臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第3相試験（評価資料）	B1931022（オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国）	有効性，安全性，忍容性，薬物動態の検討	非盲検，無作為化，多施設，国際共同	イノツズマブ　オゾガマイシン 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 をそれぞれ最大 6 サイクル静脈内投与）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 • 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）を最大 4 サイクル静脈内投与 • MXN/Ara-C：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）を最大 4 サイクル静脈内投与 • 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，最大 2 サイクル静脈内投与	326 例[a]（307 例）［164 例］ イノツズマブ　オゾガマイシン群：164 例（164 例） 治験担当医師が選択した標準化学療法群：162 例（143 例）	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	最大 6 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.1.1］ 報告書補遺［5.3.5.1.2］ OS 最新結果[b]の要約［5.3.5.1.5］

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第1/2相試験（評価資料）	B1931010（米国）	有効性，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，ファーマコゲノミクス作用の検討	非盲検，単群，多施設共同	（1 サイクル 28 日間） イノツズマブ　オゾガマイシン • 第 1 相 1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle，1.8 mg/m^2/cycle • 第 2 相（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 静脈内投与	72 例（72 例）［72 例］ 第 1 相：37 例（37 例） 第 2 相：35 例（35 例）	再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病患者	最大 6 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.2.1］ 報告書補遺［5.3.5.2.2］
第2相試験（参考資料）	B1931001（フランス，米国，ドイツ，香港，日本，大韓民国，シンガポール，英国）	有効性，安全性，薬物動態の検討	非盲検，単群，多施設，国際共同	（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） 静脈内投与	63 例[c]（63 例）［61 例］	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	最大 6 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.4.1］
第1相試験（参考資料）	B1931002（フランス，米国，英国，ドイツ，ベルギー，スペイン，スイス）	安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，免疫原性，有効性の検討	非盲検，単群，多施設，国際共同	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）：（1 サイクル 21 日間） 0.4 mg/m^2，0.8 mg/m^2，1.34 mg/m^2，1.8 mg/m^2，2.4 mg/m^2 • パート 2（MTD 拡大コホート）：（1 サイクル 28 日間） 1.8 mg/m^2 静脈内投与	79 例（79 例）［79 例］ パート 1：36 例（36 例） パート 2：43 例（43 例）	B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	最大 4 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.4.2］ 報告書補遺［5.3.5.4.2］

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第1相試験（参考資料）	B1931003（カナダ, 米国, 香港, 日本, 大韓民国, シンガポール, ベルギー, フランス, 英国）	安全性，忍容性，有効性，薬物動態の検討	非盲検，複数投与群，多施設，国際共同	（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） 静脈内投与	103 例（103 例）［103 例］ 第 1 群：48 例（48 例） 第 2 群：55 例（55 例）	CD22 陽性非ホジキンリンパ腫患者	最大 6 サイクル	完了 完全な報告書 ［5.3.5.4.3］
第1/2相試験（参考資料）	B1931004（12ヵ国[d]）	安全性，忍容性，有効性，薬物動態，薬力学の検討	非盲検，多施設，国際共同	（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^2，1.3 mg/m^2，1.8 mg/m^2 • パート 2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 静脈内投与	119 例（119 例）［118 例］ パート 1：15 例（15 例） パート 2：104 例[e]（103 例）	濾胞性またはびまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者	最大 8 サイクル	完了 完全な報告書 ［5.3.5.4.4］
第1相試験（参考資料）	B1931005（日本）	安全性，忍容性，有効性，薬物動態の検討	非盲検，単群，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） 静脈内投与	10 例（10 例）［10 例］	B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	最大 8 サイクル	完了 完全な報告書 ［5.3.5.4.5］

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第3相試験（参考資料）	B1931006（ベルギー，カナダ，香港，インド，イタリア，大韓民国，メキシコ，スペイン，米国）	有効性，安全性，忍容性，薬物動態の検討	非盲検，無作為化，実薬対照，多施設，国際共同	• 第 1 群（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（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） 静脈内投与	29 例（28 例）［15 例］ 第 1 群：15 例（15 例） 第 2 群：14 例（13 例）	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	最大 8 サイクル	中止 完全な報告書［5.3.5.4.6］
第2相試験（参考資料）	B1931007（9ヵ国[f]）	有効性，安全性，忍容性，薬物動態の検討	非盲検，単群，多施設，国際共同	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 静脈内投与	81 例（81 例）［81 例］	再発または難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者	最大 8 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.4.7］
第3相試験（参考資料）	B1931008（22ヵ国[g]）	有効性，安全性，忍容性，薬物動態の検討	非盲検，無作為化，実薬対照，多施設，国際共同	第 1 群：（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：（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） 静脈内投与	338 例[e]（332 例）［331 例］ 第 1 群：166 例（165 例） 第 2 群：172 例（167 例）	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	最大 6 サイクル	中止 完全な報告書［5.3.5.4.8］
第1相試験（参考資料）	B1931016（日本）	安全性，忍容性，薬物動態，免疫原性，有効性の検討	非盲検，単群，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^2，1.8 mg/m^2 静脈内投与	13 例（13 例）［13 例］	B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	最大 4 サイクル	完了 完全な報告書［5.3.5.4.9］

試験の種類 （資料の 取り扱い）	治験実施 計画書番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者 （健康者・ 患者）	投与 期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所

［］：イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，MTD：最大耐量，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），MXN/AraC：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，R-CVP：リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン，predonisone，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， OS：全生存

a　データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点

b　データカットオフ日（最終被験者の最終来院日：2017 年 1 月 4 日）時点

c　このうち 2 例は，リツキシマブの投与のみ受けた。

d　オーストラリア，ベルギー，フランス，ドイツ，香港，イタリア，大韓民国，オランダ，ポーランド，スペイン，英国，米国

e　このうち 1 例は，リツキシマブの投与のみ受けた。

f　ベルギー，ドイツ，香港，ハンガリー，日本，大韓民国，オランダ，シンガポール，米国

g　米国，カナダ，インド，台湾，ドイツ，ウクライナ，スペイン，ロシア，メキシコ，ハンガリー，スウェーデン，タイ，シンガポール，ブルガリア，ベルギー，日本，アイルランド，英国，クロアチア，チェコ，リトアニア，フランス

1. B1931022 試験（5.3.5.1.1/5.3.5.1.2/5.3.5.1.5，評価資料）

治験の標題：再発または難治性の CD22 陽性成人急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンと治験担当医師が選択した標準化学療法を比較する無作為割り付け，非盲検，第 3 相試験

1.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他，計 117 名

治験実施施設 : 19 ヵ国，117 施設［オーストラリア（1 施設），カナダ（1 施設），中国（6 施設），チェコ（3 施設），フィンランド（1 施設），フランス（8 施設），ドイツ（4 施設），ハンガリー（2 施設），イタリア（13 施設），日本（7 施設），韓国（3 施設），オランダ（1 施設），ポーランド（3 施設），シンガポール（2 施設），スペイン（9 施設），スウェーデン（2 施設），台湾（2 施設），英国（5 施設），米国（44 施設）］

公表文献：Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jun 12. [Epub ahead of print]

治験期間：2012 年 8 月 2 日～2016 年 3 月 8 日

開発段階：第 3 相

1.1.1. 目的

主要目的

再発または難治性の B 細胞性 CD22 陽性急性リンパ性白血病（ALL：acute lymphoblastic leukemia）患者を対象として，外部評価項目判定委員会（Endpoint Adjudication Committee：EAC）による判定を用いた血液学的完全寛解［完全寛解（complete remission：CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（complete remission with incomplete hematologic recovery : CRi）］および全生存（overall survival：OS）[a]を，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。

副次目的

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，安全性および有効性評価項目を比較する。

- 寛解持続期間（duration of remission：DoR）を比較する。

[a] B1931022 試験の治験実施計画書で規定された主要評価項目は外部評価項目判定委員会（EAC）判定による血液学的完全寛解（CR+CRi）である。B1931022 試験の治験実施計画書の改訂第 3 版（2014 年 3 月 28 日発行）では OS の評価を「重要な副次評価項目」としているが，2014 年 10 月 20 日に実施した米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration：FDA）との面談において，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，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（総括報告書補遺本文 8 章より補足）。

- 無増悪生存（progression-free survival：PFS）を比較する。
- 造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant：HSCT）の施行率を比較する。
- 安全性，忍容性［HSCT 後の静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）／類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の発現頻度を含む］を検討する。
- CR または CRi（CR/CRi）を達成した被験者における微小残存病変（minimal residual disease：MRD）と細胞遺伝学的評価を行う。
- イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態パラメータの算出，曝露量のばらつきの原因を確認する。
- 患者報告アウトカムにより健康関連 quality of life（QoL）および健康状態を評価し，比較する。

探索的目的

- イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量［薬物動態（pharmacokinetics : PK），用量］と，有効性および血液学的検査結果の関係を評価し，最良の効果が得られる推奨用量を検討する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンの濃度と Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）の関係を評価する。
- 循環血液中の micro RNA に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量の影響を検討する。

1.1.2. 治験デザイン

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 ALL 成人患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシン群（A 群）の有効性を，治験担当医師が選択した標準化学療法群（B 群）と比較することを目的とした 2 群からなる無作為割り付け，非盲検，多施設共同，国際共同，第 3 相試験として実施した。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 3 レジメン［フルダラビン，シタラビンおよび顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用療法（fludarabine，cytarabine，G-CSF：FLAG），ミトキサントロンおよびシタラビンの併用療法（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）］から 1 レジメンを選択することとした。本治験は外部データモニタリング委員会（external Data Monitoring Committee：E-DMC）により治験の早期中止が決定されない限り，血液学的完全寛解（CR+CRi）の評価のため，約 29 ヵ月の間に少なくとも 218 例を無作為割り付けするようにデザインされた。その後，E-DMC が治験を早期中止しない限り，OS の評価のために約 12 ヵ月間に 107 例を追加登録することとした（目標症例数計 325 例）。当初の治験実施計画書では，目標症例数は計 292 例であったが，B 群において，割り付け後の投与開始前に中止した被験者が予想よりも多く，また，生存に関する追跡不能例も多かったことから，治験デザインの特性を保持できるよう目標症例数を増やした。

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 B 細胞性 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，フィラデルフィア染色体（Philadelphia chromosome：Ph）陽性（Ph+）ALL 被験者数を試験全体の被験者数の約 20%に制限した[a]。

また，日本人 ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシン分割投与の投与経験がなかったことから，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 例を対象に別途確認することとした。日本の治験実施施設で登録され，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が 6 例に達した時点で日本での登録を一時中断し，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）を含む安全性データに基づいて，日本人患者に対する安全性および忍容性を E-DMC で確認することとした。E-DMC が日本人患者に対する分割投与を忍容できると勧告した場合，日本での登録を再開し，安全性に問題が認められた場合は，日本での登録を中止することとした[b]。

無作為割り付け時点で，以下の層別因子に基づき，被験者を層別した。

- 初回寛解の DoR（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上）
- 被験者が本治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）
    - 1 次サルベージ療法は，初回治療後の形態学的再発または抵抗性（CR/CRi を達成しなかった）を示した疾患に応じて施行される治療法と定義した。
    - 2 次サルベージ療法は，1 次サルベージ療法後の形態学的再発または抵抗性（CR/CRi を達成しなかった）を示した疾患に応じて施行される治療法と定義した。
- 無作為割り付け時の被験者の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）

本治験では，形態学的再発，抵抗性および難治性とは，形態学的な骨髄検査で芽球が 5%以上（骨髄評価が実施されない場合は，末梢血中に芽球が認められる場合）認められた場合と定義した。ベースライン時に，サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ療法）の次数を評価する際は，形態学的再発を伴わない単独の分子学的再発（すなわち，Ph+ALL）により変更された治療法については，新たなサルベージ療法とはみなさなかった。同様に HSCT についても，新たなサルベージ療法とはみなさなかったが，HSCT の直前に実施したサルベージ療法については，地固め療法とみなした。

上述の層別因子に基づき，被験者を 8 つの層に層別し，各層で 2 群に無作為割り付けした。被験者は，治験薬として，イノツズマブ　オゾガマイシンの場合，最大 6 サイクルまで投与を受けることができ，治験担当医師が選択した標準化学療法の場合，FLAG または MXN/Ara-C については最大 4 サイクルまで，HIDAC については最大 2 サイクルまで投与を受けることができた。な

[a] 総括報告書補遺本文 9.1 項より補足

[b] 総括報告書補遺本文 9.4.5.4 項より補足

お，これらのレジメンは，すべて標準治療と考えた。新たな抗がん治療（HSCT の前処置を含む）の開始，病勢進行（progressive disease：PD），被験者の同意撤回または許容できない毒性が認められた場合，いずれかの早い理由によって治験薬の投与を中止することができることとした。治験薬が奏効し，適切なドナーがいた被験者は，治験担当医師の判断で同種 HSCT の施行を許容し，PD および生存について当該被験者を追跡調査した。毒性またはその他の理由により，治験薬の投与を早期に中止した被験者には，安全性，PD および生存の追跡調査を行った。治験薬の投与期間中は，治験実施計画書により規定または許容しているもの以外の抗がん治療の使用を禁止した（末梢血中の芽球数低減を目的とした，コルチコステロイドまたはヒドロキシカルバミドなどの使用は，治験薬または髄腔内化学療法の開始前または投与期間の最初の 5 日間のみ許容した）。治験薬の投与中止後は，治験担当医師の判断により新たな抗がん治療の実施を可能とした。

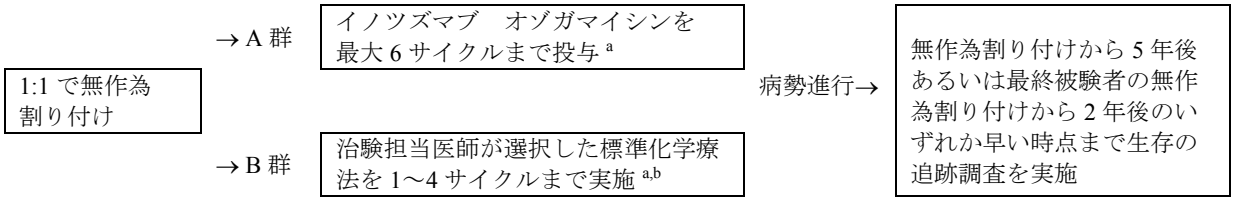
治験薬の投与中止後，以下の項目について被験者を追跡調査した。

- 治験薬の投与期間中に PD がみられなかった場合，無作為割り付けから 2 年後までの PD
- 因果関係，重症度，投与群を問わず，無作為割り付けから 2 年後までの VOD/SOS あるいは VOD/SOS が疑われる事象の発現
- 無作為割り付けから 5 年後あるいは最終被験者の無作為割り付けから 2 年後のいずれか早い時点までの生存調査

本治験では，約 190 施設で約 4 年にわたる実施を計画した。

治験デザインの概要を Figure 1-1 に示した。

Figure 1-1. 治験デザインの概要：B1931022 試験



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
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。
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，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，HSCT：造血幹細胞移植，VOD/SOS：静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群

a. A 群で HSCT を予定している被験者は，寛解導入療法としてのイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 2 サイクルに限定すること，もしくは CR/CRi を達成するのに必要なサイクル数に限定すること（2 サイクル後に CR/CRi を達成していない場合）を推奨する。B 群の被験者が CR/CRi を達成した場合，治験担当医師の判断で HSCT を施行してもよい。HSCT を受けた場合は，治験薬と関連のある重篤な有害事象，VOD/SOS，病勢進行および生存の追跡調査を実施する。

b. FLAG については，4 週間を 1 サイクルとして 4 サイクルまで投与可能。MXN/Ara-C については，15～20 日を 1 サイクルとして 4 サイクルまで投与可能。HIDAC については，12 回まで投与可能。2 サイクル目は血液学的回復後に投与可能。

1.1.3. 診断および組み入れ基準[a]

1.1.3.1. 選択基準

本治験への組み入れに際し，被験者は以下のすべての選択基準を満たすこととした。

1. 1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる，再発または難治性の CD22 陽性 ALL［形態学的評価により骨髄中の芽球が 5%以上［French-American-British Classification（FAB）分類で M2（分化型）または M3（前骨髄球性）］患者で，無作為割り付けされるいずれの治療群も適切な治療選択肢となると治験担当医師が判断した者

2. Ph+ALL 患者については，第二世代もしくは第三世代のチロシンキナーゼ阻害薬および標準的な多剤寛解導入化学療法による前治療を少なくとも 1 回受け，効果が認められなかった者

3. 初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた 1 次サルベージ療法の適応となる患者のうち，初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者

4. リンパ芽球性リンパ腫の患者で形態学的な評価によるリンパ芽球細胞が 5%以上の骨髄病変を有する患者

5. 18 歳以上の患者

6. 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

7. 十分な肝機能［血清総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下（ただし，患者がジルベール症候群に罹患していたと記録されていた場合を除く）ならびにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍以下］を有する患者。なお，臓器機能の異常が腫瘍による場合には，血清総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下で AST および ALT が基準値上限の 2.5 倍以下。

8. 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以下。クレアチニンクリアランスの測定値または計算値が 40 mL/min 以上の場合，血清クレアチニン値は問わない。

9. 妊娠可能な女性および生殖可能な男性で妊娠のリスクがある被験者は，治験薬投与期間中および割り付けられた治験薬の最終投与から 90 日間は，効果の高い避妊法を用いることに同意しなければならない。妊娠可能な女性および生殖可能な男性の被験者とは，治験担当医師の判断により，生物学的に子供を作る能力があり，性的な活動があることを指す。妊娠の可能性のない女性の被験者は以下の基準の 1 項目以上に該当する場合とし，登録可能である。

    - 子宮摘出術または両側卵巣摘出術を受けた者
    - 医学的に卵巣不全が確認された者

[a] 総括報告書補遺本文 9.3 項より補足

- 医学的に閉経後である（病理学的または生理学的な要因がなく月経が連続して 12 ヵ月以上認められていない）ことが確認された者

10. 本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，被験者本人による署名および日付が記入されていること。精神的な状態から判断し，本治験に関する情報を理解するために法定代理人を必要とする患者は組み入れてはならない。

11. 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，臨床検査およびその他の治験手順に従う意志および能力を有している患者

1.1.3.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当した患者は，本治験に組み入れないこととした。

1. 髄外単独再発（精巣または中枢神経系での再発）が認められた患者

2. バーキット白血病または WHO2008 の基準に基づく混合表現型急性白血病の患者

3. 中枢神経白血病患者［脳脊髄液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）と定義する］。予防目的の髄腔内投与は除外基準に抵触しない。

4. 無作為割り付け前 2 週間以内に化学療法を受けた患者。ただし，以下の場合を除く。

    - 末梢血中の芽球数低減または緩和治療：ステロイド剤，ヒドロキシカルバミドまたはビンクリスチンなど

    - ALL に対する維持療法（メルカプトプリン，メトトレキサート，ビンクリスチン，thioguanine またはチロシンキナーゼ阻害薬の投与）

    無作為割り付け前に受けたすべての前治療による急性の非血液毒性が Grade 1 以下まで回復していること。

5. 無作為割り付け前 6 週間以内にモノクローナル抗体を投与した患者，ただし，リツキシマブについては無作為割り付け 2 週間前までに投与が中止されていること。

6. 無作為割り付け前 4 ヵ月以内に同種 HSCT，または他の抗 CD22 抗体による治療を受けた患者。無作為割り付け前までに移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）の免疫抑制治療を完了していること。無作為割り付け時に，Grade 2 以上の急性 GVHD，または広汎かつ慢性的な GVHD を有する患者は除外する。

7. 末梢血の絶対リンパ芽球数が 10,000/μL 以上の患者（無作為割り付け前 2 週間以内の白血球数低減を目的としたヒドロキシカルバミドとステロイド剤／ビンクリスチンの使用は可能）

8. 全身性血管炎（ウェゲナー肉芽腫症，結節性多発性動脈炎，全身性エリテマトーデス等），原発性または続発性の免疫不全［ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症，重度の炎症性疾患等］を有する患者

9. B 型肝炎ウイルス表面抗原（hepatitis B surface antigen : HbsAg）または抗 C 型肝炎ウイルス抗体（antihepatitis C antibody）が陽性の活動性あるいは慢性の B 型肝炎または C 型肝炎に感染している患者。または HIV の血清反応陽性の患者。HIV 検査は各国の規制や医療習慣に従って実施すること。

10. 無作為割り付け前 4 週間以内に大手術を受けた患者

11. 不安定または重度でコントロール不良の基礎疾患（不安定な心機能，肺疾患等）を有する患者

12. 活動性の重複癌を有する患者。ただし，放射線療法または手術により完治したメラノーマ以外の皮膚癌，子宮頚部上皮内癌，限局した前立腺癌を除く。悪性腫瘍の既往がある患者は，無病期間が 2 年以上の場合は登録可能である。

13. 心機能が左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）で 45%未満，またはニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）心機能分類において Stage III または IV のうっ血性心不全の患者

14. 心疾患を合併している患者（病歴と身体的所見から NYHA 心機能分類でクラス 3 以上）

15. QTcF 間隔（連続した 3 回の心電図記録の平均値）が 470 msec 超の患者

16. 無作為割り付け前 6 ヵ月以内に心筋梗塞が認められた患者

17. 臨床的に意義のある心室性不整脈，血管迷走神経性失神ではないと考えられる原因不明の失神，あるいは恒久的ペースメーカーを植え込んでいない場合の洞房ブロックまたは高度房室ブロック等の慢性の徐脈の既往のある患者

18. 薬剤による QTc 間隔の延長を引き起こす可能性のあるコントロール不良の電解質異常の患者（低カリウム血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症等）

19. 慢性肝疾患（肝硬変等）またはアルコール乱用の疑いの既往のある患者

20. VOD/SOS の既往のある患者

21. 無作為割り付け前 6 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者

22. 活動性の重篤な感染症の所見（敗血症，菌血症および真菌血症を含む）を有する患者，または 4 ヵ月以内に筋膜炎または骨髄炎等の深部組織感染症の既往がある患者

23. ヒト化モノクローナル抗体に対して重度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の既往のある患者

24. 妊婦，授乳婦，妊娠が可能な女性および生殖能力を有する男性で治験薬投与期間中および割り付けられた治験薬の最終投与から少なくとも 90 日間は，効果の高い避妊法を使用することに同意しない者

25. 治験実施施設のスタッフおよびその親類縁者または治験実施業務に直接関わっているファイザー従業員

26. 無作為割り付け前 2 週間前から投与期間終了時来院までの間に他の治験薬を使用する治験（第 1～4 相）への参加

27. 他に重度の急性または慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，および治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号を Table 1-1 に示した。

Table 1-1.　ロット番号および処方番号：B1931022 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン	点滴静注用の凍結乾燥粉末（4 mg/バイアル）	11-004426	F05275
	点滴静注用の凍結乾燥粉末（4 mg/バイアル）	12-000653	F18454
	点滴静注用の凍結乾燥粉末（4 mg/バイアル）	12-004948	F18455
	点滴静注用の凍結乾燥粉末（1 mg/バイアル）	14-001679	H73255
Cytosar（シタラビン）	市販製品	12-002821	24F0053
		12-003855	24F0044
		11-009597	14F0046
		11-009596	14F0043
Filgrastim 30 MU（G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子）	市販製品	12-001591	1031605
		12-005763	1034435
		13-110318	1041127
		12-001677	1029228
		14-000732	1041681
		13-110112	1039557
		13-109875	1039557
		14-001953	1041681
		13-110736	1041127
		13-109289	1037945
		12-001479	1028068
		12-000482	1029228
		12-001580	1029228
		13-109314	1037945
Filgrastim 48 MU（G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子）	市販製品	12-005762	1032109
		13-109632	1040746
		11-010597	1026976
		12-001693	1030806
		13-109313	1039558
		13-109430	1039558
		13-110213	1040746
		13-109851	1041682
		11-010677	1028079
		13-109288	1039558

Table 1-1.　ロット番号および処方番号：B1931022 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
Fludarabine actavis（フルダラビン）	市販製品	12-000949	AU12002D
		11-009599	AU11003H
		12-002790	AU12002D
ミトキサントロン	市販製品	13-110735	A014636AB
		12-001958	Z014636AB
		14-001742	A014636AB
		12-001341	Z024636AA
シタラビン	市販製品	12-000652	17800321TG001
		13-107652	P02914
		12-000387	9ZR00320TG001
		12-002043	0US00112TG001

MU：メガ単位

1.1.4.2. 用法および用量

イノツズマブ　オゾガマイシンは，1 サイクルあたりの投与量［開始用量 1.8 mg/m^2（体表面積）］を 3 回に分割して，1 週間に 1 回静脈内投与した（Table 1-2）。Cycle 1 では 1 サイクル 21 日間として，Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.5 mg/m^2 の用量で，それぞれ 60 分（±15 分）かけて投与した。なお，CR/CRi を達成した被験者または毒性からの回復を待つ被験者は，Cycle 1 の期間を最大 28 日まで延長できることとした（Day 21 から 1 週間の無投与期間を設定）。CR/CRi を達成した被験者は，Cycle 2 から Cycle 6（投与可能な最大サイクル数）まで，各サイクルの Day 1 に投与するイノツズマブ　オゾガマイシンの用量を 0.5 mg/m^2 に減量することとした（1 サイクルあたりの投与量を 1.5 mg/m^2 とした）。寛解状態に関係なく，すべての被験者で Cycle 2 から Cycle 6 まで各サイクルの期間は 28 日間とした。治験担当医師が選択した標準化学療法群の被験者には，治験担当医師の選択により，FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC を投与した。潜在的バイアスを回避するために，治験担当医師は，無作為割り付け前に化学療法を選択することとした。

Table 1-2.　イノツズマブ　オゾガマイシンの用量：B1931022 試験

Cycle 1，Day 1	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
Cycle 1，Day 8（±2 日）	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
Cycle 1，Day 15（±2 日）	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
Cycle 1，Day 22（±2 日）	Cycle 2 を開始
Cycle 2 以降，Day 1（±2 日）	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注。CR/CRi を達成した場合は 0.5 mg/m^2 に減量して投与
Cycle 2 以降，Day 8（±2 日）	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
Cycle 2 以降，Day 15（±2 日）	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
Cycle 2，Day 29（±2 日）	Cycle 3 を開始

Source：総括報告書本文 Table 5
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

1.1.4.3. 投与期間

イノツズマブ　オゾガマイシン：21～28 日間を 1 サイクルとし，最大 6 サイクルまでとした。

治験担当医師が選択した標準化学療法：1～4 サイクルとし，FLAG または MXN/Ara-C は最大 4 サイクルまで，HIDAC は最大 2 サイクルまでとした。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態（PK）評価

イノツズマブ　オゾガマイシン群の全被験者から，PK 解析用に全血試料を採取した。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［別名：N-アセチル-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（DMH）］の血清中濃度を測定した。

薬力学的評価

CD22 発現量について評価した。骨髄穿刺液を採取し，これをマルチパラメータフローサイトメトリー法により中央検査機関で分析した。

細胞遺伝学的評価

中央検査機関でのゲノム異常の分析では，スクリーニング時に，芽球について蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization：FISH）を実施し，特異的な転座および融合［切断点クラスター領域の Abelson マウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ（BCR-ABL）の転座，混合型白血病など］の有無を評価した。染色体分析はスクリーニング時に治験実施施設においてすべての被験者に実施し，その後は，CR/CRi を達成し，ベースライン時に細胞遺伝学的異常が認められた被験者に，治験期間中にも少なくとも 1 回実施することとした。細胞遺伝学的な評価は 20 個以上の分裂中期細胞を評価することを推奨した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目

血液学的完全寛解（CR＋CRi）：CR は，白血病が消失し（骨髄中の芽球数が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失），造血能が回復し［好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）が 1,000/μL 以上でかつ血小板数が 100,000/μL 以上］，すべての髄外病変が消失した状態と定義した。CRi は，好中球絶対数が 1,000/μL 未満または血小板数が 100,000/μL 未満の CR と定義した。血液学的完全寛解は CR および CRi と定義した。CR または CRi を達成した被験者については，中央検査機関で MRD を評価した。

疾患の評価は，骨髄検査，臨床検査（血液学的検査等），臨床所見および X 線画像（髄外病変の評価等）から得られた情報を用いて実施した。両群の被験者に対して，骨髄穿刺（臨床的に必要な場合は生検も実施）および疾患の評価を，スクリーニング時，Cycle 1～3 の Day 16～28，以降は 1～2 サイクルごと（もしくは臨床的に必要な場合）に実施し，さらに投与終了時来院（28 日以内に来院していた場合を除く），追跡調査来院時および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化学療法群の被験者については，骨髄の評価をサイクルの Day 28 までにできない場合もあり延期を可能（例えば，Day 35 まで骨髄回復を待つなど）としたが，評価は次のサイクルの開始前までに実施することとした。骨髄穿刺液は，治験実施施設で測定するとともに，中央検査機関にも送付した。EAC 判定のために，髄外病変の評価を目的とした放射線報告書，必要に応じて病理報告書（骨髄検査報告書等）を中央検査機関に送付した。投与終了時来院までに，疾患の評価に関する報告書および評価に用いた試料を中央検査機関に送付した。治験実施施設で行った疾患評価に基づき臨床的意思決定を行い，DoR および PFS を判定した。一方，最初に無作為割り付けされた 218 例では EAC 判定結果を用いて，血液学的完全寛解（CR+CRi）を

評価した。それぞれの疾患の評価の時点で，身体的所見，血小板を含む全血球数および分画の測定，骨髄穿刺，臨床的に必要であれば骨髄生検を実施し，さらに必要であれば既存の新たな髄外病変の再評価（すなわち，中枢神経系への再発の評価）を実施した。

疾患の評価には，肝臓および脾臓ならびに以前に髄外病変が認められたか髄外病変の存在が疑われた他の部位の臨床的評価を含めた。PD が認められるまで，継続して疾患の評価を実施した。投与終了時点で PD が認められなかった被験者については，PD が認められるまで，無作為割り付けから 1 年後までは 12 週（±1 週）ごとに，無作為割り付け後 1 年以降 2 年後までの期間は 24 週（±2 週）ごとに，また，臨床的に必要な場合に，疾患の評価を行った。治験実施計画書で規定されていない疾患の評価も含め，実施した疾患評価の結果はすべて症例報告書（case report form：CRF）に記録した。

OS は，無作為割り付け日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。死亡日が確認できなかった被験者については，生存が確認された最終日で打ち切りとした。

PFS は，無作為割り付け日から以下の事象が発現した最も早い日までの期間と定義した。

- 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 を達成することなく新たな導入療法の開始または治療後の HSCT の開始

解析時点で PFS イベントが発現しなかった被験者は最後の疾患評価の時点で打ち切りとした。また，PFS イベントが記録されたとしても，それが前回の疾患評価から 28 週を過ぎている（ベースライン以降に疾患を評価している場合）または 12 週を過ぎている（ベースライン以降に疾患を評価していない場合）被験者は，前回の評価時点（ベースライン以降に評価していない場合は無作為割り付け日）で打ち切りとした。治験薬投与後の追跡期間中の疾患の評価は含めた。

以前に CR/CRi を達成した被験者については，MRD の解析を少なくとも 1 回行った。MRD の評価用として，スクリーニング時および治験中に採取した骨髄穿刺液を中央検査機関に送付した。スクリーニング時に採取した被験者の骨髄穿刺液が不適切あるいは不十分であった場合には，末梢血試料を中央検査機関に送付した。

DoR は，CR/CRi（治験担当医師判定）を最初に達成した日から PFS イベントの発現日までの期間，または PFS イベントの発現がなかった場合には，PFS に関する打ち切り日までの期間と定義し，治験担当医師判定により決定した（骨髄穿刺液の中央検査機関への送付は投与終了時来院までの期間のみであるため）。治験担当医師により CR と判定された被験者の CR 持続期間（duration of complete remission：DoCR）は，CR を最初に達成した日から PFS イベントの発現日までの期間，または PFS イベントの発現がなかった場合には，PFS に関する打ち切り日までの期間と定義した。

治験担当医師により CRi と判定された被験者の CRi 持続期間（DoCRi）は，CRi を最初に達成した日から PFS イベントの発現日までの期間，または PFS イベントの発現がなかった場合には，PFS に関する打ち切り日までの期間と定義した。治験薬で奏効し，適切なドナーがいた被験者は，治験担当医師の判断で HSCT の施行を許容した。これらの被験者には，安全性，PD および生存についての長期追跡調査を行った。

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire（EORTC-QLQ-C30）version 3.0 および EuroQoL5 Dimensions Questionnaire 3 level version（EQ-5D-3L）により健康関連 QoL を収集した。ベースライン時（Cycle 1 Day 1），各サイクルの Day 1 の投与前および投与終了時（被験者が治験薬の投与を完了または中止した時点）に，被験者は質問票に回答を記入した。検査前および治験担当医師または他の医療従事者に疾患の状態を知らせる前に，被験者は質問票に回答を記入した。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，身体的所見（バイタルサインを含む），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査および尿検査）ならびに 12 誘導心電図（3 回測定）に基づいて評価した。

用量制限毒性（Dose-limiting toxicity：DLT）の定義（日本のみ適用）[a]

Cycle 1 に発現したイノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係を否定できない以下の有害事象を 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 またはビリルビン増加
- 治験薬の投与中止に至る治験薬との因果関係を否定できない有害事象（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）

[a] 総括報告書補遺本文 9.4.5.4 項より補足

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

2 つの評価項目［血液学的完全寛解（CR+CRi）および OS］に，第一種の過誤確率の 0.025（片側）を均等に分割することにより，これらの評価項目に関し両群間の差をそれぞれ検証できるよう被験者数を算出した。

治験担当医師が選択した標準化学療法群において，無作為割り付けから治験薬投与前までの期間での早期中止例が予想よりも多く，生存に関する追跡不能例が多かったことから，治験デザインの特性を保持するため，治験実施計画書改訂第 3 版にて被験者数を 292 例から 325 例へ増やした。

公表文献によると，最大で 1/3 の被験者が 2 次サルベージ療法を受けると仮定した場合，治験担当医師が選択した標準化学療法群（1 次および 2 次サルベージ療法を受ける予定になっていた被験者）において期待される血液学的完全寛解（CR+CRi）率（以降「CR+CRi 率」）は約 37%であった。1 次サルベージ療法を受ける被験者の寛解率は，一般的に 30%～50%と報告されており，2 次サルベージ療法を受ける被験者の寛解率は，一般的にこれよりもかなり低く，約 16%～18%と報告されている。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 CR+CRi 率をそれぞれ 61%および 37%と仮定し，intent-to-treat（ITT）集団に基づく被験者 218 例に対し，有意水準を 0.0125（片側）として解析したときの検出力は 88.5%であった。

また本治験では，検出力を 80%，有意水準を 0.0125（片側）としたときに，OS についても臨床的に意義のある差［OS が 50%改善されることに対応したハザード比（hazard ratio：HR）0.67 を設定した。すなわち，OS の中央値が，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 4.30 ヵ月であるのに対し，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 6.45 ヵ月に改善されると仮定した］が検出できるように計画した。最初の 6 ヵ月で 1 ヵ月あたり 2 例を集積し，その後は 1 ヵ月あたり 9.33 例を集積し，治験担当医師が選択した標準化学療法群における 15 日以内の脱落率を 20%，同群全体の脱落率を 25%，イノツズマブ　オゾガマイシン群全体の脱落率を 5%と仮定すると，必要な被験者数は 325 例であった。E-DMC が早期に被験者登録の中止を決定しない限り，目標被験者数の 325 例に達するまで継続し，248 件の OS イベントが発現した後に，OS の最終解析を実施することとした。

治験実施計画書に従い，OS に関する中間解析（2 回）および最終解析を計画した。1 回目の中間解析は約 62 件の OS イベントが発現した後に，無益性を検討するために実施することとした。2 回目の中間解析は目標とする OS イベント（248 件）の 60%以上が発現した後に，有効性および無益性を検討するために実施することとした。最終解析は約 248 件の OS イベントが発現した後に実施することとした。

[a] 総括報告書補遺本文 9.7.2 項より補足

1.1.6.2. 解析対象集団[a]

Intent-to-treat（ITT）集団：無作為割り付け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。

modified ITT（mITT）集団：無作為割り付けされ，治験薬を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。

ITT218 集団：ITT 集団の部分集団であり，最初に無作為割り付けされた 218 例の被験者で構成される。

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成される。

Per protocol 集団：無作為に割り付けられ，治験薬を投与され，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。

1.1.6.3. 統計解析

血液学的完全寛解（CR+CRi）の主要解析：

血液学的完全寛解（CR+CRi）の主要解析は ITT218 集団を対象とした。この解析では，CR/CRi を達成しなかった被験者（治験薬を投与しなかった被験者を含む）は非寛解例とみなした。両群の CR+CRi 率を，カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（被験者数が 5 例未満の場合）を用いて，有意水準 0.0125（片側）で比較した。各群について，CR+CRi 率を 95%信頼区間（CI）とともに算出した。CR+CRi 率の群間差およびその 97.5%CI を推定した。各群の CR+CRi 率の CI は F 分布を用いた方法で算出した。CR+CRi 率の群間差の CI は正規近似で算出した。

全生存（Overall Survival：OS）期間の主要解析：

OS の主要解析は ITT 集団を対象とした。この解析では，OS イベントが得られなかった被験者は生存が確認された最終日で打ち切りとした。

層別ログランク検定を用い，有意水準を 0.0125（片側）として投与群間で比較した。層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子は無作為割り付け時のものと同じ）で HR とその両側 97.5%CI を示した。Kaplan-Meier 法を用いて各群の OS の中央値を推定し，Brookmeyer-Crowley 法で両側 95%CI を示した。また，各群の生存関数の Kaplan-Meier 推定値を算出し，図示した。

[a] 総括報告書補遺本文 9.7.3.1 より補足

OS の探索的事後解析（制限付き平均生存時間）[a]：

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，意味のある指標としてよく用いられる。しかしながら，その仮定に反しているときには，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）による解析があり，この解析は，群間比較においてモデル構築における仮定に依存しない。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。Trinquart らの報告にあるように，HR は RMST の比よりも平均的に大きな群間差を与えてしまうことから，RMST に基づく評価は HR よりも保守的であり，time-to-event データで評価を行う無作為化試験では通常報告されるべきものである。

本試験の 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逸脱が示唆されている。そこで，探索的事後解析として 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 37.7 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 39.7 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。

有効性の副次評価項目の主要解析：

MRD 陰性に関する主要解析は, ITT 集団のうち中央検査機関での結果に基づく治験担当医師判定により CR/CRi を達成した被験者を対象とした。また，同じ解析を ITT 集団のすべての被験者を対象としても行った。MRD 陰性率を投与群間で比較し, 完全寛解のタイプ別（CR, CRi, CR/CRi）に部分集団解析も実施した。

DoR および DoCR の主要解析は，ITT218 集団のうち治験担当医師判定により CR/CRi および CR を達成した被験者を対象とした。DoR および DoCR を片側層別ログランク検定を用いて投与群間で比較した。層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子は無作為割り付け時のものと同じ）を用いて HR とその両側 95%CI を示した。Kaplan-Meier 法を用いて各群の DoR の中央値を推定し，Brookmeyer-Crowley 法で求めた両側 95%CI とともに示した。また，ITT218 集団のうち EAC 判定により CR/CRi を達成した被験者および ITT 集団のうち治験担当医師判定により CR/CRi を達成した被験者について，治験依頼者の評価（それぞれ，主要定義および副次定義）による DoR および DoCR を解析した。

PFS の主要解析では，ITT 集団を対象として層別ログランク検定を用いて投与群間で比較した。Kaplan-Meier 法を用いて各群の PFS の中央値を推定した。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 HR およびその両側 97.5%CI を算出した。

[a] 総括報告書補遺本文 9.7.3.2.2.3.1 項より補足

患者報告アウトカムの主要解析は，患者報告アウトカムの各下位尺度について線形混合モデルを当てはめて実施した。投与，時点，投与と時点の交互作用およびベースラインスコアを固定効果とし，被験者固有の切片と時間に対する傾きを変量効果とした。制限付き最尤推定法を用いてパラメータの推定値を求めた。p 値は記述的な位置づけとした。

薬物動態解析：

薬物動態解析では，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび DMH の血清中濃度を名目上の時点ごとに要約した。

CD22 発現量の解析：

CD22 発現について, CD22 陽性白血病芽球の割合および可溶性蛍光色素分子等量に基づく白血病芽球中の CD22 発現量を定量化した。これを平均値，標準偏差，中央値（範囲）で統計的に要約し，さらに CD22 陽性白血病芽球を分類（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満，90%未満）し要約した。

薬物動態・薬力学解析：

モデル解析の結果は別途報告する。

安全性の解析：

安全性は，有害事象（Grade 別を含む），重篤な有害事象および死亡（Cycle 1 Day 1 から最終投与後 42 日以内の死亡，Cycle 1 Day 1 から 30 日以内の死亡，HSCT 後の死亡），臨床検査値，バイタルサイン，肝毒性に関する外部評価委員会（Hepatic Events Adjudication Board：HEAB）による肝臓に関する叙述および心電図（3 回測定）に基づいて評価した。

有害事象とは，Cycle 1 Day 1 から最終投与後 42 日までに発現した有害事象およびその後に発現したすべての治験薬と関連がある有害事象と定義した。VOD/SOS とは，治験薬との因果関係を問わず, 無作為割り付けから 2 年以内に発現した VOD/SOS と定義した。Cycle 1 の有害事象とは，Cycle 1 Day 1 から Cycle 2 Day 1 前までに発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象と定義した。

Grade 5 の有害事象には，治験薬の最終投与後 42 日までに発現したすべての Grade 5 の有害事象ならびに治験薬の投与中および追跡調査期間中に発現したすべての VOD/SOS を含めた。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 1-3 に要約した。2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ日時点で，326 例中 54 例（16.6%）［イノツズマブ　オゾガマイシン群：164 例中 39 例（23.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：162 例中 15 例（9.3%）］が治験薬投与中もしくは追跡調査中であった。

Table 1-3.　被験者の内訳および解析対象集団の要約：B1931022 試験

	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	合計
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日			
無作為割り付けされた被験者	141	138	279
ITT218 集団	109 (77.3)	109 (80.0)	218 (78.1)
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日			
無作為割り付けされた被験者	164	162	326
ITT 集団	164 (100)	162 (100)	326 (100)
治験薬を投与した被験者	164 (100)	143 (88.3)	307 (94.2)
治験薬投与を終了した被験者 [a]	10 (6.1)	1 (0.6)	11 (3.4)
治験を終了した被験者 [b]	0	0	0
治験を中止した被験者 [c]	125 (76.2)	128 (79.0)	253 (77.6)
治験継続中の被験者 [d]	39 (23.8)	15 (9.3)	54 (16.6)
安全性解析対象集団	164 (100)	143 (88.3)	307 (94.2)
有害事象 [e]	163 (99.4)	143 (88.3)	306 (93.9)
臨床検査値	164 (100)	143 (88.3)	307 (94.2)
mITT 集団	164 (100)	143 (88.3)	307 (94.2)
Per protocol 集団	160 (97.6)	137 (84.6)	297 (91.1)

Source：総括報告書本文 Table 18，Table 19，総括報告書補遺本文 Table 12，Table 19　被験者数（%）
治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定され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：intent-to-treat，mITT：modified intent-to-treat，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン
a. 治験実施計画書に従い許容された最大回数の治験薬を投与した被験者
b. 無作為割り付けから 5 年間，または最終被験者の無作為割り付けから 2 年間の追跡調査を完了した被験者
c. 治験の終了以外の理由で治験を中止したすべての被験者（死亡，追跡不能，同意撤回，その他含む）
d. 治験薬投与中もしくは追跡調査中の被験者
e. 有害事象が発現した被験者

治験中止の理由

ITT 集団における治験中止の理由を Table 1-4 に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 125 例（76.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 162 例中 147 例（90.7%）が治験を中止した。中止理由で最も多かったものは死亡であった（試験全体：77.0%，イノツズマブ　オゾガマイシン群：74.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：79.6%）。追跡調査継続を拒否した被験者は，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 16 例（9.9%）であった[a]。

[a] 総括報告書補遺本文 10.1.2 項より補足

Table 1-4.　治験中止の理由の要約：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			
		計 (N=162)	FLAG (N=102)	MXN/Ara-C (N=38)	HIDAC (N=22)
治験中止 [a]	125 (76.2)	147 (90.7)	91 (89.2)	35 (92.1)	21 (95.5)
治験中止理由					
治験終了	0	0	0	0	0
死亡	122 (74.4)	129 (79.6)	85 (83.3)	27 (71.1)	17 (77.3)
追跡不能	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.6)	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0	0
被験者による追跡調査継続の拒否	1 (0.6)	16 (9.9)	5 (4.9)	7 (18.4)	4 (18.2)
有害事象に関連しない投与過誤	0	0	0	0	0
その他	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	0	0

Source：総括報告書補遺本文 Table 13　　被験者数（%）
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。
FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，N：被験者数
a. 治験担当医師が選択した標準化学療法群の ITT 集団のうち 19 例は治験薬の投与を受けなかった。

治験薬の投与中止理由

安全性解析対象集団（307 例）における治験薬の投与中止理由を Table 1-5 に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群（164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群（143 例）のいずれも全例が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，寛解（39.0%），有害事象（16.5%），病勢進行または再発（14.6%），抵抗性疾患（11.0%）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%），病勢進行または再発（14.0%）であった。

Table 1-5.　治験薬の投与中止理由の要約：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			
		計 (N=143)	FLAG (N=93)	MXN/Ara-C (N=33)	HIDAC (N=17)
治験薬投与中止	164 (100)	143 (100)	93 (100)	33 (100)	17 (100)
投与中止理由					
投与終了	10 (6.1)	1 (0.7)	0	0	1 (5.9)
病勢進行または再発	24 (14.6)	20 (14.0)	12 (12.9)	7 (21.2)	1 (5.9)
全身健康状態低下	2 (1.2)	4 (2.8)	1 (1.1)	1 (3.0)	2 (11.8)
有害事象	27 (16.5)	10 (7.0)	3 (3.2)	5 (15.2)	2 (11.8)
死亡	7 (4.3)	6 (4.2)	4 (4.3)	1 (3.0)	1 (5.9)
寛解	64 (39.0)	21 (14.7)	12 (12.9)	9 (27.3)	0
抵抗性疾患	18 (11.0)	62 (43.4)	46 (49.5)	7 (21.2)	9 (52.9)
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0	0	0
追跡不能	0	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)	9 (6.3)	6 (6.5)	2 (6.1)	1 (5.9)
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0	0
その他	9 (5.5)	10 (7.0)	9 (9.7)	1 (3.0)	0

Source：総括報告書補遺本文 Table 14　　被験者数（%）
症例報告書に基づき「投与終了」は投与中止として集計した。
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。
FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，N：被験者数

人口統計学的特性

ITT218 集団および ITT 集団における人口統計学的特性をそれぞれ Table 1-6 および Table 1-7 に要約した。

ITT 集団では，多くの被験者が男性（326 例中 193 例，59.2%）であり，白人（326 例中 232 例，71.2%）であった。年齢の中央値は 47.0 歳（範囲：18～79 歳）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群における 65 歳以上の被験者の割合（18.3%）は，治験担当医師が選択した標準化学療法群（13.6%）と比べて高かった。体重の中央値は 74.0 kg（範囲：40.0～192.0 kg），body mass index（BMI）の中央値は 25.5 kg/m^2（範囲：13.8～51.5 kg/m^2），体表面積の中央値は 1.9 m^2（範囲：1.3～2.8 m^2）であった。

Table 1-6.　人口統計学的特性の要約：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 (N=109)
無作為割り付けされた被験者	109 (100)	109 (100)
性別，被験者数（%）		
男性	61 (56.0)	73 (67.0)
女性	48 (44.0)	36 (33.0)
年齢，被験者数（%）		
55 歳未満	66 (60.6)	69 (63.3)
55 歳以上	43 (39.4)	40 (36.7)
18～44 歳	53 (48.6)	49 (45.0)
45～64 歳	33 (30.3)	46 (42.2)
65 歳以上	23 (21.1)	14 (12.8)
平均値（標準偏差）（歳）	46.2 (17.87)	45.8 (16.60)
中央値（範囲）	47.0 (18-78)	47.0 (18-79)
人種，被験者数（%）		
N	109 (100)	109 (100)
白人	76 (69.7)	79 (72.5)
黒人	1 (0.9)	2 (1.8)
アジア人	17 (15.6)	17 (15.6)
その他	15 (13.8)	11 (10.1)
BMI（kg/m^2）		
N	109 (100)	108 (99.1)
平均値（標準偏差）	26.23 (6.061)	26.34 (6.146)
中央値（範囲）	25.7 (17.0-46.6)	25.1 (15.6-51.5)
体表面積（m^2）		
N	109 (100)	108 (99.1)
平均値（標準偏差）	1.86 (0.282)	1.88 (0.264)
中央値（範囲）	1.8 (1.3-2.5)	1.9 (1.3-2.7)

Source：総括報告書本文 Table 20
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。体表面積，体重および身長はスクリーニング時に記録したものである。
ITT：intent-to-treat，N：被験者数，BMI：body mass index，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン

Table 1-7.　人口統計学的特性の要約：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 (N=162)
無作為割り付けされた被験者	164 (100)	162 (100)
性別，被験者数（%）		
男性	91 (55.5)	102 (63.0)
女性	73 (44.5)	60 (37.0)
年齢，被験者数（%）		
55 歳未満	104 (63.4)	103 (63.6)
55 歳以上	60 (36.6)	59 (36.4)
18～44 歳	79 (48.2)	73 (45.1)
45～64 歳	55 (33.5)	67 (41.4)
65 歳以上	30 (18.3)	22 (13.6)
平均値（標準偏差）（歳）	45.9 (17.07)	46.0 (16.60)
中央値（範囲）	46.5 (18-78)	47.5 (18-79)
人種，被験者数（%）		
N	164 (100)	162 (100)
白人	112 (68.3)	120 (74.1)
黒人	4 (2.4)	3 (1.9)
アジア人	31 (18.9)	24 (14.8)
その他	17 (10.4)	15 (9.3)
BMI（kg/m^2）		
N	164 (100)	161 (99.4)
平均値（標準偏差）	25.91 (5.639)	26.92 (6.081)
中央値（範囲）	25.4 (17.0-46.6)	25.6 (13.8-51.5)
体表面積（m^2）		
N	164 (100)	161 (99.4)
平均値（標準偏差）	1.85 (0.273)	1.90 (0.263)
中央値（範囲）	1.8 (1.3-2.5)	1.9 (1.3-2.8)

Source：総括報告書補遺本文 Table 20
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。体表面積，体重および身長はスクリーニング時に記録したものである。
ITT：intent-to-treat，N：被験者数，BMI：body mass index，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン

層別因子別の無作為割り付け状況

ITT 集団における層別因子別の無作為割り付け状況を Table 1-8 に要約した。各部分集団に，両群同程度の被験者数が無作為割り付けされた。

Table 1-8.　層別因子別の無作為割り付け状況：B1931022 試験（ITT 集団）

層別因子			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)	合計 (N=326)
初回の DoR	サルベージ次数	年齢			
12 ヵ月未満	1 次	55 歳未満	45 (27.4)	45 (27.8)	90 (27.6)
		55 歳以上	26 (15.9)	25 (15.4)	51 (15.6)
	2 次	55 歳未満	25 (15.2)	25 (15.4)	50 (15.3)
		55 歳以上	13 (7.9)	12 (7.4)	25 (7.7)
12 ヵ月以上	1 次	55 歳未満	23 (14.0)	22 (13.6)	45 (13.8)
		55 歳以上	14 (8.5)	15 (9.3)	29 (8.9)
	2 次	55 歳未満	11 (6.7)	11 (6.8)	22 (6.7)
		55 歳以上	7 (4.3)	7 (4.3)	14 (4.3)

Source：総括報告書補遺 Table 14.1.2.4.5　　被験者数（%）
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。
DoR：寛解持続期間，N：被験者数

病理組織学的検査に基づく初回診断および初回診断後の罹患期間

病理組織学的検査に基づく初回診断および初回診断後の罹患期間を Table 1-9 に要約した。

初回診断で B 細胞性 ALL と診断された被験者は 309 例で，イノツズマブ　オゾガマイシン群［153 例（93.3%）］と治験担当医師が選択した標準化学療法群［156 例（96.3%）］でその割合は同程度であった。病理組織学的診断後の罹患期間の中央値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：12.5 ヵ月（範囲：1.08～195.11 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群：13.0 ヵ月（範囲：1.05～113.01 ヵ月）］[a]。

初回診断で B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫と診断された被験者は 17 例［イノツズマブ　オゾガマイシン群：11 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群：6 例］で，病理組織学的診断後の罹患期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 10.5 ヵ月（範囲：1.45～45.80 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 12.9 ヵ月（範囲：4.07～197.67 ヵ月）であった[a]。

[a] 総括報告書補遺本文 11.2.2 項より補足

Table 1-9.　病理組織学的検査に基づく初回診断および初回診断後の罹患期間の要約：B1931022 試験（ITT 集団）

初回診断	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)	合計 (N=326)
B 細胞性 ALL			
被験者数（%）	153 (93.3)	156 (96.3)	309 (94.8)
病理組織学的診断後の罹患期間（月）[a]			
平均値	20.4	18.6	19.5
標準偏差	23.12	17.86	20.62
中央値	12.5	13.0	12.9
最小値，最大値	1.08, 195.11	1.05, 113.01	1.05, 195.11
B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫			
被験者数（%）	11 (6.7)	6 (3.7)	17 (5.2)
病理組織学的診断後の罹患期間（月）[a]			
平均値	19.6	41.5	27.3
標準偏差	16.78	76.65	46.13
中央値	10.5	12.9	12.2
最小値，最大値	1.45, 45.80	4.07, 197.67	1.45, 197.67

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。
ITT：intent-to-treat，ALL：急性リンパ性白血病，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，N：被験者数
a. 初回診断日から最新の病理組織学的診断データの収集日までの期間とした。

肝関連の病歴[a]

ITT 集団における肝関連の病歴について Table 1-10 に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群で，VOD/SOS の病歴がある被験者は 1 例（被験者 ID 10091002）であった。VOD/SOS の病歴がある患者の組み入れは治験実施計画書で認められておらず，組み入れ基準を満たさないことから治験実施計画書からの逸脱として報告された。本被験者は per protocol 集団から除外された。

[a] 総括報告書補遺本文 11.2.4 項より補足

Table 1-10. 肝関連の病歴の要約：B1931022 試験（ITT 集団）

病歴 [a]	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)				
	あり	なし	不明	評価せず	欠損	あり	なし	不明	評価せず	欠損
脂肪肝	12 (7.3)	151 (92.1)	1 (0.6)	0	0	7 (4.3)	150 (92.6)	3 (1.9)	0	2 (1.2)
新生物（NOS）	11 (6.7)	151 (92.1)	2 (1.2)	0	0	11 (6.8)	147 (90.7)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
胆嚢障害	10 (6.1)	152 (92.7)	2 (1.2)	0	0	7 (4.3)	151 (93.2)	3 (1.9)	0	1 (0.6)
胆石症	8 (4.9)	154 (93.9)	2 (1.2)	0	0	6 (3.7)	151 (93.2)	4 (2.5)	0	1 (0.6)
腹水	2 (1.2)	160 (97.6)	2 (1.2)	0	0	1 (0.6)	157 (96.9)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
VOD[b]	1 (0.6)	163 (99.4)	0	0	0	1 (0.6)	159 (98.1)	0	0	2 (1.2)
肝結節	0	162 (98.8)	2 (1.2)	0	0	0	157 (96.9)	3 (1.9)	0	2 (1.2)

Source：総括報告書補遺本文 Table 22　被験者数（%）

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。

MedDRA（v18.1）を使用した。

同一の被験者が 2 つ以上の病歴を有している場合もある。

表に記載された病歴は症例報告書（事前に規定された項目）から収集したものであり，基本語にコード化していない。

FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT：intent-to-treat，N：被験者数，NOS：他に特定されない，VOD：静脈閉塞性肝疾患，SOS：類洞閉塞症候群，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

a. 肝関連の病歴には，脂肪肝，新生物（NOS）（新生物とコード化），胆嚢障害，腹水，胆石症，静脈閉塞性肝疾患および肝結節（肝新生物とコード化）を含む。

b. 治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例（11051001）は上肢血栓性静脈炎の病歴があり，これが誤って VOD/SOS と記録された（総括報告書補遺 Listing 16.2.4.3）。

ベースライン時の疾患特性[a]

ITT 集団におけるベースライン時の疾患特性を Table 1-11 に要約した。Ph+, 核型, 転座を含むベースライン時の背景因子は両群で同様であった。

CD22 発現量は，治験実施施設（組み入れ基準確認のため）および中央検査機関で分析した。ITT 集団において，CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者は，中央検査機関での分析では 61.3%, 治験実施施設では 27.6%であった。70%未満の被験者は, 中央検査機関での分析では 7.1%, 治験実施施設では 45.7%であった。

[a] 総括報告書補遺本文 11.2.5 項より補足

Table 1-11. ベースライン時の疾患特性：B1931022 試験（ITT 集団）

疾患特性	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)	合計 (N=326)
直近の寛解導入療法レジメンに対する反応 [a]			
完全寛解	121 (73.8)	111 (68.5)	232 (71.2)
部分寛解	11 (6.7)	10 (6.2)	21 (6.4)
安定	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)
抵抗性疾患	28 (17.1)	30 (18.5)	58 (17.8)
病勢進行	3 (1.8)	6 (3.7)	9 (2.8)
不明	0	1 (0.6)	1 (0.3)
N/A（アジュバントのみ）	0	0	0
前治療レジメン#1 に対する反応 [b]			
完全寛解	136 (82.9)	129 (79.6)	265 (81.3)
部分寛解	12 (7.3)	6 (3.7)	18 (5.5)
安定	0	0	0
抵抗性疾患	15 (9.1)	20 (12.3)	35 (10.7)
病勢進行	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.8)
不明	0	2 (1.2)	2 (0.6)
N/A（アジュバントのみ）	0	0	0
前治療レジメン#2 に対する反応 [c]			
反応が認められた被験者	55 (35.5)	58 (35.8)	113 (34.7)
完全寛解	31 (56.4)	29 (50.0)	60 (53.1)
部分寛解	2 (3.6)	6 (10.3)	8 (7.1)
安定	1 (1.8)	4 (6.9)	5 (4.4)
抵抗性疾患	18 (32.7)	16 (27.6)	34 (30.1)
病勢進行	3 (5.5)	3 (5.2)	6 (5.3)
不明	0	0	0
N/A（アジュバントのみ）	0	0	0
核型（治験実施施設の検査結果）			
正常	46 (28.0)	42 (25.9)	88 (27.0)
異常	98 (59.8)	98 (60.5)	196 (60.1)
不明	20 (12.2)	22 (13.6)	42 (12.9)
細胞遺伝学 [d]			
正常	46 (28.0)	42 (25.9)	88 (27.0)
分裂中期分析で正常が 20 以上	35 (21.3)	34 (21.0)	69 (21.2)
分裂中期分析で正常が 20 未満	9 (5.5)	6 (3.7)	15 (4.6)
分裂中期分析で正常が 10 未満	5 (3.0)	3 (1.9)	8 (2.5)
分裂中期分析欠測/不明	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
Ph+	22 (13.4)	28 (17.3)	50 (15.3)
Ph+（治験実施施設の検査結果）	12 (7.3)	19 (11.7)	31 (9.5)
Ph+（既往歴に基づく判定）	5 (3.0)	6 (3.7)	11 (3.4)
t (4,11)	6 (3.7)	7 (4.3)	13 (4.0)
近三倍体または 低二倍体	4 (2.4)	7 (4.3)	11 (3.4)
混合	27 (16.5)	22 (13.6)	49 (15.0)
9p 欠失	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (1.5)
高倍体	8 (4.9)	2 (1.2)	10 (3.1)
その他	29 (17.7)	29 (17.9)	58 (17.8)
初回診断に対する放射線療法			
あり	36 (22.0)	31 (19.1)	67 (20.6)
なし	128 (78.0)	131 (80.9)	259 (79.4)

Table 1-11. ベースライン時の疾患特性：B1931022 試験（ITT 集団）

疾患特性	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)	合計 (N=326)
初回診断に対する前全身治療			
あり	164 (100)	162 (100)	326 (100)
寛解導入療法レジメン			
1	112 (68.3)	104 (64.2)	216 (66.3)
2	50 (30.5)	57 (35.2)	107 (32.8)
3	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
ECOG パフォーマンス・ステータス			
0	62 (37.8)	61 (37.7)	123 (37.7)
1	81 (49.4)	80 (49.4)	161 (49.4)
2	21 (12.8)	20 (12.3)	41 (12.6)
不明	0	1 (0.6)	1 (0.3)
CD22 陽性白血病芽球の割合（治験実施施設）			
90%以上	43 (26.2)	47 (29.0)	90 (27.6)
70%以上 90%未満	33 (20.1)	33 (20.4)	66 (20.2)
70%未満	77 (47.0)	72 (44.4)	149 (45.7)
欠測値	11 (6.7)	10 (6.2)	21 (6.4)
CD22 陽性白血病芽球の割合（中央検査機関）			
90%以上	107 (65.2)	93 (57.4)	200 (61.3)
70%以上 90%未満	30 (18.3)	18 (11.1)	48 (14.7)
70%未満	5 (3.0)	18 (11.1)	23 (7.1)
欠測値	22 (13.4)	33 (20.4)	55 (16.9)
白血球数（$10^3/mm^3$）			
中央値（範囲）	4.1 (0.0, 47.4)	4.0 (0.1, 68.8)	4.1 (0.0, 68.8)
治験実施施設の測定で末梢血中の芽球数が 0/μL 超の被験者	92 (56.1)	85 (52.5)	177 (54.3)
欠測値	1 (0.6)	3 (1.9)	4 (1.2)
治験実施施設で測定した末梢血中の芽球数（/μL）[e]			
N	163	159	322
平均	2115.9	2153.3	2134.3
標準偏差	4926.77	5875.84	5407.78
中央値	107.6	30.0	51.5
最小値，最大値	0.0, 42660.0	0.0, 43331.4	0.0, 43331.4
治験実施施設で測定した末梢血中の芽球数（/μL）			
0	71 (43.3)	74 (45.7)	145 (44.5)
>0-1000	37 (22.6)	44 (27.2)	81 (24.8)
>1000-5000	33 (20.1)	23 (14.2)	56 (17.2)
>5000-10000	16 (9.8)	9 (5.6)	25 (7.7)
>10000	6 (3.7)	9 (5.6)	15 (4.6)
骨髄芽球数			
50%未満	53 (32.3)	48 (29.6)	101 (31.0)
50%以上	109 (66.5)	113 (69.8)	222 (68.1)
欠測値	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)

Table 1-11. ベースライン時の疾患特性：B1931022 試験（ITT 集団）

疾患特性	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)	合計 (N=326)

Source：総括報告書補遺本文 Table 23　被験者数（%）

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。

ITT：intent-to-treat，N：被験者数，N/A：該当せず，Ph+：フィラデルフィア染色体陽性，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，FISH：蛍光 in-situ ハイブリダイゼーション，WBC：白血球数

a. 直近の寛解導入療法レジメンに対する反応
b. 最初の寛解導入療法に対する反応
c. 前治療のレジメン#2 に対する反応には，前治療を 2 回以上受けている被験者のみを含めた。
d. 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。
e. 末梢血中の芽球数=（末梢血中の芽球×0.01）×（WBC×1000）

1.2.2. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露が投与間隔中に維持されていることが確認された。点滴投与終了時の血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度は，投与サイクルの増加とともに上昇する傾向が認められた。最高血清中濃度の平均値は Cycle 4 Day 1 の点滴投与終了時に最高値 308 ng/mL に達し，投与前（トラフ）濃度の平均値は Cycle 4 Day 8 に最高値 91.3 ng/mL に達した。

点滴投与終了時点で，一部の被験者に DMH が散発的に検出されたが，測定したほとんどの被験者の検体で，その血清中濃度は総じて定量限界下限値に近いか定量下限値未満であった。

1.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

<u>薬力学</u>

MRD 陽性被験者の骨髄中の CD22 発現量の解析では，CD22 陽性白血病芽球の割合および白血病芽球上の CD22 陽性の割合の両方を検討した。その結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群に特異的に，CD22 陽性白血病芽球の急速かつ持続的な減少が認められた。

<u>免疫原性</u>

イノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例中 7 例（4.3%）で抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）が陽性であった。これらの被験者のいずれも中和抗体は検出されなかった。ADA はイノツズマブ　オゾガマイシンの PK に対して影響を与えなかった。ADA 陽性の被験者数が少ないため，ADA の有無と有害事象との関連性に関する明確な結論は得られなかった。

1.2.4. 有効性の結果

血液学的完全寛解（CR+CRi），完全寛解（CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）：

ITT218 集団における血液学的完全寛解（CR+CRi），CR および CRi の解析結果（EAC および治験担当医師判定）を Table 1-12 に要約した。

EAC 判定（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%），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 率の差は 51.4%（97.5%CI：38.4%，64.3%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p<0.0001（カイ二乗検定）］。

- CR 率はイノツズマブ　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 率の差は 18.3%（97.5%CI：5.2%，31.5%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p=0.0011（カイ二乗検定）］。

- CRi 率はイノツズマブ　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 率の差は 33.0%（97.5%CI：20.3%，45.8%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p<0.0001（カイ二乗検定）］。

治験担当医師判定（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

- CR+CRi 率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 77.1%（95%CI：68.0%，84.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29.4%（95%CI：21.0%，38.8%）であった。CR+CRi 率の差は 47.7%（97.5%CI：34.4%，61.0%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p<0.0001（カイ二乗検定）］。本結果は 2014 年 10 月 2 日カットオフデータを用いた解析結果と同様であった。

- CR 率はイノツズマブ　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 率の差は 19.3%（97.5%CI：6.2%，32.3%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p=0.0006（カイ二乗検定）］。

- CRi 率はイノツズマブ　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 率の差は 28.4%（97.5%CI：15.7%，41.2%）であり，統計的有意差が認められた［片側 p<0.0001（カイ二乗検定）］。

- ITT218 集団において，イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR+CRi，CR および CRi 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，統計的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した。また，CR+CRi は EAC 判定と治験担当医師判定で高い一致性を示した[a]。

Table 1-12. CR+CRi, CR および CRi 率（EAC および治験担当医師判定）: 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 (N=109)	率の差	p 値 [a]
EAC 判定				
CR+CRi, n (%)	88 (80.7)	32 (29.4)	51.4	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(72.1, 87.7)	(21.0, 38.8)	(38.4, 64.3)	
CR, n (%)	39 (35.8)	19 (17.4)	18.3	0.0011
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(26.8, 45.5)	(10.8, 25.9)	(5.2, 31.5)	
CRi, n (%)	49 (45.0)	13 (11.9)	33.0	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(35.4, 54.8)	(6.5, 19.5)	(20.3, 45.8)	
治験担当医師判定				
CR+CRi, n (%)	84 (77.1)	32 (29.4)	47.7	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(68.0, 84.6)	(21.0, 38.8)	(34.4, 61.0)	
CR, n (%)	39 (35.8)	18 (16.5)	19.3	0.0006
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(26.8, 45.5)	(10.1, 24.8)	(6.2, 32.3)	
CRi, n (%)	45 (41.3)	14 (12.8)	28.4	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(31.9, 51.1)	(7.2, 20.6)	(15.7, 41.2)	

Source：総括報告書本文 Table 27，総括報告書補遺本文 Table 24
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日（EAC 判定），2016 年 3 月 8 日（治験担当医師判定）
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。
1 例が，MXN/Ara-C の最終投与後，初回評価（CR に関する疾患評価のみ）の 9 日前にポナチニブの維持投与を受け，CR として含められた。
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，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT218：無作為割り付けされた最初の 218 例，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数，EAC：外部評価項目判定委員会
a. カイ二乗検定による片側 p 値

ITT218 集団における層別因子［初回の DoR（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），本治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），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）］ごとの CR+CRi，CR および CRi の解析結果（EAC 判定）を Table 1-13 に要約した。イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR+CRi および CRi は，3 つの層別因子のいずれで層別した場合も，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して，統計的に有意（カイ二乗検定によ

[a] 総括報告書本文 11.4.1.1.1.1.2 項より補足

る片側 p 値）な改善を示した。CR は，初回の DoR 12 ヵ月未満，1 次サルベージ療法および 55 歳未満の 3 つのサブグループでは統計的に有意な差が認められたが，初回の DoR 12 ヵ月以上，2 次サルベージ療法および 55 歳以上の 3 つのサブグループでは統計的に有意な差が認められなかった[a]。

Table 1-13. 層別因子ごとの CR+CRi，CR および CRi 率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団）

層別因子	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 (N=109)	率の差	p 値 [a]
初回の DoR				
12 ヵ月未満，n	71	71		
CR+CRi, n (%)	55 (77.5)	17 (23.9)	53.5	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(66.0, 86.5)	(14.6, 35.5)	(37.6, 69.4)	
CR, n (%)	24 (33.8)	10 (14.1)	19.7	0.0030
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(23.0, 46.0)	(7.0, 24.4)	(4.1, 35.3)	
CRi, n (%)	31 (43.7)	7 (9.9)	33.8	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(31.9, 56.0)	(4.1, 19.3)	(18.4, 49.2)	
12 ヵ月以上，n	38	38		
CR+CRi, n (%)	33 (86.8)	15 (39.5)	47.4	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(71.9, 95.6)	(24.0, 56.6)	(25.8, 69.0)	
CR, n (%)	15 (39.5)	9 (23.7)	15.8	0.0694
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(24.0, 56.6)	(11.4, 40.2)	(-7.8, 39.3)	
CRi, n (%)	18 (47.4)	6 (15.8)	31.6	0.0015
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(31.0, 64.2)	(6.0, 31.3)	(9.1, 54.1)	
サルベージ療法				
1 次サルベージ療法，n	73	73		
CR+CRi, n (%)	64 (87.7)	21 (28.8)	58.9	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(77.9, 94.2)	(18.8, 40.6)	(44.2, 73.6)	
CR, n (%)	30 (41.1)	13 (17.8)	23.3	0.0010
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(29.7, 53.2)	(9.8, 28.5)	(6.9, 39.6)	
CRi, n (%)	34 (46.6)	8 (11.0)	35.6	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(34.8, 58.6)	(4.9, 20.5)	(20.2, 51.1)	

[a] 総括報告書本文 11.4.1.1.1.1.2 項より補足

Table 1-13. 層別因子ごとの CR+CRi，CR および CRi 率（EAC 判定）：B1931022 試験（ITT218 集団）

層別因子	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 (N=109)	率の差	p 値 [a]
2 次サルベージ療法，n	36	36		
CR+CRi, n (%)	24 (66.7)	11 (30.6)	36.1	0.0011
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(49.0, 81.4)	(16.3, 48.1)	(11.5, 60.7)	
CR, n (%)	9 (25.0)	6 (16.7)	8.3	0.1920
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(12.1, 42.2)	(6.4, 32.8)	(-13.0, 29.7)	
CRi, n (%)	15 (41.7)	5 (13.9)	27.8	0.0043
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(25.5, 59.2)	(4.7, 29.5)	(5.3, 50.3)	
無作為割り付け時の年齢				
55 歳未満，n	66	69		
CR+CRi, n (%)	53 (80.3)	22 (31.9)	48.4	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(68.7, 89.1)	(21.2, 44.2)	(31.7, 65.1)	
CR, n (%)	23 (34.8)	11 (15.9)	18.9	0.0057
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(23.5, 47.6)	(8.2, 26.7)	(2.5, 35.4)	
CRi, n (%)	30 (45.5)	11 (15.9)	29.5	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(33.1, 58.2)	(8.2, 26.7)	(12.6, 46.4)	
55 歳以上，n	43	40		
CR+CRi, n (%)	35 (81.4)	10 (25.0)	56.4	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(66.6, 91.6)	(12.7, 41.2)	(36.1, 76.7)	
CR, n (%)	16 (37.2)	8 (20.0)	17.2	0.0420
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(23.0, 53.3)	(9.1, 35.6)	(-4.6, 39.0)	
CRi, n (%)	19 (44.2)	2 (5.0)	39.2	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(29.1, 60.1)	(0.6, 16.9)	(20.5, 57.8)	

Source：総括報告書本文 Table 28
データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日（EAC 判定）
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。
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，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT218：無作為割り付けされた最初の 218 例，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数
a.　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）による片側 p 値

ITT 集団における CR+CRi，CR および CRi の解析結果（治験担当医師判定）を Table 1-14 に要約した。本解析においても ITT218 集団と同様に，イノツズマブ　オゾガマイシン群の CR+CRi,

CR および CRi は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して，統計的に有意で，かつ臨床的に意義のある改善を示した[a]。

Table 1-14. CR+CRi，CR および CRi 率（治験担当医師判定）：B1931022 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=162)	率の差	p 値 [a]
CR+CRi, n (%)	120 (73.2)	50 (30.9)	42.3	<0.0001
CR+CRi 率の 95%CI および CR+CRi 率の差の 97.5%CI	(65.7, 79.8)	(23.9, 38.6)	(31.1, 53.5)	
CR, n (%)	55 (33.5)	26 (16.0)	17.5	0.0001
CR 率の 95%CI および CR 率の差の 97.5%CI	(26.4, 41.3)	(10.8, 22.6)	(7.0, 28.0)	
CRi, n (%)	65 (39.6)	24 (14.8)	24.8	<0.0001
CRi 率の 95%CI および CRi 率の差の 97.5%CI	(32.1, 47.6)	(9.7, 21.2)	(14.2, 35.4)	

Source：総括報告書補遺本文 Table 25
データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日（治験担当医師判定）
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。
1 例が，MXN/Ara-C の最終投与後，初回評価（CR に関する疾患評価のみ）の 9 日前にポナチニブの維持投与を受け，CR として含められた。
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，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT：intent-to-treat，無作為割り付けされた最初の 218 例，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数
a. カイ二乗検定による片側 p 値

全生存（OS）期間：

ITT 集団における OS の追跡期間の解析結果を Table 1-15 に要約した。

無作為割り付けされた全被験者（ITT 集団）の追跡期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.491 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.421 ヵ月であった。

無作為割り付けされ，投与を受けた全被験者（mITT 集団）の追跡期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.491 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.914 ヵ月であった。

[a] 総括報告書補遺本文 11.4.1.1.1.2.1.1 項より補足

Table 1-15.全生存期間に関する追跡期間：B1931022 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=162)
死亡例数, n (%)	122 (74.4)	130 (80.2)
無作為割り付けされた全被験者の追跡期間		
N	164	162
中央値（月）	7.491	5.421
平均値（月）	10.376	8.013
範囲（月）	0.33-37.75	0.03-39.75
無作為割り付けされ，投与を受けた全被験者の追跡期間		
N	164	143
中央値（月）	7.491	5.914
平均値（月）	10.376	8.433
範囲（月）	0.33-37.75	0.26-39.75
治験薬の投与中止後，死亡せずに治験を中止した被験者数, n (%)	3 (1.8)	18 (11.1)
治験薬の投与中止後，治験継続中の被験者数, n (%)	39 (23.8)	15 (9.3)

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。
追跡期間は［死亡日または生存が確認された最終日（死亡日が不明の場合）－無作為割り付け日＋1］と定義した。
ITT：intent-to-treat，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数

ITT 集団における OS の解析結果を Table 1-16 に要約した。

層別解析による HR の推定値（イノツズマブ　オゾガマイシン群対治験担当医師が選択した標準化学療法群）は 0.770（97.5%CI：0.578，1.026，片側 p=0.0203）であり，死亡のリスクはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 23%減少した。

非層別解析による HR の推定値（イノツズマブ　オゾガマイシン群対治験担当医師が選択した標準化学療法群）は 0.748（97.5%CI：0.563，0.993，片側 p=0.0104）であり，死亡のリスクはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 25%減少した。

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は 6.7 ヵ月（95%CI：4.9，8.3 ヵ月）であった。

24 ヵ月時点の生存率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.6%（95%CI：15.8%，30.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 9.6%（95%CI：4.8%，16.3%）であった。

なお，OS に関し比例ハザード性が満たされていない傾向を確認したため，制限付平均生存期間（restricted mean survival time：RMST）による探索的追加解析を行った結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3.9 ヵ月の延長（片側 p=0.0023）がみられた（truncation time τは 37.7 ヵ月とした）。

Table 1-16. 全生存期間の要約：B1931022 試験（ITT 集団）

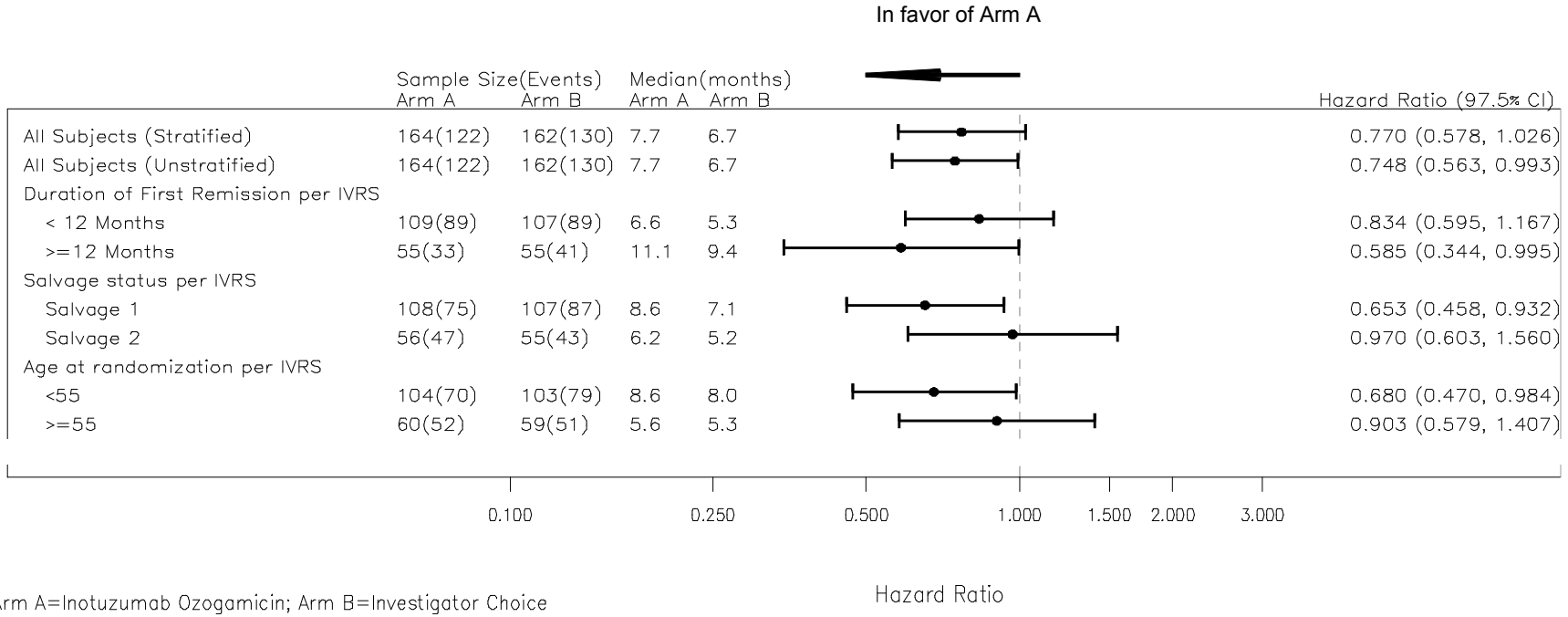
	イノツズマブ　オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=162)
死亡例数, n (%)	122 (74.4)	130 (80.2)
打ち切り例数, n (%)	42 (25.6)	32 (19.8)
24 ヵ月時点の生存率 [a] (95%CI)	22.6 (15.8, 30.0)	9.6 (4.8, 16.3)
生存期間（月）[a]		
中央値 (95%CI)	7.7 (6.0, 9.2)	6.7 (4.9, 8.3)
Cox 比例ハザードモデル		
層別 HR (97.5%CI)[b]	0.770 (0.578, 1.026)	
片側層別ログランク検定 p 値 [c]	0.0203	
非層別 HR (97.5%CI)	0.748 (0.563, 0.993)	
片側非層別ログランク検定 p 値	0.0104	

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。
全生存期間は［死亡日または生存が確認された最終日（死亡日が不明の場合）－無作為割り付け日＋1］と定義した。
CI：信頼区間，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（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，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数

a. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
b. 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。層別因子は，最初の寛解の持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）であった。
c. 片側層別ログランク検定を用いた。層別因子は，最初の寛解の持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）であった。

ITT 集団における OS の層別因子ごとのフォレストプロットを Figure 1-2 に示した。いずれの層別因子においても，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 HR は 1 を下回っていた。

Figure 1-2.　OS の層別因子ごとのフォレストプロット：B1931022 試験（ITT 集団）



Source：治験総括報告書補遺本文 Figure 4
Arm A：イノツズマブ　オゾガマイシン群，Arm B：治験担当医師が選択した標準化学療法群
治験担当医師が選択した標準化学療法群では，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，非層別ハザード比および該当する信頼区間を示した。ハザード比の比較対象は治験担当医師が選択した標準化学療法群である。
層別因子は，最初の寛解の持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）であった。
ITT:intent-to-treat，CI：信頼区間，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，IVRS：音声自動応答システム，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン

無増悪生存（PFS）期間：

ITT 集団における PFS の中央値を Table 1-17 に要約した。

HR の推定値（イノツズマブ　オゾガマイシン群対治験担当医師が選択した標準化学療法群）は，層別解析で 0.452（97.5%CI：0.336，0.609，片側 p <0.0001），非層別解析では 0.461（97.5%CI：0.345，0.615，片側 p <0.0001）であった。

PFS イベントは，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 128 例（78.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 162 例中 125 例（77.2%）に認められた。

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は 1.8 ヵ月（95%CI：1.5，2.2 ヵ月）であった。

Table 1-17. 無増悪生存（PFS）期間の要約：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 (N=162)
イベントが認められた被験者の合計 [a], n (%)	128 (78.0)	125 (77.2)
イベントの種類		
死亡	45 (35.2)	30 (24.0)
病勢進行		
客観的進行	12 (9.4)	13 (10.4)
CR/CRi 達成後の再発	48 (37.5)	30 (24.0)
全身健康状態悪化による投与中止	2 (1.6)	2 (1.6)
CR/CRi に達成せず新たな導入療法の開始または治療後の HSCT の実施	21 (16.4)	50 (40.0)
打ち切り例数（%）	36 (22.0)	37 (22.8)
12 ヵ月時点の無増悪生存率 [b]（95%CI）[c]	17.4 (11.6, 24.3)	4.4 (1.6, 9.2)
中央値（月）（95%CI）[d]	5.0 (3.7, 5.6)	1.8 (1.5, 2.2)
Cox 比例ハザードモデル		
層別 HR (97.5%CI) [e]	0.452 (0.336, 0.609)	
非層別 HR (97.5%CI)	0.461 (0.345, 0.615)	
片側層別ログランク検定 p 値 [f]	<0.0001	
片側非層別ログランク検定 p 値	<0.0001	

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。

ITT:intent-to-treat，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血液学的回復を伴わない完全寛解，FLAG：フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF 製剤（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，HSCT：造血幹細胞移植，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，n：基準を満たした被験者数，N：被験者数，PFS：無増悪生存期間

a. イベントの種類に基づき算出した。
b. Kaplan‑Meier 法を用いて算出した。
c. 積極限推定法から算出した。
d. Kaplan-Meier 法を使用し，Brookmeyer-Crowley 法により両側 95%CI を算出した。
e. 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。層別因子は，最初の寛解の持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）であった。
f. 片側層別ログランク検定を用いた。層別因子は，最初の寛解の持続期間（12 ヵ月未満または 12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（55 歳未満または 55 歳以上）であった。

寛解持続期間（DoR）：

ITT 集団において，CR/CRi を達成した被験者では，DoR の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.3 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3.6 ヵ月であり，HR は 0.597（95%CI：0.400，0.890，片側 p=0.0052）と統計的に有意な差が認められた。また，CR あるいは CRi を達成した被験者群ごとに解析した場合も，同様の結果が認められた。

なお ITT218 集団において，CR/CRi を達成した被験者では，DoR の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.4 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3.5 ヵ月であり，HR は 0.502（95%CI：0.303，0.832，片側 p=0.0031）であった[a]。

微小残存病変（MRD）陰性：

ITT 集団において，CR/CRi を達成した被験者では，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統計的に有意かつ臨床的に意義のある MRD 陰性率の改善が認められた（イノツズマブ　オゾガマイシン群：76.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：38.0%，p<0.0001）。また，CR あるいは CRi を達成した被験者群ごとに解析した場合も，同様の結果が認められた。

なお ITT218 集団において，CR/CRi を達成した被験者では，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統計的に有意かつ臨床的に意義のある MRD 陰性率の改善が認められた（イノツズマブ　オゾガマイシン群：78.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：28.1%，片側 p<0.0001）。また CR あるいは CRi を達成した被験者群で別々に解析した場合も，同様の結果が認められた[b]。

HSCT 施行率：

イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT を施行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の約 4 倍であった[ITT 集団,イノツズマブ　オゾガマイシン群: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：162 例中 18 例（11.1%）]。また CR/CRi，CR および CRi を達成した被験者群で個々に解析した場合にも，以下のとおり同様の結果が認められた[c]。

- CR/CRi を達成した被験者のうち HSCT を施行した被験者数;イノツズマブ　オゾガマイシン群：65 例（39.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：16 例（9.9%）
- CR を達成した被験者のうち HSCT を施行した被験者数;イノツズマブ　オゾガマイシン群：37 例（22.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：10 例（6.2%）

[a] 総括報告書補遺本文 11.4.1.2.2.1.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 11.4.1.2.2.1 項より補足

[c] 総括報告書補遺本文 11.4.1.2.4.2 項より補足

- CRi を達成した被験者のうち HSCT を施行した被験者数；イノツズマブ　オゾガマイシン群：28 例（17.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：6 例（3.7%）

ITT218 集団においても，HSCT を施行した被験者数はイノツズマブ　オゾガマイシン群で，治験担当医師が選択した標準化学療法群の約 4 倍であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群：109 例中 45 例（41.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：109 例中 12 例（11.0%）］[a]。

患者報告アウトカム：

EORTC-QLQ-C30 を用いた評価において，QoL，各機能および症状は，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概して良好であった。ITT 集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で身体機能，役割機能，社会生活機能および食欲不振のベースライン後のスコアが，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して有意に良好であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して臨床的意義のある悪化がみられた項目はなかった。このことは EQ-5D-3L を用いた評価で裏付けられた。この評価では，投与群間に臨床的意義のある差が認められなかったものの，スコア的には EQ-VAS で，EORTC-QLQ-C30 尺度と同様に，イノツズマブ　オゾガマイシン群で良好であることが認められた。

1.2.5. 安全性の結果

投与期間：

投与期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 8.9 週間（サイクル数の中央値は 3 サイクル），治験担当医師が選択した標準化学療法群は 0.9 週間（サイクル数の中央値は 1 サイクル）であった。投与サイクルの累積数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 464 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 176 サイクルであった。

1.2.5.1. 有害事象

有害事象：

安全性解析対象集団は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例，治験担当医師が選択した化学療法群で 143 例であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上，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化学療法群の順で頻度を記載）は，血小板減少症（49.4%，60.8%），好中球減少症（48.8%，46.2%），貧血（33.5%，55.2%），悪心（32.3%，47.6%），発熱（31.7%，42.0%），白血球減少症（28.7%，37.8%），頭痛（27.4%，26.6%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%），疲労（25.6%，16.8%），AST 増加（22.6%，11.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（21.3%，8.4%）および高ビリルビン血症（21.3%，16.8%）であった。

[a] 総括報告書本文 11.4.1.2.3 項より補足

イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した Grade 3 以上の主な有害事象（発現頻度 10%以上，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化学療法群の順で頻度を記載）は，好中球減少症（47.0%，44.1%），血小板減少症（40.9%，59.4%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%），白血球減少症（26.8%，37.1%），貧血（22.6%，44.1%），リンパ球減少症（16.5%，24.5%），GGT 増加（11.0%，4.9%）および VOD/SOS（11.0%，0.7%）であった。

本治験で発現した有害事象を Table 1-18，Table 1-19 に示した。

VOD/SOS：

治験薬投与中：イノツズマブ　オゾガマイシン群では 164 例中 5 例（3.0%）に VOD/SOS が発現した。5 例中 2 例は治験前に HSCT を受けていた。VOD/SOS の発現頻度は，治験前に HSCT を受けていない被験者で 2.2%，治験前に HSCT を受けた被験者では 6.9%であった。5 例中 4 例はイノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与後 42 日以内に，1 例は最終投与後 42 日以降に VOD/SOS が発現した。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中に VOD/SOS を発現した被験者はいなかった。

HSCT 施行後:イノツズマブ　オゾガマイシン群では治験薬最終投与後に HSCT を受けた 77 例中 17 例（22.1%）に VOD/SOS が発現した。17 例中 5 例は治験前の HSCT 歴があった。VOD/SOS の発現割合は，治験前 HSCT 歴がない被験者では，治験前 HSCT 施行歴がある被験者と比較して低かった（それぞれ 18.2%，45.5%）。治験前 HSCT 歴のある 5 例中 2 例は HSCT 前に再寛解導入療法を受けていた。VOD/SOS を発現した 17 例中 5 例は VOD/SOS により死亡した。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 32 例中 1 例(3.1%)が HSCT 後に VOD/SOS を発現した。この被験者に治験前 HSCT 施行歴はなかった。

Hy’s Law：

Hy's Law に該当する肝機能検査値の上昇が認められた被験者はいなかった。

1.2.5.2. 死亡

Grade 5 の有害事象は治験薬の最終投与 42 日後まで報告された。当該事象には，Cycle 1 Day 1 以降に発現した治験薬と関連があるすべての有害事象および無作為割り付けから 2 年後までに発現した VOD/SOS が含まれた。イノツズマブ　オゾガマイシン群では投与期間の中央値が 8.9 週間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は 0.9 週間であったため，有害事象の報告対象期間はイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が長かった。治験薬との因果関係を問わない Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 26 例（15.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 16 例（11.2%）に報告された。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 8 例 (4.9%) および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 5 例 (3.5%) に，Grade 5 の疾患進行が認められた。器官別大分類での集計では「感染症および寄生虫症」で最も多く Grade 5 の有害事象が報告された（両群ともに 4.9%）。注目すべき点としては，イノツズマブ　オゾガマイシン群に発現した Grade 5 の VOD/SOS 5 件すべてが，治験薬投与後に施行した HSCT の後に発現した VOD/SOS であったことである。

全体で, 治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 9 例(5.5%), 治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例(2.1%)に報告された。治験薬と関連がある Grade 5

の有害事象として，イノツズマブ　オゾガマイシン群ではVOD/SOS（HSCT施行後の5例），腸管虚血および敗血症性ショック（1例：Cycle 5 Day 8後に発現），急性呼吸窮迫（1例：Cycle 3 Day 15後に発現），肺炎（1例：Cycle 5 Day 1後に発現）および多臓器不全（1例：Cycle 5 Day 8後に発現）が発現し，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，多臓器不全および肺感染／呼吸不全（各1例）が発現した。

1.2.5.3. 重篤な有害事象

イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した主な重篤な有害事象（発現頻度2%以上，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で記載）は，VOD/SOS［22例（13.4%）1例（0.7%）（治験薬投与中またはHSCT未施行の追跡期間中では3.0%，0%，またHSCT施行後では22.1%，3.1%）］，発熱性好中球減少症［19例（11.6%），27例（18.9%）］，肺炎［10例（6.1%），0例］，疾患進行［8例（4.9%），5例（3.5%）］，発熱［5例（3.0%），3例（2.1%）］および敗血症［4例（2.4%），10例（7.0%）］であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群でVOD/SOSを発現した22例中7例は回復し，5例はHSCT後に致死性のVOD/SOSを発現し，10例は回復せず白血病または合併症のため死亡した。

1.2.5.4. 有害事象による投与中止，休薬または減量[a]

治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で30例（18.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で12例（8.4%）に認められた。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18例(11.0%)，治験担当医師が選択した標準化学療法群で10例(7.0%)に認められた。

治験薬の投与中止に至った主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（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/SOS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主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（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%），敗血症およびVOD/SOS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。2例に報告されたVOD/SOSのうち1例（被験者ID：11511004）は，HEABの評価でVOD/SOSではなく敗血症による肝内胆汁うっ滞と判定された。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現頻度5%以上）は，好中球減少症28例（17.1%）および血小板減少症16例（9.8%）であった。また，治験薬の休薬に至った肝臓に関連する有害事象は，GGT増加，AST増加および高ビリルビン血症各7例（4.3%），ALT増加5例（3.0%）および高トランスアミナーゼ血症1例（0.7%）であった。治験薬の休薬に至った感染に関する有害事象は，好中球減少性敗血症および肺炎各3例(1.8%)，

[a] 総括報告書補遺本文12.2.2.1項および12.2.2.2項より補足

敗血症性ショック，ブドウ球菌性菌血症および尿路感染各 2 例（1.2%），菌血症，バチルス性菌血症，蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染，腸球菌性菌血症，大腸菌性菌血症，大腸菌性尿路感染，真菌血症，帯状疱疹，インフルエンザ，肺感染，咽頭炎，敗血症，真菌性副鼻腔炎，ブドウ球菌感染およびブドウ球菌性敗血症各 1 例（0.6%）であった。

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 1 サイクルの投与のみであったため，発現頻度 5%以上の治験薬の休薬に至った有害事象は報告されなかった。また，治験薬の休薬に至った肝臓に関連する有害事象は ALT 増加および高ビリルビン血症各 1 例（0.7%）であり，感染に関する有害事象はクレブシエラ性菌血症，敗血症および全身性感染各 1 例（0.7%）であった。

治験薬の減量に至った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 5 例（3.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例（2.1%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 例以上に発現し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好中球減少症 2 例（1.2%）であった。

1.2.5.5. 心電図および臨床検査

血液学的検査[a]：全サイクルを通じてイノツズマブ　オゾガマイシン群での Grade 3 および Grade 4 の主な血液学的検査値異常（発現頻度：いずれかの Grade で 10%以上）は，好中球数減少（Grade 3：22.7%，Grade 4：63.2%，以下同順），血小板数減少（14.7%，62.0%），白血球減少（27.0%，54.6%），リンパ球減少（43.6%，27.6%）およびヘモグロビン減少（30.7%，10.4%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では白血球減少（0%，97.9%），血小板数減少（4.2%，94.4%），好中球数減少（11.9%，73.9%），リンパ球減少（19.1%，71.0%）およびヘモグロビン減少（58.7%，11.9%）であった。

血液生化学的検査：全サイクルを通じてイノツズマブ　オゾガマイシン群での Grade 3 および Grade 4 の主な血液生化学的検査値異常（発現頻度：Grade 3 で 5%以上）は，GGT 増加（Grade 3：16.5%，Grade 4：0.6%，以下同順），高血糖（12.4%，0.6%），低カリウム血症（8.0%，0.6%），低リン酸血症（8.8%，0.6%）およびリパーゼ増加（10.1%，1.4%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では ALT 増加（5.7%，0%），血中ビリルビン増加（5.0%，1.4%），GGT 増加（16.1%，0.8%），高血糖（6.5%，0.7%），低アルブミン血症（5.1%，0%），低カリウム血症（12.8%，1.4%），低ナトリウム血症（7.8%，0%）および低リン酸血症（11.9%，3.0%）であった。

QTc 間隔延長：イノツズマブ　オゾガマイシン群で，QTcF が 500 msec 以上の被験者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の 1 例で 500 msec 以上の QTcF が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（0.6%）に，480 msec 超 500 msec 以下の QTcF 間隔が認められた。報告された QT 間隔延長に起因する致死的な不整脈，その他の臨床的に重要な事象は認められなかった。

[a] 総括報告書補遺本文 12.4.2.1.1 項より補足

1.3. 結論

薬物動態

- イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露が投与間隔中に維持されていることが確認された。最高血清中濃度の平均値は Cycle 4 Day 1 の点滴投与終了時に最高値に達し，また，投与前（トラフ）濃度の平均値は Cycle 4 Day 8 に最高値に達した。被験者間変動は中等度であった。血清中 DMH 濃度は総じて定量下限値未満であった。

有効性

- 血液学的完全寛解（CR＋CRi）：ITT218 集団における再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者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，EAC 判定による CR＋CRi に関し，イノツズマブ　オゾガマイシン群では治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して，統計的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した（イノツズマブ　オゾガマイシン群：80.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：29.4%，CR+CRi 率の差 51.4%，片側 p<0.0001）。この改善は，治験担当医師判定による ITT218 集団および ITT 集団を対象にした解析結果（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）と高い一致性を示した［ITT218 集団（イノツズマブ　オゾガマイシン群：77.1%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：29.4%，CR+CRi 率の差 47.7%，片側 p<0.0001），ITT 集団（イノツズマブ　オゾガマイシン群：73.2%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：30.9%，CR+CRi 率の差 42.3%，片側 p<0.0001）］。またこの改善は，事前に規定したすべての層別因子でのサブグループ［初回 DoR，サルベージ療法（1 次または 2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢］全体を通じて同様の傾向が認められた。

- 全生存（OS）期間：ITT 集団における主要解析（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）で，OS の HR の推定値は 0.770（97.5%CI：0.578, 1.026，片側 p=0.0203）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群に対してイノツズマブ　オゾガマイシン群で全体として 23%の死亡リスクの低下が認められた。統計的有意差は認められなかったが（中間解析を考慮し事前に規定した片側有意水準 0.0104 を下回らなかった），以下の理由を踏まえると，OS のこの改善は臨床的意義があると考えられた。

  - 投与 24 ヵ月後の生存確率は，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。

  - データカットオフ時点（2016 年 3 月 8 日）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%）で OS の追跡を継続中であった。

  - OS に関して比例ハザード性が満たされていないため，RMST に基づく探索的解析を実施した。この解析において，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3.9 ヵ月の RMST の増加（片側 p=0.0023）がみられ（truncation time τは 37.7 ヵ月とした），再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのベネフィットのさらなる裏付けが得られた。

- 無増悪生存（PFS）期間：ITT 集団における主要解析では，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統計的に有意で臨床的意義のある PFS の改善が認められた（HR=0.452，片側 p<0.0001，PFS の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群：5.0 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群：1.8 ヵ月）。

- 微小残存病変（MRD）：ITT218 集団における主要解析で，EAC 判定により CR/CRi を達成したと評価された被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意で臨床的意義のある MRD 陰性率が認められた（イノツズマブ　オゾガマイシン群：78.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：28.1%，MRD 陰性率の差 50.3%，片側 p<0.0001）。この改善は，ITT 集団において治験担当医師判定により CR/CRi を達成したと評価された被験者の MRD 陰性率の結果と一致していた（イノツズマブ　オゾガマイシン群：76.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：38.0%，MRD 陰性率の差 38.7%，p<0.0001）。

- 寛解持続期間（DoR）：ITT218 集団における主要解析で，治験担当医師判定により CR/CRi を達成したと評価された被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して DoR の延長が認められた（HR=0.502，片側 p=0.0031，DoR の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群：5.4 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群：3.5 ヵ月）。この改善は，ITT 集団において治験担当医師判定により CR/CRi を達成したと評価された被験者の DoR の改善と一致していた（HR=0.597，片側 p=0.0052，DoR の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群：5.3 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群：3.6 ヵ月）。

- HSCT 施行率：ITT 集団において，治験薬投与後に（その後の導入療法開始前に）HSCT を施行した被験者数は，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約 4 倍多かった（イノツズマブ　オゾガマイシン群：43.3%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：11.1%，HSCT 施行率の差 32.2%，片側 p<0.0001）。CR/CRi，CR および CRi を達成した被験者群で個々に解析した場合も，同様の結果が得られた。

- 患者報告アウトカム：ITT 集団において，身体機能，役割機能，社会生活機能および食欲不振のベースライン後のスコアは，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有意に良好であった。

安全性

- イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）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），好中球減少症（48.8%，46.2%），貧血（33.5%，55.2%），悪心（32.3%，47.6%），発熱（31.7%，42.0%），白血球減少症（28.7%，37.8%），頭痛（27.4%，26.6%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%），疲労（25.6%，16.8%），AST 増加（22.6%，11.2%），GGT 増加（21.3%，8.4%）および高ビリルビン血症（21.3%，16.8%）であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した主な Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（イノツズマブ　オゾガマイシン群：47.0%，治験担当医師が選択した標準

化学療法群 : 44.1%, 以下同順），血小板減少症（40.9%，59.4%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%），白血球減少症（26.8%，37.1%），貧血（22.6%，44.1%），リンパ球減少症（16.5%，24.5%），GGT 増加（11.0%，4.9%）および VOD/SOS（11.0%，0.7%）であった。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した主な重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は，VOD/SOS［イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 13.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 0.7%，以下同順。（治験薬投与中または HSCT 未施行の追跡期間中では 3.0%，0%，HSCT 施行後では 22.1%，3.1%）］，発熱性好中球減少症（11.6%，18.9%），肺炎（6.1%，0%），疾患進行（4.9%，3.5%），発熱（3.0%，2.1%）および敗血症（2.4%，7.0%）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で VOD/SOS を発現した 22 例中 7 例は回復し，5 例は HSCT 後に致死性の VOD/SOS を発現し，10 例は回復せず白血病または合併症のため死亡した。

全体

再発または難治性 B 細胞性 ALL は致命的疾患であり，唯一治癒を目指すことのできる治療選択肢は HSCT である。本治験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性に関して治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して，「CR+CRi 率での統計的に有意で臨床的意義のある改善」，「OS での臨床的意義のある改善」，「HSCT 施行率増加」，「患者の QoL を損なわない管理可能な毒性プロファイル」が認められた。以上の結果を考慮すると，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　オゾガマイシンのベネフィット・リスクは良好であると考えられる。

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	5 (3.0)	9 (5.5)	46 (28.0)	77 (47.0)	26 (15.9)	163 (99.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	3 (1.8)	48 (29.3)	83 (50.6)	0	135 (82.3)
血小板減少症	7 (4.3)	7 (4.3)	22 (13.4)	45 (27.4)	0	81 (49.4)
好中球減少症	2 (1.2)	1 (0.6)	32 (19.5)	45 (27.4)	0	80 (48.8)
貧血	3 (1.8)	15 (9.1)	32 (19.5)	5 (3.0)	0	55 (33.5)
白血球減少症	2 (1.2)	1 (0.6)	17 (10.4)	27 (16.5)	0	47 (28.7)
発熱性好中球減少症	0	0	38 (23.2)	6 (3.7)	0	44 (26.8)
リンパ球減少症	0	4 (2.4)	19 (11.6)	8 (4.9)	0	31 (18.9)
脾腫	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)
リンパ節症	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
汎血球減少症	0	0	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
骨髄機能不全	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
好酸球減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
低グロブリン血症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
単球減少症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
赤血球増加症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	61 (37.2)	36 (22.0)	14 (8.5)	3 (1.8)	4 (2.4)	118 (72.0)
悪心	34 (20.7)	16 (9.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	53 (32.3)
下痢	25 (15.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	30 (18.3)
便秘	21 (12.8)	7 (4.3)	0	0	0	28 (17.1)
嘔吐	18 (11.0)	6 (3.7)	2 (1.2)	0	0	26 (15.9)
腹痛	12 (7.3)	6 (3.7)	3 (1.8)	0	0	21 (12.8)
上腹部痛	8 (4.9)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0	12 (7.3)
腹部膨満	7 (4.3)	3 (1.8)	0	0	0	10 (6.1)
腹水	0	5 (3.0)	3 (1.8)	0	0	8 (4.9)
口腔内痛	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.7)
口内炎	4 (2.4)	0	2 (1.2)	0	0	6 (3.7)
口内乾燥	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
歯肉痛	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
痔核	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)
肛門周囲痛	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0	0	4 (2.4)
歯痛	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)
アフタ性口内炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
消化不良	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
胃腸出血	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.8)
歯肉出血	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
直腸出血	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
腹部不快感	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
下腹部痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)
腹部圧痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
裂肛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
放屁	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
痔出血	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
口唇乾燥	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
嚥下痛	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
小腸閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
肛門直腸障害	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
大腸炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
齲歯	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
嚥下障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
出血性胃炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
吐血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血便排泄	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
腸管拡張症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
腸管虚血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腹腔内出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
大腸潰瘍	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
口唇水疱	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口唇出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
下部消化管出血	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
腸間膜出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
口腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
食道痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔粘膜血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
膵仮性嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
膵炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
壊死性膵炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
直腸裂	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
鋸歯状舌	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
舌苔	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
舌障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
上部消化管出血	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (27.4)	36 (22.0)	17 (10.4)	1 (0.6)	9 (5.5)	108 (65.9)
発熱	27 (16.5)	20 (12.2)	5 (3.0)	0	0	52 (31.7)
疲労	20 (12.2)	18 (11.0)	4 (2.4)	0	0	42 (25.6)
悪寒	15 (9.1)	3 (1.8)	0	0	0	18 (11.0)
無力症	8 (4.9)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	15 (9.1)
末梢性浮腫	10 (6.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	13 (7.9)
疼痛	4 (2.4)	6 (3.7)	3 (1.8)	0	0	13 (7.9)
疾患進行	0	0	0	0	8 (4.9)	8 (4.9)
粘膜の炎症	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	6 (3.7)
胸痛	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)
歩行障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
多臓器不全	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
腋窩痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位発疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
早期満腹	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
顔面痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
高熱	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
局所腫脹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
医療機器による疼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
末梢腫脹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
医療機器関連の血栓症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
乾燥症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	15 (9.1)	22 (13.4)	35 (21.3)	15 (9.1)	0	87 (53.0)
AST 増加	16 (9.8)	14 (8.5)	6 (3.7)	1 (0.6)	0	37 (22.6)
GGT 増加	9 (5.5)	8 (4.9)	16 (9.8)	2 (1.2)	0	35 (21.3)
ALT 増加	8 (4.9)	11 (6.7)	6 (3.7)	0	0	25 (15.2)
血中 ALP 増加	16 (9.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	22 (13.4)
リパーゼ増加	4 (2.4)	4 (2.4)	4 (2.4)	3 (1.8)	0	15 (9.1)
白血球数減少	0	0	3 (1.8)	7 (4.3)	0	10 (6.1)
アミラーゼ増加	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	8 (4.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0	5 (3.0)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	5 (3.0)
リンパ球数減少	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
総蛋白減少	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
血中クレアチニン増加	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)
心電図 QT 延長	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)
体重減少	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
B リンパ球数減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)
血中アルブミン減少	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
血中リン減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
呼吸音異常	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
単球百分率増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
血小板数減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)
体重増加	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中クレアチニン減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中免疫グロブリン M 減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血液 pH 上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血圧上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中尿酸減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
好酸球数減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
好酸球百分率減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
フィブリン D ダイマー増加	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
フィブリン分解産物増加	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
グロブリン減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
国際標準比減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
国際標準比増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
単球数増加	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
酸素飽和度低下	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
炭酸ガス分圧低下	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン量増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン時間比減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸数減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
右室収縮期圧上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
脾触知	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
T リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
トロポニン I 増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
尿量減少	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
ビタミン D 減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
ウエスト周囲径増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	16 (9.8)	17 (10.4)	32 (19.5)	7 (4.3)	8 (4.9)	80 (48.8)
肺炎	0	3 (1.8)	6 (3.7)	1 (0.6)	3 (1.8)	13 (7.9)
菌血症	0	1 (0.6)	6 (3.7)	0	0	7 (4.3)
尿路感染	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	7 (4.3)
口腔カンジダ症	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.7)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.0)
敗血症	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (3.0)
上気道感染	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (3.0)
気管支炎	0	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
蜂巣炎	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
副鼻腔炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	4 (2.4)	0	0	4 (2.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)
結膜炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
インフルエンザ	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)
咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (1.8)
カンジダ感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
医療機器関連感染	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
大腸菌性菌血症	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)
真菌血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
真菌感染	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
帯状疱疹	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
鼻炎	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
アデノウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
バチルス性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
細菌性大腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
脳膿瘍	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
憩室炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
腸球菌性敗血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
細菌性腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
熱性感染症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
せつ	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
肺感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
好中球減少性感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
食道カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
中耳炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
爪囲炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
真菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
シュードモナス性菌血症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
シュードモナス性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
直腸膿瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
気道感染	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
ライノウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
敗血症性塞栓	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
セラチア性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
真菌性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
皮膚感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
全身性カンジダ	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
歯感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
真菌性尿路感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
腟感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性鼻炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	51 (31.1)	16 (9.8)	5 (3.0)	2 (1.2)	0	74 (45.1)
頭痛	32 (19.5)	9 (5.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	45 (27.4)
浮動性めまい	9 (5.5)	3 (1.8)	0	0	0	12 (7.3)
味覚異常	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.7)
末梢性ニューロパチー	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.7)
傾眠	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)
感覚鈍麻	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
錯感覚	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
振戦	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
平衡障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
脳室拡張	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
協調運動異常	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
体位性めまい	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
構語障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
錐体外路障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
顔面神経障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
頭蓋内出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
過眠症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
嗜眠	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
記憶障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
片頭痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
運動障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
失神	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
第 7 脳神経麻痺	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	20 (12.2)	18 (11.0)	22 (13.4)	5 (3.0)	0	65 (39.6)
低カリウム血症	14 (8.5)	0	11 (6.7)	0	0	25 (15.2)
食欲減退	12 (7.3)	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0	19 (11.6)
高血糖	2 (1.2)	8 (4.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	13 (7.9)
低カルシウム血症	5 (3.0)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	11 (6.7)
低アルブミン血症	6 (3.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	10 (6.1)
低マグネシウム血症	9 (5.5)	1 (0.6)	0	0	0	10 (6.1)
低リン酸血症	0	4 (2.4)	5 (3.0)	0	0	9 (5.5)
高尿酸血症	4 (2.4)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	7 (4.3)
低ナトリウム血症	3 (1.8)	0	2 (1.2)	0	0	5 (3.0)
脱水	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)
高リン酸塩血症	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.4)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	4 (2.4)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
水分過負荷	0	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.8)
糖尿病	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
高カルシウム血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
高マグネシウム血症	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
乳酸アシドーシス	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
悪液質	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
電解質失調	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
体液貯留	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
痛風	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
高脂血症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
過小食	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血液量減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
代謝性アルカローシス	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
ビタミン K 欠乏	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	36 (22.0)	16 (9.8)	6 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	61 (37.2)
鼻出血	18 (11.0)	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	24 (14.6)
咳嗽	16 (9.8)	6 (3.7)	0	0	0	22 (13.4)
呼吸困難	5 (3.0)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	10 (6.1)
口腔咽頭痛	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.7)
鼻閉	5 (3.0)	0	0	0	0	5 (3.0)
労作性呼吸困難	4(2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)
胸水	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
低酸素症	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)
湿性咳嗽	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
呼吸不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.8)
気道うっ血	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
鼻漏	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
喘鳴	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
ラ音	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
無気肺	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
咽頭知覚不全	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
しゃっくり	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
胸水症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
鼻臭	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
閉塞性細気管支炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胸膜炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
胸膜痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肺臓炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肺腫瘤	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肺水腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸障害	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
低音性連続性ラ音	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
頻呼吸	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	11 (6.7)	16 (9.8)	16 (9.8)	6 (3.7)	5 (3.0)	54 (32.9)
高ビリルビン血症	9 (5.5)	16 (9.8)	9 (5.5)	1 (0.6)	0	35 (21.3)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.6)	3 (1.8)	7 (4.3)	6 (3.7)	5 (3.0)	22 (13.4)
肝腫大	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
胆管拡張	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胆嚢炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
胆石症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝硬変	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝機能異常	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝臓痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
肝静脈血栓症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
肝細胞損傷	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
肝脾腫大	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
黄疸	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
門脈圧亢進症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	26 (15.9)	19 (11.6)	9 (5.5)	0	0	54 (32.9)
背部痛	5 (3.0)	8 (4.9)	5 (3.0)	0	0	18 (11.0)
四肢痛	7 (4.3)	6 (3.7)	0	0	0	13 (7.9)
関節痛	5 (3.0)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	10 (6.1)
筋痙縮	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	5 (3.0)
頚部痛	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
骨痛	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)
筋力低下	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
筋肉痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
滑液包炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
骨梗塞	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
尾骨痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
関節腫脹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋萎縮	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋肉内出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋緊張	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
変形性関節症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
骨壊死	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
脊椎痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	41 (25.0)	11 (6.7)	2 (1.2)	0	0	54 (32.9)
発疹	10 (6.1)	4 (2.4)	0	0	0	14 (8.5)
そう痒症	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0	0	8 (4.9)
紅斑	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0	0	7 (4.3)
多汗症	7 (4.3)	0	0	0	0	7 (4.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	4 (2.4)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
蕁麻疹	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0	0	4 (2.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)
皮膚乾燥	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
皮膚剥脱	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
皮膚病変	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
顔面腫脹	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
水疱	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
皮膚炎	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
寝汗	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
脱毛症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
斑状出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
湿疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
点状出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
全身性そう痒症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
そう痒性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
痂皮	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚色素減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚刺激	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	21 (12.8)	14 (8.5)	2 (1.2)	0	0	37 (22.6)
不眠症	14 (8.5)	10 (6.1)	0	0	0	24 (14.6)
不安	5 (3.0)	3 (1.8)	0	0	0	8 (4.9)
うつ病	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
激越	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
錯乱状態	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
譫妄	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
抑うつ気分	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
幻視	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
易刺激性	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
気分変化	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
精神病性障害	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	22 (13.4)	12 (7.3)	2 (1.2)	0	0	36 (22.0)
転倒	8 (4.9)	4 (2.4)	0	0	0	12 (7.3)
挫傷	8 (4.9)	2 (1.2)	0	0	0	10 (6.1)
処置による疼痛	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
注入に伴う反応	0	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.8)
裂傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
四肢損傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
皮膚擦過傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
輸血反応	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
腓骨骨折	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
頭部損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口唇損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
処置後血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
放射線皮膚損傷	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
引っかき傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
漿液腫	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
皮下血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
硬膜下血腫	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
創傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	12 (7.3)	7 (4.3)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	25 (15.2)
頻脈	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.7)
徐脈	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
動悸	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
左室機能不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
心嚢液貯留	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
洞性徐脈	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
心房細動	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
心停止	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
心障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
心筋梗塞	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
洞性頻脈	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
上室性期外収縮	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
上室性頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心室性期外収縮	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心室性頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
血管障害	10 (6.1)	11 (6.7)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	25 (15.2)
低血圧	6 (3.7)	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	12 (7.3)
高血圧	1 (0.6)	6 (3.7)	2 (1.2)	0	0	9 (5.5)
ほてり	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
蒼白	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
出血性ショック	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
血栓症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血管炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	8 (4.9)	6 (3.7)	2 (1.2)	0	0	16 (9.8)
急性腎不全	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
血尿	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0	0	4 (2.4)
排尿困難	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
排尿躊躇	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
高窒素血症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
着色尿	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
乏尿	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
多尿	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
尿道狭窄	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
尿失禁	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
尿閉	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
眼障害	12 (7.3)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	15 (9.1)
霧視	5 (3.0)	0	0	0	0	5 (3.0)
眼充血	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
結膜出血	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
眼痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
眼精疲労	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
片側失明	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
霰粒腫	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
眼乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼下垂	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼部不快感	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
視力障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
硝子体浮遊物	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
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）	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	9 (5.5)
肛門性器疣贅	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
癌疼痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
緑色腫	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
感染性新生物	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚白血病	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔の良性新生物	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
腫瘍疼痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.7)
耳鳴	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
耳垢栓塞	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
耳不快感	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
鼓室内出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
聴覚障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
聴力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
乳突部障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	4 (2.4)	0	0	0	0	4 (2.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
不正子宮出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
陰嚢痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
腟出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
消化管移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
皮膚移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
過敏症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-18. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1
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。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，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，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

Table 1-19. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	14 (8.5)	15 (9.1)	44 (26.8)	62 (37.8)	9 (5.5)	144 (87.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	4 (2.4)	42 (25.6)	54 (32.9)	0	101 (61.6)
好中球減少症	2 (1.2)	1 (0.6)	27 (16.5)	33 (20.1)	0	63 (38.4)
血小板減少症	7 (4.3)	8 (4.9)	15 (9.1)	25 (15.2)	0	55 (33.5)
貧血	3 (1.8)	10 (6.1)	19 (11.6)	1 (0.6)	0	33 (20.1)
白血球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	12 (7.3)	17 (10.4)	0	31 (18.9)
発熱性好中球減少症	0	0	19 (11.6)	4 (2.4)	0	23 (14.0)
リンパ球減少症	0	2 (1.2)	14 (8.5)	5 (3.0)	0	21 (12.8)
骨髄機能不全	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
好酸球減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
赤血球増加症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
脾腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	34 (20.7)	16 (9.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	57 (34.8)
悪心	17 (10.4)	9 (5.5)	0	0	0	26 (15.9)
嘔吐	8 (4.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	11 (6.7)
下痢	9 (5.5)	1 (0.6)	0	0	0	10 (6.1)
便秘	8 (4.9)	0	0	0	0	8 (4.9)
腹痛	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	6 (3.7)
腹部膨満	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
上腹部痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
腹水	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	3 (1.8)
嚥下痛	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
口内炎	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
齲歯	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
口内乾燥	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
消化不良	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
胃腸出血	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
歯肉出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
歯肉痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
腸管虚血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腸間膜出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
口腔内痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
壊死性膵炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
小腸閉塞	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
上部消化管出血	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (13.4)	20 (12.2)	9 (5.5)	0	1 (0.6)	52 (31.7)
疲労	10 (6.1)	11 (6.7)	2 (1.2)	0	0	23 (14.0)
発熱	9 (5.5)	11 (6.7)	3 (1.8)	0	0	23 (14.0)
悪寒	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.7)
無力症	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	5 (3.0)
粘膜の炎症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)

Table 1-19. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
早期満腹	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性浮腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
疼痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
臨床検査	8 (4.9)	12 (7.3)	19 (11.6)	9 (5.5)	0	48 (29.3)
GGT 増加	7 (4.3)	6 (3.7)	8 (4.9)	0	0	21 (12.8)
AST 増加	11 (6.7)	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	17 (10.4)
ALT 増加	7 (4.3)	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0	14 (8.5)
血中 ALP 増加	9 (5.5)	1 (0.6)	0	0	0	10 (6.1)
リパーゼ増加	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	10 (6.1)
白血球数減少	0	0	4 (2.4)	5 (3.0)	0	9 (5.5)
アミラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	4 (2.4)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	4 (2.4)
C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)
リンパ球数減少	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (1.8)
B リンパ球数減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
単球百分率増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
血小板数減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)
総蛋白減少	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中免疫グロブリン M 減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血液 pH 上昇	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中リン減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
好酸球数減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
好酸球百分率減少	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
フィブリン D ダイマー増加	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
フィブリン分解産物増加	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
グロブリン減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
国際標準比減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
炭酸ガス分圧低下	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン量増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
プロトロンビン時間比減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
脾触知	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
T リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
ウエスト周囲径増加	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
体重減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	9 (5.5)	7 (4.3)	11 (6.7)	5 (3.0)	5 (3.0)	37 (22.6)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.6)	3 (1.8)	6 (3.7)	5 (3.0)	5 (3.0)	20 (12.2)
高ビリルビン血症	5 (3.0)	5 (3.0)	5 (3.0)	1 (0.6)	0	16 (9.8)
肝腫大	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-19. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
肝静脈血栓症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
肝脾腫大	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
黄疸	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝損傷	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	10 (6.1)	7 (4.3)	7 (4.3)	2 (1.2)	0	26 (15.9)
食欲減退	6 (3.7)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0	11 (6.7)
低カリウム血症	6 (3.7)	0	2 (1.2)	0	0	8 (4.9)
低アルブミン血症	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0	0	5 (3.0)
高尿酸血症	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (2.4)
低マグネシウム血症	3 (1.8)	0	0	0	0	3 (1.8)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.8)
高血糖	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
低カルシウム血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
低ナトリウム血症	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
低リン酸血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
糖尿病	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
電解質失調	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	4 (2.4)	8 (4.9)	9 (5.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	25 (15.2)
肺炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)
菌血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
気管支炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
鼻炎	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
上気道感染	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
蜂巣炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
結膜炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
医療機器関連感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
腸球菌性敗血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
熱性感染症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
真菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
せつ	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
感染	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
爪囲炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
咽頭炎	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
直腸膿瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)

Table 1-19. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
セラチア性菌血症	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
副鼻腔炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
腟感染	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	20 (12.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	25 (15.2)
頭痛	11 (6.7)	0	2 (1.2)	0	0	13 (7.9)
味覚異常	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
浮動性めまい	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
錯感覚	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
振戦	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
片頭痛	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
失神	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	16 (9.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	22 (13.4)
そう痒症	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0	0	6 (3.7)
発疹	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.4)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
皮膚剥脱	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
脱毛症	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
紅斑	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
痂皮	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚色素減少	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (5.5)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	15 (9.1)
鼻出血	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	6 (3.7)
咳嗽	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
呼吸困難	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
呼吸不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
無気肺	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
咽頭知覚不全	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
労作性呼吸困難	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
胸水症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
閉塞性細気管支炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
肺臓炎	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
血管障害	4 (2.4)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	8 (4.9)
低血圧	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.8)
ほてり	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
高血圧	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
血管炎	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	0	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (4.3)

Table 1-19. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン群（N=164）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
左室機能不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
頻脈	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
心房細動	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
動悸	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
上室性頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
心室性頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	7 (4.3)
関節痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	3 (1.8)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
骨痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋緊張	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋力低下	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
筋肉痛	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	4 (2.4)	3 (1.8)	0	0	0	7 (4.3)
不眠症	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.7)
うつ病	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	6 (3.7)
注入に伴う反応	0	3 (1.8)	0	0	0	3 (1.8)
挫傷	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
皮下血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼障害	2 (1.2)	0	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)
霧視	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
片側失明	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
結膜出血	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
視力障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
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）	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
肛門性器疣贅	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
口腔の良性新生物	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
過敏症	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
急性腎不全	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.9.1
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。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，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，，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	1 (0.7)	5 (3.5)	24 (16.8)	97 (67.8)	16 (11.2)	143 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.4)	19 (13.3)	105 (73.4)	0	126 (88.1)
血小板減少症	0	2 (1.4)	11 (7.7)	74 (51.7)	0	87 (60.8)
貧血	1 (0.7)	15 (10.5)	58 (40.6)	5 (3.5)	0	79 (55.2)
発熱性好中球減少症	0	0	68 (47.6)	9 (6.3)	0	77 (53.8)
好中球減少症	1 (0.7)	2 (1.4)	7 (4.9)	56 (39.2)	0	66 (46.2)
白血球減少症	0	1 (0.7)	3 (2.1)	50 (35.0)	0	54 (37.8)
リンパ球減少症	0	0	5 (3.5)	30 (21.0)	0	35 (24.5)
汎血球減少症	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	6 (4.2)
骨髄機能不全	0	0	0	3 (2.1)	0	3 (2.1)
凝血異常	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
脾腫	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
赤血球減少症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
出血性素因	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
内出血発生の増加傾向	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
白血球増加症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	38 (26.6)	64 (44.8)	8 (5.6)	3 (2.1)	0	113 (79.0)
悪心	37 (25.9)	31 (21.7)	0	0	0	68 (47.6)
下痢	37 (25.9)	17 (11.9)	1 (0.7)	0	0	55 (38.5)
嘔吐	20 (14.0)	15 (10.5)	0	0	0	35 (24.5)
便秘	20 (14.0)	14 (9.8)	0	0	0	34 (23.8)
腹痛	11 (7.7)	14 (9.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	27 (18.9)
上腹部痛	7 (4.9)	5 (3.5)	0	0	0	12 (8.4)
口内炎	4 (2.8)	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	10 (7.0)
消化不良	6 (4.2)	3 (2.1)	0	0	0	9 (6.3)
痔核	4 (2.8)	3 (2.1)	0	0	0	7 (4.9)
嚥下障害	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)
腹部不快感	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	0	5 (3.5)
口腔内出血	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
口腔内痛	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
歯肉痛	4 (2.8)	0	0	0	0	4 (2.8)
肛門周囲痛	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	3 (2.1)
口腔障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
腹部膨満	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
下腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
裂肛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
アフタ性口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
口内乾燥	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
血便排泄	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
痔出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
口唇乾燥	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
メレナ	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
嚥下痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
直腸出血	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
肛門そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肛門直腸障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
大腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
齲歯	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
小腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腸炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
心窩部不快感	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
軟便	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
放屁	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸毒性	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
回腸穿孔	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腸管虚血	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
食道痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
食道狭窄	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
口腔粘膜血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
膵炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
舌潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (28.0)	47 (32.9)	16 (11.2)	2 (1.4)	7 (4.9)	112 (78.3)
発熱	33 (23.1)	19 (13.3)	7 (4.9)	1 (0.7)	0	60 (42.0)
疲労	12 (8.4)	9 (6.3)	3 (2.1)	0	0	24 (16.8)
粘膜の炎症	6 (4.2)	11 (7.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	20 (14.0)
悪寒	12 (8.4)	5 (3.5)	0	0	0	17 (11.9)
無力症	6 (4.2)	6 (4.2)	2 (1.4)	0	0	14 (9.8)
末梢性浮腫	10 (7.0)	3 (2.1)	0	0	0	13 (9.1)
胸痛	5 (3.5)	4 (2.8)	0	0	0	9 (6.3)
疼痛	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	0	8 (5.6)
疾患進行	0	0	0	0	5 (3.5)	5 (3.5)
浮腫	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	0	5 (3.5)
末梢腫脹	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	4 (2.8)
カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
胸部不快感	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
顔面浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
多臓器不全	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
非心臓性胸痛	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位発疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
溢出	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顔面痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歩行障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
全身健康状態低下	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
全身性浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
ヘルニア	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
高熱	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
低体温	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
注射部位内出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
限局性浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
粘膜びらん	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
粘膜浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	10 (7.0)	21 (14.7)	55 (38.5)	17 (11.9)	7 (4.9)	110 (76.9)
菌血症	0	4 (2.8)	9 (6.3)	1 (0.7)	0	14 (9.8)
肺炎	1 (0.7)	5 (3.5)	6 (4.2)	0	0	12 (8.4)
敗血症	0	0	3 (2.1)	7 (4.9)	2 (1.4)	12 (8.4)
真菌性肺炎	0	2 (1.4)	6 (4.2)	0	0	8 (5.6)
副鼻腔炎	1 (0.7)	4 (2.8)	3 (2.1)	0	0	8 (5.6)
蜂巣炎	3 (2.1)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	7 (4.9)
大腸菌性菌血症	0	2 (1.4)	4 (2.8)	0	0	6 (4.2)
毛包炎	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.4)	4 (2.8)	0	6 (4.2)
口腔ヘルペス	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)
シュードモナス性菌血症	0	2 (1.4)	4 (2.8)	0	0	6 (4.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	5 (3.5)
クレブシエラ性菌血症	0	0	4 (2.8)	0	1 (0.7)	5 (3.5)
カンジダ感染	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
結膜炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	4 (2.8)
肺感染	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	4 (2.8)
上気道感染	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
医療機器関連感染	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.1)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	3 (2.1)	0	0	3 (2.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)
歯膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
細菌感染	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
細菌性敗血症	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
眼感染	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
単純ヘルペス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
感染	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
クレブシエラ感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
肺真菌症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
RS ウイルス感染	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
肛門膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肛門直腸蜂巣炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
虫垂炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
細菌尿	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
細気管支炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
気管支炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
クロストリジウム性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
憩室炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
壊孔性腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腸球菌性敗血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
丹毒	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
大腸菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
真菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
真菌性鼻炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
乳様突起炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
真菌性壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
口腔細菌感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
爪囲炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯周炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
前立腺膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ライノウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
皮膚感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
全身性カンジダ	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
全身性感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
全身性真菌症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
扁桃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
外陰腟真菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	20 (14.0)	19 (13.3)	26 (18.2)	6 (4.2)	0	71 (49.7)
低カリウム血症	19 (13.3)	1 (0.7)	12 (8.4)	1 (0.7)	0	33 (23.1)
食欲減退	7 (4.9)	8 (5.6)	3 (2.1)	0	0	18 (12.6)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
低カルシウム血症	5 (3.5)	5 (3.5)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	15 (10.5)
高血糖	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (3.5)	2 (1.4)	0	12 (8.4)
低マグネシウム血症	9 (6.3)	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	12 (8.4)
低リン酸血症	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (0.7)	0	10 (7.0)
低ナトリウム血症	3 (2.1)	0	6 (4.2)	0	0	9 (6.3)
水分過負荷	3 (2.1)	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	8 (5.6)
低アルブミン血症	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	7 (4.9)
高リン酸塩血症	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
脱水	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
体液貯留	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
高リパーゼ血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
栄養障害	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
糖尿病	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
電解質失調	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高カルシウム血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高クレアチニン血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
高カリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
高ナトリウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高尿酸血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血液量増加症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
低蛋白血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	33 (23.1)	19 (13.3)	8 (5.6)	4 (2.8)	3 (2.1)	67 (46.9)
咳嗽	16 (11.2)	6 (4.2)	1 (0.7)	0	0	23 (16.1)
呼吸困難	12 (8.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	0	18 (12.6)
鼻出血	8 (5.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (8.4)
口腔咽頭痛	9 (6.3)	1 (0.7)	0	0	0	10 (7.0)
胸水	5 (3.5)	3 (2.1)	0	0	0	8 (5.6)
低酸素症	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	0	0	6 (4.2)
呼吸不全	0	0	0	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (4.2)
しゃっくり	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	4 (2.8)
胸膜痛	4 (2.8)	0	0	0	0	4 (2.8)
湿性咳嗽	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
無気肺	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
鼻漏	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
頻呼吸	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
労作性呼吸困難	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
喀血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
副鼻腔不快感	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
扁桃肥大	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
発声障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻閉	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
咽頭出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
咽頭浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
咽頭狭窄	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肺腫瘤	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
ラ音	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸窮迫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
気道浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
喘鳴	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	36 (25.2)	20 (14.0)	8 (5.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	66 (46.2)
頭痛	21 (14.7)	16 (11.2)	1 (0.7)	0	0	38 (26.6)
浮動性めまい	15 (10.5)	1 (0.7)	0	0	0	16 (11.2)
味覚異常	5 (3.5)	0	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)
体位性めまい	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
嗜眠	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
感覚鈍麻	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
神経痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
傾眠	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
振戦	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
運動失調	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脳血管発作	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
注意力障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
構語障害	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝性脳症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
白質脳症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
単麻痺	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
錯感覚	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
橈骨神経麻痺	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
会話障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
失神	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
臨床検査	17 (11.9)	12 (8.4)	16 (11.2)	17 (11.9)	0	62 (43.4)
ALT 増加	6 (4.2)	5 (3.5)	6 (4.2)	1 (0.7)	0	18 (12.6)
AST 増加	4 (2.8)	7 (4.9)	2 (1.4)	3 (2.1)	0	16 (11.2)
GGT 増加	3 (2.1)	2 (1.4)	7 (4.9)	0	0	12 (8.4)
血中 ALP 増加	8 (5.6)	2 (1.4)	0	0	0	10 (7.0)
白血球数減少	0	0	0	9 (6.3)	0	9 (6.3)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	7 (4.9)
体重増加	4 (2.8)	2 (1.4)	0	0	0	6 (4.2)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
血中アルブミン減少	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	4 (2.8)
血中カリウム減少	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0	0	4 (2.8)
C-反応性蛋白増加	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
体重減少	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
血中マグネシウム減少	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
血圧低下	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)
血小板数減少	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中乳酸増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中リン減少	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
収縮期血圧低下	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脳スキャン異常	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸音異常	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心雑音	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
胸部 X 線異常	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
駆出率減少	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
心電図 QT 延長	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
フィブリン分解産物増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
心拍数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
国際標準比増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
リパーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節触知	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
単球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
単球百分率減少	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心筋壊死マーカー上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
好中球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
酸素飽和度低下	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
レンサ球菌検査陽性	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
トロポニン I 増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	28 (19.6)	29 (20.3)	4 (2.8)	0	0	61 (42.7)
発疹	11 (7.7)	16 (11.2)	0	0	0	27 (18.9)
そう痒症	8 (5.6)	2 (1.4)	0	0	0	10 (7.0)
紅斑	6 (4.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	9 (6.3)
脱毛症	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
点状出血	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
多汗症	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	4 (2.8)
皮膚乾燥	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
蕁麻疹	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	3 (2.1)
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
寝汗	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
紫斑	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
紅斑性皮疹	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
皮膚病変	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
顔面腫脹	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
中毒性皮疹	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
日光角化症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血性水疱	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
乾癬	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
斑状皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
痂皮	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚剥脱	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	22 (15.4)	22 (15.4)	4 (2.8)	0	0	48 (33.6)
四肢痛	7 (4.9)	8 (5.6)	1 (0.7)	0	0	16 (11.2)
背部痛	4 (2.8)	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	10 (7.0)
骨痛	5 (3.5)	5 (3.5)	0	0	0	10 (7.0)
関節痛	6 (4.2)	1 (0.7)	0	0	0	7 (4.9)
筋骨格痛	2 (1.4)	4 (2.8)	0	0	0	6 (4.2)
筋肉痛	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	0	5 (3.5)
関節腫脹	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
頚部痛	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	3 (2.1)
筋痙縮	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
筋力低下	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
脊椎痛	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
関節障害	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
側腹部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼡径部痛	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
筋拘縮	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
軟部組織腫瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脊椎炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	26 (18.2)	14 (9.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	42 (29.4)
不眠症	14 (9.8)	8 (5.6)	0	0	0	22 (15.4)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
不安	7 (4.9)	4 (2.8)	0	0	0	11 (7.7)
うつ病	5 (3.5)	4 (2.8)	0	0	0	9 (6.3)
錯乱状態	4 (2.8)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	7 (4.9)
精神状態変化	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)
幻視	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
激越	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
譫妄	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
幻覚	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	12 (8.4)	20 (14.0)	5 (3.5)	3 (2.1)	0	40 (28.0)
低血圧	8 (5.6)	10 (7.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	24 (16.8)
高血圧	1 (0.7)	6 (4.2)	2 (1.4)	0	0	9 (6.3)
血腫	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
蒼白	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
血栓性静脈炎	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
起立性低血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
静脈炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
上大静脈閉塞	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
静脈血栓症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	15 (10.5)	12 (8.4)	2 (1.4)	0	0	29 (20.3)
頻脈	7 (4.9)	8 (5.6)	1 (0.7)	0	0	16 (11.2)
洞性頻脈	6 (4.2)	0	0	0	0	6 (4.2)
洞性徐脈	4 (2.8)	0	0	0	0	4 (2.8)
動悸	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
心房細動	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
心嚢液貯留	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
上室性不整脈	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
徐脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心室性頻脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	4 (2.8)	12 (8.4)	9 (6.3)	1 (0.7)	0	26 (18.2)
高ビリルビン血症	3 (2.1)	12 (8.4)	8 (5.6)	1 (0.7)	0	24 (16.8)
黄疸	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脂肪肝	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肝毒性	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
眼障害	16 (11.2)	7 (4.9)	2 (1.4)	0	0	25 (17.5)
眼乾燥	7 (4.9)	1 (0.7)	0	0	0	8 (5.6)
霧視	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
結膜出血	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
眼痛	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	3 (2.1)
羞明	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
眼部腫脹	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
片側失明	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
結膜充血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
眼球浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼の異物感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
眼部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
視神経乳頭浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
硝子体出血	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	11 (7.7)	4 (2.8)	4 (2.8)	1 (0.7)	0	20 (14.0)
アレルギー性輸血反応	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	0	4 (2.8)
転倒	4 (2.8)	0	0	0	0	4 (2.8)
挫傷	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
硬膜下血腫	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.1)
輸血反応	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
裂傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
四肢損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
口腔内損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
処置後出血	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
処置による頭痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
処置による疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血管確保合併症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
創傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	14 (9.8)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	19 (13.3)
排尿困難	4 (2.8)	0	1 (0.7)	0	0	5 (3.5)
血尿	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
急性腎不全	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
腎不全	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
高窒素血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
膀胱不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
着色尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿路出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
乏尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
多尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿失禁	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿閉	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	0	5 (3.5)
過少月経	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
不正子宮出血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
骨盤痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
精巣痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
精巣不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
過敏症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
皮膚移植片対宿主病	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)

Table 1-20. 治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.9.1
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。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，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，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	9 (6.3)	8 (5.6)	23 (16.1)	87 (60.8)	3 (2.1)	130 (90.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	19 (13.3)	86 (60.1)	0	106 (74.1)
血小板減少症	0	1 (0.7)	9 (6.3)	61 (42.7)	0	71 (49.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.7)	56 (39.2)	8 (5.6)	0	65 (45.5)
貧血	1 (0.7)	9 (6.3)	45 (31.5)	5 (3.5)	0	60 (42.0)
好中球減少症	1 (0.7)	2 (1.4)	5 (3.5)	49 (34.3)	0	57 (39.9)
白血球減少症	0	1 (0.7)	0	36 (25.2)	0	37 (25.9)
リンパ球減少症	0	0	3 (2.1)	20 (14.0)	0	23 (16.1)
汎血球減少症	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	5 (3.5)
骨髄機能不全	0	0	0	3 (2.1)		3 (2.1)
赤血球減少症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
出血性素因	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
内出血発生の増加傾向	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	29 (20.3)	48 (33.6)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	82 (57.3)
悪心	26 (18.2)	24 (16.8)	0	0	0	50 (35.0)
下痢	18 (12.6)	12 (8.4)	1 (0.7)	0	0	31 (21.7)
嘔吐	14 (9.8)	11 (7.7)	0	0	0	25 (17.5)
腹痛	4 (2.8)	6 (4.2)	0	1 (0.7)	0	11 (7.7)
便秘	7 (4.9)	3 (2.1)	0	0	0	10 (7.0)
口内炎	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	9 (6.3)
口腔内出血	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
腹部不快感	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	3 (2.1)
口腔障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
口腔内痛	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
アフタ性口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
消化不良	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
痔核	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
嚥下痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
腹部膨満	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
下腹部痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
裂肛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
小腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腸炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸毒性	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯肉痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
回腸穿孔	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
メレナ	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
舌潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (14.7)	29 (20.3)	8 (5.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	60 (42.0)
発熱	22 (15.4)	8 (5.6)	4 (2.8)	0	0	34 (23.8)
粘膜の炎症	4 (2.8)	10 (7.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	16 (11.2)
疲労	9 (6.3)	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	15 (10.5)
悪寒	6 (4.2)	4 (2.8)	0	0	0	10 (7.0)
無力症	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	0	5 (3.5)
疼痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
末梢性浮腫	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位炎症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位発疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
溢出	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
顔面痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
粘膜びらん	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
粘膜浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
末梢腫脹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	5 (3.5)	13 (9.1)	29 (20.3)	11 (7.7)	1 (0.7)	59 (41.3)
菌血症	0	1 (0.7)	6 (4.2)	0	0	7 (4.9)
真菌性肺炎	0	0	5 (3.5)	0	0	5 (3.5)
敗血症	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)	0	5 (3.5)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0	4 (2.8)
肺炎	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	4 (2.8)
シュードモナス性菌血症	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	4 (2.8)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)
結膜炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
クレブシエラ性菌血症	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.1)
副鼻腔炎	0	3 (2.1)	0	0	0	3 (2.1)
大腸菌性菌血症	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
大腸菌性敗血症	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
細菌感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
細菌性敗血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
カンジダ感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
クロストリジウム性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
丹毒	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
真菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
真菌性鼻炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
クレブシエラ感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肝膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
乳様突起炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
歯周炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
前立腺膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肺真菌症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
RS ウイルス感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
扁桃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	13 (9.1)	13 (9.1)	12 (8.4)	0	0	38 (26.6)
低カリウム血症	9 (6.3)	1 (0.7)	5 (3.5)	0	0	15 (10.5)
食欲減退	3 (2.1)	7 (4.9)	2 (1.4)	0	0	12 (8.4)
低アルブミン血症	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	5 (3.5)
低リン酸血症	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	5 (3.5)
低カルシウム血症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
低マグネシウム血症	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
高リン酸塩血症	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
水分過負荷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高クレアチニン血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
高血糖	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高リパーゼ血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
高尿酸血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血液量増加症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
栄養障害	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (12.6)	14 (9.8)	1 (0.7)	0	0	33 (23.1)
発疹	8 (5.6)	8 (5.6)	0	0	0	16 (11.2)
脱毛症	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	6 (4.2)
そう痒症	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
点状出血	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
紅斑	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
中毒性皮疹	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
血性水疱	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
紅斑性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	12 (8.4)	3 (2.1)	5 (3.5)	10 (7.0)	0	30 (21.0)
ALT 増加	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	8 (5.6)
AST 増加	5 (3.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	8 (5.6)
白血球数減少	0	0	0	7 (4.9)	0	7 (4.9)
血中 ALP 増加	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	4 (2.8)
体重減少	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
体重増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.1)
血中カリウム減少	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
GGT 増加	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)
血小板数減少	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血中アルブミン減少	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
収縮期血圧低下	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
C-反応性蛋白増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心雑音	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
国際標準比増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ球数減少	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
単球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
単球百分率減少	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
好中球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
トロポニン I 増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (11.9)	8 (5.6)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	28 (19.6)
咳嗽	4 (2.8)	2 (1.4)	0	0	0	6 (4.2)
口腔咽頭痛	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	0	6 (4.2)
呼吸困難	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.8)
鼻出血	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
呼吸不全	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)
しゃっくり	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)
鼻漏	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
扁桃肥大	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
労作性呼吸困難	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
低酸素症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胸水	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
湿性咳嗽	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肺腫瘤	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	11 (7.7)	10 (7.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	25 (17.5)
頭痛	4 (2.8)	9 (6.3)	0	0	0	13 (9.1)
浮動性めまい	4 (2.8)	0	0	0	0	4 (2.8)

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
味覚異常	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
体位性めまい	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝性脳症	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
嗜眠	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
錯感覚	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	7 (4.9)	4 (2.8)	0	0	12 (8.4)
高ビリルビン血症	1 (0.7)	7 (4.9)	4 (2.8)	0	0	12 (8.4)
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.2)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	10 (7.0)
四肢痛	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	5 (3.5)
骨痛	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
関節痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
頚部痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脊椎痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	0	9 (6.3)
低血圧	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	4 (2.8)
高血圧	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
蒼白	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
静脈血栓症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼障害	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	0	6 (4.2)
眼乾燥	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.4)
結膜出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
結膜充血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
眼痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼の異物感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
霧視	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0	0	6 (4.2)
不眠症	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.1)
錯乱状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
幻視	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
精神状態変化	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	5 (3.5)
頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
心房細動	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
心嚢液貯留	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
洞性徐脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
洞性頻脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心室性頻脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.5)

Table 1-21. 治験薬と関連のある有害事象発現状況（治験担当医師が選択した標準化学療法群）：B1931022（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	治験担当医師が選択した標準化学療法群（N=143）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
急性腎不全	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
排尿困難	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿路出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
腎不全	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
転倒	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
処置による頭痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)
骨盤痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
精巣不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.9.1
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。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ，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，VOD : 静脈閉塞性肝疾患
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

1.4. 追加情報（参考）

本治験の最終被験者の最終来院日は2017年1月4日であり，最終のデータベースロック日は2017年2月22日であった。日本での承認申請時点では，2017年1月4日までのデータをまとめた総括報告書は完成していないが，米国ではFDAからの照会により，総括報告書完成前にOSに関連する以下の要約および図表を2017年3月末に提出した。

- OSの追加解析結果の要約（ITT集団およびmITT集団）
- 層別因子（初回寛解のDoR，サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢）別のOSの追加解析結果（ITT集団およびmITT集団）
- RMST法を用いたOSの追加解析結果（ITT集団）
- HSCT施行後の死亡
- HSCT施行の有無別のOS期間が2年以上または2年未満の被験者の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性（ITT集団）

1.4.1. 全生存（OS）の解析結果の要約（ITT集団およびmITT集団）

2017年1月4日データカットオフ時点および2016年3月8日データカットオフ時点の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の解析結果をTable 1-22に示した。また，2017年1月4日データカットオフ時点のITT集団でのOSのKaplan-Meier曲線をFigure 1-3に示した。

2017年1月4日データカットオフ時点では，2016年3月8日データカットオフ時点以降，新たな死亡例が15例報告されており，OSイベントを発現した被験者の割合は77.3%（326例中252例）から81.9%（326例中267例）となった。

全般的にITT集団およびmITT集団のいずれでも，2017年1月4日データカットオフ時点のOSの結果は2016年3月8日データカットオフ時点のOSの結果と同様の傾向がみられた。

Table 1-22. 全生存（OS）の解析結果（層別解析，非層別解析）：B1931022 試験（ITT 集団，mITT 集団）

		追加解析 最終被験者の最終来院日 （2017 年 1 月 4 日）		主要解析 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	治験担当医師が選択した標準化学療法	イノツズマブ オゾガマイシン	治験担当医師が選択した標準化学療法
ITT 集団					
イベント数（%）		131/164 (79.9)	136/162 (84.0)	122/164 (74.4)	130/162 (80.2)
中央値（月）（95%CI）		7.7 (6.0, 9.2)	6.2 (4.7, 8.3)	7.7 (6.0, 9.2)	6.7 (4.9, 8.3)
層別解析	HR（97.5%CI）[a]	0.751 (0.568, 0.993)		0.770 (0.578, 1.026)	
	p 値（片側）[b]	0.0105		0.0203	
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.741 (0.562, 0.977)		0.748 (0.563, 0.993)	
	p 値（片側）	0.0073		0.0104	
24 ヵ月生存率（95%CI）		22.8 (16.7, 29.6)	10.0 (5.7, 15.5)	22.6 (15.8, 30.0)	9.6 (4.8, 16.3)
mITT 集団					
イベント数（%）		131/164 (79.9)	126/143 (88.1)	122/164 (74.4)	121/143 (84.6)
中央値（月）（95%CI）		7.7 (6.0, 9.2)	6.7 (5.0, 8.4)	7.7 (6.0, 9.2)	6.7 (5.0, 8.4)
層別解析	HR（97.5%CI）[a]	0.750 (0.564, 0.997)		0.767 (0.572, 1.029)	
	p 値（片側）[b]	0.0115		0.0209	
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.745 (0.562, 0.987)		0.750 (0.562, 1.002)	
	p 値（片側）	0.0092		0.0125	
24 ヵ月生存率（95%CI）		22.8 (16.7, 29.6)	9.9 (5.6,15.7)	22.6 (15.8, 30.0)	9.1 (4.3,16.2)

Source : 総括報告書補遺 Table 14.2.2, Table 14.2.2.1，B1931022 試験（5.3.5.1.5）Brief Summary of Updated OS (04Jan2017 LSLV) Table 14.2.2, Table 14.2.2.1

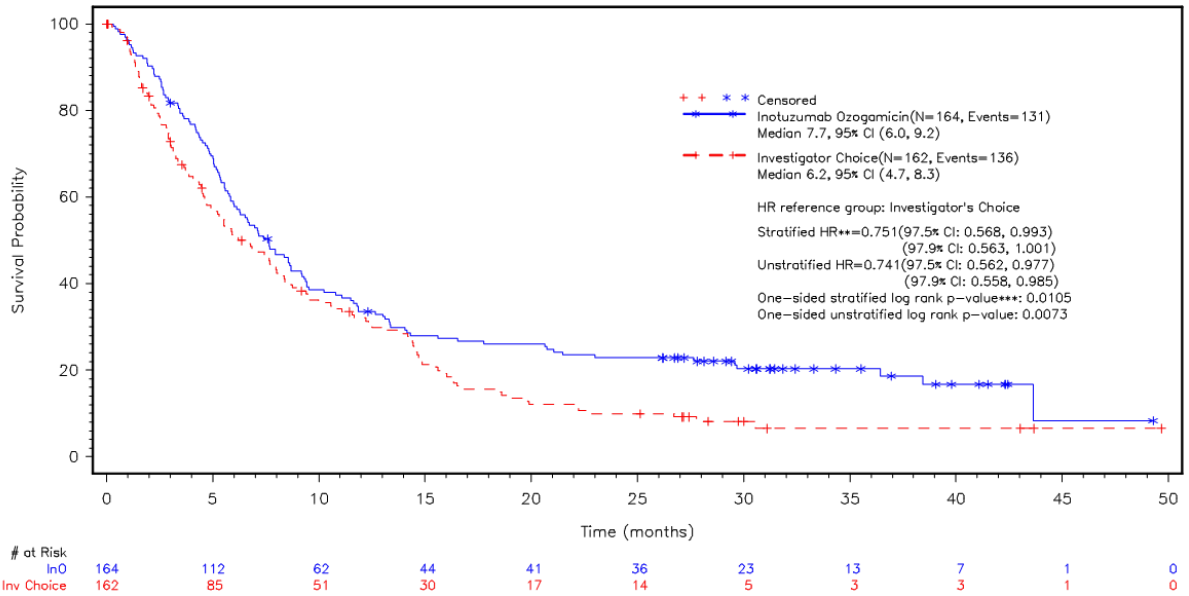
治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。

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. 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。

b. 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。

Figure 1-3. 全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団，最終被験者の最終来院日：2017 年 1 月 4 日）



**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（5.3.5.1.5）Brief Summary of Updated OS (04Jan2017 LSLV) Figure 14.2.2

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，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，CI：信頼区間

全生存（OS）（ITT 集団）

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点での層別 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た（Table 1-22）。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点での層別 HR は 0.751［97.5%CI：0.568，0.993，p=0.0105（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 25%低下することを示唆した（Table 1-22）。

時点生存率（ITT 集団）

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点で，Kaplan-Meier 曲線により示される ITT 集団の時点生存率の推移は，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異なっており，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）。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点で，Kaplan-Meier 曲線により示される ITT 集団の時点生存率の推移は，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異なっており，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 50.6%（95%CI : 42.4%，58.3%），12 ヵ月生存率はそれぞれ 33.6%（95%CI : 26.4%，40.9%）および 32.0%（95%CI : 24.7%，39.6%），24 ヵ月生存率はそれぞれ 22.8%（95%CI : 16.7%，29.6%）および 10.0%（95%CI : 5.7%，15.5%）であった（Brief Summary of Updated OS Table 14.2.2）。

全生存（OS）および 24 ヵ月生存率（mITT 集団）

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点での層別 HR は 0.767［97.5%CI : 0.572，1.029，p=0.0209（片側）］であった。24 ヵ月生存率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.6%（95%CI : 15.8%，30.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.1%（95%CI : 4.3%，16.2%）であった（Table 1-22）。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点での層別 HR は 0.750［97.5%CI : 0.564，0.997，p=0.0115（片側）］であった。24 ヵ月生存率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.8%（95%CI : 16.7%，29.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.9%（95%CI : 5.6%，15.7%）であった（Table 1-22）。

1.4.2. 層別因子別の全生存（OS）の解析結果（ITT 集団）

2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点および 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点における ITT 集団での層別因子別（初回寛解の DoR，サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢）の OS の解析結果を Table 1-23 に示した。

全般的に 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点の OS の解析結果は，2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点の OS の解析結果と同様の傾向がみられた。ITT 集団での 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）］別の部分集団で，イノツズマブ　オゾガマイシン群は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べておおむね良好であった。

Table 1-23. 層別因子別の全生存（OS）の解析結果：B1931022 試験（ITT 集団）

		追加解析 最終被験者の最終来院日（2017 年 1 月 4 日）		主要解析 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 (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=164)	治験担当医師が選択した 標準化学療法 (N=162)
初回寛解の DoR：12 ヵ月未満					
被験者数		109	107	109	107
イベント数（%）		92 (84.4)	93 (86.9)	89 (81.7)	89 (83.2)
打ち切りとした被験者数（%）		17 (15.6)	14 (13.1)	20 (18.3)	18 (16.8)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		16.4 (10.1, 24.0)	8.6 (4.0, 15.2)	16.6 (10.1, 24.5)	10.6 (5.2, 18.1)
中央値（月）（95%CI）[a]		6.6 (5.2, 7.7)	5.3 (3.8, 7.6)	6.6 (5.2, 7.7)	5.3 (3.8, 7.6)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.801 (0.573, 1.118)	-	0.836 (0.596, 1.174)	-
	p 値（片側）[c]	0.0669	-	0.1181	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.808 (0.580, 1.125)	-	0.834 (0.595, 1.167)	-
	p 値（片側）	0.0734	-	0.1120	-
初回寛解の DoR：12 ヵ月以上					
被験者数		55	55	55	55
イベント数（%）		39 (70.9)	43 (78.2)	33 (60.0)	41 (74.5)
打ち切りとした被験者数（%）		16 (29.1)	12 (21.8)	22 (40.0)	14 (25.5)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		35.6 (23.2, 48.2)	12.8 (5.3, 23.9)	34.8 (20.5, 49.6)	9.0 (2.1, 22.4)
中央値（月）（95%CI）[a]		11.1 (6.7, 23.0)	9.4 (5.6, 12.2)	11.1 (6.7, 23.0)	9.4 (5.6, 12.4)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.646 (0.387, 1.079)	-	0.625 (0.363, 1.075)	-
	p 値（片側）[c]	0.0269	-	0.0249	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.626 (0.379, 1.035)	-	0.585 (0.344, 0.995)	-
	p 値（片側）	0.0174	-	0.0110	-
サルベージ療法：1 次					
被験者数		108	107	108	107
イベント数（%）		81 (75.0)	91 (85.0)	75 (69.4)	87 (81.3)
打ち切りとした被験者数（%）		27 (25.0)	16 (15.0)	33 (30.6)	20 (18.7)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		26.7 (18.7, 35.3)	8.4 (3.9, 15.0)	28.0 (19.4, 37.2)	9.6 (4.1, 17.8)
中央値（月）（95%CI）[a]		8.6 (6.3, 11.6)	7.1 (5.3, 8.7)	8.6 (6.3, 11.6)	7.1 (5.3, 8.7)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.664 (0.469, 0.940)	-	0.689 (0.482, 0.986)	-
	p 値（片側）[c]	0.0039	-	0.0094	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.643 (0.456, 0.909)	-	0.653 (0.458, 0.932)	-
	p 値（片側）	0.0019	-	0.0033	-

Table 1-23. 層別因子別の全生存（OS）の解析結果：B1931022 試験（ITT 集団）

		追加解析 最終被験者の最終来院日（2017 年 1 月 4 日）		主要解析 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 (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=164)	治験担当医師が選択した 標準化学療法 (N=162)
サルベージ療法：2 次					
被験者数		56	55	56	55
イベント数（%）		50 (89.3)	45 (81.8)	47 (83.9)	43 (78.2)
打ち切りとした被験者数（%）		6 (10.7)	10 (18.2)	9 (16.1)	12 (21.8)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		15.3 (7.3, 26.1)	13.2 (5.4, 24.5)	14.2 (6.2, 25.4)	9.0 (2.1, 22.2)
中央値（月）（95%CI）[a]		6.2 (4.5, 7.7)	5.0 (3.6, 12.2)	6.2 (4.5, 7.7)	5.2 (3.6, 12.2)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.942 (0.588, 1.510)	-	0.943 (0.582, 1.530)	-
	p 値（片側）[c]	0.3887	-	0.3934	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.977 (0.615, 1.552)	-	0.970 (0.603, 1.560)	-
	p 値（片側）	0.4543	-	0.4426	-
年齢：55 歳未満					
被験者数		104	103	104	103
イベント数（%）		76 (73.1)	84 (81.6)	70 (67.3)	79 (76.7)
打ち切りとした被験者数（%）		28 (26.9)	19 (18.4)	34 (32.7)	24 (23.3)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		28.5 (20.1, 37.5)	12.7 (6.8, 20.5)	30.3 (21.3, 39.8)	12.6 (5.8, 22.3)
中央値（月）（95%CI）[a]		8.6 (7.0, 11.1)	8.0 (4.9, 9.5)	8.6 (7.0, 11.1)	8.0 (4.9, 9.5)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.670 (0.466, 0.963)	-	0.695 (0.479, 1.009)	-
	p 値（片側）[c]	0.0063	-	0.0138	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.667 (0.466, 0.953)	-	0.680 (0.470, 0.984)	-
	p 値（片側）	0.0052	-	0.0092	-
年齢：55 歳以上					
被験者数		60	59	60	59
イベント数（%）		55 (91.7)	52 (88.1)	52 (86.7)	51 (86.4)
打ち切りとした被験者数（%）		5 (8.3)	7 (11.9)	8 (13.3)	8 (13.6)
24 ヵ月生存率（95%CI）[a]		13.3 (6.2, 23.2)	5.5 (1.4, 13.8)	10.5 (3.7, 21.4)	6.6 (1.9, 15.7)
中央値（月）（95%CI）[a]		5.6 (4.8, 8.0)	5.3 (4.2, 7.1)	5.6 (4.8, 8.0)	5.3 (4.2, 7.1)
層別解析	HR（97.5%CI）[b]	0.888 (0.572, 1.379)	-	0.896 (0.570, 1.406)	-
	p 値（片側）[c]	0.2719	-	0.2918	-
非層別解析	HR（97.5%CI）	0.886 (0.572, 1.372)	-	0.903 (0.579, 1.407)	-
	p 値（片側）	0.2672	-	0.3024	-

Table 1-23. 層別因子別の全生存（OS）の解析結果：B1931022 試験（ITT 集団）

	追加解析 最終被験者の最終来院日（2017 年 1 月 4 日）		主要解析 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 (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=164)	治験担当医師が選択した 標準化学療法 (N=162)

Source：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，B1931022 試験（5.3.5.1.5）Brief Summary of Updated OS (04Jan2017 LSLV) Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.2, Table 14.2.2.2.3

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。

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. Kaplan–Meier 法を用いて算出した。

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。

2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点における ITT 集団での層別因子別の OS の追加解析結果は以下の通りである。

初回寛解の持続期間（DoR）

- 12 ヵ月未満：層別 HR は 0.801［97.5%CI：0.573，1.118，p=0.0669（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 20%低下することを示唆した。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 16.4%（95%CI：10.1%，24.0%）および 8.6%（95%CI：4.0%，15.2%）であった。

- 12 ヵ月以上：層別 HR は 0.646［97.5%CI：0.387，1.079，p=0.0269（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 35%低下することを示唆した。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：5.6，12.2 ヵ月）であった。24 ヵ月生存率はそれぞれ 35.6%（95%CI：23.2%，48.2%）および 12.8%（95%CI：5.3%，23.9%）であった。

サルベージ療法

- 1 次サルベージ：層別 HR は 0.664［97.5%CI：0.469，0.940，p=0.0039（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 34%低下することを示唆した。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 26.7%（95%CI：18.7%，35.3%）および 8.4%（95%CI：3.9%，15.0%）であった。

- 2 次サルベージ：層別 HR は 0.942［97.5%CI：0.588，1.510，p=0.3887（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た。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 5.0 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 15.3%（95%CI：7.3%，26.1%）および 13.2%（95%CI：5.4%，24.5%）であった。

無作為割り付け時の年齢

- 55 歳未満：層別 HR は 0.670［97.5%CI：0.466，0.963，p=0.0063（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 33%低下することを示唆した。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 28.5%（95%CI：20.1%，37.5%）および 12.7%（95%CI：6.8%，20.5%）であった。

- 55 歳以上：層別 HR は 0.888［97.5%CI：0.572，1.379，p=0.2719（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 11%低下することを示唆した。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 13.3%（95%CI：6.2%，23.2%）および 5.5%（95%CI：1.4%，13.8%）であった。

1.4.3. 制限付き平均生存時間（RMST）法を用いた全生存（OS）の解析結果

2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点および 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点における ITT 集団での RMST 法を用いた OS の解析結果を Table 1-24 に示した。

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点で，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，37.75 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，p=0.0023（片側）］延長した。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点で，OS の RMST は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 15.16 ヵ月（標準誤差：1.32），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10.84 ヵ月（標準誤差：1.04）であり，49.28 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 4.32 ヵ月［95%CI：1.03，7.62 ヵ月，p=0.0051（片側）］延長した。

Table 1-24. 制限付き平均生存時間（RMST）法を用いた全生存（OS）の解析結果：B1931022 試験（ITT 集団）

	追加解析 最終被験者の最終来院日（2017 年 1 月 4 日）				主要解析 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 (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=162)	p 値（両側）	p 値（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 (N=162)	p 値（両側）	p 値（片側）
期間（月）[a]	49.28		-	-	37.75		-	-
イベント数（%）	131 (79.9)	136 (84.0)	-	-	122 (74.4)	130 (80.2)	-	-
RMST（月）	15.16	10.84	-	-	13.87	9.93	-	-
標準誤差	1.32	1.04	-	-	1.10	0.85	-	-
95%CI	(12.57, 17.76)	(8.81, 12.87)	-	-	(11.71, 16.02)	(8.27, 11.59)	-	-
RMTL（月）	34.12	38.44	-	-	23.83	27.77	-	-
標準誤差	1.32	1.04	-	-	1.10	0.85	-	-
95%CI	(31.52, 36.71)	(36.41, 40.47)	-	-	(21.68, 25.99)	(26.11, 29.43)	-	-
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 の差（95%CI）（月）	4.32 (1.03, 7.62)	-	0.0101	0.0051	3.93 (1.21, 6.65)	-	0.0046	0.0023
RMST の比（95%CI）（月）	1.40 (1.09, 1.80)	-	0.0095	0.0048	1.40 (1.11, 1.75)	-	0.0042	0.0021
RMTL の比（95%CI）（月）	0.89 (0.81, 0.97)	-	0.0115	0.0058	0.86 (0.77, 0.96)	-	0.0057	0.0029

Source：総括報告書補遺 Table 14.2.2.14.1，B1931022 試験（5.3.5.1.5）Brief Summary of Updated OS (04Jan2017 LSLV) Table 14.2.2.14.1
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。
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，RMST：制限付き平均生存時間，RMTL：制限付き平均死亡時間，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，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン
a. 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る 37.75 ヵ月（主要解析）および 49.28 ヵ月（追加解析）を truncation time τとして設定した。

1.4.4. 造血幹細胞移植（HSCT）施行後の死亡

全般的に 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点の HSCT 施行後の死亡の解析結果は，2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点の解析結果と同様の傾向がみられた。

イノツズマブ　オゾガマイシン群

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点で，HSCT を施行した 77 例中 46 例（59.7%）が，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/SOS 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（M2.7.4 項付録 5）に示した（被験者 ID 11651004 は Grade 4 の VOD/SOS とともに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，17.4%），ALL 治療の毒性（治験薬によるもの以外）（4 例，8.7%），心臓障害，GVHD，一般・全身障害および呼吸障害／呼吸不全（各 3 例，6.5%）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.1）。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点で，HSCT を施行した 79 例中 53 例（67.1%）が，HSCT 施行後に死亡した。そのうち 20 例（37.7%）が原疾患，6 例（11.3%）が治験薬の毒性により死亡した。この 6 例には VOD/SOS 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（M2.7.4 項付録 5）に示した（被験者 ID 11651004 は Grade 4 の VOD/SOS とともに多臓器不全を併発していた）。HSCT 施行後に死亡した 53 例中 29 例（54.7%）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（10 例，18.9%），ALL 治療の毒性（治験薬によるもの以外），心臓障害および GVHD（各 4 例，7.5%），呼吸障害／呼吸不全（3 例，5.7%）であった（Brief Summary of Updated OS Table 14.2.2.8.1）。

治験担当医師が選択した標準化学療法群

- 2016 年 3 月 8 日データカットオフ時点で，HSCT を施行した 33 例中 19 例（57.6%）が，HSCT 施行後に死亡した。そのうち 11 例（57.9%）が原疾患，8 例（42.1%）がその他の理由で死亡した。治験薬の毒性により死亡した被験者はいなかった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.1）。

- 2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点で，HSCT を施行した 36 例中 25 例（69.4%）が，HSCT 施行後に死亡した。そのうち 17 例（68.0%）が原疾患，10 例（40.0%）が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（4 例，16.0%）であった。治験薬の毒性により死亡した被験者はいなかった（Brief Summary of Updated OS Table 14.2.2.8.1）。

1.4.5. 造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）期間が 2 年以上または 2 年未満の被験者の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性（ITT 集団）

2017 年 1 月 4 日データカットオフ時点で ITT 集団での HSCT 施行の有無別の OS 期間が 2 年以上または 2 年未満の被験者の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性を Table 1-25 に示した。無作為割り付けされたが治験薬の投与を受けなかった ITT 集団の 19 例の OS 期間が 2 年以上の被験者は 1 例のみであったため，mITT 集団での同様な解析は行わなかった。

OS 期間が 2 年以上の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 36 例（HSCT 施行例 30 例，HSCT 非施行例 6 例，以下同順），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 14 例（12 例，2 例）であった。

OS 期間が 2 年以上または 2 年未満の被験者の部分集団間で 10%以上の差（年齢の中央値は除く）が認められた人口統計学的特性およびその他のベースライン特性を以下に示した。

<u>イノツズマブ　オゾガマイシン群</u>

- OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：OS 期間が 2 年以上の被験者（36 例）は 2 年未満の被験者（128 例）と比べて，以下のベースライン特性を多く有する傾向がみられた。：年齢（中央値）が低い（2 年以上：34.0 歳，2 年未満：49.0 歳，以下同順），白人（88.9%, 62.5%），ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（61.1%，31.3%），1 次サルベージ療法（77.8%，64.8%），初回寛解の DoR が 12 ヵ月以上（61.1%，35.9%），治験実施施設で測定した末梢血中芽球数が 0/μL（66.7%，36.7%），骨髄中芽球の割合が 50%未満（41.7%，29.7%），CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上（88.9%，58.6%）
- HSCT 施行後 OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：HSCT 施行後 OS 期間が 2 年以上の被験者（30 例）は 2 年未満の被験者（49 例）と比べて，以下のベースライン特性を多く有する傾向がみられた。：年齢（中央値）が低い（2 年以上：32.5 歳，2 年未満：41.0 歳，以下同順），白人（86.7%, 63.3%），ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（60.0%，36.7%），初回寛解の DoR が 12 ヵ月以上（63.3%，38.8%），投与開始前の HSCT 施行なし（93.3%，81.6%），治験実施施設で測定した末梢血中芽球数が 0/μL（66.7%，46.9%），骨髄中芽球の割合が 50%未満（43.3%，28.6%），CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上（90.0%，67.3%）
- HSCT 未施行で OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：HSCT 未施行例は 85 例で，このうち OS 期間が 2 年以上の被験者は 6 例，2 年未満の被験者は 79 例であった。HSCT 未施行で OS 期間が 2 年以上の被験者が少なく明確な傾向をみることは難しかった。

<u>治験担当医師が選択した標準化学療法群</u>

- OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：OS が 2 年以上の被験者（14 例）は 2 年未満の被験者（148 例）と比べて，以下のベースライン特性を多く有する傾向がみられた。：年齢（中央値）が低い（2 年以上：41.5 歳，2 年未満：48.0 歳，以下同順），女性（50.0%，35.8%），白人（85.7%，73.0%），投与開始前の HSCT 施行なし（57.1%，82.4%），治験実施施設で測定した末梢血中芽球数が 0/μL（64.3%, 43.9%），骨髄中芽球の割合が 50%以上（92.9%, 67.6%），細胞遺伝学の核型が正常（35.7%，25.0%）

- HSCT 施行後 OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：HSCT 施行後 OS 期間が 2 年以上の被験者（12 例）は 2 年未満の被験者（24 例）と比べて，以下のベースライン特性を多く有する傾向がみられた。：年齢（中央値）が低い（2 年以上：41.5 歳，2 年未満：42.5 歳，以下同順），男性（58.3%，45.8%），白人（91.7%, 79.2%），ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（33.3%，58.3%），1 次サルベージ療法（66.7%，79.2%），投与開始前の HSCT 施行なし（66.7%，87.5%），骨髄中芽球の割合が 50%以上（91.7%，50.0%），細胞遺伝学の核型が正常（41.7%，20.8%）

- HSCT 未施行で OS 期間が 2 年以上と 2 年未満の被験者の比較：HSCT 未施行例は 126 例で，このうち OS 期間が 2 年以上の被験者は 2 例のみ，2 年未満の被験者は 124 例であった。HSCT 未施行で OS 期間が 2 年以上の被験者が少なく明確な傾向をみることは難しかった。

Table 1-25. 造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）期間が 2 年以上および 2 年未満の被験者の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）

特性	OS期間：2年以上						OS期間：2年未満					
	イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法			イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法		
	HSCT施行											
	あり (N=30)	なし (N=6)	合計 (N=36)	あり (N=12)	なし (N=2)	合計 (N=14)	あり (N=49)	なし (N=79)	合計 (N=128)	あり (N=24)	なし (N=124)	合計 (N=148)
年齢（歳）												
中央値（範囲）	32.5 (20-70)	54.5 (23-78)	34.0 (20-78)	41.5 (19-60)	43.0 (24-62)	41.5 (19-62)	41.0 (20-67)	55.0 (18-78)	49.0 (18-78)	42.5 (20-71)	50.0 (18-79)	48.0 (18-79)
性別												
男性	16 (53.3)	3 (50.0)	19 (52.8)	7 (58.3)	0 (0.0)	7 (50.0)	26 (53.1)	46 (58.2)	72 (56.3)	11 (45.8)	84 (67.7)	95 (64.2)
人種												
白人	26 (86.7)	6 (100.0)	32 (88.9)	11 (91.7)	1 (50.0)	12 (85.7)	31 (63.3)	49 (62.0)	80 (62.5)	19 (79.2)	89 (71.8)	108 (73.0)
黒人	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (3.8)	4 (3.1)	0	3 (2.4)	3 (2.0)
アジア人	3 (10.0)	0	3 (8.3)	1 (8.3)	1 (50.0)	2 (14.3)	12 (24.5)	16 (20.3)	28 (21.9)	2 (8.3)	20 (16.1)	22 (14.9)
その他／詳細不明	1 (3.3)	0	1 (2.8)	0	0	0	5 (10.2)	11 (13.9)	16 (12.5)	3 (12.5)	12 (9.7)	15 (10.1)
ECOG パフォーマンス・ステータス												
0	18 (60.0)	4 (66.7)	22 (61.1)	4 (33.3)	0	4 (28.6)	18 (36.7)	22 (27.8)	40 (31.3)	14 (58.3)	43 (34.7)	57 (38.5)
1	9 (30.0)	2 (33.3)	11 (30.6)	8 (66.7)	2 (100.0)	10 (71.4)	25 (51.0)	45 (57.0)	70 (54.7)	7 (29.2)	63 (50.8)	70 (47.3)
2	3 (10.0)	0	3 (8.3)	0	0	0	6 (12.2)	12 (15.2)	18 (14.1)	3 (12.5)	17 (13.7)	20 (13.5)
欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
サルベージ療法（症例報告書に基づく）												
1次	23 (76.7)	5 (83.3)	28 (77.8)	8 (66.7)	0	8 (57.1)	35 (71.4)	48 (60.8)	83 (64.8)	19 (79.2)	75 (60.5)	94 (63.5)
2次	7 (23.3)	1 (16.7)	8 (22.2)	4 (33.3)	2 (100.0)	6 (42.9)	13 (26.5)	30 (38.0)	43 (33.6)	5 (20.8)	48 (38.7)	53 (35.8)
その他[a]	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
初回寛解の持続期間（症例報告書に基づく）												
12ヵ月未満	11 (36.7)	3 (50.0)	14 (38.9)	7 (58.3)	1 (50.0)	8 (57.1)	30 (61.2)	52 (65.8)	82 (64.1)	15 (62.5)	83 (66.9)	98 (66.2)
12ヵ月以上	19 (63.3)	3 (50.0)	22 (61.1)	5 (41.7)	1 (50.0)	6 (42.9)	19 (38.8)	27 (34.2)	46 (35.9)	9 (37.5)	41 (33.1)	50 (33.8)
最新の前治療レジメンに対する反応												
完全寛解	23 (76.7)	5 (83.3)	28 (77.8)	8 (66.7)	1 (50.0)	9 (64.3)	37 (75.5)	56 (70.9)	93 (72.7)	16 (66.7)	87 (70.2)	103 (69.6)
部分寛解	5 (16.7)	1 (16.7)	6 (16.7)	1 (8.3)	1 (50.0)	2 (14.3)	3 (6.1)	2 (2.5)	5 (3.9)	2 (8.3)	6 (4.8)	8 (5.4)

Table 1-25. 造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）期間が 2 年以上および 2 年未満の被験者の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）

特性	OS期間：2年以上						OS期間：2年未満					
	イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法			イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法		
	HSCT施行											
	あり (N=30)	なし (N=6)	合計 (N=36)	あり (N=12)	なし (N=2)	合計 (N=14)	あり (N=49)	なし (N=79)	合計 (N=128)	あり (N=24)	なし (N=124)	合計 (N=148)
投与開始前のHSCT施行												
あり	2 (6.7)	2 (33.3)	4 (11.1)	4 (33.3)	2 (100.0)	6 (42.9)	9 (18.4)	16 (20.3)	25 (19.5)	3 (12.5)	23 (18.5)	26 (17.6)
なし	28 (93.3)	4 (66.7)	32 (88.9)	8 (66.7)	0	8 (57.1)	40 (81.6)	63 (79.7)	103 (80.5)	21 (87.5)	101 (81.5)	122 (82.4)
白血球数（$10^3/mm^3$）												
中央値（範囲）	3.1 (0.9-19.0)	4.9 (0.9-9.3)	3.1 (0.9-19.0)	6.2 (1.1-20.5)	20.1 (4.4-35.7)	6.2 (1.1-35.7)	3.6 (0-47.4)	4.5 (0.4-40.3)	4.5 (0-47.4)	4.8 (0.9-23.2)	3.7 (0.1-68.8)	3.9 (0.1-68.8)
末梢血中芽球数（/μL）												
中央値（範囲）	0 (0-7980.0)	0 (0-6497.0)	0 (0-7980.0)	0 (0-11890.0)	8925.0 (0-17850.0)	0 (0-17850.0)	82.5 (0-42660.0)	400.5 (0-27779.4)	242.0 (0-42660.0)	0 (0-4658.5)	74.6 (0-43331.4)	38.5 (0-43331.4)
治験実施施設で測定した末梢血中芽球数（/μL）												
0	20 (66.7)	4 (66.7)	24 (66.7)	8 (66.7)	1 (50.0)	9 (64.3)	23 (46.9)	24 (30.4)	47 (36.7)	15 (62.5)	50 (40.3)	65 (43.9)
>0-1000	4 (13.3)	0	4 (11.1)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	10 (20.4)	23 (29.1)	33 (25.8)	5 (20.8)	38 (30.6)	43 (29.1)
>1000-5000	2 (6.7)	0	2 (5.6)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	11 (22.4)	20 (25.3)	31 (24.2)	4 (16.7)	18 (14.5)	22 (14.9)
>5000-10000	4 (13.3)	2 (33.3)	6(16.7)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	3 (6.1)	7 (8.9)	10 (7.8)	0	8 (6.5)	8 (5.4)
>10,000	0	0	0	1 (8.3)	1 (50.0)	2 (14.3)	1 (2.0)	5 (6.3)	6 (4.7)	0	7 (5.6)	7 (4.7)
骨髄中芽球の割合												
<50%	13 (43.3)	2 (33.3)	15 (41.7)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	14 (28.6)	24 (30.4)	38 (29.7)	12 (50.0)	35 (28.2)	47 (31.8)
≥50%	17 (56.7)	3 (50.0)	20 (55.6)	11 (91.7)	2 (100.0)	13 (92.9)	35 (71.4)	54 (68.4)	89 (69.5)	12 (50.0)	88 (71.0)	100 (67.6)
欠測	0	1 (16.7)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
中央検査機関で測定したCD22陽性白血病芽球の割合												
≥90%	27 (90.0)	5 (83.3)	32 (88.9)	6 (50.0)	1 (50.0)	7 (50.0)	33 (67.3)	42 (53.2)	75 (58.6)	11 (45.8)	75 (60.5)	86 (58.1)
≥70-<90	2 (6.7)	0	2 (5.6)	0	1 (50.0)	1 (7.1)	9 (18.4)	19 (24.1)	28 (21.9)	4 (16.7)	13 (10.5)	17 (11.5)
<70	0	0	0	3 (25.0)	0	3 (21.4)	1 (2.0)	4 (5.1)	5 (3.9)	1 (4.2)	14 (11.3)	15 (10.1)
欠測	1 (3.3)	1 (16.7)	2 (5.6)	3 (25.0)	0	3 (21.4)	6 (12.2)	14 (17.7)	20 (15.6)	8 (33.3)	22 (17.7)	30 (20.3)

Table 1-25. 造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）期間が 2 年以上および 2 年未満の被験者の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）

特性	OS期間：2年以上						OS期間：2年未満					
	イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法			イノツズマブ オゾガマイシン			治験担当医師が選択した標準化学療法		
	HSCT施行											
	あり (N=30)	なし (N=6)	合計 (N=36)	あり (N=12)	なし (N=2)	合計 (N=14)	あり (N=49)	なし (N=79)	合計 (N=128)	あり (N=24)	なし (N=124)	合計 (N=148)
細胞遺伝学：核型												
正常	10 (33.3)	3 (50.0)	13 (36.1)	5 (41.7)	0	5 (35.7)	16 (32.7)	17 (21.5)	33 (25.8)	5 (20.8)	32 (25.8)	37 (25.0)
分裂中期分析で正常が20以上	9 (30.0)	1 (16.7)	10 (27.8)	2 (16.7)	0	2 (14.3)	15 (30.6)	10 (12.7)	25 (19.5)	5 (20.8)	27 (21.8)	32 (21.6)
Ph+ [b]	3 (10.0)	0	3 (8.3)	2 (16.7)	2 (100.0)	4 (28.6)	6 (12.2)	13 (16.5)	19 (14.8)	3 (12.5)	20 (6.1)	23 (15.5)
t (4;11)	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	4 (5.1)	6 (4.7)	2 (8.3)	6 (4.8)	8 (5.4)
混合	4 (13.3)	1 (16.7)	5 (13.9)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	8 (16.3)	15 (19.0)	23 (18.0)	4 (16.7)	17 (13.7)	21 (14.2)
9p欠失	1 (3.3)	1 (16.7)	2 (5.6)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.4)
高倍体	1 (3.3)	1 (16.7)	2 (5.6)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	1 (2.0)	4 (5.1)	5 (3.9)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
その他	9 (30.0)	0	9 (25.0)	0	0	0	11 (22.4)	9 (11.4)	20 (15.6)	7 (29.2)	22 (17.7)	29 (19.6)
不明／欠測	2 (6.7)	0	2 (5.6)	2 (16.7)	0	2 (14.3)	5 (10.2)	17 (21.5)	22 (17.2)	3 (12.5)	24 (19.4)	27 (18.2)

Source：B1931022試験（5.3.5.1.5）Brief Summary of Updated OS (04Jan2017 LSLV) Table14.1.2.1.4, Table14.1.2.4.6

データカットオフ日：2017年1月4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。

ITT : intent-to-treat, 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，HSCT：造血幹細胞移植，OS：全生存

a. 3次以上のサルベージ療法または不明の場合を含む。

b. 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

1.4.6. 全生存（OS）の追加解析結果の要約

全般的にITT集団およびmITT集団でのOSの追加解析結果の要約および層別因子（初回寛解のDoR，サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢）別のOS，ITT集団でのRMST法を用いたOSおよびHSCT施行後の死亡において，2017年1月4日データカットオフ時点の結果は2016年3月8日データカットオフ時点の結果と同様の傾向がみられた。

2017年1月4日データカットオフ時点のITT集団で，OS期間が2年以上の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で36例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で14例であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，OS期間が2年以上の被験者の36例中30例（83.3%）が，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後にHSCTを施行した。ITT集団を対象とした追加解析では，イノツズマブ　オゾガマイシン群でOS期間が2年以上の被験者は2年未満の被験者と比べて次の特性をより多く有していた。：低い年齢，白人，EOCGパフォーマンス・ステータスが0，1次サルベージ療法，初回寛解のDoRが12ヵ月以上，治験実施施設で測定した末梢血中芽球数が0/μL，骨髄中芽球の割合が50%未満，CD22陽性白血病芽球の割合が90%以上

2. B1931010 試験（5.3.5.2.1.1/5.3.5.2.1.2，評価資料）

治験の標題：再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの非盲検，第 1/2 相試験

2.1. 試験概要

治験責任医師：Assoc. Prof. [redacted] 他，計 8 名

治験実施施設：8 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2011 年 8 月 26 日～2015 年 1 月 30 日（総括報告書）

2015 年 1 月 30 日～2016 年 1 月 15 日（総括報告書補遺）[a]

開発段階：第 1/2 相

2.1.1. 目的

主要目的：

第 1 相部分

用量漸増コホート

- 再発または難治性の CD22 陽性成人急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia : ALL）患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンを漸増投与したときの安全性，忍容性および予備的な有効性を評価し，第 2 相部分の推奨用量および投与スケジュールを決定する。

拡大コホート

- 第 2 相推奨用量および投与スケジュールでの安全性および有効性をさらに評価する。

第 2 相部分

- 2 次以上のサルベージ療法の適応となる CD22 陽性成人 ALL 患者を対象として，完全寛解（complete response：CR）および血球数の回復を伴わない完全寛解（complete remission with incomplete hematologic recovery：CRi）の判定により，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性を評価する。

[a] 総括報告書補遺には，総括報告書のデータカットオフ日（2016 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの有効性および安全性情報を要約した。

副次目的：

- 全般的な安全性プロファイルを評価する。
- 血液学的寛解率［CR，CRi および部分寛解（partial remission : PR）を達成した被験者の割合］，血液学的寛解持続期間（duration of response：DoR，CR/CRi/PR の持続期間）および寛解持続期間（duration of remission：DoR1，CR/CRi の持続期間），無増悪生存期間（progression free survival : PFS）および全生存期間（overall survival : OS）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　オゾガマイシンの薬物動態プロファイルの特性を明らかにする。
- イノツズマブ　オゾガマイシンの薬力学的作用を探索的に検討する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンのファーマコゲノミクス作用を探索的に検討する。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，再発または難治性 CD22 陽性成人 ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの非盲検，単群，多施設共同，第 1/2 相試験として実施した。第 1 相用量漸増コホートでは，第 2 相部分の推奨用量を決定した。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再発または難治性 CD22 陽性成人 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの有効性，安全性および忍容性をさらに評価した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は，疾患進行，同意撤回，許容できない毒性および最大投与サイクル数（6 サイクル）に到達のいずれかの早い時点で中止した。

イノツズマブ　オゾガマイシン単剤を週 1 回，1 サイクル（28 日間）につき 2 回または 3 回投与し，これを最大 6 サイクル繰り返した。6 段階の用量レベルおよび投与スケジュールを計画した。最新データに基づいて，計画した用量，投与スケジュールおよび薬物動態解析用試料採取時点を変更する必要が生じた場合は，治験期間中に治験実施計画書を適宜改訂した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者で，同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant : HSCT）の適合ドナーが存在する被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与後に治験担当医師の判断で HSCT を受けることを可能とした。同種 HSCT を受ける予定の被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 2 サイクルの導入療法に限定するか，2 サイクルで CR/CRi を達成していない場合は，CR/CRi 達成に必要な最小限のサイクル数に限定することを推奨した。これは，寛解を達成する患者の大半は，1～2 サイクル後に寛解を達成すると考えられていたためである。再発のリスクを，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与直後に同種 HSCT を開始することに関連した毒性の潜在的リスクと比較考慮する必要があるが，ほとんどの患者において，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から同種 HSCT までの期間は約 5～6 週間が適切であると考えられた。これらの患者は同種 HSCT 施行後も追跡調査として治験を継続した。

予定被験者数：約 30～70 例

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

2.1.3.1. 選択基準

本治験への組み入れに際し，患者は以下のすべての選択基準を満たすこととした。

a. 治験実施施設での免疫表現型検査および病理組織学的検査に基づいて，CD22 陽性 ALL（芽球の割合が 20%以上）の診断を受け，以下のいずれかに該当する患者

b. 難治性の原疾患を有する者，すなわち直前までの抗がん治療に対し疾患進行を認めたか反応を示さなかった患者

c. 再発原疾患を有する者，すなわち直前までの抗がん治療に反応を示したがその後再発を認めた患者

d. 第 2 相部分では 2 次以上のサルベージ療法が適応となる患者

   リンパ芽球細胞が 5%以上の骨髄病変を認めるリンパ芽球性リンパ腫を有する患者は適格とした。

e. フィラデルフィア染色体（Philadelphia chromosome：Ph）陽性 ALL 患者の場合は，1 種類以上のチロシンキナーゼ阻害薬による標準治療で効果が認められなかった患者

f. 18 歳以上の患者

g. ECOG パフォーマンス・ステータスが 0～3 の患者

h. 治験実施施設での標準的な方法による算出で血清クレアチニンが基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 2 倍以下または推定クレアチニンクリアランスが 40 mL/分以上であるなど，十分な腎機能を有する患者

i. 血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群が確認されていない場合）で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2.5 倍以下であるなど，十分な肝機能を有する患者。肝機能異常が腫瘍によるものと考えられる場合，血清総ビリルビンは ULN の 2 倍以下であること。

j. 妊娠可能な女性の場合，投与開始前 3 日以内の血清妊娠検査が陰性の患者。生物学的に子供を作る能力を有していれば，子宮摘出を受けていないか閉経状態が 12 ヵ月以上継続していない限り，妊娠可能と判断した。この基準は，避妊をしている女性患者，女性患者の性的パートナーが不妊症または避妊をしている場合も適用される。

k. 女性患者は外科的避妊手術を受けているか閉経後であること，もしくは治験期間中および投与終了後 90 日以上にわたって効果の高い避妊法を行うことに同意していること。男性患者

[a] 総括報告書本文 9.3 項より補足

は外科的避妊手術を受けていること，もしくは治験期間中および投与終了後 90 日以上にわたって効果の高い避妊法を行うことに同意していること。効果の高い避妊法かどうかは治験責任医師または適切な治験協力者の判断に基づくこととする。

l. 本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，患者本人による署名および日付が記入されていること。

m. 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，臨床検査およびその他の治験手順に従う意思および能力を有する患者

2.1.3.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触した患者は本治験に組み入れないこととした。

1. 髄外単独再発の患者

2. 中枢神経系（central nervous system：CNS）白血病を有する患者。CNS 白血病を示唆する症状がある患者では，CNS 白血病の評価（腰椎穿刺など）を実施すること。

3. 治験薬の初回投与前 4 ヵ月以内に同種 HSCT，またはその他の抗 CD22 抗体に対する治療を受けた患者。組み入れ前に免疫抑制療法を終了していること。組み入れ時に Grade 2 以上の急性移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD），中等度または重度の限局型の慢性 GVHD および全身型の慢性 GVHD（重症度は問わない）を有する患者は除外する。

4. 治験薬の初回投与前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者

5. 治験薬の初回投与前 2 週間以内に化学療法を受けた患者。ただし，以下に該当する患者を除く。

    a. ステロイド，ヒドロキシ尿素，経口メルカプトプリン，メトトレキサート，ビンクリスチン，チオグアニンおよびチロシンキナーゼ阻害薬は，治験薬の初回投与前 2 週間以内は投与可能とした。

    b. 全脳脊髄への放射線療法は禁止とした。しかし，CNS 浸潤の予防を目的としたその他の併用療法は実施可能とした。

6. 末梢血の絶対リンパ芽球数が 25,000/μL を超える患者（治験薬の初回投与前 2 週間以内は，白血球数の低減を目的としたヒドロキシ尿素の投与は可能とした）

7. ヒト化モノクローナル抗体に対して重度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の既往のある患者

8. 全身性血管炎（ウェゲナー肉芽腫症，結節性多発動脈炎，全身性エリテマトーデス等），原発性またはヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症，重度の炎症性疾患等）を有する患者

9. B 型肝炎表面抗原または抗 C 型肝炎抗体が陽性であって，活動性または慢性の B 型肝炎もしくは C 型肝炎に感染している患者。または HIV の血清反応陽性の患者。HIV 検査は各治験実施施設の規則または手順に則って実施すること。

10. 静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）/類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の既往がある患者

11. 活動性の重篤な感染症の所見（敗血症，菌血症および真菌血症を含む）を有する患者，または治験薬の初回投与前 4 ヵ月以内に筋膜炎や骨髄炎等の深部組織感染の既往がある患者

12. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術を施行した患者

13. 妊婦または授乳婦

14. 不安定または重度のコントロール不良の基礎疾患（不安定な心機能，肺疾患等）を有する患者

15. 活動性の悪性腫瘍を有する患者。ただし，メラノーマ以外の皮膚癌および子宮頚部上皮内癌を除く。悪性腫瘍の既往がある患者は，無病期間が 2 年以上の場合に適格とした。

16. 心機能が左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）で 45%未満，またはニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）の心機能分類で Stage III または IV のうっ血性心不全の患者

17. 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内に心筋梗塞が認められた患者

18. 臨床的に重要な心室性不整脈，補正 QT 間隔（corrected QT：QTc）延長または血管迷走神経性ではないと考えられる原因不明の失神の既往のある患者

19. スクリーニング時の Fridericia 法による QTcF 間隔（連続した 3 回の心電図測定の平均値）が 470 msec を超える患者

20. 慢性肝疾患（肝硬変等）またはアルコール乱用疑いの既往のある患者

21. 治験薬の初回投与前 6 週間以内に生ワクチンを接種した患者

22. 現在あるいは直近 1 年以内に自殺念慮あるいは自殺行動，臨床検査所見異常があり，治験参加によって危険性が増す可能性があると治験担当医師が判断している等の，重大な疾患またはその状態にある患者

23. 他の臨床試験で治験薬を使用している患者

24. ファイザー社が治験依頼者の臨床試験である B1931022 試験（clintrials.gov 識別番号：NCT01564784）において，過去に割り付けられた患者

25. 治験実施施設のスタッフまたは治験実施業務に直接関わっているファイザー従業員

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号，および処方番号の要約を Table 2-1 に示す。

Table 2-1.　ロット番号および処方番号：B1931010 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン：20 mL バイアル中に凍結乾燥粉末として 4 mg	凍結乾燥粉末	10-085820	D1005088
		10-085821	D1005088
		12-004948	D1200073

2.1.4.2. 用法および用量

イノツズマブ　オゾガマイシンを週 1 回，1 サイクル（28 日間）につき 2 回または 3 回（投与回数は組み入れ時期と用量漸増状況による）投与し，これを最大 6 サイクル繰り返した。投与を中断しない限り，溶解後のイノツズマブ　オゾガマイシンを 1 時間（±10 分）かけて静脈内投与した。1.2 mg/m^2/cycle を開始用量とし，2 回に分けて投与した（Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 15 に 0.4 mg/m^2）。

Table 2-2.　イノツズマブ　オゾガマイシンの用量レベル

用量レベル	1サイクル28日間とし，最大6サイクル投与				
	Day 1 (mg/m^2)	Day 8 (mg/m^2)	Day 15 (mg/m^2)	Day 21 (mg/m^2)	1サイクルあたりの総投与量 (mg/m^2)
-2	0.4	0	0.4	骨髄評価	0.8
-1	0.6	0	0.4		1.0
1	0.8	0	0.4		1.2
2	0.8	0.4	0.4		1.6
3	0.8	0.5	0.5		1.8
4	1.0	0.5	0.5		2.0

Source：総括報告書本文Table 5

2.1.4.3. 投与期間

第 1 相部分：1 サイクル 28 日間とし，最大 6 サイクルとした。

第 2 相部分：第 1 相部分で決定した第 2 相推奨用量により，1 サイクル 28 日間とし，最大 6 サイクルとした。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

<u>薬物動態評価</u>

Cycle 1 および Cycle 2 の Day 1 および Day 15 の投与後 3 時間まで，ならびに Cycle 4 の Day 1 の静脈内投与終了時までにそれぞれ全被験者から薬物動態解析用の全血試料を採取した。バリデー

トされた分析法を用いて，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）の血清中濃度を測定した。

薬力学評価

全被験者から薬力学解析用の試料を採取した。

CD22 抗原レベルと微小残存病変（minimal residual disease：MRD）の評価：骨髄穿刺液と血液試料を採取し，マルチパラメーターフローサイトメトリーにより中央検査機関で分析した。CD22 マウス抗ヒトモノクローナル抗体（clone RFB-4）を用いて CD22 発現を検出し，CD22 陽性の白血病芽球の割合および可溶性蛍光色素分子等量（molecules of equivalent soluble fluorochrome: MESF）に基づく白血病芽球中の CD22 発現量を定量化した。病理組織学的評価とフローサイトメトリーの両方，またはいずれか一方で測定した芽球の割合から骨髄中の B 細胞の再構成を確認した。MRD は，総有核単核球の割合として定量化し，その感度は 0.01%までバリデートした。MRD 陰性とは，骨髄における異常細胞数が単核細胞 10^4 個中に 1 個未満になった場合と定義した。

免疫原性：バリデートされた分析法により抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体およびイノツズマブ　オゾガマイシンの中和抗体を検出した。

探索的薬物動態－薬力学解析の結果は別途報告する。

ファーマコゲノミクス評価

同意を取得した被験者から，Cycle 1 の Day 1 および Day 15 の投与前と投与後 3 時間に任意のファーマコゲノミクス試料を採取した。ファーマコゲノミクス解析の結果は別途報告する。

2.1.5.2. 有効性の評価項目

骨髄の評価（骨髄穿刺，臨床的に必要な場合は生検も実施），臨床検査結果（血液学的検査等），臨床所見および画像所見（髄外病変等）に基づいて疾患の評価を行った。スクリーニング時および CR/CRi を達成した被験者に対し，MRD の測定（中央検査機関）および細胞遺伝学的検査（各治験実施施設）を実施した。細胞遺伝学的検査はベースライン時に異常所見がある場合にはベースライン後も実施した。疾患の評価はスクリーニング時，治験薬投与期間および長期追跡調査期間中は約 4 週ごと，以降は治験薬投与開始後 1 年間までは約 12 週ごと，1～2 年後は約 24 週ごと，ならびに臨床上必要と判断される場合に実施することとした。治験薬の初回投与から合計 2 年間，病勢進行（progressive disease：PD）を確認するか別の抗がん（寛解導入）療法を開始するかのいずれか早い時点まで，疾患の追跡調査を実施した。被験者の生存状況を 2 年間（治験薬の初回投与から）または被験者が死亡するまで追跡した。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査，身体的所見（体重，バイタルサイン，ECOG パフォーマンス・ステータス，身長を含む）および心電図を評価した。

用量制限毒性（dose limiting toxicities：DLT）の定義[a]：

- 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）
- 好中球絶対数 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 またはビリルビン増加
- 治験薬の投与中止に至る治験薬との因果関係を否定できない有害事象（例：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）

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[b]

本治験の第 1 相部分の用量漸増コホートでは，ベイズ流の適応的な方法を用いており，事前に正確な被験者数を定めなかった。本治験の第 2 相部分では 2 段階デザインを採用し，登録被験者数を最大 35 例として有効性を評価した。第 1 段階で 12 例を登録した時点で，無益性のための中間解析を実施した。中間解析の結果，本治験が中止にならなければ，第 2 段階で 23 例を追加登録することとした。単一施設で化学療法を受け，2 次以上のサルベージ療法が適応となる 288 例を対象としたレトロスペクティブな調査に基づき（報告された CR 率：18%），帰無仮説および対立仮説をそれぞれ H_0=0.2 および H_A=0.4 と設定した。中間解析において有意水準を 0.02 として H_A が棄却された場合は治験を中止し，最終解析で有意水準を 0.05 として H_0 が棄却された場合は治療が有効であると結論付けることとした。この第 2 相部分において，患者の登録が計画通りで合った場合，H_0 が真であるときに，H_0 を棄却してしまう過誤確率は 0.034 であり，検出力は 80%であった。計画どおりではなかった場合でも，その過誤確率は最大で 0.05 であった。

2.1.6.2. 解析対象集団[c]

最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：登録したすべての被験者とした。

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。

---

[a] 総括報告書本文 9.5.7.1.4 項より補足

[b] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足

[c] 総括報告書本文 11.1 項より補足

薬物動態解析対象集団：

- 薬物動態解析対象集団には，イノツズマブ　オゾガマイシンと非結合カリケアマイシンの両方もしくはいずれか一方の血清中濃度が 1 回以上測定され，治験薬の投与を受けたすべての被験者が含まれた。

薬力学解析対象集団：

- 薬力学解析対象集団には，投与前の 1 回および投与後の 1 回以上の観察時点で規定の薬力学的測定を実施したすべての被験者が含まれた。

2.1.6.3. 統計解析

有効性の主要評価項目

- 第 1 相部分での反応率：予備的に，satisfactory response を治験薬の初回投与後の CR，CRi，PR または抵抗性疾患（病状の安定）と定義した。初回投与後に PD となった被験者は non-responder に分類した。用量漸増コホートの被験者を対象として，この satisfactory response 率を要約した。

- 第 2 相部分での血液学的完全寛解（CR+CRi）率：完全寛解を CR/CRi と定義した。

有効性の主要解析

- satisfactory response 率：用量漸増コホートの安全性解析対象集団を対象に，satisfactory response 率を用量レベル別に要約した。response を被験者別に一覧表で示した。

- 血液学的完全寛解（CR+CRi）率：安全性解析対象集団を対象に血液学的完全寛解（CR+CRi）率を要約し，その両側 90%信頼区間（confidence interval：CI）［有意水準 0.05（片側）に相当］を正確法で求めた。

有効性の副次評価項目

- 血液学的寛解（CR+CRi+PR）率：血液学的寛解を CR，CRi または PR と定義し，安全性解析対象集団を対象に血液学的寛解（CR+CRi+PR）率を開発相別（すなわち第 1 相部分と第 2 相部分）および投与群別に要約した。

- MRD 陰性率および MRD 陰性までの期間：安全性解析対象集団を対象に，完全寛解（CR/CRi）を達成した被験者の MRD 陰性率について開発相別および投与群別に要約した。MRD 陰性までの期間は，治験薬の初回投与日から MRD 陰性の初回確認日までの期間と定義した。

- 細胞遺伝学的評価：安全性解析対象集団における，細胞遺伝学的評価を開発相別および投与群別に要約した。

- 投与開始後の HSCT の施行率：イノツズマブ　オゾガマイシンの投与後に HSCT を受けた被験者の割合と定義し，安全性解析対象集団を対象に開発相別および投与群別に要約した。

- PFS：Cycle 1 Day 1 から PFS イベント（PD，全身健康状態の低下による投与中止，PR 達成または難治性疾患の安定後の寛解導入療法または HSCT，CR/CRi 達成後の再発，原因を問わない死亡，のいずれかのうちの最も早いもの）の初回確認日までの期間と定義した。1）生存している被験者，2）PFS イベントが認められなかった被験者については，最後の疾患評価の時点で打ち切りとした。

- 完全寛解までの期間：治験薬の初回投与日から CR/CRi を初めて確認した日までの期間と定義した。

- DoR1：完全寛解例を対象に，CR/CRi を初めて確認した日から 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（死因を問わない）のいずれかの最も早い日までの期間と定義した。1）生存している被験者，2）DoR1 イベントが認められなかった被験者については，最後の疾患評価日で打ち切りとした。

- 血液学的寛解（CR/CRi/PR）までの期間：治験薬の初回投与日から血液学的寛解（CR/CRi/PR）を初めて確認した日までの期間とした。

- DoR：寛解例を対象に，CR/CRi/PR を初めて確認した日から DoR イベント（PD，全身健康状態の低下による投与中止，PR 達成後の寛解導入療法または HSCT，CR/CRi 達成後の再発，原因を問わない死亡，のいずれかの最も早いもの）の初回確認日までの期間と定義した。1）生存している被験者，2）DoR イベントが認められなかった被験者については，最終の疾患評価日で打ち切りとした。

- OS：Cycle 1 Day 1 から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。死亡が確認されなかった場合は，被験者の生存が最後に確認された日で打ち切りとした。計算式は，OS（月）＝［死亡日－Cycle 1 Day 1＋1 日］ / 30.4 とし，安全性解析対象集団を対象に開発相別に要約した。

- 追跡調査期間：治験薬の初回投与日から生存が確認されている被験者との最終連絡日または死亡した被験者の死亡日までの期間と定義した。

<u>有効性の副次解析</u>

安全性解析対象集団を対象に有効性の副次解析を実施した。寛解率およびその両側 95%CI（正確法），CR/CRi を達成した被験者における MRD レベルと細胞遺伝学的評価，投与後の HSCT 率，DoR，DoR1，PFS，OS，寛解までの期間，MRD 陰性までの期間および追跡期間について，要約表を作成した。有効性の一覧表には投与群，Cycle 1 Day 1 の日付，最終投与日，最良総合効果，CR/CRi/PR の初回確認日，CR/CRi の初回確認日，PD を認めなかった直近の評価日，疾患進行日，死亡日および最終疾患評価日が含まれた。

<u>有効性の追加解析</u>

末梢血血液学的検査（芽球%，好中球絶対数および血小板）や骨髄検査の所見など，疾患評価に影響する可能性のある主なパラメータを，各被験者について来院別，細胞遺伝学的評価別，MRD 別，髄外疾患別および HSCT 別に一覧表を作成した。ベースライン時の予後因子別に CR/CRi を解析し，さらに CR/CRi を達成した被験者を対象に，MRD 陰性について解析した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および治験中止理由の要約を Table 2-3 に示す。合計 93 例の被験者がスクリーニングを受け，そのうち 72 例が割り付けされ，治験薬の投与を受けた。

- 第 1 相部分の用量漸増コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシンの用量別の被験者数は，1.2 mg/m^2/cycle で 3 例，1.6 mg/m^2/cycle で 12 例，1.8 mg/m^2/cycle で 9 例であり，1.2 mg/m^2 は 2 回，1.6 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2 は 3 回の分割投与であった。

- 第 1 相部分の拡大コホートでは 13 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。開始用量を 1.8 mg/m^2/cycle とし，CR/CRi を達成した被験者に対しては，その後 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。

- 第 2 相部分では 35 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受け，開始用量を 1.8 mg/m^2/cycle とし，CR/CRi を達成した被験者に対しては，その後 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。

72 例中 10 例（13.9%）が本治験（2 年間の追跡調査）を終了した。データカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）時点で 7 例（9.7%）が本治験を継続中（生存調査など）で，55 例（76.4%）が本治験を中止した。最も多かった中止理由は死亡（75.0%）であった。

Table 2-3.　被験者の内訳および治験中止理由の要約：B1931010 試験（FAS）

	第 1 相部分				第 2 相部分	
	用量漸増コホート			拡大コホート		
被験者数	**1.2 mg/m^2**	**1.6mg/m^2**	**1.8 mg/m^2**	**1.8mg/m^2**	**1.8 mg/m^2**	**全用量**
スクリーニング						93
治験薬に割り付け	3	12	9	13	35	72
治験薬投与	3	12	9	13	35	72
治験終了	0	6 (50.0)	3 (33.3)	1 (7.7)	0	10 (13.9)
治験継続中	0	0	0	2 (15.4)	5 (14.3)	7 (9.7)
治験中止 [a]	3 (100)	6 (50.0)	6 (66.7)	10 (76.9)	30 (85.7)	55 (76.4)
追跡不能	0	0	0	0	0	0
死亡	3 (100)	6 (50.0)	6 (66.7)	10 (76.9)	29 (82.9)	54 (75.0)
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0	0	0
被験者による追跡調査継続の拒否	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	1 (2.9)[b]	1 (1.4)

データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日　　被験者数（%）
「治験中止」には追跡調査期間での中止を含む。
n：被験者数，FAS：最大の解析対象集団
a.　中止理由は一つのみ選択可能であることから，中止例数の合計はその和とした。
b.　被験者が自国に帰国することになった。

被験者の内訳および治験薬投与中止理由の要約を Table 2-4 に示す。72 例中 69 例（95.8%）が投与を中止した。最も多かった中止理由は疾患進行または再発（30 例，41.7%）であり，さらに 4 例が抵抗性疾患または無反応（5.6%）を理由に投与を中止した。18 例（25.0%）が投与を中止してすぐに HSCT を受けたが，このうち 1 例は HSCT を受ける前に再発が認められた。その他の理由で投与を中止した被験者のうち 7 例は，治験薬の投与後またはその後の抗がん治療後に HSCT を受けた。13 例（18.1%）が有害事象により投与を中止した。

Table 2-4.　被験者の内訳および治験薬投与中止理由の要約：B1931010 試験（FAS）

	第 1 相部分					
	用量漸増コホート			拡大コホート	第 2 相部分	
被験者数	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	全用量
スクリーニング						93
治験薬に割り付け	3	12	9	13	35	72
投与中止 [a]	3 (100)	12 (100)	9 (100)	11 (84.6)	34 (97.1)	69 (95.8)
投与終了	0	0	0	2 (15.4)	1 (2.9)	3 (4.2)
疾患進行または再発	2 (66.7)	2 (16.7)	2 (22.2)	8 (61.5)	16 (45.7)	30 (41.7)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)
有害事象	1 (33.3)	1 (8.3)	3 (33.3)	2 (15.4)	6 (17.1)	13 (18.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書違反	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
被験者による治療継続意思の撤回	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0	0	0
その他	0	9 (75.0)	4 (44.4)	1 (7.7)	10 (28.6)	24 (33.3)
DLI に移行	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)
HSCT に移行	0	9 (75.0)	2 (22.2)	0	7 (20.0)	18 (25.0)
維持療法実施の決定	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.4)
抵抗性疾患または無反応	0	0	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (5.7)	4 (11.4)

DLI：ドナーリンパ球輸注，HSCT：造血幹細胞移植，FAS：最大の解析対象集団
a.　中止理由は一つのみ選択可能であることから，中止例数の合計はそれらの和とした。

すべての被験者が米国で登録された。被験者の大多数が男性（70.8%），白人（76.4%）であった。平均年齢は 44.9 歳（範囲：20～79 歳），平均体表面積は 1.95 m^2（範囲：1.44～2.81 m^2），平均 body mass index（BMI）は 27.9 kg/m^2（範囲：17.9～49.0 kg/m^2）であった。

2.2.2. 薬物動態の結果

最高血清中濃度は，イノツズマブ　オゾガマイシンの点滴終了時に観測された。全般的に，最高血清中濃度は投与回数の増加とともに上昇した。Cycle 1 Day 1 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle を投与した群の最高血清中濃度は 231 ng/mL～325 ng/mL であり，Cycle 2 Day 15 まででは 278 ng/mL～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の増加とともに上昇する傾向がみられた。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle のトラフ濃度は Cycle 1 Day 15 で 12.8 ng/mL～17.7 ng/mL, Cycle 2 Day 15 までに 75 ng/mL～112 ng/mL であった。Cycle 3 の終了時点では，イノツズマブ　オゾガマイシンの平均トラフ濃度は 57 ng/mL であった。

非結合カリケアマイシンの点滴静注終了時の血清中濃度は大部分の被験者の試料で定量下限値（below limit of quantification : BLQ）未満であり，PK パラメータを算出することはできなかった。

2.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

薬力学解析の結果から，全体として，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 CD22 陽性 ALL 患者において CD22 陽性白血病芽球を広範かつ速やかに減少させることが確認された。

2.2.4. 有効性の結果

全体的に，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により，再発または難治性 CD22 陽性 B 細胞性 ALL 成人患者に速やかな寛解の達成と高い MRD 陰性率が認められた。

全 72 例において CR+CRi 率は 68.1%（CR 率 31.9%，CRi 率 36.1%）であった。CR/CRi を達成した被験者は 49 例で, CR/CRi 達成までの期間の中央値は 27 日（範囲：15～91 日）であった。CR/CRi 達成した患者 49 例中 41 例（83.7%）は MRD が陰性で，MRD 陰性までの期間の中央値は 29 日（範囲：21～141 日）であった。DoR1 の中央値は 20.1 週（95%CI：16.6～28.7 週）であった［月換算：4.6 ヵ月（95%CI：3.8～6.6 ヵ月）］。PFS の中央値は 17.0 週（95%CI：12.4～23.6 週）であった［月換算：3.9 ヵ月（95%CI：2.9～5.4 ヵ月）］。OS の中央値は 32.0 週（95%CI：24.7～40.0 週）であった［月換算：7.4 ヵ月（95%CI：5.7～9.2 ヵ月）］。72 例中 24 例（33.3%）が治験薬投与後またはその後の寛解導入療法後に HSCT を受けた。HSCT 施行時点で打ち切りとした DoR，PFS および OS の感度分析の結果は，上述の結果と同様であった。

第 2 相部分では主要目的を達成した。CR+CRi 率は 68.6%（95%CI：50.7～83.2%）であり，H_0（CR+CRi 率 20%以下）のもとでの p 値（片側）は 0.0001 未満であった（CR 率 28.6%，CRi 率 40%）。CR/CRi を達成した 24 例における CR/CRi 達成までの期間の中央値は 25.5 日（範囲：15～91 日）で，そのうち 18 例（75%）は MRD が陰性であった。MRD 陰性までの期間の中央値は 25.5 日（範囲：21～80 日）であった。DoR1 の中央値は 16.6 週（95%CI：9.4～25.1 週）［月換算：3.8 ヵ月（95%CI：2.2～5.8）］，PFS の中央値は 16.0 週（95%CI：11.3～20.6 週）［月換算：3.7 ヵ月（95%CI：2.6～4.7 ヵ月）］，OS の中央値は 27.9 週（95%CI：19.6～34.3 週）［月換算：6.4 ヵ月（95%CI：4.5～7.9 ヵ月）］であった。

第 2 相部分（2 次以降のサルベージ療法が適応される集団）では，35 例中 8 例（22.9%）が治験薬投与後またはその後の寛解導入療法後に HSCT を受けた。HSCT 施行時点で打ちきりとした DoR，PFS および OS の感度分析の結果は，第 2 相部分の集団を対象とした上述の結果と同様であった。

全体的に，第 2 相部分の集団（35 例）と全集団（72 例）の有効性解析の結果は類似していた。

2.2.5. 安全性の結果

本治験で設定した用量では最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）に達しなかった。Grade 4 の DLT が 1.8 mg/m^2/cycle で 1 例（リパーゼ増加）に報告されたのみであった。この用量漸増コホートでは，1.6 mg/m^2 群と 1.8 mg/m^2 群で，Grade 3 以上の肝臓系の有害事象および血液学的有害事象の発現について明らかな群間差は認められなかった。また，VOD/SOS の発現はなかった。3 用量（1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle，1.8 mg/m^2/cycle）のすべてで寛解例が認められており，そのうち 1.8 mg/m^2 群で CR+CRi 率（88.9%）および MRD 陰性率（100%）が最も高かった。安全性および有効性の結果から，また速やかに寛解を導入する効果を考慮して，第 2 相部分での推奨用量は 1.8 mg/m^2/cycle と決定した。寛解達成後は 1.6 mg/m^2/cycle へ減量することとした。これは，1.8 mg/m^2 群の被験者で治験薬の中断が認められたこと，また過去のイノツズマブ　オゾガマイシンの試験結果より継続投与により増加するイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が腫瘍量または芽球数に関係する可能性があることから，投与後期では治験薬の休薬および減量の必要性が示唆されている。

拡大コホートの 13 例で追加の DLT は報告されず，第 2 相推奨用量がさらに支持された。35 例が第 2 相部分に登録され，その大半が 2 次以上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。

2.2.5.1. 有害事象

安全性解析対象集団全体（72 例）で，因果関係を問わない主な有害事象（20%以上）は血小板減少症（36.1%），悪心（34.7%），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%），好中球減少症（20.8%）であった。これらの有害事象はイノツズマブ　オゾガマイシンの過去の臨床試験でも認められていた。Grade 3 または 4 の因果関係を問わない有害事象は 79.2%の被験者に発現したが，主に再発または難治性の成人 ALL 患者での発現が予測可能である血液学的事象であった。投与量の調節を要した因果関係を問わない有害事象は，主に因果関係を問わない血液学的事象（血小板減少症および好中球減少症）および肝臓系の有害事象（ALT 増加，AST 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アルカリホスファターゼ増加，高ビリルビン血症および腹水）であった。Grade 3 以上の因果関係を問わない肝臓系の有害事象の発現頻度は低かった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 2-5 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 2-6 に示した。

2.2.5.2. 死亡[a]

治験期間中あるいは追跡調査期間中の死亡例は 54 例（75.0%）で最も多い死因は治験対象疾患（すなわち ALL）33 例（45.8%）であった。

治験薬投与期間中の死亡例は 12 例（16.7%）で，最も多い死因は治験対象疾患（すなわち ALL）（8 例，11.1%）であった。その他の死因は敗血症性ショック，疾患進行，肺炎，硬膜下血腫（各 1 例，1.4%）であった。Grade 5 の因果関係を問わない有害事象は 9 例（12.5%）で，疾患進行（5 例，6.9%），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 VOD/SOS（各 1 例，1.4%）が認められた。

治験薬投与期間終了後の死亡例は 42 例（58.3%）で，最も多い死因は治験対象疾患（25 例，34.7%）であった。

2.2.5.3. 重篤な有害事象[b]

重篤な有害事象は 51 例（70.8%）に発現した Grade 別では，Grade 1 が 2 例（2.8%），Grade 2 が 5 例（6.9%），Grade 3 が 29 例（40.3%），Grade 4 が 6 例（8.3%），Grade 5 が 9 例（12.5%）であった。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1.1.項より補足

[b] 総括報告書本文 12.3.1.2.1.項より補足

重篤な有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」（20 例，27.8%）で，次いで「感染症および寄生虫症」（14 例，19.4%），「胃腸障害」（11 例，15.3%）であった。

重篤な有害事象のうち最も多く発現したのは発熱性好中球減少症（16 例，22.2%）で，次いで肺炎および疾患進行（各 5 例，6.9%），腹水および VOD/SOS（各 4 例，5.6%），好中球減少症および血小板減少症（各 3 例，4.2%），大腸炎，膵炎，肺炎，関節痛，鼻出血および硬膜下血腫（各 2 例，2.8%）であった。VOD/SOS のうち 2 件（8.3%）は HSCT 後に発現した。1 例が Hy's Law の基準に該当したが，この被験者の肝機能検査値の上昇は，急速な疾患進行に起因する肝臓への白血病性浸潤によるものであった。

2.2.5.4. 有害事象による投与中止[a]

有害事象により投与を中止した被験者は 12 例（16.7%）であった。12 例の内訳は，第 1 相部分の用量漸増コホートでは 1.2 mg/m^2/cycle で 1 例（33.3%），1.6 mg/m^2/cycle で 1 例（8.3%）および 1.8 mg/m^2/cycle で 2 例（22.2%），拡大コホートで 2 例（15.4%）であり，第 2 相部分では 6 例（17.1%）であった。

投与中止に至った有害事象が最も多かった器官別大分類は「臨床検査」4 例（5.6%）で，報告された事象は ALT 増加，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例であり，次いで「胃腸障害」2 例（2.8%）で，報告された事象は腹水 2 例であった。

2.2.5.5. 心電図

心電図[b]

500 msec を超える QT_CF 間隔が認められた被験者はいなかった。QT_CF 間隔がベースライン値より 60 msec 以上延長した被験者は 2 例（1.6 mg/m^2/cycle および 1.8 mg/m^2/cycle で各 1 例）認められた。

2.3. 結論

ALL の第一選択治療は進歩しているものの，標準リスク患者の 3 分の 1 以上および高リスク患者の 3 分の 2 が最終的に再発する。複数のレトロスペクティブ解析により，1 次サルベージ療法後の血液学的完全寛解（CR+CRi）率は 30.0%～50.0%であることが確認されている。2 次サルベージ療法以降では転帰が悪化しており，単一施設で化学療法を受け，2 次サルベージ療法が適応となる 288 例のレトロスペクティブな解析では CR 率が 18.0%，OS の中央値が 3 ヵ月と報告された。

2014 年には FDA により抗 CD19 二重特異性 T 細胞誘導抗体である blinatumomab（Blincyto®）が，Ph 陰性の再発または難治性 B 細胞性 ALL の成人患者に対して承認されている。Blinatumomab の

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1.項より補足

[b] 総括報告書本文 12.5.2.1 項より補足

臨床試験では，被験者の 57.0%が 2 次以上のサルベージ療法を受けていたが，CR または部分的な血液学的回復を伴う完全寛解（CRh）を 41.6%の被験者が達成し，32.4%の被験者は CR を達成した。また寛解および無再発生存期間の中央値は 5.9 ヵ月，CR/CRh を達成した被験者における HSCT 率は 39.0%で，寛解した被験者の 75.3%が MRD 陰性であった。

本試験は，再発または難治性 CD22 陽性 B 細胞 ALL の成人患者を対象として，第 2 相推奨用量を決定し，イノツズマブ　オゾガマイシンの週 1 回投与（分割投与）の安全性および予備的有効性を評価することを目的にデザインされた。

本試験の第 1 相部分の用量漸増コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相推奨用量が 1.8 mg/m^2/cycle と決定され，CR/CRi を達成した被験者では 1.6 mg/m^2/cycle に減量することとなった。

本試験において，イノツズマブ　オゾガマイシンは再発または難治性 CD22 陽性 B 細胞 ALL の成人患者において，臨床的に意味のある CR+CRi 率の改善をもたらし，速やかな寛解と高い MRD 陰性率を示した。全体的な CR+CRi 率は 68.1%，CR 率は 31.9%であった。CR/CRi を達成した被験者において，寛解までの期間の中央値は 27 日，DoR1 の中央値は 20.1 週間（4.6 ヵ月）であった。また，CR/CRi を達成した被験者のうち 83.7%が MRD 陰性であり，MRD 陰性までの期間の中央値は 29 日であった。

本試験で認められた安全性所見は，全体として，進行，再発または難治性の成人 ALL 患者集団で予測されるものと類似しており，また，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 NHL 患者を対象とした過去の臨床試験の安全性所見とも類似していた。イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルは忍容可能で，全般的に管理可能であった。主な有害事象（20%以上）は血小板減少症（36.1%），悪心（34.7%），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（それぞれ 23.6%），好中球減少症（20.8%）であった。Grade 3 または 4 の因果関係を問わない主な有害事象は被験者の 79.2%に発現したが，その主な事象は，再発および難治性 ALL の成人集団で予測される血液学的事象であった。合計 4 例に Grade 5 の有害事象（疾患進行以外）が認められた。投与期間の中央値は 3 サイクルで，有害事象により投与を中止した被験者は 12 例（16.7%）であった。

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	5 (6.9)	9 (12.5)	18 (25.0)	31 (43.1)	9 (12.5)	72 (100)
胃腸障害	17 (23.6)	21 (29.2)	9 (12.5)	0	0	47 (65.3)
悪心	12 (16.7)	12 (16.7)	1 (1.4)	0	0	25 (34.7)
嘔吐	12 (16.7)	6 (8.3)	2 (2.8)	0	0	20 (27.8)
便秘	8 (11.1)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	0	17 (23.6)
下痢	7 (9.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	12 (16.7)
腹水	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
腹痛	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
口腔内痛	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
腹部膨満	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
大腸炎	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
口内乾燥	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
嚥下障害	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
放屁	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
歯肉出血	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
嚥下痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
膵炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
下腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
肛門直腸障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
胃炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
消化器痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
痔出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
口腔障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
急性膵炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
直腸出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
レッチング	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
舌障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
臨床検査	4 (5.6)	12 (16.7)	11 (15.3)	15 (20.8)	0	42 (58.3)
AST 増加	6 (8.3)	11 (15.3)	2 (2.8)	0	0	19 (26.4)
血中 ALP 増加	5 (6.9)	5 (6.9)	2 (2.8)	0	0	12 (16.7)
GGT 増加	1 (1.4)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	0	10 (13.9)
ALT 増加	3 (4.2)	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	9 (12.5)
ヘモグロビン減少	0	0	7 (9.7)	1 (1.4)	0	8 (11.1)
白血球数減少	0	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.3)	0	8 (11.1)
好中球数減少	0	1 (1.4)	3 (4.2)	3 (4.2)	0	7 (9.7)
血小板数減少	0	1 (1.4)	2 (2.8)	4 (5.6)	0	7 (9.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
体重減少	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血中免疫グロブリン G 減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血液検査異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
血中尿酸増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
心電図 QT 延長	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
酸素飽和度低下	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
体重増加	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (20.8)	19 (26.4)	2 (2.8)	0	5 (6.9)	41 (56.9)
発熱	14 (19.4)	3 (4.2)	0	0	0	17 (23.6)
疲労	7 (9.7)	6 (8.3)	0	0	0	13 (18.1)
悪寒	3 (4.2)	4 (5.6)	0	0	0	7 (9.7)
疾患進行	0	0	0	0	5 (6.9)	5 (6.9)
無力症	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
末梢性浮腫	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)
浮腫	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
疼痛	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
胸痛	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
顔面痛	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
倦怠感	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
全身性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
粘膜出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
多臓器不全	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
末梢腫脹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	2 (2.8)	2 (2.8)	14 (19.4)	22 (30.6)	0	40 (55.6)
血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (9.7)	17 (23.6)	0	26 (36.1)
発熱性好中球減少症	1 (1.4)	2 (2.8)	17 (23.6)	2 (2.8)	0	22 (30.6)
好中球減少症	0	0	2 (2.8)	13 (18.1)	0	15 (20.8)
貧血	0	2 (2.8)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	11 (15.3)
白血球減少症	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
リンパ節痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
脾腫	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	5 (6.9)	7 (9.7)	12 (16.7)	3 (4.2)	3 (4.2)	30 (41.7)
肺炎	0	0	4 (5.6)	0	1 (1.4)	5 (6.9)
カンジダ感染	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)
上気道感染	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
インフルエンザ	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.2)
尿路感染	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.2)
菌血症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
敗血症	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)
副鼻腔炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
四肢膿瘍	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
医療機器関連感染	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腸球菌感染	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
眼感染	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
鼻咽頭炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
外耳炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
真菌性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肺真菌症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
ライノウイルス感染	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
アスペルギルス性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
真菌性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ステノトロフォモナス性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (23.6)	8 (11.1)	0	2 (2.8)	0	27 (37.5)
咳嗽	3 (4.2)	8 (11.1)	0	0	0	11 (15.3)
鼻出血	9 (12.5)	2 (2.8)	0	0	0	11 (15.3)
呼吸困難	3 (4.2)	2 (2.8)	0	0	0	5 (6.9)
口腔咽頭痛	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
鼻漏	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
呼吸不全	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
労作性呼吸困難	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
しゃっくり	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
胸水	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胸膜痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
気胸	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肺腫瘤	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
頻呼吸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
扁桃肥大	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
神経系障害	12 (16.7)	7 (9.7)	7 (9.7)	0	0	26 (36.1)
頭痛	7 (9.7)	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0	13 (18.1)
浮動性めまい	4 (5.6)	0	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
末梢性ニューロパチー	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
感覚鈍麻	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
神経系障害	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
錯感覚	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
失神寸前の状態	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
失神	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
痙攣	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
味覚異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
脳症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
水頭症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
嗜眠	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
神経学的症状	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
振戦	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	8 (11.1)	6 (8.3)	8 (11.1)	2 (2.8)	0	24 (33.3)
食欲減退	7 (9.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	9 (12.5)
低ナトリウム血症	7 (9.7)	0	1 (1.4)	0	0	8 (11.1)

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
低アルブミン血症	4 (5.6)	3 (4.2)	0	0	0	7 (9.7)
低カリウム血症	3 (4.2)	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	7 (9.7)
高血糖	3 (4.2)	0	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)
高尿酸血症	2 (2.8)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	5 (6.9)
低カルシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低マグネシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低リン酸血症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
脱水	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
成長障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高アンモニア血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高カルシウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
低血糖症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (13.9)	6 (8.3)	6 (8.3)	0	0	22 (30.6)
関節痛	4 (5.6)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	7 (9.7)
背部痛	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
四肢痛	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
骨痛	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
筋骨格痛	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
筋肉痛	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
鼡径部痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
関節腫脹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
筋力低下	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系胸痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格硬直	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
頚部痛	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腱炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (18.1)	6 (8.3)	3 (4.2)	0	0	22 (30.6)
発疹	2 (2.8)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	7 (9.7)
そう痒症	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	0	6 (8.3)
紅斑	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
過角化	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
寝汗	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
点状出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
紅斑性皮疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
斑状皮疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
麻疹様発疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
皮膚剥脱	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	3 (4.2)	6 (8.3)	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	15 (20.8)
高ビリルビン血症	4 (5.6)	5 (6.9)	1 (1.4)	0	0	10 (13.9)
静脈閉塞性肝疾患	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	4 (5.6)
胆管炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胆嚢炎	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
血管障害	0	7 (9.7)	6 (8.3)	0	0	13 (18.1)
低血圧	0	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	6 (8.3)
高血圧	0	1 (1.4)	4 (5.6)	0	0	5 (6.9)
静脈炎	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腹腔内血腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血栓性静脈炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
精神障害	7 (9.7)	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	12 (16.7)
不安	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	6 (8.3)
不眠症	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
激越	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
錯乱状態	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
譫妄	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
うつ病	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
幻覚	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
精神状態変化	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.8)	5 (6.9)	3 (4.2)	0	0	10 (13.9)
挫傷	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
転倒	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
足骨折	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
硬膜下血腫	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
足関節部骨折	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
注入に伴う反応	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腰椎穿刺後症候群	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
眼障害	4 (5.6)	4 (5.6)	0	0	0	8 (11.1)
結膜出血	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
霧視	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
眼乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
眼刺激	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
角膜症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	2 (2.8)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	6 (8.3)
急性腎不全	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
尿閉	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
血尿	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	4 (5.6)
洞性頻脈	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
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）	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	4 (5.6)
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
肛門性器疣贅	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
中枢神経系新生物	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
扁平上皮癌	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
勃起不全	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
不規則月経	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
精巣痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
難聴	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
外耳痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1　　例数（%）
被験者は 1 つの集計項目につき 1 回のみ集計した。

Table 2-5.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計

有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
Grade 3 の好中球減少症を発現した 1 例では，それ以前に治験薬と関連のある Grade 4 の好中球減少症が発現していたが，データベース・スナップショット後に入力されたため，本表には含まれていない。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，GGT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 17.1 を用いた。

Table 2-6.　治験薬との関連がある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	4 (5.6)	18 (25.0)	12 (16.7)	25 (34.7)	2 (2.8)	61 (84.7)
胃腸障害	6 (8.3)	15 (20.8)	5 (6.9)	0	0	26 (36.1)
悪心	6 (8.3)	9 (12.5)	0	0	0	15 (20.8)
嘔吐	7 (9.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	12 (16.7)
便秘	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)
下痢	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
腹水	0	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
腹痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
大腸炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口内乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
膵炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肛門直腸障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
口腔障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
急性膵炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
舌障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
臨床検査	6 (8.3)	15 (20.8)	6 (8.3)	7 (9.7)	0	34 (47.2)
AST 増加	6 (8.3)	11 (15.3)	2 (2.8)	0	0	19 (26.4)
血中 ALP 増加	5 (6.9)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	10 (13.9)
GGT 増加	1 (1.4)	7 (9.7)	1 (1.4)	0	0	9 (12.5)
ALT 増加	2 (2.8)	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	8 (11.1)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
白血球数減少	0	1 (1.4)	0	3 (4.2)	0	4 (5.6)
好中球数減少	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	6 (8.3)
血小板数減少	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
体重減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血中尿酸増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.1)	12 (16.7)	0	0	0	20 (27.8)
発熱	6 (8.3)	2 (2.8)	0	0	0	8 (11.1)
疲労	5 (6.9)	6 (8.3)	0	0	0	11 (15.3)
悪寒	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	0	5 (6.9)
無力症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
末梢性浮腫	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
疼痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
全身性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	3 (4.2)	7 (9.7)	20 (27.8)	0	31 (43.1)
血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.3)	16 (22.2)	0	24 (33.3)
発熱性好中球減少症	0	2 (2.8)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	11 (15.3)
好中球減少症	0	0	1 (1.4)	13 (18.1)	0	14 (19.4)
貧血	0	2 (2.8)	5 (6.9)	1 (1.4)	0	8 (11.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Table 2-6.　治験薬との関連がある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (4.2)
肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0	0	6 (8.3)
咳嗽	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
鼻出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
鼻漏	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
頻呼吸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
神経系障害	5 (6.9)	3 (4.2)	0	0	0	8 (11.1)
頭痛	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
感覚鈍麻	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
錯感覚	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
失神寸前の状態	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
味覚異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	5 (6.9)	4 (5.6)	4 (5.6)	0	0	13 (18.1)
食欲減退	4 (5.6)	0	0	0	0	4 (5.6)
低ナトリウム血症	6 (8.3)	0	0	0	0	6 (8.3)
低アルブミン血症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
低カリウム血症	3 (4.2)	0	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)
高尿酸血症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
低カルシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低マグネシウム血症	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
低リン酸血症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
高アンモニア血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高カルシウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腱炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
発疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
そう痒症	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
麻疹様発疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	2 (2.8)	6 (8.3)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	11 (15.3)
高ビリルビン血症	2 (2.8)	5 (6.9)	0	0	0	7 (9.7)
静脈閉塞性肝疾患	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	4 (5.6)
血管障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
低血圧	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高血圧	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
精神障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
硬膜下血腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
注入に伴う反応	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
眼障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Table 2-6.　治験薬との関連がある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
霧視	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
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）	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1
被験者は 1 つの集計項目につき 1 回のみ集計した。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。
Grade 3 の好中球減少症を発現した 1 例では，それ以前に治験薬と関連のある Grade 4 の好中球減少症が発現していたが，データスナップショット後に入力されたため，本表には含まれていない。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 17.1 を用いた。

2.4. 追加情報＜総括報告書補遺＞

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）時点では，すべての被験者が治験薬の投与を中止しており，7 例が追跡調査中であった。総括報告書補遺では，総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）以降，最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に得られた有効性および安全性の追加情報を要約した。

2.4.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および治験中止理由の要約を Table 2-7 に示す。最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）時点で，すべての被験者が治験を中止した。中止理由とその例数の内訳は，治験終了（2 年間の追跡調査終了）が 16 例（22.2%），死亡が 55 例（76.4%），その他が 1 例（1.4%）であった。

Table 2-7.　被験者の内訳および治験中止理由の要約：B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	第 1 相部分				第 2 相部分	
	用量漸増コホート			拡大コホート		
被験者数	**1.2 mg/m^2**	**1.6mg/m^2**	**1.8 mg/m^2**	**1.8mg/m^2**	**1.8 mg/m^2**	**全用量**
治験中止	3 (100)	12 (100)	9 (100)	13 (100)	35 (100)	72 (100)
中止理由						
治験終了	0	6 (50)	3 (33.3)	3 (23.1)	4 (11.4)	16 (22.2)
死亡	3 (100)	6 (50)	6 (66.7)	10 (76.9)	30 (85.7)	55 (76.4)
その他 [a]	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)

データカットオフ日：2016 年 1 月 15 日　　被験者数（%）

a.　被験者が自国に帰国することになった。

2.4.2. 薬物動態，薬力学またはファーマコゲノミクスの結果

総括報告書に提示した結果およびファーマコゲノミクスレポートからの変更はなかった。

2.4.3. 有効性の結果

有効性の主要評価項目および主要解析

主要評価項目［予備的な satisfactory response 率および血液学的完全寛解（CR＋CRi）率］に関する追加データはなかった。

副次評価項目

OS，DoR1，PFS および追跡期間について追加データが得られた。また，抗がん治療および治験薬投与後の HSCT に関して追加データが得られた。

全生存（OS）および追跡期間

- 全 72 例中 55 例（76.4%）の死亡が報告された。OS の中央値は 7.4 ヵ月（95%CI：5.7～9.2 ヵ月）であり，総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）時点と同じであった。24 ヵ月時点の生存率は 22.8%（95%CI：13.9%～33.1%）であった。第 2 相部分では 35 例中 30 例（85.7%）の死亡が報告された。OS の中央値は 6.4 ヵ月（95%CI：4.5～7.9 ヵ月）であ

り，総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）時点と同じであった。24 ヵ月時点の生存率は 12.1%（95%CI：3.9%～25.5%）であった。

- 全 72 例中 17 例が生存していた。最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの追跡期間の中央値は 24.1 ヵ月（95%CI：24.0～24.5 ヵ月）であった。第 2 相部分では，35 例中 5 例が生存していた。追跡期間の中央値は 24.2 ヵ月（95%CI：6.8～24.5 ヵ月）であった。

- OS は，CR/CRi 達成後 HSCT を受けなかった被験者（20 例，中央値：6.9 ヵ月）に比べ，CR/CRi 達成後 HSCT を受けた被験者（10 例，中央値：8.9 ヵ月）で長かった。CR/CRi を達成できなかった被験者（18 例）の OS（中央値：3.1 ヵ月）は良好ではなかった。CR 達成者と CRi 達成者で，OS に明らかな差は認められなかった［ハザード比 1.023（95%CI：0.517～2.027）］[a]。

寛解持続期間（DoR1）

- 試験全体で CR/CRi を達成した被験者は 49 例で，このうち 36 例（73.5%）にイベントが認められた。DoR1 の中央値は 4.8 ヵ月（95%CI：3.8～7.0 ヵ月）であった。第 2 相部分では，CR/CRi を達成した被験者は 24 例で，このうち 21 例（87.5%）にイベントが認められた。DoR1 の中央値は 3.8 ヵ月（95%CI：2.2～5.8 ヵ月）であった。

- DoR1 の中央値は CR 達成者と CRi 達成者で同程度であった。

無増悪生存（PFS）

- 試験全体で 72 例中 59 例（81.9%）に PFS イベントが認められ，PFS の中央値は 3.9 ヵ月（95%CI：3.0～5.4 ヵ月）であった。第 2 相部分では，35 例中 32 例（91.4%）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。

新しい抗がん治療および治験薬投与後の造血幹細胞移植（HSCT）

- 総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に，新しい抗がん治療または HSCT を受けた被験者はいなかった。

2.4.4. 安全性の結果

試験全体で，有害事象は 72 例中 72 例に計 707 件認められた。重篤な有害事象は 51 例に認められた。

2.4.4.1. 有害事象

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に以下の情報が得られた。

[a] 総括報告書補遺本文 11.4.1.2.1.3 項および 11.4.1.2.1.4 項より補足

- 3 例において 6 件の有害事象が新たに特定された。いずれの有害事象も総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）以前に発現していた。
- 新たな VOD/SOS の発現は認められなかった。

最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）まで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 2-8 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 2-9 に示した。

2.4.4.2. 死亡

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に 1 例が原疾患により死亡した。

2.4.4.3. 重篤な有害事象

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に新たな重篤な有害事象の報告はなかった。

2.4.4.4. 有害事象による投与中止

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間に有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.4.4.5. 臨床検査

血液学的検査[a]：試験全体として，主な Grade 4 の血液学的検査値異常は好中球数減少（50/72 例，69.4%），血小板数減少（46/72 例，63.9%），白血球数減少（37/72 例，51.4%）であった。主な Grade 4 の血液学的検査値異常の種類は総括報告書（データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日）と同様であった。

血液生化学的検査[b]：試験全体として，肝機能検査値異常の大部分は Grade 1 および Grade 2 であった。主な Grade 3 の血液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（5/72 例，6.9%），低ナトリウム血症（5/72 例，6.9%），血中ビリルビン増加（4/72 例，5.6%）であり，Grade 4 の血液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%），高尿酸血症（3/70 例，4.3%）であった。これらの結果は，総括報告書（データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日）と同様であった。

2.4.5. 結論

総括報告書のデータカットオフ日（2015 年 1 月 30 日）から最終患者の最終来院日（2016 年 1 月 15 日）までの期間の有効性および安全性の結果は，総括報告書に要約された結果と同様であった。

---

[a] 総括報告書補遺 12.4.2.1.1 項より補足

[b] 総括報告書補遺 12.4.2.1.2 項より補足

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	5 (6.9)	7 (9.7)	19 (26.4)	32 (44.4)	9 (12.5)	72 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	2 (2.8)	14 (19.4)	31 (43.1)	0	48 (66.7)
血小板減少症	1 (1.4)	2 (2.8)	10 (13.9)	21 (29.2)	0	34 (47.2)
発熱性好中球減少症	0	2 (2.8)	18 (25.0)	2 (2.8)	0	22 (30.6)
貧血	0	3 (4.2)	15 (20.8)	2 (2.8)	0	20 (27.8)
好中球減少症	0	0	5 (6.9)	15 (20.8)	0	20 (27.8)
白血球減少症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	8 (11.1)	0	10 (13.9)
リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)
リンパ節痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
脾腫	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	17 (23.6)	21 (29.2)	9 (12.5)	0	0	47 (65.3)
悪心	12 (16.7)	12 (16.7)	1 (1.4)	0	0	25 (34.7)
嘔吐	12 (16.7)	6 (8.3)	2 (2.8)	0	0	20 (27.8)
便秘	8 (11.1)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	0	17 (23.6)
下痢	7 (9.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	12 (16.7)
腹水	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
腹痛	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
口腔内痛	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
腹部膨満	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
大腸炎	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
口内乾燥	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
嚥下障害	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
放屁	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
歯肉出血	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
嚥下痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
膵炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
下腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
肛門直腸障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
胃炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
消化器痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
痔出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腹腔内血腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
口腔障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
急性膵炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
直腸出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
レッチング	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
舌障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (20.8)	19 (26.4)	2 (2.8)	0	5 (6.9)	41 (56.9)
発熱	14 (19.4)	3 (4.2)	0	0	0	17 (23.6)
疲労	7 (9.7)	6 (8.3)	0	0	0	13 (18.1)
悪寒	3 (4.2)	4 (5.6)	0	0	0	7 (9.7)
疾患進行	0	0	0	0	5 (6.9)	5 (6.9)
無力症	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
末梢性浮腫	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
浮腫	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
疼痛	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
胸痛	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
顔面痛	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
倦怠感	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
全身性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
粘膜出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
多臓器不全	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
末梢腫脹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
臨床検査	7 (9.7)	16 (22.2)	9 (12.5)	5 (6.9)	0	37 (51.4)
AST 増加	6 (8.3)	11 (15.3)	2 (2.8)	0	0	19 (26.4)
血中 ALP 増加	5 (6.9)	5 (6.9)	2 (2.8)	0	0	12 (16.7)
GGT 増加	1 (1.4)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	0	10 (13.9)
ALT 増加	3 (4.2)	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	9 (12.5)
好中球数減少	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	3 (4.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
体重減少	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
体重増加	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
血中免疫グロブリン G 減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血液検査異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
血中尿酸増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
心電図 QT 延長	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
酸素飽和度低下	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	5 (6.9)	7 (9.7)	12 (16.7)	3 (4.2)	3 (4.2)	30 (41.7)
肺炎	0	0	4 (5.6)	0	1 (1.4)	5 (6.9)
カンジダ感染	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)
上気道感染	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
インフルエンザ	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.2)
尿路感染	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.2)
菌血症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
敗血症	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)
副鼻腔炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
四肢膿瘍	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
医療機器関連感染	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腸球菌感染	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
眼感染	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
鼻咽頭炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
外耳炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
真菌性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肺真菌症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
ライノウイルス感染	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
アスペルギルス性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
真菌性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
ステノトロフォモナス性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (23.6)	8 (11.1)	0	2 (2.8)	0	27 (37.5)
咳嗽	3 (4.2)	8 (11.1)	0	0	0	11 (15.3)
鼻出血	9 (12.5)	2 (2.8)	0	0	0	11 (15.3)
呼吸困難	3 (4.2)	2 (2.8)	0	0	0	5 (6.9)
口腔咽頭痛	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
鼻漏	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
呼吸不全	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)
労作性呼吸困難	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
しゃっくり	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
胸水	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胸膜痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
気胸	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
肺腫瘤	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
頻呼吸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
扁桃肥大	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
神経系障害	12 (16.7)	7 (9.7)	7 (9.7)	0	0	26 (36.1)
頭痛	7 (9.7)	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0	13 (18.1)
浮動性めまい	4 (5.6)	0	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
末梢性ニューロパチー	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
感覚鈍麻	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
神経系障害	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
錯感覚	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
失神寸前の状態	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
失神	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
味覚異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
脳症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
水頭症	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
嗜眠	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
神経学的症状	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
痙攣発作	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
振戦	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	8 (11.1)	6 (8.3)	8 (11.1)	2 (2.8)	0	24 (33.3)
食欲減退	7 (9.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	9 (12.5)
低ナトリウム血症	7 (9.7)	0	1 (1.4)	0	0	8 (11.1)
低アルブミン血症	4 (5.6)	3 (4.2)	0	0	0	7 (9.7)
低カリウム血症	3 (4.2)	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	7 (9.7)
高血糖	3 (4.2)	0	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
高尿酸血症	2 (2.8)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	5 (6.9)
低カルシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低マグネシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低リン酸血症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
脱水	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
成長障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高アンモニア血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高カルシウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
低血糖症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (13.9)	6 (8.3)	6 (8.3)	0	0	22 (30.6)
関節痛	4 (5.6)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	7 (9.7)
背部痛	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	5 (6.9)
四肢痛	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
骨痛	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
筋骨格痛	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
筋肉痛	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
鼡径部痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
関節腫脹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
筋力低下	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系胸痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格硬直	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
頚部痛	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
腱炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (18.1)	6 (8.3)	3 (4.2)	0	0	22 (30.6)
発疹	2 (2.8)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	7 (9.7)
そう痒症	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	0	6 (8.3)
紅斑	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
過角化	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
寝汗	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
点状出血	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
紅斑性皮疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
斑状皮疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
麻疹様発疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
皮膚剥脱	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	3 (4.2)	7 (9.7)	4 (5.6)	2 (2.8)	1 (1.4)	17 (23.6)
高ビリルビン血症	4 (5.6)	6 (8.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	12 (16.7)
静脈閉塞性肝疾患	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	4 (5.6)
胆管炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
胆嚢炎	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
血管障害	0	7 (9.7)	6 (8.3)	0	0	13 (18.1)
低血圧	0	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	6 (8.3)
高血圧	0	1 (1.4)	4 (5.6)	0	0	5 (6.9)
静脈炎	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血栓性静脈炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
精神障害	7 (9.7)	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	12 (16.7)

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
不安	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	6 (8.3)
不眠症	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)
激越	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
錯乱状態	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
譫妄	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
うつ病	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
幻覚	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
精神状態変化	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.8)	5 (6.9)	4 (5.6)	0	0	11 (15.3)
挫傷	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
転倒	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
足骨折	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
硬膜下血腫	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
足関節部骨折	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
注入に伴う反応	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腰椎穿刺後症候群	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
移植不全	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
眼障害	4 (5.6)	4 (5.6)	0	0	0	8 (11.1)
結膜出血	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
霧視	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
眼乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
眼刺激	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
角膜症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	2 (2.8)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	6 (8.3)
急性腎不全	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
尿閉	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
血尿	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	4 (5.6)
洞性頻脈	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
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）	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	4 (5.6)
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
肛門性器疣贅	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
中枢神経系新生物	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
扁平上皮癌	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
勃起不全	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
不規則月経	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
精巣痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
難聴	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
外耳痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.2.1.1　　例数（%）
被験者は 1 つの集計項目につき 1 回のみ集計した。
有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。

Table 2-8.　治験薬との因果関係を問わない有害事象発現状況 : B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計

Grade 3 の好中球減少症を発現した 1 例では，それ以前に治験薬と関連のある Grade 4 の好中球減少症が発現していたが，データベース・スナップショット後に入力されたため，本表には含まれていない。
有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。
AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，GGT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ
a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

Table 2-9.　治験薬と関連のある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
すべての有害事象	4 (5.6)	17 (23.6)	12 (16.7)	26 (36.1)	2 (2.8)	61 (84.7)
血液およびリンパ系障害	2 (2.8)	3 (4.2)	6 (8.3)	24 (33.3)	0	35 (48.6)
血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (9.7)	17 (23.6)	0	26 (36.1)
好中球減少症	1 (1.4)	0	3 (4.2)	14 (19.4)	0	18 (25.0)
発熱性好中球減少症	0	2 (2.8)	8 (11.1)	1 (1.4)	0	11 (15.3)
貧血	0	2 (2.8)	7 (9.7)	1 (1.4)	0	10 (13.9)
白血球減少症	0	1 (1.4)	0	4 (5.6)	0	5 (6.9)
リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)
臨床検査	7 (9.7)	15 (20.8)	5 (6.9)	3 (4.2)	0	30 (41.7)
AST 増加	6 (8.3)	11 (15.3)	2 (2.8)	0	0	19 (26.4)
血中 ALP 増加	5 (6.9)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	10 (13.9)
GGT 増加	1 (1.4)	7 (9.7)	1 (1.4)	0	0	9 (12.5)
ALT 増加	2 (2.8)	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	8 (11.1)
好中球数減少	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	3 (4.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
血中尿酸増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
体重減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
体重増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	6 (8.3)	15 (20.8)	5 (6.9)	0	0	26 (36.1)
悪心	6 (8.3)	9 (12.5)	0	0	0	15 (20.8)
嘔吐	7 (9.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	12 (16.7)
腹水	0	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	4 (5.6)
便秘	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	4 (5.6)
下痢	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
腹痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
肛門直腸障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
大腸炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口内乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
口腔障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
膵炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
急性膵炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
舌障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.1)	12 (16.7)	0	0	0	20 (27.8)
疲労	5 (6.9)	6 (8.3)	0	0	0	11 (15.3)
発熱	6 (8.3)	2 (2.8)	0	0	0	8 (11.1)
悪寒	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	0	5 (6.9)
末梢性浮腫	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
無力症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
全身性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
疼痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	5 (6.9)	4 (5.6)	4 (5.6)	0	0	13 (18.1)
低ナトリウム血症	6 (8.3)	0	0	0	0	6 (8.3)
低カリウム血症	3 (4.2)	0	2 (2.8)	0	0	5 (6.9)

Table 2-9.　治験薬と関連のある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
食欲減退	4 (5.6)	0	0	0	0	4 (5.6)
低カルシウム血症	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	4 (5.6)
低マグネシウム血症	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)
低リン酸血症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)
高尿酸血症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
高アンモニア血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
高カルシウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
低アルブミン血症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肝胆道系障害	2 (2.8)	7 (9.7)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	12 (16.7)
高ビリルビン血症	2 (2.8)	6 (8.3)	0	0	0	8 (11.1)
静脈閉塞性肝疾患	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	4 (5.6)
神経系障害	5 (6.9)	3 (4.2)	0	0	0	8 (11.1)
頭痛	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
味覚異常	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
感覚鈍麻	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
錯感覚	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
失神寸前の状態	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0	0	6 (8.3)
咳嗽	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
鼻出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
鼻漏	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
頻呼吸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	4 (5.6)
そう痒症	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
発疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
麻疹様発疹	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (4.2)
肺炎	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腱炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (2.8)
注入に伴う反応	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
硬膜下血腫	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
血管障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)
高血圧	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
低血圧	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
眼障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
霧視	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

Table 2-9.　治験薬と関連のある有害事象発現状況：B1931010（安全性解析対象集団）

MedDRA/J v18.0 [a] 器官別大分類 基本語	試験全体（N=72）					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
を含む）						
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
精神障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)

Source：総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.1.1　例数（%）

被験者は 1 つの集計項目につき 1 回のみ集計した。

有害事象には，Cycle 1 Day 1 以降，最終投与後 42 日までに発現したすべての有害事象および最終投与後 43 日以降に発現した治験薬と関連のある有害事象を含めた。無作為割り付け後 2 年以内に発現した VOD イベントは治験薬との因果関係を問わずすべて含めた。

Grade 3 の好中球減少症を発現した 1 例では，それ以前に治験薬と関連のある Grade 4 の好中球減少症が発現していたが，データベース・スナップショット後に入力されたため，本表には含まれていない。

有害事象の重症度は米国国立癌研究所の CTCAE version 3.0 に基づき判定した。

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

a. 解析時のコーディングには MedDRA version 18.1 を用いた。

3. B1931001（3129K5-2005-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.1）

治験の標題：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

3.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他，計 38 名

治験実施施設：8 ヵ国，35 施設［フランス（10 施設），米国（14 施設），ドイツ（1 施設），香港（1 施設），日本（2 施設），大韓民国（3 施設），シンガポール（1 施設），英国（3 施設）］

公表文献：Wagner-Johnston N, Goy A, Rodriquez MA, Ehmann C, Hamlin P, Radford J, Thieblemont C, Suh C, Sweetenham J, Jiang Y, Sullivan ST, Vandendries ER, Gisselbrecht C. Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab Followed by Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory DLBCL Patients: Safety and Efficacy.　Poster presentation at the 53rd Annual American Society of Hematology (ASH) Meeting and Exposition, 10 to 13 December 2011, San Diego, CA.

治験期間：2009 年 6 月 8 日～2012 年 10 月 31 日

開発段階：第 2 相

3.1.1. 目的

主要目的：再発または難治性 CD22 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）患者を対象として，大量化学療法および自家造血幹細胞移植（autologoust stem cell transplant：aSCT）による地固め療法前の寛解導入療法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を併用投与したときの有効性および安全性を評価する。

副次目的：

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの毒性を評価する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの無増悪生存期間（progression-free survival：PFS），完全奏効（complete response：CR）および全生存期間（overall survival：OS）を評価する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PBSC）の動員および採取を成功させる能力について，PBSC 動員で調整した奏効率（objective response rate：ORR）および PBSC 採取成功率により評価する。
- 大量化学療法および aSCT による地固め療法前の寛解導入療法として，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの移植率および無イベント生存期間（event-free survival：EFS）を評価する。

- イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態（pharmacokinetics : PK）プロファイルを評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，aSCT の適応とな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　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの有効性および安全性を評価する，単群，非盲検，第 2 相試験として実施した。治験実施期間は約 6 ヵ月間の治療（最長 3 ヵ月間の寛解導入療法後に地固め療法を実施）および約 18 ヵ月の追跡調査とした。

寛解導入療法として，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを，21 日間を 1 サイクルとして，少なくとも 3 サイクル投与した。3 サイクル投与した後に安定（stable disease：SD）または部分奏効（partial response：PR）が認められ，治験実施計画書の投与基準をすべて満たしている場合は，さらに 3 サイクルまでの追加投与を可能とした。寛解導入療法を 3 サイクル実施後に CR が認められ，顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）（plerixafor との併用の有無にかかわらず）による PBSC 動員が成功し，治験実施計画書の投与基準をすべて満たしている場合は，1 サイクルの追加投与を可能とした。

PBSC 動員のための処方は，Cycle 2 または Cycle 3 の期間中に開始可能とした。寛解導入療法が奏効（CR または PR）し，CD34 陽性細胞を 2×10^6 cells/kg 以上採取した被験者に対しては，寛解導入療法の最終サイクルから 4～8 週間後に各国の標準的な治療方法に従って大量化学療法および aSCT を実施した。PK 用検体は寛解導入療法の Cycle 1 および Cycle 3 において採取した。

予定被験者数：約 60 例

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

以下の基準を満たす被験者を適格とした。

- CD20 陽性および CD22 陽性 DLBCL（濾胞性成分を伴う DLBCL および DLBCL に伴う形質転換した緩慢性リンパ腫を含む）と診断された 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の男女
- aSCT の適応となり，治療目的で 1～2 種類の前治療歴がある患者。前治療の化学療法のうち，1 レジメンはアントラサイクリン系薬剤を含み（リツキシマブの有無にかかわらず），もう 1 レジメンはリツキシマブおよび化学療法の併用療法を含む。初回投与時の疾患状態は，以下のいずれかに該当する患者
    a. 直近の前治療開始後 12 ヵ月以内に病勢持続（PR または SD）または再発がみられる
    b. 再発時国際予後因子（secondary International Prognostic Index：sIPI）スコアが 1 を超える（前治療の奏効期間を問わない）
- 3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者
- ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下である患者
- 少なくとも 1 つ以上の測定可能病変が認められる患者

- ベースライン時の臨床検査値がある患者

治験薬の初回投与前6ヵ月以内に同種幹細胞移植または自家移植を受けたことがある患者は不適格とし，治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内に抗 CD22 抗体による前治療または放射線免疫療法を受けた患者は除外した。妊婦または授乳中の女性患者，あるいは治療中および治療後最長 18 ヵ月間は避妊法を行うことに同意しない患者は除外した。静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）および類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の既往のある患者，リツキシマブに不耐容の患者または左室駆出率が 50%未満の患者も不適格とした。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号の要約を Table 3-1 に示す。

Table 3-1.　ロット番号および処方番号：B1931001 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
注射用イノツズマブ　オゾガマイシン 20 mL バイアル中に 4.0 mg/mL	凍結乾燥粉末	2008B0056	9231292005AA 9231292005AB
リツキシマブ　500 mg バイアル	溶解液	B5102B01	9231292005R 9231292005RB 9231292005APR
リツキシマブ　500 mg バイアル	溶解液	H0057B01	9231292005RC
リツキシマブ　500 mg バイアル	溶解液	H0076B01	9231292005APB
WFI 10 mL/バイアル	溶解液	851025	9231292005AA 9231292005AB

Source：総括報告書 Appendix 16.1.6
WFI：注射用水

3.1.4.2. 用法および用量

被験薬のイノツズマブ　オゾガマイシンの開始投与量は 1.8 mg/m^2 で，21 日ごとに 1 回投与し，体表面積 2.2 m^2 に該当する投与量を上限とした。Cycle 1 以降は，投与量および投与間隔は毒性に基づき調節した。イノツズマブ　オゾガマイシンは注射用水で溶解し，50 mL の 0.9%生理食塩水に加えた。投与は 1 時間（±10 分間）かけて，静脈内投与した。用量の減量についても規定した。

リツキシマブの用量は 375 mg/m^2 で, 各国の処方, 臨床判断および標準的治療に従って投与した。リツキシマブの減量は推奨されなかった。

3.1.4.3. 投与期間

寛解導入療法として，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを，21 日間を 1 サイクルとして，少なくとも 3 サイクル併用投与した。3 サイクル投与した後に治験実施計画書の投与基準を満たしている場合は，さらに 3 サイクルまで追加投与を可能とし，合計で最大 6 サイクルまで投与した。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

イノツズマブ　オゾガマイシンおよび各構成成分（総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシン）の血清中濃度は，バリデートされた酵素免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）法およびバリデートされた競合 ELISA 法を用いて測定した。本治験では正式な PK 解析は計画しなかった。しかしながら，イノツズマブ　オゾガマイシンの開発プログラムにおいて全データが利用可能となった際に，本治験から得られる PK データを後に実施される正式な母集団 PK 解析に含めることとした。

3.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを 3 サイクル併用投与したときの ORR とした。有効性の副次評価項目は，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から 6 ヵ月後および 2 年後の PFS，PBSC 動員で調整した ORR，G-CSF による PBSC 動員の成功率，移植率，aSCT 後の EFS，CR，OS，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK プロファイルなどとした。奏効は，非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin lymphoma：NHL）国際治療効果判定基準（International Response Criteria for NHL）を用いて，コンピュータ断層撮影（computed tomography : CT）スキャン［または磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging : MRI）］による腫瘍量の客観的測定，臨床データ（肝臓および脾臓の大きさなど），B 症状（発熱，寝汗および体重減少）[a]，臨床検査（骨髄生検など）および腫瘍活動性の生化学的マーカー（乳酸デヒドロゲナーゼなど）から判定した。

腫瘍部位の測定および病状評価は，スクリーニング時，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ（寛解導入）療法の 3 サイクル実施後から約 2～3 週間後，投与終了来院時，追跡調査期間は約 3～6 ヵ月ごとに行った［病勢進行（progressive disease：PD）または死亡が確認されるまで最長 2 年間実施］。

投与終了時に PD が認められない被験者には，被験者の同意撤回，PD または他の抗がん剤治療が開始されない限り，最長で 2 年間にわたって約 3～6 ヵ月ごとに腫瘍部位の病状評価および生存調査のための追跡調査を行った。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象および重篤な有害事象，重症度（Grade），死亡，臨床検査，バイタルサイン，身体的所見および 12 誘導心電図（electrocardiogram：ECG）によって評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 解析対象集団[b]

本治験では 3 つの集団について解析した。

---

[a] 総括報告書本文 9.5.3 項より補足

[b] 総括報告書本文 11.1 項より補足

- Intent-to-treat（ITT）集団は，本治験に組み入れられたすべての被験者とした。主要解析はITT集団を対象として実施した。

- Per-protocol（PP）集団は，本治験に組み入れられ，重大な治験実施計画書逸脱がなく，かつイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を1回以上受け，適格なベースライン時の腫瘍評価を実施したすべての被験者を含めた。

- 安全性解析対象集団は，治験薬（リツキシマブまたはイノツズマブ　オゾガマイシン）の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者とした。

3.1.6.2. 統計解析

有効性

本治験は，再発または難治性のDLBCL患者を対象にリツキシマブと併用したイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床効果を推定することを目的とした。主要解析を含む有効性解析は，ITT集団に対して実施し，PP集団については副次的に行った。ORRは，ITT集団の被験者数のうちCRまたはPRが認められた被験者数の割合とし，点推定値および正確な信頼区間（confident interval: CI）を推定した。事象発現までの期間に関する評価項目についてはKaplan-Meier法を用いて要約し，Kaplan-Meier曲線も示した。生存期間の中央値および治験薬投与開始後6ヵ月時点，1年時点，2年時点の生存率および95%CIを推定した。CIの推定はGreenwoodの公式および二重対数変換によるBrookmeyer and Crowley法に基づいている。カテゴリカルな評価項目については割合を推定し正確な95%CIを二項分布に基づき算出した。

G-CSFによるPBSC動員の成功とは，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを3サイクル併用投与した後にCD34陽性細胞を2×10^6 cells/kg以上採取されたことと定義し，PBSC動員で調整したORRは，CRまたはPRが認められ，かつイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを3サイクル併用投与した後にG-CSFによるPBSC動員が成功した被験者の割合と定義した。

移植率はaSCTを受けた被験者の割合と定義し，aSCT後のEFSは地固め療法の開始から症状悪化を伴わない死亡，再発，投与期間中および投与後の症状悪化またはリンパ腫に対する新たな治療の開始までの期間と定義した。

安全性

安全性データは，安全性解析対象集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳をTable 3-2に，投与期間および投与中止理由をTable 3-3に示す。

本治験では85例の被験者をスクリーニングし，このうち63例を登録した。

ほとんどの被験者が2種類以上の前治療レジメンを受け，最終投与から12ヵ月以内に大部分の被験者に再発または病勢進行が認められた。併用投与を3サイクル以上完了した被験者は34例

で，寛解導入療法を完了した被験者は 23 例，PBSC の採取および aSCT が成功した被験者は 18 例であった。

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が 3 サイクル未満の被験者は 29 例（46.0%）で，その中止理由は病勢進行が 21 例，有害事象が 4 例，治験責任医師の要望が 2 例，同意の撤回が 1 例および治験実施計画書逸脱が 1 例であった[a]。

Table 3-2.　被験者の内訳：B1931001 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン
登録	63 (100)
寛解導入療法開始	63 (100)
寛解導入療法完了	23 (36.5)
寛解導入療法中止	40 (63.5)
治験完了	21 (33.3)
治験中止	42 (66.7)
追跡調査開始	51 (81.0)
追跡調査完了	32 (50.8)
追跡調査中止	19 (30.2)

Source：総括報告書本文 Table 10.1　　例数（%）
ITT：intent-to-treat

[a] 総括報告書本文 10.1 項より補足

Table 3-3.　投与期間および投与中止理由：B1931001 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン
投与開始例	63 (100)
完了したサイクル数	
1 サイクル [a]	13 (20.6)
2 サイクル	16 (25.4)
3 サイクル	27 (42.9)
4 サイクル	4 (6.3)
5 サイクル	0 (0.0)
6 サイクル	3 (4.8)
寛解導入療法完了	23 (36.5)
PBSC 採取成功 [b]	18 (28.6)
自家幹細胞移植の施術	18 (28.6)
投与中止例	40 (63.5)
病勢進行	29 (46.0)
有害事象	5 (7.9)
死亡	1 (1.6)
治験責任医師の要望	2 (3.2)
被験者の要望	2 (3.2)
治験実施計画書逸脱	1 (1.6)
治験中止例	42 (66.7)
死亡	37 (58.7)
被験者の要望	4 (6.3)
その他 [c]	1 (1.6)

Source：総括報告書本文 Table 10.2　　例数（%）
ITT：intent-to-treat，PBSC：末梢血幹細胞
a　被験者 ID 0030 および 0477 は治験登録後にリツキシマブを 1 回のみ投与した。
b　PBSC 採取の成功とは，CD34 陽性細胞を 20×10^6 cells/kg 以上採取と定義した。
c　被験者 ID 0030 は B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性のため治験中止した。

3.2.2. 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を Table 3-4 に示す。被験者の年齢の中央値は 60 歳（範囲：19～75 歳）であった。性別は男性（74.6%）が多く，人種は白人（79.4%）が多かった。被験者の過半数がベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータスは 1 または 0 であった。

Table 3-4.　人口統計学的特性：B1931001 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	57.7 (12.92)
中央値（範囲）	60.0 (19.0～75.0)
性別（例数，%）	
女性	16 (25.4)
男性	47 (74.6)
人種（例数，%）	
アジア人	7 (11.1)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	1 (1.6)
白人	50 (79.4)
その他	5 (7.9)
ベースライン時の ECOG PS（例数，%）	
0	27 (42.9)
1	34 (54.0)
2	2 (3.2)

Source：総括報告書本文 Table 11.2
ECOG PS 0：全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える（Karnofsky：90～100）。
ECOG PS 1：肉体的に激しい活動は制限されるが，歩行可能で，軽作業や座っての作業は行うことができる（例：軽い家事，事務作業）（Karnofsky：70～80）。
ECOG PS 2：歩行可能で自身の身の回りのことはすべて可能だが，作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす（Karnofsky：50～60）。
ECOG PS 3：限られた身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす（Karnofsky：30～40）。
ECOG PS 4：全く動けない。自身の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす（Karnofsky：10～20）。
ITT：intent-to-treat，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status

3.2.3. 有効性の結果

3 サイクルの寛解導入療法後の ITT 集団における ORR は 28.6%（95%CI：17.9%，41.4%）で，8 例（12.7%，95%CI：5.7%，23.5%）が CR を達成した（Table 3-5）。3 サイクル以上投与した 34 例では，ORR は 52.9%（95%CI：35.1%，70.2%）であった。PP 集団での結果も同様であった。ITT 集団の PFS の中央値は 3.0 ヵ月（95%CI：2.2 ヵ月，6.3 ヵ月）であった。6 ヵ月後，1 年後および 2 年後の無増悪生存率はそれぞれ 39.1%（95%CI：26.9%，51.1%），28.9%（95%CI：18.1%，40.6%）および 25.3%（95%CI：15.1%，36.8%）であった。

ITT 集団において，3 サイクルの寛解導入療法後に PBSC 動員が成功した被験者に基づく ORR（動員で調整した ORR）は，15.9%（10/63 例）[a]（95%CI：7.88%，27.26%）であった。

[a] 総括報告書 Table14.2.1.2.2 より補足

Table 3-5.　奏効率：B1931001 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン
CR または PR を確定または未確定の被験者数	18
ORR（95%CI）	28.6% (17.89%, 41.35%)
CR を確定または未確定の被験者数	8
CR 達成率（95%CI）	12.7% (5.65%, 23.50%)

Source：総括報告書本文 Table 11.5
寛解導入療法として 3 サイクル投与した後の反応により被験者を分類した。G-CSF による PBSC 動員の開始日以降の反応または地固め療法の最も早い開始日以降の反応を除外した。
ITT：intent-to-treat，CR：完全奏効，PR：部分奏効，ORR：奏効率，CI：信頼区間，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，PBSC：末梢血幹細胞

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

イノツズマブ　オゾガマイシンの減量および休薬を Table 3-6 に示した。

因果関係を問わない有害事象によりイノツズマブ　オゾガマイシンを減量した被験者は 9 例（14.3%）で，休薬した被験者は 25 例（39.7%）であった。

**Table 3-6.　イノツズマブ　オゾガマイシンの減量および休薬：B1931001 試験（安全性解析対象集団）*　**

	イノツズマブ　オゾガマイシン
投与減量	
1 回以上減量した被験者	9/63 (14.3)
投与減量回数	
1 回	8/9 (88.9)
2 回	1/9 (11.1)
休薬	
1 回以上休薬した被験者	25/63 (39.7)
休薬回数	
1 回	20/25 (80.0)
2 回	5/25 (20.0)

Source：総括報告書本文 Table 12.2，Table 14.4.3.5.1，Table 14.4.3.5.3　　例数（%）
* 投与記録を原資料とした。減量とは，連続した 2 回の投与量の差が 0.46 mg/m^2 以上，または変更理由が「有害事象による減量」または「有害事象による休薬および減量」のいずれかであった場合とした。休薬とは，サイクルの間隔が 25 日以上空いた場合，または変更理由が「有害事象による休薬」または「有害事象による休薬および減量」のいずれかであった場合とした。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用の寛解導入療法期間中に，すべての被験者に少なくとも 1 件の因果関係を問わない有害事象が発現した。有害事象が最もよくみられた器官別大分類は，胃腸障害が 54 例（85.7%），血液およびリンパ系障害が 53 例（84.1%），一般・全身障害および投与部位の状態が 50 例（79.4%）であった。因果関係を問わない有害事象で，最もよくみられた事象は，血小板減少症 44 例（69.8%）であり，次いで悪心が 31 例（49.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 27 例（42.9%），疲労が 26 例（41.3%），リンパ球減少症が 25 例（39.7%）であった。

ほとんどの被験者（90.5%）に少なくとも 1 件の Grade 3 以上の有害事象が発現した。このうち，最もよくみられた有害事象は，血小板減少症 38 例（60.3%）で，次いでリンパ球減少症が 20 例（31.7%），好中球減少症が 17 例（27.0%），白血球減少症が 7 例（11.1%）および貧血が 5 例（7.9%）であった。

地固め療法前に 10%を超える被験者に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 3-7 に示す。

Table 3-7.　地固め療法前に 10%を超える被験者に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象：B1931001 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン
すべての有害事象	63 (100)
血液およびリンパ系障害	53 (84.1)
血小板減少症	44 (69.8)
リンパ球減少症	25 (39.7)
好中球減少症	22 (34.9)
白血球減少症	15 (23.8)
貧血	9 (14.3)
胃腸障害	54 (85.7)
悪心	31 (49.2)
下痢	16 (25.4)
嘔吐	15 (23.8)
便秘	14 (22.2)
腹痛	12 (19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (79.4)
疲労	26 (41.3)
発熱	20 (31.7)
悪寒	7 (11.1)
末梢性浮腫	7 (11.1)
代謝および栄養障害	35 (55.6)
低カリウム血症	11 (17.5)
食欲減退	9 (14.3)
低リン酸血症	8 (12.7)
臨床検査	32 (50.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (42.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (11.1)
神経系障害	28 (44.4)
頭痛	13 (20.6)
浮動性めまい	7 (11.1)
感染症および寄生虫症	19 (30.2)
筋骨格系および結合組織障害	19 (30.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (25.4)
呼吸困難	7 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	14 (22.2)
腎および尿路障害	10 (15.9)
血管障害	10 (15.9)
精神障害	10 (15.9)
不眠症	7 (11.1)
肝胆道系障害	9 (14.3)
高ビリルビン血症	8 (12.7)
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）	9 (14.3)

Source：総括報告書本文 Table 12.4　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
器官別大分類の合計は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した被験者がいる場合は必ずしも基本語の合計ではない。また，地固め療法を受けなかった被験者の有害事象も含めた。地固め療法を受けた被験者で大量化学療法の最も早い開始日以降に報告された有害事象は除外した。

ほとんどの被験者（92.1%）に治験薬と関連がある有害事象が発現した。治験薬と関連がある有害事象が最もよくみられた器官別大分類は血液およびリンパ系障害 48 例（76.2%）で，このうち血小板減少症は 42 例（66.7%）であった。次いで，一般・全身障害および投与部位の状態が 34 例（54.0%）でこのうち疲労は 21 例（33.3%）に，胃腸障害が 33 例（52.4%）でこのうち悪心は 24 例（38.1%）に認められた。

地固め療法前に 10%を超える被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象を Table 3-8 に示す。

Table 3-8.　地固め療法前に 10%を超える被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象：B1931001 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン
すべての有害事象	58 (92.1)
血液およびリンパ系障害	48 (76.2)
血小板減少症	42 (66.7)
リンパ球減少症	18 (28.6)
好中球減少症	18 (28.6)
白血球減少症	14 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (54.0)
疲労	21 (33.3)
発熱	10 (15.9)
胃腸障害	33 (52.4)
悪心	24 (38.1)
嘔吐	11 (17.5)
下痢	7 (11.1)
臨床検査	24 (38.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (34.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.7)
代謝および栄養障害	14 (22.2)
神経系障害	12 (19.0)

Source：総括報告書本文 Table 12.6　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
器官別大分類の合計は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した被験者がいる場合は必ずしも基本語の合計ではない。また，地固め療法を受けなかった被験者の有害事象も含めた。地固め療法を受けた被験者で大量化学療法の最も早い開始日以降に報告された有害事象は除外した。

3.2.4.2. 死亡

死亡例は 37 例（58.7%）報告された。死因の内訳は病勢進行が 29 例，治験実施計画書に規定される薬剤に関連するものが 2 例，その他が 6 例であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡例は 1 例で，その死因は病勢進行であった。また，治験薬の最終投与後 90 日以内の死亡例は 4 例で，それらの死因はいずれも病勢進行であった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用の寛解導入療法期間中に報告された重篤な有害事象は 22 例（34.9%）であった。2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は，血小板減少症が 6 例（9.5%），好中球減少症，有熱性骨髄無形成，医療機器関連感染，全身健康状態低下および形成不全がそれぞれ 2 例（3.2%）であった。

地固め療法以降は，重篤な有害事象のみ収集した。地固め療法（大量化学療法および aSCT）を受けた被験者 18 例のうち 9 例（50%）に重篤な有害事象が認められた。地固め療法以降に 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は，敗血症が 2 例，発熱性好中球減少症が 2 例，血小板減少症が 2 例および VOD が 2 例であった。VOD はいずれも治験薬と関連があると判断された。1 例は回復したが，もう 1 例は VOD が継続し死亡に至った。治験責任医師は，当該被験者の死因と VOD に関連性はないと判断した。また，高ビリルビン血症が 1 例報告され，治験薬と関連があると判断された。

地固め療法前に発現した重篤な有害事象の要約を Table 3-9 に示す。

Table 3-9.　地固め療法前に発現した重篤な有害事象の要約：B1931001 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン
地固め療法前のすべての重篤な有害事象	22 (34.9)
血液およびリンパ系障害	8 (12.7)
血小板減少症	6 (9.5)
好中球減少症	2 (3.2)
有熱性骨髄無形成	2 (3.2)
貧血	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	8 (12.7)
医療機器関連感染	2 (3.2)
腹壁膿瘍	1 (1.6)
気管支肺炎	1 (1.6)
カンジダ症	1 (1.6)
蜂巣炎	1 (1.6)
下気道感染	1 (1.6)
好中球減少性敗血症	1 (1.6)
敗血症	1 (1.6)
レンサ球菌性敗血症	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.9)
全身健康状態低下	2 (3.2)
多臓器不全	1 (1.6)
浮腫	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)
胃腸障害	4 (6.3)
腹痛	1 (1.6)
腹水	1 (1.6)
メレナ	1 (1.6)
悪心	1 (1.6)
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (3.2)
形成不全	2 (3.2)
臨床検査	2 (3.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)
血小板数減少	1 (1.6)
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）	2 (3.2)
腺癌	1 (1.6)
非ホジキンリンパ腫	1 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.6)
肺塞栓症	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (1.6)
高カルシウム血症	1 (1.6)
神経系障害	1 (1.6)
脳症	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.6)
腎不全	1 (1.6)

Source：総括報告書本文 Table 12.8　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
器官別大分類の合計は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した被験者がいる場合は必ずしも基本語の合計ではない。また，地固め療法を受けなかった被験者の有害事象も含めた。地固め療法を受けた被験者で大量化学療法の最も早い開始日以降に報告された有害事象は除外した。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

地固め療法前に，有害事象により投与を中止した被験者は 6 例（9.5%）であった。投与中止に至った有害事象は，血小板減少症 4 例，好中球減少症 1 例および NHL1 例であった。

有害事象により投与を中止した被験者一覧を Table 3-10 に示す。

Table 3-10. 有害事象により投与を中止した被験者一覧：B1931001 試験

被験者 ID	年齢（歳）	性別	有害事象基本語	発現日	治験薬との因果関係	CTCAE Grade	重篤度	処置 [a]	転帰
000154	4[redacted]	男性	血小板減少症	01FEB2011	あり	3	非重篤	D, T, R	回復
000183	5[redacted]	女性	血小板減少症	20DEC2010	あり	4	重篤	D, T, C	回復
000416	6[redacted]	男性	好中球減少症	04NOV2010	あり	2	非重篤	D	継続
000596	6[redacted]	男性	非ホジキンリンパ腫	23MAY2010	なし	3	重篤	D, H	継続
000621	5[redacted]	女性	血小板減少症	06OCT2010	あり	4	非重篤	D, O	回復
000646	6[redacted]	男性	血小板減少症	01SEP2010	あり	4	非重篤	D, T, R, O	回復

Source：総括報告書 Listing 16.2.7.1.3
MedDRA/J ver.18.0
CTCAE：有害事象共通用語規準
a C：併用薬の投与，D：治験薬投与中止，H：入院または入院期間の延長，O：その他の処置，T：休薬，R：治験薬減量

3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

3.2.4.5.1. 臨床検査[a]

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用の寛解導入療法期間中に，Grade 3または Grade 4の臨床検査値異常は63例中58例（92.1%）に認められた。最もよくみられた（4例以上）臨床検査値異常は，リンパ球数低値が38/63例（60.3%）血小板数低値が36/63例（57.1%），好中球絶対数低値が22/63例（34.9%），WBC数低値が8/63例（12.7%）であった。グルコース高値およびカリウム低値はいずれも各6/63例（9.5%）であった。

3.2.4.5.2. バイタルサイン[b]

投与期間および追跡調査中に，安全性と関連する臨床的に重要なバイタルサインの異常が認められた被験者はいなかった。

[a] 総括報告書本文 12.5.2 項より補足

[b] 総括報告書本文 12.6 項より補足

3.2.4.5.3. 心電図[a]

心電図による QT 間隔の評価は，治験実施計画書の改訂第 3 版で追加したため，一部の被験者についてのみ検討した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与前後における補正 QT 間隔データについて利用可能な被験者は 2 例のみであった。いずれも Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval, Fridericia's correction：QTcF）が顕著に増加した（20 msec 以下）。利用可能なデータを有する 7 例のうち，いずれの時点においても QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

3.2.5. 薬物動態の結果[b]

本治験では正式な PK 解析は計画しなかったが，本治験から得られた PK データを後に実施された正式な母集団 PK 解析に含めた。

補正 QT 間隔（corrected QT：QTc）解析を計画していたが，薬物濃度と ECG データの両方が得られているものが限られていたため，実施することができなかった。利用可能な ECG データを有する 7 例のうち 2 例から血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度データが得られたが，1 例は定量限界を超えた。これらのデータは併合解析され，別報告書として報告される予定である。

3.3. 結論

本治験において，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は，ハイリスク被験者集団に対して臨床効果が示された。前治療に対する効果（腫瘍増悪までの期間または治療成功期間）は，抗腫瘍効果，PFS および OS の重要な予後因子であることが示唆された。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用の寛解導入療法後に PBSC 動員および大量化学療法および aSCT による地固め療法を実施することは可能であった。被験者の多くは G-CSF 単独療法または G-CSF および plerixafor の併用療法による動員を行ったが，数例の被験者については CD34 陽性細胞を 2.0×10^6 cells/kg 以上採取できなかった。全般に，奏効を達成した後に aSCT を受けた被験者の PFS および OS の結果は，aSCT に移行しなかった被験者と比較して良好であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与した際の安全性プロファイルは，これまでに収集されたイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルと同様であった。報告された有害事象の多くは，血液疾患，胃腸障害など標準的な化学療法でみられるものであった。すべての被験者がイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与中に少なくとも 1 件の有害事象を発現した。最もよくみられた因果関係を問わない有害事象は，血液学的異常（血小板減少症，リンパ球減少症および好中球減少症），胃腸障害（悪心，下痢および嘔吐），疲労，発熱ならびにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加であった。血液学的な毒性を除き，因果関係を問わない有害事象の多くは Grade 1 または Grade 2 であった。

---

[a] 総括報告書本文 12.7 項より補足

[b] 総括報告書本文 11.4.4 項より補足

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中には VOD は発現しなかった。地固め療法以降，2 例に重篤な有害事象である VOD が発現した。また，地固め療法以降，感染症を含む他の重篤な有害事象が発現し，3 例は地固め療法後の移植は成功しなかった。

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開発戦略の変更により，PK データは最終の分析結果が得られるまで総括報告書には提示しなかった。

4. B1931002（3129K1-100-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.2）

治験の標題：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）を単剤投与する第 1 相試験

4.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他，計 19 名

治験実施施設：7 ヵ国，19 施設［フランス（2 施設），米国（9 施設），英国（1 施設），ドイツ（3 施設），ベルギー（1 施設），スペイン（2 施設），スイス（1 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2003 年 8 月 12 日～2010 年 12 月 9 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

主要目的：パート 1［用量漸増コホートおよび最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）導入コホート（以下「導入コホート」）］では，B 細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与し，MTD，忍容性および安全性を評価する。パート 2（MTD 拡大コホート）では，B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを MTD で投与したときの忍容性および安全性を評価する。

副次目的：パート 1 および 2 で，イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態（pharmacokinetics：PK），薬力学および免疫原性を評価する。また，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したときの抗腫瘍効果の予備的データを得る。さらに，パート 2（MTD 拡大コホート）において，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）患者および濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）患者に対する抗腫瘍効果とともに，無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）および全生存期間（overall survival：OS）を評価する。

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤で静脈内投与したときの安全性，忍容性および PK を評価する，非盲検，第 1 相試験として実施した。イノツズマブ　オゾガマイシンを 21 日ごと（許容範囲±2 日）に 1 回静脈内投与した。

その後，投与方法について治験実施計画書を改訂し，28 日ごと（許容範囲±2 日）に 1 回投与し（1 サイクル），病勢進行または許容できない毒性の発現が認められない限り，最大 4 サイクルまで継続することとした。用量の漸増は初回投与後 21 日目または 28 日目までに発現した有害事象に基づき決定した。安定（stable disease：SD）または奏効が認められた場合は，5 サイクル以上の投与を可能とした。

本治験は 2 つのパートで構成した。

- パート 1（用量漸増コホートおよび導入コホート）：イノツズマブ　オゾガマイシンの用量を漸増し，MTD を決定する（3 週および 4 週の投与サイクルを含む）ことを目的とした。

- パート 2（MTD 拡大コホート）：FL 患者および DLBCL 患者各 15 例に対し，パート 1 で決定した MTD で投与する（イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週に 1 回投与）ことを目的とした。

パート 1 および 2 では，1～4 回目投与まで PK 評価を実施した。薬力学評価（CD19/CD20 および CD22 抗原に対する飽和測定）は一部の治験実施施設において，パート 1 および 2 の 1～4 回目投与まで実施した。薬力学評価の検体として，循環血中に CD22 陽性 B 細胞が認められた被験者または NHL 患者から末梢血を採取し，リンパ腫組織が採取可能な被験者については穿刺吸引細胞診および生検も実施した。

予定被験者数：約 60 例

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

パート 1 では，CD22 陽性 B 細胞性 NHL と診断され，臨床的有用性があると考えられる前治療を 2 種類以上受けたが，増悪がみられた患者を組み入れた。パート 2 では，FL（リツキシマブの投与を 1 回以上受けているが，放射免疫療法は受けていない）または DLBCL と診断された 18 歳以上の患者を組み入れた。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号の要約を Table 4-1 に示す。

Table 4-1.　ロット番号および処方番号：B1931002 試験

治験薬	濃度	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン	1 mg/vial	凍結乾燥粉末	2002B0177	0931706J

Source：総括報告書本文 Table 6-11

4.1.4.2. 用法および用量

パート 1 では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 0.4 mg/m^2 から開始し，0.8 mg/m^2，1.34 mg/m^2，1.8 mg/m^2 および 2.4 mg/m^2 と漸増した。いずれの用量でも 3 週に 1 回静脈内投与した。用量漸増は，直前の用量で投与を受けたすべての被験者の安全性評価に基づいて判断し，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が 2 例以上に発現するまで用量漸増を継続した。

DLT は，イノツズマブ　オゾガマイシン初回投与後 21 日間（4 週に 1 回投与の場合は 28 日間）に発現する，イノツズマブ　オゾガマイシンと関連が疑われる以下の有害事象と定義した。有害事象の重症度（Grade）分類には米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）を用いた。

- Grade 3 または Grade 4 の非血液学的毒性（ただし，最適な治療を受けているにもかかわらず発現する Grade 3 の脱毛症，悪心または嘔吐は除く）

- 発熱性好中球減少症［Grade 4 の好中球絶対数減少および 38.5℃以上の発熱］

- 持続期間 7 日間以上の Grade 4 の好中球絶対数減少
- Grade 4 の血小板減少症（持続期間を問わない），または血小板輸血を要する出血
- 治験薬と関連がある有害事象からの回復遅延（Grade 1 またはベースライン値に回復せず，次投与の 2 週間を超える延期を要する）

各用量での安全性データから，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与頻度を 4 週に 1 回に変更した。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を投与した導入コホートで，初回投与 4 週後の安全性を評価した結果，パート 2 の用法用量として，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 の 4 週に 1 回投与を選択した。

4.1.4.3. 投与期間

本治験は，スクリーニング期間（3 週間），治験薬投与期間および最終来院（最終投与後 28～42 日）から構成された。SD または奏効が認められた被験者には 5 回以上の投与を可能とした。

MTD 拡大コホートでは，PFS および OS について最長 5 年追跡調査した。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血清中濃度－時間プロファイルは各被験者について作成し，ノンコンパートメント法を用いて解析した。PK パラメータは，点滴投与終了時の最高血清中濃度（C_{max}），C_{max} に到達する時間（T_{max}），0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度–時間曲線下面積（AUC_t），0 時間から無限大時間までの血清中濃度–時間曲線下面積（AUC_{inf}，投与 1 日目のみ），投与間隔の血清中濃度–時間曲線下面積（AUC_{tau}，投与 22 日目以降），見かけの代謝クリアランス（CL/f_m），見かけの定常状態における分布容積（V_{ss}/f_m），および終末相の消失半減期（$t_{½}$）を算出した。PK パラメータは平均値，標準偏差，最小値，最大値，中央値，変動係数（CV）および観測値について適切な記述統計量を算出した。

4.1.5.2. 薬力学の評価項目

B 細胞の飽和に関する評価はフローサイトメトリーを用い，可溶性蛍光色素分子数（MESF）により血中のリンパ球における CD22 の発現量を測定した。測定にはイノツズマブ　オゾガマイシンの存在下で阻害されない CD22 クローン［RFB-4］とイノツズマブ　オゾガマイシンの存在下で結合に影響を受ける CD22 クローン［SJ10.1H11］を用いた。

4.1.5.3. 有効性の評価項目

本治験は安全性を検討することを目的とした試験であるが，副次目的として，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果の予備的データを得ることとした。すべての被験者が腫瘍評価および臨床的疾患評価を受けた。パート 2 の MTD 拡大コホートでは，PFS および OS について最終投与から最長 5 年間追跡調査した。NHL 国際治療効果判定基準（International Response Criteria for NHL）を用いて治験薬の各被験者に対する効果を評価した。有効性の評価項目およびその定義は以下のとおりとした。

奏効率（objective response rate：ORR）：完全奏効（complete response：CR），未確定の完全奏効（unconfirmed complete response：CRu）または部分奏効（partial response：PR）の評価基準を満たした被験者の割合とした。

腫瘍増悪までの期間（time to tumor progression：TTP）：治験薬投与開始から疾患の再発または病勢進行（progressive disease：PD）あるいは増悪による死亡が確認された最初の日までの期間とした。打ち切りの場合は最終の腫瘍評価日までの期間とした。

奏効期間[a]（duration of response：DR）：CR，CRu または PR（最初に記録されたいずれか）の評価基準を満たした日から疾患の再発または PD が客観的に確認された最初の日までの期間とした（再発または PD を判定するときの比較基準は最終の腫瘍評価日以降に記録された最小測定値とした）。

PFS[b]：治験薬投与開始から疾患の再発，PD，新たな抗がん治療の開始または死亡が確認された最初の日までの期間とした。打ち切りの場合は最終の腫瘍評価日までの期間とした。

OS：治験薬投与開始から死亡までの期間とした。打ち切りの場合は最終の生存確認日までの期間とした。

4.1.5.4. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査値および身体学的検査（バイタルサインを含む）により評価した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

本治験では 3 つの集団について解析した。

- 安全性解析対象集団は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。
- 有効性評価可能集団は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を少なくとも 2 回受け，かつベースライン時に腫瘍評価［コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）］を受け，ベースライン後に腫瘍評価を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。
- Intent-to-treat（ITT）集団は，本治験に組み入れられたすべての被験者とした。

4.1.6.2. 統計解析

主要解析の対象は安全性解析対象集団とした。また，有効性解析の対象は有効性評価可能集団および ITT 集団とした。連続変数は記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値）

[a] 総括報告書補遺（24 頁）より補足

[b] 総括報告書補遺（17 頁）より補足

を用いて要約した。分類変数は用量およびすべての被験者に対する各カテゴリの被験者数の割合で示した。解析はすべて探索的に行った。

ORR の信頼区間（confident interval：CI）は正確法を用いて推定した。DoR，TTP，PFS および OS は，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

用量漸増コホートでは用量別，MTD 投与被験者（1.8 mg/m^2，4 週に 1 回投与）についてはリンパ腫の種類（FL および DLBCL）別に有害事象の発現頻度を算出した。有害事象は，治験責任医師による因果関係有無の判定にかかわらず要約した。有害事象は NCI CTCAE に基づく重症度（Grade）別に発現頻度を要約した。

臨床検査値のベースラインからの変化量を用量別に記述統計量で要約した。検査項目ごとにイノツズマブ　オゾガマイシン投与前後の臨床検査値について，カテゴリ別（基準値未満，基準値内または基準値超）被験者数を用量別に要約した。

最初の 4 サイクルを対象に, 各サイクルの Day 3, 8 および 15 のトロンボポエチン（thrombopoietin：TPO）濃度のベースラインからの変化量について解析し，用量漸増コホートでは用量別，MTD 投与被験者ではリンパ腫の種類別に要約した。本治験の TPO 解析の結果については別の報告書にまとめた。

4.2. 試験結果

本治験の結果は総括報告書（データカットオフ日 2007 年 8 月 29 日）および総括報告書補遺（データベース最終固定日 2011 年 3 月 1 日）に纏められている。総括報告書補遺では有効性評価（PFS および OS）の追跡調査の結果が要約されており，本 2.7.6 項でも PFS および OS について当該要約を追記した。さらに，総括報告書補遺では有効性評価可能集団の DoR について要約表が作成されたため，当該要約表も追記した。

4.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験には 79 例を組み入れた（ITT 集団）。内訳は 36 例がパート 1（用量漸増および導入コホート），43 例がパート 2（MTD 拡大コホート）であった。すべての被験者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した（安全性解析対象集団）。

用量別の被験者数を解析対象集団（Table 4-2），投与サイクル（Table 4-3）および投与中止理由別（Table 4-4）に示す。

Table 4-2.　解析対象集団の内訳：B1931002 試験

	イノツズマブ　オゾガマイシン							
	0.4 mg/m^2 (n=2)	0.8 mg/m^2 (n=5)	1.34 mg/m^2 (n=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (n=6)	2.4 mg/m^2 (n=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（導入） (n=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（拡大） (n=43)	合計 (n=79)
Intent-to-treat 集団	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	43 (100)	79 (100)
安全性解析対象集団	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	43 (100)	79 (100)
有効性評価可能集団	1 (50.0)	4 (80.0)	9 (81.8)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100)	30 (69.8)	58 (73.4)

Source：総括報告書本文 Table 7-1　例数（%）
q3wk：3 週に 1 回投与，q4wk：4 週に 1 回投与，導入：導入コホート，拡大：MTD 拡大コホート，MTD：最大耐量

Table 4-3.　被験者の投与サイクルの内訳：B1931002 試験

	イノツズマブ　オゾガマイシン							
投与サイクル	0.4 mg/m^2 (N=2)	0.8 mg/m^2 (N=5)	1.34 mg/m^2 (N=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=6)	2.4 mg/m^2 (N=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（導入） (N=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（拡大） (N=43)	合計 (N=79)
投与開始例	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	43 (100)	79 (100)
1 サイクル	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	43 (100)	79 (100)
2 サイクル	1 (50.0)	4 (80.0)	9 (81.8)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100)	30 (69.8)	58 (73.4)
3 サイクル	0	3 (60.0)	6 (54.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (83.3)	16 (37.2)	33 (41.8)
4 サイクル	0	1 (20.0)	5 (45.5)	0	1 (16.7)	4 (66.7)	15 (34.9)	26 (32.9)
5 サイクル	0	0	4 (36.4)	0	0	2 (33.3)	9 (20.9)	15 (19.0)
6 サイクル	0	0	3 (27.3)	0	0	1 (16.7)	3 (7.0)	7 (8.9)
7 サイクル	0	0	3 (27.3)	0	0	1 (16.7)	1 (2.3)	5 (6.3)
8 サイクル	0	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (2.3)	3 (3.8)
9 サイクル	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (1.3)
10 サイクル	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (1.3)

Source：総括報告書本文 Table 7-2　例数（%）
q3wk：3 週に 1 回投与，q4wk：4 週に 1 回投与，導入：導入コホート，拡大：MTD 拡大コホート，MTD：最大耐量

Table 4-4.　投与中止理由：B1931002 試験

中止理由 [a]	イノツズマブ　オゾガマイシン							
	0.4 mg/m^2 (N=2)	0.8 mg/m^2 (N=5)	1.34 mg/m^2 (N=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=6)	2.4 mg/m^2 (N=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（導入） (N=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk)（拡大） (N=43)	合計 (N=79)
投与中止例	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (67)	65 (82)
病勢進行	2 (100)	0	3 (27)	2 (33)	3 (50)	1 (17)	2 (5)	13 (16)
有害事象	0	3 (60)	6 (55)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	0	16 (20)
死亡	0	1 (20)	1 (9)	0	0	0	23 (53)	25 (32)
治験責任医師の要望	0	0	1 (9)	0	0	2 (33)	0	3 (4)
その他	0	0	0	0	0	2 (33)	0	2 (3)
被験者の要望	0	1 (20)	0	0	1 (17)	0	2 (5)	4 (5)
追跡調査不能	0	0	0	0	0	0	2 (5)	2 (3)

Source：総括報告書本文 Table 7-5　例数（%）
その他 2 例の中止理由：被験者 ID 100-016-000153 は血小板減少症および好中球減少症を有し，継続投与を許可する治験実施計画書から逸脱したため。被験者 ID 100-003-000025 は，治験実施計画書改訂第 3 版に従い投与を受けたが，当該改訂版は長期の追跡調査を含んでいなかったため。
q3wk：3 週に 1 回投与，q4wk：4 週に 1 回投与，導入：導入コホート，拡大：MTD 拡大コホート，MTD：最大耐量
a　中止理由は 1 例につき 1 つのため，中止例数と中止理由の数は一致する。

4.2.2. 人口統計学的特性

組み入れられた被験者の人口統計学的特性を Table 4-5 に示す。79 例中 74 例（93.7%）が白人であり，多くが男性（47 例，59.5%）であった。年齢の中央値は 60.0 歳であり，その範囲は 26.0～82.0 歳であった。

Table 4-5.　人口統計学的特性：B1931002 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン							
	用量漸増コホート					MTD 投与被験者		
	0.4 mg/m^2 (N=2)	0.8 mg/m^2 (N=5)	1.34 mg/m^2 (N=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=6)	2.4 mg/m^2 (N=6)	1.8 mg/m^2 (q4wk) FL (N=22)	1.8 mg/m^2 (q4wk) DLBCL (N=26)	1.8 mg/m^2 (q4wk) その他 (N=1)
年齢（歳）								
平均値	50.50	73.80	65.45	56.67	60.00	55.91	57.77	75.00
標準偏差	13.44	2.59	10.56	5.96	12.82	10.64	10.97	0.00
最小値	41.00	71.00	47.00	47.00	35.00	38.00	26.00	75.00
最大値	60.00	78.00	82.00	63.00	71.00	73.00	74.00	75.00
中央値	50.50	73.00	68.00	58.00	62.00	58.00	57.00	75.00
年齢，例数（%）								
18 歳以上 65 歳未満	2 (100)	0	4 (36.36)	6 (100)	4 (66.67)	17 (77.27)	17 (65.38)	0
65 歳以上	0	5 (100)	7 (63.64)	0	2 (33.33)	5 (22.73)	9 (34.62)	1 (100)
性別，例数（%）								
女性	0	2 (40.00)	4 (36.36)	0	1 (16.67)	11 (50.00)	14 (53.85)	0
男性	2 (100)	3 (60.00)	7 (63.64)	6 (100)	5 (83.33)	11 (50.00)	12 (46.15)	1 (100)
人種，例数（%）								
黒人	0	0	0	0	0	2 (9.09)	0	0
ヒスパニック	0	0	0	0	0	1 (4.55)	0	0
その他:アラビア人	0	0	0	0	0	1 (4.55)	0	0
その他:モーリシャス人	0	0	0	0	0	0	1 (3.85)	0
白人	2 (100)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (81.82)	25 (96.15)	1 (100)
身長（cm）								
平均値	184.35	174.84	167.55	176.83	176.33	168.30	169.19	166.00
標準偏差	16.48	12.17	10.65	7.36	7.50	8.35	9.22	0.00
最小値	172.70	157.50	149.00	168.00	167.00	152.40	150.00	166.00
最大値	196.00	188.00	187.00	185.00	188.00	189.50	181.00	166.00
中央値	184.35	180.00	164.00	177.50	176.50	166.25	171.75	166.00
体重（kg）								
平均値	77.05	90.16	73.02	84.27	78.98	76.00	80.17	75.50
標準偏差	0.07	15.43	14.87	9.08	8.17	11.53	24.17	0.00
最小値	77.00	74.80	55.70	70.00	71.00	53.00	47.00	75.50
最大値	77.10	115.70	105.90	97.00	93.40	100.00	143.70	75.50
中央値	77.05	86.60	72.00	84.30	77.50	77.00	78.00	75.50
欠測	0	0	0	0	0	1	0	0
Day 1 体表面積（m^2）								
平均値	1.93	2.07	1.82	1.99	1.95	1.85	1.90	1.82
標準偏差	0.06	0.24	0.19	0.10	0.12	0.16	0.30	0.00
最小値	1.89	1.87	1.59	1.85	1.88	1.53	1.44	1.82
最大値	1.97	2.46	2.15	2.14	2.20	2.16	2.54	1.82
中央値	1.93	2.02	1.80	1.99	1.90	1.86	1.91	1.82
ベースライン時の ECOG PS，例数（%）								
0	1 (50.00)	1 (20.00)	4 (36.36)	4 (66.67)	2 (40.00)	10 (45.45)	12 (46.15)	1 (100)
1	1 (50.00)	4 (80.00)	6 (54.55)	2 (33.33)	1 (20.00)	10 (45.45)	11 (42.31)	0
2			1 (9.09)		2 (40.00)	2 (9.09)	3 (11.54)	0
欠測	0	0	0	0	1	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 7-8, 7-9
MTD 投与被験者：導入コホート（q4wk）6 例および MTD 拡大コホート（q4wk）43 例
ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status，q3wk : 3 週に 1 回投与，q4wk : 4 週に 1 回投与，導入 : 導入コホート，拡大：MTD 拡大コホート，MTD：最大耐量，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

4.2.3. 有効性の結果

奏効率

有効性評価可能集団（58 例）における，投与終了までの最良効果を Table 4-6 に示す。最低用量（0.4 mg/m^2）を除き，すべての用量で抗腫瘍効果が認められた。

MTD 投与被験者のうち，FL 患者 19 例では，CR，CRu および PR はそれぞれ 1 例，5 例および 8 例に認められ，奏効率は 73.7%（95%CI：48.8%，90.9%）であった。同様に，DLBCL 患者 16 例では，CR，CRu および PR はそれぞれ 2 例，0 例および 2 例に認められ，奏効率は 25.0%（95%CI：7.3%，52.4%）であった。マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL）患者 1 例は CR が認められた。

Table 4-6.　投与終了までの最良効果：B1931002 試験（有効性評価可能集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン							
抗腫瘍効果 [a]	**0.4 mg/m^2 (N=1)**	**0.8 mg/m^2 (N=4)**	**1.34 mg/m^2 (N=9)**	**1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=4)**	**2.4 mg/m^2 (N=4)**	**1.8 mg/m^2 (q4wk) (FL) (N=19)**	**1.8 mg/m^2 (q4wk) (DLBCL) (N=16)**	**1.8 mg/m^2 (q4wk) (MCL) (N=1)**
CR	0	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (25.0)	0	1 (5.3)	2 (12.5)	1 (100)
CRu	0	0	0	0	0	5 (26.3)	0	0
PR	0	1 (25.0)	4 (44.4)	1 (25.0)	2 (50.0)	8 (42.1)	2 (12.5)	0
OR	0	2 (50.0)	5 (55.6)	2 (50.0)	2 (50.0)	14 (73.7)	4 (25.0)	1 (100)
SD	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	2 (10.5)	3 (18.8)	0
PD	1 (100)	1 (25.0)	4 (44.4)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (15.8)	9 (56.3)	0

Source：総括報告書本文 Table 9-2　　例数（%）

CR：完全奏効，CRu：未確定の完全奏効，PR：部分奏効，OR：全般的奏効（CR+CRu+PR），SD：安定，PD：病勢進行，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫，q3wk：3 週に 1 回投与，q4wk：4 週に 1 回投与

a　投与期間中の最終腫瘍評価時の効果

腫瘍増悪までの期間（TTP）

MTD 拡大コホートの有効性評価可能集団（30 例）の TTP の中央値は，DLBCL 患者（15 例）で 105 日，FL 患者（15 例）で 339 日であった（Table 4-7）。

Table 4-7.　MTD 拡大コホートの腫瘍増悪までの期間（TTP）：B1931002 試験（有効性評価可能集団）

				95%信頼区間	
NHL 群	**N**	**打ち切り [a]**	**TTP 中央値（日）**	**下限**	**上限**
DLBCL	15	6	105	55	-
FL	15	7	339	189	-

Source：総括報告書本文 Table 9-9

MTD：最大耐量，TTP：腫瘍増悪までの期間，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，CR：完全奏効，CRu：未確定の完全奏効，PR：部分奏効

a　最良効果（CR，CRu，PR）が記録されてから，病勢進行または死亡が認められていない被験者

奏効期間（DR）

有効性評価可能集団のうち MTD で投与を受けた被験者で，客観的奏効が認められた 19 例における DR は，DLBCL 患者で 34～685 日，FL 患者で 63～664 日であった。

＜追跡調査＞[a]

有効性評価可能集団のうち MTD で投与を受けた被験者で，客観的奏効が認められた 22 例における DoR の中央値は，DLBCL 患者（7 例）で 80 日（95%CI：42 日，1637 日），FL 患者（15 例）で 233 日（95%CI：130 日，520 日）であった（Table 4-8）。

Table 4-8.　MTD 投与被験者における奏効期間（DR）：B1931002 試験（有効性評価可能集団）

NHL 群	N	打ち切り [a]	DoR 中央値（日）	95%信頼区間	
				下限	上限
DLBCL	7	1	80.00	42.00	1637.00
FL	15	7	233.00	130.00	520.00

Source：総括報告書補遺本文 Table 9
MTD：最大耐量，DR：奏効期間，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，q4wk：4 週に 1 回投与
導入コホートおよび MTD 拡大コホートでの MTD（q4wk）投与被験者
a　投与期間および追跡調査期間の腫瘍評価に基づく。死亡または病勢進行が認められなかった被験者および新規の抗がん治療を開始していない被験者は最終腫瘍評価日に打ち切りとした。

無増悪生存期間（PFS）

MTD 拡大コホートの有効性評価可能集団の PFS の中央値は，DLBCL 患者（15 例）で 105 日（95%CI：55 日，343 日），FL 患者（15 例）で 339 日（95%CI：189 日，575 日）であった。

＜追跡調査＞[a]

導入コホートおよび MTD 拡大コホートの有効性評価可能集団のうち MTD で投与を受けた被験者の PFS の中央値は，DLBCL 患者（16 例）で 103 日（95%CI：52 日，135 日），FL 患者（19 例）で 311 日（95%CI：211 日，569 日）であった（Table 4-9）。

[a] 総括報告書補遺から補足

Table 4-9. MTD 投与被験者における無増悪生存期間（PFS）：B1931002 試験（有効性評価可能集団）

NHL 群	N	打ち切り	PFS 中央値（日）	95%信頼区間	
				下限	上限
DLBCL	16	1	103	52	135
FL	19	9	311	211	569

Source：総括報告書補遺本文 Table 5
MTD：最大耐量，PFS：無増悪生存期間，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫，q4wk：4 週に 1 回投与
導入コホートおよび MTD 拡大コホートでの MTD（q4wk）投与被験者
導入コホートの被験者 ID 000152 は，組織構造が MCL であったため，FL および DLBCL のいずれの集計にも含めなかった。

導入コホートおよび MTD 拡大コホートの ITT 集団のうち MTD で投与を受けた被験者の PFS の中央値は，DLBCL 患者（26 例）で 49.5 日（95%CI：29 日，100 日），FL 患者（22 例）で 254 日（95%CI：182 日，386 日）であった（Table 4-10）。

Table 4-10. MTD 投与被験者における無増悪生存期間（PFS）：B1931002 試験（ITT 集団）

NHL 群	N	打ち切り	PFS 中央値（日）	95%信頼区間	
				下限	上限
DLBCL	26	1	49.5	29	100
FL	22	9	254	182	386

Source：総括報告書補遺本文 Table 6
MTD：最大耐量，PFS：無増悪生存期間，ITT：intent-to-treat，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫，q4wk：4 週に 1 回投与
導入コホートおよび MTD 拡大コホートでの MTD（q4wk）投与被験者
導入コホートの被験者 ID 000152 は，組織構造が MCL であったため，FL および DLBCL のいずれの集計にも含めなかった。

全生存期間（OS）

MTD 拡大コホートの有効性評価可能集団の OS の中央値は，DLBCL 患者（15 例）で 273 日（95%CI：168 日，518 日）であった。FL 患者（15 例）では未到達であった。

＜追跡調査＞[a]

導入コホートおよび MTD 拡大コホートの有効性評価可能集団のうち MTD で投与を受けた被験者の OS の中央値は，DLBCL 患者（16 例）で 274 日（95%CI：169 日，519 日）であった。FL 患者（19 例）では打ち切り例（13 例）が多かったため算出できなかった（Table 4-11）。

[a] 総括報告書補遺から補足

Table 4-11. MTD 投与被験者における全生存期間（OS）：B1931002 試験（有効性評価可能集団）

NHL 群	N	打ち切り	OS 中央値（日）	95%信頼区間	
				下限	上限
DLBCL	16	3	274	169	519
FL	19	13	NE	703	−

Source：総括報告書補遺本文 Table 7
MTD：最大耐量，OS：全生存期間，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫，q4wk：4 週に 1 回投与，NE：not estimable
導入コホートおよび MTD 拡大コホートでの MTD（q4wk）投与被験者
導入コホートの被験者 ID 000152 は，組織構造が MCL であったため，FL および DLBCL のいずれの集計にも含めなかった。

導入コホートおよび MTD 拡大コホートの ITT 集団のうち MTD での投与を受けた被験者の OS の中央値は，DLBCL 患者（26 例）で 194 日（95%CI：128 日，363 日），FL 患者（22 例）で 1147 日（95%CI の上限は算出不可）であった（Table 4-12）。

Table 4-12. MTD 投与被験者における全生存期間（OS）：B1931002 試験（ITT 集団）

NHL 群	N	打ち切り	OS 中央値（日）	95%信頼区間	
				下限	上限
DLBCL	26	3	194	128	363
FL	22	13	1147	523	−

Source：総括報告書補遺本文 Table 8
MTD：最大耐量，OS：全生存期間，ITT：intent-to-treat，NHL：非ホジキンリンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫，q4wk：4 週に 1 回投与
導入コホートおよび MTD 拡大コホートでの MTD（q4wk）投与被験者
導入コホートの被験者 ID 000152 は，組織構造が MCL であったため，FL および DLBCL のいずれの集計にも含めなかった。

4.2.4. 安全性の結果

4.2.4.1. 用量制限毒性

0.4 mg/m^2 コホート（2 例）および 0.8 mg/m^2 コホート（5 例）では DLT は認められなかった。

1.34 mg/m^2 コホートでは最初に登録した 6 例中 1 例に Grade 4 の血小板減少症が認められ，その後，被験者数を追加したところ，さらに 1 例に Grade 4 の血小板減少症が認められた。本コホートでは，11 例中 2 例に DLT が認められた。本用量において DLT が認められた被験者数は全体の 1/3 未満であったことから，次の用量に増量した。

1.8 mg/m^2 コホートでは最初に登録した 3 例中 1 例に血小板輸血を要する出血が発現したため，新たに 3 例を追加したが，DLT は認められなかった。本コホートで DLT が認められた被験者は 6 例中 1 例であり，次の用量に増量した。

2.4 mg/m^2 コホートでは 6 例中 2 例に DLT が認められた。認められた DLT は Grade 4 の血小板減少症（1 例）および Grade 4 の好中球減少症（1 例）であった。

以上の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンの MTD は 1.8 mg/m^2 と決定した。

DLT の発現例に加え，血小板減少症によりイノツズマブ　オゾガマイシンの 4 回目の投与を受ける前に休薬および投与中止に至る被験者がみられた。イノツズマブ　オゾガマイシンおよび総カ

リケアマイシンの曝露量は投与回数の増加に伴い増大することが限定的な PK 評価の結果から得られたことから，投与頻度を 3 週間に 1 回から 4 週間に 1 回に変更した。

4.2.4.2. 有害事象

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した 79 例（安全性解析対象集団）の有害事象の要約を Table 4-13 に示す。

Table 4-13. 有害事象の要約：B1931002 試験（安全性解析対象集団）

	パート 1：用量漸増コホート (N=30)	MTD 投与被験者 (1.8 mg/m^2, q4wk) (N=49)	合計 (N=79)
すべての有害事象	29 (96.7)	49 (100)	78 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	24 (80.0)	42 (85.7)	66 (83.5)
重篤な有害事象	11 (36.7)	15 (30.6)	26 (32.9)
投与中止に至った有害事象	15 (50.0)	21 (42.9)	36 (45.6)
投与減量に至った有害事象	3 (10.0)	8 (16.3)	11 (13.9)
投与休薬に至った有害事象	8 (26.7)	12 (24.5)	20 (25.3)
最終投与から 30 日以内の死亡	2 (6.7)	3 (6.1)	5 (6.3)

Source：総括報告書本文 Table 10-7　例数（%）
MTD：最大耐量，q4wk：4 週に 1 回投与
MTD 投与被験者：導入コホート（q4wk）6 例および MTD 拡大コホート（q4wk）43 例

4.2.4.3. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

4.2.4.3.1. 用量漸増コホート

イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%以上）を Table 4-14 に示す。このうち，比較的発現頻度の高かった有害事象（発現頻度 30%以上）は血小板減少症 76.7%, 無力症 63.3%, 悪心 53.3%, 腹痛 43.3%, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加 36.7%，食欲不振 33.3%，好中球減少症および乳酸脱水素酵素増加各 30.0%であった。

Table 4-14. 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）: B1931002試験（安全性解析対象集団）用量漸増コホート

COSTART	イノツズマブ　オゾガマイシン					
	0.4 mg/m^2 (N=2)	0.8 mg/m^2 (N=5)	1.34 mg/m^2 (N=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=6)	2.4 mg/m^2 (N=6)	合計 (N=30)
すべての有害事象	1 (50.0)	5 (100)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (96.7)
全身	1 (50.0)	4 (80.0)	9 (81.8)	6 (100)	5 (83.3)	25 (83.3)
無力症	1 (50.0)	4 (80.0)	7 (63.6)	3 (50.0)	4 (66.7)	19 (63.3)
腹痛	1 (50.0)	1 (20.0)	5 (45.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	13 (43.3)
発熱	0	0	2 (18.2)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (26.7)
背部痛	1 (50.0)	0	5 (45.5)	0	1 (16.7)	7 (23.3)
頭痛	0	0	4 (36.4)	3 (50.0)	0	7 (23.3)
臨床検査異常	0	0	2 (18.2)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (16.7)
腹部腫脹	0	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (33.3)	0	4 (13.3)
悪寒	0	1 (20.0)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
疼痛	0	1 (20.0)	2 (18.2)	0	0	3 (10.0)
心臓血管	0	2 (40.0)	6 (54.5)	1 (16.7)	0	9 (30.0)
消化管	1 (50.0)	5 (100)	9 (81.8)	4 (66.7)	5 (83.3)	24 (80.0)
悪心	1 (50.0)	3 (60.0)	6 (54.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	16 (53.3)
食欲不振	0	2 (40.0)	3 (27.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	10 (33.3)
便秘	0	2 (40.0)	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (23.3)
下痢	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (23.3)
GGT 増加	0	0	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)
嘔吐	0	1 (20.0)	3 (27.3)	0	0	4 (13.3)
口内乾燥	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	3 (10.0)
消化不良	0	0	3 (27.3)	0	0	3 (10.0)
おくび	0	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (16.7)	0	3 (10.0)
血液・リンパ系	0	3 (60.0)	11 (100)	6 (100)	6 (100)	26 (86.7)
血小板減少症	0	3 (60.0)	8 (72.7)	6 (100)	6 (100)	23 (76.7)
好中球減少症	0	1 (20.0)	3 (27.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (30.0)
貧血	0	0	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)
白血球減少症	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (13.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.0)
代謝・栄養	1 (50.0)	2 (40.0)	8 (72.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	19 (63.3)
AST 増加	0	0	5 (45.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	11 (36.7)
乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (36.4)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (30.0)
アルカリホスファターゼ増加	1 (50.0)	0	4 (36.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (26.7)
ALT 増加	0	0	4 (36.4)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (26.7)
ビリルビン血症	0	0	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)
低カリウム血症	0	1 (20.0)	3 (27.3)	1 (16.7)	0	5 (16.7)
末梢性浮腫	0	2 (40.0)	3 (27.3)	0	0	5 (16.7)
体重減少	0	0	1 (9.1)	0	2 (33.3)	3 (10.0)
筋・骨格	1 (50.0)	2 (40.0)	4 (36.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (30.0)
関節痛	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (27.3)	1 (16.7)	0	6 (20.0)
神経	0	3 (60.0)	7 (63.6)	0	0	10 (33.3)
浮動性めまい	0	1 (20.0)	2 (18.2)	0	0	3 (10.0)
錯感覚	0	1 (20.0)	2 (18.2)	0	0	3 (10.0)
呼吸器	0	4 (80.0)	6 (54.5)	5 (83.3)	2 (33.3)	17 (56.7)
呼吸困難	0	2 (40.0)	3 (27.3)	2 (33.3)	0	7 (23.3)
咳嗽増加	0	2 (40.0)	3 (27.3)	0	1 (16.7)	6 (20.0)
鼻出血	0	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (33.3)	0	5 (16.7)
咽頭炎	0	0	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.0)
鼻炎	0	1 (20.0)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	3 (10.0)

Table 4-14. 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）：B1931002試験（安全性解析対象集団）用量漸増コホート

COSTART	イノツズマブ　オゾガマイシン					
	0.4 mg/m^2 (N=2)	0.8 mg/m^2 (N=5)	1.34 mg/m^2 (N=11)	1.8 mg/m^2 (q3wk) (N=6)	2.4 mg/m^2 (N=6)	合計 (N=30)
皮膚・皮膚付属器	1 (50.0)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (30.0)
発汗	1 (50.0)	0	1 (9.1)	0	1 (16.7)	3 (10.0)
特殊感覚器	0	3 (60.0)	2 (18.2)	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (26.7)
泌尿生殖器	0	0	4 (36.4)	0	0	4 (13.3)

Source：総括報告書本文 Table 10-8　例数（%）
MedDRA/J ver18.0
COSTART：Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms，q3wk：3 週に 1 回投与，GGT：γ-グルタミル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，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

イノツズマブ　オゾガマイシンと関連があると判断された主な有害事象（発現頻度 30%以上）は血小板減少症 76.7%, 無力症 56.7%, 悪心 46.7%, AST 増加 33.3%, 好中球減少症 30.0%であった。

4.2.4.3.2. MTD 投与被験者

イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%以上）を Table 4-15 に示す。このうち，比較的発現頻度の高かった有害事象（発現頻度 30%以上）は血小板減少症 89.8%, 無力症 67.3%, 悪心および好中球減少症各 51.0%, 発熱 46.9%, AST 増加 40.8%, 腹痛および食欲不振各 30.6%であった。

Table 4-15. 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）：B1931002試験（安全性解析対象集団）MTD投与被験者[a]

COSTART	イノツズマブ　オゾガマイシン1.8 mg/m^2 q4wk			
	FL (N=22)	DLBCL (N=26)	その他 (N=1)	合計 (N=49)
すべての有害事象	22 (100)	26 (100)	1 (100)	49 (100)
全身	20 (90.9)	25 (96.2)	1 (100)	46 (93.9)
無力症	15 (68.2)	18 (69.2)	0	33 (67.3)
発熱	10 (45.5)	13 (50.0)	0	23 (46.9)
腹痛	5 (22.7)	10 (38.5)	0	15 (30.6)
頭痛	5 (22.7)	5 (19.2)	0	10 (20.4)
疼痛	3 (13.6)	5 (19.2)	0	8 (16.3)
悪寒	3 (13.6)	4 (15.4)	0	7 (14.3)
背部痛	3 (13.6)	3 (11.5)	0	6 (12.2)
胸痛	0	5 (19.2)	1 (100)	6 (12.2)
心臓血管	7 (31.8)	10 (38.5)	0	17 (34.7)
消化管	20 (90.9)	20 (76.9)	1 (100)	41 (83.7)
悪心	14 (63.6)	11 (42.3)	0	25 (51.0)
食欲不振	7 (31.8)	8 (30.8)	0	15 (30.6)
嘔吐	7 (31.8)	6 (23.1)	0	13 (26.5)
便秘	5 (22.7)	7 (26.9)	0	12 (24.5)
下痢	4 (18.2)	6 (23.1)	0	10 (20.4)
腹部膨満	3 (13.6)	3 (11.5)	0	6 (12.2)
肝機能検査異常	2 (9.1)	2 (7.7)	1 (100)	5 (10.2)

Table 4-15. 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）：B1931002試験（安全性解析対象集団）MTD投与被験者[a]

COSTART	イノツズマブ　オゾガマイシン1.8 mg/m^2 q4wk			
	FL (N=22)	DLBCL (N=26)	その他 (N=1)	合計 (N=49)
すべての有害事象	22 (100)	26 (100)	1 (100)	49 (100)
血液・リンパ系	22 (100)	25 (96.2)	1 (100)	48 (98.0)
血小板減少症	19 (86.4)	24 (92.3)	1 (100)	44 (89.8)
好中球減少症	14 (63.6)	10 (38.5)	1 (100)	25 (51.0)
貧血	5 (22.7)	8 (30.8)	0	13 (26.5)
白血球減少症	6 (27.3)	7 (26.9)	0	13 (26.5)
リンパ球減少症	4 (18.2)	4 (15.4)	0	8 (16.3)
代謝・栄養	15 (68.2)	23 (88.5)	1 (100)	39 (79.6)
AST 増加	10 (45.5)	10 (38.5)	0	20 (40.8)
アルカリホスファターゼ増加	7 (31.8)	5 (19.2)	1 (100)	13 (26.5)
ビリルビン血症	4 (18.2)	7 (26.9)	0	11 (22.4)
末梢性浮腫	4 (18.2)	6 (23.1)	0	10 (20.4)
ALT 増加	7 (31.8)	2 (7.7)	0	9 (18.4)
低カリウム血症	1 (4.5)	6 (23.1)	0	7 (14.3)
低蛋白血症	2 (9.1)	4 (15.4)	0	6 (12.2)
体重減少	2 (9.1)	3 (11.5)	0	5 (10.2)
筋・骨格	8 (36.4)	8 (30.8)	0	16 (32.7)
関節痛	1 (4.5)	6 (23.1)	0	7 (14.3)
神経	9 (40.9)	15 (57.7)	0	24 (49.0)
浮動性めまい	3 (13.6)	3 (11.5)	0	6 (12.2)
呼吸器	12 (54.5)	20 (76.9)	1 (100)	33 (67.3)
咳嗽増加	7 (31.8)	4 (15.4)	0	11 (22.4)
鼻炎	3 (13.6)	7 (26.9)	0	10 (20.4)
鼻出血	5 (22.7)	4 (15.4)	0	9 (18.4)
呼吸困難	0	6 (23.1)	0	6 (12.2)
皮膚・皮膚付属器	10 (45.5)	7 (26.9)	0	17 (34.7)
特殊感覚器	8 (36.4)	3 (11.5)	0	11 (22.4)
泌尿生殖器	6 (27.3)	3 (11.5)	0	9 (18.4)

Source：総括報告書本文 Table 10-10　例数（%）
MedDRA/J ver18.0
COSTART：Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms,
q4wk : 4 週に 1 回投与，FL : 濾胞性リンパ腫，DLBCL : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ
a　MTD 投与被験者：導入コホート（q4wk）6 例および MTD 拡大コホート（q4wk）43 例

イノツズマブ　オゾガマイシンと関連があると判断された主な有害事象（発現頻度 30%以上）は血小板減少症 89.8%, 無力症 59.2%, 好中球減少症 51.0%, AST 増加 38.8%および悪心 36.7%であった。

4.2.4.4. 死亡

死亡例一覧を 2.7.4.7 項に示す。

79 例中 32 例（40.5%）の死亡が報告された。死因は，28 例が病勢進行で，肝機能不全，肺炎，敗血症および死因不明（週末自宅で死亡との情報）が各 1 例であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与後 30 日以内の死亡は 5 例（病勢進行 3 例，肺炎および死因不明各 1 例）であった。

4.2.4.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例一覧を 2.7.4.7 項に示す。

4.2.4.5.1. 用量漸増コホート

イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係を問わない重篤な有害事象は 30 例中 11 例（36.7%）に認められ，2 例以上に発現した事象は血小板減少症 5 例，無力症，発熱および肺炎各 2 例であった。このうち，イノツズマブ　オゾガマイシンと関連があると判断された重篤な有害事象は 9 例（30.0%）に認められ，2 例以上に発現した事象は血小板減少症 5 例，発熱および肺炎各 2 例であった。

4.2.4.5.2. MTD 投与被験者

イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係を問わない重篤な有害事象は 49 例中 15 例（30.6%）に認められ，2 例以上に発現した事象は発熱および血小板減少症各 3 例，無力症，深部静脈血栓症，肝機能検査値異常および嘔吐各 2 例であった。このうち，イノツズマブ　オゾガマイシンと関連があると判断された重篤な有害事象は 7 例（14.3%）に認められ，2 例以上に発現した事象は血小板減少症 3 例，肝機能検査値異常 2 例であった。

4.2.4.6. 有害事象による投与中止

4.2.4.6.1. 用量漸増コホート

有害事象により投与を中止した被験者は 30 例中 15 例（50.0%）で，投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象は，血小板減少症 8 例，好中球減少症 3 例，γ–グルタミルトランスフェラーゼ（gamma glutamyl transferase：GGT）増加 2 例であった。

4.2.4.6.2. MTD 投与被験者

有害事象により投与を中止した被験者は 49 例中 21 例（42.9%）で，投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象は，血小板減少症 11 例，ビリルビン血症 3 例，好中球減少症および AST 増加各 2 例であった。

4.2.4.7. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

4.2.4.7.1. 臨床検査

4.2.4.7.2. 用量漸増コホート

すべての被験者（30 例）が臨床的に重要な（potentially clinically important：PCI）基準に該当する臨床検査値異常を 1 回以上発現した。主に認められた Grade 3 または Grade 4 の PCI 基準に該当する臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は血小板数低値（50%），リンパ球低値（30%）および好中球低値（16.7%），カリウム低値およびヘモグロビン低値（各 13.3%）およびナトリウム低値（10%）であった。

4.2.4.7.3. MTD 投与被験者

すべての被験者（49 例）が PCI 基準に該当する臨床検査値異常を 1 回以上発現した。主に認められた Grade 3 または Grade 4 の PCI 基準に該当する臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は血小板数低値（63.3%），リンパ球低値（38.8%），好中球低値（36.7%），白血球数低値（22.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値およびヘモグロビン低値（各 10.2%）であった。

4.2.4.7.4. バイタルサイン

PCI に該当する基準は，拡張期血圧 110 mmHg 超，心拍数 40 拍/分未満または 150 拍/分超，呼吸数 8 回/分未満または 20 回/分超，収縮期血圧 80 mmHg 未満または 200 mmHg 超であった。

4.2.4.7.4.1. 用量漸増コホート

30 例中 8 例（27%）にイノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与後または投与時に PCI 基準に該当するバイタルサイン異常が認められた。バイタルサイン別では呼吸数 20 回/分超が，呼吸数検査を実施した 25 例中 7 例（28%），収縮期血圧 80 mmHg 未満または拡張期血圧 110 mmHg 超がそれぞれ 30 例中 1 例（3%）であった。

4.2.4.7.4.2. MTD 投与被験者

49 例中 9 例（18%）にイノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与後または投与時に PCI 基準に該当するバイタルサイン異常が認められた。バイタルサイン別では呼吸数 20 回/分超が，呼吸数検査を実施した 48 例中 8 例（17%）（FL 患者および DLBCL 患者各 4 例），収縮期血圧 80 mmHg 未満が 49 例中 2 例（49%）であった（いずれも FL 患者）。

4.2.4.7.5. 心電図

スクリーニング時および最終来院時に心電図検査を実施したが，系統的な心電図解析は実施しなかった。

4.2.5. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK プロファイルの評価より，体内動態は非線形であることが示され，用量増加または投与回数増加とともに曝露量の増加が認められた。抗体の体内動態は一般的に非線形を示し，ゲムツズマブ　オゾガマイシンでも確認されている。非線形の要因は，標的を介した体内分布に起因すると考えられており，抗体の体内分布および消失は，抗体と標的細胞との相互作用による影響に加え，抗体の FcRn への結合による影響も受ける。

本治験中，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は 0.4～2.4 mg/m^2 の範囲であり，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の曝露量は投与量および投与期間とともに増加した。$t_{½}$ は濃度に依存し，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 G544 抗体の濃度増加および投与回数増加によってクリアランスは増加し，$t_{½}$は短くなることが示された。イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 4 週に 1 回投与した場合, 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 G544 の投与 1 日目の平均 PK プロファイルはほぼ同様であったが，

イノツズマブ　オゾガマイシンの $t_{½}$の平均値（17.1 時間，変動係数 28.6%）は総カリケアマイシン（79.8 時間，変動係数 73.7%）および G544（67.3 時間，変動係数 52.0%）より短かった。この差異は，イノツズマブ　オゾガマイシンの定量限界（52.2 ng/mL）がイノツズマブ　オゾガマイシンの構成成分の定量限界（総カリケアマイシン 5 ng/mL および G544 27.4 ng/mL）と比べて高かったことを反映したものと考えられた。イノツズマブ　オゾガマイシンの $t_{½}$は実測値より過小評価された値である可能性が示唆された。

非結合カリケアマイシンの曝露量は部分的にしか測定できず，低い濃度であった。全般に，すべての投与群からの平均濃度は 2 ng/mL に満たず，また 1.8 mg/m^2 を 4 週に 1 回投与した群からの平均濃度は 1 ng/mL に満たなかったことから，明確な体内動態プロファイルは観察されなかった。全体では，非結合カリケアマイシンの曝露量は投与日数増加とともに増加するようであった。

イノツズマブ　オゾガマイシン投与後，B 細胞飽和データから，循環血中 B 細胞数の減少に加え，循環血中リンパ球の CD22 陽性発現の平均蛍光強度低下が示された。これらの所見はイノツズマブ　オゾガマイシン初回投与後に観察され，2 回目の投与後に更に顕著になるようであった。今後フローサイトメトリーを用いて CD22 陽性発現を評価する場合，CD19 陽性細胞に関連する事象も含めて評価することは有用であると考えられる。

発現率が 15%を超えて発現した有害事象については，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曝露量の有害事象プロファイルに対する解析から，血小板減少症，発熱および嘔吐には臨床的に意義のある関連性が示唆された。

腫瘍縮小効果ごとに被験者を分類すると，総カリケアマイシンの見かけのクリアランス減少および AUC_{tau} 増加は，CR および PR の達成と関連する傾向が認められた。

4.3. 結論

用量漸増コホートの成績から，イノツズマブ　オゾガマイシンの MTD は 1.8 mg/m^2 と決定した。

全般的に，NHL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンは忍容可能であり，抗腫瘍効果が期待されることが示された。安全性プロファイルの特徴は，血液に関連する事象ならびに低 Grade の肝機能検査異常，胃腸障害および一般・全身障害であったが，これらは本治験の対象集団では許容可能であると考えられた。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK 評価の結果より，体内動態は非線形を示し，用量または投与回数の増加とともに曝露量が増加した。抗腫瘍効果は，FL 患者および DLBCL 患者のいずれにおいても期待されることが示された。

5. B1931003（3129K2-1105-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.3）

治験の標題：CD22 陽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 R-CVP または R-GDP の併用投与による非盲検第 1 相試験

5.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他，計 30 名

治験実施施設：9 ヵ国，23 施設［カナダ（3 施設），米国（6 施設），香港（1 施設），日本（3 施設），大韓民国（2 施設），シンガポール（1 施設），ベルギー（3 施設），フランス（2 施設），英国（2 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2010 年 3 月 18 日～2014 年 3 月 12 日（Primary Completion Date：2013 年 7 月 17 日）

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

主要目的：CD22 陽性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンに免疫化学療法レジメンである R-CVP（リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone）または R-GDP（リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン）を併用したときの忍容性，初期安全性プロファイル，最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）および次試験での推奨用量を決定する。

副次目的：

- CD22 陽性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP または R-GDP を併用し，奏効率（objective response rate：ORR），無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）および全生存期間（overall survival：OS）により抗腫瘍効果の予備的データを得る。
- 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 を併用したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP または R-GDP を併用したときの効果の予測因子物質を検討する。

探索的目的：

- イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP または R-GDP を併用したときの奏効期間（duration of response : DR），腫瘍増悪までの期間（time to tumor progression : TTP），治療成功期間（time to treatment failure：TTF）を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，イノツズマブ　オゾガマイシンを R-CVP または R-GDP と併用したときの安全性および忍容性を評価する非盲検，複数投与群，第 1 相試験として実施した。

本治験は以下の 3 つのパートで構成した。

パート 1：用量を漸増し予備的な MTD を決定する（用量漸増コホート）。

パート 2：MTD を確認する（MTD 確認コホート）。

パート 3：予備的な有効性データを得る［予備的有効性コホート（MTD 拡大コホート）］。

パート 1 では，用量漸増コホートの第 1 群（R-CVP 併用）の被験者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシン，ビンクリスチン，prednisone およびリツキシマブの固定用量と，シクロホスファミドの用量漸増の併用について評価した。評価した用量範囲における最大用量のシクロホスファミドの忍容性が認められた場合，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量漸増についても評価することとした。また，第 2 群（R-GDP 併用）の被験者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシン，デキサメタゾンおよびリツキシマブの固定用量と，ゲムシタビンまたはシスプラチンの用量漸増の併用について評価した。評価した用量範囲における最大用量のゲムシタビンおよびシスプラチンの忍容性が認められた場合，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量漸増についても評価することとした。治験担当医師が，被験者を登録する群を選択した。1 コホートあたり 2～6 例の被験者を登録することとした。

続く MTD 確認コホートおよび MTD 拡大コホートには計 30 例の被験者を登録することとした。30 例の内訳は，MTD を確認するための被験者を約 10 例（パート 2），予備的な有効性データを得るための被験者を約 20 例（パート 3）とした。パート 3 では，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）患者 10 例以上の予備的な有効性データを確実に得られるように, 各群にさらに 10 例の被験者を登録できる規定を設けた（つまり各群最大で 30 例）。第 2 群で MTD の可能性がある用量が 2 つ以上ある場合は，MTD を確認するために，MTD 確認コホートに被験者を追加登録できる規定を設けた。

被験者は約 2 年間本治験に参加した：

- 4 週のスクリーニング期間
- 5 ヵ月の投与期間
- 18 ヵ月の追跡調査期間

試験スケジュール，治験薬スケジュールおよび PK スケジュールをそれぞれ Table 5-1，Table 5-2 および Table 5-3 に示す。

予定被験者数：約 100～120 例

Table 5-1.　試験スケジュール：B1931003 試験

治験の手順	スクリーニング	Cycle 1〜3			Cycle 4〜6			投与終了時来院
		Day						
		1	2	8，15	1	2	8	最終サイクルの最終投与から 4〜6 週後
試験来院の許容日数		±3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	
同意取得	X							
選択・除外基準	X							
NHL の CD20 および CD22 免疫表現型検査	X							
病歴および背景	X							
以前の化学療法に関する記録	X							
IPI/FLIPI スコア	X							
身体的所見 [a]	X	X			X			X
B 症状およびリンパ腫の評価 [b]	X	X			X			X
ECOG PS	X	X			X			X
BSA 算出		X			X			
β-HCG[c]	X	X			X			X
バイタルサイン [d]	X	X	X		X	X		X
血液生化学的検査／電解質 [e]	X	X		X	X		X	X
CBC および分画 [f]	X	X		X	X		X	X
血液凝固検査 [g]	X							
HbsAg および抗 HCV	X							
ファーマコジェネティクス用検体 [h]	X							
ファーマコゲノミクス用検体 [i]	X							
尿検査および尿蛋白／クレアチニン比 [j]	X	X			X			X
B リンパ球サブセット検査 [k]	X							X
心電図（各時点で 3 回実施）[l]	X	薬物動態スケジュール（Table 5-3）を参照						X
LVEF 評価 [m]	X	臨床的に必要な場合						
放射線学的腫瘍評価 [n]	X	初回投与から 9 週ごとに実施						X
骨髄穿刺および／または生検 [o]	X	CR を確認するために必要な場合						X
有害事象／重篤な有害事象 [p]	モニタリングおよび記録を継続							
併用療法	モニタリングおよび記録を継続							
治験薬投与	治験薬スケジュール（Table 5-2）を参照							

β-HCG：βヒト絨毛性ゴナドトロピン，BSA：体表面積，CBC：総血球数，CR：完全奏効，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，HbsAg：B 型肝炎表面抗原，HCV：C 型肝炎ウイルス，IPI：国際予後指標，LVEF：左室駆出率，　NHL：非ホジキンリンパ腫，　MRI：磁気共鳴画像，NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準，FLIPI：濾胞性リンパ腫国際予後指標，CT：コンピュータ断層撮影，DNA：デオキシリボ核酸，RNA：リボ核酸

a 各サイクル Day 1 の投与前 1 日以内に身体検査を実施する。
b B 症状評価，肝臓と脾臓の評価および腫瘍塊の臨床評価（評価可能な場合）を含む B 症状およびリンパ腫の評価。各サイクル Day 1 の投与前 1 日以内に実施。
c 妊娠可能な女性には，βヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）血清妊娠テスト（感度 25 mIU/mL 以上）をスクリーニング時および最終来院時に行う。尿β-HCG は妊娠検査薬を用いて実施し，各サイクル Day 1 の投与前に評価する。尿の代わりに血清β-HCG テストを実施してもよい。β-HCG テストは，必要とされる全ての来院時に実施する。被験者が治験薬の投与を開始する前に，妊娠検査陰性であることを確認しなければならない。また，治験薬投与期間中に月経がなかった場合（または妊娠が疑われる場合）にも妊娠検査を実施する。各国の規制および IEC/IRB の要求に従って，追加の妊娠検査を実施する場合がある。
d バイタルサインは，投与前に 1 回，投与後に 1 回測定する。身長はスクリーニング時のみ測定する。体重は各サイクル Day 1 の投与前 72 時間以内および投与終了時に測定する。投与前の体重が直近で測定した体重と比べて±10%を超えて変動した場合は，BSA およびイノツズマブ　オゾガマイシンの投与量を再度算出する。
e 血液生化学的検査は，スクリーニング時，各サイクル開始前の 3 日以内（Cycle 1 を含む），各サイクル Day 8，Cycle 1，2，および 3 の Day 15，ならびに投与終了時来院時に実施する。Cycle 1 Day 1 の投与前検査は，スクリーニング用の血清生化学的検査を投与前 72 時間以内に実施した場合は再度実施しなくてもよい。各サイクル開始前の検査結果は投与前に確認する。ただし, 臨床検査パラメータが上昇した場合や臨床的に必要な場合は, 上昇が認められなくなるまで, またはベースライン, もしくは NCI CTCAE Grade 1 以下へ回復するまで実施しなければならない。
f CBC および分画（絶対値または割合）は，スクリーニング時，各サイクル開始前の 3 日以内（Cycle 1 を含む），各サイクルの Day 8，Cycle 1，2 および 3 の Day 15，ならびに投与終了時来院時に実施する。各サイクル開始前の検査結果は投与前に確認する。NCI CTCAE Grade 4 の血液毒性が認められた場合（または臨床的に必要な場合）には，好中球絶対数が 1000/μL 以上または血小板が 75,000/μL 以上となるまで約 2，3 日おきに CBC を繰り返す。白血球数が 500/μL 未満である場合は分画を確認する必要はない。
g 血液凝固検査：プロトロンビン時間または国際標準比，部分トロンボプラスチン時間
h （パート 2 および 3 のみ）治験薬の作用に関連する遺伝子多型を分析するために末梢血を採取する。
i （パート 2 および 3 のみ）被験者のリンパ腫を確認するための組織検体は，過去に採取されたもの（腫瘍ブロックの一部）または新鮮（生検材料）のいずれでも可とする。ホルマリン固定／パファフィン包埋の検体は，RNA 発現および DNA 遺伝子解析のために採取する。
j 尿検査をスクリーニング時，1 つおきの各サイクル前（Cycle 3 の前および Cycle 5 の前），および投与終了時来院時に実施する。Cycle 1 の Day 1 に尿検査を実施する必要はない。尿蛋白／クレアチニン比の評価をスクリーニング時，Cycle 4 の Day 1 前 2 週間以内，および投与終了時来院時に実施する。これが不可能な場合は，スポット尿の蛋白およびクレアチニンの値を用いて比を算出する。スポット尿の量が不十分で尿蛋白／クレアチニン比が算出できない場合は，24 時間蓄尿を行わなければならない。また，尿蛋白／クレアチニン比が 0.2～0.5 の場合も 24 時間蓄尿検体を採取し，尿蛋白／クレアチニン比が 0.5 以下であることを確認することが推奨される。尿検査は，同日のどの時点に実施してもよい。
k B リンパ球サブセットを測定するため，スクリーニング時またはベースライン時および投与終了時来院時に血液を採取する。CD19，CD20 および CD22 のサブセットを含めて評価する。
l 心電図：2 分以内の間隔で 3 回測定する。被験者の適格性および安全性の確認のため，治験実施施設において判読および解釈を行う。適格性の判定および安全性の確認には 3 回の測定の平均値を用いる。また，中央検査機関における解析用に ECG の写しを送付する。
m LVEF 評価：心エコー図，マルチゲート収集法スキャン，または同様の方法による駆出率測定
n 腫瘍評価：投与期間中の約 9 週ごと。胸部，腹部，骨盤（および該当する場合は頚部）の CT スキャン。必要に応じて，他の部位も測定する。CT 造影剤に対する過敏症がある場合は，CT スキャンの代わりに MRI を用いてもよいが，治験を通して同一の方法を用いる。また，治験中に造影剤に対する過敏症や造影剤の使用を妨げる有害事象（腎障害など）が発現した場合は，測定方法を途中で変更してもよい。投与終了時来院時は，その 4 週前までに得られている場合は実施しなくてもよい。
o 骨髄生検：臨床的に必要な場合はスクリーニング時に実施し，治験薬初回投与開始前 28 日以内が望ましい。骨髄生検および穿刺は CR 基準を満たした被験者に対して実施するが，治験薬初回投与開始前 28 日以内に適切な骨髄生検を実施しており，その際にリンパ腫が認められなかった被験者，若しくは CR を確認するための骨髄手順を受けている被験者は除く。
p 被験者が同意説明文書に署名および日付を記入した時点から治験を通して有害事象をモニタリングする。また，すべての被験者の有害事象は，因果関係に関わらず，治験薬の最終投与後，約 28 日間（投与終了時来院日を含む）調査する。また，治験薬投与に関連する有害事象については，有害事象が消失するか，または不可逆性であると判断されるまで追跡調査する。投与終了時来院日に治験薬関連有害事象のエビデンスが認められた被験者については，毒性が消失するまでまたは不可逆的であることが確認されるまで追跡する（治験責任医師の判断による）。重篤な有害事象の報告は被験者が本治験に参加するための文書による同意取得時から，治験薬の最終投与の 28 日後（投与終了時来院を含む）までとする。

Table 5-2.　治験薬スケジュール：B1931003 試験

Day		**Day 1**	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**
第 1 群： イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与（21 日ごとに反復投与）						
リツキシマブ（静注）	375 mg/m^2	X				
イノツズマブ　オゾガマイシン（点滴静注）[a]	0.8 mg/m^2		X			
prednisone（経口）	40 mg/m^2	X	X	X	X	X
シクロホスファミド（静注）	275～750 mg/m^2	X				
ビンクリスチン（静注）	1.4 mg/m^2 最大用量 2 mg	X				
第 2 群： イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与（21 日ごとに反復投与）		**Day 1**	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	
リツキシマブ（静注）	375 mg/m^2	X				
イノツズマブ　オゾガマイシン（点滴静注）[a]	0.8 mg/m^2		X			
デキサメタゾン（経口）	40 mg	X	X	X	X	
ゲムシタビン（静注）[b]	500～1000 mg/m^2	X				
シスプラチン（静注）[c]	37.5～75 mg/m^2	X				

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

a　毒性に応じて，0.4 mg/m^{2}および 1.3 mg/m^{2}を検討可能とした。

b　毒性に応じて，ゲムシタビンは Day 1 から Day 8 の間で分割投与可とした。

c　毒性に応じて，シスプラチンを併用しないゲムシタビンまたはゲムシタビンを併用しないシスプラチンの投与を上記レジメンの安全性と忍容性に応じて検討することとした。

Table 5-3.　薬物動態スケジュール：B1931003 試験

サイクル	**スクリーニング**	**Cycle 1**			**Cycle 3**						**Cycle 4**			**投与終了時来院**
Day		**Day 1**	**Day 2**		**Day 1**	**Day 2**			**Day 3**	**Day 8**	**Day 1**	**Day 2**		
イノツズマブ　オゾガマイシン投与時を基準とした相対的時間		-24	0	1	-24	0	1	3	24	144	-24	0	1	
リツキシマブ投与		X			X						X			
イノツズマブ　オゾガマイシン投与			X			X						X		
血清中イノツズマブ　オゾガマイシンおよびカリケアマイシンの PK（パート 2 および 3 のみ）[a]			X[b]			X[b]	X[c]	X	X	X				
リツキシマブに対する免疫反応/抗体（HAMA/HACA）およびイノツズマブ　オゾガマイシンに対する免疫反応/抗体[d]		X									X			X
CD22 飽和測定（パート 2 および 3 のみ）[f]			X	X										
12 誘導心電図[e]	X		X	X		X	X					X	X	X
投与日		-1	1		43						64			

HAMA/HACA：ヒト抗マウス抗体／ヒト抗キメラ抗体，PK：薬物動態，MTD：最大耐量

a　MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）に登録された被験者のみに必要。PK 用検体：3 mL の血清を回収するための全血（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にそれぞれ 1 mL が必要）。抗凝固剤非添加の赤色キャップバイアルに血液を採取すること。検体は可能な限り定められたポイントに採取する（許容範囲：3±0.5 時間，24±4 時間，144±12 時間）。

b　イノツズマブ　オゾガマイシンの投与開始 1 時間前に検体を採取

c　イノツズマブ　オゾガマイシンの投与終了直前に検体を採取

d　免疫反応検査は全ての被験者で必要。ベースラインまたは Cycle 1 および 4，治験薬投与前，および投与終了時来院時に実施。抗リツキシマブ抗体および抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体に用いる酵素免疫測定（ELISA）法を含む。

e　ECG：PK および CD22 用の検体採取前に 2 分以内の間隔で 3 回測定する。被験者の適格性および安全性の確認のため，治験実施施設において判読および解釈を行う。適格性の判定および安全性の確認には 3 回の測定の平均値を用いる。また，中央検査機関における解析用に ECG の写しを送付する。投与前の測定は前投与の後，投与終了時の測定はイノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注終了直前の PK 用の採血前にそれぞれ実施する。

f　MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）の被験者のみ実施する。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

他の抗がん剤による治療歴（リツキシマブおよび化学療法歴を含む）があり，CD22 陽性 NHL と診断された被験者を用量漸増コホートの適格例とした。アントラサイクリン系抗がん剤の治療対象とならない，未治療の CD22 陽性 NHL 患者は R-CVP 群にのみ組み入れた。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号の要約を Table 5-4 に示す。

Table 5-4.　ロット番号および処方番号：B1931003 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン	20 mL バイアル，凍結乾燥製剤，4 mg/バイアル	10-085820	D1005088
	10 mL 褐色バイアル，凍結乾燥製剤，4 mg/バイアル	2007B0115	0932515J
リツキシマブ	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	11-001016	A1001311
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	10-086988	A1001311
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	H0076B01	92312910992
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	H0057B01	92312910992
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	12-000386	A1001311
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	B5102B01	9207975
	注射溶液として 500 mg 濃縮製剤	11-007558	A1001311
シクロホスファミド	500 mg 静注用，1 バイアル×500 mg	9K629D	9207974
	500 mg 静注用，1 バイアル×500 mg	8G583F	9207974
	500 mg 静注用，1 バイアル×500 mg	11-005977	A1001292
	500 mg 静注用，1 バイアル×500 mg	11-005978	A1001292
ビンクリスチン	2 mg/2 mL，1 バイアル	11-006832	A1100185
	2 mg/2 mL，1 バイアル	X027076AA	9207973
	2 mg/2 mL，1 バイアル	U037076AA	9207973
シスプラチン	静注用，1 mg/mL (50 mg/50 mL)	10-086654	A1001398
	静注用，1 mg/mL (50 mg/50 mL)	09G210A	9209983
	静注用，1 mg/mL (50 mg/50 mL)	11-005761	A1001398
デキサメタゾン	4 mg 錠	10-085174	A1001335
	4 mg 錠	12-000478	A1001335
	4 mg 錠	07021	9207969
	4 mg 錠	11-005763	A1001335
prednisone	20 mg，1 包装×100 錠	10-085848	A1001369
	20 mg，1 包装×100 錠	7575224	9207972
	20 mg，1 包装×100 錠	11-004401	A1001369
	20 mg，1 包装×100 錠	7504720	9207972
ゲムシタビン	注射溶液として 1000 mg 粉末	10-087640	A1001312
	注射溶液として 1000 mg 粉末	A610476A	9209984
	注射溶液として 1000 mg 粉末	12-000538	A1001312
	注射溶液として 1000 mg 粉末	10-088457	A1001312
	注射溶液として 1000 mg 粉末	11-004377	A1001312
	注射溶液として 1000 mg 粉末	12-003241	A1001312

イノツズマブ　オゾガマイシンを褐色バイアルで 2～8°C で保存した。イノツズマブ　オゾガマイシンは感光性であるため，注射液の調製および投与中は，直射日光，間接日光および蛍光灯の光を遮光した。

5.1.4.2. 用法および用量

イノツズマブ　オゾガマイシンは滅菌水，0.9%塩化ナトリウム 50 mL で調製し，1 時間（±10 分）かけて静脈内投与した。ただし，治験薬の中断を要した被験者は除く。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を中断した場合，投与を再開してもよいこととしたが，規定の用量を 1 時間（±10 分）かけて投与し，投与開始から 4 時間まで，治験薬の調製から 8 時間以内に完了することとした。

必要に応じ，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前に予想される注入症候群の発現率と重症度を軽減するために，治験実施施設で前処置薬（制吐剤を含む）を投与した。イノツズマブ　オゾガマイシン投与の約 0.5～2 時間前に，メチルプレドニゾロン（または他のコルチコステロイド）またはアセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミン（または他の抗ヒスタミン薬）を投与した。

各サイクルの Day 1 に 375 mg/m^2 の用量でリツキシマブを静脈内投与する。R-CVP および R-GDP の投与に関するガイドラインは文献に記載されている（R-CVP : Marcus et al, 2005，R-GDP : Crump et al, 2004）[a]。

5.1.4.3. 投与期間

病勢進行（progressive disease：PD）が確認されない限り，各サイクル Day 2 に 21 日（±2 日）ごとに最大で計 6 サイクル，イノツズマブ　オゾガマイシンを静脈内投与する。初回投与から 21～28 日後に，毒性評価に基づいて用量の漸増を決定する [a]。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）に登録された被験者を対象に PK 試料を採取した（Table 5-3）。適切かつ有効な生物学的分析法により，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血清中濃度を測定した。

時点別の薬物濃度の要約統計量を求め，更に本治験では正式な PK 解析は計画していなかったが，収集したデータを NHL 患者における母集団 PK モデルの最終構造の定義や PK／薬力学関係の構築に用いることとした。

薬力学的評価として，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前後の末梢リンパ球に結合する CD22 を測定した。

さらに，免疫原性の可能性を観察するため，抗リツキシマブ抗体および抗イノツズマブ抗体の検査を実施した。

---

[a] 治験実施計画書 14.3 項より補足

5.1.5.2. 有効性の評価項目

NHL に対する米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）国際治療効果判定基準を用いて，抗腫瘍効果，最良総合効果および病勢進行状態を評価した。抗腫瘍効果はコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）による腫瘍塊の測定，肝臓および脾臓径などの臨床所見，B 症状，骨髄生検などの臨床検査所見および乳酸脱水素酵素などの腫瘍活性を示す生化学的マーカーから得た情報に基づき判定した。腫瘍および臨床評価はスクリーニング時，治験薬投与期間中は約 9 週ごと，長期追跡調査来院中は約 12～24 週ごと［第 1 群では最長 2 年，第 2 群では最長 1 年または 2014 年 3 月 12 日（±7 日）まで，PD が確認されるまで，あるいは死亡時まで］に実施した。被験者の生存状況を（治験薬の初回投与から）最長 2 年，2014 年 3 月 12 日（すべての被験者において，この日の少なくとも 7 日前の生存状況を確認することとした），あるいは死亡のいずれか早い時点まで観察した。

主要評価項目は，MTD 確認コホートおよび MTD 拡大コホートの被験者における客観的奏効［完全奏効（complete response：CR）および部分奏効（partial response：PR）］とした。客観的奏効は，治験薬投与開始後 PD または再発するまでに治験担当医師判定で CR または PR を達成した被験者の割合として要約した。

副次評価項目は，用量漸増コホートおよび MTD 確認コホートおよび予備的有効性コホート（MTD 拡大コホート）の客観的奏効（用量漸増コホートのみ），PFS および OS とした。PFS は，治験薬の初回投与日から，PD（症状の増悪を含む），死亡（死因を問わない）またはリンパ腫に対する新たな抗がん治療を開始した日のうち，いずれか一番早い日までの期間と定義した。OS は，治験薬の初回投与日から，死亡（死因を問わない）までの期間と定義し，イベントが認められない被験者は最後に連絡できた時点で打ち切りとした。

探索的評価項目は DR，TTP および TTF とした。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の定義[a]：

- 発熱性好中球減少症
- 持続期間 7 日以上の Grade 4 の好中球減少症
- 持続期間 7 日以上の Grade 4 の血小板減少症
- 輸血を要する出血を伴う Grade 3 または Grade 4 の血小板減少症
- 持続時間 7 日以上の Grade 3 または Grade 4 の非血液毒性（脱毛症を除く）。臨床的に重要で治験薬に関連する Grade 3 または Grade 4 の非血液毒性は，持続期間を問わない。

[a] 治験実施計画書 14.3.4 項より補足

- Grade 3 以上の QTc 間隔の延長（治験実施施設にて 3 回の心電図測定の平均値を判読および解釈する）
- 持続期間を問わない Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）
- 持続期間 7 日を超える Grade 2 の高ビリルビン血症（1.5 × ULN を超える）
- 治験薬に関連する毒性の回復遅延により，投与再開が 7 日間を超えて遅れた場合
- Cycle 1 の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）による治療

安全性評価には有害事象の発現頻度および重症度（Grade），臨床検査値異常の発現頻度および重症度（Grade），身体的所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（electrocardiogram：ECG）および既往歴を含めた。これらの評価スケジュールを Table 5-1 に示す。

有害事象は NCI CTCAE 第 3 版に則って評価した。治験薬の最終投与後約 28 日間（投与終了時来院日を含む），因果関係を問わず有害事象の有無について被験者を観察した。さらに，治験薬と関連があるすべての有害事象を，回復または不可逆的と判断されるまで観察した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定

本治験の症例数は，統計的考察よりも臨床的考察に基づいて設定した。

5.1.6.2. 解析対象集団[a]

解析対象集団を以下に示した。

- Intent-to-treat（ITT）集団：本治験に登録したすべての被験者で構成した。
- Per-protocol（PP）集団：本治験に登録した被験者のうち，1 回以上治験薬の投与を受け，重大な治験実施計画書違反がなく，ベースライン時およびベースライン後に十分な腫瘍評価を少なくとも 1 回実施した被験者で構成した。ベースライン後に十分な腫瘍評価を受けていなくても早期進行例および早期死亡例は含めた。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 サイクル以上投与したすべての被験者で構成した。

5.1.6.3. 統計解析

有効性の主要な要約統計量は，MTD 確認コホートおよび MTD 拡大コホートの被験者における ORR（CR および PR の被験者の割合）で，治験薬投与開始後 PD または再発するまでに治験担当医師判定で CR または PR を達成した被験者の割合とした。

[a] 総括報告書本文 11.1 項より補足

有効性の副次解析では，用量漸増コホート，MTD 確認コホートおよび MTD 拡大コホートの ORR（用量漸増コホートのみ），PFS および OS の推定値を求めた。

OS および PFS の推定値は Kaplan-Meier 法により算出し，6，12 および 24 ヵ月目の生存確率および生存期間の中央値［95%信頼区間（confident interval：CI）を含む］を算出した。

DR，TTP および TTF 等の他の time to event 評価項目についても，Kaplan-Meier 法を用いて推定値を求めた。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳，治験中止理由および治験薬投与中止理由を第 1 群および第 2 群それぞれについて Table 5-5 および Table 5-6 に要約した。

第 1 群には 48 例の被験者を登録した。このうち 33 例（68.8%）が治験を完了し，22 例（45.8%）が投与期間を完了した。第 2 群には 55 例の被験者を登録した。このうち 25 例（45.5%）が治験を完了し，21 例（38.2%）が投与期間を完了した。

第 1 群の ITT 集団および安全性解析対象集団はいずれも 48 例（100%）で，PP 集団は 46 例（95.8%）であった。PP 集団の基準を満たしていなかった 2 例は ITT 集団には含まれたが PP 集団には含まれなかった。

第 2 群の ITT 集団および安全性解析対象集団はいずれも 55 例（100%）で，PP 集団は 53 例（96.4%）であった。PP 集団の基準を満たしていなかった 2 例は ITT 集団には含まれたが PP 集団には含まれなかった。

Table 5-5.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）の被験者の内訳および治験／投与中止の理由の要約 : B1931003 試験（ITT 集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
被験者の内訳 中止理由	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度リンパ腫 (N=27)	中悪性度リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
投与期間を完了[a]	3 (100)	2 (66.7)	16 (42.1)	1 (25.0)	17 (63.0)	5 (23.8)	10 (62.5)	12 (37.5)	22 (45.8)
投与中止	0	1 (33.3)	22 (57.9)	3 (75.0)	10 (37.0)	16 (76.2)	6 (37.5)	20 (62.5)	26 (54.2)
有害事象	0	1 (33.3)	11 (28.9)	1 (25.0)	7 (25.9)	6 (28.6)	3 (18.8)	10 (31.3)	13 (27.1)
疾患進行	0	0	7 (18.4)	2 (50.0)	2 (7.4)	7 (33.3)	3 (18.8)	6 (18.8)	9 (18.8)
被験者の要望	0	0	2 (5.3)	0	1 (3.7)	1 (4.8)	0	2 (6.3)	2 (4.2)
死亡	0	0	2 (5.3)	0	0	2 (9.5)	0	2 (6.3)	2 (4.2)
治験完了	2 (66.7)	3 (100)	26 (68.4)	2 (50.0)	24 (88.9)	9 (42.9)	12 (75.0)	21 (65.6)	33 (68.8)
治験中止	1 (33.3)	0	12 (31.6)	2 (50.0)	3 (11.1)	12 (57.1)	4 (25.0)	11 (34.4)	15 (31.3)
被験者の要望	0	0	1 (2.6)	1 (25.0)	0	2 (9.5)	1 (6.3)	1 (3.1)	2 (4.2)
死亡	1 (33.3)	0	11 (28.9)	1 (25.0)	3 (11.1)	10 (47.6)	3 (18.8)	10 (31.3)	13 (27.1)

例数（%）

CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CMC1.3：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CTX375：シクロホスファミド 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX550：シクロホスファミド 550 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX750：シクロホスファミド 750 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，NHL：非ホジキンリンパ腫，PRED40：prednisone 40 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1～Day 5 に投与，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，VCR1.4：ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与

a 「投与期間を完了」とは，被験者が予定投与サイクル数（最大 6 サイクル）を完了したことを意味する。「治験完了」とは，被験者が予定追跡調査期間（治験薬投与中止から 1 年以上）を完了したことを意味する。

Table 5-6.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）の被験者の内訳および治験／投与中止の理由の要約：B1931003 試験（ITT 集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
被験者の内訳 中止理由	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 dFdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 dFdC500 (N=4)	低悪性度リンパ腫 (N=21)	中悪性度リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)
投与期間を完了 [a]	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	11 (30.6)	2 (50.0)	7 (33.3)	14 (41.2)	14 (51.9)	7 (25.0)	21 (38.2)
投与中止	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	25 (69.4)	2 (50.0)	14 (66.7)	20 (58.8)	13 (48.1)	21 (75.0)	34 (61.8)
有害事象	0	3 (50.0)	2 (66.7)	14 (38.9)	0	8 (38.1)	11 (32.4)	8 (29.6)	11 (39.3)	19 (34.5)
疾患進行	1 (16.7)	0	0	6 (16.7)	2 (50.0)	2 (9.5)	7 (20.6)	4 (14.8)	5 (17.9)	9 (16.4)
被験者の要望	0	0	0	3 (8.3)	0	2 (9.5)	1 (2.9)	0	3 (10.7)	3 (5.5)
治験責任医師の決定	1 (16.7)	0	0	1 (2.8)	0	1 (4.8)	1 (2.9)	1 (3.7)	1 (3.6)	2 (3.6)
その他 [b]	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (4.8)	0	0	1 (3.6)	1 (1.8)
治験完了	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (66.7)	15 (41.7)	2 (50.0)	11 (52.4)	14 (41.2)	13 (48.1)	12 (42.9)	25 (45.5)
治験中止	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	21 (58.3)	2 (50.0)	10 (47.6)	20 (58.8)	14 (51.9)	16 (57.1)	30 (54.5)
被験者の要望	0	0	0	4 (11.1)	0	2 (9.5)	2 (5.9)	0	4 (14.3)	4 (7.3)
死亡	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	15 (41.7)	2 (50.0)	7 (33.3)	16 (47.1)	12 (44.4)	11 (39.3)	23 (41.8)
追跡不能	0	1 (16.7)	0	1 (2.8)	0	1 (4.8)	1 (2.9)	1 (3.7)	1 (3.6)	2 (3.6)
その他 [b]	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	0	1 (1.8)

例数（%）

CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，DDP37.5：シスプラチン 37.5 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP50：シスプラチン 50 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP75：シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，dFdC500：ゲムシタビン 500 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，dFdC1000：ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DM40：デキサメタゾン 40 mg を 3 週ごとに Day 1～Day 4 に投与，NHL：非ホジキンリンパ腫，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与

a　「投与期間を完了」とは，被験者が予定投与サイクル数（最大 6 サイクル）を完了したことを意味する。「治験完了」とは，被験者が予定追跡調査期間（治験薬投与中止から 1 年以上）を完了したことを意味する。

b　治験責任医師の要望により中止

5.2.2. 有効性の結果

MTD 確認コホートおよび MTD 拡大コホートにおける ORR を，第 1 群および第 2 群それぞれについて Table 5-7 および Table 5-8 に要約した。

第 1 群（パート 2 および 3）32 例の ORR は 81.3%（95%CI：63.56%, 92.79%）であった。パート 1～3 を含む治験全体では，MTD で投与された被験者は 38 例で，その ORR は 84.2%（95%CI：68.75%, 93.98%）であり，奏効例の内訳は CR 9 例（23.7%），PR 23 例（60.5%）であった。

第 2 群（パート 2 および 3）28 例の ORR は 53.6%（95%CI：33.87%, 72.49%）であった。パート 1～3 を含む治験全体では，MTD で投与された被験者は 36 例で，その ORR は 50.0%（95%CI：32.92%, 67.08%）であり，奏効例の内訳は CR 5 例（13.9%），PR 13 例（36.1%）であった。

Table 5-7.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）の奏効率および最良総合効果の要約：B1931003 試験（ITT 集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度リンパ腫 (N=27)	中悪性度リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
ORR (CR+PR)	3 (100)	3 (100)	32 (84.2)	1 (25.0)	27 (100)	12 (57.1)	13 (81.3)	26 (81.3)	39 (81.3)
95%CI	29.24, 100.0	29.24, 100.0	68.75, 93.98	0.63, 80.59	87.23, 100.0	34.02, 78.18	54.35, 95.95	63.56, 92.79	67.37, 91.05
最良総合効果									
CR	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (23.7)	1 (25.0)	11 (40.7)	2 (9.5)	5 (31.3)	8 (25.0)	13 (27.1)
PR	1 (33.3)	2 (66.7)	23 (60.5)	0	16 (59.3)	10 (47.6)	8 (50.0)	18 (56.3)	26 (54.2)
SD	0	0	2 (5.3)	0	0	2 (9.5)	0	2 (6.3)	2 (4.2)
PD	0	0	4 (10.5)	2 (50.0)	0	6 (28.6)	2 (12.5)	4 (12.5)	6 (12.5)
評価せず	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.8)	1 (6.3)	0	1 (2.1)

95%CI は二項分布に基づく正確な CI を用いて算出した。　例数（%）

1 例の被験者では投与後 X 線評価を行わなかったため，最良総合効果は報告されなかった。

CI：信頼区間，CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CMC1.3：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CR：完全奏効，CTX375：シクロホスファミド 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX550：シクロホスファミド 550 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX750：シクロホスファミド 750 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，ITT：intent-to-treat，NHL：非ホジキンリンパ腫，ORR：奏効率，PRED40：prednisone 40 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1～Day 5 に投与，PD：病勢進行（明確な臨床上の進行），PR：部分奏効，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，SD：安定，VCR1.4：ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与

Table 5-8.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）の奏効率および最良総合効果の要約：B1931003 試験（ITT 集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFDC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度リンパ腫 (N=21)	中悪性度リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)
ORR (CR+PR)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	18 (50.0)	1 (25.0)	14 (66.7)	15 (44.1)	14 (51.9)	15 (53.6)	29 (52.7)
95%CI	22.28, 95.67	22.28, 95.67	9.43, 99.16	32.92, 67.08	0.63, 80.59	43.03, 85.41	27.19, 62.11	31.95, 71.33	33.87, 72.49	38.80, 66.35
最良総合効果										
CR	4 (66.7)	1 (16.7)	0	5 (13.9)	1 (25.0)	4 (19.0)	7 (20.6)	8 (29.6)	3 (10.7)	11 (20.0)
PR	0	3 (50.0)	2 (66.7)	13 (36.1)	0	10 (47.6)	8 (23.5)	6 (22.2)	12 (42.9)	18 (32.7)
SD	1 (16.7)	2 (33.3)	0	10 (27.8)	1 (25.0)	4 (19.0)	10 (29.4)	6 (22.2)	8 (28.6)	14 (25.5)
PD	1 (16.7)	0	1 (33.3)	5 (13.9)	1 (25.0)	2 (9.5)	6 (17.6)	5 (18.5)	3 (10.7)	8 (14.5)
評価せず	0	0	0	3 (8.3)	1 (25.0)	1 (4.8)	3 (8.8)	2 (7.4)	2 (7.1)	4 (7.3)

95%CI は二項分布に基づく正確な CI を用いて算出した。　例数 (%)

CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，DDP37.5：シスプラチン 37.5 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP50：シスプラチン 50 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP75：シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CI：信頼区間，CR：完全奏効，dFdC500：ゲムシタビン 500 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，dFdC1000：ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DM40：デキサメタゾン 40 mg を 3 週ごとに Day 1～Day 4 に投与，ITT：intent-to-treat，NHL：非ホジキンリンパ腫，ORR：奏効率，PD：病勢進行（明確な臨床上の進行），PR：部分奏効，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，SD：安定

第 1 群の用量漸増コホート（パート 1）16 例の ORR は 81.3%（95%CI：54.35%, 95.95%）であった。最良総合効果の内訳は，CR 5 例（31.3%），PR 8 例（50.0%）および PD 2 例（12.5%）であった。第 2 群の用量漸増コホート（パート 1）27 例の ORR は 51.9%（95%CI：31.95%, 71.33%）であった。最良総合効果の内訳は，CR 8 例（29.6%），PR 6 例（22.2%），SD 6 例（22.2%）および PD 5 例（18.5%）であった。

PFS の中央値について，第 1 群の用量漸増コホート（パート 1）16 例では 16.36 ヵ月（95%CI：4.40 ヵ月, 23.3 ヵ月）であり，MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）計 32 例では 14.63 ヵ月（95%CI：5.13 ヵ月, 推定不能）であった。第 2 群の用量漸増コホート（パート 1）27 例では 10.12 ヵ月（95%CI：3.45 ヵ月, 28.12 ヵ月）であり，MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）計 28 例では, 6.14 ヵ月（95%CI：4.44 ヵ月, 10.64 ヵ月）であった。

OS の中央値について, 第 1 群の用量漸増コホート（パート 1）16 例では推定不能（95%CI：11.70 ヵ月, 推定不能）であり，MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）計 32 例でも推定不能（95%CI：24.51 ヵ月, 推定不能）であった。また，中悪性度リンパ腫を有する被験者でのみ推定でき，その推定値は 24.5 ヵ月（95%CI：5.49 ヵ月, 推定不能）であった。

第 2 群の OS の中央値について，用量漸増コホート（パート 1）27 例で推定不能（95%CI：7.03 ヵ月, 推定不能）であり，MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）計 28 例でも推定不能（95%CI：8.38 ヵ月, 推定不能）であった。また，中悪性度リンパ腫を有する被験者でのみ算出でき，その推定値は 14.0 ヵ月（95%CI：8.38 ヵ月, 推定不能）であった。

すべての被験者の DR の中央値は，第 1 群（48 例）および第 2 群（55 例）それぞれ 18.4 ヵ月および 10.1 ヵ月であり，TTP の中央値はそれぞれ 23.4 ヵ月および 10.9 ヵ月，TTF の中央値はそれぞれ 4.7 ヵ月および 4.3 ヵ月であった。

第 1 群の被験者のうち，前治療の最良総合効果が CR または PR であった被験者（34 例）の ORR は 85.3%であり，SD または PD であった被験者（8 例）では 62.5%，不明であった被験者（5 例）では 100%であった。第 2 群では，前治療の最良総合効果が CR または PR であった被験者（27 例）の ORR は 74.1%，SD または PD であった被験者（23 例）では 34.8%，不明であった被験者（5 例）では 20.0%であった。

第 1 群の被験者のうち，国際予後指標（International Prognostic Index：IPI）スコアが 0～1 の被験者（4 例）の ORR は 75.0%，IPI スコアが 2 の被験者（3 例）では 0%，IPI スコアが 3 以上の被験者（14 例）では 64.3%であった。第 2 群の被験者では，IPI スコアが 0～1 の被験者（11 例）の ORR は 54.5%，IPI スコアが 2 の被験者（13 例）では 46.2%，IPI スコアが 3 以上の被験者（10 例）では 30.0%であった。

5.2.3. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度は Cycle 3 の投与開始後 1～3 時間で認められた。平均血清中濃度は第 1 群および第 2 群でそれぞれ 214 ng/mL および 283 ng/mL であり，Cycle 3 の投与開始後 24 時間までではそれぞれ 110 ng/mL および 154 ng/mL であった。血清中濃度は Cycle 3

Day 8 までに定量限界未満となった。被験者間のばらつきを示す変動係数は 33%～53%の範囲であった。

総カリケアマイシンの最高血清中濃度は Cycle 3 の投与開始後 1～3 時間で認められた。平均血清中濃度は第 1 群および第 2 群でそれぞれ 32.4 ng/mL および 30.7 ng/mL であり，Cycle 3 の投与開始後 24 時間まででではそれぞれ 21.7 ng/mL および 20 ng/mL であった。Cycle 3 Day 8 まで平均血清中濃度は第 1 群および第 2 群でそれぞれ 7.6 ng/mL および 7.1 ng/mL であった。被験者間のばらつきを示す変動係数は 20%～48%の範囲であった。

非結合カリケアマイシンの血清中濃度は，両群とも概して定量限界未満であった。薬力学的解析では，広範な前投与を行っていたことから解釈可能なデータが得られず，十分数の循環血中 B 細胞のない多くの被験者が解析対象となった。したがって，これらの解析結果は総括報告書には記載しなかった。

検討対象とした被験者 100 例中，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前に抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体が検出されたのは 9 例（9%）であり，このうち 3 例ではイノツズマブ　オゾガマイシン投与後にも抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体が検出された［すなわち，全体では 100 例中 3 例（3%）］。9 例中 6 例では低抗体価の抗体が投与前から存在していたが，投与後は検出されなかった。ベースラインと比較して，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体が認められた陽性例 3 例の抗体価は，投与期間中に低下した。酵素免疫測定法における循環血中の薬物による干渉の可能性については明らかにされていないが，3 例いずれにおいても抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体産生に確実に起因する臨床症状は認められなかった。

抗リツキシマブ抗体は検出されなかった。

5.2.4. 安全性および忍容性の結果

5.2.4.1. 用量制限毒性

第 1 群の用量漸増コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 mg/m^2 または 1.3 mg/m^2）と R-CVP および漸増用量のシクロホスファミド（375～750 mg/m^2）を併用投与した。コホート 1（シクロホスファミド 375 mg/m^2, イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2, 3 例）およびコホート 2（シクロホスファミド 550 mg/m^2, イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2, 3 例）では，DLT は認められなかった。コホート 3（シクロホスファミド 750 mg/m^2，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2, 6 例）では, 1 件の DLT が報告された（G-CSF を要する Grade 4 の好中球減少症）。コホート 4（シクロホスファミド 750 mg/m^2，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2，4 例）では，4 例中 2 例に 3 件の DLT［急性肝炎および血小板減少症（同一被験者で報告）ならびに好中球減少症］が認められた。第 1 群の MTD は，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2，シクロホスファミド 750 mg/m^2，リツキシマブ 375 mg/m^2，ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 および prednisone 40 mg/m^2 の 3 週ごとの併用投与とした。パート 2 では，10 例中 2 例に DLT［Grade 3 の ALT 増加および AST 増加が 1 例，G-CSF の投与を要する Grade 4 の好中球減少症が 1 例］が認められたものの，第 1 群の MTD が決定された。

第 2 群の用量漸増コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 mg/m^2）と R-GDP および漸増用量のシスプラチン（37.5～75 mg/m^2）またはゲムシタビン（500～1000 mg/m^2）を併用投与

した。コホート 1（シスプラチン 37.5 mg/m^2，ゲムシタビン 500 mg/m^2，6 例）では，DLT は認められなかった。漸増用量のゲムシタビン（シスプラチン 37.5 mg/m^2，ゲムシタビン 1000 mg/m^2）を投与したコホート 2a および漸増用量のシスプラチン（シスプラチン 50 mg/m^2，ゲムシタビン 500 mg/m^2）を投与したコホート 2b では用量漸増を継続した。コホート 2a では 3 例中 2 例に DLT（7 日を超えて再投与できなかった血小板減少症および G-CSF を要する発熱性好中球減少症）が認められ，コホート 2a は中止となった。コホート 2b では，8 例中 1 例に 2 件の DLT（発熱性好中球減少症，好中球減少症）が認められた（注意：このコホートでは，DLT の評価ができない被験者が 2 例いたため，被験者を補完した。評価ができなかった理由は，1 例は Cycle 1 終了前に疾患進行により死亡したためで，もう 1 例は Cycle 1 の間に G-CSF の予防投与を受けたためであった）。コホート 3b ではシスプラチンのさらなる漸増（シスプラチン 75 mg/m^2，ゲムシタビン 500 mg/m^2）を評価した。4 例中 2 例に 2 件の DLT（7 日を超えて再投与できなかった低カリウム血症および好中球減少性敗血症）が認められた。最後のコホートでは，シスプラチンは投与せず，ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を投与して評価した。DLT は認められなかった（6 例）。第 2 群の MTD は，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 とゲムシタビン 500 mg/m^2，シスプラチン 50 mg/m^2 およびデキサメタゾン 40 mg の 3 週ごとの併用投与とした。パート 2 では，10 例中 3 例に DLT［血小板減少症が 2 例および発熱性好中球減少症が 2 例］が認められ，第 2 群の MTD が決定された。

5.2.4.2. 有害事象

第 1 群では 48 例中 48 例（100%）に有害事象が発現した。重篤な有害事象は 15 例（31.3%），Grade 3 の有害事象は 13 例（27.1%），Grade 4 の有害事象は 28 例（58.3%），Grade 5 の有害事象は 2 例（4.2%）に発現した。有害事象により投与中止に至ったのは 13 例（27.1%）で，休薬に至ったのは 26 例（54.2%），減量に至ったのは 8 例（16.7%）であった。

第 2 群では 55 例中 55 例（100%）に有害事象が発現した。重篤な有害事象は 25 例（45.5%），Grade 3 の有害事象は 11 例（20.0%），Grade 4 の有害事象は 39 例（70.9%），Grade 5 の有害事象は 3 例（5.5%）に発現した。有害事象により投与中止に至ったのは 20 例（36.4%）で，休薬に至ったのは 37 例（67.3%），減量に至ったのは 18 例（32.7%）であった。

第 1 群で最も多く発現した有害事象の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 44 例（91.7%）」で，次いで「胃腸障害 43 例（89.6%）」，「神経系障害 35 例（72.9%）」であった。最も多く発現した有害事象（基本語）は血小板減少症 40 例（83.3%）で，次いで好中球減少症 37 例（77.1%），白血球減少症 31 例（64.6%）であった。「血液およびリンパ系障害」以外では便秘 29 例（60.4%），疲労 24 例（50.0%），悪心および AST 増加各 21 例（43.8%）が多く見られた（Table 5-9）。

第 2 群で最も多く発現した有害事象の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 50 例（90.9%）」で，次いで「胃腸障害 48 例（87.3%）」，「一般・全身障害および投与部位の状態 44 例（80.0%）」であった。最も多く発現した有害事象（基本語）は血小板減少症 48 例（87.3%）で，次いで好中球減少症 39 例（70.9%），疲労 29 例（52.7%）であった。「血液およびリンパ系障害」以外では疲労 29 例（52.7%），悪心 25 例（45.5%）および便秘 24 例（43.6%）が多く見られた（Table 5-10）。

第 1 群で治験薬と関連がある有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 43 例（89.6%）」で，次いで「胃腸障害 37 例（77.1%）」，「一般・全身障害および投与部位の状態 32 例（66.7%）」であった。最も多く発現した治験薬と関連がある有害事象（基本語）

は血小板減少症 40 例（83.3%）で，次いで好中球減少症 37 例（77.1%），白血球減少症 31 例（64.6%）であった。「血液およびリンパ系障害」以外では便秘 23 例（47.9%），疲労 22 例（45.8%）および悪心 21 例（43.8%）が多く見られた（Table 5-11）。

第 2 群で治験薬と関連がある有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 50 例（90.9%）」で，次いで「胃腸障害 36 例（65.5%）」および「一般・全身障害および投与部位の状態 32 例（58.2%）」であった。最も多く発現した治験薬と関連がある有害事象（基本語）は血小板減少症 47 例（85.5%）で，次いで好中球減少症 38 例（69.1%），貧血 21 例（38.2%）であった。「血液およびリンパ系障害」以外では疲労 20 例（36.4%），悪心 18 例（32.7%）および便秘 12 例（21.8%）が多く見られた（Table 5-12）。

5.2.4.3. Grade 3 以上の有害事象[a]

第 1 群では，Grade 3 以上の因果関係を問わない有害事象は 48 例中 43 例（89.6%）に発現した。Grade 4 の事象は 28 例（58.3%），Grade 5 の事象は 2 例（肺炎および肺障害各 1 例）であった。Grade 3 以上の因果関係を問わない有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 40 例（83.3%）」であった。最も多く発現した有害事象（基本語）は好中球減少症 35 例（72.9%）で，次いで血小板減少症 23 例（47.9%），リンパ球減少症 22 例（45.8%），白血球減少症 21 例（43.8%）であった。

第 2 群では，Grade 3 以上の因果関係を問わない有害事象は 55 例中 53 例（96.4%）に発現した。Grade 4 の事象は 39 例（70.9%），Grade 5 の事象は 3 例（5.5%）（食道閉塞，疾患進行 2 例）であった。Grade 3 以上の因果関係を問わない有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 49 例（89.1%）」であった。最も多く発現した有害事象（基本語）は血小板減少症 41 例（74.5%）で，次いで好中球減少症 35 例（63.6%），白血球減少症 14 例（25.5%），リンパ球減少症 14 例（25.5%）であった。

第 1 群では，Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 48 例中 40 例（83.3%）に発現した。Grade 4 の事象は 28 例（58.3%），Grade 5 の事象は 1 例（肺炎）であった。Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 38 例（79.2%）」であった。最も多く発現した Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象（基本語）は好中球減少症 35 例（72.9%）で，次いで血小板減少症 23 例（47.9%），リンパ球減少症 22 例（45.8%），白血球減少症 21 例（43.8%）であった。

第 2 群では，Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 55 例中 52 例（94.5%）に発現した。Grade 4 の事象は 38 例（69.1%），Grade 5 の事象は認められなかった。Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象が最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害 48 例（87.3%）」であった。最も多く発現した Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象（基本語）は血小板減少症 41 例（74.5%）で，次いで好中球減少症 34 例（61.8%），白血球減少症 13 例（23.6%），リンパ球減少症 12 例（21.8%）であった。

[a] 総括報告書 12.2.2.2 項より引用

Table 5-9.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=27)	中悪性度 リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
すべての有害事象	3 (100)	3 (100)	38 (100)	4 (100)	27 (100)	21 (100)	16 (100)	32 (100)	48 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (100)	3 (100)	34 (89.5)	4 (100)	26 (96.3)	18 (85.7)	16 (100)	28 (87.5)	44 (91.7)
血小板減少症	3 (100)	3 (100)	31 (81.6)	3 (75.0)	26 (96.3)	14 (66.7)	15 (93.8)	25 (78.1)	40 (83.3)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	28 (73.7)	3 (75.0)	22 (81.5)	15 (71.4)	15 (93.8)	22 (68.8)	37 (77.1)
白血球減少症	3 (100)	3 (100)	23 (60.5)	2 (50.0)	20 (74.1)	11 (52.4)	14 (87.5)	17 (53.1)	31 (64.6)
リンパ球減少症	3 (100)	3 (100)	19 (50.0)	3 (75.0)	19 (70.4)	9 (42.9)	15 (93.8)	13 (40.6)	28 (58.3)
貧血	0	2 (66.7)	10 (26.3)	0	10 (37.0)	2 (9.5)	5 (31.3)	7 (21.9)	12 (25.0)
胃腸障害	3 (100)	3 (100)	33 (86.8)	4 (100)	26 (96.3)	17 (81.0)	16 (100)	27 (84.4)	43 (89.6)
便秘	2 (66.7)	2 (66.7)	21 (55.3)	4 (100)	19 (70.4)	10 (47.6)	13 (81.3)	16 (50.0)	29 (60.4)
悪心	1 (33.3)	0	18 (47.4)	2 (50.0)	13 (48.1)	8 (38.1)	7 (43.8)	14 (43.8)	21 (43.8)
嘔吐	0	0	11 (28.9)	0	8 (29.6)	3 (14.3)	2 (12.5)	9 (28.1)	11 (22.9)
下痢	0	0	7 (18.4)	1 (25.0)	3 (11.1)	5 (23.8)	1 (6.3)	7 (21.9)	8 (16.7)
腹部不快感	0	0	4 (10.5)	1 (25.0)	2 (7.4)	3 (14.3)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
腹痛	0	0	5 (13.2)	0	3 (11.1)	2 (9.5)	0	5 (15.6)	5 (10.4)
口内炎	0	1 (33.3)	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
神経系障害	2 (66.7)	3 (100)	27 (71.1)	3 (75.0)	23 (85.2)	12 (57.1)	14 (87.5)	21 (65.6)	35 (72.9)
末梢性ニューロパチー	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (21.1)	0	8 (29.6)	3 (14.3)	5 (31.3)	6 (18.8)	11 (22.9)
感覚鈍麻	0	2 (66.7)	8 (21.1)	0	9 (33.3)	1 (4.8)	5 (31.3)	5 (15.6)	10 (20.8)
味覚異常	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (15.8)	1 (25.0)	7 (25.9)	2 (9.5)	5 (31.3)	4 (12.5)	9 (18.8)
頭痛	0	1 (33.3)	6 (15.8)	0	4 (14.8)	3 (14.3)	1 (6.3)	6 (18.8)	7 (14.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	2 (66.7)	28 (73.7)	2 (50.0)	19 (70.4)	15 (71.4)	10 (62.5)	24 (75.0)	34 (70.8)
疲労	0	2 (66.7)	21 (55.3)	1 (25.0)	14 (51.9)	10 (47.6)	5 (31.3)	19 (59.4)	24 (50.0)
発熱	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (21.1)	0	8 (29.6)	2 (9.5)	2 (12.5)	8 (25.0)	10 (20.8)
倦怠感	2 (66.7)	0	7 (18.4)	0	6 (22.2)	3 (14.3)	4 (25.0)	5 (15.6)	9 (18.8)
臨床検査	2 (66.7)	3 (100)	25 (65.8)	2 (50.0)	21 (77.8)	11 (52.4)	11 (68.8)	21 (65.6)	32 (66.7)
AST 増加	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (42.1)	1 (25.0)	15 (55.6)	6 (28.6)	7 (43.8)	14 (43.8)	21 (43.8)
ALT 増加	1 (33.3)	2 (66.7)	13 (34.2)	1 (25.0)	12 (44.4)	5 (23.8)	6 (37.5)	11 (34.4)	17 (35.4)

Table 5-9.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=27)	中悪性度 リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
血中 ALP 増加	1 (33.3)	2 (66.7)	9 (23.7)	1 (25.0)	9 (33.3)	4 (19.0)	7 (43.8)	6 (18.8)	13 (27.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (13.2)	1 (25.0)	5 (18.5)	3 (14.3)	4 (25.0)	4 (12.5)	8 (16.7)
心電図 QT 延長	0	0	5 (13.2)	0	1 (3.7)	4 (19.0)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	2 (66.7)	24 (63.2)	4 (100)	20 (74.1)	12 (57.1)	13 (81.3)	19 (59.4)	32 (66.7)
食欲減退	1 (33.3)	2 (66.7)	11 (28.9)	1 (25.0)	10 (37.0)	5 (23.8)	6 (37.5)	9 (28.1)	15 (31.3)
高血糖	0	2 (66.7)	7 (18.4)	1 (25.0)	7 (25.9)	3 (14.3)	6 (37.5)	4 (12.5)	10 (20.8)
低カリウム血症	0	0	8 (21.1)	0	2 (7.4)	6 (28.6)	0	8 (25.0)	8 (16.7)
低リン酸血症	0	0	4 (10.5)	1 (25.0)	2 (7.4)	3 (14.3)	3 (18.8)	2 (6.3)	5 (10.4)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	1 (33.3)	22 (57.9)	1 (25.0)	17 (63.0)	9 (42.9)	7 (43.8)	19 (59.4)	26 (54.2)
鼻咽頭炎	0	1 (33.3)	3 (7.9)	1 (25.0)	5 (18.5)	0	4 (25.0)	1 (3.1)	5 (10.4)
上気道感染	0	1 (33.3)	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	1 (6.3)	4 (12.5)	5 (10.4)
肝胆道系障害	2 (66.7)	2 (66.7)	17 (44.7)	2 (50.0)	19 (70.4)	4 (19.0)	12 (75.0)	11 (34.4)	23 (47.9)
高ビリルビン血症	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (34.2)	1 (25.0)	15 (55.6)	3 (14.3)	10 (62.5)	8 (25.0)	18 (37.5)
肝障害	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (18.4)	1 (25.0)	8 (29.6)	2 (9.5)	7 (43.8)	3 (9.4)	10 (20.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (42.1)	2 (50.0)	13 (48.1)	9 (42.9)	9 (56.3)	13 (40.6)	22 (45.8)
脱毛症	1 (33.3)	2 (66.7)	9 (23.7)	0	8 (29.6)	4 (19.0)	5 (31.3)	7 (21.9)	12 (25.0)
発疹	1 (33.3)	0	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7)	17 (44.7)	2 (50.0)	9 (33.3)	12 (57.1)	7 (43.8)	14 (43.8)	21 (43.8)
咳嗽	0	1 (33.3)	4 (10.5)	0	3 (11.1)	2 (9.5)	1 (6.3)	4 (12.5)	5 (10.4)
発声障害	0	2 (66.7)	3 (7.9)	0	3 (11.1)	2 (9.5)	4 (25.0)	1 (3.1)	5 (10.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	2 (66.7)	15 (39.5)	1 (25.0)	14 (51.9)	6 (28.6)	6 (37.5)	14 (43.8)	20 (41.7)
背部痛	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (10.5)	1 (25.0)	5 (18.5)	2 (9.5)	3 (18.8)	4 (12.5)	7 (14.6)
関節痛	2 (66.7)	0	4 (10.5)	0	5 (18.5)	1 (4.8)	2 (12.5)	4 (12.5)	6 (12.5)
精神障害	0	0	16 (42.1)	0	8 (29.6)	8 (38.1)	3 (18.8)	13 (40.6)	16 (33.3)
不眠症	0	0	12 (31.6)	0	7 (25.9)	5 (23.8)	3 (18.8)	9 (28.1)	12 (25.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (33.3)	11 (28.9)	0	9 (33.3)	4 (19.0)	3 (18.8)	10 (31.3)	13 (27.1)
免疫系障害	1 (33.3)	0	7 (18.4)	0	6 (22.2)	2 (9.5)	5 (31.3)	3 (9.4)	8 (16.7)
薬物過敏症	1 (33.3)	0	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	3 (18.8)	2 (6.3)	5 (10.4)

Table 5-9.　イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=27)	中悪性度 リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
腎および尿路障害	0	0	5 (13.2)	2 (50.0)	4 (14.8)	3 (14.3)	3 (18.8)	4 (12.5)	7 (14.6)
頻尿	0	0	3 (7.9)	2 (50.0)	2 (7.4)	3 (14.3)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
血管障害	0	0	5 (13.2)	1 (25.0)	2 (7.4)	4 (19.0)	1 (6.3)	5 (15.6)	6 (12.5)

Source：総括報告書本文 Table 41　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CMC1.3：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CTX375：シクロホスファミド 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX550：シクロホスファミド 550 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX750：シクロホスファミド 750 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，NHL：非ホジキンリンパ腫，PRED40：prednisone 40 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1～Day 5 に投与，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，VCR1.4：ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与
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，ALP：アルカリホスファターゼ

Table 5-10. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=21)	中悪性度 リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)
すべての有害事象	6 (100)	6 (100)	3 (100)	36 (100)	4 (100)	21 (100)	34 (100)	27 (100)	28 (100)	55 (100)
血液およびリンパ系障害	6 (100)	6 (100)	3 (100)	32 (88.9)	3 (75.0)	21 (100)	29 (85.3)	26 (96.3)	24 (85.7)	50 (90.9)
血小板減少症	5 (83.3)	6 (100)	3 (100)	31 (86.1)	3 (75.0)	20 (95.2)	28 (82.4)	25 (92.6)	23 (82.1)	48 (87.3)
好中球減少症	5 (83.3)	6 (100)	3 (100)	22 (61.1)	3 (75.0)	15 (71.4)	24 (70.6)	23 (85.2)	16 (57.1)	39 (70.9)
貧血	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (66.7)	13 (36.1)	2 (50.0)	9 (42.9)	15 (44.1)	16 (59.3)	8 (28.6)	24 (43.6)
リンパ球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	8 (22.2)	2 (50.0)	6 (28.6)	11 (32.4)	14 (51.9)	3 (10.7)	17 (30.9)
白血球減少症	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	8 (22.2)	2 (50.0)	6 (28.6)	9 (26.5)	10 (37.0)	5 (17.9)	15 (27.3)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (33.3)	6 (16.7)	0	3 (14.3)	4 (11.8)	2 (7.4)	5 (17.9)	7 (12.7)
胃腸障害	5 (83.3)	6 (100)	3 (100)	31 (86.1)	3 (75.0)	17 (81.0)	31 (91.2)	24 (88.9)	24 (85.7)	48 (87.3)
悪心	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (33.3)	18 (50.0)	1 (25.0)	5 (23.8)	20 (58.8)	12 (44.4)	13 (46.4)	25 (45.5)
便秘	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (100)	13 (36.1)	2 (50.0)	8 (38.1)	16 (47.1)	15 (55.6)	9 (32.1)	24 (43.6)
嘔吐	0	1 (16.7)	1 (33.3)	11 (30.6)	1 (25.0)	2 (9.5)	12 (35.3)	7 (25.9)	7 (25.0)	14 (25.5)
下痢	1 (16.7)	0	1 (33.3)	9 (25.0)	1 (25.0)	6 (28.6)	6 (17.6)	5 (18.5)	7 (25.0)	12 (21.8)
口内炎	0	1 (16.7)	0	6 (16.7)	1 (25.0)	1 (4.8)	7 (20.6)	3 (11.1)	5 (17.9)	8 (14.5)
腹痛	0	1 (16.7)	0	6 (16.7)	0	0	7 (20.6)	4 (14.8)	3 (10.7)	7 (12.7)
上腹部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (11.1)	0	1 (4.8)	5 (14.7)	3 (11.1)	3 (10.7)	6 (10.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (100)	29 (80.6)	4 (100)	16 (76.2)	28 (82.4)	21 (77.8)	23 (82.1)	44 (80.0)
疲労	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	21 (58.3)	2 (50.0)	9 (42.9)	20 (58.8)	12 (44.4)	17 (60.7)	29 (52.7)
発熱	0	2 (33.3)	2 (66.7)	12 (33.3)	2 (50.0)	7 (33.3)	11 (32.4)	8 (29.6)	10 (35.7)	18 (32.7)
末梢性浮腫	0	2 (33.3)	2 (66.7)	6 (16.7)	1 (25.0)	5 (23.8)	6 (17.6)	7 (25.9)	4 (14.3)	11 (20.0)
悪寒	1 (16.7)	1 (16.7)	0	7 (19.4)	0	3 (14.3)	6 (17.6)	4 (14.8)	5 (17.9)	9 (16.4)
無力症	2 (33.3)	0	0	4 (11.1)	0	2 (9.5)	4 (11.8)	2 (7.4)	4 (14.3)	6 (10.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	25 (69.4)	3 (75.0)	13 (61.9)	24 (70.6)	17 (63.0)	20 (71.4)	37 (67.3)
咳嗽	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	7 (19.4)	0	5 (23.8)	6 (17.6)	4 (14.8)	7 (25.0)	11 (20.0)
しゃっくり	1 (16.7)	1 (16.7)	0	5 (13.9)	2 (50.0)	3 (14.3)	6 (17.6)	6 (22.2)	3 (10.7)	9 (16.4)
呼吸困難	1 (16.7)	1 (16.7)	0	5 (13.9)	0	2 (9.5)	5 (14.7)	3 (11.1)	4 (14.3)	7 (12.7)
鼻出血	0	0	1 (33.3)	3 (8.3)	2 (50.0)	1 (4.8)	5 (14.7)	4 (14.8)	2 (7.1)	6 (10.9)

Table 5-10. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=21)	中悪性度 リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	23 (63.9)	3 (75.0)	12 (57.1)	22 (64.7)	17 (63.0)	17 (60.7)	34 (61.8)
食欲減退	1 (16.7)	2 (33.3)	0	11 (30.6)	1 (25.0)	3 (14.3)	12 (35.3)	7 (25.9)	8 (28.6)	15 (27.3)
低カリウム血症	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	8 (22.2)	2 (50.0)	3 (14.3)	11 (32.4)	10 (37.0)	4 (14.3)	14 (25.5)
高血糖	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.6)	2 (50.0)	4 (19.0)	2 (5.9)	4 (14.8)	2 (7.1)	6 (10.9)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	18 (50.0)	2 (50.0)	11 (52.4)	17 (50.0)	14 (51.9)	14 (50.0)	28 (50.9)
上気道感染	0	1 (16.7)	0	7 (19.4)	0	3 (14.3)	5 (14.7)	2 (7.4)	6 (21.4)	8 (14.5)
臨床検査	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	15 (41.7)	3 (75.0)	9 (42.9)	17 (50.0)	17 (63.0)	9 (32.1)	26 (47.3)
AST 増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0	5 (13.9)	2 (50.0)	3 (14.3)	8 (23.5)	9 (33.3)	2 (7.1)	11 (20.0)
血中 ALP 増加	0	3 (50.0)	0	2 (5.6)	1 (25.0)	3 (14.3)	3 (8.8)	5 (18.5)	1 (3.6)	6 (10.9)
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	15 (41.7)	3 (75.0)	8 (38.1)	16 (47.1)	12 (44.4)	12 (42.9)	24 (43.6)
味覚異常	1 (16.7)	0	0	6 (16.7)	0	2 (9.5)	5 (14.7)	2 (7.4)	5 (17.9)	7 (12.7)
末梢性ニューロパチー	0	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (8.3)	1 (25.0)	2 (9.5)	4 (11.8)	3 (11.1)	3 (10.7)	6 (10.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	13 (36.1)	3 (75.0)	6 (28.6)	16 (47.1)	12 (44.4)	10 (35.7)	22 (40.0)
そう痒症	0	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (8.3)	1 (25.0)	3 (14.3)	3 (8.8)	4 (14.8)	2 (7.1)	6 (10.9)
発疹	0	0	1 (33.3)	4 (11.1)	1 (25.0)	4 (19.0)	2 (5.9)	2 (7.4)	4 (14.3)	6 (10.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	11 (30.6)	1 (25.0)	5 (23.8)	12 (35.3)	8 (29.6)	9 (32.1)	17 (30.9)
傷害，中毒および合併症	3 (50.0)	2 (33.3)	0	10 (27.8)	1 (25.0)	6 (28.6)	10 (29.4)	7 (25.9)	9 (32.1)	16 (29.1)
精神障害	1 (16.7)	0	2 (66.7)	9 (25.0)	2 (50.0)	3 (14.3)	11 (32.4)	7 (25.9)	7 (25.0)	14 (25.5)
不眠症	0	0	2 (66.7)	5 (13.9)	0	1 (4.8)	6 (17.6)	3 (11.1)	4 (14.3)	7 (12.7)
血管障害	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	9 (25.0)	0	7 (33.3)	7 (20.6)	7 (25.9)	7 (25.0)	14 (25.5)
肝胆道系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	6 (16.7)	2 (50.0)	5 (23.8)	6 (17.6)	7 (25.9)	4 (14.3)	11 (20.0)
眼障害	0	1 (16.7)	0	7 (19.4)	0	3 (14.3)	5 (14.7)	2 (7.4)	6 (21.4)	8 (14.5)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0	0	7 (19.4)	0	0	8 (23.5)	5 (18.5)	3 (10.7)	8 (14.5)
心臓障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (11.1)	0	2 (9.5)	4 (11.8)	3 (11.1)	3 (10.7)	6 (10.9)

Table 5-10. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度リンパ腫 (N=21)	中悪性度リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)

Source：総括報告書本文 Table 42　　例数（%）

MedDRA/J ver 18.0

CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，DDP37.5：シスプラチン 37.5 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP50：シスプラチン 50 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, DDP75：シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, dFdC500：ゲムシタビン 500 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, dFdC1000：ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DM40：デキサメタゾン 40 mg を 3 週ごとに Day 1～Day 4 に投与，NHL：非ホジキンリンパ腫，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ

Table 5-11. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=27)	中悪性度 リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
すべての有害事象	3 (100)	3 (100)	38 (100)	4 (100)	27 (100)	21 (100)	16 (100)	32 (100)	48 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (100)	3 (100)	33 (86.8)	4 (100)	26 (96.3)	17 (81.0)	16 (100)	27 (84.4)	43 (89.6)
血小板減少症	3 (100)	3 (100)	31 (81.6)	3 (75.0)	26 (96.3)	14 (66.7)	15 (93.8)	25 (78.1)	40 (83.3)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	28 (73.7)	3 (75.0)	22 (81.5)	15 (71.4)	15 (93.8)	22 (68.8)	37 (77.1)
白血球減少症	3 (100)	3 (100)	23 (60.5)	2 (50.0)	20 (74.1)	11 (52.4)	14 (87.5)	17 (53.1)	31 (64.6)
リンパ球減少症	3 (100)	3 (100)	19 (50.0)	3 (75.0)	19 (70.4)	9 (42.9)	15 (93.8)	13 (40.6)	28 (58.3)
貧血	0	2 (66.7)	7 (18.4)	0	9 (33.3)	0	5 (31.3)	4 (12.5)	9 (18.8)
胃腸障害	3 (100)	3 (100)	28 (73.7)	3 (75.0)	25 (92.6)	12 (57.1)	15 (93.8)	22 (68.8)	37 (77.1)
便秘	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (42.1)	3 (75.0)	17 (63.0)	6 (28.6)	12 (75.0)	11 (34.4)	23 (47.9)
悪心	1 (33.3)	0	18 (47.4)	2 (50.0)	13 (48.1)	8 (38.1)	7 (43.8)	14 (43.8)	21 (43.8)
嘔吐	0	0	9 (23.7)	0	7 (25.9)	2 (9.5)	2 (12.5)	7 (21.9)	9 (18.8)
口内炎	0	1 (33.3)	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	2 (66.7)	26 (68.4)	2 (50.0)	19 (70.4)	13 (61.9)	10 (62.5)	22 (68.8)	32 (66.7)
疲労	0	2 (66.7)	19 (50.0)	1 (25.0)	13 (48.1)	9 (42.9)	5 (31.3)	17 (53.1)	22 (45.8)
倦怠感	2 (66.7)	0	6 (15.8)	0	5 (18.5)	3 (14.3)	4 (25.0)	4 (12.5)	8 (16.7)
発熱	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (15.8)	0	7 (25.9)	1 (4.8)	2 (12.5)	6 (18.8)	8 (16.7)
神経系障害	2 (66.7)	3 (100)	23 (60.5)	2 (50.0)	23 (85.2)	7 (33.3)	13 (81.3)	17 (53.1)	30 (62.5)
末梢性ニューロパチー	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (21.1)	0	8 (29.6)	3 (14.3)	5 (31.3)	6 (18.8)	11 (22.9)
感覚鈍麻	0	2 (66.7)	8 (21.1)	0	9 (33.3)	1 (4.8)	5 (31.3)	5 (15.6)	10 (20.8)
味覚異常	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (13.2)	1 (25.0)	7 (25.9)	1 (4.8)	5 (31.3)	3 (9.4)	8 (16.7)
臨床検査	2 (66.7)	3 (100)	22 (57.9)	2 (50.0)	19 (70.4)	10 (47.6)	11 (68.8)	18 (56.3)	29 (60.4)
AST 増加	2 (66.7)	2 (66.7)	14 (36.8)	1 (25.0)	14 (51.9)	5 (23.8)	7 (43.8)	12 (37.5)	19 (39.6)
ALT 増加	1 (33.3)	2 (66.7)	12 (31.6)	1 (25.0)	11 (40.7)	5 (23.8)	6 (37.5)	10 (31.3)	16 (33.3)
血中 ALP 増加	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (21.1)	1 (25.0)	9 (33.3)	3 (14.3)	7 (43.8)	5 (15.6)	12 (25.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (7.9)	1 (25.0)	5 (18.5)	1 (4.8)	4 (25.0)	2 (6.3)	6 (12.5)
肝胆道系障害	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (42.1)	2 (50.0)	18 (66.7)	4 (19.0)	12 (75.0)	10 (31.3)	22 (45.8)
高ビリルビン血症	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (34.2)	1 (25.0)	15 (55.6)	3 (14.3)	10 (62.5)	8 (25.0)	18 (37.5)

Table 5-11. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP 併用投与群（第 1 群）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与				NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +CTX375 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX550 +VCR1.4 +PRED40 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=38)	CMC1.3 +RTX375 +CTX750 +VCR1.4 +PRED40 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=27)	中悪性度 リンパ腫 (N=21)	パート 1 (N=16)	パート 2/3 (N=32)	合計 (N=48)
すべての有害事象	3 (100)	3 (100)	38 (100)	4 (100)	27 (100)	21 (100)	16 (100)	32 (100)	48 (100)
肝障害	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (18.4)	1 (25.0)	8 (29.6)	2 (9.5)	7 (43.8)	3 (9.4)	10 (20.8)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	2 (66.7)	16 (42.1)	3 (75.0)	16 (59.3)	6 (28.6)	11 (68.8)	11 (34.4)	22 (45.8)
食欲減退	1 (33.3)	2 (66.7)	9 (23.7)	1 (25.0)	9 (33.3)	4 (19.0)	6 (37.5)	7 (21.9)	13 (27.1)
高血糖	0	2 (66.7)	5 (13.2)	1 (25.0)	7 (25.9)	1 (4.8)	6 (37.5)	2 (6.3)	8 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	1 (33.3)	16 (42.1)	0	13 (48.1)	6 (28.6)	6 (37.5)	13 (40.6)	19 (39.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (26.3)	1 (25.0)	10 (37.0)	5 (23.8)	7 (43.8)	8 (25.0)	15 (31.3)
脱毛症	1 (33.3)	2 (66.7)	9 (23.7)	0	8 (29.6)	4 (19.0)	5 (31.3)	7 (21.9)	12 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (21.1)	1 (25.0)	12 (44.4)	0	4 (25.0)	8 (25.0)	12 (25.0)
関節痛	2 (66.7)	0	3 (7.9)	0	5 (18.5)	0	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (10.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7)	8 (21.1)	1 (25.0)	7 (25.9)	4 (19.0)	6 (37.5)	5 (15.6)	11 (22.9)
免疫系障害	1 (33.3)	0	7 (18.4)	0	6 (22.2)	2 (9.5)	5 (31.3)	3 (9.4)	8 (16.7)
薬物過敏症	1 (33.3)	0	4 (10.5)	0	4 (14.8)	1 (4.8)	3 (18.8)	2 (6.3)	5 (10.4)
精神障害	0	0	5 (13.2)	0	3 (11.1)	2 (9.5)	1 (6.3)	4 (12.5)	5 (10.4)

Source：総括報告書本文 Table 43　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CMC1.3：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，CTX375：シクロホスファミド 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX550：シクロホスファミド 550 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，CTX750：シクロホスファミド 750 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，NHL：非ホジキンリンパ腫，PRED40：prednisone 40 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1～Day 5 に投与，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，VCR1.4：ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，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，ALP：アルカリホスファターゼ

Table 5-12. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dfdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=21)	中悪性度 リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)
すべての有害事象	6 (100)	6 (100)	3 (100)	36 (100)	4 (100)	21 (100)	34 (100)	27 (100)	28 (100)	55 (100)
血液およびリンパ系障害	6 (100)	6 (100)	3 (100)	32 (88.9)	3 (75.0)	21 (100)	29 (85.3)	26 (96.3)	24 (85.7)	50 (90.9)
血小板減少症	5 (83.3)	6 (100)	3 (100)	30 (83.3)	3 (75.0)	19 (90.5)	28 (82.4)	25 (92.6)	22 (78.6)	47 (85.5)
好中球減少症	5 (83.3)	6 (100)	2 (66.7)	22 (61.1)	3 (75.0)	14 (66.7)	24 (70.6)	22 (81.5)	16 (57.1)	38 (69.1)
貧血	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	12 (33.3)	2 (50.0)	7 (33.3)	14 (41.2)	14 (51.9)	7 (25.0)	21 (38.2)
リンパ球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	7 (19.4)	2 (50.0)	6 (28.6)	10 (29.4)	13 (48.1)	3 (10.7)	16 (29.1)
白血球減少症	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	7 (19.4)	2 (50.0)	6 (28.6)	8 (23.5)	10 (37.0)	4 (14.3)	14 (25.5)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (33.3)	6 (16.7)	0	3 (14.3)	4 (11.8)	2 (7.4)	5 (17.9)	7 (12.7)
胃腸障害	5 (83.3)	4 (66.7)	2 (66.7)	22 (61.1)	3 (75.0)	14 (66.7)	22 (64.7)	20 (74.1)	16 (57.1)	36 (65.5)
悪心	1 (16.7)	3 (50.0)	0	13 (36.1)	1 (25.0)	5 (23.8)	13 (38.2)	9 (33.3)	9 (32.1)	18 (32.7)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	6 (16.7)	2 (50.0)	6 (28.6)	6 (17.6)	8 (29.6)	4 (14.3)	12 (21.8)
嘔吐	0	0	1 (33.3)	8 (22.2)	1 (25.0)	2 (9.5)	8 (23.5)	5 (18.5)	5 (17.9)	10 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (100)	21 (58.3)	3 (75.0)	14 (66.7)	18 (52.9)	13 (48.1)	19 (67.9)	32 (58.2)
疲労	1 (16.7)	3 (50.0)	0	14 (38.9)	2 (50.0)	6 (28.6)	14 (41.2)	8 (29.6)	12 (42.9)	20 (36.4)
発熱	0	0	2 (66.7)	4 (11.1)	1 (25.0)	4 (19.0)	3 (8.8)	3 (11.1)	4 (14.3)	7 (12.7)
臨床検査	2 (33.3)	4 (66.7)	0	10 (27.8)	3 (75.0)	8 (38.1)	11 (32.4)	12 (44.4)	7 (25.0)	19 (34.5)
AST 増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0	3 (8.3)	2 (50.0)	2 (9.5)	7 (20.6)	9 (33.3)	0	9 (16.4)
代謝および栄養障害	2 (33.3)	2 (33.3)	0	12 (33.3)	3 (75.0)	6 (28.6)	13 (38.2)	11 (40.7)	8 (28.6)	19 (34.5)
食欲減退	1 (16.7)	0	0	7 (19.4)	1 (25.0)	2 (9.5)	7 (20.6)	5 (18.5)	4 (14.3)	9 (16.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	1 (33.3)	12 (33.3)	3 (75.0)	7 (33.3)	11 (32.4)	9 (33.3)	9 (32.1)	18 (32.7)
神経系障害	0	2 (33.3)	1 (33.3)	9 (25.0)	2 (50.0)	5 (23.8)	9 (26.5)	6 (22.2)	8 (28.6)	14 (25.5)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)	1 (33.3)	10 (27.8)	1 (25.0)	5 (23.8)	9 (26.5)	5 (18.5)	9 (32.1)	14 (25.5)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	7 (19.4)	1 (25.0)	4 (19.0)	7 (20.6)	5 (18.5)	6 (21.4)	11 (20.0)
肝胆道系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (11.1)	1 (25.0)	4 (19.0)	4 (11.8)	6 (22.2)	2 (7.1)	8 (14.5)
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (11.1)	0	3 (14.3)	4 (11.8)	4 (14.8)	3 (10.7)	7 (12.7)

Source：総括報告書本文 Table 44
MedDRA/ J ver 18.0

例数（%）

Table 5-12. イノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP 併用投与群（第 2 群）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象（全 Grade）：B1931003 試験（安全性解析対象集団）

	投与					NHL の種類		試験のパート		
MedDRA 器官別大分類 基本語	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +dFdC1000 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dfdC500 (N=6)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP37.5 +dFdC1000 (N=3)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP50 +dFdC500 (N=36)	CMC0.8 +RTX375 +DM40 +DDP75 +dFdC500 (N=4)	低悪性度 リンパ腫 (N=21)	中悪性度 リンパ腫 (N=34)	パート 1 (N=27)	パート 2/3 (N=28)	合計 (N=55)

CMC0.8：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 2 に投与，DDP37.5：シスプラチン 37.5 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DDP50：シスプラチン 50 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, DDP75 : シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, dFdC500 : ゲムシタビン 500 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与, dFdC1000 : ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，DM40 : デキサメタゾン 40 mg を 3 週ごとに Day 1～Day 4 に投与， NHL : 非ホジキンリンパ腫，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，RTX375：リツキシマブ 375 mg/m^2 を 3 週ごとに Day 1 に投与，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

注目すべき有害事象：

肝臓：
器官別大分類の「肝胆道系障害」に該当する因果関係を問わない有害事象の発現頻度は第 1 群で 47.9%，第 2 群で 20.0%であった。このうち，発現の多かった事象は高ビリルビン血症（第 1 群 37.5%，第 2 群 9.1%，以下同順）および肝障害（20.8%，7.3%）であった。第 2 群では 1 例に静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）が発現した。この VOD はイノツズマブ　オゾガマイシンと R-GDP を併用投与した後に発現したが，幹細胞移植を要するものではなかった。第 1 群では 2 例が薬剤誘発性肝障害に関する Hy's Law 基準に該当した。各群で因果関係を問わない有害事象として多く（発現頻度 10%以上）報告された事象は，AST 増加（43.8%，20.0%），ALT 増加（34.4%，9.1%）および血中アルカリホスファターゼ増加（27.1%，10.9%）であった。

血液毒性：
イノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP または R-GDP の併用投与後，血小板減少症，好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症および貧血の発現が多かった。発熱性好中球減少症の発現頻度は第 1 群で 6.3%，第 2 群で 12.7%であった。第 2 群の 3 例で好中球減少性敗血症が重篤な有害事象として報告された。また第 2 群でイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび R-GDP の併用投与を 5 サイクル受けた 1 例に遅発性好中球減少症が発現した。遅発性好中球減少症はリツキシマブの市販後経験の一環として報告された（米国添付文書）。

感染症：
治験全体で 13 例に器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象が報告された［第 1 群 6 例（12.5%），第 2 群 7 例（12.7%）］。このうち 5 例は肺炎であった［第 1 群 2 例（4.2%）（肺炎および肺炎球菌性肺炎），第 2 群 3 例（5.5%）（すべて肺炎）］。

ECG/QTc 延長：
Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval, Fridericia's correction：QTcF）が 500 msec を上回った被験者はいなかった。Bazett 式による補正 QT 間隔（corrected QT interval, Bazett's correction : QTcB）が 500 msec を上回った被験者は 1 例であった。QTcF または QTcB がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はいなかった。

5.2.4.4. 死亡

治験期間中または追跡調査期間中の死亡例は 36 例（35.0%）であった。死因は 36 例中 27 例が疾患進行であり，残り 9 例はそれ以外であった。両群とも疾患進行以外の死因で 2 例以上に報告された事象はなかった。治験薬最終投与後 28 日以内の死亡例は，第 1 群が 1 例で，その死因は DLBCL に続発した心肺停止であった。第 2 群は 2 例で，その死因はいずれも疾患進行であった。

5.2.4.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は，第 1 群が 31.3%，第 2 群が 45.5%であった。比較的発現例数の多い因果関係を問わない重篤な有害事象は，第 1 群では発熱 3 例（6.3%）および発熱性好中球減少症 2 例（4.2%）であり，第 2 群では発熱性好中球減少症 7 例（12.7%）および血小板減少症 6 例（10.9%）であった。

5.2.4.6. 有害事象による投与中止

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，第 1 群が 27.1%，第 2 群が 38.2%であった。両群とも，投与中止に至った有害事象で発現例数の多かったものは血小板減少症であった。

有害事象により休薬に至った被験者の割合は，第 1 群が 54.2%，第 2 群が 67.3%であった。両群とも，休薬に至った有害事象で発現例数の多かったものは好中球減少症および血小板減少症であった。

有害事象により減量に至った被験者の割合は，第 1 群が 16.7%，第 2 群が 32.7%であった。減量に至った有害事象で発現例数の多かった事象は，第 1 群が好中球減少症（6.3%），第 2 群が血小板減少症（18.2%）であった。

5.3. 結論

- イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 は R-CVP の最大投与量（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 + prednisone 40 mg/m^2）と併用投与可能であり，この用量を MTD に決定した（第 1 群）。一方，R-GDP の最大投与量［標準的な最大投与量はリツキシマブ 375 mg/m^2 + デキサメタゾン 40 mg/m^2 + シスプラチン 75 mg/m^2 + ゲムシタビン 1000 mg/m^2（Day 1，Day 8）］とは併用投与できず，MTD はイノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 とリツキシマブ 375 mg/m^2 + デキサメタゾン 40 mg/m^2 + シスプラチン 50 mg/m^2 + ゲムシタビン 500 mg/m^2 の併用投与（Day 1）に決定した（第 2 群）。最も多く報告された DLT は第 1 群のパート 1 で好中球減少症であり，第 2 群のパート 1 で発熱性好中球減少症であった。両群のイノツズマブ　オゾガマイシンの用量（0.8 mg/m^2，21 日ごと）は，単剤またはリツキシマブとの併用で投与されるイノツズマブ　オゾガマイシンの用量（1.8 mg/m^2，28 日ごと）より少なかった。

- MTD 確認コホート（パート 2）および MTD 拡大コホート（パート 3）において，有害事象による投与中止例は，第 1 群が 10 例（31.3%），第 2 群が 13 例（46.4%）であった。

- 両群で最も多く報告された有害事象は，血液系事象（血小板減少症および好中球減少症）であった。

- ORR は両群ともに 50%を上回った。多くの有効性評価項目で，第 1 群（R-CVP 併用）は第 2 群（R-GDP 併用）よりも数値的に優れていた。しかし，試験の目的は群間比較ではなかったことから，無作為割り付けは行っておらず，ベースライン特性に多数の差異が認められ，被験者集団は不均一であった。例えば，第 2 群では，第 1 群に比べ，抗がん剤による前治療歴の多い患者が多く（3 つ以上の前治療歴を有する被験者の割合は第 2 群と第 1 群でそれぞれ 43.6%および 25%），直近の前治療に対する最良総合効果が PD であった被験者の割合が多かった（第 2 群と第 1 群でそれぞれ 29.1%および 8.3%）。したがって，有効性に認められた差は確定的ではない。さらに，症例数が少なく，被験者集団が均一でないことから，リツキシマブのみと併用投与したイノツズマブ　オゾガマイシンの過去の試験結果と有効性の結果を直接比較することができない。

- イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 と R-CVP 標準用量の併用投与の安全性および忍容性は管理可能であり，このレジメンを第 2 相推奨用量とした。この併用投与による抗腫瘍効

果は顕著であったが，このレジメンが既に確立された他の投与法よりも優れているかどうか，あるいはイノツズマブ　オゾガマイシンを他剤と併用投与するべきかを判定するには，より大規模な集団を対象としてさらに検討する必要がある。アントラサイクリン系が不適格な未治療 DLBCL 患者を対象として，このレジメンを R-CVP＋ゲムシタビンと比較する医師主導試験が実施中である。この投与法は，急性リンパ性白血病患者を対象とした医師主導試験でも検討中である。

- イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 と R-GDP の併用投与は実施可能である。低悪性度および中悪性度リンパ腫患者（難治性患者を含む）で抗腫瘍効果が認められた。しかし，最終的に第 2 相推奨用量は，標準的な R-GDP より大幅に低用量のゲムシタビンおよびシスプラチンが用いられたため，このレジメンは今後の試験では検討対象としない可能性が高い。

6. B1931004（3129K3-101-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.4）

治験の標題 : 濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型 B 細胞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を併用投与する第 1/2 相試験

6.1. 試験概要

治験実施施設 : 12 ヵ国，28 施設［オーストラリア（1 施設），ベルギー（2 施設），フランス（3 施設），ドイツ（2 施設），香港（1 施設），イタリア（1 施設），大韓民国（1 施設），オランダ（1 施設），ポーランド（1 施設），スペイン（1 施設），英国（3 施設），米国（11 施設）］

公表文献 : なし

治験期間 : 2006 年 5 月 4 日～2014 年 6 月（Primary Completion Date : 2014 年 6 月 2 日）

開発段階 : 第 1/2 相

6.1.1. 目的

主要目的 : 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma : FL）またはびまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫（diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma : DLBCL）患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブ併用投与の忍容性，初期の安全性プロファイル，および最大耐量（maximum tolerated dose : MTD）を明らかにする。

副次目的 :

- リツキシマブと併用投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態（pharmacokinetics : PK）および薬力学を評価する。
- 奏効率（objective response rate : ORR），無増悪生存期間（progression-free survival : PFS）および全生存期間（overall survival : OS）を指標として，FL または DLBCL 患者にリツキシマブと併用投与したイノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果に関する予備的な情報を得る。

6.1.2. 治験デザイン

本治験は, FL または DLBCL 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 相試験として実施した。

同意説明文書（informed consent form : ICF）に署名し，スクリーニング手順を完了した後に，適格な被験者を試験に登録した。28 日間を 1 投与サイクルとし，各サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシンを静脈内投与した。

本治験のパート 1 は, MTD で決定するための非盲検, 用量漸増パートとし, パート 2 は, 3 群［FL, DLBCL および難治性の中悪性度非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma : NHL）］に，パート 1 で決定した MTD で投与する用量拡大パートとした。被験者は 28 日間のスクリーニング期間の後に，最長で約 32 週の投与期間に参加し，最大 8 サイクルの治験薬投与を受け，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から 28～42 日後に投与終了のための来院をし，さらに最長で 5 年にわたり追跡調査を受けた。

予定被験者数：120～130 例[a]

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

すべての被験者は 18 歳以上で，ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下で，12 週以上の生存が期待され，規定の臨床検査値および臨床基準を満たしていることとした。コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）により測定可能（1.5 cm×1.5 cm 以上のリンパ節または腫瘍を伴う）な NHL 病変を有することとした。被験者は根治的治療の適応外であり，慢性肝疾患の既往がなく，ヒト免疫不全ウイルスあるいは B 型または C 型肝炎ウイルスに対する血清反応陽性例ではないこととした。放射免疫療法，抗 CD22 抗体，過去 6 ヵ月以内の幹細胞移植歴，6 週以内のニトロソウレアまたはマイトマイシン C による化学療法歴および 28 日以内の化学療法歴，治験薬または成長因子による前治療歴がある被験者は組み入れなかった。

パート 1 およびパート 2（第 1 群：FL 患者および第 2 群：DLBCL 患者）では，世界保健機関（World Health Organization：WHO）の分類に従って，CD20 および CD22 陽性の FL または DLBCL と診断され，臨床的に有効な 1 または 2 種類以上の治療を受けたが無効または治療後に病勢進行（progressive disease：PD）が認められた患者を登録した。

パート 2 の第 3 群では，WHO の分類に従って，CD20 および CD22 陽性の中悪性度 NHL［DLBCL，マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL），形質転換した FL または Grade 3b の FL］と診断され，臨床的に有効な 1 種類以上の治療が無効または治療後に PD が認められた患者を登録した。

前治療ではリツキシマブを 1 回以上，単剤投与または併用投与していることとした。パート 1 およびパート 2（第 1 群および第 2 群）の被験者はリツキシマブ難治性ではないこととし，パート 2 の第 3 群では，リツキシマブを含む化学療法に難治性であった被験者のみを登録した。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号を Table 6-1 に要約した。

Table 6-1.　ロット番号および処方番号（B1931004 試験）

薬剤名	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン	1 バイアルあたりイノツズマブ オゾガマイシン 3 mg，注射用，凍結乾燥製剤	2005B0049	0932117J

Source：総括報告書本文 Table 3

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より引用

6.1.4.2. 用法および用量

パート 1 の最初のコホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量（28 日ごとに 0.8 mg/m^2）をイノツズマブ　オゾガマイシン単剤の最初の第 1 相試験で決定した MTD より用量レベルを 2 つ下げた。リツキシマブおよびイノツズマブ　オゾガマイシンの毒性は明らかな類似はなかったため，両剤併用による毒性の増悪は想定しなかった。本治験ではイノツズマブ　オゾガマイシンについて 3 用量（0.8 mg/m^2，1.3 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2）設定し，他の用量については治験責任医師と協議の上で決定することとした。イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブ併用開始後 28 日間に認められた毒性に応じてイノツズマブ　オゾガマイシンを MTD まで漸増した。リツキシマブは各国添付文書の最新版の記載内容に基づき，375 mg/m²の固定用量で各サイクルの Day 1 に静脈内投与した。

パート 1：用量漸増パート

用量レベル 1：イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m² +リツキシマブ 375 mg/m²

用量レベル 2：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.3 mg/m² +リツキシマブ 375 mg/m²

用量レベル 3：イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m² +リツキシマブ 375 mg/m²

グローバルメディカルモニターおよび治験責任医師が，治験薬と関連がある重大な毒性をすべて評価し，用量漸増方法が遵守されているかどうか，また，用量漸増スケジュールに変更が必要かどうか判断した。

被験者が規定の臨床検査値および臨床基準を満たさない場合は治験薬を休薬した。3 週間以内に回復すればイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用投与の再開は可能としたが，3 週間を超えて規定の基準まで回復しない場合は治験薬の投与を中止した。イノツズマブ　オゾガマイシンの毒性による休薬および減量については，治験依頼者と協議の上決定した。

用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が発現した被験者には，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量を 1 用量レベル下げた。DLT による減量は各被験者で 1 回まで可能とし，DLT 以外の理由による減量については，治験依頼者と協議の上決定した。

パート 2 では，FL 患者 35 例および DLBCL 患者 35 例を対象として，パート 1 で決定した MTD を投与した。治験実施計画書の改訂第 4 版では，リツキシマブを含むレジメンに難治性であった中悪性度 NHL 患者 30 例を対象とする第 3 のコホートを追加することとした。本コホートには，DLBCL 患者約 20 例と他のリンパ腫（MCL，形質転換した FL または Grade 3b の FL 等）患者約 10 例を登録することとした。

6.1.4.3. 投与期間

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は，いずれのパートでも，約 28 日（±2 日）ごとに 1 回（1 サイクル），PD または許容できない毒性が認められるまで，あるいは被験者が治療を拒否するまで，8 サイクル継続した。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

Cycle 1～3 の規定来院時にすべての被験者から PK 解析用に規定された血液試料を採取した。スクリーニング時に B 細胞数が測定可能であった被験者から，特定の治験実施施設で薬力学的試料を採取した。

6.1.5.2. 有効性の評価項目

スクリーニング時に，試験期間中は約 8 週ごとに，投与終了時来院に，追跡調査来院時は約 12 週ごとに，PD，死亡または他の抗がん治療を開始するまで腫瘍部位および臨床病変を測定した。NHL 国際治療効果判定基準（International Response Criteria for NHL）に則って，進行の有無および奏効を評価した。抗腫瘍効果は CT または磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）による腫瘍の測定，肝臓および脾臓径などの臨床所見，B 症状，骨髄生検などの臨床検査所見および乳酸脱水素酵素などの腫瘍活性度を示す生化学検査により判定した。

6.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，身体学的検査（バイタルサインを含む），病歴，臨床検査および心電図で評価した。有害事象は，被験者が ICF に署名した時点から投与終了時来院日まで記録および報告し，米国国立がん研究所（NCI：National Cancer Institute）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3 版に則って評価した。

DLT は，初回投与から 28 日後までに認められた治験薬との関連性があると判断される以下の毒性と定義した[a]：

- Grade 3 または Grade 4 の非血液学的毒性（ただし，最適な治療を受けているにもかかわらず発現する Grade 3 の脱毛症，悪心および嘔吐は除く）
- 発熱性好中球減少症（Grade 4 の好中球絶対数減少および 38.5℃以上の発熱）
- 持続期間 7 日以上の Grade 4 の好中球絶対数減少
- 持続期間 3 日以上の Grade 4 の血小板減少症
- 血小板輸血を要する出血症状を伴う Grade 3 の血小板減少症
- 治験薬と関連がある有害事象からの回復遅延（脱毛症を除き，Grade 1 またはベースライン値に回復せず，次投与の 2 週間を超える延期を要する）

[a] 総括報告書本文 9.4.1.1 項より補足

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験は安全性および抗腫瘍効果を予備的に評価することを目的としていることから，症例数は統計的考察よりも臨床的考察に基づいて決定した。

6.1.6.2. 解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団は計画した投与法に登録したすべての被験者とした。安全性解析対象集団は，イノツズマブ　オゾガマイシンまたはリツキシマブを 1 回以上投与されたすべての被験者で構成した。有効性評価可能集団には，治験薬の投与を 2 回以上受け，ベースライン時に腫瘍 CT（または MRI）検査を実施し，投与後 1 回以上腫瘍評価を行ったすべての被験者を含めた。As-treated 集団は, イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 の投与を 1 回以上受け, ベースライン時および投与後 1 回以上腫瘍評価を行ったすべての被験者とした。

Modified-ITT（mITT）集団（統計解析計画書には定義されていない）には，本治験に登録され，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（MTD）を投与されたすべての被験者を含めた。mITT 集団を対象として有効性の主要解析を実施した。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与されたすべての被験者を PK 解析対象とした。

6.1.6.3. 統計解析

<u>薬物動態[a]</u>

血中濃度の推移をもとにノンコンパートメント解析により，イノツズマブ　オゾガマイシン，総 G544 抗体（総抗体），総カリケアマイシン（非結合および結合カリケアマイシン）および非結合カリケアマイシンそれぞれの PK パラメータを被験者別および投与群別に算出した。血中濃度が定量下限未満の試料は 0 ng/mL とした。また，試料採取時間には実際に採取した時刻を用い，実際の採取時刻が不明の場合に限り，規定の採取時刻を用いた。

<u>有効性[b]</u>

Kaplan-Meier 法で，奏効期間，腫瘍増悪までの期間（time to tumor progression：TTP），PFS および OS の推定値を求めた。カテゴリカルな評価項目については割合およびその 95%信頼区間（confident interval：CI）で要約した。抗腫瘍効果は MTD コホートにおける最良総合効果別に被験者数と割合を提示し，客観的奏効率［ORR，完全寛解（complete remission：CR）および部分奏効（partial response：PR）の被験者の割合］およびその 95%CI を提示した。

[a] 総括報告書本文 9.5.4 項より補足

[b] 総括報告書本文 9.7.3 項より補足

安全性[a]

有害事象は国際医薬用語集［Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA］第 17.0 版を用いてコーディングし，器官別大分類別，基本語別および治験薬との因果関係別に要約した。すべての有害事象は発現頻度および Grade 別に要約した。有害事象は，治験薬投与開始から最終投与 56 日後までに発現したものとした。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

2006 年 5 月～2014 年 6 月までの期間に 177 例をスクリーニングし，119 例を登録した。パート 1（用量漸増パート）には 15 例を登録し，このうち 5 例にイノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を，3 例に 1.3 mg/m^2 を，7 例に 1.8 mg/m^2 を，それぞれリツキシマブ 375 mg/m^2 と併用して 28 日サイクルで投与した。

119 例中 53 例（44.5%）が有害事象により，また 26 例（21.8%）が PD により投与を中止した。119 例中 48 例（40.3%）は 5 年の長期追跡調査期間を含め，本治験を完了した（Table 6-2）。

Table 6-2.　被験者の内訳：B1931004 試験（ITT 集団）

	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
投与中止理由							
疾患進行	3 (60.0)	0	1 (14.3)	0	6 (15.0)	16 (53.3)	26 (21.8)
有害事象	0	1 (33.3)	2 (28.6)	21 (61.8)	20 (50.0)	9 (30.0)	53 (44.5)
死亡	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)
被験者の要望	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)	6 (15.0)	1 (3.3)	9 (7.6)
治験責任医師の要望	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.3)	3 (2.5)
完了／その他	1 (20.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	11 (32.4)	8 (20.0)	2 (6.7)	27 (22.7)
治験完了[a]	2 (40.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	24 (70.6)	13 (32.5)	4 (13.3)	48 (40.3)
治験中止理由							
死亡	3 (60 0)	1 (33.3)	4 (57.1)	6 (17.6)	18 (45.0)	19 (63.3)	51 (42.9)
追跡不能	0	0	0	0	3 (7.5)	1 (3.3)	4 (3.4)
被験者の要望	0	0	0	3 (8.8)	1 (2.5)	4 (13.3)	8 (6.7)
治験責任医師の要望	0	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
その他	0	0	0	0	3 (7.5)	1 (3.3)	4 (3.4)

Source：総括報告書本文 Table 7　例数（%）
CMC544：イノツズマブ　オゾガマイシン，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫，refractory：難治性，MTD：最大耐量，ITT：intent-to-treat
a　治験実施施設（施設番号 23）が閉鎖されたため，被験者 ID 023011，023018 および 023019 の完了状況を確認できなかった。

[a] 総括報告書本文 9.7.5 項より補足

被験者の年齢の中央値は 65 歳（範囲 20～85 歳）で，女性（48 例，40.3%）よりも男性（71 例，59.7%）が多かった。被験者の大多数（113 例，95.0%）がベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であった（Table 6-3）。

被験者の過半数（78 例，65.6%）に 2 回以上の化学療法歴があり，直近のレジメンで CR を達成した被験者は半数に満たなかった（55 例，46.2%）。14 例が幹細胞移植歴を有していた。

イノツズマブ　オゾガマイシンの MTD での投与に登録された被験者は 111 例（内訳はパート 1 の 1.8 mg/m^2 投与群に 7 例，パート 2 に 104 例）で，このうち 109 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD での投与を受けた。

Table 6-3.　人口統計学的特性：B1931004 試験（ITT 集団）

	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
年齢（歳）							
平均値（標準偏差）	63.4 (10.85)	65.7 (0.58)	60.7 (9.62)	61.7 (12.22)	67.2 (12.97)	55.5 (15.83)	62.1 (13.71)
中央値（範囲）	60.0 (53-80)	66.0 (65-66)	62.0 (45-75)	63.5 (29-82)	72.0 (34-85)	63.0 (20-79)	65 (20-85)
性別							
男性	3 (60.0)	2 (66.7)	6 (85.7)	16 (47.1)	23 (57.5)	21 (70.0)	71 (59.7)
女性	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	18 (52.9)	17 (42.5)	9 (30.0)	48 (40.3)
人種							
アジア人	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.5)	2 (6.7)	4 (3.4)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (6.7)	4 (3.4)
白人	5 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	28 (82.4)	37 (92.5)	23 (76.7)	103 (86.6)
その他	0	0	0	5 (14.7)	0	3 (10.0)	8 (6.7)
ECOG PS							
0	2 (40.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	20 (58.8)	24 (60.0)	14 (46.7)	66 (55.5)
1	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	14 (41.2)	14 (35.0)	13 (43.3)	47 (39.5)
2	1 (20.0)	0	0	0	2 (5.0)	3 (10.0)	6 (5.0)

Source：総括報告書本文 Table 10　　例数（%）
CMC544：イノツズマブ　オゾガマイシン，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫，refractory：難治性，MTD：最大耐量，ITT：intent-to-treat，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status

6.2.2. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンを 0.8 mg/m^2, 1.3 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2 の 3 用量で静脈内投与後のイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシン，非結合型カリケアマイシンおよび総抗体の PK プロファイルは，いずれもすべての用量レベルでばらつきが認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンを 1 時間かけて静脈内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それぞれの最高血清中濃度（C_{max}）到達時間（中央値）は，すべての用量レベルおよび投与日で 1～4 時間, 非結合型カリケアマイシンについては 1～141 時間であった。

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総抗体の C_{max} および血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値は，いずれも用量増加に伴い増加する傾向が認められ，単回投与

時の血清中曝露量よりも 2 回目（Day 30）および 3 回目（Day 58）投与時の方が若干大きかった。非結合型カリケアマイシンの血清中曝露量は小さく，C_{max} および投与後 0 時間から最終定量可能時間までの AUC の平均値はばらつきが大きかったため，投与した用量全体での傾向は認められなかった。

Day 30 および Day 58 に測定したイノツズマブ　オゾガマイシン，総カリケアマイシンおよび総抗体のクリアランスは緩徐であり，その値はイノツズマブ　オゾガマイシンで 0.3 L/hr 未満，総カリケアマイシンで約 0.4 L/hr，総抗体で 0.03～0.05 L/hr であった。定常状態における分布容積の平均値は，イノツズマブ　オゾガマイシンで 5～8 L，総カリケアマイシンで 46～84 L，総抗体で 4～6 L であった。消失半減期の平均値は，イノツズマブ　オゾガマイシンで 38～45 時間，総カリケアマイシンで 105～172 時間，総抗体で 94～114 時間であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンに対する抗体が検出された被験者の割合は 0.7%であり, 抗リツキシマブ抗体が検出された被験者は認められなかった。

6.2.3. 有効性の結果

mITT 集団全体の ORR は 64.0%（95%CI：54.3%, 72.9%）であった。すべての投与群で奏効がみられ，その奏効率は，FL 患者 87.2%（95%CI : 72.6%, 95.7%），DLBCL 患者 73.8%（95%CI : 58.0%, 86.1%），難治性 NHL 患者 20.0%（95%CI：7.7%, 38.6%）であった。

mITT 集団の PFS の中央値は，DLBCL 患者 17.1 ヵ月，難治性 NHL 患者 1.8 ヵ月であり，FL 患者では無増悪生存率が 50%に達しなかった。

mITT 集団の 3 年 PFS 率の推定値は，FL 患者 77%，難治性 NHL 患者 9%であった。5 年無増悪生存率は FL 患者 69%，DLBCL 患者 29%であった。

mITT 集団の 5 年 OS 率は FL 患者 79%（95%CI : 0.63%, 0.89%），DLBCL 患者 50%（95%CI : 0.33%, 0.65%），難治性 NHL 患者 24%（95%CI：0.09%, 0.42%）であった。OS の中央値は DLBCL 患者 58.3 ヵ月（95%CI：34.8 ヵ月，推定不能），難治性 NHL 患者 8.4 ヵ月（95%CI：3.7 ヵ月, 40.4 ヵ月），FL 患者では OS 率が 50%に達しなかった。

6.2.4. 安全性の結果

6.2.4.1. 用量制限毒性

DLT は，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 群および 1.3 mg/m^2 群で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 群で 7 例中 1 例に DLT（好中球数絶対数および血小板数の減少による休薬）が認められたため，リツキシマブ 375 mg/m^2 と併用投与するイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD は，単剤投与時と同じ 1.8 mg/m^2 と決定した。本治験では 1.8 mg/m^2 を超える用量レベルは検討しなかった。

6.2.4.2. 有害事象

被験者 119 例全例に有害事象が発現した（Table 6-4）。

Table 6-4.　有害事象の発現状況：B1931004 試験（安全性解析対象集団）

	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
有害事象発現件数	59	26	111	511	576	329	1612
有害事象発現例数	5 (100)	3 (100)	7 (100)	34 (100)	40 (100)	30 (100)	119 (100)
重篤な有害事象	1 (20.0)	0	1 (14.3)	9 (26.5)	12 (30.0)	5 (16.7)	28 (23.5)
Grade 3または4	4 (80.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	23 (67.6)	30 (75.0)	19 (63.3)	83 (69.7)
Grade 5	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.5)	2 (6.7)	4 (3.4)

Source：総括報告書本文 Table 28　　例数（%）
CMC544：イノツズマブ　オゾガマイシン，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫，refractory：難治性，MTD：最大耐量，ITT：intent-to-treat

イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 とリツキシマブを併用投与した本治験で多く報告された有害事象は，血小板減少症（56.3%），悪心（55.5%），疲労（52.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（42.0%），および好中球減少症（32.8%）であり，これらは，イノツズマブ　オゾガマイシンの MTD（1.8 mg/m^2）単剤投与した B1931002 試験で認められた有害事象と同様であった（Table 6-5）。

治験薬と関連がある有害事象の発現状況を Table 6-6 に示す。

Table 6-5.　発現頻度 10%以上の有害事象：B1931004 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA器官別大分類 基本語	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
すべての有害事象	5 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	34 (100.0)	39 (97.5)	30 (100.0)	118 (99.2)
血液およびリンパ系障害	4 (80.0)	2 (66.7)	6 (85.7)	26 (76.5)	30 (75.0)	17 (56.7)	85 (71.4)
貧血	0	0	1 (14.3)	3 (8.8)	7 (17.5)	3 (10.0)	14 (11.8)
白血球減少症	2 (40.0)	0	1 (14.3)	5 (14.7)	5 (12.5)	4 (13.3)	17 (14.3)
リンパ球減少症	1 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (2.9)	9 (22.5)	1 (3.3)	13 (10.9)
好中球減少症	2 (40.0)	0	4 (57.1)	18 (52.9)	11 (27.5)	4 (13.3)	39 (32.8)
血小板減少症	2 (40.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	15 (44.1)	27 (67.5)	16 (53.3)	67 (56.3)
胃腸障害	1 (20.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	28 (82.4)	33 (82.5)	23 (76.7)	92 (77.3)
腹痛	0	0	1 (14.3)	6 (17.6)	4 (10.0)	4 (13.3)	15 (12.6)
便秘	0	1 (33.3)	0	9 (26.5)	13 (32.5)	6 (20.0)	29 (24.4)
下痢	0	1 (33.3)	1 (14.3)	9 (26.5)	8 (20.0)	9 (30.0)	28 (23.5)
悪心	0	0	5 (71.4)	24 (70.6)	26 (65.0)	11 (36.7)	66 (55.5)
嘔吐	1 (20.0)	0	3 (42.9)	13 (38.2)	10 (25.0)	7 (23.3)	34 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	24 (70.6)	30 (75.0)	19 (63.3)	88 (73.9)
悪寒	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	12 (30.0)	2 (6.7)	23 (19.3)
疲労	5 (100.0)	1 (33.3)	5 (71.4)	16 (47.1)	23 (57.5)	13 (43.3)	63 (52.9)
末梢性浮腫	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (11.8)	7 (17.5)	4 (13.3)	19 (16.0)
発熱	0	1 (33.3)	4 (57.1)	12 (35.3)	8 (20.0)	7 (23.3)	32 (26.9)
肝胆道系障害	0	0	0	12 (35.3)	13 (32.5)	9 (30.0)	34 (28.6)
高ビリルビン血症	0	0	0	12 (35.3)	13 (32.5)	9 (30.0)	34 (28.6)
傷害，中毒および処置合併症	1 (20.0)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	5 (12.5)	2 (6.7)	12 (10.1)
注入に伴う反応	1 (20.0)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	5 (12.5)	2 (6.7)	12 (10.1)
臨床検査	2 (40.0)	0	3 (42.9)	20 (58.8)	23 (57.5)	17 (56.7)	65 (54.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	9 (26.5)	11 (27.5)	9 (30.0)	30 (25.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (40.0)	0	3 (42.9)	17 (50.0)	18 (45.0)	10 (33.3)	50 (42.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (20.0)	0	2 (28.6)	15 (44.1)	13 (32.5)	7 (23.3)	38 (31.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (28.6)	9 (26.5)	13 (32.5)	6 (20.0)	30 (25.2)

Table 6-5.　発現頻度 10%以上の有害事象：B1931004 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA器官別大分類 基本語	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
体重減少	0	0	1 (14.3)	3 (8.8)	6 (15.0)	5 (16.7)	15 (12.6)
代謝および栄養障害	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	15 (44.1)	15 (37.5)	12 (40.0)	46 (38.7)
食欲減退	1 (20.0)	0	2 (28.6)	9 (26.5)	6 (15.0)	6 (20.0)	24 (20.2)
高血糖	0	0	1 (14.3)	2 (5.9)	7 (17.5)	4 (13.3)	14 (11.8)
低カリウム血症	0	1 (33.3)	0	5 (14.7)	6 (15.0)	3 (10.0)	15 (12.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)	0	1 (14.3)	9 (26.5)	9 (22.5)	2 (6.7)	23 (19.3)
背部痛	0	0	1 (14.3)	4 (11.8)	5 (12.5)	2 (6.7)	12 (10.1)
筋肉痛	2 (40.0)	0	0	6 (17.6)	4 (10.0)	0	12 (10.1)
神経系障害	1 (20.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	17 (50.0)	10 (25.0)	6 (20.0)	39 (32.8)
浮動性めまい	1 (20.0)	1 (33.3)	0	11 (32.4)	7 (17.5)	1 (3.3)	21 (17.6)
頭痛	0	1 (33.3)	3 (42.9)	12 (35.3)	5 (12.5)	5 (16.7)	26 (21.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (40.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	20 (58.8)	16 (40.0)	11 (36.7)	54 (45.4)
咳嗽	0	1 (33.3)	3 (42.9)	9 (26.5)	5 (12.5)	8 (26.7)	26 (21.8)
呼吸困難	2 (40.0)	0	0	9 (26.5)	7 (17.5)	5 (16.7)	23 (19.3)
鼻出血	0	1 (33.3)	0	9 (26.5)	8 (20.0)	4 (13.3)	22 (18.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	6 (17.6)	3 (7.5)	0	13 (10.9)
発疹	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	6 (17.6)	3 (7.5)	0	13 (10.9)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3.3　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
CMC544：イノツズマブ　オゾガマイシン，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫，refractory：難治性，MTD：最大耐量

Table 6-6.　発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：B1931004 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA器官別大分類 基本語	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
すべての有害事象	3 (60.0)	2 (66.7)	7 (100.0)	33 (97.1)	38 (95.0)	27 (90.0)	110 (92.4)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)	2 (66.7)	6 (85.7)	25 (73.5)	28 (70.0)	15 (50.0)	79 (66.4)
貧血	0	0	1 (14.3)	3 (8.8)	6 (15.0)	1 (3.3)	11 (9.2)
白血球減少症	1 (20.0)	0	1 (14.3)	4 (11.8)	5 (12.5)	4 (13.3)	15 (12.6)
リンパ球減少症	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	8 (20.0)	0	10 (8.4)
好中球減少症	1 (20.0)	0	4 (57.1)	18 (52.9)	11 (27.5)	3 (10.0)	37 (31.1)
血小板減少症	2 (40.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	14 (41.2)	25 (62.5)	13 (43.3)	61 (51.3)
胃腸障害	0	1 (33.3)	5 (71.4)	21 (61.8)	26 (65.0)	10 (33.3)	63 (52.9)
腹痛	0	0	1 (14.3)	3 (8.8)	3 (7.5)	2 (6.7)	9 (7.6)
便秘	0	0	0	5 (14.7)	7 (17.5)	1 (3.3)	13 (10.9)
下痢	0	1 (33.3)	1 (14.3)	5 (14.7)	5 (12.5)	3 (10.0)	15 (12.6)
悪心	0	0	5 (71.4)	20 (58.8)	21 (52.5)	7 (23.3)	53 (44.5)
嘔吐	0	0	3 (42.9)	10 (29.4)	5 (12.5)	3 (10.0)	21 (17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)	1 (33.3)	5 (71.4)	20 (58.8)	24 (60.0)	12 (40.0)	64 (53.8)
悪寒	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	9 (22.5)	0	18 (15.1)
疲労	2 (40.0)	0	4 (57.1)	14 (41.2)	17 (42.5)	8 (26.7)	45 (37.8)
末梢性浮腫	0	0	0	3 (8.8)	2 (5.0)	0	5 (4.2)
発熱	0	0	3 (42.9)	9 (26.5)	5 (12.5)	4 (13.3)	21 (17.6)
肝胆道系障害	0	0	0	12 (35.3)	12 (30.0)	6 (20.0)	30 (25.2)
高ビリルビン血症	0	0	0	12 (35.3)	12 (30.0)	6 (20.0)	30 (25.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (20.0)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	5 (12.5)	2 (6.7)	12 (10.1)
注入に伴う反応	1 (20.0)	0	1 (14.3)	3 (8.8)	5 (12.5)	2 (6.7)	12 (10.1)
臨床検査	1 (20.0)	0	3 (42.9)	19 (55.9)	19 (47.5)	10 (33.3)	52 (43.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	9 (26.5)	10 (25.0)	5 (16.7)	25 (21.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0	2 (28.6)	17 (50.0)	16 (40.0)	7 (23.3)	43 (36.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (20.0)	0	2 (28.6)	15 (44.1)	12 (30.0)	5 (16.7)	35 (29.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (14.3)	8 (23.5)	8 (20.0)	3 (10.0)	20 (16.8)

Table 6-6.　発現頻度 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：B1931004 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA器官別大分類 基本語	CMC544 0.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=5)	CMC544 1.3 mg/m^2 +リツキシマブ (N=3)	CMC544 1.8 mg/m^2 +リツキシマブ (N=7)	CMC544 MTD +リツキシマブ (FL) (N=34)	CMC544 MTD +リツキシマブ (DLBCL) (N=40)	CMC544 MTD +リツキシマブ (refractory) (N=30)	合計 (N=119)
体重減少	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)	3 (7.5)	0	5 (4.2)
代謝および栄養障害	0	1 (33.3)	2 (28.6)	11 (32.4)	8 (20.0)	3 (10.0)	25 (21.0)
食欲減退	0	0	2 (28.6)	6 (17.6)	4 (10.0)	2 (6.7)	14 (11.8)
高血糖	0	0	0	1 (2.9)	3 (7.5)	0	4 (3.4)
低カリウム血症	0	1 (33.3)	0	5 (14.7)	3 (7.5)	1 (3.3)	10 (8.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	6 (17.6)	4 (10.0)	1 (3.3)	11 (9.2)
背部痛	0	0	0	3 (8.8)	2 (5.0)	1 (3.3)	6 (5.0)
筋肉痛	0	0	0	3 (8.8)	2 (5.0)	0	5 (4.2)
神経系障害	0	0	2 (28.6)	10 (29.4)	8 (20.0)	2 (6.7)	22 (18.5)
浮動性めまい	0	0	0	7 (20.6)	6 (15.0)	1 (3.3)	14 (11.8)
頭痛	0	0	2 (28.6)	7 (20.6)	4 (10.0)	1 (3.3)	14 (11.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	0	7 (20.6)	5 (12.5)	5 (16.7)	18 (15.1)
咳嗽	0	0	0	2 (5.9)	1 (2.5)	2 (6.7)	5 (4.2)
呼吸困難	0	0	0	4 (11.8)	3 (7.5)	2 (6.7)	9 (7.6)
鼻出血	0	1 (33.3)	0	3 (8.8)	1 (2.5)	2 (6.7)	7 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (2.9)	2 (5.0)	0	5 (4.2)
発疹	0	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (2.9)	2 (5.0)	0	5 (4.2)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3.3　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
CMC544：イノツズマブ　オゾガマイシン，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫，refractory：難治性，MTD：最大耐量

6.2.4.3. Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 84 例（70.6%）に認められ，このうち発現例数の多かった事象は，血小板減少症 37 例（31.1%），好中球減少症 26 例（21.8%），リンパ球減少症 8 例（6.7%），AST 増加 7 例（5.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 6 例（5.0%），高ビリルビン血症 4 例（3.4%）であった。その他に Grade 3 以上の有害事象で 6 例以上に発現した事象はなかった。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」では，Grade 3 以上の有害事象が 13 例（10.9%）に認められ，気管支炎および肺炎が各 2 例（1.7%）で報告された。

Grade 5 の有害事象は 4 例に認められた。4 例の内訳は，疾患進行（治験薬最終投与後 39 日目，被験者 ID：042008），疾患進行（最終投与後 26 日目，被験者 ID：047002），疾患進行（最終投与後 14 日目，被験者 ID：021001），心停止，消化器の穿孔（基本語：消化管穿孔），虚血腸管（基本語：腸管虚血），内臓下垂，敗血症，NHL および重度のショック（最終投与後 2 日目，被験者 ID：033009）で，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。さらに 4 例以外に，1 例（被験者 ID：009002）にクレブシエラ肺炎が発現したが，治験薬最終投与後 75 日目（規定した期限である最終投与後 56 日を超える）であり，治験薬との関連はなかった。

注目すべき有害事象：

肝臓：
第 1 相単剤投与試験（B1931002 試験）では，静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disorder：VOD）を含む肝毒性が報告された。一方，本治験では，投与期間中に AST，ALT，ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの増加が多く認められたが，その多くは Grade 1 または Grade 2 であった。本治験では VOD は認められなかったが，肝臓に関する重篤な有害事象として，結節性再生性過形成（2 例），肝線維症，肝不全，肝細胞損傷および高ビリルビン血症が報告された。

6.2.4.4. 死亡[a]

治験期間中の死亡例は 51 例で，このうち治験薬の最終投与後 56 日以内に 8 例が死亡した。8 例中 7 例はイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 の投与を受けていた。8 例の死因の内訳は，疾患進行（6 例），心肺停止および末期 NHL（1 例），心停止，消化器の穿孔（基本語：消化管穿孔），虚血腸管（基本語：腸管虚血），内臓下垂，敗血症，NHL および重度のショック（1 例）であった。

死亡例 8 例中 2 例は治験薬の最終投与後 28 日以内の死亡であった。

6.2.4.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 119 例中 28 例（23.5%）に発現し，このうち，2 例以上に発現した事象は嘔吐，悪心および疾患進行各 3 例（2.5%），血小板減少症，敗血症，浮動性めまい，十二指腸潰瘍，肺炎および結節性再生性過形成各 2 例（1.7%）であった。

[a] 総括報告書 12.3.1.1 項より補足

6.2.4.6. 有害事象による投与中止[a]

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 54 例（45.4%）で，投与中止に至った有害事象のうち比較的多く認められたものは血小板減少症 19 例（16.0%）および高ビリルビン血症 14 例（11.8%）であった。

6.2.4.7. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[b]

治験期間中または追跡調査期間中に，治験薬と関連があるバイタルサインまたは身体的所見の顕著な変化は認められなかった。

6.3. 結論

- 1 サイクル 28 日で，標準用量のリツキシマブ（375 mg/m^2）と併用するイノツズマブ　オゾガマイシンの MTD は 1.8 mg/m^2 に決定した。

- 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血清中 C_{max} および AUC は，用量に伴い増加する傾向が認められた。2 回目（Day 30）および 3 回目（Day 58）投与後の AUC の平均値は，初回投与時（Day 1）と比較して若干大きかった。血清中の非結合型カリケアマイシンの曝露量は小さく，大きなばらつきが認められた。

- 治験薬の投与サイクルの中央値は，FL 患者および再発 DLBCL 患者それぞれ 5.5 サイクルおよび 4 サイクルであり，イノツズマブ　オゾガマイシン投与に忍容性を示した。難治性 NHL 患者における投与サイクル数の中央値は 2 サイクルであった。

- 本治験においてリツキシマブとイノツズマブ　オゾガマイシンを併用したときの安全性プロファイルは，NHL 患者に対する単剤投与（1.8 mg/m^2）時の安全性プロファイルと類似していた。今回の併用投与試験でも過去の第 1 相単剤投与試験（B1931002 試験）でも，主な Grade 3 以上の毒性は血小板減少症および好中球減少症であった。

- すべての有効性解析は探索的に実施した。難治性の中悪性度 NHL 患者では抗腫瘍効果は限定的であったが，再発 FL 患者および再発 DLBCL 患者では良好な ORR，PFS および OS が認められた。

- 以上の結果から，今後の臨床試験における FL 患者および DLBCL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンのさらなる評価を継続することの妥当性が裏付けられた。

[a] 総括報告書 12.2.3.1 項より補足

[b] 総括報告書 12.5 項より補足

7. B1931005（3129K3-1104-JA）試験（参考資料 5.3.5.4.5）

治験の標題：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

7.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], [redacted] 他，計 4 名[a]

治験実施施設：4 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：2008 年 7 月 3 日～2010 年 3 月 10 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的

主要目的：B 細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者を対象として，別の試験で決定された最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）1.8 mg/m^2 でのイノツズマブ　オゾガマイシン投与にリツキシマブを併用し，その安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- 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ときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- 奏効率（objective response rate : ORR）および無増悪生存期間（progression-free survival : PFS）を評価し，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したときの予備的な抗腫瘍効果を評価する。

7.1.2. 治験デザイン

本治験は 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して静脈内投与したときの安全性，忍容性および PK を評価する非盲検，単群，第 1 相試験として実施した。

1 サイクル内において Day 1 にリツキシマブを固定用量（375 mg/m^2）で点滴静脈内投与し，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）を点滴静脈内投与した。病勢進行（progressive disease：PD）が認められない限り，両治験薬を 28 日ごとに 1 回（前後 2 日は許容），最大 8 サイクルまで投与した。治験薬初回投与後 28 日間に認められた毒性により用法・用量を評価した。

[a] 総括報告書 Appendix List of Investigators and Sites より補足

初回投与後 28 日目までに発現し，治験薬と関連があると判断された以下の事象を用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）と定義した。

- 米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3 版 Grade 3 または Grade 4 の非血液学的毒性（ただし，悪心または嘔吐は Grade 3 であっても，至適薬物治療を受けていない場合は除く）
- 発熱性好中球減少症（Grade 4 の好中球絶対数の減少および 38.0°C 以上の発熱）
- 7 日間以上継続する Grade 4 の好中球絶対数の減少
- 3 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症
- 血小板輸血を要する出血が併発した Grade 3 または Grade 4 の血小板減少症
- 次投与開始に 2 週間を超える延期を要した，治験薬に関連する毒性からの回復（Grade 1 以下またはベースラインまで回復。脱毛症は除く）遅延

本治験は，スクリーニング期間（3 週間），治験薬投与期間（最大の 8 サイクルでは 32 週間）および投与終了時来院（イノツズマブ　オゾガマイシン最終投与の 28～42 日後）から構成された。

最初のコホートに 6 例の患者を登録し，DLT の発現が 2 例以下のときは用法・用量は妥当であると判断し，拡大コホートとしてさらに 4 例の患者を追加登録することとした。

予定被験者数：10 例

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，CD20 陽性または CD22 陽性 B 細胞性 NHL と診断された 20 歳以上 75 歳未満で，臨床的有用性があると考えられた 1～2 種類の前治療を受けたが，増悪または効果が認められなかった患者を組み入れた。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

イノツズマブ　オゾガマイシンは保存料未添加の注射用白色凍結乾燥粉末で，1 バイアル当たりの蛋白質当量は 3 mg であった。凍結乾燥された状態で 20 mm のゴム栓付き 10 mL 褐色バイアルに充填され，2℃～8℃（36°F～46°F）で保管された。3 mg バイアルの管理番号は 2007P1733 であった。

リツキシマブの包装および製剤情報は，地域の最新版の添付文書に記載されていた。

7.1.4.2. 用法および用量

1 サイクルを 28 日（前後 2 日は許容）とし，1 サイクルごとに，Day 1 にリツキシマブ（375 mg/m^2），Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）を点滴静脈内投与した。

7.1.4.3. 投与期間

PD，許容できない毒性の発現または被験者の同意撤回がない限り，4 サイクル継続し，4 サイクル終了後に少なくとも安定（stable disease：SD）が認められた被験者に対しては，その後，PD，許容できない毒性の発現または被験者の同意撤回がない限り，最大 8 サイクルまで継続した。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

イノツズマブ　オゾガマイシン，G544（ヒト化 IgG4 抗ヒト CD22 モノクローナル抗体），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 解析を目的として，Cycle 1～3 の規定来院時にすべての被験者から血液試料を採取した。血液試料の採取時刻は，0 時間（投与前），イノツズマブ　オゾガマイシン注入開始後 1（注入終了前），4，48，144，192，312，480 および 648 時間とした。薬物濃度データは，投与量，投与時間および採血時刻，人口統計学的データ，臨床データと関連付けて，ノンコンパートメント解析法（NCA）を用いて解析した。最高血清中濃度（C_{max}），最高血清中濃度到達時間（T_{max}），0 時間から最終定量可能時間 t までの濃度（C_t）－時間曲線下面積（AUC_t），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）（Day 1 投与のみに適用），投与間隔の濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）（Cycle 2 以降の投与間隔に適用），クリアランス（CL），定常状態における分布容積（V_{ss}），終末相の消失半減期（$t_{½}$）を含む PK パラメータを算出した。

PK 解析では実際の採血時刻を使用した。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 G544 の血清中濃度が定量限界（limit of quantitation：LOQ）を下回った場合は，あらゆる PK 評価において，T_{max} より前は 0，T_{max} 以降は欠測値として扱った。

7.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験は安全性の評価を主要目的とする非盲検試験であるが，副次目的としてイノツズマブ　オゾガマイシンの予備的な抗腫瘍効果の評価を行った。すべての被験者を対象に，スクリーニング時，投与期間中の約 8 週ごと（または抗腫瘍効果の臨床的所見がある場合はさらに早い時期），投与終了の来院時，約 12 週ごとの病状の追跡来院時に抗腫瘍評価および臨床的な病状評価を行った。これらの評価は，PD が確認されるまで，もしくは死亡または他の抗がん治療が実施されるまで継続した。有効性の評価項目は以下のとおり定義した。

奏効率（objective response rate：ORR）：
完全奏効（complete response：CR），未確定の完全奏効（unconfirmed complete response：CRu）または部分奏効（partial response：PR）の評価基準を満たした被験者の割合とした。

奏効期間（diration of response：DR）：
CR，CRu または PR（最初に記録されたいずれか）の評価基準を満たした日から疾患の再発または PD が客観的に確認された最初の日までの期間とした（再発または PD を判定するときの比較基準は投与開始以降に記録された最小測定値とした）。

腫瘍増悪までの期間（time to tumor progression：TTP）：
治験薬投与開始から疾患の再発または PD あるいは増悪による死亡が確認された最初の日までの

期間とした。打ち切りの場合は最終腫瘍評価日までの期間とした。また，治験薬初回投与後のある特定の時点で，事象（再発，PD または増悪による死亡）もしくは打ち切りが認められなかった被験者の割合を TTP 率とした。

無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）：
治験薬投与開始から疾患の再発または PD あるいは死亡が確認された最初の日までの期間とした。打ち切りの場合は最終腫瘍評価日で打ち切りとした。また，治験薬初回投与後のある特定の時点で，事象（再発，PD または死亡）もしくは打ち切りが認められなかった被験者の割合を PFS 率とした。1 年後の無増悪生存率を PFS の早期判定に用いた。

全生存期間（overall survival：OS）：
治験薬投与開始から死亡までの期間とした。打ち切りの場合は最終生存確認日までの期間とした。さらに，治験薬初回投与後のある特定の時点で事象（死亡）もしくは打ち切りが認められなかった被験者の割合を OS 率とした。

7.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，有害事象による中止，併用薬投与，身体的所見，心電図，バイタルサインおよび臨床検査によって評価した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 解析対象集団

本治験では 3 つの集団を解析した。

- ITT（intent-to-treat）集団は，対象とされた投与方法に組み入れられたすべての被験者とした。
- 有効性評価可能集団は，治験薬投与を少なくとも 2 回受け，ベースライン時に腫瘍のコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）検査を受けており，ベースライン後に少なくとも 1 回臨床的な腫瘍評価を受けているすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団は，治験薬（イノツズマブ　オゾガマイシンまたはリツキシマブ）の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。治験薬の投与を受けなかった被験者は安全性解析対象集団から除外した。

有効性解析は有効性評価可能集団および ITT 集団の両集団で行い，安全性解析は安全性解析対象集団で行った。

7.1.6.2. 統計解析

全般的に，本治験で収集した各変数は記述統計量で要約した。連続変数については被験者数，平均値，中央値，標準偏差，範囲（最小値，最大値）で提示した。分類変数については各分類の被験者数，被験者総数，割合で提示した。

薬物動態

PK パラメータは必要に応じ，記述統計量として算術平均値，標準偏差，範囲（最小値～最大値），中央値，変動係数（CV），観測数を用いて要約した。

有効性

抗腫瘍効果は NHL に対する NCI 国際治療効果判定基準を用いて判定した。奏効期間，TTP，PFS および OS などは Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

安全性

有害事象は，事象が認められた被験者数で集計した。有害事象の分類には国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 13.0 版を用いた。安全性は主に治験治療下で発現した有害事象について評価した。この有害事象は，投与前には認められなかったが投与期間中に発現した事象および投与前の状態と比較して投与期間中に悪化した事象と定義した。有害事象の重症度（Grade）は NCI CTCAE 第 3 版を用いて評価した。治験薬と有害事象の因果関係は治験責任医師が判断した。

臨床検査値およびバイタルサインは，臨床的に重要（potentially clinically important：PCI）と考えられる臨床検査値異常について検討した。治験責任医師が判断した心電図所見異常はベースライン時および投与終了時来院の時点について要約した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性[a]

本治験には日本人被験者 10 例が登録され，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を受けた（Table 7-1）。

Table 7-1.　被験者の内訳：B1931005 試験

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) + リツキシマブ (375 mg/m^2)
同意取得例	11
スクリーニング脱落例	1
登録例	10
治験薬（リツキシマブ）投与例	10
治験薬（イノツズマブ　オゾガマイシン）投与例	10
解析対象集団	
安全性解析対象集団	10
有効性評価可能集団	8
ITT 集団	10

Source：総括報告書本文 Table 4　　例数
ITT：intent-to-treat

[a] 総括報告書本文 8.1 項より補足

NHL の組織学的分類は，被験者の過半数（6 例）が濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）であった。そのほか，マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL）2 例，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）1 例，粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue：MALT）1 例であった。全 10 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けており，ITT 集団および安全性解析対象集団に含まれた。有効性評価可能集団は 8 例で，除外された 2 例（FL および DLBCL）は 2 回以上の治験薬投与を受けていなかった。

7.2.2. 人口統計学的特性[a]

被験者の人口統計学的特性を Table 7-2 に示した。被験者の年齢は 46 歳から 74 歳で，平均年齢は 60.2 歳であった。性別での内訳は男性 5 例，女性 5 例であった。

Table 7-2.　人口統計学的特性：B1931005 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) + リツキシマブ (375 mg/m^2) (N=10)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	60.20 (10.96)
中央値（範囲）	60.50 (46～74)
年齢（区分）（例，%）	
65 歳未満	6 (60.0)
65 歳以上	4 (40.0)
性別（例，%）	
女性	5 (50.0)
男性	5 (50.0)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	159.50 (8.13)
中央値（範囲）	159.25 (147.40～172.70)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	58.24 (10.65)
中央値（範囲）	56.95 (43.10～73.80)

Source：総括報告書本文 Table 7

7.2.3. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{max} は投与期間とともに増加した。イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）をリツキシマブ（375 mg/m^2）と 1 サイクル 28 日のスケジュールで併用投与したとき，Cycle 1 から Cycle 3 まで C_{max} の平均値は 559 ng/mL（CV 24%）～958 ng/mL（CV 7%）であり，被験者間変動は小さかった。被験者間変動は概して Cycle 1 で最も大きく，その後は一貫して減少した。C_{max} は点滴静脈内投与終了時または点滴静脈内投与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 は投与期間とともに増加し，Cycle 1 で 22,300 ng·h/mL であったが，Cycle 3 までには 54,800 ng·h/mL となった。これは，Cycle 1 から Cycle 3 までに CL が 0.120 L/h から 0.050 L/h へ減少したことを反映していた。イノツズマブ　オゾガマイシンの $t_{½}$ の

[a] 総括報告書本文 8.2.1 項より補足

平均値は投与期間とともに増加し，限定的な被験者数ではあるが，Cycle 1 の 18.8 時間から Cycle 3 の 51.7 時間に増加した。被験者の過半数でイノツズマブ　オゾガマイシンの LOQ が高く（52 ng/mL），$t_{½}$の算出ができなかった。

総カリケアマイシンの C_{max} は概して，イノツズマブ　オゾガマイシン点滴静脈内投与開始後 4 時間以内に認められた。総カリケアマイシンの C_{max} の平均値は投与期間とともに増加した。C_{max} の平均値は Cycle 1 で 67.7 ng/mL であったが，Cycle 3 で 96.6 ng/mL となり，被験者間変動は小さかった（CV は 3%～22%）。総カリケアマイシンの AUC は投与期間とともに増加し，Cycle 1 では 4060 ng·h/mL であったが，Cycle 3 では 11,600 ng·h/mL となった。これは，見かけの CL が Cycle 1 の 0.746 L/h から Cycle 3 の 0.249 L/h に減少したことを反映している。

非結合カリケアマイシンの濃度は他の測定物質の濃度と比較して極めて低かった。血清中濃度はほとんど検出されず，PK パラメータは算出できなかった。

G544 の C_{max} は投与期間とともに増加した。C_{max} は概して，点滴静脈内投与終了時または点滴静脈内投与終了直後に認められた。C_{max} の平均値は 839 ng/mL（CV 19%）～1210 ng/mL（CV 15%）であり，被験者間変動は小さかった。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，G544 の AUC も投与期間とともに増加した。G544 の見かけの CL は投与期間とともに減少した。G544 の $t_{½}$の平均値は投与期間とともに増加し，Cycle 1 では 67.1 時間であったが，Cycle 3 では 127.6 時間となった。

1 例（被験者 000032）を除き，被験者のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する免疫原性は陰性であった。陽性であったこの 1 例は，スクリーニング時から Cycle 3 の Day 2 まで陽性反応が続いた。リツキシマブに対する免疫原性はすべての被験者で陰性であった。

7.2.4. 有効性の結果

抗腫瘍効果は有効性評価可能集団（8 例）と ITT 集団（10 例）で同程度であった。

- 有効性評価可能集団 8 例中 7 例に CR または CRu が認められ，その ORR は 87.5%［95%信頼区間（confident interval: CI）：47.3%，99.7%］であった。ITT 集団では 10 例中 8 例に CR，CRu または PR が認められ，その ORR は 80.0%（95%CI：44.4%，97.5%）であった。奏効期間は，イベントが認められなかったため最初に奏効の評価基準を満たした日から最終腫瘍評価日までとなり，その範囲は 346～540 日であった。

- PFS，TTP および OS の中央値は，治験期間中に認められたイベント数が限られていたため推定できなかった。52 週時点の PFS 率は，有効性評価可能集団で 87.5%（95%CI：38.7%，98.1%），ITT 集団では 88.9%（95%CI：43.3%，98.4%）であった。52 週時点の OS 率は，いずれの集団も 100%であった。

7.2.5. 安全性の結果

7.2.5.1. 用量制限毒性

最初のコホートの被験者 6 例中 2 例に DLT が認められた。認められた DLT は，1 例は Grade 4 の血小板減少症で，別の 1 例は Grade 3 の AST 増加であった。拡大コホートでは 4 例中 3 例に

Grade 4 の血小板減少症が認められた。独立データモニタリング委員会は，Day 1 のリツキシマブ（375 mg/m^2）および Day 2 のイノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）の併用投与を 28 日ごとに反復する投与方法は日本人被験者において忍容性があり，安全であると判断した。

7.2.5.2. 有害事象

有害事象の要約を Table 7-3 に示した。

Table 7-3.　有害事象の要約：B1931005 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) + リツキシマブ (375 mg/m^2) (N=10)
有害事象発現例数（%）	10 (100)
治験薬と関連がある有害事象発現例数（%）	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象発現例数（%）	9 (90.0)
有害事象による休薬，例数（%）	2 (20.0)
有害事象による減量，例数（%）	3 (30.0)
有害事象による中止，例数（%）	5 (50.0)
重篤な有害事象の発現例数	0
最終投与後 28 日以内の死亡	0

Source：総括報告書本文 Table 28

安全性解析対象集団 10 例の全例で有害事象が発現した。主な有害事象（発現頻度 50%以上）は，血小板減少症 10 例（100%），AST 増加 9 例（90.0%），白血球減少症，悪心およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加各 8 例（80.0%），好中球減少症 7 例（70.0%），リンパ球減少症および血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加各 6 例（60.0%），疲労，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加および食欲減退各 5 例（50.0%）であった。

Grade 3 または Grade 4 の有害事象は 10 例中 9 例（90.0%）に発現した。その内訳は血小板減少症 7 例（70.0%），好中球減少症 5 例（50.0%），白血球減少症およびリンパ球減少症各 3 例（30.0%），低リン酸血症 2 例（20.0%）ならびに AST 増加 1 例（10.0%）であった。

Table 7-4.　有害事象の発現状況：B1931005 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) ＋ リツキシマブ (375 mg/m^2)
すべての有害事象	10 (100)
血液およびリンパ系障害	10 (100)
白血球減少症	8 (80.0)
リンパ球減少症	6 (60.0)
好中球減少症	7 (70.0)
血小板減少症	10 (100)
胃腸障害	9 (90.0)
悪心	8 (80.0)
口内炎	3 (30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (80.0)
疲労	5 (50.0)
発熱	3 (30.0)
肝胆道系障害	4 (40.0)
高ビリルビン血症	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	6 (60.0)
鼻咽頭炎	3 (30.0)
臨床検査	10 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (80.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (90.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (50.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (60.0)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)
ヘモグロビン減少	3 (30.0)
代謝および栄養障害	6 (60.0)
食欲減退	5 (50.0)
神経系障害	6 (60.0)
頭痛	4 (40.0)

Source：総括報告書本文 Table 29　　例数（%）
3 例以上に発現した有害事象
MedDRA/J ver.18.0

安全性解析対象集団 10 例の全例で治験薬と関連がある有害事象が発現した。主な有害事象（発現頻度 50%以上）は，血小板減少症 10 例（100%），AST 増加 9 例（90.0%），悪心および ALT 増加各 8 例（80.0%），白血球減少症および好中球減少症各 7 例（70.0%），リンパ球減少症，血中 LDH 増加各 6 例（60.0%），疲労，血中 ALP 増加および食欲減退各 5 例（50.0%）であった（Table 7-4）。Grade 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 10 例中 8 例（80.0%）に発現した[a]。

治験薬と関連がある有害事象の発現状況を Table 7-5 に示す。

[a] 総括報告書本文 10.4.2 項より補足

Table 7-5.　治験薬と関連がある有害事象の発現状況：B1931005 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) ＋ リツキシマブ (375 mg/m^2)
すべての有害事象	10 (100)
血液およびリンパ系障害	10 (100)
白血球減少症	7 (70.0)
リンパ球減少症	6 (60.0)
好中球減少症	7 (70.0)
血小板減少症	10 (100)
胃腸障害	9 (90.0)
悪心	8 (80.0)
口内炎	3 (30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (80.0)
疲労	5 (50.0)
発熱	3 (30.0)
肝胆道系障害	4 (40.0)
高ビリルビン血症	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	5 (50.0)
鼻咽頭炎	2 (20.0)
臨床検査	10 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (80.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (90.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (50.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (60.0)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)
ヘモグロビン減少	3 (30.0)
代謝および栄養障害	5 (50.0)
食欲減退	5 (50.0)
神経系障害	4 (40.0)
頭痛	3 (30.0)

Source：総括報告書本文 Table 30　　例数（%）
3 例以上に発現した有害事象
MedDRA/J ver.18.0

7.2.5.3. 死亡

本治験期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）に死亡例はなかった。

7.2.5.4. 重篤な有害事象

本治験期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）に重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.5.5. 有害事象による中止[a]

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 10 例中 5 例（50.0%）で，投与中止に至った有害事象は好中球減少症 3 例（30.0%）および高ビリルビン血症 2 例（20.0%）であった。

[a] 総括報告書本文 10.5.5 項より補足

7.2.5.6. 臨床検査およびその他の検査（バイタルサイン，心電図など）

7.2.5.6.1. 臨床検査[a]

10 例全例に，PCI 基準に合致する臨床検査値異常が認められ，その内訳は血小板数低値（7 例，70.0%），好中球絶対数低値（6 例，60.0%），白血球数低値（3 例，30.0%），リンパ球数低値（3 例，30.0%），尿酸高値（2 例，20.0%），総ビリルビン高値（1 例，10.0%）および AST 高値（1 例，10.0%）（重複例あり）であった。

7.2.5.6.2. その他の検査[b]

PCI に該当する体温 36℃未満を呈した被験者が，ベースライン時に 2 例（20.0%），投与期間中に 8 例（80.0%）報告された。そのほかに PCI の報告はなかった。

7.3. 結論

- 本治験の結果から，独立データモニタリング委員会は，イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）とリツキシマブの併用投与は日本人被験者において忍容性があり，安全性は管理可能であると判断した。
- 再発 B 細胞性 NHL 患者に対する予備的な抗腫瘍効果が認められた。
- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびイノツズマブ　オゾガマイシンの構成物質の PK プロファイルを検討した結果，PK は非線形であり，投与期間が長くなるとともに薬物曝露量が増加することが示された。

[a] 総括報告書本文 10.6.1 項より補足
[b] 総括報告書本文 10.7.1.1 項より補足

8. B1931006（3129K4-3301-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.6）

治験の標題：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規定療法を比較した非盲検，無作為化，第 3 相試験

8.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted]他，計 20 名（被験者が割付けられた施設）

治験実施施設：9 ヵ国，20 施設［ベルギー（2 施設），カナダ（1 施設），香港（1 施設），インド（2 施設），イタリア（1 施設），大韓民国（1 施設），メキシコ（1 施設），スペイン（3 施設），米国（8 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2007 年 11 月 15 日～2011 年 4 月 7 日

開発段階：第 3 相

8.1.1. 目的

主要目的：イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの有効性について，無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の実薬対照群に対する優越性を示すことを目的として評価する。

副次目的：

- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの安全性および忍容性を評価する
- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの有効性について，以下の評価項目を評価する：
    - 奏効率（objective response rate：ORR）［ORR = 完全奏効（complete response：CR）+ 未確定の完全奏効（unconfirmed complete response：CRu）+ 部分奏効（partial response：PR）］
    - 全生存期間（overall survival：OS）
- イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの母集団薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルおよび PK に影響を与える因子を評価する
- QT 評価を行う

探索的目的：治療成功期間（time to treatment failure：TTF），無増悪期間，奏効期間（duration of response：DR），医療資源の利用（入院，支持療法，緩和ケアなど），質調整生存期間（症状および毒性のない期間を用いた生存期間）および質調整期間（症状および毒性のない期間）を評価する。

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，被験者を前治療でのレジメン数（1～2），治験担当医師が選択した規定療法，地域（地域 1：米国，カナダ，西欧およびオーストラリア，地域 2：東欧および中南米，地域 3：その他の諸国）で層別化した後，2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。第 1 群の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与した。第 2 群の被験者は，リツキシマブを含む 2 つのレジメンから治験担当医師が選択した規定療法を投与した。治験担当医師が選択した規定療法は，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）の併用投与，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（R-FND）の併用投与であった。

治験依頼者は，本治験への被験者の登録状況を検討した結果，予定被験者数（978 例）に達する可能性が低いと判断し，2009 年 1 月 16 日に本治験を早期中止した[a]。

予定被験者数：978 例

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

以下の基準を満たす被験者を適格とした。

CD20 陽性および CD22 陽性濾胞性リンパ腫と診断され，1～2 レジメンの前治療歴があり，そのうち 1 レジメン以上にリツキシマブ（単剤投与または併用投与のいずれか）が含まれている患者，また，腫瘍に対して CD20 および CD22 抗原による B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）と診断された患者で，ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下，12 週間以上の生存が見込まれる患者，コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）または磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）検査により 1.5 cm×1.5 cm 以上の測定可能病変が少なくとも 1 つ認められた患者を適格とした。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号を Table 8-1 に示す。

Table 8-1.　ロット番号および処方番号：B1931006 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
イノツズマブ　オゾガマイシン	20 mmゴム栓付き褐色バイアル10 mL中に4 mg 凍結乾燥粉末	2007B0115	D1005092

Source：総括報告書本文Table 6

[a] 総括報告書本文 7 項より補足

8.1.4.2. 対照薬[a]

本治験で用いた他の治験薬には，R-CVP および R-FND の規定療法と同様にリツキシマブを含めた。これらの治験薬は，米国外の治験実施施設については治験依頼者より供給し，米国内の治験実施施設については，その地域の薬局で治験薬を処方することとした。処方については，それぞれの添付文書に従い投与した。

8.1.4.3. 用法および用量

第 1 群：イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ

各サイクルにおいて, Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与し, Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を静脈内投与した。体表面積 2.2 m^2 に該当する投与量を上限とした。この併用投与を 28 日ごとに繰り返した。

第 2 群：R-CVP

Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2（体表面積 2.2 m^2 を上限），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（2 mg を上限）を静脈内投与した。また，Day 1～5 に prednisone／プレドニゾロン 40 mg/m^2 を経口投与した。これらの併用投与を 21 日ごとに繰り返した。

第 2 群：R-FND

Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 2 にミトキサントロン 10 mg/m^2 をそれぞれ静脈内投与した。また, Day 2～4 にフルダラビン 25 mg/m^2 を静脈内投与し, Day 1～5 にデキサメタゾン 20 mg を経口投与した。これらの併用投与を 21 日ごとに繰り返した。

8.1.4.4. 投与期間[b]

被験者はまず 4 サイクルの投与を受けた。効果が「安定」以上で，21 日までの投与延期が 2 回以下であり，中止に至る有害事象の発現もなく，追加投与が有益であると治験責任医師が判断した被験者には, 4 サイクルまで追加投与を可能とし, 合計で最大 8 サイクルまで投与を可能とした。CR が認められた被験者には，2 サイクルまでの追加投与を推奨した。本治験実施計画書では，リツキシマブを導入療法として投与した。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

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群のみ PK データを収集し解析した。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血清中濃度を測定し，被験者の曝露量，曝露量に影響を与える可能性がある共変量の特定，QTc に関する曝露－作用関係について評価した。

---

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項より補足

[b] 総括報告書本文 9.4.1 項より補足

8.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は PFS とした。副次評価項目は ORR（CR + CRu + PR）および OS とした。また，探索的評価項目は TTF，無増悪期間および奏効期間とした。

8.1.5.3. 安全性の評価項目

本治験の主要評価項目は有効性であり，安全性の評価は副次的および探索的な評価項目であった。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの安全性および忍容性の評価には，有害事象の種類，発現頻度および重症度（Grade），ならびに臨床検査値の推移，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの母集団 PK，PK に影響を与える因子，QT 間隔に対する影響およびバイタルサインを含めた。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 解析対象集団[a]

本治験では 3 つの集団について解析した。

- 安全性解析対象集団は，治験薬投与（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または治験担当医師が選択した規定療法）を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。

- Intent-to-treat（ITT）集団は，本治験に組み入れられたすべての被験者とした。主要解析は ITT 集団を対象として実施した。

- 有効性評価可能集団は，以下のすべての基準に合致した被験者とした。

  - ✓ 無作為化されかつ治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者

  - ✓ 病勢進行または死亡により早期に中止しない限り，少なくとも 6 週間の投与期間を有する被験者

  - ✓ 重大な治験実施計画書逸脱が認められない被験者。重大な治験実施計画書逸脱とは，主要な選択基準（例；CD22 陽性 NHL の診断，リツキシマブの投与，CT 検査による 1.5 cm×1.5 cm 以上のリンパ節または腫瘍，同意説明文書への署名）に合致しなかった場合または治験薬投与期間および追跡調査期間中に他の抗がん治療を受けた場合が含まれる。

  - ✓ ベースライン時の腫瘍評価があり，ベースライン後に少なくとも 1 回腫瘍評価が実施されている被験者

[a] 総括報告書本文 11.1 項より補足

8.1.6.2. 統計解析

本治験は早期に中止されたため，予定被験者 978 例に対し，実際に両投与群に無作為に割付けられた被験者は 29 例のみであった。統計解析計画書で計画していた統計解析は実施せず，記述統計および被験者一覧のみ作成した。

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を投与群別に Table 8-2 に示す。

本治験では，合計 29 例を無作為に割付けした。内訳は 15 例がイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群，14 例が対照群（R-CVP または R-FND）であった。地域別では被験者の過半数は地域 1（米国，カナダ，西欧またはオーストラリア）であった（62.1%）。その他，地域 2 の東欧または中南米が 17.2%，地域 3 の香港，大韓民国およびインドが 20.7%であった。割付け例 29 例中，1 例を除く 28 例が治験薬の投与を受け（96.6%），14 例が治験薬の投与を完了し（48.3%），追跡調査（1～2 年）に移行した。12 例が追跡調査を完了した（41.4%）。追跡調査期間は投与完了から少なくとも 1 年間で，2 例が追跡期間中に死亡した（6.9%）。

Table 8-2.　投与群別の被験者の内訳：B1931006 試験（ITT 集団）

	投与群		合計 (N=29)
	イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (R-CVP + R-FND) (N=14)	
割付け例	15 (100)	14 (100)	29 (100)
投与例	15 (100)	13 (92.9)	28 (96.6)
投与完了例	7 (46.7)	7 (50.0)	14 (48.3)
投与未完了例	8 (53.3)	6 (42.9)	14 (48.3)
追跡調査移行例	7 (46.7)	7 (50.0)	14 (48.3)
追跡調査完了例	7 (46.7)	5 (35.7)	12 (41.4)
追跡調査不能例	0	0	0
死亡例	0	2 (14.3)	2 (6.9)
解析対象集団			
ITT 集団	15	14	29
安全性解析対象集団	15	13	28
有効性評価可能集団	13	12	25

Source：総括報告書本文 Table 7　例数（%）
被験者 ID006151 は対照群（治験担当医師が選択した規定療法）に割付けられたが，投与前に治験を中止した。
対照群に割付けられた被験者は，治験担当医師が選択した規定療法の種類により層別された。
ITT：intent-to-treat，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

8.2.2. 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を投与群別に Table 8-3 に示す。被験者の性別は，男性および女性の割合がほぼ同程度であった（それぞれ 48.3%および 51.7%）。被験者の過半数は白人（72.4%）であった。被験者の多くは，ベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（62.1%）で，

ベースライン時の濾胞性リンパ腫国際予後指標（Follicular Lymphoma International Prognostic Index：FLIPI）スコアが 2 または 3 であった（72.4%）。

Table 8-3.　投与群別の人口統計学的特性：B1931006 試験（ITT 集団）

	投与群		合計 (N=29)
	イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (R-CVP + R-FND) (N=14)	
性別（例数，%）			
男性	6 (40.0)	8 (57.1)	14 (48.3)
女性	9 (60.0)	6 (42.9)	15 (51.7)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	62.3 (11.4)	60.9 (12.4)	61.7 (11.7)
範囲	44～79	35～83	35～83
人種（例数，%）			
アジア人	3 (20.0)	3 (21.4)	6 (20.7)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	1 (6.7)	0	1 (3.4)
白人	10 (66.7)	11 (78.6)	21 (72.4)
その他	1 (6.7)	0	1 (3.4)
ECOG PS（例数，%）			
0	9 (60.0)	9 (64.3)	18 (62.1)
1	6 (40.0)	5 (35.7)	11 (37.9)
FLIPI スコア（例数，%）			
0	1 (6.7)	0	1 (3.4)
1	1 (6.7)	0	1 (3.4)
2	4 (26.7)	6 (42.9)	10 (34.5)
3	5 (33.3)	6 (42.9)	11 (37.9)
4	2 (13.3)	2 (14.3)	4 (13.8)
5	1 (6.7)	0	1 (3.4)
データなし	1 (6.7)	0	1 (3.4)

Source：総括報告書本文 Table 10
ITT：intent-to-treat，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，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，FLIPI：濾胞性リンパ腫国際予後指標

8.2.3. 有効性の結果

本治験は早期に中止され，被験者数が少なく追跡期間も短かったため，有効性の結果については慎重に解釈すべきである。被験者数が少ないため，すべての有効性解析は ITT 集団のみで実施した。

8.2.3.1. 有効性の主要評価項目

PFS の投与群別の要約を Table 8-4 に示した。本治験は早期に中止され，被験者数が少なく追跡期間も短かったため，有効性の主要評価項目である PFS が過大に評価された可能性がある。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により，再発または難治性の CD22 陽性濾胞性 B 細胞性 NHL を有する被験者の PFS が延長した。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群および対照群の無増悪生存率はそれぞれ投与後 6 ヵ月時では 93.3%および 90.9%，12 ヵ月時では 86.2%および 54.5%，24 ヵ月時では 73.8%および 27.3%であった。また，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群の PFS の中央値は推定できな

かった。対照群の PFS の中央値は 16.4 ヵ月［95%信頼区間（confident interval: CI）: 7.9 ヵ月, 28.4 ヵ月］であった。ハザード比は 0.19（95%CI：0.04，1.02），p 値は 0.036 であった。PFS に対する統計的な有意差は認められなかった。

Table 8-4.　投与群別の無増悪生存期間（PFS）の要約：B1931006 試験（ITT 集団，治験担当医師による評価）

無作為化前の規定療法（R-CVPまたはR-FND）	R-CVP		R-FND		合計（投与群）	
	A	B	C	D	A + C	B + D
割り付け投与群（A～D）	イノツズマブ オゾガマイシン+ リツキシマブ (N=7)	R-CVP (N=6)	イノツズマブ オゾガマイシン+ リツキシマブ (N=8)	R-FND (N=8)	イノツズマブ オゾガマイシン+ リツキシマブ (N=15)	対照群 (N=14)
ベースライン後に腫瘍評価が行われた被験者（例数，%）	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (87.5)	15 (100)	13 (92.9)
PD または死亡（例数，%）	2 (28.6)	5 (83.3)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (20.0)	9 (64.3)
打ち切り（例数，%）	5 (71.4)	1 (16.7)	7 (87.5)	4 (50.0)	12 (80.0)	5 (35.7)
PFS の中央値（月）（95%CI）[a]	NE (7.4, NE)	7.9 (4.5, 28.4)	NE (NE, NE)	19.3 (16.4, NE)	NE (22.2, NE)	16.4 (7.9, 28.4)
6 ヵ月時無増悪生存率（95%CI）	85.7 (59.8, 100)	80.0 (44.9, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	93.3 (80.7, 100)	90.9 (73.9, 100)
12 ヵ月時無増悪生存率（95%CI）	68.6 (32.1, 100)	20.0 (0.0, 55.1)	100 (100, 100)	83.3 (53.5, 100)	86.2 (68.3, 100)	54.5 (25.1, 84.0)
24 ヵ月時無増悪生存率（95%CI）	68.6 (32.1, 100)	2.0 (0.0, 55.1)	83.3 (53.5, 100)	33.3 (0.0, 71.1)	73.8 (46.8, 100)	27.3 (1.0, 53.6)
p 値 [b]					0.0358	
ハザード比（95%CI）[c]					0.19 (0.04, 1.02)	

Source：総括報告書本文 Table 13
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，NE：not estimable，PD：病勢進行，PFS：無増悪生存期間，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
対照群に割付けられた被験者は治験担当医師が選択した規定療法の種類により層別された。
a　PFS の中央値およびその 95%CI は Kaplan-Meier 法で推定した。
b　イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの PFS 推移は，層別 Cox 比例ハザードモデルで有意水準を両側 5%としてスコア検定を用い対照群と比較した。共変量は治療群のみで，層別変数は被験者が無作為化される前に層別された変数とした。
c　ハザード比は，対照群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併用投与群における病勢進行または死亡に関する相対的なリスクを比較したものである。

8.2.3.2. 有効性の副次評価項目[a]

最良総合効果および奏効率の要約を Table 8-5 に示す。CR が認められた被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群および対照群で，それぞれ 40.0%（6/15 例）および 7.1%（1/14 例）であり，併用投与群で高かった（ITT 集団）。また，奏効率（CR + CRu + PR）は併用投与群が 93.3%（14/15 例），対照群が 64.3%（9/14 例）であったが，統計的な有意差は認められなかった（p＝0.080）。

[a] 総括報告書本文 11.4.1.2 項より補足

Table 8-5.　最良総合効果および奏効率：B1931006 試験（ITT 集団，治験担当医師による評価）

最良総合効果	投与群の合計	
	A+C	B+D
（例数，%）	イノツズマブ　オゾガマイシン +リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (N=14)
CR	6 (40.0)	1 (7.1)
CRu[a]	0	0
PR	8 (53.3)	8 (57.1)
SD[b]	0	4 (28.6)
PD	1 (6.7)	0
評価不能[c]	0	1 (7.1)
ORR		
（CR + CRu + PR）被験者数（例数，%）	14 (93.3)	9 (64.3)
95%信頼区間	(68.1, 99.8)	(35.1, 87.2)
p 値[d]	0.0801	

Source：総括報告書本文 Table 14
ITT：intent-to-treat，CR：完全奏効，CRu：未確定の完全奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：病勢進行，ORR：奏効率
A, B, C, D：割り付け投与群
a　CRu の定義：a) 最大径で 1.5 cm を超える残存リンパ腫瘍が二方向積和で 75%超縮小していること。複数のリンパ腫瘍が癒合したものは，二方向積和でそれぞれ 75%超縮小していること。b) 判定困難（indeterminate）の骨髄（例：異型細胞所見または構造異常がみられないリンパ球の集簇数または大きさの増加）
b　少なくとも 4 週間は症状が安定していること。
c　腫瘍評価が行われていない被験者を評価不能とした。
d　群間比較（イノツズマブ　オゾガマイシン+リツキシマブと対照薬）は Fisher の正確検定に基づく。

8.2.4. 安全性の結果

8.2.4.1. 有害事象

治験薬の投与を受けたすべての被験者に少なくとも 1 件の有害事象が認められた（28/28 例，100%）。Grade 3 および 4 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群では 12 例（80.0%），対照群では 13 例（100%）に認められた。重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群では 7 例（46.7%），対照群では 9 例（69.2%）に認められた。投与中止，減量および休薬に至った有害事象の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群では対照群と比較して高かった（それぞれ 33.3%および 0%，20.0%および 7.7%，40.0%および 30.8%）。

有害事象の要約を Table 8-6 に示す。

Table 8-6.　有害事象の要約：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

	投与群		合計 (N=28)
	イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (N=13)	
有害事象	15 (100)	13 (100)	28 (100)
Grade 3 または 4 の有害事象 [a]	12 (80.0)	13 (100)	25 (89.3)
重篤な有害事象	7 (46.7)	9 (69.2)	16 (57.1)
投与中止に至った有害事象	5 (33.3)	0	5 (17.9)
減量に至った有害事象	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
休薬に至った有害事象	6 (40.0)	4 (30.8)	10 (35.7)
治験薬最終投与から 30 日以内に死亡に至った有害事象	0	1 (7.7)	1 (3.6)

Source：総括報告書本文 Table 17　　例数（%）

NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

a　Grade は有害事象の重症度を示し，NCI CTCAE v3.0 では個々の有害事象について以下の重症度分類に基づき Grade 1～5 まで規定している。
Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かすまたは日常生活に支障をきたす，
Grade 5：有害事象に関連がある死亡

試験全体として，最もよくみられた有害事象は，好中球減少症 16 例（57.1%），血小板減少症 15 例（53.6%），咳嗽 12 例（42.9%）および悪心 11 例（39.3%）であった。その他に，よくみられた有害事象は貧血，疲労，発熱および低カリウム血症でそれぞれ 9 例（32.1%）であった。また，最もよくみられた Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，好中球減少症 14 例（50.0%），血小板減少症 9 例（32.1%），白血球減少症 7 例（25.0%），リンパ球減少症 4 例（14.3%）および発熱性好中球減少症 3 例（10.7%）であった。

本治験に参加した被験者数は少なかったため，両投与群間における安全性パラメータの差を検討することは困難であったものの，対照群における Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症，白血球減少症および発熱性好中球減少症の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群と比べて高かった。一方，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群における Grade 3 または Grade 4 の血小板減少症の発現頻度は，対照群と比べて高かった。

10%を超える被験者に発現した有害事象を Table 8-7 に，治験薬と関連がある有害事象を Table 8-8 に示す。

Table 8-7.　10%を超える被験者に発現した有害事象：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	投与群 イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (N=13)	合計 (N=28)
すべての有害事象	15 (100)	13 (100)	28 (100)
血液およびリンパ系障害	11 (73.3)	12 (92.3)	23 (82.1)
貧血	2 (13.3)	7 (53.8)	9 (32.1)
発熱性好中球減少症	0	3 (23.1)	3 (10.7)
白血球減少症	2 (13.3)	6 (46.2)	8 (28.6)
リンパ球減少症	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
好中球減少症	5 (33.3)	11 (84.6)	16 (57.1)
血小板減少症	8 (53.3)	7 (53.8)	15 (53.6)
心臓障害	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (17.9)
動悸	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
胃腸障害	8 (53.3)	10 (76.9)	18 (64.3)
腹痛	5 (33.3)	0	5 (17.9)
便秘	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (17.9)
下痢	2 (13.3)	5 (38.5)	7 (25.0)
消化不良	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
悪心	4 (26.7)	7 (53.8)	11 (39.3)
嘔吐	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (93.3)	8 (61.5)	22 (78.6)
無力症	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
悪寒	4 (26.7)	0	4 (14.3)
疲労	6 (40.0)	3 (23.1)	9 (32.1)
疼痛	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
発熱	6 (40.0)	3 (23.1)	9 (32.1)
肝胆道系障害	5 (33.3)	3 (23.1)	8 (28.6)
高ビリルビン血症	4 (26.7)	3 (23.1)	7 (25.0)
感染症および寄生虫症	7 (46.7)	7 (53.8)	14 (50.0)
インフルエンザ	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
鼻咽頭炎	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
肺炎	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (14.3)
臨床検査	7 (46.7)	7 (53.8)	14 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7)	2 (15.4)	6 (21.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0)	2 (15.4)	8 (28.6)
血中アルブミン減少	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (33.3)	2 (15.4)	7 (25.0)
血中カルシウム減少	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
血中ブドウ糖増加	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (14.3)
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
血中リン増加	2 (13.3)	3 (23.1)	5 (17.9)
血中カリウム減少	0	3 (23.1)	3 (10.7)
血中ナトリウム減少	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
血中尿素増加	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	3 (10.7)
総蛋白減少	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
代謝および栄養障害	9 (60.0)	7 (53.8)	16 (57.1)
食欲減退	4 (26.7)	3 (23.1)	7 (25.0)
低カルシウム血症	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
低カリウム血症	5 (33.3)	4 (30.8)	9 (32.1)

Table 8-7.　10%を超える被験者に発現した有害事象：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	投与群 イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (N=13)	合計 (N=28)
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3)	5 (38.5)	10 (35.7)
神経系障害	6 (40.0)	6 (46.2)	12 (42.9)
頭痛	6 (40.0)	2 (15.4)	8 (28.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
精神障害	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (14.3)
不眠症	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (14.3)
腎および尿路障害	4 (26.7)	1 (7.7)	5 (17.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (73.3)	7 (53.8)	18 (64.3)
咳嗽	7 (46.7)	5 (38.5)	12 (42.9)
呼吸困難	2 (13.3)	3 (23.1)	5 (17.9)
鼻出血	4 (26.7)	0	4 (14.3)
湿性咳嗽	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (33.3)	4 (30.8)	9 (32.1)
血管障害	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (17.9)

Source：総括報告書本文 Table 18　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
同一被験者が同一器官別大分類に含まれる異なる有害事象（基本語）を発現することがあるため，器官別大分類での被験者数の集計は有害事象（基本語）の合計にならないことがある。

Table 8-8.　10%を超える被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	投与群 イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)	対照群 (N=13)	合計 (N=28)
すべての有害事象	14 (93.3)	12 (92.3)	26 (92.9)
血液およびリンパ系障害	10 (66.7)	11 (84.6)	21 (75.0)
貧血	2 (13.3)	5 (38.5)	7 (25.0)
発熱性好中球減少症	0	3 (23.1)	3 (10.7)
白血球減少症	2 (13.3)	5 (38.5)	7 (25.0)
リンパ球減少症	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
好中球減少症	5 (33.3)	10 (76.9)	15 (53.6)
血小板減少症	8 (53.3)	6 (46.2)	14 (50.0)
胃腸障害	5 (33.3)	5 (38.5)	10 (35.7)
腹痛	4 (26.7)	0	4 (14.3)
消化不良	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
悪心	4 (26.7)	4 (30.8)	8 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	4 (30.8)	10 (35.7)
悪寒	3 (20.0)	0	3 (10.7)
疲労	3 (20.0)	3 (23.1)	6 (21.4)
発熱	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
肝胆道系障害	4 (26.7)	1 (7.7)	5 (17.9)
高ビリルビン血症	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (14.3)
臨床検査	7 (46.7)	5 (38.5)	12 (42.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7)	2 (15.4)	6 (21.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0)	2 (15.4)	8 (28.6)
血中アルブミン減少	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (33.3)	2 (15.4)	7 (25.0)
血中カルシウム減少	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
血中リン増加	2 (13.3)	3 (23.1)	5 (17.9)
血中ナトリウム減少	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
血中尿素増加	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	3 (10.7)
総蛋白減少	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
代謝および栄養障害	7 (46.7)	5 (38.5)	12 (42.9)
食欲減退	4 (26.7)	2 (15.4)	6 (21.4)
低カルシウム血症	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
低カリウム血症	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
神経系障害	5 (33.3)	3 (23.1)	8 (28.6)
頭痛	5 (33.3)	0	5 (17.9)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (40.0)	3 (23.1)	9 (32.1)
咳嗽	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
呼吸困難	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
鼻出血	4 (26.7)	0	4 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	4 (30.8)	6 (21.4)
血管障害	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)

Source：総括報告書本文 Table 19　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
同一被験者が同一器官別大分類に含まれる異なる有害事象（基本語）を発現することがあるため，器官別大分類での被験者数の集計は有害事象（基本語）の合計にならないことがある。

8.2.4.2. 死亡

合計 6 例の死亡が報告され，このうち 5 例は治験薬最終投与から 30 日超の死亡であり，1 例は 30 日以内の死亡であった。死亡例 6 例のうち，4 例は対照群ならびに 2 例はイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群であった。死因の内訳は，1 例が病勢進行による死亡，3 例がその他の理由による死亡（多臓器不全 1 例および呼吸不全 2 例）および 2 例が治験薬による有害事象での死亡（呼吸不全 1 例および肺炎 1 例）であった[a]。

8.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群では 7 例（46.7%），対照群では 9 例（69.2%）に報告された。このうち，治験薬と関連がある重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群では 4 例（26.7%）ならびに対照群では 6 例（46.2%）に報告された。

重篤な有害事象を Table 8-9 に示す。

[a] 総括報告書本文 Table 25 より補足

Table 8-9.　2 例以上に発現した重篤な有害事象の要約：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

	投与群					
	イノツズマブ オゾガマイシン + リツキシマブ群 (N=15)		対照群 (N=13)		合計 (N=28)	
MedDRA 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**
すべての重篤な有害事象	7 (46.7)	4 (26.7)	9 (69.2)	6 (46.2)	16 (57.1)	10 (35.7)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (23.1)	3 (23.1)	3 (10.7)	3 (10.7)
肺炎	0	0	3 (23.1)	3 (23.1)	3 (10.7)	3 (10.7)
呼吸不全	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (15.4)	0	3 (10.7)	1 (3.6)
好中球減少症	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (7.1)	2 (7.1)
敗血症	1 (6.7)	0	1 (7.7)	0	2 (7.1)	0
MedDRA 器官別大分類						
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	0	5 (38.5)	3 (23.1)	8 (28.6)	3 (10.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (17.9)	5 (17.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (30.8)	1 (7.7)	5 (17.9)	2 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	0	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (14.3)	1 (3.6)
肝胆道系障害	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (7.1)	2 (7.1)
臨床検査	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)

Source：総括報告書本文 Table 22　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0

8.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により投与を中止した被験者はイノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群の 5 例（5/15 例，33.3%）であった。このうち 3 例は重篤な有害事象であった。投与中止に至った有害事象はすべて治験薬と関連があると判断された。対照群では，有害事象により投与を中止した被験者は認められなかった。

有害事象により投与を中止した被験者一覧を Table 8-10 に示す。

Table 8-10. 有害事象により投与を中止した被験者一覧：B1931006 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者 ID	発現日 [a]	中止日	中止に至った有害事象（MedDRA）	CTCAE Grade[b] / 転帰	治験薬との因果関係	重篤度
イノツズマブ オゾガマイシン ＋ リツキシマブ	000653	149	171	好中球減少症	2/回復	あり	非重篤
イノツズマブ オゾガマイシン ＋ リツキシマブ	003051	114	NA	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3/未回復	あり	重篤
イノツズマブ オゾガマイシン ＋ リツキシマブ	007701	196	214	高ビリルビン血症	3/回復	あり	重篤
		213	NA	高ビリルビン血症	2/回復	あり	重篤
イノツズマブ オゾガマイシン ＋ リツキシマブ	008651	87	NA	発熱	1/未回復	あり	非重篤
イノツズマブ オゾガマイシン ＋ リツキシマブ	010951	43	268	静脈閉塞性肝疾患	3/回復	あり	重篤

Source：総括報告書本文 Table 23
MedDRA/J ver.18.0
NA：該当せず，CTCAE：有害事象共通用語規準，NCI：米国国立がん研究所
a　投与開始日からの日数
b　Grade は有害事象の重症度を示し，NCI CTCAE v3.0 では個々の有害事象について以下の重症度分類に基づき Grade 1～5 まで規定している。
Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かすまたは日常生活に支障をきたす，Grade 5：有害事象に関連がある死亡

8.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

8.2.4.5.1. バイタルサイン[a]

治験薬投与中に，臨床的に重要なバイタルサインの変化が認められた被験者は対照群の 1 例のみ（3.6%）であり，この被験者にはベースラインから 10%以上の体重増加が認められた。治験薬投与終了後に，ベースラインから 10%以上の体重増加が認められた被験者は 5 例（17.9%）であった（イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群が 3 例，対照群が 2 例）。

8.2.4.5.2. 心電図

治験期間中に Fridericia 法による補正 QT 間隔の延長（Grade 3 以上）または心室性不整脈は認められなかった。

8.2.5. 薬物動態の結果

PK 検体が得られた被験者数が限られており，検体採取スケジュールが少なかったことから，ノンコンパートメント解析，心電図と PK 測定値との相関解析および本治験に特化した母集団 PK 解

[a] 総括報告書本文 12.5.1 項より補足

析は実施しなかった。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与したときの濃度データが得られた 14 例中 3 例のみで非結合カリケアマイシンの濃度が検出されたが，これらの非結合カリケアマイシンの濃度は，いずれも測定の定量限界未満であった。

抗体反応に関するデータが得られた 25 例について，いずれも投与後に抗リツキシマブ抗体に陽性反応は示されなかった（1 例はベースラインで陽性反応を示したが，投与後の評価では陰性反応であった）。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブを併用投与し，データが得られた 14 例についてもいずれも投与後に抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体に陽性反応は示されなかった（1 例はベースラインで陽性反応を示したが，投与後の評価では陰性反応であった）。

8.3. 結論

- 本治験は早期に中止され，被験者数が少なく追跡期間が短かったため，PFS が過大に評価された可能性がある。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により，再発または難治性の CD22 陽性濾胞性 B 細胞性 NHL を有する被験者の PFS が延長した。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群および対照群の無増悪生存率はそれぞれ投与後 6 ヵ月時では 93.3%および 90.9%，12 ヵ月時では 86.2%および 54.5%，24 ヵ月時では 73.8%および 27.3%であった。また，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびリツキシマブ併用投与群の PFS の中央値は推定できなかった。対照群の PFS の中央値は 16.4 ヵ月（95%CI：7.9 ヵ月，28.4 ヵ月）であった。ハザード比は 0.19（95%CI：0.04，1.02），p 値は 0.036 であった。PFS に対する統計的な有意差は認められなかった。
- 両投与群の安全性プロファイルは異なっていたが，いずれも忍容可能であった。
- 本治験は早期に中止され，登録被験者数が少なかったことから，結論は限定的であった。

9. B1931007（3129K7-2001-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.7）

治験の標題：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（CMC-544）の第 2 相試験

9.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他，計 33 名

治験実施施設：9 ヵ国，25 施設［ベルギー（3 施設），ドイツ（1 施設），香港（1 施設），ハンガリー（2 施設），日本（5 施設），大韓民国（1 施設），オランダ（1 施設），シンガポール（1 施設），米国（10 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2009 年 7 月 30 日～2013 年 6 月 27 日

開発段階：第 2 相

9.1.1. 目的

主要目的：リツキシマブと化学療法または抗 CD20 放射免疫療法（radioimmunotherapy：RIT）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（Non-Hodgkin's lymphoma：NHL）患者を対象として, イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を奏効率（objective response rate：ORR）により評価する。

副次目的：

- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの完全奏効（complete response：CR）を評価する。
- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）を評価する。
- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの奏効期間（duration of response：DR）を評価する。
- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの全生存期間（overall survival：OS）を評価する。
- 濾胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの ORR，CR，PFS，DR および OS を評価する。
- イノツズマブ　オゾガマイシンの母集団薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルを評価するためのデータを収集する。

- 心電図 QT 間隔と薬物濃度との関係を評価する。

探索的目的：

- 低悪性度 NHL 患者における無増悪期間を評価する。
- 低悪性度 NHL 患者における治療成功期間（time to treatment failure：TTF）を評価する。
- RIT 不応，低悪性度 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性と忍容性を評価する。
- RIT 不応または再発低悪性度 NHL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を ORR，CR，PFS，DR および OS により評価する。

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，リツキシマブおよび化学療法または RIT に対して難治性の低悪性度 NHL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを静脈内投与する，多施設共同，単群，非盲検，第 2 相試験として実施した。イノツズマブ　オゾガマイシンを 28 日ごとに少なくとも 4 サイクル静脈内投与した。イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与は，過去の第 1 相試験で定めた最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）および投与スケジュール（イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2 を 4 週ごとに投与）で行った。Cycle 1 終了後は，治験実施計画書に規定される毒性レベルに応じた用量調節基準に基づき，用量および投与間隔を調節することとした。治験実施計画書に定めた基準に合致し，かつ追加投与が有益であると治験責任医師が判断した被験者については，CR 達成から最大 2 サイクルまたは合計で最大 8 サイクルまで（いずれか早い時期まで）の追加投与を可能とした。4 サイクルを超える追加投与は，効果が確認され，かつ治験薬に関連する Grade 2 以上の非血液毒性（ただし，血清ビリルビンは基準値内でなければならない）が発現していない被験者に限り実施した。

被験者はおよそ 2 年にわたり本治験に参加した。この 2 年間には，28 日間のスクリーニング期間，最長 32 週間の治験薬投与期間（規定の 4 サイクルに加え，基準に合致すれば 4 サイクルまで延長し最大 8 サイクル），治験薬最終投与後 4 週間以上経過してからの最終来院，初回投与から最長 2 年間にわたって腫瘍部位の病状評価および生存調査のための追跡調査期間を含めた[a]。

予定被験者数：約 80 例[b]

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

以下の基準を満たす被験者を適格とした。

- 過去に CD22 陽性低悪性度 NHL（濾胞性リンパ腫，辺縁帯リンパ腫または小リンパ球性リンパ腫）と診断され，2 種類以上の前治療を受けた後に病勢進行がみられた患者

[a] 総括報告書本文 9.1.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 9.1.3 項より補足

- 前治療にリツキシマブおよび化学療法を含む抗がん治療または抗 CD20 RIT が施行された患者（直近に実施したリツキシマブまたはリツキシマブを含む化学療法の投与終了後から 6 ヵ月以内または RIT 終了から 12 ヵ月以内に奏効しなかった患者または病勢進行がみられた患者）

- コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）または核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）の測定により，最大横径が 1.0 cm 超かつ二方向の積が 2.25 cm^2 以上のリンパ節または腫瘍塊を伴う測定可能病変を少なくとも 1 つ有する患者

- 年齢 18 歳以上の患者（日本では年齢 20 歳以上の患者）

- ECOG パフォーマンス・ステータスが 2 以下（カルノフスキーの PS 60%以上に相当）の患者

- 12 週間以上の生存が見込まれる患者

- 十分な骨髄機能［好中球数絶対値が 1.5×10^9/L（1500/μL）以上，ヘモグロビンが 9.0 g/dL（5.6 mmol/L）超，かつ血小板数が 100×10^9/L（100,000/μL）以上］を有し，治験薬の初回投与前 2 週間以内に濃厚赤血球または血小板の輸血を受けていない患者

- 血清クレアチニンが基準値の上限（upper limit of normal：ULN）の 2 倍以下かつ尿蛋白／クレアチニン比が 0.5 以下の患者

- 十分な肝機能[総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が ULN の 2.5 倍以下］を有する患者

- 患者が妊娠可能な女性の場合，初回投与前 1 週間以内の血清妊娠検査の結果が陰性である患者

- 生物学的に生殖能のある男性または女性の場合, 治験期間中および治験薬最終投与後 28～56 日間は確実な避妊法を行うことに同意している患者

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および処方番号の要約を Table 9-1 に示す。

Table 9-1.　ロット番号および処方番号：B1931007 試験

治験薬	剤形	ロット番号	処方番号
注射用イノツズマブ　オゾガマイシン 20 mL バイアル中に 4.0 mg/mL	凍結乾燥粉末	2008B0056	09322661J
イノツズマブ　オゾガマイシン 20 mL バイアル中に 4 mg/バイアルの凍結乾燥粉末	凍結乾燥粉末	10-087017	D1005088
Hamelin WFI 10 mL/バイアル	市販品	851025	9209999
Hamelin WFI 10 mL/バイアル	市販品	10-084932	A1001325

WFI：注射用水

9.1.4.2. 用法および用量

開始投与量は 1.8 mg/m^2 で，28 日ごとに 1 回投与し，体表面積 2.2 m^2 に該当する投与量を上限とした。Cycle 1 以降は，投与量および投与間隔は発現した毒性に基づき，調節した。

イノツズマブ　オゾガマイシンは注射用水で溶解し，50 mL の 0.9%生理食塩水に加えた。被験者が治験薬投与の一時的中断を必要としない限り 1 時間（± 10 分間）かけて点滴静脈内投与した。イノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静脈内投与を中断した場合は投与の再開を可能としたが，投与開始から 4 時間以内，かつ治験薬の溶解から 8 時間以内に投与を完了し，処方用量の投与は 1 時間（± 10 分間）を超えてはならないこととした。

9.1.4.3. 投与期間

被験者は少なくとも 4 サイクル投与を継続した。治験実施計画書に定めた基準に合致し，かつ追加投与が有益であると治験責任医師が判断した被験者については，CR 達成から最大 2 サイクルまたは合計で最大 8 サイクルまで（いずれか早い時期まで）追加投与を可能とした。4 サイクルを超える追加投与は，効果が確認され，かつ治験薬に関連する Grade 2 以上の非血液毒性（ただし，血清ビリルビンは基準値内でなければならない）が発現していない被験者に限り実施した。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

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生物学的測定を目的として，血液試料を採取した。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分（総カリケアマイシンおよび非結合カリケアマイシン）の血清中濃度は，バリデートされた酵素免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）法およびバリデートされた競合 ELISA 法を用いて測定した。本治験では正式な PK 解析は計画しなかった。しかしながら，イノツズマブ　オゾガマイシンの開発プログラムにおいて全データが利用可能となった際に，本治験の PK データを後に実施される正式な母集団 PK 解析に含める予定である。また，母集団 PK 解析のための報告書（pharmacometric analysis report：PMAR）を別途作成する予定である。

9.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性は，NHL 国際治療効果判定基準（International Response Criteria for NHL）を用いて抗腫瘍効果，最良総合効果および疾患進行を評価した。抗腫瘍効果は，主に腫瘍の客観的測定により得られたデータを用いて評価した。客観的測定方法は，CT スキャン（または MRI），臨床データ

（肝臓および脾臓の大きさなど），B 症状（発熱，寝汗および体重減少）[a]，臨床検査（骨髄生検など），腫瘍活性の生化学的マーカー（乳酸デヒドロゲナーゼなど）であり，可能であれば陽電子放出断層撮影（positron-emission tomography：PET）スキャンも用いた。

腫瘍部位の測定および病状評価は，スクリーニング時，治験薬投与期間中は約 8 週ごと，投与終了来院時，追跡調査期間は約 12 週ごと，治験薬の初回投与から最長 2 年間，または病勢進行（progressive disease：PD）が確認される，あるいは他の抗がん剤治療が開始されるまでのいずれか早い時期まで継続した。PD または他の抗がん剤治療の開始が確認された場合には，生存調査のみ実施した。これらの追跡調査については，治験薬の初回投与から最長 2 年間または死亡まで約 16 週ごとに評価した。生存調査は，電話による確認を可能とした。

9.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は, 臨床所見, 有害事象, 安全性に関する臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図（ECG）, 身体的所見および病歴によって評価した。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 解析対象集団[b]

本治験では 3 つの集団について解析した。

- Intent-to-treat（ITT）集団は，本治験に組み入れられたすべての被験者とした。主要解析は ITT 集団を対象として実施した。
- Per-protocol（PP）集団は，本治験に組み入れられ，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治験薬投与を少なくとも 4 週間継続し，かつベースライン時およびベースライン後に腫瘍評価を少なくとも 1 回実施したすべての被験者を含めた。投与開始後の腫瘍評価の実施がないもしくは治療期間が 8 週に満たずに，死亡もしくは PD となった被験者は早期 PD 例とみなし，PP 集団に含めた。
- 安全性解析対象集団は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。

9.1.6.2. 統計解析

<u>有効性</u>

臨床効果は，主要評価項目を低悪性度 NHL 患者における ORR として評価した。主要解析を含む有効性解析は，低悪性度 NHL 患者全員に対する腫瘍部位の病状評価の追跡調査完了後に実施した。

有効性の副次評価項目は PFS および DR などであった。DR は奏効［CR または部分奏効（PR）］が確定した時点から PD または症状悪化が認められるまで，投与開始から 2 年間追跡調査した。

---

[a] 治験実施計画書 7.2.3 項より補足

[b] 統計解析計画書 3.0 項より補足

有効性の探索的評価項目は，濾胞性リンパ腫患者における無増悪期間および TTF などであり，OS は治験完了時に評価した。

有効性の主要および副次評価項目は ITT 集団および PP 集団で解析したが，ITT 集団の有効性解析を主要解析とした。

主要解析では ORR（CR および PR）の点推定値および正確な信頼区間（confidence interval: CI）を推定した。

有効性の副次評価項目である PFS および OS は Kaplan-Meier 法を用いて要約した。他のカテゴリカル変数となるような有効性の副次評価項目については推定値および正確な CI を算出した。

有効性の探索的評価項目は事象発現までの期間に関する評価項目（TTP，TTF，DR および OS）またはカテゴリカルな効果に関する評価項目（ORR，CR および PD）のいずれかであり，これらの解析は，副次評価項目と同様に解析した。

主要解析における欠測値は，奏効が認められなかった被験者をすべて非奏効例と仮定して補完した。濾胞性リンパ腫患者などの部分集団解析においても同様の方法を用いた。事象発現までの期間の評価項目については，欠測データは主に打ち切りとして取り扱うこととした。

安全性

安全性データは記述統計量により要約した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および投与中止理由を Table 9-2 に示す。

本治験では 119 例をスクリーニングし，81 例を登録した。治験完了例（追跡調査完了）は 50 例（61.7%）で，投与完了例（治験責任医師が予定していた治験薬投与をすべて完了したと判断）は 13 例（16.0%）であった。治験薬投与の中止理由で最も多かったものは有害事象によるものであった（44 例，54.3%）。他の理由で投与を中止した 24 例のうち，投与中止に至った有害事象が 3 例に認められたが，これらは投与中止の第 2 の理由として挙げられていた。

4 サイクル以上の治験薬投与を受けた被験者は 38 例（46.9%）であった。また，追跡調査を実施した被験者は 77 例（95.1%）であった。

Table 9-2.　被験者の内訳および投与中止理由：B1931007 試験

	イノツズマブ　オゾガマイシン（1.8 mg/m^2）			
結果 理由	濾胞性リンパ腫（N=72） n（%）	辺縁帯リンパ腫（N=4） n（%）	小リンパ球性リンパ腫（N=5） n（%）	合計（N=81） n（%）
スクリーニング（例）：119				
登録（例）：81				
完了したサイクル数				
1 サイクル	72 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	81 (100.0)
2 サイクル	64 (88.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	70 (86.4)
3 サイクル	45 (62.5)	2 (50.0)	1 (20.0)	48 (59.3)
4 サイクル	35 (48.6)	2 (50.0)	1 (20.0)	38 (46.9)
5 サイクル	18 (25.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	21 (25.9)
6 サイクル	9 (12.5)	2 (50.0)	1 (20.0)	12 (14.8)
7 サイクル	5 (6.9)	0	0	5 (6.2)
8 サイクル	5 (6.9)	0	0	5 (6.2)
投与期間				
投与完了例	13 (18.1)	0	0	13 (16.0)
中止例	59 (81.9)	4 (100.0)	5 (100.0)	68 (84.0)
病勢進行	8 (11.1)	1 (25.0)	3 (60.0)	12 (14.8)
有害事象 [a]	43 (59.7)	0	1 (20.0)	44 (54.3)
死亡	0	0	1 (20.0)	1 (1.2)
治験責任医師の要望	3 (4.2)	1 (25.0)	0	4 (4.9)
被験者の要望	2 (2.8)	2 (50.0)	0	4 (4.9)
症状悪化	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
その他	2 (2.8)	0	0	2 (2.5)
追跡調査				
追跡調査への移行例	69 (95.8)	3 (75.0)	5 (100.0)	77 (95.1)
治験				
完了例	49 (68.1)	1 (25.0)	0	50 (61.7)
中止例	23 (31.9)	3 (75.0)	5 (100.0)	31 (38.3)
追跡不能	3 (4.2)	0	1 (20.0)	4 (4.9)
死亡	16 (22.2)	2 (50.0)	4 (80.0)	22 (27.2)
被験者の要望	3 (4.2)	1 (25.0)	0	4 (4.9)
その他	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)

Source：総括報告書本文Table 5　　例数（%）

ITT：intent-to-treat

a　投与中止例は合計68例で，このうち有害事象のため中止した被験者は44例であった。残り24例のうち，3例に投与中止に至った有害事象（血小板減少症，好中球減少症，病勢進行）が認められたが，これらは投与中止の第2の理由として挙げられていた。

9.2.2. 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を Table 9-3 に示す。被験者の年齢の中央値は 63 歳（範囲：29～84 歳）であった。性別は女性（45.7%）よりも男性（54.3%）が多かった。被験者の過半数は白人であった（61.7%）。多くの被験者のベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータスは 0 であった（69.1%）。

Table 9-3.　人口統計学的特性：B1931007 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2)			
	濾胞性リンパ腫 (N=72)	辺縁帯リンパ腫 (N=4)	小リンパ球性リンパ腫 (N=5)	合計 (N=81)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	60.53 (10.22)	70.75 (13.50)	65.20 (9.96)	61.32 (10.51)
中央値（範囲）	62.00 (29.00～84.00)	74.50 (52.00～82.00)	67.00 (55.00～77.00)	63.00 (29.00～84.00)
年齢（区分）（%）				
18 歳以上 65 歳未満	44 (61.1)	1 (25.0)	2 (40.0)	47 (58.0)
65 歳以上	28 (38.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	34 (42.0)
性別（%）				
女性	35 (48.6)	2 (50.0)	0	37 (45.7)
男性	37 (51.4)	2 (50.0)	5 (100.0)	44 (54.3)
人種（%）				
アジア人	27 (37.5)	1 (25.0)	0	28 (34.6)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	3 (4.2)	0	0	3 (3.7)
白人	42 (58.3)	3 (75.0)	5 (100.0)	50 (61.7)
その他	0	0	0	0
ベースライン時の ECOG PS（n, %）				
0	51 (70.8)	1 (25.0)	4 (80.0)	56 (69.1)
1	20 (27.8)	2 (50.0)	1 (20.0)	23 (28.4)
2	1 (1.4)	1 (25.0)	0	2 (2.5)
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	25.59 (5.42)	25.85 (3.89)	26.50 (4.26)	25.66 (5.26)
中央値（範囲）	25.00 (14.40～46.60)	26.95 (20.60～28.90)	27.10 (19.60～31.30)	25.30 (14.40～46.60)

Source：総括報告書本文 Table 8　　例数（%）
ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，BMI：body mass index

9.2.3. 有効性の結果

9.2.3.1. 有効性の主要評価項目

主要評価項目は治験薬投与に対する奏効（CR または PR）で，主要な要約統計量は奏効が認められた被験者の割合であった。最終解析は低悪性度 NHL 患者の全例の追跡調査完了後に実施した。

ITT 集団全体の ORR は 66.7%（95%CI：55.32%，76.76%）であり，部分集団においても抗腫瘍効果は認められた。ORR を 55%とする帰無仮説下で 66.7%以上の ORR が観察される確率は 0.0219 であった。これは有意水準 0.05（片側）で統計的に有意であり，帰無仮説は棄却された。

濾胞性リンパ腫国際予後指標（Follicular Lymphoma International Prognostic Index：FLIPI）別の ORR は，FLIPI が 0～1 の低リスク患者では 75.0%（95%CI：47.6%，92.7%），FLIPI が 2 の中リスク患者では 70.0%（95%CI：45.7%，88.1%），FLIPI が 3 以上の高リスク患者では 69.4%（95%CI：51.9%，83.7%）であった。

腫瘍病変大別の ORR は，7.5 cm 以上の病変を有する患者では 23.5%（95%CI：6.81%，49.90%），7.5 cm 未満の病変を有する患者では 78.1%（66.03%，87.49%）であった。

難治性既往別の ORR は, いずれの化学療法にも難治性の患者では 63.2%（95%CI：45.99%, 78.19%）, 直近に行った化学療法に対する難治性患者では 65.5%（95%CI：45.67%，82.06%），直近に行った RIT に対する難治性患者では 73.7%（95%CI：48.80%，90.85%），直近に行ったリツキシマブ療法に対する難治性患者では 68.2%（95%CI：55.56%，79.11%）であった。

9.2.3.2. 有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目は CR，PFS，DR および OS であった。これらは腫瘍評価，死亡または治験期間中における他の臨床評価データにより評価した。

- ITT 集団の CR 率は 30.9%（95%CI：21.07%，42.11%）であった。
- ITT 集団の DR の中央値は 24.8 ヵ月（95%CI：10.9 ヵ月，推定不可）であった。
- ITT 集団の PFS の中央値は 12.7 ヵ月（95%CI：8.9 ヵ月，26.9 ヵ月）であり，NHL 病型によって 2.4 ヵ月～14.7 ヵ月であった。
- OS 中央値は, NHL 病型が辺縁帯リンパ腫の患者では 11.4 ヵ月（95%CI：3.6 ヵ月, 推定不可）, 小リンパ球性リンパ腫の患者では 14.6 ヵ月（2.4 ヵ月，16.6 ヵ月），濾胞性リンパ腫の患者では OS の中央値は推定できなかった。

9.2.3.3. 有効性の探索的評価項目

- ITT 集団の TTP の中央値は 26.9 ヵ月（95%CI：12.6 ヵ月，推定不可）であった。
- ITT 集団の TTF の中央値は 4.6 ヵ月（95%CI：3.5 ヵ月，11.0 ヵ月）であった。

9.2.4. 安全性の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与回数の中央値は 3 回（範囲：1～8 回）であった。

有害事象の要約を Table 9-4 に示す。

Table 9-4.　有害事象の要約：B1931007 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2)			
	濾胞性リンパ腫 (N=72)	辺縁帯リンパ腫 (N=4)	小リンパ球性リンパ腫 (N=5)	合計 (N=81)
有害事象				
因果関係を問わない	69 (95.8)	4 (100)	5 (100)	78 (96.3)
治験薬と関連がある	68 (94.4)	4 (100)	3 (60.0)	75 (92.6)
Grade 3 以上の有害事象				
因果関係を問わない	56 (77.8)	3 (75.0)	4 (80.0)	63 (77.8)
治験薬と関連がある	54 (75.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	60 (74.1)
重篤な有害事象				
因果関係を問わない	12 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	15 (18.5)
治験薬と関連がある	7 (9.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	10 (12.3)
中止に至った有害事象 [a]	45 (62.5)	1 (25.0)	1 (20.0)	47 (58.0)
休薬に至った有害事象 [b]	36 (50.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	39 (48.1)
減量に至った有害事象 [c]	25 (34.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	27 (33.3)

Source：総括報告書本文 Table 20　　例数（%）

a. 有害事象が主要な理由で投与を中止した患者は合計 44 例であった。投与期間中に有害事象が理由で投与中止した残り 24 例のうち 3 例は，有害事象が投与中止の第 2 の理由であった［被験者 ID000257（血小板減少症），000763（好中球減少症）および 000784（病勢進行）］。

b. 2 例が有害事象による休薬以外の理由により休薬した。しかしながら，これらの患者は Grade 2 の血小板減少症（被験者 ID000152），Grade 2 および Grade 3 の好中球減少症（被験者 ID000823）の臨床検査値異常による休薬が報告されている。7 例が有害事象により次の予定サイクルを休薬したが，最終的に次の予定用量の投与を受けずに投与を中止した。6 例が治験実施計画書に規定された休薬期間の 28 日以内に回復せず，有害事象（被験者 ID000062，000254，000946，000952 および 001157）および病勢進行（被験者 ID000203）により投与を中止した。1 例（被験者 ID000945）が“長期間の休薬の要望”により投与を中止した。

c. 被験者 ID000061 は，Cycle 3 において有害事象以外の理由により減量した。しかしながら，Cycle 3 において，Grade 2 の好中球減少症により約 2 週間投与を休薬した。治験実施計画書の規定により，毒性が回復せず 7 日以上の投与休薬をする場合，減量が必要である。

9.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 78 例（96.3%）に発現し，このうち 75 例（92.6%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた。主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現頻度 45%以上）は，血小板減少症（74.1%），好中球減少症（55.6%），悪心および疲労（各 48.1%）であった。主な治験薬と関連がある有害事象（発現頻度 40%以上）は，血小板減少症（72.8%），好中球減少症（54.3%）および悪心（45.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 63 例（77.8%）に発現し，このうち 60 例（74.1%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた。Grade 3 以上の主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，血小板減少症（55.6%），好中球減少症（35.8%），リンパ球減少症（13.6%）および白血球減少症（12.3%）であった。治験薬と関連がある Grade 3 以上の主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，血小板減少症（54.3%），好中球減少症（35.8%）およびリンパ球減少症（12.3%）であった。

10%以上の患者に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況を Table 9-5 に，治験薬と関連がある有害事象の発現状況を Table 9-6 に示す。

Table 9-5.　10%以上の患者に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況：B1931007 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2)			
MedDRA 器官別大分類 基本語	濾胞性リンパ腫 (N=72)	辺縁帯リンパ腫 (N=4)	小リンパ球性リンパ腫 (N=5)	合計 [a] (N=81)
すべての有害事象	69 (95.8)	4 (100)	5 (100)	78 (96.3)
血液およびリンパ系障害	62 (86.1)	3 (75.0)	5 (100)	70 (86.4)
血小板減少症	55 (76.4)	3 (75.0)	2 (40.0)	60 (74.1)
好中球減少症	40 (55.6)	1 (25.0)	4 (80.0)	45 (55.6)
白血球減少症	26 (36.1)	2 (50.0)	1 (20.0)	29 (35.8)
リンパ球減少症	25 (34.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	28 (34.6)
貧血	12 (16.7)	0	0	12 (14.8)
胃腸障害	54 (75.0)	4 (100.0)	3 (60.0)	61 (75.3)
悪心	35 (48.6)	3 (75.0)	1 (20.0)	39 (48.1)
嘔吐	14 (19.4)	0	1 (20.0)	15 (18.5)
便秘	12 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	14 (17.3)
腹痛	8 (11.1)	1 (25.0)	1 (20.0)	10 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (61.1)	4 (100.0)	3 (60.0)	51 (63.0)
疲労	34 (47.2)	3 (75.0)	2 (40.0)	39 (48.1)
発熱	15 (20.8)	1 (25.0)	1 (20.0)	17 (21.0)
臨床検査	41 (56.9)	2 (50.0)	3 (60.0)	46 (56.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (44.4)	2 (50.0)	1 (20.0)	35 (43.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	21 (29.2)	1 (25.0)	0	22 (27.2)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (29.2)	0	0	21 (25.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (22.2)	0	0	16 (19.8)
代謝および栄養障害	37 (51.4)	3 (75.0)	3 (60.0)	43 (53.1)
食欲減退	20 (27.8)	2 (50.0)	1 (20.0)	23 (28.4)
高血糖	9 (12.5)	1 (25.0)	1 (20.0)	11 (13.6)
低アルブミン血症	10 (13.9)	1 (25.0)	0	11 (13.6)
低リン酸血症	9 (12.5)	0	0	9 (11.1)
感染症および寄生虫症	32 (44.4)	4 (100.0)	1 (20.0)	37 (45.7)
ウイルス性上気道感染	9 (12.5)	1 (25.0)	0	10 (12.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	25 (34.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	28 (34.6)
咳漱	12 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	14 (17.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (31.9)	0	1 (20.0)	24 (29.6)
発疹	9 (12.5)	0	0	9 (11.1)
神経系障害	21 (29.2)	1 (25.0)	1 (20.0)	23 (28.4)
頭痛	12 (16.7)	1 (25.0)	0	13 (16.0)
筋骨格系および結合組織障害	19 (26.4)	1 (25.0)	1 (20.0)	21 (25.9)
関節痛	9 (12.5)	0	1 (20.0)	10 (12.3)
肝胆道系障害	17 (23.6)	1 (25.0)	0	18 (22.2)
高ビリルビン血症	11 (15.3)	1 (25.0)	0	12 (14.8)
精神障害	11 (15.3)	0	1 (20.0)	12 (14.8)
腎および尿路障害	11 (15.3)	1 (25.0)	0	12 (14.8)
眼障害	10 (13.9)	0	1 (20.0)	11 (13.6)

Source：総括報告書本文 Table 21　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
a. MedDRA の器官別大分類の合計数は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した患者がいる場合は，必ずしも基本語の合計ではない。

Table 9-6.　治験薬と関連がある有害事象の発現状況：B1931007 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) 濾胞性リンパ腫 (N=72)	辺縁帯リンパ腫 (N=4)	小リンパ球性リンパ腫 (N=5)	合計 [a] (N=81)
すべての有害事象	68 (94.4)	4 (100.0)	3 (60.0)	75 (92.6)
血液およびリンパ系障害	59 (81.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	65 (80.2)
血小板減少症	54 (75.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	59 (72.8)
好中球減少症	40 (55.6)	1 (25.0)	3 (60.0)	44 (54.3)
白血球減少症	24 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	26 (32.1)
リンパ球減少症	19 (26.4)	2 (50.0)	0	21 (25.9)
胃腸障害	45 (62.5)	3 (75.0)	1 (20.0)	49 (60.5)
悪心	33 (45.8)	3 (75.0)	1 (20.0)	37 (45.7)
嘔吐	12 (16.7)	0	1 (20.0)	13 (16.0)
便秘	9 (12.5)	1 (25.0)	0	10 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (50.0)	4 (100.0)	1 (20.0)	41 (50.6)
疲労	28 (38.9)	3 (75.0)	1 (20.0)	32 (39.5)
発熱	10 (13.9)	1 (25.0)	0	11 (13.6)
臨床検査	37 (51.4)	2 (50.0)	0	39 (48.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (37.5)	2 (50.0)	0	29 (35.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (26.4)	1 (25.0)	0	20 (24.7)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (27.8)	0	0	20 (24.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (18.1)	0	0	13 (16.0)
代謝および栄養障害	24 (33.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	27 (33.3)
食欲減退	14 (19.4)	2 (50.0)	1 (20.0)	17 (21.0)
肝胆道系障害	14 (19.4)	1 (25.0)	0	15 (18.5)
高ビリルビン血症	9 (12.5)	1 (25.0)	0	10 (12.3)
神経系障害	13 (18.1)	1 (25.0)	0	14 (17.3)
頭痛	9 (12.5)	1 (25.0)	0	10 (12.3)
感染症および寄生虫症	8 (11.1)	2 (50.0)	1 (20.0)	11 (13.6)
皮膚および皮下組織障害	10 (13.9)	0	0	10 (12.3)

Source：総括報告書本文 Table 22　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
a　MedDRA の器官別大分類の合計数は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した患者がいる場合は，必ずしも基本語の合計ではない。

9.2.4.2. 死亡

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡例は認められなかった[a]。

治験期間中に 22 例（27.2%）が死亡した。死因は病勢進行（16 例），その他（6 例：敗血症／敗血症性ショック, アデノウイルス, 高ビリルビン血症によるバッドキアリ症候群, 細菌性腹膜炎, 泌尿器由来の敗血症，急性腎機能不全，幹細胞移植の合併症，誤嚥性肺炎）であった。初回投与から 90 日以内に 2 例（2.5%）が死亡し，その死因は病勢進行および誤嚥性肺炎であった。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1 項より補足

9.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 15 例（18.5%）に認められた。このうち 10 例（12.3%）が治験薬と関連がある重篤な有害事象であった。治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象で 2 例以上に報告された事象は肺炎 4 例（4.9%），発熱 3 例（3.7%）および敗血症 2 例（2.5%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象で 2 例以上に報告された事象は，肺炎 4 例（4.9%），発熱 2 例（2.5%）であった。

重篤な有害事象の要約を Table 9-7 に示す。

Table 9-7.　重篤な有害事象の要約：B1931007 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン (1.8 mg/m^2) 濾胞性リンパ腫 (N=72)	辺縁帯リンパ腫 (N=4)	小リンパ球性リンパ腫 (N=5)	合計 [a] (N=81)
すべての重篤な有害事象	12 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	15 (18.5)
胃腸障害	6 (8.3)	1 (25.0)	0	7 (8.6)
腹部膨満	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
腹水	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
便秘	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
嚥下障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
腸閉塞	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
悪心	0	1 (25.0)	0	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	5 (6.9)	1 (25.0)	1 (20.0)	7 (8.6)
肺炎	2 (2.8)	1 (25.0)	1 (20.0)	4 (4.9)
敗血症	2 (2.8)	0	0	2 (2.5)
カテーテル留置部位感染	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
椎間板炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
腹膜炎	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.8)	1 (25.0)	1 (20.0)	4 (4.9)
発熱	2 (2.8)	0	1 (20.0)	3 (3.7)
疲労	0	1 (25.0)	0	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	0	1 (20.0)	3 (3.7)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
鼻出血	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (20.0)	1 (1.2)
肝胆道系障害	2 (2.8)	0	0	2 (2.5)
バッドキアリ症候群	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
胆石症	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
肝機能異常	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
高ビリルビン血症	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
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）	1 (1.4)	1 (25.0)	0	1 (1.2)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (25.0)	0	1 (1.2)
第 2 原発性悪性疾患	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	2 (2.8)	0	0	2 (2.5)
水腎症	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
尿閉	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
障害，中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
転倒	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	0	1 (1.2)
食欲減退	0	1 (25.0)	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
関節痛	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
神経系障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)
失神	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)

Source：総括報告書本文 Table 28　　例数（%）
MedDRA/J ver.18.0
a　MedDRA の器官別大分類の合計数は，器官別大分類に 2 つ以上の異なる有害事象を報告した患者がいる場合は，必ずしも基本語の合計ではない。

9.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により投与を中止した被験者は 47 例（58.0%）であった。投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象は，血小板減少症 30 例（37.0%），好中球減少症 9 例（11.1%），γーグルタミルトランスフェラーゼ（gamma glutamyl transferase：GGT）増加 6 例（7.4%），高ビリルビン血症 4 例（4.9%），敗血症，AST 増加および血中アルカリホスファターゼ増加各 2 例（2.5%）であった。投与中止に至った有害事象の多くは臨床検査値異常であり，治験実施計画書に規定された休薬期間の 28 日以内に米国国立がん研究所（National Cancer Institute : NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の Grade 1 以下まで回復しなかった。

有害事象により治験薬を休薬した被験者は 39 例（48.1%）であった。休薬に至った有害事象で 3 例以上に発現した事象は，好中球減少症 21 例（25.9%），血小板減少症 20 例（24.7%）であった。

有害事象により投与を中止した被験者一覧を Table 9-8 に示す。

Table 9-8.　有害事象により投与を中止した被験者一覧：B1931007 試験

被験者 ID	有害事象　基本語 MedDRA/J v18.0	発現日	治験薬との因果関係	CTCAE Grade	重篤度	処置 [a]	転帰
000051	血小板減少症	19OCT2009	あり	2	非重篤	D	継続
000053	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22OCT2009	あり	1	非重篤	Z	回復
	水腎症	12NOV2009	なし	3	重篤	D	継続
	敗血症	24NOV2009	なし	4	重篤	C, Z	回復
000056	血小板減少症	17MAR2010	あり	2	非重篤	N, D	継続
000058	血小板減少症	21JUL2010	あり	2	非重篤	D	継続
000060	血小板減少症	03NOV2010	あり	2	非重篤	D	継続
000061	腸閉塞	03JAN2011	なし	4	重篤	H, C, O, Z	回復
	腹膜炎	08JAN2011	なし	4	重篤	D, H, C,	回復
	敗血症	08JAN2011	なし	4	重篤	H, C, Z	回復
000062	高ビリルビン血症	02NOV2011	あり	1	非重篤	D, T	継続
000152	血小板減少症	11OCT2010	あり	2	非重篤	D	継続
000201	高ビリルビン血症	03OCT2011	あり	2	非重篤	D, T	回復
000254	高ビリルビン血症	16MAR2011	あり	4	重篤	Z	回復
	バッドキアリ症候群	11MAY2011	あり	4	重篤	T,H,C,O	回復
	高ビリルビン血症	31MAY2011	あり	5	重篤	D,H	死亡
000257	血小板減少症	14SEP2011	あり	3	非重篤	Z	回復
000301	高ビリルビン血症	19JAN2010	あり	2	非重篤	D	回復
000356	好中球減少症	21FEB2011	あり	2	非重篤	D	回復
	血小板減少症	21FEB2011	あり	2	非重篤	Z	継続
000357	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18FEB2011	あり	2	非重篤	D	回復

Table 9-8.　有害事象により投与を中止した被験者一覧：B1931007 試験

被験者 ID	有害事象　基本語 MedDRA/J v18.0	発現日	治験薬との因果関係	CTCAE Grade	重篤度	処置 [a]	転帰
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	09MAR2011	あり	1	非重篤	D	回復
000358	血小板減少症	14MAR2011	あり	1	非重篤	D	継続
000451	好中球減少症	08MAR2011	あり	2	非重篤	D	回復
000453	血小板減少症	25MAY2011	あり	2	非重篤	D	回復
	血中アルカリホスファターゼ増加	27JUN2011	あり	2	非重篤	Z	継続
	γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	27JUN2011	あり	2	非重篤	D	継続
000763	好中球減少症	21APR2010	あり	2	非重篤	T, Z	回復
	好中球減少症	11MAY2010	あり	3	非重篤	T, Z	回復
	血小板減少症	11MAY2010	あり	2	非重篤	T, Z	継続
	好中球減少症	18MAY2010	あり	2	非重篤	T, Z	回復
000764	血小板減少症	10NOV2010	あり	3	非重篤	D	継続
000767	血小板減少症	23FEB2011	あり	2	非重篤	D	継続
000803	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	03JUN2010	あり	2	非重篤	D	回復
000843	血小板減少症	23MAR2010	あり	2	非重篤	D	継続
000863	血小板減少症	02SEP2010	あり	3	非重篤	D	継続
000867	血中アルカリホスファターゼ増加	23FEB2011	あり	2	非重篤	D	継続
000870	血小板減少症	21APR2011	あり	2	非重篤	D	継続
000871	血小板減少症	25MAY2011	あり	2	非重篤	D	継続
000946	血小板減少症	27JAN2010	あり	2	非重篤	D, T	継続
000947	好中球減少症	15FEB2010	あり	3	非重篤	T, Z	継続
	血小板減少症	15FEB2010	あり	2	非重篤	D, T	継続
000951	血小板減少症	27APR2011	あり	3	非重篤	D, T	継続
	肝障害	01JUN2011	あり	3	非重篤	T, C, Z	継続
000952	γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	23MAY2011	あり	2	非重篤	T, C, Z	継続
	好中球減少症	27JUN2011	あり	3	非重篤	D	継続
001157	血小板減少症	08AUG2011	あり	2	非重篤	D, T	継続
	好中球減少症	15AUG2011	あり	3	非重篤	T, Z	継続
000954	血小板減少症	21APR2010	あり	2	非重篤	Z	継続
	肺炎	06MAY2010	あり	2	非重篤	C, Z	継続
	好中球減少症	09JUN2010	あり	3	非重篤	D	継続
000955	γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	21JUL2010	あり	2	非重篤	D	継続

Table 9-8.　有害事象により投与を中止した被験者一覧：B1931007 試験

被験者 ID	有害事象　基本語 MedDRA/J v18.0	発現日	治験薬との因果関係	CTCAE Grade	重篤度	処置 [a]	転帰
000956	白血球減少症	22NOV2010	あり	2	非重篤	Z	継続
000957	血小板減少症	06SEP2011	あり	2	非重篤	D	回復
000963	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12JAN2010	あり	3	非重篤	D	継続
	好中球減少症	08FEB2010	あり	2	非重篤	Z	回復
000964	血小板減少症	12JUL2010	あり	3	非重篤	D	継続
000965	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14DEC2010	あり	2	非重篤	D	継続
000983	血小板減少症	09DEC2009	あり	2	非重篤	D	継続
000984	血小板減少症	25NOV2009	あり	2	非重篤	D	継続
	好中球減少症	09DEC2009	あり	2	非重篤	Z	継続
000985	肝機能異常	18JUN2010	あり	2	非重篤	D, C	継続
000986	血小板減少症	09MAY2011	あり	3	非重篤	D	継続
000993	血小板減少症	26OCT2009	あり	3	非重篤	D	回復
000997	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29JUN2011	あり	2	非重篤	D, C	継続
000998	血小板減少症	30NOV2011	あり	2	非重篤	D	継続
000784	非ホジキンリンパ腫	03DEC2010	なし	4	重篤	D	回復
000303	血小板減少症	25NOV2009	あり	2	非重篤	D	回復

Source：総括報告書 Listing 16.2.7.4
CTCAE：有害事象共通用語規準
a　C：併用薬の投与，D：治験薬投与中止（主要な理由として），H：入院または入院期間の延長，O：その他の処置，T：休薬，Z：治験薬投与中止（第 2 の理由のため），N：なし

有害事象により治験薬を減量した被験者は 27 例（33.3%）であった。減量に至った有害事象で 3 例以上に発現した事象は，血小板減少症 19 例（23.5%），好中球減少症 9 例（11.1%）であった。

9.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

9.2.4.5.1. 臨床検査

治験薬投与中に，Grade 3 または Grade 4 の臨床検査値異常は 70 例（86.4%）に認められた。主な Grade 3 または Grade 4 の臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は，血小板数低値（59.3%），リンパ球減少症（40.7%），好中球絶対数低値（33.3%），WBC 数低値（14.8%），GGT 高値（12.3%）であった。

9.2.4.5.2. バイタルサイン

投与終了時に，安全性に関連した臨床的に重要なバイタルサインが認められた被験者はいなかった。また，安全性に関連した臨床的に重要な拡張期血圧または収縮期血圧が認められた被験者もいなかった。投与中に体温が 35°C 未満（13 件）および呼吸数が 10 回/分未満（2 件）となる事象が認められた。追跡期間中に体温が 35°C 未満となる事象が 1 件あった。

9.2.4.5.3. 心電図

全般的に心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は小さかった。Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval, Fridericia's correction：QTcF）のベースラインからの最大平均変化量は 23.5 msec であった。QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。1 例の被験者で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した。

9.2.5. 薬物動態の結果

本治験では正式な PK 解析は計画しなかったが，本治験から得られる PK データを後に実施される正式な母集団 PK 解析に含め，この母集団 PK 解析に関しては別報告書（PMAR）を作成する予定である。PK-補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc）解析を実施し，別の報告書に記載した。この解析結果より，総カリケアマイシン濃度と本治験特異的な QT 補正法による QTc に関係性が認められた。しかしながら，最高血清中濃度（C_{max}）の中央値における，QTc 延長の中央値が 5 msec 未満であったことから，検討した曝露量の範囲では臨床的に有意な QT 延長はおきないと考えられた。本治験特異的な補正法の QTc を切片としたとき，投与サイクルが，総カリケアマイシン濃度の勾配パラメータとともに，統計学的に有意な共変量であることが示された。

9.3. 結論

リツキシマブと化学療法または抗 CD20 RIT 不応の再発または難治性の低悪性度 NHL 患者に対し，以下の結果が示された。

- ITT 集団全体での ORR は 66.7%（95%CI：55.32%，76.76%）で，イノツズマブ　オゾガマイシンに抗腫瘍効果が認められた。病変の有無については，抗腫瘍効果の予後因子であることが示唆された。低悪性度 NHL 患者において，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後の CR は 30.9%，PFS の中央値は 12.7 ヵ月，DR の中央値は 24.8 ヵ月，6 ヵ月生存率は 0.89，12 ヵ月生存率は 0.80 および 24 ヵ月生存率は 0.73 であった。

- 低悪性度 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した後，血液学的毒性，胃腸毒性および肝毒性が認められた。3 サイクルの投与を完了した被験者は 59.3%，4 サイクルの投与を完了した被験者は 46.9%であり，被験者の過半数が少なくとも 3 サイクルの投与を完了した。しかし，被験者の 58.0%が有害事象により治験を中止した。中止理由の多くは臨床検査値異常であり，治験実施計画書で許容された投与延期が可能な期間である 28 日以内に NCI CTCAE の Grade 1 以下まで回復しなかった。中止に至った臨床検査値異常で最もよくみられた事象は，血小板減少症，好中球減少症および肝機能検査異常であった。

- 限られたサイクル数において有意な抗腫瘍効果が示されたことから，本治験と比較して低用量または長期間の投与間隔など別の用法・用量を用いることにより，さらなる有効性が示される，または毒性の低下が示されるなど，追加試験による検討の可能性が示唆された。

10. B1931008（3129K5-3303-WW）試験（参考資料 5.3.5.4.8）

治験の標題：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療法と治験担当医師が選択した規定療法を比較する無作為化，非盲検，第 3 相試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：22 ヵ国，101 施設［米国（14 施設），カナダ（4 施設），インド（1 施設），台湾（4 施設），ドイツ（6 施設），ウクライナ（3 施設），スペイン（17 施設），ロシア（3 施設），メキシコ（1 施設），ハンガリー（3 施設），スウェーデン（2 施設），タイ（1 施設），シンガポール（2 施設），ブルガリア（4 施設），ベルギー（6 施設），日本（13 施設），アイルランド（1 施設），英国（5 施設），クロアチア（2 施設），チェコ（2 施設），リトアニア（1 施設），フランス（6 施設）］

公表文献：Dang NH, Ogura M, Castaigne S, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL).　J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl 5). Abstract 8529.

治験期間：2011 年 4 月 4 日～2014 年 3 月 28 日
［本治験は，事前に計画されていた中間解析の結果から，対照群に対するイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の優越性を全生存期間（OS）を評価項目として検証するという主目的を達成できないとの結論に至り，中止となった。］

開発段階：第 3 相

10.1.1. 目的

主要目的：非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma：NHL）患者の治療において，実薬群を対照にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の優越性を，全生存期間（overall survival：OS）を評価項目として検証する。

副次目的：

- NHL 患者の治療において，実薬群を対照にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の安全性および忍容性を評価する。
- NHL 患者の治療において，実薬群を対照にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の有効性を奏効率（objective response rate：ORR），無増悪生存期間（progression-free survival：PFS），奏効期間（duration of response：DR）により評価する。
- NHL 患者の治療において，患者報告アウトカム評価による健康関連 QOL（health-related quality of life：HRQOL），リンパ腫特有の症状および健康状態に関する評価を治療群間で比較する。

探索的目的

- NHL 患者の治療において，実薬群を対照にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の有効性を無増悪期間（time-to-progression：TTP）により評価する。

- NHL 患者の治療において,イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）と，安全性（心電図を含む）および有効性との関係を評価する。

10.1.2. 治験デザイン

本治験は，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（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）と比較する，2 群，無作為化，非盲検，第 3 相試験として実施した。被験者を 1:1 の割合でいずれかの群に無作為に割り付け，治験薬を 3 サイクル投与した。治験実施計画書に規定した条件を満たす場合は投与サイクルを増やし，追加投与を認めた。

第 1 群

- 28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2［体表面積（body surface area：BSA）上限 2.2 m^2］をそれぞれ投与する。

第 2 群

- リツキシマブとベンダムスチンの併用療法：28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 1 と Day 2 にベンダムスチン 120 mg/m^2（60 分かけて静脈内投与）をそれぞれ投与する。本用法・用量は，効果が認められた過去の治験と同様である。

- リツキシマブとゲムシタビンの併用療法：28 日間を 1 サイクルとし，Cycle 1 の Day 1，8，15，22 と Cycle 2 以降の Day 1 にリツキシマブ（375 mg/m^2），各サイクルの Day 1，8，15 にゲムシタビン 1000 mg/m^2（30 分かけて静脈内投与）をそれぞれ投与する。

予定被験者数：377 例 [a]

事前に計画した 1 回目の中間解析の結果，本治験により対立仮説の検証が困難であるとの結論に至ったため，2013 年 5 月 16 日に被験者の組み入れを中止した。

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準[b]

治験実施施設における免疫表現型と組織病理学的検査により，CD20 および CD22 陽性の中悪性度 NHL と診断され，難治性［定義：最後に施行した細胞傷害性化学療法にて，治療中に病勢が進行した（progressive disease：PD）場合。ただし，維持療法を目的とした免疫療法の単剤療法は細胞傷害性化学療法とみなさない］，持続性［定義：最後に施行した細胞傷害性化学療法にて，治療終了時の効果が安定（stable disease：SD）または部分奏効（partial response：PR）の場合］，再発または再燃性［定義：最後に施行した細胞傷害性化学療法にて，治療終了時の効果が完全奏

[a] 治験実施計画書 3.3 項より補足

[b] 総括報告書本文 9.3.1 項より補足

効（complete response：CR）であり，その後再発または再燃した場合］の患者。過去にリツキシマブを含む治療を受けており，かつ中悪性度 NHL に対して細胞傷害性化学療法を含む前治療を 1～3 レジメン受けている患者。年齢，合併症，パフォーマンス・ステータス，大量化学療法の治療歴（BEAM，BEAC[a]等の移植の前処置），前治療の化学療法に起因する毒性の継続などの理由により大量化学療法（自家造血幹細胞移植の有無を問わない）の適応とならない患者。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本治験では，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，または治験担当医師が選択した化学療法（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投与を行った。治験薬はすべて点滴静注した。ロット番号および処方番号の要約を Table 10-1 に示す。

Table 10-1. ロット番号および処方番号：B1931008 試験

薬剤名	ロット番号	処方番号	含量	剤形
ベンダムスチン塩酸塩，100 mg/1 バイアル，褐色ガラスバイアル	10-085641 11-004359	NA	100 mg	市販品
イノツズマブ　オゾガマイシン，4 mg/20 mL バイアル	10-085821	31May2010	4 mg/vial	凍結乾燥品
ゲムシタビン静注液，1000 mg	10-085640 11-004254 12-000537	NA	1000 mg	市販品
ベンダムスチン塩酸塩，100 mg 2.5 mg/mL，静注液	12-001578	NA	2.5 mg/mL	市販品
リツキシマブ静注液，500 mg	10-085642 10-086402 10-086403 10-086903 10-087784 11-006783 11-006784 12-000386 12-001340 12-002042 12-002095 12-004332 13-107506	NA	500 mg	市販品

NA：該当せず

10.1.4.2. 用法および用量

第 1 群

- 28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 2 にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2（BSA 上限 2.2 m^2）をそれぞれ投与した。

a BEAM：カルムスチン，エトポシド，シタラビン，メルファランの併用療法，BEAC：カルムスチン，エトポシド，シタラビン，メルファラン，シクロホスファミドの併用療法

第 2 群

- リツキシマブとベンダムスチンの併用療法：28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Day 1 と Day 2 にベンダムスチン 120 mg/m^2（60 分かけて静脈内投与）をそれぞれ投与した。本用法・用量は，効果が認められた過去の治験と同様であった。

- リツキシマブとゲムシタビンの併用療法：28 日間を 1 サイクルとし，Cycle 1 の Day 1，8，15，22 と Cycle 2 以降の Day 1 にリツキシマブ（375 mg/m^2），各サイクルの Day 1，8，15 にゲムシタビン 1000 mg/m^2（30 分かけて静脈内投与）をそれぞれ投与した。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 用検体は，PK を評価する治験実施施設にて第 1 群に割り付けられた最初の 40 例（またはそれ以上）から採取した。また，日本の治験実施施設で組み入れられ，第 1 群に割り付けられた被験者（最初の 40 例に該当する症例を含め，25 例またはそれ以上）から PK 用検体を採取した。

血清中のイノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分（総カリケアマイシン，非結合カリケアマイシン）を測定するため，Cycle 1，3 および 4 の Day 2 に治験薬投与前，投与後 1 時間および 144 時間に血液検体を採取した。

10.1.5.2. 有効性の評価項目

NHL に対する米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）国際治療効果判定規準に従って，抗腫瘍効果，最良総合効果および病勢の進行状態を評価した。抗腫瘍効果は，コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）による腫瘍塊の客観的測定，臨床所見（肝臓，脾臓の大きさ等），B 症状の評価，臨床検査（骨髄生検等），病勢の生化学的マーカー（乳酸脱水素酵素等）の情報に基づいて評価した。両治療群において腫瘍と臨床症状の評価をスクリーニング時，および投与期間と長期追跡調査中に約 12 週間ごとに実施した（PD の確認，他の抗がん治療の開始，または治験薬投与開始から 2 年後までのいずれか早い時点まで継続する）。また，生存の追跡は治験薬投与開始から 5 年後または死亡まで行った（追跡調査の終了を 2013 年 12 月 27 日にすることに改訂）。

本治験の主要評価項目を OS，副次評価項目を ORR，PFS，DR および HRQOL とした。

10.1.5.3. 安全性の評価項目

臨床経過の観察，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン（心拍数および血圧）および 12 誘導心電図により安全性を評価した。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 解析対象集団[a]

主要な解析対象集団は intent-to-treat（ITT）解析対象集団とし，この集団には各治療群に無作為に割り付けられたすべての被験者を含めた。

安全性解析対象集団には治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含めた。

有効性の評価項目の解析は治験実施計画書に適合した被験者で構成する per-protocol 対象集団でも実施することとした。患者報告アウトカム評価の解析は ITT 解析対象集団で実施することとした。

10.1.6.2. 統計解析

有効性の主要評価項目は OS であり，OS 解析では死亡をイベントとした。治験期間中に死亡を確認することなく中止・脱落した被験者は，最終生存確認日で打ち切りとし，本治験が終了した時点で生存している被験者は，治験終了日で打ち切りとした。有効性の主要解析における帰無仮説を 2 群間で OS に差がないとし，対立仮説を 2 群間で OS に差があるとした。ITT 集団において，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群が OS の延長を示し，帰無仮説が棄却されて対立仮説が採択されたとき，有効性が検証できたとした。また，OS の群間差に臨床的妥当性があることも重要である。イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群と対照群の OS は，統計解析計画書に従って片側有意水準 0.023（中間解析の影響を調整した値）とした層別ログランク検定を用いて比較した。両群における OS の中央値は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群の OS が，対照群に対して統計的有意差をもって延長したとき，有効性を検証できたとした。

10.2. 試験結果

10.2.1. 被験者の内訳および特性

各投与群に割り付けられた被験者の内訳を Table 10-2 に，人口統計学的特性を Table 10-3 に，ベースライン特性を Table 10-4 に示した。

a 治験実施計画書 9.2 項より補足

Table 10-2. 被験者の内訳：B1931008 試験

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ	治験担当医師が選択した化学療法[a] ＋リツキシマブ	合計
スクリーニング			505
割り付け	166	172	338
投与	165[b]	167	332
完了[c]	7 (4.2)	1 (0.6)	8 (2.4)
中止	159 (95.8)	171 (99.4)	330 (97.6)
追跡不能	0	2 (1.2)	2 (0.6)
死亡	97 (61.0)	97 (56.7)	194 (58.8)
治験依頼者の要請	35 (22.0)	51 (29.8)	86 (26.1)
同意撤回	21 (13.2)	17 (9.9)	38 (11.5)
その他[d]	6 (3.8)	4 (2.3)	10 (3.0)

例数（%）

a ベンダムスチンまたはゲムシタビン

b 被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかった。

c 完了例とは，追跡調査を完了した被験者

d 「その他」には，治験担当医師の判断で中止した被験者，および無作為化されたが治験実施計画書の組み入れ基準に合致せず，治験薬が投与されなかった被験者が含まれる。

Table 10-3. 人口統計学的特性の要約：B1931008 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=166)	治験担当医師が選択した化学療法[a] ＋リツキシマブ (N=172)	合計 (N=338)
性別，例数（%）			
男性	91 (54.8)	97 (56.4)	188 (55.6)
女性	75 (45.2)	75 (43.6)	150 (44.4)
年齢，例数（%）			
65 歳未満	45 (27.1)	64 (37.2)	109 (32.2)
65 歳以上	121 (72.9)	108 (62.8)	229 (67.8)
平均値（標準偏差）	68.6 (12.29)	66.9 (11.40)	67.7 (11.86)
中央値（範囲）	71.5 (18～92)	69.0 (28～91)	70.0 (18～92)
人種，例数（%）			
白人	98 (59.0)	110 (64.0)	208 (61.5)
黒人	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
アジア人	44 (26.5)	44 (25.6)	88 (26.0)
その他	20 (12.0)	15 (8.7)	35 (10.4)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	25.48 (4.857)	25.12 (5.919)	25.30 (5.415)
中央値（範囲）	24.63 (12.7～38.8)	24.18 (15.3～70.6)	24.34 (12.7～70.6)

BMI：体重÷（身長×0.01）^{2}　スクリーニング時の体重（kg）および身長（cm）

無作為化時の年齢を計算式「（無作為化した日－誕生日）÷365.25」を用いて算出

BMI：body mass index，ITT：intent-to-treat

a ベンダムスチンまたはゲムシタビン

Table 10-4. ベースライン特性の要約：B1931008 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=166)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=172)	合計 (N=338)
ECOG PS			
0	62 (37.3)	61 (35.5)	123 (36.4)
1	68 (41.0)	74 (43.0)	142 (42.0)
2	23 (13.9)	25 (14.5)	48 (14.2)
3	12 (7.2)	12 (7.0)	24 (7.1)
4	0	0	0
未報告	1 (0.6)	0	1 (0.3)
sIPI スコア			
0	2 (1.20)	2 (1.16)	4 (1.18)
1	25 (15.06)	26 (15.12)	51 (15.09)
2	49 (29.52)	57 (33.14)	106 (31.36)
3	51 (30.72)	57 (33.14)	108 (31.95)
4	28 (16.87)	23 (13.37)	51 (15.09)
5	10 (6.02)	7 (4.07)	17 (5.03)
平均値（標準偏差）	2.7 (1.15)	2.6 (1.07)	2.6 (1.11)
中央値	3	3	3
現症の病理学的分類			
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	148 (89.2)	161 (93.6)	309 (91.4)
縦隔原発 B 細胞性大細胞型リンパ腫	4 (2.4)	3 (1.7)	7 (2.1)
トランスフォームした低悪性度リンパ腫	13 (7.8)	8 (4.7)	21 (6.2)
報告なし [b]	1 (0.6)	0	1 (0.3)
現病期			
IA	10 (6.0)	9 (5.2)	19 (5.6)
IB	0	2 (1.2)	2 (0.6)
IIA	25 (15.1)	25 (14.5)	50 (14.8)
IIB	8 (4.8)	5 (2.9)	13 (3.8)
IIIA	30 (18.1)	36 (20.9)	66 (19.5)
IIIB	9 (5.4)	12 (7.0)	21 (6.2)
IVA	63 (38.0)	58 (33.7)	121 (35.8)
IVB	21 (12.7)	24 (14.0)	45 (13.3)
報告なし	0	1 (0.6)	1 (0.3)
前治療のレジメン数			
1	74 (44.6)	66 (38.4)	140 (41.4)
2	58 (34.9)	60 (34.9)	119 (34.9)
3	33 (19.9)	43 (25.0)	76 (22.5)
4	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.2)
造血幹細胞移植歴			
あり	25 (15.1)	24 (14.0)	49 (14.5)
なし	141 (84.9)	148 (86.0)	289 (85.5)
最後の化学療法の最良効果			
完全奏効	65 (39.2)	53 (30.8)	118 (34.9)
部分奏効	46 (27.7)	42 (24.4)	88 (26.0)
安定	11 (6.6)	18 (10.5)	29 (8.6)
進行	40 (24.1)	51 (29.7)	91 (26.9)
不明	3 (1.8)	7 (4.1)	10 (3.0)
報告なし	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
最後の化学療法での TTP			
12 ヵ月以上	61 (36.7)	53 (30.8)	114 (33.7)
12 ヵ月未満	87 (52.4)	104 (60.5)	191 (56.5)
PD なし	17 (10.2)	14 (8.1)	31 (9.2)

Table 10-4. ベースライン特性の要約：B1931008 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=166)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=172)	合計 (N=338)
報告なし	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

例数（%）

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ITT：intent-to-treat，
sIPI：再発時国際予後指標，TTP：無増悪期間，PD：病勢進行，NHL：非ホジキンリンパ腫
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン
b　治験実施計画書からの逸脱：B 細胞性 NHL の診断（診断が治験の適格要件である侵襲性を満たさない）

10.2.2. 薬物動態の結果

無益性により治験を中止したため，計画していた PK 解析は実施しなかった。しかしながら，本治験で得られたデータは，NHL 患者における母集団 PK 解析の検討および PK／薬力学解析，に使用する可能性がある。

10.2.3. 有効性の結果

OS データを Table 10-5 および Figure 10-1 に示した。本治験の主要評価項目は OS である。OS の中央値［95%信頼区間（cnfident interval：CI）］は，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群が 9.5 ヵ月（7.0，14.5 ヵ月）であり，対照群（治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ）が 9.5 ヵ月（7.7，14.1 ヵ月）であった。両群間の OS に統計的な有意差は認められなかった［片側層別ログランク検定 p=0.708，ハザード比：1.083（95%CI：0.82，1.44）］。

Table 10-5. 全生存期間（OS）：B1931008 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=166)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=172)	合計 (N=338)
死亡例数（%）	97 (58.4)	97 (56.4)	194 (57.4)
死因 [b]，例数（%）			
治験対象疾患	80 (82.5)	84 (86.6)	164 (84.5)
治験薬の毒性	3 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.6)
不明	3 (3.1)	5 (5.2)	8 (4.1)
その他	11 (11.3)	6 (6.2)	17 (8.8)
打ち切り例数（%）	69 (41.6)	75 (43.6)	144 (42.6)
打ち切り理由 [c]，例数（%）			
完了	7 (10.1)	1 (1.3)	8 (5.6)
追跡調査不能	0	2 (2.7)	2 (1.4)
同意撤回	21 (30.4)	17 (22.7)	38 (26.4)
中間解析前に同意撤回	2 (2.9)	2 (2.7)	4 (2.8)
中間解析後に同意撤回	19 (27.5)	15 (20.0)	34 (23.6)
治験依頼者による治験中止	35 (50.7)	51 (68.0)	86 (59.7)
その他	6 (8.7)	4 (5.3)	10 (6.9)
最終確認日がデータカットオフ日の 1 年超前である被験者数 [d]	13 (7.8)	17 (9.9)	30 (8.9)
6 ヵ月生存割合 [e]（95%CI）	0.63 (0.55, 0.70)	0.69 (0.61, 0.75)	0.66 (0.60, 0.71)
12 ヵ月生存割合 [e]（95%CI）	0.45 (0.37, 0.53)	0.45 (0.37, 0.53)	0.45 (0.40, 0.51)
18 ヵ月生存割合 [e]（95%CI）	0.35 (0.27, 0.43)	0.37 (0.29, 0.45)	0.36, (0.30, 0.42)
Kaplan-Meier 推定値（月）			
四分位（95%CI）[e]			
25%	4.5 (3.0, 5.2)	4.3 (3.3, 6.0)	4.4 (3.3, 5.1)
50%	9.5 (7.0, 14.5)	9.5 (7.7, 14.1)	9.5 (7.8, 12.2)
75%	- (22.1, -)	- (-, -)	- (-, -)
コックス比例ハザードモデル			
ハザード比（95%CI）			1.083 (0.82, 1.44)[f]
イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ　対　治験担当医師が選択した化学療法 [g]			
ログランク検定 p 値 [h]			0.708

CI：信頼区間，HR：ハザード比，ITT：intent-to-treat，sIPI：再発時国際予後指標

a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン

b　死亡例数に対する割合

c　打ち切り例数に対する割合

d　死亡例を除く

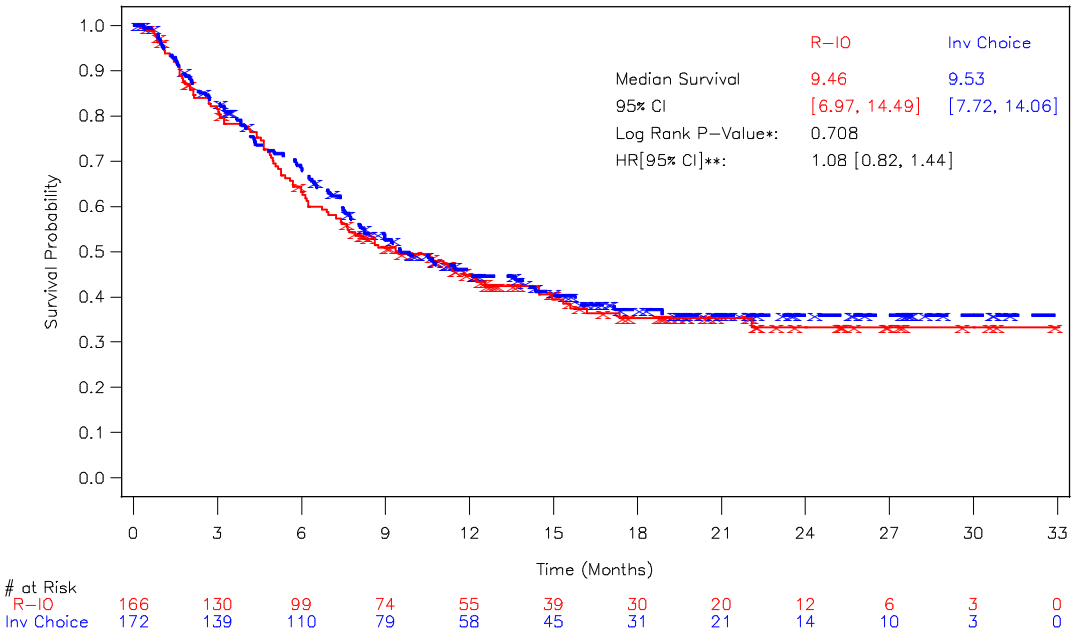
e　Kaplan-Meier 法

f　1 を上回ると対照群が優位

g　層別コックス比例ハザードモデル。層別因子：無作為化前の治験担当医師が選択した化学療法，ベースライン時の sIPI，最後に施行した化学療法の最良効果

h　片側層別ログランク検定。層別因子：無作為化前の治験担当医師が選択した化学療法，ベースライン時の sIPI，最後に施行した化学療法の最良効果

Figure 10-1. 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線：B1931008 試験（ITT 集団）



at risk：at risk の対象被験者数，R-IO：リツキシマブとイノツズマブ　オゾガマイシンの併用，Inv Choice：治験担当医師が選択した化学療法（リツキシマブとベンダムスチンの併用またはリツキシマブとゲムシタビンの併用），CI：信頼区間，HR：ハザード比，sIPI：再発国際予後指標，ITT：intent-to-treat

* 片側層別ログランク検定。層別因子：無作為化前の治験担当医師が選択した化学療法，ベースライン時の sIPI，最後に施行した化学療法の最良効果

** 層別コックス比例ハザードモデル。層別因子：無作為化前の治験担当医師が選択した化学療法，ベースライン時の sIPI，最後に施行した化学療法の最良効果

10.2.4. 安全性の結果

10.2.4.1. 有害事象

治験薬投与中に発現した有害事象の発現状況を投与群ごとに Table 10-6 に，治験薬との因果関係を問わない主な有害事象を Table 10-7 に示した。また，治験薬との因果関係を問わない Grade 3 以上の主な有害事象を Table 10-8 に示した。

イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群と治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ併用群では，有害事象の発現頻度（イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群 98.8%，リツキシマブ併用群 100%，以下同順），Grade 3 または Grade 4 の有害事象発現頻度（79.9%，79.6%），Grade 5 の有害事象発現頻度（14.6%，13.8%），重篤な有害事象の発現頻度（37.2%，37.7%），減量に至った有害事象の発現頻度（27.4%，29.3%）はいずれも同程度であった。

Table 10-6. 有害事象の発現状況：B1931008 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法[a] ＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
安全性解析対象例数	164	167	332
有害事象発現件数[b]	1505	1548	3054
有害事象発現例数（%）	162 (98.8)	167 (100.0)	330 (99.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	61 (37.2)	63 (37.7)	124 (37.3)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数（%）	131 (79.9)	133 (79.6)	265 (79.8)
Grade 5 の有害事象発現例数（%）	24 (14.6)	23 (13.8)	47 (14.2)
有害事象による中止例数（%）	41 (25.0)	30 (18.0)	72 (21.7)
有害事象により減量した例数（%）	45 (27.4)	49 (29.3)	94 (28.3)
有害事象により休薬した例数（%）	51 (31.1)	77 (46.1)	128 (38.6)

最終投与後 56 日目までのデータ。有害事象発現件数を除き，被験者は 1 回のみ計上した。
重篤な有害事象は治験責任医師判定に基づく。
Grade 分類は NCI CTCAE v3.0 に基づく。
被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。
NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン
b　同じ MedDRA 基本語に分類される有害事象を複数発現した場合は，1 件と集計した。

イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群で治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ併用群よりも多くみられた主な有害事象は血小板減少症（61.6%，38.3%），肝酵素上昇［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（26.8%，10.8%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（23.2%，9.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（17.7%，10.2%），血中アルカリホスファターゼ増加（14.6%，9.6%）］および疲労（33.5%，25.1%）であった。

一方，治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ併用群でイノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ併用群よりも多くみられた主な有害事象は貧血（25.7%，14.6%）および好中球減少症（48.5%，34.8%）であった。

Table 10-7. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現頻度 5%以上）: B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ オゾガマイシン＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
すべての有害事象	162 (98.8)	167 (100.0)	330 (99.4)
血液およびリンパ系障害	118 (72.0)	121 (72.5)	239 (72.0)
血小板減少症	101 (61.6)	64 (38.3)	165 (49.7)
好中球減少症	57 (34.8)	81 (48.5)	138 (41.6)
白血球減少症	37 (22.6)	54 (32.3)	91 (27.4)
貧血	24 (14.6)	43 (25.7)	67 (20.2)
リンパ球減少症	28 (17.1)	39 (23.4)	67 (20.2)
発熱性好中球減少症	5 (3.0)	13 (7.8)	18 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	105 (64.0)	112 (67.1)	217 (65.4)
疲労	55 (33.5)	42 (25.1)	97 (29.2)
発熱	41 (25.0)	38 (22.8)	79 (23.8)
疾患進行	17 (10.4)	20 (12.0)	37 (11.1)
末梢性浮腫	17 (10.4)	15 (9.0)	32 (9.6)
無力症	16 (9.8)	15 (9.0)	31 (9.3)
胃腸障害	103 (62.8)	106 (63.5)	209 (63.0)
悪心	50 (30.5)	55 (32.9)	105 (31.6)
便秘	38 (23.2)	33 (19.8)	71 (21.4)
下痢	22 (13.4)	33 (19.8)	55 (16.6)
嘔吐	23 (14.0)	32 (19.2)	55 (16.6)
腹痛	15 (9.1)	14 (8.4)	29 (8.7)
臨床検査	80 (48.8)	74 (44.3)	155 (46.7)
AST 増加	44 (26.8)	18 (10.8)	62 (18.7)
GGT 増加	38 (23.2)	16 (9.6)	54 (16.3)
ALT 増加	29 (17.7)	17 (10.2)	46 (13.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	24 (14.6)	16 (9.6)	40 (12.0)
血中クレアチニン増加	5 (3.0)	13 (7.8)	18 (5.4)
代謝および栄養障害	65 (39.6)	66 (39.5)	131 (39.5)
食欲減退	29 (17.7)	32 (19.2)	61 (18.4)
低カリウム血症	11 (6.7)	14 (8.4)	25 (7.5)
低リン酸血症	12 (7.3)	12 (7.2)	24 (7.2)
高カルシウム血症	12 (7.3)	7 (4.2)	19 (5.7)
感染症および寄生虫症	62 (37.8)	64 (38.3)	126 (38.0)
尿路感染	11 (6.7)	12 (7.2)	23 (6.9)
神経系障害	44 (26.8)	57 (34.1)	101 (30.4)
浮動性めまい	9 (5.5)	13 (7.8)	22 (6.6)
頭痛	8 (4.9)	11 (6.6)	19 (5.7)
味覚異常	10 (6.1)	8 (4.8)	18 (5.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	55 (33.5)	40 (24.0)	95 (28.6)
咳嗽	24 (14.6)	13 (7.8)	37 (11.1)
呼吸困難	10 (6.1)	14 (8.4)	24 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	33 (20.1)	53 (31.7)	86 (25.9)
発疹	8 (4.9)	13 (7.8)	21 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	41 (25.0)	42 (25.1)	83 (25.0)
背部痛	10 (6.1)	17 (10.2)	27 (8.1)
四肢痛	6 (3.7)	11 (6.6)	17 (5.1)

Table 10-7. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現頻度 5%以上）: B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が 選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
Source：総括報告書本文 Table 22			例数（%）

MedDRA/J ver 18.0
NCI CTCAE : 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT : アラニン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
Grade 分類は NCI CTCAE v3.0 に基づく。
被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン

Table 10-8. 治験薬との因果関係を問わない Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 2%以上）：B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ オゾガマイシン＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a]＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
すべての有害事象	133 (81.1)	134 (80.2)	268 (80.7)
血液およびリンパ系障害	91 (55.5)	103 (61.7)	194 (58.4)
血小板減少症	79 (48.2)	30 (18.0)	109 (32.8)
好中球減少症	40 (24.4)	69 (41.3)	109 (32.8)
白血球減少症	15 (9.1)	41 (24.6)	56 (16.9)
貧血	11 (6.7)	13 (7.8)	24 (7.2)
リンパ球減少症	16 (9.8)	38 (22.8)	54 (16.3)
発熱性好中球減少症	5 (3.0)	12 (7.2)	17 (5.1)
臨床検査	28 (17.1)	37 (22.2)	66 (19.9)
GGT 増加	12 (7.3)	5 (3.0)	17 (5.1)
AST 増加	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (3.9)
白血球数減少	2 (1.2)	10 (6.0)	12 (3.6)
ALT 増加	7 (4.3)	2 (1.2)	9 (2.7)
好中球数減少	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
リンパ球数減少	0	8 (4.8)	8 (2.4)
血小板数減少	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (18.3)	28 (16.8)	58 (17.5)
疾患進行	17 (10.4)	20 (12.0)	37 (11.1)
疲労	9 (5.5)	3 (1.8)	12 (3.6)
無力症	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
感染症および寄生虫症	21 (12.8)	18 (10.8)	39 (11.7)
肺炎	8 (4.9)	0	8 (2.4)
代謝および栄養障害	21 (12.8)	17 (10.2)	38 (11.4)
低リン酸血症	5 (3.0)	6 (3.6)	11 (3.3)
食欲減退	6 (3.7)	1 (0.6)	7 (2.1)
高カルシウム血症	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (2.1)
低カリウム血症	1 (0.6)	6 (3.6)	7 (2.1)
胃腸障害	17 (10.4)	12 (7.2)	29 (8.7)
腹痛	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)

Source：総括報告書本文 Table 23　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニン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
Grade 分類は NCI CTCAE v3.0 に基づく。
被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン

10.2.4.2. 死亡

死亡例の要約を Table 10-9 に示す。治験期間中の死亡例はイノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群（17.7%）と治験責任医師の選択療法＋リツキシマブ群（16.2%）で同程度だった。

Table 10-9. 治験期間中の死亡例の要約：B1931008 試験

	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
治験期間中の死亡例数	29 (17.7)	27 (16.2)	56 (16.9)
死因 [b]			
治験対象疾患	24 (82.8)	25 (92.6)	49 (87.5)
治験薬の毒性 [c]	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (3.6)
不明	0	0	0
その他 [d]	4 (13.8)	1 (3.7)	5 (8.9)

Source: 総括報告書本文 Table 27　　例数（%）
MedDRA/J ver 18.0
COPD：慢性閉塞性肺疾患
最終投与後 56 日目までのデータ。
被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン
b　死亡例数に対する割合
c　治験薬の毒性には，イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用群で，肺炎（被験者 ID11971004），治験担当医師による選択療法群で，真菌性肺炎，発熱性好中球減少症，サルモネラ菌性敗血症（被験者 ID10421001）が集計された。
d　その他には，イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用群で，敗血症（被験者 ID10081006），急性腎不全を伴う院内感染肺炎（hospital acquired pneumonia）（被験者 ID10601004），慢性閉塞性肺疾患と呼吸器重複感染（被験者 ID10881001），高血圧クリーゼ（被験者 ID11471003），治験担当医師による選択療法で突然死（被験者 ID10861001）が集計された。

10.2.4.3. 重篤な有害事象

治験薬との因果関係を問わな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の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群（それぞれ 37.2%，17.7%）と治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ群（それぞれ 37.7%，15.6%）で同程度であった。最も多くみられた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＋リツキシマブ群が肺炎 6 例（3.7%）であり，治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ群が発熱性好中球減少症 4 例（2.4%）であった（Table 10-10）。

静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）が，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群で 3 例（1.8%）に報告された。治験担当医師が選択した化学療法＋リツキシマブ群ではみられなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群の 3 例中 1 例はイノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブの併用を 1 サイクル受けた後, 1 年以上経過してから発現した。この被験者は幹細胞移植後であった。3 例とも治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。

本治験において，Hy’s law に該当する被験者はみられなかった。

Table 10-10. 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）：B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ オゾガマイシン＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a]＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
すべての重篤な有害事象	61 (37.2)	63 (37.7)	124 (37.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (14.0)	23 (13.8)	46 (13.9)
疾患進行	15 (9.1)	20 (12.0)	35 (10.5)
発熱	5 (3.0)	4 (2.4)	9 (2.7)
無力症	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
疲労	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	21 (12.8)	19 (11.4)	40 (12.0)
肺炎	8 (4.9)	1 (0.6)	9 (2.7)
尿路感染	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
敗血症	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
蜂巣炎	0	2 (1.2)	2 (0.6)
医療機器関連感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
インフルエンザ	2 (1.2)	0	2 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血液およびリンパ系障害	8 (4.9)	13 (7.8)	21 (6.3)
発熱性好中球減少症	5 (3.0)	7 (4.2)	12 (3.6)
血小板減少症	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
汎血球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胃腸障害	7 (4.3)	10 (6.0)	17 (5.1)
腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
下痢	0	2 (1.2)	2 (0.6)
嚥下障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胃腸出血	2 (1.2)	0	2 (0.6)
イレウス	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
代謝および栄養障害	7 (4.3)	4 (2.4)	11 (3.3)
食欲減退	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
高カルシウム血症	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
脱水症	3 (1.8)	0	3 (0.9)
神経系障害	4 (2.4)	7 (4.2)	11 (3.3)
失神寸前の状態	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
腎および尿路障害	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
腎不全	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
心臓障害	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)
心房細動	2 (1.2)	0	2 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (2.1)
脊椎骨折	0	2 (1.2)	2 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
呼吸困難	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
肝胆道系障害	5 (3.0)	0	5 (1.5)
静脈閉塞性肝疾患 [b]	2 (1.2)	0	2 (0.6)
血管障害	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
低血圧	0	3 (1.8)	3 (0.9)
臨床検査	3 (1.8)	0	3 (0.9)
ALT 増加	2 (1.2)	0	2 (0.6)
AST 増加	2 (1.2)	0	2 (0.6)

Table 10-10. 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）：B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ オゾガマイシン ＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a] ＋リツキシマブ (N=167)	合計 (N=332)
Source：総括報告書本文 Table 28			例数（%）
MedDRA/J ver 18.0			
NCI CTCAE : 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，VOD：静脈閉塞性肝疾患			
Grade 分類は NCI CTCAE v3.0 に基づく。			
被験者 ID11341012 はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。			
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン			
b　その他，治験薬最終投与後 1 年以上経てからの VOD 発現例が 1 例（被験者 ID11551001，イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用）報告された。本 Table には含まれていない。			

10.2.4.4. 有害事象による投与中止

投与中止に至った有害事象は，治験担当医師が選択した化学療法群に比べ，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群で多くみられた。イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群で投与中止に至った主な有害事象は血小板減少症および GGT 増加であった。

Table 10-11. 治験薬の投与中止に至った有害事象（発現例数 2 例以上）：B1931008 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ (N=164)	治験担当医師が選択した化学療法 [a]＋リツキシマブ (N=167)
イノツズマブ　オゾガマイシン+リツキシマブ		
すべての有害事象発現例数	42	NA
血液およびリンパ系障害	16	NA
血小板減少症	15	NA
好中球減少症	2	NA
臨床検査	11	NA
GGT 増加	7	NA
AST 増加	2	NA
心電図 QT 延長 [b]	1	NA
感染症および寄生虫症	4	NA
肺炎	2	NA
ベンダムスチン+リツキシマブ		
すべての有害事象発現例数	NA	23
一般・全身障害および投与部位の状態	NA	11
疾患進行	NA	7
血液およびリンパ系障害	NA	10
血小板減少症	NA	7
好中球減少症	NA	2
ゲムシタビン+リツキシマブ		
すべての有害事象発現例数	NA	7
一般・全身障害および投与部位の状態	NA	3
疾患進行	NA	2

Source：総括報告書本文 Table 25
MedDRA/J ver 18.0
NA：該当せず，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
a　ベンダムスチンまたはゲムシタビン
b　1 例はリツキシマブの投与を受けたが，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けなかったため，合計欄では集計したが，投与群別の集計には含めなかった。この被験者は投与中止に至った有害事象として心電図 QT 延長を発現した。

10.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群が 34%，治験担当医師が選択した化学療法群が 59%であった。

Grade 3 または Grade 4 の血小板数減少の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群が 54%，治験担当医師が選択した化学療法群が 25%であった。

肝機能検査値異常の多くは Grade 1 または Grade 2 で，イノツズマブ　オゾガマイシン＋リツキシマブ群のほうがよくみられた。

10.3. 結論

OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブ併用群が 9.5 ヵ月（95%CI：7.0，14.5 ヵ月），治験担当医師が選択した化学療法群（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）が 9.5 ヵ月（95%CI：7.7，14.1 ヵ月）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン

とリツキシマブを併用したときの OS は，実薬対照群と比較して，統計的に有意ではなかった［片側ログランク検定 p=0.708，ハザード比 1.083（95%CI：0.82，1.44）］。

11. B1931016（3129K1-103）試験（参考資料 5.3.5.4.9）

治験の標題：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）を単剤投与する第 1 相試験

11.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted], [redacted] 他，計 3 名[a]

治験実施施設：3 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：2007 年 3 月～2008 年 7 月

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

主要目的：B 細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者を対象として，別の試験で決定された最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）または本治験で決定する MTD（より低い用量の場合がある）でイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した場合の安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）および免疫原性を評価する。
- 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したときの予備的な抗腫瘍効果を評価する。

11.1.2. 治験デザイン[b]

本治験は CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単独投与したときの安全性，忍容性および PK を評価する非盲検，第 1 相試験として実施した。イノツズマブ　オゾガマイシンを 28 日ごとに 1 回（前後 2 日は許容），静脈内投与した。忍容性が良好でかつ病勢進行（progressive disease：PD）が認められない限り，少なくとも 4 回投与した。また，初回投与後 28 日間に認められた毒性により用量漸増を決定した。

本治験は，スクリーニング期間（3 週間），治験薬投与期間（予定投与回数を 4 回として 16～28 週間）および最終来院（最終投与の 28～42 日後）から構成された。

---

[a] 総括報告書 Appendix List of Investigators and Sites より補足
[b] 総括報告書本文 6.1 項より補足

予定被験者数：13～16 例

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，CD22 陽性 B 細胞性 NHL と診断された 20 歳以上 75 歳未満で，低悪性度リンパ腫に対する化学療法を 1 レジメン以上受けた後に，または中悪性度リンパ腫に対する化学療法を 1～2 レジメンを受けた後に増悪がみられた患者を組み入れた。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験依頼者が治験薬を提供した。ロット番号および処方番号の要約を Table 11-1 に示す。

Table 11-1. ロット番号および処方番号：B1931016 試験

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
イノツズマブ　オゾガマイシン	2005B0049	0932117J	3.0 mg	バイアル

Source：総括報告書本文 Table 6-5

11.1.4.2. 用法および用量

イノツズマブ　オゾガマイシンの開始投与量は 1.3 mg/m^2 で，28 日ごとに 1 回静脈内投与した。B 細胞性 NHL 患者を対象に実施した B1931002 試験（完了）で決定された MTD（1.8 mg/m^2）まで増量可能とした。

11.1.4.3. 投与期間

本治験は，スクリーニング期間（3 週間），治験薬投与期間（予定投与回数を 4 回として 16～28 週間）および投与終了時来院（最終投与の 28～42 日後）から構成されており，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する良好な忍容性が認められ，かつ安定（stable disease：SD）以上の反応が認められる患者には，5 回目以降の追加投与を可能とした。最終来院まで追跡調査を行った。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

イノツズマブ　オゾガマイシン，G544（ヒト化 IgG_4 抗ヒト CD22 モノクローナル抗体），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 をノンコンパートメント法を用いて解析した。投与後の最高血清中濃度（C_{max}），最高血清中濃度到達時間（T_{max}），0 時間から最終定量可能時間 t までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）（Day 1 投与のみに適用），投与間隔の濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）（Day 29 以降に適用），見かけの代謝クリアランス（CL/f_m），見かけの定常状態における分布容積（V_{ss}/f_m），終末相の消失半減期（$t_{½}$）を含む PK パラメータを算出した。

11.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験は安全性の評価を主要目的とする試験であるが，副次目的としてイノツズマブ　オゾガマイシンの予備的な抗腫瘍効果の評価を行った。全患者を対象に抗腫瘍評価および臨床的な病状評価を行い，イノツズマブ　オゾガマイシン投与に対する各患者の奏効を，NHL 国際治療効果判定基準を用いて評価した。有効性評価項目は以下のとおり定義した。

- 奏効率（objective response rate：ORR）：
  完全奏効（complete response : CR），未確定の完全奏効（unconfirmed complete response : CRu）または部分奏効（partial response：PR）の評価基準を満たした被験者の割合とした。

- クリニカルベネフィット率（clinical benefit rate：CBR）：
  CR，CRu，PR または SD の評価基準を満たした被験者の割合とした。

- 奏効期間（duration of response：DR）：
  CR，CRu または PR（最初に記録されたいずれか）の評価基準を満たした日から疾患の再発または PD が客観的に確認された最初の日までの期間とした（PD を判定するときの比較基準は投与開始以降に記録された最小測定値とした）。

- SD 期間：
  イノツズマブ　オゾガマイシン投与開始から PD の基準を満たした時点までの期間とした（PD を判定するときの比較基準は投与開始以降に記録された最小測定値とした）。

- 腫瘍増悪までの期間（time to tumor progression：TTP）：
  イノツズマブ　オゾガマイシン投与開始から疾患の再発または PD あるいは増悪による死亡が確認された最初の日までの期間とした。打ち切りの場合は，最終腫瘍評価日までの期間とした。

- 無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）：
  イノツズマブ　オゾガマイシン投与開始から疾患の再発または PD あるいは死亡が確認された最初の日までの期間とした。打ち切りの場合は，最終腫瘍評価日までの期間とした。

- 全生存期間（overall survival：OS）：
  イノツズマブ　オゾガマイシン投与開始から死亡までの期間とした。打ち切りの場合は最終生存確認日までの期間とした。

11.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，身体学的検査（バイタルサインを含む），病歴および臨床検査によって評価した。

11.1.6. 統計解析方法

11.1.6.1. 解析対象集団

本治験では 2 つの集団を解析した。

- 安全性解析対象集団は，少なくとも 1 回，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた全患者とした。

- 有効性解析対象集団は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を少なくとも 2 回受け，ベースライン時に腫瘍のコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）検査を受けており，ベースライン後に少なくとも 1 回臨床的な腫瘍評価を受けている全患者とした。なお，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 2 回受ける前に PD が確認された患者は有効性解析で評価可能と判断した。

主要解析は安全性解析対象集団で行い，有効性解析は有効性解析対象集団で行った。

11.1.6.2. 統計解析

薬物動態

PK パラメータについては必要に応じ，記述統計量として算術平均値，標準偏差，範囲（最小値～最大値），中央値，変動係数（CV），観測数を用いて要約した。

有効性

ORR は正確な信頼区間を用いて推定した。奏効期間, SD 期間, TTP, PFS および OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

安全性

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の発現率をコホート別に要約した。有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係の有無（治験験責任医師判定）にかかわらず示した。有害事象の発現率は米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）の Grade 別分類（Grade 1～5）でも要約した。

臨床検査値，バイタルサインおよび心電図（electrocardiogram：ECG）所見については，ベースラインからの変化量を記述統計でコホート別に要約した。投与前と比較して，投与後に臨床検査値，バイタルサインおよび心電図所見が低値または高値であった被験者数を検査項目別およびコホート別に一覧表にした。

11.2. 試験結果

11.2.1. 被験者の内訳および特性[a]

本治験には 13 例の患者が組み入れられた。用量別コホートの内訳は 1.3 mg/m^2 コホート 3 例，1.8 mg/m^2 コホート 10 例であった。13 例全例が安全性解析対象集団，有効性解析対象集団および PK 解析対象集団に含まれた（Table 11-2）。

[a] 総括報告書本文 8.1 項より補足

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 13 例全例が 2 回以上, 約半数（6 例）が 4 回以上受けた。

本治験で用量制限毒性（dose-limiting toxicity : DLT）は認められなかった。最初に 3 例が 1.3 mg/m^2 コホートで，次の 3 例が 1.8 mg/m^2 コホートで，さらにその後，7 例が 1.8 mg/m^2 コホートでイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた。

Table 11-2. 被験者の内訳：B1931016 試験

	イノツズマブ オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 (N=3)	**イノツズマブ オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 (N=10)**	**合計 (N=13)**
合計	3 (100)	10 (100)	13 (100)
完了例	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
治験完了	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
中止例	2 (66.7)	9 (90.0)	11 (84.6)
その他	2 (66.7)	7 (70.0)	9 (69.2)
治験責任医師からの要望	0	1 (10.0)	1 (7.7)
被験者からの要望	0	1 (10.0)	1 (7.7)

Source：総括報告書本文 Table 8-3　　例数（%）

11.2.2. 人口統計学的特性[a]

患者の人口統計学的特性を Table 11-3 に示した。患者の年齢は 43 歳から 72 歳で，年齢の中央値は 49 歳であった。性別での内訳は男性 7 例，女性 6 例であった。原発の病型は 13 例全例が濾胞性リンパ腫であった。

[a] 総括報告書本文 8.2.1，8.2.2 項より補足

Table 11-3. 人口統計学的特性：B1931016 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 (N=3)	イノツズマブ オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 (N=10)	合計 (N=13)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	58 (7.55)	51.1 (9.57)	52.69 (9.35)
中央値（範囲）	57 (51～66)	48 (43～72)	49 (43～72)
年齢（区分）（%）			
65 歳未満	2 (66.7)	9 (90.0)	11 (84.6)
65 歳以上	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (15.4)
性別（%）			
女性	2 (66.7)	4 (40.0)	6 (46.2)
男性	1 (33.3)	6 (60.0)	7 (53.8)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	155.53 (8.76)	164.16 (10.38)	162.17 (10.38)
中央値（範囲）	154.4 (147.4～164.8)	166.6 (148.5～175.6)	164.8 (147.4～175.6)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	54.67 (12.49)	62.12 (9.90)	60.4 (10.50)
中央値（範囲）	50.1 (45.1～68.8)	62.5 (47.0～75.7)	61.4 (45.1～75.7)
体表面積（m^2）（Day 1）			
平均値（標準偏差）	1.52 (0.20)	1.67 (0.17)	1.63 (0.18)
中央値（範囲）	1.46 (1.36～1.75)	1.72 (1.39～1.89)	1.71 (1.36～1.89)
ECOG PS			
0	3 (100)	10 (100)	13 (100)

Source：総括報告書本文 Table 8-6
ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status

11.2.3. 薬物動態の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK プロファイルを検討した結果, PK は非線形であり，投与量または投与回数の増加とともに薬物曝露量も増加することが示された。

これらの特徴は海外で実施した B1931002 試験の結果と同様であった。ゲムツズマブ　オゾガマイシンでも認められているが抗体の PK は非線形であることが知られている。非線形性の要因としては標的を介した PK が考えられており，抗体の分布および消失は，抗体と標的細胞との相互作用および抗体が胎児性 Fc 受容体（FcRn）へ結合することにより影響されると考えられる。

本治験でイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.3 mg/m^2～1.8 mg/m^2 の用量範囲で投与した時，イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の曝露量は投与量および投与期間とともに増加した。これは，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 G544 抗体の見かけのクリアランスが，投与量および投与期間の増加とともに大きく減少していることを反映している。

非結合カリケアマイシンの曝露量は低く，概して全投与群の平均濃度が 2 ng/mL 未満であったため，薬物動態プロファイルは確認できなかった。

11.2.4. 有効性の結果

有効性解析対象集団は 13 例で（このうち 3 例は 1.3 mg/m^2 の用量，10 例は 1.8 mg/m^2 の用量），有効性解析対象集団における予備的な有効性の解析結果は以下のとおりであった。

- イノツズマブ　オゾガマイシンのいずれの用量でも奏効が認められた。
- イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.3 mg/m^2 で 28 日ごとに 1 回静脈内投与した濾胞性 NHL 患者 3 例の ORR は 100%であった。MTD で投与した患者 10 例の ORR は 80.0%であった。
- イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.3 mg/m^2 で 28 日ごとに 1 回静脈内投与した濾胞性 NHL 患者 3 例の CBR は 100%であった。MTD で投与した患者 10 例の CBR は 100%であった。
- 治験中に PD が認められた患者および死亡した患者はいなかった。したがって，PFS，OS および TTP 中央値は得られなかった。

11.2.5. 安全性の結果

11.2.5.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 11-4 に示した。

Table 11-4. 有害事象の要約：B1931016 試験（安全性解析対象集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン 1.3 mg/m^2 (n=3)	イノツズマブ オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 (n=10)	合計 (n=13)
有害事象発現例数（%）	3 (100)	10 (100)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象発現例数（%）	2 (66.7)	7 (70.0)	9 (69.2)
重篤な有害事象の発現例数	0	0	0
有害事象による中止	2 (66.7)	7 (70.0)	9 (69.2)
有害事象による減量	0	2 (20.0)	2 (15.4)
有害事象による休薬	1 (33.3)	3 (30.0)	4 (30.8)
最終投与後 28 日以内の死亡	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 11-4　　例数（%）

13 例全員（100%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。主な有害事象（発現例数 10 例以上）は血小板減少症 13 例（100%），白血球減少症，リンパ球減少症各 12 例（92.3%），好中球減少症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，食欲不振各 11 例（84.6%），悪心 10 例（76.9%）であった（Table 11-5）。

Grade 3 以上の有害事象は 13 例中 9 例（69.2%）に発現し，その主なものは血小板減少症 7 例（53.8%），リンパ球減少症，好中球減少症各 4 例（30.8%），白血球減少症 2 例（15.4%），血中ビリルビン増加，低カリウム血症各 1 例（7.7%）であった。

Table 11-5. 有害事象の発現状況：B1931016 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	合計
すべての有害事象	13 (100)
血液およびリンパ系障害	13 (100)
白血球減少症	12 (92.3)
リンパ球減少症	12 (92.3)
好中球減少症	11 (84.6)
血小板減少症	13 (100)
胃腸障害	12 (92.3)
便秘	5 (38.5)
悪心	10 (76.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (76.9)
倦怠感	6 (46.2)
感染症および寄生虫症	9 (69.2)
インフルエンザ	5 (38.5)
臨床検査	13 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (53.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (84.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (53.8)
血中ビリルビン増加	6 (46.2)
血中フィブリノゲン増加	9 (69.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (38.5)
フィブリン D ダイマー増加	5 (38.5)
ヘモグロビン減少	7 (53.8)
代謝および栄養障害	13 (100)
食欲不振	11 (84.6)
高血糖	6 (46.2)
神経系障害	9 (69.2)
頭痛	6 (46.2)
傾眠	5 (38.5)

Source：総括報告書本文 Supportive Table 15.63　　例数（%）
合計で 5 例以上に発現した有害事象
MedDRA/J ver.18.0

13 例全員（100%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連がある有害事象が発現した。その主な有害事象（発現例数 10 例以上）は血小板減少症 13 例（100%），白血球減少症 12 例（92.3%），リンパ球減少症，好中球減少症，AST 増加，食欲不振各 11 例（84.6%），悪心 10 例（76.9%）であった（Table 11-6）。

Table 11-6. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況:B1931016 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	合計
すべての有害事象	13 (100)
血液およびリンパ系障害	13 (100)
白血球減少症	12 (92.3)
リンパ球減少症	11 (84.6)
好中球減少症	11 (84.6)
血小板減少症	13 (100)
胃腸障害	12 (92.3)
便秘	5 (38.5)
悪心	10 (76.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (76.9)
倦怠感	6 (46.2)
感染症および寄生虫症	9 (69.2)
インフルエンザ	5 (38.5)
臨床検査	13 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (53.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (84.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (53.8)
血中ビリルビン増加	6 (46.2)
血中フィブリノゲン増加	9 (69.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (38.5)
フィブリン D ダイマー増加	5 (38.5)
ヘモグロビン減少	7 (53.8)
代謝および栄養障害	13 (100)
食欲不振	11 (84.6)
高血糖	5 (38.5)
神経系障害	8 (61.5)
頭痛	6 (46.2)

Source：総括報告書本文 Table 11-6　　例数（%）
合計で 5 例以上に発現した有害事象
MedDRA/J ver.18.0

11.2.5.2. 死亡

本治験期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）に死亡例はいなかった。

11.2.5.3. 重篤な有害事象

本治験期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）に重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.5.4. 有害事象による中止

有害事象によりイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を中止した被験者は 13 例中 9 例（69.2%）で, 投与中止に至った有害事象の内訳は, 好中球減少症 4 例（30.8%）, 血小板減少症 3 例（23.1%）, 血中ビリルビン増加 2 例（15.4%），血中アルカリホスファターゼ増加，味覚異常，発疹，蕁麻疹各 1 例（7.7%）であった。

有害事象によりイノツズマブ　オゾガマイシンを減量した患者は 13 例中 2 例（15.4%）で，減量を要した有害事象の内訳は血小板減少症および胸水各 1 例（7.7%）であった。

有害事象によりイノツズマブ　オゾガマイシンを休薬した患者は 13 例中 4 例（30.8%）で，休薬に至った有害事象の内訳は好中球減少症 3 例（23.1%）および血小板減少症 2 例（15.4%）であった。

これらの有害事象のほとんどは骨髄抑制と関連があった。

11.2.5.5. 臨床検査およびその他の検査（バイタルサイン，心電図など）

11.2.5.5.1. 臨床検査

13 例中 10 例（76.9%）に，臨床的に重要（potentially clinically important : PCI）とする基準に合致する臨床検査値異常が投与中に少なくとも 1 件認められた。投与中に NCI CTC Grade 3 または Grade 4 の臨床検査値が報告された項目は, 血小板数低値 6 例（46.2%）, 好中球数低値 4 例（30.8%）, リンパ球数低値 4 例（30.8%），白血球（WBC）数低値 2 例（15.4%），カリウム低値，総ビリルビン高値，部分トロンボプラスチン時間（PTT）延長各 1 例（7.7%）であった。

11.2.5.5.2. その他の検査[a]

イノツズマブ　オゾガマイシン投与開始後，13 例中 10 例（76.9%）に PCI の基準に合致するバイタルサインが認められた。内訳（重複あり）は，体温 36℃未満 8 例（61.6%），体温 39℃超 1 例（7.7%）および呼吸数 20 回超/分 8 例（61.6%）であった。

11.3. 結論

- 全般的な結論として，濾胞性 NHL 日本人患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを 28 日ごとに 1 回，1.3 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2（MTD）の用量で投与したとき，イノツズマブ　オゾガマイシンの忍容性は良好で, 安全性は管理可能であった。また予備的な有効性が認められた。

- 安全性プロファイルの特徴として，血液学的な有害事象，低 Grade の肝機能検査値異常および胃腸障害が認められたが，本治験の患者集団ではそれらは管理可能と考えられた。イノツズマブ　オゾガマイシンおよびその構成成分の PK プロファイルを検討した結果，PK は非線形であり，投与量または投与回数の増加とともに薬物曝露量が増加することが示された。濾胞性 NHL 患者で奏効が認められた。

[a] 総括報告書本文 11.5.1.1 項より補足

付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

Table of Contents

付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述） 297
1. B1931010 試験 301
1.1. 被験者 ID 10011004 安全性参照番号 2011307183 301
1.2. 被験者 ID 10011008 安全性参照番号 2012113579 302
1.3. 被験者 ID 10011017 安全性参照番号 2013286805 303
1.4. 被験者 ID 10011018 安全性参照番号 2014048349 304
1.5. 被験者 ID 10011021 安全性参照番号 2014048406 305
1.6. 被験者 ID 10021008 安全性参照番号 2012087645 306
1.7. 被験者 ID 10021009 安全性参照番号 2012189543 307
1.8. 被験者 ID 10021019 308
1.8.1. 安全性参照番号 2013087758 308
1.8.2. 安全性参照番号 2013102050 309
1.9. 被験者 ID 10021026 安全性参照番号 2013149700 310
1.10. 被験者 ID 10021029 安全性参照番号 2013096479 311
1.11. 被験者 ID 10031006 安全性参照番号 2013166367 312
1.12. 被験者 ID 10031008 安全性参照番号 2014072008 313
1.13. 被験者 ID 10041005 安全性参照番号 2013075426 314
1.14. 被験者 ID 10061001 安全性参照番号 2012153715 315
1.15. 被験者 ID 10061002 316
1.15.1. 安全性参照番号 2013262825 316
1.15.2. 安全性参照番号 2013267200 317
1.16. 被験者 ID 10061006 318
1.16.1. 安全性参照番号 2013316553 318
1.16.2. 安全性参照番号 2013336430 319
1.17. 被験者 ID 10111002 安全性参照番号 2013366580 320
1.18. 被験者 ID 10111003 安全性参照番号 2014023183 321
1.19. 被験者 ID 10111004 322
1.19.1. 安全性参照番号 2013366603 322
1.19.2. 安全性参照番号 2014194547 323
1.20. 被験者 ID 10111006 325

1.20.1. 安全性参照番号 2013374848 325
1.20.2. 安全性参照番号 2014139442 326
1.21. 被験者 ID 10111007 安全性参照番号 2014002606 327
1.22. 被験者 ID 10111012 328
1.22.1. 安全性参照番号 2014045035 328
1.22.2. 安全性参照番号 2014144145 329
1.23. 被験者 ID 10111013 安全性参照番号 2014045026 330
2. B1931022 試験 331
2.1. 被験者 ID 10021002 安全性参照番号 2014031238 331
2.2. 被験者 ID 10051001 安全性参照番号 2013307944 332
2.3. 被験者 ID 10071002 安全性参照番号 2014197145 334
2.4. 被験者 ID 10081002 335
2.4.1. 安全性参照番号 2013174482 335
2.4.2. 安全性参照番号 2013313219 336
2.5. 被験者 ID 10141007 安全性参照番号 2014026594 338
2.6. 被験者 ID 10141010 340
2.6.1. 安全性参照番号 2014159351 340
2.6.2. 安全性参照番号 2014244657 341
2.7. 被験者 ID 10181001 342
2.7.1. 安全性参照番号 2013201498 342
2.7.2. 安全性参照番号 2013239377 343
2.8. 被験者 ID 10191001 安全性参照番号 2014312260 345
2.9. 被験者 ID 10281003 安全性参照番号 2014310937 347
2.10. 被験者 ID 10241001 安全性参照番号 2013187849 348
2.11. 被験者 ID 10301002 安全性参照番号 2013321845 349
2.12. 被験者 ID 10451001 安全性参照番号 2012281652 351
2.13. 被験者 ID 10461001 352
2.13.1. 安全性参照番号 2013237915 352
2.13.2. 安全性参照番号 2013265755 353
2.14. 被験者 ID 10471001 安全性参照番号 2013011402 355
2.15. 被験者 ID 10471003 安全性参照番号 2013339288 357
2.16. 被験者 ID 10471005 安全性参照番号 2013217238 359

2.17. 被験者 ID 10471007 安全性参照番号 2014082212 360
2.18. 被験者 ID 10521001 361
2.18.1. 安全性参照番号 2014150642 361
2.18.2. 安全性参照番号 2014150647 362
2.19. 被験者 ID 10581001 安全性参照番号 2014065384 363
2.20. 被験者 ID 10661002 安全性参照番号 2013016021 365
2.21. 被験者 ID 10701001 安全性参照番号 2013068311 367
2.22. 被験者 ID 10701004 安全性参照番号 2014246714 372
2.23. 被験者 ID 10711001 安全性参照番号 2012329927 376
2.24. 被験者 ID 10891004 377
2.24.1. 安全性参照番号 2014290862 377
2.24.2. 安全性参照番号 2014297155 378
2.25. 被験者 ID 10941010 安全性参照番号 2014281973 379
2.26. 被験者 ID 11141006 安全性参照番号 2014298461 380
2.27. 被験者 ID 11101001 安全性参照番号 2013272776 381
2.28. 被験者 ID 11151002 安全性参照番号 2014223172 382
2.29. 被験者 ID 11171002 安全性参照番号 2013065507 383
2.30. 被験者 ID 11181001 安全性参照番号 2013197126 384
2.31. 被験者 ID 11301001 安全性参照番号 2014161775 385
2.32. 被験者 ID 11301004 安全性参照番号 2014261525 387
2.33. 被験者 ID 11311001 安全性参照番号 2013274117 388
2.34. 被験者 ID 11341002 安全性参照番号 2015151360 390
2.35. 被験者 ID 11351006 安全性参照番号 2014251288 392
2.36. 被験者 ID 11361001 393
2.36.1. 安全性参照番号 2013342517 393
2.36.2. 安全性参照番号 2014011820 394
2.37. 被験者 ID 11381001 安全性参照番号 2013298500 395
2.38. 被験者 ID 11431001 安全性参照番号 2014144472 396
2.39. 被験者 ID 11431003 安全性参照番号 2015220520 397
2.40. 被験者 ID 11501001 399
2.40.1. 安全性参照番号 2013252973 399
2.40.2. 安全性参照番号 2013327649 400

2.41. 被験者 ID 11511004 安全性参照番号 2014059301 401
2.42. 被験者 ID 11511005 安全性参照番号 2014279446 404
2.43. 被験者 ID 11511007 安全性参照番号 2014321697 405
2.44. 被験者 ID 11511010 安全性参照番号 2015093248 406
2.45. 被験者 ID 11651003 安全性参照番号 2014114940 408
2.46. 被験者 ID 11651004 安全性参照番号 2015109699 409
2.47. 被験者 ID 11771001 安全性参照番号 2013289013 410
2.48. 被験者 ID 11851001 安全性参照番号 2014023103 411
2.49. 被験者 ID 11851002 413
2.49.1. 安全性参照番号 2014216651 413
2.49.2. 安全性参照番号 2014234517 414
2.50. 被験者 ID 11861005 安全性参照番号 2014302998 416
2.51. 被験者 ID 12111001 安全性参照番号 2014289542 417
2.52. 被験者 ID 12121002 安全性参照番号 2014194591 418
2.53. 被験者 ID 12151001 安全性参照番号 2015126181 419
2.54. 被験者 ID 12151002 安全性参照番号 2015094591 422
2.55. 被験者 ID 12451002 425
2.55.1. 安全性参照番号 2014158857 425
2.55.2. 安全性参照番号 2014201568 426
2.55.3. 安全性参照番号 2014217887 427
2.55.4. 安全性参照番号 2014249168 428
2.56. 被験者 ID 12631003 429
2.56.1. 安全性参照番号 2014188953 429
2.56.2. 安全性参照番号 2014214354 430
2.57. 被験者 ID 12721004 安全性参照番号 2015001613 431
2.58. 被験者 ID 10521011 安全性参照番号 2014350837 433
2.59. 被験者 ID 11101003 434
2.59.1. 安全性参照番号 2014332871 434
2.59.2. 安全性参照番号 2015115859 435

1. B1931010 試験

1.1. 被験者 ID 10011004 安全性参照番号 2011307183

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	失神寸前の状態，敗血症性ショック
	治験薬投与量･投与経過	1.6 mg/m^2/cycle，2011/12/07～2012/01/25
男・6[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	6[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2011/12/07，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 mg/m^2）の点滴静注が開始された。 患者は 2 サイクルの投与を受け，完全寛解（CR）が認められた。 2011/12/14，血小板減少症（非重篤な有害事象）のためイノツズマブ　オゾガマイシンの投与が中断された。 2011/12/15，午前に失神寸前の状態となり，救急外来を受診した。患者の妻によると，患者は「めまい」を感じ，「部屋が回転している」，続けて「頭が回転している」と訴え，発汗と悪心を伴っていた。妻は，患者は少し混乱していたようだと報告した。ベッドに横になると，すぐに気分は良くなった。本事象の持続時間は 5 分間であった。本事象発現の直前および消失直後は，患者は正常であった。心機能検査の結果，心電図は安定しており，トロポニンはやや増加していた。検査および経過観察のため患者は入院した。 ＜検査結果＞ LDH（基準値：116～245）：174 U/L（2011/12/14）， トロポニン（基準値：微量～0.10 ng/mL）：0.11 ng/mL（2011/12/15）， 血糖値（基準値：60～109 mg/dL）：156 mg/dL（2011/12/15）。 2011/12/17，回復した。 2012/02/25，HLA 半合致臍帯血（haplocord）幹細胞移植のため本試験を中止した。前処置は，fludarabine，melphalan，ATG であった。 2012/03/13, 敗血症性ショックが発現した。頻回の心室応答を伴う心房細動，肺炎および RSV を示すびまん性肺結節の状態での呼吸不全が認められた。同日，患者は同種移植の合併症により死亡した。死亡時，ビリルビン 8.0（抱合型 6.6），AST 210 と増加が認められた。剖検は実施されなかった。失神寸前の状態は，併用薬の salbutamol sulfate とも関連があると報告された。
	治験担当医師の見解	失神寸前の状態：治験薬と関連あり，敗血症性ショック：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	失神寸前の状態：治験薬と関連あり，敗血症性ショック：治験薬と関連なし
	病歴	再発急性リンパ性白血病，糖尿病，拡張機能障害
	併用薬	acyclovir，salbutamol sulfate，lansoprazole，posaconazole，montelukast，sennosides/docusate sodium，posaconazole，sulfamethoxazole/trimethoprim

1.2. 被験者 ID 10011008 安全性参照番号 2012113579

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	敗血症性ショック
	治験薬投与量･投与経過	1.6 mg/m^2/cycle，2012/02/14～2012/04/04
男・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人男性。 2012/02/14，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2012/04/04，Cycle 2 を終了し，骨髄破壊的適合非血縁ドナー同種末梢血幹細胞移植のため治験薬の投与を中止した。 患者は移植のため入院した（入院日不明）。 2012/04/25，ドナー細胞の移植が行われた。 2012/04/27，低血圧がみられたが，輸液により改善した。ヘモグロビン量が 8.1 から 5.6（単位不明）へ急激に低下した。腹痛および急性肝不全が発現し，精神状態の悪化がみられた。動脈血ガス分析で，代謝性アシドーシスの悪化がみられ，挿管された。ビリルビンが増加していた。 ＜検査結果＞ 肝生検：全体に肝不全を認める（2012/05/01）。 右上腹部超音波検査：肝実質はやや高エコーで，肝腫大を認める。肝内胆管の拡張はなし（2012/05/01）。 ALT：2275 IU/L（2012/05/02）， AST：3411 IU/L（2012/05/02）， ビリルビン：17.1 mg/dL（2012/05/02）， クレアチン：2.6 mg/dL（2012/05/02） 2012/05/03 までに昇圧薬が 3 剤投与されたが，平均動脈圧は低値のままであった。患者は無尿状態で，持続的静脈血液濾過（CVVH）が実施されていた。国際標準比（INR）は 3 未満であった。頻回の心室応答を伴う心房細動が発現し，電気的除細動が実施された。 2012/05/03，患者は死亡した。最終観察時点で，本事象は未回復と報告された。剖検により，死因は敗血症性ショック，肝壊死，腎不全であった。 本事象は肝壊死および腎不全をきたした敗血症性ショック（重篤性：死亡，生命を脅かす，入院，重要な医学的事象）で，発現日は 2012/05/03 と報告された。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	sirolimus，acetylcysteine，aciclovir，chlorhexidine，filgrastim，vasopressin，meropenem，micafungin，norepinephrine，metronidazole，amlodipine besilate，esomeprazole，fentanyl，gabapentin，hydromorphone，macrogol，ursodeoxycholic acid，sulfamethoxazole，ocular lubricant eye drops

1.3. 被験者 ID 10011017 安全性参照番号 2013286805

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/02/13～2013/09/05
女・6[redacted] 歳 白人	経過・処置	6[redacted] 歳の白人女性。 2013/02/13，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/12，骨髄生検で完全寛解（CR）が確認された。 2013/10/03，低グレードの発熱が 4 日間続き，前夜（2013/10/02）に 38.9°C まで上昇したため来院した。発熱性好中球減少症のため，入院した。疲労を除き，感染症の症状はなかった。 ＜検査結果＞ 好中球絶対数：0.00（単位未報告）， 白血球数：3.1×10^9/L, ヘモグロビン：15.4 g/dL, 血小板数：90×10^9/L, 呼吸器ウイルス検査：陰性, 尿培養検査：異常なし。 2013/10/04，発熱性好中球減少症は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	不明
	併用薬	不明

1.4. 被験者 ID 10011018 安全性参照番号 2014048349

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/13～2013/12/10
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2013/08/13，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 血小板減少症および好中球減少症（非重篤な有害事象）のため Cycle 3 の投与は延期していた。 2013/12/13，患者は救急外来を受診した。胸部 X 線検査で陰影が認められ，左下葉に断続的ラ音が聴取されたことから肺炎が示唆された。意識および見当識（時間，人，場所）はあり，発熱が持続していた。CT 検査で左下葉に肺炎が認められた。肺炎が確認された際に発熱性好中球減少症の併発が認められた。入院を要した。 ＜検査結果＞ 血液培養検査：結果待ち（2013/12/13）。 呼吸器ウイルス検査：陰性（2013/12/13）。 白血球数（基準値：3500～11,000）：6900/μL（2013/12/12）。 所見：発熱性好中球減少症。 末梢血および尿培養検査：尿中レジオネラ菌，尿中連鎖球菌は陰性。 本事象発現後，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は休薬された。休薬後の再投与はなかった。 処置として，抗菌薬（vancomycin および cefepime）の点滴静注が開始され，退院時に ciprofloxacin および clindamycin の経口投与に切り替えられた（14 日間投与）。 2013/12/23，肺炎は回復した。 2014/02/05，患者は死亡した。死因は疾患進行であった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	発熱性好中球減少症（同種幹細胞移植後），発熱性好中球減少症
	併用薬	aciclovir，allopurinol，entecavir，famotidine，fluconazole，levofloxacin，hydromorphone hydrochloride，prochlorperazine edisylate，sulfamethoxazole，trimethoprim，tramadol，ursodeoxycholic acid

1.5. 被験者 ID 10011021 安全性参照番号 2014048406

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	硬膜下血腫，便秘
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/10/10～2014/07/24
男・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人男性。 2013/10/10，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。また，2012 年以降，併用薬として morphine sulfate が関節痛に対し 60 mg 1 日 2 回および就寝時 100 mg の処方で経口投与されていた。 2014/01/06，腹痛および便秘のため地域の救急外来を受診した。患者は，物理的な原因により自宅で転倒後の頭痛も訴えた。頭部 CT 検査の結果，少量の硬膜下血腫が認められた。経過観察と便秘の治療のため入院した。治験担当医師によると，汎血球減少症（非重篤な有害事象）が認められたが硬膜下血腫の原因ではなかった。 処置として，便秘に対し注腸剤および緩下剤の投与が 2014/01/06 に開始された。硬膜下血腫に対する治療は行われなかった。 2014/01/09，CT 検査の結果，硬膜下血腫は少量のままで安定していた。 ＜検査結果＞ 血小板数（基準値：150～450×10^3/μL）：35×10^3/μL（ベースライン：2013/09/30），55×10^3/μL（2013/12/23），38×10^3/μL（2014/01/16）。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は継続された。 併用被疑薬である morphine sulfate は一時中止されたが便秘回復後に再投与された。 2014/01/09，硬膜下血腫は回復した。薬物療法により便秘も回復した。退院した（日付不明）。 硬膜下血腫は，併用薬の morphine sulfate とも関連があると報告された。
	治験担当医師の見解	硬膜下血腫：治験薬と関連あり，便秘：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	硬膜下血腫：治験薬と関連なし，便秘：治験薬と関連なし
	病歴	慢性皮膚移植片対宿主病，肋骨痛，両側臀部虚血性壊死，血小板減少症
	併用薬	aciclovir，clonazepam，zolpidem tartrate，levofloxacin，lorazepam，potassium chloride，sertraline hydrochloride，sulfamethoxazole/trimethoprim，cefcapene pivoxil hydrochloride，ondansetron

1.6. 被験者 ID 10021008 安全性参照番号 2012087645

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	膵炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/04/03～2012/08/17
女・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人女性。 日付不明（Cycle 1 Day 1 前），患者は入院した。 2012/04/03，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与の忍容性は良好で，投与直後に副作用はみられなかった。 2012/04/04，退院予定であったが腹部膨満と広範な軽度圧痛が認められた。 2012/04/05，午前に触診で右下腹部に軽度圧痛が認められた。また，患者は右下肢痛を訴えた。 ＜検査結果＞ リパーゼ（基準値：13～60 IU/L）：1062 IU/L（グレード 4）（2012/04/05）。 腹部超音波検査：腸内ガスのため膵臓を十分に評価できず。 X 線検査：膵炎を示す変化は認められなかった。 患者はグレード 2 の膵炎と診断された。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与に変更はなかった。 処置として，絶飲食，補液のための静脈内輸液が行われた。 2012/04/06，リパーゼは 770 IU/L へ改善した。 2012/04/09，臨床検査の結果に基づき，回復が確認された。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	側弯症，貧血，血小板減少症，脾腫，副鼻腔炎，頭痛，脱力，疲労，右顔面麻痺
	併用薬	sodium chloride，amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium，multivitamins，magnesium sulfate，potassium chloride，docusate sodium，senna，fluticasone，sodium bicarbonate/sodium chloride，allopurinol，lorazepam，ondansetron hydrochloride，acetaminophen，aciclovir，omeprazole，morphine sulfate，dronabinol，amphotericin B，vancomycin hydrochloride，piperacillin sodium/tazobactam，oxymetazoline hydrochloride，dexamethasone，diphenhydramine hydrochloride，famotidine，potassium phosphate dibasic/potassium phosphate monobasic/sodium phosphate dibasic/sodium phosphate monobasic (anhydrate)，sodium phosphate，macrogol，oxycodone

1.7. 被験者 ID 10021009 安全性参照番号 2012189543

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腹水
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/05/16～2012/07/11
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2012/05/16，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2012/08/01，Cycle 3 Day 15 の投与を受けるため来院した。4.7 kg の体重増加が認められた。診察で明らかな体液貯留が認められ，特に腹部および腰部の貯留が顕著であり，下肢浮腫を伴っていた。胸部／腹部／骨盤部 CT 検査では，全身浮腫を伴う，グレード 2 の腹水および皮下組織への中程度の体液浸潤がみられた。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与はグレード 2 の GGT のため休薬していたが本事象により中止された。 2012/08/05，spironalactone 25 mg 1 日 1 回の投与が開始された。 2012/08/08，腹水の経過観察と，肝血管のドップラー検査を含む超音波検査を受けるため，来院した。門脈のドップラー超音波検査では異常は認められず，肝動脈は正常な血流方向および波形を示した。 furosemide の投与量が 20 mg 1 日 1 回から 40 mg 1 日 1 回に増量された。 2012/08/15，来院時にグレード 2 の高ビリルビン血症が認められた。患者は消化器専門医に紹介され，肝生検の実施が検討された。 2012/08/29，来院時に 9 kg を超える体重減少（大部分が体液と考えられた）がみられたため，furosemide の投与が中止された。spironalactone と ursadiol の投与は継続された。 2012/09/05，肝臓専門医の診察を受けた。脂肪肝による肝硬変，化学療法に関連する結節性再生過形成，うっ血性心不全による腹水，肝合成機能障害を伴う薬剤誘発性肝炎の鑑別診断が行われた。超音波検査で腹水の消失が認められた。肝炎および自己免疫疾患の血清検査の結果は陰性で，血清鉄は基準値内であった。心エコー検査は正常で，左室駆出率は 66%であった。 ＜検査結果（2012/09/26）＞ 肝機能検査値がやや高値［Grade 1（CTCAE version 3 に基づく）］。 腹部超音波検査：顕著な腹水なし（2012/09/05）。 心エコー検査（2012/09/12）：左室駆出率 66%（所見：異常なし）。 肝炎血清検査：陰性（2012/09/05）。 自己免疫疾患血清検査：陰性（2012/09/05）。 血清鉄検査（基準値：37～158 μg/dL）：58 μg/dL（2012/09/05）。 総鉄結合能（基準値：220～460 μg/dL）：295 μg/dL（2012/09/05）。 不飽和鉄結合能（基準値：112～346 μg/dL）：235 μg/dL（2012/09/05）。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	GGT 増加，AST 増加
	併用薬	furosemide，nystatin，aluminium hydroxide gel/magnesium hydroxide，diphenhydramine，lidocaine，potassium chloride，levothyroxine sodium，ursodeoxycholic acid，spironolactone，mercaptopurine，methotrexate，prednisone，prochlorperazine maleate

1.8. 被験者 ID 10021019

1.8.1. 安全性参照番号 2013087758

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	大腸炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/12/19～2013/03/20
女・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系女性。 2012/12/19，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 3 サイクルの投与が完了した。 2013/02/28，肝臓の超音波検査で腹水がみられたが，静脈閉塞症の徴候はみられなかった。 2013/03/07，骨髄検査の形態学所見では白血病細胞は認められなかったが，フローサイトメトリー法で微少残存病変（MRD）が認められた。 2013/03/13，腹痛および大腸炎のため入院した。患者は過去数週間にわたり左上腹部・左下腹部に腹痛があったと訴えた。体重増加や，疼痛を伴う肝腫大，高ビリルビン血症，発熱，悪寒はなかった。また，過去数週間にわたって下肢腫脹がみられた。腹痛は息を吐き出した後に悪化し，排便後にやや軽減した。悪心，嘔吐，下痢，食欲不振はなかった。 2013/03/13，軽度の腹部膨満を伴い腹痛が悪化した。入院中，下痢が認められた。クロストリジウム・ディフィシレの便培養検査の結果，クロストリジウム・ディフィシレ毒素陰性，抗原陽性であった。経験的治療として vancomycin が経口投与されたが, クロストリジウム･ディフィシレ検査（PCR 法）陰性の結果を受けて中止した。腹部・骨盤部造影 CT 検査で腹水，腸間膜の絞扼および壁肥厚を伴う腸炎がみられた。 治験担当医師は，腹痛は大腸炎の症状であると判断し，最終診断を大腸炎とした。 2013/03/14，ドップラー超音波検査の結果は正常であった。同日に実施された腎尿管膀胱単純撮影は後日結果判明の予定であり，腹部超音波検査では胆嚢壁肥厚および腹水がみられた。クロストリジウム・ディフィシレ抗原・毒素検査では抗原陽性，毒素陰性，PCR 法によるクロストリジウム・ディフィシレ検査は陰性であった。 腹部 CT 検査で上行結腸および盲腸の全周性肥厚に加えて, 十二指腸の肥厚がみられた。大腸炎の原因は感染性と考えられた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は一時中断した。 2013/03/18，大腸炎および腹痛は回復し，患者は退院した。 2013/03/20，大腸炎のため 1 週間延期した Cycle 4 Day 1 の投与が行われた。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	好中球減少症，僧帽弁逸脱，グラム陽性球菌感染，発熱性好中球減少症，卵巣嚢胞，骨痛，盲腸炎
	併用薬	paracetamol，aciclovir，colecalciferol，docusate sodium，heparin，leuprorelin acetate, lorazepam, morphine sulfate, norethisterone acetate, nystatin, oxycodone, sulfamethoxazole/trimethoprim，ranitidine hydrochloride，multivitamins

1.8.2. 安全性参照番号 2013102050

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腹水，静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS）
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/12/19～2013/03/20
女・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系女性。 2012/12/19，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/03/07（Cycle 3 終了時），骨髄検査にて血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）が確認されたが，微小残存病変（MRD）が依然として認められた。 2013/03/13，グレード 3 の腹痛および大腸炎（安全性参照番号 2013087758）のため入院した。 2013/03/18，退院した。 2013/03/20, イノツズマブ　オゾガマイシンの Cycle 4 Day 1 の投与が行われた。有害事象の発現はなかった。 2013/03/27，患者は Cycle 4 Day 8 の投与のため来院した。前週から 4 kg の体重増加，両下肢の末梢性浮腫，腹水がみられた。患者は軽度の腹痛，悪心および尿量減少（排尿困難および血尿なし）を訴えた。治験薬による VOD/SOS 発現のリスクが考えられたため, Cycle 4 Day 8 の投与を中断した。患者はグレード 2 の腹水のため入院した。 2013/03/28，肝生検が実施された。 2013/03/29，4 kg 増加していた体重は退院時に元の体重まで減少していた。 2013/04/01，肝生検の結果，静脈閉塞症（グレード 2）が確認された。事象名は VOD/SOS（発現日：2013/03/27）と報告され，入院を要し，医学的に重要な事象と考えられた。 <検査結果> 腹部 CT：顕著な肝腫大あり。 肝酵素：GGT，AST，ビリルビン増加がみられたが治療可能な範囲であった 腹部超音波検査：軽度の胃食道逆流あり（2013/03/27） 心エコー検査：正常（2013/03/28） 左室駆出率：65% 肝炎血清検査：陰性 2013/04/02，休薬していたイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を中止した。腹水の転帰は軽快であった。 処置として，ursodeoxycholic acid 300 mg 1 日 3 回，furosemide 20 mg/日，spironolactone 50 mg/日を投与した。Defibrotide 358 mg（6 時間ごと）を静注ボーラス投与した（2013/05/02～2013/06/18）。日々の体重チェック，摂食および排泄の厳密な管理が実施された。 2014/05/19，VOD/SOS は回復した（後遺症あり）。
	治験担当医師の見解	腹水：治験薬と関連あり，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	腹水：治験薬と関連あり，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	病歴	腹痛，大腸炎
	併用薬	paracetamol，aciclovir，colecalciferol，docusate sodium，heparin，leuprorelin acetate，lorazepam，morphine sulfate，norethisterone acetate，nystatin，clotrimazole, oxycodone, multivitamins, sulfamethoxazole/trimethoprim, ranitidine hydrochloride

1.9. 被験者 ID 10021026 安全性参照番号 2013149700

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腹水
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/ m^2/cycle，2012/02/01～2013/05/06
女・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人女性。 2013/02/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。2 サイクルの投与が完了し，骨髄芽球は 70%減少した。 2013/03/25，腰椎穿刺で中枢神経系の再発が認められた。 2013/04/19，放射線療法を実施した。 2013/04/22，Cycle 3 の投与を開始した。 2013/05/13，腹部膨満，腹水，腹痛，悪心，嘔吐，下痢，経口摂取の減少，痙攣を伴う 1 日最高 4 回の軟便，週に 3，4 回の嘔吐がみられたため，入院した。診察では腹部膨満による圧痛がみられた。バイタルサインは基準値内であった。腹部および胸部 CT 検査で腹水および体液量過剰がみられたが大腸炎はみられなかった。また，門脈周囲浮腫および門脈拡張がみられた。腎臓は片方が縮小し，もう片方が肥大していた。胸水がみられた。 2013/05/14，ドップラー超音波検査で肝静脈血流波形の平坦化と，門脈本幹の軽度血流低下がみられた。消化器専門医は，過去に診断されていなかった基礎疾患の肝臓病の可能性もあるが，静脈閉塞症を発症している可能性が高いと診断した。肝機能検査値は基準値内であったが，臨床症状から静脈閉塞症が示唆された。治験担当医師は，静脈閉塞症の確定診断には至っていないが，その可能性はあると判断した。 2013/05/15，インターベンショナルラジオロジーによる穿刺が行われ，腹水が 3L 排液された。腹水を検査した結果，血清－腹水アルブミン濃度勾配（SAAG）が 1.9 と，門脈圧の亢進が認められた。さらに，腹水の培養検査，細胞学的検査，フローサイトメトリーも実施された。培養検査で増殖はみられず，細胞学的検査およびフローサイトメトリーで悪性細胞はみられなかった。肝生検の実施が検討されたが，侵襲性があることや，インターベンショナルラジオロジー後に症状が改善していること，また，肝機能検査値が安定していたため，肝生検は見送られた。 2013/05/16，腹水の再貯留を予防するため spironolactone 100 mg/日および furosemide 20 mg/日の投与が開始された。 2013/05/18, 依然として腹水はグレード 2 であったが穿刺後に改善がみられ，腹痛が回復したため，患者は退院した。 2013/05/20，ドップラー腹部超音波検査で，肝静脈波形のわずかな平坦化がみられたが逆流はみられなかった。肝機能検査値は基準値内であった。 2013/05/29，画像検査で静脈閉塞症を疑う所見は確認されず，グレード 2 の腹水を根拠に静脈閉塞症と確定することはできなかった。重篤な有害事象名は腹水と報告され，発現日は 2013/05/13，重篤性は入院/入院期間の延長と報告された。治験薬と腹水は関連ありと判断された。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は一時中断，その後中止された。 2013/07/21，腹水は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	中枢神経再発
	併用薬	aciclovir，salbutamol，allopurinol，chlorhexidine，prochlorperazine edisylate，famotidine，hydrochlorothiazide，labetalol hydrochloride，aluminium hydroxide /diphenhydramine hydrochloride/lidocaine hydrochloride/magnesium hydroxide，magnesium oxide，atovaquone，metformin，insulin aspart，nystatin，ondansetron hydrochloride，potassium chloride，senna

1.10. 被験者 ID 10021029 安全性参照番号 2013096479

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	血小板減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/03/11～2013/04/22
男・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人男性。 2013/03/11，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。1 回目のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与の忍容性は良好で，有害事象は認められなかった。 ベースライン時の血小板数（基準値：155,000～410,000）は 82,000/μL で CTCAE v3.0 グレード 1 であった。 2013/03/18，Cycle 1 Day 8 の投与のため来院した。血小板数は 16,000/μL で CTCAE v3.0 のグレード 4 であった。グレード 4 の血小板減少症は重篤な有害事象であった。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されなかった。 2013/04/01，血小板減少症はグレード 2 に回復し，グレード 4 の血小板減少症は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	なし
	併用薬	aciclovir，allopurinol，trimethoprim/sulfamethoxazole，oxycodone

1.11. 被験者 ID 10031006 安全性参照番号 2013166367

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/03/22～2013/05/31
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/03/22，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 外来で血小板輸血を受け，輸血完了後に発熱を呈した。 2013/5/29，発熱性好中球減少症のため入院した。 尿検査：異常なし（2013/05/29），胸部 X 線検査：前回検査から改善（2013/05/29）。 発熱性好中球減少症に対し vancomycin 1 g が点滴静注された。 2013/05/31，イノツズマブ　オゾガマイシンが 1 回投与された。 2013/06/04，発熱性好中球減少症は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	多発性硬化症，発熱性好中球減少症
	併用薬	aciclovir，sulfamethoxazole，trimethoprim，nystatin，pantoprazole，colecalciferol，paracetamol，vitamins nos

1.12. 被験者 ID 10031008 安全性参照番号 2014072008

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肝不全，静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/10/18～2013/12/05
男・5[redacted]歳 アジア人	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人男性。サルベージ療法歴として Hyper-CVAD 療法（cyclophosphamide，vincristine，doxorubicin，dexamethasone）+ methotrexate および imatinib mesylate 髄腔内投与（modified Larsons）（04/13 頃［実施年未報告］），HIDAC（高用量 cytarabine）×1 サイクル（2013/08/09）を有していた。 2013/09/23，骨髄生検形態学的検査（BMBP）で，急性リンパ性白血病の持続が認められた。 2013/10/18，四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することとなり，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。 完全寛解が認められ，移植の前処置（2014/01/31 開始）として cyclophosphamide の投与と全身放射線照射を受けた。 2014/02/07，末梢血幹細胞移植を受けた。 2014/02/19，VOD/SOS および肝不全が発現した。 VOD/SOS に対する治療として lactulose 20 g 1 日 3 回，refaximin 550 mg 1 日 2 回の投与が行われた。 2014/02/24，患者は急性肝不全および VOD/SOS の疑い（治験担当医師判断）により死亡した。 <検査結果> 2013/10/08（試験開始前）：AST 26，ALT 41，総ビリルビン 0.5 2013/12/11（試験終了時）：AST 34，ALT 18，総ビリルビン 0.6 2014/02/22：AST 410，ALT 311，ビリルビン 34.2 2014/02/23：AST 387，ALT 292，ビリルビン 33.5 2014/02/24：AST 281，ALT 296，総ビリルビン 35.2 死因は骨髄移植/末梢血幹細胞移植，急性肝不全または VOD/SOS の可能性，B 細胞性リンパ腫と報告された。剖検は実施されなかった。 併用被疑薬は移植前処置として投与した cyclophosphamide であった。
	治験担当医師の見解	肝不全：治験薬と関連あり，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	肝不全：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，糖尿病，直腸周囲膿瘍，乾癬，膵部分切除を伴う壊死性膵炎，胃食道逆流性疾患
	併用薬	cyclophosphamide, filgrastim, ganciclovir, levoglutamide, insulin glargine, insulin lispro，lactulose，methylprednisolone，micafungin，ondansetron，pantoprazole，phytomenadione，piperacillin，rifaximin，insulin/lipid，ursodeoxycholic acid

1.13. 被験者 ID 10041005 安全性参照番号 2013075426

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/02/22～2013/08/22
女・5[redacted]歳 アジア人	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人女性。 2013/02/22，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/02/27，発熱性好中球減少症が発現し入院した。胸部 X 線検査で少量の胸水，左肺底部に無気肺とみられる線状陰影がみられた。 2013/03/01，Cycle 1 Day 8 の投与を受けた。好中球絶対数は 0.91 K/UL（基準値：1.7～6.70）で，39.5°C の発熱がみられた。 2013/03/02，尿培養：10,000 cfu/ml（Enterococcus 属）。 2013/03/04，好中球絶対数：0.40 K/UL（基準値：1.7～6.70）。 2013/03/08，好中球絶対数：0.59 K/UL。Cycle 1 Day15 の投与を受けた。 2013/03/18，好中球絶対数：1.05 K/UL。 2013/03/22，好中球絶対数：3.21 K/UL。 2013/03/04，午前から発熱はなく，発熱性好中球減少症は回復した。 治験担当医師は，発熱性好中球減少性は原疾患に起因して試験開始前から発現していた事象ではないと報告した。 2013/03/15 時点で，発熱の原因は特定されていなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧
	併用薬	lorazepam，prochlorperazine，diphenhydramine，zolpidem

1.14. 被験者 ID 10061001 安全性参照番号 2012153715

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	口腔障害，関節痛
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/05/17～2012/09/26
女・2[redacted]歳 アジア人	経過・処置	2[redacted]歳のアジア人女性。ヘルペス性病変の既往歴はなかった。 2012/05/17，難治性急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2012/06/12，好中球減少症（グレード 4）が発現した（非重篤な有害事象）。好中球数が回復するまでの 2 週間，Cycle 2 の治験薬投与は延期された。 2012/06/25，来院時に口腔病変の持続および左股関節痛が認められた。口腔病変は，舌の 1 ヵ所の隆起で発現したが，複数の口腔病変に進行した。同日，左股関節痛の疼痛管理および口腔病変のため入院した（～2012/06/27）。 患者は週 1 回の治験薬の投与を継続し，併用薬の変更はなかった。 好中球減少症および重篤な有害事象が回復する（2012/06/28）まで治験薬は投与されなかった。 2012/06/27，左股関節痛は鎮痛薬の投与でベースライン時の状態まで回復した。 2012/06/28，好中球減少症が回復し，口腔病変がグレード 1 に改善した。 好中球減少症のため，Cycle 2 での投与量は 1.6 mg/m^2/cycle へ減量され，好中球減少症と，重篤な有害事象の口腔病変および左股関節痛の回復後に再開された（2012/06/28）。左股関節痛および口腔病変を理由とした減量は行われなかった。 2012/07，口腔病変は完全に回復した。
	治験担当医師の見解	口腔障害：治験薬と関連あり，関節痛：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	口腔障害：治験薬と関連あり，関節痛：治験薬と関連なし
	病歴	断続的な左股関節痛
	併用薬	hydromorphone hydrochloride，prochlorperazine edisylate，morphine sulfate，fluoxetine hydrochloride，diphenhydramine hydrochloride，lorazepam，ethinylestradiol/norelgestromin，dextromethorphan hydrobromide/doxylamine succinate/ephedrine sulfate/ethanol/paracetamol，potassium chloride，acyclovir，fluconazole，levofloxacin，oxycodone hydrochloride，sulfamethoxazole/trimethoprim，aluminium hydroxide/diphenidramine hydrochloride/lidocaine hydrochloride/magnesium hydroxide，filgrastim

1.15. 被験者 ID 10061002

1.15.1. 安全性参照番号 2013262825

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	トランスアミナーゼ上昇，精神状態変化，脱水
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/04/23～2013/08/13
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/04/23，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/06/04，精神状態の変化がみられたが，2013/06/06 に回復した。正確な原因は特定されなかった（鎮痛薬が精神状態の変化に関連していた可能性があったが，確定されなかった）。 2013/08/27，Cycle 5 の治験薬投与のために来院したが，精神状態の変化およびトランスアミナイティスが認められ治験薬を投与できなかった。特定看護師（ナースプラクティショナー）が肝臓の異常および持続性・再発性の精神状態変化に対する検査が必要と判断し，患者は入院した。入院時検査で尿路感染および脱水が確認された。頭部 CT 検査で異常は認められず，腹部超音波検査で軽度の肝外胆管拡張と軽度の肝内胆管拡張が認められた。トランスアミナイティスはグレード 3 の重篤な有害事象と判断され，2013/08/27 から 2013/09/18 まで持続した。尿路感染は非重篤と判断された。尿路感染および脱水に対し抗生物質（trimethoprim/sulfamethoxazole）が投与され，補液も投与された。2013/08/31 にトランスアミナイティスに対し neomycin 600 mg/日が投与され，高アンモニア血症に対し 500 mg 1 日 1 回経口投与された。 精神状態はベースライン時の状態までは回復していなかったものの，回復が認められ，2013/09/01 に患者は高度看護施設へ移った。精神状態変化は非重篤と判断された。退院時，精神状態変化を起こした原因は不明であった。 2013/09/10，看護施設への入所から 9 日後，患者は夜間に転倒した。ベッド近くの床で発見され，患者は転倒したことを思い出せなかった。後になって，患者は転倒した前夜に zolpidem tartrate 10 mg の服薬を再開し，肩痛のため oxycodone 15 mg を服薬したと述べた。抗生物質の投与が開始され，静脈内輸液が行われた。 2013/09/11，患者の精神状態は治療によりベースラインの状態まで改善したと考えられた（回復）。同日，尿路感染および脱水も抗生物質の追加投与により回復した。 2013/09/13，トランスアミナイティス，アルカリホスファターゼ増加のため入院した。 2013/09/18, AST はグレード 1 に回復し，治験薬の休薬から徐々に改善した。 2013/08/13 以降，患者の健康状態が悪化したため治験薬は投与されなかった。イノツズマブ　オゾガマイシンは有害事象により中止されたのではなく，患者の全般的状態の悪化に関連して中止された。 2013/12/02，患者は疾患進行により死亡した。死亡に至った疾患進行は重篤な有害事象とは判断されなかった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	トランスアミナーゼ上昇：治験薬と関連あり，精神状態変化：治験薬と関連なし，脱水：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	トランスアミナーゼ上昇：治験薬と関連あり，精神状態変化：治験薬と関連なし，脱水：治験薬と関連なし
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病，白室脳症，再発性尿路感染，慢性右下肢感覚運動消失，便失禁，尿失禁
	併用薬	oxycodone，aciclovir，calcium phosphate/calcium sodium lactate/ergocalciferol, colecalciferol, gabapentin, levofloxacin, lidocaine, trimethoprim/sulfamethoxazole

1.15.2. 安全性参照番号 2013267200

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腹水
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/04/23～2013/08/13
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。高アンモニア血症の既往歴はなかった。2012/08/27 から 2012/09/01 まで化学療法が実施され，これにより 2012/09 に白質脳症が発現していた。 2013/04/23～2013/08/13，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンが点滴静注された。最終投与は 2013/08/13 に行われ，治験薬の投与中止は 2013/09/19 に決定された（2013/08/13～2013/09/19 は未投与）。 2013/09/10 から 2013/09/11 まで精神状態変化のため入院し，精神状態変化は 2013/09/11 に回復していた。 2013/09/13，トランスアミナイティス，アルカリホスファターゼ増加，総胆管拡張，顕著な腹痛，悪心，嘔吐のため患者は入院した。重篤な有害事象として「腹水」が報告された。腹部超音波検査で腹水が認められ，側副血管および腹水の所見を伴う肝エコー像等から肝硬変が示唆された。持続的な肝外胆管拡張はやや縮小したのみで，正常な変化であることが示唆された。肝内胆管拡張なし，胆嚢は正常とみられ，中程度の腹水および右胸水が直近の腹部 CT 検査時と同様にみられた。 2013/09/14，腹部・骨盤部 CT 検査で腹水および大量の腹部血腫がみられた。 2013/09/16，腹部超音波検査で体液貯留が認められた。 2013/09/18，トランスアミナイティスはグレード 1 に回復した。 2013/09/24，患者は退院した。 アンモニア値は 2013/09/21 に 79，2013/09/24（退院日）に 45，総ビリルビンは 2013/09/19 に 2.4 mg/dL，2013/09/24（退院日）に 2.4 mg/dL，アルカリホスファターゼは 2013/09/21 に 243 IU/L，2013/09/24（退院日）に 239 IU/L であった。腹水は持続したため，転帰は未回復であった。 高アンモニア血症を考慮し，neomycin の投与が継続された。 治験担当医師によると，患者の状態は安定していた。2013/08/23 時点で，患者の寛解状態は継続していた（骨髄穿刺検査）。 2013/12/02，患者は死亡した。死因は疾患進行であった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病，化学療法に続発した白質脳症，再発性複雑性尿路感染，胃バイパス術に続発したビタミン群欠乏，便失禁および尿失禁（二輪車事故に続発），二輪車事故に続発した慢性右下肢感覚運動消失
	併用薬	aciclovir，calcium phosphate，calcium sodium lactate/ergocalciferol，colecalciferol，gabapentin，levofloxacin，lidocaine，neomycin，sulfamethoxazole，trimethoprim，oxycodone

1.16. 被験者 ID 10061006

1.16.1. 安全性参照番号 2013316553

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腫瘍崩壊症候群
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/10/31～2013/11/13
男・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人男性。 2013/10/31，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。初回投与前のクレアチニン値は 2.08 mg/dL，BUN，リン酸塩，カルシウムの値は基準値内であった。投与開始前に珈琲色の吐物が 1 回みられたが，臨床経過およびヘマクリット値が安定していたことから，上部消化管出血は除外された。経過観察により嘔吐は回復した。 初回投与後 24 時間以内に，高カルシウム血症，高尿酸血症，高リン酸塩血症が発現し，クレアチニンが 3.12（単位未報告）に増加した。これらの事象は腫瘍崩壊症候群と考えられた。入院を要した（発現日は 2013/11/02）。さらに腫瘍崩壊および重症全身浮腫と関連する急性尿細管壊死（重篤な有害事象と判断されず）が発現した。 処置として，腫瘍崩壊症候群に対し静脈内輸液，rasburicase および allopurinol の投与が行われた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量の変更は行われなかった。腫瘍崩壊症候群に関連して尿酸値およびリン酸塩値の上昇がみられた。尿酸値が 11 mg/dL であったため 2013/11/01 に rasburicase 6 mg が投与された。また，化学療法に加えて allopurinol が投与された。 ＜検査結果＞2013/11/02 カルシウム（基準値：8.9～10.2）：10.4 mg/dL， クレアチニン（基準値：0.51～1.18）：3.08 mg/dL， リン酸塩（基準値：2.5～4.5）：5.8 mg/dL， BUN（基準値：8～21）：37 mg/dL， 尿酸（基準値：3.4～7.0）：11.2 mg/dL 2013/11/03，腎不全が発現した。腎不全は腫瘍崩壊症候群に続発したため，腫瘍崩壊症候群から独立した個別の重篤な有害事象と判断されなかった。重症全身浮腫は入院中に発現し，経過観察された。 2013/11/08，重症全身浮腫は回復した。 治験担当医師は，高カルシウム血症，高尿酸血症，高リン酸塩血症，急性腎不全は腫瘍崩壊症候群が原因である可能性が最も高いと判断した。 2013/11/13，腫瘍崩壊症候群は回復した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された（中止後に再投与されなかった）。腫瘍崩壊症候群は投与中止の理由とはならなかったが，腫瘍崩壊症候群の回復後に再投与されなかった。 腫瘍崩壊症候群に関連する臨床検査値が回復したため，退院時に allopurinol および sevalamer の投与は中止された。 2013/12/21，患者は死亡した。死因は疾患進行であった。治験担当医師によると，死因（疾患進行）は独立した個別の重篤な有害事象ではなかった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	珈琲色吐物，膵炎
	併用薬	aciclovir，2% chlorhexidine gluconate，fluconazole，meropenem，omeprazole，fentanyl，lorazepam，ondansetron，oxycodone hydrochloride

1.16.2. 安全性参照番号 2013336430

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/10/31～2013/11/13
男・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人男性。 2013/10/31，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/11/13，Cycle 1 Day 15 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受け，同日に退院した。 2013/11/15，自宅で 102.3°F（39.06°C）の発熱がみられたため，検査および治療のため救急外来を受診した。発熱性好中球減少症のため入院した。コアグラーゼ陰性ブドウ球菌性菌血症が認められたが，治験担当医師は，独立した個別の重篤な有害事象ではないと報告した。 ＜検査結果＞ 白血球数（基準値：4.3～10.0）：＜0.10 K/μL（2013/11/15）（白血球数不足で分画検査実施できず）。 処置として，発熱性好中球減少症に対し vancomycin および cefepime の投与，ならびに fluconazole および valacyclovir の予防投与が行われた。 患者は入院中，複数の感染症（カンジダ血症，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌性菌血症，侵襲性副鼻腔および肺アスペルギルス症）を併発した。 治験担当医師は，カンジダ血症，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌性菌血症，侵襲性副鼻腔および肺アスペルギルス症は独立した個別の重篤な有害事象ではないと判断した。患者は，侵襲性真菌性疾患に対する顆粒球輸血を含むこれらの感染症の治療を受けるため転院した。 2013/12/12，入院中の骨髄検査で芽球が 90%であったため，試験を中止した。 2013/12/14，退院した。退院時処方は経口抗生物質であった。退院時，好中球減少症がみられた。発熱性好中球減少症の転帰は未回復であった。 2013/12/21，患者は死亡した。死因は発熱性好中球減少症ではなく，疾患進行と報告された。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性尿細管壊死，重症全身浮腫，珈琲色吐物，膵炎，腎不全
	併用薬	acyclovir，chlorhexidine gluconate，fluconazole，meropenem，omeprazole，fentanyl，lorazepam，ondansetron hydrochloride，oxycodone hydrochloride

1.17. 被験者 ID 10111002 安全性参照番号 2013366580

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	血小板減少症，鼻出血，好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/10～2014/02/25
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。出血傾向や出血障害の既往歴はなかった。 2013/11/26，グレード 2 の好中球減少症が発現した。 2013/11/29，好中球減少症はグレード 3 になった。 スクリーニング検査が実施された。 ベースライン時の全血球計算（2013/11/29） 白血球数 1.9 K/μL，赤血球数 4.28 M/μL，ヘモグロビン 13.3 g/dL，ヘマトクリット 39.0%, 血小板数 38 K/μL, 好中球 68.0%, リンパ球 31.3%, 単球 0.6%, 好酸球 0.0%，好塩基球 0.1% 2013/12/10，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/12/14，好中球減少症はグレード 4 になった。グレード 4 の血小板減少症が発現した。鼻出血が認められた。 2013/12/15，グレード 3 の鼻出血を伴う重要な血小板減少症のため救急治療センターに入院した。血小板輸血および舌出血の経過観察となった。また，疼痛を伴う潰瘍性病変が舌に認められた。入院時，脈拍数 130 の頻脈が認められた。入院から 1 時間以内に悪寒を伴わないグレード 1（38.8°C）の発熱がみられたが，すぐに回復した。鼻出血は回復した。 治験担当医師は，疼痛を伴う舌の潰瘍性病変は重篤な有害事象ではないと報告した。 ＜検査結果＞（2013/12/15） 血液培養検査：陰性, 舌病変のヘルペスウイルス培養検査：陰性, 胸部 X 線（正面＋側面）：陰性，心肺変化の所見なし, MRSA：陰性, 白血球数（基準値：3.6～10.1）：0.5 K/μL, 血小板数（基準値：150～340）：10 K/μL。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されなかった。積極的非経口抗生物質療法が ceftazimide の投与から開始され，その後，aztreonam, levofloxacin，vancomycin へ切り替えられた。また，輸血による支持療法も実施された。治験担当医師は併用薬に被疑薬はないと報告した。 2013/12/18，退院した。臨床的に安定し症状はなかった。退院前 72 時間超にわたり発熱はなかった。 2014/01/14，血小板減少症および好中球減少症は回復した（後遺症あり）。
	治験担当医師の見解	血小板減少症：治験薬と関連あり，鼻出血：治験薬と関連なし，好中球減少症：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	血小板減少症：治験薬と関連あり，鼻出血：治験薬と関連あり，好中球減少症：治験薬と関連あり
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病再発，フィラデルフィア染色体陽性，ヘルペス性口内炎，化学療法に続発した一過性脳虚血発作，化学療法に続発した両下肢血栓症，化学療法に続発した急性膵炎，直腸周囲尖圭コンジローマ，アデノウイルス感染，BK ウイルス感染，BK ポリオーマウイルス感染による出血性膀胱炎
	併用薬	famotidine，granisetron，macrogol

1.18. 被験者 ID 10111003 安全性参照番号 2014023183

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/30～2014/02/10
男・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人男性。 2013/12/23，治験のスクリーニング検査のため骨髄生検/穿刺が実施された。その結果，末梢血塗抹標本から貧血，血小板減少症，B 細胞性リンパ性白血病（芽球 19%）が認められ。右後腸骨稜からの骨髄穿刺塗抹標本および凝固骨髄組織切片標本（clot section）は診断に不適であった。骨髄生検部位（右後腸骨稜部）に蜂巣炎が認められた。 2013/12/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。また，右腸骨稜部蜂巣炎のため vancomycin HCL 1.5 g（24 時間ごと）の点滴静注が 2013/12/30 から 2014/01/14 まで行われた。vancomycin HCL の投与は 2014/01/15 に同じ投与量で再開された。 2014/01/18，発熱性好中球減少症が発現し，救急治療センターに入院した。入院時，98.6°F の発熱が認められた。血小板減少症および貧血も認められたが，これらの事象は治験担当医師によって非重篤と判断された。発熱性好中球減少症は同日回復した（後遺症あり：後遺症は好中球減少症の持続と報告された）。 救急治療センターでの発熱性好中球減少症に対する処置は Ancef および Fortaz の単回投与であった（その後 meropenem および vancomycin に切り替えられた）。 2014/01/20，治験の骨髄生検が中止された。 2014/01/27，治験の骨髄生検が再度中止された。 2014/02/03，Cycle 2 Day1 のイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されなかった。併用被疑薬の vancomycin の投与量も変更されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	輸血中の急激な発熱（最高 101°F），胆石症を伴う急性胆嚢炎，胆石，幹細胞移植，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病，両下肢深部静脈血栓症（下大静脈フィルター留置術後状態），本態性高血圧症，痔核，高脂血症，上腸間膜動脈血栓症，ビタミン D 欠乏，ケトアシドーシスを伴う二次性糖尿病
	併用薬	acyclovir，glucose oxidase/lactoferrin/lysozyme/peroxidase，gabapentin，magnesium，clotrimazole，posaconazole，potassium chloride，lorazepam，metoprolol tartrate

1.19. 被験者 ID 10111004

1.19.1. 安全性参照番号 2013366603

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	血小板減少症，好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/09～2014/05/12
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2013/12/02，スクリーニング検査で血小板数低値が認められた。 2013/12/09，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/12/10，白血球数の低値がみられた。 2013/12/11，血小板減少症が発現し，入院した。 2013/12/11，汎血球減少のため，入院期間の延長を要した。血小板および赤血球の補充療法が必要であった。 血小板数は治験薬投与開始前に 53,000/μL で，Cycle 1 Day1 に 15,000/μL に減少（グレード 4）し，その後 15,000～47,000/μL の範囲内で推移した。 白血球数は治験薬投与開始前に 4800/μL で，その後 500～2000/μL の範囲内で推移し，Cycle 1 第 10～12 日にグレード 4 の白血球数がみられた。 MRSA，VRE，真菌培養，脳脊髄液培養，グラム染色，抗酸菌培養・染色，クロストリジウム･ディフィシレ検査が実施されたが，いずれも陰性であった。その他の臨床検査の結果は， 血小板数（基準値：150～340×10^9/L）：15×10^9/L（2013/12/11），31×10^9/L（2014/01/02） 赤血球数（基準値：4.01～5.29×10^{12}/L）：2.68×10^{12}/L（2013/12/11）， 白血球数（基準値：3.6～10.1×10^9/L）：0.8×10^9/L（2013/12/16），5.9×10^9/L（2014/01/02） 2013/12/16，好中球減少症が発現し，入院期間の延長を要した。 2013/12/19，感染予防のため meropenem，mepron，micafungin，acyclovir，血圧管理のため lisinopril，metoprolol，amlodipine の投与が継続されていた。 治験担当医師によると，輸血および血小板輸血が行われる予定で，モニタリングが継続される予定であった。 2013/12/23，Cycle 1 Day15 の 0.5 mg/m^2 の投与が行われた。次回は 2014/01/06 に同じ投与量で Cycle 2 Day1 の投与が行われる予定であった。 処置として，血球減少に対し血小板輸血および顆粒球コロニー刺激因子が投与された（2014/01/02 に中止）。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量の変更はなかった。 併用薬に被疑薬はないと報告された。 2013/12/31，血小板減少症および好中球減少症は回復した（後遺症あり）。患者は退院した。
	治験担当医師の見解	血小板減少症：治験薬と関連あり，好中球減少症：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	血小板減少症：治験薬と関連あり，好中球減少症：治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症，高血圧，高脂血症，痔核，頚部椎間板障害，胃炎，心筋梗塞
	併用薬	aciclovir，amlodipine，cefpodoxime，isosorbide mononitrate，atorvastatin，lisinopril，atovaquone，metoprolol，acetylsalicylic acid，micafungin，allopurinol，dexamethasone，clonidine，vincristine，meropenem

1.19.2. 安全性参照番号 2014194547

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/09～2014/05/12
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病の既往歴を有する。幹細胞移植歴はなく，白血病に対し dexamethasone（10 mg/m^2/日）の投与を受けていた。 2013/12/09，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 イノツズマブ　オゾガマイシンの 6 サイクル（2013/12/09～2014/04/28）の投与を完了し，完全寛解に至った。 2014/06/09，患者は肺炎のため入院した。 2014/06/12，維持療法のため ponatinib が投与され，aspirin 81 mg と ponatinib の併用投与となった（～2014/07/17）。 2014/06/18，骨髄生検の結果，骨髄中の白血病芽球は 70%を超え，白血病の再発が認められた。LDH 値が悪化し始めた。 2014/06/23，急性リンパ性白血病に対し dexamethasone 10 mg/m^2 1 日 2 回が投与された。腹水とともに，肝機能検査値の悪化がみられた。 2014/07/04，精神状態の変化が認められた。CT 検査では，腫瘤病変や頭蓋内出血はみられなかった。 2014/07/09，超音波検査にて腹水が認められ，門脈に血流がみられず，静脈閉塞症が示された。 2014/07/10，静脈閉塞性肝疾患が発現し，患者は入院した。 ＜検査結果＞ LDH：663 IU/L（2014/02/17，投与中），1157 IU/L（2014/04/28，試験終了時），1077 IU/L（2014/06/11，ponatinib 開始時），2229 IU/L（2014/06/23，ponatinib 休薬），2648 IU/L（2014/07/09，最新）， ALT（基準値：7～56）：102 IU/L（2014/07/10）， AST（基準値：15～46）：72 IU/L（2014/07/10）， アルカリホスファターゼ（基準値：38～126）：118 IU/L（2014/07/10）， ビリルビン（基準値：0.2～1.3）：2.1 mg/dL（2014/06/09），9.9 mg/dL（2014/07/10）， 絶対好中球数（基準値：1.9～6.0）：0.4×10^9/L, 血小板数（基準値：150～340）：90×10^9/L。 肝生検（2014/06/23）：軽度の混合小滴性・大滴性脂肪性肝炎，中等度のヘモジデリン沈着症，軽度の胆汁うっ滞，門脈周囲（軽度）および細胞周囲（中等度）の線維化，類洞うっ血。 5%超の体重増加（2014/06/11）：77.3 kg［化学療法の最終サイクル（Cycle 6 Day1）前のベースラインの 2014/04/21：73.1 kg］。2014/07/10 の現在の体重 81.4（単位未報告）。 腹部超音波検査（2014/07/16）：門脈内の順行性血流，胆嚢内胆泥。超音波ガイド下穿刺（2014/07/24 および 2014/07/27）：大量の腹水。門脈血栓症（個別の重篤な有害事象として報告されず）が発現したため，血流改善のため defibrotide が投与された。腹水とともに高ビリルビン血症が依然としてみられた。 門脈血栓症は肝静脈閉塞症の診断に含まれるため，個別の重篤な有害事象としては報告されなかった。肝静脈閉塞症の治療のため defibrotide（6.25 mg/kg，6 時間ごと）が 2014/07/10 から 2014/07/21 まで投与された。

		臨床経過で，珈琲残渣様吐物がみられた。 2014/07/26，両側性肺炎が発現し，集中治療室に搬送された。気管支鏡検査および挿管が実施された。 2014/07/28，患者は死亡した。両側性肺浸潤による呼吸不全を伴う末期急性リンパ性白血病がみられた。剖検は実施されなかった。死因は肺炎/感染症と報告された。死亡前の静脈閉塞性肝疾患の転帰は未回復であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，胃炎，痔核，頚部椎間板障害，心筋梗塞，高脂血症，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症，女性化乳房，薬剤性紅斑性皮疹，不安定狭心症，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病再発
	併用薬	aciclovir，amlodipine，acetylsalicylic acid，ponatinib，colecalciferol，isosorbide mononitrate，atorvastatin，metoprolol tartrate，ponatinib，dexamethasone，meropenem，micafungin，atovaquone，lisinopril，clonidine

1.20. 被験者 ID 10111006

1.20.1. 安全性参照番号 2013374848

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/30～2014/02/10
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。 患者は 2013/07 に前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病を発症し，初めに Hyper-CVAD 療法（cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone）を受けた。第 1A および 1B サイクル終了後，敗血症性ショックが発現し，ICU への入室が必要となり，挿管が行われた。Cycle 2 に進んだが，治療抵抗性がみられ，原疾患は継続した。治療を強化するため治験実施医療機関へ紹介され，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けることとなった。 2013/12/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 夜に帰宅したとき，高熱がみられたため，救急外来を受診した。その際，体温が 41℃であったため，患者は一晩入院した。 血液培養検査が実施され，抗生物質（vancomycin および fortaz）の投与が開始された。抗生物質の投与開始前に熱は下がっていた。患者の姉妹によると，患者の状態は安定していた。抗生物質の投与および経過観察による治療を継続するため病院に搬送された。 その他の処置として，sulfamethoxazole/trimethoprim 1 錠 1 日 2 回経口投与（2013/12/30 以降，土曜日および日曜日）が行われた。 有害事象名は発熱性好中球減少症と報告された。治験担当医師は，血液培養検査の結果は陰性で，発熱の原因は不明であったが，治験薬による可能性が考えられると報告した。 ＜検査結果＞ 好中球数：36.0%（スクリーニング時の 2013/12/19），5.0%（Cycle 1 Day1 の 2013/12/30），5.0%（退院時の 2014/01/02），50%（退院後の 2014/01/06）。 2014/01/02，患者は発熱性好中球減少症から回復し，同日退院した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	ステロイド誘発性 2 型糖尿病，両側性結膜水腫
	併用薬	aciclovir，allopurinol，amlodipine，artificial tears，wool fat，levofloxacin，magnesium oxide，erythromycin，pantoprazole，hydroxycarbamide，metformin

1.20.2. 安全性参照番号 2014139442

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/30～2014/02/10
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	ヒスパニック系の 2[redacted]歳男性。 患者は過去に急性リンパ性白血病に対し Hyper-CVAD 導入療法［cyclophosphamide，vincristine，doxorubicin，dexamethasone，methotrexate（髄腔内投与），cytarabine（髄腔内投与）］を受けたが，奏効しなかった。 2013/12/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を完了し，完全寛解に至った。投与終了時の来院日は 2014/03/05 であった。 2014/03/09，HLA 適合姉妹からの同種幹細胞移植のため入院した。移植前処置として全身放射線照射およびエトポシドの投与が行われた。投与に対する忍容性は良好で，有害事象は発現しなかった。 2014/03/24，39.3°C の発熱がみられた。発熱は重篤な有害事象の基準を満たしていなかった。 2014/03/26 および 2014/03/28，右上腹部痛がみられた。 移植から 10 日目に静脈閉塞性肝疾患の症状がみられるようになり， 2014/03/28 に defibrotide の試験（08102）に登録された。同日（2014/03/28）に静脈閉塞性肝疾患が発現した。defibrotide (6.25 mg/kg) 6 時間ごとの投与が合計 40 日間実施された。 ＜検査結果＞ 5%以上の体重増加：184.4 kg（2014/03/27）。 ビリルビン増加（2 mg/dL 以上）：2.3 mg/dL（2014/03/28）， 2014/03/30，移植に対して，生着の徴候が認められ，白血球数は 1000 を上回った。 2014/04/01，絶対好中球数 0.7 K/μL（> 0.5 K/μL）。 2014/05/02，超音波検査で逆流はみられなかった。同日に defibrotide の投与は中止された。 静脈閉塞性肝疾患に加え，移植後の合併症として，静脈閉塞性肝疾患に続発する非乏尿性急性腎不全・損傷，急性尿細管壊死が認められた。 2014/05/02，静脈閉塞性肝疾患は回復した。 2014/05/09，退院した。静脈閉塞性肝疾患の状態は良好であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	病的肥満，糖尿病
	併用薬	ursodeoxycholic acid，micafungin，acyclovir，dalfopristin/quinupristin，cefepime，tacrolimus，insulin，sirolimus

1.21. 被験者 ID 10111007 安全性参照番号 2014002606

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/30～2014/04/14
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。 患者の原疾患は治療抵抗性であり，直近の Hyper-CAVD 療法パート A によるサルベージ療法施行後も白血病の持続がみられ，本試験に登録された。 2013/12/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。朝の起床時の体温は 38℃であり，入院を要する発熱性好中球減少症が発現した。 2013/12/31，救急外来を受診し，発熱性好中球減少症のため入院した。 ＜検査結果＞ 好中球絶対数：0.5×10^9/L（2013/12/30）， 体温：102.2°F（39℃）まで上昇（2013/12/30）， 血液培養検査：陰性（2013/12/31）， PCR 法による呼吸器ウイルス検査：ライノウイルス陽性（2013/12/31）， 尿培養検査（基準値：<1000 CFU/ML）：< 1000 CFU/ML（2013/12/31）， PCR 法によるサイトメガロウイルス［基準値：<500 copies/ML（ウイルス量検出限界未満）］：<500 copies/ML（2013/12/31）， 胸部 X 線（正面および側面）：所見なし（2013/12/31）， 感染症検査：ライノウイルス陽性（鼻洗浄液）， 発熱性好中球減少症に対する処置として，cefazolin および ceftazidime が経験的治療として投与された。また，生理食塩液による補液が行われ，発熱に対し acetaminophen（頓用）が投与された。治験担当医師は cefazolin および ceftazidime による広域スペクトル抗菌薬のほか，bactrim，acyclovir，voriconazole の予防投与を継続する予定であった。 2014/01/01，体温は 98.24°F（36.8°C）まで下がった。発熱はみられず，発熱の訴えもなかった。発熱性好中球減少症は 2014/01/01 に回復した。 次回のイノツズマブ　オゾガマイシン投与予定日は 2014/01/06 であった。本事象に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されず，投与継続中であった。治験担当医師によると，第 2 週の投与の忍容性は良好で，有害事象は再発しなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病，同種幹細胞移植，真菌性肺炎，気管支炎
	併用薬	dronabinol，lorazepam，escitalopram，allopurinol，alprazolam，ursodeoxycholic acid，voriconazole，aciclovir

1.22. 被験者 ID 10111012

1.22.1. 安全性参照番号 2014045035

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性膵炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/01/23～2014/05/14
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2014/01/23，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/02/11，急性膵炎が発現し入院した。患者は 38.1℃ の発熱を呈し，腹部中央の軽度～中等度の腹痛を訴えた。 ＜検査結果＞ アミラーゼ（基準値：30～120 IU/L）：131 IU/L（2014/02/11）， LDH（基準値：313～618 IU/L）：679 IU/L（2014/02/11）， リパーゼ（基準値：23～300 IU/L）：635 IU/L（2014/02/11）， 好中球絶対数（基準値：1.9～6.0×10^9/L）：1.4×10^9/L（2014/02/11）， 白血球数（基準値：3.6～10.1×10^9/L）：2.1×10^9/L（2014/02/11）。 腹部 X 線検査（2014/02/11）：少量の腸内ガス， 胸部 X 線検査（2014/02/11）：急性肺疾患なし， 腹部超音波検査（2014/02/12）：膵臓は十分に描出されず。 合併症のない膵炎に対し，超音波検査の感度は十分でなかった。本事象に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されなかった。 急性膵炎に対する処置として抗生物質が投与された。Baraclude の投与が中止された。清澄流動食が提供され，静脈内輸液が行われた。酵素検査が逐次行われ，臨床経過の観察が行われた。 2014/02/13，疼痛は次第に消失した。 2014/02/14，患者は急性膵炎から回復し，退院した。退院時のリパーゼおよびアミラーゼは基準値内であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	paracetamol，aciclovir，allopurinol，lorazepam，atovaquone，entecavir，esomeprazole，ondansetron，paracetamol

1.22.2. 安全性参照番号 2014144145

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	第 2 原発性悪性疾患，急性骨髄性白血病
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/01/23～2014/05/14
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。2005 年より急性リンパ性白血病を有していた。適合非血縁の臍帯血移植（生着不全，自家造血回復）後に再発した。 2014/01/23，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/03/10～2014/04/03，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌性菌血症，B 型インフルエンザ，肺炎を発症した。Cycle 4 の治験薬の投与後に移植が予定されていた。 2014/05/14，移植前評価のため骨髄生検を実施した結果，芽球は 56%（基準値：0%）で，治験薬の投与と関連する急性骨髄性白血病が認められた。急性リンパ性白血病の所見はなかった。 2014/05/21，治験薬の投与と関連する急性骨髄性白血病のため，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を中止することが決定された。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与中止後，dasatinib および decitabine の投与が開始された。 2014/06/04，骨髄生検の結果，芽球は 70%で，急性骨髄性白血病の持続が認められた。B 細胞性リンパ性白血病の所見はなかった。末梢血塗抹標本からは循環血中の芽球は 65%であった。 2014/06/14，細胞遺伝学的検査でフィラデルフィア染色体陽性の可能性が示されたため，dasatinib は 140 mg/日へ増量された。 2014/06/15，頭痛の持続により dasatinib は 70 mg/日へ減量された。 2014/06/18，dasatinib は 100 mg/日へ再度増量された。 頭痛の持続は非重篤な有害事象と判断された。dasatinib は 100 mg/日で投与された後，posaconazole の投与開始後に 100 mg 隔日投与に減量された。 posaconazole の投与は 2014/07/21 に開始された。また，感染症（ストレプトコッカス・ボビス）のため levofloxacin 750 mg/日の経口投与も行われた（2014/06/08～継続中）。 2014/08/12，末梢血中の芽球比率は依然として 59.0%であった。急性骨髄性白血病発症のためイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された。イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与日は 2014/05/14 であった。 急性骨髄性白血病は未回復であった。
	治験担当医師の見解	第 2 原発性悪性疾患：治験薬と関連あり，急性骨髄性白血病：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	第 2 原発性悪性疾患：治験薬と関連なし，急性骨髄性白血病：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，適合非血縁ダブル臍帯血移植（生着不全あり，自己造血回復）
	併用薬	entecavir，allopurinol

1.23. 被験者 ID 10111013 安全性参照番号 2014045026

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	ステノトロフォモナス性敗血症，好中球減少症，壊死性筋膜炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/01/28～2014/02/11
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック男性。 2014/01/28，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/02/11，重篤な有害事象として，入院期間の延長を要する好中球減少症が発現した。イノツズマブ　オゾガマイシンの 3 回目の投与が行われた。好中球減少症は急性リンパ性白血病および化学療法に続発したと考えられた。また，右膝の出血性関節症が発現した。治験担当医師は，出血性関節症は別の重篤な有害事象ではないと判断した。 2014/02/12，巨大なリンパ節腫大を伴う進行性疾患がみられ，疾患進行が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止され，clofarabine を中心とするレジメンが開始された。 2014/03/05，患者の状態は良好で，退院した。 2014/03/09，患者が来院し，膝痛，下肢痛，陰嚢腫脹，左眼の霧視を訴えた。膝痛，下肢痛，陰嚢腫脹，左眼の霧視は，感染症によるものであり，別の重篤な有害事象ではなかった。抗生物質が投与されたが，疼痛と腫脹は次第に悪化し，治療のため患者は別の病院へ転院した。入院時，グラム陰性菌血症性敗血症の発症のほか，重度の蜂巣炎，筋炎，壊死性筋膜炎が疑われた。vancomycin および meropenem の投与が開始され，生理食塩液のボーラス投与が行われた。患者は集中治療室に移送された。clindamycin および micafungin が追加投与され，免疫グロブリン静注療法も行われた。 2014/03/16，手術室に運ばれ挿管されたが施術後に抜管できなかった。血液培養検査で最終的に *Stenotrophomonas maltophilia* の増殖がみられたため，levofloxacin および sulfamethoxazole/trimethoprim が追加投与された。 術後 1 日目，患者の状態が悪化し始めた。患者は蘇生術を希望しておらず，2014/03/17 に死亡した。死因は *S. maltophilia* 菌血症/敗血症と報告された。剖検は実施されなかった。 最終観察時点での好中球減少症，壊死性筋膜炎，疾患進行の転帰は未回復であった。
	治験担当医師の見解	ステノトロフォモナス性敗血症：治験薬と関連なし，好中球減少症：治験薬と関連あり，壊死性筋膜炎：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	ステノトロフォモナス性敗血症：治験薬と関連なし，好中球減少症：治験薬と関連あり，壊死性筋膜炎：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病（B 細胞性リンパ性白血病）
	併用薬	aciclovir，allopurinol，glucose oxidase/ lactoferrin/ lysozyme/peroxidase，dosusate sodium，hydroxycarbamide，levofloxacin，esomeprazole，calcium acetate

2. B1931022 試験

2.1. 被験者 ID 10021002 安全性参照番号 2014031238

性別・年齢人種	重篤な有害事象名：（MedDRA 基本語）	腫瘍崩壊症候群
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/01/30～2014/02/13
女・4[redacted]歳アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人女性。 2014/01/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。 2014/01/31，尿酸値が 7.5 mg/dL から 11.2 mg/dL へ上昇し，腫瘍崩壊症候群が懸念された。慎重な観察を行うため患者は入院した。入院前に静脈内輸液および rasburicase 13.5 mg の投与が行われた。 ＜検査結果＞ 尿酸（基準値：2.9～7.9）：11.2 mg/dL（2014/01/31），2 mg/dL 未満（2014/02/03）。 被験者は腫瘍崩壊症候群の既往を有していたが，2013/11/10 に回復しているため，本事象は腫瘍崩壊症候群が悪化した病態ではなかった。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量の変更はなく，次回のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は Day 8（2014/02/06）に予定された。 sodium bicarbonate 37.5 mEq/L 点滴静注（2014/01/31 に 1 回）と rasburicase 13.5 mg 点滴静注（2014/01/31 に 1 回）が行われた。 2014/02/01，患者の状態は安定し，尿酸高値も回復したため，患者は退院した。腫瘍崩壊症候群は回復した。 腫瘍崩壊症候群の予防のため allopurinol 300 mg が経口投与された（2014/02/01～継続中）。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	白血球増加症，腫瘍崩壊症候群，手根管症候群，回転性めまい，尿路感染
	併用薬	未報告

2.2. 被験者 ID 10051001 安全性参照番号 2013307944

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	好中球減少性敗血症，静脈閉塞性肝疾患，敗血症性塞栓，脳膿瘍，多臓器不全
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/10/[redacted]～20[redacted]/10/[redacted]
男・4[redacted]歳 アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人男性。 移植後に発熱性好中球減少症および肺炎が発現したが，生着に伴い消失した。深在性真菌症は認められなかった。その他，肝機能検査値：AST および ALT は基準値。高ビリルビン血症：なし。GVHD（移植片対宿主病）：なし。腎機能低下あり（20[redacted]/06/[redacted]）。肺炎あり（20[redacted]/05/[redacted]）。20[redacted]/05/[redacted]の CT 所見：両上葉にうっ血による軽度の浸潤影と，両肺底部に間質性陰影あり。 20[redacted]/05/[redacted]，末梢造血幹細胞移植のため入院した。 20[redacted]/05/[redacted]，末梢造血幹細胞移植が実施された。同日，levofloxacin による薬疹と判断された発疹が発現したが，levofloxacin の投与中止直後に消失した。 20[redacted]/05/[redacted]，発熱性好中球減少症が発現したが，cefepime および vancomycin の投与と生着により改善した。 20[redacted]/05/[redacted]，呼吸困難の感覚を突然訴えた。急性心膜炎と診断されたが，生着に伴って改善した。 20[redacted]/06/[redacted]，GVHD を発症することなく退院した。 20[redacted]/08/[redacted]，再発のため入院した。 20[redacted]/08/[redacted]，化学療法のため他院へ転院した。転院後（20[redacted]/08/[redacted]～20[redacted]/10/[redacted]），好中球数は 500 未満となった。 投与開始5日前*，本試験のため入院した。 投与開始1日前*，本試験の同意説明文書に署名し，投与群 A に割り付けられた。 20[redacted]/10/[redacted]，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 の投与が開始された。白血球数 3500/mm^3，好中球数 35 μL。 投与開始3日後*，重要な事象は認められず，白血球数 300/mm^3，好中球数 30 ul。午後 09:00 頃，発熱が認められた。午後 11:30 までに体温は 39.5°C まで上昇した。好中球減少性敗血症が発現し，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与が中止された。 最終投与4日後*，paracetamol および hydrocortisone が投与されたが，体温は 39.0°C～40.0°C で推移した。血液培養で *Staphylococcus schleiferi*，メチシリン耐性ブドウ球菌（MRS），セレウス菌が検出された。 最終投与5日後*，発熱による意識障害がみられたため，頭部 MRI 検査が実施された。検査の結果，脳腫瘍および敗血症性塞栓症が認められた。体温は 39.0°C～40.0°C で推移した。白血球数は 200/mm^3，C-反応性蛋白（CRP）は 23.86 mg/dL。午後 1:00 頃に呼吸状態が悪化し，急性呼吸窮迫症候群と診断された。集中治療室で人工呼吸による管理が行われた。その後，無尿状態となったため，持続的血液透析濾過が開始された。感染症による多臓器不全と診断された。多臓器不全による心不全や敗血症性ショックは認められなかった。 meropenem 3 g/日，voriconazole 300 mg/日，vancomycin 2 g/日，amphotericin B 150 mg/日，hydrocortisone 200 mg/日の投与が開始された。また，敗血症性塞栓（グレード 4）および脳膿瘍（グレード 4）が発現し，医学的に重要と判断された。 最終投与6日後*，体温は 37.0°C～38.0°C であった。meropenem は 2 g/日へ減量され，vancomycin は 2.5 g/日へ変更され，voriconazole および amphotericin B の投与は中止された。 最終投与8日後*，体温は 36.0°C～37.0°C であった。vancomycin および hydrocortisone はそれぞれ 2 g/日および 150 mg/日へ変更された。 最終投与9日後*，体温は 37.0°C 未満であった。白血球数は 100/mm^3，CRP は

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		29.02 mg/dL であった。vancomycin は 1.5 g/日へ変更された。 最終投与11日後*，hydrocortisone は 100 mg/日へ変更された。 最終投与14日後*，体温は 36.0°C～37.0°C で推移した。hydrocortisone は 50 mg/日へ減量された。総ビリルビン 19.6 mg/dL，ALT 90 IU/L，GPT 60 IU/L であったことから，静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群と判断された。好中球減少性敗血症は軽快していたが，肝機能は徐々に悪化していた。CRP は 22.18 mg/dL，血小板数は 9000/mm^3 であった。持続的血液透析濾過が中止された。 最終投与15日後*，午前 02:00 に体温は 38°C まで上昇した。解熱が試みられ，acetaminophen の投与が開始された。患者の観察が継続された。腎機能障害が認められた。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）との相互作用を避けるため vancomycin および hydrocortisone の投与は中止された。血小板数は 11000/mm^3，白血球数は 100/mm^3 であった。喀痰培養にて *Stenotrophomonas maltophilia* が検出された。 最終投与16日後*，体温が低下した。白血球数 100/mm^3，血小板数 12000/mm^3，CRP 28.29 mg/dL。 最終投与17日後*，体温は 37.0°C～38.0°C で推移した。白血球数 100/mm^3，血小板数 12000/mm^3，CRP 37.25 mg/dL。吸引で血痰が認められた。気管支鏡検査にて両下葉および右上葉に出血が認められた。肺胞出血（多臓器不全に関連する症状であるため有害事象ではない）と診断された。22:00 頃，酸素化が悪化した。SpO_2 は 280%超で推移した。 最終投与18日後* [redacted]，好中球減少性敗血症により死亡した。 治験担当医師は，好中球減少性敗血症は医学的に重要で，死亡の転帰に至ったことから重篤と判断し，静脈閉塞性肝疾患は医学的に重要であるため重篤と判断した。静脈閉塞性肝疾患の転帰は未回復で，敗血症性塞栓（グレード 4），脳膿瘍（グレード 4），多臓器不全（グレード 4）の転帰は未回復であった。 治験担当医師により被疑薬と判断された薬剤は，vancomycin，insulin human，nicardipine，meropenem，lansoprazole，hydrocortisone，fructose/glycerol，filgrastim，chlorphenamine maleate であった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	好中球減少性敗血症：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，敗血症性塞栓：治験薬と関連なし，脳膿瘍：治験薬と関連なし，多臓器不全：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	好中球減少性敗血症：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし，敗血症性塞栓：治験薬と関連なし，脳膿瘍：治験薬と関連なし，多臓器不全：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，全身放射線照射（放射線療法），同種末梢造血幹細胞移植
	併用薬	calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，amino acids NOS/electrolytes NOS/glucose/vitamins NOS，calcium chloride dihydrate/glucose/potassium chloride/sodium chloride，fentanyl citrate

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.3. 被験者 ID 10071002 安全性参照番号 2014197145

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/06/02～2014/07/07
男・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人男性。 2014/06/02，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/07/12，発熱性好中球減少症が発現し，患者は入院した。治験担当医師によると，歯および歯肉縁感染の可能性があり，歯列不良がみられた。 発熱性好中球減少症に対し flagyl，meropenem，vancomycin が投与された。 <検査結果> 血液培養検査（2014/07/14）：予備的なグラム陽性球菌塊状形成，ただし 2 回目の結果は陰性， 好中球絶対数（基準値：1.45～7.5）：0.02×10^9/L（2014/07/13），0.02×10^9/L（2014/07/14），0.02×10^9/L（2014/07/16），白血球数：1.38×10^9/L（2014/05/30），2.17×10^9/L（2014/06/02），2.06×10^9/L（2014/06/09），1.64×10^9/L（2014/06/16），2.55×10^9/L（2014/06/23），1.33×10^9/L（2014/06/30），0.46×10^9/L（2014/07/07），0.34×10^9/L（2014/07/12），0.60×10^9/L（2014/07/13），0.38×10^9/L（2014/07/14），0.60×10^9/L（2014/07/16）。 2014/07/16，患者は退院し，帰宅した。抗生物質の経口投与が継続中であるが，発熱性好中球減少症は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病，急性肺塞栓症
	併用薬	なし

2.4. 被験者 ID 10081002

2.4.1. 安全性参照番号 2013174482

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	アレルギー性皮膚炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/05/[redacted]～20[redacted]/08/[redacted]
男・4[redacted]歳 アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人男性。患者にはアレルギー性素因はなかった。 20[redacted]/05/[redacted]，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 投与開始7日後*，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.9 mg が投与された。 投与開始10日後*，朝，丘疹性皮疹が身体および体幹に出現したため，患者は救急外来を受診した。Olopatadine hydrochloride および betamethasone sodium phosphate 軟膏が処方され，sulfamethoxazole/trimethoprim および acyclovir の投与が中止された。夕方，皮疹が広がったため，患者は再度救急外来を受診した。39.1°C の発熱が認められたため，精査および治療のため患者は同日入院した。 投与開始11日後*，chlorpheniramine maleate，cefepime hydrochloride，micafungin sodium が投与されたが，皮疹が軽快しなかったため，prednisolone 20 mg/日の投与が開始された。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量に変更はなかった。sulfamethoxazole/trimethoprim，fluconazole，levofloxacin，aciclovir は投与開始10日後* で中止された。 投与開始13日後*，投与開始12日後* 以降体温は下がっていた。皮疹に改善の兆しがみられた。chlorpheniramine maleate，cefepime hydrochloride，micafungin sodium，prednisolone 20 mg/日の投与は中止された。 投与開始16日後*，アレルギー性皮疹は回復し，患者は退院した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	sulfamethoxazole/trimethoprim，fluconazole，levofloxacin，aciclovir，famotidine

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.2. 安全性参照番号 2013313219

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/05/[redacted]～20[redacted]/08/[redacted]
男・4[redacted]歳 アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人男性。 20[redacted]/04/[redacted]，他院で急性リンパ性白血病と診断され，治療が開始された。 投与開始8日前*，急性リンパ性白血病が再発したため，患者は治験実施医療機関を紹介され，本治験（B1931022）の同意が取得された。 20[redacted]/05/[redacted]，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 投与開始62日後*，総ビリルビン高値（グレード 1）が認められた。 投与開始71日後*，総ビリルビン高値が持続したため，予防投与として ursodeoxycholic acid の投与が開始された。 投与開始90日後*，総ビリルビン高値（グレード 2）のため，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与基準を満たさなかった。幹細胞移植が予定されたため，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与が中止された。 最終投与28日後*，治験終了時の検査が実施された。総ビリルビン高値（グレード 2）は持続していた。 最終投与41日後*，総ビリルビン高値（グレード 1）が確認された。移植前処置として cyclophosphamide hydrate 60 mg/kg が 2 日間投与された。 最終投与42日後*，消化器科医師と相談したが，狭窄や血流低下はなかった。 最終投与43日後*，総ビリルビン高値（グレード 2）が認められた。移植前処置として全身放射線療法（12 Gy/4 回照射/2 日）が開始された。 最終投与45日後*，総ビリルビン高値（グレード 2）が認められた。同種幹細胞移植が実施された。 最終投与48日後*，右季肋部痛（グレード 2）が発現した。体重 72.2 kg（移植前処置開始前から 3.6%増加）。経過観察が継続された。 最終投与51日後*，腹痛は消失した。 最終投与60日後*，体重 73.0 kg［翌日以降 1.8 kg（2.5%）増加］。軽度の下肢浮腫が認められたため，furosemide が増量された。 最終投与61日後*，静脈閉塞性肝疾患が発現した。体重は 74.2 kg［最終投与59日後* 以降 3 kg（4.2%）増加］。総ビリルビン高値が悪化し，4.57 mg/dL であった（グレード 3）。静脈閉塞性肝疾患に対し thrombomodulin alfa (genetical recombination)および乾燥濃縮人アンチトロンビン III の投与が開始された。 最終投与63日後*，体重増加，総ビリルビン高値，アンチトロンビン III 減少（静脈閉塞性肝疾患が示唆された）が継続したため，monoammonium glycyrrhizinate の投与が開始された。 最終投与64日後*，CT 検査で腹水はみられず，静脈閉塞性肝疾患を示唆するその他の所見も認められなかった。 最終投与65日後*，右季肋部痛（グレード 2）が発現した。右季肋部叩打痛が認められた。 最終投与67日後*，右季肋部叩打痛は消失した。 最終投与69日後*，腹痛はなかった。総ビリルビンが 5.01 mg/dL と高値（グレード 3）であった。 最終投与71日後*，総ビリルビン高値および凝固障害は継続していた。移植後に発症した静脈閉塞性肝疾患による肝不全と診断された。 最終投与73日後*，血中アンモニア濃度が突然上昇したため，Aminoleban の投与が開始された。 最終投与84日後*，集中治療室に搬送された。意識はほぼ清明であった。 最終投与85日後*，利尿薬の投与および水分管理にて呼吸状態は改善した。 最終投与86日後*，総ビリルビン高値（グレード 4）が認められた。血中アンモニア濃度が上昇した。肝性脳症が進行し，失見当識がみられた。heparin の投

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		与が開始された。 最終投与87日後*，肝性脳症により意識レベルが低下した。血液濾過療法が開始された。 最終投与90日後*，多臓器不全が進行した。 最終投与91日後*，患者の死亡が確認された。剖検は実施されなかったが，死因は静脈閉塞性肝疾患と考えられた。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病，sulfamethoxazole/trimethoprim に対する薬物過敏症，移植前全身放射線療法，同種幹細胞移植，疼痛，下痢
	併用薬	levofloxacin，filgrastim，doripenem，furosemide，teicoplanin，chlorphenamine maleate，hydrocortisone sodium succinate，tacrolimus，ursodeoxycholic acid，paracetamol，loperamide hydrochloride

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.5. 被験者 ID 10141007 安全性参照番号 2014026594

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/09/24～2013/12/04
女・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人女性。アルコール乱用の既往歴はなかった。 2013/09/24，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 ビリルビン値は，2012/11/22～2013/01/16，2013/01/08～2013/11/27，2013/12/09～2013/12/15 の期間は基準値内（1.2 mg/dL 未満）であった。 2013/12/17 に 2 mg/dL（34 mol/L）超の総ビリルビン高値が認められ，2013/12/20 に 7.8 mg/dL（最高値）であった。 体重はベースラインの 68 kg から最大で 78.6 kg（2013/12/20）に増加した。 2013/12/12～2013/12/19，移植前処置が実施された。 腹部および胸膜超音波検査（2013/12/19）の結果，透明な腹水および胸部左側に中等度の胸水あり。肝の画像は正常で，門脈および肝静脈の血流は規則的であった。静脈閉塞性肝疾患の徴候はみられなかった。 2013/12/20，幹細胞移植が実施された。 2014/01/09 以降，サイトメガロウイルス感染の再燃が認められた（入院を要し，死亡時未回復）。 2014/01/16，サイトメガロウイルス再燃のため，cidofovir 350 mg が一回静注された。 2014/01/18，急性腎不全が認められた（入院を要し，死亡時未回復） 血清クレアチニンは，ベースライン値の 0.6 mg/dL から最大で 3.2 mg/dL（2014/01/23）に増加した。 2014/01/27，静脈閉塞性肝疾患が発現した。 処置として，defibrotide 400 mg 1 日 4 回が点滴静注され，さらに抗生物質が投与された。抗生物質投与後，ビリルビン値は低下しなかった。 2014/02/03，患者は入院した。 2014/03/24，患者は死亡した。死因は静脈閉塞性肝疾患と報告された。剖検は実施されなかった。 静脈閉塞性肝疾患に対する予防投与は受けていなかった。他の被疑薬として cidofovir が報告された。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病
	併用薬	ursodeoxycholic acid，torasemide，clonazepam，mirtazapine，probenecid，pantoprazole sodium, hydromorphone hydrochloride, ascorbic acid, ergocalciferol, folic acid，nicotinamide，panthenol，retinol，riboflavin，thiamine hydrochloride, magnesium，furosemide，potassium carbonate，potassium citrate, hydrochlorothiazide，lactulose，etoricoxib，allopurinol，voriconazole, sulfamethoxazole，trimethoprim，ciprofloxacin hydrochloride，aciclovir sodium, mycophenolate mofetil，「NADOSOL」，sodium picosulfate，carbohydrates nos, fatty acids nos，minerals nos，proteins nos，vitamins nos，ciclosporin, posaconazole，amphotericin b，ondansetron hydrochloride，cidofovir，clemastine,

		electrolytes nos，prednisolone sodium succinate，gentamicin sulfate，piperacillin, tazobactam, sodium chloride, MESNA, metoclopramide hydrochloride, granisetron hydrochloride，immunoglobulins，dexamethasone，fludarabine，dexamethasone，cyclophosphamide，busulfan，micafungin，foscarnet sodium，ganciclovir sodium，methylnaltrexone，「Filme Gyno」，pentamidine isethionate，estriol，nicotine，methylprednisolone aceponate，hydromorphone hydrochloride，sodium bicarbonate，bromazepam，dimenhydrinate，paracetamol，paracetamol，hydromorphone hydrochloride，metamizole sodium，lidocaine hydrochloride，tranexamic acid，amino acids nos，electrolytes nos，potassium，clonazepam，antithymocyte immunoglobulin

2.6. 被験者 ID 10141010

2.6.1. 安全性参照番号 2014159351

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	熱性感染症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/04/30～2014/07/02
男・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人男性。 2014/04/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/06/08，原因不明の熱性感染症が発現し，患者は入院した。 ＜入院時の検査結果＞ 血液培養検査：*S. gallolyticus*。 ヘモグロビン（基準値：13.5～16.9）：11.4 g/dL（2014/06/18），11.2 g/dL（2014/06/25），10.5 g/dL（2014/07/02）， 血小板数（基準値：166～308）：170×10^3/mm^3（2014/06/18），167×10^3/mm^3（2014/06/25），135 ×10^3/mm^3（2014/07/02） 白血球数（基準値：3.91～10.9）：18.41×10^3/mm^3（2014/06/18），16.17×10^3/mm^3（2014/06/25），11.8×10^3/mm^3（2014/07/02） 投与終了時（2014/07/15）の骨髄穿刺：芽球 0%。 2014/06/14，原因不明の熱性感染症は消失した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	未報告
	併用薬	pantoprazole sodium，moxonidine，sulfamethoxazole/trimethoprim，candesartan，bisoprolol，acetylsalicylic acid，amlodipine，aciclovir

2.6.2. 安全性参照番号 2014244657

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/04/30～2014/07/02
男・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人男性。 2014/04/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/07/26～2014/07/31，幹細胞移植の前処置（fludarabin 272 mg/抗ヒト T リンパ球グロブリン 5400 mg/全身放射線照射 89 g）が実施された。 2014/07/30，ビリルビン値（基準値< 1.2 mg/dL）は 3.7 mg/dL。 2014/07/31，幹細胞移植が実施された。 2014/08/01，ビリルビン値は 4.9 mg/dL。 2014/09/01，静脈閉塞性肝疾患が発現した。肝臓および右上腹部の疼痛および浮腫は報告されなかった。血清クレアチニン値のベースライン値からの倍増はみられなかった。また，血清ハプトグロビンは測定されなかった。感染症，ジルベール病，GVHD，肺水腫，輸血抵抗性血小板減少症の所見はなく，原因は特定できなかった。リスク因子はなかった。ビリルビン値の上昇がみられた。ビリルビン値は 2.5 mg/dL。 腹部超音波検査（2014/09/01）：臨床的に重要な所見あり，腹水（肝臓周囲および肝臓下，ダグラス窩），肝腫大（直径 20 cm），脾腫（直径 16 cm），肝実質はやや不均質（脂肪肝の可能性），肝小静脈が拡張しているようにみえ，肝大静脈は小さく，門脈上方の血流は正常で流速 14 cm/s，腎は目立った所見なし，膀胱は若干の尿あり 腹水，肝腫大，脾腫に加えて，腹部の検査データはすべて静脈閉塞性肝疾患の一部と考えられ，個別の事象ではないと治験担当医師は判断した。 体重増加はみられなかった。体重は 2014/09/01 に 95 kg に減少した。 2014/09/24，腹水の排液が実施された。 2014/09/26，退院した。 2014/10/06，腹水の排液が実施された。 2014/10/07，再入院した。 処置として，静脈閉塞性肝疾患に対し defibrotide が投与された（2014/10/07～2014/10/28）。ビリルビン高値に対して抗生物質の投与は行われなかった。 2014/11/10，静脈閉塞性肝疾患は回復した（後遺症あり）。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	ビリルビン増加，急性リンパ性白血病
	併用薬	pantoprazole，torasemide，ursodeoxycholic acid，posaconazole，dihydrocodeine thiocyanate，liquorice liquid extract，primula fluid extract，thyme extract，methylprednisolone，potassium，amino acids nos，electrolytes NOS，furosemide，insulin，ciclosporin，acyclovir，linezolid，amlodipine，candesartan，bisoprolol fumarate，sulfamethoxazole，trimethoprim，magnesium，moxonidine，urapidil，paracetamol，meropenem，micafungin，morphine，lorazepam，methylprednisolone aceponate，lipids

2.7. 被験者 ID 10181001

2.7.1. 安全性参照番号 2013201498

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/04/19～2013/08/02
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/04/18，骨髄穿刺・トレフィン生検にて急性リンパ性白血病の再発が認められ（芽球 75%），本治験に登録された。 2013/04/19，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/05/07，骨髄穿刺・トレフィン生検の再検査で芽球 8%。 2013/07/05，Cycle 4 Day1 の投与と投与 70 日目の骨髄生検のため治験実施医療機関に来院した。治験実施医療機関で実施された臨床検査で好中球減少症が認められた（好中球数 0.0×10^9/L）。予定されていた化学療法のために来院したが，好中球減少症のため投与が延期された。その後，好中球減少症，悪寒を伴う発熱，ヒックマンライン挿入部位の疼痛，乾性咳嗽，嗜眠が再び発現した。患者は入院した。 ヒックマンカテーテル先端部の培養検査（2013/07/06）：混合皮膚細菌叢。 血液培養（赤色ライン）（2013/07/06）：グラム染色，好気性用ボトル：グラム陽性球菌，嫌気性用ボトル：グラム陽性球菌。グラム染色コメント：グラム陽性球菌，ブドウ球菌が示唆される。培養：好気性用ボトルおよび嫌気性用ボトルの両方から表皮ブドウ球菌を同定。 血液培養（白色ライン）（2013/07/06）：グラム染色，好気性用ボトル：グラム陽性球菌，嫌気性用ボトル：グラム陽性球菌。グラム染色コメント：グラム陽性球菌，ブドウ球菌が示唆される。培養：好気性用ボトルおよび嫌気性用ボトルの両方から表皮ブドウ球菌を同定。 血液培養（ヒックマンライン）（2013/07/06）：表皮ブドウ球菌陽性。敗血症の原因はヒックマンラインである可能性が最も高いため，ヒックマンライン（2013/07/07 に除去）の先端部の培養検査の結果を待つ予定であった。 発熱性好中球減少症への処置として，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は 2013/07/05 に中断された（翌週の評価まで延期）。 ヒックマンラインの除去および抗生物質の静脈内投与が行われ，解熱および改善がみられた。しかし，再び発熱し，鼻感冒症状が発現した。その後，重篤な有害事象の B 型インフルエンザ院内感染を発現し，入院期間が延長された。患者は病棟で B 型インフルエンザ陽性被験者と接していた。 2013/07/09，発熱性好中球減少症は回復した。 2013/07/17，退院した。帰宅前に paracetamol 1G（経口，頓用），piperacillin/tazobactam 4.5 g（静脈内，即時），vancomycin，filgrastim（G-CSF）480 µg/0.5mL/日（皮下，7 日間）が投与された。バイタルサインは安定しており，問題は報告されなかった。中間尿検体からは異常は検出されず，胸部には明らかな硬化なし。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	なし
	併用薬	未報告

2.7.2. 安全性参照番号 2013239377

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/04/19～2013/08/02
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/04/19，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/08/16，デイオンコロジーセンターを受診し，骨髄穿刺・トレフィン生検およびイノツズマブ　オゾガマイシンの Cycle 5 Day1 の投与（髄腔内投与を含む）を受ける予定であったが，来院時に咳嗽，発熱，悪寒を伴う不調がみられたため，肺炎の精査と治療のため入院した。入院当初のバイタルサインは基準値内であったが，入院後 15 分以内に体温は 38.4°C となり，その後悪寒が認められた。経過観察と敗血症の検査のため救急外来に搬送され，夜遅くに病棟に入院した。胸部 X 線検査は異常なし，心電図検査も異常はみられなかった。 2013/08/16 の血液検査の結果：赤血球数正常，血小板減少症，好中球に毒性変化に伴う左方移動あり。感染および/または炎症/G-CSF の変化あり，明らかな芽球細胞は認められず。 2013/08/17 の血液検査の結果：血小板数の顕著な減少あり。軽度の貧血と少数の楕円状赤血球，涙滴赤血球がみられ，有核赤血球は少数。白血球から好中球減少症が認められ，桿状核球もみられ，顆粒形成の増加あり，明らかな芽球はみられず。特徴：治療関連の感染症（最近の血液培養にて陽性）。急性リンパ性白血病の既往。治験担当医師によると，明らかな感染源は認められなかった。入院記録によると，敗血症のスクリーニング検査［結核の血清学的検査（2013/06 に結核菌接触のため），マイコバクテリアの喀痰検査，百日咳血清学的検査およびウイルス PCR 検査用の鼻咽頭拭き取り検査を含む］では病原菌は同定されなかった。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された。 本事象の処置として paracetamol，piperacillin/tazobactam，morphine（皮下）が投与された。 入院記録によると，入院中の別の時期に，静注用 TAZOCIN（2 日後に meropenem を投与），azithromycin，vancomycin，oseltamivir phosphate が投与された（当初は治療を実施したにもかかわらず発熱と悪寒が持続した）。敗血症がみられたが，炎症マーカーは低値であった。 2013/08/20 に実施された胸部高分解能コンピュータ断層撮影検査および腹部超音波検査（慢性的な肝機能検査値異常のため実施）の結果は次のとおりであった。腹部超音波検査：顕著な所見なし，胸部 CT：仰臥位での胸部造影 CT は実施されたが，体調が非常に悪く，腹臥位での撮像は実施せず。肺容量は正常，炎症性変化/気管支肺炎を示す斑状影が両肺底の後方にみられる，肺尖部には顕著な肥厚を示す間質性陰影がみられ，間質性浮腫または間質性肺臓炎の可能性あり，胸膜腔は問題なし，縦隔または肺門のリンパ節腫脹なし，小さな副脾が認められることを考慮しても描出された上腹部臓器の外観は正常，横行結腸近位部の一部が右上腹部前壁の小さな分岐部分（腹部の筋肉組織が著しく薄く，過去に実施された胆嚢切除によると考えられる）に陥入している。その後，緩和ケアの実施が決定されたため，抗生物質の投与は中止された（入院中に診断された急性リンパ性白血病の再発）（入院記録による）。また，入院記録から，汎血球減少症（重篤な有害事象として報告されず），濃厚赤血球の輸血，血小板輸血（必要に応じて），G-CSF の投与が報告された。鼻出血（重篤な有害事象として報告

		されず）が発現し，治験実施医療機関での処置（圧迫法および/または血管収縮薬の局所投与）により管理された。断続的な喀血および血尿も認められた。詳細な凝固検査が実施されたが異常なし。電解質障害（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症）（重篤な有害事象として報告されず）に対して経口投与による処置が実施された。 2013/09/02，肺炎は回復し，同日，患者は退院した。持続症状を管理するため緩和ケアによる経過観察が実施される予定であった。入院記録によると，患者は進行状況から治療選択肢が限られることを話し合ったうえで，QOL維持のための症状管理を見据えた緩和ケアを行うことに同意した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	脂肪肝（肝機能検査値異常あり），新生物（NOS），胆嚢障害，結節性肝疾患，腹水，胆石症，静脈閉塞性肝疾患，結腸癌（2010/05 に化学療法および切除術を実施），不明熱，高コレステロール血症，うつ病，肥満，高血圧，胆嚢切除
	併用薬	不明

2.8. 被験者 ID 10191001 安全性参照番号 2014312260

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	左室機能不全，敗血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/11/05～2014/11/05
男・2[redacted]歳 アジア人	経過・処置	2[redacted]歳のアジア人男性。 2014/11/05，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/11/09，低グレードの発熱が認められた。抗生物質の経験的投与が行われ，24 時間以内に解熱した。しかし，発熱の発現以降，胸痛が持続していた。 2014/11/11，左室収縮機能障害が発現した。 心エコーの再検査で左室駆出率が 12 日間で 61%から 43%へと著しく低下した。その時点では，トロポニン I 値が上昇していることから，症候性心不全を伴う急性心外傷と診断された。心臓膿瘍の疑いで胸部 MRI が実施された。胸部 MRI 所見から多病巣性の心筋梗塞と考えられた。鑑別診断は塞栓，心筋炎，腫瘍浸潤，左室収縮機能の中等度の低下（左室駆出率：39%）であった。心不全が認められた際に水分過負荷や脱水を示す明らかな徴候はみられなかった。 左室収縮機能障害に対する処置として，うっ血性心不全に対する imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg 6 時間ごと静脈内投与（2014/11/11～2014/11/15），予防のための fluconazole 800 mg 即時静脈内投与（2014/11/11～2014/11/12），うっ血性心不全に対する teicoplanin 600 mg 12 時間ごと静脈内投与（2014/11/11～2014/11/13），予防のための caspofungin acetate 70 mg/日静脈内投与（2014/11/12～2014/11/12），うっ血性心不全に対する furosemide 20 mg/日経口投与（2014/11/12～2014/11/16），うっ血性心不全に対する dopamine HCL 400 mg/日静脈内投与（2014/11/15～2014/11/17），うっ血性心不全に対する furosemide 10 mg 即時静脈内投与（2014/11/15～2014/11/15），うっ血性心不全に対する teicoplanin 600 mg/日静脈内投与（2014/11/13～2014/11/17），うっ血性心不全に対する sodium bicarbonate 250 mL 即時静脈内投与（2014/11/16～2014/11/16），うっ血性心不全に対する meropenem trihydrate 200 mg 8 時間ごと静脈内投与（2014/11/16～2014/11/16）が行われた。また，感染予防のため levofloxacin hemihydrate 750 mg/日静脈内投与（2014/11/16～2014/11/16），caspofungin acetate 50 mg/日静脈内投与（2014/11/13～2014/11/16），fluconazole 400 mg/日静脈内投与（2014/11/12～2014/11/12）が投与された。左室収縮機能障害は未回復であった。 2014/11/15，高グレードの房室ブロックが悪化したため，集中治療室（ICU）に搬送された。 2014/11/16，厳重なモニタリングを実施した後，徐脈を伴う第三度房室ブロックが認められたためペースメーカーが留置された。術後の経過は順調で，明らかな合併症は認められなかった。 2014/11/17，敗血症が発現した。早朝に電気的活動はみられるが脈拍が触れなくなり，突然倒れた。心肺脳蘇生法が実施されたが，自発的な血液循環は回復しなかった。家族は予後不良であることが伝えられると，自宅で被験者を看取ることとした。患者は死亡した。剖検は実施されず，死因は敗血症と報告された。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は左室機能不全および敗血症により中止された。
	治験担当医師の見解	左室機能不全：治験薬と関連あり，敗血症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	左室機能不全：治験薬と関連なし，敗血症：治験薬と関連なし

	病歴	急性リンパ性白血病，適合同胞ドナーからの同種末梢血幹細胞移植，口腔潰瘍，不眠症，便秘，食道潰瘍，低マグネシウム血症，骨痛，発熱，慢性移植片対宿主病
	併用薬	triamcinolone acetonide，zolpidem tartrate，tramadol hydrochloride，paracetamol，nystatin，estazolam，magnesium oxide，sennoside A+B，pantoprazole，magnesium sulfate，morphine，prednisolone，naproxen，chlorphenamine maleate，diphenhydramine hydrochloride，betamethasone sodium phosphate，metoclopramide，lorazepam，indomethacin，cefepime hydrochloride

2.9. 被験者 ID 10281003 安全性参照番号 2014310937

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	感染
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/10/01～2015/02/26
女・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人女性。 2014/10/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/11/09，感染源不明の感染が認められ，患者は入院した。 症状として非定型胸痛および微熱が認められたた。 2014/11/16，感染源不明の感染から回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	高血圧，洞性徐脈，疲労
	併用薬	metoprolol tartrate，ramipril，ciprofloxacin hydrochloride，doxazosin mesilate

2.10. 被験者 ID 10241001 安全性参照番号 2013187849

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症，口腔粘膜炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/06/11～2013/09/20
男・5[redacted]歳 アジア人	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人男性。 2012/05～2013/02，急性リンパ性白血病に対して化学療法（Hyper-CVAD 療法）が実施された。 2013/02，急性リンパ性白血病が再発し，German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia（GAMLL）の治療が実施された。 2013/05/09，骨髄検査で非寛解が確認された。治療選択肢は化学療法または臨床試験への参加であり，患者と患者の娘は本試験の参加に同意した。患者はイノツズマブ　オゾガマイシン群に割り付けられた。 ＜治験薬投与開始前日の検査結果＞ 白血球数：6.2×10^9/L（2013/06/10）， ヘモグロビン：9.6（2013/06/10）， ヘマトクリット：28.7（2013/06/10）， 好中球絶対数：620（グレード 3）（2013/06/10）。 2013/06/11，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 Cycle 1 Day1（2013/06/11）および Cycle 1 Day8（2013/06/18）にイノツズマブ　オゾガマイシンが投与され，投与直後に皮疹などの有害事象が発現した（輸血反応によるものであり，治験薬によるものではないとされた）。 2013/06/13，グレード 4 の好中球減少症（非重篤）が発現した。 2013/06/21，重篤な有害事象として，発熱性好中球減少症および口腔粘膜炎が発現した。 また，発熱性好中球減少症の発現による肝脾腫大がみられた。他の活動性の障害として末梢性ニューロパチーがみられた。 処置として，cilastatin 500 mg/imipenem 500 mg/バイアル「1P」6 時間ごと（2013/06/21～）による抗生物質の経験的投与が行われ，血小板減少症に対する白血球除去血小板 24 単位の輸血および貧血に対する白血球除去濃縮赤血球 2 単位の輸血が行われた。毎週，火曜，木曜，土曜に血液検査を実施する予定であった。 2013/07/04，口腔粘膜炎は回復した。 2014/07/08，発熱性好中球減少症は回復した。 イノツズマブ　オゾガマイシンの処置は投与量変更なしであった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり，口腔粘膜炎：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり，口腔粘膜炎：治験薬と関連あり
	病歴	2 型糖尿病，帯状疱疹（左 T6），急性リンパ性白血病（初期前駆 B 細胞性），肝腫大，肝機能異常
	併用薬	sodium bicarbonate，insulin，diphenhydramine，methylprednisolone，insulin glargine，hydroxycarbamide，captopril，allopurinol，gabapentin，sulfamethoxazole/trimethoprim，estazolam，sennoside a+b calcium，cobamamide，tamsulosin，silymarin，prednisolone，cilastatin/imipenem

2.11. 被験者 ID 10301002 安全性参照番号 2013321845

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肝静脈血栓症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/09～2013/10/15
男・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人男性。 急性リンパ性白血病に対して骨髄破壊的造血細胞移植歴があり，前処置として 2013/02 に cyclophosphamide の投与および全身放射線照射（線量不明）が実施され，その後，造血幹細胞移植が実施された。急性移植片対宿主病（GVHD）（グレード 4）および BK ウイルス性膀胱炎が発現した。これらの事象は回復し，本試験での治療が開始された。 2013/08/09，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/11/08，医学的に重要な肝臓上部静脈血栓症（バッドキアリ）が発現し，同日に入院が必要となった。治験担当医師によると，バッドキアリ症候群は肝臓上部静脈血栓症と同一であった。 2013/11/09，腹部膨満のため診察が行われ，肝臓上部静脈血栓症と診断された。肝臓および右上腹部の疼痛は報告されなかった。診察では浮腫および腹水は認められなかった。最近またはこの時点で他の疾患は認められず，侵襲性真菌感染の既往歴はなかった。 ＜検査結果＞ 腹部超音波検査（2013/11/08）：肝腫大の徴候なし，門脈血流に異常なし，肝静脈の血流低下なし，胆嚢壁浮腫なし，抵抗係数（resistive index［RI］）増加なし，腹水あり， 腹部造影 CT（2013/11/08）：肝臓上部静脈血栓症，重度の腹水，左右上部肝静脈は糸状，中肝静脈上部は描出されず，上部肝静脈の位置の下大静脈径の減少あり，血栓症と関連している可能性のある所見。 CT 検査（2013/11/08）：両肺底部に（小さな）スリガラス状陰影の肺病変あり（臨床評価要），軽度両側胸水（主に左側），肝は大きさ，形状ともに正常，点滴静注された造影剤の到達遅延による不均一な像あり，局所病変なし，門脈-脾静脈-腸間膜静脈の静脈系は開存，左右上部肝静脈は糸状，中肝静脈上部は描出されず，上部肝静脈の位置の下大静脈径の減少あり，血栓症と関連している可能性のある所見，胆嚢の拡張はないが，結石症あり，胆管径は安定，膵臓，脾臓，副腎の性状は基準値内，脾臓にミリ単位の大きさの低濃度結節あり（類表皮嚢胞または血管腫の可能性），両腎の大きさ，形状，機能は正常，膵管の拡張なし，目立った大きさの後腹膜，腸間膜，骨盤の神経節なし，骨盤部臓器に CT 画像上の変化なし，重度の腹水あり，気腹や腹腔内貯留なし。 血清クレアチニン：ベースライン値 0.86 mg/dL，最大値 0.91 mg/dL（2013/11/09），ベースラインからの最大変化率 105%， 血清ハプトグロビンおよび網状赤血球数は測定されなかった。 感染症の所見はなかった。ビリルビンは抗生物質の投与後に減少した。 ジルベール病，GVHD，肺水腫の所見なし，輸血抵抗性血小板減少症の所見はなく，原因は特定できなかった。 AST（基準値上限 40 IU/L）：43 IU/L（2013/10/08），38 IU/L（2013/10/15），47 IU/L（2013/10/22），68 IU/L（2013/11/05），53 IU/L（2013/11/11），52 IU/L（2013/11/14），44 IU/L（2013/11/18）， 直接ビリルビン（基準値上限 0.20 mg/dL）：0.29 mg/dL（2013/10/08），0.61 mg/dL（2013/10/11）， 総ビリルビン（基準値：0.2～1 mg/dL）：0.59 mg/dL（2013/10/08），0.7 mg/dL（2013/10/15），1.1 mg/dL（2013/10/22），1.2 mg/dL（2013/11/05），1.14 mg/dL

		（2013/11/08）（グレード 1），1.43 mg/dL（2013/11/10），1.03 mg/dL（2013/11/11），1.33 mg/dL（2013/11/14），2.01 mg/dL（グレード 2）（2013/11/18），総ビリルビン：2 mg/dL を超過せず，最大値 1.43 mg/dL（2013/11/10）， アルカリホスファターゼ（基準値上限 130 IU/L）：159 IU/L（2013/10/08），170 IU/L（2013/10/15），224 IU/L（2013/10/22），248 IU/L（2013/11/05），198 IU/L（2013/11/11），204 IU/L（2013/11/14），207 IU/L（2013/11/17）， アルブミン（基準値：35～52 mg/dL）：34.7 mg/dL（2013/10/15），35.2 mg/dL（2013/10/22），34 mg/dL（2013/11/05），29.1 mg/dL（2013/11/11），37.2 mg/dL（2013/11/14），35.1 mg/dL（2013/11/17）， クレアチニン（基準値：0.8～1.3）：0.9 mg/dL（2013/11/08），0.91 mg/dL（2013/11/09）， 血小板数：14×10^9/L（グレード 4）（2013/11/08）。 血小板数低値（グレード 4）は，輸血が必要であったため，臨床的に重要であったが（支持療法を要する），入院または入院期間の延長の理由ではなく，イノツズマブ　オゾガマイシンによる治験薬投与とも関連がなかった。血小板数低値は骨髄浸潤（当初）と骨髄の回復遅延によるものであった。血小板数低値は重篤な有害事象と判断されなかった。 グレード 1 のトランスアミナイティス，GGT 高値，グレード 1 のアルカリホスファターゼが認められた。グレード 1 のトランスアミナイティス，GGT 高値，グレード 1 のアルカリホスファターゼは重度の有害事象ではなく，イノツズマブ　オゾガマイシンとの因果関係も否定された。本事象に対し穿刺が実施された。 その他，関連する検査として，2013/11/18 に実施された腹部超音波検査では異常はみられなかった。治験担当医師によると，静脈の開存性は回復したが，肝機能検査値の変化は持続していた。 2013/11/18，退院した。上部肝静脈血栓症は 2013/11/18 に回復した。 他に有害事象はみられなかったが，治療成績が良好で，造血幹細胞移植（2013/02）のドナー細胞が再びみられるようになり，移植片対宿主病が再発した。本症例では，移植片対宿主病により，皮膚（低グレード）および肝臓（グレード 4）に影響がみられた。肝移植片対宿主病は治験薬と関連がなかった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	全体として関連する病歴なし
	併用薬	fluconazole，levofloxacin，omeprazole，escitalopram，prednisone

2.12. 被験者 ID 10451001 安全性参照番号 2012281652

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/11/07～2012/12/26
女・2[redacted]歳 アジア人	経過・処置	2[redacted]歳のアジア人女性。 2012/11/07，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2012/11/08，発熱性好中球減少症が発現し，入院した。血行動態不安定はみられなかった。 2012/11/19，発熱が持続していた。 処置として，抗生物質の点滴静注および paracetamol の投与が行われた。 血液培養検査（2012/11/19）：陰性，好気性菌および嫌気性菌の増殖なし， 真菌血液培養検査（2012/11/19）：増殖陽性， 血液培養検査（2012/11/21）：好気性菌および嫌気性菌陰性。 全身性真菌感染の既往歴はなかった。 血中アスペルギルスガラクトマンナン抗原（基準値：0～0.49 AG index）：陰性（2012/11/19），0.21， 多重 PCR 法によるインフルエンザ検査：陰性（2012/11/26）， インフルエンザ A 型，インフルエンザ B 型，新型インフルエンザ A/H1N1/2009 型，季節性インフルエンザ H3N2 型ウイルス不検出， 多重 PCR 法による呼吸器ウイルス検査：ウイルス不検出。 胸部/腹部/骨盤部 CT 検査（2012/11/22）では，両肺に新たな非対称かつ斑状の軽微な硬化像がみられ，肺炎の可能性が示された。顕著な結節性疾患は確認されなかった。 頚部 CT 検査（2012/11/21，複数部位の検査）の結果を前回の検査（2012/11/02）と比較したところ，両側頚部リンパ節症は幅が小さくなり，治療効果がみられた。頭部 CT 検査は実施されなかった。 2012/11/28，患者は発熱性好中球減少症から回復し，退院した。 2012/12/10，発熱は消失した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	発熱性好中球減少症（敗血症に続発した痙攣発作および自己免疫性溶血性貧血を来たした）
	併用薬	hydroxycarbamide，granisetron，aciclovir

2.13. 被験者 ID 10461001

2.13.1. 安全性参照番号 2013237915

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	疲労，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/07/26～2013/09/25
男・2[redacted]歳 アジア人	経過・処置	2[redacted]歳のアジア人男性。 2013/07/26，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/08/14，患者は疲労を訴えた。疲労は血球減少症が原因である可能性が高く，基礎疾患が原因の可能性もあった。貧血が認められ，ヘモグロビン（Hb）は 6.8，血小板数は 20,000（単位未報告）であった。血球減少症のため 2013/08/14 から 2013/08/22 まで入院した。 2013/08/15，入院後に発熱性好中球減少症が認められ，抗生物質の経験的投与が行われた。血液培養の結果は陰性であった。その後，解熱が認められた。血糖管理不良のため，内分泌科医による糖尿病薬の調整支援が行われた。治験担当医師によると，血球減少症，貧血，血糖管理不良は既存（入院前）の病態であり，追加の重篤な有害事象ではなかった。 また，以下の徴候および症状が認められた（重篤な有害事象として報告されず）。食欲不振（2013/08/14～），咽喉痛（2013/08/15～2013/08/18），寒気，悪心，悪寒（2013/08/15～），挫傷（2013/09/12～2013/09/14）。 臨床検査の結果は，全血球計算が白血球数 0.27（基準値および単位未報告），ヘモグロビン（Hb）6.8（基準値および単位未報告），血小板数 20,000（基準値および単位未報告）であった。 2013/08/15，発熱性好中球減少症から回復した。 2013/08/20，疲労から回復した。 2013/08/22，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後，良好な状態で退院した。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は予定されていた幹細胞移植のために中止された。
	治験担当医師の見解	疲労：治験薬と関連なし，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	疲労：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	病歴	弛緩性不全対麻痺，水痘帯状疱疹，糖尿病
	併用薬	allopurinol，sulfamethoxazole/trimethoprim，aciclovir，paracetamol，diphenhydramine HCl，hydrocortisone

2.13.2. 安全性参照番号 2013265755

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症，カンジダ感染
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/07/26～2013/09/25
男・2[redacted]歳 アジア人	経過・処置	2[redacted]歳のアジア人男性。 2013/07/26，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/11，中枢神経系白血病の徴候および症状が認められた。 2013/09/12，患者は入院した。悪心および挫傷がみられたが（2013/09/12～14），追加の重篤な有害事象ではなく，これらは基礎疾患によるものであった。脳 MRI 検査で髄膜炎の可能性が示唆され，髄膜脳炎が疑われた。腰椎穿刺により，中枢神経系白血病が確認された。骨髄検査で芽球数が減少していたことから，治験治療に対する反応は認められていた。治験担当医師によると，中枢神経系白血病はイノツズマブ　オゾガマイシンの投与前はみられなかった。これはイノツズマブ　オゾガマイシンが血液脳関門を通過しないことと，本被験者には中枢神経系疾患予防のための髄腔内化学療法が実施されていなかったことが原因であると考えられた。 脳脊髄液のフローサイトメトリー法検査（2013/09/12）で中枢神経系白血病，脳脊髄液の細胞学的検査（2013/09/13）で異型リンパ球系細胞，脳脊髄液の細胞学的検査（2013/09/17）で中枢神経系白血病が認められた。異常細胞の表現型 CD56+を含む臨床検査（2013/09/12）では，脳脊髄液は白血病性の B 細胞性リンパ芽球で充満していることが示された。この表現型は 2013/07 に骨髄中にみられたものとは若干異なるものの類似しており，CD10++/20het であった。非 B 細胞性リンパ球も一部認められた。結論として，B 細胞性急性リンパ性白血病の中枢神経系再発と考えられた。 2013/09/18，発熱性好中球減少症が発現し，入院期間の延長に至った。髄腔内化学療法が実施され，良好な反応がみられた。 発熱性好中球減少症の徴候および症状は 2013/09/21 まで認められた。 2013/09/22 に浮動性めまいが，2013/09/28～2013/10/01 に悪寒が，2013/10/01 に寒気がみられた。 2013/10/01，カンジダ症と診断された。カンジダ症は持続的かつ抗生物質抵抗性の発熱として発現した。複数回実施された血液培養・感受性検査の結果，2013/10/07 にカンジダ・トロピカリスが発育したが，それまで（2013/09/12，2013/09/13，2013/09/18，2013/09/19，2013/09/22，2013/09/26，2013/09/27, 2013/09/28, 2013/09/30 に実施）の検査はいずれも陰性であった。カンジダ感染により 2013/10/01 に頻脈が再発し，2013/10/03～2013/10/06 に両腓腹部の筋肉痛が認められた（頻脈および両腓腹部の筋肉痛は基礎疾患によるものであり，個別の重篤な有害事象ではない）。 2013/10/03，汎血球減少症が引き続き認められ，骨髄生検にて形成不全がみられ，微少残存病変（MRD）が 1%未満であったことから，髄腔内化学療法に対する反応が示唆されたが，治験薬による骨髄抑制がみられた。 2013/10/04，骨髄穿刺にて骨髄低形成が認められ，芽球はみられず，細胞遺伝学的分析の結果は正常であった。フローサイトメトリー法による MRD は 0.851%であった。血液学的回復が不完全な完全寛解（CRi）の状態であった。非血縁臍帯血を用いた同種移植はカンジダ症が制御されるまで延期された。 2013/10/05 に実施された左下肢の MRI 検査にて撮像部分全体に，増強効果を示す複数の病変が認められ，白血病細胞の蓄積を示すと考えられたが，感染性病巣の可能性も完全には否定できなかった。両下肢に複数の筋肉内

		膿瘍（左側に多い）が認められ，左下肢の向こうずねの上部に蜂巣炎が認められた。顕著な筋膜炎の所見はみられなかった。 2013/10/07 に嘔吐，2013/10/19 に悪寒が認められた。 2013/10/07，血液好気（O_2）・嫌気（AnO_2）培養・感受性検査の結果，カンジダ・トロピカリスが同定された（嫌気ボトルからのみ分離）。 2013/10/07，尿好気培養・感受性検査にて細菌の発育はみられなかった。 2013/09/30 に実施された胸部 CT では肺感染はみられなかった。 2013/10/01 に caspofungin の投与が開始され，2013/10/07 に amphotericin B へ切り替えられた。2013/10/23 に anidulafungin に切り替えられた。状態が改善していたため（解熱し，血液培養・感受性検査はいずれも陰性），anidulafungin は漸減され，2013/10/28 に fluconazole に切り替えられた。fluconazole の投与は次の化学療法まで継続された。 2013/10/08，左下肢ヒラメ筋の真菌塗抹検査およびグラム染色塗抹検査が実施された。 2013/10/25，血小板数は依然として 10K 未満であり，定期的な血小板輸血が必要であった。 骨髄検査（2013/10/28）の結果，骨髄細胞の減少あり，三血球系の造血低下。赤血球前駆細胞は二核性で，核の不整と核細胞質の非同調性がみられた。骨髄前駆細胞には低分葉がみられた。これらの変化は治療と関連している可能性が最も高かった。芽球の増加なし。結論：イノツズマブ　オゾガマイシン投与中の急性リンパ性白血病，骨髄細胞の減少あり，芽球の増加なし。トレフィン生検，フローサイトメトリー法，微少残存病変の検査の結果との関係性のを確認を要した。血球数は 2013/11/01 以降徐々に改善した。同種幹細胞移植に進むこととなった。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は造血幹細胞移植を予定していたため中止された。 2013/11/04，患者は治験を中止した。 中枢神経系白血病の転帰は 2013/10/04 に回復，発熱性好中球減少症の転帰は 2013/10/21 に回復，カンジダ症の転帰は 2013/10/30 に回復と報告された。血液培養の再検査で陰性化し，解熱がみられたことから，カンジダ症の臨床的回復が示唆された。
	治験担当医師の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし，カンジダ感染：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり，カンジダ感染：治験薬と関連なし
	病歴	弛緩性不全対麻痺，水痘帯状疱疹，糖尿病
	併用薬	allopurinol，sulfamethoxazole/trimethoprim，aciclovir，paracetamol，diphenhydramine hydrochloride，hydrocortisone

2.14. 被験者 ID 10471001 安全性参照番号 2013011402

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2012/10/10～2012/12/18
男・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人男性。患者には多発性骨髄腫の治療歴（vincristine (Oncovin) + Adriamycin (doxorubicin) + Decadron (dexamethasone)［VAD］, interferon alpha, dexamethasone + 放射線療法，lenalidomide）があった。また，ステロイドの投与歴があり，高血糖が発現していた。 2012/10/10，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2012/12，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与後，腹水がみられた。 2012/12/06，白血病の中枢神経系病変に対し cytarabine の髄腔内投与が開始された（cytarabine は 2012/12/21 まで継続された）。 2012/12/27，治療および精査のため入院した。 ＜検査結果＞ ALT（基準値：7～56 IU/L）：22 IU/L（2012/12/27）， AST（基準値：15～46 IU/L）：42 IU/L（2012/12/27）， 総ビリルビン（基準値：0～1 mg/dL）：1.6 mg/dL（2012/12/27）。 経頚静脈的肝生検および門脈－体循環の圧較差の測定：門脈圧亢進症（2012/12/31）， CT ガイド下経頚静脈的肝生検：亜急性～慢性静脈血流障害（2013/01/02）， デュプレックス・ドプラ法による肝臓超音波検査：（2013/01/08）1. 基礎疾患の静脈閉塞症，2. 少量～中程度の量の腹水。肝静脈波形の平坦化と，肝静脈系および下大静脈の血管径の狭小化。これらの所見から，静脈閉塞性肝疾患が懸念された。 腹部/骨盤部造影 CT 検査：中等度の腹水（2012/12/21）。 PET/CT 検査：新たな腹水（2012/12/19）， 肝生検：胃の浸潤過程を伴ういずれも新たに発生した進行性腹水（2013/01/02）， 腹水：悪性細胞は特定されず，抗炎症と慢性炎症の混合型（2012/12/31） 2013/01/02，退院し，帰宅した。 2013/01/08，検査で静脈閉塞性肝疾患（グレード 3）が認められた。また，腹水（グレード 3）が確認された。 処置として，静脈閉塞性肝疾患に対し穿刺が行われ，腹水に対しては利尿薬として spironolactone および furosemide が投与された（2013/01/13～継続中）。 2013/03/09，静脈閉塞性肝疾患（グレード 3）は持続していたが，安定していた。 静脈閉塞性肝疾患の転帰は未回復であった。 治験担当医師によると，断続的な高ビリルビン血症の経緯や，患者が初めに高ビリルビン血症を発症した時期は不明であった。高ビリルビン血症は重篤な有害事象ではなかった。 治験担当医師は，疾患進行は静脈閉塞性肝疾患と同時期に認められておらず，広範囲に及ぶ進行性白血病と静脈閉塞性肝疾患に直接の関連はないと考えた。

		総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	左下肢深部静脈血栓症およびそれに伴う肺塞栓症，高血圧，コルチコステロイド誘発性高血糖，多発性骨髄腫，高ビリルビン血症（グレード 1～2），真菌性肺炎（*Candida parapsilosis*）
	併用薬	levofloxacin，temazepam，voriconazole，calcium/ergocalciferol，fish oil，valaciclovir hydrochloride，ondansetron，cytarabine，levothyroxine，amlodipine，nebivolol hydrochloride，hydralazine，lisinopril，loperamide hydrochloride，omeprazole，ursodeoxycholic acid，general nutrients/minerals nos

2.15. 被験者 ID 10471003 安全性参照番号 2013339288

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺炎，静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/04/25～2013/10/23
男・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人男性。 2013/04/25，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。患者は 6 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を完了し，POMP（6-mercaptopurine，vincristine，methotrexate，prednisone）維持療法を受ける予定であった。 2013/11/22，102°F の発熱，疲労，咳嗽，喘鳴のため救急外来を受診し，同日入院した。横になった際に乾性咳嗽が悪化し，息切れがみられた。入院処置部に入室し抗生物質の点滴静注を受け，さらに同日，肺炎の治療を受けた。入院中，腹囲増加および食欲不振が認められた。 2013/12/09，穿刺が行われた。 2013/12/10，肝酵素値が上昇傾向を示したため，肝臓の異常および静脈閉塞症を除外するため消化器科の評価が行われた。 2013/12/11，消化器科医の助言に従い経頚静脈的肝生検を実施した結果，検体の全体的な特徴は静脈閉塞性肝疾患と一致した。 2013/12/18，消化器科を受診した。ursodeoxycholic acid の投与継続と，必要に応じた穿刺の実施が提案された。同日，肺炎に続発して呼吸不全がみられ，患者は集中治療室に入室した。 ＜検査結果＞ 白血球数：12.0（単位未報告）（2013/11）， 好中球絶対数：10.03×10^9/L（2013/11）， 血小板数： 51×10^9/L（2013/11/22）。 BUN（基準値：8～20）：117 mg/dL（2013/12/10）， LDH（基準値：14～18）：620 IU/L（2013/12/10）， 尿酸（基準値：2.6～7.1）：6.6 mg/dL（2013/12/10）， 総ビリルビン（基準値：0.0～1）：3.1 mg/dL（2013/12/10）， アルカリホスファターゼ（基準値：38～126）：151 IU/L（2013/12/10）， ALT（基準値：7～56 IU/L）：28 IU/L（2013/12/10）。 経頚静脈的肝生検：全体的な特徴は静脈閉塞性肝疾患と一致（2013/12/11）， 胸部 X 線検査：左内側肺底区内の新たな陰影および右上肺野の陰影を伴う肺炎（2013/11/22）， 胸部 CT 検査：両側のびまん性気管支壁肥厚，肺小結節，スリガラス状陰影，硬化像がみられ，肺炎が最も疑われた（2013/11/25） linezolid および cefepime の点滴静注が開始された。 静脈閉塞性肝疾患に対し ursodeoxycholic acid 300 mg 1 日 3 回（2013/12/19～）が投与され，肺炎に対し抗生物質の点滴静注が行われ，さらに治療が行われた（2013/11/22～）。 患者の状態は次第に悪化した。 2014/01/13，呼吸不全および肺炎により患者は死亡した。呼吸不全は肺炎に続発した事象であった。静脈閉塞性肝疾患は死因ではないと判断された。剖検は実施されなかった。 報告された重篤な有害事象はグレード 5 の肺炎および静脈閉塞性肝疾患（グレード 3）であった。 併用薬に被疑薬はなかった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照

	治験担当医師の見解	肺炎：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	肺炎：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	病歴	腎機能不全，硬膜下血腫，痙攣発作，良性前立腺肥大，アジソン病，高脂血症，血小板減少症，甲状腺機能低下症，貧血
	併用薬	amlodipine，acetylsalicylic acid，tamsulosin，hydrocortisone，potassium chloride，fludrocortisone acetate，valaciclovir，pravastatin，levothyroxine，levetiracetam，levofloxacin，fluconazole，pseudoephedrine，ibuprofen，allopurinol

2.16. 被験者 ID 10471005 安全性参照番号 2013217238

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/07/09～2013/09/16
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/07/09，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/07/22，胸部 X 線検査で異常は認められなかった。血液および尿検体が採取された。 2013/07/23，グレード 3 の発熱性好中球減少症が発現し，患者は入院した。患者は発熱，胸痛，頭痛のため救急外来を受診した。同日に実施された胸部 X 線検査で合併感染症の病巣が認められ，CT 検査で両肺底部に肺胞性病変がみられ，無気肺と合併感染症の小病変の融合像の可能性が高かった。meropenem および linezolid の点滴静注が継続された。さらに，息切れおよび喘鳴に対し治療が開始された。 ＜検査結果＞ 血液培養検査：陰性（2013/07/22）， 尿培養検査：陽性（2013/07/22），コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。尿路感染の症状はなかった。 好中球絶対数：1.98（単位未報告）（2013/07/08），0.17×10^9/L（2013/07/22）， ヘモグロビン：9.0 g/dL（2013/07/22） 血小板数：14×10^9/L（2013/07/22） 白血球数：0.6×10^9/L（2013/07/22） 2013/07/24，Cycle 1 Day 15 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与が行われた。感染症専門医師の助言に従い，副鼻腔の CT 検査を実施した結果，異状はみられなかった。 2013/07/25，発熱はみられなかった。 呼吸器専門科による診察が行われ，気管支鏡検査および気管支肺胞洗浄による病理学的検査の結果，慢性炎症がみられた。 2013/07/26，髄腔内化学療法が実施された。 治療継続のため患者は入院し，広域スペクトル抗生物質の点滴静注が開始された。 2013/07/28，抗生物質は meropenem から ertapenem sodium へ変更された。 2013/07/29，感染症専門医による再評価が行われ，肺炎の改善がみられた。患者は安定した状態で退院し，帰宅した。臨床症状は消失した。グレード 3 の発熱性好中球減少症は回復した。 ＜検査結果＞ 白血球数（基準値：7～11）：1.4×10^9/L ヘモグロビン（基準値：15～16）：10.9 g/dL 好中球絶対数（基準値：0～1）：0.78×10^9/L 血小板数（基準値：140～440）：21×10^9/L
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	僧帽弁逸脱，子宮類線維症，良性甲状腺結節，喘息（小児疾患），胃食道逆流性疾患，末梢性ニューロパチー，不安
	併用薬	lorazepam，ondansetron，oxycodone，sumatriptan，promethazine，gabapentin，zolpidem tartrate，metoprolol，levfloxacin，pantoprazole，sulfamethoxazole/trimethoprim，voriconazole，valciclovir，fluticasone propionate，benzonatate

2.17. 被験者 ID 10471007 安全性参照番号 2014082212

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/02/12～2014/03/26
男・5[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	5[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2014/02/12，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。イノツズマブ　オゾガマイシン投与後の忍容性は良好であった。退院時，頭痛を伴う 39°C の発熱が認められた。 発熱および頭痛に対し対症療法が行われた。 ＜検査結果＞ 胸部 X 線検査：肺に急性所見なし，特に肺炎なし。 好中球絶対数（基準値：1.7～7.3）：5.5×10^3/mm^3, 白血球数（基準値：4～11）：29.2×10^3/mm^3（高値）， 血液および尿培養検査：陰性（実施日不明）。 本事象に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの投与量の変更はなかった。 2014/02/15，患者は発熱から回復し，退院した。退院時処方は抗生物質（経口投与）であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	変形性関節症，高血圧，両膝手術
	併用薬	allopurinol，sulfamethoxazole/trimethoprim，hydrocodone，voriconazole，citalopram hydrobromide，metoprolol tartrate，lisinopril，chlorhexidine gluconate，valaciclovir hydrochloride

2.18. 被験者 ID 10521001

2.18.1. 安全性参照番号 2014150642

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/17～2014/05/14
女・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人女性。 2013/12/17，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/04/08，好中球減少症が発現し，地域の病院に入院した。全血球計算を含む臨床検査および処置が実施されたが（実施日不明），結果は提供されなかった。 好中球減少症に対する処置として，G-CSF が投与された。 2014/04/10，好中球減少症から回復した。 2014/07/15，患者は死亡した。死因は疾患進行と報告された。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，糖尿病，急性リンパ性白血病（再発），腎機能不全，不安，うつ病，高脂血症
	併用薬	aciclovir，amlodipine besilate，clonazepam，fenofibrate，fentanyl，fluconazole，hydromorphone hydrochloride，levetiracetam，lorazepam，medroxyprogesterone acetate，metoprolol succinate，ethinylestradiol，norgestimate，ondansetron hydrochloride, paroxetine hydrochloride, prochlorperazine edisylate, casanthranol, docusate sodium，tizanidine hydrochloride，sulfamethoxazole，trimethoprim

2.18.2. 安全性参照番号 2014150647

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	高血糖，貧血
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/12/17～2014/05/14
女・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人女性。 2013/12/17，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/05/28，高血糖および貧血が発現し，入院した。 ＜検査結果＞ クレアチニン（基準値：0.5～1.4）：1.5（2014/05/28） 血糖（基準値：76～120）：437（2014/05/28） ヘモグロビン（基準値：11.5～15.5）：5.4（2014/05/28） 2014/05/28，貧血に対して，濃厚赤血球 1 単位が輸血された。 2014/05/29，貧血から回復した。 2014/05/30，高血糖が完全に回復する前に退院した。患者は 1 日 3～4 回血糖値を確認するよう指導を受け，血糖値測定器を自宅へ持ち帰った。 2014/06/27，高血糖から回復した。 2014/07/15，患者は疾患進行により死亡した。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	高血糖：治験薬と関連なし，貧血：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	高血糖：治験薬と関連なし，貧血：治験薬と関連あり
	病歴	糖尿病，腎機能不全，高血圧，不安，うつ病，コロナウイルス感染，好中球減少症，急性腎不全
	併用薬	acyclovir，fentanyl，lorazepam，pegfilgrastim，cytarabine，insulin aspart

2.19. 被験者 ID 10581001 安全性参照番号 2014065384

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/07/03～2013/07/17
女・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人女性。 2013/03/22 に前駆 B 細胞性リンパ性白血病と診断され，BCR-abl 検査の結果は陰性，細胞遺伝学的検査の結果は正常であった。特に骨髄生検で顕著な骨髄細胞減少がみられ，細胞密度は 95%，小型から中型の細胞集団で，芽球形態であった。このため，同日，Hyper-CVAD 療法（cyclophosphamide，doxorubicin，vincristine，dexamethasone）による導入化学療法の Cycle 1A が開始された。Hyper-CVAD 療法の Cycle 1B は methotrexate および cytarabine を追加し 2013/04/15 に開始された。また，中枢神経系転移予防のため，髄腔内化学療法が行われた。 2013/05/06，病期判定のための骨髄穿刺で骨髄細胞減少と疾患の持続がみられ，芽球比率 6%，細胞数 300 であったため，Cycle 2 の Hyper-CVAD 療法が開始された。 2013/06/21，病期判定のための骨髄生検および穿刺で急性リンパ性白血病の進行が認められ，細胞密度は 40%，芽球形態であった。穿刺では芽球 16%であった。Hyper-CVAD 療法は中止された。 2013/07/03，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/07/22，骨髄生検で微少残存病変陰性の血液学的寛解と正常血球数への回復が認められた。 2013/08 の第 1 週，Cycle 5 の髄腔内化学療法が完了した。脳脊髄液の検査で中枢神経系の疾患はみられなかった。移植前処置として cytoxan 120 mg/kg（2682 mg）が-4 および-5 日目（2013/08/03 および 2013/08/04）に投与され，全身放射線照射（200cGY 1 日 2 回）が 2013/08/05～2013/08/07（計 1200cGY）に実施された。移植片対宿主病の予防として tacrolimus が-3 日目に，MTX が 1，3，6，11 日目に投与された。また，静脈閉塞性肝疾患の予防として ursodiol が投与された。 2013/08/08，骨髄破壊的適合同胞（兄弟）同種末梢血幹細胞移植が実施された（0 日目）。以降，悪心および嘔吐の症状がみられ，前処置に続発した可能性が高かったため，制吐剤が追加され（Ativan, Compazine, Zydis［頓用］），静脈内輸液が再開された。 2013/08/10，静脈閉塞性肝疾患が発現した。腹部膨満，軽度の右上腹部圧痛（2013/08/10～2013/09/04），尿量減少，尿閉がみられた。また，5 kg の体重増加がみられ，ベースライン時からの増加率は 8%であった。 2013/08/11，Baltimore 基準を満たす静脈閉塞性肝疾患と臨床的に診断され，ビリルビン値上昇，右上腹部の腹水（重度），乏尿，浮腫，液貯留がみられたため，defibrotide による Dana-Farber 癌研究所の治療が開始された。静脈内輸液は中止され，腹痛に対し oxycodone が投与された。悪心，嘔吐，下痢（Ag + PCR），粘膜炎が持続していた。 2013/08/14，腹痛に対し自己調節鎮痛ポンプが用いられた。 2013/08/15，左眼瞼下垂がより顕著になったことに医療チームが気づき，両眼水平複視が断続的に 4 日間持続したと患者は報告した。神経学的検査の結果，断続的な左内斜視および右外斜位がみられた。その他の検査結果と合わせて，左内斜視および右外斜位は鎮痛薬が原因である可能性が高かった。肝臓のトップラー検査（2013/08/15）の結果，門脈静脈の血流はわずかであり，少量の血流は通常とは逆方向にみられた（遠肝性）。腹部超音波検査（2013/08/15）では胆泥，胆嚢壁肥厚（4.4 mm），大量の腹水（門脈血流異常あり，肝腫大および肝静脈流量減少なし，抵抗係数（resistive index

		［RI］増加なし）がみられた。脳造影 MRI 検査（2013/08/17）では前回の検査から目立った変化はみられなかった。胸部 X 線検査では少量の両側胸水がみられたが，肺水腫や肺炎の所見はみられなかった。 2013/08/18，同種末梢血幹細胞移植の生着がみられた。 ビリルビン値は 2013/08/12 に 2 mg/dL を超過し，2013/08/14 に最大（2.8 mg/dL）となった。直接ビリルビンの最大値は 2013/08/14 の 1.4 mg/dL であった。ビリルビン値は抗生物質の投与後に低下したと報告された。血清クレアチニンはベースライン値からの倍増はなかった。血清ハプトグロビンは測定されなかった。2013/08/12 の網状赤血球数は 0.44%，赤血球数は 3.90 M/μL であった。感染症，ジルベール病，GVHD，肺水腫，輸血抵抗性血小板減少症の所見はみられず，原因は特定できなかった。肝疾患，侵襲性真菌感染，アルコール乱用の既往歴はなく，その他の考えられる別の原因もなかった。肝毒性を有する可能性のある他の治療歴として，2 サイクルの Hyper-CVAD 療法と髄腔内化学療法が実施されていた。 2013/08/21，腹部膨満の改善傾向，体重の減少傾向，ビリルビンの安定がみられ，利尿薬に対する反応がみられた。defibrotide の忍容性は良好で，劇的な効果がみられ，プロトコルに従って 21 日間の defibrotide 療法が 2013/08/31 に完了した。クレアチニンおよびビリルビンは正常化し，すべての利尿薬の投与中止後も良好な状態が持続した。 2013/09/01，患者は退院した。退院時処方は Lasix 経口剤（Bactrim なし）であった。 2013/09/04，検査の結果，排尿は良好で，液貯留の増加や右上腹部痛の再発はなかった。移植後は順調に血球数が増加し，同種末梢血幹細胞移植の良好な生着がみられ，輸血依存はみられなかった。静脈閉塞症による腹水および著明な浮腫のため，methotrexate の 3，6，11 日目の投与が見送られ，代わりに CellCept が投与された点は注目に値する。このため，GVHD 予防のため tacrolimus および CellCept が投与された。帰宅以後，患者の状態および排尿状態は良好で，体重および浮腫はかなり減少した。適度な食欲があり，腹痛や下痢はなかった。2013/09/04 時点で血球数は安定しており，血小板数は改善していた。感染症や移植片対宿主病の所見はなかった。静脈閉塞性肝疾患は回復した。 2013/09/08 まで，引き続き患者の状態は良好で，活力も認められ，ECOG Performance Status は 0，Karnofsky 90%であった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病，皮膚異形成母斑，異型子宮頚部上皮異形成，BCG ワクチン接種 + ツベルクリン反応検査
	併用薬	heparin-fraction/sodium salt，lorazepam，ursodeoxycholic acid，ondansetron hydrochloride

2.20. 被験者 ID 10661002 安全性参照番号 2013016021

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	心房細動
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/01/09～2013/01/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。心房中隔手術以外に不整脈の素因は確認されていなかった。有害事象発現前にアルコール摂取，カフェイン摂取や，ストレスはなかった。 2013/01/09，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/01/11，生命を脅かす心房細動が発現し，入院期間が延長された。息切れ，酸素飽和度低下，頻脈が認められた（これらの事象は心房細動の症状と判断された）。不整脈や発熱の既往歴はなかった。感染症，ならびに CRP 値および乳酸値の上昇が疑われた。腫瘍崩壊症候群の可能性があったが，確定されなかった。心電図記録から，心房細動は明らかであった。propafenon 140 mg が点滴静注され，13:00 に電気的除細動が実施され，奏効した。すべての症状は消失し，心房細動から回復した。 2012/12/17 のスクリーニング検査で実施された心エコー検査の結果は，「左室の大きさは正常，軽度の求心性心肥大，収縮機能正常（駆出率 60%～65%），左房の軽度拡張あり，大動脈弁および僧帽弁の退行性変化あり，僧帽弁逆流（治療不要），肺高血圧症の徴候なし，右房および右室の大きさは正常，心嚢液貯留なし。」と報告されていた。 ＜心電図検査所見＞ 2012/07/11：洞調律，心拍数（HR）78，不完全右脚ブロック，その他正常，QTc 425 ms， 2012/12/09：洞調律，HR 84，不完全右脚ブロック，その他正常，QTc 算出せず， 2013/01/09（Cycle 1 Day 1　0 時間，中央検査機関での心電図検査）：洞調律，HR 76/88/76，不完全右脚ブロック，QTcF 417/423/413 ms，「異常，臨床的に重要でない」， 2013/01/09（Cycle 1 Day 1　1 時間，中央検査機関での心電図検査）：洞調律，HR 78/81/74，不完全右脚ブロック，QTcF 430/423/419 ms，「異常，臨床的に重要でない」， 2013/01/11 11:50：心房細動，HR 136，その他正常，QTc 459 ms， 2013/01/11 11:52：心房細動，HR 141，心室性期外収縮単発，その他正常，QTc 458ms， 2013/01/11 18:02：洞調律，HR 130，不完全右脚ブロック，その他正常，QTc 454ms， 2013/01/12 8:02：洞調律，HR 132，不完全右脚ブロック，上室性期外収縮数連発，その他正常，QTc 446 ms， 2013/01/12 18:26：洞調律，HR 110，iRBBB，その他正常，QTc 448 ms， 2013/01/13：洞調律，HR 136，不完全右脚ブロック，その他正常，QTc 448 ms， 2013/01/14：洞調律，HR 113，不完全右脚ブロック，その他正常，QTc 424 ms， 2013/01/15：洞調律，HR 118，不完全右脚ブロック，上室性期外収縮 2 連発，その他正常，QTc 441 ms。 入院期間の延長は，複数の要因（心房細動，感染症，輸血の必要性，背部痛，リハビリテーション）によるため，単一の有害事象に限定されるものではなかった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし

	病歴	動脈性高血圧，関節リウマチ，心房中隔手術，2 型糖尿病（コルチコステロイドによる代償不全）
	併用薬	sulfamethoxazole/trimethoprim，perindopril arginine，amiloride hydrochloride/hydrochlorothiazide, omeprazole, allopurinol, paracetamol/tramadol hydrochloride，bromazepam，fluconazole，dexamethasone, heparin-fraction/calcium salt，insulin human，isophane，hydroxycarbamide, tapentadol，tamsulosin hydrochloride，methylprednisolone sodium succinate, paracetamol，cetirizine hydrochloride，sodium chloride

2.21. 被験者 ID 10701001 安全性参照番号 2013068311

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	移植片対宿主病，静脈閉塞性肝疾患，播種性血管内凝固，敗血症，うっ血性心不全，血栓性微小血管症，ウイルス性出血性膀胱炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/10/[redacted]～20[redacted]/12/[redacted]
女・3[redacted]歳 アジア人	経過・処置	3[redacted]歳のアジア人女性。 20[redacted]/07，急性リンパ性白血病と診断された。 20[redacted]/03/[redacted]，同種骨髄移植が実施された。 20[redacted]/09/[redacted]，急性リンパ性白血病が再発した。ヒト白血球抗原非血縁ドナー適合検査を実施した結果，フルマッチであるがアリルが 2 つ以上ミスマッチ（HLA-C および HLA-DR）であった。 投与開始12日前*，スクリーニング検査が実施された。 20[redacted]/10/[redacted]，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 投与開始62日後*，リパーゼ増加（グレード 2）が認められ，投与開始64日後* まで持続したため，治験薬の投与は延期された。 投与開始84日後*，Cycle 3 およびその後のサイクルの投与は中止した。骨髄移植が予定され（投与開始114日後*），ウォッシュアウト期間を設けるため治験は中止された。 最終投与41日後*，静脈閉塞性肝疾患の予防のため，ursodeoxycholic acid の投与が開始された。 最終投与51日後*，骨髄移植前処置（fludarabine phosphate, melphalan + 全身放射線照射）が実施された。静脈閉塞性肝疾患の予防のため，heparin sodium（400 単位/日）の投与が開始された。 最終投与57日後*，2 回目の骨髄移植が実施された。 最終投与58日後*，下痢が発現し，持続した。 最終投与58日後*～最終投与63日後*，口腔内痛，嘔吐，腹痛がみられた。便培養検査が実施された。臨床検査の結果は，フィブリン分解産物 22.9 μg/mL，D ダイマー9.34 μg/mL，血小板数 10000/mm^3（最終投与64日後*）であった。これらの結果に基づき，治験担当医師は，患者は DIC 状態にあると判断し，thrombomodulin alfa (genetical recombination) の投与を開始した。 最終投与67日後*，便培養（採取日：最終投与63日後*）：グラム陽性桿菌びグラム陽性連鎖球菌。 最終投与68日後*，便培養（採取日：最終投与64日後*）：グラム陽性連鎖球菌。夜間に一過性の鼻出血がみられた。 最終投与69日後*，血液培養検査（採取日最終投与64日後*）：グラム陽性球菌および肺炎連鎖球菌。臨床検査の結果は，フィブリン分解産物 12.9 μg/mL，D ダイマー3.76 μg/mL，血小板数 11000/mm^3 であった。治験担当医師は，患者は DIC から軽快していると判断し，thrombomodulin alfa (genetical recombination) の投与を中止し，heparin 4000 単位の投与を開始した。 最終投与70日後*，鼻出血がみられるようになり，血中総ビリルビンは 1.1 mg/dL であった。 最終投与71日後*，総ビリルビンは 1.8 mg/dL に増加した。腹水がみられたため静脈閉塞性肝疾患が疑われた。鼻出血，口腔内出血，喉が詰まった感覚，凝固，呼吸困難がみられた。気管内挿管が実施され人工呼吸器が装着された。 最終投与75日後*，臨床検査の結果は，フィブリン分解産物 15.7 μg/mL，D ダイマー4.55 μg/mL，血小板数 11000/mm^3 であった。これらの結果に基づき，DIC が再発したと判断し，thrombomodulin alfa (genetical recombination) 25600 単位/日の投与を再開し，新鮮凍結血漿 5 単位の投与および nicardipine hydrochloride の持続投与を実施した。 最終投与77日後*，胸部 X 線検査でうっ血性心不全がみられた。また，痔核からの出血がみられた。 最終投与78日後*，消化器外科を受診し，痔核からの出血の停止が確認された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		最終投与89日後*，耳鼻咽喉科の検査で口腔内出血，咽頭浮腫がみられ，血腫や肉芽はみられなかった。骨髄検査が実施された。 最終投与91日後*，血中アミラーゼおよびリパーゼがそれぞれ 143 IU/L および 78 IU/L へ増加した。 最終投与92日後*，血中カリウム 5.6 mEq/L。下痢および血尿がみられた。 最終投与93日後*，皮疹が出現した。 最終投与94日後*，皮疹が消失した。 最終投与95日後*，気管切開が行われた。麻痺性イレウスに続発して腹部膨満がみられた。腹部超音波検査で肝腫大および腹水の改善がみられた。同日に実施された超音波検査所見は，肝：胆嚢周囲に軽度の腹水あり，肝腫大，肝内胆管拡張，占拠性病変なし，膵臓：腸管内にガスあり，膵腫大および胸水なし。 最終投与96日後*，CT 検査で大量の胸水，腹水，声帯および気管下部の壁肥厚がみられた。発赤が上肢および前胸部にみられ，消失した。 最終投与99日後*，気管切開チューブが交換され，人工呼吸器が除去された。酸素投与が開始された。 最終投与101日後*，不眠がみられ，膀胱留置カテーテルに血尿がみられた。 最終投与102日後*，人工鼻が装着された。ICU から出た。血尿が重度になったため，超音波検査を実施した結果，膀胱に大量の血栓がみられた。腎臓に異常はみられず，泌尿器科の報告によると，血尿はおそらくアデノウイルス以外のウイルス感染が原因と考えられた。膀胱洗浄が行われた。同日，出血性膀胱炎が発現した。携帯型装置による超音波検査では，肝，胆嚢，肝内胆管，総胆管，膵，腎は正常，肝，脾臓，腸管，モリソン窩，ダグラス窩周囲に中等度の腹水あり，両側胸水あり，脾腫なし。腹部のリンパ節腫脹がみられたかは不明，肝臓：辺縁はやや鈍，表面は平滑で，凹凸なし，占拠性病変および門脈血栓なし，管内胆管，総胆管および主膵管に拡張なし。 最終投与103日後*，気管切開チューブはスピーチカニューレに交換され，酸素投与が中止された。 最終投与104日後*，BUN および血中クレアチニンがそれぞれ 37.4 mg/dL および 1.17 mg/dL に増加した。 最終投与105日後*，ベッド上での理学療法が開始された。スピーチカニューレおよび胃管が除去され，経口薬の投与が開始された。夜間に睡眠時無呼吸がみられた。同日に実施された検査は，BK ウイルス DNA が検出された。 最終投与106日後*，血中アミラーゼおよびリパーゼがそれぞれ 143IU/L および 98IU/L へ増加した。 最終投与107日後*，膀胱留置カテーテルが閉塞したため 3Way カテーテルに交換された。膀胱洗浄が実施され，膀胱灌流速度が調節された。膀胱カテーテルは定期的に交換され，その後膀胱灌流が行われた。 最終投与108日後*，腹水による腹部膨満がみられた。 最終投与109日後*，重篤な中耳炎と診断された。 最終投与110日後*，夜間の睡眠時無呼吸時に酸素飽和度が低下したため，夜間に酸素投与が行われた。耳鼻咽喉科医により経鼻気管チューブが挿入された。 最終投与111日後*，2L の腹水が腹腔穿刺により排液された。 最終投与112日後*，頭部 MRI：異常なし，CT 検査：胸水および腹水の増加がみられたが，肺炎の臨床像なし，超音波検査：膀胱内に著明な血栓あり。 最終投与117日後*，白血球数が 1800/mm^3 に減少したため，filgrastim (genetical recombination) 150 μg が投与された。血尿に対し vidarabine が投与された。 最終投与118日後*，泌尿器科医は BK ウイルスによる出血性膀胱炎の確定診断をした。血中アミラーゼおよびリパーゼはそれぞれ 153 IU/L および 123 IU/L に増加した。 最終投与119日後*，貧血および血尿がみられた。 最終投与120日後*，白血球数は 1200/mm^3 へ減少した。 最終投与121日後*，白血球数は 1100/mm^3 へ減少した。filgrastim (genetical

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		recombination) 300 μg が最終投与128日後* まで連日投与された。 最終投与124日後*，CT 検査の結果，膀胱内に血栓がみられたが，水腎症の徴候はなかった。明らかな出血部位はなかった。耳鼻咽喉科医は中耳炎が軽快していることを確認した。 最終投与125日後*，膀胱留置カテーテルが除去され，経尿道的膀胱鏡下で膀胱内の血塊の除去および膀胱瘻造設が実施された。BK ウイルス腎症が確認された。 最終投与126日後*，断続的な血尿がみられた。ヘモグロビン 5.5 g/dL。 最終投与128日後*，膀胱萎縮により頻回の腹痛がみられるようになった。 最終投与131日後*，患者は眼のそう痒感および難聴を訴えた。 最終投与132日後*，ヘモグロビンは 5.1 g/dL に減少した。freeze dried blood-coagulation factorXIII derived from human plasma 3 キットを希釈して静注を 4 日間投与した。 最終投与134日後*，白血球数は 1800/mm^3 へ減少した。filgrastim (genetical recombination) 300 μg が投与された。 最終投与138日後*，中耳炎が回復した。四肢の発赤およびそう痒感が出現した。白血球数は 4700/mm^3 へ減少した。 最終投与142日後*，CT 検査の結果，頭部に異常なし。腹部 CT 検査で腸の炎症が疑われた。腹水の増加がみられ，胸水は大部分が消失していた（投与開始415日前* に実施された超音波検査で脂肪肝および胸水あり）。胃管が挿入された。 最終投与143日後*，嘔吐が持続していた。 最終投与144日後*，譫妄，嘔吐を伴う水様便がみられた。 最終投与146日後*，水様便が増加した（10 回/日）。血便がみられた。下部食道胃十二指腸内視鏡検査が実施された。 最終投与147日後*，急性 GVHD（グレード IV の中耳炎重篤：皮膚 0，肝臓 1，消化管 2）と診断された。 最終投与148日後*，組織学的検査の所見は GVHD による大腸炎で，大腸生検（最終投与147日後* に実施）による診断検査で確認され，GVHD の診断が確定した。胃管から排液量は 1500 mL であった。 最終投与150日後*，止瀉薬の効果がみられないため，morphine hydrochloride hydrate の持続注入が中止された。患者は譫妄状態に陥ったため，risperidone が増量された。頭部 MRI 検査が実施されたが，脳炎などの異常はなかったため，ステロイドによる精神症状と診断された。同日，総ビリルビン，AST，ALT がそれぞれ 2.7 mg/dL，36 IU/L，42 IU/L に増加した。 最終投与152日後*，嘔吐のほか，水様便に血液がみられた。さらに，胃管からの血性排液がみられた。結腸内視鏡検査の結果，腸管に複数のびらんが散在し，広範囲の出血がみられたため，内視鏡下で止血処理が行われた。止血処理は特別な治療をせずに完了した。胃腸科医の意見では，出血は血小板数減少と関連していた。 最終投与154日後*，血液培養検査：グラム陽性球菌。同日，human anti-thrombin III concentrated が投与された。teicoplanin は最終投与154日後*～最終投与156日後* まで投与された。 最終投与155日後* および最終投与158日後*，filgrastim (genetical recomb) が投与された。 最終投与156日後*，白血球数は 2200/mm^3 で，血小板数は 50000/mm^3 へ減少した。 最終投与158日後*，levofloxacin hydrate の投与が完了し，tazobactam sodium/piperacillin sodium の投与が開始された。 最終投与159日後* および最終投与160日後*，体温は 38.5°C～39°C であったため，flurbiprofen axetil が最終投与159日後* に 3 回，最終投与160日後* に 1 回投与され，hydrocortisone sodium succinate および prednisolone 60 mg が投与された。SpO_2 は 93%～94%に低下し，酸素は 2 L/min へ増量され，腹痛に対し midazolam が持続注入された。不眠がみられたため，risperidone 1 錠が投与された。human serum albumin 50 mL が投与された。GVHD に対し prednisolone が 100 mg に増量された。白血球除去濃厚血小板 20 単位（最終投与160日後* および最終投与162日後*），白血球除

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		去濃厚血小板 10 単位（最終投与159日後*，最終投与161日後*，最終投与163日後*～最終投与165日後*，最終投与167日後*～最終投与174日後*），白血球除去濃厚赤血球 2 単位（最終投与159日後*～最終投与165日後* および最終投与168日後*～最終投与171日後*），白血球除去新鮮凍結血漿 5 単位（最終投与159日後*～最終投与165日後*，最終投与167日後*～最終投与170日後*，最終投与172日後*）が投与された。メレナが最終投与160日後* に 1300 g，最終投与162日後* に 2040 g，最終投与164日後* に 1360 g 認められた。総ビリルビンが最終投与160日後* に 14.0 mg/dL に増加し，皮膚および眼球の黄疸，舌根沈下および意識レベルの低下がみられた。Zosyn が 13.5 g へ増量され，human anti-thrombin III concentrated 1500 単位が最終投与160日後*，最終投与161日後*，最終投与168日後*，最終投与169日後* に投与された。 最終投与161日後*，幻視が認められた。 興奮に対し最終投与162日後* に midazolam flush，最終投与163日後* に hydroxyzine pamoate 25 mg，最終投与164日後* に midazolam および oxycodone hydrochloride hydrate flush が投与された。腹痛に対し flurbiprofen axetil および oxycodone hydrochloride hydrate flush が投与された。 最終投与163日後*，血栓によりカテーテルが除去され，膀胱瘻が再度造設された。 最終投与166日後*，膀胱灌流のディスペンサーの欠陥により膀胱瘻カテーテルが再度交換された。総ビリルビンは最終投与165日後* に 29.6 mg/dL に増加し，著明な黄疸および腹部膨満が認められ，prednisolone が 60 mg へ減量された。腹痛およびメレナが持続していた。白血球数減少のため filgrastim (genetical recombination) 150 μg が最終投与166日後* から最終投与170日後* まで投与された。 最終投与167日後*，抗生物質が変更され（詳細不明），血中ナトリウム上昇のため高カロリー輸液が中止された。手指振戦が認められた。human serum albumin 50 mL が最終投与167日後* および最終投与168日後* に投与された。prednisolone は 50 mg に減量された。血圧が 80～90 mmHg に低下した。酸素療法は酸素マスク 3L/min に変更され，Zosyn は cefepime dihydrochloride hydrate 3 g へ変更された。 最終投与171日後*，意識レベルが低下し，Japan Coma Scale（JCS）200 であった。 最終投与172日後*，下顎呼吸がみられた。 最終投与173日後*，意識レベルはさらに低下し，血圧は 70～100 mmHg であった。prednisolone が 40 mg へ減量された。 最終投与174日後*，患者は移植後急性 GVHD により死亡した。 DIC（口腔内出血および鼻出血），敗血症，静脈閉塞性肝疾患，うっ血性心不全，血栓性微小血管症，BK ウイルス出血性膀胱炎の転帰は未回復，GVHD の転帰は死亡であった。死因はグレード 4 の急性 GVHD と判断された。 急性 GVHD および BK ウイルス出血性膀胱炎のコントロールが困難となったため，患者は治療効果が得られることなく最終投与174日後* に死亡した。剖検の所見は，小腸から大腸にかけての著明な壊死組織の脱落と，膀胱内の出血およびびらんであった。肉眼的所見から上記の臨床診断が確定した。 治験担当医師は症例を再調査し，最終投与64日後* に採取した血液の培養検査でグラム陽性球菌と肺炎連鎖球菌が確認されたため DIC および敗血症を重篤な有害事象として追加した。DIC は移植前処置による血管内皮障害によって発現した可能性があるが，必ずしも敗血症による事象であると治験担当医師は判断できなかったため，敗血症と DIC を個別に報告した。 骨髄移植後に総ビリルビンは上昇傾向を示し，腹水が認められたため，静脈閉塞性肝疾患が疑われた。 静脈閉塞性肝疾患は，総ビリルビンが最終投与85日後* に 2.0 mg/dL に上昇したことと，腹水がみられたことから診断された。腹水，肝腫大，痔核からの出血は静脈閉塞性肝疾患の随伴症状であるため新たな有害事象とは判断されなかった。最終投与81日後* に末梢血塗抹標本に破砕赤血球が確認されたため血栓性微小血管症と診断された。静脈閉塞性肝疾患と血栓性微小血管症を区別するのは困難であった。最終投与77日後* に実施された胸部 X 線検査によってうっ血性心不全が確認されたため，有害事象として追加された。口腔内/鼻出血

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		は DIC の一部と判断された。口腔内/鼻出血は化学療法によるものであるかは不明であった。出血性膀胱炎は最終投与102日後* に発現した。 検査結果（最終投与105日後*）から BK ウイルス DNA が検出された。血小板減少症は新たな有害事象ではなかった（血栓性微小血管症の随伴症状）。大腸生検が最終投与147日後* に実施され，GVHD による大腸炎の組織学的所見が認められ，グレード 4 の急性 GVHD の診断が確定した。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	移植片対宿主病：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし，播種性血管内凝固：治験薬と関連なし，敗血症：治験薬と関連なし，うっ血性心不全：治験薬と関連なし，血栓性微小血管症：治験薬と関連なし，ウイルス性出血性膀胱炎：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	移植片対宿主病：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，播種性血管内凝固：治験薬と関連なし，敗血症：治験薬と関連なし，うっ血性心不全：血栓性微小血管症：治験薬と関連なし，ウイルス性出血性膀胱炎：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，脂肪肝，低アルブミン血症，不眠症，低カリウム血症，ヘモグロビン減少，血小板減少症，皮膚そう痒，浮腫，同種骨髄移植
	併用薬	aciclovir，doripenem，teicoplanin，carbazochrome sodium sulfonate，furosemide，amino acids/electrolyte/glucose/vitamins，mixed amino acid/carbohydrate/electrolyte combined drug，cyanocobalamin/pyridoxine hydrochloride/thiamine hydrochloride，minerals，magnesium sulfate，omeprazole，filgrastim，tacrolimus，hydroxyzine hydrochloride，haloperidol，fentanyl，micafungin sodium，flurbiprofen axetil，propofol，carbohydrates/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，heparin sodium, ursodeoxycholic acid

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.22. 被験者 ID 10701004 安全性参照番号 2014246714

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患，心不全
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/04/[redacted]～20[redacted]/06/[redacted]
男・6[redacted]歳 アジア人	経過・処置	6[redacted]歳のアジア人男性。 投与開始9日前*，患者は非寛解（疾患増悪）のため治験実施医療機関へ搬送され，本治験の同意が取得された。 20[redacted]/04/[redacted]，再発性または治療抵抗性 CD22 陽性急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 投与開始19日後*，Cycle 1 の評価のため骨髄穿刺が実施された。骨髄芽球は 2.4%であった。血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）と判定された。 投与開始42日後*，治験薬の最終投与が行われた（Cycle 2 Day15）。 最終投与5日後*，Cycle 2 の評価のため骨髄穿刺が実施された。骨髄芽球は 1.0%であった。CRi と判定された。 最終投与14日後*，退院した。 最終投与28日後*，治験終了時の来院が行われた。 最終投与39日後*，骨髄移植（同種造血幹細胞移植）のため入院した。 最終投与41日後*，静脈閉塞性肝疾患の予防のため ursodeoxycholic acid（200 mg 1 日 3 回）の投与が開始された（ursodeoxycholic acid はその後 300 mg 1 日 3 回に変更され最終投与77日後* まで投与された）。 最終投与42日後*，移植前評価のため骨髄穿刺が実施された。骨髄芽球が 26.2%であったため，疾患の再発と判定された。 最終投与47日後*，末梢血中の骨髄芽球は 2.0%であった。 最終投与48日後*，prednisolone 60 mg/日の投与が開始された。trimethoprim 経口剤の投与も開始された。 最終投与50日後*，末梢血中の骨髄芽球は 13.0%であった。 最終投与51日後*，hydroxycarbamide 1000 mg/日の投与が開始された。 最終投与54日後*，hydroxycarbamide が 1500 mg/日へ増量され，heparin calcium の投与が開始された。 最終投与55日後*，micafungin sodium 50 mg/日の投与が開始された。aciclovir の投与が開始された。 最終投与56日後*，hydroxycarbamide の投与が中止された。 最終投与57日後*，移植前処置として fludarabine phosphate 40 mg/日の投与が開始された（最終投与57日後*～最終投与61日後* の 5 日間）。同日より prednisolone が 30 mg/日まで漸減された。allopurinol の経口投与が開始された。 最終投与58日後*，prednisolone が 20 mg/日まで漸減された。 最終投与59日後*，prednisolone が 10 mg/日まで漸減され，中止された。体温が 38.0°C であったため，cefepime hydrochloride 1 g 1 日 3 回の投与が開始された。 最終投与60日後*，移植前処置として melphalan 65 mg/日が 2 日間（最終投与60日後* および最終投与61日後*）投与された。cefepime hydrochloride の投与が開始されたため ciprofloxacin hydrochloride の投与が中止された。 最終投与61日後*，naproxen の投与が開始された。白血球除去濃厚血小板（PC-LR）10 単位が投与された。 最終投与62日後*，移植前処置として全身放射線照射 4 Gy が実施された。tacrolimus の投与が開始され，trimethoprim の投与が中止された。 最終投与63日後*，同種造血幹細胞移植が実施された。体温が低下したため naproxen の投与は中止された。 最終投与64日後*，GVHD 予防のため methotrexate が投与された（最終投与64日後*，最終投与66日後*，最終投与69日後*）。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与65日後*，出血傾向がみられたため heparin sodium の投与は中止された。高カロリー輸液が開始された。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与66日後*，体重が増加したため furosemide 20 mg が 2 回投与された。PC-LR

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		（10 単位）が投与された。 最終投与67日後*，下痢が認められた。 最終投与68日後*，下痢に対し loperamide hydrochloride が処方された。filgrastim の持続注入 300 μg/日が開始された。ciprofloxacin hydrochloride の投与が再開された。PC-LR 10 単位が投与された。 最終投与69日後*，口内炎のため食事を摂取できなかった。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与70日後*，口腔内痛および下痢による腹痛のため oxycodone hydrochloride 持続注入が開始された。経口投与が困難であったため aciclovir および omeprazole は持続注入へ変更された。38.1°C の発熱が認められ，発熱性好中球減少症と診断された。抗生物質は cefepime hydrochloride から meropenem へ変更された。血液培養検査が実施された。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与71日後*，出血および血腫が軟口蓋および舌に認められた。micafungin sodium は 150 mg/日へ増量された。体温が 38.1°C のため loxoprofen sodium hydrate 錠が投与された。体重増加が認められた（午前と比べて午後遅くに +1.3 kg）。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与72日後*，体温が 38.5°C のため loxoprofen sodium hydrate が投与された。食事はゼラチン食に変更された。体重は 64.4 kg であった。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与73日後*，抗菌薬の teicoplanin が追加された。体温が 38.5°C であったため hydrocortisone sodium succinate 100 mg が投与された（最終投与73日後* ～ 最終投与75日後*）。ciprofloxacin hydrochloride の投与は中止された。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与74日後*，GVHD 予防のための methotrexate の投与は，口腔粘膜障害の進行のため中止された。human serum albumin 25% 100 mL が 2 日間投与された（最終投与74日後* および最終投与75日後*）。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与75日後*，体温が 38.0°C であったため hydrocortisone sodium succinate 100 mg が投与された。体重は 66.0kg であった。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与76日後*，総ビリルビンは 2.0 mg/dL であった。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与77日後*，口腔粘膜障害は軽快していた。最終投与74日後* に実施された喀痰培養で MRSA 3+が検出された。最終投与77日後* に肝静脈閉塞症が発現した（重篤性：入院/入院期間の延長）。 最終投与78日後*，human anti-thrombin V concentrated 1500 単位（1 バイアル）が 3 日間投与された（最終投与77日後*，最終投与78日後*）。腹部膨満が認められた。脾腫はみられなかった。類洞閉塞症候群のため thrombomodulin alfa (genetical recombination) の投与が開始された。体温が 38.2°C であったため flurbiprofen axetil の投与が開始された。総ビリルビンは 3.6 mg/dL であった。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与79日後*，心不全が発現した（重篤性：入院/入院期間の延長）。当日，夜に SpO_2 が低下したため，酸素が投与された。心胸郭比増加が認められ，心不全と診断されたため，carperitide (genetical recombination) の投与が開始された。抗生物質は micafungin sodium から amphotericin B へ切り替えられた。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与80日後*，口内炎は軽快した。発熱のため flurbiprofen axetil の投与が開始された。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与81日後*，oxycodone hydrochloride の投与が中止された。排便が 6 日間みられなかったため dexpanthenol が投与された。meropenem の投与は中止された。human serum albumin 25%（100 mL）が投与された。PC-LR（10 単位）が投与された。白血球除去濃厚赤血球（RCC-LR）（2 単位）が投与された。 最終投与82日後*，排便がみられた。flurbiprofen axetil 1 アンプルが投与された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		cefepime dihydrochloride hydrate の投与が開始された。肛径部の皮膚に剥離がみられたため lanoconazole 軟膏が塗布された。PC-LR（10 単位）および RCC-LR（2 単位）が投与された。 最終投与83日後*, 発熱のため hydrocortisone sodium succinate 100 mg が投与された。PC-LR（10 単位）および RCC-LR（2 単位）が投与された。 最終投与84日後*，陰茎びらんがみられたため sulfadiazine silver が投与された。dexpanthenol の投与は中止された。clostridium butyricum combined drug の投与が開始された。sulfamethoxazole/ trimethoprim の投与が再開され，cefepime dihydrochloride hydrate の投与が中止された。PC-LR（10 単位）および RCC-LR（2 単位）が投与された。 最終投与85日後*, 発熱のため hydrocortisone sodium succinate 100 mg が投与された。心電図検査の結果，心房細動が認められ，心拍数は 130s/min であった。verapamil hydrochloride 持続注入が開始され, furosemide が投与された。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与86日後*，心電図検査の結果，洞調律で心拍数は 80s/min に回復したことが示された。filgrastim の持続注入が完了した。粥の提供が開始された。PC-LR（10 単位）および RCC-LR（2 単位）が投与された。 最終投与87日後*，verapamil hydrochloride 持続注入が完了した。PC-LR（10 単位）が投与された。 最終投与88日後*, carperitide の投与が中止された。PC-LR（10 単位）および RCC-LR（2 単位）が投与された。 最終投与89日後*，体温が 38.4°C であったため hydrocortisone sodium succinate が投与された。腹部膨満は軽減した。 最終投与90日後*，心エコー検査を含む心臓検査が実施された。その結果，僧帽弁逆流の進行がみられたが，下大静脈の拡大はみられなかったため僧帽弁閉鎖不全症と診断された。lansoprazole の経口投与が最終投与90日後* に開始された。aciclovir は錠剤 1000 mg/日の経口投与に変更された。循環器内科を受診した。心エコー検査の結果，駆出率 65.4%で，高グレードの僧帽弁逆流がみられた。肺高血圧症や下大静脈の拡張はみられなかった。PC-LR 10 単位が投与された。最終投与90日後* に実施された心エコー検査では，心機能は良好に維持されており，高グレードの僧帽弁逆流がみられたが駆出率は 65.4%であった。利尿薬を投与せずに尿量は維持されていた。これらの所見から，患者は心不全から最終投与90日後* に回復したと判断された。 最終投与92日後*，micafungin sodium 50 mg の投与が開始された。耳鼻咽喉科を受診した。耳鼻咽喉科の検査で左声帯の萎縮がみられたが声帯の可動性は良好であった。PC-LR 10 単位が投与された。 最終投与93日後*，白血球数が 1800/mm^3 へ減少した。Filgrastim 75 μg が投与された。RCC-LR 2 単位が投与された。 最終投与94日後*，PC-LR 10 単位が投与された。 最終投与95日後*，腹部超音波検査の結果，門脈圧亢進症と脾腫および臍傍静脈，胆嚢壁肥厚，腹水，両側胸水がみられた。 最終投与96日後*，酸素療法が完了した。 最終投与97日後*，PC-LR 10 単位が投与された。 最終投与101日後*，腹部，大腿部，上肢に皮疹が認められた。 最終投与103日後*，tacrolimus の投与が完了した。tacrolimus hydrate 経口剤の投与が開始された。総ビリルビンは 1.2 mg/dL であった。 最終投与104日後*，皮膚科を受診した。GVHD の疑いと診断された。浮腫は回復していた。 最終投与105日後*，valganciclovir hydrochloride の経口投与が開始された。総ビリルビンは 1.2 mg/dL であった。 最終投与106日後*，浮腫は認められなかった。総ビリルビンは 1.2 mg/dL であった。 最終投与106日後*，静脈閉塞性肝疾患は回復した（総ビリルビンは正常化し［最終投与105日後* および最終投与106日後* の血中総ビリルビンは 1.2 mg/dL］，腹水は

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

		消失した）。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，心不全：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，心不全：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，腰椎椎間板ヘルニア，鼡径ヘルニア，僧帽弁閉鎖不全症 II～III 度，右脚ブロック，心室性期外収縮，上室性期外収縮，不眠症，高尿酸血症，便秘
	併用薬	carbohydrates nos/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，amino acids nos/carbohydrates nos/electrolytes nos，oxycodone hydrochloride，tacrolimus，teicoplanin，meropenem，micafungin sodium，aciclovir，omeprazole，filgrastim，cyanocobalamin，pyridoxine hydrochloride/thiamine hydrochloride，minerals nos，magnesium sulfate，sodium chloride，ursodeoxycholic acid

2.23. 被験者 ID 10711001 安全性参照番号 2012329927

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	好中球減少性敗血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/11/[redacted]～20[redacted]/01/[redacted]
女・6[redacted]歳 アジア人	経過・処置	6[redacted]歳のアジア人女性。 20[redacted]/11/[redacted]，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。白血球数 800/μL（好中球数 30/μL）で疾患進行に伴う好中球減少症が示された。 投与開始20日後*，好中球減少性敗血症が発現した。同日，夕方に悪寒および戦慄を伴う発熱（39.9°C）がみられた。発熱性好中球減少症と診断され，血液培養検査が実施された。meropenem 1.0 g 1 日 3 回および vancomycin hydrochloride 1.0 g 1 日 2 回の投与が開始された。 投与開始21日後*，発熱および好中球減少症は継続し，白血球数は 300/μL［好中球数 240/μL（グレード 4）］，C-反応性蛋白は 6.4 mg/dL であった。このため，Cycle 2 の投与は延期された。イノツズマブ　オゾガマイシンは一時中止された。 投与開始22日後*，dry sulfonated human immunoglobulin 5 g（3 日間）が追加投与された。体温は 36.0～37.0 へ低下した。 投与開始23日後*，血液培養検査の結果，グラム陽性桿菌陽性（Oerskovia 属 1+）であった。白血球数数 500/μL［好中球数 380/μL（グレード 4）］であった。vancomycin hydrochloride は血中濃度を調整するため 0.75 g 1 日 3 回へ変更された。 投与開始26日後*，白血球数は 1900/μL［好中球数 580/μL（グレード 1）］に回復し，感染症の徴候はみられなかった。カテーテル感染のリスクを軽減するため，中央静脈カテーテルからガイドワイヤーに交換された。 投与開始29日後*，感染症の症状が改善したため抗生物質（meropenem および vancomycin hydrochloride）の投与が中止された。患者は本事象から回復した。 投与開始30日後*，Cycle 2 が開始された（Cycle 2 Day1）。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	micafungin sodium，amlodipine besilate，levofloxacin，sulfamethoxazole，trimethoprim，lenograstim，lactobacillus bifidus, lyophilized，aciclovir，heparinoid

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.24. 被験者 ID 10891004

2.24.1. 安全性参照番号 2014290862

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	ブドウ球菌性敗血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/08/21～2014/10/21
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/08/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/18，敗血症（グラム陽性球菌による）を発症した（重篤性：入院）。 2014/10/18，全血球計算で白血球数 3.08，ヘモグロビン 9.2，ヘマトクリット 27.5，血小板数 94，好中球絶対数 2.59 K/μL であった。胸部 X 線検査および尿検査では異常は認められなかった。血液培養検査で表皮ブドウ球菌（oxacillin 耐性）および *Enterobacter aerogenes* 陽性であった。 2014/10/19，血液培養検査でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が認められた。 2014/10/20，体温は 39.5°C であった。 右耳垂の皮膚病変：微生物学的検査は実施されなかった。mupirocin の投与で患部に変化なし。 処置として，敗血症に対して cefepime 200 mg 静脈内投与（2014/10/18～2014/10/23），ciprofloxacin 400 mg 静脈内投与（2014/10/23～2014/10/30），daptomycin 500 mg 静脈内投与（2014/10/19～2014/11/03）が行われた。 2014/11/03，敗血症（グラム陽性球菌による）は回復した。 2014/11/12，骨髄生検の結果（骨髄報告書）から前駆 B 細胞性リンパ性白血病の再発/残存（細胞密度 80%，芽球 60%）が確認された。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	皮膚病変（右耳垂）
	併用薬	salbutamol，celecoxib，ciprofloxacin，dapsone，lorazepam，hypotonic tears，pantoprazole，macrogol，trazodone，valganciclovir hydrochloride，venlafaxine hydrochloride，zolpidem，mupirocin

2.24.2. 安全性参照番号 2014297155

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	片側失明
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/08/21～2014/10/21
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。過去に受けた整形手術による皮膚病変（右耳介の裏側）を有していた。この病変の微生物学的検査は実施されなかった。mupirocin 軟膏頓用が患部に塗布された。 2014/08/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/24，左眼を失明し，2014/10/25 に入院した。 目覚めたときに，疼痛を伴わない左眼の失明に気づいた。過去に左眼の視力低下が認められていたが，重症度が悪化した。眼科医の経過観察は外来で実施されてきたが，現在は入院で行われた。左眼失明はサイトメガロウイルス性網膜炎の再発が原因と考えられた。網膜剥離の有無は確認されていなかった。 ＜検査結果＞ 好中球絶対数（2014/10/24）1.32×10^9/L（基準値：2.0～7.7）。 房水のサイトメガロウイルス PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）：陽性（2014/10/25） イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中断された。 2014/10/25，硝子体液が除去された。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	サイトメガロウイルス性網膜炎
	併用薬	salbutamol, celecoxib, ciprofloxacin, dapsone, lorazepam, pantoprazole, macrogol, trazodone，valganciclovir hydrochloride，venlafaxine hydrochloride，zolpidem, mupirocin，cefepime，daptomycin，influenza vaccine，sodium chloride, guaifenesin，paracetamol，dexamethasone，diphenhydramine，hypotonic tears

2.25. 被験者 ID 10941010 安全性参照番号 2014281973

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	乳酸アシドーシス，高血糖
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/09/29～2014/10/13
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2014/09/29，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/06，乳酸アシドーシスが発現した。 2014/10/07 に高血糖が発現した。 これらの事象により入院に至った。重篤な有害事象名は乳酸アシドーシスおよび高血糖であった。 ＜検査結果＞ 乳酸（基準値：0.5～2.0 mmol/L）：1.7 mmol/L（2014/09/02），5.0 mmol/L（2014/10/06） 血糖：342 mg/dL（高値）（2014/10/07） ヘモグロビン A_{1C}（基準値：4.0～6.0 %）：5.6%（2014/11/13） 乳酸アシドーシスおよび高血糖に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は変更されなかった。 内分泌科医による診察が行われた。発熱はなかったが，悪寒と乳酸上昇も認められたため感染症が懸念された。 胸部 X 線検査では急性的な経過はみられなかった。 不安に対する alprazolam 0.25 mg 頓用，経口投与（2014/10/07～継続中）と，悪寒を抑え感染症を予防するための cefepime および vancomycin の経験的投与が行われた。血液培養の結果は陰性であり，感染症は確認されなかった。症状が治まるまで数日間経過観察が行われた。 2014/10/09，患者は退院した。乳酸アシドーシスおよび高血糖は回復と報告された。
	治験担当医師の見解	乳酸アシドーシス：治験薬と関連あり，高血糖：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	乳酸アシドーシス：治験薬と関連なし，高血糖：治験薬と関連なし
	病歴	糖尿病，急性リンパ性白血病，冠動脈疾患，高血圧
	併用薬	paracetamol，aciclovir

2.26. 被験者 ID 11141006 安全性参照番号 2014298461

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺炎，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/04/24～2014/10/08
男・4[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	4[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2014/04/24，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/25，肺炎（肺感染）が発現し，入院に至った。 2014/10/26，発熱性好中球減少症が発現した。 規定来院時の臨床検査で，発熱性好中球減少症が偶発的に確認され，入院した。被験者によると，経過は良好で，健康状態は正常であり，頭痛，頭部ふらふら感，浮動性めまい，副鼻腔うっ血/副鼻腔痛，口腔または咽喉の疼痛または病変，胸痛，動悸，息切れ，咳嗽，悪心/嘔吐，腹痛，発疹，病変は入院前に認められず，問診時にも認められなかった。 入院前 5 日から左手の疼痛があったが，中手指節関節に限局する軽度の疼痛であった。しかし翌日，動かすと悪化し，休めると改善した。外傷，切り傷／擦り傷の病変はなかった。発熱性好中球減少症は右中葉/下葉肺炎および軽度の大腸炎と報告された。vancomycin および meropenem が 4 日間投与された後，2014/10/28 に非定型菌もカバーするために levofloxacin および vancomycin に変更された。入院期間をとおして血液培養，呼吸器ウイルス検査，真菌の血清学的検査，喀痰培養，尿中レジオネラ検査，サイトメガロウイルス検査を含む培養検査が実施されたがいずれも陰性であった。 2014/10/29，胸部 CT 検査の所見として，「肺：右中葉および右下葉に広範囲かつ斑状の硬化像およびスリガラス状陰影あり，左上葉で軽度，前回 CT ではみられない新規の所見。肺炎の疑いあり，右中葉および右葉に間質組織の軽度肥厚あり，軽微な間質性浮腫が示唆される。また，右中葉および右下葉に広範囲かつ斑状の陰影あり，左上葉で軽度。これらの所見からも肺炎が疑われる。」と報告された。 2014/11/03，胸部 X 線の結果は，心臓の大きさは正常。右肺底部の陰影が増大，右肺の肺門周囲と肺底部中央および左側に斑状の陰影が増加，浸潤影と一致する。消失するまで経過観察の実施が推奨される。気胸なし。胸膜肥厚あるいは液体がみられる。所見：所見は多発性肺臓炎と一致し，右肺底部に若干の悪化あり。その他の関連する検査データは，好球 17%（2014/10/25），血液培養，尿培養，呼吸器ウイルス検査は結果待ち（実施日不明），血圧 144/63（2014/10/25），体温 101.1（実施日不明），101.6（2014/10/25），胸部 X 線：心肺の疾患なし（2014/10/25）。臨床検査データ（2014/10/25）は，ヘモグロビン 16，心拍数 131，ルームエアーでの酸素飽和度 100%，発熱の原因は不明，尿検査，異常なし，呼吸数 18。2014/10/25 のその他の臨床検査データは，好中球絶対数（手動）1.4×10^9/L（基準値：1.82～7.42），血小板数 37×10^9/L（基準値：140～440），白血球数 3.3×10^9/L（基準値：4.0～10.0），好中球絶対数 0.70×10^9/L（2014/10/26）。局所的な訴えや身体所見は認められなかった。2014/11/04 の臨床検査データは，白血球数 1.5，血小板数 32，好中球絶対数 0.4×10^9/L。 2014/11/04，肺炎（肺感染）は回復（後遺症あり）した。また，発熱性好中球減少症も回復（後遺症なし）した。 2014/11/05，安静により安定した状態で退院した。ルームエアーでの酸素飽和度は 95%以上であった。退院時処方は levofloxacin および metronidazole（経口）のほか，翌日（2014/11/06）に外来で Neulasta 6 mg を投与。
	治験担当医師の見解	肺炎：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	肺炎：治験薬と関連なし，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	病歴	なし
	併用薬	aciclovir，fluconazole，prochlorperazine edisylate，oxycodone

2.27. 被験者 ID 11101001 安全性参照番号 2013272776

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/26～2013/11/06
男・5[redacted]歳 その他	経過・処置	5[redacted]歳の男性。 2013/08/26，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/19，Cycle 2 Day1 の投与のため来院した。午前 11:16 に発熱（38.0℃）が認められた。同日の午前 10:05 に測定された白血球分画を含む全血球計算の結果は，白血球数 0.3×10^9/L，好中球絶対数 0.0×10^9/L であった。13:10 の体温は 38.3°C であった。患者は発熱性好中球減少症の経過観察のため救急外来に移送された。患者は入院し，その夜は病院に滞在した。 2013/09/19～2013/09/25，処置として，広域スペクトル抗生物質（meropenem 500 mg 6 時間ごと点滴）の投与が行われた。 2013/09/20，体温 36.6°C Cycle 2 は 2013/09/19 に開始予定であったが，重篤な有害事象により 2013/09/24 まで延期された。治験薬の投与は，患者が回復し平熱になるまで延期された。併用薬に被疑薬はないと確認された。 2013/09/22，発熱性好中球減少症は回復した。 2013/09/25，退院した。退院時の体温は 37.7°C であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病，貧血，血小板減少症，2 型糖尿病，肛門部膿瘍，痔瘻
	併用薬	amlodipine besilate，fluconazole，levofloxacin，losartan potassium，magnesium，metformin HCl，omeprazole，oxycodone HCl，valaciclovir

2.28. 被験者 ID 11151002 安全性参照番号 2014223172

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/06/20～2014/07/28
女・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人女性。 2014/06/20，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 頭痛が認められたため，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 回目の投与が 3 日間延期された。頭痛が回復した時点で治験薬が投与された。 2014/07/14，Cycle 2 Day1 の投与が行われた。 2014/07/19 および 2014/07/20，自宅で低グレードの発熱（100.3）が認められた。 2014/07/21，活力喪失，腹部にガスがたまった感覚，便の噴出があると報告された。便検査で異常は認められなかった。尿培養検査で大腸菌陽性であったため ciprofloxacin が 7 日間投与された。尿に異常はみられなかった。 2014/07/28，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与が行われた。 2014/08/04，断続的な膨満感，少量の便（3～4 回/日）の胃腸症状が引き続き認められ，出血，悪心，嘔吐はなかった。 2014/08/06，患者は救急外来を受診し，自宅で 101.8 の発熱があったと報告した。発熱時，好中球減少症はみられなかった。血液，尿，便検体の培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査でも異常はみられなかった。 2014/08/07，腹痛が報告されたが，腹部/骨盤部 CT 検査で異常所見はみられなかった。抗生物質の点滴静注開始後，発熱はみられなかった。 2014/08/12，再び発熱（38.2℃）がみられた。血液培養および尿培養検査の結果はいずれも陰性であった。胸部 CT 検査で異常はみられなかった。抗生物質の点滴静注のレジメンが変更された。 2014/08/14，患者は靴下をはく際にベッドから落ち，ベッドの横板に後頭部を打った。意識消失および挫傷はなかった。頭部 CT 検査で特に異常はみられなかった（頭蓋骨骨折および活動性頭蓋内出血の所見なし）。 2014/08/17，発熱は消失し，抗生物質の点滴静注が終了した。 2014/08/18，人工股関節全置換術が実施された。手術により入院期間が延長された。左股関節に重度の虚血性壊死がみられたため，手術が予定されていたが，急性リンパ性白血病の再発により延期された。 2014/08/21，退院した。 2014/08/25，治験終了時来院。2014/09 に同種移植を実施する予定であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	未報告
	併用薬	ciprofloxacin，ursodeoxycholic acid，heparin-fraction sodium salt，gabapentin，oxycodone，aciclovir，fluconazole，carvedilol，levothyroxine，zolpidem tartrate，pantoprazol，potassium chloride，calcium，phosphate, multi vitamin infusion

2.29. 被験者 ID 11171002 安全性参照番号 2013065507

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/02/13～2013/03/20
女・6[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	6[redacted]歳のヒスパニック系女性。 2013/02/13，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始され，忍容性は良好であった。 2013/02/16，発熱性好中球減少症のため入院した。血液培養検査，胸部 X 線検査，超音波検査の結果，異常は認められず，培養検査もすべて陰性であった。経験的治療として抗生物質（cefepime, vancomycin, piperacillin/tazobactam）の点滴静注が実施された。 ＜検査結果＞ 好中球絶対数：0.1（2013/02/15），0.179（2013/02/16），0.39（2013/02/18） 救急外来での最高体温：37.5℃（日付不明），患者が報告した体温 38.9℃～40℃， 白血球数：0.4（2013/02/18），1.0（2013/02/22） ヘモグロビン：7.1（2013/02/18）， 血小板数：29（2013/02/18）， 2013/02/20，Cycle 1 Day8 の投与が 0.74 mg で行われ，忍容性は良好であった。輸血による支持療法と予防的電解質補充が行われた。また，filgrastin 480 μg が 2013/02/18 から 2013/02/22 まで投与された。 2013/02/22，発熱性好中球減少症は回復し，患者は同日退院した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，食欲不振，直腸感染，頭痛（間欠），筋肉痛，白血球増加症，鼻出血，敗血症性ショック（月経過多），腹式子宮全摘/卵管結紮
	併用薬	diphenhydramine hydrochloride，paracetamol，clonidine，allopurinol，vincristine，hydroxycarbamide，dexamethasone

2.30. 被験者 ID 11181001 安全性参照番号 2013197126

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/06/11～2013/07/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2013/06/11，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/07/01，発熱性好中球減少症が発現した。好中球絶対数は 0.11×10^9/L（基準値：2.03～8.25）であった。 2013/07/05，明らかな感染症の徴候はみられず，抗生物質が 72 時間投与されたため退院した。退院時，低グレードの発熱がみられた。 2013/07/08，早い時間から体温は 102°F であった。発熱性好中球減少症のため再入院した。前回の入院の際と同様に，患者の状態は安定しており，発熱以外に明らかな感染症の徴候はみられなかった。精密検査を行い，治験実施医療機関の標準治療に従い，発熱性好中球減少症の治療（抗生物質 vancomycin，aztreonam，posconazole，valacyclovir の投与）が行われた。 2013/07/09，発熱性好中球減少症は回復した。 2013/07/10，退院した。敗血症の臨床所見はみられなかった。 直近の血液培養検査の結果は陰性であった。感染症の局所的な原因はみられなかった。急性リンパ性白血病による好中球減少症／汎血球減少症が依然として認められた。 歩行運動により軽度の呼吸困難およびグレード 2 の低酸素症（歩行運動時の室内気吸入下の酸素飽和度 87%～88%）がみられた。退院前に在宅酸素療法が手配された。全般的に，患者の状態は退院に向けて安定しており，急性リンパ性白血病のためイノツズマブ　オゾガマイシンの投与継続が決定された。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	発熱性好中球減少症，急性リンパ性白血病
	併用薬	acyclovir，valsartan，tamsulosin hydrochloride，furosemide，metoprolol tartrate，potassium chloride，pravastatin sodium，terazosin hydrochloride，fluconazole，nystatin，allopurinol，paracetamol，zolpidem tartrate，promethazine，tramadol，prednisone，rivaroxaban，ciprofloxacin，posaconazole，omeprazole

2.31. 被験者 ID 11301001 安全性参照番号 2014161775

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腸管虚血，敗血症性ショック，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/02/01～2014/06/04
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2014/02/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/06/11，Cycle 5 Day 15 の投与のため患者は来院した。患者によると 3 日前の体温が 101.3°F あった。体温を測定したところ，99.0°F であった。患者は発熱性好中球減少症のため入院した。好中球絶対数は 0.083×10^9/L（基準値 : 1.5～7.7）であった。抗生物質（詳細不明）の投与，補液，meropenem の点滴静注が開始された。また，濃厚赤血球 2 単位も輸血された。血液培養検査の結果は陰性であった。 2014/06/12，精神状態変化および失見当識がみられたため，脳の CT 検査が実施されたが，異常所見は認められなかった。アンモニアは 90 であった。 2014/06/13，腸雑音の減弱と腹部の硬さがみられ，経鼻胃管が挿入された。錯乱および嗜眠が顕著になり，徐脈と頻呼吸もみられるようになった。この時点で，伸展姿勢がみられ，痙攣発作はみられなかった。脳の CT 検査が再度実施されたが，異常所見は認められなかった。呼吸状態はさらに低下し始め，挿管が決定された。その後，集中治療室に入室した。胸部，腹部，骨盤部 CT 検査の結果，肺野の無気肺，新たな局所的な硬化像なし，腹水あり，遊離ガスおよび気腫の所見なし，異常に拡張した結腸ループがあり，明らかな移行部はみられなかった。これらの所見は 2 つの全般性イレウスを示している可能性が高く，定期的に慎重な経過観察が推奨された（CT 検査）。心肥大および僧帽弁置換の術後変化がみられた。静脈血ガス分析結果および乳酸値は，pH 7.13 のアシドーシス，PCO_2 55，HCO_3 14.4，乳酸 7.2 であった。積極的な輸液蘇生が行われ，乳酸は当初 1.7 へ改善したが，その後上昇傾向を示し 3.7 に戻った。昇圧薬が 2 剤投与された。腸管虚血が疑われたが，患者は介入治療に耐えられないと考えられた。多臓器不全と，トランスアミナーゼおよび心筋酵素の上昇がみられた。また，敗血症性ショックが発現した。vancomycin，piperacillin/tazobactam，tobramycin，caspofungin の投与が継続された。 呼吸不全は重篤な有害事象（発熱性好中球減少症，腸管虚血，敗血症性ショック）に起因する事象と報告された。清浄採取法による尿検査で尿路感染陽性（連鎖球菌様菌）であったが，主治医は尿検体にみられた連鎖球菌様菌は混入したものと考えられ，敗血症の原因菌は特定できないと考えた。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）や他の耐性菌のコロニー形成がみられたかは不明であった。 上記の重篤な有害事象に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの処置は「投与中止」と報告された。 その後，患者の医師，家族，内科集中治療室と支持療法に関する相談が行われ，2014/06/17 に緩和医療優先の方針への移行が決定した。 抜管後に緩和目的で fentanyl の点滴が継続された。 2014/06/24，患者は死亡した。死亡時点で，原疾患は寛解状態であると考えられた。最後の骨髄検査（2014/04/21）では，寛解のパターンがみられた。患者の病態により，その後の骨髄検査は実施されなかった。 治験担当医師によると，敗血症性ショックは，乳酸アシドーシス以外で，死因と考えられる腸管虚血に続発した唯一の事象であった。剖検は実施さ

		れなかった。 腸管虚血と敗血症性ショックの転帰は死亡であり，死亡前に発熱性好中球減少症は回復していなかった。
	治験担当医師の見解	腸管虚血：治験薬と関連あり，敗血症性ショック：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	腸管虚血：治験薬と関連あり，敗血症性ショック：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，慢性閉塞性肺疾患（COPD），冠動脈疾患，高脂血症，弁膜性心疾患，全身性エリテマトーデス（未治療），喘息，甲状腺障害
	併用薬	lorazepam，lidocaine，metoprolol succinate，ondansetron，oxycodone，potassium chloride，pravastatin，promethazine，docusate sodium/senna，aciclovir，atropine sulfate/diphenoxylate hydrochloride，heparin-fraction，famotidine，fluconazole，levofloxacin，levothyroxine，loratidine，temazepam，topiramate，salbutamol sulfate，budesonide/formoterol，chlorhexidine gluconate

2.32. 被験者 ID 11301004 安全性参照番号 2014261525

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	蜂巣炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/08/20～2014/10/15
男・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人男性。 2014/08/20，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 患者は夜中に体温が 39.4℃となり，事前の指示に従い，地域の救急外来を受診したと患者の妻が電話で報告した。救急外来を受診する前，患者は週末に左下肢の不快感を訴え，levofloxacin，acyclovir，fluconazole が投与された。患者は左腓腹部の不快感（腫脹および発赤の増大とともに斑点状皮疹が出現）と最近の発熱を訴えた。発熱および蜂巣炎の経過観察のため患者は入院した。入院時，白血球数 6.1，ヘモグロビン 9.8，血小板数 132，好中球数 89.6%（基準値：40～76）。cefepime および vancomycin（静脈内）の投与が開始された。血液培養検査の結果，5 日間増殖はみられなかった。他院の記録には創傷部の培養検査に関する記載はなかった。急性下肢細菌性蜂巣炎と診断された。重篤な有害事象名はグレード 3 の急性下肢細菌性蜂巣炎と報告された（発現日：2014/09/19，重篤性：入院）。患者の状態は入院中に改善した。levofloxacin の投与は中止する予定であった。退院後，vancomycin 900 mg/日の経口投与が継続された。 関連する検査の結果は，血液培養検査（2014/09/19）：5 日後増殖なし，血液培養検査（2014/09/19）：5 日後増殖なし，好中球数（基準値：40～76）：89.6%（2014/09/19）。 本事象に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの処置は「休薬」と報告された。 2014/09/23，グレード 3 の急性下肢細菌性蜂巣炎は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	高血圧，低血糖，鼻の扁平上皮癌
	併用薬	aciclovir，fluconazole，levofloxacin，olmesartan medoxomil，hydrochlorothiazide/olmesartan，oxycodone，allopurinol，metoclopramide hydrochloride，ondansetron

2.33. 被験者 ID 11311001 安全性参照番号 2013274117

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	左室機能不全
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/29～2013/09/12
女・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人女性。 2013/08/29，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/05，中枢神経系障害が疑われ，経過観察のため入院した。 その後，Cycle 1 投与はすべて完了した。 2016/09/16，治療効果判定のため骨髄生検が実施され，疾患進行が認められた。治験薬の投与が中止され，他の治療選択肢（化学療法および脳放射線療法）の実施が決定された。 2013/09/18，他の化学療法に備えて心エコー検査が実施された。左室収縮機能の中等度の低下が認められた。駆出率は 35%～45%で，ベースライン時の 55%～60%から低下していた。これはグレード 3 の左室収縮機能障害で，治験担当医師によると，本事象は永続的・顕著な障害・機能不全に至った。心臓専門医に相談したところ，収縮期心不全はアントラサイクリン系薬剤の使用と関連している可能性が高いと考えられた（患者は 7 月末に doxorubicin を投与していた）。 ＜検査結果＞ 心エコー検査（2013/09/18）：左室の大きさは正常，左室収縮機能の中等度の低下，推定左室駆出率 35%～40%，2D 測定による左室基部内径短縮率の減少あり。 スペクトルドップラー検査：左室拡張期充満の弛緩パターンに障害がみられた。前壁中隔基部および中央部，ならびに中隔下部基部および中央部に運動低下がみられた。左房：左房面積 17.2 cm^2，左房容積係数 20 mL/m^2（正常），右房：右房は正常，右房面積 13.7 cm^2，右室：右室の大きさは正常，全体的な右室収縮機能は正常。三尖弁輪収縮期移動距離（tricuspid annular plane systolic excursion：TAPSE）1.82 cm，大動脈弁：大動脈弁は三尖弁構造で，可動性および厚さは正常，僧帽弁：僧帽弁は正常と思われる，圧半減時間（pressure halftime）により算出した弁口面積 6.3 cm^2，僧帽弁の圧半減時間は 35 秒，わずかな逆流あり，三尖弁：三尖弁は正常と思われる，軽度の逆流あり。左室収縮期圧は 14.6 mmHg + 右室圧と算出された。肺動脈弁：肺動脈弁は正常，心嚢：心嚢液貯留なし，大動脈：大動脈基部の大きさは正常で 2.90 cm，静脈：本試験では下大静脈は正常。 要約：1. 左室収縮機能の中等度の低下，駆出率は推定 35%～40%，2. 局所壁運動異常あり，3. 左室拡張期充満の弛緩パターンに障害あり， 4. 2013/08/26 の前回の心エコー検査の結果と比較して，当日の検査では左室駆出率は前回の 55%～60%から 35%～40%へ低下。心電図検査は実施されなかった。 処置として，左室収縮機能障害に対し carvedilol 3.125 mg 1 日 2 回および lisinopril 5 mg/日が経口投与された。 2014/03/27，患者は敗血症性ショックのため死亡した。治験担当医師は治験薬と敗血症性ショックとの因果関係はないと判断した。剖検は実施されなかった。死亡時点で，左室収縮機能障害は未回復であった。併用被疑薬は 2013/07/26 から 2013/07/27 まで急性リンパ性白血病に対し点滴静注された doxorubicin 60 mg（寛解導入療法の 4 日目および 5 日目）であった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	両側股関節虚血性壊死，頭痛，ステロイド誘発性高血糖，胃食道逆流性疾患（GERD），不眠症，便秘，疲労，末梢性ニューロパチー
	併用薬	prednisone，heparin-fraction/sodium salt，acyclovir，pantoprazole，ascorbic acid/calcium/minerals nos/retinol/tocopheryl acetate/vitamin b nos/vitamins nos/zinc，calcium carbonate/colecalciferol，calcium carbonate，lorazepam，prochlorperazine edisylate, nystatin, micafungin, amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium，allopurinol，paracetamol，diphenhydramine hydrochloride，hydrocortisone，levonorgestrel，docusate sodium，macrogol，senna，zolpidem tartrate，oxycodone hydrochloride，oxycodone，ondansetron hydrochloride，metoclopramide，diclofenac sodium

2.34. 被験者 ID 11341002 安全性参照番号 2015151360

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腸間膜出血
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/12/02～2015/04/28
男・2[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	2[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2014/12/02，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2015/04/28，腹痛を訴えた。トイレに行こうと起きた際に，失神エピソードが発現した。救急外来に搬送され，ヘモグロビンは 11.5（単位未報告）であった。ヘモグロビンの低下が継続して認められた。複数回の輸血が必要となり，低血圧と顕著な腹部膨満がみられた。左下腹部に腸間膜血管からと思われる漏出が認められた。嘔吐や血便はみられなかった。手術室に搬送され，腸間膜出血が判明したため，填入後，切開創は開いた状態で創傷の陰圧閉鎖療法（VAC）が行われた。手術のため挿管が行われた。meropenem が投与され，propofol および vecuronium の点滴が継続中であった。 治験担当医師によると，腹痛および自宅での起立性低血圧による失神は救急外来を受診する前に発現し，腹痛および起立性低血圧はいずれも腸間膜出血の症状であった。病歴および救急外来受診時に報告された病歴に出血の原因となるものはなかった。GVHD や腸管出血の素因となるその他の既往症はなく，外科医は「組織の剪断損傷」と記録していた。手術報告書は「腹膜腔出血は不明のメカニズムにより発生し，組織の剪断損傷に至った」と記載されていた。 2015/04/29，検査結果は，胸部 X 線：胸腔チューブおよび気管内チューブの位置正常，肺容量はやや減少，腹部造影 CT（コンピュータ断層撮影）：腹部および骨盤部全体に多量の体液貯留あり，左下腹部および骨盤上部の腸間膜に出血あり，超音波検査：軽微な僧帽弁逆流，中程度の求心性左室肥大あり，それ以外は正常，腹部超音波検査：胆嚢壁肥厚，腹水（可能性），胆嚢壁コレステロール沈着症，腹部 X 線検査：特に異常なし。 2015/05/04，腹部の切開創は閉鎖された。 2015/05/05，創傷の VAC が終了となった。同日，抜管された。 2015/05/07，腹部の術創が閉鎖された。グレード 1 の発熱が持続しており，血液および尿培養の結果は陰性で，真菌培養は結果待ちであった。血圧は正常化していた。血行動態は安定し，臨床状態は改善していた。術後に，肺炎および滲出液を示唆する陰影が両肺にみられ，右肺で左肺より大きかった。 2015/05/12，気管支肺胞洗浄検査（BAL）の結果は陰性であった。胸腔チューブが両側に挿入され，右中葉の生検から肺臓炎（胞隔炎）が示唆され，閉塞性細気管支炎（BOOP）ではなくびまん性の肺損傷が示唆された。 doxycycline 投与を含む胸膜癒着術が 3 回実施され，胸腔チューブは 2015/06/18 および 2015/06/26 に抜去された。 2015/05/23，肺生検の結果は「急性かつ器質化肺損傷，びまん性肺胞損傷，器質化肺炎，多発性，急性胞隔炎，限局性，初期肺炎と一致，中等度の中膜肥厚および内膜肥厚を伴う肺動脈症」であった。 臨床状態は徐々に改善した。 2015/07/02，腸間膜出血から回復し，退院した。 腸間膜出血に対する治療として，赤血球パック 19 ユニット，新鮮凍結血漿 14 ユニット，血小板 9 ユニットおよび cryoprecipitate 4 ユニットが用いられた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された（最終投与日：2015/04/28）。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，低血圧症候群，骨髄移植（血縁ドナー同種造血幹細胞移植）
	併用薬	ketamine，midazolam，paracetamol，diphenhydramine，hydrocortisone，ondansetron，hydromorphone hydrochloride，sulfamethoxazole/trimethoprim

2.35. 被験者 ID 11351006 安全性参照番号 2014251288

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症，ブドウ球菌性菌血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/08/21～2014/09/04
男・4[redacted] 歳 白人	経過・処置	4[redacted] 歳の白人男性。 2014/08/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/09/07，患者は来院後に帰宅したが，体温 101°F および疲労感を呈した。患者は当直医に電話し，病院の骨髄移植部に連絡し診察を受けるよう指導された。咳嗽，うっ血，寝汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，灼熱感，頻尿はないと報告された。体温は 102.3°F であった。抗菌薬の経験的投与が開始され，血液および尿培養検査が実施された。発熱性好中球減少症で入院し，入院中に実施された表皮ブドウ球菌の検査結果は陽性であった。 2014/09/10，真菌性肺炎（非重篤）および血中表皮ブドウ球菌血症（重篤）と診断された。さらに，12 誘導心電図で徐脈（既往歴，重篤な有害事象でない）が認められ，観察を継続する予定であった。また，低リン酸血症が発現し，治験実施計画書に従い補正が行われた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された。骨髄生検が実施され，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与に対する反応がみられないことが患者に伝えられた。患者は FLAG 再導入療法に移行し（2014/09/12 に開始），髄腔内化学療法を 2014/09/15 に受けた。filgrastim の投与および汎血球減少症（重篤な有害事象でない）に対する輸血（支持療法），体液量過剰（非重篤）に対する furosemide の投与が行われた。血球数が回復するまで，daptomycin の連日投与が計画された。tobramycin の投与および vancomycin の点滴静注が行われた。 2014/09/17，歩行および食事の摂取は可能で，他にも問題がなかったため退院し，帰宅した。発熱性好中球減少症は回復した。 2014/09/23，血中表皮ブドウ球菌血症は回復した。
	治験担当医師の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり，ブドウ球菌性菌血症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし，ブドウ球菌性菌血症：治験薬と関連なし
	病歴	心臓弁置換を伴う先天性心疾患，抗凝固療法不遵守による一過性脳虚血発作（心臓弁）
	併用薬	aciclovir，micafungin，paracetamol，diphenhydramine hydrochloride，allopurinol，aluminium hydroxide，lorazepam，ducosate sodium，rosuvastatin，clonazepam，levofloxacin，heparin-fraction/sodium salt，oxycodone，famotidine，temazepam，senna，ergocalciferol，ondansetron hydrochloride，loratadine，hyoscine，citalopram hydrochloride，posaconazole

2.36. 被験者 ID 11361001

2.36.1. 安全性参照番号 2013342517

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/09/05～2013/11/11
男・5[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	5[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2013/09/05，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/13，グレード 4 の発熱性好中球減少症が発現した。 ＜検査結果＞ 白血球数（基準値：4.9～9.3）：0.4×10^9/L（2013/09/13），1.2×10^9/L（2013/09/16） 血液培養陰性，胸部 X 線検査正常 処置として，発熱性好中球減少症に対し解熱剤および filgrastim（皮下）300 μg 1 日 4 回が投与された（2013/09/13～2013/09/20）。 2013/09/14，発熱は消失した。 2013/09/16，白血球数は 1.2×10^9/L に増加し，グレード 4 の発熱性好中球減少症は回復した。 本事象に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの処置は投与量変更なしであった。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，虚血性骨壊死
	併用薬	dexketoprofen trometamol，paracetamol，cefepime，almagate，ondansetron hydrochloride，diazepam，metoclopramide，fluconazole，aciclovir，allopurinol，zoledronic acid，ranitidine

2.36.2. 安全性参照番号 2014011820

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/09/05～2013/11/11
男・5[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	5[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2013/09/05，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 移植前処置の前の総ビリルビンは 2.5 mg/dL（2013/12/11）であった。移植のための入院中，体重増加（85.6kg から 98.5kg）とともに，総ビリルビンの増加がみられた。 2013/12/16～2013/12/21，移植前処置として thiotepa，fludarabine，busulfan，anti-thymocyte globulin（ATG）が投与された。 2013/12/23，幹細胞移植が行われた。 2013/12/30，defibrotide による予防投与が開始された。 2013/12/31，静脈閉塞性肝疾患と診断された。defibrotide の投与は継続され，体液量を減少させるため furosemide の投与が開始された。 2014/01/23，肝生検の結果，静脈閉塞性肝疾患が確認された。移植片対宿主病を除外できなかった。皮膚病変（移植片対宿主病と診断できず）が出現し，rapamicine および mycophenolate の投与が開始された。入院中，サイトメガロウイルス再燃と診断され，Valcyte および Foscarnet の投与が開始された。 2014/01/27，急性リンパ性白血病の再評価の判定結果は，CR（MRD 陰性）で，ドナーからのキメラ化は 93%であった。 2014/02/01，ECOG Performance Status の低下，腎機能不全，肝機能不全の増悪，血行動態不安定が認められた。患者は集中治療室に入室した。敗血症性ショックと診断され，noradrenaline の投与が開始された。 2014/02/04，多臓器不全および敗血症性ショックのため患者は死亡した。剖検は実施されなかった。静脈閉塞性肝疾患は未回復であった。 治験担当医師は，サイトメガロウイルス再燃，ECOG Performance Status の低下，腎機能不全，肝機能不全の増悪，血行動態不安定，敗血症性ショック，多臓器不全はいずれも治験薬および静脈閉塞性肝疾患との関連性がなく重篤な有害事象ではないと判断した。これらの事象は同種幹細胞移植と関連していた。 併用被疑薬は，移植前処置の化学療法の thiotepa，fludarabine，busulfan，anti-thymocyte globulin（ATG）であった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	アルコール症，コカイン嗜癖，高血圧，虚血性骨壊死
	併用薬	defibrotide，amphotericine B/liposome，fluconazole，filgrastim，paracetamol，aciclovir

2.37. 被験者 ID 11381001 安全性参照番号 2013298500

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性呼吸窮迫症候群，静脈閉塞性肝疾患，感染，腹部膨満
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/01～2013/09/06
女・4[redacted]歳 白人	経過・処置	4[redacted]歳の白人女性。 2013/08/01 急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/09/18，同種幹細胞移植のため入院した。 2013/09/23，同種幹細胞移植が施行された。 2013/10/11，静脈閉塞性肝疾患が発現した。ビリルビン値は 2 mg/dL 未満であった。静脈閉塞性肝疾患は疼痛を伴う肝腫大，腹水，肝機能検査値の増加，超音波検査（静脈閉塞性肝疾患と一致）を根拠に診断された。 2013/10/12，急性呼吸窮迫がみられ，感染病巣（可能性）および腹部膨満が認められた。 ＜検査結果＞ ビリルビン（基準値：0.1～1.2 mg/dL）1.57 mg/dL（2013/10/17）， AST（基準値：0～32 IU/L）337 IU/L（2013/10/17）， ALT（基準値：0～33 IU/L）178 IU/L（2013/10/17）， C-反応性蛋白（基準値：0～0.5 mg/dL）4.94 mg/dL（2013/10/17）。 2013/10/18，超音波検査の所見は静脈閉塞性肝疾患と一致しており，びまん性の肝障害が認められ，門脈の flux なし（報告のとおり）。 2013/10/25，ビリルビン 1.03 mg/dL，AST 20 IU/L，ALT 17 IU/L。 処置として，静脈閉塞性肝疾患に対し defibrotide 375 mg 1 日 4 回静脈内投与（2013/10/25～2013/10/28）が行われた。 2013/11/20，急性呼吸窮迫症候群（おそらく感染性）が発現し，患者は集中治療室に搬送された。 その他の検査データは，肺生検から中毒性またはウイルス性疾患が示唆され，2013/12/02 に実施された CT 検査（高分解能）からは肺機能窮迫がみられた。その他，出血性膀胱炎（2013/12）が報告された。 2013/12，治療（抗生物質+抗ウイルス薬）に対する反応は認められなかった。 2013/12/29，多臓器不全のため死亡した。死因は急性呼吸窮迫症候群および多臓器不全と報告された。剖検は実施されなかった。 静脈閉塞性肝疾患は軽快，感染病巣（可能性），腹部膨満は未回復，急性呼吸窮迫の転帰は死亡と報告された。 治験担当医師によると，急性呼吸窮迫症候群（発現日：2013/11/20）は感染病巣（可能性），腹部膨満（発現日：2013/10/12）の結果として生じたと考えられた。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，感染：治験薬と関連なし，腹部膨満：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，感染：治験薬と関連なし，腹部膨満：治験薬と関連なし
	病歴	なし
	併用薬	ursodeoxycholic acid，piperacillin sodium/tazobactam sodium，teicoplanin，metronidazole, aciclovir, methylprednisolone, furosemide, mycophenolate mofetil, ganciclovir，albumin

2.38. 被験者 ID 11431001 安全性参照番号 2014144472

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/10/31～2013/12/05
男・4[redacted] 歳 白人	経過・処置	4[redacted] 歳の白人男性。 2013/10/31，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/01/17～2014/01/21，再寛解導入療法が実施された。 2014/03/05，幹細胞移植が施行された。 2014/04/03，静脈閉塞性肝疾患が発現した。 処置として，静脈閉塞性肝疾患に対し defibrotide 200 mg 1 日 4 回点滴静注（2014/04/03～2014/04/22）および heparin の投与が行われた。 治験担当医師によると，肝臓障害は臨床的に確認されたが，ドップラー超音波検査では確認されなかった。 患者の全身状態は不良で，腹部は緊満し球状で，体液貯留による体重増加，末梢性浮腫，BK ウイルスに関連する出血性膀胱炎がみられた。緊満した球状の腹部，液貯留による体重増加，末梢性浮腫，BK ウイルス性出血性膀胱炎は静脈閉塞症と関連していた。BK ウイルス感染は骨髄移植レシピエントでよくみられる臨床的問題であることが確認された。 併用薬の busulfan は被疑薬と判断された。 2014/04/23，薬物療法により静脈閉塞性肝疾患は回復した。 2014/04/28，退院した。 2014/05/17，患者は疾患進行により死亡した。剖検は実施されなかった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	高血圧，胆石症，脂肪肝，胆嚢障害，結節性肝疾患
	併用薬	busulfan，methylprednisolone，fluconazole，ganciclovir，ursodeoxycholic acid

2.39. 被験者 ID 11431003 安全性参照番号 2015220520

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患，多臓器不全
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/12/22～2015/04/17
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/12/22，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2015/05/23，2015/06/02 に予定される同種幹細胞移植のため入院した。治験薬の投与は中止された。 2015/05/26，移植前処置が開始された。移植前処置として busulfan 3.2 mg/kg が-6～-3 日目に投与され，fludarabine 40 mg/m^2 が-6～-3 日目に投与された。 2015/05/30，総ビリルビン増加［>2 mg/dL（>34 μmol/L）］がみられた。 2015/06/02，移植が施行された。 2015/06/15，静脈閉塞性肝疾患（疑い）が認められた。 2015/06/16, 感染症の所見あり, 抗生物質投与後もビリルビン値は減少せず, ジルベール病，GVHD，肺水腫の所見なし，原因不明の輸血抵抗性血小板減少症の所見あり。治験担当医師によると，肝疾患の既往症なし，最近または現在の疾患：グラム陽性菌血症，侵襲性真菌感染の既往症（おそらくイノツズマブ　オゾガマイシン投与中の侵襲性肺アスペルギルス症），アルコール乱用なし， 静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群の予防薬として，ursodeoxycholic acid，静注用 heparin が投与されたが, 本事象のために defibrotide の投与が必要となった。 2015/06/18，胸部・腹部（上方および下方）の非造影 CT 検査結果は，「アレルギー素因の報告あり，薬理学的予防プロトコルがないため造影剤は投与されなかった。両側胸水と隣接する区域に肺実質の硬化部位あり。軽度の心嚢液貯留あり，最大厚さ約 1 cm。右上葉にかすかな陰影のある微小の結節状肥厚がみられ，中葉は正常とみられ，右下葉の実質は評価困難，左側には，縦隔付近の上葉前部に実質の肥厚がすぐに確認できる。縦隔リンパ節は描出されず，顕著な増大あり，left vascular device あり。腹部は，肝体積は下限値，腹部に多量の腹水あり，同時に広範囲の微細網状の腹膜肥厚あり，おそらく反応性と考えられる，腎周囲に帯状に，特に左腎にも肥厚あり。腹壁もびまん性かつ不均一な肥厚あり。脾臓，腎，副腎，膵臓の形態は基準値内。胆嚢に結石なし。」と報告された。 2015/06/22，肝臓および脾臓のカラードップラー検査（超音波検査）の結果は「患者の協力が得られず，検査に著しい限界あり，鼓腸あり，そのような限界がある中での記録：多量の腹水および肝臓周囲/脾臓周囲の液貯留あり。肝臓は正常下限の大きさ，性状は複数の隆起あり，前部辺縁は正常。実質構造は，肝疾患で通常みられる特徴で，網目状エコー像（finely packed echoes）が不均一に分布し，高エコーが主体，局所病変なし。門脈拡張なし，パワー・カラードップラー検査にて評価可能な血流なし。」と報告された。超音波検査に限界があることを考慮し, 造影 CT による診断検査の実施が推奨された。脾臓の形態，体積，エコー像は基準値内であった。脾静脈径は正常。 2015/06/20，体重変化（ベースライン時 52 kg，最大体重 67.9 kg，ベースラインからの最大変化率 30%）がみられた。肝臓や右上腹部痛は報告されなかった。身体的検査では浮腫，重度の腹水あり。肝腫大および肝静脈血流低下なし，胆嚢浮腫なし，抵抗指数（RI）の増加なし。門脈血流異常および腹水が認められた。 2015/06/22, 血清ハプトグロビンは< 6.8 mg/dL。網状赤血球数は測定されず。 2015/07/02，直接ビリルビン値は 5.10 mg/dL，間接ビリルビン値は 4.7 mg/dL であった。血清クレアチニン値は 2.5 mg/dL（ベースライン値から倍増，ベー

		スライン値は 0.4 mg/dL，ベースラインからの最大変化率は 62.5%） 静脈閉塞性肝疾患に対し defibrotide（2015/06/23～2015/07/04）が投与された。静脈閉塞性肝疾患は未回復。2015/07/03 時点で静脈閉塞性肝疾患のために入院中であり，発現時から臨床状態および臨床検査値が悪化していた。 2015/07/05（18:20），患者は多臓器不全（肺および腎不全）および心肺停止により死亡した。剖検は実施されなかった。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり，多臓器不全：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし，多臓器不全：治験薬と関連なし
	病歴	子宮類線維症
	併用薬	aciclovir，caspofungin acetate，sultamicillin，piperacillin sodium/tazobactam sodium，amikacin sulfate，ciclosporin，ursodeoxycholic acid，fludarabine phosphate，methotrexate

2.40. 被験者 ID 11501001

2.40.1. 安全性参照番号 2013252973

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	上部消化管出血
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/01～2013/11/07
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2013/08/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/08/29，タール様便（メレナ）が 2 回認められ，同時に脱力とヘモグロビン値の低下（6.2 g/dL）がみられた。血小板数が 10G/L 未満と非常に低く，血小板投与に対する抵抗性がみられたため，胃内視鏡検査は実施されなかった。 重篤な有害事象として，上部消化管出血（発現日：2013/08/29，重篤性：生命を脅かす事象）が報告された。 処置として，上部消化管出血に対し濃厚赤血球および血小板の輸血が行われ，pantoprazole 200 mg/日 c.i.（報告のとおり）による維持療法が実施された。上部消化管出血に対し pantoprazolum（2013/08/29～2013/09/02），上部消化管出予防のため esomeprazolum（2013/09/03～継続中），肝腫大に対し Vitaminum K（2013/09/03～2013/09/06）が投与された。 本事象に対して，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび併用薬の hydrocortisone の投与量は変更されなかった。 2013/09/02，上部消化管出血は pantoprazole の投与により回復した（後遺症なし）。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	2 型糖尿病，高血圧，静脈瘤，貧血，血小板減少症，好中球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高尿酸血症，坐骨神経痛，好中球減少性発熱，気管支炎，肺炎，低カリウム血症，低アルブミン血症，下肢浮腫，不眠症，肝腫大，脾腫
	併用薬	hydrocortisone，amphotericin B liposome，omeprazole，ramipril，clemastine，paracetamol，etamsilate，tranexamic acid，baclofen，fentanyl，ceftazidime，meropenem, budesonide, fenoterol hydrobromide/ipratropium bromide, filgrastim, acetylcysteine，codeine phosphate/sulfogaiacol，potassium chloride，albumin human，furosemide，spironolactone，lorazepam，ursodeoxycholic acid

2.40.2. 安全性参照番号 2013327649

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腹水
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/08/01～2013/11/07
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の女性。 2013/08/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。Cycle 4 以降は肝毒性により 0.375 mg/m^2 へ減量された（2013/10/25～2013/11/07）。 2013/11/02，患者は腹囲増加のため入院した。超音波検査の結果，腹水が確認された。 2013/11/14，腹部超音波検査所見は，大量の腸内ガスで検査状態に限界あり，腹腔に大量の体液貯留あり，腹水の一部は区切られている，胆嚢は大きさが 11×5 cm，断裂を伴う壁肥厚あり，過去の検査と同様に不均質なエコーパターンを示す混合性組織腫瘤で完全に覆われている，肝は腫大し（右葉約 20 mm），均質，右葉に 13 mm の嚢胞と他に認識可能な局所病変あり，胆管は描出可能で正常，胆石はみられず，脾臓は腫大し（150×60 mm），局所病変なし。腎は平均的な大きさで正常位置，腎実質に局所病変なし。両側の腎盂腎杯系にうっ滞の徴候はなく，腎結石なし，右副腎部に直径 20 mm の局所病変あり，膵臓，大動脈，大動脈周囲は腸内ガスにより評価不能。カテーテルバルーンを留置した膀胱は縮小（評価実施せず）。 腹水は，ドレナージを含む穿刺の侵襲的介入で臨床的改善が認められた。機能的腹腔ドレナージが例外的に実施され（腹部中央部/最大の腹水/淡黄色の排液あり），カテーテルが挿入された。 2013/11/26，腹水は回復した。 治験担当医師によると，併用被疑薬はなかった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	2 型糖尿病，高血圧，静脈瘤，鼓腸，血小板減少症，貧血
	併用薬	itraconazole，amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium，etamsilate，potassium chloride，filgrastim

2.41. 被験者 ID 11511004 安全性参照番号 2014059301

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/02/14
男・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人男性。 2014/01/17，無作為割り付けが行われた。イノツズマブ　オゾガマイシンの初回投与はサイトメガロウイルス感染によるグレード 3 の AST 高値および ALT 高値（スクリーニング期間中は AST および ALT は基準値内）のため延期された。gancyclovir の投与後，ALT 値および AST 値は正常化し，サイトメガロウイルスの DNA は検出されなくなった。 2014/02/14，Cycle 1 Day1 時点で ALT および AST は基準値内であった。gancyclovir の投与はサイトメガロウイルス再燃予防のため継続された。急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/02/16 以降，発熱がみられるようになった。 2014/02/19，グレード 3 の粘膜炎が発現した。このとき，抗生物質（colistin, clindamycin hydrochloride，vancomycin hydrochloride）が点滴静注され，真菌感染の予防投与（posaconazole）が行われた。 2014/02/23, 生化学検査の結果, ビリルビンは 1.28 mg/dL（基準値 : < 1mg/dL）と増加がみられ，ALT は 61 U/L，AST は 94 U/L で若干の増加がみられた。末梢性浮腫とともに体重増加（最大 80 kg）もみられた。 2014/02/24，肺炎桿菌性菌血症がみられた（～2014/02/28）。血液培養検査の結果は，肺炎桿菌 ESBL（+），MBL（+），緑膿菌。cefepime hydrochloride（薬剤感受性検査の結果に基づく）が追加投与された。また，グレード 3/4 の粘膜炎が 2014/02/24 以降持続していた（重篤な有害事象として報告されず）。このため，治験薬の投与が一時的に中止された。 2014/02/27，静脈閉塞性肝疾患が発現した。 ALT 43 μ/L（基準値 : < 41 μ/L），アルカリホスファターゼ 240 μ/L（基準値 : 40～129），GGT 318 μ/L（基準値 : 8～61），ビリルビン 3.03 mg/dL（基準値 : < 1 mg/dL），> 2 mg/dL（>34 μmol/L）のビリルビン高値。腹部超音波検査（2014/02/27）の結果，肝腫大（224 mm）（ベースライン時 180 mm）がみられた。患者の病歴，活動性感染症（菌血症），肝毒性の可能性のある併用薬（cefepime，posaconazole など）を考慮すると，静脈閉塞性肝疾患以外の理由も否定できなかった。 消化管の超音波検査（2014/02/27）：ベッドサイド検査で肝腫大あり（縦径 224 mm），やや高エコーで局所病変なし，胆嚢壁正常，胆嚢に結石なし，濃い胆汁がみられる，胆管の拡張なし，結石の徴候なし，総胆管径 5 mm，膵腫大なし，正常エコー像，局所病変なし，脾腫あり，エコー像は均質，局所病変なし，縦径約 147 mm，腎は正常サイズ，髄質と実質の識別性は正常，腎盂腎杯の拡張なし，結石および局所病変なし，尿管の拡張なし，腹部リンパ節の腫脹なし，腹部大動脈の拡張なし，腹腔の液貯留や腹水の異常な貯留なし，門脈系静脈および肝静脈に血栓なし，検査は 2 回実施 標的抗生物質の点滴静注により，血液培養検査では 2014/03/04 までに肺炎桿菌および緑膿菌ともに陰性化し，2014/03/05 は緑膿菌のみ検出された。肺炎桿菌は 2014/03/04 に便培養でのみ検出され, 2014/03/10 に口腔粘膜擦過検体で検出された。その後，数日間は陰性（無菌），2014/03/13 に緑膿菌が再度検出された。2014/03/04 以降，肺炎桿菌のコロニー形成がみられた。緑膿菌性菌血症は 2014/02/24～2014/02/26，2014/03/04～2014/03/07 に発現し，その後も 2014/03/08 から継続していた。患者の状態は良好で，粘膜炎，発熱，その他の活動性感染症の徴候はみられなかった。

		ドップラー超音波検査（2014/03/06）：肝腫大（縦径 220 mm），やや高いエコー像で局所病変なし，門脈圧の上昇なし，脾腫，エコー像は均質，局所病変なし，脾臓縦径 150 mm，門脈系静脈および肝静脈に血栓なし，静脈は開存，狭窄なし，脾静脈径 9～10 mm，門脈系径 12.6 mm。ドップラー超音波検査，肝流入速度（cm/s），VF（mL/min），Vmax（cm/s），TAV：脾静脈 40,45，17,05，666,78，門脈 46,64，20,28，1516,95，46,64，両静脈で明らかな乱流あり。Vmax および TAV の値は基準値内，両静脈で VF 値の上昇あり，肝静脈血流は 2 相波，門脈系に側副血管なし，検査は 2 回実施。 消化管の超音波診断検査（ベッドサイド検査）（2014/03/10）：腹腔内の臓器の描出が障害され，検査困難。著明な肝腫大あり（右葉の頭尾方向の長さ約 250 mm），エコー像は均質，局所病変なし，胆管の拡張なし，胆嚢の萎縮あり，結石なし，膵臓は異常なし，脾腫（縦径約 170 mm），実質内の構造的変化なし，門脈系静脈は開存，血栓なし，腹部および腹膜後リンパ節の腫脹なし，腹腔に液貯留なし，腹部大動脈の拡張なし，両側の腎は位置および形状ともに正常，腎盂腎杯系に局所病変およびうっ滞なし。結論：フォローアップ検査の結果, 2014/03/06 の前回の検査結果と比較して肝臓および脾臓の腫大あり，それ以外は顕著な違いはなし。利尿薬，urodeoxycholic acid，ornithine aspartate，human albumin が投与された。 ビリルビン，アルカリホスファターゼは一時的に減少した（ビリルビンは 2014/03/11 に 3.09 mg/dL へ, アルカリホスファターゼは 2014/03/12 に 199 U/L へ減少したが，GGT は 2014/03/10 に 579 U/L へ増加した。活動性感染症の症状が依然として認められた。血液培養検査で細菌（緑膿菌）陽性で，グレード 3/4 の粘膜炎が認められたため, 麻薬鎮痛薬の点滴静注および非経口栄養法が必要となった。グレード 4 の好中球減少症が認められた。赤血球および血小板輸血の支持療法が必要となった。感染症の標的治療が行われ，最終的にステロイド療法も行われたが持続的な発熱は消失せず，改善は得られなかった。患者は右および左上腹部の疼痛を報告した。その後の超音波検査で肝腫大および脾腫の悪化がみられ，肝臓 250 mm，脾臓 170 mm であった。患者は本試験の中止を決定した。 2014/03/13，治験中止時の血液検査の結果は，ビリルビン 7.64 mg/dL，直接ビリルビン 6.44 mg/dL，間接ビリルビン 1.2 mg/dL，AST 8 U/L，ALT 9 U/L，GGT 448 U/L，アルカリホスファターゼ 173 U/L であった。 2014/03/14，下部腸管からの出血がみられた。 2015/03/15，心不全，呼吸不全，意識障害がみられた。下部腸管からの出血は既存の病態（急性リンパ性白血病進行による血球減少症，粘膜炎，静脈閉塞性肝疾患，菌血症）が悪化した結果として発現した。好中球減少症は急性リンパ性白血病の症状であった。心不全，呼吸不全，意識障害は敗血症性ショックの症状であった。 2014/03/15，患者は敗血症性ショック（血液培養検査で緑膿菌検出あり）および疾患進行により死亡した。死亡前の静脈閉塞症の転帰は未回復であったが，静脈閉塞性肝疾患は死因ではなかった。 治験担当医師によると，緑膿菌性菌血症による敗血症性ショックは既存の病態の悪化の結果として発生した。剖検は実施されなかった。 併用被疑薬は菌血症に対する cefepime hydrochloride（2014/02/24～2014/03/02），真菌感染予防のための posaconazole（2014/02/22～2014/03/12）であった。

		総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	サイトメガロウイルス感染，緑膿菌性菌血症，大腸菌性菌血症，消化管感染（緑膿菌，エンテロコッカス・フェシウムバンコマイシン耐性腸球菌），肛門部膿瘍，肺炎桿菌性菌血症，消化管感染（クロストリジウム・ディフィシレ，肺炎桿菌 ESBL 陽性），好中球減少症，ALT 増加，AST 増加，GGT 増加，アルカリホスファターゼ増加，上気道感染
	併用薬	ganciclovir，omeprazole，allopurinol，nystatin，fluconazole，amikacin sulfate，clindamycin hydrochloride，glucose 5%，piperacillin sodium，tazobactam sodium，colistin mesilate sodium，albumin human，ornithine aspartate，spironolactone，furosemide，sodium chloride，potassium chloride，phospholipids，amphotericin b，retinol palmitate，tocopheryl acetate，ascorbic acid，chlorhexidine gluconate，OCTENIDOL，CAPHOSOL，morphine sulfate，phytomenadione，hydrocortisone acetate，clemastine，paracetamol，ketoprofen，pethidine，metoprolol，metoclopramide，hydroxyzine，captopril，calcium folinate，imipenem，clindamycin，hydrocortisone，vancomycin hydrochloride，filgrastim

2.42. 被験者 ID 11511005 安全性参照番号 2014279446

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/01/21～2014/05/15
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/01/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を合計 5 サイクル受け，Cycle 1 終了後に CRi を達成した。毒性を軽減した前処置を用いる自家幹細胞移植に適格であった。 2014/05/19，適格なドナーがみつかった。 2014/09/26，fludarabine，alkeran，thymoglobuline による前処置の後に幹細胞移植（末梢血幹細胞移植）が実施された。 2014/10/05，血清総ビリルビンが 2.56 mg/dL（基準値上限：1）と増加がみられ，肝臓に起因する右上腹部痛が認められた。クレアチニンは 1.57 mg/dL（基準値：0.5～0.9）で，体液貯留により体重がベースライン時の 59 kg から 64 kg に急激に増加した。静脈閉塞性肝疾患が発現し，医学的に重要と判断された。 2014/10/08，超音波検査にて門脈圧亢進症の特徴がみられ，肝腫大はみられなかった。同日の臨床検査で総ビリルビンが 3.42 mg/dL と増加がみられ，直接ビリルビンの増加が顕著で 2.56 mg/dL（基準値上限：0.3）であった。 2014/10/09，体重 57 kg。肝毒性を有する可能性のある薬剤の投与は中止され，利尿薬および 20% human albumin が投与された。 2014/10/09，静脈閉塞性肝疾患に関する情報が治験チームに伝達された。クロストリジウム・ディフィシレ感染も認められたと報告された。 処置として，20% albumin および利尿薬が投与され，ornithine aspartate 1 アンプル 1 日 2 回が静脈内投与された（2014/10/24～継続中）。 2014/11/05，静脈閉塞性肝疾患から回復した。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	出血性胃炎，粘膜炎，発熱
	併用薬	ciprofloxacin，aciclovir，fluconazole，posaconazole，omeprazole，ursodeoxycholic acid，allopurinol，piperacillin sodium，tazobactam sodium，meropenem，ciclosporin，spironolactone，fludarabine，melphalan，antithymocyte immunoglobulin，methylprednisolone，methotrexate

2.43. 被験者 ID 11511007 安全性参照番号 2014321697

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/28～2014/10/01
女・3[redacted]歳 白人	経過・処置	3[redacted]歳の白人女性。 2014/07/28，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。患者はイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 3 サイクル受け，Cycle 1 の投与後に CR を達成した。適合非血縁ドナーからの自家幹細胞移植に適格であった。 2014/10/29，全身放射線照射 1200 iGy，cyclophosphamide 8000 mg，thymoglobuline による前処置を経て，末梢血幹細胞移植が実施された。 2014/11/14，静脈閉塞性肝疾患が発現し，医学的に重要と判断された。治験担当医師によると，静脈閉塞性肝疾患発現時にグレード 3 または 4 の粘膜炎および左頬腫脹が併発していた。栄養状態および血清中濃度は正常で，GVHD（移植片対宿主病）の所見はなかった。血清総ビリルビン値のわずかな増加（1.22 mg/dL）（基準値：< 1 mg/dL）とともに身体的検査で肝腫大がみられ，体液貯留により体重がベースライン時の 66 kg から 71.5 kg へ急激に増加していた。 2014/11/18，超音波検査にて腹腔に体液貯留がみられ，肝腫大はなかった。肝臓由来の上腹部痛が認められた。同日の直接ビリルビン値は 0.91 mg/dL（基準値：< 0.3 mg/dL）であった。総ビリルビン値が増加していた（1.62 mg/dL）。 処置として，高用量の利尿薬，20% human albumin，acidum urodeoxycholicum の投与が行われた。 2014/11/25，静脈閉塞性肝疾患から回復した。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	粘膜炎，左頬腫脹
	併用薬	ciprofloxacin，aciclovir，fluconazole，ciclosporin，omeprazole，furosemide，ondansetron，piperacillin sodium/tazobactam sodium，methotrexate，vancomycin，morphine sulfate，meropenem，spironolactone，metronidazole，albumin human，teicoplanin

2.44. 被験者 ID 11511010 安全性参照番号 2015093248

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/11/26～2015/01/28
男・2[redacted]歳 白人	経過・処置	2[redacted]歳の白人男性。 2014/11/26，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2015/02/09，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。 Cycle 1 終了後に完全寛解（CR）を達成した。患者は適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植に適格であった。 2015/03/05，全身放射線照射（線量 800 CGy），fludarabine，thymoglobuline による前処置を経て，末梢血幹細胞移植が実施された。前処置の前に粘膜炎はみられなかった。 菌血症（2015/03/05～2015/03/07）（基質特異性拡張型βラクタマーゼ［ESBL］産生肺炎桿菌，Pantoea 属，大腸菌）が報告された。菌血症に伴う症状として，発熱，低血圧（敗血症性ショックではない）が認められていた。菌血症（肺炎桿菌，大腸菌，Pantoea 属，グラム陰性菌）はグレード 3 であった。血液培養は 1 回（2015/03/05）のみ陽性で，その次に実施された血液培養（2015/03/07）では陰性であった。 2015/03/08, 血清総ビリルビン値のわずかな増加が認められた（2.09 mg/dL）。身体的検査で肝腫大が認められた。 2015/03/11，肺炎（2015/03/11～継続）が報告された。体重は 76.5 kg で，体液貯留により，体重がベースライン時の 66 kg から急激に増加した。超音波検査で腹腔に体液貯留が認められ，肝腫大および胸腔に体液貯留が認められた（肺炎によるものではない，腹部超音波検査にて両側胸水あり）。肝臓に由来する上腹部痛が認められた（肝臓由来の疼痛グレード 1［軽度］）。 2015/03/12，総ビリルビン値が増加した（3.28 mg/dL）。高用量の利尿薬が投与され，20% human albumin および acidum ursodeoxycholicum の投与が継続された。静脈閉塞性肝疾患に関する情報が治験チームに伝達された。 治験担当医師は，静脈閉塞性肝疾患は医学的に重要であるため重篤と判断した（発現日：2015/03/11）。 2015/03/17，ICV（詳細不明）への搬送が必要となった。 ＜検査結果＞ γ-グルタミルトランスフェラーゼ（基準値：8～61）：147（2015/02/28） 血中ビリルビン：2.09 mg/dL（2015/03/08），3.27 mg/dL（2015/03/11），3.28 mg/dL（2015/03/12）， クレアチニン（基準値：0.7～1.2）：0.59 mg/dL（2015/03/08），1.1 mg/dL（2015/03/12）。 ALT（基準値：＜41）：283（2015/04/06）， AST（基準値：＜38）：472（2015/04/06）， ビリルビン（基準値：＜1mg/dL）：7.94 mg/dL（2015/04/06）。 ドップラー検査は実施されなかった。 2015/04/06，患者は真菌性肺炎および静脈閉塞性肝疾患により死亡した。剖検は実施されなかった。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし

	病歴	肺炎，菌血症
	併用薬	valproate sodium/valproic acid，aciclovir，fluconazole，allopurinol，ursodeoxycholic acid，mannitol，dexamethasone，fludarabine，antithymocyte immunoglobulin，metamizole，methylprednisolone，clemastine fumarate，ciclosporin，methotrexate sodium，omeprazole，meropenem，vancomycin hydrochloride，calcium folinate，albumin human，tranexamic acid，filgrastim，furosemide，caspofungin，spironolactone，codeine phosphate，ondansetron，potassium chloride，magnesium sulfate，metamizole sodium，posaconazole，lactulose，buflomedil hydrochloride

2.45. 被験者 ID 11651003 安全性参照番号 2014114940

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腫瘍崩壊症候群
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/04/22～2014/06/18
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/04/22，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/04/23，腫瘍崩壊症候群が発現し，入院期間が延長された。Cycle 1 Day1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与から 24 時間後，重度の無力症が発現し，検査の結果，腎不全およびイオン濃度の逸脱が認められ，腫瘍崩壊症候群が示された。治験担当医師によると，重度の無力症および腎不全は最終診断である腫瘍崩壊症候群の一部であり，独立した重篤な有害事象ではなかった。 処置として，腫瘍崩壊症候群に対し sevelamer hydrochloride 1600 mg 1 日 2 回（2014/04/23～2014/04/27），polyestiren-calcium sulfate 15 g/日 1 日 2 回（2014/04/24～2014/04/27），hydrochlorothiazide 1 日 1 回 12.5 mg/日（2014/04/24～2014/04/27）が経口投与された。抗真菌薬の nystatin 口内洗浄液 5 mL 6 時間ごと（2014/04/27～継続中）が予防投与された。治験担当医師によると，静脈内輸液およびリン酸塩キレート剤によるその他の腎臓学的支持療法により，臨床経過は良好であった。 2014/04/24，検査値は改善した。 2014/04/27，入院中に単純ヘルペスが発現した。このため，ヘルペスに対し Acyclovir 経口剤 1 日 3 回 800 mg/日の投与が同日に開始された。単純ヘルペスは免疫抑制により発現したもので，腫瘍崩壊症候群により発現したものではないと考えられた。 2014/04/28，Cycle 1 Day 8 の投与前に腫瘍崩壊症候群は回復した。 2014/05/12，有害事象の単純ヘルペスは回復した。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	僧帽弁逸脱，リウマチ性僧帽弁不全，両耳難聴，角膜炎，うつ病
	併用薬	ranitidine，metoclopramide，ondansetron，phytomenadione，furosemide，methylprednisolone，carvedilol，meropenem，allopurinol，paracetamol，bromazepam，paroxetine

2.46. 被験者 ID 11651004 安全性参照番号 2015109699

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	多臓器不全，静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/03～2014/10/30
男・4[redacted] 歳 白人	経過・処置	4[redacted] 歳の白人男性。 2014/07/03，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/30，ビリルビン高値のため治験は中止となった。 2015/01/29，静脈塞栓予防のため ursodeoxycholic acid 300 mg/8 時間の経口投与が開始された（2015/03/11 に中止された）。 移植前処置として，busulfan 238.72 mg 静脈内投与（2015/01/31～2015/02/01），fludarabine 76.8 mg 静脈内投与（2015/01/31～2015/02/03），thiotepa 373 mg 静脈内投与（2015/01/30）が行われた。 2015/02/05，幹細胞移植が施行された。 2015/02/08，臨床症状を伴う発熱とともに臨床症状を伴う菌血症（悪寒，立毛，dysthermia feeling）が発現した。培養検体から大腸菌，連鎖球菌属，表皮ブドウ球菌が分離されたため，piperacillin sodium/tazobactam sodium および amikacin による抗生物質の投与が継続され，levofloxacin の投与は中止された。 2015/02/13，静脈閉塞性肝疾患が発現した。体重増加，右上腹部痛，黄疸（総ビリルビン 3.9 mg/dL）がみられたため，defibrotide 400 mg/6 時間の静脈内投与が開始され，2015/03/11 に中止された。 2015/02/16，腹部超音波検査にて肝脾腫大および腹水がみられ，CT 検査（胸部，腹部，骨盤部）にて肺浸潤影，腹水，小腸係蹄の腹壁側に浮腫がみられた。 2015/03/03，CT 検査にて心嚢液貯留および両側胸水が認められた。 2015/03/12，患者は多臓器不全により死亡した。死亡前の静脈閉塞性肝疾患の転帰は未回復であった。剖検は実施されなかった。 治験担当医師は，症状・事象，心不全および急性呼吸窮迫は多臓器不全の一部であることを確認した。有害事象発現時に骨髄検査は実施されなかった。最後の骨髄検査は 2014/12/16 に実施されており，原疾患は完全寛解の状態にあり，微小残存病変はみられなかった。2014/12/16 に実施された骨髄検査では芽球 0.19%で，抗原の異常はみられなかった。この検査で微小残存病変はみられなかった。2014/11 に真菌感染が認められ，入院を要したため，毒性および感染症を回避するため，また，骨髄が完全寛解の状態であったことから，移植前処置を開始する前にその他の治療は行われなかった。それ以降，末梢血の検査で疾患進行は認められなかった。 併用被疑薬は，移植前処置としてに用いられた busulfan 238.72 mg 静脈内投与（2015/01/31～2015/02/01），fludarabine 76.8 mg 静脈内投与（2015/01/31～2015/02/03），thiotepa 373 mg 単回静脈内投与（2015/01/30）とされた。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	多臓器不全：治験薬と関連あり，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	多臓器不全：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	sulfamethaoxazole/trimethroprim，linezolid，acyclovir，meropenem，amphotericin B，oseltamivir，levofloxacin，amikacin，teicoplanin，micafungin，piperacillin sodium/tazobactam sodium，fluconazole，cefuroxime

2.47. 被験者 ID 11771001 安全性参照番号 2013289013

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	好中球減少性敗血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/09/18～2014/02/25
男・7[redacted] 歳 白人	経過・処置	7[redacted] 歳の白人男性。 2013/09/18，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/10/04，グレード 4 の好中球減少性敗血症が発現し，同日患者は入院した。入院時，発熱および戦慄がみられ，体温は 38.5°C であった。 ＜検査結果＞ 胸部 CT 検査 : 真菌感染に典型的なまたは真菌感染を示唆する異常なし，感染症なし（2013/10/07）， ヘモグロビン（基準値：135～175）：63.0 g/L（2013/10/04）， 白血球数（基準値：4.0～11.0）0.5×10^9/L（2013/10/04）， 血小板数（基準値：150～400）：25×10^9/L（2013/10/04）， 好中球数（基準値：2.0～7.7）：0.17×10^9/L（2013/10/04）， カリウム（基準値：3.5～5.3）：3.3 mmol/L（2013/10/04）， 末梢血培養検査：細菌増殖なし（2013/10/04）， 中央静脈カテーテルの培養検査：細菌増殖なし（2013/10/04）。 グレード 4 の好中球減少性敗血症に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は 2013/10/02 から休薬され，投与が 1 週間延期された。 処置として，グレード 4 の好中球減少性敗血症に対し第一選択薬として paracetamol および aztreonam が投与された（ペニシリンアレルギーのため）。発熱が持続したため, teicoplanin 1 日 2 回点滴静注（2013/10/04～2013/10/13），filgrastim 300 mg 1 日 1 回（2013/10/04～2013/10/20），meropenam 1g 1 日 3 回点滴静注（2013/10/08～2013/10/14）に切り替えられた（いずれも好中球減少性敗血症に対する投与）。入院中，合計で血液 4 単位および血小板 4 単位の輸血が行われた。 2013/10/15，患者は完全に回復し，同日退院した。血小板数が 50 を上回ってから，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量を減量することが提案された。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	ヘルニア修復，急性リンパ性白血病
	併用薬	morphine sulfate (Zomorph)，ranitidine，simvastatin，macrogol，potassium chloride，sodium bicarbonate，sodium chloride，furosemide，morphine sulfate (Oramorph)，paracetamol，zopiclone

2.48. 被験者 ID 11851001 安全性参照番号 2014023103

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	心筋虚血，静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2013/09/05～2013/12/11
男・6[redacted] 歳 白人	経過・処置	6[redacted] 歳の白人男性。 2013/09/05，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2013/12/11，CR を達成し，イノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg の最終投与が行われた。 2013/12/26，治験終了時来院が完了し，追加頭部放射線治療による幹細胞移植前処置が開始された。pentostatin 4 mg/m^2/日×48 時間（合計投与量 8 mg/m^2）および全身放射線照射による幹細胞移植前処置が実施された。 2014/01/08，適合非血縁ドナー同種幹細胞移植が実施された。 2014/01/22，ビリルビン値は 2.60 mg/dL（最大値）へ増加し，総ビリルビンは 2 mg/dL（> 34 μmol/L）を超過し，2.60 mg/dL（基準値：<1.20）となり，直接ビリルビンの最大値は 1.24 mg/dL（基準値：< 0.20）であった。ベースラインと比較して 25%の体重増加（最大変化率）が認められた（ベースライン体重 87.6 kg，最大体重 109.6 kg）。ALT 309 UI（基準値：0～34），AST 500 UI（基準値：0～34），血清クレアチニン 2.3 mg/dL（最大値）（基準値：0.5～1.2），（ベースライン時の血清クレアチニン 0.6 mg/dL），血清ハプトグロビン 43 mg/dL（基準値：30～200），INR 2.52（単位未報告）（基準値：0.80～1.15），網状赤血球数未測定，肝腫大および腹水あり，静脈閉塞性肝疾患の懸念あり。肝臓および右上腹部の疼痛の報告なし。浮腫の報告あり。診察で中等度の腹水が報告された。 腹部 MRI 検査および胸部/腹部/骨盤部 CT 検査（2014/01/20）：腹水あり，感染症（バンコマイシン耐性腸球菌）の所見あり。 胸部/腹部/骨盤部 CT 検査（2014/01/22）：小腸および大腸の拡張あり，イレウスが示された。右肺上葉後部/右肺下葉上部に肺うっ血の増悪がみられ，誤嚥性肺炎が懸念されたほか，両側胸水の増加および隣接する圧迫性無気肺がみられた。腹水の増悪および軟組織重症全身浮腫がみられた。抗生物質の投与後，ビリルビンは減少しなかった。ジルベール病および GVHD の所見なし。肺水腫の所見あり：両側胸水および両側肺水腫（両側胸水および両側肺水腫は個別の重篤な有害事象ではないと判断された）。輸血抵抗性血小板減少症は認められず，原因は特定できなかった。 2014/01/23，静脈閉塞性肝疾患のため defibrotide の投与が開始された。 2014/01/30，抜管が行われた。患者は会話可能で発熱はなかった。 2014/02/02，低血圧がみられ昇圧薬の投与が必要となった。呼吸仕事量が増加し，酸素投与の増量が必要となった。総ビリルビン値は 2014/02/02 に 4.47 mg/dL へ，2014/02/03 に 9.37 mg/dL へ増加した（基準値：≤ 1.20）。尿量が顕著に減少し，カリウム値が 5.3 mmol/L（基準値：3.5～5.0）に上昇した。 2014/02/03，心停止が発生し，心肺蘇生法が開始された。epinephrine×1 が直ちに投与された。既に最大用量の neosynephrine および levophed が投与されていた。臨床検査の結果，カリウムが 5.3 mmol/L であった。その後，患者の妻は緩和医療の優先を決定した。この時点で，すべての点滴が中止された。脈拍は微弱で，間もなく触知不能となった。 2014/02/03，患者は死亡した。剖検の結果から，患者の死因は虚血性心疾患であった。虚血性心疾患の転帰は未回復と報告された。死亡前の静脈閉塞性肝疾患の転帰は未回復であった。剖検の予備的な解剖学的診断（剖検実施日時：2014/02/04 10:42）：A：アテローム動脈硬化性心血管疾患：1. 心

		不全を伴う虚血性心疾患，以下の所見あり，a）右冠動脈疾患，> 90%狭窄，b）両室心筋肥大および右室拡張，600 g（予測：320～550 g）を伴う心拡大，c）多発性の肺胞間出血を伴う肺うっ血および肺水腫（左 : 880 g, 右 1100 g），d）腹水（4300 mL），e）胸水，両側（左：200 mL，右：500 mL），f）脾腫，380 g（76～130 g），2. 複合性アテローム性動脈硬化症，大動脈，B：汎細葉性肺気腫，びまん性，その他の所見：骨髄細胞減少（組織学検査結果待ち），中央部および門脈周囲線維症を伴う小滴性および大滴性脂肪肝（精密検査結果待ち），低形成 - 甲状腺，胆石症および慢性胆嚢炎，死因：虚血性心疾患。剖検最終報告書によると，死因は急性中隔心筋梗塞および心不全を伴う虚血性心疾患であった。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	心筋虚血：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	心筋虚血：治験薬と関連なし，静脈閉塞性肝疾患：治験薬と関連あり
	病歴	2 型糖尿病，甲状腺機能低下症（橋本病），腎結石症，腎結石症/胆石，結腸癌第 0 期（結腸切除），皮膚癌（基底細胞癌，モース術），グレード 1 の GGT（軽度），骨髄破壊的造血細胞移植，前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病
	併用薬	sirolimus, tacrolimus, paracetamol, aciclovir, salbutamol, ciprofloxacin, doxepin hydrochloride, ethacrynic acid, filgrastim, methotrexate, sodium bicarbonate, bumetanide, clindamycin hydrochloride, aztreonam, furosemide, insulin glargine, insulin lispro, levothyroxine sodium, loperamide, magnesium sulfate, ipratropium bromide/salbutamol sulfate, methylprednisolone sodium succinate, metronidazole, micafungin, nystatin, ondansetron hydrochloride, oxycodone hydrochloride, oxymetazoline, pantoprazole, calcium chloride anhydrous/sodium chloride/sodium phosphate dibasic/sodium phosphate monobasic (anhydrate), sirolimus, pentostatin, pentamidine isethionate, ursodeoxycholic acid

2.49. 被験者 ID 11851002

2.49.1. 安全性参照番号 2014216651

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症，尿路感染，肺感染
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/30
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/07/30，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/07/31，悪寒と極度の疲労が認められた。クリニックでは，体温 37.8℃で，悪寒が認められた。患者は発熱性好中球減少症のため入院した。咳嗽，咽喉痛，鼻漏，排尿困難，悪心，嘔吐，下痢，直腸痛，発疹，創傷は認められなかった。これまで血液および尿培養では増殖はみられなかったが，2014/07/31 に尿路感染（尿培養にて 100,000 cfu 超の大腸菌が検出された）が認められた。ベースライン時の好中球絶対数は 0.8 μL（基準値 : 1.0～9.0），ベースライン時の血小板数は 37L（基準値 : 150～350）であった。2014/07/31 の臨床検査値は，ALT 43 UI（基準値 : 0～34），AST 44 UI（基準値 : 0～34），好中球絶対数 0.3 μL。 発熱性好中球減少症の処置として，広域スペクトルをカバーするために静注用 vancomycin および piperacillin/tazobactam が投与された。尿路感染に対し ciprofloxacin の投与が開始された。 2014/08/03, 発熱に対し vancomycin および piperacillin/tazobactam が再投与されたが 2014/08/05 に MRSA 検査で陰性であったため vancomycin の投与は中止された。 尿培養の再検査を含むすべての培養検査の結果は陰性であった。 2014/08/05，肺感染（胸部 CT ではスリガラス状陰影がみられ，真菌感染が示唆された）がみられた。好中球絶対数 0.3，39.4℃の発熱と寒気および悪寒がみられ，酸素飽和度は鼻カニューレによる酸素投与下（2L）で 96%であった。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は休薬された（日付不明）。fluconazole，escitalopram，ondansetron の併用による QTc 間隔延長の既往歴があるため，肺感染に対し 2014/08/05 に anidulafungin 100 mg/日の静脈内投与が開始された（感染症科との協議待ち）。 2014/08/06 および 2014/08/13，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は延期され，その後も再開されなかった。 2014/08/06，発熱性好中球減少症は回復した。 2014/08/15，退院し帰宅した。発熱はなかった。退院時処方は肺感染に対する anidulafungin 100 mg/日の静脈内投与（継続中, 直近の投与日 : 2014/08/20）。自宅で理学療法と静脈内投与が行われた。また, 抗生物質として levofloxacin 500 mg/日の経口投与が行われた。 2014/09/01，尿路感染は回復した。 2014/09/25，肺感染は回復した。
	治験担当医師の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり，尿路感染：治験薬と関連なし，肺感染：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし，尿路感染：治験薬と関連なし，肺感染：治験薬と関連なし
	病歴	前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（BCR-ABL 陰性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病再発），自家幹細胞移植，脊髄圧迫（ミオパチー），骨減少症，移植片対宿主病（GVHD），うつ病，脂質異常症，虚血性壊死，右人工股関節置換，左人工股関節置換，副腎機能不全，QTc 間隔延長
	併用薬	aciclovir, hydromorphone, gabapentin, magnesium oxide, tacrolimus, allopurinol, pantoprazole，prednisone，mirtazapine，ondansetron

2.49.2. 安全性参照番号 2014234517

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	無力症，血小板減少症，中枢神経系出血
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/30
女・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人女性。 2014/07/30，急性リンパ性白血病に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。血小板数 37×1000/μL（基準値：150～350） 2014/07/31，無力症が発現した。血小板数 15×1000/μL へ減少し，血小板減少症が発現した。 2014/08/01，血小板数はさらに 8×1000/μL へ減少した。 2014/08/06 および 2014/08/13 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与が延期された。 2014/08/15，退院し帰宅した。発熱はなかった。 2014/08/19，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を検討するために来院した。グレード 3 の無力症とともに高度虚弱（failure to thrive）が認められた。好中球絶対数 0.1/μL（基準値：1.0～9.0），血小板数 6×1000/μL であった。ベースライン時（2014/07/30）の好中球絶対数は 0.8/μL，血小板数は 37×1000/μL であった。経口摂取がわずかであったため，日常生活やベッドからの移動を最大限支援する必要があった。治験担当医師は支持療法のため被験者を入院させることとした。このため，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2014/08/20 の投与も見合わされた。 2014/08/19～2014/08/27 に重篤な有害事象の無力症および血小板減少症のために入院した。その後，不明瞭発語および振戦が認められた。 2014/08/27，リハビリテーション施設へ入所した。無力症とパフォーマンスステータス不良は持続していた。 重篤な有害事象である無力症の処置として，急性期リハビリテーション施設への入所および治療の継続が報告され，血小板減少症および中枢神経系出血の処置として血小板輸血が 2014/08/01，2014/08/08，2014/08/14，2014/08/21，2014/08/25 に実施された。 2014/08/26，血小板減少症は回復（後遺症あり）したと報告された。血小板数減少は 2014/07/31～2014/08/26 がグレード 4，2014/08/26～2014/09/03 がグレード 3，2014/09/03～2014/10/07 がグレード 1，2014/10/07 以降がグレード 3 であった。 2014/09/01，無力症はグレード 3 からグレード 2 へ改善し，その後 2014/09/26 にグレード 1 へ改善した（完全に回復せず）。 2014/09/03，グレード 3 の ALT 増加およびグレード 2 の AST 増加が発現した。治験担当医師によると，これらの肝機能検査値異常はベースライン時に認められており，グレードの悪化は治験薬によるものではなかった。 2014/09/22，脳 MRI（磁気共鳴画像）検査が実施され，左前頭部，右側頭部，頭頂部の硬膜下血腫および左前頭部くも膜下出血が認められた。左前頭部への軽度の圧排効果がみられたが，それによるヘルニアや水頭症はみられなかった。患者の状態が悪化し，ホスピスケアへ移行したため，経過観察のための MRI 検査は実施されなかった。肝機能検査値上昇が認められるほか，全般的なパフォーマンスステータス（治療に関連する脱力によって定義）と疾患が末期であることを考慮し，治験薬の投与中止が決定された。

		2014/09/22，来院時に anidulafungin の投与中止が指示され，2014/09/25 にリハビリテーション施設にて中止された。 主治医は患者の全般的な健康状態を評価し，パフォーマンスステータス 3 を含む全般的な悪化，理学療法で顕著な改善がみられていないこと，再発・抵抗性の疾患特性を考慮し治験薬の投与中止を決定した。治験薬の投与中止は有害事象のいずれかと直接関連するものではなかった。 anidulafungin は非重篤事象の ALT/AST 増加についてのみ被疑薬と判断された。 最終観察時点での中枢神経系出血は未回復であった。 2014/09/22，ALT/AST 増加から回復した。 疾患進行が認められた。高度虚弱（failure to thrive）は疾患進行が一因であった。治療はホスピスでの緩和ケアのみに変更された。 2014/11/14，患者は死亡した。死因は急性リンパ性白血病の進行であった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	無力症：治験薬と関連あり，血小板減少症：治験薬と関連あり，中枢神経系出血：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	無力症：治験薬と関連なし，血小板減少症：治験薬と関連あり，中枢神経系出血：治験薬と関連なし
	病歴	BCR-ABL 陰性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病再発，自家幹細胞移植，脊髄圧迫（ミオパチー），骨減少症，移植片対宿主病（GVHD），うつ病，脂質異常症，虚血性壊死（右人工股関節置換，左人工股関節置換），副腎機能不全，QTc 間隔延長
	併用薬	aciclovir, anidulafungin, gabapentin, magnesium oxide, levofloxacin, ondansetron, pantoprazole, prednisone, mirtazapine, hydromorphone, tacrolimus, allopurinol, escitalopram

2.50. 被験者 ID 11861005 安全性参照番号 2014302998

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	疾患進行，急性リンパ性白血病，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/09/04～2014/10/27
女・5[redacted]歳 白人	経過・処置	5[redacted]歳の白人女性。 2014/09/04，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/27，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与し，問題はみられなかった。Cycle 2 Day 1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を完了した（血小板数減少が持続したため数週間投与が延期された後に投与された。HLA 適合血小板の輸血を受けており，ドナーが常に必要な状態であったが，ドナーをみつけるのが困難であった）。体重は 45.7 kg であった。 2014/10/30，自宅で輸血を受ける予定であったが低血圧のため入院予定となった。患者はかなり衰弱し，コントロールできない疼痛が持続していた。疼痛は原疾患によるものと考えられた。 2014/10/31，外部の病院で静脈内輸液，血小板輸血を受けた。入院した。入院時の収縮期血圧は 78 であった。血圧低下の原因は入院時点では不明であった。入院後に低グレードの発熱（38.2℃）が認められた。血液培養検査が 2 回実施されたがいずれも陰性であった。尿の細菌培養検査の結果も陰性であった。培養検査と胸部 X 線検査で所見はみられなかったが，静注用 cefepime 2 g および vancomycin 初期負荷用量の投与が開始された。輸液（急速静注），血小板輸血，ヘモグロビン低値に対する赤血球輸血が実施された。患者は大学病院に搬送され，好中球減少症性発熱と診断された（低血圧は発熱性好中球減少症の症状であると考えられた）。 2014/11/01，体温 39℃，好中球絶対数 1.37 および 1.35×10^3/mm^3，血圧 121/87 であった。発熱性好中球減少症に対しさらに抗生物質および血液製剤が投与され，補液が行われた。cefepime，acyclovir，fluconazole の投与は継続された。頭痛の既往歴と訴えがあることから，腰椎穿刺が実施された。脳脊髄液の検査の結果は陽性で，白血球が認められた。血中には芽球も認められた。フローサイトメトリー法では悪性細胞および芽球が認められ，疾患進行が確認された。 2014/11/03，MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）および VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）の培養（surveillance culture）の結果は陰性であった。患者は治療不成功と判断され，疾患進行のため治験を中止した。この時点で，家族は患者のすべての癌治療を中止することを決断した。疼痛，不安，錯乱に対する緩和ケアを除き，すべての治療が中止された（イノツズマブ　オゾガマイシンは 2014/10/27 を最終投与日として投与中止された）。 入院中に高カルシウム血症が発現し，治療が行われた。また，精神状態，機能状態，呼吸状態はいずれも低下した。鼻カニューレによる酸素投与が行われ，激越および譫妄（投与終了後）に対し 2014/11/04 に haloperidol が投与された。完全な鎮痛ケアに移行し，すべての静注用抗生物質の投与および高カルシウム血症の治療は中止された。疼痛コントロール（fentanyl 貼付剤）は 2014/11/06 に中止され，静注用 hydromorphone, haloperidol, lorazepam の投与が継続された。 2014/11/06，退院し帰宅した。緩和ケアのみが実施されていた。 2014/11/10，患者は疾患進行により死亡した。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	疾患進行：治験薬と関連なし，急性リンパ性白血病：治験薬と関連なし，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	疾患進行：治験薬と関連なし，急性リンパ性白血病：治験薬と関連なし，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	病歴	貧血，甲状腺機能低下症，慢性疼痛，胸痛，肺水腫，血小板減少症
	併用薬	oxycodone，levothyroxine，metoprolol tartrate，lorazepam，furosemide，ondansetron

2.51. 被験者 ID 12111001 安全性参照番号 2014289542

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/05/28～2014/07/14
男・6[redacted]歳 ヒスパニック系	経過・処置	6[redacted]歳のヒスパニック系男性。 2014/05/28，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/10/07，右上腹部超音波検査にて，腹水を含む門脈圧亢進症，胆嚢壁肥厚，急性胆嚢炎を伴わない胆石症が認められた。 2014/10/10，静脈閉塞性肝疾患が発現した。肝生検では，肝細胞の風船様腫大（balloon degeneration），マロリー小体，肝葉の好中球性炎症，顕著な胆汁うっ滞，不安定な中心静脈，局所的な架橋形成を伴う類洞線維症が認められた。 2014/10/19，総ビリルビン（基準値：0.2～1.0）：14.8 mg/dL。静脈閉塞性肝疾患の治療として defibrotide の投与が開始された。 2014/10/23，右上腹部超音波検査および肝臓のドップラー検査により門脈の完全閉塞が認められた。defibrotide の投与が中止された。enoxaparin sodium の投与が開始された（～2014/10/29）。静脈閉塞性肝疾患の発現のため，併用被疑薬の Dapsone の投与は中止された（最終投与日：2014/10/23） 2014/10/28，腹部 MRI：中等度の腹水，門脈の開存。門脈の閉塞がみられなかったため，defibrotide の投与は 2014/10/31 に再開され，継続された。 2014/11/06，総ビリルビン：29.5 mg/dL，直接ビリルビン（基準値：0.0～0.2）：20.0 mg/dL 2014/11/07，患者は帰宅し，ホスピスケアを受けた。難治性の静脈閉塞性肝疾患が認められた。 2014/11/12，患者は静脈閉塞性肝疾患により死亡した。剖検は実施されなかった。 肝臓専門医の所見：生検結果と臨床所見から，類洞閉塞症候群が発現したことは明らかであった。類洞閉塞症候群に対して適切に治療し，効果が認められた。脂肪変性は化学療法の作用と一致するが，患者は糖尿病にも罹患しており，糖尿病もその原因と考えられる。しかしながら，この段階の類洞閉塞症候群で肝機能検査値の上昇が進行したことは，類洞閉塞症候群のみでは説明できなかった。類洞閉塞症候群の治療が行われ，臨床的な改善がみられるなか肝機能検査値の上昇は進行していた。肝機能検査値が上昇する直前（2014/09/16）に Dapsone の投与を開始しており，肝機能検査値上昇が進行した原因は Dapsone であると考えられる。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，末梢血幹細胞移植，精神状態変化，脳症，慢性硬膜下血腫，糖尿病，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，尿路感染
	併用薬	docusate sodium，ondansetron hydrochloride，macrogol，senna fruit，sodium chloride，vancomycin，dapsone，hydroxide - simethicone，budesonide，folic acid，furosemide，hydrocortisone，insulin glargine，insulin lispro，defibrotide/sodium chloride 0.9%，magnesium oxide，defibrotide，metoprolol，omeprazole，phytonadione，polyethylene glycol 3350，sennosides，sodium chloride 0.9%，spironolactone，tacrolimus，thiamine，throat lozenge，ursodiol，valacyclovir

2.52. 被験者 ID 12121002 安全性参照番号 2014194591

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性呼吸窮迫症候群，肺炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/04/15～2014/06/24
女・7[redacted] 歳 アジア人	経過・処置	7[redacted] 歳のアジア人女性。 2014/04/14～06/24，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンが 3～4 週サイクルで点滴静注された。 Cycle 2 Day 1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は好中球絶対数低値のため延期され，最終的に 2014/06/24 に中止となった。 2014/07/03，生命を脅かす肺炎が発現し，入院に至った。治験担当医師によると，入院先は治験実施施設以外の病院であった。 胸部 X 線検査：異常あり，多葉性肺炎のおそれ（2014/07/03），検査結果の悪化（2014/07/04），異常あり，前日の検査結果と同様（2014/07/05）。 2014/07/27，急性呼吸窮迫症候群が発現した。患者は死亡した。剖検の結果，死因は細菌性肺炎（推定）後の急性呼吸窮迫症候群であった。肺炎の転帰は未回復，急性呼吸窮迫症候群の転帰は死亡であった。
	治験担当医師の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬と関連あり，肺炎：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬と関連なし，肺炎：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，高血圧，高脂血症，GERD（胃食道逆流性疾患），白血球減少症，クロストリジウム・ディフィシレ感染，好中球減少症
	併用薬	aciclovir，diphenhydramine，paracetamol，methylprednisolone sodium succinate，docusate sodium，lisinopril

2.53. 被験者 ID 12151001 安全性参照番号 2015126181

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	白血球減少症，好中球減少症，肺炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/10/29～2015/04/08
女・4[redacted]歳 アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人女性。登録前の化学療法歴は VDLP 療法（vincristine 4 mg, daunorubicin 70 mg，asparaginase 9120 単位，dexamethasone 15 mg）。 2014/10/21，治験のスクリーニング検査（血液学的検査）で以前の化学療法（VDLP 療法）による骨髄抑制が認められた。 2014/10/29，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。患者は 2014/10/19～2014/12/06 に入院した。 2014/11/05，リンパ球減少症はグレード 3 であった。 2014/11/12，白血球減少症およびリンパ球減少症が認められた。 2014/11/14，白血球数 0.96×10^9/L，好中球数 0.30×10^9/L。白血球減少症（1 件目）および好中球減少症（1 件目）はいずれもグレード 4 で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。治療として組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子注射剤 300 μg が投与された。 2014/11/15，再検査の結果，白血球数 3.03×10^9/L（グレード 1 へ改善），好中球絶対数 2.28×10^9/L（基準値内に回復）となり，いずれも回復した。 2014/11/16，白血球数 3.41×10^9/L，好中球数 2.43×10^9/L。 2014/11/19，好中球数 0.26×10^9/L で，好中球減少症（2 件目）はグレード 4 で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。本事象に対する治療は行われなかった。 2014/11/21，再検査の結果，好中球数 0.62×10^9/L で，グレード 3 に回復した。 2014/11/26，白血球数 0.86×10^9/L，好中球数 0.24×10^9/L。白血球減少症（2 件目）および好中球減少症（3 件目）はいずれもグレード 4 で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。対症療法として組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子注射剤 300 μg が投与された。 2014/11/27，白血球減少症およびリンパ球減少症が認められた。 2014/11/29，再検査の結果，白血球数 2.51×10^9/L（グレード 2），好中球数 1.75×10^9/L（グレード 1）となり，いずれも回復した。 2014/12/04 に白血球減少症およびリンパ球減少症が依然として認められたため，白血球を増加させるために顆粒球刺激因子が投与された。また，好中球数は 0.44×10^9/L（好中球減少症，グレード 4，4 件目）で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。本事象に対し治療は行われなかった。 2014/12/06，再検査の結果，好中球数 2.82×10^9/L で，基準値内に回復した。 2015/01/28，好中球数は 0.18×10^9/L で，好中球減少症（5 件目）はグレード 4 で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。本事象に対し治療は行われなかった。 2015/02/25，好中球絶対数 1.11×10^9/L（グレード 2 に改善）となり回復。 2015/03/11，再検査の結果，好中球数 1.42×10^9/L で，グレート 1 に回復した。 2015/03/25，入院した。入院は標準治療であり，重篤な有害事象ではなかった。 2015/03/26，Cycle 6 Day 1 の投与を受けた。 2015/04/01，投与前の血液学的検査で白血球数 2.20×10^9/L，好中球絶対数 0.43×10^9/L（好中球減少症，グレード 4，6 件目，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断），ヘモグロビン 121 g/L, 血小板数 24×10^9/L。治療のため組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子注射剤 300 μg が投与された。無顆粒球症を考慮し，イノツズマブ　オゾガマイシンによる感染症のリスクを避けるため Cycle 6 Day 8 の投与は延期された。 2015/04/02，再検査の結果，好中球数 3.07×10^9/L で，基準値内に回復した。

		2015/04/07，再検査の結果，好中球数 1.45×10^9/L で，レベル 2 へ回復した。血液学的検査（2015/04/07，投与前）の結果，白血球数 3.03×10^9/L，好中球絶対数 1.45×10^9/L，ヘモグロビン 121 g/L，血小板数 21×10^9/L。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（2015/04/07）55.2 U/L（基準値 : 13.0～35.0），所見 : 肝損傷。肝損傷は有害事象であるが重篤な有害事象ではないと判断された。 2015/04/08，Cycle 6 Day 8 の投与が実施された。 2015/04/10，最高 38.5°C の発熱が認められ，ibuprofen 懸濁液の投与後に回復した。一般検査：口腔潰瘍なし，咽頭充血あり，聴診では両側の呼吸音が荒く，肺ラ音なし，腹部に圧痛や反跳痛なし。2015/04/10 の血液学的検査の結果は，白血球数 2.38×10^9/L，好中球絶対数 1.38×10^9/L，ヘモグロビン 128 g/L，血小板数 23×10^9/L。リンパ球サブセット検査の結果は，B-リンパ球（CD19+）0.1%（基準値：9%～29%）。免疫グロブリン定量検査：正常。肺のコンピュータ断層撮影（CT）検査にて右肺中葉および両肺下肺に肺炎，炎症あり，精査のため再検査要，左肺下葉に石灰化巣あり。抗感染症薬を投与した。患者は 2015/04/16（Cycle 6 Day15 の投与後）に退院する予定であったが，患者の病態から入院期間の延長に至る可能性が高いことを考慮し，2015/04/10 20:33 に治験担当医師は両側肺炎を医学的に重要な事象であると判断した。 2015/04/11, 体温は 37.6°C まで上昇したが, その後の発熱はみられなかった。プロカルシトニン（0.08 ng/mL，基準値：0.00～0.50 ng/mL），高感度 C-反応性蛋白（1.21 mg/L，基準値：0.00～3.00 mg/L），ガラクトマンナン（真菌検査），呼吸器病ウイルス 9 種抗体検査，咽頭拭き取り検査，血液培養検査の結果はいずれも陰性であった。赤血球沈降速度の 1 時間値は 38 mm で，感染症は持続していた。好中球数 0.44×10^9/L で，好中球減少症（7 件目）はグレード 4 で，イノツズマブ　オゾガマイシンと因果関係があると判断された。治療として組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子注射剤 300 μg が投与された。2015/04/12 に実施された再検査で好中球数 6.68×10^9/L で，正常に回復した。 2015/04/13, CT 検査にて明らかな変化はみられなかった。D-glucan in epiphyte の測定値は 10 pg/mL（基準値：< 60 pg/mL）であった。体温調節は良好で，白血球および好中球の減少がみられたため，好中球数を基準値内に維持するために組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子注射剤が断続的に投与された。1 週間超持続していた発熱はみられなくなった。 2015/04/16，肺の CT 検査にて右肺中葉および両肺下葉に炎症がみられ，2015/04/10 の結果と比較して明らかな変化はみられず，左肺下葉に石灰化巣，右肺上葉および左肺下肺に肺気腫がみられた。本所見から，肺炎はコントロールされていた。CT 検査では右葉に小結節が認められたのみであったが咳嗽が持続していた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止され，最終投与日は Cycle 6 Day 8 の 2014/04/08 であった。両側肺炎の治療として，抗感染症薬の imipenem および cilastatin sodium 1 g 1 日 3 回静脈内投与，抗感染症薬の voriconazole 0.3 g 1 日 2 回静脈内投与（2015/04/10）および 0.2 g 1 日 2 回静脈内投与（2015/04/11～），免疫強化のためのγグロブリン 20 g 1 日 1 回静脈内投与，抗ウイルス薬の oseltamivir phosphate capsules 75 mg 1 日 2 回経口投与，抗感染症薬の micafungin 50 mg 1 日 1 回静脈内投与が行われた。 2015/04/19, 患者は退院し, 同日に同意を撤回した。両側肺炎は回復した（後遺症あり）。 白血球減少症および好中球減少症も回復したと報告された。
	治験担当医師の見解	白血球減少症（1 件目，2 件目）：治験薬と関連あり，好中球減少症（1～7 件目）：治験薬と関連あり，肺炎：治験薬と関連あり

	治験依頼者の見解	白血球減少症（1 件目）：治験薬と関連なし，白血球減少症（2 件目）：治験薬と関連あり，好中球減少症（1 件目）：治験薬と関連なし，好中球減少症（2～7 件目）：治験薬と関連あり，肺炎：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	magnesium isoglycyrrhizinate，adrenocorticosteroid methylprednisolone sodium succinate

2.54. 被験者 ID 12151002 安全性参照番号 2015094591

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	呼吸不全，敗血症性ショック，肺炎
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/11/06～2015/02/26
女・3[redacted]歳 アジア人	経過・処置	3[redacted]歳のアジア人女性。真菌感染の既往歴なし。 2015/02/26，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2015/03/04，発熱が認められ（体温 39°C 超），持続性発熱と報告された。解熱剤の投与後，体温は一時的に正常に戻った。cefepime 1 日 2 回の静脈内投与が行われた後，cefoperazone 1 日 3 回の静脈内投与が行われたが，48 時間後も発熱は持続していた。 2015/03/06，CT 検査にて左肺の中腋窩線に気泡および肺炎/両肺の炎症が認められ，両肺浸潤性真菌症の可能性が高いと診断された。プロカルシトニン検査，D-fungal glucan 検査，C-反応性蛋白検査，血沈検査が実施されたが，原因は特定されず，真菌感染と判断された。72 時間後も発熱が持続しており，methylprednisolone 60 mg 1 日 1 回の静脈内投与が行われた。呼吸困難のため酸素吸入器が装着された。 2015/03/12，発熱が再度認められ，呼吸困難，発熱（最高 38.3°C），喘息，咳嗽，喀痰が以前より悪化した。酸素飽和度は 70%。血液ガス分析の結果は pH 7.48，pCO_2 34 mmHg，pO_2 39 mmHg。高感度 CRP 176 mg/L。さらに I 型呼吸不全と明確に診断された。呼吸困難がみられ，酸素濃度は酸素マスクを使用しても低値を示した。正常な呼吸に影響を及ぼす重篤な肺感染を発症していることから，呼吸補助のために非侵襲的人工呼吸器が使用された（CPAP 圧力 : 8，酸素濃度 80%）。滲出液を減らすため methylprednisolone 80 mg が処方された。 2015/03/14，抗感染薬として vancomycin が追加投与された後，感染症による滲出液を抑え，呼吸機能を改善させるため methylprednisolone の投与が 60 mg 1 日 2 回の静脈内投与へ変更された。 2015/03/15，最高 37.9°C の発熱がみられた。咳嗽および喀痰は認められないが，自覚症状として呼吸困難が持続していた。血小板数は 39×10^9/L で，身体的検査にて左頚部に直径約 3 cm の腫瘤が確認され，つかむと雪の感触がした。胸部 X 線では皮下気腫が認められた。発熱が再度認められた。このため，広範囲の細菌感染および人工呼吸器関連肺炎の可能性は否定できなかった。 2015/03/16，日常的な活動の後に顕著な喘息および呼吸困難が認められ，指の先端にチアノーゼがみられた。高感度 CRP 30 mg/L，血小板数 25×10^9/L。血小板数は減少し続けており，最近認められた感染症との関連性が考えられた。医学的指示：血液学的検査値のモニタリング，必要に応じて輸血を実施する。胸部 X 線検査の結果，炎症が以前より軽減したことから，気胸は否定された。皮下気腫の可能性を低減するために CPAP の圧力設定を下げると同時に末梢血中の酸素飽和状態を確保した。 2015/03/17，日常的な活動の後に呼吸困難が依然として認められ，発熱はなく，呼吸はスムーズであった。呼吸数 40 回/分，心拍数 85 bpm，酸素飽和度 91%（呼吸補助のための非侵襲的人工呼吸器を使用），左側に皮下気腫なし。 2015/03/18，SaO_2 は約 90%と安定した。methylprednisolone は 100 mg 1 日 1 回に減量された。 2015/03/20，活動後の呼吸困難が引き続き認められた。酸素飽和度 88%（呼吸補助のための非侵襲的人工呼吸器を使用，CPAP 圧力 : 8，酸素濃度 85%）。 2015/03/22，呼吸困難が認められた。潮紅あり，呼吸数が以前より著しく増加。聴診で左肺下部にラ音が聴取され，上腕および下肢先端にチアノーゼあり。酸素飽和度 40%～77%，血圧 206/158 mmHg。ICU の医師は麻酔後に

		気管カニューレを挿入し，ICU 部門に移すことをを提案した。患者の親族は ICU に移すことに合意した。麻酔科による気管カニューレ挿入の後，さらなる治療のために ICU に移された。ICU 移送中は意識がなく，重篤な低酸素症が認められた。このため，人工呼吸が実施された。人工呼吸開始後も酸素飽和度は約 60%～80%で変動していた。気管カニューレから血痰が排出された。2015/03/21 の夜明けに不穏状態がみられており，その後，鎮静剤が投与され，血圧が 80/50 mmHg へ低下したため，noradrenaline bitartrate でポンプ機能改善が図られた。血圧は約 122/82 mmHg で推移した（noradrenaline bitartrate によるポンプ機能改善は継続）。心拍数は 99 bpm で整，両下肢に浮腫なし。 2015/03/23，最高 37.8°C の発熱，気管内吸引で血痰が増加し，末梢血酸素飽和度 92%。血液ガス分析の結果は，pH 7.41，pCO_2 65 mmHg，pO_2 72 mmHg，HCO_3 41.2 mmol/L，塩基過剰（BE）14.2 mmol/L，乳酸（Lac）1.3 mmol/L，CO_2 の貯留が示された。 2015/03/24～2015/03/27，断続的な発熱（最高 40.0°C）がみられ，気管内吸引で血痰が増加し，断続的なあえぎ呼吸が認められた。 2015/03/27，意識があり，呼ばれると覚醒した。この間，代理の医師はさらなる診断のために気管支肺胞洗浄検査の実施を被験者と親族に提案したが，親族は検査を拒否した。 2015/03/29，意識がなく，最高 39.3°C の発熱が認められた。血圧は 60/30 mmHg へ低下，血中酸素飽和度は 95%超で変動し，昏睡状態，右頚部および乳房上部をつかむと雪の感触あり。両肺は，呼吸音が荒く，ラ音は聴取されなかった。心拍数 150 bpm で整，肝臓および脾臓は触知せず，肋間，両側の病理学的徴候（-）。喀痰培養検査の結果，*Acinetobacter baumannii* が検出された。血液ガス分析：pH 7.47，pCO_2 41 mmHg，pO_2 81 mmHg。喀痰培養で細菌が検出され，血液培養で検出されず，敗血症性ショックが考えられたため，感染症治療薬として merophenem および vancomycin に換えて tigecycline 注射剤を投与。昇圧剤の投与および輸液が行われた後，血圧は回復した。その間に胸部外科部門と協議した結果，右気胸が考えられるため，経過観察が助言された。 2015/03/30，意識はなく，最高 39.4°C の発熱があり，戦慄はなし。気管内吸引で認められた喀痰は白色および黄色であった。脈拍数 120 bpm，血圧 130/80 mmHg（ポンプ機能改善のため norepinephrine の投与を継続），末梢血酸素飽和度 97%，意識喪失状態，瞳孔：左瞳孔径 4.0 mm，右瞳孔径 3.5 mm，両眼に対光反射あり，眼球結膜に浮腫あり。抗感染症薬および制酸薬の投与，補液，濃縮血液の投与，支持療法，対症療法による治療を継続し，methylprednisolone の用量を 80 mg/日へ減量。 2015/03/31，意識はなく，最高 38.0°C の発熱があり，末梢血酸素飽和度 97%，昏睡状態。血液学的検査：白血球数 5.63×10^9/L，好中球絶対数 5.27×10^9/L，ヘモグロビン 73×10^9/L，血小板数 24×10^9/L。 2015/04/01，血圧が 56/31 mmHg へ急激に低下し，末梢血酸素飽和度が 57%へ低下したため，最高用量の血管作動薬でポンプ機能改善が図られたが，血圧および末梢血酸素飽和度は改善しなかった。同日 14:26，心拍数が 48 bpm へ急激に減少した。血圧が検知されず，cito dispenseturepinephrine 1 mg および atropine 0.5 mg が静脈内投与された。同日 14:27，心拍数 44 bpm，血圧および末梢血酸素飽和度は検知されず，epinephrine の静脈内投与が継続された。同日 14:31，心電図モニターに心拍数 0 bpm と表示され，血圧および血中酸素飽和度は測定不能となり，adrenaline の静脈内投与が繰り返し実施されたが，心拍数は 0 bpm のままで，血圧および血中酸素飽和度は測定不能であった。同日 15:00，心電図に波形は認められず，大血管の拍動は消失し，瞳孔の散大と固定が認められた。反射はすべて消失し，死亡が確認された。死因は肺炎および I 型呼吸不全であった。

	治験担当医師の見解	呼吸不全：治験薬と関連あり，敗血症性ショック：治験薬と関連あり，肺炎：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	呼吸不全：治験薬と関連なし，敗血症性ショック：治験薬と関連なし，肺炎：治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病
	併用薬	pantoprazole sodium，glutathione，metronidazole（metronidazole および disodium phosphate），含嗽剤，ornidazole，cefepime，cefoperazone sodium，voriconazole，meropenem

2.55. 被験者 ID 12451002

2.55.1. 安全性参照番号 2014158857

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腸球菌性菌血症，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/05/21～2014/07/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2014/05/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/06/05，脱力および蒼白がみられた。 2014/06/06，発熱性好中球減少症と診断され，入院した。また，バンコマイシン耐性菌血症（バンコマイシン耐性腸球菌性菌血症）が発現し，入院・入院期間の延長を要した。胸部 X 線検査で無気肺または肺炎がみられ，cefepime が予防的に 5 日間投与された。 イノツズマブ　オゾガマイシンは休薬された。 ＜検査結果＞ 白血球数（基準値：4.0～11.0）：0.2×10^3/mm^3（2014/06/06） 好中球絶対数（基準値：1.6～8.6）：0×10^3/mm^3（2014/06/06） 血液培養検査：末梢血および中心静脈ラインの検体でエンテロコッカス・フェシウムーバンコマイシン耐性腸球菌陽性。 2014/06/07，38.2℃の発熱がみられた。 2014/06/08，発熱性好中球減少症は回復した（後遺症あり）。 2014/06/13 以降は平熱であった。 患者は気分が良くなったため，好中球絶対数は 0 であったが退院を希望した。紹介先の医師による経過観察が手配された。血液検査に加えて，月曜，水曜，金曜には輸血が行われ，抗生物質の経口投与が継続される予定であった。 2014/06/18，好中球絶対数 0.03×10^9/L。 2014/06/21，バンコマイシン耐性腸球菌性菌血症は回復した（後遺症あり）。
	治験担当医師の見解	腸球菌性菌血症：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	腸球菌性菌血症：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連あり
	病歴	B 細胞性急性リンパ性白血病再発陰性（報告のとおり），高血圧，高脂血症，難聴
	併用薬	allopurinol，atenolol，hydrochlorothiazide，paroxetine hydrochloride，lorazepam，levofloxacin，aciclovir，promethazine

2.55.2. 安全性参照番号 2014201568

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱，発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/05/21～2014/07/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2014/05/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/07/15，prednisone が投与された。 2014/07/16，発熱および発熱性好中球減少症が認められた。 外来投与センター受診時に血小板が投与された。その後，治験薬最終投与予定日として，Cycle 2 Day 1 のスケジュールが決められた。 バイタルサインを測定した結果，38.5°C の発熱がみられた。 メディカルモニターにより治験薬投与再開が承認され，Cycle 2 Day 1 の投与は外来で実施された。治験実施医療機関にはベッドの空きがなかった。 血液培養検査（2 回実施）より，感染症が疑われたことから，患者の主治医の腫瘍専門医に入院の受け入れが手配された。 外部施設に転院する前に vancomycin 1 g および ceftazidime sodium による広域スペクトル抗生物質の点滴静注が行われた。転院後すぐに解熱し，入院期間を通じて発熱はみられなかった。 ＜検査結果＞ 芽球細胞（基準値：0～0）：36.1×10^3/mm^3（2014/07/16） 好中球絶対数（基準値：1.6～8.6）：2.0×10^3/mm^3（2014/07/16） 末梢血芽球（基準値：0～0）：93%（2014/07/16） 血液および尿培養検査（実施日不明）：すべて陰性 2014/07/16，発熱は消失した。 2014/07/22，退院した。発熱性好中球減少症は同日に回復した。 イノツズマブ　オゾガマイシンの処置は投与量変更なしと報告された。
	治験担当医師の見解	発熱：治験薬と関連あり，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	発熱：治験薬と関連なし，発熱性好中球減少症：治験薬と関連なし
	病歴	B 細胞性急性リンパ性白血病再発，高血圧
	併用薬	prednisone

2.55.3. 安全性参照番号 2014217887

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	腸球菌性敗血症，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，真菌血症，セラチア性菌血症，腹痛
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/05/21～2014/07/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2014/05/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 2014/07/30，重度の腹痛が発現し，入院した。 患者は小腸閉塞の可能性があるとされた。報告によると，下痢とともに，顕著な軟便（約 7 日間）および悪心および嘔吐を伴う激しい腹痛および筋痙攣がみられた。筋痙攣は摂食と関連しており，出血はなかった。疼痛は仙痛様であった。X 線検査で，イレウスおよび体液量減少がみられたため患者は入院した。腹部/骨盤部 CT 検査の予備的な結果から，空腸/回腸近位部に小腸閉塞がみられ，閉塞性腫瘤はなかった。腸ループが 4.8 cm まで拡張しており，ガス・液体がみられた。始めの印象ではイレウスと考えられた。暫定診断は盲腸炎の可能性であった。その後，入院中に患者を診察した医師らで小腸閉塞，イレウスまたは盲腸炎であるかが一致しなかったと治験担当医師は報告した。 2014/07/31，盲腸炎に対し meropenem の投与が開始された。絶食および完全静脈栄養が開始された。消化器科医の診察が行われた。盲腸炎に対し 7 日間分の meropemem が処方された。症状が改善したため完全静脈栄養が終了となった。食事は段階的に提供され，忍容性は良好であった。入院 2 日目に悪心/嘔吐は回復し，下痢はグレード 1 に改善した。疼痛は鎮痛薬の点滴静注により改善した。 2014/07/31，腸球菌性敗血症／バンコマイシン耐性敗血症が発現した。腸球菌性敗血症に対し daptomycin 610 mg/日が点滴静注され，その後 linezolid に切り替えられた。 2014/08/01，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が発現した。metronidazole 500 mg 1 日 3 回が投与され，その後，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎／下痢に対する vancomycin 250 mg の経口投与に切り替えられた。 2014/08/07，真菌血症が発現した。真菌血症に対し micafungin 500 mg 24 時間ごとが点滴静注され，その後，fluconazole 400 mg/日の経口投与に切り替えられた。 2014/08/08，セラチア性菌血症が発現した。セラチア性菌血症に対し ceftazidime 2 g の点滴静注が行われ，その後，ciprofloxacin 500 mg の経口投与に切り替えられた。 2014/08/14，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与が中止された。 2014/08/20，患者は退院し，自宅でホスピスケアを受けた。 2014/09/01，患者は死亡した。死因は疾患進行であった。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	腸球菌性敗血症：治験薬と関連あり，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎：治験薬と関連あり，真菌血症：治験薬と関連あり，セラチア性菌血症：治験薬と関連あり，腹痛：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	腸球菌性敗血症：治験薬と関連なし，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎：治験薬と関連なし，真菌血症：治験薬と関連なし，セラチア性菌血症：治験薬と関連なし，腹痛：治験薬と関連なし
	病歴	高血圧，B 細胞性急性リンパ性白血病再発，汎血球減少症
	併用薬	未報告

2.55.4. 安全性参照番号 2014249168

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	疾患進行，急性リンパ球性白血病
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/05/21～2014/07/23
男・6[redacted] 歳 白人	経過・処置	6[redacted] 歳の白人男性。 2014/05/02 に急性リンパ性白血病が再発した。 2014/05/21，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注が開始された。 患者は治験薬の投与または原疾患と関連している可能性のある汎血球減少症のため外部の施設に入院した。 2014/08/14，疾患進行がみられた。同日の骨髄生検で微小残存病変が確認された。 2014/09/01，患者は死亡した。死因は疾患進行と報告された。剖検は実施されなかった。 イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された。
	治験担当医師の見解	疾患進行：治験薬と関連あり，急性リンパ球性白血病：治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	疾患進行：治験薬と関連なし，急性リンパ球性白血病：治験薬と関連なし
	病歴	汎血球減少症
	併用薬	未報告

2.56. 被験者 ID 12631003

2.56.1. 安全性参照番号 2014188953

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	関節痛
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/01～2014/07/15
男・2[redacted]歳 黒人	経過・処置	2[redacted]歳の黒人男性。急性 B 細胞性リンパ性白血病（2012/10/01 発症）に対し化学療法が実施され，2013/05 に同種幹細胞移植が実施された。2014/05/01 以降，急性 B 細胞性リンパ性白血病が再発していた。過去に ciprofloxacin を投与した際には問題はみられなかった。 2014/07/01，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。同日，選択的消化管除菌（selective intestine decontamination）のため ciprofloxacin の経口投与（500 mg 1 日 2 回）が行われた。 2014/07/01，両膝の関節痛が発現し，医学的に重要と判断された。診察の結果，明らかな異常は認められず，外傷や関節炎の徴候もなかった。 治験薬の投与開始前から膝に若干の痛みがあり，治験薬の投与開始後，膝の痛みは耐えられなくなったと報告された。 膝の関節痛に対し fentanyl 50 μg/24 時間静脈内持続注入（2014/07/02～2014/07/04），oxycodone hydrochloride 10 mg（2014/07/02），oxycodone hydrochloride 9 mg 頓用（2014/07/04～2014/07/07）が投与された。 イノツズマブ　オゾガマイシンおよび ciprofloxacin 投与に変更はなかった。 2014/07/06，両膝の関節痛は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性 B 細胞性リンパ性白血病
	併用薬	valaciclovir，lactose，nystatin

2.56.2. 安全性参照番号 2014214354

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/07/01～2014/07/15
男・2[redacted]歳 黒人	経過・処置	2[redacted]歳の黒人男性。侵襲性真菌感染およびアルコール乱用の既往歴なし。静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群の予防薬は投与していなかった。 2014/07/01～2014/07/15，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンが 3～4 週サイクルで点滴静注された。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は 1 サイクルのみ実施され，2014/07/01 に 1.41 mg，2014/07/08（Day 8）に 0.88 mg，2014/07/15（Day 15）に 0.88 mg が投与された。 2014/07/30，静脈閉塞性肝疾患が発現し，医学的に重要と判断された。 治験担当医師によると，静脈閉塞性肝疾患は臨床的に診断されたものであり，肝腫大，肝機能検査値上昇，腹水が認められた。 ＜検査結果＞ 超音波検査：肝腫大および腹水あり，血中ビリルビン 16 μmol/L（基準値：≤16），γ-グルタミルトランスフェラーゼ 189 IU/L（基準値：≤114），血中リン（細胞内ホスファターゼ）106 IU/L（基準値：≤54），AST 61 IU/L（基準値：≤34），ALT 49 IU/L（基準値：≤44）。 放射線検査報告書（2014/07/30）：腹部，肝臓，胆嚢の超音波検査が実施され，右上腹部痛および悪心あり，肝臓は触知可能。最近の化学療法に肝毒性を有する薬剤あり，大静脈の静脈閉塞性肝疾患。肝腫大／静脈閉塞性肝疾患が疑われる。2014/06/18 に実施された超音波検査の結果と比較して肝臓は高エコーの印象，やや不均質で 18 cm に腫大。鎖骨中線から頭尾方向に上大静脈まで，肝静脈，門脈，門脈系血管は開存，静脈閉塞性肝疾患の所見なし。胆嚢壁肥厚と胆嚢の虚脱あり，腹腔内の肝周囲に液貯留あり，脾臓および骨盤部の所見は軽微。両腎ともに正常像。脾腫なし。腹部大動脈は細長く，膀胱に尿の貯留なし。結論：静脈閉塞性肝疾患は認められないが体液貯留あり，肝腫大あり。 体重は，ベースライン時が 63 kg で，最大が 68 kg（2014/07/31）であり，ベースラインからの最大変化率は 7%であった。治験担当医師によると，最大体重は持続している可能性があった。2014/07/29 以降，肝臓または右上腹部の圧痛が持続していた。疼痛は認められず，圧痛のみが認められたため鎮痛薬は不要であった。総ビリルビンが 2 mg/dL（34 μmol/L）を上回ることはなかった。 本事象が発現する前にイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止されており，イノツズマブ　オゾガマイシンの再投与は行われなかった。 defibrotide 175 mg 1 日 4 回が静脈内投与された（2014/07/31～）。2014/08/14 に静脈閉塞性肝疾患から回復した。 総括報告書 14.3.3.2.1 項 Narratives for Hepatic Events Adjudicated by HEAB 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	急性リンパ性白血病再発（寛解状態），同種幹細胞移植（合併症なし）
	併用薬	amphotericin B, metoclopramide, ciprofloxacin, valaciclovir, nystatin, oxazepam, sodium chloride, dasatinib, sulfamethoxazole/trimethoprim, miconazole

2.57. 被験者 ID 12721004 安全性参照番号 2015001613

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	静脈閉塞性肝疾患
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，20[redacted]/10/[redacted]～20[redacted]/11/[redacted]
女・4[redacted]歳 アジア人	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人女性。アレルギー素因なし。 20[redacted]/05/[redacted]，急性リンパ性白血病と診断された。 20[redacted]/06/[redacted]，Hyper-CVAD/MA 療法［cyclophosphamide，vincristine sulfate，doxorubicin hydrochloride，dexamethasone/methotrexate，cytarabine（AraC）］が開始された。 20[redacted]/11/[redacted]，造血幹細胞移植が実施された（前処置：cyclophosphamide［CY］および全身放射線照射）。 20[redacted]/12/[redacted]，急性リンパ性白血病が再発した。 20[redacted]/04/[redacted]，JALSG ALL97 + MEC 療法（mitoxantrone + etoposide + cytarabine）/L-ASP（L-asparaginase）が開始された（20[redacted]/10/[redacted]：CR）。 20[redacted]/05/[redacted]，造血幹細胞移植が実施された（前処置：fludarabine［FLU］および busulfan［BU］）。 投与開始11日前*，急性リンパ性白血病が再発した。 20[redacted]/10/[redacted]，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。投与開始0日後* にイノツズマブ　オゾガマイシン 1.456 mg，投与開始9日後* に 0.91 mg，投与開始16日後* に 0.91 mg が投与された。 投与開始22日後*，CRi を達成した。 投与開始28日後*，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与（0.915 mg）が行われた。 最終投与30日後*，造血幹細胞移植が実施された（前処置：fludarabine［FLU］，melphalan［MEL］および ranimustine［MCNU］）。 最終投与37日後*，腹部超音波検査にて腹水（脾臓周囲に少量の腹水あり）が認められ，体重増加（+），右季肋部痛（+）も認められた。 最終投与46日後*，類洞閉塞症候群と診断された。defibrotide による治療が開始された。ビリルビン 4.6 mg/dL。コンピュータ断層撮影（CT）検査にて腹水（+），肝腫大なし。 最終投与48日後*，類洞閉塞症候群による腎障害が進行し，全身状態が悪化したため，人工透析および人工呼吸の管理が開始された。同日，類洞閉塞症候群に対し methylprednisolone 1 mg/kg の投与が開始された。 最終投与49日後*，ursodeoxycholic acid 注射剤の投与が開始された。 最終投与50日後*，dopamine から noradrenaline に切り替えた後も血圧が不安定であり，ドレナージが困難であった。 最終投与51日後*，ドレナージは中止された。noradrenaline および vasopressin が増量された。hydroxyethylated starch の静脈内ボーラス投与が試みられたが血圧は徐々に低下した。同日[redacted]に，患者は類洞閉塞症候群による多臓器不全で死亡した。[redacted]に実施された剖検でムコール症が確認された。その他の剖検結果は次のとおりであった。臨床診断：急性リンパ性白血病，病理学的診断：主病変；急性リンパ性白血病（化学療法，自家骨髄移植後状態），浸潤，骨髄，脾臓，ムコール症（肺，心臓，胸部大動脈，食道，胃），二次病変；1. 全身臓器の出血，2. 静脈閉塞性肝疾患 1705 g，3. 腎糸球体硬化症（右 145 g，左 155 g），4. 腹水（900 mL），5. 胸水（右 700 mL，左 500 mL），6. 副脾，7. 異所性腫瘍組織，8. 肥満。臨床経過と剖検結果から，主な死因は播種性ムコール症，二次的な死因は類洞閉塞症候群と判断された。 総括報告書補遺 14.3.3.2.1 項 Hepatic Serious Adverse Event Narratives 参照
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	急性リンパ性白血病，脂肪肝，嘔気/嘔吐，不安，口腔粘膜炎，ステロイド糖尿病
	併用薬	omeprazole，lenograstim，micafungin sodium，aciclovir，haloperidol，fentanyl citrate，insulin lispro，amino acids nos，copper，electrolytes nos，glucose，iodine，iron，manganese，vitamins nos，zinc，doripenem，tacrolimus，insulin，ursodeoxycholic acid

2.58. 被験者 ID 10521011 安全性参照番号 2014350837

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	無力症，転倒，血尿，菌血症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/12/05～2014/12/23
男・6[redacted]歳 白人	経過・処置	6[redacted]歳の白人男性。 2014/12/05，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。 2014/12/13，全身脱力が認められ，入院した。 2014/12/15，力学的要因による転倒が認められ，入院期間の延長を要した。リハビリテーション施設から地域の病院に入院した。全身脱力および転倒は回復したと報告された。 2014/12/20，血尿（重篤性：入院）が認められた。 CT 検査にて両側急性硬膜下血腫が認められたが安定していた。 2014/12/22，菌血症（重篤性：入院）が発現した。血液培養でグラム陽性桿菌陽性であった。 血小板輸液を要する血小板減少症が継続して認められた。 2014/12/23，血尿が持続したために泌尿器科を受診したところ，膀胱鏡検査にて，フォーリーカテーテルによる外傷との関連が疑われる嚢胞性膀胱炎（膀胱に血液が充満した複数の嚢胞あり）が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は中止された。 2014/12/24，血尿および菌血症は回復。 2015/01/09，患者は死亡した。死因は疾患進行と報告された。剖検は実施されなかった。
	治験担当医師の見解	無力症：治験薬と関連なし，転倒：治験薬と関連なし，血尿：治験薬と関連なし，菌血症：治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	無力症：治験薬と関連あり，転倒：治験薬と関連なし，血尿：治験薬と関連なし，菌血症：治験薬と関連なし
	病歴	糖尿病，高脂血症，高血圧，ホジキンリンパ腫，胸水
	併用薬	finasteride, levofloxacin, metoprolol tartrate, peri-colace, tramadol hydrochloride, furosemide，methylprednisolone，midazolam hydrochloride

2.59. 被験者 ID 11101003

2.59.1. 安全性参照番号 2014332871

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/11/03～2015/04/29
男・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人男性。 2014/11/03，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。 2014/12/03，救急外来を受診した。発熱性好中球減少症と診断され，精査および治療のため入院した。 2014/12/05，解熱した。精査および維持管理が継続された。 臨床検査の結果は，好中球絶対数（2014/12/03）0.4×10^3/μL（基準値：1.8～7.0）。発熱性好中球減少症のためイノツズマブ　オゾガマイシンは休薬された（休薬時期は不明）。発熱性好中球減少症の処置として cefepime 2 mg が 1 日 3 回静脈内投与された（2014/12/03～2014/12/12）。その他に投与された薬剤は良性前立腺肥大症予防のための finasteride 5 mg 1 日 1 回（2014/12/05～継続中）であった。 2014/12/12，発熱性好中球減少症は回復し，退院した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
	病歴	基底細胞癌，憩室炎，両側人工股関節置換，狭窄修復，ヘルニア修復
	併用薬	levofloxacin，fluconazole，zolpidem，promethazine-codeine，aliskiren fumarate，carvedilol，dapsone，pantoprazole，valaciclovir hydrochloride，terazosin

2.59.2. 安全性参照番号 2015115859

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
	治験薬投与量･投与経過	1.8 mg/m^2/cycle，2014/11/03～2015/04/29
男・7[redacted]歳 白人	経過・処置	7[redacted]歳の白人男性。 2014/11/03，急性リンパ性白血病に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの点滴静注（3～4 週サイクルで投与）が開始された。 2015/03/31，発熱性好中球減少症（重篤性：入院）が発現した。救急外来を受診し，37.9°C の発熱が認められた。発熱性好中球減少症の精査および治療のため入院した。2015/03/29 に骨髄生検が実施された。関連する検査の結果は全血球計算：白血球数 0.8×10^3/μL（2015/03/31）（基準値：3.4～11.2）。 発熱性好中球減少症に対して，イノツズマブ　オゾガマイシン投与量は変更されなかった。細菌感染予防のため cefepime 2 g 1 日 3 回静脈内投与（2015/03/31～2015/04/06），真菌感染予防のため fluconazole 400 mg 1 日 1 回経口投与（2015/04/01～2015/04/07），好中球減少症に対して filgrastim 480 mg 単回皮下投与（2015/04/07）が行われた。 2015/04/07，発熱性好中球減少症は回復した。
	治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	なし
	併用薬	不明