

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 5 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベスポンサ点滴静注用 1 mg
[一 般 名] イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 11 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ベスポンサ点滴静注用 1 mg
[一 般 名] イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 4 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）1 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり、

遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシン（メチル{(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{(4-*S*-4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル- β -D-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-*O*-[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル- α -L-トレオ-ペントピラノシル]- β -D-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-(4-[2-(1-4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル)エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸 (C₇₃H₉₇N₆O₂₅S₃; 分子量: 1,681.68)) が結合している。

抗体部分は、ヒトモノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

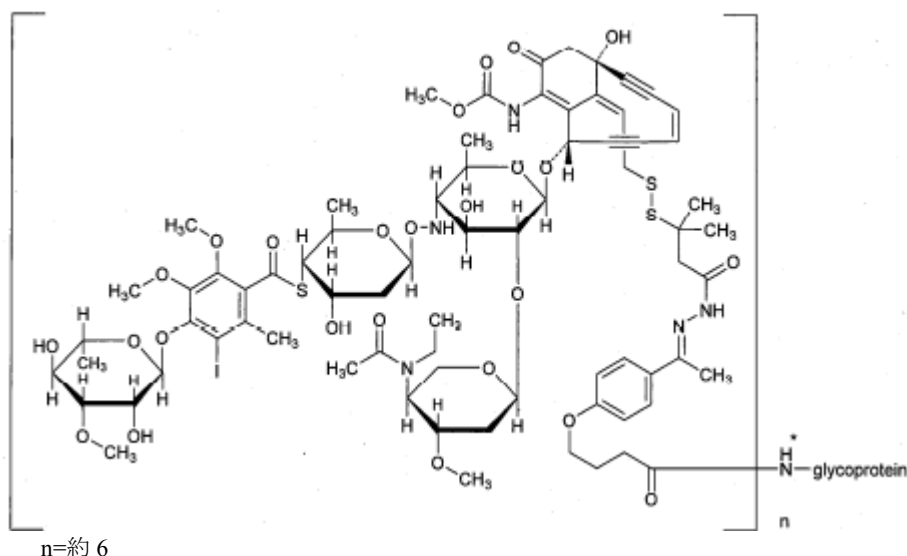
Inotuzumab Ozogamicin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 159,000) consisting of Ozogamicin (methyl{(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-dideoxy-4-{(4-*S*-4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl- α -L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-2-methylbenzoyl}-4-sulfanyl- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]amino}-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- α -L-threo-pentopyranosyl]- β -D-glucopyranosyloxy)-13-[2-(4-[2-(1-4-(4-amino-4-oxobutyl)oxy]phenyl)ethylidene)hydrazinyl]-2-methyl-4-oxobutan-2-yl}disulfanyl)ethylidene]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-

yl} carbamate (C₇₃H₉₇N₆O₂₅S₃; molecular weight: 1,681.68)) attached to an average of 6 Lys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 149,000).

The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD22 monoclonal antibody and framework regions and constant regions from human IgG4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ4-chain) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

オゾガマイシンの構造式：



アミノ酸配列：

L 鎖

```
DVQVTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLA NSYGNITFLSW YLHKPGKAPQ
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHQP
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

H 鎖

```

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYRFT NYWIHWVRQA PGQGLEWIGG
INPGNNYATY RRKFQGRVTM TADTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCTREG
YGNYGAWFAY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTISG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

```

鎖内ジスルフィド結合：実線

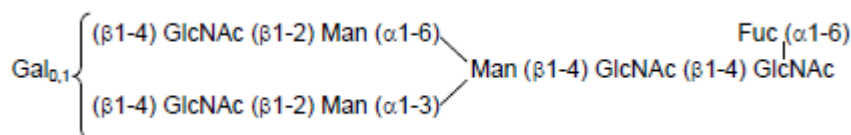
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C219－H 鎖 C135、H 鎖 C227－H 鎖 C227、H 鎖 C230－H 鎖 C230

糖鎖結合：H 鎖 N298

薬物結合可能部位：H 鎖 K247、K291、K335、K393

部分的プロセッシング：H 鎖 K448

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₁₈H₁₀₀₀₂N₁₇₃₈O₂₀₃₆S₄₂（タンパク部分、4本鎖）

分子量：約 149,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29薬）第401号、平成29年3月24日付け薬生審査発0324第1号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、腫瘍崩壊症候群、infusion reaction、肺炎、

QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、間質性肺疾患及び生殖発生毒性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

[用法及び用量]

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^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。1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 29 年 9 月 28 日

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

申請品目

[販 売 名]	ベスポンサ点滴静注用 1 mg
[一 般 名]	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）1 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として、初回サイクルは総投与量 1.8 mg/m^2 （体表面積）、2 サイクル目以降は寛解状態に応じて総投与量 1.5 mg/m^2 又は 1.8 mg/m^2 を下表の用法・用量で 3 回に分割して 1 時間以上かけて点滴静脈内投与する。1 サイクル目は 21～28 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとする。3 サイクルまでに寛解が認められない場合は投与を中止する。なお、患者の状態により適宜減量又は休薬する。

	投与量 mg/m^2 （体表面積）		
	1 日目	8 日目 ^{注 1)}	15 日目 ^{注 1)}
初回サイクル 21～28 日間 ^{注 2)}	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間 ^{注 3)}	CR 又は CRi が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5

注 1：±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）

注 2：完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）が得られた場合又は毒性からの回復が必要な場合は、初回サイクルを 28 日間まで延ばすことができる。

注 3：21～28 日目は休薬する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	75
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	75

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

Siglec ファミリーに属する CD22 は、成熟 B 細胞系の正常細胞及び B 細胞性腫瘍の腫瘍細胞に発現している I 型膜貫通タンパクであり、B 細胞の生存、シグナル伝達、遊走、ホーミング等を制御すると考えられている (Immunol Invest 2006; 35: 93-114、Immunol Rev 2009; 230: 128-43)。

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

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Wyeth 社 (現米国 Pfizer 社) により、再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者を対象とした第 I 相試験 (1002 試験) が 2003 年 8 月から実施された。その後、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (1010 試験) 及び再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1022 試験) が、それぞれ 2011 年 8 月及び 2012 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、1022 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 1 月及び 4 月に本薬の ALL に関する承認申請が行われ、米国では 2017 年 8 月に「BESPONSA is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.」を効能・効果として承認され、EU では 2017 年 6 月に「BESPONSA is indicated as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Adult patients with Philadelphia chromosome positive relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor.」を効能・効果として承認された。

なお、2017 年 8 月時点において、本薬は ALL に関する効能・効果で、3 つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者を対象とした第 I 相試験 (1016 試験) が 2007 年 3 月から実施された。また、上記の 1022 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、1022 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

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

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本審査報告書において、「活性化カリケアマイシン誘導体」は *N*-アセチルカリケアマイシンと活性化リンカー (NHS、4- (4-アセチルフェノキシ) ブタン酸及び 3-メルカプト-3-メチルブタン酸ヒドラジドから合成される) から合成される化合物 (2.1.2.2 参照) とし、「カリケアマイシン誘導体」はカリケアマイシンの構造を有する化合物の総称とする。また、「*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH」は、*N*-アセチ

ルカリケアマイシンと 3-メルカプト-3-メチルブタン酸ヒドラジドが結合した化合物である。なお、原薬、製剤及び血清中において、抗体部分（イノツズマブ）と結合していないカリケアマイシン誘導体は「非結合カリケアマイシン誘導体」、抗体部分（イノツズマブ）と結合しているカリケアマイシン誘導体及び非結合カリケアマイシン誘導体を纏めて「総カリケアマイシン誘導体」とする。

2.1 原薬

2.1.1 イノツズマブ

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

の を させた 及び と の を した で免疫したマウスから得られた と を融合させることにより、ハイブリドーマが作成された。当該ハイブリドーマの最適なクローンから得た抗体遺伝子をヒト化し、 の 、 の 及び の の を とした を した後、重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が作製された。当該構成体を CHO 細胞株に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに基づき実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は -125℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2 製造方法

イノツズマブの製造工程は、WCB の解凍、一次種培養、二次種培養、生産培養、ハーベスト・ろ過、 クロマトグラフィー、 ウイルス不活化、 クロマトグラフィー、 、 ウイルスろ過、 、最終ろ過・充填・保管工程からなる。重要工程は、 、 及び とされている。

イノツズマブの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

イノツズマブの製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対して、これらの試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	両種指向性マウス 白血病ウイルス	ブタパルボウイルス	レオウイルス 3 型
ウイルス不活化			
ウイルス除去ろ過			
総ウイルスクリアランス指数	≧ 16.2	10.5	≧ 14.5

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

イノツズマブの開発過程における主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び製法 3（申請製法）とする）。イノツズマブの製法変更時には、イノツズマブの品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後のイノツズマブの同等性/同質性が確認されている。

- 製法 1 から製法 2 : []、[]、[] の変更
- 製法 2 から製法 3 (申請製法) : [] の []

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXXX 、 XXXXXX ）、 XXXXXXXXXX 、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷異性体、凝集体及び断片化体
糖鎖構造	単糖組成、シアル酸、N結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物活性	抗原結合力（CD22結合活性）
	ADCC活性、CDC活性

生物活性について、CD22 への結合活性は ELISA 法により評価され、抗原結合能が確認された。また、イノツズマブは ADCC 及び CDC 活性を示さなかった (3.1.4 参照)。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXが目的物質関連物質とされた。また、XXXXXXXXXX 不純物A*
XXXXXXXXXX、不純物B* 及び不純物C* が目的物質由来不純物とされた。なお、目的物質由来不純物について、不純物A* はXXXXXXXXXXの規格及び試験方法、不純物B* 及び不純物C* はXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXの規格及び試験方法によりそれぞれ管理されている。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J* 及び 不純物K* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは、イノツズマブ、原薬及び製剤の規格及び試験方法（エンドトキシン）により管理される。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.1.1.6 管理

イノツズマブの規格及び試験方法として、含量、外観（濁度及び色調）、確認試験（）、pH、純度試験（、及び（）、（）並びに（）、エンドトキシン、微生物限度、力価（抗原結合能）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.1.7 安定性

イノツズマブの主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 イノツズマブの主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	4	±5℃	1ヵ月*	
加速試験			±5℃	1ヵ月	

*:1ロットは1ヵ月、すべてのロットで1ヵ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、イノツズマブの有効期間は、[REDACTED]を用いて、[REDACTED]±[REDACTED]℃で保存するとき、[REDACTED]カ月とされた。

2.1.2 活性化カリケアマイシン誘導体

2.1.2.1 特性

活性化カリケアマイシン誘導体は白色～黄白色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、分配係数、吸湿性、融点、旋光度、結晶性、水和物及び異性体について検討されている。

活性化カリケアマイシン誘導体の化学構造は、紫外吸収スペクトル、IR、質量スペクトル及び NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。また、活性化カリケアマイシン誘導体は [REDACTED] を有し、原薬は [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] である。

2.1.2.2 製造方法

活性化カリケアマイシン誘導体は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成され、活性化カリケアマイシン誘導体の製造工程は、活性化カリケアマイシン誘導体の合成、精製及び抽出、並びに包装工程からなる。

重要工程は、[]の[]とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 管理

活性化カリケアマイシン誘導体の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、XXXXXXXXXX、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、XXXXXXXXXX（HPLC）、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 安定性

活性化カリケアマイシン誘導体の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 活性化カリケアマイシン誘導体の主要な安定性試験の概略

	基準ロット	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	■℃	■カ月*	■
加速試験		■℃	■カ月*	

*：■カ月まで安定性試験継続中

以上より、活性化カリケアマイシン誘導体のリテスト期間は、■を用いて、■℃で保存するとき、■カ月とされた。

2.1.3 イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）

2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、■、■の■、■クロマトグラフィー、■、■、■、試験及び保管工程からなる。重要工程は、■とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3.2 製造工程の開発の経緯

ALL を対象とした臨床試験で使用された製剤の製造に用いられた原薬の製造方法（製法 A 及び製法 B）について、製法 A から製法 B（申請製法）への主な変更点は■である。当該原薬の製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

表 5 に示す特性解析が実施された。

表 5 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（■、■、■、■の■）、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、■の■（■）、凝集体及び断片化体
生物活性	殺細胞活性（■）

2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、■が目的物質関連物質とされた。また、不純物L*、不純物M* 及び 不純物N*が目的物質由来不純物とされた。なお、目的物質由来不純物のうち 不純物M* は、製造工程で十分に除去されることが確認されており、その他の目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

不純物O*、不純物P*、不純物Q*、不純物R*、不純物S* 及び 不純物T*が製造工程由来不純物とされ

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

た。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.3.4 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観（濁度及び色調））、確認試験（XXXXXXXXXX）、pH、純度試験（XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXX（XXXXXXXXXX）並びにXXXXXX（XXXXXXXXXX））、エンドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX、XXXXXX、生物活性（殺細胞活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月*	XXXXXXXXXX
加速試験			XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX 週間	XXXXXXXXXX

*: XXXXXX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXXを用いて XXXXXX ± XXXXXX °C で保存するとき、XXXXXX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）中に本薬 1 mg を含有する用時溶解注射剤である。製剤には、トロメタモール、精製白糖、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム及び塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、XXXXXXXXXX、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、全打栓・巻締め、検査、包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で、バイアルあたりの充填量に変更された。臨床試験では、主に 1 バイアル中に本薬 4 mg を含有する製剤が使用されたが、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1022 試験）の一部では 1 バイアル中に本薬 1 mg を含有する製剤（申請製剤）も使用された。1 バイアル中に本薬 4 mg を含有する製剤と申請製剤の添加剤組成は同一である。なお、充填量の変更に伴い、XXXXXX及びXXXXXXの追加並びにXXXXXXのXXXXXXが行われた。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（XXXXXXXXXX）、浸透圧、pH、純度試験（溶状（濁度及び色調）、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX及びXXXXXX）

表 9 CD22-Fc 融合組換えタンパクに対する結合性

N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の結合量 (μg/mg イノツズマブ)	K _D 値 (pmol/L)
0	130
21~35	120
65~87	150

n=1 (個別値)

結合特異性が既知の抗 CD22 抗体を用いて、イノツズマブの CD22 に対する結合部位が、SPR 法により検討された。その結果、イノツズマブは CD22 の Ig 様ドメイン 1 に結合することが示唆された。

蛍光標識されたイノツズマブを用いて、ヒト ALL 由来 Reh 及び RS4;11 並びにヒト NHL 由来 Ramos 細胞株に対するイノツズマブの結合性が、細胞あたりの細胞表面上の CD22 分子数を指標に定量的フローサイトメトリー法により検討された。その結果、細胞あたりの CD22 分子数（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 6,882±415、5,424±297 及び 36,029±5,004 であった。また、ヒト全血中の B 細胞における、細胞あたりの CD22 分子数（平均値±標準偏差、n=6）は 18,897±858 であった。

ヒト、カンクイザル、マウス、ラット及びウサギの全血を用いて、各種血液細胞に対するイノツズマブの結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒトの B 細胞を除く、いずれの動物種の B 細胞、T 細胞、顆粒球及び単球に対しても、イノツズマブの結合は認められなかった。

3.1.2 イノツズマブの細胞内移行 (CTD 4.2.1.1.5)

Reh、RS4;11 及び Ramos 細胞株並びにヒト全血中の CD22 陽性 B 細胞を用いて、イノツズマブの細胞内取込み速度が、イメージングフローサイトメトリー法により検討された。その結果、Reh、RS4;11 及び Ramos 細胞株並びにヒト全血中の B 細胞における、イノツズマブの細胞内取込み速度³⁾（平均値±標準偏差、n=3~5）は、それぞれ 4.6±0.2、6.4±1.1、34.3±7.5 及び 2.8±0.6 分であった。

Reh、RS4;11 及び Ramos 細胞株並びにヒト全血中の B 細胞を用いて、イノツズマブの細胞内における局在が、イメージングフローサイトメトリー法により検討された。その結果、細胞内に取り込まれたイノツズマブはリソソームに局在することが確認された。

3.1.3 DNA 損傷作用 (CTD 4.2.1.1.3)

Reh 細胞株を用いて、本薬の DNA 損傷作用が、53BP1 の核内への集積を指標に検討された。その結果、本薬により核内への 53BP1 の集積が認められ、本薬の DNA 損傷作用が示唆された。

3.1.4 CDC 及び ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.6)

ヒト補体存在下で、Ramos 細胞株に対する本薬及びイノツズマブの CDC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬及びイノツズマブによる CDC 活性は認められなかった。

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、Ramos 細胞株に対するイノツズマブの ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、イノツズマブによる ADCC 活性は認められなかった。

³⁾ 細胞内取込みの指標となる取込みスコアを経時的にプロットし、飽和度が 50%に達するまでの時間を非線形回帰により算出。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

Reh、RS4;11、ヒト ALL 由来 SUP-B15、Ramos⁴⁾ 及びヒト AML 由来 HL-60 細胞株を用いて、本薬及び *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (pmol/L)			
	n	本薬*	n	<i>N</i> -Ac- γ -カリケアマイシン DMH
Reh	4	13.3 [12.5, 14.1]	3	66.7 [22.3, 111]
RS4;11	5	46.7 [31.5, 61.9]	3	100 [92.7, 107]
SUP-B15	4	53.3 [29.7, 77.3]	4	48.5 [30.7, 66.3]
Ramos	12	100 [89.2, 112]	5	586 [499, 672]
HL-60	1	7,500	1	500

IC₅₀ 値はロジスティック非線形回帰による推定値 [95%CI]、n=1 の場合は個別値、*：本薬中の *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH 相当量の IC₅₀ 値

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8)

3.1.5.2.1 ALL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用

Reh 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6~8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量が約 0.2 g に達した時点で無作為化し、無作為化後に本薬 0.42、1.65 又は 6.57 mg/m² が 4 日間間隔で計 3 回、腹腔内投与された。その結果、6.57 mg/m² 群において、腫瘍の完全退縮が認められた。

Reh 細胞株を尾静脈内に移植した SCID マウスは、がんの進展により後肢麻痺を発症することが報告されている (Exp Hematol 2000; 28: 391-400)。当該マウスを用いて、後肢麻痺発症抑制を指標に本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 9 日目から本薬 0.18 又は 3.30 mg/m² が 4 日間間隔で計 3 回、腹腔内投与され、後肢麻痺発症までの期間が検討された。その結果、対照群では試験開始 77 日目までに全例が後肢麻痺を発症したのに対し、本薬群 3.30 mg/m² では 127 日間の観察期間中、全例で後肢麻痺の発症は認められなかった。

3.1.5.2.2 NHL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用

NHL 由来細胞株を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果は以下のとおりであった。

- Ramos 又はヒト NHL 由来 RL 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬による腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- Ramos 細胞株を尾静脈内移植することにより後肢麻痺を発症する SCID マウスにおいて、本薬による後肢麻痺の発症抑制作用が認められた。
- Ramos 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬群は 100 日間の評価期間を通じて腫瘍増殖抑制作用が認められたが、CHOP 及び CVP 群では評価期間中に腫瘍が再増殖した。また、CHOP 及び CVP 投与後に腫瘍が再増殖したしたヌードマウスにおいて、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示した。
- Ramos 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬及び CVP 併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、CVP 投与に対する本薬の上乗せ効果が認められた。

⁴⁾ CD22 の発現が認められた細胞株

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (8 例/群) に本薬 0.78、2.4 及び 8.46 mg/m² が単回静脈内投与され、一般状態、FOB 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験、参考資料])

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の影響が検討された。その結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH 6.77 μ mol/L では 1%未満の阻害であった。

3.2.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2⁵⁾ [参考資料])

カニクイザル (4 例/群) に本薬 1.68 及び 8.16 mg/m² が単回静脈内投与され、動脈圧、心拍数及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、平均動脈圧の 4~6%の上昇が認められた。当該平均動脈圧の上昇について、上昇の程度は小さく、かつ用量依存性も認められていないことから、本薬による影響の可能性は低い、と申請者は説明している。

3.2.3 呼吸器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (8 例/群) に本薬 0.78、2.4 及び 8.46 mg/m² が単回静脈内投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 8.46mg/m² 投与により、呼吸数及び分時換気量がそれぞれ 20 及び 27%減少した。当該呼吸数及び分時換気量の減少について、呼吸数の投与前値が溶媒対照群より高値であったことによるものであることから、本薬による影響の可能性は低い、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CD22 陽性の ALL に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

Siglec ファミリーに属する CD22 は、成熟 B 細胞系の正常細胞及び B 細胞性腫瘍の腫瘍細胞に発現している I 型膜貫通タンパクであり、B 細胞の生存、シグナル伝達、遊走、ホーミング等を制御すると考えられている (Immunol Invest 2006; 35: 93-114、Immunol Rev 2009; 230: 128-43)。

本薬は、ALL 細胞の細胞膜上に発現する CD22 に結合した後、細胞内に取り込まれる。細胞内に取り込まれた本薬は加水分解され、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH が遊離する。遊離した *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は、分子内のジスルフィド結合が還元的に開裂して活性化され、活性体が DNA 損傷を

⁵⁾ 当該試験が実施された施設に対して GLP に係る査察は実施されていないため、参考資料として提出された。なお、医薬審発第 902 号医薬局審査管理課長通知「安全性薬理試験ガイドラインについて」で規定された適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に実施 (平成 14 年 10 月) された試験である。

誘導する (Chirality 2011; 23: 660-71、Mol Immunol 2015; 67: 107-16) ことにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる (3.1.1、3.1.2、3.1.3 及び 3.1.5 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬又は本薬の構成成分である *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

マウス、ラット及びサル血清中の本薬の定量は、以下の①又は②を用いた ELISA 法により行われた。

- ① 固相化した CD22-Fc 融合組換えタンパク、ウサギ抗カリケアマイシン抗体及び HRP 標識したヤギ抗ウサギ抗体
- ② 固相化した CD22-Fc 融合組換えタンパク、ビオチン化した抗カリケアマイシン抗体及び HRP 標識したストレプトアビジン

4.1.2 総イノツズマブの測定法

マウス、ラット及びサル血清中の総イノツズマブの定量は、固相化した CD22-Fc 融合組換えタンパク及び HRP 標識したマウス抗ヒト IgG4 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.1.3 非結合カリケアマイシン誘導体の測定法

ラット及びサル血清中の非結合カリケアマイシン誘導体の定量は、固相化したウサギ抗カリケアマイシン抗体及び HRP 標識したカリケアマイシンを用いた ELISA 法により行われた。

4.1.4 抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定法

ラット及びサル血清中の抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の検出は、固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識したアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

RL 細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウス及び未移植の雌性ヌードマウスに本薬 9.6 mg/m² を単回腹腔内投与し、本薬等の血清中濃度が検討された。その結果、本薬の AUC_{inf} は、未移植マウス (2,900 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) と比較して移植マウス (1,860 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) で低値を示した。当該理由について、移植マウスでは本薬が標的抗原を介して腫瘍細胞へ移行することにより、未移植マウスと比較して本薬の CL が増加したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬 2.92 及び 7.68 mg/m² を単回静脈内投与し、本薬、総イノツズマブ及び非結合カリケアマイシン誘導体の血清中濃度が検討された (表 11)。本薬及び総イノツズマブの AUC_{inf} に明確な性差

は認められなかった。なお、各測定時点における非結合カリケアマイシン誘導体は、概ね定量下限値未満であった。

表 11 本薬及び総イノツズマブの PK パラメータ（雌雄ラット、単回静脈内投与）

測定対象	投与量 (mg/m ²)	性別	C _{5min} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
本薬	2.92	雄	7,980±383	209,000±8,650	54.9±5.8	0.0388±0.0017	0.185±0.018
		雌	8,790±619	232,000±19,100	41.7±6.2	0.0352±0.0030	0.128±0.031
	7.68	雄	37,500±5,770	903,000±53,300	48.5±3.8	0.0237±0.0013	0.099±0.010
		雌	40,300±2,100	655,000±24,200	39.1±3.2	0.0325±0.0012	0.110±0.013
総イノツズマブ	2.92	雄	10,000±1,460	420,000±50,600	84.8±12.7	0.0195±0.0025	0.142±0.093
		雌	10,600±570	429,000±56,000	78.5±5.2	0.0192±0.0027	0.130±0.016
	7.68	雄	22,500±681	1,190,000±64,600	90.3±7.6	0.0178±0.0010	0.139±0.004
		雌	22,000±3,050	643,000±138,000	56.2±1.5	0.0340±0.0068	0.166±0.036

平均値±標準偏差、n=3

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 0.072、0.216 及び 0.732 mg/m² を QW で 26 週間反復静脈内投与し、本薬等の血清中濃度が検討された（表 12）。本薬の AUC_{168h} は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加し、明確な性差は認められなかった。本薬の PK が非線形を示した理由について、本薬の主要な標的臓器が肝臓であり、本薬により類洞内皮細胞が減少したこと（5.7.4 参照）に伴い、本薬の循環血中から肝臓への取込みが飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、反復投与により本薬の蓄積が認められた。なお、各測定時点における非結合カリケアマイシン誘導体は、概ね定量下限値未満であった。

抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体は本薬投与後のいずれの個体においても検出されなかった。

表 12 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、26 週間反復静脈内投与）

投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	性別	n	C _{5min} (ng/mL)	AUC _{168h} (ng・h/mL)
0.072	1	雄	4	123±48	837±360
		雌	4	156±69	1,028±643
	169	雄	4	187±32	4,432±1,910
		雌	4	181±29	3,228±604
0.216	1	雄	4	424±177	4,652±2,491
		雌	4	457±81	6,714±2,953
	169	雄	4	614±139	23,224±6,503
		雌	4	504±136	20,169±10,405
0.732	1	雄	4	2,591±989	24,164±5,529
		雌	4	1,593±416	22,275±4,884
	169	雄	3	1,767±77	86,100±2,523
		雌	2	2,263、1,699	98,461、92,032

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）

4.3 分布

4.3.1 組織分布

雄性アルビノラットに ³H 標識体 1.88 mg/m² を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、いずれの組織においても組織中放射能濃度は投与 24 時間後までに最高値に達した。血漿中放射能に対する組織中放射能の AUC_{inf} の比が特に高値を示した組織は、肝臓、脾臓、肺、腎臓及び下垂体（それぞれ 0.6、0.4、0.3、0.3 及び 0.3）であり、最も低値を示した組織は脳、脂肪

及び骨格筋（いずれも 0.1 未満）であった。いずれの組織においても組織中放射能濃度の $t_{1/2}$ は血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ （73.0 時間）よりも長かった。投与 336 時間後における肝臓及び脾臓中放射能濃度（それぞれ 9.00 及び 6.87 ng Eq./g）は血漿中放射能濃度（5.12 ng Eq./g）と比較して高値を示した。

4.3.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿と *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (2,660 ng/mL) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.9、99.3、97.4、96.9 及び 97.2%であった。

雄性ラットに ^3H 標識体 1.88 mg/m² を単回静脈内投与し、放射能の血球移行性が検討された。その結果、血漿中放射能に対する血液中放射能の AUC_{inf} の比は 0.5 であったことから、放射能は血球と比較して血漿に多く分布することが示された、と申請者は説明している。

4.3.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性は検討されていない。ヒトにおいて母体循環血中の抗体は漿尿膜胎盤の FcRn を介して胎児に移行すること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）から、IgG4 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝

4.4.1 血漿中安定性

血漿中における本薬の安定性が検討され、その結果は以下のとおりであった。当該結果を基に、血漿中における *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の本薬からの遊離は限定的であることが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット、サル及びヒトの血漿と ^3H 標識体（4 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 96 時間インキュベートし、得られた試料を除タンパク処理した結果、いずれの動物種及びヒトにおいても添加放射能の 90%以上が沈殿物中に認められた。
- ラット及びヒトの血漿と ^3H 標識体（4 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 72 時間インキュベートして得られた試料において、主に ^3H 標識体及び ^3H 標識体にタンパクが付加した化合物が検出され、 ^3H 標識カリケアマイシンは検出されなかった。

4.4.2 *in vitro*

ラット、サル及びヒトにおける *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の代謝に関与する酵素について検討され、その結果は以下のとおりであった。当該結果を基に、いずれの動物種及びヒトにおいても、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は代謝酵素を介さず、主に還元により代謝されることが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット、サル及びヒトの肝 S9 画分と ^3H 標識カリケアマイシン（14,790 ng/mL）を、各種補因子⁶⁾ 存在下、37°C で 90 分間インキュベートした結果、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M16 (*N*-

⁶⁾ NADPH、UDPGA、PAPS、*S*-アデノシルメチオニン、グルタチオン、アセチル CoA 及びアラメシチン。

アセチル- ϵ -カリケアマイシン⁷⁾) が検出された。当該結果は、肝 S9 画分非存在下における結果と同様であった。

- ヒトの肝 S9 画分と ³H 標識カリケアマイシン (14,790 ng/mL) を、グルタチオン存在下、37°C で 90 分間インキュベートした結果、主に M16 が検出された。グルタチオン非存在下では主に未変化体が検出された。

4.4.3 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに ³H 標識体 0.912 mg/m² を単回静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、その結果は以下のとおりであった。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットにおいて、投与 336 時間後までの血漿中には代謝物として、主に M13 (*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH のアリアルアルコール体) (雄及び雌における血漿中総放射能に対する割合 : 0.4 及び 0.3%、以下、同様) 及び M11 (*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の四糖部分) (0.2 及び 0.3%) が検出された。投与 384 時間後まで (雄の 4 匹中 1 匹は 408 時間後まで) の尿中には代謝物として、主に M14 (*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH にピルビン酸が付加したヒドラゾン体) (雄及び雌における投与放射能に対する割合 : 1.2 及び 1.0%、以下、同様) 及び M1 (四糖部分の一酸化体) (0.8 及び 0.6%) が検出された。投与 336 時間後までの雄の糞中、及び投与 312 時間後までの雌の糞中には代謝物として、いずれも M1 (5.5 及び 4.2%) 及び M5 (脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分) (2.8 及び 3.3%) が検出された。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットにおいて、投与 168 時間後までの胆汁中には主に M16 (7.5 及び 8.0%) が検出された。

4.5 排泄

4.5.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに ³H 標識体 0.912 mg/m² を単回静脈内投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットにおいて、投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 9.09 及び 79.5%、雌ではそれぞれ 8.38 及び 80.1% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、雄ではそれぞれ 3.00、5.62 及び 52.5%、雌ではそれぞれ 3.55、4.71 及び 63.5% であった。

以上の検討結果を基に、³H 標識体を静脈内投与した際に、放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为、と申請者は説明している。

4.5.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。ヒト IgG が乳汁中に排泄される旨が報告されていること (Vaccine 2003; 21: 3374-6) から、IgG4 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

⁷⁾ 還元型 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH

4.6 薬物動態学的相互作用

4.6.1 酵素阻害

本薬の CYP 分子種に対する阻害作用が検討され、その結果は以下のとおりであった。当該結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ (1.53 nmol/L) を考慮すると、臨床使用時に本薬による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質⁸⁾ を本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び NADPH 存在下でインキュベートした結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームを本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質⁹⁾ を添加しインキュベートした結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

N-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の CYP 及び UGT 分子種に対する阻害作用が検討され、その結果は以下のとおりであった。当該結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は、概ね定量下限値 (0.034 nmol/L) 未満であったこと (6.2.2.2 参照) を考慮すると、臨床使用時ににおいて、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH による CYP 及び UGT 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁰⁾ を *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び NADPH 存在下でインキュベートした結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 0.40 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームを *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁰⁾ を添加しインキュベートした結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は CYP2C8 及び 3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームを *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.01~30 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) 及び NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP2C8 及び 3A の基質¹²⁾ を添加しインキュベートした結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は CYP3A の基質 (①ミダゾラム及び②テストステロン) の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ①0.0768 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.00368 min^{-1} 並びに②

⁸⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、*S*-メフェニトイン及びブフラロールが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

⁹⁾ CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれジクロフェナク、*S*-メフェニトイン、ブフラロール及びテストステロンが用いられた。

¹⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、*S*-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

¹¹⁾ CYP2C8 の検討は 2~30 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A の検討は 0.01~20 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹²⁾ CYP2C8 並びに 3A の基質として、それぞれアモジアキン並びにミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

0.237 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.00434 min^{-1} であった。一方、CYP2C8 の基質の代謝に対する K_i 値及び k_{inact} 値は算出できず、時間依存的阻害作用は極めて弱かった。

- ヒト肝ミクロソームと UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質¹³⁾ を BSA 存在下又は非存在下でインキュベートした後に、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 及び UDPGA を添加してインキュベートした結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は BSA 存在下及び非存在下でそれぞれ 1.4 及び 0.61 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は明確な阻害作用を示さなかった。

4.6.2 酵素誘導

本薬及び *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の CYP 分子種に対する誘導作用が検討され、その結果は以下のとおりであった。当該結果を基に、臨床使用時において、本薬及び *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝細胞に本薬 (0.003~0.32 $\mu\text{mol/L}$) を 3 日間処置し、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A) の酵素活性及び mRNA 発現量が検討された結果、いずれの CYP 分子種の酵素活性及び mRNA 発現量に対しても、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト肝細胞に *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.001~0.3 $\mu\text{mol/L}$) を 3 日間処置し、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A) の酵素活性及び mRNA 発現量が検討された結果、いずれの CYP 分子種の酵素活性及び mRNA 発現量に対しても、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は明確な誘導作用を示さなかった。

4.6.3 トランスポーター

以下の検討結果から、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は P-gp の基質であることが示された。しかしながら、臨床試験において P-gp 阻害剤との併用例と非併用例との間で *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の血清中濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、臨床使用時において本薬と P-gp 阻害剤を併用した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (PSC833 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下でそれぞれ 0.937 及び 4.76 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下でそれぞれ 0.870 及び 1.20 であった。
- ヒト肝細胞を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.3 $\mu\text{mol/L}$) の取込みが検討された結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の取込みは OATP1B1 及び 1B3 阻害剤 (リファマイシン SV 100 $\mu\text{mol/L}$) によって阻害されなかった。

¹³⁾ UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれ β -エストラジオール、トリフルオペラジン、5-ヒドロキシトリプトファン、プロポファン及びジドブジンが用いられた。

また、以下の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は概ね定量下限値未満であったこと（6.2.2.2 参照）を考慮すると、臨床使用時において、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH による P-gp、BCRP、OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 若しくは 3、又は OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.002~0.3 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は検討された最高濃度において、P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった一方で、BCRP の基質の輸送を 16%阻害した。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 若しくは 3、又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 若しくは 3、又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質¹⁵⁾ の輸送に対する *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH (0.00005~0.5 μ mol/L¹⁶⁾) の阻害作用が検討された。その結果、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は検討された最高濃度において、OATP1B1 又は 1B3 の基質の輸送を 30 及び 16%阻害した一方、OAT1 若しくは 3、又は OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

特記しない限り、単回投与毒性試験及びカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験を除く反復投与毒性試験では、溶媒としてショ糖、デキストラン 40、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム及びトリスを含む溶液、その他の *in vivo* 試験では、溶媒としてショ糖、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム及びトリスを含む溶液が用いられた。

N-Ac- γ -カリケアマイシン DMH 等を用いた毒性試験については、*in vitro* 遺伝毒性試験及び *in vitro* 光毒性試験を除き、「マイロターゲット点滴静注用 5 mg」の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

なお、毒性試験において検討された本薬等の血清中濃度の測定について、GLP への適合状況は確認されていない。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 6 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、8.22 及び 16.4 mg/m² が単回静脈内投与された。

16.4 mg/m² 群の 4 例が死亡又は切迫屠殺され、死因は多臓器障害と判断された。死亡例において、白血球数、リンパ球数及び単球数の低値、ALT 及び ALP の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死、脾臓、胸

¹⁴⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシン (10 μ mol/L) 及びピタバスタチン (0.5 μ mol/L) が用いられた。

¹⁵⁾ OATP1B1 及び 1B3、OAT1 及び 3 並びに OCT2 の基質として、それぞれプラバスタチン (10 μ mol/L) 及びロスバスタチン (5 μ mol/L)、*p*-アミノ馬尿酸 (2 μ mol/L) 及びエストロン-3-硫酸 (0.2 μ mol/L) 並びにメトホルミン (10 μ mol/L) が用いられた。

¹⁶⁾ OATP1B1 及び 1B3 の検討は 0.00005~0.1 μ mol/L、OAT1 の検討は 0.002~0.5 μ mol/L、OAT3 及び OCT2 の検討は 0.0004~0.1 μ mol/L で行われた。

腺、リンパ節及び GALT のリンパ萎縮、腸間膜リンパ節の洞出血、骨髄の細胞密度低下、心臓の出血、盲腸粘膜の変性、腎臓の尿細管円柱、腺胃主細胞の好酸性化、精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少並びに前立腺及び雄の乳腺の萎縮が認められた。生存例では、8.22 mg/m² 以上の群で体重及び摂餌量の低値、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、リンパ球数、網赤血球数及び血小板数の低値、ALT の高値、サイロキシン、無機リン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド及びカリウムの低値、脾臓及び胸腺重量の低値、骨髄の細胞密度低下、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節及び GALT のリンパ萎縮、精巣の重量の低値、小型化及び精細管変性、精巣上体の重量の低値、小型化及び精子減少、前立腺の重量の低値及び萎縮、雄の乳腺の萎縮、腎臓の間質線維化巣、肝臓のオーバル細胞の過形成及び肝細胞の色素沈着並びに肺胞マクロファージ出現率の上昇、16.4 mg/m² 群で AST の高値、アルブミン、グロブリン及び総タンパクの低値、下顎リンパ節のリンパ萎縮、腎臓の尿細管円柱、びまん性肝細胞肥大、卵巣及び子宮の重量の低値及び萎縮並びに膣上皮の萎縮が認められた。

以上より、概略の致死量は 8.22～16.4 mg/m² と判断された。

5.1.2 カニクイザル単回静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 1～2 例/群）に、本薬 0（溶媒）、4.11、8.22 及び 16.4 mg/m² が単回静脈内投与された。

死亡は認められなかった。4.11 mg/m² 以上の群で嘔吐、糞便異常（液状便、粘液便、軟便、赤色便及び糞量減少）、摂餌量の低値、血小板数及びリンパ球数の低値、APTT の延長並びに ALT 及び AST の高値、8.22 mg/m² 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、16.4 mg/m² 群で総ビリルビンの高値が認められた。

以上より、概略の致死量は 16.4 mg/m² 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 15～24 例/群）に、本薬 0（生理食塩液）、0.41、1.24 及び 4.07 mg/m² 並びにイノツズマブ 4.01 mg/m² が QW で 4 週間、静脈内投与された。また、対照群、本薬 4.07 mg/m² 投与群及びイノツズマブ投与群の雌雄各 5 例/群では、投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられ、回復性が確認された。

4.07 mg/m² 群の 1 例が 3 回目の投与後に死亡し、死因は溶媒成分の 1 つであるデキストラン 40 によるアナフィラキシー様反応と判断された。生存例では、0.41 mg/m² 以上の群で糞便異常（変色便及び糞量減少）、体重、体重増加量及び摂餌量の低値、ALT、ALP 及びコレステロールの高値、トリグリセリドの低値、肝臓の髄外造血、肺胞マクロファージの出現率の上昇、精巣の小型化、重量の低値及び精細管変性並びに雄の乳腺の萎縮、1.24 mg/m² 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、フィブリノゲンの高値、AST の高値、グルコースの低値、無機リンの高値、骨髄の萎縮、胸腺、脾臓、GALT、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節の萎縮、脾臓の髄外造血、肝臓の肝細胞肥大、坐骨神経の軸索変性、精巣上体の小型化、重量の低値及び精子減少、前立腺の重量の低値並びに腎臓の尿細管円柱、4.07 mg/m² 群で脱水、網赤血球数、白血球数、リンパ球数及び好酸球数の低値、サイロキシンの低値、骨髄の壊死、GALT の単細胞壊死、胸腺の小型化及び重量の低値、肝臓の肝細胞変性、オーバル細胞の過形成及び核の大型化、頸髄及び三叉神経の軸索変性、前立腺の小型化、前立腺及び精囊の萎縮、卵巣の重量の低値及び萎縮、子宮の小型化、重量の低値及び萎縮並びに膣及び雌の乳腺の萎縮が認められた。4 週

間の休薬期間後にも、トリグリセリドの低値、肝臓の肝細胞肥大、オーバル細胞の過形成、肝細胞の核の大型化及び明細胞巣、坐骨神経の軸索変性の重症化及び腰髄の軸索変性を含む神経軸索変性、精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少、卵巣黄体の単細胞壊死並びに腎臓の尿細管円柱が認められた。イノツズマブ投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 0.41 mg/m^2 未満と判断された。

5.2.2 ラット 26 週間反復静脈内投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に、本薬 0（溶媒）、 0.073 、 0.218 及び 0.727 mg/m^2 が QW で 26 週間、静脈内投与された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。 0.073 mg/m^2 以上の群でフィブリノゲンの高値、総グロブリンの高値、アルブミン/グロブリン比の低値、肝臓の相対重量の高値、腫大、変色、陥凹化、好酸性細胞巣、オーバル細胞の過形成、血管拡張、肝細胞空胞化及び髄外造血、精巣の重量の低値、小型化及び精細管変性、精巣上体の精子減少並びに雄の乳腺の萎縮、 0.218 mg/m^2 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の高値、肝臓の好塩基性細胞巣、肝細胞肥大、核の大型化、線維化、Ki-67 陽性細胞数の高値及び胆管線維症並びに慢性進行性腎症の頻度の高値及び重症度の増加、 0.727 mg/m^2 群で体重及び摂餌量の低値、網赤血球数の低値、赤血球分布幅、好中球数及び単球数の高値、アルブミン及び総タンパクの低値、肝臓の肝細胞腺腫及び類洞拡張、精囊の粘液減少並びに腎臓の腎皮質の淡明化及び顆粒状所見が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.073 mg/m^2 /週未満と判断された。なお、 0.073 mg/m^2 /週における $C_{5\text{min}}$ 及び $AUC_{168\text{h}}$ (252 ng/mL 及び $7,630 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床曝露量¹⁷⁾ のそれぞれ 1.0 及び 0.2 倍であった。

5.2.3 カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（生理食塩液）、 0.36 、 1.32 及び 4.20 mg/m^2 並びにイノツズマブ 4.08 mg/m^2 が QW で 4 週間、静脈内投与された。また、生理食塩液対照群及び本薬 4.20 mg/m^2 投与群の雌雄各 2 例/群では、投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられ、回復性が確認された。

死亡は認められなかった。 0.36 mg/m^2 以上の群で摂餌量の低値並びに卵巣及び子宮の重量の低値、 1.32 mg/m^2 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、リンパ球数及び血小板数の低値、フィブリノゲン、ALT、AST 及びグロブリンの高値、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及び胸腺のリンパ萎縮、骨髓細胞の減少並びに卵巣の萎縮、 4.20 mg/m^2 群で嘔吐、糞便異常（液状便、粘液便、軟便及び糞量減少）、網赤血球数及び白血球数の低値、アルブミン、無機リン、尿素窒素及びサイロキシンの低値、脾臓のリンパ萎縮、精巣のセルトリ細胞細胞質の萎縮及び空胞化並びに子宮の萎縮が認められた。4 週間の休薬期間後に、ALT、AST 及びグロブリンの高値を除く所見については回復傾向が認められた。 0.36 及び 1.32 mg/m^2 群で認められた所見について、頻度及び程度の小さい変化であること等から、毒性学的意義は低いと判断された。イノツズマブ投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、 1.32 mg/m^2 /週と判断された。

¹⁷⁾ 1022 試験において、日本人の再発又は難治性の ALL 患者に第 1 サイクルを 21 日間、第 2 サイクル以降を 1 サイクル 28 日間として、第 1 日目に本薬 0.8 又は 0.5 mg/m^2 、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m^2 を投与した際の、第 4 サイクルにおける本薬の C_{max} （第 1 日目、平均値）は 246 ng/mL であった。また、 $AUC_{168\text{h}}$ は PPK 解析（6.2.5 参照）により $32,500 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ と推定された。

5.2.4 カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.072、0.216 及び 0.732 mg/m² が QW で 26 週間、静脈内投与された。

0.732 mg/m² 群の 3 例が一般状態の悪化により切迫屠殺された。そのうち 1 例では、摂餌量の減少、四肢及び腹部の水分様物質貯留による体重増加、蒼白化、自発運動の低下、総タンパク及びアルブミンの低値、尿タンパク、円柱形成を伴う糸球体腎炎並びに亜急性全身性血管炎が認められ、一般状態の悪化は糸球体腎炎に起因すると判断された。他の 2 例で摂餌量の減少、消瘦、体重減少、蒼白化、全身性の骨格筋萎縮、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値並びに白血球の低値が認められ、本薬の投与に起因すると判断された。

生存例において、0.072 mg/m² 以上の群で肝細胞萎縮を伴う類洞拡張、Ki-67 染色陽性を指標とした肝細胞増殖活性の高値、0.216 mg/m² 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、血小板数の低値、単球数の高値、グロブリンの高値、アルブミン/グロブリン比の低値、AST の高値、肝細胞肥大、0.732 mg/m² 群で平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン及び赤血球分布幅の高値、白血球数の低値、アルブミンの低値、ALT の高値、変異肝細胞巣、胸腺の細胞減少、脾臓及び腸間膜リンパ節等の細胞減少並びに卵巣の萎縮が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.072 mg/m²/週未満と判断された。なお、0.072 mg/m²/週における C_{5min} 及び AUC_{168h}（184 ng/mL 及び 3,830 ng・h/mL）は、臨床曝露量¹⁷⁾ のそれぞれ 0.7 及び 0.1 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vivo* 遺伝毒性試験として、マウスを用いた骨髄の小核試験が実施された。また、*N*-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の *in vitro* 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト TK6 細胞を用いた小核試験が実施された。本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であったものの、本薬のマウスを用いた骨髄の小核試験、並びに *N*-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、陽性の結果が得られた。

以上より、本薬は遺伝毒性を有すると判断された。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD、雌 25 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.011、0.036 及び 0.109 mg/m²/日が、交配開始 2 週間前～妊娠第 7 日目に静脈内投与された。

0.109 mg/m² 群で体重、体重増加量及び摂餌量の低値、胚吸収率の高値、生存胚数及び妊娠子宮重量の低値並びに黄体数の低値が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は母動物の一般毒性及び受胎能並びに初期胚発生に対していずれも 0.036 mg/m²/日と判断された。なお、本試験の母動物の一般毒性及び受胎能並びに初期胚発生に対す

る無毒性量における C_{5min} 及び AUC_{24h} （それぞれ 126 ng/mL 及び 1,720 ng·h/mL）は、臨床曝露量¹⁸⁾ のそれぞれ 0.51 及び 0.24 倍であった。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD、25 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.011、0.036 及び 0.109 mg/m²/日が、妊娠第 6～17 日目に静脈内投与された。

母動物では、0.109 mg/m² 群で体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値並びに子宮重量の低値、胚・胎児では、0.036 mg/m² 以上の群で胎児体重の低値、骨化遅延の発現頻度の高値、0.109 mg/m² 群で上腕骨短小、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 0.036 mg/m²/日、胚・胎児発生に対して 0.011 mg/m²/日と判断された。なお、本試験の母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量における C_{5min} 及び AUC_{24h} （それぞれ 145 及び 28.6 ng/mL 並びに 1,680 及び 364 ng·h/mL）は、臨床曝露量¹⁸⁾ のそれぞれ 0.59 及び 0.12 倍並びに 0.24 及び 0.05 倍であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（New Zealand White、20 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.015、0.044 及び 0.145 mg/m²/日が、妊娠第 6～19 日目に静脈内投与された。

母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 0.145 mg/m²/日と判断された。なお、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量における C_{5min} 及び AUC_{24h} （977 ng/mL 及び 13,300 ng·h/mL）は、臨床曝露量¹⁸⁾ の 4.0 及び 1.9 倍であった。

5.5.4 雌雄生殖器及び胚・胎児に対する影響について

ラット単回静脈内投与毒性試験、ラット 4 週間及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験、カニクイザル 4 週間及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット胚・胎児発生に関する試験において、雌雄生殖器又は胚・胎児に対する影響が認められていることから、申請者は、妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性に対し、本薬の投与中及び最終投与後一定期間は有効な避妊を行うよう指導することを添付文書において注意喚起する旨を説明している。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。しかしながら、ラット単回静脈内投与毒性試験、ラット及びサル 4 週間反復静脈内投与毒性試験並びにラット及びサル 26 週間反復静脈内投与毒性試験（5.1.1 及び 5.2.1～5.2.4 参照）において本薬の投与部位に対する影響が評価された結果、本薬の局所刺激性は認められなかった。

¹⁸⁾ 1022 試験において、日本人の再発又は難治性の ALL 患者に第 1 サイクルを 21 日間、第 2 サイクル以降を 1 サイクル 28 日間として、第 1 日目に本薬 0.8 又は 0.5 mg/m²、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m² を投与した際の、第 4 サイクルにおける本薬の C_{max} （第 1 日目、平均値）は 246 ng/mL であった。また、 AUC_{24h} は PPK 解析（6.2.5 参照）により 7,090 ng·h/mL と推定された。

5.7 その他の試験

5.7.1 *in vitro* 血液適合性試験（非 GLP 試験、参考資料）

ラット、カンクイザル及びヒトの全血及び血漿を用いて本薬の溶血能及びタンパク凝集能が検討された。その結果、いずれも溶血及びタンパク凝集は認められず、本薬は溶血能及びタンパク凝集能を示さないと判断された。

5.7.2 イノツズマブの組織交差反応性試験

5.7.2.1 ヒト組織を用いた組織交差反応性試験

ヒト組織¹⁹⁾を用いて、イノツズマブの組織への結合が検討された。その結果、リンパ節濾胞、脾臓の濾胞、マントル層及び赤脾髄、扁桃の濾胞及びマントル層、GALT、単核細胞、リンパ球、真皮及び乳腺の間質線維、子宮頸部の外子宮口の上皮下間質線維においてイノツズマブの結合が認められた。

5.7.2.2 ヒト、カンクイザル、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス組織を用いた組織交差反応性試験（非 GLP 試験、参考資料）

ヒト、カンクイザル、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス組織²⁰⁾を用いて、イノツズマブの組織への結合が検討された。その結果、ヒトのリンパ節及び脾臓における濾胞の胚中心及びマントル層、並びに腎臓、肝臓及び横紋筋における間質のリンパ球へのイノツズマブの結合が認められた。カンクイザル、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス組織への結合は認められなかった。

5.7.2.3 アカゲザル組織を用いた組織交差反応性試験（非 GLP 試験、参考資料）

アカゲザル組織²⁰⁾を用いて、イノツズマブの組織への結合が検討された。その結果、イノツズマブのアカゲザル組織への結合は認められなかった。

5.7.3 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の *in vitro* 光毒性試験

マウス由来 Balb/c 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、UV-A 及び UV-B の照射下における *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の細胞毒性が評価された。その結果、光毒性係数及び平均光作用は、それぞれ 1 及び 0.02 未満であった。

以上より、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は光毒性を有しないと判断された。

5.7.4 肝毒性及び血小板減少症の発現機序に関する探索的試験（非 GLP 試験、参考資料）

カリケアマイシンを成分として含む ADC が肝毒性及び血小板減少症を発現する機序を検討することを目的として、カンクイザルに PF-06647259²¹⁾ が投与された。その結果、肝臓の類洞内皮細胞の減少、血小板の捕捉、活性化及び脱顆粒、並びに持続的な血小板数の減少が認められた。当該結果を基に、本薬により肝臓における内皮細胞障害が生じ、その二次的変化として発現した血小板捕捉により血小板数の減少が生じたと考える、と申請者は説明している。

¹⁹⁾ 副腎、大動脈、白血球系細胞、血小板、血管内皮、骨髓、大脳、小脳、乳腺、眼、大腸、GALT、食道、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、卵管、脾臓、副甲状腺、末梢神経、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、骨格筋、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、膀胱及び子宮。

²⁰⁾ 血管内皮、骨髓、小腸、腎臓、肝臓、リンパ節、脾臓及び骨格筋。

²¹⁾ 非結合性のヒト化 IgG1 モノクローナル抗体にリンカーを介して *N*-アセチルカリケアマイシンが結合した ADC。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は遺伝毒性を有すること (5.3 参照) から、胚・胎児に影響を及ぼす可能性は高いと考える。また、ラット胚・胎児発生に関する試験において、肩甲骨及び尺骨の奇形等が認められた用量における本薬の曝露量は臨床曝露量を下回っていることから、当該試験で認められた胚・胎児への影響がヒトにおいても認められる可能性はあると考える。

以上の検討結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬を投与することにより、胎児に影響を及ぼす可能性はあると考えられるため、本薬の投与は積極的には推奨されないと考える。しかしながら、ALL は予後不良の疾患であること等を考慮すると、他に有効な治療のない妊婦に対して治療選択肢を提供するという観点から、治療上の有益性が危険性を上回ると判断する場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本薬の遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する十分な説明が行われ、本薬投与の同意が確実に得られる必要があると判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、以下の①又は②の測定法により行われた。

- ① 固相化したウサギ抗カリケアマイシン抗体、ビオチン化した CD22-Fc 融合組換えタンパク及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法²²⁾ (定量下限値 : 52.2 ng/mL²³⁾) 。
- ② LC-MS/MS 法²⁴⁾ (定量下限値 : 1.00 ng/mL) 。

6.1.1.2 総イノツズマブの測定法

ヒト血清中の総イノツズマブの定量は、固相化した CD22-Fc 融合組換えタンパク、ビオチン化したマウス抗ヒト IgG4 抗体及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた (定量下限値 : 27.4 ng/mL²⁵⁾) 。

²²⁾ NHL 患者を対象とした臨床試験で用いられた。

²³⁾ 1002 試験の一部の検体は定量下限値 418 ng/mL の定量法で測定された。また、1001 試験、1003 試験、1006 試験、1007 試験及び 1008 試験の検体は、定量下限値 50.0 ng/mL の定量法で測定された。

²⁴⁾ ALL 患者を対象とした臨床試験で用いられた。

²⁵⁾ 1002 試験の一部の検体は定量下限値 274 ng/mL の定量法で測定された。

6.1.1.3 総カリケアマイシン誘導体の測定法

ヒト血清中の総カリケアマイシン誘導体の定量は、固相化したウサギ抗カリケアマイシン抗体及び HRP 標識したカリケアマイシンを用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：5.00 ng/mL）。

6.1.1.4 非結合カリケアマイシン誘導体の測定法

ヒト血清中の非結合カリケアマイシン誘導体の定量は、プロテイン G により血清中の本薬を除去し、固相化したウサギ抗カリケアマイシンポリクローナル抗体及び HRP 標識したカリケアマイシンを用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：1.25 ng/mL）。

6.1.1.5 非結合 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の測定法

ヒト血清中の非結合 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限値：0.0500 ng/mL）。

6.1.1.6 抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定法

ヒト血清中の抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の検出は、固相化したアビジン、ルテニウム標識した本薬及びビオチン化した本薬を用いた ECL 法²⁶⁾により行われた（検出感度：215 ng/mL）。

ヒト血清中の抗イノツズマブ オゾガマイシン中和抗体の検出は、ヒト ALL 由来 RS4;11 細胞株及び本薬を用いた発光検出法により行われた（検出感度：58.3 ng/mL）。

申請者は、血清中の本薬が抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の方法における、抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 5,000 ng/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 463 ng/mL であったことを考慮すると、血清中の本薬が抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

6.1.2 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.1.4 及び 2.1.3.2 参照）。本申請で提出された臨床試験²⁷⁾のうち、ALL 患者を対象とした臨床試験においては、①イノツズマブが製法 2、原薬が製法 A で製造された原薬を用いた製剤又は②イノツズマブが製法 3（申請製法）、原薬が製法 B（申請製法）で製造された原薬を用いた製剤が使用された。

²⁶⁾ ALL 患者を対象とした臨床試験で用いられた。NHL 患者を対象とした臨床試験では、固相化した本薬、ビオチン化した本薬及び HRP 標識したアビジンを用いた ELISA 法（検出感度：224 ng/mL）により行われ、本薬投与後に抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体は検出されなかった。なお、①ELISA 法における抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値及び②NHL 患者を対象とした臨床試験で抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は、それぞれ①10 及び②1,020 ng/mL であった。

²⁷⁾ 海外第 I 相試験（1002 試験）、国内第 I 相試験（1016 試験及び 1005 試験）及び海外第 I / II 相試験（1004 試験）においては製法 1 によるイノツズマブで製造された原薬を用いた製剤が使用された。1016 試験、1005 試験及び 1004 試験で使用した製剤では申請製法で製造された原薬、1002 試験で使用した製剤では製法 A 及び申請製法以外の製法で製造された原薬が使用され、当該製法間での同等性/同質性の評価は実施されていない。上記以外の臨床試験においては上記①の製剤が使用された。

上記①と②の間におけるイノツズマブ及び原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であることが確認されている(2.1.1.4 及び 2.1.3.2 参照)。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4.9 : 1016 試験<2007 年 3 月～2008 年 7 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者 13 例 (PK 解析対象は 13 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 1.3 又は 1.8 mg/m² を 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与することとされ、本薬、総イノツズマブ、総カリケアマイシン誘導体及び非結合カリケアマイシン誘導体の血清中濃度が検討された。

本薬、総イノツズマブ及び総カリケアマイシン誘導体の PK パラメータは表 13 のとおりであった。本薬、総イノツズマブ及び総カリケアマイシン誘導体の AUC は用量の増加及び反復投与に伴い増加した。なお、各測定時点における非結合形カリケアマイシン誘導体は、いずれの用量においても概ね定量下限値未満であった。

表 13 本薬、総イノツズマブ及び総カリケアマイシン誘導体の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
本薬	1.3	1	3	463 (8)	3,877 (68)	—	—	—
		29	3	610 (17)	19,130 (42)	29.7 (30)	0.08 (32)	3.27 (11)
		57	3	524 (18)	26,747 (20)	43.6 (18)	0.06 (22)	3.79 (12)
	1.8	1	10	657 (41)	8,508 (73)	13.0 (30) *1	0.24 (40) *1	4.06 (21) *1
		29	8	727 (27)	29,669 (49)	35.8 (43)	0.11 (54)	4.40 (20)
		57	5	763 (20)	32,748 (43)	44.0 (32)	0.09 (56)	4.89 (19)
総イノツズマブ	1.3	1	3	480 (9)	8,666 (31)	15.4 (13)	0.21 (35)	4.42 (19)
		29	3	965 (71)	49,694 (48)	68.0 (14)	0.04 (44)	3.20 (44)
		57	3	653 (26)	52,009 (22)	92.9 (3)	0.03 (23)	3.66 (29)
	1.8	1	10	710 (36)	18,040 (72)	35.9 (73) *2	0.25 (101) *2	5.93 (33) *2
		29	8	801 (24)	53,120 (40)	70.4 (41)	0.05 (56)	4.32 (14)
		57	5	868 (5)	63,934 (16)	80.1 (24)	0.04 (34)	4.00 (9)
総カリケアマイシン誘導体	1.3	1	3	44.6 (17)	744 (46)	17.0 (39)	2.35 (58)	49.4 (13)
		29	3	52.4 (22)	4,784 (42)	151 (45)	0.38 (48)	62.9 (30)
		57	3	56.6 (26)	6,843 (44)	216 (55)	0.27 (43)	60.2 (25)
	1.8	1	10	59.0 (31)	1,235 (81)	49.6 (77) *1	1.61 (54) *1	72.3 (28) *1
		29	8	59.4 (15)	6,233 (55)	162 (34)	0.54 (62)	89.2 (41)
		57	5	78.2 (15)	8,211 (33)	173 (48)	0.37 (44)	68.4 (26)

平均値 (変動係数%)、*1 : n=6、*2 : n=9、— : 算出せず

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4.7 : 1007 試験<2009 年 7 月～2013 年 6 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の低悪性度 NHL 患者 81 例 (PK 解析対象は 7 例²⁸⁾) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 1.8 mg/m² を 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与することとされ、本薬の尿中代謝物等が検討された。

²⁸⁾ 尿中代謝物を測定した例数。

本薬投与後の尿中には、*N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH、M16 (*N*-アセチル- ϵ -カリケアマイシン⁷⁾)、M7 (脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分)、M8 (M16 の一酸化体) 及び M9 (M16 の還元体) が検出された。

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 1022 試験<2012 年 8 月～2017 年 1 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 326 例 (PK 解析対象は 162 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本薬群の用法・用量は、第 1 サイクルは 1 サイクルを 21 日間²⁹⁾、第 2 サイクル以降では 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 0.8 又は 0.5 mg/m²³⁰⁾、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を、1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与することとされ、本薬及び非結合 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH の血清中濃度が検討された。

血清中本薬濃度は表 14 のとおりであった。投与前及び投与終了時における血清中本薬濃度は反復投与に伴い増加する傾向が認められた。なお、各測定時点における非結合 *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH は、概ね定量下限値未満であった。

表 14 血清中本薬濃度 (ng/mL)

サイクル	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	n	投与前	n	投与終了時
1	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	—	—	128	211 (110)
		8	151	6.84 (276)	126	194 (117)
		15	147	21.3 (168)	117	170 (46)
2	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	27	11.5 (145)	27	231 (43)
		8	24	46.8 (79)	—	—
	0.5/0.5/0.5 ^{*2}	1	94	38.2 (134)	80	222 (56)
		8	91	65.9 (75)	—	—
4	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	2	78.2、109	1	330
		8	2	164、190	—	—
	0.5/0.5/0.5 ^{*2}	1	42	58.2 (49)	34	316 (119)
		8	36	89.3 (35)	—	—

平均値 (変動係数%)、*1: 第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を投与、*2: 第 1、8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を投与、—: 測定せず又は該当せず

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4.2 : 1002 試験<2003 年 8 月～2010 年 12 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者 79 例 (PK 解析対象は 75 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 又は 28 日間として、第 1 日目に本薬 0.8～2.4 mg/m² を 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血清中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。本薬の AUC は用量の増加及び反復投与に伴い増加し、本薬の CL は用量の増加及び反復投与に伴い低下した。当該理由について、本薬の標的抗原の発現量が用量の増加及び反復投与に伴い減少したことにより、標的抗原を介した本薬の CL が低下したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。なお、各測定時点における非結合カリケアマイシン誘導体は、いずれの用量においても概ね定量下限値未満であった。

²⁹⁾ CR 若しくは CRi を達成した場合、又は毒性からの回復を待つ場合には、第 1 サイクルの期間を 28 日間まで延長できることとされた。

³⁰⁾ 第 1 サイクル第 1 日目の投与量を本薬 0.8 mg/m² とし、CR 又は CRi を達成した場合には、次サイクル以降、第 1 日目の投与量を本薬 0.5 mg/m² とし、1 サイクルあたりの本薬の投与量を 1.5 mg/m² に減量することとされた。

表 15 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	投与間隔 (日)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
0.8	21	1	1	163	445	—	—	—
		22	1	175	555	—	—	—
1.34	21	1	4	287 (38)	2,362 (100)	—	—	—
		22	6	389 (35)	4,013 (85)	16.3 ^{*1}	0.288 ^{*1}	6.92 ^{*1}
		43	6	385 (26)	4,291 (97)	25.5、23.3 ^{*2}	0.239、0.156 ^{*2}	9.03、5.23 ^{*2}
		64	4	304 (41)	4,495 (109)	—	—	—
1.8	21	1	4	415 (8.3)	1,910 (14)	—	—	—
		22	3	474 (22)	8,145 (73)	—	—	—
		43	1	475	10,373	—	—	—
1.8	28	1	23	969 (153)	6,764 (98)	17.1 (29) ^{*3}	0.266 (26) ^{*3}	6.24 (29) ^{*3}
		29	14	565 (28)	12,833 (42)	34.7 (81) ^{*4}	0.157 (43) ^{*4}	5.94 (19) ^{*4}
		57	5	445 (19)	9,459 (50)	—	—	—
		85	4	539 (51)	16,245 (34)	24.4 ^{*1}	0.176 ^{*1}	6.22 ^{*1}
2.4	21	1	6	378 (48)	1,372 (78)	—	—	—
		22	4	541 (57)	15,791 (148)	15.5、70.0 ^{*2}	0.297、0.0961 ^{*2}	6.52、8.87 ^{*2}
		43	1	759	53,258	78.3	0.0853	9.15
		64	1	557	34,644	72	0.0871	8.5

平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=1、*2 : n=2、*3 : n=8、*4 : n=6、— : 算出せず

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I / II 相試験 (1010 試験)、国際共同第 II 相試験 (1007 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (1022 試験) の成績に基づき、血清中本薬濃度と QTcS との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度の増加に伴い QTcS が延長する傾向が認められたものの、本薬 1.8 mg/m² を 28 日間間隔で静脈内投与した際の本薬の C_{max} (569 ng/mL³¹⁾) における QTcS 変化量の 95%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

申請者は、以上の結果等に基づき、申請用法・用量で本薬を投与した際に臨床上問題となる QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

国内第 I 相試験 (1005 試験及び 1016 試験)、国際共同第 I 相試験 (1003 試験)、国際共同第 II 相試験 (1001 試験及び 1007 試験)、国際共同第 III 相試験 (1008 試験及び 1022 試験)、海外第 I 相試験 (1002 試験)、海外第 I / II 相試験 (1004 試験及び 1010 試験) 及び海外第 III 相試験 (1006 試験) で得られた本薬の PK データ (765 例、9,250 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.2.0 及び 7.2.3)。なお、本薬の PK は線形 CL 及び時間依存性 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 16 のとおりであった。

³¹⁾ 1007 試験の各患者における C_{max} の平均値 (実測値)。なお、第 1 サイクルを 21 日間、第 2 サイクル以降を 1 サイクル 28 日間として、第 1、8 及び 15 日目にそれぞれ 0.8、0.5 及び 0.5 mg/m² を投与した際の、第 4 サイクルにおける本薬の C_{max} の平均値は 299 ng/mL であった (PPK 解析 (6.2.5 参照) による推定値)。

表 16 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL ₁ 及び CL ₂	疾患（分析法）、性別、ベースラインの肝機能障害*、リツキシマブの併用の有無、P-gp 阻害剤の併用の有無、第 2 サイクルまでの併用薬の有無、G-CSF の併用の有無、ヒドロキシカルバミドの併用の有無、放射線療法歴の有無、アジア人及びアジア人以外、日本人及び日本人以外、救援療法の有無、年齢、ベースラインの体表面積、ベースラインの体重、ベースラインの CrCL、ベースラインのアルブミン濃度、ベースラインの AST、ベースラインの ALT、ベースラインの総ビリルビン濃度、ベースラインの末梢血中芽球絶対数、ベースラインの末梢血中芽球割合、ベースラインの末梢血中 CD22 陽性芽球絶対数、ベースラインの末梢血中 CD22 陽性芽球割合
V ₁	性別、アジア人及びアジア人以外、日本人及び日本人以外、年齢、ベースラインの体表面積、ベースラインの体重
k _{des}	疾患（分析法）、性別、アジア人及びアジア人以外、日本人及び日本人以外、救援療法の有無、ベースラインの体表面積、ベースラインの末梢血中芽球絶対数、ベースラインの末梢血中芽球割合、ベースラインの末梢血中 CD22 陽性芽球絶対数、ベースラインの末梢血中 CD22 陽性芽球割合

*：NCI-ODWG 基準に基づき分類された

①CL₁、②CL₂ 及び V₁ 並びに③k_{des} に対する有意な共変量として、それぞれ①では疾患（分析法）、ベースラインの体表面積及びリツキシマブの併用の有無、②ではベースラインの体表面積、並びに③では疾患（分析法）及びベースラインの末梢血中芽球割合が選択された。申請者は、当該結果について以下のように説明している。

- 本薬の CL₁、CL₂ 及び V₁ は、ベースラインの体表面積の増加に伴い増加することが推定された。当該結果は、体表面積に基づく本薬の用量設定が適切であることを示唆している。
- LC-MS/MS 法により定量した結果に基づく ALL 患者における本薬の CL₁ 及び k_{des} は、ELISA 法により定量した結果に基づく NHL 患者における本薬の CL₁ 及び k_{des} と比較して、それぞれ 74.5 及び 86.0%低値を示すことが推定された。当該理由について、ALL 患者と NHL 患者との間で本薬の投与間隔が異なることにより、標的抗原の発現量に差異が生じた可能性があること等が考えられる。
- 本薬の k_{des} は、ベースラインの末梢血中芽球割合の増加に伴い低下することが推定された。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験（1022 試験）においてベースラインの末梢血中芽球割合別で安全性に明確な差異が認められなかったこと等を考慮すると、当該共変量は本薬の PK に対して臨床的意義のある影響を及ぼさないと考える。
- 本薬とリツキシマブとの併用群と比較して、非併用群における本薬の CL₁ は 15.5%高値を示すことが推定されたが、CL₁ の個体間変動が 42.3%であったことを考慮すると、リツキシマブの併用が本薬の PK に及ぼす影響の臨床的意義は低いと考える。

また、申請者は、最終モデルに基づきシミュレーションした結果、第 1 サイクルを 21 日間、第 2 サイクル以降を 1 サイクル 28 日間として、第 1、8 及び 15 日目にそれぞれ 0.8、0.5 及び 0.5 mg/m² を投与した場合、第 4 サイクルまでに本薬の曝露量は定常状態に到達することが推定された旨を説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした臨床試験（1010 試験及び 1022 試験）の結果を基に、本薬の曝露量（C_{avg}³²⁾）と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬の C_{avg} は PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

³²⁾ 累積 AUC の累積曝露時間に対する比として算出された。

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

本薬の C_{avg} と CR+CRi 率及び MRD 陰性率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{avg} の増加に伴い、CR+CRi 率及び MRD 陰性率が増加する傾向が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

本薬の C_{avg} と Grade 3 以上の好中球減少症、血小板減少症、ALT 増加、AST 増加及び総ビリルビン増加、肝毒性関連の有害事象³³⁾、並びに治験責任医師報告又は HEAB 判定³⁴⁾ による VOD/SOS との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{avg} の増加に伴い、HEAB 判定による VOD/SOS の発現率が増加する傾向が認められた。一方、HEAB 判定による VOD/SOS 以外の有害事象の発現率について、いずれも本薬の C_{avg} との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害及び肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- PPK 解析において、ベースラインの CrCL 及び肝機能障害は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。
- PPK 解析（6.2.5 参照）により、ベースラインの腎機能の程度別³⁵⁾ の患者における CL（中央値（範囲））を推定した。その結果、腎機能正常患者（402 例）、並びに軽度（237 例）、中等度（122 例）及び重度（4 例）の腎機能障害患者でそれぞれ 0.0405（0.00836, 1.91）、0.0353（0.0134, 0.618）、0.0329（0.0122, 2.00）及び 0.0751（0.0218, 0.149）L/h であり、腎機能の重症度別で明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析（6.2.5 参照）により、ベースラインの肝機能の程度別³⁶⁾ の患者における本薬の CL（中央値（範囲））を推定した。その結果、肝機能正常患者（611 例）、並びに軽度（B1：133 例、B2：17 例）、中等度（3 例）及び重度（1 例）の肝機能障害患者でそれぞれ 0.0373（0.00836, 2.00）、0.0514（0.0151, 1.48）、0.0307（0.0204, 0.166）、0.0238（0.0227, 0.0463）及び 0.222³⁷⁾ L/h であり、肝機能の重症度別で明確な差異は認められなかったこと。

6.2.8 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験（1016 試験）及び海外第 I 相試験（1002 試験）の結果、本薬 1.8 mg/m² を 28 日間間隔で静脈内投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び

³³⁾ MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸（狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変、およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（広域）」に該当する PT、並びに PT の「VOD」、「静脈閉塞性疾患」、「肝静脈閉塞」、「肝静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「バッドキアリ症候群」、「慢性肝移植片対宿主病」及び「急性肝移植片対宿主病」を集計した。

³⁴⁾ HEAB 判定による VOD/SOS と本薬の曝露量との関連は、1022 試験の結果を基に検討された。

³⁵⁾ CrCL が 90 mL/分以上では正常、60～89 mL/分では軽度、30～59 mL/分では中等度、15～29 mL/分では重度に分類された。

³⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

³⁷⁾ 個別値

6.2.3.1 参照)。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (1022 試験) の日本人患者及び外国人患者における血清中本薬濃度は表 17 のとおりであった。第 4 サイクルについては、①第 1 日目に本薬 0.8 mg/m² が投与された日本人患者における血清中本薬濃度は得られていないこと、及び②第 1 日目に本薬 0.5 mg/m² が投与された日本人患者における第 8 日目投与前の血清中本薬濃度が得られた例数は極めて限られていることから、評価に限界があるものの、それ以外の血清中本薬濃度に日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

表 17 血清中本薬濃度 (ng/mL)

サイク ル	投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	日本人				外国人			
			n	投与前	n	投与終了時	n	投与前	n	投与終了時
1	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	—	—	13	219 (35)	—	—	115	210 (116)
		8	11	5.97 (90)	11	160 (25)	140	6.91 (284)	115	197 (120)
		15	11	21.0 (93)	11	192 (26)	136	21.3 (173)	106	168 (48)
2	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	4	25.3 (77)	4	340 (13)	23	9.08 (170)	23	213 (45)
		8	3	68.3 (26)	—	—	21	43.7 (88)	—	—
	0.5/0.5/0.5 ^{*2}	1	6	38.1 (98)	6	204 (26)	88	38.2 (137)	74	223 (57)
		8	5	69.9 (52)	—	—	86	65.6 (77)	—	—
4	0.8/0.5/0.5 ^{*1}	1	—	—	—	—	2	78.2、109	1	330
		8	—	—	—	—	2	164、190	—	—
	0.5/0.5/0.5 ^{*2}	1	3	64.1 (69)	3	267 (48)	39	57.7 (48)	31	321 (122)
		8	1	51.8	—	—	35	90.4 (34)	—	—

平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を投与、*2: 第 1、8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を投与、—: 測定せず又は該当せず

- PPK 解析において、人種 (日本人及び日本人以外) は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.5 参照)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の発現状況及び抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ALL 患者に本薬を投与した際の抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体の発現状況は、国際共同第Ⅲ相試験 (1022 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (1010 試験) において検討された。その結果、本薬初回投与後に検体が採取された患者 (236 例) のうち、2 例³⁸⁾ (1022 試験) で抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった。

本薬投与後に抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が陽性を示した患者数は極めて限定的であったことから、現時点において、抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が本薬の PK に及ぼす影響については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

³⁸⁾ 本薬投与前及び投与後に抗イノツズマブ オゾガマイシン抗体が検出された 1 例を含む。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国際共同Ⅲ相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す国内第 I 相試験 2 試験、国際共同第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 2 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 9 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	1022	Ⅲ	再発又は難治性の CD22 陽性の ALL	326 ①164 ②162	① 本薬群：第 1 サイクルを 21～28 日間、第 2～6 サイクルをそれぞれ 28 日間とし、第 1 日目に本薬 0.8 又は 0.5 mg/m ² 、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m ² をそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与（最大 6 サイクルまで）。 ② 対照群：治験責任医師が FLAG、MXN/Ara-C 又は大量 Ara-C から選択。	有効性 安全性
	海外	1010	I / II	再発又は難治性の CD22 陽性の ALL	72 ①37 ②35	① 第 I 相部分：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1.2 mg/m ² /cycle を 2 回分割（第 1 日目に本薬 0.8 mg/m ² を、第 15 日目に本薬 0.4 mg/m ² をそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与）、本薬 1.6 又は 1.8 mg/m ² /cycle を 3 回分割投与（第 1 日目に本薬 0.8 mg/m ² を、第 8 及び 15 日目に本薬 0.4 又は 0.5mg/m ² をそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与）（最大 6 サイクルまで）。 ② 第 II 相部分：1 サイクルを 28 日間とし、第 1 日目に本薬 0.8 mg/m ² を、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m ² をそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与（最大 6 サイクルまで）。	有効性 安全性 PK
参考	国内	1005	I	再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者	10	1 サイクルを 28 日間とし、第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 8 サイクルまで）。	安全性 PK
		1016	I	再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者	13	1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 1.3 又は 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与。	安全性 PK
	国際共同	1003	I	CD22 陽性の NHL 患者	103 ①48 ②55	① 1 サイクルを 21 日間として、第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² 、CY 375、550 又は 750 mg/m ² 、及びビンクリスチン 1.4 mg/m ² を（最大 2 mg）を、第 2 日目に本薬 0.8 又は 1.3 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与、並びに第 1～5 日目にプレドニゾン 40 mg を 1 日 1 回経口投与（最大 6 サイクルまで）。 ② 1 サイクルを 21 日間として、第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² 、ゲムシタビン 500 又は 1000 mg/m ² 、及びシスプラチン 0、37.5、50 又は 75 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 0.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与、並びに第 1～4 日目に DEX 40 mg を 1 日 1 回経口投与（最大 6 サイクルまで）。	安全性 有効性 PK
		1001	II	再発又は難治性の CD22 陽性の DLBCL 患者	63	1 サイクルを 21 日間として、第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 6 サイクルまで）。	安全性 有効性 PK
		1007	II	再発又は難治性の CD22 陽性の低悪性度 NHL 患者	81	1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 8 サイクルまで）。	有効性 安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	国際 共同	1008	III	再発又は難治性の CD22 陽性の中悪性度 NHL 患者	338 ①166 ②172	① 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目にリツ キシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 6 サイクル まで）。 ② 以下の化学療法から選択（いずれも最大 6 サイ クルまで）。 • 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目にリツ キシマブ 375 mg/m ² を、第 1 及び 2 日目にベン ダムスチン 120 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与。 • 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの 第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2 サイクル以 降の第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² を、各 サイクルの第 1、8 及び 15 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与。	有効性 安全性
	海外	1002	I	再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者	79 ①30 ②49	① 1 サイクルを 21 日間として、第 1 日目に本薬 0.4、0.8、1.34、1.8 又は 2.4 mg/m ² を 1 日 1 回 静脈内投与。 ② 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与。	安全性 有効性 PK
		1004	I / II	再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者	119 ① 15 ②104	① 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目にリツ キシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 0.8、 1.3 又は 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最 大 8 サイクルまで）。 ② 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目にリツ キシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 8 サイクル まで）。	安全性 有効性 PK
		1006	III	再発又は難治性の CD22 陽性の FL 患者	29 ①15 ②14	① 1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目にリツ キシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目に本薬 1.8 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（最大 8 サイクル まで）。 ② 以下の化学療法から選択（最大 8 サイクルま で）。 • R-CVP：1 サイクルを 21 日間として、第 1 日 目にリツキシマブ 375 mg/m ² 、CY 750 mg/m ² 及 びビンクリスチン 1.4 mg/m ² を（最大 2 mg）を 1 日 1 回静脈内投与、並びに第 1～5 日目にプ レドニゾン（又はプレドニゾロン）40 mg/m ² を 1 日 1 回経口投与。 • R-FND：1 サイクルを 21 日間として、第 1 日 目にリツキシマブ 375 mg/m ² を、第 2 日目にミ トキサントロン 10 mg/m ² を、第 2～4 日目にフ ルダラビン 25 mg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与、 及び第 1～5 日目に DEX 20 mg を 1 日 1 回経口 投与。	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

以下に記載する国際共同第Ⅲ相試験（1022 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（1010 試験）における CR 又は CRi の判定は、改変 Cheson 基準（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）に基づき、下記の定義で行われた。

- CR の定義：以下の条件をすべて満たす。
 - 骨髓中芽球が 5%未満。
 - 末梢血中の白血病芽球の消失で示される白血病の消失。
 - 好中球絶対数 1,000 / μ L 以上かつ血小板数 100,000 / μ L 以上の回復。
 - 髄外病変の消失³⁹⁾。
- CRi の定義：好中球絶対数 1,000 / μ L 未満又は血小板数 100,000 / μ L 未満で、他の CR の定義を満たす。

7.1.1 国際共同臨床試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.5：1022 試験＜2012 年 8 月～2017 年 1 月⁴⁰⁾）

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者（目標症例数：325 例⁴¹⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験責任医師が選択した化学療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 19 カ国、117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、第 1 サイクルは 21 日間⁴²⁾、第 2 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²⁴³⁾、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m² を 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクルまで投与することとされた⁴⁴⁾。対照群では、治験責任医師により 3 つの化学療法（①FLAG、②MXN/Ara-C 又は③大量 Ara-C）から 1 つを選択することとされ、各化学療法の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① FLAG：1 サイクルを 28 日間とし、フィルグラスチム（遺伝子組換え）を 1 回 5 μ g/kg 又は各医療機関の標準治療に従って皮下投与した上で、第 1～6 日目に Ara-C 2 g/m² を 1 日 1 回静脈内投与、及び第 2～6 日目にフルダラビン 30 mg/m² を 1 日 1 回静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 4 サイクルまで投与することとされた。
- ② MXN/Ara-C：1 サイクルを 15～20 日間とし、第 1～7 日目に Ara-C 200 mg/m²/日を静脈内持続投与、及び第 1～3 日目にミトキサントロン 12 mg/m² を 1 日 1 回静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 4 サイクルまで投与することとされた。
- ③ 大量 Ara-C：Ara-C 3 g/m² を 12 時間間隔で最大 12 回まで静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、骨髓抑制から回復後に第 2 サイクルまで投与することとされた。

³⁹⁾ 髄外病変の消失の定義は、測定可能及び不能であるすべての髄外病変が、以下の場合を除き、完全に消失していることとされた。

① 測定可能な病変が 1 つ以上認められる場合、ベースラインの最大横径が 1.5 cm 超の結節性病変がすべて 1.5 cm 以下に縮小し、ベースラインの最大横径が 1 cm 以上かつ 1.5 cm 以下の結節性病変がすべて 1 cm 未満に縮小又は 2 方向積の和が 75%以上減少しており、新たな病変が認められない。

② 治療前に腫大していた脾臓や他の臓器が縮小し、触知できない。

⁴⁰⁾ 安全性については、データカットオフ日を 2016 年 9 月 1 日とした試験成績が提出された。

⁴¹⁾ 対照群において治験薬の投与開始前に中止した患者が予想よりも多かったことから、目標症例数を、CR+CRi 率については 194 例から 218 例、OS については 292 例から 325 例に変更された（治験実施計画書改訂第 3 版（2014 年 3 月 28 日付け））。なお、OS の目標イベント数は変更されなかった。

⁴²⁾ CR 若しくは CRi を達成した場合、又は毒性からの回復を待つ場合には、第 1 サイクルの期間を 28 日間まで延長することとされた。

⁴³⁾ CR 又は CRi を達成した場合には、次サイクル以降、第 1 日目の投与量を本薬 0.5 mg/m² に減量し、1 サイクルあたりの本薬の総投与量を 1.5 mg/m² とすることとされた。

⁴⁴⁾ HSCT を予定している患者では、2 サイクル又は CR 若しくは CRi を達成するために必要なサイクル数に限定すること（2 サイクル終了後に CR 又は CRi を達成していない場合）が推奨された。

本試験に登録され、無作為化された 326 例（本薬群 164 例、対照群 162 例）が ITT 集団とされ、当該集団が有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち治験薬を投与されなかった対照群 19 例を除く 307 例（本薬群 164 例、対照群 143 例）が安全性の解析対象とされた。なお、日本人患者においては、本試験における本薬の用法・用量に対する投与経験がなかったことから、本薬群に割り付けられた最初の日本人患者 6 例を対象に、当該用法・用量に対する忍容性を評価することとされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では中央判定による CR+CRi 率と設定されていたが、FDA との議論を踏まえ、主要評価項目を CR+CRi 率及び OS に変更することとされた。しかしながら、2014 年 12 月 15 日付けで当該変更を目的とした統計解析計画書の改訂⁴⁵⁾ が行われたが、治験実施計画書は改訂されなかった。

有効性について、治験実施計画書において主要評価項目とされた中央判定による CR+CRi 率⁴⁶⁾の結果は表 19 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 19 CR 及び CRi の結果（中央判定、ITT218 集団、2014 年 10 月 2 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	全体集団	
	本薬群 109 例	対照群 109 例
CR	39 (35.8)	19 (17.4)
CRi	49 (45.0)	13 (11.9)
CR+CRi 例	88	32
(CR+CRi 率 [95%CI*1] (%))	(80.7 [72.1, 87.7])	(29.4 [21.0, 38.8])
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : カイ二乗検定、有意水準片側 0.0125

なお、本薬群及び対照群における CR+CRi 率 (%) は、再発例ではそれぞれ 83.8 (67/80 例) 及び 36.0 (27/75 例)、難治例ではそれぞれ 72.4 (21/29 例) 及び 14.7 (5/34 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中の死亡又は投与終了後 28 日以内（ただし、死因が VOD の場合は、無作為化後 2 年以内）の死亡は、本薬群 21/164 例 (12.8%)、対照群 12/143 例 (8.4%) に認められた。疾患進行（本薬群 9 例、対照群 4 例）を除く死因は、本薬群で VOD 5 例（うち、日本人患者 2 例）、肺炎 2 例、好中球減少性敗血症（日本人患者）、敗血症、胃腸出血、心停止/腹腔内出血/出血性ショック、腸管虚血/敗血症性ショック各 1 例、対照群で敗血症 2 例、多臓器機能不全症候群、シュードモナス菌性肺炎、敗血症性ショック、全身性真菌症、クレブシエラ性菌血症及び肺感染/呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬群の VOD 5 例、腸管虚血/敗血症性ショック 1 例、対照群の多臓器機能不全症候群及び肺感染/呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬群の日本人患者では、DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、1/6 例（Grade 5 の多臓器不全）に DLT が認められた。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 : 1010 試験<2011 年 8 月～2016 年 1 月>）

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者（目標症例数：30～71 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

⁴⁵⁾ 主要評価項目に係る有意水準は、変更前では CR+CRi 率について片側 0.0125 とされていたのに対して、変更後では、CR+CRi 率及び OS についてそれぞれ片側 0.0125 とされた

⁴⁶⁾ CR+CRi 率は、ITT 集団のうち最初に無作為化された 218 例で構成される ITT218 集団で評価することとされた。

用法・用量は、第Ⅰ相パートの用量漸増コホートでは、1 サイクルを 28 日間として、本薬 1.2 mg/m²/cycle を 2 回分割（第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²、第 15 日目に本薬 0.4 mg/m²）、若しくは本薬 1.6 又は 1.8 mg/m²/cycle を 3 回分割（第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に本薬 0.4 又は 0.5 mg/m²）でそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与することとされた。第Ⅰ相パートの拡大コホート及び第Ⅱ相パートでは、1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m²をそれぞれ 1 日 1 回静脈内投与することとされた⁴⁷⁾。いずれのパートにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクルまで投与することとされた。

本試験に登録された 72 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、第Ⅰ相パートに登録された 37 例全例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第Ⅰ相パートの第 1 サイクルにおいて、DLT は用量漸増コホートの本薬 1.2 及び 1.6 mg/m²/cycle 投与群、並びに拡大コホートでは認められず、用量漸増コホートの 1.8 mg/m²/cycle 投与群で 1/22 例（Grade 4 のリパーゼ増加）に認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内（ただし、死因が VOD の場合は、無作為化後 2 年以内）の死亡は第Ⅰ相パートの用量漸増コホート 1.2 及び 1.8 mg/m²/cycle 投与群には認められず、1.6 mg/m²/cycle 投与群で 1/12 例（8.3%）、拡大コホートで 1/13 例（7.7%）、第Ⅱ相パートで 4/35 例（11.4%）に認められた。疾患進行（第Ⅰ相パートの 1.6 mg/m²/cycle 投与群及び拡大コホート各 1 例、第Ⅱ相パート 3 例）を除く死因は、VOD 1 例（第Ⅱ相パート）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床試験

7.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4.5 : 1005 試験<2008 年 7 月～2010 年 3 月>）

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者（目標症例数：10 例）を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

本試験に登録された 10 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4.9 : 1016 試験<2007 年 3 月～2008 年 7 月>）

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者（目標症例数：13～16 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

本試験に登録された 13 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.2 国際共同第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4.3 : 1003 試験<2010 年 3 月～2014 年 3 月>）

CD22 陽性の NHL 患者（目標症例数：100～120 例）を対象に、本薬と R-CVP 又は R-GDP との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 9 カ国、23 施設で実施された。

⁴⁷⁾ CR 又は CRi を達成した場合には、次サイクル以降、第 8 及び 15 日目の投与量を本薬 0.4 mg/m²に減量し、1 サイクルあたりの本薬の総投与量を 1.6 mg/m²とすることとされた。

本試験に登録された 103 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は 6/103 例（5.8%）に認められた。疾患進行（4 例）を除く死因は、肺障害及び肺炎各 1 例であり、うち、肺炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：1001 試験＜2009 年 6 月～2012 年 10 月＞）

再発又は難治性の CD22 陽性の DLBCL 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 カ国、35 施設で実施された。

本試験に登録された 63 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後⁴⁸⁾の死亡は 1/63 例（1.6%）に認められ、死因は疾患進行であった。

7.2.2.3 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.7：1007 試験＜2009 年 7 月～2013 年 6 月＞）

再発又は難治性の CD22 陽性の低悪性度 NHL 患者（目標症例数：80 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 9 カ国、25 施設で実施された。

本試験に登録された 81 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は 2/81 例（2.5%）に認められた。疾患進行（1 例）を除く死因は、誤嚥性肺炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.8：1008 試験＜2011 年 4 月～2014 年 3 月＞）

再発又は難治性の CD22 陽性の中悪性度 NHL 患者（目標症例数：377 例）を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法（リツキシマブとベンダムスチン又はゲムシタビンとの併用投与）と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 22 カ国、101 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された 338 例（本薬/リツキシマブ群 166 例、対照群 172 例）のうち、治験薬が投与された 332 例（本薬群 165 例、対照群 167 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は、本薬群 28/165 例（17.0%）、対照群 26/167 例（15.6%）に認められた。疾患進行（本薬/リツキシマブ群 23 例、対照群 24 例）を除く死因は、本薬群で肺炎 2 例、敗血症、気道感染及び高血圧クリーゼ各 1 例、対照群で発熱性好中球減少症及び突然死各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4.2：1002 試験＜2003 年 8 月～2010 年 12 月＞）

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 19 施設で実施された。

本試験に登録された 79 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

⁴⁸⁾ 造血幹細胞移植が施行された患者は地固め療法前まで、造血幹細胞移植が施行されなかった患者は治験薬投与終了後 42～63 日以内。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は 11/79 例 (13.9%) に認められた。疾患進行 (9 例) を除く死因は、死亡⁴⁹⁾ 及び肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.4.4 : 1004 試験<2006 年 5 月~2014 年 6 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の NHL 患者 (目標症例数 : 120~130 例) を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 28 施設で実施された。

本試験に登録された 119 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は 8/119 例 (6.7%) に認められた。疾患進行 (6 例) を除く死因は、心肺停止/NHL 第 4 期及び心停止/消化管穿孔/腸管虚血/NHL/敗血症/ショック/内臓下垂各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.3.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.4.6 : 1006 試験<2007 年 11 月~2011 年 4 月>)

再発又は難治性の CD22 陽性の FL 患者 (目標症例数 : 978 例) を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法 (R-CVP 又は R-FND) と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 20 施設で実施された。なお、本試験は、治験依頼者により目標症例数に達する可能性が低いと判断され、2009 年 1 月 16 日に早期中止とされた。

本試験に登録され、無作為化された 29 例 (本薬群 15 例、対照群 14 例) のうち、治験薬が投与されなかった対照群 1 例を除く 28 例 (本薬群 15 例、対照群 13 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は、対照群 1/13 例 (7.7%) に認められ、本薬群では認められなかった。認められた死因は呼吸不全/敗血症 1 例であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1022 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡) 等に基づき、1022 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

⁴⁹⁾ 本薬初回投与前より肝機能障害 (Grade 3 の高ビリルビン血症、Grade 2 の AST 上昇及び ALT 上昇等) が認められ、本薬投与後に肝機能障害が悪化し、第 15 日目の予定来院日に自宅で死亡していた。病理解剖は実施されなかった。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、1022 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1022 試験の計画当時、再発又は難治性の ALL に対しては、Ph 陰性の場合には、主にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤や Ara-C を含む併用化学療法が、Ph 陽性の場合には、当該併用化学療法とこれまでに使用経験のない TKI との併用化学療法が実施されていた。しかしながら、国内外において、Ph の有無に関わらず標準的な化学療法は確立しておらず、NCCN ガイドライン (Ver.1 2012) では臨床試験への参加が推奨されていた。上記のような状況において、1022 試験の対照群の設定に際しては、当該試験を実施するすべての地域において、二次治療及び三次治療のいずれにも利用可能であること、本試験の対象となる患者の多くが前治療としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を併用する化学療法による治療歴を有することが予想されたこと等を考慮し、1022 試験の対照群として治験責任医師により選択される化学療法 (FLAG、MXN/Ara-C 又は大量 Ara-C) 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1022 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

再発又は難治性の ALL に対する治療は延命を期待して実施されるものの、当該疾患は予後不良であり、既存の化学療法では治癒が困難であることから、治癒を目指す治療選択肢として HSCT が推奨されている (Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 18-36 等)。HSCT の治療成績は非寛解期よりも寛解期で優れることから、HSCT の適応がある患者において CR が得られることには臨床的意義がある。CRi は好中球数又は血小板数の不十分な回復を除く基準は CR と同じであること、本薬の過去の臨床試験において、CRi が得られた患者のうち MRD 陰性を達成した患者が一定数認められたこと⁵⁰⁾ 等から、HSCT の適応がある患者において CRi が得られることにも臨床的意義がある。なお、HSCT 施行時の MRD について、MRD 陽性の場合と比較して、MRD 陰性を達成した場合では HSCT による治療成績が優れることも報告されている (PLoS One 2016; 11: e0163599 等)。

HSCT の適応がない患者において CR 又は CRi が得られることは、腫瘍細胞の減少から症状緩和等が期待できると考える。

以上より、1022 試験の主要評価項目として CR+CRi 率を設定した。

なお、再発又は難治性の ALL に対する治療は延命を期待して実施されることに加え、1022 試験の開始時点において、本薬投与による VOD/SOS の発現リスクが報告されていたこと (Blood 2011; 118: Abstract 875) 等を考慮し、重要な副次評価項目として OS を設定していたが⁵¹⁾、FDA との議論を踏まえ、OS を重要な副次評価項目から主要評価項目に変更した。

⁵⁰⁾ 再発又は難治性の ALL 患者を対象とした臨床試験 (2009-0872 試験、医師主導治験) において、CR が得られた患者 9/49 例のうち 8 例が、また CRi が得られた患者 19/49 例のうち 9 例が MRD 陰性を達成した (Blood 2011; 118: Abstract 875、Cancer 2013; 119: 2728-36)。

⁵¹⁾ 試験開始時点では、OS のハザード比を 0.67 (本薬群 6.45 カ月、対照群 4.3 カ月) と仮定し、有意水準片側 0.0125、検出力を 80% としたとき、必要な症例数は両群合せて 292 例とされ、248 イベントが観察された時点で、最終解析を行うこととされた。なお、試験中に目標症例数が変更された (脚注 41 参照)。OS については、無益性の評価を目的とした第 1 回中間解析 (62 イベントが観察された時点で実施)、並びに無益性及び有効性の評価を目的とした第 2 回中間解析 (149 イベントが観察された時点で実施) が計画され、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Interpolated spending function (使用ソフトウェア: EAST Ver. 5.4) を用いることとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は一定の理解が可能である。ただし、CRiについては、CRと比較して腫瘍細胞の減少が十分でなく早期に再発しやすい状態であるか、又はCRと同等の腫瘍細胞の減少が得られた上で造血の回復が遅れている状態であるか判断できず、CRiが得られること自体の臨床的意義は明確ではないと考える。しかしながら、CRiを達成し、かつMRD陰性を達成した場合には自己造血の回復が遅れている状態と判断できると考えることから、MRDの評価も重要と考える。加えて、本薬はVOD/SOS発現のリスクを有しており、特に本薬投与後のHSCTの結果に悪影響を与える可能性が考えられること等から、本薬の臨床的有用性を検討するためにはOSの評価も重要と考える。

また、1022試験では、統計解析計画書において主要評価項目の変更が行われた一方で、治験実施計画書の改訂は実施されなかった。主要評価項目は試験の目的に直結した証拠を与えるものであることから、当該変更については、治験実施計画書に明確に規定される必要があったものと考ええる。

以上より、本薬の有効性については、主要評価項目として設定されたCR+CRi率に加え、MRD及びOSの結果も含めて総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

1022試験において、主要評価項目とされたITT218集団における中央判定によるCR+CRi率について、対照群に対する本薬群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。なお、ITT218集団における、対照群のレジメン別の中央判定によるCR+CRi率(%)は、FLAG、MXN/Ara-C及び大量Ara-Cでそれぞれ27.5(19/69例)、44.0(11/25例)及び13.3(2/15例)であった。

感度解析として実施された、ITT218集団において、無作為割付け後に治験薬が投与されなかった患者(本薬群0例、対照群13例)を有効例とみなした場合におけるCR+CRi率(%)の結果は、本薬群及び対照群でそれぞれ80.7(88/109例)及び41.3(45/109例)であった(p値(片側)<0.0001、カイ二乗検定)。また、ITT集団における医師判定によるCR+CRi率(%)は、本薬群及び対照群でそれぞれ73.2(120/164例)及び30.9(50/162例)であった。

ITT218集団のうち、日本人集団における中央判定によるCR+CRi率は表20のとおりであった。なお、日本人集団において、本薬群及び対照群におけるCR+CRi率(%)は、再発例ではそれぞれ100(5/5例)及び50.0(2/4例)、難治例ではそれぞれ50.0(3/6例)及び0(0/2例)であった。

表20 日本人集団におけるCR及びCRiの結果(中央判定、ITT218集団、2014年10月2日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 11例	対照群 6例
CR	3 (27.3)	0
CRi	5 (45.5)	2 (33.3)
CR+CRi 例	8	2
(CR+CRi 率 [95%CI*] (%))	(72.7 [39.0, 94.0])	(33.3 [4.3, 77.7])

* : Clopper-Pearson 法

また、1022試験のITT218集団における、CR又はCRiを達成した患者のMRD陰性率は、表21のとおりであった。

表 21 CR 又は CRi 別での MRD の結果 (中央判定、ITT218 集団、2014 年 10 月 2 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団	
	本薬群 109 例	対照群 109 例
CR 達成患者における MRD 陰性	35/39 (89.7)	6/19 (31.6)
CRi 達成患者における MRD 陰性	34/49 (69.4)	3/13 (23.1)
CR 又は CRi 達成患者における MRD 陰性	69/88 (78.4)	9/32 (28.1)

1022 試験の ITT 集団における、OS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 1 のとおりであり、OS の対照群に対する本薬群の統計学的な有意差は認められなかった。

表 22 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2016 年 3 月 8 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	164	162
死亡数 (%)	122 (74.4)	130 (80.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [4.9, 8.3]
ハザード比*1 [97.5%CI]	0.770 [0.578, 1.026]	
p 値 (片側) *2	0.0203	

*1: 層別因子 (初回寛解時の寛解持続期間 (12 カ月未満、12 カ月以上)、救援療法数 (1 回、2 回)、年齢 (55 歳未満、55 歳以上)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準片側 0.0104

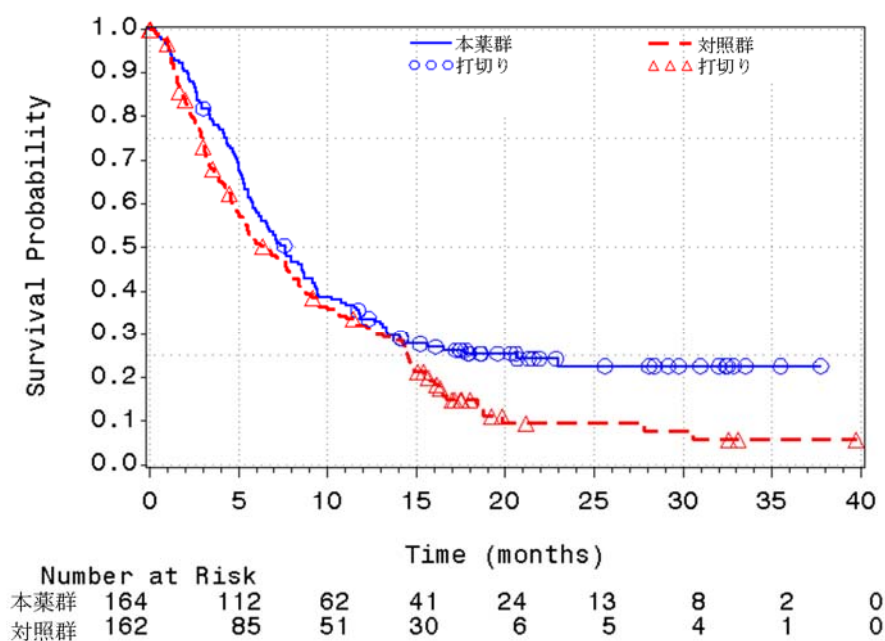


図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2016 年 3 月 8 日データカットオフ)

1022 試験の ITT 集団における、HSCT 施行の有無別の OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 23 及び図 2 のとおりであった。HSCT が施行された患者の割合は、本薬群及び対照群でそれぞれ 47.0% (77/164 例) 及び 20.4% (33/162 例) であった。

表 23 HSCT が施行された患者及び HSCT が施行されなかった患者における OS の最終解析結果
(ITT 集団、2016 年 3 月 8 日データカットオフ)

	HSCT が施行された患者		HSCT が施行されなかった患者	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	77	33	87	129
死亡数 (%)	46 (59.7)	19 (57.6)	76 (87.4)	111 (86.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.9 [8.6, 20.6]	16.7 [14.6, 27.8]	5.0 [3.6, 5.8]	4.6 [3.6, 5.6]
ハザード比*1 [97.5%CI]	1.376 [0.729, 2.596]		0.890 [0.630, 1.256]	
p 値 (片側) *2	0.8707		0.2229	

*1：層別因子（初回寛解時の寛解持続期間（12 カ月未満、12 カ月以上）、救援療法数（1 回、2 回）、年齢（55 歳未満、55 歳以上）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

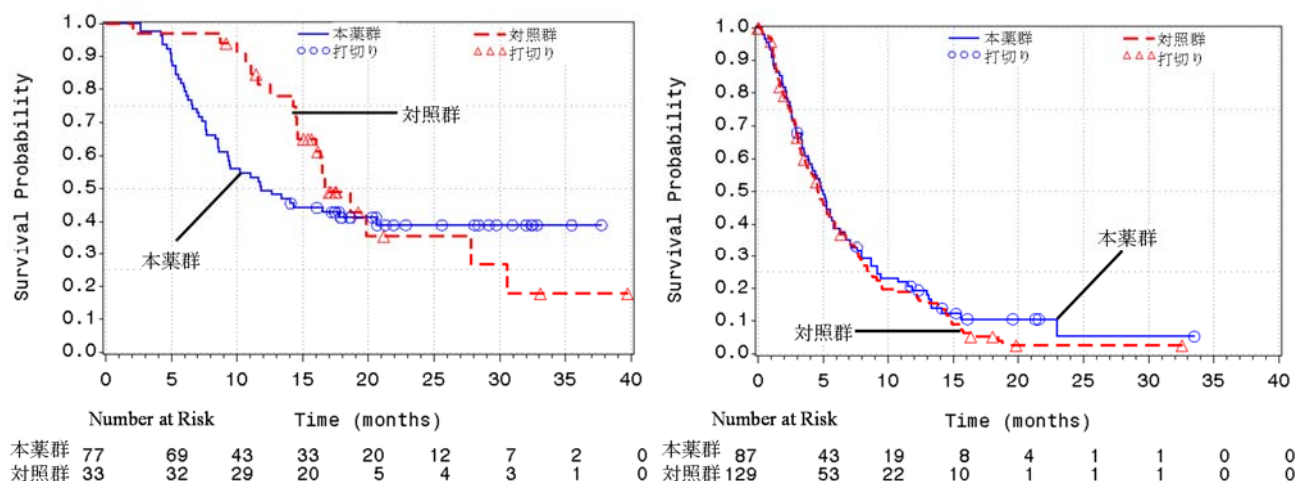


図 2 HSCT が施行された患者（左図）及び HSCT が施行されなかった集団（右図）における OS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2016 年 3 月 8 日データカットオフ)

申請者は、上記の結果を踏まえ、HSCT の適応となる患者に対する本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。

1022 試験の ITT 集団における、HSCT 施行の有無別の OS の解析の結果、HSCT が施行された患者では対照群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向が認められ、①HSCT が施行された患者における HSCT 施行日を起点とした解析、及び②HSCT が施行前に CR 又は CRi を達成した患者のうち、HSCT 施行時点において CR 又は CRi が持続していた患者における解析でも同様の傾向が認められた（ハザード比 [97.5%CI]⁵²⁾：①1.227 [0.656, 2.292]、②1.056 [0.396, 2.815]）。

HSCT が施行された患者における死亡について検討した結果、当該患者における死亡は表 24 のとおりであり、HSCT 施行後 100 日目又は 12 カ月目までの全死亡の割合及び非再発死亡の割合は、対照群と比較して、本薬群で高い傾向が認められた⁵³⁾。また、HSCT 施行後に VOD/SOS を発現した患者が、本薬群 17 例及び対照群 1 例に認められ、うち、死亡に至った患者は本薬群 15/17 例及び対照群 1/1 例であった。本薬群において HSCT 施行後に VOD/SOS が認められた患者について、移植後の非再発死亡は 11/17 例（64.7%）に認められた。

⁵²⁾ 層別因子（初回寛解時の寛解持続期間（12 カ月未満、12 カ月以上）、救援療法数（1 回、2 回）、年齢（55 歳未満、55 歳以上）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

⁵³⁾ 安全性の追加解析時点（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）においても、本薬群及び対照群における死亡割合の結果は同様であった。

表 24 HSCT が施行された集団における死亡 (ITT 集団、2016 年 3 月 8 日データカットオフ)

	累積発現率 (%)	
	HSCT が施行された集団	
	本薬群 77 例	対照群*1 33 例
HSCT 施行後 100 日目までの死亡		
全死亡	26.0	6.1
非再発死亡*2	20.8	6.1
HSCT 施行後 12 カ月目までの死亡		
全死亡	55.8	36.1
非再発死亡*2	37.7	18.8
HSCT 施行後の死亡		
全死亡	59.7	57.6*1
非再発死亡*2	39.0	27.3

*1: 自家造血幹細胞移植が施行された患者 1 例を含む、*2: 競合リスクを CR 又は CRi 達成後の再発による死亡と定義し、競合リスクイベント発現後の非再発死亡は集計に含めていない。

以上より、HSCT が施行された患者において、VOD/SOS の発現等により、対照群と比較して本薬群で HSCT 施行後の早期死亡のリスクが高くなる可能性は否定できないと考える。しかしながら、①全体集団において対照群と比較して本薬群で CR+CRi 率及び MRD 陰性率が高かったこと、②本薬群及び対照群のいずれにおいても、HSCT が施行された患者では HSCT が施行されなかった患者と比較して OS が長い傾向が認められており (表 23 参照)、対照群と比較して本薬群で HSCT が施行された患者の割合が高い傾向が認められていること、③全体集団の OS の結果は対照群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められていないこと等を考慮すると、再発又は難治性の ALL 患者に対して本薬の有効性は示されていると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1022 試験における CR+CRi 率の結果について、対照群に対する本薬群の優越性が検証され、日本人集団においても全体集団と一貫した結果が得られたこと。
- 1022 試験における MRD 陰性率について、対照群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと。
- 1022 試験における OS の結果について、対照群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

ただし、1022 試験において HSCT が施行された患者における OS は対照群と比較して本薬群で短縮する傾向が認められたことについては、本薬による治療の実施を判断する上で重要な情報と考えることから、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える (7.R.4 参照)。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫

瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、1022 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

①本薬の安全性プロファイルについて

1022 試験における安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の国内外差の概要（1022 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬群 164 例	対照群 143 例	本薬群 13 例	対照群 6 例	本薬群 151 例	対照群 137 例
全有害事象	163 (99.4)	142 (99.3)	13 (100)	6 (100)	150 (99.3)	136 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	149 (90.9)	137 (95.8)	12 (92.3)	6 (100)	137 (90.7)	131 (95.6)
死亡に至った有害事象	26 (15.9)	16 (11.2)	3 (23.1)	1 (16.7)	23 (15.2)	15 (11.0)
重篤な有害事象	84 (51.2)	67 (46.9)	6 (46.2)	3 (50.0)	78 (51.7)	64 (46.7)
投与中止に至った有害事象	30 (18.3)	12 (8.4)	2 (15.4)	0	29 (19.2)	8 (5.8)
休薬に至った有害事象	72 (43.9)	17 (11.9)	8 (61.5)	1 (16.7)	64 (42.4)	16 (11.7)
減量に至った有害事象	5 (3.0)	3 (2.1)	2 (15.4)	0	3 (2.0)	3 (2.2)

1022 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、VOD（本薬群 14.0%（23/164 例）、対照群 2.1%（3/143 例）、以下、同順）、AST 増加（21.3%（35/164 例）、11.2%（16/143 例））及び GGT 増加（20.1%（33/164 例）、7.0%（10/143 例））であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、VOD（11.6%（19/164 例）、2.1%（3/143 例））、GGT 増加（9.8%（16/164 例）、3.5%（5/143 例））及びリパーゼ増加（4.3%（7/164 例）、0.7%（1/143 例））であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、VOD（14.0%（23/164 例）、2.1%（3/143 例））及び肺炎（6.1%（10/164 例）、0%）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎（3.0%（5/164 例）、0%）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（17.1%（28/164 例）、0%）、血小板減少症（9.8%（16/164 例）、0.7%（1/143 例））、発熱性好中球減少症（4.9%（8/164 例）、1.4%（2/143 例））、高ビリルビン血症（4.3%（7/164 例）、0.7%（1/143 例））、GGT 増加（4.3%（7/164 例）、0%）及び AST 増加（3.7%（6/164 例）、0%）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

②安全性の国内外差について

1022 試験における、日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

また、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、血小板減少症（日本人集団 69.2%（9/13 例）、外国人集団 47.7%（72/151 例）、以下、同順）、好中球減少症（69.2%（9/13

例)、46.4% (70/151 例))、リンパ球減少症 (46.2% (6/13 例)、16.6% (25/151 例))、VOD (38.5% (5/13 例)、11.9% (18/151 例))、口内炎 (23.1% (3/13 例)、2.0% (3/151 例)) 及びリパーゼ増加 (30.8% (4/13 例)、7.3% (11/151 例)) であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 (46.2% (6/13 例)、13.9% (21/151 例)) 及び VOD (30.8% (4/13 例)、9.9% (15/151 例)) であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象は、VOD (15.4% (2/13 例)、2.0% (3/151 例)) であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、VOD (38.5% (5/13 例)、11.9% (18/151 例)) 及び好中球減少性敗血症 (15.4% (2/13 例)、0.7% (1/151 例)) であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板減少症 (30.8% (4/13 例)、7.9% (12/151 例)) 及び高ビリルビン血症 (15.4% (2/13 例)、3.3% (5/151 例)) であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

外国人集団と比較して、日本人集団で VOD の発現率が高い傾向が認められた原因について、VOD を発現した日本人患者は全例で VOD のリスク因子を有していたこと⁵⁴⁾ が影響したと考えられる。また、1022 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難と考える。加えて、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現率に日本人集団と外国人集団で明確な差異は認められないことを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、本薬の安全性の国内外差については、日本人患者数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。加えて、日本人患者における本薬の安全性情報が限られていることから、引き続き製造販売後には情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 1022 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、対照群と比べて本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 VOD/SOS を含む肝障害

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

VOD/SOS を含む肝障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸 (狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害 (狭域)」、

⁵⁴⁾ VOD を発現した日本人患者 5 例はいずれも治験開始時に肝疾患の合併があった患者又は本薬投与後の HSCT 施行直前の総ビリルビン値が治験実施施設基準値上限を上回った患者であり、うち 4 例では本薬投与後に HSCT が施行された患者であった。残りの 1 例は、本薬投与前に HSCT の施行歴があった。

「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（広域）」に該当する PT 並びに PT の「VOD」、「静脈閉塞性疾患」、「肝静脈閉塞」、「肝静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「バッドキアリ症候群」、「慢性肝 GVHD」及び「急性肝 GVHD」を集計した。

1022 試験における VOD/SOS を含む肝障害の発現状況は、表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現率が 5%以上の VOD/SOS を含む肝障害の発現状況（1022 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
VOD/SOS を含む肝障害	82 (50.0)	47 (28.7)	49 (34.3)	21 (14.7)
AST 増加	35 (21.3)	7 (4.3)	16 (11.2)	5 (3.5)
高ビリルビン血症	34 (20.7)	9 (5.5)	24 (16.8)	9 (6.3)
GGT 増加	33 (20.1)	16 (9.8)	10 (7.0)	5 (3.5)
VOD	23 (14.0)	19 (11.6)	3 (2.1)	3 (2.1)
ALT 増加	23 (14.0)	5 (3.0)	17 (11.9)	7 (4.9)
血中 ALP 増加	21 (12.8)	3 (1.8)	10 (7.0)	0
低アルブミン血症	10 (6.1)	2 (1.2)	7 (4.9)	2 (1.4)

1022 試験において、死亡に至った VOD/SOS を含む肝障害は本薬群 5 例（3.0%：VOD 5 例）、対照群 0 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な VOD/SOS を含む肝障害は本薬群 25 例（15.2%：VOD 23 例、肝静脈血栓症及び腹水各 1 例）、対照群 6 例（4.2%：高ビリルビン血症及び VOD 各 3 例）に認められ、うち、本薬群の VOD 21 例、肝静脈血栓症及び腹水各 1 例、対照群の高ビリルビン血症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った VOD/SOS を含む肝障害は本薬群 12 例（7.3%：高ビリルビン血症 3 例、VOD、AST 増加及び GGT 増加各 2 例、腹水、肝静脈血栓症及び肝細胞損傷各 1 例）に認められ、対照群では認められなかった。なお、1022 試験においては、Hy's Law に該当する可能性のある患者、総ビリルビンが 2 mg/dL 以上に増加した患者等を対象に肝障害について HEAB にて評価しており、HEAB に肝障害に関連すると判定された有害事象は本薬群 58 例、対照群 28 例、VOD/SOS の可能性があるとして判定された有害事象は本薬群 24 例、対照群 3 例に認められた。

死亡に至った VOD/SOS を含む肝障害が認められた患者の詳細は、表 27 のとおりであった。

表 27 本薬の投与後に発現した VOD/SOS により死亡した患者一覧（1022 試験）

年齢	性別	HSCT 施行歴	本薬投与開始前の肝疾患の合併・既往等	本薬の救療法としての次数	本薬の投与サイクル数（最終投与日）	本薬投与後の HSCT 施行	前処置	HSCT 前の総ビリルビン値 (mg/dL)	発現時期*
4	男	なし	なし	1 次	4 (day 1)	あり	CY/TBI	2.3	62/17
2	女	あり	なし	1 次	3 (day 15)	あり	CY/BU/FLU	1.1	55/39
2	男	なし	なし	1 次	3 (day 8)	あり	FLU/TBI	1.7	43/7
6	男	なし	GGT 増加、胆石症	1 次	2 (day 15)	あり	FLU/MEL	1.1	89/57
4	女	あり (2 回)	脂肪肝、薬剤性肝障害	2 次	2 (day 1)	あり	FLU/MEL/ ラニムスチン (本邦未承認)	0.6	47/17

*：本薬最終投与日からの VOD/SOS 発現時期/HSCT 施行からの VOD/SOS 発現時期

また、申請者は、本薬投与による VOD/SOS の当該事象のリスク因子について、1022 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

VOD/SOS が認められた患者（本薬群 23 例、対照群 3 例）について、HSCT 施行後の VOD/SOS は、本薬群 18/79 例（22.8%）及び対照群 3/34 例（8.8%）に認められた。本薬群において、HSCT 施行後から

VOD/SOS 発現までの期間の中央値（範囲）は 15 日（3～57 日）であった。本薬群において、HSCT が施行された患者では、HSCT 前の本薬の投与サイクル数に伴い VOD/SOS の発現率が増加する傾向が認められた（1 サイクル：7.7%（1/13 例）、2 サイクル：18.5%（5/27 例）、3 サイクル：23.1%（6/26 例）、4 サイクル：50.0%（3/6 例）、5 サイクル：60.0%（3/5 例））。

本薬投与による HSCT 後の VOD/SOS のリスク因子を検討するために、本薬群において HSCT が施行された 79 例を対象に、VOD/SOS の発現と患者特性について、ロジスティック回帰分析モデルによる多変量解析及び単変量解析を行った。その結果、VOD/SOS の発現との関連が認められた因子は、ステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析では、アルキル化剤 2 剤を用いた前処置及び HSCT 施行前直近の総ビリルビン値（オッズ比：それぞれ 8.606 及び 15.308）、単変量解析では、HSCT 施行前直近の総ビリルビン値、アルキル化剤 2 剤を用いた前処置、BU を用いた前処置、本薬投与前の HSCT の施行歴、年齢（55 歳以上）、肝疾患又は肝炎の既往、本薬投与前の救援療法の施行レジメン数（2 レジメン以上）及び本薬の投与サイクル数（連続）（オッズ比：それぞれ 7.127、6.600、3.857、3.526、3.245、2.954、2.301 及び 1.558）であった。

HSCT が施行されていない状況下で VOD/SOS を発現した患者⁵⁵⁾は、本薬群 5/164 例（3.0%）、対照群 0 例に認められた。当該 VOD/SOS が発現した患者について、4 例は肝疾患又は肝炎の既往があり、2 例は 1022 試験への登録前における HSCT 施行歴を有する患者であった。本薬群の HSCT が施行されていない状況下で VOD/SOS を発現した患者において、投与サイクル数の増加により VOD/SOS の発現が増加する傾向は認められなかった（1 サイクル：3 例、3 サイクル：1 例、6 サイクル：1 例）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験の本薬群において、死亡に至った肝障害が複数例に認められたこと、死亡に至った肝障害は全例が VOD であったこと等から、本薬投与時には VOD/SOS を含む肝障害の発現に注意が必要である。また、①HSCT の施行を予定している患者において、VOD/SOS のリスク因子を有する場合に本薬による治療を行うこと、②VOD/SOS のリスク因子を有する場合に HSCT を施行すること及び③本薬投与後の HSCT の前処置にアルキル化剤を 2 剤併用することについては、ベネフィット及びリスクを勘案し、慎重に判断する必要がある。したがって、臨床試験における VOD/SOS を含む肝障害の発現状況、VOD/SOS 発現のリスク因子等について情報提供するとともに、添付文書等により以下の旨を適切に注意喚起する必要があると判断した。また、製造販売後も VOD/SOS の発現状況を確認するため全例調査を行い、VOD/SOS 発現のリスク因子等について引き続き検討した上で、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える（7.R.6 参照）。

- 本薬の投与に際しては、VOD/SOS のリスク因子の評価を実施し、HSCT の施行を予定している患者に対する本薬の投与は慎重に判断すること。
- 本薬投与後の HSCT の施行及びその前処置は、VOD/SOS のリスク因子を考慮した上で、慎重に判断すること。
- 本薬投与中及び本薬投与後の HSCT 施行に際しては、定期的な肝機能検査の実施及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

⁵⁵⁾ 治験薬投与期間中又は無作為化後 2 年以内（HSCT が施行された患者では HSCT 施行前）の VOD/SOS の発現。

7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「造血障害による血球減少症 (広域)」、「造血障害による白血球減少症 (狭域)」、「造血障害による赤血球減少症 (広域)」、「造血障害による 2 種類以上の血球減少症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

1022 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (1022 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	136 (82.9)	133 (81.1)	128 (89.5)	126 (88.1)
血小板減少症	81 (49.4)	67 (40.9)	87 (60.8)	85 (59.4)
好中球減少症	79 (48.2)	76 (46.3)	66 (46.2)	63 (44.1)
貧血	55 (33.5)	37 (22.6)	79 (55.2)	63 (44.1)
白血球減少症	47 (28.7)	44 (26.8)	53 (37.1)	52 (36.4)
発熱性好中球減少症	44 (26.8)	44 (26.8)	77 (53.8)	77 (53.8)
リンパ球減少症	31 (18.9)	27 (16.5)	35 (24.5)	35 (24.5)
白血球数減少	10 (6.1)	10 (6.1)	9 (6.3)	9 (6.3)

1022 試験において、死亡に至った骨髄抑制は本薬群 1 例 (0.6% : 好中球減少性敗血症)、対照群 0 例に認められ、本薬群 1 例では治験薬との因果関係は否定された。重篤な骨髄抑制は本薬群 24 例 (14.6% : 発熱性好中球減少症 19 例、好中球減少性敗血症 3 例、好中球減少症 2 例、貧血、白血球減少症及び血小板減少症各 1 例 (重複あり))、対照群 32 例 (22.4% : 発熱性好中球減少症 27 例、好中球減少性敗血症 4 例、汎血球減少症 2 例、血小板減少症 1 例 (重複あり)) に認められた。認められた重篤な骨髄抑制のうち、本薬群の発熱性好中球減少症 13 例、好中球減少症 2 例、好中球減少性敗血症、貧血、白血球減少症及び血小板減少症各 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 24 例、好中球減少性敗血症 4 例、汎血球減少症 1 例) では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本薬群 5 例 (3.0% : 血小板減少症 3 例、好中球減少症、汎血球減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例 (重複あり))、対照群 3 例 (2.1% : 発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少症 1 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.19.0) の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

1022 試験における感染症の発現状況は、表 29 のとおりであった。なお、当該試験では、感染症に対

する予防投与は設定されていなかった。

表 29 いずれかの群で発現率が 3%以上の感染症の発現状況 (1022 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	80 (48.8)	47 (28.7)	107 (74.8)	77 (53.8)
肺炎	13 (7.9)	10 (6.1)	11 (7.7)	6 (4.2)
尿路感染	7 (4.3)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
菌血症	6 (3.7)	6 (3.7)	13 (9.1)	10 (7.0)
口腔カンジダ症	6 (3.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
上気道感染	5 (3.0)	0	4 (2.8)	1 (0.7)
敗血症	5 (3.0)	5 (3.0)	12 (8.4)	12 (8.4)
好中球減少性敗血症	4 (2.4)	4 (2.4)	6 (4.2)	6 (4.2)
蜂巣炎	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (4.9)	4 (2.8)
副鼻腔炎	4 (2.4)	0	8 (5.6)	3 (2.1)
大腸菌性菌血症	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (4.2)	4 (2.8)
真菌性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	8 (5.6)	6 (4.2)
シュードモナス性菌血症	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (4.2)	4 (2.8)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.5)	5 (3.5)
毛包炎	0	0	6 (4.2)	1 (0.7)
口腔ヘルペス	0	0	6 (4.2)	1 (0.7)

1022 試験において、死亡に至った感染症は本薬群 6 例 (3.7% : 肺炎及び敗血症各 2 例、敗血症性ショック及び好中球減少性敗血症各 1 例)、対照群 7 例 (4.9% : 敗血症 2 例、シュードモナス菌性肺炎、敗血症性ショック、全身性真菌症、クレブシエラ性菌血症及び肺感染各 1 例) に認められ、うち、本薬群の敗血症性ショック 1 例、対照群の肺感染 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は本薬群 39 例 (23.8% : 複数例に認められた事象は、肺炎 10 例、敗血症 4 例、菌血症及び好中球減少性敗血症各 3 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、インフルエンザ、敗血症性ショック、大腸菌性菌血症及びブドウ球菌性敗血症各 2 例)、対照群 37 例 (25.9% : 複数例に認められた事象は、敗血症 10 例、好中球減少性敗血症 4 例、敗血症性ショック及び真菌性肺炎各 3 例、大腸菌性敗血症、大腸菌性菌血症、シュードモナス性菌血症及び肺感染各 2 例) に認められた。認められた重篤な感染症のうち、本薬群の肺炎 4 例、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腸球菌性菌血症、真菌血症、感染、敗血症性ショック、好中球減少性敗血症、熱性感染症、腸球菌性敗血症、ブドウ球菌性敗血症及びセラチア性菌血症各 1 例、対照群の好中球減少性敗血症及び敗血症各 4 例、肺感染、真菌性肺炎及び大腸菌性敗血症各 2 例、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症及びシュードモナス性菌血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬群 10 例 (6.1% : 肺炎 5 例、敗血症 2 例、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性敗血症及びシュードモナス性菌血症各 1 例)、対照群 4 例 (2.8% : 大腸菌性敗血症、敗血症、真菌性壊死性筋膜炎及びクレブシエラ性菌血症各 1 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症が認められていること、重篤な感染症が複数例で認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 出血

申請者は、出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「出血 (狭域)」に該当する PT (臨床検査値に関する事象を除く) を集計した。

1022 試験における出血の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 2%以上の出血の発現状況 (1022 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	55 (33.5)	10 (6.1)	41 (28.7)	7 (4.9)
鼻出血	24 (14.6)	2 (1.2)	12 (8.4)	2 (1.4)
挫傷	10 (6.1)	0	3 (2.1)	0
血尿	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (2.1)	0
口腔内出血	1 (0.6)	0	5 (3.5)	0
点状出血	1 (0.6)	0	4 (2.8)	0

1022 試験において、死亡に至った出血は本薬群 2 例 (1.2% : 胃腸出血、腹腔内出血及び出血性ショック各 1 例 (重複あり))、対照群 0 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な出血は本薬群 9 例 (5.5% : 出血性胃炎、胃腸出血、上部消化管出血、下部消化管出血、腸間膜出血、腹腔内出血、硬膜下血腫、頭蓋内出血、血尿及び出血性ショック各 1 例 (重複あり))、対照群 4 例 (2.8% : 硬膜下出血 3 例、鼻出血 1 例) に認められ、うち、本薬群の上部消化管出血及び腸間膜出血各 1 例、対照群の硬膜下出血 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は本薬群 3 例 (1.8% : 出血性胃炎、腸間膜出血、腹腔内出血及び出血性ショック各 1 例 (重複あり)) に認められ、対照群では認められなかった。なお、本薬群における重篤な出血が認められた患者のうち、当該事象発現時に血小板減少症を合併していなかった患者は、硬膜下血腫及び頭蓋内出血各 1 例を除く 7/9 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること、対照群と比較して本薬群で重篤な出血の発現率が高い傾向が認められていることを考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与時には十分に観察を行い、異常が認められた際には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 TLS

申請者は、TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「TLS (狭域)」に該当する PT を集計した。

1022 試験の本薬群及び 1010 試験において、TLS が認められた患者の詳細は、表 31 のとおりであった。1022 試験の対照群において、TLS は認められなかった。

表 31 TLS を発現した患者一覧 (1022 試験、1010 試験)

試験名 (パート)	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	予防投与	本薬の 投与変更	転帰
1022	4	女	TLS	2	重篤	2	あり	アロプリノール ラスブリカーゼ	なし	回復
1022	2	女	TLS	3	非重篤	3	なし	アロプリノール	なし	回復
1022	4	男	TLS	3	非重篤	2	あり	フェブキシostat	なし	回復
1022	6	女	TLS	4	重篤	2	あり	アロプリノール	休薬	回復
1010 (第Ⅱ相)	3	男	TLS	3	重篤	3	あり	アロプリノール ラスブリカーゼ	なし	回復

1022 試験では、TLS の予防等を目的として、アロプリノール（本薬群 104/164 例（63.4%）、対照群 99/143 例（69.2%）、以下、同順）、フェブキシostat（5/164 例（3.0%）、2/143 例（1.4%））及びラスブリカーゼ（7/164 例（4.3%）、10/143 例（7.0%））が投与されていた。1010 試験では、TLS の予防等を目的として、アロプリノールが 33/72 例（45.8%）、フェブキシostatが 0 例、及びラスブリカーゼが 6/72 例（8.3%）に投与されていた。なお、1022 試験及び 1010 試験において TLS の予防投与に関する規定は設定されていなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TLS は、造血器腫瘍に寛解導入療法が施行された際に最も高頻度に認められ、特に ALL 自体が TLS 発現のリスク因子であることが知られている（J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78）。ALL を対象とした臨床試験において、本薬の投与により TLS が認められた患者数は限定的であったものの、いずれの TLS 発現例も予防投与が実施されていたこと等を考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における予防投与の実施状況及び TLS の発現状況について適切に情報提供するとともに、本薬投与時には十分に観察を行い、異常が認められた際には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 infusion reaction

申請者は、infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関連する有害事象として、本薬投与開始から投与終了後 1 暦日までに発現した MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.19.0）の「アナフィラキシー反応（狭域）」、「血管浮腫（狭域）」、「過敏症（狭域）」に該当する PT、並びに PT の「サイトカイン放出症候群」、「注入に伴う反応」、「悪寒」、「発熱」、「ほてり」、「潮紅」、「熱感」、「多汗症」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「頻脈」及び「低血圧」を集計した。

1022 試験における infusion reaction の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった infusion reaction の発現状況 (1022 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	21 (12.8)	1 (0.6)	36 (25.2)	5 (3.5)
発熱	21 (12.8)	1 (0.6)	36 (25.2)	5 (3.5)
発疹	8 (4.9)	0	12 (8.4)	0
悪寒	8 (4.9)	0	8 (5.6)	0
低血圧	7 (4.3)	0	8 (5.6)	1 (0.7)
浮動性めまい	4 (2.4)	0	5 (3.5)	0
多汗症	4 (2.4)	0	0	0
呼吸困難	2 (1.2)	0	6 (4.2)	1 (0.7)

1022 試験において、重篤な infusion reaction は本薬群 2 例 (1.2%：発熱 2 例)、対照群 0 例に認められ、うち、本薬群の 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの群においても、死亡に至った infusion reaction 及び本薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。

1022 試験の本薬群における infusion reaction 発現時の本薬の投与回数は、表 33 のとおりであった。

表 33 本薬の投与回数別の infusion reaction の発現状況 (1022 試験)

投与回数	例数 (%)		
	n	全発現例数 (全 Grade)	初回発現例数 (全 Grade)
1	164	32 (19.5)	32 (19.5)
2	155	11 (7.1)	7 (4.5)
3	151	7 (4.6)	5 (3.3)
4	126	6 (4.8)	3 (2.4)
5	118	5 (4.2)	2 (1.7)
6	114	3 (2.6)	1 (0.9)
7	87	4 (4.6)	2 (2.3)
8	83	3 (3.6)	1 (1.2)
9	73	0	0
10	45	1 (2.2)	0
11～	42	0	0

また、上記の集計では、本薬の投与と関連のない事象が infusion reaction として集計される可能性があることから、治験責任医師が本薬の投与に関連すると判断した事象を集計した。その結果、治験責任医師が本薬投与による infusion reaction と判断した事象は 17/164 例 (10.4%：発熱 4 例、注入に伴う反応 3 例、悪寒、頭痛、そう痒症、発疹及び頻脈各 2 例、背部痛、咽頭知覚不全、紅斑、ほてり、過敏症、低血圧、錯感覚及び片頭痛各 1 例) に認められ、いずれも Grade 2 以下の事象であった。

申請者は、1022 試験における infusion reaction の予防投与について、以下のように説明している。

1022 試験においては、医療機関の標準的投与方法又は治験実施計画書における推奨⁵⁶⁾に従って、副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム等)、解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン) 又は抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン塩酸塩等) の単独又は併用での前投与が許容された。その結果、本薬群 163/164 例 (99.4%) にいずれかの薬剤が前投与され、当該前投薬ごとの infusion reaction の発現状況は、表 34 のとおりであった。

⁵⁶⁾ 副腎皮質ステロイドは本薬の投与前、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤は本薬投与の約 30 分～2 時間前に投与することとされ、当該前投薬の併用も許容された。

表 34 本薬群における各前投薬の有無別の infusion reaction の発現状況（1022 試験）

前投薬	例数 (%)				
	n	Grade 1	Grade 2	Grade 3	全 Grade
副腎皮質ステロイド					
あり	148	31 (20.9)	16 (10.8)	1 (0.7)	48 (32.4)
なし	16	0	5 (31.3)	0	5 (31.3)
解熱鎮痛剤					
あり	133	26 (19.5)	17 (12.8)	1 (0.8)	44 (33.1)
なし	31	5 (16.1)	4 (12.9)	0	9 (29.0)
抗ヒスタミン剤					
あり	152	29 (19.1)	19 (12.5)	1 (0.7)	49 (32.2)
なし	12	2 (16.7)	2 (16.7)	0	4 (33.3)
少なくとも一種類以上の前投与					
あり	163	31 (19.0)	21 (12.9)	1 (0.6)	53 (32.5)
なし	1	0	0	0	0

1022 試験において、本薬投与による infusion reaction に対する予防投与が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、当該予防投与の実施について、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する（7.R.5 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験の本薬群で認められた infusion reaction は概ね Grade 2 以下の事象であったものの、ほとんどの患者に予防投与が実施されていたこと、重篤な infusion reaction が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における予防投与の規定、実施状況、及び infusion reaction の発現状況について適切に情報提供するとともに、本薬投与時には十分に観察を行い、異常が認められた際には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 膵炎

申請者は、膵炎の発現状況について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.19.0）の「急性膵炎（狭域）」に該当する PT、並びに PT の「アミラーゼ異常」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「アミラーゼ増加」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」及び「膵酵素増加」を集計した。

1022 試験及び 1010 試験の 1.8 mg/m²/cycle 投与時における膵炎の発現状況は、表 35 のとおりであった。なお、1010 試験の 1.2 及び 1.6 mg/m²/cycle 投与群で膵炎の発現は認められなかった。

表 35 膵炎の発現状況 (1022 試験、1010 試験)

MedDRA PT*1	例数 (%)					
	1022 試験				1010 試験	
	本薬群 164 例		対照群 143 例		1.8 mg/m ² /cycle 投与時*2 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎	18 (11.0)	8 (4.9)	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (7.0)	4 (7.0)
リパーゼ増加	15 (9.1)	7 (4.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (3.5)	2 (3.5)
アミラーゼ増加	8 (4.9)	3 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
膵仮性嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (3.5)	1 (1.8)
壊死性膵炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

*1: 1022 試験は MedDRA/J ver.19.0、1010 試験は MedDRA/J ver.18.1、*2: 第 I 相パート用量漸増コホートの 1.8 mg/m²/cycle 投与群、第 I 相パート拡大コホート及び第 II 相パートの併合

1022 試験において重篤な膵炎は本薬群 1 例 (0.6%: 膵炎)、対照群 0 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。いずれの投与群においても、死亡に至った膵炎及び治験薬の投与中止に至った膵炎は認められなかった。

1010 試験の 1.8 mg/m²/cycle 投与時において、重篤な膵炎は 3 例 (5.3%: 膵炎 2 例、急性膵炎 1 例) に認められ、うち、膵炎及び急性膵炎各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った膵炎及び治験薬の投与中止に至った膵炎は認められなかった。

1022 試験及び 1010 試験以外の本薬を用いた国内外の臨床試験、並びに海外でのコンパッションネートユースにおいて、重篤な膵炎は 3 例 (急性膵炎 2 例、膵炎及びリパーゼ増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験及び海外でのコンパッションネートユースにおいて、本薬と因果関係が否定できない重篤な膵炎が認められていること等から、本薬投与時には膵炎の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について、情報提供するとともに、本薬投与中は定期的な膵酵素の検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 QTc 間隔延長

申請者は、QTc 間隔延長の発現状況について、以下のように説明している。

QTc 間隔延長に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「トルサード・ド・ポアント/QT 延長 (狭域)」に該当する PT、並びに PT の「心房細動」、「痙攣発作」、「意識消失」、「心突然死」、「突然死」、「失神」、「心室性不整脈」、「心室細動」、「心室粗動」及び「心室性頻脈性不整脈」を集計した。

1022 試験においては、定期的に十二誘導心電図検査が実施された。スクリーニング時に QTcF ≤ 470 ms を満たさない患者及び QTc 間隔延長が発現する可能性のあるコントロール不良の電解質異常を有する患者は組入れから除外され、かつトルサード・ド・ポアントを発現する可能性のある薬剤の併用は禁止された。1022 試験において、QTcF が測定された患者における、QTcF 値の変化及び QTc 間隔延長に関

連する有害事象の発現状況は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであった。なお、1022 試験において、重篤な QTc 間隔延長は認められなかった。

表 36 QTcF が測定された患者における QTcF 値の変化 (1022 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 162 例	対照群 124 例
最大値		
450 ms 超 480 ms 以下	25 (15.4)	11 (8.9)
480 ms 超 500 ms 以下	1 (0.6)	0
500 ms 超	0	1 (0.8)
ベースラインからの増加 (最大値)		
30 ms 以上 60 ms 未満	26 (16.0)	15 (12.1)
60 ms 以上	4 (2.5)	3 (2.4)

表 37 QTc 間隔延長の発現状況 (1022 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QTc 間隔延長	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (2.1)	0
心電図 QT 延長	3 (1.8)	0	0	0
失神	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
心室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、QTc 間隔延長に関連する全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は低く、トルサード・ド・ポアント等の致死性の不整脈は認められていないものの、1022 試験及び 1010 試験では QTc 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本薬投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が認められていることを考慮すると、本薬投与による QTc 間隔延長については注意が必要である。したがって、臨床試験における QTc 間隔延長が認められた場合の本薬投与に関する規定、QTc 間隔延長の発現状況について、資材等を用いて情報提供するとともに、本薬投与前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.10 炎症性消化管事象

申請者は、炎症性消化管事象の発現状況について、以下のように説明している。

炎症性消化管事象に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「消化管の非特異的炎症 (狭域)」、MedDRA HLT (MedDRA/J ver.19.0) の「結腸炎」及び「口内炎及び口腔内潰瘍形成」に該当する PT、並びに PT の「口腔内痛」、「口腔咽頭痛」及び「粘膜の炎症」を集計した。

1022 試験及び 1010 試験の 1.8 mg/m²/cycle 投与時における炎症性消化管事象の発現状況は、表 38 のとおりであった。1010 試験の 1.2 mg/m²/cycle 投与群で炎症性消化管事象は認められず、1.6 mg/m²/cycle 投与群では 1 例 (8.3% : Grade 1 の口腔咽頭痛) に認められた。

表 38 いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった炎症性消化管事象の発現状況 (1022 試験、1010 試験)

MedDRA PT*1	例数 (%)					
	1022 試験				1010 試験	
	本薬群 164 例		対照群 143 例		1.8 mg/m ² /cycle 投与時*2 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
炎症性消化管事象	28 (17.1)	5 (3.0)	41 (28.7)	6 (4.2)	8 (14.0)	2 (3.5)
粘膜の炎症	6 (3.7)	1 (0.6)	20 (14.0)	3 (2.1)	0	0
口腔内痛	6 (3.7)	0	5 (3.5)	0	3 (5.3)	0
口腔咽頭痛	6 (3.7)	0	10 (7.0)	0	3 (5.3)	0
口内炎	6 (3.7)	2 (1.2)	10 (7.0)	2 (1.4)	1 (1.8)	0
大腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (3.5)	2 (3.5)

*1: 1022 試験は MedDRA/J ver.19.0、1010 試験は MedDRA/J ver.18.1、*2: 第 I 相パート用量漸増コホートの 1.8 mg/m²/cycle 投与群、第 I 相パート拡大コホート及び第 II 相パートの併合

1022 試験において、重篤な炎症性消化管事象は本薬群 3 例 (1.8%: 口内炎 2 例、虚血性大腸炎 1 例)、対照群 1 例 (0.7%: 口内炎及び粘膜の炎症) に認められ、うち、対照群の口内炎及び粘膜の炎症各 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った炎症性消化管事象及び治験薬の投与中止に至った炎症性消化管事象は本薬群及び対照群のいずれにおいても認められなかった。

1010 試験の 1.8 mg/m²/cycle 投与時において、重篤な炎症性消化管事象は 2 例 (3.5%: 大腸炎) に認められ、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った炎症性消化管事象は認められなかった。

1022 試験及び 1010 試験以外の本薬を用いた国内外の臨床試験、並びに海外のコンパッションネートコースにおいて、重篤な炎症性消化管事象は 6 例 (十二指腸炎 2 例、小腸炎、食道炎、潰瘍性大腸炎、口腔咽頭痛、粘膜の炎症、びらん性胃炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、小腸炎、十二指腸炎、食道炎及び潰瘍性大腸炎各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験において、①対照群と比較して本薬群で炎症性消化管事象の発現率は低い傾向が認められたこと、②本薬との因果関係が否定できない重篤な炎症性消化管事象は認められていないこと等を考慮すると、本薬投与による炎症性消化管事象の発現について明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、1022 試験以外の臨床試験において本薬との因果関係が否定されていない重篤な炎症性消化管事象が複数認められていること等を考慮すると、本薬投与時には炎症性消化管事象の発現に注意が必要であり、炎症性消化管事象の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.11 ILD

申請者は、ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する PT 及び PT の「肺 GVHD」を集計した。

1022 試験において、ILD は本薬群 1 例 (0.6%: 閉塞性細気管支炎及び肺臓炎各 1 例 (重複あり))、対照群 1 例 (0.7%: 細気管支炎) に認められ、本薬群の閉塞性細気管支炎及び肺臓炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。いずれの投与群においても Grade 3 以上の ILD、重篤な ILD 及び投与中止に至った ILD は、認められなかった。

1010 試験において、ILD は認められなかった。

1022 試験及び 1010 試験以外の本薬を用いた国内外の臨床試験並びに海外のコンパッションネートコースにおいて、重篤な ILD は 1 例（びまん性肺胞障害及び肺浸潤各 1 例（重複あり））（1006 試験）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった⁵⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験及び海外のコンパッションネートコースにおける ILD の発現例数は限定的であり、本薬投与による ILD の発現について明確に結論付けることは困難であると考ええる。しかしながら、本薬と同様に、*N*-アセチルカリケアマイシンを薬物部分とする ADC であるゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）において ILD の発現について注意喚起がなされていること（「マイロターゲット点滴静注用 5 mg」の添付文書参照）、本薬と因果関係が否定できない ILD による死亡が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要であり、ILD の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.12 その他

申請者は、上記以外に、臨床使用時の安全性が懸念された毒性所見（腎臓の所見及び神経軸索変性）に関連すると考えられる腎障害及び神経障害の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

①腎障害

腎障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.19.0）の「急性腎不全（広域）」に該当する PT を集計した。

1022 試験における腎毒性の発現状況は、表 39 のとおりであった。

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	8 (4.9)	2 (1.2)	8 (5.6)	1 (0.7)
急性腎障害	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	3 (1.8)	0	1 (0.7)	0
高窒素血症	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
乏尿	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
尿量減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
腎不全	0	0	2 (1.4)	0
高クレアチニン血症	0	0	1 (0.7)	0

1022 試験において、重篤な腎障害は本薬群 2 例（1.2%：急性腎障害 2 例）、対照群 0 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1010 試験において、重篤な腎障害は 1 例（1.2 mg/m²/cycle 投与群：急性腎不全）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

⁵⁷⁾ ILD の既往のない 57 歳女性、本薬とリツキシマブとの併用投与 6 サイクル終了約 1 カ月後の画像検査で両側肺臓炎が認められ、抗菌薬、副腎皮質ステロイド等の治療に応じず、呼吸不全のため死亡した。病理解剖ではびまん性肺胞障害の所見が認められた。

1022 試験及び 1010 試験以外の本薬を用いた国内外の臨床試験並びに海外のコンパッションネートコースにおいて、重篤な腎障害は 11 例（腎不全 5 例、急性腎不全 4 例及び血中クレアチニン増加 2 例（重複あり））に認められ、うち、腎不全 2 例及び急性腎不全 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった⁵⁸⁾。

②神経障害

神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「脱髄（広域）」及び「末梢性ニューロパチー（広域）」、MedDRA HLT (MedDRA/J ver.19.0) の「脳神経障害」に該当する PT を集計した。

1022 試験における神経障害の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 神経障害の発現状況（1022 試験）				
MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	17 (10.4)	1 (0.6)	9 (6.3)	2 (1.4)
末梢性ニューロパチー	6 (3.7)	0	1 (0.7)	0
感覚鈍麻	3 (1.8)	0	2 (1.4)	0
筋力低下	3 (1.8)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
錯感覚	3 (1.8)	0	1 (0.7)	0
歩行障害	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0
筋萎縮	1 (0.6)	0	0	0
神経痛	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
白質脳症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

1022 試験において、本薬群及び対照群のいずれにおいても重篤な神経障害は認められなかった。

1010 試験において、重篤な神経障害は 2 例（いずれも第 I 相パート拡大コホート、筋力低下及び末梢性ニューロパチー各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

1022 試験及び 1010 試験以外の本薬を用いた国内外の臨床試験並びに海外のコンパッションネートコースにおいて、重篤な神経障害は 6 例（白質脳症及び筋力低下各 2 例、異常感覚、脳神経麻痺、感覚鈍麻及び関節痛各 1 例（重複あり））に認められ、うち白質脳症及び感覚鈍麻各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった⁵⁹⁾。

⁵⁸⁾ 当該 3 例は、1003 試験又は海外のコンパッションネートコースにおいて認められ、以下のような経過であった。①急性腎不全が認められた 1 例（1003 試験）では、本薬の投与開始 99 日後に当該事象（尿量低下、血中クレアチニン値の低下及び血中尿酸値の増加）が認められた。急性腎不全発現の約 4 年前より尿管ステントを留置しており、当該事象発現時に尿管ステントの一時的な閉塞及び尿路性敗血症を併発していた。②腎不全が認められた 1 例（1003 試験）では、本薬の投与開始 16 及び 47 日後に当該事象が認められた。当該患者は腎不全発現の 15 日前からシスプラチンを併用していた。③腎不全が認められたもう 1 例（海外コンパッションネートコース）は、NHL に対して本薬が投与され、本薬の投与開始 9 日後に当該事象が認められた。腎不全の発現時には疾患進行に伴う全身状態の悪化が認められており、腎不全発現 3 日後に死亡した。

⁵⁹⁾ 当該 2 例はいずれも海外のコンパッションネートコースにおいて認められ、以下のような経過であった。①白質脳症が認められた 1 例は、本薬の投与開始 10、38 及び 45 日後に当該事象が認められ、本薬の投与は中止された。本薬投与前から ALL の中枢神経浸潤が認められており、本薬の投与にメソトレキセート及び Ara-C の髄注が併用されていた。②感覚鈍麻が認められた 1 例は、本薬の投与開始 11 日後に顔面と舌の麻痺等の有害事象が出現し、本薬の投与は中止された。同時に疾患進行により急激な全身状態の悪化を認め、本薬最終投与から約 3 週間後に死亡した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

腎障害及び神経障害については、臨床試験及び海外のコンパッショネートユースにおいて、本薬と因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、本薬以外の影響も考えられること等から、現時点において本薬の投与による当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難と考える。したがって、腎障害及び神経障害の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 原則、本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査等により患者の白血病細胞が CD22 陽性であることを確認すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
- フローサイトメトリー検査等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

海外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の ALL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、現時点において、国内診療ガイドライン並びに国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書に本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v3.2017）：再発又は難治性の Ph 陰性 ALL 患者において、本薬投与が推奨される（Category 1⁶⁰⁾）。また、再発又は難治性の Ph 陽性 ALL 患者においても、TKI に抵抗性又は不耐容の場合には本薬投与が推奨される（Category 2A⁶¹⁾）。ただし、本薬は致死的な VOD/SOS を含む肝障害の発現に関連しており、HSCT 後の非再発死亡のリスクを増加させる。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v69-v82）：本薬の第Ⅱ相試験での有望な結果を受けて、標準的化学療法を対照群とした無作為化比較試験が実施中である。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

再発又は難治性の ALL は予後不良であり、治癒を望める唯一の治療法は HSCT であることから、当該治療の適応となる患者には HSCT が推奨される。HSCT は非寛解期よりも寛解期で実施することで治療成績が向上することから、HSCT 前には救援療法が実施される。HSCT の適応がない患者には、臨床試験

⁶⁰⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁶¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

への参加、救援療法の実施等が選択肢となるが、確立した治療は存在しない。再発又は難治性の ALL のうち、Ph 陽性の場合には、救援療法として、TKI の単独投与若しくは副腎皮質ステロイド又は救援療法との併用投与が実施される。

以上のような状況において、1022 試験の結果、HSCT が施行された患者では、対照群と比較して本薬群で、非再発死亡の割合及び HSCT 施行後一定期間の全死亡の割合が高い傾向が認められたものの、全体集団の OS の結果は対照群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められず、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬は再発又は難治性の ALL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、1022 試験における Ph 陽性 ALL 患者⁶²⁾ 及び Ph 陰性 ALL 患者における有効性及び安全性の結果は表 41 及び 42 のとおりであり、両患者集団間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

表 41 Ph の有無別の CR 及び CRi の結果（1022 試験）

Ph の有無	ITT218 集団*1				ITT 集団*2			
	本薬群		対照群		本薬群		対照群	
	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)
全体	109	88 (80.7)	109	32 (29.4)	164	120 (73.2)	162	50 (30.9)
Ph 陰性	95	77 (81.1)	91	24 (26.4)	142	104 (73.2)	134	35 (26.1)
Ph 陽性	14	11 (78.6)	18	8 (44.4)	22	16 (72.7)	28	15 (53.6)

*1：中央判定、2014 年 10 月 2 日データカットオフ、*2：治験実施医師判定、2016 年 3 月 8 日データカットオフ

表 42 Ph の有無別での安全性の概要（1022 試験）

	例数 (%)			
	本薬群		対照群	
	Ph 陰性 142 例	Ph 陽性 22 例	Ph 陰性 120 例	Ph 陽性 23 例
全有害事象	141 (99.3)	22 (100)	120 (100)	23 (100)
Grade 3 以上の有害事象	128 (90.1)	21 (95.5)	116 (96.7)	22 (95.7)
死亡に至った有害事象	20 (14.1)	6 (27.3)	14 (11.7)	2 (8.7)
重篤な有害事象	73 (51.4)	12 (54.5)	59 (49.2)	13 (56.5)
投与中止に至った有害事象	26 (18.3)	5 (22.7)	11 (9.2)	0
休薬に至った有害事象	64 (45.1)	8 (36.4)	14 (11.7)	3 (13.0)
減量に至った有害事象	3 (2.1)	2 (9.1)	3 (2.5)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1022 試験の結果から、本薬は患者の Ph の有無にかかわらず、再発又は難治性の ALL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。ただし、1022 試験において、HSCT が施行された患者では、対照群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向が認められ、かつ非再発死亡の割合及び HSCT 施行後一定期間の全死亡の割合が高い傾向が認められており（7.R.2.3 参照）、本薬投与後に HSCT が施行された場合の OS への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の適応となる患者への本剤の使用は慎重に判断する必要がある旨を、添付文書等を用いて注意喚起する必要がある。加えて、本薬を使用する医師は、本薬による治療の開始に先立ち、患者又はその家族に当該内容を含む本薬の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始する必要があると考える。

⁶²⁾ 再発又は難治性の Ph 陽性 ALL 患者では TKI が治療選択肢となっていたことを考慮し、Ph 陽性 ALL 患者では、少なくとも 1 つの TKI 及び多剤併用化学療法による治療歴を有する患者が組入れ対象とされた。

また、再発又は難治性の ALL においては、Ph の有無別で TKI の適応について治療体系が異なり、1022 試験では、Ph の有無別で組入れ対象となる患者の前治療歴について異なる規定が設けられていたことを踏まえると、当該内容等について十分に理解した上で、本薬の適応患者を選択する必要があると考える。したがって、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異、前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 CD22 の発現検査及び効能・効果について

申請者は、CD22 の発現率別の本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

1022 試験においては、スクリーニング期間中に CD22 抗原陽性と判明した患者が組入れ対象であり、当該試験において実施された①CD22 発現検査の測定方法及び②CD22 陽性の定義は、それぞれ以下のとおりであった。また、中央検査機関にて CD22 発現率が測定された。

- ① 測定方法：治験実施機関において、患者の骨髄穿刺液又は末梢血を用いて、原則フローサイトメトリ法で測定する。骨髄穿刺が dry tap 又は骨髄穿刺液が分析に適さず、かつ末梢血中の芽球数が不十分な患者については、免疫組織化学法を用いることができる。
- ② CD22 陽性の定義：芽球における CD22 発現が 0%でないこと^{63、64}。

1022 試験における中央検査機関での測定結果に基づく CD22 発現率別の CR 及び CRi の結果は、表 43 のとおりであり、発現率 90%以上の患者と 90%未満の患者との間で CR+CRi 率に明確な差異はなく、いずれも対照群を上回った。なお、本薬群及び対照群のいずれにおいても中央検査機関での測定結果で、CD22 発現率が 0%であった患者は認められなかった。

表 43 中央検査機関測定結果に基づく CD22 発現率別の CR 及び CRi の結果

CD22 発現率	ITT218 集団 ^{*1}				ITT 集団 ^{*2}			
	本薬群		対照群		本薬群		対照群	
	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)	例数	CR+CRi (%)
全体	109	88 (80.7)	109	32 (29.4)	164	120 (73.2)	162	50 (30.9)
90%以上	74	61 (82.4)	63	23 (36.5)	107	83 (77.6)	93	33 (35.5)
90%未満	24	19 (79.2)	24	6 (25.0)	35	23 (65.7)	36	11 (30.6)
欠測	11	8 (72.7)	22	3 (13.6)	22	14 (63.6)	33	6 (18.2)

例数（割合%）、*1：中央判定、2014 年 10 月 2 日データカットオフ、*2：治験実施医師判定、2016 年 3 月 8 日データカットオフ

また、1022 試験の本薬群での CD22 発現率別（CD22 発現率の測定結果が得られた患者のみ）の安全性の結果は表 44 のとおりであり、CD22 発現率が 90%以上の患者と 90%未満の患者との間で安全性に明確な差異は認められなかった。

⁶³ 治験実施機関の検査で CD22 陰性であった場合も、中央検査機関の検査で CD22 陽性が確認されれば、試験への組入れは可能とされた。

⁶⁴ 試験開始当初は芽球の 20%以上に CD22 発現が認められるものが CD22 陽性と定義されたが、1010 試験において治験実施機関で CD22 陰性と判定されたが、中央検査機関では CD22 陽性と判定された患者が複数例認められたことから、2014 年 3 月 28 日付けで治験実施計画書が改訂され、CD22 発現が 0%を超えるものが CD22 陽性と定義された。

表 44 中央検査機関測定結果に基づく CD22 発現率別の安全性の概要 (1022 試験)

	例数 (%)			
	本薬群		対照群	
	≥90%以上 107 例	90%未満 35 例	≥90%以上 85 例	90%未満 32 例
全有害事象	106 (99.1)	35 (100)	85 (100)	32 (100)
Grade 3 以上の有害事象	94 (87.9)	34 (97.1)	82 (96.5)	30 (93.8)
死亡に至った有害事象	20 (18.7)	3 (8.6)	8 (9.4)	6 (18.8)
重篤な有害事象	55 (51.4)	18 (51.4)	43 (50.6)	15 (46.9)
投与中止に至った有害事象	19 (17.8)	5 (14.3)	5 (5.9)	3 (9.4)
休薬に至った有害事象	49 (45.8)	16 (45.7)	9 (10.6)	7 (21.9)
減量に至った有害事象	2 (1.9)	3 (8.6)	1 (1.2)	2 (6.3)

以上の結果より、CD22 の発現率別で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められていないと考える。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬は CD22 を標的とする ADC であり、1022 試験は CD22 陽性の患者を対象として実施されたこと等から、本薬の投与対象は CD22 陽性の ALL 患者であると考えられる。したがって、本薬の使用に際しては CD22 陽性の確認が適切に行われるよう、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- フローサイトメトリー検査等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた⁶⁵⁾。

<用法・用量>

- 通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として、初回サイクルは総投与量 1.8 mg/m^2 （体表面積）、2 サイクル目以降は寛解状態に応じて総投与量 1.5 mg/m^2 又は 1.8 mg/m^2 を下表の用法・用量で 3 回に分割して 1 時間以上かけて点滴静脈内投与する。1 サイクル目は 21～28 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとする。
造血幹細胞移植を施行する場合、本薬の投与期間は 2 サイクルまでとする。2 サイクルまでに寛解及び微小残存病変陰性を達成しない場合は、3 サイクルまで投与継続できる。造血幹細胞移植を施行しない場合は 6 サイクルまで投与継続できるが、3 サイクルまでに寛解を達成しない場合は投与を中止する。

なお、患者の状態により適宜減量又は休薬する。

⁶⁵⁾ 申請者より、申請後に用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の内容の変更が提案されたため、変更後の内容を記載する。

	投与量 mg/m ² (体表面積)		
	1 日目	8 日目 ^{*1}	15 日目 ^{*1}
初回サイクル 21～28 日間 ^{*2}	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間 ^{*3}	CR 又は CRi が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5
^{*1} : ±2 日 (投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと) ^{*2} : 寛解 (完全寛解 (CR) 又は血球数の回復を伴わない完全寛解 (CRi)) が得られた場合又は毒性からの回復が必要な場合は、初回サイクルを 28 日間まで延ばすことができる。 ^{*3} : 21～28 日目は休薬する。			

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 2 サイクル目以降の用法・用量の選択に用いる CR 及び CRi の基準について。
- 本薬の投与により副作用が出現した場合の、本薬の用量調節基準について。
- infusion reaction に対する予防投与について。
- 注射液の調製方法及び投与速度について。

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

<用法・用量>

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は 0.8 mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合は、28 日間まで延長できる。また、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 0.5 mg/m² (体表面積) とすること。なお、骨髓中の芽球が 5%未満となり、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解 (血球数の回復の有無を問わない) が得られたと判断すること。
- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定している場合: 本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とする。ただし、原則 3 サイクルまでとすること。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定していない場合: 6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル目までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用により本薬を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本薬による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / μ L 以上になるまで休薬する。
血小板数*50,000 / μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / μ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / μ L 未満 又は血小板数 50,000 / μ L 未満 *	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本薬による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本薬の投与を開始できる。 - 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本薬による治療開始前の値以上 - 好中球絶対数が 1,000 /μL 以上、かつ血小板数が 50,000 /μL 以上

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

非血液毒性

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

*1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

*2：Grade は CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準

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

- infusion reaction を軽減させる目的の前投与について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

各投与サイクルにおける投与量及び投与間隔について、1022 試験では、下記の点を考慮して設定した。また、本薬のすべての臨床試験において、1 回あたりの投与時間は 1 時間と設定した。その結果、1022 試験において本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験における用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象とした臨床試験 (2009-0872 試験、医師主導治験) にお

いて、21～28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.3～1.8 mg/m²/cycle を分割せずに投与したとき⁶⁶⁾ と比較して、本薬 1.8 mg/m²/cycle を 3 分割投与（第 1 日目に 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m²）したときには、CR 率及び MRD 陰性達成率は同程度で、かつ有害事象の発現率が低い傾向が認められたこと（Cancer 2013; 119: 2728-36）を踏まえ、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした 1010 試験において本薬を分割投与する用法・用量について検討した。その結果、1.8 mg/m²/cycle の 3 分割投与（第 1 日目に 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m²）が本薬の推奨用法・用量であると考えられたこと。

- 1010 試験において、本薬 1.8 mg/m²/cycle の 3 分割投与（第 1 日目に 0.8 mg/m²、第 8 及び 15 日目に 0.5 mg/m²）により休薬に至った有害事象が多く認められたこと（用量漸増コホートの 1.8 mg/m²/cycle 投与時及び用量拡大コホートにおいて、それぞれ 7/9 例（77.8%）及び 8/13 例（61.5%））、及び投与サイクル数の増加に伴い本薬の曝露量が増加する傾向が認められたことから、CR 又は CRi を達成した場合には、その後の投与では本薬を減量することが適切と考えたこと。

投与サイクル数について、1022 試験では最大投与サイクル数を 6 サイクルと規定した上で、HSCT 施行を予定する患者においては、VOD/SOS のリスクを最小化するために、2 サイクルまで又は 2 サイクル終了までに CR 又は CRi を達成していない場合は、CR 又は CRi を達成するのに必要な最小限のサイクル数に限定することを推奨した。その結果、本薬投与後に CR 又は CRi を達成した患者が最初に CR 若しくは CRi 又は MRD 陰性を達成したサイクルは表 45 のとおりであり、第 4～6 サイクルに CR 又は CRi を達成した患者は認められず、また、MRD 陰性を達成した患者のほとんどが第 3 サイクル終了までに MRD 陰性を達成していた。加えて、本薬投与後に HSCT が施行された患者では、HSCT 施行前の本薬の投与サイクル数に伴い VOD/SOS の発現率が増加する傾向が認められた（7.R.3.2 参照）。

表45 CR又はCRiを達成した患者が最初にCR若しくはCRi又はMRD陰性を達成したサイクル（1022試験）

	例数（%）		
	ITT218集団*1		ITT集団*2
	CR又はCRiを達成した患者 88例		CR又はCRiを達成した患者 120例
	CR又はCRi	MRD陰性	CR又はCRi
第1サイクル	64 (72.7)	31 (35.2)	85 (70.8)
第2サイクル	21 (23.9)	29 (33.0)	31 (25.8)
第3サイクル	3 (3.4)	8 (9.1)	4 (3.3)
第4～6サイクル	0	1 (1.1)	0

*1：中央判定、2014年10月2日データカットオフ、*2：治験実施医師判定、2016年3月8日データカットオフ

以上の結果から、①HSCT の施行が予定されている患者に対する本薬の投与は、CR 又は CRi 及び MRD 陰性を達成できる必要最低限の投与サイクル数に留めるべきであると考え、②HSCT の施行が予定されていない患者においては、3 サイクル目までに CR 又は CRi が得られない場合には、本薬の投与を中止し、他の治療に切り替えることが適切と考えることから、以下の旨を用法・用量に設定した。

- HSCT を施行する場合は本薬の投与期間は 2 サイクルまでとする。2 サイクルまでに CR 又は CRi 及び MRD 陰性を達成しない場合は 3 サイクルまで投与継続できる。
- HSCT を施行しない場合は 6 サイクルまで投与継続できるが、3 サイクルまでに寛解を達成しない場合は投与を中止する。

⁶⁶⁾ 再発又は難治性の NHL 患者を対象とした 1002 試験において、本薬の MTD は本薬 1.8 mg/m² の 4 週間間隔投与とされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

各投与サイクルにおける本薬の用法・用量の設定について、申請者の説明を了承した。

また、本薬の投与サイクル数について、申請者の説明は概ね受入れ可能である。ただし、下記の点等を考慮すると、1022 試験における、本薬の投与サイクル数別での本薬の有効性及び安全性の結果について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下のように設定することが適切であると判断した。

- HSCT を施行する場合、2 サイクル以内であっても、必要最小限の投与サイクル数とすることが適切であると考えること。
- HSCT の施行が予定されていない患者において、本薬以外の治療選択肢は限られており、本薬の投与継続の判断は、CR 又は CRi の達成状況のみによらないと考えること。
- HSCT 施行を予定していない患者においても、VOD 発現のリスクを有する本薬の投与は必要最小限とすることが適切と考えること。
- 本薬は造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定している場合：本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とする。ただし、原則 3 サイクルまでとすること。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル目までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

1022 試験において、本薬の投与中止・休薬・減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の変更を加えた上で、1022 試験における設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 非血液毒性における肝機能検査値異常について、1022 試験では腫瘍が原因で総ビリルビン値が増加している場合には施設基準値の 2 倍以下になるまで本薬を休薬するよう規定していたが、総ビリルビン値の上昇が腫瘍によるものか本薬投与によるものか判断することは困難であると考え、原因によらず施設基準値上限の 1.5 倍以下に回復するまで本薬を休薬する基準とした。また、溶血を合併している場合には、総ビリルビン値及び AST が増加することから、溶血合併時の肝検査値異常については、休薬又は中止する対象から除外することとした。
- infusion reaction について、1022 試験では当該事象発現時には本薬の投与を中断し適切な処置を行う旨を規定した上で、当該処置の例としてグルココルチコイド、エピネフリン、気管支拡張剤、酸素等を記載していたが、本邦における臨床現場において当該事象に対する処置として副腎皮質ステロイド及び抗ヒスタミン剤が使用されていることを考慮し、当該薬剤を推奨することとした。
- 1022 試験では次サイクルの開始が 28 日間を超えて延期された場合には、本薬の投与中止を考慮する旨が規定されていたが、本邦における臨床現場での利便性を考慮し、次サイクル開始の延期期間ではなく、有害事象による休薬期間に基づき、有害事象により 28 日間を超えて休薬した場合は本薬

の投与中止を考慮することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 本薬と抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、1022 試験及び 1010 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、VOD/SOS 及び重篤な肝毒性、骨髄抑制/血球減少症、ILD、膵炎、神経毒性、腎毒性、炎症性消化管事象、中等度又は重度の肝機能障害患者への投与並びに重度の腎機能障害患者への投与を設定した。

目標症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象のうち、本薬との関連が示され、かつ重篤な事象である VOD/SOS に着目し、1022 試験及び 1010 試験における VOD/SOS の発現率に基づき、高リスク集団及び低リスク集団の症例数の比を 1:1 と仮定した場合に、相対リスクが 3.0 である要因を 80%以上の確率で検出可能な症例数として 176 例と設定した。

観察期間については、1022 試験において本薬投与期間（最長 24 週間）以降に VOD/SOS が認められていることを考慮し、本薬投与開始後 52 週間と設定した。なお、VOD/SOS 以外の安全性検討事項に設定した事象に関しては、本薬投与期間（最長 24 週間）の情報を収集する計画とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、「7.R.3.2 VOD/SOS を含む肝障害」の項における検討を踏まえ、本薬投与時においては、VOD/SOS のリスクに関する安全対策は特に重要であり、本調査において、VOD/SOS の発現状況に関する情報収集に加えて、VOD/SOS のリスク因子に関する解析も行い、得られた結果について速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

本調査の安全性検討事項については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況等を考慮し、VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、膵炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性を設定することが適切と判断した。

目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、以下のとおり回答した。

本邦において、小児の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした本薬[■]投与の第[■]相試験を[■]として実施することが検討されている。また、海外において、以下の 3 つの臨床試験が実施中又は実施予定である。

- 1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした本薬単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による第 I / II 相試験（欧州で実施中）
- 1 歳以上 22 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした本薬単独投与による第 II 相試験（米国で実施中）
- 1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による第 II 相試験（欧州で実施予定）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、日本人の小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切に対応する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等について

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（1022 試験）

有害事象は本薬群 163/164 例（99.4%）、対照群 142/143 例（99.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 144/164 例（87.8%）、対照群 129/143 例（90.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 164 例		対照群 143 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	163 (99.4)	149 (90.9)	142 (99.3)	137 (95.8)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	81 (49.4)	67 (40.9)	87 (60.8)	85 (59.4)
好中球減少症	79 (48.2)	76 (46.3)	66 (46.2)	63 (44.1)
貧血	55 (33.5)	37 (22.6)	79 (55.2)	63 (44.1)
白血球減少症	47 (28.7)	44 (26.8)	53 (37.1)	52 (36.4)
発熱性好中球減少症	44 (26.8)	44 (26.8)	77 (53.8)	77 (53.8)
リンパ球減少症	31 (18.9)	27 (16.5)	35 (24.5)	35 (24.5)
胃腸障害				
悪心	53 (32.3)	3 (1.8)	67 (46.9)	0
下痢	29 (17.7)	1 (0.6)	55 (38.5)	1 (0.7)
便秘	28 (17.1)	0	34 (23.8)	0
嘔吐	26 (15.9)	2 (1.2)	33 (23.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	52 (31.7)	4 (2.4)	59 (41.3)	7 (4.9)
疲労	42 (25.6)	4 (2.4)	23 (16.1)	3 (2.1)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	34 (20.7)	9 (5.5)	24 (16.8)	9 (6.3)
臨床検査				
AST 増加	35 (21.3)	7 (4.3)	16 (11.2)	5 (3.5)
GGT 増加	33 (20.1)	16 (9.8)	10 (7.0)	5 (3.5)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	25 (15.2)	11 (6.7)	33 (23.1)	13 (9.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
頭痛	45 (27.4)	3 (1.8)	38 (26.6)	1 (0.7)

重篤な有害事象は本薬群 84/164 例 (51.2%)、対照群 67/143 例 (46.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で VOD 23 例 (14.0%)、発熱性好中球減少症 19 例 (11.6%)、肺炎 10 例 (6.1%)、疾患進行 8 例 (4.9%)、発熱及び敗血症各 4 例 (2.4%)、腹痛、無力症、菌血症及び好中球減少性敗血症各 3 例 (1.8%)、好中球減少症、左室機能不全、悪心、口内炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、インフルエンザ、敗血症性ショック、大腸菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、高血糖、TLS、背部痛、急性腎障害及び呼吸不全各 2 例 (1.2%)、対照群で発熱性好中球減少症 27 例 (18.9%)、敗血症 10 例 (7.0%)、呼吸不全 6 例 (4.2%)、疾患進行及び好中球減少性敗血症各 4 例 (2.8%)、高ビリルビン血症、VOD、敗血症性ショック、真菌性肺炎、硬膜下血腫及び低血圧各 3 例 (2.1%)、汎血球減少症、発熱、大腸菌性敗血症、大腸菌性菌血症、シェードモナス性菌血症及び肺感染各 2 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の VOD 21 例、発熱性好中球減少症 13 例、肺炎 4 例、好中球減少症、左室機能不全、発熱及び TLS 各 2 例、腹痛、無力症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、敗血症性ショック、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、高血糖及び呼吸不全各 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 24 例、敗血症及び好中球減少性敗血症各 4 例、呼吸不全 3 例、大腸菌性敗血症、肺感染及び真菌性肺炎各 2 例、汎血球減少症、発熱、高ビリルビン血症、敗血症性ショック及びシェードモナス性菌血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 31/164 例 (18.9%)、対照群 8/143 例 (5.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎 5 例 (3.0%)、血小板減少症及び高ビリルビン血症各 3 例 (1.8%)、VOD、敗血症、AST 増加及び GGT 増加各 2 例

(1.2%)、対照群で発熱性好中球減少症 2 例 (1.4%) であり、うち、本薬群の血小板減少症、高ビリルビン血症、VOD、肺炎及び GGT 増加各 2 例、AST 増加 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (1010 試験) : 第 I 相パート

有害事象は用量漸増コホート及び拡大コホートのいずれにおいても全例に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は第 I 相用量漸増コホートでは、1.2 mg/m²/cycle 投与群 2/3 例 (66.7%)、1.6 mg/m²/cycle 投与群 10/12 例 (83.3%)、1.8 mg/m²/cycle 投与群 7/9 例 (77.8%)、第 I 相拡大コホートでは 11/13 例 (84.6%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、第 I 相用量漸増コホートでは、1.2 mg/m²/cycle 投与群で発熱性好中球減少症、血小板減少症及び GGT 増加各 2 例 (66.7%)、1.6 mg/m²/cycle 投与群で疲労 6 例 (50.0%)、便秘及び悪心各 5 例 (41.7%)、1.8 mg/m²/cycle 投与群で好中球減少症 6 例 (66.7%)、血小板減少症、AST 増加及び GGT 増加各 5 例 (55.6%)、血中 ALP 増加 4 例 (44.4%)、第 I 相拡大コホートでは認められなかった。

重篤な有害事象は第 I 相用量漸増コホートでは、1.2 mg/m²/cycle 投与群で全例、1.6 mg/m²/cycle 投与群で 3/12 例 (25.0%)、1.8 mg/m²/cycle 投与群で 7/9 例 (77.8%)、第 I 相拡大コホートでは 10/13 例 (76.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 I 相用量漸増コホートでは、1.2 mg/m²/cycle 投与群で発熱性好中球減少症 2 例 (66.7%)、第 I 相拡大コホートでは発熱性好中球減少症 5 例 (38.5%)、腹水 2 例 (15.4%) であり、うち、第 I 相拡大コホートの発熱性好中球減少症及び腹水各 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は第 I 相用量漸増コホートでは、1.2 mg/m²/cycle 投与群 1/3 例 (33.3%)、1.6 mg/m²/cycle 投与群 1/12 例 (8.3%)、1.8 mg/m²/cycle 投与群 3/9 例 (33.3%)、第 I 相拡大コホートでは 2/13 例 (15.4%) に認められた。第 I 相用量漸増コホートの各用量投与時又は第 I 相拡大コホートで 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験 (1010 試験) : 第 II 相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 31/35 例 (88.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、血小板減少症 19 例 (54.3%)、貧血、発熱性好中球減少症及び発熱各 13 例 (37.1%)、悪心 11 例 (31.4%)、嘔吐 10 例 (28.6%)、下痢及び咳嗽各 9 例 (25.7%)、白血球減少症、好中球減少症、便秘、高ビリルビン血症、AST 増加及び頭痛各 8 例 (22.9%)、低ナトリウム血症及び鼻出血各 7 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 26/35 例 (74.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 8 例 (22.9%)、肺炎 5 例 (14.3%)、好中球減少症、疾患進行及び VOD 各 3 例 (8.6%)、血小板減少症、硬膜下血腫及び脱水各 2 例 (5.7%) であり、うち、発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症及び VOD 各 3 例、血小板減少症 2 例、肺炎及び硬膜下血腫各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/35 例 (14.3%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 国内第 I 相試験 (1005 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は血小板減少症 10 例 (100%)、AST 増加 9 例 (90.0%)、白血球減少症、悪心及び ALT 増加各 8 例 (80.0%)、リンパ球減少症、好中球減少症及び血中乳酸脱水素酵素増加各 7 例 (70.0%)、疲労及び血中 ALP 増加各 6 例 (60.0%)、食欲減退 5 例 (50.0%)、口内炎、発熱、高ビリルビン血症及び頭痛各 4 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/10 例 (50.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は好中球減少症 3 例 (30.0%)、高ビリルビン血症 2 例 (20.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 国内第 I 相試験 (1016 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、白血球減少症、血小板減少症及び AST 増加各 13 例 (100%)、リンパ球減少症 12 例 (92.3%)、好中球減少症及び食欲減退各 11 例 (84.6%)、悪心、血中フィブリノゲン増加及び血中 ALP 増加各 10 例 (76.9%)、ヘモグロビン減少 9 例 (69.2%)、ALT 増加 8 例 (61.5%)、フィブリン D ダイマー増加、高血糖及び頭痛各 7 例 (53.8%)、便秘、倦怠感、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び高コレステロール血症各 6 例 (46.2%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/13 例 (69.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は好中球減少症 4 例 (30.8%)、血小板減少症 3 例 (23.1%)、血中ビリルビン増加 2 例 (15.4%)、血中 ALP 増加、味覚異常、発疹及び蕁麻疹各 1 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 国際共同第 I 相試験 (1003 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、血小板減少症 88 例 (85.4%)、好中球減少症 76 例 (73.8%)、便秘及び疲労各 53 例 (51.5%)、白血球減少症及び悪心各 46 例 (44.7%)、リンパ球減少症 45 例 (43.7%) であった。

重篤な有害事象は、43/103 例 (41.7%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例 (9.7%)、血小板減少症及び発熱各 6 例 (5.8%)、好中球減少症及び肺炎各 4 例 (3.9%)、好中球減少性敗血症 3 例 (2.9%) であり、発熱 4 例、肺炎 1 例以外の事象では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、33/103 例 (32.0%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 22 例 (21.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 国際共同第Ⅱ相試験（1001 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58/63 例（92.1%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、血小板減少症 44 例（69.8%）、悪心 31 例（49.2%）、疲労 26 例（41.3%）、AST 増加 27 例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は 22/63 例（34.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 6 例（9.5%）であり、うち 3 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/63 例（9.5%）に認められた。3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は血小板減少症 4 例（6.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 国際共同第Ⅱ相試験（1007 試験）

有害事象は 78/81 例（96.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 75/81 例（92.6%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、血小板減少症 60 例（74.1%）、好中球減少症 45 例（55.6%）、悪心及び疲労 39 例（48.1%）、AST 増加 36 例（44.4%）であった。

重篤な有害事象は 15/81 例（18.5%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例（4.9%）、発熱 3 例（3.7%）であり、発熱 1 例以外の事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 47/81 例（58.0%）に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は血小板減少症 30 例（37.0%）、好中球減少症 9 例（11.1%）、GGT 増加 6 例（7.4%）、高ビリルビン血症 4 例（4.9%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 国際共同第Ⅲ相試験（1008 試験）

有害事象は本薬/リツキシマブ群で 163/165 例（98.8%）、対照群で全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/リツキシマブ群で 148/165 例（89.7%）、対照群で 146/167 例（87.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は、本薬/リツキシマブ群では血小板減少症 101 例（61.2%）、対照群では好中球減少症 81 例（48.5%）であった。

重篤な有害事象は本薬/リツキシマブ群で 65/165 例（39.4%）、対照群で 64/167 例（38.3%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/リツキシマブ群では、疾患進行 15 例（9.1%）、肺炎 8 例（4.8%）、発熱性好中球減少症及び発熱各 5 例（3.0%）、無力症、VOD、脱水及び高カルシウム血症各 3 例（1.8%）、対照群では、疾患進行 20 例（12.0%）、発熱性好中球減少症 8 例（4.8%）、発熱 4 例（2.4%）、呼吸困難及び低血圧各 3 例（1.8%）であった。このうち、本薬/リツキシマブ群の肺炎 6 例、VOD 3 例、発熱性好中球減少症、無力症及び脱水各 2 例、発熱 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 4 例、発熱及び呼吸困難各 3 例、低血圧 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/リツキシマブ群で 42/165 例（25.5%）、対照群で 30/167 例（18.0%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/リツキシマブ群では血小板減少症 15 例（9.1%）、GGT 増加 7 例（4.2%）、好中球減少症 3 例（1.8%）、対照群では疾患進行 9 例（5.4%）、血小板減少症 8 例（4.8%）であり、対照群の疾患進行 9 例以外の事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第Ⅰ相試験（1002 試験）

有害事象は 78/79 例 (98.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 77/79 例 (97.5%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、血小板減少症 63 例 (79.7%)、悪心 42 例 (53.2%)、疲労 40 例 (50.6%) であった。

重篤な有害事象は 26/79 例 (32.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 8 例 (10.1%)、発熱 5 例 (6.3%) であり、発熱 2 例以外の事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 36/79 例 (45.6%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は血小板減少症 19 例 (24.1%)、好中球減少症 4 例 (5.1%)、血中ビリルビン増加 3 例 (3.8%) であり、血中ビリルビン増加 1 例以外の事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（1004 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 110/119 例 (92.4%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、血小板減少症 67 例 (56.3%)、悪心 66 例 (55.5%)、疲労 63 例 (52.9%)、AST 増加 50 例 (42.0%) であった。

重篤な有害事象は 28/119 例 (23.5%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症、疾患進行、悪心及び嘔吐各 3 例 (2.5%) であり、うち、血小板減少症 3 例、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 54/119 例 (45.4%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は血小板減少症 19 例 (16.0%)、高ビリルビン血症 14 例 (11.8)、好中球減少症及び AST 増加各 6 例 (5.0%)、血中 ALP 増加 3 例 (2.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.12 海外第Ⅲ相試験（1006 試験）

有害事象は本薬/リツキシマブ群及び対照群のいずれにおいても全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/リツキシマブ群で 14/15 例 (93.3%)、対照群で 12/13 例 (92.3%) に認められた。いずれかの投与群で、発現率が 40%以上の有害事象は、本薬/リツキシマブ群では血小板減少症 8 例 (53.3%)、咳嗽 7 例 (46.7%)、疲労、発熱、AST 増加及び頭痛各 6 例 (40.0%)、対照群では好中球減少症 11 例 (84.6%)、貧血 8 例 (61.5%)、血小板減少症、白血球減少症及び悪心各 7 例 (53.8%) であった。

重篤な有害事象は、本薬/リツキシマブ群で 7/15 例 (46.7%)、対照群で 7/13 例 (53.8%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/リツキシマブ群では認められず、対照群では発熱性好中球減少症及び肺炎各 3 例 (23.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/リツキシマブ群で 5/15 例 (33.3%) に認められ、対照群では認められなかった。3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与延期に係る規定の不遵守、重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書の不整合（重篤な有害事象の未記載）

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）及び原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで把握していたにもかかわらず、必要な対応をしていなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、CD22 に結合し細胞内に取り込まれた後、加水分解を受けて生じた *N*-Ac- γ -カリケアマイシン DMH のジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA 二本鎖を切断しアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の有効性、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 1 日

申請品目

[販 売 名] ベスボンサ点滴静注用 1 mg
[一 般 名] イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1022 試験) において、主要評価項目とされた中央判定による CR+CRi 率について、対照 (化学療法) 群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難

治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。また、機構は、1022 試験において、本薬投与後に HSCT が施行された場合の生存期間は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の適応となる患者への本薬の使用は慎重に判断する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する等の対応を実施する必要があると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
- フローサイトメトリー検査等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 1022 試験において長期生存が認められた患者の割合は、対照群と比較して本薬群で高い傾向が認められていること等を考慮すると、HSCT の施行を予定している患者に対しても本薬投与の臨床的意義はあると考える。ただし、HSCT が施行された患者の OS の結果からは、本薬投与により HSCT 施行後の早期死亡のリスクが高くなる可能性が示唆されており、当該リスク及び VOD/SOS の発現リスクが高くなる可能性については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。
- 1022 試験において本薬投与後に HSCT が施行された患者における早期死亡（特に非再発死亡）の原因は VOD/SOS の発現のみによらないと考えられること等から、本薬投与後に HSCT が施行された患者における早期死亡（特に非再発死亡）のリスク因子について、現時点までに得られている情報を確認するとともに、製造販売後において引き続き当該リスク因子の探索を行うことが望ましい。

機構は、本薬投与後に HSCT が施行された患者における早期死亡（特に非再発死亡）のリスク因子について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1022 試験において HSCT が施行された患者について、本薬群において早期死亡（HSCT 施行後 12 カ月以内の死亡）又は非再発死亡の割合が高い傾向が認められた背景因子⁶⁷⁾のうち、対照群では当該傾向が認められなかった背景因子⁶⁸⁾は、治験薬投与開始時点で年齢 55 歳以上（非再発死亡のみ）、HSCT 施行歴有り、肝疾患又は肝炎の既往有り、総ビリルビン値が施設基準値の上限以上（非再発死亡のみ）、AST が施設基準値上限の 1.5 倍超（非再発死亡のみ）及び血小板数が 10 万/ μ L 未満（早期死亡（HSCT 施行後 12 カ月以内の死亡）のみ）、並びに HSCT 施行前の時点で ECOG Performance Status 2、総ビリルビン値が施設基準値の上限以上及び血小板数が 10 万/ μ L 未満であった。なお、HSCT 施行前の時点の背景因子については、治験薬投与による影響を受けていることに留意する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、添付文書の警告等において、本薬投与による VOD/SOS の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を追加で設定することが適切であると判断した。なお、本薬投与後に HSCT が施行された患者における早期

⁶⁷⁾ 水準間の死亡割合の比が 1.5 以上であった背景因子。

⁶⁸⁾ 対照群において水準間の死亡割合の比が算出できなかった背景因子を含む。

死亡のリスク因子については、検討された患者数が限られていること等から、現時点において明確に結論付けることは困難であり、本薬の製造販売後において、引き続き情報収集する必要があると考える。

- 本薬投与による HSCT 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の施行を予定している患者の場合、本薬以外の他の治療法の実施を十分に検討して上で、本薬の使用を慎重に判断すること。

以上より、機構は、上記のように効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項等を設定するとともに、製造販売後も引き続き本薬投与後に HSCT が施行された患者における早期死亡のリスク因子について情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^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。1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28 日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m^2 （体表面積）とすること。なお、骨髓中の芽球が 5%未満となり、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。
- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定している場合：本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とする。ただし、原則 3 サイクルまでとすること。
 - 造血幹細胞移植の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル目までに本薬の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
- 本薬を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与により副作用が出現した場合の、本薬の休薬、用量調節及び中止の基準について。
- infusion reaction に対する予防投与について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- HSCT の施行を予定している場合の投与サイクル数について、本薬の投与サイクル数の増加に応じて VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがあること等を考慮すると、本薬をむやみに投与継続

することは避けるべきであることから、3 サイクルを超えて本薬を投与することについては、治療上やむを得ない場合に限定する旨を明記するべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項における本薬の投与サイクル数に関する記載について、下記のように整備することが適切であると判断した。

- 本薬の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて、HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本薬の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ない場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
 - HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、目標症例数 176 例、観察期間を本薬投与開始後 52 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画については、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、肺炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性を設定することが適切である。
- 目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記及び「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、肺炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性を設定する。
- 本調査の観察期間について、本薬投与後の HSCT における早期死亡（特に非再発死亡）のリスク因子を検討できるよう、HSCT が施行された患者では、HSCT 施行後 52 週間と設定する。HSCT が施行されなかった患者では、本薬投与開始後 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、「1.2 安全性について」の項及び上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 47 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 48 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- VOD/SOS を含む肝障害 - 骨髄抑制 - 感染症 - 出血 - TLS - infusion reaction - 肺炎	- QTc 間隔延長 - 炎症性消化管事象 - ILD - 生殖発生毒性	設定なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布

表 49 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	HSCT が施行された患者：HSCT 施行後 52 週間 HSCT が施行されなかった患者：本薬投与開始後 52 週間
予定症例数	176 例
主な調査項目	安全性検討事項：VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、TLS、infusion reaction、肺炎、QTc 間隔延長、炎症性消化管事象、ILD 及び生殖発生毒性 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、前治療歴等）、本薬の投与状況、本薬投与後の HSCT 施行の有無、有害事象等

1.6 その他

機構は、申請者より申請後に提出された 36 カ月時点の製剤 3 ロットの長期保存試験成績において、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかったことから、製剤の有効期間を 36 カ月と設定することに問題はないと判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

[用法・用量]

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^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。1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28 日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として

0.5 mg/m²（体表面積）とすること。なお、骨髓中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髓外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。

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

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000 / μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000 / μ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 ^{注)} 50,000 / μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000 / μ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000 / μ L 未満又は血小板数 50,000 / μ L 未満 ^{注)}	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髓検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本薬の投与を開始できる。 • 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 • 好中球絶対数が 1,000 /μL 以上、かつ血小板数が 50,000 /μL 以上

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

非血液毒性

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

注1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準

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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
Ara-C		シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BU	busulfan	ブスルファン
53BP1	p53-binding protein 1	p53 結合タンパク 1
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品製造のための <i>in vitro</i> 細胞齢を超えて培養された細胞
C _{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CD22-Fc 融合組換えタンパク		ヒト CD22 にマウス IgG1 の Fc 部分を融合させた組換えタンパク
CGE	capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHOP		CY、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及び prednisone の併用
CI	confidence interval	信頼区間
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
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	血球数の回復を伴わない完全寛解
CR+CRi 率		CR 又は CRi を達成した患者の割合
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CVP		CY、ビンクリスチン硫酸塩及び prednisone の併用
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド水和物
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部癌治療共同研究グループ

efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLAG		フルダラビン、Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与
FLU	fludarabine	フルダラビンリン酸塩エステル
FOB	functional observation battery	機能観察総合評価
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransderase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvate transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HEAB	hepatic events adjudication board	肝毒性に関する外部評価委員会
HEPBS	<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)piperazine- <i>N'</i> -(4-butanesulfonic acid)	<i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン- <i>N'</i> -(4-ブタンスルホン酸)
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level terms	高位用語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
³ H 標識カリケアマイシン		³ H 標識した <i>N</i> -Ac- γ -カリケアマイシン DMH
³ H 標識体		<i>N</i> -Ac- γ -カリケアマイシン DMH を ³ H 標識した本薬
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
K _D	dissociation constant	解離定数
k _{des}	decay coefficient associated with time-dependent clearance	時間依存性クリアランスの減衰係数
K _I	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEL	melphalan	メルファラン
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MXN/Ara-C		ミトキサントロンと Ara-C の併用投与
<i>N</i> -Ac- γ -カリケアマイシン DMH	<i>N</i> -Acetyl- γ -calicheamicin dimethylhydrazide	<i>N</i> -アセチル- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドラジド
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide	<i>N</i> -ヒドロキシサクシンイミド
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcS		試験特異的な補正法により補正したQT 間隔
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
R-CVP		リツキシマブ、CY、ビンクリスチン及びプレドニゾン（又はプレドニゾロン）の併用投与
R-FND		リツキシマブ、フルダラビン、ノバントロン及びデキサメタゾンの併用投与
R-GDP		リツキシマブ、ゲムシタビン、デキサメタゾン及びシスプラチンの併用投与
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	Sprague Dawley	
SMQ	standard 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
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TBI	Total body irradiation	全身放射線照射
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VOD	veno-occlusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患
V ₁	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アセチル CoA	acetyl coenzyme A	アセチルコエンザイム A
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
1001 試験		B1931001 試験
1002 試験		B1931002 試験
1003 試験		B1931003 試験
1004 試験		B1931004 試験
1005 試験		B1931005 試験
1006 試験		B1931006 試験
1007 試験		B1931007 試験
1008 試験		B1931008 試験
1010 試験		B1931010 試験
1016 試験		B1931016 試験
1022 試験		B1931022 試験
申請		製造販売承認申請
総イノツズマブ		N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH と結合しているイノツズマブ及びカリケアマイシン誘導体と結合していないイノツズマブ
ビンクリスチン		ビンクリスチン硫酸塩
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)
本薬/リツキシマブ		本薬とリツキシマブの併用
ミトキサントロン		ミトキサントロン塩酸塩
リツキシマブ		リツキシマブ (遺伝子組換え)