する細胞応答の両方を反映していると考えられる。

2.1.2.6.2. 副次評価項目の解析結果

有効性の副次評価項目の結果を Table 48 に示した。

Table 48.　有効性の副次評価項目：B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	第 2 相部分 (N=35) 1.8 mg/m^2	治験全体 (N=72) 全用量
DoR 中央値（月）[95%CI]	3.8 [2.2, 5.8]	4.6 [3.8, 6.6]
PFS 中央値（月）[95%CI]	3.7 [2.6, 4.7]	3.9 [2.9, 5.4]
治験薬投与後に HSCT を施行した被験者（%）	8 (22.9)	24 [b] (33.3)
CR/CRi 達成者で MRD 陰性の被験者（%）[c]	18/24 (75.0)	41/49 (83.7)
死亡例数（%）	29 (82.9)	54 (75.0)
OS を打ち切りとした被験者（%）	6 (17.1)	18 (25.0)
OS 中央値（月）[95%CI]	6.4 [4.5, 7.9]	7.4 [5.7, 9.2]

Source：B1931010試験（5.3.5.2.1）総括報告書Table 14.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1
データカットオフ日：2015年1月30日
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，ITT：intent-to-treat，MRD：微小残存病変，OS：全生存，PFS：無増悪生存
a. ITT集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. HSCT を施行した 24 例には，イノツズマブ　オゾガマイシン投与期間中ではなく，部分寛解を達成した 1 例および追加の寛解導入療法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。
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）。

2.1.2.6.2.1. 寛解持続期間（DoR）

CR/CRi 達成者は，治験全体（72 例）では 49 例で，その DoR の中央値は 4.6 ヵ月（95%CI：3.8，6.6 ヵ月）であった。第 2 相部分（35 例）では 24 例で，その DoR の中央値は 3.8 ヵ月（95%CI：2.2，5.8 ヵ月）であった（Table 48）。

CR 達成者は，治験全体（72 例）では 23 例で，その DoR の中央値は 4.6 ヵ月（95%CI：2.2，15.2 ヵ月）であった。第 2 相部分（35 例）では 10 例で，その DoR の中央値は 2.8 ヵ月（95%CI：0.9，5.5 ヵ月）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.2.4.1.1）。

CRi 達成者は，治験全体（72 例）では 26 例で，その DoR の中央値は 4.8 ヵ月（95%CI：3.8，9.0 ヵ月）であった。第 2 相部分（35 例）では 14 例で，その DoR の中央値は 4.0 ヵ月（95%CI：1.2，6.6 ヵ月）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.2.4.1.2）。

2.1.2.6.2.2. 微小残存病変（MRD）

治験全体（72 例）で CR/CRi 達成後，MRD の陰性であった被験者の割合は，83.7%（41/49 例）であった。また，第 2 相部分（35 例）では CR/CRi 達成後，MRD の陰性であった被験者の割合は，75.0%（18/24 例）であった（Table 48）。

2.1.2.6.2.3. 造血幹細胞移植（HSCT）の施行率

治験薬投与後の HSCT 施行者の割合は，治験全体では 33.3%（24/72 例）［治験薬投与期間中に CR/CRi を達成し，HSCT に移行したのは 30.6%（22/72 例）］であった。第 2 相部分では 22.9%（8/35 例）であり，全 8 例が治験薬投与期間中に CR/CRi を達成した（有効性追加解析 Table 14.2.1.1.110）。

2.1.2.6.2.4. 無増悪生存（PFS）

治験全体（72 例）では，58 例（80.6%）に PFS イベントが認められ，PFS の中央値は 3.9 ヵ月（95%CI：2.9，5.4 ヵ月）であった。第 2 相部分（35 例）では，31 例（88.6%）に PFS イベントが認められ，PFS の中央値は 3.7 ヵ月（95%CI：2.6，4.7 ヵ月）であった（Table 48，総括報告書 Table 14.2.5.1）。

2.1.2.6.2.5. 全生存（OS）

治験全体（72 例）では，54 例（75.0%）が死亡し，OS の中央値は，HSCT 施行日で打ち切らなかった場合に 7.4 ヵ月（95%CI：5.7，9.2 ヵ月），HSCT 施行日で打ち切った場合には 7.4 ヵ月（95%CI：5.7，9.2 ヵ月）であった。第 2 相部分（35 例）では，29 例（82.9%）が死亡し［6/35 例（17.1%）が打ち切り］，OS の中央値は HSCT 施行日で打ち切らなかった場合に 6.4 ヵ月（95%CI：4.5，7.9 ヵ月）であった（Table 48）。

2 次以上のサルベージ療法を受けた被験者の割合は，治験全体で 77.8%（56/72 例）であったのに対し，第 2 相部分では 94.3%（33/35 例）であった（総括報告書 Table 14.1.2.3）。この差により，治験全体と比較して第 2 相部分では，DoR，効果持続時間および OS が短かったと考えられた。OS に影響を及ぼす可能性のあるその他の重要な予後因子は，細胞遺伝学的状態や末梢血中芽球数などであった。

2.1.2.6.3. 解析結果の結論

全体として，B1931010 試験の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシンが再発または難治性の ALL 患者に有効であることを示した B1931022 試験の結果と一貫性があり，B1931022 試験の結果を支持した。

2.1.3. 医師主導臨床試験（MDACC 2009-0872）

MDACC より，再発または難治性の ALL 患者を対象としてイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性を評価する MDACC IIR 2009-0872 試験が実施された[4]。この治験では 90 例が治験薬の投与を受けており，特に被験者の 68%は 2 次以降のサルベージ療法としての投与であった。90 例中 49 例がイノツズマブ　オゾガマイシン 1.3～1.8 mg/m^2 の 3～4 週間に 1 回の投与を受け，41 例がイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクル 3～4 週間）の週 1 回分割投与（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）を受けた。

試験全体で，CR（骨髄中芽球が 5%未満かつ末梢血中白血病芽球の消失で示される白血病の消失，および ANC 1000/μL 以上かつ血小板数 100,000/μL 以上を呈する血球数の回復）達成者は 17 例（19%），血小板数の回復を伴わない CR（CR with no platelet recovery：CRp）達成者は 27 例（30%），血球数の回復を伴わない骨髄中の CR 達成者は 8 例（9%）であり，寛解率は 58%であった。寛解率はイノツズマブ　オゾガマイシンを単回投与したとき（57%）と週 1 回投与したとき（59%）で同程度であった。OS の中央値は 6.2 ヵ月（単回投与：5.0 ヵ月，週 1 回投与：7.3 ヵ月）であった。サルベージ療法が 1 次，2 次，3 次以上の被験者の OS の中央値はそれぞれ 9.2 ヵ月，4.3 ヵ月および 6.6 ヵ月であった。DoR の中央値は 7 ヵ月であった。全寛解率および OS は，過去に MDACC で標準化学療法による治療を受けた再発または難治性患者における推定値より高かった[4]。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本 3 項では，ファイザー社が実施した臨床試験 2 試験の結果を比較し，MDACC が実施した医師主導臨床試験（2009-0872）（2.1.3 項）の結果は含めていない。

3.1. 試験対象集団

B1931022 試験および B1931010 試験の解析対象集団を Table 49 に示した。

Table 49.　解析対象集団の要約：　B1931022 試験および B1931010 試験

集団	B1931022 試験			B1931010 試験 [a]
	被験者数	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 [b]	イノツズマブ オゾガマイシン
ITT[c]	326	164	162	72
ITT218[d]	218	109	109	NA
mITT218[e]	205	109	96	NA

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.3.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.1.1, B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.1.1.1

ITT : intent-to-treat，ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218 : modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，NA：該当なし，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，DoR：寛解持続期間，MRD：微小残存病変

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. 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。
c. B1931022 試験の ITT 集団は，無作為に割り付けられたすべての被験者で構成された。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た。本表の ITT 集団はデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の集団であり，被験者登録が完了した後の最終的な ITT 集団（無作為割り付けされた被験者：326 例）である。
d. ITT218 集団（ITT 集団の一部）は，最初に無作為割り付けした 218 例の被験者で構成された。統計解析計画書で事前に規定したとおり，ITT218 集団は血液学的完全寛解（CR+CRi）率，DoR および MRD の最終解析の主要な解析対象集団である。
e. ITT218 集団のうち 13 例は，治験担当医師が選択した標準化学療法群に割り付けられたが，投与を拒否したため，mITT218 集団から除外された。

本 2.7.3 項に示した B1931022 試験の有効性評価項目，解析対象集団およびデータカットオフ日は Table 2 に示した。

B1931010 試験では，組み入れられた全被験者がイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。したがって，安全性解析対象集団と ITT 集団（有効性解析の対象集団）は同一であった。

3.1.1. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

B1931022 試験の ITT218 集団および ITT 集団（326 例），B1931010 試験の ITT 集団（安全性解析対象集団と同一）での人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 50 に示した。全般的に，B1931010 試験の被験者では，B1931022 試験の被験者と比較して，前治療歴の回数が多く，ECOG のパフォーマンス・ステータスが悪化していた。

B1931022 試験および B1931010 試験には，再発または難治性の ALL 患者を組み入れた。各部分集団の特性を以下に示した。

- 年齢：B1931022 試験の平均年齢は，ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 46.2 歳，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 45.8 歳，ITT 集団では，それぞれ 45.9

歳および 46.0 歳であり，84.0%が 65 歳未満の被験者であった。B1931010 試験の平均年齢は 44.9 歳であり，84.7%が 65 歳未満の被験者であった。

- 性別：男性被験者の割合は，B1931022 試験の ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 56.0%．治験担当医師が選択した標準化学療法群で 67.0%，ITT 集団では，それぞれ 55.5%および 63.0%であった。B1931010 試験では 70.8%が男性であった。

- 人種：白人被験者の割合は，B1931022 試験の ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 69.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 72.5%，ITT 集団では，それぞれ 68.3%および 74.1%であった。B1931010 試験では 76.4%が白人であった。

- ECOG パフォーマンス・ステータス：ECOG パフォーマンス・ステータスが「0」，「1」，「2」の割合は，B1931022 試験の ITT218 集団のイノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 39.4%, 45.9%, 13.8%であり, 治験担当医師が選択した標準化学療法群ではそれぞれ 41.3%, 48.6%，9.2%であった。ITT 集団のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，それぞれ 37.8%, 49.4%，12.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群ではそれぞれ 37.7%，49.4%，12.3%であった。B1931010 試験では，「0」の被験者の割合が 16.7%，「1」が 56.9%，「2」が 22.2%であった。全般的に，ECOG パフォーマンス・ステータスは B1931010 試験の被験者の方が悪化していた。

- 地域：B1931022 試験の ITT218 集団では，被験者の半数近く（イノツズマブ　オゾガマイシン群：44.0%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：47.7%）が北米の被験者であった。ITT 集団でも，半数近く（イノツズマブ　オゾガマイシン群：45.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群:48.8%）が北米の被験者であった。B1931010 試験では, 72 例全例（100%）が北米の被験者であった。

- サルベージ療法：B1931022 試験の ITT218 集団では，受けていたサルベージ療法が 1 次，2 次，3 次以上の割合はそれぞれ 65.1%，33.5%，0.9%（2/218 例）であり，ITT 集団ではそれぞれ 66.0%，33.1%および 0.92%であった。B1931010 試験では，受けていたサルベージ療法が 1 次，2 次，3 次，4 次以上の割合は，それぞれ 22.2%，40.3%，25.0%および 12.5%であった。全般的に，前治療歴の回数は B1931010 試験の被験者の方が多かった。

- 病理組織学的検査による初回診断後の罹患期間:B 細胞性 ALL の一次診断を受けた被験者数は，B1931022 試験の ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 102 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 101 例であり, ITT 集団では, それぞれ 153 例および 156 例であった。病理組織学的検査による初回診断後の平均罹患期間は，ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 21.3 ヵ月, 治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.7 ヵ月であり, ITT 集団では, それぞれ 20.4 ヵ月および 18.6 ヵ月であった。B1931010 試験では, 72 例全例が再発または難治性の ALL 患者であり，初回診断後の平均罹患期間は 35 ヵ月であった。

- HSCT 施行歴：HSCT 施行歴ありの被験者の割合は，B1931022 試験の ITT218 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 15.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 19.8%であった（有効性追加解析 Table 14.1.2.1.1.3.122）。安全性解析対象集団では，HSCT 施行歴ありの被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 17.7%，治験担当医師が

選択した標準化学療法群で 18.2%であった。B1931010 試験では，HSCT 施行歴ありの被験者の割合は，31.9%であった。

- 染色体異常：B1931022 試験の ITT218 集団では，Ph+患者（各治験実施施設で判定および既往歴から判定された被験者を含む）の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 12.8%および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 17.4%であり，t (4;11)を有する被験者の割合は，それぞれ 2.8%および 5.5%であった。ITT 集団では，Ph+患者（各治験実施施設で判定および既往歴から判定された被験者を含む）の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 13.4%および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 17.3%であり，t (4;11)を有する被験者の割合は，それぞれ 3.7%および 4.3%であった。また，「混合」の細胞遺伝学的記録を有する被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 16.5%および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13.6%であった。B1931010 試験では，Ph+患者の割合は 22.2%［第 2 相部分では 25.7%が Ph+］であり，t (4;11)を有する被験者の割合は 2.8%であった。

- 初回寛解の DoR：B1931022 試験の ITT218 集団では，初回寛解の DoR が 12 ヵ月以上の被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 43.1%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 34.9%であり，ITT 集団では，それぞれ 40.2%および 33.3%であった。B1931010 試験では初回寛解の DoR が 12 ヵ月を超えていた被験者は 40.3%であった。

- 末梢血中芽球数:B1931022 試験の ITT218 集団では, ベースライン時の末梢血中芽球数が 0/μL の被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 38.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 44.0%，0/μL 超～1000/μL の割合は，それぞれ 29.4%および 32.1%，1000/μL 超の割合は，それぞれ 31.2%および 22.9%であった。ITT 集団では，ベースライン時の末梢血中芽球数が 0/μL の被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 43.3%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 45.7%，0/μL 超～1000/μL の割合は，それぞれ 22.6%および 27.2%，1000/μL 超の割合は，それぞれ 33.5%および 25.3%であった。B1931010 試験では，ベースライン時の末梢血中芽球数が 0/μL の被験者の割合は 37.5%, 0/μL 超～1000/μL が 19.4%であった。

ベースライン特性に関するその他の詳細は各試験の総括報告書に示した（B1931022 試験総括報告書および補遺 11.2 項，B1931010 試験総括報告書 11.2 項）。

Table 50.　群別の人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT218 集団, ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	B1931022 試験				B1931010 試験
	ITT218[b]		ITT[c]		ITT[a]
	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 [d] (N=109)	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 [d] (N=162)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
年齢（歳）					
平均値（SD）	46.2 (17.87)	45.8 (16.60)	45.9 (17.07)	46.0 (16.60)	44.9 (17.26)
中央値（範囲）	47.0 (18-78)	47.0 (18-79)	46.5 (18-78)	47.5 (18-79)	45.0 (20-79)
65 歳未満	86 (78.9)	95 (87.2)	134 (81.7)	140 (86.4)	61 (84.7)
65 歳以上	23 (21.1)	14 (12.8)	30 (18.3)	22 (13.6)	11 (15.3)
性別					
男性	61 (56.0)	73 (67.0)	91 (55.5)	102 (63.0)	51 (70.8)
女性	48 (44.0)	36 (33.0)	73 (44.5)	60 (37.0)	21 (29.2)
人種 [e]					
白人	76 (69.7)	79 (72.5)	112 (68.3)	120 (74.1)	55 (76.4)
黒人	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.9)	2 (2.8)
アジア人	17 (15.6)	17 (15.6)	31 (18.9)	24 (14.8)	6 (8.3)
その他	15 (13.8)	11 (10.1)	17 (10.4)	15 (9.3)	9 (12.5)
ECOG パフォーマンス・ステータス [f]					
0	43 (39.4)	45 (41.3)	62 (37.8)	61 (37.7)	12 (16.7)
1	50 (45.9)	53 (48.6)	81 (49.4)	80 (49.4)	41 (56.9)
2	15 (13.8)	10 (9.2)	21 (12.8)	20 (12.3)	16 (22.2)
3	NA	NA	NA	NA	3 (4.2)
欠測	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
地域					
北米	48 (44.0)	52 (47.7)	75 (45.7)	79 (48.8)	72 (100)
ヨーロッパ	45 (41.3)	47 (43.1)	61 (37.2)	66 (40.7)	0
アジア	14 (12.8)	10 (9.2)	26 (15.9)	17 (10.5)	0
その他	2 (1.8)	0	2 (1.2)	0	0
サルベージ療法（症例報告書に基づく），n（%）					
1	73 (67.0)	69 (63.3)	111 (67.7)	104 (64.2)	16 (22.2)
2	35 (32.1)	39 (35.8)	51 (31.1)	57 (35.2)	29 (40.3)
その他 [g]	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	18 (25.0)
4	NA	NA	NA	NA	2 (2.8)
5	NA	NA	NA	NA	4 (5.6)
>5	NA	NA	NA	NA	3 (4.2)
病理組織学的検査による初回診断後の罹患期間（月）					
B 細胞性 ALL					
被験者数	102	101	153	156	72
平均値（SD）	21.3 (25.07)	18.7 (17.63)	20.4 (23.12)	18.6 (17.86)	35.0 (42.55)
中央値	13.3	13.0	12.5	13.0	19.8
最小値，最大値	1.08, 195.11	0.03, 113.01	1.08, 195.11	1.05, 113.01	2.4, 244.80
B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫					
被験者数	7	6	11	6	NA
平均値（SD）	22.8 (15.93)	41.5 (76.65)	19.6 (16.78)	41.5 (76.65)	NA
中央値	21.0	12.9	10.5	12.9	NA
最小値，最大値	6.47, 45.80	4.07, 197.67	1.45, 45.80	4.07, 197.67	NA

Table 50.　群別の人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	B1931022 試験				B1931010 試験
	ITT218[b]		ITT[c]		ITT[a]
	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 [d] (N=109)	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 [d] (N=162)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
染色体異常，n（%）					
Ph+[h]	14 (12.8)	18 (16.5)	22 (13.4)	28 (17.3)	16 (22.2)
t (4;11)	3 (2.8)	6 (5.5)	6 (3.7)	7 (4.3)	2 (2.8)
混合 [i]	-	-	27 (16.5)	22 (13.6)	15 (20.8)
初回寛解の DoR，n（%）					
12 ヵ月未満	62 (56.9)	71 (65.1)	98 (59.8)	108 (66.7)	34 (47.2)
12 ヵ月以上 [j]	47 (43.1)	38 (34.9)	66 (40.2)	54 (33.3)	29 (40.3)
直近の治療に対する反応，n（%）					
再発	78 (71.6)	74 (67.9)	121 (73.8)	111 (68.5)	30 (41.7)
難治性	30 (27.5)	35 (32.1)	43 (26.2)	50 (30.9)	35 (48.6)
不明	1 (0.92)	0	0	1 (0.6)	7 (9.7)
HSCT 施行歴，n（%）					
あり	17 (15.6)	19 (19.8)	95 (57.9)	52 (36.4)	23 (31.9)
なし	92 (84.4)	77 (80.2)	69 (42.1)	91 (63.6)	49 (68.1)
末梢血中芽球数（/μL）（各治験実施施設の臨床検査室で測定），n（%）					
0	42 (38.5)	48 (44.0)	71 (43.3)	74 (45.7)	27 (37.5)
>0-1000	32 (29.4)	35 (32.1)	37 (22.6)	44 (27.2)	14 (19.4)
>1000- 5000	22 (20.2)	12 (11.0)	33 (20.1)	23 (14.2)	14 (19.4)
>5000-10,000	8 (7.3)	7 (6.4)	16 (9.8)	9 (5.6)	6 (8.3)
>10,000	4 (3.7)	6 (5.5)	6 (3.7)	9 (5.6)	11 (15.3)

Source：有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.1.1.3.122, Table 14.1.2.2.122, Table 14.2.1.2.5.1.122, Table 14.2.1.2.4.1.122, Table 14.2.1.1.12.1.122, B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.1.2.1.1, Table 14.2.1.1.9, Table 14.1.2.4.1, B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, Listing 16.2.8.6.3, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.2, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.4, Table 14.3.2.3.1

ALL：急性リンパ性白血病，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，N：被験者数，n：規定した基準への該当被験者数，NA：該当せず，FISH：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション，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，HSCT：造血幹細胞移植，Ph+：フィラデルフィア染色体陽性，SD：標準偏差，DoR：寛解持続期間，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
c. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
d. 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。
e. 不明，ヒスパニック系および混血を含む。
f. B1931022 試験の ECOG パフォーマンス・ステータスは，症例報告書に記録された投与前の最後の測定結果を使用した。
g. B1931022 試験では 3 次以上のサルベージ療法または不明な場合を含み，B1931010 試験では 3 次サルベージを受けた被験者数を示した。
h. B1931022 試験の Ph+の状態は中央検査機関での 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。B1931010 試験の Ph+の状態は治験実施施設での細胞遺伝学的検査に基いて判定（中央検査機関の FISH 法検査の結果は含めていない）
i. 「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。
j. B1931010 試験では，12 ヵ月超

3.1.2. 被験者の内訳

B1931022 試験（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）および B1931010 試験の安全性解析対象集団の治験薬の投与中止理由および投与中止理由の内訳を Table 51 に示した。

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群（164 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法（143 例）ともに全ての被験者が治験薬の投与を中止した（Table 51）。主な中止理由は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，寛解 39.0%（64/164 例），有害事象 16.5%（27/164 例）および病勢進行または再発 14.6%（24/164 例）であり，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），寛解 14.7%（21/143 例）および病勢進行または再発 14.0%（20/143 例）であった。

B1931010 試験では，95.8%（69/72 例）の被験者が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，病勢進行または再発 41.7%（30/72 例）であった。有害事象による投与中止は 18.1%（13/72 例）であった。「その他」の投与中止理由はドナーリンパ球輸注療法への移行 1.4%（1/72 例），HSCT への移行 25.0%（18/72 例），抵抗性疾患 5.6%（4/72 例）および維持療法開始の決定 1.4%（1/72 例）であった。

被験者の内訳に関するその他の詳細は各試験の総括報告書（B1931022 試験総括報告書および補遺 10.1 項，B1931010 試験総括報告書 10.1 項）に示した。

Table 51.　投与中止理由：B1931022 試験および 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 [a] (N=143)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
治験薬投与中止	164 (100)	143 (100)	72 (100)
投与中止理由			
完了	10 (6.1)	1 (0.7)	3 (4.2)
病勢進行または再発	24 (14.6)	20 (14.0)	30 (41.7)
全身健康状態低下	2 (1.2)	4 (2.8)	1 (1.4)
有害事象	27 (16.5)	10 (7.0)	13 (18.1)
死亡	7 (4.3)	6 (4.2)	0
寛解	64 (39.0)	21 (14.7)	0
抵抗性疾患	18 (11.0)	62 (43.4)	0 [b]
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0
追跡不能	0	0	0
被験者による投与継続の拒否（有害事象以外の理由による）	1 (0.6)	9 (6.3)	1 (1.4)
治験依頼者による治験中止	0	0	0
その他	9 (5.5)	10 (7.0)	24 (33.3) [b]

被験者数（%）

Source：有効性追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.1.3.110，B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.1.3，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.1.1.3, Listing 16.2.1.5
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
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. 「その他」の理由：ドナーリンパ球輸注療法への移行，HSCT への移行，維持療法開始の決定および抵抗性疾患。B1931010 試験では，抵抗性疾患をその他に集計した。

3.1.3. 治験薬への曝露量

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値（範囲）は，データカットオフ（2016 年 3 月 8 日）時点で 8.9 週（0.1～26.4 週）（サイクル数の中央値：3 サイクル）であった（2.1.1.4 項）。安全性解析対象集団全体では，イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は，2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ時点では 3.8 mg/m^2（139 例），2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点では 4.2 mg/m^2（164 例）であった（B1931022 試験総括報告書 Table 14.4.1.1，Table 10）。

B1931010 試験の安全性解析対象集団（治験全体 72 例）では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値（範囲）は 9.00 週（0.1～41.1 週）（サイクル数の中央値：3 サイクル）であり，総投与量の中央値は 4.4 mg/m^2 であった。第 2 相部分（35 例）では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 10.14 週（0.1～41.1 週）（サイクル数の中央値：3 サイクル），総投与量の中央値は 4.9 mg/m^2 であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.4.1.1，Table 45）

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 完全寛解（CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）

B1931022 試験の ITT218 集団と ITT 集団および B1931010 試験の ITT 集団（安全性解析対象集団と同一）での最良効果（治験担当医師判定）を Table 52 に示した。CR 率および CRi 率は，B1931010 試験より B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群でやや高かったが，これは 1 次サルベージ療法としてイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の割合が B1931010 試験（22.2%）より B1931022 試験（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日および 2016 年 3 月 8 日，それぞれ 67.0%，67.7%）で高かったことによるものと考えられた。また，予後不良因子の一つである末梢血中芽球数も，B1931022 試験（>5000～10,000/mm^3：7.3%および 9.8%，>10,000/mm^3：3.7%および 3.7%，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日および 2016 年 3 月 8 日）より B1931010 試験（>5000～10,000/mm^3：8.3%，>10,000/mm^3：15.3%）で高かった。

Table 52.　最良効果（治験担当医師判定）の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	B1931022 試験				B1931010 試験
	ITT218[b]		ITT[c]		ITT[a]
最良効果	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 [d] (N=109)	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 [d] (N=162)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
CR[e]	38 (34.9)	19 (17.4)	55 (33.5)	26 (16.0)	23 (31.9)
CRi[f]	47 (43.1)	12 (11.0)	65 (39.6)	24 (14.8)	26 (36.1)
PR	1 (0.9)	3 (2.8)	3 (1.8)	3 (1.9)	4 (5.6)
治療抵抗性	18 (16.5)	54 (49.5)	30 (18.3)	77 (47.5)	12 (16.7)
病勢進行	1 (0.9)	3 (2.8)	5 (3.0)	5 (3.1)	6 (8.3)
骨髄無形成による死亡	0	0	0	0	0
評価なし [g]	4 (3.7)	18 (16.5)	6 (3.7)	27 (16.7)	1 (1.4)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.1.1.1.1, B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.2.1

ITT：intent-to-treat，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，PR：部分寛解，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），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，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
c. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
d. 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。
e. 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，および好中球絶対数 1000/μL 以上かつ血小板数 100,000/μL 以上を呈する造血能の回復と定義した。また，髄外病変の消失（C1）を要件とした。
f. 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，および好中球絶対数 1000/μL 未満または血小板数 100,000/μL 未満の CR と定義した。また，髄外病変の消失（C1）を要件とした。
g. 非寛解例とみなした。

B1931022試験およびB1931010試験のイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態と効果（CR/CRi）の併合曝露・反応解析の結果をPMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplementに個別に示した。

3.2.2. 全生存（OS）

B1931022 試験では，主要解析により，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延長し，層別 HR は 0.770［97.5%CI : 0.578，1.026，p=0.0203（片側）］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おり，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（95%CI : 6.0，9.2 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.7 ヵ月（95%CI : 4.9，8.3 ヵ月）であった。両群間に統計的有意差はなかった［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］。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。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 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の 15 例（9.3%）の OS は，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点では追跡調査中であった。

なお, 治験担当医師が選択した標準化学療法群の OS の中央値は 6.7 ヵ月で, 事前に仮定した 4.3 ヵ月より長かった。

M2.5.1 項の記述のとおり，blinatumomab の第 3 相試験（TOWER 試験）では，SOC 群の OS の中央値は 4.0 ヵ月であった。これは，B1931022 試験での治験担当医師が選択した標準化学療法群の OS の中央値（6.7 ヵ月）よりも短かった。ちなみに，TOWER 試験の寛解率は，blinatumomab の方が SOC 群と比べて高かった［CR 率：それぞれ 39%，19%（p<0.001），CR 率，部分的血液学的回復を伴う CR 率または血球数の回復を伴わない CR 率（CR/CRh/CRi）：それぞれ 46%，28%（p=0.001）］。TOWER 試験と B1931022 試験の被験者集団には，OS に影響を与える可能性のある集団間の相違があった。TOWER 試験に組み入れられた被験者の年齢は，B1931022 試験よりも低かった［年齢の中央値：TOWER 試験全体で 37 歳 vs B1931022 試験全体（ITT 集団）で 47.0 歳］（総括報告書補遺 Table 14.1.2.1）[22]。B1931022 試験では 15.3%の被験者が Ph+患者であったのに対し（総括報告書補遺 Table 14.1.2.4），TOWER 試験では Ph-の被験者のみを組み入れた。しかし，TOWER 試験の被験者では B1931022 試験と比較してサルベージ療法の治療歴を有する被験者の割合が多かった。B1931022 試験では，サルベージ療法による前治療を受けた被験者の割合は，1 次，2 次，3 次以上のサルベージ療法（症例報告書に基づく）でそれぞれ 66.0%，33.1%，0.9%（不明も含む）であったのに対し，TOWER 試験では blinatumomab 群で 56%，SOC 群で 52%であった（総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）[22]。

B1931022 試験では，追加のサルベージ療法の不均衡が OS の解析を複雑にした可能性があり，投与終了後に有効な治療（blinatumomab，TKI など）を受けた被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群よりも治験担当医師が選択した標準化学療法群の方が多かった。これは，治験担当医師が選択した標準化学療法群の OS が予測された OS よりも長かったことの理由の 1 つと考えられる。

B1931022 試験では，HSCT 施行者数はイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が多く，これが特に後半以降で両群間の OS の差をもたらした可能性がある。HSCT 施行で打ち切りとした OS の結果から，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良好であることが示された（層別 HR：0.735，97.5%CI：0.521，1.038）。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%であったが，HSCT 施行日で打ち切りとした場合には，それぞれ 7.4%および 3.5%であった。HSCT 施行日で打

ち切りとした場合または打ち切りとしなかった場合の長期の 24 ヵ月生存率の相違は, HSCT 施行の OS 延長に対する効果を支持している。HSCT は，様々な合併症を伴う治療法であり，HSCT 関連死亡や HSCT 施行後の再発というリスクはあるものの，B 細胞性 ALL 患者の長期生存および根治の可能性を高めることから，重要な治療法である。治験期間中に死亡した被験者の有効性の要約を 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。

B1931010 試験での OS の中央値は，治験全体で 7.4 ヵ月（95%CI：5.7，9.2 ヵ月），第 2 相部分で 6.4 ヵ月（95%CI：4.5，7.9 ヵ月）であった。

B1931022 試験および B1931010 試験のイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態と OS の併合曝露・反応解析の結果を PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628 に個別に示した。

3.2.3. 副次評価項目

3.2.3.1. 寛解持続期間（DoR）

B1931022 試験および B1931010 試験の DoR（治験担当医師判定）を Table 53 に示した。CR/CRi 達成者における DoR（ともに治験担当医師判定）は 2 試験で同程度であった。

B1931022 試験（ITT 集団，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

イノツズマブ　オゾガマイシン群のCR/CRi，CRおよびCRi達成者のDoRの中央値（治験担当医師判定）は，それぞれ5.3ヵ月（95%CI：4.2，7.0ヵ月），8.0ヵ月（95%CI：5.2，12.9ヵ月），4.2ヵ月（95%CI：3.6，5.3ヵ月）であった（Table 53）。

B1931010 試験

治験全体（72 例）では，CR/CRi（治験担当医師判定）達成者の DoR の中央値は，4.6 ヵ月（95%CI：3.8，6.6 ヵ月）であった。CR（治験担当医師判定）達成者の DoR の中央値は 4.6 ヵ月（95%CI：2.2，15.2 ヵ月），CRi（治験担当医師判定）達成者の DoR の中央値は 4.8 ヵ月（95%CI：3.8，9.0 ヵ月）であった（Table 53）。CR/CRi，CR および CRi 達成者の DoR は同様であった。

Table 53.　寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	B1931022 試験				B1931010 試験	
	ITT218[b]		ITT[c]		ITT[a]	
	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[d] (N=109)	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[d] (N=162)	イノツズマブ　オゾガマイシン 治験全体 (N=72)	第 2 相部分 (N=35)
CR/CRi 達成者						
CR/CRi 達成者数（%）	84 (77.1)	32 (29.4)	120 (73.2)	50 (30.9)	49 (68.1)	24 (68.6)
寛解の持続状況						
寛解達成後，治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）	61 (72.6)	27 (84.4)	85 (70.8)	39 (78.0)	35 (71.4)	20 (83.3)
治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）の報告なし	23 (27.4)	5 (15.6)	35 (29.2)	11 (22.0)	14 (28.6)	4 (16.7)
DoR の中央値（月）[95%CI]	5.4 [4.2, 8.0]	3.5 [2.9, 6.6]	5.3 [4.2, 7.0]	3.6 [2.9, 5.2]	4.63 [3.8, 6.6]	3.81 [2.2, 5.8]
CR [e] 達成者						
CR [e] 達成者数	39 (35.8)	18 (16.5)	55 (33.5)	26 (16.0)	23 (31.9)	10 (28.6)
寛解の持続状況						
寛解達成後，治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）	24 (61.5)	15 (83.3)	33 (60.0)	19 (73.1)	16 (69.6)	8 (80.0)
治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）の報告なし	15 (38.5)	3 (16.7)	22 (40.0)	7 (26.9)	7 (30.4)	2 (20.0)
DoR の中央値（月）[95%CI]	8.0 [4.9, 10.4]	4.9 [2.9, 7.2]	8.0 [5.2, 12.9]	5.1 [3.2, 6.8]	4.63 [2.2, 15.2]	2.83 [0.9, 5.5]
CRi [f] 達成者数						
CRi [f] 達成者	45 (41.3)	14 (12.8)	65 (39.6)	24 (14.8)	26 (36.1)	14 (40.0)
寛解の持続状況						
寛解達成後，治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）	37 (82.2)	12 (85.7)	52 (80.0)	20 (83.3)	19 (73.1)	12 (85.7)
治験期間中に進行または死亡（死因は問わない）の報告なし	8 (17.8)	2 (14.3)	13 (20.0)	4 (16.7)	7 (26.9)	2 (14.3)
DoR の中央値（月）[95%CI]	4.6 [3.7, 5.7]	2.9 [0.6, 5.7]	4.2 [3.6, 5.3]	2.7 [0.8, 4.2]	4.80 [3.8, 9.0]	4.03 [1.2, 6.6]

Table 53.　寛解持続期間（DoR）（治験担当医師判定）の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）および B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	B1931022 試験		B1931010 試験
	ITT218[b]	ITT[c]	ITT[a]

Source：B1931022試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.1.4，B1931010試験（5.3.5.2.1）総括報告書Table 14.2.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.1.2
各サブセット（CR/CRi，CR，CRi）での寛解の持続状況は，サブセットごとの血液学的寛解達成例の数を分母として百分率（%）を算出した。
DoR：寛解持続期間，ITT：intent-to-treat，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，CI：信頼区間，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），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，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
c. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
d. 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。
e. 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，および好中球絶対数 1000/μL 以上かつ血小板数 100,000/μL 以上を呈する造血能の回復と定義した。また，髄外病変の消失（C1）を要件とした。
f. 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，および好中球絶対数 1000/μL 未満または血小板数 100,000/μL 未満の CR と定義した。また，髄外病変の消失（C1）を要件とした。

3.2.3.2. 微小残存病変（MRD）

CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者の割合は 2 試験で同程度であった。

B1931022 試験

- ITT218 集団での CR/CRi 達成者（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）：
  EAC 判定による CR/CRi を達成し 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 88 例中 69 例（78.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 32 例中 9 例（28.1%）であった。EAC 判定による CR を達成し MRD 陰性であった被験者および EAC 判定による CRi を達成し 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は，それぞれ 39 例中 35 例（89.7%）および 49 例中 34 例（69.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，それぞれ 19 例中 6 例（31.6%）および 13 例中 3 例（23.1%）であった（Table 27）。

- ITT 集団での CR/CRi 達成者（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）：
  治験担当医師判定による CR/CRi を達成し 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 120 例中 92 例（76.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 50 例中 19 例（38.0%）であった。治験担当医師判定による CR を達成し MRD 陰性であった被験者および治験担当医師判定による CRi を達成し 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は，それぞれ 55 例中 49 例（89.1%）および 65 例中 43 例（66.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，それぞれ 26 例中 12 例（46.2%）および 24 例中 7 例（29.2%）であった（Table 29）。

- ITT 集団全体（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）：
  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 164 例中 97 例（59.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 162 例中 23 例（14.2%）であった（Table 29）。

B1931010 試験

CR/CRi（治験担当医師判定）を達成し MRD 陰性であった被験者の割合は，治験全体では 83.7%（41/49 例）であり，第 2 相部分では 75.0%（18/24 例）であった（Table 48）。CR 達成者と CRi 達成者の MRD 陰性率は同様の結果であった。治験全体で，CR を達成し MRD 陰性であった被験者は 23 例中 19 例（82.6%），CRi を達成し MRD 陰性であった被験者は 26 例中 22 例（84.6%）であった（総括報告書 Table 14.2.2.1）。第 2 相部分では，それぞれ 10 例中 7 例（70.0%）および 14 例中 11 中（78.6%）であった（総括報告書 Table 14.2.2.1.1）。

3.2.3.3. 無増悪生存（PFS）

B1931022 試験

ITT 集団での PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示した（総括報告書補遺 Figure 14.2.3.1）。層別 HR は 0.452［97.5%CI：0.336，0.609，p<0.0001（片側）］であった。PFS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.0 ヵ月（95%CI：3.7，5.6 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1.8 ヵ月（95%CI：1.5，2.2 ヵ月）であった（Table 40）。

B1931010 試験

PFS の中央値は，治験全体（72 例）で 3.9 ヵ月（95%CI：2.9，5.4 ヵ月），第 2 相部分（35 例）で 3.7 ヵ月（95%CI：2.6，4.7 ヵ月）であった（Table 48）。

3.2.3.4. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率

イノツズマブ　オゾガマイシン投与終了後の HSCT 施行率は 2 試験で同程度であった。

B1931022 試験（ITT 集団）

治験薬投与後の HSCT 施行率（他の寛解導入療法なし）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 43.3%（71/164 例）であった（B1931022 試験総括報告書 Table 14.2.7.1）。

B1931010 試験

治験全体では，治験薬投与後またはその後の寛解導入療法後の HSCT 施行率は 33.3%（24/72 例）であった。治験薬の投与期間中の CR/CRi 達成かつ治験薬投与後の HSCT 施行率は 30.6%（22/72 例）であった（有効性追加解析 Table 14.2.1.1.110）。第 2 相部分では，治験薬投与後の HSCT 施行率は 22.9%（8/35 例）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.2.1）。

3.2.3.5. ファーマコゲノミクス解析

B1931022 試験および B1931010 試験のいずれの試験でも，ベースライン時の末梢血中 CD22 mRNA 発現レベルと有効性との間に関連性は認められなかった。

B1931022 試験および B1931010 試験でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された被験者のうち，CR/CRi かつ MRD 陰性の被験者では，CR/CRi 未達成者よりベースライン時の BCL2L1（ストレス応答および抗アポトーシス調節に関連する遺伝子）の発現レベルが有意に高かった（それぞれ中央値で 4～11 倍）。ただし，分析対象物が多かったことに起因する偽陽性の可能性を考慮して p 値を調整した結果，B1931022 試験では有意差が認められなくなった（B1931010 試験では多重性の調整は行わなかった）。

B1931022 試験では，ベースライン後の mRNA 発現レベルの変化量は評価しなかった。B1931010 試験でベースライン後の mRNA 発現レベルの変化量を評価した結果，Day 15 までに CD22 mRNA の顕著な減少（中央値：97%減）が認められ，これはイノツズマブ　オゾガマイシンの CD22 陽性白血病芽球に対する選択的な殺細胞作用と一致した。さらに，CR/CRi を達成し，MRD 陰性であった被験者では，CR/CRi 未達成者と比べて Day 15 までの CD22 mRNA 発現レベルが低かった［p=0.01（Wilcoxon の順位和検定）］。その他の B 細胞系マーカーをコードする一部の mRNA（PAX5，VPREB1，EBF1 など）でも同様の傾向が認められた。これらの結果から，CD22 mRNA で認められた薬力学的作用は，遺伝子発現自体の変化によるものではなく，主に血中での白血病芽球の割合の変化を反映していると考えられた。

3.3. 部分集団での結果の比較

3.3.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率

B1931022 試験の CR+CRi 率に関する部分集団解析の結果は，2.1.1.6.1.1.3 項，2.1.1.6.1.1.5 項および 2.1.1.6.1.1.6 項に示した。

層別因子別

層別因子別の CR+CRi 率（EAC 判定および治験担当医師判定）は，ITT218 集団および mITT218 集団いずれでも治験担当医師が選択した標準化学療法群よりイノツズマブ　オゾガマイシン群で高く，すべての層別因子別の部分集団で，CR+CRi 率の差は統計的に有意であった（カイ二乗検定に基づく片側 p 値）。

ベースライン特性別

初回寛解の DoR，年齢，人種，性別，治験実施施設によるベースラインの末梢血中芽球数および骨髄中芽球，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，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の CR+CRi 率の差はおおむね一貫していた。

細胞遺伝学：Ph+の被験者

ITT218 集団での Ph+ALL 患者の CR+CRi 率（EAC 判定，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 78.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 44.4%であり（Ph+全患者に対する百分率），ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）はそれぞれ 72.7%（16/22 例）およびで 53.6%（15/28 例）であった。

細胞遺伝学：t (4;11)を有する被験者

ITT218 集団および ITT 集団での t (4;11)を有する被験者は，それぞれ 4.1%（9/218 例）（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，以下同順）および 4.0%（13/326 例）（6 例，7 例）のみであった。ITT218 集団での CR+CRi 率（EAC 判定，データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）は両群ともに 33.3%であり，ITT 集団での CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 50.0%（3/6 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 42.9%（3/7 例）であった。

細胞遺伝学：「混合」の被験者

ITT 集団での「混合」の被験者では，CR+CRi 率（治験担当医師判定，データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 74.1%（20/27 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.2%（4/22 例）であった。

CD22 陽性白血病芽球：70%以上

ITT218 集団および ITT 集団での CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 98 例中 95 例（96.9%）および 142 例中 137 例（96.5%）であっ

た。両群のいずれにおいても，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上の被験者では，CD22 陽性白血病芽球の割合と CR+CRi 率，CR 率および CRi 率それぞれとの間に明確な関連性は認められなかった。

CD22 陽性白血病芽球：70%未満

ITT218 集団および ITT 集団での CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満の被験者は，ノツズマブ オゾガマイシン群でそれぞれ 98 例中 3 例（3.1%）および 142 例中 5 例（3.5%）であり，被験者数が極めて少なく，CD22 発現量と有効性との関係を検討することはできなかった。しかし，ITT 集団での 70%未満の例では，イノツズマブ　オゾガマイシン群に奏効した被験者が認められ，被験者数は少ないものの，イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR+CRi 率（60.0%）は治験担当医師が選択した標準化学療法群（33.3%）よりも高かった。

3.3.2. 全生存（OS）

B1931022 試験では，事前に設定した層別因子（初回寛解の DoR，サルベージ療法および無作為割り付け時の年齢）以外について，前向きに検討できるデザインではなかったものの，OS に関する部分集団解析の結果を 2.1.1.6.1.2.4 項に示した。

層別因子

ITT 集団では，すべての層別因子［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］別の部分集団において，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。各層別因子別の部分集団で良好な傾向を示したのは，初回寛解の DoR が 12 ヵ月以上の被験者，1 次サルベージを受けた被験者および 55 歳未満の被験者であった。

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 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に延長した［非層別 p<0.025（片側）］。: 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）

B1931010 試験では，OS に寄与する特性を単変量 Cox 比例ハザードモデルに基づき逐次的に検討を行ったが，連続変数として評価した CD22 に明らかなリスクの傾向は認められなかった（HR：0.998，95%CI：0.978，1.018，p=0.8391）。同様に，分類変数として評価した CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上，90%未満）についても明らかなリスクの傾向は認められなかった（層別 HR：0.778，95%CI：0.400，1.513，p=0.4598）（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Table 14.2.3.5.1.510）。

t (4;11)および混合系統白血病（MLL）遺伝子再構成を有する被験者

t (4;11)などの MLL 遺伝子再構成を有する被験者では，OS 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ともにおおむね不良であった。

Cox 比例ハザードモデル

OS に関連する因子を検討するために単変量解析を実施した（2.1.1.6.2.4.2 項）。イノツズマブ　オゾガマイシン群に割り付けられた被験者に対する多変量解析（ベースラインおよびベースライン後特性）では，以下の特性が有意であった［p<0.05（両側）］。

－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）

3.3.3. 寛解持続期間（DoR）

B1931022 試験の DoR に関する部分集団解析の結果は，2.1.1.6.2.2.3 項に示した。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の DoR（治験担当医師判定）の群間差は，ベースライン時の内因性要因および外因性要因に関係なく一貫していた。ただし，一部の部分集団では被験者数が少なかった。

3.3.4. 微小残存病変（MRD）

B1931022 試験の MRD に関する部分集団解析の結果は，2.1.1.6.2.1.3 項および 2.1.1.6.2.1.4 項に示した。

層別因子

層別因子別の CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者は，ITT218 集団および ITT 集団のいずれでもイノツズマブ　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良好であり，すべての層別因子で，MRD 陰性率の差は統計的に有意であった（カイ二乗検定に基づく片側 p 値）。

ベースライン特性

MRD 陰性率は，ITT218 集団と Ph+を有する被験者では類似した結果が認められた。Ph+を有する被験者で MRD 陰性であった被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 90.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 12.5%（Table 31），ITT218 集団で CR/CRi を達成し，MRD 陰性であった被験者の割合はそれぞれ 78.4%および 28.1%であった（Table 27）。

t(4;11)を有する CR/CRi 達成者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では MRD 陰性ではなかったが，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 2 例中 1 例（50.0%）が MRD 陰性であった（2.1.1.6.2.1.3.1 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球が 90%以上であり CR/CRi を達成し MRD 陰性であった被験者の割合は，ITT218 集団で 82.0%，ITT 集団で 83.1%であった。ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球が 70%以上 90%未満であり CR/CRi を達成し

MRD 陰性であった被験者の割合は，ITT218 集団で 64.7%，ITT 集団で 60.0%であった。なお，これらの部分集団の被験者数は少なかった（2.1.1.6.2.1.4.1 項）。

3.3.5. 無増悪生存（PFS）

B1931022 試験の PFS に関する部分集団解析の結果は，2.1.1.6.2.3.2 項に示した。ITT 集団では，すべての層別因子およびベースライン特性別の部分集団で，イノツズマブ　オゾガマイシン群の PFS 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した。

さらに，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合に関係なく，イノツズマブ　オゾガマイシン群の PFS は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。

3.4. 有効性の結果の要約と結論

有効性データは，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験の結果に基づいている。これら 2 試験の主な有効性の結果［CR+CRi 率，OS，PFS，MRD 陰性率，DoR および HSCT 施行率］の全般的な要約を Table 54 に示した。

Table 54.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率の要約：B1931022 試験および B1931010 試験

		B1931022 試験		B1931010 試験 [a]
		CR/CRi		CR/CRi
		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 [b]	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
CR+CRi 率				
EAC 判定 ITT218[c]		N=109	N=109	
	被験者数（%） [95% CI]	88/109 (80.7) [72.1, 87.7]	32/109 (29.4) [21.0, 38.8]	NA
	率の差（%） [97.5% CI]	51.4 [38.4, 64.3]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
治験担当医師判定 ITT218[c]		N=109	N=109	
	被験者数（%） [95% CI]	85/109 (78.0) [69.0, 85.4]	31/109 (28.4) [20.2, 37.9]	49/72 (68.1) [56.0, 78.6]
	率の差（%） [97.5% CI]	49.5 [36.4, 62.7]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		<0.0001[e]
OS				
ITT[d]		N=164	N=162	
	中央値（月） [95% CI]	7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [4.9, 8.3]	7.36 [5.68, 9.20]
	層別 HR [97.5% CI]	0.770 [0.578, 1.026]		NA
	p 値（片側）	0.0203		NA

Table 54.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率の要約：B1931022 試験および B1931010 試験

		B1931022 試験		B1931010 試験 [a]
		CR/CRi		CR/CRi
		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 [b]	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
PFS				
ITT[d]		N=164	N=162	
	中央値（月） [95% CI]	5.0 [3.7, 5.6]	1.8 [1.5, 2.2]	3.9 [2.9, 5.4]
	層別 HR [97.5% CI]	0.452 [0.336, 0.609]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
MRD 陰性率				
EAC 判定 CR/CRi 達成者 ITT218[c]		N=109	N=109	
	n1/n2 (%) [95% CI]	69/88 (78.4) [68.4, 86.5]	9/32 (28.1) [13.7, 46.7]	NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N=164	N=162	
	n1/n2 (%) [95% CI]	92/120 (76.7) [68.1, 83.9]	19/50 (38.0) [24.7, 52.8]	41/49 (83.7)
	p 値（片側）	<0.0001		NA
DoR				
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT218[d]		N=109	N=109	
	中央値（月） [95% CI]	5.4 [4.2, 8.0]	3.5 [2.9, 6.6]	NA
	層別 HR [95% CI]	0.502 [0.303, 0.832]		NA
	p 値（片側）	0.0031		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N=164	N=162	NA
	中央値（月） [95% CI]	5.3 [4.2, 7.0]	3.6 [2.9, 5.2]	4.6 [3.82, 6.60]
	層別 HR [95% CI]	0.597 [0.400, 0.890]		NA
	p 値（片側）	0.0052		NA
HSCT 施行率				
ITT218[d]		N=109	N=109	
	被験者数（%）	50 (45.9)	11 (10.1)	NA
ITT[d]		N=164	N=162	
	被験者数（%）	71 (43.3)	18 (11.1)	24 (33.3)

Source : B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.5.2, Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.4.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2, Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.7.1.2, Table 14.2.7.1，B1931010 試験（5.4.5.2.1）総括報告書 Table 14.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.4.1

CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，OS：全生存，PFS：無増悪生存，MRD：微小残存病変，DoR：寛解持続期間 ，HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat，EAC：評価項目判定委員会，CI : 信頼区間，NA : 該当せず，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，HR：ハザード比，n1：MRD 陰性の被験者数，n2：CR/CRi 達成者数，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。データカットオフ日は，2015 年 1 月 30 日
b. 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。
c. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
d. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
e. 帰無仮説を CR+CRi 率 20%以下とした場合の二項分布に基づく p 値（片側）

B1931022 試験のデータから以下の結論が得られた。

- CR+CRi 率：最初に無作為割り付けした 218 例（ITT218 集団）を対象とした主要解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）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%），p<0.0001（片側）］。この結果は，無作為割り付けした 326 例（ITT 集団）での治験担当医師判定による CR+CRi 率と同様であった［それぞれ 73.2%，30.9%，CR+CRi 率の差 42.3%，p<0.0001（片側）］。さらにこの結果は，事前に規定したすべての層別因子（層別因子：初回寛解の DoR，サルベージ療法および無作為割り付け時の年齢）別の部分集団で一貫していた。

- OS：ITT 集団での主要解析では，OS 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 HR は 0.770［97.5%CI：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］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。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］。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。全体でイノツズマブ　オゾガマイシン群の 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の 15 例（9.3%）の OS は，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で追跡調査中であった。OS のデータは比例ハザード性の仮定から乖離していると考えられたため，RMST 法に基づき探索的追加解析を実施した。この解析により，37.7 ヵ月までの平均余命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　オゾガマイシン群で 3.93 ヵ月延長することが示唆された［p=0.0023（片側）］。

- MRD 陰性率：ITT218 集団での主要解析では，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 78.4%，28.1%（陰性率の差：50.3%），p<0.0001（片側）］。この結果は，ITT 集団での治験担当医師判定による MRD 陰性率と同様であった［それぞれ 76.7%，38.0%（陰性率の差 38.7%），p<0.0001（片側）］。

- DoR：ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）での主要解析では，治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR 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長かった［層別 HR：0.502，p=0.0031（片側），中央値：それぞれ 5.4，3.5 ヵ月，］。この結果は，ITT 集団での結果と同様であった［層別 HR：0.597，p=0.0052（片側），中央値：それぞれ 5.3，3.6 ヵ月］。

- PFS：ITT 集団での主要解析では，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で臨床的に意義のある延長が認められた［層別 HR：0.452，p<0.0001（片側），中央値：それぞれ 5.0，1.8 ヵ月］。

- HSCT 施行率：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に比べて約 4 倍高かった［それぞれ 43.3%，11.1%（施行率の差：32.2%），p<0.0001（片側）］。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には，それぞれ 7.4%および 3.5%であった。HSCT 施行日で打ち切りとした場合または打ち切りとしなかった場合の 24 ヵ月生存率の相違は，HSCT 施行の OS 延長に対する効果を支持している。

- PRO：ITT 集団での PRO では，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ベースライン後のスコアが有意に改善した。

B1931010 試験から得られたデータは，これらの結果を支持していた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

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 B 細胞性 ALL 患者に対して，イノツズマブ　オゾガマイシン（開始用量 1.8 mg/m^2/cycle）は，治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して高い有効性を示した。当該治験およびその他の国内外の臨床試験の結果に基づき，イノツズマブ　オゾガマイシンの「用法・用量」を次のように設定した。

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）		
	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。

4.1.1. 推奨開始用量および用量調節の設定根拠

4.1.1.1. 安全性および有効性からの考察

4.1.1.1.1. 再発または難治性 ALL 患者に対する臨床試験

再発または難治性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 つの投与レジメンを評価した。1 つは 4 週間に 1 回 1.8 mg/m^2 を投与するレジメンで，これは再発または難治性 NHL 患者を対象とした単剤投与試験（B1931002 試験）でイノツズマブ　オゾガマイシンの最大耐量（MTD）と判定された用量である。もう 1 つは 1 サイクルを 21 日または 28 日間とし，1 日目に

0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与する分割投与レジメン（1 サイクルの総投与量は 1.8 mg/m^2）である。

分割投与レジメン（21～28 日間を 1 サイクルとして 1 日目，8 日目，15 日目に投与するレジメン）の妥当性は，非臨床試験の成績を根拠とした。非臨床試験では，B 細胞性 ALL 細胞株は，B 細胞性 NHL 細胞株と比較して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く，分割投与による曝露でも十分に ALL 細胞株の細胞死を誘導することが可能であった[23]。さらに，NHL 患者では腫瘍細胞がリンパ節や腫瘍塊に存在するのに対し，ALL 患者では腫瘍細胞が主に循環血液中に存在し，腫瘍細胞が直接的に薬剤に曝露されるため，NHL 患者に比べて低い曝露量で高い効果が期待できる。また，腫瘍細胞がイノツズマブ　オゾガマイシンンに直接的に曝露されることで，標的細胞を介したイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスが初回投与では大きくなることが考えられる。また，分割投与することで，投与期間中の腫瘍細胞の薬剤曝露が維持されることが期待できる。さらに，再発または難治性 NHL 患者に対する 4 週間に 1 回の投与と比較して，分割投与では 1 回の投与量が減るため，イノツズマブ　オゾガマイシンに関連のある毒性を軽減させることが可能と考えられる。

4.1.1.1.1.1. B1931010 試験

外国第 1/2 相試験（B1931010 試験）は，第 1 相部分（用量漸増コホートおよび拡大コホート）ならびに第 2 相部分からなる治験であり，第 1 相用量漸増コホートでの安全性および有効性の評価に基づき，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与における RP2D を決定した。第 1 相用量漸増コホートでは 1 サイクルを 28 日間として，1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle または 1.8 mg/m^2/cycle のイノツズマブ　オゾガマイシンを毎週または 2 週間に 1 回に分割して投与した。

第 1 相用量漸増コホートでの各用量の投与例数は，1.2 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，15 日目に 0.4 mg/m^2 を投与），1.6 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.4 mg/m^2 を投与）および 1.8 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）でそれぞれ 3 例，12 例および 9 例であった。1.8 mg/m^2/cycle 用量群 9 例中 1 例に用量制限毒性（DLT）であるリパーゼ増加が発現した。本被験者は投与前から腹痛を有しており，リパーゼ増加が初回の 0.8 mg/m^2 の投与後 2 日目に発現していることから，本事象の原因は明らかではなかった。また初回投与量はすべての用量群で同用量（0.8 mg/m^2）であるため，最大用量である 1.8 mg/m^2/cycle と本事象の関連性も明らかではなかった。さらに，Grade 3 以上の肝臓に関する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）も，1.6 mg/m^2/cycle 用量群および 1.8 mg/m^2/cycle 用量群でそれぞれ 1 例報告されたのみで，肝関連の有害事象の発現に 2 用量群間で明らかな違いは認められなかった。

3 用量群（1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle，1.8 mg/m^2/cycle）のすべてで CR/CRi 達成例が認められており，1.8 mg/m^2/cycle 用量群では 88.9%と最も高い CR+CRi 率が認められ，CR/CRi 達成例全例が MRD 陰性を達成した。一方，1.2 mg/m^2/cycle および 1.6 mg/m^2/cycle 用量群の CR+CRi 率はそれぞれ 66.7%および 75.0%であり，1.2 mg/m^2/cycle 用量群では，CR/CRi 達成例が MRD 陰性を達成するまでの期間が長かった。限られた被験者数ではあるが，MRD 陰性率の用量依存性について探索的な解析を実施した結果，用量と MRD 陰性率に関連性が示唆された。以上の安全性および有効性の結果から，1.8 mg/m^2/cycle 用量群で CR+CRi 率および MRD 陰性率が最も高かったこと，また速やかに寛解導入する効果を考慮して，第 2 相部分の開始用量は 1.8 mg/m^2/cycle に決定した。

また，1.8 mg/m^2/cycle 用量群では休薬に至った有害事象が 78%の被験者で報告されたため，1.8 mg/m^2/cycle よりも高い用量は検討しなかった。休薬に至った主な有害事象は，血球減少症（血小板減少症，好中球減少症）および肝機能検査値上昇（AST，ALT，ALP，GGT）であった。1.8 mg/m^2/cycle 用量群で休薬に至った有害事象が多く認められていることと，これまでに得られた薬物動態の試験結果にて投与サイクル数の増加に伴いイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が増加することが示されていることから，CR/CRi 達成後に用量を減量することとした。

以上のことから，再発または難治性の ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相部分での推奨用量を 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日間，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）とし，第 2 サイクル以降の推奨用量は，CR/CRi を達成していない患者については同量とし，CR/CRi を達成した患者は 1.6 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日間，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.4 mg/m^2 を投与）とした。Grade 3 以上の非血液学的毒性が発現した場合は，投与量を前サイクルの用量に応じて 1.6 mg/m^2/cycle または 1.2 mg/m^2/cycle に減量することとした。

再発または難治性の ALL 患者において，1.8 mg/m^2/cycle を超える用量は検討しておらず，MTD は確立していない。

4.1.1.1.1.2. MD Anderson Cancer Center 医師主導臨床試験（2009-0872 試験）（参考資料）

MDACC で実施した医師主導第 2 相試験（2009-0872 試験）では，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 つの投与レジメンを評価した[4]。1 つは NHL 患者に投与したレジメンと同様に月 1 回 1.8 mg/m^2 を投与するレジメン（1 サイクル 21～28 日間）で，投与例は 49 例であった。もう 1 つは 1.8 mg/m^2 を 3 回に分けて投与する分割投与であり，1 日目に 0.8 mg/m^2 を，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与するレジメン（1 サイクル 21～28 日間）で，投与例は 41 例であった。第 1 サイクルの期間は，血球数および骨髄の回復状況によって調整した。CR+CRi 率は月 1 回投与レジメンが 57%，分割投与レジメンが 59%と 2 つのレジメンで同程度であった。一方，本剤と関連のある発熱，低血圧，血清ビリルビン増加およびトランスアミナーゼ上昇の発現割合は，月 1 回投与と比較して分割投与で低く，HSCT 後の VOD/SOS の発現割合も分割投与で低かった（ただし，VOD/SOS の発現割合は移植の前処置レジメンによって異なった）。これらの安全性の結果に基づき，以降の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与の治験では分割投与レジメンを用いた。

4.1.1.1.1.3. B1931022 試験

国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）では，再発または難治性 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および安全性を治験担当医師が選択した標準化学療法と比較した。

他の臨床試験と同様に B1931022 試験では，再発または難治性の ALL 患者に対する開始用量を 1.8 mg/m^2/cycle（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）とした。第 1 サイクルは 21 日間とし，CR/CRi を達成した被験者または毒性からの回復が必要な被験者は，28 日間に延期することを可能とした。第 2 サイクル以降は 1 サイクル 28 日間とし，CR/CRi を達成しなかった被験者は 1.8 mg/m^2/cycle の投与量を維持した。CR/CRi を達成した被験者では，白血病芽球が消失し，イノツズマブ　オゾガマイシンの標的を介したクリアランスが低下すると予想されるため，標的を介したクリアランスによる消失を上乗せした用量の投与（1 日目の 0.8 mg/m^2）

は必要ないと考え，投与量を 1.5 mg/m^2/cycle（1 日目，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）に減量することとした。

投与は最大 6 サイクルまで可能としたが，再発または難治性 NHL 患者を対象に実施した治験でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与サイクル数の増加と血清ビリルビン増加の関連性が示唆されたことから，薬剤の蓄積による肝毒性のリスクを小さくするために，HSCT 施行前のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は，2 サイクルもしくは CR/CRi を達成するための最小限のサイクル数に限定することを推奨した。本治験の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与は治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して統計的に有意な CR+CRi 率（主要解析である ITT218 集団における EAC による判定）の改善を示し（80.7% vs 29.4%），CR/CRi（EAC 判定）達成例の MRD 陰性率においても統計的に有意な改善が認められた（78.4% vs 28.1%）。ITT 集団における OS（中央値）は統計的に有意な差を示さなかったものの，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延長し（7.7 ヵ月 vs 6.7 ヵ月），HR は 0.770［97.5%CI：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］であった（2.1.1.6 項）。また，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は, 再発または難治性の ALL 患者に対して忍容であった（M2.7.4.2 項）。

4.1.1.1.1.4. 日本人患者に対する臨床試験での評価

日本人の再発または難治性 B 細胞性 NHL 患者を対象に国内第 1 相試験［B1931016 試験（3129K1-103-JA）］を実施した。本治験は，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与したときの MTD を検討する非盲検, 用量漸増試験であり, 13 例を登録した。3 例に 1.3 mg/m^2 の用量を，10 例に外国試験で決定した MTD の 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与した。本治験では，DLT は発現しなかったことから，日本人患者において 1.8 mg/m^2/cycle は忍容可能であると判断した。

日本人 ALL 患者に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与（1.8 mg/m^2/cycle で，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）の経験がなかったため，B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群に割り付けられた最初の 6 例の日本人患者において分割投与レジメンの安全性および忍容性を確認した。イノツズマブ　オゾガマイシン群に 6 例の日本人患者が割り付けられた後に，日本での登録を一時中断し，DLT を含む安全性データおよび忍容性を E-DMC が評価した。結果として 1 件の DLT（VOD/SOS）が発現したものの，その発現率は 16.7%（1/6 例）と事前に規定した 33%を超えていなかったことから，E-DMC が DLT を含む安全性データおよび忍容性を総合的に判断し，日本人患者において分割投与は忍容可能であると勧告した。本治験の結果，日本人患者においても，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与は治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して CR+CRi 率（主要解析である ITT218 集団における EAC による判定）の改善を示し（72.7% vs 33.3%），CR/CRi（EAC 判定）達成例の MRD 陰性率においても改善が認められた（75.0% vs 0%）。ITT 集団における OS（中央値）についてはイノツズマブ　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（2.1.1.6 項）。また，有害事象の発現プロファイルは全体集団と同様の傾向であった（M2.7.4.2 項）。

4.1.1.2. 薬物動態からの考察

4.1.1.2.1. 非臨床試験からの所見

イノツズマブ　オゾガマイシンは，カリケアマイシン誘導体（NAc-γ-カリケアマイシン）を遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン（Ig）G4 抗ヒト CD22 モノクローナル抗体（G544）に共有結合させたもので，リンカーとして AcBut を用いている。イノツズマブ　オゾガマイシンで用いている活性化カリケアマイシン誘導体（NAc-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド［DMH］-AcBut N-ヒドロキシサクシンイミド［OSu］）は，ゲムツズマブオゾガマイシンで用いたものと同じである。NAc-γ-カリケアマイシン DMH-AcBut は，安定なアミド結合を介して抗体のリジン残基に結合している。イノツズマブ　オゾガマイシンの抗体部分は，ほぼすべての正常な成熟 B リンパ球や B 細胞性 ALL を含む腫瘍細胞の細胞表面に発現しているヒト CD22 抗原に特異的に結合する。イノツズマブ　オゾガマイシンは，細胞内に取り込まれた後，エンドソームやリソソームに到達する。エンドソームやリソソームは酸性環境であるため，NAc-γ-カリケアマイシン DMH-AcBut のヒドラゾン結合が加水分解を受け，抗体から NAc-γ-カリケアマイシン DMH が遊離する。

マウスにイノツズマブ　オゾガマイシンを腹腔内投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンおよび G544 抗体の消失は非担癌マウスよりも担癌マウスで速やかであり，これは担癌マウスでの標的介在性の薬物消失によるものと考えられた。この所見は，イノツズマブ　オゾガマイシン抗体薬物複合体（ADC）の抗体部分が腫瘍を標的としていることと一致する。

4.1.1.2.2. 臨床試験からの所見

B1931022 試験では，投与期間を通じてイノツズマブ　オゾガマイシンの十分な曝露量が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度およびトラフ濃度の平均値は投与サイクルの増加に伴い上昇し，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は第 4 サイクルの 1 日目の投与終了時またはその前後で最高となり（平均 308 ng/mL），第 4 サイクルの 8 日目にトラフ濃度（平均 91.3 ng/mL）が最も高い値となった。患者間のばらつきはそれほど大きくなく，投与回数の増加に伴い減少する傾向がみられた。

B1931010 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量の増加に伴って曝露量の平均値の増加が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は投与終了時またはその前後で最高となり，最高血清中濃度の平均値は概して投与回数の増加に伴い上昇した。1.8 mg/m^2/cycle 用量群では，第 1 サイクルの 1 日目におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度の平均値は 231～325 ng/mL であり，第 2 サイクルの 15 日目までに 278～389 ng/mL となった。イノツズマブ　オゾガマイシンのトラフ濃度も投与回数に伴い上昇する傾向がみられた。
1.8 mg/m^2/cycle 用量群では，第 1 サイクルの 15 日目におけるトラフ濃度の平均値は 12.8～17.7 ng/mL であり，第 2 サイクルの 15 日目では 75～112 ng/mL であった。

さらに，B1931022 試験および B1931010 試験を併合した母集団薬物動態解析，ならびに B1931022 試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシン濃度の実測値の比較から，再発または難治性 ALL 患者における薬物動態に日本人と外国人の間に明確な差はないことが示された（M2.7.2 項）。

したがって，CR/CRi 達成後の用量の減量は B1931022 試験および B1931010 試験の薬物動態の所見から裏付けられ，CR/CRi 達成例における不要な毒性を軽減できると考えられる。

以上の臨床試験および薬物動態からの考察に基づき，添付文書（案）の「用法・用量」を 4.1 項に記載の通り設定した。

5. 効果の持続，耐薬性

B1931022 試験では，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）の DoR 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長く，層別 HR は 0.597（95%CI：0.400，0.890）であり，p 値（片側）は 0.0052 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（95%CI：4.2，7.0 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（95%CI：2.9，5.2 ヵ月）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.4.1.4）。CR/CRi を達成し，HSCT 施行日で打ち切りとした被験者の DoR は，DoR の主要解析の結果と類似し，その層別 HR は 0.454（95%CI：0.276，0.746）で p 値（片側）は 0.0007 であった。また，これらの被験者の DoR の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4.2 ヵ月（95%CI：3.6，5.7 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3.2 ヵ月（95%CI：2.2，4.2 ヵ月）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.4.1.8）。

B1931010 試験では，被験者全体（72 例）の DoR の中央値は 4.6 ヵ月（95%CI：3.8，6.6 ヵ月）であった。また，OS の中央値は，7.4 ヵ月（95%CI：5.7，9.2 ヵ月）であり，HSCT 施行日で打ち切りとしたときは 7.1 ヵ月（95%CI：5.7，9.2 ヵ月）であった。

参考文献

1. 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.

2. 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.

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

4. 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(15):2728-36.

5. Kantarijan 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 December 15;116(24):5568–74.

6. 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.

7. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9.

8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365-76.

9. Young T, De Haes H, Curran D, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC Guidelines for assessing quality of life in clinical trials. Brussels: EORTC Quality of Life Group, Publication, ISBN 2-930064-27-7; 2002.

10. Hong F, Bosco JL, Bush N, et al. Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy. BMC Cancer 2013;13:165.

11. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001;33(5):337-43.

12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007;5:70.

13. 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.

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

15. East [Version 5.4] User Manual [page 1334], Cytel Inc., 2010.

16. Collett D. Chapter 2. Statistical inference for binary data. In: Modelling binary data. London, England: Chapman & Hall; 1991: p. 17-42.

17. Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982;38:29-41.

18. Royston P, Parmer 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.

19. 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.

20. 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.

21. Dmitrienko A, Tamhane AC. Chapter 5. Gatekeeping procedures in clinical trials. In: Dmitrienko A, Tamhane AC, Bretz F, editors. Multiple testing problems in pharmaceutical statistics. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC; 2009: p.165-91.

22. 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).

23. 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):255-64.

6. 付録

付録 1　再発または難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

実施国（登録例数）	試験開始 進捗状況	試験のデザイン および目的	投与群	試験対象集団 投与群別被験者数	人口統計学的特性	有効性評価項目
B1931022 試験（5.3.5.1.1）（5.3.5.1.2）						
米国（153） イタリア（31） ドイツ（21） スペイン（21） 日本（20） ポーランド（13） 中国（12） フランス（12） 英国（9） チェコ（7） 韓国（5） オランダ（5） シンガポール（4） スウェーデン（4） オーストラリア（2） フィンランド（2） ハンガリー（2） 台湾（2） カナダ（1）	最初の被験者の初回来院日 2012 年 8 月 2 日 完了 [a]	デザイン 第 3 相，無作為化，非盲検，多施設共同，国際共同 目的 再発または難治性の成人 B 細胞性 ALL で，1 次または 2 次サルベージ療法（すなわち，1 回または 2 回，前治療の無効が認められた）の適応となる患者を対象として，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	A 群 イノツズマブ オゾガマイシン [b] B 群 治験担当医師が選択した標準化学療法 [c]	再発または難治性の B 細胞性 ALL で，1 次または 2 次サルベージ療法を受ける患者 ITT218 データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）： A 群：109（有効性解析対象集団） B 群：109（有効性解析対象集団） ITT データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）： A 群：164（有効性解析対象集団） B 群：162（有効性解析対象集団）	A 群（2016 年 3 月 8 日時点の ITT 集団に基づく） 性別 ITT218： 男 61，女 48 ITT： 男 91，女 73 年齢の中央値（範囲） ITT218： 47.0 歳（18～78） ITT： 46.5 歳（18～78） B 群 性別 ITT218： 男 73，女 36 ITT： 男 102，女 60 年齢の中央値（範囲） ITT218： 47.0 歳（18～79） ITT： 47.5 歳（18～79）	主要評価項目 血液学的完全寛解（CR+CRi），OS 副次評価項目 PFS，MRD 陰性，DoR，HSCT 施行，PRO

付録 1　再発または難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

実施国（登録例数）	試験開始 進捗状況	試験のデザイン および目的	投与群	試験対象集団 投与群別被験者数	人口統計学的特性	有効性評価項目
B1931010 試験（5.3.5.2.1）（5.3.5.2.2）						
米国（72）	最初の被験者の初回来院日 2011 年 8 月 26 日 完了 [a]	デザイン： 第 1/2 相，単群，非盲検，多施設共同 目的 第 1 相： 用量漸増によりイノツズマブ　オゾガマイシンの RP2D（週 1 回投与）を決定する。 第 2 相： 2 次以降のサルベージ療法を受ける患者を対象として，血液学的完全寛解率によりイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性を評価する。	イノツズマブ　オゾガマイシン [d]	再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者 イノツズマブ　オゾガマイシン 第 1 相：37 第 2 相：35（2 次以降のサルベージ療法）	性別 男 51（70.8%）， 女 21（29.2%） 年齢の中央値（範囲） 45.0 歳（20～79）	主要評価項目 第 1 相： 予備的な satisfactory response（CR/CRi/PR/難治性疾患の安定）， 第 2 相： 血液学的完全寛解（CR+CRi） 副次評価項目 血液学的寛解（CR/CRi/PR），DoR，MRD 陰性，HSCT 施行，PFS，OS，血液学的寛解持続時間

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，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書

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，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，RP2D：第 2 相臨床推奨用量，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，ITT：intent-to-treat，PR：部分寛解，PRO：患者報告アウトカム，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. 主要評価項目の解析が完了し，総括報告書も作成されたが，同じ治験において治験実施計画書に基づき，治験薬の投与は継続され，OS および安全性に関して追跡調査が行われている可能性がある。

b. イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を投与した（1 サイクルを 21～28 日間とし，Day 1 に開始投与量 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）。これに続くイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量は，CR/CRi を達成しなかった被験者に対しては同量を維持し，CR/CRi 達成者に対しては 1.5 mg/m^2/cycle（Day 1，8 および 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とした。病勢進行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 サイクル投与した。

c. 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。

d. 第 1 相部分（37 例）：1 サイクルを 28 日とし，イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 回（1.2 mg/m^2）または 3 回，点滴静注した。投与量の内訳は 1.2 mg/m^2/cycle（3 例），1.6 mg/m^2/cycle（12 例）および 1.8 mg/m^2/cycle（用量漸増コホート 9 例，拡大コホート 13 例）で最大 6 サイクル投与した。CR/CRi を達成した 13 例に対しては 1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2 をそれぞれ投与）に減量した。第 2 相部分では，1 サイクルを 28 日とし，イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle 投与した（Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）。これに続くイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨用量は，CR/CRi を達成しなかった被験者に対しては同量を維持し，CR/CRi 達成者に対しては 1.6 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2 をそれぞれ投与）とした。

付録 2　有効性追加解析（B1931022 試験および B1931010 試験）

B1931022 試験および B1931010 試験の有効性追加解析は，M5.3.5.3.2 項に示した。

付録 3　日本人追加解析（B1931022 試験）

B1931022 試験の 2014 年 10 月 2 日および 2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点の日本人追加解析は，M5.3.5.3.4 項に示した。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 9
略号および用語の定義一覧 10
1. 医薬品への曝露 13
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 19
1.1.1. 臨床的安全性（本 2.7.4 項）で提示する安全性データ 19
1.1.2. 評価および解析方法 23
1.1.2.1. 非臨床試験の安全性データ評価 23
1.1.2.2. 臨床試験の安全性データ評価 23
1.1.3. 個々の臨床試験の要約 34
1.1.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 35
1.1.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 37
1.2. 全般的な曝露状況 37
1.2.1. 曝露した被験者数（ファイザー社の臨床試験） 37
1.2.2. 曝露期間 38
1.2.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 38
1.2.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 39
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 40
1.3.1. 選択および除外基準 40
1.3.2. 人口統計学的特性 41
1.3.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 41
1.3.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 43
1.3.3. 診断および前治療 44
1.3.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 44
1.3.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 46
1.3.4. 病歴 47
1.3.5. 併用薬 48
1.3.6. 併用療法 49
2. 有害事象 49
2.1. 有害事象の解析 49
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 54

2.1.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 54
2.1.1.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 67
2.1.1.3. 副作用 72
2.1.2. 死亡 74
2.1.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 75
2.1.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 89
2.1.2.3. 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース 90
2.1.3. その他の重篤な有害事象 91
2.1.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 93
2.1.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 103
2.1.3.3. 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース 105
2.1.4. その他の重要な有害事象 106
2.1.4.1. 治験薬の投与中止 106
2.1.4.2. 治験薬の減量または休薬 109
2.1.4.3. 用量制限毒性（DLT） 111
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 112
2.1.5.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む） 113
2.1.5.2. 骨髄抑制／血球減少症 183
2.1.5.3. 感染症 198
2.1.5.4. 出血 204
2.1.5.5. Infusion reaction 207
2.1.5.6. 腫瘍崩壊症候群 211
2.1.5.7. 間質性肺疾患 213
2.1.5.8. 炎症性消化管事象 214
2.1.5.9. 膵炎 216
2.1.5.10. 第 2 原発性悪性疾患 217
2.1.5.11. 生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露） 219
2.1.5.12. 神経毒性 220
2.1.5.13. 腎毒性 221
2.2. 叙述 223
3. 臨床検査値の評価 223
3.1. 血液学的検査 223

3.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931022 試験 223
3.1.2. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931010 試験 225
3.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：ALL 患者の併合データ 225
3.1.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（単剤投与 3 試験） 226
3.2. 血液生化学的検査 226
3.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931022 試験 226
3.2.2. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931010 試験 229
3.2.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：ALL 患者の併合データ 229
3.2.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした単剤投与試験 231
4. バイタルサイン，身体所見および安全性に関連するその他の観察項目 231
4.1. バイタルサイン 231
4.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 231
4.1.1.1. B1931022 試験 231
4.1.1.2. B1931010 試験 232
4.1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ 232
4.2. 心電図（ECG） 232
4.2.1. 心電図（ECG）所見の概要 232
4.2.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 232
4.2.1.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 233
4.2.2. QT/QTc 間隔の解析 233
4.2.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験 235
4.2.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験 237
4.2.3. QT 間隔の曝露－反応関係 237
4.2.4. QTc 間隔延長の影響による可能性がある有害事象 238
4.2.4.1. 臨床試験 238
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 242
5.1. 内因性要因 242
5.1.1. 年齢 242
5.1.1.1. 小児患者 242
5.1.1.2. 成人・高齢患者 242
5.1.2. 人種 248

5.1.2.1. 母集団薬物動態解析 248
5.1.3. 性別 248
5.1.4. ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合 249
5.1.5. 腎機能障害 252
5.1.5.1. 非臨床試験 252
5.1.5.2. 母集団薬物動態解析の結果 252
5.1.5.3. 臨床試験 252
5.1.6. 肝機能障害 253
5.1.6.1. 非臨床試験 253
5.1.6.2. 母集団薬物動態解析の結果 253
5.1.6.3. 臨床試験 253
5.1.7. フィラデルフィア染色体 256
5.2. 外因性要因 256
5.2.1. 造血幹細胞移植（HSCT）施行歴 257
5.2.1.1. 臨床試験 257
5.2.2. サルベージ療法の次数 259
5.2.2.1. 臨床試験 259
5.2.3. 地域 260
5.2.3.1. 臨床試験 260
5.3. 薬物相互作用 262
5.3.1. 他の薬剤がイノツズマブ　オゾガマイシンに及ぼす影響 262
5.3.2. イノツズマブ　オゾガマイシンが他の薬剤に及ぼす影響 262
5.4. 妊娠および授乳時の使用 263
5.5. 過量投与 263
5.6. 薬物乱用 263
5.7. 離脱症状および反跳現象 264
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 264
6. 市販後データ 264
7. イノツズマブ　オゾガマイシン「120-Day Safety Update」 264
8. 付録 267
参考文献 273

LIST OF TABLES

Table 1. 再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験） 14

Table 2. 臨床試験データ（個々の試験データおよび併合データ）ならびに臨床研究データの構成とそれらのデータカットオフ日 21

Table 3. 安全性データを提示する臨床研究（医師主導臨床試験） 22

Table 4. 安全性データを提示する臨床試験または臨床研究の安全性解析対象集団（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例） 23

Table 5. 本 2.7.4 項で使用した CTCAE（第 3 版）を基にした Grade の定義 25

Table 6. 個々の試験の要約が示されている項 35

Table 7. 投与期間および投与サイクル：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 39

Table 8. 人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験，B1931010 試験，ALL 患者の併合データ（ITT 集団） 42

Table 9. 診断および前治療：B1931022 試験および B1931010 試験（ITT 集団） 46

Table 10. 有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 51

Table 11. 有害事象の要約：B1931010 試験（安全性解析対象集団） 51

Table 12. 有害事象の要約：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 52

Table 13. 有害事象の要約：NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験，併用投与 5 試験）および B1931003 試験（安全性解析対象集団） 53

Table 14. 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 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 64

Table 15. 治験薬と関連がある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 5%以上）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 65

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） 66

Table 17. 治験薬と関連がある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） 67

Table 18. 器官別大分類および発現頻度別の副作用：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 73

Table 19. Grade 5 の有害事象：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 76

Table 20. 疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）..... 78

Table 21. 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　（ITT 集団）..... 85

Table 22. 重篤な有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 92

Table 23. 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）..... 94

Table 24. 重篤な有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団）..... 97

Table 25. HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象..... 101

Table 26. 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）..... 108

Table 27. 治験薬の減量に至った有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 109

Table 28. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 110

Table 29. Grade 別の肝毒性（集）の発現状況の要約：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）..... 114

Table 30. ALL 患者の併合データで 2 例以上に認められた肝毒性（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）..... 115

Table 31. 肝毒性（集）に含まれる有害事象の累積発現率：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 118

Table 32. 肝毒性（集）に含まれる重篤な有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 120

Table 33. 全サイクルの ALT，AST および総ビリルビンに関する臨床検査値異常：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 125

Table 34. ロジスティック回帰による Grade 3 以上の肝毒性（集）に含まれる有害事象と被験者背景の関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）..... 144

Table 35. 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）..... 148

Table 36. 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）..... 150

Table 37. イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD : B1931022 試験および B1931010 試験..... 154

Table 38. HSCT 施行なしで発現した VOD の発現までの期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 164
Table 39. HSCT 施行ありで発現した VOD の発現までの期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 165
Table 40. HEAB により判定された肝関連の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 167
Table 41. HEAB により判定された肝関連の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団） 168
Table 42. ウルソデオキシコール酸の投与期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 173
Table 43. VOD 治療のための defibrotide 投与期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 174
Table 44. 治験薬投与期間中または HSCT 施行後にウルソデオキシコール酸の治療を受けた被験者数および VOD の転帰：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 176
Table 45. HSCT 施行後の VOD 発現：前処置，HSCT 施行歴，サルベージ療法と VOD 発現例数との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 180
Table 46. 治験薬投与終了後の HSCT 前処置と VOD 発現との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 181
Table 47. HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 182
Table 48. 骨髄抑制／血球減少症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団） 185
Table 49. 骨髄抑制／血球減少症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）（安全性解析対象集団：日本人集団） 188
Table 50. 感染症（集）の要約：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 199
Table 51. ALL 患者の併合データで 2 例以上に認められた感染症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 201
Table 52. 感染症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団） 202
Table 53. 出血（集）の要約：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 204

Table 54. ALL 患者または NHL 患者の併合データで 3 例以上に認められた出血（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団） 206

Table 55. Infusion reaction（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 209

Table 56. Infusion reaction（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団） 210

Table 57. 血液学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 224

Table 58. 血液学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 226

Table 59. 血液学的検査値異常の発現状況（Grade 3 および Grade 4）：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 228

Table 60. 血液生化学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 230

Table 61. 心電図パラメータのベースラインからの最大変化量：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 234

Table 62. QTcF 間隔および QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量の分布：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 235

Table 63. QTcF 間隔のグレードシフト：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団） 236

Table 64. QTc 間隔延長（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団） 238

Table 65. 年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 243

Table 66. いずれかの群で 10%以上に認められた年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の因果関係を問わない主な有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 243

Table 67. 最大 Grade 別および年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）の血液生化学的検査値異常および血液学的検査値異常の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 246

Table 68. いずれかの群の 20%以上に認められた肝機能障害別（正常，軽度）の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 255

Table 69. いずれかの群で 20%以上に認められた HSCT 施行歴別の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 258

Table 70. 地域別の有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 261

Table 71. HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連：B1931022 試験, 120-DAY SAFETY UPDATE（安全性解析対象集団） 265

LIST OF FIGURES

Figure 1. 薬剤性重症肝毒性の評価（eDISH）：ベースライン後の総ビリルビンおよび ALT/AST：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 128

Figure 2. 薬剤性重症肝毒性の評価（eDISH）：ベースライン後の総ビリルビンおよび ALT/AST：B1931010 試験（安全性解析対象集団） 131

Figure 3. イノツズマブ　オゾガマイシン群の各サイクルの血小板数：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 192

Figure 4. 治験担当医師が選択した標準化学療法群の各サイクルの血小板数：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 193

Figure 5. イノツズマブ　オゾガマイシン群の各サイクルの好中球数：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 195

Figure 6. 治験担当医師が選択した標準化学療法群の各サイクルの好中球数：B1931022 試験（安全性解析対象集団） 196

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
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
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
ARDS	acute respiratory distress syndrome：急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin：抗胸腺細胞グロブリン
BU	busulfan：ブスルファン
CCL	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CI	confident interval：信頼区間
CLO	clofarabine：クロファラビン
CMV	cytomegalovirus：サイトメガロウイルス
CR	complete remission：完全寛解
CRF	case report form：症例報告書
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
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CY	cyclophosphamide：シクロホスファミド
DILI	drug-induced liver injury：薬剤性肝障害
DoR	duration of remission：寛解持続期間
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
EAC	Endpoint Adjudication Committee：評価項目判定委員会
ECG	electrocardiogram：12 誘導心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status：米国 Eastern Cooperative Oncology Group 基準による全身状態
eDISH	evaluation of drug-induced severe hepatotoxicity：薬剤性重症肝毒性の評価
E-DMC	External Data Monitoring Committee：外部データモニタリング委員会
EOT	end of treatment：治験薬最終投与時来院
EUDRACT	European Clinical Trials Database
FLAG	fludarabine, cytarabine, granulocyte-colony stimulating factor：フルダラビン，シタラビン，G-CSF
FLU	fludarabine：フルダラビン
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase：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
Gy	Gray：グレイ
HEAB	Hepatic Events Adjudication Board：肝毒性に関する外部評価委員会
HHV-6	human herpesvirus-6：ヒトヘルペスウイルス 6 型
HIDAC	high dose cytarabine：高用量シタラビン

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
IHCD	intrahepatic cholestatic disease：肝内胆汁うっ滞性疾患
INR	International normalized ratio：国際標準比
ITT	intent-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System：音声自動応答システム
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MEL	melphalan：メルファラン
MI	myocardial infarction：心筋梗塞
miR	micro RNA：マイクロ RNA
mMRD	mismatched related donor：不適合血縁ドナー
mMUD	mismatched unrelated donor：不適合非血縁ドナー
MOF	multi-organ failure：多臓器不全
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像
MSD	matched sibling donor：適合同胞ドナー
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MUD	matched unrelated donor：適合非血縁ドナー
MXN/AraC	mitoxantrone/cytarabine：ミトキサントロン+シタラビン
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma：非ホジキンリンパ腫
NRH	nodular regenerative hyperplasia：結節性再生性過形成
ODWG	Organ Dysfunction Working Group：臓器機能障害ワーキンググループ
OS	overall survival：全生存
PD	progressive disease：病勢進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存
Ph	philadelphia chromosome：フィラデルフィア染色体
PR	partial remission：部分寛解
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
QTc	corrected QT：補正 QT
QTcB	corrected QT Bazett’s correction：Bazett 式による補正 QT
QTcF	corrected QT Fridericia’s correction：Fridericia 法による補正 QT
R-CHOP	リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，prednisone
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，フルダラビン，ミトキサントロン，デキサメタゾン
R-GEMOX	リツキシマブ，ゲムシタビン，オキサリプラチン
RIC	reduced-intensity conditioning：骨髄非破壊的前処置
RIT	rituximab：リツキシマブ
R-GDP	リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン
SCT	stem cell transplant：幹細胞移植
SHTF	Severe Hepatotoxicity Form：重症肝毒性報告書
SMQ	standard MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
TBI	total body irradiation：全身放射線照射
THIO	thiotepa：チオテパ
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura：血栓性血小板減少性紫斑病
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
VOD	veno-occlusive liver disease：静脈閉塞性肝疾患

1. 医薬品への曝露

イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験には，ファイザー社が実施した臨床試験 11 試験が含まれる。安全性情報のデータカットオフ日時点で，これらの試験で治験薬の投与を受けた被験者は 1207 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 880 例であった。イノツズマブ　オゾガマイシンは，単剤，リツキシマブとの併用またはリツキシマブおよび化学療法との併用で投与された（Table 1）。

ファイザー社が実施した臨床試験 11 試験中，再発または難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験は B1931022 試験および B1931010 試験の 2 試験であった。これら 2 試験で治験薬の投与を受けた被験者は 379 例（B1931022 試験：307 例，B1931010 試験：72 例）であり，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 236 例（B1931022 試験 164 例, B1931010 試験 72 例）であった。残り 9 試験（B1931002 試験, B1931007 試験, B1931016 試験，B1931001 試験，B1931004 試験，B1931005 試験，B1931006 試験，B1931008 試験，B1931003 試験）は非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験（参考資料）であり，これら 9 試験で治験薬の投与を受けた被験者は 828 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 644 例であった。

＜日本人集団＞

日本人被験者の安全性情報は 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。試験別の内訳（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例／治験薬投与例）は，ALL 患者を対象とした B1931022 試験で 13/19 例，NHL 患者を対象とした B1931007 試験で 24/24 例，B1931016 試験で 13/13 例，B1931005 試験で 10/10 例，B1931008 試験で 35/73 例，B1931003 試験で 31/31 例であった。

Table 1.　再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

治験実施計画書番号	試験標題	治験デザイン	イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）	
				全集団	日本人集団
急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与試験					
B1931022 （第 3 相試験）	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化，非盲検第 3 相試験	無作為化，非盲検，多施設共同，国際共同	**イノツズマブ　オゾガマイシン** 全集団（ITT 集団 164 例，安全性解析対象集団 164 例） 日本人集団（ITT 集団 13 例，安全性解析対象集団 13 例） 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクルを 21～28 日間とし，Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ静脈内投与。最大 6 サイクルまで。） CR/CRi 達成後は 1.5 mg/m^2/cycle に減量 **治験担当医師が選択した標準化学療法** 全集団（ITT 集団 162 例，安全性解析対象集団 143 例） 日本人集団（ITT 集団 7 例，安全性解析対象集団 6 例） FLAG：シタラビン（Day 1～6，2 g/m^2/day），フルダラビン（Day 2～6, 30 mg/m^2/day）および G-CSF（5 μg/kg/day または各施設の標準治療）を静脈内投与。最大 4 サイクルまで。 MXN/AraC：ミトキサントロン（Day 1～3，12 mg/m^2/day）およびシタラビン（Day 1，200 mg/m^2/day）を静脈内投与。最大 4 サイクルまで。 HIDAC：シタラビン（Day 1～6，3 g/m^2）を 12 時間ごとに 1～3 時間かけて 1 サイクルに最大 12 回まで，静脈内投与。最大 2 サイクルまで。	326 (164)[a]	20 (13)
B1931010 （第 1/2 相試験）	再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与する非盲検，第 1/2 相試験	単群，非盲検，多施設共同（米国のみ）	**イノツズマブ　オゾガマイシン**（1 サイクル 28 日間） 第 1 相：37 例 1.2 mg/m^2/cycle：3 例，1.6 mg/m^2/cycle：12 例 1.8 mg/m^2/cycle（CR/CRi を達成し 1.6 mg/m^2 に減量した被験者を除く）：9 例 1.8 mg/m^2/cycle（CR/CRi を達成し 1.6 mg/m^2 に減量した被験者）：13 例 第 2 相：35 例（2 次以降のサルベージ療法） 1.8 mg/m^2/cycle（Day 1 に 0.8 mg/m^2 を，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与） CR/CRi 達成後は 1.6 mg/m^2/cycle に減量	72 (72[b])	NA

Table 1.　再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

治験実施計画書番号	試験標題	治験デザイン	イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）	
				全集団	日本人集団
小計				398 (236)	20 (13)
非ホジキンリンパ腫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					
B1931002 (3129K1-100-WW)	B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する第 1 相試験	非盲検，多施設共同，用量漸増	***イノツズマブ　オゾガマイシン*** パート 1（用量漸増コホートおよび導入コホート）：36 例 （1 サイクル 21 日間） 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(q3wk)（6 例），2.4 mg/m^2（6 例），1.8 mg/m^2(q4wk)（6 例） パート 2（MTD 拡大コホート）： （1 サイクル 28 日間） 1.8 mg/m^2(q4wk)（43 例）	79 (79)	0
B1931016 (3129K1-103-JA)	B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する第 1 相試験	単群，非盲検，多施設共同	***イノツズマブ　オゾガマイシン***（1 サイクル 28 日間） 1.3 mg/m^2（3 例） 1.8 mg/m^2（10 例）	13 (13)	13 (13)
B1931007 (3129K7-2001-WW)	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非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する第 2 相試験	単群，非盲検，多施設共同	***イノツズマブ　オゾガマイシン***（1 サイクル 28 日間） 1.8 mg/m^2（81 例）	81 (81)	24 (24)
小計				173 (173)	37 (37)
非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブの併用投与試験					
B1931005 (3129K3-1104-JA)	B 細胞性非ホジキンリンパ腫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	単群，非盲検，多施設共同	（1 サイクル 28 日間） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1）＋ イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（Day 2）：10 例	10 (10)	10 (10)

Table 1.　再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

治験実施計画書番号	試験標題	治験デザイン	イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）	
				全集団	日本人集団
B1931004 (3129K3-101-WW)	濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞性非ホジキン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第 1/2 相試験	非盲検，多施設共同，用量漸増	（1 サイクル 28 日間） パート 1 リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1）＋ イノツズマブ　オゾガマイシン（Day 2）0.8 mg/m^2（5 例），1.3 mg/m^2（3 例），1.8 mg/m^2（7 例） パート 2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（104 例）	119 (118)	NA
B1931001 (3129K5-2005-WW)	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	単群，非盲検，多施設共同	（1 サイクル 21 日間） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1）＋ イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（Day 2）：63 例	63 (61)	NA
B1931006 (3129K4-3301-WW)	再発または難治性の CD22 陽性濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として，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標準化学療法を比較した非盲検，無作為化，第 3 相試験	非盲検，多施設共同，無作為化（1:1）	第 1 群：15 例（1 サイクル 28 日間） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1） イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（Day 2） 第 2 群：14 例（1 サイクル 21 日間） R-CVP：リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1），シクロホスファミド 750 mg/m^2（Day 1），ビンクリスチン 1.4 mg/m^2（Day 1），prednisone 40 mg/m^2/day（Day 1～5） R-FND：リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1），フルダラビン 25 mg/m^2（Day 2～4），ミトキサントロン 10 mg/m^2（Day 2），デキサメタゾン 20 mg/day（Day 1～5）	29 (15)	NA

Table 1.　再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

治験実施計画書番号	試験標題	治験デザイン	イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）	
				全集団	日本人集団
B1931008 (3129K5-3303-WW)	大量化学療法の適用とならない，再発または難治性の CD22 陽性中悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法を治験担当医師が選択した標準化学療法と比較する，非盲検，無作為化，第 3 相試験	非盲検，多施設共同，無作為化（1:1）	第 1 群：166 例（うち 1 例リツキシマブ投与のみ） （1 サイクル 28 日間） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1） イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（Day 2） 第 2 群：172 例（治験薬投与例 167 例） （1 サイクル 28 日間） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1）＋ベンダムスチン 120 mg/m^2（Day 1, 2） リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1,8,15）＋ゲムシタビン 1000 mg/m^2（Day 1, 8, 15）	338 (164)	73 (35)
小計				559 (368[c])	83 (45)

Table 1.　再発または難治性の急性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験（ファイザー社の臨床試験）

治験実施計画書番号	試験標題	治験デザイン	イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）	
				全集団	日本人集団
非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン，リツキシマブおよび化学療法との併用投与試験					
B1931003 (3129K2-1105-WW)	CD22 陽性非ホジキンリンパ腫患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンを R-CVP または R-GDP と併用投与する，非盲検，第 1 相試験	非盲検，多施設共同，2 群，用量漸増	（1 サイクル 21 日間，最大 6 サイクル） 第 1 群：48 例 イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2，1.3 mg/m^2（Day 2） R-CVP リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1），シクロホスファミド 375, 550, 750 mg/m^2（Day 1），ビンクリスチン 1.4 mg/m^2（Day 1），prednisone 40 mg/m^2（Day 1～5） 第 2 群：55 例 イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2（Day 2） R-GDP リツキシマブ 375 mg/m^2（Day 1），ゲムシタビン 500 mg/m^2 または 1000 mg/m^2（Day 1）またはシスプラチン 0, 37.5, 50, 75 mg/m^2（Day 1），デキサメタゾン 40 mg（Day 1～4）	103 (103)	31 (31)
小計				103 (103)	31 (31)
合計				1233[d] (880)	171 (126)

Source：B1931001 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931002 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931002 試験（5.3.5.4）総括報告書補遺，B1931003 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931004 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931005 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931006 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931007 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931008 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書，B1931016 試験（5.3.5.4）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，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，HIDAC：高用量シタラビン，ITT：intent-to-treat，MTD：最大耐量，MXN/AraC：ミトキサントロン+シタラビン，NHL：非ホジキンリンパ腫，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，フルダラビン，ミトキサントロン，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，シスプラチン，NA：該当せず

a　安全性情報のデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点。19 例は無作為割り付けされたが，安全性情報のデータカットオフ日時点では治験薬の投与は受けていなかった。

b　CR/CRi 達成後，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量を 1.8 mg/m^2/cycle から 1.6 mg/m^2/cycle に減量した被験者は 48 例であった。そのほかの 24 例中，9 例は減量せず 1.8 mg/m^2/cycle を継続し，12 例は 1.6 mg/m^2/cycle，3 例は 1.2 mg/m^2/cycle の投与を受けた。

c　リツキシマブの投与のみ受けた 4 例は NHL 患者の併合データにも含まれた。したがって，NHL 患者の併合データは 372 例であった。

d　イノツズマブ　オゾガマイシンを少なくとも 1 回以上投与を受けた被験者（880 例），リツキシマブのみの投与を受けた被験者（4 例）および対照薬の投与を受けた被験者（323 例）は計 1207 例であった。

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 臨床的安全性（本 2.7.4 項）で提示する安全性データ

本 2.7.4 項で提示する安全性情報の構成およびそれらのデータカットオフ日を Table 2 に示した。

ファイザー社の臨床試験

ファイザー社が実施した臨床試験 11 試験はすべて「完了した試験」であり，総括報告書が作成されている。「完了した試験」とは主要評価項目の解析が終了し，総括報告書が作成されている臨床試験を指すが，それらの試験には全生存（OS）期間または安全性について追跡調査が継続されている試験が含まれる。

ALL 患者を対象とした 2 試験については, 個々の試験の結果とともに, 両試験のイノツズマブ　オゾガマイシン投与例を併合した結果（以下「ALL 患者の併合データ」）も示した。併合の対象はイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与（開始用量 1.8 mg/m^2/cycle）を受け，完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）（以下 CR/CRi）達成後の減量が規定されていた被験者とした。その結果，B1931022 試験から 164 例全例，B1931010 試験から 72 例中 48 例の計 212 例を併合した。B1931010 試験で併合データに含まれなかった被験者は 24 例で，その理由は 15 例が投与量が 1.2 mg/m^2/cycle または 1.6 mg/m^2/cycle であったためであり, 9 例は 1.8 mg/m^2/cycle で投与されたが，CR/CRi 達成後の減量規定がなかったためである。また，B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法の安全性情報は個々の試験のまとめに示した。

- B1931022 試験：2016 年 3 月 8 日（総括報告書補遺のデータカットオフ日）
    - B1931022 試験の総括報告書（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）には，主要評価項目である，最初に無作為割り付けした 218 例を対象とする血液学的完全寛解（CR+CRi）および一部の副次評価項目の解析結果を示すとともに, データカットオフ日までに無作為割り付けした 279 例のうち，治験薬の投与を受けた 259 例の安全性データの解析結果を示した。総括報告書補遺は 2016 年 3 月 8 日をデータカットオフ日とし, 無作為割り付けした全被験者 326 例を対象とした OS の解析結果を示し，さらに血液学的完全寛解（CR+CRi），副次評価項目および安全性に関する最新の解析結果も示した。
- B1931010 試験：2015 年 1 月 30 日（総括報告書のデータカットオフ日）
    - B1931010 試験の総括報告書には，第 1 相および第 2 相部分で得られた主要評価項目の解析結果を示した（データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日）。総括報告書補遺には最終被験者の最終来院日である 2016 年 1 月 15 日までの情報を示した。
- ALL 患者の併合データ：
    - データカットオフ日は，B1931022 試験は 2016 年 3 月 8 日とし，B1931010 試験は 2016 年 1 月 15 日（最終被験者の最終来院日）とした。

NHL 患者を対象とした 9 試験については, イノツズマブ　オゾガマイシンとの併用薬の有無および種類に応じ，3 つの区分（イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与，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，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）でデータを提示した。データカットオフ日は各試験のデータを抽出した日（データベース・スナップショット作成日）とした。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与 3 試験（以降「NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）」）：1931002 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 5 試験（以降「NHL 患者の併合データ（併用投与 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 1 試験：B1931003 試験

臨床研究（医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース）

ファイザー社の臨床試験以外に，イノツズマブ　オゾガマイシンを用いた臨床研究（医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース）（Table 3）で報告された重篤な有害事象を本 2.7.4 項に含めた。データカットオフ日は，安全性データベースからデータを抽出した日（2016 年 6 月 30 日）とした。ただし，データカットオフ日の後に報告された 3 件の静脈閉塞性肝疾患（VOD）については，2016 年 8 月 26 日までの追跡調査データも含めた。

- 2016 年 6 月 30 日時点で完了または実施中の 8 つの臨床研究（医師主導臨床試験）（Table 3）のうち，WS682414（MDACC2009-0872）試験 [1,2,3,4] は，承認申請に係る適応症「再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL」患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験である。当該試験では，90 例がイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle の単剤投与を受け，このうち 6 例は開始用量が 1.3 mg/m^2/cycle であった [4]。この試験結果は公開されていることから，それらの結果から VOD および類洞閉塞症候群（SOS）のデータを追加で示した。
- コンパッショネートユースでイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された被験者は，2016 年 6 月 30 日時点で 211 例（推定）であり，これらの患者から報告された重篤な有害事象（死亡を含む）を示した。

Table 2.　臨床試験データ（個々の試験データおよび併合データ）ならびに臨床研究データの構成とそれらのデータカットオフ日

	治験実施計画書番号およびイノツズマブ　オゾガマイシン投与例数（N=全体，n=日本人）	安全性情報のデータカットオフ日
臨床試験		
急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験		
個々の試験データ		
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　オゾガマイシン単剤投与試験	B1931022 (N=164)[a] (n=13) B1931010 (N=72) (n=0)	2016 年 3 月 8 日 2015 年 1 月 30 日
併合データ	B1931022 B1931010 (N=212)[b] (n=13)	2016 年 3 月 8 日 2016 年 1 月 15 日
非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験		
個々の試験データ		
B 細胞性 NHL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシン, リツキシマブおよび化学療法の併用投与試験	B1931003 (N=103) (n=31)	2014 年 10 月 2 日
併合データ		
B 細胞性 NHL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与試験	B1931002 B1931016 B1931007 (N=173) (n=37)	2007 年 8 月 29 日 2011 年 3 月 2 日[c] 2008 年 10 月 15 日 2013 年 9 月 6 日
B 細胞性 NHL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブの併用投与試験	B1931005 B1931004 B1931001 B1931006 B1931008 (N=368)[d] (n=45)	2010 年 7 月 27 日 2014 年 8 月 22 日 2013 年 2 月 19 日 2011 年 6 月 1 日 2014 年 7 月 24 日
臨床研究[e]		
医師主導臨床試験	(N=307)[f] Table 3 参照	2016 年 6 月 30 日
コンパッショネートユース	(N=211)[g]	2016 年 6 月 30 日

Source：B1931001 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931002 試験（5.3.5.4）総括報告書補遺，B1931003 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931004 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931005 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931006 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931007 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931008 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書，B1931016 試験（5.3.5.4）総括報告書，B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.1.1.722（2016 年 3 月 8 日），Table 14.1.1.1.1.JP, Table 14.1.1.1.2.JP, Table 14.4.1.1.291.JP, Table 14.1.2.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）, Pfizer's INSPIRE Tracking System (IIR studies)，Pfizer's Compassionate Access Request Group

ALL：急性リンパ性白血病，NHL：非ホジキンリンパ腫，N：イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けたすべての被験者数，n：イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた日本人被験者数

a 治験担当医師が選択した標準化学療法群は 143 例（うち日本人 7 例）であった。

b B1931010 試験ではイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 72 例のうち，開始用量 1.8 mg/m^2/cycle を投与され，治験実施計画書の減量基準が規定された被験者 48 例を対象とした。B1931022 試験の 164 例と合わせ，212 例とした。

c 総括報告書補遺

d NHL 患者の併合データの解析対象例は，リツキシマブのみ投与された 4 例も含め 372 例とした。

e 臨床研究については，死亡例およびその他の重篤な有害事象を提示した。

f 2016 年 6 月 30 日時点でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けたおおよその被験者数

g 2016 年 6 月 30 日時点での治験薬を搬入した施設の被験者数

Table 3.　安全性データを提示する臨床研究（医師主導臨床試験）

ファイザー社の試験識別番号（他の試験番号）	試験の標題	組み入れ被験者数 [a]
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　オゾガマイシンの単剤投与試験		
WS682414 (MDACC 2009-0872)	Treatment of Relapsed or Refractory ALL with CMC-544 (Inotuzumab Ozogamicin), With or Without Later Addition of Rituximab[b]	90 (90)
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　オゾガマイシンと化学療法またはその他の治療法との併用投与試験		
WS1772279 (MDACC 2010-0991)	Phase 1/2 Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) with Low-Intensity Chemotherapy in Patients with ALL	108 (105)
WS2423094 (SWOG S1312)	Phase 1 Study of Inotuzumab Ozogamicin in Combination with CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) for Patients with Relapsed/ Refractory CD22-Positive ALL (Including B-ALL, Mixed Phenotypic Leukemia, and Burkitt's Leukemia)	23 (21)
WI185613 (2014-0435)	Phase 1/2 Study of Bosutinib in Combination with Inotuzumab Ozogamicin In CD22-Positive Philadelphia-Chromosome Positive ALL and Chronic Myeloid Leukemia Lymphoid Blast Phase	5 (5)
NHL または別の腫瘍を有する患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンと化学療法またはその他の治療法との併用投与試験		
WS1993028 (12/YH/0452 [INCA])	Comparison of Inotuzumab Ozogamicin or Gemcitabine added to Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisolone (R-CVP) in Elderly Aggressive NHL Assessed as Unfit for R-CHOP Therapy	83 (39)
WS1794670 (IOSI-LND-001)	Phase 1 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Combination with Temsirolimus (CCI-779) in Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive B-cell NHL	21 (20)
WS2064792 (EUDRACT: 2011-003849-18)	Phase 1b/2 Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544 R-GEMOX Combination in DLBCL at First or Second Relapse	11 (11)
WS2165679 (MDACC 2012-0265)	Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Added to Fludarabine, Bendamustine and Rituximab and Allogeneic Transplantation for CD22 positive-Lymphoid Malignancies - A Phase 1/2 Study	16 (16)
合計		357 (307)

Source：Pfizer's INSPIIRE Tracking System（アクセス日：2016 年 7 月 21 日）

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，CVP：シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，EUDRACT：European Clinical Trials Database，MDACC：MD Anderson Cancer Center，NHL：非ホジキンリンパ腫，R-CHOP：リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，prednisone，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-GEMOX：リツキシマブ，ゲムシタビン，オキサリプラチン

a　括弧内はデータカットオフ日（2016 年 6 月 30 日）時点のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者数

b　治験実施計画書では Cycle 2 までに CR/CRi が達成されなければ，Cycle 3 以降にリツキシマブの投与可能と規定されていた。Cycle 3 以降にリツキシマブの投与を受けた被験者は，最初に無作為割り付けされた 49 例中 9 例であり，このうち効果が認められたのは 1 例であった。すべての被験者を有効性および安全性解析の対象とした。

1.1.2. 評価および解析方法

1.1.2.1. 非臨床試験の安全性データ評価

非臨床試験の安全性データは「M2.4 非臨床に関する概括評価」および「M2.6 非臨床試験の概要文および概要表」に示した。

1.1.2.2. 臨床試験の安全性データ評価

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。安全性解析対象集団の被験者数を Table 4 に示した。

また，B1931022 試験の intent-to-treat（ITT）集団は，実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬に基づいて構成し，その被験者数は 164 例であった。B1931010 試験の full analysist set は治験に登録されたすべての被験者を対象に構成しており，その被験者数は 72 例であった。

Table 4.　安全性データを提示する臨床試験または臨床研究の安全性解析対象集団（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例）

	安全性解析対象集団	
	全集団	日本人集団
臨床試験		
急性リンパ性白血病（ALL）を対象とした試験		
個々の試験データ		
B1931022 試験	164[a]	13[e]
B1931010 試験	72[b]	NA
併合データ		
B1931022 試験＋B1931010 試験	212[c]	13
非ホジキンリンパ腫（NHL）を対象とした試験		
個々の試験データ		
リツキシマブ，化学療法との併用投与試験（B1931003 試験）	103	31
併合データ		
単剤投与試験（B1931002 試験＋B1931007 試験＋B1931016 試験）	173	37
リツキシマブとの併用投与試験（B1931001 試験＋B1931004 試験＋B1931005 試験＋B1931006 試験＋B1931008 試験）	372[d]	45[f]
臨床研究		
臨床研究（医師主導臨床試験）	307	NA
臨床研究（コンパッショネートユース）	211[g]	NA

Source：Pfizer's INSPIRE Tracking System (IIR studies)，Pfizer's Compassionate Access Request Group　例数
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.1.1.722（2016 年 3 月 8 日），Table 14.1.1.1.JP，Table 14.1.1.1.1.JP，Table 14.1.1.1.2.JP，Table 14.4.1.1.291.JP，Table 14.1.2.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）
NA：該当せず
a　治験担当医師が選択した標準化学療法群は 143 例であった。
b　B1931022 試験と同様のレジメンで投与を受けた被験者は 48 例であった。
c　内訳は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例＋B1931010 試験の 48 例（第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分）であった。
d　リツキシマブのみの投与を受けた 4 例を含む。
e　治験担当医師が選択した標準化学療法群は 6 例であった。
f　B1931008 試験での第 2 群（リツキシマブとベンダムスチンまたはゲムシタビンの併用療法）は 36 例であった。
g　2016 年 6 月 30 日時点での治験薬を搬入した施設の被験者数

安全性の評価では，有害事象の発現頻度および重症度，治験薬を投与中止した被験者の割合，臨床検査値異常を呈した被験者の割合，バイタルサインおよび補正 QT（QTc）間隔のベースラインからの変化量を解析した。

B1931022 試験では，内因性要因および外因性要因が及ぼす影響について検討するため，部分集団解析を実施した（1.1.2.2.11 項）。

死亡およびその他の重篤な有害事象は，それぞれ 2.1.2 項および 2.1.3 項に要約した。安全性データの収集方法および要約は，個々の試験の総括報告書に示した。また，死亡例一覧および重篤な有害事象発現例一覧は付録 5 に示した。

また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合（B1931022 試験では，中央検査機関でフローサイトメトリー法により解析）とイノツズマブ　オゾガマイシン投与に伴う安全性の関連について有効性および薬物動態と同様に追加解析し，その結果は第 5 部に添付した（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report）。

1.1.2.2.1. 曝露量

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数およびイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露期間（初回投与から最終投与まで）について要約した。

B1931022 試験および ALL 患者の併合データでの，投与が開始された各サイクルの被験者数，投与サイクル数，減量または休薬した被験者数，累積投与量，実際の用量強度（実際の投与量の合計／投与を受けたサイクル数）および相対用量強度（実際の用量強度／計画された用量強度）を示した。

1.1.2.2.2. 有害事象

有害事象とは治験薬を投与した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。有害事象には，臨床検査値異常，臨床的に意義のある症状および徴候，身体所見の変化，過敏症が含まれる。さらに，薬物過量投与，薬物離脱，薬物乱用，薬物誤用，薬物相互作用，薬物依存，子宮内薬物曝露により発現した症状および徴候も含まれる。治験期間中に腫瘍進行による症状および徴候の悪化が認められた場合は，有害事象として報告することとした。検査結果が症状を伴う場合，追加診断検査または内科的・外科的治療が必要な場合，治験薬の投与量変更または治験中止，もしくは臨床的に意義のある併用薬またはその他の治療を追加した場合，治験担当医師または治験依頼者が有害事象と判断した場合には，検査値異常も有害事象として報告することとした。

治験担当医師は，投与群または治験薬との因果関係にかかわらずすべての有害事象を症例報告書（CRF）に記録した。これら CRF 上の記録が臨床試験データベースに反映され，報告期間を通じて継続的に評価および蓄積された。非重篤の有害事象の報告は，有害事象の報告期間内（B1931022 試験：少なくとも治験薬の最終投与の 28 日後まで，B1931010 試験：少なくとも治験薬の最終投与の 28 日後または最終観察日のどちらか遅い方まで）でも新しい抗がん療法を開始した時点で終了とした。ただし，ALL 患者を対象とした試験では，無作為割り付け後 2 年以内に発現したすべての VOD/SOS（以下「VOD」）は次治療［造血幹細胞移植（HSCT）の前処置等］の有無にか

かわらず重篤な有害事象として報告した。死亡は，有害事象の報告期間中は，他の治療の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告した。なお，治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は，有害事象の報告期間以降でも報告することとした。

ALL 患者を対象とした試験では，肝機能検査［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン］は治験実施計画書の規定どおり実施したほか，規定外来院や四半期に一度の追跡調査のための来院時にも実施した。有害事象の報告期限は治験薬最終投与時来院（EOT）日であることから，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類「臨床検査」に分類される有害事象は，主に EOT までの情報である。

有害事象の報告期限以降に発現した有害事象／重篤な有害事象は，少なくとも治験薬と関連があると判断された事象，無作為割り付け後 2 年以内に発現したすべての VOD および死亡のみを報告対象とした。

治験担当医師は，すべての有害事象を追跡調査し，その転帰および重篤性，ならびに治験薬との因果関係を評価した。治験担当医師による因果関係の評価では，治験薬が有害事象を引き起こした，あるいは有害事象に関与したという合理的な可能性の有無を検討した。治験薬との関連性について治験担当医師が判断できない場合（因果関係不明），その事象は「治験薬と関連がある」として取り扱った。ただし「原因は不明だが，治験薬と関連なし」とされた場合，その理由を明確に記録に残した。

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 MedDRA を収集データのコード化の辞書として使用した。B1931022 試験および ALL 患者の併合データでは，MedDRA 18.1 版（v18.1）および有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3 版（Table 5）を，B1931010 試験および NHL 患者の併合データでは，MedDRA 17.1 版（v17.1）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。

1.1.1 項に記載したとおり B1931010 試験の安全性データは，総括報告書および併合データで用いたデータカットオフ日が異なるため，発現頻度が若干異なる有害事象がある（総括報告書：2015 年 1 月 30 日，ALL 患者の併合データ：2016 年 1 月 15 日）。

CTCAE Grade 別発現例数の集計では，同一被験者に同一基本語の複数の有害事象が発現した場合，発現した有害事象の最大 Grade で集計した。

Table 5.　本 2.7.4 項で使用した CTCAE（第 3 版）を基にした Grade の定義

Grade	定義
0[a]	正常または基準値
1	軽度の有害事象
2	中等度の有害事象
3	重度の有害事象
4	生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象
5	有害事象による死亡

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書
CTCAE：有害事象共通用語規準
a　Grade 0 は，CTCAE（第 3 版）では規定されておらず，本 2.7.4 項で使用した定義である。

1.1.2.2.3. 有害事象の定義

副作用の項（2.1.1.3 項）では，抗がん療法（HSCT 施行前の前処置を含む）の影響を除外し，治験依頼者がイノツズマブ　オゾガマイシン単剤と関連のある有害事象を特定しやすくするための定義を用いた。そのため有害事象の定義は，副作用の項とそれ以外の項および個々の試験の総括報告書とでは異なっている。

副作用の項および添付文書（案）での有害事象の定義を以下に示した。

- B1931022 試験：Cycle 1 Day 1 以降，最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT の前処置を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象

副作用の項以外の 2.7.4 項および個々の試験の総括報告書での有害事象の定義を以下に示した。

- ALL 患者を対象とした試験：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。

- NHL 患者を対象とした試験：Cycle 1 Day 1 以降，最終投与の 56 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の関連があると判断された有害事象。Cycle 1 Day 1 以降に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD。

1.1.2.2.4. 特に注目すべき有害事象

臨床試験を通して得られた安全性および忍容性のデータに基づいてイノツズマブ　オゾガマイシンに関する特に注目すべき有害事象を特定した。安全性および忍容性のデータには主に ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験のデータを用い，NHL 患者を対象とした試験（特に単剤投与試験）および非臨床試験のデータは補助的に用いた。

特に注目すべき有害事象は MedDRA 基本語をグループ化した集積用語を用いて検討した（付録 1）。集積用語については，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を以下に示した。

肝毒性（VOD を含む），骨髄抑制／血球減少症，感染症，出血，infusion related reaction（以後「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 原発性悪性疾患，生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露），神経毒性，腎毒性

上述の特に注目すべき有害事象の解析では，関連する臨床検査値および QT 延長を含む心電図（ECG）検査の結果についても必要に応じて検討した。

1.1.2.2.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，少なくとも以下の 1 つに該当するあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（死亡の危険に直面したもの）
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 医学的に重要な事象

上記のほか，治験担当医師または治験依頼者が重篤と考えた事象も，直ちに報告することとし，治験依頼者の安全性データベースに反映した。

治験中の病勢進行（症状および徴候を含む）は，治験期間中または安全性の報告期間内での転帰が死亡でない限り，重篤な有害事象として報告しなかった。また，病勢進行の徴候および症状のための入院は，重篤な有害事象として報告しなかった。腫瘍が治験期間中または安全性報告期間内に致死的な転帰に至った場合は，死亡に至った事象について，重篤な有害事象および Grade 5 の有害事象として報告した。

重篤な有害事象が発現した場合は，治験依頼者に直ちに報告することとした。その報告期間は，同意文書の署名後から治験実施計画書に規定された期間までとした［B1931022 試験では，治験薬の最終投与後 4 週間（28 暦日）とした］。報告期間の終了後であっても，治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は報告することとした。既に報告された重篤な有害事象の追加情報は報告期間以降でも報告することとした。死亡については，入手可能な剖検所見の要約を治験依頼者に早急に提出することとした。

ファイザー社の臨床試験では，重症度，治験薬との因果関係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 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 の追加情報を収集することとした。Grade 5 の死亡（2.1.2 項）に加えて，治験実施計画書で規定する安全性報告期間の終了後に発現した死亡は CRF に記録され，詳細は各総括報告書に記述した。安全性報告期間（最終投与の 42 日後まで）終了後に発現した VOD に関連する死亡は 2.1.5.1.2.3 項に示した。

致死的な転帰に至った事象については，要約表を示した。死因が判定され，致死的な転帰に至った事象については一覧表に示した。また，2016 年 6 月 30 日時点で安全性データベースに登録されていた完了および継続中の臨床研究（医師主導臨床試験）のすべての重篤な有害事象を示した。

ファイザー社の臨床試験から得られた安全性データは，安全性データベースおよび臨床試験データベースの両方に入力される。しかし，両データベースへの入力方法に違いがあり，入力情報およびデータカットオフ日に相違がある。

- 安全性データベース上の「発現日」は有害事象が重篤と判定された日であり，「発現日」および「終了日」は重篤性に基づいている。安全性データベースには，有害事象の最終的な転帰が入力され，さらに，安全性の報告期間終了後に報告された事象も含まれる。

- 臨床試験データベース上の「発現日」および「終了日」は重症度に変化があった日である。この重症度は，安全性データベースには入力されない。

1.1.2.2.6. 重篤な有害事象の叙述

ALL 患者および NHL 患者を対象とした試験および臨床研究で発現した重篤な有害事象の叙述を国際医学団体協議会（CIOMS）I 様式で作成した。

1.1.2.2.6.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

ALL 患者を対象とした試験での重篤な有害事象の叙述は個々の試験の総括報告書に含め，そのうち治験薬と関連があると判定された重篤な有害事象の叙述を M2.7.6 項に示した。

1.1.2.2.6.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験での重篤な有害事象の叙述は個々の試験の総括報告書に含めた。

1.1.2.2.7. 臨床研究（医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース）

医師主導臨床試験から報告されたすべての死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述は第 5 部に含めた。このうち VOD 発現例［WS682414（MDACC2009-0872）および WS1772279（MDACC 2010-0991）からの報告］の叙述を付録 2 に示した。

コンパッショネートユースで報告されたすべての死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述は第 5 部に含めた。このうち VOD 発現例の叙述を付録 3 に示した。

1.1.2.2.8. 臨床検査

臨床検査は少なくとも 4 週間ごとに実施し，検査項目は試験ごとに規定した。B1931022 試験の検査項目を以下に示した。

- 血液学的検査：
  ヘモグロビン量，血小板数，白血球数，白血球分画（芽球を含む），好中球絶対数（ANC），リンパ球数

- 生化学的検査：
  総ビリルビン，アルブミン，AST，ALT，乳酸脱水素酵素（LDH），アルカリホスファターゼ（ALP），クレアチニン，ナトリウム，カリウム，カルシウム，グルコース，マグネシウム，リン酸塩，血中尿素窒素（BUN）または尿素，尿酸または尿酸塩，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT），総蛋白，アミラーゼ，リパーゼ，血糖

- 凝固検査：国際標準比（INR）またはプロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）または部分トロンボプラスチン時間

- 尿検査：蛋白またはアルブミン，尿蛋白／クレアチニン比，血尿／ヘモグロビン尿，尿中ケトン体またはアセトン，尿 pH

臨床検査値異常を有害事象として報告すべきか否かの判定基準は以下のとおりとした。

- 検査結果が症状を伴う場合
- 追加診断検査が必要な場合または内科的・外科的治療が必要な場合
- 治験薬の投与量変更または治験中止の場合または臨床的に意義のある併用薬またはその他の治療を追加した場合
- 治験担当医師または治験依頼者が有害事象として判断した場合

治験中に臨床的に意義のある臨床検査値異常が認められた場合は，当該検査値異常がベースライン値に回復するまで，あるいは治験担当医師および治験依頼者（または代諾者）により許容できると考えられるレベルに回復するまで，もしくは疾患の診断名で説明可能となるまで，適切な間隔で繰り返し検査を実施した。

臨床検査値の評価対象集団は，少なくとも 1 つ以上のベースライン値が測定され，かつ投与後 1 回以上評価された被験者とした。ベースライン値は，治験薬投与開始前の最後の測定値とした。臨床検査値異常を呈する被験者数およびその割合を，検査項目別および最大 Grade 別に要約した。また，B1931022 試験および B1931010 試験では，ベースライン時の Grade から投与開始後の最大 Grade へのグレードシフトも要約した。

白血球分画（好中球，リンパ球等）の Grade は，同日に絶対値と%値の両方の測定値があった場合，B1931022 試験では絶対値を，その他の試験（B1931010 試験を含む）では，いずれか高い方の Grade の値を使用した。

B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データについて，被験者別および検査項目別の臨床検査値異常の一覧表を作成した。

1.1.2.2.9. その他の安全性評価項目

1.1.2.2.9.1. バイタルサイン

バイタルサイン（体温，体重，血圧および心拍数）は各治験実施施設で来院ごとに測定し，記録した。臨床的に意義のある異常値は有害事象として報告された。最終観察までのベースラインからの変化量の中央値を要約した。

1.1.2.2.9.2. 心電図（ECG）

B1931022 試験では，12 誘導心電図を用いた。QT 間隔は，中央測定機関での測定値に加え，治験依頼者による Bazett 法および Fridericia 法を用いた QTc 間隔（それぞれ QTcB および QTcF）も示した。連続 3 回検査を実施した場合には，QTc 間隔の平均値を示した。QTcF およびそのベースラインからの変化量は，投与サイクルおよび試験日数ごとに記述統計量で要約し，さらに最大 QTc 間隔（450 msec 以下，450 msec 超 480 msec 以下，480 msec 超 500 msec 以下，500 msec 超）

およびこれらのベースラインからの変化量（30 msec 未満，30 msec 以上 60 msec 未満，60 msec 以上）も要約した。

本 2.7.4 項では，以下の試験の心電図データを示した。

- ALL 患者を対象とした試験（B1931022 試験，B1931010 試験）
- ALL 患者の併合データ
- NHL 患者を対象とした試験［B1931007 試験，B1931001 試験（一部の被験者のみ），B1931006 試験，B1931008 試験，B1931004 試験］

B1931022 試験，ALL 患者の併合データおよび NHL 患者を対象とした試験では，以下を示した。

- QT 間隔延長（集）の被験者数（付録 1）
- 心電図パラメータの要約統計量（ベースライン，投与期間中のベースラインからの変化量，投与終了時）
- QTc 間隔（絶対値）の延長（450 msec 以下，450 msec 超 480 msec 以下，480 msec 超 500 msec 以下，500 msec 超）および QTc 間隔のベースラインからの変化量（30 msec 未満，30 msec 以上 60 msec 未満，60 msec 以上）のカテゴリ別集計
- ベースライン後に 500 msec 超の QTc 間隔（絶対値）がみられた被験者または QTc 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超の被験者の一覧表
- QTc 間隔のベースラインからの変化量
- ベースラインの QTcF および QTcB が基準値であった被験者の QTc 間隔の最大 Grade
- ベースライン後に 500 msec 超の QTc 間隔（絶対値）がみられた被験者および臨床的に重要な心電図異常がみられた被験者の叙述

B1931022 試験，ALL 患者の併合データおよび NHL 患者の併合データでは，QTc 間隔延長の影響による可能性があるイノツズマブ　オゾガマイシンの有害事象（重篤および非重篤）の発現頻度を事象別に要約した。この要約には MedDRA 標準検索式（SMQ）と基本語による評価も含めた（付録 1）。

QT 間隔と薬物動態の関連性について，B1931006 試験および B1931007 試験のデータを用いてモデル化し，イノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与の曝露-反応解析を B1931007 試験，B1931010 試験および B1931022 試験の併合データを用いて実施した（PMAR-EQDD-B193c-Other-331，PMAR-EQDD-B193c-DP4-565，PMAR-EQDD-B193c-DP4-533）。

1.1.2.2.9.3. 用量制限毒性（DLT）

B1931022 試験では，日本人 ALL 患者に対する分割投与の安全性および忍容性を検討するために，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した最初の日本人 6 例を対象に用量制限毒性（DLT）を評

価した。Cycle 1 に発現したイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連がある以下の有害事象を DLT と定義した。

- Grade 4 以上の非血液毒性（支持療法で管理可能な悪心と嘔吐，脱毛，好中球減少症または敗血症による 2 次毒性を除く）
- ANC 500/μL 未満または血小板数 25,000/μL 未満，かつ骨髄中の芽球が 5%未満で，白血病の所見がなく，治験薬の最終投与後 45 日を超えて持続する骨髄抑制
- 治験薬の投与後に発現し，7 日を超えて Grade 2 以下に回復しない Grade 3 の非血液毒性（脱毛，好中球減少症または敗血症による 2 次毒性を除く）。臨床的に重要なものは，持続期間を問わない。
- 持続期間 7 日以上の Grade 3 以上の ALT，AST または総ビリルビン増加
- 治験薬の投与中止に至った, 治験薬と関連がある有害事象（投与予定日の 28 日以内に Grade 1 以下またはベースライン値に回復しない非血液毒性等）

1.1.2.2.10. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）

1.1.2.2.10.1. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）の用語および定義

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，以降，本 2.7.4 項では，一律「VOD」と表記した。また，VOD の発現状況に応じて，以下の表記を用いた。

「VOD」：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（以下の二つの VOD を含む）

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

一般的に HSCT 施行前に前処置が必要とされるため, 本 2.7.4 項では, HSCT の前処置および HSCT を「HSCT」と表記した。次治療の前処置の毒性について述べる場合は「前処置／HSCT」と表記した。

1.1.2.2.10.2. 治験担当医師による評価

B1931022 試験では，以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上に合致し，他に原因が考えられない場合に VOD とした（B1931022 試験総括報告書補遺，治験実施計画書 16.1.1 項）。

- 34 μmol/L（2.0 mg/dL）超の総ビリルビン値
- 肝臓の大きさがベースラインから増大，または肝臓由来の右上腹部痛が発現
- 治験薬または化学療法を点滴静注した週もしくは移植に対する前処置後の体液貯留，またはベースラインでは存在しないこれらの薬剤の投与による腹水の発現による体重の 2.5%を超えた急激な増加（例えば 72 時間以内）

または，総ビリルビン増加，体重増加，肝腫大かつ肝生研で肝腺房の第 3 ゾーンにおける肝細胞壊死，類洞繊維化，小葉中心部の出血（肝細静脈末端の線維化の有無を問わない）が発現。VOD の診断には，門脈圧上昇（10 mmHg を超える）の有無が有用である。

VOD の重症度を以下のように定義した。

- 軽度：臨床上 VOD が認められるが，無治療にて完全に回復した場合
- 中等度：利尿薬や鎮痛剤等による治療を要する徴候および症状が認められるが，完全に回復した場合
- 重度：治療を要し，発現から 100 日より前または死亡前に回復しなかった場合

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

B1931022 試験には多種類の抗がん剤治療歴を有する患者が組み入れられているため，肝毒性リスクを包括的に評価できるよう計画した。VOD または薬剤性肝障害（DILI）の分野に特化した 3 人の肝臓専門医で構成される独立した外部評価委員会（HEAB）が，継続的な評価プロセスで，盲検下ですべての重要な肝毒性イベントを中央評価した（Hepatic Event Adjudication Board Charters）。

HEAB の評価に十分なデータを提供するため，治験担当医師は適切な医療記録（放射線報告書，退院記録，診察記録，死体解剖報告書，病理報告書など）に加え，事象ごとに重症肝毒性報告書（SHTF）を提出した。HEAB の評価はすべて委員 3 人の合意に基づくものでありバイアスの入らない専門的な観点で評価され，HEAB の委員長は，事象ごとに 1 頁の評価要約を提供した（HEAB Decisions, Summary Statements, and Rationale Document）。

HEAB へ提供する患者情報の基準

治験実施計画書の規定により，EOT または治験薬の最終投与後少なくとも 28 日まで（いずれか遅い方）に発現した以下の事象について，治験担当医師は SHTF を提出することとした。

- VOD
- 肝機能検査値異常［連続 7 日以上持続する Grade 3 以上の AST または ALT の増加，基準値上限の 10 倍超の AST または ALT の増加，2.0 mg/dL（34 μmol/L）を超える総ビリルビン値］
- 結節性再生性過形成（NRH）
- 肝不全または多臓器不全
- 肝硬変
- 肝線維症
- Grade 2 以上の肝臓が原因と考えられる右上腹部痛

- 腹水症
- ベースラインから悪化した肝腫大
- Grade 3 以上の器官別大分類「肝胆道系障害」に分類される事象

また，EOT または治験薬の最終投与後 28 日以降（どちらか遅い方）でも，無作為割り付けから 2 年間は，以下の肝事象が 1 つ以上報告された場合，治験担当医師は SHTF を提出することとした。

- 肝不全（末期肝疾患）
- 肝臓移植
- 肝硬変
- 新規の腹水症
- 新規の食道静脈瘤
- 新規の肝性脳症
- VOD，NRH，肝限局性結節性過形成またはバッドキアリ症候群

HEAB による評価

HEAB の個々の評価は，外部データモニタリング委員会（E-DMC）に提供された。E-DMC は単独の外部独立専門家グループで，患者の安全を保護し，科学的な厳密性および試験のインテグリティを維持し，適切に外部からの安全性情報を監視した。また，E-DMC では試験継続中に集積された安全性データの投与群間比較が可能であった。HEAB は治験の組み入れ期間中四半期に一回開催され，投与群にかかわらず盲検下で肝毒性に関する安全性データを評価した。

本 2.7.4 項では，VOD または VOD 以外の DILI の評価は治験担当医師評価を用い，HEAB 評価は参考とした。したがって，VOD および DILI に関する要約表やデータは治験担当医師の判定を用いている。治験担当医師と HEAB 評価が異なる場合は脚注に追記した。

HEAB は VOD の重症度および診断を以下のように分類した。

重症度

（1.1.2.2.10.2 項参照）

HEAB 評価による診断および分類の確実性

- definite：完全かつ明白に評価できた場合（すなわち，ドップラー超音波による肝生検，閉塞肝静脈圧勾配または剖検）

- probable：いくつかの診断情報が欠如していた場合

- possible：診断根拠が臨床経過のみに限定されていた場合（ドップラー超音波または組織学的所見が得られていない）

HEAB は臨床所見および臨床検査に基づき DILI を「definite」「probable」または「possible」に分類した。その他として，肝硬変／肝線維症，NRH，感染性肝炎，非感染性肝炎，アルコール性脂肪性肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎，肝内胆汁うっ滞，肝外胆管閉塞，肝胆道の腫瘍病変，その他の肝障害／事象，肝関連事象ではない，および分類するための十分な情報がないに分類した。

1.1.2.2.11. 部分集団解析

B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（B1931022 試験，B1931010 試験）を対象とし，人口統計学的特性などに基づく部分集団解析を行った。

- 内因性要因：年齢（「55 歳未満，55 歳以上」および「65 歳未満，65 歳以上」の 2 区分），人種（黒人，アジア人，白人およびその他），性別（男性，女性），ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満）[a]，腎機能障害［正常，軽度，中等度，重度／末期腎不全］[b]，肝機能障害（正常，軽度，中等度，重度）[c]，フィラデルフィア染色体

- 外因性要因：HSCT 施行歴（あり，なし），サルベージ療法（1 次，2 次サルベージ療法），地域（北米，欧州，アジアおよびその他）

さらに，臨床試験に参加した日本人被験者を対象に，部分集団解析を実施した。なお，日本の治験実施施設で治験に参加し，人種「アジア人」と登録された被験者を，日本人被験者とした。

1.1.3. 個々の臨床試験の要約

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象とした試験を本項に要約し，NHL 患者を対象とした試験を各試験の総括報告書に要約した。

安全性の評価に用いたすべての完了した試験について，個々の試験の要約を M2.7.6 項に記載した。また，ALL 患者を対象に有効性の評価を行った臨床試験（2 試験）については M2.7.3.2 項にも要約を示した。M2.7 項において個々の試験の要約が示されている項を Table 6 に示した。

a CD22 に関する組み入れ基準は各治験実施施設の測定結果を用いた。その他の CD22 の解析結果は，中央測定機関の結果を用いた。
b 腎機能の分類は FDA ガイダンス「腎機能障害患者における薬物動態－研究デザイン，データ分析，投与と表示への影響（2010 年 3 月）に則り定義した。
c 肝機能は米国国立がん研究所（NCI）の臓器機能障害ワーキンググループ（ODWG）の基準に則り定義した。

Table 6.　　個々の試験の要約が示されている項

治験実施計画書番号	項番号
B1931022, B1931010	M2.7.3 項，M2.7.6 項
B1931001, B1931002, B1931003, B1931004, B1931005, B1931006, B1931007, B1931008, B1931016	M2.7.6 項

1.1.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験

試験期間：2012 年 8 月 2 日～継続中（組み入れ終了：2015 年 1 月 4 日）

安全性情報のデータカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

本治験は，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 B 細胞性 CD22 陽性成人 ALL 患者を対象とし，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［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），ミトキサントロン+シタラビン（MXN/AraC）または高用量シタラビン（HIDAC）］を比較する無作為化，非盲検，多施設共同（129 施設），国際共同（19 ヵ国），第 3 相試験である。

主要目的は，最初に無作為割り付けされた 218 例を対象として評価項目判定委員会（EAC）判定を用いた CR+CRi について，また，無作為割り付けされた全例を対象として OS をそれぞれイノツズマブ　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で比較することであった。

副次目的は，安全性（有害事象および臨床検査値異常），有効性［寛解持続期間（DoR），微小残存病変（MRD）陰性率，無増悪生存（PFS）期間，HSCT 施行率，患者報告アウトカム（PRO）］およびイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態を検討することであった。

安全性情報のデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点では，326 例が組み入れられ，307 例に治験薬が投与された。組み入れられた被験者の地域の内訳は，北米（47.2%），欧州（39.0%），アジア（13.2%），オーストラリア（0.6%）であった。

B1931010 試験

試験期間：2011 年 8 月 26 日～2016 年 1 月 15 日

安全性情報のデータカットオフ日：2015 年 1 月 30 日（総括報告書），2016 年 1 月 15 日（B1931022 試験との併合解析）

本治験は，再発または難治性の B 細胞性 CD22 陽性成人 ALL 患者を対象とした単群，非盲検，多施設共同（米国 8 施設），第 1/2 相試験である。また，本治験は，第 1 相用量漸増コホート，第 1 相拡大コホートおよび第 2 相部分で構成された。

第 1 相部分の用量漸増コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与における第 2 相臨床推奨用量を決定した。このコホートでは，24 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。その用量別の内訳は，1.2 mg/m^2/cycle が 3 例，1.6 mg/m^2/cycle が 12 例および 1.8 mg/m^2/cycle が 9 例であった。最大耐量（MTD）には到達しなかったが，第 2 相臨床推奨用量は 1 サイクル（28

日間）あたり 1.8 mg/m^2（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）とし，CR/CRi 達成後は 1 サイクルあたり 1.6 mg/m^2 に減量することとした。

第 1 相部分の拡大コホートでは，1 サイクル（28 日間）あたり開始用量 1.8 mg/m^2（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）および CR/CRi 達成後の用量 1.6 mg/m^2 とし，13 例にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した。

第 2 相部分では，2 次以上のサルベージ療法の適応となる被験者（35 例）を対象として第 2 相臨床推奨用量での安全性および有効性を確認した。第 2 相部分の主要評価項目を CR＋CRi とした。

また，副次目的は以下とした。

- 全般的な安全性プロファイルの評価
- イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性の評価：血液学的寛解率［CR，CRi および部分寛解（PR）を達成した被験者の割合］，血液学的寛解持続期間および血液学的完全寛解持続期間，PFS および OS
- イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態プロファイルの検討
- イノツズマブ　オゾガマイシンの薬力学的作用の検討
- イノツズマブ　オゾガマイシンのファーマコゲノミクスの検討

臨床研究（医師主導臨床試験）：MDACC2009-0872[1,2,3,4]

本治験では，再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性および有効性を評価した。被験者の 68%は 2 次以降のサルベージ療法としての投与であった。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けたのは 90 例で，そのうち 49 例が 1 サイクルを 1 ヵ月としイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を 1 回（月 1 回）の投与，41 例がイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を週 1 回の分割投与を受けた。本治験の第 1 相（月 1 回投与レジメンのコホート）では，イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 サイクル投与後に改善も進行も認められず安定と評価され，CD20 陽性白血病芽球が 20%以上となった被験者には，イノツズマブ　オゾガマイシンに加えリツキシマブ 375 mg/m^2/cycle を投与した。Cycle 3 でリツキシマブの投与を受けた 9 例（18%）のうち 1 例に Cycle 4 以降に効果が認められた。

臨床研究（医師主導臨床試験）：MDACC2010-0991

本治験では，前治療を受けていない 60 歳以上の前駆 B 細胞性 ALL 患者，フィラデルフィア染色体陰性（Ph-）の ALL 患者および有効な治療法がなく再発または難治性の年齢を問わない ALL 患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンと低用量化学療法の併用時の安全性および有効性を評価する第 1 相および 2 相試験として実施中である（合計 146 例を組み入れ予定）。第 1 相部分の用量設定コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量は，初回サイクルの Day 3 に 1.3 mg/m^2，その後 Cycle 3，5，7 ではそれぞれ 0.8 mg/ m^2 の投与量で，リツキシマブおよび Hyper-CVAD 療法（シクロホスファミド，デキサメタゾン，ビンクリスチン，メトトレキサー

トおよびシタラビン）との 4 週間の併用投与であった。イノツズマブ　オゾガマイシンの MTD は 1.0 mg/m^2 であった。

第 2 相部分（現在被験者組み入れ中）では，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.0 mg/m^2 とシタラビンおよびリツキシマブが 8 サイクル投与された。8 サイクル以降はさらに 6-メルカプトプリンおよびビンクリスチンが維持療法として 3 年間追加投与された。

1.1.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験の要約は個々の試験の総括報告書に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 曝露した被験者数（ファイザー社の臨床試験）

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた再発または難治性の ALL 患者または NHL 患者計 880 例の内訳を以下に示した（Table 1）。

- 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：236 例
- NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）：173 例
- NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）：368 例[a]
- 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を受けた NHL 患者（B1931003 試験）：103 例

＜日本人集団＞

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた再発または難治性の ALL または NHL 患者の日本人集団計 126 例の内訳を以下に示した（Table 1）。

- 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：13 例
- NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）：37 例
- NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）：45 例
- 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を受けた NHL 患者（B1931003 試験）：31 例

[a] NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）の被験者数は 372 例で，ここにはリツキシマブのみの投与を受けた 4 例も含めた。

1.2.2. 曝露期間

1.2.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データの投与期間，減量および休薬した被験者数，投与サイクルを Table 7 に示した。

B1931022 試験

Cycle 1 の日数は，1 サイクルのみの投与を受ける被験者は 21 日，1 サイクル超の投与を受ける被験者は 28 日とし，CR/CRi 達成後に 1.8 mg/m^2/cycle から 1.5 mg/m^2/cycle へと減量することとした。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，1 サイクル 21～28 日（各サイクルの Day 1，Day 8 および Day 15 に投与）とし最大 6 サイクルまで治験薬の投与を受けた。イノツズマブ　オゾガマイシン群の投与期間の中央値は 8.9 週間（サイクル数の中央値は 3）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，規定療法として FLAG，MXN/AraC または HIDAC の投与を受けた。FLAG では，1 サイクル 28 日とし，シタラビン（2 g/m^2/日，5～6 日間），フルダラビン（30 mg/m^2/日，5 日間）および G-CSF を最大 4 サイクル投与した。MXN/AraC では，1 サイクルにつきミトキサントロン（12 mg/m^2/日，3 日間）およびシタラビン（200 mg/m^2/日，7 日間持続的に静脈内投与）を最大 4 サイクル投与したが，年齢，併存症およびアントラサイクリンの使用歴に基づき用量を調節することとした。HIDAC では，シタラビン（3 g/m^2）を 12 時間ごとに 1～3 時間かけて 1 サイクルに最大 12 回まで，最大 2 サイクル静脈内投与したが，年齢および臓器不全（肝機能障害，腎機能障害）に基づき用量を調節することとした。全集団の投与期間の中央値は 0.9 週間（サイクル数の中央値は 1）であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群の投与期間より短かった（Table 7）。投与サイクル数の合計は，イノツズマブ　オゾガマイシン群は 464 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群は 176 サイクルであり（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.1.1.1），イノツズマブ　オゾガマイシン群の投与期間は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が，投与期間による有害事象の発現頻度の調整は行わなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は 4.2 mg/m^2（範囲：0.8～9.6 mg/m^2）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.1.2.1）。実際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），相対用量強度の中央値は 100.7%（範囲：57.1%～118.2%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.1.1）。

＜日本人集団＞

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群は 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／サイクルと仮定）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），相対用量強度の中央値は 99.4%（範囲：77.7%～112.6%）であった［日本人追加解析 Table 14.4.1.722，Table 14.4.1.1.722，Table 14.4.1.1.1.722，Table 14.4.1.2.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

B1931010 試験

本試験の第 1 相拡大コホート + 第 2 相部分（48 例）では，投与期間の中央値は 10.1 週間，サイクル数の中央値は 3 であった（Table 7）。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データでは，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 9.1 週間，サイクル数の中央値は 3 であった（Table 7）。

Table 7.　投与期間および投与サイクル : B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験					B1931010 試験	ALL 患者の併合データ
	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)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)
		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	9.1
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	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	2.8
中央値（範囲）	3 (1, 6)	1 (1, 4)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 4)	3 (1, 6)	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)	47 (22.2)
Cycle 2	40 (24.4)	16 (17.2)	2 (6.1)	4 (23.5)	22 (15.4)	12 (25.0)	52 (24.5)
Cycle 3	42 (25.6)	4 (4.3)	0	NA[d]	4 (2.8)	10 (20.8)	52 (24.5)
Cycle 4	19 (11.6)	1 (1.1)	0	NA[d]	1 (0.7)	10 (20.8)	29 (13.7)
Cycle 5 以上	26 (15.9)[c]	NA[d]	NA[d]	NA[d]	NA	6 (12.5)[c]	32 (15.1)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.4.1，Table 14.4.1.1.1　　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.4.1.1.210，Table 14.4.1.4.210，Table 14.1.1.5.200，Table 14.4.1.200.
ALL：急性リンパ性白血病，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，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=（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。

1.2.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 7.6 週間（すなわち 2 サイクル），範囲は 0.1～37.6 週間であった（安全性追加解析 Table 14.4.1.1.291）。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 8.1 週間（2 サイクル），範囲は 0.1～34.4 週間であった（安全性追加解析 Table 14.4.1.1.292）。

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データ（B1931003 試験）については，総括報告書に示した。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）における日本人集団解析では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 6 週間（1.5 サイクル），範囲は 0.1～33.3 週間であった［日本人追加解析 Table 14.4.1.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）における日本人集団解析では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間の中央値は 8.1 週間（2 サイクル），範囲は 0.1～29.0 週間であった［日本人追加解析 Table 14.4.1.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

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データ（B1931003 試験）における日本人集団解析については，日本人追加解析表に示した［日本人追加解析 Table 14.1.1.5.203.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 選択および除外基準

ALL 患者を対象とした試験

B1931022 試験および B1931010 試験の主な選択基準および除外基準を以下に示した。

- 選択基準：再発または難治性の B 細胞性 CD22 陽性 ALL を有する 18 歳以上の患者（CD22 陽性か否かの評価は，各治験実施施設での評価に基づき実施した）。リンパ芽球性リンパ腫の患者でリンパ芽球が 5%以上の骨髄病変を有し，他のすべての選択基準を満たした患者，チロシンキナーゼ阻害薬を含む治療が無効であったフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）ALL 患者，十分な肝機能および腎機能を有し，米国 Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）のスコアが B1931022 試験では 0～2，B1931010 試験では 0～3 の患者を選択した。

- 除外基準：髄外単独再発または活動性の中枢神経白血病患者，バーキット白血病または混合表現型急性白血病患者（B1931022 試験のみ），4 ヵ月以内に同種 HSCT 施行，または他の抗 CD22 抗体による免疫療法を受けた患者，もしくは VOD，慢性肝疾患（肝硬変等）またはアルコール乱用疑いの既往がある患者は除外とした。また，コントロール不良の重篤な活動性感染症を有する患者，心機能に障害がある患者，妊婦および授乳婦も除外とした。

NHL 患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験の選択および除外基準は，個々の試験の総括報告書に示した。

1.3.2. 人口統計学的特性

1.3.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験, B1931010 試験および ALL 患者の併合データの人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 8 に示した。B1931022 試験の人口統計学的特性およびベースライン特性は，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の間で同様であった。

B1931022 試験

- 性別:両群ともに男性が過半数を占めた[イノツズマブ　オゾガマイシン群:91/164 例(55.5%), 治験担当医師が選択した標準化学療法群：102/162 例（63.0%）］。
- 年齢：年齢の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 46.5 歳（範囲：18～78 歳），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 47.5 歳（範囲：18～79 歳）であった。
- 人種:両群ともに白人が過半数を占め[イノツズマブ　オゾガマイシン群:112/164 例(68.3%), 治験担当医師が選択した標準化学療法群：120/162 例（74.1%），以下同順]，アジア人はそれぞれ 31 例（18.9%），24 例（14.8%），黒人はそれぞれ 4 例（2.4%），3 例（1.9%）であった。
- ECOG PS：ECOG PS は両群で同様であった。
- 飲酒歴：B1931022 試験では，68 例（イノツズマブ　オゾガマイシン群：35 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群：33 例）に飲酒歴があった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）。飲酒頻度の情報が得られた被験者は 64/326 例（19.6%）であった。これらの被験者は両群に無作為に割り付けられたため，両群の飲酒頻度の中央値は 1 回／週と同程度であった（範囲：イノツズマブ　オゾガマイシン群 0～35 回，治験担当医師が選択した標準化学療法群 0～7 回）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団の人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 8 に示した。

- 性別：イノツズマブ　オゾガマイシン群では，男性 5 例，女性 8 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，男性 4 例，女性 3 例が無作為割り付けされた。
- 年齢：年齢の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 46.0 歳（範囲：29～66 歳），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 37.0 歳（範囲：24～64 歳）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群の方が若かった。
- ECOG PS:両群ともに ECOG PS が 0 または 1 の被験者の割合が 90%以上（イノツズマブ　オゾガマイシン群：92.3%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：100%）であり，同程度であった。

B1931010 試験

- 性別：男性が過半数を占めた（51/72 例，70.8%）。
- 年齢：年齢の中央値は，45.0 歳（範囲：20～79 歳）であった。
- 人種：白人（55/72 例，76.4%）が過半数を占め，アジア人は 6 例（8.3%），黒人は 2 例（2.8%）であった。
- B1931022 試験の全集団および B1931010 試験でのイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された被験者の人口統計学的特性はおおむね同様であったが，B1931010 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では B1931022 試験と比べて男性の割合が高く（それぞれ 70.8%，55.5%），人種ではアジア人の割合が低かった（それぞれ 8.3%，18.9%）。
- ECOG PS：ECOG PS が 0 または 1 の被験者の割合は 73.6%（53/72 例）であった。B1931010 試験での ECOG PS が 0 または 1 の被験者の割合は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群（92.3%，12/13 例）と比べて低かった。
- 飲酒歴：アルコール摂取頻度の情報は収集しなかった。

ALL 患者の併合データ

- 男性（125/212 例，59.0%）および白人（147/212 例，69.3%）が過半数を占め，年齢の中央値は 46.0 歳（範囲：18～79 歳）であった。アジア人は 36 例（17.0%），黒人は 5 例（2.4%），その他の人種は 21 例（9.9%）であった。

Table 8.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験，B1931010 試験，ALL 患者の併合データ（ITT 集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験	ALL 患者の併合データ
	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	イノツズマブ オゾガマイシン
	全集団 (N=164)	日本人集団 (N=13)	全集団 (N=162) [a]	日本人集団 (N=7)	試験全体 (N=72)	(N=212)
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	45.9 (17.1)	48.3 (14.1)	46.0 (16.6)	44.9 (17.6)	44.9 (17.3)	45.5 (17.1)
中央値（範囲）	46.5 (18-78)	46.0 (29-66)	47.5 (18-79)	37.0 (24-64)	45.0 (20-79)	46.0 (18-79)
性別（例数，%）						
男性	91 (55.5)	5 (38.5)	102 (63.0)	4 (57.1)	51 (70.8)	125 (59.0)
女性	73 (44.5)	8 (61.5)	60 (37.0)	3 (42.9)	21 (29.2)	87 (41.0)
人種（例数，%）						
白人	112 (68.3)	0	120 (74.1)	0	55 (76.4)	147 (69.3)
黒人	4 (2.4)	0	3 (1.9)	0	2 (2.8)	5 (2.4)
アジア人	31 (18.9)	13 (100)	24 (14.8)	7 (100)	6 (8.3)	36 (17.0)
その他	17 (10.4)	0	15 (9.3)	0	6 (8.3) [b]	21 (9.9) [b]

Table 8.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験，B1931010 試験，ALL 患者の併合データ（ITT 集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験	ALL 患者の併合データ
	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	イノツズマブ オゾガマイシン
飲酒（／週）（例数）	n=34	n=4	n=30	n=1	NA	NA
平均値（標準偏差）	3.4 (6.3)	10.8 (16.3)	2.1 (2.4)	7.0 (NA)	NA	NA
中央値（範囲）	1.0 (0-35.0)	4.0 (0-35.0)	1.0 (0-7.0)	7.0 (7.0-7.0)	NA	NA
体重（kg）						
中央値（範囲）	73.0 (43.1-134.0)	53.0 (45.0-74.0)	77.0 (40.0-192.0)	53.0 (40.0-63.0)	77.9 (47.5-155.6)	73.9 (43.1-155.6)
ECOG PS						
0	62 (37.8)	6 (46.2)	61 (37.7)	3 (42.9)	12 (16.7)	69 (32.5)
1	81 (49.4)	6 (46.2)	80 (49.4) [c]	4 (57.1)	41 (56.9)	110 (51.9)
2 以上	21 (12.8)	1 (7.7)	20 (12.3)	0	19 (26.4)	33 (15.6)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.4, B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.3，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.1.2.1.200，Table 14.1.2.1.1.200，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.2.1.722, Table 14.1.2.4.722（2016 年 3 月 8 日）

ALL：急性リンパ性白血病，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，ITT：intent-to-treat，NA：該当せず，N：被験者数，n：基準に該当した被験者数

a　データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で治験薬の投与を受けていなかった無作為割り付け例 19 例を含む。

b　B1931010 試験の 3 例（1.4%）は人種が特定できなかった。

c　B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（0.6%）の ECOG PS が確認できなかった。

1.3.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，被験者の過半数は男性（98/173 例，56.6%）および白人（124/173 例，71.7%）であった。年齢の中央値は 61 歳（範囲：26～84 歳）であった（安全性追加解析 Table 14.1.2.1.291）。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）では，被験者の過半数は男性（220/372 例，59.1%）および白人（260/372 例，69.9%）であった。年齢の中央値は 67 歳（範囲：18～92 歳）であった（安全性追加解析 Table 14.1.2.1.292）。

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データ（B1931003 試験）では第 1 群［イノツズマブ　オゾガマイシンならびにリツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone（R-CVP）併用投与群］の過半数は男性（27/48 例，56.3%）およびアジア人（28/48 例，58.3%）であり，年齢の中央値は 63 歳（範囲：42～81 歳）であった。第 2 群［イノツズマブ　オゾガマイシンならびにリツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン（R-GDP）併用投与群］の全集団の過半数は男性（37/55 例，67.3%）および白人（35/55 例，63.6%）であり，年齢の中央値は 65 歳（範囲：25～81 歳）であった（B1931003 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1，Table 14.1.2.1.2）。

全般的に NHL 患者を対象とした試験の全集団では，ALL 患者を対象とした試験と比べて年齢が高かったが，その他の人口統計学的特性は同様であった。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）における日本人集団解析では，被験者の過半数は女性（21/37 例，56.8%）であり，年齢の中央値は 60 歳（範囲：41～84 歳）であった［日本人追加解析 Table 14.1.2.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）における日本人集団解析では，被験者の過半数は男性（26/45 例，57.8%）であり，年齢の中央値は 68 歳（範囲：31～83 歳）であった［日本人追加解析 Table 14.1.2.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

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データ（B1931003 試験）における日本人集団解析では第 1 群［イノツズマブ　オゾガマイシンならびに R-CVP 併用投与群］の被験者の過半数は男性（15/26 例，57.7%）であり，年齢の中央値は 62 歳（範囲 : 42～72 歳）であった。第 2 群［イノツズマブ　オゾガマイシンならびに R-GDP 併用投与群］の日本人集団の過半数は女性（3/5 例，60.0%）であり，年齢の中央値は 62 歳（範囲：50～72 歳）であった［日本人追加解析 Table 14.1.2.1.1.JP，Table 14.1.2.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

1.3.3. 診断および前治療

1.3.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

ALL 患者を対象とした試験での診断および前治療を Table 9 に示した。

B1931022 試験

本治験の病理組織学的検査による初回診断が B 細胞性 ALL であった被験者数は 309 例であり，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同程度の割合であった（93.3%および 96.3%）（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.2）。罹患期間（初回診断日から最新診断日まで）の中央値はそれぞれ 12.5 ヵ月（範囲 : 1～195 ヵ月）および 13.0 ヵ月（範囲：1～113 ヵ月）であった。HSCT 施行歴のある被験者の割合は，両群で同程度であった（イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 17.7%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 18.2%）。また，1 次および 2 次サルベージ療法として治験薬の投与を受けた被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 111 例（67.7%），51 例（31.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 104 例 (64.2%)，57 例 (35.2%) と，両群で同程度であった (Table 9)。

＜日本人集団＞

日本人集団では，全例で初回診断が B 細胞性 ALL であった（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 7 例）。罹患期間（初回診断日から最新診断日まで）の中央値はそれぞれ 11.1 ヵ月（範囲：3.1～64.8 ヵ月）および 7.1 ヵ月（範囲：5.3～42.4 ヵ月）であった。1 次および 2 次サルベージ療法として治験薬の投与を受けた被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 5 例（38.5%），7 例（53.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 2 例（28.6%），5 例（71.4%）であった［日本人追加解析 Table 14.1.2.2.722，Table 14.1.2.4.722（2016 年 3 月 8 日）］。

B1931010 試験

初回診断後の罹患期間の中央値は 19.8 ヵ月（範囲：2.4～244.8 ヵ月）であった。サルベージ療法の次数別（イノツズマブ　オゾガマイシン投与の次数）の被験者の割合は，1 次サルベージ療法が 22.2%, 2 次サルベージ療法が 40.3%, 3 次サルベージ療法が 25.0%, 4 次サルベージ療法が 2.8%, 5 次サルベージ療法が 5.6%，6 次以降のサルベージ療法が 4.2%であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.3）。ALL 患者の併合データに含めた 48 例では，初回診断後の罹患期間の中央値は 24.4 ヵ月（範囲：2.4～192.0 ヵ月）であった。1 次，2 次およびその他（3 次以上または不明）のサルベージ療法としてイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の割合は，それぞれ 18.8%，41.7%および 39.6%であった。HSCT 施行歴のある被験者数は 18 例（37.5%）であった（Table 9）。

ALL 患者の併合データ

1 次，2 次およびその他（3 次以上または不明）のサルベージ療法としてイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の割合は，それぞれ 57.1%，33.0%および 9.9%であった。HSCT 施行歴のある被験者の割合は 22.2%であった（安全性追加解析 Table 14.1.2.1.1.200）。

Table 9.　診断および前治療：B1931022 試験および B1931010 試験（ITT 集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験 [d,e]
	全集団		日本人集団		
	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)	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=7)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=48)
病理組織学的検査による初回診断後の罹患期間（月）[a]					
平均値（標準偏差）	20.4 (23.1)	18.6 (17.9)	18.7 (19.2)	13.4 (13.3)	36.4 (38.7)
中央値（最小値, 最大値）	12.5 (1.1, 195.1)	13.0 (1.1, 113.0)	11.1 (3.1, 64.8)	7.1 (5.3, 42.4)	24.4 (2.4, 192.0)
初回診断に対する放射線療法（例数，%）					
あり	36 (22.0)	31 (19.1)	4 (30.8)	3 (42.9)	17 (35.4)
なし	128 (78.0)	131 (80.9)	9 (69.2)	4 (57.1)	31 (64.6)
HSCT 施行歴（例数，%）	29 (17.7)	26 (18.2)	4 (30.8)	3 (42.9)	18 (37.5)
初回寛解時の寛解持続期間（例数，%）					
12 ヵ月未満	98 (59.8)	108 (66.7)	9 (69.2)	6 (85.7)	28 (58.3)
12 ヵ月以上	66 (40.2)	54 (33.3)	4 (30.8)	1 (14.3)	20 (41.7)
サルベージ療法（例数，%）					
1 次	111 (67.7)	104 (64.2)	5 (38.5)	2 (28.6)	9 (18.8)
2 次	51 (31.1)	57 (35.2)	7 (53.8)	5 (71.4)	20 (41.7)
その他 [c]	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (7.7)	0	19[b] (39.6)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.4，Table 14.3.2.3.1，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.1.2.2.210，Table 14.1.2.3.210，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.1.2.2.722，Table 14.1.2.4.722，Table 14.3.2.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）

HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat，N：被験者数

a　B1931022 試験で B 細胞性 ALL と診断された被験者数［イノツズマブ　オゾガマイシン群 153 例（93.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 156 例（96.3%）］。罹患期間は病理組織学的検査による初回診断日から最新の診断日までを算出した。

b　3 次サルベージ療法［12 例（25.0%）］，4 次サルベージ療法［2 例（4.2%）］，5 次サルベージ療法［2 例（4.2%）］，5 次超のサルベージ療法［3 例（6.3%）］

c　3 次以上のサルベージ療法または不明

d　第 1 相拡大コホート ＋ 第 2 相部分の被験者

e　B1931010 試験の ITT 集団は，治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者から構成された。

1.3.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）および NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）における初回診断および初回診断後の罹患期間を安全性追加解析 Table 14.1.2.2.291 に示した。

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データ（B1931003 試験）の初回診断および初回診断後の罹患期間を投与群別に B1931003 試験総括報告書 11.2.2 項に示した。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）および NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）における日本人集団の初回診断および初回診断後の罹患期間を日本人追加解析 Table 14.1.2.2.291.JP, Table 14.1.2.2.292.JP（2014 年 10 月 2 日）に示した。

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データ（B1931003 試験）における日本人集団の初回診断および初回診断後の罹患期間を投与群別に日本人追加解析 Table 14.1.1.5.203.JP（2014 年 10 月 2 日）に示した。

1.3.4. 病歴

B1931022 試験

既往歴があった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 139 例（84.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 125 例（77.2%）であった。合併症があった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 160 例（97.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 156 例（96.3%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.3）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で 10%以上の被験者が有していた合併症は，血小板減少症（42.1%），貧血（38.4%），高血圧（31.1%），不眠症（21.3%），好中球減少症（20.1%），便秘および疲労（各 20.7%），末梢性ニューロパチー（15.9%），糖尿病（14.6%），胃食道逆流性疾患（14.0%），悪心（13.4%），薬物過敏症，背部痛および頭痛（各 12.8%），不安およびうつ病（各 12.2%），白血球減少症（11.0%），汎血球減少症および高脂血症（各 10.4%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.3）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10%以上の被験者が有していた合併症は，貧血（43.8%），血小板減少症（35.2%），高血圧（24.1%），不安（21.6%），疲労（20.4%），好中球減少症（19.8%），便秘（18.5%），悪心（14.8%），フィラデルフィア染色体陽性（13.0%），胃食道逆流性疾患，汎血球減少症，骨痛および末梢性ニューロパチー（各 12.3%），頭痛，不眠症および咳嗽（各 11.1%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.3）。

本治験の既往歴および合併症は B1931022 試験総括報告書補遺 11.2.3 項および 11.2.4 項に示した。

B1931010 試験

本治験の器官別大分類での既往歴および合併症を以下に示した（B1931010 試験総括報告書）。

- すべての用量群で「血液およびリンパ系障害」に属する事象が既往歴および合併症として報告された（既往歴 18 例，合併症 33 例）。
- 「感染症および寄生虫症」に属する事象は，大部分が既往歴として報告され（既往歴 27 例，合併症 10 例），第 2 相部分の被験者に多く報告された（既往歴 15 例，合併症 3 例）。
- 「代謝および栄養障害」に属する事象は，大部分が合併症として報告された（合併症 30 例，既往歴 18 例）。

10 例以上の被験者で報告された合併症は，貧血（16/72 例），血小板減少症（26/72 例），疲労（15/72 例），糖尿病（10/72 例），背部痛（10/72 例）および高血圧（17/72 例）であった。

本治験の既往歴および合併症は B1931010 試験総括報告書 11.2 項に示した。

1.3.5. 併用薬

イノツズマブ　オゾガマイシンの治験に組み入れられた被験者は，予防，合併症の治療および有害事象の処置のため，複数の併用薬の投与を受けた。併用薬は B1931022 試験の総括報告書補遺および B1931010 試験の総括報告書に示した。

B1931022 試験

B1931022 試験では，すべての被験者が併用薬の投与を受けていた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.3）。

治験全体で，治験担当医師が選択した標準化学療法群ではイノツズマブ　オゾガマイシン群よりも高い頻度で骨髄増殖因子が使用された（それぞれ 81.8%, 41.5%）。しかしながら G-CSF は FLAG レジメンの 1 剤であることから，両群で G-CSF 使用について直接比較し結果を解釈する際には注意が必要である。実際に治験担当医師が選択した標準化学療法群では 65%の被験者が FLAG 療法を受けていた（Table 7）。なお，骨髄増殖因子の使用頻度については以下のとおりであった［G-CSF（イノツズマブ　オゾガマイシン群：12.2%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：61.5%，以下同順），フィルグラスチム（それぞれ 26.2%，22.4%），レノグラスチム（それぞれ 4.3%，2.1%），ペグフィルグラスチム（それぞれ 1.2%，7.7%），G-CSF（それぞれ 0%，1.4%）］。

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よりも，血小板および赤血球の輸血を行った被験者の割合が低かった［血小板：106 例（64.6%），139 例（97.2%），赤血球：101 例（61.6%），138 例（96.5%）］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.6.17）。

無作為割り付けから Cycle 1 Day 5 までの 2 週間に，ステロイドおよび他の抗がん剤を使用した被験者の割合はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 93.9%（154/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 66.4%（95/143 例）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も使用頻度が高かったステロイドはメチルプレドニゾロン（40.9%）で，次いでコルチゾールおよびデキサメタゾン（各 28.0%），prednisone（14.0%）であった。抗がん剤で使用頻度が高かったのはヒドロキシカルバミド（12.2%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で最も使用頻度が高かったステロイドはデキサメタゾン（37.8%）で，次いでメチルプレドニゾロン（15.4%）であり，抗がん剤で使用頻度が高かったのはヒドロキシカルバミド（10.5%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.4）。

無作為割り付けから治験薬投与終了までにステロイドを使用した被験者の割合は，イノツズマブオゾガマイシン群で 95.7%（157/164 例）であり，最も使用頻度が高かったのはメチルプレドニゾロン（45.7%）で，次いでコルチゾール（34.8%），デキサメタゾン（30.5%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では 69.9%（100/143 例）であり，最も使用頻度が高かったのはデキサメタゾン（39.9%）で，次いでコルチゾール（17.5%），メチルプレドニゾロン（18.2%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.5）。

初回サイクルまたは全サイクルを通じてステロイドの全身投与を受けた被験者について，各サイクルおよび全サイクルを通しての投与量を，prednisone 換算で示した（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.5.1）。ステロイド投与量は prednisone 換算（中央値）でイノツズマブ　オゾガマイシン群では Cycle 1 で 189.8 mg，Cycle 2 で 150.0 mg，全サイクルで 444.0 mg であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では Cycle 1 で 266.7 mg，Cycle 2 で 225.0 mg，全サイクルで 277.1 mg であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，治験薬投与が 2 サイクル以上であった被験者は少なかった。

1.3.6. 併用療法

イノツズマブ　オゾガマイシン群で 1 例（0.6%）が，髄外病変治療のため Day 68，Day 71～75，Day 78～79 に，右腋窩および骨盤への放射線療法を受けた（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.5.2.2）。非薬物併用療法については個々の試験（B1931022 試験および B1931010 試験）の総括報告書に示した。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本項では，1.1 項で定義した解析対象集団について有害事象の解析結果を示した。有害事象および重篤な有害事象に対する解析方法は 1.1.2 項に示した。有害事象と内因性要因［年齢，性別，人種，ベースラインの肝機能および腎機能，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合（中央検査機関での検査）およびフィラデルフィア染色体］および外因性要因（サルベージ療法の次数，地域および HSCT 施行歴）との関連についてはそれぞれ 5.1 項および 5.2 項に示した。また，内因性要因および外因性要因については母集団薬物動態解析および曝露反応解析の一部として解析し，M2.7.2.3 項に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現状況について，B1931022 試験は Table 10，B1931010 試験は Table 11，ALL 患者の併合データは Table 12，NHL 患者を対象とした試験は Table 13 に要約した。

B1931022 試験において，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，いずれも両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が，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（Table 10, 1.2.2 項, B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.1, Table 14.1.1.1）。

B1931010 試験では，全被験者（72 例）に有害事象が認められた。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 試験と B1931022 試験を比較すると，

重篤な有害事象の発現頻度が B1931022 試験（51.2%）と比較して B1931010 試験（70.8%）で高かった（Table 11）。これらの頻度の差の要因として，治験デザインの違いが考えられ，B1931010 試験の被験者は多種類の抗がん剤の治療歴を有しており，全体的に ECOG PS が悪いことから，重篤な有害事象の発現頻度が B1931022 試験と比較して高くなった可能性があった。また，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ため，B1931010 試験と比較すると，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もある（重篤な発熱性好中球減少症の発現頻度は，B1931022 試験で 11.6%，B1931010 試験で 22.2%）（Table 23）。このように治験デザインに明らかな違いはあったが，器官別大分類での集計では，重篤な有害事象の発現パターンは B1931022 試験と B1931010 試験で同様であった。

ALL 患者の併合データでは，B1931022 試験の被験者の割合が 77%（164/212 例）を占めているため，有害事象および重篤な有害事象の種類および頻度は B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群と同様であった。ALL 患者の併合データでは，重篤な有害事象の発現頻度は 56.6%（120/212 例）であり，Grade 5 の有害事象の発現頻度は 15.6%（33/212 例）であった（Table 12）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，173 例中 169 例（97.7%）に有害事象が認められ，重篤な有害事象は 41 例（23.7%），Grade 5 の有害事象は 9 例（5.2%）に認められた（Table 13）。全般的に，有害事象の種類と発現頻度は B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群で報告されたものと同様であった（2.1.1.2.1 項）。

＜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が，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（1.1 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（6.1 週，2 サイクル）で長かった（Table 10，1.2.2 項）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，37 例全例（100%）に有害事象が認められ，重篤な有害事象は 3 例（8.1%），Grade 5 の有害事象は認められなかった（Table 13）。

Table 10.　有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	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=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)	
治験薬との因果関係	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
有害事象発現件数 [a]	2022	764	2104	978	157	93	86	70
有害事象発現例数	163 (99.4)	144 (87.8)	143 (100)	130 (90.9)	13 (100)	13 (100)	6 (100)	6 (100)
重篤な有害事象発現例数	84 (51.2)	51 (31.1)	71 (49.7)	42 (29.4)	6 (46.2)	5 (38.5)	4 (66.7)	2 (33.3)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	147 (89.6)	114 (69.5)	137 (95.8)	113 (79.0)	12 (92.3)	11 (84.6)	6 (100)	6 (100)
Grade 5 の有害事象発現例数	26 (15.9)	9 (5.5)	16 (11.2)	3 (2.1)	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (16.7)	0
有害事象により投与を中止した例数	30 (18.3)	15 (9.1)	12 (8.4)	7 (4.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
有害事象により減量した例数	5 (3.0)	4 (2.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0
有害事象により休薬した例数	72 (43.9)	51 (31.1)	17 (11.9)	12 (8.4)	8 (61.5)	8 (61.5)	1 (16.7)	1 (16.7)
有害事象により減量および休薬した例数	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.3.1　　例数（%）
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.2.1.722，Table 14.3.1.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）
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。

Table 11.　有害事象の要約：B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分		治験全体	
	1.8 mg/m² (N=48)		全用量 (N=72)	
治験薬との因果関係	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
有害事象発現件数 [a]	501	200	701	285
有害事象発現例数	48 (100)	42 (87.5)	72 (100)	61 (84.7)
重篤な有害事象発現例数	36 (75.0)	18 (37.5)	51 (70.8)	23 (31.9)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	39 (81.3)	28 (58.3)	57 (79.2)	39 (54.2)
Grade 5 の有害事象発現例数	7 (14.6)	1 (2.1)	9 (12.5)	2 (2.8)
有害事象により投与を中止した例数	8 (16.7)	6 (12.5)	12 (16.7)	9 (12.5)
有害事象により減量した例数	2 (4.2)	2 (4.2)	7 (9.7)	7 (9.7)
有害事象により休薬した例数	22 (45.8)	16 (33.3)	37 (51.4)	29 (40.3)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.1.210，Table 14.3.1.3.1.210　　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。
重篤な有害事象は治験担当医師の判断による。
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。

Table 12.　有害事象の要約：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (N=212)	
治験薬との因果関係	**因果関係を問わない**	**関連あり**
有害事象評価可能例数	212	212
有害事象発現件数 [a]	2524	963
有害事象発現例数	211 (99.5)	186 (87.7)
重篤な有害事象発現例数	120 (56.6)	69 (32.5)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	187 (88.2)	142 (67.0)
Grade 5 の有害事象発現例数	33 (15.6)	10 (4.7)
有害事象により投与を中止した例数	38 (17.9)	21 (9.9)
有害事象により減量した例数	7 (3.3)	6 (2.8)
有害事象により休薬した例数	94 (44.3)	67 (31.6)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.1.200，Table 14.3.1.3.1.200　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。
ALL：急性リンパ性白血病，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。

Table 13.　有害事象の要約：NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験，併用投与 5 試験）および B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）				NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）			
	全集団 (N=173)		日本人集団 (N=37)		全集団 (N=372)		日本人集団 (N=45)	
治験薬との因果関係	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
有害事象発現例数	169 (97.7)	165 (95.4)	37 (100)	37 (100)	369 (99.2)	340 (91.4)	45 (100)	45 (100)
重篤な有害事象発現例数	41 (23.7)	26 (15.0)	3 (8.1)	2 (5.4)	124 (33.3)	58 (15.6)	6 (13.3)	4 (8.9)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	129 (74.6)	126 (72.8)	31 (83.8)	30 (81.1)	261 (70.2)	229 (61.6)	43 (95.6)	40 (88.9)
Grade 5 の有害事象発現例数	9 (5.2)	4 (2.3)	0	0	34 (9.1)	5 (1.3)	1 (2.2)	1 (2.2)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.9.1.291，Table 14.3.1.3.9.1.291，Table 14.3.2.4.9.1.291，Table 14.3.2.4.9.6.291，Table 14.3.1.2.9.1.292，Table 14.3.1.3.9.1.292　例数（%）Table 14.3.2.4.9.1.292，Table 14.3.2.4.9.6.292，B1931003 試験（5.3.5.4）総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.1.2.1.2，Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.1.3.1.2
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.2.9.1.291.JP，Table 14.3.1.3.9.1.291.JP，Table 14.3.2.4.9.1.291.JP，Table 14.3.2.4.9.6.291.JP，Table 14.3.1.2.9.1.292.JP，Table 14.3.1.3.9.1.292.JP，Table 14.3.2.4.9.1.292.JP, Table 14.3.2.4.9.6.292.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.JP, Table 14.3.1.2.9.1.2.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.1.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.2.JP, Table 14.3.1.3.9.1.1.JP, Table 14.3.1.3.9.1.2.JP, Table 14.3.1.3.9.1.1.1.JP，Table 14.3.1.3.9.1.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）
NHL：非ホジキンリンパ腫，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-GDP：リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン

Table 13.　有害事象の要約：NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験，併用投与 5 試験）および B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	B1931003 試験					
	全集団 (N=103)		日本人集団			
			R-CVP (N=26)		R-GDP (N=5)	
治験薬との因果関係	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
有害事象発現例数	103 (100)	103 (100)	26 (100)	26 (100)	5 (100)	5 (100)
重篤な有害事象発現例数	40 (38.8)	31 (30.1)	5 (19.2)	5 (19.2)	0	0
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	96 (93.2)	92 (89.3)	24 (92.3)	24 (92.3)	5 (100)	5 (100)
Grade 5 の有害事象発現例数	5 (4.9)	1 (1.0)	0	0	0	0

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.9.1.291，Table 14.3.1.3.9.1.291，Table 14.3.2.4.9.1.291，Table 14.3.2.4.9.6.291，Table 14.3.1.2.9.1.292，Table 14.3.1.3.9.1.292　例数（%）Table 14.3.2.4.9.1.292，Table 14.3.2.4.9.6.292，B1931003 試験（5.3.5.4）総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.1.2.1.2，Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.1.3.1.2
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.2.9.1.291.JP，Table 14.3.1.3.9.1.291.JP，Table 14.3.2.4.9.1.291.JP，Table 14.3.2.4.9.6.291.JP，Table 14.3.1.2.9.1.292.JP，Table 14.3.1.3.9.1.292.JP，Table 14.3.2.4.9.1.292.JP, Table 14.3.2.4.9.6.292.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.JP, Table 14.3.1.2.9.1.2.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.1.JP, Table 14.3.1.2.9.1.1.2.JP, Table 14.3.1.3.9.1.1.JP, Table 14.3.1.3.9.1.2.JP, Table 14.3.1.3.9.1.1.1.JP，Table 14.3.1.3.9.1.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）
NHL：非ホジキンリンパ腫，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-GDP：リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データで，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）および治験薬と関連がある有害事象（発現頻度 5%以上）をそれぞれ Table 14 および Table 15 に要約した。

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（全 Grade，Grade 3 以上）および治験薬と関連がある有害事象（全 Grade，Grade 3 以上）をそれぞれ Table 16 および Table 17 に要約した。

2.1.1.1.1. B1931022 試験

2.1.1.1.1.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

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（Table 14）。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（B1931022 試験総括報告書補遺 12.2.1.2 項，Table 14.3.1.2.9.1）。

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%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，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%）であった（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（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（5%以上の差）は，疲労（イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 25.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 16.8%，以下同順），AST 増加（22.6%，11.2%），GGT 増加（21.3%，8.4%），鼻出血（14.6%，8.4%），血中 ALP 増加（13.4%，7.0%）および VOD（13.4%，0.7%）であった（Table 14）。なお，VOD については 2.1.5.1 項に詳細を示した。

一方，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（5%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%），白血球減少症（28.7%，37.8%），リンパ球減少症（18.9%，24.5%），便秘（17.1%，23.8%），嘔吐（15.9%，24.5%），低カリウム血症（15.2%，23.1%），腹痛（12.8%，18.9%），発疹（8.5%，18.9%），低血圧（7.3%，16.8%），呼吸困難（6.1%，12.6%），粘膜の炎症（3.7%，14.0%）および頻脈（3.7%，11.2%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.11.1）。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象

Grade 3 以上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 164 例中 149 例（90.9%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 143 例中 137 例（95.8%）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 以上の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（Table 14）。その他の主な Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 5%以上）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 増加および VOD（各 11.0%），低カリウム血症（6.7%），肺炎，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，発熱性好中球減少症（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（8.4%），菌血症（7.0%），白血球数減少および高ビリルビン血症（各 6.3%），発熱（5.6%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1.2）。

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

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 Grade 3 または 4 の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（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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.11.1）。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

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。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 例，4.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 5 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（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（2 例，1.4%），多臓器不全（2 例，1.4%）であった。(B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1.2)。死亡例の詳細については 2.1.2.1.1 項に示した。

＜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%）に，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（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%），悪心，発熱および疲労（各 3 例，50.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

Grade 3 以上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 12 例（92.3%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の事象は，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%），VOD および発熱性好中球減少症（各 4 例，30.8%）で，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，血小板減少症および発熱性好中球減少症（各 6 例，100%），白血球減少症およびリンパ球減少症（各 5 例，83.3%），貧血（4 例，66.7%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

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は 3 例（23.1%）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 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（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［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

2.1.1.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象

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 144 例（87.8%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 130 例（90.9%）に認められた（Table 15）。治験薬と関連がある有害事象の器官別大分類での集計で，両群において発現頻度が高かったものは「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：61.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：74.1%，以下同順）および「胃腸障害」（34.8%，57.3%）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が高かった治験薬と関連がある有害事象は，好中球減少症（38.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 39.9%）で，次いで血小板減

少症（33.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 49.7%），貧血（20.1%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 42.0%）であった。その他に，イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度 20%以上（全 Grade）の有害事象は認められなかった。その他に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で発現頻度 20%以上であった有害事象は，発熱性好中球減少症（45.5%），悪心（35.0%），白血球減少症（25.9%），発熱（23.8%）および下痢（21.7%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.9.1）。

Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象

Grade 3 以上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 115 例（70.1%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 113 例（79.0%）に認められた（Table 15）。

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 以上の有害事象は，好中球減少症（36.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 37.8%）で，次いで血小板減少症（24.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 49.0%）であった。その他の主な Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 5%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，白血球減少症（17.7%），発熱性好中球減少症（14.0%），貧血（12.2%），リンパ球減少症（11.6%），VOD（9.8%）および白血球数減少（5.5%）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（44.8%），貧血（35.0%），白血球減少症（25.2%）およびリンパ球減少症（16.1%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.11.1.1）。

Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象

Grade 3 または 4 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 106 例（64.6%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 110 例（76.9%）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 の有害事象は，好中球減少症（36.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 37.8%）で，次いで血小板減少症（24.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 49.0%）であった。その他の主な Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象（発現頻度 5%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，白血球減少症（17.7%），発熱性好中球減少症（14.0%），貧血（12.2%），リンパ球減少症（11.6%），VOD（6.7%）および白血球数減少（5.5%）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（44.8%），貧血（35.0%），白血球減少症（25.2%）およびリンパ球減少症（16.1%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.11.1.1）。

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象

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%）に，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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.11.1.1）。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた有害事象は，治験薬投与終了後の同種 HSCT 施行後に発現した VOD（5 例：被験者 ID 10081002，10141007，11511010，12111001 および 12721004），Cycle 5 Day 8 終了後の腸管虚血／敗血症性ショック（被験者 ID 11301001），Cycle 3 Day 15 終了後の急性呼吸窮迫症候群（被験

者 ID 12121002，死亡時まで Grade 4 の肺炎が持続），Cycle 5 Day 1 終了後の肺炎（被験者 ID 12151002），Cycle 5 Day 8 完了後で治験薬投与終了後の HSCT 施行後の多臓器不全（被験者 ID 11651004，死亡時まで Grade 4 の VOD が持続）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有害事象は，頭蓋内出血（被験者 ID 10271001），多臓器不全（被験者 ID 10291002）および肺感染／呼吸不全（被験者 ID 12361001）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.1.3，Listing 16.2.7）。

＜日本人集団＞

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 13 例全例（100%）に，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 17）。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%以上の事象は白血球減少症およびリンパ球減少症（各 6 例，46.2%），VOD 4 例（30.8%），貧血，悪心，高ビリルビン血症，血中 ALP 増加，GGT 増加，リパーゼ増加および発熱（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%），疲労および悪心（各 3 例，50.0%），発熱，食欲減退，脱毛症および体重減少（各 2 例，33.3%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

Grade 3 以上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 13 例中 11 例（84.6%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の事象は，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%），白血球減少症および血小板減少症（各 5 例，38.5%）および VOD（3 例，23.1%）で，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［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

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は 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　オゾガマイシン群で認められた事象はいずれも VOD であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

2.1.1.1.1.3. 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（8.9 週，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（0.9 週，1 サイクル）と比較して長いため（1.2.2 項），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%）に，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。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血小板減少症（43.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 58.7%）で，次いで好中球減少症（40.9%，

治験担当医師が選択した標準化学療法群では 45.5%）であった。その他，発現頻度が高かった有害事象（全 Grade で 20%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，貧血（28.7%），白血球減少症（26.8%），悪心（25.6%），発熱（23.2%），発熱性好中球減少症（22.6%），頭痛（21.3%）および疲労（20.1%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，貧血（53.8%），発熱性好中球減少症（51.7%），悪心（44.8%），発熱（40.6%），白血球減少症（37.1%），下痢（35.0%），頭痛（24.5%），便秘および嘔吐（各 23.1%），リンパ球減少症および低カリウム血症（各 22.4%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

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（5%以上の差）はなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

発現頻度 20%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（5%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：43.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：58.7%，以下同順），貧血（28.7%，53.8%），白血球減少症（26.8%，37.1%），発熱性好中球減少症（22.6%，51.7%），悪心（25.6%，44.8%），嘔吐（12.2%，23.1%），発熱（23.2%，40.6%），下痢（11.6%，35.0%），便秘（11.0%，23.1%）および低カリウム血症（11.0%，22.4%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

Grade 3 以上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 132 例（80.5%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 136 例（95.1%）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（38.4%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では 43.4%）で, 次いで血小板減少症（36.0%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では 56.6%）であった。その他の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，貧血，白血球減少症，発熱性好中球減少症，リンパ球減少症，GGT 増加および白血球数減少であり，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，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，敗血症，菌血症，低カリウム血症および白血球数減少であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

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 122 例（74.4%）に, 治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 122 例（85.3%）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（38.4%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では 43.4%）で, 次いで血小板減少症（36.0%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では 56.6%）であった。その他の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，貧血，白血球減少症，発熱性好中球減少症，リンパ球減少症，GGT 増加および白血球数減少であり，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，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，敗血症，菌血症，低カリウム血症および白血球減少であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

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 10 例（6.1%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 14 例（9.8%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，疾患進行 4 例，肺炎 2 例，胃腸出血，好中球減少性敗血症，敗血症およびシュードモナス性敗血症が各 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，疾患進行 4 例，呼吸不全 3 例，多臓器不全および敗血症が各 2 例，クレブシエラ性菌血症，肺感染，敗血症性ショック，全身性真菌症および頭蓋内出血が各 1 例であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

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は 164 例中 124 例（75.6%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 143 例中 128 例（89.5%）に認められた。Grade 3 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 36 例（22.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 22 例（15.4%）に認められ，Grade 4 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 56 例（34.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 85 例（59.4%）に認められた。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 3 例（2.1%）に認められた（多臓器不全，肺感染／呼吸不全および頭蓋内出血各 1 例）（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.9.2）。

＜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%）に，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［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.3.722（2016 年 3 月 8 日）］。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 3 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 46.2%（6/13 例），Grade 4 の有害事象は 38.5%（5/13 例）の被験者で認められた。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Grade 3 の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現はなく，Grade 4 の有害事象は 83.3%（5/6 例）の被験者で認められた［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.3.722（2016 年 3 月 8 日）］

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 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 1 例（疾患進行）に認められた［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.3.722（2016 年 3 月 8 日）］。

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 13 例全例（100%）に，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。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は，38.5%（5/13 例），Grade 4 の有害事象は 46.2%（6/13 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，Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象の発現はなく，Grade 4 の有害事象は 6 例全例（100%）に認められた。Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は，両群ともに認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.2.722（2016 年 3 月 8 日）］。

Cycle 1 における臨床検査値異常

Cycle 1 における血液学的検査値異常の Grade 変化を B1931022 試験総括報告書補遺に示した。

2.1.1.1.2. B1931010 試験

B1931010 試験には 3 つのパートがあり，計 72 例にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した：

1. 第 1 相用量漸増コホート：24 例に開始用量としてイノツズマブ　オゾガマイシン 1.2～1.8 mg/m^2/cycle を投与した。

2. 第 1 相拡大コホート：13 例に開始用量としてイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle（第 2 相推奨用量，用量拡大）を投与した。

3. 第 2 相部分：35 例にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を投与した。

ALL 患者の併合データでは，第 1 相拡大コホートおよび第 2 相部分［以下，第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）］と B1931022 試験でのイノツズマブ　オゾガマイシン群を併合して解析した。B1931010 試験の治験実施計画書では，これらの 48 例にはイノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相推奨用量である 1.8 mg/m^2/cycle を投与し，CR/CRi 達成後は 1.6 mg/m^2/cycle に減量することとした。

第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）における有害事象（全 Grade で発現頻度 20%以上）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［安全性追加解析 Table 14.3.2.5.1.210］。

解析対象の全被験者（72 例）で発現頻度の高かった有害事象（全 Grade で発現頻度 10%以上）の要約を Table 14 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（B1931010 試験総括報告書 12.2.2.1 項，Table 14.3.1.2.1.1）。

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。その他に認められた有害事象（発現頻度 20%以上）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（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。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（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.210）。Grade 5 の治験薬との

因果関係を問わない有害事象は 9 例（12.5%）に認められ，最も発現頻度の高かった Grade 5 の有害事象は疾患進行であり，5 例（6.9%）に認められた。その他の Grade 5 の有害事象は，肺炎，敗血症性ショック，ステノトロフォモナス性敗血症および HSCT 施行ありで発現した VOD が各 1 例であった（B1931010 試験総括報告書 12.3.1.1.1 項，Table 14.3.1.2.9.2.210）。

治験薬と関連がある有害事象は 61 例（84.7%）に認められ，最も発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症（33.3%）で，次いで AST 増加（26.4%）であった。その他に 20%以上の頻度で認められた治験薬と関連がある有害事象は，悪心（20.8%）のみであった。Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 39 例（54.2%）に認められた。最も発現頻度の高かった Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症（30.6%）で，次いで好中球減少症（19.4%）であった（Table 15）。その他に 5%以上の頻度で認められた Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は，発熱性好中球減少症（12.5%），貧血（8.3%）および好中球数減少（5.6%）であった。Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は 2 例（2.8%）に認められ，敗血症性ショックおよび HSCT 施行ありで発現した VOD が各 1 例であった（B1931010 試験総括報告書 12.3.1.2.3 項および安全性追加解析 Table 14.3.1.3.11.1.210）。

2.1.1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

これまでに示したとおり，ALL 患者の併合データ（212 例）の被験者の 77%（164/212 例）は B1931022 試験の被験者であったため，全般的に有害事象の種類，頻度，重症度，転帰およびその他の特徴は B1931022 試験で報告されたものと同様であった。

ALL 患者の併合データにおいて，有害事象の器官別大分類での集計で発現頻度の高かったものは「血液およびリンパ系障害」（78.8%），「胃腸障害」（69.8%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（63.2%）および「臨床検査」（51.4%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.200）。

10%以上に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 14 に要約した。治験薬との因果関係を問わない有害事象は 212 例中 211 例（99.5%）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（49.1%）で，次いで好中球減少症（42.9%）であった。その他の主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，貧血（33.0%），悪心（32.5%），発熱（31.6%），発熱性好中球減少症（29.2%），白血球減少症（25.9%），頭痛（25.5%），AST 増加および疲労（各 22.6%），高ビリルビン血症（21.7%）であった（Table 14）（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.200）。

最も発現頻度の高かった Grade 3 以上の有害事象は血小板減少症（42.0%）で，次いで好中球減少症（41.5%）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，発熱性好中球減少症（28.3%），白血球減少症（24.5%），貧血（23.6%），リンパ球減少症（12.7%），VOD（9.9%），GGT 増加（8.5%），肺炎（7.1%），低カリウム血症（6.1%），疾患進行および高ビリルビン血症（各 5.7%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.200）。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 33 例（15.6%）に認められ，主な有害事象（発現頻度 1%超）は，疾患進行 12 例（5.7%），HSCT 施行ありで発現した VOD 6 例（2.8%）および肺炎 4 例（1.9%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.5.2.200）。

治験薬と関連がある有害事象は 186 例（87.7%）に認められた。最も発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は好中球減少症（34.0%）で，次いで血小板減少症（33.0%）であった。そ

の他に発現頻度 20%以上の有害事象は認められなかった（Table 15）。Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は 53 例（25.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は発熱性好中球減少症および好中球減少症（各 12.7%）であった。その他，発現頻度 5%以上であった Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は，血小板減少症，貧血，リンパ球減少症および白血球減少症であった。Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象は 80 例（37.7%）に認められた。最も発現頻度の高かった Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象は好中球減少症（19.3%）で，次いで血小板減少症（17.9%）であった。その他，発現頻度 5%以上であった Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象は，白血球減少症（9.4%）であった。Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は 10 例（4.7%）に認められ，VOD 6 例（2.8%），肺炎，腸管虚血，敗血症性ショック，急性呼吸窮迫症候群および多臓器不全各 1 例（0.5%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.3.11.1.200）。

重篤な有害事象は 212 例中 120 例（56.6%）に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.1.200）。詳細は 2.1.3.1.3 項に示した。

Table 14.　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 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験		ALL 患者の併合データ	
	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)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)	
MedDRA 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	163 (99.4)	149 (90.9)	143 (100)	137 (95.8)	72 (100)	58 (80.6)	211 (99.5)	190 (89.6)
血小板減少症	81 (49.4)	67 (40.9)	87 (60.8)	85 (59.4)	26 (36.1)	24 (33.3)	104 (49.1)	89 (42.0)
好中球減少症	80 (48.8)	77 (47.0)	66 (46.2)	63 (44.1)	15 (20.8)	15 (20.8)	91 (42.9)	88 (41.5)
貧血	55 (33.5)	37 (22.6)	79 (55.2)	63 (44.1)	11 (15.3)	9 (12.5)	70 (33.0)	50 (23.6)
悪心	53 (32.3)	3 (1.8)	68 (47.6)	0	25 (34.7)	1 (1.4)	69 (32.5)	4 (1.9)
発熱	52 (31.7)	5 (3.0)	60 (42.0)	8 (5.6)	17 (23.6)	0	67 (31.6)	5 (2.4)
白血球減少症	47 (28.7)	44 (26.8)	54 (37.8)	53 (37.1)	2 (2.8)	2 (2.8)	55 (25.9)	52 (24.5)
頭痛	45 (27.4)	4 (2.4)	38 (26.6)	1 (0.7)	13 (18.1)	3 (4.2)	54 (25.5)	6 (2.8)
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)	62 (29.2)	60 (28.3)
疲労	42 (25.6)	4 (2.4)	24 (16.8)	3 (2.1)	13 (18.1)	0	48 (22.6)	4 (1.9)
AST 増加	37 (22.6)	7 (4.3)	16 (11.2)	5 (3.5)	19 (26.4)	2 (2.8)	48 (22.6)	9 (4.2)
GGT 増加	35 (21.3)	18 (11.0)	12 (8.4)	7 (4.9)	10 (13.9)	1 (1.4)	38 (17.9)	18 (8.5)
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)	46 (21.7)	12 (5.7)
リンパ球減少症	31 (18.9)	27 (16.5)	35 (24.5)	35 (24.5)	1 (1.4)	0	32 (15.1)	27 (12.7)
下痢	30 (18.3)	1 (0.6)	55 (38.5)	1 (0.7)	12 (16.7)	1 (1.4)	39 (18.4)	2 (0.9)
便秘	28 (17.1)	0	34 (23.8)	0	17 (23.6)	1 (1.4)	39 (18.4)	1 (0.5)
嘔吐	26 (15.9)	2 (1.2)	35 (24.5)	0	20 (27.8)	2 (2.8)	39 (18.4)	3 (1.4)
ALT 増加	25 (15.2)	6 (3.7)	18 (12.6)	7 (4.9)	9 (12.5)	2 (2.8)	32 (15.1)	6 (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)	31 (14.6)	13 (6.1)
鼻出血	24 (14.6)	2 (1.2)	12 (8.4)	2 (1.4)	11 (15.3)	0	33 (15.6)	2 (0.9)
不眠症	24 (14.6)	0	22 (15.4)	0	3 (4.2)	0	26 (12.3)	0
血中 ALP 増加	22 (13.4)	3 (1.8)	10 (7.0)	0	12 (16.7)	2 (2.8)	30 (14.2)	4 (1.9)
咳嗽	22 (13.4)	0	23 (16.1)	1 (0.7)	11 (15.3)	0	31 (14.6)	0
VOD[a]	22 (13.4)	18 (11.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (5.6)	3 (4.2)	26 (12.3)	21 (9.9)
腹痛	21 (12.8)	3 (1.8)	27 (18.9)	2 (1.4)	4 (5.6)	1 (1.4)	23 (10.8)	4 (1.9)
食欲減退	19 (11.6)	2 (1.2)	18 (12.6)	3 (2.1)	9 (12.5)	1 (1.4)	23 (10.8)	3 (1.4)
背部痛	18 (11.0)	5 (3.0)	10 (7.0)	1 (0.7)	5 (6.9)	1 (1.4)	22 (10.4)	6 (2.8)
悪寒	18 (11.0)	0	17 (11.9)	0	7 (9.7)	0	23 (10.8)	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.11.1,　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.11.1.210，Table 14.3.1.2.11.1.200
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）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。
ALL：急性リンパ性白血病，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 15.　治験薬と関連がある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 5%以上）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験		ALL 患者の併合データ	
	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)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)	
MedDRA 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	144 (87.8)	115 (70.1)	130 (90.9)	113 (79.0)	61 (84.7)	39 (54.2)	186 (87.7)	143 (67.5)
好中球減少症	63 (38.4)	60 (36.6)	57 (39.9)	54 (37.8)	14 (19.4)	14 (19.4)	72 (34.0)	68 (32.1)
血小板減少症	55 (33.5)	40 (24.4)	71 (49.7)	70 (49.0)	24 (33.3)	22 (30.6)	70 (33.0)	55 (25.9)
貧血	33 (20.1)	20 (12.2)	60 (42.0)	50 (35.0)	8 (11.1)	6 (8.3)	40 (18.9)	26 (12.3)
白血球減少症	31 (18.9)	29 (17.7)	37 (25.9)	36 (25.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	34 (16.0)	32 (15.1)
悪心	26 (15.9)	0	50 (35.0)	0	15 (20.8)	0	37 (17.5)	0
疲労	23 (14.0)	2 (1.2)	15 (10.5)	1 (0.7)	11 (15.3)	0	28 (13.2)	2 (0.9)
発熱性好中球減少症	23 (14.0)	23 (14.0)	65 (45.5)	64 (44.8)	11 (15.3)	9 (12.5)	34 (16.0)	32 (15.1)
発熱	23 (14.0)	3 (1.8)	34 (23.8)	4 (2.8)	8 (11.1)	0	30 (14.2)	3 (1.4)
GGT 増加	21 (12.8)	8 (4.9)	2 (1.4)	2 (1.4)	9 (12.5)	1 (1.4)	24 (11.3)	8 (3.8)
リンパ球減少症	21 (12.8)	19 (11.6)	23 (16.1)	23 (16.1)	1 (1.4)	0	22 (10.4)	19 (9.0)
VOD [a]	20 (12.2)	16 (9.8)	0	0	4 (5.6)	3 (4.2)	24 (11.3)	19 (9.0)
AST 増加	17 (10.4)	1 (0.6)	8 (5.6)	1 (0.7)	19 (26.4)	2 (2.8)	28 (13.2)	3 (1.4)
高ビリルビン血症	16 (9.8)	6 (3.7)	12 (8.4)	4 (2.8)	7 (9.7)	0	23 (10.8)	6 (2.8)
ALT 増加	14 (8.5)	2 (1.2)	8 (5.6)	1 (0.7)	8 (11.1)	2 (2.8)	20 (9.4)	2 (0.9)
頭痛	13 (7.9)	2 (1.2)	13 (9.1)	0	4 (5.6)	0	16 (7.5)	2 (0.9)
食欲減退	11 (6.7)	2 (1.2)	12 (8.4)	2 (1.4)	4 (5.6)	0	11 (5.2)	2 (0.9)
嘔吐	11 (6.7)	1 (0.6)	25 (17.5)	0	12 (16.7)	1 (1.4)	19 (9.0)	1 (0.5)
血中 ALP 増加	10 (6.1)	0	5 (3.5)	1 (0.8)	10 (13.9)	1 (1.4)	16 (7.5)	0
下痢	10 (6.1)	0	31 (21.7)	1 (0.7)	3 (4.2)	0	12 (5.7)	0
リパーゼ増加	10 (6.1)	4 (2.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	10 (4.7)	4 (1.9)
白血球数減少	9 (5.5)	9 (5.5)	7 (4.9)	7 (4.9)	4 (5.6)	3 (4.2)	9 (4.2)	9 (4.2)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.11.1　　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.3.11.1.210，Table 14.3.1.3.11.1.200
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）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。
ALL：急性リンパ性白血病，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　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：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.2.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）　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，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 17.　治験薬と関連がある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)	11 (84.6)	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)
VOD[a]	4 (30.8)	3 (23.1)	0	0
貧血	3 (23.1)	1 (7.7)	5 (83.3)	4 (66.7)
血中 ALP 増加	3 (23.1)	0	0	0
GGT 増加	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
高ビリルビン血症	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
リパーゼ増加	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
悪心	3 (23.1)	0	3 (50.0)	0
発熱	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
ALT 増加	2 (15.4)	0	0	0
アミラーゼ増加	2 (15.4)	0	0	0
AST 増加	2 (15.4)	0	0	0
便秘	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
下痢	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
疲労	2 (15.4)	0	3 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	2 (15.4)	2 (15.4)	6 (100)	6 (100)
頭痛	2 (15.4)	0	0	0
口内炎	2 (15.4)	0	4 (66.7)	1 (16.7)

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.3.11.1.722，Table 14.3.1.3.11.1.2.722（2016 年 3 月 8 日）　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，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a　無作為割り付け後 2 年間に発現したすべての VOD を含む。

2.1.1.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験で認められた有害事象（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）を安全性追加解析および B1931003 試験総括報告書に示した。

2.1.1.2.1. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

大部分の NHL 患者では，骨髄への浸潤があってもごくわずかであり，一般的に ALL と比べてベースラインの骨髄機能の影響は少ない。さらに，ALL 患者を対象とした試験とは異なり，NHL 患者を対象とした主な試験では，好中球数が 1500/μL 以上および血小板数が 75,000/μL 以上という選択基準が設定されていた（より高い値を設定した試験もある）。そのような違いはあったが，全般的に，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において認められた有害事象の発現傾向は，ALL 患者を対象とした試験に認められたものと同様であった。

発熱性好中球減少症および貧血を除き，ALL 患者を対象とした試験で発現頻度の高かった有害事象（発現頻度 20%以上）は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）でも多く認められた（血

小板減少症，悪心，好中球減少症，AST 増加，白血球減少症，発熱および頭痛）。発熱性好中球減少症は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）（0.6%）と比較して ALL 患者の併合データ（29.2%）で発現頻度が高かった。好中球減少症および血小板減少症については，全 Grade での発現頻度は ALL 患者の併合データと比較して NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で高かったが，Grade 4 での発現頻度は，好中球減少症，血小板減少症いずれも，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が低かった［Grade 3 の事象の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で高かった］。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で発現頻度 20%以上であり，かつ ALL 患者の併合データで発現頻度 20%未満であった有害事象は，ALT 増加，血中 ALP 増加，リンパ球減少症，食欲減退，嘔吐および便秘（それぞれ ALL 患者の併合データにおいて 10%超～20%未満の発現頻度）であった（Table 14，安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291）。

2.1.1.2.1.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，治験薬との因果関係を問わない有害事象が 173 例中 169 例（97.7%）に認められた（Table 13）。有害事象の器官別大分類での集計で，発現頻度の高かったものは「血液およびリンパ系障害」（89.6%），「胃腸障害」78.0%および「一般・全身障害および投与部位の状態」（74.6%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291）。

治験薬との因果関係を問わない有害事象で最も発現頻度の高かった事象は血小板減少症（78.6%）で，次いで悪心（52.6%）であった。その他，主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（50.3%），AST 増加（45.7%），疲労（48.0%），食欲減退（34.7%），血中 ALP 増加（33.5%），白血球減少症（32.9%），リンパ球減少症（30.1%），発熱（29.5%），ALT 増加（23.7%），便秘（23.1%），嘔吐（21.4%）および頭痛（20.8%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291）。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 173 例中 138 例（79.8%）に認められた。最も発現頻度の高かった事象は血小板減少症（55.5%）で，次いで好中球減少症（29.5%）であった。その他，主な Grade 3 以上の有害事象は（発現頻度 5%以上），リンパ球減少症（13.3%），白血球減少症（12.7%）および GGT 増加（5.2%）であった。これらの有害事象で Grade 5 の事象は認められなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.291）。

Grade 5 の有害事象は 9 例（5.2%）に認められた。詳細は 2.1.2.2 項に示した。

概して，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で認められた有害事象の種類は ALL 患者の併合データで認められた事象と同様であったが，ALL 患者を対象とした試験では被験者の骨髄予備能が低下していた。また，ALL 患者を対象とした試験では HSCT の施行歴のある被験者，治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の割合が高かった。

発熱性好中球減少症の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して ALL 患者の併合データで高かった（29.2%，0.6%）。また，Grade 3 以上の感染症（集）関連の有害事象および感染症（集）関連の死亡に至った有害事象の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して ALL 患者の併合データで高かった［感染症（集）関連の有害事象の発現頻度：ALL 患者の併合データ 27.8%，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）5.8%，感染症関連の死亡に至った有害事象：ALL 患者の併合データ 4.7%，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）1.2%］（Table 51，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.200，Table 14.3.1.7.11.2.291）。ALL 患者を対象とした試験において NHL 患者を対象とした試験と比較して，Grade 3 以上の感染

症（集）関連の有害事象および発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった理由として，ALL 患者を対象とした試験ではベースラインの好中球数が低かったことが考えられる。先述のとおり，NHL 患者を対象とした試験では，被験者は好中球数が 1500/μL 以上の選択基準を満たす必要があったが, ALL 患者を対象とした試験では, 好中球数に関する選択基準, 除外基準の設定はなく，ベースライン時に既に 20.4%（B1931022 試験）および 26.4%（B1931010 試験）の被験者に Grade 4 の好中球数減少が認められていた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.2.4，B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1）。

VOD の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して ALL 患者の併合データで高かった［ALL 患者の併合データ : 12.3%, NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）: 0.6%］（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.200，Table 14.3.1.2.9.1.291）。この VOD の発現頻度の差については，ALL 患者を対象とした試験では，HSCT 施行歴，治験薬投与終了後の HSCT の施行およびその前処置が多かったことが主な理由と考えられる。

Grade 5 の有害事象の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して ALL 患者の併合データで高かった［ALL 患者の併合データ：15.6%，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）：5.2%］。ALL 患者の併合データでは，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して，死亡に至った疾患進行［ALL 患者の併合データ：5.7%，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）：0%，以下同順］，Grade 5 の感染症（集）関連の有害事象（4.7%，1.2%）および死亡に至った VOD（2.8%，0.6%）の発現頻度が高かった。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は 37 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は, 血小板減少症（100%），白血球減少症（83.8%），好中球減少症および AST 増加（各 78.4%），リンパ球減少症（75.7%），悪心（67.6%），食欲減退（62.2%），血中 ALP 増加（59.5%），ALT 増加（40.5%），頭痛（37.8%），便秘，発熱および GGT 増加（各 32.4%），疲労（29.7%），嘔吐，血中フィブリノゲン増加，血中 LDH 増加および発疹（各 27.0%），ヘモグロビン減少および高血糖（24.3%），倦怠感および低カリウム血症（21.6%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 37 例中 31 例（83.8%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（70.3%），好中球減少症（37.8%），リンパ球減少症（27.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.1.2.1.2. 治験薬と関連がある有害事象

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象の発現傾向は，ALL 患者の併合データと同様であった。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）における，治験薬と関連がある有害事象および Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象の器官別大分類別の発現状況を安全性の追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.291，Table 14.3.1.3.11.2.291 に示した。

＜日本人集団＞

治験薬と関連がある有害事象は 37 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（100%），白血球減少症（81.1%），好中球減少症（78.4%），AST 増加（75.7%）リンパ球減少症（70.3%），悪心（67.6%），血中 ALP 増加および食欲減退（各 59.5%），ALT 増加（40.5%），頭痛（37.8%），便秘，発熱および GGT 増加（32.4%），疲労（29.7%），嘔吐，血中フィブリノゲン増加および血中 LDH 増加（各 27.0%），ヘモグロビン減少（24.3%），倦怠感および低カリウム血症（各 21.6%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 37 例中 30 例（81.1%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（70.3%），好中球減少症（37.8%），リンパ球減少症（27.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.11.2.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.1.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（併用投与 5 試験）

2.1.1.2.2.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

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では，372 例中 369 例（99.2%）に治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，このうち 295 例（79.3%）に Grade 3 以上の事象が認められた（Table 13）。

リツキシマブの併用により毒性が高くなる可能性があったが，イノツズマブ　オゾガマイシンと関連がある有害事象は，NHL 患者を対象とした単剤投与試験あるいは B1931022 試験で認められた有害事象と比べ，明らかな違いは認められなかった。

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別の発現状況（発現頻度の高い順），Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類別の発現状況（発現頻度の高い順）を安全性追加解析表に示した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.292，Table 14.3.1.2.9.2.292）。

＜日本人集団＞

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 45 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（97.8%），好中球減少症（68.9%），リンパ球減少症（66.7%），白血球減少症および AST 増加（各 64.4%），悪心（53.3%），ALT 増加（48.9%），疲労および GGT 増加（各 37.8%），血中 ALP 増加および食欲減退（各 35.6%），便秘（33.3%），発熱（24.4%），血中 LDH 増加および不眠症（各 20.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 45 例中 44 例（97.8%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（84.4%），好中球減少症（42.2%），リンパ球減少症（40.0%），白血球減少症（26.7%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 45 例中 1 例（2.2%）に VOD が認められた［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.1.2.2.2. 治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象の器官別大分類別の発現状況（発現頻度の高い順），Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類別の発現状況（発現頻度の高い順）を安全性追加解析表に示した（安全性追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.292，Table 14.3.1.3.11.2.292）。

＜日本人集団＞

治験薬と関連がある有害事象は 45 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（97.8%），好中球減少症（68.9%），リンパ球減少症（66.7%），AST 増加（64.4%），白血球減少症（60.0%），悪心（48.9%），ALT 増加（46.7%），疲労，GGT 増加および食欲減退（各 35.6%），血中 ALP 増加（33.3%），便秘（31.1%），発熱および血中 LDH 増加（20.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 45 例中 41 例（91.1%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（84.4%），好中球減少症（42.2%），リンパ球減少症（40.0%），白血球減少症（24.4%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.11.2.292.JP）（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は 45 例中 1 例（2.2%）に VOD が認められた［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.11.2.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.1.2.3. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象としたリツキシマブと化学療法との併用投与試験

B1931003 試験では，NHL 患者を対象として，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（R-CVP または R-GDP）を併用した。全 103 例（100%）に治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められており，発現頻度の高かった有害事象は，全般的に B1931022 試験で認められたものと同様であった。

発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade）および最も発現頻度の高かった Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況を，R-CVP 併用群および R-GDP 併用群それぞれについて器官別大分類別に B1931003 試験総括報告書に示した。

同様に，発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象（全 Grade）および発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象の発現状況を，R-CVP 併用群および R-GDP 併用群それぞれについて器官別大分類別に B1931003 試験総括報告書に示した。

＜日本人集団＞

R-CVP 併用群

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 26 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，血小板減少症（100%），白血球減少症および好中球減少症（各 96.2%），リンパ球減少症（88.5%），便秘（73.1%），AST 増加および高ビリルビン血症（各 53.8%），食欲減退（50.0%），ALT 増加（46.2%），悪心，肝障害および脱毛症（各 38.5%），貧血および血中 ALP

増加（各 34.6%），味覚異常，感覚鈍麻，高血糖および疲労（各 30.8%），倦怠感（26.9%），血中 LDH 増加（23.1%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 26 例中 24 例（92.3%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，好中球減少症（88.5%），リンパ球減少症（69.2%），白血球減少症（61.5%），血小板減少症（50.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.2.1.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

R-GDP 併用群

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 5 例全例（100%）に認められた。発現頻度 40%以上の有害事象は，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症および血小板減少症（各 100%），肝障害（80.0%），貧血，便秘および低リン酸血症（各 60.0%），血中 LDH 増加，C-反応性蛋白増加，悪心，高血糖（各 40.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 5 例全例（100%）に認められた。発現頻度 40%以上の有害事象は，リンパ球減少症，好中球減少症および血小板減少症（各 100%），白血球減少症（80.0%），低リン酸血症（40.0%）であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.2.2.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.1.3. 副作用

イノツズマブ　オゾガマイシンの副作用を Table 18 に示した。

副作用はイノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係に合理的な可能性がある事象とした。B1931022 試験では，治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現頻度を，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比較した。さらに，B1931010 試験結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの作用機序，時間的関連性，基礎疾患および併用薬の交絡因子，現在得られている非臨床毒性データ，治験担当医師による有害事象の評価およびゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤の副作用も併せて，合理的な可能性を考慮した。判断が困難な場合または確認が必要な場合は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において認められた有害事象も考慮に含めた。

副作用の発現頻度を過小評価する可能性を最小限にするため，類似の基本語を同一グループにまとめた（例，基本語での好中球減少症および好中球数減少は，好中球減少症としてまとめた）。

副作用の特定にあたって，治験薬との因果関係を問わない有害事象は，Cycle 1 Day 1 以降，治験薬の最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT の前処置を含む）の開始前に発現したものと定義した（1.1.2.2.3 項）。

本定義は，本項以外の 2.7.4 項で示した有害事象の解析に用いた定義とは異なっている（1.1.2.2.2 項）。本定義の目的は，治験薬との因果関係を問わないすべての事象について記述すること，および治験薬最終投与の 42 日以降または新たな抗がん治療（HSCT 施行を含む）の開始後に発現した VOD に関連する事象を除外することである。HSCT 施行ありで発現した VOD は，新たな抗がん治療，特に VOD 発現のリスクとして知られている HSCT 前の前処置による交絡があるため副作用の表から除外した。HSCT 施行ありで発現した VOD は，2.1.5.1.6 項に詳しく示した。

副作用は器官別大分類別に集計し，発現頻度には，非常に高頻度（10%以上），高頻度（1%以上 10%未満），低頻度（0.1%以上 1%未満），まれ（0.01%以上 0.1%未満），非常にまれ（0.01%未満），頻度不明（入手可能なデータからは予測できない）の分類を用いた。

Table 18.　器官別大分類および発現頻度別の副作用：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

			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=143)	
器官別大分類	頻度分類	副作用	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症	非常に高頻度	感染症 [a]	48	28	76	54
血液およびリンパ系障害	非常に高頻度	血小板減少症 [b]	51	42	61	59
		好中球減少症 [c]	49	48	46	43
		貧血 [d]	36	24	59	47
		白血球減少症 [e]	35	33	43	42
		発熱性好中球減少症	26	26	53	53
		リンパ球減少症 [f]	18	17	26	25
	高頻度	汎血球減少症 [g]	2	1	7	5
代謝および栄養障害	非常に高頻度	食欲減退	12	1	13	2
	高頻度	高尿酸血症	4	2	1	0
		腫瘍崩壊症候群	2	2	2	1
神経系障害	非常に高頻度	頭痛 [h]	28	2	27	1
血管障害	非常に高頻度	出血 [i]	33	6	29	6
胃腸障害	非常に高頻度	悪心	31	2	46	0
		腹痛 [j]	23	3	23	1
		下痢	17	1	38	1
		便秘	17	0	24	0
		嘔吐	15	1	25	0
		口内炎 [k]	13	2	26	3
	高頻度	腹部膨満	6	0	1	0
		腹水	4	2	0	0
肝胆道系障害	非常に高頻度	高ビリルビン血症	21	6	17	6
	高頻度	VOD [l]	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	非常に高頻度	疲労 [m]	35	5	25	4
		発熱	32	3	42	6
		悪寒	11	0	11	0
臨床検査	非常に高頻度	トランスアミナーゼ上昇 [n]	26	7	13	5
		GGT 増加	21	10	8	4
		血中 ALP 増加	13	2	7	0
	高頻度	リパーゼ増加	9	4	1	1
		アミラーゼ増加	5	2	1	0

Table 18.　器官別大分類および発現頻度別の副作用：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

			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=143)	
器官別大分類	**頻度分類**	**副作用**	**全 Grade**	**Grade 3 以上**	**全 Grade**	**Grade 3 以上**
		ECG QT 延長	1	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	高頻度	注射に伴う反応 [o]	2	0	1	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.1（VOD 例）　　割合（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.17.222
副作用は治験薬の投与によって発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象であり，Cycle 1 Day 1 以降，治験薬の最終投与から 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT の前処置を含む）の開始前に発現したものである。
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，CTCAE：有害事象共通用語規準，ECG：心電図，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HSCT：造血幹細胞移植，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，VOD：静脈閉塞性肝疾患，SMQ：MedDRA 標準検索式
a　感染症に含まれる基本語：器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する基本語。
b　血小板減少症に含まれる基本語：血小板数減少および血小板減少症
c　好中球減少症に含まれる基本語：好中球減少症および好中球数減少
d　貧血に含まれる基本語：貧血およびヘモグロビン減少
e　白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症，単球減少症および白血球数減少
f　リンパ球減少症に含まれる基本語：B リンパ球数減少，リンパ球数減少およびリンパ球減少症
g　汎血球減少症に含まれる基本語：骨髄機能不全，有熱性骨髄無形成および汎血球減少症
h　頭痛に含まれる基本語：頭痛，片頭痛および副鼻腔炎に伴う頭痛
i　出血に含まれる基本語：MedDRA SMQ（狭域）で出血（臨床検査に関する用語を除く）に該当する，結膜出血，挫傷，鼻出血，斑状出血，眼瞼出血，胃腸出血，歯肉出血，出血性胃炎，血尿，痔出血，吐血，血便排泄，鼓室内出血，頭蓋内出血，皮下出血，腹腔内出血，口唇出血，下部消化管出血，腸間膜出血，不正子宮出血，口腔内出血，筋肉内出血，口腔粘膜血腫，点状出血，処置後血腫，直腸出血，出血性ショック，皮下血腫，硬膜下血腫，上部消化管出血および腟出血
j　腹痛に含まれる基本語：腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，食道痛および肝臓痛
k　口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍，粘膜の炎症，口腔内潰瘍形成，口腔内痛，口腔咽頭痛および口内炎
l　イノツズマブ　オゾガマイシンを投与し，HSCT を施行していない被験者に発現（最終投与後 56 日目）した VOD が 1 例含まれている。イノツズマブ　オゾガマイシン投与群の 17 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例に発現した HSCT 施行ありで発現した VOD は含まれていない。
m　疲労に含まれる基本語：無力症および疲労
n　トランスアミナーゼ上昇に含まれる基本語：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝細胞損傷および高トランスアミナーゼ血症
o　注射に伴う反応に含まれる基本語：注射に伴う反応および過敏症

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した被験者において，発現頻度が 20%以上の副作用は，血小板減少症，好中球減少症，感染症，貧血，白血球減少症，疲労，出血，発熱，悪心，頭痛，発熱性好中球減少症，トランスアミナーゼ上昇，腹痛，高ビリルビン血症および GGT 増加であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.17.222）。

2.1.2. 死亡

ファイザー社の臨床試験における死亡について，臨床試験データベースで Grade 5 の有害事象として報告された事象を要約した。重篤な有害事象の定義については 1.1.2.2.5 項に示した。また安全性データベースに報告された，医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースの被験者での死亡例についても本項に要約した。

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%）[a]に Grade 5 の重篤な有害事象が認められた。80 例の内訳は，ALL 患者を対象とした試験である B1931022 試験で 26 例，B1931010 試験で 9 例，NHL 患者を対象とした試験である，単剤投与 3 試験（併合データ）で 9 例，併用投与 5 試験（併合データ）で 31 例，リツキシマブおよび化学療法を併用投与した B1931003 試験で 5 例であった（2.1.1.2 項および Table 19）。Grade 5 の重篤な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，内訳は B1931022 試験で 9 例，B1931010 試験で 2 例，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で 4 例，NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）で 5 例，B1931003 試験で 1 例であった。これら Grade 5 の重篤な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（2.1.5.1.2.3 項，Table 19）。

安全性データのデータカットオフ（2016 年 6 月 30 日）時点で，医師主導臨床試験でイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 307 例およびコンパッショネートユースの被験者 211 例（推定）のうち，66 例の死亡が安全性データベースに報告された（2.1.2.3 項）。

2.1.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データにおけるすべての Grade 5 の有害事象の要約を Table 19 に示し，特に注目すべき有害事象（1.1.2.2.4 項）については簡潔な叙述を Table 20 に示した。さらに主要な死亡事象については，2.1.5 項の関連する項目（器官別または症候群別有害事象の解析）に示した。

[a] NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）からリツキシマブのみを投与された 4 例を除いた。

Table 19.　Grade 5 の有害事象：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（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				ALL 患者の併合データ	
	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)		第 1 相拡大コホート＋ 第 2 相部分 (N=48)		治験全体 (N=72)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)	
器官別大分類 基本語	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
Grade 5 の全有害事象	26 (15.9)	9 (5.5)	16 (11.2)	3 (2.1)	7 (14.6)	1 (2.1)	9 (12.5)	2 (2.8)	33 (15.6)	10 (4.7)
心臓障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
心停止	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	1 (0.5)
虚血性大腸炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸出血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腸管虚血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腹腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.5)	1 (0.6)	7 (4.9)	1 (0.7)	4 (8.3)	0	5 (6.9)	0	13 (6.1)	1 (0.5)
疾患進行	8 (4.9)	0	5 (3.5)	0	4 (8.3)	0	5 (6.9)	0	12 (5.7)	0
多臓器不全	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	5 (3.0)	5 (3.0)	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (2.8)	6 (2.8)
VOD [a, b]	5 (3.0)	5 (3.0)	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (2.8)	6 (2.8)
感染症および寄生虫症	8 (4.9)	2 (1.2)	7 (4.9)	1 (0.7)	2 (4.2)	0	3 (4.2)	1 (1.4)	10 (4.7)	2 (0.9)
肺炎	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.4)	0	4 (1.9)	1 (0.5)
敗血症	2 (1.2)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
敗血症性ショック	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
シュードモナス性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ステノトロフォモナス性敗血症	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.4)	0	1 (0.5)	0
全身性真菌症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

Table 19.　Grade 5 の有害事象：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（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				ALL 患者の併合データ	
	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)		第 1 相拡大コホート＋ 第 2 相部分 (N=48)		治験全体 (N=72)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)	
器官別大分類 基本語	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
出血性ショック	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.2，Table 14.3.2.2.3.4　　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.2.2.1.210，Table 14.3.2.3.1.210，Table 14.3.2.4.9.3.200，Table 14.3.2.4.9.8.200
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）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。
B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の腸管虚血および敗血症性ショックは，両事象とも被験者 1 例（被験者 ID 11301001）に発現した。
B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の心停止，出血性ショックおよび腹腔内出血は被験者 1 例（被験者 ID 11071004）に発現した。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a 無作為割り付け後 2 年間に発現したすべての VOD を含む。
b HSCT 施行ありで発現した Grade 5 の VOD

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）

B1931022 試験：イノツズマブ　オゾガマイシン（投与後 42 日以内に認められた死亡に至った事象）	
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血の合併症を含む）	被験者 ID 10051001：Cycle 1 で Grade 4 の好中球減少性敗血症が発現した後，敗血症性塞栓および脳膿瘍へと進行し，**好中球減少性敗血症**が原因で死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10091002：イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 回投与され，ANC が 0 の状態で真菌性副鼻腔炎，敗血症性ショックおよび致死的な**肺炎**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 11301001：Cycle 5 の期間に，Grade 3 の好中球数減少の状態で，**虚血性腸疾患**および**敗血症性ショック**が発現し，治験薬最終投与日の 20 日後に死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連があると判断された。
	被験者 ID 11511004：ベースラインで CMV 感染が悪化し ANC が 0 であり，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与開始から 10 日後にシュードモナス性菌血症およびクレブシエラ性菌血症が発現した。Grade 2 の VOD は死亡に至った事象の 16 日前から発現し，**シュードモナス性敗血症**によって死亡した時点も VOD は継続していた。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 11681001：　ベースラインで発熱性好中球減少症，下気道感染，および Grade 4 の好中球数減少があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 回投与され，9 日後に**肺炎**で死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 11801009：イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 回投与され，難治性の ALL および Grade 4 の好中球数減少の状態で，致死的な**敗血症**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 12451003：イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 回投与され，Grade 4 の血小板数減少（$22\times10^3/\mu L$）の状態で，他の抗がん治療に伴う致死的な**胃腸出血**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 12151002：Cycle 5 の開始後，**肺炎**および I 型呼吸不全が発現し，治験薬最終投与日の 34 日後に死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連があると判断された。呼吸不全の発現時から死亡に至るまでの期間，好中球数は増加または正常の範囲内であった。
	被験者 ID 10191001：イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 回（最終）投与された 6 日後，胸痛，トロポニン I 上昇および Grade 2 の左室収縮機能障害（LVEF：43%）が発現した。心筋膿瘍の疑いのため，胸部 MRI を実施したところ，多発性心筋梗塞が示唆された。鑑別診断として塞栓，心筋炎，腫瘍浸潤および中等度の左室収縮機能低下（LVEF：39%）が考えられた。血液および尿培養は陰性，白血球数は正常の範囲内であった。治験薬最終投与日の 12 日後に**敗血症**（心筋膿瘍併発の疑い）のため死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
炎症性胃腸疾患	被験者 ID 11781001：ベースラインに心血管系の合併症（高血圧，脳血管発作）があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 4 サイクル投与され，Cycle 4 の 1 日目に Grade 2 の心電図 QT 延長が発現し，Grade 3 のうっ血性心不全を伴い，治験薬の最終投与の 39 日後に死亡した。**虚血性大腸炎**により死亡した時点もうっ血性心不全は継続中であった。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。簡潔な叙述については，4.2.4.1 項参照。
その他（心臓）	被験者 ID 11071004：イノツズマブ　オゾガマイシンを 3 サイクル投与した 14 日後，肝生検の術直後の**腹腔内出血**および**出血性ショック**に続いて致死的な**心停止**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。QTc 延長は認められなかった。死亡日に，Grade 2 の血小板数減少（$73\times10^3/\mu L$）が認められていた。

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む[a,b]）

その他（呼吸器）	被験者 ID 12121002：イノツズマブ　オゾガマイシン投与の Cycle 3（最終投与日の好中球数は正常）を終了した後，最終投与 9 日後に肺炎が発現し，最終投与の約 1 ヵ月後に致死的な**急性呼吸窮迫症候群**に進展した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連があると判断された。
B1931022 試験：治験担当医師が選択した標準化学療法（投与後 42 日以内に認められた死亡に至った事象）	
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血の合併症を含む）	被験者 ID 10291002：進行性の白血病および Grade 2 の好中球数減少の状態において，治験薬を 1 サイクル投与後にシュードモナス性菌血症が発現し，致死的な**多臓器不全**に至った。死亡に至った事象はフルダラビンおよびシタラビンとの関連ありと判断された。
	被験者 ID 10351002：治験薬を 2 サイクル投与した後，Grade 4 の好中球減少症の状態において，致死的な**シュードモナス菌性肺炎**および敗血症性ショックが発現した。終末医療期間における肝機能検査値の増加は，FLAG を用いた治療と関連なしと判断された。重篤な感染の状態において死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 10591002：高用量シタラビンを 1 サイクル投与した後，抵抗性の ALL および Grade 4 の好中球減少の状態において，致死的な**敗血症性ショック**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 10681001：FLAG を 1 サイクル投与した後，進行性の ALL および Grade 4 の好中球減少の状態において，致死的な**全身性真菌症**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 10861010：フルダラビンおよびシタラビンを 1 サイクル投与した後，ANC がほぼ 0 の状態において，致死的な**クレブシエラ菌血症**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 11211001：ミトキサントロンおよびシタラビンを 1 サイクル投与した後，ANC がほぼ 0 および難治性の ALL の状態において，**敗血症**（菌血症および真菌感染による）が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 12501001：FLAG を 1 サイクル投与した後，重篤な感染症が発現し，**多臓器不全**および疾患進行により死亡した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 10271001：FLAG を 1 サイクル投与した後に続けて抗白血病療法を行った後，1 ヵ月前からの Grade 4 の血小板数減少の状態において，致死的な**頭蓋内出血**が発現した。死亡に至った事象はフルダラビンおよびシタラビンとの関連ありと判断された。
	被験者 ID 10491002：ミトキサントロンおよびシタラビンを 1 サイクル投与した後，発熱性好中球減少症，腸管虚血，菌血症の状態において，致死的な**敗血症**および多臓器不全が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 12361001：シタラビンを 2 回（最終）投与された 3 日後，白血球減少症（Grade 4）および好中球数減少の状態において肺感染症が発現し，最終投与 9 日後，致死的な**肺感染**および**呼吸不全**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連があると判断された。
その他（呼吸器）	被験者 ID 10521002：FLAG を 1 サイクル投与した後，進行性の ALL の状態において，致死的な**呼吸不全**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。
	被験者 ID 11891006：高用量シタラビンを 1 サイクル投与した後，進行性の ALL，敗血症および Grade 2 の好中球減少の状態において致死的な**呼吸不全**が発現した。死亡に至った事象は治験薬と関連なしと判断された。

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）

B1931022 試験：イノツズマブ　オゾガマイシン（投与後 43 日以降に認められた死亡に至った事象）	
VOD を含む肝毒性	被験者 ID 10081002：イノツズマブ　オゾガマイシンを 4 サイクル投与した後，Grade 2 の高ビリルビン血症が発現した。その後，HSCT（mMUD；前処置として CY/TBI）を施行したが，施行 16 日後に CMV 感染，多臓器不全および Grade 4 の VOD が発現した。VOD の治療に defibrotide は用いられなかった。HSCT 施行 46 日後（治験薬最終投与 91 日後），致死的な **VOD** が発現し，治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.1 項参照。
	被験者 ID 10141007：治験薬投与前に HSCT（MUD；前処置として CY/TBI）施行歴があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 3 サイクル投与した後，2 度目の HSCT（mMUD；前処置として CY/BU/CLO）を施行した。HSCT 施行 38 日後（イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与 54 日後），Grade 4 の VOD が発現した。HSCT 施行 94 日後，致死的な **VOD** が発現し，defibrotide による治療が行われた。致死的な VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.1 項参照。
	被験者 ID 11511010：イノツズマブ　オゾガマイシンを 3 サイクル投与した後，HSCT（MUD；前処置として BU，フルダラビン，チオテパおよび TBI）を施行した。HSCT 施行 6 日後，真菌性肺炎および Grade 2 の VOD が発現した。VOD の発現時，菌血症を併発していた。VOD の治療に defibrotide は用いられなかった。HSCT 施行 32 日後（治験薬最終投与 68 日後），致死的な **VOD** および真菌性肺炎が発現した。VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.1 項参照。
	被験者 ID 12111001：イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 サイクル投与した後，HSCT（適合血縁ドナー；前処置としてフルダラビンおよびメルファラン）を施行した。HSCT 施行約 2 ヵ月後，Grade 4 の VOD が発現した。VOD の発現時，プロテウス・ミラビリス尿路感染症およびクロストリジウム・ディフィシル腸炎を併発していた。VOD の治療に defibrotide は用いられなかった。HSCT 施行 89 日後（治験薬最終投与 121 日後），致死的な **VOD** が発現し，治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。肝生検の結果，VOD は認められないと HEAB により判断された（HEAB の判断：肝生検の結果，IHCD および非アルコール性脂肪性肝炎が最も強く示唆される）。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.1 項参照。
	被験者 ID 12721004：治験薬投与前に 2 回の HSCT（1 回目：MUD；前処置として CY/TBI，2 回目：MUD；前処置としてフルダラビンおよび BU）施行歴があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 4 回投与した後，3 回目の HSCT（MUD；前処置としてフルダラビン，メルファランおよびラニムスチン）を施行した。HSCT 施行 16 日後，Grade 3 の VOD（defibrotide により治療）が発現し，HSCT 施行 21 日後（治験薬最終投与 51 日後），致死的な **VOD** および播種性ムーコル症が発現した。致死的な VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。剖検による死因：播種性ムーコル症。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.1 項参照。
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血の合併症を含む）	被験者 ID 10461002：イノツズマブ　オゾガマイシンの 3 サイクル投与終了 53 日後［HSCT（適合血縁ドナー；前処置として CY，フルダラビンおよび TBI）施行 18 日後］，好中球減少性敗血症の状態で発現した**真菌症**により死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10451001：2 サイクル目のイノツズマブ　オゾガマイシン投与の約 1 ヵ月後に HSCT を施行（MUD；前処置として CY/TBI）。その約 4 ヵ月後に**肺炎**により死亡，ANC の状態は入手不可，死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）

その他	被験者 ID 11431003：再発期に HSCT（MUD；前処置としてフルダラビンおよび BU）が施行された後，グラム陽性菌血症および VOD が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンの 5 サイクル投与終了 79 日後（HSCT 施行 33 日後）に**多臓器不全**により死亡した（死亡時に Grade 4 の VOD を併発）。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 11651004：治験薬投与終了後に HSCT（適合血縁ドナー；前処置としてフルダラビン，BU およびチオテパ）が施行された後，菌血症（大腸菌，レンサ球菌属および表皮ブドウ球菌）および VOD が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンの 5 サイクル投与終了 133 日後（HSCT 施行 35 日後），**多臓器不全**により死亡した（死亡時に Grade 4 の VOD を併発）。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。
B1931010 試験（投与後 42 日以内に認められた死亡に至った事象）	
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血の合併症を含む）	被験者 ID 10041007：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2/cycle）を 3 サイクル投与した後，治験薬最終投与日の 1 日後に肺炎が発現した。肺炎発現時の ANC は基準値内であったが，32 日後に致死的な**肺炎**に進展した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10111013：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2/cycle）を 1 サイクル投与した後，治験薬最終投与日の 34 日後に致死的な**ステノトロフォモナス性敗血症**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10011008：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.6 mg/m^2/cycle）を 2 サイクル投与した後に HSCT（MUD；前処置としてエトポシドおよび TBI）を施行した。HSCT 施行の 8 日後でイノツズマブ　オゾガマイシン最終投与の 29 日後に致死的な**敗血症性ショック**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。
B1931010 試験（投与後 43 日以降に認められた死亡に至った事象）	
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血を含む）	被験者 ID 10011007：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.6 mg/m^2/cycle）を 2 サイクル投与した後に，MUD の HSCT（前治療レジメンとしてフルダラビン，キャンパス，メルファラン，クラドリビン）を施行した。HSCT 施行後（イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与の 83 日後）に致死的な**敗血症**が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10011004：イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 サイクル投与した後に，HSCT（前処置としてハプロタイプ一致の臍帯血，フルダラビン，メルファラン，ATG）を施行した。HSCT 施行の 18 日後に致死的な**敗血症性ショック**および肺炎が発現した。イノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
	被験者 ID 10111004：イノツズマブ　オゾガマイシンを 6 サイクル投与した後に，肺炎が発現し，続けて維持療法としてポナチニブが投与された。イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与の 2.5 ヵ月後に ALL の症状が認められており，致死的な**肺炎**が発現した時点で VOD が継続していた。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
VOD を含む肝毒性	被験者 ID 10031008：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2/cycle）を 2 サイクル投与した後，HSCT（MUD；前処置として CY/TBI）を施行した。HSCT 施行 13 日後，肝不全および Grade 4 の VOD が発現し，HSCT 施行 18 日後（イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与 81 日後），急性肝不全および **VOD** により死亡した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンおよび併用薬との関連ありと判断された。簡潔な叙述については，2.1.5.1.2.3.2 項参照。
その他（移植不全）	被験者 ID 10011011：治験薬投与前に HSCT（適合血縁ドナー）施行歴があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 サイクル投与した後に，致死的な**移植不全**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）

B1931002 試験（投与後 56 日以内に認められた死亡に至った事象）	
その他（呼吸器）	被験者 ID 000042：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.34 mg/m^2）の初回投与後に，致死的な窒息が発現した。治験開始時には好中球減少症を伴わない Grade 3 のリンパ球減少症が認められたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与の 15 日後で，肺炎を患っている状態であった。死亡に至った事象である**肺炎**および多臓器不全はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。
	被験者 ID 000143：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の初回投与後に，致死的な**悪性胸水**/状態悪化が発現した。無力症および疾患進行が認められたが，白血球数は基準値以下であった。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
不明	被験者 ID 000121：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の初回（最終）投与後約 2 週間以内に，不明の致死的事象が発現した。Grade 4 の高ビリルビン血症を合併していた。**死亡**に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。
神経毒性	被験者 ID 000155：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の投与は，初回投与日と同日に中止したが，初回投与の 27 日後に致死的な**脊髄圧迫**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
B1931002 試験（投与後 57 日以降に認められた死亡に至った事象）	
VOD を含む肝毒性	被験者 ID 000108：イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与 9 日後，**VOD** が発現した。病歴として肝機能検査値異常および HSCT 施行歴を有していた。投与の約 3 ヵ月後に致死的な VOD が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。発現時に**腎不全**を併発しており，腎不全は治験薬と関連なしと判断された。
B1931007 試験（投与後 56 日以内に認められた死亡に至った事象）	
骨髄抑制および血球減少症（感染および出血を含む）	被験者 ID 000053：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の投与は，初回投与から約 1 ヵ月後，水腎症および尿道狭窄を発現した日に中止したが，初回投与の 43 日後に致死的な**敗血症**が発現した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
その他（呼吸器）	被験者 ID 000923：イノツズマブ　オゾガマイシンを 2 サイクル投与した後に，最終投与の 20 日後に肺炎が発現した。肺炎の発現時点で Grade 3 の好中球減少症は継続中であった。最終投与の 43 日後に致死的な**誤嚥性肺炎**が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なしと判断された。
B1931007 試験（投与後 57 日以降に認められた死亡に至った事象）	
肝毒性	被験者 ID 000254：イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の 3 サイクル投与終了から 106 日後，致死的な**バッドキアリ症候群**が**高ビリルビン血症**に続発した。死亡に至った事象はイノツズマブ　オゾガマイシンとの関連ありと判断された。

Table 20.　疾患進行以外の Grade 5 の有害事象の叙述：B1931022 試験，B1931010 試験および NHL 患者を対象とした単剤投与試験（治験治療下で発現した有害事象以外の事象を含む [a,b]）

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Listing 16.2.7, Listing 16.2.7.7, Listing 16.2.7.4, Listing 16.2.7.5.2, Listing 16.2.8.1.1, Listing 16.2.5.1.1, Listing 16.2.5.2.3, Listing 16.2.5.2.8.2, Listing 16.2.5.2.1，Listing 16.2.6.1.2，Listing 16.2.5.2.4 および上記に記載された重篤な有害事象症例番号および被験者の叙述，
B1931010 試験（5.3.5.2.2）総括報告書補遺 Listing 16.2.5.1.1，Listing 16.2.5.2.2，Listing 16.2.5.2.3.2，Listing 16.2.5.2.4.1，Listing 16.2.6.6，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.6，Listing 16.2.7.7，Listing 16.2.7.7.1，Listing 16.2.8.1.1.1 および上記に記載された重篤な有害事象の被験者番号および被験者の叙述，
B1931002 試験（5.3.5.4）総括報告書補遺 Listing 16.2.1，Listing 16.2.4，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.2 および上記に記載された重篤な有害事象症例番号および被験者の叙述，
B1931007 試験（5.3.5.4）総括報告書 Listings 16.2.1.1，Listings 16.2.4.1，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.14，Listing 16.2.7.6，Listing 16.2.7.7，Listing 16.2.7.14 および上記に記載された重篤な有害事象症例番号
Defibrotide は国内未承認。
ALL：急性リンパ性白血病，ANC：好中球絶対数，ATG：抗胸腺細胞グロブリン，CY：シクロホスファミド，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，TBI：全身放射線照射，BU：ブスルファン，CLO：クロファラビン，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，HSCT：造血幹細胞移植，IHCD：肝内胆汁うっ滞性疾患，CMV：サイトメガロウイルス，LVEF：左室駆出率，mMUD：不適合非血縁ドナー，MRI：核磁気共鳴画像，MUD：適合非血縁ドナー，NHL：非ホジキンリンパ腫，No：番号

a　ALL 試験の治験治療下で発現した有害事象以外の事象には，最終投与後 43 日以降に認められた事象および治験薬と関連なしと判断された事象が含まれる。NHL 試験の治験治療下以外で発現した有害事象には，最終投与後 57 日以降に認められた事象および治験薬と関連なしと判断された事象が含まれる。ALL 試験および NHL 試験ともに，VOD の事象は最終投与後の発現時期および因果関係を問わない，治験治療下で発現した事象とした。

b　Grade 5 の事象（**太字**）は，試験データベースに収載された報告内容に基づく。

2.1.2.1.1. B1931022 試験

Grade 5 の有害事象

B1931022 試験では, Grade 5 の有害事象には, 治験薬の最終投与後 42 日までに認められた Grade 5 の有害事象と Cycle 1 Day 1 以降に発現した治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象，さらに治験期間中および治験薬投与終了後（無作為割り付けから 2 年後まで）に認められた VOD が含まれる。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%）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。なお，この発現頻度の算出には，治験薬の投与期間の中央値が，治験担当医師が選択した標準化学療法群（1 サイクル）と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群（3 サイクル）で長かったことは考慮していない。Grade 5 の有害事象の器官別大分類の集計で最も発現頻度が高かったものは「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。また，最も発現頻度が高かった Grade 5 の有害事象は疾患進行[イノツズマブ　オゾガマイシン群:8/164 例(4.9%), 治験担当医師が選択した標準化学療法群：5/143 例（3.5%）］であった（Table 19）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は，164 例中 9 例（5.5%）に認められ，すべて治験薬投与終了後に発現した（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.1.3，Listing 16.2.7）。9 例の内訳を以下に示した。

- 治験薬投与終了後の HSCT 施行ありで発現した VOD : 4 例（被験者 ID 10081002，11511010，12111001 および 12721004）
- 2 度目の非血縁ドナーによる HSCT 施行ありで発現した VOD：1 例（被験者 ID 10141007）
- Cycle 5 Day 8 後に発現した腸管虚血および敗血症性ショック：1 例（被験者 ID 11301001）
- Cycle 3 Day 15 後に発現した急性呼吸窮迫症候群：1 例［被験者 ID 12121002（死亡時に Grade 4 の肺炎を伴っていた）］
- Cycle 5 Day 1 後に発現した肺炎：1 例（被験者 ID 12151002）
- Cycle 5 Day 8 後で治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した多臓器不全：1 例［被験者 ID 11651004（死亡時に Grade 4 の VOD を伴っていた）］。

治験担当医師が選択した標準化学療法群で Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は，143 例中 3 例（2.1%）に認められ，すべて治験薬投与期間中に発現した（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 12.3.1.1.1，Listing 16.2.7）。3 例の内訳を以下に示した。

- 頭蓋内出血：1 例（被験者 ID 10271001）
- 多臓器不全：1 例（被験者 ID 10291002）
- 肺感染および呼吸不全：1 例（被験者 ID 12361001）

Cycle 1 で発現した 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 10 例（6.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 14 例（9.8%）に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

HSCT 施行後の死亡

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%）が移植後に死亡した（1 例は自家移植であった）。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 25.97%［95%信頼区間（CI）：17.61%，37.31%］，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.06%（95%CI：1.55%，22.12%）であった（Table 21）。

Table 21.　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
（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: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3，Table 14.2.2.8.4　例数（%）
治験担当医師は標準化学療法群（FLAG，MXN/AraC，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。
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。
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，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。

原疾患以外の理由で死亡する危険度を予測することにより，HSCT 施行後の再発以外の死亡率（原疾患以外の理由による HSCT 施行後の死亡）を算出した[5, 6]。原疾患により死亡した場合，原疾患以外の理由による死亡が観察できなくなるため，原疾患による死亡を競合リスクイベントとした（原疾患以外の理由による死亡には，CR/CRi 後の再発を経て原疾患以外の理由で死亡した被験者を含む）。

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 30 例（39.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9 例（27.3%）であった。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 20.78%（95%CI : 12.52%，30.49%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.06%（95%CI：1.05%，17.85%）であった（Table 21）。

また，HSCT 施行後の CR/CRi 後の再発，病勢進行および再発による死亡を競合リスクイベントとみなした移植後の再発以外の死亡率の解析では，移植後の再発以外の死亡例数がイノツズマブ　オゾガマイシン群で 29 例（37.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 8 例（24.2%）であった。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 20.78%（95%CI : 12.51%，30.49%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6.06%（95%CI : 1.05%，17.85%）であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.8.4.5.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群での移植後 100 日までの再発以外の死亡率の上昇は，VOD の発現頻度増加および移植後に発現した他の合併症によるものと考えられる（死亡の原因の項参照）。

HSCT 施行ありで発現した VOD での死亡

- HSCT 施行ありで発現した VOD により死亡した被験者は，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 例中 1 例（100%）であった。HSCT 施行ありで VOD を発現した被験者の移植後 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%），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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.5）。

- HSCT 施行ありで VOD が認められた被験者の移植後の再発以外の死亡例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 17 例中 11 例（64.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例中 1 例（100%）であった。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 58.82%（95%CI : 31.00%，78.63%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 100%であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.6）。

両群での治験薬投与終了後の HSCT 施行時の前処置の種類およびドナータイプごとの，移植後の死亡および再発以外の死亡の累積発現について，以下に叙述した（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.1，Table 14.2.2.8.4.1，Table 14.2.2.8.3.4，Table 14.2.2.8.4.4）。これらの解析は治験薬投与終了後直接 HSCT に移行した被験者が対象であり，後治療で寛解導入療法を受け HSCT に移行した被験者は対象としなかった。

治験薬投与終了後，直接 HSCT 施行に移行した場合の前処置の種類ごとの移植後の死亡

- 骨髄破壊的前処置を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 48 例中 27 例（56.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 13 例中 9 例（69.2%）が死亡した。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 20.83%（95%CI : 11.80%，35.26%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7.69%（95%CI : 1.12%，43.36%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.1）。

- 骨髄非破壊的前処置（RIC）を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23 例中 14 例（60.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4 例中 2 例（50.0%）が死亡した。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 34.78%（95%CI：19.16%，57.65%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.1）。

<u>治験薬投与終了後，直接 HSCT 施行に移行した場合の前処置の種類ごとの移植後の再発以外の死亡</u>

- 骨髄破壊的前処置を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 48 例中 19 例（39.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 13 例中 5 例（38.5%）が原疾患以外の理由で死亡した。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 18.75%（95%CI：9.17%，30.96%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7.69%（95%CI：0.41%，30.28%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.4.1）。

- RIC を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23 例中 10 例（43.5%）が原疾患以外の理由で死亡した。治験担当医師が選択した標準化学療法群の 4 例では原疾患以外の理由での死亡はなかった。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，30.43%（95%CI：13.16%，49.77%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.4.1）。

<u>治験薬投与終了後，直接 HSCT 施行に移行した場合のドナータイプごとの移植後の死亡</u>

- 適合血縁ドナーからの移植を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 21 例中 13 例（61.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 11 例中 7 例（63.6%）が死亡した。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 23.81%（95%CI：10.67%，48.06%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.4）。

- 代替ドナーからの移植を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 56 例中 33 例（58.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18 例中 9 例（50.0%）が死亡した。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 26.79%（95%CI：17.10%，40.44%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.56%（95%CI：0.80%，33.36%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.4）。

<u>治験薬投与終了後，直接 HSCT 施行に移行した場合のドナータイプごとの移植後の再発以外の死亡</u>

- 適合血縁ドナーからの移植を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 21 例中 12 例（57.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 11 例中 4 例（36.4%）が原疾患以外の理由で死亡した。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 23.81%（95%CI：8.35%，43.62%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.4.4）。

- 代替ドナーからの移植を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 56 例中 18 例（32.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18 例中 4 例（22.2%）が原疾患

以外の理由で死亡した。移植後 100 日までの再発以外の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 19.64%（95%CI：10.42%，31.00%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.56%（95%CI：0.34%，23.06%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.4.4）。

死亡の原因

イノツズマブ　オゾガマイシン群では HSCT を施行した 77 例中 46 例（59.7%）が，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に死亡した。そのうち 16 例（34.8%）が原疾患，6 例（13.0%）が治験薬の毒性により死亡した。この 6 例には VOD による死亡例（被験者 ID 10081002, 10141007, 11511010, 12111001 および 12721004）が含まれる。死亡の原因はイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡例一覧（Table 20）に示した（被験者 ID 11651004 は Grade 4 の VOD とともに感染症による多臓器不全を併発していた）。HSCT 施行後に死亡した 46 例中 26 例（56.5%）は，その他の理由で死亡した。その他の理由による死亡で 3 例以上に認められたものは，感染症（8 例），ALL 治療の毒性（治験薬によるもの以外）（4 例），心臓障害，移植片対宿主病（GVHD），一般・全身障害および呼吸障害／呼吸不全（各 3 例）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.1, Table 20）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では HSCT を施行した 33 例中 19 例（57.6%）が，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に死亡した。そのうち 11 例（57.9%）が原疾患，8 例がその他の理由で死亡した。その他の理由の内訳は，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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.1，Table 20）。

Grade 5 の有害事象についての叙述は，B1931022 試験総括報告書補遺 14.3.3.1 項に記載し，簡潔な叙述を 2.1.5 項に記載した。

＜日本人集団＞

B1931022 試験において Grade 5 の事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 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は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた（Table 10）。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（被験者 ID 10051001），VOD 2 例（被験者 ID 10081002，12721004）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（被験者 ID 10691001）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群の VOD 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 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［B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7，日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.722，Table 14.3.1.3.11.1.722，Table 14.3.2.1.1.3.722（2016 年 3 月 8 日），Listing 16.2.7.16.222.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.2.1.2. 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た（Table 19）。このうち 2 例が治験薬と関連があると判断された。これらの事象は治験薬投与期間中に発現した敗血症性ショック（被験者 ID 10011008）および HSCT 施行ありで発現した VOD（被験者 ID 10031008）であった。

第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分では，48 例中 7 例（14.6%）に Grade 5 の有害事象が認められ，このうち 1 例が治験薬と関連があると判断された。この事象は VOD（被験者 ID 10031008）であった（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

HSCT 施行後の死亡例

本治験では，72 例中 24 例（33.3%）に治験薬投与終了後，HSCT が施行され，そのうち 12 例（50.0%）が HSCT 施行後に死亡し，10 例（41.7%）が HSCT 施行後の再発以外の死亡であった。移植後 100 日までの死亡率および再発以外の死亡率はそれぞれ 29.41%（95%CI：15.23%，52.01%），25.00%（95%CI：9.90%，43.57%）であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.8.3.210，Table 14.2.2.8.4.210，）。

それぞれの死亡例の叙述は B1931010 試験総括報告書に記載し，Grade 5 の有害事象についての簡潔な叙述を Table 20 に示した。

2.1.2.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データでは，212 例中 33 例（15.6%）に Grade 5 の有害事象が認められ，このうち 10 例（4.7%）が治験薬と関連があると判断された（Table 19）。

2.1.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験でイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 644 例中 45 例（7.0%）に Grade 5 の重篤な有害事象が認められた。内訳は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で 173 例中 9 例，NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）で 368 例中 31 例[a]，リツキシマブおよび化学療法を併用投与した試験（B1931003 試験）で 103 例中 5 例であった（Table 13）。なお，治験実施計画書で規定した重篤な有害事象の報告期限を超えて，Grade 5 の有害事象が 3 例認められたが，これらは重篤な有害事象として集計には含めていない。これら 3 例は，B1931001 試験で認められた 1 例（被験者 ID 000428：腎不全，治験薬と関連があると判断された死亡），B1931008 試験で認められた 2 例（被験者 ID 11761006 および 11761007：いずれも疾患進行）である。

治験担当医師により治験薬と関連があると判断された Grade 5 の有害事象は 644 例中 10 例（1.6%）に認められた（重篤な有害事象 9 例，有害事象 1 例）。10 例中 4 例は NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）から，5 例は NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）から，1 例はリツキシマブと化学療法との併用投与試験（B1931003 試験）からの報告であった。

[a] NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）からリツキシマブのみを投与された 4 例を除いた。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）からの 4 例の内訳は，B1931002 試験から 3 例（被験者 ID 000042：肺炎，被験者 ID 000108：VOD，被験者 ID 000121：死亡），B1931007 試験から 1 例（被験者 ID 0006000254：バッドキアリ症候群および高ビリルビン血症）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.291）。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）からの 5 例の内訳は，B1931006 試験から 1 例（被験者 ID 174008651：呼吸不全），B1931008 試験から 3 例（被験者 ID 12591004：肝毒性，被験者 ID 11551001：VOD，被験者 ID 11971004：肺炎），B1931001 試験から 1 例［被験者 ID 000428：腎不全（Grade 5 の有害事象として報告されたが重篤な有害事象ではなかった）］であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.292）。

B1931003 試験からは 1 例（被験者 ID 0371801：肺炎）であった（B1931003 試験総括報告書）。

それぞれの死亡例の叙述は，個々の試験の総括報告書に示した。NHL 患者を対象とした単剤投与試験の有害事象による死亡例についての簡潔な叙述を Table 20 に示した。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，日本人被験者 37 例に Grade 5 の有害事象は認められなかった（Table 13）。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）では，日本人被験者 45 例中 1 例（2.2%）に Grade 5 の有害事象が認められた。認められた事象は VOD であり，治験薬と関連があると判断された［Table 13, 日本人追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.292.JP, Table 14.3.2.4.9.6.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

NHL 患者でのリツキシマブおよび化学療法との併用試験（B1931003 試験）では日本人被験者 31 例に Grade 5 の有害事象は認められなかった（Table 13）。

2.1.2.3. 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース

医師主導臨床試験

医師主導臨床試験ではイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 307 例中 33 例（10.7%）に死亡が認められた。最も多く認められた死亡に至った有害事象は VOD（5 例）で，次いで好中球減少症，肺炎および病勢進行（各 4 例），多臓器不全およびびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）（各 3 例）であった。最も多く認められた治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は VOD（5 例）であった。

医師主導臨床試験での死亡例に関する要約表を付録 4 に示した。さらに VOD に関連するすべての死亡例についての簡潔な叙述を付録 2 に示した。

コンパッショネートユースの被験者

211 例中 33 例（15.6%）に死亡が認められた。2 例以上に報告された死亡に至った有害事象は，疾患進行（20 例），ALL（12 例），肺炎（4 例）および悪性新生物（2 例）であった。治験薬と関連がある有害事象は，消化管移植片対宿主病および肝機能異常，肝細胞損傷および胆汁うっ滞，肝腎症候群，肝不全および敗血症（各 1 例）であった。

コンパッショネートユースでの死亡例に関する要約表を付録 4 に示した。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

B1931022 試験の重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）の要約を Table 22 に記載した。また，B1931010 試験および ALL 患者の併合データの重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）の要約をそれぞれ B1931010 試験総括報告書および安全性追加解析に示した。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験およびリツキシマブとの併用投与 5 試験）の重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）の要約を安全性追加解析に，リツキシマブと化学療法との併用投与試験の重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）の要約を B1931003 試験総括報告書に示した。

Table 22.　重篤な有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	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=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)	
治験薬との因果関係	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
重篤な有害事象発現件数 [a]	186	76	121	60	11	6	5	2
重篤な有害事象発現例数	84 (51.2)	51 (31.1)	71 (49.7)	42 (29.4)	6 (46.2)	5 (38.5)	4 (66.7)	2 (33.3)
Grade 3 または 4 の重篤な有害事象発現例数	75 (45.7)	44 (26.8)	66 (46.2)	40 (28.0)	5 (38.5)	4 (30.8)	3 (50.0)	2 (33.3)
Grade 5 の重篤な有害事象発現例数	26 (15.9)	9 (5.5)	16 (11.2)	3 (2.1)	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (16.7)	0
重篤な有害事象により投与を中止した例数	18 (11.0)	7 (4.3)	10 (7.0)	6 (4.2)	1 (7.7)	0	0	0
重篤な有害事象により減量した例数	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象により休薬した例数	24 (14.6)	12 (7.3)	6 (4.2)	4 (2.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.1.1，Table 14.3.2.2.3.1，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.2.2.1.1.722，Table 14.3.2.2.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）
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。
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。

2.1.3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

全集団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状況を Table 23 に，治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.200 に示した。また日本人集団の重篤な有害事象の発現状況を Table 24 に示した。

Table 23.　治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（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		ALL 患者の併合データ
器官別大分類 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)	第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分 (N=48)	治験全体 (N=72)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)
全有害事象	84 (51.2)	71 (49.7)	36 (75.0)	51 (70.8)	120 (56.6)
血液およびリンパ系障害	21 (12.8)	29 (20.3)	17 (35.4)	20 (27.8)	38 (17.9)
発熱性好中球減少症	19 (11.6)	27 (18.9)	13 (27.1)	16 (22.2)	32 (15.1)
好中球減少症	2 (1.2)	0	3 (6.3)	3 (4.2)	5 (2.4)
血小板減少症	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (6.3)	3 (4.2)	4 (1.9)
汎血球減少症	0	2 (1.4)	0	0	0
心臓障害	7 (4.3)	1 (0.7)	0	0	7 (3.3)
左室機能不全	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)
胃腸障害	17 (10.4)	6 (4.2)	8 (16.7)	11 (15.3)	25 (11.8)
腹痛	3 (1.8)	1 (0.7)	0	0	3 (1.4)
悪心	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)
口内炎	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	2 (0.9)
腹水	1 (0.6)	0	3 (6.3)	4 (5.6)	4 (1.9)
膵炎	1 (0.6)	0	1 (2.1)	2 (2.8)	2 (0.9)
大腸炎	0	0	2 (4.2)	2 (2.8)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (11.6)	11 (7.7)	5 (10.4)	6 (8.3)	24 (11.3)
疾患進行	8 (4.9)	5 (3.5)	4 (8.3)	5 (6.9)	12 (5.7)
発熱	5 (3.0)	3 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.4)	6 (2.8)
無力症	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.4)
多臓器不全	2 (1.2)	2 (1.4)	0	0	2 (0.9)
肝胆道系障害	23 (14.0)	4 (2.8)	6 (12.5)	7 (9.7)	29 (13.7)
VOD[a]	22 (13.4)	1 (0.7)	4 (8.3)	4 (5.6)	26 (12.3)
高ビリルビン血症	0	3 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.4)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	39 (23.8)	39 (27.3)	8 (16.7)	14 (19.4)	47 (22.2)
肺炎	10 (6.1)	0	5 (10.4)	5 (6.9)	15 (7.1)
敗血症	4 (2.4)	10 (7.0)	0	0	4 (1.9)
好中球減少性敗血症	3 (1.8)	4 (2.8)	0	0	3 (1.4)
菌血症	3 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	3 (1.4)
敗血症性ショック	3 (1.8)	3 (2.1)	0	1 (1.4)	3 (1.4)

Table 23.　治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（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		ALL 患者の併合データ
器官別大分類 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)	第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分 (N=48)	治験全体 (N=72)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	2 (0.9)
インフルエンザ	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)
大腸菌性菌血症	2 (1.2)	2 (1.4)	0	0	2 (0.9)
ブドウ球菌性敗血症	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (2.1)	1 (1.4)	3 (1.4)
大腸菌性敗血症	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0	1 (0.5)
肺感染	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0	1 (0.5)
シュードモナス性菌血症	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0	1 (0.5)
真菌性肺炎	0	3 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.4)	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.2)	3 (2.1)	2 (4.2)	2 (2.8)	4 (1.9)
硬膜下血腫	1 (0.6)	3 (2.1)	2 (4.2)	2 (2.8)	3 (1.4)
代謝および栄養障害	5 (3.0)	0	5 (10.4)	5 (6.9)	10 (4.7)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.2)	0	1 (2.1)	1 (1.4)	3 (1.4)
高血糖	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)
脱水	0	0	2 (4.2)	2 (2.8)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.0)	0	3 (6.3)	5 (6.9)	8 (3.8)
背部痛	2 (1.2)	0	1 (2.1)	1 (1.4)	3 (1.4)
関節痛	1 (0.6)	0	1 (2.1)	2 (2.8)	2 (0.9)
神経系障害	4 (2.4)	3 (2.1)	1 (2.1)	5 (6.9)	5 (2.4)
頭痛	2 (1.2)	0	0	1 (1.4)	2 (0.9)
腎および尿路障害	3 (1.8)	0	0	1 (1.4)	3 (1.4)
急性腎不全	2 (1.2)	0	0	1 (1.4)	2 (0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (2.4)	8 (5.6)	3 (6.3)	3 (4.2)	7 (3.3)
呼吸不全	2 (1.2)	6 (4.2)	0	0	2 (0.9)
鼻出血	0	1 (0.7)	2 (4.2)	2 (2.8)	2 (0.9)
血管障害	1 (0.6)	5 (3.5)	1 (2.1)	1 (1.4)	2 (0.9)
低血圧	0	3 (2.1)	0	0	0

Table 23.　治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ（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		ALL 患者の併合データ
器官別大分類 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)	第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分 (N=48)	治験全体 (N=72)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.2，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.2.4.9.1.200，Table 14.3.2.2.1.210　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）および 17.1 版（B1931010 試験），日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
ALL：急性リンパ性白血病，HSCT：造血幹細胞移植，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。B1931022 試験では, 本事象の 77 件中 17 件（22.1%）が HSCT 施行後に発現した［B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.1］。

Table 24.　重篤な有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団）

器官別大分類 基本語	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)	
	因果関係を問わない	関連あり	因果関係を問わない	関連あり
全有害事象	6 (46.2)	5 (38.5)	4 (66.7)	2 (33.3)
肝胆道系障害	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (16.7)	0
VOD[a]	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
好中球減少性敗血症	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
脳膿瘍	1 (7.7)	0	0	0
敗血症性塞栓	1 (7.7)	0	0	0
敗血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	0	1 (16.7)	0
多臓器不全	1 (7.7)	0	0	0
疾患進行	0	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
血管障害	0	0	1 (16.7)	0
低血圧	0	0	1 (16.7)	0

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.2.2.2.722，Table 14.3.2.2.3.722（2016 年 3 月 8 日）　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
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。

2.1.3.1.1. 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（Table 23）。重篤な有害事象の要約を B1931022 試験総括報告書補遺 14.3.3.2 項に示した。

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）。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重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（11.6%，18.9%）であった。「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よりイノツズマブ　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よりイノツズマブ　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（13.4%，0.7%）であった（Table 23）。治験実施計画書に従い，VOD は Grade にかかわらずすべて重篤な有害事象として報告することとした。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた VOD 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（Table 35）。

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（13.4%），発熱性好中球減少症（11.6%）および肺炎（6.1%）であり，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 VOD（12.2%）および発熱性好中球減少症（7.9%）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（Table 23），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（16.8%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.3）。

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発現頻度の高かった重篤な有害事象（発現頻度の差が 2%以上）は，VOD（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%）であった。一方，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発現頻度の低かった重篤な有害事象（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（1.2%，4.2%），真菌性肺炎，高ビリルビン血症および低血圧（それぞれ 0%，2.1%）であった。

全体として，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 Grade 3 または 4 の重篤な有害事象が認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.2.1.1）。イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度の高かった Grade 3 および 4 の重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（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）および VOD（7.9%，0.7%）であった。

Grade 5 の重篤な有害事象については，2.1.2.1.1 項に示した。

＜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（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 例以上に発現した事象はなかった（Table 24）。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が 13 例中 5 例（38.5%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6 例中 2 例（33.3%）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　オゾガマイシン群の VOD（4 例）のみであった（Table 24）。

Cycle 1 で発現した重篤な有害事象

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は，投与期間の中央値が異なることから（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），Cycle 1 における両群の重篤な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（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，疾患進行および肺炎（それぞれ 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（それぞれ 2.1%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.1.222）。

Cycle 1 における治験薬と関連がある重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 23 例（14.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 39 例（27.3%）に認められた。主な治験薬と関連がある重篤な有害事象（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（5.5%）および VOD（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（15.4%）および好中球減少性敗血症（2.1%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.3.3）。

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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.3）。

HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象

治験実施計画書に従い，HSCT 施行後も治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は報告対象であり，VOD についてはすべて報告対象とした。HSCT 施行後の重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 20 例（12.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 2 例（1.4%）に認められ，VOD はそれぞれ 17 例（10.4%），1 例（0.7%）に認めら

れた。VOD 以外の HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象は，それぞれ 6 例（多臓器不全 2 例，肝機能異常，真菌感染，肺炎およびサイトメガロウイルス（CMV）検査陽性各 1 例）および 1 例（肝 GVHD）に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.5）。HSCT 施行後の重篤な有害事象で治験薬と関連がある有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群のみに認められた［VOD 15 例（9.1%），多臓器不全 1 例（0.6%）］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.6）。

ファイザー社の安全性データベースに報告された HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象を被験者ごとに Table 25 に要約した。

なお，イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行後に死亡した以下の 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（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7 および Table 14.3.2.2.1），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）。

- 被験者 ID 10021002：GVHD
- 被験者 ID 10631002：GVHD
- 被験者 ID 10451001：肺炎
- 被験者 ID 10461002：真菌感染
- 被験者 ID 10701001：VOD 進行中の GVHD
- 被験者 ID 11311001：敗血症性ショック
- 被験者 ID 11381001：VOD 進行中の急性呼吸窮迫症候群
- 被験者 ID 11431003：VOD 進行中の多臓器不全
- 被験者 ID 11851001：VOD 進行中の心筋梗塞

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，HSCT 施行後に死亡した 2 例の重篤な有害事象の報告があった。

Table 25.　HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象

被験者 ID	AER 番号	MedDRA 基本語	治験担当医師／治験依頼者による因果関係の判断	臨床転帰／重篤度
		イノツズマブ　オゾガマイシン群		
10021002	2014116795	急性腸管移植片対宿主病	関連なし／関連なし	致死的／死亡
10081002	2013313219	VOD	関連あり／関連あり	致死的／その他の重要な医学的事象／死亡
10141007	2014026594	VOD	関連あり／関連あり	致死的／入院／死亡
	2014033989	血栓性血小板減少性紫斑病	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
10141010	2014244657	VOD	関連あり／関連あり	回復／回復したが後遺症あり／入院
10451001	2013203109	肺炎	関連なし／関連なし	致死的／死亡
		CMV 検査陽性	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
10461002	2015069728	真菌感染	関連なし／関連なし	致死的／死亡
10581001	2014065384	VOD	関連あり／関連あり	回復／回復／その他の重要な医学的事象
10631002	2014238561	移植片対宿主病	関連なし／関連なし	致死的／死亡
10701001	2013068311	播種性血管内凝固	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		敗血症	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		VOD	関連なし／関連あり	未回復／未回復／入院
		うっ血性心不全	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		血栓性微小血管症	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		ウイルス性出血性膀胱炎	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		移植片対宿主病	関連なし／関連なし	致死的／入院／死亡
10701004	2014246714	VOD	関連あり／関連あり	回復／回復／入院
		心不全	関連なし／関連なし	回復／回復／入院
10941010	2014320242	錯乱状態	関連なし／関連なし	回復／回復／入院
11311001	2014091767	敗血症性ショック	関連なし／関連なし	致死的／死亡
11311005	2015198460	肝機能異常	関連なし／関連なし	軽快／軽快／入院
11361001	2014011820	VOD	関連あり／関連あり	未回復／未回復／その他の重要な医学的事象
11381001	2013298500	腹部膨満	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		感染	関連なし／関連なし	未回復／未回復／入院
		急性呼吸窮迫症候群	関連なし／関連なし	致死的／生命を脅かす／入院／その他の重要な医学的事象
		VOD	関連あり／関連あり	軽快／軽快／入院
11431001	2014144472	VOD	関連なし／関連あり	回復／回復／生命を脅かす／入院／障害
11431003	2015220520	VOD	関連あり／関連なし	未回復／未回復／生命を脅かす／入院／障害
		多臓器不全	関連なし／関連なし	致死的／死亡
11511005	2014279446	VOD	関連あり／関連なし	回復／回復／その他の重要な医学的事象
11511007	2014321697	VOD	関連あり／関連なし	回復／回復／その他の重要な医学的事象
11511010	2015093248	VOD	関連あり／関連なし	致死的／その他の重要な医学的事象／死亡
11651004	2015109699	VOD	関連あり／関連なし	未回復／未回復／入院／その他の重要な医学的事象
		多臓器不全	関連あり／関連なし	致死的／入院／死亡

Table 25.　HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象

被験者 ID	AER 番号	MedDRA 基本語	治験担当医師／治験依頼者による因果関係の判断	臨床転帰／重篤度
11671002	2015335397	多臓器不全	関連なし／関連なし	未回復／未回復／その他の重要な医学的事象
11851001	2014023103	VOD	関連なし／関連あり	未回復／未回復／入院／その他の重要な医学的事象
		心筋虚血	関連なし／関連なし	致死的／死亡
12111001	2014289542	VOD	関連あり／関連なし	致死的／入院／死亡
12721004	2015001613	VOD	関連あり／関連なし	致死的／その他の重要な医学的事象／死亡
治験担当医師が選択した標準化学療法群				
10041001	2012295224	VOD	関連なし／関連なし	未回復／未回復／その他の重要な医学的事象
		敗血症性ショック	関連なし／関連なし	致死的／死亡
10341001	2015392776	肝移植片対宿主病	関連なし／関連なし	致死的／死亡

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.1
治験担当医師は標準化学療法群（FLAG，MXN/AraC，HIDAC）から 1 つを選択した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
AER：adverse event record，CMV：サイトメガロウイルス，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，HIDAC：高用量シタラビン，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，MXN/AraC：ミトキサントロン+シタラビン，VOD：静脈閉塞性肝疾患

2.1.3.1.2. 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（Table 11，Table 23）。

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（各 5.6%）であった。VOD が発現した 4 例中 2 例は治験薬投与終了後の 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（各 5.6%）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.2.3.1）。

第 1 相用量漸増コホートにおいては，用量が増加しても重篤な有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった［1.2 mg/m^2/cycle 群：100%（3/3 例），1.6 mg/m^2/cycle 群：33.3%（4/12 例），1.8 mg/m^2/cycle 群：88.9%（8/9 例）］（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1）。

HSCT 施行後に発現した重篤な有害事象

B1931010 試験では 24 例が治験薬投与終了後に HSCT を施行した。治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した VOD 2 例の他に，その他の重篤な有害事象 3 例（敗血症性ショック 2 例，敗血症 1 例）が認められた。このうち治験薬と関連がある重篤な有害事象を発現した被験者は 3 例であった（VOD 2 例および敗血症性ショック 1 例）（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.2.4.9.1，Table 14.3.2.5.9.1）。

第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）

イノツズマブ　オゾガマイシン群での重篤な有害事象の発現頻度について，B1931022 試験と，B1931010 試験の第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）で差が認められた。B1931022 試験と比較して B1931010 試験で発現頻度が高かった重篤な有害事象（発現頻度 5%以上の差）は，発熱性好中球減少症（B1931010 試験：27.1%, B1931022 試験：11.6%, 以下同順），好中球減少症（6.3%, 1.2%），腹水（6.3%，0.6%）および血小板減少症（6.3%，0.6%）であった（Table 23）。この発現頻度の差は以下に示した 2 試験に参加した被験者集団の差に一部起因していると考えられる。

- B1931022 試験では 1 次または 2 次サルベージ療法を受けた被験者（1 次：67.7%，2 次：31.1%）が参加したが，B1931010 試験では多様な治療を受けた被験者（1 次：18.8%，2 次：41.7%，3 次：25.0%，4 次：4.2%，5 次以上：10.4%）が参加した（Table 9 および安全性追加解析 Table 14.1.2.3.210）。

- 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ため，B1931010 試験と比較すると，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も考えられた。

- B1931010 試験の被験者は ECOG PS が全体的に悪いことから，重篤な有害事象の発現頻度が B1931022 試験と比較して高くなった可能性が考えられた。ECOG PS のスコアが 2 以上の被験者の割合は，B1931022 試験で 12.8%であったのに対し，B1931010 試験の第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）では 25.0%であった［Table 8 および安全性追加解析 Table 14.1.2.3.210］。

2.1.3.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データでは，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 212 例中 120 例（56.6%）に重篤な有害事象が認められ，このうち 69 例（32.5%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた（Table 23，安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.200）。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の器官別大分類別の集計で発現頻度が高かったものは「感染症および寄生虫症」（22.2%）および「血液およびリンパ系障害」（17.9%）であった。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（32 例，15.1%），VOD（26 例，12.3%），肺炎（15 例，7.1%）および疾患進行（12 例，5.7%）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（20 例，9.4%）および VOD（24 例，11.3%）であった（Table 23）。VOD の 26 例中 19 例は HSCT 施行ありで発現した VOD であった（Table 35）。

2.1.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験において認められた重篤な有害事象について，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）および NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）は安全性追加解析，リツキシマブと化学療法との併用投与試験は B1931003 試験総括報告書に示した。

全般的に，発現頻度が高かった重篤な有害事象は ALL 患者の併合データで認められたものと同様であった。

B1931003 試験および B1931006 試験で認められた VOD の叙述については，それぞれの治験総括報告書に記載した。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 173 例中 41 例（23.7%）に認められた。器官別大分類別の集計で最も発現頻度が高かったものは「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.5%）であった。基本語レベルで発現頻度 5%以上の事象はなかった。発現頻度 2%以上であった事象は，血小板減少症および発熱（各 8 例，4.6%）および肺炎（5 例，2.9%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.291）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 26 例（15.0%）に認められ，比較的発現頻度が高かった事象は，血小板減少症（8 例，4.6%），発熱および肺炎（各 5 例，2.9%）であった。治験薬投与期間中に発現した，治験薬と関連がある重篤な有害事象として VOD が 1 例（0.6%）に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.291）。NHL 患者を対象とした単剤投与試験においては，HSCT は施行されなかった。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 372 例中 124 例（33.3%）に認められた。器官別大分類別の集計で最も発現頻度が高かったものは「感染症および寄生虫症」（11.8%）であった。基本語レベルで発現頻度 5%以上の事象はなかった。発現頻度 2%以上であった事象は，疾患進行（18 例，4.8%），肺炎（10 例，2.7%）および血小板減少症（9 例，2.4%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.292）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 58 例（15.6%）に認められ，比較的発現頻度が高かった事象（6 例以上に発現）は血小板減少症（9 例，2.4%）および VOD（6 例，1.6%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.292）。VOD が発現した 6 例中 3 例は，自己または同種 HSCT 後（治験薬投与終了後の HSCT 施行後）に発現し，そのうち 2 例は B1931001 試験の被験者で，再発または難治性の CD22 陽性 DLBCL の治療における自己 HSCT の施行後であった。

リツキシマブと化学療法との併用投与試験（B1931003 試験）

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 103 例中 40 例（38.8%）に認められた。器官別大分類別の集計で最も発現頻度が高かったものは「血液およびリンパ系障害」および「感染症および寄生虫症」（各 12.6%）であった。発現頻度 5%以上の事象は，発熱性好中球減少症（9 例，8.7%），発熱および血小板減少症（各 6 例，5.8%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 31 例（30.1%）に認められ，発現頻度 5%以上の事象は，発熱性好中球減少症（9 例，8.7%）および血小板減少症（6 例，5.8%）であった。1 例（1.8%）に，治験薬と関連がある重篤な有害事象として VOD が認められた（B1931003 試験総括報告書 12.3.1.2 項）。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 37 例中 3 例（8.1%）に認められた。報告された事象は腹部膨満，発熱，肝機能異常および尿閉（各 1 例）であった（日本人追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日））。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 2 例（5.4%）

に認められた。報告された事象は発熱および肝機能異常（各 1 例）であった［日本人追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 45 例中 6 例（13.3%）に認められた。報告された事象は食欲減退（2 例），血栓性微小血管症，心嚢液貯留，VOD，脱水，対麻痺および失神寸前の状態（各 1 例）であった［日本人追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 45 例中 4 例（8.9%）に認められた。報告された事象は食欲減退（2 例），血栓性微小血管症，VOD，脱水および失神寸前の状態（各 1 例）であった［日本人追加解析 Table 14.3.2.4.9.6.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

リツキシマブと化学療法との併用投与試験

R-CVP 併用群

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は 26 例中 5 例（19.2%）に認められた。報告された事象は帯状疱疹，急性腎盂腎炎，マロリー・ワイス症候群，発熱および急性肝炎（各 1 例）であり，いずれも治験薬と関連があると判断された［日本人追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.1.1.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

R-GDP 併用群

本群の 5 例に重篤な有害事象は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.2.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.3.3. 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース

2016 年 6 月 30 日時点までに，医師主導臨床試験でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された 307 例に 327 件，440 報の重篤な有害事象が報告された。5 件以上の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（64 件），発熱（28 件），肺炎（22 件），好中球減少症および VOD（各 15 件），腹痛（13 件），感染（10 件），敗血症（9 件），菌血症および尿路感染（8 件），転倒（7 件），低血圧（6 件），頭蓋内出血，腹水，便秘，呼吸困難，肺感染，失神および上気道感染（各 5 件）であった（安全性追加解析 Table 3）。

2016 年 6 月 30 日時点で，コンパッショネートユースの被験者に 121 件，297 報の重篤な有害事象が報告された。5 件以上の重篤な有害事象は，疾患進行（20 件），発熱性好中球減少症（16 件），ALL（12 件），発熱（10 件），敗血症（7 件），血小板数減少および腫瘍崩壊症候群（各 6 件），貧血，好中球減少症，汎血球減少症，肺炎，血小板減少症および白血球数減少（各 5 件）であった（安全性追加解析 Table 1）。

医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースで報告された重篤な有害事象について，安全性追加解析に示した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

有害事象による治験薬の投与中止については 2.1.4.1 項に，休薬または減量に至った有害事象について 2.1.4.2 項に，DLT については 2.1.4.3 項に記載した。

2.1.4.1. 治験薬の投与中止

2.1.4.1.1. 主な治験薬の投与中止理由

B1931022 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 26 に示した。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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.1.3）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。

イノツズマブ　オゾガマイシン群（164 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群（143 例）のいずれの投与群も全例が治験薬の投与を中止した。イノツズマブ　オゾガマイシン群の主な投与中止理由（10%以上）は，CR（64 例，39.0%），有害事象（27 例，16.5%），病勢進行または再発（24 例，14.6%）および抵抗性疾患（18 例，11.0%）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投与中止理由（10%以上）は，抵抗性疾患（62 例，43.4%），CR（21 例，14.7%）および病勢進行または再発（20 例，14.0%）であり，有害事象を理由に投与を中止した被験者は 10 例（7.0%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.1.3）。

B1931010 試験

B1931010 試験（72 例）での主な投与中止理由（10%以上）は病勢進行または再発（41.7%），有害事象（18.1%）およびその他の理由（33.3%）であった。その他の理由で最も多かったものは HSCT 施行に関連するものであった。治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 26 に示した。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データでの主な投与中止理由（10%以上）は，CR（30.2%），病勢進行または再発（22.6%）および有害事象（16.5%）であった（安全性追加解析 Table 14.1.1.4.200）。

2.1.4.1.2. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験

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は 164 例中 30 例（18.3%）に報告され，このうち 15 例（9.1%）は治験薬と関連があると判断された。治験担当医師が選択した標準化学療法群では 143 例中 12 例（8.4%）に報告され，このうち 7 例（4.9%）は治験薬と関連があると判断された。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を Table 26 に示した。

治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現 2 例以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，肺炎（5 例，3.0%），血小板減少症（3 例，1.8%），敗血症，AST 増加，GGT 増加，高ビリルビン血症および VOD（各 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，発熱性好中球減少症（3 例，2.1%）であった。これらのうち治験薬と関連があると判断された事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，肺炎，血小板減少症，GGT 増加，高ビリルビン血症および VOD（各 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，発熱性好中球減少症（3 例，2.1%）であった。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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1，Table 14.3.1.1.1.2）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた 30 例のうち 4 例で，投与中止の主な理由は死亡と報告された。被験者 ID 10191001，10861001，11071004 および 11801009 は Grade 5 の有害事象（それぞれ敗血症，疾患進行，心停止／腹腔内出血／出血性ショックおよび敗血症）により治験薬の投与中止に至った。また，被験者 ID 11651004 は高ビリルビン血症により治験薬の投与中止に至ったが，高ビリルビン血症は治験薬の最終投与後 43 日以降に発現した事象であり，治験薬と関連なしと判断されたため Table 26 には含めていない（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7）。

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が認められた 12 例のうち 2 例で，投与中止の主な理由は有害事象として報告されなかった。1 例（被験者 ID 10861010）は主な投与中止理由は死亡と報告されたが，投与中止に至った有害事象として Grade 5 のクレブシエラ性菌血症が認められていた。他の 1 例（被験者 ID 10471002）では主な投与中止理由は抵抗性疾患と報告されたが，投与中止に至った有害事象として G-CSF の投与中止に伴う発熱性好中球減少症が認められていた（本有害事象に対して pegfilgrastim の投与が開始された）（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7）。

＜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，このうち，GGT 増加は治験薬と関連があると判断された。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［日本人追加解析 Table 14.3.2.2.6.722，Table 14.3.2.2.4.12.722（2016 年 3 月 8 日）］。

<u>B1931010 試験</u>

治験薬の投与中止に至った有害事象は，72 例中 12 例（16.7%）に認められ，このうち 9 例（12.5%）は治験薬と関連があると判断された。2 例以上に認められた事象は腹水（2 例）であった。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（Table 26 および B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.5）。

Table 26.　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）

基本語	B1931022 試験 イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)[a]	B1931022 試験 治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)	B1931010 試験 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[b]	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[c]	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：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1　　例数（%）
B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Table 14.3.1.5
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 43 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。
VOD : 静脈閉塞性肝疾患, 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, HEAB : 肝毒性に関する外部評価委員会，IHCD：肝内胆汁うっ滞性疾患，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　1 例のみに発現した事象のうち，B1931022 試験の被験者 ID 11071004 は，白血病性浸潤を示した肝生検直後の術後出血による Grade 5 の心停止と報告された。
b　B1931022 試験の 5 例は，被験者 ID 10091002，10181001，11681001，12121002 および 12151001
c　B1931022 試験の 2 例（被験者 ID 10471001 および 11511004）のうち被験者 ID 11511004 は，HEAB により，イノツズマブ オゾガマイシン単回投与後の敗血症による IHCD と判定された。

ALL 患者の併合データ

治験薬の投与中止に至った有害事象は 212 例中 35 例（16.5%）に認められた。このうち 21 例（9.9%）は治験薬と関連があると判断された。2 例以上に認められた事象は VOD（3 例，1.4%），血小板減少症，腹水，高ビリルビン血症，肺炎，AST 増加および GGT 増加（各 2 例，0.9%）であった（安全性追加解析 Table 14.1.1.4.200，Table 14.3.1.3.9.2.200）。

2.1.4.1.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

治験薬の投与中止に至った有害事象については，個々の試験の総括報告書に示した。NHL 患者を対象とした単剤投与試験で最も試験規模の大きい B1931007 試験では，47 例（58.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。主な治験薬の投与中止に至った有害事象（発現 2 例以上）は，血小板減少症（30 例，37.0%），好中球減少症（9 例，11.1%），GGT 増加（6 例，7.4%），高ビリルビン血症（4 例，4.9%），敗血症，AST 増加および血中 ALP 増加（各 2 例，2.5%）であった（B1931007 試験総括報告書 12.2.3.1 項）。

2.1.4.2. 治験薬の減量または休薬

2.1.4.2.1. B1931022 試験

治験薬の減量に至った有害事象は，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。減量に至った有害事象の要約を Table 27 に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で減量に至った主な有害事象（2 例以上）は，好中球減少症 2 例（1.2%）であった（Table 27）。なお，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，被験者の 81.1%は 1 サイクルのみの投与であった（1.2.2.1 項）。

Table 27.　治験薬の減量に至った有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

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)
全有害事象	5 (3.0)	3 (2.1)
好中球減少症	2 (1.2)	0
ALT 増加	1 (0.6)	0
AST 増加	1 (0.6)	0
血小板減少症	1 (0.6)	0
血小板数減少	1 (0.6)	0
頭痛	0	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (0.7)
敗血症	0	1 (0.7)
全身性感染 [a]	0	1 (0.7)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.3.1　　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
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，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，日本語訳は MedDRA/J 18.1 を用いた

治験薬の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 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。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した，休薬に至った有害事象を Table 28 に要約した。発現頻度が最も高かった事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では好中球減少症（28 例，17.1%）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および低血圧（2 例，1.4%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象と同様に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度が低かった理由は，81.1%の被験者で 1 サイクルの投与しか行われなかったこと，およびイノツズマブ　オゾガマイシン群では週 1 回の分割投与スケジュールであったのに対し，治験担当医師が選択した標準化学療法群での化学療法レジメンは全般的に連日投与（1 サイクルで 5～7 日の投与）であったことが考えられる（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.2.1，1.2.2.1 項）。

Table 28.　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

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)
全有害事象	72 (43.9)	17 (11.9)
好中球減少症	28 (17.1)	0
血小板減少症	16 (9.8)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	8 (4.9)	2 (1.4)
高ビリルビン血症	7 (4.3)	1 (0.7)
AST 増加	7 (4.3)	0
GGT 増加	7 (4.3)	0
ALT 増加	5 (3.0)	1 (0.7)
発熱	3 (1.8)	1 (0.7)
血中 ALP 増加	3 (1.8)	0
好中球減少性敗血症	3 (1.8)	0
肺炎	3 (1.8)	0
アミラーゼ増加	2 (1.2)	0
無力症	2 (1.2)	0
疼痛	2 (1.2)	0
敗血症性ショック	2 (1.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (1.2)	0
尿路感染	2 (1.2)	0
低血圧	0	2 (1.4)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.2.1　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，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，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

＜日本人集団＞

治験薬の減量に至った有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 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［日本人追加解析 Table 14.3.1.1.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

治験薬の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 8 例（61.5%），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。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［日本人追加解析 Table 14.3.1.1.2.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

2.1.4.2.2. B1931010 試験

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（Table 11）。認められた有害事象は血小板減少症（3 例，4.2%），好中球減少症（2 例，2.8%），AST 増加，リパーゼ増加および好中球数減少（各 1 例，1.4%）であった［B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.6）］。

治験薬の休薬に至った有害事象は 37 例（51.4%）に認められた（Table 11）。休薬に至った有害事象の器官別大分類別の集計で，主なものは「臨床検査」23.6%，「血液およびリンパ系障害」20.8%，「感染症および寄生虫症」6.9%および「胃腸障害」5.6%であった。主な休薬に至った有害事象（5%以上）は，血小板減少症（10 例，13.9%），AST 増加（9 例，12.5%），ALT 増加および好中球減少症（各 6 例，8.3%），好中球数減少（4 例，5.6%）であった［B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.7］。

2.1.4.2.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データでは，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 212 例中 7 例（3.3%）に治験薬の減量に至った有害事象が認められ，94 例（44.3%）に休薬に至った有害事象が認められた（Table 12）。

2.1.4.2.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

治験薬の減量または休薬に至った有害事象ついては，個々の試験の総括報告書に示した。

NHL 患者を対象とした試験では，投与量の変更に至った理由の多くが血球減少症によるものであった。NHL 患者を対象とした単剤投与試験で最も試験規模の大きい B1931007 試験では，39 例（48.1%）に治験薬の休薬に至った有害事象が認められた。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現 3 例以上）は，好中球減少症（21 例，25.9%）および血小板減少症（20 例，24.7%）であった。また，27 例（33.3%）に，治験薬の減量に至った有害事象が認められ，主な治験薬の減量に至った有害事象（3 例以上）は，血小板減少症（19 例，23.5%）および好中球減少症（9 例，11.1%）であった。B1931007 試験では，投与再開のためには，ANC は 1.5×10^9/L 以上，血小板数は 75×10^9/L 以上に回復する必要があった（B1931007 試験総括報告書 9.4.5 項）。

2.1.4.3. 用量制限毒性（DLT）

B1931010 試験では ALL 患者に対する第 1 相拡大コホートおよび第 2 相部分において，1.8 mg/m^2/cycle の投与を受けた 9 例のうち 1 例に DLT としてリパーゼ増加が認められた（B1931010 試験総括報告書 12.2.1.1 項）。ただし，このリパーゼ増加は，腹痛を合併する被験者において 0.8 mg/m^2 の初回投与 2 日後に発現した。よって，リパーゼ増加の原因は不明であり，さらに初回投与量は他の投与量（1.2 mg/m^2/cycle および 1.6 mg/m^2/cycle）と同一であったため，1.8 mg/m^2/cycle への曝露と関連があるとはいえなかった。

B1931022 試験では日本人被験者 1 例（被験者 ID 10051001）において，Grade 5 の好中球減少性敗血症による多臓器不全が認められた。治験担当医師は本事象を治験薬に起因する Grade 4 の VOD として報告した（B1931022 試験では DLT の確認は日本人被験者のみが対象であった）。本事象は HEAB にて肝内胆汁うっ滞性疾患（IHCD）であると評価された（B1931022 試験総括報告書補遺 12.3.1.3.3 項）。

NHL 患者を対象とした試験については，個々の試験の総括報告書に叙述した。

＜日本人集団＞

上記 B1931022 試験の叙述に示した。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

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 試験のデータを示し，NHL 患者を対象とした試験（特に単剤投与試験）および非臨床試験のデータで補足した。

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 を含む）
- 骨髄抑制および血球減少症
    - 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）
    - 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）
- 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 原発性悪性疾患
- 生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）
- 神経毒性
- 腎毒性

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。集積用語に含まれる有害事象名に関する情報を付録 1 に添付した。また，本 2.7.4 項では，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の解析に加え，必要な場合には，関連する臨床検査値などの安全性評価についても示した。

特に注目すべき有害事象の解析は以下のとおり行った。

- 有害事象名をグループ化した集積用語での有害事象の解析 : B1931022 試験，ALL 患者の併合データ，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験），B1931010 試験における VOD を含む肝毒性
- 単一の MedDRA 基本語：主な基本語，B1931010 試験

- 臨床検査値

特に注目すべき有害事象：イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者における有害事象の種類および発現頻度は，B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データで概ね同様であった。また，NHL 患者を対象とした単剤投与試験で認められた有害事象の種類および発現頻度は，ALL 患者の併合データと概ね同様であった。

B1931022 試験では，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で有害事象の種類および発現頻度は，肝毒性（VOD 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）。

2.1.5.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む）

肝毒性（VOD/SOS を含む）では，非臨床試験の知見を 2.1.5.1.1 項に示し，臨床試験の知見として有害事象（2.1.5.1.2.1 項），重篤な有害事象（2.1.5.1.2.2 項），死亡（2.1.5.1.2.3 項），治験薬の投与中止，減量または休薬（2.1.4.1 項，2.1.4.2 項），肝機能検査値異常（2.1.5.1.3 項），Hy's Law（2.1.5.1.4 項）を示した。さらに肝毒性のリスク因子の分析（2.1.5.1.5 項），VOD の評価（2.1.5.1.6 項）および HSCT 施行後の VOD 発現に対するベースラインおよびベースライン後の要因の影響（2.1.5.1.7 項）についても評価した。

1.1.2.2.10 項で示したように，本 2.7.4 項では「VOD」の表記は VOD/SOS を意味しているが，本項では「肝毒性（VOD/SOS を含む）」の表記を用いることがある。

2.1.5.1.1. 非臨床試験

ラットおよびサルを用いた単回または反復投与毒性試験で，肝酵素（AST および ALT）の上昇ならびに類洞拡張，肝細胞の萎縮および肥大などの病理組織学的変化が認められた。サルで認められた類洞拡張は類洞内皮細胞（SEC）の損傷/減少を伴っており，血小板捕捉も観察された。サルに非結合性のヒト化 IgG1 抗体に N-アセチル-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（DMH）を結合させた ADC を投与した肝毒性発現機序に関する試験においても血小板捕捉を伴う SEC 減少が認められた。これらの変化は肝臓における微小血管傷害を示唆するもので，形態学的には臨床試験で報告されたものと類似しており，VOD/SOS および NRH の初期段階に相当する所見と考えられた。ラットの 4 週間以上およびサルの 26 週間投与試験で認められた肝臓の変化は，ヒトにおける曝露量よりも低い曝露で発現した（M2.6.6.9.1 項）。

2.1.5.1.2. 臨床試験

B1931022 試験および ALL 患者の併合データを用いた評価では，MedDRA（v18.1）の SMQ を用いて検索される基本語をグループ化し肝毒性（集）を定義した。

- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ 狭域）
- 肝不全，肝線維症，肝硬変，およびその他の肝損傷に関連した症状（SMQ 狭域）

- 非感染性肝炎（SMQ 狭域）
- 肝機能検査（臨床検査値異常など），徴候および症状（SMQ 狭域および広域）
- その他の基本語：静脈閉塞性肝疾患，静脈閉塞性疾患，肝静脈閉塞，肝静脈血栓症，門脈血栓症，バッドキアリ症候群，慢性肝移植片対宿主病および急性肝移植片対宿主病

2.1.5.1.2.1. 有害事象

2.1.5.1.2.1.1. 有害事象の発現頻度

B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおける Grade 別の肝毒性（集）の発現状況の要約を Table 29 および Table 30 に示し，ALL 患者の併合データで 2 例以上に認められた肝毒性（集）を Table 30 に示した。

Table 29.　Grade 別の肝毒性（集）の発現状況の要約：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ
	全集団		日本人集団		
	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=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 (N=212)
有害事象発現例数	83 (50.6)	49 (34.3)	9 (69.2)	2 (33.3)	108 (50.9)
Grade 3 の有害事象発現例数	33 (20.1)	18 (12.6)	2 (15.4)	1 (16.7)	40 (18.9)
Grade 4 の有害事象発現例数	10 (6.1)	3 (2.1)	1 (7.7)	0	11 (5.2)
Grade 5 の有害事象発現例数	5 (3.0)	0	2 (15.4)	0	6 (2.8)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.6　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.6.200，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.6.722（2016 年 3 月 8 日）
有害事象の Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準

B1931022 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 3 試験）における肝毒性（集）の種類および発現頻度を Table 30 に示した。肝毒性（集）に関連した有害事象の発現頻度は，全 Grade および Grade 3 以上ともに，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高かった。

Table 30.　ALL 患者の併合データで 2 例以上に認められた肝毒性（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験								ALL 患者の併合データ		NHL 患者の併合データ（単剤投与試験）	
	全集団				日本人集団							
	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=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 (N=212)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=173)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての有害事象	83 (50.6)	48 (29.3)	49 (34.3)	21 (14.7)	9 (69.2)	5 (38.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	108 (50.9)	57 (26.9)	106 (61.3)	26 (15.0)
AST 増加	37 (22.6)	7 (4.3)	16 (11.2)	5 (3.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (16.7)	0	48 (22.6)	9 (4.2)	79 (45.7)	2 (1.2)
GGT 増加	35 (21.3)	18 (11.0)	12 (8.4)	7 (4.9)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	38 (17.9)	18 (8.5)	30 (17.3)	9 (5.2)
高ビリルビン血症	35 (21.3)	10 (6.1)	24 (16.8)	9 (6.3)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	46 (21.7)	12 (5.7)	20 (11.6)	2 (1.2)
ALT 増加	25 (15.2)	6 (3.7)	18 (12.6)	7 (4.9)	4 (30.8)	1 (7.7)	0	0	32 (15.1)	6 (2.8)	41 (23.7)	3 (1.7)
血中 ALP 増加	22 (13.4)	3 (1.8)	10 (7.0)	0	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0	30 (14.2)	4 (1.9)	58 (33.5)	3 (1.7)
VOD[a]	22 (13.4)	18 (11.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	26 (12.3)	21 (9.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
低アルブミン血症	10 (6.1)	2 (1.2)	7 (4.9)	2 (1.4)	0	0	0	0	17 (8.0)	2 (0.9)	14 (8.1)	0
腹水	8 (4.9)	3 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	0	0	12 (5.7)	4 (1.9)	7 (4.0)	3 (1.7)
肝腫大	3 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1 (0.6)	0
胆汁うっ滞	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.6，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.6.200，Table 14.3.1.7.11.6.291 日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.6.722（2016 年 3 月 8 日）　例数（%）

Grade 各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。

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

ALL：急性リンパ性白血病，ALP：アルカリホスファターゼ，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，NHL：非ホジキンリンパ腫，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。

2.1.5.1.2.1.1.1. B1931022 試験

肝毒性（集）の発現頻度は，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 164 例中 83 例（50.6%）および 143 例中 49 例（34.3%）であった（Table 30）。

主な肝毒性（集）（発現頻度 5%以上，全 Grade）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，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（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。

B1931022 試験において，肝機能検査値異常（AST 増加，ALT 増加など）の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が高かったが，大部分が Grade 1 または 2 の事象であった（Table 30，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.6）。ほとんどが Grade 3，4 または 5 の有害事象として報告された VOD 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（2.1.5.1.6 項）。

B1931022 試験の主な Grade 3 以上の肝毒性（集）（発現頻度 5%以上）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［18 例（11.0%），1 例（0.7%）］であった。GGT 増加および高ビリルビン血症はすべて Grade 3 または 4 であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で Grade 3 または 4 の VOD を発現した 13 例のうち 4 例（Grade 3 が 3 例，Grade 4 が 1 例）は HSCT 施行なしで発現し，9 例が HSCT 施行ありで発現した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 5 の肝毒性（集）は VOD［5 例（3.0%）］であった（B1931022 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.11.6）。Grade 5 の VOD はいずれも治験薬投与終了後の HSCT 施行後の発現であった。1 例は試験開始前の HSCT 施行歴のある被験者で，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に VOD を発現した。1 例は試験開始前に 2 回の HSCT 施行歴を有する被験者で，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に VOD を発現した。残り 3 例は全身性の感染症を併発している状態で発現した（VOD による死亡の詳細は 2.1.5.1.2.3 項を参照）。

＜日本人集団＞

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）はイノツズマブ　オゾガマイシン群では VOD 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（Table 30）。

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 13 例中 5 例（38.5%）に，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。イノツズマブ　オゾガマイシン群では Grade 3 以上の VOD が 4 例に発現した。

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 であった。

2.1.5.1.2.1.1.2. B1931010 試験

B1931010 試験の肝毒性（集）の発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.210 に示した。肝毒性（集）は治験全体（72 例）で 36 例（50.0%），第 1 相拡大コホート（13 例）で 6 例（46.2%）および第 2 相部分（35 例）で 19 例（54.3%）に認められた。また Grade 3 以上の肝毒性（集）は，治験全体で 13 例（18.1%），第 1 相拡大コホートで 2 例（15.4%），第 2 相部分で 7 例（20.0%）に認められた。治験全体での主な肝毒性（集）（発現頻度 5%以上）は，AST 増加 19 例（26.4%），血中 ALP 増加 12 例（16.7%），GGT 増加 10 例（13.9%），高ビリルビン血症 10 例（13.9%），ALT 増加 9 例（12.5%），低アルブミン血症 7 例（9.7%），腹水 5 例（6.9%）および VOD 4 例（5.6%）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）で発現頻度が 5%以上の事象は認められなかった。1 例（被験者 ID 10031008）に Grade 5 の VOD（治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現）が認められた。叙述は B1931010 試験総括報告書に記載し，Table 20 および 2.1.5.1.2.3.2 項に要約した。

2.1.5.1.2.1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データでの肝毒性（集）の発現頻度は，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同程度であった。イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 212 例中 108 例（50.9%）で肝毒性（集）が認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.200）。

Grade 3 以上の肝毒性（集）は 57 例（26.9%）に認められ，主な Grade 3 または 4 の肝毒性（集）（発現頻度 5%以上）は，GGT 増加 18 例（8.5%：Grade 3 が 16 例，Grade 4 が 2 例），高ビリルビン血症 12 例（5.7%：Grade 3 が 10 例，Grade 4 が 2 例）および VOD 15 例（7.1%：Grade 3 が 9 例, Grade 4 が 6 例）であった。イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 6 例（2.8%）に Grade 5 の肝毒性（集）が認められ，これらはすべて VOD（治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現）であり，前処置／HSCT 施行後に発現した事象であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.200）。肝毒性（集）による死亡についての詳細については，2.1.5.1.2.3.3 項に示した。

ALL 患者の併合データにおいて，VOD は 26 例（12.3%）に認められ，このうち 7 例（3.3%）は治験薬投与中または投与後の発現で HSCT は施行しておらず，残り 19 例は治験薬投与終了後の HSCT 後に発現した（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.200）。詳細は 2.1.5.1.6 項に示した。

2.1.5.1.2.1.1.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，173 例中 106 例（61.3%）に肝毒性（集）が認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.291）。主な事象（発現頻度 10%以上）は，AST 増加（45.7%），血中 ALP 増加（33.5%），ALT 増加（23.7%），GGT 増加（17.3%）および高ビリルビン血症（11.6%）であった。Grade 3 の肝毒性（集）は 173 例中 23 例（13.3%）に認められ，Grade 4 の肝毒性（集）は 1 例（0.6%）に認められた。Grade 5 の肝毒性（集）は 2 例（1.2%）に認められ，1 例（B1931007 試験の被験者 ID 000254）はバッドキアリ症候群の状況下で発現し死亡に至った高ビリルビン血症であり，もう 1 例は治験薬投与終了後に発現し死亡に至った HSCT 施行なしで発現した VOD であった。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）での肝毒性（集）の発現頻度は，ALL 患者の併合データと比較して高かったが（NHL 患者：61.3%，ALL 患者：50.9%，以下同順），Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度（15.0%，26.9%）および VOD の発現頻度（0.6%，12.3%）は低かった。

ALL 患者を対象とした試験において VOD の発現頻度が高かった主な要因は，ALL 患者を対象とした試験では治験薬投与終了後に前処置／HSCT を施行したことが考えられる（2.1.5.1.6.5 項）。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団で，肝毒性（集）は 37 例中 36 例（97.3%）に認められた。主な肝毒性（集）（発現頻度 20%以上）は AST 増加（78.4%），血中 ALP 増加（59.5%），ALT 増加（40.5%）および GGT 増加（32.4%）であった。Grade 3 の肝毒性（集）は，6 例（16.2%）に認められ，2 例以上に発現した事象は GGT 増加（2 例）のみであった。Grade 4 または 5 の肝毒性（集）は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.1.2.1.2. 有害事象の累積発現率

B1931022 試験のイノツズマブ　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における，1 ヵ月時点から 6 ヵ月時点までの 1 ヵ月ごとの肝毒性（集）の累積発現率を Table 31 に示した。1 ヵ月時点における累積発現率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 30%（95%CI：23%，37%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29%（95%CI：22%，37%）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群での累積発現率は投与期間の中央値である 5 ヵ月時点まで 1 ヵ月ごとに 1～5%上昇し，5 ヵ月時点では 45%に達した。5 ヵ月時点と 6 ヵ月時点では変化は認められなかった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，被験者の大部分が治験薬の投与を 1 サイクル（すなわち 1 ヵ月間）しか受けていないため，Cycle 1 以降の累積発現率にはわずかな変化しか認められず，2 ヵ月時点で 31%（95%CI：24%，39%）に達した後は 3 ヵ月時点から 6 ヵ月時点まで一定であった。

Table 31.　肝毒性（集）に含まれる有害事象の累積発現率：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)
発現例数（競合リスクで調整）（例数，%）[a]	74 (45.1)	45 (31.5)
競合リスクを呈した例数（例数，%）[a]	90 (54.9)	98 (68.5)
累積発現率（%）[b]		
1 ヵ月時点（95%CI）	0.30 (0.23, 0.37)	0.29 (0.22, 0.37)
2 ヵ月時点（95%CI）	0.35 (0.28, 0.42)	0.31 (0.24, 0.39)
3 ヵ月時点（95%CI）	0.40 (0.32, 0.47)	0.31 (0.24, 0.39)
4 ヵ月時点（95%CI）	0.41 (0.34, 0.49)	0.31 (0.24, 0.39)
5 ヵ月時点（95%CI）	0.45 (0.37, 0.52)	0.31 (0.24, 0.39)
6 ヵ月時点（95%CI）	0.45 (0.37, 0.53)	0.31 (0.24, 0.39)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.1.6.322
ALL：急性リンパ性白血病，CI：信頼区間，HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a　競合リスクは，投与終了期（ALL に対する新規治療の開始日または最終投与日から 42 日後のいずれか早い方）と定義した。累積発現率算出の際，イベントには競合リスク後に発現した事象を含めていないが，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した VOD（無作為割り付け後 2 年間に発現）は含める。
b　累積発現率は，特定の時点までに特定の事象が起こる確率（例えば，最終投与日から 42 日後または新規の抗がん療法開始日までに肝毒性が発現する確率）とした。

2.1.5.1.2.1.3. マイクロ RNA（miR）発現および肝毒性に関連する有害事象

探索的解析として，ベースライン，投与後（Cycle 1 Day 1 および Cycle 3 Day 1）および投与終了時における血漿中の特定のマイクロ RNA（miR）の発現量と肝障害（集）の重篤な有害事象との関連性について解析することを事前に計画した。

肝障害に関する文献，ヒト血清保管試料の評価および細胞ベースの肝障害モデルに基づき，VOD に関するバイオマーカーの候補として，miR-21，miR-122 および miR-126 などの miR が判明した。ベースラインの miR またはこれら miR のベースラインからの変化量と Grade 3 以上の肝障害（集）（VOD を含む）との関連性について探索した。

- 全般に，調査した miR について，ベースラインまたはベースライン後の miR の発現量と Grade 3 以上の肝毒性（集）に関連する有害事象に明らかな関連は認められなかった。
- miR-122 について，ベースラインまたはベースライン後の miR の発現量と Grade 3 以上の肝毒性（集）に関連する有害事象に明らかな関連は認められなかった。
- Grade 3 以上の肝毒性（集）に関連する有害事象を発現した被験者は Grade 3 以上の肝毒性（集）に関連する有害事象を発現していない被験者と比較して，miR-21 または miR-126 のベースラインでの発現量は低かった（miR-21 では中央値が 36%低く，miR-126 は中央値が 54%低かった）。これは，肝臓では miR が保護的にはたらくためであり，例えば miR-21 はプロアポトーシス促進性メディエーターFas リガンドや死亡細胞受容体の発現を，直接的に抑制する。
- ベースライン後の miR の発現量についてはいずれも関連が認められなかった。

解析結果は別途 B1931022 試験 Pharmacogenomics Report EQDD-B193c-Other-640 に示した。

2.1.5.1.2.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象には，臨床試験での通常の重篤な有害事象に加え，重症度または治験薬との因果関係を問わないすべての VOD を含めた。ALL 患者を対象とした試験における重篤な有害事象の報告期限は，無作為割り付けから 2 年後までとした（1.1.2.2.5 項）。

2.1.5.1.2.2.1. B1931022 試験

重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）を MedDRA 基本語および CTCAE の最大 Grade で集計し，その要約を Table 32 に示した。Table 32 には，各投与群で報告されたすべての重篤な有害事象を含めた。重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）に関する要約を以下に示した（詳細は 2.1.5.1.6 項参照）。

- 重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 24 例（14.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4 例（2.8%）に認められた（Table 32）。
- 重篤な有害事象として報告された Grade 3 または 4 の肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 15 例（9.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 4 例（2.8%）に認められた（Table 32）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，腹水および肝静脈血栓症が

各 1 例，Grade 3 または 4 の VOD が 13 例認められた。13 例中 3 例は HSCT 施行なしで治験期間中または治験薬投与終了後に発現し，10 例は HSCT 施行後に発現した（Table 37）。

- Grade 5 の HSCT 施行ありで発現した VOD がイノツズマブ　オゾガマイシン群の 5 例（3.0%）に認められた。HSCT 施行なしの被験者では，Grade 5 の肝毒性（集）は，治験期間中または治験薬投与終了後には認められなかった（Table 37）。治験担当医師が選択した標準化学療法群では Grade 5 の肝毒性（集）は認められなかった。

Table 32.　肝毒性（集）に含まれる重篤な有害事象の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

基本語	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3 以上	合計
イノツズマブ　オゾガマイシン (N=164)						
全有害事象	3 (1.8)	9 (5.5)	6 (3.7)	5 (3.0)	20 (12.2)	24 (14.6)
VOD[a,b]	3 (1.8)	7 (4.3)	6 (3.7)	5 (3.0)	18 (11.0)	22[b] (13.4)
腹水	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
肝静脈血栓症	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)						
全有害事象	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	4 (2.8)	4 (2.8)
高ビリルビン血症	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	3 (2.1)
VOD[a]	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.2.4.9.1.322　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。
CTCAE：有害事象共通用語規準，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。
b　合計は Grade 1 の VOD 1 例を含む。

Grade 5 の VOD については Table 20 に要約し，叙述を 2.1.5.1.2.3.1 項に示した。

2.1.5.1.2.2.2. B1931010 試験

重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）を MedDRA 基本語および CTCAE の最大 Grade で集計し，その要約を安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.310 に示した。

重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）は，治験全体（72 例）では 8 例（11.1%）に，第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）では 7 例（14.6%）に認められた。報告された事象の内訳は，腹水 4 例（5.6%），VOD 4 例（5.6%），AST 増加 1 例（1.4%）および高ビリルビン血症 1 例（1.4%）であった。VOD が認められた 4 例中 2 例は HSCT 施行前に発現し，残りの 2 例は HSCT 施行後に発現した（Table 37）。

重篤な有害事象として報告された Grade 3 以上の肝毒性（集）は 6 例に認められ，内訳は VOD 3 例，腹水 1 例，AST 増加 1 例および高ビリルビン血症 1 例であった。これら 6 例は，すべて第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）で認められた。

重篤な有害事象として報告された VOD 4 例中 2 例は HSCT 施行なしで治験期間中または治験薬投与終了後に発現し，1 例は維持化学療法中に発現した。他の 2 例は治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した。第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）において，Grade 5 の VOD（治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現）が 1 例に認められた。

2.1.5.1.2.2.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

重篤な有害事象として肝毒性（集）は 212 例中 31 例（14.6%）に認められた。内訳は，B1931022 試験で 164 例中 24 例（14.6%），B1931010 試験の第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分で 48 例中 7 例（14.6%）であった。報告された肝毒性（集）31 例の内訳は，VOD 26 例（12.3%），腹水 4 例（1.9%），AST 増加，肝静脈血栓症および高ビリルビン血症が各 1 例（0.5%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.300，Table 14.3.2.4.9.1.322）。

2.1.5.1.2.2.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

B1931002 試験：重篤な有害事象として肝毒性（集）は 5 例に認められ，内訳は，腹水 2 例（2.5%），肝機能検査異常 2 例（2.5%）および VOD 1 例（1.3%）であった（B1931002 試験総括報告書 Table 14.3.1.4）。

B1931007 試験：重篤な有害事象として肝毒性（集）は 3 例に認められ，内訳は，腹水 1 例（1.2%），肝胆道系障害 2 例（2.5%）［1 例はバッドキアリ症候群，高ビリルビン血症および胆石症（各 1.2%）の 3 件，もう 1 例は肝機能異常（1.2%）］が認められた（B1931007 試験総括報告書 Table 14.3.1.11，Listing 16.2.7.12）。

B1931016 試験：治験期間中に肝毒性（集）の重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.5.1.2.2.5. 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース

医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースの被験者で報告された重篤な有害事象は，VOD 19 例（1 例は器官別大分類の血管障害にコードされる静脈閉塞性疾患），腹水（7 例），多臓器機能不全症候群および高ビリルビン血症（各 4 例），肝胆道系疾患および急性膵炎（各 2 例）であった。その他注目すべき事象として，胆嚢炎，薬物性肝障害，肝不全，肝腎症候群，肝機能異常，肝細胞損傷，肝毒性，トランスアミナーゼ上昇，膵炎および再発性膵炎が各 1 例認められた（安全性追加解析 Table 1 および Table 3）。

再発または難治性 ALL を対象とした医師主導臨床試験で認められた VOD 13 件［米国の MD Anderson Cancer Center（MDACC）で実施した治験実施計画書番号 2009-0872（単剤投与試験）の被験者 ID 2011129724，2011129752，2012139306，2011129741，2011129771 および 2011138544 を含む］に関する簡潔な叙述を付録 2 に示した。また医師主導臨床試験の被験者に関する叙述は，第 5 部の重篤な有害事象の叙述（医師主導臨床試験）に示した。

コンパッショネートユースの被験者で認められた VOD 3 件に関する簡潔な叙述を付録 3 に示した。またコンパッショネートユースの被験者に関する簡潔な叙述は，第 5 部の重篤な有害事象の叙述（コンパッショネートユース）に示した。

2.1.5.1.2.3. 死亡

2.1.5.1.2.3.1. B1931022 試験

B1931022 試験で認められた死亡に至った肝毒性（集）を安全性追加解析 Table 14.3.2.1.1.322 に示した。イノツズマブ　オゾガマイシン群では 5 例（被験者 ID 10081002，10141007，11511010，12111001 および 12721004）に HSCT 施行後，Grade 5 の VOD 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 Grade 5 の VOD は認められなかった。これらの被験者の要約を以下に示した。

- 被験者 ID 10081002：4[redacted]歳の男性（日本人）。Cycle 4 Day 1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を完了し，前処置としてシクロホスファミド（CY）投与および全身放射線照射（TBI）を行い，不適合非血縁ドナー（mMUD）による HSCT を施行。イノツズマブ　オゾガマイシン投与期間中に Grade 2 の高ビリルビン血症が認められており，HSCT 施行後に CMV 感染，多臓器不全が認められた。HSCT 施行 46 日後（治験薬最終投与 91 日後）に Grade 5 の VOD が発現した。VOD の治療に defibrotide[a]は用いられなかった。

- 被験者 ID 10141007：2[redacted]歳の白人女性。非血縁ドナーによる HSCT 施行歴を有しており，前処置として治験開始前に CY/TBI が行われていた。被験者は 1 次サルベージ療法として 3 サイクルにわたりイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。その後 mMUD による HSCT を施行し，前処置としてフルダラビン（FLU），ブスルファン（BU）および CY が投与された。HSCT 施行の 38 日後（治験薬最終投与 54 日後）に VOD と診断された。被験者は defibrotide を併用したが VOD により死亡した。

- 被験者 ID 11511010：2[redacted]歳の白人男性。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 3 サイクル受けた後，適合非血縁ドナー（MUD）による HSCT［前処置として BU，FLU，チオテパ（THIO）および TBI］を施行した。HSCT 施行 6 日後，真菌性肺炎および Grade 2 の VOD が発現した。VOD の発現時，菌血症を併発していた。VOD の治療に defibrotide は用いられなかった。HSCT 施行 32 日後（治験薬最終投与 68 日後），致死的な VOD および真菌性肺炎が発現した。

- 被験者 ID 12111001：6[redacted]歳のヒスパニック男性。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 2 サイクル受けた後，HSCT［適合血縁ドナー；前処置として FLU およびメルファラン（MEL）］を施行した。HSCT 施行の約 2 ヵ月後，Grade 4 の VOD が発現した。VOD の発現時，プロテウス・ミラビリス尿路感染症およびクロストリジウム・ディフィシル腸炎を併発していた。VOD の治療に defibrotide は用いられなかった。HSCT 施行 89 日後（治験薬最終投与 121 日後），致死的な VOD が発現し，治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。肝生検の結果，HEAB は，IHCD および非アルコール性脂肪性肝炎が最も強く示唆されると判断した。

- 被験者 ID 12721004：4[redacted]歳の女性（日本人）。治験薬投与前に 2 回の HSCT（1 回目：MUD；前処置として CY/TBI，2 回目：MUD；前処置として FLU および BU）施行歴があり，イノツズマブ　オゾガマイシンを 4 回投与した後，3 回目の HSCT（MUD；前処置として FLU，MEL およびラニムスチン）を施行した。HSCT 施行 16 日後，Grade 3 の VOD（defibrotide により治療）が発現し，HSCT 施行 21 日後（治験薬最終投与 51 日後），致死的な VOD および播種性ムーコル症が発現した。致死的な VOD は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。剖検による死因は播種性ムーコル症であった。

[a] 国内未承認薬

2.1.5.1.2.3.2. B1931010 試験

B1931010 試験では，Grade 5 の肝毒性（集）（治験薬投与終了後の HSCT 施行後）が 1 例に発現し，死亡した。

- 被験者 ID 10031008：5[redacted]歳の男性。イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2/cycle）の投与を 2 サイクル受けた。イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与 81 日後，CY/TBI を用いた前処置後に同種 HSCT を施行した。その 18 日後，急性肝不全および VOD により死亡した。

2.1.5.1.2.3.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

肝毒性（集）による死亡が 6 例報告された。そのうち 5 例は B1931022 試験（2.1.5.1.2.3.1 項），1 例は B1931010 試験からの報告であった（2.1.5.1.2.3.2 項）。

2.1.5.1.2.3.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，2 例（1.2%）に Grade 5 の肝胆道系障害（器官別大分類）の事象が認められた。バッドキアリ症候群の状況下において発現した高ビリルビン血症および HSCT 施行なしで発現した VOD が各 1 例であった。

＜日本人集団＞

日本人集団（37 例）に Grade 5 の肝毒性（集）は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.1.2.3.5. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（併用投与 5 試験）

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）では，Grade 5 の肝関連の事象が 2 例（0.5%）に認められた。その内訳は，肝毒性および VOD が各 1 例であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.292）。

＜日本人集団＞

日本人集団（45 例）に Grade 5 の肝毒性（集）として VOD が 1 例に認められた［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.1.2.4. 治験薬の投与中止，治験薬の休薬，および投与量の減量

2.1.5.1.2.4.1. B1931022 試験

B1931022 試験では，治験薬の投与中止，休薬および減量に至った肝毒性（集）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高かった［投与中止：11 例（6.7%），0 例，治験薬の休薬および減量：19 例（11.6%），2 例（1.4%）］（安全性追加解析 Table 14.3.1.1.9.1.322，Table 14.3.1.1.9.2.322）。

2.1.5.1.2.4.2. B1931010 試験

B1931010 試験では，治験薬の投与中止に至った肝毒性に関連する有害事象は，AST 増加，ALT 増加，血中 ALP 増加および GGT 増加が各 1 例であった。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，AST 増加が 1 例であった。治験薬の休薬に至った有害事象は，AST

増加 9 例，ALT 増加 6 例，GGT 増加 3 例および血中 ALP 増加 2 例であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.5，Table 14.3.1.6，Table 14.3.1.7）。

2.1.5.1.2.4.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験薬の投与中止，休薬または減量に至った肝毒性（集）は比較的よく認められ，中止に至った例数は 16 例（7.5%），治験薬の休薬または減量に至った例数は 27 例（12.7%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.1.9.1.300，Table 14.3.1.1.9.2.300）。

2.1.5.1.2.4.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

B1931007 試験（81 例）では，治験薬の投与中止に至った肝毒性は，器官別大分類の「肝胆道系障害」で 6 例（7.4%）［内訳：高ビリルビン血症 4 例（4.9%），バッドキアリ症候群，肝機能異常および肝障害各 1 例（1.2%）］および「臨床検査」で 10 例（12.3%）［内訳：GGT 増加 6 例（7.4%），AST 増加および血中 ALP 増加各 2 例（2.5%）および ALT 増加 1 例（1.2%）］が認められた（B1931007 試験総括報告書 Table 14.3.1.3）。

2.1.5.1.3. 肝機能検査値異常

2.1.5.1.3.1. B1931022 試験

全サイクル

B1931022 試験で治験薬が投与された被験者における，ALT，AST および総ビリルビンの臨床検査値異常を Table 33 に要約した。AST，ALT および総ビリルビンの増加が同時に認められた被験者については，2.1.5.1.2 項に示した。

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 の異常値の発現頻度についても，両群で同程度であった（4.9%，5.7%）。Grade 4 の異常値はいずれの投与群にも認められなかった。

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（73.5%，38.7%），Grade 3 および 4 の異常値の発現頻度については，両群で同程度であった（Grade 3：4.9%，3.6%，Grade 4：0.6%，2.2%）。

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

＜日本人集団＞

イノツズマブ　オゾガマイシン群で 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）の被験者に認められた。治験担当医師が選択した標準化学療法群で 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）の被験者に認められた。

Table 33.　全サイクルの ALT，AST および総ビリルビンに関する臨床検査値異常：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

		治験実施期間中の CTCAE に基づく最大 Grade				
臨床検査値	**N**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**合計**
全集団						
イノツズマブ　オゾガマイシン (N=164)						
ALT 増加	163	59 (36.2)	14 (8.6)	8 (4.9)	0	81 (49.7)
AST 増加	162	83 (51.2)	27 (16.7)	8 (4.9)	1 (0.6)	119 (73.5)
総ビリルビン増加	163	26 (16.0)	24 (14.7)	8 (4.9)	1 (0.6)	59 (36.2)
治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)						
ALT 増加	140	44 (31.4)	14 (10.0)	8 (5.7)	0	66 (47.1)
AST 増加	137	32 (23.4)	13 (9.5)	5 (3.6)	3 (2.2)	53 (38.7)
総ビリルビン増加	141	27 (19.1)	15 (10.6)	7 (5.0)	2 (1.4)	51 (36.2)
日本人集団						
イノツズマブ　オゾガマイシン (N=13)						
ALT 増加	13	3 (23.1)	2(15.4)	1(7.7)	0	6 (46.2)
AST 増加	13	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	8 (61.5)
総ビリルビン増加	13	0	2(15.4)	0	1 (7.7)	3 (23.1)
治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=6)						
ALT 増加	6	4 (66.7)	0	0	0	4 (66.7)
AST 増加	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
総ビリルビン増加	6	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.1　　例数（%）
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.4.1.3.4.722（2016 年 3 月 8 日）
割合は，臨床検査値データのある被験者数を分母として用い算出した。
ベースライン以降の検査値を用いた。臨床検査値は投与終了日+42 日まで要約した。
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。
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，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

CTCAE の最大 Grade 別の ALT，AST および総ビリルビンの臨床検査値異常の変化の要約は B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.4 に示した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者におけるサイクルごとの肝機能検査値の増加についてのボックスプロットを安全性追加解析 Figure 14.3.4.1.6.1.222，Figure 14.3.4.1.6.2.222 および Figure 14.3.4.1.6.3.222 に示した。

ベースライン時の肝機能検査値異常の発現頻度および重症度は，選択基準（ベースラインの ALT，AST および総ビリルビンが基準値内または軽度の増加）に基づき，両群で同様であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の 2 例で，Cycle 1 Day 1 の総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超えていた（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.8.1.3）。両被験者ともスクリーニング時の総ビリルビン値は治験実施計画書の選択基準内であった。2 例中 1 例は Cycle 1 Day 1 で総

ビリルビンの増加が認められたが，その後は基準値内まで回復した。もう 1 例では有害事象の肺炎に伴って総ビリルビンの増加が認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.8.1.1）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では, Cycle 1 から Cycle 5 までサイクルごとに AST の増加が認められた。AST の中央値は，ベースラインでの 24.0 IU/L（164 例）から，Cycle 1，2，3，4 および 5 で，それぞれ 34.0 IU/L（159 例），33.0 IU/L（127 例），40.0 IU/L（86 例），46.1 IU/L（45 例）および 56.5 IU/L（28 例）まで増加した（安全性追加解析 Figure 16.2.8.1.1.2.2.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Cycle 1 から Cycle 5 までサイクルごとに総ビリルビンの増加が認められた。総ビリルビンの中央値は, ベースラインでの 0.47 mg/dL（164 例）から, Cycle 1, 2，3，4 および 5 で，それぞれ 0.70 mg/dL（160 例），0.60 mg/dL（127 例），0.70 mg/dL（87 例），1.00 mg/dL（45 例）および 1.32 mg/dL（28 例）まで増加した（安全性追加解析 Figure 16.2.8.1.1.2.1.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Cycle 1，2，3，4 および 5 までサイクルごとにわずかな ALT 増加が認められた。ALT の中央値は，ベースラインでの 31.0 IU/L（164 例）から，Cycle 1, 2，3，4 および 5 で，それぞれ 34.0 IU/L（156 例），29.0 IU/L（127 例），26.0 IU/L（87 例），28.0 IU/L（45 例）および 35.0 IU/L（28 例）まで増加した（安全性追加解析 Figure 14.3.4.1.6.3.222）。

基準値は治験実施施設（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.8.1.1）により異なるが，ALT 増加および総ビリルビンは全般的に基準値内であった。

Cycle 1

Cycle 1 での肝機能検査値異常は，両群間で明らかな差が認められ，Grade 1 または 2 の総ビリルビン増加は，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発現頻度が低かった（イノツズマブ　オゾガマイシン群，治験担当医師が選択した標準化学療法群の順に，Grade 1 : 8.0%，18.4%，Grade 2 : 3.1%，11.3%，Grade 3 : 2.5%，4.3%，Grade 4 : 0.6%，0.7%）（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.2）。

Cycle 1 における肝機能検査値の Grade 変化（CTCAE の最大 Grade 別）の要約は B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.5 に示した。

ベースラインから Cycle 1 までの Grade の変化について，ALT 増加は，Grade 0 から Grade 3 への変化が，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 例（1.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（0.7%）に認められた。同様に，AST 増加は，Grade 0 から Grade 3 への変化が，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4 例（2.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例（2.2%）に認められ，Grade 1 から Grade 3 への変化がイノツズマブ　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%）に認められ, Grade 1 から Grade 4 への変化が, 治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例（0.7%）に認められた。総ビリルビン増加は，Grade 0 から Grade 3 および Grade 0 から Grade 4 への変化が，イノツズマブ　オゾガマイシン群ではそれぞれ 3 例（1.9%）および 1 例（0.6%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群ではそれぞれ 5 例（3.6%）および 1 例（0.7%）に認められた。

2.1.5.1.3.2. B1931010 試験

B1931010 試験でのイノツズマブ　オゾガマイシン群における，投与サイクルごとの肝機能検査値異常の発現頻度および重症度は安全性追加解析 Figure 14.3.4.1.6.3.210, Figure 14.3.4.1.6.2.210 および Figure 14.3.4.1.6.1.210 に示した。全般的に，肝機能検査値異常の発現頻度および重症度は，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同様であった。

2.1.5.1.3.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおけるサイクルごとの肝機能検査値の Grade の変化を，安全性追加解析 Table 14.3.4.1.6.2.300 に示した。同様に，肝機能検査値の増加がみられた検査値を安全性追加解析 Table 14.3.4.1.1.300 に示した。

2.1.5.1.4. Hy's Law

Hy's Law に該当する被験者の標準的な定義[7]を B1931022 試験総括報告書補遺 9.5.9.2.2.1 項に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験における Hy's Law 該当被験者を検討するために，個々の被験者について，以下のような段階的手順で評価した。

- AST または ALT が増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンが増加（基準値上限の 2 倍以上）した被験者を抽出し，Hy's Law に該当する可能性のある被験者を検討する［薬剤性重症肝毒性の評価（eDISH）］散布図において右上の象限に該当する場合）。

- 上記に該当する被験者のうち，AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）が同時に認められ，さらに ALP が基準値上限の 2 倍以下の被験者を検討する。

- 上記に該当する被験者のうち，肝機能検査値異常について薬剤以外の原因が明確に特定できる被験者を除外するため被験者の病歴を調査し，Hy's Law に該当することが確認された被験者を検討する。

- B1931022 試験においては，DILI の可能性を検討するため，すべての Hy's Law に該当する可能性のある被験者と総ビリルビンが 2 mg/dL 以上に増加した被験者（他の臨床検査値異常とは別に）を HEAB が追加で評価した。HEAB による DILI の定義は HEAB による Hy's Law の臨床検査値の基準を満たす必要はなかったが，肝機能検査値異常が薬剤によって誘発されたものであると臨床的に判断される必要があった。

以上の分析の結果は以下のとおりである。

- ALL 患者を対象とした試験 : B1931022 試験および B1931010 試験においては，Hy's Law に該当することが確認された被験者は認められなかった。

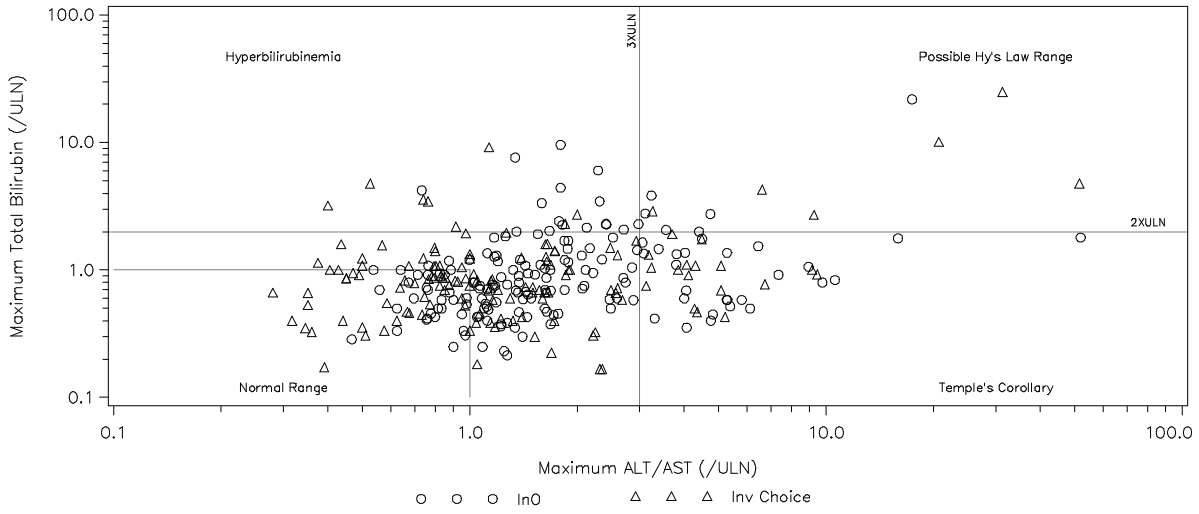
- NHL 患者を対象とした単剤投与試験 : Hy's Law に該当することが確認された被験者は認められなかった。

- NHL 患者を対象とした併用投与試験：B1931003 試験において，Hy's Law に該当する被験者が 2 例認められた。これらの被験者は R-CVP の併用によるイノツズマブ　オゾガマイシンの用量漸増を評価した被験者であった（詳細は 2.1.5.1.4.3 項参照）。

2.1.5.1.4.1. B1931022 試験

B1931022 試験において，AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）が認められた被験者を，eDISH プロット（Figure 1）を用いて特定した結果，10 例が該当した（つまり，eDISH プロットの右上の象限に該当した）。そのうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 2 例（1.2%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 4 例（2.8%）は総ビリルビンと AST または ALT の増加が同時に認められ（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.1），Hy's Law に該当する可能性のある被験者と同定された。

Figure 1.　薬剤性重症肝毒性の評価（eDISH）：ベースライン後の総ビリルビンおよび ALT/AST：B1931022 試験（安全性解析対象集団）



Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.1.1.322
Hy's Law に基づき評価した被験者
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
各被験者について，投与後のすべての検査値のうち最も重症度の高い値を表示した。なお各検査項目の最も重症度の高い値は，同一来院日に発現していない場合がある。
高ビリルビン血症の定義は，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で，ALT/AST が基準値上限の 3 倍未満である被験者。
Temple's Corollary の定義は，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満で ALT/AST が基準値上限の 3 倍以上。Hy's Law に該当する可能性を，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で ALT/AST が基準値上限の 3 倍以上と定義する。
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，ULN：基準値上限

治験依頼者および HEAB が 6 例の病歴を評価した結果，肝機能障害は激しい感染症やアルカリホスファターゼ増加に起因すると考えられたため，真の Hy's Law に該当する可能性のある被験者ではないと判断された（B1931022 試験総括報告書補遺 12.3.1.3.3 項）。

肝機能関連の異常の理由を以下に要約した（B1931022 試験総括報告書補遺 12.3.1.3.3 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群：

被験者 ID 10051001：2 次サルベージ療法の被験者で，難治性の ALL 患者であり，治験組み入れ前に大量の治療を受けていた。無作為割り付けの 152 日前に MUD による HSCT を施行し，その後 3 ヵ月未満に再発した。本被験者の白血病は，1 次サルベージ再導入治療に対して不応性であった。ベースラインの肝機能検査値は正常であった。イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 回のみ投与した後，Day 4 に Grade 4 の好中球減少性敗血症を発現し，その後，Grade 4 の敗血症性塞栓／脳膿瘍／多臓器不全を併発した。Day 4 に，総ビリルビンが 3.9 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），アルカリホスファターゼが 973 IU/L（基準値：115～359 IU/L）を示したが，AST および ALT は基準値内であった。その翌日（Day 5），総ビリルビンは 4.6 mg/dL，AST は 254 IU/L（基準値：13～33 IU/L），および直接ビリルビンは 3.2 mg/dL（基準値：0～0.2 mg/dL）まで増加し，アルカリホスファターゼは 614 IU/L であった。当該事象の発現期間中，最高値は，AST が 576 IU/L（基準値：13～33 IU/L），ALT が 224 IU/L（基準値：8～42 IU/L），総ビリルビンが 26.3 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），直接ビリルビンが 19 mg/dL（基準値：0～0.2 mg/dL）およびアルカリホスファターゼが 771 IU/L を示した。そのため，上記の肝機能検査値の異常値に対する説明が可能であったことから，Hy’s Law 基準に合致しなかった。治験担当医師は，Grade 4 の VOD は治験薬と関連があると判断した。本被験者は，IHCD として HEAB により判断された。

被験者 ID 11341001：2 次サルベージ療法の被験者で，難治性の ALL 患者であり，無作為割り付けの約 18 ヵ月前に MUD HSCT を施行した。ベースラインの ALT は 101 IU/L（基準値：3～35 IU/L）および AST は 60 IU/L（基準値：15～46 IU/L）を示し，いずれも増加した。イノツヅマブ　オゾガマイシンを 6 サイクル完了した。Cycle 6 Day 8 までに認められた Grade 3 以上の有害事象は血小板減少症のみであり，EOT には Grade 4 に悪化した。Cycle 6 Day 8 および EOT に，総ビリルビンはそれぞれ 2.6 mg/dL および 5 mg/dL（Cycle 6 Day 8：基準値上限の 2 倍，EOT：基準値上限の 3.8 倍），AST は 144 IU/L および 148 IU/L（Cycle 6 Day 8：基準値上限の 3.1 倍，EOT：基準値上限の 3.2 倍），アルカリホスファターゼは 306 IU/L および 457 IU/L（Cycle 6 Day 8：基準値上限の 2.4 倍，EOT：基準値上限の 3.6 倍）であり，赤血球増加症および再発性自己免疫性溶血性貧血（治験前の HSCT に併発）と関連があると報告された。本事象は感染症との関連はないと判断された。また HEAB は，本被験者に対し，VOS/SOS ではない DILI（possible non-VOD/SOS DILI）と判定したが，アルカリホスファターゼも増加したため，Hy’s Law 基準に合致しなかった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群：

被験者 ID 10351002：1 次サルベージ療法の被験者で，ベースラインの肝機能検査値は正常であった。1 次サルベージ療法として FLAG の投与を 2 サイクル受けた後に，高ビリルビン血症と致命的な敗血性症ショックおよびシュードモナス菌性肺炎を併発した。肝臓のトランスアミナーゼ値は，ALT が 243 IU/L（基準値：1～41 IU/L），AST が 245 IU/L（基準値：1～37 IU/L）まで増加し，総ビリルビンが 3.54 mg/dL（基準値：0.1～1 mg/dL）で，アルカリホスファターゼの報告はなかった。本被験者は広範囲に感染症が拡大しており，真の Hy’s Law とはみなされなかった。また，IHCD として HEAB により判断された。

被験者 ID 12501001：2 次サルベージ療法の被験者で，ベースラインの総ビリルビンは正常であり，ALT が 148 IU/L（基準値上限の 1.9 倍）まで増加，AST が 49 IU/L（基準値上限の 1.3 倍）まで増加した。2 次サルベージ療法として FLAG を 1 サイクル実施した。肝機能検査値異常の最高値は Day 24 に報告され，ALT が 1156 IU/L（基準値：12～78 IU/L），AST が 1159 IU/L（基準値：15～37 IU/L），総ビリルビンが 24.87 mg/dL（基準値：0.17～0.99 mg/dL），アルカリホスファターゼが 282 IU/L（基準値：50～136 IU/L）であった。FLAG を 1 サイクル実施した約 1 ヵ月後に，本被験者は原疾患／病勢進行および感染症に関連した多臓器不全により死亡した。アルカリホスファターゼの増加が認められたこと，およびその他の理由（感染症）のため，真の Hy's Law の基準に該当しなかった。IHCD として HEAB により判断された。

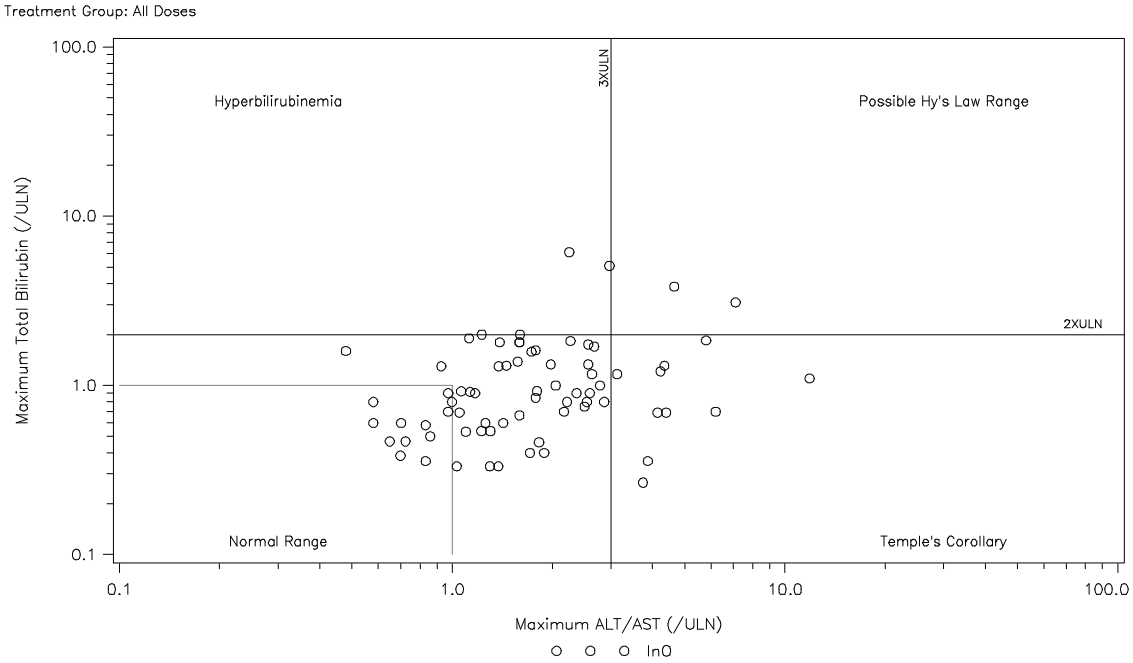
被験者 ID 10121005：ベースラインの肝機能検査値は正常であった。2 次サルベージ療法として FLAG を 1 サイクル受けた。Day 9 に，Grade 4 まで敗血症が悪化し，AST および総ビリルビンが増加したが，すべて Day 25 には消失した。本被験者は敗血症を合併していたことから Hy's law とみなされなかった。IHCD として HEAB により判断された。

被験者 ID 10581013：本被験者は既往歴に 2 型糖尿病を有していた。ベースラインで，肝機能検査値は正常であった。1 次サルベージ療法として FLAG を 2 サイクル受けた。治験開始から約 6 週間後に，Grade 4 の大腸菌性敗血症が認められ，AST および総ビリルビンが増加した。その後，総ビリルビンは抗生剤投与により減少した。本被験者は敗血症を合併していたことから Hy's Law とはみなされなかった。IHCD として HEAB により判断された。

2.1.5.1.4.2. B1931010 試験

B1931010 試験において，AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）が認められた被験者を，eDISH プロット（Figure 2）を用いて特定した結果，2 例が該当した。しかし，いずれの被験者も AST/ALT および総ビリルビンの増加が同時に認められておらず，Hy's Law に該当する可能性はないと考えられた。

Figure 2.　薬剤性重症肝毒性の評価（eDISH）：ベースライン後の総ビリルビンおよび ALT/AST：B1931010 試験（安全性解析対象集団）



Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.1.1.310
Hy's Law に基づき評価した被験者
各被験者について，投与後のすべての検査値のうち最も重症度の高い値を表示した。なお各検査項目の最も重症度の高い値は，同一来院日に発現していない場合がある。
高ビリルビン血症の定義は，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で，ALT/AST が基準値上限の 3 倍未満である被験者。
Temple's Corollary の定義は，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満で ALT/AST が基準値上限の 3 倍以上。Hy's Law に該当する可能性を，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で ALT/AST が基準値上限の 3 倍以上と定義する。
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，ULN：基準値上限

2.1.5.1.4.3. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験において，AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）が認められた被験者を特定した。このうち，AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上），総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）および ALP（基準値上限の 2 倍以下）が同時に認められた被験者は，Hy's Law に該当する可能性があると判断された。さらに検査値異常の薬剤以外の原因を排除するため病歴を調査した。

B1931003 試験［化学療法（R-CVP または R-GDP）の併用下でイノツズマブ　オゾガマイシンの用量漸増を評価する試験］において，治験依頼者により，2 例が Hy's Law に該当する被験者として特定された（B1931003 試験総括報告書）。また，B1931022 試験の HEAB では，2015 年 12 月にこの 2 例を Hy's Law に該当する被験者と判断し，DILI またはその可能性があるとした。この HEAB による評価の理論的根拠および叙述は，B1931003 試験総括報告書に示した。

Hy's Law に該当する 2 例の要約を以下に示した。

- 被験者 ID 0221055：6[redacted]歳の日本人男性。脂肪肝を 20 年患っていた。被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン（1.3 mg/m^2）と R-CVP の併用を 1 サイクル行った。投与開始から 2 週間以内

に，短期の Grade 4 の AST/ALT 増加と最大 Grade 2 の総ビリルビンの増加を伴う重度の急性肝炎を発症し入院となった。被験者は支持療法により回復した。治験依頼者は臨床検査値の基準および交絡因子を考慮し，肝機能検査値の増加について明確に説明できる要因が他にないため，本被験者が Hy's Law の基準に該当すると判断した。HEAB は肝機能検査値異常の発現時期および症状が急性の肝細胞損傷に典型的なものであるものの，肝損傷の直接の原因は明らかでなく，抗体－放射性核種複合体による以前の損傷が肝毒性を引き起こした可能性もあると判断し，「definite DILI」であると評価した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量 1.3 mg/m^2 は，この併用試験における MTD を超えていると判断された。

- 被験者 ID 0241153：5[redacted] 歳のカナダ出身の白人男性。被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 mg/m^2）と R-CVP の併用を 3 サイクル行った。Cycle 2 にて ALT および AST の増加（最大 Grade 2），総ビリルビンおよび直接ビリルビンの増加（それぞれ最大 Grade 2 および Grade 3）および ALP 値 214 IU/L が認められた。治験依頼者は臨床検査値の基準および交絡因子を考慮し，肝機能検査値の増加について明確に説明できる要因が他にないことから，本被験者が Hy's Law の基準に該当すると判断した。HEAB は，臨床検査値異常について，その発現経過および症状が DILI に典型的なものであるが，原因となった薬剤は確定できないと判断した。CY，アセトアミノフェン，さらにベースラインの脂肪肝［コンピュータ断層撮影（CT）スキャンによる］が関連していると判断された。HEAB は，「probable DILI」であると評価した。回復後，被験者は低用量の CY による再治療を受けたが，再発は認められなかった。

2.1.5.1.5. 肝毒性のリスク因子の分析

肝毒性（集）の発現頻度を内因性要因および外因性要因別に評価した。肝毒性（集）には VOD のほか，non-VOD の肝毒性（集）も含まれる。治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した VOD を含むすべての VOD についての詳細な解析は 2.1.5.1.6 項に示した。

2.1.5.1.5.1. 注目すべき内因性要因の影響

2.1.5.1.5.1.1. 無作為割り付け時の年齢

2 つの年齢区分で層別解析を実施した。

- 55 歳以上または 55 歳未満： ALL 患者の転帰に影響を及ぼすと考えられる 3 つの層別因子のうちの 1 つであるため，プロスペクティブに層別解析を実施した。

- 65 歳以上または 65 歳未満：本 2.7.4 項における安全性評価のため，層別解析を実施した。

2 つの年齢区分を用いた年齢別の層別解析の要約を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.322 および Table 14.3.1.7.11.39.222 に示した。

2.1.5.1.5.1.1.1. 55 歳未満または 55 歳以上

2.1.5.1.5.1.1.1.1. B1931022 試験

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，55 歳未満の被験者はそれぞれ 104 例および 91 例，55 歳以上の被験者はそれぞれ 60 例および 52 例が無作為割り付けされた。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，55 歳以上および 55 歳未満の被験者でそれぞれ 53.3%（32/60 例）および 49.0%（51/104 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 31.7%（19 例）および 27.9%（29 例），Grade 5 ではそれぞれ 1.7%（1 例）および 3.8%（4 例）であった。Grade 5 は HSCT 施行ありで発現した VOD 5 例が認められた。これらの個々の叙述は 2.1.5.1.2.3.1 項に示した。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，55 歳以上および 55 歳未満でそれぞれ 32.7%（17/52 例）および 35.2%（32/91 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 17.3%（9 例）および 13.2%（12 例），Grade 5 では認められなかった。

投与群間での比較

- 55 歳以上の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 53.3%（32/60 例）および 32.7%（17/52 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 31.7%（19 例）および 17.3%（9 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 1.7%（1 例，HSCT 施行ありで発現した VOD）であった。

- 55 歳未満の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 49.0%（51/104 例）および 35.2%（32/91 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 27.9%（29 例）および 13.2%（12 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 3.8%（4 例，HSCT 施行ありで発現した VOD）であった。

2.1.5.1.5.1.1.1.2. その他の臨床試験

- ALL 患者の併合データでは，肝毒性（集）の発現頻度は，B1931022 試験と同様の結果が得られ，55 歳以上および 55 歳未満でそれぞれ 53.8%（42/78 例）および 49.3%（66/134 例）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.300）。

- B1931010 試験および NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）においては，年齢による層別解析は行わなかった。

2.1.5.1.5.1.1.2. 65 歳以上または 65 歳未満

2.1.5.1.5.1.1.2.1. B1931022 試験

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，65 歳未満の被験者はそれぞれ 134 例および 127 例，65 歳以上の被験者は 30 例および 16 例が無作為割り付けされた。被験者の大部分は 65 歳未満であり，この年齢での肝毒性（集）の層別解析の結果の解釈は限定的である可能性が示唆された。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，65 歳以上および 65 歳未満の被験者でそれぞれ 53.3%（16/30 例）および 50.0%（67/134 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 30.0%（9 例）および 29.1%（39 例），Grade 5 ではそれぞれ 3.3%（1 例）および 3.0%（4 例）（いずれも HSCT 施行ありで発現した VOD）であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の VOD の発現頻度は，65 歳以上および 65 歳未満の被験者でそれぞれ 16.7%（5/30 例）および 12.7%（17/134 例）であった。VOD の発現状況別では，HSCT 施行なしで発現した VOD がそれぞれ 6.7%（2 例）および 2.2%（3 例）であり，HSCT 施行ありで発現した VOD がそれぞれ 10.4%（14 例）および 10.0%（3 例）であった。65 歳以上で治験薬の投与後に HSCT を施行したのは 6 例であった（被験者 ID 10701004，10711001，11151002，11171002，11851001 および 12111001）（Table 37，B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7.7）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，65 歳以上および 65 歳未満の被験者でそれぞれ 37.5%（6/16 例）および 33.9%（43/127 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 12.5%（2 例）および 15.0%（19 例），Grade 5 では認められなかった。

投与群間での比較

- 65 歳以上の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 53.3%（16/30 例）および 37.5%（6 例/16 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 30.0%（9 例）および 12.5%（2 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 3.3%（1 例，VOD）であった。

- 65 歳未満の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 50.0%（67/134 例）および 33.9%（43/127 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 29.1%（39 例）および 15.0%（19 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 3.0%（4 例，VOD）であった。

全般的に，全 Grade の肝毒性（集）の発現頻度は，両群で 65 歳以上および 65 歳未満の被験者で同様であり，また Grade 3 以上の発現頻度についても同様であった。

2.1.5.1.5.1.1.2.2. その他の臨床試験

ALL 患者の併合データでは，肝毒性（集）の発現頻度について B1931022 試験と同様の結果が得られ，65 歳未満で 50.3%（88/175 例）および 65 歳以上で 54.1%（20/37 例）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.44.200）。

B1931010 試験および NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）においては，年齢による肝毒性（集）の層別解析は行わなかった。

2.1.5.1.5.1.2. 性別

2.1.5.1.5.1.2.1. B1931022 試験

B1931022 試験における肝毒性（集）の性別での層別解析を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.3.322 に要約した。

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で，男性はそれぞれ 91 例および 92 例，女性はそれぞれ 73 例および 51 例が無作為割り付けされた。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，男性および女性でそれぞれ 51.6%（47/91 例）および 49.3%（36/73 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 31.9%（29 例）および 26.0%（19 例），Grade 5 ではそれぞれ 3.3%（3 例）および 2.7%（2 例）であった。Grade 5 では HSCT 施行ありで発現した VOD が 5 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の肝毒性（集）の発現頻度は，男性および女性でそれぞれ 33.7%（31/92 例）および 35.3%（18/51 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）ではそれぞれ 15.2%（14 例）および 13.7%（7 例），Grade 5 ではいずれの性別でも認められなかった。

投与群間での比較

- 男性被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 51.6%（47/91 例）および 33.7%（31/92 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 31.9%（29 例）および 15.2%（14 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 3.3%（3 例，VOD）であった。

- 女性被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 49.3%（36/73 例）および 35.3%（18/51 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 26.0%（19 例）および 13.7%（7 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 2.7%（2 例，VOD）であった。

全般的に，全 Grade の肝毒性（集）の発現頻度は，両群において男性および女性の被験者で同様であり，また Grade 3 または 4 の発現頻度についても同様であった。

2.1.5.1.5.1.2.2. その他の臨床試験

ALL 患者の併合データおよび NHL 単剤投与試験では，性別ごとの肝毒性（集）の発現頻度について，層別解析は行わなかった。本項では，ALL 患者の併合データで認められた性別ごとの肝機能障害に関する事象について述べる。ALL 患者の併合データで，「肝胆道系障害」が報告された被験者は，全 Grade で男性 37.6%（47/125 例）および女性 25.3%（22/87 例）であった。最も高頻度で認められた「肝胆道系障害」は，男性および女性の被験者で，高ビリルビン血症がそれぞれ 34 例（27.2%）および 12 例（13.8%），VOD がそれぞれ 17 例（13.6%）および 9 例（10.3%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.5.200）。

2.1.5.1.5.1.3. 人種

2.1.5.1.5.1.3.1. B1931022 試験

B1931022 試験における人種（白人，黒人，アジア人，その他の人種）別の肝毒性（集）の発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.4.322 に示した。

人種別被験者数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では白人 112 例，黒人 4 例，アジア人 31 例（うち日本人 13 例）およびその他の人種 17 例であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では白人 105 例，黒人 3 例，アジア人 20 例（うち日本人 6 例）およびその他の人種 15 例であった。

投与群内での比較

白人およびアジア人

イノツズマブ　オゾガマイシンが投与されたアジア人および治験薬投与終了後に HSCT を施行したアジア人の人数が比較的少なかったため，本結果の解釈を結論付けることはできなかった。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，白人およびアジア人でそれぞれ 53.6%（60/112 例）および 51.6%（16/31 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 32.1%（36 例）および 22.6%（7 例），Grade 5 では白人およびアジア人に VOD が 1.8%（2 例）および 6.5%（2 例）に認められた。HSCT 施行ありで発現した VOD はいずれも死亡に至り，2 例は日本人（被験者 ID 10081002，12721004），1 例はドイツ人（被験者 ID 10141007），1 例はポーランド人（被験者 ID 11511010）であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の白人 15 例（13.4%）に VOD が認められた（Grade 1 が 1 例，Grade 2 が 2 例，Grade 3 が 5 例，Grade 4 が 5 例および Grade 5 が 2 例）。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群のアジア人 5 例（16.1%）に VOD が認められた［Grade 2 が 1 例，Grade 3 が 1 例，Grade 4 が 1 例および Grade 5 が 2 例（日本人：被験者 ID 10081002 および 12721004）］。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，白人およびアジア人でそれぞれ 32.4%（34/105 例）および 40.0%（8/20 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 14.3%（15 例）および 5.0%（1 例），Grade 5 では白人，アジア人ともに認められなかった。

黒人およびその他の人種

- 両群で計 7 例の黒人被験者が治験に参加したが，被験者数が極めて少なかったため，この人種の部分集団での最終的な結論は導けなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行歴のある 1 例（25.0%）（被験者 ID 12631003）において，Cycle 1 のイノツズマブ オゾガマイシン投与後に Grade 3 の HSCT 施行なしで発現した VOD 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，1 例（33.3%）に肝毒性（集）である Grade 3 の高ビリルビン血症および Grade 1 のトランスアミナーゼ上昇が認められた。治験担当医師が選択した標準化学療法群で VOD は認められなかった。

- その他の人種の被験者における肝毒性（集）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低く，イノツズマブ　オゾガマイシン群 29.4%（5/17 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群 40.0%（6/15 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 17.6%（3 例）および 26.7%（4 例）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 5 の VOD が 1 例に認められた。

投与群間での比較

- 白人被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 53.6%（60/112 例）および 32.4%（34/105 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 32.1%（36 例）および 14.3%（15 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 1.8%（2 例，VOD）であった。

- アジア人被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 51.6%（16/31 例）および 40.0%（8/20 例）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 22.6%（7 例）および 5.0%（1 例），Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 6.5%（2 例，VOD）であった。

全般的に，白人およびアジア人被験者では，全 Grade および Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度は同様であり，「その他の人種」の被験者ではわずかに低かった。しかしながら，黒人被験者での部分集団では被験者数が少なく，結果を結論付けることはできなかった。

2.1.5.1.5.1.4. ベースラインの肝障害

B1931022 試験における肝毒性（集）の発現状況について，米国国立がん研究所（NCI）の臓器機能障害ワーキンググループ（ODWG）による「ベースラインでの肝障害の基準」（5.1.6.2 項）に則り，要約を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.8.322 に示した。

2.1.5.1.5.1.4.1. B1931022 試験

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ベースラインの肝機能は，正常がそれぞれ 121 例および 109 例，軽度肝障害がそれぞれ 41 例および 33 例，中等度肝障害はイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 2 例（被験者 ID 10451001 および 11681001）に認められた。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，肝機能正常例および軽度肝障害例でそれぞれ 47.1%（57 例）および 63.4%（26 例）であり，Grade 3 以上の肝毒性（集）はそれぞれ 24.8%（30 例）および 43.9%（18 例）であった。Grade 5 の肝毒性（集）は肝機能正常例の 5 例（いずれも VOD）にみられた。中等度肝障害例の 2 例には肝毒性（集）は認められなかった。VOD は肝機能正常例 121 例中 19 例（15.7%）に，軽度肝障害例 41 例中 3 例（7.3%）に認められた。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，肝機能正常例および軽度肝障害例でそれぞれ 34.9%（38 例）および 30.3%（10 例）であり，Grade 3 以上の肝毒性（集）はそれぞれ 14.7%（16 例）および 12.1%（4 例）であった。Grade 5 の肝毒性（集）は認められなかった。VOD は肝機能正常例 1 例に認められた。

投与群間での比較

- 肝機能正常例の肝毒性（集）の発現頻度は，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 47.1%（57 例）および 34.9%（38 例）であり，

Grade 3 以上の肝毒性（集）はそれぞれ 24.8%（30 例）および 14.7%（16 例）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 5 例（いずれも VOD）に認められた。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，全 Grade および Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度は，肝機能正常例と比較して軽度肝障害例で高かった。しかしながら，VOD の発現例数は肝機能正常例で 19 例（15.7%），軽度肝障害例で 3 例（7.3%）であった。

併合した被験者データの PK 解析では，ALL および NHL の被験者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対する肝障害の影響を評価した（PMAR-EQDD-B193a-DP4-202 Supplement）。

2.1.5.1.5.1.4.2. その他の臨床試験

肝毒性（集）の発現頻度は，肝機能正常例で 48.3%，軽度肝障害例で 59.0%であり，ALL 患者の併合データの結果は B1931022 試験と同様であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.8.300）。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）においては，ベースラインの肝機能に基づく肝毒性（集）の評価は行わなかった。

2.1.5.1.5.1.5. ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合

B1931022 試験におけるベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合別（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満）に肝毒性（集）の要約を示した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.9.322）。

ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 90%以上であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 107 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 85 例であった。70%以上 90%未満であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 30 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 15 例であった。70%未満であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 17 例であった。

<u>投与群内での比較</u>

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，全 Grade ではベースラインの 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」でそれぞれ 51.4%および 50.0%であった。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%であり，Grade 5 では「90%以上の被験者」5 例に認められた（VOD）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，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」でそれぞれ 32.9%および 40.0%であった。Grade 3 以上では「90%以上の被験者」で 14.1%，「70%以上 90%未満の被験者」で 20.0%であり，Grade 5 では認められなかった。

投与群間での比較

- ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 90%以上の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 51.4%および 32.9%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 31.8%および 14.1%，Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ VOD が 5 例認められた。

- ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 70%以上 90%未満の被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 50.0%および 40.0%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 33.3%および 20.0%であった。

- ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が 70%未満の被験者において，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例で，Grade 1 の AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加および GGT 増加が認められた。また治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例で，Grade 3 の高ビリルビン血症および Grade 1 の黄疸が認められた。

投与開始早期に多くの有害事象が発現していたことから，ベースラインの CD22 発現量が反映されているかを検討した。Cycle 1 で発現頻度が 5%以上の肝胆道系障害は高ビリルビン血症であった。各部分集団（ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合：70%未満，70%以上 90%未満，90%以上）での発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 0 例，3 例（10.0%）および 8 例（7.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群ではそれぞれ 1 例（5.9%），5 例（33.3%）および 8 例（9.4%）であった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix 1 Table 14.3.1.2.9.2.522）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における肝毒性（集）の発現頻度および重症度は「CD22 陽性かつベースラインの白血病性芽球割合が 90%以上」の被験者と「CD22 陽性かつベースラインの白血病性芽球割合が 70%以上 90%未満」の被験者で同様であった。「CD22 陽性かつベースラインの白血病性芽球割合が 70%未満」の被験者では肝毒性（集）はほとんど認められなかったため（イノツズマブ　オゾガマイシン群 1/5 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 1/17 例），他の部分集団との意義のある比較はできなかった。

2.1.5.1.5.2. 注目すべき外因性要因の影響

2.1.5.1.5.2.1. サルベージ療法

2.1.5.1.5.2.1.1. B1931022 試験

B1931022 試験におけるサルベージ療法（1 次および 2 次）の次数別の肝毒性（集）の発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.6.322 に示した。

1 次サルベージの被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 111 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 95 例であり，2 次サルベージの被験者はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 51 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 47 例であった。また 3 例のサルベージの次数が「その他」であった（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 1 例）。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性（集）の発現頻度は，1 次サルベージの部分集団（46.8%）と比べ 2 次サルベージの部分集団（58.8%）で高かった。Grade 3 以上はそれぞれ 23.4%および 41.2%, Grade 5 はそれぞれ 4 例および 1 例であった（Grade 5 はいずれも VOD）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度は，1 次サルベージの部分集団（32.6%）および 2 次サルベージの部分集団（36.2%）で同程度であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 13.7%および 17.0%，Grade 5 では認められなかった。

投与群間での比較

- 1 次サルベージの部分集団の肝毒性（集）の発現頻度は，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 46.8%および 32.6%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 23.4%および 13.7%, Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群の 4 例に VOD が認められた。

- 2 次サルベージの部分集団の肝毒性（集）の発現頻度は，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 58.8%および 36.2%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 41.2%および 17.0%であった。

2 次サルベージ療法としてイノツズマブ　オゾガマイシンを投与された被験者の方が，1 次サルベージ療法として投与された被験者と比較して，肝毒性（集）の頻度および重症度は高かった。治験担当医師が選択した標準化学療法群の被験者では，サルベージ療法（1 次および 2 次）ごとに肝毒性（集）の頻度および重症度に違いは認められなかった。

2.1.5.1.5.2.1.2. その他の臨床試験

ALL 患者の併合データでも肝毒性（集）について B1931022 試験と同様の結果が認められた。3 次以上のサルベージまたは不明の部分集団で，肝毒性（集）の発現頻度が高くなることはなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した肝毒性（集）は，各部分集団［1 次サルベージ，2 次サルベージおよびその他（3 次以上のサルベージまたは不明）］で，それぞれ 46.3%，60.0%および 47.6%に認められた。Grade 3 以上では，それぞれ 23.1%，35.7%および 19.0%に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.6.300）。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）では，サルベージの次数に基づいた肝毒性（集）の評価は行わなかった。

2.1.5.1.5.2.2. HSCT 施行歴

2.1.5.1.5.2.2.1. B1931022 試験

B1931022 試験における治験前の HSCT 施行歴別に肝毒性（集）の発現状況を B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.7.1 に示した。

少なくとも 1 回以上 HSCT 施行歴がある被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 29 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 26 例であった。HSCT 施行歴がない被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 135 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 117 例であった。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性(集)の発現頻度は, HSCT 施行歴ありおよび HSCT 施行歴なしの被験者でそれぞれ 17 例（58.6%）および 66 例（48.9%）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 48.3%および 25.2%, Grade 5 では HSCT 施行ありで発現した VOD がそれぞれ 2 例および 3 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の肝毒性（集）の発現頻度は，HSCT 施行歴ありおよびなしの被験者でそれぞれ 8 例（30.8%）および 41 例（35.0%）であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 15.4%および 14.5%，Grade 5 では認められなかった。

投与群間での比較

- HSCT 施行歴がある被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 58.6%および 30.8%であった。Grade 3 以上では 48.3%および 15.4%, Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 6.9%であった。

- HSCT 施行歴がない被験者の肝毒性（集）の発現頻度は，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 48.9%および 35.0%であった。Grade 3 以上では 25.2%および 14.5%, Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 2.2%であった。

2.1.5.1.5.2.2.2. その他の臨床試験

ALL 患者の併合データでは，肝毒性（集）の発現頻度は，HSCT 施行歴ありおよび HSCT 施行歴なしの被験者でそれぞれ 55.3%および 49.7%であった。Grade 3 以上では 34.0%および 24.8%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.300）。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験では，治験前の同種 HSCT の施行は除外基準であった。

2.1.5.1.5.2.3. 地域

2.1.5.1.5.2.3.1. B1931022 試験

B1931022 試験における地域（北米，欧州，アジア，その他）別の肝毒性（集）の発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.5.322 に示した。

被験者数は，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，北米ではそれぞれ 75 例および 74 例，欧州ではそれぞれ 61 例および 54 例，アジアではそれぞれ 26 例および 15 例であった。その他の地域（オーストラリア）では 2 例でいずれもイノツズマブ　オゾガマイシン群であった。

投与群内での比較

- イノツズマブ　オゾガマイシン群の肝毒性(集)の発現頻度はアジアで 53.8%, 北米で 48.0%, 欧州で 50.8%であった。Grade 3 以上ではアジアで 23.1%, 北米で 22.7%, 欧州で 37.7%, Grade 5 ではアジアで 2 例（7.7%），北米で 1 例（1.3%），欧州で 2 例（3.3%）であった。欧州では 61 例中 12 例（19.7%）に VOD が認められ，2 例は HSCT 施行なしで発現した VOD，10 例は HSCT 施行ありで発現した VOD であった。アジアでは 26 例中 5 例（19.2%）に VOD が認められ，1 例は HSCT 施行なしで発現した VOD，4 例は HSCT 施行ありで発現した VOD であった。北米では 75 例中 5 例(6.7%)に VOD が認められ, 2 例は HSCT 施行なしで発現した VOD, 3 例は HSCT 施行ありで発現した VOD であった（Table 37）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の発現頻度はアジアで 40.0%，北米で 36.5%，欧州で 29.6%であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度は，アジアで 6.7%，北米で 13.5%および欧州で 18.5%であった。アジアで 1 例に HSCT 施行ありで発現した VOD が認められた。

投与群間での比較

- 北米の部分集団の肝毒性（集）の発現頻度は，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 48.0%および 36.5%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 22.7%および 13.5%，Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 1.3%であった。

- 欧州の部分集団の肝毒性（集）の発現頻度は，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 50.8%および 29.6%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 37.7%および 18.5%，Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 3.3%であった。

- アジアの部分集団の肝毒性（集）の発現頻度は，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 53.8%および 40.0%であった。Grade 3 以上ではそれぞれ 23.1%および 6.7%，Grade 5 ではイノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 7.7%であった。

全般的に，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した際に認められた肝毒性（集）の発現頻度は地域間でばらつきがあり，Grade 3 以上では，北米，アジアおよび欧州でそれぞれ 22.7%，23.1%および 37.7%と幅が認められた。VOD の発現頻度も地域間でばらつきがあり，北米では最も発現頻度が低く（6.7%），アジア（19.2%）および欧州（19.7%）で高かった。

2.1.5.1.5.2.3.2. その他の臨床試験

B1931010 試験は米国のみで被験者を組み入れたため, ALL 患者の併合データにおけるデータは, 北米の部分集団の被験者が多くなったこと以外は，B1931022 試験におけるデータと差は認められなかった。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）については，地域ごとの肝毒性（集）の分析は行わなかった。

2.1.5.1.5.3. ベースライン因子による単変量解析および多変量解析

上記の分析に加え，B1931022 試験については，CTCAE で Grade 3 以上の肝毒性（集）に関する有害事象と注目すべきベースラインの因子（肝疾患，肝炎の既往歴およびベースラインの末梢血中の芽球等）間の潜在的な関連を調べるため，ロジスティック回帰を用いて単変量解析および多変量解析を実施した。本解析においては，治験期間中および治験薬投与終了後に発現した VOD を含む Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度に影響すると考えられる因子を含めた。検討した因子は，年齢，性別，サルベージ療法，HSCT 施行歴，治験開始前の肝疾患の既往，治験開始前のアスパラギナーゼの使用，NCI の ODWG による「ベースラインでの肝機能障害の基準」，骨髄芽球，末梢血の芽球および ECOG PS であった。治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した VOD に対する解析の詳細は 2.1.5.1.7 項に示した。

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）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），肝機能障害（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），Table 34］。

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ベースラインの肝機能障害が除かれ，もう一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［$p<0.05$（両側）］。したがって，HSCT 施行歴のある被験者，治験開始前の肝疾患や肝炎の既往のある被験者，または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［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）］。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。

Table 34.　ロジスティック回帰による Grade 3 以上の肝毒性（集）に含まれる有害事象と被験者背景の関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	部分集団の例数	推定値	標準誤差	オッズ比	95%CI	p 値
単変量解析						
イノツズマブ　オゾガマイシン（N=164）						
年齢（55 歳以上，55 歳未満）	60, 104	0.18	0.35	1.198	0.600, 2.395	0.608
性別（女性，男性）	73, 91	-0.28	0.35	0.752	0.380, 1.491	0.415
HSCT 施行歴（あり，なし）	29, 135	1.02	0.42	2.772	1.214, 6.330	0.015
サルベージ療法（2 次以上，1 次）	51, 111	0.83	0.36	2.289	1.125, 4.655	0.022
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	48, 116	1.76	0.38	5.816	2.773, 12.199	<0.0001
アスパラギナーゼ使用歴（あり，なし）	106, 58	-0.26	0.35	0.773	0.386, 1.549	0.468
肝障害（軽度／中等度／重度，正常）[a]	43, 121	0.78	0.37	2.184	1.050, 4.547	0.037
骨髄芽球（50%以上，50%未満）	109, 53	-0.30	0.36	0.738	0.364, 1.497	0.400
末梢血の芽球数（1000/μL 超，1000/μL 以下）	55, 108	-0.89	0.40	0.409	0.186, 0.903	0.027
ECOG PS（2，1 以下）	21, 143	0.69	0.48	2.000	0.782, 5.118	0.148
投与期間（連続）	164	0.1 0	0.17	1.102	0.790, 1.539	0.566
治験担当医師が選択した標準化学療法（N=143）						
年齢（55 歳以上，55 歳未満）	52, 91	0.32	0.48	1.378	0.538, 3.530	0.504
性別（女性，男性）	51, 92	-0.12	0.50	0.886	0.333, 2.361	0.809
HSCT 施行歴（あり，なし）	26, 117	0.07	0.60	1.070	0.328, 3.491	0.911
サルベージ療法（2 次以上，1 次）	47, 95	0.26	0.49	1.294	0.496, 3.378	0.599
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	37, 106	0.68	0.50	1.973	0.745, 5.229	0.172
アスパラギナーゼ使用歴（あり，なし）	82, 61	-0.01	0.48	0.990	0.389, 2.525	0.984
肝障害（軽度／中等度／重度，正常）[a]	33, 109	-0.22	0.60	0.802	0.248, 2.589	0.712
骨髄芽球（50%以上，50%未満）	99, 43	-0.41	0.49	0.661	0.252, 1.734	0.400
末梢血の芽球（1000/μL 超，1000/μL 以下）	37, 104	-0.48	0.59	0.620	0.194, 1.980	0.420
ECOG PS（2，1 以下）	17, 125	-1.05	1.06	0.349	0.044, 2.787	0.321
投与期間（連続）	143	0.11	0.22	1.117	0.729, 1.710	0.612
多変量解析						
イノツズマブ　オゾガマイシン（N=159）						
HSCT 施行歴（あり，なし）	28, 131	1.16	0.48	3.205	1.262, 8.140	0.014
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	45, 114	1.99	0.42	7.317	3.193, 16.768	<0.0001
末梢血の芽球（1000/μL 超，1000/μL 以下）	53, 106	-1.36	0.49	0.257	0.099, 0.666	0.005
治験担当医師が選択した標準化学療法（N=143）						
SLENTRY=0.3 および SLSTAY=0.1 としたステップワイズ法による回帰分析の結果，最終モデルに残った有意なベースライン因子は存在しなかった。						

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.1.8.322

CI: 信頼区間, CTCAE: 有害事象共通用語規準, ECOG PS: 米国 Eastern Cooperative Oncology Group 基準による全身状態, HSCT: 造血幹細胞移植

a　米国国立がん研究所（NCI）の臓器機能障害ワーキンググループ（ODWG）の基準に則った。

2.1.5.1.6. 静脈閉塞性疾患（VOD）

2.1.5.1.6.1. 静脈閉塞性疾患（VOD）の診断

VOD は HSCT の主な重篤な合併症であり，特に同種 HSCT 施行後にみられる [8]。VOD の診断は難しく，診断には病理組織学的な評価を必要とするが，HSCT 施行後の早期においては出血のリスクが高いため，ときに診断不可能となる。

前述したように，ファイザー社の臨床試験では，VOD は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 試験においては，治験薬との因果関係，重症度もしくは投与群にかかわらず，無作為割り付け後 2 年間は VOD が報告されるように，治験実施計画書に要件を記載した。B1931022 試験で治験担当医師へ提供した VOD を診断するためのガイダンスについては 1.1.2.2.10.2 項に示した。

2.1.5.1.6.2. 治験薬投与期間中または HSCT 施行後の VOD の発現頻度

B1931022 試験および B1931010 試験において認められた VOD の発現頻度を Table 35 に示した。さらに HSCT 施行歴により被験者を分類した。

2.1.5.1.6.2.1. VOD

細胞毒であるカリケアマイシンを含有するイノツズマブ　オゾガマイシンを含む抗体薬物複合体（ADC）に対して，臨床および非臨床における VOD を含む肝毒性が認められた。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（M2.6.6.9.1 項）。

ALL および NHL 患者を対象としたファイザー社の臨床試験において，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 が認められた。試験別の内訳は，B1931022 試験で 164 例中 22 例（13.4%），B1931010 試験で 72 例中 4 例（5.6%），NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）で 173 例中 1 例（0.6%），NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）で 372 例中 6 例（1.6%）および B1931003 試験で 103 例中 1 例（1.0%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.322，Table 14.3.2.4.9.1.310，Table 14.3.2.4.9.1.291，Table 14.3.2.4.9.1.292，B1931003 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.9.1.1.1，Table 14.3.1.2.9.1.1.2）。

2.1.5.1.6.2.2. 無作為割り付け後 2 年間で認められた VOD

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 22 例（13.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 1 例（0.7%）に VOD が認められた（Table 35）。

B1931010 試験では，治験全体で 72 例中 4 例（5.6%）に VOD が認められたが，この 4 例は HSCT 施行歴がなかった（Table 35）。この 4 例は第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）の被験者であった（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.310）。

ALL 患者の併合データでは，212 例中 26 例（12.3%）に VOD が認められた（安全性追加解析 Table 14.3.2.4.9.1.300）。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験では，173 例中 1 例（0.6%）に VOD が認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.6.291）。

医師主導臨床試験では 15 件，コンパッショネートユースでは 4 件に VOD が認められた（医師主導臨床試験で器官別大分類「血管障害」に分類された VOD 1 件を含む）

各試験での VOD に関する叙述については，個々の試験の総括報告書に示し，医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースに関する叙述はそれぞれ第 5 部に添付した。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団での VOD 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 35）。

2.1.5.1.6.2.3. 治験期間中または治験薬投与終了後の前処置／HSCT 施行前に発現した VOD（HSCT 施行なしで発現した VOD）

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。

B1931010 試験では，72 例中 2 例（2.8%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められた。このうち 1 例は，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ポナチニブによる ALL の維持療法が行われた。

ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験の計 236 例のうち，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 7 例（3.0%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められた（Table 35）。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験では，173 例中 1 例（0.6%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められた。

NHL 患者を対象としたリツキシマブとの併用投与試験およびリツキシマブと化学療法との併用投与試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 471 例中 4 例（0.8%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められた。

コンパッショネートユースの被験者 3 例に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められ，2 例は ALL 患者であり，もう 1 例は NHL 患者であった。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団での HSCT 施行なしで発現した VOD 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，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　オゾガマイシン群の 1 例は，治験薬投与前の HSCT 施行歴を有していた（Table 35）。

2.1.5.1.6.2.4. 治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した VOD（HSCT 施行ありで発現した VOD）

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 例が HSCT を施行した。このうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 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 1 例（3.1%）に VOD が認められた（Table 35）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行ありで発現した VOD による死亡が 5 例認められ，5 例中 2 例は 2 度目または 3 度目の非血縁ドナーからの HSCT 後に死亡に至った（Table 20，Table 37）。本 2.7.4 項のデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，VOD による死亡は認められなかった。データカットオフ日後に VOD により死亡した 3 例の詳細は 2.1.5.1.6.2.5 項に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された被験者に認められた HSCT 施行ありで発現した VOD は，B1931022 試験データの単変量解析および多変量解析により，年齢および 2 剤のアルキル化剤による前処置がリスク因子であることが確認された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.2）。

B1931010 試験では，72 例中 24 例が HSCT を施行した。このうち 2 例（8.3%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が認められ，そのうち 1 例は Grade 5 の事象であった。2 例とも第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）で認められた（Table 35，安全性追加解析 Table 14.3.2.2.1.210）。

ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験の 101 例（治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者）のうち，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 19 例（18.8%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が認められた（Table 35）。

NHL 患者を対象とした試験では，大部分の被験者は HSCT を施行しなかった。NHL 患者を対象とした単剤投与試験では，HSCT 施行ありで発現した VOD は認められなかった。リツキシマブとの併用投与試験およびリツキシマブと化学療法との併用投与試験では，3 例に HSCT 施行ありで発現した VOD が認められた。

コンパッショネートユースの被験者 1 例（ALL 患者）に HSCT 施行ありで発現した VOD が認められた。

＜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 は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 9 例中 4 例（44.4%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 3 例中 1 例（33.3%）に認められた（Table 35）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行ありで発現した VOD により 1 例が死亡した［Table 37，日本人追加解析 Table 14.3.2.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

Table 35.　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	3/135	2/29	17/77	12/66	5/11	22/164	15/135	7/29
オゾガマイシン	(3.0%)	(2.2%)	(6.9%)	(22.1%)	(18.2%)	(45.5%)	(13.4%)	(11.1%)	(24.1%)
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	0	1/4	4/9	2[j]/6	2[k]/3	5/13	2/9	3/4
オゾガマイシン	(7.7%)		(25.0%)	(44.4%)	(33.3%)	(66.7%)	(38.5%)	(22.2%)	(75.0%)
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：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.1,　　例数（%）
B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.5.2.2，Listing 16.2.5.2.3.2，Listing 16.2.6.6
日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.2.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）
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 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。追跡調査期間中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
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）。

B1931022 試験

イノツズマブ　オゾガマイシン群において VOD は 22 例に認められた。

- HSCT 施行なしで発現した VOD：164 例中 5 例（3.0%）に発現した。発現頻度は HSCT 施行歴が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（6.9%および 2.2%）。

- HSCT 施行ありで発現した VOD：イノツズマブ　オゾガマイシン投与を受けた 77 例中 17 例（22.1%）に発現した。発現頻度は HSCT 施行歴が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（45.5%および 18.2%）。

- Grade 5 の事象：5 例に Grade 5 の HSCT 施行ありで発現した VOD がみられた（Table 37）。そのうちの 1 例は治験薬投与前に HSCT 施行歴のある被験者で治験薬投与終了後に施行した 2 回目の HSCT（非血縁ドナー）後に VOD を発現し死亡に至った。別の 1 例は試験開始前に 2 回の HSCT 施行歴を有する被験者で，治験薬投与終了後の HSCT（非血縁ドナー）施行後に VOD を発現していた。死亡例 5 例の叙述は B1931022 試験総括報告書補遺に示し，その要約を Table 20 に示した。

＜日本人集団＞

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，VOD は 5 例に認められた。

- HSCT 施行なしで発現した VOD：13 例中 1 例（7.7%）に発現した。この 1 例は HSCT 施行歴ありの被験者であった（Table 35）。

- HSCT 施行ありで発現した VOD：9 例中 4 例（44.4%）に発現した。発現頻度は，治験薬投与前の HSCT の施行歴あり（66.7%）の方が施行歴なし（33.3%）と比較して高かった（Table 35）。

- Grade 5 の事象は 2 例に認められた（被験者 ID：10081002，12721004）［Table 20，日本人追加解析 Table 14.3.1.2.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

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 36 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 36.　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)	N/A	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：Table 37，B1931022 試験（5.3.5.1.1.2）総括報告書補遺 Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.3.1，Listing 16.2.7.7，Appendix 14.3.3.2，Appendix 14.3.3.2.1
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，N/A：該当せず，TBI：全身放射線照射，VOD：静脈閉塞性肝疾患

B1931010 試験

- 治験全体（72 例）では，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後，4 例（5.6%）に VOD が認められたが，いずれの被験者にも HSCT 施行歴はなかった（Table 35）。

- イノツズマブ　オゾガマイシン投与後，HSCT 施行なしで発現した VOD は 72 例中 2 例（2.8%）に，HSCT 施行ありで発現した VOD は 24 例中 2 例（8.3%）に認められた。この発現頻度は B1931022 試験より低かった（Table 35）。

治験担当医師から報告された B1931022 試験および B1931010 試験での VOD の個々の被験者の詳細を Table 37 に示した［B1931022 試験：22 例（7 例は HSCT 施行歴あり），B1931010 試験：4 例］。

2.1.5.1.6.4 項に示した潜在的な肝関連の異常の可能性があるすべての被験者は，盲検下で独立した HEAB により評価された。イノツズマブ　オゾガマイシン群に対する HEAB の評価を Table 37 に示した。

以下については，1.1.2.2.10.3 項および B1931022 試験の治験実施計画書に示した。

- HEAB による評価の指標

- 評価パラメータ（肝臓に特異的な有害事象，身体所見および総ビリルビン値 2 mg/dL 超などの臨床検査値異常）

- 重症度の分類（軽度，中等度，重度）

- 診断の分類（definite，probable，possible）

個々の事象の HEAB 評価の詳細については，2.1.5.1.6.4 項に示した。

注：本 2.7.4 項での VOD または non-VOD である DILI の評価は，治験担当医師による評価を用い，HEAB 評価は参考とした。したがって，VOD または DILI に関連する要約表およびデータは治験担当医師の評価を示した。HEAB 評価および治験担当医師評価と HEAB 評価が異なる場合は脚注に追記した。

B1931022 試験において治験担当医師により VOD と評価された 22 例のうち，HEAB により 19 例は「possible」（4 例），「probable」（8 例），または「definite」（7 例）の VOD として評価されたが，残りの 3 例は IHCD と評価された（Table 37）。また，治験担当医師は VOD と評価しなかったが HEAB により「possible」の VOD と評価された被験者が 4 例認められた。

B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群において，1 例（被験者 ID 10041001）が HEAB により Grade 3 の HSCT 施行ありで発現した VOD と評価された[a]。この VOD は死亡時

[a] 日本人被験者

（Grade 5 の敗血症性ショックにより死亡）には未回復であった。本被験者では 1 サイクルの治験薬投与が行われ，最終投与から 37 日後に VOD が発現した。最終投与から HSCT 施行までの期間は 14 日であった。本被験者における HSCT の前処置は TBI，CY およびエトポシドであった。治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。

2.1.5.1.6.2.5. B1931022 試験でカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）以降に特定された VOD

B1931022 試験で治験薬が投与されたが 2016 年 3 月 8 日のデータベースロックまでに特定できなかった 4 例の VOD について，簡潔な叙述を以下に示した。この 4 例については本 2.7.4 項の表または一覧表に含めていない。

1. 被験者 ID 11031002：データベースロック後に VOD が報告された。病勢進行により生存の追跡調査が行われ，治験実施施設とは別の医療機関で HSCT が施行された。ファイザー社が要求する追跡調査情報の収集期間中に，治験実施施設の治験担当医師は，VOD または GVHD にみられる HSCT 施行後の毒性に気付き，2016 年 7 月 8 日に VOD として報告した。被験者は 3[redacted]歳の男性であり，再発 ALL によりイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 4 サイクル受けた後に治験薬投与を終了した。続いて，2 次（2013 年 8 月に MXN/AraC）および 3 次［2013 年 9 月に CY/クロファラビン（CLO）］のサルベージ療法を受けた後，2013 年 11 月 21 日に MUD による HSCT が施行された。この HSCT は，治験実施施設とは別の医療機関で CY/12 グレイ（Gy）TBI および抗胸腺細胞グロブリン（ATG）による前処置の後に施行された。2013 年 11 月 28 日，痛みを伴う肝肥大，体重増加および血小板減少症に基づき，肝 GVHD に対する VOD の可能性があると診断された。肝臓のドップラー超音波検査からは VOD の徴候は確認できなかった。診断が明確でないことから，VOD の可能性を考慮して defibrotide および GVHD に対する prednisone が投与された。肝関連事象は 2014 年 1 月 14 日までに回復した。治験担当医師は，肝関連事象はイノツズマブ　オゾガマイシンおよび化学療法による前処置に関連していると判断した。2014 年 5 月 10 日，病勢進行により被験者は死亡した。

2. 被験者 ID 10471009：データベースロック後に VOD の重篤な有害事象が報告された。治験担当医師は，本事象についての再評価後（重篤な有害事象を認知したのは 2016 年 8 月 11 日），2016 年 8 月 18 日に本事象を VOD として報告した。事前の検査診断では，GVHD の可能性が最も高いと考えられていた。被験者は 6[redacted]歳ヒスパニックの男性であり，病勢進行により FLAG（治験担当医師が選択した標準化学療法群）の投与を 4 サイクル受けた後に治験薬投与を終了した。Blinatumomab（CR を達成していた）の投与を 2 サイクル受けた後，BU/FLU/ATG による前処置を行い，2015 年 1 月 13 日に MUD による HSCT を施行した。HSCT の施行 2 日後，腹痛を評価するために行われた腹部のドップラー超音波検査では，肝酵素の増加および腹水によるびまん性の脂肪肝が認められた。所見からは，他の徴候はみられなかった。2015 年 5 月 22 日，腹水の持続により肝生検が行われ，鉄沈着（4+），軽度の脂肪肝，GVHD にみられる胆管損傷および DILI，敗血症やその他の毒性傷害にみられる肝細胞損傷を示した。被験者は同時に GVHD の治療を受けていた。その後，治験担当医師により VOD と臨床診断された。被験者は病勢進行により死亡した。VOD は死亡時点で継続していた。

3. 被験者 ID 10471014（IIR MDACC 2010-0991 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン投与下で報告された）：この重篤な有害事象（VOD）は，被験者が直近で参加していた医師主導臨床試験で報告された。本 2.7.4 項に対し，この VOD の事象についての簡潔な叙述をファイザー社

で作成している間，本被験者は B1931022 試験（治験担当医師が選択した標準化学療法群）にも参加していると認識された。被験者は 3[redacted] 歳の女性治験薬投与前に MUD による HSCT（前処置：CY/TBI）が施行され，抵抗性疾患により FLAG の投与を 1 サイクル受けた後に治験薬投与を終了した。その後，IIR MDACC 2010-0991 試験においてリツキシマブおよび減量した Hyper-CVAD 療法との併用下でイノツズマブ　オゾガマイシンが 4 サイクル投与され，BU/BLU/ATG による前処置を行い，2015 年 3 月 25 日に 2 回目の MUD による HSCT を施行した。2015 年 5 月 1 日，腹水，トランスアミナーゼ上昇，腹痛の発現により検査診断が行われ，スピロノラクトンおよびフロセミドの投与を開始し，穿刺を行った。HSCT 施行後 70 日目に行った肝生検により，細胞周囲の線維化，細胞の萎縮を伴う重度のうっ血，およびヘモジデリン沈着症が認められ，治験担当医師により，VOD の症状であると判断された。補助療法を含めた治療（穿刺および利尿薬等）が行われた。治験担当医師は，VOD はイノツズマブ オゾガマイシンの投与および移植前処置に関連している可能性があると判断した。被験者は 2016 年 6 月 28 日時点で生存していた。腹水およびトランスアミナーゼ上昇は未回復であった。

4. 被験者 ID 10701002：データベースロック後の 20[redacted] 年 7 月に治験実施施設を訪問した際，治験薬最終投与から約 3 ヵ月後の 20[redacted] 年 3 月に VOD が発現していたことが確認された。この VOD は CRF には記載されていなかったため，最終総括報告書の要約表および一覧表には含まれなかった。被験者は 2[redacted] 歳のアジア人女性で，2 次サルベージ療法として治験薬を投与された。ALL に対してアスパラギナーゼによる治療歴および HSCT 施行歴があった。B1931022 試験では治験担当医師が選択した標準化学療法群に割り付けられ，20[redacted] 年 12 月に MXN/Ara-C 併用投与を 1 サイクル受けたが，翌* 年 1 月に抵抗性により投与が中止された。その後，同* 年 1 月および 2 月に寛解導入療法（プレドニゾロン，ビンクリスチン，ダウノルビシン，シクロホスファミドおよびアスパラギナーゼ）が行われ，同*　年 3 月 [redacted] 日に HSCT が施行された（前処置：全身照射，フルダラビン，メルファラン）。同*　年 3 月 [redacted] 日に VOD と診断された。臨床所見として肝腫大および体重増加が認められた。被験者は，同*　年 4 月 [redacted] 日に VOD から回復した。

***：新薬承認情報提供時に置き換えた。**

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別 ／実施国 （治験実施計画書番号）	サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数	治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]	治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）	HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）	HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）	HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade	VOD の転帰 死因（該当する場合）	治験担当医師による VOD の因果関係評価
治験薬投与期間中または治験薬投与終了後に発現したが HSCT は施行なし：治験薬投与前に HSCT は施行なし（5 例）								
10471001 7[redacted]/白人/男性/米国 （B1931022）	1 次 3 サイクル	22	N/A			Probable，重度 Grade 3	未回復 PD	関連あり
10471003 7[redacted]/白人/男性/米国 （B1931022）	1 次 6 サイクル	57				Definite，重度 Grade 3	未回復 肺炎および MOF	関連あり
11511004[d] 2[redacted]/白人/男性/ ポーランド （B1931022）	2 次 単回投与	14				IHCD[d] Grade 2	未回復 PD およびシュードモナス性敗血症	関連あり
10021019 2[redacted]/ヒスパニック/ 女性/米国 （B1931010）	4 次 Cycle 4 Day 1	8				NA Grade 2	回復 追跡期間中に HSCT を施行したが肝毒性は認められなかった N/A（生存）	関連あり
10111004 6[redacted]/白人/男性/米国 （B1931010）	4 次 6 サイクル	60 （ポナチニブ初回投与 29 日後）				NA Grade 3	未回復 肺炎および PD	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別／実施国 （治験実施計画書番号）	サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数	治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]	治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）	HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）	HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）	HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade	VOD の転帰 死因（該当する場合）	治験担当医師による VOD の因果関係評価
治験薬投与期間中または治験薬投与終了後に発現したが HSCT は施行なし：治験薬投与前に HSCT を施行（2 例）								
12631003 2[redacted]/黒人/男性/ オランダ （B1931022）	2 次 1 サイクル	16	N/A	治験開始前： **CY**/TBI（6 Gy） MSD 418 日	N/A	Possible，軽度 Grade 3	回復 PD	関連あり（治験薬投与前の HSCT が随伴性の因子である可能性がある）
10051001[d] 4[redacted]/アジア人/男性/ 日本 （B1931022）	2 次 単回投与	15	N/A	治験開始前： **CY/TBI（12 Gy）** **MUD** 151 日	N/A	IHCD[d] Grade 4	未回復 好中球減少性敗血症（バチルス・セレウス）	関連あり（他の原因として好中球減少性敗血症または他の薬剤による多臓器不全の可能性あり；原因を明言することは不可能）
治験薬投与終了後に HSCT 施行：治験薬投与前に HSCT を施行なし（14 例）								
10081002 4[redacted]/アジア人/男性/ 日本 (B1931022)	1 次 Cycle 4 Day1	62	41/45	**CY/** **TBI（12 Gy）** **mMUD**	17	Definite，重度 Grade 5	死亡 VOD	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別 ／実施国 （治験実施計画書番号）	**サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]**	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰 死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
11851001 6[redacted]/白人/男性/米国 （B1931022）	2 次[e] Cycle 4 Day 1	43	23/28	ペントスタチン/ TBI（6 Gy） **MUD**	15	Definite，重度 Grade 4	未回復 虚血性心疾患，MI	関連あり
11361001 5[redacted]/白人/男性/ スペイン （B1931022）	1 次[e] 3 サイクル	51	35/42	**BU/THIO**/FLU/ATG **MUD**	9	IHCD および Probable，重度 Grade 3	未回復 敗血症性ショックによる MOF	関連あり（HSCT の前処置に関連する可能性もあり）
10581001 3[redacted]/白人/女性/米国 （B1931022）	1 次 1 サイクル	25	17/22	**CY/ TBI（12 Gy）** MSD	3	Definite，中等度 Grade 4	回復 N/A（生存）	関連あり
10141010 5[redacted]/白人/男性/ ドイツ （B1931022）	2 次 3 サイクル	62	24/29	FLU/ TBI（8 Gy）/ ATG **mMUD**	33	結節性再生性過形成および Possible，中等度 Grade 3	回復 PD	関連あり
10701004 6[redacted]/アジア人/男性/ 日本 （B1931022）	1 次 2 サイクル	78	57/63	FLU/**MEL**/ TBI（4 Gy） **mMUD（再発）**	15	Probable，中等度 Grade 2	回復 PD	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別 ／実施国 （治験実施計画書番号）	**サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]**	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰 死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
11431001 3[redacted]/白人/男性/ イタリア （B1931022）	1 次 2 サイクル	120	82/90	**BU/THIO**/FLU /RIT/ATG **MUD（再発）**	30	Possible，中等度 Grade 4	回復 PD	関連なし（BU に関連あり；HSCT 施行時点において CR を達成していない被験者において VOD のリスクが特に高いことに留意する）
10031008 5[redacted]/アジア人/男性/ 米国 （B1931010）	3 次 2 サイクル	77	28/63	**CY + 放射線療法** **MUD**	14	NA Grade 5	死亡 VOD	関連あり（CY に関連する可能性もあり）
10111006 2[redacted]/白人/男性/米国 （B1931010）	1 次 2 サイクル	47	28/36	エトポシド + **放射線療法** MSD	11	NA Grade 3	回復 クレブシエラ菌性肺炎および肝 GVHD	関連あり
11431003 6[redacted]/白人/女性/ イタリア （B1931022）	2 次 Cycle 5 Day 8	60	39/46	**BU**/FLU **MUD（再発）**	14	Probable，重度 Grade 4	未回復 MOF	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別 ／実施国 （治験実施計画書番号）	**サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]**	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰 死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
11511005 6[redacted]/白人/女性/ ポーランド （B1931022）	2 次 Cycle 5 Day 8	144	127/134	RIC: FLU/**MEL**/ATG **MUD**	10	IHCD および Probable，中等度 Grade 2	回復 N/A（生存）	関連あり
11511007 3[redacted]/白人/女性/ ポーランド （B1931022）	1 次 3 サイクル	45	21/28	**CY/TBI（12 Gy）**/ATG **mMUD**	17	Probable，中等度 Grade 1	回復 PD	関連あり
11511010 2[redacted]/白人/男性/ ポーランド （B1931022）	1 次 Cycle 3 Day 8	43	28/36	FLU/TBI（8 Gy）/ATG **MUD**	7	IHCD および Possible，重度 Grade 5	死亡 VOD，真菌性肺炎	関連あり
12111001 6[redacted]/ヒスパニック/ 男性/米国 （B1931022）	1 次 2 サイクル	89	27/32	RIC: FLU/**MEL** MSD	57	IHCD および非アルコール性脂肪性肝炎（肝生検に基づく） Grade 5	死亡 VOD	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID 年齢／人種／性別 ／実施国 （治験実施計画書番号）	**サルベージ療法 次数 治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）[a]**	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置[b] ドナー情報 治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価[c] 治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰 死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
治験薬投与終了後に HSCT 施行：治験薬投与前に HSCT 施行（5 例）								
10701001 3[redacted]/アジア人/女性/ 日本 （B1931022）	2 次 Cycle 3 Day 1	72	51/57	治験開始前： エトポシド **/CY/TBI（12 Gy）/ mMUD** 214 日 追跡期間中： FLU/**MEL**/ TBI（4 Gy）/ **MUD**	15	Probable，重度 Grade 3	未回復 GVHD	関連なし
11381001 4[redacted]/白人/女性/ スペイン （B1931022）	2 次 2 サイクル	36	13/19	治験開始前： **CY/TBI（12 Gy）/ MUD** 383 日 追跡期間中： **BU/THIO**/ FLU/ **mMRD**	17	Definite，中等度 Grade 3	未回復 ARDS および MOF	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID **年齢／人種／性別** **／実施国** **（治験実施計画書番号）**	**サルベージ療法** **次数** **治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）**[a]	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置**[b] **ドナー情報** **治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価**[c] **治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰** **死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
10141007 2[redacted]/白人/女性/ ドイツ （B1931022）	1 次 / 3 サイクル	55	8/16	治験開始前： **CY/TBI（12 Gy）**/ATG **MUD** 260 日 追跡期間中： **CY/BU**/FLU/ ATG **mMUD**	39	Definite，重度 Grade 5	死亡 VOD 死亡時に CMV およびカンジダ感染	関連あり（シドフォビルが関係している可能性あり）
11651004 4[redacted]/白人/男性/ スペイン （B1931022）	1 次 Cycle 5 Day 8	107	92/98	治験開始前： **CY/TBI（12 Gy）** MSD 229 日 追跡期間中： RIC： FLU/**BU**/**THIO** MSD	9	IHCD および Probable，重度 Grade 4	未回復 MOF	関連あり

Table 37.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で認められた VOD：B1931022 試験および B1931010 試験

被験者 ID **年齢／人種／性別** **／実施国** **（治験実施計画書番号）**	**サルベージ療法** **次数** **治験薬の投与サイクル数**	**治験薬の最終投与から VOD 発現までの期間（日）**[a]	**治験薬の最終投与から HSCT の前処置／HSCT 施行までの期間（日）**	**HSCT に対する前処置**[b] **ドナー情報** **治験薬開始前までの HSCT 施行から無作為化までの期間（該当する場合）**	**HSCT 施行から VOD 発現までの期間（日）**	**HEAB 評価**[c] **治験担当医師による VOD の最大 Grade**	**VOD の転帰** **死因（該当する場合）**	**治験担当医師による VOD の因果関係評価**
12721004 4[redacted]/アジア人/女性/日本 （B1931022）	2 次 Cycle 2 Day 1	47	23/30	治験開始前： **CY/TBI（12 Gy）** **MUD** 1798 日 治験開始前**（2 回目）**： **FLU/BU** **MUD** **治験薬投与前に肝 GVHD および DILI の合併** **150 日** 追跡期間中**（3 回目）**： FLU/**MEL**/ラニムスチン **MUD**	17	Definite，重度 Grade 5	死亡 播種性ムーコル症および SOS による MOF	関連あり

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1.1）Hepatic Event Adjudication Board (HEAB) Decisions，Summary Statements，Rationale Document.
B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.2.1，Listing 16.2.1.8，Listing 16.2.2.4.3，Listing 16.2.5.1.1，Listing 16.2.5.2.9.1，Listing 16.2.7，Table 14.3.2.2，Listing 16.2.6，Listing 16.2.2.4.2，Listing 16.2.2.5.1，Listing 16.2.2.5.2，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.1.1，Listing 16.2.5.2.4.1，Listing 16.2.7.3.1，Listing 16.2.7.5.1，Listing 16.2.8.7.4，Listing 16.2.8.7.3，
B1931010 試験（5.3.5.2.1）総括報告書 Listing 16.2.7.7.1，Listing 16.2.7.7，Listing 16.2.5.2.4.1，Listing 16.2.6.6，Listing 16.2.5.2.1，Listing 16.2.5.2.2，Listing 16.2.5.2.3.2
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Listing 16.2.7.5.3.200
B1931010 試験で VOD を発現した被験者はすべて，第 1 相拡大コホート＋第 2 相試験（48 例）の開始用量が 1.8 mg/m^2 であった。
Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
HEAB 評価：definite［完全かつ明白に評価できた場合（ドップラー超音波による肝生検，閉塞肝静脈圧勾配または剖検）］，probable（いくつかの診断情報が欠如していた場合），possible［診断根拠が臨床経過のみに限定されていた場合（ドップラー超音波または組織学的所見が得られていない）］
*治験担当医師により確認された VOD に加え，4 例が VOD の疑いがある被験者（Possible または Probable）として HEAB により判定された。

- 被験者 ID 10961001：米国／1[redacted] 歳／ヒスパニック／男性／2 次サルベージ療法／HSCT 施行歴なし：イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 回投与した後に高ビリルビン血症が発現したが，治験担当医師は壊死性膵炎の再発および確認済みの胆石症によるものであり，臨床経過は VOD と一致しないと判断した。本事象は HEAB により肝外胆管閉塞の疑いおよび VOD（Possible，中等度）と分類された。
- 被験者 ID 12721001：日本／3[redacted] 歳／アジア人／女性／3 次サルベージ療法（不適格）／無作為化 183 日前に初回 HSCT 施行：1 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシンの投与後に 2 回目の HSCT（mMRD；前処置として CY，FLU，MEL，RIT，ATG，3 Gy の TBI）を施行し，HSCT 施行後に高ビリルビン血症および腹水が発現したが，治験担当医師により VOD とは判断されなかった。高ビリルビン血症および腹水は HEAB により，それぞれ VOD（Possible，中等度）および他の肝疾患の疑い（肝臓への白血病浸潤）と分類された。
- 被験者 ID 12721003：日本／3[redacted] 歳／アジア人／女性／2 次サルベージ療法：Cycle 2 Day 1 の投与後に，難治性白血病（骨髄芽球比率 15.4%）のため治験薬投与を終了し，そのまま HSCT を施行した（mMRD）。前処置には RIC として CY，シタラビン，FLU，MEL を用いた。TBI の使用は報告されていない。HSCT 施行後に腹水が発現したが，治験担当医師により VOD とは判断されなかった。本事象は HEAB により VOD（Possible，軽度）と分類された。
- 被験者 ID 11671002：英国／5[redacted] 歳／白人／女性／1 次サルベージ療法／無作為化 177 日前に初回 HSCT（MUD；前処置としてアレムツズマブ，FLU，MEL）施行：3 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与終了後に，2 回目の HSCT（MUD）を施行した。前処置として CLO および MEL を用い，さらに初回 HSCT 後に肝不全の既往があるため，VOD 予防として defibrotide を投与した。2 回目の HSCT 後に CMV 感染症，HHV-6 感染および GVHD が発現した。治験担当医師は死因について HHV-6 感染による多臓器不全と報告した。HEAB は早期の肝毒性（HSCT から 2 週間以内）について VOD（probable，中等度），およびその後の事象（2 回目の HSCT から 3.5 ヶ月後）について他の肝疾患／事象［肝 GVHD（Probably）］と分類した。

上記 4 例は治験担当医師により有害事象または重篤な有害事象として報告されなかったため，治験担当医師による因果関係の評価は報告されていない。これらの被験者の詳細については，総括報告書の叙述を参照のこと。
また，追加の VOD 被験者 3 例について，前述の「VOD Cases That Were Identified After March 08, 2016 in Patients Treated in Study 1022」を参照のこと。
ARDS：急性呼吸窮迫症候群，ATG：抗胸腺細胞グロブリン，BU：ブスルファン，CLO：クロファラビン，CMV：サイトメガロウイルス，CR：完全寛解，CY：シクロホスファミド，DILI：薬剤性肝障害，DUS：研究対象疾患，FLU：フルダラビン，GVHD：移植片対宿主病，Gy：グレイ，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，HSCT：造血幹細胞移植，IHCD：肝内胆汁うっ滞性疾患，CTCAE：有害事象共通用語規準，HHV-6：ヒトヘルペスウイルス 6 型，MEL：メルファラン，MSD：適合同胞ドナー，mMRD：不適合血縁ドナー，MUD：適合非血縁ドナー，mMUD：不適合非血縁ドナー，MI：心筋梗塞，MOF：多臓器不全，NA：HEAB による評価はなし，N/A：該当せず，PD：疾患進行，RIT：リツキシマブ，SOS：類洞閉塞症候群，TBI：全身放射線照射，THIO：チオテパ，TTP：血栓性血小板減少性紫斑病，VOD：静脈閉塞性肝疾患，RIC：骨髄非破壊的前処置

a 治験薬最終投与から VOD 発現までの期間（日）は［VOD 発現日－治験薬最終投与日＋1 日］として計算した。ただし，B1931022 試験総括報告書，B1931022 試験総括報告書補遺，B1931010 試験総括報告書では，治験薬最終投与から有害事象発現までの期間（日）は［有害事象発現日－治験薬最終投与日］として計算している。
b 肝毒性および／または VOD 併発の可能性があることが知られている要素を**太字**で示した。B1931010 試験では，データの照合により HSCT 施行前の放射線療法を全身放射線照射（TBI）として報告することは必須でなかった。すべての HSCT は同種ドナーからの移植である。
c 治験担当医師と HEAB による診断が異なる場合は，相違を明確に示すため，HEAB 評価を網掛けで示した。
d 被験者 ID 11511004 および 10051001：いずれの被験者も，敗血症（いずれも致死的事象）の状態でイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与が 1 回行われた直後に発現した事象であったため，HEAB により IHCD（すなわち VOD ではない）と分類された。

e 被験者 ID 11851001 および 11361001：音声自動応答システム（IVRS）による無作為化後，サルベージ療法の次数が治験登録時に誤って報告されていたことが確認された。正しいサルベージ療法の次数は臨床試験データベースに報告されている。IVRS の編集が不可能なため，IVRS に記録されているサルベージ療法の次数は訂正されていない。

2.1.5.1.6.3. VOD の発現までの期間

2.1.5.1.6.3.1. HSCT 施行なしで発現した VOD の発現までの期間

B1931022 試験で認められた HSCT 施行なしで発現した VOD の発現までの期間の要約を Table 38 に示した。HSCT 施行なしで発現した VOD は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 164 例中 5 例（3.0%）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。イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与および最終投与から VOD 発現までの期間の中央値は，それぞれ 30 日（範囲：14～238 日）および 16 日（範囲：14～57 日）であった。

Table 38.　HSCT 施行なしで発現した VOD の発現までの期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)
治験薬投与終了後 HSCT 施行なしで発現した VOD の発現例数（%）	5 (3.0)	0
初回投与後 VOD 発現までの期間 [a]（日）		
n	5	0
中央値（範囲）	30.0 (14, 238)	NA
最終投与後 VOD 発現までの期間 [b]（日）		
n	5	0
中央値（範囲）	16.0 (14, 57)	NA

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.1.11.322
HSCT：造血幹細胞移植，NA：該当せず，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a　HSCT 施行なしで治験薬投与開始日から VOD 発現日までの期間
b　HSCT 施行なしで治験薬最終投与日から VOD 発現日までの期間

＜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 は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例に認められた（Table 37）。最終投与から VOD 発現までの期間は 15 日であった。本被験者のイノツズマブ　オゾガマイシン投与は Cycle 1 の初回投与のみであった。

2.1.5.1.6.3.2. HSCT 施行ありで発現した VOD の発現までの期間

B1931022 試験で認められた HSCT 施行ありで発現した VOD の発現までの期間の要約を Table 39 に示した。

HSCT 施行ありで発現した VOD は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 77 例中 17 例（22.1%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 32 例中 1 例（3.1%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群での VOD 発現までの期間の中央値は，HSCT 施行から 15.0 日（範囲：3～57 日）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例では，HSCT 施行から VOD 発現までの期間は 14 日であった。

Table 39.　HSCT 施行ありで発現した VOD の発現までの期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)
HSCT 施行の被験者数	77	32
HSCT 施行後 VOD 発現例数（%）	17 (22.1)	1 (3.1)
HSCT 施行後 VOD 発現までの期間（日）		
n	17	1
中央値（範囲）	15.0 (3, 57)	14.0 (14, 14)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.1.10
VOD 発現までの期間は HSCT 施行日から VOD 発現日までの期間
HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団で，HSCT 施行ありで発現した VOD は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例に認められた（Table 37）。各被験者の治験薬投与終了後の HSCT 施行から VOD 発現までの期間は以下のとおり 13～17 日であった（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.3.200）。

被験者 ID	HSCT 施行後 VOD 発現までの期間（日）
イノツズマブ　オゾガマイシン群	
10081002	17
10701004	15
10701001	15
12721004	17
治験担当医師が選択した標準化学療法群	
10041001	13

VOD 発現までの期間は HSCT 施行日から VOD 発現日までの期間
HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患

2.1.5.1.6.4. 潜在的な肝関連の事象に対する外部判定

HEAB によって判定された B1931022 試験における肝関連の事象の要約を Table 40 に示した。治験担当医師および HEAB による詳細な評価については B1931022 試験総括報告書補遺に示した。

HEAB による評価には，治験実施計画書の基準が適用された（1.1.2.2.10.3 項）。治験薬が投与された 307 例中 79 例（25.7%）に発現した 89 件の事象が HEAB によって判定された。HEAB によって判定された被験者数の割合は治験担当医師が選択した標準化学療法群［25/143 例（17.5%）］と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群［54/164 例（32.9%）］で高かった。治験期間中および治験薬投与終了後の HSCT 施行後の両時点で判定された事象を発現した被験者もいた。

HEAB による評価結果の主なものは IHCD で，多くは敗血症によるものであり，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 17 例（10.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 22 例（15.4%）に認められた。複数の事象が，最も妥当な理由あるいは主な理由として肝機能検査値異常によるものと判定されており，特に治験薬投与期間中の総ビリルビン 2.0 mg/dL 以上によるものが多かった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では 13 件（7.9%）の肝関連事象が VOS/SOS とは関連のない DILI（non-VOD/SOS-DILI）と判定された。このうち 5 件（3.0%）は「probable」と判定され，8 件（4.9%）は「possible」と判定された。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，3 件（2.1%）が non-VOD/SOS-DILI について「possible」と判定された。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HEAB の評価により 23 例が少なくとも「possible」の VOD 発現例と判定された。治験担当医師が VOD 発現例と評価した 22 例のうち 19 例は，HEAB で「possible」（4 例），「probable」（8 例），「definite」（7 例）の VOD と判定された。これら以外の 3 例は VOD に相当しないと判定された。VOD に相当しないと判定された 3 例のうち 2 例（被験者 ID 10051001 および 11511004）は IHCD，1 例（被験者 ID 12111001）は IHCD 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 ではないと評価した 4 例（被験者 ID 10961001，12721001，12721003 および 11671002）は HEAB により少なくとも「possible」の VOD と判定された（Table 37）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で HEAB により VOD 発現例と評価された 23 例の評価の内訳は，164 例中 7 例（4.3%）が「definite」，9 例（5.5%）が「probable」，7 例（4.3%）が「possible」であった。治験担当医師が VOD 発現例と評価した 22 例（「probable」および「possible」を含む）のうち，17 例（77.3%）は HSCT 施行ありで発現した VOD であり，それら 17 例中 5 例は治験開始前の HSCT 施行歴を有していた。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，HEAB により，143 例中 1 例（0.7%）が「probable」の VOD 発現例（HSCT 施行ありで発現）と評価された。これは治験担当医師の評価と一致していた。

＜日本人集団＞

日本人集団で HEAB による評価を受けた事象は，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，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高かった［各 13 例中 8 例（61.5%）および 6 例中 1 例（16.7%）］［日本人追加解析 Table 14.3.4.1.6.18.722（2016 年 3 月 8 日），Listing 16.2.2.4.3.JP（2014 年 10 月 2 日）および Table 41）。

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（Table 41）。

HEAB により VOD 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（Table 41）。

治験担当医師が VOD 発現例と評価した 5 例中 4 例は，HEAB で「probable」（3 例）および「definite」（1 例）の VOD と判定されたが，1 例（被験者 ID 10051001）は VOD に相当しないと判定された。また，治験担当医師が VOD ではないと判定した 2 例は HEAB により「possible」の VOD と判定された［日本人追加解析 Listing 16.2.2.4.3.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

Table 40.　HEAB により判定された肝関連の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
HEAB により判定された有害事象発現例数	54 (32.9)				25 (17.5)	
判定された事象	64				25	
HEAB が肝関連と判定した事象発現例数 [a]	53 (32.3)				24 (16.8)	
肝関連と判定した分類数 [a]	84				34	
HEAB による評価	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**重度**	**合計**
VOD/SOS 合計 [b]	2 (1.2)	10 (6.1)	11 (6.7)	23 (14.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
definite	0	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (4.3)	0	0
probable	0	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (5.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
possible	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (4.3)	0	0
non-VOD/SOS-DILI 合計 [b]	13 (7.9)				3 (2.1)	
definite	0				0	
probable	5 (3.0)				0	
possible	8 (4.9)				3 (2.1)	
肝硬変／線維症	0				0	
結節性再生性過形成	1 (0.6)				0	
感染性肝炎	0				0	
非感染性肝炎	0				0	
アルコール性脂肪性肝炎	0				0	
非アルコール性脂肪性肝炎	2 (1.2)				0	
他の肝疾患／事象	12 (7.3)				6 (4.2)	
肝内胆汁うっ滞性疾患	17 (10.4)				22 (15.4)	
肝外胆管閉塞	1 (0.6)				0	
肝胆道系腫瘍	3 (1.8)				2 (1.4)	
情報不足のため分類不能	3 (1.8)				0	
肝関連事象ではない	5 (3.0)				1 (0.7)	

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.6.18　例数（%）

1 例に 2 種類以上の肝関連事象が発現する場合があり，治験担当医師が報告した 1 つの用語が 2 種類以上の症状・症候群に分類される可能性がある。

DILI：薬剤性肝障害，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a　「肝関連事象ではない」は HEAB の判定対象外であるため，集計には含めていない。「情報不足のため分類不能」は肝関連事象とした。

b　合計：definite+probable+possible

Table 41.　HEAB により判定された肝関連の有害事象：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)	
HEAB により判定された有害事象発現例数	8 (61.5)				1 (16.7)	
判定された事象	11				1	
HEAB が肝関連と判定した事象発現例数 [a]	8 (61.5)				1 (16.7)	
肝関連と判定した分類数 [a]	14				2	
HEAB による評価	**軽度**	**中等度**	**重度**	**合計**	**重度**	**合計**
VOD/SOS 合計 [b]	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	6 (46.2)	1 (16.7)	1 (16.7)
definite	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0
probable	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (16.7)	1 (16.7)
possible	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	0
non-VOD/SOS-DILI 合計 [b]	1 (7.7)				0	
definite	0				0	
probable	1 (7.7)				0	
possible	0				0	
肝硬変／線維症	0				0	
結節性再生性過形成	0				0	
感染性肝炎	0				0	
非感染性肝炎	0				0	
アルコール性脂肪性肝炎	0				0	
非アルコール性脂肪性肝炎	0				0	
他の肝疾患／事象	3 (23.1)				0	
肝内胆汁うっ滞性疾患	1 (7.7)				1 (16.7)	
肝外胆管閉塞	0				0	
肝胆道系腫瘍	0				0	
情報不足のため分類不能	1 (7.7)				0	
肝関連事象ではない	1 (7.7)				0	

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.4.1.6.18.722（2016 年 3 月 8 日）　例数（%）

1 例に 2 種類以上の肝関連事象が発現する場合があり，治験担当医師が報告した 1 つの用語が 2 種類以上の症状・症候群に分類される可能性がある。

DILI：薬剤性肝障害，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a　「肝関連事象ではない」は HEAB の判定対象外であるため，集計には含めていない。「情報不足のため分類不能」は肝関連事象とした。

b　合計：definite+probable+possible

2.1.5.1.6.4.1. 肝毒性に関する叙述

- B1931022 試験:HEAB に提示した各被験者の叙述を B1931022 試験総括報告書補遺に示した。

- B1931010 試験：イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に VOD を発現したすべての被験者の叙述を B1931010 試験総括報告書に示した。

- NHL 患者を対象とした単剤投与および併用投与試験：B1931001 試験，B1931002 試験，B1931003 試験，B1931006 試験および B1931008 試験においてイノツズマブ　オゾガマイシン投与後に VOD を発現したすべての被験者の叙述を個々の試験の総括報告書に示した。

- 医師主導臨床試験およびコンパッショネートユース：VOD およびその他の重篤な肝毒性の事象の叙述を M5.3.5.3.5 項に示した。進行中および完了した医師主導臨床試験の被験者の叙述およびコンパッショネートユースの被験者の叙述を付録 2 および付録 3 に示した。

2.1.5.1.6.5. 発現時期（治験薬投与期間中または HSCT 施行後）別および治験開始前の HSCT 施行歴別の VOD の転帰

B1931022 試験において，HSCT 施行なしで VOD を発現した被験者数，および HSCT 施行ありで VOD を発現した被験者数を Table 38 および Table 39 に示した。HSCT 施行なしで発現した VOD は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 164 例中 5 例（3.0%）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。HSCT 施行ありで発現した VOD は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 77 例中 17 例（22.1%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 32 例中 1 例（3.1%）に認められた。

HSCT 施行なしで発現し，治験担当医師により VOD と評価された 5 例の転帰は，回復 1 例，未回復 2 例（その他の理由で死亡した時点で未回復）であった。2 例は HEAB により VOD と評価されなかった。

治験担当医師により VOD と評価され，HSCT 施行ありで発現した VOD（17 例）の転帰は，死亡 5 例，回復 6 例，未回復 6 例（その他の理由で死亡した時点で未回復）であった。

これらの VOD の転帰の詳細を以下に示した。

HSCT 施行なしで発現した VOD

B1931022 試験ではイノツズマブ　オゾガマイシン群の 5 例（3.0%）に HSCT 施行なしで VOD が発現し，このうち 4 例は治験薬投与期間中の発現で，1 例は治験終了から 57 日後の発現であった（Table 37）。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 が発現した被験者はいなかった（Table 35）。

5 例中，HEAB により VOD 発現例と評価された被験者は 3 例で，いずれも治験薬投与期間中に VOD を発現した。これら 3 例の VOD の転帰を以下に示した。

- 被験者 ID 12631003：defibrotide による治療で回復した。

- 被験者 ID 10471001：白血病の進行により死亡した。死亡時まで VOD は未回復であった。

- 被験者 ID 10471003：肺炎により死亡した。死亡時まで VOD は未回復であった。

治験担当医師は VOD と評価したが，HEAB により，VOD ではなく IHCD と判定された 2 例について以下に示した。

- 被験者 ID 10051001[a]，11511004：これら 2 例はイノツズマブ　オゾガマイシン単回投与後に敗血症により死亡した（それぞれ好中球減少性敗血症およびシュードモナス性敗血症）。この 2 例の VOD は死亡時まで未回復であった。

治験担当医師は VOD ではないと評価したが，HEAB により「possible」の VOD と評価された 1 例について以下に示した。

- 被験者 ID 10961001：肝外胆管閉塞に加えて，胆石症により誘発された高ビリルビン血症を発現し，HEAB により「possible」の VOD と評価された。高ビリルビン血症はイノツズマブ　オゾガマイシン単回投与後に発現し，この事象は死亡前に回復した（白血病の進行により死亡）。

Grade 5 の HSCT 施行なしで発現した VOD はなかった。

B1931010 試験では，72 例中 2 例（2.8%）が HSCT 施行なしで VOD を発現した。1 例（被験者 ID 10021019）は，VOD は回復し，肝毒性の再発なしに同種 HSCT が施行され寛解した。もう 1 例（被験者 ID 10111004）は死亡時まで VOD は未回復であった（肺炎により死亡）。

<u>HSCT 施行ありで発現した VOD</u>

B1931022 試験ではイノツズマブ　オゾガマイシン群の 17 例（22.1%）で HSCT 施行後に VOD が発現した。これら 17 例の転帰を以下に示した。

- 5 例（被験者 ID 10081002，10141007，11511010，12111001 および 12721004）は VOD により死亡した。この死亡した 5 例に関する叙述を Table 20 および 2.1.2.1.1 項に示した。

- 6 例（被験者 ID 10581001，10701004，10141010，11511005，11511007 および 11431001）は回復した。

- 6 例は未回復（その他の理由で死亡した時点で未回復）であった。6 例の死因は，急性呼吸窮迫症候群および多臓器不全（被験者 ID 11381001），虚血性心疾患および心筋梗塞（被験者 ID 11851001），多臓器不全および敗血症性ショック（被験者 ID 11361001），GVHD（被験者 ID 10701001），多臓器不全（被験者 ID 11651004），多臓器不全（被験者 ID 11431003，再発し HSCT 施行を受けた）であった。

[a] 日本人被験者

HSCT 施行後に発現し，治験担当医師により腹水［被験者 ID 12721001 および 12721003（本事象は回復）］および肝外胆管閉塞（被験者 ID 10961001）と評価された 3 例は, HEAB により「possible」の VOD と評価された。

B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群では, 32 例が治験薬投与終了後に HSCT を施行し，このうち 1 例（3.1%）に VOD が報告された（被験者 ID 10041001）。HEAB は重度の VOD と評価した。VOD は Grade 3 で，敗血症性ショックにより死亡した時点で未回復であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7.5.4，Listing 16.2.7）。

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（被験者 ID 10031008）は VOD により死亡し，1 例（被験者 ID 10111006）の VOD は回復した。

2.1.5.1.6.6. VOD の予防，治療および転帰

2.1.5.1.6.6.1. VOD に対する治療薬としての defibrotide および VOD の転帰

Defibrotide[a]は VOD の予防および治療の目的で多く使用された。VOD に対する defibrotide の投与とその転帰を安全性追加解析 Table 14.4.2.4.2.322 に要約した。Defibrotide は，治験担当医師の判断のもと，各地域における標準的な治療法に従い投与された。

Defibrotide はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例（7.9%）に使用された。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群での使用はなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.3）。Defibrotide の投与を受けた 13 例中 2 例（被験者 ID 10461001 および 11671002）は治験担当医師により VOD は報告されなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7.5.2, 安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）。2 例中 1 例（被験者 ID 11671002）は肝不全の既往（治験参加前の HSCT 施行後）があることから，予防的に defibrotide が投与された。本被験者で HSCT 施行後まもなく認められた 2 件の肝関連事象が HEAB により「probable，中等度」の VOD と評価された。また，本被験者が死亡直前に発現したその他の肝関連疾患／事象は肝 GVHD であると評価された。イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行後に VOD（治験担当医師の評価）を発現した被験者のうち，7 例は VOD に対して defibrotide の投与を受けなかった（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）。本治験は，defibrotide の効果を評価するデザインではない。Grade 3 または 4 の VOD を発現した被験者のうち, defibrotide の投与を受けた 4 例は VOD が回復したが, defibrotide の投与を受けなかった被験者では VOD が回復しなかった（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）。B1931022 試験における VOD の転帰について，VOD の発現時点ごとに以下に示した。

[a] 国内未承認薬

治験期間中

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 22 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例に VOD が報告された。イノツズマブ　オゾガマイシン群では 22 例中 11 例（50.0%）が defibrotide の投与を受けた。Defibrotide の投与開始時期は，VOD 発現日が 5 例（被験者 ID 10141007，10141010，11431001，11651004 および 12721004），VOD 発現後 1～3 日が 4 例（被験者 ID 10581001，11361001，11851001 および 12631003），VOD 発現後 9 日が 1 例（被験者 ID 12111001）および VOD 発現後 14 日が 1 例（被験者 ID 11381001）であった（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）。

B1931010 試験では，治験全体（72 例）で VOD が 4 例報告され，このうち 3 例（被験者 ID 10021019，10111004 および 10111006）が defibrotide の投与を受けた。3 例中 2 例（被験者 ID 10021019 および 10111006）で VOD は回復し，1 例（被験者 ID 10111004）は原疾患により死亡するまで VOD は未回復であった。Defibrotide の投与開始時期は，VOD 発現日が 2 例（被験者 ID 10111004 および 10111006），VOD 発現後約 5 週が 1 例（被験者 ID 10021019）であった。また 1 例（被験者 ID 10031008）は，defibrotide 投与を受けず VOD により死亡した（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.2.1.1）。

治験薬投与期間中

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 5 例に HSCT 施行なしで VOD が発現した。このうち 1 例に defibrotide が投与され，他の 4 例には投与されなかった。Defibrotide の投与を受けた 1 例で VOD は回復した。Defibrotide の投与を受けなかった 4 例では，その他の理由［原疾患（1 例），原疾患およびシュードモナス性敗血症（1 例），好中球減少性敗血症（1 例），肺炎および多臓器不全（1 例）］による死亡時点で VOD は未回復であり，VOD 発現後 100 日以内に死亡した。5 例中 2 例は，HEAB により VOD と評価されなかった（Table 37）。

治験薬投与終了後の HSCT 施行後

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行後に VOD が発現した 17 例中 10 例が defibrotide 投与を受けた。10 例中 3 例で VOD は回復したが，4 例はその他の理由（敗血症性ショックによる多臓器不全，多臓器不全を伴う急性呼吸窮迫症候群，多臓器不全，虚血性心疾患および心筋梗塞）による死亡時点で VOD は未回復であり，3 例は VOD により死亡した（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）。回復した 3 例中 2 例は HSCT 施行後 100 日目の時点で生存しており，他の 8 例（VOD 回復例 1 例，他の理由による死亡時に VOD 未回復であった 4 例，VOD により死亡した 3 例）はいずれも 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（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322）（Table 37）。Defibrotide 投与を受けなかった 7 例（41.1%）の転帰は，回復 3 例，未回復 2 例，死亡 2 例であった。VOD 発現後 100 日以内に 3 例が死亡し，他の 4 例は VOD 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において，HSCT 施行後に VOD が報告された 1 例は defibrotide の投与は受けておらず，VOD 発現後 100 日以内に死亡（敗血症性ショックによる死亡）した時点で VOD は未回復であった。

2.1.5.1.6.6.2. ウルソデオキシコール酸および defibrotide の投与期間

B1931022 試験におけるウルソデオキシコール酸の投与期間を Table 42 に要約した。治験薬投与期間におけるウルソデオキシコール酸の投与期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.5 日，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 25 日であった。HSCT 施行期間におけるウルソデオキシコール酸の投与期間の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 66 日，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 67 日であった。

Table 42.　ウルソデオキシコール酸の投与期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	合計 (N=307)
治験期間（スクリーニングから最終投与日＋60 日後または前処置開始日まで）における urso の投与期間 [a,b]（日）			
n	50	22	72
中央値（範囲）	22.5 (1, 171)	25.0 (3, 133)	23.0 (1, 171)
HSCT 施行期間（HSCT 前の前処置開始日から HSCT 施行後最大 60 日まで）における urso の投与期間 [a,c]（日）			
n	53	12	65
中央値（範囲）	66.0 (9, 70)	67.0 (2, 70)	66.0 (2, 70)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.4.2.4.1.1.322
HSCT：造血幹細胞移植，urso：ウルソデオキシコール酸
a　治験期間における投与期間は，urso の投与開始日から投与終了日までとした。一部の被験者は urso の間欠的投与を受けた。これらの被験者の投与期間は，各投与期間を合算して，合計の投与期間とした。
b　治験期間中に urso の投与を終了しなかった被験者では，死亡日，最終投与日＋60 日（治験薬投与終了後で HSCT 施行前の前処置がない場合），HSCT 前処置を開始した日またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を urso の投与終了日と判断した。治験薬の初回投与前から urso 投与を受けている被験者の場合，治験における無作為化の日を開始日と判断した。無作為化の日以前から urso の投与を受けている被験者の場合，開始日は最も早くて無作為化前 28 日とした。
c　HSCT 期間における投与期間は，urso の投与開始日から投与終了日までとした。HSCT 施行前に urso の投与を開始し，HSCT 施行を通して同様の経過で継続した被験者の場合，開始日は HSCT 施行前の前処置の開始日とした。urso の投与を終了しなかった被験者では，死亡日，HSCT 前処置を開始した日，最終の HSCT 施行日+60 日またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を urso の投与終了日と判断した。

B1931022 試験における VOD の治療に対する defibrotide の投与期間を Table 43 に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 11 例（5 例：Grade 3，6 例：Grade 4）が defibrotide の投与を受けた。10 例の HSCT 施行後の difibrotide 投与期間の中央値は 17 日であり，1 例は治験薬投与期間中に 9 日の投与を受けた。治験担当医師が選択した標準化学療法群では defibrotide の投与を受けた被験者はいなかった。

Table 43.　VOD 治療のための defibrotide 投与期間：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	合計 (N=307)
defibrotide 投与開始時期[a]（例数，%）			
VOD 発現と同日	5 (3.0)	0	5 (1.6)
VOD 発現後 1～3 日	4 (2.4)	0	4 (1.3)
VOD 発現後 4～7 日	0	0	0
VOD 発現後 8～10 日	1 (0.6)	0	1 (0.3)
VOD 発現後 11 日以降	1 (0.6)	0	1 (0.3)
defibrotide 投与開始時における VOD の Grade[a]（例数，%）			
Grade 1/2 の被験者数	0	0	0
Grade 3 の被験者数	5 (3.0)	0	5 (1.6)
Grade 4 の被験者数	6 (3.7)	0	6 (2.0)
治験期間中における defibrotide 投与期間（スクリーニングから最終投与日＋28 日または前処置まで）[b,c]（日）			
n	1	0	1
中央値（範囲）	9.0 (9, 9)	NA	9.0 (9, 9)
HSCT 後の defibrotide 投与期間[b,d]（日）			
n	10	0	10
中央値（範囲）	17.0 (4, 45)	NA	17.0 (4, 45)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.4.2.4.2.1.322

HSCT：造血幹細胞移植，NA：該当せず，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a　defibrotide の初回開始のみを含み，初回以降は含めない。被験者 ID 10141007 は，VOD 発現の同日に初回投与を受け 20 日間継続し，その約 1 ヵ月後，死亡前日に defibrotide の追加投与を受けた。

b　治験期間における投与期間は，defibrotide の投与開始日から終了日までとした。一部の被験者は defibrotide の間欠的投与を受けた。これらの被験者の投与期間は，各投与期間を合算して，合計の投与期間とした。

c　治験期間中に defibrotide の投与を終了しなかった被験者では，死亡日，最終投与日＋28 日（HSCT 施行前の前処置がない場合），HSCT 施行前の前処置の開始日，またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を defibrotide の投与終了日とした。

d　HSCT 施行後に defibrotide の投与を終了しなかった被験者では，死亡日またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を defibrotide の投与終了日とした。

＜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。各投与例のウルソデオキシコール酸の投与期間を以下に示した（安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.1.2.322）。

被験者 ID	治験期間（スクリーニングから最終投与日＋60 日後または前処置開始日まで）における urso の投与期間 [a,b]（日）	HSCT 施行期間（HSCT 前の前処置開始日から HSCT 施行後最大 60 日まで）における urso の投与期間 [a,c]（日）
イノツズマブ　オゾガマイシン群		
10051001	6	—
10081002	53	47
10081003	120	—
10081005	82	67
10701001	10	67
10701003	132	—
10701004	102	67
10711001	6	67
12721001	72	69
12721002	—	55
12721003	59	69
12721004	74	15
治験担当医師が選択した標準化学療法群		
10041001	—	2
10051003	67	—
10691001	74	—
10701002	—	67
10711002	—	67

HSCT：造血幹細胞移植，urso：ウルソデオキシコール酸

a 治験期間における投与期間は，urso の投与開始日から投与終了日までとした。一部の被験者は，urso の間欠的投与を受けた。これらの被験者の投与期間は，各投与期間を合算して，合計の投与期間とした。

b 治験期間中に urso の投与を終了しなかった被験者では，死亡日，最終投与日＋60 日（治験薬投与終了後ので HSCT 前の前処置がない場合），HSCT 前処置を開始した日またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を urso の投与終了日と判断した。治験薬の初回投与前から urso 投与を受けている被験者の場合，治験における無作為化の日を開始日と判断した。無作為化の日以前から urso の投与を受けている被験者の場合，開始日は最も早くて無作為化前 28 日とした。

c HSCT 期間における投与期間は，urso の投与開始日から投与終了日までとした。HSCT 施行前に urso の投与を開始し，HSCT 施行を通して同様の経過で継続した被験者の場合，開始日は HSCT 施行前の前処置の開始日とした。urso の投与を終了しなかった被験者では，死亡日，HSCT 前処置を開始した日，最終の HSCT 施行日+60 日またはデータカットオフ日（いずれかの早い方）を urso の投与終了日と判断した。

B1931022 試験の日本人集団での VOD の治療に対する defibrotide の投与例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（被験者 ID 12721004）のみであった。HSCT 施行後，VOD 発現の同日に初回投与を受け 6 日間継続したが，VOD の転帰は死亡であった。［B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7.5.2，安全性追加解析 Listing 16.2.7.5.2.2.322，日本人追加解析 Table 14.4.2.3.722（2016 年 3 月 8 日）］。

2.1.5.1.6.6.3. ウルソデオキシコール酸の予防的投与および VOD の転帰

ウルソデオキシコール酸は，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において，それぞれ 47.6%（78/164 例）および 28.7%（41/143 例）の被験者に投与されていたが，ウルソデオキシコール酸と VOD の発現または転帰には関連がないと考えられた。

B1931022 試験

B1931022 試験におけるウルソデオキシコール酸の予防的投与と VOD の転帰を Table 44 に要約した。

治験期間中

B1931022 試験では，治験期間中にイノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例中 78 例（47.6%）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 41 例（28.7%）がウルソデオキシコール酸の投与を受けた。

治験薬投与期間中

B1931022 試験では，治験薬投与期間中にイノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例中 47 例（28.7%）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 16 例（11.2%）がウルソデオキシコール酸の予防的投与を受けた。投与を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 2 例（4.3%）に VOD が報告された（治験担当医師が選択した標準化学療法群では VOD の報告はなかった）。VOD が報告された 2 例は, VOD の診断後 100 日以内に死亡した（Table 44）。

治験薬投与期間中にイノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例中 117 例（71.3%）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 127 例（88.8%）はウルソデオキシコール酸の投与を受けなかった。投与を受けなかった被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 3 例（2.6%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が報告された（治験担当医師が選択した標準化学療法群では VOD の報告はなかった）。VOD が報告された 3 例中 1 例は VOD は回復し，VOD 発現後 100 日時点で生存していたが，2 例は VOD 発現後 100 日以内に死亡した。

Table 44.　治験薬投与期間中または HSCT 施行後にウルソデオキシコール酸の治療を受けた被験者数および VOD の転帰：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	合計 (N=307)
Urso の投与を受けた例数（%）[a]	78 (47.6)	41 (28.7)	119 (38.8)
治験薬投与期間中（Cycle 1 Day 1 から最終投与日＋28）に urso 投与を受けた例数（%）[a]	47 (28.7)	16 (11.2)	63 (20.5)
治験薬投与期間中（Cycle 1 Day 1 から最終投与日＋28）に urso 投与を受けなかった例数（%）[a]	117 (71.3)	127 (88.8)	244 (79.5)
HSCT 施行時（移植実施日）に urso 投与を受けた例数（%）[b]	52 (67.5)	10 (31.3)	62 (56.9)
HSCT 施行時に urso 投与を受けなかった例数（%）[b]	25 (32.5)	22 (68.8)	47 (43.1)
治験薬投与期間中に urso 投与を受け，治験薬投与期間中または HSCT 施行前もしくは治験薬投与終了後の HSCT 施行なしで VOD を発現した例数（%）[c]	2 (4.3)	0	2 (3.2)
VOD の転帰			
回復	0	0	0
回復したが後遺症あり	0	0	0
持続（未回復）	2 (100)	0	2 (100)
死亡	0	0	0
不明	0	0	0
（VOD 発現日から）100 日時点で生存 [g]	0	0	0
100 日時点で死亡	2 (100)	0	2 (100)
追跡調査期間 100 日未満	0	0	0
HSCT 施行時に urso 投与を受け，HSCT 施行後に VOD を発現した例数（%）[d]	16 (30.8)	0	16 (25.8)
VOD の転帰			

Table 44.　治験薬投与期間中または HSCT 施行後にウルソデオキシコール酸の治療を受けた被験者数および VOD の転帰：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	合計 (N=307)
回復	4 (25.0)	0	4 (25.0)
回復したが後遺症あり	1 (6.3)	0	1 (6.3)
持続（未回復）	6 (37.5)	0	6 (37.5)
死亡	5 (31.3)	0	5 (31.3)
不明	0	0	0
（VOD 発現日から）100 日時点で生存 [g]	5 (31.3)	0	5 (31.3)
100 日時点で死亡	11 (68.8)	0	11 (68.8)
追跡調査期間 100 日未満	0	0	0
治験薬投与期間中に urso 投与を受けず，治験薬投与期間中または HSCT 施行前もしくは治験薬投与終了後の HSCT 施行なしで VOD を発現した例数 [e]	3 (2.6)	0	3 (1.2)
VOD の転帰			
回復	1 (33.3)	0	1 (33.3)
回復したが後遺症あり	0	0	0
持続（未回復）	2 (66.7)	0	2 (66.7)
死亡	0	0	0
不明	0	0	0
（VOD 発現日から）100 日時点で生存 [g]	1 (33.3)	0	1 (33.3)
100 日時点で死亡	2 (66.7)	0	2 (66.7)
追跡調査期間 100 日未満	0	0	0
HSCT 施行時に urso 投与を受けず，HSCT 施行後に VOD を発現した例数（%） [f]	1 (4.0)	1 (4.5)	2 (4.3)
VOD の転帰			
回復	1 (100)	0	1 (50.0)
回復したが後遺症あり	0	0	0
持続（未回復）	0	1 (100)	1 (50.0)
死亡	0	0	0
不明	0	0	0
（VOD 発現日から）100 日時点で生存 [g]	1 (100)	0	1 (50.0)
100 日時点で死亡	0	1 (100)	1 (50.0)
追跡調査期間 100 日未満	0	0	0

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.4.2.4.1.322　例数（%）
追跡調査期間 100 日未満には，直近の連絡日時点で生存確認された被験者のみを含む。
サブカテゴリにおける割合算出の際，分母として主カテゴリの例数を用いた。
HSCT：造血幹細胞移植，N：例数，VOD：静脈閉塞性肝疾患，urso：ウルソデオキシコール酸
a　分母：投与群における安全性解析対象集団の被験者数
b　分母：治験薬投与終了後に HSCT を施行した投与群における安全性解析対象集団の被験者数
c　分母：治験薬投与期間中に urso の投与を受けた投与群における安全性解析対象集団の被験者数
d　分母：HSCT 施行時に urso の投与を受けた投与群における安全性解析対象集団の被験者数
e　分母：治験薬投与期間中に urso の投与を受けなかった投与群における安全性解析対象集団の被験者数
f　分母：HSCT 施行時に urso の投与を受けなかった投与群における安全性解析対象集団の被験者数
g　VOD 発現日または HSCT 施行（適応がある場合）日から 100 日以内にあらゆる原因による死亡を含む Day 100 における死亡率

治験薬投与終了後の HSCT 施行後

治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 52 例（67.5%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 10 例（31.3%）が HSCT 施行後にウ

ルソデオキシコール酸の投与を受けた。投与を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 16 例（30.8%）に VOD が報告された（治験担当医師が選択した標準化学療法群では VOD の報告はなかった）。VOD が報告された 16 例のうち，5 例は回復し，6 例は未回復で，5 例は死亡した。11 例は VOD 発現後 100 日以内に死亡した（Table 44）。

治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 25 例（32.5%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 22 例（68.8%）がウルソデオキシコール酸の投与を受けなかった。投与を受けなかった被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（4.0%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例（4.5%）に VOD が報告された。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例は VOD 発現後 100 日の時点で生存しており，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例は VOD 発現後 100 日以内に死亡した（Table 44）。

B1931010 試験

B1931010 試験で治験期間中または治験薬投与終了後の HSCT 施行後に，治験担当医師により VOD が報告された被験者における，ウルソデオキシコール酸の予防的投与および VOD の転帰について安全性追加解析 Table 14.4.2.4.1.310 に要約した。

VOD の予防および治療：ウルソデオキシコール酸および defibrotide は，治験担当医師の判断で，VOD の予防または治療のために投与された。ただし，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。

2.1.5.1.7. HSCT 施行後の VOD 発現に対するベースラインおよびベースライン後の要因の影響

2.1.5.1.7.1. HSCT 施行による影響

B1931022 試験においてイノツズマブ　オゾガマイシン投与を受け，HSCT 施行後に VOD を発現した被験者に対する，前処置，HSCT 施行歴，サルベージ療法の状況との関連について，Table 45 に要約し，以下に記述した。

- 前処置として CY/TBI を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 27 例中 3 例（11.1%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 7 例中 1 例（14.3%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告された。

- 2 剤のアルキル化剤による前処置を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 11 例中 6 例（54.5%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 7 例では報告はなかった。一方で，1 剤のアルキル化剤を含む前処置を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 52 例中 8 例（15.4%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 18 例中 1 例（5.6%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告された。

- 8Gy 以上の TBI を受けた被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 34 例中 5 例（14.7%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13 例中 1 例（7.7%）に VOD が報告されたが，高用量の TBI（12Gy 超と定義）を受けた被験者 15 例（イノツズマブ　オゾガマイシン群 10 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 5 例）では VOD は報告されなかった。8Gy

未満の TBI を受けた被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 15 例中 3 例（20.0%）に VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群では報告はなかった。

- 骨髄破壊的前処置を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 51 例中 10 例（19.6%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 21 例中 1 例（4.8%）に VOD が報告された。一方で，RIC を受けた被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 26 例中 7 例（26.9%）に VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 9 例では報告はなかった。

- 治験終了後に HSCT を施行した被験者のうち，ドナーが適合血縁ドナーの場合，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 21 例中 3 例（14.3%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 11 例では報告はなかった。一方で，ドナーが代替ドナーの場合，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 56 例中 14 例（25.0%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 18 例中 1 例（5.6%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告された。代替ドナーは，適合血縁ドナー以外のドナーであり，不適合血縁ドナーあるいは非血縁ドナーが含まれる。

- 治験開始前に HSCT を施行し，その後治験薬の投与を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 11 例中 5 例（45.5%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 6 例では報告はなかった。一方で，治験開始前に HSCT 施行なしで，治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 66 例中 12 例（18.2%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 26 例中 1 例（3.8%）に VOD が報告された。

- 1 次サルベージ療法として治験薬の投与を受けた被験者のうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 56 例中 10 例（17.9%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 24 例中 1 例（4.2%）に HSCT 施行ありで発現した VOD が報告された。一方で，2 次サルベージ療法として治験薬の投与を受けた被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 20 例中 7 例（35.0%）に VOD が報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 8 例では報告はなかった。

Table 45.　HSCT 施行後の VOD 発現：前処置，HSCT 施行歴，サルベージ療法と VOD 発現例数との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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
HSCT 施行後の VOD 発現例数	17/77 (22.1)	1/32 (3.1)
CY + TBI（8 Gy 以上）施行	3/27 (11.1)	1/7 (14.3)
アルキル化剤投与		
2 剤	6/11 (54.5)	0/7 (0)
1 剤	8/52 (15.4)	1/18 (5.6)
TBI		
12 Gy 超	0/10 (0)	0/5 (0)
8 Gy 以上 12 Gy 以下	5/34 (14.7)	1/13 (7.7)
8 Gy 未満	3/15 (20.0)	0/3 (0)
用量不明	0/1 (0)	0/0
骨髄破壊的前処置		
あり	10/51 (19.6)	1/21 (4.8)
なし	7/26 (26.9)	0/9 (0)
治験薬投与終了後の HSCT のドナータイプ		
適合血縁ドナー	3/21 (14.3)	0/11 (0)
代替ドナー	14/56 (25.0)	1/18 (5.6)
治験薬投与前の HSCT 施行歴		
あり	5/11 (45.5)	0/6 (0)
施行歴 2 回以上	1/1 (100)	0/0
なし	12/66 (18.2)	1/26 (3.8)
サルベージ療法		
1 次	10/56 (17.9)	1/24 (4.2)
2 次	7/20 (35.0)	0/8 (0)
その他	0/1 (0)	0/0

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.1.7.322　　例数 (%)
HSCT 施行後の VOD 発現率は，治験薬投与終了後の HSCT 施行例数を分母として計算した。他の VOD 発現率は，各前処置例数または各項目に該当する例数を分母として計算した。
被験者 ID 10471002 および 11801011 はいずれも治験薬として FLAG を 1 回投与し，再導入療法として blinatumomab を投与した後，非血縁ドナーによる HSCT（前処置の報告なし）を施行した。被験者 ID 12111002 は治験薬として FLAG を 1 回投与し，再導入療法としてクロファラビン，シクロホスファミドおよびリツキシマブを投与した後，代替ドナーによる HSCT（前処置として再導入療法）を施行した。被験者 ID 11841001 は HSCT 施行（前処置の報告なし）のため，治験実施施設以外に転院した。
追跡期間中の「骨盤正中線（PELVIS MIDLINE）」放射線療法が報告された被験者 ID 10341002 は TBI の被験者に含めた。
CY：シクロホスファミド，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，Gy：グレイ，HSCT：造血幹細胞移植，TBI：全身放射線照射，VOD：静脈閉塞性肝疾患

B1931022 試験においてイノツズマブ　オゾガマイシン投与を受け，HSCT 施行後に VOD を発現した被験者を対象に，HSCT 前処置と VOD 発現との関連を検討し Table 46 に要約した。HSCT の施行に際し，多種の前処置が施された。イノツズマブ　オゾガマイシン群で多かった前処置は，CY と TBI（12 Gy）の併用か，その併用に，FLU，スロクチジル，エトポシドまたはシタラビンを追加した前処置であった。VOD が最も多く報告された前処置は，FLU，BU および THIO（±リツキシマブ）の併用であった（5 例中 4 例，80.0%）。CY と TBI（12Gy 超）を併用した前処置では VOD は報告されなかった。CY と TBI（12Gy 以上）併用の前処置を受けた被験者での，HSCT 施行後の VOD 発現頻度は 12.0%（25 例中 3 例）であった。

HSCT 施行後に発現した VOD は，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例であり，CY＋12 Gy TBI と FLU，スロクチジル，エトポシドおよびシタラビンの組合せとの併用，もしくは CY＋12 Gy TBI のみの前処置を受けていた。

Table 46.　治験薬投与終了後の HSCT 前処置と VOD 発現との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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
HSCT 施行後の VOD 発現例数	17/77 (22.1)	1/32 (3.1)
シクロホスファミドと以下を併用		
TBI（12 Gy 超）	0/8	0/2
TBI（12 Gy）	3/14 (21.4)	0/3
TBI（12 Gy）±フルダラビンまたはスロクチジルまたはエトポシドまたはシタラビン	3/16 (18.8)	1/4 (25.0)
TBI（8～10 Gy）	0/2	0/0
TBI（2～6 Gy）±フルダラビンまたはシタラビンまたはエトポシド	0/5	0/1
ブスルファン±フルダラビン	1/2 (50.0)	0/2
チオテパ±フルダラビン	0/0	0/1
フルダラビンを以下と併用		
TBI（12 Gy）	0/1	0/0
TBI（6～8 Gy）	2/3 (66.7)	0/2
メルファラン+TBI（4 Gy 以上）	2/2 (100)	0/1
メルファラン±シタラビン	2/8 (25.0)	0/5
メルファラン+カルムスチンまたはラニムスチン	1/2 (50.0)	0/0
メルファラン+チオテパ	0/1	0/0
チオテパ+TBI（8 Gy）	0/0	0/1
ブスルファン+チオテパ±リツキシマブ	4/5 (80.0)	0/3
ブスルファン±ボルテゾミブ	1/6 (16.7)	0/2
クロファラビンを以下と併用		
メルファラン±フルダラビン	0/2	0/0
ブスルファン	0/0	0/1
シタラビン+TBI（3 Gy）	0/1	0/0
ペントスタチン+TBI（6 Gy）	1/1 (100)	0/0
エトポシド+TBI（6 Gy）	0/0	0/0
チオテパを含む治療	4/7 (57.1)	0/5
ブスルファンを含む治療	6/13 (46.2)	0/9
アルキル化剤 2 剤を含む治療	6/11 (54.5)	0/7
シクロホスファミドを含む治療+TBI（12 Gy 以上）	3/25 (12.0)	1/7 (14.3)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.7.1　　例数（%）
HSCT 施行後の VOD 発現率は，治験薬投与終了後の HSCT 施行例数を分母として計算した。他の VOD 発現率は，各前処置例数を分母として計算した。
Gy：グレイ，HSCT：造血幹細胞移植，TBI：全身放射線照射，VOD：静脈閉塞性肝疾患

2.1.5.1.7.2. HSCT 施行後の VOD 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 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群で治験薬投与終了後に HSCT を施行した 77 例のうち，17 例（22.1%）に VOD が報告された（Table 35）。これらの被験者を対象とした以下の解析は，被験者数が少ないため解釈は限定的である。

イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された被験者において，VOD の発現とベースライン特性との関連性，および VOD の発現と HSCT 施行後に VOD が発現したときのベースライン後特性との関連性について，単変量および多変量解析を行い，その結果を Table 47 に示した。ベースライン特性として，年齢（55 歳以上，55 歳未満），HSCT 施行歴の有無，サルベージ療法の次数，ベースラインの肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）増加の有無，肝疾患および肝炎の既往および ECOG PS を評価した。ベースライン後特性として，治験薬の投与期間，治験薬の投与サイクル数，HSCT 前処置の種類，HSCT の種類，HSCT 用ドナータイプを評価した（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.2）。

単変量解析で HSCT 施行後の VOD 発現との関連性が示されたのは，アルキル化剤 2 剤による前処置（1 剤に対して 2 剤：オッズ比 6.600，95%CI：1.618，26.917），BU による前処置（なしに対してあり：オッズ比 4.130，95%CI：1.161，14.693）および 55 歳以上の年齢（55 歳未満に対して 55 歳以上：オッズ比 3.500，95%CI：1.075，11.398）であった［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では，アルキル化剤 2 剤による前処置（オッズ比：7.577，95%CI：1.697，33.843）および 55 歳以上の年齢（オッズ比：4.804，95%CI：1.048，22.029）が最終モデルの共変量に含まれた［p<0.05（両側）］。多変量解析ではすべての共変量に欠測値のない被験者のみを対象としたため，アルキル化剤 2 剤による前処置および 55 歳以上の年齢について，単変量解析とは若干異なる推定値が示された。多変量解析により，アルキル化剤 2 剤による前処置への曝露および 55 歳以上の年齢が，HSCT 施行後の VOD 発現リスクを増加させる可能性が確認された。

Table 47.　HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ　オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	部分集団の例数	推定値（標準誤差）	オッズ比	95%CI	p 値
単変量解析（N = 77）					
期間（連続）[a]	75	0.01 (0.01)	1.006	0.989, 1.023	0.478
アルキル化剤 2 剤による前処置（2 剤，1 剤）	11, 52	1.89 (0.72)	6.600	1.618, 26.917	0.009
ブスルファンを含む前処置（あり，なし）	13, 64	1.42 (0.65)	4.130	1.161, 14.693	0.029
HSCT 前処置の種類（骨髄破壊的，骨髄非破壊的）	51, 26	-0.41 (0.57)	0.662	0.218, 2.006	0.466
HSCT 用ドナー（代替ドナー，適合血縁ドナー）	56, 21	0.69 (0.70)	2.000	0.511, 7.821	0.319
HSCT 施行歴（あり，なし）	11, 66	1.32 (0.68)	3.749	0.980, 14.341	0.054
治験薬投与サイクル数（連続）	77	0.39 (0.23)	1.483	0.950, 2.316	0.083
サルベージ療法（2 次以上，1 次）	20, 56	0.91 (0.58)	2.477	0.788, 7.787	0.121
ベースラインの ALT，AST または総ビリルビン増加（あり，なし）	36, 41	0.62 (0.56)	1.868	0.626, 5.571	0.262
年齢（55 歳以上，55 歳未満）	17, 60	1.25 (0.60)	3.500	1.075, 11.398	0.038
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	20, 57	0.93 (0.58)	2.531	0.806, 7.950	0.112
ベースラインの ECOG PS（2，1 以下）	9, 68	0.01 (0.85)	1.010	0.190, 5.378	0.991
多変量解析（N = 62）[b]	62				
アルキル化剤 2 剤による前処置（2 剤，1 剤）	11, 51	2.03 (0.76)	7.577	1.697, 33.843	0.008
年齢（55 歳以上，55 歳未満）	11, 51	1.57 (0.78)	4.804	1.048, 22.029	0.043

Table 47.　HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ　オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	部分集団の例数	推定値（標準誤差）	オッズ比	95%CI	p 値

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.2.3.2
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，CI：信頼区間，ECOG PS：米国 Eastern Cooperative Oncology Group 基準による全身状態，HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a　治験薬最終投与日から前処置開始日までの期間。
b　多変量解析では，ステップワイズ法を用い，slentry = 0.3 および slstay = 0.1 として変数を選択した。

2.1.5.2. 骨髄抑制／血球減少症

2.1.5.2.1. 非臨床試験

ラットまたはサルを用いた単回または反復投与毒性試験で，赤血球数，リンパ球数および血小板数の減少が認められた。サルで認められた急性の血小板数減少は，肝臓における微小血管傷害に伴う血小板捕捉に起因すると考えられる。これらの血液学的変化に関連した病理組織学的所見として，骨髄およびリンパ組織（胸腺，脾臓，リンパ節または腸管関連リンパ組織）で細胞数減少が認められた。これらの血液学的変化はヒトにおける曝露量よりも低い曝露で認められている（M2.6.6.9.2 項）。

2.1.5.2.2. 臨床試験

B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおいて，骨髄抑制／血球減少症（集）は，MedDRA 18.1 版の SMQ「造血障害による血小板減少症（SMQ 狭域および広域）」，「造血障害による白血球減少症（SMQ 狭域）」，「造血障害による赤血球減少症（SMQ 狭域および広域）」，「造血障害による 2 種以上の血球減少症（SMQ 狭域）」に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA 17.1 版を用いた。

感染および出血の有害事象は，骨髄抑制／血球減少症（集）の臨床的合併症として表現される可能性があり，それぞれのグループ化した用語である感染（集）と出血（集）で検討した（2.1.5.3 項および 2.1.5.4 項）。

B1931022 試験の骨髄抑制／血球減少症に関連する臨床検査結果は 3.1.1 項に要約した。

骨髄抑制／血球減少症（集）の個々の有害事象について，B1931022 試験の全集団，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 3 試験）での発現状況を Table 48 に，B1931022 試験および NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団での発現状況を Table 49 に示した。

<u>B1931022 試験</u>

B1931022 試験において，骨髄抑制／血球減少症（集）（全 Grade）はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 82.9%（136/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 89.5%（128/143 例）の被験者に報告された。

主な骨髄抑制／血球減少症（集）（発現頻度 20%超）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では血小板減少症 81 例（49.4%），好中球減少症 80 例（48.8%），貧血 55 例（33.5%），白血球減少症 47 例（28.7%）および発熱性好中球減少症 44 例（26.8%）であった。一方，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 87 例（60.8%），貧血 79 例（55.2%），発熱性好中球減少症 77 例（53.8%），好中球減少症 66 例（46.2%），白血球減少症 54 例（37.8%）およびリンパ球減少症 35 例（24.5%）であった（Table 48）。

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 133 例(81.1%),治験担当医師が選択した標準化学療法群で 126 例 (88.1%) に報告された (Table 48)。主な Grade 3 以上の骨髄抑制／血球減少症（集）（発現頻度 20%超）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では好中球減少症（47.0%），血小板減少症（40.9%），白血球減少症（26.8%），発熱性好中球減少症（26.8%）および貧血（22.6%）であった。一方，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 (59.4%)，発熱性好中球減少症 (53.8%)，好中球減少症 (44.1%)，貧血 (44.1%)，白血球減少症（37.1%）およびリンパ球減少症（24.5%）であった（Table 48）。Grade 5 の好中球減少性敗血症 1 件を除き，いずれの事象も Grade 3 または 4 であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（被験者 ID 10051001）において，Grade 5 の骨髄抑制／血球減少症（集）（好中球減少性敗血症）が報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.4）。本事象は，骨髄抑制／血球減少症（集）に加え，感染症（集）の事象としても検討されている（2.1.5.3 項）。治験担当医師が選択した標準化学療法群では Grade 5 の骨髄抑制／血球減少症（集）は報告されなかった。

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 例に報告された。被験者 ID 10941001 は Cycle 3 の 9 回目投与後に，Grade 3 の好中球減少症および Grade 1 の血小板減少症により投与中止に至った。被験者 ID 11511001 は Cycle 1 の 3 回目投与後に，Grade 3 の血小板減少症により投与中止に至った。被験者 ID 11891001 は Cycle 5 での 15 回目投与後に，Grade 3 の血小板減少症により投与中止に至った。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，3 例が発熱性好中球減少症，1 例が好中球減少症により投与中止に至った（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1, Listing 16.2.1.3, Listing 16.2.5.1.1, Listing 16.2.7）。

Table 48.　骨髄抑制／血球減少症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）

	ALL 患者						NHL 患者	
	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ		併合データ（単剤投与 3 試験）	
	イノツズマブ オゾガマイシン群 (N=164)		治験担当医師が選択した標準化学療法群 (N=143)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=173)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	136 (82.9)	133 (81.1)	128 (89.5)	126 (88.1)	169 (79.7)	165 (77.8)	157 (90.8)	122 (70.5)
血小板減少症	81 (49.4)	67 (40.9)	87 (60.8)	85 (59.4)	104 (49.1)	89 (42.0)	136 (78.6)	96 (55.5)
好中球減少症	80 (48.8)	77 (47.0)	66 (46.2)	63 (44.1)	91 (42.9)	88 (41.5)	87 (50.3)	51 (29.5)
貧血	55 (33.5)	37 (22.6)	79 (55.2)	63 (44.1)	70 (33.0)	50 (23.6)	29 (16.8)	6 (3.5)
白血球減少症	47 (28.7)	44 (26.8)	54 (37.8)	53 (37.1)	55 (25.9)	52 (24.5)	57 (32.9)	22 (12.7)
発熱性好中球減少症	44 (26.8)	44 (26.8)	77 (53.8)	77 (53.8)	62 (29.2)	60 (28.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
リンパ球減少症	31 (18.9)	27 (16.5)	35 (24.5)	35 (24.5)	32 (15.1)	27 (12.7)	52 (30.1)	23 (13.3)
白血球数減少	10 (6.1)	10 (6.1)	9 (6.3)	9 (6.3)	10 (4.7)	10 (4.7)	4 (2.3)	2 (1.2)
ヘモグロビン減少	5 (3.0)	4 (2.4)	7 (4.9)	6 (4.2)	5 (2.4)	4 (1.9)	15 (8.7)	1 (0.6)
好中球減少性敗血症 [a]	5 (3.0)	5 (3.0)	6 (4.2)	6 (4.2)	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0
リンパ球数減少	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
血小板数減少	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	10 (5.8)	7 (4.0)
汎血球減少症	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (4.2)	4 (2.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
B リンパ球数減少	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.2)	0
好中球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.9)	3 (1.4)	6 (3.5)	4 (2.3)
有熱性骨髄無形性	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
単球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
骨髄機能不全	1 (0.6)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.5)	0	0	0
好酸球減少症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
好酸球数減少	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
好中球減少性感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
赤血球減少症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
単球数減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
T リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.4，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.4.200，Table 14.3.1.7.11.4.291　例数 (%)
Grade 各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）および 17.1 版（B1931010 試験および NHL 患者併合データ），Grade は CTCAE 第 3 版に従った。日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，NHL：非ホジキンリンパ腫，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

Table 48.　骨髄抑制／血球減少症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）

	ALL 患者			NHL 患者
	B1931022 試験		ALL 患者の併合データ	併合データ（単剤投与 3 試験）
基本語	イノツズマブ オゾガマイシン群 (N=164)	治験担当医師が選択した 標準化学療法群 (N=143)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=212)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=173)

a　感染症（集）にも分類され，感染症の項で論じている。

＜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ですべて（6/6 例）の被験者に報告された。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%（11/13 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 100%（6/6 例）の被験者に報告された。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［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.4.722（2016 年 3 月 8 日），Table 49］。

Table 49.　骨髄抑制／血球減少症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）（安全性解析対象集団：日本人集団）

	B1931022 試験				NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）	
	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 (N=37)	
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	11 (84.6)	11 (84.6)	6 (100)	6 (100)	37 (100)	30 (81.1)
好中球減少症	9 (69.2)	8 (61.5)	6 (100)	6 (100)	29 (78.4)	14 (37.8)
血小板減少症	9 (69.2)	5 (38.5)	6 (100)	6 (100)	37 (100)	26 (70.3)
白血球減少症	6 (46.2)	5 (38.5)	5 (83.3)	5 (83.3)	31 (83.8)	7 (18.9)
リンパ球減少症	6 (46.2)	6 (46.2)	5 (83.3)	5 (83.3)	28 (75.7)	10 (27.0)
貧血	4 (30.8)	2 (15.4)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (13.5)	0
発熱性好中球減少症	4 (30.8)	4 (30.8)	6 (100)	6 (100)	0	0
好中球減少性敗血症	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	9 (24.3)	0

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.4.722（2016 年 3 月 8 日），Table 14.3.1.7.11.4.291.JP（2014 年 10 月 2 日）　例数（%）
Grade 各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験）および 17.1 版（NHL 患者併合データ），Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
CTCAE：有害事象共通用語規準，NHL：非ホジキンリンパ腫，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，「血液およびリンパ系障害」の各基本語で発現頻度の高かった有害事象は血小板減少症（36.1%），発熱性好中球減少症（30.6%），好中球減少症（20.8%）および貧血（15.3%）であった。この器官別大分類における発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は，血小板減少症（33.3%）および好中球減少症（19.4%）であった。発熱性好中球減少症は，最も発現頻度の高い重篤な有害事象（22.2%）であり，最も発現頻度の高い治験薬と関連がある重篤な有害事象（9.7%）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1, Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.2.2.1，Table 14.3.2.3.1）。「血液およびリンパ系障害」で治験薬の投与中止に至った有害事象および Grade 5 の事象は認められなかった。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて，全 Grade，Grade 3 および 4 の骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度は，B1931022 試験および B1931010 試験と同程度であった。全 Grade での発現頻度はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 212 例中 169 例（79.7%），Grade 3 以上ではイノツズマブ　オゾガマイシン群で 212 例中 165 例（77.8%）であった。Grade 5 の事象では，好中球減少性敗血症が 1 例に認められた（B1931022 試験，被験者 ID 10051001）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

全 Grade の骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が，ALL 患者の併合データと比較して高かった（Table 48）。一方，Grade 3 以上の骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が，ALL 患者の併合データと比較して低かった。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，Grade 3 以上の好中球減少症および血小板減少症の発現頻度は，それぞれ 29.5%および 55.5%であった。Grade 3 の有害事象の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が，ALL 患者の併合データと比較して高かったが，Grade 4 の有害事象では逆の傾向が認められた。臨床検査値に関しても，Grade 3 および 4 の血球減少の発現頻度で同様の傾向がみられた。

Grade 4 の血球減少および発熱性好中球減少症の発現頻度について，ALL 患者の併合データと比較して NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）が低い理由としては，NHL 患者を対象とした試験では，好中球数が 1500/μL 以上および血小板数が 75,000/μL 以上という選択基準が設定されていたのに対し，ALL 患者を対象とした試験ではその規定がなく NHL 患者の骨髄障害が ALL 患者より軽度であることが考えられる（B1931022 試験総括報告書補遺 9.3 項および B1931010 試験総括報告書 9.3 項）。

＜日本人集団＞

日本人集団での骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン投与群と比較して NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が高かった。一方，Grade 3 以上の骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の方が B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン投与群と比較して低かった（Table 49）。

B1931022 試験の全集団における骨髄抑制／血球減少症に関連する血液学的検査値異常を 3.1.1 項に要約した。B1931022 試験における血液学的検査値異常は，両群で高頻度にみられた。全般的な事象の発現頻度は，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った（血小板数減少：97.5%および 100%，リンパ球減少症：92.6%および 96.9%）。Grade 3 の血液学的検査値異常の発現頻度は，全体的にイノツズマブ　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より高かったが（血小板数減少：14.7%および 4.2%，好中球数減少：22.7%および 11.9%，リンパ球減少症：43.6%および 19.1%），Grade 4 の事象に関しては逆の傾向が認められた（血小板数減少：62.0%および 94.4%，好中球数減少：63.2%および 73.9%，リンパ球減少症：27.6%および 71.0%）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団での血液学的検査値異常は，両群で高頻度にみられた。全般的な事象の発現頻度は，両群で同様であった（ヘモグロビン減少，血小板数減少：ともに両群 100%）。Grade 3 の血液学的検査値異常の発現頻度は，全体的に治験担当医師が選択した標準化学療法群に比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かったが（リンパ球減少症：38.5%および 16.7%，好中球数減少：23.1%および 16.7%，），Grade 4 の事象に関しては逆の傾向が認められた（リンパ球減少症：53.8%および 83.3%，好中球数減少：69.2%および 83.3%）［日本人追加解析 Table 14.3.4.1.2.1.722（2016 年 3 月 8 日）。

B1931010 試験における血液学的検査値異常を B1931010 試験総括報告書に要約した。B1931022 試験と同様に，B1931010 試験における主な Grade 3 および 4 の血液学的検査値異常は，白血球減少（Grade 3：26.4%，Grade 4：51.4%，以下同順），リンパ球減少症（33.3%，40.3%），好中球数減少（9.7%，69.4%）および血小板数減少（20.8%，63.9%）であった。

3.1.3 項に要約したように，ALL 患者の併合データにおける血液学的検査値異常の種類と発現頻度は B1931022 試験と同様であった。B1931022 試験と同様，主な Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数減少（66.2%）および血小板数減少（64.5%）であった（Table 58）。

2.1.5.2.3. 血小板および好中球に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの影響に関する評価

ALL 患者を対象とした B1931022 試験および NHL 患者を対象とした B1931007 試験における治験薬投与期間中および治験薬投与終了後の臨床検査値で評価した血小板数および好中球数の詳細な解析を以下に示した。

2.1.5.2.3.1. B1931022 試験

イノツズマブ　オゾガマイシン投与による血小板数および好中球数への影響，ならびに血小板数が 100,000/μL 超および好中球数が 1000/μL 超（ともに，ALL 患者を対象とした試験において CR として要求される値）に達するまでの期間を評価するために，以下の解析を実施した。注意点として，治験薬投与終了時の評価はいずれのサイクルの終了後でも実施される可能性がある。イノツズマブ　オゾガマイシン群のサイクル数の中央値は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して長かったため（3 サイクル対 1 サイクル），サイクル数が増加するにつれて，両群での治験を継続した被験者数の差は増大した。このため，投与群間で被験者数が同様である Cycle 1，および被験者数の差はあるものの Cycle 2 も含めて両群を比較した。新たな抗癌治療の開始日以

降に収集した追跡調査期間データは，有害事象の定義ごとに解析から除外した。定められたサイクル内の nadir を平均値，中央値，標準偏差および，第 1 および第 3 四分位点で示した。

2.1.5.2.3.1.1. 血小板数の経時的変化

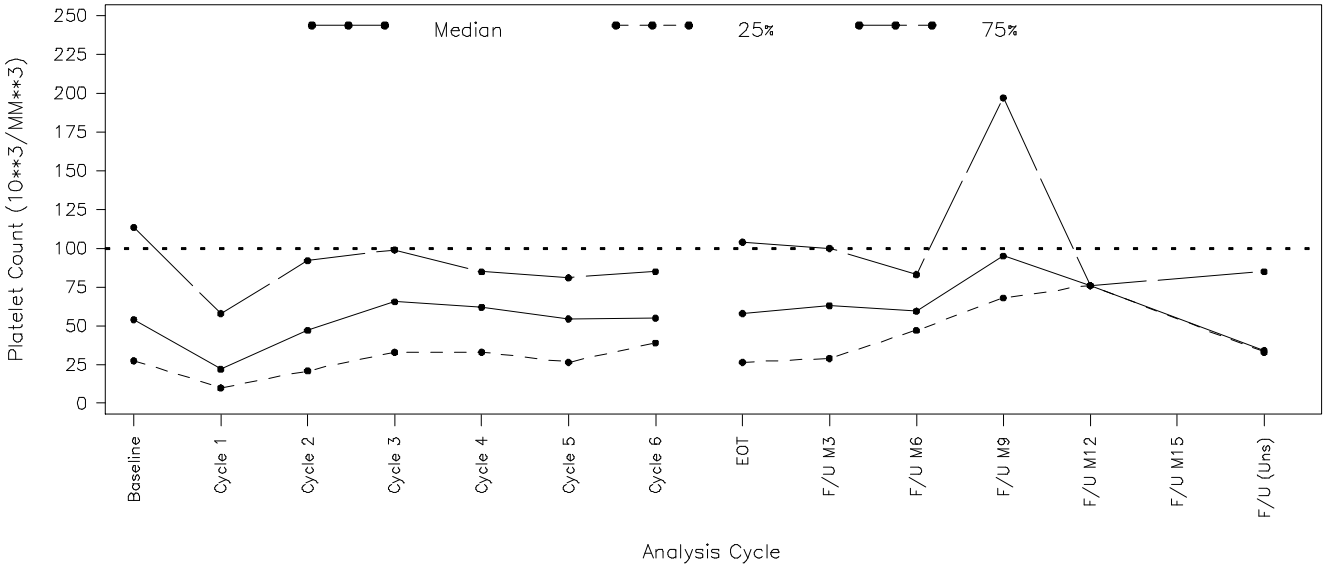
臨床検査における血小板数の測定結果を 3.1 項に示した。

B1931022 試験のイノツズマブ　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におけるサイクル別の血小板数の変化を，それぞれ Figure 3 および Figure 4 に示した。

Figure 3.　イノツズマブ　オゾガマイシン群の各サイクルの血小板数：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022
Trend Plot of Platelet Count Over Time Till the First Subsequent Anti-Cancer Therapy – Safety Population

Treatment Group: Inotuzumab Ozogamicin



n	164	162	126	88	45	28	15	140	18	6	3	1	0	9
Mean	80.0	40.1	60.8	68.8	63.2	56.8	58.8	72.8	70.8	72.0	120.0	76.0		61.0
SD	70.96	43.64	49.83	47.90	36.91	32.98	27.78	56.11	53.13	37.20	68.04			40.42
Median	54.0	22.0	47.0	65.5	62.0	54.5	55.0	58.0	63.0	59.5	95.0	76.0		34.0
Min, Max	2.0,319.0	2.0,221.0	3.0,221.0	1.0,276.0	4.0,144.0	10.0,116.0	13.0,108.0	0.0,240.0	1.0,205.0	41.0,142.0	68.0,197.0	76.0,76.0		19.0,134.0
5%	12.00	5.00	7.00	7.00	12.00	14.00	13.00	8.50	1.00	41.00	68.00	76.00		19.00
25%	27.50	10.00	21.00	33.00	33.00	26.50	39.00	26.50	29.00	47.00	68.00	76.00		33.00
75%	113.50	58.00	92.00	99.00	84.80	81.00	85.00	104.00	100.00	83.00	197.00	76.00		85.00
95%	246.00	138.00	156.00	147.00	124.00	115.00	108.00	197.50	205.00	142.00	197.00	76.00		134.00

Note: Investigator Choice is one of the defined chemotherapy regimens (either FLAG (Fludarabine, Cytarabine, and G-CSF), Cytarabine and Mitoxantrone, or HIDAC).
Dotted line represents threshold of CR (100 x 10**3/MM**3).
Baseline is last record prior to drug administration. Nadirs were reached in all cycles.
The start date of new anti-cancer therapy known to affect platelet and neutrophil recovery is used as the data cut-off date for neutrophil and platelet results.

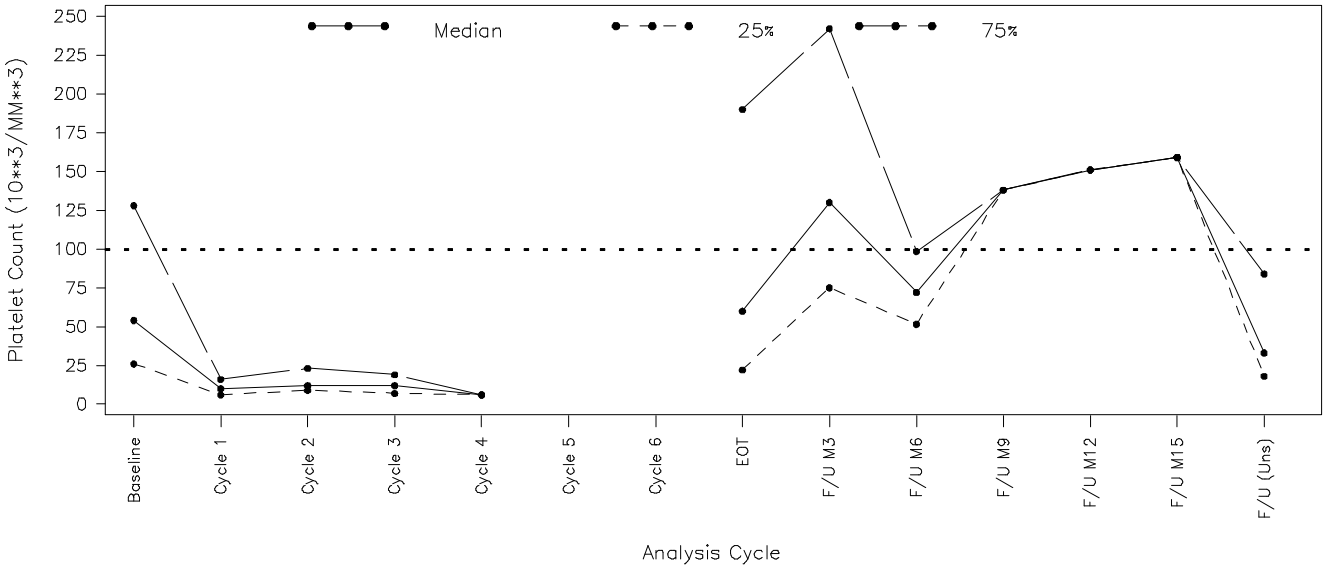
Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.8.1.422

EOT：治験薬最終投与時来院，F/U：追跡調査，n：来院例数，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，HIDAC：高用量シタラビン

Figure 4.　治験担当医師が選択した標準化学療法群の各サイクルの血小板数：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022
Trend Plot of Platelet Count Over Time Till the First Subsequent Anti−Cancer Therapy − Safety Population

Treatment Group: Investigator Choice



n	143	141	27	5	1	0	0	125	15	4	1	1	1	11
Mean	80.7	12.1	18.0	61.6	6.0			123.4	144.8	75.0	138.0	151.0	159.0	48.3
SD	66.89	9.49	22.26	114.98				134.40	87.60	29.06				39.04
Median	54.0	10.0	12.0	12.0	6.0			60.0	130.0	72.0	138.0	151.0	159.0	33.0
Min, Max	4.0,285.0	2.0,79.0	2.0,121.0	3.0,267.0	6.0,6.0			3.0,642.0	33.0,342.0	46.0,110.0	138.0,138.0	151.0,151.0	159.0,159.0	3.0,115.0
5%	10.00	2.20	3.00	3.00	6.00			9.00	33.00	46.00	138.00	151.00	159.00	3.00
25%	26.00	6.00	9.00	7.00	6.00			22.00	75.00	51.50	138.00	151.00	159.00	18.00
75%	128.00	16.00	23.00	19.00	6.00			190.00	242.00	98.50	138.00	151.00	159.00	84.00
95%	217.00	26.00	35.00	267.00	6.00			403.00	342.00	110.00	138.00	151.00	159.00	115.00

Note: Investigator Choice is one of the defined chemotherapy regimens (either FLAG (Fludarabine, Cytarabine, and G−CSF), Cytarabine and Mitoxantrone, or HIDAC).
Dotted line represents threshold of CR (100 x 10**3/MM**3).
Baseline is last record prior to drug administration. Nadirs were reached in all cycles.
The start date of new anti−cancer therapy known to affect platelet and neutrophil recovery is used as the data cut−off date for neutrophil and platelet results.

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.8.1.422

EOT：治験薬最終投与時来院，F/U：追跡調査，n：来院例数，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，HIDAC：高用量シタラビン

両群におけるベースラインの血小板数の中央値は同様であった（それぞれ 54,000/μL で範囲は広かった）。ベースラインの血小板数の範囲は広く，骨髄における様々な程度の白血病浸潤の影響やHSCT の前処置を含めた広範な細胞傷害性の前治療の影響を大きく反映していると考えられる。

イノツズマブ　オゾガマイシン投与後，血小板数の中央値はベースラインの 54,000/μL から Cycle 1（162 例）の nadir の中央値 22,000/μL に減少し，Cycle 2 にはベースラインに近い値（47,000/μL，126 例）に回復して，Cycle 3 にはベースラインの値を上回り（65,500/μL，88 例），その後のサイクルでは概ね一定の値となった。EOT における nadir の中央値は 58,000/μL（すなわち，多くの被験者が CRi を達成した）であった（Figure 3）。治験薬投与終了後の被験者数は少なかったが，治験薬投与終了後の初回来院時（治験薬最終投与からおよそ 3 ヵ月後）に評価可能な 18 例における nadir の中央値は 63,000/μL であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群（Figure 4）において，化学療法後（Cycle 1）の血小板数の中央値は，ベースラインの 54,000/μL から Cycle 1 の nadir の中央値 10,000/μL（141 例）となり，Cycle 2 には 12,000/μL（27 例）となった。EOT における血小板数の nadir の中央値は，60,000/μL となり，ベースラインの値を上回った。治験薬投与終了後の初回来院時に評価可能な 15 例における nadir の中央値は 130,000/μL であった。

さらに，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治験期間中の血小板輸血の必要性は少なかった［治験期間中に血小板輸血をした被験者はそれぞれ 106 例（64.6%）および 139 例（97.2%）であった］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.6.17）。

全体として，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重度の血小板減少が少ないことが示唆された。一方，イノツズマブ　オゾガマイシン投与終了時および治験薬投与終了後の初回来院時には，多くの被験者で骨髄における芽球が 5%未満の寛解を達成しているにもかかわらず，血小板数は 100,000/μL 未満で持続していた。治験薬投与終了後に ALL の後治療を受けない被験者は限られており，治験薬投与終了後における血小板数の回復の評価は困難である。

B1931010 試験では，この観点からの解析は実施しなかった。

2.1.5.2.3.1.2. 好中球数の経時的変化

臨床検査における好中球数の測定結果を 3.1 項に示した。

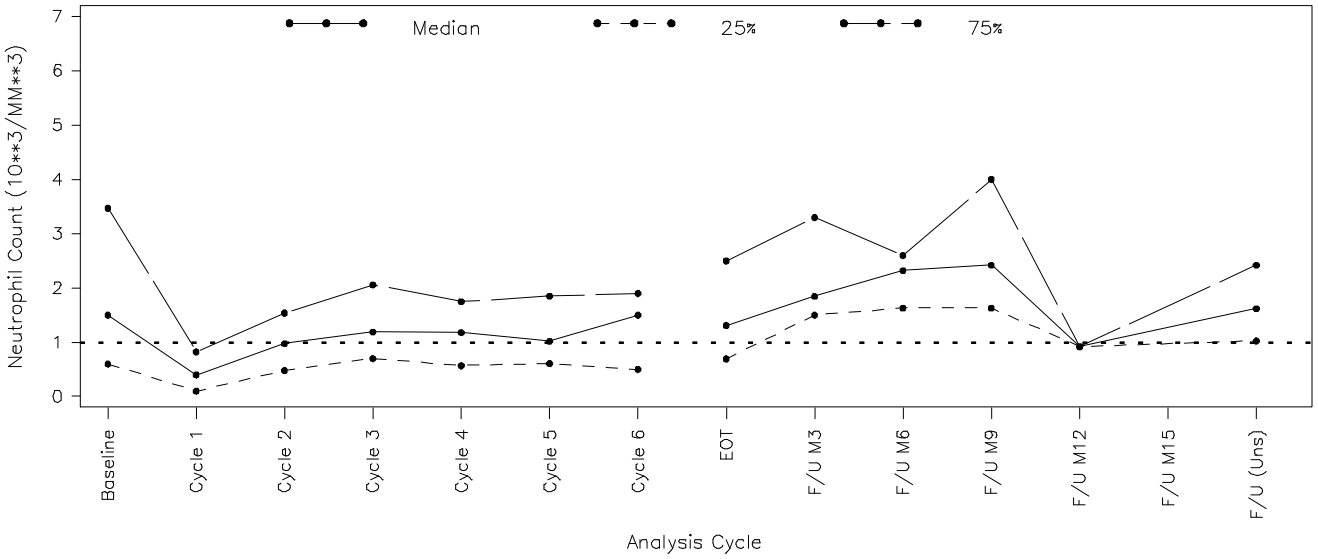
B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群における各サイクルの好中球数の変化を，Figure 5 および Figure 6 に示した。

各サイクルにおける nadir の好中球数を示した。

Figure 5.　イノツズマブ　オゾガマイシン群の各サイクルの好中球数：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022
Trend Plot of Neutrophil Count Over Time Till the First Subsequent Anti−Cancer Therapy − Safety Population

Treatment Group: Inotuzumab Ozogamicin



n	163	162	126	88	45	28	15	137	18	6	3	1	0	9
Mean	2.4	0.7	1.2	1.5	1.4	1.3	1.3	1.8	2.9	2.4	2.7	0.9		1.7
SD	2.74	0.95	1.06	1.19	1.03	0.91	0.77	1.58	2.58	0.95	1.21			1.23
Median	1.5	0.4	1.0	1.2	1.2	1.0	1.5	1.3	1.8	2.3	2.4	0.9		1.6
Min, Max	0.0,17.9	0.0,5.9	0.0,5.9	0.0,6.8	0.1,4.8	0.1,3.7	0.3,2.9	0.0,8.7	1.2,11.9	1.6,4.2	1.6,4.0	0.9,0.9		0.2,3.6
5%	0.03	0.00	0.04	0.10	0.18	0.22	0.30	0.09	1.21	1.62	1.63	0.92		0.18
25%	0.60	0.10	0.48	0.70	0.57	0.61	0.50	0.69	1.50	1.63	1.63	0.92		1.03
75%	3.47	0.82	1.54	2.06	1.75	1.85	1.90	2.50	3.30	2.60	4.00	0.92		2.42
95%	7.04	2.33	2.81	3.70	3.59	3.14	2.93	4.76	11.87	4.20	4.00	0.92		3.60

Note: Investigator Choice is one of the defined chemotherapy regimens (either FLAG (Fludarabine, Cytarabine, and G−CSF), Cytarabine and Mitoxantrone, or HIDAC).
Dotted line represents threshold of CR (1 x 10**3/MM**3).
Baseline is last record prior to drug administration. Nadirs were reached in all cycles.
The start date of new anti−cancer therapy known to affect platelet and neutrophil recovery is used as the data cut−off date for neutrophil and platelet results.

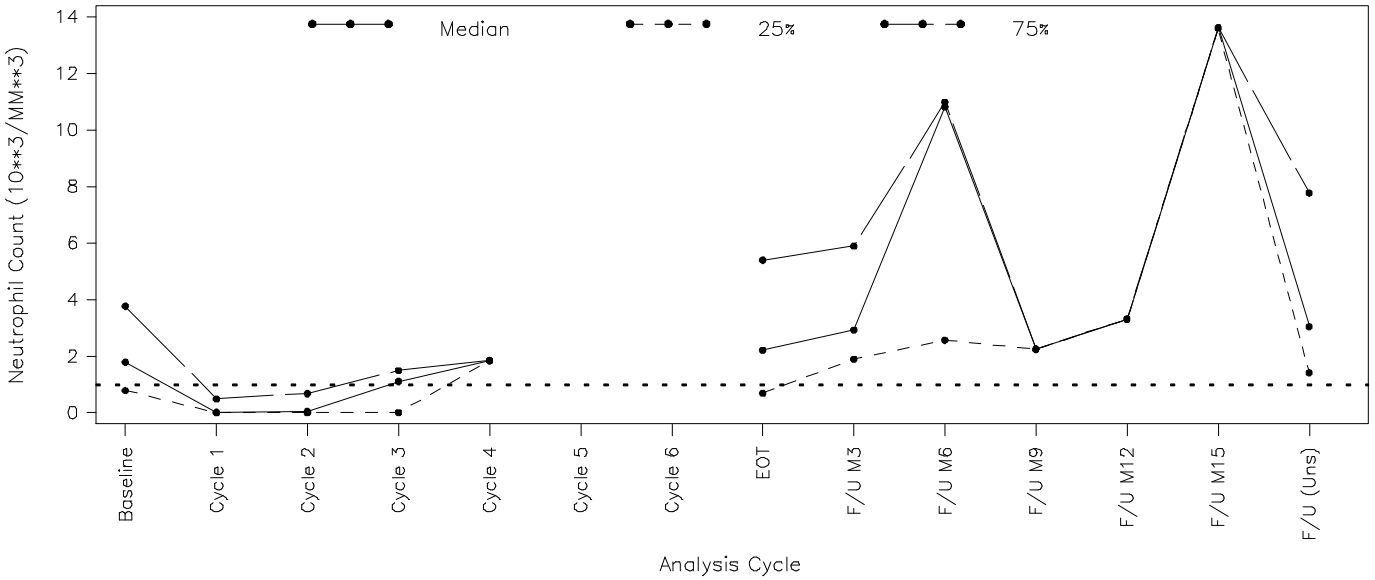
Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.7.1.422

EOT：治験薬最終投与時来院，F/U：追跡調査，n：来院例数，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，HIDAC：高用量シタラビン

Figure 6.　治験担当医師が選択した標準化学療法群の各サイクルの好中球数：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022
Trend Plot of Neutrophil Count Over Time Till the First Subsequent Anti−Cancer Therapy − Safety Population

Treatment Group: Investigator Choice



n	142	126	27	5	1	0	0	110	14	3	1	1	1	8
Mean	2.9	0.8	0.5	1.2	1.9			3.9	5.9	8.1	2.3	3.3	13.6	5.9
SD	3.30	3.66	0.99	1.40				5.06	8.79	4.81				7.57
Median	1.8	0.0	0.1	1.1	1.9			2.2	2.9	10.8	2.3	3.3	13.6	3.1
Min, Max	0.0,17.5	0.0,38.2	0.0,4.2	0.0,3.4	1.9,1.9			0.0,23.5	0.7,34.6	2.6,11.0	2.3,2.3	3.3,3.3	13.6,13.6	0.0,23.0
5%	0.10	0.00	0.00	0.00	1.85			0.02	0.67	2.57	2.25	3.31	13.61	0.01
25%	0.79	0.00	0.00	0.01	1.85			0.69	1.90	2.57	2.25	3.31	13.61	1.42
75%	3.77	0.49	0.68	1.50	1.85			5.40	5.89	10.99	2.25	3.31	13.61	7.77
95%	8.70	3.60	2.62	3.42	1.85			14.35	34.60	10.99	2.25	3.31	13.61	23.00

Note: Investigator Choice is one of the defined chemotherapy regimens (either FLAG (Fludarabine, Cytarabine, and G−CSF), Cytarabine and Mitoxantrone, or HIDAC).
Dotted line represents threshold of CR (1 x 10**3/MM**3).
Baseline is last record prior to drug administration. Nadirs were reached in all cycles.
The start date of new anti−cancer therapy known to affect platelet and neutrophil recovery is used as the data cut−off date for neutrophil and platelet results.

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Figure 14.3.4.1.7.1.422

EOT：治験薬最終投与時来院，F/U：追跡調査，n：来院例数，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，HIDAC：高用量シタラビン

両群におけるベースラインの ANC の中央値は類似していた［イノツズマブ　オゾガマイシン群：1500/μL および治験担当医師が選択した標準化学療法群：1790/μL（範囲：0～17,930/μL）］。このようにベースラインの値の範囲が広いことは，骨髄における様々な程度の白血病浸潤の影響や広範な前治療の影響を反映している可能性があり，しばしば事前の同種 HSCT とその既知の合併症である免疫抑制関連の感染リスクや GVHD の影響も含まれる。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Cycle 1 後（162 例）の nadir の中央値は 400/μL に減少し，Cycle 3 にはベースラインに近い値（1190/μL，88 例）に回復して，Cycle 6 にはベースラインの値まで回復し，EOT の nadir の中央値は 1310/μL であった（Figure 5 および安全性追加解析 Table 14.3.4.1.7.1.422）。被験者は新たに抗がん療法を受ける必要があったため 18 例と限られてはいるが，治験薬投与終了後の初回来院時（治験薬最終投与からおよそ 3 ヵ月後）における評価可能な被験者の ANC の中央値は 1844/μL で，ベースラインの値を超えていた。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Cycle 1（126 例）の nadir の中央値は 20/μL に減少し，Cycle 2 では 50/μL（27 例）となった。EOT の nadir の中央値は 2215/μL であった。治験薬投与終了後の初回来院時における評価可能な被験者 14 例の nadir の中央値は 2930/μL であった（Figure 6 および安全性追加解析 Table 14.3.4.1.7.1.422）。

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ではイノツズマブ　オゾガマイシン群と比較して高い頻度で骨髄増殖因子が使用された（1.3.5 項）。しかし，G-CSF は FLAG 療法レジメンを構成する 1 剤であり，両群で G-CSF 使用について直接比較することは困難である。骨髄増殖因子の投与を受けた被験者はイノツズマブ　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較して少なかったにもかかわらず，以下の有害事象は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してもイノツズマブ　オゾガマイシン群で少なかった。Grade 3 の発熱性好中球減少症［イノツズマブ　オゾガマイシン群：38 例（23.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 68 例（47.6%），以下同順］，Grade 4 の発熱性好中球減少症［6 例（3.7%），9 例（6.3%）］，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象［全 Grade：80 例（48.8%），110 例（76.9%），Grade 3：32 例（19.5%），55 例（38.5%），Grade 4：7 例（4.3%），17 例（11.9%）］。これらに関しては 2.1.5.3.1 項に記述した。同様の傾向はすべてのサイクルをとおして認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1，Table 14.3.1.2.9.1.2）。

B1931010 試験ではこの解析を実施しなかった。

2.1.5.2.3.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした B1931007 試験

NHL 患者を対象とした B1931007 試験において，血小板減少症（集）および好中球減少症（集）の要約（治験薬との因果関係を問わない，治験薬と関連がある）を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.407 に示した。本治験は NHL 患者に対する単剤投与による第 2 相試験で，被験者（81 例）は ALL 患者を対象とした試験と同様の開始用量（1.8 mg/m^2/cycle）でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。この被験者集団では，大部分の被験者で HSCT，地固め療法または維持療法が未施行であることから，好中球および血小板の評価は骨髄浸潤による影響や後続の抗がん治療による影響が少ないと考えられた。なお，B1931007 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン投与は，ALL 患者を対象とした試験のように，週用量で 3 回に分割するのではなく，各サイクルの 1 日目に単回投与した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象として，血小板減少症（集）が報告された被験者は 74.1%で，そのうち 31 例（38.3%）が Grade 3，14 例（17.3%）が Grade 4 であった。好中球減少症（集）が報告された被験者は 45 例（55.6%）で，そのうち 21 例（25.9%）が Grade 3，8 例（9.9%）が Grade 4 であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.407）。

NHL 患者を対象とした B1931007 試験と ALL 患者を対象とした試験では，対象疾患と投与レジメンに差があるものの，NHL 患者の多くが ALL 患者とは異なり，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に新たに抗がん治療を必要としなかったことから，B1931007 試験の説明を含めることによって治験薬投与終了後の血小板および好中球の回復を評価することが可能となる。

治験薬投与期間中および EOT の血小板数を安全性追加解析 Figure 14.3.4.1.8.1.407 に示した。投与終了時の血小板数の回復はその後数ヵ月間にわたって認められ，血小板数の中央値は，投与終了時の 82,000/μL から治験薬投与終了後の来院 3 ヵ月目および 6 ヵ月目にそれぞれ 100,000/μL および 114,000/μL に改善した。しかし，3 ヵ月目の追跡調査来院時，追跡調査を継続していたおよそ半数の被験者の血小板数は 100,000/μL 未満であった。

治験薬投与期間中および EOT の好中球数を安全性追加解析 Figure 14.3.4.1.7.1.407 に示した。好中球数は数ヵ月間にわたって回復がみられ，好中球数の中央値は，EOT の 2.03/μL から治験薬投与終了後の来院 3 ヵ月目および 6 ヵ月目にそれぞれ 2.9/μL および 3.3/μL に改善した。3 ヵ月目の追跡調査来院時，すべての被験者の好中球数は 1.0/μL 超に回復していた。これらの所見は，ALL 患者を対象とした試験で，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により好中球減少症および血小板減少症が発現し，一部の被験者で新たな抗がん治療の開始前に CR の定義（ANC≧1,000/μL かつ血小板≧100,000/μL）に合致する十分な血液学的回復を達成することができなかったという所見を支持する。

2.1.5.3. 感染症

2.1.5.3.1. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，感染症（集）は，MedDRA（v18.1）の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおける Grade 別の感染症（集）の発現状況の要約を Table 50 に示した。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）での発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.291 に示し，B1931010 試験での発現状況を B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1 に示した。

Table 50.　感染症（集）の要約：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ
	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
	全集団 (N=164)	日本人集団 (N=13)	全集団 (N=143)	日本人集団 (N=6)	(N=212)
有害事象発現例数	80 (48.8)	6 (46.2)	110 (76.9)	4 (66.7)	99 (46.7)
Grade 3 の有害事象発現例数	32 (19.5)	3 (23.1)	55 (38.5)	2 (33.3)	39 (18.4)
Grade 4 の有害事象発現例数	7 (4.3)	0	17 (11.9)	1 (16.7)	10 (4.7)
Grade 5 の有害事象発現例数	8 (4.9)	1 (7.7)	7 (4.9)	0	10 (4.7)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.2, 例数 (%)
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.2.200，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.2.722（2016 年 3 月 8 日）
有害事象の Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準

感染症（集）の個々の有害事象について，B1931022 試験の全集団および ALL 患者の併合データでの発現状況を Table 51 に，B1931022 試験の日本人集団の発現状況を Table 52 に示した。

B1931022 試験

治験薬の投与期間の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 サイクルであった。感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 80 例 (48.8%)，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 110 例 (76.9%) に報告された。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%），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（それぞれ 8.4%），副鼻腔炎および真菌性肺炎（それぞれ 5.6%）が認められた（Table 51）。

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 47 例（28.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 79 例（55.2%）に報告された。主な Grade 3 以上の感染症（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（6.1%），菌血症（3.7%），敗血症および好中球減少性敗血症（それぞれ 3.0%），ブドウ球菌性菌血症（2.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で敗血症（8.4%），菌血症（7.0%），肺炎，真菌性肺炎および好中球減少性敗血症（それぞれ 4.2%），クレブシエラ性菌血症（3.5%），蜂巣炎，大腸菌性菌血症およびシュードモナス性菌血症（それぞれ 2.8%），副鼻腔炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，ブドウ球菌性菌血症，敗血症性ショック，大腸菌性敗血症および肺感染（それぞれ 2.1%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.2）。

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（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.2）。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（Table 50）。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（被験者ID 10091002，11681001および10451001），敗血症（被験者ID 11801009および10191001），好中球減少性敗血症（被験者ID 10051001），敗血症性ショック（被験者ID 11301001）およびシュードモナス性敗血症（被験者ID 11511004）であった。Cycle 2 Day 15を完了した被験者ID 10451001およびCycle 5 Day 8を完了した被験者ID 11301001を除く6例では，上記の致死的な感染症の発現前のイノツズマブ　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（B1931022試験総括報告書補遺Listing 16.2.5.1.1，Listing 16.2.5.2.8.3）。

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（被験者 ID 11211001 および 10491002），クレブシエラ性菌血症（被験者 ID 10861010），シュードモナス菌性肺炎（被験者 ID 10351002），敗血症性ショック（被験者 ID 10591002），全身性真菌症（被験者 ID 10681001）および肺感染（被験者 ID 12361001）であった。2 サイクル投与された被験者 ID 10351002 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。

死亡例の叙述を B1931022 試験総括報告書補遺に，イノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡例の要約を Table 20 に示した。

発熱性好中球減少症は，両群ともに，最も発現頻度が高い，重篤な感染症（集）（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），治験薬と関連がある重篤な有害事象（7.9%，16.8%），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（B1931022 試験総括報告書補遺）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では治験薬の投与中止に至った感染症（集）は 10 例（6.1%）に認められ，その内訳は，肺炎（5 例），敗血症（2 例），好中球減少性敗血症，ブドウ球菌性敗血症およびシュードモナス性菌血症（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治験薬の投与中止に至った感染症（集）は 5 例（3.5%）に認められ，その内訳は，気管支肺アスペルギルス症，カンジダ感染，大腸菌性敗血症，クレブシエラ性菌血症および真菌性壊死性筋膜炎（各 1 例）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の計 77 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 32 例が治験薬投与終了後に直接または次治療の寛解導入療法後に HSCT に移行した（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.1.1.1）。HSCT 施行後の重篤な有害事象は，治験実施計画書に従い，治験薬と少なくとも関連があるかもしれないと判断された場合に報告された。HSCT 施行後の感染症（集）の重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 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の報告はなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.2.5）。HSCT 後の感染症（集）により，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 8 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 3 例が死亡した。このほかに 4 例（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 1 例）が HSCT 施行後の重篤な感染症（集）により死亡した。これら 4 例は治験実施計画書で規定された HSCT 後の事象の報告基準（すなわち，治験薬との関連が疑われる事象）に該当しなかったため，臨床試験データベース

には含まれなかったが，安全性データベースに報告された（2.1.3.1.1 項）。移植後の死亡率については 2.1.2.1.1 項で考察した。

Table 51.　ALL 患者の併合データで 2 例以上に認められた感染症（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ	
	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=212)	
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	80 (48.8)	47 (28.7)	110 (76.9)	79 (55.2)	99 (46.7)	59 (27.8)
肺炎	13 (7.9)	10 (6.1)	12 (8.4)	6 (4.2)	18 (8.5)	15 (7.1)
尿路感染	7 (4.3)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (4.2)	3 (1.4)
口腔カンジダ症	6 (3.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (2.8)	0
菌血症	7 (4.3)	6 (3.7)	14 (9.8)	10 (7.0)	8 (3.8)	6 (2.8)
蜂巣炎	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (4.9)	4 (2.8)	5 (2.4)	1 (0.5)
敗血症	5 (3.0)	5 (3.0)	12 (8.4)	12 (8.4)	7 (3.3)	7 (3.3)
気管支炎	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (3.5)	3 (2.1)	3 (1.4)	2 (0.9)
結膜炎	3 (1.8)	0	4 (2.8)	0	3 (1.4)	0
好中球減少性敗血症	5 (3.0)	5 (3.0)	6 (4.2)	6 (4.2)	5 (2.4)	5 (2.4)
咽頭炎	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
副鼻腔炎	4 (2.4)	0	8 (5.6)	3 (2.1)	5 (2.4)	0
ブドウ球菌性菌血症	4 (2.4)	4 (2.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.9)	4 (1.9)
上気道感染	5 (3.0)	0	4 (2.8)	1 (0.7)	9 (4.2)	0
カンジダ感染	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (2.4)	1 (0.5)
医療機器関連感染	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
大腸菌性菌血症	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (4.2)	4 (2.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
真菌血症	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
真菌感染	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
単純ヘルペス	2 (1.2)	0	2 (1.4)	0	2 (0.9)	0
帯状疱疹	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
インフルエンザ	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.7)	0	5 (2.4)	2 (0.9)
鼻咽頭炎	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
真菌性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (5.6)	6 (4.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
鼻炎	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.9)	0
敗血症性ショック	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.9)	4 (1.9)
ライノウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	2 (0.9)	0
ブドウ球菌性敗血症	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.9)	4 (1.9)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.2　　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.2.200
Grade 各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
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。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

＜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（Table 52）。

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認められなかった（Table 52）。

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（被験者 ID 10051001）。

Table 52.　感染症（集）に含まれる有害事象の発現状況：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)	
基本語	**全 Grade**	**Grade 3 以上**	**全 Grade**	**Grade 3 以上**
全有害事象	6 (46.2)	4 (30.8)	4 (66.7)	3 (50.0)
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
脳膿瘍	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
敗血症性塞栓	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
上気道感染	1 (7.7)	0	0	0
菌血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
歯周炎	0	0	1 (16.7)	0
肺炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
前立腺膿瘍	0	0	1 (16.7)	0
敗血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.2.722（2016 年 3 月 8 日）　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。
Grade 各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

B1931010 試験

B1931010 試験（72 例）では，「感染症および寄生虫症」の発現頻度は 41.7%（72 例中 30 例）と高かった。発現頻度の高かった事象は肺炎（5 例，6.9%）であった。B1931022 試験と同様に，B1931010 試験でも発熱性好中球減少症が最も発現頻度の高い，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として報告された（それぞれ 22.2%および 9.7%）。死亡例は，肺炎（被験者 ID 10041007），ステノトロフォモナス性敗血症（被験者 ID 10111013），および敗血症性ショック（被験者 ID 10011008）が各 1 例に報告されており，いずれも治験期間（投与後 42 日以内）に発現した（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.6）。治験実施計画書の規定の報告期間外には，さらに 3 例の感染症による死亡例が報告され，内訳は，敗血症性ショック（被験者 ID 10011004），肺炎（被験者 ID 10111004）および敗血症（被験者 ID 10011007）であった。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.6）。

死亡例 8 例の叙述は B1931010 試験総括報告書に示し，簡潔な記述を Table 20 に示した。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データの感染症（集）の種類および発現頻度は，B1931022 試験と同様であった。感染症（集）は B1931022 試験の 164 例中 80 例（48.8%）を含めて，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 212 例中 99 例(46.7%)に報告された(安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.200, B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1）。

Grade 3 以上の感染症（集）は 59 例（27.8%）に報告され，このうち Grade 5 の感染症（集）は 10 例（4.7%）に報告された。この 10 例の内訳は B1931022 試験の 8 例，B1931010 試験の第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）における肺炎およびステノトロフォモナス性敗血症（被験者 ID 10041007 および 10111013）の 2 例が含まれる。発熱性好中球減少症は最も発現頻度の高い，重篤な有害事象（15.1%）および治験薬と関連がある重篤な有害事象（9.4%）（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.200，Table 14.3.2.4.9.1.200，Table 14.3.2.4.9.6.200）であった。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団において，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 173 例中 83 例（48.0%）に感染症（集）が報告された。Grade 3 以上の感染症（集）の発現頻度は，ALL 患者の併合データの方が，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して高かった（それぞれ 27.8%および 5.8%）。Grade 5 の感染症（集）は，ALL 患者の併合データの方が，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して高かった（それぞれ 4.7%および 1.2%）。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）における Grade 5 の感染症（集）は，肺炎および敗血症（それぞれ 1 例）であった。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 3 試験）では，最も頻度の高い Grade 3 以上の感染症（集）は肺炎（それぞれ 7.1%および 2.3%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.200，Table 14.3.1.7.11.2.291）。

ALL 患者の併合データでは，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して，Grade 3 以上の感染症(集)の発現頻度および発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。その要因として，NHL 患者を対象とした試験では，好中球数が 1500/μL 以上という選択基準が設定されていたのに対し，ALL 患者を対象とした試験ではその規定がなかったことが考えられた。ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験では，ベースラインで Grade 4 の好中球数減少がそれぞれ被験者の 19.8%および 26.4%に認められていた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.2.4 および B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1）。概して，ALL 治療では NHL 治療と比較して多く免疫抑制を伴う。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ(単剤投与 3 試験)の日本人集団での感染症(集)は，37 例中 18 例(48.6%)に認められた。Grade 3 以上は認められなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.2.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と ALL 患者でのイノツズマブ　オゾガマイシン群では，感染症（集）の発現頻度は同程度であったが，Grade 3 以上の発現頻度は，NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）と比較して ALL 患者でのイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった。

2.1.5.4. 出血

2.1.5.4.1. 臨床試験

B1931022試験およびB1931022試験とB1931010試験のALL患者の併合データにおいて，出血（集）の有害事象は，MedDRA（v18.1）のSMQ「出血（SMQ狭域）」（臨床検査の用語を除く）に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010試験（個々の試験データ）およびNHL試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022試験およびALL患者の併合データにおける出血（集）の要約をTable 53に示した。NHL患者の併合データ（単剤投与3試験）での発現状況を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.7.291に示し，B1931010試験での発現状況をB1931010試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1に示した。

Table 53.　出血（集）の要約：B1931022試験およびALL患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022試験				ALL患者の併合データ
	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
	全集団 (N=164)	日本人集団 (N=13)	全集団 (N=143)	日本人集団 (N=6)	(N=212)
有害事象発現例数	55 (33.5)	4 (30.8)	42 (29.4)	0	72 (34.0)
Grade 3の有害事象発現例数	6 (3.7)	0	5 (3.5)	0	7 (3.3)
Grade 4の有害事象発現例数	2 (1.2)	0	2 (1.4)	0	2 (0.9)
Grade 5の有害事象発現例数	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0	2 (0.9)

Source：B1931022試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.7.200，日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.7.722（2016年3月8日）
Gradeは CTCAE第3版に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準

出血（集）の個々の有害事象について，B1931022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3試験）での発現状況をTable 54に示した。

B1931022試験

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。最も発現頻度の高かった出血（集）は鼻出血であった（それぞれ14.6%，8.4%）。出血（集）の重症度は多くが軽度から中等度であった（Grade 1および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10例（6.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で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（B1931022試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7）。

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鼻出血および硬膜下血腫各1例（0.7%）であった（B1931022試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7）。

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（被験者 ID 12451003：進行性の白血病および敗血症の状態において，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），腹腔内出血および出血性ショック（被験者 ID 11071004：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 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7）。

死亡例の叙述を B1931022 試験総括報告書補遺に，簡潔な記述を Table 20 に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では 1 例で，出血性胃炎により治験薬の投与中止に至った（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1）。

B1931022 試験で出血を発現した被験者のうち，発現前 1 週間以内の Grade 3 の血小板数減少が，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%に認められた。同様に発現前 1 週間以内の Grade 4 の血小板数減少が，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%に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.42.222）。

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（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.43.222）。

Table 54.　ALL 患者または NHL 患者の併合データで 3 例以上に認められた出血（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）

	ALL 患者						NHL 患者	
	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ		NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 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=212)		イノツズマブ オゾガマイシン (N=173)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (33.5)	10 (6.1)	42 (29.4)	8 (5.6)	72 (34.0)	11 (5.2)	49 (28.3)	5 (2.9)
鼻出血	24 (14.6)	2 (1.2)	12 (8.4)	2 (1.4)	33 (15.6)	2 (0.9)	24 (13.9)	2 (1.2)
挫傷	10 (6.1)	0	3 (2.1)	0	11 (5.2)	0	5 (2.9)	0
胃腸出血	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0
血尿	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (2.1)	0	5 (2.4)	1 (0.5)	4 (2.3)	0
結膜出血	2 (1.2)	0	3 (2.1)	0	4 (1.9)	0	1 (0.6)	0
斑状出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0	3 (1.7)	1 (0.6)
歯肉出血	3 (1.8)	0	0	0	4 (1.9)	0	5 (2.9)	0
痔出血	2 (1.2)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0	0	0
直腸出血	3 (1.8)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0	2 (1.2)	0
血腫	0	0	2 (1.4)	0	0	0	3 (1.7)	0
点状出血	1 (0.6)	0	5 (3.5)	0	2 (0.9)	0	6 (3.5)	0
硬膜下血腫	1 (0.6)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0
紫斑	0	0	2 (1.4)	0	0	0	4 (2.3)	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7，安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.7.200，Table 14.3.1.7.11.7.291　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）および 17.1 版（NHL 患者併合データ），Grade は CTCAE 第 3 版に従った。日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，NHL：非ホジキンリンパ腫，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の中で最も発現頻度が高い出血イベントは鼻出血（15.3%）で，大部分が Grade 1 であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。その他の出血に関連する有害事象は，Grade 1 または 2 の結膜出血が 3 例（4.2%），Grade 2～3 の硬膜下血腫が 2 例（2.8%），Grade 2 の腹腔内血腫が 1 例（1.4%），Grade 1 の歯肉出血が 2 例（2.8%），Grade 1 の痔出血，直腸出血および粘膜出血がそれぞれ 1 例（1.4%）であった。Grade 4 または 5 の出血または出血イベントは認められなかった。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて，B1931022 試験の 164 例中 55 例（33.5%）を含めて，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の 212 例中 72 例（34.0%）に出血（集）が報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.7）。最も発現頻度の高かった事象は鼻出血であったが，その多くは Grade 1 または 2 であった。Grade 3 以上の出血（集）は 11 例（5.2%）に報告され，そのうち 10 例は前述の B1931022 試験で発現し，残り 1 例は B1931010 試験の硬膜下血腫（0.5%）であった。Grade 5 の出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 2 例（0.9%）で報告された（B1931010 試験総括報告書, 安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.7.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，出血（集）のタイプおよび発現頻度は，ALL 患者の併合データでみられた結果と全般的に一致した。NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）における出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者の 173 例中 49 例（28.3%）で報告された［安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.7.291］。最も発現頻度の高かった事象は鼻出血で，その大部分が Grade 1 または 2 であった。Grade 3 の出血（集）は 5 例（2.9%）に報告され，Grade 4 または 5 の事象の報告はなかった。

＜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［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.7.722（2016 年 3 月 8 日）］。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団での出血（集）は，37 例中 7 例（18.9%）で報告された。2 例以上に認めらた出血（集）は，肛門出血（3 例，8.1%），歯肉出血（2 例，5.4%）であった。重症度はいずれも Grade 1 であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.10.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.5. Infusion reaction

2.1.5.5.1. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて, infusion reaction（集）は，MedDRA（v18.1）の検索基準を用いて広範に検索し，検索された以下の基本語をグループ化して，infusion reaction（集）と定義した。イノツズマブ　オゾガマイシンまたは治験担当医師が選択した標準化学療法（シタラビン，ミトキサントロン，FLU）の注射開始から

注射終了後 1 暦日までに発現した事象：アナフィラキシー反応（SMQ 狭域），血管浮腫（SMQ 狭域），過敏症（SMQ 狭域），または報告された以下の基本語：サイトカイン放出症候群，infusion reaction，悪寒，発熱，ほてり，潮紅，熱感，多汗症，浮動性めまい，呼吸困難，喘鳴，頻脈および低血圧。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。G-CSF は治験担当医師が選択した標準化学療法群のレジメンに含まれるが，時間的な関係を割り出すときに G-CSF は考慮しなかった。

B1931022 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 3 試験）における infusion reaction（集）の発現状況の要約を，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.1，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.200，Table 14.3.1.7.11.1.291 に示した。B1931010 試験の基本語について B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1 に記述した。infusion reaction（集）の個々の有害事象について，B1931022 試験の全集団および ALL 患者の併合データでの発現状況を Table 55 に，B1931022 試験の日本人集団の発現状況を Table 56 に示した。

Infusion reaction を治験薬注射後「1 暦日以内」に発現した事象に限定したのは，その他の処置（頻回の血液製剤の投与等）に関連する事象ではなく，治験薬の注射と時間的に関連する有害事象を収集するためであった。しかし，事前に存在する症状（被験者の基礎疾患である再発または難治性の ALL に起因する発熱等）もこの期間内に発現し収集された可能性はある。

本項の infusion reaction（集）は，治験薬の注射と時間的に関連のあるすべての事象を含めたが，副作用の項の infusion reaction（集）は限定した範囲での評価となっている（2.1.1.3 項）。

全体として，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，ALL 患者を対象としたいずれの治験でも，Grade 4 または 5 の infusion reaction（集）は報告されなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.200）。infusion reaction（集）の重症度は，多くが軽度から中等度（Grade 1 または 2）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群ではこれらの有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1）。

Infusion reaction については，集積用語を用いて有害事象を特定することに加え，治験担当医師が infusion reaction に関連すると判断し，当該事象専用の CRF に記録した有害事象を検討した（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7.3）。治験担当医師が infusion reaction に関連すると判断した有害事象はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 17 例に認められた［Grade 1：発熱，頭痛およびそう痒症（各 2 例），悪寒，発疹，背部痛，咽頭知覚不全，紅斑，ほてり，低血圧および錯感覚（各 1 例），Grade 2：infusion reaction（3 例），発熱および頻脈（各 2 例），悪寒，発疹，過敏症および片頭痛（各 1 例），Grade 3，4 および 5：報告なし］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.11.1.3）。

<u>B1931022 試験</u>

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%）に報告された（Table 55）。最も発現頻度の高かった infusion reaction（集）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。過敏症（基本語）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認められなかった。

B1931022 試験では，infusion reaction（集）として，低血圧がイノツズマブ　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%）に報告された。Grade 3 以上の低血圧は，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例に報告された（Table 55）。

Infusion reaction（集）の重症度は，両群ともに多くは Grade 1 または 2 であった。Grade 3 では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で発熱および斑状丘疹状皮疹各 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で発熱 5 例 (3.5%) および呼吸困難 1 例 (0.7%) が報告された (Table 55, B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.1）。Grade 4 では，治験担当医師が選択した標準化学療法群で低血圧 1 例（0.7%）が報告された。Grade 5 では，両群ともに報告はなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群のほぼ全例が，infusion reaction の発現と発現した場合の重症度の低減を目的として，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ていた。治験担当医師が選択した標準化学療法群の事前投薬は，各地域の治療方法に従って投与された（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.5.2.8.3）。

Table 55.　Infusion reaction（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ	
	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=212)	
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	53 (32.3)	1 (0.6)	63 (44.1)	7 (4.9)	67 (31.6)	3 (1.4)
発熱	21 (12.8)	1 (0.6)	36 (25.2)	5 (3.5)	30 (14.2)	1 (0.5)
悪寒	8 (4.9)	0	8 (5.6)	0	12 (5.7)	0
発疹	8 (4.9)	0	12 (8.4)	0	9 (4.2)	0
低血圧	7 (4.3)	0	8 (5.6)	1 (0.7)	8 (3.8)	0
浮動性めまい	4 (2.4)	0	5 (3.5)	0	5 (2.4)	0
ほてり	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.4)	0
多汗症	4 (2.4)	0	0	0	4 (1.9)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	4 (1.9)	2 (0.9)[a]
呼吸困難	2 (1.2)	0	6 (4.2)	1 (0.7)	5 (2.4)	0
infusion reaction	3 (1.8)	0	0	0	4 (1.9)	0
喘鳴	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0	2 (0.9)	0
皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
湿疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
そう痒性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
頻脈	1 (0.6)	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	1 (0.5)[b]
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0	1 (0.5)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.7)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼部腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0

Table 55.　Infusion reaction（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				ALL 患者の併合データ	
	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=212)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咽頭浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	2 (1.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.1.200　例数（%）
B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.1
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。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　B1931010 試験の被験者 ID 10061005 は Cycle 3 に Grade 3 の斑状丘疹状皮疹を発現し，処置はせず。B1931022 試験の被験者 ID 11581001 は Cycle 1 後 Grade 3 の斑状丘疹状皮疹を発現した。本事象は処置のうえ，回復。
b　B1931010 試験の被験者 ID 10111010 は Cycle 1 後に Grade 3 の頻脈を発現した。本事象は処置せず未回復。

＜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 5 例（38.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 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（Table 56）。重症度は，いずれも Grade 1 または 2 であった。

Table 56.　Infusion reaction（集）に含まれる有害事象の発現状況：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)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (38.5)	0	3 (50.0)	0
ほてり	2 (15.4)	0	0	0
発熱	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
過敏症	1 (7.7)	0	0	0
発疹	1 (7.7)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (16.7)	0

Source：日本人追加解析（5.3.5.3.4）Table 14.3.1.7.11.1.722（2016 年 3 月 8 日）　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1，Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

B1931010 試験

B1931010 試験では B1931022 試験と同様に事前投薬を実施した。

治験全体（72 例）のうち 1 例（1.4%）において，Cycle 1 の 1 日目および 8 日目の注射から約 9 時間後に，Grade 2 の infusion reaction（基本語）が報告された。これらの反応は短時間で回復し，

事前投薬するコルチコステロイドを増量することで，治験薬の投与を合計で 6 サイクルまで完了した。治験期間中に過敏症は報告されなかった。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて，イノツズマブ　オゾガマイシン群で報告された infusion reaction（集）の全体的な種類および発現頻度は，B1931022 試験および B1931010 試験の両試験で報告された事象と類似していた。

ALL 患者の併合データの infusion reaction（集）は，B1931022 試験の 164 例中 53 例（32.3%）を含めて，212 例中 67 例（31.6%）に報告された（Table 55，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.200，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.1）。ALL 患者の併合データにおいて，発現頻度の高かった有害事象（5%以上）は，発熱 30 例（14.2%）および悪寒 12 例（5.7%）であった。基本語の infusion reaction は 4 例（1.9%）に，基本語の過敏症は 1 例（0.5%）に報告された。

アナフィラキシーは報告されなかった。多くの事象は，軽度から中等度（Grade 1 または 2）であった。Grade 3 の infusion reaction（集）は 3 例（1.4%）で斑状丘疹状皮疹 2 例（0.9%），発熱および頻脈各 1 例（0.5%）が報告された（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.200）。Grade 4 または 5 の infusion reaction（集）および治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.200，Table 14.3.1.3.9.2.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団において，infusion reaction（集）は，173 例中 56 例（32.4%）に報告された。発現頻度の高かった infusion reaction（集）は，発疹（11.0%），発熱（8.7%）および悪寒（5.8%）であった。単剤投与による NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，基本語のサイトカイン放出症候群，薬物過敏症，過敏症および infusion reaction が各 1 例に報告された。すべての事象は，軽度から中等度（Grade 1 および 2）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.291）。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団では infusion reaction（集）は，37 例中 14 例（37.8%）に報告された。発現頻度の高かった infusion reaction（集）（発現頻度 5%以上）は，発熱（18.9%），ほてりおよび発疹（各 8.1%），悪寒および呼吸困難（各 5.4%）であった。重症度はいずれも Grade 1 または 2 であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.1.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.6. 腫瘍崩壊症候群

2.1.5.6.1. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，腫瘍崩壊症候群（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ 腫瘍崩壊症候群（SMQ 狭域）に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（V17.1）を用いた。B1931022 試験における腫瘍崩壊症候群（集）の要約を B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.3 に，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 3 試験）における腫瘍崩壊症候群の要約をそれぞれ安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.3.200, Table 14.3.1.7.11.3.291 に示した。B1931010 試験の基本語については，B1931010 試験総括報告書に記述した。

B1931022 試験

全集団において，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%），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%）に報告された。このうち，Grade 3 の事象はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 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（被験者 ID 11651003）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 5 の腫瘍崩壊症候群（集）および治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1，Listing 16.2.7）。また腫瘍崩壊症候群（集）に関連する腎毒性は認められなかった（2.1.5.13 項）。

＜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［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.3.722（2016 年 3 月 8 日）］。

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，Grade 3 の腫瘍崩壊症候群（基本語）が 1 例（1.4%）（被験者 ID 10061006）に報告された。本事象は Cycle 1 Day 3 に発現し，11 日後に回復した（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて，腫瘍崩壊症候群（集）は，B1931022 試験での 164 例中 4 例（2.4%）を含めて，全体で 212 例中 5 例（2.4%）に報告された。重症度の内訳は，Grade 2 が 1 例（0.5%），Grade 3 が 3 例（1.4%），Grade 4 が 1 例（0.5%）であった。ALL 患者を対象とした試験では，Grade 5 の腫瘍崩壊症候群（集）は報告されなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.3.200, B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.3）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，腫瘍崩壊症候群は報告されなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.3.291）。

2.1.5.7. 間質性肺疾患

2.1.5.7.1. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，間質性肺疾患（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ 間質性肺疾患（集）（SMQ 狭域）に分類される基本語および基本語の肺での GVHD で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022 試験における間質性肺疾患（集）の要約を B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.5 に，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 3 試験）における間質性肺疾患（集）の要約を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.5.200，Table 14.3.1.7.11.5.291 に示した。B1931010 試験の各基本語については B1931010 試験総括報告書に記述した。

<u>B1931022 試験</u>

B1931022 試験では間質性肺疾患（集）は報告されなかった。しかし，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例に，Grade 1 の閉塞性細気管支炎および肺臓炎が報告された。また治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例に，Grade 2 の細気管支炎が報告された［B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.5］。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例に関する簡潔な叙述を以下に示した。

- 被験者 ID 11181001 : イノツズマブ　オゾガマイシン投与を 2 サイクル受け，発熱性好中球減少症および感染疑いが発現したが，自然経過で消失した。しかしその後，Grade 1 の閉塞性細気管支炎および肺臓炎が発現し，8 日後に疾患進行のため死亡した。閉塞性細気管支炎，肺臓炎および発熱性好中球減少症は治験担当医師によって治験薬と関連があると判断された（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7）。

B1931022 試験の日本人集団での間質性肺疾患（集）は報告されなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.5.722（2016 年 3 月 8 日）］。

<u>B1931010 試験</u>

B1931010 試験の基本語について，B1931010 試験総括報告書に記述した。間質性肺疾患（集）の報告はなかった。

<u>ALL 患者の併合データ</u>

前述した B1931022 試験の被験者以外に，ALL 患者を対象とした試験では間質性肺疾患（集）の報告はなかった。

<u>NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）</u>

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団において，間質性肺疾患（集）は，Grade 1 の肺臓炎（2 例），Grade 2 の肺浸潤（1 例）および Grade 4 の胞隔炎（1 例）の 4 例（2.3%）が報告された［安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.5.291］。すべての事象は非重篤であった。Grade 4 の被験者について，以下に記述した。

- 被験者 ID 00050042（B1931002 試験）：イノツズマブ　オゾガマイシンの単回投与を受け，12 日後に白血球増加症，血小板減少症および異型肺炎（Grade 4 の胞隔炎）を伴う呼吸不全を発現，多臓器不全に進行し，広域スペクトル抗生物質の投与および血行力学的補助を行ったにもかかわらず死亡した。剖検による肺所見は「びまん性中毒性胞隔炎」であった。治験担当医師は，悪性 B 細胞性疾患，骨髄機能廃絶療法後の状態，全身性炎症反応症候群の病歴，低γグロブリン血症および IgA 値減少を含む感染性リスクファクターの存在を指摘し，イノツズマブ　オゾガマイシンが肺炎の原因となり，多臓器不全を発現したと判断した。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団での間質性肺疾患（集）は，Grade 1 の肺臓炎 1 例のみであった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.5.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.8. 炎症性消化管事象

2.1.5.8.1. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，炎症性消化管事象（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ「消化管の非特異的炎症」（SMQ 狭域），または HLT「大腸炎」（感染性を除く）（すべての病原菌），HLT の口内炎および潰瘍形成（すべての病原菌）および基本語の口腔内痛，口腔咽頭痛および粘膜の炎症に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）では，MedDRA（v17.1）を用い，検索基準には HLT の口内炎および潰瘍形成（すべての病原菌）および基本語の口腔内痛，口腔咽頭痛および粘膜の炎症は含まなかった。しかし，これらは以下に示す本治験の考察に含まれている。B1931022 試験における炎症性消化管事象（集）の要約を B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.9 に，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 3 試験）における炎症性消化管事象（集）の要約を，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.9.200, Table 14.3.1.7.11.9.291 に示した。B1931010 試験の各基本語については，B1931010 試験総括報告書に記述した。

<u>B1931022 試験</u>

炎症性消化管事象（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 28 例（17.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 41 例（28.7%）に報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.9）。発現頻度が高かった炎症性消化管事象（集）（2 例以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では粘膜の炎症，口腔内痛，口腔咽頭痛および口内炎［各 6 例（3.7%）］，およびアフタ性潰瘍（3 例［1.8%］），治験担当医師が選択した標準化学療法群では粘膜の炎症［20 例（14.0%）］，口腔咽頭痛および口内炎［各 10 例（7.0%）］，口腔内痛［5 例（3.5%）］およびアフタ性潰瘍［2 例（1.4%）］であった。

炎症性消化管事象（集）の多くは，軽度から中等度であった（Grade 1および2）。

Grade 3 以上（Grade 5 を含む）の炎症性消化管事象（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例（3.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例（4.2%）に報告された。イノツズマブ　オゾガマイシン群で報告された Grade 3 の炎症性消化管事象（集）は，口内炎 2 例（1.2%），粘膜の炎症および大腸炎各 1 例（0.6%）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では Grade 4

の炎症性消化管事象（集）は認められなかった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で報告された Grade 3 の炎症性消化管事象（集）は，粘膜の炎症 2 例（1.4%），口内炎，大腸炎および小腸炎各 1 例（0.7%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で報告された Grade 4 の炎症性消化管事象（集）は，粘膜の炎症および口内炎各 1 例（0.7%）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.9）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群において，Grade 5 の虚血性大腸炎（被験者 ID 11781001）が発現した。本被験者の叙述を B1931022 試験総括報告書補遺に，要約を Table 20 に示した。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団での炎症性消化管事象（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 例（いずれも Grade 1 の口内炎），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5 例［口内炎 4 例（Grade 1～3），粘膜の炎症 1 例（Grade 1），口腔咽頭痛 1 例（Grade 1）］に報告された［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.9.722（2016 年 3 月 8 日）］。

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，基本語の炎症性消化管事象が 2 例（2.8%）に報告された。1 例では Grade 2 の胃炎および Grade 3 の大腸炎（被験者 ID 10101003），他の 1 例では Grade 3 の大腸炎（被験者 ID 10021019）であった。Grade 4 または 5 の有害事象は報告されなかった。上述のとおり，B1931010 試験（個々の試験データ）では，炎症性消化管事象（集）の検索基準には HLT の口内炎および潰瘍形成（すべての病原菌）または基本語の口腔内痛，口腔咽頭痛および粘膜の炎症が含まれなかった。しかし，口内炎，口腔内痛および口腔咽頭痛の各基本語は，それぞれ 1.4%，4.2%および 5.6%の被験者に発現した（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。

ALL 患者の併合データ

炎症性消化管事象（集）は，B1931022 試験の 164 例中 28 例（17.1%）を含めて，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 212 例中 34 例（16.0%）に報告された。全体として，B1931022 試験で 1 例に Grade 5 の炎症性消化管事象（集）（虚血性大腸炎）が発現した（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.9.200，B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.9）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団における炎症性消化管事象（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 173 例中 3 例（1.7%）に報告され，胃炎（2 例）および食道炎（1 例）が発現した（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.9.291）。Grade 3，4 または 5 の炎症性消化管事象（集）の報告はなかった。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団では炎症性消化管事象（集）は，Grade 1 の胃炎 1 例が報告された［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.9.291.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.9. 膵炎

2.1.5.9.1. 臨床試験

B1931022試験およびB1931022試験とB1931010試験のALL患者の併合データにおいて，膵炎（集）の有害事象は，MedDRA（v18.1）のSMQ急性膵炎（SMQ狭域）に分類される基本語，および基本語のアミラーゼ異常，アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常，アミラーゼ増加，リパーゼ異常，リパーゼ増加，尿中リパーゼ増加，膵酵素異常，膵酵素検査異常および膵酵素増加で検索されるものと定義した。B1931010試験（個々の試験データ）およびNHL試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022試験における膵炎（集）の要約をB1931022試験総括報告書補遺Table 14.3.1.7.11.11に，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3試験）における膵炎（集）の要約をそれぞれ安全性追加解析Table 14.3.1.7.11.11.200およびTable 14.3.1.7.11.11.291に示した。B1931010試験の各基本語についてB1931010試験総括報告書Table 14.3.1.2.1.1に記述した。

B1931022試験

全集団において，膵炎（集）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3例（2.1%）に報告された（B1931022試験総括報告書補遺Table 14.3.1.7.11.11）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，リパーゼ増加［15例（9.1%）：Grade 3の4例およびGrade 4の3例を含む），アミラーゼ増加［8例（4.9%）：Grade 3の3例を含む（Grade 4なし）］，膵炎［1例（0.6%）：Grade 3］，同一被験者でのGrade 1の膵仮性嚢胞およびGrade 1の壊死性膵炎［1例（0.6%）］，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Grade 1のアミラーゼ増加，Grade 2の膵炎およびGrade 3のリパーゼ増加［各1例（0.7%）］が報告された。いずれの投与群においても，Grade 5の膵炎（集）および治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった（B1931022試験総括報告書補遺Table 14.3.1.1.1.1，Listing 16.2.7）。

アミラーゼおよびリパーゼの臨床検査値異常については，両群で以下のように認められた。［イノツズマブ　オゾガマイシン群：リパーゼ増加29.7%（Grade 3：10.1%，Grade 4：1.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：18.6%（Grade 3：2.0%，Grade 4：なし），以下同順］，［血清アミラーゼ増加13.4%（Grade 3：2.5%），10.5%（Grade 3：0.9%）］。Grade 4のアミラーゼの臨床検査値異常はいずれの投与群にも認められなかった（3.2.1項）。

＜日本人集団＞

B1931022試験の日本人集団での膵炎（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の5例（38.5%）に報告された。それらの内訳は，リパーゼ増加［4例（30.8%）：Grade 3（1例）］およびアミラーゼ増加［3例（23.1%）：Grade 3以上なし］であった［日本人追加解析Table 14.3.1.7.11.11.722（2016年3月8日）］。

アミラーゼの臨床検査値異常は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で5例（38.5%），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。重症度はいずれもGrade 1または2であった。リパーゼの臨床検査値異常は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で5例（45.5%），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。このうちGrade 3以上の事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の2例（18.2%）に認められた［日本人追加解析Table 14.3.4.1.3.1.722（2016年3月8日）］。

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，基本語の膵炎が 2 例（2.8%）（Grade 2 および 3）ならびに Grade 3 の急性膵炎が 1 例（1.4%）に報告された（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。これら膵炎の 1 例は，安全性報告期間内における治験薬投与終了後の抗がん治療開始後に発現した。治験薬投与期間中に発現した 2 例の膵炎は回復し，イノツズマブ　オゾガマイシン投与の再開による再発はなかった。3 例中 2 例の膵炎は治験薬との関連があると判断された（Grade 2 の膵炎および Grade 3 の急性膵炎）（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。基本語のアミラーゼ増加およびリパーゼ増加はそれぞれ 1.4%および 2.8%の被験者で発現した。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおける膵炎（集）の種類および発現頻度は，B1931022 試験単独で報告されたものと同様であった。B1931022 試験の 164 例中 18 例（11.0%）を含めて，ALL 患者の併合データでは 212 例中 21 例（9.9%）で膵炎（集）が報告された（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.11.200）。ALL 患者の併合データにおいて，Grade 3 以上の膵炎（集）は，リパーゼ増加［8 例（3.8%）］，アミラーゼ増加［4 例（1.9%）］，膵炎［2 例（0.9%）：Grade 3］および急性膵炎［1 例（0.5%）：Grade 3］であった。Grade 5 の膵炎（集）は報告されなかった。

ALL 患者の併合データにおける膵炎に関連する臨床検査結果を 3.2.3 項に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群におけるアミラーゼおよびリパーゼに関連する臨床検査値異常は，リパーゼ増加（全 Grade 30.1%，Grade 3 : 9.2%，Grade 4 : 1.2%）およびアミラーゼ増加（全 Grade 16.1%，Grade 3：2.4%，Grade 4：0%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.4.1.6.1.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，膵炎（集）は 2 例（1.2%）に報告され，いずれも Grade 1 のアミラーゼ増加および膵炎であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.11.291）。このうち Grade 1 のアミラーゼ増加 1 例は，日本人被験者であった（日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.11.222.JP）。

2.1.5.10. 第 2 原発性悪性疾患

2.1.5.10.1. 非臨床試験

イノツズマブ　オゾガマイシンに変異原性はないが，染色体異常を誘発する。また，本剤から遊離する細胞毒性物質である N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH には変異原性があり，かつ染色体異常を誘発する。ラットの 26 週間反復投与毒性試験において，肝細胞腺腫，好酸性または好塩基性の変異細胞巣およびオーバル細胞の過形成がヒトにおける曝露量よりも低い曝露で認められた。オーバル細胞の過形成はラットの単回または 4 週間反復投与毒性試験でも認められている。サルの 26 週間反復投与毒性試験では，1 例に変異肝細胞巣が認められた（M2.6.6.9.8 項）。

2.1.5.10.2. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，第 2 原発性悪性疾患（集）は，MedDRA（v18.1）の器官別大分類「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010

試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022 試験における第 2 原発性悪性疾患（集）の有害事象および重篤な有害事象の要約を B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.14，Table 14.3.1.7.11.15 に，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 3 試験）における第 2 原発性悪性疾患（集）の有害事象および重篤な有害事象の要約を安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.14.200，Table 14.3.1.7.11.14.291，Table 14.3.1.7.11.15.291 に示した。B1931010 試験の各基本語について B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1 に記述した。

第 2 原発性悪性疾患（集）は広範囲な検索を用いていることから，第 2 原発性悪性疾患以外の有害事象も収集された（非悪性の有害事象，原発性悪性腫瘍等）。

B1931022 試験

B1931022 試験において，第 2 原発性悪性疾患（集）は 9 例（5.5%）に報告された。1 例の Grade 3 の緑色腫以外は，いずれも Grade 1 および 2 であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.14）。

B1931010 試験

B1931010 試験において，第 2 原発性悪性疾患（集）は 4 例に報告された。そのうち 1 例は Grade 4 の急性骨髄性白血病（被験者 ID 10111012）であった。本事象は，5 回超のサルベージ療法で ALL 寛解に至った被験者において，イノツズマブ　オゾガマイシンの Cycle 3 終了後に診断された。本被験者は，初回診断から 7 年間にわたって，化学療法による前治療を受けていたが，治験担当医師はイノツズマブ　オゾガマイシンと関連があると判断した（B1931010 試験総括報告書 12.3.1.3.10 項，Table 14.3.1.2.1.1）。

ALL 患者の併合データ

B1931022 試験で報告された 9 例および B1931010 試験（第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分）で報告された 3 例の合計 12 例が報告された（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.14.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）において，脂肪腫およびリンパ腫（各 2 例），血管腫，悪性胸水，非ホジキンリンパ腫および皮膚乳頭腫（各 1 例）が報告された（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.14.291）。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）の全集団において，骨髄異形成症候群の転化，中咽頭扁平上皮癌，悪性新生物および皮膚癌が各 1 例に報告された。

- 骨髄異形成症候群の転化（B1931008 試験，被験者 ID 11021004，治験薬と関連なしと判定）は，合併症として骨髄異形成症候群があり，CY，ドキソルビシンおよび FLU による前治療歴がある被験者で，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（単回）の 16 日後に報告された。

- 中咽頭扁平上皮癌（B1931004 試験，被験者 ID 005023，治験薬と関連なしと判定）は，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 2 サイクル後に報告された。

- 悪性新生物（B1931008 試験，被験者 ID 11171012，治験薬と関連なしと判定）は，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 6 サイクル後に報告された。本事象は，日光曝露による右前胸部の悪性病変であり，その後，切除された。

- 皮膚癌（B1931004 試験，被験者 ID 042002）は，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した初日に報告された。

NHL 患者の併合データ（併用投与 5 試験）の日本人集団での第 2 原発性悪性疾患（集）の報告はなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.14.292.JP（2014 年 10 月 2 日）］。

2.1.5.11. 生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）

2.1.5.11.1. 非臨床試験

雄性生殖器系に対する作用

ラットの単回または反復投与毒性試験で，精子減少ならびに前立腺および精嚢の萎縮を伴う精巣変性がヒトにおける曝露量よりも低い曝露でみられ，サルの反復投与試験ではセルトリ細胞の空胞化が認められた。ラットの 4 週間投与試験で認められた精巣変性および関連所見は，4 週間の休薬後も回復しなかった（M2.6.6.9.3 項）。

雌性生殖器系に対する作用

ラットまたはサルの単回または反復投与毒性試験で，卵巣，子宮，膣および乳腺に萎縮が認められた（M2.6.6.9.4 項）。

胚・胎児に対する作用

雌ラットの受胎能試験で，胚吸収数の増加および生存胚数の減少が認められた。ラットの胚・胎児発生に関する試験では，胎児体重の減少およびそれに伴う骨化遅延，短い／厚い上腕骨および肩甲骨または尺骨の形態異常が，ヒトにおける曝露量よりも低い曝露で認められた。これらの骨化遅延および形態学的変化は母動物に対する毒性および胎児成長遅延によるものと考えられる。ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験では，胎児体重の減少および胎児死亡が認められた。これらの変化は，ラットの胎児体重減少を除き，母動物に対して毒性が発現する用量で認められた（M2.6.6.9.5 項）。

2.1.5.11.2. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ に分類される以下の基本語で検索されるものと定義した。妊娠中絶および流産のリスク（SMQ 狭域），受胎障害（SMQ 狭域および広域），胎児障害（SMQ 狭域および広域），新生児障害（SMQ 狭域および広域），先天性，家族性および遺伝性障害（SMQ 狭域），またパートナーの妊娠，父親経由の曝露，妊娠時の胎児の曝露および妊娠時の母体の曝露も含む。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。

B1931022 試験における生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）（集）の要約を B1931022 試験総括報告書補遺に，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 3 試験）における生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）（集）の要約を安全性追加解析に示した。B1931010 試験の各基本語について，B1931010 試験総括報告書に記述した。

この生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）（集）の調査では，成人のリスクに関する有害事象は含めなかった［成長障害および形成不全（いずれも胎児発生に関連する事象ではなく，成人に発現する症状），不規則月経（生殖器毒性リスクに関連しない），核黄疸（成人に発現し，胎児発生に関連しない）等］。

カットオフ日時点で，医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースを含む ALL 患者および NHL 患者を対象とした試験において，女性被験者の妊娠および男性被験者のパートナーの妊娠は報告されなかった。

2.1.5.12. 神経毒性

2.1.5.12.1. 非臨床試験

ラットの 4 週間反復投与毒性試験において，末梢および中枢神経の軸索変性が認められた。4 週間の休薬後には坐骨神経の軸索変性は増悪し，頸髄および三叉神経の軸索変性も依然として認められた。また，休薬後には腰髄に軽度の軸索変性が新たに認められた。なお，サルの単回および反復投与毒性試験では神経系への影響は認められていない（M2.6.6.9.6 項）。

2.1.5.12.2. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，神経毒性（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ「脱髄」（SMQ 狭域および広域），「末梢性ニューロパチー」（SMQ 狭域および広域）および HLT「脳神経障害」（すべての病原菌）に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022 試験における神経毒性（集）の概要を B1931022 試験総括報告書補遺に，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 3 試験）における神経毒性（集）の概要を安全性追加解析に示した。B1931010 試験の各基本語について，B1931010 試験総括報告書に記述した。

<u>B1931022 試験</u>

B1931022 試験の全集団において，神経毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群 164 例中 17 例（10.4%），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%）に報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.51）。両群において 2%以上の発現頻度で報告された唯一の有害事象は，末梢性ニューロパチー［イノツズマブ　オゾガマイシン群 6 例（3.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 2 例（1.4%）］であった。歩行障害（報告者の用語：歩行障害の悪化）がイノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 例［Grade 1 および Grade 3 で各 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［Grade 1（0.7%）］に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群でその他に Grade 3，4 または 5 の有害事象あるいは治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.1.1.1）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Grade 3 の筋力低下，神経痛および白質脳症が各 1 例（0.7%）に報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.51）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団での神経毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 3 例（23.1%）のみに報告された［感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー各 2 例（15.4%）］。重症度はいずれも Grade 1 または 2 であった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.51.722（2016 年 3 月 8 日）］。

B1931010 試験

治験全体（72 例）において，基本語の末梢性ニューロパチー（Grade 1：2 例，Grade 2：2 例）および筋力低下（Grade 3：1 例）が報告された（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて神経毒性（集）は，B1931022 試験の 164 例中 17 例（10.4%）を含めて 212 例中 22 例（10.4%）に報告された。これらの有害事象として，末梢性ニューロパチー10 例（4.7%），感覚鈍麻および筋力低下各 4 例（1.9%），錯感覚 3 例（1.4%），歩行障害および末梢性感覚ニューロパチー各 2 例（0.9%），筋萎縮 1 例（0.5%）が発現した。有害事象の多くは，軽度から中等度（Grade 1 または 2）であった。Grade 3 の神経毒性（集）は 212 例中 2 例（0.9%）に報告された（筋力低下および歩行障害）。Grade 4 または 5 の有害事象は報告されなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.51，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.43.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団で報告された神経毒性（集）は，ALL 患者を対象とした試験での報告と全般的に一致していた。神経毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 173 例中 21 例（12.1%）に報告され，最も発現頻度が高かった事象は錯感覚（4.6%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.16.291）。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団での神経毒性（集）は，37 例中 3 例（8.1%）に報告された［錯感覚 2 例（5.4%），末梢性感覚ニューロパチー1 例（2.7%）］［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.16.291.JP］。

2.1.5.13. 腎毒性

2.1.5.13.1. 非臨床試験

ラットの 26 週間反復投与毒性試験において，ヒトにおける曝露量よりも低い曝露で慢性進行性腎症が認められた。当該所見がヒトへの外挿性のないラット特異的な自然発生疾患の増悪であるか，本剤投与による直接的な影響であるかは明らかでない。サルの 26 週間反復投与毒性試験では，雄 1 例が蛋白漏出性糸球体腎炎による瀕死状態のため，安楽殺に至った。当該所見は蛋白尿，尿細管の蛋白円柱および多臓器亜急性血管炎を伴っていた。糸球体腎炎および血管炎の形態学的特徴から，抗薬物抗体産生に伴う免疫複合体の沈着の可能性が考えられた（M2.6.6.9.7 項）。

2.1.5.13.2. 臨床試験

B1931022 試験および B1931022 試験と B1931010 試験の ALL 患者の併合データにおいて，腎毒性（集）は，MedDRA（v18.1）の SMQ「急性腎不全」（SMQ 狭域および広域）に分類される基本語で検索されるものと定義した。B1931010 試験（個々の試験データ）および NHL 試験では，MedDRA（v17.1）を用いた。B1931022 試験における腎毒性（集）の概要を B1931022 試験総括報告書補遺に，ALL 患者の併合データにおける腎毒性（集）の概要を安全性解析に示した。B1931010 試験の各基本語について，B1931010 試験総括報告書に記述した。

<u>B1931022 試験</u>

腎毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 8 例（4.9%），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。これらの有害事象として，急性腎不全［イノツズマブ　オゾガマイシン群 4 例（2.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 2 例（1.4%），以下同順］，血中クレアチニン増加［3 例（1.8%），1 例（0.7%）］，高窒素血症［1 例（0.6%），1 例（0.7%）］および乏尿［1 例（0.6%），1 例（0.7%）］が報告された。その他の事象として，イノツズマブ　オゾガマイシン群で尿量減少 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で高クレアチニン血症 1 例（0.7%）および腎不全 2 例（1.4%）報告された。Grade 3 では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で急性腎不全および尿量減少各 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で急性腎不全 1 例（0.7%）が報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.40）。Grade 4 または 5 の有害事象は報告されず，腎毒性（集）による治験薬の投与中止例もみられなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.1.1.1）。日本人集団での腎毒性（集）の報告はなかった［日本人追加解析 Table 14.3.1.7.11.40.722（2016 年 3 月 8 日）］。

臨床検査値異常のクレアチニン増加はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 14 例（8.6%）（Grade 1 : 8 例，Grade 2 : 6 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 143 例中 17 例（12.1%）（Grade 1 : 13 例，Grade 2 : 4 例）に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.1）。

＜日本人集団＞

日本人集団での神経毒性（集）は，認められなかった。日本人集団での臨床検査値異常のクレアチニン増加は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 1 例（7.7%）に Grade 2 の事象が認められた［日本人追加解析 Table 14.3.4.1.3.1.722（2016 年 3 月 8 日）］。

<u>B1931010 試験</u>

治験全体（72 例）において，基本語の急性腎不全が 2 例（2.8%）および血中クレアチニン増加が 2 例（2.8%）に報告された（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。

臨床検査値異常のクレアチニン増加は 13 例（18.1%）に認められた（Grade 1：7 例，Grade 2：5 例，Grade 4：1 例）。被験者 ID 10011002 において Grade 4 のクレアチニン増加が，Cycle 1 後に発現した。本被験者には腫瘍崩壊症候群の病歴および治験薬投与前にクレアチニン高値（Day–8：3.1 mg/dL，Day–1：2.5 mg/dL および Day 1：2.2 mg/dL）がみられ，急性腎障害（基本語の急性腎不全）により治験薬投与を中止した。本事象は回復しなかった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.3.1）。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データにおいて腎毒性（集）は，B1931022 試験の 164 例中 8 例（4.9%）を含めて，212 例中 9 例（4.2%）に報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.40，安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.45.200）。臨床検査値異常のクレアチニン増加は 212 例中 22 例（10.4%）で報告された（Grade 1 : 13 例，Grade 2 : 9 例）（安全性追加解析 Table 14.3.4.1.6.1.200）。

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の全集団では，173 例において血中クレアチニン増加 5.2%（Grade 1 または 2），蛋白尿 1.2%（Grade 1 または 2）およびアルブミン尿 0.6%（Grade 1）が報告された。腎不全または急性腎不全の報告はなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291）。

＜日本人集団＞

NHL 患者の併合データ（単剤投与 3 試験）の日本人集団での血中クレアチニン増加は，37 例中 3 例（8.1%），蛋白尿が 37 例中 1 例（2.7%）に報告された（日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.291.JP）。

2.2. 叙述

臨床試験に参加した被験者の叙述を作成する基準は 1.1.2.2.6 項に記述し，作成した叙述は第 5 部の個々の試験の総括報告書に添付した。

医師主導臨床試験およびコンパッショネートユースで報告された重篤な有害事象発現例について叙述を作成し第 5 部に添付した。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値の解析方法は 1.1.2 項に示した。また，臨床検査値の詳細は個々の試験の総括報告書に示した。臨床検査値異常の Grade は CTCAE 第 3 版（Table 5）に基づき判断した。

3.1. 血液学的検査

ALL 患者を対象とした試験では組み入れ基準に好中球数および血小板数の最低値を設定しなかった。NHL 患者を対象とした試験では好中球数および血小板数の最低値を設定した。

3.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931022 試験

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において認められた血液学的検査値異常を Grade 別に Table 57 に要約した。

Table 57.　血液学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ		CTCAE Grade				
投与群	N	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
活性化部分トロンボプラスチン時間延長						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	132	43 (32.6)	6 (4.5)	7 (5.3)	0	56 (42.4)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	81	23 (28.4)	3 (3.7)	3 (3.7)	0	29 (35.8)
ヘモグロビン減少						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	163	26 (16.0)	60 (36.8)	50 (30.7)	17 (10.4)	153 (93.9)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	143	2 (1.4)	40 (28.0)	84 (58.7)	17 (11.9)	143 (100)
INR 増加						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	145	25 (17.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	27 (18.6)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	95	30 (31.6)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	33 (34.7)
白血球数減少						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	163	8 (4.9)	13 (8.0)	44 (27.0)	89 (54.6)	154 (94.5)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	143	0	1 (0.7)	0	140 (97.9)	141 (98.6)
リンパ球減少症						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	163	8 (4.9)	27 (16.6)	71 (43.6)	45 (27.6)	151 (92.6)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	131	0	9 (6.9)	25 (19.1)	93 (71.0)	127 (96.9)
好中球数減少						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	163	6 (3.7)	6 (3.7)	37 (22.7)	103 (63.2)	152 (93.3)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	134	3 (2.2)	5 (3.7)	16 (11.9)	99 (73.9)	123 (91.8)
血小板数減少						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	163	14 (8.6)	20 (12.3)	24 (14.7)	101 (62.0)	159 (97.5)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	143	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (4.2)	135 (94.4)	143 (100)
プロトロンビン時間増加						
イノツズマブ　オゾガマイシン群	119	29 (24.4)	2 (1.7)	0	0	31 (26.1)
治験担当医師が選択した標準化学療法群	74	27 (36.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	29 (39.2)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.2.1　例数（%）
イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164），標準化学療法群（N=143）
リンパ球数と好中球数は，絶対数およびパーセント値から検討した。
割合は，臨床検査値データのある被験者数を分母として用い算出した。ベースライン以降の検査値を用いた。臨床検査値は投与終了日+42 日まで要約した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
CTCAE：有害事象共通用語規準，INR：国際標準比，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数

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いずれの投与群でも，血液学的検査値異常の発現頻度は高かった。血液学的検査値異常の発現頻度は，概して両群で同程度であった［血小板数減少（イノツズマブ　オゾガマイシン群 97.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 100%，以下同順），リンパ球減少症（92.6%，96.9%）］。Grade 別の発現頻度では，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%）］。

これらの臨床検査値異常の結果は，本治験で有害事象として報告された血液学的事象の種類，頻度および重症度と一致していた（2.1.1.1.1 項）。

ベースライン時に認められた Grade 3 の好中球数減少および血小板数減少の頻度はイノツズマブ オゾガマイシン群（16.0%，22.7%）と治験担当医師が選択した標準化学療法群（14.3%，24.5%）で同程度であった。治験薬投与期間中の Grade 3 の血液学的検査値異常の発現頻度は，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より一貫して高かった［白血球数減少（イノツズマブ　オゾガマイシン群：27.0%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：なし，以下同順），好中球数減少 22.8%，12.0%），リンパ球減少症（43.8%，19.2%）および血小板数減少（14.7%，4.2%）］。

ベースライン時に認められた Grade 4 の好中球数減少および血小板数減少の頻度はイノツズマブ オゾガマイシン群（20.4%，20.9%）と治験担当医師が選択した標準化学療法群（15.8%，21.7%）で同程度であった。治験薬投与期間中の Grade 4 の血液学的検査値異常の発現頻度は，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より一貫して低かった［白血球数減少（イノツズマブ　オゾガマイシン群：54.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 97.9%，以下同順），好中球数減少（63.0%，74.4%），リンパ球減少症（27.2%，71.5%），血小板数減少（62.0%，94.4%）］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.2.4）。

Cycle 1 で認められた血液学的検査値のグレードシフトは, 治験期間中に認められたグレードシフトと同様であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.2.5）。

3.1.2. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931010 試験

B1931022 試験と同様，B1931010 試験でも血液学的検査値異常の発現頻度は高かった。好中球数減少，リンパ球減少症および血小板数減少の発現頻度は，それぞれ 93.1%，97.2%および 97.2%であり，これらの事象は大部分が Grade 3 または 4 であった。Grade 3 の事象の発現頻度は，それぞれ 9.7%，33.3%および 20.8%であり，Grade 4 の事象の発現頻度は，それぞれ 69.4%，40.3%および 63.9%であった。また，Grade 3 および 4 のヘモグロビン減少の発現頻度は，それぞれ 27.8%および 4.2%であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1）。

3.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データで, イノツズマブ　オゾガマイシン投与例に認められた血液学的検査値異常を Grade 別に Table 58 に要約した。

好中球数減少および血小板数減少の発現頻度は，それぞれ 93.3%および 98.1%であった。これらの事象の大部分は Grade 3 または 4 であった。主な Grade 3 の事象（発現頻度 20%超）は，リンパ球減少症（42.4%），ヘモグロビン減少（31.3%），白血球数減少（26.5%）および好中球数減少（20.5%）であり，主な Grade 4 の事象（発現頻度 20%超）は，好中球数減少（66.2%），血小板数減少（64.5%），白血球数減少（55.9%）およびリンパ球減少症（29.5%）であった。

Table 58.　血液学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

投与群 パラメータ	CTCAE Grade					
	N	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
イノツズマブ　オゾガマイシン投与例	212					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	157	51 (32.5)	7 (4.5)	7 (4.5)	0	65 (41.4)
フィブリノゲン減少	17	0	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)
ヘモグロビン減少	211	28 (13.3)	87 (41.2)	66 (31.3)	19 (9.0)	200 (94.8)
INR 増加	186	36 (19.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	38 (20.4)
白血球数減少	211	8 (3.8)	15 (7.1)	56 (26.5)	118 (55.9)	197 (93.4)
リンパ球減少症	210	9 (4.3)	35 (16.7)	89 (42.4)	62 (29.5)	195 (92.9)
好中球数減少	210	7 (3.3)	7 (3.3)	43 (20.5)	139 (66.2)	196 (93.3)
血小板数減少	211	15 (7.1)	22 (10.4)	34 (16.1)	136 (64.5)	207 (98.1)
プロトロンビン時間増加	161	40 (24.8)	4 (2.5)	0	0	44 (27.3)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.1.5.1.200　例数（%）
リンパ球数と好中球数は，絶対数の Grade が判定されていない場合にのみ，パーセント値から変換した絶対値の Grade を用いた。
割合は，臨床検査値データのある被験者数を分母として用い算出した。臨床検査値は投与終了日+42 日まで要約した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，INR：国際標準比，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数

3.1.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の併合データ（単剤投与 3 試験）

NHL 患者を対象とした単剤投与試験では，組み入れ基準に好中球数と血小板数の最低値を設定したが，認められた血液学的検査値異常の種類は ALL 患者を対象とした試験と一致していた。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験でも好中球数減少と血小板数減少の発現頻度は高かった。B1931007 試験（81 例）では，Grade 3 の好中球数減少および血小板数減少の発現頻度はそれぞれ 23.5%および 42.0%であり，Grade 4 の好中球数減少および血小板数減少の発現頻度はそれぞれ 9.9%および 17.3%であった（B1931007 試験総括報告書 Table 14.3.4.3）。

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931022 試験

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ベースライン時に認められた血液生化学的検査値異常は概ね Grade 2 以下であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.4）。

Cycle 1 および全サイクルを通じて認められた，Grade 3 または 4 の血液生化学的検査値異常を Table 59 に要約した。主な Grade 3 の事象は，GGT 増加（イノツズマブ　オゾガマイシン群 16.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 16.1%，以下同順），高血糖（12.4%，6.5%），低カリウム血症（8.0%，12.8%），リパーゼ増加（10.1%，2.0%）および低リン酸血症（8.8%，11.9%）であり，主な Grade 4 の事象は，高尿酸血症（3.1%，0.8%）およびリパーゼ増加（1.4%，0%）であった。概して，いずれの投与群でも血液生化学的検査値異常は Grade 1 または 2 であり，種類および程度も同様であった。

肝機能検査値異常は，いずれの投与群でも発現頻度が高かった［AST 増加（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）, ALT 増加（49.7%, 47.1%），ALP 増加（57.7%，52.9%），GGT 増加（69.0%，66.9%），総ビリルビン増加（36.2%, 36.2%）］。しかし，これらの事象の大部分は Grade 1 または 2 であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.1）。肝機能検査値異常で, Grade 3 の事象の発現頻度は, AST 増加（4.9%, 3.6%），ALT 増加（4.9%，5.7%），ALP 増加（1.2%，2.9%），GGT 増加（16.5%，16.1%）および総ビリルビン増加（4.9%，5.0%）であった。Grade 4 の事象の発現例数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，AST 増加 1/162 例（0.6%），GGT 増加 1/158 例（0.6%）および総ビリルビン増加 1/163 例（0.6%）, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では, AST 増加 3/137 例（2.2%）, 総ビリルビン増加 2/141 例（1.4%）および GGT 増加 1/118 例（0.8%）であった。

膵臓関連の臨床検査値異常は，いずれの投与群でも発現頻度が高く，リパーゼ増加はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 29.7%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.6%, 血清アミラーゼ増加はそれぞれ 13.4%，10.5%であった。Grade 3 のリパーゼ増加の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 10.1%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2.0%であり，Grade 4 のリパーゼ増加の発現頻度は，それぞれ 1.4%および 0%であった。Grade 3 の血清アミラーゼ増加の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 2.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0.9%であり，Grade 4 の血清アミラーゼ増加はいずれの投与群にも認められなかった。

全 Grade の高血糖（非空腹時の測定）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 80.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 77.7%に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.1）。ただし，コルチコステロイドなどの併用薬が高血糖の一因となった可能性もある。高血糖の大部分は Grade 1 または 2 であり，Grade 3 および 4 の発現頻度は両群で同程度であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群：Grade 3（12.4%），Grade 4（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：Grade 3（6.5%），Grade 4（0.7%）］。概して，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症などの電解質異常は Grade 1 または 2 であり，両群で発現頻度は同程度であった。

Cycle 1 で認められた血液生化学的検査値異常の発現状況は, 全サイクルで認められたものと同様であった。

Table 59.　血液学的検査値異常の発現状況（Grade 3 および Grade 4）：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	全サイクル						Cycle 1 のみ					
	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=164)			治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)		
	N	Grade 3	Grade 4	N	Grade 3	Grade 4	N	Grade 3	Grade 4	N	Grade 3	Grade 4
血液学的検査値異常												
ALT 増加	163	8 (4.9)	0	140	8 (5.7)	0	162	5 (3.1)	0	140	6 (4.3)	0
ALP 増加	163	2 (1.2)	0	136	4 (2.9)	0	162	1 (0.6)	0	136	4 (2.9)	0
AST 増加	162	8 (4.9)	1 (0.6)	137	5 (3.6)	3 (2.2)	161	6 (3.7)	0	137	4 (2.9)	2 (1.5)
総ビリルビン増加	163	8 (4.9)	1 (0.6)	141	7 (5.0)	2 (1.4)	162	4 (2.5)	1 (0.6)	141	6 (4.3)	1 (0.7)
クレアチニン増加	163	0	0	141	0	0	163	0	0	141	0	0
GGT 増加	158	26 (16.5)	1 (0.6)	118	19 (16.1)	1 (0.8)	156	20 (12.8)	1 (0.6)	116	18 (15.5)	1 (0.9)
高カルシウム血症	162	1 (0.6)	1 (0.6)	140	0	0	161	1 (0.6)	1 (0.6)	140	0	0
高血糖	161	20 (12.4)	1 (0.6)	139	9 (6.5)	1 (0.7)	161	9 (5.6)	0	139	9 (6.5)	1 (0.7)
高カリウム血症	163	1 (0.6)	1 (0.6)	141	2 (1.4)	0	163	1 (0.6)	0	141	2 (1.4)	0
高マグネシウム血症	160	7 (4.4)	0	136	3 (2.2)	0	154	5 (3.2)	0	136	3 (2.2)	0
高ナトリウム血症	163	1 (0.6)	0	141	1 (0.7)	0	163	0	0	141	0	0
高尿酸血症	161	0	5 (3.1)	127	0	1 (0.8)	158	0	4 (2.5)	127	0	1 (0.8)
低アルブミン血症	161	6 (3.7)	0	138	7 (5.1)	0	155	3 (1.9)	0	137	7 (5.1)	0
低カルシウム血症	162	1 (0.6)	1 (0.6)	140	2 (1.4)	3 (2.1)	161	1 (0.6)	0	140	2 (1.4)	3 (2.1)
低血糖	161	0	2 (1.2)	139	0	0	161	0	2 (1.2)	139	0	0
低カリウム血症	163	13 (8.0)	1 (0.6)	141	18 (12.8)	2 (1.4)	163	5 (3.1)	0	141	13 (9.2)	2 (1.4)
低マグネシウム血症	160	0	0	136	1 (0.7)	0	154	0	0	136	0	0
低ナトリウム血症	163	8 (4.9)	0	141	11 (7.8)	0	163	6 (3.7)	0	141	11 (7.8)	0
低リン酸血症	160	14 (8.8)	1 (0.6)	135	16 (11.9)	4 (3.0)	154	7 (4.5)	1 (0.6)	134	12 (9.0)	4 (3.0)
リパーゼ増加	148	15 (10.1)	2 (1.4)	102	2 (2.0)	0	140	8 (5.7)	0	98	2 (2.0)	0
血清アミラーゼ増加	157	4 (2.5)	0	114	1 (0.9)	0	148	1 (0.7)	0	111	0	0

Source: B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.1.3.1，Table 14.3.4.1.3.2　例数（%）

治験担当医師が選択した標準化学療法群は，規定療法として FLAG，MXN/AraC または HIDAC の投与を受けた。

割合は，臨床検査値データのある被験者数を分母として用い算出した。ベースライン以降の検査値を用いた。臨床検査値は投与終了日+42 日まで要約した。

コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，Grade は CTCAE 第 3 版に従った。

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，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HIDAC：高用量シタラビン，MXN/AraC：ミトキサントロン+シタラビン，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数

3.2.2. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：B1931010 試験

B1931010 試験で認められた血液生化学的検査値異常の種類および発現頻度は，全般的に 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。大部分の事象は，Grade 1 または 2 であった（B1931010 試験総括報告書本文 Table 39）。

肝機能検査値異常の発現頻度は GGT 増加 64.7%，ALP 増加 61.1%，ALT 増加 43.1%，AST 増加 77.8%および総ビリルビン増加 38.9%であった。

リパーゼ増加および血清アミラーゼ増加の発現頻度はいずれも 23.5%であった。最も多く認められた生化学的検査値異常は高血糖（非空腹時の測定）であった（87.5%）。

Grade 3 の生化学的検査値異常は，高血糖 7/72 例（9.7%），低リン酸血症 6/72 例（8.3%），低カリウム血症および低ナトリウム血症各 5/72 例（6.9%），総ビリルビン増加 4/72 例（5.6%），低アルブミン血症 3/72 例（4.2%），GGT 増加 3/68 例（4.4%），ALT 増加および AST 増加各 2/72 例（2.8%），血清アミラーゼ増加およびリパーゼ増加各 1/34 例（2.9%）ならびに ALP 増加および高マグネシウム血症各 1/72 例（1.4%）であり，Grade 4 の生化学的検査値異常は，クレアチニン増加 1/72 例（1.4%），リパーゼ増加 2/34 例（5.9%），低リン酸血症 1/72 例（1.4%）および高尿酸血症 3/70 例（4.3%）であった。

3.2.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験：ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データで，イノツズマブ　オゾガマイシン投与例に発現した血液生化学的検査値異常を Grade 別に Table 60 に要約した。

Table 60.　血液生化学的検査値異常の発現状況（全サイクル）：ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

投与群		CTCAE Grade				
パラメータ	N	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
イノツズマブ　オゾガマイシン	212					
ALT 増加	211	77 (36.5)	20 (9.5)	8 (3.8)	0	105 (49.8)
ALP 増加	208	97 (46.6)	24 (11.5)	3 (1.4)	0	124 (59.6)
AST 増加	210	110 (52.4)	36 (17.1)	10 (4.8)	1 (0.5)	157 (74.8)
総ビリルビン増加	211	33 (15.6)	34 (16.1)	11 (5.2)	1 (0.5)	79 (37.4)
クレアチニン増加	211	13 (6.2)	9 (4.3)	0	0	22 (10.4)
GGT 増加	193	57 (29.5)	44 (22.8)	29 (15.0)	1 (0.5)	131 (67.9)
高カルシウム血症	209	13 (6.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	16 (7.7)
高血糖 [a]	207	107 (51.7)	38 (18.4)	25 (12.1)	1 (0.5)	171 (82.6)
高カリウム血症	211	4 (1.9)	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	11 (5.2)
高マグネシウム血症	204	9 (4.4)	0	8 (3.9)	0	17 (8.3)
高ナトリウム血症	211	18 (8.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	20 (9.5)
高尿酸血症	201	28 (13.9)	0	0	6 (3.0)	34 (16.9)
低アルブミン血症	205	66 (32.2)	46 (22.4)	9 (4.4)	0	121 (59.0)
低カルシウム血症	209	34 (16.3)	8 (3.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	44 (21.1)
低血糖	207	19 (9.2)	5 (2.4)	0	2 (1.0)	26 (12.6)
低カリウム血症	211	79 (37.4)	0	15 (7.1)	1 (0.5)	95 (45.0)
低マグネシウム血症	204	62 (30.4)	3 (1.5)	0	0	65 (31.9)
低ナトリウム血症	211	64 (30.3)	0	12 (5.7)	0	76 (36.0)
低リン酸血症	201	5 (2.5)	41 (20.4)	18 (9.0)	2 (1.0)	66 (32.8)
リパーゼ増加	163	24 (14.7)	8 (4.9)	15 (9.2)	2 (1.2)	49 (30.1)
血清アミラーゼ増加	168	17 (10.1)	6 (3.6)	4 (2.4)	0	27 (16.1)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.1.6.1.200　例数（%）
割合は，臨床検査値データのある被験者数を分母として用い算出した。ベースライン以降の検査値を用いた。臨床検査値は投与終了日+42 日まで要約した。
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。
ALL：急性リンパ性白血病，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，N：被験者数
a　コルチコステロイドなどの併用薬が一因となった可能性がある。

ALL 患者の併合データのイノツズマブ　オゾガマイシン投与例に認められた血液生化学的検査値異常の種類および発現頻度は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群と同様であった。大部分の事象は Grade 1 または 2 であった。肝機能検査値異常の発現頻度は高く，そのうち Grade 3 の事象は，GGT 増加 29/193 例（15.0%），総ビリルビン増加 11/211 例（5.2%），AST 増加 10/210 例（4.8%），ALP 増加 3/208 例（1.4%）および ALT 増加 8/211 例（3.8%）であり，Grade 4 の事象は，GGT 増加 1/193 例（0.5%），AST 増加 1/210 例（0.5%）および総ビリルビン増加 1/211 例（0.5%）であった。

膵臓関連の臨床検査値異常では，リパーゼ増加が 49/163 例（30.1%）に認められ，このうち Grade 3 の事象は 15 例（9.2%），Grade 4 の事象は 2 例（1.2%）であった。また，血清アミラーゼ増加が 27/168 例（16.1%）に認められ，このうち Grade 3 の事象は 4 例（2.4%）で，Grade 4 の事象は認められなかった。

3.2.4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした単剤投与試験

肝機能検査値異常（AST 増加，ALT 増加，ALP 増加，総ビリルビン増加など）は，NHL 患者を対象とした単剤投与試験でも発現頻度が高かった。大部分の事象は Grade 1 または 2 であった。詳細は個々の試験総括報告書に示した。

4. バイタルサイン，身体所見および安全性に関連するその他の観察項目

4.1. バイタルサイン

本項では，心拍数，血圧，体温および体重の結果を要約した。バイタルサイン，身体所見およびその他の観察項目の詳細は個々の試験の総括報告書に示した。

4.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

4.1.1.1. B1931022 試験

バイタルサインの測定値およびベースラインからの変化量に臨床的に意義のある所見は認められなかった。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群では治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて，血圧関連の有害事象は少なかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.2.3，Listing 16.2.8.2.1）。

収縮期血圧の中央値（範囲）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，ベースライン：120.0 mmHg（90～180 mmHg），Cycle 1 Day 1（投与後）：123.5 mmHg（84～183 mmHg），Cycle 2 Day 1：118.0 mmHg（87～174 mmHg）および EOT：121.5 mmHg（51～180 mmHg）であり（以下同順），治験担当医師が選択した標準化学療法群で，それぞれ 120.0 mmHg（83～162 mmHg），119.0 mmHg（85～167 mmHg），115.0 mmHg（90～156 mmHg）および 120.0 mmHg（82～155 mmHg）であった。拡張期血圧の中央値（範囲）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，それぞれ 74.0 mmHg（46～102 mmHg），73.0 mmHg（40～102 mmHg），70.0 mmHg（47～100 mmHg）および 74.0 mmHg（40～112 mmHg）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群で，それぞれ 72.0 mmHg（50～93 mmHg），69.0 mmHg（48～94 mmHg），66.0 mmHg（50～82 mmHg）および 71.5 mmHg（52～120 mmHg）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.2.4）。

高血圧は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 9 例（5.5%）［Grade 3：2 例（1.2%）］，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9 例（6.3%）［Grade 3：2 例（1.4%）］に認められたが，Grade 4 以上の高血圧は両群ともに認められなかった。また，低血圧は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 12 例（7.3%）［Grade 3：1 例（0.6%）］，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 24 例（16.8%）［Grade 3：3 例（2.1%），Grade 4：3 例（2.1%）］に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1）。

心拍数の中央値（範囲）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，ベースライン：75.8 bpm（40～131 bpm），Cycle 1 Day 1（投与後）：72.3 bpm（42～118 bpm），Cycle 2 Day 1（投与後）：74.3 bpm（50～113 bpm）および EOT：78.2 bpm（55～138 bpm）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，それぞれ 78.7 bpm（53～111 bpm），77.0 bpm（47～109 bpm），73.3 bpm（62～105 bpm）および 85.7 bpm（47～132 bpm）であった。EOT における心拍数のベースラインからの変化量の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4.8 bpm（-32～49 bpm），治験担当医師

が選択した標準化学療法群で 8.0 bpm（-30～64 bpm）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2）。

体重の中央値（範囲）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，ベースライン：72.0 kg（45～134 kg），Cycle 2 Day 1：73.0 kg（43～133 kg）および EOT：74.0 kg（43～132 kg）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群で，それぞれ 76.6 kg（39～192 kg），76.0 kg（50～135 kg）および 76.0 kg（37～179 kg）であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.2.4）。

4.1.1.2. B1931010 試験

バイタルサインの測定値およびベースラインからの変化量に臨床的に意義のある所見は認められなかった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2）。

ベースラインおよび Cycle 2 Day 1 の投与 2 時間後の収縮期血圧の平均値はそれぞれ 122.8 mmHg および 118.3 mmHg，拡張期血圧の平均値はそれぞれ 74.1 mmHg および 70.4 mmHg，脈拍数の平均値はそれぞれ 86.0 bpm および 80.3 bpm であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.2.1）。

4.1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）患者の併合データ

ALL 患者の併合データのバイタルサインのデータは B1931022 試験のデータと一致していた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.2.4，B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2）。

4.2. 心電図（ECG）

ECG 所見は個々の試験の総括報告書に要約した。

4.2.1. 心電図（ECG）所見の概要

4.2.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン投与群で QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は認められなかった（Table 62）。

B1931022 試験では，QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上であった被験者の割合は，両群で同程度であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 4 例（2.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 3 例（2.4%）］。イノツズマブ　オゾガマイシン群では QTc 延長関連の心室事象は認められず，QTcF 間隔または QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では QTcF 間隔および QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者が 1 例認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.4.1, Table 14.3.4.3.4.2）。

B1931010 試験では，QTcF 間隔に 60 msec 以上の延長が認められた被験者は 2 例（第 1 相用量漸増コホート 1.6 mg/m^2 群：1 例，第 2 相部分：1 例）であった。これらの被験者に，QTc 延長関連の心室事象は認められなかった。また QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者は，第 1 相用量漸増コホート 1.6 mg/m^2 群の 1 例（8.3%）および 1.8 mg/m^2 群の 1 例（11.1%）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.6.1.5，Table 14.3.4.6.1.6，Listing 16.2.7.1）。

4.2.1.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）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のうち, QT を測定した試験は, B1931007 試験のみであった。

B1931007 試験で QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの最大平均変化量は 23.5 msec であり , ベースラインから 60 msec 以上の延長が 1 例に認められた（B1931007 試験総括報告書 Table 14.3.5.4，Table 14.3.5.5）。

4.2.2. QT/QTc 間隔の解析

B1931022 試験および ALL 患者の併合データ

B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおける心電図パラメータのベースラインからの最大変化量を Table 61 に，QTcF 間隔および QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量の分布を Table 62 に示した。

Table 61.　心電図パラメータのベースラインからの最大変化量：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験		ALL 患者の併合データ
心電図パラメータ	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=212)
心拍数（bpm）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	8.7 (6.9, 10.6)	6.4 (4.4, 8.5)	7.4 (5.8, 9.1)
中央値（最小値，最大値）	6.5 (-24.7, 59.3)	4.6 (-30.3, 63.7)	5.0 (-26, 60)
PR 間隔（msec）			
例数	161	122	207
平均値（90% CI）	8.5(7.1, 10.0)	3.0(1.3, 4.7)	8.1 (6.9, 9.4)
中央値（最小値，最大値）	6.7 (-20.0, 48.3)	2.2 (-45.0, 43.3)	6.7 (-20, 48)
QRS 間隔（msec）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	3.2 (2.6, 3.9)	1.0 (0.2, 1.8)	2.9 (2.4, 3.5)
中央値（最小値，最大値）	3.2 (-10.3, 17.7)	0.8 (-25.3, 26.0)	2.7 (-10, 18)
QT 間隔（msec）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	25.1 (21.5, 28.7)	12.0 (7.8, 16.2)	24.6 (21.5, 27.7)
中央値（最小値，最大値）	19.8 (-50.0, 133.7)	13.0 (-130.0, 89.3)	20.5 (-63, 134)
QTcB 間隔（msec）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	17.9 (15.5, 20.4)	12.6 (9.6, 15.5)	17.1 (14.8, 19.3)
中央値（最小値，最大値）	14.7 (-22.0, 108.7)	9.7 (-49.0, 77.3)	13.5 (-27, 109)
QTcF 間隔（msec）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	16.5 (14.3, 18.7)	10.8 (8.0, 13.6)	16.3 (14.3, 18.3)
中央値（最小値，最大値）	13.0 (-17.7, 95.3)	8.3 (-51.7, 65.7)	13.2 (-30, 95)
RR 間隔（msec）			
例数	162	124	208
平均値（90% CI）	94.7 (78.9, 110.4)	29.3 (13.7, 44.9)	88.1 (74.6, 101.7)
中央値（最小値，最大値）	77.8 (-321.7, 470.3)	26.8 (-470.0, 267.7)	71.0 (-329, 470)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.3　　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.3.3.200
心電図は治験実施計画書に従って各 3 回測定し，解析には平均値を用いた。
ベースライン値は第 1 日（投与初日）以前に実施された 3 回の測定値の平均値とした。
$QTcF = QT * (RR/1000)^{-0.33}$，$QTcB = QT * (RR/1000)^{-0.5}$
投与期間中のデータのみを対象とし，規定外来院のデータも含めた。
ALL：急性リンパ性白血病，CI：信頼区間，N：被験者数，QTcB：Bazett 式による補正 QT，QTcF：Fridericia 法による補正 QT

Table 62.　QTcF 間隔および QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量の分布：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験		ALL 患者の併合データ
	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=212)
QTcF 間隔			
QTcF 間隔が測定された被験者数	162	124	209
450 msec 以下	136 (84.0)	112 (90.3)	177 (84.7)
450 msec 超 480 msec 以下	25 (15.4)	11 (8.9)	31 (14.8)
480 msec 超 500 msec 以下	1 (0.6)	0	1 (0.5)
500 msec 超	0	1 (0.8)	0
QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量			
QTcF 間隔が測定された被験者数 [a]	162	124	208
ベースラインから増加あり	144 (88.9)	90 (72.6)	181 (87.0)
30 msec 未満	114 (70.4)	72 (58.1)	143 (68.8)
30 msec 以上 60 msec 未満	26 (16.0)	15 (12.1)	33 (15.9)
60 msec 以上	4 (2.5)	3 (2.4)	5 (2.4)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.3.4.1.200，Table 14.3.4.3.4.2.200，B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.4.1，Table 14.3.4.3.4.2　例数（%）
心電図は治験実施計画書に従って各 3 回測定し，解析には平均値を用いた。
ベースライン値は第 1 日（投与初日）以前に実施された 3 回の測定値の平均値とした。
$QTcF = QT * (RR/1000)^{-0.33}$
投与期間中のデータのみを対象とし，規定外来院のデータも含めた。
ALL：急性リンパ性白血病，N：被験者数，QTcF：Fridericia 法による補正 QT
a　ベースライン値があり，かつベースライン以降に 1 回以上心電図が測定された被験者数。割合はこの数を分母として算出。

B1931010 試験

QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインからの QTcF 間隔の最大増加量が 60 msec 以上の被験者は 2 例（第 1 相用量漸増コホート 1.6 mg/m^2 群：1 例，第 2 相部分：1 例）であった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.4.6.1.5，Table 14.3.4.6.1.6）。

4.2.2.1. 急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした試験

B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおいて，QTcF 間隔のグレードシフトを Table 63 に示した。治験期間中（規定外来院時の測定を含む），イノツズマブ　オゾガマイシン群ではベースラインの値にかかわらず，Grade 3 および 4 の QTcF 間隔は認められなかった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Grade 3 の QTcF 間隔が 1 例に認められた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.5，安全性追加解析 Table 14.3.4.3.5.200）。

Table 63.　QTcF 間隔のグレードシフト：B1931022 試験および ALL 患者の併合データ（安全性解析対象集団）

投与群	ベースラインの Grade	CTCAE Grade 正常	Grade 1[a]	Grade 2[b]	Grade 3[c]	Grade 4[d]	合計
ALL 患者の併合データ							
イノツズマブ	**オゾガマイシン（N=208）**						
	正常	171 (82.2)	18 (8.7)	8 (3.8)	0	0	197 (94.7)
	Grade 1	2 (1.0)	6 (2.9)	3 (1.4)	0	0	11 (5.3)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	合計	173 (83.2)	24 (11.5)	11 (5.3)	0	0	208 (100)
B1931022 試験							
イノツズマブ	**オゾガマイシン（N=162）**						
	正常	132 (81.5)	16 (9.9)	6 (3.7)	0	0	154 (95.1)
	Grade 1	1 (0.6)	4 (2.5)	3 (1.9)	0	0	8 (4.9)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	合計	133 (82.1)	20 (12.3)	9 (5.6)	0	0	162 (100)
治験担当医師が選択した標準化学療法（N=124）							
	正常	108 (87.1)	7 (5.6)	4 (3.2)	0	0	119 (96.0)
	Grade 1	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
	Grade 2	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	合計	111 (89.5)	8 (6.5)	4 (3.2)	1 (0.8)	0	124 (100)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.5　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.3.5.200
Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
$QTcF = QT * (RR/1000)^{-0.33}$
心電図は治験実施計画書に従って各 3 回測定し，解析には平均値を用いた。
投与期間中のデータのみを対象とし，規定外来院のデータも含めた。
ベースライン値は第 1 日（投与初日）以前に実施された 3 回の測定値の平均値とした。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，N：被験者数，QTcF：Fridericia 法による補正 QT
a　Grade 1：QTc が 450 msec 超 470 msec 以下
b　Grade 2：QTc が 470 msec 超 500 msec 以下またはベースラインから 60 msec 以上延長
c　Grade 3：QTc が 500 msec 超
d　Grade 4：「QTc が 500 msec 超または生命を脅かす徴候または症状（不整脈，うっ血性心不全，失神など）」または「トルサデポアン型」

B1931022 試験の全てのデータポイントに対し，Fridericia 法を用いて QTcF 間隔を求めた。ベースラインからの QTcF 間隔の変化について中心傾向を解析した結果, 両群ともに QTcF 間隔のベースラインからの増加が認められた。QTcF の中央値および平均値（両側 90%CI）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以下の通りであった（B1931022 試験総括報告書補遺 12.5.2 項）。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：中央値 14.7 msec，平均値 15.3 msec（90%CI：9.5 msec, 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: 中央値 12.7 msec, 平均値 12.6 msec（90%CI: 3.9 msec, 21.2 msec）（Cycle 2 Day 1，投与 1 時間後）

さらにイノツズマブ　オゾガマイシン群では以下の所見が得られた。

- ベースラインから 500 msec を超えた QTcF の変化は認められなかった（Table 62）。
- 心電図正常値の被験者と比較して，心電図異常値を示した被験者に，心血管系の有害事象の増加は認められなかった（4.2.4 項）。
- QTc 延長による死亡例はいなかった（4.2.4 項）。
- 両群ともに多くの被験者が，QTc 間隔に影響を及ぼすとされる抗真菌薬および制吐剤を併用していた（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.4.2.3，Listing 16.2.5.2.1）。
- PK の曝露−反応関係の解析により，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露は QTc 延長に対し，臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された（95%CI の上限が 10 msec 未満）（PMAR-EQDD-B193c-DP4-565）。

イノツズマブ　オゾガマイシンに関連する QTc 延長によって，臨床的な後遺症が発現する明らかなリスクは確認されなかった。

4.2.2.2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験

NHL 患者を対象とした試験でのイノツズマブ　オゾガマイシンの QTc 間隔に対する影響は，ALL 患者を対象とした試験の結果と同様であった。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験である B1931007 試験では，QTcF 間隔にベースラインから 60 msec 以上の延長が認められた被験者は 1 例で，QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は認められなかった（B1931007 試験総括報告書 12.5.2 項）。

NHL 患者を対象とした併用投与試験である B1931004 試験では，ベースライン後に 1 回以上 QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者は 3 例（被験者 ID 24001，38003，042003）であった（B1931004 試験総括報告書 12.5 項）。B1931008 試験では，QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は 1 例（被験者 ID 11561008）であった（3 回の測定値：504 msec，518 msec および 537 msec）。この被験者はベースラインで右脚ブロックおよび Grade 1 の QTc 間隔を有しており，イノツズマブ　オゾガマイシンの Cycle 2 の投与約 2 ヵ月後に 500 msec を超える QTc 間隔が認められた（B1931008 試験総括報告書 12.5.2 項）。また，B1931008 試験では QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者がさらに 1 例（被験者 ID 11341012）認められたが，この被験者にはリツキシマブのみが投与されていた。

4.2.3. QT 間隔の曝露ー反応関係

ALL 患者または NHL 患者を対象とした試験の個々の試験データおよび併合データを対象に曝露-反応関係を解析し，薬物濃度と QTc 間隔の関連性について検討した。個々の試験データの解析対象は，B1931006 試験および B1931007 試験，併合データの解析対象はイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与試験（B1931007 試験，B1931010 試験および B1931022 試験）とした。以下に併合データの解析結果を要約した。

併合データの解析結果から，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を複数サイクル投与（4 週間に 1 回投与または 21～28 日サイクルの Day 1 に 0.8 mg/m^2, Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与）しても，RR 間隔への影響はないことが示された。また，QTc 間隔は血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度と正の相関を示した。臨床で想定される最高血清中濃度（C_{max}）およびその 1.5 倍の濃度における QTcF 間隔のベースラインからの変化量をシミュレーションした結果，変化量の中央値（97.5 パーセンタイル）は治療用量域の C_{max} において 2.53（4.92）msec，治療用量域を超えた C_{max} では 3.87（7.54） msec であった（M2.7.2.3.8.4.2 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与後に 5 msec 程度の QTc 間隔の延長が認められたものの，20 msec 超の QTc 間隔の延長は認められなかった。

4.2.4. QTc 間隔延長の影響による可能性がある有害事象

4.2.4.1. 臨床試験

B1931010 試験，B1931022 試験および ALL 患者の併合データにおいて，MedDRA 18.1 版の「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（SMQ 狭域検索）に属するすべての有害事象または心細動，痙攣発作，意識消失，心突然死，突然死，失神，心室性不整脈，心室細動，心室粗動もしくは心室性頻脈性不整脈を QTc 間隔延長（集）と定義した。B1931010 試験および NHL 患者を対象とした試験においては，MedDRA 17.1 版が用いられ，QTc 間隔延長（集）では，「痙攣発作」ではなく「痙攣」を使用した。

Table 64.　QTc 間隔延長（集）に含まれる有害事象の発現状況：B1931022 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 3 試験）（安全性解析対象集団）

	ALL 患者						NHL 患者 併合データ（単剤投与試験） イノツズマブ オゾガマイシン (N=173)	
	B1931022 試験				併合データ			
	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=212)			
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (2.1)	0	8 (3.8)	2 (0.9)	5 (2.9)	2 (1.2)
心電図 QT 延長 [a]	3 (1.8)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0	2 (1.2)	0
失神 [b]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.7)	2 (1.2)
心室性頻脈 [b]	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0
痙攣発作 [b]	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.8　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.8.200，Table 14.3.1.7.11.8.291
被験者数は当該事象の発現回数ではなく，各 Grade につき 1 回集計した。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験および ALL 患者併合データ）および 17.1 版（NHL 患者併合データ），Grade は CTCAE 第 3 版に従った。日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
ALL：急性リンパ性白血病，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，NHL：非ホジキンリンパ腫
a　Grade 1：QTc が 450 msec 超 470 msec 以下，Grade 2：QTc が 470 msec 超 500 msec 以下またはベースラインから 60 msec 以上延長，Grade 3：QTc が 500 msec 超，Grade 4：「QTc が 500 msec 超または生命を脅かす徴候または症状（不整脈，うっ血性心不全，失神など）」または「トルサデポアン型」
b　心電図 QTc 延長を伴わない有害事象

B1931022 試験

本治験では，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（Table 64）。Grade 4 または 5 の QTc 間隔延長（集）はいずれの投与群でも認められず，QTc 間隔延長（集）により治験薬の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 間隔延長の有害事象が発現した。1 例（被験者 ID 11781001）は心臓に病歴がある被験者で，心肺機能の低下に伴い Grade 2 の QTcF 間隔延長が認められた。1 例（被験者 ID 10451001）は Grade 1 の QTc 間隔延長がみられたが，心臓関連の有害事象を伴うことなく回復した。1 例（被験者 ID 10861001）は Grade 2 の QTc 間隔延長がみられたが，心臓関連の有害事象は伴わなかった（転帰不明）。3 例とも QTc 間隔延長と治験薬との因果関係はなかった。また，Grade 3 の失神が 1 例（被験者 ID 1131003）に，Grade 2 の心室性頻脈が 1 例（被験者 ID 11281003）に認められたが，いずれの事象も QT 間隔延長と関連はなかった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群において，1 例に Grade 2 の心電図 QT 間隔延長，Grade 1 の失神および心室性頻脈が認められた。

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，痙攣発作および心室粗動はそれぞれの投与群において認められなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.8）。

以下に，Grade 2 以上の QTc 間隔延長（集）がみられた，被験者 ID 11781001，10861001，1131003 および 11281003 について簡潔に叙述を記載した（B1931022 試験総括報告書）。

- 被験者 ID 11781001：心筋梗塞，心電図 QT 間隔延長，虚血性大腸炎

  本被験者は心血管系の病歴（高脂血症，心房細動，高血圧，末梢血管障害，冠動脈疾患，大動脈弁／僧帽弁／三尖弁閉鎖不全症，胸水，肺水腫，肺高血圧症，脳血管発作，急性拡張期うっ血性心不全）を有していた。本被験者は，4 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与を受けた。Cycle 4 Day 1 に報告された Grade 2 の QTcF 延長の前に，心肺機能の低下が認められた（QTc 延長の 119 日前に重篤な有害事象である Grade 2 の心房細動, 73 日前に Grade 1 の徐脈および Grade 2 の重篤な有害事象である心筋梗塞，56 日前に重篤な有害事象である Grade 3 のうっ血性心不全が発現）。Cycle 4 Day 1 の投与前に中央検査機関により評価された QTcF 間隔は 439.3 msec（平均値）であり，投与後 1 時間では 445.3 msec（平均値）であった。被験者は，治験薬最終投与（Cycle 4 Day 8）の 39 日後，心停止および虚血性大腸炎により死亡した。治験担当医師により，いずれも治験薬と関連なしと判定された（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.8.3.1，Listing 16.2.7.4）。

- 被験者 ID 10861001：QTc 延長

  ベースラインの QTcF 間隔は 469.6 msec であり，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与 9 回目および最終投与後，治験実施施設で心電図の記録を行い，QTcF 間隔は 481 msec（Grade 2）と報告された。心臓関連の有害事象を含めた臨床症状は報告されなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Listing 16.2.7）。

- 被験者 ID 11311003：失神

  投与期間中，心電図に異常は認められなかった。本被験者は 2 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された。HSCT を施行時の TBI の際に Grade 3 の失神を発現したが，同日に回復した。失神は治験薬と関連があると判定された。

- 被験者 ID 11281003：心室性頻脈

  本被験者は 2 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与を受けた（Cycle 1 Day 1 投与後の平均 QTcF 間隔 406 msec）。Day 10 に QTc 延長とは関連なく心室性頻脈が発現し，同日に回復した。Day 16 にも心室性頻脈が発現し，Day 19 に回復した。心室性頻脈は治験薬と関連ありと判定された。

これらの被験者の他に，1 例（被験者 ID 11071004）に手術直後の腹腔内出血に伴う致死的心停止が発現したが，QTc 延長は認められなかった（Table 20）。

QT/QTc 間隔の解析により，B1931022 試験では，最大 QTcF 延長の平均値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 16.5 msec（90% CI：14.3 msec，18.7 msec），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10.8 msec（90% CI：8.0 msec，13.6 msec）であった（4.2.2 項）。また，ベースラインから 60 msec 以上の QTcF 延長は，それぞれ 4/162 例（2.5%）および 3/124 例（2.4 %）に認められたが，これらに関連する有害事象は認められなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.4.3.4.2，Table 14.3.4.3.3)。

<u>B1931010 試験</u>

本治験では，QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。また，治験薬の投与例 72 例に心細動，意識消失，心突然死，突然死，心室性不整脈，心室細動，心室粗動および心室性頻脈性不整脈は認められなかった（B1931010 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）。

QTc 間隔延長（集）は，4 例に認められた（心電図 QT 延長 1 例，失神 2 例，痙攣 1 例）。1 例（被験者 ID 10061001）は Grade 1 の QT 延長（治験期間を通して複数回上昇，治験薬の投与を中断し，転帰は回復）後に Grade 3 の QT 延長（転帰：未回復）を発現したが，治験薬と関連なしと判断され，他の心臓関連の有害事象は認められなかった。なお，Grade 3 の QT 延長発現時の心電図データは得られなかった。1 例（被験者 ID 10021026）は，中枢神経系浸潤再発／髄腔内化学療法／放射線照射の状況下で Grade 3 の失神を発現，1 例（被験者 ID 10101001）は心臓の病歴があり Grade 2 の失神を発現，1 例（被験者 ID 10101003）は死亡前に Grade2 の痙攣を発現した。これらの有害事象はいずれも QTcF 延長との関連はなく，いずれも治験薬と関連なしと判定された。以下に，被験者 ID 10021026，10101001 および 10101003 について簡潔に記述した（B1931010 試験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

- 被験者 ID 10021026：失神
  本被験者は，高血圧，低カリウム血症および中枢神経系再発（髄腔内メトトレキサートおよび頭蓋放射線照射により治療）の病歴を有していた。イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与 7 日後（Day 89）に Grade 3 の失神が発現した。本被験者の QTcF 間隔は 500 msec を超

えなかった。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は Day 171 まで継続され，その間，失神の再発はなかった。本事象は治験薬と関連なしと判定された。

- 被験者 ID 10101001：失神
  本被験者は，高血圧，心筋梗塞およびパーキンソン病の病歴を有していた。ほぼ失神状態と考えられる Grade 2 の血管迷走神経性失神が発現した。4 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与後に ALL の進行が認められた。失神発現から 5 日後の投与終了時点で QTcF 間隔は 450.7 msec であった。本事象は治験薬と関連なしと判定された。心臓関連の有害事象の報告はなかった。

- 被験者 ID 10101003：痙攣
  2 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与後，5 次サルベージ療法，抵抗性疾患，汎血球減少症，中枢神経系再発およびその他の合併症の状況下で，死亡前に Grade 2 の痙攣が発現した。痙攣発現の 25 日前の平均 QTcF 間隔は 422.3 msec であった。本事象は治験薬と関連なしと判定された。Cycle 1 Day 1 後に洞性頻脈が報告されたが，治験薬と関連なしと判定された。

ALL 患者の併合データ

QTc 間隔延長（集）（全 Grade）はイノツズマブ　オゾガマイシン群の 8 例（3.8%）に認められた。Grade 5 の QTc 間隔延長（集）は認められず，QTc 延長のためにイノツズマブ　オゾガマイシン投与を中止した被験者も認められなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.8.200）。

NHL 患者を対象とした単剤投与試験

QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

QTc 間隔延長（集）は 5 例（2.9%）に認められた［失神 3 例（Grade 1：1 例，Grade 3：2 名），心電図 QT 延長 2 例（Grade 1 および 2：各 1 例）］（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.8.291）。

- 被験者 ID 000108（B1931002 試験）：失神
  Grade 3 の失神を発現したが，回復した。本被験者には心臓関連の既往歴および合併症はなかった。

- 被験者 ID 000134（B1931002 試験）：失神
  Grade 1 の失神を発現したが，回復した。本被験者には間欠的頻脈の既往歴があり，心臓関連の有害事象の報告はなかった。

- 被験者 ID 000304（B1931007 試験）：心電図 QT 延長
  Grade 2 の心電図 QT 延長が認められたが，回復した。本被験者に心臓関連の既往歴はなく，心臓関連の有害事象の報告はなかった。

- 被験者 ID 000357（B1931007 試験）：失神
  Grade 3 の失神が認められたが，回復した。本被験者は狭心症，心房細動，高血圧および糖尿病の既往を有していた。

- 被験者 ID 000045（B1931016）：心電図 QT 延長
  Grade 1 の心電図 QT 延長を発現し，未回復であった。本被験者に心臓関連の既往歴はなく，心電図 QT 延長と同時に Grade 1 の心電図 R 波増高不良が認められた。

NHL 患者を対象とした併用投与試験

イノツズマブ　オゾガマイシン投与例 4 例で QTc 間隔が 500 msec を超え，そのすべてに交絡因子が存在していた。いずれの被験者にも心室性不整脈は認められなかった。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

B1931022 試験の安全性データを用いて内因性要因（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）が及ぼす影響について検討した。さらに B1931010 試験および ALL 患者の併合データでも解析を行った。ALL 患者の併合データの結果は B1931022 試験の結果と類似していた。

内因性要因がイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため，ALL 患者および NHL 患者を対象に母集団薬物動態解析を実施した（PMAR-EQDD-B193a-DP4-202 Supplement）。これらの結果から，年齢，性別および人種は，イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

5.1.1. 年齢

5.1.1.1. 小児患者

ファイザー社の臨床試験では，18 歳未満の患者は組み入れられなかった。したがって，小児患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性は評価していない。

5.1.1.2. 成人・高齢患者

成人・高齢患者については，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。

5.1.1.2.1. 65 歳未満および 65 歳以上の被験者

B1931022 試験

65 歳未満および 65 歳以上の年齢別に有害事象の発現状況を Table 65 および Table 66 に要約した。大部分の被験者が 65 歳未満であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 134/164 例（81.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 127/143 例（88.8%）］。全体として，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 3 または 4 の有害事象の発現頻度は 65 歳未満および 65 歳以上で同程度であった。Grade 5 の有害事象の発現頻度は，Grade 3 または 4 の発現頻度より低く，65 歳未満および 65 歳以上の被験者で同程度であった。

Table 65.　年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
年齢群	65 歳未満 (N=134)	65 歳以上 (N=30)	65 歳未満 (N=127)	65 歳以上 (N=16)
因果関係を問わない有害事象	133 (99.3)	30 (100)	127 (100)	16 (100)
Grade 3 または 4 の有害事象	100 (74.6)	23 (76.7)	106 (83.5)	15 (93.8)
Grade 5 の有害事象	19 (14.2)	7 (23.3)	16 (12.6)	0
重篤な有害事象	64 (47.8)	20 (66.7)	63 (49.6)	8 (50.0)
関連ありの有害事象	116 (86.6)	28 (93.3)	117 (92.1)	13 (81.3)
Grade 3 または 4 の有害事象	85 (63.4)	21 (70.0)	97 (76.4)	13 (81.3)
Grade 5 の有害事象	7 (5.2)	2 (6.7)	3 (2.4)	0
重篤な有害事象	38 (28.4)	13 (43.3)	36 (28.3)	6 (37.5)
因果関係を問わない有害事象による投与中止	27 (20.1)	3 (10.0)	10 (7.9)	2 (12.5)
関連ありの有害事象による投与中止	12 (9.0)	3 (10.0)	5 (3.9)	2 (12.5)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.27，Table 14.3.1.7.11.28　例数（%）
安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.7.11.29.222，Table 14.3.1.7.11.30.222，Table 14.3.1.7.11.35.222，Table 14.3.1.7.11.36.222，Table 14.3.1.7.11.37.222，Table 14.3.1.7.11.38.222，Table 14.3.2.2.1.1.222，Table 14.3.2.2.1.2.222，Table 14.3.2.3.1.1.222，Table 14.3.2.3.1.2.222
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。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

Table 66.　いずれかの群で 10%以上に認められた年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の因果関係を問わない主な有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=134)	65 歳以上 (N=30)	65 歳未満 (N=127)	65 歳以上 (N=16)
有害事象発現例	133 (99.3)	30 (100)	127 (100)	16 (100)
血液およびリンパ系障害	108 (80.6)	27 (90.0)	113 (89.0)	13 (81.3)
好中球減少症	63 (47.0)	17 (56.7)	57 (44.9)	9 (56.3)
血小板減少症	60 (44.8)	21 (70.0)	76 (59.8)	11 (68.8)
貧血	44 (32.8)	11 (36.7)	69 (54.3)	10 (62.5)
発熱性好中球減少症	34 (25.4)	10 (33.3)	67 (52.8)	10 (62.5)
白血球減少症	35 (26.1)	12 (40.0)	49 (38.6)	5 (31.3)
リンパ球減少症	27(20.1)	4 (13.3)	32 (25.2)	3 (18.8)
心臓障害	20 (14.9)	5 (16.7)	28 (22.0)	1 (6.3)
頻脈	5 (3.7)	1 (3.3)	16 (12.6)	0
胃腸障害	96 (71.6)	22 (73.3)	100 (78.7)	13 (81.3)
悪心	43 (32.1)	10 (33.3)	62 (48.8)	6 (37.5)
嘔吐	24 (17.9)	2 (6.7)	33 (26.0)	2 (12.5)
下痢	23 (17.2)	7 (23.3)	49 (38.6)	6 (37.5)
便秘	20 (14.9)	8 (26.7)	32 (25.2)	2 (12.5)
腹痛	19 (14.2)	2 (6.7)	25 (19.7)	2 (12.5)
消化不良	3 (2.2)	0	7 (5.5)	2 (12.5)
口腔内出血	0	1 (3.3)	3 (2.4)	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (63.4)	23 (76.7)	99 (78.0)	13 (81.3)

Table 66.　いずれかの群で 10%以上に認められた年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の因果関係を問わない主な有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=134)	65 歳以上 (N=30)	65 歳未満 (N=127)	65 歳以上 (N=16)
発熱	39 (29.1)	13 (43.3)	51 (40.2)	9 (56.3)
疲労	32 (23.9)	10 (33.3)	21 (16.5)	3 (18.8)
悪寒	13 (9.7)	5 (16.7)	14 (11.0)	3 (18.8)
無力症	10 (7.5)	5 (16.7)	9 (7.1)	5 (31.3)
疼痛	9 (6.7)	4 (13.3)	7 (5.5)	1 (6.3)
粘膜の炎症	6 (4.5)	0	19 (15.0)	1 (6.3)
疾患進行	5 (3.7)	3 (10.0)	5 (3.9)	0
肝胆道系障害	42 (31.3)	12 (40.0)	22 (17.3)	4 (25.0)
高ビリルビン血症	27 (20.1)	8 (26.7)	20 (15.7)	4 (25.0)
VOD[a]	17 (12.7)	5 (16.7)	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	66 (49.3)	14 (46.7)	97 (76.4)	13 (81.3)
肺炎	12 (9.0)	1 (3.3)	9 (7.1)	3 (18.8)
菌血症	6 (4.5)	1 (3.3)	13 (10.2)	1 (6.3)
敗血症	4 (3.0)	1 (3.3)	9 (7.1)	3 (18.8)
結膜炎	3 (2.2)	0	2 (1.6)	2 (12.5)
好中球減少性敗血症	2 (1.5)	3 (10.0)	5 (3.9)	1 (6.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (3.3)	0	2 (12.5)
傷害，中毒および処置合併症	22 (16.4)	14 (46.7)	20 (15.7)	0
挫傷	7 (5.2)	3 (10.0)	3 (2.4)	0
転倒	5 (3.7)	7 (23.3)	4 (3.1)	0
臨床検査	69 (51.5)	18 (60.0)	55 (43.3)	7 (43.8)
AST 増加	30 (22.4)	7 (23.3)	15 (11.8)	1 (6.3)
GGT 増加	27 (20.1)	8 (26.7)	12 (9.4)	0
ALT 増加	21 (15.7)	4 (13.3)	17 (13.4)	1 (6.3)
血中 ALP 増加	17 (12.7)	5 (16.7)	9 (7.1)	1 (6.3)
白血球数減少	8 (6.0)	2 (6.7)	7 (5.5)	2 (12.5)
アミラーゼ増加	4 (3.0)	4 (13.3)	1 (0.8)	0
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	2 (6.7)	5 (3.9)	2 (12.5)
代謝および栄養障害	50 (37.3)	15 (50.0)	64 (50.4)	7 (43.8)
低カリウム血症	19 (14.2)	6 (20.0)	29 (22.8)	4 (25.0)
食欲減退	15 (11.2)	4 (13.3)	16 (12.6)	2 (12.5)
高血糖	9 (6.7)	4 (13.3)	10 (7.9)	2 (12.5)
低カルシウム血症	7 (5.2)	4 (13.3)	13 (10.2)	2 (12.5)
低リン酸血症	6 (4.5)	3 (10.0)	10 (7.9)	0
体液貯留	0	1 (3.3)	0	2 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	41 (30.6)	13 (43.3)	46 (36.2)	2 (12.5)
背部痛	14 (10.4)	4 (13.3)	10 (7.9)	0
四肢痛	12 (9.0)	1 (3.3)	16 (12.6)	0
神経系障害	60 (44.8)	14 (46.7)	61 (48.0)	5 (31.3)
頭痛	37 (27.6)	8 (26.7)	37 (29.1)	1 (6.3)
浮動性めまい	8 (6.0)	4 (13.3)	14 (11.0)	2 (12.5)
精神障害	31 (23.1)	6 (20.0)	39 (30.7)	3 (18.8)
不眠症	19 (14.2)	5 (16.7)	21 (16.5)	1 (6.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	51 (38.1)	10 (33.3)	62 (48.8)	5 (31.3)
咳嗽	20 (14.9)	2 (6.7)	21 (16.5)	2 (12.5)
鼻出血	20 (14.9)	4 (13.3)	10 (7.9)	2 (12.5)

Table 66.　いずれかの群で 10%以上に認められた年齢群（65 歳未満，65 歳以上）別の因果関係を問わない主な有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=134)	65 歳以上 (N=30)	65 歳未満 (N=127)	65 歳以上 (N=16)
呼吸困難	8 (6.0)	2 (6.7)	17 (13.4)	1 (6.3)
副鼻腔うっ血	0	0	0	2 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	39 (29.1)	15 (50.0)	57 (44.9)	4 (25.0)
発疹	11 (8.2)	3 (10.0)	25 (19.7)	2 (12.5)
血管障害	23 (17.2)	2 (6.7)	37 (29.1)	3 (18.8)
低血圧	11 (8.2)	1 (3.3)	23 (18.1)	1 (6.3)

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.27，Table 14.3.1.7.11.28　例数 (%)
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，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，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　割り付け日から 2 年以内の，治験薬との因果関係を問わないすべての静脈閉塞性肝疾患を対象とした。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，治験薬の投与中止に至った有害事象は 65 歳未満で 27 例（20.1%），65 歳以上で 3 例（10.0%）に認められた。65 歳未満で 2 例以上に認められた有害事象は，肺炎 4 例（3.0%），血小板減少症 3 例（2.2%），敗血症，AST 増加および GGT 増加各 2 例（各 1.5%）であった。65 歳以上で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。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 65 歳未満で 10 例（7.9%），65 歳以上で 2 例（12.5%）に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.35.222，Table 14.3.1.7.11.36.222，Table 14.3.1.7.11.37.222，Table 14.3.1.7.11.38.222）。

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における CTCAE による最大 Grade 別および年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）の血液生化学的検査および血液学的検査結果を Table 67 に示した。

血液学的検査値異常および血液生化学的検査値異常の発現頻度において，65 歳未満と 65 歳以上の被験者間で大きな差はなかった。65 歳未満と比べて 65 歳以上で発現頻度の高かった有害事象は，Grade 3 の血小板数減少（65 歳未満：12.0%，65 歳以上：26.7%，以下同順）であった。Grade 3 の好中球数減少（22.7%，23.3%），Grade 4 の好中球数減少（61.4%，70.0%）および Grade 4 の血小板数減少（63.2%，56.7%）の発現頻度は，両年齢群で同程度であった。低 Grade の電解質の異常が認められたが，年齢群間で臨床的に意義のある差はなかった。肝機能検査値異常の発現頻度は，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，年齢群間に一貫した差はなかった。

肝毒性の年齢群間差については 2.1.5.1.5.1.1 項に示した。

Table 67.　最大 Grade 別および年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）の血液生化学的検査値異常および血液学的検査値異常の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ	n	Grade 3	Grade 4	合計	n	Grade 3	Grade 4	合計
血液生化学的検査								
	イノツズマブ　オゾガマイシン							
	65 歳未満 (N=134)				**65 歳以上 (N=30)**			
ALT 増加	134	8 (6.0)	0	70 (52.2)	29	0	0	11 (37.9)
ALP 増加	131	2 (1.5)	0	73 (55.7)	29	0	0	19 (65.5)
AST 増加	133	8 (6.0)	1 (0.8)	98 (73.7)	29	0	0	21 (72.4)
総ビリルビン増加	134	6 (4.5)	1 (0.7)	45 (33.6)	29	2 (6.9)	0	14 (48.3)
クレアチニン増加	134	0	0	9 (6.7)	29	0	0	5 (17.2)
GGT 増加	123	20 (16.3)	1 (0.8)	81 (65.9)	26	6 (23.1)	0	20 (76.9)
高カルシウム血症	134	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (6.7)	28	0	0	3 (10.7)
高血糖	130	16 (12.3)	1 (0.8)	103 (79.2)	29	4 (13.8)	0	25 (86.2)
高カリウム血症	134	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (6.7)	29	0	0	2 (6.9)
高マグネシウム血症	130	7 (5.4)	0	11 (8.5)	27	0	0	2 (7.4)
高ナトリウム血症	134	1 (0.7)	0	14 (10.4)	29	0	0	4 (13.8)
高尿酸血症	131	0	4 (3.1)	22 (16.8)	28	0	1 (3.6)	5 (17.9)
低アルブミン血症	129	6 (4.7)	0	61 (47.3)	28	0	0	20 (71.4)
低カルシウム血症	134	1 (0.7)	1 (0.7)	34 (25.4)	28	0	0	5 (17.9)
低血糖	130	0	1 (0.8)	19 (14.6)	29	0	1 (3.4)	5 (17.2)
低カリウム血症	134	10 (7.5)	1 (0.7)	56 (41.8)	29	3 (10.3)	0	16 (55.2)
低マグネシウム血症	130	0	0	36 (27.7)	27	0	0	11 (40.7)
低ナトリウム血症	134	7 (5.2)	0	43 (32.1)	29	1 (3.4)	0	12 (41.4)
低リン酸血症	127	12 (9.4)	1 (0.8)	40 (31.5)	28	2 (7.1)	0	12 (42.9)
リパーゼ増加	116	13 (11.2)	1 (0.9)	39 (33.6)	23	2 (8.7)	1 (4.3)	5 (21.7)
血清アミラーゼ増加	120	3 (2.5)	0	16 (13.3)	24	1 (4.2)	0	5 (20.8)
	治験担当医師が選択した標準化学療法							
	65 歳未満 (N=127)				**65 歳以上 (N=16)**			
ALT 増加	123	6 (4.9)	0	59 (48.0)	16	1 (6.3)	0	6 (37.5)
ALP 増加	121	4 (3.3)	0	65 (53.7)	14	0	0	7 (50.0)
AST 増加	121	4 (3.3)	2 (1.7)	48 (39.7)	15	1 (6.7)	0	4 (26.7)
総ビリルビン増加	124	5 (4.0)	2 (1.6)	43 (34.7)	16	1 (6.3)	0	7 (43.8)
クレアチニン増加	125	0	0	14 (11.2)	16	0	0	3 (18.8)
GGT 増加	101	19 (18.8)	1 (1.0)	70 (69.3)	12	0	0	6 (50.0)
高カルシウム血症	125	0	0	4 (3.2)	15	0	0	0
高血糖	123	8 (6.5)	1 (0.8)	98 (79.7)	16	1 (6.3)	0	10 (62.5)
高カリウム血症	125	2 (1.6)	0	8 (6.4)	16	0	0	0
高マグネシウム血症	115	3 (2.6)	0	7 (6.1)	15	0	0	3 (20.0)
高ナトリウム血症	125	1 (0.8)	0	9 (7.2)	16	0	0	1 (6.3)
高尿酸血症	111	0	1 (0.9)	13 (11.7)	14	0	0	1 (7.1)
低アルブミン血症	120	5 (4.2)	0	92 (76.7)	14	0	0	12 (85.7)
低カルシウム血症	125	2 (1.6)	3 (2.4)	44 (35.2)	15	0	0	8 (53.3)
低血糖	123	0	0	4 (3.3)	16	0	0	0
低カリウム血症	125	18 (14.4)	2 (1.6)	65 (52.0)	16	0	0	9 (56.3)
低マグネシウム血症	115	1 (0.9)	0	47 (40.9)	15	0	0	5 (33.3)
低ナトリウム血症	125	10 (8.0)	0	50 (40.0)	16	1 (6.3)	0	7 (43.8)
低リン酸血症	116	12 (10.3)	4 (3.4)	32 (27.6)	12	4 (33.3)	0	7 (58.3)
リパーゼ増加	84	2 (2.4)	0	17 (20.2)	9	0	0	1 (11.1)
血清アミラーゼ増加	94	1 (1.1)	0	7 (7.4)	11	0	0	2 (18.2)

Table 67.　最大 Grade 別および年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）の血液生化学的検査値異常および血液学的検査値異常の発現状況：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ	n	Grade 3	Grade 4	合計	n	Grade 3	Grade 4	合計
血液学的検査								
	イノツズマブ　オゾガマイシン							
	65 歳未満 (N=134)				**65 歳以上 (N=30)**			
APTT 延長	105	6 (5.7)	0	43 (41.0)	22	1 (4.5)	0	9 (40.9)
ヘモグロビン減少	133	41 (30.8)	13 (9.8)	123 (92.5)	30	9 (30.0)	4 (13.3)	30 (100)
INR 増加	118	1 (0.8)	0	23 (19.5)	25	0	0	3 (12.0)
白血球数減少	133	36 (27.1)	70 (52.6)	124 (93.2)	30	8 (26.7)	19 (63.3)	30 (100)
リンパ球減少症	132	55 (41.7)	36 (27.3)	120 (90.9)	30	16 (53.3)	8 (26.7)	30 (100)
好中球数減少	132	30 (22.7)	81 (61.4)	122 (92.4)	30	7 (23.3)	21 (70.0)	29 (96.7)
血小板数減少	133	16 (12.0)	84 (63.2)	129 (97.0)	30	8 (26.7)	17 (56.7)	30 (100)
プロトロンビン時間増加	99	0	0	27 (27.3)	20	0	0	4 (20.0)
	治験担当医師が選択した標準化学療法							
	65 歳未満 (N=127)				**65 歳以上 (N=16)**			
APTT 延長	68	3 (4.4)	0	26 (38.2)	11	0	0	3 (27.3)
ヘモグロビン減少	127	73 (57.5)	16 (12.6)	127 (100)	16	11 (68.8)	1 (6.3)	16 (100)
INR 増加	80	1 (1.3)	0	30 (37.5)	13	0	0	3 (23.1)
白血球数減少	127	0	124 (97.6)	125 (98.4)	16	0	16 (100)	16 (100)
リンパ球減少症	115	21 (18.3)	82 (71.3)	112 (97.4)	15	4 (26.7)	11 (73.3)	15 (100)
好中球数減少	117	13 (11.1)	86 (73.5)	107 (91.5)	16	3 (18.8)	13 (81.3)	16 (100)
血小板数減少	127	6 (4.7)	119 (93.7)	127 (100)	16	0	16 (100)	16 (100)
プロトロンビン時間増加	66	1 (1.5)	0	26 (39.4)	8	0	0	3 (37.5)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.4.1.2.1.1.222，Table 14.3.4.1.2.1.2.222　例数 (%)
Table 14.3.4.1.3.1.1.222，Table 14.3.4.1.3.1.2.222
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。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，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，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，INR：国際標準比，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

ALL 患者の併合データ

全体的に ALL 患者の併合データにおける年齢群別の有害事象の発現状況は，B1931022 試験の結果と同様であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.7.11.27.200，Table 14.3.1.7.11.28.200，Table 14.3.1.7.11.29.200, Table 14.3.1.7.11.30.200, Table 14.3.1.7.11.37.200, Table 14.3.1.7.11.38.200, Table 14.3.1.7.11.35.200，Table 14.3.1.7.11.36.200）。

5.1.1.2.2. 55 歳未満および 55 歳以上の被験者

有害事象の発現状況を 55 歳未満および 55 歳以上の区分で比較した結果は，65 歳未満および 65 歳以上の区分で比較した結果と同様であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1.1.1, Table 14.3.1.2.9.1.1.2，安全性追加解析 Table 14.3.1.3.9.1.13.222，Table 14.3.1.3.9.1.14.222, Table 14.3.1.1.9.1.1.222，Table 14.3.1.1.9.1.2.222）。

5.1.2. 人種

B1931022 試験

両群とも大部分の被験者が白人であった[イノツズマブ　オゾガマイシン群 112/164 例（68.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 120/162 例（74.1%）] （Table 8）。黒人はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 4 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例と少なかったことから，人種間の有害事象の発現頻度について妥当な比較を行うことはできなかった。また，アジア人もイノツズマブ　オゾガマイシン群で 31 例（18.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 24 例（14.8%）と少なかったことから，人種間の相対的な有害事象の発現頻度の比較については限られた結論しか導くことができなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.1）。

ALL 患者の併合データ

イノツズマブ　オゾガマイシン群の大部分が白人であり[147/212 例（69.3%）], 黒人は 5 例（2.4%），アジア人は 36 例（17.0%）であった（Table 8）。白人以外の被験者が少なかったことから，人種間の有害事象の発現頻度の比較については限られた結論しか導くことができなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.4.200）。

B1931022 試験および ALL 患者の併合データでの肝毒性の人種別の解析は，2.1.5.1.5.1.3 項に示した。

5.1.2.1. 母集団薬物動態解析

再発または難治性の ALL 患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施した結果，人種はイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに影響を及ぼす有意な因子ではなかった（PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement）。

5.1.3. 性別

B1931022 試験

両群とも過半数の被験者が男性であった（イノツズマブ　オゾガマイシン群 55.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 63.0%）（Table 8）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における有害事象の発現頻度は，男性（100%）と女性（98.6%）で同程度であった。女性と比較して男性で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，頭痛［全 Grade：男性 31.9%，女性 21.9%（以下同順），Grade 3/4：1.1%，4.1%）］および高ビリルビン血症（全 Grade：27.5%，13.7%，Grade 3/4：8.8%，2.7%）であった。一方，男性と比較して女性で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症（全 Grade：41.8%，57.5%，Grade 3/4：40.7%，54.8%），便秘（全 Grade：12.1%，23.3%，Grade 3/4：ともに発現なし）および不眠症（全 Grade：8.8%, 21.9%, Grade 3/4：ともに発現なし）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.7.222, Table 14.3.1.2.9.1.1.8.222）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群における有害事象の発現頻度は，男性，女性ともに 100%であった。女性と比較して男性で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症［全 Grade：男性 50.0%，女性 39.2%（以下同順），Grade 3/4：46.7%，39.2%］であった。一方，男性と比較して女性で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，浮動性めまい（全 Grade：7.6%, 17.6%, Grade 3/4：ともに発現なし）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.7.222, Table 14.3.1.2.9.1.1.8.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における死亡（Grade 5 の有害事象）の発現頻度は，男性（15.4%）と女性（16.4%）で同程度であり，その他の重篤な有害事象の発現頻度は男性（48.4%）の方が女性（54.8%）と比べてやや低かった。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，死亡（Grade 5 の有害事象）およびその他の重篤な有害事象の発現頻度はいずれも女性（3.9%，41.2%）と比べて男性（15.2%，54.3%）で高かった。これらの性差（特に治験担当医師が選択した標準化学療法群での差）の原因は不明であるが，被験者数が少ないことが一因の可能性があると考えられた（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.7.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.8.222，Table 14.3.2.2.2.7.222，Table 14.3.2.2.2.8.222，Table 14.3.2.2.2.19.222，Table 14.3.2.2.2.20.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，男性 15.4%，女性 21.9%であった。主な治験薬の投与中止に至った有害事象は，男性では高ビリルビン血症，VOD および敗血症（各 2 例）であり，女性では肺炎（4 例），GGT 増加および血小板減少症（各 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，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，男性 10.9%，女性 3.9%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.1.9.1.7.222，Table 14.3.1.1.9.1.8.222，Table 14.3.1.1.9.2.7.222，Table 14.3.1.1.9.2.8.222）。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データでは，イノツズマブ　オゾガマイシン投与例の大部分の被験者が男性（59.0%）であった（Table 8）。有害事象の発現状況を性別で比較した結果は，B1931022 試験の結果と同様であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.5.200）。

5.1.4. ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合

この解析は B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データを対象に実施した。全体的にベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合（中央検査機関判定）による有害事象の発現頻度または重症度の差は認められなかった。B1931022 試験および B1931010 試験では，大部分の被験者の CD22 陽性白血病芽球の割合は 90%以上であった。

B1931022 試験

一部の有害事象の発現頻度は，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上 90%未満の被験者と比較して 90%以上の被験者で低かったが，全体的には両群ともに，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。一部の有害事象の発現頻度に差が認められた原因は，部分集団の被験者数が少なかったこと，および B1931022 試験，B1931010 試験および ALL 患者の併合データ間で結果にばらつきがあったためと考えられた（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix 1, Table 14.3.1.2.9.1.522）。

ベースラインの 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　オゾガマイシン群で 5 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 17 例と少なかったことから，CD22 陽性白血病芽球の割合に基づいた他の部分集団（90%以上の被験者，70%以上 90%未満の被験者）と比較して意義のある結論を導くことはできなかった。しかし，主な有害事象は他の部分集団と同様であった。器官別大分類の「肝胆道系障害」では，Cycle 1 において治験薬との因果関係を問わない高ビリルビン血症が，CD22 陽性白血病芽球の割合 70%未満，70%以上 90%未満および 70%未満の被験者で，それぞれ 0 例，3 例（10%）および 8 例（7.5%）に発現した。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，それぞれ 1 例（5.9%），5 例（33.3%）および 8 例（9.4%）に発現した（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix Table 14.3.1.2.9.2.522）（2.1.5.1.5.1.5 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における有害事象の発現頻度は，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者（106/107 例，99.1%）と 70%以上 90%未満の被験者（30/30 例，100%）で同程度であった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix Table 14.3.1.2.9.1.522）。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上 90%未満の被験者と比べて 90%以上の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。一方，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者と比べて 70%以上 90%未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，血小板減少症（70%以上 90%未満：70.0%，90%以上：43.0%，以下同順），貧血（43.3%，32.7%），白血球減少症（50.0%，25.2%），悪心（43.3%および 30.8%），嘔吐（26.7%，13.1%），発熱（50.0%，28.0%）および ALP 増加（23.3%および 11.2%）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群において，有害事象は，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者と 70%以上 90%未満の被験者で全例に発現した（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix Table 14.3.1.2.9.1.522）。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上 90%未満の被験者と比べて 90%以上の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，血小板減少症（90%以上：65.9%，70%以上 90%未満：53.3%）のみであった。一方，90%以上の被験者と比べて 70%以上 90%未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，白血球減少症（70%以上 90%未満：46.7%，90%以上：35.3%，以下同順），リンパ球減少症（40.0%，23.5%），下痢（73.3%，35.3%），嘔吐（60.0%，15.3%），

腹痛（40.0%，14.1%），末梢性浮腫（26.7%，5.9%），高ビリルビン血症（33.3%，11.8%），低カリウム血症（46.7%，20.0%），低カルシウム血症（20.0%，9.4%），咳嗽（26.7%，16.5%），発疹（26.7%，16.5%），そう痒症（26.7%，5.9%）および紅斑（26.7%，4.7%）であった。

B1931010 試験

イノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量を 1.8 mg/m^2/cycle とし，CR/CRi 達成後の減量が規定されていた被験者（第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分：48 例）を解析対象とした。大部分の被験者（37/48 例，77.1%）はベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上であったため，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合と Cycle 1 での有害事象の発現頻度との関連について，明確な結論を導くことは困難であった（CD22 陽性白血病芽球の割合 70%未満 4 例，70%以上 90%未満 6 例，欠測 1 例）。

解析対象 48 例では，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合と Cycle 1 での発現頻度 5%以上の有害事象との間に明らかな関連性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 Appendix Table 14.3.1.2.9.2.510）。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上 90%未満の被験者と比べて 90%以上の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，血小板減少症（90%以上：29.7%，70%以上 90%未満：16.7%，以下同順），好中球減少症（21.6%，0%），貧血（16.2%，0%），頻脈（10.8%，0%），嘔吐（29.7%，0%），発熱（27.0%，0%），悪寒（10.8%，0%），疾患進行（10.8%，0%），AST 増加（10.8%，0%），白血球数増加（18.9%，0%）および ALT 増加（10.8%，0%）であった。一方，CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者と比べて 70%以上 90%未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，下痢（70%以上 90%未満：16.7%，90%以上：5.4%，以下同順），疲労（16.7%，2.7%）および血中 ALP 増加（16.7%，5.4%）であった。

ALL 患者の併合データ

B1931022 試験および B1931010 試験と同様，ALL 患者の併合データでも，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合は大部分の被験者（144/212 例，67.9%）で 90%以上であった。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満であった被験者は 9 例（4.2%），70%以上 90%未満は 36 例（17.0%），欠測は 23 例（10.8%）であった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix Table 14.3.4.5.3.500）。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上 90%未満の被験者と比べて 90%以上の被験者で発現頻度が 10%以上高かった肝毒性または血液学的有害事象はなかった。一方，CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者と比べて 70%以上 90%未満の被験者で発現頻度が 10%以上高かった血液学的な有害事象は，血小板減少症（70%以上 90%未満：69.4%，90%以上：45.1%）であった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report Appendix Table 14.3.1.2.11.2.500）。

5.1.5. 腎機能障害

5.1.5.1. 非臨床試験

非臨床マスバランス試験では，静脈内投与した[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンの尿中への排泄はわずかであった（M2.6.4.6 項）。

5.1.5.2. 母集団薬物動態解析の結果

腎機能障害患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床薬理試験は実施していない。

再発または難治性の ALL および NHL 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，腎機能障害が軽度［クレアチニンクリアランス（CCL）60～89 mL/min，n=237］，中等度（CCL 30～59 mL/min，n=122）または重度（CCL 15～29 mL/min，n=4）の被験者と正常な腎機能（CCL ≥90 mL/min, n=402）の被験者で同様であった（PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

5.1.5.3. 臨床試験

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（B1931010 試験では基準値上限の 2 倍超）または CCL が 40 mL/min 未満の患者は，組み入れなかった（B1931022 試験総括報告書補遺 16.1.1 項，B1931010 試験総括報告書 16.1.1 項）。

<u>B1931022 試験</u>

投与群別および腎機能障害の程度別（正常，軽度，中等度，重度／末期腎不全）に有害事象の発現状況を検討した。中等度の腎機能障害例（イノツズマブ　オゾガマイシン群 10 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 2 例）および重度の腎機能障害例／末期腎不全例（両群とも 0 例）は，該当被験者数が少なかったため意義のある結論は導けなかった。しかし，主な有害事象の発現頻度は全般的に同程度であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.8）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群において有害事象の発現頻度は，軽度の腎機能障害例（95.5%）と正常腎機能例（100%）で同程度であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.8）。正常腎機能例と比較して軽度の腎機能障害例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，便秘［全 Grade：軽度 27.3%，正常 14.4%（以下同順），Grade 3/4：ともに発現なし］，口内乾燥（全 Grade：13.6%，0.8%，Grade 3/4：ともに発現なし），口内炎（全 Grade：13.6%，2.3%，Grade 3/4：4.5%，0%），疲労（全 Grade：40.9%，22.0%，Grade 3/4：4.5%，2.3%），不安（全 Grade：18.2%，1.5%，Grade 3/4：ともに発現なし）およびうつ病（全 Grade：13.6%，0.8%，Grade 3/4：ともに発現なし）であった。一方，軽度の腎機能障害例と比較して正常腎機能例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，VOD［全 Grade：正常 15.9%，軽度 0%（以下同順），Grade 3/4：9.1%および 0%］および頭痛（全 Grade：29.5%，18.2%，Grade 3/4：ともに発現なし）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，軽度の腎機能障害例および正常腎機能例ともに全例で有害事象が発現した（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.8）。正常腎機能例と比較して軽度の腎機能障害例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，発熱性好中球減少症［全 Grade：軽度 66.7%，正常 49.5%（以下同順），Grade 3/4：66.7%，49.5%］，下痢（全 Grade：54.5%，33.6%，Grade 3/4：0%，0.9%），腹部不快感（全 Grade：12.1%，0.9%，Grade 3/4：ともに発現な

し），呼吸困難（全 Grade：21.2%，10.3%，Grade 3/4：3.0%，1.9%）および錯乱状態（全 Grade：15.2%，1.9%，Grade 3/4：3.0%，0%）であった。一方，軽度の腎機能障害例と比較して正常腎機能例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，悪心［全 Grade：正常 51.4%，軽度 33.3%（以下同順），Grade 3/4：ともに発現なし］であった。

両群ともに Grade 5 の有害事象の発現頻度は，軽度の腎機能障害例の方が正常腎機能例と比べ低かった［イノツズマブ　オゾガマイシン群：軽度（4.5%），正常（17.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：軽度（3.0%），正常（14.0%）］。

ALL 患者の併合データ

ALL 患者の併合データで，イノツズマブ　オゾガマイシン投与例の腎機能障害の程度別（正常 171 例，軽度 27 例，中等度 14 例，重度／末期腎不全 0 例）に有害事象を要約した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.8.200）。有害事象の発現頻度は，正常腎機能例（100%），軽度の腎機能障害例（96.3%）および中等度の腎機能障害例（100%）で同程度であった。全体として，正常腎機能例と軽度の腎機能障害例で，有害事象および Grade 3 以上の有害事象の発現状況は，B1931022 試験と同様であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.8，安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.8.200）。

5.1.6. 肝機能障害

5.1.6.1. 非臨床試験

In vitro および in vivo 試験の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンは主に肝臓で代謝され，糞中に排泄されることが示された（M2.6.4 項）。

5.1.6.2. 母集団薬物動態解析の結果

中等度から重度の肝機能障害患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床薬理試験は実施していない。再発または難治性の ALL および NHL 患者 765 例を対象とした母集団薬物動態解析から，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，カテゴリ B1（総ビリルビン：基準値上限以下，かつ AST：基準値上限超）（133 例）またはカテゴリ B2（総ビリルビン：基準値上限の 1.0～1.5 倍超，かつ AST 任意）（17 例）に該当する肝機能障害例と，正常肝機能例（総ビリルビンおよび AST：基準値上限以下）（611 例）は同程度であることが示された。中等度の肝機能障害を有するカテゴリ C（総ビリルビン：基準値上限の 1.5～3 倍超，かつ AST 任意）の 3 例および重度の肝機能障害を有するカテゴリ D（総ビリルビン：基準値上限の 3 倍超，かつ AST 任意）の 1 例でも，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは低下しなかった[a]（PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

5.1.6.3. 臨床試験

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）を

[a] カテゴリは米国国立がん研究所（NCI）の臓器機能障害ワーキンググループ（ODWG）の基準に基づく。

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/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 試験総括報告書補遺 16.1.1 項，B1931010 試験総括報告書 16.1.1 項）。

B1931022 試験

投与群別および肝機能障害の程度別（正常，軽度）に有害事象の発現状況を Table 68 に示した。中等度の肝機能障害例（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 0 例）および重度の肝機能障害例（両群とも 0 例）は，ともに該当被験者数が少なかったため意義のある結論は導けなかった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.222）。Cycle 1 Day 1 において，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 2 例が総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った。2 例ともスクリーニング時の総ビリルビン値は治験実施計画書の基準内であったが，1 例は Cycle 1 Day 1 で総ビリルビン増加が認められ（その後基準値まで回復），もう 1 例は気管支肺炎の有害事象に伴い総ビリルビン増加が発現した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群での有害事象の発現頻度は，軽度の肝機能障害例（100%）と正常肝機能例（99.2%）で同程度であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.222）。正常肝機能例と比較して軽度の肝機能障害例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，貧血［全 Grade：軽度 41.5%，正常 30.6%（以下同順），Grade 3/4：22.0%，22.3%］，白血球減少症（全 Grade：46.3%，23.1%，Grade 3/4：43.9%，21.5%），挫傷（全 Grade：14.6%，2.5%，Grade 3/4：ともに発現なし），AST 増加（全 Grade：34.1%，19.0%，Grade 3/4：9.8%，2.5%），GGT 増加（全 Grade：31.7%，18.2%，Grade 3/4：22.0%，7.4%），ALT 増加（全 Grade：26.8%，11.6%，Grade 3/4：4.9%，3.3%），不眠症（全 Grade：22.0%，11.6%，Grade 3/4：ともに発現なし），呼吸困難（全 Grade：14.6%，2.5%，Grade 3/4：2.4%，0.8%），低血圧（全 Grade：14.6%，4.1%，Grade 3/4：2.4%，0%）および高血圧（全 Grade：17.1%，1.7%，Grade 3/4：4.9%，0%）であった。一方，軽度の肝機能障害例と比較して正常肝機能例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，便秘［全 Grade：正常 19.8%，軽度 9.8%（以下同順），Grade 3/4：ともに発現なし］および頭痛（全 Grade：29.8%，19.5%，Grade 3/4：2.5%，2.4%）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，軽度の肝機能障害例および正常肝機能例ともに全例に有害事象が発現した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.222）。正常肝機能例と比較して軽度の肝機能障害例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，下痢［全 Grade：軽度 48.5%，正常 35.8%（以下同順），Grade 3/4：3.0%，0%］，腹痛（全 Grade：27.3%，16.5%，Grade 3/4：0%，1.8%），副鼻腔炎（全 Grade：15.2%，2.8%，Grade 3/4：9.1%，0%），食欲減退（全 Grade：24.2%，9.2%，Grade 3/4：3.0%，1.8%）および背部痛（全 Grade：15.2%，4.6%，Grade 3/4：3.0%，0%）であった。軽度の肝機能障害例と比較して正常肝機能例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，血小板減少症［全 Grade：正常 64.2%，軽度 51.5%（以下同順），Grade 3/4：62.4%，51.5%］，リンパ球減少症（全 Grade：27.5%，15.2%，Grade 3/4：27.5%，15.2%），嘔吐（全 Grade：28.4%，12.1%，Grade 3/4：ともに発現なし）および頭痛（全 Grade：30.3%，15.2%，Grade 3/4：0.9%，0%）であった。

高ビリルビン血症の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，軽度の肝機能異常例で 26.8%，正常肝機能例で 19.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，それぞれ 9.1%，18.3%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における Grade 5 の有害事象の発現頻度は，正常肝機能例と比較して軽度の肝機能障害例で高かった［軽度 9/41 例（22.0%），正常 16/121 例（13.2%）］。軽度の肝機能障害例に認められた Grade 5 の有害事象は，疾患進行（4 例），敗血症（2 例），肺炎および胃腸出血（各 1 例），腹腔内出血・出血性ショック・心停止（1 例）であった。正常肝機能例に認められた Grade 5 の有害事象は VOD（5 例），疾患進行（4 例），虚血性大腸炎，多臓器不全，肺炎，シュードモナス性敗血症，好中球減少性敗血症および急性呼吸窮迫症候群（各 1 例），腸管虚血・敗血症性ショック（1 例）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群における Grade 5 の有害事象の発現頻度は，軽度の肝機能障害例と正常肝機能例で同程度であった［軽度 4/33 例（12.1%），正常 11/109 例（10.1%）］。軽度の肝機能障害例に認められた Grade 5 の有害事象は，呼吸不全（2 例），疾患進行，多臓器不全および敗血症性ショック（各 1 例）であった。正常肝機能例に認められた Grade 5 の有害事象は，疾患進行（4 例），多臓器不全，敗血症，クレブシエラ性菌血症，シュードモナス菌性肺炎，全身性真菌症および頭蓋内出血（各 1 例），呼吸不全・肺感染（1 例）であった。

Table 68.　いずれかの群の 20%以上に認められた肝機能障害別（正常，軽度）の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 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)	
	正常 (N=121)	軽度 (N=41)	正常 (N=109)	軽度 (N=33)
全有害事象	120 (99.2)	41 (100)	109 (100)	33 (100)
血液およびリンパ系障害	99 (81.8)	35 (85.4)	98 (89.9)	27 (81.8)
好中球減少症	57 (47.1)	22 (53.7)	51 (46.8)	15 (45.5)
血小板減少症	57 (47.1)	23 (56.1)	70 (64.2)	17 (51.5)
貧血	37 (30.6)	17 (41.5)	63 (57.8)	16 (48.5)
発熱性好中球減少症	33(27.3)	10 (24.4)	58 (53.2)	18 (54.5)
白血球減少症	28 (23.1)	19 (46.3)	42 (38.5)	12 (36.4)
リンパ球減少症	21 (17.4)	10 (24.4)	30 (27.5)	5 (15.2)
胃腸障害	85 (70.2)	32 (78.0)	85 (78.0)	27 (81.8)
悪心	37 (30.6)	15 (36.6)	51 (46.8)	16(48.5)
便秘	24 (19.8)	4 (9.8)	25 (22.9)	9 (27.3)
下痢	22 (18.2)	7 (17.1)	39 (35.8)	16 (48.5)
嘔吐	17 (14.0)	8 (19.5)	31 (28.4)	4 (12.1)
腹痛	12 (9.9)	8 (19.5)	18 (16.5)	9 (27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	80 (66.1)	27 (65.9)	84 (77.1)	27 (81.8)
発熱	39 (32.2)	13 (31.7)	45 (41.3)	14 (42.4)
疲労	31 (25.6)	11 (26.8)	19 (17.4)	5 (15.2)
肝胆道系障害	38 (31.4)	16 (39.0)	22 (20.2)	3 (9.1)
高ビリルビン血症	24 (19.8)	11 (26.8)	20 (18.3)	3 (9.1)
臨床検査	58 (47.9)	28 (68.3)	43 (39.4)	18 (54.5)
AST 増加	23 (19.0)	14 (34.1)	9 (8.3)	6 (18.2)
GGT 増加	22 (18.2)	13 (31.7)	11 (10.1)	1 (3.0)
ALT 増加	14 (11.6)	11 (26.8)	11 (10.1)	6 (18.2)
代謝および栄養障害	45 (37.2)	20 (48.8)	50 (45.9)	20 (60.6)
低カリウム血症	18 (14.9)	7 (17.1)	27 (24.8)	6 (18.2)
食欲減退	13 (10.7)	6 (14.6)	10 (9.2)	8 (24.2)
神経系障害	55 (45.5)	18 (43.9)	51 (46.8)	15 (45.5)
頭痛	36 (29.8)	8 (19.5)	33 (30.3)	5 (15.2)
精神障害	24 (19.8)	12 (29.3)	29 (26.6)	13 (39.4)

Table 68.　いずれかの群の 20%以上に認められた肝機能障害別（正常，軽度）の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 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)	
	正常 (N=121)	軽度 (N=41)	正常 (N=109)	軽度 (N=33)
不眠症	14 (11.6)	9 (22.0)	15 (13.8)	7 (21.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	36 (29.8)	23 (56.1)	49 (45.0)	17 (51.5)
咳嗽	14 (11.6)	8 (19.5)	16 (14.7)	7 (21.2)
皮膚および皮下組織障害	42 (34.7)	11 (26.8)	47 (43.1)	14 (42.4)
発疹	11 (9.1)	2 (4.9)	22 (20.2)	5 (15.2)
血管障害	9 (7.4)	15 (36.6)	29 (26.6)	11 (33.3)
低血圧	5 (4.1)	6 (14.6)	17 (15.6)	7 (21.2)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.9.7.222　例数（%）
各欄について被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
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。
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

ALL 試験の併合データ

イノツズマブ　オゾガマイシン投与例の肝機能障害の程度別［正常 149 例，軽度 61 例，中等度 2 例］に有害事象を要約した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.7.200）。重度の肝機能障害例は認められなかった。有害事象の発現頻度は，正常肝機能例（99.3%），軽度の肝機能障害例（100%）および中等度の肝機能障害例（100%）で同程度であった。

5.1.7. フィラデルフィア染色体

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 22/164 例（13.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群の 28/162 例（17.3%）が Ph+ALL 患者であった（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）。

Ph+ALL 患者に認められた有害事象を検討した（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.12.222）。全集団および Ph+ALL 患者集団のいずれにおいても，血液学的有害事象（好中球減少症，血小板減少症，貧血）の発現頻度は 30%以上であった。主な非血液学的有害事象（発現頻度 20%以上）は，悪心（全集団：32.3%，Ph+ALL 患者集団：25.0%，以下同順），AST 増加（22.6%，25.0%），GGT 増加（21.3%，41.7%）および高ビリルビン血症（21.3%，8.3%）であった。

Ph+ALL 患者数は限られていたが，最も多く認められた有害事象の種類および頻度は，全集団および Ph+ALL 患者集団で同様であった。

5.2. 外因性要因

B1931022 試験の安全性データを対象に外因性要因（HSCT 施行歴，サルベージ療法の次数，地域）が及ぼす影響について検討した。

外因性要因がイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ALL 患者および NHL 患者を対象に母集団薬物動態解析を実施した（PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

5.2.1. 造血幹細胞移植（HSCT）施行歴

5.2.1.1. 臨床試験

B1931022 試験

治験薬投与前の HSCT 施行歴別の有害事象を Table 69 に示した。

HSCT 施行歴ありの被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 29/164 例（17.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 26/143 例（18.2%）であった（Table 69，安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.10.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行歴ありの被験者は 29 例（17.7%）で，HSCT 施行歴なしの 135 例（82.3%）より少なかったが，有害事象の発現頻度は，HSCT 施行歴の有無にかかわらず同程度であった［施行歴あり：100%，施行歴なし：99.3%（以下同順）］（Table 69）。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（全 Grade : 24.1%，11.1%，Grade 3/4 : 17.2%，5.9%）および発疹（全 Grade : 20.7%，5.9%，Grade 3/4：ともに発現なし）であった。一方，HSCT 施行歴ありの被験者に比べて施行歴なしの被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症［全 Grade：施行歴なし 51.1%，施行歴あり 37.9%（以下同順），Grade 3/4 : 48.9%，37.9%］，リンパ球減少症（全 Grade：20.7%，10.3%，Grade 3/4：17.8%，10.3%），疲労（全 Grade：28.1%，13.8%，Grade 3/4：3.0%，0%）および低カリウム血症（全 Grade：18.5%，0%，Grade 3/4：8.1%，0%）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，HSCT 施行歴の有無にかかわらず全例に有害事象が発現した（Table 69）。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，発熱性好中球減少症［全 Grade：施行歴あり 76.9%，施行歴なし 48.7%（以下同順），Grade 3/4 : 76.9%，48.7%），好中球減少症（全 Grade : 57.7%，43.6%，Grade 3/4：57.7%，41.0%），頻脈（全 Grade：26.9%，7.7%，Grade 3/4：0%，0.9%），下痢（全 Grade：57.7%，34.2%，Grade 3/4：0%，0.9%），嘔吐（全 Grade：38.5%，21.4%，Grade 3/4：ともに発現なし），腹痛（全 Grade：30.8%，16.2%，Grade 3/4：3.8%，0.9%），口内炎（全 Grade：15.4%，5.1%，Grade 3/4：7.7%，0%），歯肉痛（全 Grade：11.5%，0.9%，Grade 3/4：ともに発現なし），口腔ヘルペス（全 Grade : 15.4%，1.7%，Grade 3/4 : 0%，0.9%），副鼻腔炎（全 Grade：15.4%，3.4%，Grade 3/4：3.8%，1.7%），紅斑（全 Grade：15.4%，4.3%，Grade 3/4：0%，0.9%）および低血圧（全 Grade：30.8%，13.7%，Grade 3/4：7.7%，3.4%）であった。HSCT 施行歴ありの被験者に比べて施行歴なしの被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。

Grade 5 の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は，HSCT 施行歴なしの被験者より施行歴ありの被験者で高く（施行歴あり：24.1%，施行歴なし：14.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，HSCT 施行歴ありの被験者より施行歴なしの被験者で高かった（施行歴あり：7.7%，施行歴なし：12.0%）。

Table 69.　いずれかの群で 20%以上に認められた HSCT 施行歴別の有害事象：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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=143)	
器官別大分類 基本語	施行歴あり (N=29)	施行歴なし (N=135)	施行歴あり (N=26)	施行歴なし (N=117)
全有害事象	29 (100)	134 (99.3)	26 (100)	117 (100)
血液およびリンパ系障害	23 (79.3)	112 (83.0)	25 (96.2)	101 (86.3)
血小板減少症	16 (55.2)	65 (48.1)	15 (57.7)	72 (61.5)
好中球減少症	11 (37.9)	69 (51.1)	15 (57.7)	51 (43.6)
貧血	10 (34.5)	45 (33.3)	16 (61.5)	63 (53.8)
発熱性好中球減少症	7 (24.1)	37 (27.4)	20 (76.9)	57 (48.7)
白血球減少症	6 (20.7)	41 (30.4)	9 (34.6)	45 (38.5)
リンパ球減少症	3 (10.3)	28 (20.7)	5 (19.2)	30 (25.6)
心臓障害	3 (10.3)	22 (16.3)	7 (26.9)	22 (18.8)
頻脈	1 (3.4)	5 (3.7)	7 (26.9)	9 (7.7)
胃腸障害	19 (65.5)	99 (73.3)	21 (80.8)	92 (78.6)
悪心	10 (34.5)	43 (31.9)	11 (42.3)	57 (48.7)
下痢	6 (20.7)	24 (17.8)	15 (57.7)	40 (34.2)
便秘	5 (17.2)	23 (17.0)	7 (26.9)	27 (23.1)
腹痛	4 (13.8)	17 (12.6)	8 (30.8)	19 (16.2)
嘔吐	4 (13.8)	22 (16.3)	10 (38.5)	25 (21.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (48.3)	94 (69.6)	21 (80.8)	91 (77.8)
発熱	8 (27.6)	44 (32.6)	10 (38.5)	50 (42.7)
疲労	4 (13.8)	38 (28.1)	6 (23.1)	18 (15.4)
肝胆道系障害	14 (48.3)	40 (29.6)	6 (23.1)	20 (17.1)
高ビリルビン血症	7 (24.1)	28 (20.7)	5 (19.2)	19 (16.2)
VOD[a]	7 (24.1)	15 (11.1)	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症[b]	17 (58.6)	63 (46.7)	23 (88.5)	87 (74.4)
臨床検査	14 (48.3)	73 (54.1)	11 (42.3)	51 (43.6)
AST 増加	8 (27.6)	29 (21.5)	5 (19.2)	11 (9.4)
ALT 増加	7 (24.1)	18 (13.3)	5 (19.2)	13 (11.1)
GGT 増加	5 (17.2)	30 (22.2)	2 (7.7)	10 (8.5)
代謝および栄養障害	2 (6.9)	63 (46.7)	11 (42.3)	60 (51.3)
低カリウム血症	0	25 (18.5)	4 (15.4)	29 (24.8)
神経系障害	9 (31.0)	65 (48.1)	13 (50.0)	53 (45.3)
頭痛	6 (20.7)	39 (28.9)	8 (30.8)	30 (25.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (34.5)	51 (37.8)	12 (46.2)	55 (47.0)
咳嗽	3 (10.3)	19 (14.1)	6 (23.1)	17 (14.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (37.9)	43 (31.9)	15 (57.7)	46 (39.3)
発疹	6 (20.7)	8 (5.9)	5 (19.2)	22 (18.8)
血管障害	3 (10.3)	22 (16.3)	11 (42.3)	29 (24.8)
低血圧	1 (3.4)	11 (8.1)	8 (30.8)	16 (13.7)

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.2.9.10.222　　例数（%）

コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。

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，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HSCT：造血幹細胞移植，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a 割り付け日から 2 年以内の，治験薬との因果関係を問わないすべての VOD を対象とした。

b 個々の有害事象で発現頻度が 20%以上の事象はなかったが，本器官別大分類の有害事象は高頻度にみられた。

ALL 患者の併合データ

イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で，HSCT 施行歴ありは 47 例，施行歴なしは 165 例であった。有害事象の発現頻度は，HSCT 施行歴あり（100%）となし（99.4%）で同程度であった。VOD は，HSCT 施行歴ありで 7 例（14.9%），HSCT 施行歴なしで 19 例（11.5%）に認められた（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.10.200）。

5.2.2. サルベージ療法の次数

5.2.2.1. 臨床試験

肝毒性（集）以外の有害事象について，サルベージ療法の次数別に比較した。肝毒性（集）をサルベージ療法の次数別に比較した結果は 2.1.5.1.5.2.1 項に示した。

B1931022 試験

サルベージ療法の次数別および投与群別に有害事象の発現状況を検討した［1 次サルベージ療法（イノツズマブ　オゾガマイシン群 111 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 95 例，以下同順），2 次サルベージ療法（51 例，47 例），その他（2 例，1 例）］（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.222）。サルベージ療法「その他」については，被験者数が少ないことより考察しなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群，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有害事象の発現頻度は，1 次サルベージ療法例（イノツズマブ　オゾガマイシン群 100%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 100%，以下同順）と 2 次サルベージ療法例（98.0%，100%）で同程度であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.222）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で，1 次サルベージ療法例と 2 次サルベージ療法例の間で発現頻度の差が 10%以上の有害事象は認められなかった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，2 次サルベージ療法例に比べて 1 次サルベージ療法例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，便秘［全 Grade：1 次サルベージ療法 27.4%，2 次サルベージ療法 17.0%（以下同順），Grade 3/4：ともに発現なし］，悪寒（全 Grade：14.7%，4.3%，Grade 3/4：ともに発現なし），食欲減退（全 Grade：15.8%，4.3%，Grade 3/4：2.1%，2.1%）および発疹（全 Grade：23.2%，10.6%，Grade 3/4：ともに発現なし）であった。一方，1 次サルベージ療法例と比べて 2 次サルベージ療法例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，貧血［全 Grade：2 次サルベージ療法 66.0%，1 次サルベージ療法 49.5%（以下同順），Grade 3/4：55.3%，38.9%］，白血球減少症（全 Grade：53.2%，30.5%，Grade 3/4：51.1%，30.5%），リンパ球減少症（全 Grade：31.9%，20.0%，Grade 3/4：31.9%，20.0%），発熱（全 Grade：48.9%，37.9%，Grade 3/4：8.5%，4.2%），無力症（全 Grade：17.0%，6.3%，Grade 3/4：4.3%，0%）および高ビリルビン血症（全 Grade：25.5%，12.6%，Grade 3/4：8.5%，5.3%）であった。

Grade 5 の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は，1 次サルベージ療法例（15.3%）と 2 次サルベージ療法例（15.7%）で同程度であった。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，1 次サルベージ療法例（7.4%）の方が，2 次サルベージ療法例（19.1%）より低かった。

ALL 試験の併合データ

イノツズマブ　オゾガマイシン投与例で，1 次サルベージ療法は 121 例，2 次サルベージ療法は 70 例，その他は 21 例（主に B1931010 試験）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.200）。1 次サルベージ療法例の主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，血液学的有害事象，悪心，発熱，頭痛，疲労および GGT 増加であり，2 次サルベージ療法例では，血液学的有害事象，悪心，下痢，嘔吐，便秘，発熱，疲労，高ビリルビン血症，AST 増加，鼻出血および頭痛であった。また，その他のサルベージ療法例に該当する被験者での主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，血液学的有害事象，悪心，咳嗽および発熱であった。

サルベージ療法の次数別の有害事象の発現頻度は，1 次サルベージ療法（100%），2 次サルベージ療法（98.6%）およびその他のサルベージ療法（100%）で同程度であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.200）。

2 次サルベージ療法例に比べて 1 次サルベージ療法例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症（1 次サルベージ療法：50.4%，2 次サルベージ療法：37.1%，その他のサルベージ療法：19.0%，以下同順）であった。一方，1 次サルベージ療法例と比べて 2 次サルベージ療法例で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，AST 増加（19.8%，30.0%，14.3%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.200）。

Grade 3 または 4 の有害事象の発現頻度は，1 次サルベージ療法例で 75.2%，2 次サルベージ療法例で 71.4%，その他のサルベージ療法例で 76.2%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.200）。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で 14.0%，2 次サルベージ療法例で 17.1%，その他のサルベージ療法例で 19.0%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.11.200）。

5.2.3. 地域

肝毒性（集）以外の有害事象について，地域別に比較した。肝毒性（集）を地域別に比較した結果は 2.1.5.1.5.2.3 項に示した。

5.2.3.1. 臨床試験

B1931022 試験

事前に規定した地域（北米，欧州，アジア，その他）別に有害事象の発現状況を検討した［北米：カナダおよび米国，欧州：チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，オランダ，ポーランド，スペイン，スウェーデンおよび英国，アジア：中国，日本，韓国，シンガポールおよび台湾，その他：オーストラリア］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.1.2）。

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 例（45.7%），欧州 61 例（37.2%），アジア 26 例（15.9%）およびその他の地域 2 例（1.2%）であり（Table 70），治験担当医師が選択した標準化学療法群［それぞれ，74 例（51.7%），54 例（37.8%），15 例（10.5%）および 0 例］と同程度であった。その他の地域の被験者数は，該当被験者数が少なく意義のある結論を導けないため，北米，欧州およびアジアについて検討した。地域別の治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 70 に示した。

Table 70.　地域別の有害事象の要約：B1931022 試験（安全性解析対象集団）

	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			
	北米 (N=75)	欧州 (N=61)	アジア (N=26)	その他 (N=2)	北米 (N=74)	欧州 (N=54)	アジア (N=15)	その他 (N=0)
因果関係を問わない有害事象	74 (98.7)	61 (100)	26 (100)	2 (100)	74 (100)	54 (100)	15 (100)	0
Grade 3 または 4 の有害事象	53 (70.7)	49 (80.3)	19 (73.1)	2 (100)	66 (89.2)	43 (79.6)	12 (80.0)	0
Grade 5 の有害事象	14 (18.7)	7 (11.5)	5 (19.2)	0	5 (6.8)	8 (14.8)	3 (20.0)	0
関連ありの有害事象	66 (88.0)	55 (90.2)	22 (84.6)	1 (50.0)	68 (91.9)	48 (88.9)	14 (93.3)	0
Grade 3 または 4 の有害事象	49 (65.3)	41 (67.2)	16 (61.5)	0	57 (77.0)	41 (75.9)	12 (80.0)	0
Grade 5 の有害事象	3 (4.0)	3 (4.9)	3 (11.5)	0	1　1.4)	1 (1.9)	1 (6.7)	0
因果関係を問わない重篤な有害事象	41 (54.7)	29 (47.5)	12 (46.2)	2 (100)	40 (54.1)	23 (42.6)	8 (53.3)	0
Grade 3 または 4 の因果関係を問わない重篤な有害事象	26 (34.7)	19 (31.1)	6 (23.1)	2 (100)	34 (45.9)	15 (27.8)	5 (33.3)	0
Grade 5 の因果関係を問わない重篤な有害事象	14 (18.7)	7 (11.5)	5 (19.2)	0	5 (6.8)	8 (14.8)	3 (20.0)	0
関連ありの重篤な有害事象	25 (33.3)	16 (26.2)	10 (38.5)	0	21 (28.4)	16 (29.6)	5 (33.3)	0
Grade 3 または 4 の関連ありの重篤な有害事象	21 (28.0)	10 (16.4)	5 (19.2)	0	19 (25.7)	15 (27.8)	4 (26.7)	0
Grade 5 の関連ありの重篤な有害事象	3 (4.0)	3 (4.9)	3 (11.5)	0	1 (1.4)	1 (1.9)	1 (6.7)	0
因果関係を問わない有害事象により投与を中止した例数	12 (16.0)	11 (18.0)	6 (23.1)	1 (50.0)	5 (6.8)	6 (11.1)	1 (6.7)	0
関連ありの有害事象により投与を中止した例数	6 (8.0)	7 (11.5)	2 (7.7)	0	2 (2.7)	4 (7.4)	1 (6.7)	0

Source：安全性追加解析（5.3.5.3.3）Table 14.3.1.1.9.1.9.222，Table 14.3.1.1.9.1.10.222，Table 14.3.1.1.9.1.11.222　　例数（%）
Table 14.3.1.1.9.1.12.222，Table 14.3.1.1.9.2.9.222，Table 14.3.1.1.9.2.10.222，Table 14.3.1.1.9.2.11.222，Table 14.3.1.1.9.2.12.222，
Table 14.3.1.2.9.1.1.9.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.10.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.11.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.12.222，
Table 14.3.1.3.9.1.21.222，Table 14.3.1.3.9.1.22.222，Table 14.3.1.3.9.1.23.222，Table 14.3.1.3.9.1.24.222，Table 14.3.2.2.2.9.222，
Table 14.3.2.2.2.10.222，Table 14.3.2.2.2.11.222，Table 14.3.2.2.2.12.222，Table 14.3.2.2.2.21.222，Table 14.3.2.2.2.22.222，
Table 14.3.2.2.2.23.222，Table 14.3.2.2.2.24.222
北米：カナダ，米国　　欧州：チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，オランダ，ポーランド，スペイン，スウェーデン，英国　　アジア：中国，日本，韓国，シンガポール，台湾　　その他：オーストラリア
有害事象の Grade は CTCAE 第 3 版に従った。
CTCAE：有害事象共通用語規準

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，全有害事象の発現頻度および Grade 3 または 4 の有害事象の発現頻度は，各地域間（北米，欧州，アジア）で同程度であった。Grade 3 または 4 の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は，北米 70.7%，欧州 80.3%およびアジア 73.1%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，北米 89.2%，欧州 79.6%およびアジア 80.0%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.9.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.10.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.11.222］。

Grade 5 の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は, 北米 18.7%, 欧州 11.5%およびアジア 19.2%であり, 治験担当医師が選択した標準化学療法群では, 北米 6.8%, 欧州 14.8%, アジア 20.0%であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群における VOD の発現頻度は，北米 6.7%，欧州 19.7%，アジア 19.2%（5 例すべて日本），その他の地域 0%であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.9.222，

Table 14.3.1.2.9.1.1.10.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.11.222，Table 14.3.1.2.9.1.1.12.222］。これらの比較の詳細は 2.1.5.1.5.2.3 項に記載した。

ALL 患者の併合データ

B1931010 試験の被験者はすべて北米に該当するため，ALL 患者の併合データで B1931022 試験と異なるのは，北米のイノツズマブ　オゾガマイシン投与例数［123 例（58.0%）］のみであった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.6.200）。

北米のイノツズマブ　オゾガマイシン投与例の有害事象の発現頻度は，ALL 患者の併合データ（99.2%）と B1931022 試験（98.7%）で同程度であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.1.9.222，Table 14.3.1.2.9.6.200］。

北米での VOD の発現頻度は，ALL 患者の併合データと B1931022 試験で同程度であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.6.200，Table 14.3.1.2.9.1.1.9.222）。

5.3. 薬物相互作用

5.3.1. 他の薬剤がイノツズマブ　オゾガマイシンに及ぼす影響

In vitro において N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は，主に非酵素的還元と加水分解によって代謝される。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）の阻害薬または誘導薬と同時に投与した場合でも，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の曝露量が変化することは考えにくい（M2.6.4.5.3 項）。

被験者 736 例の母集団薬物動態解析の結果から，ヒドロキシウレア，フィルグラスチムやレノグラスチムなどの G-CSF および P-gp 阻害薬を含む細胞縮小薬の併用投与による，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対する見かけの影響はなかった（M2.7.2 項，PMAR EQDD-B193a-DP4-202，Section 6.6.7）。

5.3.2. イノツズマブ　オゾガマイシンが他の薬剤に及ぼす影響

CYP の基質に対する影響：In vitro において N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH およびイノツズマブ　オゾガマイシンは，臨床濃度で CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 を阻害する，あるいは CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A を誘導する可能性は低い（M2.6.4.7.1 項および M2.6.4.7.2 項）。

UGT の基質に対する影響：In vitro において N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は，臨床濃度で UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害する可能性は低い（M2.6.4.7.3 項）。

トランスポーターの基質に対する影響：In vitro において N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は，臨床濃度で P-gp，乳癌耐性タンパク質，有機アニオントランスポーター1 および有機アニオントランスポーター3，有機カチオントランスポーター2，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1，および有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3 の活性を阻害する可能性は低い（M2.6.4.7.4 項）。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

イノツズマブ　オゾガマイシンを妊婦に投与すると，胚胎児への影響が認められる可能性がある（2.1.5.11.1 項）。

妊婦を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの比較対照試験は実施していない。なお，ALL 患者を対象とした試験では，女性被験者または男性被験者の女性パートナーから妊娠の報告はなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシンには遺伝毒性があり，妊婦に投与すると胎児への影響がみられることが考えられる（M2.4.4.4 項）。

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 [9,10]，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 [11,12]）。イノツズマブ　オゾガマイシンの半減期は 12.3 日（294 時間）であった（M2.7.2.3.1.2 項，PMAR EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

効果の高い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。イノツズマブ　オゾガマイシン治療中および最終投与後 2 ヵ月の期間（最短の場合）（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 日に基づく期間）に母乳による授乳をすると，乳児へのイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露の潜在的なリスクがある。

5.5. 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の ALL 患者からの過量投与の報告はない。

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（B1931004 試験）において，Cycle 1（計 6 サイクル中）の期間中に，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle の投与のところ，不注意により 2.4 mg/m^2/cycle の投与を受けた被験者が 1 例報告された。本被験者で認められた有害事象は，Grade 3 の血小板減少症および Grade 1 の嘔吐，下痢，低カリウム血症，咳嗽，口腔ヘルペスおよび筋痙縮であり，重篤な有害事象は認められなかった。これらの有害事象は，推奨用量（M2.7.3.4 項）で認められた有害事象と一致していた（B1931004 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1，Listing 16.2.7.1）。

5.6. 薬物乱用

イノツズマブ　オゾガマイシンの取り扱いは医療専門家に制限され，その処方は腫瘍専門医が行うため，患者が自己投与することはない。一般的には，院内の血液内科・薬剤部で投与されるた

め，患者自ら誤用する可能性はないと考えられる。また，イノツズマブ　オゾガマイシンの特性として，違法に使用されることは考えにくい。イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物乱用もしくは薬物依存またはイノツズマブ　オゾガマイシンの使用で気分が高揚する可能性を示すデータは得られていない。さらに，[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシンを用いて 1.88 mg/m^2（62.8 μCi/kg）を単回静注投与した雄 Sprague-Dawley 系ラットの組織分布試験の結果から，脳の放射線当量は血漿の 2%未満であったことから，無傷の血液脳関門を通過して中枢神経系組織に侵入する量は非常に少ないと予想される。

安全性情報のデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，薬物乱用，誤用または薬物依存被験者の報告はなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

離脱症状の検討を目的とした臨床試験は実施されていないが，イノツズマブ　オゾガマイシンががん患者に身体的または精神的依存を引き起こすことは報告されていない。イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に発現した有害事象には，イノツズマブ　オゾガマイシン投与に伴う離脱症状や反跳現象を示唆する特別な傾向はみられなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

精神運動能力の評価を目的としたイノツズマブ　オゾガマイシンの特別な臨床試験は実施していない。

6. 市販後データ

2017 年 1 月現在，イノツズマブ　オゾガマイシンが市販されている国・地域はまだない。

7. イノツズマブ　オゾガマイシン「120-Day Safety Update」

米国では 2016 年 12 月に FDA への承認申請資料の提出が完了し，その後 2017 年 2 月に安全性の最新情報として「120-DAY SAFETY UPDATE」（5.3.5.4.11）が提出された。

「120-DAY SAFETY UPDATE」では，2016 年 9 月 1 日をデータカットオフ日とし，B1931022 試験では承認申請時（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）から約 6 ヵ月分の安全性情報が追加され，B1931010 試験では治験完了（最終被験者の最終来院日：2016 年 1 月 15 日）までの安全性情報が追加された（米国および日本ともに承認申請時の資料のデータカットオフ日は，B1931022 試験が 2016 年 3 月 8 日，B1931010 試験が 2015 年 1 月 30 日である）。

「120-DAY SAFETY UPDATE」の結論を以下に記述する。

結論

- 120-DAY SAFETY UPDATE で更新された安全性情報は，承認申請時の「2.7.4 臨床的安全性」で提示した安全性データと同様の傾向であり，これは，「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　オゾガマイシンの安全性プロファイルは許容可能で，管理可能である」との承認申請時の結論を支持するものであった。

- 120-DAY SAFETY UPDATE では，新たに 3 例（イノツズマブ　オゾガマイシン群 1 例，対照群 2 例）の VOD が報告された。3 例とも治験薬投与後の新たなサルベージ療法および HSCT 施行後に VOD を発現しており，対照群の 2 例中 1 例は，試験終了後に参加した医師主導臨床試験においてイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された後に VOD が発現した。この患者は 2016 年 9 月 1 日時点で生存していた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で VOD を発現した被験者は 23/164 例（14.0%）（承認申請時：22/164 例）となった。また，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 の発現頻度は 22.8%（18/79 例）であり，承認申請時の 22.1%（17/77 例）と同程度であった。死亡に至った VOD の発現頻度に変更はなかった。

- 単変量解析および多変量解析により，HSCT 施行後の VOD 発現リスクを増加させる因子として，2 剤のアルキル化剤による前処置および HSCT 施行前直近の総ビリルビン値が基準値上限以上であることが確認された。多変量解析で統計的有意差は認められなかったが，HSCT 施行歴，加齢，肝疾患や肝炎の既往歴，サルベージ療法（2 次以上），HSCT 施行前の投与サイクル数（4 サイクル以上）も HSCT 施行後の VOD 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。

- 新たな Grade 5 の有害事象は認められなかった。

- 安全性情報に関連する新たな懸念事項はなかった。

120-DAY SAFETY UPDATE で更新された，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群における HSCT 施行時のベースライン特性と VOD 発現との関連性についての単変量および多変量解析の結果を Table 71 に示した。

Table 71.　HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ　オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連：B1931022 試験, 120-DAY SAFETY UPDATE（安全性解析対象集団）

	部分集団の例数	推定値（標準誤差）	オッズ比	95%CI	p 値
単変量解析（N = 79）					
期間（連続）[a]	75	0.01 (0.01)	1.006	0.989, 1.023	0.478
アルキル化剤 2 剤による前処置（2 剤，1 剤）	11, 52	1.89 (0.72)	6.600	1.618, 26.917	0.009
ブスルファンを含む前処置（あり，なし）	13, 66	1.35 (0.64)	3.857	1.097, 13.559	0.035
HSCT 前処置の種類（骨髄破壊的，骨髄非破壊的）	52, 27	-0.27 (0.56)	0.767	0.258, 2.275	0.632
HSCT 用ドナー（代替ドナー，適合血縁ドナー）	59, 20	0.66 (0.69)	1.932	0.496, 7.527	0.343
HSCT 施行歴（あり，なし）	11, 68	1.26 (0.68)	3.526	0.931, 13.358	0.064
治験薬投与サイクル数（連続）	79	0.44 (0.22)	1.558	1.005, 2.418	0.048
サルベージ療法（2 次以上，1 次）	20, 58	0.83 (0.58)	2.301	0.744, 7.117	0.148
ベースラインの ALT，AST または総ビリルビン増加（あり，なし）	37, 42	0.45 (0.54)	1.574	0.546, 4.535	0.401
HSCT 施行前直近の血小板数（100,000/μL 未満，100,000/μL 以上）	44, 35	0.92 (0.59)	2.516	0.799, 7.923	0.115

Table 71.　HSCT 施行時の人口統計学的特性およびベースライン特性とイノツズマブ　オゾガマイシン群の HSCT 施行後の VOD 発現との関連:B1931022 試験, 120-DAY SAFETY UPDATE（安全性解析対象集団）

	部分集団の例数	推定値（標準誤差）	オッズ比	95%CI	p 値
HSCT 施行前直近の総ビリルビン値（治験実施施設の基準値上限以上，治験実施施設の基準値上限未満）	12, 67	1.96 (0.67)	7.127	1.909, 26.602	0.003
HSCT 施行前直近の AST 値または ALT 値（治験実施施設の基準値上限の 1.5 倍超，治験実施施設の基準値上限の 1.5 倍以下）	14, 65	-0.10 (0.71)	0.909	0.224, 3.690	0.894
年齢（55 歳以上，55 歳未満）	17, 62	1.18 (0.59)	3.245	1.012, 10.406	0.048
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	21, 58	1.08 (0.57)	2.954	0.970, 8.994	0.057
ベースラインの ECOG PS（2，1 以下）	9, 70	-0.04 (0.85)	0.965	0.182, 5.111	0.966
多変量解析（N = 62）	62[b]				
アルキル化剤 2 剤による前処置（2 剤，1 剤）	11, 51	2.15 (0.89)	8.606	1.516, 48.861	0.015
HSCT 施行前直近の総ビリルビン値（治験実施施設の基準値上限以上，治験実施施設の基準値上限未満）	11, 51	2.73 (1.05)	15.308	1.950, 120.206	0.009
HSCT 施行前直近の AST 値または ALT 値（治験実施施設の基準値上限の 1.5 倍超，治験実施施設の基準値上限の 1.5 倍以下）	11, 51	-3.63 (1.76)	0.027	0.001, 0.833	0.039
肝疾患／肝炎の既往（あり，なし）	15, 47	1.64 (0.88)	5.133	0.907, 29.060	0.064

Source：「120-DAY SAFETY UPDATE」（5.3.5.4.11）Table 12

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，CI：信頼区間，ECOG PS：米国 Eastern Cooperative Oncology Group 基準による全身状態，HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a　治験薬最終投与日から前処置開始日までの期間。

b　11 例が，欠測（サルベージ療法など）またはアルキル化剤による前処置を受けていないため，除外となった。

8. 付録

付録 1　Inotuzumab Ozogamicin Cluster Terms for Analysis of Safety - version 1.9.1 MedDRA v 17.1

Inotuzumab Ozogamicin Cluster Terms for analysis of Safety - version 1.9.1 MedDRA v 17.1

付録 2　Narratives for VOD/SOS Cases in IIR Studies MDACC Study 2009-0872 and MDACC Study 2010-0991

Brief prose narratives for the VOD/SOS cases reported after inotuzumab ozogamicin provided through IIR studies MDACC Study 2009-0872 and MDACC Study 2010-0991 are shown below. Comprehensive (CIOMS) narratives are found Module 5, Section 5.3.5.3, Other Serious Adverse Event Narratives.

MDACC Study 2009-0872:

Brief narratives for the 6 cases of VOD/SOS reported in the IIR study MDACC 2009-0872 are provided below (inclusive of Case No. 2012139306, with PT change from Hepatobiliary disease to VOD after summary generation). All of the following events were considered possibly related to inotuzumab ozogamicin per the Investigator.

- Case No. 2011129724: A 4[redacted]-year-old African American male received 5 cycles of inotuzumab ozogamicin before proceeding to a mismatched unrelated donor (mMUD) HSCT. Conditioning therapy included thiotepa, melphalan and fludarabine. Two months post HSCT, the patient was diagnosed with Grade 3 VOD based on a liver biopsy. VOD resolved.

- Case No. 2011129752: A 3[redacted]-year-old White male, who had undergone a pre-study MUD HSCT (conditioning: fludarabine, melphalan and ATG), received 3 cycles of inotuzumab ozogamicin (1.8 mg/m^2 monthly). The patient then underwent a second MUD HSCT following conditioning with thiotepa, BU, and clofarabine conditioning. The patient died of VOD, as confirmed by autopsy.

- Case No. 2012139306: A 3[redacted]-year-old female patient received 1 cycle of inotuzumab ozogamicin before undergoing a mMUD HSCT. The patient developed Grade 3 VOD, which resolved (case with PT change from Hepatobiliary disease to VOD after summary generation).

- Case No. 2011129741: A 2[redacted]-year-old female, who had undergone a pre-study matched related donor HSCT (conditioning: fludarabine and BU), received 1 dose of inotuzumab ozogamicin (1.8 mg/m^2). The patient experienced fatal VOD after a second matched related donor HSCT following conditioning with thiotepa, BU, and clofarabine.

- Case No. 2011129771: A 1[redacted]-year-old Asian female received 2 doses of inotuzumab ozogamicin (month 1: 1.2 mg/m^2; month 2: 1.8 mg/m^2). The patient then underwent a matched related donor HSCT following BU, and clofarabine conditioning. The patient died of VOD.

- Case no. 2011138544: A 5[redacted]-year-old Hispanic male patient received 2 cycles of inotuzumab ozogamicin prior to proceeding to a MUD HSCT. Conditioning therapy for HSCT included thiotepa, melphalan and fludarabine. The patient died of VOD.

MDACC Study 2010-0991:

Brief narratives for the 7 cases of VOD/SOS reported in the IIR study MDACC 2010-0991 are provided below.

- Case No. 2014133728: A 2[redacted]-year-old female received 3 cycles of inotuzumab ozogamicin (Cycle 1: 1.8 mg/m^2; Cycles 2 and 3: 1.3 mg/m^2). Sixteen days after the patient's last dose of inotuzumab ozogamicin, the patient proceeded to HSCT (following fludarabine and melphalan as conditioning therapy). Post-HSCT cyclophosphamide was given. The patient's HSCT course was complicated by multiple infections (metapneumovirus and influenza A, and pneumonia), VOD, and biopsy-proven GI GVHD (maximum Grade 3). Almost 3 months post HSCT, the patient died of pneumonia; VOD was ongoing at the time of death. Partial autopsy was performed. VOD was considered related to inotuzumab ozogamicin per the Investigator.

- Case No. 2014109524: A 3[redacted]-year-old female received 3 cycles of inotuzumab ozogamicin (Cycle 1: 1.8 mg/m^2; Cycles 2 and 3: 1.3 mg/m^2). The patient's prior ALL therapies included an allogeneic HSCT (conditioning: BU and clofarabine; complicated by GVHD) and allogeneic chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy on 2 occasions. Liver biopsy performed 1 month after a third CAR T-cell therapy showed VOD (maximum Grade 2) and acute GVHD. Outcome: not recovered. VOD was considered by the Investigator to be related to inotuzumab ozogamicin and hyper-vincristine, cyclophosphamide, and dexamethasone (H-CVAD).

- Case No. 2014095626: A 2[redacted]-year-old female with refractory ALL had received a pre-study allogeneic HSCT following CY/TBI conditioning during first CR. Upon relapse 10 months after this HSCT, the patient disease was refractory to H-CVAD. Next, after receiving 1 cycle of inotuzumab ozogamicin (1.8 mg/m^2) in combination with H-CVAD, fatal VOD was reported. VOD was considered by the Investigator to be related to inotuzumab ozogamicin and the patient's pre-study HSCT.

- Case No. 2015184964: A 6[redacted] year-old female (unspecified ethnicity) received 3 cycles of study therapy consisting of inotuzumab ozogamicin (1.3 mg/m^2), rituximab and mini-hyper CVAD (cyclophosphamide, dexamethasone, vincristine) from 3 May 2014 to 27 June 2014 for ALL. Medical history included extranodal marginal zone B-cell lymphoma from 2000 and hyperlipidemia. The patient developed Grade 1 hyperbilirubinemia on 5 June 2014. On 31 June 2014, a Doppler US was normal; however, the patient's bilirubin continued to rise. Her bilirubin stabilized after initiation of ursodiol on 9 August 2014. However, on 20 August 2014, the patient reported progressive right upper quadrant abdominal pain and bloating. Liver biopsy on 26 August 2014 (50 days after the last dose of inotuzumab ozogamicin) showed VOD. The patient's bilirubin was within normal limits on 29 August 2014 when the patient was evaluated by a hepatologist; continuation of ursodiol and low-salt diet was recommended. Study therapy was discontinued as a result of this event. US on 20 October 2014 was again normal. The investigator considered there was a reasonable possibility the event, Grade 1 VOD was related to inotuzumab ozogamicin.

- Case No. 2015185026: A 6[redacted]-year-old male (unspecified ethnicity) received 2 cycles of study therapy: inotuzumab ozogamicin (1.3 mg/m^2), rituximab, and mini-hyper CVAD (cyclophosphamide,

vincristine, dexamethasone) from 5 December 2014 to 9 January 2015 for ALL, achieving a CR. During study therapy, ALT and AST values were within normal limits. Grade 2 hyperbilirubinemia prompted a liver biopsy on 10 February 2015, showing some sinusoidal congestion. Study therapy was permanently discontinued on 17 February 2015 due to concerns of VOD. Hyperbilirubinemia on 3 March 2015 continued to trend upward, while maintaining normal ALT/AST values. A second liver biopsy on 31 March 2015 (79 days after the last dose of inotuzumab ozogamicin) showed VOD. The event was medically managed with spironolactone, actigall, and furosemide; hyperbilirubinemia stabilized. The patient died on 23 April 2015 due to an unknown cause. VOD (hepatobiliary disorders, Grade 3) was ongoing at the time of death. The Investigator considered the event VOD (PT: hepatobiliary disorders, Grade 3) to be possibly related to inotuzumab.

- Case No. 2015185274: A 6[redacted]-year-old White male received 4 cycles of study therapy: inotuzumab ozogamicin (1.3 mg/m^2), rituximab, and mini-hyper CVAD from 14 November 2014 to 23 February 2015 for ALL, with a best response of CR. On 13 April 2015, the patient underwent SCT following conditioning with busulfan and fludarabine. The patient's medical history included coronary artery disease, myocardial infarction x2, hyperlipidemia, and sleep apnea. Concomitant medications at the onset of the SAE included (abbreviated list) ursodeoxycholic acid, amlodipine, metoprolol, acetylsalicylic acid, clopidogrel, daily furosemide for fluid retention, caspofungin, mycophenolate, and tacrolimus for GVHD prophylaxis. Grade 2 elevated bilirubin was documented on 14 April 2015 (1 day post SCT) (ongoing), and Grade 1 elevated AST on 04 May 2015 (ongoing). On 15 May 2015, asymptomatic ascites and elevated bilirubin (2.2 mg/dL) were documented. Liver biopsy on 26 May 2015 (93 days after the last dose of inotuzumab ozogamicin and 47 days post SCT) showed VOD. The patient received supportive therapy for Grade 2 VOD, including continuation of ursodeoxycholic acid 300 mg orally TID. The last US on 15 July 2015 still showed VOD. Per the investigator, the event was possibly related to inotuzumab ozogamicin, busulfan, and fludarabine.

- Case No. 2015185323: A 3[redacted]-year-old Hispanic male received 4 cycles of study therapy: inotuzumab ozogamicin (1.0 mg/m^2), rituximab, and mini-hyper CVAD with inotuzumab ozogamicin (1.0 mg/m^2) from 11 May 2013 to 25 July 2013, with a best response of CR. Last dose of inotuzumab ozogamicin was on 25 July 2013. The patient then underwent conditioning therapy with total body irradiation, fludarabine, and melphalan, followed by an HSCT. On 19 Sep 2013, the patient underwent SCT following conditioning with total body irradiation, fludarabine, and melphalan. The patient then developed hyperbilirubinemia with worsening fluid retention and was diagnosed with Grade 3 VOD based on liver biopsy on 07 Nov 2013. Ultrasound performed on 13 Aug 2014 showed no signs of VOD, and the event was reported as recovered. Per investigator, the event was possibly related to the inotuzumab ozogamicin and other treatment (Fludarabine, melphalan, methotrexate, cytarabine, and pegfilgrastim).

付録 3　Brief Patient Narratives for VOD/SOS Cases for Compassionate Use Patients

Brief prose narratives for the 4 cases of VOD/SOS reported after inotuzumab ozogamicin provided through CU are shown below. Comprehensive (CIOMS) narratives are found in Module 5 Section 5.3.5.3, Compassionate Use (CU) – Narratives, Other Serious Adverse Event Narratives.

- Case No. 2012127420 (Singapore): A 6[redacted]-year-old Asian female received 2 dose of inotuzumab ozogamicin for multiply relapsed NHL. Ascites documented 29 days after the patient's second dose of inotuzumab ozogamicin prompted a presumptive diagnosis of VOD. The patient was recovering at the last follow-up visit reported. The event was considered by the Investigator to be related to inotuzumab ozogamicin.

- Case No. 2014132604 (The Netherlands): This 1[redacted]-year-old White male 1 cycle of low dose inotuzumab ozogamicin as a 4th ALL salvage regimen in a successful effort to achieve MRD negativity prior to a planned allogeneic HSCT. Next, the patient underwent a MUD myeloablative HSCT following conditioning with BU, fludarabine, and clofarabine. Seven days after HSCT, the patient experienced gram-negative septic shock requiring intensive care unit (ICU) transfer. Two days later, VOD was diagnosed; VOD resolved after treatment with defibrotide. The event was considered by the Investigator to be related to inotuzumab ozogamicin and the subsequent myeloablative BU-based conditioning therapy.

- Case No. 2014224419 (US): A 2[redacted]-year-old White male received inotuzumab ozogamicin for multiply relapsed ALL; his prior therapy included 2 prior allogeneic HSCTs following conditioning with 1) CY, fludarabine and 18 Gy TBI; and 2) CY, fludarabine and 2 Gy TBl. The patient developed possible VOD after the second cycle of inotuzumab ozogamicin. VOD resolved. VOD was considered by the Investigator to be related to inotuzumab ozogamicin.

- Case No. 2016007618 (US): This 2[redacted]-year-old Asian male was originally diagnosed with ALL in 2006 while residing in Saudi Arabia; therefore details such as complications of his early therapy may be missing. First-line induction therapy included CY, AraC, MP, peg-asp, vincristine and intrathecal methotrexate (ITM). He achieved CR but relapsed in Nov 2012. He then received CY, dauno, vinc, pred, L-asp and ITM followed by HIDAC, achieving CR2 before proceeding to a MUD SCT (conditioning: CY/TBI) in Jun 2013. No complications of this HSCT are available. Extramedullary relapse was noted in Jun 2013, and frank relapse in Oct 2013. He was treated with weekly vinc and dex for 6 weeks, then dex alone. He sought medical care in the US in Feb 2015, presenting with a large inguinal FDG-avid mass (relapse). His marrow was not involved. He received XRT to the groin. Painless splenomegaly was documented on 20 Apr 2015. Next, he developed subcutaneous leukemia and received 1 cycle of blinatumomab from 27 May 27 June 2015. On 23 Jul 2015, PET/CT showed increased subcutaneous nodules, and persistent splenomegaly. Since this patient had exhausted all approved treatment options and he was not a candidate for any available clinical trial, plus his disease was CD22 positive, Compassionate Access to inotuzumab ozogamicin was granted. He completed 3 cycles of inotuzumab ozogamicin between 31 Aug 2015 and 4 Nov 2015. He had a partial response to inotuzumab ozogamicin, with resolution of FDG-avidity and decrease in subcutaneous nodules per PET/CT on 14 Oct 2015 (after Cycle 2/3).

  On 11 Dec 2015, he presented with a Grade 4 esophageal hemorrhage due to esophageal varices requiring variceal banding and intubation in the ICU. He was extubated and GI bleeding resolved. The esophageal varices were presumed to result from splenomegaly due to extramedullary disease. He then developed liver failure with Grade 4 hyperbilirubinemia on 16 Dec 2015 (TBILI 10.0 mg/dl; ULN 1.2). No suspect concomitant medications were reported. A transjugular liver biopsy and paracentesis

was performed on 28 Dec 2015 based on these results: [AST 121, ALT 36, AO 188, TBILI 17.3 (units, ranges, date NA)] and imaging (date NA) showing portal and hepatic vein patency, no gallstones, and no biliary duct dilatation. Paracentesis resulted in removal of 3 liters of clear, amber fluid. Liver biopsy: Reticulin staining highlights the variation in trabecular width with atrophy of zone 3 hepatocytes and relative preservation of zone 1 hepatocytes, consistent with a diagnosis of nodular regenerative hyperplasia, which is a cause of non-cirrhotic portal hypertension. Bland cholestasis without bile duct injury or ductular proliferation is present. Differential diagnosis included sepsis or a medication effect. Iron stain was negative. There was no evidence of leukemic infiltration. Trichrome stains showed some central veins with venular fibrosis and pericellular fibrosis in centrilobular areas, consistent with SOS for which his prior HSCT and extramedullary disease were risk factors. Treatment included supportive care with ursodiol. The patient was intermittently febrile and septic. On 7 Jan 2016, the patient was transferred to the ICU for management of hypotension where he was intubated and received four vasopressors before dying of progressive leukemia. An autopsy was not performed. The Investigator considered the event to be possibly related to inotuzumab ozogamicin.

付録 4　　安全性追加解析

安全性追加解析図表は第 5 部（5.3.5.3.3）に添付した。

1. Single-Agent ALL Studies

    1.1. Single-Agent ALL Study B1931022 (08 March 2016 data cutoff date)

    1.2. Single-Agent ALL Study B1931010 (30 January 2015 data cutoff date)

    1.3. Pooled Single-Agent ALL Studies B1931022 (08 March 2016 data cutoff date) and B1931010 (15 January 2016 data cutoff date)

2. NHL Studies

    2.1. NHL Study B1931002

        CSR (Data Cutoff Date of 29 August 2007)

        Supplemental CSR (Data Cutoff Date of 02 March 2011)

    2.2. Study B1931007

    2.3. Pooled Single-Agent NHL Studies

    2.4. Pooled Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab NHL Studies

3. Investigator-Initiated Research Studies and Compassionate Use Patients

    Table 1 – Compassionate Use Patients – 30 June 2016 – Inotuzumab – Serious Adverse Events

    Table 2 – Compassionate Use Patients – 30 June 2016 – Inotuzumab – Deaths

Table 3 – IIR Studies and Compassionate Use Patients – 30 June 2016 – Inotuzumab – Serious Adverse Events

Table 4 – IIR Studies and Compassionate Use Patients – 30 June 2016 – Inotuzumab – Deaths

付録 5　　死亡例一覧および重篤な有害事象の発現例一覧

- 死亡例一覧
- 重篤な有害事象発現例一覧

参考文献

1. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. Lancet Oncol 2012;13(4):403-11.

2. 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(15):2728-36.

3. Rytting M, Triche L, Thomas D, et al. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2014;61(2):369-72.

4. Kebriaei P, Wilhelm K, Ravandi F, et al. Feasibility of allografting in patients with advanced acute lymphoblastic leukemia after salvage therapy with inotuzumab ozogamicin. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13(3):296-301.

5. Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat 1988;16(3):1141-54.

6. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 1999;94(446):496-509.

7. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf

8. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology 1994;19(5):1171-81.

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

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

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

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



INOTUZUMAB OZOGAMICIN
FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

CLUSTER TERMS FOR ANALYSIS OF SAFETY

Version: 1.9

Date: 23 December 2015

Summary of Version Updates

Version	Date	Description of Changes
1.1	09 January 2015	• 'Infusion-related Reactions' added as identified risk and PTs to be searched indicated • 'Tumor Lysis Syndrome' changed to identified risk • 'Hypersensitivity' separated from 'Infusion-related Reactions' • Renamed 'Pulmonary Events (Non-Infectious)' as 'Interstitial Lung Disease Events ' • Added the following safety risks (to align with current Development Safety Report [DSUR]): 'Inflammatory Gastrointestinal Events', 'Pancreatitis', 'Gastrointestinal Hemorrhage', 'Reproductive Toxicity' and 'Second Primary Malignancy' • 'Hemorrhagic Events' re-categorized as a currently uncategorized risk
1.2	27 January 2015	• Formatting changes only
1.3	06 February 2015	• Updated terms to MedDRA version 17.1
1.4	23 March 2015	• Added Neonatal disorders (SMQ narrow and broad) to the 'Reproductive Toxicity' cluster term
1.5	08 April 2015	• Update to 'Pancreatitis' cluster term to add preferred terms.
1.6	22 May 2015	• Update to revise 'Infections' cluster term and separate out to also search for 'Respiratory tract infections' • Revised wording in document to remove 'risk' categories • Revised 'Infusion-related reactions' cluster terms to include PTs being captured under 'Hypersensitivity' and to add additional PTs • Revised 'Reproductive Toxicity' cluster term to add 'Congenital, familial, and genetic disorders (SMQ narrow)'
1.7	August 2015	• Update to add neurotoxicity cluster term
1.8	2 Dec 2015	• Update to add Nephrotoxicity cluster term • Revised Infusion-Related Reaction definition • Renamed Reproductive Toxicity to Reproductive and In Utero Developmental Toxicity • Updated search terms for Neurotoxicity cluster term • Removed QT prolongation as not a significant risk, is an ADR • Removed Respiratory Infection search as it is no longer needed • Removed GI haemorrhage search as it is no longer required • Removed Individual PT term tables as it redundant to search strategy and possess a potential for error
1.9	23 Dec 2015	• Change term from Reproductive and In Utero Developmental Toxicity to Reproductive and developmental toxicity (post exposure during pregnancy including breast feeding)

OBJECTIVE

The intended indication for inotuzumab ozogamicin is for the treatment of adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). The table below shows the search criteria to be used to evaluate risks for inotuzumab ozogamicin. The search criteria include use of Standardised MedDRA Queries (SMQs), higher level terms (HLTs), system organ class (SOC), and preferred terms (PTs). This document will be updated as needed and will serve as a reference for safety-related documents in the BLA submission.

Search Criteria to be Used for Cluster Terms for Analysis of Safety Findings

Cluster Term	Search Criteria
Hepatotoxicity including VOD/SOS	SMQ: • Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ narrow) • Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ narrow) • Hepatitis, noninfectious (SMQ narrow) • Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ narrow and broad) PTs: • Venoocclusive liver disease • Venoocclusive disease • Hepatic vein occlusion • Hepatic vein thrombosis • Portal vein thrombosis • Budd-Chiari syndrome • Chronic graft versus host disease in liver • Acute graft versus host disease in liver
Myelosuppression/ Cytopenia	SMQ: • Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ narrow and broad) • Haematopoietic leukopenia (SMQ narrow) • Haematopoietic erythropenia (SMQ narrow and broad) • Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell (SMQ narrow)
Infections	SOC: • Infections and Infestations SOC
Haemorrhage	SMQ: Haemorrhage terms (excluding laboratory terms) (SMQ narrow)
Tumor lysis syndrome	SMQ: • Tumor lysis syndrome (SMQ narrow)

Search Criteria to be Used for Cluster Terms for Analysis of Safety Findings

Cluster Term	Search Criteria
Infusion-related reactions	PTs (include only events that occurred from start of infusion to within 1 calendar day after end of infusion): SMQs (all TEAEs): • Anaphylactic reactions (SMQ narrow) • Angioedema (SMQ narrow) • Hypersensitivity (SMQ narrow) PTs (all TEAEs): • Cytokine release syndrome • Infusion related reaction • Chills • Pyrexia • Hot flush • Flushing • Feeling hot • Hyperhidrosis • Dizziness • Dyspnoea • Wheezing • Tachycardia • Hypotension
Interstitial lung disease events	SMQ: • Interstitial lung disease (SMQ narrow) PT: • Graft versus host disease in lung
Inflammatory gastrointestinal events	SMQ: • Gastrointestinal nonspecific inflammation (SMQ narrow) HLT: • Colitis (excluding infective) (all paths)
Pancreatitis	SMQ: • Acute pancreatitis (SMQ narrow) PTs: • Amylase abnormal • Amylase creatinine clearance ratio abnormal • Amylase increased • Lipase abnormal • Lipase increased • Lipase urine increased • Pancreatic enzyme abnormality • Pancreatic enzymes abnormal • Pancreatic enzymes increased

Search Criteria to be Used for Cluster Terms for Analysis of Safety Findings

Cluster Term	Search Criteria
Reproductive and developmental toxicity (post exposure during pregnancy including breast feeding)	SMQ: • Termination of pregnancy and risk of abortion (SMQ narrow) • Fertility disorders (SMQ narrow and broad) • Foetal disorders (SMQ narrow and broad) • Neonatal disorders (SMQ narrow and broad) • Congenital, familial, and genetic disorders (SMQ narrow) PTs: • Pregnancy of partner • Exposure via father • Foetal exposure during pregnancy • Maternal exposure during pregnancy
Second primary malignancy	SOC: • Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Neurotoxicity	SMQ • Demyelination (Narrow and Broad SMQ) • Peripheral neuropathy (Narrow and Broad SMQ) • HLT: Cranial nerve disorders NEC (all paths)
Nephrotoxicity	SMQ • Acute renal failure SMQ narrow and broad

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Inotuzumab Ozogamicin	10021002	アジア人	女性	4[redacted]	30JAN2014	その他(急性移植片対宿主病)	81	15
Inotuzumab Ozogamicin	10021004	白人	女性	2[redacted]	10JUN2014	治験対象疾患	169	79
Inotuzumab Ozogamicin	10051001	日本人	男性	4[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	その他(好中球減少性敗血症)	19	1
Inotuzumab Ozogamicin	10071004	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	3[redacted]	22OCT2014	その他(頭蓋内出血)	76	29
Inotuzumab Ozogamicin	10081002	日本人	男性	4[redacted]	[redacted]MAY2C[redacted]	治験薬毒性	175	84
Inotuzumab Ozogamicin	10081003	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]AUG2C[redacted]	治験対象疾患	396	185
Inotuzumab Ozogamicin	10091002	白人	男性	2[redacted]	10JUN2013	その他(多葉性肺炎)	26	8
Inotuzumab Ozogamicin	10141007	白人	女性	2[redacted]	24SEP2013	治験薬毒性	182	72
Inotuzumab Ozogamicin	10141008	白人	男性	2[redacted]	24OCT2013	その他(敗血症)	260	49
Inotuzumab Ozogamicin	10141010	白人	男性	5[redacted]	30APR2014	治験対象疾患	502	64
Inotuzumab Ozogamicin	10141014	白人	男性	6[redacted]	24SEP2014	治験対象疾患	264	15
Inotuzumab Ozogamicin	10141015	白人	女性	4[redacted]	29SEP2014	治験対象疾患	187	59
Inotuzumab Ozogamicin	10171001	白人	女性	5[redacted]	19JUN2013	治験対象疾患, その他(CNS出血(グレード5))	127	92
Inotuzumab Ozogamicin	10181001	白人	女性	5[redacted]	19APR2013	治験対象疾患	152	106
Inotuzumab Ozogamicin	10191001	アジア人	男性	2[redacted]	05NOV2014	その他(敗血症)	13	1
Inotuzumab Ozogamicin	10241001	アジア人	男性	5[redacted]	11JUN2013	治験対象疾患, その他(敗血症)	177	102
Inotuzumab Ozogamicin	10281002	白人	男性	2[redacted]	16JAN2014	治験対象疾患	132	36
Inotuzumab Ozogamicin	10291001	白人	男性	5[redacted]	23AUG2013	治験対象疾患, その他(疾患進行状況での敗血症)	67	36
Inotuzumab Ozogamicin	10301001	白人	女性	2[redacted]	03MAY2013	その他(肺炎)	626	64
Inotuzumab Ozogamicin	10301002	白人	男性	2[redacted]	09AUG2013	その他(移植片対宿主病（肝臓）)	160	68
Inotuzumab Ozogamicin	10301003	白人	男性	4[redacted]	30AUG2013	治験対象疾患	359	155
Inotuzumab Ozogamicin	10451001	アジア人	女性	2[redacted]	07NOV2012	その他(肺炎)	216	50
Inotuzumab Ozogamicin	10461001	アジア人	男性	2[redacted]	26JUL2013	治験対象疾患	281	62
Inotuzumab Ozogamicin	10461002	アジア人	男性	5[redacted]	17OCT2014	その他(移植合併症)	128	75
Inotuzumab Ozogamicin	10471001	白人	男性	7[redacted]	10OCT2012	治験対象疾患	168	70
Inotuzumab Ozogamicin	10471003	白人	男性	7[redacted]	25APR2013	その他(肺炎による呼吸不全)	264	182
Inotuzumab Ozogamicin	10471005	白人	女性	5[redacted]	09JUL2013	その他(心肺停止)	150	70
Inotuzumab Ozogamicin	10471007	その他	男性	5[redacted]	12FEB2014	治験対象疾患	78	43
Inotuzumab Ozogamicin	10471011	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	4[redacted]	01JUL2014	その他(肺炎もしくは肺水腫)	279	16
Inotuzumab Ozogamicin	10471012	白人	男性	2[redacted]	04JUL2014	治験対象疾患	336	99
Inotuzumab Ozogamicin	10521001	白人	女性	3[redacted]	17DEC2013	治験対象疾患	211	149
Inotuzumab Ozogamicin	10521007	白人	男性	3[redacted]	17SEP2014	治験対象疾患	178	37
Inotuzumab Ozogamicin	10521011	白人	男性	6[redacted]	05DEC2014	治験対象疾患	36	19
Inotuzumab Ozogamicin	10551003	アジア人	女性	6[redacted]	19SEP2014	不明	58	14
Inotuzumab Ozogamicin	10601001	アジア人	女性	4[redacted]	09JUL2014	治験対象疾患, その他(肺炎)	78	37
Inotuzumab Ozogamicin	10631002	白人	男性	6[redacted]	03DEC2013	その他(移植片対宿主病)	260	112
Inotuzumab Ozogamicin	10631003	白人	男性	2[redacted]	11JAN2014	その他(呼吸不全)	181	14
Inotuzumab Ozogamicin	10661002	白人	男性	6[redacted]	09JAN2013	治験対象疾患	31	15
Inotuzumab Ozogamicin	10661003	白人	女性	2[redacted]	20FEB2013	その他(hyper-CVAD療法後に投与した薬剤の毒性)	311	85
Inotuzumab Ozogamicin	10671001	白人	男性	3[redacted]	14MAY2013	治験対象疾患	117	65
Inotuzumab Ozogamicin	10691002	日本人	男性	4[redacted]	[redacted]JAN2C[redacted]	治験対象疾患	41	1

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Inotuzumab Ozogamicin	10701001	日本人	女性	3[redacted]	[redacted]OCT20[redacted]	その他(移植後の急性移植片対宿主病)	232	58
Inotuzumab Ozogamicin	10701003	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]FEB20[redacted]	治験対象疾患	474	157
Inotuzumab Ozogamicin	10701004	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]APR20[redacted]	治験対象疾患	384	43
Inotuzumab Ozogamicin	10711001	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]NOV20[redacted]	治験対象疾患	426	77
Inotuzumab Ozogamicin	10801001	白人	女性	7[redacted]	26APR2013	治験対象疾患	65	29
Inotuzumab Ozogamicin	10841002	白人	男性	5[redacted]	20NOV2014	治験対象疾患	99	35
Inotuzumab Ozogamicin	10861001	白人	女性	3[redacted]	25FEB2013	治験対象疾患	82	64
Inotuzumab Ozogamicin	10861014	白人	男性	7[redacted]	16OCT2013	治験対象疾患	240	149
Inotuzumab Ozogamicin	10861018	白人	女性	5[redacted]	07OCT2014	治験対象疾患	132	66
Inotuzumab Ozogamicin	10891004	白人	女性	6[redacted]	21AUG2014	治験対象疾患	162	55
Inotuzumab Ozogamicin	10941001	白人	女性	2[redacted]	25JUL2013	治験対象疾患	436	64
Inotuzumab Ozogamicin	10941003	白人	男性	4[redacted]	19SEP2013	治験対象疾患	156	8
Inotuzumab Ozogamicin	10941010	白人	男性	6[redacted]	29SEP2014	その他(移植合併症)	161	15
Inotuzumab Ozogamicin	10961001	白人	男性	1[redacted]	19MAR2014	治験対象疾患	34	1
Inotuzumab Ozogamicin	10981002	その他	男性	5[redacted]	08JUL2014	治験対象疾患	285	94
Inotuzumab Ozogamicin	11021001	その他	男性	5[redacted]	18NOV2013	治験対象疾患	403	108
Inotuzumab Ozogamicin	11031002	その他	男性	3[redacted]	16MAY2013	治験対象疾患	360	91
Inotuzumab Ozogamicin	11061003	その他	女性	6[redacted]	24MAR2014	治験対象疾患	87	15
Inotuzumab Ozogamicin	11071001	白人	女性	4[redacted]	08JUL2013	その他(重症敗血症)	354	72
Inotuzumab Ozogamicin	11071004	白人	女性	4[redacted]	22MAY2014	その他(出血性ショックおよび腹腔内出血による心臓死)	77	63
Inotuzumab Ozogamicin	11101001	その他	男性	5[redacted]	26AUG2013	その他(頭蓋内出血)	284	73
Inotuzumab Ozogamicin	11101002	その他	女性	6[redacted]	25MAR2014	その他(呼吸不全)	273	72
Inotuzumab Ozogamicin	11141006	その他	男性	4[redacted]	24APR2014	治験対象疾患	232	168
Inotuzumab Ozogamicin	11181001	白人	男性	6[redacted]	11JUN2013	治験対象疾患	57	43
Inotuzumab Ozogamicin	11211004	白人	女性	4[redacted]	02SEP2014	治験対象疾患	187	14
Inotuzumab Ozogamicin	11281003	その他	男性	2[redacted]	16JUN2014	その他(急性腎不全)	285	85
Inotuzumab Ozogamicin	11301001	白人	女性	5[redacted]	01FEB2014	その他(腸管虚血による乳酸アシドーシス，敗血症性ショック)	144	124
Inotuzumab Ozogamicin	11311001	白人	女性	2[redacted]	29AUG2013	その他(敗血症性ショック)	211	15
Inotuzumab Ozogamicin	11311002	白人	男性	3[redacted]	09SEP2013	治験対象疾患	541	68
Inotuzumab Ozogamicin	11311005	白人	男性	4[redacted]	20NOV2014	不明，その他(移植片対宿主病に続発した多臓器不全)	232	37
Inotuzumab Ozogamicin	11341001	白人	男性	2[redacted]	27JUN2014	治験対象疾患，その他(敗血症)	431	176
Inotuzumab Ozogamicin	11351001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	4[redacted]	13DEC2013	治験対象疾患，その他(難治性の前駆Bリンパ芽球性急性白血病の再発)	280	15
Inotuzumab Ozogamicin	11351006	白人	男性	4[redacted]	21AUG2014	不明	192	15
Inotuzumab Ozogamicin	11361001	白人	男性	5[redacted]	05SEP2013	その他(同種移植術（敗血症）)	153	68
Inotuzumab Ozogamicin	11381001	白人	女性	4[redacted]	01AUG2013	その他(急性呼吸窮迫症候群および多臓器不全)	151	37
Inotuzumab Ozogamicin	11401001	白人	男性	3[redacted]	09OCT2014	治験対象疾患	105	65
Inotuzumab Ozogamicin	11411002	白人	男性	6[redacted]	09DEC2013	治験対象疾患	697	93
Inotuzumab Ozogamicin	11431001	白人	男性	3[redacted]	31OCT2013	治験対象疾患	199	36
Inotuzumab Ozogamicin	11431003	白人	女性	6[redacted]	22DEC2014	その他(多臓器不全，心肺停止)	196	117
Inotuzumab Ozogamicin	11461001	白人	女性	6[redacted]	07OCT2013	治験対象疾患	200	122
Inotuzumab Ozogamicin	11481004	白人	男性	6[redacted]	20JUN2014	治験対象疾患	348	162
Inotuzumab Ozogamicin	11501001	白人	女性	5[redacted]	01AUG2013	治験対象疾患	205	99

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢(歳)	初回投与日	死亡理由	死亡日(Days)	投与期間(Days)
Inotuzumab Ozogamicin	11511004	白人	男性	2[redacted]	14FEB2014	治験対象疾患	30	1
Inotuzumab Ozogamicin	11511007	白人	女性	3[redacted]	28JUL2014	治験対象疾患	351	66
Inotuzumab Ozogamicin	11511010	白人	男性	2[redacted]	26NOV2014	治験薬毒性，その他(真菌性肺炎)	132	64
Inotuzumab Ozogamicin	11651003	白人	女性	6[redacted]	22APR2014	治験対象疾患	120	58
Inotuzumab Ozogamicin	11651004	白人	男性	4[redacted]	03JUL2014	治験薬毒性，その他(多臓器不全)	253	120
Inotuzumab Ozogamicin	11671001	白人	男性	6[redacted]	06NOV2013	治験対象疾患	240	147
Inotuzumab Ozogamicin	11671002	白人	女性	5[redacted]	23DEC2013	その他(多臓器機能障害)	222	65
Inotuzumab Ozogamicin	11681001	白人	女性	4[redacted]	28JUN2013	その他(気管支肺炎)	10	1
Inotuzumab Ozogamicin	11771001	白人	男性	7[redacted]	18SEP2013	治験対象疾患	403	161
Inotuzumab Ozogamicin	11781001	白人	女性	7[redacted]	03JUL2013	その他(虚血性大腸炎)	158	119
Inotuzumab Ozogamicin	11801009	白人	男性	5[redacted]	31JUL2014	治験対象疾患	25	22
Inotuzumab Ozogamicin	11801010	白人	男性	3[redacted]	19SEP2014	治験対象疾患	124	99
Inotuzumab Ozogamicin	11801012	アジア人	女性	6[redacted]	30DEC2014	治験対象疾患	51	16
Inotuzumab Ozogamicin	11821001	白人	男性	7[redacted]	24JUL2014	治験対象疾患	38	15
Inotuzumab Ozogamicin	11851001	白人	男性	6[redacted]	05SEP2013	その他(虚血性心疾患および急性心筋梗塞)	152	98
Inotuzumab Ozogamicin	11851002	白人	女性	6[redacted]	30JUL2014	治験対象疾患	108	1
Inotuzumab Ozogamicin	11861001	白人	男性	7[redacted]	04MAR2014	治験対象疾患	173	129
Inotuzumab Ozogamicin	11861005	白人	女性	5[redacted]	04SEP2014	治験対象疾患	68	54
Inotuzumab Ozogamicin	11891001	白人	男性	5[redacted]	23DEC2013	治験対象疾患	399	158
Inotuzumab Ozogamicin	11891004	その他	女性	5[redacted]	26AUG2014	治験対象疾患	28	9
Inotuzumab Ozogamicin	12111001	その他	男性	6[redacted]	28MAY2014	治験薬毒性	169	48
Inotuzumab Ozogamicin	12121002	アジア人	女性	7[redacted]	15APR2014	治験薬毒性	104	71
Inotuzumab Ozogamicin	12151002	アジア人	女性	3[redacted]	06NOV2014	治験薬毒性	147	113
Inotuzumab Ozogamicin	12151003	アジア人	女性	4[redacted]	11DEC2014	治験対象疾患	134	56
Inotuzumab Ozogamicin	12151004	アジア人	男性	3[redacted]	18DEC2014	治験対象疾患	215	112
Inotuzumab Ozogamicin	12361003	アジア人	男性	3[redacted]	07JAN2015	治験対象疾患	82	17
Inotuzumab Ozogamicin	12441002	白人	男性	2[redacted]	02JUN2014	その他(心停止)	260	141
Inotuzumab Ozogamicin	12451002	白人	男性	6[redacted]	21MAY2014	治験対象疾患	104	64
Inotuzumab Ozogamicin	12451003	白人	女性	6[redacted]	22AUG2014	その他(胃腸出血)	10	1
Inotuzumab Ozogamicin	12481001	その他	男性	4[redacted]	16APR2014	その他(肺アスペルギルス症)	87	1
Inotuzumab Ozogamicin	12481002	その他	男性	6[redacted]	10JUN2014	治験対象疾患	63	29
Inotuzumab Ozogamicin	12531001	その他	女性	2[redacted]	02MAY2014	治験対象疾患	100	64
Inotuzumab Ozogamicin	12551001	その他	女性	7[redacted]	30MAY2014	治験対象疾患	148	98
Inotuzumab Ozogamicin	12581003	白人	女性	6[redacted]	03DEC2014	その他(髄腔内化学療法および放射線療法による毒性)	162	35
Inotuzumab Ozogamicin	12631003	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	2[redacted]	01JUL2014	治験対象疾患	327	15
Inotuzumab Ozogamicin	12721001	日本人	女性	3[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	治験対象疾患	141	15
Inotuzumab Ozogamicin	12721002	日本人	女性	2[redacted]	[redacted]JAN2C[redacted]	治験対象疾患	406	37
Inotuzumab Ozogamicin	12721003	日本人	女性	3[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	治験対象疾患	231	23
Inotuzumab Ozogamicin	12721004	日本人	女性	4[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	治験薬毒性，その他(播種性ムコール症)	80	29
Investigator Choice	10021003	アジア人	男性	5[redacted]	05JUN2014	その他(アスペルギルス性肺炎，敗血症)	69	8
Investigator Choice	10021005	白人	女性	2[redacted]	13OCT2014	その他(心停止に至った急性高炭酸ガス血性呼吸不全(Hypercarbic respiratory failure))	298	7

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Investigator Choice	10041001	日本人	男性	3[redacted]	[redacted]SEP20[redacted]	その他(敗血症性ショック)	62	6
Investigator Choice	10051003	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]JUL20[redacted]	治験対象疾患	161	40
Investigator Choice	10071001	白人	女性	5[redacted]	16NOV2013	治験対象疾患	479	6
Investigator Choice	10081004	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]AUG20[redacted]	治験対象疾患	141	8
Investigator Choice	10091004	白人	男性	2[redacted]	01JUL2013	治験対象疾患	112	36
Investigator Choice	10091006	白人	女性	6[redacted]	20JUN2014	治験対象疾患	45	7
Investigator Choice	10111001	白人	男性	3[redacted]	23JAN2013	治験対象疾患	254	47
Investigator Choice	10111002	白人	男性	7[redacted]	23DEC2014	治験対象疾患	232	6
Investigator Choice	10121001	白人	男性	4[redacted]	20JAN2014	治験対象疾患	72	6
Investigator Choice	10121004	白人	女性	6[redacted]	30JUL2014	その他(真菌感染)	104	49
Investigator Choice	10121005	白人	男性	6[redacted]	29SEP2014	治験対象疾患	125	5
Investigator Choice	10141001	白人	男性	6[redacted]	18APR2013	治験対象疾患	35	7
Investigator Choice	10141002	白人	男性	3[redacted]	15MAY2013	治験対象疾患	208	6
Investigator Choice	10141009	白人	男性	3[redacted]	16JAN2014	治験対象疾患	68	42
Investigator Choice	10161001	白人	男性	7[redacted]	28JAN2014	治験対象疾患	48	4
Investigator Choice	10231002	白人	男性	5[redacted]	24OCT2014	治験対象疾患	52	5
Investigator Choice	10271001	白人	女性	3[redacted]	30APR2013	その他(急性頭蓋内出血)	39	6
Investigator Choice	10271003	白人	男性	5[redacted]	08JUL2013	治験対象疾患	82	6
Investigator Choice	10271004	白人	女性	3[redacted]	16JUL2014	治験対象疾患	488	6
Investigator Choice	10291002	白人	男性	3[redacted]	07JUL2014	治験対象疾患, 治験薬毒性, その他(多臓器不全)	29	6
Investigator Choice	10301005	白人	男性	2[redacted]	26NOV2013	治験対象疾患, その他(原疾患（急性リンパ性白血病）の進行による肝不全)	318	38
Investigator Choice	10341001	白人	女性	3[redacted]	31MAY2013	その他(治療抵抗性GVHD（胃腸, 肝臓および皮膚）)	334	90
Investigator Choice	10341004	白人	男性	2[redacted]	02OCT2013	治験対象疾患	142	43
Investigator Choice	10351002	白人	男性	3[redacted]	20JUN2014	その他(感染症)	44	33
Investigator Choice	10361002	白人	男性	4[redacted]	23MAY2014	その他(肺炎および多臓器不全)	502	40
Investigator Choice	10361003	白人	女性	2[redacted]	27JUN2014	その他(細菌感染)	324	6
Investigator Choice	10381001	白人	女性	4[redacted]	12JUL2013	治験対象疾患	60	6
Investigator Choice	10381002	白人	男性	5[redacted]	01APR2014	治験対象疾患	76	6
Investigator Choice	10401001	白人	男性	4[redacted]	19JUL2013	治験対象疾患	94	6
Investigator Choice	10401003	アジア人	女性	3[redacted]	04APR2014	治験対象疾患	42	6
Investigator Choice	10471006	白人	男性	1[redacted]	16AUG2013	治験対象疾患	843	3
Investigator Choice	10471008	その他	男性	4[redacted]	25FEB2014	治験対象疾患	50	6
Investigator Choice	10471009	その他	男性	6[redacted]	10MAY2014	治験対象疾患	438	91
Investigator Choice	10491002	白人	男性	5[redacted]	30OCT2014	その他(敗血症／多臓器不全)	24	3
Investigator Choice	10521002	白人	男性	6[redacted]	23JAN2014	治験対象疾患	33	6
Investigator Choice	10521004	白人	男性	6[redacted]	11APR2014	治験対象疾患	138	7
Investigator Choice	10521010	白人	女性	6[redacted]	21NOV2014	治験対象疾患	157	6
Investigator Choice	10581004	白人	男性	6[redacted]	30AUG2013	治験対象疾患	64	6
Investigator Choice	10581014	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	5[redacted]	11AUG2014	治験対象疾患	231	6
Investigator Choice	10591002	アジア人	男性	5[redacted]	16SEP2013	その他(敗血症性ショック)	31	12
Investigator Choice	10631004	白人	男性	2[redacted]	29JAN2014	治験対象疾患	78	8
Investigator Choice	10631005	白人	女性	7[redacted]	07FEB2014	治験対象疾患	188	7

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Investigator Choice	10631006	白人	男性	2[redacted]	04MAR2014	治験対象疾患	286	8
Investigator Choice	10631009	白人	男性	6[redacted]	31OCT2014	治験対象疾患	372	9
Investigator Choice	10631011	白人	男性	2[redacted]	10NOV2014	治験対象疾患	267	8
Investigator Choice	10661004	白人	男性	4[redacted]	20MAR2013	その他(サルベージ療法による毒性)	565	47
Investigator Choice	10671002	アジア人	男性	2[redacted]	30JUN2013	治験対象疾患	116	7
Investigator Choice	10671003	白人	男性	6[redacted]	30DEC2013	治験対象疾患	166	7
Investigator Choice	10681001	白人	男性	4[redacted]	23APR2013	その他(侵襲性真菌症)	19	6
Investigator Choice	10691001	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]AUG2C[redacted]	治験対象疾患	43	6
Investigator Choice	10711002	日本人	女性	3[redacted]	[redacted]FEB2C[redacted]	治験対象疾患	928	8
Investigator Choice	10771001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	3[redacted]	02MAY2013	不明	244	49
Investigator Choice	10801002	白人	女性	7[redacted]	11JUN2013	治験対象疾患	152	49
Investigator Choice	10801003	白人	男性	2[redacted]	31OCT2014	治験対象疾患	288	5
Investigator Choice	10821001	白人	女性	7[redacted]	07MAY2013	治験対象疾患	140	41
Investigator Choice	10841001	白人	女性	5[redacted]	17DEC2013	治験対象疾患	440	3
Investigator Choice	10851002	白人	男性	6[redacted]	07NOV2013	治験対象疾患	123	7
Investigator Choice	10861003	白人	女性	6[redacted]	07MAR2013	治験対象疾患	497	8
Investigator Choice	10861010	白人	男性	5[redacted]	06SEP2013	その他(クレブシエラ感染再燃)	7	3
Investigator Choice	10861015	白人	男性	4[redacted]	04DEC2013	その他(移植合併症)	432	8
Investigator Choice	10881001	白人	男性	2[redacted]	10JUN2013	治験対象疾患	243	63
Investigator Choice	10891001	白人	男性	6[redacted]	03AUG2013	治験対象疾患	88	4
Investigator Choice	10891005	白人	男性	3[redacted]	10SEP2014	不明	111	5
Investigator Choice	10891007	白人	女性	2[redacted]	15OCT2014	治験対象疾患	202	6
Investigator Choice	10941007	白人	男性	2[redacted]	31MAY2014	治験対象疾患, その他(急性リンパ性白血病および原発性心筋症に続発した呼吸不全)	178	6
Investigator Choice	10941008	白人	女性	5[redacted]	06SEP2014	治験対象疾患	167	6
Investigator Choice	10981001	アジア人	男性	6[redacted]	07MAR2014	治験対象疾患	57	6
Investigator Choice	11021002	その他	女性	2[redacted]	25NOV2013	治験対象疾患	442	7
Investigator Choice	11051001	その他	男性	6[redacted]	04JUN2014	治験対象疾患	439	6
Investigator Choice	11061002	その他	女性	5[redacted]	26DEC2013	治験対象疾患	77	6
Investigator Choice	11071002	白人	男性	3[redacted]	05DEC2013	その他(心停止)	397	6
Investigator Choice	11071003	白人	男性	2[redacted]	20MAY2014	治験対象疾患	354	6
Investigator Choice	11141001	白人	女性	2[redacted]	19AUG2013	治験対象疾患	262	7
Investigator Choice	11141002	その他	男性	2[redacted]	30AUG2013	治験対象疾患	92	6
Investigator Choice	11151003	白人	女性	3[redacted]	08OCT2014	治験対象疾患	451	6
Investigator Choice	11211001	その他	男性	2[redacted]	13JUN2013	その他(敗血症)	33	8
Investigator Choice	11211002	白人	女性	5[redacted]	13JUN2013	治験対象疾患	506	6
Investigator Choice	11231001	その他	男性	4[redacted]	03APR2014	治験対象疾患	58	7
Investigator Choice	11281002	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	3[redacted]	30MAY2014	治験対象疾患	287	7
Investigator Choice	11301002	白人	女性	7[redacted]	25FEB2014	治験対象疾患	90	5
Investigator Choice	11301003	白人	男性	5[redacted]	22APR2014	治験対象疾患	167	5
Investigator Choice	11301005	白人	女性	5[redacted]	15SEP2014	治験対象疾患	135	5
Investigator Choice	11311004	白人	女性	2[redacted]	30APR2014	治験対象疾患	379	6
Investigator Choice	11351002	白人	女性	7[redacted]	17DEC2013	治験対象疾患	351	36

Table 1.1 死亡例一覧 (B1931022 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Investigator Choice	11351004	白人	男性	6[redacted]	19JUN2014	治験対象疾患	49	5
Investigator Choice	11351005	その他	男性	3[redacted]	18AUG2014	治験対象疾患，その他(自然経過)	496	6
Investigator Choice	11391001	白人	女性	6[redacted]	19SEP2014	治験対象疾患	475	39
Investigator Choice	11411003	白人	女性	5[redacted]	14OCT2014	治験対象疾患	181	5
Investigator Choice	11421001	白人	男性	4[redacted]	29AUG2013	治験対象疾患	438	7
Investigator Choice	11421003	白人	女性	5[redacted]	14FEB2014	治験対象疾患	232	8
Investigator Choice	11441001	白人	男性	4[redacted]	16JUL2013	治験対象疾患	603	6
Investigator Choice	11481006	白人	男性	3[redacted]	17DEC2014	治験対象疾患，その他(播種性血管内凝固および腫瘍崩壊症候群（疾患進行症状）)	29	6
Investigator Choice	11511006	白人	男性	3[redacted]	10JUN2014	不明	237	5
Investigator Choice	11511009	白人	女性	6[redacted]	05NOV2014	治験対象疾患	134	4
Investigator Choice	11611001	白人	男性	7[redacted]	13MAR2014	不明	570	8
Investigator Choice	11651005	白人	女性	7[redacted]	22JUL2014	治験対象疾患	557	34
Investigator Choice	11741001	白人	女性	6[redacted]	08NOV2013	治験対象疾患	84	6
Investigator Choice	11771002	白人	女性	6[redacted]	07MAY2014	治験対象疾患	216	5
Investigator Choice	11801001	アジア人	男性	3[redacted]	16JAN2014	治験対象疾患	254	6
Investigator Choice	11801004	白人	男性	3[redacted]	18FEB2014	不明	176	6
Investigator Choice	11801006	白人	男性	4[redacted]	24MAR2014	治験対象疾患	86	7
Investigator Choice	11861002	白人	男性	5[redacted]	24MAY2014	治験対象疾患	430	7
Investigator Choice	11871001	その他	男性	4[redacted]	11JUL2013	不明	99	6
Investigator Choice	11871002	その他	女性	2[redacted]	15OCT2013	治験対象疾患	273	85
Investigator Choice	11881001	白人	男性	5[redacted]	18APR2014	治験対象疾患	206	7
Investigator Choice	11891003	その他	男性	2[redacted]	24JUL2014	その他(特発性肺炎症候群)	440	3
Investigator Choice	11891006	白人	男性	5[redacted]	08SEP2014	治験対象疾患	30	4
Investigator Choice	11891007	白人	女性	2[redacted]	29OCT2014	治験対象疾患	88	4
Investigator Choice	12121001	白人	男性	4[redacted]	15JAN2014	治験対象疾患	158	6
Investigator Choice	12121004	白人	男性	4[redacted]	05JUN2014	治験対象疾患	132	6
Investigator Choice	12141001	アジア人	女性	5[redacted]	18OCT2014	不明	108	5
Investigator Choice	12241001	アジア人	男性	5[redacted]	27NOV2014	治験対象疾患	448	5
Investigator Choice	12361001	アジア人	男性	1[redacted]	05DEC2014	治験薬毒性	10	1
Investigator Choice	12361002	アジア人	女性	2[redacted]	26DEC2014	治験対象疾患	417	3
Investigator Choice	12401004	アジア人	男性	3[redacted]	05DEC2014	治験対象疾患	39	5
Investigator Choice	12411001	アジア人	男性	1[redacted]	24NOV2014	治験対象疾患	373	3
Investigator Choice	12481003	その他	女性	6[redacted]	09JUL2014	治験対象疾患	99	8
Investigator Choice	12501001	その他	女性	3[redacted]	08AUG2013	治験対象疾患	38	6
Investigator Choice	12631001	白人	男性	5[redacted]	09MAY2014	治験対象疾患	138	7

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算

Table 1.2 死亡例一覧 (B1931010 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Inotuzumab Ozogamicin	10011002	白人	男性	6[redacted]	15SEP2011	治験対象疾患	65	1
Inotuzumab Ozogamicin	10011004	その他	男性	6[redacted]	07DEC2011	その他(同種移植に伴う合併症)	98	50
Inotuzumab Ozogamicin	10011007	白人	男性	6[redacted]	26JAN2012	その他(同種移植後に発現した敗血症による死亡)	126	43
Inotuzumab Ozogamicin	10011008	白人	男性	2[redacted]	14FEB2012	その他(敗血症性ショックによる肝壊死および腎不全)	80	51
Inotuzumab Ozogamicin	10011011	白人	女性	3[redacted]	07SEP2012	その他(生着不全)	79	15
Inotuzumab Ozogamicin	10011014	白人	男性	6[redacted]	28NOV2012	治験対象疾患	188	127
Inotuzumab Ozogamicin	10011015	白人	男性	6[redacted]	05DEC2012	治験対象疾患	145	34
Inotuzumab Ozogamicin	10011016	白人	男性	5[redacted]	03JAN2013	治験対象疾患	173	92
Inotuzumab Ozogamicin	10011018	白人	男性	2[redacted]	13AUG2013	治験対象疾患	177	120
Inotuzumab Ozogamicin	10011019	白人	男性	5[redacted]	28AUG2013	治験対象疾患	185	50
Inotuzumab Ozogamicin	10011021	詳細不明	男性	3[redacted]	10OCT2013	治験対象疾患	606	288
Inotuzumab Ozogamicin	10021001	白人	男性	6[redacted]	31AUG2011	治験対象疾患	280	146
Inotuzumab Ozogamicin	10021002	白人	男性	6[redacted]	22SEP2011	治験対象疾患	343	176
Inotuzumab Ozogamicin	10021006	白人	女性	6[redacted]	19MAR2012	治験対象疾患	375	134
Inotuzumab Ozogamicin	10021008	白人	女性	2[redacted]	03APR2012	その他(消化管移植片対宿主病，肝機能障害)	344	137
Inotuzumab Ozogamicin	10021009	白人	女性	6[redacted]	16MAY2012	治験対象疾患	502	57
Inotuzumab Ozogamicin	10021011	白人	男性	6[redacted]	25MAY2012	その他(重症敗血症，再発疾患のエビデンスは無)	509	69
Inotuzumab Ozogamicin	10021014	その他	男性	4[redacted]	08AUG2012	治験対象疾患	216	36
Inotuzumab Ozogamicin	10021018	白人	女性	4[redacted]	30NOV2012	治験対象疾患	107	15
Inotuzumab Ozogamicin	10021022	白人	男性	5[redacted]	02JAN2013	治験対象疾患	46	21
Inotuzumab Ozogamicin	10021026	白人	女性	7[redacted]	01FEB2013	治験対象疾患	171	95
Inotuzumab Ozogamicin	10021030	白人	男性	4[redacted]	29MAY2013	その他(再発慢性骨髄性白血病－リンパ急性転化)	224	99
Inotuzumab Ozogamicin	10021033	白人	女性	3[redacted]	22AUG2013	治験対象疾患	99	15
Inotuzumab Ozogamicin	10031003	白人	男性	3[redacted]	11JUL2012	治験対象疾患	263	44
Inotuzumab Ozogamicin	10031004	白人	男性	6[redacted]	03AUG2012	治験対象疾患	14	11
Inotuzumab Ozogamicin	10031005	白人	男性	5[redacted]	12OCT2012	治験対象疾患	82	22
Inotuzumab Ozogamicin	10031006	白人	女性	5[redacted]	22MAR2013	治験対象疾患	444	71
Inotuzumab Ozogamicin	10031007	白人	男性	5[redacted]	16APR2013	その他(疾患進行)	28	15
Inotuzumab Ozogamicin	10031008	アジア人	男性	5[redacted]	18OCT2013	その他(肝不全／類洞閉塞症候群)	130	49
Inotuzumab Ozogamicin	10041003	白人	女性	4[redacted]	18JAN2013	治験対象疾患	176	140
Inotuzumab Ozogamicin	10041004	白人	男性	4[redacted]	31JAN2013	治験対象疾患	254	15
Inotuzumab Ozogamicin	10041005	アジア人	女性	5[redacted]	22FEB2013	治験対象疾患	328	182
Inotuzumab Ozogamicin	10041006	白人	男性	4[redacted]	29MAR2013	治験対象疾患	22	8
Inotuzumab Ozogamicin	10041007	アジア人	男性	2[redacted]	03JUL2013	その他(感染症（肺炎）)	112	79
Inotuzumab Ozogamicin	10051002	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	5[redacted]	07FEB2013	治験対象疾患	49	15
Inotuzumab Ozogamicin	10051004	白人	男性	3[redacted]	19NOV2013	その他(ドナーリンパ球注入後の移植片対宿主病，敗血症性ショック)	137	42
Inotuzumab Ozogamicin	10061002	白人	女性	5[redacted]	23APR2013	その他(肝不全)	224	113
Inotuzumab Ozogamicin	10061003	白人	男性	3[redacted]	26APR2013	治験対象疾患	302	98
Inotuzumab Ozogamicin	10061005	白人	女性	4[redacted]	03OCT2013	不明	272	69
Inotuzumab Ozogamicin	10061006	白人	男性	3[redacted]	31OCT2013	治験対象疾患	52	14
Inotuzumab Ozogamicin	10101001	白人	男性	7[redacted]	13SEP2013	治験対象疾患	195	125

Table 1.2 死亡例一覧 (B1931010 Dataset creation: 04NOV2016) 17:00, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Inotuzumab Ozogamicin	10101002	白人	男性	2[redacted]	06NOV2013	その他(呼吸不全)	236	101
Inotuzumab Ozogamicin	10101003	その他	男性	2[redacted]	13NOV2013	治験対象疾患	87	37
Inotuzumab Ozogamicin	10101004	白人	男性	2[redacted]	25NOV2013	不明	345	46
Inotuzumab Ozogamicin	10101005	その他	男性	2[redacted]	06DEC2013	治験対象疾患	84	43
Inotuzumab Ozogamicin	10101006	アジア人	男性	3[redacted]	14JAN2014	その他(敗血症性ショック)	167	53
Inotuzumab Ozogamicin	10101008	白人	女性	6[redacted]	03FEB2014	その他(硬膜下血腫)	96	46
Inotuzumab Ozogamicin	10111001	詳細不明	男性	6[redacted]	04DEC2013	治験対象疾患	282	72
Inotuzumab Ozogamicin	10111003	白人	男性	5[redacted]	30DEC2013	治験対象疾患	144	43
Inotuzumab Ozogamicin	10111004	白人	男性	6[redacted]	09DEC2013	治験対象疾患	232	155
Inotuzumab Ozogamicin	10111006	白人	男性	2[redacted]	30DEC2013	その他(クレブシエラ菌性肺炎，移植片対宿主病)	257	43
Inotuzumab Ozogamicin	10111010	白人	男性	2[redacted]	16JAN2014	治験対象疾患	8	1
Inotuzumab Ozogamicin	10111012	白人	男性	2[redacted]	23JAN2014	その他(感染症)	240	112
Inotuzumab Ozogamicin	10111013	詳細不明	男性	2[redacted]	28JAN2014	その他(ステノトロフォモナス・マルトフィリア菌血症・敗血症)	49	15
Inotuzumab Ozogamicin	10111014	白人	女性	3[redacted]	03FEB2014	その他(グラム陰性菌による敗血症)	171	80

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算

Table 1.3 死亡例一覧 (B1931001 (3129K5-2005) Dataset creation: 14JAN2016) 17:15, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000026	白人	男性	5[redacted]	23JUN2009	進行性疾患	79	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000035	白人	男性	5[redacted]	01FEB2010	進行性疾患	243	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000036	白人	男性	7[redacted]	06JUL2010	進行性疾患	135	46
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000101	白人	男性	5[redacted]	23MAR2010	進行性疾患	337	74
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000104	白人	男性	4[redacted]	29JUN2010	進行性疾患	181	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000105	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	3[redacted]	17AUG2010	進行性疾患	141	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000109	白人	男性	5[redacted]	02NOV2010	進行性疾患	191	71
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000183	白人	女性	5[redacted]	19OCT2010	不明	286	32
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000201	アジア人	男性	5[redacted]	15DEC2009	進行性疾患	473	74
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000276	アジア人	男性	2[redacted]	14APR2010	進行性疾患	305	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000326	アジア人	男性	4[redacted]	17SEP2010	進行性疾患	353	57
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000372	アジア人	男性	6[redacted]	02FEB2010	プロトコル関連	191	115
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000406	その他	女性	5[redacted]	08JAN2010	進行性疾患	174	49
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000407	白人	男性	5[redacted]	28SEP2010	進行性疾患	147	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000417	白人	男性	6[redacted]	28SEP2010	慢性閉塞を伴う気管支肺炎の増悪	151	51
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000476	その他	女性	1[redacted]	04JAN2010	進行性疾患	316	109
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000478	その他	女性	5[redacted]	03AUG2010	敗血症	131	59
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000496	白人	男性	6[redacted]	12APR2010	進行性疾患	86	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000497	白人	男性	7[redacted]	20SEP2010	進行性疾患	254	60
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000499	白人	男性	6[redacted]	19OCT2010	進行性疾患	441	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000426	白人	男性	7[redacted]	06OCT2009	進行性疾患	300	24
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000427	白人	男性	6[redacted]	28DEC2009	進行性疾患	671	44
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000428	白人	男性	5[redacted]	01MAR2010	プロトコル関連	316	142
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000429	白人	男性	7[redacted]	08MAR2010	感染症	100	44
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000431	白人	女性	6[redacted]	24MAY2010	敗血症	162	46
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000432	白人	女性	6[redacted]	25MAY2010	進行性疾患	440	45
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000435	白人	男性	6[redacted]	19JUL2010	進行性疾患	34	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000436	白人	女性	6[redacted]	23AUG2010	進行性疾患	408	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000546	白人	男性	7[redacted]	30MAR2010	進行性疾患	189	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000596	白人	男性	6[redacted]	18MAY2010	進行性疾患	367	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000622	白人	男性	6[redacted]	13SEP2010	進行性疾患	60	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000624	白人	男性	5[redacted]	27SEP2010	進行性疾患	101	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000625	白人	男性	5[redacted]	30NOV2010	進行性疾患	100	22
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000671	白人	男性	6[redacted]	03MAY2010	進行性疾患	377	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000836	白人	女性	5[redacted]	17AUG2010	進行性疾患	248	46
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000856	白人	男性	4[redacted]	08MAR2010	敗血症	272	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000866	白人	男性	5[redacted]	03MAY2010	進行性疾患	165	24

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.4 死亡例一覧 (B1931002 (3129K1-100) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00010006	白人	女性	6[redacted]	21OCT2005	死亡	169	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00030027	白人	女性	5[redacted]	22NOV2005	死亡	94	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00040032	白人	女性	7[redacted]	02DEC2003	死亡	167	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00040034	白人	男性	7[redacted]	12FEB2004	死亡	72	43
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00050042	白人	男性	5[redacted]	23MAR2004	死亡	16	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060057	その他	女性	4[redacted]	18JUL2005	死亡	411	36
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060058	白人	女性	5[redacted]	15AUG2005	死亡	171	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060059	白人	男性	5[redacted]	23AUG2005	死亡	132	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070065	白人	女性	6[redacted]	21JUN2005	死亡	172	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070066	白人	男性	5[redacted]	06JUL2005	死亡	997	36
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070068	白人	男性	5[redacted]	21NOV2005	死亡	519	44
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070069	白人	女性	5[redacted]	29NOV2005	死亡	991	113
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070070	白人	男性	5[redacted]	03JAN2006	死亡	78	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070261	白人	男性	6[redacted]	10JAN2006	死亡	32	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00080073	白人	女性	7[redacted]	18OCT2004	死亡	41	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00080074	白人	男性	4[redacted]	14SEP2005	死亡	254	155
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00090081	白人	男性	3[redacted]	12OCT2004	死亡	74	22
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00090082	白人	男性	6[redacted]	26OCT2004	死亡	71	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00090083	白人	女性	7[redacted]	19SEP2005	死亡	1384	263
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00100092	白人	女性	4[redacted]	16JUN2005	死亡	268	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00100094	白人	男性	7[redacted]	19DEC2005	死亡	104	30
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110101	白人	男性	6[redacted]	02SEP2005	死亡	456	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110102	白人	女性	6[redacted]	18OCT2005	死亡	1147	134
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110103	白人	男性	7[redacted]	28NOV2005	死亡	363	30
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110105	白人	女性	5[redacted]	23JAN2006	死亡	194	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110106	白人	男性	5[redacted]	25JAN2006	死亡	197	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110107	白人	女性	6[redacted]	23JAN2006	死亡	262	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110108	白人	男性	5[redacted]	30JAN2006	死亡	85	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00130121	白人	男性	6[redacted]	14JUN2005	死亡	15	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00140136	白人	女性	6[redacted]	30JAN2006	死亡	128	93
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150143	白人	男性	4[redacted]	09JUN2005	死亡	29	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150144	白人	女性	6[redacted]	10OCT2005	死亡	523	36
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00160155	白人	女性	6[redacted]	14JUN2005	死亡	27	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00160157	白人	女性	6[redacted]	05DEC2005	死亡	274	113
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00170161	白人	女性	2[redacted]	28JUN2005	死亡	32	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00190181	その他	男性	4[redacted]	27SEP2005	死亡	703	93
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00190182	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	6[redacted]	05OCT2005	死亡	1030	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00190183	白人	女性	4[redacted]	18JAN2006	死亡	135	29

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.5 死亡例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0203	アジア人	男性	4[redacted]	31MAY2010	進行性疾患	134	47
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0206	アジア人	男性	4[redacted]	11NOV2010	移植片対宿主病	214	79
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0207	アジア人	女性	3[redacted]	10DEC2010	進行性疾患	62	23
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0210	アジア人	男性	4[redacted]	02NOV2011	進行性疾患	488	110
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0351	白人	女性	6[redacted]	19OCT2010	進行性疾患	356	26
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0352	白人	女性	7[redacted]	17JAN2011	進行性疾患	411	46
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0355	白人	男性	4[redacted]	24MAY2011	同種移植後の毒性	413	120
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0455	白人	男性	8[redacted]	18JAN2012	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫による心肺停止	134	109
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0456	白人	男性	6[redacted]	12JAN2012	進行性疾患	112	31
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0458	白人	男性	8[redacted]	07MAR2012	進行性疾患	153	88
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0461	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	6[redacted]	15AUG2012	進行性疾患	355	123
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0551	白人	男性	6[redacted]	05JUL2011	進行性疾患	93	32
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0554	白人	男性	6[redacted]	28DEC2011	進行性疾患	437	67
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0558	その他	男性	5[redacted]	16AUG2012	進行性疾患	255	46
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0854	白人	男性	6[redacted]	17MAY2011	進行性疾患	333	118
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0857	白人	男性	7[redacted]	21MAR2012	硬膜下血腫の後遺症ー肺炎	255	123
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0858	白人	男性	7[redacted]	06DEC2012	進行性疾患	354	115
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0903	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]MAY20[redacted]	進行性疾患	348	110
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0906	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]SEP20[redacted]	肺癌	264	133
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0908	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]NOV20[redacted]	進行性疾患	141	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0915	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]OCT20[redacted]	進行性疾患	117	34
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0918	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]NOV20[redacted]	進行性疾患	137	5
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1159	白人	男性	6[redacted]	28FEB2012	進行性疾患	427	83
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1160	白人	男性	6[redacted]	12JUL2012	進行性疾患	236	114
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1161	白人	女性	5[redacted]	23JAN2013	穿孔性胃潰瘍での漏出による腹腔内敗血症	221	81
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1202	白人	男性	6[redacted]	04AUG2010	進行性疾患	11	4
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1203	白人	女性	5[redacted]	05AUG2010	進行性疾患	159	25
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1208	白人	女性	7[redacted]	04MAY2011	進行性疾患	68	26
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1210	白人	男性	8[redacted]	01SEP2011	進行性疾患	42	27
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1214	白人	女性	7[redacted]	30NOV2011	進行性疾患	746	117
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1217	白人	女性	6[redacted]	25SEP2012	進行性疾患	347	31
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1302	アジア人	男性	6[redacted]	28JUN2012	進行性疾患	222	150
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	1659	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	7[redacted]	23NOV2011	遠隔転移を伴う尿路上皮癌	124	60
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1660	白人	女性	6[redacted]	20DEC2011	進行性疾患	235	47
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1661	アジア人	女性	7[redacted]	15FEB2012	心肺停止	237	69
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1801	白人	男性	7[redacted]	22NOV2011	グレード4の好中球減少を伴う両側性肺炎	167	130

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.6 死亡例一覧 (B1931004 (3129K3-101) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	002002	白人	男性	5[redacted]	15JAN2008	リンパ腫進行	543	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	002004	白人	男性	7[redacted]	23APR2008	疾患進行	172	86
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	003001	白人	男性	6[redacted]	31JUL2006	疾患進行	93	31
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	003006	白人	女性	6[redacted]	15JAN2008	リンパ腫	1775	121
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005013	白人	男性	5[redacted]	12MAR2008	敗血症による多臓器不全	657	57
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005019	白人	男性	6[redacted]	27MAY2008	不明（家族と連絡とれず）	1548	92
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005032	アジア人	男性	7[redacted]	20JAN2009	進行性疾患による心肺停止	1704	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005033	その他	女性	4[redacted]	02FEB2009	心肺停止，末期非ホジキンリンパ腫	54	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005034	その他	女性	6[redacted]	17MAR2009	呼吸不全	65	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005035	白人	男性	2[redacted]	17MAR2009	不明	146	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005037	白人	男性	7[redacted]	23APR2009	疾患進行	48	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	006001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	4[redacted]	31JUL2007	死亡の詳細は不明；2008年4月に疾患進行の記録有	367	85
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	007001	白人	男性	6[redacted]	08NOV2006	多臓器不全；複数菌による敗血症；移植片対宿主病	394	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	007003	白人	女性	6[redacted]	01APR2008	進行性疾患	801	198
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	008004	白人	女性	7[redacted]	16MAY2007	疾患進行，死亡	315	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	008006	白人	男性	7[redacted]	22OCT2008	ステージⅣのびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	942	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	009002	白人	女性	6[redacted]	18DEC2008	クレブシエラ菌性肺炎	164	90
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	009003	白人	男性	4[redacted]	26JAN2009	非ホジキンリンパ腫	600	198
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	009006	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	3[redacted]	11MAR2009	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	269	37
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	011001	白人	男性	7[redacted]	14NOV2006	疾患進行	71	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	011003	白人	女性	7[redacted]	07AUG2007	疾患進行	1900	140
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	016002	白人	男性	7[redacted]	22OCT2007	不明	1154	219
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	016006	白人	男性	7[redacted]	05NOV2008	不明	209	91
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	017006	白人	男性	6[redacted]	14OCT2008	原疾患の進行	257	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	017007	白人	男性	6[redacted]	28OCT2008	胃腸出血および好中球減少症による敗血症性ショック	200	121
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	017009	白人	女性	6[redacted]	10FEB2009	原疾患の進行	1311	86
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	017010	白人	女性	4[redacted]	16FEB2009	被験者希望による安楽死	61	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	018002	白人	男性	7[redacted]	06APR2009	疾患進行	46	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	020001	白人	男性	7[redacted]	03SEP2007	多臓器不全	1209	207
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	021001	白人	男性	5[redacted]	30MAY2006	疾患進行	15	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	021002	白人	女性	8[redacted]	18JUL2006	疾患進行	226	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	021005	白人	女性	7[redacted]	02JUN2008	肺炎による多臓器不全	641	170
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	023001	白人	男性	6[redacted]	18SEP2006	肝不全	662	198
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	023003	白人	男性	6[redacted]	08JAN2007	疾患進行	514	198
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	023006	白人	男性	4[redacted]	13AUG2007	疾患進行	490	198
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	023017	白人	女性	7[redacted]	29SEP2008	疾患進行	1058	121
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	024001	白人	男性	8[redacted]	22MAY2007	リンパ腫	453	150
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	031002	白人	女性	7[redacted]	25SEP2008	不明（情報収集中）	1251	197

Table 1.6 死亡例一覧 (B1931004 (3129K3-101) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	032002	白人	男性	7[redacted]	28JUN2007	疾患進行	237	83
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	032007	白人	男性	6[redacted]	22APR2009	進行性疾患	676	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033001	白人	男性	5[redacted]	16NOV2006	肝疾患に起因する食道静脈瘤からの出血による循環不全	162	79
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033008	白人	男性	3[redacted]	14APR2009	治験対象疾患によるもの	114	37
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033009	白人	女性	6[redacted]	21MAY2009	心停止，重症ショック，敗血症，腹部カタストロフ，内臓穿孔，虚血性腸疾患，疾患進行	31	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	038003	白人	男性	7[redacted]	17JUN2008	急性心筋梗塞	1376	204
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	040002	白人	男性	5[redacted]	01JUN2009	壊死性筋膜炎に続発した多臓器不全	1231	142
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042002	白人	男性	7[redacted]	16APR2008	肺炎の合併症	313	169
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042006	白人	男性	5[redacted]	06NOV2008	疾患進行	516	55
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042007	白人	男性	2[redacted]	25NOV2008	疾患進行	121	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042008	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	4[redacted]	22JAN2009	疾患進行	68	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	047002	アジア人	男性	6[redacted]	08OCT2008	疾患進行	55	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	048001	アジア人	男性	6[redacted]	27NOV2008	不明	107	2

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.7 死亡例一覧 (B1931005 (3129K3-1104) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
対象被験者なし								

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.8 死亡例一覧 (B1931006 (3129K4-3301) Dataset creation: 14JAN2016) 17:16, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	00894401	白人	女性	7[redacted]	03FEB2009	進行性疾患	241	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	01748651	白人	女性	5[redacted]	06NOV2008	呼吸不全	224	160
Investigator Choice	00301453	白人	男性	5[redacted]	08DEC2008	肺炎	241	152
Investigator Choice	00381851	白人	男性	6[redacted]	15DEC2008	呼吸不全	503	111
Investigator Choice	00592902	白人	男性	6[redacted]	05SEP2008	呼吸不全	137	113
Investigator Choice	00954701	白人	男性	6[redacted]	17DEC2008	多臓器不全	456	112

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.9 死亡例一覧 (B1931007 (3129K7-2001) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0052	白人	女性	5[redacted]	17SEP2009	進行性疾患	345	169
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0053	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	6[redacted]	14OCT2009	進行性疾患	44	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0054	白人	女性	7[redacted]	03NOV2009	重症敗血症および敗血症性ショック	315	92
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0061	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	5[redacted]	21SEP2010	アデノウイルス	704	70
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0203	白人	男性	6[redacted]	06JUL2011	進行性疾患	600	111
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0253	白人	女性	5[redacted]	04OCT2010	進行性疾患	233	30
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0254	白人	男性	7[redacted]	20DEC2010	高ビリルビン血症によるバッドキアリ症候群	163	58
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0257	白人	男性	6[redacted]	02MAY2011	進行性疾患	318	115
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0260	白人	男性	6[redacted]	13JUN2011	進行性疾患	504	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0302	白人	男性	5[redacted]	22OCT2009	幹細胞移植での合併症。治験薬最終投与日が2009年12月4日のため，SAEとしては記録されていない。	444	44
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0303	白人	男性	7[redacted]	05NOV2009	進行性疾患	161	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0357	白人	男性	7[redacted]	30NOV2010	細菌性腹膜炎，尿路性敗血症および急性腎機能不全	171	53
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0784	白人	女性	7[redacted]	22SEP2010	進行性疾患	111	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0803	白人	女性	6[redacted]	22APR2010	進行性疾患	131	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0923	白人	男性	7[redacted]	05MAY2010	誤嚥性肺炎	71	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0946	日本人	女性	8[redacted]	[redacted]NOV20[redacted]	進行性疾患	322	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0948	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]JAN20[redacted]	進行性疾患	192	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0949	日本人	女性	8[redacted]	[redacted]MAR20[redacted]	進行性疾患	99	1
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0951	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]FEB20[redacted]	進行性疾患	343	58
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0984	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]SEP20[redacted]	進行性疾患	809	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0986	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]MAR20[redacted]	進行性疾患	175	29
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0994	日本人	男性	4[redacted]	[redacted]AUG20[redacted]	進行性疾患	550	1

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.10 死亡例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081002	白人	女性	7[redacted]	17OCT2011	治験対象疾患	200	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081006	白人	女性	7[redacted]	20DEC2012	敗血症	146	114
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081007	白人	男性	6[redacted]	04MAR2013	治験対象疾患	46	33
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10201002	白人	女性	7[redacted]	17MAY2012	治験対象疾患	96	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10201008	白人	女性	7[redacted]	14MAR2013	治験対象疾患	226	149
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231005	白人	女性	6[redacted]	31MAY2012	治験対象疾患	13	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231006	白人	男性	6[redacted]	06SEP2012	敗血症	260	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10261002	アジア人	女性	5[redacted]	24MAY2011	治験対象疾患	160	32
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10271006	白人	女性	6[redacted]	16AUG2012	治験対象疾患	189	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10271007	白人	男性	7[redacted]	13DEC2012	治験対象疾患	138	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10271008	白人	男性	7[redacted]	20DEC2012	治験対象疾患	83	27
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10561003	アジア人	女性	5[redacted]	05JAN2012	治験対象疾患	240	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10571001	アジア人	女性	6[redacted]	09NOV2011	治験対象疾患	157	86
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10601004	アジア人	男性	8[redacted]	16AUG2011	急性呼吸不全を伴う院内肺炎	93	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10621002	白人	女性	8[redacted]	23OCT2012	治験対象疾患	205	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10631001	白人	男性	7[redacted]	01SEP2011	治験対象疾患	120	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10651001	白人	女性	8[redacted]	25JAN2012	治験対象疾患	265	57
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10751001	その他	男性	7[redacted]	24JAN2012	治験対象疾患	32	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10811001	白人	女性	7[redacted]	08FEB2012	食道の軟部組織壊死部位からの出血	152	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10851004	白人	女性	7[redacted]	21AUG2012	治験対象疾患	146	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10851005	白人	女性	7[redacted]	10DEC2012	治験対象疾患	44	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10861005	白人	男性	6[redacted]	03JAN2013	治験対象疾患	43	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10881001	白人	男性	6[redacted]	19DEC2011	COPD患者における呼吸器重複感染	138	89
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10931002	白人	女性	7[redacted]	28MAR2012	治験対象疾患	152	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10951001	白人	男性	7[redacted]	21JUN2012	治験対象疾患	131	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10951002	白人	男性	7[redacted]	20JUN2012	治験対象疾患	45	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10981001	白人	女性	7[redacted]	20JUL2011	治験対象疾患	232	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11021004	白人	男性	7[redacted]	08FEB2012	治験対象疾患	25	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11031001	白人	男性	6[redacted]	16NOV2011	治験対象疾患	344	86
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11031002	白人	女性	5[redacted]	07FEB2012	不明	671	107
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11031003	白人	男性	7[redacted]	16FEB2012	治験対象疾患	140	57
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11171006	白人	男性	7[redacted]	23MAY2012	治験対象疾患	469	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11261002	白人	男性	4[redacted]	15NOV2012	呼吸不全	93	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11271001	白人	男性	3[redacted]	15MAY2012	治験対象疾患	324	142
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11271002	白人	男性	4[redacted]	11SEP2012	治験対象疾患	134	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341010	白人	女性	7[redacted]	22MAY2012	治験対象疾患	55	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341011	白人	男性	8[redacted]	18SEP2012	治験対象疾患	338	121
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341012	白人	男性	7[redacted]	12FEB2013	治験対象疾患	166	1
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11471003	白人	男性	7[redacted]	08DEC2011	高血圧クリーゼ	186	142
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511006	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]MAR20[redacted]	治験対象疾患	279	121
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511009	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]SEP20[redacted]	治験対象疾患	126	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511010	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]NOV20[redacted]	治験対象疾患	81	31
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511012	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]DEC20[redacted]	治験対象疾患	159	2

Table 1.10 死亡例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11531003	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	治験対象疾患	258	116
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11531004	日本人	男性	3[redacted]	[redacted]JAN2C[redacted]	治験対象疾患	335	37
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11541003	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]SEP2C[redacted]	治験対象疾患	183	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11551001	日本人	男性	4[redacted]	[redacted]JUL2C[redacted]	治験薬毒性	440	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11551002	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]SEP2C[redacted]	不明	59	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11551003	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]SEP2C[redacted]	治験対象疾患	466	143
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11551007	日本人	男性	5[redacted]	[redacted]NOV2C[redacted]	治験対象疾患	150	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11561001	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]MAY2C[redacted]	治験対象疾患	48	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11561005	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]AUG2C[redacted]	治験対象疾患	231	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11581001	アジア人	男性	6[redacted]	22NOV2011	治験対象疾患	44	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11581002	アジア人	男性	4[redacted]	18SEP2012	同種間移植による死亡。合併症に関連あり。	224	93
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11671001	白人	女性	6[redacted]	17OCT2011	治験対象疾患	285	157
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11671003	白人	男性	7[redacted]	25OCT2011	治験対象疾患	173	72
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11671005	白人	男性	7[redacted]	23JAN2012	治験対象疾患	88	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11701001	白人	男性	7[redacted]	26SEP2011	治験対象疾患	122	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11751002	その他	女性	7[redacted]	24JUL2012	敗血症	358	59
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11761006	その他	女性	8[redacted]	12APR2012	治験対象疾患	81	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11761007	その他	女性	8[redacted]	20AUG2012	治験対象疾患	54	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11761008	その他	女性	7[redacted]	03SEP2012	治験対象疾患	98	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11801004	その他	男性	5[redacted]	12JUL2012	治験対象疾患	150	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11821002	その他	女性	7[redacted]	25JAN2012	治験対象疾患	40	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11821003	その他	女性	5[redacted]	02MAY2012	治験対象疾患	37	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11901001	白人	男性	7[redacted]	08DEC2011	治験対象疾患	369	86
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11911003	白人	男性	7[redacted]	04OCT2012	治験対象疾患	454	142
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11971002	白人	男性	8[redacted]	26OCT2011	治験対象疾患	227	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11971004	白人	男性	7[redacted]	27FEB2012	治験薬毒性	22	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12121001	その他	男性	7[redacted]	14JUN2012	治験対象疾患	23	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12151002	白人	男性	2[redacted]	08DEC2011	治験対象疾患	52	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12151004	白人	男性	6[redacted]	24JUL2012	治験対象疾患	47	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12211008	白人	男性	7[redacted]	29JAN2013	治験対象疾患	23	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12231004	白人	男性	7[redacted]	11JUN2012	十二指腸穿孔	171	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12331001	白人	男性	7[redacted]	02FEB2012	治験対象疾患	30	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12331002	白人	男性	4[redacted]	27JUN2012	治験対象疾患	372	113
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12331003	白人	女性	9[redacted]	11JUL2012	不明	178	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12341001	白人	女性	7[redacted]	14NOV2012	脳出血	59	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12401007	白人	男性	8[redacted]	01OCT2012	治験対象疾患	31	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12461002	その他	男性	6[redacted]	13FEB2012	治験対象疾患	436	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12461004	その他	男性	6[redacted]	28JUN2012	治験対象疾患	136	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471004	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]JAN2C[redacted]	治験対象疾患	159	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471006	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]JUN2C[redacted]	治験対象疾患	492	29
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471007	日本人	男性	8[redacted]	[redacted]JUN2C[redacted]	治験対象疾患	61	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471010	日本人	女性	8[redacted]	[redacted]AUG2C[redacted]	治験対象疾患	178	65
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471012	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]NOV2C[redacted]	治験対象疾患	381	88

Table 1.10 死亡例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471013	日本人	女性	8[redacted]	[redacted]DEC2C[redacted]	治験対象疾患	208	65
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471015	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]MAR2C[redacted]	治験対象疾患	219	44
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12481003	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]MAY2C[redacted]	治験対象疾患	527	59
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12481005	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]SEP2C[redacted]	治験対象疾患	321	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12531001	白人	男性	8[redacted]	23FEB2012	治験対象疾患	63	30
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12591004	白人	女性	5[redacted]	19SEP2012	治験薬毒性	187	87
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12591005	白人	男性	7[redacted]	21FEB2013	治験対象疾患	29	2
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12611002	白人	男性	6[redacted]	23APR2012	治験対象疾患	173	65
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12791002	日本人	男性	5[redacted]	[redacted]JUL2C[redacted]	治験対象疾患	248	58
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12801002	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]OCT2C[redacted]	治験対象疾患	90	28
Investigator Choice	10011001	白人	男性	5[redacted]	19JUN2012	治験対象疾患	132	37
Investigator Choice	10011003	その他	男性	4[redacted]	10APR2013	治験対象疾患	46	30
Investigator Choice	10171001	白人	男性	7[redacted]	11OCT2011	治験対象疾患	108	65
Investigator Choice	10231002	その他	女性	5[redacted]	08MAR2012	治験対象疾患	320	160
Investigator Choice	10231003	白人	男性	4[redacted]	03MAY2012	不明	327	86
Investigator Choice	10231007	白人	男性	8[redacted]	16JAN2013	治験対象疾患	125	57
Investigator Choice	10261001	白人	男性	6[redacted]	04MAY2011	治験対象疾患	71	3
Investigator Choice	10261003	白人	女性	7[redacted]	20JUL2011	治験対象疾患	76	2
Investigator Choice	10271005	白人	男性	7[redacted]	02AUG2012	治験対象疾患	45	2
Investigator Choice	10271009	白人	女性	7[redacted]	14FEB2013	不明	298	99
Investigator Choice	10351001	その他	女性	7[redacted]	12FEB2013	治験対象疾患	67	2
Investigator Choice	10421001	アジア人	男性	5[redacted]	16JUL2012	治験薬毒性	29	2
Investigator Choice	10621001	白人	男性	7[redacted]	24AUG2011	治験対象疾患	55	2
Investigator Choice	10631002	白人	女性	7[redacted]	17NOV2011	治験対象疾患	22	2
Investigator Choice	10641002	白人	男性	7[redacted]	22DEC2011	治験対象疾患	160	58
Investigator Choice	10641003	白人	男性	7[redacted]	28NOV2012	治験対象疾患	324	90
Investigator Choice	10741001	白人	男性	6[redacted]	01FEB2012	治験対象疾患	365	22
Investigator Choice	10741007	白人	男性	5[redacted]	13DEC2012	治験対象疾患	180	28
Investigator Choice	10741008	白人	女性	5[redacted]	21MAR2013	治験対象疾患	228	57
Investigator Choice	10741010	白人	女性	6[redacted]	23APR2013	治験対象疾患	26	16
Investigator Choice	10811009	白人	男性	2[redacted]	01APR2013	治験対象疾患	245	2
Investigator Choice	10831003	白人	男性	4[redacted]	12OCT2012	治験対象疾患	182	57
Investigator Choice	10861001	白人	男性	7[redacted]	15JUN2011	突然死	169	150
Investigator Choice	10861004	白人	男性	4[redacted]	15NOV2012	治験対象疾患	19	2
Investigator Choice	10861006	白人	男性	6[redacted]	17JAN2013	治験対象疾患	33	2
Investigator Choice	10871003	白人	女性	6[redacted]	02MAY2013	治験対象疾患	30	2
Investigator Choice	10871004	白人	女性	7[redacted]	28MAY2013	治験対象疾患	116	59
Investigator Choice	10881004	白人	男性	7[redacted]	10MAY2012	肺炎および多臓器不全	226	141
Investigator Choice	10881005	白人	男性	4[redacted]	04JUN2012	治験対象疾患	58	2
Investigator Choice	10881007	白人	女性	5[redacted]	27SEP2012	治験対象疾患	98	78
Investigator Choice	10891001	白人	女性	8[redacted]	24SEP2012	治験対象疾患	40	1
Investigator Choice	10901001	白人	男性	8[redacted]	31JAN2012	治験対象疾患	475	59
Investigator Choice	11001002	白人	女性	7[redacted]	08NOV2011	治験対象疾患	212	58

Table 1.10 死亡例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Investigator Choice	11021001	白人	女性	7[redacted]	04OCT2011	治験対象疾患	272	87
Investigator Choice	11051001	白人	男性	6[redacted]	25MAY2012	治験対象疾患	223	120
Investigator Choice	11071002	白人	男性	7[redacted]	29NOV2012	治験対象疾患	427	30
Investigator Choice	11091001	白人	男性	5[redacted]	16MAY2012	治験対象疾患	129	49
Investigator Choice	11171001	白人	男性	5[redacted]	24JAN2012	てんかん重積後状態	221	142
Investigator Choice	11171005	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	6[redacted]	10MAY2012	不明	229	2
Investigator Choice	11171009	白人	女性	6[redacted]	18JUL2012	不明	213	2
Investigator Choice	11281002	白人	女性	7[redacted]	27FEB2013	治験対象疾患	130	86
Investigator Choice	11291002	白人	女性	6[redacted]	27MAR2012	治験対象疾患	145	2
Investigator Choice	11341008	白人	女性	5[redacted]	02APR2012	治験対象疾患	60	2
Investigator Choice	11341013	白人	男性	7[redacted]	14MAR2013	治験対象疾患	233	56
Investigator Choice	11351001	白人	男性	7[redacted]	19SEP2011	治験対象疾患	149	31
Investigator Choice	11351002	白人	男性	7[redacted]	14NOV2012	治験対象疾患	81	30
Investigator Choice	11511003	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]AUG2C[redacted]	治験対象疾患	234	65
Investigator Choice	11511005	日本人	女性	5[redacted]	[redacted]FEB2C[redacted]	治験対象疾患	246	48
Investigator Choice	11511008	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]UL2C[redacted]	肺炎	429	149
Investigator Choice	11511011	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]NOV2C[redacted]	治験対象疾患	111	53
Investigator Choice	11511015	日本人	男性	8[redacted]	[redacted]APR2C[redacted]	治験対象疾患	51	30
Investigator Choice	11521001	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]NOV2C[redacted]	治験対象疾患	574	86
Investigator Choice	11531008	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]SEP2C[redacted]	治験対象疾患	188	150
Investigator Choice	11541004	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]NOV2C[redacted]	治験対象疾患	81	1
Investigator Choice	11561007	日本人	女性	5[redacted]	[redacted]DEC2C[redacted]	治験対象疾患	126	2
Investigator Choice	11651002	白人	男性	7[redacted]	10JAN2013	治験対象疾患	64	30
Investigator Choice	11701002	白人	男性	8[redacted]	10OCT2012	治験対象疾患	272	191
Investigator Choice	11761003	その他	女性	7[redacted]	21SEP2011	治験対象疾患	480	142
Investigator Choice	11761004	その他	男性	8[redacted]	22DEC2011	治験対象疾患	19	7
Investigator Choice	11801001	その他	男性	6[redacted]	10MAY2012	自家移植後の感染性ショック	250	58
Investigator Choice	11801002	その他	女性	6[redacted]	26JUN2012	治験対象疾患	237	113
Investigator Choice	11811001	白人	男性	6[redacted]	02FEB2012	治験対象疾患	105	30
Investigator Choice	11911001	白人	男性	7[redacted]	18APR2012	治験対象疾患	194	35
Investigator Choice	11911002	白人	男性	7[redacted]	07JUN2012	続発性の悪性黒色腫	523	107
Investigator Choice	11911005	白人	女性	7[redacted]	23APR2013	治験対象疾患	144	70
Investigator Choice	11961003	白人	女性	5[redacted]	30APR2012	治験対象疾患	61	32
Investigator Choice	11971001	白人	女性	7[redacted]	12OCT2011	治験対象疾患	282	121
Investigator Choice	11971003	白人	男性	7[redacted]	16NOV2011	治験対象疾患	276	1
Investigator Choice	11971005	白人	男性	5[redacted]	07AUG2012	治験対象疾患	359	2
Investigator Choice	11971006	白人	男性	5[redacted]	29AUG2012	治験対象疾患	112	2
Investigator Choice	11971008	白人	男性	6[redacted]	18SEP2012	治験対象疾患	173	29
Investigator Choice	12001002	白人	女性	7[redacted]	14FEB2013	治験対象疾患	31	2
Investigator Choice	12001003	白人	男性	6[redacted]	30APR2013	治験対象疾患	38	32
Investigator Choice	12091002	白人	女性	5[redacted]	23APR2012	治験対象疾患	28	22

Table 1.10 死亡例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
Investigator Choice	12091003	白人	女性	5[redacted]	30JUL2012	治験対象疾患	188	86
Investigator Choice	12111002	白人	女性	7[redacted]	07AUG2012	治験対象疾患	21	3
Investigator Choice	12151001	白人	男性	7[redacted]	29NOV2011	治験対象疾患	124	39
Investigator Choice	12151003	白人	男性	7[redacted]	29DEC2011	治験薬毒性	287	142
Investigator Choice	12151005	白人	男性	8[redacted]	09APR2013	不明	283	135
Investigator Choice	12211004	白人	男性	7[redacted]	06NOV2012	治験対象疾患	210	46
Investigator Choice	12231005	白人	男性	7[redacted]	04JUN2012	治験対象疾患	245	92
Investigator Choice	12231008	白人	女性	7[redacted]	02JUL2012	治験対象疾患	346	71
Investigator Choice	12401006	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	7[redacted]	02AUG2012	治験対象疾患	47	2
Investigator Choice	12461001	その他	女性	7[redacted]	02FEB2012	治験対象疾患	90	32
Investigator Choice	12471002	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]OCT20[redacted]	治験対象疾患	187	2
Investigator Choice	12471008	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]UL20[redacted]	治験対象疾患	453	98
Investigator Choice	12471009	日本人	女性	5[redacted]	[redacted]AUG20[redacted]	治験対象疾患	226	107
Investigator Choice	12471016	日本人	女性	7[redacted]	[redacted]MAY20[redacted]	治験対象疾患	91	2
Investigator Choice	12471017	日本人	女性	6[redacted]	[redacted]MAY20[redacted]	治験対象疾患	198	36
Investigator Choice	12551001	白人	男性	7[redacted]	11OCT2012	治験対象疾患	98	58
Investigator Choice	12561001	白人	男性	3[redacted]	07FEB2012	治験対象疾患	171	72
Investigator Choice	12581002	白人	男性	7[redacted]	28MAR2012	治験対象疾患	414	155
Investigator Choice	12611001	白人	男性	6[redacted]	18APR2012	治験対象疾患	422	92
Investigator Choice	12791001	日本人	男性	7[redacted]	[redacted]UN20[redacted]	治験対象疾患	196	58
Investigator Choice	12791003	日本人	男性	6[redacted]	[redacted]EP20[redacted]	治験対象疾患	119	31

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 1.11 死亡例一覧 (B1931016 (3129K1-103) Dataset creation: 14JAN2016) 17:17, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	初回投与日	死亡理由	死亡日 (Days)	投与期間 (Days)
対象被験者なし								

死亡日: 初回投与日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10021002	アジア人	女性	4[redacted]	腫瘍崩壊症候群	2	2	15	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021004	白人	女性	2[redacted]	大腸菌性菌血症	84	4	79	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10051001	日本人	男性	4[redacted]	好中球減少性敗血症	4	15	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					多臓器不全	6	14	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					脳膿瘍	6	14	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症性塞栓	6	14	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	15	5	1	関連あり	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
					好中球減少性敗血症	19	1	1	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10071002	白人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	41	5	36	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					頚部痛	70	4	36	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					頭痛	70	4	36	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10081002	日本人	男性	4[redacted]	アレルギー性皮膚炎	11	4	84	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					アレルギー性皮膚炎	14	4	84	関連あり	Grade 1	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	145	30	84	関連あり	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	175	1	84	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10091002	白人	男性	2[redacted]	真菌性副鼻腔炎	17	10	8	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症性ショック	21	6	8	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					肺炎	21	5	8	関連なし	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					肺炎	26	1	8	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10141007	白人	女性	2[redacted]	胆嚢炎	22	8	72	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	126	56	72	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	182	1	72	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10141010	白人	男性	5[redacted]	熱性感染症	40	7	64	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	125	71	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10171001	白人	女性	5[redacted]	腹痛	99	6	92	関連なし	Grade 2	入院，腹腔鏡検査	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10181001	白人	女性	5[redacted]	小腸閉塞	44	5	106	関連なし	Grade 3	薬剤投与，静脈内補液および2日間絶食	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	78	5	106	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					インフルエンザ	79	12	106	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	120	18	106	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10181002	アジア人	男性	2[redacted]	インフルエンザ	113	4	127	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10191001	アジア人	男性	2[redacted]	左室機能不全	7	7	1	関連あり	Grade 2	血漿製剤の輸血（3ユニット）	未回復	重篤
					敗血症	13	1	1	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10241001	アジア人	男性	5[redacted]	口内炎	11	8	102	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	11	18	102	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10281003	白人	女性	7[redacted]	感染	40	8	149	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10291001	白人	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	3	26	36	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					気道感染	61	7	36	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10301002	白人	男性	2[redacted]	肝静脈血栓症	92	11	68	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10451001	アジア人	女性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	2	21	50	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10461001	アジア人	男性	2[redacted]	疲労	20	7	62	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	21	1	62	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	55	34	62	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					カンジダ感染	68	30	62	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10471001	白人	男性	7[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	91	78	70	関連あり	Grade 3	処置なし	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10471003	白人	男性	7[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	238	27	182	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10471005	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	15	7	70	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10471007	その他	男性	5[redacted]	発熱	1	4	43	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					膵炎	31	8	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	34	5	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					敗血症	66	13	43	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10471011	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	36	3	16	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	41	4	16	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10521001	白人	女性	3[redacted]	コロナウイルス感染	62	14	149	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					急性腎不全	72	2	149	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					好中球減少症	113	3	149	関連あり	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					高血糖	163	31	149	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					貧血	163	2	149	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10521006	白人	男性	4[redacted]	菌血症	9	9	65	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10521007	白人	男性	3[redacted]	口内炎	9	3	37	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10521011	白人	男性	6[redacted]	無力症	9	3	19	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					転倒	11	1	19	関連なし	Grade 1	処置なし	回復	重篤
					血尿	16	5	19	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					菌血症	18	3	19	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					疾患進行	36	1	19	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10581001	白人	女性	3[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	39	26	15	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10661002	白人	男性	6[redacted]	心房細動	3	1	15	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					疾患進行	31	1	15	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10701001	日本人	女性	3[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	129	104	58	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10701004	日本人	男性	6[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	120	30	43	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10711001	日本人	女性	6[redacted]	好中球減少性敗血症	21	10	77	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10841002	白人	男性	5[redacted]	ブドウ球菌性敗血症	63	37	35	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10861001	白人	女性	3[redacted]	真菌感染	18	22	64	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					頭痛	70	13	64	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					無力症	70	13	64	関連なし	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
					悪心	82	1	64	関連なし	Grade 4	不明	未回復	重篤
					疾患進行	82	1	64	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10861014	白人	男性	7[redacted]	発熱	187	39	149	関連なし	Grade 3	本有害事象に対する追加治療のため，他院へ入院	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10861018	白人	女性	5[redacted]	発熱	91	13	66	関連なし	Grade 1	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10891004	白人	女性	6[redacted]	ブドウ球菌性敗血症	59	17	55	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					片側失明	65	98	55	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10941010	白人	男性	6[redacted]	乳酸アシドーシス	8	4	15	関連あり	Grade 3	薬剤投与，血液培養	回復	重篤
					高血糖	9	3	15	関連あり	Grade 3	薬剤投与，血液培養，セフェピムおよびバンコマイシンの投与開始	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11071004	白人	女性	4[redacted]	下腹部痛	73	5	63	関連なし	Grade 4	入院，骨盤のCT撮影，腹部のMRI撮影	未回復	重篤
					出血性ショック	77	1	63	関連なし	Grade 5	入院	回復	重篤
					心停止	77	1	63	関連なし	Grade 5	入院	回復	重篤
					腹腔内出血	77	1	63	関連なし	Grade 5	入院	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11101001	その他	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	25	4	73	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11101003	白人	男性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	31	10	178	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	149	8	178	関連あり	Grade 3	薬剤投与，X線撮影	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11141006	その他	男性	4[redacted]	下部消化管出血	5	3	168	関連なし	Grade 2	入院	回復	重篤
					大腸菌性菌血症	22	29	168	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					クロストリジウム・ディフィシレ感	23	28	168	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	185	11	168	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	186	10	168	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11151002	白人	女性	7[redacted]	発熱	48	12	39	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11171002	白人	女性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	4	7	36	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11181001	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	21	9	43	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					疾患進行	57	1	43	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11301001	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	131	14	124	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					腸管虚血	133	11	124	関連あり	Grade 4	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
					敗血症性ショック	133	11	124	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					腸管虚血	144	1	124	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
					敗血症性ショック	144	1	124	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11301004	白人	男性	5[redacted]	菌血症	1	6	57	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					蜂巣炎	31	5	57	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11311001	白人	女性	2[redacted]	神経系障害	8	61	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					左室機能不全	22	190	15	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					悪心	23	57	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					嘔吐	23	57	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	11341002	白人	男性	2[redacted]	腸間膜出血	149	65	148	関連あり	Grade 4	薬剤投与，試験開腹	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11351001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	4[redacted]	胸痛	42	3	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	42	3	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11351006	白人	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	18	11	15	関連あり	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					ブドウ球菌性菌血症	21	14	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11361001	白人	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	9	4	68	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	118	36	68	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11381001	白人	女性	4[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	72	80	37	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11431001	白人	男性	3[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	155	21	36	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11431003	白人	女性	6[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	176	21	117	関連あり	Grade 4	死亡（2015年7月5日）	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11501001	白人	女性	5[redacted]	肺炎	14	14	99	関連なし	Grade 3	薬剤投与，胸部のCT撮影	回復したが後遺症あり	重篤
					上部消化管出血	29	5	99	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					急性冠動脈症候群	75	2	99	関連なし	Grade 3	薬剤投与，循環器専門医の診察，心電図，エコー，CT血管造影	回復したが後遺症あり	重篤
					急性腎不全	77	2	99	関連なし	Grade 3	血液透析	回復	重篤
					腹水	94	25	99	関連あり	Grade 3	薬剤投与，穿刺ドレナージ	回復	重篤
					腹痛	94	2	99	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11511004	白人	男性	2[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	14	17	1	関連あり	Grade 2	薬剤投与	未回復	重篤
					シュードモナス性菌血症	28	2	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					シュードモナス性敗血症	30	1	1	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11511005	白人	女性	6[redacted]	出血性胃炎	119	92	115	関連なし	Grade 3	薬剤投与，輸血	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	258	32	115	関連あり	Grade 2	不明	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11511007	白人	女性	3[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	110	12	66	関連あり	Grade 1	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11511010	白人	男性	2[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	106	26	64	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	132	1	64	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11651003	白人	女性	6[redacted]	腫瘍崩壊症候群	2	6	58	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11651004	白人	男性	4[redacted]	帯状疱疹	20	6	120	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	132	11	120	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	226	28	120	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					多臓器不全	247	6	120	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					多臓器不全	253	1	120	関連あり	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11671002	白人	女性	5[redacted]	医療機器関連感染	37	3	65	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	11681001	白人	女性	4[redacted]	肺炎	3	7	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	10	1	1	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11771001	白人	男性	7[redacted]	好中球減少性敗血症	17	12	161	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11781001	白人	女性	7[redacted]	心筋梗塞	39	6	119	関連なし	Grade 2	薬剤投与，心臓カテーテル，心電図，エコー，胸部X線	回復	重篤
					うっ血性心不全	56	7	119	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					真菌性尿路感染	94	19	119	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					大腸潰瘍	99	60	119	関連なし	Grade 2	結腸内視鏡検査	未回復	重篤
					胸水	143	16	119	関連なし	Grade 2	薬剤投与，胸腔穿刺	未回復	重篤
					水分過負荷	143	16	119	関連なし	Grade 2	薬剤投与	未回復	重篤
					虚血性大腸炎	145	13	119	関連なし	Grade 4	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
					虚血性大腸炎	158	1	119	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11801009	白人	男性	5[redacted]	骨壊死	6	20	22	関連なし	Grade 3	処置なし	未回復	重篤
					骨梗塞	6	20	22	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症	7	18	22	関連なし	Grade 3	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
					疼痛	14	12	22	関連なし	Grade 2	薬剤投与	未回復	重篤
					呼吸不全	25	1	22	関連なし	Grade 4	死亡	未回復	重篤
					心膜炎	25	1	22	関連なし	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
					全身性カンジダ	25	1	22	関連なし	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
					敗血症	25	1	22	関連なし	Grade 5	死亡（処置なし）	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11801010	白人	男性	3[redacted]	背部痛	100	5	99	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					頭蓋内出血	121	4	99	関連なし	Grade 4	手術室への搬送（2015年1月18日）	未回復	重篤
					疾患進行	124	1	99	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11821001	白人	男性	7[redacted]	硬膜下血腫	12	27	15	関連なし	Grade 2	処置なし	未回復	重篤
					疾患進行	38	1	15	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11851001	白人	男性	6[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	140	13	98	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11851002	白人	女性	6[redacted]	血小板減少症	2	27	1	関連あり	Grade 4	血小板製剤の輸血	回復したが後遺症あり	重篤
					尿路感染	2	33	1	関連なし	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	2	7	1	関連あり	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					無力症	2	33	1	関連あり	Grade 3	入院	回復したが後遺症あり	重篤
					肺感染	7	52	1	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	11861005	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	57	12	54	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					疾患進行	68	1	54	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	11891004	その他	女性	5[redacted]	疾患進行	28	1	9	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12111001	その他	男性	6[redacted]	憩室炎	16	16	48	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					アデノウイルス性上気道感染	56	5	48	関連なし	Grade 3	薬剤投与，胸部のCT撮影，胸部のX線撮影，顎顔面／副鼻腔のCT撮影	回復	重篤
					パラインフルエンザウイルス感染	56	5	48	関連なし	Grade 3	薬剤投与，胸部のCT撮影，胸部のX線撮影，顎顔面／副鼻腔のCT撮影	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	136	33	48	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	169	1	48	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12121002	アジア人	女性	7[redacted]	肺炎	80	25	71	関連あり	Grade 4	薬剤投与，感染源（ウィルス，細菌，ニューモシスティス）特定のため検査結果の待機中。セフトリアキソン，アジスロマイシンおよび BACTRIM DS 2錠を投与中（8時間おき）。要酸素吸入。	未回復	重篤
					急性呼吸窮迫症候群	104	1	71	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12151001	アジア人	女性	4[redacted]	好中球減少症	17	2	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					白血球減少症	17	2	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					好中球減少症	22	3	162	関連あり	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					好中球減少症	29	4	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					白血球減少症	29	4	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					好中球減少症	37	3	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					好中球減少症	92	29	162	関連あり	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					好中球減少症	155	2	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	164	10	162	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					好中球減少症	165	2	162	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	12151002	アジア人	女性	3[redacted]	肺炎	121	26	113	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					呼吸不全	126	22	113	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症性ショック	144	4	113	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					肺炎	147	1	113	関連あり	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12451002	白人	男性	6[redacted]	腸球菌性菌血症	17	16	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	17	11	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱	57	1	64	関連あり	Grade 1	処置なし	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	57	7	64	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					腹痛	71	8	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					腸球菌性敗血症	72	33	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	73	32	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					真菌血症	79	26	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					セラチア性菌血症	80	25	64	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12451003	白人	女性	6[redacted]	胃腸出血	9	2	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					胃腸出血	10	1	1	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
					敗血症	10	1	1	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12481002	その他	男性	6[redacted]	大腸菌性敗血症	24	1	29	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12531001	その他	女性	2[redacted]	上腹部痛	70	9	64	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12551001	その他	女性	7[redacted]	背部痛	109	40	98	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12631003	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	2[redacted]	関節痛	1	6	15	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	30	16	15	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	12721004	日本人	女性	4[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	75	3	29	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	77	4	29	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	80	1	29	関連あり	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10021005	白人	女性	2[redacted]	咽頭狭窄	28	5	7	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					食道狭窄	28	5	7	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					嚥下障害	28	5	7	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10041001	日本人	男性	3[redacted]	敗血症	13	2	6	関連あり	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	60	3	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Investigator Choice	10051003	日本人	男性	6[redacted]	低血圧	62	2	40	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10071001	白人	女性	5[redacted]	虫垂炎	19	7	6	関連なし	Grade 3	虫垂切除（腹部CTを2013年4月12日に実施）	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	29	3	6	関連あり	Grade 3	胸水および胸膜感染評価のための胸部X線検査	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	10081004	日本人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	13	10	8	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10091004	白人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	4	3	36	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					汎血球減少症	45	4	36	関連なし	Grade 4	輸血	回復	重篤
Investigator Choice	10091006	白人	女性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	18	28	7	関連あり	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
Investigator Choice	10091007	白人	男性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	15	5	63	関連あり	Grade 3	薬剤投与，入院および血小板製剤の輸血（2014年8月19日）	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	45	9	63	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	75	3	63	関連あり	Grade 3	薬剤投与，入院（2014年10月18日）	回復	重篤
Investigator Choice	10111001	白人	男性	3[redacted]	口内炎	9	33	47	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					粘膜の炎症	9	33	47	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					大腸菌性敗血症	52	15	47	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	52	15	47	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10111002	白人	男性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	14	15	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					細菌感染	34	32	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					カンジダ感染	42	191	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与，肝生検	未回復	重篤
					肝膿瘍	42	191	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与，肝生検	未回復	重篤
Investigator Choice	10121005	白人	男性	6[redacted]	敗血症	10	3	5	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10141001	白人	男性	6[redacted]	ブドウ球菌性敗血症	7	2	7	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					ブドウ球菌性敗血症	9	27	7	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					疾患進行	35	1	7	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10141003	白人	男性	6[redacted]	血栓性静脈炎	27	18	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与，外科的切開	回復	重篤
Investigator Choice	10141009	白人	男性	3[redacted]	疾患進行	68	1	42	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10231002	白人	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	14	9	5	関連あり	Grade 4	薬剤投与，X線撮影	回復	重篤
Investigator Choice	10271001	白人	女性	3[redacted]	頭蓋内出血	38	1	6	関連あり	Grade 4	処置なし	回復	重篤
					頭蓋内出血	39	1	6	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10291002	白人	男性	3[redacted]	シュードモナス性菌血症	7	23	6	関連あり	Grade 2	抗菌薬療法（併用療法として報告済み）	未回復	重篤
					発熱性好中球減少症	7	21	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					呼吸不全	25	5	6	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					多臓器不全	29	1	6	関連あり	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10341004	白人	男性	2[redacted]	血小板減少症	48	25	43	関連なし	Grade 4	血小板輸血	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	10351002	白人	男性	3[redacted]	シュードモナス菌性肺炎	41	3	33	関連なし	Grade 4	薬剤投与，集中治療室での管理，輸血，挿管	回復	重篤
					シュードモナス菌性肺炎	44	1	33	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10471002	白人	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	3	13	7	関連あり	Grade 3	ニューラスタをニューポジェンへ変更	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	39	5	7	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10471008	その他	男性	4[redacted]	クレブシエラ感染	4	47	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Investigator Choice	10471009	その他	男性	6[redacted]	敗血症	14	9	91	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					心房細動	15	8	91	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					敗血症	40	8	91	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					尿路感染	68	8	91	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					大腸菌性菌血症	100	6	91	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10491002	白人	男性	5[redacted]	腸管虚血	15	10	3	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症	15	7	3	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	15	10	3	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症	24	1	3	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10521002	白人	男性	6[redacted]	呼吸不全	25	8	6	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					呼吸不全	33	1	6	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10521010	白人	女性	6[redacted]	硬膜下血腫	19	28	6	関連なし	Grade 3	頭部のCT撮影	回復	重篤
					大腸菌性菌血症	19	10	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10551002	アジア人	男性	2[redacted]	神経系障害	7	21	62	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					敗血症	9	8	62	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					神経系障害	62	10	62	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10581013	白人	男性	4[redacted]	大腸菌性敗血症	49	18	41	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					低血圧	49	12	41	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10581014	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	5[redacted]	高ビリルビン血症	15	8	6	関連あり	Grade 3	腹部の超音波検査	回復	重篤
Investigator Choice	10591002	アジア人	男性	5[redacted]	敗血症性ショック	31	1	12	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10631009	白人	男性	6[redacted]	壊孔性腸炎	28	10	9	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10631011	白人	男性	2[redacted]	敗血症性ショック	13	4	8	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					脳血管発作	23	47	8	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	10661004	白人	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	9	20	47	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	10671002	アジア人	男性	2[redacted]	下痢	12	2	7	関連あり	Grade 2	24時間未満の入院（2013年12月30日作成の重篤な有害事象報告書参照），輸液の静脈注入（退院記録への記述はあるが，リストへの掲載はなし）	回復	重篤
Investigator Choice	10671003	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	33	8	7	関連あり	Grade 3	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10681001	白人	男性	4[redacted]	好中球減少性敗血症	9	11	6	関連あり	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					全身性真菌症	15	4	6	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					全身性真菌症	19	1	6	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10691001	日本人	男性	6[redacted]	疾患進行	43	1	6	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	10771001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	12	16	49	関連あり	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					敗血症	60	17	49	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	60	9	49	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					呼吸不全	64	9	49	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10801002	白人	女性	7[redacted]	敗血症	56	9	49	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10821001	白人	女性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	14	8	41	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					好中球減少性敗血症	49	16	41	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10821002	白人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	20	14	8	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10841001	白人	女性	5[redacted]	気管支肺アスペルギルス症	38	403	3	関連あり	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Investigator Choice	10851002	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	10	16	7	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					敗血症	12	29	7	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					腹痛	53	6	7	関連あり	Grade 4	経鼻胃管留置	回復	重篤
					回腸穿孔	91	33	7	関連あり	Grade 4	回腸の重複部位切除（DUAL ILEAL RESECTION）	未回復	重篤
Investigator Choice	10861002	白人	男性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	9	4	68	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10861010	白人	男性	5[redacted]	クレブシエラ性菌血症	3	4	3	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					蜂巣炎	5	3	3	関連なし	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
					クレブシエラ性菌血症	7	1	3	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10861015	白人	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	22	14	8	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	10891007	白人	女性	2[redacted]	好中球減少性敗血症	8	25	6	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11071002	白人	男性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	17	11	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	11071003	白人	男性	2[redacted]	肛門周囲痛	9	346	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Investigator Choice	11151003	白人	女性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	23	9	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11211001	その他	男性	2[redacted]	菌血症	8	25	8	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					全身性カンジダ	8	26	8	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					敗血症	33	1	8	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	11211002	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	15	6	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					低血圧	33	3	6	関連なし	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					発熱	33	3	6	関連なし	Grade 1	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11281002	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	3[redacted]	好中球減少性敗血症	14	8	7	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11301003	白人	男性	5[redacted]	発熱	10	13	5	関連あり	Grade 1	薬剤投与	回復	重篤
					汎血球減少症	10	13	5	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11301005	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	15	7	5	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11311004	白人	女性	2[redacted]	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	38	6	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11351002	白人	女性	7[redacted]	ブドウ球菌性菌血症	8	12	36	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11351004	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	8	22	5	関連あり	Grade 3	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	11351005	その他	男性	3[redacted]	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	30	467	6	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Investigator Choice	11391001	白人	女性	6[redacted]	高血圧	47	1	39	関連あり	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					敗血症性ショック	47	17	39	関連あり	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	47	17	39	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11421003	白人	女性	5[redacted]	発熱	48	18	8	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11481006	白人	男性	3[redacted]	真菌性肺炎	6	24	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与，CT撮影	未回復	重篤
					疾患進行	29	1	6	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	11701002	白人	女性	4[redacted]	硬膜下血腫	15	31	8	関連なし	Grade 3	血小板製剤の輸血（出血防止）	回復	重篤
Investigator Choice	11801011	白人	女性	2[redacted]	高ビリルビン血症	4	5	5	関連なし	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					高ビリルビン血症	9	6	5	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					シュードモナス性菌血症	12	4	5	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					高ビリルビン血症	14	5	5	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	11861002	白人	男性	5[redacted]	真菌性肺炎	34	16	7	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11871001	その他	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	11	15	6	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	11881001	白人	男性	5[redacted]	気道浮腫	8	4	7	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					真菌性壊死性筋膜炎	23	38	7	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					呼吸不全	33	28	7	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931022 Dataset creation: 26JUL2016) 17:33, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	11891003	その他	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	10	3	3	関連あり	Grade 3	薬剤投与，腹部のCT撮影，胸部のX線撮影，骨盤のCT撮影	回復	重篤
					真菌性肺炎	27	81	3	関連なし	Grade 3	薬剤投与，胸部のX線撮影，胸部のCT撮影（造影剤あり）	回復	重篤
Investigator Choice	11891006	白人	男性	5[redacted]	硬膜下血腫	2	29	4	関連なし	Grade 4	薬剤投与，重篤な有害事象の診断のための頭部のCT撮影	未回復	重篤
					敗血症	29	2	4	関連なし	Grade 4	胸部のX線撮影	未回復	重篤
					呼吸不全	30	1	4	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
					疾患進行	30	1	4	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Investigator Choice	12361001	アジア人	男性	1[redacted]	呼吸不全	10	1	1	関連あり	Grade 5	被験者が他院に滞在のため，処置ができず。	回復	重篤
					肺感染	10	1	1	関連あり	Grade 5	被験者が他院に滞在のため，処置は不明。	回復	重篤
Investigator Choice	12361002	アジア人	女性	2[redacted]	肺感染	13	155	3	関連あり	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Investigator Choice	12501001	その他	女性	3[redacted]	高ビリルビン血症	21	13	6	関連なし	Grade 4	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
					鼻出血	32	7	6	関連なし	Grade 4	処置なし	未回復	重篤
					多臓器不全	37	2	6	関連なし	Grade 4	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
					多臓器不全	38	1	6	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931010 Dataset creation: 26JUL2016) 17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10011002	白人	男性	6[redacted]	急性腎不全	12	54	1	関連なし	Grade 3	処置なし	未回復	重篤
					発熱性好中球減少症	12	8	1	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011004	その他	男性	6[redacted]	失神寸前の状態	9	3	50	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011008	白人	男性	2[redacted]	敗血症性ショック	80	1	51	関連あり/不明	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011011	白人	女性	3[redacted]	蜂巣炎	4	32	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011016	白人	男性	5[redacted]	高ビリルビン血症	113	8	92	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	113	2	92	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011017	白人	女性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	233	2	205	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011018	白人	男性	2[redacted]	肺炎	123	11	120	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10011021	詳細不明	男性	3[redacted]	硬膜下血腫	89	4	288	関連あり/不明	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					便秘	89	4	288	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021001	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	21	6	146	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021002	白人	男性	6[redacted]	眼窩周囲蜂巣炎	28	35	176	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021003	白人	男性	4[redacted]	菌血症	12	8	133	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021006	白人	女性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	148	35	134	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					腸球菌性菌血症	161	22	134	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					胆管炎	162	25	134	関連なし	Grade 3	内視鏡的逆行性胆道膵管撮影	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021008	白人	女性	2[redacted]	膵炎	3	5	137	関連あり/不明	Grade 2	腹部超音波検査の実施	回復	重篤
					神経学的症状	165	4	137	関連なし	Grade 3	入院，脳MRI検査	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021009	白人	女性	6[redacted]	腹水	78	36	57	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021011	白人	男性	6[redacted]	医療機器関連感染	106	11	69	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021015	白人	男性	2[redacted]	頭痛	87	6	120	関連なし	Grade 3	入院	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021018	白人	女性	4[redacted]	関節痛	11	6	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与，入院	回復したが後遺症あり	重篤
					骨痛	11	6	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与，入院	回復したが後遺症あり	重篤
					骨痛	29	16	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					高血圧	33	3	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					膵炎	33	9	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021019	その他	女性	2[redacted]	大腸炎	85	6	92	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与，入院	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	99	419	92	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					腹水	99	8	92	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021022	白人	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	29	1	21	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					疾患進行	46	1	21	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931010 Dataset creation: 26JUL2016)

17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10021026	白人	女性	7[redacted]	難聴	46	126	95	関連なし	Grade 3	処置なし	未回復	重篤
					低ナトリウム血症	57	4	95	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					失神	89	3	95	関連なし	Grade 3	入院	回復	重篤
					腹水	102	70	95	関連あり/不明	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					筋力低下	117	55	95	関連なし	Grade 3	入院	未回復	重篤
					末梢性ニューロパチー	117	55	95	関連なし	Grade 2	入院	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021029	白人	男性	3[redacted]	血小板減少症	8	15	43	関連あり/不明	Grade 4	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021030	白人	男性	4[redacted]	発熱	51	7	99	関連なし	Grade 1	処置なし	回復	重篤
					成長障害	121	104	99	関連なし	Grade 2	入院	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10021033	白人	女性	3[redacted]	脱水	4	96	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10031004	白人	男性	6[redacted]	中枢神経系新生物	2	13	11	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					脳症	5	10	11	関連なし	Grade 3	処置なし	未回復	重篤
					疾患進行	14	1	11	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10031005	白人	男性	5[redacted]	四肢痛	36	6	22	関連なし	Grade 3	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10031006	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	28	9	71	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	69	7	71	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10031007	白人	男性	5[redacted]	疾患進行	28	1	15	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10031008	アジア人	男性	5[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	125	5	49	関連あり/不明	Grade 4	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	130	1	49	関連あり/不明	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10041003	白人	女性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	19	9	140	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10041005	アジア人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	6	6	182	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10041006	白人	男性	4[redacted]	疾患進行	22	1	8	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10041007	アジア人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	11	7	79	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	87	25	79	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	112	1	79	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10051002	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	5[redacted]	鼻出血	23	15	15	関連なし	Grade 1	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10061001	アジア人	女性	2[redacted]	関節痛	40	3	133	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					口腔障害	40	3	133	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10061002	白人	女性	5[redacted]	精神状態変化	43	3	113	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	127	23	113	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					精神状態変化	127	16	113	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					脱水	132	11	113	関連なし	Grade 2	薬剤投与	回復	重篤
					腹水	144	81	113	関連あり/不明	Grade 2	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10061003	白人	男性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	126	8	98	関連なし	Grade 4	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931010 Dataset creation: 26JUL2016) 17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10061006	白人	男性	3[redacted]	腫瘍崩壊症候群	3	12	14	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	16	37	14	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10101002	白人	男性	2[redacted]	四肢膿瘍	18	24	101	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10101003	その他	男性	2[redacted]	胆嚢炎	26	5	37	関連なし	Grade 4	薬剤投与	回復	重篤
					大腸炎	40	10	37	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10101004	白人	男性	2[redacted]	肺炎	60	6	46	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10101005	その他	男性	2[redacted]	真菌性肺炎	38	11	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					肺炎	54	17	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					硬膜下血腫	63	19	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10101006	アジア人	男性	3[redacted]	背部痛	10	2	53	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111002	白人	男性	2[redacted]	血小板減少症	5	32	78	関連あり/不明	Grade 4	血液および血小板の補助療法（BLOOD AND PLATELET SUPPORTIVE CARE）	回復したが後遺症あり	重篤
					好中球減少症	5	32	78	関連あり/不明	Grade 4	支援的ケア	回復したが後遺症あり	重篤
					鼻出血	5	2	78	関連なし	Grade 1	処置なし	回復したが後遺症あり	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111003	白人	男性	5[redacted]	下痢	20	25	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発疹	20	25	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	20	1	43	関連あり/不明	Grade 3	支援的ケア	回復したが後遺症あり	重篤
					錯乱状態	48	3	43	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111004	白人	男性	6[redacted]	血小板減少症	3	21	155	関連あり/不明	Grade 4	支援的ケア	回復したが後遺症あり	重篤
					好中球減少症	8	16	155	関連あり/不明	Grade 4	薬剤投与，補助療法	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	183	50	155	関連なし	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	214	19	155	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111006	白人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	1	4	43	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	89	36	43	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111007	白人	男性	2[redacted]	発熱性好中球減少症	1	3	106	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111010	白人	男性	2[redacted]	胸水	2	7	1	関連なし	Grade 4	胸腔穿刺	未回復	重篤
					疾患進行	8	1	1	関連なし	Grade 5	処置なし	回復	重篤

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931010 Dataset creation: 26JUL2016) 17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Inotuzumab Ozogamicin	10111012	白人	男性	2[redacted]	急性膵炎	20	4	112	関連あり/不明	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					インフルエンザ性肺炎	47	25	112	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					ブドウ球菌性敗血症	47	25	112	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤
					急性骨髄性白血病	112	129	112	関連あり/不明	Grade 4	薬剤投与	未回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111013	詳細不明	男性	2[redacted]	好中球減少症	15	35	15	関連あり/不明	Grade 3	支援的ケア	未回復	重篤
					ステノトロフォモナス性敗血症	41	8	15	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復したが後遺症あり	重篤
					壊死性筋膜炎	41	9	15	関連なし	Grade 4	洗浄およびデブリードマン	未回復	重篤
					ステノトロフォモナス性敗血症	49	1	15	関連なし	Grade 5	薬剤投与	回復	重篤
Inotuzumab Ozogamicin	10111014	白人	女性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	9	4	80	関連なし	Grade 3	薬剤投与	回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準

Table 2.3 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931001 (3129K5-2005) Dataset creation: 14JAN2016) 17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000003	白人	男性	4[redacted]	腹痛	12	3	46	関連なし	Grade 2		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000031	白人	女性	7[redacted]	蜂巣炎	99	17	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000036	白人	男性	7[redacted]	高カルシウム血症	4	8	46	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					血中クレアチニン増加	11	8	46	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					高カルシウム血症	11	8	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					高カルシウム血症	11	8	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000104	白人	男性	4[redacted]	発熱	28	11	4	関連なし	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000180	白人	男性	6[redacted]	医療機器関連感染	6	18	53	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					血小板数減少	10	8	53	関連あり	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000183	白人	女性	5[redacted]	血小板減少症	10	8	32	関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
					血小板減少症	10	277	32	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					血小板減少症	41	16	32	関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
					血小板減少症	63	7	32	関連あり	Grade 4	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000185	白人	男性	5[redacted]	血小板減少症	11	7	67	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					血小板減少症	48	8	67	関連あり	Grade 4	減量	回復	重篤
					血小板減少症	117	12	67	関連なし	Grade 4		回復	重篤
					血小板減少症	129	110	67	関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000201	アジア人	男性	5[redacted]	メレナ	86	6	74	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000406	その他	女性	5[redacted]	医療機器関連感染	5	18	49	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					医療機器関連感染	5	18	49	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					医療機器関連感染	5	170	49	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					腎不全	12	25	49	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					腎不全	12	163	49	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					腎不全	12	163	49	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					腎不全	12	163	49	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					腎不全	12	163	49	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000416	白人	男性	6[redacted]	血小板減少症	10	8	53	関連あり	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000417	白人	男性	6[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	74	13	51	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000478	その他	女性	5[redacted]	好中球減少症	45	12	59	関連なし	Grade 4		回復	重篤
					血小板減少症	105	27	59	関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	未回復	重篤
					血小板減少症	105	27	59	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					敗血症	114	18	59	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000496	白人	男性	6[redacted]	下気道感染	19	7	4	関連あり	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000428	白人	男性	5[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	200	117	142	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	200	117	142	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000429	白人	男性	7[redacted]	エンテロバクター感染	80	21	44	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
					エンテロバクター性肺炎	80	21	44	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					多臓器障害	94	7	44	関連なし	Grade 5		死亡	重篤

Table 2.3 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931001 (3129K5-2005) Dataset creation: 14JAN2016) 17:34, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000431	白人	女性	6[redacted]	ブドウ球菌感染	99	54	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					腎不全	101	14	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					高ビリルビン血症	105	4	46	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					高ビリルビン血症	110	15	46	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					高ビリルビン血症	126	37	46	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000434	アジア人	男性	3[redacted]	肝炎	110	8	46	関連あり	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000435	白人	男性	6[redacted]	浮腫	9	26	4	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
					腹水	9	26	4	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000596	白人	男性	6[redacted]	非ホジキンリンパ腫	6	362	4	関連なし	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000621	アジア人	女性	5[redacted]	悪心	38	7	25	関連あり	Grade 2		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000836	白人	女性	5[redacted]	形成不全	82	3	46	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000856	白人	男性	4[redacted]	脳症	28	10	25	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000857	白人	男性	5[redacted]	有熱性骨髄無形成	76	4	46	関連なし	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	000858	白人	男性	6[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	97	25	46	関連あり	Grade 3		回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.4 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931002 (3129K1-100) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00010007	白人	女性	5[redacted]	下痢	13	7	92	おそらく関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					発熱	13	7	92	おそらく関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					嘔吐	13	7	92	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00040034	白人	男性	7[redacted]	腕神経叢障害	60	13	43	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					腕神経叢障害	60	13	43	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					無力症	63	10	43	おそらく関連なし	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
					無力症	63	10	43	おそらく関連なし	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00050042	白人	男性	5[redacted]	血小板減少症	8	8	1	おそらく関連あり	Grade 4		回復	重篤
					血小板減少症	8	9	1	おそらく関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					呼吸不全	13	4	1	可能性あり	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					呼吸不全	13	4	1	可能性あり	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					肺炎	13	4	1	可能性あり	Grade 5	複数処置	死亡	重篤
					血小板減少症	15	2	1	おそらく関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060052	白人	女性	5[redacted]	好中球減少症	99	7	183	おそらく関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱	143	1	183	可能性あり	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	189	12	183	可能性あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060055	白人	男性	6[redacted]	血小板減少症	4	5	22	明らかに関連あり	Grade 3		回復	重篤
					血中乳酸脱水素酵素増加	45	48	22	おそらく関連なし		投与量の変更なし	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060057	その他	女性	4[redacted]	肝機能検査異常	2	17	36	おそらく関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	回復	重篤
					肝機能検査異常	2	410	36	おそらく関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
					肝機能検査異常	2	410	36	おそらく関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
					肝機能検査異常	18	36	36	おそらく関連あり	Grade 2	投与量の変更なし	未回復	重篤
					肝機能検査異常	18	394	36	おそらく関連あり	Grade 2	投与量の変更なし	未回復	重篤
					血小板減少症	44	10	36	おそらく関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00060058	白人	女性	5[redacted]	発熱	16	2	29	おそらく関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					発熱	17	2	29	おそらく関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					発熱	18	6	29	おそらく関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					発熱	18	154	29	おそらく関連なし	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
					背部痛	59	3	29	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤

Table 2.4 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931002 (3129K1-100) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00070261	白人	男性	6[redacted]	腸閉塞	9	1	1	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					臍ヘルニア	9	2	1	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					精神状態変化	28	5	1	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					精神状態変化	28	5	1	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					リンパ腫	32	1	1	関連なし	Grade 5	投与量の変更なし	死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00080072	白人	男性	5[redacted]	腹水	56	4	43	可能性あり	Grade 2	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					腹水	56	101	43	可能性あり	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00090082	白人	男性	6[redacted]	食欲減退	5	67	1	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00100094	白人	男性	7[redacted]	悪心	39	9	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					嘔吐	39	9	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110105	白人	女性	5[redacted]	関節痛	66	35	29	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110106	白人	男性	5[redacted]	蜂巣炎	14	15	1	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					蜂巣炎	14	184	1	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					発熱	17	3	1	可能性あり	Grade 1		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00110108	白人	男性	5[redacted]	肝機能異常	10	76	1	おそらく関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					肝機能異常	10	76	1	おそらく関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					肝機能異常	10	76	1	おそらく関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					失神	10	1	1	可能性あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	10	20	1	明らかに関連あり	Grade 3		回復	重篤
					腹水	22	3	1	明らかに関連あり	Grade 4		回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	61	25	1	明らかに関連あり	Grade 5	複数処置	死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00130121	白人	男性	6[redacted]	高ビリルビン血症	11	5	1	可能性あり	Grade 4	投与量の変更なし	未回復	重篤
					死亡	11	1	1	可能性あり	Grade 5		死亡	重篤
					疲労	11	5	1	可能性あり	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00140131	白人	男性	4[redacted]	悪液質	29	17	22	可能性あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					悪液質	29	36	22	可能性あり	Grade 3		未回復	重篤
					倦怠感	49	11	22	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					敗血症	51	9	22	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					発熱性好中球減少症	51	1	22	おそらく関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00140132	白人	男性	6[redacted]	悪寒	2	1	82	可能性あり	Grade 1		回復	重篤
					発熱	2	1	82	可能性あり	Grade 1	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00140134	白人	女性	4[redacted]	血小板減少症	7	3	27	おそらく関連あり	Grade 4		回復	重篤
					血小板減少症	29	8	27	おそらく関連あり	Grade 4		回復	重篤

Table 2.4 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931002 (3129K1-100) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150141	白人	女性	7[redacted]	血小板減少症	8	1	78	明らかに関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150142	白人	男性	5[redacted]	血小板減少症	51	1	42	明らかに関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150143	白人	男性	4[redacted]	無力症	6	24	1	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					無力症	6	24	1	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					無力症	6	24	1	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
					感染	15	7	1	可能性あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					感染	15	15	1	可能性あり	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					胸水	15	15	1	関連なし	Grade 4		未回復	重篤
					胸水	15	15	1	関連なし	Grade 4		回復	重篤
					胸水	29	1	1	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00150144	白人	女性	6[redacted]	血小板数減少	8	4	36	明らかに関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	回復	重篤
					血小板数減少	8	516	36	明らかに関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	未回復	重篤
					血小板減少症	51	3	36	明らかに関連あり	Grade 4		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00160153	白人	男性	6[redacted]	血小板減少症	7	3	21	おそらく関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	回復	重篤
					血小板減少症	9	4	21	おそらく関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00160155	白人	女性	6[redacted]	脊髄圧迫	8	20	1	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					脊髄圧迫	8	20	1	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					脊髄圧迫	8	20	1	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					脊髄圧迫	27	1	1	関連なし	Grade 5	複数処置	死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00160157	白人	女性	6[redacted]	深部静脈血栓症	15	4	113	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					深部静脈血栓症	15	260	113	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	00190183	白人	女性	4[redacted]	呼吸困難	14	2	29	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.5 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0201	アジア人	男性	5[redacted]	血小板減少症	8	10	82	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	18	5	82	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	34	10	82	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	44	1	82	関連あり	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					血小板減少症	61	1	82	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	87	1	82	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0203	アジア人	男性	4[redacted]	血小板減少症	32	3	47	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	35	7	47	関連あり	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					血小板減少症	42	1	47	関連あり	Grade 2	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					血小板減少症	43	4	47	関連あり	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					好中球減少性敗血症	59	3	47	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					貧血	59	3	47	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					副腎機能不全	59	3	47	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0204	アジア人	男性	4[redacted]	嘔吐	21	4	60	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					好中球減少性敗血症	35	26	60	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0206	アジア人	男性	4[redacted]	発熱性好中球減少症	5	9	79	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					ライノウイルス感染	107	11	79	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	109	9	79	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0207	アジア人	女性	3[redacted]	発熱性好中球減少症	7	5	23	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	26	4	23	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱	37	7	23	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					食道閉塞症	62	1	23	関連なし	Grade 5	処置なし	死亡	重篤

Table 2.5 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0209	アジア人	男性	6[redacted]	血小板減少症	7	13	4	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	19	9	4	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	20	1	4	関連あり	Grade 3	一時中止	回復	重篤
					血小板減少症	21	20	4	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					腸閉塞	39	25	4	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	41	1	4	関連あり	Grade 2	その他	回復	重篤
					血小板減少症	42	1	4	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	43	1	4	関連あり	Grade 3	その他	回復	重篤
					血小板減少症	44	2	4	関連あり	Grade 2	その他	回復	重篤
					血小板減少症	46	2	4	関連あり	Grade 3	その他	回復	重篤
					血小板減少症	48	1	4	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	49	1	4	関連あり	Grade 3	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	50	2	4	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	52	1	4	関連あり	Grade 3	その他	回復	重篤
					血小板減少症	53	1	4	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	54	1	4	関連あり	Grade 3	その他	回復	重篤
					血小板減少症	55	1	4	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					血小板減少症	56	213	4	関連あり	Grade 3	その他	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0210	アジア人	男性	4[redacted]	小腸炎	143	8	110	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0360	白人	男性	8[redacted]	腫瘍崩壊症候群	3	3	121	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					腎不全	16	14	121	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					低カリウム血症	40	2	121	関連なし	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					腎不全	47	4	121	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					低カリウム血症	61	17	121	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0402	白人	男性	6[redacted]	中毒性皮疹	33	11	116	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					肺塞栓症	56	79	116	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血尿	76	3	116	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0455	白人	男性	8[redacted]	上腕骨骨折	91	44	109	関連なし	Grade 2	入院または入院期間の延長	未回復	重篤
					低酸素症	125	10	109	関連なし	Grade 3	入院または入院期間の延長	未回復	重篤
					肺障害	125	4	109	関連なし	Grade 2	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					肺障害	128	5	109	関連なし	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					肺障害	132	3	109	関連なし	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					肺障害	134	1	109	関連なし	Grade 5	入院または入院期間の延長	死亡	重篤

Table 2.5 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0456	白人	男性	6[redacted]	注入に伴う反応	1	2	31	関連あり	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	16	2	31	関連あり	Grade 1	併用薬	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	17	13	31	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱	44	4	31	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0458	白人	男性	8[redacted]	コリネバクテリウム感染	90	8	88	関連あり	Grade 1	併用薬	回復	重篤
					血小板減少症	92	6	88	関連あり	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					頚静脈血栓症	101	53	88	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					発熱	101	53	88	関連あり	Grade 1	入院または入院期間の延長	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0459	白人	男性	6[redacted]	脱水	1	14	4	関連あり	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					血小板減少症	6	9	4	関連あり	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					好中球減少症	6	9	4	関連あり	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					発熱性好中球減少症	10	5	4	関連あり	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0463	白人	男性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	17	3	115	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	97	15	115	関連あり	Grade 4	その他	回復	重篤
					好中球減少症	97	8	115	関連あり	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					血小板減少症	121	3	115	関連あり	Grade 4	その他	回復	重篤
					好中球減少症	121	3	115	関連あり	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0551	白人	男性	6[redacted]	胃潰瘍	6	7	32	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0554	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	9	6	67	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0558	その他	男性	5[redacted]	胆管炎	63	6	46	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0852	白人	男性	7[redacted]	膀胱癌	147	1	117	関連なし	Grade 4	その他	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0853	白人	女性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	276	1	137	関連あり	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0854	白人	男性	6[redacted]	胃腸出血	8	3	118	関連なし	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	0856	白人	男性	6[redacted]	疲労	10	7	60	関連あり	Grade 3	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0857	白人	男性	7[redacted]	滑液包炎	142	11	123	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					硬膜下血腫	151	104	123	関連なし	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0901	日本人	男性	4[redacted]	帯状疱疹	140	150	111	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	0915	日本人	女性	7[redacted]	マロリー・ワイス症候群	79	27	34	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1051	日本人	男性	7[redacted]	発熱	6	8	47	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					発熱	13	9	47	関連あり	Grade 1	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1055	日本人	男性	6[redacted]	急性肝炎	11	96	5	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤

Table 2.5 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1056	日本人	女性	4[redacted]	急性腎盂腎炎	98	11	96	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1153	白人	男性	5[redacted]	薬物性肝障害	35	6	57	関連あり	Grade 2	処置なし	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1157	白人	女性	4[redacted]	腎盂腎炎	91	14	131	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					胆嚢炎	186	2	131	関連なし	Grade 3	処置なし	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1159	白人	男性	6[redacted]	肺炎	43	11	83	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1161	白人	女性	5[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	97	125	81	関連あり	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1202	白人	男性	6[redacted]	疾患進行	11	1	4	関連なし	Grade 5	処置なし	死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1205	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	28	10	26	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	28	13	26	関連あり	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					高カルシウム血症	38	3	26	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					頻尿	38	3	26	関連なし	Grade 2	入院または入院期間の延長	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1210	白人	男性	8[redacted]	好中球減少性敗血症	14	6	27	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					肺炎	14	6	27	関連あり	Grade 3	併用薬	回復	重篤
					疾患進行	42	1	27	関連なし	Grade 5	処置なし	死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1211	白人	男性	6[redacted]	呼吸困難	8	2	117	関連なし	Grade 2	処置なし	回復	重篤
					急性腎不全	99	7	117	関連あり	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					尿路性敗血症	99	7	117	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					肺炎球菌性肺炎	122	8	117	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1214	白人	女性	7[redacted]	湿性咳嗽	71	3	117	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					敗血症	71	3	117	関連あり	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱	71	3	117	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					悪心	114	2	117	関連なし	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					嘔吐	114	2	117	関連なし	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1601	白人	女性	5[redacted]	好中球減少症	225	17	116	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1602	白人	女性	4[redacted]	血栓性静脈炎	56	6	109	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1604	白人	女性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	10	5	32	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab +	1652	白人	女性	5[redacted]	発熱	129	3	110	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	1659	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	7[redacted]	肺炎	21	7	60	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					疼痛	84	17	60	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					下痢	85	1	60	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					遠隔転移を伴う移行上皮癌	105	19	60	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	1661	アジア人	女性	7[redacted]	呼吸困難	209	29	69	関連あり	Grade 3	入院または入院期間の延長	未回復	重篤

Table 2.5 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931003 (3129K2-1105) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab + Chemotherapy	1801	白人	男性	7[redacted]	医療機器閉塞	94	2	130	関連なし	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					医療機器閉塞	114	2	130	関連なし	Grade 1	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					好中球減少症	131	37	130	関連あり	Grade 4	入院または入院期間の延長	未回復	重篤
					肺炎	131	36	130	関連あり	Grade 4	入院または入院期間の延長	回復	重篤
					肺炎	167	1	130	関連あり	Grade 5	入院または入院期間の延長	死亡	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.6 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931004 (3129K3-101) Dataset creation: 14JAN2016) 17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	001004	白人	女性	5[redacted]	血小板減少症	36	113	30	関連あり	Grade 3	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	003006	白人	女性	6[redacted]	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	24	3	121	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005006	白人	女性	7[redacted]	くも状母斑	147	1648	120	関連あり	Grade 1	投与量の変更なし	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005009	白人	女性	4[redacted]	肺炎	78	7	59	関連あり	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	005035	白人	男性	2[redacted]	出血	53	11	30	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	008003	白人	女性	5[redacted]	発熱	196	5	149	関連なし	Grade 2		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	008006	白人	男性	7[redacted]	悪心	17	4	2	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					嘔吐	17	4	2	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	009002	白人	女性	6[redacted]	クレブシエラ菌性肺炎	125	39	90	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
					急性呼吸不全	138	27	90	関連なし	Grade 4		未回復	重篤
					自然気胸	139	26	90	関連なし	Grade 4		未回復	重篤
					高ビリルビン血症	160	5	90	関連あり	Grade 4	投与量の変更なし	未回復	重篤
					血小板減少症	164	1	90	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	016002	白人	男性	7[redacted]	悪寒	1	1	219	関連あり	Grade 3	一時中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	017006	白人	男性	6[redacted]	椎間板炎	20	33	2	関連なし	Grade 3	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	021001	白人	男性	5[redacted]	癌疼痛	8	8	2	関連なし	Grade 4		未回復	重篤
					疾患進行	15	1	2	関連なし	Grade 5	投与量の変更なし	死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	023016	白人	女性	8[redacted]	痙攣	135	59	121	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	024001	白人	男性	8[redacted]	うっ血性心不全	172	34	150	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					カンジダ性肺炎	172	39	150	関連なし	Grade 3	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	025001	白人	男性	7[redacted]	十二指腸潰瘍	123	6	86	関連なし	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	031002	白人	女性	7[redacted]	頚部痛	107	41	197	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					ブドウ球菌性菌血症	110	63	197	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					悪心	127	4	197	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					嘔吐	127	4	197	関連なし	Grade 2		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	032002	白人	男性	7[redacted]	四肢痛	99	27	83	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					末梢腫脹	99	12	83	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					肺炎	104	22	83	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	032003	白人	男性	7[redacted]	失神	175	2	142	関連なし	Grade 1	一時中止	回復	重篤
					浮動性めまい	175	2	142	関連なし	Grade 1	一時中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	032004	白人	男性	6[redacted]	感染	6	6	115	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					血小板減少症	8	4	115	関連あり	Grade 4		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033001	白人	男性	5[redacted]	悪心	71	1	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					嘔吐	71	1	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					バレット食道	125	23	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					悪心	125	2	79	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					十二指腸炎	125	23	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					十二指腸潰瘍	125	23	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					食道炎	125	23	79	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					嘔吐	125	2	79	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					傾眠	134	14	79	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					末梢性浮腫	134	14	79	関連なし	Grade 2		回復	重篤

Table 2.6 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931004 (3129K3-101) Dataset creation: 14JAN2016)　17:35, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033004	白人	男性	7[redacted]	胸痛	23	7	121	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					左脚ブロック	23	2	121	関連なし	Grade 3		回復したが後遺症あり	重篤
					倦怠感	124	4	121	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					呼吸困難	124	4	121	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					浮動性めまい	124	4	121	関連なし	Grade 1		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033008	白人	男性	3[redacted]	疼痛	2	13	37	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					便秘	8	6	37	関連なし	Grade 2	一時中止	回復	重篤
					便秘	8	107	37	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
					上部消化管出血	41	1	37	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	033009	白人	女性	6[redacted]	ショック	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					消化管穿孔	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					心停止	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					腸管虚血	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					内臓下垂	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					敗血症	31	1	30	関連なし	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
					非ホジキンリンパ腫	31	1	30	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	040001	白人	男性	6[redacted]	好中球減少症	208	4	197	関連あり	Grade 4	一時中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042002	白人	男性	7[redacted]	敗血症	1	221	169	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					気管支炎	182	9	169	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					譫妄	188	3	169	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					心房細動	203	19	169	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					譫妄	203	19	169	関連なし	Grade 3	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	042008	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	4[redacted]	大腸菌性菌血症	2	4	30	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					疾患進行	68	1	30	関連なし	Grade 5	投与量の変更なし	死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	045001	白人	女性	6[redacted]	肝細胞損傷	8	373	53	関連あり	Grade 3	一時中止	回復	重篤
					肝細胞損傷	16	381	53	関連あり	Grade 1	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	045002	白人	女性	7[redacted]	全身健康状態低下	172	1787	154	関連あり	Grade 2		未回復	重篤
					帯状疱疹	172	12	154	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					疲労	172	1787	154	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
					帯状疱疹	184	6	154	関連なし	Grade 1		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	047002	アジア人	男性	6[redacted]	疾患進行	55	1	30	関連なし	Grade 5		死亡	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.7 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931005 (3129K3-1104) Dataset creation: 14JAN2016) 17:36, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
対象被験者なし													

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.8 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931006 (3129K4-3301) Dataset creation: 14JAN2016) 17:36, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	00110501	アジア人	男性	7[redacted]	悪寒	190	3	221	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					敗血症	190	9	221	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	00140652	その他	男性	6[redacted]	蜂巣炎	242	12	205	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	00623051	白人	男性	7[redacted]	腹痛	28	3	115	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	114	62	115	関連あり	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					リパーゼ増加	142	8	115	関連あり	Grade 2	投与量の変更なし	回復	重篤
					リパーゼ増加	149	15	115	関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	回復	重篤
					腹痛	162	2	115	関連なし	Grade 3		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	01004952	アジア人	男性	6[redacted]	クリプトコッカス性肺炎	62	14	223	関連なし	Grade 2	一時中止	回復	重篤
					血中クレアチニン増加	75	2	223	関連なし	Grade 2		回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	01557701	アジア人	男性	7[redacted]	高ビリルビン血症	196	3	148	関連あり	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					高ビリルビン血症	196	18	148	関連あり	Grade 3	投与中止	回復	重篤
					高ビリルビン血症	213	1	148	関連あり	Grade 2	投与中止	未回復	重篤
					高ビリルビン血症	213	90	148	関連あり	Grade 2	投与中止	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	01748651	白人	女性	5[redacted]	肺浸潤	197	28	160	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					器質化肺炎	205	20	160	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					低酸素症	209	16	160	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					びまん性肺胞障害	224	1	160	関連あり	Grade 4		未回復	重篤
					呼吸不全	224	1	160	関連あり	Grade 5		死亡	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	02200951	白人	女性	4[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	43	20	30	関連あり	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	43	20	30	関連あり	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	43	20	30	関連あり	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	43	225	30	関連あり	Grade 3	投与中止	回復	重篤
Investigator Choice	00301451	白人	男性	6[redacted]	好中球減少症	78	8	200	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					咳嗽	81	4	200	関連あり	Grade 1		回復	重篤
					発熱	81	4	200	関連あり	Grade 1		回復	重篤
					肺炎	117	7	200	関連あり	Grade 4		回復	重篤
Investigator Choice	00301453	白人	男性	5[redacted]	肺炎	236	6	152	関連あり	Grade 5		死亡	重篤
Investigator Choice	00592902	白人	男性	6[redacted]	敗血症	116	22	113	関連なし	Grade 5		未回復	重篤
					発熱性好中球減少症	116	14	113	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					呼吸不全	137	1	113	関連なし	Grade 5	投与量の変更なし	死亡	重篤
Investigator Choice	01004951	アジア人	女性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	139	4	203	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					肺炎	205	19	203	関連あり	Grade 2		回復	重篤

Table 2.8 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931006 (3129K4-3301) Dataset creation: 14JAN2016) 17:36, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	01115501	アジア人	男性	6[redacted]	血小板減少症	4	3	172	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					好中球減少症	10	11	172	関連あり	Grade 4		回復	重篤
					白血球減少症	10	11	172	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					ウイルス感染	154	7	172	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					好中球減少症	175	3	172	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					好中球減少症	177	4	172	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					好中球減少症	180	2	172	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					好中球減少症	181	4	172	関連あり	Grade 1		回復	重篤
					下気道感染	182	7	172	関連なし	Grade 1		回復	重篤
Investigator Choice	01356701	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	137	6	158	関連あり	Grade 4		回復	重篤
Investigator Choice	01557702	アジア人	男性	6[redacted]	無力症	9	6	155	関連なし	Grade 3		回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.9 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931007 (3129K7-2001) Dataset creation: 14JAN2016) 17:36, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0053	黒人またはアフリカ系アメ	女性	6[redacted]	水腎症	30	15	1	関連なし	Grade 3	投与中止	未回復	重篤
					敗血症	42	2	1	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
					敗血症	44	1	1	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0054	白人	女性	7[redacted]	腹水	115	201	92	関連あり	Grade 3	投与量の変更なし	未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0061	黒人またはアフリカ系アメ	女性	5[redacted]	腸閉塞	105	4	70	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
					敗血症	110	10	70	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
					腹膜炎	110	10	70	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0254	白人	男性	7[redacted]	高ビリルビン血症	75	89	58	関連あり	Grade 2		未回復	重篤
					胆石症	75	4	58	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					便秘	75	4	58	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					高ビリルビン血症	87	76	58	関連あり	Grade 4	投与中止	回復	重篤
					バッドキアリ症候群	143	21	58	関連あり	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					バッドキアリ症候群	163	1	58	関連あり	Grade 5		死亡	重篤
					高ビリルビン血症	163	1	58	関連あり	Grade 5	投与中止	死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0357	白人	男性	7[redacted]	失神	16	1	53	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					ブドウ球菌性菌血症	19	6	53	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					関節痛	23	13	53	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					嚥下障害	33	139	53	関連なし	Grade 3		未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0761	白人	男性	8[redacted]	疲労	157	15	144	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					肺炎	162	10	144	関連あり	Grade 2		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0767	白人	男性	5[redacted]	発熱	92	2	105	関連あり	Grade 1		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0768	白人	男性	6[redacted]	カテーテル留置部位感染	64	16	225	関連なし	Grade 3		回復	重篤
					肺炎	171	18	225	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					肺炎	279	11	225	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					慢性閉塞性肺疾患	279	11	225	関連あり	Grade 3		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0784	白人	女性	7[redacted]	悪心	11	14	29	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					悪心	11	101	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					悪心	11	101	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					食欲減退	11	14	29	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					食欲減退	11	101	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					食欲減退	11	101	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					非ホジキンリンパ腫	73	38	29	関連なし	Grade 4	投与中止	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0804	白人	男性	7[redacted]	鼻出血	35	3	155	関連あり	Grade 3		回復	重篤
					肺炎	37	8	155	関連あり	Grade 3		回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0853	アジア人	女性	5[redacted]	上腹部痛	37	6	36	関連なし	Grade 3		回復	重篤

Table 2.9 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931007 (3129K7-2001) Dataset creation: 14JAN2016) 17:36, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0923	白人	男性	7[redacted]	発熱	35	4	29	関連なし	Grade 2		回復	重篤
					発熱	35	37	29	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
					発熱	41	5	29	関連なし	Grade 1		回復	重篤
					発熱	41	31	29	関連なし	Grade 1		未回復	重篤
					肺炎	49	23	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					肺炎	49	23	29	関連あり	Grade 3		未回復	重篤
					誤嚥性肺炎	62	9	29	関連なし	Grade 4		回復	重篤
					誤嚥性肺炎	71	1	29	関連なし	Grade 5		死亡	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0949	日本人	女性	8[redacted]	尿閉	32	68	1	関連なし	Grade 1		未回復	重篤
					腹部膨満	32	68	1	関連なし	Grade 2		未回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0983	日本人	男性	4[redacted]	肝機能異常	11	6	64	関連あり	Grade 3	減量	回復	重篤
NHL Single Agent Inotuzumab Ozogamicin	0997	日本人	女性	4[redacted]	発熱	27	3	111	関連あり	Grade 2		回復	重篤
					発熱	29	7	111	関連あり	Grade 1		回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081002	白人	女性	7[redacted]	小腸閉塞	11	6	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081006	白人	女性	7[redacted]	敗血症	138	8	114	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					敗血症	146	1	114	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10081007	白人	男性	6[redacted]	咳嗽	42	5	33	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					無力症	42	5	33	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	46	1	33	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10201002	白人	女性	7[redacted]	高カルシウム血症	8	1	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	9	3	2	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	12	7	2	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	19	6	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	25	1	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	26	3	2	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	40	4	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10201008	白人	女性	7[redacted]	脱水	170	7	149	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231005	白人	女性	6[redacted]	疾患進行	13	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231006	白人	男性	6[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	107	154	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231008	白人	女性	8[redacted]	肺炎	132	6	114	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10231009	白人	男性	5[redacted]	インフルエンザ	50	13	29	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					クロストリジウム・ディフィシレ感染	85	13	29	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					腹水	90	268	29	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10261002	アジア人	女性	5[redacted]	注入に伴う反応	1	2	32	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10271008	白人	男性	7[redacted]	インフルエンザ	1	15	27	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10561003	アジア人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	65	11	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱	78	163	30	関連なし	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10571001	アジア人	女性	6[redacted]	胃腸出血	104	54	86	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10601003	アジア人	女性	6[redacted]	関節痛	9	12	141	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					鼠径部痛	9	12	141	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					尿路感染	153	8	141	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10601004	アジア人	男性	8[redacted]	肝炎	67	27	58	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					急性膵炎	72	22	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					肺炎	79	14	58	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					肺炎	93	1	58	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10621002	白人	女性	8[redacted]	尿路感染	19	11	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10631001	白人	男性	7[redacted]	医療機器関連感染	5	18	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	30	22	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					肺炎	60	17	30	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10741003	白人	男性	7[redacted]	ウイルス性出血性膀胱炎	169	506	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10751001	その他	男性	7[redacted]	疾患進行	32	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10851005	白人	女性	7[redacted]	疾患進行	44	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10861005	白人	男性	6[redacted]	疾患進行	43	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10881001	白人	男性	6[redacted]	気道感染	117	22	89	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					気道感染	138	1	89	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10881003	白人	女性	7[redacted]	腎盂腎炎	138	9	155	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					発熱	138	9	155	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10951002	白人	男性	7[redacted]	疾患進行	45	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	10981002	白人	男性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	7	8	142	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11021004	白人	男性	7[redacted]	汎血球減少症	15	11	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疼痛	15	11	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					骨髄異形成症候群の転化	17	9	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	25	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11031002	白人	女性	5[redacted]	肺炎	88	5	107	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	133	5	107	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11171006	白人	男性	7[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	15	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	15	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	8	4	58	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱	10	4	58	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					肺炎	105	8	58	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11171007	白人	女性	8[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	130	26	86	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	130	32	86	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					高ビリルビン血症	130	77	86	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11171012	白人	男性	7[redacted]	血腫	47	6	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11171013	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	8[redacted]	気管支炎	64	4	174	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱	190	3	174	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11261002	白人	男性	4[redacted]	腎不全	27	41	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341004	白人	男性	8[redacted]	ウイルス性上気道感染	10	6	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					呼吸困難	86	2	142	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341010	白人	女性	7[redacted]	浮動性めまい	4	4	2	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					筋力低下	11	45	2	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11341011	白人	男性	8[redacted]	全身健康状態低下	140	3	121	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					感染性胸水	145	24	121	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511006	日本人	男性	7[redacted]	失神寸前の状態	5	8	121	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511010	日本人	男性	6[redacted]	対麻痺	32	50	31	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11511012	日本人	女性	7[redacted]	心嚢液貯留	1	3	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					心嚢液貯留	3	157	2	関連なし	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11551001	日本人	男性	4[redacted]	血栓性微小血管症	423	18	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	423	18	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					静脈閉塞性肝疾患	440	1	2	関連あり/不明	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11581001	アジア人	男性	6[redacted]	輸血反応	14	2	2	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					発熱	27	5	2	関連なし	Grade 1	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	44	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11641004	白人	男性	6[redacted]	無力症	28	16	2	関連なし	Grade 2	複数処置	不明	重篤
					嚥下障害	28	16	2	関連なし	Grade 3	複数処置	不明	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11671003	白人	男性	7[redacted]	尿閉	73	3	72	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11681003	白人	女性	6[redacted]	肺炎	92	6	113	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	105	7	113	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					副鼻腔炎	105	8	113	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11721002	白人	男性	6[redacted]	心房細動	7	7	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					心房細動	10	4	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11751005	その他	女性	8[redacted]	肝疾患による浮腫	62	7	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11821002	その他	女性	7[redacted]	認知障害	15	26	2	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	40	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11821003	その他	女性	5[redacted]	感染	16	7	2	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	16	22	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	37	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11821006	その他	男性	7[redacted]	急性肝炎	36	142	30	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					潰瘍性大腸炎	54	51	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	11971004	白人	男性	7[redacted]	肺炎	6	10	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					肺炎	19	3	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					肺炎	22	1	2	関連あり/不明	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12121001	その他	男性	7[redacted]	腹痛	9	8	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					イレウス	22	1	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					イレウス	23	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12151002	白人	男性	2[redacted]	急性呼吸窮迫症候群	50	2	29	関連なし	Grade 4	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					急性呼吸窮迫症候群	52	1	29	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12151004	白人	男性	6[redacted]	リンパ腫	47	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12211008	白人	男性	7[redacted]	疾患進行	23	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12331001	白人	男性	7[redacted]	高カルシウム血症	7	15	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					転倒	8	1	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	9	15	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	30	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12331002	白人	男性	4[redacted]	ブドウ球菌皮膚感染	119	22	113	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					レンサ球菌性菌血症	119	22	113	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血中ビリルビン増加	119	7	113	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12341001	白人	女性	7[redacted]	ブドウ球菌感染	3	18	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12401003	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	8[redacted]	無力症	68	39	144	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					無力症	68	39	144	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					胃腸出血	146	5	144	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					汎血球減少症	260	36	144	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12401007	白人	男性	8[redacted]	高カルシウム血症	15	4	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					腎不全	15	6	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					肺炎	15	6	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					疾患進行	31	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12461004	その他	男性	6[redacted]	熱性譫妄	76	10	58	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471006	日本人	男性	7[redacted]	食欲減退	56	9	29	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12471007	日本人	男性	8[redacted]	食欲減退	10	52	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					脱水	10	52	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12531001	白人	男性	8[redacted]	脱水	42	22	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					疲労	42	22	30	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	63	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12591004	白人	女性	5[redacted]	肝毒性	187	1	87	関連あり/不明	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12591005	白人	男性	7[redacted]	心房細動	28	2	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	29	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
NHL Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab	12671001	白人	女性	7[redacted]	静脈閉塞性肝疾患	160	134	149	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10011001	白人	男性	5[redacted]	ウイルス性胃腸炎	25	7	37	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10011003	その他	男性	4[redacted]	疾患進行	46	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10081001	白人	女性	5[redacted]	脊椎骨折	63	27	57	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10231007	白人	男性	8[redacted]	意識レベルの低下	88	10	57	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					過量投与	88	1	57	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					自殺企図	88	1	57	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					低血圧	88	10	57	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10261001	白人	男性	6[redacted]	錯乱状態	15	4	3	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	10261003	白人	女性	7[redacted]	高カルシウム血症	1	13	2	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					腎不全	1	76	2	関連なし	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					貧血	1	76	2	関連なし	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	10271009	白人	女性	7[redacted]	肺炎	3	11	99	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10351001	その他	女性	7[redacted]	精神状態変化	23	3	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10351002	その他	男性	7[redacted]	蜂巣炎	6	6	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					蜂巣炎	57	9	2	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10421001	アジア人	男性	5[redacted]	悪心	15	15	2	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
					食欲減退	15	15	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					血小板減少症	22	8	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					口腔カンジダ症	22	8	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					無力症	22	8	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					高尿酸血症	24	6	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					低血圧	26	3	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					呼吸困難	27	3	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					真菌性肺炎	27	3	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					サルモネラ性敗血症	29	1	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					血尿	29	1	2	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
					低血圧	29	1	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					発熱性好中球減少症	29	1	2	関連あり/不明	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	10621001	白人	男性	7[redacted]	疾患進行	20	35	2	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	55	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10631002	白人	女性	7[redacted]	疾患進行	22	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10741001	白人	男性	6[redacted]	高カリウム血症	2	1	22	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					腎機能障害	45	7	22	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10741006	白人	女性	6[redacted]	尿路閉塞	37	23	31	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10741007	白人	男性	5[redacted]	嘔吐	55	13	28	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10741010	白人	女性	6[redacted]	発熱	3	24	16	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	26	1	16	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10811006	白人	男性	2[redacted]	好中球減少症	124	6	142	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10861001	白人	男性	7[redacted]	突然死	169	1	150	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10861004	白人	男性	4[redacted]	疾患進行	19	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10861006	白人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	25	9	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	33	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10871003	白人	女性	6[redacted]	疾患進行	30	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10871004	白人	女性	7[redacted]	第７脳神経麻痺	78	39	59	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	10881005	白人	男性	4[redacted]	洞性頻脈	16	43	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10881007	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	14	6	78	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱	30	8	78	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	98	1	78	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	10891001	白人	女性	8[redacted]	下痢	2	9	1	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					呼吸困難	3	3	1	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					発熱	3	3	1	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	40	1	1	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11281002	白人	女性	7[redacted]	嚥下障害	93	38	86	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	11291002	白人	女性	6[redacted]	汎血球減少症	31	115	2	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					低血圧	43	18	2	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11351002	白人	男性	7[redacted]	心房粗動	4	5	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					尿路感染	50	9	30	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	81	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11511001	日本人	女性	6[redacted]	感染	177	19	170	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11511015	日本人	男性	8[redacted]	小腸炎	33	7	30	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					サイトメガロウイルス血症	37	15	30	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	51	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11521001	日本人	男性	7[redacted]	イレウス	59	7	86	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	11531008	日本人	男性	7[redacted]	菌血症	111	10	150	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					疲労	130	16	150	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					疾患進行	188	1	150	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11561004	日本人	男性	7[redacted]	血小板減少症	23	15	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	37	4	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	40	11	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	50	3	2	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	52	7	2	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	58	6	2	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					血小板減少症	63	99	2	関連あり/不明	Grade 1	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11641002	白人	女性	6[redacted]	心筋梗塞	15	34	168	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	11651002	白人	男性	7[redacted]	発熱性好中球減少症	42	23	30	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	64	1	30	関連なし	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	11751003	その他	女性	6[redacted]	有熱性骨髄無形成	93	7	86	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11761003	その他	女性	7[redacted]	大腿骨頚部骨折	96	13	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11761004	その他	男性	8[redacted]	疾患進行	19	1	7	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11801003	その他	男性	7[redacted]	前立腺癌	212	126	156	関連なし	Grade 4	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	11811001	白人	男性	6[redacted]	脊椎骨折	51	7	30	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					肺臓炎	56	27	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					振戦	61	3	30	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					腹壁血腫	64	19	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					肺塞栓症	67	9	30	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					背部痛	86	17	30	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					呼吸困難	92	14	30	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	11821004		女性	7[redacted]	尿路感染	138	4	164	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11911001	白人	男性	7[redacted]	上気道感染	9	11	35	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					腸閉塞	25	4	35	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					発熱性好中球減少症	55	10	35	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11911005	白人	女性	7[redacted]	髄膜炎	15	17	70	関連あり/不明	Grade 4	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	11961003	白人	女性	5[redacted]	構語障害	4	2	32	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					第３脳神経麻痺	4	2	32	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					下痢	49	13	32	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					四肢痛	49	13	32	関連なし	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					蜂巣炎	49	13	32	関連なし	Grade 1	複数処置	未回復	重篤
					発熱	53	4	32	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					腎不全	57	5	32	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	61	1	32	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	11971003	白人	男性	7[redacted]	ブドウ球菌感染	2	5	1	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					医療機器関連感染	2	5	1	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12001002	白人	女性	7[redacted]	疾患進行	31	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12001003	白人	男性	6[redacted]	脾臓梗塞	9	1	32	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					疾患進行	38	1	32	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12091002	白人	女性	5[redacted]	発熱性好中球減少症	4	14	22	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					敗血症	27	1	22	関連なし	Grade 4	複数処置	回復	重篤
					敗血症	28	1	22	関連なし	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	12111002	白人	女性	7[redacted]	食道カンジダ症	8	14	3	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	21	1	3	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12111003	白人	女性	6[redacted]	ウイルス感染	13	4	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					発熱性好中球減少症	148	8	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12151001	白人	男性	7[redacted]	無力症	37	71	39	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12151003	白人	男性	7[redacted]	高カルシウム血症	2	1	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	3	2	142	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	5	2	142	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					高カルシウム血症	7	1	142	関連なし	Grade 2	複数処置	回復	重篤
					進行性多巣性白質脳症	224	63	142	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
					進行性多巣性白質脳症	287	1	142	関連あり/不明	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12211003	その他	女性	7[redacted]	急性腎不全	276	1	239	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					失神	276	1	239	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					心房頻脈	276	1	239	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	12211004	白人	男性	7[redacted]	肺感染	9	3	46	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12251001	白人	女性	7[redacted]	頚動脈狭窄	41	49	162	関連なし	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12401006	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	7[redacted]	腹痛	25	23	2	関連なし	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
					疾患進行	47	1	2	関連なし	Grade 5	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12401010	白人	男性	8[redacted]	貧血	69	4	92	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤

Table 2.10 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931008 (3129K5-3303) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
Investigator Choice	12461001	その他	女性	7[redacted]	敗血症	32	12	32	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12471003	日本人	男性	6[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	177	29	157	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					ブドウ球菌性敗血症	179	2	157	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
					サイトメガロウイルス感染	181	607	157	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	未回復	重篤
Investigator Choice	12471008	日本人	女性	7[redacted]	食欲減退	72	22	98	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12551001	白人	男性	7[redacted]	疾患進行	98	1	58	関連なし	Grade 5	複数処置	回復したが後遺症あり	重篤
Investigator Choice	12591003	白人	女性	5[redacted]	不安定狭心症	4	4	143	関連あり/不明	Grade 2	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12611001	白人	男性	6[redacted]	失神寸前の状態	59	8	92	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤
Investigator Choice	12791003	日本人	男性	6[redacted]	発熱性好中球減少症	31	15	31	関連あり/不明	Grade 3	複数処置	回復	重篤

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

Table 2.11 重篤な有害事象発現例一覧 (B1931016 (3129K1-103) Dataset creation: 14JAN2016) 17:37, Friday, March 31, 2017

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	投与期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰	重篤性
対象被験者なし													

発現日: 初回投与日を1日目として起算
持続期間: 有害事象発現日を1日目として起算
投与期間: 初回投与日を1日目として起算
CTCAE: 有害事象共通用語規準
NHL: 非ホジキンリンパ腫

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

M2.7.1　参考文献の項参照

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M2.7.2　文末脚注参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

M2.7.3　参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

M2.7.4　参考文献の項参照