TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1. ALL の疾患概念 8
1.1.1. ALL の分類および疫学 8
1.1.2. ALL の病態，臨床的兆候および診断 9
1.1.3. 予後因子 9
1.1.4. 小児 ALL の治療体系 11
1.1.4.1. 再発または難治性の小児 ALL の治療 12
1.1.5. 小児 ALL 治療におけるアンメットメディカルニーズ 13
1.2. イノツズマブ オゾガマイシンの概要 14
1.3. 小児に対する臨床開発 14
1.3.1. 臨床データパッケージ 15
1.3.2. 効能又は効果（案）および用法及び用量（案） 16
1.4. 規制当局の助言 16
1.4.1. 規制当局による助言 16
1.4.1.1. 医薬品戦略相談 16
1.4.1.2. 医薬品申請前相談 17
1.4.2. 外国での承認・審査状況 17
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の結果および比較 17
3.2. 母集団薬物動態解析 20
3.3. 臨床薬理の要約および結論 21
4. 有効性の概括評価 22
4.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験 22
4.1.1. 試験デザイン 22
4.1.1.1. 治験薬の投与方法 22
4.1.1.2. 有効性の評価項目 22
4.1.2. 統計解析方法と解析対象集団 23
4.1.2.1. 解析対象集団 23

4.1.2.2. 統計解析方法 23
4.1.3. 治験参加者の内訳 24
4.1.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 24
4.1.5. 有効性の結果 26
4.1.5.1. 完全寛解率（CR+CRi 率） 26
4.1.5.2. CR または CRi までの時間 27
4.1.5.3. 最良効果 27
4.1.5.4. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率 27
4.1.5.5. 全生存期間（OS） 27
4.1.5.6. HSCT 施行患者における全生存期間（OS） 27
4.1.5.7. 非再発死亡 27
4.1.5.8. HSCT 施行率 27
4.2. ITCC-059（WI203581）試験 28
4.2.1. 試験デザイン 28
4.2.1.1. 治験薬の投与方法 28
4.2.1.2. 有効性の評価項目 28
4.2.2. 統計解析方法と解析対象集団 29
4.2.2.1. 解析対象集団 29
4.2.2.2. 統計解析方法 30
4.2.3. 治験参加者の内訳 32
4.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 32
4.2.5. 有効性の結果 35
4.2.5.1. 完全寛解率（CR+CRp+CRi 率） 35
4.2.5.2. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率 37
4.2.5.3. 寛解持続期間（DoR） 37
4.2.5.4. HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率 38
4.2.5.5. 無イベント生存期間（EFS） 38
4.2.5.6. 全生存期間（OS） 38
4.2.5.7. 非寛解または再発の累積発生率 38
4.2.5.8. 部分集団解析 39
5. 安全性の概括評価 39
5.1. 医薬品への曝露 39

5.1.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験 39
5.1.2. ITCC-059（WI203581）試験 41
5.2. 有害事象の概要 43
5.2.1. 比較的よく見られる有害事象 45
5.2.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験 45
5.2.1.2. ITCC-059 試験 46
5.2.2. 重篤な有害事象 47
5.2.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 47
5.2.2.2. ITCC-059 試験 47
5.2.3. 死亡 47
5.2.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験 47
5.2.3.2. ITCC-059 試験 47
5.2.4. その他の重要な有害事象 48
5.2.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 48
5.2.4.2. 治験薬の減量，投与中断または投与延期に至った有害事象 49
5.2.4.3. 用量制限毒性（DLT） 49
5.3. 特に注目すべき有害事象 50
5.3.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む） 50
5.3.1.1. 肝毒性の有害事象 50
5.3.1.2. VOD/SOS 51
5.3.1.3. 肝機能検査値異常 52
5.3.1.4. Hy’s Low 52
5.3.2. 骨髄抑制および血球減少症 53
5.3.3. 感染症 54
5.3.4. 出血 54
5.3.5. Infusion reaction 55
5.3.6. 腫瘍崩壊症候群 56
5.3.7. 膵炎 56
5.3.8. 間質性肺炎 56
5.3.9. 炎症性消化管事象 57
5.3.10. 第 2 原発性悪性疾患 57
5.3.11. 生殖発生毒性（妊娠中および授乳中の薬物曝露） 58

5.3.12. QT 間隔延長 58
5.3.13. 神経毒性 58
5.3.14. 腎毒性 59
5.4. 臨床検査値およびその他の観察項目 59
5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性 59
5.5.1. 内因性要因 59
5.5.1.1. フィラデルフィア染色体 59
5.5.2. 外因性要因 59
5.5.3. 妊婦および授乳時の使用 59
5.5.4. 過量投与 59
6. ベネフィットとリスクに関する結論 59
6.1. 治療の背景 59
6.1.1. 疾患および症状 59
6.1.2. 現行の治療 59
6.2. ベネフィット 59
6.3. リスク 62
6.3.1. 有害事象 62
6.3.2. 非再発死亡 63
6.3.3. 重要なリスク 63
6.4. ベネフィット・リスク評価のまとめ 64
7. 参考文献 64

LIST OF TABLES

Table 1. ALL の WHO 分類（2017） 8
Table 2. 国内の ALL 診療ガイドラインにおける記載（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン，造血細胞移植ガイドライン）および海外の治療実態調査（CancerMPact レポート） 11
Table 3. 第 1 再発 ALL のリスク分類 13
Table 4. 臨床データパッケージ 15
Table 5. 本剤の効能又は効果（案）および用法及び用量（案） 16
Table 6. 規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の要約：INO-Ped-ALL-1 試験 18
Table 7. 規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の要約：ITCC-059 試験 19

Table 8. 本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の比較：B1931022 試験，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験 20

Table 9. 人口統計学的および他の基準値の特性（Per Protocol 集団，安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団，PK 解析対象集団）：INO-Ped-ALL-1 試験..... 25

Table 10. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))..... 33

Table 11. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Phase 2, Response Evaluable Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))..... 36

Table 12. 治療の遵守状況（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 40

Table 13. Study Treatment Exposure - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))..... 42

Table 14. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 44

Table 15. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 44

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
Abs	absolute value：絶対値
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
B-ALL/LBL	B-cell acute lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma：B 細胞リンパ芽球性白血病/リンパ芽球性リンパ腫
BBSA	baseline body surface area：ベースラインの体表面積
BCP	B-cell precursor：前駆 B 細胞性
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BLSTPB	baseline percent of blasts in peripheral blood：ベースラインの末梢血中芽球割合
BMI	body mass index
BSA	body surface area：体表面積
CAR T	chimeric antigen receptor T：キメラ抗原受容体 T
CD	cluster of differentiation
CI	confident interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL_1	linear clearance：線形クリアランス
CL_2	clearance associated with time-dependent clearance：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia：慢性リンパ性白血病
CML	chronic myelogenous leukemia：慢性骨髄性白血病
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete remission：完全寛解
CRi	complete remission without hematologic recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解
CRLF2	cytokine receptor-like factor 2
CRp	complete remission without platelet recovery：血小板数の回復を伴わない完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DFS	disease-free survival：無病生存期間
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	duration of response：寛解持続期間
EFS	event-free survival：無イベント生存期間
ETP	early T-cell precursor
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GGT	gamma glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IgG4	Immunoglobulin G4：免疫グロブリン G4
IKZF1	Ikaros family zing finger 1
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
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限値

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
Max	maximum：最大
MedDRA	Medical Dictionaly for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionaly for Regulatory Activities /Japanese version：MedDRA 日本語版
MFI	mean fluorescence intensity：平均蛍光強度
Min	minimum：最小
MLL	Mixed Lineage Leukemia
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MTX	methotrexate：メトトレキサート
N	治験参加者数
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institution：米国国立がん研究所
NE	non-estimable：推定不能
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma：非ホジキンリンパ腫
NOS	not otherwise specified
OS	overall survival：全生存期間
PB	peripheral blood：末梢血
Ph	Philadelphia：フィラデルフィア染色体
Ph+	Philadelphia chromosome positive：フィラデルフィア染色体陽性
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PSL	Prednisolone：プレドニゾロン
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT：補正 QT 間隔
RDI	relative dose intensity：相対用量強度
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
RQ-PCR	real-time quantitative polymerase chain reaction：リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SD	standard deviation：標準偏差
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
T-ALL	T-cell acute lymphoblastic leukemia：T 細胞性急性リンパ性白血病
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
V_1	volume of distribution in central compartment：中央コンパートメントの分布容積
VOD	veno-occlusive disease：静脈閉塞性肝疾患
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. ALL の疾患概念

1.1.1. ALL の分類および疫学

白血病は，白血病細胞が骨髄を占拠することで正常な造血機能を抑制する疾患であり，急性リンパ性白血病（ALL），急性骨髄性白血病（AML），慢性リンパ性白血病（CLL），慢性骨髄性白血病（CML）の 4 つに大別される。急性白血病は，細胞学的に未熟な芽球が増加した白血病であり，慢性白血病は分化成熟し，ある程度の機能を有する細胞が増加した白血病である。また，増加する細胞の種類により，リンパ球系の細胞を起源とするリンパ性白血病と顆粒球などの骨髄球系の細胞を起源とする骨髄性白血病に分けられる。ALL の分類としては，形態学的な観点を主にした FAB 分類と，成因，染色体および遺伝子異常を重要視した WHO 分類が一般的に使用されるが，同種移植の適応を考える場合，WHO 分類が利用されることが多い[1]。WHO 分類では，ALL は骨髄中のリンパ芽球が 20%以上を占めるとされている。また，リンパ系腫瘍を B 細胞系と T 細胞系およびナチュラルキラー細胞系に分け，正常リンパ系細胞の分化段階と対応させて細分化している（Table 1）。前駆リンパ系腫瘍に含まれる ALL は，急性 B リンパ芽球性白血病/リンパ腫と急性 T リンパ芽球性白血病/リンパ腫に大別される。

Table 1.　　ALL の WHO 分類（2017）

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

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
- Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

年齢調整した米国の ALL の年間罹患率は，人口 10 万人当たり 1.38 例とされており，2020 年においては，新規症例が 6150 例，死亡数は 1520 例と推定された。ALL は急性小児白血病の約 75%～80%を占める最も一般的な悪性疾患とされている。ALL と診断された年齢の中央値は 15 歳で，患者の 55.4%は 20 歳未満で診断され，45 歳以上で診断される患者の割合は 28%，65 歳以上で診断される患者の割合は 12.3%である[2]。Ph 陽性 ALL については，小児には稀であり

（約 4%[3]），加齢に伴い頻度が増加し，成人 ALL 患者では 20%～30%とされるが，50 歳以上では 50%とその頻度はさらに増加するとの報告もある[4]。

日本においては，2014 年，2017 年および 2020 年に実施された厚生労働省患者調査によると，白血病の患者数（括弧内は ALL 患者数）は成人と小児合わせてそれぞれ 30000 例（約 5000 例），32000 例（約 5000 例）および 59000 例（約 7000 例）と報告されており，近年増加傾向にある[5]。小児においては，ALL は 2ー5 歳に発症することが多く[6]，小児急性白血病の約 8 割を占める[7]。小児人口 10 万人あたり年間 3ー4 人の発症が見込まれ，日本では年間約 500 人の新規診断患者が発生する[6]。

日本における年間約 500 例の新規診断小児 ALL 患者数のうち，イノツズマブ オゾガマイシンの治療対象となる B 細胞由来（小児 ALL 全体の約 85%とされている[8]）で，かつ CD22 陽性（海外の小児 ALL 患者における CD22 発現芽球割合の中央値は 100%と報告されている[9]）の再発または難治性（初発治療の小児 ALL 患者が再発治療に移行する割合は約 45%と報告されている[10]）の患者数は 190 例程度であると推定される。

1.1.2. ALL の病態，臨床的兆候および診断

ALL の発症機序は，造血幹細胞や前駆細胞に分子遺伝学的異常が生じて蓄積することにより，自己複製能と増殖能が亢進し，分化異常をきたした白血病幹細胞のクローナルな増殖に起因する。これにより，急性白血病では正常な血液細胞の分化は阻害され，幼若芽球の骨髄増殖によりさまざまな臨床症状を呈する[7]。ALL の臨床症状はリンパ芽球の骨髄および臓器浸潤に起因し，初発症状は一様ではない。成人では血小板減少に伴う出血傾向や紫斑，好中球減少に伴う感染性症状や発熱，貧血に伴う疲れやすさ，ふらつき，息切れなどの訴えが多い。加えて肝臓，脾臓，各部のリンパ節の腫大もよくみられる症状である。若年者や小児では骨痛，関節痛を認めることが多いとされている[11]。

ALL の診断は国内外の小児と成人で同様であり，血液検査，骨髄中の芽球割合，形態学的検査，細胞表面形質検査および遺伝学的検査等の結果から総合的に診断される[11,12,13,14,15]。血液検査では全血球計算で白血球増加，貧血，血小板減少などが認められ，白血球分画において白血病細胞が多数認められれば急性白血病が疑われる。簡便にはミエロペルオキシダーゼ染色を行い，陰性であれば（AML の M0 の可能性は残るものの），ALL を疑う[11]。骨髄中の芽球割合の基準は明確には設定されていないが，少なくとも 20%以上のリンパ芽球が存在することが一般的である。ALL の診断において，形態のみで病型を決定することは困難であり，モノクローナル抗体を用いた細胞表面形質の検査は必須である[13]。国際的に広く使用されている NCCN ガイドライン[16]では，診断の際，骨髄穿刺液の塗抹標本による形態学的な評価に加えて，フローサイトメトリーを用いた免疫表現型検査を実施することが推奨されている。

1.1.3. 予後因子

予後因子の同定は，ALL 治療層別化，予後改善のために非常に重要である。ALL 患者の予後は，患者側因子および白血病側因子の双方に大きく影響される。診断時のパラメーターとしては，患者側因子である年齢，白血病側因子である白血球数，免疫学的形質，染色体およびゲノム異常等の細胞遺伝学的特徴が重要な因子と考えられている。治療反応性によるパラメーター

としては，CR 導入までの期間や，血液学的 CR 到達後の MRD の有無が重要な予後予測因子となる[17]。

年齢，白血球数および免疫学的形質

年齢は長きにわたって最も重要な予後因子と認識されており，加齢に伴い治療成績が低下することが知られている。加齢に伴い治療成績が低下する理由は，白血病側因子としては予後不良染色体異常（Ph 染色体など）の発生頻度増加，予後良好染色体異常（hyperdiploid など）の発生頻度低下があげられる[18]。患者側因子としては臓器予備能低下や併存疾患などによる治療忍容性の低下などがあげられる。診断時白血球数は多くの臨床研究で重要な予後因子であることが報告されており，一般的に B-ALL は 30,000/μL 以上，T-ALL は 100,000/μL 以上が予後不良とされている[19]。小児においては，NCI/Rome 基準（1 歳以上 10 歳未満かつ白血球数 50,000/mm^3 未満を標準リスク，10 歳以上または白血球数 50,000/mm^3 以上を高リスク）が標準的である。1 歳未満では MLL 遺伝子の再構成が約 80%にみられ，予後不良である。

細胞遺伝学的特徴[20]

細胞遺伝学的特徴では，染色体の数的異常や転座等が重要である。染色体・遺伝子異常については，予後不良の病型として，Ph 陽性，MLL 遺伝子再構成陽性，染色体数 44 本以下の低二倍体，（17；19）転座（E2A-HLF）などが，一方，予後良好の病型としては，（12；21）転座（TEL-AML1，最近は ETV6-RUNX1 と表記される）や，染色体数 51 本以上の高二倍体などがあげられてきた。次世代シークエンサーの導入等による最近の biology 研究の進歩によって，新たな予後不良の病型として ETP-ALL，IKZF1 変異，CRLF2 過剰発現，Ph 陰性にもかかわらず Ph 陽性 ALL と同様の遺伝子発現 profile をもつ Ph-like（または bcr-abl like）ALL 等があげられる。

治療反応性

小児 ALL では CR 到達までの期間が予後因子となることが多数報告され，治療開始から 4 週以内に CR に到達することが確立した予後因子とされている [17]。反応性の指標としては，1 回の MTX 髄注と 1 週間の PSL 内服後の 8 日目の末梢血の芽球数をみる PSL 反応性や，7 日目または 14 日目の骨髄の芽球割合等があり，それぞれ芽球数 1,000/mm^3 以上，芽球割合 25%以上の群を予後不良としている [20]。

CR 到達後の MRD 残存または再出現は ALL の最大の予後不良因子であり，化学療法抵抗性を表すことが知られている[21,22]。治療反応性の指標として，現在では治療開始後一定の時期（寛解導入療法後，早期強化療法後など）の MRD のレベルが最も有力とされる[23]。各研究グループからの MRD に関する臨床研究報告から，初回の寛解導入療法中および導入療法後に MRD を測定することは予後予測的な意義があり，MRD 陽性患者では B 細胞性 ALL の再発リスクと強い相関があることが示されている [22,24,25,26,27,28,29]。すなわち，MRD 陰性は DFS，OS に関する強力な予後因子であり，CR 導入療法後の MRD 陰性患者の DFS は 54%～74%であったのに対し，MRD 陽性患者の DFS は 17%～40%と，MRD 陰性患者の予後が有意に良好であった。さらに小児 ALL では，MRD にその他のパラメーター（年齢，白血球数，CNS 浸潤の有無，免疫形質，染色体，治療反応等）を加えて行ったリスク分類による治療層別化が多くの臨床研究で行われている [17]。

1.1.4. 小児 ALL の治療体系

ALL の治療は国内外の小児と成人ともに寛解導入療法，強化療法および維持療法ならびに CNS 浸潤予防により構成され，白血病細胞を根絶させるという total kill cell の治療理念に基づいた治療がなされる。国内外の ALL 診療ガイドラインに記載されている小児 ALL の治療法を Table 2 に示す。1 歳未満の乳児 ALL は，MLL 遺伝子の再構成を高率に伴うなど生物学的に特徴的な集団であること，薬剤投与量の設定や合併症対策に特別な配慮が必要であることから，世界的にも 1 歳以上とは別のプロトコールで治療されることが一般的である[6]。1 歳以上では，年齢，白血球数，免疫学的分類，染色体・遺伝子異常の種類，CNS 浸潤の有無や初期治療反応性，MRD 等の予後因子の情報を踏まえた治療が行われる[1,6,12,15,16,17]。Ph 陽性の場合は TKI が有効であり，その他の ALL とは別個のプロトコールで TKI 併用化学療法が行われる[30]。治療効果は骨髄中の芽球割合，髄外白血病の有無，血球数の回復および MRD などにより判定される[6,15,16,31]。

Table 2.　国内の ALL 診療ガイドラインにおける記載（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン，造血細胞移植ガイドライン[32]）および海外の治療実態調査（CancerMPact レポート[33]）

	国内のALL診療ガイドライン	海外の治療実態調査
初発	寛解導入療法： • プレドニゾロンまたはデキサメタゾン＋ビンクリスチン＋L-アスパラギナーゼ±アントラサイクリン 寛解後強化療法： • シクロホスファミド＋シタラビン＋メルカプトプリン • 高用量L-アスパラギナーゼ • VDパルス療法（ビンクリスチン＋デキサメタゾン） 超高リスク群[a] • 寛解後にHSCTを考慮 維持療法： • メルカプトプリン＋MTX CNS浸潤予防： • MTX	寛解導入療法： • コルチコステロイド＋ビンクリスチン＋ダウノルビシン＋シクロホスファミド＋L-アスパラギナーゼ±（シタラビン＋6-メルカプトプリン）またはリツキシマブ 寛解後強化療法： • シクロホスファミド＋デキサメタゾン＋ビンクリスチン＋ドキソルビシン＋シタラビン＋L-アスパラギナーゼ＋6-メルカプトプリン＋MTX • ダウノルビシン＋ビンクリスチン＋コルチコステロイド＋シクロホスファミド＋L-アスパラギナーゼ • シクロホスファミド＋シタラビン＋デキサメタゾン＋エトポシド＋ビンクリスチン 維持療法： • 6-メルカプトプリン＋MTX±リツキシマブ • デキサメタゾン＋6-メルカプトプリン＋MTX＋ビンクリスチン＋リツキシマブ

Table 2.　国内の ALL 診療ガイドラインにおける記載（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン，造血細胞移植ガイドライン[32]）および海外の治療実態調査（CancerMPact レポート[33]）

	国内のALL診療ガイドライン	海外の治療実態調査
		CNS浸潤予防： MTX（もしくはMTX＋デキサメタゾン＋シタラビン3剤療法またはMTX＋シタラビン2剤療法）の髄腔内投与
第1再発	中間リスク群[b] 寛解導入療法： • プレドニゾロンもしくはデキサメタゾン＋ビンクリスチン＋L-アスパラギナーゼ＋アントラサイクリンもしくは大量MTX 第2寛解到達後： • 多剤による強化療法，CNS浸潤予防治療，維持療法 • MRD陽性の場合はHSCTを考慮 高リスク群[c] • 寛解到達後にHSCTを考慮	• ブリナツモマブ • コルチコステロイド＋ビンクリスチン＋ダウノルビシン＋シクロホスファミド＋L-アスパラギナーゼ±リツキシマブ
第2再発以降	• 寛解到達後にHSCTを考慮 • CAR-T療法	• ブリナツモマブ • CAR-T療法 • イノツズマブ　オゾガマイシン
備考	Ph陽性の場合はTKIを併用	Ph陽性の場合はTKIを併用

a　Ph 陽性，t（4;11），MLL 再構成乳児，低二倍体，t（17;19），MRD 陽性，初期治療反応性不良例，初回治療による寛解導入不能例
b　BFM グループの分類による中間リスク群：再発時期が極早期の髄外単独再発，再発時期が早期の髄外単独再発および骨髄髄外複合再発，再発時期が後期の骨髄髄外複合再発および骨髄単独再発
c　BFM グループの分類による高リスク群：再発時期が極早期の骨髄髄外複合再発および骨髄単独再発，再発時期が早期の骨髄単独再発

1.1.4.1. 再発または難治性の小児 ALL の治療

小児 ALL 治療におけるゴールは治癒であり，治癒を目指すための標準療法は HSCT である。小児 ALL において第一再発後の予後は，再発時期（初発時の診断もしくは治療終了から再発までの期間），部位（骨髄単独，髄外単独，もしくは骨髄髄外複合），および免疫学的分類（T-ALL もしくは B-precursor ALL）によって異なるため，これらの因子を組み合わせて予後を予測し，治療の層別化を行う[34,35]。日本では，Table 3 に示す BFM グループの分類を採用し，第一再発 ALL のリスク分類を行うことが多い。このうち標準リスク群では化学療法のみで 70%程度の EFS 率が期待できる[32]。中間リスク群では初発 ALL 治療に対する寛解導入療法に準じた治療で 90%以上の第 2 寛解到達率が期待されるが[6]，化学療法による EFS 率は 40%前後であり，MRD 陽性の場合は HSCT が考慮される。高リスク群では化学療法による EFS 率は 10%未満と極めて不良であり，寛解到達後の HSCT が考慮される[32]。また，再寛解導入療法後の MRD の状態が予

後に影響することが報告されている[36]。さらに，第 2 再発以降や難治性でも寛解到達後の HSCT が考慮されるが，非寛解例では HSCT を行っても長期生存率は 20%未満と不良であり，HSCT 関連死亡のリスクも踏まえて治療方針を決定する。

Table 3.　第 1 再発 ALL のリスク分類 [6]

再発時期	免疫表現型：non-T			免疫表現型：T		
	髄外 単独再発	骨髄髄外 複合再発	骨髄 単独再発	髄外 単独再発	骨髄髄外 複合再発	骨髄 単独再発
極早期 初発時治療開始後＜18 カ月かつ 初発時治療終了後＜6 カ月	IR	HR	HR	IR	HR	HR
早期 初発時治療開始後≧18 カ月かつ 初発時治療終了後＜6 カ月	IR	IR	HR	IR	HR	HR
後期 初発時治療終了後≧6 カ月	SR	IR	IR	SR	HR	HR

SR：標準リスク，IR：中間リスク，HR：高リスク

1.1.5. 小児 ALL 治療におけるアンメットメディカルニーズ

ALL は小児期に発生する造血器悪性疾患の中で，最も高頻度にみられる疾患である。近年，小児 ALL に対する治療成績は向上し，長期生存率は 80%を超えるようになった。小児 ALL に対する治療成績の向上には，病態理解の進歩とそれに基づく治療法の開発，予後因子に基づく治療層別化，および支持療法の進歩によるところが大きい。

小児 ALL では，寛解導入療法，強化療法および維持療法により 95%以上が CR に至るものの，約 20%は再発し，特に早期再発例の第 2 寛解達成率は約 50%で，12 ヵ月時点の EFS 率は 10%程度と予後不良である[37]。第 2 および第 3 再発例の再寛解達成率はそれぞれ 44%および 27%と，第 2 再発以降の予後はさらに不良であり，長期生存は期待できない[38]。治癒を目指すためには同種 HSCT が必須であり，長期生存を目指すためには寛解期での移植が重要となる。また，小児の第 1 再発例において，移植前の MRD が移植後の予後と関連があることが報告されており[39]，小児の再発または難治性 ALL に対する長期生存・治癒を目指すためには，再寛解導入療法で深い寛解を得た上で寛解を維持したまま HSCT を行うことが必要不可欠である。

近年，小児の再発または難治性 ALL の新たな治療法として，日本，米国および欧州で CD3/CD19 に対する二重特異性 T 細胞誘導抗体であるブリナツモマブおよび抗 CD19 キメラ抗原受容体 T 細胞療法（CAR-T 療法：チサゲンレクルユーセル）が使用されている。小児の再発または難治性の患者を対象とした，ブリナツモマブの海外第 1/2 相試験で推奨用量の投与を受けた全患者の CR 率は 39%および OS 中央値は 7.5 ヵ月[40]，国内第 1 相試験で CR 率は 56%であったが[41]，最初の 2 サイクル以内の CR 率は 39%と依然として奏効の達成が難しい状況である[40]。同じく小児患者を対象としたチサゲンレクルユーセルの国際共同第 2 相試験において CR/CRi 率は 82%でありこれまでの治療法と比べて高い CR/CRi 率が得られているものの[42]，ブリナツモマブおよび CAR-T 療法により奏効した場合も標的分子の発現が抑制されたリンパ芽球による再発が報告されており[43,44,45]，依然として小児の再発または難治性 ALL の予後には改善の余地がある。

以上のことから，小児の再発または難治性 ALL を深い寛解に導き，寛解を維持した状態で HSCT に繋ぐためのさらなる治療選択肢が必要とされている。

1.2. イノツズマブ オゾガマイシンの概要

本剤は，CD22 抗原に特異的な抗体と強力な細胞傷害性抗腫瘍活性を持つカリケアマイシンを結合させた抗体薬物複合体である。本剤の抗体部分はヒト化 IgG4 抗 CD22 モノクローナル抗体（G544）であり，ヒト CD22 を特異的に認識する。この G544 は，IgG4 のアイソタイプであるため，補体依存性細胞傷害や抗体依存性細胞介在細胞傷害作用といったエフェクター機能活性化能を有しない。CD22 抗原は成熟 B リンパ球では正常細胞および腫瘍細胞の両方に発現している。一方，リンパ系前駆細胞や記憶 B 細胞は CD22 抗原を発現していないことから，本剤投与による長期免疫機能に及ぼす影響は限られたものになると推測される。

本剤は，G544 が CD22 抗原に特異的に結合し，その後の内在化によってカリケアマイシンを腫瘍細胞内に確実に送達することにより効果を発揮する。カリケアマイシンは DNA の副溝（minor groove）に結合する天然の細胞傷害性化合物であり，2 本鎖 DNA を切断することにより細胞死を引き起こし，従来の細胞傷害性化学療法薬に比べて極めて効果が強い。カリケアマイシンは標的抗原を持つ腫瘍細胞に対して効果を発揮し，標的抗原を持たない正常組織への曝露は最小限に抑えられるため，本剤は優れた治療係数を示すと考えられる。

1.3. 小児に対する臨床開発

本剤は，成人の再発または難治性の ALL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（B1931022）の結果から，CR+CRi 率，MRD 陰性率，寛解持続期間，無増悪生存期間，HSCT 施行率および患者報告アウトカム（身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退）について対照群（治験担当医師が選択した標準化学療法群）と比較して改善が認められ，OS 延長の傾向も認められた。B1931022 試験を主要な試験成績として，本邦では成人に対する「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を適応症として 2018 年に承認された。

本剤は成人の CD22 陽性の再発または難治性の ALL に対して良好な成績を示したものの，日本人の小児 ALL に対して本剤を評価した試験はなかったことから，小児の再発または難治性の ALL を対象とした本剤の忍容性，安全性および臨床推奨用量を投与した際の PK に成人と大きな差が認められないことを示すことで，小児においても成人と同様の有効性が期待できると考え，INO-Ped-ALL-1 試験を医師主導治験として実施した。また，小児 ALL の臨床推奨用量における本剤の有効性および安全性に関するデータについては，欧州で実施された ITCC-059 試験の結果を用いて評価した。

本邦では，1 歳から 17 歳までの日本人の再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者に対し，本剤の安全性，忍容性，PK および予備的有効性を評価する非無作為化，非盲検，多施設，国内第 1 相試験（INO-Ped-ALL-1 試験，医師主導治験）が 2018 年 10 月から 2020 年 9 月にかけて実施され，6 例が本剤の投与を受けた。本剤の安全性，忍容性，PK および予備的有効性を検討し，臨床推奨用量は成人の用量と同一である 1.8 mg/m^2/cycle であると結論付けた。注意すべき有害事象として VOD/SOS が認められたものの，忍容性は良好であることが示唆された。また，小児 ALL 患者での PK プロファイルが確認され，ADA が陽性の患者は認められなかった。予備

的有効性に関しては，高い完全寛解（CR+CRi）率（83.33%）と，完全寛解例における高い MRD 陰性率（60.00%）が得られた。

海外では，欧州において 1 歳から 17 歳までの再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者に対し，本剤の安全性，忍容性，PK および有効性を評価する単群，非盲検，多施設共同，海外第 1/2 相試験（ITCC-059 試験：EudraCT Number: 2016-000227-71，医師主導治験）が欧州の小児臨床試験計画（Pediatric Investigation Plan）の一環として実施され，Stratum 1A で 25 例，第 2 相パートで 28 例が本剤の単剤投与を受けた。Stratum 1A において，本剤の忍容性・安全性，PK および予備的な有効性が確認され，成人と同様の有効性および PK が認められ，小児患者で特有の安全性所見は認められなかったことから，本剤の RP2D は成人と同一の 1.8 mg/m^2/cycle と決定された。第 2 相パートにおいて，本剤の完全寛解（CR＋CRp＋CRi）率は 78.6%（95% CI 59.0%-91.7%）であり，帰無仮説の 30%を大幅に上回り，片側 p 値<0.0001 であることが示され，主要目的が達成された。また，完全寛解を達成した 22 例全例に MRD 陰性が認められた。本剤の安全性プロファイルは許容範囲であり，管理可能であった。小児患者においても成人と同様に VOD/SOS を含む肝障害が注目すべき有害事象であり，小児患者で特有の安全性所見は認められなかったことから，本剤が再発または難治の小児 ALL 患者にとって良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していると考えられた。

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

1.3.1. 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを以下に示す。1.3 項に示した 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験，ITCC-059 試験）を評価資料とした。主にこれら 2 試験の試験成績から本剤の再発または難治性の小児 ALL 患者に対する有効性および安全性を評価し，効能又は効果（案），用法及び用量（案），および関連する注意（案）を設定した。

Table 4.　臨床データパッケージ

試験番号	試験名	被験者数	評価項目	評価／参考	実施状況（カットオフ日）
日本人の再発または難治性の小児 ALL 患者を対象とした国内臨床試験					
INO-Ped-ALL-1	日本における再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの第 1 相試験	日本人小児患者 6 例	安全性 PK 予備的有効性	評価	完了（2021 年 2 月 8 日）
外国人の再発または難治性の小児 ALL 患者を対象とした海外臨床試験					

Table 4.　　臨床データパッケージ

試験番号	試験名	被験者数	評価項目	評価／参考	実施状況（カットオフ日）
ITCC-059	再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシン単独投与または他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による第1/2相試験	外国人小児患者 第 1 相：25 例 第 2 相：28 例 （Stratum 1 の単剤パート）	有効性 安全性 PK	評価	実施中 2022 年 9 月 30 日（Stratum 1A），2022 年 10 月 7 日（第 2 相パート
統合解析					
PMAR-1490	小児 ALL 患者におけるイノツズマブ オゾガマイシンの母集団 PK 解析	-	PK	参考	-

ALL：急性リンパ性白血病，PK：薬物動態

1.3.2. 効能又は効果（案）および用法及び用量（案）

1.3 項に示した 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験，ITCC-059 試験）の試験成績を評価資料とし，以下に示す効能又は効果（案）および用法及び用量（案）にて承認申請を行う。

Table 5.　　本剤の効能又は効果（案）および用法及び用量（案）

効能又は効果（案） （現行の効能又は効果から変更なし）	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
用法及び用量（案） （現行の用法及び用量から取消し線部分を削除し，下線部分を追加）	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 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

1.4. 規制当局の助言

1.4.1. 規制当局による助言

1.4.1.1. 医薬品[redacted]相談

[redacted]に関して，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]による医薬品[redacted]相談が実施された（薬機審長発第[redacted]号）。その結果，[redacted]は可能との医薬品医療機器総合機構（PMDA）の意見を得た。また，[redacted]について合意を得た。

1.4.1.2. 医薬品[redacted]相談

[redacted]に先立ち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（オーファン）を実施した（薬機審長発第[redacted]号）。その結果，[redacted]ことは可能との意見を得た。

1.4.2. 外国での承認・審査状況

ITCC-059 試験は，European Medicines Agency（EMA）で承認された本剤の Paediatric Investigation Plan（PIP）（EMEA-001429-PIP01-13-M06）において，再発または難治性の小児 ALL 患者を対象に，本剤を単剤および併用投与したときの至適用量を検討し，RP2D における有効性，安全性および忍容性を評価することを目的として計画された。欧州の Article 46 of the Paediatric Regulation に従い，ITCC-059 試験の中間治験総括報告書を 20[redacted]年[redacted]月に EMA に提出した。また，添付文書改訂のための Type 2 variation を 2023 年 6 月に EMA に提出している。

米国においても，ITCC-059 試験の中間治験総括報告書と共に添付文書改訂のための Prior Approval Supplement を 2023 年 6 月に提出した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本邦における 2017 年 4 月の初回申請時から，本剤の生物薬剤学に関する新たな情報は得られていない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本項では，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する本剤の一変申請にあたり，本邦における 2017 年 4 月の初回申請時から新たに得られた，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）の結果を中心に記述する。また，これら 2 試験から得られた小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤を点滴静脈内投与したときの PK データを成人患者のデータセットに統合したデータセットを用いて，既に構築した本剤の成人患者における母集団 PK モデル（初回申請資料 M5.3.3.5 項）を更新することで，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者における本剤の PK を説明する母集団 PK モデルを再構築した結果も併せて記述する。

3.1. INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の結果および比較

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした国内医師主導治験（INO-Ped-ALL-1 試験，M2.7.2.2.1 項）および海外医師主導治験（ITCC-059 試験，M2.7.2.2.2 項）から得られた本剤の血清中濃度の要約をそれぞれ Table 6 および Table 7 に示す。本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで投与した INO-Ped-ALL-1 試験の PK 解析対象集団において，第 3 サイクルから第 4 サイクルで血清中トラフ濃度の明らかな上昇傾向は認められなかったことから，本剤の血清中曝露量は第 4 サイクルまでに定常状態に達することが示唆された。ITCC-059 試験の PK 解析対象集団において，Stratum 1A および第 2 相パートで本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の血清中濃度は概して同様であり，本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与後の本剤の血清中濃度は，本剤 1.4 mg/m^2/cycle 分割投与後と比べて，おおむね用量の増加に伴った上昇傾向が認められた。

なお，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験ともに，非結合カリケアマイシンの血清中濃度は，すべての患者のすべての検体採取時点において LLOQ 未満であった（M2.7.2.2.1.2 項および M2.7.2.2.2.2 項）。また，ADA 評価用血清試料についても，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験ともに，本剤点滴静脈内投与後に本剤に対する ADA 陽性が認められた患者は確認されなかった（M2.7.2.4.1 項）。

Table 6.　規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の要約：INO-Ped-ALL-1 試験

Cycle Day	Dose at Day 1 (mg/m^2)	Nominal Time Post-dose	N	NALQ	Mean (SD)	%CV (%)	Median (Min, Max)
Cycle 1 Day 1	0.8	0H	5	0	NC	NC	NC
		1H	5	5	330 (79.0)	24.0	351 (198, 411)
		6H	5	5	106 (33.6)	31.7	118 (48.9, 134)
Cycle 1 Day 4	0.8	72H	5	5	8.53 (3.77)	44.2	8.97 (2.71, 13.1)
Cycle 1 Day 8	0.8	0H	6	5	3.87 (2.70)	69.9	4.38 (0.00, 7.55)
		1H	6	6	219 (78.7)	36.0	208 (106, 334)
Cycle 1 Day 15	0.8	0H	6	6	20.6 (18.2)	88.3	12.6 (5.26, 46.0)
		1H	6	6	183 (66.4)	36.3	176 (102, 304)
Cycle 2 Day 1	0.5	0H	4	4	29.8 (23.7)	79.7	25.2 (6.40, 62.2)
		1H	3	3	201 (73.1)	36.4	190 (134, 279)
	0.8	0H	1	0	NC	NC	NC
		1H	1	1	-	-	- (279, 279)
Cycle 3 Day 1	0.5	0H	2	2	-	-	- (11.2, 64.4)
	0.8	0H	1	1	-	-	- (5.77, 5.77)
Cycle 4 Day 1	0.5	0H	1	1	-	-	- (54.4, 54.4)

Source: M5.3.3.2.1 Study INO-Ped-ALL-1 Table 14.4.4.1.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero. The lower limit of quantification was 1.00 ng/mL.
Note: Only Min and Max are displayed if N=1 or 2.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; H=hour(s); Max=maximum; Min=minimum; N=number of observations (non-missing concentrations); NALQ=number of observations above lower limit of quantification; NC=not calculated; SD=standard deviation.

Table 7.　規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の要約：ITCC-059 試験

Cycle Day	Nominal Time Post-dose	Stratum 1A				Phase 2	
		1.4 mg/m²/cycle N=12		1.8 mg/m²/cycle N=13		1.8 mg/m²/cycle N=28	
		n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cycle 1 Day 1	0H	12	0.0 (-)	13	0.0 (-)	25	1.9 (500)
	2H	12	157.7 (56)	13	163.2 (60)	24	173.2 (61)
	4H	12	118.8 (57)	11	136.4 (74)	26	124.3 (62)
Cycle 1 Day 8	0H	11	11.0 (86)	10	21.9 (219)	25	11.0 (197)
Cycle 1 Day 15	0H	11	34.2 (97)	11	26.1 (107)	25	28.7 (92)
	2H	11	208.4 (42)	10	256.8 (29)	25	257.8 (36)
	4H	11	218.6 (55)	10	230.0 (39)	23	239.4 (38)
Cycle 1 Day 22	0H	11	57.5 (94)	10	51.9 (71)	23	52.1 (66)
Cycle 2 Day 1	2H	9	226.9 (44)	5	275.4 (31)	14	301.2 (33)
	4H	9	226.6 (27)	5	277.6 (23)	15	273.5 (26)
Cycle 2 Day 8	0H	9	62.6 (58)	5	87.6 (57)	14	77.5 (47)
Cycle 2 Day 15	0H	8	87.3 (49)	5	106.1 (25)	14	102.0 (41)
	2H	8	290.6 (15)	4	324.8 (5)	14	352.2 (25)
	4H	8	287.1 (27)	5	342.0 (17)	14	337.6 (31)
Cycle 2 Day 28	0H	8	56.0 (50)	5	72.7 (40)	13	79.3 (27)
Cycle 3 Day 1	2H	3	277.0 (9)	1	266.0 (-)	5	296.4 (35)
	4H	3	235.0 (7)	1	293.0 (-)	5	293.2 (37)
Cycle 3 Day 8	0H	3	94.3 (67)	1	106.0 (-)	6	93.5 (21)
Cycle 3 Day 15	0H	3	112.5 (47)	1	135.0 (-)	6	121.2 (42)
Cycle 3 Day 28	0H	3	84.0 (30)	0	- (-)	5	74.9 (28)

Source: M5.3.3.2.2 Study ITCC-059 Table 14.4.4.1.1.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero. The lower limit of quantification was 1.00 ng/mL.
Note: Individual concentrations are displayed if n = 1 or 2.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; H=hour(s); N=number of patients in PK analysis set; n=number of observations (non-missing concentrations).

成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）および小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）において，本剤 1.8 mg/m²/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の血清中濃度の比較を Table 8 に示す。外国人および日本人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤 1.8 mg/m²/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の血清中濃度は，外国人および日本人成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤を同一の投与レジメンで点滴静脈内投与した B1931022 試験で得られた全体集団における本剤の血清中濃度と比べて，明確な差異は認められなかった。したがって，本剤 1.8 mg/m²/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の PK は，小児 ALL 患者と成人 ALL 患者集団間で類似しており，その傾向は外国人と日本人集団間で同様であることが示唆された（M2.7.2.3.1 項）。

Table 8.　本剤 1.8 mg/m²/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の比較：B1931022 試験，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験

Cycle Day	Nominal Time Post-dose	B1931022 in Adults		INO-Ped-ALL-1 in Pediatrics		ITCC-059 Phase 2 in Pediatrics	
		Overall (N = 162)		Japanese (N = 6)		Non-Japanese (N = 28)	
		n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cycle 1 Day 1	0H	-	- (-)	-	- (-)	-	- (-)
	1H	128	211 (110)	5	330 (24)	-	- (-)
	2H	145	160 (52)	-	- (-)	24	173 (61)
	4H	145	104 (57)	-	- (-)	26	124 (62)
Cycle 1 Day 4	72H	84	10.6 (124)	5	8.53 (44)	-	- (-)
Cycle 1 Day 8	0H	151	6.84 (276)	6	3.87 (70)	25	11.0 (197)
	1H	126	194 (117)	6	219 (36)	-	- (-)
Cycle 1 Day 15	0H	147	21.3 (168)	6	20.6 (88)	25	28.7 (92)
	1H	117	170 (46)	6	183 (36)	-	- (-)
Cycle 2 Day 1	0H	122	32.0 (147)	5	23.8 (103)	-	- (-)
	1H	107	224 (53)	4	221 (32)	-	- (-)
	2H	113	250 (41)	-	- (-)	14	301 (33)
Cycle 2 Day 8	0H	115	61.9 (77)	-	- (-)	14	77.5 (47)
Cycle 4 Day 1	0H	46	57.9 (51)	1	54.4	-	- (-)

Only concentration data collected at the same time points in at least 2 studies were shown.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero. The lower limit of quantification was 1.00 ng/mL.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; H=hour(s); N=number of patients in PK analysis set; n=number of observations (non-missing concentrations).

3.2. 母集団薬物動態解析

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験から得られた小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤を点滴静脈内投与したときの PK データを成人患者のデータセットに統合したデータセットを用いて，既に構築した本剤の成人患者における母集団 PK モデル（初回申請資料 M5.3.3.5 項）を更新することで，小児 ALL 患者における本剤の PK を説明する母集団 PK モデルを再構築した（M2.7.2.3.2 項）。本母集団 PK 解析の主な目的を以下に示す。なお，本母集団 PK 解析の詳細は，母集団モデリング解析報告書（M5.3.4.2.1 項）を参照のこと。

- 小児 ALL 患者における本剤の PK を説明する母集団 PK モデルを構築する。
- 小児 ALL 患者と成人 ALL 患者集団間の本剤の PK を比較する。
- 小児 ALL 患者における本剤の PK に影響を及ぼす重要な予測因子を評価する。

本母集団 PK 解析を，小児および成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者および NHL 患者を対象とした臨床試験 13 試験の 824 例から得られた統合データを基に実施した結果，以下の結論が得られた。

- 小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者における本剤の PK は，線形 CL と時間依存性 CL を含む 2-コンパートメントモデルによって適切に記述され，成人の再発または難

治性の CD22 陽性 ALL 患者同様に BLSTPB が k_{des} に，BBSA が CL_1，CL_2 および V_1 に対する統計的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。

- Patient Type（NHL 患者，成人 ALL 患者および小児 ALL 患者のいずれか）が k_{des} に対する統計的に有意な共変量としてモデルに組み込まれた。ただし，異なる Patient Type での k_{des} の代表値からの変化の程度や CL_2 は総 CL の構成成分の一部であることから，Patient Type（特に小児 ALL 患者および成人 ALL 患者）は本剤の治療期間を通して本剤の体内動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす共変量ではない。

- 本母集団 PK モデルにより，小児および成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者集団間における本剤の PK は類似していることが示され，PK の観点から両集団に対して同一の用法・用量を設定することを支持した。

3.3. 臨床薬理の要約および結論

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する一変申請で提出する本剤の臨床薬理に関するデータの要約および結論は，以下のとおりである。

- 小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）において，本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の PK プロファイルは，外国人と日本人集団間で類似していることが確認された。

- 小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）において，本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの本剤の PK プロファイルは，成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者における既知の本剤の PK プロファイルと類似していることが確認された。

- 上述した 2 つの所見はいずれも，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験データを成人患者のデータセットに統合したデータセットを用いて更新した本剤の母集団 PK モデルおよびそのシミュレーション結果からも支持された。

- 小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）において，本剤点滴静脈内投与後に本剤に対する ADA 陽性が認められた患者は確認されなかったことから，成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者と同様に ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

- 以上より，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する本剤の投与レジメンとして，成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する承認用法・用量と同じ本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンを本一変申請に係る申請用法・用量（案）とすることは，PK および免疫原性の観点から妥当である。

4. 有効性の概括評価

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者における本剤の有効性データとして，日本人患者が参加した国内試験である INO-Ped-ALL-1 試験のデータ，および欧州で実施された外国試験である ITCC-059 試験のデータを示した。

4.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験

4.1.1. 試験デザイン

INO-Ped-ALL-1 試験は，1 歳以上 17 歳以下の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象に，本剤を投与した際の安全性，忍容性，PK プロファイルおよび予備的有効性を検討する非無作為化，非盲検，多施設第 1 相試験として実施された。主な選択基準は，再発または難治性の CD22 陽性（形態学的に評価した骨髄中の芽球が 5%以上）ALL の患者，または再発または難治性の CD22 陽性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であった（M2.7.3.1.2.1 項）。

4.1.1.1. 治験薬の投与方法

本剤は 1 時間±15 分かけて点滴静脈内投与した。

本治験で設定した用量レベルは計 3 レベルであり，用量レベル 1 が開始用量で成人承認用量と同用量であり，用量レベル–1 と用量レベル–2 は用量レベル 1 よりも低用量であった。用量レベル–1 は用量レベル 1 の 80%の用量であり，用量レベル–2 は用量レベル–1 の 80%の用量であった。用量レベル 1 では，小児 ALL 患者に本剤を 1 サイクルあたり 1.8 mg/m^2 の用量で分割投与した。第 1 サイクルは 21 日間（CR または CRi を達成した場合，または毒性からの回復を待つために最長 28 日間までの延長が可能であった），第 2 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし，Day 1 に 0.8 mg/m^2（CR または CRi を達成した場合は 0.5 mg/m^2），Day 8 と Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与した。また，各サイクルの開始基準に合致しない場合は第 1 サイクルと第 2 サイクル以降ともに 56 日間まで延長可能であった。

本治験では，用量レベル 1 の評価期間において DLT の発現がなかったことから用量レベル 1 のみでの検討となった。

4.1.1.2. 有効性の評価項目

INO-Ped-ALL-1 試験における有効性の評価項目について，主要評価項目は設定せず，副次評価項目を，完全寛解率（CR+CRi 率），CR または CRi を達成した患者における MRD 陰性率，OS とした。また，最良効果，HSCT 施行後の OS，非再発死亡についても評価することとした。

完全寛解率（CR+CRi 率）は，CR または CRi を達成した治験参加者数を合算したものを Per protocl 集団の治験参加者数で除したものとした（Per protocol 集団の定義は 4.1.2.1 項に示した）。CR は骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失に基づく白血病の消失，および ANC 1,000/μL 以上かつ血小板数 100,000/μL 以上による造血能の回復と定義した。また，髄外病変が消失している必要があることとした。CRi は ANC 1,000/μL 未満および/または血小板数 100,000/μL 未満の CR と定義した。

MRD は，有核細胞 10^4 個あたりに検出される腫瘍細胞が 1 個未満の場合を MRD 陰性と定義した。MRD 陰性となった治験参加者数を，最良効果として CR または CRi を達成した治験参加者数で除したものを MRD 陰性率とした。

OS は，治験薬の投与開始日から原因を問わない死亡日までと定義した。最後の調査で生存が確認された治験参加者の OS は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

HSCT 施行後の OS は，HSCT 実施日から原因を問わない死亡日までと定義した。最後の調査で生存が確認された治験参加者の OS は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

非再発死亡までの期間は，寛解前の原疾患による死亡および再発死亡を競合リスクとして，治験薬の投与開始日から原疾患以外の理由による死亡日までと定義した。最後の調査で生存が確認された治験参加者は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

有効性の評価項目の詳細は M2.7.3.1.3.2 項に示した。

4.1.2. 統計解析方法と解析対象集団

4.1.2.1. 解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は，Per protocol 集団であり，以下のように定義した。その他の解析対象集団の定義は M2.7.3.1.3.3.1.2 項に記載した。

Per Protocol 集団
Per Protocol 集団は，以下の基準をすべて満たす治験参加者の集団とした。

1. 治験薬が少なくとも 1 回投与された
2. 重大な治験実施計画書からの逸脱がない。重大な逸脱には主な選択・除外基準の違反や，生命を脅かす投薬過誤等を含む
3. ベースライン時の疾患の評価が適切に行われた

4.1.2.2. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は，本治験の統計解析報告書および M2.7.3.1.3.3 項に示した。

本治験では 3 用量を標準的な 3+3 デザインにて実施する計画であった。症例数は DLT の発現例数により異なるが，各用量 6 例，最大 18 例が本治験に組み入れられることとした（患者の補完がない場合）。

完全寛解率（CR+CRi 率）

CR+CRi 率の解析は Per Protocol 集団を対象とした。CR+CRi 率の定義は 4.1.1.2 項に示した。

最良効果判定として CR+CRi 率，CR 率，CRi 率の点推定値およびその 95% CI を算出した。CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。さらに，治験薬投与開始日から CR または CRi を最初に達成したサイクル数の頻度を算出した。また，CR または CRi 達成例において，治験薬投与開始日から CR または CRi を最初に達成した日までの日数の要約統計量を算出した。サイクル毎

に各判定（CR，CRi，部分寛解，抵抗性，CR または CRi 後の再発，病勢進行，形成不全中の死亡，判定不能）の例数と割合を算出した。

完全寛解を達成した患者における MRD

Per Protocol 集団を対象とし，最良効果として CR または CRi を達成した治験参加者に対し解析を行った。MRD 陰性の定義は 4.1.1.2 項に示した。

最良効果で CR または CRi を達成した治験参加者における MRD 陰性率を算出した。MRD 陰性率の点推定値およびその 95% CI を算出した。CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。

全生存期間（OS）

OS の解析は Per Protocol 集団を対象とした。OS の定義は 4.1.1.2 項に示した。

生存曲線を Kaplan-Meier 法により作図した。また，OS の中央値を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS の中央値の 95% CI の推定には Brookmeyer and Crowley 法を用いた。さらに，180 日時点の生存率を推定した。時点生存率の 95% CI の推定には二重対数変換に基づく方法を用いた。

4.1.3. 治験参加者の内訳

本治験の用量レベル 1 の評価期間において，DLT の発現がなかったことから用量レベル 1 のみでの検討となった。

登録例 7 例のうち，完了例が 5 例，不適格例が 1 例であった。死亡による中止例が 1 例であった。死亡した 1 例の中止理由は，有効性の欠如（効果不十分）であった（M2.7.3.2.1.1.2 項）。

4.1.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

本治験では 7 例を登録し，そのうち，Per Protocol 集団は 6 例（85.7%）であった。なお，安全性解析対象集団，最大の解析対象集団，DLT 評価対象集団，PK 解析対象集団，免疫原性解析対象集団のいずれの解析対象集団も同様に 6 例であった（M2.7.3 項 Table 3）。

Per Protocol 集団，安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団および PK 解析対象集団における，ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性を Table 9 に示した。

年齢は，2 歳以上 12 歳未満が 5 例（83.3%），12 歳以上が 1 例（16.7%）であった。性別は，男女ともに 3 例（50.0%）であった。原疾患は，B-ALL/LBL(ETV6-RUNX1)および B-ALL/LBL(KMT2A)がそれぞれ 1 例（16.7%），B-ALL/LBL(NOS)および Hyperdiploid B-ALL/LBL がそれぞれ 2 例（33.3%）であった。Ph+ALL［t（9;22）］はいなかった。再発・難治の種類は，第 1 再発が 3 例（50.0%），第 2 再発が 2 例（33.3%），その他が 1 例（16.7%）であった。難治性の患者はいなかった。過去の HSCT の有無は，有が 2 例（33.3%），無が 4 例（66.7%）であった。初回寛解の持続期間は，12 ヵ月未満が 1 例（16.7%），12 ヵ月以上が 5 例（83.3%）であった。

Table 9.　人口統計学的および他の基準値の特性（Per Protocol 集団，安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団，PK 解析対象集団）：INO-Ped-ALL-1 試験

Categoly		N	(%)
Analysis Set		6	
Sex	Male	3	50.0
	Female	3	50.0
Age (Years)	N	6	
	Mean±SD	8.0±5.59	
	Median	7.5	
	Min～Max	2～17	
Age (Years)	<2	0	0.0
	>=2-<12	5	83.3
	>=12	1	16.7
BSA (m^2)	N	6	
	Mean±SD	0.922±0.3714	
	Median	0.915	
	Min～Max	0.47～1.53	
Height (cm)	N	6	
	Mean±SD	119.7±27.75	
	Median	124.0	
	Min～Max	85～159	
Weight (kg)	N	6	
	Mean±SD	26.23±15.312	
	Median	24.50	
	Min～Max	9.3～53.0	
BMI (kg/m^2)	N	6	
	Mean±SD	16.898±3.3287	
	Median	17.755	
	Min～Max	12.87～20.96	
Primary Diagnosis	B-ALL/LBL(ETV6-RUNX1)	1	16.7
	B-ALL/LBL(KMT2A)	1	16.7
	B-ALL/LBL(NOS)	2	33.3
	Hyperdiploid B-ALL/LBL	2	33.3
Disease Duration (Months)	N	6	
	Mean±SD	3.3±4.41	
	Median	2.0	
	Min～Max	0～12	
Allergic disease	Yes	1	16.7
	No	5	83.3
Cardiac Function Evaluation	Normal	6	100.0
	Abnormal	0	0.0
	Unevaluable	0	0.0
	Unknown	0	0.0
Type of Relapse / Refractory	Induction Failure	0	0.0
	First Relapse	3	50.0
	Second Relapse	2	33.3
	Other	1	16.7
Prior HSCT	Yes	2	33.3
	No	4	66.7
Prior radiation for primary diagnosis	Yes	0	0.0
	No	6	100.0

Table 9.　人口統計学的および他の基準値の特性（Per Protocol 集団，安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団，PK 解析対象集団）：INO-Ped-ALL-1 試験

Categoly		N	(%)
Lansky/Karnofsky performance status	>=80	3	50.0
	70-50	3	50.0
	<=40	0	0.0
CD22	>=90%	3	50.0
	>=70%-<90%	1	16.7
	<70%	2	33.3
LVEF (%)	N	6	
	Mean±SD	65.87±4.320	
	Median	66.00	
	Min～Max	61.0～73.0	
WBC (/μL)	N	6	
	Mean±SD	3303.3±2265.75	
	Median	3035.0	
	Min～Max	1020～7500	
Peripheral Blast Count (/μL)	N	6	
	Mean±SD	619.93±775.115	
	Median	255.68	
	Min～Max	0.0～1612.8	
Peripheral Blast Count (/μL)	0	1	16.7
	>0- 1,000	3	50.0
	>1,000- 5,000	2	33.3
	>5,000- 10,000	0	0.0
	>10,000	0	0.0
Bone Marrow Blasts	<50%	2	33.3
	>=50%	4	66.7
Duration of first remission (Months)	N	6	
	Mean±SD	25.7±15.55	
	Median	23.0	
	Min～Max	4～46	
Duration of first remission	<12 months	1	16.7
	>=12 months	5	83.3
t (9;22)	Yes	0	0.0
	No	6	100.0
t (4;11)	Yes	1	16.7
	No	5	83.3
Hypodiploidy	Yes	0	0.0
	No	6	100.0
Hyperdiploidy	Yes	2	33.3
	No	4	66.7

Source：INO-Ped-ALL-1 試験 総括報告書（M5.3.5.2.1）表 11-2 より一部抜粋

4.1.5. 有効性の結果

4.1.5.1. 完全寛解率（CR+CRi 率）

Per Protocol 集団における，全治療期間の完全寛解に関する解析の結果，CR または CRi を達成した治験参加者数は 5 例であり，CR+CRi 率は 83.33%（95% CI: 35.88%, 99.58%）であった。内

訳は，CR が 4 例（66.67%），CRi が 1 例（16.67%）であった。また，この 5 例は，第 1 サイクル終了時点に CR または CRi と判定された（M2.7.3 項 Table 7）。

4.1.5.2. CR または CRi までの時間

Per Protocol 集団で CR または CRi を達成した 5 例において，CR または CRi までの時間の平均値（標準偏差）は 25.8 日（10.47 日），中央値は 21.0 日，最小値は 18 日，最大値は 44 日であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.1 項）。

4.1.5.3. 最良効果

Per Protocol 集団における最良効果の解析の結果，CR または CRi 以外の効果判定であった 1 例の最良効果は，Resistant disease であり，第 1 サイクル終了時点で判定された。なお，この 1 例は第 3 サイクル終了時点で Progressive disease と判定された（M2.7.3.2.1.1.6.2 項）。

4.1.5.4. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率

Per Protocol 集団における全治療期間の MRD 陰性率に関する解析の結果，CR または CRi を達成した 5 例のうち，MRD 陰性は 3 例であり，MRD 陰性率は 60.00%（95% CI: 14.66%, 94.73%）であった。サイクル別では，第 2 サイクル終了時点に 2 例，第 3 サイクル終了時点に 2 例，第 4 サイクル終了時点に 1 例が MRD 陰性と判定された。なお，1 例が第 1 サイクルの MRD が不検であったため，第 1 サイクル終了時点の MRD 評価可能例は 4 例であった（M2.7.3.2.1.1.6.3 項）。

4.1.5.5. 全生存期間（OS）

Per Protocol 集団における OS に関する解析の結果，180 日時点での生存率は，83.3%（95% CI: 27.3%, 97.5%）であった。死亡例は 1 例であり，OS の 75 パーセンタイル値，中央値，25 パーセンタイル値はいずれも未達であった（M2.7.3 項 Table 9）。

4.1.5.6. HSCT 施行患者における全生存期間（OS）

HSCT施行治験参加者（3例）に死亡例はおらず，180日時点での生存率は100.0%（95% CI: 100.0%, 100.0%）であった。OSの75パーセンタイル値，中央値，25パーセンタイル値はいずれも未達であった（M2.7.3.2.1.1.6.5項）。

4.1.5.7. 非再発死亡

Per Protocol 集団における非再発死亡までの期間に関する解析の結果，試験期間を通して非再発死亡イベントは認められず，180 日時点での非再発死亡の累積発生率は 0.0%（95% CI: NE）であった（M2.7.3.2.1.1.6.6 項）。

4.1.5.8. HSCT 施行率

治験薬投与後，HSCT に移行した治験参加者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。HSCT の前処置として，3 例中 3 例（100.0%）が骨髄破壊的処置を受けた（M2.7.3 項 Table 10）。

4.2. ITCC-059（WI203581）試験

4.2.1. 試験デザイン

ITCC-059 試験は，再発または難治性の BCP-ALL 患者を対象とし，第 1 相コホートの用量漸増パートとして単剤療法（Stratum 1A）または化学療法との併用療法（Stratum 1B）のいずれかとして本剤を静脈内投与するときの推奨用量を決定すること，第 2 相コホートとして単剤療法として決定した本剤の RP2D の有効性，安全性および忍容性を評価することを目的として実施された。主な選択基準は同種 HSCT 後の第 1 再発の BCP-ALL，第 2 再発以降または難治性の BCP-ALL，またはその他の難治性の要件（初回診断の後に 2 種類以上の前治療レジメンで寛解に至らず導入に失敗した者，または第 1 再発の後に 1 種類の再寛解導入レジメンで寛解に至らなかった者と定義）を満たす患者であった（M2.7.3.1.2.2 項）。

本項では，Stratum 1 の単剤パートである Stratum 1A および第 2 相コホートのデータを示した。

4.2.1.1. 治験薬の投与方法

本剤は 60 ± 15 分かけて点滴静脈内投与した。

Stratum 1A では，本剤の開始用量は，Day 1 に 0.6 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2 を投与する，1 サイクルあたり 1.4 mg/m^2 の用量での分割投与であった。第 1 サイクルは 22 日間（寛解および毒性からの回復に応じ，最長 42 日間までの延長が可能であった），第 2 サイクル以降は 28 日間（同様に最長 42 日間の延長が可能であった）を 1 サイクルとした。第 1 サイクル終了時，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者では，負荷投与の必要がないことから，次サイクル以降，Day 1 の本剤用量を減量した。単剤の RP2D を確立するため Stratum 1A では，Rolling-6 デザインに従って 1 サイクルあたり 1.8 mg/m^2 へ用量漸増を行い，この用量を単剤投与時の RP2D と決定した。

第 2 相コホートでは，RP2D（1 サイクルあたり 1.8 mg/m^2 の分割投与）を投与した（M2.7.3.1.2.2.2 項）。

4.2.1.2. 有効性の評価項目

ITCC-059 試験における有効性の評価項目は以下の通りであった。

<u>主要評価項目</u>

第 2 相コホートにおける本剤の全治療期間の最良効果としての完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）とした。

<u>副次評価項目</u>

Stratum 1A の第 1 サイクル終了時，本剤全治療期間，および第 2 相コホートの第 1 サイクル終了時の完全寛解率（CR+CRp+CRi 率），MRD 陰性率，DoR，本剤投与後の HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率，EFS，OS，非寛解または再発の累積発生率とした。

なお，本治験における非再発死亡の累積発生率は安全性評価項目として評価した。詳細は M2.7.4.2.1.2.2.1 項に示した。

完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）は，第 1 サイクル終了時，および本剤全治療期間の最良効果として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者の割合と定義した。CR は循環血中の芽球または髄外疾患の所見，脾腫，リンパ節腫脹，皮膚/歯肉への浸潤，精巣腫瘤などが認められず，CNS1 の状態であること，骨髄中の芽球が 5%未満（M1 骨髄）であること，および血小板数 50,000/μL 超で輸血に依存していないこと，および ANC 500/μL 超であることと定義した。CRp は，循環血中の芽球や髄外疾患の所見がなく，骨髄中の芽球が 5%未満（M1 骨髄）および ANC 500/μL 超で，血小板数 50,000/μL 以下であることと定義した。CRi は，循環血中の芽球や髄外疾患の所見がなく，骨髄中の芽球が 5%未満（M1 骨髄）および ANC 500/μL 以下および/または血小板数 50,000/μL 以下であることと定義した。（M2.7.3.1.3.2.2.1 項）。

完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率は，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者のうち，第 1 サイクル終了時に MRD 陰性（MRD レベルが 1×10^{-4} 未満を MRD 完全奏効と定義）となった患者の割合，および本剤投与期間における最良効果として MRD 陰性となった患者の割合と定義した（M2.7.3.1.3.2.2.2 項）。

DoR は，治験薬投与開始後に CR，CRp または CRi を達成してから，再発または死亡が記録されるまでの期間と定義した。イベントが確認されなかった治験参加者は，最後の疾患評価日で打ち切りとした（M2.7.3.1.3.2.2.3 項）。

EFS は，治験薬投与開始から最初のイベント［CR，CRp または CRi 未達成（Day 0 のイベントとして計算），再発，原因を問わない死亡および二次悪性腫瘍を含む］までの期間と定義した。イベントが確認されなかった治験参加者は，最後の疾患評価日で打ち切りとした。治験薬投与後の疾患評価がない場合，初回投与日で打ち切りとした（M2.7.3.1.3.2.2.4 項）。

OS は，治験薬投与開始から原因を問わない死亡までの期間と定義した。死亡が確認されなかった治験参加者は，最後の生存確認日で打ち切りとした（M2.7.3.1.3.2.2.5 項）。

非寛解または再発の累積発生率は，非寛解例を Day 0 のイベントとし，再発例を治験薬投与開始から再発までの期間のイベントとし，非寛解または再発の累積確率と定義した。非再発死亡は競合イベントとした。イベントまたは競合イベントが確認されなかった治験参加者は，最後の疾患評価日で打ち切りとした（M2.7.3.1.3.2.2.6 項）。

なお，Time-to-event に関する評価項目について，治験参加者の追跡は，病勢進行（再発），死亡，追跡不能，同意撤回，次治療開始後であっても最低 1 年間，またはすべての治験参加者が治験終了から最大 3 年間の追跡調査が完了するまでとした。

4.2.2. 統計解析方法と解析対象集団

4.2.2.1. 解析対象集団

有効性の主な解析対象集団を以下に示した。その他の解析対象集団の定義は M2.7.3.1.3.3 項に記載した。

最大の解析対象集団（Full Analysis Set）

最大の解析対象集団は，本治験に登録され，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての治験参加者の集団とした。

寛解評価可能解析対象集団

寛解評価可能解析対象集団は，本剤の投与を 1 回以上受け，ベースライン時の疾患評価およびベースライン後の疾患評価を少なくとも 1 回完了したすべての治験参加者の集団とした。寛解評価可能解析対象集団は，第 2 相コホートの主要評価項目の主要解析に用いることとした（M2.7.3 項 Table 11）。

4.2.2.2. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は，統計解析計画書および M2.7.3.1.3.3.2.3 項に示した。

Stratum1A では，Rolling-6 デザインを使用し，第 1 サイクルにおける DLT 評価結果に基づき用量を漸増／漸減することとした。6 例～約 36 例の患者を組み入れることとした。

第 2 相コホートでは，最大 25 例の評価可能な治験参加者に，Stratum 1A で決定した MTD/RP2D で投与することとした。なお，25 例の症例数では，帰無仮説として CR+CRp+CRi 率が 30%以下，対立仮説として CR+CRp+CRi 率が 55%超を仮定した場合，有意水準 0.05（片側）の正確な二項分布に基づく検定で，80%の検出力をもって帰無仮説を棄却できる。

完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）

主要評価項目である，第 2 相コホートにおける本剤全治療期間の CR+CRp+CRi 率の解析は寛解評価可能解析対象集団を対象とした。副次評価項目である Stratum 1A の第 1 サイクル終了時，本剤全治療期間，および第 2 相コホートの第 1 サイクル終了時の CR+CRp+CRi 率は最大の解析対象集団を対象とした。CR+CRp+CRi 率の定義は 4.2.1.2 項に示した。

第 2 相コホートにおける本剤全治療期間の CR+CRp+CRi 率の点推定値とその 95% CI および 90% CI を算出した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。帰無仮説は有意水準を片側 0.05 とした二項検定を用いて検証した。さらに，各判定（CR，CRp，CRi，部分寛解，安定，病勢進行，形成不全中の死亡，判定不能）の例数と割合を算出した。

Stratum 1A の第 1 サイクル終了時，本剤全治療期間，および第 2 相コホートの第 1 サイクル終了時の CR+CRp+CRi 率の点推定値とその 95% CI を算出した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。さらに，各判定（CR，CRp，CRi，部分寛解，安定，病勢進行，形成不全中の死亡，判定不能）の例数と割合を算出した。

完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率

CR，CRp または CRi を達成した患者における MRD 陰性率の解析は，最大の解析対象集団を対象として第 1 サイクル終了時および本剤全治療期間の最良効果として完全寛解を達成した治験参加者に対して解析を行った。MRD の定義は M2.7.3.1.3.2.2.2 項に記載した。第 1 サイクル終了時および本剤全治療期間の最良効果として完全寛解を達成した治験参加者のうち MRD 陰性となった治験参加者数および割合とその 95% CI を算出した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。

また，特定の MRD レベル（10^{-2} 未満，10^{-3} 未満，10^{-4} 未満および 10^{-5} 未満）および MRD 陰性（10^{-4} 未満）となった治験参加者数および割合を算出した。

全生存期間（OS）

OS の解析は，最大の解析対象集団を対象とした。OS の定義は M2.7.3.1.3.2.2.5 項に示した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析し，生存曲線を作図した。OS の中央値および臨床的に意義のある時点における時点生存率を，両側 95% CI とともに算出した。OS の中央値の 95% CI の推定には Brookmeyer-Crowley 法を用いた。各時点の生存率の 95% CI は Greenwood の公式に基づき，二重対数変換を用いて算出した。OS の追跡期間の要約には reverse Kaplan-Meier 法を用いた。

4.2.2.2.1. 部分集団解析

完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）の部分集団解析

第 1 サイクル終了時および本剤全治療期間の CR，CRp または CRi の達成に影響を与える因子を特定するため，以下のベースライン特性について，CR+CRp+CRi 率の部分集団解析を実施した。CR+CRp+CRi 率に対するベースライン特性の影響の評価には Fisher の正確検定を用いた。CR+CRp+CRi 率の点推定値とその 95% CI を算出した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。本解析には寛解評価可能解析対象集団を用いることとしたが，Stratum 1A および第 2 相コホートで本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与された治験参加者を対象とし，2 つのコホートを併合して実施した。

- 年齢（10 歳未満，10 歳以上）
- 診断（再発，難治）
- ベースライン時の末梢血芽球における CD22 陽性芽球の割合（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満）
- ベースライン時の末梢血芽球数（0/μL，0 超 1000/μL 以下，1000/μL 超）
- ベースライン時の骨髄中芽球の割合（%）（50%未満，50%以上）
- HSCT 施行歴（あり，なし）
- CNS status（CNS1，CNS2，CNS3）

完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率の部分集団解析

第 1 サイクル終了時および本剤全治療期間の MRD 陰性の達成に影響を与える因子を特定するため，CR+CRp+CRi 率の部分集団解析に用いたものと同様のベースライン特性について MRD 陰性率の部分集団解析を実施した。MRD 陰性率に対するベースライン特性の影響の評価には Fisher 正確検定を用いた。また，MRD 陰性率の点推定値とその 95% CI を算出した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。本解析には，寛解評価可能解析対象集団を用いることとしたが，Stratum 1A および第 2 相コホートで本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与された治験参加者を対象とし、2 つのコホートを併合して実施した。

4.2.3. 治験参加者の内訳

本治験の Stratum 1A では，25 例のうち 12 例に本剤を 1.4 mg/m^2/cycle で，13 例に本剤を 1.8 mg/m^2/cycle で投与した。データカットオフ日時点で 6 例（24.0%）が投与期間および必要な追跡調査を完了した。18 例（72.0%）が死亡により中止となった。1 例（4.0%）が追跡不能であった（M2.7.3 項 Table 12）。

第 2 相コホートでは，28 例に本剤を 1.8 mg/m^2/cycle で投与した。データカットオフ日時点で 1 例（3.6%）が 3 年間の追跡調査を完了した。8 例（28.6%）が試験の長期追跡調査を継続中であった。17 例（60.7%）が死亡により中止となった。2 例（7.1%）が追跡不能であった（M2.7.3 項 Table 12）。

4.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

最大の解析対象集団は，Stratum 1A は 25 例，第 2 相コホートは 28 例であった。第 2 相コホートの主要解析対象集団である寛解評価可能解析対象集団は 28 例であり，第 2 相の最大の解析対象集団と同じであった。

本治験における，ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性を Table 10 に示した。

Stratum 1A では，治験薬を投与した 25 例のうち 68.0%が男性であった。年齢の中央値は 11.00 歳（範囲：1～16 歳）であった。原疾患は，同種 HSCT 施行後の第 1 再発 BCP-ALL が 7 例（28.0%），難治性 BCP-ALL が 5 例（20.0%），第 2 再発以上の BCP-ALL が 13 例（52.0%）であった。ベースライン時の白血球数の中央値は 2.30×10^9/L（範囲：0～17×10^9/L）であり，14 例（56.0%）で骨髄芽球率が 50%以上であった。末梢血芽球数の中央値は 329.5 ×10^6/L（範囲：0～2956×10^9/L）であった。
末梢血芽球における CD22 陽性芽球の割合の中央値は，用量レベル 1 では 99.20%（範囲：35.7%～100.0%），用量レベル 2 では 97.95%（範囲：21.7%～99.9%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.1.1.1）。
Ph+ ALL 患者は 1 例（4.0%）であった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.3.2）。

第 2 相コホートでは，治験薬を投与した 28 例のうち 67.9%が男性であった。年齢の中央値は 7.50 歳（範囲：1～17 歳）であった。原疾患は，同種 HSCT 施行後の第 1 再発 BCP-ALL が 6 例（21.4%），難治性 BCP-ALL が 6 例（21.4%），第 2 再発以上の BCP-ALL が 16 例（57.1%）であった。ベースライン時の白血球数の中央値は 2.78 ×10^9/L（範囲：1～132×10^9/L）であり，17 例（60.7%）で骨髄芽球率が 50%以上であった。末梢血芽球数の中央値は 181.0×10^6/L（範囲：1～15,433 ×10^6/L）であった。
末梢血芽球における CD22 陽性芽球の割合の中央値は 96.65%（範囲：0.0%～100.0%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.1.1.1）。
Ph+ ALL 患者はいなかった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.3.2）。

Table 10. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
Age (Years)		
1 to <2	1 (4.0)	1 (3.6)
2 to <6	1 (4.0)	9 (32.1)
6 to <12	12 (48.0)	8 (28.6)
12 to <18	11 (44.0)	10 (35.7)
Median (min, max)	11.00 (1, 16)	7.50 (1, 17)
Mean (SD)	10.48 (3.98)	8.50 (4.67)
Gender, n (%)		
Male	17 (68.0)	19 (67.9)
Female	8 (32.0)	9 (32.1)
BSA (m^2)		
n	25	28
Median (min, max)	1.22 (1, 2)	0.99 (1, 2)
Mean (SD)	1.25 (0.42)	1.11 (0.42)
Baseline WBC Count(10^9/L)		
<100	25 (100.0)	27 (96.4)
>=100	0	1 (3.6)
n	25	28
Median (min, max)	2.30 (0, 17)	2.78 (1, 132)
Mean (SD)	3.06 (3.54)	10.00 (24.86)
Lansky Score for age <=16 Years, n (%)		
n	25	27
<=60	1 (4.0)	0
70	9 (36.0)	9 (32.1)
80	6 (24.0)	4 (14.3)
90	5 (20.0)	6 (21.4)
100	4 (16.0)	8 (28.6)
Karnofsky score for patients >16 years, n (%)		
n	0	1
<=60	0	0
70	0	1 (3.6)

Table 10. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
80	0	0
90	0	0
100	0	0
Bone marrow blasts, n (%)		
≥5- <25	3 (12.0)	6 (21.4)
≥25 - <50	6 (24.0)	5 (17.9)
≥50	14 (56.0)	17 (60.7)
Peripheral blood blasts (x10^6/L), n (%)		
0	1 (4.0)	0
>0 - 1,000	15 (60.0)	20 (71.4)
>1,000 - 5,000	8 (32.0)	6 (21.4)
>5,000 - 10,000	0	0
> 10,000	0	2 (7.1)
Not Reported	1 (4.0)	0
Median (min, max)	329.5 (0, 2956)	181.0 (1, 15433)
Percentage PB CD22+ Blasts		
n	24	28
Median (min, max)	10.95 (0, 70)	6.50 (0, 84)
Mean (SD)	20.46 (22.67)	21.38 (25.46)
≥0 - <5	10 (40.0)	13 (46.4)
≥5- <25	7 (28.0)	4 (14.3)
≥25	7 (28.0)	11 (39.3)
Missing	1 (4.0)	0
Baseline PB Abs CD22 Count (10^6/L)		
n	24	28
Median (min, max)	149.5 (0, 2950)	170.0 (0, 15140)
Mean (SD)	729.6 (939.8)	1481 (3468)
0	1 (4.0)	1 (3.6)
>0 - 1,000	15 (60.0)	19 (67.9)
>1,000 - 5,000	8 (32.0)	6 (21.4)
>5,000 - 10,000	0	0

Table 10. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
> 10,000	0	2 (7.1)
Missing	1 (4.0)	0
CD22+ expression MFI		
n	23	28
Median (min, max)	2949 (505, 8370)	2297 (479, 9619)
Mean (SD)	3309 (1996)	2687 (2016)
Baseline Diagnosis, n (%)		
first relapse of BCP-ALL post allogeneic HSCT	7 (28.0)	6 (21.4)
refractory BCP-ALL	5 (20.0)	6 (21.4)
second or greater relapsed BCP-ALL	13 (52.0)	16 (57.1)

Note: PB blast and CD22+ blast counts are shown from the most recent day prior to dosing where both a CD22 and overall blast count are available.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (17:03) Source Data: adsl Table Generation: 24MAR2023 (09:56)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022 and Stratum 1B: 21OCT2022) Output File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adsl_s012
Table 14.1.2.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

上記 Table の Percentage PB CD22+ Blasts は，分母を末梢血中の白血球数として算出した。

4.2.5. 有効性の結果

4.2.5.1. 完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）

主要評価項目：第 2 相コホートの完全寛解率

寛解評価可能解析対象集団における，第 2 相コホートの完全寛解（CR，CRp または CRi）に関する解析結果を Table 11 に示した。

CR+CRp+CRi 率は 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）と帰無仮説の 30%を大幅に上回り，片側 p 値は<0.0001 となり，主要目的を達成した。CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 22 例（CR 18 例，CRp 1 例，CRi 3 例）であった。

最大の解析対象集団は，寛解評価可能解析対象集団と同一であったことから，最大の解析対象集団でも同様の結果が得られた。

Table 11. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Phase 2, Response Evaluable Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28) n (%)
Best Response	
Complete remission (CR)	18 (64.3)
Complete Response with insufficient platelet recovery (CRp)	1 (3.6)
Complete Response without recovery of counts (CRi)	3 (10.7)
Partial Response (PR)	3 (10.7)
Non-response or Stable Disease (SD)	1 (3.6)
Progressive disease (PD)	2 (7.1)
Induction Death (ID)	0
Objective Response (CR+CRp+CRi)	22 (78.6)
95% Exact CI [1]	(59.0, 91.7)
90% Exact CI [1]	(62.0, 90.2)
1 sided p-value	<.0001
Cycle 1	
Complete remission (CR)	12 (42.9)
Complete Response with insufficient platelet recovery (CRp)	1 (3.6)
Complete Response without recovery of counts (CRi)	9 (32.1)
Partial Response (PR)	3 (10.7)
Non-response or Stable Disease (SD)	1 (3.6)
Progressive disease (PD)	2 (7.1)
Induction Death (ID)	0
Objective Response (CR+CRp+CRi)	22 (78.6)
95% Exact CI [1]	(59.0, 91.7)
90% Exact CI [1]	(62.0, 90.2)

[1] CI Calculated using the exact (Clopper-Pearson) method based on binomial distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2023 (16:07) Source Data: adrs Table Generation: 15SEP2023 (07:38)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022 and Stratum 1B: 21OCT2022) Output File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_RR2023/adrs_bor_ns002
Table 14.2.1.2 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

副次評価項目：Stratum 1A および第 2 相コホート第 1 サイクル終了時の完全寛解率

最大の解析対象集団における，Stratum 1A の本剤全治療期間の最良効果としての完全寛解および第 1 サイクル終了時の完全寛解に関する解析結果，ならびに第 2 相コホートの第 1 サイクル終了時の完全寛解に関する解析結果を以下に示す。

Stratum 1A では，本剤全治療期間の最良効果として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例のうち 20 例（用量レベル 1：CR 9 例，用量レベル 2：CR 11 例）であった。
CR+CRp+CRi 率は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であり，用量レベル 1 で 75.0%（95% CI: 42.8%, 94.5%），用量レベル 2 で 84.6%（95% CI：54.6%, 98.1%）であった。
第 1 サイクル終了時において CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例中 20 例（用量レベル 1：CR 6 例，CRp 2 例，CRi 1 例，用量レベル 2： CR 7 例，CRi 4 例）であった。
CR+CRp+CRi 率は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であり，用量レベル 1 で 75.0%（95% CI: 42.8%, 94.5%），用量レベル 2 で 84.6%（95% CI: 54.6%, 98.1%）であった（M2.7.3 項 Table 16）。

第 2 相コホートでは，第 1 サイクル終了時において CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 28 例中 22 例（CR 12 例，CRp 1 例，CRi 9 例）であり，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者全員が第 1 サイクル終了時での達成であった。CR+CRp+CRi 率の推定値は 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であった（M2.7.3 項 Table 16）。

4.2.5.2. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率

最大の解析対象集団における，CR，CRp または CRi を達成した患者の全治療期間および第 1 サイクル終了時の MRD 陰性率に関する解析の結果，Stratum 1A では，CR，CRp または CRi を達成した 20 例のうち，フローサイトメトリーおよび RQ-PCR による MRD 陰性例は，それぞれ 20 例中 16 例（80.0%，95% CI: 56.3%, 94.3%）および 20 例中 13 例（65.0%，95% CI: 40.8%, 84.6%）であった。第 1 サイクル終了時では，CR，CRp または CRi を達成した 20 例のうち，フローサイトメトリーおよび RQ-PCR による MRD 陰性例は，それぞれ 20 例中 14 例（70.0%，95% CI: 45.7%, 88.1%）および 20 例中 11 例（55.0%，95% CI: 31.5%, 76.9%）であった。

第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した 22 例のうち，フローサイトメトリーおよび RQ-PCR による MRD 陰性例は，それぞれ全例（100.0%，95% CI: 84.6%, 100.0%）および 22 例中 19 例（86.4%，95% CI: 65.1%, 97.1%）であった。第 1 サイクル終了時では，CR，CRp または CRi を達成した 22 例のうち，フローサイトメトリーおよび RQ-PCR による MRD 陰性例は，それぞれ 22 例中 18 例（81.8%，95% CI: 59.7%, 94.8%）および 22 例中 15 例（68.2%，95% CI: 45.1%, 86.1%）であった（M2.7.3 項 Table 17）。

4.2.5.3. 寛解持続期間（DoR）

最大の解析対象集団における DoR に関する解析の結果，Stratum 1A では，CR，CRp または CRi を達成した 20 例のうち 14 例（70.0%）にその後のイベントが発現し，そのうち 11 件は再発，3 件は死亡であった。DoR の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 13.9 ヵ月）であった。

第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した 22 例のうち，14 例（63.6%）にその後のイベントが発現し，そのうち 8 件は再発，6 件は死亡であった。DoR の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3 ヵ月, NE）であった（M2.7.3 項 Table 18）。

4.2.5.4. HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率

最大の解析対象集団における HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率に関する解析の結果，Stratum 1A では，8 例（32.0%）が本剤投与後に HSCT を受け，4 例（16.0%）が本剤の最終投与後に CAR T 細胞療法を受けた。
第 2 相コホートでは，18 例（64.3%）が本剤投与後に HSCT を受け，9 例（32.1%）が本剤の最終投与後に CAR T 細胞療法を受けた。

4.2.5.5. 無イベント生存期間（EFS）

最大の解析対象集団における，EFS に関する解析の結果，Stratum 1A では，19 例（76.0%）が本剤投与後にイベント（寛解導入失敗，再発，死亡または二次悪性腫瘍）を発現した［6 例（24.0%）は打ち切りであった］。イベントの内訳は寛解導入失敗が 4 例，再発が 11 例，死亡が 4 例であった。EFS の中央値は 7.3 ヵ月（95% CI: 2.1 ヵ月, 9.1 ヵ月）であった。EFS 率は，6 ヵ月時点で 55.3%（95%CI: 33.8%, 72.3%），12 ヵ月時点で 29.8%（95% CI: 13.3%, 48.3%）であった。

第 2 相コホートでは，20 例（71.4%）が本剤投与後にイベントを発現した［8 例（28.6%）は打ち切りであった］。イベントの内訳は寛解導入失敗が 6 例，再発が 8 例，死亡が 6 例であった。EFS の中央値は 6.7 ヵ月（95% CI: 2.6 ヵ月, 13.5 ヵ月）であった。EFS 率は，6 ヵ月時点で 53.6%（95% CI: 33.8%, 69.8%），12 ヵ月時点で 35.7%（95% CI: 18.9%, 53.0%）であった（M2.7.3 項 Table 19，M2.7.3 項 Figure 1）。

4.2.5.6. 全生存期間（OS）

最大の解析対象集団における，OS に関する解析の結果， Stratum 1A では，18 例（72.0%）が死亡した［7 例（28.0%）が打ち切り］。OS の中央値は 10.3 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 26.2 ヵ月）であった。OS 率の推定値は，6 ヵ月時点で 62.9%（95% CI: 40.7%, 78.7%），12 ヵ月時点で 41.9%（95% CI: 22.4%, 60.3%）であった（M2.7.3 項 Table 20，M2.7.3 項 Figure 2）。OS の追跡期間の中央値は 40.9 ヵ月（95%CI: 37.9 ヵ月, NE）であった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.2.5）。

第 2 相コホートでは，17 例（60.7%）が死亡した［11 例（39.3%）が打ち切り］。OS の中央値は 14.8 ヵ月（95% CI: 4.2 ヵ月, NE）であった。OS 率の推定値は，6 ヵ月時点で 64.3%（95% CI：43.8%, 78.9%），12 ヵ月時点で 53.6%（95% CI: 33.8%, 69.8%）であった（M2.7.3 項 Table 20，M2.7.3 項 Figure 2）。OS の追跡期間の中央値は 30.6 ヵ月（95% CI: 26.5 ヵ月, 33.8 ヵ月）であった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.2.5）。

4.2.5.7. 非寛解または再発の累積発生率

12 ヵ月時点での非寛解または再発の累積発生率は，Stratum 1A では 57.50%（95% CI: 34.78%, 74.83%），第 2 相コホートでは 42.86%（95% CI: 24.07%, 60.41%）であった。

4.2.5.8. 部分集団解析

完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）

本解析は寛解評価可能解析対象集団を用いることとしたが，Stratum 1A および第 2 相コホートで本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与された治験参加者を対象とし，2 つのコホートを併合して実施した。本解析の結果，例数が少ない部分集団があるため解釈に注意が必要だが，いずれの部分集団においても一定程度の CR+CRp+CRi 率が認められた（M2.7.3.3.3.1 項，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table14.2.1.1）。

完全寛解達成者における MRD 陰性率

本解析は Stratum 1A および第 2 相コホートで本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与され，寛解評価可能解析対象集団に含まれた患者のうち，CR，CRp または CRi を達成した患者を対象とした。本解析の結果，いずれの部分集団においても有効性は認められ，結果はおおむね一貫していた（M2.7.3.3.3.2 項，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table14.2.1.2）。

5. 安全性の概括評価

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者における本剤の安全性データとして，日本人患者が参加した国内試験である INO-Ped-ALL-1 試験のデータ，および欧州で実施された外国試験である ITCC-059 試験のデータを示した。

有害事象は治験担当医師の判定に基づき，治験薬との因果関係を問わない有害事象と治験薬と関連がある有害事象とを集計した。有害事象は NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて Grade 分類した。INO-Ped-ALL-1 試験では，MedDRA/J のデータ固定時点にて最新のバージョン（23.1）を用いて集計した。ITCC-059 試験では，MedDRA バージョン 25.1 を用いて集計した。

5.1. 医薬品への曝露

5.1.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験

本治験で設定した治験薬の用量レベルは計 3 レベルであり，用量レベル 1 が開始用量で成人承認用量と同用量であり，用量レベル–1 と用量レベル–2 は用量レベル 1 よりも低用量であった。用量レベル–1 は用量レベル 1 の 80%の用量であり，用量レベル–2 は用量レベル–1 の 80%の用量であった。用量レベル 1（開始用量）では，小児 ALL 患者に 1 サイクルあたり 1.8 mg/m^2 の用量で分割投与した。第 1 サイクルは 21 日間，第 2 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし，Day 1 に 0.8 mg/m^2，Day 8 と Day 15 に 0.5 mg/m^2 をそれぞれ投与した。本治験の用量レベル 1 の評価期間において DLT の発現がなかったことから，開始用量である用量レベル 1 のみでの検討となった。

本治験では，安全性データの要約には安全性解析対象集団を用い，DLT の評価には DLT 評価対象集団を用いた。安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された治験参加者の集団とした。DLT 評価対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された治験参加者で、治験実施計画書 4.2 項「本試験の用量設定および用量移行」に記載された手順に従って、治験調整医師によって DLT 評価対象とされた治験参加者の集団とした。

本治験では 7 例を登録し，そのうち安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団はいずれも 6 例（85.7%）であった。

治療期間（初回投与日から最終投与日）および追跡期間（初回投与日から最終観察日）の中央値は，それぞれ57.5日および202.5日であった。サイクル数の中央値は，2.5サイクル（範囲：1～4サイクル）であった。総投与量およびRDIの中央値は，それぞれ3.55 mg/m^2（範囲：1.8～6.3 mg/m^2），100.000%（範囲：79.17%～100.00%）であった（Table 12）。

Table 12.　治療の遵守状況（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Dose Level		Level 1
Duration of Treatment (Days)	N	6
	Mean±SD	68.8±47.09
	Median	57.5
	Min～Max	15～135
Duration of Follow-UP (Days)	N	6
	Mean±SD	195.8±49.92
	Median	202.5
	Min～Max	129～247
Number of Cycles	N	6
	Mean±SD	2.5±1.05
	Median	2.5
	Min～Max	1～4
Total Dose (mg/m^2)	N	6
	Mean±SD	3.98±1.619
	Median	3.55
	Min～Max	1.8～6.3
Total Dose during Cycle 1 (mg/m^2)	N	6
	Mean±SD	1.80±0.000
	Median	1.80
	Min～Max	1.8～1.8
Total Dose during Cycle 2 (mg/m^2)	N	5
	Mean±SD	1.36±0.498
	Median	1.50
	Min～Max	0.5～1.8
Total Dose during Cycle 3 (mg/m^2)	N	3
	Mean±SD	1.60±0.173
	Median	1.50
	Min～Max	1.5～1.8
Total Dose during Cycle 4 (mg/m^2)	N	1
	Mean±SD	1.50±-
	Median	1.50
	Min～Max	1.5～1.5
RDI	N	6
	Mean±SD	96.528±8.5038
	Median	100.000
	Min～Max	79.17～100.00
RDI Cycle 1	N	6

Table 12.　治療の遵守状況（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Dose Level		Level 1
	Mean±SD	100.000±0.0000
	Median	100.000
	Min～Max	100.00～100.00
RDI Cycle 2	N	5
	Mean±SD	86.666±29.8157
	Median	100.000
	Min～Max	33.33～100.00
RDI Cycle 3	N	3
	Mean±SD	100.000±0.0000
	Median	100.000
	Min～Max	100.00～100.00
RDI Cycle 4	N	1
	Mean±SD	100.000±-
	Median	100.000
	Min～Max	100.00～100.00

Source：M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書本文 表 11-3

5.1.2. ITCC-059（WI203581）試験

本治験は，本剤を単剤療法（Stratum 1A）および化学療法との併用療法（Stratum 1B）で静脈内投与するときの推奨用量を決定するための第 1 相コホート（用量漸増パート），単剤療法で決定した本剤の RP2D の有効性，安全性および忍容性を推定するための第 2 相コホートから構成された。本項では，単剤療法パートである Stratum 1A および第 2 相コホートの内容を説明する。Stratum 1A では本剤の開始用量を Day 1 に 0.6 mg/m^2，Day 8 および Day 15 に 0.4 mg/m^2 を投与する，1 サイクルあたり 1.4 mg/m^2 の用量での分割投与とした。Rolling-6 デザインに従って 1 サイクルあたり 1.8 mg/m^2 へ用量漸増を行い，単剤投与時の RP2D を決定した。第 2 相コホートでは，Stratum 1A で決定した RP2D を投与した。

本治験では，安全性データの要約には FAS を用い、Stratum 1A における DLT の評価には用量漸増解析対象集団を用いた。FAS は，治験薬を少なくとも 1 回投与された治験参加者の集団とした。用量漸増解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された治験参加者で，用量漸増段階で評価可能なすべての治験参加者の集団とした。治験薬を少なくとも 1 回投与され，第 1 サイクルにおいて DLT を発現した治験参加者，または第 1 サイクルにおいて DLT を発現せず，本剤を 3 回の投与のうち少なくとも 2 回投与された治験参加者を用量漸増段階で評価可能な治験参加者と判断した。

本治験の FAS は，Stratum 1A は 25 例（100.0%），第 2 相コホートは 28 例（93.3%）であった。

Stratum 1A では，治験薬の投与を受けた 25 例のうち 12 例が用量レベル 1（1.4 mg/m^2/cycle），13 例が用量レベル 2（1.8 mg/m^2/cycle）であった。サイクル数の中央値は 2.00 サイクル（範囲：1.00～4.00 サイクル）であった。総投与量の中央値は 2.59 mg/m^2（範囲：0.57～5.28 mg/m^2）であり，RDI の中央値は 100.0%（範囲：44.56%～105.13%）であった。

第 2 相コホートでは，治験薬の投与を受けた 28 例全例が 1.8 mg/m^2/cycle の投与を受けた。サイクル数の中央値は 2.00 サイクル（範囲：1.00～4.00 サイクル）であった。総投与量の中央値は 3.22 mg/m^2（範囲：0.76～6.47 mg/m^2）であり，RDI の中央値は 100.0%（範囲：70.83%～105.22%）であった（Table 13）。

Table 13. Study Treatment Exposure - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
Number of Participants Dosed	25 (100.0)	28 (100.0)
Last Cycle Initiated	25 (100.0)	28 (100.0)
Cycle 1	11 (44.0)	12 (42.9)
Cycle 2	10 (40.0)	10 (35.7)
Cycle 3	1 (4.0)	5 (17.9)
Cycle 4	3 (12.0)	1 (3.6)
Mean	1.84	1.82
SD	0.98	0.86
Median	2.00	2.00
Range	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)
Last Cycle Completed	23 (92.0)	28 (100.0)
Cycle 1	10 (40.0)	13 (46.4)
Cycle 2	9 (36.0)	9 (32.1)
Cycle 3	1 (4.0)	5 (17.9)
Cycle 4	3 (12.0)	1 (3.6)
Mean	1.87	1.79
SD	1.00	0.87
Median	2.00	2.00
Range	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)
Number of Participants with Dose Reduction		
Zero(0) Dose Reductions	25 (100.0)	27 (96.4)
One or More Dose Reductions	0	1 (3.6)
Number of Participants with Dose Delay		
Zero(0) Dose Delays	23 (92.0)	21 (75.0)
One or More Dose Delays	2 (8.0)	7 (25.0)
Actual Overall Dose(mg/m^2) [a]		
n	25	28

Table 13. Study Treatment Exposure - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
Mean	2.55	2.92
SD	1.30	1.38
Median	2.59	3.22
Range	(0.57, 5.28)	(0.76, 6.47)
Actual Dose Intensity(mg/m^2/cycle) [b]		
n	25	28
Mean	1.41	1.61
SD	0.34	0.24
Median	1.37	1.66
Range	(0.57, 1.83)	(0.76, 1.86)
Relative Dose Intensity(%) [c]		
n	25	28
Mean	98.17	98.94
SD	11.21	6.08
Median	100.0	100.0
Range	(44.56, 105.13)	(70.83, 105.22)

[a] Actual Overall Dose is defined as the sum of all doses received.
[b] Actual Dose intensity is defined as the total actual exposure divided by the number of cycles received.
[c] Relative dose intensity is defined as the actual dose intensity divided by the planned dose intensity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:03) Source Data: datvprot.adexsum Table Generation: 09MAR2023 (12:51)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adexsum_s001
Table 14.4.1.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

5.2. 有害事象の概要

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，6 例全例に有害事象が認められた。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は，6 例（100.0%）であった。重篤な有害事象の発現例数は，3 例（50.0%）であった。Grade 別の有害事象の発現例数は，Grade 3-Grade 4 は 4 例（66.7%），Grade 3-Grade 5 が 5 例（83.3%），Grade 5 が 1 例（16.7%）であった。有害事象により中止に至った例数は 1 例（16.7%），延期に至った例数は 3 例（50.0%）であった。減量に至った有害事象は認められなかった（Table 14）。

Table 14.　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Category	N	(%)
Analysis Set	6	
Adverse Event (Number)	84	
Adverse Event	6	100.0
Adverse Drug Reactions	6	100.0
Serious Adverse Event	3	50.0
Adverse Event (Grade 3-4)	4	66.7
Adverse Event (Grade 3-5)	5	83.3
Adverse Event (Grade 5)	1	16.7
Adverse Event Causing Dose Discontinuation	1	16.7
Adverse Event Causing Dose Reduction	0	0.0
Adverse Event Causing Dose Delay	3	50.0
Adverse Event Causing Dose Delay and Dose Reduction	0	0.0

N：治験参加者数，Adversed Drug Reaction：治験薬と関連がある有害事象
Source：M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書本文 表 12-2

ITCC-059 試験

Stratum 1A では，25 例全例に有害事象が認められた。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は 21 例（84.0%）であった。Grade 3 または Grade 4 の有害事象発現例数は 21 例（84.0%）であった。Grade 5 の有害事象の発現例数は 3 例（12.0%）であった。有害事象により治験薬投与中止に至った例数は 8 例（32.0%），治験薬の投与中断／減量／延期に至った例数は 1 例（4.0%）であった（Table 15，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1）。

第 2 相コホートでは，28 例全例に有害事象が認められた。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は 25 例（89.3%）であった。Grade 3 または Grade 4 の有害事象発現例数は 22 例（78.6%）であった。Grade 5 の有害事象発現例数は 4 例（14.3%）であった。有害事象により治験薬投与中止に至った例数は 4 例（14.3%），治験薬の投与中断／減量／延期に至った例数は 5 例（17.9%）であった（Table 15，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1）。

Table 15.　Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number (%) of Participants	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
Participants evaluable for adverse events	25	28
Number of adverse events	348	246
Participants with adverse events	25 (100.0)	28 (100.0)
Participants with serious adverse events	16 (64.0)	17 (60.7)

Table 15. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number (%) of Participants	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 adverse events	21 (84.0)	22 (78.6)
Participants with Maximum Grade 5 adverse events	3 (12.0)	4 (14.3)
Participants permanent discontinuation from treatment	8 (32.0)	4 (14.3)
Participants leading to study drug interruption/reduction/delay	1 (4.0)	5 (17.9)

Participants are counted only once in each row.
TEAEs are defined as AEs that commence on or after Cycle 1 Day 1 but within 10 weeks of last dose of study drug or one day prior start day of new anticancer therapy, whichever occurs first. All VOD events within 1 year after first dose regardless of causality will be included.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 29MAR2023 (11:58)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adae_ns_s020
Table 14.3.1.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

5.2.1. 比較的よく見られる有害事象

5.2.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，6 例中 6 例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は，ALT 増加および AST 増加（各 66.7%）で，次いで嘔吐および皮膚感染（各 50.0%）であった。その他，主な有害事象（全 Grade で 20%以上）は，血腫，頭痛，低カリウム血症，発熱および口内炎（各 33.3%）であった。

Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

Grade 3 の有害事象は，6 例中 4 例（66.7%）に認められた。その内訳は貧血，発熱性好中球減少症，静脈閉塞性肝疾患，皮膚感染，ALT 増加，AST 増加，血小板数減少および腫瘍疼痛が各 1 例（各 16.7%）であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

Grade 5 の有害事象は，6 例中 1 例（16.7%）に認められ，急性リンパ性白血病であった（M2.7.4.2.1.1.1.1 項）。

本治験における治験薬と関連がある有害事象については，M2.7.4.2.1.1.1.2 項に示した。

5.2.1.2. ITCC-059 試験

本項で記載する有害事象（「重篤な有害事象」を除く）には，重篤な有害事象として報告された事象は含まれていない。ただし，同一の事象が重篤および非重篤の両方で報告されている場合，当該事象は集計の対象とした。

Stratum 1A の用量レベル 1 では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は，12 例全例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は，血小板数減少および発熱（各 58.3%）で，次いで貧血および好中球数減少（各 50.0%）であった。その他，主な有害事象（全 Grade で 20%以上）は，四肢痛および嘔吐（各 41.7%），頭痛（33.3%），腹痛，咳嗽，発熱性好中球減少症，口腔内出血，悪心，口腔内痛，眼窩周囲浮腫および白血球数減少（各 25.0%）であった。用量レベル 2 では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は，13 例全例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は，血小板数減少（61.5%）で，次いで嘔吐（53.8%）であった。その他，主な有害事象（全 Grade で 20%以上）は，貧血および発熱（各 46.2%），便秘，発熱性好中球減少症，悪心および好中球数減少（各 38.5%），咳嗽，下痢，顔面浮腫，疲労，GGT 増加，低カリウム血症および白血球数減少（各 30.8%），腹痛，食欲減退，末梢性浮腫，疼痛および四肢痛（各 23.1%）であった。第 2 相コホートでは，治験薬との因果関係を問わない有害事象は，28 例全例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は，発熱（46.4%）で，次いで貧血，血小板数減少および嘔吐（各 42.9%）であった。その他，主な有害事象（全 Grade で 20%以上）は，好中球数減少および白血球数減少（各 35.7%），悪心（32.1%），AST 増加（28.6%），ALT 増加および発熱性好中球減少症（各 25.0%）であった。

<u>Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象</u>

Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 9 例（75.0%），用量レベル 2 では 13 例中 12 例（92.3%）であった。第 2 相コホートでは 28 例中 22 例（78.6%）に認められた。

最も発現頻度が高かった Grade 3 または Grade 4 の有害事象は，Stratum 1A の用量レベル 1 では血小板数減少（58.3%），用量レベル 2 では貧血および血小板数減少（各 46.2%）であった。第 2 相コホートでは血小板数減少（39.3%）であった。その他の有害事象（20%以上）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では好中球数減少（50.0%），貧血（41.7%），発熱性好中球減少症および白血球数減少（各 25.0%），用量レベル 2 では発熱性好中球減少症および好中球数減少（各 38.5%），白血球数減少（30.8%），GGT 増加および低カリウム血症（各 23.1%）であった。第 2 相コホートでは好中球数減少（35.7%），貧血（32.1%），白血球数減少（28.6%），発熱性好中球減少症（25.0%），AST 増加（21.4%）であった。

<u>Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象</u>

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 2 例（16.7%），用量レベル 2 では 13 例中 1 例（7.7%）であった。第 2 相コホートでは 28 例中 4 例（14.3%）であった。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象の内訳は，Stratum 1A の用量レベル 1 では疾患進行および敗血症が各 1 例（各 8.3%），用量レベル 2 では肺炎および低酸素症が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは多臓器機能不全症候群が 2 例（7.1%），疾患進行および脳症が各 1 例（各 3.6%）であった（M2.7.4.2.1.1.2.1 項）。

本治験における治験薬と関連がある有害事象については，M2.7.4.2.1.1.2.2 項に示した。

5.2.2. 重篤な有害事象

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

5.2.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は 6 例中 3 例（50.0%）であった。内訳は静脈閉塞性肝疾患，急性リンパ性白血病および発熱が各 1 例（各 16.7%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は静脈閉塞性肝疾患が 1 例（16.7%）であった（M2.7.4.2.1.3.1 項）。

5.2.2.2. ITCC-059 試験

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 8 例（66.7%），用量レベル 2 では 13 例中 8 例（61.5%），第 2 相コホートでは 28 例中 17 例（60.7%）であった。主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，Stratum 1A の用量レベル 1 では発熱が 3 例（25.0%），発熱性好中球減少症が 2 例（16.7%），用量レベル 2 では発熱性好中球減少症が 2 例（15.4%），第 2 相コホートでは，発熱性好中球減少症が 5 例（17.9%），静脈閉塞性疾患および静脈閉塞性肝疾患が各 3 例（各 10.7%），敗血症が 2 例（7.1%）であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 3 例（25.0%），用量レベル 2 では 13 例中 6 例（46.2%），第 2 相コホートでは 28 例中 9 例（32.1%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は，Stratum 1A の用量レベル 1 では発熱性好中球減少症，副鼻腔炎および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 8.3%），用量レベル 2 では血中ビリルビン増加，発熱性好中球減少症，頭蓋内出血，好中球数減少，真菌性肺炎，敗血症および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 7.7%），第 2 相コホートでは，発熱性好中球減少症および静脈閉塞性疾患が各 3 例（各 10.7%），静脈閉塞性肝疾患が 2 例（7.1%），疼痛が 1 例（3.6%）であった（M2.7.4.2.1.3.2 項）。

5.2.3. 死亡

5.2.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，1 例で死亡が報告された。内訳は，急性リンパ性白血病であった［報告用語は「急性リンパ性白血病（原疾患）の悪化」であった］。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（M2.7.4.2.1.2.1 項）。

5.2.3.2. ITCC-059 試験

Stratum 1A では，データカットオフ時点までに認められた死亡は 18 例（72.0%）であり，用量レベル 1 では 11 例（91.7%），用量レベル 2 では 7 例（53.8%）であった。疾患進行による死亡

は 12 例（用量レベル 1 で 7 例，用量レベル 2 で 5 例）であり，その他の死亡は 6 例（用量レベル 1 で 4 例，用量レベル 2 で 2 例）であった。寛解導入中の死亡および毒性による死亡は認められなかった。第 2 相コホートでは，データカットオフ時点までに認められた死亡は 17 例（60.7%）であった。疾患進行による死亡は 8 例，毒性による死亡は 2 例であった。毒性による死亡の内訳は，脳症（本剤との関連なし，累積神経毒性に起因）および両側性肺臓炎（フォローアップの ALL 治療後に事象が発現したことから，少なくとも本剤と関連があるかもしれないと判断）が各 1 例であった。寛解導入中の死亡は認められなかった（M2.7.4.2.1.2.2 項）。

5.2.3.2.1. 非再発死亡の累積発生率

5.2.3.2.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験の非再発死亡の累積発生率については，M2.5.4.1.5.7 項に示した。

5.2.3.2.1.2. ITCC-059 試験

Stratum 1A では，非再発死亡は 3 例（12.0%）に認められ，その内訳は敗血症，出血，移植に関連した敗血症および多臓器機能不全症候群が各 1 例であった。非再発死亡の累積発生率は 100 日時点で 4.25%（95% CI: 0.27%, 18.50%），12 ヵ月時点で 12.75%（95% CI: 2.96%, 29.96%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.2.2.7，Table 16.2.7.4）。第 2 相コホートでは，非再発死亡は 6 例（21.4%）に認められ，その内訳は，毒性および多臓器機能不全症候群が各 2 例，出血性ショックおよび進行性肺線維症が各 1 例であった。非再発死亡の累積発生率は 100 日時点で 7.14%（95% CI: 1.19%, 20.79%），12 ヵ月時点で 21.43%（95% CI: 8.39%, 38.39%）であった（M2.7.4.2.1.2.2.1.2 項）。

5.2.4. その他の重要な有害事象

5.2.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，6 例中 1 例（16.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。認められた事象は急性リンパ性白血病 1 例（16.7%）であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（M2.7.4.2.1.4.1.1 項）。

ITCC-059 試験

Stratum 1A の用量レベル 1 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例中 2 例（16.7%）に認められた。この内訳は ALT 増加および脳炎が各 1 例（各 8.3%）であった。治験薬と関連がある有害事象は 1 例（8.3%）であり，ALT 増加であった。用量レベル 2 では，治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 例中 6 例（46.2%）に認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された。この内訳は血小板数減少が 2 例（15.4%），ALT 増加，血中ビリルビン増加，真菌感染，GGT 増加，頭蓋内出血，肝腫大，肺水腫，敗血症，洞性頻脈および体重増加が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，治験薬の投与中止に至った有害事象が 28 例中 4 例（14.3%）に認められ，このうち 2 例（7.1%）は治験薬と関連があると判断された。この内訳は ALT 増加，AST 増加および静脈閉塞性疾患が各 1 例（各 3.6%）であった。（M2.7.4.2.1.4.1.2 項）

5.2.4.2. 治験薬の減量，投与中断または投与延期に至った有害事象

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与延期に至った有害事象は 6 例中 3 例（50.0%）に認められた。内訳は ALT 増加および AST 増加が各 2 例（各 33.3%），血中アルカリホスファターゼ増加および血中ビリルビン増加が各 1 例（各 16.7%）であった（M2.7.4.2.1.4.2.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験の Stratum 1A では，用量レベル 1 の 1 例（8.3%）で頭痛による治験薬の投与中断があった。治験薬の減量または投与延期に至った有害事象は認められなかった。第 2 相コホートでは，5 例（17.9%）で治験薬の投与中断，減量または投与延期に至った有害事象が認められた。認められた有害事象は ALT 増加が 4 例（14.3%），AST 増加が 2 例（7.1%），発熱性好中球減少症が 1 例（3.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.2.2 項，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 16.2.7.1）。

5.2.4.3. 用量制限毒性（DLT）

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，DLT の発現は認められなかった（M2.7.4.2.1.4.3.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験では，第 1 サイクル中に発現した DLT のみ評価した。

Stratum 1A の用量レベル 1 では，第 1 コホートで 6 例中 1 例（16.7%）に DLT（Grade 4 の ALT 増加，回復）が発現したため，この用量レベルは忍容と判断された。用量レベル 2 では，第 1 コホートで 5 例中 2 例に DLT が発現した（Grade 4 の ALT 増加および Day 42 時点で血球数の回復が認められない好中球数減少，いずれも回復）。治験運営委員会による検討の結果，肝毒性（ALT 増加）については，当該治験参加者は無症候であり、第 1 サイクル終了後に CR を達成し，臨床的疾病や有害事象により入院することなく本剤の 3 回の投与をすべて受けたことから，患者の安全性を著しく損なうことはなかったと結論付けられた。

治験実施計画書改訂第 2 版の承認後に，肝トランスアミナーゼのより厳密なモニタリングおよび本剤初回投与後の Day 8 にアミノトランスフェラーゼ増加が認められた場合の投与延期の基準を設けた第 2 のコホートが追加された。この治験実施計画書変更後の第 2 コホートでは，用量レベル 1 および用量レベル 2 で肝臓に関する DLT は発現しなかった。具体的には，用量レベル 1 では 6 例中 0 例，用量レベル 2 では 6 例中 1 例に DLT が発現し（Day 42 時点で血球数の回復が認められない血小板数減少，未回復），両方の用量レベルの安全性が確認された。用量レベル 2 では第 1 サイクル終了時点で高い CR+CRp+CRi 率（84.6%）が得られ，MRD 陰性が認められたことから，治験運営委員会は，より高用量で本剤を投与したとしてもさらなる改善は期待されないと判断した。この結論は，小児患者において用量レベル 2 で得られる曝露量は成人において承認用量で得られる曝露量と同程度であることを示す予備的な PK データにより裏付け

られた。そのため，リスク・ベネフィットのバランスを考慮し，用量レベル 2 は成人における承認用量であることも考慮して，用量レベル 3（2.2 mg/m^2）への用量漸増は行わず，用量レベル 2 を RP2D と決定した（M2.7.4.2.1.4.3.2 項）。

5.3. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象について情報を集約した。これらの事象は，本剤の臨床試験における安全性および忍容性の情報に基づいて特定された。

特に注目すべき有害事象は以下のとおりである。

- 肝毒性（VOD/SOS を含む）
- 骨髄抑制および血球減少症
- 感染症
- 出血
- Infusion reaction
- 腫瘍崩壊症候群
- 膵炎
- 間質性肺疾患
- 炎症性消化管事象
- 第 2 原発性悪性疾患
- 生殖発生毒性（妊娠中および授乳中の薬物曝露）
- QT 間隔延長
- 神経毒性
- 腎毒性

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

5.3.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む）

5.3.1.1. 肝毒性の有害事象

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における肝毒性（集）は，6 例中 5 例（83.3%）に認められた。内訳は ALT 増加および AST 増加が各 4 例（各 66.7%），血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，GGT 増加および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 16.7%）であった。

Grade 3 以上の肝毒性（集）は，ALT 増加，AST 増加および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 16.7%）であった。いずれも Grade 3 であり，Grade 4 および Grade 5 の肝毒性（集）の発現は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）は，Grade 3 の静脈閉塞性肝疾患が 1 例（16.7%）であった（M2.7.4.2.1.5.1.1.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における肝毒性（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 4 例（33.3%）に認められた。内訳は ALT 増加，AST 増加および GGT 増加が各 2 例（各 16.7%），血中ビリルビン増加，静脈閉塞性疾患および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 4 例（30.8%）に認められた。内訳は GGT 増加が 3 例（23.1%），ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 12 例（42.9%）に認められた。内訳は AST 増加が 6 例（21.4%），ALT 増加が 5 例（17.9%），静脈閉塞性疾患が 4 例（14.3%），静脈閉塞性肝疾患が 3 例（10.7%），血中ビリルビン増加が 2 例（7.1%），GGT 増加および血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例（各 3.6%）であった。

Grade 3 以上の肝毒性（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では ALT 増加，AST 増加および GGT 増加が各 2 例（各 16.7%），血中ビリルビン増加，静脈閉塞性疾患および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 8.3%）に認められた。用量レベル 2 では GGT 増加が 3 例（23.1%），ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは，AST 増加が 6 例（21.4%），ALT 増加が 5 例（17.9%），静脈閉塞性疾患が 3 例（10.7%），血中ビリルビン増加および静脈閉塞性肝疾患が各 2 例（各 7.1%），GGT 増加および血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例（各 3.6%）に認められた。いずれも Grade 3 または Grade 4 であり，Grade 5 の肝毒性（集）の発現は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 1 例（8.3%）に認められ，Grade 3 の静脈閉塞性疾患および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 3.6%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 2 例（15.4%）に認められ，Grade 3 の血中ビリルビン増加および Grade 4 の静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 6 例（21.4%）に認められ，Grade 2 の静脈閉塞性疾患および静脈閉塞性肝疾患が各 1 例（各 3.6%），Grade 3 の静脈閉塞性疾患が 3 例（10.7%），Grade 4 の静脈閉塞性肝疾患が 2 例（7.1%）であった（M2.7.4.2.1.5.1.1.2 項）。

5.3.1.2. VOD/SOS

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では VOD/SOS の発現頻度は 6 例中 1 例（16.7%）であり，Grade 3 であった。本事象は治験薬投与終了後のフォローアップ中の同種 HSCT の後に報告された（M2.7.4.2.1.5.1.2.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験の Stratum 1A では，VOD/SOS の発現頻度は，25 例中 2 例（8.0%）であった。いずれの治験参加者も本剤投与前後に同種 HSCT の報告はなかった。

用量レベル 1 では，1 例で Grade 3 の VOD/SOS が，用量レベル 2 では，1 例で Grade 4 の VOD/SOS がそれぞれ発現した。第 2 相コホートでは，VOD/SOS の発現頻度は 28 例中 6 例（21.4%）であった。このうち 5 例は治験薬投与終了後のフォローアップ中の同種 HSCT の後に報告された。HSCT 施行後の VOD/SOS の発現頻度は 18 例中 5 例（27.8%, 95% CI: 9.69%, 53.48%）であった。Grade 2 の VOD/SOS は 1 例，Grade 3 の VOD/SOS は 3 例，Grade 4 の VOD/SOS は 2 例に発現した（M2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。

5.3.1.3. 肝機能検査値異常

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，低アルブミン血症が 1 例（16.7%）に認められ，重症度は Grade 1 であった（M2.7.4.2.1.5.1.3.1 項）。

ITCC-059 試験

肝機能検査値異常は，Stratum 1A の用量レベル 1 では，ALT 増加は 91.7%（11/12 例），AST 増加は 100.0%（12/12 例），血中ビリルビン増加は 41.7%（5/12 例）に認められた。用量レベル 2 では ALT 増加は 100.0%（13/13 例），AST 増加は 92.3%（12/13 例），血中ビリルビン増加は 30.8%（4/13 例）に認められた。第 2 相コホートでは，ALT 増加は 89.3%（25/28 例），AST 増加は 85.7%（24/28 例），血中ビリルビン増加は 25.0%（7/28 例）に認められた。

Grade 3 以上の肝機能検査値異常は，Stratum 1A の用量レベル 1 では Grade 3 の AST 増加が 2 例（16.7%），Grade 3 の ALT 増加および血中ビリルビン増加が各 1 例（各 8.3%），Grade 4 の ALT 増加および血中ビリルビン増加が各 1 例（各 8.3%）であった。用量レベル 2 では，Grade 3 の GGT 増加が 3 例（42.9%），AST 増加が 3 例（23.1%），ALT 増加が 2 例（15.4%），血中ビリルビン増加および低アルブミン血症が各 1 例（各 7.7%），Grade 4 の GGT 増加が 1 例（14.3%），ALT 増加が 1 例（7.7%）であった。第 2 相コホートでは，Grade 3 の ALT 増加および AST 増加が各 6 例（各 21.4%），GGT 増加が 5 例（19.2%），血中ビリルビン増加が 1 例（3.6%），Grade 4 の血中ビリルビン増加が 1 例（3.6%）であった（M2.7.4.2.1.5.1.3.2 項）。

5.3.1.4. Hy’s Low

5.3.1.4.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，Hy’s Law の適用となる事象として，AST 増加（基準値上限の 3 倍以上），総ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍以上）がそれぞれ 1 例（各 16.7%）に認められた（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書表 12-12）。

5.3.1.4.2. ITCC-059 試験

本治験では，Hy’s Law に該当する可能性のある治験参加者として，2 例が AST または ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）および総ビリルビンの増加（基準値上限の 2 倍以上）の基準に合

致したが，これらの異常値のいずれについても，有害事象として報告されなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.9，Table 16.2.8.1.1，Table 16.2.7.1）。

5.3.2. 骨髄抑制および血球減少症

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における骨髄抑制／血球減少症（集）（全 Grade）は 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，貧血，発熱性好中球減少症および血小板数減少が各 1 例（各 16.7%）であった。いずれの事象も Grade 3 であった。

重篤な有害事象として報告された骨髄抑制および血球減少症（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.2.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における骨髄抑制／血球減少症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 10 例（83.3%）に認められた。内訳は，血小板数減少が 7 例（58.3%），貧血および好中球数減少が各 6 例（各 50.0%），発熱性好中球減少症および白血球数減少が各 3 例（各 25.0%），リンパ球数減少が 2 例（16.7%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 13 例（100.0%）に認められた。内訳は，血小板数減少が 8 例（61.5%），貧血が 6 例（46.2%），好中球数減少および発熱性好中球減少症が各 5 例（各 38.5%），白血球数減少が 4 例（30.8%），リンパ球数減少が 2 例（15.4%），骨髄機能不全が 1 例（7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 20 例（71.4%）に認められた。内訳は，血小板数減少および貧血が各 12 例（各 42.9%），好中球数減少および白血球数減少が各 10 例（各 35.7%），発熱性好中球減少症が 7 例（25.0%），リンパ球数減少が 3 例（10.7%）であった。

Grade 3 以上の骨髄抑制／血球減少症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では血小板数減少が 7 例（58.3%），好中球数減少が 6 例（50.0%），貧血が 5 例（41.7%），発熱性好中球減少症および白血球数減少が各 3 例（各 25.0%），リンパ球数減少が 2 例（16.7%）に認められた。用量レベル 2 では，血小板数減少および貧血が各 6 例（各 46.2%），好中球数減少および発熱性好中球減少症が各 5 例（各 38.5%），白血球数減少が 4 例（30.8%），リンパ球数減少が 2 例（15.4%），骨髄機能不全が 1 例（7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは血小板数減少が 11 例（39.3%），好中球数減少が 10 例（35.7%），貧血が 9 例（32.1%），白血球数減少が 8 例（28.6%），発熱性好中球減少症が 7 例（25.0%），リンパ球数減少が 3 例（10.7%）に認められた。いずれも Grade 3 または Grade 4 であり，Grade 5 の骨髄抑制／血球減少症（集）の発現は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された骨髄抑制／血球減少症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 2 例（16.7%）であり，Grade 3 の発熱性好中球減少症が 2 例（16.7%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 3 例（23.1%）に認められ，Grade 3 の発熱性好中球減少症が 2 例（15.4%）および Grade 4 の好中球数減少が 1 例（7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 5 例（17.9%）に認められ，Grade 3 の発熱性好中球減少症が 5 例（17.9%）であった（M2.7.4.2.1.5.2.2）。

5.3.3. 感染症

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における感染症（集）は，6 例中 4 例（66.7%）に認められた。内訳は，皮膚感染が 3 例（50.0%），上咽頭炎が 1 例（16.7%）であった。

Grade 3 以上の感染症（集）は，皮膚感染が 1 例（16.7%）に認められた。Grade 4 および Grade 5 の感染症（集）は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された感染症（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.3.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における感染症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 6 例（50.0%）に認められた。内訳は，菌血症，脳炎，粘膜感染，鼻炎，敗血症，副鼻腔炎および膣感染が各 1 例（各 8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 6 例（46.2%）に認められた。内訳は，医療機器関連感染および皮膚感染が各 2 例（各 15.4%），鼻炎，敗血症，医療機器関連敗血症，真菌感染，帯状疱疹，肺炎，真菌性肺炎，気道感染および上気道感染が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 11 例（39.3%）に認められた。内訳は，鼻炎および敗血症が各 2 例（各 7.1%），アシネトバクター性菌血症，カンジダ感染，サイトメガロウイルス感染，医療機器関連感染，感染性小腸結腸炎，ヘルペスウイルス感染，インフルエンザ，腎感染，中耳炎，爪囲炎，肺炎，皮膚感染，ストーマ部感染，上気道感染および尿路感染が各 1 例（各 3.6%）であった。

Grade 3 以上の感染症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では Grade 3 の脳炎および副鼻腔炎が各 1 例（各 8.3%），Grade 5 の敗血症が 1 例（8.3%）に認められた。用量レベル 2 では，Grade 3 の皮膚感染が 2 例（15.4%），医療機器関連感染および医療機器関連敗血症が各 1 例（各 7.7%），Grade 4 の敗血症，医療機器関連感染，真菌感染および真菌性肺炎が各 1 例（各 7.7%），Grade 5 の肺炎および気道感染が各 1 例（各 7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは，Grade 3 のサイトメガロウイルス感染，医療機器関連感染および肺炎が各 1 例（各 3.6%），Grade 4 の敗血症が 2 例（7.1%）に認められた。

重篤な有害事象として報告された感染症（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 3 例（25.0%）に認められ，Grade 3 の脳炎および副鼻腔炎が各 1 例（各 8.3%），Grade 5 の敗血症が 1 例（8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 4 例（30.8%）に認められ，Grade 3 の医療機器関連感染および医療機器関連敗血症，Grade 4 の敗血症，医療機器関連感染，真菌感染および真菌性肺炎ならびに Grade 5 の肺炎および気道感染が各 1 例（各 7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは，28 例中 4 例（14.3%）に認められ，Grade 4 の敗血症が 2 例（7.1%），Grade 2 の上気道感染および Grade 3 の医療機器関連感染が各 1 例（各 3.6%）であった（M2.7.4.2.1.5.3.2 項）。

5.3.4. 出血

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における出血（集）は，6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，血腫が 2 例（33.3%），播種性血管内凝固，鼻出血，歯肉出血および血尿が各 1 例（各 16.7%）であった。

Grade 3 以上の出血（集）は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された出血（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.4.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における出血（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 5 例（41.7%）に認められた。内訳は，口腔内出血が 3 例（25.0%），鼻出血および血腫が各 2 例（各 16.7%），血性下痢が 1 例（8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 8 例（61.5%）に認められた。内訳は，口腔内出血，鼻出血および血腫が各 2 例（各 15.4%），カテーテル留置部位出血，吐血，血尿，喀血，頭蓋内出血，点状出血，紫斑および血栓性血小板減少性紫斑病が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 9 例（32.1%）に認められた。内訳は，血腫が 4 例（14.3%），鼻出血が 2 例（7.1%），口腔内出血，歯肉出血，血尿，痔出血，口唇出血，口腔血性水疱，点状出血，紫斑および上部消化管出血が各 1 例（各 3.6%）であった。

Grade 3 以上の出血（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では認められなかった。用量レベル 2 では，頭蓋内出血が 1 例（7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは血腫および上部消化管出血が各 1 例（各 3.6%）に認められた。いずれも Grade 3 であり，Grade 4 および Grade 5 の出血（集）の発現は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された出血（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では認められなかった。用量レベル 2 では，13 例中 1 例（7.7%）に認められ，Grade 3 の頭蓋内出血が 1 例（7.7%）に認められた。第 2 相コホートでは，28 例中 1 例（3.6%）に認められ，Grade 2 の血尿が 1 例（3.6%）であった（M2.7.4.2.1.5.4.2 項）。

5.3.5. Infusion reaction

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における infusion reaction（集）は，6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，注入に伴う反応および発熱が各 1 例（各 16.7%）であった。

Grade 3 以上の infusion reaction（集）は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された infusion reaction（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.5.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における infusion reaction（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 5 例（41.7%）に認められた。内訳は，発熱が 3 例（25.0%），悪寒，浮動性めまい，多汗症，低血圧および眼窩周囲浮腫が各 1 例（各 8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 6 例（46.2%）に認められた。内訳は，発熱が 4 例（30.8%），多汗症が 2 例（15.4%），悪寒，顔面浮腫および蕁麻疹が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 12 例（42.9%）

に認められた。内訳は，発熱が 10 例（35.7%），過敏症および発疹が各 2 例（各 7.1%），サイトカイン放出症候群および斑状丘疹状皮疹が各 1 例（各 3.6%）であった。

Grade 3 以上の infusion reaction（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 および用量レベル 2 では認められなかった。第 2 相コホートでは発熱が 1 例（3.6%）に認められ，Grade 3 であった。

重篤な有害事象として報告された infusion reaction（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 2 例（16.7%）に認められ，Grade 1 の発熱および Grade 2 の発熱が各 1 例（各 8.3%）であった。用量レベル 2 および第 2 相コホートでは認められなかった（M2.7.4.2.1.5.5.2 項）。

5.3.6. 腫瘍崩壊症候群

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，腫瘍崩壊症候群（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.6.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における腫瘍崩壊症候群（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 1 例（8.3%）に認められ，内訳は，Grade 3 の腫瘍崩壊症候群であった。用量レベル 2 では，認められなかった。第 2 相コホートでは，28 例中 5 例（17.9%）に認められ，内訳はすべて Grade 3 の腫瘍崩壊症候群であった。

重篤な有害事象として報告された腫瘍崩壊症候群（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.6.2 項）。

5.3.7. 膵炎

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では膵炎（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.7.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における膵炎（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 および用量レベル 2 では認められなかった。第 2 相コホートでは，28 例中 1 例（3.6%）に認められ，内訳は Grade 1 のアミラーゼ増加であった。

重篤な有害事象として報告された膵炎（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.7.2 項）。

5.3.8. 間質性肺炎

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では間質性肺炎（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.8.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における間質性肺炎（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では認められなかった。用量レベル 2 では，13 例中 1 例（7.7%）に認められ，内訳は，Grade 3 の肺浸潤であった。第 2 相コホートでは，28 例中 1 例（3.6%）に認められ，内訳は Grade 2 の肺浸潤であった。

重篤な有害事象として報告された膵炎（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.8.2 項）。

5.3.9. 炎症性消化管事象

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における炎症性消化管事象（集）は，6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，口内炎が 2 例（33.3%）であった。Grade 3 以上の炎症性消化管事象（集）は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された炎症性消化管事象（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.9.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における炎症性消化管事象（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 3 例（25.0%）に認められた。内訳は，口腔内痛が 3 例（25.0%），口内炎が 1 例（8.3%）であった。用量レベル 2 では，13 例中 4 例（30.8%）に認められた。内訳は，口内炎，胃炎，口腔内潰瘍形成および口腔咽頭痛が各 1 例（各 7.7%）であった。第 2 相コホートでは，28 例中 4 例（14.3%）に認められた。内訳は，口内炎が 3 例（10.7%），胃炎が 1 例（3.6%）であった。

Grade 3 以上の炎症性消化管事象（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では口内炎が 1 例（8.3%）に認められ，Grade 4 であった。用量レベル 2 では胃炎が 1 例（7.7%）に認められ，Grade 3 であった。第 2 相コホートでは口内炎が 2 例（7.1%）に認められ，いずれも Grade 3 であった。

重篤な有害事象として報告された炎症性消化管事象（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.9.2 項）。

5.3.10. 第 2 原発性悪性疾患

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における第 2 原発性悪性疾患（集）は，6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，急性リンパ性白血病および腫瘍疼痛が各 1 例（各 16.7%）であった。

Grade 3 以上の第 2 原発性悪性疾患（集）は 6 例中 2 例（33.3%）に認められ，腫瘍疼痛が Grade 3，急性リンパ性白血病が Grade 5 であった。

重篤な有害事象として報告された第 2 原発性悪性疾患（集）は，6 例中 1 例（16.7%）であり，Grade 5 の急性リンパ性白血病［報告用語は「急性リンパ性白血病（原疾患）の悪化」］であった（M2.7.4.2.1.5.10.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における第 2 原発性悪性疾患（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では認められなかった。用量レベル 2 では，13 例中 1 例（7.7%）に腺維腫が認められた。第 2 相コホートでは，28 例中 1 例（3.6%）に新生物進行が認められた。

Grade 3 以上の第 2 原発性悪性疾患（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 および用量レベル 2 では認められなかった。第 2 相コホートでは Grade 5 の新生物進行が 1 例（3.6%）に認められた。

重篤な有害事象として報告された第 2 原発性悪性疾患（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 および用量レベル 2 では認められなかった。第 2 相コホートでは 28 例中 1 例（3.6%）に認められ，Grade 5 の新生物進行であった（M2.7.4.2.1.5.10.2 項）。

5.3.11. 生殖発生毒性（妊娠中および授乳中の薬物曝露）

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験のいずれにおいても，生殖発生毒性（妊娠中および授乳中の薬物曝露）（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.11 項）。

5.3.12. QT 間隔延長

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における QTc 間隔延長（集）は，6 例中 1 例（16.7%）に，Grade 2 の痙攣発作が認められた。Grade 3 以上の QTc 間隔延長（集）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.12.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における QTc 間隔延長（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 および第 2 相コホートでは認められなかった。用量レベル 2 では，13 例中 2 例（15.4%）に認められ，内訳は，Grade 1 の心電図 QT 延長および Grade 4 の痙攣発作が各 1 例（各 7.7%）であった。

重篤な有害事象として報告された QTc 間隔延長（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.12.2 項）。

5.3.13. 神経毒性

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，神経毒性（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.13.1 項）。

ITCC-059 試験

本治験における神経毒性（集）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では 12 例中 1 例（8.3%）に認められ，内訳は Grade 2 の筋力低下であった。用量レベル 2 では 13 例中 3 例（23.1%）に認められた。内訳は Grade 2 の筋力低下が 2 例（15.4%），Grade 1 の錯感覚が 1 例（7.7%）であった。第 2 相コホートでは認められなかった。

重篤な有害事象として報告された神経毒性（集）はなかった（M2.7.4.2.1.5.13.2 項）。

5.3.14. 腎毒性

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験のいずれにおいても，腎毒性（集）は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.14 項）。

5.4. 臨床検査値およびその他の観察項目

血液学的検査の結果は M2.7.4.3.1 項，血液生化学的検査の結果は M2.7.4.3.2 項に示した。

5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.5.1. 内因性要因

5.5.1.1. フィラデルフィア染色体

ITCC-059 試験では，Ph+ ALL 患者は Stratum 1A で 25 例中 1 例（4.0%），第 2 相コホートではいなかった。Stratum 1A の 1 例には用量レベル 1 が投与された。本症例では Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連がある有害事象および死亡は認められなかった（M2.7.4.5.1.1 項）。

5.5.2. 外因性要因

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，外因性因子の潜在的影響に関する安全性データの解析は行わなかった。

5.5.3. 妊婦および授乳時の使用

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，妊娠の報告はなかった。

5.5.4. 過量投与

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，過量投与の報告はなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患および症状

1.1.1 項，1.1.2 項および 1.1.3 項を参照のこと。

6.1.2. 現行の治療

1.1.4 項を参照のこと。

6.2. ベネフィット

再発または難治性の小児 ALL は概して予後不良であり，近年新たな治療法が利用可能であるものの，依然としてアンメットメディカルニーズの残る疾患である（1.1.5 項）。再発または難治性の小児 ALL の治療におけるゴールは治癒であり，治癒を目指すための治療法は HSCT が標準療法である。寛解の有無や MRD の状態は HSCT 後の予後に影響することが報告されており[36,46]，速やかに寛解および MRD 陰性を達成して HSCT への橋渡しができる治療法が必要とされている。また，HSCT の適応とならない場合であっても寛解を達成して追加の治療が不要な期間を創出することで，患者の QOL を向上させる治療法が必要である。

小児の再発または難治性の ALL 患者を対象とした ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験で，本剤投与により高い完全寛解率および MRD 陰性率が認められた。また，その他の有効性評価項目である寛解持続期間，HSCT または CAR-T 細胞療法への移行率，EFS，OS，非寛解または再発の累積発生率についても，本剤のベネフィットを支持する結果が得られたことから，本剤は当該患者集団に対する治療選択肢の一つとなり，HSCT への橋渡しも可能な治療法であると考える。

完全寛解率

INO-Ped-ALL-1 試験では，CR または CRi を達成した治験参加者数は 6 例中 5 例であり，CR+CRi 率は 83.33%（95% CI: 35.88%, 99.58%）であった。CR または CRi を達成したこれらの治験参加者は，第 1 サイクル終了時に CR または CRi と判定された（4.1.5.1 項）。

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 28 例中 22 例であり，CR+CRp+CRi 率は 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であった。CR+CRp+CRi 率は帰無仮説の 30%を大幅に上回り，片側 p 値は<0.0001 であることが示され，主要目的が達成された。これらの治験参加者はすべて第 1 サイクル終了時に CR，CRp または CRi を達成した。Stratum 1A では，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例中 20 例であり，CR+CRp+CRi 率は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であった。これらの治験参加者はすべて第 1 サイクル終了時に CR，CRp または CRi を達成した（4.2.5.1 項）。

ITCC-059 試験で本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与された治験参加者を対象とした部分集団解析の結果，例数が少ない部分集団があるため解釈に注意が必要であるが，いずれの部分集団においても一定程度の CR+CRp+CRi 率が認められた（4.2.5.8 項）。

ITCC-059 試験で Ph+であった 1 例では，第 1 サイクル終了時に CRp，最良効果として投与終了時に CR を達成した（M2.7.3.3.3.3 項）。

MRD 陰性率

INO-Ped-ALL-1 試験では，CR または CRi を達成した 5 例のうち，MRD 陰性は 3 例であり，MRD 陰性率は 60.00%（95% CI: 14.66%, 94.73%）であった。サイクル別では，第 2 サイクル終了時に 2 例，第 3 サイクル終了時に 2 例，第 4 サイクル終了時に 1 例が MRD 陰性と判定された（4.1.5.4 項）。

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した患者 22 例全例がフローサイトメトリーによる MRD 陰性を達成し，MRD 陰性率は 100.0%（95% CI: 84.6%, 100.0%）であった。第 1 サイクル終了時に完全寛解を達成した 22 例のうち 18 例（81.8%）が MRD 陰性であった。Stratum 1A では，完全寛解を達成した患者 20 例のうち，フローサイトメトリーによる MRD 陰性例は 16 例であり，MRD 陰性率は 80.0%（95% CI: 56.3%, 94.3%）であった。第 1 サイクル終了時に完全寛解を達成した 20 例のうち 14 例（70.0%）が MRD 陰性であった（4.2.5.2 項）。

ITCC-059 試験で本剤を 1.8 mg/m^2 の用量で投与された治験参加者のうち，CR，CPp または CRi を達成した患者を対象とした部分集団解析の結果，いずれの部分集団においても一定程度の MRD 陰性率が認められ，結果はおおむね一貫していた（4.2.5.8 項）。

ITCC-059 試験で Ph+であった 1 例では，第 1 サイクル終了時にフローサイトメトリーに基づく MRD 陰性を達成した（M2.7.3.3.3.3 項）。

寛解持続期間（DoR）

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した 22 例のうち，14 例（63.6%）にその後のイベントが発現し，そのうち 8 件は再発，6 件は死亡であった。DoR の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3 ヵ月，推定不能）であった。Stratum 1A では，CR，CRp または CRi を達成した 20 例のうち 14 例（70.0%）にその後のイベントが発現し，そのうち 11 件は再発，3 件は死亡であった。DoR の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9, 13.9 ヵ月）であった（4.2.5.3 項）。

HSCT または CAR-T 細胞療法への移行率

INO-Ped-ALL-1 試験では，治験薬投与後，HSCT を受けた治験参加者は 6 例中 3 例（50.0%）であった（4.1.5.8 項）。

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，28 例中 18 例（64.3%）が本剤投与後に HSCT を受け，9 例（32.1%）が本剤の最終投与後に CAR-T 細胞療法を受けた。Stratum 1A では，25 例中 8 例（32.0%）が本剤投与後に HSCT を受け，4 例（16.0%）が本剤の最終投与後に CAR-T 細胞療法を受けた（4.2.5.4 項）。

無イベント生存期間（EFS）

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，EFS の中央値は 6.7 ヵ月（95% CI: 2.6, 13.5 ヵ月）であった。Stratum 1A では，EFS の中央値は 7.3 ヵ月（95% CI: 2.1, 9.1 ヵ月）であった（4.2.5.5 項）。

全生存期間（OS）

INO-Ped-ALL-1 試験では，180 日時点での生存率は 83.3%（95% CI: 27.3%, 97.5%）であった。カットオフ時点の死亡は 1 例であり，死亡までの時間の中央値は未達であった（4.1.5.5 項）。

ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，OS の中央値は 14.8 ヵ月（95% CI: 4.2 ヵ月，推定不能）であった。生存率は，6 ヵ月時点で 64.3%（95% CI: 43.8%, 78.9%），12 ヵ月時点で 53.6%（95% CI: 33.8%, 69.8%）であった。Stratum 1A では，OS の中央値は 10.3 ヵ月（95% CI: 3.9, 26.2 ヵ月）であった。生存率は，6 ヵ月時点で 62.9%（95% CI: 40.7%, 78.7%），12 ヵ月時点で 41.9%（95% CI: 22.4%, 60.3%）であった（4.2.5.6 項）。

非寛解または再発の累積発生率

ITCC-059 試験では，12 ヵ月時点での非寛解または再発の累積発生率は第 2 相コホートでは 42.86%（95% CI: 24.07%, 60.41%），Stratum 1A では 57.50%（95% CI: 34.78%, 74.83%）であった（4.2.5.7 項）。

6.3. リスク

小児の再発または難治性の ALL 患者を対象とした ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験で，本剤は忍容可能であり，成人の再発または難治性の ALL 患者と同様に管理可能な安全性プロファイルを示した。

6.3.1. 有害事象

INO-Ped-ALL-1 試験

主な有害事象［2 例（33.3%）以上］は，ALT 増加，AST 増加，嘔吐，皮膚感染，口内炎，発熱，低カリウム血症，頭痛および血腫であった。4 例（66.7%）の患者に Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。1 例（16.7%）の患者に Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象［急性リンパ性白血病（報告用語：急性リンパ性白血病（原疾患）の悪化）］が発現したが，治験薬との因果関係はなしと判断された。

治験薬と関連がある主な有害事象［2 例（33.3%）以上］は，ALT 増加，AST 増加，口内炎，嘔吐および皮膚感染であった。Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は，貧血，静脈閉塞性肝疾患，皮膚感染，ALT 増加，AST 増加，血小板数減少であった。Grade 4 および 5 の治験薬と関連がある有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 3 例（50.0%）に認められた。内訳は，急性リンパ性白血病，静脈閉塞性肝疾患および発熱であり，このうち静脈閉塞性肝疾患は治験薬と関連がある事象であった（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

ITCC-059 試験：Stratum 1A

主な有害事象（40%以上）は，血小板数減少，発熱，貧血および嘔吐，好中球数減少であった。21 例（84.0%）の患者に Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。3 例（12.0%）の患者に Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象［疾患進行，肺炎および敗血症（各 1 例）］が発現したが，いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.1.1 項）。

治験薬と関連がある主な有害事象（20%以上）は，嘔吐，好中球数減少および悪心，血小板数減少，貧血，疲労および白血球数減少であった。21 例（84.0%）の患者に Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象が発現した。Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は認められなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.1.2 項）。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 16 例（64.0%）に認められ，そのうち 9 例（36.0%）は治験薬と関連がある事象であった。内訳は，発熱性好中球減少症，静脈閉塞性肝疾患，血中ビリルビン増加，頭蓋内出血，好中球数減少，真菌性肺炎，敗血症および副鼻腔炎であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.3 項）。

ITCC-059 試験：第 2 相コホート

主な有害事象（40%以上）は，発熱，貧血，血小板数減少および嘔吐であった。22 例（78.6%）に Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。4 例（14.3%）の

患者に Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象［多臓器機能不全症候群（2 例），脳症，疾患進行（各 1 例）］が発現したが，いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.1.1 項）。

治験薬と関連がある主な有害事象（20%以上）は，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，貧血および AST 増加であった。22 例（78.6%）の患者に Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象が発現した。Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は認められなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.1.2 項）。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 17 例（60.7%）に認められ，そのうち 9 例（32.1%）は治験薬と関連がある事象であった。内訳は，発熱性好中球減少症，静脈閉塞性疾患，静脈閉塞性肝疾患および疼痛であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 5.2.2.3 項）。

6.3.2. 非再発死亡

INO-Ped-ALL-1 試験では，試験期間を通して非再発死亡イベントは観測されず，180 日時点での非再発死亡の累積発生率は 0.0%（95% CI は推定不能）であった（4.1.5.7 項）。

ITCC-059 試験の Stratum 1A では，非再発死亡の累積発生率は 100 日時点で 4.25%（95% CI: 0.27%, 18.50%），12 ヵ月時点で 12.75%（95% CI: 2.96%, 29.96%）であった。第 2 相コホートでは，非再発死亡の累積発生率は 100 日時点で 7.14%（95% CI: 1.19%, 20.79%），12 ヵ月時点で 21.43%（95% CI: 8.39%, 38.39%）であった（5.2.3.2.1.2 項）。

6.3.3. 重要なリスク

本剤では，これまで成人の再発または難治性の ALL 患者に対する重要なリスクとして以下の事象が認められている。ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験の結果から，これらの事象について小児患者と成人患者で発現状況が明らかに異なるものが認められなかったこと，および小児患者で新たな安全性の懸念が認められなかったことから，以下の重要なリスクは小児患者に対しても適用されるものと考える。これらのリスクについて，小児患者に対しても情報提供および注意喚起が必要である。

> VOD/SOS 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，間質性肺疾患，炎症性消化管事象，生殖発生毒性，QTc 間隔延長

特に重要なリスクである VOD/SOS の発現状況を以下に示す。

<u>VOD/SOS の発現状況</u>

INO-Ped-ALL-1 試験では，VOD/SOS の発現頻度は 6 例中 1 例（16.7%）であった。この VOD/SOS は治験薬投与後のフォローアップ中の HSCT の後に報告された。本事象は発現後 14 日目に回復した（M2.7.4.2.1.5.1.2.1 項）。

ITCC-059 試験の Stratum 1A では，VOD/SOS の発現頻度は 25 例中 2 例（8.0%）であった。これら 2 例の治験参加者では本剤投与前後に HSCT 施行の報告はなかった。また，それぞれ敗血症性感染／多臓器不全および多臓器不全による死亡時に VOD/SOS は未回復であった。第 2 相コホートでは，VOD/SOS の発現頻度は 28 例中 6 例（21.4%）であった。このうち 5 例は治験薬投

与終了後のフォローアップ中の HSCT の後に報告された。5 例のうち 3 例で VOD/SOS は回復したが，2 例では多臓器不全による死亡時に VOD/SOS は未回復であった。治験薬投与終了後の HSCT なく VOD/SOS が発現した 1 例は治験薬投与前の過去の HSCT 施行歴を有していた。転帰は回復であった。HSCT 施行後の VOD/SOS は 18 例中 5 例（27.8%）に認められた（M2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。

小児患者に対する本剤の臨床試験の公表文献から，VOD/SOS のリスク因子として，本剤の最終投与から HSCT までの期間［VOD/SOS を発現した患者は HSCT までの期間の中央値が VOD/SOS を発現しなかった患者と比べ短かった（24.5 日〔n = 6〕vs 54.5 日〔n = 17〕）］，HSCT 施行時の前処置でのブスルファンまたはクロファラビンの使用および本剤投与前の HSCT 施行歴が報告されている[47,48,49]。特に本剤投与後に HSCT を予定している患者では HSCT 後の VOD/SOS への注意が必要であり，VOD/SOS のリスク因子を周知するとともに，HSCT を予定している患者では投与サイクル数を最小限とすること，VOD/SOS の徴候を確認するために適切に肝機能検査や腹部超音波検査を行うこと，VOD/SOS が発現した場合の対処法について情報提供することにより，VOD/SOS のリスクについて医療現場へ適切に注意喚起を行うことが重要であると考える。

6.4. ベネフィット・リスク評価のまとめ

本項にまとめた内容から，本剤は再発または難治性の小児 ALL を深い寛解に導き，現時点で唯一治癒を目指すことのできる HSCT への橋渡しとしての役割が期待できる。また，HSCT を施行しない患者においても，本剤の投与により寛解に導くまたは芽球を低減することで治療が不要な期間の創出や CAR-T 療法への橋渡しとしての役割が期待されることから，本剤は再発または難治性の小児 ALL に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。さらに，本剤の投与方法は入院を必須としないため，様々な環境下の小児患者にとって QOL の向上に貢献できる点もベネフィットとして挙げられる。

再発または難治性の小児 ALL 患者において，本剤は忍容可能な安全性プロファイルを示した。本剤投与後に HSCT を予定している患者では，HSCT 後の VOD/SOS のリスクがあるものの，リスク因子や発現時の対処法について医療現場へ注意喚起を行うことでリスクを最小化することは可能と考える。

7. 参考文献

1 日本造血細胞移植学会 編. 造血細胞移植ガイドライン 急性リンパ性白血病（成人）第 3 版（2020 年 9 月）

2 National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Overview. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023-November 9, 2022. National Comprehensive Cancer Network; MS-2 page.

3 Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4755-61.

4 Harrison CJ : Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 144 : 147—156, 2009.

[5] 厚生労働省　患者調査 Available: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167. 08 May 2023.

[6] 日本小児血液・がん学会 編. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版

[7] 薄井 紀子. 疾患概念. In:薄井 紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:2-9.

[8] 福原 規子，張替 秀郎，一迫 玲：1．B リンパ芽球性白血病／リンパ腫–非定型．直江知樹，朝長万左男，中村栄男，他編．WHO 血液腫瘍分類–WHO 分類 2008 をうまく活用するために．医薬ジャーナル社，大阪，2010，p232–235, 245.

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

[10] CancerMPact®, Cerner Enviza℠/サイニクス株式会社. Treatment Architecture. Acute Lymphocytic Leukemia, Japan. Jan 2023（機密情報につき転用厳禁）

[11] 秋山 秀樹. 血液，一般検査. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:32-35.

[12] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):69-82.

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

[14] 谷脇 雅史・志村 和穂・兼子 裕人. 細胞・分子遺伝学的検査. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:43-55

[15] National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023-November 9, 2022. National Comprehensive Cancer Network; 129 pages.

[16] National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2023- May 31, 2023.: National Comprehensive Cancer Network;145 pages.

[17] 山崎 悦子. 予後因子とリスク分類. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:70-82.

[18] Harrison CJ：Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia：new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013：118–125, 2013.

[19] Hoelzer D, Gokbuget N：Acute lymphoblastic leukemia in adults. Leukemia 7th ed. Henderson ES. Lister TA. Graves MF ed. Saunders, Philadelphia. 2002, p621–655.

[20] 康勝好. 小児 ALL. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:170-179.

[21] Campana D：Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010：7–12, 2010.

[22] Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al：Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 120：1868–1876, 2012.

[23] Campana D：Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr OpinHematol 19：313-318, 2012.

[24] Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al：Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard–risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 107：1116–1123, 2006.

[25] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al：Improved risk classification for risk–specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 113：4153–4162, 2009.

[26] Patel B, Rai L, Buck G, et al：Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T–lineage adult acute lymphoblastic leukemia：final results of the international trial UKALL XII／ ECOG2993. Br J Haematol 148：80–89, 2010.

[27] Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al：Treatment of high–risk Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry：final results of the PETHEMA ALL–AR–03 trial. J Clin Oncol 32：1595–1604, 2014.

[28] Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al：Minimal residual disease assessed by multi–parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 172：392–400, 2016.

[29] Beldjord X, Chevret S, Asnafi V, et al：Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 123：3739–3749, 2014.

[30] Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia （ EsPhALL） : a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 936-45.

[31] 今井 陽俊. 化学療法. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:84-95.

[32] 日本造血細胞移植学会編. 造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病第 3 版（2018 年 9 月）

[33] CancerMPact® Cerner Enviza℠/サイニクス株式会社. Treatment Architecture. Acute Lymphocytic Leukemia, Japan v1.1. May 2022（機密情報につき転用厳禁）

[34] Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy : results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 2339-47.

[35] Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia : impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience. Cancer 1998 ; 82 : 1387-95.

[36] Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2008;22(12):2193-200.

[37] Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008;26(24):3971-8.

[38] Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol 2010;28(4):648-54.

[39] Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J Clin Oncol 2009;27(3):377-84.

[40] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2016;34(36):4381-9.

[41] Horibe K, Morris JD, Tuglus CA, et al. A phase 1b study of blinatumomab in Japanese children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 2020;112(2):223-33.

[42] キムリア®点滴静注　添付文書（第 7 版）

[43] Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014;32(36):4134-40.

[44] Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood 2012;120(26):5185-7.

[45] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371(16):1507-17.

[46] 日本における造血細胞移植．2019 年度　全国調査報告書．日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会. http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/

[47] Pennesi E, Michels N, Brivio E, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. Leukemia. 2022;36(6):1516-24.

[48] O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory　B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. J Clin Oncol. 2022;40(9):956-67.

[49] Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2019;33(4):884-92.