TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 5
1.2. 臨床試験の概観 5
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 7
2.1.1. 試験デザイン 7
2.1.2. 薬物動態の結果 7
2.2. ITCC-059 試験 8
2.2.1. 試験デザイン 8
2.2.2. 薬物動態の結果 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1. B1931022 試験，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の比較 10
3.2. 母集団薬物動態解析 10
3.2.1. 方法 11
3.2.2. 結果 12
3.2.3. 結論 24
4. 特別な試験 24
4.1. 免疫原性 24
5. 全体の要約および結論 24
6. 付録 25
7. 参考文献 25

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床試験の概要 6
Table 2. 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 8
Table 3. 規定時点ごとの本剤の血清中濃度（ng/mL）の要約：ITCC-059 試験 9

Table 4. 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 10
Table 5. 最終モデルのパラメータ推定値 13
Table 6. ALL 患者における Patient Type ごとの PK パラメータの推定値の要約統計量 21

LIST OF FIGURES

Figure 1. 最終モデルの診断プロット：実測値 vs. PRED および IPRED 14
Figure 2. 最終モデルの診断プロット：CWRES および IWRES vs. PRED 15
Figure 3. 最終モデルの診断プロット：CWRES および IWRES vs.初回投与後時間 16
Figure 4. 小児 ALL 患者における最終モデルの視覚的事後予測性能評価 17
Figure 5. 成人 ALL 患者における最終モデルの視覚的事後予測性能評価 18
Figure 6. 基本モデルおよび最終モデルにおける K_{des} の ETA vs. Patient Type 20
Figure 7. ALL 患者における Patient Type ごとの PK パラメータの推定値の箱ひげ図 23

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
BBSA	baseline body surface area：ベースラインの体表面積
BLSTPB	baseline percent of blasts in peripheral blood：ベースラインの末梢血中芽球割合
cAUC	cumulative AUC：累積 AUC
CD	cluster of differentiation
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL_1	linear clearance：線形クリアランス
CL_2	clearance associated with time-dependent clearance：時間依存性クリアランスに関連するクリアランス
CL_t	time-dependent clearance, $CL_t=CL_2 \bullet e^{(-kdes \bullet Time)}$ ：時間依存性クリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
C_{trough}	trough concentration：トラフ濃度
CWRES	conditional weighted residuals：条件付き重み付き残差
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ETA	empirical Bayes estimate of the interindividual random effect in a pharmacokinetic parameter (η)：薬物動態パラメータにおける個体間変量効果の経験ベイズ推定値
FOCEI	first-order conditional estimation method with interaction
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
IgG4	immunoglobulin G4：免疫グロブリン G4
IMP	Monte Carlo importance sampling
IPRED	individual predictions：個別予測値
IWRES	individual weighted residuals：個別の重み付き残差
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
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma：非ホジキンリンパ腫
NONMEM	nonlinear mixed effects modeling：非線形混合効果モデリング
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
$PTST_{ALL}$	disease and/or bioanalytical assay method：疾患および（または）生体試料中の薬物濃度分析法
pvcVPC	prediction- and variability-corrected visual predictive check：予測値および変動補正視覚的事後予測性能評価
RITX	inotuzumab ozogamicin administered with rituximab：イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法の有無
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相推奨用量
%RSE	% relative standard error：%で表した相対標準誤差
SAEM	stochastic approximation expectation-maximization
SIR	sampling-importance resampling
V_1	volume of distribution in central compartment：中央コンパートメントの分布容積
vs.	versus：対

1. 背景および概観

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下，本剤）は，カリケアマイシン半合成誘導体である N-アセチル-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（以下，非結合カリケアマイシン）を遺伝子組み換えヒト化 IgG4 抗体（以下，G544）にリンカーを介して共有結合させた ADC である。非結合カリケアマイシンは微生物発酵によって産生される天然の細胞傷害性物質であり，G544 はヒト CD22 を特異的に認識する抗体である。本剤は，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）において有用性が示され，2017 年に米国および欧州連合で承認されており，本邦では 2018 年 1 月に成人における「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」の効能・効果で承認された。本邦での承認用法・用量は，米国および欧州連合と同じ本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与（第 1 日 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.5 mg/m^2 を 1 日 1 回，1 時間かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。第 1 サイクルは原則 21 日間であるが，寛解が得られた場合は 28 日間まで延長可能であり，その場合，第 2 サイクル以降の第 1 日の投与量は 0.5 mg/m^2 とする。）である。なお，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・用量の詳細は，各国・地域における添付文書[1,2,3]を参照のこと。

これまでに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）が実施されており，2023 年 3 月時点で 1 試験（INO-Ped-ALL-1 試験）が完了し，残り 1 試験（ITCC-059 試験）が実施中である。INO-Ped-ALL-1 試験は，日本人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象に本剤の忍容性，安全性，PK および予備的有効性を評価する国内第 1 相試験であり，6 例が成人 ALL 患者に対する承認用法・用量と同じ本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与を受けた。欧州で実施中の ITCC-059 試験は，外国人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象に本剤を単独または化学療法との併用で投与したときの RP2D を決定し，その安全性，忍容性，PK，薬力学的プロファイルおよび有効性を評価する海外第 1/2 相試験であり，53 例が単独での本剤 1.4 mg/m^2/cycle 分割投与レジメン（第 1 日 0.6 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.4 mg/m^2）または 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメン（本試験で決定された RP2D）で点滴静脈内投与を受けた。ファイザー社は，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の有効性，安全性および PK の結果に基づき，これらの試験を評価資料として構築した臨床データパッケージをもって，小児における「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能・効果（案）とした承認事項一部変更承認申請（一変申請）は可能であると判断した。なお，本臨床データパッケージは，20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談にて合意されており（M2.5.1.4 項），小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する申請用法・用量（案）は，成人 ALL 患者に対する承認用法・用量と同一である。

本 2.7.2 項では，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する一変申請のために構築した臨床データパッケージに含まれる医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）から得られた本剤の PK および免疫原性データを中心に記述する。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。本 2.7.2 項では，再構築した母集団 PK モデルを基に実施した，本剤の PK における小児と成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者集団間の比較，ならびに小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者の PK に影響を及ぼす共変量の検討結果も併せて記述する。

1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

初回申請時から新たにヒト生体試料を用いた in vitro 試験は実施していない。

1.2. 臨床試験の概観

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 および免疫原性を評価した国内および海外医師主導治験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）を評価資料として本一変申請の臨床データパッケージに含めた。これら臨床試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1.　臨床試験の概要

Protocol Number[a]	Study Design	Dosing Regimen	N (n)	Serum PK Sampling	Serum ADA Sampling
INO-Ped-ALL-1 (WI235086)	Phase 1, Japan local, multicenter, single-arm, open-label	1.8 mg/m^2/21-28 day cycle (0.8, 0.5 and 0.5 mg/m^2 on Days 1, 8 and 15)	6 (6)	Cycle 1 Day 1: Pre-dose, 1, 6, 72 hr Day 8: Pre-dose, 1 hr Day 15: Pre-dose, 1 hr Cycle 2-4 Day 1: Pre-dose, 1 hr	Cycle 1 Day 1: Pre-dose Cycle 2-6 Day 1: Pre-dose Follow Up Visit 28 days post last inotuzumab ozogamicin dose
ITCC-059 (WI203581)	Phase 1/2, global, multicenter, single-arm, open-label	Stratum 1A Dose Level 1: 1.4 mg/m^2/21-28 day cycle (n=12, 0.6, 0.4 and 0.4 mg/m^2 on Days 1, 8 and 15) Stratum 1A Dose Level 2 and Phase 2: 1.8 mg/m^2/21-28 day cycle (n=41, 0.8, 0.5 and 0.5 mg/m^2 on Days 1, 8 and 15)	53 (53)	Cycle 1 Day 1: Pre-dose, 2, 4 hr Day 8: Pre-dose Day 15: Pre-dose, 2, 4 hr Day 22 Cycle 2 Day 1: 2, 4 hr Day 8: Pre-dose Day 15: Pre-dose, 2, 4 hr Day 28 Cycle 3 Day 1: 2, 4 hr Day 8: Pre-dose Day 15: Pre-dose Day 28	Screening Day -10-0 Cycle 2-6 Day 1: Pre-dose End of Treatment Visit 4 weeks post last inotuzumab ozogamicin dose

Source: M5.3.3.2.1 Study INO-Ped-ALL-1 report body, M5.3.3.2.2 Study ITCC-059 report body.
a. Protocol numbers starting from WI are Pfizer specific identifications.
Note: In addition, Studies B1931001, B1931002, B1931003, B1931004, B1931005, B1931006, B1931007, B1931008, B1931010, B1931016 and B1931022 are used for the population PK analysis (Section 3.2).
Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; hr=hour(s); N=number of patients treated with inotuzumab ozogamicin; n=number of patients included in PK analysis; PK=pharmacokinetic.

2. 個々の試験結果の要約

2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

2.1.1. 試験デザイン

本試験は，1 歳以上 17 歳以下の日本人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象に本剤の忍容性，安全性，PK および予備的有効性を評価する国内第 1 相試験であった。本試験の投与レジメンは，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（第 1 日 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.5 mg/m^2 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。第 1 サイクルは原則 21 日間であるが，寛解が得られた場合または毒性の回復を待つ場合は 28 日間まで延長可能であり，第 1 サイクルで寛解が得られた場合，第 2 サイクル以降の第 1 日の投与量は 0.5 mg/m^2 とする。）であった。

本試験では，本剤および非結合カリケアマイシンの PK 評価用血清試料を Table 1 に示すスケジュールにて採取し，バリデートされた HPLC-MS/MS を用いて分析した。本分析法のバリデーション報告書は，初回申請資料 M5.3.1.4 項を参照のこと。

本試験の PK 解析対象集団は，本剤の投与を 1 回以上受け，かつ，1 つ以上の血清中濃度データが得られているすべての患者と事前に規定し，計 6 例の患者が本 PK 解析対象集団に含まれた。

2.1.2. 薬物動態の結果

本試験の PK 解析対象集団（6 例）から得られた PK データを Table 2 に示す。PK 解析対象集団において，第 2 サイクル以降に 1.5 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与を受けた患者の評価可能な血清中トラフ濃度データは非常に限られていたが，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していた可能性が示唆された。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。

特筆すべき点として，第 1 サイクルで完全寛解が得られなかったために第 2 サイクル以降も本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与を受けた患者の本剤の C_{trough} は，全体集団の平均値と比べて相対的に低い傾向が認められ，第 3 サイクル第 1 日の本剤の C_{trough} は，本剤 1.5 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与を受けた患者（11.2 ng/mL および 64.4 ng/mL）に比べて低い値（5.77 ng/mL）であった。

Table 2.　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.

2.2. ITCC-059 試験

2.2.1. 試験デザイン

本試験は，1 歳以上 17 歳以下の外国人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象に本剤を単独または化学療法との併用で投与したときの RP2D を決定し，その安全性，忍容性，PK，薬力学的プロファイルおよび有効性を評価する海外第 1/2 相試験であった。本試験は複数のコホートから構成されているが，本項では単剤パートである Stratum 1A および第 2 相コホートのデータを示す。

Stratum 1A では，本剤 1.4 mg/m^2/cycle 分割投与レジメン（第 1 日 0.6 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.4 mg/m^2 を 1 日 1 回，1 時間かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。第 1 サイクルは原則 22 日間であるが，寛解が得られた場合または毒性からの回復を待つ場合は 42 日間まで延長可能であり，第 1 サイクルで寛解が得られた場合，第 2 サイクル以降の第 1 日の投与量は 0.4 mg/m^2 とする。）の用量レベルから開始し，Rolling-6 デザインに従って用量漸増を行った結果，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（第 1 日 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.5 mg/m^2 を 1 日 1 回，1 時間かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。第 1 サイクルは原則 22 日間であるが，寛解が得られた場合または毒性からの回復を待つ場合は 42 日間まで延長可能であり，第 1 サイクルで寛解が得られた場合，第 2 サイクル以降の第 1 日の投与量は 0.5 mg/m^2 とする。）の用量レベルが本剤単独投与時の RP2D と決定され，第 2 相コホートで本 RP2D が投与された。

本試験では，本剤および非結合カリケアマイシンの PK 評価用血清試料を Table 1 に示すスケジュールにて採取し，バリデートされた HPLC-MS/MS を用いて分析した。本分析法のバリデーション報告書は，初回申請資料 M5.3.1.4 項を参照のこと。

本試験の PK 解析対象集団は，本剤の投与を 1 回以上受け，かつ，1 つ以上の血清中濃度データが得られているすべての患者と事前に規定し，計 53 例の患者（Stratum 1A：25 例，第 2 相コホート：28 例）が本 PK 解析対象集団に含まれた。

2.2.2. 薬物動態の結果

本試験の PK 解析対象集団（53 例）から得られた Stratum 1A および第 2 相パートの PK データを Table 3 に示す。Stratum 1A において，本剤 1.4 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンと本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与した際の本剤の血清中濃度は，おおむね用量の増加に伴った上昇傾向が認められた。また，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った。なお，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。

Table 3.　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/m^2/cycle N=12		1.8 mg/m^2/cycle N=13		1.8 mg/m^2/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).

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. B1931022 試験，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の比較

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/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の比較を Table 4 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/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類似しており，かつ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。なお，B1931022 試験の詳細は，初回申請資料 M5.3.5.1 項を参照のこと。

Table 4.　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

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	-	- (-)

Source: M5.3.3.2.1 Study INO-Ped-ALL-1 Table 14.4.4.1, M5.3.3.2.2 Study ITCC-059 Table 14.4.4.1.1.
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（成人 ALL 患者を対象とした 2 試験：B1931010 試験および B1931022 試験，ならびに成人 NHL 患者を対象とした 9 試験：B1931001 試験，B1931002 試験，B1931003 試験，B1931004 試験，B1931005 試験，B1931006 試験，B1931007 試験，B1931008 試験および B1931016 試験の計 11 試験）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。本母集団 PK 解析の主な目的を以下に示す。

- 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 解析の方法および結果を以下に要約する。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（M5.3.3.5.1 項）を参照のこと。

3.2.1. 方法

本母集団 PK 解析は，NONMEM 法により実施した。モデル推定には NONMEM version 7.5.0, SIR および pvcVPC には Perl-speaks-NONMEM version 5.2.6，データの処理，探索的解析，要約およびプロットには R version 3.6.1 を用いた。

本解析には FOCEI およびラプラス近似法を用いる予定であったが，本近似法では適切に収束しなかったことから，推定精度を改善するため SAEM/IMP 推定法を適用した。

本母集団 PK 解析は，基本モデルの構築，共変量の組み入れ，最終モデルの構築，モデルの妥当性評価および最終モデルの予測性能評価の順に従って実施した。各手順の概要を以下に示す。

基本モデルの構築

基本モデルは，既に構築した成人患者における本剤の母集団 PK モデル（初回申請資料 M5.3.3.5 項）を適用することで構築した。ただし，小児 ALL 患者における PK プロファイルが既に構築した成人患者における本剤の母集団 PK モデル，すなわち，線形 CL と時間依存性 CL（つまり CL_t）を含む 2-コンパートメントモデルによって適切に説明できないことが示唆され，かつ，本解析の利用可能なデータが既に構築したモデルを本解析の基本モデルとして用いることを支持しなかった場合，他の代替モデルの適用を考慮することとした。

共変量の組み入れ

最初に共変量候補と各 PK パラメータの個体間変量効果の ETA に関する散布図を用いて，両者の相関関係を視覚的に検討し，共変量モデルの構築過程で選択するべき共変量候補かどうかを評価した。その後，ステップワイズ法を用いて共変量を基本モデルに組み入れることとした。

最終モデルの構築

視覚的評価で特定された共変量候補を基本モデルに組み入れ，変数増加法および変数減少法から構成されるステップワイズ法で最終モデルを構築した。いずれのステップにおいても，共変量候補のモデルに及ぼす影響は，NONMEM の目的関数の変化量に基づく尤度比検定を用いて評価した。なお，変数増加法では $\alpha = 0.05$，変数減少法では $\alpha = 0.001$ となる有意水準を事前に設定した。

モデルの妥当性評価

モデル構築のすべての段階において，目的関数の変化，診断プロットの視覚的評価，パラメータ推定値の正確性評価，ならびに個体間および残差変動の変化を含む複数のアプローチを用いてモデルの妥当性を評価した。診断プロットでは，個々の実測値と予測値の一致性，残差の初回投与後時間や母集団平均予測濃度に対する依存性，個々のパラメータの事後推定値と共変量との相関性等をグラフ化し，モデルの妥当性を評価した。最終モデルの推定値の妥当性を評価するため，95% CI を算出することを目的に最終モデルを用いて SIR[4,5]を実施した。

最終モデルの予測性能評価

最終モデルの予測性能を評価し，最終モデルがデータを適切に説明していることを確認するため，pvcVPC を実施した。

3.2.2. 結果

本統合解析に使用したデータセットには，本剤を点滴静脈内投与した 824 例から得られた 8978 点の血清中濃度データが含まれた。このうち 3397 点（37.8%）が LLOQ 未満であり，その大部分（97.6%）は成人 NHL 患者を対象とした試験からのデータであった。

基本モデルの構築過程において，小児 ALL 患者を対象とした 2 試験からのデータを統合して得られた本解析の利用可能なデータは，既に構築した成人患者におけるモデル（すなわち CL_l および CL_t を含む 2-コンパートメントモデル）を本解析の基本モデルとして用いることを支持する結果であったため，他の代替モデルの適用は考慮しなかった。

共変量の組み入れ過程では，共変量候補と各 PK パラメータの個体間変量効果の ETA に関する散布図を用いた視覚的評価，ならびに変数増加法および変数減少法から構成されるステップワイズ法に基づく共変量探索の結果，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最終モデルに組み込まれた。本母集団 PK 解析から得られた最終モデルのパラメータ推定値，ならびに SIR を用いて発生させたパラメータ推定値の平均値，%RSE，中央値，2.5 および 97.5 パーセンタイル値を Table 5 に示す。最終モデルのパラメータ推定値はいずれも%RSE が最大で約 30%であり，許容できる推定精度であった。ε-shrinkage および η-shrinkage は低～中程度であり，SIR を用いて発生させたパラメータの平均値，%RSE，中央値，ならびに 2.5 および 97.5 パーセンタイル値はおおむね最終モデルのパラメータ推定値と同様であったことから，本解析で得られた最終モデルは頑健であることが示唆された。また，Figure 1，Figure 2 および Figure 3 に示す最終モデルの診断プロットから，本モデルは母集団および個別の濃度を適切に予測できており，CWRES および IWRES の大部分が濃度および時間の x 軸を通して均等にばらついていたことから，解析対象集団におけるすべての濃度範囲および観測時点で極端な偏りや依存性はなく，本モデルの妥当性が示された。さらに，pvcVPC による最終モデルの予測性能評価を実施した結果，小児 ALL 患者および成人 ALL 患者集団ともに本最終モデルを用いて予測した本剤の濃度-時間プロファイルは，全体的に実測値とおおむね整合していたことから（Figure 4 および Figure 5），本最終モデルを用いたシミュレーションにより各患者集団における実測値の経時的な血清中濃度プロファイルを適切に再現することができたと判断した。

Table 5.　最終モデルのパラメータ推定値

	Final Run (OFV_{IMP}: 1436.591)			SIR Run Statistics[a]				
Parameter	**Estimate**	**%RSE**	**Shrinkage (%)[b]**	**Mean**	**%RSE**	**Median**	**Lower 2.5%**	**Upper 97.5%**
CL_1 (θ_1) [L/hr]	0.114	4.25	-	0.114	2.77	0.114	0.108	0.120
V_1 (θ_2) [L]	6.54	1.95	-	6.54	1.66	6.53	6.32	6.76
CL_2 (θ_3) [L/hr]	0.384	5.68	-	0.386	3.90	0.386	0.356	0.415
k_{des} (θ_4) [/hr]	0.0382	13.7	-	0.0386	10.5	0.0386	0.0309	0.0469
Q (θ_5) [L/hr]	0.0454	9.30	-	0.0457	6.15	0.0457	0.0404	0.0513
V_2 (θ_6) [L]	4.51	22.5	-	4.57	9.43	4.56	3.86	5.44
ALL effect on CL_1 (θ_9)	-0.759	1.77	-	-0.758	1.76	-0.758	-0.784	-0.731
ALL adults effect on k_{des} (θ_{10})	-0.877	1.91	-	-0.877	1.48	-0.878	-0.902	-0.847
BBSA effect on CL_1 (θ_{11})	1.40	8.66	-	1.40	6.59	1.39	1.22	1.58
RITX effect on CL_1 (θ_{12})	0.149	34.6	-	0.148	32.1	0.147	0.0634	0.250
BBSA effect on CL_2 (θ_{13})	0.920	19.2	-	0.933	16.0	0.936	0.648	1.22
BBSA effect on V_1 (θ_{14})	0.652	2.93	-	0.655	2.58	0.655	0.620	0.684
BLSTPB effect on k_{des} (θ_{15})	-0.0449	20.7	-	-0.0442	15.7	-0.0446	-0.0577	-0.0314
ALL pediatrics effect on k_{des} (θ_{16})	-0.795	5.00	-	-0.794	3.94	-0.796	-0.847	-0.729
Proportional error for NHL (θ_7)	0.450	5.62	18.2	0.450	1.81	0.450	0.436	0.466
Proportional error for ALL (θ_8)	0.587	5.07	-	0.587	1.54	0.587	0.570	0.604
$\omega^2_{CL_1}$ (%CV)	0.161 (40.1)	21.0	20.2	0.161	12.7	0.159	0.125	0.206
$\omega_{CL_1}\omega_{V_1}$	0.140	16.3	-	0.139	10.1	0.139	0.114	0.169
$\omega^2_{V_1}$ (%CV)	0.167 (40.9)	11.8	16.1	0.166	7.46	0.166	0.143	0.191
$\omega_{CL_1}\omega_{CL_2}$	0.197	19.8	-	0.195	11.7	0.194	0.150	0.245
$\omega_{V_1}\omega_{CL_2}$	0.206	13.8	-	0.206	8.98	0.206	0.172	0.246
$\omega^2_{CL_2}$ (%CV)	0.452 (67.2)	26.8	23.2	0.475	13.8	0.471	0.373	0.608
$\omega^2_{k_{des}}$ (%CV)	0.308 (55.5)	27.2	52.0	0.310	15.9	0.311	0.222	0.415

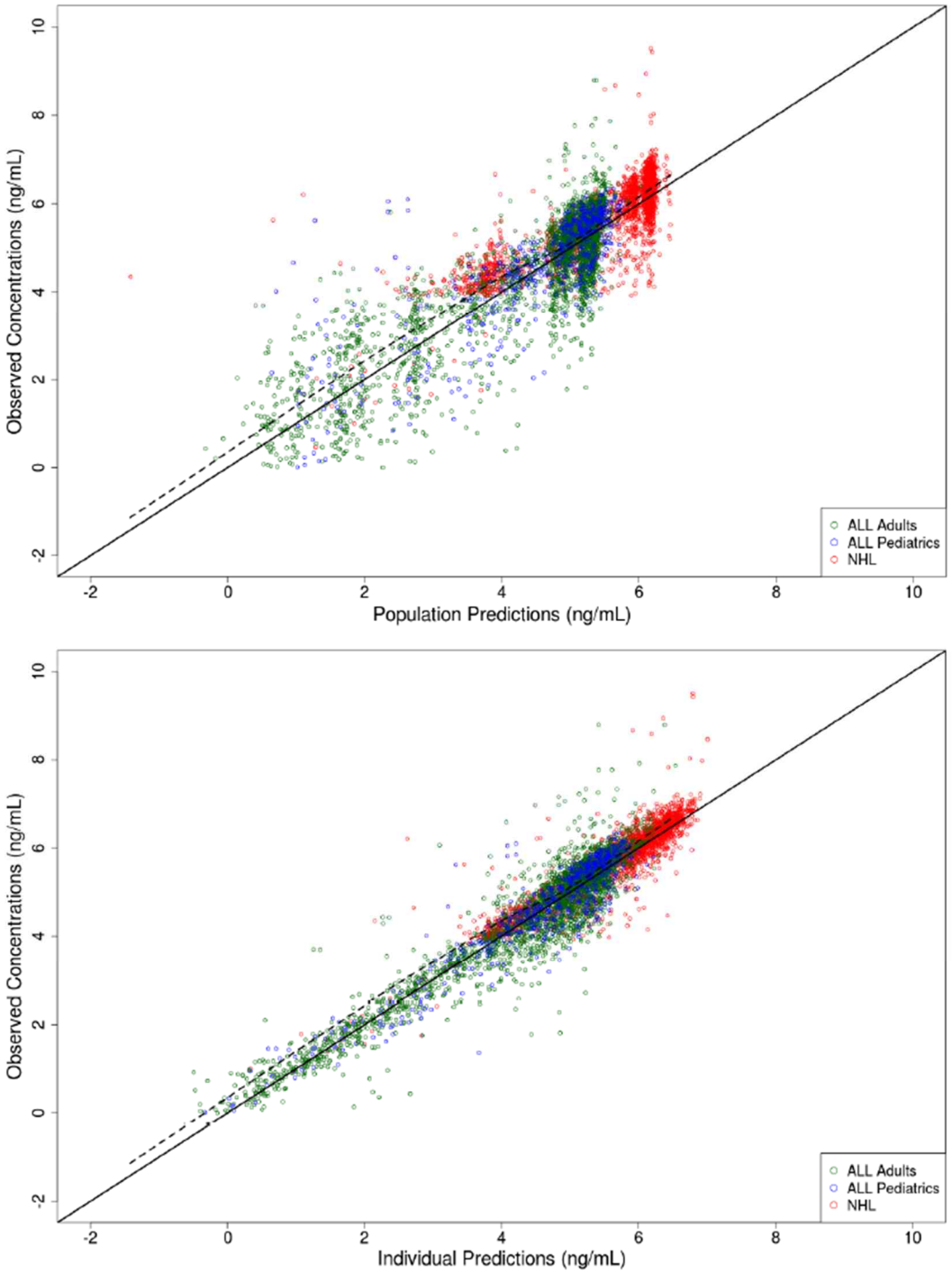
Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Table 8.

a. SIR was conducted using the final model to generate 95% CIs for comparison with the final model outputs. The standard deviation and 95% CI for model parameters were generated from 1000 samples and 4 iterations with importance ratio of 5, 4, 2 and 2 (resampling size of 200, 250, 500 and 500).

b. ε-shrinkage: combined ε-shrinkage of NHL and ALL.

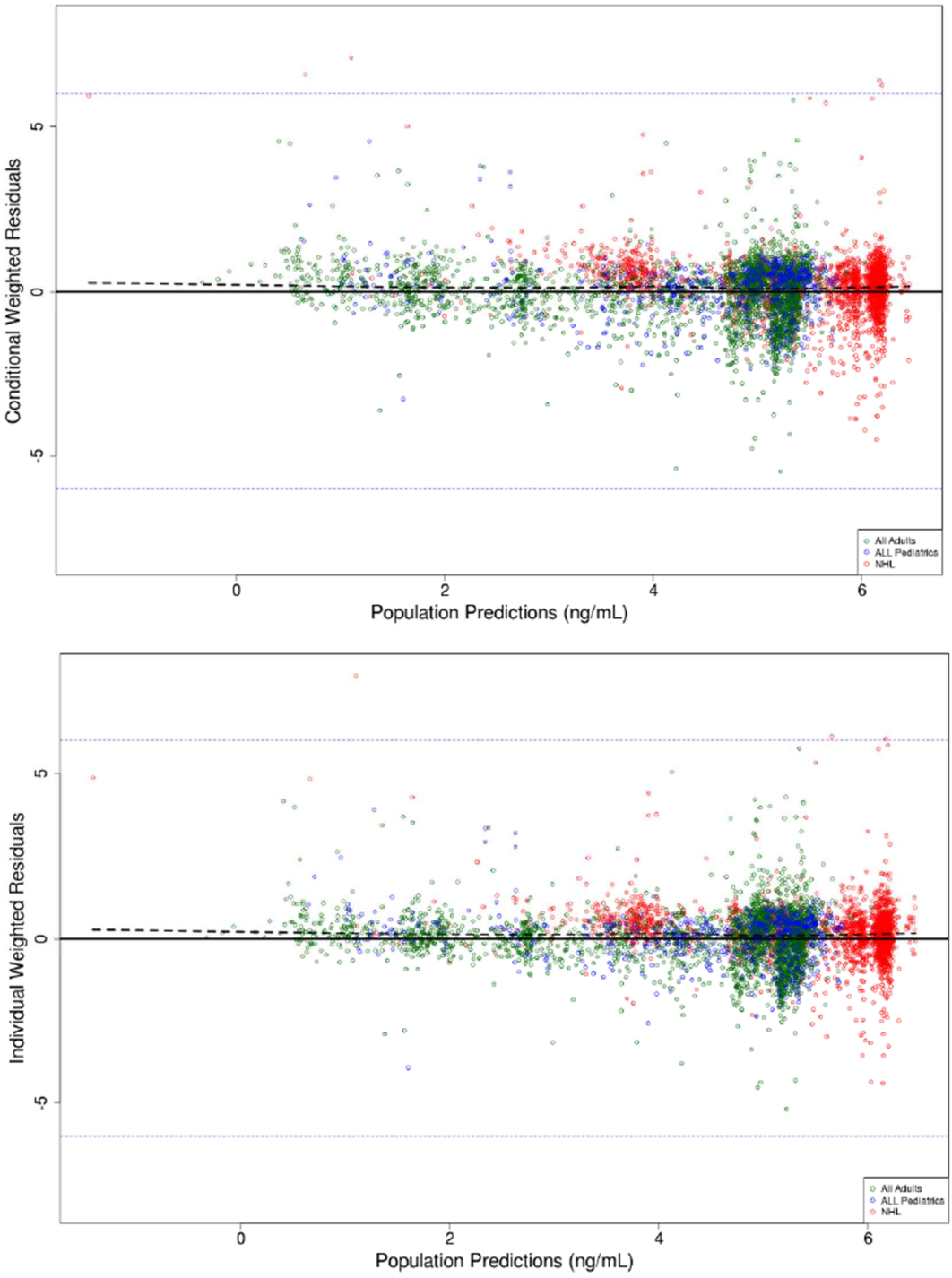
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; BBSA=baseline body surface area; CI=confidence interval; BLSTPB=baseline percent of blasts in the peripheral blood; CL_1=linear clearance; CL_2=clearance associated with time-dependent clearance; CV=coefficient of variation; hr=hours; k_{des}=decay coefficient associated with time-dependent clearance; NHL=non-Hodgkin's lymphoma; OFV_{IMP}=objective function value by Monte Carlo importance sampling estimation method; Q=intercompartment clearance; RITX=inotuzumab ozogamicin administered with rituximab; RSE=relative standard error; SIR=sampling-importance resampling; V_1=volume of distribution in central compartment; V_2=volume of distribution in peripehral compartment.

Figure 1.　最終モデルの診断プロット：実測値 vs. PRED および IPRED



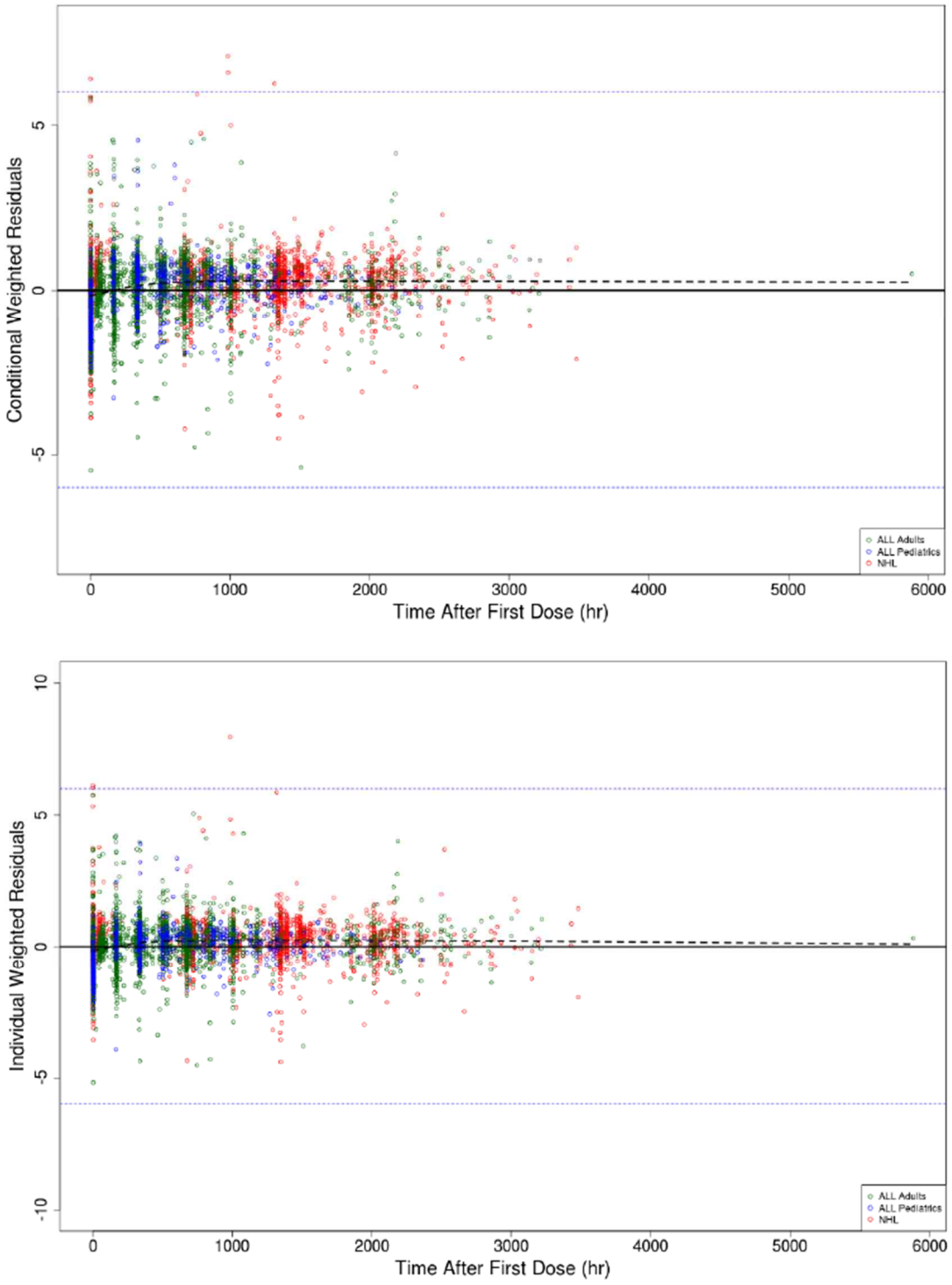
Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 7.
Solid and dotted black line indicate the reference line (y=x) and linear regression line based on the individual data, respectively.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; IPRED=individual predictions; NHL=non-Hodgkin's lymphoma: PRED=population predictions.

Figure 2.　最終モデルの診断プロット：CWRES および IWRES vs. PRED



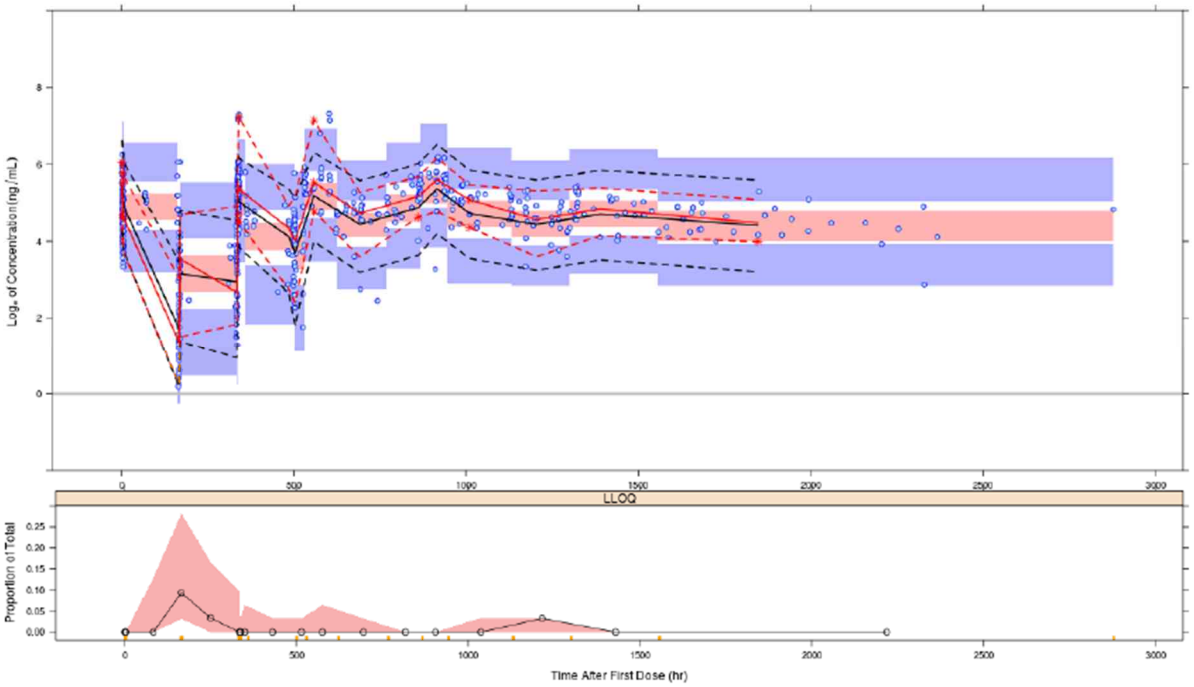
Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 8.
Solid and dotted black lines indicate the reference line (y=0) and locally weighted scatterplot smoothing trend line (loess), respectively. Dashed blue lines indicate CWRES/IWRES = -6 and 6.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; CWRES=conditional weighted residuals; IWRES=individual weighted residuals; NHL=non-Hodgkin's lymphoma; PRED=population predictions.

Figure 3.　最終モデルの診断プロット：CWRES および IWRES vs.初回投与後時間



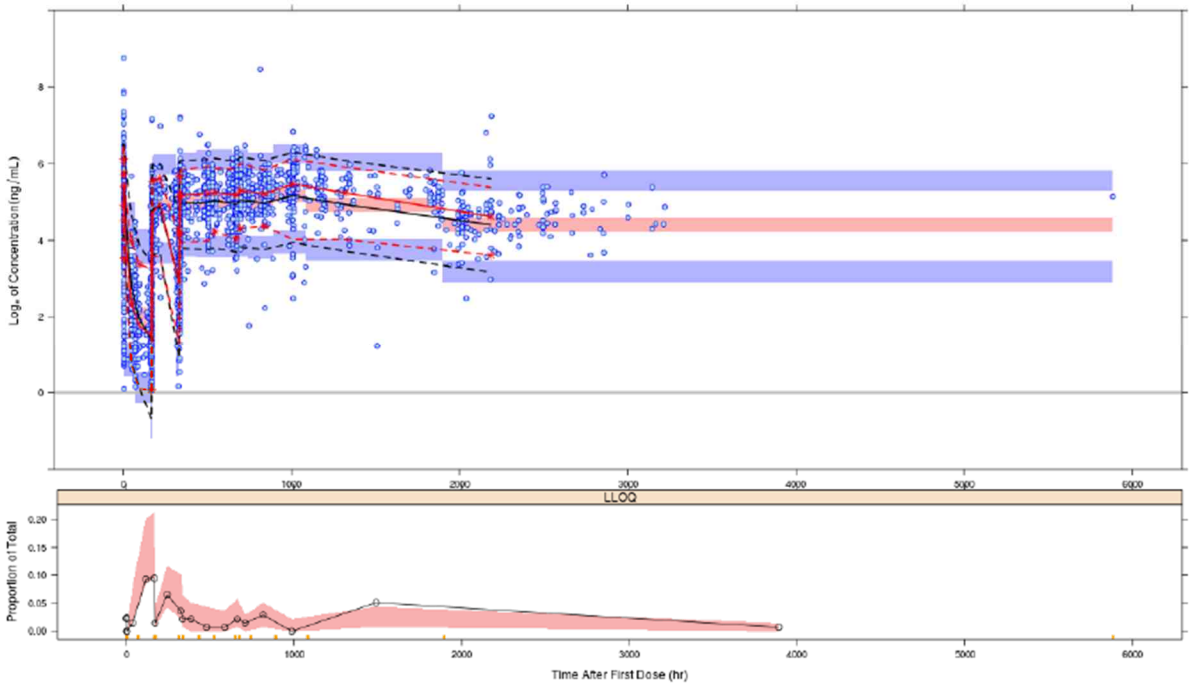
Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 9.
Solid and dotted black lines indicate the reference line (y=0) and locally weighted scatterplot smoothing trend line (loess), respectively. Dashed blue lines indicate CWRES/IWRES = -6 and 6.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; CWRES=conditional weighted residuals; IWRES=individual weighted residuals; NHL=non-Hodgkin's lymphoma.

Figure 4.　小児 ALL 患者における最終モデルの視覚的事後予測性能評価



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 13.
Upper panel: Plots are based on the actual sampling time of observed data, and represent prediction- and variability-corrected simulations. Blue circles represent the observed data and the red lines represent the median (solid line), 5th percentile (dashed line), and 95th percentile (dashed line) of the observed data. Gray line represents theLLOQ value of 1.0 ng/mL. The 95% confidence intervals for simulated median and each percentile are shown by light pink and light blue shaded areas, respectively. Lower panel: Black circles and solid line represent the fraction of observed data < LLOQ and the light pink shaded areas represent the 95% confidence intervals for fraction of simulated data < LLOQ.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; LLOQ=lower limit of quantification; hr= hours.

Figure 5.　成人 ALL 患者における最終モデルの視覚的事後予測性能評価



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 12.
Upper panel: Plots are based on the actual sampling time of observed data, and represent prediction- and variability-corrected simulations. Blue circles represent the observed data and the red lines represent the median (solid line), 5th percentile (dashed line), and 95th percentile (dashed line) of the observed data. Gray line represents theLLOQ value of 1.0 ng/mL. The 95% confidence intervals for simulated median and each percentile are shown by light pink and light blue shaded areas, respectively. Lower panel: Black circles and solid line represent the fraction of observed data < LLOQ and the light pink shaded areas represent the 95% confidence intervals for fraction of simulated data < LLOQ.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; LLOQ=lower limit of quantification; hr= hours.

最終モデルにおいて，CL_1, CL_2, V_1 および k_{des} のパラメータ代表値は以下の式で記述される。

$CL_1=0.114\ L/hr \bullet (1–0.759\bullet PTST_{ALL}) \bullet (BBSA/1.82\ m^2)^{1.40} \bullet (1+0.149 \bullet RITX)$

$CL_2=0.384\ L/hr \bullet (BBSA/1.82\ m^2)^{0.920}$

$V_1=6.54\ L \bullet (1+0.652 \bullet [BBSA–1.82\ m^2])$

$k_{des}=0.0382\ hr^{-1} \bullet (1–0.877\bullet ALL\ Adults) \bullet (1–0.795\bullet ALL\ Pediatrics) \bullet (BLSTPB/4\%)^{-0.0449}$

ここで，「RITX」は患者がリツキシマブを併用しない場合，「$PTST_{ALL}$」は患者が［ALL 患者および（または）HPLC-MS/MS］に該当する場合，「ALL Adults」は患者が成人 ALL に該当する場合，ならびに「ALL Pediatrics」は患者が小児 ALL に該当する場合に 1 とし，それ以外の場合は 0 とする。

したがって，ALL 患者における k_{des} のパラメータ代表値は小児患者と成人患者でそれぞれ以下の式で記述される。

成人 ALL 患者：$k_{des}=0.00470\ h^{-1} \bullet (BLSTPB/4\%)^{-0.0449}$

小児 ALL 患者：$k_{des}=0.00783\ h^{-1} \bullet (BLSTPB/4\%)^{-0.0449}$

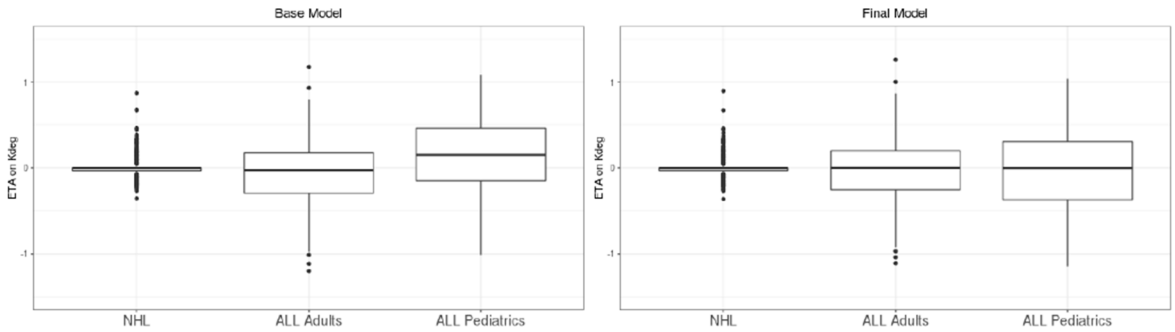
なお，総 CL は CL_1 と CL_t の和（$CL=CL_1 + CL_t$，ここで $CL_t=CL_2 \bullet e^{[-kdes \bullet Time]}$）であることから，BBSA および BLSTPB の共変量効果を無視できる成人 ALL 患者（すなわち，$BBSA=1.82\ m^2$ および BLSTPB=4%の成人 ALL 患者）における第 4 サイクル第 1 日（初回投与後 78 日）の総 CL は以下の式で与えられる。

$Total\ CL=0.0316\ L/hr + (0.384\ L/hr \bullet e^{[-0.00470 \bullet 1848\ hr]})$

Patient Type（NHL 患者，成人 ALL 患者および小児 ALL 患者のいずれか）を k_{des} に対する共変量として最終モデルに組み込むことで，小児 ALL 患者における k_{des} の ETA は，基本モデルに比べて最終モデルでより 0 を中心に分布するように変化したことから（Figure 6），本モデルは Patient Type の k_{des} に対する共変量の組み入れ効果を適切に説明していることが示唆された。ただし，最終モデルにおける k_{des} の個体間変動は基本モデルにおけるそれとほぼ同じ（55.7% vs. 55.5%）であったことから，Patient Type は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が，本共変量効果の臨床的な意義は低いと考えられた。また，最終モデルにおいて，Patient Type が k_{des} に及ぼす影響は，小児 ALL 患者で 79.5%（95% CI：72.9%-84.7%），成人 ALL 患者で 87.7%（95% CI：84.7%-90.2%）であったが，既に構築した成人患者における本剤の母集団 PK モデルの解析報告書でも説明したとおり（初回申請資料 M5.3.3.5 項），CL_t は総 CL の構成成分の 1 つであり（$CL= CL_1 + CL_t$），その寄与は経時的に変化することに注意する必要がある。すなわち，BLSTPB が 5.25%の成人 ALL 患者では，本剤投与後約 147 時間（CL_t の半減期＝$\ln 2/k_{des}$）という 1 週間に満たない期間中に CL_t の総 CL に対する寄与は投与後 0 時間を 100%とすると約 50%まで減少する。したがって，k_{des} に及ぼす共変量の実際の影響度が，そのまま消失速度に対しても同程度の変化量として反映されることにはならない。これは今回構築した母集団 PK モデルにも当てはまることであり，Patient Type が k_{des} に及ぼす影響は，小児 ALL 患者で 79.5%，成人 ALL 患者で 87.7%の減少であったが，この減少幅の違いに起因する BLSTPB が 4%

の ALL 患者での CL_t が約 50%まで減少するのに要する時間の変動範囲は 89～147 時間であり，この半減期の 5 倍，すなわち 2.6～4.4 週という限られた変動範囲で小児 ALL 患者および成人 ALL 患者における総 CL に対する CL_t の寄与率はほぼ無視できる値まで小さくなる。つまり，この観点からも 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と考えられる。

Figure 6.　基本モデルおよび最終モデルにおける K_{des} の ETA vs. Patient Type



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 10.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times the interquartile range. Black circles are individuals beyond the whiskers on the box plot.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; ETA=empirical Bayes estimate of the interindividual random effect in a pharmacokinetic parameter; k_{des}=decay coefficient associated with time-dependent clearance; NHL=non-Hodgkin's lymphoma.

本最終モデルから得られた PK パラメータの経験ベイズ推定値を用いて，B1931010 試験，B1931022 試験，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験で小児および成人 ALL 患者に本剤 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメン（第 1 日 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日 0.5 mg/m^2 を 1 日 1 回，1 時間かけて点滴静脈内投与する。第 1 サイクルは 21 日間，第 2 サイクル以降は 28 日間）で点滴静脈内投与したときの本剤の C_{max}，C_{trough}，cAUC および β 半減期をシミュレーションした推定値の Patient Type ごとの要約統計量および箱ひげ図を，それぞれ Table 6 および Figure 7 に示す。本シミュレーション結果より，本剤の β 半減期はサイクルを重ねるごとに長くなる傾向が認められ，本傾向は標的介在性の体内動態を示す薬剤で典型的な時間依存性の消失過程を持つモデルと整合する結果であった。なお，小児 ALL 患者における本剤の β 半減期がプラトーに到達するまでの時間は，成人 ALL 患者に比べて若干短い傾向が認められ，本傾向は前述した k_{des} に対する Patient Type の影響によるものであると考えられた。小児 ALL 患者における本剤の曝露量（C_{max}，C_{trough} および cAUC）の中央値は，成人 ALL 患者に比べて若干高い傾向が認められたが，箱ひげ図では本剤の曝露量の分布範囲は小児 ALL 患者と成人 ALL 患者集団間でおおむね重なっており，本シミュレーション結果からも小児 ALL 患者と成人 ALL 患者集団間で本剤の PK における臨床的に意義のある差異はないことが示された。さらに本箱ひげ図において，小児 ALL 患者における本剤の曝露量の分布範囲は地域間（日本 vs.海外）でもおおむね重なっており，本シミュレーションにより日本と海外で小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対して同一の用法・用量を推奨することの妥当性が支持された。

Table 6.　ALL 患者における Patient Type ごとの PK パラメータの推定値の要約統計量

Parameter	Cycle	Day	Dose	ALL Pediatrics (Global)		ALL Pediatrics (Japan)		ALL Adults	
			(kg/m^2)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	1	1	0.8	275.24 (117.99-735.61)	272.41 (89.65)	262.38 (227.03-354.57)	269.90 (46.87)	220.45 (59.44-569.27)	222.19 (76.77)
	1	8	0.5	180.56 (77.07-514.11)	183.25 (64.49)	172.66 (146.97-240.04)	178.47 (33.49)	142.81 (37.89-372.14)	144.90 (51.41)
	1	15	0.5	201.67 (80.55-556.35)	204.03 (74.92)	187.90 (149.78-267.69)	192.16 (42.05)	154.21 (38.41-387.60)	155.78 (58.19)
	2	22	0.8	338.36 (138.30-876.73)	335.19 (115.84)	312.38 (242.71-439.65)	317.88 (69.29)	258.13 (62.44-631.04)	258.87 (96.05)
	2	29	0.5	271.85 (119.61-659.41)	275.57 (93.00)	251.31 (166.65-349.23)	251.20 (63.94)	207.66 (43.61-475.84)	210.34 (83.44)
	2	36	0.5	286.43 (128.01-690.80)	289.77 (95.91)	268.80 (173.54-368.50)	266.37 (67.48)	217.21 (46.54-500.44)	220.19 (86.08)
	3	50	0.8	380.96 (166.36-981.77)	377.03 (127.93)	360.56 (259.83-500.67)	362.25 (81.72)	286.23 (67.76-697.47)	284.94 (105.26)
	3	57	0.5	318.02 (149.60-756.44)	316.53 (97.83)	305.79 (207.35-400.57)	298.04 (66.56)	250.80 (61.23-563.93)	247.02 (86.07)
	3	64	0.5	324.99 (153.02-780.43)	323.78 (99.98)	314.95 (217.11-411.51)	307.00 (66.87)	255.38 (60.58-581.01)	251.45 (86.84)
	4	78	0.8	387.32 (178.22-1058.25)	398.24 (133.99)	383.21 (290.73-530.86)	388.51 (81.70)	298.44 (80.55-748.40)	301.75 (106.60)
	4	85	0.5	332.02 (158.00-827.09)	333.66 (102.77)	327.07 (237.37-425.86)	319.80 (65.17)	261.34 (68.53-604.64)	260.69 (85.84)
	4	92	0.5	336.00 (158.92-845.69)	337.37 (105.01)	330.29 (242.25-432.70)	324.39 (65.78)	262.47 (67.99-612.05)	261.63 (86.48)
C_{trough} (ng/mL)	1	1	0.8	4.54 (0.44-45.92)	8.14 (9.97)	4.26 (1.12-7.35)	4.21 (2.57)	2.43 (0.04-18.71)	3.57 (3.71)
	1	8	0.5	18.58 (1.79-87.85)	27.96 (23.81)	13.16 (2.97-33.75)	16.44 (12.78)	8.46 (0.05-60.01)	13.60 (13.30)
	1	15	0.5	46.93 (3.54-127.11)	53.04 (32.75)	32.02 (6.47-65.15)	35.94 (23.55)	24.01 (0.09-106.51)	30.82 (24.42)
	2	22	0.8	97.55 (10.12-190.95)	99.27 (44.43)	76.02 (18.56-115.42)	74.89 (37.88)	61.56 (0.27-188.72)	67.82 (41.43)
	2	29	0.5	112.34 (13.37-222.35)	113.44 (45.88)	93.45 (25.15-134.52)	89.98 (41.42)	74.15 (0.39-207.62)	77.58 (43.25)
	2	36	0.5	95.34 (9.67-232.19)	94.65 (40.72)	80.72 (21.83-126.20)	79.78 (36.52)	53.14 (0.19-163.49)	56.41 (31.89)
	3	50	0.8	134.26 (41.71-288.02)	140.22 (44.26)	130.46 (58.68-166.63)	121.63 (39.93)	103.03 (4.61-234.57)	104.43 (40.30)
	3	57	0.5	141.24 (49.21-312.02)	147.46 (45.68)	139.62 (68.40-177.58)	130.58 (39.84)	109.32 (5.86-241.82)	108.83 (40.58)
	3	64	0.5	112.56 (35.36-308.71)	115.87 (44.55)	108.53 (52.55-156.43)	106.03 (35.04)	72.33 (2.64-182.35)	73.22 (30.87)
	4	78	0.8	148.28 (75.76-358.70)	157.37 (47.23)	151.89 (88.66-191.94)	143.40 (37.27)	118.93 (19.96-248.57)	118.11 (38.67)
	4	85	0.5	150.08 (81.16-377.31)	161.06 (49.31)	155.81 (93.53-198.79)	147.99 (37.56)	119.19 (19.38-252.21)	119.02 (39.24)
	4	92	0.5	119.31 (56.49-364.42)	124.32 (49.53)	117.62 (67.37-171.31)	116.71 (34.63)	76.53 (8.19-188.07)	78.24 (30.48)
cAUC	1	1	0.8	3.64 (1.15-13.45)	4.73 (2.86)	3.84 (1.38-5.16)	3.63 (1.37)	3.90 (0.41-11.07)	4.20 (2.05)
($x10^3$ ng·hr/mL)	1	8	0.5	11.42 (3.43-33.34)	13.64 (7.90)	10.86 (4.10-14.40)	9.90 (4.18)	9.31 (1.31-27.21)	10.48 (5.56)
	1	15	0.5	25.19 (8.44-60.17)	27.82 (14.43)	21.49 (9.94-30.34)	20.44 (8.92)	18.20 (2.11-54.04)	20.74 (11.08)
	2	22	0.8	50.52 (16.31-103.59)	53.39 (23.33)	43.28 (19.59-58.94)	40.86 (16.47)	37.99 (3.80-100.45)	40.96 (20.31)
	2	29	0.5	75.96 (22.84-147.66)	79.37 (32.16)	65.84 (28.70-88.09)	61.97 (24.31)	57.26 (5.22-147.09)	60.93 (29.52)
	2	36	0.5	120.09 (33.13-233.57)	126.11 (47.96)	107.35 (44.51-140.31)	101.06 (38.86)	91.39 (7.12-228.76)	94.77 (45.04)
	3	50	0.8	151.60 (47.33-291.30)	159.38 (56.62)	139.21 (62.36-177.26)	130.34 (46.57)	117.52 (11.69-284.03)	121.85 (54.21)
	3	57	0.5	182.46 (61.20-350.47)	191.84 (65.01)	170.54 (80.00-213.85)	159.16 (54.07)	142.64 (15.49-337.36)	147.99 (62.84)
	3	64	0.5	235.95 (84.29-467.48)	247.91 (80.55)	224.58 (110.06-280.89)	209.75 (67.55)	186.95 (20.80-427.69)	190.28 (77.27)
	4	78	0.8	270.01 (104.62-537.57)	284.43 (89.36)	260.58 (133.63-322.49)	243.18 (74.71)	215.71 (28.96-485.70)	220.06 (86.14)
	4	85	0.5	304.15 (124.54-608.15)	319.48 (98.04)	295.07 (156.13-362.98)	275.32 (81.70)	243.06 (36.37-541.07)	248.25 (94.47)
	4	92	0.5	364.88 (157.44-745.45)	379.21 (114.61)	353.25 (193.07-436.02)	330.60 (94.51)	289.10 (47.21-634.03)	293.08 (108.54)
Beta Half-life (hr)	1	1	0.8	123.40 (82.34-1103.75)	178.34 (151.20)	114.79 (89.60-231.64)	134.98 (52.54)	92.68 (70.61-205.07)	99.98 (24.15)
	1	8	0.5	222.08 (88.81-1448.73)	291.04 (210.79)	190.26 (102.87-529.04)	242.69 (155.66)	122.71 (71.27-350.77)	142.03 (56.13)

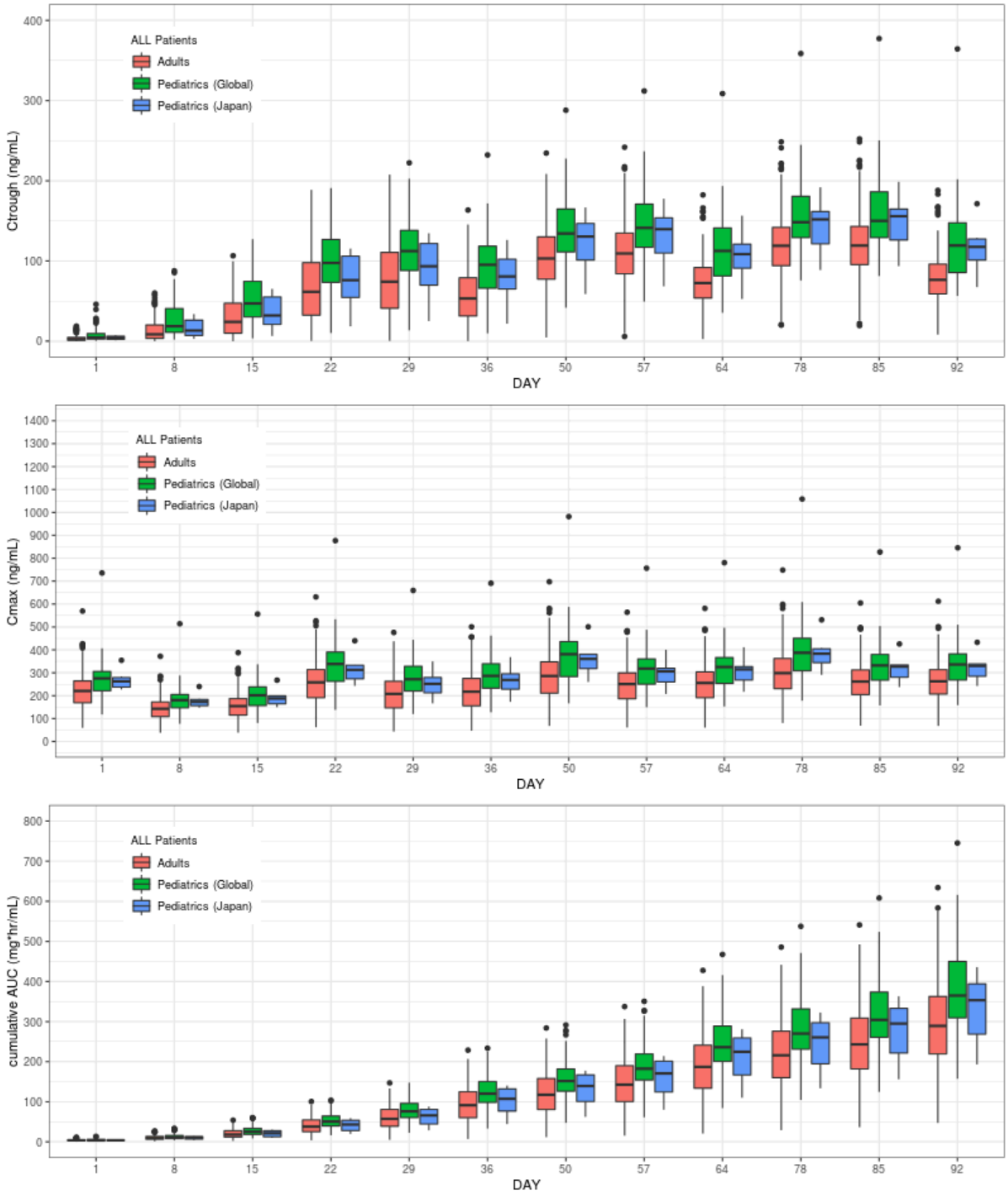
Table 6.　ALL 患者における Patient Type ごとの PK パラメータの推定値の要約統計量

Parameter	Cycle	Day	Dose (kg/m^2)	ALL Pediatrics (Global)		ALL Pediatrics (Japan)		ALL Adults	
				Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)
	1	15	0.5	305.66 (98.16-1467.22)	358.50 (210.93)	310.31 (122.76-640.04)	329.09 (180.09)	168.62 (72.18-398.80)	183.43 (71.03)
	2	22	0.8	365.89 (111.09-1467.97)	393.91 (201.06)	402.70 (149.70-655.63)	385.44 (174.00)	213.89 (73.48-407.06)	214.42 (70.85)
	2	29	0.5	385.25 (127.89-1468.00)	412.84 (193.28)	427.19 (181.88-657.40)	417.77 (166.16)	242.30 (75.32-408.29)	236.02 (65.46)
	2	36	0.5	402.75 (170.54-1468.00)	428.95 (185.37)	440.14 (246.05-657.62)	444.79 (147.38)	265.46 (81.68-411.68)	259.72 (54.92)
	3	50	0.8	403.90 (193.52-1468.00)	432.18 (183.58)	441.34 (270.94-657.62)	450.79 (140.24)	267.66 (86.89-411.99)	265.58 (51.43)
	3	57	0.5	404.13 (215.36-1468.00)	434.03 (182.46)	441.76 (289.35-657.63)	454.60 (135.28)	269.87 (93.83-412.08)	269.27 (48.89)
	3	64	0.5	404.18 (250.98-1468.00)	435.81 (181.24)	441.96 (310.40-657.63)	458.54 (130.03)	274.58 (112.56-412.11)	273.18 (45.54)
	4	78	0.8	404.18 (252.34-1468.00)	436.24 (180.92)	441.97 (315.73-657.63)	459.48 (128.78)	274.63 (122.87-412.11)	274.22 (44.39)
	4	85	0.5	404.19 (252.34-1468.00)	436.53 (180.70)	441.98 (319.05-657.63)	460.06 (128.02)	275.34 (128.46-412.11)	274.95 (43.47)
	4	92	0.5	404.19 (252.34-1468.00)	436.84 (180.45)	441.98 (322.35-657.63)	460.62 (127.29)	275.80 (139.87-412.11)	275.88 (42.16)

Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Table 9.

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; cAUC=cumulative area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; C_{trough}=trough concentration; hr=hours; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

Figure 7.　ALL 患者における Patient Type ごとの PK パラメータの推定値の箱ひげ図



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490 Figure 14.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times the interquartile range. Black dots are individuals beyond the whiskers on the box plot.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; C_{trough}=trough concentration; hr=hours; PK=pharmacokinetic.

3.2.3. 結論

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母集団 PK 解析から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。

4. 特別な試験

4.1. 免疫原性

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，本剤を点滴静脈内投与したときの免疫原性を評価する目的で，本剤に対する ADA 評価用血清試料を Table 1 に示すスケジュールにて採取し，バリデートされた ECL 法を用いて分析した。本分析法のバリデーション報告書は，初回申請資料 M 5.3.1.4 項を参照のこと。

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ことから，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者において，ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。これは，成人の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした B1931010 試験および B1931022 試験において，本剤の点滴静脈内投与を受けた 236 例中 1 例（0.4%）に本剤投与後に初めて本剤に対する ADA 陽性が認められたという知見（初回申請資料 M2.7.2.3.9 項）と矛盾しない結果であった。

5. 全体の要約および結論

本 2.7.2 項で記述した本剤の臨床試験および母集団 PK 解析データから，以下に示す結論が得られた。

- 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。

6. 付録

該当なし。

7. 参考文献

1 ベスポンサ®点滴静注用 1mg 添付文書：2021 年 4 月改訂（第 1 版）. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/672212_4239401D1026_2_02

2 Besponsa™ FDA Package Insert: Version 17 Aug 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf

3 Besponsa EMA Summary of Product Characteristics: Version 16 Mar 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_en.pdf

4 Dosne AG, Bergstrand M, Karlsson MO. An automated sampling importance resampling procedure for estimating parameter uncertainty. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2017;44(6):509–20.

5 Dosne AG, Bergstrand M, Harling K, et al. Improving the estimation of parameter uncertainty distributions in nonlinear mixed effects models using sampling importance resampling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2016;43(6):583–96.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 6
1.1. 臨床的有効性で示した臨床試験 6
1.2. 治験デザイン 6
1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 6
1.2.1.1. 治験参加者の組み入れ基準 6
1.2.1.2. 治験薬の投与 7
1.2.1.3. 有効性の評価項目 8
1.2.1.4. 有効性の評価 8
1.2.1.5. 安全性の評価 9
1.2.2. ITCC-059 試験 9
1.2.2.1. 治験参加者の組み入れ基準 9
1.2.2.2. 治験薬の投与 10
1.2.2.3. 有効性の評価項目 10
1.2.2.4. 有効性の評価 11
1.2.2.5. 安全性の評価 11
1.3. 有効性データの解析 11
1.3.1. 有効性の評価項目 11
1.3.2. 評価項目の定義 12
1.3.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 12
1.3.2.2. ITCC-059 試験 13
1.3.3. 統計解析方法 14
1.3.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験 14
1.3.3.2. ITCC-059 試験 15
2. 個々の試験結果の要約 18
2.1. 臨床試験の結果 18
2.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験 18
2.1.1.1. 解析対象集団 18
2.1.1.2. 治験参加者の内訳 19

2.1.1.3. 臨床試験に用いた製剤 19
2.1.1.4. 投与期間・曝露状況 19
2.1.1.5. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性 21
2.1.1.6. 有効性の解析 24
2.1.1.7. 解析結果の結論 27
2.1.2. ITCC-059 試験 27
2.1.2.1. 解析対象集団 27
2.1.2.2. 治験参加者の内訳 28
2.1.2.3. 臨床試験に用いた製剤 29
2.1.2.4. 投与期間・曝露状況 29
2.1.2.5. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性 30
2.1.2.6. 有効性の解析 32
2.1.2.7. 解析結果の結論 43
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 44
3.1. 試験対象集団 44
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 44
3.3. 部分集団における結果の比較 44
3.3.1. 完全寛解率（CR＋CRp+CRi）率 44
3.3.2. 完全寛解達成者における MRD 陰性率 45
3.3.3. フィラデルフィア染色体陽性の治験参加者の有効性評価 46
3.4. 有効性の結果の要約と結論 47
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 49
4.1. 用法・用量の設定根拠 49
4.1.1. 推奨開始用量および用量調節の設定根拠 49
4.1.1.1. 安全性および有効性からの考察 49
4.1.1.2. 薬物動態からの考察 51
5. 効果の持続，耐薬性 51
6. 付録 51
6.1. INO-Ped-ALL-1 試験　追加解析の結果 51

LIST OF TABLES

Table 1. 有効性データを示した臨床試験 6

Table 2. 有効性評価項目の要約：INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験 12
Table 3. 解析対象集団の内訳（登録例）：INO-Ped-ALL-1 試験 18
Table 4. ロット番号および使用期限：INO-Ped-ALL-1 試験 19
Table 5. 治療の遵守状況（安全性解析対象集団）：INO-Ped-ALL-1 試験 19
Table 6. 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 21
Table 7. CR+CRi 率（Per Protocol 集団）：INO-Ped-ALL-1 試験 24
Table 8. 最良効果の集計（Per Protocol 集団）：INO-Ped-ALL-1 試験 25
Table 9. 全生存期間（Per Protocol 集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 25
Table 10. HSCT 施行率（INO-Ped-ALL-1 試験） 26
Table 11. Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 27
Table 12. Disposition Events Summary（Full Analysis Set）（Protocol ITCC-059（B193-WI203581）） 28
Table 13. Study Intervention(s) Administered 29
Table 14. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 30
Table 15. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Phase 2, Response Evaluable Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 33
Table 16. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 34
Table 17. Summary of Minimal Residual Disease (MRD) Levels - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 35
Table 18. Duration of Response - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 36
Table 19. Summary of Event Free Survival - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 38
Table 20. Summary of Overall Survival - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 41
Table 21. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Listing of HSCT after Study Drug Administration - Safety Analysis Set 51

LIST OF FIGURES

Figure 1. Kaplan Meier Plot of EFS (Full Analysis Set) 39
Figure 2. Kaplan Meier Plot of OS (Full Analysis Set) 42

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
AE	adverse event：有害事象
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
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BCP	B-cell precursor：前駆 B 細胞性
BMI	body mass index
BMT	bone marrow transplantation：骨髄移植
BSA	body surface area：体表面積
CAR T	chimeric antigen receptor T-cell：キメラ抗原受容体 T
CBSCT	cord blood stem cell transplantation：臍帯血幹細胞移植
CD22	cluster of differentiation 22
CI	confident interval：信頼区間
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
CRp	complete remission without platelet recovery：血小板数の回復を伴わない完全寛解
CSF	cerebrospinal fluid：脳脊髄液
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	duration of response：寛解持続期間
ECG	electrocardiogram：12 誘導心電図
EFS	event-free survival：無イベント生存期間
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過率
HLA	human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
ID	induction death
LBL	lymphoblastic lymphoma：リンパ芽球性リンパ腫
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
Max	maximum：最大
MFI	mean fluorescence intensity：平均蛍光強度
Min	minimum：最小
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
n	該当する治験参加者数
N	治験参加者数
NA	not applicable：該当なし
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	non-estimable：推定不能
OS	overall survival：全生存期間
PB	peripheral blood：末梢血

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation：末梢血幹細胞移植
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics：薬力学
Ph+	Philadelphia chromosome positive：フィラデルフィア染色体陽性
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
Q1	quartile 1：25 パーセンタイル値
Q3	quartile 3：75 パーセンタイル値
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	Real-time quantitative：リアルタイム定量的
sCr	serum creatinine：血清クレアチニン
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VOD	veno-occlusive liver disease：静脈閉塞性肝疾患
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機関

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性で示した臨床試験

本 2.7.3 項では，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシン（ベスポンサ®，以降，本剤）の有効性データとして，小児の INO-Ped-ALL-1 試験データおよび ITCC-059 試験データを説明する。

有効性データを示した臨床試験 2 試験の標題と治験参加者数を Table 1 に示した。

有効性データを示した臨床試験 2 試験のうち，INO-Ped-ALL-1 試験は国内試験であり，日本人患者が参加した試験は INO-Ped-ALL-1 試験のみである。ITCC-059 試験は欧州で実施された外国試験である。

Table 1.　有効性データを示した臨床試験

治験番号	治験の標題	解析対象となった治験参加者数
INO-Ped-ALL-1 (WI235086)	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
ITCC-059 (WI203581)	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薬との併用投与による第 1/2 相試験	外国人小児患者 （Stratum 1 の単剤パート） 第 1 相：25 例 第 2 相：28 例

Source：INO-Ped-ALL-1 試験 総括報告書（M5.3.5.2.1），ITCC-059 試験 総括報告書（M5.3.5.2.2）

1.2. 治験デザイン

1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

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。本治験の詳細は総括報告書（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書）に示した。

1.2.1.1. 治験参加者の組み入れ基準

本治験の主な選択・除外基準を以下に示した。

<u>選択基準</u>

- 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

- Ph+ ALL 患者の場合は，第 2 世代もしくは第 3 世代のチロシンキナーゼ阻害薬および標準的な多剤による寛解導入化学療法による前治療を少なくとも 1 回受け，効果が認められていない患者

- 初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた患者の場合は，初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者

- 17 歳以上で Karnofsky performance status が 60%～100%の患者，あるいは 16 歳以下で Lansky performance status が 60%～100%の患者

- 十分な肝機能を有する患者。血清総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下の患者（ジルベール症候群の場合，総ビリルビン値は問わない），かつ AST と ALT が ULN の 2.5 倍以下。肝機能異常が腫瘍に起因する場合は，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下かつ AST および ALT が ULN の 2.5 倍以下

- 血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍以下または治験実施医療機関の標準的な算出法によりクレアチニンクリアランス値の推定値が 40 mL/min 以上

<u>除外基準</u>

- 髄外単独再発（精巣，中枢神経系）の患者

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

- 中枢神経白血病を合併している患者。脳脊髄液中のリンパ芽球の明確な形態学的所見がある患者，または登録時活動性の疾患に対する中枢神経系の局所治療を行っている患者，または登録時症候性の中枢神経白血病（脳神経麻痺，その他の著明な神経障害）を合併している患者と定義した。予防目的の髄腔内投与を受けている患者は除外基準に抵触しない

- 以下の場合を除き，登録時に化学療法を受けている患者

  末梢血中の芽球数低減または緩和治療：副腎皮質ステロイド，ヒドロキシカルバミド，ビンクリスチン

- 登録前 4 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者

- 登録前 4 ヵ月以内に同種造血幹細胞移植，または他の抗 CD22 抗体による治療を受けた患者

- VOD または SOS の既往のある患者

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

- 活動性の重篤な感染症の所見（敗血症，菌血症，真菌血症を含む）を有する患者

1.2.1.2. 治験薬の投与

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 は成人承認用量の 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，および／もしく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。

本治験ではまず用量レベル 1 から検討した。用量レベル 1 の第 1 サイクルの評価期間において，DLT の発現が 3 例中 1 例以下の場合，さらに 3 例を追加し合計 6 例で安全性評価を行うこととした。用量レベル 1 の最初の 3 例中 2 例以上に，あるいは 6 例中 3 例以上に DLT が発現した場合，用量レベル–1 を検討することとした。用量レベル–1 に 3 例を組み入れ，DLT の発現が 3 例中 1 例以下の場合，さらに 3 例を追加し合計 6 例で安全性評価を行うこととした。用量レベル–1 の最初の 3 例中 2 例以上に，あるいは 6 例中 3 例以上に DLT が発現した場合，用量レベル–2 を他の用量と同様に検討することとした。1.8 mg/m^2 は成人 ALL 患者で承認された用量であり，成人患者においても 1.8 mg/m^2 を超える用量を検討した試験はないため，本治験では用量レベル–2 未満，用量レベル 1 を超える用量は検討しないこととした。本治験で定める候補臨床推奨用量は，本治験で評価する用量のうち，第 1 サイクルで認められた DLT の発現が 6 例中 2 例以下の最高用量とすることとした。

1.2.1.3. 有効性の評価項目

1.2.1.3.1. 主要評価項目

主要評価項目は，本剤投与第 1 サイクルにおける DLT の発現割合であり，有効性の主要評価項目は設定しなかった。

1.2.1.3.2. 副次評価項目

有効性評価に関する副次評価項目は，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 および OS とした。

1.2.1.4. 有効性の評価

効果と病勢の判定は，治験実施計画書別紙「効果の定義」に示した改変 Cheson 基準に従って評価した。

疾患の評価は，骨髄の評価，臨床検査結果（血液学的検査等），臨床所見および画像所見（髄外病変等）に基づいて行った。効果が認められないまたは末梢血所見や画像／臨床所見より病勢進行と判断される場合は，骨髄穿刺を実施する必要はないこととした。登録時に髄外病変が存在した治験参加者は，CR もしくは CRi を確認するために，禁忌でない限り同じ方法を用いて画像評価（CT もしくは MRI）を実施した。骨髄生検は，治験担当医師の評価により CRi を達成した治験参加者について細胞充実性を評価するために実施した。

疾患を評価する各時点において，血小板を含む全血球数および分画の測定，骨髄穿刺，骨髄生検（臨床的に必要な場合）および既存あるいは疑われる髄外病変の再評価（臨床的に必要な場合）を実施した。スクリーニング時に中枢神経系疾患を評価した後，臨床的に必要に応じて中枢神経系の疾患の再評価をすることとした。疾患を評価する各時点において，採取した骨髄穿刺液が分析に適していない場合は，追加の骨髄穿刺または生検を実施することとした。

- ベースラインでの末梢血の芽球数低減または緩和治療（例えばステロイド剤，ヒドロキシカルバミドまたはビンクリスチン）が必要な治験参加者は，緩和治療後，治験薬の投与開始前に骨髄評価を実施する必要はないこととした。

- 治験参加者がより強力な化学療法の投与を受ける場合（追加のサルベージ療法），治験参加者はすべてのスクリーニング検査を再度実施し，治験薬の投与開始前にすべての選択基準を満たす必要があることとした。

- G-CSF はすべての骨髄検査の 3 日前までに使用を中止することとした。

通常の染色体分析は，治験実施医療機関にてスクリーニング時にすべての治験参加者で実施した。その後は，ベースラインで細胞遺伝学的異常が認められ，形態学的に CR または CRi を達成した治験参加者で少なくとも 1 回実施した。治験実施医療機関における細胞遺伝学的検査では，20 以上の分裂中期細胞を評価することを推奨した。MRD は PCR にて評価した。

1.2.1.5. 安全性の評価

安全性の評価項目は，AE（NCI CTCAE 第 4.03 版に従って Grade を評価），SAE，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）および 12 誘導 ECG とした。治験担当医師の判断により，医学的に必要な場合に追加の項目や検体採取を実施することができることとした。また，本治験中に得られた安全性に関する所見に基づいて治験参加者の医学的な管理を改善するための最善のガイダンスを提供することを目的に，追加の血液検体採取や，採取した検体を用いて追加の検査を治験実施医療機関で行うこととした。

1.2.2. ITCC-059 試験

ITCC-059 試験は，再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性 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）のいずれかで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で決定した本剤の 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。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。本治験の詳細は，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 16.1.1 Protocol に記載した。

1.2.2.1. 治験参加者の組み入れ基準

本治験の主な選択・除外基準を以下に示した。

<u>選択基準</u>

- 以下のいずれかを満たす患者
  - 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
  - 難治性疾患－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。
- 骨髄状態が M2 または M3 である（形態学的に芽球が 5%以上）患者
- 16 歳を超える患者では Karnofsky performance status が 60%超，16 歳以下の患者では Lansky performance status が 60%超であること

- sCr が施設の年齢別 ULN の 1.5 倍以下であること。そうでない場合は，GFR が sCr および（または）シスタチン C レベルに基づく推定で 70 mL/min/1.73 m^2 以上でなければならない

- AST および ALT が施設の ULN の 2.5 倍以下であり，総ビリルビンが施設の ULN の 1.5 倍以下であること。ただし，ジルベール症候群が確認されている場合は，AST および ALT が ULN の 2.5 倍以下であること

<u>除外基準</u>

- 髄外単独病変を有する患者

- VOD/SOS の既往歴／合併症，肝不全の既往歴がある患者

- 全身性の真菌感染，細菌感染，ウイルス感染またはその他の感染を有し，感染に関連した徴候／症状が継続し，適切な抗生物質療法またはその他の治療にもかかわらず改善がみられない患者

- 治験実施計画書に記載されていない抗癌療法を予定している患者。抗腫瘍ワクチンによる治療歴がある患者

- モノクローナル抗体に対する Grade 3 または Grade 4 のアレルギー反応の既往歴がある患者

1.2.2.2. 治験薬の投与

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 日間の延長が可能であった），第 2 サイクル以降は 28 日間（再び最長 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，負荷投与の要件がないことから，Day 1 の本剤の用量をわずかに減量した。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 サイクル当たり 1.8 mg/m^2 の分割投与）を投与した。

用量と用量漸増の詳細については M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 16.1.1 Protocol に示した。

1.2.2.3. 有効性の評価項目

1.2.2.3.1. 主要評価項目

Stratum 1A の主要評価項目は，本剤投与第 1 サイクルにおける DLT であり，有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。
第 2 相コホートの主要評価項目は，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。

1.2.2.3.2. 副次評価項目

有効性評価に関する副次評価項目は，Stratum 1A での本剤の全治療期間における CR+CRp+CRi 率，Stratum 1A および第 2 相コホートでの本剤投与第 1 サイクル終了時の 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。

1.2.2.4. 有効性の評価[a]

BCP-ALL 患者の効果と病勢の判定は，治験実施計画書 Appendix 2.1 に示した疾患特有の判定基準に基づき評価した。その他の CD22 陽性の悪性腫瘍に対する反応および進行の判定は、治験実施計画書 Appendix 2.2 に示した，最近公表された国際小児 NHL 効果判定基準に基づき評価した。ポイントは，最大 6 つの標的病変を同定することと，CT または MRI で測定された各腫瘍腫瘤の最大径と垂直径の積の和の変化を腫瘍サイズの変化の指標として用いることであった。

疾患反応の評価は，既知の病変および病変が疑われる部位すべてに対して，末梢血所見，骨髄の評価，身体検査（肝臓および脾臓の大きさ）および/または（該当する場合）CSF の評価に基づいて行った。血液学的奏効の評価は，治験実施計画書 Appendix 2 に示すように，血球数および分画，骨髄分画ならびに身体学的検査および CSF 評価からの髄外疾患評価（肝臓および脾臓を含む）を使用して治療に対する反応を判定した。分子学的効果の評価は，各評価時点において採取された骨髄検体および/または末梢血検体を，独立した中央検査機関にて mRNA 定量 RQ-PCR で分析した。また，CD22 陰性白血病などのクローン進化のパターンを示す可能性があるため，マルチカラーフローサイトメトリーに基づき MRD を評価した。

抗癌活性は，ベースライン時，全治療期間における規定の評価時点，病勢進行が疑われる場合（症状の悪化など），および治験薬投与中止時に評価することとした。

1.2.2.5. 安全性の評価[b]

安全性の評価は，AE（NCI CTCAE 第 4.03 版に従って Grade を評価），SAE，バイタルサインおよび身体学的検査，心エコー，妊娠検査を含む臨床検査評価ならびに併用治療の検討とした。

1.3. 有効性データの解析

本項では，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に対する本剤の有効性の評価項目およびその解析方法を記載した。

1.3.1. 有効性の評価項目

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の有効性評価項目を Table 2 に要約した。

[a] ITCC-059 試験総括報告書 16.1.1 Protocol 10.8，11.0 より引用

[b] ITCC-059 試験総括報告書 16.1.1 Protocol 10.1 より引用

Table 2.　有効性評価項目の要約：INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験

治験番号	主要評価項目	副次評価項目
INO-Ped-ALL-1 (WI235086)	－	完全寛解率（CR+CRi） MRD 陰性率 OS HSCT 施行後の OS 非再発死亡
ITCC-059 (WI203581)	Stratum 1A：－ 第 2 相コホート： CR+CRp+CRi 率	Stratum 1A：CR+CRp+CRi 率 Stratum 1A および第 2 相コホート：第 1 サイクル終了時の CR+CRp+CRi 率 MRD 陰性率 DoR HSCT 施行率および CAR T-cell 療法移行率 EFS OS 非寛解または再発の累積発生率 非再発死亡の累積発生率 [1]

Source：INO-Ped-ALL- 1 試験 総括報告書（M5.3.5.2.1），ITCC-059 試験 総括報告書（M5.3.5.2.2）
[1]：ITCC-059 試験において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

1.3.2. 評価項目の定義

1.3.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

1.3.2.1.1. 完全寛解率（CR+CRi 率）の定義

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解析対象集団の治験参加者数で除したものとした。

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。

1.3.2.1.2. 微小残存病変（MRD）陰性率の定義

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。

1.3.2.1.3. 全生存期間（OS）の定義

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は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

1.3.2.1.4. HSCT 施行後の全生存期間（OS）の定義

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は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

1.3.2.1.5. 非再発死亡の定義

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イベントとして，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。

1.3.2.2. ITCC-059 試験

1.3.2.2.1. 完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）の定義

CR+CRp+CRi 率は，第 1 サイクル終了時，および本剤全治療期間における最良効果として 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，CN1 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。

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

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全治療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。

1.3.2.2.3. 寛解持続期間（DoR）の定義

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。

1.3.2.2.4. 無イベント生存期間（EFS）の定義

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。

1.3.2.2.5. 全生存期間（OS）の定義

OS は，治験薬投与開始から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。

1.3.2.2.6. 非寛解または再発の累積発生率の定義

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。

なお，Time-to-event（DoR，EFS，OS，非寛解または再発の累積発生率）の評価のため，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。

1.3.3. 統計解析方法

1.3.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験

1.3.3.1.1. 治験参加者数

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）。

1.3.3.1.2. 解析対象集団

INO-Ped-ALL-1 試験では以下の解析対象集団を定義した。

安全性解析対象集団および最大の解析対象集団
安全性解析対象集団および最大の解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された治験参加者の集団とした。この集団は治験薬を 1 回も投与していない治験参加者のみ除外した。

DLT 評価対象集団
DLT 評価対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された治験参加者で，M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 16.1.1 治験実施計画書「4.2 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。

PK 解析対象集団
PK 解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，本剤の血清中濃度の測定値が得られた治験参加者の集団とした。

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。

- 治験薬が少なくとも 1 回投与された
- 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
- ベースライン時の疾患の評価が適切に行われた

免疫原性解析対象集団
免疫原性解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，本剤の ADA の測定値が得られた治験参加者の集団とした。

1.3.3.1.3. 統計手法

1.3.3.1.3.1. 完全寛解率（CR+CRi 率）の解析

CR+CRi 率の解析は Per Protocol 集団を対象とした。CR+CRi 率の定義は 1.3.2.1.1 項に示した。

最良効果判定として CR+CRi 率，CR 率および CRi 率の点推定値ならびにその 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。サイクルごとに各判定（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）の例数および割合を算出した。

1.3.3.1.3.2. 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

Per Protocol 集団を対象とした。MRD 陰性の定義は 1.3.2.1.2 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。

1.3.3.1.3.3. 全生存期間（OS）の解析

OS の解析は Per Protocol 集団を対象とした。OS の定義は 1.3.2.1.3 項に示した。解析対象例全例と HSCT 施行被験者それぞれについて解析した。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。

1.3.3.1.3.4. HSCT 施行後の全生存期間（OS）の解析

HSCT 施行後の OS の解析は，Per Protocol 集団を対象とし，治験薬投与後に HSCT を施行した治験参加者に対し解析を行った。HSCT 施行後の OS の定義は 1.3.2.1.4 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，100 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。

1.3.3.1.3.5. 非再発死亡の解析

Per Protocol 集団を対象に解析を行った。非再発死亡までの期間の定義は，1.3.2.1.5 項に示した。累積発生率を Gray の方法により推定し，作図した。180 日時点の累積発生率およびその 95% CI の推定も同様の方法で行ったが，標準誤差の算出には counting process 法を用いた。

1.3.3.2. ITCC-059 試験

1.3.3.2.1. 治験参加者数

Stratum 1A 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～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%超と仮定した場合，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。

1.3.3.2.2. 解析対象集団

ITCC-059 試験では，以下の解析対象集団を定義した。

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。

Stratum 1A の用量漸増解析対象集団

Stratum 1A の用量漸増解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，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。以下のいずれかに該当する場合，Stratum 1A の用量漸増段階で評価可能と判断した。

- 本剤を少なくとも 1 回投与され，第 1 サイクルにおける DLT を経験した患者
- 第 1 サイクルでの DLT を経験せず，本剤の投与を 3 分の 2 以上受けた患者

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。

PD 解析対象集団

薬力学解析対象集団は，治験薬の投与を受け，1 回以上の PD パラメータが得られている治験参加者の集団とした。

PK 解析対象集団

PK 解析対象集団は，1 回以上の PK 用検体が得られた治験参加者の集団とした。

1.3.3.2.3. 統計手法

1.3.3.2.3.1. 完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）の解析

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 1.3.2.2.1 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するとともに，対応する p 値を算出した。さらに，各判定（CR，CRp，CRi，部分寛解，安定，病勢進行，導入療法中の死亡，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，導入療法中の死亡，判定不能）の例数と割合を算出した。

1.3.3.2.3.2. 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

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 サイクル終了時に CR，CRp または CRi を達成した治験参加者および本剤全治療期間における最良効果として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者に対して行った。

MRD の定義は 1.3.2.2.2 項に記載した。第 1 サイクル終了時に CR，CRp または CRi を達成した治験参加者および本剤全治療期間における最良効果として CR，CRp または CRi 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。

1.3.3.2.3.3. 寛解持続期間（DoR）の解析

DoR の解析は，最大の解析対象集団を対象として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者に対して行った。DoR の定義は 1.3.2.2.3 項に記載した。DoR の中央値の推定および無イベント率の作図には Kaplan-Meier 法を用いた。Brookmeyer and Crowley 法により両側 95% CI を算出した。

1.3.3.2.3.4. HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率の解析

HSCT 施行率および CAR T 細胞療法移行率の解析は，最大の解析対象集団を対象とした。本剤投与後に HSCT 施行または CAR T 細胞療法へ移行した治験参加者数を算出した。

1.3.3.2.3.5. 無イベント生存期間（EFS）の解析

EFS は最大の解析対象集団を対象とした。EFS の定義は 1.3.2.2.4 項に記載した。EFS は Kaplan-Meier 法を用いて解析し，生存曲線を作図した。EFS の中央値および 6 ヵ月，12 ヵ月，24 ヵ月時点での無イベント率を，両側 95% CI とともに算出した。EFS の中央値の 95% CI の推定には Brookmeyer and Crowley 法を用いた。各時点の無イベント率の両側 95% CI は Greenwood の公式を用いて算出した。

1.3.3.2.3.6. 全生存期間（OS）の解析

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 1.3.2.2.5 項に記載した。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 and Crowley 法を用いた。各時点の生存率の 95% CI は Greenwood の公式を用いて算出した。OS の追跡期間の要約には reverse Kaplan-Meier 法を用いた。

1.3.3.2.3.7. 非寛解または再発の累積発生率の解析

非寛解または再発の累積発生率の解析は最大の解析対象集団を対象とした。非寛解または再発の累積発生率の定義は 1.3.2.2.6 項に示した。非再発死亡は競合イベントとした。非寛解または再発の累積発生率およびその標準誤差を Gray の方法を用いて推定した。

1.3.3.2.3.8. 部分集団解析

<u>完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）の部分集団解析</u>

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 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）

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。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。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 臨床試験の結果

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の結果をそれぞれ 2.1.1 項および 2.1.2 項に示し，結果の要約および結論を 3.4 項に示した。

2.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

2.1.1.1. 解析対象集団

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。

解析対象集団の内訳を Table 3 に示した。
本治験では 7 例を登録し，そのうち，安全性解析対象集団，最大の解析対象集団，Per Protocol 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はすべて 6 例（85.7%）であった。解析対象集団の定義は 1.3.3.1.2 項に示した。

Table 3.　解析対象集団の内訳（登録例）：INO-Ped-ALL-1 試験

	Level 1
Analysis Set	N(%)
Registration Set	7
Safety Analysis Set	6 (85.7)

Table 3.　解析対象集団の内訳（登録例）：INO-Ped-ALL-1 試験

	Level 1
Without Safety Analysis Set	1 (14.3)
FAS	6 (85.7)
Without FAS	1 (14.3)
PPS	6 (85.7)
Without PPS	1 (14.3)
DLT Analysis Set	6 (85.7)
Without DLT Analysis Set	1 (14.3)
PK Analysis Set	6 (85.7)
Without PK Analysis Set	1 (14.3)
ADA Analysis Set	6 (85.7)
Without ADA Analysis Set	1 (14.3)

Source : INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）　表 11-1

2.1.1.2. 治験参加者の内訳

登録例 7 例のうち，不適格例が 1 例，完了例が 5 例，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，有効性が欠如した（効果不十分／LACK OF EFFICACY）であった。

2.1.1.3. 臨床試験に用いた製剤

本治験に用いた治験薬のロット番号および使用期限を Table 4 に示した。

Table 4.　ロット番号および使用期限：INO-Ped-ALL-1 試験

治験薬 PF-05208773	製造番号	使用期限
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）9.4.2 項の表

2.1.1.4. 投与期間・曝露状況

安全性解析対象集団における，治療の遵守状況を Table 5 に示した。

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，202.5 日であった。サイクル数の中央値は 2.5 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^2，100.000%であった。第 1 サイクル時の中断はなかった。

Table 5.　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

Table 5.　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
	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
	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：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）表 11-3

2.1.1.5. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性

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他の基準値の特性を Table 6 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）］患者はいなかった。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 6.　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

Category		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	

Table 6.　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

Category		N	(%)
Medical History	Benign neoplasm	1	16.7
	Drug-induced liver injury	1	16.7
	Infection	1	16.7
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	16.7
	Sepsis	1	16.7
	Systemic mycosis	2	33.3
Complications	Alanine aminotransferase increased	2	33.3
	Alopecia	1	16.7
	Anaemia	4	66.7
	Aspartate aminotransferase increased	1	16.7
	Cataract	1	16.7
	Constipation	5	83.3
	Decreased appetite	2	33.3
	Dermatitis diaper	1	16.7
	Diabetes mellitus	1	16.7
	Dry skin	1	16.7
	Erythema multiforme	1	16.7
	Febrile neutropenia	2	33.3
	Gamma-glutamyltransferase increased	1	16.7
	Gastrointestinal disorder	1	16.7
	Generalised oedema	1	16.7
	Gingivitis	1	16.7
	Haematoma	1	16.7
	Haemorrhoids	1	16.7
	Hepatic function abnormal	1	16.7
	Hypercholesterolaemia	1	16.7
	Hyperferritinaemia	2	33.3
	Hyperglycaemia	1	16.7
	Hypogammaglobulinaemia	1	16.7
	Hypokalaemia	1	16.7
	Interstitial lung disease	1	16.7
	Lymphocyte count decreased	1	16.7
	Malaise	1	16.7
	Nausea	1	16.7
	Neutropenia	1	16.7
	Neutrophil count decreased	1	16.7
	Oedema peripheral	1	16.7
	Oliguria	1	16.7
	Pain in extremity	1	16.7
	Periodontal disease	1	16.7
	Petechiae	1	16.7
	Platelet count decreased	3	50.0
	Protein urine	1	16.7
	Sinusitis	1	16.7
	Tumour associated fever	1	16.7
	Tumour pain	1	16.7

Table 6.　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

Category		N	(%)
	Ventricular arrhythmia	1	16.7
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
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

Table 6.　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

Category		N	(%)
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

2.1.1.6. 有効性の解析

2.1.1.6.1. 完全寛解率（CR+CRi 率）

Per Protocol 集団における，全治療期間の CR+CRi 率に関する解析結果を Table 7 に示した。Per Protocol 集団 6 例のうち，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 サイクル終了時点で CR または CRi と判定された。

Table 7.　CR+CRi 率（Per Protocol 集団）：INO-Ped-ALL-1 試験

CR+CRi					
Dose Level				95% confidence interval	
	N	CR+CRi	%	Lower	Upper
Level 1	6	5	83.33	35.88	99.58
CR					
Dose Level				95% confidence interval	
	N	CR	%	Lower	Upper
Level 1	6	4	66.67	22.28	95.67
CRi					
Dose Level				95% confidence interval	
	N	CRi	%	Lower	Upper
Level 1	6	1	16.67	0.42	64.12

Source：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）表 11-5

2.1.1.6.1.1. 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。

2.1.1.6.2. 最良効果

Per Protocol 集団における，最良効果の集計結果を Table 8 に示した。CR または CRi 以外の効果判定であった症例の最良効果は 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。

Table 8.　最良効果の集計（Per Protocol 集団）：INO-Ped-ALL-1 試験

Dose Level	N	Best Response						
		CR	CRi	Partial response	Resistant disease	Progressive disease	Death during aplasia	Indeterminate
1	6	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）
Source：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）表 11-7

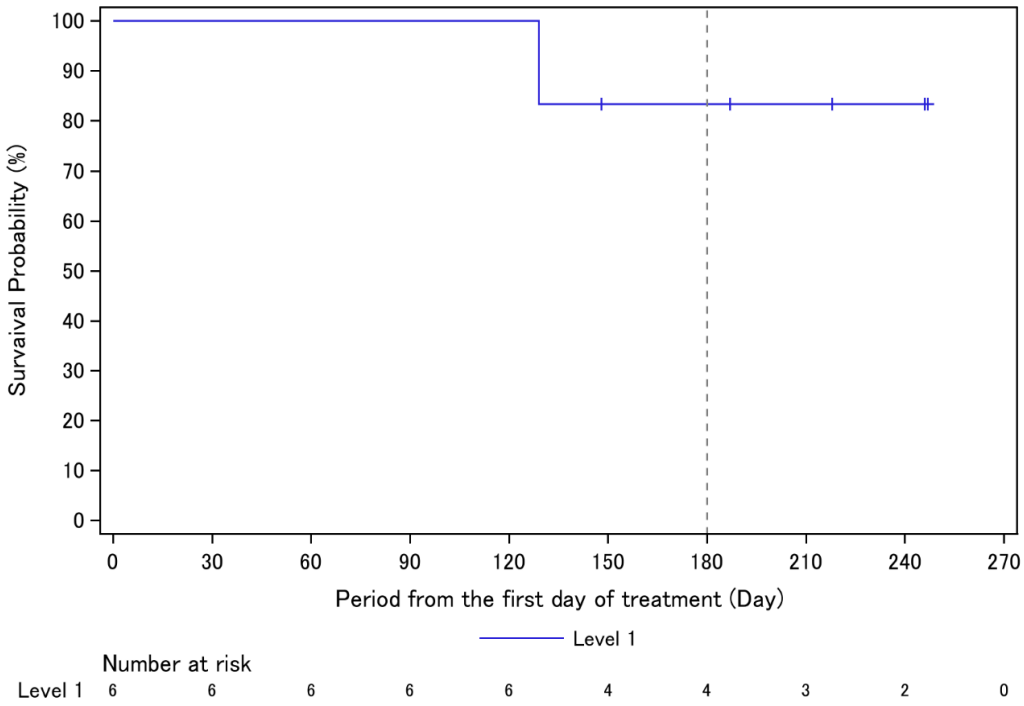
2.1.1.6.3. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性率

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 サイクル終了時点の 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。

2.1.1.6.4. 全生存期間（OS）

Per Protocol集団におけるOSに関する解析結果をTable 9に示した。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。

Table 9.　全生存期間（Per Protocol 集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）



Period to Death (Days)		
Percentile	Estimated	95% confidence interval*1
75%	-	-～-
50%	-	-～-
25%	-	-～-

N	Overall	
	Event	Censor
6	1	5

Survaival Probability (%)		
Day	Estimated	95% confidence interval*2
180	83.3	27.3～97.5

*1 Brookmeyer and Crowley method

*2 Greenwood's formula with complementary log-log transformation

Source：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）表 11-12

2.1.1.6.5. 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。

2.1.1.6.6. 非再発死亡

Per Protocol 集団におい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。

2.1.1.6.7. 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 の前処置は，3 例中 3 例（100.0%）が骨髄破壊的処置を受けた（Table 10，6.1 項 Table 21）。

Table 10.　HSCT 施行率（INO-Ped-ALL-1 試験）

Category		N	(%)
Analysis Set		6	
HSCT after Study Drug Administration	Yes	3	50.0
	No	3	50.0
Donor Type*	Related	1	33.3
	Non-Related	2	66.7
Type of Transplanted Cell*	BMT	1	33.3
	PBSCT	0	0.0
	CBSCT	2	66.7
	Other	0	0.0
Type of Prior Treatment for HSCT*	Myeloablative	3	100.0
	Reduced-Intensity	0	0.0
Prior Treatment for HSCT*	Busulfan	1	33.3
	Cyclophosphamide monohydrate	1	33.3
	Etoposide	1	33.3
	Fludarabine phosphate	1	33.3
	Melphalan	1	33.3

Table 10.　HSCT 施行率（INO-Ped-ALL-1 試験）

Category	N	(%)

* The denominator is the case with HSCT after study drug administration.
Source：INO-Ped-ALL-1 試験　総括報告書（M5.3.5.2.1）Table 11.3.5

2.1.1.7. 解析結果の結論

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。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 日であった。CR または CRi 以外の効果判定であった症例の最良効果は Resistant disease であった。

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。

OS について，180 日時点での生存率は 83.3%（95% CI: 27.3%, 97.5%）であった。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。

非再発死亡ついて，Per Protocol 集団では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。

HSCT 施行率について，治験薬投与後に HSCT に移行した治験参加者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。

2.1.2. ITCC-059 試験

2.1.2.1. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を Table 11 に示した。

最大の解析対象集団は，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 の用量漸増解析対象集団は 23 例（92.0%）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（93.3%）であり，第 2 相コホートの最大の解析対象集団と同じであった。PD 解析対象集団および PK 解析対象集団のいずれも Stratum 1A は 25 例（100.0%），第 2 相コホートは 28 例（93.3%）であった。解析対象集団の定義は 1.3.3.2.2 項に示した。

Table 11.　Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m^2 (N=12)	1.8 mg/m^2 (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m^2 (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Assigned to Treatment	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	30 (100.0)
Treated	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
Not Treated	0	0	0	2 (6.7)
Full Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
Dose Escalation Analysis Set	12 (48.0)	11 (44.0)	23 (92.0)	NA

Table 11. Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m^2 (N=12)	1.8 mg/m^2 (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m^2 (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Response Evaluable Analysis Set	NA	NA	NA	28 (93.3)
PD Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
PK Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)

No participants received asparaginase during study therapy. mR3 = dexamethasone 20 mg/m2/d split in 2 doses (max dose 40 mg/d) on days 1-5 and days 15-19 + weekly vincristine x4 ; amended mR3 = same as R3 except dexamethasone dose was reduced by 50%. Treated: Participants who received at least 1 dose of Ino.
Full Analysis Set: Participants who received at least 1 dose of Ino.
Response Evaluable Analysis Set: Participants who receive at least one dose of Ino and have completed a baseline disease assessment and at least one post-baseline disease assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:03) Source Data: adsl Table Generation: 09MAR2023 (12:42)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2.2. 治験参加者の内訳

治験参加者の内訳を Table 12 に示した。

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。

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。

Table 12. Disposition Events Summary（Full Analysis Set）（Protocol ITCC-059（B193-WI203581））

	Stratum 1A			Phase 2
Number（%）of Participants	1.4 mg/m^2 (N=12) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=28) n (%)
Disposition phase: End of Treatment				
Discontinued	12 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)	28 (100.0)
Reason for discontinuation				
Proceeding to allogeneic HSCT	3 (25.0)	2 (15.4)	5 (20.0)	12 (42.9)
Dose limiting toxicity	1 (8.3)	3 (23.1)	4 (16.0)	1 (3.6)
M3 marrow any time after the completion of course 1 of therapy	2 (16.7)	1 (7.7)	3 (12.0)	2 (7.1)
Patient is not M1 after the completion of course 2 or later	2 (16.7)	0	2 (8.0)	0
Progressive disease as defined in appendix 2	0	0	0	1 (3.6)
Patient/parent withdrawal or refusal	0	0	0	1 (3.6)
Investigator determination	1 (8.3)	2 (15.4)	3 (12.0)	2 (7.1)

Table 12. Disposition Events Summary（Full Analysis Set）（Protocol ITCC-059（B193-WI203581））

Number（%）of Participants	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12) n (%)	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28) n (%)
Death	0	0	0	1 (3.6)
Lost to follow-Up	0	0	0	1 (3.6)
Other	3 (25.0)	5 (38.5)	8 (32.0)	7 (25.0)
Disposition phase：End of Study				
Discontinued	12 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)	20 (71.4)
Reason for discontinuation				
Patient has completed protocol treatment and the required follow-up period	1 (8.3)	5 (38.5)	6 (24.0)	1 (3.6)
Death	11 (91.7%)	7 (53.8)	18 (72.0)	17 (60.7)
Lost to follow-Up	0	1 (7.7)	1 (4.0)	2 (7.1)

Source：ITCC-059 試験　総括報告書（M5.3.5.2.2）Table 14.1.1.2.1

2.1.2.3. 臨床試験に用いた製剤

本治験に用いた治験薬のロット番号を Table 13 に示した。

Table 13. Study Intervention(s) Administered

Study Intervention Description	Clinical Supply Packaging Number	Packaging Batch Number
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial lyophilized powder	[redacted]	[redacted]
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial lyophilized powder	[redacted]	[redacted]
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial powder for concentrate for solution for infusion.	[redacted]	[redacted]
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial lyophilized powder	[redacted]	[redacted]
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial lyophilized powder	[redacted]	[redacted]
PF-05208773 (CMC-544) (InO) 1 mg/vial powder for concentrate for solution for infusion	[redacted]	[redacted]

Source：ITCC-059 試験　総括報告書（M5.3.5.2.2）Table 3

2.1.2.4. 投与期間・曝露状況

Stratum 1A では，投与例 25 例のうち 14 例（56.0%）が第 2 サイクル以降の投与を開始した。開始したサイクル数の中央値は 2.00（範囲：1.00～4.00）であった。本剤総投与量の中央値は 2.59 mg/m²（範囲：0.57～5.28 mg/m²）で，用量強度の中央値は 1.37 mg/m²/cycle（範囲：0.57～1.83 mg/m²/cycle）であった。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，投与例 28 例のうち 16 例（57.1%）が第 2 サイクル以降の投与を開始した。開始したサイクル数の中央値は 2.00（範囲：1.00～4.00）であった。本剤総用量の中央値は 3.22 mg/m²（範囲：0.76～6.47 mg/m²）であり，用量強度の中央値は 1.66 mg/m²/cycle（範囲：

0.76～1.86 mg/m^2/cycle）であった。RDI の中央値は 100.0%（範囲：70.83%～105.22%）であった。

2.1.2.5. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性

本治験における，ベースライン時の人口統計学的および他の基準値の特性を Table 14 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%），第 2 再発以上の BCP-ALL が 13 例（52.0%），難治性 BCP-ALL が 5 例（20.0%）であった。Ph+ ALL［t（9;22）］患者は 1 例（4.0%）であった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.3.2）。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：0～2956×10^6/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，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（IITCC-059 試験追加解析 Table 14.1.1.1）。Stratum 1A では，計 23 例（92.0%）に 1 つ以上の重大な既往歴があった。

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%），第 2 再発以上の BCP-ALL が 16 例（57.1%），難治性 BCP-ALL が 6 例（21.4%）であった。Ph+ ALL はいなかった（M5.3.5.2.2 Table 14.2.3.2）。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（ITCC-059 試験追加解析 Table 14.1.1.1）。第 2 相コホートでは，23 例（82.1%）に 1 つ以上の重大な既往歴があった。

細胞遺伝学異常については，M5.3.5.2.2 総括報告書 Table 14.2.3.2 に示した。

Table 14. 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

Table 14. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
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)
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)		

Table 14. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
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
> 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) 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。

2.1.2.6. 有効性の解析

2.1.2.6.1. 完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）

主要評価項目：

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 15 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 28 例中 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 15. 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：

最大の解析対象集団における，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，Stratum 1A の本剤全治療期間における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を Table 16 に示した。

第 2 相コホートでは，第 1 サイクル終了時に 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，本剤全治療期間における最良効果としての 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。

Stratum 1A では，本剤全治療期間における最良効果として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例中 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 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。

Table 16. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12) n (%)	1.8 mg/m² (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m² (N=28) n (%)
Best Response				
Complete remission (CR)	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	18 (64.3)
Complete Response with insufficient platelet recovery (CRp)	0	0	0	1 (3.6)
Complete Response without recovery of counts (CRi)	0	0	0	3 (10.7)
Partial Response (PR)	1 (8.3)	0	1 (4.0)	3 (10.7)
Non-response or Stable Disease (SD)	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	1 (3.6)
Progressive disease (PD)	1 (8.3)	0	1 (4.0)	2 (7.1)
Induction Death (ID)	0	0	0	0
Missing	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Objective Response (CR+CRp+CRi)	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	22 (78.6)
95% Exact CI [1]	(42.8, 94.5)	(54.6, 98.1)	(59.3, 93.2)	(59.0, 91.7)
90% Exact CI [1]	(47.3, 92.8)	(59.0, 97.2)	(62.5, 91.8)	(62.0, 90.2)
Cycle 1				
Complete remission (CR)	6 (50.0)	7 (53.8)	13 (52.0)	12 (42.9)
Complete Response with insufficient platelet recovery (CRp)	2 (16.7)	0	2 (8.0)	1 (3.6)
Complete Response without recovery of counts (CRi)	1 (8.3)	4 (30.8)	5 (20.0)	9 (32.1)
Partial Response (PR)	1 (8.3)	0	1 (4.0)	3 (10.7)
Non-response or Stable Disease (SD)	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	1 (3.6)
Progressive disease (PD)	1 (8.3)	0	1 (4.0)	2 (7.1)
Induction Death (ID)	0	0	0	0
Missing	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Objective Response (CR+CRp+CRi)	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	22 (78.6)
95% Exact CI [1]	(42.8, 94.5)	(54.6, 98.1)	(59.3, 93.2)	(59.0, 91.7)
90% Exact CI [1]	(47.3, 92.8)	(59.0, 97.2)	(62.5, 91.8)	(62.0, 90.2)

Table 16. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12) n (%)	1.8 mg/m² (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m² (N=28) n (%)

[1] CI Calculated using the exact (Clopper-Pearson) method based on binomial distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:19) Source Data: adrs Table Generation: 09MAR2023 (13:57)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adrs_bor_ns001
Table 14.2.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2.6.2. 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結果を Table 17 に示した。

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。

Table 17. Summary of Minimal Residual Disease (MRD) Levels - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N = 12)	1.8 mg/m² (N = 13)	Total (N = 25)	1.8 mg/m² (N = 28)
Participants with CR/CRi/CRp	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	22 (78.6)
MRD Qualitative results based on flow cytometry[a] - n(%) (95% CI)				
Negative	6 (66.7) (29.9, 92.5)	10 (90.9) (58.7, 99.8)	16 (80.0) (56.3, 94.3)	22 (100.0) (84.6, 100.0)
Positive	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)	0 (0.0)
MRD Qualitative results based on RQ-PCR[b] - n(%) (95% CI)				
Negative	4 (44.4) (13.7, 78.8)	9 (81.8) (48.2, 97.7)	13 (65.0) (40.8, 84.6)	19 (86.4) (65.1, 97.1)

Table 17. Summary of Minimal Residual Disease (MRD) Levels - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N = 12)	1.8 mg/m² (N = 13)	Total (N = 25)	1.8 mg/m² (N = 28)
Positive	4 (44.4)	0 (0.0)	4 (20.0)	3 (13.6)
Unknown	1 (11.1)	2 (18.2)	3 (15.0)	0 (0.0)
Cycle 1				
Participants with CR/CRi/CRp	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	22 (78.6)
MRD Qualitative results based on flow cytometry[a] - n(%) (95% CI)				
Negative	6 (66.7) (29.9, 92.5)	8 (72.7) (39.0, 94.0)	14 (70.0) (45.7, 88.1)	18 (81.8) (59.7, 94.8)
Positive	2 (22.2)	1 (9.1)	3 (15.0)	4 (18.2)
Unknown	1 (11.1)	2 (18.2)	3 (15.0)	0 (0.0)
MRD Qualitative results based on RQ-PCR[b] - n(%) (95% CI)				
Negative	3 (33.3) (7.5, 70.1)	8 (72.7) (39.0, 94.0)	11 (55.0) (31.5, 76.9)	15 (68.2) (45.1, 86.1)
Positive	4 (44.4)	1 (9.1)	5 (25.0)	7 (31.8)
Unknown	2 (22.2)	2 (18.2)	4 (20.0)	0 (0.0)

[a] MRD negativity is defined as leukemic blasts < 0.01% by flow cytometry.
[b] MRD negativity is defined as leukemic blasts < $1x10^{-4}$ by RQ-PCR.
Note:The 95% CI was calculated based on exact method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (22:15) Source Data: admi Table Generation: 09MAR2023 (20:49)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/admi_ns001
Table 14.2.2.8 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2.6.3. 寛解持続期間（DoR）

最大の解析対象集団における DoR に関する解析結果を Table 18 に示した。

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た。その内訳は再発 11 例，死亡 3 例であった。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た。内訳は再発 8 例，死亡 6 例であった。DoR の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3 ヵ月, NE）であった。

Table 18. Duration of Response - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
DoR (Months)	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Participants who achieved CR/CRi/CRp, n (%)	9 (75.0)	11 (84.6)	20 (80.0)	22 (78.6)

Table 18. Duration of Response - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

DoR (Months)	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)	Stratum 1A Total (N=25)	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)
Participants with an Event, n (%)	8 (88.9)	6 (54.5)	14 (70.0)	14 (63.6)
Relapse, n (%)	5 (55.6)	6 (54.5)	11 (55.0)	8 (36.4)
Death, n (%)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (15.0)	6 (27.3)
Second malignancies, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Participants Censored[a], n (%)	1 (11.1)	5 (45.5)	6 (30.0)	8 (36.4)
Ongoing without an event, n (%)	1 (11.1)	4 (36.4)	5 (25.0)	6 (27.3)
Lost to follow-up, n (%)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)	2 (9.1)
DoR (Months) (95% CI)				
75th Percentile	8.3 (5.0, NE)	NE (13.7, NE)	NE (8.0, NE)	NE (8.5, NE)
Median	6.9 (1.1, 8.4)	13.9 (3.9, NE)	8.0 (3.9, 13.9)	7.6 (3.3, NE)
25th Percentile	2.5 (1.1, 6.9)	6.6 (1.4, 13.9)	3.9 (1.1, 6.9)	3.3 (0.8, 6.6)

a. Participants without an event are censored at the last evaluation date.
Note: One month is assumed to have 30.4375 days.
Note: The percentiles and DoR calculation are based on the Kaplan-Meier Estimate.
Note: The median times and quartiles with associated 2-sided 95% confidence intervals (CIs) based on the Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation method.
Note: DoR at the specific time point will be provided together with the associated 2-sided 95% CI based on Greenwood's formula using a log(-log) transformation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (18:24) Source Data: adtte Table Generation: 09MAR2023 (12:33)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adtte_dor_ns001
Table 14.2.2.4 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2.6.4. 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。

2.1.2.6.5. 無イベント生存期間（EFS）

最大の解析対象集団における，EFS に関する解析結果を Table 19 および Figure 1 に示した。

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%）が打ち切り］。そ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%）が打ち切り］。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。

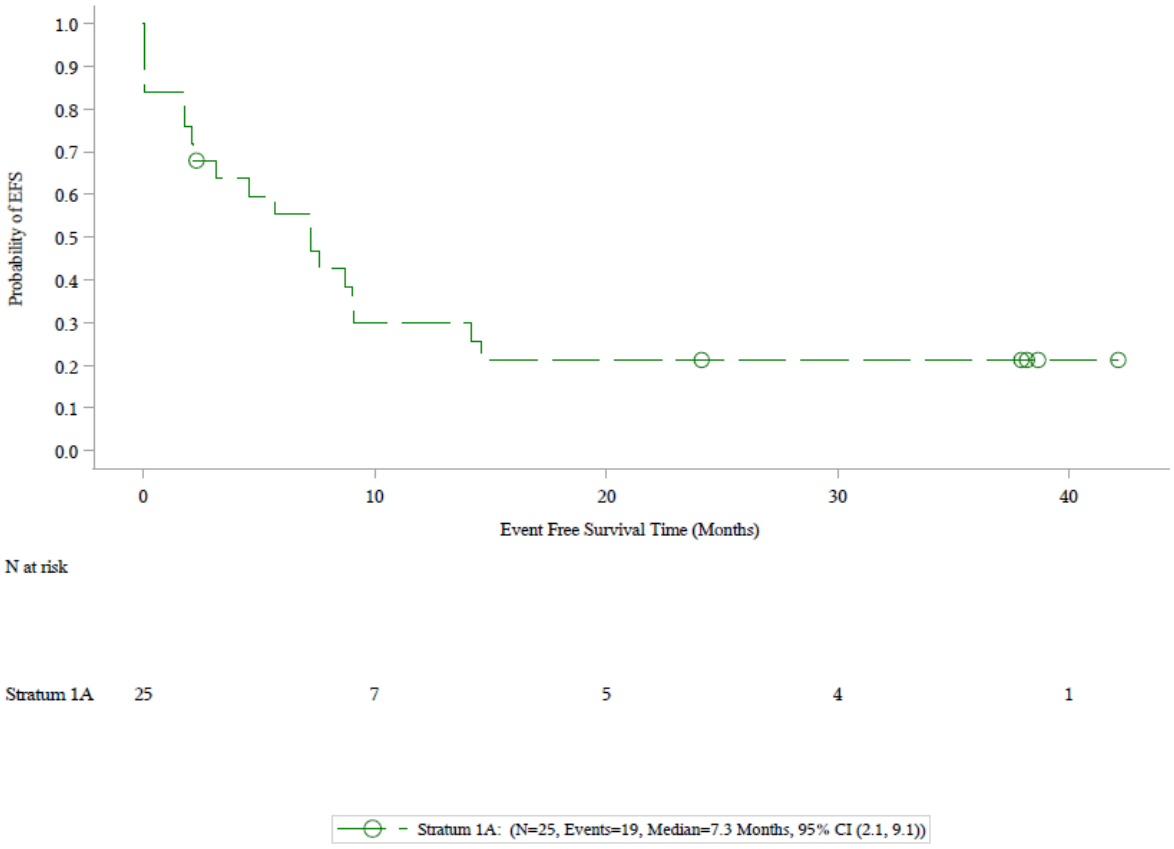
Table 19. Summary of Event Free Survival - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Participants with an Event, n (%)	11 (91.7)	8 (61.5)	19 (76.0)	20 (71.4)
Induction Failure, n (%)	3 (25.0)	1 (7.7)	4 (16.0)	6 (21.4)
Relapse, n (%)	5 (41.7)	6 (46.2)	11 (44.0)	8 (28.6)
Death, n (%)	3 (25.0)	1 (7.7)	4 (16.0)	6 (21.4)
Second malignancies, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Participants Censored[a], n (%)	1 (8.3)	5 (38.5)	6 (24.0)	8 (28.6)
Ongoing without an event, n (%)	1 (8.3)	4 (30.8)	5 (20.0)	6 (21.4)
Lost to follow-up, n (%)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.0)	2 (7.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI)				
Q3	8.9 (3.2, NE)	NE (7.6, NE)	14.6 (7.6, NE)	NE (7.3, NE)
Median	4.4 (0.0, 9.0)	14.2 (2.1, NE)	7.3 (2.1, 9.1)	6.7 (2.6, 13.5)
Q1	0.9 (0.0, 3.2)	4.6 (0.0, 7.6)	2.1 (0.0, 5.7)	2.0 (0.0, 3.9)
Probability of being event-free, % (95% CI)				
At month 6	41.7 (15.2, 66.5)	68.4 (35.9, 86.8)	55.3 (33.8, 72.3)	53.6 (33.8, 69.8)
At month 12	8.3 (0.5, 31.1)	51.3 (21.9, 74.6)	29.8 (13.3, 48.3)	35.7 (18.9, 53.0)
At month 18	8.3 (0.5, 31.1)	34.2 (10.7, 59.8)	21.3 (7.8, 39.1)	32.1 (16.1, 49.3)
At month 24	8.3 (0.5, 31.1)	34.2 (10.7, 59.8)	21.3 (7.8, 39.1)	32.1 (16.1, 49.3)

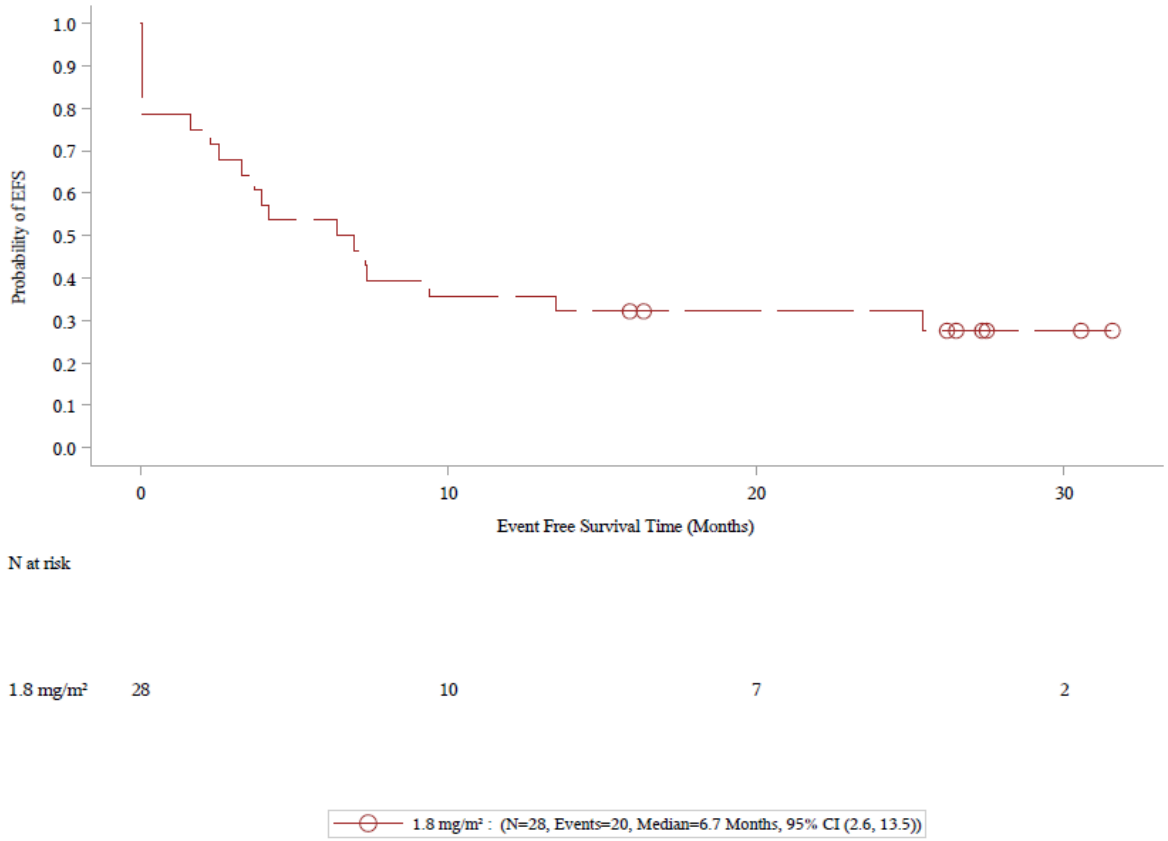
a. Participants without an event are censored at the last evaluation date.
Note: One month is assumed to have 30.4375 days.
Note: The percentiles and EFS rate calculation are based on the Kaplan-Meier Estimate.
Note: The median times and quartiles with associated 2-sided 95% confidence intervals (CIs) based on the Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation method.
Note: EFS Rates at the specific time point will be provided together with the associated 2-sided 95% CI based on Greenwood's formula using a log(-log) transformation.
Note: Event-free survival (EFS) is defined as the time period from start of treatment with drug until on-treatment progression, death from any cause, whichever occurs first. Participants without an event are censored at the last evaluation date.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (18:24) Source Data: adtte Table Generation: 09MAR2023 (12:33)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adtte_efs_s001
Table 14.2.2.3 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

Figure 1. Kaplan Meier Plot of EFS (Full Analysis Set)

Stratum 1A



第 2 相コホート



Source：ITCC-059 試験 総括報告書（M5.3.5.2.2）Figure 14.2.1.2.2

2.1.2.6.6. 全生存期間（OS）

最大の解析対象集団における，OS に関する解析結果を Table 20 および Figure 2 に示した。

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。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 ITCC-059 試験 総括報告書 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。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 ITCC-059 試験 総括報告書 Table 14.2.2.5）。

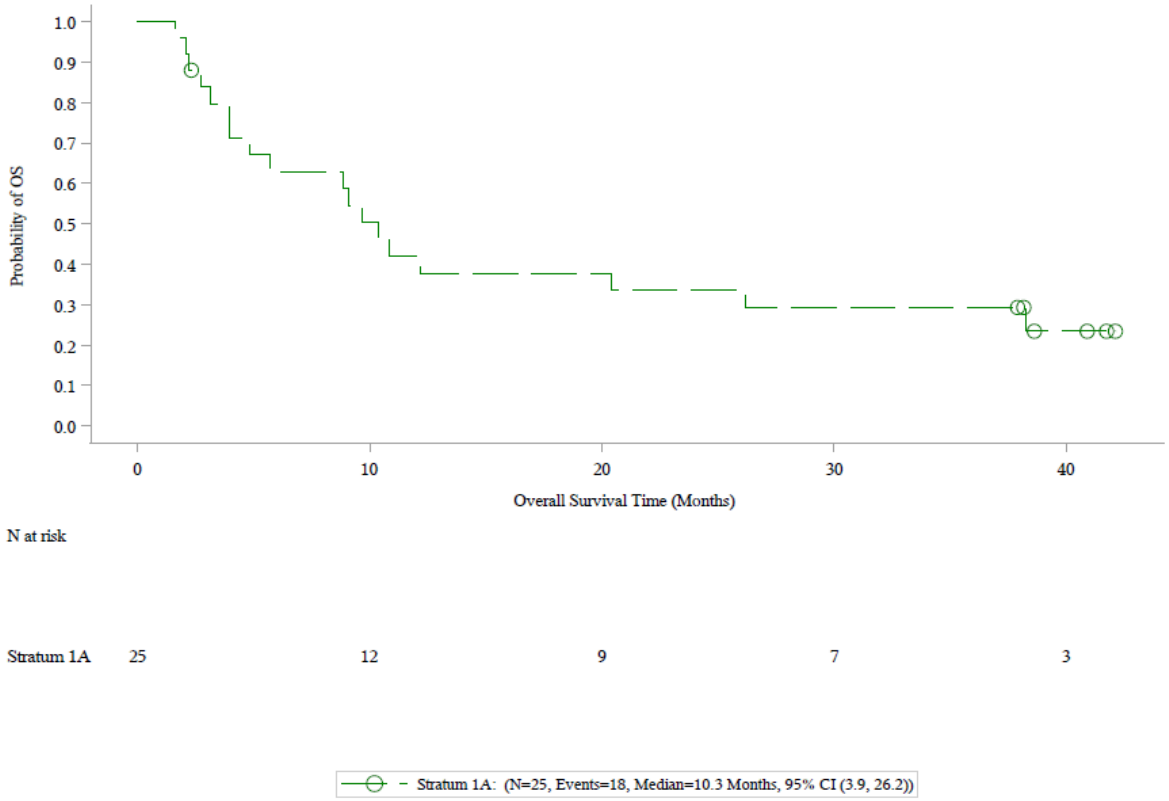
Table 20. Summary of Overall Survival - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12) n (%)	1.8 mg/m² (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m² (N=28) n (%)
Participants with event, n (%)	11 (91.7)	7 (53.8)	18 (72.0)	17 (60.7)
Participants censored, n (%)	1 (8.3)	6 (46.2)	7 (28.0)	11 (39.3)
Reason for censoring, n (%)				
Lost to follow-up [1]	0	1 (7.7)	1 (4.0)	2 (7.1)
Withdrawal of consent	0	0	0	0
Alive	1 (8.3)	5 (38.5)	6 (24.0)	9 (32.1)
Probability of being event-free (95% CI) [2]				
at 6 months	0.500 (0.208, 0.736)	0.762 (0.427, 0.917)	0.629 (0.407, 0.787)	0.643 (0.438, 0.789)
at 12 months	0.250 (0.060, 0.505)	0.592 (0.279, 0.807)	0.419 (0.224, 0.603)	0.536 (0.338, 0.698)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]				
Q1	3.5 (1.6, 5.7)	9.7 (2.1, 26.2)	3.9 (1.6, 9.1)	4.0 (1.4, 9.4)
Median	7.3 (2.7, 12.2)	38.2 (4.8, NE)	10.3 (3.9, 26.2)	14.8 (4.2, NE)
Q3	11.5 (5.7, NE)	NE (26.2, NE)	38.2 (10.8, NE)	NE (23.7, NE)

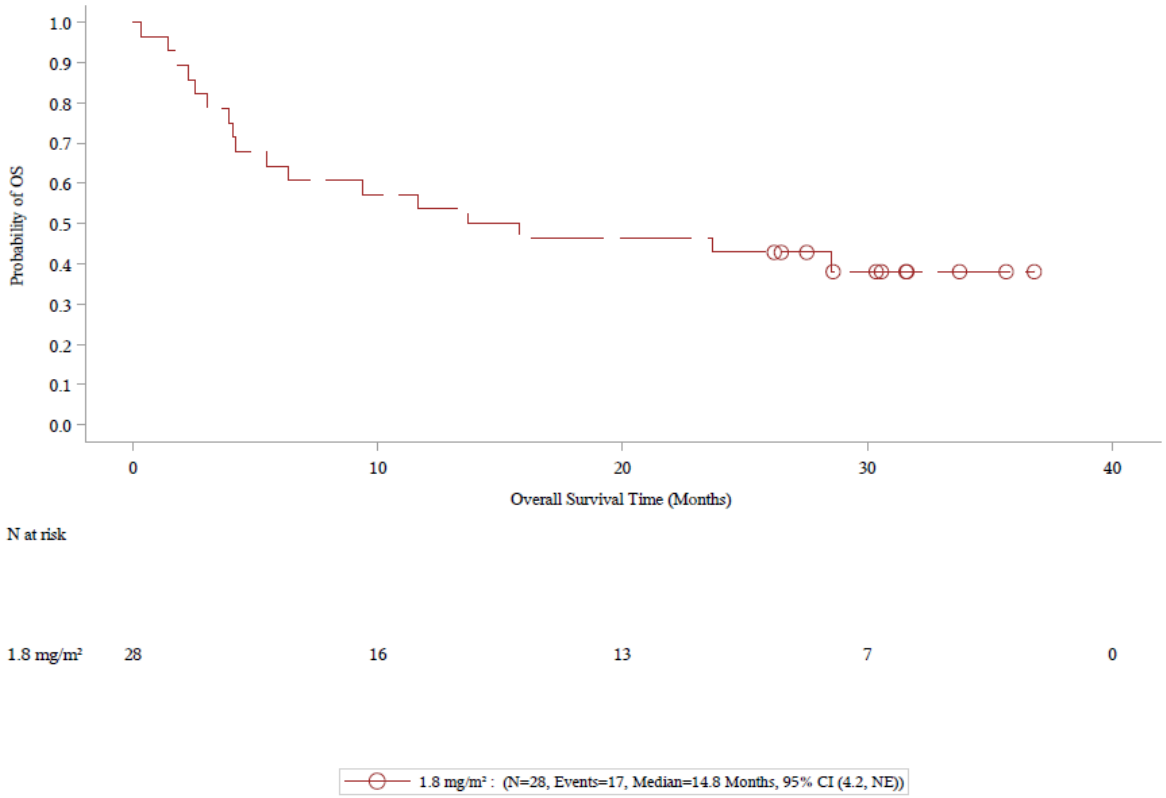
[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator
[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] Based on the brookmeyer and crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:19) Source Data: adtte Table Generation: 09MAR2023 (12:33)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adtte_os_s001
Table 14.2.2.2 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

Figure 2.　Kaplan Meier Plot of OS (Full Analysis Set)

Stratum 1A



第 2 相コホート



Source：ITCC-059 試験 総括報告書（M5.3.5.2.2）Figure 14.2.1.2.1

2.1.2.6.7. 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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験 総括報告書 Table 14.2.2.6）。

2.1.2.7. 解析結果の結論

単剤療法の Stratum 1A で，本剤の第 1 サイクルの RP2D は 1.8 mg/m^2 と決定された。

単剤療法の第 2 相コホートでは，CR+CRp+CRi 率が 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）で帰無仮説の 30%を大幅に上回り，片側 p 値は<0.0001 で主要目的が達成された。CR，CRp または CRi を達成した患者における MRD 陰性率は，フローサイトメトリーでは 100.0%（95% CI: 84.6%, 100.0%），RQ-PCR では 86.4%（95% CI: 65.1%, 97.1%）であった。

単剤療法の Stratum 1A では，CR+CRp+CRi 率は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）に達し，CR, CRp または CRi を達成した患者における MRD 陰性率はフローサイトメトリーでは 80.0%（95% CI: 56.3%, 94,3%），RQ-PCR では 65.0%（95% CI: 40.8%, 84.6%）であった。

DoR の中央値は，Stratum 1A では 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 13.9 ヵ月），第 2 相コホートでは 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3 ヵ月, NE）であった。

EFS の中央値は，Stratum 1A では 7.3 ヵ月（95% CI: 2.1 ヵ月, 9.1 ヵ月），第 2 相コホートでは 6.7 ヵ月（95% CI: 2.6 ヵ月, 13.5 ヵ月）であった。

OS の中央値は，Stratum 1A では 10.3 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 26.2 ヵ月），第 2 相コホートでは 14.8 ヵ月（95% CI: 4.2 ヵ月, NE）であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

本申請では，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の 2 試験を有効性の評価資料とした。INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の試験対象集団は，それぞれ 2.1.1.1 項および 2.1.2.1 項に示した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本申請では，INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の 2 試験を有効性の評価資料とした。INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験の有効性の解析結果は，それぞれ 2.1.1.6 項および 2.1.2.6 項に示した。

3.3. 部分集団における結果の比較

ITCC-059 試験における有効性の部分集団解析は，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。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のうち，寛解評価可能解析対象集団に含まれた患者は 40 例であった（ITCC-059 試験追加解析 Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2）。

3.3.1. 完全寛解率（CR＋CRp+CRi）率

完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）に関する部分集団解析の結果を ITCC-059 試験追加解析 Table 14.2.1.1 に示した。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，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，40 例のうち 33 例であった。

年齢

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，10 歳未満では 19 例中 15 例（78.9%），10 歳以上では 21 例中 18 例（85.7%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=0.6889）。

診断

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，HSCT 施行後の第 1 再発では 9 例中 8 例（88.9%），第 2 再発以上では 24 例中 21 例（87.5%），難治性では 7 例中 4 例（57.1%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=0.1658）。

ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満では 7 例中 6 例（85.7%），70%以上 90%未満では 5 例中 4 例（80.0%），90%以上では 27 例中 22 例（81.5%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=1.0000）。

ベースライン時の末梢血中芽球数

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，末梢血中芽球数が 0/μL の該当症例はなく，0 超 1000/μL 以下では 26 例中 23 例（88.5%），1000/μL 超では 13 例中 9 例（69.2%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=0.1938）。

ベースライン時の骨髄中芽球の割合

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，骨髄中芽球の割合が 50%未満では 14 例中 12 例（85.7%），50%以上では 24 例中 19 例（79.2%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=1.0000）。

HSCT 施行歴（あり，なし）

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，HSCT 施行歴がありでは 20 例中 17 例（85.0%），なしでは 20 例中 16 例（80.0%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=1.0000）。

CNS status

全治療期間における CR+CRp+CRi 率は，CNS status が CNS1 では 30 例中 26 例（86.7%），CNS2 では 5 例中 4 例（80.0%），CNS3 では 2 例中 1 例（50.0%）であり，第 1 サイクル終了時においても同様であった（p=0.3155）。

以上より，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。

3.3.2. 完全寛解達成者における MRD 陰性率

MRD 陰性率に関する部分集団解析の結果を ITCC-059 試験追加解析 Table14.2.1.2 に示した。なお，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（いずれの患者も第 1 サイクル終了までに達成した）。全治療期間において MRD 陰性を達成した患者は 33 例のうち 28 例であり，第 1 サイクル終了までに MRD 陰性を達成した患者は 33 例のうち 23 例であった。

年齢

全治療期間における MRD 陰性率は，10 歳未満では 15 例中 12 例（80.0%），10 歳以上では 18 例中 16 例（88.9%）であり（p=0.6390），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，10 歳未満では 15 例中 10 例（66.7%），10 歳以上では 18 例中 13 例（72.2%）であった（p=1.0000）。

診断

全治療期間における MRD 陰性率は，HSCT 施行後の第 1 再発では 8 例中 6 例（75.0%），第 2 再発以上では 21 例中 19 例（90.5%），難治性では 4 例中 3 例（75.0%）であり（p=0.3612），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，HSCT 施行後の第 1 再発では 8 例中 5 例（62.5%），第 2 再発以上では 21 例中 16 例（76.2%），難治性では 4 例中 2 例（50.0%）であった（p=0.6295）。

ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合

全治療期間における MRD 陰性率は，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満では 6 例中 4 例（66.7%），70%以上 90%未満では 4 例中 4 例（100.0%），90%以上では 22 例中 19 例（86.4%）であり（p=0.3224），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満では 6 例中 4 例（66.7%），70%以上 90%未満では 4 例中 2 例（50.0%），90%以上では 22 例中 16 例（72.7%）であった（p=0.7224）。

ベースライン時の末梢血中芽球数

全治療期間における MRD 陰性率は，末梢血中芽球数が 0/μL の該当症例はなく，0 超 1000/μL 以下では 23 例中 19 例（82.6%），1000/μL 超では 9 例中 8 例（88.9%）であり（p=1.0000），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，末梢血中芽球数が 0/μL の該当症例はなく，0 超 1000/μL 以下では 23 例中 15 例（65.2%），1000/μL 超では 9 例中 7 例（77.8%）であった（p=0.6808）。

ベースライン時の骨髄中芽球の割合

全治療期間における MRD 陰性率は，骨髄中芽球の割合が 50%未満では 12 例中 9 例（75.0%），50%以上では 19 例中 17 例（89.5%）であり（p=0.3499），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，骨髄中芽球の割合が 50%未満では 12 例中 8 例（66.7%），50%以上では 19 例中 13 例（68.4%）であった（p=1.0000）。

HSCT 施行歴（あり，なし）

全治療期間における MRD 陰性率は，HSCT 施行歴がありでは 17 例中 13 例（76.5%），なしでは 16 例中 15 例（93.8%）であり（p=0.3353），第 1 サイクル終了時における MRD 陰性率は，HSCT 施行歴がありでは 17 例中 11 例（64.7%），なしでは 16 例中 12 例（75.0%）であった（p=0.7080）。

CNS status

全治療期間における MRD 陰性率は，CNS status が CNS1 では 26 例中 22 例（84.6%），CNS2 では 4 例中 4 例（100.0%），CNS3 では 1 例中 1 例（100.0%）であり（p=1.000），第 1 サイクル終了時における CNS status が CNS1 では 26 例中 17 例（65.4%），CNS2 では 4 例中 4 例（100.0%），CNS3 では 1 例中 1 例（100.0%）であった（p=0.4943）。

以上より，症例数の極めて少ない一部の部分集団を除き，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。

3.3.3. フィラデルフィア染色体陽性の治験参加者の有効性評価

INO-Ped-ALL-1 試験において，Ph+ ALL［t（9;22）］患者はいなかった（Table 6）。

ITCC-059 試験において，Ph+ ALL 患者の割合は Stratum 1A で 25 例中 1 例（4.0%），第 2 相コホートはいなかった。Stratum 1A の 1 例は 1.4 mg/m^2 の用量で投与され，治験薬の投与を 2 サイクル受けた。本症例では，第 1 サイクル終了時に CRp，本剤全治療期間における最良効果として投与終了時に CR を達成した。また，第 1 サイクルおよび第 2 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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験 総括報告書 Table 14.2.3.2, Table 16.2.6.1，Table 16.2.6.2，Table 16.2.8.4.1）。

3.4. 有効性の結果の要約と結論

INO-Ped-ALL-1 試験のデータから以下の結論が得られた。

完全寛解率（CR+CRi率），完全寛解（CRまたはCRi）を達成した患者におけるMRDおよびOSの解析は，Per Protocol集団（6例）を対象とした。このうち，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。CRまたはCRi以外の効果判定であった症例の最良効果はResistant diseaseであった。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日であった。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。180日時点での生存率は，83.3%（95% CI: 27.3%, 97.5%）であった。

再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者において，本剤の 1.8 mg/m^2 の投与により，高い CR+CRi 率（83.33%）と，完全寛解例における比較的高い MRD 陰性率（60.00%）が得られた。日本人を含む再発または難治性の CD22 陽性成人 ALL で 1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる患者を対象とした本剤と治験担当医師（治験責任医師または治験分担医師）が選択した標準化学療法を比較する国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）では，本剤群の完全寛解率が 80.7%，完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率は 78.4%であった。このことから，小児の再発または難治性 ALL に対して成人患者で承認された用法・用量の本剤の投与レジメンにより，小児でも成人と同程度の有効性が得られることが本治験により示唆された。ただし，本治験は用量レベル 1 で試験終了となった第 1 相試験であり，治験参加者数が 6 例と限られていることから，結論は限定的であった。

ITCC-059 試験のデータから以下の結論が得られた。

単剤療法の Stratum 1A において，本剤の第 1 サイクルにおける RP2D は 1.8 mg/m^2 であると決定した。

単剤療法の第 2 相コホートにおいて，CR+CRp+CRi 率は帰無仮説の 30%を大幅に上回る 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であり，片側 p 値は<0.0001 であることが示され，主要目的は達成された。CR，CRp または CRi を達成した患者における MRD 陰性率は，フローサイトメトリーに基づくと 100.0%（95% CI: 84.6%, 100.0%）であり，RQ-PCR に基づくと 86.4%（95% CI: 65.1%, 97.1%）であった。

Stratum 1A における CR+CRp+CRi 率の推定値は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）に達し，完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率はフローサイトメトリーに基づくと 80.0%（95% CI: 56.3%, 94,3%），RQ-PCR に基づくと 65.0%（95% CI: 40.8%, 84.6%）であった。

ベースライン特性別の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 CR+CRp+CRi 率が認められた。また，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者におけるベースライン特性別の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。

Ph+ ALL 患者の割合は Stratum 1A で 25 例中 1 例（4.0%），第 2 相コホートはいなかった。Stratum 1A の 1 例は 1.4 mg/m^2 の用量で投与され，治験薬の投与を 2 サイクル受けた。本症例では，第 1 サイクル終了時に CRp，本剤全治療期間における最良効果として投与終了時に CR を達成した。また，第 1 サイクルおよび第 2 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。

DoR 中央値は，Stratum 1A では 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 13.9 ヵ月），第 2 相コホートでは 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3 ヵ月, NE）であった。

EFS 中央値は，Stratum 1A では 7.3 ヵ月（95% CI: 2.1 ヵ月, 9.1 ヵ月），第 2 相コホートでは 6.7 ヵ月（95% CI: 2.6 ヵ月, 13.5 ヵ月）であった。

OS 中央値は，Stratum 1A では 10.3 ヵ月（95% CI: 3.9 ヵ月, 26.2 ヵ月），第 2 相コホートでは 14.8 ヵ月（95% CI: 4.2 ヵ月, NE）であった。

本剤は，小児でも成人と同等の有効性と高い MRD 陰性率を示した。また，小児患者における本剤の曝露は過去に報告された成人患者のものと同程度であったことから，これらの 2 集団で同じ投与レジメンを用いることの妥当性が裏付けられた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

ITCC-059 試験の結果から，小児の再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性 ALL 患者に対して本剤 1.8 mg/m^2/cycle は成人と同様の有効性を示した。また，国内で実施した INO-Ped-ALL-1 試験からも本剤の有効性が示唆される結果が得られた。これらの試験結果に基づき，本剤の「用法及び用量」を次のように設定した。

用法及び用量（案）

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

4.1.1. 推奨開始用量および用量調節の設定根拠

以下に示す臨床試験における安全性，有効性および薬物動態からの考察に基づき，添付文書「用法及び用量」（案）を 4.1 項に記載の通り設定した。

4.1.1.1. 安全性および有効性からの考察

4.1.1.1.1. ITCC-059 試験

本試験では，成人における用法・用量と同じく，第 1 サイクルは第 1 日，第 8 日，第 15 日に本剤を 3 回投与し，第 1 サイクルは 22 日間（奏効と毒性の回復に応じ 42 日間まで延長可能），その後のサイクルは 28 日間（同様に 42 日間まで延長可能）と規定した。第 1 サイクル終了後に完全寛解に達した患者では，第 2-6 サイクルの用量レベルを下げて投与し，完全寛解に至っていない患者では，第 2 サイクルで第 1 サイクルと同じ用量レベルを投与した。

本試験の Stratum 1A では，小児の再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性 ALL 患者 25 例が本剤の投与を受け，そのうち 23 例が DLT 評価可能であった。最初に用量レベル 1（1.4 mg/m^2/cycle）に登録された 6 例のうち DLT 発現例は 1 例（Grade 4 の ALT 増加）であったため，用量レベル 2（1.8 mg/m^2/cycle）へ用量漸増した。その後，用量レベル 2 に登録された 5 例のうち 2 例に DLT（Grade 4 の ALT 増加および血球数の未回復）が認められたが，本試験の Steering Committee により ALT 増加は DLT に該当しないと判断された。その後，用量レベル 1 に 6 例，用量レベル 2 に 6 例を追加登録し，DLT（血球数の未回復）を認めたのが用量レベル 2 の 1 例のみであったため，これらの結果から，用量レベル 1 および 2 の安全性が確認され，用量レベル 2 を RP2D として決定した。

第 2 相パートにおいて，Stratum 1A で決定した RP2D である 1.8 mg/m^2/cycle を第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日と第 15 日に 0.5 mg/m^2 で投与し，第 1 サイクル終了後に完全寛解に達した患者では第 2 サイクル以降は第 1 日，第 8 日と第 15 日にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与し，完全寛解に至っていない患者では，第 2 サイクルで第 1 サイクルと同じ用量レベルを投与し，第 3 サイクル以降は第 1 日の高用量の投与は行わず，すべてのサイクルで毎週同用量を投与した。ま

た，HSCT の施行を予定していない患者は最大 6 サイクルまでの投与が許容され，HSCT の施行を予定している患者の場合，2 サイクルまでの投与を推奨し，2 サイクルの投与後に MRD 陰性でない場合は最大 3 サイクルまで許容されると規定した。本パートにおける小児の再発または難治性の CD22 陽性 B 細胞性 ALL 患者に対する本剤の完全寛解率（CR＋CRp＋CRi 率）は 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であり，主要目的を達成し，本剤 1.8 mg/m^2/cycle は成人と同様の有効性が認められた（2.1.2.6 参照）。また，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 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性の小児 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。

4.1.1.1.2. INO-Ped-ALL-1 試験

本試験は，1 歳以上 17 歳以下の日本人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 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，国内第 1 相試験である。標準的な 3＋3 デザインを用いて，各用量レベルに 3～6 例の小児 ALL 患者を組み入れ，本剤の安全性および忍容性を評価した。本試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（開始用量）では，小児 ALL 患者に 1.8 mg/m^2/cycle の用量で分割投与した。用量レベル-1 は成人承認用量の 80%の用量，用量レベル-2 は用量レベル-1 の 80%の用量とした。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，第 1 日に 0.8 mg/m^2（用量レベル-1：0.6 mg/m^2，用量レベル-2：0.5 mg/m^2），第 8 日と第 15 日に 0.5 mg/m^2（用量レベル-1：0.4 mg/m^2，用量レベル-2：0.3 mg/m^2）をそれぞれ投与した。第 1 サイクルの効果判定にて CR もしくは CRi を達成した場合，第 2 サイクル以降の本剤の第 1 日の用量を 0.5 mg/m^2（用量レベル-1：0.4 mg/m^2，用量レベル-2：0.3 mg/m^2）に減量した（1 サイクルあたり合計 1.5 mg/m^2）。CR または CRi を達成しない場合，第 2 サイクル以降の本剤の用量は第 1 サイクルと同用量である 1.8 mg/m^2/cycle（用量レベル-1：0.6 mg/m^2，用量レベル-2：0.5 mg/m^2）を用いた。なお、本剤の投与は HSCT を施行しない場合，最大 6 サイクルとするが、3 サイクル終了時点（第 3 サイクルの第 28 日）までに CR/CRi を達成しない場合は投与中止とし，HSCT を施行する場合，投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とし，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，3 サイクル終了までに投与を中止することとした。

本試験では 7 例を登録し，そのうち，安全性解析対象集団（最大の解析対象集団と同一），Per Protocol 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はすべて 6 例（85.7%）であった。用量レベル 1（開始用量）において DLT の発現はなかったことから，本試験の主要評価項目である，DLT 評価対象集団を対象とした本剤投与 1 サイクル中の DLT の発現割合は 0%（95% CI: 0.00%, 45.93%）であった。注意すべき有害事象として VOD 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。予備的有効性に関しては，高い CR+CRi 率［83.33%（95% CI: 35.88%, 99.58%）］と，完全寛解例における高い MRD 陰性率［60.00%（95% CI: 14.66%, 94.73%）］が得られ，小児の再発または難治性の ALL 患者に対して成人 ALL 患者で承認された用量で本剤の投与を開始するレジメンにより，小児でも成人と同様の有効性が得られることが示唆された。これらの結果から，臨床推奨用量は成人と同一の 1.8 mg/m^2/cycle であると結論付けた。

4.1.1.2. 薬物動態からの考察

日本人および外国人小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした臨床試験 2 試験（INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験）から得られた PK データおよびそのデータを基に実施した母集団 PK 解析結果より，本剤の PK は日本人と外国人 ALL 患者間で類似しており，かつ，成人および小児 ALL 患者間でも類似していることが示されたことから（M2.7.2.3），成人と同一の用法・用量を小児 ALL 患者に対しても適応することは妥当である。

5. 効果の持続，耐薬性

DoR について，ITCC-059 試験の 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。同試験の第 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, NE）であった。

6. 付録

6.1. INO-Ped-ALL-1 試験 追加解析の結果

Table 21. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Listing of HSCT after Study Drug Administration - Safety Analysis Set

Subject ID	Type of transplant	Donor Type	Type of Transplanted Cell	Type of Prior Treatment for HSCT	Prior Treatment for HSCT	Study day of transplant	Days since last dose of study treatment	HLA concordance
[redacted]	ALLOGENEIC	UNRELATED DONOR	CBSCT	MYELOABLATIVE	Busulfan, Melphalan	35	21	MATCHED
[redacted]	ALLOGENEIC	UNRELATED DONOR	CBSCT	MYELOABLATIVE	Fludarabine phosphate	106	71	MATCHED

Table 21. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Listing of HSCT after Study Drug Administration - Safety Analysis Set

Subject ID	Type of transplant	Donor Type	Type of Transplanted Cell	Type of Prior Treatment for HSCT	Prior Treatment for HSCT	Study day of transplant	Days since last dose of study treatment	HLA concordance
[redacted]	ALLOGENEIC	RELATED DONOR	BMT	MYELOABLATIVE	Cyclophosphamide monohydrate, Etoposide	131	92	MATCHED

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adcm adfa adpr Table Generation: 06MAR2023 (20:10)
Output File: ./ctd6/WI235086/adpr_l901
Table 16.2.8.1 is for Pfizer internal use.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
略号および用語の定義一覧 12
1. 医薬品への曝露 14
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 14
1.1.1. 個々の臨床試験の要約 14
1.1.1.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験 14
1.1.1.2. ITCC-059（WI203581）試験 14
1.1.2. 安全性評価に用いた試験 15
1.1.3. 安全性評価の方法 15
1.1.3.1. 有害事象 16
1.1.3.2. 特に注目すべき有害事象 17
1.1.3.3. 重篤な有害事象 17
1.1.3.4. 重篤な有害事象の叙述 18
1.1.3.5. 臨床検査 18
1.1.3.6. その他の安全性評価項目 19
1.1.3.7. 静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS） 21
1.1.3.8. 部分集団解析 22
1.2. 全般的な曝露状況 22
1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 22
1.2.2. ITCC-059 試験 24
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 26
1.3.1. 人口統計学的特性 26
1.3.2. 診断および前治療 30
1.3.3. 病歴 31
1.3.4. 併用薬 31
1.3.5. 併用療法 32
2. 有害事象 32
2.1. 有害事象の解析 32
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 32
2.1.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験 32
2.1.1.2. ITCC-059 試験 36

2.1.2. 死亡 42
2.1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 42
2.1.2.2. ITCC-059 試験 42
2.1.3. 重篤な有害事象 44
2.1.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験 44
2.1.3.2. ITCC-059 試験 44
2.1.4. その他の重要な有害事象 47
2.1.4.1. 治験薬の投与中止 47
2.1.4.2. 治験薬の減量，投与中断または投与延期 47
2.1.4.3. 用量制限毒性（DLT） 48
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 49
2.1.5.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む） 50
2.1.5.2. 骨髄抑制および血球減少症 62
2.1.5.3. 感染症 66
2.1.5.4. 出血 70
2.1.5.5. Infusion reaction 74
2.1.5.6. 腫瘍崩壊症候群 78
2.1.5.7. 膵炎 81
2.1.5.8. 間質性肺炎 84
2.1.5.9. 炎症性消化管事象 87
2.1.5.10. 第 2 原発性悪性疾患 91
2.1.5.11. 生殖発生毒性（妊娠中および授乳中の薬物曝露） 95
2.1.5.12. QT 間隔延長 95
2.1.5.13. 神経毒性 99
2.1.5.14. 腎毒性 102
2.2. 個別有害事象の文章による説明 102
3. 臨床検査値の評価 102
3.1. 血液学的検査 102
3.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験 102
3.1.2. ITCC-059 試験 103
3.2. 血液生化学的検査 117
3.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 117

3.2.2. ITCC-059 試験 118
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 125
4.1. バイタルサイン 125
4.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験 125
4.1.2. ITCC-059 試験 125
4.2. 心電図 126
4.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験 126
4.2.2. ITCC-059 試験 127
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 130
5.1. 内因性要因 130
5.1.1. フィラデルフィア染色体 130
5.2. 外因性要因 130
5.3. 薬物相互作用 130
5.4. 妊娠および授乳時の使用 130
5.5. 過量投与 131
5.6. 薬物乱用 131
5.7. 離脱症状および反跳現象 131
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 131
6. 市販後データ 131
7. 付録 132
7.1. INO-Ped-ALL-1 試験　追加解析の結果 132
7.2. ITCC-059 試験　追加解析の結果 136
7.3. MedDRA Terms for AESIs 142
7.4. Grading Criteria Based on CTCAE Ver 4.03 for Investigation AEs 145

LIST OF TABLES

Table 1. 安全性データを示した臨床試験 15
Table 2. 治療の遵守状況（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 23
Table 3. Study Treatment Exposure - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 24
Table 4. 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，薬物動態解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 26

Table 5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 28
Table 6. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験） 32
Table 7. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities, All Grades) - Safety Analysis Set 34
Table 8. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (Treatment Related, All Grades) - Safety Analysis Set 36
Table 9. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 37
Table 10. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (All Causalities, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 39
Table 11. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (Treatment Related, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 41
Table 12. Summary of Deaths - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 43
Table 13. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Overview of Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Full Analysis Set 44
Table 14. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 45
Table 15. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (Treatment Related) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 46
Table 16. Summary of Dose Limiting Toxicity (DLT) - Dose Escalation population Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 49
Table 17. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 50
Table 18. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set 51
Table 19. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 52

Table 20. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 54

Table 21. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 55

Table 22. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set 55

Table 23. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set 57

Table 24. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set 58

Table 25. Summary of Participants with VOD/SOS - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 59

Table 26. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Safety Analysis Set 59

Table 27. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Full Analysis Set 61

Table 28. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 62

Table 29. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 64

Table 30. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 65

Table 31. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 66

Table 32. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 67

Table 33. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 68

Table 34. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 69

Table 35. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 70

Table 36. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 71

Table 37. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 72

Table 38. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 73

Table 39. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 74

Table 40. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 75

Table 41. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 76

Table 42. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 77

Table 43. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 78

Table 44. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 79

Table 45. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 80

Table 46. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 81

Table 47. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 82

Table 48. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 83

Table 49. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 84

Table 50. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 85

Table 51. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 86

Table 52. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 87

Table 53. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 88

Table 54. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 89

Table 55. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 90

Table 56. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 91

Table 57. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 92

Table 58. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 93

Table 59. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 94

Table 60. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 95

Table 61. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 96

Table 62. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 96

Table 63. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 98

Table 64. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set 99

Table 65. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set..... 100

Table 66. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set..... 101

Table 67. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set..... 102

Table 68. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) - Safety Analysis Set..... 103

Table 69. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) - Full Analysis Set..... 105

Table 70. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A..... 106

Table 71. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A..... 109

Table 72. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2 112

Table 73. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2..... 114

Table 74. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Others) - Safety Analysis Set..... 117

Table 75. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Full Analysis Set 120

Table 76. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Pancreatic Function) - Full Analysis Set 121

Table 77. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Renal) - Full Analysis Set 123

Table 78. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) – Safety Analysis Set 126

Table 79. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) - Full Analysis Set 128

Table 80. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 132

Table 81. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 133

Table 82. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 133

Table 83. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Reproductive Toxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set 134

Table 84. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set 134

Table 85. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Nephrotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set 135

Table 86. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Pancreatic Function) - Safety Analysis Set 135

Table 87. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Stratum 1A 1.4 mg/m²..... 136

Table 88. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Stratum 1A 1.8 mg/m²..... 137

Table 89. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Phase 2 1.8 mg/m²..... 138

Table 90. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Reproductive and Developmental Toxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set 141

Table 91. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Nephrotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set 141

Table 92. MedDRA Terms for AESIs..... 142

Table 93. Grading Criteria Based on CTCAE v 4.03 for Investigation AEs..... 145

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
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCP	B-cell precursor：前駆 B 細胞性
BMI	body mass index：肥満指数
BSA	body surface area：体表面積
BUN	blood urea nitrogen：尿素窒素
CD22	cluster of differentiation 22
CI	confident interval：信頼区間
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
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
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
ECG	electrocardiogram：12 誘導心電図
FAS	full set analysis：最大の解析対象集団
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GGT	γ-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCV	hepatitis C Virus：C 型肝炎ウイルス
HbsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎ウイルス表面蛋白抗原
HLT	(MedDRA) high level term：高位語
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
ID	identification number：識別番号
JPSUR	Japan Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告 日本語版
LBL	lymphoblastic lymphoma：リンパ芽球性リンパ腫
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal：基準値下限
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
MOF	multiple organ failure：多臓器不全
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
n	該当する治験参加者数
N	治験参加者数
NA	not applicable：該当なし
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified：他に分類されない
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation：非侵襲的陽圧換気
PB	peripheral blood：末梢血
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamics：薬力学

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
Ph+	Philadelphia chromosome positive：フィラデルフィア染色体陽性
PI	principal investigator：治験担当医師
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PT	preferred term：基本語
QTc	corrected QT：補正 QT
QTcB	corrected QT Bazett's correction：Bazett 法による補正 QT
QTcF	ccorrected QT Fridericia's sorrection：Fridericia 法による補正 QT
RDI	relative dose intensity：相対用量強度
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase：血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	Standardized MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群
SpO2	saturation of percutaneous oxygen：血中酸素飽和度
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験治療下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VOD	veno-occlusive liver disease：静脈閉塞性肝疾患
WBC	white blood cell：白血球

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 個々の臨床試験の要約

1.1.1.1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験

治験期間：2018 年 10 月 18 日～2020 年 9 月 18 日

本治験は，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，イノツズマブ　オゾガマイシン（ベスポンサ®，以下，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 相試験として実施した。標準的な 3＋3 デザインを用いて，各用量レベルに 3～6 例の小児 ALL 患者を組み入れ，本剤の安全性と忍容性を評価する計画であった。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（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。

主要目的は，日本における小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤を投与した際の安全性および忍容性を検討し，臨床推奨用量を決定することであった。

副次目的は，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者に本剤を投与した際の PK プロファイル，全般的な安全性プロファイル，有効性を評価することであった。

1.1.1.2. ITCC-059（WI203581）試験

治験期間：2017 年 1 月 19 日～継続中
（データカットオフ日：Stratum 1A 2022 年 9 月 30 日，第 2 相コホート 2022 年 10 月 7 日）

本治験は，再発または難治性の CD22 陽性 ALL の小児患者を対象とした第 1/2 相，多施設共同，欧州，単群，多コホート，非盲検試験であった。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）のいずれかで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ことを目的として実施された。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，RP2D で投与した。

主要目的は，Stratum 1A では本剤を単剤投与したときの MTD または RP2D を決定すること，第 2 相コホートでは単剤投与したときの有効性を確立することであった。

副次目的は，Stratum 1A および第 2 相コホートともに，単剤投与したときの本剤の有効性，安全性および忍容性をさらに評価し，この患者集団における PK および PD を評価することであった。

1.1.2. 安全性評価に用いた試験

本 2.7.4 項では，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，INO-Ped-ALL-1 試験データおよび ITCC-059 試験データを説明する。これらの試験はいずれも臨床研究（医師主導治験）として実施された。

安全性データを提示した臨床試験 2 試験のうち，INO-Ped-ALL-1 試験は国内試験であり，日本人患者が参加した試験は INO-Ped-ALL-1 試験のみである。ITCC-059 試験は欧州で実施された外国試験である。

安全性データを示した臨床試験の一覧を Table 1 に示した。

Table 1.　　安全性データを示した臨床試験

治験番号	治験の標題	解析対象となった治験参加者数
INO-Ped-ALL-1（WI235086）	日本における再発または難治性の CD22 陽性小児急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの第 1 相試験	日本人小児患者：6 例
ITCC-059（WI203581）	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 （Stratum 1 の単剤パート） 第 1 相（Stratum 1A）：25 例 第 2 相：28 例

Source：INO-Ped-ALL-1 試験（M5.3.5.2.1）総括報告書，ITCC-059 試験（M5.3.5.2.2）総括報告書

1.1.3. 安全性評価の方法

INO-Ped-ALL-1 試験での主要評価項目は，本剤投与第 1 サイクルにおける DLT の発現割合であった。その他の安全性評価項目として，有害事象の発現頻度および重症度，重篤な有害事象の発現頻度，治験薬を投与中止，減量または投与延期した治験参加者の割合，臨床検査値異常を呈した治験参加者の割合，バイタルサインおよび補正 QT（QTc）間隔のベースラインからの変化量を解析した。

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，治験薬が少なくとも 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，治験薬が少なくとも 1 回投与された治験参加者で、M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 16.1.1 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。

ITCC-059 試験での主要評価項目は，Stratum 1A での本剤投与第 1 サイクルにおける DLT の発現割合であった。その他の安全性評価項目として，Stratum 1A および第 2 相コホートでの有害事象，重篤な有害事象，毒性による死亡，VOD/SOS の発現割合，臨床検査値異常，非再発死亡の累積発生率などとした。

本治験では，安全性データの要約にはFASを用い、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。

各治験における死亡およびその他の重篤な有害事象は，それぞれ2.1.2項および2.1.3項に要約した。安全性データの収集方法および要約，死亡例一覧および重篤な有害事象発現例一覧は，個々の試験の総括報告書に示した。

1.1.3.1. 有害事象

有害事象は，治験薬を投与された治験参加者に生じるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも治療との因果関係は問わないとした。有害事象には，治験薬の使用に伴って一時的に生じた好ましくない意図しない徴候（臨床検査での異常所見を含む），症状，または疾患が含まれる。

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試験における有害事象および重篤な有害事象の報告期間は，治験薬投与開始から治験薬最終投与後9週までとした。転院した場合は，その時点で有害事象の追跡を完了した。また，治験薬投与終了後，治験薬最終投与後9週より前に抗腫瘍薬剤等による原疾患に対する次治療やHSCT前処置が開始される場合は，次治療開始前までの有害事象および治験薬最終投与後9週までの重篤な有害事象のみ報告対象とした。ただし，治験薬最終投与後16週までにHSCTを施行した治験参加者については，HSCT施行後16週まで，転院の有無に関わらずすべてのVOD/SOSをSAEとして症例報告書に記録することとした。

INO-Ped-ALL-1試験では，有害事象および治験薬と関連がある有害事象は，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。治験薬と関連がある有害事象は，有害事象のうち，治験薬との因果関係が「関連なし」以外と判断された事象と定義した。同一症例で同一事象が複数回発現し，程度が異なる場合には，最も重い程度で1例として頻度を示した。

検査値異常を有害事象として報告すべきか否かの判定基準は以下のとおりとした。

- 検査結果が症状を伴う場合
- 追加検査が必要な場合，または内科的・外科的治療が必要な場合
- 検査結果により，治験薬の投与量変更（治験実施計画書に規定された用量調整の範囲外）または治験中止の場合，もしくは臨床的に意味のある併用薬またはその他の治療を追加した場合
- 治験担当医師が有害事象と判断した場合

単に再検査実施だけで，上記の基準のいずれにも該当しない場合は，有害事象とみなさないこととした。検査エラーと判断される異常値は有害事象としての報告は不要とした。

ITCC-059 試験における有害事象および重篤な有害事象の報告期間は，本剤の最終投与から 10 週間または治験薬に関連する毒性がすべて消失するまでのいずれか遅い方までとした。ただし，患者が新たな抗がん治療を開始した場合は，本剤に関連している可能性のある重篤な有害事象を除き，有害事象および重篤な有害事象の報告期間は終了とした。登録後 1 年以内のすべての VOD/SOS は，フォローアップ療法後に発生した事象であっても，因果関係および重症度に関係なく SAE として報告することとした。追跡期間はすべての治験参加者で登録後最長 3 年間とし，治験薬に関連する重篤な有害事象およびすべての VOD/SOS は本剤の最終投与から 12 ヵ月間，死亡については，本剤の最終投与から 3 年間を追跡期間とした。

ITCC-059 試験では，有害事象および治験薬と関連がある有害事象は，MedDRA バージョン 25.1 を用いて集計した。有害事象の解析（2.1 項）は，重篤な有害事象として報告された事象は集計の対象外とした。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，当該事象を集計の対象とした。

1.1.3.2. 特に注目すべき有害事象

臨床試験を通して得られた安全性および忍容性のデータに基づいて本剤に関する特に注目すべき有害事象を特定し，以下に示した。注目すべき有害事象のカテゴリー定義は Table 92 に示した。

肝毒性（VOD/SOS を含む），骨髄抑制／血球減少症，感染症，出血，infusion related reaction（以降，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。集積用語に含まれる有害事象名に関する情報を Table 93 に添付した。なお，本 2.7.4 項では，事象名の後に（集）を付して表記した。また，INO-Ped-ALL-1 試験について，特に注目すべき有害事象に関連する臨床検査異常値の解析を，CTCAE v4.03 の定義に基づき別途実施した。臨床検査異常値の基準を Table 93 に添付した。

1.1.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，投与量を問わず発現した，以下に該当するあらゆる好ましくない医療上のできごととした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（死亡の危険に直面したもの）
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（通常の生活機能遂行能力を大きく損なうもの）
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

- その他医学的に重要な事象

腫瘍の進行（症状および徴候悪化を含む）は，報告期間内の転帰が死亡でない限り，また，ITCC-059 試験においては治験薬との因果関係が否定できないと判断された場合も除き，重篤な有害事象として報告しないこととした。疾患進行の徴候および症状のための入院は，重篤な有害事象として報告しないこととした。腫瘍進行が治験中または報告期間内に致死的な転帰に至った場合は，有害事象として記録するとともに，CTCAE Grade 5 の重篤な有害事象として報告しなければならないとした。

治験薬との因果関係を否定できず，医学的な介入が必要となったすべての重篤な有害事象は，実施医療機関の標準治療に従い追跡調査を実施した。

INO-Ped-ALL-1 試験では，ALL の患者集団で発現することが予測される発熱性好中球減少症（Grade 5 を除く）および好中球減少性敗血症（Grade 5 を除く）について，治験担当医師がこれらの事象を治験薬と関連ありと判断しない限り，治験実施計画書に規定した手順によって重篤な有害事象として報告しないこととした。当該事象は有害事象として症例報告書に記録することとした。

1.1.3.4. 重篤な有害事象の叙述

INO-Ped-ALL-1 試験の死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象およびその他特に注目すべき有害事象の叙述は M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

ITCC-059 試験の死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象およびその他特に注目すべき有害事象の叙述は M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious, and Other Adverse Events に示した。

1.1.3.5. 臨床検査

臨床検査の頻度および検査項目は試験ごとに規定した。

INO-Ped-ALL-1 試験での臨床検査項目を以下に示した。

<u>血液学的検査：</u>
白血球数，白血球分画（芽球を含む），ヘモグロビン，血小板数

<u>生化学的検査：</u>
ナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム，クレアチニン，アルブミン，ALT，AST，血糖，リン，総ビリルビン，直接ビリルビン，BUN，尿酸，アルカリホスファターゼ，LDH，GGT，総蛋白，アミラーゼ，リパーゼ

<u>肝炎検査：</u>
HbsAg，HCV 抗体

ITCC-059 試験での臨床試験項目を以下に示した。

<u>血液学的検査：</u>
白血球数，白血球分画（好中球百分率，リンパ球，好酸球，好塩基球，単球，芽球，骨髄球，前骨髄球，後骨髄球）ヘモグロビン，血小板数，ANC

<u>生化学的検査：</u>
ナトリウム，カリウム，カルシウム，クレアチニン，アルブミン，ALT，AST，血糖，リン，総ビリルビン，直接ビリルビン，BUN，尿酸，アルカリホスファターゼ，GGT，総蛋白，アミラーゼ，リパーゼ

1.1.3.6. その他の安全性評価項目

1.1.3.6.1. バイタルサイン

身長，体重，体温，血圧および脈拍数について，測定頻度は試験ごとに規定した。臨床的に意義のある異常値は有害事象として報告された。ベースライン値およびベースラインからの変化量を要約した。

1.1.3.6.2. 心電図（ECG）

心電図は 12 誘導心電図を用いた。心電図データ（QT，QTcB および QTcF）は，シフト表として示した。測定時点ごとの Bazett 法および Fridericia 法による補正 QT 間隔について，QTc 間隔の絶対延長は 450 msec 以下，450 msec 超 480 msec 以下，480 msec 超 500 msec 以下，500 msec 超で分類した。

1.1.3.6.3. 用量制限毒性（DLT）

INO-Ped-ALL-1 試験では，第 1 サイクルに発現または増悪した本剤との因果関係を否定できない以下の有害事象を DLT と定義した。

- Grade 5 の毒性（原病悪化による死亡，原病悪化による骨髄抑制による死亡，原病悪化による骨髄抑制に起因する敗血症および感染症による死亡を除く）
- Grade 4 の非血液毒性（支持療法で管理可能な悪心と嘔吐，脱毛，好中球減少症または敗血症による 2 次毒性を除く）
- ANC 500/μL 未満または血小板数 25,000/μL 未満，かつ骨髄中の芽球が 5%未満で，白血病の所見がなく，治験薬の最終投与後 45 日目までに回復しない骨髄抑制
- 発現または増悪後 7 日目までに Grade 2 以下に回復しない Grade 3 の非血液毒性（脱毛，好中球減少症または敗血症による 2 次毒性を除く）
- 持続期間 7 日以上の Grade 3 以上の ALT，AST またはビリルビン増加
- 治験薬の投与中止に至る治験薬との因果関係を否定できない AE（投与予定日の 28 日以内に Grade 1 以下またはベースライン値に回復しない非血液毒性等）

ITCC-059 試験では，Strarum 1A の第 1 サイクルに発現した本剤との因果関係を否定できない以下の有害事象を DLT と定義した。

- Grade 5 の毒性
- 好中球減少症（ANC 500/μL 未満と定義）および/または血小板減少症（血小板数 50,000/μL 未満と定義）は，白血病が持続しない場合に限り，Day +42 より長く持続する場合にのみ DLT と見なした

- Grade 3 または Grade 4 の非血液毒性が 48 時間を超えて持続し，Grade 2 以下への回復が認められない場合（以下を除く）
    - 脱毛症，食欲不振または悪心
    - Grade 3 または Grade 4 の粘膜炎で，14 日以内に Grade 2 以下に回復する
    - Grade 3 または Grade 4 の嘔吐または下痢で，7 日以内に Grade 2 以下に回復する
    - 好中球減少症を伴う Grade 3 または Grade 4 の発熱（感染症を伴う場合と伴わない場合がある）
    - Grade 3 または Grade 4 の感染症
    - 臨床的続発症とは関連しない Grade 3 または Grade 4 の電解質異常
    - 敗血症による Grade 3 または Grade 4 の低血圧
    - Grade 3 の注射部位反応
    - Grade 3 または Grade 4 の肝トランスアミナーゼ（ALT/SGPT および/または AST/SGOT）の上昇で、7 日以内に Grade 2 以下またはベースラインに戻る
    - Grade 3 または Grade 4 の肝トランスアミナーゼ（ALT/SGPT および/または AST/SGOT）の上昇で、治験担当医師が以下の因子に関連すると考える場合：

      1)白血病の肝臓への浸潤または 2)感染症または肝毒性を伴う併用薬などの治療の他の医学的合併症による
    - Grade 3 または Grade 4 のアミラーゼまたはリパーゼの上昇で，無症候性で 14 日以内に Grade 2 以下に戻る
    - Grade 3 のビリルビンの上昇で，無症候性で 7 日以内に Grade 2 以下に戻り，肝臓の病態と関連しない（例，大半が間接ビリルビン，ジルベール症候群）
    - Grade 3 の出血
    - Grade 3 または Grade 4 のアレルギー性事象
    - 治験担当医師によって医学的に関連があると考えられるその他の毒性は，スポンサー（Erasmus MC）による合意の後に DLT と見なされる可能性がある

1.1.3.6.4. 非再発死亡の累積発生率

INO-Pd-ALL-1 試験では，非再発死亡の累積発生率は有効性評価項目として評価した。詳細は M2.7.3.1.3.2.1.5 項に記載した。

ITCC-059 試験では，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。非再発死亡は治験薬投与開始から再発または難治性の白血病またはリンパ腫以外の原因による死亡までの期間とした。再発または難治性の白血病またはリンパ腫は競合イベントとした。競合イベントを考慮し，治験薬投与開始から再発および難治性の白血病またはリンパ腫以外の原因による死亡

までの期間として計算された非再発死亡の累積発生率として定義した。累積発生率とその標準誤差は，Gray の方法により推定した。

1.1.3.7. 静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS）

1.1.3.7.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，以下のうち 2 つ以上を満たす場合に，VOD とした。

- 総ビリルビン値が 2 mg/dL 以上
- 肝腫大［治験担当医師が臨床症状や超音波検査で診断する］
- 右季肋部痛
- 腹水貯留［治験担当医師が臨床症状や超音波検査で診断する］
- 他の理由を説明できないベースラインから 2%を超える体重増加（ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値とした）

VOD 症例のうち，以下の MOF 症状の 1 つ以上を満たす症例を Grade 3 以上の重症 VOD，該当しない症例を Grade 2 と定義した。

- 腎不全
    - 血清クレアチニンがベースラインの 3 倍以上（ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最低値とした）
    - クレアチニンクリアランスまたは GFR がベースラインの 40%以下（ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最高値とした）
    - 透析を必要とする
- 呼吸不全
    - ルームエアーで SpO_2 が 90%以下（少なくとも 1 時間以上あけた連続 2 回の測定）
    - 酸素投与あるいは人工呼吸器を必要とする（ただし肺炎などの感染に起因する場合を除く）

VOD 寛解は，総ビリルビン値が 2 mg/dL 未満，かつ以下の MOF 症状の消失と定義した。

- 腎機能障害の解消：以下の a - c のいずれか 1 つを満たす

a. 移植後 100 日（Day 100）までにクレアチニンがベースラインの 1.5 倍未満または年齢の ULN（ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最低値とした）

b. 移植後 100 日（Day 100）までにクレアチニンクリアランスおよび/または GFR がベースラインの 80%超（ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最高値とした）

c. 透析を必要としていた患者の透析離脱

- 呼吸障害の解消：以下の a - c のいずれか 1 つを満たす

a. ルームエアーで少なくとも 1 時間以上あけて，SpO_2 が 2 回連続 90%超

b. 酸素を必要としない（酸素を必要としないとは，少なくとも完全寛解を示す 24 時間前から安定して酸素を必要としないこと）

c. 人工呼吸器管理（NPPV を含む）を必要としていた患者の人工呼吸器離脱

治験担当医師は、肝毒性、特に VOD/SOS の症状について治験参加者を注意深く観察することとした。HSCT を伴う大量化学療法がそのリスクを増加させる可能性があり、これらの症状には、急激な体重増加、右上腹部痛、肝腫大、腹水、ビリルビンおよび肝機能検査値の増加が含まれる。

1.1.3.7.2. ITCC-059 試験

本治験では，以下の基準のうち 2 つを満たす場合に VOD/SOS とした。

- 総ビリルビン値が 34.2 µmol/l（2 mg/dL）超
- 肝腫大または右上腹部痛
- 体重増加（移植前の体重から 2%超の増加）

VOD/SOS の重症度は以下のように定義した。

軽度　：肝疾患による有害作用がなく，利尿または肝痛に対して薬物治療を必要としない，かつ，すべての症状，徴候，および臨床検査所見が可逆的である場合

中等度：肝疾患の有害作用が認められ，ナトリウム摂取制限または利尿薬が必要である，または肝痛に対する薬剤投与が必要で，かつ，すべての症状，徴候，および臨床検査所見が可逆的である場合

重度　：肝疾患の有害作用が認められ，症状，徴候または臨床検査所見が Day 100 までに消失しない場合，または死亡の場合

急激な体重増加，右上腹部痛，肝腫大，腹水およびビリルビン高値，血小板減少および血小板輸血に対する不応などの VOD/SOS の症状がないか治験参加者を注意深くモニタリングすることとした。VOD/SOS を発現した治験参加者は，本剤の投与を中止することとした。

1.1.3.8. 部分集団解析

安全性データについて，部分集団解析は行わなかった。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

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。

本治験の治療の遵守状況をTable 2に示した。
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）および100.000%（範囲：79.17%～100.00%）であった。

Table 2.　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
	Mean±SD	100.000±0.0000
	Median	100.000

Table 2.　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
	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：総括報告書本文 表 11-3

1.2.2. ITCC-059 試験

本治験の治療の遵守状況を Table 3 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 4）。サイクル数の中央値は 2 サイクル（範囲：1～4 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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 4）。サイクル数の中央値は 2 サイクル（範囲：1～4 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 3.　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)

Table 3. Study Treatment Exposure - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
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
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.

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

INO-Ped-ALL-１試験

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。

本治験の人口統計学的特性および他の基準値の特性を Table 4 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。

Table 4.　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，薬物動態解析対象集団）（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	

Table 4.　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，薬物動態解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Categoly		N	(%)
	Min～Max	0～12	
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
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

Table 4.　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，薬物動態解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Categoly		N	(%)
Hypodiploidy	No	5	83.3
	Yes	0	0.0
Hyperdiploidy	No	6	100.0
	Yes	2	33.3
	No	4	66.7

Source：総括報告書本文 表 11-2 より抜粋

ITCC-059 試験

本治験では，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。

ITCC-059 試験の人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 5 に示した。Stratum 1A では，年齢の中央値は 11 歳（範囲：1～16 歳）であった。性別は，男性が 17 例（68.0%）であった。第 2 相コホートでは，年齢の中央値は 7.5 歳（範囲：1～17 歳）であった。性別は，男性が 19 例（67.9%）であった。

Table 5.　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)

Table 5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
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)
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
> 10,000	0	2 (7.1)

Table 5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
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) Output File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adsl_s012
Table 14.1.2.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

1.3.2. 診断および前治療

INO-Ped-ALL-1 試験

INO-Ped-ALL-1 試験での原疾患は，B-ALL/LBL（ETV6-RUNX1）および B-ALL/LBL（KMT2A）がそれぞれ 1 例（各 16.7%），B-ALL/LBL（NOS）および Hyperdiploid B-ALL/LBL がそれぞれ 2 例（各 33.3%）であった。Ph+ ALL 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。前治療として HSCT を施行した治験参加者は 2 例（33.3%）であり，放射線療法を受けた治験参加者は認められなかった（Table 4）。

ITCC-059 試験

Stratum 1A での原疾患は，HSCT 後の第 1 再発 BCP-ALL が 7 例（28.0%），第 2 再発以降の BCP-ALL が 13 例（52.0%），難治性 BCP-ALL が 5 例（20.0%）であった（Table 5）。Ph+ ALL 患者は 1 例（4.0%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.2.3.2）。
前治療として HSCT を施行した治験参加者は 12 例（48.0%），放射線療法を受けた治験参加者は 6 例（24.0%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 6）

第 2 相コホートでの原疾患は，HSCT 後の第 1 再発 BCP-ALL が 6 例（21.4%），第 2 再発以降の BCP-ALL が 16 例（57.1%），難治性 BCP-ALL が 6 例（21.4%）であった（Table 5）。
Ph+ ALL 患者はいなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.2.3.2）。
前治療として HSCT を施行した治験参加者は 14 例（50.0%），放射線療法を受けた治験参加者は 2 例（7.1%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 6）。

1.3.3. 病歴

INO-Ped-ALL-1 試験

INO-Ped-ALL-1 試験において治験参加者が有していた既往歴は，全身性真菌症（33.3%），良性新生物，薬物性肝障害，感染症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎および敗血症（各 16.7%）であった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 11-2）。

2 例（33.3%）以上の治験参加者が有していた合併症は，便秘（83.3%），貧血（66.7%），血小板数減少（50.0%），ALT 増加，食欲減退，発熱性好中球減少症および高フェリチン血症（各 33.3%）であった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 11-2）。

ITCC-059 試験

Stratum 1A において，既往歴があった治験参加者は，25 例中 23 例（92.0%）であった。10%以上の治験参加者が有していた既往歴は，血小板数減少（48.0%），貧血（44.0%），好中球数減少（36.0%），疲労，薬物過敏症，ALT 増加，リンパ球数減少，白血球数減少，低カリウム血症および骨痛（各 12.0%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.1.3.1）。

第 2 相コホートにおいて，既往歴があった治験参加者は，28 例中 23 例（82.1%）であった。10%以上の治験参加者が有していた既往歴は，血小板数減少（50.0%），貧血（42.9%），白血球数減少（32.1%），好中球数減少および ALT 増加（各 25.0%），AST 増加（21.4%），発熱性好中球減少症，発熱，骨痛および脱毛症（各 10.7%）であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.1.3.1）。

なお，本治験の Stratum 1A および第 2 相コホートでは，既往歴として収集された症状がベースライン時点で継続中か否かのデータは収集していない。

1.3.4. 併用薬

INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，infusion reaction（発熱，悪寒，頻度は低いが低血圧を伴う）の発現と重症度を低減するために，本剤投与前に治験実施医療機関の薬剤を用いて前投与を行うこととした。毎回の投与時に前投与として，メチルプレドニゾロン 1 mg/kg（最大 50 mg）（メチルプレドニゾロンの投与が困難な場合は他のステロイド剤も可）の投与を推奨した。メチルプレドニゾロンの投与を行った場合は，治験薬投与の約 0.5～2 時間前に，アセトアミノフェンとジフェンヒドラミン（または他の抗ヒスタミン剤）の投与を推奨した。ステロイド剤，アセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤を併用してもよいこととした。

本治験では，すべての治験参加者が併用薬の投与を受けていた。グラニセトロン塩酸塩，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，パラセタモール，スルファメトキサゾール・トリメトプリムはすべての治験参加者が使用していた（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 Table 11.3.4）。

ITCC-059 試験

ITCC-059 試験では，すべての治験参加者が併用薬の投与を受けていた。主に使用した併用薬（80%超）を，コホート別で以下に要約する。本剤の注入関連の副作用を回避するためのメチルプレドニゾロンの前投与，治験担当医師の判断による髄腔内メトトレキサート予防療法および

（または）triple CNS 標的療法を治験実施計画書で推奨した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.4.2.1.1）。

Stratum 1A：スルファメトキサゾール・トリメトプリム 24 例（96.0%），メチルプレドニゾロン 23 例（92.0%）および髄腔内メトトレキサート 21 例（84.0%）

第 2 相コホート：メチルプレドニゾロン 26 例（92.9%），パラセタモール 25 例（89.3%），髄腔内メトトレキサートおよびオンダンセトロン各 24 例（各 85.7%）

1.3.5. 併用療法

INO-Ped-ALL-1 試験

INO-Ped-ALL-1 試験では，5 例（83.3%）の治験参加者が輸血を行った（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 Table 11.3.4）。

ITCC-059 試験

ITCC-059 試験では，Stratum 1A で 23 例（92.0%），第 2 相コホートで 24 例（85.7%）の治験参加者が，血液製剤の輸血などの薬物以外の治療や手順を併用した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.4.2.1.2）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本項では，1.1 項で定義した解析対象集団について有害事象の解析結果を示した。有害事象および重篤な有害事象に対する解析方法は 1.1.3 項に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現状況について，INO-Ped-ALL-1 試験は 2.1.1.1 項，ITCC-059 試験は 2.1.1.2 項に要約した。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

INO-Ped-ALL-1 試験での有害事象の要約を Table 6 に示した。

有害事象の発現例数は，6 例中 6 例（100.0%）であった。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 3-4 が 4 例（66.7%），Grade 3-5 が 5 例（83.3%），Grade 5 が 1 例（16.7%）であった。有害事象により投与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 6.　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

Table 6.　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（INO-Ped-ALL-1 試験）

Category	N	(%)
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

Source：総括報告書本文 表 12-2
Adversed Drug Reaction：治験薬と関連がある有害事象

2.1.1.1.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，6 例中 6 例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係を問わない有害事象は，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，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade で 20%以上）は，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（Table 6，Table 7）。

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 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，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（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（Table 6，Table 7）。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，6 例中 1 例（16.7%）に認められ，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（Table 6，Table 7，M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 12.3.2 項）。死亡例の詳細については 2.1.2.1 項に示した。

Table 7. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities, All Grades) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (16.7)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	5 (83.3)	0	6 (100.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Skin infection	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)
Vomiting	3 (50.0)	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)
Haematoma	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Headache	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Hypokalaemia	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Pyrexia	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Stomatitis	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Abdominal pain	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Acute lymphocytic leukaemia	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Alopecia	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Anaemia	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Aspergillus test positive	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Back pain	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Decreased appetite	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Dehydration	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Depressed level of consciousness	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Diarrhoea	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Eczema asteatotic	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Eosinophil count increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Epistaxis	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Febrile neutropenia	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Femur fracture	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gingival bleeding	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Haematuria	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)

Table 7. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities, All Grades) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hiccups	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Hyponatraemia	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Infusion related reaction	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Musculoskeletal disorder	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Nausea	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Nervous system disorder	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Platelet count decreased	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Rash maculo-papular	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Seizure	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Skin exfoliation	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Tumour pain	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063
Table 14.3.1.5.1 is for Pfizer internal use.

2.1.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象は，6 例中 6 例（100.0%）に認められた。最も発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は，ALT 増加および AST 増加が各 4 例（各 66.7%）で，次いで口内炎，嘔吐および皮膚感染が各 2 例（各 33.3%）であった。そのほかに，発現頻度 20%以上の有害事象は認められなかった（Table 8）。

Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象

Grade 3 の治験薬と関連がある有害事象は，6 例中 4 例（66.7%）に認められた。その内訳は貧血，静脈閉塞性肝疾患，皮膚感染，ALT 増加，AST 増加および血小板数減少が各 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（Table 8）。

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は，認められなかった（Table 8）。

Table 8. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (Treatment Related, All Grades) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	4 (66.7)	0	6 (100.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Skin infection	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Stomatitis	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Vomiting	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Abdominal pain	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Alopecia	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Anaemia	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Decreased appetite	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Eczema asteatotic	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Eosinophil count increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Haematuria	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Infusion related reaction	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Nausea	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Platelet count decreased	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Pyrexia	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Skin exfoliation	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_rel
Table 14.3.1.5.2 is for Pfizer internal use.

2.1.1.2. ITCC-059 試験

本項で記載する有害事象には，特に記載のない限り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，当該事象は本項で記載する有害事象に含まれている。

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。第 2 相コホートでは，治験薬の投与を受けた 28 例が 1.8 mg/m^2/cycle の投与を受けた。

Stratum 1A では，25 例全例（100.0%）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 9，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（100.0%）に有害事象が認められた。治験薬と関連がある有害事象発現例数は 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 9，M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1）。

Table 9. 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)
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.

上記 Table の Number of adverse events には重篤な有害事象として報告された事象を含む。

2.1.1.2.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

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治験薬との因果関係を問わない有害事象は，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，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade で 20%以上）は，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（Table 10）。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治験薬との因果関係を問わない有害事象は，血小板数減少（61.5%）で，次いで嘔吐（53.8%）であった。その他，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade で 20%以上）は，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（Table 10）。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治験薬との因果関係を問わない有害事象は，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，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade で 20%以上）は，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（Table 10）。

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 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%）に認められた。第 2 相コホートでは 28 例中 22 例（78.6%）に認められた（Table 10）。

最も発現頻度が高かった 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，主な治験薬との因果関係を問わない Grade 3 または Grade 4 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%）に認められた（Table 10）。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 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（Table 10）。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1）。

Table 10. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (All Causalities, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)			Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)			Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)		
	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (100.0)	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100.0)	22 (78.6)	4 (14.3)	28 (100.0)
Abdominal pain	0	0	3 (25.0)	1 (7.7)	0	3 (23.1)	0	0	2 (7.1)
Abdominal pain upper	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0	0	3 (10.7)
Alanine aminotransferase increased	2 (16.7)	0	2 (16.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	5 (17.9)	0	7 (25.0)
Anaemia	5 (41.7)	0	6 (50.0)	6 (46.2)	0	6 (46.2)	9 (32.1)	0	12 (42.9)
Aspartate aminotransferase increased	2 (16.7)	0	2 (16.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	6 (21.4)	0	8 (28.6)
Blood bilirubin increased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Chills	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Constipation	0	0	2 (16.7)	0	0	5 (38.5)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
Cough	0	0	3 (25.0)	0	0	4 (30.8)	0	0	2 (7.1)
Decreased appetite	1 (8.3)	0	2 (16.7)	1 (7.7)	0	3 (23.1)	0	0	1 (3.6)
Device related infection	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Diarrhoea	0	0	1 (8.3)	0	0	4 (30.8)	0	0	1 (3.6)
Disease progression	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (3.6)	1 (3.6)
Dyspnoea	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Epistaxis	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (15.4)	0	0	2 (7.1)
Face oedema	0	0	0	0	0	4 (30.8)	0	0	0
Fatigue	0	0	2 (16.7)	0	0	4 (30.8)	0	0	2 (7.1)
Febrile neutropenia	3 (25.0)	0	3 (25.0)	5 (38.5)	0	5 (38.5)	7 (25.0)	0	7 (25.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (16.7)	0	2 (16.7)	3 (23.1)	0	4 (30.8)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
Haematoma	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (15.4)	1 (3.6)	0	4 (14.3)
Headache	0	0	4 (33.3)	0	0	2 (15.4)	0	0	5 (17.9)
Hyperhidrosis	0	0	1 (8.3)	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Hypokalaemia	1 (8.3)	0	2 (16.7)	3 (23.1)	0	4 (30.8)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Hypoxia	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (3.6)
Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (15.4)	0	2 (15.4)	3 (10.7)	0	3 (10.7)
Mouth haemorrhage	0	0	3 (25.0)	0	0	2 (15.4)	0	0	1 (3.6)
Muscle spasms	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Muscular weakness	0	0	1 (8.3)	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Nausea	0	0	3 (25.0)	0	0	5 (38.5)	0	0	9 (32.1)
Neutrophil count decreased	6 (50.0)	0	6 (50.0)	5 (38.5)	0	5 (38.5)	10 (35.7)	0	10 (35.7)
Oedema peripheral	0	0	2 (16.7)	0	0	3 (23.1)	0	0	0
Oral pain	0	0	3 (25.0)	0	0	0	0	0	0

Table 10. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (All Causalities, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)			Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)			Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)		
	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pain	0	0	1 (8.3)	0	0	3 (23.1)	1 (3.6)	0	4 (14.3)
Pain in extremity	1 (8.3)	0	5 (41.7)	0	0	3 (23.1)	0	0	2 (7.1)
Periorbital oedema	0	0	3 (25.0)	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	7 (58.3)	0	7 (58.3)	6 (46.2)	0	8 (61.5)	11 (39.3)	0	12 (42.9)
Pruritus	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	3 (10.7)
Pyrexia	0	0	7 (58.3)	1 (7.7)	0	6 (46.2)	1 (3.6)	0	13 (46.4)
Rash	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	2 (15.4)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
Sinus tachycardia	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	0	1 (3.6)
Skin infection	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)	0	0	1 (3.6)
Stomatitis	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	1 (7.7)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Tumour lysis syndrome	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)
Venoocclusive disease	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (10.7)	0	4 (14.3)
Vomiting	0	0	5 (41.7)	0	0	7 (53.8)	1 (3.6)	0	12 (42.9)
Weight decreased	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Weight increased	0	0	0	0	0	2 (15.4)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
White blood cell count decreased	3 (25.0)	0	3 (25.0)	4 (30.8)	0	4 (30.8)	8 (28.6)	0	10 (35.7)

MedDRA v25.1 coding dictionary applied. AEs are graded according to CTCAE version 4.03.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (17:26) Source Data: adae Table Generation: 09MAR2023 (12:39)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adae_ns_s003
Table 14.3.1.2.3 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.1.2.2. 治験薬と関連がある有害事象

Stratum 1A の用量レベル 1 では，治験薬と関連がある有害事象は，12 例中 8 例（66.7%），用量レベル 2 では 13 例全例（100.0%）に認められた。発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象（20%以上）は，用量レベル 1 では腹痛，頭痛，悪心および嘔吐（各 25.0%），用量レベル 2 では好中球数減少，血小板数減少および嘔吐（各 38.5%），悪心および白血球数減少（各 30.8%）貧血，疲労，GGT 増加および発熱（各 23.1%）であった（Table 11）。第 2 相コホートでは，治験薬と関連がある有害事象は，28 例中 25 例例（89.3%）に認められた。主な治験薬と関連がある有害事象（20%以上）は，血小板数減少（35.7%），好中球数減少（32.1%），貧血および白血球数減少（各 28.6%），AST 増加（21.4%）であった（Table 11）。

Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象

Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象は，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 例全例（100.0%）に認められた。第 2 相コホートでは 28 例中 22 例（78.6%）に認められた（Table 11）。

発現頻度が高かった Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象（Stratum 1A の用量レベル 1：10%以上，Stratum 1A の用量レベル 2 および第 2 相コホート：20%以上）は，Stratum 1A の用量レベル 1 では貧血，発熱性好中球減少症および好中球数減少（各 16.7%），用量レベル 2 では好中球数減少（38.5%），白血球数減少（30.8%），貧血および血小板数減少（各 23.1%）であった。第 2 相コホートでは血小板数減少（35.7%），好中球数減少（32.1%），貧血および白血球数減少（各 25.0%）であった（Table 11）。

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は Stratum 1A，第 2 相コホートのいずれにおいても認められなかった（Table 11）。

Table 11. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (Treatment Related, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)			Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)			Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)		
	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	8 (66.7)	0	8 (66.7)	13 (100.0)	0	13 (100.0)	22 (78.6)	0	25 (89.3)
Abdominal pain	0	0	3 (25.0)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	3 (10.7)	0	5 (17.9)
Anaemia	2 (16.7)	0	2 (16.7)	3 (23.1)	0	3 (23.1)	7 (25.0)	0	8 (28.6)
Aspartate aminotransferase increased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	4 (14.3)	0	6 (21.4)
Chills	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
Constipation	0	0	1 (8.3)	0	0	2 (15.4)	0	0	0
Decreased appetite	1 (8.3)	0	2 (16.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	0	0
Dyspnoea	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (3.6)
Fatigue	0	0	2 (16.7)	0	0	3 (23.1)	0	0	1 (3.6)
Febrile neutropenia	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (15.4)	0	2 (15.4)	5 (17.9)	0	5 (17.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (15.4)	0	3 (23.1)	0	0	1 (3.6)
Haematoma	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
Headache	0	0	3 (25.0)	0	0	1 (7.7)	0	0	2 (7.1)
Hypokalaemia	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	0	0	1 (8.3)	2 (15.4)	0	2 (15.4)	1 (3.6)	0	1 (3.6)

Table 11. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Maximum CTCAE Grade With a Cutoff ≥10% in any Treatment (Treatment Related, Monotherapy) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)			Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)			Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)		
	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	All Grades
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mouth haemorrhage	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	3 (25.0)	0	0	4 (30.8)	0	0	3 (10.7)
Neutrophil count decreased	2 (16.7)	0	2 (16.7)	5 (38.5)	0	5 (38.5)	9 (32.1)	0	9 (32.1)
Oral pain	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0	2 (7.1)
Periorbital oedema	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	3 (23.1)	0	5 (38.5)	10 (35.7)	0	10 (35.7)
Pyrexia	0	0	1 (8.3)	0	0	3 (23.1)	1 (3.6)	0	4 (14.3)
Sinus tachycardia	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	0	0
Tumour lysis syndrome	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)
Venoocclusive disease	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (10.7)	0	4 (14.3)
Vomiting	0	0	3 (25.0)	0	0	5 (38.5)	1 (3.6)	0	4 (14.3)
Weight decreased	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
White blood cell count decreased	1 (8.3)	0	1 (8.3)	4 (30.8)	0	4 (30.8)	7 (25.0)	0	8 (28.6)

MedDRA v25.1 coding dictionary applied. AEs are graded according to CTCAE version 4.03.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (17:26) Source Data: adae Table Generation: 09MAR2023 (12:43)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adae_s071_1
Table 14.3.1.3.6 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 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。

本事象の詳細は M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL- 1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

2.1.2.2. 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（Table 12）。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（Table 12）。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。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious, and Other Adverse Events に示した。

Table 12. Summary of Deaths - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Deaths	11 (91.7)	7 (53.8)	18 (72.0)	17 (60.7)
Cause of Death				
Disease Progression	7 (58.3)	5 (38.5)	12 (48.0)	8 (28.6)
Toxicity	0	0	0	2 (7.1)
Other	4 (33.3)	2 (15.4)	6 (24.0)	7 (25.0)
Induction Death	0	0	0	0
Deaths Within 10 weeks After Last Dose of Study Treatment	4 (33.3)	2 (15.4)	6 (24.0)	7 (25.0)
Cause of Death				
Disease Progression	2 (16.7)	0	2 (8.0)	2 (7.1)
Toxicity	0	0	0	1 (3.6)
Other	2 (16.7)	2 (15.4)	4 (16.0)	4 (14.3)

The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the Full Analysis Set within each cohort.
Induction death is defined as any patient who died after receiving therapy on this protocol during the first cycle before a final bone-marrow evaluation for response was performed.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:13) Source Data: addd Table Generation: 09MAR2023 (13:06)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/addd_s001
Table 14.3.2.2.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.2.2.1. 非再発死亡の累積発生率

2.1.2.2.1.1. 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，M2.7.3.2.1.1.6.6 項に示した。

2.1.2.2.1.2. ITCC-059 試験

Stratum 1A では，非再発死亡は 3 例（12.0%）であり，その内訳は，敗血症および出血，移植に関連した敗血症ならびに心停止につながる多臓器不全が各 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%）であり，その内訳は，毒性および多臓器不全が各 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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.2.2.7, Table 16.2.7.4）。

2.1.3. 重篤な有害事象

2.1.3.1. 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。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL- 1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

2.1.3.2. 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（Table 13）。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 では発熱が 3 例（12.0%），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%）であった（Table 14）。

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（Table 13）。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（Table 15）。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious, and Other Adverse Events に示した。

Table 13. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Overview of Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Full Analysis Set

Number (%) of Participants	Stratum 1A 1.4 mg/m² n (%)	Stratum 1A 1.8 mg/m² n (%)	Phase 2 1.8 mg/m² n (%)
Participants evaluable for adverse events	12	13	28

Table 13. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Overview of Treatment-Emergent Serious Adverse Events - Full Analysis Set

Number (%) of Participants	Stratum 1A 1.4 mg/m² n (%)	Stratum 1A 1.8 mg/m² n (%)	Phase 2 1.8 mg/m² n (%)
Number of serious adverse events	11	13	21
Participants with serious adverse events	8 (66.7)	8 (61.5)	17 (60.7)
Participants with Treatment-related serious adverse events	3 (25.0)	6 (46.2)	9 (32.1)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 adverse events	3 (25.0)	7 (53.8)	10 (35.7)
Participants with Maximum Grade >= 3 adverse events	5 (41.7)	8 (61.5)	13 (46.4)
Participants with Maximum Grade 5 adverse events	2 (16.7)	1 (7.7)	3 (10.7)
Participants with serious adverse events leading to permanent discontinuation from treatment	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (7.1)
Participants with serious adverse events leading to study drug interruption/reduction/delay	0	1 (7.7)	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s020
Table 14.3.2.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 14. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any adverse event	8 (66.7)	8 (61.5)	16 (64.0)	17 (60.7)
Acute kidney injury	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Device related infection	0	1 (7.7)	1 (4.0)	1 (3.6)
Device related sepsis	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Diarrhoea	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Disease progression	1 (8.3)	0	1 (4.0)	0
Encephalitis	1 (8.3)	0	1 (4.0)	0
Encephalopathy	0	0	0	1 (3.6)
Febrile neutropenia	2 (16.7)	2 (15.4)	4 (16.0)	5 (17.9)
Fracture	1 (8.3)	0	1 (4.0)	0
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Haematuria	0	0	0	1 (3.6)
Haemorrhage intracranial	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	1 (3.6)
Neoplasm progression	0	0	0	1 (3.6)

Table 14. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (All Causalities) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neutrophil count decreased	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Pain	0	0	0	1 (3.6)
Pneumonia	0	0	0	0
Pneumonia fungal	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Pyrexia	3 (25.0)	0	3 (12.0)	0
Rash maculo-papular	0	0	0	1 (3.6)
Respiratory tract infection	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Sepsis	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	2 (7.1)
Sinusitis	1 (8.3)	0	1 (4.0)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (3.6)
Venoocclusive disease	0	0	0	3 (10.7)
Venoocclusive liver disease	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	3 (10.7)

MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (17:26) Source Data: adae Table Generation: 09MAR2023 (12:43)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adae_ns_s011
Table 14.3.2.2.2 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

Table 15. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (Treatment Related) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N=12)	1.8 mg/m² (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m² (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any adverse event	3 (25.0)	6 (46.2)	9 (36.0)	9 (32.1)
Blood bilirubin increased	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Febrile neutropenia	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	3 (10.7)
Haemorrhage intracranial	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Neutrophil count decreased	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Pain	0	0	0	1 (3.6)
Pneumonia fungal	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Sepsis	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
Sinusitis	1 (8.3)	0	1 (4.0)	0
Venoocclusive disease	0	0	0	3 (10.7)
Venoocclusive liver disease	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	2 (7.1)

Table 15. Summary of Treatment-Emergent SAEs by MedDRA Preferred Term (Treatment Related) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m^2 (N=12)	1.8 mg/m^2 (N=13)	Total (N=25)	1.8 mg/m^2 (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (17:26) Source Data: adae Table Generation: 09MAR2023 (12:43)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adae_ns_s013
Table 14.3.2.2.4 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.4. その他の重要な有害事象

有害事象による治験薬の投与中止については 2.1.4.1 項に，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については 2.1.4.2 項に，DLT については 2.1.4.3 項に記載した。

2.1.4.1. 治験薬の投与中止

2.1.4.1.1. 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が 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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 12-7，表 12-10）。

2.1.4.1.2. 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%）に認められた，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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3，Table 14.3.1.3.3）。

2.1.4.2. 治験薬の減量，投与中断または投与延期

2.1.4.2.1. 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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 Table 14.3.4）。

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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 Table 14.3.5）。

2.1.4.2.2. 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認められた。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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.2, Table 16.2.7.1）。

2.1.4.3. 用量制限毒性（DLT）

2.1.4.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，DLT の発現は認められなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 12-1）。

2.1.4.3.2. 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（Table 16）。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，有害事象により臨床症状の発現や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。

長期的な累積毒性を評価するため，Stratum 1A のみのデータおよび Stratum 1A と第 2 相コホートを併合したデータの両方に，長期的な用量－時間－毒性モデルを適用した。いずれのモデルでも，累積毒性の有意な証拠は認められなかった（投与サイクル数に対する p 値はそれぞれ 0.4566 および 0.1080）（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.6）。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious, and Other Adverse Events に示した。

Table 16. Summary of Dose Limiting Toxicity (DLT) - Dose Escalation population Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A					
	1.4 mg/m² Cohort 1 (N = 6)	1.4 mg/m² Cohort 2 (N = 6)	1.4 mg/m² Total (N = 12)	1.8 mg/m² Cohort 1 (N = 5)	1.8 mg/m² Cohort 2 (N = 6)	1.8 mg/m² Total (N = 11)
Dose Limiting Toxicities, DLT	1 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (27.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (20.0)	0	1 (9.1)
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (9.1)
Platelet count decreased	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (9.1)
Venoocclusive disease	0	0	0	0	0	0

Note: Table includes DLTs which were confirmed by PI.
N= Number of participants received dose level in Dose Escalation Analysis set
n. =participants reporting more than one DLT within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Note: After completed enrollment for DL1 and DL2 for Stratum 1A, the dose was de-escalated to DL1 and then re-escalated to DL2, those patients enrolled before de-escalation were included in Cohort 1, and those enrolled after de-escalation were included in Cohort 2
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:25) Source Data: adfa Table Generation: 09MAR2023 (20:59)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adfa_ns001
Table 14.3.1.1.5 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

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。集積用語に含まれる有害事象名に関する情報を Table 92 に添付した。また，本 2.7.4 項では，集積用語は事象名の後に（集）を付して表記した。

2.1.5.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む）

肝毒性（VOD/SOS を含む）では，有害事象（2.1.5.1.1 項），VOD/SOS（2.1.5.1.2 項），肝機能検査値異常（2.1.5.1.3 項），Hy's Law（2.1.5.1.4 項）を示した。

2.1.5.1.1. 肝毒性の有害事象

2.1.5.1.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における Grade 別の肝毒性（集）の発現状況の要約を Table 17 に示した。

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）の要約を Table 18 に示した。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。VOD の詳細は 2.1.5.1.2.1 項に示した。

Table 17. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)

Table 17. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_hepa
Table 14.3.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 18. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_ser_hepa
Table 14.3.2.4.3.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.1.2. ITCC-059 試験

本治験における Grade 別の肝毒性（集）の発現状況の要約を Table 19，Table 20，および Table 21 に示した。

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。

本治験における重篤な有害事象として報告された肝毒性（集）の発現状況の要約を Table 22，Table 23 および Table 24 に示した。

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。VOD の詳細は 2.1.5.1.2.2 項に示した。

Table 19. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (8.3)	3 (25.0)	0	4 (33.3)	0	4 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)

Table 19. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
Blood bilirubin increased	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Venoocclusive disease	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_hepa
Table 14.3.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 20. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	0	4 (30.8)	0	4 (30.8)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	3 (23.1)	0	0	3 (23.1)	0	3 (23.1)
Blood bilirubin increased	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Venoocclusive liver disease	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_hepa
Table 14.3.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 21. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (3.6)	9 (32.1)	2 (7.1)	0	11 (39.3)	0	12 (42.9)
Alanine aminotransferase increased	0	0	5 (17.9)	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	6 (21.4)	0	0	6 (21.4)	0	6 (21.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Blood bilirubin increased	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)
Venoocclusive disease	0	1 (3.6)	3 (10.7)	0	0	3 (10.7)	0	4 (14.3)
Venoocclusive liver disease	0	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_hepa
Table 14.3.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 22. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Venoocclusive disease	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Venoocclusive liver disease	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

Table 22. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_ser_hepa
Table 14.3.2.4.3.1 is for Pfizer internal use.

Table 23. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
Venoocclusive liver disease	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Blood bilirubin increased	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_ser_hepa
Table 14.3.2.4.3.1 is for Pfizer internal use.

Table 24. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Hepatotoxicity Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (3.6)	3 (10.7)	2 (7.1)	0	5 (17.9)	0	6 (21.4)
Venoocclusive disease	0	1 (3.6)	3 (10.7)	0	0	3 (10.7)	0	4 (14.3)
Venoocclusive liver disease	0	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_ser_hepa
Table 14.3.2.4.3.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.2. VOD/SOS

2.1.5.1.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における VOD/SOS の発現頻度は 6 例中 1 例（16.7%）であり，Grade 3 の VOD/SOS が発現した。本事象は治験薬投与後のフォローアップ中の同種 HSCT の後に報告された（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 12-8，表 12-9，表 12-11）。

本事象の詳細は M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL- 1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

2.1.5.1.2.2. ITCC-059 試験

本治験における VOD/SOS の発現状況を Table 25 に示した。

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。

該当症例の一覧を 7.2 項 Table 87，Table 88 および Table 89 に示した。

Table 25. Summary of Participants with VOD/SOS - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m² (N = 12)	1.8 mg/m² (N = 13)	Total (N = 25)	1.8 mg/m² (N = 28)
Number of participants with HSCT	3 (25.0)	5 (38.5)	8 (32.0)	18 (64.3)
Number of participants with reported VOD/SOS	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	6 (21.4)
Number of above VOD/SOS participants with prior transplant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
Number of above VOD/SOS participants without prior transplant	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)	3 (10.7)
Number of above VOD/SOS participants with pre-study transplant but no post-study transplant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Number of above VOD/SOS participants with post-study transplant but no pre-study transplant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
Number of above VOD/SOS participants with pre-study transplant and post-study transplant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
Number (%) of VOD/SOS participants with Post-study HSCT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)
95% CI for post-HSCT VOD rate	[0.00, 70.76]	[0.00, 52.18]	[0.00, 36.94]	[9.69, 53.48]

Note:The 95% CI was calculated based on exact method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:25) Source Data: adfa Table Generation: 09MAR2023 (12:39)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/advod_ns001
Table 14.3.1.1.4 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.3. 肝機能検査値異常

2.1.5.1.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における肝機能検査値異常の発現状況を Table 26 に示した。

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。

Table 26. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Safety Analysis Set

		Level1				
Parameter	N	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hypoalbuminemia	6	1 (16.7)	0	0	NA	1 (16.7)

Table 26. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Safety Analysis Set

Parameter	N	Level1 Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)

CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adlb_s503_livf
Table 14.3.4.1.1.2 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.3.2. ITCC-059 試験

本治験における肝機能検査値異常の発現状況を Table 27 に示した。

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%），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。

Table 27. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Alanine aminotransferase increased	12	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	11 (91.7)	13	8 (61.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	13 (100.0)	28	15 (53.6)	4 (14.3)	6 (21.4)	0	25 (89.3)
Alkaline phosphatase increased	12	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)	13	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	4 (30.8)	28	7 (25.0)	2 (7.1)	0	0	9 (32.1)
Aspartate aminotransferase increased	12	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	12 (100.0)	13	8 (61.5)	1 (7.7)	3 (23.1)	0	12 (92.3)	28	15 (53.6)	3 (10.7)	6 (21.4)	0	24 (85.7)
Blood bilirubin increased	12	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	13	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	4 (30.8)	28	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	7 (25.0)
GGT increased	0	0	0	0	0	0	7	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	7 (100.0)	26	8 (30.8)	7 (26.9)	5 (19.2)	0	20 (76.9)
Hypoalbuminemia	12	4 (33.3)	3 (25.0)	0	NA	7 (58.3)	13	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	NA	10 (76.9)	28	16 (57.1)	7 (25.0)	0	NA	23 (82.1)

CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adlb_s503_livf
Table 14.3.4.1.1.2 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.4. Hy's Law

2.1.5.1.4.1. INO-Ped-ALL-1 試験

Hy's Law に該当する治験参加者の定義を M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 9.5.1.5.1 に示した。

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）。

2.1.5.1.4.2. 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）。

2.1.5.2. 骨髄抑制および血球減少症

2.1.5.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における骨髄抑制／血球減少症（集）の発現状況を Table 28 に示した。

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／血球減少症（集）はなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.2）。

血液学的検査値の異常については，3.1.1 項に示した。

Table 28. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Anaemia	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Febrile neutropenia	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Platelet count decreased	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

Table 28. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_myel
Table 14.3.1.4.1.2 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.2. ITCC-059 試験

本治験における骨髄抑制／血球減少症（集）の発現状況を Table 29，Table 30 および Table 31 に示した。

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 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%）に認められ，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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.2）。

Table 29. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	2 (16.7)	8 (66.7)	0	10 (83.3)	0	10 (83.3)
Platelet count decreased	0	0	1 (8.3)	6 (50.0)	0	7 (58.3)	0	7 (58.3)
Anaemia	0	1 (8.3)	5 (41.7)	0	0	5 (41.7)	0	6 (50.0)
Neutrophil count decreased	0	0	1 (8.3)	5 (41.7)	0	6 (50.0)	0	6 (50.0)
Febrile neutropenia	0	0	3 (25.0)	0	0	3 (25.0)	0	3 (25.0)
White blood cell count decreased	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	3 (25.0)
Lymphocyte count decreased	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_myel
Table 14.3.1.4.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 30. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	5 (38.5)	8 (61.5)	0	13 (100.0)	0	13 (100.0)
Platelet count decreased	2 (15.4)	0	1 (7.7)	5 (38.5)	0	6 (46.2)	0	8 (61.5)
Anaemia	0	0	6 (46.2)	0	0	6 (46.2)	0	6 (46.2)
Neutrophil count decreased	0	0	1 (7.7)	4 (30.8)	0	5 (38.5)	0	5 (38.5)
Febrile neutropenia	0	0	5 (38.5)	0	0	5 (38.5)	0	5 (38.5)
White blood cell count decreased	0	0	0	4 (30.8)	0	4 (30.8)	0	4 (30.8)
Lymphocyte count decreased	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
Bone marrow failure	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_myel
Table 14.3.1.4.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 31. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Myelosuppression / Cytopenia Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	8 (28.6)	12 (42.9)	0	20 (71.4)	0	20 (71.4)
Platelet count decreased	0	1 (3.6)	0	11 (39.3)	0	11 (39.3)	0	12 (42.9)
Anaemia	0	3 (10.7)	9 (32.1)	0	0	9 (32.1)	0	12 (42.9)
Neutrophil count decreased	0	0	2 (7.1)	8 (28.6)	0	10 (35.7)	0	10 (35.7)
Febrile neutropenia	0	0	7 (25.0)	0	0	7 (25.0)	0	7 (25.0)
White blood cell count decreased	0	2 (7.1)	1 (3.6)	7 (25.0)	0	8 (28.6)	0	10 (35.7)
Lymphocyte count decreased	0	0	3 (10.7)	0	0	3 (10.7)	0	3 (10.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_myel
Table 14.3.1.4.1.2 is for Pfizer internal use.

2.1.5.3. 感染症

2.1.5.3.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における感染症（集）の発現状況を Table 32 に示した。

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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.3）。

Table 32. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Skin infection	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_infe
Table 14.3.1.4.1.3 is for Pfizer internal use.

2.1.5.3.2. ITCC-059 試験

本治験における感染症（集）の発現状況を Table 33，Table 34 および Table 35 に示した。

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%）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，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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.3）。

Table 33. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	0	6 (50.0)
Bacteraemia	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Encephalitis	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Mucosal infection	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Rhinitis	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Sepsis	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Sinusitis	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Vaginal infection	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infe
Table 14.3.1.4.1.3 is for Pfizer internal use.

Table 34. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	6 (46.2)	0	6 (46.2)
Rhinitis	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Sepsis	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Device related infection	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
Device related sepsis	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Fungal infection	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Herpes zoster	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Pneumonia	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Pneumonia fungal	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Skin infection	0	0	2 (15.4)	0	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
Upper respiratory tract infection	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infe
Table 14.3.1.4.1.3 is for Pfizer internal use.

Table 35. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infection Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	2 (7.1)	5 (17.9)	2 (7.1)	2 (7.1)	0	4 (14.3)	0	11 (39.3)
Rhinitis	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Sepsis	0	0	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)
Acinetobacter bacteraemia	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Candida infection	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Cytomegalovirus infection	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Device related infection	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Enterocolitis infectious	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Herpes virus infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Influenza	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Kidney infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Otitis media	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Paronychia	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Pneumonia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Skin infection	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Stoma site infection	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Upper respiratory tract infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Urinary tract infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infe
Table 14.3.1.4.1.3 is for Pfizer internal use.

2.1.5.4. 出血

2.1.5.4.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における出血（集）の発現状況を Table 36 に示した。

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（Table 36）。

重篤な有害事象として報告された出血（集）はなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.4）。

Table 36. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Haematoma	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Epistaxis	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gingival bleeding	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Haematuria	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_haem
Table 14.3.1.4.1.4 is for Pfizer internal use.

2.1.5.4.2. ITCC-059 試験

本治験における出血（集）の発現状況を Table 37，Table 38 および Table 39 に示した。

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，口腔血性水泡，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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.4）。

Table 37. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	5 (41.7)	0	0	0	0	0	0	5 (41.7)
Mouth haemorrhage	3 (25.0)	0	0	0	0	0	0	3 (25.0)
Epistaxis	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
Haematoma	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
Diarrhoea haemorrhagic	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_haem
Table 14.3.1.4.1.4 is for Pfizer internal use.

Table 38. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	5 (38.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	8 (61.5)
Mouth haemorrhage	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	2 (15.4)
Epistaxis	2 (15.4)	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)
Haematoma	2 (15.4)	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)
Catheter site haemorrhage	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Haematemesis	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Haematuria	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Haemoptysis	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Haemorrhage intracranial	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Petechiae	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Purpura	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_haem
Table 14.3.1.4.1.4 is for Pfizer internal use.

Table 39. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Haemorrhagic Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	4 (14.3)	3 (10.7)	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)	0	9 (32.1)
Mouth haemorrhage	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Epistaxis	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Haematoma	3 (10.7)	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	4 (14.3)
Gingival bleeding	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Haematuria	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Lip haemorrhage	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Oral blood blister	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Petechiae	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Purpura	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_haem
Table 14.3.1.4.1.4 is for Pfizer internal use.

2.1.5.5. Infusion reaction

2.1.5.5.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における infusion reaction（集）の発現状況を Table 40 に示した。

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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.5）。

Table 40. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Infusion related reaction	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Pyrexia	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_infu
Table 14.3.1.4.1.5 is for Pfizer internal use.

2.1.5.5.2. ITCC-059 試験

本治験における infusion reaction（集）の発現状況を Table 41，Table 42 および Table 43 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.5）。

Table 41. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	3 (25.0)	2 (16.7)	0	0	0	0	0	5 (41.7)
Pyrexia	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	0	0	3 (25.0)
Chills	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Dizziness	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Hyperhidrosis	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Hypotension	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Periorbital oedema	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infu
Table 14.3.1.4.1.5 is for Pfizer internal use.

Table 42. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	6 (46.2)
Pyrexia	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	4 (30.8)
Chills	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Hyperhidrosis	2 (15.4)	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)
Face oedema	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Urticaria	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infu
Table 14.3.1.4.1.5 is for Pfizer internal use.

Table 43. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Infusion Reaction Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	9 (32.1)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	12 (42.9)
Pyrexia	9 (32.1)	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	10 (35.7)
Cytokine release syndrome	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Hypersensitivity	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Rash	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Rash maculo-papular	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infu
Table 14.3.1.4.1.5 is for Pfizer internal use.

2.1.5.6. 腫瘍崩壊症候群

2.1.5.6.1. 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（7.1 項 Table 80）。

2.1.5.6.2. ITCC-059 試験

本治験における腫瘍崩壊症候群（集）の発現状況を Table 44，Table 45 および Table 46 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.6）。

Table 44. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Tumour lysis syndrome	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_tumo
Table 14.3.1.4.1.6 is for Pfizer internal use.

Table 45. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_tumo
Table 14.3.1.4.1.6 is for Pfizer internal use.

Table 46. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	5 (17.9)	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)
Tumour lysis syndrome	0	0	5 (17.9)	0	0	5 (17.9)	0	5 (17.9)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_tumo
Table 14.3.1.4.1.6 is for Pfizer internal use.

2.1.5.7. 膵炎

2.1.5.7.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験では，膵炎（集）は報告されなかった（7.1 項 Table 81）。

2.1.5.7.2. ITCC-059 試験

本治験における膵炎（集）の発現状況を Table 47，Table 48 および Table 49 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.7）。

Table 47. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_panc
Table 14.3.1.4.1.7 is for Pfizer internal use.

Table 48. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_panc
Table 14.3.1.4.1.7 is for Pfizer internal use.

Table 49. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Amylase increased	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_panc
Table 14.3.1.4.1.7 is for Pfizer internal use.

2.1.5.8. 間質性肺炎

2.1.5.8.1. 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（7.1 項 Table 82）。

2.1.5.8.2. ITCC-059 試験

本治験における間質性肺炎（集）の発現状況を Table 50，Table 51 および Table 52 に示した。

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間質性肺炎（集）はなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.8）。

Table 50. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_inte
Table 14.3.1.4.1.8 is for Pfizer internal use.

Table 51. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Lung infiltration	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_inte
Table 14.3.1.4.1.8 is for Pfizer internal use.

Table 52. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Lung infiltration	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_inte
Table 14.3.1.4.1.8 is for Pfizer internal use.

2.1.5.9. 炎症性消化管事象

2.1.5.9.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における炎症性消化管事象（集）の発現状況を Table 53 に示した。

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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.9）。

Table 53. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
Stomatitis	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (33.3)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_infl
Table 14.3.1.4.1.9 is for Pfizer internal use.

2.1.5.9.2. ITCC-059 試験

本治験における炎症性消化管事象（集）の発現状況を Table 54，Table 55 および Table 56 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.9）。

Table 54. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
Oral pain	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (25.0)
Stomatitis	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infl
Table 14.3.1.4.1.9 is for Pfizer internal use.

Table 55. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	3 (23.1)	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	4 (30.8)
Stomatitis	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Gastritis	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Mouth ulceration	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Oropharyngeal pain	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infl
Table 14.3.1.4.1.9 is for Pfizer internal use.

Table 56. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Inflammatory Gastrointestinal Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)	0	4 (14.3)
Stomatitis	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Gastritis	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_infl
Table 14.3.1.4.1.9 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10. 第 2 原発性悪性疾患

2.1.5.10.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における第 2 原発性悪性疾患（集）の発現状況を Table 57 に示した。

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（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.10），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。本事象の詳細は M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL- 1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

Table 57. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Acute lymphocytic leukaemia	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Tumour pain	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_spr
Table 14.3.1.4.1.10 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10.2. ITCC-059 試験

本治験における第 2 原発性悪性疾患（集）の発現状況を Table 58，Table 59 および Table 60 に示した。

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%）に線維腫が認められた。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 ではなかった。第 2 相コホートでは 28 例中 1 例（3.6%）で報告され，Grade 5 の新生物進行であった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.10）。

Table 58. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_spr
Table 14.3.1.4.1.10 is for Pfizer internal use.

Table 59. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Fibroma	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_spr
Table 14.3.1.4.1.10 is for Pfizer internal use.

Table 60. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Second Primary Malignancy Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Neoplasm progression	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_spr
Table 14.3.1.4.1.10 is for Pfizer internal use.

2.1.5.11. 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（7.1 項 Table 83，7.2 項 Table 90）。

2.1.5.12. QT 間隔延長

2.1.5.12.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験における心電図所見の詳細は 4.2.1 項に記載した。

本治験における QT 間隔延長（集）の発現状況を Table 61 に示した。

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。

Table 61. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Level1 (N=6)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Subjects: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Seizure	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_qtci
Table 14.3.1.4.1.12 is for Pfizer internal use.

2.1.5.12.2. ITCC-059 試験

本治験における心電図所見の詳細は 4.2.2 項に記載した。

本治験における QT 間隔延長（集）の発現状況を Table 62，Table 63 および Table 64 に示した。

QT 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 QT 間隔延長（集）は，いずれの用量レベルにおいても認められなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.12）。

Table 62. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 62. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_qtci
Table 14.3.1.4.1.12 is for Pfizer internal use.

Table 63. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	2 (15.4)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Seizure	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_qtci
Table 14.3.1.4.1.12 is for Pfizer internal use.

Table 64. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered QTc Interval Prolongation Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_qtci
Table 14.3.1.4.1.12 is for Pfizer internal use.

2.1.5.13. 神経毒性

2.1.5.13.1. 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（7.1 項 Table 84）。

2.1.5.13.2. ITCC-059 試験

本治験における神経毒性（集）の発現状況を Table 65，Table 66 および Table 67 に示した。

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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.2.4.3.13）。

Table 65. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.4 mg/m² (N=12)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Muscular weakness	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_neur
Table 14.3.1.4.1.13 is for Pfizer internal use.

Table 66. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Stratum 1A 1.8 mg/m² (N=13)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (7.7)	2 (15.4)	0	0	0	0	0	3 (23.1)
Muscular weakness	0	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (15.4)
Paraesthesia	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_neur
Table 14.3.1.4.1.13 is for Pfizer internal use.

Table 67. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Full Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Phase 2 1.8 mg/m² (N=28)							
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3-5	Missing / Unknown	Total
Number of Participants: Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_neur
Table 14.3.1.4.1.13 is for Pfizer internal use.

2.1.5.14. 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（7.1 項 Table 85，7.2 項 Table 91）。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

INO-Ped-ALL-1 試験の死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象およびその他特に注目すべき有害事象の叙述は INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に，ITCC-059 試験の死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象およびその他特に注目すべき有害事象の叙述は M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious, and Other Adverse Events にそれぞれ記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験で認められた血液学的検査値異常の Grade 別の要約を Table 68 に示した。6 例中 6 例（100.0%）の治験参加者でリンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少が認められた。これらの事象の大部分は Grade 2 から 4 であった。主な Grade 3 の事象（発現頻度 20%超）は，リンパ球数減少および白血球数減少（33.3%）であり，Grade 4 の事象は，好中球数減少および白血球数減少（66.7%），血小板数減少（50.0%）ならびにリンパ球数減少（33.3%）であった。

Table 68. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) - Safety Analysis Set

Parameter	N	Level1 Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Lymphocyte count decreased	6	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (100.0)
Neutrophil count decreased	6	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (100.0)
Platelet count decreased	6	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (100.0)
White blood cell decreased	6	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)

CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adlb_s503
Table 14.3.4.1.1.1 is for Pfizer internal use.

本治験での血液学的検査値異常について，CTCAE の最大の Grade 別に，全サイクルにおける推移について以下に示した（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.4.1.2.1）。

リンパ球数減少は 6 例中 2 例（33.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，6 例中 2 例（33.3%）で Grade 4 の異常値が認められたが，Grade の推移は認められなかった。
好中球数減少は 6 例中 1 例（16.7%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。また，6 例中 4 例（66.7%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
血小板数減少は 6 例中 2 例（33.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，6 例中 2 例（33.3%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
白血球数減少は 6 例中 2 例（33.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，6 例中 4 例（66.7%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。

3.1.2. ITCC-059 試験

本治験で認められた血液学的検査値異常の Grade 別の要約を Table 69 に示した。

Stratum 1A の用量レベル 1 では貧血，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少が 12 例すべての治験参加者で認められた。これらの事象の大部分は Grade 2 から 4 であった。主な Grade 3 の事象（発現頻度 20%超）は，貧血（66.7%），リンパ球数減少（33.3%）および白血球数減少（25.0%）であり，Grade 4 の事象は，好中球数減少（100.0%），血小板数減少（75.0%），白血球数減少（66.7%）およびリンパ球数減少（41.7%）であった。用量レベル 2 では，貧血，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少が 13 例すべての治験参加者で認められた。これらの事象の大部分は Grade 2 から 4 であった。主な Grade 3 の事象（発現頻度 20%超）は，貧血（53.8%）であり，Grade 4 の事象は，好中球数減少および白血球数減少（92.3%），血小板数減少（76.9%）ならびにリンパ球数減少（46.2%）であった。第 2 相コホートでは，血小

板数減少が 28 例すべての治験参加者で認められ，大部分は Grade 4 であった。主な Grade 3 の事象（発現頻度 20%超）は，リンパ球数減少（35.7%），貧血（32.1%）および白血球数減少（21.4%）であり，Grade 4 の事象は，好中球数減少（82.1%），血小板数減少（71.4%），白血球数減少（64.3%）およびリンパ球数減少（39.3%）であった。

Table 69. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anemia	12	0	4 (33.3)	8 (66.7)	NA	12 (100.0)	13	1 (7.7)	5 (38.5)	7 (53.8)	NA	13 (100.0)	28	2 (7.1)	15 (53.6)	9 (32.1)	NA	26 (92.9)
Hemoglobin increased	12	1 (8.3)	0	0	NA	1 (8.3)	13	1 (7.7)	0	0	NA	1 (7.7)	28	1 (3.6)	0	0	NA	1 (3.6)
Leukocytosis	12	NA	NA	0	NA	0	13	NA	NA	0	NA	0	28	NA	NA	1 (3.6)	NA	1 (3.6)
Lymphocyte count decreased	12	0	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	10 (83.3)	13	0	3 (23.1)	2 (15.4)	6 (46.2)	11 (84.6)	28	0	3 (10.7)	10 (35.7)	11 (39.3)	24 (85.7)
Lymphocyte count increased	12	NA	1 (8.3)	0	NA	1 (8.3)	13	NA	1 (7.7)	0	NA	1 (7.7)	28	NA	3 (10.7)	0	NA	3 (10.7)
Neutrophil count decreased	12	0	0	0	12 (100.0)	12 (100.0)	13	0	0	1 (7.7)	12 (92.3)	13 (100.0)	28	1 (3.6)	0	3 (10.7)	23 (82.1)	27 (96.4)
Platelet count decreased	12	0	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	12 (100.0)	13	1 (7.7)	0	2 (15.4)	10 (76.9)	13 (100.0)	28	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	20 (71.4)	28 (100.0)
White blood cell decreased	12	0	1 (8.3)	3 (25.0)	8 (66.7)	12 (100.0)	13	0	1 (7.7)	0	12 (92.3)	13 (100.0)	28	1 (3.6)	2 (7.1)	6 (21.4)	18 (64.3)	27 (96.4)

CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adlb_s503
Table 14.3.4.1.1.1 is for Pfizer internal use.

本治験での血液学的検査値異常について，CTCAE の最大の Grade 別に，Stratum 1A の全サイクルにおける推移の要約を Table 70 に，Stratum 1A の第 1 サイクルにおける推移の要約を Table 71 に示した。

Stratum 1A の全サイクルでは，貧血は 25 例中 15 例（60.0%）で Grade 3 の異常が認められ，うち 12 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
リンパ球数減少は 25 例中 6 例（24.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 4 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 11 例（44.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 9 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
好中球数減少は 25 例中 1 例（4.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 24 例（96.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 12 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
血小板数減少は 25 例中 4 例（16.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 2 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 19 例（76.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 12 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
白血球数減少は 25 例中 3 例（12.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 2 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 20 例（80.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 13 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。

Stratum 1A の第 1 サイクルでは，貧血は 25 例中 14 例（56.0%）で Grade 3 の異常が認められ，うち 11 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
リンパ球数減少は 25 例中 7 例（28.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 5 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 10 例（40.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 8 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
好中球数減少は 25 例中 3 例（12.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 2 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 21 例（84.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 9 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
血小板数減少は 25 例中 4 例（16.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 2 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 17 例（68.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 10 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
白血球数減少は 25 例中 5 例（20.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 4 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 18 例（72.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 11 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。

Table 70. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N Baseline Grade		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemia	25	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	0		0		4	(16.0)	0		NA		4	(16.0)
		Grade 1	0		1	(4.0)	2	(8.0)	1	(4.0)	NA		4	(16.0)
		Grade 2	0		0		3	(12.0)	11	(44.0)	NA		14	(56.0)

Table 70. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 3	0		0		0		3	(12.0)	NA		3	(12.0)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	0		1	(4.0)	9	(36.0)	15	(60.0)	NA		25	(100.0)
Hemoglobin increased	25	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	23	(92.0)	2	(8.0)	0		0		NA		25	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 2	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 3	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	23	(92.0)	2	(8.0)	0		0		NA		25	(100.0)
Leukocytosis	25	Missing	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 0	25	(100.0)	NA		NA		0		NA		25	(100.0)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	25	(100.0)	NA		NA		0		NA		25	(100.0)
Lymphocyte count decreased	25	Missing	0		0		0		1	(4.0)	0		1	(4.0)
		Grade 0	4	(16.0)	0		2	(8.0)	3	(12.0)	1	(4.0)	10	(40.0)
		Grade 1	0		0		0		0		1	(4.0)	1	(4.0)
		Grade 2	0		0		2	(8.0)	1	(4.0)	3	(12.0)	6	(24.0)
		Grade 3	0		0		0		1	(4.0)	4	(16.0)	5	(20.0)
		Grade 4	0		0		0		0		2	(8.0)	2	(8.0)
		Total	4	(16.0)	0		4	(16.0)	6	(24.0)	11	(44.0)	25	(100.0)
Lymphocyte count increased	25	Missing	1	(4.0)	NA		0		0		NA		1	(4.0)
		Grade 0	22	(88.0)	NA		1	(4.0)	0		NA		23	(92.0)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	0		NA		1	(4.0)	0		NA		1	(4.0)
		Grade 3	0		NA		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	23	(92.0)	NA		2	(8.0)	0		NA		25	(100.0)
Neutrophil count decreased	25	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		0		0		1	(4.0)	6	(24.0)	7	(28.0)
		Grade 1	0		0		0		0		0		0	
		Grade 2	0		0		0		0		2	(8.0)	2	(8.0)
		Grade 3	0		0		0		0		4	(16.0)	4	(16.0)
		Grade 4	0		0		0		0		12	(48.0)	12	(48.0)
		Total	0		0		0		1	(4.0)	24	(96.0)	25	(100.0)
Platelet count decreased	25	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		1	(4.0)	0		1	(4.0)	1	(4.0)	3	(12.0)

Table 70. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
White blood cell decreased	25	Grade 1	0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	4	(16.0)	6	(24.0)
		Grade 2	0		0		0		0		4	(16.0)	4	(16.0)
		Grade 3	0		0		0		2	(8.0)	3	(12.0)	5	(20.0)
		Grade 4	0		0		0		0		7	(28.0)	7	(28.0)
		Total	0		1	(4.0)	1	(4.0)	4	(16.0)	19	(76.0)	25	(100.0)
		Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	2	(8.0)	4	(16.0)
		Grade 1	0		0		1	(4.0)	0		3	(12.0)	4	(16.0)
		Grade 2	0		0		0		1	(4.0)	5	(20.0)	6	(24.0)
		Grade 3	0		0		0		1	(4.0)	3	(12.0)	4	(16.0)
		Grade 4	0		0		0		0		7	(28.0)	7	(28.0)
		Total	0		0		2	(8.0)	3	(12.0)	20	(80.0)	25	(100.0)

Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 24MAR2023 (11:12)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adlb_s513
Table 14.3.4.1.4 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

Table 71. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemia	25	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	0		1	(4.0)	3	(12.0)	0		NA		4	(16.0)
		Grade 1	0		1	(4.0)	2	(8.0)	1	(4.0)	NA		4	(16.0)
		Grade 2	0		0		4	(16.0)	10	(40.0)	NA		14	(56.0)
		Grade 3	0		0		0		3	(12.0)	NA		3	(12.0)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	0		2	(8.0)	9	(36.0)	14	(56.0)	NA		25	(100.0)
Hemoglobin increased	25	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	24	(96.0)	1	(4.0)	0		0		NA		25	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 2	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 3	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	24	(96.0)	1	(4.0)	0		0		NA		25	(100.0)
Leukocytosis	25	Missing	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 0	25	(100.0)	NA		NA		0		NA		25	(100.0)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	25	(100.0)	NA		NA		0		NA		25	(100.0)
Lymphocyte count decreased	25	Missing	0		0		0		1	(4.0)	0		1	(4.0)
		Grade 0	4	(16.0)	0		2	(8.0)	4	(16.0)	0		10	(40.0)
		Grade 1	0		0		0		0		1	(4.0)	1	(4.0)
		Grade 2	0		0		2	(8.0)	1	(4.0)	3	(12.0)	6	(24.0)
		Grade 3	0		0		0		1	(4.0)	4	(16.0)	5	(20.0)
		Grade 4	0		0		0		0		2	(8.0)	2	(8.0)
		Total	4	(16.0)	0		4	(16.0)	7	(28.0)	10	(40.0)	25	(100.0)

Table 71. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphocyte count increased	25	Missing	1	(4.0)	NA		0		0		NA		1	(4.0)
		Grade 0	22	(88.0)	NA		1	(4.0)	0		NA		23	(92.0)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	0		NA		1	(4.0)	0		NA		1	(4.0)
		Grade 3	0		NA		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	23	(92.0)	NA		2	(8.0)	0		NA		25	(100.0)
Neutrophil count decreased	25	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		0		1	(4.0)	2	(8.0)	4	(16.0)	7	(28.0)
		Grade 1	0		0		0		0		0		0	
		Grade 2	0		0		0		0		2	(8.0)	2	(8.0)
		Grade 3	0		0		0		1	(4.0)	3	(12.0)	4	(16.0)
		Grade 4	0		0		0		0		12	(48.0)	12	(48.0)
		Total	0		0		1	(4.0)	3	(12.0)	21	(84.0)	25	(100.0)
Platelet count decreased	25	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		1	(4.0)	1	(4.0)	1	(4.0)	0		3	(12.0)
		Grade 1	0		0		2	(8.0)	1	(4.0)	3	(12.0)	6	(24.0)
		Grade 2	0		0		0		0		4	(16.0)	4	(16.0)
		Grade 3	0		0		0		2	(8.0)	3	(12.0)	5	(20.0)
		Grade 4	0		0		0		0		7	(28.0)	7	(28.0)
		Total	0		1	(4.0)	3	(12.0)	4	(16.0)	17	(68.0)	25	(100.0)
White blood cell decreased	25	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		0		1	(4.0)	2	(8.0)	1	(4.0)	4	(16.0)
		Grade 1	0		1	(4.0)	0		0		3	(12.0)	4	(16.0)
		Grade 2	0		0		0		2	(8.0)	4	(16.0)	6	(24.0)
		Grade 3	0		0		0		1	(4.0)	3	(12.0)	4	(16.0)
		Grade 4	0		0		0		0		7	(28.0)	7	(28.0)

Table 71. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Stratum 1A

		Maximum CTCAE Grade											
		Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Total	0		1	(4.0)	1	(4.0)	5	(20.0)	18	(72.0)	25	(100.0)

Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 24MAR2023 (11:12)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adlb_s511
Table 14.3.4.1.3 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

第 2 相コホートの血液学的検査値異常について，全サイクルにおける推移の要約を Table 72 に，第 2 相コホートの第 1 サイクルにおける推移の要約を Table 73 に示した。

第 2 相コホートの全サイクルでは，貧血は 28 例中 9 例（32.1%）で Grade 3 の異常が認められ，うち 7 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
白血球増加は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められた。
リンパ球数減少は 28 例中 10 例（35.7%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 8 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 11 例（39.3%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
好中球数減少は 28 例中 3 例（10.7%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 23 例（82.1%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 14 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
血小板数減少は 28 例中 2 例（7.1%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 20 例（71.4%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 17 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
白血球数減少は 28 例中 6 例（21.4%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 4 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 18 例（64.3%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。

第 2 相コホートの第 1 サイクルでは，貧血は 28 例中 8 例（28.6%）で Grade 3 の異常が認められ，うち 6 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
白血球増加は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常が認められた。
リンパ球数減少は 27 例中 8 例（29.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 6 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，27 例中 9 例（33.3%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低

Grade から Grade 4 に推移した。
好中球数減少は 28 例中 5 例（17.9%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 3 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 20 例（71.4%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 11 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
血小板数減少は 28 例中 4 例（14.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 3 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 17 例（60.7%）で Grade 4 の異常値が認められ，うち 14 例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
白血球数減少は 28 例中 7 例（25.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 4 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 16 例（57.1%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。

Table 72. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemia	28	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	2	(7.1)	0		5	(17.9)	4	(14.3)	NA		11	(39.3)
		Grade 1	0		2	(7.1)	3	(10.7)	0		NA		5	(17.9)
		Grade 2	0		0		7	(25.0)	3	(10.7)	NA		10	(35.7)
		Grade 3	0		0		0		2	(7.1)	NA		2	(7.1)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	2	(7.1)	2	(7.1)	15	(53.6)	9	(32.1)	NA		28	(100.0)
Hemoglobin increased	28	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	27	(96.4)	1	(3.6)	0		0		NA		28	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 2	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 3	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	27	(96.4)	1	(3.6)	0		0		NA		28	(100.0)
Leukocytosis	28	Missing	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 0	27	(96.4)	NA		NA		0		NA		27	(96.4)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		NA		NA		1	(3.6)	NA		1	(3.6)

Table 72. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	27	(96.4)	NA		NA		1	(3.6)	NA		28	(100.0)
Lymphocyte count decreased	28	Missing	0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	0		2	(7.1)
		Grade 0	4	(14.3)	0		2	(7.1)	4	(14.3)	4	(14.3)	14	(50.0)
		Grade 1	0		0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)
		Grade 2	0		0		0		3	(10.7)	3	(10.7)	6	(21.4)
		Grade 3	0		0		0		1	(3.6)	3	(10.7)	4	(14.3)
		Grade 4	0		0		0		0		0		0	
		Total	4	(14.3)	0		3	(10.7)	10	(35.7)	11	(39.3)	28	(100.0)
Lymphocyte count increased	28	Missing	2	(7.1)	NA		0		0		NA		2	(7.1)
		Grade 0	23	(82.1)	NA		0		0		NA		23	(82.1)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	0		NA		3	(10.7)	0		NA		3	(10.7)
		Grade 3	0		NA		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	25	(89.3)	NA		3	(10.7)	0		NA		28	(100.0)
Neutrophil count decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	1	(3.6)	1	(3.6)	0		3	(10.7)	4	(14.3)	9	(32.1)
		Grade 1	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(3.6)
		Grade 2	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(7.1)
		Grade 3	0		0		0		0		7	(25.0)	7	(25.0)
		Grade 4	0		0		0		0		9	(32.1)	9	(32.1)
		Total	1	(3.6)	1	(3.6)	0		3	(10.7)	23	(82.1)	28	(100.0)
Platelet count decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		4	(14.3)	1	(3.6)	1	(3.6)	1	(3.6)	7	(25.0)
		Grade 1	0		0		0		0		5	(17.9)	5	(17.9)
		Grade 2	0		0		1	(3.6)	0		4	(14.3)	5	(17.9)
		Grade 3	0		0		0		1	(3.6)	7	(25.0)	8	(28.6)

Table 72. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, All Cycles) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 4	0		0		0		0		3	(10.7)	3	(10.7)
		Total	0		4	(14.3)	2	(7.1)	2	(7.1)	20	(71.4)	28	(100.0)
White blood cell decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	1	(3.6)	1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)	4	(14.3)	9	(32.1)
		Grade 1	0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)	4	(14.3)
		Grade 2	0		0		0		1	(3.6)	4	(14.3)	5	(17.9)
		Grade 3	0		0		0		2	(7.1)	8	(28.6)	10	(35.7)
		Grade 4	0		0		0		0		0		0	
		Total	1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)	6	(21.4)	18	(64.3)	28	(100.0)

Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 24MAR2023 (11:12)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adlb_s513
Table 14.3.4.1.4 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

Table 73. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemia	28	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	2	(7.1)	1	(3.6)	5	(17.9)	3	(10.7)	NA		11	(39.3)
		Grade 1	0		2	(7.1)	3	(10.7)	0		NA		5	(17.9)
		Grade 2	0		0		7	(25.0)	3	(10.7)	NA		10	(35.7)

Table 73. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 3	0		0		0		2	(7.1)	NA		2	(7.1)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	2	(7.1)	3	(10.7)	15	(53.6)	8	(28.6)	NA		28	(100.0)
Hemoglobin increased	28	Missing	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 0	27	(96.4)	1	(3.6)	0		0		NA		28	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 2	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 3	0		0		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	27	(96.4)	1	(3.6)	0		0		NA		28	(100.0)
Leukocytosis	28	Missing	0		NA		NA		0		NA		0	
		Grade 0	27	(96.4)	NA		NA		0		NA		27	(96.4)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		NA		NA		1	(3.6)	NA		1	(3.6)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	27	(96.4)	NA		NA		1	(3.6)	NA		28	(100.0)
Lymphocyte count decreased	27	Missing	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		2	(7.4)
		Grade 0	4	(14.8)	0		4	(14.8)	2	(7.4)	3	(11.1)	13	(48.1)
		Grade 1	0		1	(3.7)	0		0		1	(3.7)	2	(7.4)
		Grade 2	0		0		0		4	(14.8)	2	(7.4)	6	(22.2)
		Grade 3	0		0		0		1	(3.7)	3	(11.1)	4	(14.8)
		Grade 4	0		0		0		0		0		0	
		Total	4	(14.8)	1	(3.7)	5	(18.5)	8	(29.6)	9	(33.3)	27	(100.0)
Lymphocyte count increased	27	Missing	2	(7.4)	NA		0		0		NA		2	(7.4)
		Grade 0	22	(81.5)	NA		0		0		NA		22	(81.5)
		Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 2	0		NA		3	(11.1)	0		NA		3	(11.1)

Table 73. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

			Maximum CTCAE Grade											
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 3	0		NA		0		0		NA		0	
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Total	24	(88.9)	NA		3	(11.1)	0		NA		27	(100.0)
Neutrophil count decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	1	(3.6)	1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)	4	(14.3)	9	(32.1)
		Grade 1	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(3.6)
		Grade 2	0		0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)
		Grade 3	0		0		0		2	(7.1)	5	(17.9)	7	(25.0)
		Grade 4	0		0		0		0		9	(32.1)	9	(32.1)
		Total	1	(3.6)	1	(3.6)	1	(3.6)	5	(17.9)	20	(71.4)	28	(100.0)
Platelet count decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	0		5	(17.9)	0		2	(7.1)	0		7	(25.0)
		Grade 1	0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	3	(10.7)	5	(17.9)
		Grade 2	0		0		1	(3.6)	0		4	(14.3)	5	(17.9)
		Grade 3	0		0		0		1	(3.6)	7	(25.0)	8	(28.6)
		Grade 4	0		0		0		0		3	(10.7)	3	(10.7)
		Total	0		5	(17.9)	2	(7.1)	4	(14.3)	17	(60.7)	28	(100.0)
White blood cell decreased	28	Missing	0		0		0		0		0		0	
		Grade 0	1	(3.6)	2	(7.1)	0		2	(7.1)	4	(14.3)	9	(32.1)
		Grade 1	0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	2	(7.1)	4	(14.3)
		Grade 2	0		0		1	(3.6)	1	(3.6)	3	(10.7)	5	(17.9)
		Grade 3	0		0		0		3	(10.7)	7	(25.0)	10	(35.7)
		Grade 4	0		0		0		0		0		0	
		Total	1	(3.6)	2	(7.1)	2	(7.1)	7	(25.0)	16	(57.1)	28	(100.0)

Table 73. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology, Cycle 1) - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) Cohort: Phase 2

		Maximum CTCAE Grade											
		Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
Analysis Toxicity Grade Name	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 24MAR2023 (11:12)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022) Output
File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adlb_s511
Table 14.3.4.1.3 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

本治験で認められた Grade 別の血液生化学的検査値異常について，肝機能検査値異常を Table 26 に，膵臓機能検査値異常を Table 86 に，その他の検査値異常を Table 74 にそれぞれ要約した。肝機能検査値では 6 例中 1 例（16.7%）で低アルブミン血症が，その他の検査値では 6 例中 3 例（50.0%）で低カリウム血症および低ナトリウム血症が，6 例中 2 例（33.3%）で低リン血症がそれぞれ認められた。これらの事象はいずれも Grade 1 または 2 であり，Grade 3 以上の事象は認められなかった。膵臓機能検査値の異常は認められなかった。

本治験での血液生化学的検査値査の推移について，特筆すべき推移は認められなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験追加解析 Table 14.3.4.1.2.2，Table14.3.4.1.2.3，Table 14.3.4.1.2.4）。

Table 74. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Others) - Safety Analysis Set

		Level1				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypokalemia	6	3 (50.0)	0	0	0	3 (50.0)
Hyponatremia	6	3 (50.0)	NA	0	0	3 (50.0)
Hypophosphatemia	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)

Table 74. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Others) - Safety Analysis Set

		Level1				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

CTCAE v4.03 applied.
Grades 1 and 3 of Hyperuricemia are determined by the presence or absence of physiologic consequences, but since this determination cannot be made in this analysis, subjects with > ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) are considered to be Grade 3.
Grades 1 and 2 of Hypokalemia are determined by the symptomatic intervention indication, but since this determination cannot be made in this analysis, subjects with < LLN - 3.0 mmol/L are considered to be Grade 1.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adlb_s503_other
Table 14.3.4.1.1.4 is for Pfizer internal use.

3.2.2. ITCC-059 試験

本治験で認められた Grade 別の血液生化学的検査値異常について，肝機能検査値異常を Table 75 に，膵臓機能検査値異常を Table 76 に，腎機能検査値異常を Table 77 にそれぞれ要約した。

肝機能検査値では，Stratum 1A の用量レベル 1 において AST 増加が 12 例中 12 例（100.0%），ALT 増加が 12 例中 11 例（91.7%），低アルブミン血症が 12 例中 7 例（58.3%），血中ビリルビン増加が 12 例中 5 例（41.7%），ALP 増加が 12 例中 2 例（16.7%）で認められた。用量レベル 2 においては，ALT 増加が 13 例中 13 例（100.0%），GGT 増加が 7 例中 7 例（100.0%），AST 増加が 13 例中 12 例（92.3%），低アルブミン血症が 13 例中 10 例（76.9%），ALP 増加および血中ビリルビン増加が 13 例中 4 例（30.8%）でそれぞれ認められた。第 2 相コホートにおいては，ALT 増加が 28 例中 25 例（89.3%），AST 増加が 28 例中 24 例（85.7%），低アルブミン血症が 28 例中 23 例（82.1%），GGT 増加が 26 例中 20 例（76.9%），ALP 増加が 28 例中 9 例（32.1%），血中ビリルビン増加が 28 例中 7 例（25.0%）で認められた。

Grade 3 以上の事象は Stratum 1A の用量レベル 1 では Grade 3 の AST 増加が 2 例（16.7%），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%）で認められた。Stratum 1A の用量レベル 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%）で認められた。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%）で認められた（Table 75）。

膵臓機能検査値では，Stratum 1A の用量レベル 1 においてリパーゼ増加が 12 例中 3 例（25.0%），血清アミラーゼ増加が 12 例中 2 例（16.7%），用量レベル 2 においては，リパーゼ増加が 10 例中 3 例（30.0%），第 2 相コホートにおいては，リパーゼ増加が 26 例中 8 例

（30.8%），血清アミラーゼ増加が 27 例中 5 例（18.5%）でそれぞれ認められた。Grade 3 の事象は第 2 相コホートにおいてリパーゼ増加が 2 例（7.7%）で認められた。Grade 4 の事象は認められなかった（Table 76）。

腎機能検査値では，Stratum 1A の用量レベル 1 においてクレアチニン増加が 12 例中 10 例（83.3%），用量レベル 2 においてクレアチニン増加が 13 例中 6 例（46.2%），第 2 相コホートにおいてクレアチニン増加が 28 例中 19 例（67.9%）でそれぞれ認められた。Grade 3 以上の事象は Stratum 1A の用量レベル 1 で Grade 3 のクレアチニン増加が 1 例（8.3%），用量レベル 2 で Grade 3 のクレアチニン増加が 1 例（7.7%）認められた（Table 77）。

Table 75. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alanine aminotransferase increased	12	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	11 (91.7)	13	8 (61.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	13 (100.0)	28	15 (53.6)	4 (14.3)	6 (21.4)	0	25 (89.3)
Alkaline phosphatase increased	12	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)	13	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	4 (30.8)	28	7 (25.0)	2 (7.1)	0	0	9 (32.1)
Aspartate aminotransferase increased	12	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	12 (100.0)	13	8 (61.5)	1 (7.7)	3 (23.1)	0	12 (92.3)	28	15 (53.6)	3 (10.7)	6 (21.4)	0	24 (85.7)
Blood bilirubin increased	12	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	13	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	4 (30.8)	28	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	7 (25.0)
GGT increased	0	0	0	0	0	0	7	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	7 (100.0)	26	8 (30.8)	7 (26.9)	5 (19.2)	0	20 (76.9)
Hypoalbuminemia	12	4 (33.3)	3 (25.0)	0	NA	7 (58.3)	13	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	NA	10 (76.9)	28	16 (57.1)	7 (25.0)	0	NA	23 (82.1)

Table 75. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Liver Function Tests) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

CTCAE v4.03 applied.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 21MAY2023 (19:55)

Output File: ./ctd6/WI203581/adlb_s503_livf

Table 14.3.4.1.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 76. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Pancreatic Function) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Table 76. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Pancreatic Function) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lipase increased	12	3 (25.0)	0	0	0	3 (25.0)	10	3 (30.0)	0	0	0	3 (30.0)	26	2 (7.7)	4 (15.4)	2 (7.7)	0	8 (30.8)
Serum amylase increased	12	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)	12	0	0	0	0	0	27	3 (11.1)	2 (7.4)	0	0	5 (18.5)

CTCAE v4.03 applied.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 21MAY2023 (19:55)

Output File: ./ctd6/WI203581/adlb_s503_panc

Table 14.3.4.1.1.3 is for Pfizer internal use.

Table 77. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Renal) - Full Analysis Set

	Stratum 1A 1.4 mg/m²						Stratum 1A 1.8 mg/m²						Phase 2 1.8 mg/m²					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Parameter	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Creatinine increased	12	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	10 (83.3)	13	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	6 (46.2)	28	14 (50.0)	5 (17.9)	0	0	19 (67.9)

CTCAE v4.03 applied.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23FEB2023 (19:24) Source Data: adlb Table Generation: 21MAY2023 (19:55)

Output File: ./ctd6/WI203581/adlb_s503_renal

Table 14.3.4.1.1.4 is for Pfizer internal use.

ITCC-059 試験での血液生化学的検査値異常について，最大の CTCAE Grade 別に，Stratum 1A の全サイクルにおける推移の要約，Stratum 1A の第 1 サイクルにおける推移の要約，第 2 相コホートの全サイクルにおける推移の要約および第 2 相コホートの第 1 サイクルにおける推移の要約を以下に示した。

Stratum 1A の全サイクルでは，ALT 増加は 25 例中 3 例（12.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 2 例（8.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
AST 増加は 25 例中 5 例（20.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
血中ビリルビン増加は 25 例中 2 例（8.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 1 例（4.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 4 に推移した。
クレアチニン増加は 25 例中 2 例（8.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grdae から Grade 3 に推移した。
GGT 増加は 7 例中 3 例（42.9%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，7 例中 1 例（14.3%）で Grade 4 の異常値が認められ，欠測から Grade 4 に推移した。
低アルブミン血症は 25 例中 1 例（4.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。
低カリウム血症は 25 例中 7 例（28.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 6 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 1 例（4.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 4 に推移した。
低リン血症は 25 例中 1 例（4.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.7）。

Stratum 1A の第 1 サイクルでは，ALT 増加は 25 例中 1 例（4.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 2 例（8.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 4 に推移した。
AST 増加は 25 例中 2 例（8.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
GGT 増加は 5 例中 3 例（60.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
低カリウム血症は 25 例中 7 例（28.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 6 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。また，25 例中 1 例（4.0%）で Grade 4 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 4 に推移した。
低リン血症は 25 例中 1 例（4.0%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.6）。

第 2 相コホートの全サイクルでは，ALT 増加は 28 例中 6 例（21.4%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
AST 増加は 28 例中 6 例（21.4%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。

血中ビリルビン増加は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。また，28 例中 1 例（3.6%）で Grade 4 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 4 に推移した。
GGT 増加は 26 例中 5 例（19.2%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 3 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
高カリウム血症は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。
低カリウム血症は 28 例中 6 例（21.4%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
低ナトリウム血症は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。
低リン血症は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した。
リパーゼ増加は 26 例中 2 例（7.7%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.7）。

第 2 相コホートの第 1 サイクルでは，ALT 増加は 28 例中 4 例（14.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
AST 増加は 28 例中 5 例（17.9%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
GGT 増加は 26 例中 3 例（11.5%）で Grade 3 の異常値が認められ，うち 1 例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
低カリウム血症は 28 例中 4 例（14.3%）で Grade 3 の異常値が認められ，全例が低 Grade から Grade 3 に推移した。
低リン血症は 28 例中 1 例（3.6%）で Grade 3 の異常値が認められ，低 Grade から Grade 3 に推移した（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.6）。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. INO-Ped-ALL-1 試験

バイタルサインの測定値およびベースラインからの変化量に臨床的に意義のある所見は認められなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 Table 14.3.26）。

4.1.2. ITCC-059 試験

バイタルサインの測定値およびベースラインからの変化量に臨床的に意義のある所見は認められなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験追加解析 Table 14.3.5.2.1）。

4.2. 心電図

4.2.1. INO-Ped-ALL-1 試験

INO-Ped-ALL-1 試験では，QTcF 間隔または QTcB 間隔が 500 msec を超えた治験参加者は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上であった治験参加者も認められなかった（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 12-13）。

QTcF 間隔は，6 例（100.0%）すべての治験参加者が 450 msec 以下に分類された。QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量は，第 1 サイクルの投与後で 6 例（100.0%）すべての治験参加者が 30 ms 未満，追跡調査時で 5 例（83.3%）が 30 msec 未満，1 例が 30 msec 以上 60 msec 未満に分類された（M5.3.5.2.1 INO-Ped-ALL-1 試験総括報告書 表 12-13）。

INO-Ped-ALL-1 試験における QTcF 間隔の Grade シフトを Table 78 に示した。ベースラインの値にかかわらず，QTcF 間隔の延長は認められなかった。

Table 78. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) – Safety Analysis Set

Parameter	Dose Level	N	Baseline	Worst post-baseline status				
				<= 450 msec n (%)	> 450 - <= 480 msec n (%)	> 480 - <= 500 msec n (%)	> 500 msec n (%)	Total n (%)
QT Interval	Level1	6	<= 450 msec	6 (100.0)	0	0	0	6 (100.0)
			> 450 - <= 480 msec	0	0	0	0	0
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	6 (100.0)	0	0	0	6 (100.0)
QTcB	Level1	6	<= 450 msec	1 (16.7)	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)
			> 450 - <= 480 msec	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	1 (16.7)	5 (83.3)	0	0	6 (100.0)
QTcF	Level1	6	<= 450 msec	6 (100.0)	0	0	0	6 (100.0)
			> 450 - <= 480 msec	0	0	0	0	0
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	6 (100.0)	0	0	0	6 (100.0)

Table 78. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) – Safety Analysis Set

Parameter	Dose Level	N	Baseline	Worst post-baseline status				
				<= 450 msec n (%)	> 450 - <= 480 msec n (%)	> 480 - <= 500 msec n (%)	> 500 msec n (%)	Total n (%)

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adeg Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adeg_s901
Table 14.3.6.2.1 is for Pfizer internal use.

4.2.2. ITCC-059 試験

ITCC-059 試験では，QTcF 間隔が 500 msec を超えた治験参加者は，Stratum 1A では 25 例中 1 例（4.0%），第 2 相コホートでは 27 例中 2 例（7.4%）報告された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.6.1.1）。

QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 msec 超であった治験参加者は，Stratum 1A では 24 例中 3 例（12.5%），第 2 相コホートでは 25 例中 4 例（16.0%）報告された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.6.1.1）。

QTcF 間隔について，Stratum 1A では 450 msec 以下に 20 例（80.0%），450 msec 超 480 msec 以下に 3 例（12.0%），480 msec 超 500 msec 以下および 500 msec 超にそれぞれ 1 例（4.0%）が分類された。QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量は，30 msec 以下に 20 例（83.3%），30 msec 超 60 msec 以下に 1 例（4.2%），60 msec 超に 3 例（12.5%）が分類された。第 2 相コホートでは，450 msec 以下に 18 例（66.7%），450 msec 超 480 msec 以下に 4 例（14.8%），480 msec 超 500 msec 以下に 3 例（11.1%），500 msec 超に 2 例（7.4%）が分類された。QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量は，30 msec 以下に 17 例（68.0%），30 msec 超 60 msec 以下および 60 msec 超に各 4 例（各 16.0%）が分類された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.3.6.1.1）。

ITCC-059 試験における QTcF 間隔の Grade シフトを Table 79 に示した。

Table 79. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) - Full Analysis Set

Parameter	Cohort	N	Baseline	Worst post-baseline status				
				<= 450 msec n (%)	> 450 - <= 480 msec n (%)	> 480 - <= 500 msec n (%)	> 500 msec n (%)	Total n (%)
QT Interval (msec)	Stratum 1A 1.4 mg/m²	12	Not Reported	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
			<= 450 msec	11 (91.7)	0	0	0	11 (91.7)
			> 450 - <= 480 msec	0	0	0	0	0
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	12 (100.0)	0	0	0	12 (100.0)
	Stratum 1A 1.8 mg/m²	13	Not Reported	0	0	0	0	0
			<= 450 msec	12 (92.3)	0	0	0	12 (92.3)
			> 450 - <= 480 msec	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	13 (100.0)	0	0	0	13 (100.0)
	Phase 2 1.8 mg/m²	27	Not Reported	2 (7.4)	0	0	0	2 (7.4)
			<= 450 msec	23 (85.2)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	25 (92.6)
			> 450 - <= 480 msec	0	0	0	0	0
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	25 (92.6)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	27 (100.0)
QTcB (msec)	Stratum 1A 1.4 mg/m²	12	Not Reported	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
			<= 450 msec	5 (41.7)	2 (16.7)	0	0	7 (58.3)
			> 450 - <= 480 msec	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (16.7)
			> 480 - <= 500 msec	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
			> 500 msec	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
			Total	5 (41.7)	4 (33.3)	0	3 (25.0)	12 (100.0)
	Stratum 1A 1.8 mg/m²	13	Not Reported	0	0	0	0	0
			<= 450 msec	7 (53.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	9 (69.2)
			> 450 - <= 480 msec	1 (7.7)	2 (15.4)	0	0	3 (23.1)

Table 79. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) - Full Analysis Set

Parameter	Cohort	N	Baseline	Worst post-baseline status				
				<= 450 msec n (%)	> 450 - <= 480 msec n (%)	> 480 - <= 500 msec n (%)	> 500 msec n (%)	Total n (%)
			> 480 - <= 500 msec	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	9 (69.2)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	13 (100.0)
	Phase 2 1.8 mg/m²	27	Not Reported	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	2 (7.4)
			<= 450 msec	5 (18.5)	4 (14.8)	3 (11.1)	3 (11.1)	15 (55.6)
			> 450 - <= 480 msec	2 (7.4)	4 (14.8)	1 (3.7)	0	7 (25.9)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.1)
			Total	8 (29.6)	9 (33.3)	5 (18.5)	5 (18.5)	27 (100.0)
QTcF (msec)	Stratum 1A 1.4 mg/m²	12	Not Reported	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
			<= 450 msec	7 (58.3)	2 (16.7)	0	0	9 (75.0)
			> 450 - <= 480 msec	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
			Total	8 (66.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	12 (100.0)
	Stratum 1A 1.8 mg/m²	13	Not Reported	0	0	0	0	0
			<= 450 msec	12 (92.3)	0	0	0	12 (92.3)
			> 450 - <= 480 msec	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	0	0	0
			> 500 msec	0	0	0	0	0
			Total	12 (92.3)	1 (7.7)	0	0	13 (100.0)
	Phase 2 1.8 mg/m²	27	Not Reported	2 (7.4)	0	0	0	2 (7.4)
			<= 450 msec	16 (59.3)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	21 (77.8)
			> 450 - <= 480 msec	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)
			> 480 - <= 500 msec	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)
			> 500 msec	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	2 (7.4)

Table 79. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Shift Summary Results of ECG by Clinical importance (All Cycles) - Full Analysis Set

Parameter	Cohort	N	Baseline	Worst post-baseline status				
				<= 450 msec n (%)	> 450 - <= 480 msec n (%)	> 480 - <= 500 msec n (%)	> 500 msec n (%)	Total n (%)
			Total	18 (66.7)	4 (14.8)	3 (11.1)	2 (7.4)	27 (100.0)

Only includes participants with baseline and at least one adequate post-baseline assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27FEB2023 (16:56) Source Data: adeg Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adeg_s901
Table 14.3.6.2.1 is for Pfizer internal use.

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. フィラデルフィア染色体

ITCC-059 試験では，Ph+ALL 患者の割合は Stratum 1A で 25 例中 1 例（4.0%），第 2 相コホートではいなかった（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 14.2.3.2）。Stratum 1A の 1 例には用量レベル 1 が投与された（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 16.2.1.1.1, Table 16.2.6.2）。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（M5.3.5.2.2 ITCC-059 試験総括報告書 Table 16.2.7.1）。

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。

5.3. 薬物相互作用

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，薬物相互作用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。

5.4. 妊娠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. 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。

5.6. 薬物乱用

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，薬物乱用，誤用または薬物依存に関連する有害事象は認められなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

INO-Ped-ALL-1 試験および ITCC-059 試験では，離脱症状および反跳減少に関連する有害事象は認められなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本剤について自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害の評価を目的とした特別な臨床試験は実施していない。

6. 市販後データ

市販後データからの本剤の推定曝露量については，PBRER/JPSUR7（報告期間：20[redacted]年 12 月 29 日～20[redacted]年 12 月 28 日）で詳細に報告している。初回承認（2017 年 6 月 29 日，EU）以降，市販後の使用経験から累積として 8987 人の患者が本剤に曝露されたと推定される。前述の直近の報告期間では 2549 人の患者が本剤に曝露されたと推定される。

本調査対象期間中に，市販後のデータから特に問題となる特徴的なことは認められなかった。市販後のデータに基づく重要な特定されたリスク［VOD/SOS を含む肝障害，骨髄抑制，感染症，出血，腫瘍崩壊症候群，Infection Reaction，膵炎］および重要な潜在的リスク［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］の評価からは，現時点で更なる安全確保措置を講じる必要はないと判断する。

本調査期間中に，本剤のベネフィット／リスクバランスに影響する新たな安全性情報は特定されなかった。

本邦では，本剤は 2018 年 1 月 19 日に「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能または効果として製造販売承認を取得し，同年 4 月 18 日に販売を開始した。また，製造販売後の使用実態下において，（1）有害事象の発現状況，（2）有効性（血液学的寛解率，生存期間）を確認することを目的とし，中央登録全例調査方式にて安全性解析対象症例として再発または難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 176 例を収集する特定使用成績調査を実施している。ここでは 2022 年 12 月 28 日までに国内で調査を完了した 238 例について，転院情報を元にデータ統合したうえで，投与情報なしおよび投与情報未確定を除いた 218 例を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団 218 例において，性別は男性が 44.5%（97/218 例），女性が 55.0%（120/218 例），提供不可が 0.5%（1/218 例）であり，小児（15 歳未満）が 7.8%（17/218 例），高齢者（65 歳以上）が 39.0%（85/218 例），それ以外（15 歳以上 65 歳未満）が 53.2%（116/218 例）であり，小児も含まれていた。

安全性解析対象集団 218 例のうち，副作用は 124 例に 289 件認められ，副作用発現割合は 56.88%（124/218 例）であった。主な副作用（5%以上に発現）は，血小板数減少が 40 例（18.35%），好中球数減少が 24 例（11.01%），発熱性好中球減少症が 17 例（7.80%），静脈閉塞性肝疾患が 15 例（6.88%），好中球減少症が 14 例（6.42%），発熱が 13 例（5.96%），白血球数減少が 12 例（5.50%）および AST 増加が 11 例（5.05%）であった。

CTCAE Grade 3 以上の副作用は 95 例に 170 件認められ，副作用発現割合は 43.58%（95/218 例）であった。Grade 3 の副作用は 34 例に 87 件認められ，副作用発現割合は 15.60%（34/218 例）であった。主な副作用（2%以上に発現）は，発熱性好中球減少症が 16 例（7.34%），血小板数減少が 11 例（5.05%），貧血が 7 例（3.21%），静脈閉塞性肝疾患および ALT 増加が各 5 例（各 2.29%）であった。

Grade 4 の副作用は 57 例に 79 件認められ，副作用発現割合は 26.15%（57/218 例）であった。主な副作用（2%以上に発現）は，血小板数減少および好中球数減少が各 18 例（各 8.26%），好中球減少症が 12 例（5.50%），白血球数減少が 9 例（4.13%），血小板減少症が 5 例（2.29%）であった。

Grade 5 の副作用は 4 例に 4 件認められ，副作用発現割合は 1.83%（4/218 例）であった。発現した副作用は，静脈閉塞性肝疾患が 2 例（0.92%），敗血症および急性リンパ性白血病が各 1 例（各 0.46%）であった。

本調査は継続中であり，現時点で安全性に関して特記すべき事項はなかった。

7. 付録

7.1. INO-Ped-ALL-1 試験 追加解析の結果

Table 80. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Tumor Lysis Syndrome Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created
No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_tumo
Table 14.3.1.4.1.6 is for Pfizer internal use.

Table 81. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Pancreatitis Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created

No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_panc
Table 14.3.1.4.1.7 is for Pfizer internal use.

Table 82. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Interstitial Lung Disease Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created

No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_inte
Table 14.3.1.4.1.8 is for Pfizer internal use.

Table 83. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Reproductive Toxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created

No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_retr
Table 14.3.1.4.1.11 is for Pfizer internal use.

Table 84. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Neurotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Decreasing Order of Frequency (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created

No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_neur
Table 14.3.1.4.1.13 is for Pfizer internal use.

Table 85. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary of Clustered Nephrotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Safety Analysis Set

Table not created
No subject meets the reporting criteria

MedDRA (v23.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adae_s063_neph
Table 14.3.1.4.1.14 is for Pfizer internal use.

Table 86. Inotuzumab Ozogamicin Protocol INO-Ped-ALL-1 Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Pancreatic Function) - Safety Analysis Set

Table not created
No subject meets the reporting criteria

CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 07MAR2023 (02:36)
Output File: ./ctd6/WI235086/adlb_s503_panc
Table 14.3.4.1.1.3 is for Pfizer internal use.

7.2. ITCC-059 試験 追加解析の結果

Table 87. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Stratum 1A 1.4 mg/m²

Participant ID	Category of AE	Preferred Term	CTC AE Grade of VOD/SOS	Outcome of VOD/SOS	Study day of VOD/SOS occurred	Days since last dose of study treatment	VOD/SOS prophylaxis	Previous HSCT	HSCT after study drug administration	Days since HSCT conducted	Days between last dose of study treatment and post-HSCT	HSCT Conditioning regimen after study drug administration
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive disease	3	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	101	60		No	No			
	Serious Adverse Events	Venoocclusive liver disease	3	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	101	60						

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_l901
Table 16.2.8.1 is for Pfizer internal use.

Table 88. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Stratum 1A 1.8 mg/m²

Participant ID	Category of AE	Preferred Term	CTC AE Grade of VOD/SOS	Outcome of VOD/SOS	Study day of VOD/SOS occurred	Days since last dose of study treatment	VOD/SOS prophylaxis	Previous HSCT	HSCT after study drug administration	Days since HSCT conducted	Days between last dose of study treatment and post-HSCT	HSCT Conditioning regimen after study drug administration
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	ongoing at death = FATAL	60	45		No	No			
	Serious Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	FATAL	60	45						

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_l901
Table 16.2.8.1 is for Pfizer internal use.

Table 89. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Phase 2 1.8 mg/m²

Participant ID	Category of AE	Preferred Term	CTC AE Grade of VOD/SOS	Outcome of VOD/SOS	Study day of VOD/SOS occurred	Days since last dose of study treatment	VOD/SOS prophylaxis	Previous HSCT	HSCT after study drug administration	Days since HSCT conducted	Days between last dose of study treatment and post-HSCT	HSCT Conditioning regimen after study drug administration
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive disease	2	RECOVERED/RESOLVED	72	33	DEFIBROTIDE, URSODEOXYCHOLIC ACID	No	Yes	11	23	FLUDARABINE
	Serious Adverse Events	Venoocclusive liver disease	2	RECOVERED/RESOLVED	72	33				11		
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	RECOVERED/RESOLVED	54	40	DEFIBROTIDE	Yes	Yes	5	36	ETOPOSIDE
	Serious Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	RECOVERED/RESOLVED	54	40				5		
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive disease	3	RECOVERED/RESOLVED	86	45	URSODEOXYCHOLIC ACID	No	Yes	18	28	BUSULFAN, FLUDARABINE, THIOTEPA

Table 89. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Phase 2 1.8 mg/m²

Participant ID	Category of AE	Preferred Term	CTC AE Grade of VOD/SOS	Outcome of VOD/SOS	Study day of VOD/SOS occurred	Days since last dose of study treatment	VOD/SOS prophylaxis	Previous HSCT	HSCT after study drug administration	Days since HSCT conducted	Days between last dose of study treatment and post-HSCT	HSCT Conditioning regimen after study drug administration
	Serious Adverse Events	Venoocclusive disease	3	RECOVERED/RESOLVED	92	51				24		
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	ongoing at death = FATAL	110	40	NIFUROXAZIDE	No	Yes	18	23	ETOPOSIDE
	Serious Adverse Events	Venoocclusive liver disease	4	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	110	40				18		
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive disease	3	RECOVERED/RESOLVED	8	8		Yes	No			
	Serious Adverse Events	Venoocclusive disease	3	RECOVERED/RESOLVED	8	8						

Table 89. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Listing of VOD/SOS - Full Analysis Set Cohort: Phase 2 1.8 mg/m²

Participant ID	Category of AE	Preferred Term	CTC AE Grade of VOD/SOS	Outcome of VOD/SOS	Study day of VOD/SOS occurred	Days since last dose of study treatment	VOD/SOS prophylaxis	Previous HSCT	HSCT after study drug administration	Days since HSCT conducted	Days between last dose of study treatment and post-HSCT	HSCT Conditioning regimen after study drug administration
[redacted]	Adverse Events	Venoocclusive disease	3	ongoing at death = FATAL	38	24		Yes	Yes	4	21	FLUDARABINE, THIOTEPA, TREOSULFAN
	Serious Adverse Events	Venoocclusive disease	3	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	38	24				4		

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_l901
Table 16.2.8.1 is for Pfizer internal use.

Table 90. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Reproductive and Developmental Toxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Table not created

No participant meets the reporting criteria

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_retr
Table 14.3.1.4.1.11 is for Pfizer internal use.

Table 91. Inotuzumab Ozogamicin Protocol ITCC-059 Summary of Treatment-Emergent Clustered Nephrotoxicity Adverse Events by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) - Full Analysis Set

Table not created

No participant meets the reporting criteria

MedDRA (v25.1) coding dictionary and CTCAE v4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2023 (18:26) Source Data: adae Table Generation: 21MAY2023 (19:55)
Output File: ./ctd6/WI203581/adae_s063_neph
Table 14.3.1.4.1.14 is for Pfizer internal use.

7.3. MedDRA Terms for AESIs

Table 92. MedDRA Terms for AESIs

MedDRA Terms for AESIs	
Hepatotoxicity	**SMQs:** Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ narrow) Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ narrow) Hepatitis, noninfectious (SMQ narrow) Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ narrow and broad) **PTs:** Hepatic vein occlusion Hepatic vein thrombosis Portal vein thrombosis Budd-Chiari syndrome Chronic graft versus host disease in liver Acute graft versus host disease in liver Venoocclusive liver disease Venoocclusive disease
Myelosuppression/Cytopenia	**SMQs:** Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ narrow and broad) Haematopoietic leukopenia (SMQ narrow) Haematopoietic erythropenia (SMQ narrow and broad) Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell (SMQ narrow)
Infection	**SOC:** Infections and infestations
Haemorrhage	**SMQ:** Haemorrhage terms (excluding laboratory terms) (SMQ narrow)
Tumor lysis syndrome	**SMQ:** Tumor lysis syndrome (SMQ narrow)

Table 92. MedDRA Terms for AESIs

MedDRA Terms for AESIs	
Infusion reaction	Includes only events that occurred from start of infusion to within 1 calendar day after end of infusion. **SMQs:** Anaphylactic reactions (SMQ narrow) Angioedema (SMQ narrow) Hypersensitivity (SMQ narrow) **PTs:** Cytokine release syndrome Infusion related reaction Chills Pyrexia Hot flush Flushing Feeling hot Hyperhidrosis Dizziness Dyspnoea Wheezing Tachycardia Hypotension
Pancreatitis	**SMQ:** Acute pancreatitis (SMQ narrow) **PTs:** Amylase abnormal Amylase creatinine clearance ratio abnormal Amylase increased Lipase abnormal Lipase increased Lipase urine increased Pancreatic enzyme abnormality Pancreatic enzymes abnormal Pancreatic enzymes increased
Interstitial lung disease	**SMQ:** Interstitial lung disease (SMQ narrow) **PT:** Graft versus host disease in lung

Table 92. MedDRA Terms for AESIs

MedDRA Terms for AESIs	
Inflammatory gastrointestinal events	**SMQ:** Gastrointestinal nonspecific inflammation (SMQ narrow) **HLTs:** Colitis (excluding infective) Stomatitis and ulceration **PTs:** Oral pain Oropharyngeal pain Mucosal inflammation
Reproductive and developmental toxicity (post exposure during pregnancy and while breast feeding)	**SMQs:** Termination of pregnancy and risk of abortion (SMQ narrow) Fertility disorders (SMQ narrow and broad) Foetal disorders (SMQ narrow and broad) Neonatal disorders (SMQ narrow and broad) Congenital, familial, and genetic disorders (SMQ narrow) **PTs:** Pregnancy of partner Exposure via father Foetal exposure during pregnancy Maternal exposure during pregnancy
QTc interval prolongation	**SMQ:** Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ Narrow) **PTs:** Cardiac fibrillation Seizure Loss of consciousness Sudden cardiac death Sudden death Syncope Ventricular arrhythmia Ventricular fibrillation Ventricular flutter Ventricular tachyarrhythmia
Second primary malignancy	**SOC:** Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)

Table 92. MedDRA Terms for AESIs

MedDRA Terms for AESIs	
Neurotoxicity	**SMQs** Demyelination (SMQ narrow and broad) Peripheral neuropathy (SMQ narrow and broad) **HLT:** Cranial Nerve Disorder NEC (all paths)
Nephrotoxicity	**SMQ:** Acute renal failure (SMQ narrow and broad)

Source：Inotuzumab Ozogamicin Pediatric R/R ALL in Japan Integrated Analysis Plan for Safety/RMP Table 8
MedDRA は試験ごとに CSR と同じ Version を用いた。

7.4. Grading Criteria Based on CTCAE Ver 4.03 for Investigation AEs

Table 93. Grading Criteria Based on CTCAE v 4.03 for Investigation AEs

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematology				
White blood cell decreased	<LLN - 3000/mm^3; <LLN - 3.0 x 10e9 /L	<3000 - 2000/mm^3; <3.0 - 2.0 x 10e9 /L	<2000 - 1000/mm^3; <2.0 - 1.0 x 10e9 /L	<1000/mm^3; <1.0 x 10e9 /L
Lymphocyte count decreased	<LLN - 800/mm^3; <LLN - 0.8 x 10e9 /L	<800 - 500/mm^3; <0.8 - 0.5 x 10e9 /L	<500 - 200/mm^3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L	<200/mm^3; <0.2 x 10e9 /L
Lymphocyte count increased	-	>4000/mm^3 - 20,000/mm^3	>20,000/mm^3	-
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm^3; <LLN - 1.5 x 10e9 /L	<1500 - 1000/mm^3; <1.5 - 1.0 x 10e9 /L	<1000 - 500/mm^3; <1.0 - 0.5 x 10e9 /L	<500/mm^3; <0.5 x 10e9 /L
Hemoglobin increased	Increase in >0 - 2 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	Increase in >2 - 4 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	Increase in >4 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	-
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm^3; <LLN - 75.0 x 10e9 /L	<75,000 - 50,000/mm^3; <75.0 - 50.0 x 10e9 /L	<50,000 - 25,000/mm^3; <50.0 - 25.0 x 10e9 /L	<25,000/mm^3; <25.0 x 10e9 /L
Liver function				
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN

Table 93. Grading Criteria Based on CTCAE v 4.03 for Investigation AEs

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Alkaline phosphatase increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Blood bilirubin increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN
GGT increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Hypoalbuminemia	<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Pancreatic function				
Lipase increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN
Serum amylase increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN
Renal function				
Creatinine increased	>1 - 1.5 x baseline; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN
Other (blood chemistry)				
Hypercalcemia	Corrected serum calcium of >ULN - 11.5 mg/dL; >ULN - 2.9 mmol/L; Ionized calcium >ULN - 1.5 mmol/L	Corrected serum calcium of >11.5 - 12.5 mg/dL; >2.9 - 3.1 mmol/L; Ionized calcium >1.5 - 1.6 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of >12.5 - 13.5 mg/dL; >3.1 - 3.4 mmol/L; Ionized calcium >1.6 - 1.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of >13.5 mg/dL; >3.4 mmol/L; Ionized calcium >1.8 mmol/L; life-threatening consequences
Hyperglycemia	Fasting glucose value >ULN - 160 mg/dL; Fasting glucose value >ULN - 8.9 mmol/L	Fasting glucose value >160 - 250 mg/dL; Fasting glucose value >8.9 - 13.9 mmol/L	>250 - 500 mg/dL; >13.9 - 27.8 mmol/L; hospitalization indicated	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; life-threatening consequences
Hyperkalemia	>ULN - 5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L	>6.0 - 7.0 mmol/L; hospitalization indicated	>7.0 mmol/L; life-threatening consequences

Table 93. Grading Criteria Based on CTCAE v 4.03 for Investigation AEs

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypermagnesemia	>ULN - 3.0 mg/dL; >ULN - 1.23 mmol/L	-	>3.0 - 8.0 mg/dL; >1.23 - 3.30 mmol/L	>8.0 mg/dL; >3.30 mmol/L; life-threatening consequences
Hypernatremia	>ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L; hospitalization indicated	>160 mmol/L; life-threatening consequences
Hyperuricemia[a]	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) without physiologic consequences	-	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) with physiologic consequences	>10 mg/dL; >0.59 mmol/L; life-threatening consequences
Hypocalcemia	Corrected serum calcium of <LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; Ionized calcium <LLN - 1.0 mmol/L	Corrected serum calcium of <8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; Ionized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of <7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of <6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences
Hypoglycemia	<LLN - 55 mg/dL; <LLN - 3.0 mmol/L	<55 - 40 mg/dL; <3.0 - 2.2 mmol/L	<40 - 30 mg/dL; <2.2 - 1.7 mmol/L	<30 mg/dL; <1.7 mmol/L; life threatening consequences; seizures
Hypokalemia[b]	<LLN - 3.0 mmol/L	<LLN - 3.0 mmol/L; symptomatic; intervention indicated	<3.0 - 2.5 mmol/L; hospitalization indicated	<2.5 mmol/L; life-threatening consequences
Hypomagnesemia	<LLN - 1.2 mg/dL; <LLN - 0.5 mmol/L	<1.2 - 0.9 mg/dL; <0.5 - 0.4 mmol/L	<0.9 - 0.7 mg/dL; <0.4 - 0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmol/L; life threatening consequences
Hyponatremia	<LLN - 130 mmol/L	-	<130 - 120 mmol/L	<120 mmol/L; life-threatening consequences
Hypophosphatemia	<LLN - 2.5 mg/dL; <LLN - 0.8 mmol/L	<2.5 - 2.0 mg/dL; <0.8 - 0.6 mmol/L	<2.0 - 1.0 mg/dL; <0.6 - 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL; <0.3 mmol/L; life threatening consequences

Source：Inotuzumab Ozogamicin Pediatric R/R ALL in Japan Integrated Analysis Plan for Safety/RMP Table 10

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M2.7.2.7　参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

なし

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験（M5.3.5.2.1，評価資料） 3
2. ITCC-059（WI203581）試験（M5.3.5.2.2，評価資料） 27

LIST OF TABLES

Table 1-1. ロット番号および使用期限 6
Table 1-2. イノツズマブ　オゾガマイシンの用量（用量レベル 1） 7
Table 1-3. 解析対象集団の内訳（登録例） 12
Table 1-4. 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） 12
Table 1-5. 治療の遵守状況（安全性解析対象集団） 15
Table 1-6. CR+CRi 率（Per Protocol 集団） 18
Table 1-7. サイクル別の CR+CRi 率（Per Protocol 集団） 18
Table 1-8. 最良効果の集計（Per Protocol 集団） 18
Table 1-9. サイクル別の効果判定に関する集計（Per Protocol 集団） 19
Table 1-10. MRD 陰性率（Per Protocol 集団） 19
Table 1-11. サイクル別の MRD 陰性率（Per Protocol 集団） 19
Table 1-12. 全生存期間（Per Protocol 集団） 20
Table 1-13. HSCT 施行治験参加者での全生存期間（Per Protocol 集団，Subgroup: HSCT） 21
Table 1-14. 非再発死亡（Per Protocol 集団） 22
Table 1-15. 有害事象の要約（安全性解析対象集団） 23
Table 1-16. DLT の発現割合（DLT 評価対象集団） 23
Table 1-17. CTCAE ターム別の有害事象（安全性解析対象集団） 24
Table 1-18. CTCAE ターム別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団） 25
Table 1-19. VOD（安全性解析対象集団） 26
Table 1-20. 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団） 27
Table 2-1. 目的および評価項目 28
Table 2-2. 投与した被験薬 32
Table 2-3. InO Dose-Levels 34
Table 2-4. Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 40

Table 2-5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 42

Table 2-6. Best Overall Response and Response at the end of Cycle 1 - Phase 2, Response Evaluable Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581)) 45

1. INO-Ped-ALL-1（WI235086）試験（M5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：日本における再発または難治性の CD22 陽性小児急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの第 1 相試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：日本（5 施設）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 10 月 18 日～2020 年 9 月 18 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的

日本における小児の再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic lymphoma：ALL）患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した際の安全性および忍容性を検討し，臨床推奨用量を決定する。

副次目的

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した際の薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルを評価する。

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した際の全般的な安全性プロファイルを評価する。

小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した際の有効性を検討する。

1.1.2. 治験デザイン[i]

本治験は，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，イノツズマブ　オゾガマイシン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 相試験として実施した。標準的な 3＋3 デザインを用いて，各用量レベルに 3～6 例の小児 ALL 患者を組み入れ，イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性と忍容性を評価する計画であった。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（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。

[i] 総括報告書本文 9.1 項より補足

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

1.1.3.1. 選択基準

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

1. 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

2. Ph+ ALL 患者の場合は，第 2 世代もしくは第 3 世代のチロシンキナーゼ阻害薬および標準的な多剤による寛解導入化学療法による前治療を少なくとも 1 回受け，効果が認められていないこと

3. 初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた患者のうち，初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者

4. 同意取得時 1 歳以上 17 歳以下（18 歳未満）の患者

5. 17 歳以上で Karnofsky performance status が 60%～100%の患者，あるいは 16 歳以下で Lansky performance status が 60%～100%の患者

6. 十分な肝機能を有する患者。血清総ビリルビン値が基準値の上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者（ジルベール症候群の場合，総ビリルビン値は問わない），かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が ULN の 2.5 倍以下。肝機能異常が腫瘍に起因する場合は，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以下かつ AST および ALT が ULN の 2.5 倍以下

7. 血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍以下または治験実施医療機関の標準的な算出法によりクレアチニンクリアランス値の推定値が 40 mL/min 以上

8. 妊婦，授乳婦，妊娠が可能な女性および生殖能力を有する男性で治験薬投与期間中および治験薬の最終投与から少なくとも 90 日間は，効果の高い避妊法を使用することに同意した患者

9. 本治験で予定されている来院，治療計画，臨床検査，およびその他の治験手順の開始前に，本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，親権者等，適切な代諾者による署名および日付が記入されていること

10. 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，検査およびその他の治験手順に従うことが可能な患者

11. アジア人の患者

1.1.3.2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当した患者は，本治験に組み入れないこととした。

1. 髄外単独再発（精巣，中枢神経系）の患者。

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

3. 中枢神経白血病を合併している患者。脳脊髄液中のリンパ芽球の明確な形態学的所見がある患者，または登録時活動性の疾患に対する中枢神経系の局所治療を行っている患者，または登録時症候性の中枢神経白血病（脳神経麻痺，その他の著明な神経障害）を合併している患者と定義した。予防目的の髄腔内投与を受けている患者は除外基準に抵触しない

4. 以下の場合を除き，登録時に化学療法を受けている患者

   末梢血中の芽球数低減または緩和治療：副腎皮質ステロイド，ヒドロキシカルバミド，ビンクリスチン

5. 登録前 4 週間以内にモノクローナル抗体を投与した患者

6. 登録時リツキシマブの投与を受けている患者

7. 登録前 4 ヵ月以内に同種造血幹細胞移植，または他の抗 CD22 抗体による治療を受けた患者

8. 登録時移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）に対する免疫抑制剤の治療を受けている患者。登録時に Grade 2 以上の急性 GVHD，または広汎かつ慢性的な GVHD を有する患者

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

10. B 型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen：HbsAg）または抗 C 型肝炎抗体（hepatitis C virus antibody：HCV 抗体）が陽性の活動性あるいは慢性の B 型肝炎または C 型肝炎に感染している患者。または HIV の血清反応陽性の患者

11. 登録前 4 週間以内に大手術を施行した患者

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

13. 活動性の重複癌を有する患者。ただし，放射線療法または手術により完治したメラノーマ以外の皮膚癌，算出子宮頸部高度扁平上皮内病変（CIN2，CIN3），限局した前立腺癌を除く。悪性腫瘍の既往がある患者は，無病期間が 2 年以上の場合は登録可能である

14. 心機能が左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）で 45%未満，または Ross 心機能分類においてクラス 3 以上の患者

15. 心疾患を合併している患者（病歴と身体検査から Ross 心機能分類においてクラス 3 以上）

16. 登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞が認められた患者

17. 慢性肝疾患（肝硬変等）の既往のある患者

18. 静脈閉塞性肝疾患（veno-occlusive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の既往のある患者

19. 登録前 6 週間以内に生ワクチンを接種した患者

20. 活動性の重篤な感染症の所見（敗血症，菌血症，真菌血症を含む）を有する患者

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

22. 他の治験に参加している患者

23. 治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

24. イノツズマブ　オゾガマイシンの投与歴のある患者

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号および使用期限を Table 1-1 に示した。

Table 1-1.　ロット番号および使用期限

治験薬 PF-05208773	製造番号	使用期限
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
ベスポンサ点滴静注用 1mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source：総括報告書本文 9.4.2 表

1.1.4.2. 用法および用量[ii]

用量：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 は成人承認用量の 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，イノツズマブ　オゾガマイシンを 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，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。

本治験ではまず用量レベル 1 から検討した。用量レベル 1 の第 1 サイクルの評価期間において，用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の発現が 3 例中 1 例以下の場合，さらに 3 例を追加し合計 6 例で安全性評価を行うこととした。用量レベル 1 の最初の 3 例中 2 例以上に，あ

[ii] 総括報告書本文 9.1 項より補足

るいは 6 例中 3 例以上に DLT が発現した場合，用量レベル–1 を検討することとした。用量レベル–1 に 3 例を組み入れ，DLT の発現が 3 例中 1 例以下の場合，さらに 3 例を追加し合計 6 例で安全性評価を行うこととした。用量レベル–1 の最初の 3 例中 2 例以上に，あるいは 6 例中 3 例以上に DLT が発現した場合，用量レベル–2 を他の用量と同様に検討した。1.8 mg/m^2 は成人 ALL 患者で承認された用量であり，成人患者においても 1.8 mg/m^2 を超える用量を検討した試験はないため，本治験では用量レベル–2 未満，用量レベル 1 を超える用量は検討しないこととした。本治験で定める候補臨床推奨用量は，本治験で評価する用量のうち，第 1 サイクルで認められた DLT の発現が 6 例中 2 例以下の最高用量とした。

投与方法：イノツズマブ　オゾガマイシンの用量（用量レベル 1）を Table 1-2 に示した。初回投与量は第 1 サイクル Day 1 の投与前 3 日以内に測定した身長と体重を用いて計算した。各サイクルの Day 1 の投与前 3 日以内に身長，体重を測定し，治験薬調製に必要なイノツズマブ　オゾガマイシンの量を再算出した。イノツズマブ　オゾガマイシンは 1 時間±15 分かけて点滴静注にて投与した。

Table 1-2.　イノツズマブ　オゾガマイシンの用量（用量レベル 1）

第 1 サイクル，Day 1	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
第 1 サイクル，Day 8	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
第 1 サイクル，Day 15	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
第 1 サイクル，Day 22	第 2 サイクルを開始[*1]
第 2 サイクル以降，Day 1	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.8 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注：CR もしくは CRi を達成した場合は 0.5 mg/m^2 に減量して投与
第 2 サイクル以降，Day 8	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
第 2 サイクル以降，Day 15	イノツズマブ　オゾガマイシン 0.5 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて点滴静注
第 2 サイクル以降，Day 29	第 3 サイクル以降を開始[*2]

Source：総括報告書本文 9.4.1.2 表
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，HSCT：造血幹細胞移植，VOD/SOS：静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群
[*1] 第 1 サイクルは 21 日間（Day21）とした。なお，第 1 サイクルの期間は治験参加者が CR もしくは CRi を達成および/もしくは毒性の回復を待つために 28 日間（Day28）まで延長できることとした。第 2 サイクル以降は 28 日間/サイクルとした。なお，第 2 サイクル以降の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（Day56）まで延長できることとした。
[*2] 同種幹細胞移植の施行を予定している場合，投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので，本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き，第 3 サイクル終了までに投与を中止すること。HSCT の施行を予定していない場合，第 6 サイクルまで投与を繰り返すことができることとした。

1.1.4.3. 投与期間

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，造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant：HSCT）の施行を予定していない場合は第 6 サイクルまで投与を繰り返すことができることとした。

ただし，第 3 サイクル終了までに CR/CRi［完全寛解（complete remission：CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（complete remission with incomplete hematologic recovery：CRi）］を達成していない場合，もしくは治療上やむを得ないと判断できる場合を除き，第 3 サイクルで投与を中止することとした。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 主要評価項目

主要評価項目は，イノツズマブ　オゾガマイシン投与第 1 サイクルにおける DLT の発現割合とした。

1.1.5.2. 副次評価項目

副次評価項目は，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK パラメータ，安全性プロファイル（VOD/SOS を含む），完全寛解率（CR+CRi），完全寛解を達成した患者における微小残存病変（minimal residual disease：MRD），全生存期間（overall survival：OS）とした。

1.1.5.3. 有害事象の収集期間[iii]

有害事象および重篤な有害事象の報告期間は治験薬投与開始から治験薬最終投与後 9 週までとした。転院した場合は，その時点で有害事象の追跡を完了することとした。また，治験薬投与終了後，治験薬最終投与 9 週より前に抗腫瘍薬剤等による原疾患に対する次治療や HSCT 前処置が開始された場合は，次治療開始前までの有害事象および治験薬最終投与 9 週までの重篤な有害事象のみ報告対象とした。ただし，治験薬最終投与後 16 週までに HSCT を施行した治験参加者については，HSCT 施行後 16 週まで，転院の有無にかかわらずすべての VOD/SOS を重篤な有害事象として症例報告書に記録することとした。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠[iv]

本治験では 3 用量を標準的な 3+3 のシェーマにて評価する計画であった。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）。

症例数の設定根拠は，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号）」を参考に設定した。

[iii] 総括報告書 16.1.1 治験実施計画書 9.1 項より引用

[iv] 総括報告書本文 9.7.1 項より引用

1.1.6.2. 解析対象集団[v]

- 安全性解析対象集団
  安全性解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された治験参加者の集団とした。この集団は治験薬を 1 回も投与していない治験参加者のみ除外した。

- DLT 評価対象集団
  DLT 評価対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与された治験参加者で，M5.3.5.2.1 総括報告書 16.1.1 治験実施計画書「4.2 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。

- PK 解析対象集団
  PK 解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の測定値が得られた治験参加者の集団とした。

- 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

- 免疫原性解析対象集団
  免疫原性解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の測定値が得られた治験参加者の集団とした。

1.1.6.3. 統計解析

1.1.6.3.1. 有効性[vi]

<u>完全寛解率（CR+CRi 率）の解析：</u>

CR+CRi 率の解析は Per Protocol 集団を対象とした。最良効果で CR と CRi を達成した治験参加者数を合算したものを Per Protocol 集団の治験参加者数で除したものを血液学的完全寛解率とした。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，および好中球絶対数（absolute neutrophil count：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。

[v] 総括報告書本文 9.7.2 項より引用

[vi] 総括報告書本文 9.7.4 項より引用

最良効果判定として CR+CRi 率，CR 率および CRi 率の点推定値ならびにその 95%信頼区間（confident interval：CI）を算出した。さらに，治験薬投与開始日から CR/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/CRi 達成例において，治験薬投与開始日から CR/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。サイクルごとに各判定（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）の例数および割合を算出した。

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：

Per Protocol 集団を対象とし，最良効果で CR/CRi を達成した治験参加者における MRD 陰性率を算出した。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 陰性率の点推定値およびその 95% CI を算出した。

全生存期間（OS）：

OS の解析は Per Protocol 集団を対象とした。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。OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。最後の調査で生存が確認された治験参加者はの OS は，生存が確認された最終日で打ち切りとした。さらに，180 日時点の生存率を推定した。

非再発死亡：

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，生存が確認された最終日で打ち切りとした。累積発生率を Gray 検定により推定し，作図した。180 日時点の累積発生率およびその 95% CI の推定も同様の方法で行った。

1.1.6.3.2. 安全性

主たる解析：[vii]

本治験では，DLT 評価対象集団における主要評価項目の解析を，主たる解析とした。主たる解析では，主要評価項目とする DLT の発現割合およびその 95% CI を求め，得られたすべての安全性データ，有効性データ，PK プロファイルの検討により，小児の再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンンの臨床推奨用量を決定した。

安全性解析：[viii]

安全性解析は，安全性解析対象集団に対して実施した。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否定できない有害事象と因果関係を問わない有害事象を集計した。また，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute：NCI，Common

[vii] 総括報告書本文 9.7.3 項より引用

[viii] 総括報告書本文 9.7.4.2 項より引用

Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.03 版に従い Grade 1～5 に分類される有害事象の発現頻度を示した。HSCT を施行した治験参加者については，HSCT 後 16 週までの VOD/SOS の発現頻度を示すこととした。Grade 4 の非血液毒性発現割合，治験薬との因果関係を否定できない Grade 5 の有害事象の割合を算出した。

有害事象および治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）のデータ固定時点にて最新のバージョン（23.1）を用いて読み替え，器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で集計した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連なし」以外と判断された事象と定義した。同一症例で同一事象が複数回発現し，程度が異なる場合には，最も重い程度で 1 例として頻度を示した。

臨床検査値は，AST が ULN の 3 倍以上，ALT が ULN の 3 倍以上，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上および Hy's law（AST または ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）について，発現例数および発現頻度を示した。バイタルサインについて，時点ごとに要約統計量を算出した。ECG の各項目について，時点ごとに要約統計量を算出した。

1.1.6.3.3. PK

PK の解析は，PK 解析対象集団に対して実施した。イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合カリケアマイシンの血清中濃度を，それぞれ一覧表で示し，用量レベル（該当する場合）および PK 評価用検体の規定採取時点ごとに要約した。

1.2. 試験結果[ix]

1.2.1. 治験参加者の内訳および特性

1.2.1.1. 治験参加者の内訳

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。

解析対象集団の内訳を Table 1-3 に示した。
本治験では 7 例を登録し，そのうち，安全性解析対象集団（最大の解析対象集団と同一），Per Protocol 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はすべて 6 例（85.7%）であった。登録例 7 例のうち，不適格例が 1 例，完了例が 5 例，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，有効性が欠如した（効果不十分）/LACK OF EFFICACY)であった。安全性解析対象集団において，HSCT 施行に移行した治験参加者は 3 例（50.0%）であった。

[ix] 総括報告書本文 10 項，11 項，12 項より引用

Table 1-3.　解析対象集団の内訳（登録例）

Analysis Set	Level 1 N(%)
Registration Set	7
Safety Analysis Set	6 (85.7)
Without Safety Analysis Set	1 (14.3)
FAS	6 (85.7)
Without FAS	1 (14.3)
PPS	6 (85.7)
Without PPS	1 (14.3)
DLT Analysis Set	6 (85.7)
Without DLT Analysis Set	1 (14.3)
PK Analysis Set	6 (85.7)
Without PK Analysis Set	1 (14.3)
ADA Analysis Set	6 (85.7)
Without ADA Analysis Set	1 (14.3)

Source：総括報告書本文 表 11-1
ADA：抗薬物抗体，DLT：用量制限毒性，FAS：最大の解析集団，PK：薬物動態，PPS：Per Protocol 集団

1.2.1.2. 人口統計学的および他の基準の特性

Per Protocol 集団，安全性解析対象集団，DLT 評価対象集団，PK 解析対象集団における，人口統計学的および他の基準値の特性を Table 1-4 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。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。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 1-4.　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）

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	

Table 1-4.　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）

Categoly		N	(%)
	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	
Medical History	Benign neoplasm	1	16.7
	Drug-induced liver injury	1	16.7
	Infection	1	16.7
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	16.7
	Sepsis	1	16.7
	Systemic mycosis	2	33.3
Complications	Alanine aminotransferase increased	2	33.3
	Alopecia	1	16.7
	Anaemia	4	66.7
	Aspartate aminotransferase increased	1	16.7
	Cataract	1	16.7
	Constipation	5	83.3
	Decreased appetite	2	33.3
	Dermatitis diaper	1	16.7
	Diabetes mellitus	1	16.7
	Dry skin	1	16.7
	Erythema multiforme	1	16.7
	Febrile neutropenia	2	33.3
	Gamma-glutamyltransferase increased	1	16.7
	Gastrointestinal disorder	1	16.7
	Generalised oedema	1	16.7
	Gingivitis	1	16.7
	Haematoma	1	16.7
	Haemorrhoids	1	16.7

Table 1-4.　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）

Categoly		N	(%)
	Hepatic function abnormal	1	16.7
	Hypercholesterolaemia	1	16.7
	Hyperferritinaemia	2	33.3
	Hyperglycaemia	1	16.7
	Hypogammaglobulinaemia	1	16.7
	Hypokalaemia	1	16.7
	Interstitial lung disease	1	16.7
	Lymphocyte count decreased	1	16.7
	Malaise	1	16.7
	Nausea	1	16.7
	Neutropenia	1	16.7
	Neutrophil count decreased	1	16.7
	Oedema peripheral	1	16.7
	Oliguria	1	16.7
	Pain in extremity	1	16.7
	Periodontal disease	1	16.7
	Petechiae	1	16.7
	Platelet count decreased	3	50.0
	Protein urine	1	16.7
	Sinusitis	1	16.7
	Tumour associated fever	1	16.7
	Tumour pain	1	16.7
	Ventricular arrhythmia	1	16.7
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
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	

Table 1-4.　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）

Categoly		N	(%)
	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：総括報告書本文 表 11-2
B-ALL：B 細胞リンパ芽球性白血病，BSA：体表面積，BMI：body mass index，CD22：cluster of differentiation 22，ETV6-RUNX1：B-lymphoblastic leukemia with t(12;21)(p13.2;q22.1)，KMT2A：B-lymphoblastic leukemia with t(v;11q23.3)，HSCT：造血幹細胞移植，LBL：リンパ芽球性リンパ腫，LVEF：左室駆出率，N：治験参加者数，NOS：B-lymphoblastic leukemia，SD：標準偏差，WBC：白血球

1.2.1.3. 治療の遵守状況

安全性解析対象集団における，治療の遵守状況を Table 1-5 に示した。
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，202.5 日であった。サイクル数の中央値は，2.5 であった。総投与量および相対用量強度（Relative Dose Intensity：RDI）の中央値は，それぞれ 3.55 mg/m^2，100.000%であった。第 1 サイクル時の中断はなかった。

Table 1-5.　治療の遵守状況（安全性解析対象集団）

Dose Level		Level 1
Duration of Treatment (Days)	N	6
	Mean±SD	68.8±47.09

Table 1-5.　治療の遵守状況（安全性解析対象集団）

Dose Level		Level 1
	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
	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

Table 1-5.　治療の遵守状況（安全性解析対象集団）

Dose Level	Level 1
Mean±SD	100.000±-
Median	100.000
Min～Max	100.00～100.00

Source：総括報告書本文 表 11-3
N：治験参加者数，RDI：相対用量強度，SD：標準偏差

1.2.2. PK，薬力学またはその他の評価項目の結果

イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に関する解析は，PK 解析対象集団（6 例）を対象とした。PK 解析対象集団において，第 2 サイクル以降に 1.5 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンを受けた治験参加者の第 3 サイクル（n=2，11.2 ng/mL および 64.4 ng/mL）および第 4 サイクル（n=1，54.4 ng/mL）の評価可能な血清中トラフ濃度データは非常に限られているが，第 3 サイクルから第 4 サイクルの期間における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，再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者に用量レベル 1 でイノツズマブ　オゾガマイシンを複数サイクル投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中曝露量は第 4 サイクルまでに定常状態に達していた可能性が示唆された。血清中非結合カリケアマイシンの濃度は，すべての治験参加者のすべての検体採取時点において定量下限未満であった。イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA が陽性の患者は認められなかったことから，ADA を産生する免疫原性リスクは低いと考えられた。

特筆すべき点として，第 1 サイクルで完全寛解が得られなかったために第 2 サイクル以降も 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンを受けた治験参加者のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中トラフ濃度は，全体集団の平均値と比べて相対的に低い傾向が認められた。さらに，本治験参加者は第 2 サイクルで 1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンを受けたにもかかわらず，第 3 サイクル第 1 日のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中トラフ濃度は，1.8 mg/m^2/cycle 分割投与レジメンを受けていない治験参加者（11.2 ng/mL および 64.4 ng/mL）に比べて依然低い値（5.77 ng/mL）であった。

1.2.3. 有効性の結果

CR+CRi，完全寛解を達成した患者における MRD，OS の解析は，Per Protocol 集団（6 例）を対象とした。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。CR または CRi 以外の効果判定であった症例の最良効果は Resistant disease であった。CR または CRi までの時間の平均値（標準偏差）は，28.5 日（10.47 日），中央値は 21.0 日であった。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。180 日時点での生存率は，83.3%（95% CI：27.3%, 97.5%）であった。

1.2.3.1. 完全寛解率（CR+CRi 率）

Per Protocol 集団における，全治療期間およびサイクル別の CR+CRi 率に関する解析結果を，それぞれ Table 1-6，Table 1-7 に示した。Per Protocol 集団 6 例のうち，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。

Table 1-6.　CR+CRi 率（Per Protocol 集団）

CR+CRi

Dose Level				95% confidence interval	
	N	CR+CRi	%	Lower	Upper
Level 1	6	5	83.33	35.88	99.58

CR

Dose Level				95% confidence interval	
	N	CR	%	Lower	Upper
Level 1	6	4	66.67	22.28	95.67

CRi

Dose Level				95% confidence interval	
	N	CRi	%	Lower	Upper
Level 1	6	1	16.67	0.42	64.12

Source：総括報告書本文 表 11-5
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，N：治験参加者数

Table 1-7.　サイクル別の CR+CRi 率（Per Protocol 集団）

CR+CRi Achievement

Dose Level	Cycle			
		N	CR+CRi	%
Level 1	1	6	5	83.33
Level 1	2	5	3	60.00
Level 1	3	3	2	66.67
Level 1	4	1	1	100.00

Source：総括報告書本文 表 11-6
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，N：治験参加者数

Per Protocol 集団における，最良効果の集計結果およびサイクル別の効果判定に関する集計結果を，それぞれ Table 1-8，Table 1-9 に示した。CR または CRi 以外の効果判定であった症例の最良効果は 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。

Table 1-8.　最良効果の集計（Per Protocol 集団）

Dose Level	N	Best Response						
		CR	CRi	Partial response	Resistant disease	Progressive disease	Death during aplasia	Indeterminate
1	6	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：総括報告書本文 表 11-7
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，N：治験参加者数

Table 1-9.　サイクル別の効果判定に関する集計（Per Protocol 集団）

Dose Level	Cycle	N	Response						
			CR	CRi	Partial response	Resistant disease	Progressive disease	Death during aplasia	Indeterminate
1	1	6	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	2	5	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
1	3	3	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	4	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：総括報告書本文 表 11-8
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，N：治験参加者数

1.2.3.2. 完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）

Per Protocol 集団において CR または CRi を達成した治験参加者における，全治療期間およびサイクル別の MRD 陰性率に関する解析結果を，それぞれ Table 1-10，Table 1-11 に示した。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 サイクル終了時点の 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。

Table 1-10.　MRD 陰性率（Per Protocol 集団）

MRD

Dose Level	N	MRD Negative	%	95% confidence interval	
				Lower	Upper
Level 1	5	3	60.00	14.66	94.73

Source：総括報告書本文 表 11-10
MRD：微小残存病変，N：治験参加者数

Table 1-11.　サイクル別の MRD 陰性率（Per Protocol 集団）

MRD Achievement

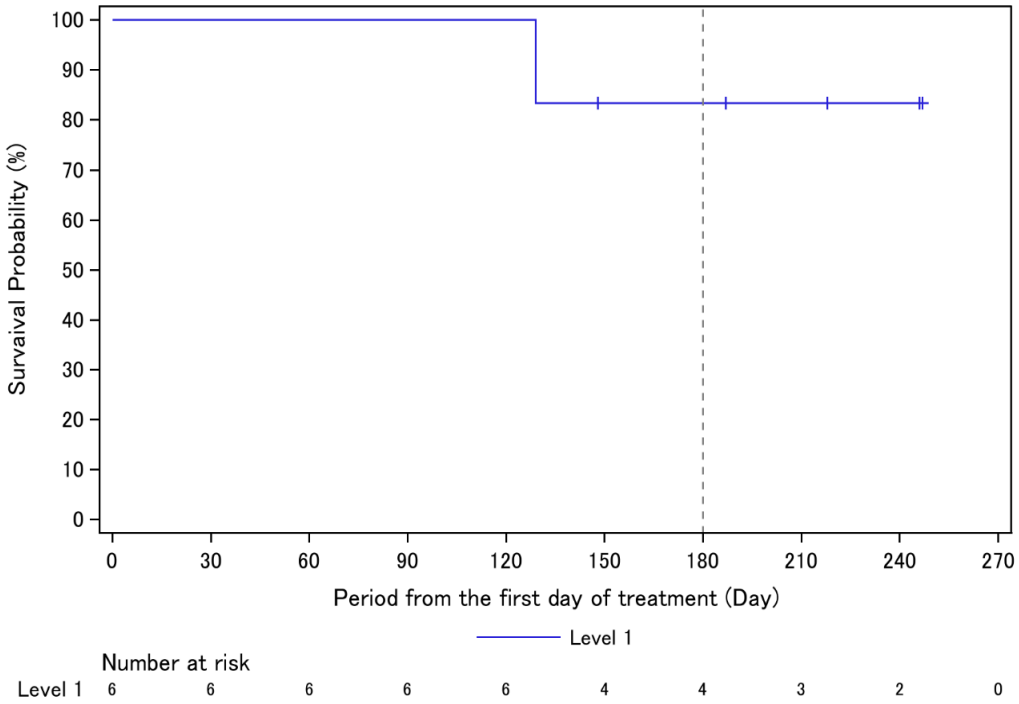
Dose Level	Cycle	N	MRD Negative	%
Level 1	1	4	0	0.00
Level 1	2	3	2	66.67
Level 1	3	2	2	100.00
Level 1	4	1	1	100.00

Source：総括報告書本文 表 11-11
MRD：微小残存病変，N：治験参加者数

1.2.3.3. 全生存期間（OS）

Per Protocol 集団（6 例）および HSCT 施行治験参加者（3 例）における OS に関する解析結果を，それぞれ Table 1-12，Table 1-13 に示した。Per Protocol 集団および HSCT 施行治験参加者における 180 日時点での生存率は，それぞれ 83.3%（95% CI：27.3%, 97.5%），100.0%（95% CI：100.0%, 100.0%）であった。Per Protocol 集団および HSCT 施行治験参加者における死亡例がそれぞれ 1 例および 0 例のため，いずれも死亡までの時間の 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。

Table 1-12. 全生存期間（Per Protocol 集団）



Period to Death (Days)		
Percentile	Estimated	95% confidence interval*1
75%	-	-～-
50%	-	-～-
25%	-	-～-

N	Overall	
	Event	Censor
6	1	5

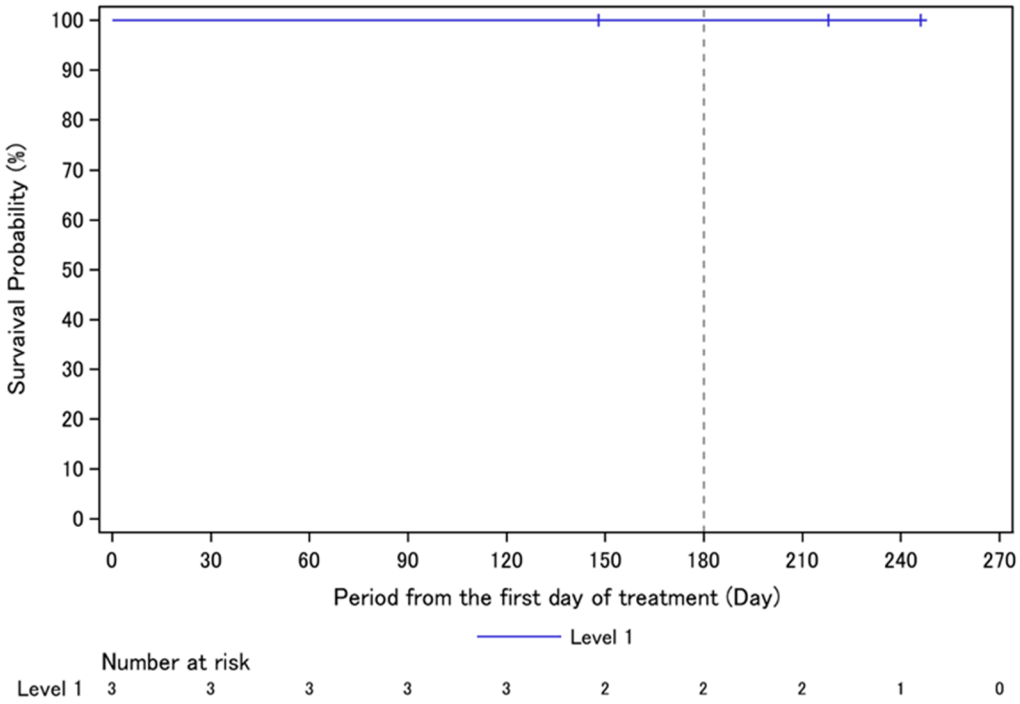
Survaival Probability (%)		
Day	Estimated	95% confidence interval*2
180	83.3	27.3～97.5

*1 Brookmeyer and Crowley method

*2 Greenwood's formula with complementary log-log transformation

Source：総括報告書本文 表 11-12
N：治験参加者数

Table 1-13. HSCT 施行治験参加者での全生存期間（Per Protocol 集団，Subgroup: HSCT）



Period to Death (Days)		
Percentile	Estimated	95% confidence interval*1
75%	-	-～-
50%	-	-～-
25%	-	-～-

N	Overall	
	Event	Censor
3	0	3

Survaival Probability (%)		
Day	Estimated	95% confidence interval*2
180	100.0	100.0～100.0

*1 Brookmeyer and Crowley method

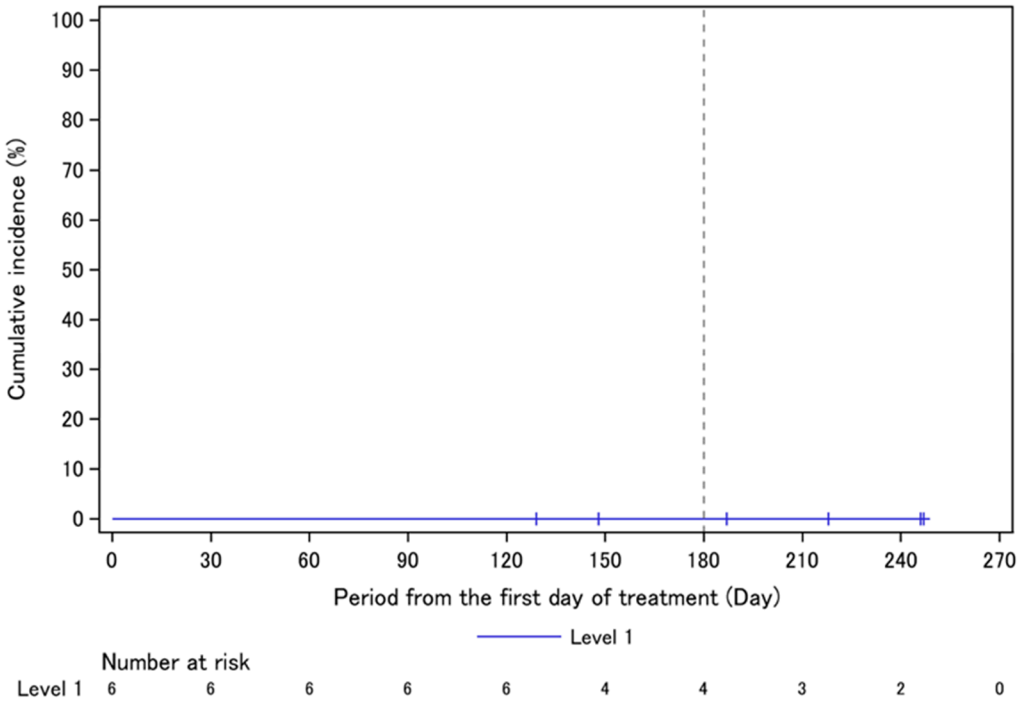
*2 Greenwood's formula with complementary log-log transformation

Source：総括報告書本文 表 11-13
N：治験参加者数

1.2.3.4. 非再発死亡

Per Protocol 集団（6 例）における非再発死亡までの期間に関する解析結果を Table 1-14 に示した。試験期間を通して非再発死亡イベントは観測されず，180 日時点での累積非再発死亡イベント発現頻度は 0.0%（95% CI：推定不能）であった。

Table 1-14. 非再発死亡（Per Protocol 集団）



Cumulative incidence rate (%)			N	Overall		
Day	Estimated	95% confidence interval*1		Event	Censor	Competing Risk
180	0.0	-〜-	6	0	5	1

*1 Counting process method with complementary log-log transformation

Source：総括報告書本文 表 11-14
N：治験参加者数

1.2.4. 安全性の結果

安全性解析対象集団における，有害事象の要約を Table 1-15 に示した。有害事象の発現件数および例数は，それぞれ 84 件，6 例（100.0%）であった。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 3-4，Grade 3-5，Grade 5 の有害事象の発現例数は，それぞれ 4 例（66.7%），5 例（83.3%），1 例（16.7%）であった。有害事象により中止に至った例数，減量に至った例数，延期に至った例数は，それぞれ 1 例（16.7%），0 例（0.0%），3 例（50.0%）であった。

Grade 5 の有害事象は，急性リンパ性白血病が 1 例（16.7%）であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象は，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，腫瘍疼痛が各 1 例（16.7%）であった。

Grade 5，Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象はなかった。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，血小板数減少が各 1 例（16.7%）であった。

Table 1-15. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

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

Source：総括報告書本文 表 12-2
N：治験参加者数

1.2.4.1. DLT

本治験の主要評価項目である，DLT 評価対象集団におけるイノツズマブ　オゾガマイシン投与第 1 サイクルにおける DLT の発現割合を，Table 1-16 に示した。用量レベル 1（開始用量）において，DLT の発現はなく，DLT 発現割合は 0.00%（95% CI：0.00%, 45.93%）であった。用量レベル 1 で 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。

Table 1-16. DLT の発現割合（DLT 評価対象集団）

Dose Level				95% confidence interval	
	N	DLT	%	Lower	Upper
Level 1	6	0	0.00	0.00	45.93

Source：総括報告書本文 表 12-1
DLT：用量制限毒性，N：治験参加者数

1.2.4.2. 有害事象

安全性解析対象集団における，CTCAE ターム別の有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現例数を，それぞれ Table 1-17，Table 1-18 に示した。

有害事象は，6 例中 6 例に認められた。2 例（33.3%）以上に認められた有害事象の内訳は，ALT 増加，AST 増加が各 4 例（66.7%），嘔吐，皮膚感染が各 3 例（50.0%），口内炎，発熱，低カリウム血症，頭痛，血腫が各 2 例（33.3%）であった。

治験薬と関連がある有害事象は，6 例中 6 例に認められた。2 例（33.3%）以上に認められた副作用の内訳は，ALT 増加，AST 増加が各 4 例（66.7%），口内炎，嘔吐，皮膚感染が各 2 例（33.3%）であった。

Table 1-17. CTCAE ターム別の有害事象（安全性解析対象集団）

Dose Level **Term of AE (CTCAE)**	**Level 1** **N (%)**
Safety Analysis Set	6
Blood and lymphatic system disorders	3 (50.0)
Anaemia	1 (16.7)
Disseminated intravascular coagulation	1 (16.7)
Febrile neutropenia	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	4 (66.7)
Abdominal pain	1 (16.7)
Diarrhoea	1 (16.7)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (16.7)
Gingival bleeding	1 (16.7)
Nausea	1 (16.7)
Stomatitis	2 (33.3)
Vomiting	3 (50.0)
General disorders and administration site conditions	2 (33.3)
Pyrexia	2 (33.3)
Hepatobiliary disorders	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	1 (16.7)
Infections and infestations	4 (66.7)
Nasopharyngitis	1 (16.7)
Skin infection	3 (50.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (33.3)
Femur fracture	1 (16.7)
Infusion related reaction	1 (16.7)
Investigations	4 (66.7)
Alanine amino transferase increased	4 (66.7)
Aspartate amino transferase increased	4 (66.7)
Aspergillus test positive	1 (16.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	1 (16.7)
Eosinophil count increased	1 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (16.7)
Platelet count decreased	1 (16.7)
Metabolism and nutrition disorders	3 (50.0)
Decreased appetite	1 (16.7)
Dehydration	1 (16.7)
Hypokalaemia	2 (33.3)
Hyponatraemia	1 (16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7)
Back pain	1 (16.7)
Musculoskeletal disorder	1 (16.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (33.3)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (16.7)
Tumour pain	1 (16.7)
Nervous system disorders	2 (33.3)
Depressed level of consciousness	1 (16.7)
Headache	2 (33.3)
Nervous system disorder	1 (16.7)

Table 1-17. CTCAE ターム別の有害事象（安全性解析対象集団）

Dose Level Term of AE (CTCAE)	Level 1 N (%)
Seizure	1 (16.7)
Renal and urinary disorders	1 (16.7)
Haematuria	1 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7)
Epistaxis	1 (16.7)
Hiccups	1 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (50.0)
Alopecia	1 (16.7)
Eczema asteatotic	1 (16.7)
Rash maculo-papular	1 (16.7)
Skin exfoliation	1 (16.7)
Vascular disorders	2 (33.3)
Haematoma	2 (33.3)

Source：総括報告書本文 表 12-3
CTCAE：有害事象共通用語規準，N：治験参加者数

Table 1-18. CTCAE ターム別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

Dose Level Term of AE (CTCAE)	Level 1 N (%)
Safety Analysis Set	6
Blood and lymphatic system disorders	2 (33.3)
Anaemia	1 (16.7)
Disseminated intravascular coagulation	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	4 (66.7)
Abdominal pain	1 (16.7)
Nausea	1 (16.7)
Stomatitis	2 (33.3)
Vomiting	2 (33.3)
General disorders and administration site conditions	1 (16.7)
Pyrexia	1 (16.7)
Hepatobiliary disorders	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	1 (16.7)
Infections and infestations	2 (33.3)
Skin infection	2 (33.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16.7)
Infusion related reaction	1 (16.7)
Investigations	4 (66.7)
Alanine amino transferase increased	4 (66.7)
Aspartate amino transferase increased	4 (66.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (16.7)
Blood bilirubin increased	1 (16.7)
Eosinophil count increased	1 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (16.7)
Platelet count decreased	1 (16.7)
Metabolism and nutrition disorders	1 (16.7)
Decreased appetite	1 (16.7)
Renal and urinary disorders	1 (16.7)
Haematuria	1 (16.7)

Table 1-18. CTCAE ターム別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

Dose Level Term of AE (CTCAE)	Level 1 N (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (33.3)
Alopecia	1 (16.7)
Eczema asteatotic	1 (16.7)
Skin exfoliation	1 (16.7)

Source：総括報告書本文 表 12-4
CTCAE：有害事象共通用語規準，N：治験参加者数

1.2.4.3. 死亡

死亡に至った有害事象は，1 例（16.7%）に認められた。内訳は，急性リンパ性白血病であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本事象の詳細は M5.3.5.2.1 総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

1.2.4.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，3 例（50.0%）に認められた。内訳は，静脈閉塞性肝疾患，急性リンパ性白血病，発熱が各 1 例（16.7%）であった。静脈閉塞性肝疾患は，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された（転帰：回復）。急性リンパ性白血病，発熱は，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（転帰：それぞれ死亡，回復）。これらの事象の詳細は M5.3.5.2.1 総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

1.2.4.5. その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団における VOD 発現状況を Table 1-19 に示した。
VOD は，1 例（16.7%）に認められた。内訳は，静脈閉塞性肝疾患が 1 例（16.7%）であった。

Table 1-19. VOD（安全性解析対象集団）

Dose Level Term of AE (CTCAE)	Level 1 N (%)
Safety Analysis Set	6
Hepatobiliary disorders	1 (16.7)
Venoocclusive liver disease	1 (16.7)

Source：総括報告書本文 表 12-9
CTCAE：有害事象共通用語規準，N：治験参加者数

安全性解析対象集団における，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 1-20 に示した。
投与中止に至った有害事象は，1 例（16.7%）に認められた。内訳は，急性リンパ性白血病が 1 例（16.7%）であった。急性リンパ性白血病は，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。減量に至った有害事象は認められなかった。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.1 総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述に示した。

Table 1-20. 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Dose Level Term of AE (CTCAE)	Level 1 N (%)
Safety Analysis Set	6
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (16.7)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (16.7)

Source：総括報告書本文 表 12-10
CTCAE：有害事象共通用語規準，N：治験参加者数

1.2.4.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値については，Hy's law の適用となる医学的に重要な事象として，AST が ULN の 3 倍以上および総ビリルビンが ULN の 2 倍以上が，それぞれ 1 例（16.7%）に認められた。バイタルサインについては，臨床上問題となる変動は認められなかった。12 誘導 ECG については，測定時点ごとの Bazett 法および Fridericia 法による補正 QT 間隔について，500 ms 超となった症例は認められなかったことから，臨床上の重大な問題はないと考えられた。

1.3. 結論

日本における再発または難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者において，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量レベル 1 の投与により，VOD/SOS および薬剤誘発性肝障害のリスクには注意が必要なものの，忍容性は良好であることが示唆された。このことから，日本人小児における臨床推奨用量が用量レベル 1 であると結論付けた。有効性については，高い 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。日本人を含む再発または難治性の CD22 陽性成人 ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンと治験担当医師が選択した標準化学療法を比較する第 3 相試験（B1931022 試験）では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の完全寛解率が 80.7%，完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率は 78.4%であった。このことから，小児の再発又は難治性の ALL に対して成人 ALL 患者で承認された用量のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を開始するレジメンにより，小児でも成人と同様の有効性が得られることが示唆された。ただし，本治験は用量レベル 1 で試験終了となった第 1 相治験であり，治験参加者数が 6 例と限られていることから，結論は限定的であった。

2. ITCC-059（WI203581）試験（M5.3.5.2.2，評価資料）

治験の標題：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　オゾガマイシン単剤投与または他の抗悪性腫瘍薬との併用による第 1/2 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：11 か国 22 施設

公表文献：

Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, et al. A phase 1 study of Inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). Blood. 2021;137 (12):1582-1590.

Brivio E, Chantrain CF, Gruber TA, et al. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. Br J Haematol. 2021;193(6):1172-1177.

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):1516-1524.

治験期間：2017 年 1 月 19 日～継続中（データカットオフ日：Stratum 1A 2022 年 9 月 30 日，第 2 相コホート 2022 年 10 月 7 日）

開発段階：第 1/2 相

本治験は，再発または難治性の分化抗原群 22（cluster of differentiation 22：CD22）陽性 B 細胞性急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia：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）のいずれかとしてイノツズマブ　オゾガマイシン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イノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相臨床推奨用量（recommended phase 2 dose：RP2D）の有効性，安全性および忍容性を推定することを目的として実施された。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。

2.1.1. 目的および評価項目

本試験の目的および評価項目を Table 2-1 に示す。

Table 2-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
主要目的			
Stratum 1A			
安全性	小児のCD22陽性R/R BCP-ALL患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与したときのMTDまたはRP2Dを決定する	第1サイクルにおけるDLT	最終データ
第2相コホート			
有効性	小児のCD22陽性R/R BCP-ALL患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与したときの有効性（CR+CRp+CRi，CR，CRp，CRi）を確立する	CR+CRp+CRi率（イノツズマブ　オゾガマイシンを投与したときの最良効果として，CR，CRpまたはCRiを達成した患者の割合と定義）	最終データ
副次目的			
Stratum 1Aおよび第2相コホート			
安全性	イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与したときの第1サイクルにおける安全性および忍容性，複	・投与第1サイクルおよびその後のサイクルにおける有害事象	データカットオフ時点の結果

Table 2-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
安全性	数サイクル投与時の累積毒性，ならびにその後allo-HSCTまたはCAR T細胞療法後の評価を行う	種類，発現頻度，重症度［CTCAE v4.03を用いてGrade分類］，タイミング，重篤度および治験治療との関連の評価 ・毒性による死亡（イノツズマブ　オゾガマイシン投与に起因する死亡）の発現 ・イノツズマブ　オゾガマイシンによる治療中または治療後のVOD/SOSの発現 ・臨床検査値異常 種類，発現頻度，重症度およびタイミングにより評価 ・非再発死亡の累積発生率 競合イベントを考慮し，治験薬投与開始からR/R白血病以外の原因による死亡までの期間の，非再発死亡の累積発生率と定義	
有効性	対象患者におけるCR+CRp+CRi率を評価する －第1サイクル終了後 －最良効果（Stratum 1Aのみ。第2相コホートではこれが主要目的である）	Stratum 1A：第1サイクル終了後ならびに複数サイクル投与時の最良効果としてのCR+CRp+CRi率 第2相コホート：第1サイクル終了後のCR+CRp+CRi率	データカットオフ時点の結果
	寛解例におけるMRDレベルを測定する（完全なMRD反応が得られた患者の割合を含む） －第1サイクル終了後 －最良効果	MRDレベル［第1サイクル終了後に，MRD陰性（MRDレベル1×10^{-4}未満を完全なMRD反応と定義）となった寛解例の割合を含む］および複数サイクルでの最良効果（MRD陰性）	
	寛解の持続性および長期追跡調査［イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に地固め療法としてHSCTまたはCAR T細胞療法を受けた患者数，非寛解または再発の累積発生率，非再発死亡の累積発生率，EFSおよびOSを含む］を示す	・DoR 治験薬投与開始後に寛解（CR，CRpまたはCRi）が達成されてから，再発または死亡が記録されるまでの期間と定義 ・治験薬投与後にHSCTを受けた患者およびCAR T細胞療法を受けた患者の数および割合 ・EFS 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 ・OS 治験薬投与開始から死亡までの期間と定義 ・非寛解または再発の累積発生率 治験薬投与開始から再発までの期間として計算した非寛解または再発の累積発生率と定義（非寛解例をDay 0のイベントとして含める）。非再発死亡は競合イベントとみなす	

Table 2-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
薬物動態	小児集団における非結合型カリケアマイシンおよびイノツズマブ オゾガマイシンの血清中PKパラメータを推定する	イノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合型カリケアマイシンの血清中PKパラメータ	データカットオフ時点の結果
薬力学	CD22密度，投与開始時のWBC数，CD22飽和動態，細胞遺伝学およびin vitroでのカリケアマイシンの抵抗性と，イノツズマブ オゾガマイシンへの臨床反応との関係を評価する	・CR+CRp+CRi率とCD22発現レベルおよびWBCとの関係 ・CR+CRp+CRi率とCD22飽和動態との関係 ・CR+CRp+CRi率とカリケアマイシン感受性との関係 ・クローン進化（CD22陰性）および効果減弱（loss of response）との関係[a]	カットオフ時点の結果 ただし，クローン進化（CD22陰性）および効果減弱との関係の解析は含まない
有効性	イノツズマブ　オゾガマイシン投与後の寛解例におけるB細胞形成不全および低γグロブリン血症の持続について評価する[b]	イノツズマブ　オゾガマイシン投与の4および10週ならびに3，6および12ヵ月後に，CD19陽性B細胞の十分な回復なし（当該年齢の正常下限未満），または免疫グロブリンの十分な回復なし（当該年齢の正常下限未満）で，イノツズマブ オゾガマイシンにより寛解が得られた患者の割合（CR+CRp+CRi率）（HSCT施行日以降のHSCT施行患者およびCAR T細胞療法を受けた患者を除く）[b]	CSRには含まれていない
免疫原性	ADAを発現した患者の数を評価する	ADAを発現した患者の割合	データカットオフ時点の結果

Source：総括報告書本文2項表
[a]：これらの評価項目は本項の結果には含まれていない。
[b]：これらの評価項目はPIPでは不要であり，本項の結果には含まれていない。
ADA：抗薬物抗体，ALL：急性リンパ性白血病，allo-HSCT：同種造血幹細胞移植，BCP：前駆B細胞性，CAR T：キメラ抗原受容体T細胞，CD22：分化抗原群22，CR：完全寛解，CRi：造血機能の回復が不十分な完全寛解，CRp：血小板の回復が不十分な完全寛解，CTCAE：有害事象共通用語規準，DLT：用量制限毒性，DoR：寛解持続期間，EFS：無イベント生存期間，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，MTD：最大耐量，OS：全生存期間，PK：薬物動態，RP2D：第2相臨床推奨用量，R/R：再発または難治性，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患，WBC：白血球

2.1.2. 治験デザイン[x]

本試験は，再発または難治性 CD22 陽性 ALL の小児患者を対象とした第 1/2 相，多施設共同，欧州，単群，多コホート，非盲検試験であった。Stratum 1A の目的は，本剤を単剤投与したときの推奨用量を検討することであった。第 2 相コホートでは，イノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与時の用量として選択した用量の有効性，安全性および忍容性をさらに評価し，この患

[x] 総括報告書本文 3.1 項より引用

者集団における薬物動態（Pharmacokinetics：PK）および薬力学（Pharmacodynamics：PD）を評価した。

すべての治験参加者について，長期追跡調査（イノツズマブ　オゾガマイシンに関連する有害事象，寛解状態，造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant：HSCT）および/またはその他の治療法の投与および生存期間）を含め，登録から最大 3 年間追跡調査することとした。本項では主要評価項目の最終データおよび評価項目完了日時点で入手可能なその他のデータを示した。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，再発または難治性 CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL（B-cell precursor ALL：BCP-ALL）の小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を登録した。治験参加者の本治験に対する主な選択基準を以下に示した。

2.1.3.1. 主な選択基準

- 以下のいずれかを満たす患者
    - 同種 HSCT 後の第 1 再発 BCP-ALL 患者
    - 第 2 再発以降または難治性の BCP-ALL 患者
    - 難治性疾患（新たに診断された患者で，少なくとも 2 つの前治療レジメン後に寛解が達成されず寛解導入失敗であった者，または 1 つの前治療寛解導入レジメン後に寛解が達成されず難治性の第 1 再発を来した者と定義）
- 骨髄状態が M2 または M3 である（形態学的に芽球が 5%以上）患者
- 16 歳を超える患者では Karnofsky performance status が 60%超，16 歳以下の患者では Lansky peformance status が 60%超であること
- 血清クレアチニン（sCr）が施設の年齢別の基準値の上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下であること。そうでない場合は，糸球体濾過率（GFR）が sCr および（または）シスタチン C レベルに基づく推定で 70 mL/min/1.73 m^2 以上でなければならない
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（asparate aminotransferase：AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotoransferase：ALT）が施設の ULN の 2.5 倍以下であり，総ビリルビンが施設の ULN の 1.5 倍以下である患者。ただし，ジルベール症候群が確認されている場合は，AST および ALT が ULN の 2.5 倍以下であること。

2.1.3.2. 主な除外基準

- 髄外単独病変を有する患者
- 静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群（veno-occlusive liver disease：VOD/sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の既往歴／合併症，肝不全の既往歴がある患者

- 全身性の真菌感染，細菌感染，ウイルス感染またはその他の感染を有し，感染に関連した徴候／症状が継続し，適切な抗生物質療法またはその他の治療にもかかわらず改善がみられない患者
- 治験実施計画書に記載されていない抗がん治療を予定している患者。抗腫瘍ワクチンによる治療歴がある患者
- モノクローナル抗体に対する Grade 3 または Grade 4 のアレルギー反応の既往歴がある患者

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本治験に用いた治験薬のロット番号を Table 2-2 に示した。

Table 2-2.　投与した被験薬

被験薬の説明	臨床供給パッケージ番号	パッケージロット番号
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 凍結乾燥粉末	[redacted]	[redacted]
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 凍結乾燥粉末	[redacted]	[redacted]
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 点滴用濃縮粉末	[redacted]	[redacted]
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 凍結乾燥粉末	[redacted]	[redacted]
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 凍結乾燥粉末	[redacted]	[redacted]
PF-05208773（CMC-544）（イノツズマブ　オゾガマイシン）1 mg/vial 点滴用濃縮粉末	[redacted]	[redacted]

Source：総括報告書本文 Table 3

2.1.4.2. 用法および用量[xi]

イノツズマブ　オゾガマイシンの用量レベルを Table 2-3 に示した。イノツズマブ　オゾガマイシンは 60 ± 15 分かけて点滴静脈内投与した。

Stratum 1A では，イノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量は，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 日間の延期が可能であった），第 2 サイクル以降は 28 日間（再び最長 42 日間の延期が可能であった）を 1 サイクルとした。第 1 サイクル終了後，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，Day 1 のイノツズマブ　オゾガマイシン用量を減量した。単剤の RP2D を確立

[xi] 総括報告書本文 3.4.1 項より補足

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（開始用量は 1.8 mg/m^2 を 3 回に分けて静脈内投与）を投与した。

Table 2-3.　InO Dose-Levels

InO Dose Escalation/De-escalation Schema in mg/m^2 IV[a]										
	Cycle 1[b]					Cycles 2-6[b,c]				
Day	**1**	**8**	**15**	22 ± 2-42 days for all cohorts	**Total Dose for Cycle 1**	**1**	**8 ±1 day**	**15 ±1 day**	28 ± 2-42 days	**Total Dose for Cycles 2-6**
Level -2	0.4	0.2	0.2	Disease Evaluation	0.8	0.2	0.2	0.2	Disease Evaluation	0.6
Level -1	0.5	0.3	0.3		1.1	0.3	0.3	0.3		0.9
Level 1 (start)[b]	0.6	0.4	0.4		1.4	0.4	0.4	0.4		1.2
Level 2 (adult dose)[d]	0.8	0.5	0.5		1.8	0.5	0.5	0.5		1.5
Level 3	1.0	0.6	0.6		2.2	0.6	0.6	0.6		1.8

Source: 総括報告書本文 Table 2

[a]：Dose de-escalation did not go below Level -2.

[b]：Note that there was no dose-capping for obese patients/patients with high BSA.

[c]：Following Cycle 1, in patients who had achieved a CR/CRi/CRp, the Day 1 dose was decreased slightly due to no loading dose requirement. In patients who had not yet achieved a CR/CRi/CRp after Cycle 1, a loading dose similar to Cycle 1 was given in Cycle 2, but not in subsequent cycles.

[d]：The RP2D of single agent InO established by this study.

BSA：体表面積，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，CRp：血小板数の回復を伴わない完全寛解，InO：イノツズマブ　オゾガマイシン，PR2D：第 2 相臨床推奨用量

2.1.4.3. 投与期間

Stratum 1A および第 2 相コホートでは，病勢進行もしくは DLT が認められた場合，または治験責任医師／治験参加者が中止を選択した場合を除き，すべての患者に少なくとも 1 サイクルの寛解導入療法を行うこととした。治療のサイクルは，Day 1，8 および 15 の 3 回のイノツズマブ　オゾガマイシン投与と定義した。第 1 サイクルは 22 日間とした（寛解および毒性からの回復に応じて，最大 42 日までの延期が可能であった）。第 2 サイクル以降は 28 日間とし，同様に最大 42 日までの延期が可能であった。第 1 サイクル終了後，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，Day 1 のイノツズマブ　オゾガマイシン用量を減量した。

HSCT を施行しない患者では，最大 6 サイクルのイノツズマブ　オゾガマイシン投与を許容した。HSCT を施行する患者では，治験薬投与の推奨期間を 2 サイクルとし，2 サイクル後に微小残存病変（minimal residual disease：MRD）陰性でなかった患者については最大 3 サイクルとした。

2.1.5. 評価項目

本試験における有効性，安全性，PK，PD またはその他の評価項目の詳細は 2.1.1 項に示した。

2.1.5.1. 有害事象の収集期間[xii]

有害事象および重篤な有害事象の報告期間はイノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から 10 週間または治験薬に関連する毒性がすべて消失するまでのいずれか遅い方までとした。ただし，患者が新たな抗がん治療を開始した場合は，イノツズマブ　オゾガマイシンに関連がある可能性のある重篤な有害事象を除き，有害事象および重篤な有害事象の報告期間は終了とした。登録後 1 年以内のすべての VOD は，フォローアップ療法後に発生した事象であっても，因果関係および重症度にかかわらず重篤な有害事象として報告することとした。追跡期間は，すべての治験参加者で最長 3 年間とし，治験薬に関連する重篤な有害事象およびすべての VOD/SOS はイノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から 12 ヵ月間，死亡については，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から 3 年間とした。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[xiii]

Stratum 1A では，Rolling-6 デザインを使用し，第 1 サイクルにおける用量制限毒性（dose limiting toxicity：DLT）評価結果に基づき用量を漸増／漸減することとした。6～36 例の患者を組み入れることとした。

第 2 相コホートでは，25 例の評価可能な治験参加者に，Stratum 1A で決定した最大耐量（Maximum Tolerated Dose：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%超と仮定

[xii] 総括報告書 16.1.1 Protocol 7.12 項，Table 33 および 10.3 項より引用

[xiii] 総括報告書 16.1.9 Statistical Analysis Plan 5.1 項より補足

し，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。

2.1.6.2. 解析対象集団[xiv]

- 最大の解析対象集団（Full Analysis set：FAS）
  FAS は，本試験に登録され，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。

- Stratum 1A の用量漸増解析対象集団
  Stratum 1A の用量漸増解析対象集団は，治験薬が少なくとも 1 回投与され，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。以下のいずれかに該当する場合，Stratum 1A の用量漸増段階で評価可能と判断した。

  - イノツズマブ　オゾガマイシンを少なくとも 1 回投与され，第 1 サイクルにおける DLT を経験した患者

  - 第 1 サイクルでの DLT を経験せず，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 3 分の 2 以上受けた患者

- 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，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 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 相コホートの主要解析における解析対象集団に用いることとした。

- PD 解析対象集団
  PD 解析対象集団は，治験薬の投与を受け，1 つ以上の PD パラメータが得られている治験参加者の集団とした。

- PK 解析対象集団
  PK 解析対象集団は，1 回以上の PK 用検体が得られた治験参加者の集団とした。

2.1.6.3. 統計解析[xv]

2.1.6.3.1. 有効性

<u>完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）：</u>

CR+CRp+CRi 率は，第 1 サイクル終了後，およびイノツズマブ　オゾガマイシン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，CN1 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

[xiv] 総括報告書本文 4.3 項より引用

[xv] 総括報告書 16.1.9 Statistical Analysis Plan 6 項より補足

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。

主要評価項目である，第 2 相コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン全治療期間の 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 サイクル終了後，イノツズマブ　オゾガマイシン全治療期間，および第 2 相コホートの第 1 サイクル終了後の CR+CRp+CRi 率は FAS を対象とした。

第 2 相コホートにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン全治療期間の CR+CRp+CRi 率の点推定値とその 95%信頼区間（confident interval：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するとともに，対応する p 値を算出した。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 サイクル終了後，イノツズマブ　オゾガマイシン全治療期間，および第 2 相コホートの第 1 サイクル終了後の 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。

<u>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：</u>

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 サイクル終了後に MRD 陰性（MRD レベルが 1×10^{-4} 超を MRD 完全奏効と定義）となった患者の割合，およびイノツズマブ　オゾガマイシン全治療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。

CR，CRp または CRi を達成した患者における MRD の解析は，FAS を対象として第 1 サイクル終了後およびイノツズマブ　オゾガマイシン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行った。第 1 サイクル終了後およびイノツズマブ　オゾガマイシン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おける 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。

<u>寛解持続期間（duration of response：DoR）：</u>

DoR は，治験薬投与開始後に CR，CRp または CRi が達成されてから，再発または死亡が記録されるまでの期間と定義した。病勢が進行した治験参加者は，治験を中止し，DoR も終了とした。

DoR の解析は，FAS を対象として CR，CRp または CRi を達成した治験参加者に対して行った。DoR の中央値を Kaplan-Meier 法で推定し，作図した。Brookmeyer-Crowley 法により両側 95% CI を算出した。

無イベント生存期間（Event Free Survival：EFS）：

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。

EFS は FAS を対象とした。EFS は Kaplan-Meier 法を用いて解析し，生存曲線を作図した。EFS の中央値および 6 ヵ月，12 ヵ月，24 ヵ月時点での無イベント率を，両側 95% CI とともに算出した。EFS の中央値の 95% CI の推定には Brookmeyer-Crowley 法を用いた。各時点の無イベント率の両側 95% CI は Greenwood の公式を用いて算出した。

全生存率（Overall Survival：OS）：
OS は，治験薬投与開始から死亡までの期間と定義した。死亡の情報がない治験参加者は，最後の生存確認日で打ち切りとした。

OS の解析は FAS を対象とした。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 and Crowley 法を用いた。各時点の生存率の 95% CI は Greenwood の公式を用いて算出した。OS の追跡期間の推定には reverse Kaplan-Meier 法を用いた。

非寛解または再発の累積発生率：
非寛解または再発の累積発生率は，非寛解例を Day 0 のイベントとして含めた，治験薬投与開始から再発までの期間の，非寛解または再発の累積確率と定義した。

非寛解または再発の累積発生率の解析は，FAS を対象とした。非再発死亡は競合イベントとした。非寛解または再発の累積発生率およびその標準誤差を Gray の方法を用いて推定した。

なお，Time-to-event（DoR，EFS，OS，非寛解または再発の累積発生率）の評価のため，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，次治療開始にかかわらず最低 12 ヵ月間，またはすべての治験参加者が治験薬投与終了から最大 3 年間の追跡調査が完了するまでとした。

2.1.6.3.2. 安全性[xvi]

安全性データの要約には FAS を使用した。ただし，DLT については用量漸増解析対象集団を使用した。

[xvi] 総括報告書 16.1.1 Protocol 7.12 項より補足

有害事象：

有害事象の解析（2.2.3.2 項）は，重篤な有害事象として報告された事象は集計の対象外とした。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，当該事象を集計の対象とした。

DLT：
DLT の定義は M5.3.5.2.2 総括報告書 16.1.1 Protocol 4.6 Dose limiting Toxicity に示した。第 1 サイクルの間に発現した DLT を要約した。DLT 発現頻度は，用量漸増解析対象集団を対象に，用量レベル別に要約した。

毒性による死亡（イノツズマブ　オゾガマイシン療法による死亡）：
死亡の情報を要約した。毒性による死亡を含め様々な理由により死亡した治験参加者について，頻度および割合を集計した。治験薬投与中の死亡，治験薬最終投与から 30 日以内の死亡および 30 日以降の死亡は分けて要約した。

イノツズマブ　オゾガマイシン投与中または投与後の VOD/SOS：
VOD/SOS の定義は M5.3.5.2.2 総括報告書 16.1.1 Protocol Appendix 2 Modified seattle criteria for the diagnosis of VOD/SOS に示した。イノツズマブ　オゾガマイシン投与中または投与後の VOD/SOS について，該当の治験参加者の頻度および割合を集計した。

非再発死亡：

非再発死亡は，治験薬投与開始から再発または難治性の白血病またはリンパ腫以外の原因による死亡までの期間とした。再発または難治性の白血病またはリンパ腫は競合イベントとした。競合イベントを考慮し，治験薬投与開始から再発および難治性の白血病またはリンパ腫以外の理由による死亡までの期間として計算された非再発死亡の累積発生率として定義した。非再発死亡の累積発生率とその標準誤差は，Gray の方法により推定した。

その他の安全性評価項目：

記述統計量を使用して安全性データを要約した。

2.1.6.3.3. PK/PD

規定来院時のイノツズマブ　オゾガマイシンおよび非結合型カリケアマイシンの血清中濃度について，記述統計量を示した。記述統計量は，血清中濃度が定量下限未満場合は 0 として算出した。例数，平均値，標準偏差，変動係数（coefficient of variation：%CV），中央値，範囲，幾何平均値および幾何%CV をコホート，用量，コース，日および規定時点別に表に示した。
Stratum 1A および第 2 相コホートで測定した CD22 発現の散布図とベースライン時の平均蛍光強度（Mean Fluorescence Intensity：MFI）および CD22 の飽和を合わせた図を，寛解カテゴリ（MRD 陰性 CR または CRi，MRD 陽性 CR または CRi および非寛解例）別に，各寛解カテゴリの平均値とともに提示した。3 つの寛解群と PD パラメータ（CD22 発現および CD22 飽和）の間の関連性を，Kruskal-Wallis 検定を用いて検定した。

2.1.6.3.4. 免疫原性

抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）陽性となった治験参加者の数および割合を，FAS を対象に，コホート別および用量レベル別に表で示した。

2.2. 試験結果

治験実施計画書に従い，Stratum 1A および第 2 相コホートに組み入れられた治験参加者では，完全寛解（CR，CRp または CRi）が達成された場合，その後のすべてのサイクルでイノツズマブ　オゾガマイシンの用量を減量した。

2.2.1. 治験参加者の内訳および特性

2.2.1.1. 治験参加者の内訳[xvii]

解析対象集団の内訳を Table 2-4 に示した。

Stratum 1A では，計 25 例が投与を受けた。内訳として，12 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの用量レベル 1（1.4 mg/m^2/cycle）の投与を受け，13 例がイノツズマブ　オゾガマイシンの用量レベル 2（1.8 mg/m^2/cycle）の投与を受けた。

第 2 相コホートでは，28 例がイノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2/cycle の投与を受けた。

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 の用量漸増解析対象集団は 23 例（92.0%）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（93.3%）であり，第 2 相の FAS と同じであった。PD 解析対象集団および PK 解析対象集団はいずれも Stratum 1A は 25 例（100.0%），第 2 相コホートは 28 例（93.3%）であった。

Table 2-4. Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m^2 (N=12) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=30) n (%)
Assigned to Treatment	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	30 (100.0)
Treated	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
Not Treated	0	0	0	2 (6.7)
Full Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
Dose Escalation Analysis Set	12 (48.0)	11 (44.0)	23 (92.0)	NA

[xvii] 総括報告書本文 4.3 項より補足

Table 2-4. Participant Evaluation Groups (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A			Phase 2
	1.4 mg/m^2 (N=12) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=13) n (%)	Total (N=25) n (%)	1.8 mg/m^2 (N=30) n (%)
Response Evaluable Analysis Set	NA	NA	NA	28 (93.3)
PD Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)
PK Analysis Set	12 (48.0)	13 (52.0)	25 (100.0)	28 (93.3)

No participants received asparaginase during study therapy. mR3 = dexamethasone 20 mg/m2/d split in 2 doses (max dose 40 mg/d) on days 1-5 and days 15-19 + weekly vincristine x4 ; amended mR3 = same as R3 except dexamethasone dose was reduced by 50%. Treated: Participants who received at least 1 dose of Ino.
Full Analysis Set: Participants who received at least 1 dose of Ino.
Response Evaluable Analysis Set: Participants who receive at least one dose of Ino and have completed a baseline disease assessment and at least one post-baseline disease assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22FEB2023 (16:03) Source Data: adsl Table Generation: 09MAR2023 (12:42)
(Data cutoff date - Stratum 1A: 30SEP2022 Phase2: 07OCT2022 and Stratum 1B: 21OCT2022) Output File: ./csr_cdisc2/ITCC_059_CSR2023/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Inotuzumab Ozogamicin is for Pfizer internal use.
N：治験参加者数，NA：該当なし，PD：薬力学，PK：薬物動態

2.2.1.2. 人口統計学的および他の基準値の特性[xviii]

本治験における，人口統計学的および他の基準値の特性を Table 2-5 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 歳（範囲：1～16 歳）であり，体表面積（Body Surface Area：BSA）の中央値は 1.22 m^2（範囲：1～2 m^2）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：0～2956×10^6/L）であった。CD22 陽性 ALL 細胞の平均蛍光強度の中央値は 2949（範囲：505～8370）であった。Stratum 1A では，計 23 例（92.0%）に 1 つ以上の重大な既往歴があった。

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 7.5 歳（範囲：1～17 歳）であり，BSA の中央値は 0.99 m^2（範囲：1～2 m^2）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：0～15,443×10^6/L）であった。CD22 陽性 ALL 細胞の平均蛍光強度の中央値は 2297（範囲：479～9619）であった。第 2 相コホートでは，23 例（82.1%）に 1 つ以上の重大な既往歴があった。

[xviii] 総括報告書本文 4.4 項および 16.1.2 Sample Case Report Form/Data Collection Tool より補足

細胞遺伝学異常については，M5.3.5.2.2 総括報告書 Table 14.2.3.2 に示した。

Table 2-5. 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

Table 2-5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
<=60	0	0
70	0	1 (3.6)
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)

Table 2-5. Demographic and Baseline Characteristics - Full Analysis Set (Protocol ITCC-059 (B193-WI203581))

	Stratum 1A (N=25) n (%)	Phase 2 (N=28) n (%)
>1,000 - 5,000	8 (32.0)	6 (21.4)
>5,000 - 10,000	0	0
> 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.
Abs：絶対値，BCP-ALL：前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病，BSA：体表面積，CD22：分化抗原群 22，HSCT：造血幹細胞移植，MFI：平均蛍光強度，N：治験参加者数，PB：末梢血，SD：標準偏差，WBC：白血球数

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

2.2.1.3. 治験薬への曝露

Stratum 1A では，投与例 25 例のうち 14 例（56.0%）が 1 サイクルを超える投与を開始した。開始したサイクル数の中央値は 2（範囲：1～4）サイクルであった。イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は 2.59 mg/m^2（範囲：0.57～5.28 mg/m^2）であり，用量強度（dose intensity：DI）の中央値は 1.37 mg/m^2/cycle（範囲：0.57～1.83 mg/m^2/cycle）であった。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，投与例 28 例のうち 16 例（57.1%）が 1 サイクルを超える投与を開始した。開始したサイクル数の中央値は 2（範囲：1～4）サイクルであった。イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は 3.22 mg/m^2（範囲：0.76～6.47 mg/m^2）であり，DI の中央値は 1.66 mg/m^2/cycle（範囲：0.76～1.86 mg/m^2/cycle）であった。RDI の中央値は 100.0%（範囲：70.83%～105.22%）であった。

2.2.2. 有効性の結果[xix]

2.2.2.1. 主要評価項目：第 2 相コホートの完全寛解率

第 2 相コホートの完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）に関する解析結果を Table 2-6 に示した。

第 2 相コホートでは，完全寛解率（CR+CRp+CRi 率）は帰無仮説の 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。

第 2 相コホートにおける寛解評価可能解析対象集団において，CR，CRp または CRi を達成した治験参加者は 28 例中 22 例（CR：18 例，CRp：1 例，CRi：3 例）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。

FAS は，寛解評価可能解析対象集団に相当することから，同様の結果が得られた。

Table 2-6. 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)

[xix] 総括報告書本文 5.1 項より補足

Table 2-6. 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 (%)
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.
CI：信頼区間

2.2.2.2. 副次評価項目：

2.2.2.2.1. 第 2 相コホートの第 1 サイクル終了後の完全寛解率

第 2 相コホートでは，第 1 サイクル終了後に CR，CRp，または CRi を達成した治験参加者は 28 例中 22 例（CR：12 例，CRp：1 例，CRi：9 例）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。

2.2.2.2.2. Stratum 1A における完全寛解率

Stratum 1A では，イノツズマブ　オゾガマイシン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は 25 例中 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%）であった。用量レベルごとの CR+CRp+CRi 率は，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 サイクル終了後に CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例 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。

2.2.2.3. 完全寛解を達成した患者における MRD

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リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（Real-time quantitative polymerase chain reaction：RQ-PCR）による MRD 陰性例は，それぞれ 20 例中 16 例（80.0%）および 20 例中 13 例（65.0%）であった。第 1 サイクル終了後では，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%）および 20 例中 11 例（55.0%）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%）および 22 例中 19 例（86.4%）であった。第 1 サイクル終了後では，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%）および 22 例中 15 例（68.2%）であった。

2.2.2.4. DoR

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た。その内訳は，再発 11 例，死亡 3 例であった。DoR の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI：3.9, 13.9 ヵ月）であった。

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た。その内訳は，再発 8 例，死亡 6 例であった。DoR の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI：3.3 ヵ月，推定不能）であった。

2.2.2.5. HSCT およびキメラ抗原受容体 T（CAR T）細胞療法の移行率

Stratum 1A では，8 例（32.0%）がイノツズマブ　オゾガマイシン投与後に HSCT を受け，4 例（16.0%）がイノツズマブ　オゾガマイシン最終投与後に CAR T 細胞療法を受けた。

第 2 相コホートでは，18 例（64.3%）がイノツズマブ　オゾガマイシン投与後に HSCT を受け，9 例（32.1%）がイノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与後に CAR T 細胞療法を受けた。

2.2.2.6. EFS

Stratum 1A では，19 例（76.0%）がイノツズマブ　オゾガマイシン投与後にイベント（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%）が打ち切り］。その内訳は，寛解導入失敗 4 例，再発 11 例，死亡 4 例であった。EFS の中央値は 7.3 ヵ月（95% CI：2.1, 9.1 ヵ月）であった。EFS 率の推定値は，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%）がイノツズマブ　オゾガマイシン投与後にイベントを発現した［8 例（28.6%）が打ち切り］。その内訳は，寛解導入失敗 6 例，再発 8 例，死亡 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 率の推定値は，

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。

2.2.2.7. 全生存期間（OS）

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。追跡期間の中央値は 40.9 ヵ月（95% CI：37.9 ヵ月，推定不能）であった。

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，推定不能）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。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。

2.2.2.8. 非寛解または再発の累積発生率

12 ヵ月時点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。

2.2.3. 安全性の結果[xx]

2.2.3.1. DLT

第 1 サイクルの間に発現した DLT のみ評価した。

Stratum 1A において，用量レベル 1 では，6 例中 1 例に 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，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イノツズマブ　オゾガマイシンの 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イノツズマブ　オゾガマイシン初回投与後の 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，より高用量でイノツズマブ　オゾガマイシン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

[xx] 総括報告書本文 5.2 項より引用

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。

長期的な累積毒性を評価するため，Stratum 1A のみのデータならびに Stratum 1A と第 2 相コホートを併合したデータの両方に，長期的な用量－時間－毒性モデルを適用した。いずれのモデルでも，累積毒性の有意な証拠は認められなかった（投与サイクル数に対する p 値はそれぞれ 0.4566 および 0.1228）。

2.2.3.2. 有害事象

本項で記載する有害事象には，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，当該事象は本項で記載する有害事象に含まれている。

2.2.3.2.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Stratum 1A では，25 例全例に 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，16 例（64.0%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。8 例（32.0%）が有害事象により治験薬の投与を中止し，1 例（4.0%）が治験薬の投与を中断した。Grade 3 または 4 の有害事象は計 21 例（84.0%）に認められた。Grade 5 の有害事象は 3 例（12.0%）に認められ，内訳は疾患進行，敗血症（用量レベル 1 の各 1 例）および肺炎（用量レベル 2 の 1 例）であった。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，血小板数減少（15 例，60.0%），発熱（13 例，52.0%），貧血および嘔吐（各 12 例，48.0%）であった。第 1 サイクルでは，25 例全例に有害事象が発現した。主な有害事象は，血小板数減少（14 例，56.0%），貧血（12 例，48.0%），発熱および嘔吐（各 11 例，44.0%）であった。

第 2 相コホートでは 28 例全例に 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，17 例（60.7%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。4 例（14.3%）が有害事象により治験薬の投与を中止し，5 例（17.9%）が治験薬の投与を中断／減量／延期した。Grade 3 または 4 の有害事象は計 22 例（78.6%）に認められた。Grade 5 の有害事象は 4 例（14.3%）に認められ，内訳は疾患進行（1 例，第 1 サイクル中），多臓器機能不全症候群（2 例）および脳症（1 例）であった。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，発熱（13 例，46.4%），貧血，血小板数減少および嘔吐（各 12 例，42.9%）であった。第 1 サイクルでは，28 例全例に有害事象が発現した。主な有害事象は，貧血，血小板数減少，発熱（各 12 例，42.9%），および嘔吐（11 例，39.3%）であった。

2.2.3.2.2. 治験薬と関連がある有害事象

Stratum 1A では，21 例（84.0%）に 1 件以上の治験薬と関連がある有害事象が認められ，9 例（36.0%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。7 例（28.0%）が治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与を中止した。Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象は計 21 例（84.0%）に認められた。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。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，嘔吐（8 例，32.0%），悪心，好中球数減少（各 7 例，28.0%），および血小板数減少（6 例，24.0%）であった。第 1 サイクルでは，21 例

（84.0%）に治験薬と関連がある有害事象が発現した。主な有害事象は，嘔吐（7 例，28.0%），好中球数減少，悪心（各 6 例，24.0%），血小板数減少，白血球数減少，貧血および疲労（各 5 例，20.0%）であった。

第 2 相コホートでは，25 例（89.3%）に 1 件以上の治験薬と関連がある有害事象が認められ，9 例（32.1%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。2 例（7.1%）が治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与を中止し，5 例（17.9%）が治験薬の投与を中断／減量／延期した。Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象は計 22 例（78.6%）に認められた。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。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，血小板数減少（10 例，35.7%），好中球数減少（9 例，32.1%），貧血，白血球数減少（各 8 例，28.6%），および AST 増加（6 例，21.4%）であった。第 1 サイクルでは，24 例（85.7%）に治験薬と関連がある有害事象が発現した。主な有害事象は，血小板数減少（10 例，35.7%），好中球数減少（9 例，32.1%），貧血，白血球数減少（各 8 例，28.6%）および AST 増加（6 例，21.4%）であった。

2.2.3.3. 死亡

Stratum 1A では，データカットオフ時点で認められた死亡は 18 例（72.0%）であった。疾患進行による死亡は 12 例，その他の死亡は 6 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で認められた死亡は 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，その他の死亡は 7 例であった。毒性による死亡の内訳は，脳症（イノツズマブ　オゾガマイシンとの関連なし，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，少なくともイノツズマブ　オゾガマイシンと関連があるかもしれないと判断）が各 1 例であった。寛解導入中死亡は発現しなかった。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.2 総括報告書 14.3.3 NARRATIVES OF DEATHS, OTHER SERIOUS, AND OTHER ADVERSE EVENTS に示した。

2.2.3.3.1. 非再発死亡の累積発生率

Stratum 1A では，非再発死亡は 3 例（12.0%）であり，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不全が各 1 例であった。非再発死亡の累積発生率は，Day 100 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，非再発死亡は 6 例（21.4%）であり，その内訳は，薬物毒性および多臓器不全が各 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，Day 100 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。

2.2.3.4. 重篤な有害事象

Stratum 1A では，重篤な有害事象は 16 例（64.0%）に認められた。主な重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症 4 例（16.0%）および発熱 3 例（12.0%）であった。

第 2 相コホートでは，重篤な有害事象は 17 例（60.7%）に認められた。主な重篤な有害事象は，静脈閉塞性肝疾患 6 例（21.4%）および発熱性好中球減少症 5 例（17.9%）であった。

これらの事象の詳細は M5.3.5.2.2 総括報告書 14.3.3 NARRATIVES OF DEATHS, OTHER SERIOUS, AND OTHER ADVERSE EVENTS に示した。

2.2.3.5. 特に注目すべき有害事象[xxi]

本項で記載する有害事象は，重篤な有害事象および非重篤な有害事象の両方を含んでいる。

2.2.3.5.1. VOD

Stratum 1A では，2 例（8.0%）で VOD が報告された。いずれの治験参加者もイノツズマブ　オゾガマイシン投与前後に移植の報告はなかった。用量レベル 1 では，1 例で Grade 3 の VOD が，用量レベル 2 では，1 例で Grade 4 の VOD がそれぞれ発現した。

第 2 相コホートでは，6 例（21.4%）で VOD が報告された。このうち 5 例は allo HSCT 施行の追跡期間後の報告であった。HSCT 施行後の VOD 率は 18 例中 5 例（27.8%，95% CI：9.69%, 53.48%）であった。Grade 2 の VOD が 1 例，Grade 3 の VOD が 3 例，Grade 4 の VOD が 2 例に発現した。

2.2.3.6. 臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常については，CTCAE による最大 Grade を用いて以下に考察した。Hy's Law に該当する治験参加者はいなかった。

Stratum 1A：

Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数減少［24/25 例（96.0%）］，白血球数減少［20/25 例（80.0%）］，血小板数減少［19/25 例（76.0%）］およびリンパ球数減少［11/25 例（44.0%）］であった。Grade 3 の血液学的検査値異常には，貧血，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少があった。

Grade 4 の血液生化学検査値異常は，ALT 増加［2/25 例（8.0%）］，血中ビリルビン増加［1/25 例（4.0%）］，低カリウム血症［1/25 例（4.0%）］およびγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加［1/7 例（14.3%）］があった。Grade 3 の血液生化学検査値異常には，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，クレアチニン増加，γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加，低アルブミン血症，低カリウム血症および低リン酸血症があった。

第 2 相コホート：

Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数減少［23/28 例（82.1%）］，血小板数減少［20/28 例（71.4%）］，白血球数減少［18/28 例（64.3%）］，およびリンパ球数減少［11/28 例

[xxi] 総括報告書 16.1.9 Statistical Analysis Plan 3.5.2 項より補足

（39.3%）］であった。Grade 3 の血液学的検査値異常は，貧血，白血球増加症，リンパ球数減少，　好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少であった。

Grade 4 の血液生化学的検査値異常は，血中ビリルビン増加［1/28 例（3.6%）］であった。Grade 3 の血液生化学検査値異常には，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン血酸症，およびリパーゼ増加があった。

2.2.4. PK の結果

単回投与後（第 1 サイクル Day1）のイノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度の平均値は，Stratum 1A の用量レベル 1，用量レベル 2 および第 2 相コホートでそれぞれ 157.7 ng/mL，163.2 ng/mL および 173.2 ng/mL であった。反復投与後（第 3 サイクル Day1）の最高血清中濃度の平均値は，Stratum 1A の用量レベル 1，用量レベル 2 および第 2 相コホートでそれぞれ 277.0 ng/mL，293.0 ng/mL および 296.4 ng/mL であった。第 3 サイクル Day15 の投与前（トラフ）血清中濃度の平均値は，Stratum 1A の用量レベル 1，用量レベル 2 および第 2 相コホートでそれぞれ 112.5 ng/mL，135.0 ng/mL および 121.2 ng/mL であった。全体として，小児患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量は成人患者でこれまでに報告された曝露量と同程度であった。

2.2.5. PD の結果

コホート内でのベースライン時の MFI の中央値は，すべての寛解カテゴリで同程度であった。

2.2.6. 免疫原性

イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与を受けた治験参加者では，Stratum 1A の 1 例（2.0%）が投与前に ADA 陽性であった。治療により誘導された ADA または治療によりブーストされた ADA が認められた治験参加者はいなかった。

2.3. 結論

単剤療法の Stratum 1A で，イノツズマブ　オゾガマイシンの第 1 サイクルの RP2D は 1.8 mg/m^2 と決定された。

単剤療法の第 2 相コホートでは，CR+CRp+CRi 率が 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。完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率は，フローサイトメトリーでは 100%，RQ-PCR では 86.4%であった。

単剤療法の Stratum 1A では，CR+CRp+CRi 率の推定値は 80.0%（95% CI：59.3%, 93.2%）に達し，完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率はフローサイトメトリーでは 80.0%，RQ-PCR では 65.0%であった。

DoR の中央値は，Stratum 1A では 8.0 ヵ月（95% CI：3.9 ヵ月, 13.9 ヵ月），第 2 相コホートでは 7.6 ヵ月（95% CI：3.3 ヵ月, 推定不能）であった。

EFS の中央値は，Stratum 1A では 7.3 ヵ月（95% CI：2.1 ヵ月, 9.1 ヵ月），第 2 相コホートでは 6.7 ヵ月（95% CI：2.6 ヵ月, 13.5 ヵ月）であった。

OS の中央値は，Stratum 1A では 10.3 ヵ月（95% CI：3.9 ヵ月, 26.2 ヵ月），第 2 相コホートでは 14.8 ヵ月（95% CI：4.2 ヵ月，推定不能）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルは許容できるものであり，おおむね管理可能であった。単剤療法では，主な有害事象は発熱，嘔吐，貧血および血小板数減少であった。

Stratum 1A において 2 例（8.0%）に VOD が発現したが，いずれの治験参加者もイノツズマブ　オゾガマイシン投与前後に移植の報告はなかった。第 2 相コホートでは 6 例（21.4%）に VOD が発現し，HSCT 後の VOD 発現割合は 18 例中 5 例［27.8%（95% CI：9.69%, 53.48%）］であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンの PK は，R/R ALL の小児患者と成人患者で同程度であった。これにより，これら 2 つの集団での同一の投与レジメンが支持された。

イノツズマブ　オゾガマイシン投与後のイノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の発現は認められなかった。

全体として，小児患者では，イノツズマブ　オゾガマイシンのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。Grade 3 または 4 の有害事象は主に血液学的事象および肝毒性であり，R/R の CD22 陽性 BCP-ALL 患者集団で予想されるものであった。イノツズマブ　オゾガマイシンは，成人における所見と同様に，小児患者においても抗白血病活性を示し，MRD 陰性寛解のレベルが高かった。さらに，小児患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量は成人患者でこれまでに報告された曝露量と同程度であり，これら 2 つの集団での同一の投与レジメンが支持された。

2.4. 付録

2.4.1. 死亡例一覧

総括報告書 Table 16.2.7.4

2.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書 Table 16.2.7.2

2.4.3. 有害事象発現状況

総括報告書 Table 14.3.1.2.1