

## 審議結果報告書

令和6年2月29日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ベスポンサ点滴静注用1mg  
[一般名] イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）  
[申請者名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年7月27日

### [審議結果]

令和6年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は6年1日とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和6年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ベスポンサ点滴静注用 1 mg  
[一般名] イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年7月27日  
[剤形・含量] 1バイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) 1 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (29薬) 第401号、平成29年3月24日付け薬生薬審発0324第1号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、腫瘍崩壊症候群、infusion reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、間質性肺疾患及び生殖発生毒性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

(変更なし)

### [用法及び用量]

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は 0.8 mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21~28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投

与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間で 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 5 年 12 月 15 日

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

### 申請品目

[販 売 名]	ベスポンサ点滴静注用 1 mg
[一 般 名]	イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 7 月 27 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) 1 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は 0.8 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1 サイクル目は 21 ~28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(取消線部削除)

### [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	32

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Wyeth 社（現米国 Pfizer 社）及び英国 Celltech 社（現ベルギーUCB 社）により創製された抗体薬物複合体であり、CD22 に対するヒト化モノクローナル抗体であるイノツズマブと *N*-アセチルカリケアマイシンが 4-（4-アセチルフェノキシ）ブタン酸及び 3-メルカプト-3-メチルブタン酸ヒドラジドから構成されるリンカーを介して結合している。本薬は、CD22 に結合し細胞内に取り込まれた後、加水分解を受けて生じた *N*-Ac- $\gamma$ -カリケアマイシンジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA 二本鎖を切断しアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2018 年 1 月に「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能・効果として承認され、成人患者に対する用法・用量が設定されている。

### 1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する臨床開発として、海外において、欧州の Erasmus Medical Center により、医師主導治験として、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 等の小児患者を対象とした第 I / II 相試験（059 試験）が 2017 年 1 月から実施された。

なお、2023 年 12 月時点において、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター等の 5 施設により、医師主導治験として、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした第 I 相試験（ALL-1 試験）が実施された。

今般、059 試験及び ALL-1 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2017 年 3 月 24 日に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（29 薬）第 401 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 PPK 解析

国内第 I 相試験 (ALL-1 試験) 及び海外第 I/II 相試験 (059 試験) から得られた再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に本薬を静脈内投与したときの PK データを、初回承認時の PPK 解析に用いられた成人患者の PK データセット<sup>1)</sup> と統合したデータセットを用いて、初回承認時に構築した本薬の PPK モデル (「平成 29 年 11 月 2 日付け審査報告書 ベスポンサ点滴静注用 1 mg」参照) が更新された (最終モデル)。

最終モデルには血清中本薬濃度のデータ (824 例、8,978 測定時点) が含まれ、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5.0)<sup>2)</sup>。なお、初回承認時に構築した PPK モデルと同じく、本薬の PK は線形 CL 及び時間依存性 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

共変量については、初回承認時のモデルに組み込まれた共変量<sup>3)</sup>に加え、Patient Type (NHL 患者、成人 ALL 患者又は小児 ALL 患者) が  $k_{des}$  に対する共変量として新たに選択された。

最終モデルにおいて選択された共変量である Patient Type の  $k_{des}$  への影響に関して、時間依存性 CL は総 CL の構成成分の 1 つであり、その寄与は時間経過とともに小さくなることを考慮すると、Patient Type は本薬の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼす共変量ではないと考えられる、と申請者は説明している。

構築した PPK モデルを用いて推定された PK パラメータの経験ベイズ推定値を用いて、成人 ALL 患者、日本人小児 ALL 患者及び外国人小児 ALL 患者に初回承認用法・用量で本薬を投与したときの本薬の曝露量 ( $C_{trough}$ 、 $C_{max}$  及び累積 AUC) を推定した結果は図 1 のとおりであり、成人、日本人小児及び外国人小児の患者間における本薬の PK の類似性が示された、と申請者は説明している。

<sup>1)</sup> 成人 ALL 患者を対象とした 2 試験 (B1931010 試験及び 1022 試験)、及び成人 NHL 患者を対象とした 9 試験 (B1931001 試験、B1931002 試験、B1931003 試験、B1931004 試験、B1931005 試験、B1931006 試験、B1931007 試験、B1931008 試験及び B1931016 試験) のデータ

<sup>2)</sup> PPK 解析の対象とされた患者の主な背景項目 (中央値 [最小値, 最大値]) 又はカテゴリの例数は、以下のとおり。  
年齢: 全体で 59.0 [1.00, 92.0] 歳、うち、小児では 9.00 [1.00, 17.0] 歳、体重: 全体で 72.0 [9.30, 154] kg、うち、小児では 29.1 [9.30, 146] kg、ベースラインの体表面積: 全体で 1.82 [0.47, 2.81] m<sup>2</sup>、うち、小児では 1.06 [0.47, 2.21] m<sup>2</sup>、ベースラインの末梢血中芽球割合: 全体で 4.00 [0, 100] %、うち小児では 6.00 [0, 96.0] %、Patient Type: 成人 NHL 患者 531 例、成人 ALL 患者 234 例、小児 ALL 患者 59 例、人種: 全体で日本人 107 例、白人 534 例、黒人 20 例、アジア人 54 例、その他 53 例、欠測 56 例、うち、小児では日本人 6 例、欠測 53 例、リツキシマブの併用の有無: 全体であり 384 例、なし 440 例、うち、小児ではあり 59 例、なし 0 例、疾患・分析法 (ALL 患者及び高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法への該当の有無): 全体であり 293 例、なし 531 例、うち、小児ではあり 59 例、なし 0 例

<sup>3)</sup> ①線形 CL、②時間依存性 CL 及び中央コンパートメント分布容積並びに③ $k_{des}$  に対する有意な共変量として、それぞれ①では疾患 (分析法)、ベースラインの体表面積及びリツキシマブの併用の有無、②ではベースラインの体表面積、並びに③では疾患 (分析法) 及びベースラインの末梢血中芽球割合が組み込まれた。

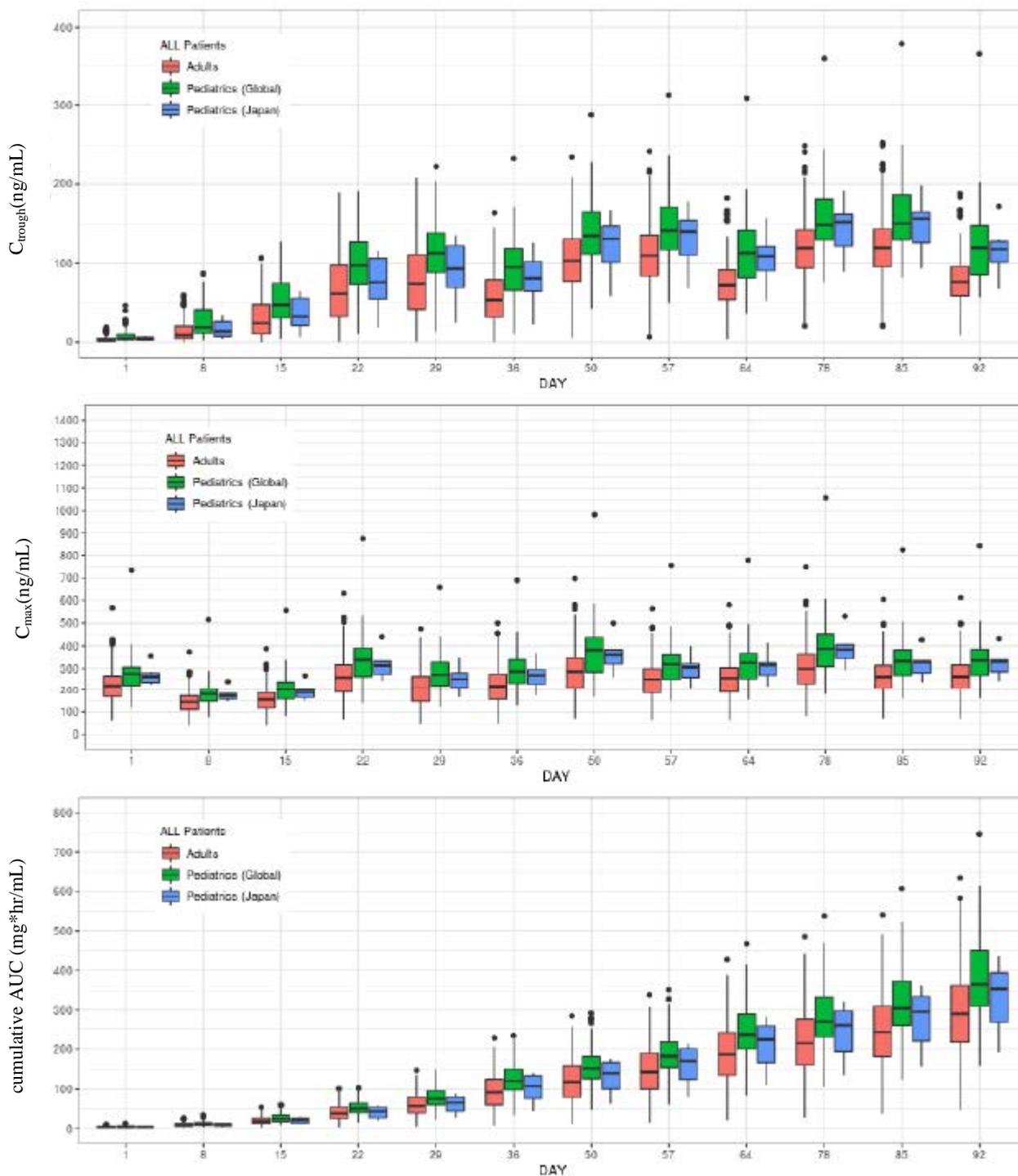


図1 成人ALL患者、日本人小児ALL患者及び外国人小児ALL患者に  
初回承認用法・用量で本薬を投与したときの本薬の曝露量の推定結果

上段： $C_{trough}$ 、中段： $C_{max}$ 、下段：累積AUC、赤色：成人ALL患者、緑色：外国人小児ALL患者、青色：日本人小児ALL患者、箱ひげ図：横実線（中央値）、下ヒンジ（25%タイル）、上ヒンジ（75%タイル）、下ひげ（25%タイル値-四分位範囲×1.5の範囲の最大値）、上ひげ（75%タイル値+四分位範囲×1.5の範囲の最小値）、黒点：下ひげ又は上ひげを超えた推定値

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 成人の ALL 患者と同一の用法・用量を小児の ALL 患者に適用することの適切性について

申請者は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する用法・用量を、既承認の成人の ALL 患者の用法・用量と同一にすることの適切性について、臨床薬理の観点から以下のように説明している。

成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1022 試験<sup>4)</sup>）、並びに小児患者を対象とした ALL-1 試験及び 059 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬を 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 分割投与レジメンで静脈内投与したときの本薬の血清中濃度は、表 1 のとおりであった。本薬を 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したとき、外国人小児患者と日本人小児患者の血清中本薬濃度、及び小児患者と成人患者の血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった。

表 1 本薬を 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの成人 ALL 患者、日本人小児 ALL 患者及び外国人小児 ALL 患者における血清中本薬濃度 (ng/mL)

測定日	投与後時間 (時間)	1022 試験 成人 ALL 患者 N=162		ALL-1 試験 日本人小児 ALL 患者 N=6		059 試験 外国人小児 ALL 患者 N=28	
		n	血清中濃度	n	血清中濃度	n	血清中濃度
		第 1 サイクル第 1 日目	投与前	160	2.22 (754)	NC	NC
	1	128	211 (110)	5	330 (24)	—	—
	2	145	160 (52)	—	—	24	173 (61)
	4	145	104 (57)	—	—	26	124 (62)
第 1 サイクル第 4 日目	72	84	10.6 (124)	5	8.53 (44)	—	—
第 1 サイクル第 8 日目	投与前	151	6.84 (276)	6	3.87 (70)	25	11.0 (197)
	1	126	194 (117)	6	219 (36)	—	—
第 1 サイクル第 15 日目	投与前	147	21.3 (168)	6	20.6 (88)	25	28.7 (92)
	1	117	170 (46)	6	183 (36)	—	—
第 2 サイクル第 1 日目	投与前	122	32.0 (147)	5	23.8 (103)	—	—
	1	107	224 (53)	4	221 (32)	—	—
	2	113	250 (41)	—	—	14	301 (33)
第 2 サイクル第 8 日目	投与前	115	61.9 (77)	—	—	14	77.5 (47)
第 4 サイクル第 1 日目	投与前	46	57.9 (51)	1	54.4	—	—

平均値（変動係数%）、2 つ以上の試験で同じ時点で収集された血清中濃度データのみを記載し、要約統計量は定量下限（1.00 ng/mL）を下回る濃度をゼロとして算出された、NC：定量下限以上の観測数が 0 のため算出せず、—：該当なし

また、成人及び小児の ALL 患者を対象とした PPK 解析（6.1.1 参照）により、成人患者と小児患者との間で本薬の PK は類似していること、及び日本人小児患者と外国人小児患者との間で本薬の PK が類似していることが予測されている。

以上より、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬の用法・用量を、成人の既承認用法・用量と同一とすることは、臨床薬理の観点から適切であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、本薬の用法・用量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験が提出された。

<sup>4)</sup> 1022 試験：初回申請時申請資料及び「平成 29 年 11 月 2 日付け審査報告書 ベスポンサ点滴静注用 1 mg」参照、ALL-1 試験及び 059 試験：7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ALL-1	I	再発又は難治性のCD22陽性ALL患者(1歳以上17歳以下)	7	第1サイクルは21日間、第2サイクル以降は28日間で1サイクルとし、本薬1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycleを3回分割投与(第1日目に本薬0.8 mg/m <sup>2</sup> 、第8及び15日目に本薬0.5 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与)(最大6サイクルまで)	安全性 有効性 PK
	海外	059	I/II	再発又は難治性のCD22陽性ALL患者(1歳以上17歳以下)	①25 ②30	①第I相パート(用量漸増コホート Stratum 1A): 第1サイクルは22日間、第2サイクル以降は28日間で1サイクルとし、本薬1.4又は1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycleを3回分割投与(第1日目に本薬0.6又は0.8 mg/m <sup>2</sup> 、第8及び15日目に本薬0.4又は0.5 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与)(最大6サイクルまで) ②第II相パート: 第1サイクルは22日間、第2サイクル以降は28日間で1サイクルとし、第1日目に本薬0.8 mg/m <sup>2</sup> 、第8及び15日目に本薬0.5 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与(最大6サイクルまで)	有効性 安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.3 安全性について」及び「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。なお、PKに関する試験成績は、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第I相試験(CTD 5.3.5.2.1: ALL-1試験<2018年10月~2020年9月>)

再発又は難治性のCD22陽性のALL患者(1歳以上17歳以下)(目標症例数:最大18例)を対象に、本薬の安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内5施設で実施された。

用法・用量は、第1サイクルは21日間(最長28日間まで延長可能)、第2サイクル以降は28日間で1サイクル(最長56日間まで延長可能<sup>5)</sup>)とし、本薬1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割(第1日目に0.8 mg/m<sup>2</sup>、第8及び15日目に0.5 mg/m<sup>2</sup>)して静脈内投与することとされた。なお、第2サイクル以降は、CR又はCRiを達成した場合には、本薬1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割(第1、8及び15日目に0.5 mg/m<sup>2</sup>)して投与することとされた。疾患進行又は投与中止基準<sup>6)</sup>に該当しない限り、最大3<sup>7)</sup>(HSCTが予定されている場合)

<sup>5)</sup> 各サイクルの開始基準に合致しない場合は、1サイクル56日間まで延長可能とされた。第2サイクル以降の主な開始基準は、以下のとおりとされた。

- ベースラインの好中球数1,000/μL以上又は血小板数50,000/μL以上の場合は、それぞれ好中球数1,000/μL以上又は血小板数50,000/μL以上に回復した場合
- ベースラインの好中球数1,000/μL未満若しくは血小板数が50,000/μL未満の場合は、好中球数及び血小板数がそれぞれベースライン値以上に回復した場合、好中球数及び血小板数によらず、最新の骨髄所見により病勢の安定又は改善が認められ、好中球数と血小板数の減少が原疾患によると判断された場合
- HSCTが予定されていない場合の第4~6サイクルでは、骨髄中の芽球割合5%未満及び髓外病変の消失を達成している場合

<sup>6)</sup> 第3サイクル終了(第28日目)までにCR若しくはCRiを達成しない場合、又は治療上やむを得ない場合を除き、第3サイクルで投与中止とされた。

<sup>7)</sup> HSCTを予定している患者では、2サイクル又はCR若しくはCRiを達成するために必要なサイクル数に限定することとされた。

る場合)又は最大6(HSCTが予定されていない場合)サイクルまで投与することとされた。また、本試験における効果判定の定義は表3のとおりとされた。

表3 効果判定の定義 (ALL-1 試験)

判定	定義
CR	以下の①～⑤をすべて満たす。 ①骨髄中の芽球割合 5%未満、②末梢血中に芽球が認められない、③好中球数 1,000 / $\mu$ L 以上、④血小板数 100,000 / $\mu$ L 以上、⑤髄外病変の消失
CRi	上記の③及び④の両方又はいずれかを満たさず(即ち、好中球数 1,000 / $\mu$ L 未満、又は/及び血小板数 100,000 / $\mu$ L 未満)、他の CR の条件を満たす。
PR	骨髄中の芽球数が 50%以上減少し、かつ芽球数の割合が 5%以上 25%以下、及び髄外病変 C2*の両方又はいずれかを満たし(即ち、上記①及び⑤の両方又はいずれかを満たさない)、かつ他の CR の条件を満たす。
Treatment failures	CR、CRi 又は PR を満たさず、治療終了から 7 日以上生存し、①抵抗性(直近の末梢血中、若しくは骨髄中に芽球が認められる又は治療終了後に髄外病変が認められる状態)、又は②直近の骨髄中に芽球は認められず血球減少の状態での死亡した状態。
PD	末梢血中の芽球数が 2 倍以上に増加し、かつ芽球数の絶対値 5,000 / $\mu$ L 超、又は髄外病変の進行若しくは出現を認める。

\*: C1 に該当しない場合が C2 と定義された。(C1: 以下の場合を除いて髄外病変が完全に消失していること。①新たな病変がない、②腫大していた臓器が縮小し触知できない、③測定可能病変については、最大横径 1.5 cm 超の結節性病変はすべて 1.5 cm 以下に縮小している、並びに最大横径 1 cm 以上 1.5 cm 以下の結節性病変はすべて 1 cm 未満に縮小又は 2 方向積の和が 75%以上減少している)

本試験に登録された 7 例のうち、不適格の 1 例を除く 6 例に本薬が投与され、DLT の評価対象並びに有効性及び安全性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

有効性について、本薬の全治療期間の寛解率 (CR+CRi 率) [95%CI] (%) は、83.3 [35.9, 99.6] (5/6 例) であった。

安全性について、本薬の投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は疾患進行であった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 059 試験 <2017 年 1 月～実施中 [データカットオフ日: 第 I 相パート Stratum 1A 2022 年 9 月 30 日、第 II 相パート 2022 年 10 月 7 日] >)

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 (1 歳以上 17 歳以下) (目標症例数: 第 I 相パートの用量漸増コホート Stratum 1A 6~36 例、第 II 相パート 25 例<sup>8)</sup>) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 22 施設で実施された。なお、第 I 相パートの用量漸増コホートでは、Stratum 1B として本薬と化学療法の併用投与が実施されたが、本申請では、成人患者と同様、本薬単独投与時の小児用量追加が目的とされているため、以下、本審査報告書では、本薬単独投与が実施された第 I 相パート Stratum 1A 及び第 II 相パートに関する内容を記載する。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

<sup>8)</sup> 第 II 相パートの目標症例数設定について、主要評価項目である寛解率 (CR+CRp+CRi 率) の期待奏効率を 55%、閾値奏効率を 30%とした場合、片側有意水準 0.05 の下、正確二項検定による検出力を少なくとも 80%確保するために必要な症例数は 25 例と算出された。なお、閾値奏効率は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象に本薬の有効性等を検討した 1022 試験における CR 及び CRi の達成割合 (29.4%)、再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象としたクロファラビンの有効性等を検討した海外第 II 相試験の CR 又は CRp の達成割合 (20%) 等を考慮して設定された (J Clin Oncol 2006; 24: 1917-23 等)。

<第Ⅰ相パートの用量漸増コホート Stratum 1A>

第1サイクルを22日間、第2サイクル以降は28日間で1サイクル（第1サイクルを含めいずれのサイクルも最長42日間まで延長可能<sup>9)</sup>）として、用量レベル1では本薬1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割（第1日目に0.6 mg/m<sup>2</sup>、第8及び15日目に0.4 mg/m<sup>2</sup>）、用量レベル2では本薬1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割（第1日目に0.8 mg/m<sup>2</sup>、第8及び15日目に0.5 mg/m<sup>2</sup>）して、静脈内投与することとされた。

<第Ⅱ相パート>

第1サイクルは22日間、第2サイクル以降は28日間で1サイクル（第1サイクルを含めいずれのサイクルも最長42日間まで延長可能<sup>9)</sup>）として、本薬1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割（第1日目に0.8 mg/m<sup>2</sup>、第8及び15日目に0.5 mg/m<sup>2</sup>）して、静脈内投与することとされた。

なお、第Ⅰ及びⅡ相パートともに、CR、CRp又はCRiを達成した場合には、次サイクルの第1日目の用量を減量し、第Ⅰ相パート用量レベル1では本薬1.2 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割（第1、8及び15日目に0.4 mg/m<sup>2</sup>）、第Ⅰ相パート用量レベル2及び第Ⅱ相パートでは本薬1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycleを3回分割（第1、8及び15日目に0.5 mg/m<sup>2</sup>）して投与することとされた。いずれのパートにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、HSCTが予定されていない場合は最大6サイクル、HSCTが予定されている場合は原則2サイクル（ただし第2サイクル終了時にMRD陰性<sup>10)</sup>ではない患者については最大3サイクルまで）投与することとされた。

また、本試験における効果判定の定義は、表4のとおりとされた。

表4 効果判定の定義 (059試験)

判定	定義
CR	以下、①～⑤をすべて満たす。 ①骨髄中の芽球割合5%未満、②末梢血中に芽球が認められない、③好中球数500/μL以上、④血小板数50,000/μL以上、⑤髄外病変の消失
CRp	上記の③を満たさず（即ち、血小板数50,000/μL未満）、他のCRの条件をすべて満たす。
CRi	上記の④を満たさず（即ち、好中球数500/μL未満）、上記①、②及び⑤の条件をすべて満たす。
PR	CR、CRp及びCRiのいずれにも該当せず、骨髄中の芽球数が50%以上減少した状態。
SD	CR、CRp、CRi、PR及びPDのいずれにも該当しない。
PD	骨髄又は末梢血中の芽球数の25%増加、髄外病変の進行又は出現、若しくは検査及び臨床上的疾患進行を認める。

本試験に登録された55例のうち、本薬が投与されなかった第Ⅱ相パートの2例を除く、53例（第Ⅰ相パートStratum 1A:25例、第Ⅱ相パート:28例）が、有効性及び安全性の解析対象とされ、このうち、第Ⅱ相パートの28例全例が有効性の主要な解析対象とされた。また、Stratum 1Aに登録された25例の

<sup>9)</sup> 各サイクルの開始基準に合致しない場合は、1サイクル42日間まで延長可能であった。第2サイクルの主な開始基準は、以下のいずれかの基準を満たした場合とされた。なお、骨髄中の芽球割合5%未満、かつ、本薬に関連すると考えられる血液学的有害事象により以下①の好中球数又は血小板数の基準を満たさない場合も、第2サイクルは開始可能とされた。

①骨髄中の芽球割合5%未満、かつ、好中球数500/μL以上及び血小板数50,000/μL以上（Stratum 1A）又は好中球数500/μL以上及び血小板数30,000/μL以上（第Ⅱ相パート）

②骨髄中の芽球割合が25%以上であった患者では25%未満に改善した場合

③骨髄中の芽球割合が5%以上25%未満であった患者では5%未満に改善した場合

また、第3サイクル以降の主な開始基準は、以下を満たした場合とされた。

- 骨髄中の芽球割合5%未満、かつ、好中球数500/μL以上及び血小板数30,000/μL以上、並びに髄外病変が消失していること

<sup>10)</sup> 骨髄又は末梢血を用いた中央検査機関におけるRQ-PCR法及びフローサイトメトリー法に基づき、有核細胞10<sup>4</sup>個あたりに検出される腫瘍細胞が1個未満の場合に、MRD陰性と判断された。

うち、第1サイクルにおいて本薬が1回しか投与されなかった1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群の2例<sup>11)</sup>を除く23例(1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle群:12例、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群:11例)がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた第I相パート Stratum 1A の第1サイクルにおいて、DLTは1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle群で1/6例(Grade 4のALT増加)、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群で2/5例(Grade 4のALT増加及び好中球数減少<sup>12)</sup>各1例)に認められた。当該結果を踏まえ、肝逸脱酵素のモニタリング及び投与延期の基準を設けたコホート<sup>13)</sup>が追加され(治験実施計画書改訂第2版、2018年8月31日)、当該コホートにおいて、DLTは1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle群では発現せず(0/6例)、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群で1/6例(Grade 4の血小板数減少<sup>14)</sup>)に認められた。上記の結果から、肝逸脱酵素のモニタリング及び投与延期の基準を遵守するのであれば、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle投与は忍容可能と判断された。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による第II相パートにおける本薬の全治療期間の寛解率(CR+CRp+CRi) [90%CI] (%)は、表5のとおりであった。

表5 最良総合効果及び寛解の結果  
(059試験の第II相パート、2022年10月7日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	28例
CR	18 (64.3)
CRp	1 (3.6)
CRi	3 (10.7)
PR	3 (10.7)
SD	1 (3.6)
PD	2 (7.1)
寛解 (CR+CRp+CRi)	22
(寛解率 [90%CI] (%) *1)	(78.6 [62.0, 90.2] )
p値*2	<0.0001

\*1: Clopper-Pearson 法、\*2: 閾値奏効率を30%とした正確二項検定、有意水準片側0.05

安全性について、本薬の投与期間中又は本薬投与終了後10週間以内の死亡は、以下のとおりであった。

第I相パートの①1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle群及び②1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群、並びに③第II相パートにおいて、死亡はそれぞれ①4/12例(33.3%)、②2/13例(15.4%)、③7/28例(25.0%)に認められた。疾患進行(①2例、②0例、③2例)以外の死因は、①その他2例<sup>15)</sup>、②その他2例<sup>16)</sup>、③その他4例<sup>17)</sup>及び治療の毒性<sup>18)</sup>1例であり、うち、治療の毒性1例は本薬との因果関係は否定された<sup>19)</sup>。

<sup>11)</sup> 1歳(男児)、本薬投与開始4日目に敗血症(Grade 4)、1歳(男児)、本薬投与開始8日目にGVHD(Grade 3)が発現し、第1サイクルの本薬3回分割投与が実施されず、事前規定に従い、DLTの評価対象から除外された。いずれもDLTに該当する有害事象は認められなかった。

<sup>12)</sup> 本薬の最終投与から第42日目の血球数の回復が認められない好中球数減少と定義された。

<sup>13)</sup> 追加コホートでは、第1サイクルにおいて、肝逸脱酵素のモニタリング及び肝逸脱酵素の増加が認められた場合の第8日目の投与延期の基準が設定された。

<sup>14)</sup> 本薬の最終投与から第42日目の血球数の回復が認められない血小板数減少と定義された。

<sup>15)</sup> 1歳(女児)、本薬投与開始後96日目に敗血症(HSCT後)、及び1歳(女児)、本薬投与開始後174日目に多臓器不全及び心停止により、死亡した。

<sup>16)</sup> 1歳(男児)、本薬投与開始後64日目に呼吸器感染、及び1歳(男児)、本薬投与開始後68日目に多臓器不全により、死亡した。

<sup>17)</sup> 1歳(男児)、本薬投与開始後127日目に多臓器不全、1歳(男児)、本薬投与開始後92日目に死因不明、1歳(男児)、本薬投与開始後54日目に肺炎及び疾患進行、並びに1歳(女児)、本薬投与開始後69日目に多臓器不全(HSCT後)により、死亡した。

<sup>18)</sup> 1歳(男児)、本薬投与開始後78日目に脳炎により、死亡した。

<sup>19)</sup> その他による死亡については、本薬との因果関係の情報収集はされていない。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした海外第 I / II 相試験（059 試験）及び国内第 I 相試験（ALL-1 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、059 試験における有効性の主要評価項目について、以下のように説明している。

059 試験の有効性の主要評価項目は、下記の内容を踏まえ、寛解率（CR+CRp+CRi 率）と設定した。

- 小児の再発又は難治性の ALL において、治癒を望める治療法として HSCT が推奨されているが、HSCT の施行に際して、非寛解よりも寛解に入った状態で HSCT を行なうことで優れた治療成績が得られることが報告されていること（造血細胞移植ガイドライン小児 ALL 第 3 版 日本造血細胞移植学会編）から、寛解を達成することに臨床的意義があると考え。なお、上記の点に加え、HSCT 施行時の MRD の状態について、MRD 陽性と比較して MRD 陰性を達成した状態の方が HSCT による治療成績が優れている旨が報告されている（Leukemia 2008; 22: 2193-200、J Clin Oncol 2013; 31: 2736-42 等）。また、HSCT の適応とならない患者においても、寛解を達成することは、腫瘍細胞数の減少による症状緩和等が期待できると考える。
- CRp 及び CRi は、好中球数又は血小板数の回復が不十分であること以外は CR と同じ状態であること、及び HSCT を含む前治療歴がある再発又は難治性の ALL 患者では CRp 及び CRi は造血能の回復が遅延した状態であると考えられることから、CRp 又は CRi を達成することにも臨床的意義があると考え。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

059 試験において、本薬の有効性の主要評価項目として寛解率（CR+CRp+CRi 率）を設定した旨の申請者の説明について、一定の理解は可能である。ただし、CRp 又は CRi は、CR と比較して十分な腫瘍細胞の減少には至らず早期に再発しやすい状態、又は CR と同等の腫瘍細胞の減少が得られた上で造血能の回復が遅延している状態のいずれであるか判断できず、CRp 又は CRi を達成することの臨床的意義は明確ではないと考える。一方で、CRp 及び CRi の状態については、骨髄中の芽球割合 5%未満の状態を達成し、かつ、MRD 陰性を達成した場合は造血能の回復が遅れている状態であると判断できると考えることから、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された寛解率（CR+CRp+CRi 率）の結果に加え、MRD の結果等も含めて総合的に評価することが適切であると判断した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした 059 試験の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた本薬の全治療期間の寛解率 (CR+CRp+CRi 率) [90%CI] (%) の結果は、78.6 [62.0, 90.2] であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (30%)<sup>8)</sup> を上回った。

また、059 試験の第 II 相パートにおいて CR、CRp 又は CRi を達成した患者のうち、MRD 陰性となった患者の割合<sup>20)</sup> は、表 6 のとおりであった。

**表6 CR、CRp又はCRiを達成した患者におけるMRDの結果  
(059試験、第II相パート、2022年10月7日データカットオフ)**

MRD 陰性となった患者の割合	例数 (%)
	22 例*
全治療期間での MRD 陰性	19 (86.4)
第1サイクル終了時のMRD陰性	15 (68.2)

\* : CR、CRp 又は CRi を達成した患者数

また、ALL-1 試験における本薬の全治療期間の寛解率 (CR+CRi 率) の結果は、表 7 のとおりであった。なお、ALL-1 試験における CR 又は CRi を達成した患者のうち、MRD 陰性となった患者の割合<sup>21)</sup> は、60.0% (3/5 例) であった。

**表7 最良総合効果及び寛解の結果 (ALL-1試験、2021年2月8日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	6 例
CR	4 (66.7)
CRi	1 (16.7)
Treatment failures (抵抗性)	1 (16.7)
寛解 (CR+CRi)	5
(寛解率 [95%CI] (%) *)	(83.3 [35.88, 99.58] )

\* : Clopper-Pearson 法

なお、HSCTが施行された患者の割合は、ALL-1試験では50.0% (3/6例)、059試験の第 I 相パート Stratum1A及び第II相パートでは、それぞれ32.0% (8/25例) 及び64.3% (18/28例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

059試験の第II相パートにおける本薬の全治療期間の寛解率 (CR+CRp+CRi率) について、事前に規定された閾値を上回ったことに加えて、下記の点を考慮すると、再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- CRp及びCRiはCRと比較して臨床的意義が明確ではないことから、CRのみを考慮した場合でも、059試験の第II相パートでは最良総合効果としてCRが18/28例 (CR率 [95%CI] 64.3% [44.1, 81.4] ) に認められており、臨床的意義のある結果が得られていること
- 059試験の第II相パートで寛解を達成した患者において、MRD陰性となった患者が一定の割合で認められていること

<sup>20)</sup> MRD 陰性を達成した割合は、CR、CRp 又は CRi を達成した患者のうち、全治療期間における MRD 陰性となった患者の割合及び第 1 サイクル終了時に MRD 陰性となった患者の割合と定義された。

<sup>21)</sup> MRD 陰性を達成した割合は、CR 又は CRi を達成した患者のうち、最良総合効果として MRD 陰性となった患者の割合とされた。なお、骨髓を用いた RQ-PCR 法に基づき、有核細胞 10<sup>4</sup> 個あたりに検出される腫瘍細胞が 1 個未満の場合に MRD 陰性と定義された。

さらに、ALL-1試験において検討された日本人患者数は極めて限られているものの、当該試験における本薬の全治療期間の寛解率（CR+CRi率）は臨床的に意義のある結果であり、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認（成人）の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象及びILD）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

059 試験<sup>22)</sup> 及び ALL-01 試験<sup>23)</sup> における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（059 試験及び ALL-1 試験）

	例数 (%)			
	059 試験		ALL-1 試験	
	第 I 相パート 1.4 mg/m <sup>2</sup> 12 例	Stratum 1A 1.8 mg/m <sup>2</sup> 13 例	第 II 相パート 1.8 mg/m <sup>2</sup> 28 例	1.8 mg/m <sup>2</sup> 6 例
全有害事象	12 (100)	13 (100)	28 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (91.7)	13 (100)	26 (92.9)	5 (83.3)
死亡に至った有害事象	2 (16.7)	1 (7.7)	4 (14.3)	1 (16.7)
重篤な有害事象	8 (66.7)	8 (61.5)	17 (60.7)	3 (50.0)
本薬の投与中止に至った有害事象	2 (16.7)	6 (46.2)	4 (14.3)	1 (16.7)
本薬の休薬に至った有害事象	1 (8.3)	0	5 (17.9)	3 (50.0)
本薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0

059 試験及び ALL-1 試験において、有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

<sup>22)</sup> 本薬の最終投与から 10 週間又は本薬に関連する毒性がすべて消失するまでの、いずれか遅い方までの有害事象が報告された。当該期間内に、他の抗悪性腫瘍剤による治療が開始される場合は、本薬と関連している可能性のある重篤な有害事象のみが報告された。ただし、VOD/SOS については、試験登録後 1 年以内のすべての VOD/SOS が重篤な有害事象として報告された。

<sup>23)</sup> 本薬の投与開始から最終投与後 9 週間までの有害事象が報告された。当該期間内に、他の抗悪性腫瘍剤による原疾患に対する治療及び HSCT 前処置が開始される場合は、重篤な有害事象のみが報告された。Grade 5 を除く FN 及び好中球減少性敗血症は、治験担当医師が本薬との因果関係ありと判断した場合に限り重篤な有害事象として報告された。ただし、VOD/SOS については、本薬最終投与後 16 週間までに HSCT が施行された場合は、HSCT 後 16 週間までのすべての VOD/SOS が重篤な有害事象として報告された。

表9 いずれかのパートにおいて発現率が20%以上の有害事象 (059 試験及び ALL-1 試験)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	059 試験				ALL-1 試験	
	1.4 mg/m <sup>2</sup> /cycle* <sup>1</sup> 12 例		1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycle* <sup>2</sup> 41 例		1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycle 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	11 (91.7)	41 (100)	39 (95.1)	6 (100)	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (50.0)	5 (41.7)	18 (43.9)	15 (36.6)	1 (16.7)	1 (16.7)
FN	3 (25.0)	3 (25.0)	12 (29.3)	12 (29.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
眼障害						
眼窩周囲浮腫	3 (25.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
腹痛	3 (25.0)	0	5 (12.2)	1 (2.4)	1 (16.7)	0
口腔内出血	3 (25.0)	0	3 (7.3)	0	0	0
悪心	3 (25.0)	0	14 (34.1)	0	1 (16.7)	0
口腔内痛	3 (25.0)	0	0	0	0	0
嘔吐	5 (41.7)	0	19 (46.3)	1 (2.4)	3 (50.0)	0
口内炎	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (9.8)	2 (4.9)	2 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	7 (58.3)	0	19 (46.3)	2 (4.9)	2 (33.3)	0
感染症および寄生虫症						
皮膚感染	0	0	3 (7.3)	2 (4.9)	3 (50.0)	1 (16.7)
臨床検査						
ALT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	8 (19.5)	6 (14.6)	4 (66.7)	1 (16.7)
AST 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	10 (24.4)	7 (17.1)	4 (66.7)	1 (16.7)
好中球数減少	6 (50.0)	6 (50.0)	15 (36.6)	15 (36.6)	0	0
血小板数減少	7 (58.3)	7 (58.3)	20 (48.8)	17 (41.5)	1 (16.7)	1 (16.7)
白血球数減少	3 (25.0)	3 (25.0)	14 (34.1)	12 (29.3)	0	0
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	2 (16.7)	1 (8.3)	7 (17.1)	5 (12.2)	2 (33.3)	0
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (12.2)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	4 (33.3)	0	7 (17.1)	0	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (25.0)	0	6 (14.6)	0	0	0
血管障害						
血腫	2 (16.7)	0	6 (14.6)	1 (2.4)	2 (33.3)	0

\*1: 第 I 相パート Stratum 1A 1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群、\*2: 第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パートの併合

059 試験において、死亡に至った有害事象は、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群で疾患進行及び敗血症各 1 例 (8.3%)、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群 (Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup> 群及び第 II 相パート) で多臓器機能不全症候群 2 例 (4.9%)、脳症、低酸素症、肺炎及び疾患進行各 1 例 (2.4%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。同様に、複数例に認められた重篤な有害事象は、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群で発熱 3 例 (25.0%) 及び FN 2 例 (16.7%)、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群で FN 7 例 (17.1%)、VOD 4 例 (9.8%)、静脈閉塞性疾患及び敗血症各 3 例 (7.3%)、医療機器関連感染 2 例 (4.9%) であった。このうち、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群の FN 1 例、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群の FN 4 例、静脈閉塞性疾患及び VOD 各 3 例、敗血症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。同様に、発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群で血小板数減少 7 例 (58.3%)、好中球数減少 6 例 (50.0%)、貧血 5 例 (41.7%)、FN 及び白血球数減少各 3 例 (25.0%)、疾患進行、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加及びリンパ球数減少各 2 例 (16.7%)、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群で血小板数減少 17 例 (41.5%)、貧血及び好中球数減少各 15 例 (36.6%)、FN 及び白血球数減少各 12 例 (29.3%)、AST 増加 7 例 (17.1%)、ALT 増加 6 例 (14.6%)、リンパ球数減

少、TLS 及び低カリウム血症各 5 例 (12.2%) であった。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群で血小板数減少及び ALT 増加各 2 例 (4.9%) であった。同様に、複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群で ALT 増加 4 例 (9.8%) 及び AST 増加 2 例 (4.9%) であった。

ALL-1 試験において、死亡に至った有害事象は、ALL 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、発熱、VOD 及び ALL 各 1 例 (16.7%) であった。このうち、VOD は本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は、貧血、FN、VOD、皮膚感染、ALT 増加、AST 増加、血小板数減少、ALL 及び腫瘍疼痛各 1 例 (16.7%) であった。同様に、本薬の投与中止に至った有害事象は、ALL 1 例 (16.7%) であった。本薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (33.3%)、血中ビリルビン増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (16.7%) であった。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について 059 試験及び ALL-1 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者 (059 試験) の 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群 (第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート) と比較して、日本人患者 (ALL-1 試験) で発現率が 20% 以上高かった有害事象は表 10 のとおりであった。ALT 増加及び AST 増加については、Grade 3 以上では同程度であったが、全 Grade では日本人患者で発現率が高くなった。その要因として、用いられた検査基準値の上限が 059 試験と比べて ALL-1 試験で低かった<sup>24)</sup> こと等が一因として考えられる。

**表 10 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20% 以上高かった有害事象 (ALL-1 試験及び 059 試験)**

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	日本人集団 ALL-1 試験 6 例		外国人集団 059 試験*	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)	41 (100)	39 (95.1)
AST 増加	4 (66.7)	1 (16.7)	10 (24.4)	7 (17.1)
ALT 増加	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (19.5)	6 (14.6)
皮膚感染	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (7.3)	2 (4.9)
口内炎	2 (33.3)	0	4 (9.8)	2 (4.9)

\*: 第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート

また、外国人患者と比較して日本人患者で、発現率が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象は、ALL (日本人患者: 1 例 (16.7%)、外国人患者: 0 例、以下、同順) であった。同様に、5% 以上高かった重篤な有害事象は、ALL 及び発熱 (1 例 (16.7%)、0 例) であった。同様に、5% 以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、ALL (1 例 (16.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった休薬に至った有害事象は、AST 増加 (2 例 (33.3%)、4 例 (9.8%))、ALT 増加 (2 例 (33.3%)、2 例 (4.9%))、血中ビリルビン増加及び血中 ALP 増加 (1 例 (16.7%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>24)</sup> ALL-1 試験では施設間で統一的な基準 (ULN は、年齢に応じて設定され、ALT 及び AST それぞれ最大で 41 及び 57 IU/L) が用いられた一方、059 試験では施設ごとに個別の基準 (最大の ULN が、ALT 及び AST それぞれ 91.2 及び 70.8 IU/L) が用いられていた。

059 試験及び ALL-1 試験において認められた、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、本薬投与により発現する事象として注意が必要である。また、小児における本薬の安全性の国内外差について、ALL-1 試験で検討された日本人患者数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の有害事象は概ね本薬で既知の事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者において、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.2 年齢別の安全性について

申請者は、再発又は難治性の CD22 陽性 ALL の小児患者と成人患者との間の安全性の差異について、以下のように説明している。

再発又は難治性の ALL の小児患者を対象とした 059 試験（第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート）及び ALL-1 試験と、再発又は難治性の ALL の成人患者を対象とした 1022 試験<sup>25)</sup> の本薬群との間における本薬の安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 成人患者と小児患者の間での安全性の概要（059 試験、ALL-1 試験及び 1022 試験）

	例数 (%)	
	小児患者	成人患者
	059 試験* 及び ALL-1 試験の併合 47 例	1022 試験 164 例
全有害事象	47 (100)	162 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	44 (93.6)	144 (87.8)
死亡に至った有害事象	6 (12.8)	19 (11.6)
重篤な有害事象	28 (59.6)	71 (43.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	11 (23.4)	31 (18.9)
本薬の休薬に至った有害事象	8 (17.0)	72 (43.9)
本薬の減量に至った有害事象	0	3 (1.8)

\*：第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パートの患者

また、成人患者と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、下表のうち、臨床検査に関連する事象（血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び血中ビリルビン増加）が、小児患者で顕著に発現率が高くなった理由については、臨床検査値異常に関連する事象を有害事象として取り扱うか否かの試験間の差異<sup>26)</sup>に起因するものと考えられる。

<sup>25)</sup> 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1022 試験）。本薬群は、第 1 サイクル 21 日間、第 2 サイクル以降 28 日間を 1 サイクルとし、第 1 日目に本薬 0.8 mg/m<sup>2</sup>、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与することとされ、投与サイクル数は最大 6 サイクル（HSCT を予定している患者では 2 サイクル又は必要最小限のサイクル数）とすることが推奨された（「平成 29 年 11 月 2 日付け審査報告書 ベスポンサ点滴静注用 1 mg」参照）。

<sup>26)</sup> 血球減少及び血中ビリルビン増加について、059 試験及び ALL-1 試験では臨床検査値異常の有害事象として報告された一方で、1022 試験では個別の有害事象として報告された。実際に、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症及び高ビリルビン血症の有害事象は、成人患者で小児患者と比較して発現率が 10%以上高かった。

表 12 成人患者と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった有害事象 (059 試験、ALL-1 試験及び 1022 試験)

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)			
	小児患者 059 試験*及び ALL-1 試験の併合 47 例		成人患者 1022 試験 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	47 (100)	44 (93.6)	162 (98.8)	144 (87.8)
嘔吐	22 (46.8)	1 (2.1)	25 (15.2)	2 (1.2)
血小板数減少	21 (44.7)	18 (38.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
発熱	21 (44.7)	2 (4.3)	52 (31.7)	5 (3.0)
貧血	19 (40.4)	16 (34.0)	54 (32.9)	36 (22.0)
好中球数減少	15 (31.9)	15 (31.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
AST 増加	14 (29.8)	8 (17.0)	37 (22.6)	7 (4.3)
白血球数減少	14 (29.8)	12 (25.5)	10 (6.1)	10 (6.1)
ALT 増加	12 (25.5)	7 (14.9)	25 (15.2)	6 (3.7)
血腫	8 (17.0)	1 (2.1)	0	0
皮膚感染	6 (12.8)	3 (6.4)	1 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (12.8)	1 (2.1)	4 (2.4)	2 (1.2)
リンパ球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	4 (2.4)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	5 (10.6)	3 (6.4)	0	0

\* : 第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パートの患者

成人患者 (1022 試験) と比較して小児患者 (059 試験 (第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup> 群及び第 II 相パート) 及び ALL-1 試験の併合解析) で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は、多臓器機能不全症候群 (小児患者 : 2 例 (4.3%)、成人患者 : 0 例、以下、同順) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、FN (7 例 (14.9%)、18 例 (11.0%))、VOD (5 例 (10.6%)、4 例 (2.4%))、静脈閉塞性疾患 (3 例 (6.4%)、0 例)、敗血症 (3 例 (6.4%)、3 例 (1.8%)) 及び医療機器関連感染症 (2 例 (4.3%)、1 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加及び血小板数減少 (2 例 (4.3%)、0 例) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (6 例 (12.8%)、5 例 (3.0%)) 及び AST 増加 (4 例 (8.5%)、7 例 (4.3%)) であった。

また、申請者は、小児における年齢区分別<sup>27)</sup>の安全性について、以下のように説明している。

059 試験 (第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート) 及び ALL-1 試験の併合解析における年齢区分別の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

<sup>27)</sup> ICH E11 ガイドラインの年齢区分 (1 カ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳以下) を参考にした。

表 13 小児患者における年齢区分別の安全性の概要 (059 試験及び ALL-1 試験)

	例数 (%)		
	059 試験*及び ALL-1 試験の併合		
	全体 47 例	1 歳以上 11 歳以下 29 例	12 歳以上 17 歳以下 18 例
全有害事象	47 (100)	29 (100)	18 (100)
Grade 3 以上の有害事象	44 (93.6)	27 (93.1)	17 (94.4)
死亡に至った有害事象	6 (12.8)	4 (13.8)	2 (11.1)
重篤な有害事象	28 (59.6)	17 (58.6)	11 (61.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	11 (23.4)	8 (27.6)	3 (16.7)
本薬の休薬に至った有害事象	8 (17.0)	4 (13.8)	4 (22.2)
本薬の減量に至った有害事象	0	0	0

\*: 第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パートの患者

年齢区分間（「1 歳以上 11 歳以下」又は「12 歳以上 17 歳以下」）の発現率に 20%以上の差異が認められた有害事象は、ALT 増加（1 歳以上 11 歳以下の患者 4 例（13.8%）、12 歳以上 17 歳以下の患者 8 例（44.4%）、以下、同順）及び GGT 増加（2 例（6.9%）、6 例（33.3%））であった。同様に、発現率に 20%以上の差異が認められた Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（2 例（6.9%）、5 例（27.8%））及び GGT 増加（0 例、4 例（22.2%））であった。同様に、発現率に 5%以上の差異が認められ、かつ、いずれかの群において複数例に認められた重篤な有害事象は、FN（3 例（10.3%）、4 例（22.2%））、VOD（2 例（6.9%）、3 例（16.7%））及び静脈閉塞性疾患（3 例（10.3%）、0 例）であった。同様に、発現率に 5%の差異が認められ、かつ、いずれかの群において複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加（2 例（6.9%）、4 例（22.2%））であった。発現率が 5%以上高く、かつ、いずれかの群において複数例に認められた死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

059 試験（第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート）及び ALL-1 試験の併合解析において検討された症例数が限られていることから厳密な評価には限界があるものの、小児患者と成人患者との間、及び小児の年齢区分別（1 歳以上 11 歳以下の患者と 12 歳以上 17 歳未満の患者）で、それぞれ認められた有害事象の種類には明確に異なる傾向は認められないこと等から、現時点において年齢別による安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。しかしながら、年齢別の検討症例数は限られていることを考慮すると、製造販売後において、年齢別の有害事象の発現状況に関する情報を引き続き収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、既承認（成人）時に特に注意が必要と判断されており、かつ、059 試験において重篤例が複数に認められた VOD/SOS を含む肝障害に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 VOD/SOS を含む肝障害

申請者は、本薬投与による VOD/SOS<sup>28)</sup> を含む肝障害の発現状況について、以下のように説明してい

<sup>28)</sup> ALL-1 試験における VOD/SOS の定義は、以下①～⑤のうち、2 つ以上満たす場合とされた。

①総ビリルビン値 > 2 mg/dL、②肝腫大、③右季肋部痛、④腹水貯留、⑤ベースラインから 2% 超の体重増加  
また、059 試験における VOD/SOS の定義は、以下①～③のうち、2 つ以上満たす場合とされた。

①総ビリルビン値 > 2 mg/dL、②肝腫大又は右上腹部痛、③ベースラインから 2% 超の体重増加

る。

VOD/SOS を含む肝障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域及び広域）」に該当する PT、並びに「肝静脈閉塞」、「肝静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「バッドキアリ症候群」、「慢性肝 GVHD」、「急性肝 GVHD」、「静脈閉塞性肝疾患」及び「静脈閉塞性疾患」を集計した。

059 試験及び ALL-1 試験における VOD/SOS を含む肝障害の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 VOD/SOS を含む肝障害の発現状況 (059 試験及び ALL-1 試験)

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)					
	059 試験				ALL-1 試験	
	1.4 mg/m <sup>2</sup> /cycle* <sup>1</sup> 12 例		1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycle* <sup>2</sup> 41 例		1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycle 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
VOD/SOS を含む肝障害	4 (33.3)	4 (33.3)	16 (39.0)	15 (36.6)	5 (83.3)	2 (33.3)
ALT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (14.6)	6 (14.6)	4 (66.7)	1 (16.7)
AST 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	7 (17.1)	7 (17.1)	4 (66.7)	1 (16.7)
GGT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (9.8)	4 (9.8)	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	1 (16.7)	0
VOD	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (9.8)	3 (7.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
静脈閉塞性疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (9.8)	3 (7.3)	0	0
血中 ALP 増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (16.7)	0

\*1：第 I 相パート Stratum 1A 1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群、\*2：第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート

059 試験において、重篤な VOD/SOS を含む肝障害は、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群 1 例（8.3%：静脈閉塞性疾患及び VOD）、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群（第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート）8 例（19.5%：静脈閉塞性疾患及び VOD 各 4 例、並びに血中ビリルビン増加 1 例（重複あり））に認められ、うち、1.4 mg/m<sup>2</sup> 群の静脈閉塞性疾患及び VOD 各 1 例、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群の静脈閉塞性疾患 4 例、VOD 3 例及び血中ビリルビン増加 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った VOD/SOS を含む肝障害は、1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群 1 例（8.3%：ALT 増加）、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群 4 例（9.8%：ALT 増加 2 例、AST 増加、GGT 増加、血中ビリルビン増加及び静脈閉塞性疾患各 1 例（重複あり））に認められた。本薬の休薬に至った VOD/SOS を含む肝障害は、1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群 2 例（4.9%：ALT 増加 2 例及び AST 増加 1 例（重複あり））が認められた。死亡に至った VOD/SOS を含む肝障害、及び本薬の減量に至った VOD/SOS を含む肝障害は認められなかった。

また、059 試験の 1 例は、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した。第 II 相パートの 10 歳男児であり、本薬投与開始 8 日目に AST 3.85 µkat/L（226.5 U/L）、ALT 3.37 µkat/L（198.2 U/L）<sup>29)</sup>、総ビリルビン値 63.3 µmol/L（3.7 mg/dL）<sup>30)</sup> となり、Grade 3 の VOD を発症したため、本薬は投与中止に至ったものの、本薬投与開始 14 日目に VOD 及び肝機能異常は軽快した。なお、本薬との因果関係が否定されなかった。

ALL-1 試験において、重篤な VOD/SOS を含む肝障害は 1 例（16.7%：VOD）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った VOD/SOS を含む肝障害は 3 例（50.0%：ALT 増加及び AST 増加各 2 例、並びに血中ビリルビン増加及び血中 ALP 増加各 1 例（重複あり））に認められた。死

<sup>29)</sup> AST 及び ALT は、値 (U/L) = 値 (µkat/L) ÷ 0.017 より換算した。

<sup>30)</sup> 総ビリルビン値は、値 (mg/dL) = 値 (µmol/L) ÷ 17.1 より換算した。

亡に至った VOD/SOS を含む肝障害、本薬の投与中止に至った VOD/SOS を含む肝障害及び本薬の減量に至った VOD/SOS を含む肝障害は認められなかった。

059 試験及び ALL-1 試験において本薬投与後に VOD/SOS が認められた患者の詳細及び本薬投与後に HSCT が施行され VOD/SOS が認められた患者の詳細は、表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 本薬の投与後に VOD/SOS を発現した患者一覧 (ALL-1 試験及び 059 試験)

試験名	年齢	性別	コホート用量*	Grade	治療歴 <sup>*</sup>	本薬投与前の HSCT 施行歴	本薬投与開始前の肝疾患の合併又は既往	救援療法のレジメン数	発症時のサイクル数	本薬投与後の HSCT 施行有無	発現時期 <sup>*</sup>	転帰 <sup>*</sup>	因果関係
ALL-1		男	1.8	3	1	なし	あり	0	1	あり	36	回復	あり
		女	1.8	3	難治	なし	なし	0	2	あり	45	回復	あり
		男	1.8	3	≥2	あり	なし	1 以上	1	なし	8	回復	あり
		男	1.8	4	≥2	あり	なし	1 以上	1	あり	40	回復	あり
059		女	1.8	3	≥2	あり	なし	1 以上	1	あり	24	未回復	あり
	1	女	1.4	3	難治	なし	あり	0	2	なし	60	未回復	あり
	1	男	1.8	4	難治	なし	なし	0	1	なし	45	未回復	あり
	1	男	1.8	2	難治	なし	なし	0	2	あり	33	回復	あり
	1	男	1.8	4	難治	なし	あり	0	3	あり	40	未回復	なし

\*1：第 1 サイクルの総投与量 (1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 又は 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle)、\*2：第一再発 (1)、第二再発以上 (≥2) 又は難治性 (難治) に分類、\*3：本薬最終投与日から VOD/SOS 発現までの日数 (日)、\*4：VOD/SOS の転帰

表 16 本薬の投与後に HSCT が施行され VOD/SOS を発現した患者一覧 (ALL-1 試験及び 059 試験)

試験名	年齢	HSCT 施行歴	HSCT 前総ビリルビン値 (µmol/L (mg/dL) *)	本薬最終投与日からの HSCT 施行時期 (日)	HSCT 日から VOD/SOS 発現時期 (日)	前処置
ALL-1		なし	5.8 (0.34)	21	16	BU/MEL
		なし	3.0 (0.18)	28	24	BU/FLU/THIO
		あり	9.0 (0.53)	36	5	VP-16/TBI
059		あり	5.1 (0.30)	21	4	FLU/THIO/TREO
	1	なし	4.0 (0.23)	23	11	FLU/TBI
	1	なし	8.6 (0.50)	23	18	VP-16/TBI

BU：ブスルファン、MEL：メルファラン、FLU：フルダラビンリン酸エステル、THIO：チオテパ、TREO：treosulfan (本邦未承認)、VP-16：エトポシド、\*：総ビリルビン値は、値 (mg/dL) = 値 (µmol/L) /17.1 より換算した

059 試験の 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群 (第 I 相パート Stratum 1A 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群及び第 II 相パート) における、本薬投与前の HSCT 施行歴の有無別の VOD/SOS の発現状況は、HSCT 施行歴のある患者では 3/21 例 (14.3%)、HSCT 施行歴のない患者では 4/20 例 (20.0%)、本薬投与後の HSCT 施行の有無別の VOD/SOS の発現状況は、HSCT 施行患者では 5/23 例 (21.7%)、HSCT 未施行患者では 2/18 例 (11.1%) であった。また、059 試験の 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群における投与サイクル数別の VOD/SOS の発現状況は、1 サイクル 4/20 例 (20.0%)、2 サイクル 2/14 例 (14.3%)、3 サイクル 1/5 例 (20.0%)、4 サイクル以上 0/2 例 (0%) であった。

申請者は、本薬投与による VOD/SOS のリスク因子について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CD22 陽性 ALL の小児患者における、本薬投与による VOD/SOS のリスク因子について、059 試験成績に基づき検討<sup>31)</sup> した。

リスク因子として、既承認の審査時に検討された因子に加え、公表論文 (J Clin Oncol 2022; 40: 956-67 及び Leukemia 2019; 33: 884-92) でリスク因子として報告されている「本薬最終投与から HSCT までの期

<sup>31)</sup> ALL-1 試験での VOD/SOS 発現例は 1 例のみであったためリスク因子検討のための解析は実施しなかった。

間」、「ブスルファン又はクロファラビンを用いた前処置」、及び「本薬投与前の HSCT の施行歴」等<sup>32)</sup>を検討した。その結果、①本薬最終投与前から HSCT までの期間が2カ月未満であること<sup>33)</sup>、②本薬投与前の治療歴が多いこと（再発の回数が多い、又は難治性の患者）<sup>34)</sup>が、当該患者における本薬投与前による VOD/SOS のリスク因子の可能性として示唆されたものの、検討された患者数は極めて限られていることから明確なリスク因子は特定できなかった。

以上より、検討された患者数は極めて限られていることから解釈には限界があるものの、VOD/SOS を含む肝障害の安全性プロファイル及び VOD/SOS のリスク因子について新たな知見は得られなかったこと、並びに再発又は難治性の CD22 陽性 ALL の成人患者における検討に基づき、VOD/SOS の発現リスクについて添付文書等を用いて注意喚起していること（「平成 29 年 11 月 2 日付け審査報告書 ベスポンサ点滴静注用 1mg」参照）を考慮すると、成人患者と同じく、小児患者においても本薬投与後の HSCT 施行に際しては VOD/SOS の発現に注意する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

059 試験及び ALL-1 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な VOD/SOS を含む肝障害が複数例に認められたこと等から、本薬投与前には VOD/SOS を含む肝障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝障害の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、既承認（成人）時と同じく、本薬投与前には定期的に肝機能検査等を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

なお、059 試験の結果から、小児患者におけるリスク因子については明確に特定できなかったものの、小児患者における VOD/SOS の発現率は、本薬投与後に HSCT が施行されていない患者と比較して、HSCT が施行された患者で高い傾向にあること等を踏まえると、当該内容を医療現場へ適切に情報提供することが適切と考える。さらに、製造販売後においても、VOD/SOS 発現のリスク因子等について引き続き検討した上で、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える（7.R.6 参照）。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL にかかる効能・効果で既に承認されており、本一変申請において、効能・効果は変更ないが、申請後に申請者の申し出により、効能・効果に関連する注意の項について、下表のように変更された（既承認時の内容に下線部追加、取消線部削除）。

<sup>32)</sup> 既承認の審査時に検討されたリスク因子、公表論文（J Clin Oncol 2022; 40: 956-67 及び Leukemia 2019; 33: 884-92）等に基づいて、年齢、Performance Status（Lansky スコア又は Karnofsky スコア）、治療歴（HSCT 施行後の第 1 再発、難治性及び第 2 再発以降）、ベースラインの ALT、AST 又はビリルビン増加、本薬投与後の HSCT ドナーの種類、HSCT 施行前の血小板数、本薬の投与前サイクル数、デフィプロチドナトリウムによる予防投与の有無、ウルソデオキシコール酸による予防投与の有無、HSCT 施行前の ALT 又は AST の増加、HSCT 施行前のビリルビン増加、TBI による前処置の有無、2 種類以上のアルキル化剤による前処置の有無、並びに本薬投与後の HSCT 施行の有無が検討された。

<sup>33)</sup> VOD/SOS 発現割合は、本薬の最終投与前から 2 カ月未満で HSCT を施行した患者では 5/13 例（38.5%）、2 カ月以上経過した後に HSCT を施行した患者では 0/10 例（0%）であった。

<sup>34)</sup> VOD/SOS 発現割合は、HSCT 後の第 1 再発の患者 0/10 例（0%）、第 2 再発以降の患者 3/24 例（12.5%）、並びに難治性の患者 4/7 例（57.1%）であった。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病	<ul style="list-style-type: none"> <li>フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬投与による造血幹細胞移植 (HSCT) 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、造血幹細胞移植 (HSCT) の施行を予定している患者に対する本薬の投与については、本薬以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本薬投与による HSCT 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する注意の項については申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、小児における再発又は難治性の CD22 陽性 ALL に対する本薬の記載は、以下のとおりであった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (小児 ALL) (v3.2024) : 小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者に対して、HSCT 施行歴や Ph の有無に関わらず、本薬投与は治療選択肢の一つである (Category 2A<sup>35)</sup>)。

##### <教科書>

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology 8<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer, 2020, USA) : 小児の頻回再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者に対して、本薬の有効性が報告されている。HSCT や CAR-T 細胞療法への橋渡しとしても期待されている。一方、有害事象として VOD/SOS を含む肝障害が懸念されている。

申請者は、再発又は難治性の ALL の小児患者に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の ALL の小児患者において治癒を目指す標準的な治療は HSCT である。HSCT を施行できる患者では、治療成績の向上が期待できることから、非寛解期ではなく寛解期での状態で HSCT を施行することが重要である (造血細胞移植ガイドライン小児 ALL 第3版 日本造血細胞移植学会編等)。したがって、HSCT 施行前には寛解が得られるよう救援化学療法等が行われているものの、再発又は難治性の ALL の小児患者に対する標準的な救援化学療法は確立されていない。一方、HSCT が施行されない患者では、標準的な治療は確立されていないが、救援化学療法により寛解が達成された場合には、腫瘍細胞数の減少による症状緩和等が期待される。

<sup>35)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

また、ALLのうちPh陽性患者には、イマチニブ併用の救援化学療法等が実施され、治療成績が向上しつつある（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版 日本小児血液・がん学会編）ものの、再発又は難治性となると標準的な治療は確立されていない。

以上のような状況において、059試験及びALL-1試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）こと等を考慮すると、本薬は再発又は難治性のALLの小児患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、再発又は難治性のALLの小児患者に対して、ブリナツモマブ、CAR-T細胞療法<sup>36)</sup>等が使用可能であるが、ブリナツモマブの臨床試験における寛解率と比較して059試験及びALL-1試験における本薬の寛解率は同程度又はそれ以上であったこと<sup>37)</sup>等を踏まえ、本薬は様々な病態を有する幅広い患者に使用されると考える。

また、申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

上記のとおり、本薬は再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に対する治療選択肢の一つとして投与が推奨できると考えるものの、HSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクを踏まえると、HSCTを予定している患者に対する本薬投与は、他の治療選択肢も考慮した上で慎重に判断する必要があると考え、成人患者と同様に、効能・効果に関連する注意の項で当該内容を注意喚起する。

また、既承認（成人）時に言及したHSCT施行後のOSへの影響（本薬投与によるHSCT施行後のOSへの影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている旨）に関しては、小児患者を対象とした非盲検非対照の臨床試験（059試験及びALL-1試験）の結果<sup>38)</sup>からは同様に言及することは困難であるため、HSCT施行後のOSへの影響に関する内容は成人患者に対する内容であることが明確となるように修正する。

また、再発又は難治性のPh陽性ALLの小児患者について、059試験の第II相パート及びALL-1試験ではPh陽性例は組み入れられなかった<sup>39)</sup>ものの、以下の点を踏まえると、成人患者と同様に、当該小児患者も本薬の投与対象になると考える。

- 059試験における第I相パートStraum1Aの1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle群に組み入れられたPh陽性の1例において、本薬の有効性（最良総合効果がCR）が認められたこと
- 公表論文より、再発又は難治性のALLの小児患者51例のうち、Ph陽性ALL患者3例に対して本薬が投与され、全例でCR又はCRiを達成し、安全性プロファイルにおいても大きな懸念は認められなかったこと（Leukemia 2019; 33: 884-92）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、申請者の説明を概ね了承した。なお、本薬と他の既承認の治療との間で有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は現時点で得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤は、個々の患者の状態等に応じて使い分けられるものと考えられる。

<sup>36)</sup> チサゲンレクルユーセル

<sup>37)</sup> 再発又は難治性の小児ALL患者を対象としたブリナツモマブ投与の有効性を検討した海外第I/II相試験において、寛解率は39%と報告された（J Clin Oncol 2016; 34: 4381-9）。

<sup>38)</sup> HSCTが施行された患者のOSについて、ALL-1試験では180日時点において3例全例生存、059試験の1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle群では365日時点において23中8例死亡であった。

<sup>39)</sup> Ph陽性患者に関する組入れの規定について、059試験では特段の規定はなく、ALL-1試験では、第2又は3世代のTKI及び標準的な寛解導入療法による前治療を少なくとも1回受け、かつ治療抵抗性である患者が組入れ対象とされた。

また、効能・効果に関連する注意の項の変更について、申請者の説明は受入れ可能と考え、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- HSCT の施行を予定している患者に対する本薬の投与については、本薬以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本薬投与による HSCT 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量について、申請後の申請者による申し出を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項とともに、下表のように設定された（既承認時の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。<u>成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。</u>投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人では、<u>1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42日間まで延長できる。</u>また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。</li> <li>• 投与サイクル数について</li> <li>• 副作用発現時の本薬の用量調節基準について</li> <li>• infusion reaction を軽減させる目的の前投与について<sup>40)</sup></li> <li>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について<sup>41)</sup></li> </ul>

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

<用法・用量>

通常、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を

<sup>40)</sup> infusion reaction を軽減させる目的の前投与について、059試験ではメチルプレドニゾロンが推奨され、ALL-1試験では副腎皮質ステロイド及び抗ヒスタミン薬等が推奨された。当該規定に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、既承認（成人）時から変更なく、同一の内容が設定された。

<sup>41)</sup> 再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床的有用性に関する臨床試験成績は得られていないことから、既承認（成人）時から変更なく、同一の内容が設定された。

繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 成人では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28 日間まで延長できる。小児では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間、2 サイクル目以降は原則 28 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42 日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）とすること。なお、骨髓中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。
- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
  - HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
  - HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用により本薬を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本薬による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000 / $\mu$ L*以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 未満又は血小板数 50,000 / $\mu$ L*未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髓検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本薬による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本薬の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本薬による治療開始前の値以上</li> <li>• 好中球絶対数が 1,000 /<math>\mu</math>L 以上、かつ血小板数が 50,000 /<math>\mu</math>L 以上</li> </ul>

\*：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

### 非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍超 <sup>*1</sup>	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。重症度に応じ、投与を再開できる。重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 <sup>*2</sup> 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本薬による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

\*1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

\*2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

### 用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を 25% 減量する。 1 サイクルの各投与量を 25% 減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

- infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした 059 試験の第 I 相パート Stratum 1A において、本薬 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle の 3 回分割投与の忍容性が確認されたこと (7.1.2.1 参照) 等から、059 試験の第 II 相パート及び ALL-1 試験における本薬の用法・用量は、第 1 サイクルを 21 又は 22 日間、第 2 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle を 3 回分割 (第 1 日目に 0.8 mg/m<sup>2</sup>、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m<sup>2</sup>) で静脈内投与 (寛解を達成した場合には、第 2 サイクル以降は本薬 1.5 mg/m<sup>2</sup>/cycle へ減量して同様に 3 回分割で投与) することと設定した。

上記の用法・用量で実施された 059 試験の第 II 相パート及び ALL-1 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定した。

また、本薬治療による 1 サイクルの期間 (日数) について、以下のように検討し、小児では成人とは異なる設定とした。

059 試験において、1 サイクルの期間 (日数) は、原則として、第 1 サイクル 22 日間、第 2 サイクル以降は 28 日間と設定され、寛解又は有害事象からの回復を待つために各サイクル最大 42 日間まで延長することが可能とされた。また、ALL-1 試験においては、第 1 サイクル 21 日間、第 2 サイクル以降 28 日間と設定され、寛解又は有害事象からの回復を待つために第 1 サイクルは最大 28 日間、第 2 サイクル以降は最大 56 日間まで延長することが可能とされた。

059 試験（1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 投与群）及び ALL-1 試験において、サイクル期間が延長された患者<sup>42)</sup>の割合は、それぞれ 36.6%（15/41 例）及び 50.0%（3/6 例）であった。また、当該試験におけるサイクル期間延長の有無別の全治療期間の寛解率の結果は、以下の表 17 及び 18 のとおりであった。

表17 サイクル期間の延長の有無別の最良総合効果及び寛解率の結果（059試験）

最良総合効果	例数 (%)	
	サイクル期間が延長された患者* 15 例	サイクル期間が延長されなかった患者 26 例
CR	13 (86.7)	16 (61.5)
CRp	0	1 (3.8)
CRi	1 (6.7)	2 (7.7)
寛解率 (CR+CRp+CRi率)	14 (93.3)	19 (73.1)

\*：サイクル期間が延長された患者について、各サイクルにおける例数及びサイクル日数の中央値 [最小値、最大値] は、第 1 サイクルでは 15 例及び 27.0 [23, 33] 日、第 2 サイクルでは 8 例及び 31.0 [29, 42] 日、第 3 サイクルでは 1 例及び 29 日であった。

表18 サイクル期間の延長の有無別の最良総合効果及び寛解率の結果（ALL-1試験）

最良総合効果	例数 (%)	
	サイクル期間が延長された患者* 3 例	サイクル期間が延長されなかった患者 3 例
CR	1 (33.3)	3 (100)
CRi	1 (33.3)	0
寛解率 (CR+CRi率)	2 (66.7)	3 (100)

\*：サイクル期間が延長された患者について、各サイクルにおける例数及びサイクル日数の中央値 [最小値、最大値] は、第 1 サイクルでは 3 例及び 43 [26, 49] 日、第 2 サイクルでは 3 例及び 36 [34, 48] 日、第 3 サイクルでは 1 例及び 41 日であった。なお、CR を達成できなかった 1 例では、第 1 サイクル 49 日間、第 2 サイクル 48 日間であった。

また、059 試験において、サイクル期間が延長されなかった患者と比較して、サイクル期間が延長された患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、AST 増加及びリンパ球数減少<sup>43)</sup>であったが、いずれも非重篤であり管理可能であった。同様に、ALL-1 試験において、サイクル期間が延長されなかった患者と比較して、サイクル期間が延長された患者で 2 例以上多く認められた有害事象は、AST 増加、ALT 増加、皮膚感染、血腫、頭痛及び口内炎<sup>44)</sup>であったが、本薬の減量又は休薬に至ることなく回復し、いずれも管理可能であった。

以上より、059 試験及び ALL-1 試験でサイクル期間が延長された患者においても、本薬の有効性及び安全性が延長されていない患者と大きく異なる傾向は認められなかったことから、患者の状態に応じてサイクル期間を延長可能とすることに大きな問題はないと考える。その上で、具体的な延長期間については、HSCT 施行歴があるため造血機能の回復が遅延することが予想される患者にも本薬が投与される

<sup>42)</sup> 059 試験は、第 1 サイクルを 22 日間、第 2 サイクル以降を 28 日間、また、ALL-1 試験は、第 1 サイクルを 21 日間、第 2 サイクル以降を 28 日間を、それぞれ基準として、各サイクルで当該基準の日数を越えた場合を「サイクル期間が延長」として取り扱う。なお、本薬投与期間中に 1 度でも該当すれば「サイクル期間が延長」した例として取り扱う。

<sup>43)</sup> サイクル期間が延長された患者及びサイクル期間が延長されなかった患者での各事象の発現率は、AST 増加が 40.0%（6/15 例）及び 15.4%（4/26 例）、リンパ球数減少が 26.7%（4/15 例）及び 3.8%（1/26 例）であった。このうち、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、Grade 3 の AST 増加 3 例及び Grade 3 又は 4 のリンパ球数減少 2 例であった。

<sup>44)</sup> サイクル期間が延長された患者及びサイクル期間が延長されなかった患者での各事象の発現率は、皮膚感染が 100%（3/3 例）及び 0%、AST 増加及び ALT 増加が 100%（3/3 例）及び 33.3%（1/3 例）、血腫、頭痛及び口内炎が 66.7%（2/3 例）及び 0%であった。このうち、Grade 3 の有害事象は、皮膚感染及び AST 増加、ALT 増加各 1 例であった。

可能性があること等を踏まえ、いずれのサイクルでも最長 42 日間まで延長可能と規定された 059 試験の設定に基づくことが適切と判断した。

さらに、本薬の投与サイクル数について、以下の点を考慮し、本薬の用法・用量に関連する注意の項において、成人患者と同一の、「最大 3 (HSCT の施行を予定している場合) 又は 6 サイクル (HSCT の施行を予定していない場合。ただし、3 サイクル終了までに効果が得られていない場合は中止。)」を設定した。

- 「最大 3 (HSCT が予定されている場合) 又は最大 6 (HSCT が予定されていない場合) サイクルまで投与」として計画された ALL-1 試験及び 059 試験において、寛解に到達した全例が第 3 サイクルまでに寛解を到達していたこと
- ALL-1 試験及び 059 試験において 5 サイクル以上投与された患者は認められなかったものの、本薬投与により寛解を達成し、維持することの意義があると考え、HSCT が予定されていない場合には、成人患者での設定と同じく、3 サイクル終了までに効果が得られていることを前提として、6 サイクルまで治療機会を提供することには臨床的意義があると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。なお、小児患者における本薬の 1 サイクルの期間 (日数) については、上記の申請者の説明に加えて、059 試験及び ALL-1 試験において、基本サイクル期間を延長した患者の多くは 42 日以内に次サイクルが開始されていたこと、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって適切な投与期間が検討されると考えること等を考慮すると、059 試験に基づき、小児患者における 1 サイクルの期間 (日数) を設定することは受入れ可能と考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は  $0.8 \text{ mg/m}^2$  (体表面積)、8 及び 15 日目は  $0.5 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21~28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21~42 日間、2 サイクル目以降は 28~42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 成人では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合は、28 日間まで延長できる。小児では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間、2 サイクル目以降は原則 28 日間とするが、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合は、42 日間まで延長できる。また、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として  $0.5 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) とすること。なお、骨髓中の芽球が 5% 未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られたと判断すること。

- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
  - HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
  - HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。

### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬の用量調節について、以下のように説明している。

本薬の用量調節基準として、①血液毒性及び②非血液毒性、並びに③副作用による休薬期間に応じた用量調節方法を、既承認（成人）時にそれぞれ具体的に設定している。

059 試験及び ALL-1 試験における各用量調節基準は、既承認（成人）時に設定された基準と概ね同様の設定<sup>45)</sup>であったこと等を踏まえ、小児患者においても、既承認（成人）時と同一の内容を設定することとした。なお、血液毒性に関する基準は、より安全性面に配慮した既承認（成人）時と同一の ALL-1 試験の設定とすることで、小児患者においても適切に管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承し、本一変申請において、用法・用量に関連する注意の項における副作用発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準については、既承認（成人）時から変更する必要はないと判断した。以上より、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、申請どおり、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 副作用により本薬を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

<sup>45)</sup> ①血液毒性：059 試験ではサイクル開始時の (i) 好中球絶対数及び (ii) 血小板数の基準が、Stratum 1A の 2 サイクル目は (i) 500 / $\mu$ L 以上及び (ii) 50,000 / $\mu$ L 以上、Stratum 1A の 3 サイクル目以降及び第 2 相パートの 2 サイクル目以降は (i) 500 / $\mu$ L 以上及び (ii) 30,000 / $\mu$ L 以上の設定であった一方、既承認（成人）の開始基準では (i) 1,000 / $\mu$ L 及び (ii) 50,000 / $\mu$ L の設定となっている。なお、ALL-1 試験では、既承認の開始基準と同一に設定されていた。③副作用による休薬期間：ALL-1 試験においては同一サイクル内 7 日以上休薬時は同一サイクル内で次の投与を行わないことは規定されなかった一方、既承認効能・効果の休薬基準では当該規定が設定されている。059 試験においては有害事象発現後 1 回のみ減量可能と設定された一方、既承認効能・効果の休薬基準では 2 回まで減量可能と設定されている。なお、059 試験が小児を対象とした初めての臨床試験であったこと及び HSCT 施行歴等の造血機能の回復遅延の可能性がある患者の組入れが想定されたこと等を考慮して設定された。

### 血液毒性

本薬による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000 / $\mu$ L*以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 未満又は血小板数 50,000 / $\mu$ L*未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本薬による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本薬の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>好中球絶対数及び血小板数がいずれも本薬による治療開始前の値以上</li> <li>好中球絶対数が 1,000 /<math>\mu</math>L 以上、かつ血小板数が 50,000 /<math>\mu</math>L 以上</li> </ul>

\*：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

### 非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍超 <sup>*1</sup>	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。重症度に応じ、投与を再開できる。重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 <sup>*2</sup> 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本薬による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

\*1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

\*2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

### 用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を 25%減量する。 1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本一変申請において新たな安全性上の懸念は認められていない(7.R.3 参照)ものの、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の日本人小児患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

本調査の安全性検討事項については、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象として実施中の製造販売後調査と同一の VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、Infusion Reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性を設定した。また、本調査では、各安全性検討事項の発現状況の把握及び VOD/SOS のリスク因子を検討することとした。

本調査の調査予定症例数については、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の日本人小児患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性を考慮し、29 例と設定した。

本調査の観察期間については、上記の安全性検討事項に含まれる事象の 059 試験及び ALL-1 試験における発現時期を考慮し、本薬投与開始から最終投与の 28 日後までと設定した。ただし、本薬との関連が示され、かつ重篤な事象である VOD/SOS については、1022 試験における発現時期も考慮し、本薬投与開始後 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の日本人小児患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、当該患者を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態下での本薬の安全性情報を収集する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。しかしながら、本調査の調査予定症例数について、対象患者の希少性等を考慮すると、目標症例数を実施可能性の観点から 29 例とすることは許容可能と考えるものの、VOD/SOS のリスク要因の探索には十分とはいえないことから、登録期間中は可能な限り症例を登録し、より多くの患者で検討できる調査となるよう、計画を修正する必要があると判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

### 7.2.1 国内第 I 相試験 (ALL-1 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、ALT 増加及び AST 増加各 4 例 (66.7%)、嘔吐及び皮膚感染各 3 例 (50.0%)、口内炎、発熱、低カリウム血症、頭痛及び血種各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱、静脈閉塞性肝疾患及び ALL が各 1 例 (16.7%) であった。このうち、静脈閉塞性肝疾患 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は ALL 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係が否定された。

本薬の休薬に至った有害事象は 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた休薬に至った有害事象は、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (33.3%)、血中ビリルビン増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (16.7%) であり、これらは本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2 海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験)

有害事象は①第 I 相パート Stratum 1A 1.4 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群 12/12 例 (100%) 及び②1.8 mg/m<sup>2</sup>/cycle 群 13/13 例 (100%)、並びに③第 II 相パート 28/28 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 8/12 例 (66.7%)、②で全例、③で 25/28 例 (89.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	Stratum 1A				第Ⅱ相パート	
	1.4 mg/m <sup>2</sup> /cycle 群 12 例		1.8 mg/m <sup>2</sup> /cycle 群 13 例		28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	11 (91.7)	13 (100)	13 (100)	28 (100)	26 (92.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (46.2)	6 (46.2)	12 (42.9)	9 (32.1)
FN	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (38.5)	5 (38.5)	7 (25.0)	7 (25.0)
眼障害						
眼窩周囲浮腫	3 (25.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
腹痛	3 (25.0)	0	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (7.1)	0
便秘	2 (16.7)	0	5 (38.5)	0	3 (10.7)	1 (3.6)
下痢	1 (8.3)	0	4 (30.8)	0	1 (3.6)	0
口腔内出血	3 (25.0)	0	2 (15.4)	0	1 (3.6)	0
悪心	3 (25.0)	0	5 (38.5)	0	9 (32.1)	0
口腔内痛	3 (25.0)	0	0	0	0	0
嘔吐	5 (41.7)	0	7 (53.8)	0	12 (42.9)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
顔面浮腫	0	0	4 (30.8)	0	0	0
疲労	2 (16.7)	0	4 (30.8)	0	2 (7.1)	0
末梢性浮腫	2 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0	0
疼痛	1 (8.3)	0	3 (23.1)	0	4 (14.3)	1 (3.6)
発熱	7 (58.3)	0	6 (46.2)	1 (7.7)	13 (46.4)	1 (3.6)
臨床検査						
ALT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	7 (25.0)	5 (17.9)
AST 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	8 (28.6)	6 (21.4)
GGT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (10.7)	1 (3.6)
好中球数減少	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (38.5)	5 (38.5)	10 (35.7)	10 (35.7)
血小板数減少	7 (58.3)	7 (58.3)	8 (61.5)	6 (46.2)	12 (42.9)	11 (39.3)
白血球数減少	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (30.8)	4 (30.8)	10 (35.7)	8 (28.6)
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (10.7)	2 (7.1)
食欲減退	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	5 (41.7)	1 (8.3)	3 (23.1)	0	2 (7.1)	0
神経系障害						
頭痛	4 (33.3)	0	2 (15.4)	0	5 (17.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (25.0)	0	4 (30.8)	0	2 (7.1)	0

重篤な有害事象は、①で 8/12 例 (66.7%)、②で 8/13 例 (61.5%)、③で 17/28 例 (60.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で発熱 3 例 (25.0%)、FN 2 例 (16.7%)、疾患進行、静脈閉塞性肝疾患、脳炎、敗血症、副鼻腔炎及び骨折各 1 例 (8.3%)、②で FN 2 例 (15.4%)、下痢、静脈閉塞性肝疾患、消化管移植片対宿主病、敗血症、真菌性肺炎、気道感染、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、血中ビリルビン増加、好中球数減少及び頭蓋内出血各 1 例 (7.7%)、③で FN 5 例 (17.9%)、静脈閉塞性肝疾患及び静脈閉塞性疾患各 3 例 (10.7%)、敗血症 2 例 (7.1%)、疼痛、多臓器機能不全症候群、上気道感染、医療機器関連感染、新生物進行、脳症、血尿及び斑状丘疹状皮膚疹各 1 例 (3.6%) であった。このうち、①の FN、静脈閉塞性肝疾患及び副鼻腔炎各 1 例、②の FN、静脈閉塞性肝疾患、敗血症、真菌性肺炎、血中ビリルビン増加、好中球数減少及び頭蓋内出血各 1 例、③の FN 及び静脈閉塞性疾患各 3 例、静脈閉塞性肝疾患 2 例、疼痛 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/12 例 (16.7%)、②で 6/13 例 (46.2%)、③で 4/28 例 (14.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で脳炎及び ALT 増加各 1 例 (8.3%) ②で血小板数減少 2 例 (15.4%)、洞性頻脈、肝腫大、真菌感染、敗血症、ALT 増加、血中ビリルビン増加、GGT 増加、体重増加、頭蓋内出血及び肺水腫各 1 例 (7.7%)、③で疾患進行、多臓器機能不全症候群、ALT 増加、AST 増加及び静脈閉塞性疾患各 1 例 (3.6%) であった。このうち、①の ALT 増加 1 例、②の血小板数減少 2 例、洞性頻脈、肝腫大、真菌感染、敗血症、ALT 増加、血中ビリルビン増加、GGT 増加、体重増加、頭蓋内出血及び肺水腫各 1 例、③の ALT 増加、AST 増加及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の休薬に至った有害事象は、①で 1/12 例 (8.3%)、②で 0/13 例 (0.0%)、③で 5/28 例 (17.9%) に認められた。認められた本薬の休薬に至った有害事象は、①で頭痛 1 例 (8.3%)、③で ALT 増加 4 例 (14.3%)、AST 増加 2 例 (7.1%)、FN 1 例 (3.6%) であり、このうち、③の ALT 増加 4 例、AST 増加 2 例、FN 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 5 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ベスポンサ点滴静注用 1 mg  
[一 般 名]                   イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)  
[申 請 者]                   ファイザー株式会社  
[申請年月日]                令和 5 年 7 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (059 試験) の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた全治療期間の治験担当医師判定による寛解率 [90%CI] (%) は 78.6 [62.0, 90.2] (22/28 例) であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (30%) を上回ったこと等から、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認 (成人) の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象及び ILD) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることを踏まえると、本薬の効能・効果は既承認時から変更する必要はないと判断した。また、HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクを踏まえると、小児においても成人と同様に、HSCT を予定している患者に対する本薬投与は、他の治療選択肢も考慮した上で慎重に判断する必要があると考え、既承認の成人患者と同様に、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

#### <効能・効果に関連する注意>

- フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
- 造血幹細胞移植の施行を予定している患者に対する本薬の投与については、本薬以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本薬投与による造血幹細胞移植施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.4 用法・用量について

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

#### <用法・用量>

通常、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は  $0.8 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）、8及び15日目は  $0.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 成人では、1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として  $0.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）とする。

積) とすること。なお、骨髓中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血球芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解(血球数の回復の有無を問わない) が得られたと判断すること。

- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
  - HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
  - HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用により本薬を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

#### 血液毒性

本薬による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000 / $\mu$ L*以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 未満又は血小板数 50,000 / $\mu$ L*未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髓検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本薬による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本薬の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本薬による治療開始前の値以上</li> <li>• 好中球絶対数が 1,000 /<math>\mu</math>L 以上、かつ血小板数が 50,000 /<math>\mu</math>L 以上</li> </ul>

\*：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

#### 非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍超 <sup>*1</sup>	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。重症度に応じ、投与を再開できる。重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 <sup>*2</sup> 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本薬による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

\*1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

\*2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

#### 用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を 25%減量する。 1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

- infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投

与を考慮すること。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象に、目標症例数を 29 例、VOD/SOS の観察期間を本薬投与開始後 52 週間、その他の安全性検討事項に含まれる事象の観察期間を本薬投与開始から最終投与の 28 日後とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の日本人小児患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、本調査の目標症例数について、対象患者の希少性等を考慮すると、目標症例数を 29 例とすることは許容可能と考えるものの、VOD/SOS のリスク要因の探索には十分とはいえないことから、登録期間中は可能な限り症例を登録し、より多くの患者で検討できる調査となるよう、計画を修正する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 登録期間内に目標症例数に到達した場合においても、登録期間中は登録を継続し、可能な限り症例を収集する計画とする。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 21 及び表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VOD/SOS を含む肝障害</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 感染症</li> <li>• 出血</li> <li>• TLS</li> <li>• Infusion Reaction</li> <li>• 膵炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc 間隔延長</li> <li>• 炎症性消化管事象</li> <li>• ILD</li> <li>• 生殖発生毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資料の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 22 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の日本人小児患者
観察期間	VOD/SOS：本薬投与開始後 52 週間 その他の事象：本薬投与開始から終了後 28 日間
予定症例数	29 例
主な調査項目	安全性検討事項：VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、Infusion Reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、前治療歴等）、本薬の投与状況、本薬投与後の HSCT 施行の有無、有害事象等

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
9	13	主要評価項目とされた中央判定による第Ⅱ相パートにおける本薬の全治療期間の寛解率	主要評価項目とされた治験担当医師判定による第Ⅱ相パートにおける本薬の全治療期間の寛解率
19	表 16 059 試験 ■ 歳患者	HSCT 日から VOD/SOS 発現時期（日） 24	HSCT 日から VOD/SOS 発現時期（日） 18
26	7	第 2 サイクルでは 8 例及び 31.0 [29, 42] 日、	第 2 サイクルでは 6 例及び 31.0 [29, 42] 日、

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験実施医療機関

- 実施医療機関の長は、GCP 第 26 条の 8 第 2 項に規定されるモニタリング報告書又は GCP 第 26 条の 9 第 3 項に規定される監査報告書を受け取っていたが、実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されているが、成人の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対して 2018 年 1 月に承認され、本邦において一定の使用経験を有すること等から、10 年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、本品目の再審査期間は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（変更なし）

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

通常、~~成人には~~イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 静脈閉塞性肝疾患 (VOD) /類洞閉塞症候群 (SOS) を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
3. ~~本剤投与による造血幹細胞移植 (HSCT) 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、造血幹細胞移植 (HSCT) の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。~~ なお、成人においては、本剤投与による HSCT 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

1. 成人では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合は、28 日間まで延長できる。 小児では、1 サイクル目の期間は原則 21 日間、2 サイクル目以降は原則 28 日間とするが、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合は、42 日間まで延長できる。 また、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 0.5 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) とすること。なお、骨髄中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られたと判断すること。
2. 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
  - HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
  - HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

3. 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
4. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

#### 血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000 / $\mu$ L*以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / $\mu$ L 未満又は血小板数 50,000 / $\mu$ L*未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上</li> <li>• 好中球絶対数が 1,000 /<math>\mu</math>L 以上、かつ血小板数が 50,000 /<math>\mu</math>L 以上</li> </ul>

\*：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

#### 非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍超 <sup>*1</sup>	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 <sup>*2</sup> 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

\*1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

\*2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

#### 用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を 25%減量する。 1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

5. infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。
6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALL-1 試験		INO-Ped-ALL-1 試験
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAR-T 細胞	CAR-T Chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体発現 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete remission	完全寛解
CRi	CR without hematologic recovery	血球数の回復を伴わない完全寛解
CRp	complete remission without platelet recovery	血小板数の回復を伴わない完全寛解
CR+CRi 率		CR 又は CRi を達成した患者の割合
CR+CRp+CRi 率		CR、CRp 又は CRi を達成した患者の割合
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH E11 ガイドライン		「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審発第 1334 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
$k_{des}$	decay coefficient associated with time-dependent clearance	時間依存性クリアランスの減衰係数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン (小児 ALL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression	進行
Ph	Philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RQ-PCR	real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
VOD/SOS	veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome	静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群
059 試験		ITCC-059 試験
1022 試験		B1931022 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イマチニブ		イマチニブメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
ブリナツモマブ		ブリナツモマブ (遺伝子組換え)
本薬		イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組 換え)