2024 年 4 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号
874239

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤　薬価基準収載

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

ベスポンサ®点滴静注用1mg

BESPONSA® Injection 1mg　イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品　毒薬　処方箋医薬品注)　注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	生物由来製品、毒薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）1mg
一般名	和名：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 販売開始年月日：2018年4月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2024 年 3 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 6
4. 分子式及び分子量 7
5. 化学名（命名法）又は本質 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 7

III. 有効成分に関する項目 8
1. 物理化学的性質 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9. 溶出性 12
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V. 治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 15
3. 用法及び用量 17
4. 用法及び用量に関連する注意 20
5. 臨床成績 24

VI. 薬効薬理に関する項目 51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 51
2. 薬理作用 51

VII. 薬物動態に関する項目 62
1. 血中濃度の推移 62
2. 薬物速度論的パラメータ 69
3. 母集団（ポピュレーション）解析 70
4. 吸収 71
5. 分布 71
6. 代謝 72
7. 排泄 73
8. トランスポーターに関する情報 74
9. 透析等による除去率 74
10. 特定の背景を有する患者 74
11. その他 75

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 76
1. 警告内容とその理由 76
2. 禁忌内容とその理由 76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 77
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 77
5. 重要な基本的注意とその理由 77
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 79
7. 相互作用 83
8. 副作用 83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 92
10. 過量投与 92
11. 適用上の注意 92
12. その他の注意 94

IX. 非臨床試験に関する項目 97
1. 薬理試験 97
2. 毒性試験 97

X. 管理的事項に関する項目 101
1. 規制区分 101
2. 有効期間 101
3. 包装状態での貯法 101
4. 取扱い上の注意 101
5. 患者向け資材 101
6. 同一成分・同効薬 101
7. 国際誕生年月日 101
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 102
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 102
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 102
11. 再審査期間 102
12. 投薬期間制限に関する情報 102
13. 各種コード 102
14. 保険給付上の注意 102

XI. 文献 103
1. 引用文献 103
2. その他の参考文献 104

XII. 参考資料 105
1. 主な外国での発売状況 105
2. 海外における臨床支援情報 107

XIII. 備考 110
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 110
2. その他の関連資料 110

［略語一覧］

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
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval	投与後 0 から tau 間隔までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCrCL	baseline creatinine clearance	ベースラインのクレアチニンクリアランス
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BIL	total bilirubin	総ビリルビン
CAR-T	chimeric antigen receptor-T cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
cAUC	cumulative area under the concentration-time curve	蓄積血漿中濃度－時間曲線下面積
CD22	cluster of differentiation 22	－
CD22-Fc 融合タンパク	－	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
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHOP	－	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone の 4 剤併用
CI	confident interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血清中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission without hematologic recovery	血球数の回復を伴わない完全寛解
CRp	complete remission without platelet recovery	血小板数の回復を伴わない完全寛解
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CVP	－	シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone の 3 剤併用
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DoR	duration of remission	寛解持続期間
EAC	Endpoint Adjudication Committee	評価項目判定委員会

略語	英語	日本語
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東部癌治療共同研究グループ基準による全身症状
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FAB 分類	French-American-British Classification	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAG	－	フルダラビン、Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
γ-GTP	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HIDAC	high-dose Ara-C	高用量シタラビン
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
ITT	intent-to-treat	－
K_D	dissociation constant	解離定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDACC	MD Anderson Cancer Center	－
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
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
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
NA	not applicable	該当なし
N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH	N-acetyl-γ-calicheamicin dimethylhydrazide	N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド
NC	not calculated	算出せず
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOEL	no-observed-effect level	無影響量
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
PFS	progressive free survival	無増悪生存
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
Ph+	Philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcB	corrected QT Bazett’s correction	Bazett 法による補正 QT 間隔

略語	英語	日本語
QTcF	corrected QT Fridericia’s correction	Fridericia 法による補正 QT 間隔
R-CVP	－	リツキシマブ、シクロホスファミド、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
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相臨床推奨用量
RQ-PCR	real-time quantitative polymerase chain reaction	リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
sCr	serum creatinine	血清クレアチニン
Siglec	Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins	－
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOS	sinusoidal obstruction syndrome	類洞閉塞症候群
$t_{1/2}$	apparent terminal half-life	終末相の見かけの消失半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	time of occurrence of C_{max}	最高濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal range	基準値上限
VOD	veno-occlusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患
WHO	World Health Organization	世界保健機関

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベスポンサ［一般名：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）］（以下、本剤）は、細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシン誘導体を、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）にリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）として開発された。抗体医薬品と低分子医薬品を組み合わせることで殺腫瘍細胞効果を抗原特異的に発揮するよう設計された医薬品である。

本邦での製造販売承認申請時、初発急性リンパ性白血病（ALL）では多剤併用の寛解導入療法により 80%以上は寛解するものの、半数以上の患者は再発し、20%弱は初回治療に抵抗性を示した。こうした再発又は難治性 ALL の予後は不良であり、長期生存を目指すサルベージ療法による寛解率は 30～50%程度[1)] であった。第 2 寛解期以降で長期生存が望める治療法のひとつは造血幹細胞移植（HSCT）[2)] で、良好な治療成績を得るためには HSCT 施行前に微小残存病変（MRD）陰性を達成することが重要[3)] とされていた。

しかし、再発又は難治性 ALL に対する標準的なサルベージ療法は確立されておらず、複数のサルベージ療法が用いられているものの、それらの治療レジメンによる寛解率は低いことが知られていた。したがって、HSCT の施行と施行後の治癒を得るために、寛解と MRD 陰性を達成できる新たなサルベージ療法が求められていた。

ALL の約 80%は B 細胞由来であり、かつ B 細胞由来 ALL の 90～100%は CD22 陽性である[4)]。本剤はこの CD22 陽性細胞に特異的に送達され、細胞内に放出されたカリケアマイシン誘導体が DNA の 2 本鎖を切断して[5)、6)、7)] CD22 陽性細胞のアポトーシスを誘導することで[4)、8)]、より高い血液学的完全寛解［完全寛解（CR）及び血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）］と MRD 陰性の達成を目指すものである。

本剤は、海外において米国ワイス社（現米国ファイザー社）により、再発又は難治性の CD22 陽性の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした第Ⅰ相試験（B1931002 試験）が実施された。その後、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）が実施され、B1931022 試験において、治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して有意に高い血液学的完全寛解率を示した（検証的解析結果）。米国及び欧州連合（EU）では、B1931022 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 1 月及び 4 月に本剤の ALL に関する承認申請が行われ、米国では 2017 年 8 月に「再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病成人患者」を効能又は効果として承認され、EU では 2017 年 6 月に「再発又は難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病成人患者。フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の再発又は難治性の前駆 B 細胞性 ALL 成人患者は少なくとも 1 回、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療不成功歴を有する患者とする。」を効能又は効果として承認された。本邦においては、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定される効能又は効果として、2017 年 3 月 24 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：（29 薬）第 401 号）。B1931022 試験を主要な試験成績として、2017 年 4 月に「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能又は効果として本剤の製造販売承認申請を行い、2018 年 1 月に承認され、成人患者に対する用法及び用量が設定された。

また近年、再発又は難治性の ALL の小児患者における新たな治療法として、日本、米国及び EU で CD3/CD19 に対する二重特異性 T 細胞誘導抗体であるブリナツモマブ及び抗 CD19 キメラ抗原受容体 T 細胞療法（CAR-T 療法：チサゲンレクルユーセル）が使用されているが、ブリナツモマブ及び CAR-T 療法により奏効した場合も標的分子の発現が抑制されたリンパ芽球による再発が報告されており[9)、10)、11)]、依然として小児の再発又は難治性 ALL の予後には改善の余地がある。そのため、再発又は難治性の ALL の小児患者を深い寛解に導き、寛解を維持した状態で HSCT につなぐためのさらなる治療選択肢が必要とされている。

本剤は、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした医師主導臨床試験である海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059 試験）及び国内で実施された第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1 試験）を主要な試験成績として 2023 年 7 月に「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」の小児患者に対する用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、一定の有効性は示され、安全性は許容可能とされ、2024 年 3 月に承認された。

なお、米国では 2024 年 3 月に「再発又は難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病の成人及び 1 歳以上の小児患者」を効能又は効果として変更承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）に、オゾガマイシン（細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシン誘導体＋リンカー）のリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。

（「Ⅵ-2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(2) CD22 陽性細胞に特異的に送達され、細胞内に取り込まれた後にカリケアマイシン誘導体を遊離し、CD22 陽性細胞のアポトーシスを誘導する。

（「Ⅵ-2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(3) 単剤で週に 1 回、1 時間以上かけて投与する点滴静注用製剤である。
通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は HSCT 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。

（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[注)] において、血液学的完全寛解（CR＋CRi）率[a)] は、本剤群で 80.7%、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29.4%［片側 p<0.0001（有意水準 0.0125）、χ^2 検定］であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群に対する本剤群の優越性が示された。全生存（OS）期間の中央値は、本剤群で 7.7 ヵ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.7 ヵ月であった。層別解析によるハザード比は 0.770［片側 p=0.0203（有意水準 0.0104）、層別ログランク検定］であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群に対する本剤群の優越性は示されなかった。

a) CR、CRi は評価項目判定委員会（EAC）判定による。

（「Ⅴ-5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(5) 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、本剤の血液学的完全寛解（CR＋CRp＋CRi）率は 78.6%（95%CI：59.0%，91.7%）であった。

（「Ⅴ-5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(6) 重大な副作用として、肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、膵炎が報告されている。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品の指定について＞
本剤は、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定効能又は効果として 2017 年 3 月 24 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けている［指定番号：（29 薬）第 401 号］。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈成人〉
21.2 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

（令和６年４月２日提出）

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1.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】
静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、腫瘍崩壊症候群、Infusion Reaction、膵炎	間質性肺疾患、炎症性消化管事象、生殖発生毒性、QTc 間隔延長	該当なし
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査 ・特定使用成績調査（小児）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベスポンサ点滴静注用 1mg

(2) 洋名

BESPONSA Injection 1mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

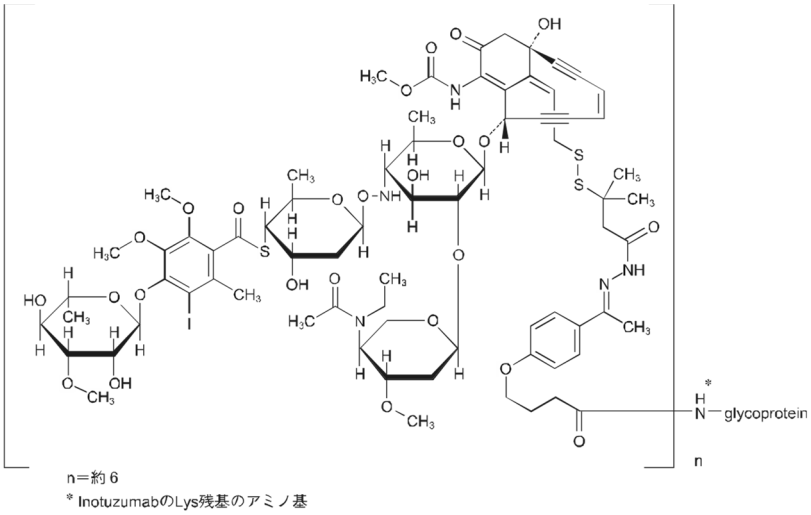
Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) (JAN)
inotuzumab ozogamicin (INN)

(3) ステム（stem）

モノクローナル抗体：-mab
ヒト化起源：-zumab
腫瘍：-t(u)zumab

3. 構造式又は示性式

イノツズマブ　オゾガマイシンは、抗体薬物複合体であり、イノツズマブ（遺伝子組換えモノクローナル抗体）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシンが結合している。



イノツズマブのアミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖　DVQVTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLA NSYGNTFLSW YLHKPGKAPQ

LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHQP

YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖　EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYRFT NYWIHWVRQA PGQGLEWIGG

INPGNNYATY RRKFQGRVTM TADTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCTREG

YGNYGAWFAY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK

TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

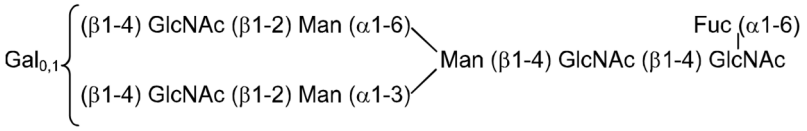
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY

TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD

SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

H 鎖 N298：糖鎖結合；K247、K291、K335、K393：薬物結合可能部位；K448：部分的プロセシング；L 鎖 C219－H 鎖 C135、H 鎖 C227－H 鎖 C227、H 鎖 C230－H 鎖 C230：ジスルフィド結合

イノツズマブの主な糖鎖の推定構造：



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

4. 分子式及び分子量

イノツズマブ

分子式：$C_{6518}H_{10002}N_{1738}O_{2036}S_{42}$（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖 $C_{2206}H_{3381}N_{585}O_{676}S_{16}$、L 鎖 $C_{1053}H_{1624}N_{284}O_{342}S_{5}$

分子量：約 149,000

オゾガマイシン

分子式：$C_{73}H_{97}IN_{6}O_{25}S_{3}$

分子量：1,681.68

イノツズマブ　オゾガマイシン

分子式：－

分子量：約 159,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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（$C_{73}H_{97}IN_{6}O_{25}S_{3}$；分子量：1,681.68））が結合している。抗体部分は、ヒト化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（γ4 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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験番号）：CMC-544、PF-05208773

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明～わずかに濁った液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点（pI）：7.0～8.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-55±10℃	エチレン酢酸ビニル製袋	60 ヵ月	規格内
加速試験	-20±5℃	エチレン酢酸ビニル製袋	4 週間	規格内

測定項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、総カリケアマイシン誘導体、生物活性、定量　等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

非開示

定量法

紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時調製して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

1バイアル中

販売名	ベスポンサ点滴静注用 1mg
外観	
バイアル	褐色ガラス製バイアル
バイアル容量	20mL
性状	凍結乾燥製剤：白色～類白色の粉末又は塊 溶解後の液（調製後溶液）：無色澄明～わずかに濁っている

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.4～8.6（0.25mg/mL 注射用水）

浸透圧：165～245mOsm/kg（0.25mg/mL 注射用水）

比重：1.02g/mL（20℃）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベスポンサ点滴静注用 1mg	
有効成分	イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）1mg （注射用水 4mL で溶解した後の有効成分の濃度は 0.25mg/mL）	
添加剤	トロメタモール	10mg
	精製白糖	201mg
	ポリソルベート 80	0.4mg
	塩化ナトリウム	2.3mg
	塩酸	適量

本剤は保存剤を含有していない。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

非結合カリケアマイシン誘導体、非結合抗体及び凝集体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	60 ヵ月	褐色バイアル 密栓	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	12 ヵ月	褐色バイアル 密栓	規格内
保存温度変換試験	−20±5℃で 1 ヵ月保存後、 25±2℃/60±5%RH で 12 ヵ月保存		褐色バイアル 密栓	規格内
光安定性試験	25℃ 白色蛍光灯 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度： 120 万 lux･hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー：200W･hr/m^2	褐色バイアル 密栓＋紙箱	規格内
			褐色バイアル 密栓	非結合カリケアマイシン誘導体に増加が認められた(規格外)。

測定項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、水分*、不溶性異物*、不溶性微粒子、総カリケアマイシン誘導体、生物活性、定量　等

＊：光安定性試験では未実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

薬剤調製時の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

本剤は、無菌的に調製を行うこと。

溶解方法

(1) 1 バイアルに日局注射用水 4mL を加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。

(2) 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

(3) 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、4 時間以内に使用すること。

希釈方法

(1) 溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。

(2) 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）から抜きとり、総液量約 50mL となるように点滴容器（日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。

(3) 点滴容器は、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。

(4) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

溶解後の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
溶解後の 安定性試験	5±3℃	16 時間	褐色バイアル 開放	変化なし

試験項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、総カリケアマイシン誘導体、生物活性、定量　等

試　　料：長期保存試験後の試料

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：褐色ガラス（日本薬局方 7.01）
ゴム栓：ブチルゴム（日本薬局方 7.03）
クリンプシールキャップ：アルミ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

> 4. 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

＜解説＞

（1）成人

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象に、本剤と治験担当医師が選択した標準化学療法を比較した多施設共同、無作為化（1：1）、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]及び本剤を投与した多施設共同、単群、非盲検、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）[14)]の両結果より、本剤の有効性が示され、本剤の効能又は効果を「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」と設定した。

以下に、2 試験の概要及び主な有効性の結果［血液学的完全寛解（CR＋CRi）率、全生存（OS）、無増悪生存（PFS）、微少残存病変（MRD）陰性率、寛解持続期間（DoR）、造血幹細胞移植（HSCT）施行率］の要約を示す。

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL の成人患者を対象とした試験概要

試験の種類 試験番号	試験デザイン	投与群	患者数 （投与例数）	本剤の 投与期間
第Ⅲ相試験 B1931022	非盲検、無作為化、多施設、国際共同	本剤（1.8mg/m²/cycle） 標準化学療法※	本剤：164 例（164 例） 標準化学療法：162 例（143 例）	最大 6 サイクル
第Ⅰ/Ⅱ相試験 B1931010	非盲検、単群、多施設共同	本剤 （1.2-1.8mg/m²/cycle）	第Ⅰ相：37 例（37 例） 第Ⅱ相：35 例（35 例）	最大 6 サイクル

※治験担当医師が選択した標準化学療法

主な有効性の結果［血液学的完全寛解（CR＋CRi）率、全生存（OS）、無増悪生存（PFS）、微小残存病変（MRD）陰性率、寛解持続期間（DoR）及び造血幹細胞移植（HSCT）施行率］

		B1931022 試験		B1931010 試験 [a)]
		CR/CRi		CR/CRi
		本剤群	治験担当医師が選択した標準化学療法 [b)]	本剤群 （N＝72）
CR/CRi 率				
EAC 判定 ITT218[c)]		N＝109	N＝109	
	被験者数（%） ［95%CI］	88（80.7） ［72.1，87.7］	32（29.4） ［21.0，38.8］	NA
	率の差（%） ［97.5%CI］	51.4［38.4，64.3］		NA
	p 値（片側）	＜0.0001		NA
治験担当医師判定 ITT218[c)]		N＝109	N＝109	
	被験者数（%） ［95%CI］	85（78.0） ［69.0，85.4］	31（28.4） ［20.2，37.9］	49/72（68.1） ［56.0，78.6］
	率の差（%） ［97.5%CI］	49.5［36.4，62.7］		NA
	p 値（片側）	＜0.0001		＜0.0001[e)]

OS				
ITT[d]		N＝164	N＝162	
	中央値（月） ［95%CI］	7.7 ［6.0, 9.2］	6.7 ［4.9, 8.3］	7.36 ［5.68, 9.20］
	層別 HR［97.5%CI］	0.770［0.578, 1.026］		NA
	p 値（片側）	0.0203		NA
	24 ヵ月生存率	22.6［15.8, 30.0］	9.6［4.8, 16.3］	NA
PFS				
ITT[d]		N＝164	N＝162	
	中央値（月） ［95%CI］	5.0 ［3.7, 5.6］	1.8 ［1.5, 2.2］	3.9 ［2.9, 5.4］
	層別 HR［97.5%CI］	0.452［0.336, 0.609］		NA
	p 値（片側）	＜0.0001		NA
MRD 陰性率				
EAC 判定 CR/CRi 達成者 ITT218[c]		N＝109	N＝109	
	n1/n2（%） ［95%CI］	69/88（78.4） ［68.4, 86.5］	9/32（28.1） ［13.7, 46.7］	NA
	p 値（片側）	＜0.0001		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N＝164	N＝162	
	n1/n2（%） ［95%CI］	92/120（76.7） ［68.1, 83.9］	19/50（38.0） ［24.7, 52.8］	41/49（83.7）
	p 値（片側）	＜0.0001		NA
DoR				
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT218[d]		N＝109	N＝109	
	中央値（月） ［95%CI］	5.4 ［4.2, 8.0］	3.5 ［2.9, 6.6］	NA
	層別 HR［95.0%CI］	0.502［0.303, 0.832］		NA
	p 値（片側）	0.0031		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N＝164	N＝162	
	中央値（月） ［95%CI］	5.3 ［4.2, 7.0］	3.6 ［2.9, 5.2］	4.6 ［3.82, 6.60］
	層別 HR［95.0%CI］	0.597［0.400, 0.890］		NA
	p 値（片側）	0.0052		NA
HSCT 施行率				
ITT218[d]		N＝109	N＝109	
	被験者数（%）	50（45.9）	11（10.1）	NA
ITT[d]		N＝164	N＝162	
	被験者数（%）	71（43.3）	18（11.1）	24（33.3）

CR＋CRi 率：血液学的完全寛解（CR＋CRi）率、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解、OS：全生存、PFS：無増悪生存、MRD：微小残存病変、DoR：寛解持続期間、HSCT：造血幹細胞移植、ITT：intent-to-treat、EAC：評価項目判定委員会、CI：信頼区間、NA：該当せず、FLAG：フルダラビン、シタラビン、MXN/Ara-C：ミトキサントロン及びシタラビン、HIDAC：高用量シタラビン、HR：ハザード比、n1：MRD 陰性の被験者数、n2：CR/CRi 達成者数、ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a）B1931010 試験の ITT 集団は、安全性解析対象集団と同一である。データカットオフ日は、2015 年 1 月 30 日

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

c）データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日

d）データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

e）帰無仮説を CR＋CRi 率 20%以下とした場合の二項分布に基づく p 値（片側）

(2) 小児

以下に示す小児における臨床試験の結果に基づき、成人と同じ効能又は効果を設定した。

有効性

再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059試験）[15]の第Ⅱ相パートでは、主要評価項目である全治療期間の最良効果としての完全寛解率(完全寛解(CR)＋血小板数の回復を伴わない完全寛解(CRp)＋血球数の回復を伴わない完全寛解(CRi)率)は78.6%（95%CI：59.0%, 91.7%）で、帰無仮説の30%を上回り（片側p値＜0.0001)、主要目的が達成された。CR、CRp又はCRiを達成した患者数は28例中22例であった。また、第Ⅰ相パートの用量漸増コホートStratum 1A（以下、用量漸増コホート）ではCR、CRp又はCRiを達成した患者数は25例中20例であり、CR＋CRp＋CRi率は80.0%（95%CI：59.3%, 93.2%）であった。さらに、第Ⅱ相パートでは、CR、CRp又はCRiを達成した22例全例がフローサイトメトリーによる微小残存病変（MRD）陰性を達成し、MRD陰性率は100.0%（95%CI：84.6%, 100.0%）であった。第Ⅰ相パートの用量漸増コホートでは、CR、CRp又はCRiを達成した20例のうち、フローサイトメトリーによるMRD陰性例は16例であり、MRD陰性率は80.0%（95%CI：56.3%, 94.3%）であった。

再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象として国内で実施された国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1試験）[16]では、全治療期間にCR又はCRiを達成した患者数は6例中5例であり、寛解率（CR＋CRi率）は83.33%（95%CI：35.88%, 99.58%）であった。また、CR又はCRiを達成した5例のうち、MRD陰性は3例であり、MRD陰性率は60.00%（95%CI：14.66%, 94.73%）であった。

安全性

再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059試験）[15]及び国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1試験）[16]の結果より、本剤は忍容可能であり、管理可能な安全性プロファイルが示された。

2. 効能又は効果に関連する注意

> **5. 効能又は効果に関連する注意**
>
> 5.1 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。
>
> 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
>
> 5.3 造血幹細胞移植（HSCT）の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本剤投与によるHSCT施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1参照]

＜解説＞

5.1 本剤は、ヒト化抗CD22モノクローナル抗体に抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合させた抗体薬物複合体で、CD22抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示す。本剤が適性に使用されるためにCD22抗原が陽性であることが重要であることから、設定した。

（「Ⅵ-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

［参考］

CD22 は、B 細胞に特異的な I 型膜貫通型糖タンパク質である。Siglec（Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins）ファミリーに属する細胞表面受容体であり、その細胞ドメインは細胞内シグナル伝達を負に制御すると考えられている[17]。CD22 は、B 細胞性 ALL の 99%以上に発現しているといわれている。

5.2 成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]で本剤が投与された患者のうち、放射線療法の既往歴がある患者の割合は 22.0%、HSCT 施行歴のある患者は 17.7%、1 次治療施行歴のある患者は 67.7%、2 次治療施行歴のある患者は 31.1%であった。これらの患者におけるベースラインでの血小板数の中央値は 54,000/μL（範囲：2,000～319,000）であった。ベースラインでの血小板数の範囲の広さは、骨髄における様々な程度の白血病浸潤の影響とともに、HSCT の前処置を含めた広範な細胞傷害性の前治療の影響を大きく反映していると考えられる。本剤の重大な副作用として骨髄抑制があるので、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が重要であると考え、設定した。

小児患者を対象とした試験（ITCC-059 試験及び INO-Ped-ALL-1 試験）の結果に基づき、成人と同様に設定した。

（「Ⅴ-5.（2）5）国際共同第Ⅲ相試験［B1931022 試験］」及び「Ⅴ-5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

5.3 成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、本剤群 164 例中 77 例、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 162 例中 33 例で治験薬投与終了後に HSCT が施行された。全生存期間の部分集団解析の結果、HSCT が施行された患者集団で、治験担当医師が選択した標準化学療法群（33 例）に対する本剤群（77 例）のハザード比は 1.376［97.5%CI：0.729, 2.596］であった。本剤群では 46 例（59.7%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 19 例（57.6%）で移植後の死亡が認められ、原疾患の再発以外での死亡は、それぞれ 30 例（39.0%）と 9 例（27.3%）であった。移植後 100 日までの死亡率は、本剤群で 20.8%、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6.1%であり、原疾患の再発以外での死亡率は、それぞれ 20.1%と 6.1%であった。本剤が投与された患者での移植後 100 日までの再発以外の死亡率の上昇は静脈閉塞性肝疾患（VOD）の発現頻度増加及び移植後に発現した他の合併症によるものと考えられ、HSCT の施行を予定している患者に対する本剤の投与については慎重に判断することが重要であると考え、設定した（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

小児患者を対象とした試験（ITCC-059 試験及び INO-Ped-ALL-1 試験）では、既存の薬剤と比較して本剤が HSCT 施行後の全生存期間へ悪影響を及ぼすことを示唆するデータは得られていない。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6.（8）高齢者」及び「Ⅷ-12.（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/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。

成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 成人

総投与量

再発又は難治性NHL患者を対象とした単剤投与試験（B1931002試験）[18]で本剤の最大耐量（MTD）と判定された用量（4週間に1回1.8mg/m²投与）に基づき、総投与量を1.8mg/m²/cycleに設定した。日本人の再発又は難治性B細胞性NHL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（B1931016試験）[19]の結果、日本人患者でも1.8mg/m²/cycleは忍容可能であると判断された。なお、再発又は難治性のALL患者では、1.8mg/m²/cycleを超える用量は検討しておらず、MTDは確立されていない。

分割投与

分割投与レジメン（21～28日間を1サイクルとして1日目、8日目、15日目に投与）は、非臨床試験[20]の成績をもとに設定した。

B細胞性ALL細胞株は、B細胞性NHL細胞株と比較してカリケアマイシン及び本剤に対する感受性が高く、分割投与による曝露でも十分にALL細胞株の細胞死を誘導することが可能であったことが示されている[20]。また、分割投与により投与期間中の腫瘍細胞の薬剤曝露が維持されることが期待できる。さらに、分割投与により1回の投与量が減るため、本剤に関連する毒性を軽減させることが可能であると考えられる。

サイクルごとの用量

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010試験）[14]の第Ⅰ相用量漸増コホートで、1.2mg/m²/cycle用量群（1日目に0.8mg/m²、15日目に0.4mg/m²を投与）、1.6mg/m²/cycle用量群（1日目に0.8mg/m²、8日目と15日目にそれぞれ0.4mg/m²を投与）、及び1.8mg/m²/cycle用量群（1日目に0.8mg/m²、8日目と15日目にそれぞれ0.5mg/m²を投与）について検討した。1.8mg/m²/cycle用量群9例中1例に用量制限毒性であるリパーゼ増加が認められた。また、グレード3以上の肝臓関連の有害事象[a]（ALT増加）は1.6mg/m²/cycle用量群及び1.8mg/m²/cycle用量群でそれぞれ1例報告された。これら3用量群のすべてで寛解達成例が認められたが、1.8mg/m²/cycle用量群では寛解率が最も高く、寛解達成例全例がMRD陰性を達成した。1.8mg/m²/cycle用量群で寛解率及びMRD陰性率が最も高かったこと、また速やかに寛解導入する効果を考慮して、本剤の用量を1.8mg/m²/cycleと設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験）[12]、[13]では、1サイクル目は21日間、1.8mg/m²/cycle（1日目に0.8mg/m²、8日目と15日目にそれぞれ0.5mg/m²を投与、寛解を達成した患者又は毒性からの回復

が必要な患者は28日間に延期可能）、2サイクル目以降は1サイクル28日間とし、寛解を達成しなかった場合は1.8mg/m²/cycleの投与量を維持した。寛解が得られた場合は標的を介したクリアランスによる消失を上乗せした用量（1日目0.8mg/m²）は必要ないと考え、投与量を1.5mg/m²/cycle（1日目、8日目及び15日目にそれぞれ0.5mg/m²を投与）に減量した。その結果、治験担当医師が選択した標準化学療法に対する優越性が寛解率及びMRD陰性率にて検証されている。
なお、日本人ALL患者に対して本剤の分割投与（1日目に0.8mg/m²、8日目と15日目にそれぞれ0.5mg/m²を投与）の経験がなかったため、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験）[12)、13)]で本剤群に割り付けられた最初の日本人6例で分割投与レジメンの安全性と忍容性が確認された。その結果、1件の用量制限毒性［DLT（VOD/SOS）］発現が認められたものの、その発現率は16.7%（1/6例）と事前に規定した33%を超えていなかったため、日本人患者に対しても本剤の分割投与は忍容可能であると判断された。

a）初回投与から最終投与の42日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後2年以内に発現した治験薬との因果関係を問わないVOD/SOS（データカットオフ日：2015年1月30日）。

投与期間：
再発又は難治性NHL患者を対象とした臨床試験（B1931007試験）[21)]で本剤の投与サイクル数の増加と血清ビリルビン増加の関連性が示唆された。そこで、薬剤の蓄積による肝毒性のリスクを低減するために、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験）[12)、13)]では投与は最大6サイクルまで可能としたが、HSCT施行前の本剤の投与は2サイクルもしくはCR/CRiを達成するための最小限のサイクル数に限定することを推奨した。
B1931022試験で認められたグレード3以上の有害事象[a)]の多くは、投与サイクルに伴う発現頻度の増加傾向は認められなかった。しかしながら、本剤の最も重要で重篤な有害事象[a)]であるVOD/SOSについては、HSCTの施行なしで発現したVOD/SOSは5/164例（3.0%）、HSCTの施行後に発現したVOD/SOSは18/79例（22.8%）であり、HSCTを施行しなかった患者と比較して、HSCTを施行した患者でVOD/SOSのリスクが高くなる傾向が認められた。さらに、HSCTを施行した患者では、HSCT施行後のVOD/SOS発現との関連性を検討した単変量解析の結果、HSCT施行前の投与サイクル数が多いほどHSCT施行後のVOD/SOS発現リスクが高まる可能性が示唆された［治験薬投与サイクル数（連続）：オッズ比：1.558、95%CI：1.005，2.418、p＝0.048］。また、多変量解析の結果からは、統計的有意差は認められなかったもののHSCT施行前の投与サイクル数（4サイクル以上）がHSCT施行後のVOD/SOS発現リスクを増加させる可能性が示唆された。そのため、HSCTを施行する場合、HSCT施行前の本剤の投与サイクル数は少ないほうが望ましいと考える。
HSCTを施行しない場合は、安全性の観点からは大きな懸念はなく、また、HSCT施行例と比べてVOD/SOSのリスクは高くなかった。B1931022試験で、HSCTの施行なしでVOD/SOSを発現した5例の投与サイクル数の内訳は、1サイクルが3例、3サイクル及び6サイクルが各1例であり、HSCTを施行しない場合には投与サイクル数の増加によるVOD発現頻度の増加は認められなかった。
したがって、HSCTの施行予定の有無により、本剤の投与サイクル数を設定することが望ましいと考え、設定した。
なお、B1931022試験[12)、13)]及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010試験）[14)]を併合した母集団薬物動態解析、並びにB1931022試験[12)、13)]における本剤の濃度の実測値の比較から、再発又は難治性ALL患者における薬物動態に日本人と外国人の間に明確な差はないことが示されている。

a）初回投与から最終投与の42日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後2年以内に発現した治験薬との因果関係を問わないVOD/SOS（データカットオフ日：2016年3月8日）。

2）小児

再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059試験）[15]の第Ⅰ相パートの用量漸増コホートにおいて、本剤1.8mg/m²/cycleの3回分割投与の忍容性が確認されたこと等から、ITCC-059試験の第Ⅱ相パート及び国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1試験）[16]における本剤の用法及び用量は、第1サイクルを21又は22日間、第2サイクル以降は28日間を1サイクルとして、本剤1.8mg/m²/cycleを3回分割（第1日目に0.8mg/m²、第8及び15日目に0.5mg/m²）で静脈内投与（寛解を達成した場合には、第2サイクル以降は本剤1.5mg/m²/cycleへ減量して同様に3回分割で投与）することと設定した。

上記の用法及び用量で実施されたITCC-059試験の第Ⅱ相パート及びINO-Ped-ALL-1試験において、本剤の再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に対する一定の有効性は示され、安全性は許容可能であった。

また、臨床試験から得られた薬物動態データ及びそのデータを基に成人及び小児のALL患者を対象とした母集団薬物動態解析結果より、成人患者と小児患者との間で本剤の薬物動態は類似していること、及び、日本人小児患者と外国人小児患者との間でも本剤の薬物動態は類似していることが予測され、再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に対する本剤の用法及び用量を、成人と同一の用法及び用量とすることは、臨床薬理の観点から適切とされた。

これらの結果に基づき、成人と同一の用法及び用量をALLの小児患者に対しても設定された。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/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。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 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。[1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

7.2.2 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。

7.3 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。

7.4 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/μL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/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL[注)]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/μL以上になるまで休薬する。
好中球絶対数1,000/μL未満 又は血小板数50,000/μL[注)]未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・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/ALT 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/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2[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。

7.5 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。[11.1.5 参照]
7.6 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。

＜解説＞

7.1 成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、1 サイクル目は 21 日間（寛解を達成した患者又は毒性からの回復が必要な患者は 28 日間に延長可能）として、1.8mg/m^2/cycle（1 日目に 0.8mg/m^2、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m^2 を投与）、2 サイクル目以降は 1 サイクル 28 日間として、寛解を達成しなかった場合は 1.8mg/m^2 の投与量を維持し、寛解が得られた場合は 1.5mg/m^2/cycle（1 日目、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m^2 を投与）に減量したところ、治験担当医師が選択した標準化学療法に対する優越性が認められ、安全性は忍容可能であると判断され、設定した。

B1931022 試験でのサイクルごとの投与量

	投与量 mg/m^2（体表面積）		
	1 日目	8 日目 [a)]	15 日目 [a)]
1 サイクル目 21～28 日間 [b)]	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間 [c)]	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

a）±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）
b）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）］を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は、1 サイクル目を 28 日間まで延ばすことができる。
c）21～28 日目は休薬する。

小児患者を対象とした ITCC-059 試験及び INO-Ped-ALL-1 試験でサイクル期間が延長された患者においても、本剤の有効性及び安全性が延長されていない患者と大きく異なる傾向は認められなかったことから、患者の状態に応じてサイクル期間を延長可能とすることに大きな問題はないとされた。その上で、具体的な延長期間については、HSCT 施行歴があるため造血機能の回復が遅延することが予想される患者にも本剤が投与される可能性があること等を踏まえ、いずれのサイクルでも最長 42 日間まで延長可能と規定された ITCC-059 試験の設定に基づくことが適切と判断され、1 サイクルの期間（日数）を設定した。

（「Ⅴ-3.（2）用法及び用量の設定経緯・根拠」、「Ⅴ-5.（3）用量反応探索試験」、「Ⅴ-5.（4）2）有効性検証試験」の項参照）

7.2 成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、HSCT 施行後の VOD/SOS 発現との関連性を検討した単変量解析の結果、HSCT 施行前の投与サイクル数が多いほど HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが高まる可能性が示唆された［治験薬投与サイクル数（連続）：オッズ比：1.558、95%CI：1.005，2.418、p＝0.048］。また、多変量解析の結果からは、統計的有意差は認められなかったものの HSCT 施行前の投与サイクル数（4 サイクル以上）が HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。したがって、HSCT 施行を予定している場合の本剤の投与サイクル数は少ない方が望ましいと考え、投与サイクル数の上限を 3 サイクルと設定した。なお、3 サイクルまでに寛解を達成した場合には、HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクを最小限に抑えるという観点から、その後も本剤の投与を継続するのではなく、速やかに HSCT を施行することが適切であると考えられる。

HSCT を施行しなかった患者では、初回～3 サイクル投与された患者と比較して、4～6 サイクル投与された患者の方が、DoR（中央値：2.5 ヵ月 vs 4.2 ヵ月、ハザード比：4.726、95%CI：2.310，9.667）及び OS（中央値：5.3 ヵ月 vs 8.0 ヵ月、ハザード比：1.750、95%CI：0.829，3.695）ともに長い傾向が認められた。また、少数例だが、本剤の投与で寛解を達成し、HSCT を施行しなかった患者のうち、18 ヵ月時点で生存していた 5 例中 3 例は、4 サイクル以降も投与を継続していた。したがって、有効性の観点から HSCT を施行しない場合で 3 サイクルに寛解を達成した場合は、寛解を維持し生存期間を延長することを目的として、最大サイクル数を 6 サイクルと設定した。

B1931022 試験の intent-to-treat（ITT）集団で、本剤の投与により CR/CRi を達成した 120 例のうち、Cycle 1 で最初に CR/CRi を達成した患者は 70.8%（85/120 例）、Cycle 2 では 25.8%（31/120 例）、Cycle 3 では 3.3%（4/120 例）であり、全例が 3 サイクルまでに CR/CRi を達成していた。4 サイクル以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。したがって、1～3 サイクルで CR/CRi が得られなかった患者に本剤の投与を継続しても、CR/CRi を達成する可能性は低いと考えられる。さらに、本剤の投与により CR/CRi を達成した患者が、MRD 陰性を達成するのに必要な投与サイクル数は、1～3 サイクルであることも示唆された。したがって、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と設定した。

なお、本剤の臨床試験では最大で 6 サイクルまで投与可能としており、7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため、最大サイクル数を 6 サイクルと設定した。

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

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6.（3）肝機能障害患者」、「Ⅷ-6.（8）高齢者」、「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12.（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）

7.3 本剤の臨床試験では最大で 6 サイクルまで投与可能としており、7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため設定した。

7.4 成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、本剤の投与中止・休薬・減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本剤は忍容可能であったことから設定した。小児患者を対象とした ITCC-059 試験及び INO-Ped-ALL-1 試験では、本剤の投与中止・休薬・減量の基準を、成人患者で承認された基準と概ね同様の設定であったことから、小児患者においても、成人患者と同一の設定とした。

7.5 infusion reaction は、モノクローナル抗体製剤を点滴静注する際に発現する可能性があるため、infusion reaction を軽減させるために、一般的に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与する[22)]。本剤でもこれらの薬剤の前投与が望ましいと考えられるため設定した。投与に際しては各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

なお、ALL 又は NHL 患者を対象とした本剤のすべての臨床試験で、治験実施計画書で infusion reaction を軽減させるための前投与を規定していた。そのため、前投与を行わなかった場合の本剤投与による infusion reaction の発現状況に関する情報は得られていない。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

7.6 本剤の ALL 患者を対象とした臨床試験では他の抗悪性腫瘍剤との併用について検討しておらず、その有効性及び安全性が確立されていないため設定した。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 成人

評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数／登録例数)	用法及び用量
第Ⅰ/Ⅱ相試験 (用量漸増) B1931010 [米国]	非盲検、単群、多施設共同	再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 第Ⅰ相部分 ・用量漸増コホート (24/24) ・拡大コホート (13/13) 第Ⅱ相部分 (35/35)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) あたり 2 回又は 3 回に分割して週 1 回投与 第Ⅰ相部分 ・用量漸増コホート： 本剤 1.2、1.6 又は 1.8mg/m^2 ・拡大コホート： 本剤 1.8mg/m^2、CR 又は CRi 達成後は 1.6mg/m^2 に減量 第Ⅱ相部分： 本剤 1.8mg/m^2、CR 又は CRi 達成後は 1.6mg/m^2 に減量
第Ⅲ相試験 (比較) B1931022 [日本、米国等 19 ヵ国]	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同	再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 (307/326)	静脈内投与 本剤群： 1 サイクル (21～28 日間) あたり本剤 1.8mg/m^2 (CR 又は CRi 達成後 1.5mg/m^2 に減量) を 3 回に分割して週 1 回投与 治験担当医師が選択した標準化学療法群： FLAG[a)]、MXN/Ara-C[b)] 又は HIDAC[c)]

CR：完全寛解、CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

a) 1 サイクル 28 日間、シタラビン (1～6 日目、2g/m^2/日) ＋フルダラビン[d)] (2～6 日目、30mg/m^2/日) ＋G-CSF 製剤[e)] (5μg/kg/日又は各施設の標準治療)

b) 1 サイクル 15～20 日間、ミトキサントロン[e)] (1～3 日目、12mg/m^2/日) ＋シタラビン[e)] (1 日目、200mg/m^2/日)

c) シタラビン[e)] (1～6 日目、3g/m^2) を 12 時間ごとに 1 サイクルに最大 12 回

d) ALL は未承認

e) 本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なる。

注) 本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は 0.8mg/m^2 (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考資料

試験の種類 治験番号 ［実施国］	試験 デザイン	対象 （投与例数／登録例数）	用法及び用量
第Ⅰ相試験 （用量漸増） B1931002 ［米国、ドイツ等7ヵ国］	非盲検、国際共同	B細胞性NHL患者 パート1（36/36） パート2（43/43）	静脈内投与 パート1 （用量漸増コホート）： 1サイクル（21日間） 本剤0.4、0.8、1.34、1.8又は2.4mg/m^2 （MTD導入コホート）： 1サイクル（28日間）、本剤1.8mg/m^2 パート2 （MTD拡大コホート）： 1サイクル（28日間）、本剤1.8mg/m^2
第Ⅰ相試験 B1931003 ［日本、米国等9ヵ国］	非盲検、国際共同	CD22陽性NHL患者 第1群（48/48） 第2群（55/55）	静脈内投与 1サイクル（21日間） 第1群：本剤0.8又は1.3mg/m^2（2日目）＋R-CVP[a)] 第2群：本剤0.8mg/m^2（2日目）＋R-GDP[b)]
第Ⅰ相試験 B1931005 ［日本］	非盲検、多施設共同	B細胞性NHL患者 （10/10）	静脈内投与 1サイクル（28日間） リツキシマブ[c)] 375mg/m^2（1日目）＋本剤1.8mg/m^2（2日目）
第Ⅰ相試験 B1931016 ［日本］	非盲検、多施設共同	B細胞性NHL患者 （13/13）	静脈内投与 1サイクル（28日間） 本剤1.3又は1.8mg/m^2
第Ⅰ/Ⅱ相試験 B1931004 ［米国、英国等12ヵ国］	非盲検、国際共同	濾胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞NHL患者 パート1（15/15） パート2（103/104）	静脈内投与 1サイクル（28日間） パート1 （用量漸増パート）： リツキシマブ[c)] 375mg/m^2（1日目）＋本剤0.8、1.3又は1.8mg/m^2（2日目） パート2 （用量拡大パート）： リツキシマブ[c)] 375mg/m^2（1日目）＋本剤1.8mg/m^2（2日目）
第Ⅱ相試験 B1931001 ［日本、米国等8ヵ国］	非盲検、国際共同	再発又は難治性のCD22陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（63/63）	静脈内投与 1サイクル（21日間） リツキシマブ[c)] 375mg/m^2（1日目）＋本剤1.8mg/m^2（2日目）
第Ⅱ相試験 B1931007 ［日本、米国等9ヵ国］	非盲検、国際共同	リツキシマブと化学療法又は抗CD20放射免疫療法不応の再発又は難治性の低悪性度NHL患者（81/81）	静脈内投与 1サイクル（28日間） 本剤1.8mg/m^2

参考資料（続き）

試験の種類 治験番号 ［実施国］	試験 デザイン	対象 （投与例数／登録例数）	用法及び用量
第Ⅱ相試験 MDACC 2009-0872[d] ［米国］	非盲検	再発又は難治性のB細胞性ALL患者 第1群（49/49） 第2群（41/41）	静脈内投与 第1群：1サイクル（21～28日間） 本剤1.8mg/m²（月1回投与） 第2群：1サイクル（21～28日間） 本剤1.8mg/m²（3回に分割して週1回投与）
第Ⅲ相試験 B1931006[e] ［米国、スペイン等9ヵ国］	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同	再発又は難治性のCD22陽性濾胞性B細胞性NHL患者 第1群（15/15） 第2群（13/14）	静脈内投与 第1群：1サイクル（28日間） リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋本剤1.8mg/m²（2日目） 第2群：1サイクル（21日間） R-CVP[f] 又はR-FND[g]
第Ⅲ相試験 B1931008[h] ［日本、米国等22ヵ国］	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同	大量化学療法の適応とならない再発又は難治性のCD22陽性中悪性度NHL患者 第1群（165/166） 第2群（167/172）	静脈内投与 第1群：1サイクル（28日間） リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋本剤1.8mg/m²（2日目） 第2群：1サイクル（28日間） リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋ベンダムスチン[i] 120mg/m²（1、2日目）又はリツキシマブ[c] 375mg/m²（1サイクル目：1、8、15、22日目、2サイクル目～：1日目）＋ゲムシタビン1000mg/m²（1、8、15日目）

MDACC：MD Anderson Cancer Center

a）リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋シクロホスファミド375～750mg/m²（1日目）＋ビンクリスチン[j] 1.4mg/m²（1日目）＋prednisone[k] 40mg/m²（1～5日目）

b）リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋ゲムシタビン500～1000mg/m²（1日目）又はシスプラチン0～75mg/m²（1日目）＋デキサメタゾン[j] 40mg（1～4日目）

c）本邦で承認された効能又は効果とは異なる。

d）医師主導臨床試験[23]

e）患者登録状況を検討した結果、予定患者数に達する可能性が低いと判断され、早期中止となった。

f）リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋シクロホスファミド750mg/m²（1日目）＋ビンクリスチン[j] 1.4mg/m²（1日目）＋prednisone[k] 又はプレドニゾロン40mg/m²/日（1～5日目）

g）リツキシマブ[c] 375mg/m²（1日目）＋フルダラビン25mg/m²（2～4日目）＋ミトキサントロン10mg/m²（2日目）＋デキサメタゾン[j] 20mg/日（1～5日目）

h）事前に計画されていた中間解析の結果、主目的を達成できないとの結論に至り、中止となった。

i）中悪性度NHLは未承認

j）本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なる。

k）本邦未承認

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/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。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）小児

評価資料

試験の種類 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象 （投与例数／登録例数）	用法及び用量
第Ⅰ相試験 INO-Ped-ALL-1[a)] ［日本］	非盲検、単群、多施設共同	再発又は難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者（6/7）	静脈内投与 1 サイクル（21～28 日間）あたり本剤 1.8mg/m^2（CR 又は CRi 達成後 1.5mg/m^{2}に減量）を 3 回に分割して週 1 回投与
第Ⅰ/Ⅱ相試験 ITCC-059[a)] ［EU 11 ヵ国］	非盲検、単群、多施設共同	再発又は難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者 第Ⅰ相パート ・用量漸増コホート（25/25） 第Ⅱ相パート（28/30）	静脈内投与 1 サイクル（22～28 日間）[b)] あたり 3 回に分割して週 1 回投与（CR、CRp 又は CRi 達成後、第 1 日目の本剤用量を減量） 第Ⅰ相パート ・用量漸増コホート： 本剤 1.4、1.8mg/m^2 第Ⅱ相パート： 本剤 1.8mg/m^2

CR：完全寛解、CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解、CRp：血小板数の回復を伴わない完全寛解
a）医師主導臨床試験
b）寛解及び毒性からの回復に応じ、最長 42 日間までの延長が可能であった。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相反復投与試験［B1931002 試験］（外国人データ）[18)]

CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者 79 例[用量漸増コホート：30 例（0.4mg/m^{2}群：2 例、0.8mg/m^{2}群：5 例、1.34mg/m^{2}群：11 例、1.8mg/m^{2}群：6 例、2.4mg/m^{2}群：6 例)、MTD 導入コホート：6 例、MTD 拡大コホート：43 例]を対象に、本剤を反復投与したとき（最大 4 サイクル）の安全性及び忍容性を評価した。

用量漸増コホートでは、本剤 0.4mg/m^{2}から開始し、0.8、1.34、1.8 及び 2.4mg/m^{2}まで漸増し、3 週に 1 回投与した。初回投与 3 週後の用量制限毒性（DLT）は、0.4mg/m^{2}群及び 0.8mg/m^{2}群では認められず、1.34mg/m^{2}群では 2 例にグレード 4 の血小板減少症、1.8mg/m^{2}群では 1 例に血小板減少症の随伴により血小板輸血を要する出血、2.4mg/m^{2}群ではグレード 4 の血小板減少症及びグレード 4 の好中球減少症が各 1 例に認められた。2.4mg/m^{2}群の 1/3 以上に DLT が認められたため、本剤の MTD は 1.8mg/m^{2}と決定した。

さらに、血小板減少症により本剤の 4 回目の投与を受ける前に休薬及び投与中止に至る患者がみられ、本剤の曝露量が投与回数の増加に伴い増大することが限定的な薬物動態評価の結果から得られたため、投与頻度を 3 週間に 1 回から 4 週間に 1 回に変更した。

MTD 導入コホートでは、本剤 1.8mg/m^2（MTD）を 4 週間に 1 回投与した。初回投与 4 週後に DLT は認められず安全性を評価した結果、MTD 拡大コホートの用法及び用量として、本剤 1.8mg/m^{2}の 4 週に 1 回投与が選択された。

用量漸増コホート 30 例に発現した治験薬と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 23 例（76.7%）、無力症 17 例（56.7%）、悪心 14 例（46.7%）、AST 増加 10 例（33.3%）、好中球減少症 9 例（30.0%）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 9 例（30.0%）に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は血小板減少症 5 例、発熱及び肺炎各 2 例であった。

MTD 導入及び拡大コホート（本剤 1.8mg/m^{2}を 4 週間に 1 回投与）49 例に発現した治験薬と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 44 例（89.8%）、無力症 29 例（59.2%）、好中球減少症 25 例（51.0%）、AST 増加 19 例（38.8%）及び悪心 18 例（36.7%）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 7 例（14.3%）に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は血小板減少症 3 例、肝機能検査値異常 2 例であった。

試験全体で治験薬と関連があると判断された死亡例が 3 例［肺炎：1.34mg/m^{2}を 3 週に 1 回投与、VOD：1.8mg/m^{2}を 4 週に 1 回投与、死亡（グレード 5 の有害事象として報告された）：1.8mg/m^{2}を 4 週に 1 回投与］認められた。

以上より、CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者に対する本剤の忍容性が確認された。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）国内第Ⅰ相反復投与用量漸増試験［B1931016 試験］[19)]

日本人 CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者 13 例（1.3mg/m^{2}群：3 例、1.8mg/m^{2}群：10 例）を対象に、本剤を 28 日ごとに 1 回、1.3mg/m^{2}及び 1.8mg/m^{2}の用量で反復投与したとき（最大 4 サイクル）の安全性及び忍容性を評価した。

本試験では DLT は認められなかった。1.3mg/m^{2}群及び 1.8mg/m^{2}群の 13 例すべてに少なくとも 1 件の治験薬と関連がある有害事象が発現し、その主な有害事象は、血小板減少症 13 例（100%）、白血球減少症 12 例(92.3%)、リンパ球減少症、好中球減少症、AST 増加、食欲不振各 11 例(84.6%)、悪心 10 例（76.9%）であった。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

以上より、日本人の NHL 患者に対する本剤の忍容性は良好で、安全性は管理可能であった。

3）海外第Ⅰ/Ⅱ相反復投与用量漸増試験［B1931010 試験］（外国人データ）[14)]

「Ⅴ-5.（3）用量反応探索試験」の項参照

4）国際共同第Ⅱ相試験［B1931007 試験］（外国人データ含む）[21)]

リツキシマブと化学療法又は抗 CD20 放射免疫療法不応の再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者 81 例を対象に、本剤を 28 日ごとに 1 回、1.8mg/m^{2}の用量で反復投与したとき（最大 8 サイクル）の安全性及び忍容性を評価した。

本試験 75 例（92.6%）に発現した治験薬と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 59 例（72.8%）、好中球減少症 44 例（54.3%）、悪心 37 例（45.7%）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 10 例（12.3%）に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は、肺炎 4 例（4.9%）、発熱 2 例（2.5%）であった。

以上より、リツキシマブと化学療法又は抗 CD20 放射免疫療法不応の再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者に対する本剤の忍容性は良好であった。

5）国際共同第Ⅲ相試験［B1931022 試験］（日本人データ一部抜粋）[12)、13)]

本剤群に最初に割り付けられた日本人再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人 ALL 患者 6 例を対象に、本剤の分割投与レジメンの安全性及び忍容性を確認した。

21～28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクルあたり本剤 1.5～1.8mg/m^{2}を 3 回に分割して、1 週間に 1 回、最大 6 サイクルまで静脈内投与した結果、DLT が 1 件（VOD/SOS）発現したものの、その発現率は事前に規定した数値（1/3）を超えていなかった。また、有害事象の発現プロファイルは全体集団と同様の傾向であった。

以上より、DLT を含む安全性データ及び忍容性を総合的に判断すると、日本人患者への分割投与は忍容可能であった。

「Ⅴ-5.（4）1）有効性検証試験」の項参照

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

1) 成人

再発又は難治性のCD22陽性のALLの成人患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験［B1931010試験］（外国人データ）[14)]

データカットオフ日：2015年1月30日

目的	＜第Ⅰ相部分＞ 用量漸増コホート 本剤を漸増投与したときの安全性、忍容性及び予備的な有効性を評価し、第Ⅱ相部分の推奨用量及び投与スケジュールを決定する。 拡大コホート 第Ⅱ相推奨用量及び投与スケジュールでの安全性及び有効性をさらに評価する。 ＜第Ⅱ相部分＞ 2次以上のサルベージ療法の適応となる患者を対象として、完全寛解（CR）及び血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）の判定により本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	再発又は難治性のCD22陽性成人ALL患者　72例 ＜第Ⅰ相部分＞ 用量漸増コホート 1.2mg/m^{2}群；3例、1.6mg/m^{2}群；12例、1.8mg/m^{2}群；9例 拡大コホート　13例 ＜第Ⅱ相部分＞ 2次以上のサルベージ療法の適応となる患者　35例
主な登録基準	・CD22陽性ALL（芽球の割合が20%以上）の診断を受け、難治性の原疾患又は再発原疾患を有する18歳以上の患者 ・フィラデルフィア染色体陽性ALL患者の場合は、1種類以上のチロシンキナーゼ阻害薬による標準治療で効果が認められなかった患者 ・ECOG PS[a)]が0～3の患者 ・十分な肝機能を有する患者［血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の1.5倍以下（腫瘍が原因の場合2倍以下）で、AST及びALTがULNの2.5倍以下である等］ ・十分な腎機能を有する患者（血清クレアチニンがULNの2倍以下又は推定クレアチニンクリアランスが40mL/分以上である等） ・第Ⅱ相部分では、2次以上のサルベージ療法が適応となる患者。リンパ芽球細胞が5%以上の骨髄病変を認めるリンパ芽球性リンパ腫を有する患者　等
主な除外基準	・髄外単独再発の患者 ・中枢神経系白血病を有する患者 ・初回投与前4ヵ月以内に同種HSCT、又はその他の抗CD22抗体に対する治療を受けた患者 ・初回投与前6週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 ・初回投与前2週間以内に化学療法を受けた患者 ・末梢血の絶対リンパ芽球数が25,000/μLを超える患者 ・VOD/SOSの既往がある患者 ・慢性肝疾患（肝硬変等）又はアルコール乱用疑いの既往のある患者　等

試験方法	28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル[b] まで繰り返した。 ＜第Ⅰ相部分＞ 用量漸増コホート 1 サイクルあたり、本剤 1.2mg/m^2 を 2 回に、1.6mg/m^2 及び 1.8mg/m^2 を 3 回に分割して、1 時間かけて静脈内投与した。 拡大コホート 1 サイクルあたり、本剤 1.8mg/m^2（開始用量）を 3 回に分割して 1 時間（±15 分）かけて静脈内投与し、CR 又は CRi を達成した患者に対しては、その後 1.6mg/m^2（1 日目：0.8mg/m^2、8 及び 15 日目：0.4mg/m^2 投与）に減量した。 ＜第Ⅱ相部分＞ 拡大コホートと同様
評価項目	有効性：CR[c]＋CRi[c] 率、微小残存病変（MRD）陰性患者数、全生存（OS）、無増悪生存（PFS）、寛解持続期間（DoR：CR＋CRi の持続期間）　等 安全性：用量制限毒性（DLT）、有害事象　等

a）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンス・ステータス（PS）
b）HSCT の施行を予定する患者には、本剤の投与を 2 サイクル、もしくは 2 サイクルで CR 又は CRi 未達成の場合は CR 又は CRi 達成に必要な最小サイクル数に制限することを推奨した。
c）CR 又は CRi の判定は、改変 Cheson 基準[24] に基づき、下記の定義で行った。
CR：白血病が消失し（骨髄中の芽球数が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失）、造血能が回復し（好中球絶対数が 1,000/μL 以上でかつ血小板数が 100,000/μL 以上）、すべての髄外病変が消失した状態
CRi：好中球絶対数が 1,000/μL 未満又は血小板数が 100,000/μL 未満の CR

結果

有効性

CR＋CRi 率は、第Ⅰ相用量拡大コホートで 46.2%（6/13 例、95%CI：19.2，74.9）、第Ⅱ相部分で 68.6%（24/35 例、95%CI：50.7，83.2）、試験全体で 68.1%（49/72 例、95%CI：56.0，78.6）であった。

	第Ⅰ相拡大コホート (N=13) 1.8mg/m^2→1.6mg/m^2	第Ⅱ相部分 (N=35) 1.8mg/m^2→1.6mg/m^2	治験全体 (N=72) 全用量
CR＋CRi 達成者数（%） ［95%CI］	6（46.2） ［19.2，74.9］	24（68.6） ［50.7，83.2］	49（68.1） ［56.0，78.6］
CR 達成者数（%）	2（15.4）	10（28.6）	23（31.9）
CRi 達成者数（%）	4（30.8）	14（40.0）	26（36.1）
CR＋CRi 達成までの期間の中央値（週）（範囲）	3.9（3.0～12.1）	3.6（2.1～13.0）	3.9（2.1～13.0）

第Ⅱ相部分で CR＋CRi を達成した 24 例のうち 18 例（75%）は MRD が陰性であり、MRD 陰性までの期間の中央値は 25.5 日（範囲：21～80 日）であった。OS の中央値は 27.9 週（95%CI：19.6，34.3）、PFS の中央値は 16.0 週（95%CI：11.3，20.6）、DoR の中央値は 16.6 週（95%CI：9.4，25.1）であった。
試験全体で CR＋CRi を達成した 49 例のうち 41 例（83.7%）は MRD が陰性で、MRD 陰性までの期間の中央値は 29 日（範囲：21～141 日）であった。OS の中央値は 32.0 週（95%CI：24.7，40.0）、PFS の中央値は 17.0 週（95%CI：12.4，23.6）、DoR の中央値は 20.1 週（95%CI：16.6，28.7）であった。
全体的に、第Ⅱ相部分の集団と全集団の有効性解析の結果は類似していた。

安全性
データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日
有害事象の定義：
・初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。
・初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。
・無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS。

●DLT 及び第Ⅱ相の開始用量の決定（第Ⅰ相部分）
用量漸増コホートで設定した用量(1 サイクルあたり 1.2、1.6 又は 1.8mg/m^2)では最大耐量(MTD)に達しなかった。1.8mg/m^2 群 9 例中 1 例に DLT であるリパーゼ増加が発現したが、患者は投与前から腹痛を有しており、リパーゼ増加が初回の 0.8mg/m^2 の投与後 2 日目に発現していることから、本事象の原因は明らかではなかった。また初回投与量はすべての用量群で同用量(0.8mg/m^2)であるため、最大用量である 1.8mg/m^2 群と本事象の関連性も明らかではなかった。さらに、グレード 3 以上の肝臓に関する有害事象（ALT 増加）も、1.6mg/m^2 群及び 1.8mg/m^2 群でそれぞれ 1 例報告されたのみで、肝関連の有害事象の発現に 2 用量群間で明らかな違いは認められなかった。
3 用量のすべてで CR/CRi 達成例が認められており、CR＋CRi を達成した患者数は、1.2mg/m^2 群で 2/3 例、1.6mg/m^2 群で 9/12 例、1.8mg/m^2 群で 8/9 例であった。1.8mg/m^2 群では 88.9%と最も高い CR＋CRi 率が認められ、CR/CRi 達成例全例が MRD 陰性を達成した。1.2mg/m^2 群及び 1.6mg/m^2 群の CR＋CRi 率はそれぞれ 66.7%及び 75.0%であり、1.2mg/m^2 群では、CR/CRi 達成例が MRD 陰性を達成するまでの期間が長かった。限られた患者数ではあるが、MRD 陰性率の用量依存性について探索的な解析を実施した結果、用量と MRD 陰性率に関連性が示唆された。以上より、1.8mg/m^2 群で CR＋CRi 率及び MRD 陰性率が最も高かったこと、また速やかに寛解導入する効果を考慮して、第Ⅱ相部分の開始用量は 1.8mg/m^2 に決定した。
また、1.8mg/m^2 群では休薬に至った有害事象が 78%の患者で報告されたため、1.8mg/m^2 よりも高い用量は検討しなかった。休薬に至った主な有害事象は、血球減少症（血小板減少症、好中球減少症）及び肝機能検査値上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP）であった。1.8mg/m^2 群で休薬に至った有害事象が多く認められていること、これまでに得られた薬物動態の試験結果にて投与サイクル数の増加に伴い本剤の曝露量が増加することが示されていることから、CR/CRi 達成後に用量を減量することとした。

●有害事象（全体）
治験薬と関連がある有害事象は 72 例中 61 例（84.7%）に認められ、そのうち 15%以上に認められた事象は、血小板減少症 24 例（33.3%）、AST 増加 19 例（26.4%）、悪心 15 例（20.8%）、好中球減少症 14 例（19.4%）、嘔吐 12 例（16.7%）、疲労及び発熱性好中球減少症各 11 例（15.3%）であった。
治験薬と関連がある重篤な有害事象は 72 例中 23 例（31.9%）に発現し、そのうち 5%以上に認められた事象は、発熱性好中球減少症 7 例（9.7%）、腹水及び VOD 各 4 例（5.6%）であった。治験薬と関連がある死亡例は 2 例（敗血症性ショック、HSCT 施行後に発現した VOD）に認められた。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）小児

① 日本における再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者[a)]を対象とした国内第Ⅰ相試験［INO-Ped-ALL-1試験］[16)]

目的	日本における再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に本剤を投与した際の安全性、忍容性及び予備的な有効性を評価し、臨床推奨用量を決定する。
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性ALL患者　6例
主な登録基準	・再発又は難治性のCD22陽性ALL患者（形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上）、又は再発又は難治性のCD22陽性リンパ芽球性リンパ腫患者（形態学的な評価によりリンパ芽球細胞が5%以上の骨髄病変を有する） ・フィラデルフィア染色体陽性ALL患者の場合は、第2世代もしくは第3世代のチロシンキナーゼ阻害剤及び標準的な多剤寛解導入化学療法による前治療を少なくとも1回受け、効果が認められていない患者 ・初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた患者のうち、初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者 ・17歳以上でKarnofsky performance statusが60%～100%の患者、あるいは16歳以下でLansky performance statusが60%～100%の患者 ・十分な肝機能［血清総ビリルビン≦施設基準値上限（ULN）×1.5、AST及びALT≦ULN×2.5。肝機能異常が腫瘍に起因する場合は、総ビリルビン≦ULN×2、AST及びALT≦ULN×2.5］を有する患者 ・十分な腎機能（血清クレアチニン≦ULN×1.5、推定クレアチニンクリアランス≧40mL/分）を有する患者
主な除外基準	・髄外単独再発（精巣、中枢神経系）の患者 ・バーキット白血病又はWHO2008の基準に基づく混合表現型急性白血病の患者 ・中枢神経白血病を合併している患者。脳脊髄液中のリンパ芽球の明確な形態学的所見がある患者、又は登録時活動性の疾患に対する中枢神経系の局所治療を行っている患者、又は登録時症候性の中枢神経白血病（脳神経麻痺、その他の著明な神経障害）を合併している患者と定義した。予防目的の髄腔内投与を受けている患者は除外基準に抵触しない ・以下の場合を除き、登録時に化学療法を受けている患者 末梢血中の芽球数低減又は緩和治療：副腎皮質ステロイド、ヒドロキシカルバミド、ビンクリスチン ・登録前4週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 ・登録前4ヵ月以内に同種HSCT、又は他の抗CD22抗体による治療を受けた患者 ・VOD又はSOSの既往のある患者 ・ヒト化モノクローナル抗体に対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・活動性の重篤な感染症の所見（敗血症、菌血症、真菌血症を含む）を有する患者　等

試験方法	第1サイクルは21日間[a)]、第2サイクル以降は28日間を1サイクルとし、最大6サイクル[b)]まで繰り返した。 1サイクルあたり、本剤1.8mg/m^2（1日目：0.8mg/m^2、8及び15日目：0.5mg/m^2）を3回に分割して1時間（±15分）かけて静脈内投与した。第2サイクル以降、CR又はCRiを達成した患者に対しては、その後1.5mg/m^2（1日目：0.5mg/m^2、8及び15日目：0.5mg/m^{2}投与）に減量した。
評価項目	主要評価項目 安全性：第1サイクルにおける用量制限毒性（DLT）の発現割合 副次評価項目 安全性：安全性プロファイル（VOD/SOSを含む） 有効性：血液学的完全寛解（CR[c)]＋CRi[d)]）率、血液学的完全寛解を達成した患者における微小残存病変（MRD）[e)]陰性率、180日時点の全生存（OS）率

a）第1サイクルは原則21日間としたが、CRもしくはCRiを達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は28日間まで延長できることとした。

b）HSCTの施行を予定していない場合は第6サイクルまで投与を繰り返すことができることとした。ただし、第3サイクル終了までにCR/CRi（完全寛解又は血球数の回復を伴わない完全寛解）を達成していない場合、もしくは治療上やむを得ないと判断できる場合を除き、第3サイクルで投与を中止することとした。

c）完全寛解（CR）：骨髄中の芽球が5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失に基づく白血病の消失、及び好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）1,000/μL以上かつ血小板数100,000/μL以上による造血能の回復と定義した。また、髄外病変が消失している必要があるとした。

d）血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）：ANC 1,000/μL未満及び／又は血小板数100,000/μL未満のCR

e）有核細胞10^4個あたりに検出される腫瘍細胞が1個未満の場合をMRD陰性と定義した。

データカットオフ日：2021年2月8日

結果

安全性

有害事象の定義：

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

●第1サイクルにおけるDLTの発現割合

本剤を投与したDLT評価対象集団[a)]（6例）における第1サイクルにおいて、DLTの発現はなく、DLT発現割合は0.00%（95%CI：0.00%, 45.93%）であった。

a）治験薬が少なくとも1回投与された患者で、治験実施計画書に記載された手順に従って、治験調整医師によってDLT評価対象とされた患者

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象（臨床検査値異常を含む）は6例中6例（100.0%）に認められ、2例以上に認められた有害事象は、AST増加4例（66.7%）、ALT増加4例（66.7%）、嘔吐2例（33.3%）、infusion reaction 2例（33.3%）、口内炎2例（33.3%）、皮膚及び皮下組織の詳細不明の局所感染2例（33.3%）であった。グレード[b)]3の治験薬と関連がある有害事象は4例（66.7%）に認められた。その内訳は、貧血、VOD、皮膚感染、ALT増加、AST増加及び血小板数減少各1例（16.7%）であった。グレード[b)]4及び5の治験薬と関連がある有害事象は認められなかった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象はVOD 1例（16.7%）であった。

b）重症度のグレードはNCI-CTCAE version 4.03に準じる。

有効性

●CR＋CRi 率

Per Protocol 集団[c)]（6 例）のうち、CR 又は CRi を達成した患者数は 5 例（95%CI[d)]：35.88%, 99.58%）であった。内訳は、CR が 4 例、CRi が 1 例であった。また、この 5 例は、第 1 サイクル終了時点に CR 又は CRi と判定された。

	Per Protocol 集団 （6 例）
CR＋CRi 達成患者数 （95%CI）	5 （35.88%, 99.58%）
CR 達成患者数 （95%CI）	4 （22.28%, 95.67%）
CRi 達成患者数 （95%CI）	1 （0.42%, 64.12%）

●血液学的完全寛解を達成した患者における MRD 陰性率

CR 又は CRi を達成した 5 例のうち、MRD 陰性は 3 例（95%CI[d)]：14.66%, 94.73%）であった。サイクル別では、第 2 サイクル終了時点に 2 例、第 3 サイクル終了時点に 2 例、第 4 サイクル終了時点に 1 例が MRD 陰性と判定された。なお、1 例が第 1 サイクル終了時点の MRD が不検であったため、第 1 サイクル終了時点の MRD 評価可能例は 4 例であった。

●180 日時点の OS 率

Per Protocol 集団[c)]（6 例）及び HSCT 施行患者（3 例）における 180 日時点での生存率は、それぞれ 83.3%[e)]（5/6 例）（95%CI[f)]：27.3%, 97.5%）、3/3 例（95%CI：100.0%, 100.0%）であった。Per Protocol 集団[c)]及び HSCT 施行患者における死亡例がそれぞれ 1 例及び 0 例のため、死亡までの時間の 75 パーセンタイル値、中央値、25 パーセンタイル値はいずれも未達であった。

c）以下の基準をすべて満たす患者
- 治験薬が少なくとも 1 回投与された
- 重大な治験実施計画書からの逸脱がない（重大な逸脱には主な選択・除外基準の違反や、生命を脅かす投薬過誤等を含む）
- ベースライン時の疾患の評価が適切に行われた

d）Clopper-Pearson 法

e）Kapler-Meier 法に基づく推定値であるため、10 例未満ではあるものの%表記とした。

f）Brookmeyer-Crowley 法

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験［ITCC-059試験］（外国人データ）[15)]

目的	＜第Ⅰ相パート＞ 用量漸増コホートStratum 1A（以下、用量漸増コホート） 単剤療法として本剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量（recommended phase 2 dose：RP2D）を決定する。 ＜第Ⅱ相パート＞ 単剤療法として決定した本剤のRP2Dを投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性ALL患者　53例 ＜第Ⅰ相パート＞ 用量漸増コホート　25例 1.4mg/m^{2}群（用量レベル1）：12例、1.8mg/m^{2}群（用量レベル2）：13例 ＜第Ⅱ相パート＞ 1.8mg/m^{2}群：28例
主な登録基準	・再発又は難治性のCD22陽性ALL患者（形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上） ・以下のいずれかを満たす患者 －同種HSCT後の初回再発ALL患者 －第2再発以降又は難治性のALL患者 －難治性疾患（新たに診断された患者で、少なくとも2つの前治療レジメン後に寛解が達成されず寛解導入失敗であった患者、又は1つの前治療寛解導入レジメン後に寛解が達成されず難治性の初回再発を来した患者と定義） ・17歳以上でKarnofsky performance statusが60～100%、16歳以下でLansky peformance statusが60～100%の患者 ・十分な腎機能［血清クレアチニン（sCr）≦施設基準値上限（ULN）×1.5、糸球体濾過率（GFR：sCr及び/又はシスタチンCレベルに基づく推定）≧70mL/min/1.73m^2］を有する患者 ・十分な肝機能［血清総ビリルビン≦ULN×1.5、AST及びALT≦ULN×2.5］を有する患者
主な除外基準	・髄外単独再発の患者 ・VOD/SOSの既往歴／合併症、肝不全の既往歴がある患者 ・全身性の真菌感染、細菌感染、ウイルス感染又はその他の感染を有し、感染に関連した徴候／症状が継続し、適切な抗生物質療法又はその他の治療にもかかわらず改善がみられない患者 ・治験実施計画書に記載されていない抗癌治療を予定している患者。抗腫瘍ワクチンによる治療歴がある患者 ・モノクローナル抗体に対するグレード3又はグレード4のアレルギー反応の既往歴がある患者

試験方法	第1サイクルは22日間[a)]、第2サイクル以降は28日間[a)]とし、最大6サイクル[b)]まで繰り返した。 ＜第Ⅰ相パート＞ 用量漸増コホート 本剤の開始用量は、1サイクルあたり1.4mg/m^2（1日目：0.6mg/m^2、8及び15日目：0.4mg/m^2）を3回に分割して1時間（±15分）かけて静脈内投与した。第1サイクル終了時、CR、CRp又はCRiを達成した患者では、次サイクル以降、1日目の本剤用量を減量した。単剤のRP2Dを確立するため、Rolling-6デザインに従って1サイクルあたり1.8mg/m^{2}へ用量漸増を行い、この用量を単剤投与時のRP2Dと決定した。 ＜第Ⅱ相パート＞ RP2Dの1.8mg/m^2（1日目：0.8mg/m^2、8及び15日目：0.5mg/m^2）を3回に分割して1時間（±15分）かけて静脈内投与した。
評価項目	主要評価項目 安全性：用量漸増パートの第1サイクルにおける用量制限毒性（DLT） 有効性：第Ⅱ相パートにおける本剤の全治療期間の血液学的完全寛解[c)]（CR[d)]＋CRp[e)]＋CRi[f)]）率（検証的解析項目） 副次評価項目 安全性：有害事象、毒性による死亡、治療中又は治療後のVOD/SOS[g)]の発現率、非再発死亡の累積発生率　等 有効性：用量漸増コホートの本剤全治療期間及び第1サイクル終了時、第Ⅱ相パートの第1サイクル終了時の血液学的完全寛解[c)]（CR[d)]＋CRp[e)]＋CRi[f)]）率、微小残存病変（MRD）陰性率[h)]、寛解持続期間（DoR）[i)]、治験薬投与後にHSCTを受けた患者及びCAR-T細胞療法を受けた患者の数及び割合、無イベント生存（EFS）期間[j)]、全生存（OS）期間[k)]、非寛解又は再発の累積発生率[l)]　等

a）寛解及び毒性からの回復に応じ、最長42日間までの延長が可能であった。
b）HSCTを施行しない患者では、最大6サイクルの本剤の投与を許容した。HSCTを施行する患者では、治験薬投与の推奨期間を2サイクルとし、2サイクル後にMRD陰性でなかった患者については最大3サイクルとした。
c）本剤を投与したときの最良効果として、CR、CRp又はCRiを達成した患者の割合
d）完全寛解（CR）：循環血中の芽球又は髄外疾患の所見、脾腫、リンパ節腫脹、皮膚／歯肉への浸潤、精巣腫瘤などが認められず、CN1の状態であること、骨髄中の芽球が5%未満（M1骨髄）であること、及び血小板数50,000/μL超で輸血に依存していないこと、及びANC 500/μL超
e）血小板数の回復を伴わない完全寛解（CRp）：循環血中の芽球や髄外疾患の所見がなく、骨髄中の芽球が5%未満（M1骨髄）及びANC 500/μL超で、血小板数50,000/μL以下
f）血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）：循環血中の芽球や髄外疾患の所見がなく、骨髄中の芽球が5%未満（M1骨髄）及びANC 500/μL以下及び/又は血小板数50,000/μL以下
g）治験薬との因果関係を問わない、治験薬の最終投与後12ヵ月間に発現したすべてのVOD/SOS。重症度のグレードはNCI-CTCAE version 4.03に準じる。
h）CR、CRp又はCRiを達成した患者のうち、第1サイクル終了後にMRD陰性（MRDレベルが1×10^{-4}超をMRD完全奏効と定義）となった患者の割合、及び本剤全治療期間における最良効果としてMRD陰性となった患者の割合
i）治験薬投与開始後にCR、CRp又はCRiが達成されてから、再発又は死亡が記録されるまでの期間
j）治験薬投与開始から最初のイベント［CR、CRp又はCRi未達成（Day 0のイベントとして計算）、再発、原因を問わない死亡及び二次悪性腫瘍を含む］までの期間
k）治験薬投与開始から死亡までの期間と定義した。死亡の情報がない患者は、最後の生存確認日で打ち切りとした。
l）非寛解例をDay 0のイベントとして含めた、治験薬投与開始から再発までの期間の、非寛解又は再発の累積確率

データカットオフ日
第Ⅰ相パート：2022 年 9 月 30 日、第Ⅱ相パート：2022 年 10 月 7 日

結果

安全性

有害事象の定義：

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

●用量漸増コホートの第 1 サイクルにおける DLT

用量漸増コホートにおいて、用量レベル 1（1.4mg/m^2）では、6 例中 1 例に DLT（グレード 4 の ALT 増加、回復）が発現した。

用量レベル 2（1.8mg/m^2）では、5 例中 2 例に DLT が発現した（グレード 4 の ALT 増加及び 42 日目時点で血球数の回復が認められない好中球数減少、いずれも回復）。

●第Ⅱ相パートでの推奨用量の検討

治験実施計画書改訂第 2 版の承認後に、肝トランスアミナーゼのより厳密なモニタリング及び本剤初回投与後の 8 日目にアミノトランスフェラーゼ増加が認められた場合の投与延期の基準を設けた第 2 のコホートが追加された。この治験実施計画書変更後の第 2 コホートでは、用量レベル 1 及び用量レベル 2 で肝臓に関する DLT は発現しなかった。

具体的には、用量レベル 1 では 6 例中 0 例、用量レベル 2 では 6 例中 1 例に DLT が発現した（42 日目時点で血球数の回復が認められない血小板数減少、未回復）。用量レベル 2 の第 1 サイクル終了時点における CR＋CRp＋CRi 率、MRD 陰性率から、治験運営委員会は、より高用量で本剤を投与したとしてもさらなる改善は期待されないと判断した。

この結論は、小児患者において用量レベル 2 で得られる曝露量は成人において承認用量で得られる曝露量と同程度であることを示す予備的な薬物動態データにより裏付けられた。そのため、リスク・ベネフィットのバランスを考慮し、用量レベル 2 は成人における承認用量であることも考慮して、用量レベル 3（2.2mg/m^2）への用量漸増は行わず、用量レベル 2（1.8mg/m^2）を小児における推奨用量と決定した。

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象は、用量漸増コホートの用量レベル 1（1.4mg/m^2）では 12 例中 8 例（66.7%）、用量レベル 2（1.8mg/m^2）では 13 例全例（100.0%）に認められた。発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象（20%以上）は、用量レベル 1 では腹痛、頭痛、悪心及び嘔吐各 3 例（25.0%）、用量レベル 2 では好中球数減少、血小板数減少及び嘔吐各 5 例（38.5%）、悪心及び白血球数減少各 4 例（30.8%）貧血、疲労、γ-GTP 増加及び発熱各 3 例（23.1%）であった。

グレード[a] 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は用量レベル 1 では 12 例中 8 例（66.7%）、用量レベル 2 では 13 例全例（100.0%）に認められた。主なものは、用量レベル 1（10%以上）では貧血、発熱性好中球減少症、好中球数減少各 2 例（16.7%）、用量レベル 2（20%以上）では好中球数減少 5 例（38.5%）、白血球数減少 4 例（30.8%）、貧血及び血小板数減少各 3 例（23.1%）であった。

第Ⅱ相パートでは、治験薬と関連がある有害事象は、28 例中 25 例（89.3%）に認められ、主な有害事象（20%以上）は、血小板数減少 10 例（35.7%）、好中球数減少 9 例（32.1%）、貧血及び白血球数減少各 8 例（28.6%）、AST 増加 6 例（21.4%）であった。
グレード[a)] 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は 28 例中 22 例（78.6%）に認められた。主なものは、血小板数減少 10 例（35.7%）、好中球数減少 9 例（32.1%）、貧血及び白血球数減少各 7 例（25.0%）等であった。
a）重症度のグレードは NCI-CTCAE version 4.03 に準じる。

・重篤な有害事象
治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は、用量漸増コホートの用量レベル 1 では 25.0%（3/12 例）、用量レベル 2 では 46.2%（6/13 例）、第Ⅱ相パートでは 32.1%（9/28 例）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、用量漸増コホートの用量レベル 1 では発熱性好中球減少症、副鼻腔炎及び VOD が各 1 例（8.3%）、用量レベル 2 では血中ビリルビン増加、発熱性好中球減少症、頭蓋内出血、好中球数減少、真菌性肺炎、敗血症及び VOD が各 1 例（7.7%）、第Ⅱ相パートでは、発熱性好中球減少症及び静脈閉塞性疾患が各 3 例（10.7%）、VOD が 2 例（7.1%）、疼痛が 1 例（3.6%）であった。

・治験薬の投与中止に至った有害事象
用量漸増コホートの用量レベル 1 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例中 2 例（16.7%）に認められ、内訳は ALT 増加及び脳炎で、ALT 増加は治験薬と関連があると判断された。用量レベル 2 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 例中 6 例（46.2%）に認められ、その内訳は血小板数減少が 2 例、ALT 増加、血中ビリルビン増加、真菌感染、γ-GTP 増加、頭蓋内出血、肝腫大、肺水腫、敗血症、洞性頻脈及び体重増加が各 1 例で、いずれも治験薬と関連があると判断された。第Ⅱ相パートでは、治験薬の投与中止に至った有害事象が 28 例中 4 例（14.3%）に認められ、このうち 2 例（ALT 増加、AST 増加及び静脈閉塞性疾患が各 1 例）は治験薬と関連があると判断された。

・死亡例
用量漸増コホートでは、データカットオフ時点までに認められた死亡は 18 例（72.0%）であり、用量レベル 1 では 11 例（91.7%）、用量レベル 2 では 7 例（53.8%）であった。疾患進行による死亡は 12 例（用量レベル 1 で 7 例、用量レベル 2 で 5 例）であり、その他の死亡は 6 例（用量レベル 1 で 4 例、用量レベル 2 で 2 例）であった。治験薬と関連がある死亡は認められなかった。
第Ⅱ相パートでは、データカットオフ時点までに認められた死亡は 17 例（60.7%）であった。疾患進行による死亡は 8 例、毒性による死亡は 2 例、その他の死亡は 7 例であった。治験薬との関連が否定されなかった死亡は 1 例（両側性肺臓炎）であった。

●非再発死亡の累積発生率
用量漸増コホートでは、非再発死亡は 3 例（12.0%）であり、その内訳は、敗血症及び出血、移植に関連した敗血症、並びに心停止につながる多臓器不全が各 1 例であった。非再発死亡の累積発生率は、100 日時点で 4.25%（95%CI：0.27%，18.50%）、12 ヵ月時点で 12.75%（95%CI：2.96%，29.96%）であった。第Ⅱ相パートでは、非再発死亡は 6 例（21.4%）であり、その内訳は、毒性及び多臓器不全が各 2 例、出血性ショック及び進行性肺線維症が各 1 例であった。非再発死亡の累積発生率は、100 日時点で 7.14%（95%CI：1.19%，20.79%）、12 ヵ月時点で 21.43%（95%CI：8.39%，38.39%）であった。

●治療中又は治療後の VOD/SOS の発現率

用量漸増コホートでは、治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS の発現頻度は、8.0%（2/25 例）であった。いずれの患者も本剤投与前後に同種 HSCT の報告はなかった。用量レベル 1 では、1 例でグレード 3 の VOD/SOS が、用量レベル 2 では、1 例でグレード 4 の VOD/SOS がそれぞれ発現した。

第Ⅱ相パートでは、治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS の発現頻度は 21.4%（6/28 例）であった。このうち 5 例は治験薬投与終了後のフォローアップ中の同種 HSCT の後に報告された。HSCT 施行後の VOD/SOS の発現頻度は 27.8%（5/18 例）（95%CI：9.69%， 53.48%）であった。グレード 2、グレード 3 及びグレード 4 の VOD/SOS がそれぞれ 1 例、3 例及び 2 例に発現した。

有効性

●第Ⅱ相パートの CR＋CRp＋CRi 率（検証的解析結果）

寛解評価可能解析対象集団[a)] において、CR、CRp 又は CRi を達成した患者は 28 例中 22 例（CR：18 例、CRp：1 例、CRi：3 例）であった。全治療期間における CR＋CRp＋CRi 率は 78.6%（95%CI[b)]：59.0%，91.7%）であり、帰無仮説の 30%を上回り、片側 p 値＜0.0001 であることが示された（片側有意水準 0.05、正確二項検定）。

	第Ⅱ相パート （28 例）
CR＋CRp＋CRi 達成患者数（%） （95%CI[b)]）	22（78.6） （59.0%，91.7%）
CR 達成患者数（%）	18（64.3）
CRp 達成患者数（%）	1（3.6）
CRi 達成患者数（%）	3（10.7）

a）治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン時の疾患評価及びベースライン後の疾患評価を少なくとも 1 回完了したすべての患者の集団

b）Clopper-Pearson 法

●第Ⅱ相パートの第 1 サイクル終了時の CR＋CRp＋CRi 率

第 1 サイクル終了後に CR、CRp、又は CRi を達成した患者は 28 例中 22 例（CR：12 例、CRp：1 例、CRi：9 例）であった。CR＋CRp＋CRi 率の推定値は 78.6%（95%CI[a)]：59.0%， 91.7%）であった。

a）Clopper-Pearson 法

●用量漸増コホートにおける CR＋CRp＋CRi 率

本剤全治療期間の最良効果として CR、CRp 又は CRi を達成した患者は 25 例中 20 例（用量レベル 1：CR 9 例、用量レベル 2：CR 11 例）であった。CR＋CRp＋CRi 率は 80.0%（95%CI[a)]：59.3%，93.2%）であった。用量レベルごとの CR＋CRp＋CRi 率は、用量レベル 1 で 75.0%（95%CI[a)]：42.8%，94.5%）、用量レベル 2 で 84.6%（95%CI[a)]：54.6%，98.1%）であった。

第 1 サイクル終了後に CR、CRp 又は CRi を達成した患者数は 25 例中 20 例（用量レベル 1：CR 6 例、CRp 2 例、CRi 1 例、用量レベル 2：CR 7 例、CRi 4 例）であった。CR＋CRp＋CRi 率は 80.0%（95%CI[a)]：59.3%，93.2%）であり、用量レベル 1 で 75.0%（95%CI[a)]：42.8%，94.5%）、用量レベル 2 で 84.6%（95%CI[a)]：54.6%，98.1%）であった。

a）Clopper-Pearson 法

●血液学的完全寛解を達成した患者におけるMRD陰性率

用量漸増コホート（全治療期間）では、CR、CRp又はCRiを達成した20例のうち、フローサイトメトリー及びリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（RQ-PCR）によるMRD陰性例は、それぞれ20例中16例［80.0%（95%CI[a]：56.3%，94.3%）］及び20例中13例［65.0%（95%CI[a]：40.8%，84.6%）］であった。第1サイクル終了後では、CR、CRp又はCRiを達成した20例のうち、フローサイトメトリー及びRQ-PCRによるMRD陰性例は、それぞれ20例中14例［70.0%（95%CI[a]：45.7%，88.1%）］及び20例中11例［55.0%（95%CI[a]：31.5%，76.9%）］であった。

第Ⅱ相パート（全治療期間）では、CR、CRp又はCRiを達成した22例のうち、フローサイトメトリー及びRQ-PCRによるMRD陰性例は、それぞれ全例［100.0%（95%CI[a]：84.6%，100.0%）］及び22例中19例［86.4%（95%CI[a]：65.1%，97.1%）］であった。第1サイクル終了後では、CR、CRp又はCRiを達成した22例のうち、フローサイトメトリー及びRQ-PCRによるMRD陰性例は、それぞれ22例中18例［81.8%（95%CI[a]：59.7%， 94.8%）］及び22例中15例［68.2%（95%CI[a]：45.1%，86.1%）］であった。

a）Clopper-Pearson法

●DoR

用量漸増コホートでは、CR、CRp又はCRiを達成した20例のうち14例（70.0%）にその後のイベントが発現した。その内訳は、再発11例、死亡3例であった。DoRの中央値[a]は8.0ヵ月（95%CI[b]：3.9，13.9ヵ月）であった。

第Ⅱ相パートでは、CR、CRp又はCRiを達成した22例のうち、14例（63.6%）にその後のイベントが発現した。その内訳は、再発8例、死亡6例であった。DoRの中央値[a]は7.6ヵ月（95% CI[b]：3.3ヵ月，推定不能）であった。

a）Kaplan-Meier法

b）Brookmeyer-Crowley法

●EFS期間

用量漸増コホートでは、19例（76.0%）が本剤投与後にイベント（寛解導入失敗、再発、死亡又は二次悪性腫瘍）を発現した［6例（24.0%）が打ち切り］。その内訳は、寛解導入失敗4例、再発11例、死亡4例であった。EFSの中央値[a]は7.3ヵ月（95%CI[b]：2.1，9.1ヵ月）であった。EFS率は、6ヵ月時点で55.3%（95%CI[c]：33.8%，72.3%）、12ヵ月時点で29.8%（95%CI[c]：13.3%，48.3%）であった。

第Ⅱ相パートでは、20例（71.4%）が本剤投与後にイベントを発現した［8例（28.6%）が打ち切り］。その内訳は、寛解導入失敗6例、再発8例、死亡6例であった。EFSの中央値[a]は6.7ヵ月（95%CI[b]：2.6ヵ月， 13.5ヵ月）であった。EFS率は、6ヵ月時点で53.6%（95%CI[c]：33.8%，69.8%）、12ヵ月時点で35.7%（95%CI[c]：18.9%，53.0%）であった。

a）Kaplan-Meier法

b）Brookmeyer-Crowley法

c）Greenwoodの公式に基づく

●OS 期間

用量漸増コホートでは、18 例（72.0%）が死亡した［7 例（28.0%）が打ち切り］。OS の中央値[a)]は 10.3 ヵ月（95%CI[b)]：3.9 ヵ月，26.2 ヵ月）であった。OS 率の推定値は、6 ヵ月時点で 62.9%（95%CI[c)]：40.7%，78.7%）、12 ヵ月時点で 41.9%（95%CI[c)]：22.4%，60.3%）であった。追跡期間の中央値[d)]は 40.9 ヵ月（95%CI：37.9 ヵ月，推定不能）であった。

第Ⅱ相パートでは、17 例（60.7%）が死亡した［11 例（39.3%）が打ち切り］。OS の中央値[a)]は 14.8 ヵ月（95%CI[b)]：4.2 ヵ月，推定不能）であった。OS 率の推定値は、6 ヵ月時点で 64.3%（95%CI[c)]：43.8%，78.9%）、12 ヵ月時点で 53.6%（95%CI[c)]：33.8%，69.8%）であった。追跡期間の中央値[d)]は 30.6 ヵ月（95%CI：26.5 ヵ月，33.8 ヵ月）であった。

a）Kaplan-Meier 法

b）Brookmeyer-Crowley 法

c）Greenwood の公式に基づく

d）reverse Kaplan-Meier 法

●非寛解又は再発の累積発生率

12 ヵ月時点の非寛解又は再発の累積発生率[a)]は、用量漸増コホートでは 57.50%（95%CI:34.78%，74.83%）、第Ⅱ相パートでは 42.86%（95%CI：24.07%，60.41%）であった。

a）Gray の方法

●参考情報：治験薬投与後に HSCT を受けた患者及び CAR-T 細胞療法を受けた患者の数及び割合

用量漸増コホートでは、8 例（32.0%）が本剤投与後に HSCT を受け、4 例（16.0%）が本剤最終投与後に CAR-T 細胞療法を受けた。

第Ⅱ相パートでは、18 例（64.3%）が本剤投与後に HSCT を受け、9 例（32.1%）が本剤の最終投与後に CAR-T 細胞療法を受けた。

一部の患者では、HSCT と CAR-T 細胞療法の両方を実施した。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

再発又は難治性のCD22陽性のALLの成人患者を対象に、本剤と治験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験［B1931022試験］（外国人データ含む）[12)、13)]

試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同（19ヵ国：米国、英国、イタリア、スペイン、フランス、日本等）
対象	再発又は難治性のCD22陽性B細胞性のALL患者326例
主な登録基準	・1次又は2次サルベージ療法の適応となる、再発又は難治性のCD22陽性B細胞性ALL［骨髄中の芽球が5%以上：FAB[a)]分類でM2（分化型）又はM3（前骨髄球性）］患者で、無作為割り付けされるいずれの治療群も適切な治療選択肢となると治験担当医師が判断した18歳以上の患者 ・フィラデルフィア染色体陽性ALL患者については、第二世代もしくは第三世代のチロシンキナーゼ阻害薬及び標準的な多剤寛解導入化学療法による前治療を少なくとも1回受け、治療抵抗性又は不耐容である患者 ・末梢血芽球数が10,000/μL以下の患者 ・リンパ芽球細胞が5%以上の骨髄病変を有するリンパ芽球性リンパ腫の患者 ・ECOG PS [b)]が0～2の患者 ・十分な肝機能を有する患者［血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の1.5倍以下（腫瘍が原因の場合2倍以下）、AST及びALTがULNの2.5倍以下］ ・血清クレアチニンがULNの1.5倍以下の患者（クレアチニンクリアランスの測定値又は計算値が40mL/min以上の場合、血清クレアチニン値は問わない。）等
主な除外基準	・髄外単独再発（精巣又は中枢神経系での再発）が認められた患者 ・バーキット白血病又は混合表現型急性白血病の患者 ・中枢神経白血病患者。予防目的の髄腔内投与は除外基準に抵触しない。 ・無作為割り付け前4ヵ月以内に同種HSCT、又は他の抗CD22抗体による治療を受けた患者。無作為割り付け前までに移植片対宿主病（GVHD）の免疫抑制治療を完了していること。 ・無作為割り付け前6週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 ・無作為割り付け前2週間以内に化学療法を受けた患者 ・末梢血の絶対リンパ芽球数が10,000/μL以上の患者 ・慢性肝疾患（肝硬変等）又はアルコール乱用の疑いの既往のある患者 ・VOD/SOSの既往のある患者　等
試験方法	患者を本剤群又は治験担当医師が選択した標準化学療法群のいずれかに1：1の割合で無作為に割り付けた。 本剤群：第1サイクルは、1サイクル21日間とし、本剤1.8mg/m^2（開始用量）を3回に分割して[c)]（1日目：0.8mg/m^2、8及び15日目：0.5mg/m^2）、1時間（±15分）かけて静脈内投与した。CR又はCRiを達成した患者又は毒性からの回復が必要な患者は、28日間への延期を可能とした（21日目より1週間休薬）。 第2サイクル以降（最大6サイクル）[d)]は、1サイクル28日間とし、CR又はCRiを達成した患者は、本剤1.5mg/m^2（1、8及び15日目：0.5mg/m^2）に減量した。 治験担当医師が選択した標準化学療法群：以下の3レジメンから1レジメンを選択した。 ・FLAG：シタラビン（1～6 日目、2g/m^2/日）、フルダラビン[e)、f)]（2～6 日目、30mg/m^2/日）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF製剤）[f)]（5μg/kg/日又は各施設の標準治療）を28日間を1サイクルとし、最大4サイクルまで静脈内投与した。 ・MXN/Ara-C：ミトキサントロン[f)]（1～3日目、12mg/m^2/日）及びシタラビン[f)]（1日目、200mg/m^2/日）を15～20日間を1サイクルとし、最大4サイクルまで静脈内投与した。 ・HIDAC：高用量シタラビン[f)]（1～6日目、3g/m^2）を12時間ごとに1～3時間かけて1サイクルに最大12回まで、最大2サイクルまで静脈内投与した。

評価項目	有効性： 主要評価項目；CR[g)]＋CRi[g)]率、OS[h)] 副次評価項目；微小残存病変（MRD）陰性率、寛解持続期間（DoR：CR[g)]＋CRi[g)]の持続期間）、無増悪生存期間（PFS）　等 安全性：有害事象、用量制限毒性（DLT、日本人のみ）　等
解析対象集団	ITT 集団 無作為に割り付けられたすべての患者で構成される。実際に投与された治験薬にかかわらず、患者が割り付けられた治験薬に基づいて構成される。 326 例［本剤群 164 例（日本人 13 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 162 例（日本人 7 例）］ ITT218 集団 ITT 集団の部分集団であり、最初に無作為割り付けした 218 例の患者で構成される。 218 例［本剤群 109 例（日本人 11 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 109 例（日本人 6 例）］ CR[g)]＋CRi[g)]率、DoR 及び MRD 陰性率の主要な解析対象集団である。 安全性解析対象集団 無作為割り付けし、治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての患者で構成される。 307 例［本剤群 164 例（日本人 13 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 143 例（日本人 6 例）］

a）French-American-British Classification

b）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンス・ステータス（PS）

c）日本人 ALL 患者に対する本剤の分割投与経験がなかったことから、本剤を投与した最初の日本人 6 例を対象に安全性及び忍容性を確認した（「Ⅴ-5.（2）5）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

d）HSCT の施行を予定する患者には、本剤の投与を 2 サイクル、もしくは 2 サイクルで CR 又は CRi 未達成の場合は CR 又は CRi 達成に必要な最小サイクル数に制限することを推奨した。

e）ALL は未承認

f）本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

g）CR 又は CRi の判定は、改変 Cheson 基準[24)]に基づき、下記の定義で行った。

CR：白血病が消失し（骨髄中の芽球数が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失）、造血能が回復し（好中球絶対数が 1,000/μL 以上でかつ血小板数が 100,000/μL 以上）、すべての髄外病変が消失した状態

CRi：好中球絶対数が 1,000/μL 未満又は血小板数が 100,000/μL 未満の CR

h）治験実施計画書では「重要な副次評価項目」と設定していたが、米国食品医薬品局（FDA）より「主要評価項目」に変更することを推奨され、統計解析計画書では「主要評価項目」に設定された。

結果

有効性

＜主要評価項目＞

●CR＋CRi 率（ITT218 集団）

【全体集団】（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

CR＋CRi 率は本剤群 80.7%（88/109 例、95%CI：72.1，87.7）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 29.4%（32/109 例、95%CI：21.0，38.8）であり、その差は 51.4%（95%CI：38.4，64.3）であった。本剤群は治験担当医師が選択した標準化学療法群に対して優越性を示した［片側 p＜0.0001（片側有意水準 0.0125）、χ^2検定］。

CR＋CRi、CR 及び CRi 達成率（ITT218 集団）

	本剤群 109 例	治験担当医師が選択した標準化学療法群 109 例	本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群との差	p 値* （片側）
CR＋CRi 達成率				
%（n） 95%CI	80.7（88 例） （72.1，87.7）	29.4（32 例） （21.0，38.8）	51.4 （38.4，64.3）	＜0.0001
CR 達成率				
%（n） 95%CI	35.8（39 例） （26.8，45.5）	17.4（19 例） （10.8，25.9）	18.3 （5.2，31.5）	0.0011
CRi 達成率				
%（n） 95%CI	45.0（49 例） （35.4，54.8）	11.9（13 例） （6.5，19.5）	33.0 （20.3，45.8）	＜0.0001

＊：χ^2検定

【日本人集団】（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

CR＋CRi 率は、本剤群 72.7%（8/11 例、95%CI：39.0，94.0）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 33.3%（2/6 例、95%CI：4.3，77.7）で、その差は 39.4%（95%CI：-19.0，81.6）であった。

【CR/CRi を初めて達成したサイクル数】（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団の本剤群（164 例）で治験担当医師判定による CR/CRi を達成した患者は 120 例であり、このうち、Cycle 1 で最初に CR/CRi を達成した患者は 70.8%（85/120 例）、Cycle 2 では 25.8%（31/120 例）、Cycle 3 では 3.3%（4/120 例）であった。Cycle 4 以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。

●OS（ITT 集団）

【全体集団】（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

OS の中央値は、本剤群 7.7 ヵ月（95%CI：6.0，9.2）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 6.7 ヵ月（95%CI：4.9，8.3）であった。24 ヵ月時点の生存率は本剤群 22.6%（95%CI：15.8，30.0）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 9.6%（95%CI：4.8，16.3）であった。OS の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別解析によるハザード比は 0.770（97.5%CI：0.578，1.026）であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群に対して 23%死亡リスクの低下が認められたが、統計的な有意差は認められなかった［片側 p=0.0203（片側有意水準 0.0104）、層別ログランク検定］

【日本人集団】（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

OS の中央値は、本剤群 7.7 ヵ月（95%CI：2.7，13.4）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 5.3 ヵ月（95%CI：1.5，－）であり、OS の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別解析によるハザード比は 5.071（97.5%CI：0.435，59.123）であった。

【HSCT の施行の有無別の OS】（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

本剤群で HSCT を施行した患者（77 例）と HSCT を施行しなかった患者（87 例）の OS の中央値は、HSCT を施行した患者で 11.9 ヵ月（95%CI：8.6，20.6）、HSCT を施行しなかった患者で 5.0 ヵ月（95%CI：3.6，5.8）であり、HSCT を施行した患者では、HSCT を施行しなかった患者と比較して、OS が長い傾向がみられた。層別解析によるハザード比は 0.408［95%CI：0.272，0.611、層別ログランク検定 p<0.0001（両側）］であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で HSCT を施行した患者（33 例）と HSCT を施行しなかった患者（129 例）の OS の中央値は、HSCT を施行した患者で 16.7 ヵ月（95%CI：14.6，27.8）、HSCT を施行しなかった患者で 4.6 ヵ月（95%CI：3.6，5.6）であり、HSCT を施行した患者では、HSCT を施行しなかった患者と比較して、OS が長い傾向がみられた。層別解析によるハザード比は 0.116［95%CI：0.057，0.236、層別ログランク検定 p<0.0001（両側）］であった。

本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群の比較では、HSCT を施行した患者の OS の中央値は、本剤群（77 例）で 11.9 ヵ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群（33 例）で 16.7 ヵ月であった。層別解析によるハザード比は 1.376［97.5%CI：0.729，2.596、層別ログランク検定 p=0.8707（片側）］であった。12 ヵ月生存率は、本剤群で 49.4%（95%CI：37.8，59.9）、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 81.3%（95%CI：63.0，91.1）であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群が本剤群を上回ったが、24 ヵ月生存率は、本剤群で 38.9%（95%CI：27.6，50.0）、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 35.7%（95%CI：16.3，55.8）であり、本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で同程度であった。

HSCT を施行しなかった患者の OS の中央値は、本剤群（87 例）で 5.0 ヵ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群（129 例）で 4.6 ヵ月であった。層別解析によるハザード比は 0.890［97.5%CI：0.630，1.256、層別ログランク検定 p=0.2229（片側）］であった。12 ヵ月生存率は、本剤群で 19.3%（95%CI：11.7，28.4）、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.1%（95%CI：11.6，25.7）、24 ヵ月生存率は、本剤群で 5.3%（95%CI：0.7，17.4）、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2.7%（95%CI：0.6，7.8）であり、本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で同程度であった。

＜副次評価項目＞

●MRD 陰性率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

ITT218 集団で外部評価項目判定委員会(EAC)により CR＋CRi を達成したと評価された患者の MRD 陰性率は、本剤群 78.4%（69/88 例、95%CI：68.4，86.5）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 28.1%（9/32 例、95%CI：13.7，46.7）であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意な MRD 陰性率の改善が認められた（片側 p＜0.0001、χ^2検定）。

CR 又は CRi を達成した患者ごとに解析した場合も、同様の結果が認められた。

微小残存病変（MRD）陰性率（ITT218 集団）

	MRD 陰性率%（MRD 陰性例数）［95%CI］		p 値（片側）＊
	本剤群	治験担当医師が選択した標準化学療法群	
CR＋CRi を達成した患者	78.4（69/88 例）［68.4，86.5］	28.1（9/32 例）［13.7，46.7］	＜0.0001
CR を達成した患者	89.7（35/39 例）［75.8，97.1］	31.6（6/19 例）［12.6，56.6］	＜0.0001
CRi を達成した患者	69.4（34/49 例）［54.6，81.7］	23.1（3/13 例）［5.0，53.8］	0.0034
MRD 陰性となった全患者	65.1（71/109 例）［55.4，74.0］	14.7（16/109 例）［8.6，22.7］	＜0.0001

＊：χ^2検定

●DoR（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT218 集団で治験担当医師により CR＋CRi を達成したと評価された患者の DoR の中央値は、本剤群 5.4 ヵ月（95%CI：4.2，8.0）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 3.5 ヵ月（95%CI：2.9，6.6）であった。DoR の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別解析によるハザード比は 0.502（95%CI：0.303，0.832）であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して DoR が長かった（片側 p=0.0031、層別ログランク検定）。

●PFS（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での PFS の中央値は、本剤群 5.0 ヵ月（95%CI：3.7，5.6）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 1.8 ヵ月（95%CI：1.5，2.2）であった。PFS の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別解析によるハザード比は 0.452（97.5%CI：0.336，0.609）であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意な差が認められた（片側 p＜0.0001、層別ログランク検定）。

●HSCT 施行率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での治験薬投与後の HSCT 施行率は、本剤群 43.3%（71/164 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 11.1%（18/162 例）であった。本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群との HSCT 施行率の差は 32.2%（95%CI：23.2，41.2）であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して HSCT 施行率が高かった（片側 p＜0.0001、χ^2検定）。

安全性

データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

●有害事象

有害事象の定義：

・初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。

・初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。

・無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS。

【全体集団】

治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 164 例中 144 例（87.8%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 130 例（90.9%）に認められた。そのうち、どちらかの群で 20%以上に発現した事象は、好中球減少症［本剤群 63 例（38.4%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 57 例（39.9%）、以下同順］、血小板減少症［55 例（33.5%）、71 例（49.7%）］、貧血［33 例(20.1%)、60 例(42.0%)］、白血球減少症［31 例(18.9%)、37 例(25.9%)］、悪心［26 例(15.9%)、50 例(35.0%)］、発熱性好中球減少症［23 例(14.0%)、65 例(45.5%)］、発熱［23 例(14.0%)、34 例(23.8%)］、下痢［10 例(6.1%)、31 例(21.7%)］であった。

グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は、本剤群で 164 例中 115 例（70.1%）に、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 113 例（79.0%）に認められた。グレード 3 又は 4 の治験薬と関連がある有害事象は、本剤群の 164 例中 106 例（64.6%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 110 例（76.9%）に認められた。グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象のうち、本剤群で発現頻度が高かった事象は、好中球減少症（本剤群：36.6%、治験担当医師が選択した標準化学療法群：37.8%、以下同順）、血小板減少症（24.4%、49.0%）であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連がある重篤な有害事象は本剤群の 164 例中 51 例（31.1%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 42 例（29.4%）に認められた。そのうち 5%以上に認められた事象は、本剤群で VOD 20 例（12.2%）及び発熱性好中球減少症 13 例（7.9%）であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で発熱性好中球減少症 24 例（16.8%）であった。

・死亡例

治験薬と関連がある死亡例は、本剤群 9 例（HSCT 施行後の VOD 5 例、腸管虚血／敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、肺炎、HSCT 施行後の多臓器不全 各 1 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 3 例（頭蓋内出血、多臓器不全、肺感染／呼吸不全 各 1 例）に報告された。

【日本人集団】
治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 13 例全例、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 6 例全例に認められた。その内訳は、好中球減少症及び血小板減少症［本剤群各 9 例(69.2%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群各 6 例(100%)、以下同順］、白血球減少症及びリンパ球減少症［各 6 例(46.2%)、各 5 例(83.3%)］、貧血［3 例(23.1%)、5 例(83.3%)］、悪心［3 例(23.1%)、3 例(50.0%)］、疲労［2 例(15.4%)、3 例(50.0%)］、発熱性好中球減少症［2 例(15.4%)、6 例(100%)］、口内炎［2 例(15.4%)、4 例(66.7%)］であった。
グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は、本剤群で 13 例中 11 例（84.6%）に、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例全例に認められた。そのうち 20%以上に認められた事象は、本剤群で好中球減少症 8 例（61.5%）、リンパ球減少症 6 例（46.2%）、白血球減少症及び血小板減少症各 5 例（38.5%）、VOD 3 例（23.1%）であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で好中球減少症、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 6 例（100%）、リンパ球減少症及び白血球減少症各 5 例（83.3%）、貧血 4 例（66.7%）であった。

・重篤な有害事象
治験薬と関連がある重篤な有害事象は本剤群の 13 例中 5 例（38.5%）6 件、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象の内訳は、本剤群で VOD 4 例（30.8%）、好中球減少性敗血症及びアレルギー性皮膚炎各 1 例（7.7%）であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で敗血症及び発熱性好中球減少症各 1 例（16.7%）であった。

・死亡例
治験薬と関連がある死亡例は、本剤群で HSCT 施行後の VOD が 2 例認められ、治験担当医師が選択した標準化学療法群で治験薬と関連がある死亡例は認められなかった。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（実施中）

目的	本剤の投与時における以下の事項について問題点、疑問点等を把握することを目的とする。 ①有害事象の発現状況（以下の検討を含む） VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症および出血の発現および Grade 3 以上の事象の発現に影響を与えると考えられる背景因子並びに本剤投与後の造血幹細胞移植（Hematopoietic Stem Cell Transplant、以下 HSCT とする）施行例における早期死亡に関するリスク因子 ②有効性（血液学的寛解率、生存期間）

特定使用成績調査（小児）（2024 年 7 月開始予定）

目的	本剤の国内使用実態下において、小児の再発または難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象として、以下の事項を確認することを目的とする。 ①有害事象の発現状況 ②VOD/SOS 発現に関するリスク因子の探索

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈成人〉

特定使用成績調査（全例調査）：実施中

「Ⅴ-5.（6）1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）

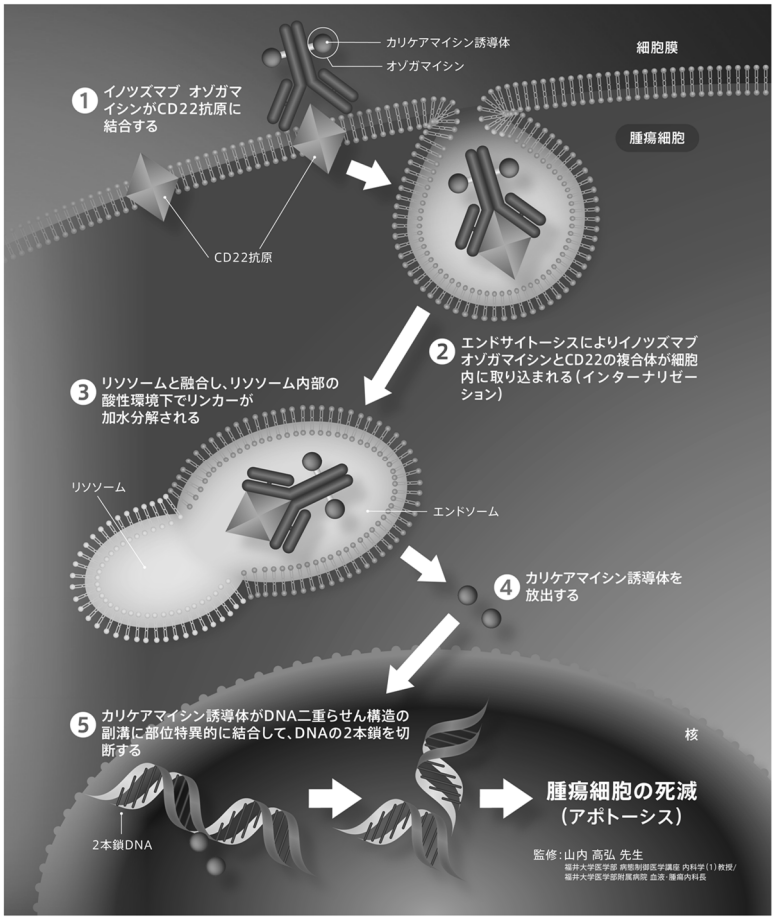
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

（1）作用部位・作用機序[25)]

イノツズマブ　オゾガマイシンは、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）に、オゾガマイシン（細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシン誘導体[26)]＋リンカー）のリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）[27)]である。

腫瘍細胞表面の CD22 抗原に抗体が結合すると、CD22-イノツズマブ　オゾガマイシン複合体はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ（インターナリゼーション）、リソソームと融合する。リソソーム内部の酸性環境下でリンカーが加水分解され、結合していたカリケアマイシン誘導体が細胞内に放出される。細胞内のカリケアマイシン誘導体は、DNA 二重らせん構造の副溝に部位特異的に結合して DNA の 2 本鎖を切断し[5)、6)、7)]、アポトーシスを誘導する[4)、8)]。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CD22 抗原に対する結合親和性（*in vitro* 試験）[28)]

イノツズマブ　オゾガマイシン及び非結合抗体（イノツズマブ）のヒト CD22 に対する結合能をヒト CD22-Fc 融合タンパクを用いて表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、イノツズマブ　オゾガマイシン及びイノツズマブはいずれも、ヒト CD22-Fc 融合タンパクに高い親和性［解離定数（K_D 値）120～150pmol/L］で結合した。イノツズマブ　オゾガマイシン及びイノツズマブのヒト CD22 に対する親和性は同程度であったことから、カリケアマイシンの結合は親和性に影響しないことが示唆された。

イノツズマブ　オゾガマイシン及びイノツズマブの CD22 への結合能（*in vitro* 試験）

抗 CD22 抗体 （カリケアマイシン結合量）	結合親和性（K_D 値、mol/L）
イノツズマブ　オゾガマイシン （21μg カリケアマイシン/mg 抗体）	1.2×10^{-10}
イノツズマブ　オゾガマイシン （87μg カリケアマイシン/mg 抗体）	1.5×10^{-10}
イノツズマブ	1.3×10^{-10}

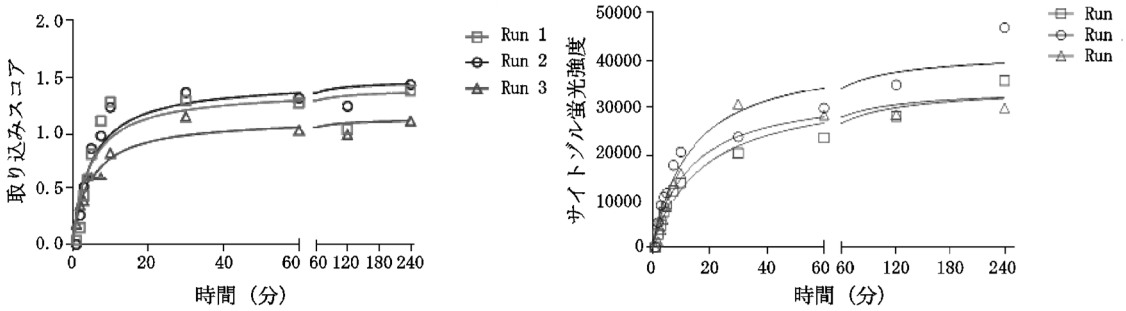
2) 細胞内動態（*in vitro* 試験）[28)]

B 細胞性 ALL 細胞株（Reh 及び RS4;11）及び NHL 細胞株（Ramos）に結合したイノツズマブの取り込み及び細胞内輸送を、イメージングフローサイトメトリーにより評価した。

その結果、イノツズマブは ALL 細胞株に速やかに取り込まれた。また、ALL 細胞株である Reh 及び RS4;11 細胞への取り込み速度*は、NHL 細胞株である Ramos 細胞よりも速やかであった。

Reh 細胞へのイノツズマブの取り込み

取り込みスコア　　**サイトゾル蛍光強度**



＊：細胞をイノツズマブに持続的に曝露させて測定し、取り込みスコア及びサイトゾルの蛍光強度により、それぞれの飽和度が 50%に達するまでの時間（$t_{1/2}$）を非線形回帰により求めた。

腫瘍細胞へのイノツズマブの取り込み速度

細胞株	細胞の種類	取り込みスコア $t_{1/2}$（分）	サイトゾル蛍光強度 $t_{1/2}$（分）
Ramos	NHL	34.3±7.5	44.5±24.9
Reh	ALL	4.6±0.2	14.5±1.9
RS4;11	ALL	6.4±1.1	13.1±1.1
ヒトB	―	2.8±0.6	9.3±2.4

平均値±標準偏差

次に、取り込まれた抗体のリソゾームへの細胞内輸送を検討した。
CD22 陽性の Ramos、Reh 及び RS4;11 の各細胞株において、イノツズマブはリソゾームのマーカーである LAMP-1 と共存した。この結果から、イノツズマブ　オゾガマイシンの作用機序として、リソゾームの酸性環境下においてリンカーが開裂し、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH が放出されることが示唆された。

3）補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞毒性（ADCC）活性（*in vitro* 試験）[28)]

NHL 細胞株（Ramos）を用いて、イノツズマブ　オゾガマイシン及び非結合抗体（イノツズマブ）の CDC 及び ADCC 活性を評価した。
CDC 活性の検討では、イノツズマブ　オゾガマイシン及びイノツズマブはいずれも、Ramos 細胞に対して、補体結合及びそれに続く細胞毒性（CDC 活性）を示さなかった。
ADCC 活性の検討では、イノツズマブは ADCC 活性を示さなかった。

4）細胞増殖抑制作用（*in vitro* 試験）[28)]

イノツズマブ　オゾガマイシン、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH 及び CD33 を標的とする同じアイソタイプに属するカリケアマイシン結合体であるゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ）の細胞毒性を、CD22 陽性の ALL 細胞株（Reh、RS4;11 及び SUP-B15）及び CD22 陰性で CD33 陽性の急性骨髄性白血病（AML）細胞株（HL-60）を用いて比色測定法により評価した。その結果、イノツズマブ　オゾガマイシンは抗原特異的かつ濃度依存的に細胞の増殖を阻害し、CD22 陽性細胞に対する IC_{50} 値は 0.33～1.33ng/mL と、CD22 陰性の HL-60 細胞よりも強力な作用を示した。イノツズマブ　オゾガマイシンの CD22 陽性細胞に対する細胞増殖阻害作用は、ゲムツズマブオゾガマイシンより 16～63 倍強力であった。ゲムツズマブオゾガマイシンは、CD33 陽性の HL-60 細胞に対して強力な細胞増殖阻害作用を示した。
また、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は CD22 の発現の有無にかかわらず、すべての細胞株に対して濃度依存的な細胞増殖阻害作用を示した。

各種白血病細胞の増殖に対する作用

細胞株	細胞の種類	IC_{50} 値				
		イノツズマブ オゾガマイシン		ゲムツズマブ オゾガマイシン		N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH
		pmol/L（95%CI）	ng/mL	pmol/L（95%CI）	ng/mL	pmol/L（95%CI）
Reh	ALL	13.3[a)]（12.5，14.1）	0.33	440[b)]（380，507）	11	66.7[b)]（22.3，111.0）
RS4;11	ALL	46.7[c)]（31.5，61.9）	1.17	1060[b)]（820，1347）	26.5	100[b)]（92.7，107.3）
SUP-B15	ALL	53.3[a)]（29.7，77.3）	1.33	846.7[a)]（620，1153）	21.17	48.5[a)]（30.7，66.3）
HL-60	AML	7500[d)]	187.5	50[d)]	1.25	500[d)]

a）n=4、b）n=3、c）n=5、d）n=1
IC_{50} 値はロジスティック非線形回帰により求め、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH 相当量（pmol/L）及び抗体量（ng/mL）で示した。

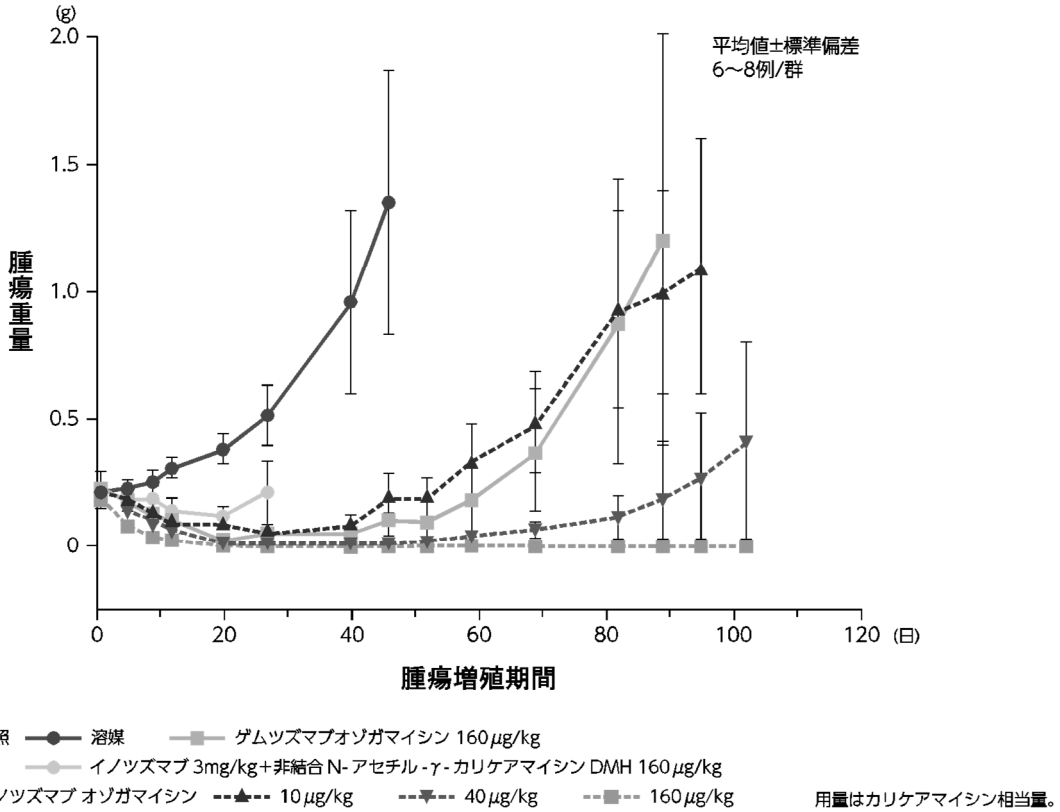
5）腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[29)]

ヌードマウスにB細胞性ALL細胞株Reh細胞を移植し、イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価した。

雌Balb/c　nu/nuヌードマウス（n=6～8/群）に全身放射線照射（400rad）した3日後、Reh細胞を5×10^6個皮下移植し、小型（約0.2g）の腫瘍を定着させた後、溶媒又はイノツズマブ　オゾガマイシン0.42、1.65又は6.57mg/m^2（カリケアマイシン相当量:10、40又は160μg/kg）を4日ごとに3回、腹腔内投与した。対照としてイノツズマブ3mg/kgと非結合N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMH　160μg/kgとの混合物、及び抗体薬物複合体であるゲムツズマブオゾガマイシンを13.71mg/m^2（カリケアマイシン相当量：160μg/kg）を投与した。

その結果、イノツズマブ　オゾガマイシン　6.57mg/m^2の全例で腫瘍が完全に退縮し、退縮効果は102日間の観察期間を通して持続し腫瘍増殖抑制効果を示した。1.65mg/m^2では約60日間にわたって腫瘍の完全な退縮が認められたが、その後、再増殖した。0.42mg/m^2では、腫瘍の増殖が溶媒対照に比べて30日間遅延した。ゲムツズマブオゾガマイシンの腫瘍増殖抑制効果作用は、カリケアマイシン相当量として同じ用量（160μg/kg）を投与したイノツズマブ　オゾガマイシン6.57mg/m^2に比べて顕著に弱かった。イノツズマブとN-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHとの混合物では、全例（n=6）が薬物の毒性により死亡した。

Reh ALL 皮下異種移植モデルにおける抗腫瘍効果



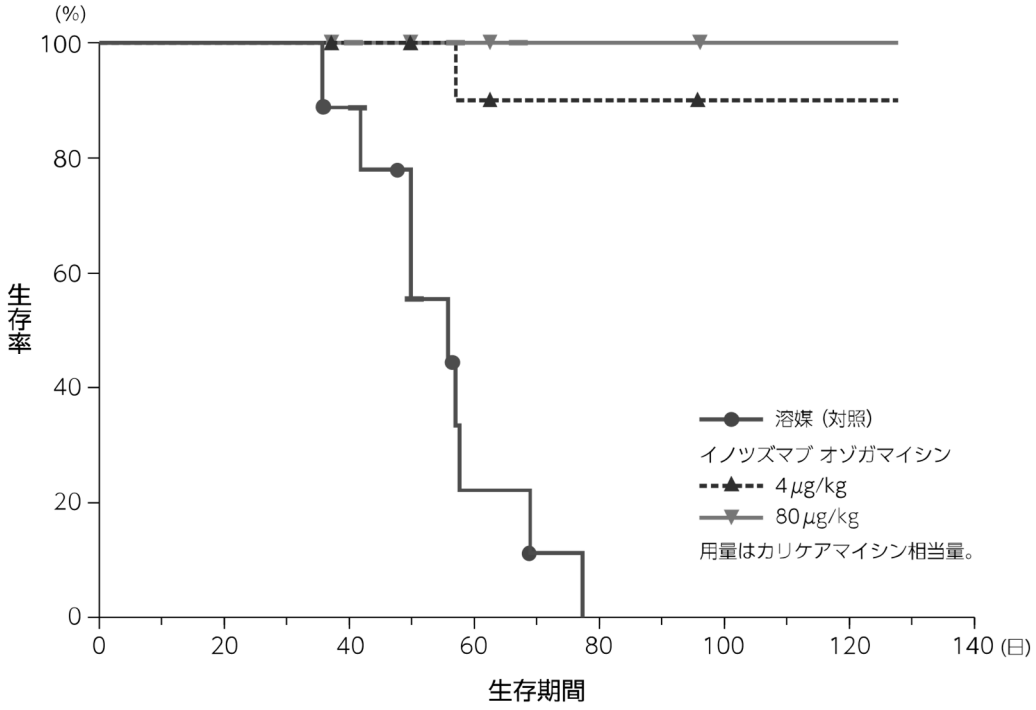
6）腫瘍播種モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[29]

B 細胞性 ALL 細胞株 Reh 細胞を静脈内に移植すると、骨髄及び脊髄に浸潤して後肢麻痺を発症し、その後数日で死亡することが知られている[30]。SCID マウスに Reh 細胞を全身播種させ、イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価した。

雄 CB17-SCID マウス（n=9～10/群）に 3×10^6 個の Reh 細胞を尾静脈より静脈内移植し、全身播種させた後（9 日後）、溶媒又はイノツズマブ　オゾガマイシン 0.18 又は 3.30mg/m^2（カリケアマイシン相当量：4 又は 80μg/kg）を 4 日ごとに 3 回、腹腔内投与した。

その結果、イノツズマブ　オゾガマイシン 3.30mg/m^2 では、127 日間の観察期間を通して全例（n=10）が生存し、0.18mg/m^2 でも 90%が生存し抗腫瘍効果（後肢麻痺発症の抑制）を示した。溶媒では後肢麻痺が発症し、77 日までに全例（n=9）が安楽死に至り、生存期間の中央値は 55 日であった。

Reh ALL 播種モデルにおける抗腫瘍効果



また、別途試験を実施し、骨髄におけるヒト CD45 陽性白血病細胞の有無を、大腿骨から採取した骨髄細胞を用いてフローサイトメトリー解析により評価した。

溶媒を投与したマウス（n=4）が後肢麻痺を発症した時点で安楽死させ、同時期にイノツズマブ　オゾガマイシン 6.57mg/m^2（カリケアマイシン相当量：160μg/kg）を投与したマウス（n=3）も安楽死させ骨髄細胞を採取した。

その結果、35～43 日にヒト CD45 陽性であった骨髄細胞は溶媒で 49.9%であったのに対し、イノツズマブ　オゾガマイシンでは 12.5%にまで減少しており、ヒト CD45 陽性白血病細胞の生着率において 75%の減少が認められた。

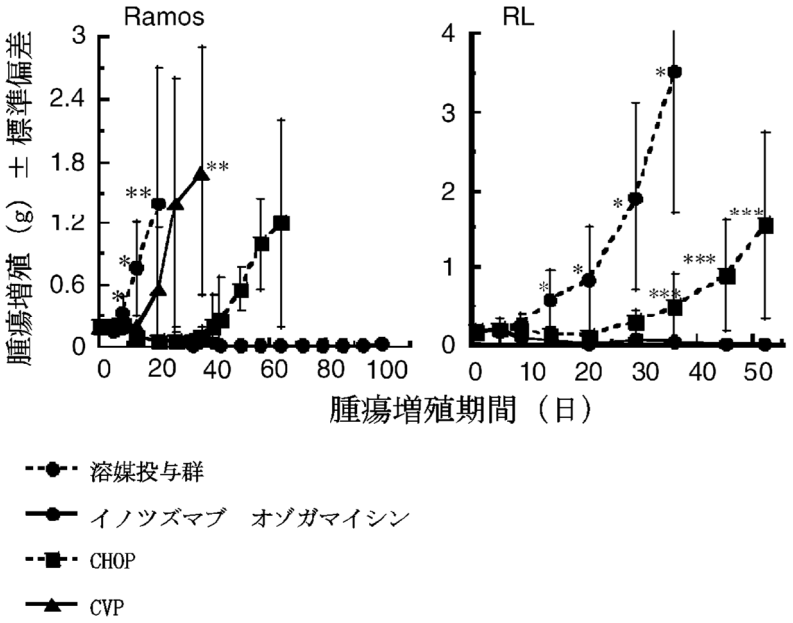
7）腫瘍異種移植モデルにおける化学療法剤との比較（マウス）[29)]

ヌードマウスにB細胞性NHL細胞株Ramos又はRL細胞を移植し、抗腫瘍効果をイノツズマブ　オゾガマイシンと化学療法剤であるCHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone*の4剤併用）、又はイノツズマブ　オゾガマイシンとCVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びprednisone*の3剤併用）で比較した。

雌ヌードマウス（n=6～8/群）に全身放射線照射（400rad）した3日後、Ramos又はRL細胞を5×10^6個皮下移植し、小型（約0.1～0.2g）の腫瘍を定着させた後、溶媒、イノツズマブ　オゾガマイシン、CHOP又はCVPを投与した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は、Ramosモデルでは3.30mg/m^2（カリケアマイシン相当量：80μg/kg）、RLモデルでは6.57mg/m^2（カリケアマイシン相当量：160μg/kg）を4日ごとに3回腹腔内投与した。CHOP及びCVPの投与量は、それぞれの最大耐量（シクロホスファミド40mg/kg、ドキソルビシン3.3mg/kg、ビンクリスチン0.5mg/kg、prednisone*0.2mg/kg）とし、prednisone*は2日ごとに5回経口投与、その他は4日ごとに3回腹腔内投与した。

その結果、Ramosモデルでは、イノツズマブ　オゾガマイシンは試験期間全体にわたり持続的な腫瘍退縮効果を示したが、CHOP及びCVPの腫瘍退縮効果は一時的で、それぞれ約40日及び10日で腫瘍は再増殖した。RLモデルでもイノツズマブ　オゾガマイシンは試験期間全体にわたり持続的な腫瘍退縮効果を示したが、CHOPは腫瘍増殖阻害を示したものの約3週間で腫瘍は再増殖した。

Romas及びRL NHL異種移植モデルにおける
イノツズマブ　オゾガマイシン、CHOP及びCVPの作用



*p<0.05（他の全投与群との比較）、**p<0.05（イノツズマブ　オゾガマイシン及びCHOPとの比較）、***p<0.05（イノツズマブ　オゾガマイシンとの比較）。

＊本邦未承認

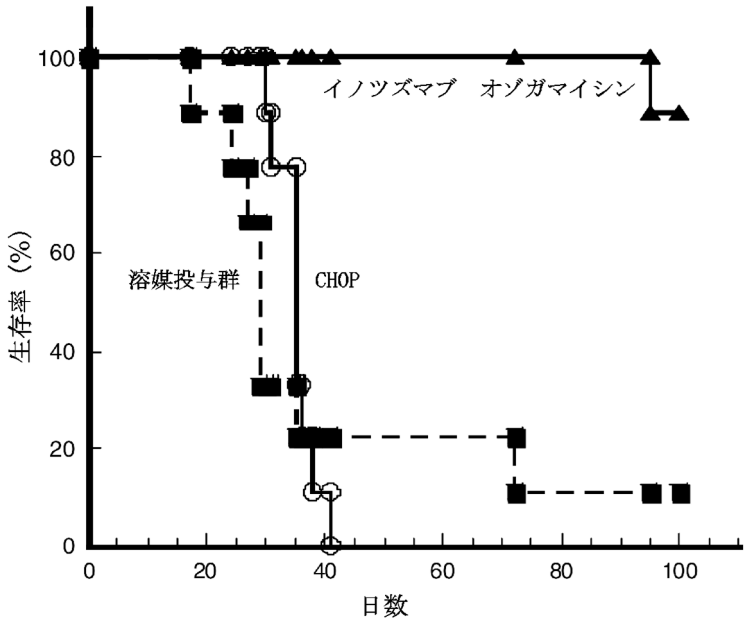
＜参考＞腫瘍播種モデルにおける延命効果（マウス）[29)]

SCID マウスに B 細胞性 NHL 細胞株 Ramos 細胞を全身播種させ、延命効果をイノツズマブ　オゾガマイシンと CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone*の 4 剤併用）で比較した。

雄 SCID マウス（n=9～10/群）に 3×10^6 個の Ramos 細胞を尾静脈より静脈内移植し、全身播種させた後（9 日後）、溶媒、イノツズマブ　オゾガマイシン又は CHOP を投与した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は、3.30mg/m^2（カリケアマイシン相当量：80μg/kg）、CHOP の投与量は、それぞれの最大耐量の半量（シクロホスファミド 20mg/kg、ドキソルビシン 1.65mg/kg、ビンクリスチン 0.25mg/kg、prednisone*0.1mg/kg）とし、prednisone*は 2 日ごとに 5 回経口投与、その他は 4 日ごとに 3 回腹腔内投与した。

その結果、CHOP は後肢麻痺発症又は死亡に対してほとんど効果を示さなかった（$p>0.05$、Tukey 法；溶媒投与との比較）のに対し、イノツズマブ　オゾガマイシンは播種した腫瘍細胞の増殖をほぼ完全に阻害した（$p<0.05$、Tukey 法；溶媒投与及び CHOP 投与との比較）。

Romas NHL 播種モデルにおけるイノツズマブ　オゾガマイシン及び CHOP の作用



＊本邦未承認

8）腫瘍異種移植モデルにおける化学療法剤の併用（マウス）[29)]

ヌードマウスにB細胞性NHL細胞株Ramosを移植し、イノツズマブ　オゾガマイシンと化学療法剤であるCHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone*の4剤併用）又はCVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びprednisone*の3剤併用）との併用効果を検討した。

雌ヌードマウス（n=6～8/群）に全身放射線照射（400rad）した3日後、Ramos細胞を5×10^6個皮下移植し、小型（0.1～0.2g）の腫瘍が定着した後、イノツズマブ　オゾガマイシン単独、CHOPとイノツズマブ　オゾガマイシン併用、又はCVPとイノツズマブ　オゾガマイシン併用を投与した。

CHOPとの併用

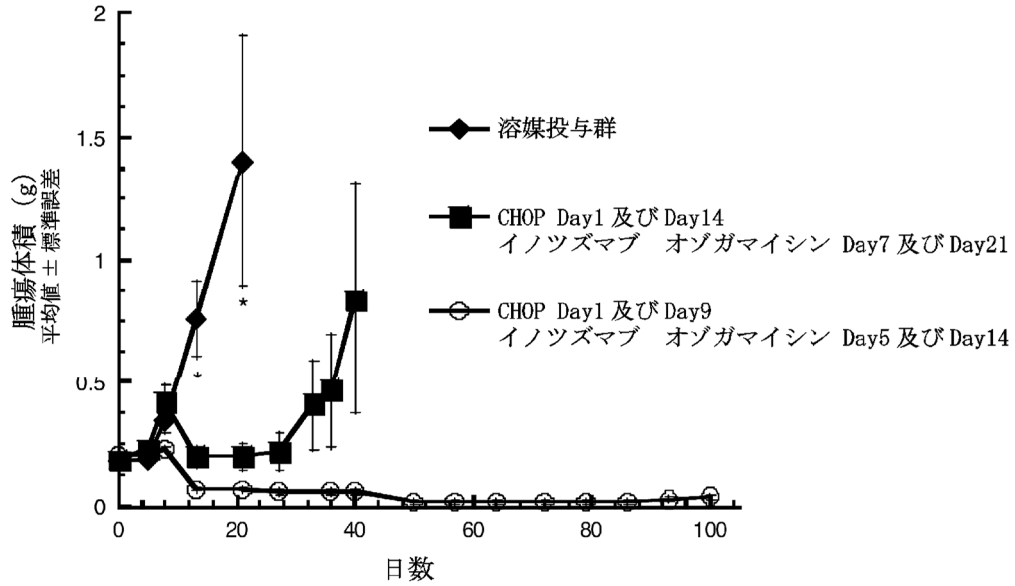
CHOPと併用での腹腔内投与量は、イノツズマブ　オゾガマイシンが3.30mg/m^2（カリケアマイシン相当量：80μg/kg）、CHOPの最大耐量であるシクロホスファミド40mg/kg、ドキソルビシン3.3mg/kg、ビンクリスチン0.5mg/kg、prednisone*0.2mg/kgとした。投与方法は、2通りの両薬物の逐次投与とした。

逐次投与法①Day1及びDay14がCHOP、Day7及びDay21がイノツズマブ　オゾガマイシン

逐次投与法②Day1及びDay9がCHOP、Day5及びDay14がイノツズマブ　オゾガマイシン

その結果、逐次投与法①では持続的な腫瘍退縮は認められなかったが、逐次投与法②では腫瘍退縮効果が100日間以上持続した。

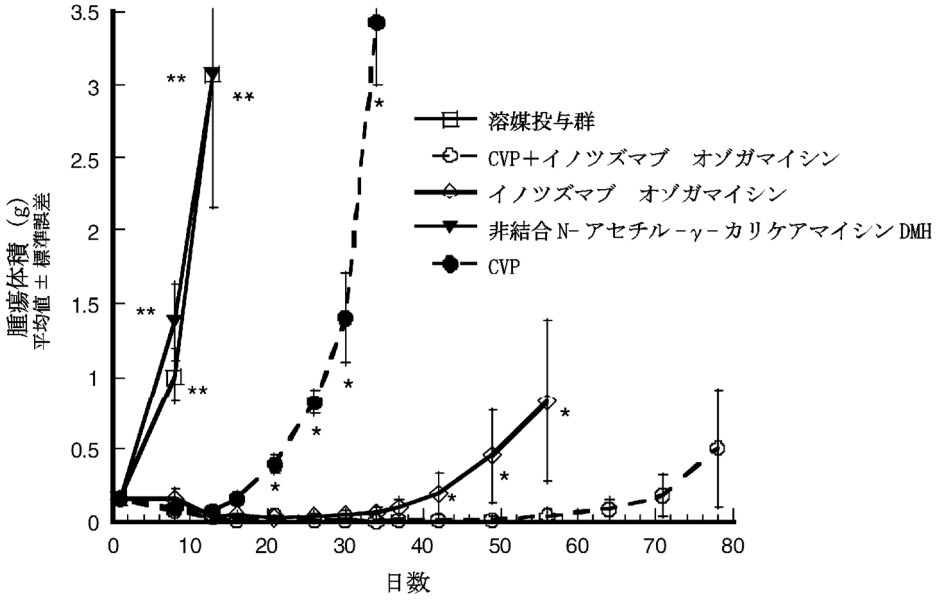
Romas NHL異種移植モデルに対するイノツズマブ　オゾガマイシンとCHOPの逐次投与による作用



*p<0.05（他の全投与群との比較）

CVP との併用
CVP と併用での腹腔内投与量は、イノツズマブ　オゾガマイシンが 1.65mg/m^2（カリケアマイシン相当量：40μg/kg）、CVP の最大耐量であるシクロホスファミド 40mg/kg、ビンクリスチン 0.5mg/kg、prednisone*0.2mg/kg とした。投与方法は、イノツズマブ　オゾガマイシン単独、CVP 単独、又はイノツズマブ　オゾガマイシンと CVP との併用を 4 日ごとに 3 回投与とした（prednisone*は 2 日ごとに 5 回経口投与）。
また、非結合 N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH 160μg/kg も 4 日ごとに 3 回、腹腔内投与した。
その結果、イノツズマブ　オゾガマイシン単独による腫瘍増殖阻害効果は約 35 日間持続であり、CVP 単独は約 15 日間持続であった。イノツズマブ　オゾガマイシンと CVP の併用では、それぞれの単独投与に比較して統計的に有意に抗腫瘍効果が改善された（p＜0.05、片側 t 検定）。非結合 N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は抗腫瘍効果を示さなかった。

Romas NHL 異種移植モデルに対するイノツズマブ　オゾガマイシンと CVP の同時投与による作用



*p<0.05（他の各群との比較）、**p<0.05（イノツズマブ　オゾガマイシン単独、CVP 単独及びイノツズマブ　オゾガマイシン・CVP 併用との比較）。

＊本邦未承認

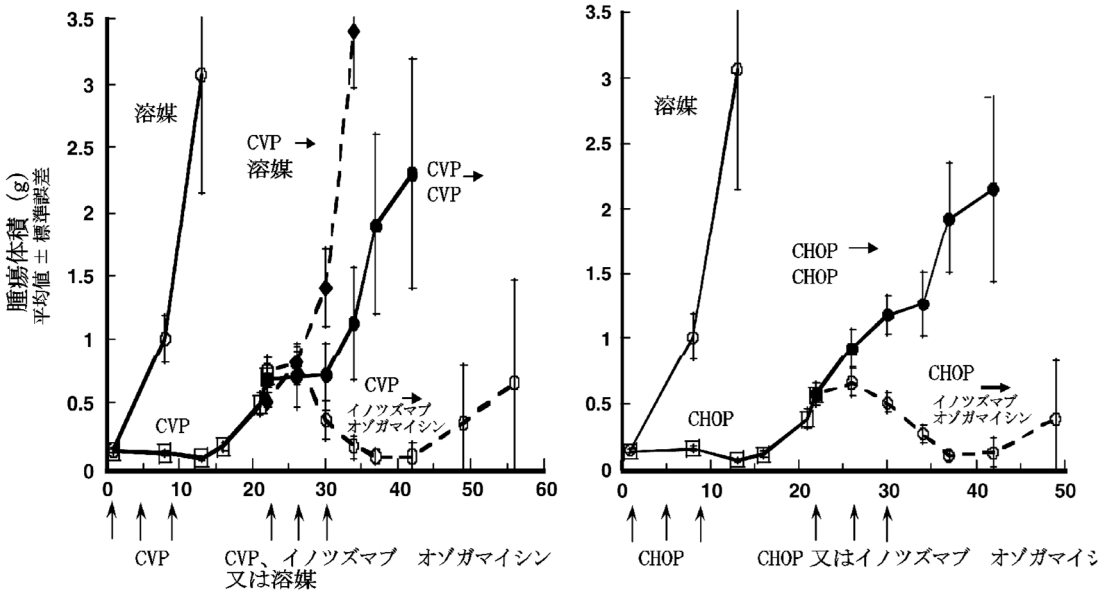
9）化学療法後の再発モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[29)]

化学療法剤であるCHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone*の4剤併用）又はCVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びprednisone*の3剤併用）による治療後に再発したB細胞性NHL細胞株Ramos細胞による腫瘍に対し、イノツズマブ　オゾガマイシンの効果を検討した。

雌ヌードマウス（n=6～8/群）に小型（0.1～0.2g）の腫瘍が定着した後、CHOP又はCVPを投与した。次に、腫瘍が再増殖を開始した後（再発後）、溶媒、イノツズマブ　オゾガマイシン、CHOP又はCVPを投与した。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は、6.57mg/m^2（カリケアマイシン相当量：160μg/kg）、CHOP及びCVPの投与量は、それぞれの最大耐量（シクロホスファミド40mg/kg、ドキソルビシン3.3mg/kg、ビンクリスチン0.5mg/kg、prednisone*0.2mg/kg）とし、prednisone*は2日ごとに5回経口投与、その他は4日ごとに3回腹腔内投与した。

その結果、CHOP又はCVPの投与によりNHL-Ramos腫瘍は退縮したが投与開始から20日以内に再増殖した。再増殖した腫瘍（再発）に対してCHOP及びCVPはほとんど効果を示さなかったが、イノツズマブ　オゾガマイシンは再発した腫瘍に対して退縮効果を示した。

CVP又はCHOPによる治療から再発したRomas NHLに対する
イノツズマブ　オゾガマイシンの作用



＊本邦未承認

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与（外国人データ含む）

①成人 [12)]

再発又は難治性のCD22陽性のALL患者に本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m^2、8及び15日目は0.5mg/m^2（CR又はCRiに到達した患者は、1、8及び15日目に0.5mg/m^2に減量）で点滴静注したとき、162例の薬物動態解析対象集団（日本人患者13例）において観察されたイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。

初回投与後に観察された点滴終了時のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度（C_{max}）の平均値は、全体集団で211ng/mL、日本人集団で219ng/mLであった。

第4サイクルのDay1（0.5mg/m^2で点滴静注）に観察された点滴終了時のイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度の平均値は、全体集団で316ng/mL、日本人集団で267ng/mLであった。

また、再発又は難治性のCD22陽性のALL患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は、4サイクル目までに定常状態に達した。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度

第1サイクル：第1日目の投与量0.8mg/m²					
測定日	時点	濃度（ng/mL）			
		全体		日本人	
		n	平均値（%変動係数）	n	平均値（%変動係数）
1日目	点滴終了時	128	211（110）	13	219（35）
8日目	投与前	151	6.84（276）	11	5.97（90）
	点滴終了時	126	194（117）	11	160（25）
15日目	投与前	147	21.3（168）	11	21.0（93）
	点滴終了時	117	170（46）	11	192（26）
第2サイクル：第1日目の投与量0.8mg/m²					
測定日	時点	濃度（ng/mL）			
		全体		日本人	
		n	平均値（%変動係数）	n	平均値（%変動係数）
1日目	投与前	27	11.5（145）	4	25.3（77）
	点滴終了時	27	231（43）	4	340（13）
8日目	投与前	24	46.8（79）	3	68.3（26）
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第2サイクル：第1日目の投与量0.5mg/m²					
測定日	時点	濃度（ng/mL）			
		全体		日本人	
		n	平均値（%変動係数）	n	平均値（%変動係数）
1日目	投与前	94	38.2（134）	6	38.1（98）
	点滴終了時	80	222（56）	6	204（26）
8日目	投与前	91	65.9（75）	5	69.9（52）
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第4サイクル：第1日目の投与量0.8mg/m²					
測定日	時点	濃度（ng/mL）			
		全体		日本人	
		n	平均値（%変動係数）	n	平均値（%変動係数）
1日目	投与前	2	78.2、109	0	NA
	点滴終了時	1	330	0	NA
8日目	投与前	2	164、190	0	NA
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第4サイクル：第1日目の投与量0.5mg/m²					
投与日	時点	濃度（ng/mL）			
		全体		日本人	
		n	平均値（%変動係数）	n	平均値（%変動係数）
1日目	投与前	42	58.2（49）	3	64.1（69）
	点滴終了時	34	316（119）	3	267（48）
8日目	投与前	36	89.3（35）	1	51.8
	点滴終了時	0	NA	0	NA

n：観測数（欠測濃度値を除く、n=1又は2の場合は個別値）、NA：データなし
濃度は1.8mg/m²投与（1サイクルを21～28日間として0.8mg/m²、0.5mg/m²及び0.5mg/m²を分割投与）したときの実測値であり、観測値が定量下限（1ng/mL）未満の場合は0ng/mLとして計算した。

②小児等（外国人データ含む）[31)]

1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤を 1 サイクル 28 日（初回サイクルのみ 21 日）とし、1 日目は 0.8mg/m^2、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2 で点滴静注したときの 47 例の薬物動態解析対象集団（日本人患者 6 例）の 4 サイクル目までの血清中濃度は、成人の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者に同じ用法及び用量で本剤を投与したときと同程度であった。

本剤を 1.8mg/m^2/cycle 分割投与レジメンで点滴静脈内投与したときの成人 ALL 患者、日本人小児 ALL 患者及び外国人小児 ALL 患者における血清中濃度

測定日	投与後時間 (h)	B1931022 試験 成人 ALL 患者		INO-Ped-ALL-1 試験 日本人小児 ALL 患者		ITCC-059 試験 外国人小児 ALL 患者	
		N＝162		N＝6		N＝28	
		n	血清中濃度 (ng/mL)	n	血清中濃度 (ng/mL)	n	血清中濃度 (ng/mL)
第 1 サイクル 第 1 日目	投与前	160	2.22 (754)	NC	NC	25	1.91 (500)
	1	128	211 (110)	5	330 (24)	－	－
	2	145	160 (52)	－	－	24	173 (61)
	4	145	104 (57)	－	－	26	124 (62)
第 1 サイクル 第 4 日目	72	84	10.6 (124)	5	8.53 (44)	－	－
第 1 サイクル 第 8 日目	投与前	151	6.84 (276)	6	3.87 (70)	25	11.0 (197)
	1	126	194 (117)	6	219 (36)	－	－
第 1 サイクル 第 15 日目	投与前	147	21.3 (168)	6	20.6 (88)	25	28.7 (92)
	1	117	170 (46)	6	183 (36)	－	－
第 2 サイクル 第 1 日目	投与前	122	32.0 (147)	5	23.8 (103)	－	－
	1	107	224 (53)	4	221 (32)	－	－
	2	113	250 (41)	－	－	14	301 (33)
第 2 サイクル 第 8 日目	投与前	115	61.9 (77)	－	－	14	77.5 (47)
第 4 サイクル 第 1 日目	投与前	46	57.9 (51)	1	54.4	－	－

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

2）単回及び反復投与（母集団薬物動態解析）（外国人データ含む）

①成人[32)]

母集団薬物動態解析で得られた最終モデルを使用し、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 234 例（日本人 13 例及び外国人 221 例）から得られたイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態最終モデルから共変量（ベースライン時の体表面積及び末梢血芽球数割合）の影響を考慮して得た経験ベイズ推定値を用いて、本剤を 1 サイクル（28 日、初回サイクルのみ 21 日）あたり 1.8mg/m^2（1 日目は 0.8mg/m^2、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2）投与したときの薬物動態パラメータを推定した。

初回投与後の AUC_{inf} の推定値の平均値は、全体集団で 5.78×10^{3}ng･h/mL であった。終末相（β相）の $t_{1/2}$ の推定値の平均値は、全体集団で 120 時間（5 日）であった。反復投与したときの第 4 サイクルの Day1（投与日 78）における AUC_{tau} の推定値の平均値は、全体集団で 29.5×10^{3}ng･h/mL であった。β相の $t_{1/2}$ は、全体集団で 294 時間（12.3 日）であった。

母集団薬物動態モデルに基づく
イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（日本人、外国人）

用量 (mg/m^2)	投与日	AUC_{tau} a) (×10^{3}ng･h/mL)			β相 $t_{1/2}$ (h)		
		全体 N=234	日本人 n=13	外国人 n=221	全体 N=234	日本人 n=13	外国人 n=221
第 1 サイクル							
0.8	1	4.33±2.14	5.11±2.07	4.28±2.13	120±24.3	131±31.4	120±23.8
0.5	8	6.31±3.56	7.09±3.47	6.27±3.57	163±55.3	180±64.9	162±54.7
0.5	15	10.2±5.43	11.3±4.98	10.2±5.46	206±71.7	232±75.5	204±71.4
第 4 サイクル							
0.8	78	29.5±9.43	32.5±7.87	29.3±9.50	294±49.6	332±45.3	292±49.0
0.5	85	27.5±8.74	30.4±7.36	27.3±8.8	294±49.0	332±45.3	292±48.3
0.5	92	43.5±14.8	48.9±12.9	43.2±14.8	295±48.1	332±45.2	293±47.5

a）投与間隔 7 日の曝露量（92 日目のみ投与間隔 14 日）　　平均値±標準偏差

「Ⅶ-3.（2）パラメータ変動要因」の項参照

②小児等[31)]

小児を含めた母集団薬物動態解析の結果、本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m²、8及び15日目は0.5mg/m²で点滴静注したときの本剤の体内動態は、1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性のALL患者59例（日本人6例及び外国人53例）と成人の再発又は難治性のCD22陽性のALL患者234例（日本人13例及び外国人221例）とで臨床的に意義のある違いはなかった。

母集団薬物動態モデルに基づく小児における
イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（日本人、外国人）

用量 (mg/m²)	投与日	cAUC (×10³ng･h/mL)		β相 $t_{1/2}$ (h)	
		外国人小児 N=53	日本人小児 n=6	外国人小児 N=53	日本人小児 n=6
第1サイクル					
0.8	1	4.73±2.86	3.63±1.37	178.34±151.20	134.98±52.54
0.5	8	13.64±7.90	9.90±4.18	291.04±210.79	242.69±155.66
0.5	15	27.82±14.43	20.44±8.92	358.50±210.93	329.09±180.09
第4サイクル					
0.8	78	284.43±89.36	243.18±74.71	436.24±180.92	459.48±128.78
0.5	85	319.48±98.04	275.32±81.70	436.53±180.70	460.06±128.02
0.5	92	379.21±114.61	330.60±94.51	436.84±180.45	460.62±127.29

平均値±標準偏差

＜参考＞再発又は難治性の NHL 患者（外国人データ）[33)]

再発又は難治性の NHL 患者に 1 サイクル 21 日又は 28 日とし、本剤を 0.4mg/m^2、0.8mg/m^2、1.34mg/m^2、1.8mg/m^2 及び 2.4mg/m^2 まで漸増点滴静注したとき、75 例の薬物動態解析対象集団において観察されたイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。

イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は、概ね点滴終了時又は終了直後に C_{max} に達した。本剤 1.8mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したときの 1 日目の C_{max} の平均値は 969ng/mL であった。AUC は用量及び反復投与に伴い増加し、本剤 1.8mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与したとき、1 日目の AUC の平均値は 14039ng･h/mL であったが、29 日目までに 28390ng･h/mL に増加した。

イノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後の薬物動態パラメータ

投与日	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC（ng･h/mL）	CL（L/h）
0.8mg/m^2 3 週間に 1 回投与					
1 日目	163（ .[1]）	1.0（1.0～1.0）[1]	NC	NC	NC
22 日目	175（ .[1]）	1.0（1.0～1.0）[1]	NC	NC	NC
1.34mg/m^2 3 週間に 1 回投与					
1 日目	287（38[4]）	1.0（0.5～4.0）[4]	NC	NC	NC
22 日目	389（35[6]）	2.5（0.9～4.2）[6]	16.3（.[1]）	9313（ .[1]）	0.288（.[1]）
43 日目	385（26[6]）	1.0（0.9～4.0）[6]	24.4（7[2]）	9692（23[2]）	0.197（30[2]）
64 日目	304（41[4]）	2.5（1.0～4.2）[4]	NC	NC	NC
1.8mg/m^2 3 週間に 1 回投与					
1 日目	415（ 8[4]）	1.1（1.0～4.0）[4]	NC	NC	NC
22 日目	474（22[3]）	1.4（1.0～3.9）[3]	NC	NC	NC
43 日目	475（ .[1]）	1.0（1.0～1.0）[1]	NC	NC	NC
1.8mg/m^2 4 週間に 1 回投与					
1 日目	969（153[23]）	1.0（0.5～7.0）[23]	17.1（29[8]）	14039（26[8]）	0.266（26[8]）
29 日目	565（ 28[14]）	1.0（1.0～4.0）[14]	34.7（81[6]）	28390（76[6]）	0.157（43[6]）
57 日目	445（ 19[5]）	1.0（0.9～2.9）[5]	NC	NC	NC
85 日目	539（ 51[4]）	2.5（1.0～4.2）[4]	24.4（.[1]）	18793（.[1]）	0.176（.[1]）
2.4mg/m^2 3 週間に 1 回投与					
1 日目	378（48[6]）	1.0（0.5～1.7）[6]	NC	NC	NC
22 日目	541（57[4]）	1.0（1.0～1.0）[4]	42.8（90[2]）	35040（80[2]）	0.197（72[2]）
43 日目	759（ .[1]）	1.9（1.9～1.9）[1]	78.3（.[1]）	61899（.[1]）	0.0853（.[1]）
64 日目	557（ .[1]）	1.1（1.1～1.1）[1]	72　（.[1]）	45485（.[1]）	0.0871（.[1]）

C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高濃度初回到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期（0.693/λz）、AUC：濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、NC：算出せず

データは平均値（%変動係数[N]）で表し、T_{max} のみ中央値（範囲）[N]で表した。なお、N が 1 の場合、データを要約せず示し、変動係数は算出せずに「.」と表した。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜参考＞再発又は難治性のNHL患者（日本人データ）[34)]
再発又は難治性のNHL患者に1サイクル28日とし、本剤を1.3mg/m²及び1.8mg/m²で点滴静注したとき、13例の薬物動態解析対象集団において観察されたイノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。
イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は、概ね点滴終了時又は終了直後にC_{max}に達した。1.8mg/m²を4週間に1回投与したときのC_{max}の平均値(%変動係数)は657ng/mL(41%)～763ng/mL（20%）の範囲であった。AUCは用量及び反復投与に伴い増加し、1.8mg/m²を4週間に1回投与したとき、1日目のAUCの平均値は14266ng･h/mLで、57日目に39677ng･h/mLであった。

イノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注後の薬物動態パラメータ

投与日	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC（ng･h/mL）	CL（L/h）
1.3mg/m² 4週間に1回投与					
1日目	463（ 8[3]）	0.93（0.92～1.00）[3]	NC	NC	NC
29日目	610（17[3]）	0.97（0.92～0.98）[3]	29.7（30[3]）	24166（29[3]）	0.08（32[3]）
57日目	524（18[3]）	3.92（0.92～4.00）[3]	43.6（18[3]）	31642（21[3]）	0.06（22[3]）
1.8mg/m² 4週間に1回投与					
1日目	657（41[10]）	0.99（0.92～4.07）[10]	13.0（30[6]）	14266（32[6]）	0.24（40[6]）
29日目	727（27[8]）	0.96（0.87～1.05）[8]	35.8（43[8]）	34518（46[8]）	0.11（54[8]）
57日目	763（20[5]）	3.92（0.92～4.00）[5]	44.0（32[5]）	39677（41[5]）	0.09（56[5]）

C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高濃度初回到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期（0.693/λz）、AUC：濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、NC：算出せず
1.8mg/m²を投与した2例はCycle 2以降に用量を減量したため除外した。データは平均値（%変動係数[N]）で表し、T_{max}のみ中央値（範囲）[N]で表した。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
1) 食事の影響
該当資料なし

2) 併用薬の影響（外国人データ含む）[35)]
再発又は難治性のALL及びNHL患者736例を対象とした初回の母集団薬物動態解析結果において、ヒドロキシウレアを含む抗がん薬（12 例）、フィルグラスチムやレノグラスチムを含む顆粒球コロニー刺激因子（166例）、及びP-糖タンパク質阻害薬（125例）とイノツズマブ　オゾガマイシンを併用した場合、イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスへの影響は認められなかった。

（*in vitro*試験）
本剤とCYP450あるいはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）のような薬物代謝酵素の阻害薬及び誘導薬と併用した場合、N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHの曝露量が変化する可能性はほとんどない（「Ⅶ-6.（2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照）。

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/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。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[31)、36)]

①成人

本剤の薬物動態はノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析(線形 CL と時間依存性 CL を含む 2-コンパートメントモデル) を用いて決定した。

②小児

本剤の薬物動態は母集団薬物動態解析 (線形 CL と時間依存性 CL を含む 2-コンパートメントモデル) を用いて決定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[32)]

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 234 例 (日本人 13 例及び外国人 221 例) の定常状態 (4 サイクル目) におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは 0.0333L/h であった。

(5) 分布容積[32)]

(外国人データ含む)

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 234 例 (日本人 13 例及び外国人 221 例) の定常状態 (4 サイクル目) におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの総分布容積は約 12L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「Ⅶ-2. (1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因

（外国人データ含む）

①成人 [32)]

再発又は難治性 ALL 患者を対象とした 2 試験 [a)] 及び再発又は難治性 NHL 患者を対象とした 9 試験 [b)] の併合データ（再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 765 例）を用いて、年齢、性別、人種、体表面積、疾患の種類（ALL 及び NHL）、ベースラインの末梢血芽球数割合、腎機能障害及び肝機能障害等がイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、有意な共変量として、体表面積及び疾患の種類（ALL 及び NHL）が特定された。

また、ベースラインの末梢血芽球数割合についても、イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に対して影響を与える有意な共変量として特定されたが、臨床用量で想定される治療期間を考慮すると、クリアランスに対する末梢血芽球数割合の寄与は無視できる程度になると考えられた。

a) B1931010 試験、B1931022 試験

b) B1931001 試験、B1931002 試験、B1931003 試験、B1931004 試験、B1931005 試験、B1931006 試験、B1931007 試験、B1931008 試験、B1931016 試験

②小児 [31)]

小児及び成人の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者及び NHL 患者を対象とした臨床試験 13 試験 [c)] の 824 例から得られた統合データを基に実施した母集団薬物動態解析の結果､以下の結論が得られた。

・小児の再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者における本剤の薬物動態は、線形クリアランス（CL）と時間依存性 CL を含む 2-コンパートメントモデルによって適切に記述され、成人の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者同様にベースラインの末梢血中芽球割合が時間依存性クリアランスの減衰係数（k_{des}）に、ベースラインの体表面積が線形 CL（CL_1）、時間依存性 CL に関連するクリアランス（CL_2）及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）に対する統計的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。

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

・本母集団薬物動態モデルにより、小児及び成人の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者集団間における本剤の薬物動態は類似していることが示され、薬物動態の観点から両集団に対して同一の用法及び用量を設定することを支持した。

c) 上記 a) 及び b) に加え、INO-Ped-ALL-1 試験、ITCC-059 試験

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ[37)]

雄 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン（1.88mg/m^2、62.8μCi/kg）を単回静脈内投与したときの組織分布を液体シンチレーション計測法を用いて検討したとき、脳中放射能濃度は血漿中の 2%未満であり、血液脳関門を通過して分布するイノツズマブ　オゾガマイシン及びその代謝物はわずかであることが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ[38)]

Sprague-Dawley ラットにおいて、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められた（「Ⅸ-2.（5）2）胚・胎児発生に関する試験」の項参照）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「Ⅷ-6.（6）授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ[39)]

雄 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン（1.88mg/m^2、62.8μCi/kg）を単回静脈内投与したときの組織分布を液体シンチレーション計測法を用いて検討したとき、組織／血漿比が高かった主な組織は、肝臓（0.6）、血液（0.5）、脾臓（0.4）、肺（0.3）及び腎臓（0.3）であった。投与後 336 時間の[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン由来の放射能濃度は、下垂体、胸腺、脾臓、皮膚、眼、リンパ節、腎臓、前立腺、肝臓、唾液腺、ハーダー腺、膀胱、精巣及び大腸を除き各組織の C_{max} の 10%以下まで低下し、肝臓及び脾臓では血漿中濃度よりもやや高値を示したが、その他の組織では血漿中濃度よりも低かった。

(6) 血漿蛋白結合率[40)]

（*in vitro* 試験）

N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH のヒト血漿蛋白に対する結合率は約 97%であった。

6. 代謝

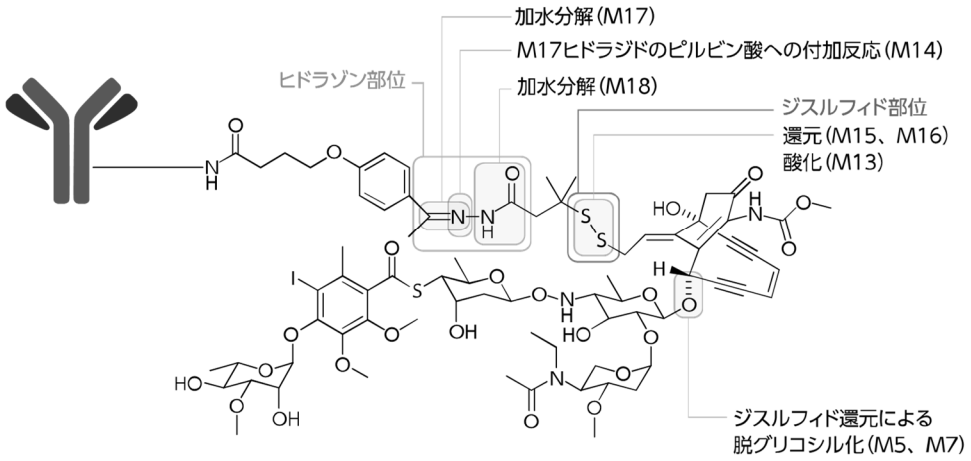
(1) 代謝部位及び代謝経路[41)、42)]

（*in vitro* 試験、*in vivo* 試験）

イノツズマブ　オゾガマイシンの主代謝経路は、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH を遊離するヒドラゾン部分の加水分解である。加水分解後遊離した N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の主代謝経路は非酵素的なジスルフィド基の還元であり、副次的経路はヒドラジド基の加水分解、酸化及びピルビン酸との付加反応である。

イノツズマブ（抗体）は、タンパク質分解によってアミノ酸に分解される。

イノツズマブ　オゾガマイシン及び N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の主代謝経路[41)、42)、43)]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) CYP 活性（*in vitro* 試験）[44)]

イノツズマブ　オゾガマイシン及び N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は、臨床用量で想定される濃度で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の活性を阻害する可能性は低い。

また、臨床用量で想定される濃度の 50 倍の濃度（それぞれ 0.32μmol/L 及び 0.3μmol/L）においても CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA もしくは酵素活性を誘導しなかった。

2) ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）活性（*in vitro* 試験）[44)]

N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は、臨床用量で想定される濃度で UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7）の活性を阻害する可能性は低い。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血清中の代謝物：
N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（M17）；活性（細胞毒性）を有するが、母集団薬物動態解析において、評価したほとんどの患者で定量下限値付近又は定量下限値未満であった[32、41]。

尿中の代謝物：
N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（M17）、二次還元代謝物の N-アセチル-ε-カリケアマイシン（M16）、三次一酸化代謝物の N-アセチル-ε-カリケアマイシン（M8）、N-アセチル-ε-カリケアマイシンの還元代謝物（M9）及び脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖類（M7）；
N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH のみが活性（細胞毒性）を有する[41]。

「Ⅶ-6.（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照

＜参考＞ラットにおけるデータ
血漿中の代謝物である N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（M17）の比率は、雄ラットでは試料中放射能の 0.3%、雌ラットでは 0.1%未満であった。
尿中の N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH（M17）の比率は、雄ラットでは投与量の 0.3%、雌ラットでは 0.1%であった[42]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

イノツズマブ　オゾガマイシンは、半減期が長いこと及び血液がんの患者に使用が限定されることから、ヒトにおける排泄を評価する試験は実施していない。
イノツズマブ（抗体）は、タンパク質分解（異化作用）によって分解される。
＜参考＞ラットにおけるデータ[45]
主な消失経路は胆汁排泄を介した糞中排泄であった。

(2) 排泄率

該当資料なし
＜参考＞ラットにおけるデータ[45]
雌雄の胆管カニューレ非挿入及び挿入 Sprague-Dawley ラットに[^{3}H]イノツズマブ　オゾガマイシン 0.912mg/m^{2}を単回静脈内投与した。
胆管カニューレ非挿入ラットでは放射能はほぼ完全に回収され、回収率は雄及び雌ラットでそれぞれ 98.4%及び 97.7%であった。雄及び雌ラットでそれぞれ投与放射能の 79.5%及び 80.1%が糞中から、9.09%及び 8.38%が尿中から回収された。投与後 168 時間までに雌雄ラットで投与放射能の約 64～67%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

（*in vitro* 試験）[44)、46)]

N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の主な薬物トランスポーター分子種に対する阻害能について *in vitro* で検討し、得られた阻害パラメータ（IC_{50} 値）とヒトにイノツズマブ　オゾガマイシンを臨床用量で投与したときの定常状態での N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の C_{max}（0.050ng/mL 以下＝0.000034μmol/L 以下）に基づき臨床で薬物相互作用が生じる可能性について検討した。その結果、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は臨床用量で想定される濃度で排出トランスポーターである P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）、肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3、腎取り込みトランスポーターであるヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及びヒト有機カチオントランスポーター（OCT）2 を阻害する可能性は低いことが示された。また、N-アセチル-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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ含む）[47)]

再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 765 例（腎機能正常患者 402 例、軽度の腎機能障害患者 237 例、中等度の腎機能障害患者 122 例、重度の腎機能障害患者 4 例）を対象とした母集団薬物動態解析により、ベースラインのクレアチニンクリアランス（BCrCL）を用いて、イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対する腎機能の影響を評価した結果、軽度から重度の腎機能障害患者における本剤のクリアランスは腎機能正常患者と同程度であった。

ベースラインの腎機能別イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス推定値

腎機能 a) （CrCL の範囲、mL/min）	N	クリアランス（L/h）b)	
		中央値（範囲）	平均値±標準偏差
正常（≧90）	402	0.0405（0.00836～1.91）	0.0943±0.178
軽度（60～89）	237	0.0353（0.0134～0.618）	0.0804±0.0984
中等度（30～59）	122	0.0329（0.0122～2.00）	0.114±0.259
重度（15～29）	4	0.0751（0.0218～0.149）	0.0801±0.0651

CrCL：クレアチニンクリアランス、N：症例数

a）腎疾患の病期分類に関する情報は Huang ら（2009）[48)] に基づく。

b）各患者の最終サイクルの最終時点で得られたクリアランス

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ含む）[49]

再発又は難治性のALL及びNHL患者765例［肝機能正常患者611例、NCI ODWG*の基準[50]に基づく軽度（カテゴリーB1）の肝機能障害患者133例、軽度（カテゴリーB2）の肝機能障害患者17例、中等度（カテゴリーC）の肝機能障害患者3例、重度（カテゴリーD）の肝機能障害患者1例］を対象とした母集団薬物動態解析により、ベースラインの肝機能別にイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスを推定した結果、軽度（カテゴリーB1及びB2）の肝機能障害患者におけるイノツズマブオゾガマイシンのクリアランスは肝機能正常患者と同程度であった。

しかし、イノツズマブ　オゾガマイシンは肝毒性を有するため、イノツズマブ　オゾガマイシンの既知の安全性プロファイルの観点から肝機能障害を有する患者の用量調節は考慮する必要がある。

また、休止、中止基準は、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意7.4」の項を参照のこと（「Ⅷ-1. 警告とその理由1.2」、「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由8.1」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者9.3.1」及び「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.1」の項参照）。

＊National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

ベースラインの肝機能別イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス推定値

肝機能 (NCI ODWG基準)	重症度	N	クリアランス（L/h）[a]	
			中央値（範囲）	平均値±標準偏差
カテゴリーA BIL≦ULN AST≦ULN	正常	611	0.0373（0.00836～2.00）	0.0873±0.173
カテゴリーB1 BIL≦ULN AST>ULN	軽度	133	0.0514（0.0151～1.48）	0.126±0.189
カテゴリーB2 BIL>1.0 - 1.5×ULN AST値は問わず	軽度	17	0.0307（0.0204～0.166）	0.0456±0.0437
カテゴリーC BIL>1.5 - 3×ULN AST値は問わず	中等度	3	0.0238（0.0227～0.0463）	0.0309±0.0133
カテゴリーD BIL>3×ULN AST値は問わず	重度	1	0.222（NA）	0.222±NA

NCI ODWG：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group、N：症例数、
NA：該当せず、BIL：総ビリルビン、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
ULN：基準値上限
a）各患者の最終サイクルの最終時点で得られたクリアランス

(3) 小児等

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

11. その他

該当資料なし

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病に対して、通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/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。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1 参照]

＜解説＞

1.1 抗悪性腫瘍剤を投与する際の一般的注意事項として設定した。

本剤の国内における使用経験は限られており、また重篤な副作用が発現する可能性がある。そのため、本剤の投与は副作用発現による緊急時に十分な処置ができる医療施設で、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が安全対策上必要である。

なお、本剤による治療開始に先立ち、電子添文を熟読の上、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。

1.2 本剤投与により VOD や SOS を含む重篤な肝障害が発現することがあり、特に注意を喚起すべき事象として設定した。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に対しては、再び過敏症が発現する可能性が高いと考えられるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT において、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[1.2、5.3、7.2.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

＜解説＞

8.1 本剤投与により VOD や SOS を含む重篤な肝障害が発現することがあり、特に肝疾患又は肝炎の既往歴のある患者等では HSCT 施行後に VOD/SOS を発症するリスクが高いと考えられるため、注意喚起のため設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]における肝毒性発現のリスク因子に関するベースライン因子による単変量解析及び多変量解析の結果から、HSCT 施行歴のある患者、肝疾患や肝炎の既往のある患者、末梢血の芽球数＞1,000/μL の患者で本剤投与中又は投与後にグレード 3 以上の肝毒性を発現するリスクが高いことが示されている。さらに、VOD/SOS の既往歴のある患者や重篤な肝疾患（肝硬変、結節性再生性過形成、活動性肝炎など）のある患者では、本剤投与後に VOD/SOS 発現を含めて肝疾患増悪のリスクが上昇する可能性がある。したがって、本剤の投与前及び投与開始後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には頻回な肝機能検査実施や、必要に応じて休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。また、VOD/SOS が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

HSCT 施行後では 2 種類のアルキル化剤の前処置、HSCT 施行前の施設基準値上限を上回る総ビリルビン値、高齢者、肝疾患又は肝炎の既往歴のある患者、複数のサルベージ療法歴のある患者、複数の治療サイクルを施行している患者で、VOD/SOS を発症するリスクが高いことも示されている。本剤投与後の HSCT 施行例数は 2016 年 9 月 1 日のデータカットオフ時点で 79 例と限られていたものの、HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスク因子に関する単変量解析及びステッ

プワイズ法による多変量解析の結果から、2 種類のアルキル化剤の前処置、施設基準値上限を上回る HSCT 施行前の総ビリルビン値が HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが増加する因子として確認された。したがって、本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT では、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避けること。HSCT 施行後には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には頻回な肝機能検査実施や、必要に応じて休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。また、VOD/SOS が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」、「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照）

8.2 臨床試験で治験薬と関連がある骨髄抑制が高頻度に発現し、これらの事象の多くがグレード 3 以上であり重篤な事象も認められた。骨髄抑制による感染症や出血が発現することがあり、注意喚起のため設定した。

骨髄抑制作用に起因する感染症や出血などの副作用発現の予防に努め、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

8.3 臨床試験で全グレード及びグレード 3 以上の QTc 間隔延長の発現頻度は低く、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、再発又は難治性 ALL 患者を対象とした本剤の臨床試験では 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、本剤投与後に Fridericia 法による補正 QT（QTcF）間隔がベースラインから 60msec 以上増加している患者が認められたことから、注意喚起のため設定した。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.4 臨床試験において、本剤による副作用として腫瘍崩壊症候群の発現が認められたことから、注意喚起のため設定した。腫瘍崩壊症候群が発現すると致死的経過をたどる可能性があるため、注意が必要である。ALL では腫瘍崩壊症候群の発現頻度が高く、特に白血球数が 100,000/μL 以上の患者は高リスクであるといわれている[51]。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

8.5 臨床試験の本剤群で対照群よりも高頻度の膵炎が発現し、本剤との関連がある重篤な事象も含まれたことから、注意喚起のため設定した。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HSCT 施行歴のある患者

VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。［8.2、11.1.2、11.1.3 参照］

9.1.3 末梢血芽球数が 10,000/μL を超える患者

本剤による治療前に、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を 10,000/μL 以下にすることが望ましい。

＜解説＞

9.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、単変量解析及び多変量解析を用いてグレード 3 以上の肝毒性を発現するリスクが高い患者集団について解析した結果より、HSCT 施行歴のある患者がそのリスク因子として挙げられているため、設定した。

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ-2. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照）

9.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）[14)]では、骨髄抑制による感染症の発現が認められているため、設定した。

本剤投与後に認められる感染症は、本剤の投与が独立したリスクとなっているのではなく、多くは骨髄抑制に起因する合併症であると考えられている。再発又は難治性の CD22 陽性の ALL に対して治療強度の高いレジメンを用いると骨髄抑制／血球減少症や感染症が生じる。本剤の適応となる患者の中には、既に治療強度の高いレジメンが用いられており、感染症を合併している患者がいると考えられる。これらの患者に本剤を投与すると、本剤による骨髄抑制／血球減少症により、感染症の更なる増悪が懸念されるため、本剤の投与は慎重に行うこと。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

9.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）[14)]で本剤が投与された患者で、ベースラインの末梢血芽球数が 10,000/μL 超の患者では 10,000/μL 未満の患者よりも寛解率が低値であった。さらに、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、初回投与前の末梢血芽球数が 10,000/μL を超える患者で 10,000/μL 以下の患者と比較して OS が短縮することが示唆された。また、投与群/曝露量パラメータ-反応解析の結果から、末梢血芽球数は予後不良因子であることが示唆された。したがって、本剤の初回投与前に腫瘍組織を縮小し、末梢血芽球数を 10,000/μL 以下にすることが望ましいことから設定した。なお、本剤の安全性についてはベースラインの末梢血芽球数が 10,000/μL 以下の患者と 10,000/μL 超の患者とでおおむね同等であった。

ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等の投与に際しては、各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

［参考］

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、治験薬割り付け前 2 週間以内はヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、又はビンクリスチンを使用可能とし、治験薬投与開始前及び投与開始後 5 日以内はヒドロキシカルバミドを使用可能としていた。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者

肝疾患が増悪する又は VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照］

＜解説＞

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]の結果から、VOD/SOS の既往歴のある患者や重度の肝疾患（肝硬変、結節性再生性過形成、活動性肝炎など）のある患者では、本剤投与後に VOD/SOS 発現を含めて肝疾患増悪のリスクが上昇する可能性が考えられた。また、死亡例も報告されていることから設定した。

当該事象を有する患者への本剤の投与は慎重に行うこと。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

＜解説＞

妊娠可能な女性

本剤が体内から消失する期間と胎児への影響を考慮して、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

パートナーが妊娠する可能性のある男性

主にラットを用いた単回投与毒性試験[52]及び反復投与毒性試験[53]で、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び乳腺）への影響が認められた。本剤が体内から消失する期間と傷害された精原細胞が完全に成熟するまでの期間を考慮して、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤の最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

（「Ⅷ-6. (5) 妊婦」、「Ⅸ-2. (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験、(3) 遺伝毒性試験、及び (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[38]。[9.4 参照]

＜解説＞

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立されておらず、注意喚起のために設定した。

生殖発生毒性試験[38]で、0.109mg/m^2/日が投与されたラットの一部の胎児（10 腹中 5 腹）が、0.364mg/m^2/日が投与されたラットでは全胎児（10 腹中 10 腹）が死亡した。また、0.109mg/m^2/日の投与で上腕骨短小／肥厚、肩甲骨奇形、尺骨奇形の発現頻度の増加や胚吸収率の増加が認められ、それに伴い生存胚数と妊娠子宮重量の軽微な減少がみられた。さらに、遺伝毒性試験[54]では本剤が投与されたマウスで最低用量である 1.14mg/m^2 以上で小核を誘発することも認められた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」、「Ⅸ-2. (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験、(3) 遺伝毒性試験、及び (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒトIgGは母乳中へ移行することが知られている。

＜解説＞

本剤のヒト乳汁への移行、母乳による授乳中の乳児への影響、又は母乳の産生に対する影響についての情報は得られていないことから、注意喚起のため設定した。

本剤又はその代謝物の母乳への移行は不明だが、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られているため[55]、授乳婦には本剤投与中及び最短でも最終投与後 2 ヵ月間は授乳を中止するよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

小児を対象とした試験（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059 試験）[15]及び国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1 試験）[16]）では、1 歳未満の患者は対象としていなかったため、本剤の低出生体重児、新生児、乳児における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されていない。そのため、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1 参照］

＜解説＞

高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがあるため、注意喚起のために設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12]、[13]で本剤が投与された患者を 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢別に安全性を検討した結果、本剤との因果関係を問わない高ビリルビン血症（20.1％ vs 26.7％）及び VOD（12.7％ vs 16.7％）の発現がいずれも 65 歳以上の患者で多く報告されていた（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

また、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12]、[13]で本剤投与後に HSCT 施行例数は 2016 年 9 月 1 日のデータカットオフ時点で、79 例の単変量解析及びステップワイズ法による多変量解析の結果、多変量解析で統計的有意差は認められなかったが、加齢は HSCT 施行後の VOD 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。

高齢者に対して本剤を投与する際には、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」、「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照）

7. 相互作用

「Ⅶ-1.（4）食事・併用薬の影響」、「Ⅶ-6.（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝障害

VOD/SOS（2.2%）、γ-GTP 増加（12.1%）、AST 増加（13.5%）、高ビリルビン血症（9.0%）、ALT 増加（11.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加（4.5%）等があらわれることがある。［1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8 参照］

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（36.3%）、血小板減少（33.2%）、白血球減少（23.8%）、貧血（22.9%）、発熱性好中球減少症（14.3%）、リンパ球減少（11.2%）、汎血球減少症（0.4%）等があらわれることがある。［8.2、9.1.2 参照］

11.1.3 感染症

肺炎（1.8%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（0.9%）等があらわれることがある。［9.1.2 参照］

11.1.4 出血

鼻出血（4.5%）、消化管出血（0.9%）等があらわれることがある。

11.1.5 infusion reaction

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction（18.8%）があらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［7.5 参照］

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.0%）

［8.4 参照］

11.1.7 膵炎

膵炎（0.4%）、リパーゼ増加（4.5%）、アミラーゼ増加（1.8%）等があらわれることがある。［8.5 参照］

＜解説＞

B1931022 試験[12)、13)]（データカットオフ：2016 年 3 月 8 日）、INO-Ped-ALL-1 試験[16)]（治験終了日：2020 年 9 月 18 日）、ITCC-059 試験[15)]の第Ⅰ相パート（データカットオフ：2022 年 9 月 30 日）及び第Ⅱ相パート（データカットオフ：2022 年 10 月 7 日）における安全性データを併合解析した結果（3 試験の併合解析結果）に基づき、副作用の発現頻度を記載した。

なお、「infusion reaction」は「投与開始時から投与終了後 1 歴日以内に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義し、「infusion reaction」以外の副作用は「初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん剤療法（HSCT の前処置を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義した。

11.1.1 VOD/SOS では、総ビリルビン値の上昇、肝腫大、急激な体重増加、腹水等の徴候が見られる。重症化すると多機能不全へと進展し、致命的となる恐れがある。したがって、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」及び「Ⅷ-6. (8) 高齢者」の項参照）

11.1.2 骨髄抑制は、重篤又は致死的な感染症や出血を引き起こす可能性がある。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.3 ALL に対する寛解導入療法では感染症のリスクが高いといわれており[56]、実際に本剤を用いた臨床試験でも感染症が高頻度で認められている。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.4 本剤の骨髄抑制による血小板減少症や血小板数減少により、出血が発現する可能性がある。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。投与に際しては各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

11.1.6 腫瘍崩壊症候群が発現すると致死的経過をたどる可能性があるため、注意が必要である。
ALL では腫瘍崩壊症候群の発現頻度が高く、特に白血球数が 100,000/μL 以上の患者は高リスクであるといわれている[51]。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.7 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
皮膚		そう痒症、発疹
筋骨格系		四肢痛
その他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT 間隔延長

＜解説＞

B1931022 試験[12)、13)]（データカットオフ：2016 年 3 月 8 日）、INO-Ped-ALL-1 試験[16)]（治験終了日：2020 年 9 月 18 日）、ITCC-059 試験[15)]の第Ⅰ相パート（データカットオフ：2022 年 9 月 30 日）及び第Ⅱ相パート（データカットオフ：2022 年 10 月 7 日）における安全性データを併合解析した結果（3 試験の併合解析結果）において、2%以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象を記載した。但し、「味覚異常（1.3%）」については、2%未満ではあるが初回承認時の添付文書で既に注意喚起されているため、削除することなく記載を残した。また、「腹水(1.3%)」と「QT 間隔延長（0.4%）」については、最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に合わせるために追加した。

なお、「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項と同様に、「infusion reaction」以外の副作用は「初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん剤療法(HSCT の前処置を含む)の開始前に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義した。

以上の副作用が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

B1931022 試験[12)、13)]（データカットオフ：2016 年 3 月 8 日）、INO-Ped-ALL-1 試験[16)]（治験終了日：2020 年 9 月 18 日）、ITCC-059 試験[15)]の第Ⅰ相パート（データカットオフ：2022 年 9 月 30 日）及び第Ⅱ相パート（データカットオフ：2022 年 10 月 7 日）で認められた副作用を集計し、以下にまとめた。副作用用語は MedDRA/J ver.25.1 を用いた。

なお、「infusion reaction」は「投与開始時から投与終了後 1 歴日以内に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義し、「infusion reaction」以外の副作用は「初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん剤療法（HSCT の前処置を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義した。

対象症例数	223
発現例数（%）	190（85.2）

器官分類 副作用用語	B1931022 試験 （164 例） 発現例数（%）	ITCC-059 試験 （53 例） 発現例数（%）	INO-Ped-ALL-1 試験 （6 例） 発現例数（%）	Total （223 例） 発現例数（%）
副作用発現例数（%）	140 (85.4)	44 (83.0)	6 (100.0)	190 (85.2)
血液障害（骨髄抑制等）	103 (62.8)	34 (64.2)	1 (16.7)	138 (61.9)
好中球減少	64 (39.0)	17 (32.1)	0 (0.0)	81 (36.3)
血小板減少	57 (34.8)	16 (30.2)	1 (16.7)	74 (33.2)
白血球減少	40 (24.4)	13 (24.5)	0 (0.0)	53 (23.8)
貧血	37 (22.6)	13 (24.5)	1 (16.7)	51 (22.9)
発熱性好中球減少症	23 (14.0)	9 (17.0)	0 (0.0)	32 (14.3)
リンパ球減少	21 (12.8)	4 (7.5)	0 (0.0)	25 (11.2)
骨髄機能不全	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
好酸球減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化器	56 (34.1)	15 (28.3)	4 (66.7)	75 (33.6)
悪心	25 (15.2)	10 (18.9)	1 (16.7)	36 (16.1)
嘔吐	11 (6.7)	12 (22.6)	2 (33.3)	25 (11.2)
腹痛	9 (5.5)	7 (13.2)	1 (16.7)	17 (7.6)
下痢	10 (6.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	12 (5.4)
便秘	8 (4.9)	3 (5.7)	0 (0.0)	11 (4.9)
口内炎	2 (1.2)	2 (3.8)	2 (33.3)	6 (2.7)
口腔内痛	1 (0.6)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.3)
腹水	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
腹部膨満	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
粘膜の炎症	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
嚥下痛	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
胃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯周病	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉肥厚	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
小腸閉塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化不良	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸管虚血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門周囲痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
齲歯	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官分類 副作用用語	B1931022 試験 (164 例) 発現例数 (%)	ITCC-059 試験 (53 例) 発現例数 (%)	INO-Ped-ALL-1 試験 (6 例) 発現例数 (%)	Total (223 例) 発現例数 (%)
肝障害	42 (25.6)	13 (24.5)	4 (66.7)	59 (26.5)
AST 増加	17 (10.4)	9 (17.0)	4 (66.7)	30 (13.5)
γ-GTP 増加	21 (12.8)	5 (9.4)	1 (16.7)	27 (12.1)
ALT 増加	14 (8.5)	7 (13.2)	4 (66.7)	25 (11.2)
高ビリルビン血症	17 (10.4)	2 (3.8)	1 (16.7)	20 (9.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (5.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	10 (4.5)
VOD/SOS	4 (2.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.2)
肝腫大	2 (1.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
黄疸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝脾腫大	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Infusion reaction	28 (17.1)	12 (22.6)	2 (33.3)	42 (18.8)
Infusion reaction	28 (17.1)	12 (22.6)	2 (33.3)	42 (18.8)
感染症	24 (14.6)	6 (11.3)	2 (33.3)	32 (14.3)
敗血症	3 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.8)
肺炎	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
菌血症	2 (1.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
気管支炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
口腔カンジダ症	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
上気道感染	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
爪囲炎	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
敗血症性ショック	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織の詳細不明の局所感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (0.9)
鼻炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
せつ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
カテーテル感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ストーマ部感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
真菌血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
真菌性肺感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
粘膜感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
汎副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腟感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官分類 副作用用語	B1931022 試験 (164 例) 発現例数（%）	ITCC-059 試験 (53 例) 発現例数（%）	INO-Ped-ALL-1 試験 (6 例) 発現例数（%）	Total (223 例) 発現例数（%）
代謝	24 (14.6)	7 (13.2)	1 (16.7)	32 (14.3)
食欲減退	11 (6.7)	4 (7.5)	1 (16.7)	16 (7.2)
低カリウム血症	8 (4.9)	3 (5.7)	0 (0.0)	11 (4.9)
低アルブミン血症	5 (3.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	6 (2.7)
高尿酸血症	4 (2.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.2)
低カルシウム血症	2 (1.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
低マグネシウム血症	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
高血糖	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
総蛋白減少	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低ナトリウム血症	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低リン血症	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中リン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体液貯留	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
電解質失調	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳酸アシドーシス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚	18 (11.0)	7 (13.2)	2 (33.3)	27 (12.1)
そう痒症	6 (3.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	7 (3.1)
発疹	3 (1.8)	4 (7.5)	0 (0.0)	7 (3.1)
脱毛症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (0.9)
皮膚炎	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
皮膚剝脱	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
手指落屑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (0.4)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚色素減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神・神経	22 (13.4)	2 (3.8)	0 (0.0)	24 (10.8)
不眠症	6 (3.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	7 (3.1)
末梢性ニューロパチー	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
味覚異常	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
錯感覚	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
振戦	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
浮動性めまい	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
うつ病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽頭知覚不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
激越	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
片頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
味覚不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官分類 副作用用語	B1931022 試験 (164 例) 発現例数（%）	ITCC-059 試験 (53 例) 発現例数（%）	INO-Ped-ALL-1 試験 (6 例) 発現例数（%）	Total (223 例) 発現例数（%）
出血	10 (6.1)	10 (18.9)	1 (16.7)	21 (9.4)
鼻出血	6 (3.7)	4 (7.5)	0 (0.0)	10 (4.5)
口腔内出血	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
紫斑	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
歯肉出血	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
消化管出血	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
結膜出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血栓性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (0.4)
口腔血性水疱	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
点状出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (0.4)
皮下血種	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
循環器	8 (4.9)	8 (15.1)	0 (0.0)	16 (7.2)
血腫	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	4 (1.8)
頻脈	2 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
高血圧	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
左室機能不全	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低血圧	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
動悸	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系	7 (4.3)	8 (15.1)	0 (0.0)	15 (6.7)
四肢痛	0 (0.0)	5 (9.4)	0 (0.0)	5 (2.2)
関節痛	3 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.8)
背部痛	2 (1.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋肉痛	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
筋力低下	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
骨痛	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
筋緊張	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器	8 (4.9)	6 (11.3)	0 (0.0)	14 (6.3)
咳嗽	2 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
呼吸困難	2 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
呼吸不全	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸水症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低酸素症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺浸潤	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺臓炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
閉塞性細気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無気肺	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膵炎	11 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.9)
リパーゼ増加	10 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.5)
アミラーゼ増加	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官分類 副作用用語	B1931022 試験 (164 例) 発現例数（%）	ITCC-059 試験 (53 例) 発現例数（%）	INO-Ped-ALL-1 試験 (6 例) 発現例数（%）	Total (223 例) 発現例数（%）
腫瘍崩壊症候群	3 (1.8)	6 (11.3)	0 (0.0)	9 (4.0)
腫瘍崩壊症候群	3 (1.8)	6 (11.3)	0 (0.0)	9 (4.0)
血液	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (1.8)
脾腫	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
好酸球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (0.4)
赤血球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
霧視	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
視力障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
失明	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎臓	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
急性腎障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
その他	50 (30.5)	17 (32.1)	0 (0.0)	67 (30.0)
疲労	23 (14.0)	6 (11.3)	0 (0.0)	29 (13.0)
頭痛	13 (7.9)	6 (11.3)	0 (0.0)	19 (8.5)
発熱	11 (6.7)	4 (7.5)	0 (0.0)	15 (6.7)
浮腫	3 (1.8)	4 (7.5)	0 (0.0)	7 (3.1)
無力症	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
LDH 増加	2 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
CRP 増加	3 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.8)
悪寒	2 (1.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
体重減少	1 (0.6)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.3)
疼痛	1 (0.6)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.3)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
挫傷	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
単球数増加	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
QT 間隔延長	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
INR 増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウエスト周囲径増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
グロブリン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
フィブリン分解産物増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
プロトロンビン時間比減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
プロトロンビン量増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液 pH 上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔の良性新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
国際標準比減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
早期満腹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
炭酸ガス分圧低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
智歯抜歯	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査異常	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門性器疣贅	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 溶解方法

(1) 1バイアルに日局注射用水 4mL を加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。

(2) 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

(3) 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 希釈方法

(1) 溶解から希釈は4時間以内に行うこと。

(2) 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）から抜きとり、総液量約 50mL となるように点滴容器（日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。

(3) 点滴容器は、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。

(4) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 希釈液が 2～8℃で保存されている場合は、投与約1時間前に室温に戻しておくこと。

14.2.2 ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン（PES）製、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又は親水性ポリスルホン（HPS）製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は光の影響を受けやすいため、投与時は光（紫外線）を避けること。

14.3.2 点滴ラインは、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。他剤との混注はしないこと。

14.3.3 溶解から投与終了迄は8時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。

＜解説＞

本剤は光感受性があるため、調製時及び投与時には紫外線から保護する必要がある。また、本剤は凍結乾燥品の溶解開始から8時間以内に点滴投与を終了しなければならない。

凍結乾燥製剤の入ったバイアルを25℃にて白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ下に置き、総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^2以上、総照度120万lux･hr以上の曝光（室内灯の約1000倍の光度）を行った結果、非結合カリケアマイシン誘導体量が試験開始時の1.0%から17.6%に増加した。なお、その他の分析項目では、変化が認められた項目もあったが、規格の範囲内であった。凍結乾燥製剤の入ったバイアルを二次容器である紙箱で包装した場合には、同じ光照射条件で著しい分解は認められず、非結合カリケアマイシン誘導体を含む全ての分析結果が試験開始時の値と同等であることが示された。

微生物学的な観点から、溶解及び希釈は無菌操作により行い、その後直ちに薬液を使用すること。すぐに使用できない場合、溶解後の薬液は、遮光下に2～8℃で4時間まで保存できることが微生物学的試験により確認された。

（「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「Ⅳ-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

14.1 本剤は、無菌の保存剤を含まない単回使用の凍結乾燥製剤であり、無菌的に調製を行う必要があるため、設定した。

1バイアルあたりの溶解液量は、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験）[12)、13)]における本剤の調製方法を参考に設定した。微生物学的観点から、溶解及び希釈は無菌操作により行われ、その後直ちに薬液を使用することが推奨されるが、すぐに使用できない場合、溶解後の薬液は2～8℃で4時間まで保存できることが微生物学的試験により示されている。また、市販されている様々な素材の点滴投与器具を用い、生理食塩水により希釈した本剤の安定性及び適合性を検討した結果から、PVC製、ポリオレフィン製、ポリブタジエン製又はEVA製等の点滴投与器具は本剤に適合することが確認されている。合成繊維素エステル製やナイロン及びナイロン6,6（ポジダイン）製には本剤が結合するため、これらの使用は推奨されない。

14.2、14.3

点滴静注シミュレーション試験で、実際の臨床現場と同様に室温・室内光条件で輸液ラインセットを用い、静注速度は1時間あたり50mLとして検討した。また、70分の中断時間を含めた試験も行い、最悪の曝光条件として輸液ラインセットを室温・室内光下に約2時間曝露した場合についても検討した。その結果、1時間の点滴中に輸液ラインセット（輸液バッグは遮光）を室内光下におき、さらに約1時間の点滴中断時間があっても生物化学的安定性に問題はなかった。また、複数の業者から市販されている様々な素材の点滴投与器具を用い、生理食塩水により希釈した本剤の安定性及び適合性を検討した結果から、PVC製、ポリオレフィン製、ポリブタジエン製又はEVA製等の点滴投与器具は本剤に適合することが確認されている。MCE及びナイロン6,6（ポジダイン）製には本剤が結合するため、これらの使用は推奨されない。なお、適合性試験は行っていないため、他剤との混注はしないこと。

溶解から投与までは、溶解から希釈までの最長4時間の保存時間を含め、8時間以内に終了する必要がある。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は再利用せずに、各医療機関における医療廃棄物の手順に準じて廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCT が施行された患者集団において、対照（化学療法）群（n=33）に対する本剤群（n=77）のハザード比は 1.376［97.5%信頼区間：0.729, 2.596］であった。また、HSCT 施行 100 日後までの死亡は、本剤群で 20/77 例（26.0%）、対照群で 2/33 例（6.1%）であった。［5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8 参照］

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

＜解説＞

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]では、本剤群 164 例中 77 例、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 162 例中 33 例で治験薬投与終了後に HSCT が施行された。本剤群では 46 例（59.7%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 19 例（57.6%）で移植後の死亡が認められ、原疾患の再発以外での死亡は、それぞれ 30 例(39.0%)と 9 例(27.3%)であった。移植後 100 日までの死亡率は、本剤群で 26.0%、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6.1%であり、原疾患の再発以外での死亡率は、それぞれ 20.1%と 6.1%であった（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。本剤が投与された患者の移植後 100 日までの再発以外の死亡率の上昇は VOD の発現頻度増加及び移植後に発現した他の合併症によるものと考えられ、また、本剤投与による HSCT 施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の施行を予定している患者の本剤の投与については慎重に判断することが重要であると考え、設定した。

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-6. (8) 高齢者」の項参照）

15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]で本剤が投与された患者のうち、7 例で本剤に対する抗体（抗薬物抗体）の発現が認められたため、設定した。なお、これら 7 例の患者から、中和抗体が認められた患者はいなかった。バイオ医薬品では、バイオ医薬品に対する抗体の産生が誘導される場合がある。抗体産生が誘導されると、バイオ医薬品のクリアランスの増加あるいは機能の中和により十分な有効性が得られなくなったり、アレルギー反応などの安全性の懸念を招いたりする可能性がある。

［参考］

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[12)、13)]及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）[14)]では、電気化学発光を用いたブリッジングアッセイにより本剤に対する抗薬物抗体を検出した結果、236 例中 7 例（3.0%）に抗薬物抗体が認められ、このうち 1 例（0.4%）は本剤投与後に初めて抗薬物抗体陽性を呈した患者であった。さらに、抗薬物抗体陽性を対象にセルベースアッセイを用いて血清中の本剤に対する中和抗体の発現を評価した結果、全患者で中和抗体は認められなかった。なお、抗薬物抗体の産生は、本剤投与後のクリアランスには影響を及ぼさなかった（データカットオフ日：B1931022 試験 2016 年 3 月 8 日、B1931010 試験 2015 年 1 月 30 日）。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精嚢の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、腟又は乳腺の萎縮が認められた[53]。

15.2.2 マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質である N-Ac-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した[54]。

15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 2.9 倍の曝露量で 1 例に変異肝細胞巣が認められた[57]。

＜解説＞

15.2.1 ヒトへの影響は不明だが、非臨床試験で生殖器への影響が見られたことから設定した。

［参考］

ラットを用いた 4 週間以上の反復投与毒性試験[53]では、雄に 0.073mg/m^2/週以上で用量依存的な精細管変性（軽度～極めて重度）、精巣小型化並びに絶対及び相対精巣重量の減少、乳腺の萎縮、さらに精嚢（0.41mg/m^2/週以上）並びに精巣上体及び前立腺（1.24mg/m^2/週以上）の小型化又は重量減少などが認められた。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験[53]では、雌に 4.07mg/m^2/週で卵巣、子宮及び腟の軽微な萎縮が認められ、これに関連して子宮の小型化並びに子宮及び卵巣の絶対重量の減少、乳腺の萎縮などが認められた。サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験[53]では、雌に 1.32mg/m^2/週以上で軽微から重度の卵巣萎縮が認められ、4.20mg/m^2/週では軽微から軽度の子宮萎縮が認められた。

（「IX-2.　(2) 反復投与毒性試験」の項参照）

15.2.2 ヒトへの影響は不明だが、非臨床試験で本剤及び本剤から遊離する細胞毒性物質である N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH に遺伝毒性が認められたことから設定した。

［参考］

遺伝毒性試験[54]では、本剤は *in vitro* での細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性を示さなかったが、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は細菌で変異原性を示し、ヒト TK6 リンパ芽球細胞では染色体異常を誘発した。*in vivo* では、本剤はマウス骨髄に染色体異常を誘発し、無影響量（NOEL）は求められなかった。

（「IX-2.　(3) 遺伝毒性試験」の項参照）

15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、反復投与毒性試験[57]で前腫瘍性病変及び腫瘍性病変が認められたことから設定した。

［参考］

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験[57]では、0.727mg/m^2/週で肝細胞腺腫が、0.073mg/m^2/週以上で変異細胞巣（軽微～中等度）及びオーバル細胞の過形成（軽微～中等度）が認められた。オーバル細胞の軽微な過形成は単回投与毒性試験（8.22mg/m^{2}以上）[52]及び 4 週間反復投与毒性試験（4.07mg/m^2/週）[57]でも観察された。サルの 26 週間反復投与毒性試験[57]では、0.732mg/m^2/週の雌 1 例で変異肝細胞巣が観察された。変異肝細胞巣はげっ歯類では前腫瘍性病変と考えられるが[58]、[59]、カニクイザルの自然発生病変としては一般的ではなく[60]、サルにおける発症原因や腫瘍形成との関連は不明である。26 週間反復投与毒性試験では、ラットの 0.218mg/m^2/週以上及びサルの 0.072mg/m^2/週以上で、これらの所見と関連して肝細胞核の Ki-67 染色を指標とした肝細胞増殖活性の増加が示された。この増殖活性の増加並びに前腫瘍性病変及び腫瘍性病変は、肝細胞のターンオーバーの増加によるものと考えられ、両動物種の肝臓における遺伝毒性及び細胞毒性と符合するものである。ラット 4 週間反復投与毒性試験での 4 週間の休薬期間終了時には、オーバル細胞の過形成（軽微～中等度）が依然として観察され、雄 1 例で明細胞巣が観察された。サルの 4 週間反復投与毒性試験では、4 週間の休薬期間終了時に前腫瘍性病変又は腫瘍性病変は認められなかった。

（「Ⅸ-2.　(1) 単回投与毒性試験、及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [61)]

安全性薬理試験の一覧

試験項目	用量（カリケアマイシン相当量）、方法、投与例数	所見
雄雌カニクイザル心血管系に対する影響の評価（*in vivo* 試験）	0、1.68、8.16mg/m^2 （0、10、50μg/kg） 単回静脈内投与 n=2/性/群	1.68mg/m^{2}以上：毒性学的意義の低い軽度の血圧上昇（4～6%）、心拍数及び心電図パラメータへの影響は認められず
雄 SD ラット中枢神経系に対する影響の評価（*in vivo* 試験）	0、0.78、2.4、8.46mg/m^2 （0、10、30、105.75μg/kg） 単回静脈内投与 n=8/群	8.46mg/m^2：毒性学的意義の低い呼吸数低下の頻度増加
雄 SD ラット呼吸系に対する影響の評価（*in vivo* 試験）	0、0.78、2.4、8.46mg/m^2 （0、10、30、105.75μg/kg） 単回静脈内投与 n=8/群	特記すべき所見なし

SD：Sprague-Dawley

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [52)]

イノツズマブ　オゾガマイシンの単回静脈内投与による概略の致死量はラットで 8.22～16.4mg/m^2、サルで 16.4mg/m^{2}超であった。

試験動物	概略の致死量（mg/m^2）
ラット　雄雌	8.22～16.4
サル　　雄雌	＞16.4

(2) 反復投与毒性試験[62)]

イノツズマブ　オゾガマイシンの反復投与毒性試験の結果、無毒性量はラットで得られておらず、サルで1.32mg/m²/週であった。

「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報15.2.1」の項参照

動物種	投与経路 投与期間	性別 投与量 (mg/m²/週)	無毒性量 (mg/m²/週)	主な所見
ラット	静脈内投与 4週間	雄雌 0、0.41、 1.24、4.07 を週1回	得られていない	1.24mg/m²/週以上
				雄雌：胸腺・脾臓・GALT・腸間膜・下顎リンパ節のリンパ萎縮、肝臓の髄外造血、坐骨神経軸索変性 雄　：骨髄萎縮、肝細胞肥大、精細管変性、精巣・精巣上体・前立腺の小型化又は重量減少、精巣上体の精子減少、乳腺組織萎縮 雌　：脾臓の髄外造血
				4.07mg/m²/週
				雄雌：リンパ球数・網赤血球数・赤血球パラメータ減少、ALT増加、胸腺小型化、胸腺重量減少、肝細胞変性、三叉神経・腰髄（休薬後）軸索変性 雄　：オーバル細胞の過形成・核大型化、前立腺・精嚢萎縮、精嚢の小型化又は重量減少、脾臓の髄外造血 雌　：骨髄萎縮、肝細胞肥大、頸髄軸索変性、卵巣・子宮・腟萎縮、子宮小型化、卵巣・子宮重量減少、子宮筋層・子宮内膜の厚みの減少及び腟上皮の層数の減少、乳腺萎縮
	静脈内投与 26週間	雄雌 0、0.073*、 0.218、0.727 を週1回	得られていない	0.073mg/m²/週以上
				雄雌：肝臓の好酸性細胞巣・オーバル細胞過形成・血管拡張、肝重量増加 雄　：肝腫大、肝細胞空胞化・髄外造血の増加、精巣細管変性、精巣小型化・重量減少、精巣上体の精子減少、乳腺萎縮
				0.218mg/m²/週以上
				雄雌：肝臓の好塩基性細胞巣・肝細胞肥大・核の大型化 雄　：胆管線維症、肝臓の線維化
				0.727mg/m²/週
				雄雌：体重・摂餌量減少 雄　：精嚢粘液減少 雌　：肝細胞腺腫・類洞拡張、肝臓の髄外造血

（続き）

動物種	投与経路 投与期間	性別 投与量 (mg/m²/週)	無毒性量 (mg/m²/週)	主な所見
サル	静脈内投与 4週間	雄雌 0、0.36、 1.32、4.20 を週1回	1.32	4.20mg/m²/週
				雄雌：嘔吐、糞便異常、糞量減少、摂餌量減少、白血球数・リンパ球数・血小板数・赤血球パラメータ減少、下顎／腸間膜リンパ節・胸腺・脾臓のリンパ萎縮 雄　：精巣セルトリ細胞の細胞質萎縮・空胞化 雌　：卵巣萎縮・重量減少、子宮萎縮・重量減少
	静脈内投与 26週間	雄雌 0、0.072、 0.216、 0.732**を 週1回	得られていない	0.216mg/m²/週以上
				雄雌：肝臓の類洞拡張、肝細胞肥大
				0.732mg/m²/週
				雄雌：死亡 雄　：胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節の細胞減少 雌　：変異肝細胞巣、卵巣萎縮

＊：臨床曝露量の0.2倍の曝露量、＊＊：臨床曝露量の2.9倍の曝露量

(3) 遺伝毒性試験[54)]

（*in vitro*試験）

イノツズマブ　オゾガマイシンは細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかったが、N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHは細菌において変異原性を示し、ヒトTK6リンパ芽球細胞を用いた小核試験において染色体異常を誘発した。

「Ⅷ-12.　(2) 非臨床試験に基づく情報15.2.2」の項参照

（*in vivo*試験）

イノツズマブ　オゾガマイシンはマウス骨髄において試験に用いた最低用量（1.14mg/m²）で染色体異常を誘発し、無影響量は求められなかった。

「Ⅷ-12.　(2) 非臨床試験に基づく情報15.2.2」の項参照

(4) がん原性試験

「Ⅷ-12.　(2) 非臨床試験に基づく情報15.2.3」及び「Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[38)]

動物種	投与方法 投与量 (mg/m²/日)	投与期間	無毒性量 (mg/m²/日)	主な毒性変化
雌 SD ラット (n=25/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.011、0.036、 0.109*	交配開始 2 週間前～妊娠 7 日	0.036 (母動物の一般毒性、受胎能、初期胚発生)	0.109mg/m²/日：体重・体重増加量・摂餌量の減少、胚吸収率増加に伴う生存胚数と妊娠子宮重量の減少

SD：Sprague-Dawley
＊：臨床曝露量の 1.4 倍の曝露量

2) 胚・胎児発生に関する試験[38)]

動物種	投与方法 投与量 (mg/m²/日)	投与期間	無毒性量 (mg/m²/日)	主な毒性変化
妊娠 SD ラット (n=10/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.036、0.109**、 0.364	妊娠 6～17 日	0.036 (母動物の一般毒性、胚・胎児発生)	0.109mg/m²/日以上：母動物の体重・体重増加量・摂餌量の減少、胎児体重の減少、胚・胎児死亡
妊娠 SD ラット (n=25/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.011、0.036、 0.109**	妊娠 6～17 日	0.036 (母動物の一般毒性) 0.011 (胚・胎児発生)	0.036mg/m²/日以上：胎児体重の減少、骨化遅延 0.109mg/m²/日：母動物の体重・体重増加量・摂餌量の減少
交配した NZW ウサギ (n=20/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.015、0.044、 0.145	妊娠 6～19 日	0.145 (母動物の一般毒性、胚・胎児発生)	変化は認められず

SD：Sprague-Dawley、NZW：New Zealand White
＊＊：臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量

(6) 局所刺激性試験[63)]

イノツズマブ　オゾガマイシンの局所刺激性試験は実施していないが、ラット単回静脈内投与毒性試験並びにラット及びサルを用いた 4 及び 26 週間静脈内投与毒性試験における投与部位の剖検及び病理組織学的検査から局所刺激性を評価した結果、投与部位にイノツズマブ　オゾガマイシン投与に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ベスポンサ点滴静注用 1mg　生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品[注)]

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）　毒薬

2. 有効期間

有効期間：5 年

（「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：ベスポンサを投与される方へ

（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：キロサイドＮ注 400mg・キロサイドＮ注 1g、エボルトラ点滴静注 20mg、ビーリンサイト点滴静注用 35μg

7. 国際誕生年月日

2017 年 6 月 29 日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベスポンサ 点滴静注用 1mg	2018 年 1 月 19 日	23000AMX00021	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更された用法及び用量	変更年月日
通常、~~成人には~~イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。 成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。	2024 年 3 月 26 日

（下線部を追記、取消線を削除）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

成人　10 年：2018 年 1 月 19 日～2028 年 1 月 18 日（希少疾病用医薬品）
小児の用法及び用量　6 年 1 日：2024 年 3 月 26 日～2030 年 3 月 26 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ベスポンサ 点滴静注用 1mg	4239401D1026	4239401D1026	126224701	622622401

14. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

本製剤の使用上の注意において「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」とされているので、CD22 陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては必ず実施年月日を記載すること。
（保医発 0147 第 3 号　平成 30 年 4 月 17 日）

XI. 文献

1. 引用文献

1) 矢野　真吾：“再発・難治性 ALL”急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床　薄井　紀子編　初版　医薬ジャーナル社：180, 2016 [L20171204282]
2) 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会編．造血細胞移植ガイドライン：急性リンパ性白血病（成人）（第3版）　日本造血・免疫細胞療法学会：9, 2020
3) Zhang, M. et al.：PLoS One. 2016；11（10）：e0163599（PMID：27695097）[L20171120056]
4) Shor, B. et al.：Mol Immunol. 2015；67（2 Pt A）：107-116（PMID：25304309）[L20171120060]
5) Zein, N. et al.：Science. 1988；240（4856）：1198-1201（PMID：3240341）[L70030007153]
6) Ho, S. N. et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1994；91（20）：9203-9207（PMID：7937742）[L20171120058]
7) Ikemoto, N. et al.：Proc Natl Acad Sci U S A. 1995；92（23）：10506-10510（PMID：7479829）[L70030007401]
8) Ellestad, G. A.：Chirality. 2011；23（8）：660-671（PMID：21800378）[L20171120059]
9) Topp, M. S. et al.：J Clin Oncol. 2014；32（36）：4134-4140（PMID：25385737）
10) Topp, M. S. et al.：Blood. 2012；120（26）：5185-5187（PMID：23024237）
11) Maude, S. L. et al.：N Engl J Med. 2014；371（16）：1507-1517（PMID：25317870）
12) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）[L20171116016]
13) Kantarjian H.M. et al.：N Engl J Med. 2016；375（8）：740-753（PMID：27292104）[L20171120061]
14) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.6.2）[L20171116014]
15) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059 試験）（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.3.2.1.2）
16) 国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1 試験）（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.3.2.1.1）
17) Nitschke, L.：Glycobiology. 2014；24（9）：807-817（PMID：25002414）[L20171120063]
18) 社内資料：海外第Ⅰ相反復投与試験（B1931002 試験）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.6.4.1、2.7.6.4.2）[L20171116013]
19) 社内資料：国内第Ⅰ相反復投与用量漸増試験（B1931016 試験）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.6.11）[L20171116015]
20) de Vries J. F. et al.：Leukemia. 2012；26（2）：255-264（PMID：21869836）[L20120314065]
21) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（B1931007 試験）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.6.9）[L20171129004]
22) Chung, C. H.：Oncologist. 2008；13（6）：725-732（PMID：18586928）[L20171120064]
23) Kantarjian, H. et al.：Cancer. 2013；119（15）：2728-2736（PMID：23633004）
24) Cheson, B. D. et al.：J Clin Oncol. 2003；21（24）：4642-4649（PMID：14673054）[L70030008540]
25) 社内資料：作用機序に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.2.1）[L20171116027]
26) Lee, M. D. et al.：J Am Chem Soc. 1992；114（3）：985-997
27) Hinman, L. M. et al.：Cancer Res. 1993；53（14）：3336-3342（PMID：8324745）
28) 社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.2.2.1）[L20171116028]
29) 社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.2.2.2）[L20171116029]
30) Fukushima, S. et al.：Exp Hematol. 2000；28（4）：391-400（PMID：10781897）
31) 臨床薬理試験結果の比較と解析（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.2.3）
32) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.3.5）[L20171116017]

33) 社内資料：B1931002 試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.2.2.2.1.1）
34) 社内資料：B1931016 試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.2.2.2.1.2）
35) 社内資料：薬物相互作用（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.3.7.3）
36) 社内資料：薬物動態解析法（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.1.3.2）
37) 社内資料：血液－脳関門通過性（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.4.1） [L20171116025]
38) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.4.1.2、2.6.6.6、2.6.6.9.5） [L20171116033]
39) 社内資料：組織移行性に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.4） [L20171116019]
40) 社内資料：タンパク結合率に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.4.2） [L20171116018]
41) 社内資料：代謝経路に関する試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5.3） [L20171116023]
42) 社内資料：代謝経路に関する試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5） [L20171116024]
43) 社内資料：代謝経路に関する試験（*ex vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5.2） [L20171206012]
44) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.7）
45) 社内資料：排泄経路に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.6） [L20171116026]
46) 社内資料：トランスポーターに関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.4.4） [L20171116020]
47) 社内資料：腎機能障害の影響（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.3.6.7）
48) Huang, S. M. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2009 ; 86 (5) : 475-479 (PMID : 19844224)
49) 社内資料：肝機能障害の影響（承認年月日：2018.1.19、CTD2.7.2.3.6.8）
50) Ramalingam, S. S. et al. : J Clin Oncol. 2010 ; 28 (29) : 4507-4512 (PMID : 20837947)
51) Mirrakhimov, A. E. et al. : World J Crit Care Med. 2015 ; 4 (2) : 130-138 (PMID : 25938028) [L20180206002]
52) 社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.1、2.6.6.2） [L20171116030]
53) 社内資料：反復投与毒性試験（雌雄生殖器への影響）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.9.3、2.6.6.9.4） [L20171116031]
54) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.4） [L20171116035]
55) Hurley, W. L. et al. : Nutrients. 2011 ; 3 (4) : 442-474 (PMID : 22254105) [L20171006010]
56) Hoelzer, D. et al. : Ann Oncol. 2016 ; 27 (Suppl 5) : v69-v82 (PMID : 27056999) [L20171218061]
57) 社内資料：反復投与毒性試験（前腫瘍性／腫瘍性病変）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.9.8） [L20171116032]
58) Goodman, D. G. et al. : Proliferative and selected other lesions of the liver of rats. In:Guides for Toxicology Pathology. STP/ARP/AFIP. Washington, DC. pp1-15, 1994 [L20180122009]
59) Bannash, P. et al. : Toxicol Pathol. 2003 ; 31 (1) : 134-139 (PMID : 12597458) [L20171204283]
60) Reindel, J. F. et al. : Vet Pathol. 2000 ; 37 (6) : 656-662 (PMID : 11105957) [L20171204284]
61) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.2.4）
62) 社内資料：反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.3）
63) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.7） [L20171116034]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年1月現在、米国、英国、EU諸国をはじめとする60以上の国又は地域で発売されている。なお、米国では、2024年3月に再発又は難治性のCD22陽性のALLの小児患者に対する用法及び用量が承認されている。

米国添付文書の概要

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for injection, for intravenous use
剤形・規格	1バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン0.9mgを含有する。
承認年月日	2017年8月17日
効能又は効果	再発又は難治性のCD22陽性前駆B細胞性急性リンパ性白血病の成人及び1歳以上の小児患者
用法及び用量	・すべての患者において、初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8mg/m^2 であり、第1日（0.8mg/m^2）、第8日（0.5mg/m^2）及び第15日（0.5mg/m^2）の3回に分けて投与する。初回サイクルは3週間とするが、患者が完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は4週間に延長してもよい。 ・2サイクル目以降 ・本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成した患者には 1.5mg/m^2 であり、第1日（0.5mg/m^2）、第8日（0.5mg/m^2）及び第15日（0.5mg/m^2）の3回に分けて投与する。2サイクル目以降は1投与サイクルを4週間とする。 ・本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成していない患者には 1.8mg/m^2 であり、第1日（0.8mg/m^2）、第8日（0.5mg/m^2）及び第15日（0.5mg/m^2）の3回に分けて投与する。2サイクル目以降は1投与サイクルを4週間とする。3サイクル以内にCR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。 ・造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は2サイクルである。2サイクル投与後に、CR/CRi 及び微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は、3サイクル目の投与を考慮すること。 ・HSCT を施行しない患者には、最大6サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。

（2024年3月）

EU 添付文書の概要

国名	EU
会社名	Pfizer Limited
販売名	BESPONSA 1mg powder for concentrate for solution for infusion
剤形・規格	1 バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1mg を含有する。
承認年月日	2017 年 6 月 29 日
効能又は効果	再発又は難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病成人患者。 フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の再発又は難治性の前駆 B 細胞性 ALL 成人患者は少なくとも 1 回、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療不成功歴を有する患者とする。
用法及び用量	本剤の 1 投与サイクルは 3～4 週間とする。 造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に、患者が完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）及び微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は、3 サイクル目の投与を考慮すること。HSCT を施行しない患者には、最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。 初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8mg/m^2 であり、第 1 日（0.8mg/m^2）、第 8 日（0.5mg/m^2）及び第 15 日（0.5mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが、患者が CR/CRi を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。 2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成した患者には 1.5mg/m^2 であり、第 1 日（0.5mg/m^2）、第 8 日（0.5mg/m^2）及び第 15 日（0.5mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。また、CR/CRi を達成していない患者には 1.8mg/m^2 であり、第 1 日（0.8mg/m^2）、第 8 日（0.5mg/m^2）及び第 15 日（0.5mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

（2024 年 2 月）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 用法及び用量

通常、イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8mg/m^2（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。

成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における【9.特定の背景を有する患者に関する注意】「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、臨床曝露量の1.0倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[38]。［9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒトIgGは母乳中へ移行することが知られている。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2024年3月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on BESPONSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In rat embryo-fetal development studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicity at maternal systemic exposures that were ≥ 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC. Advise patients of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Animal Data* In embryo-fetal development studies in rats, pregnant animals received daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.36 mg/m^2 during the period of organogenesis. Embryo-fetal toxicities including increased resorptions and fetal growth retardation as evidenced by decreased live fetal weights and delayed skeletal ossification were observed at ≥ 0.11 mg/m^2 (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Fetal growth retardation also occurred at 0.04 mg/m^2 (approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals received daily intravenous doses up to 0.15 mg/m^2 (approximately 3 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC) during the period of organogenesis. At a dose of 0.15 mg/m^2, slight maternal toxicity was observed in the absence of any effects on embryo-fetal development. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a

	breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with BESPONSA and for 2 months after the last dose. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnancy Testing Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BESPONSA. Contraception *Females* Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for 8 months after the last dose. *Males* Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for 5 months after the last dose. Infertility *Females* Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in females of reproductive potential. *Males* Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in males of reproductive potential.
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	分類：D (2021 年 2 月) Safety statement IgG antibodies are known to cross the placental barrier. This drug has the potential to affect embryofetal survival due to its pharmacological action. ＜参考：分類の概要＞ オーストラリアの分類： D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9.特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年3月)	The safety and effectiveness of BESPONSA in pediatric patients 1 year and older with relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor ALL have been established. The use of BESPONSA for this indication is supported by evidence of safety and effectiveness in Study WI203581 (ITCC-059). The study included patients in the following age groups: 2 patients 1 year to < 2 years old, 10 patients 2 years to < 6 years old, 20 patients 6 years to < 12 years old, and 20 patients 12 years to < 17 years old. Compared to adults, pediatric patients had a higher incidence of liver test abnormalities; with grade 3-4 increases in AST, ALT, and total bilirubin in 21%, 21%, and 9%, respectively, in pediatric patients treated with BESPONSA compared to 4%, 4%, and 5% in adults. The safety and effectiveness of BESPONSA in patients < 1 year of age with relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor ALL have not been established.
EUの添付文書 (2024年2月)	The safety and efficacy of BESPONSA in children aged 0 to <18 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照
最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資材（医療従事者向け資材：適正使用ガイド）を掲載
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/ より検索

文献請求先･製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7

BES130001A