

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

抗悪性腫瘍酵素製剤

薬価基準収載

オンキヤスパー[®] 点滴静注用 3750

oncaspar[®] ペグアスパルガーゼ

劇薬、処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤	形	凍結乾燥製剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 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バイアル中にペグアスパルガーゼ4050 IU 含有	
一 般 名	和名:ペグアスパルガーゼ(JAN) 洋名:Pegaspargase(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:2023年6月26日 薬価基準収載年月日:2023年8月30日 販 売 開 始 年 月 日:2023年10月2日	
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元: 日本セルヴィエ株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	日本セルヴィエ株式会社 お問い合わせ窓口 TEL:0120-841-002 受付時間 月～金 9:00～17:00(祝祭日、弊社休業日を除く) https://nihonservier.co.jp	

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

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)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	1
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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	47
2. 薬理作用	47
VII. 薬物動態に関する項目	50
1. 血中濃度の推移	50
2. 薬物速度論的パラメータ	51
3. 母集団(ポピュレーション)解析	51
4. 吸収	52
5. 分布	52
6. 代謝	53

7. 排泄	53
8. トランスポーターに関する情報	53
9. 透析等による除去率	53
10. 特定の背景を有する患者	53
11. その他	53
VIII. 安全性使用上の注意等)に関する項目	54
1. 警告内容とその理由	54
2. 禁忌内容とその理由	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	56
7. 相互作用	58
8. 副作用	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
10. 過量投与	67
11. 適用上の注意	68
12. その他の注意	68
IX. 非臨床試験に関する項目	69
1. 薬理試験	69
2. 毒性試験	69
X. 管理的事項に関する項目	71
1. 規制区分	71
2. 有効期間	71
3. 包装状態での貯法	71
4. 取扱い上の注意	71
5. 患者向け資材	71
6. 同一成分・同効薬	71
7. 国際誕生年月日	71
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	71
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	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	72
14. 保険給付上の注意	72
XI. 文献	73
1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	73
XII. 参考資料	74
1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	75
XIII. 備考	78
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	78
2. その他の関連資料	78

略語表

略語	略語内容
6-MP	メルカプトプリン
6-TG	チオグアニン
ALL	急性リンパ性白血病
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ara-C	シタラビン
AS	アスパラギン合成酵素
Asp	アスパラギナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-inf}	無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BMI	体格指数
BSA	体表面積
CAL	Calaspargase pegol
CCDS	企業中核データシート
CCG	Children's Cancer Group
CI	信頼区間
CL	クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CNS	中枢神経系
CPA	シクロホスファミド
CR	完全寛解
CRi	造血回復が不十分な CR
CSF	脳脊髄液
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクローム P450
DEX	デキサメタゾン
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute
DFS	無病生存期間
DNR	ダウノルビシン
DRZ	デクスラゾキサソ
DXR	ドキシソルビシン
ECG	心電図
EFS	無イベント生存期間
ETP	エトポシド
FAS	Full Analysis Set
HPF	High Power Field (400 倍強拡大視野)
HR	高リスク
HYD	ヒドロコルチゾン
IFM	イホスファミド
IR	中間リスク
ITT	Intention to treat
Kel	消失速度定数
K _m	最大消失速度の半分となる時の濃度

略語	略語内容
L-Asp	L- アスパラギナーゼ
LBL	リンパ芽球性リンパ腫
LV	ロイコボリン
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
mPSL	メチルプレドニゾロン
MRD	微小残存病変
MTX	メトトレキサート
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PEG	ポリエチレングリコール
PD	薬力学
PDN	プレドニゾン
PGR	Prednisolone Good Responder
Ph	フィラデルフィア染色体
PK	薬物動態
PPR	Prednisolone Poor Responder
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PSL	プレドニゾロン
PT	基本語
RER	初期治療反応性良好
SD	標準偏差
SER	初期治療反応性不良
SOC	器官別大分類
SR	標準リスク
$t_{1/2}$	消失半減期
THP	ピラルビシン
T_{max}	最高血中濃度到達時間
ULN	基準値上限
VCR	ビンクリスチン
VDS	ビンデシン
VHR	超高リスク
V_{ss}	定常状態における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オンキヤスパー®点滴静注用3750[ペグアスパルガーゼ(以下、本剤)]は、大腸菌由来L-アスパラギナーゼ(L-Asp)にポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-Asp製剤である。ペグアスパルガーゼは、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、腫瘍細胞におけるタンパク合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本剤は、PEG化により、L-Asp製剤に比べて、免疫原性を低下させながら、体内滞留性を向上させている。また、本剤は凍結乾燥製剤であり、液体製剤に比べて安定性が改善し、使用期限が延長されている。

ペグアスパルガーゼ液体製剤は、1994年、L-Aspに対する過敏症発症後の急性リンパ性白血病(ALL)の代替治療薬として、米国及びドイツにて承認された後、ALLの標準治療薬として、米国では2006年、欧州では2016年に承認された。その後、使用期限を延長したペグアスパルガーゼ凍結乾燥製剤が開発され(液体製剤:8カ月、凍結乾燥製剤:36カ月)、分析化学試験及び非臨床試験での結果に基づき、2017年、欧州にて承認された。本剤は、2023年2月末時点で、70の国と地域で承認されている。

国内では、2018年3月、医療上必要性の高い未承認薬、適応外薬検討会議において、開発が必要な薬剤と判断され、Shire社、ならびに共同開発社となる協和発酵キリン株式会社が開発要請がなされた。2018年8月、Servier社によるShire社オンコロジーユニットの買収に伴い、開発権はServier社へ承継された。2019年10月より開始した国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)¹⁾、ならびに海外臨床試験の結果に基づき、2023年6月、「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 未治療のB前駆細胞性ALL患者(1-21歳)23例を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)¹⁾第2パートにおいて、主要評価項目である初回投与14日後における血中アスパラギナーゼ(Asp)活性値 ≥ 0.1 IU/mL達成率は100%(23/23例)、副次評価項目である1年無イベント生存率(EFS)は100%(23/23例)、探索的評価項目である寛解導入療法期終了後の完全寛解率(CR率)は30.0%(6/20例)、奏効率(ORR)は100%(20/20例)、早期強化療法期終了後では、それぞれ47.6%(10/21例)、100%(21/21例)であった(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7)その他」の項参照)。
- (2) SHP674-201試験¹⁾第1パート及び第2パートにおいて、26例中26例(100%)に副作用が認められ、主なものは血中フィブリノゲン減少19例(73.1%)、白血球数減少及びアンチトロンビンⅢ減少が各15例(57.7%)、血小板数減少14例(53.8%)、発熱性好中球減少症及び貧血が各11例(42.3%)、嘔吐、低蛋白血症及び脱毛症が各10例(38.5%)などであった(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項参照)。

- (3) 重大な副作用として、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害があらわれることがある(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、大腸菌由来L-アスパラギナーゼ(L-Asp)にポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-Asp製剤である。PEG化により、L-Asp製剤に比べて、免疫原性の低下、クリアランスの低下による血漿半減期の延長が示されている(「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度」「IX.非臨床試験に関する項目 3.毒性試験 (7)その他の特殊毒性 1)免疫原性試験」の項参照)。

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
医薬品リスク管理計画書(RMP)	有	(「I.概要に関する項目 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.備考 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	

(2023年6月26日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること(「I.概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

I .概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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】
過敏症	骨髄抑制	末梢神経障害
膵炎	感染症	高アンモニア血症
出血	脂質異常症	胚・胎児毒性
血栓塞栓症	高血糖	【重要な不足情報】
肝機能障害	中枢神経障害	該当なし
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

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査(急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫)
有効性に関する調査・試験の計画 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査 ・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

オンキヤスパー®点滴静注用3750

(2) 洋名

Oncaspar® I.V. Infusion

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ペグアスパルガーゼ(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Pegaspargase(JAN)

pegaspargase(INN)

(3) ステム

酵素:-ase

3. 構造式又は示性式

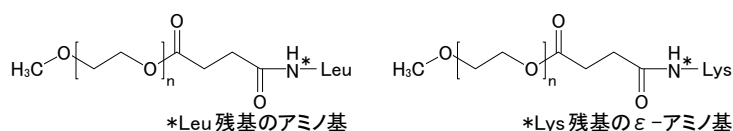
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

LPNITILATG	GTIAGGGDSA	TKSNYTAGKV	GVENLVNAV	QLKDIANVKG
EQVNVIGSQD	MNDDVWLTLA	KKINTDCDKT	DGFVITHGTD	TMEETAYFLD
LTVKCDKPVV	MVGAMRPSTS	MSADGPFNLY	NAVVTAAADKA	SANRGLVVM
NDTVLDGRDV	TKTNTTDVAT	FKSVNYGPLG	YIHNGKIDYQ	RTPARKHTSD
TPFDVSKLNE	LPKVGIVVNY	ANASDLPAKA	LVDAGYDGIV	SAGVGNGNLY
KTVFDTLATA	AKNGTAVVRS	SRVPTGATTQ	DAEVDDAKYG	FVASGTLNPQ
KARVLLQLAL	TQTKDPQQIQ	QIFNQY		

4

L1, K22, K29, K43, K49, K71, K72, K79, K104, K107, K139, K162, K172, K186, K196, K207, K213, K229, K251, K262, K288, K301, K314: 主なPEG結合部位

ポリエチレングリコールの結合様式



Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{6064}H_{9692}N_{1660}O_{1968}S_{32}$

分子量: 約280,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: *Escherichia coli* が産生するL-アスパラギナーゼの類縁体であり、サブユニット当たり平均7個のメキシボリエチレングリコール鎖(分子量: 約5,000) がリンカーを介して結合している(主なPEG結合部位: Leu1及びLys残基)。326個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成されるPEG化タンパク質(分子量: 約280,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SHP674

Ⅲ.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色透明の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

pH:7.2～7.4

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	5±3℃	ポリエチレン製 プラスチックバッグ	12週	規格内

測定項目:性状、pH、純度試験、バイオバーデン、比活性、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

液体クロマトグラフィー

定量法:

紫外可視吸光度測定法(タンパク質濃度)

液体クロマトグラフィー(力価)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観: 透明ガラスバイアル

性状: 白色～ほとんど白色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 7.2～7.6

浸透圧: 約1 (生理食塩液に対する比)

(注射用水5.2 mLに溶解)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

成分		含量
有効成分 (1バイアル中)	ペグアスパルガーゼ	4050 IU ^{注)}
添加剤 (1バイアル中)	精製白糖	225 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	3.45 mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	26.30 mg
	塩化ナトリウム	21.25 mg
	pH調節剤 2成分	適量

・1 IUはL-アスパラギンをpH7.3、37℃で分解し、1分間に1 μ molのNH₃を遊離するのに必要な酵素量

・本剤は大腸菌を用いて製造される。

注) IUは国際単位を意味する。本剤は、調製時の損失を考慮し、1バイアルから3750 IUを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水5.2 mLを用いて溶解した後の溶液の濃度は750 IU/mLとなる。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

注射用水5.2 mLを用いて溶解した後の溶液の濃度は750 IU/mL (1 IUはL-アスパラギンをpH7.3、37℃で分解し、1分間に1 μ molのNH₃を遊離するのに必要な酵素量)

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物等

6. 製剤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	5±3℃	ガラスバイアル及びクロブチル製ゴム栓	36カ月	規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH		6カ月	規格内
苛酷試験	40±2℃ 75±5%RH		6カ月	力価及び純度の低下傾向、不純物、水分及び再溶解時間の増加傾向
光安定性試験	25±2℃		総照度120万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	規格内

測定項目：

長期保存試験：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子、エンドトキシン、比活性、含量、容器完全性試験*

加速試験：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子、比活性、含量

苛酷試験：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子、比活性、含量、容器完全性試験*

光安定性試験：pH、純度試験、不溶性微粒子、比活性、含量

*：規格として設定していないが、無菌試験の代わりに実施した項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

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

IV. 製剤に関する項目

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

コアリング防止のため、注射針をゴム栓に刺しこむ際は、ゴム栓に対して垂直に針を刺し、注射筒を回転させないようにすること。

(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:透明ガラスバイアル

ゴ ム 栓:クロロブチル製ゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

[解説]

本剤の効能又は効果は、急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象として実施した国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)¹⁾、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(AALL07P4試験)²⁾及び海外第Ⅱ相臨床試験(CCG-1962試験)⁴⁾、ALL及びリンパ芽球性リンパ腫(LBL)を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(DFCI11-001試験)³⁾の4つの臨床試験成績に基づき設定した。

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 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

[解説]

本剤は、L-アスパラギナーゼ(L-Asp)製剤とほぼ同一の薬理作用を持つことから、L-Asp製剤が現在臨床使用されている病型に適用されることが想定される。複数の海外診療ガイドラインに本剤を含むレジメンが治療選択肢として現在挙げられているとともに、今後、国内外診療ガイドラインへ追記および変更が予想されることから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積0.6 m²以上の場合は1回2500国際単位/m²(体表面積)を、体表面積0.6 m²未満の場合は1回82.5国際単位/kg(体重)を投与する。

22歳以上の患者：

1回2000国際単位/m²(体表面積)を投与する。

[解説]

薬剤調製時は、無菌的に、注射針を装着した注射筒を用いて5.2 mLの日局注射用水をバイアル内に注入し、穏やかに反転させてゆっくりと溶解する。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。溶解液濃度は750 IU/mLとなり、必要な投与量を含む溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈して使用する。調製した希釈液は1～2時間かけて投与する。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

投与間隔は、SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾、DFCI11-001試験³⁾及びCCG-1962試験⁴⁾の4つの臨床試験いずれにおいても、投与18日前後で90%以上が血中Asp活性値 ≥ 0.1 IU/mLを示す一方で、それ以降は減弱傾向がみられたことから、2週間間隔とした。

投与経路は、国内でのL-Asp製剤の臨床使用の実態を踏まえて設定したSHP674-201試験¹⁾に基づき静脈内投与とした。

21歳以下の患者で体表面積 0.6 m^2 以上の用量は、SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾、DFCI11-001試験³⁾及びCCG-1962試験⁴⁾における薬物動態・薬力学(PK/PD)評価と有効性、21歳以下の患者で体表面積 0.6 m^2 未満の用量はSHP674-201試験¹⁾における用量設定とPK/PD評価に基づき設定した。

22歳以上の患者の用量は、SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾、DFCI11-001試験³⁾及びCCG-1962試験⁴⁾のデータより構築した母集団解析モデルを用いたシミュレーション結果、ならびに2000 IU/ m^2 を用いて実施された複数の臨床試験結果に基づいて設定した。

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 調製後の希釈液を1～2時間かけて投与すること

7.2 本剤の投与スケジュール、併用薬等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。[17.1.1参照]

7.3 本剤投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、本剤の休薬、中止、又は投与速度変更の対応を行うこと。

本剤の休薬、中止又は、投与速度変更基準の目安

副作用	基準*	処置
注入部位反応／アレルギー反応又はアナフィラキシー	Grade 1	投与速度を半減する。
	Grade 2	投与を中断して適切な処置を行う。症状消失後は、投与速度を半減して再開できる。
	Grade 3以上	投与を中止して適切な処置を行う。
出血	Grade 3以上	休薬する。出血管理が可能な場合は、投与を再開できる。
膵炎／リパーゼ及びアミラーゼ増加	ULN3倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に膵炎の症候を認めない	休薬する。無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、投与を再開できる。
	Grade 3以上の膵炎	投与を中止する。
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	休薬する。症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら投与を再開できる。
	Grade 3以上の血栓症	投与を中止する。
肝機能障害	ULN3倍超～10倍以下の総ビリルビン増加	休薬する。総ビリルビン濃度がULNの1.5倍以下に回復した場合は、投与を再開できる。
	ULN10倍超の総ビリルビン増加	投与を中止する。

*GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

[解説]

- 7.1 本剤は、SHP674-201試験¹⁾では90±30分、AALL07P4試験²⁾では1～2時間、DFCI11-001試験³⁾では1時間かけて点滴静脈内投与が行われ、PK/PD、有効性及び安全性が評価されていること、ならびに注射用塩化ナトリウム又はブドウ糖溶液により希釈して使用する製剤であることなどを踏まえて設定した。
- 7.2 本剤は多剤化学療法の一剤として使用する薬剤であり、療法期やリスク群ごとに併用薬の種類、用法・用量及び投与スケジュールが異なっている。特に日本人患者を対象としたSHP674-201試験¹⁾のレジメンは、実臨床使用において参考になるものとして周知する必要があること、今後も国内外の診療ガイドラインに本剤を含むレジメンの追記及び変更が予期されることを踏まえて注意喚起した。
- 7.3 Asp 製剤の毒性管理に係る米国の専門家パネルによる提唱⁵⁾を基に設定した。なお、当該ガイドラインは、米国添付文書に内容が反映されているほか、米国では多くの関連出版物で相互参照されるなど汎用性が高く、また国内SHP674-201試験¹⁾実施時には治験薬概要書に記載して周知されていたことなどを踏まえ、本邦における本剤の臨床使用においても、本剤の適正使用を担保する基準となるものとして設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 (試験の相)	対象疾患 / 試験デザイン 用法・用量 / 投与回数	主な評価項目	被験者数	資料 区分
国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201) ¹⁾	対象疾患: ・未治療 ALL (1～21歳): SR/IR/HR 試験デザイン: ・多施設共同、非盲検、非対照試験 用法・用量: ・本剤: 2500 IU/m ² (BSA0.6 m ² 以上) 又は 82.5 IU/kg (BSA0.6 m ² 未満) 静脈内投与 投与回数: ・本剤3回又は8回	有効性評価項目: ・Asp 活性 ・CR 率 ・EFS ・治療薬投与開始後1 年時点における生存 割合 安全性: ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数: 第1パート 本剤: 3例 第2パート 本剤: 23例	評価
海外第Ⅰ / Ⅱ相 臨床試験 (AALL07P4) ²⁾	対象疾患: ・未治療 ALL (1～30歳): HR 試験デザイン: ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量: ・本剤: 2500 IU/m ² 静脈内投与 ・CAL※-L: 2100 IU/m ² 静脈内投与 ・CAL-H: 2500 IU/m ² 静脈内投与 投与回数: ・本剤、CAL-L、CAL-H 7回、11回又は12回	有効性評価項目: ・Asp 活性 ・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS 安全性: ・有害事象、副作用 ・免疫原性	ITT: 本剤: 55例 CAL-L: 69例 CAL-H: 42例 FAS: 本剤: 54例 CAL-L: 68例 CAL-H: 41例	評価
海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001) ³⁾	対象疾患: ・未治療 ALL (1～21歳): SR/HR/VHR 試験デザイン: ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量: ・本剤: 2500 IU/m ² 静脈内投与 ・CAL※-H: 2500 IU/m ² 静脈内投与 投与回数: ・本剤16回、CAL-H 11回	有効性評価項目: ・Asp 活性 ・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS 安全性: ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数: 本剤: 120例 CAL-H: 119例 FAS: 本剤: 119例 CAL-H: 118例	評価

※ Calaspargase pegol (CAL): 本邦未承認

V. 治療に関する項目

試験番号 (試験の相)	対象疾患 / 試験デザイン 用法・用量 / 投与回数	主な評価項目	被験者数	資料 区分
海外第Ⅱ相臨床 試験 (CCG-1962) ⁴⁾	対象疾患： ・未治療 ALL (1～9歳) : SR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤: 2500 IU/m ² 筋肉内投与 ・L-Asp: 6000 IU/m ² 筋肉内投与 投与回数： ・本剤3回、L-Asp21回	有効性評価項目： ・Asp 活性 ・骨髄状態 ・EFS 安全性： ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数： 本剤: 59例 L-Asp: 59例	参考

※ Calaspargase pegol (CAL): 本邦未承認

(2) 臨床薬理試験

未治療 ALL 患者を対象とした本剤の薬物動態、薬力学、免疫原性は、SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾、DFCI11-001試験³⁾ 及び CCG-1962試験⁴⁾ の4つの臨床試験で得られた結果を用いて評価した。臨床薬理試験を評価した試験の評価項目を下表に示した。

各臨床試験における臨床薬理に関する評価項目

評価項目		SHP674- 201試験	AALL07P4 試験	DFCI11- 001試験	CCG-1962 試験
薬物動態	血中 Asp 活性値が0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合	×	×	×	×
	血中 Asp 活性の推移	×	×	×	×
	血中アスパラギン濃度	—	×	—	×
	血中 Asp の薬物動態	×	×	—	—
	血中 Asp 活性の最低値	—	—	×	—
薬力学	血中 Asp 活性と血中アスパラギン濃度の関係	—	×	—	×
	血中 Asp 活性と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係	—	×	—	×
免疫原性	抗薬物抗体の発現割合	×	×	×	×

—: 該当なし、×: 実施

血中アスパラギナーゼ活性

4試験において、血中 Asp 活性値0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、寛解導入療法期において本剤の初回投与18日後まで、いずれの試験でも90%以上であった。それゆえ血中 Asp 活性は本剤投与後14日間持続していることが示唆された。

試験間の高い均一性のため、血中 Asp 活性の薬物動態パラメータは、寛解導入療法期と地固め療法期との間で意味のある差はなかった。

寛解導入療法期において、血中 Asp 活性値0.1 IU/mL 以上の場合、血中アスパラギン濃度が投与前に比べ、検出限界にまで抑えられた。

また、寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度の中央値は、本剤2500 IU/m²の投与に

より、定量限界付近又は未満まで低下した。

本剤投与後の血中 Asp 活性と血中アスパラギン濃度又は脳脊髄液中のアスパラギン濃度に相関性が認められた。

以上のように、本剤投与後に血中 Asp 活性値0.1 IU/mL以上が少なくとも14日間以上持続したことから、本剤は14日間の投与間隔で、未治療 ALL 及び悪性リンパ腫患者に対して有効であることが示唆された。

心電図パラメータ、QT 間隔

SHP674-201試験¹⁾では、各時点の心電図 (ECG) パラメータの要約統計量が評価された。AALL07P4試験²⁾では、バイタルサインは、ECG の QT 延長等が評価された。DFCI11-001試験³⁾及びCCG-1962試験⁴⁾では、ECG の評価は実施されていなかった。

AALL07P4試験²⁾では、本剤群はQTcF 及びQTcB の延長が認められた。各投与群のC_{max}時において、QTcF の平均値の90%信頼区間の上限は、本剤群14.2 msec、QTcB の平均値の90%信頼区間の上限は、本剤群15.7 msecであった。しかしながら、本剤群は、投与前後でQTc (QTcF 及びQTcB) 間隔の20 msec 以上の延長は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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

該当資料なし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

①国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)¹⁾

試験の標題	未治療急性リンパ性白血病を対象としたSHP674(本剤)の第Ⅱ相臨床試験
開発の相	第Ⅱ相
目的	主要目的: 第1パート ・未治療ALLを対象として、忍容性評価期間中における本剤を単回投与した際の忍容性及び安全性を評価する。 第2パート ・未治療ALLを対象として、本剤初回投与の14日(336時間)後における血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上であった被験者の割合を評価する。 副次目的: 第1パート ・未治療ALLを対象として、本剤初回投与の14日(336時間)後における血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上であった被験者の割合を評価する。 ・本剤の安全性を評価する。 ・本剤のPKを評価する。 ・本剤の免疫原性を評価する。 ・本剤投与開始後1年時点における生存割合を評価する。 ・本剤投与開始後1年時点における無イベント生存割合を評価する。
目的	第2パート ・本剤の安全性を評価する。 ・本剤のPKを評価する。 ・本剤の免疫原性を評価する。 ・本剤投与開始後1年時点における生存割合を評価する。 ・本剤投与開始後1年時点における無イベント生存割合を評価する。 探索的目的: 第1パート ・寛解導入療法期及び早期強化療法期終了後のCR割合、ORRを評価する。 第2パート ・寛解導入療法期及び早期強化療法期終了後のCR割合、ORRを評価する。
試験デザイン	本試験は、日本人における未治療ALLを対象とした本剤の多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、第Ⅱ相臨床試験であり、第1パート及び第2パートから構成される。

診断及び主な 選択基準	ALLの診断 骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の25%以上を占める場合をALLとする。WHO 分類の2017年版に従い、免疫マーカー所見によって、免疫学的診断基準にあてはまるものをB細胞性ALLとする。 選択基準: (1) 第1パートに関しては、本人からアセント又は同意文書にて同意を取得した患者。なお、アセントを取得した患者においては、代諾者より書面による同意も取得すること。第2パートに関しては、本人及び／又は代諾者から文書による同意が得られている患者 (2) 同意取得時に1歳以上かつ21歳以下の患者 (3) ECOG PS が0～2の患者 (4) 未治療B前駆細胞性ALLと診断された患者 (5) 同意取得前に化学療法や放射線治療等、悪性腫瘍に対する治療を受けたことがない患者 (6) スクリーニング検査時の臨床検査値が以下に示す基準に該当する患者 ・AST 及び ALT が年齢別基準範囲上限10倍以下 ・直接ビリルビン (D-Bil) が1.5 mg/dL 未満 ・血清クレアチニンが年齢別基準範囲上限の1.5倍以下 ・補正血清カルシウムが11.5 mg/dL 以下 ・左室駆出率が63%以上 ・SpO₂94%以上 ・以下に示す計算式に従い、Fridericia 補正を行った QT 間隔 (QTcF) が0.45 秒未満 $QTcF = QT / RR^{1/3}$ (7) 登録日より6カ月以上生存すると予想される患者 (8) 妊娠可能な女性* 及び生殖能力のある男性では、(女性の場合)同意取得時から本剤最終投与後少なくとも6カ月まで、又は(男性の場合)本剤投与開始時から本剤の最終投与後少なくとも6カ月まで、効果の高い方法で避妊することに同意した患者。妊娠可能な女性患者では、事前検査の血清又は尿妊娠検査結果が陰性でなければならない。 *初潮を経験しており、子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巢手術等の手術を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12カ月以上連続して無月経であることとする。 *本剤と経口避妊薬の間には間接的な相互作用が生じる可能性があるため、併用を推奨しない。妊娠可能な女性は経口避妊薬以外の別の避妊法を用いること。
------------------------	--

V. 治療に関する項目

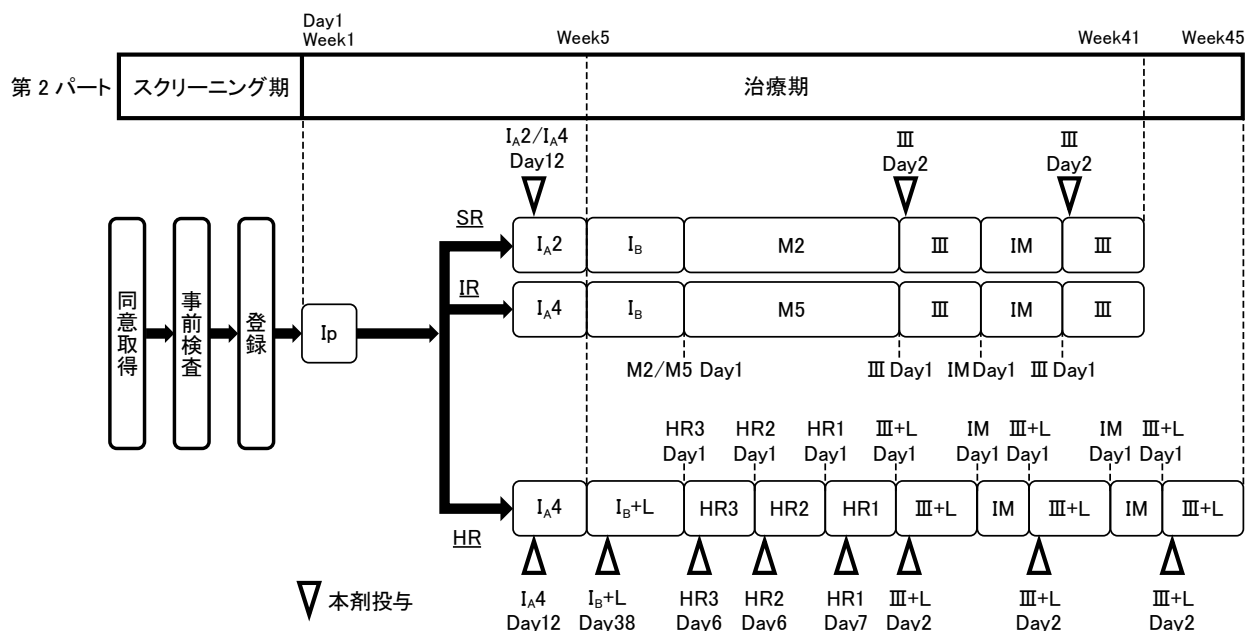
診断及び主な 選択基準	除外基準: (1)ダウン症候群の患者 (2)成熟B細胞性ALL(バーキット等)の患者 (3)活動性の感染症を有する患者 (4)コントロール不良な合併症を有する患者 (5)凝固障害を有する患者(例:血友病、既知のプロテインS欠乏症等) (6)脾炎の既往がある患者 (7)副腎皮質ステロイドを継続して使用している患者 (8)HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原陰性でHBc抗体及び／又はHBs抗体陽性の場合は、HBV DNAを測定し、結果が陽性(20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上)の患者。 (9)L-アスパラギナーゼ製剤による前治療歴がある患者、又は疑われる患者 (10)PEGやPEG製剤に対して過敏症の経験がある患者 (11)CNS浸潤の症状・徴候があり(顔面神経麻痺等の脳神経症状がある場合等)、CT若しくはMRIで中枢神経病変を認める患者 (12)妊娠(若しくは近い将来に妊娠を予定している)又は授乳中(授乳を中断しても本試験の対象から除外する)の女性 (13)悪性腫瘍の既往歴のある患者、その他悪性腫瘍を併発した患者、二次性のALL患者 (14)その他、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の対象として不適格と判断された患者
被験者数 (計画時及び 解析時)	目標被験者数 - 第1パート:評価可能被験者数として3～6例 - 第2パート:22例 第1パート - 治験薬投与例:3例 - 有効性解析対象例数:該当なし - 薬物動態解析対象例数:3例 - 免疫原性解析対象例数:3例 - 安全性解析対象例数:3例 第2パート - 治験薬投与例:23例 - 有効性解析対象(FAS)例数:23例 - 薬物動態解析対象例数:23例 - 免疫原性解析対象例数:22例 - 安全性解析対象例数:23例 全体 - 治験薬投与例:26例 - 有効性解析対象例数:該当なし - 薬物動態解析対象例数:26例 - 免疫原性解析対象例数:25例 - 安全性解析対象例数:26例

被験薬、用法・用量	本剤：Oncaspar 剤形：凍結乾燥製剤3,750 IU/vial 投与形態：点滴静注 投与回数： 標準リスク／中間リスク：3回 高リスク：8回 含量及び剤形：1本あたり3,750 IUを含有するバイアル。本剤は凍結乾燥製剤で無菌状態の単回使用バイアル製剤にて供給される。 薬剤調製法：注射用滅菌水5.2 mLに溶解し、750 IU/mL溶液とする。凍結乾燥製剤の溶解後の組成を以下に示した。 <table><tr><th>成分</th><th>1 mLあたりの量(溶解後)</th><th>配合目的</th></tr><tr><td>本剤 原薬</td><td>750 IU</td><td>有効成分</td></tr><tr><td>リン酸水素ナトリウム</td><td>0.56 mg</td><td>緩衝剤</td></tr><tr><td>リン酸二水素ナトリウム</td><td>2.58 mg</td><td>緩衝剤</td></tr><tr><td>塩化ナトリウム</td><td>3.94 mg</td><td>等張液</td></tr><tr><td>精製白糖</td><td>42 mg</td><td>安定剤</td></tr><tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td><td>pH調整</td></tr><tr><td>塩酸</td><td>適量</td><td>pH調整</td></tr></table>	成分	1 mLあたりの量(溶解後)	配合目的	本剤 原薬	750 IU	有効成分	リン酸水素ナトリウム	0.56 mg	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム	2.58 mg	緩衝剤	塩化ナトリウム	3.94 mg	等張液	精製白糖	42 mg	安定剤	水酸化ナトリウム	適量	pH調整	塩酸	適量	pH調整
成分	1 mLあたりの量(溶解後)	配合目的																							
本剤 原薬	750 IU	有効成分																							
リン酸水素ナトリウム	0.56 mg	緩衝剤																							
リン酸二水素ナトリウム	2.58 mg	緩衝剤																							
塩化ナトリウム	3.94 mg	等張液																							
精製白糖	42 mg	安定剤																							
水酸化ナトリウム	適量	pH調整																							
塩酸	適量	pH調整																							
対照薬、用法・用量	該当なし																								
投与期間 (投与回数)	標準リスク／中間リスク：3回 - 寛解導入療法期(28日間)1回(Day 12) - 再寛解導入療法Ⅰ期(35日間)1回(Day 2) - 再寛解導入療法Ⅱ期(35日間)1回(Day 2) 高リスク：8回 - 寛解導入療法期(28日間)1回(Day 12) - 早期強化療法期(42日間)1回(Day 38) - 強化療法Ⅰ期(21日間)1回(Day 6) - 強化療法Ⅱ期(21日間)1回(Day 6) - 強化療法Ⅲ期(21日間)1回(Day 7) - 再寛解導入療法Ⅰ期(35日間)1回(Day 2) - 再寛解導入療法Ⅱ期(35日間)1回(Day 2) - 再寛解導入療法Ⅲ期(35日間)1回(Day 2)																								
評価基準	主要評価項目： 第1パート - 忍容性評価期間中に発現又は悪化したすべての有害事象及び本剤の副作用 第2パート - 本剤初回投与の14日(336時間)後における血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上の達成																								

V. 治療に関する項目

評価基準	主要評価項目の設定根拠: 第1パート - 本剤の現在の投与量は複数の海外臨床試験結果に基づいて決定された。本剤はタンパク質製剤であり、民族的要因(遺伝的多型等)は日本人患者の投与量に影響を与えない。第1パートは、海外臨床試験結果に基づいて設定された本剤投与量の日本人集団における忍容性を確認することを目的としている。日本人患者に対する忍容性と安全性を評価するために、有害事象及び本剤の副作用を主要評価項目として設定した。 第2パート - 血中アスパラギナーゼ活性は、臨床的有効性のサロゲートエンドポイントであり、また血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上という閾値は、持続的なアスパラギン枯渇を確保すると述べられている。海外の臨床試験では、本剤投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上を評価項目とし、欧州の添付文書における本剤の投与は、14日ごととしている。本試験では、海外と同様の有効性を確認するため、本剤投与14日後の血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上を示す患者割合を主要評価項目として設定した。 副次評価項目: 第1パート - 安全性 - 有害事象及び副作用の有無とその内容 - 臨床検査値 - バイタルサイン - PK - PKパラメータ - 免疫原性 - 本剤に対する抗薬物抗体及び抗PEG抗体 - 有効性 - 本剤初回投与の14日(336時間)後における血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上の達成 - 本剤投与開始後1年時点の生存率(OS) - 本剤投与開始後1年時点の無イベント生存率(EFS) 第2パート - 安全性 - 有害事象及び副作用の有無とその内容 - 臨床検査値 - バイタルサイン - PK - PKパラメータ - 免疫原性 - 本剤に対する抗薬物抗体及び抗PEG抗体 - 有効性 - 血中アスパラギナーゼ活性 - 本剤投与開始後1年時点のOS - 本剤投与開始後1年時点のEFS 探索的評価項目: 第1パート - 寛解導入療法期及び早期強化療法期終了後のCR割合、ORR 第2パート - 寛解導入療法期及び早期強化療法期終了後のCR割合、ORR
------	--

解析方法	有効性評価項目： - 血中アスパラギナーゼ活性値 第2パートの本剤初回投与後14日(336時間)後に血中アスパラギナーゼ活性値0.10 IU/mL以上を示した被験者の例数及び割合は、Clopper-Pearsonの両側95%信頼区間に基づいて算出した。 - EFS及びOS EFS及びOSは、本剤初回投与1年(365日)後時点で、Kaplan-Meier法による推定値及び95% CI法により算出した。 薬物動態評価項目： - 薬物動態パラメータ 血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$t_{1/2}$、CL、V_{ss})は、BSA別に集計した。 安全性評価項目： - 有害事象及び副作用 本剤投与後の発現又は悪化した有害事象及び副作用の頻度は、MedDRA ver.24.1を用いてSOC及びPT別に集計した。 - 特に注目すべき有害事象 特に注目すべき有害事象の頻度は、過敏症、急性膵炎及び塞栓症・血栓症の事象別に集計した。 - 抗薬物抗体又は抗PEG抗体 抗薬物抗体又は抗PEG抗体は、投与前後で評価した。
実施医療機関	8施設：日本
試験実施期間	試験開始：2019年



Ip: 先行治療期

I_A2、I_A4: 寛解導入療法期I_B、I_B+L: 早期強化療法期

M2、M5、HR1/2/3: 強化療法期

IM: 中間維持療法期

III、III+L: 再寛解導入療法期

V. 治療に関する項目

リスク分類

標準リスク (SR)	以下のすべてに該当する ・本分類のHRに該当しない ・PSL反応性良好(PGR:寛解導入療法期Day 8の末梢血中の芽球数$<1000/\mu\text{L}$) ・NCI-SR(1歳以上10歳未満、かつ白血球数$<5万/\mu\text{L}$)に該当する ・寛解導入療法期Day 15の骨髓検査でM1(芽球割合$<5\%$)又はM2(芽球割合$5\sim 25\%$)である
中間リスク (IR)	以下のいずれかに該当する ・本分類のHRに該当しないが、PGRかつNCI-HR(1歳未満又は10歳以上、かつ/もしくは白血球数$\geq 5万/\mu\text{L}$)に該当する ・PGRかつNCI-SRに該当するが、寛解導入療法期Day15の骨髓検査でM3(芽球割合$>25\%$)である
高リスク (HR)	以下のいずれかひとつ以上に該当する ・先行治療期Day 1にCNS3(脳脊髄液中の白血球数$\geq 5/\mu\text{L}$、かつ芽球あり)と判定される ・PSL反応性不良(PPR:寛解導入療法期Day8の末梢血中の芽球数$\geq 1000/\mu\text{L}$) ・PGR及びNCI-HRに該当し、寛解導入療法期Day15の骨髓検査でM3(芽球割合$>25\%$)である ・寛解導入療法期Day 33の骨髓検査で難治性と判断された場合 ・<i>KMT2A-AFF1 (MLL-AF4)</i> 融合遺伝子陽性(寛解導入療法期Day 22の治療開始前までに判定) ・低2倍体(染色体数≤ 44本)(寛解導入療法期Day22の治療開始前までに判定)

リスク別の治療薬剤

	SR	IR	HR
先行治療期	PSL、MTX		
寛解導入療法期	PSL、VCR、DNR、本剤、髄注(MTX、Ara-C、PSL)		
早期強化療法期	CPA、Ara-C、6-MP、髄注(MTX、Ara-C、PSL)	CPA、Ara-C、6-MP、本剤、髄注(MTX、Ara-C、PSL)	
強化療法期	6-MP、大量MTX、LV救済、髄注(MTX、Ara-C、PSL)	HR3:DEX、Ara-C、ETP、本剤、髄注(MTX、Ara-C、PSL) HR2:DEX、VDS、DNR、大量MTX、LV救済、IFM、本剤、髄注(MTX、Ara-C、PSL) HR1:DEX、VCR、大量MTX、LV救済、大量Ara-C、CPA、本剤、髄注(MTX、Ara-C、PSL)	
再寛解導入療法期	DEX、VCR、THP、本剤、CPA、Ara-C、6-MP、髄注(MTX、Ara-C、PSL)		
中間維持療法期	6-MP、MTX	6-MP、MTX、髄注(MTX、Ara-C、PSL)	6-MP、MTX

結果

< 患者背景 (安全性解析集団) >

		第1パート (n=3)	第2パート (n=23)	合計 (n=26)
年齢(歳)	平均値(SD)	10.2 (2.63)	6.7 (4.79)	7.1 (4.70)
	中央値(範囲)	9.2 (8-13)	4.7 (1-17)	4.8 (1-17)
	10歳未満、n(%)	2 (66.7)	17 (73.9)	19 (73.1)
	10歳以上、n(%)	1 (33.3)	6 (26.1)	7 (26.9)
性別	男性、n(%)	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
	女性、n(%)	1 (33.3)	12 (52.2)	13 (50.0)
体重(Kg)	平均値(SD)	41.27 (20.796)	23.54 (15.128)	25.58 (16.412)
	中央値(範囲)	31.00 (27.6-65.2)	15.70 (11.2-59.1)	15.80 (11.2-65.2)
身長(cm)	平均値(SD)	145.0 (21.66)	114.3 (28.74)	117.9 (29.40)
	中央値(範囲)	133.0 (132-170)	104.0 (78-172)	107.5 (78-172)
体表面積 (m ²)	平均値(SD)	1.277 (0.4148)	0.852 (0.3705)	0.901 (0.3921)
	中央値(範囲)	1.066 (1.01-1.75)	0.673 (0.49-1.61)	0.684 (0.49-1.75)
	0.6 m ² 以上、n(%)	3 (100.0)	18 (78.3)	21 (80.8)
	0.6 m ² 未満、n(%)	0	5 (21.7)	5 (19.2)
白血球数 (×10 ⁹ /L)	平均値(SD)	2.313 (0.5085)	11.300 (19.2819)	10.263 (18.3240)
	中央値(範囲)	2.420 (1.76-2.76)	4.280 (0.70-83.93)	3.500 (0.70-83.93)
	50未満、n(%)	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
	50以上、n(%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
NUDT15 遺伝子多型	Arg/Arg、n(%)	1 (33.3)	21 (91.3)	22 (84.6)
	Cys/Cys、n(%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
	その他、n(%)	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)

< 有効性 >

主要評価項目

第2パートの寛解導入療法期における本剤初回投与14日後の血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、100% (23/23例)であった。

第2パートの寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、本剤投与前で0.0% (0/23例)、本剤投与5分後100% (22/22例)、投与4時間後から投与14日後まで100% (23/23例)、投与18日後95.5% (21/22例)、投与25日後50.0% (11/22例)であった。

V. 治療に関する項目

第2パートにおける各時点の寛解導入療法期の血中Asp活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合 (FAS)

		血中Asp活性値 $\geq$ 0.1 IU/mL	
		達成例数 / 評価例数	達成率(95%CI)、%
寛解導入療法期	投与前	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	投与5分後	22/22	100.0 (84.6, 100.0)
	投与4時間後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与24時間後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与48時間後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与4日後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与11日後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与14日後	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	投与18日後	21/22	95.5 (77.2, 99.9)
	投与25日後	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
再寛解導入療法Ⅰ期	投与前	0/20	0.0 (0.0, 16.8)
	投与11日後	18/20	90.0 (68.3, 98.8)
	投与14日後	17/20	85.0 (62.1, 96.8)
	投与25日後	12/20	60.0 (36.1, 80.9)
再寛解導入療法Ⅱ期	投与前	0/18	0.0 (0.0, 18.5)
	投与11日後	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	投与14日後	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	投与25日後	11/18	61.1 (35.7, 82.7)
治療終了時		1/21	4.8 (0.1, 23.8)

副次評価項目

1年EFSのKaplan-Meier推定値は、100% (23/23例)、1年OSのKaplan-Meier推定値は、100% (23/23例)であった。

探索的評価項目

寛解導入療法期終了時の評価において、第2パートでのCR率は30.0% (6/20例)、造血回復が不十分なCRi率は70.0% (14/20例)、ORRは100%であった。

早期強化療法期の評価において、第2パートでのCR率は47.6% (10/21例)、CRi率は52.4% (11/21例)、ORRは100%であった。

CR率、CRi率、ORR(SAF)

		第1パート (n=3)	第2パート (n=23)
寛解導入療法期 終了時	CR	1/3 (33.3%) [0.8, 90.6]	6/20 (30.0%) [11.9, 54.3]
	CRi	2/3 (66.7%) [9.4, 99.2]	14/20 (70.0%) [45.7, 88.1]
	ORR(CR + CRi)	3/3 (100.0%) [29.2, 100.0]	20/20 (100.0%) [83.2, 100.0]
早期強化療法期	CR	2/3 (66.7%) [9.4, 99.2]	10/21 (47.6%) [25.7, 70.2]
	CRi	1/3 (33.3%) [0.8, 90.6]	11/21 (52.4%) [29.8, 74.3]
	ORR(CR + CRi)	3/3 (100.0%) [29.2, 100.0]	21/21 (100.0%) [83.9, 100.0]

例数/評価例数(%) [95%CI]

<安全性>

副作用は26例中26例(100%)に認められ、主な副作用は血中フィブリノゲン減少19例(73.1%)、アンチトロンビンⅢ減少、白血球数減少が各15例(57.7%)、血小板数減少14例(53.8%)、貧血、発熱性好中球減少症が各11例(42.3%)、嘔吐、低蛋白血症、脱毛症が各10例(38.5%)、高トリグリセリド血症8例(30.8%)、プラスミン・インヒビター減少、プラスミノゲン減少が各6例(23.1%)などであった。

重篤な副作用は2例に認められ、内訳は嘔吐、急性膵炎が各1例であった。

投与中止に至った有害事象は4例に認められ、第1パートでアナフィラキシー反応1例、第2パートで膵炎、急性膵炎、可逆性後白質脳症症候群が各1例であった。このうち、可逆性後白質脳症症候群以外の事象は、本剤との因果関係は「関係あり」と判断された。

寛解導入療法期、再寛解導入療法Ⅰ期及びⅡ期の終了までの治験期間中、死亡例の報告はなかった。

・免疫原性

再寛解導入療法Ⅰ期の1例及び再寛解導入療法Ⅱ期の1例で抗薬物抗体及び抗PEG抗体が陽性であり、これら2例は、本剤投与開始前は抗体陰性であったことから、抗体陽転と判断された。

全体では、抗薬物抗体に対する抗体陽転を示した被験者の割合は8.0%(2/25例)であった。

V. 治療に関する項目

②海外第 I / II 相臨床試験 (AALL07P4試験)²⁾

試験の標題	高リスク急性リンパ性白血病患者 (ALL) を対象とした、EZN-2285 (Calaspargase pegol※) 静注又は Oncaspar (本剤) 静注のパイロット試験 ※本邦未承認
開発の相	第 I / II 相
目的	主要目的: - Augmented Berlin-Frankfurt-Munster (aBFM) 治療を実施した高リスク B 細胞性 ALL 患者に対し、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤と Calaspargase pegol (CAL) の薬物動態学的同等性 (アスパラギナーゼ活性) を検討する。 副次的目的: - aBFM 治療歴のある高リスク ALL 患者を対象に、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤と CAL の薬力学 (PD) を検討する。 - 寛解導入療法期の終了時 (Day 29) に、本剤を含むレジメンと CAL を含むレジメンに無作為に割り付けられた患者の微小残存病変 (MRD) を測定する。 - 寛解導入療法終了時 (Day 29) までに、本剤又は CAL を投与した患者の完全寛解 (CR) 率を測定する。 - 高リスク ALL 患者に対して、寛解導入療法後の地固め療法期に本剤と CAL を投与した患者の無イベント生存期間 (EFS) を評価する。 - 寛解導入療法期の Day 4、15、22 及び 29 に、本剤及び CAL のアスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上及び 0.4 IU/mL 以上の患者の割合を測定する。 - 本剤及び CAL 投与後の血中アスパラギン濃度及び脳脊髄液 (CSF) アスパラギン濃度を測定する。 - 本剤及び CAL 投与後の結合抗体及び中和抗体等の免疫原性を評価する。 - 高リスク ALL 患者を対象に、寛解導入療法後の地固め療法期に投与された本剤及び CAL の投与と関連のある忍容性及び毒性を評価する。 - CAL の薬物動態と抗体との間の関連性を探索する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化比較 本試験は、以下の治療期から構成された。 - 寛解導入療法 - 延長寛解導入療法 - 地固め療法 - 中間維持療法 I 期及び II 期 - 遅延強化療法 I 期及び II 期 - 維持療法

試験方法	1歳以上31歳未満の未治療高リスク前駆B細胞性ALLと診断された被験者を対象に、本剤及びCALのPK、PD、免疫原性、有効性及び安全性を評価するため、多施設共同、非盲検、無作為化試験を実施した。 被験者を2:1の比率でCAL群と本剤群とに無作為に割付けた。CALの用量は、治験実施計画書第1版時に投与開始した被験者には2500 IU/m²とし、改訂第2版以降に投与開始した被験者には2100 IU/m²とした。本剤は、治験実施計画書の版を問わず、2500 IU/m²を投与した。 骨髄状態の評価として、M1は骨髄液のリンパ芽球が5%未満、M2は骨髄液のリンパ芽球が5%以上25%以下、M3は骨髄液のリンパ芽球が25%超と定義した。 MRDの評価は、評価可能芽球細胞が「0.1%以上」の場合MRD陽性、「0.1%未満」の場合MRD陰性と定義した。 初期治療反応性良好群(Rapid-early responder: RER)は、寛解導入療法期のDay 8に骨髄評価がM1かつDay 29にMRDが0.1%未満の陰性であった患者か、Day 8に骨髄評価がM2又はM3であってもDay 15に骨髄評価がM1となりDay 29にMRDが0.1%未満の陰性であった患者と定義した。 初期治療反応性不良群(Slow-early responder: SER)は、寛解導入療法期のDay 15に骨髄評価がM2又はM3であるか、Day 29にMRDが0.1%以上の陽性であった患者と定義した。 寛解導入療法期のDay 1に併用薬3剤(ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン)を投与し、Day 4に本剤又はCALのいずれかを投与した。寛解導入療法期終了時のDay 29に、骨髄評価がM3又は11番染色体q23を含む転座(MLL)を有するSER患者は、除外した。大多数の患者は、寛解導入療法期終了後の効果に基づき、以下のように治療法を分類した。 RER患者の場合、寛解導入療法期終了後、地固め療法Day 15及び43、中間維持療法Ⅰ期のDay 2及び22、遅延強化療法期のDay 4及び43に、本剤又はCALのいずれかが投与された。 寛解導入療法期のDay 29に骨髄評価がM1かつMRDが1%以上の陽性のSER患者又はM2のSER患者の場合、延長寛解導入療法期のDay 4に本剤又はCALのいずれかを投与した。 延長寛解導入療法期終了時(延長寛解導入療法期のDay 15すなわち寛解導入療法期のDay 43)にMRD 1%超の患者又はM2又はM3の患者は、延長寛解導入療法後の治療から除外した。 延長寛解導入療法期のDay 15(すなわち寛解導入療法期のDay 43)にMRD1%未満の患者は、地固め療法Day 15及び43、中間維持療法Ⅰ期Day 2及び22、遅延強化療法期Day 4及び43に、中間維持療法Ⅱ期のDay 2及び22、遅延強化療法期Ⅱ期のDay 4及び43に、本剤又はCALのいずれかが投与された。 寛解導入療法期のDay 15に骨髄評価がM2又はM3あるいはDay 29にMRDが0.1%以上1%未満のSER患者の場合、地固め療法Day 15及び43、中間維持療法Ⅰ期のDay 2及び22、遅延強化療法Ⅰ期のDay 4及び43に、中間維持療法Ⅱ期のDay 2及び22、遅延強化療法Ⅱ期のDay 4及び43に、本剤又はCALのいずれかが投与された。 上述のように、寛解導入療法期終了時の効果に基づき治療法を分類するにあたり、除外基準を以下のように設定した。 ・投与前のステロイド治療を受けた患者。診断確定の直前一週間にステロイドを48時間超投与した場合、その後SER患者の治療(遅延強化療法Ⅰ期及びⅡ期を実施、Ⅱ期では頭蓋照射(1200 cGy)を併用)を実施することとした。 ・中枢神経系白血病の臨床所見の有無は問わず、脳脊髄液中にWBC ≤5/μLかつサイトスピン法で芽球が認められる状態(CNS3)の患者。寛解導入療法期に、さらに腰椎穿刺(LP)を二度施行し、その後遅延強化療法Ⅰ期及びⅡ期を実施し、地固め療法期には頭蓋照射(1800 cGy)も併用した。 ・MLL遺伝子再構成が認められるRER患者。SER患者の治療である遅延強化療法Ⅰ期及びⅡ期を実施し、Ⅱ期には頭蓋照射(1200 cGy)を実施した。
------	---

V. 治療に関する項目

診断及び主な 選択基準	主な選択基準: •Children's Oncology Group (COG) による、急性白血病の分類を目的とした AALL03B1試験[ALLを対象とした海外第Ⅱ相試験(本試験の資料外) (ClinicalTrial.gov Identifier:NCT00482352)]に適格であり組み入れられた者 •診断時に1歳以上31歳未満 •未治療高リスク前駆B細胞性ALLと診断を受けた者 •白血球数(WBC) 1歳以上10歳未満 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 10歳以上31歳未満: 基準なし ステロイド前治療: 基準なし •ステロイド及び髄腔内シタラビンを除き、細胞毒性のある化学療法治療歴がない者
被験者数 (計画時及び 解析時)	目標被験者数:123例 登録被験者数:166例 投与被験者数:163例 治験実施計画書第1版時に、無作為化して合計63例を試験に組み入れた。その後、ほかにも103例を確保し、合計166例とした。 ITT:166例[本剤群55例、CAL2000 IU/m²(CAL-L)群69例、CAL2500 IU/m²(CAL-H)群42例] FAS:163例(本剤群54例、CAL-L群68例、CAL-H群41例) PPS:135例(本剤群42例、CAL-L群56例、CAL-H群37例) 安全性解析対象集団:163例(本剤52例 CAL-L群68例、CAL-H群43例) 薬物動態解析対象集団:157例(本剤群47例、CAL-L群67例、CAL-H群43例) [症例数の設定根拠] 本試験では、123例の被験者が2:1の比率でCAL群と本剤群に無作為に割り付けられた。これらの123例の被験者のうち、超高リスクの特徴のような様々な理由のため寛解導入療法の治療から、あるいは寛解導入療法後の治療のため評価不能との判断から、約15%が脱落すると予想した。したがって、本試験のエンドポイントを満たすためには、合計105例の被験者が必要と判断された。 90%の被験者がMRDを評価可能で、75~80%の被験者がRERであり、2%の被験者が延長寛解導入療法を必要とされることが想定された。105例の被験者が存在すれば、延長寛解導入療法を実施しない被験者のうちMRDが評価できるのは90例以上であると期待された。 AUC (0-25d)の分析では、予備的なPK解析で観察されたように変動係数が0.25以下の場合、85%の検出力でPKの比較可能性を統計学に検定するにはPKデータが評価できる被験者が各群24例以上必要であった。 治験実施計画書第1版では、本剤(2500 IU/m²)及びCAL-H(2500 IU/m²)のMRD及び他の安全性評価項目と同様に、PKの比較可能性を評価した。 治験実施計画書第2版からは、CAL2100 IU/m²の用量を評価するため、同じ統計的デザインを適用した。 CALを含むレジメンが投与された被験者の寛解導入療法期Day 29のMRDを推定した精度解析を実施し、評価可能な被験者数を90例と推定した。P9900試験(ClinicalTrial.gov Identifier:NCT01225874)及びAALL0232試験(ClinicalTrial.gov Identifier:NCT01225874)のMRDデータの盲検化レビューの結果、本試験の目的には、ベースライン時のMRD陰性の被験者の割合を約70%とすることが推奨された。MRD陰性とは寛解導入療法期Day 29に骨髓中に検出可能なALL細胞が0.01%未満であると定義された。 本剤又はCALを含むレジメンの治療効果が類似していると仮定すると、CAL群では60例の評価可能な被験者が存在すれば、MRD陰性を達成する被験者の割合は、95%信頼区間を用いて±12%以内で推定可能である。

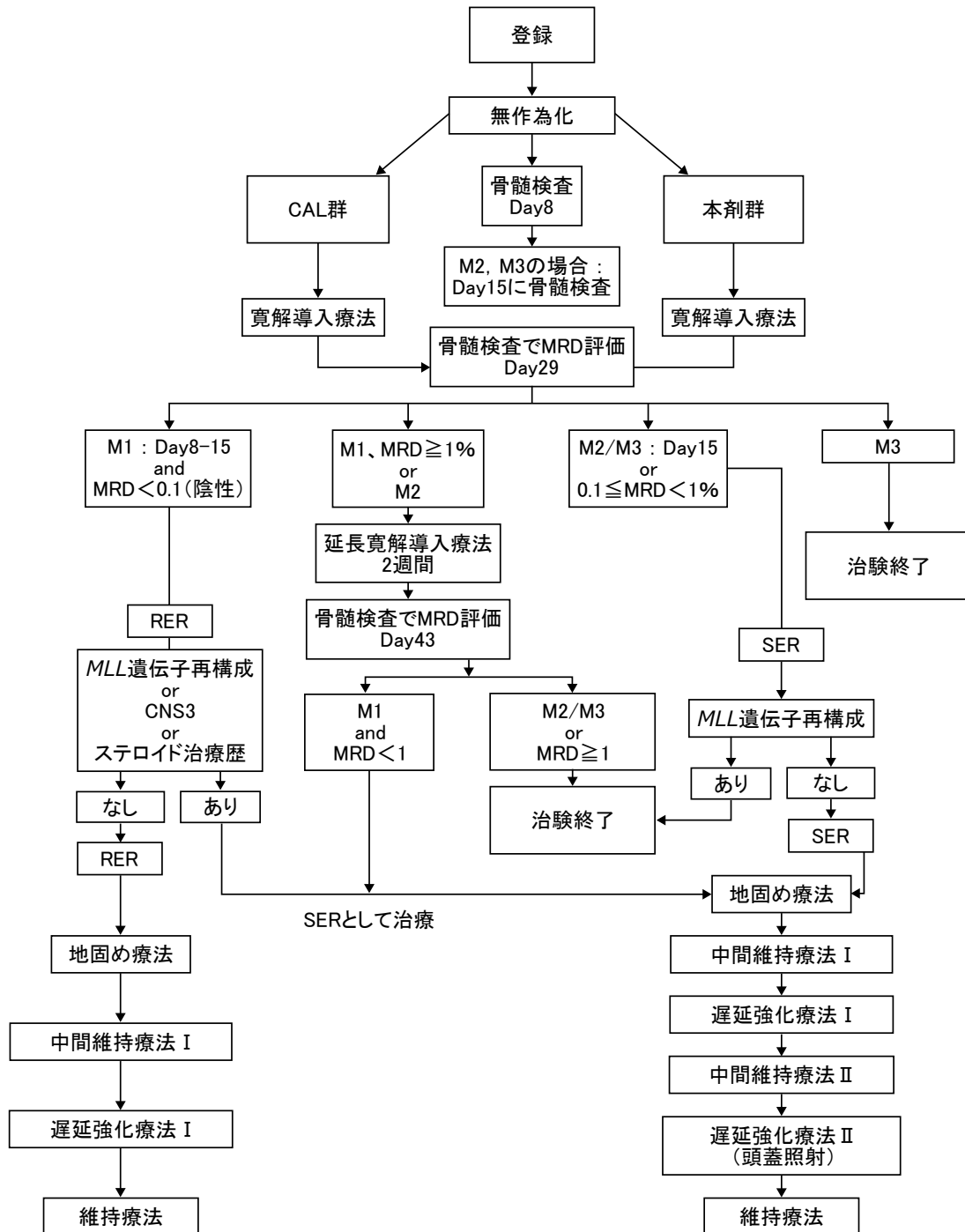
被験薬、 用法・用量	本剤:Oncaspar 2500 IU/m² 剤形:注射剤 投与方法:点滴静注 投与回数:RER患者:7回、SER患者(11回又は12回) - 寛解導入療法期(35日間)1回(Day 4) - 延長寛解導入療法期(14日間):SER^a患者対象1回(Day 4) - 地固め療法期(56日間)2回(Day 15及び43) - 中間維持療法Ⅰ期(56日間)2回(Day 2及び22) - 遅延強化療法Ⅰ期(56日間)2回(Day 4及び43) - 中間維持療法Ⅱ期(56日間):SER患者対象2回(Day 2及び22) - 遅延強化療法Ⅱ期(56日間):SER患者対象2回(Day 4及び43) a:M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29
対照薬、 用法・用量	CAL-H:Calaspargase pegol 2500 IU/m²(本邦未承認):第1版時に投与開始。 CAL-L:Calaspargase pegol 2100 IU/m²(本邦未承認):第2版時以降に投与開始。 剤形:注射剤 投与方法:点滴静注 投与回数:RER患者:7回、SER患者(11回又は12回) - 寛解導入療法期(35日間)1回(Day 4) - 延長寛解導入療法期(14日間、SER^a患者対象)1回(Day 4) - 地固め療法期(56日間)2回(Day 15及び43) - 中間維持療法Ⅰ期(56日間)2回(Day 2及び22) - 遅延強化療法Ⅰ期(56日間)2回(Day 4及び43) - 中間維持療法Ⅱ期(56日間):SER患者対象2回(Day 2及び22) - 遅延強化療法Ⅱ期(56日間):SER患者対象2回(Day 4及び43) a:M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29 寛解導入療法期に得られた骨髄治療に対する奏効の程度に応じて、RER患者には合計7回投与し、SER患者には11回又は12回投与する。 *両群とも、投与間隔は同一であり、2週間から5.5週間と設定した。RER患者には、地固め療法期Day 43から中間維持療法期Day 2まで2週間の投与間隔を設けた。SER患者には、2週間の投与間隔を2回設けた。(RER患者と同じく)地固め療法期Day 43から中間維持療法期Day 2までを1回目、遅延強化療法Ⅰ期Day 43から中間維持療法Ⅱ期Day 2までを2回目とした。RER患者及びSER患者ともに、この他の投与間隔はいずれも長く、3週間から5.5週間と設定した。
投与回数	本剤群、CAL-L群及びCAL-H群(7回、11回又は12回)
投与期間	- 寛解導入療法期(35日間) - 延長寛解導入療法期(2週間) 延長寛解導入療法期:5～25%のリンパ芽球がみられるM2患者又は0.1%以上のMRDがみられるM1患者 - 地固め療法(8週間) - 中間維持療法Ⅰ期及びⅡ期(各期8週間) - 遅延強化療法Ⅰ期及びⅡ期(各期8週間) - 維持療法期(12週間のサイクルを複数回) - 維持療法期では、12週間のサイクルを繰り返した。 維持療法期:女性患者には中間維持療法Ⅰ期開始から合計2年とし、男性患者には中間維持療法Ⅰ期開始から合計3年とした。

V. 治療に関する項目

評価項目・基準	有効性の評価項目： ・寛解導入療法期の投与最終日、Day 29にMRDの有無 ・完全寛解(CR) ・無イベント生存期間(EFS) ・完全寛解到達後の無病生存期間(DFS) ・全生存期間(OS) 薬物動態の評価項目： ・血中アスパラギナーゼ活性、AUC、C_{max}、T_{max}、Kel、T_{1/2}、CL及びV_{ss}等のPKパラメータ ・血中アスパラギナーゼ活性値が寛解導入療法期では0.1 IU/mL以上及び地固め療法期では0.4 IU/mL以上を示す被験者の割合 薬力学の評価項目： ・寛解導入療法期及び地固め療法期の血中及びCSF中のアスパラギン枯渇状態 安全性の評価項目： ・有害事象(特に注目すべき有害事象) ・臨床検査値異常 ・ECG ・免疫原性 ・身体検査:身長、体重、BSA及びBMI 有効性評価項目の評価基準を以下に示した。 ・MRD： 骨髄状態は、寛解導入療法期のDay 8、15、29及び43に骨髄穿刺又は生検によって評価した。MRDは、寛解導入療法期のDay 29に評価された。MRDの評価は、MRD陰性は白血病が0.1%未満。MRD陽性は白血病が0.1%以上と定義した。 ・完全寛解(CR)： 完全寛解率(CR率)は、骨髄状態がM1(リンパ芽球5%未満)の場合と定義され、寛解導入療法期のDay 29に評価された。 ・無イベント生存期間(EFS)： 無イベント生存期間(EFS)は、無作為化から再発、寛解導入不能(寛解導入療法期Day 29又は43に評価)、2次がん診断又は死亡のイベントのうち、最も早い日までの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 ・完全寛解到達後の無病生存期間(DFS)： 無病生存期間(DFS)は、CRの被験者がCR到達日から再発、2次がん又は死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 ・全生存期間(OS)： 全生存期間(OS)は、無作為化から死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。被験者がデータカットオフ日又は追跡不能日までに生存している場合は、データカットオフ日より前の最終観察日で打ち切りとした。 ・重篤な有害事象の基準： 1)緊急報告システム(Adverse event expedited reporting system:以下、AdEERS)に従って報告されたもの、2)スポンサーが設定した基準に従って報告されたものを重篤な有害事象を含む一定条件に該当する有害事象として集計した。 ・重篤な有害事象の定義： ・緊急報告対象の有害事象及び事前に設定された以下の基準に従って報告された有害事象 ・重篤(生命を脅かす)と判断された全てのGrade 4の有害事象 ・重篤(入院を必要とする)と判断された入院中に発生する全てのGrade 3の電解質の不均衡又は脱水症
----------------	--

評価項目・基準	- 以下の事象は、重要な医学的事象(入院を必要とする)であるため、重篤と判断された。 - 全ての Grade 3以上の高ビリルビン血症 - 全ての Grade 3以上の全身性感染症及び肺炎 - 全ての Grade 2以上の膵炎 - 全てのアナフィラキシー反応 - 全ての Grade 3以上の骨壊死 - 全ての Grade 2以上の痙攣 - また、中間解析後は以下の Grade 3/4の事象は重篤と定義した。 - CTC Grade 4生命を脅かすもの - CTC Grade 3医療介入又は入院の適応 - CTC Grade 3自分で身の回りのことをするのに制限が生じる - 輸血、放射線、内視鏡又は待機的手術
解析方法	本試験では、123例を2:1の比率でCAL群と本剤群とに無作為に割付けするよう計画した。123例のうち、超高リスクの特徴が認められたことや、AALL03B1試験(ClinicalTrial.gov Identifier:NCT00482352)の寛解導入療法後に評価できなかったこと等により、寛解導入療法期に約15%が治療から脱落すると予測した。このため、105例の例数が得られれば、試験の評価項目が適切に評価可能であると判断した。被験者の90%ではMRDを評価でき、75~80%がRERの被験者であり、2%には延長寛解導入療法が必要であると予測した。そのため、105例の例数が得られれば、少なくとも90例の延長寛解導入療法を受けていない患者集団のMRDが評価可能と予測した。 本試験では、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤及びCALのPK(C_{max}及びAUCなど)を評価した。薬物動態学的同等性を検討するため、生物学的同等の許容域80~125%に対応するAUC及びC_{max}の比の90%信頼区間を用いて、CAL及び本剤のAUC(Day 0~25)及びC_{max}を比較した。また、寛解導入療法期投与最終日(Day 29)には、MRDの結果、無病生存率(DFS)、無イベント生存率(EFS)及び全生存率(OS)を評価した。 さらに、全治療期間で有害事象を収集し、ICH国際医薬用語集(MedDRA) ver.19.0を用い、有害事象を分類した。治験薬投与後から治験薬又はErwinia代替薬の最終投与60日以内に有害事象が発現したか、悪化した場合、治療下で発現した有害事象と定義する。
実施医療機関	米国23施設
試験実施期間	試験開始:2008年

V. 治療に関する項目



治療薬剤

寛解導入療法期:35日間	VCR、DEX、PDN※、DNR、本剤/CAL※、髄注(MTX、Ara-C)
延長寛解導入療法期:2週間 (SERのみ)	VCR、DEX、PDN、DNR、本剤/CAL
地固め療法期:8週間	CPA、Ara-C、6-MP、VCR、本剤/CAL、髄注(MTX)
中間維持療法 I 期 / II 期:各8週間 (II期はSERのみ)	VCR、MTX、本剤/CAL、髄注(MTX)
遅延強化療法 I 期 / II 期:各8週間 (II期はSERのみ)	VCR、DEX、DXR、本剤/CAL、CPA、Ara-C、6-TG※、髄注(MTX)
維持療法期:12週間/1サイクル	VCR、PDN、6-MP、MTX、髄注(MTX)

※本邦未承認

結果

< 患者背景 (FAS) >

		本剤群 (n=54)	CAL-L 群 (n=68)	CAL-H 群 (n=41)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	10.4 (5.55)	11.4 (5.59)	9.4 (6.20)
	中央値 (範囲)	11 (1-23)	12.5 (1-21)	11 (1-26)
	10歳未満、n (%)	18 (33.3)	19 (27.9)	18 (43.9)
	10歳以上、n (%)	36 (66.7)	49 (72.1)	23 (56.1)
	10歳以上16歳未満、n (%)	28 (51.9)	29 (42.6)	18 (43.9)
	16歳以上、n (%)	8 (14.8)	20 (29.4)	5 (12.2)
性別、n (%)	男性	31 (57.4)	38 (55.9)	14 (34.1)
	女性	23 (42.6)	30 (44.1)	27 (65.9)
人種、n (%)	アジア人	1 (1.9)	3 (4.4)	1 (2.4)
	アフリカ系アメリカ人	6 (11.1)	4 (5.9)	1 (2.4)
	ハワイ、環太平洋諸島民	0	1 (1.5)	1 (2.4)
	白人	43 (79.6)	56 (82.4)	35 (85.4)
	不明	4 (7.4)	4 (5.9)	3 (7.3)
民族、n (%)	ヒスパニック系 / ラテン系	18 (33.3)	14 (20.6)	12 (29.3)
	非ヒスパニック系 / ラテン系	35 (64.8)	52 (76.5)	27 (65.9)
	不明	1 (1.9)	2 (2.9)	2 (4.9)
BMI (Kg/m ²)	平均値 (SD)	21.032 (7.4498)	21.283 (6.5383)	19.934 (5.7551)
	中央値 (範囲)	17.591 (13.60-49.97)	19.804 (12.98-39.39)	17.851 (14.11-39.27)
体表面積 (m ²)	平均値 (SD)	1.325 (0.5727)	1.412 (0.5679)	1.234 (0.5812)
	中央値 (範囲)	1.330 (0.46-2.94)	1.450 (0.42-2.80)	1.260 (0.48-2.44)
形態学的診断、n (%)	ALL、非特定型	3 (5.6)	8 (11.8)	3 (7.3)
	白血病、非特定型	2 (3.7)	5 (7.4)	0
	前駆B細胞性 ALL	47 (87.0)	55 (80.9)	38 (92.7)
	前駆B細胞性 LBL	1 (1.9)	0	0
	前駆細胞 ALL、非特定型	1 (1.9)	0	0
免疫表現型、n (%)	前駆B細胞性	54 (100)	68 (100)	41 (100)
SDC 分類、n (%)	前駆B細胞性 ALL	54 (100)	65 (95.6)	40 (97.6)
	ALL	0	3 (4.4)	1 (2.4)
CNS 浸潤、n (%)	CNS1	46 (85.2)	48 (70.6)	35 (85.4)
	CNS2	8 (14.8)	16 (23.5)	5 (12.2)
	CNS2a	4 (7.4)	8 (11.8)	5 (12.2)
	CNS2b	3 (5.6)	6 (8.8)	5 (12.2)
	CNS2c	1 (1.9)	2 (2.9)	0
	CNS3	0	4 (5.9)	1 (2.4)
	CNS3b	0	1 (1.5)	1 (2.4)
	CNS3c	0	3 (4.4)	0
診断1週間以内のステロイド投与、n (%)	あり	1 (1.9)	5 (7.4)	3 (7.3)
	なし	53 (98.1)	63 (92.6)	38 (92.7)
MLL 遺伝子再構成、n (%)	陰性	52 (96.3)	64 (94.1)	40 (97.6)
	陽性	2 (3.7)	4 (5.9)	1 (2.4)
白血球数 (×10 ⁹ /L)	平均値 (SD)	65.92 (108.999)	66.51 (83.531)	90.14 (118.352)
	中央値 (範囲)	27.15 (0.5-609.8)	29 (0.9-398.4)	59 (0.8-509.2)
	50未満、n (%)	33 (61.1)	35 (51.5)	19 (46.3)
	50以上、n (%)	21 (38.9)	33 (48.5)	22 (53.7)

V. 治療に関する項目

		本剤群 (n=54)	CAL-L 群 (n=68)	CAL-H 群 (n=41)
年齢(歳)と白血球数 ($\times 10^9/L$)、n(%)	10歳未満、白血球数50未満	3 (5.6)	0	1 (2.4)
	10歳未満、白血球数50以上	15 (27.8)	19 (27.9)	17 (41.5)
	10歳以上、白血球数50未満	30 (55.6)	35 (51.5)	18 (43.9)
	10歳以上、白血球数50以上	6 (11.1)	14 (20.6)	5 (12.2)

<有効性>

有効性評価項目

・MRD

寛解導入療法期 Day 29にMRDが0.1%未満の陰性を示した割合は、本剤群74.1% (40/52例)であった。
寛解導入療法期の Day 43 (延長寛解導入療法終了時)にMRDが0.1%以上の陽性であった割合は、本剤群9.3% (5/52例)であった。

寛解導入療法期の骨髓状態及びMRD (FAS)

	本剤群 (n=54)	CAL-L 群 (n=68)	CAL-H 群 (n=41)
寛解導入療法期 Day 29の評価例数	52	67	41
RER 例	40 (74.1)	45 (66.2)	34 (82.9)
SER 例	7 (13.0)	16 (23.5)	3 (7.3)
延長寛解導入療法 Day 43	5 (9.3)	6 (8.8)	4 (9.8)
評価不能	2 (3.7)	1 (1.5)	0
Day 29 MRD 陰性	40 (74.1)	44 (64.7)	33 (80.5)
RER 例	39 (72.2)	41 (60.3)	32 (78.0)
SER 例	1 (1.9)	3 (4.4)	1 (2.4)
Day 29 MRD 陽性	10 (18.5)	19 (27.9)	6 (14.6)
SER 例	5 (9.3)	13 (19.1)	2 (4.9)
延長寛解導入療法	5 (9.3)	6 (8.8)	4 (9.8)

例数 (%)

・CR 率

寛解導入療法期の Day 29のCR率は、本剤群92.6% (50/54例)であった。

寛解導入療法期 Day 29のCR率 (FAS)

		本剤群 (n=54)	CAL-L 群 (n=68)	CAL-H 群 (n=41)
CR 率[95%CI]		50 (92.6%) [82.1, 97.9]	61 (89.7%) [79.9, 95.8]	40 (97.6%) [87.1, 99.9]
年齢別の CR 率[95%CI]	10歳未満	16/18 (88.9%) [65.3, 98.6]	18/19 (94.7%) [74.0, 99.9]	18/18 (100.0%) [81.5, 100.0]
	10歳以上	34/36 (94.4%) [81.3, 99.3]	43/49 (87.8%) [75.2, 95.4]	22/23 (95.7%) [78.1, 99.9]
	10-15歳	27/28 (96.4%) [81.7, 99.9]	25/29 (86.2%) [68.3, 96.1]	18/18 (100.0%) [81.5, 100.0]
	16歳以上	7/8 (87.5%) [47.3, 99.7]	18/20 (90.0%) [68.3, 98.8]	4/5 (80.0%) [28.4, 99.5]

•EFS

本剤群において、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、6/54例(11.1%)で、イベントの内訳は、再発3例、寛解導入不能2例及び死亡1例であった。

1年EFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、89.6%(74.0%~96.1%)、4年EFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、81.8%(62.9%~91.7%)であった。

CAL-L群、CAL-H群において、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、CAL-L群6/68例(8.8%)、CAL-H群3/41例(7.3%)で、イベントの内訳は、CAL-L群では再発2例、寛解導入不能1例及び死亡3例、CAL-H群では寛解導入不能1例及び死亡2例であった。

1年EFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、CAL-L群92.3%(80.1%~97.2%)、CAL-H群89.9%(70.1%~96.9%)であった。

4年EFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、CAL-L群85.1%(68.1%~93.4%)、CAL-H群89.9%(70.1%~96.9%)であった。

•DFS

本剤群において、カットオフ時点でCRから再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、4/48例(8.3%)で、イベントの内訳は、再発3例、死亡1例であった。

1年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、93.6%(76.3%~98.4%)、4年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、85.5%(65.3%~94.4%)であった。

CAL-L群、CAL-H群において、カットオフ時点でCRから再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、CAL-L群3/60例(5.0%)、CAL-H群1/39例(2.6%)で、イベントの内訳はCAL-L群では再発2例、死亡1例、CAL-H群では死亡1例であった。

1年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、CAL-L群97.1%(80.9%~99.6%)、CAL-H群94.7%(68.1%~99.2%)であった。

4年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、CAL-L群89.4%(70.5%~96.5%)、CAL-H群94.7%(68.1%~99.2%)であった。

•OS

本剤群において、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、6/54例(11.1%)であった。

1年OSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、96.2%(85.6%~99.0%)で、4年OSのKaplan-Meier推定値は、90.4%(78.5%~95.9%)であった。

CAL-L群、CAL-H群において、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、CAL-L群14/68例(20.6%)、CAL-H群5/41例(12.2%)であった。

1年OSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、CAL-L群90.9%(80.8%~95.8%)、CAL-H群95.1%(81.7%~98.7%)であった。

4年OSのKaplan-Meier推定値は、CAL-L群83.1%(71.6%~90.3%)、CAL-H群90.0%(75.5%~96.1%)であった。

V. 治療に関する項目

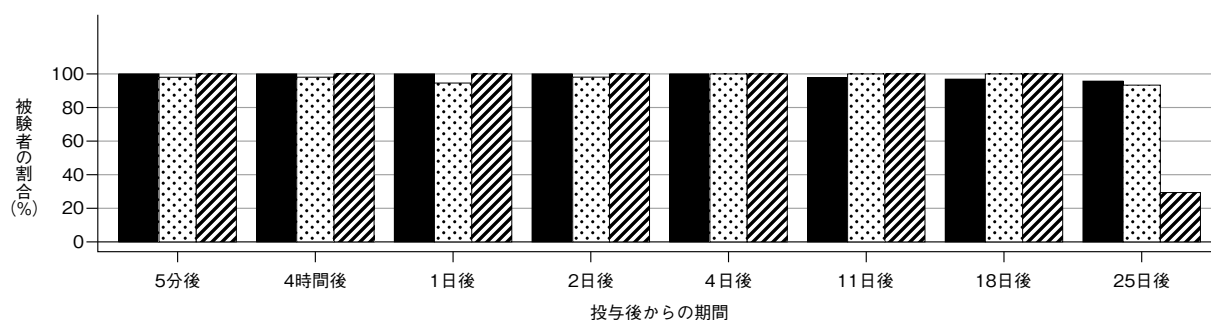
血中アスパラギナーゼ活性

・血中アスパラギナーゼ活性値0.1又は0.4 IU/mL以上を示した被験者の割合

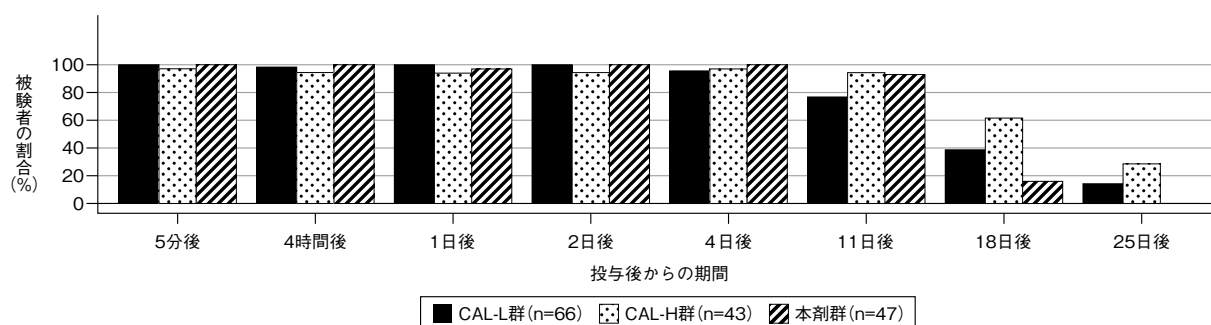
【寛解導入療法期】

寛解導入療法期において、血中アスパラギナーゼ活性値0.1又は0.4 IU/mL以上を示した被験者の割合は以下の図の通りであった。

血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.1 IU/mL



血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.4 IU/mL



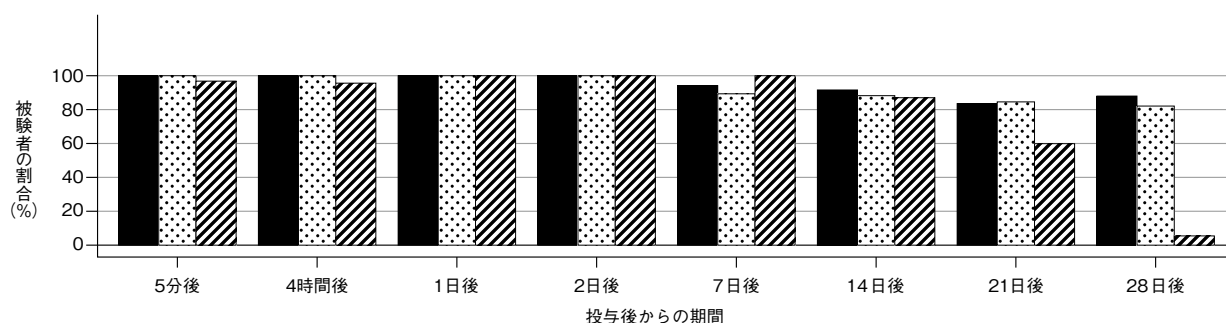
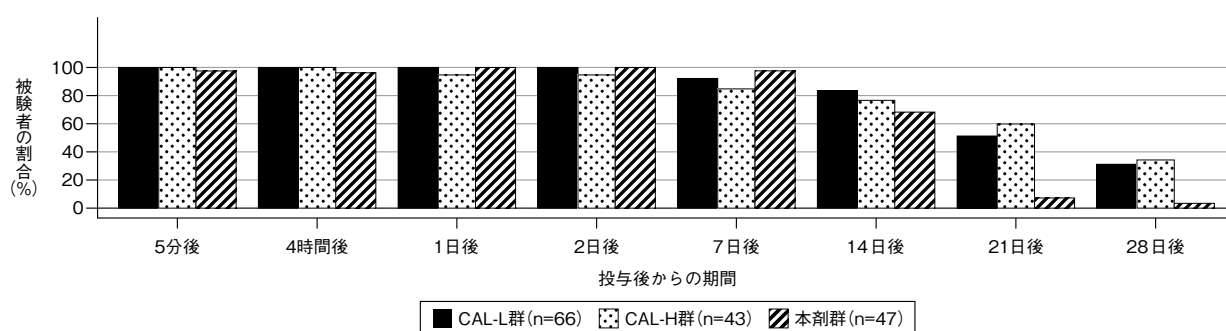
寛解導入療法期において、血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与5分後から投与11日後までは100%、投与18日後で95.3%、投与25日後で29.5%であった。

血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.1 IU/mLを示した被験者の割合

評価時期	本剤群	CAL-L群	CAL-H群
投与前	0/47 (0%)	0/66 (0%)	0/43 (0%)
投与5分後	47/47 (100.0%)	66/66 (100.0%)	41/41 (100.0%)
投与4時間後	47/47 (100.0%)	65/65 (100.0%)	42/42 (100.0%)
投与24時間後	46/46 (100.0%)	65/65 (100.0%)	40/40 (100.0%)
投与2日後	45/45 (100.0%)	64/64 (100.0%)	40/40 (100.0%)
投与4日後	47/47 (100.0%)	65/65 (100.0%)	42/42 (100.0%)
投与11日後	46/46 (100.0%)	64/65 (98.5%)	42/42 (100.0%)
投与18日後	41/43 (95.3%)	58/59 (98.3%)	42/42 (100.0%)
投与25日後	13/44 (29.5%)	58/61 (95.1%)	39/42 (92.9%)

【地固め療法期】

地固め療法期において、血中アスパラギナーゼ活性値0.1又は0.4 IU/mL以上を示した被験者の割合は以下の図の通りであった。

血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.1 IU/mL血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.4 IU/mL

地固め療法期では、血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、本剤群で投与5分後から投与7日後までは100%、投与14日後で90.0%、投与21日後で62.1%、投与28日後で6.7%であった。

血中 Asp 活性値 $\geq$ 0.1 IU/mLを示した被験者の割合

評価時期	本剤群	CAL-L 群	CAL-H 群
投与前	0/29 (0%)	9/35 (25.7%)	5/21 (23.8%)
投与5分後	30/30 (100.0%)	33/33 (100.0%)	20/20 (100.0%)
投与4時間後	27/27 (100.0%)	34/34 (100.0%)	20/20 (100.0%)
投与24時間後	27/27 (100.0%)	34/34 (100.0%)	20/20 (100.0%)
投与2日後	27/27 (100.0%)	32/32 (100.0%)	20/20 (100.0%)
投与7日後	29/29 (100.0%)	34/35 (97.1%)	18/19 (94.7%)
投与14日後	27/30 (90.0%)	33/35 (94.3%)	15/17 (88.2%)
投与21日後	18/29 (62.1%)	28/31 (90.3%)	17/19 (89.5%)
投与28日後	2/30 (6.7%)	32/35 (91.4%)	15/18 (83.3%)

V. 治療に関する項目

<安全性>

副作用は、本剤群52例中47例(90.4%)に認められた。主な副作用は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各25例(48.1%)、好中球数減少23例(44.2%)、発熱性好中球減少症17例(32.7%)、ALT増加16例(30.8%)、白血球数減少14例(26.9%)、貧血、AST増加が各11例(21.2%)などであった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群76.9%(40/52例)であった。

投与中止例は、本剤群14例で、投与中止に至った有害事象の内訳は、Grade 3のアレルギー反応が6例、Grade 4のアレルギー反応及び膵炎が各3例(壊死性膵炎を含む)、同意撤回及び全身性蕁麻疹が各1例であった。

試験期間中の死亡例は本剤群6例で報告され、そのうち、治療期間中の死亡例は1例であった。本剤群では、治験薬の投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は認められず、追跡調査期間中の死亡例が5例報告された。本剤群における主な死因は、疾患進行が2例、疾患進行以外が4例で、死亡に至った有害事象について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

・免疫原性

本剤群において、投与前に抗薬物抗体が陰性で、本剤投与後に陽性を示した被験者の割合は、10.2%(5/49例)、投与前に抗PEG抗体が陰性で、本剤投与後に抗PEG抗体陽性を示した被験者の割合は、23.1%(6/26例)であった。

③海外第Ⅱ相臨床試験(DFCI 11-001試験)³⁾

試験の標題	ALL又はリンパ芽球性リンパ腫の小児及び青年を対象としたCalaspargase pegol*静注及びOncaspar(本剤)静注の無作為化比較試験 ※本邦未承認
開発の相	第Ⅱ相
目的	主要目的: ・本剤2500 IU/m ² 又はCalaspargase pegol(CAL)を静注投与した際の毒性を評価する。また、本剤を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法は2週間ごとに30週間投与したときの毒性と比較する。なお、CALは3週間ごとに30週投与する。 ・CAL2500 IU/m ² を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法は3週間ごとに30週間投与したときの血中アスパラギナーゼ活性を明らかにする。また、本剤を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法では2週間ごとに30週間投与したときの血中アスパラギナーゼ活性と比較する。 副次的目的: ・抗生物質の予防投与を受けた患者を対象に寛解導入療法期の菌血症、真菌血症及び侵襲性真菌感染症の発現割合を評価する。
試験デザイン	本試験は、以下の治療期から構成された。 ・ステロイド先行治療期(3日間) ・寛解導入療法期(29日間) ・地固め療法Ⅰ期(標準リスク/高リスク患者では3週間、超高リスク患者では9週間: IA/IB/IC期として3週間×3) ・中枢神経予防療法期(3週間) ・地固め療法Ⅱ期(27週間) ・維持療法期(完全寛解が得られた日から24カ月まで)

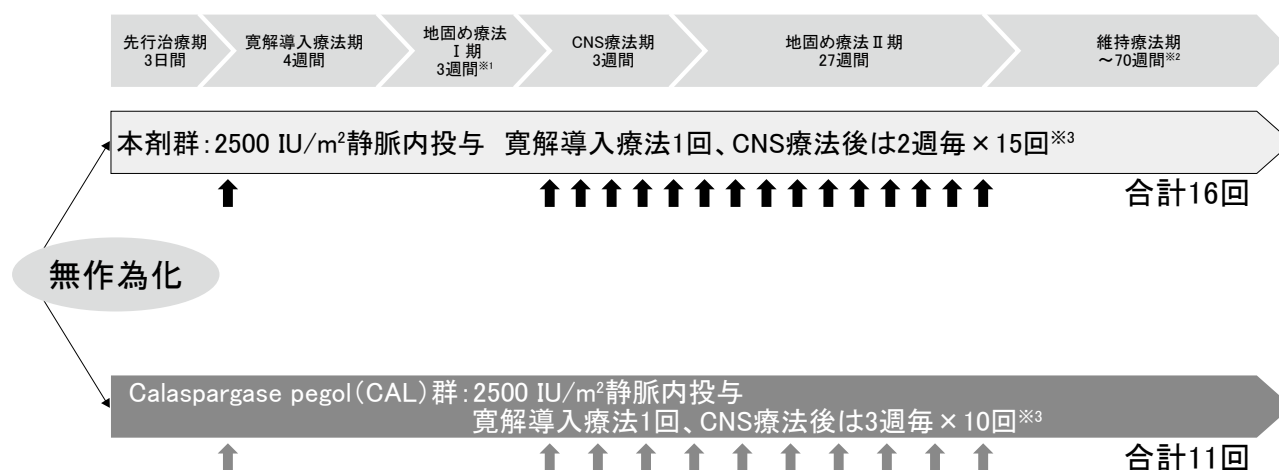
試験方法	本試験では、ステロイド先行治療期3日間、寛解導入療法期4週間、地固め療法Ⅰ期3週間、CNS療法期3週間、地固め療法Ⅱ期27週間及び維持療法期最大24カ月間を実施した。試験の登録時、患者は、年齢、白血球数、中枢神経系状態及び免疫表現型に基づき、標準リスク(SR)又は高リスク(HR)のどちらかに割り当てられた。SRの患者は、10歳未満、白血球数が50,000/mm³未満、診断時に非中枢神経系白血病(骨髄液に芽球細胞がなく、芽球存在下骨髄液に白血球数が50,000/mm³未満)及びB細胞表現型と定義された。その他の患者は、HRと定義された。 全ての患者は、診断に用いる腰椎穿刺及びシタラビンの髄腔内投与に続いてメチルプレドニゾンの3日間静脈内投与(ステロイド先行治療期)で治療を開始した。試験開始前にステロイド既治療の患者は、診断に用いる腰椎穿刺及びシタラビンの髄腔内投与後に寛解導入療法期を開始した。 ステロイドの先行試験完了後4日目(寛解導入療法期)に、全ての患者は、併用療法(ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキシソルビシン及びメトトレキサート)が投与された。本剤又はCALは、Day 7(寛解導入療法期)に投与開始した。寛解導入療法期の併用療法後30週間の期間中、本剤は2週間隔で、CALは3週間隔で投与した。 寛解導入療法期の終了時に、細胞遺伝学及びMRD評価に基づき最終リスクが割り付けられた。混合形質型白血病(<i>MLL</i> 遺伝子再構成又は低2倍性)あるいはB細胞性ALLで寛解導入療法終了時にMRDが0.001以上を有する患者は、最初に割り当てられたリスクグループに関わらず超高リスク(VHR)に割り当てられた。フィラデルフィア染色体を有する患者は、Day 15に除外され、別治療を受けた。
診断及び主な選択基準	組入れ基準: 主要な組入れ基準では、ALL又はリンパ芽球性リンパ腫が診断確定しており、コルチコステロイド短期間投与、腰椎穿刺で診断する際の髄腔内へのシタラビン単回投与以外に治療歴がない患者を選択した。縦隔腫瘤をはじめとする生命の危険がある腫瘤に対し緊急照射を実施した患者も含めてよい。 主要な除外基準: ・4週間前までにコルチコステロイドを7日間超えて投与した患者 ・6カ月前までにコルチコステロイドを28日間超えて投与した患者 ・悪性腫瘍に対して化学療法又は放射線療法の治療歴がある患者 ・シタラビンの髄液投与を除き抗悪性腫瘍薬を投与した患者 ・被験薬を投与した患者
被験者数 (計画時及び解析時)	目標被験者数:240例 登録被験者数:239例(本剤群120例、CAL-H群119例) 投与被験者数:237例(本剤群119例、CAL-H群118例) ITT 解析:239例(本剤群120例、CAL-H群119例) FAS:237例(本剤群119例、CAL-H群118例) PPS:190例(本剤群98例、CAL-H群92例) 安全性解析対象集団:237例(本剤群119例、CAL-H群118例) 薬物動態解析対象集団:235例(本剤群118例、CAL-H群117例)症例数の設定根拠: 目標被験者数240例から評価可能な各群112例に基づいて検出力を算出した。 本剤群の99%の被験者が寛解導入療法後のアスパラギナーゼの地固め療法期に少なくとも1回血中アスパラギナーゼ活性最低値が≥ 0.10 IU/mLを示すと仮定すると、有意水準0.025でFisherの直接確率検定の片側検定を用いて、寛解導入療法後のアスパラギナーゼの地固め療法期に、89%の検出力で少なくとも1回血中アスパラギナーゼ活性最低値が≥ 0.10 IU/mLを示す被験者の割合が10%減少を検出することが期待される。 評価可能な被験者が合計224例(各群112例)とすると、05-001試験[ALLを対象とした海外第Ⅱ相試験(本試験の資料外)(ClinicalTrial.gov Identifier:NCT00400946)]のデータに基づくと定常状態であると推定された投与7週時点のアスパラギナーゼ活性の平均値の差0.15 IU/mLを両側t検定で標準偏差を0.30と仮定すると、96%の検出力で検出できる。これは、効果量($\delta = \Delta / \sigma$)0.5に相当する。

V. 治療に関する項目

被験薬、 用法・用量	本剤:Oncaspar 2500 IU/m² 剤形:注射剤 投与形態:点滴静注 投与回数:16回 SR患者及びHR患者 ・寛解導入療法期(4週間)1回(Day 7) ・中枢神経予防療法期(3週間)1回(Day 1) ・地固め療法Ⅱ期(27週間)合計14回(2週間隔) VHR患者 ・寛解導入療法期(4週間)1回(Day 7) ・地固め療法IC期(3週間)1回(Day 8) ・中枢神経予防療法期(3週間)2回(Day 1及び15) ・地固め療法Ⅱ期(27週間)合計12回(2週間隔)
対照薬、 用法・用量	CAL-H:calaspargase pegol 2500 IU/m²(本邦未承認) 剤形:注射液 投与形態:点滴静注 投与回数:11回 SR患者、HR患者 ・寛解導入療法期(4週間)1回(Day 7) ・中枢神経予防療法期(3週間)1回(Day 1) ・地固め療法Ⅱ期(27週間)合計9回(3週間隔) VHR患者 ・寛解導入療法期(4週間)1回(Day 7) ・地固め療法IC期(3週間)1回(Day 8) ・中枢神経予防療法期(3週間)1回(Day 8) ・地固め療法Ⅱ期(27週間)合計8回(3週間隔)
投与回数	本剤群:16回、CAL-H群:11回
投与期間	約104週間
評価項目・ 基準	有効性の評価項目: ・微小残存病変(MRD) ・完全寛解(CR) ・無イベント生存率(EFS) ・完全寛解到達後の無病生存率(DFS) ・全生存率(OS) 安全性の評価項目: ・有害事象及び副作用 ・臨床検査値の異常 ・免疫原性(抗薬物抗体陽性) ・身体検査(身長、体重、BSA及びBMI) 薬物動態の評価項目: ・血中アスパラギナーゼ活性値が0.10 IU/mL以上を示した被験者の割合 ・血中アスパラギナーゼ活性最低値が0.10 IU/mL以上を示した被験者の割合 有効性評価項目の評価基準を以下に示した。 ・MRD 骨髄状態は、寛解導入療法期のDay 32に骨髄穿刺又は生検によって評価した。 MRD評価は、PCR法で評価した。ただし、PCR法でMRDが評価できないケースにおいては、ディープシークエンスの結果をリスク分類のために用いた。

評価項目・基準	- 完全寛解 (CR) 率: CRは、顕微鏡検査で悪性リンパ腫が1%未満、末梢血にリンパ芽球が存在せず、白血球数が$1000/\text{mm}^3$以上で血小板数が$100,000/\text{mm}^3$超で、髄外白血病がない評価可能な骨髄と定義された。 - 無イベント生存率 (EFS) EFSは、無作為化から再発、寛解導入不能、二次がん診断又は死亡のイベントのうち、最も早い日までの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 - 無病生存率 (DFS) DFSは、CRの被験者がCR到達日から再発、二次がん又は死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 - 全生存率 (OS): OSは、無作為化から死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。被験者がデータカットオフ日又は追跡不能日までに生存している場合は、データカットオフ日より前の最終観察日で打ち切りとした。
解析方法	薬物動態評価項目: - 血中アスパラギナーゼ活性 寛解導入療法 Day 7 (本剤又は CAL 投与直後)、11、18、25 及び 32 日目の血中アスパラギナーゼ活性値が、0.025、0.10、0.20 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の例数及び割合 (Clopper-Pearson の両側 95% 信頼区間) を投与群ごとに算出した。 - 血中アスパラギナーゼ活性最低値 寛解導入療法期に本剤又は CAL 投与後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025、0.10、0.20 及び 0.40 IU/mL を示した被験者の例数及び割合 (Clopper-Pearson の両側 95% 信頼区間) を投与群ごとに算出した。 有効性評価項目: - MRD: MRD 陰性 (Low: <0.001) 及び MRD 陽性 (High: ≥ 0.001) を示す被験者の割合は、投与群ごとに二項分布に対する正確な両側 95% 信頼区間で算出した。 - CR CR を達成した被験者の例数及び割合を、投与群ごとに算出した。 - EFS、DFS 及び OS EFS、DFS 及び OS の推定値は、Kaplan-Meier 法により算出した。EFS、DFS 及び OS の Kaplan-Meier 推定値は、投与群ごとに Greenwood の両側 95% 信頼区間ともに算出した。 安全性評価項目: - 有害事象 有害事象名は、MedDRA ver.19.0 を用いて、有害事象を器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) で読み替えた。 有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準 (CTCAE) ver.4.0 を用い、有害事象の Grade を定義した。CTCAE Grade に該当しない AE は、重症度の軽度、中等度、重度及び生命を脅かすものを、それぞれ Grade 1、2、3 及び 4 として使用した。 有害事象は、各群の発現割合を算出した。 - 免疫原性 ベースライン後に 1 回以上抗薬物抗体陽性と診断された被験者の割合を、投与群別に要約した。免疫原性評価は、寛解導入療法期 Day 7 及び 32、CNS 治療期、中間維持療法期及び地固め療法 II 期の各時点の血液試料を測定した。なお、ベースライン時陽性 (抗薬物抗体が認められた) 被験者は、治療後陽性と判断されなかった。
実施医療機関	9 施設: 米国 6 施設、カナダ 3 施設
試験実施期間	試験開始: 2012 年

V. 治療に関する項目



※¹ VHRでは9週間

※² CRが継続している場合は104週(24カ月)まで

※³ VHRでは、寛解導入療法後のアスパラギナーゼは、両群ともに2500 IU/m²で地固め療法 I 期より開始する

最終リスクグループ別の治療薬剤

	SR	HR	VHR
先行治療期	mPSL、Ara-C		
寛解導入療法期	PDN※、VCR、DXR、MTX、 本剤/CAL※、 髄注(MTX、Ara-C、HYD)、 髄注(MTX)	PDN、VCR、DXR、DRZ、MTX、本剤/CAL、 髄注(MTX、Ara-C、HYD)、髄注(MTX)	
地固め療法Ⅰ期	VCR、6-MP、大量MTX、 髄注(MTX)	VCR、6-MP、DXR、DRZ、 大量MTX、髄注(MTX)	I A: VCR、6-MP、DXR、 DRZ、大量MTX、 髄注(MTX) I B: CPA、Ara-C、 6-MP、髄注(MTX) I C: 大量Ara-C、ETP、 DEX、本剤/CAL
中枢神経予防療法期	VCR、6-MP、DEX、 本剤/CAL、髄注(MTX、 Ara-C、HYD)	VCR、DXR、DRZ、6-MP、DEX、本剤/CAL、 髄注(MTX、Ara-C、HYD)	
地固め療法Ⅱ期	VCR、DEX、6-MP、MTX、 本剤/CAL、 髄注(MTX、Ara-C、HYD)	VCR、DEX、6-MP、DXR、DRZ、MTX、本剤/CAL、 髄注(MTX、Ara-C、HYD)	
維持療法期	VCR、DEX、6-MP、MTX、髄注(MTX、Ara-C、HYD)		

※本邦未承認

最終リスクグループ分類

標準リスク (SR)	以下のすべてに該当する ・1歳以上10歳未満 ・白血球数<5万/mm³ ・中枢神経系白血病が存在しない ・B細胞性ALL免疫表現型 ・Ph染色体陰性、<i>MLL</i> 遺伝子再構成なし、染色体数<44本の低2倍体でない ・寛解導入療法終了後 (Day32) の骨髄中のMRD <0.001
高リスク (HR)	以下のいずれかに該当する ・10歳以上22歳未満 ・白血球数>5万/mm³ ・中枢神経系白血病が存在する (診断時脳脊髄液検体において芽球存在下で>白血球5/HPFと定義した) ・T細胞性ALL免疫表現型 (初期前駆T細胞性ALLを除く) 以下をすべて満たす ・Ph染色体陰性、<i>MLL</i> 遺伝子再構成なし、染色体数<44本の低2倍体でない ・寛解導入療法終了後 (Day32) の骨髄中のMRD <0.001 (B細胞性ALLのみ)
超高リスク (VHR)	以下のいずれかに該当する ・染色体異常あり ・<i>MLL</i> 遺伝子再構成あり ・染色体数<44本の低2倍体 ・初期前駆T細胞性ALL (T細胞性ALL、LBLのみ) ・寛解導入療法終了後 (Day32) の骨髄中のMRD ≥0.001 (B細胞性のみ)

結果

<患者背景 (FAS)>

		本剤群 (n=119)	CAL-L 群 (n=118)
年齢、歳	中央値 (範囲)	4.0 (1-18)	5.0 (1-20)
	10歳未満、n (%)	89 (74.8)	89 (75.4)
	10歳以上、n (%)	30 (25.2)	29 (24.6)
	10歳以上16歳未満、n (%)	23 (19.3)	23 (19.5)
	16歳以上、n (%)	7 (5.9)	6 (5.1)
性別、n (%)	男性	71 (59.7)	75 (63.6)
	女性	48 (40.3)	43 (36.4)
民族、n (%)	ヒスパニック系 / ラテン系	23 (19.3)	17 (14.4)
	非ヒスパニック系 / 非ラテン系	86 (72.3)	93 (78.8)
	不明	10 (8.4)	8 (6.8)
人種、n (%)	アジア人	4 (3.4)	6 (5.1)
	アフリカ系アメリカ人	2 (1.7)	9 (7.6)
	白人	89 (74.8)	78 (66.1)
	複数種	6 (5.0)	5 (4.2)
	その他	18 (15.1)	20 (16.9)
診断時リスク、n (%)	SR	70 (58.8)	70 (59.3)
	HR	49 (41.2)	48 (40.7)
年齢、診断時リスク、n (%)	10歳未満、SR	70 (58.8)	70 (59.3)
	10歳未満、HR	19 (16.0)	19 (16.1)
	10歳以上、HR	30 (25.2)	29 (24.6)
	10歳以上16歳未満、HR	23 (19.3)	23 (19.5)
	16歳以上、HR	7 (5.9)	6 (5.1)

V. 治療に関する項目

		本剤群 (n=119)	CAL-L 群 (n=118)
疾患、n (%)	ALL	115 (96.6)	113 (95.8)
	LBL	4 (3.4)	5 (4.2)
免疫表現型、n (%)	B 細胞性	103 (86.6)	103 (87.3)
	T 細胞性	16 (13.4)	15 (12.7)
診断時の精巣腫瘍、n (%)	なし	67 (56.3)	75 (63.6)
	未評価	2 (1.7)	0
	評価不能	48 (40.3)	43 (36.4)
	不明	2 (1.7)	0
診断時の前縦隔腫瘍、n (%)	あり	12 (10.1)	6 (5.1)
	なし	107 (89.9)	112 (94.9)
CNS 病変、n (%)	CNS1	98 (82.4)	90 (76.3)
	CNS2	15 (12.6)	18 (15.3)
	CNS3	3 (2.5)	1 (0.8)
	Traumatic Tap、芽球あり	2 (1.7)	3 (2.5)
	Traumatic Tap、芽球なし	1 (0.8)	5 (4.2)
	不明	0	1 (0.8)
骨髄検査、n (%)	芽球あり	115 (96.6)	115 (97.5)
	骨髄病変を伴わないリンパ腫	3 (2.5)	3 (2.5)
	未評価	1 (0.8)	0
血中芽球 (%)	評価例数	119	117
	中央値 (範囲)	3.0 (0-86)	2.0 (0-87)
白血球数 ($\times 10^9/L$)	中央値 (範囲)	3.6 (0.3-60.0)	4.2 (0.5-380.3)
	50未満、n (%)	118 (99.2)	113 (95.8)
	50以上、n (%)	1 (0.8)	5 (4.2)
年齢 (歳) と白血球数 ($\times 10^9/L$)、n (%)	10歳未満、白血球数50未満	88 (73.9)	87 (73.7)
	10歳以上、白血球数50未満	30 (25.2)	26 (22.0)
	10歳以上16歳未満、白血球数50未満	23 (19.3)	20 (16.9)
	16歳以上、白血球数50未満	7 (5.9)	6 (5.1)
	10歳未満、白血球数50以上	1 (0.8)	2 (1.7)
	10歳以上、白血球数50以上	0	3 (2.5)
	10歳以上16歳未満、白血球数50以上	0	3 (2.5)
ビリルビン $> 1.4\text{mg/dL}$ 、n (%)	あり	1 (0.8)	3 (2.5)
	なし	115 (96.6)	112 (94.9)
	不明	3 (2.5)	3 (2.5)
ステロイド治療歴、n (%)	あり	21 (17.6)	17 (14.4)
	なし	98 (82.4)	101 (85.6)
縦隔への放射線療法歴なし、n (%)		119 (100)	118 (100)
ダウン症候群、n (%)	あり	4 (3.4)	3 (2.5)
	なし	115 (96.6)	115 (97.5)
核型、n (%)	正常	8 (6.7)	16 (13.6)
	異常	110 (92.4)	99 (83.9)
	解析不能	1 (0.8)	3 (2.5)
BMI (Kg/m^2)	中央値 (範囲)	16.608 (12.88-41.68)	16.762 (11.90-34.97)
	< 5 percentile、n (%)	7 (5.9)	7 (5.9)
	$5- < 85$ percentile、n (%)	84 (70.6)	86 (72.9)
	≥ 85 percentile、n (%)	28 (23.5)	25 (21.2)
BSA (m^2)	中央値 (範囲)	0.77 (0.44-2.26)	0.76 (0.41-2.46)

<有効性>

有効性評価項目

•MRD

寛解導入療法終了時の評価可能例のMRD評価は、本剤群の「Low (0.001未満)」で87.9% (80/91例)、「High (0.001以上)」で12.1% (11/91例)であった。評価可能例中B細胞性ALL被験者のMRD評価は、本剤群の「Low (0.001未満)」で89.2% (74/83例)、「High (0.001以上)」で10.8% (9/83例)であった。

寛解導入療法期終了時のMRD陰性率(<0.001) (FAS)

		本剤群 (n=115)	CAL群 (n=113)
全集団	評価可能例	80/91 (87.9%)	77/88 (87.5%)
	B細胞性ALL	74/83 (89.2%)	73/81 (90.1%)
診断時SR	評価可能例	53/57 (93.0%)	52/55 (94.5%)
	B細胞性ALL	53/57 (93.0%)	52/55 (94.5%)
診断時HR	評価可能例	27/34 (79.4%)	25/33 (75.8%)
	B細胞性ALL	21/26 (80.8%)	21/26 (80.8%)
<10歳	評価可能例	62/68 (91.2%)	60/66 (90.9%)
	B細胞性ALL	59/63 (93.7%)	59/64 (92.2%)
10-15歳	評価可能例	15/19 (78.9%)	12/16 (75.0%)
	B細胞性ALL	12/16 (75.0%)	11/14 (78.6%)
≥16歳	評価可能例	3/4 (75.0%)	5/6 (83.3%)
	B細胞性ALL	3/4 (75.0%)	3/3 (100.0%)

•CR率

寛解導入療法終了時のCR率は、本剤群全体で95.7% (110/115例)であった。

寛解導入療法終了時のCR率 (FAS)

		本剤群 (n=115)	CAL群 (n=113)
全集団		110/115 (95.7%)	104/113 (92.0%)
診断時のリスク	SR	68/70 (97.1%)	65/68 (95.6%)
	HR	42/45 (93.3%)	39/45 (86.7%)
年齢	<10歳	83/87 (95.4%)	79/85 (92.9%)
	10-15歳	21/21 (100.0%)	19/22 (86.4%)
	≥16歳	6/7 (85.7%)	6/6 (100.0%)

•EFS

本剤群において、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、4/115例 (3.5%)で、イベントの内訳は再発3例、寛解導入不能1例であった。

1年EFSのKaplan-Meier推定値 (95%CI) は、98.0% (92.3%~99.5%)であった。

CAL-H群において、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、8/113例 (7.1%)で、イベントの内訳は、再発1例、寛解導入不能4例、死亡3例であった。

1年EFSのKaplan-Meier推定値 (95%CI) は、93.2% (86.3%~96.7%)であった。

V. 治療に関する項目

・DFS

本剤群において、カットオフ時点でCRから再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、3/110例(2.7%)で、イベントは3例全て再発であった。

1年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、98.9%(92.5%～99.8%)であった。

CAL-H群において、カットオフ時点でCRから再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、3/104例(2.9%)で、イベントの内訳は、再発1例、死亡2例であった。

1年DFSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、97.7%(91.2%～99.4%)であった。

・OS

本剤群において、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、3/115例(2.6%)であった。

1年OSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、100%(100%～100%)であった。

CAL-H群において、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、4/113例(3.5%)であった。

1年OSのKaplan-Meier推定値(95%CI)は、97.3%(91.9%～99.1%)であった。

血中アスパラギナーゼ活性

・血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、本剤の初回静脈内投与後に急速に上昇した後に、指数関数的に低下した。

寛解導入療法期に、血中アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、本剤群では初回投与5～10分後で99.1%(113/114例)、投与18日後で93.5%(101/108例)、投与25日後で18.6%(21/113例)であった。

寛解導入療法期で血中Asp活性値 ≥ 0.1 IU/mLを示した被験者の割合(薬物動態解析対象集団)

評価時期	本剤群(n=118)	CAL群(n=117)
投与前	1/113(0.9%)	2/114(1.8%)
投与5-10分後	113/114(99.1%)	115/116(99.1%)
投与4日後	114/115(99.1%)	115/115(100.0%)
投与11日後	109/110(99.1%)	112/112(100.0%)
投与18日後	101/108(93.5%)	107/110(97.3%)
投与25日後	21/113(18.6%)	99/111(89.2%)

・血中アスパラギナーゼ活性最低値が0.10 IU/mL以上を示した被験者の割合

本剤の寛解導入療法期において2週間毎の2500 IU/m²の反復投与終了後で、血中アスパラギナーゼ活性最低値の平均値は、見かけ上一定状態になるまで上昇した。

寛解導入療法期終了後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が一度でも0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合は、本剤群99.0%(95/96例)であった。

本剤を投与した4例のリンパ芽球性リンパ腫患者(LBL)の被験者におけるアスパラギナーゼ活性及びアスパラギナーゼ活性の最低値は、ALL患者全体と比べても同様であった。

<安全性>

副作用は本剤群119例中110例(92.4%)に認められた。主な副作用は、低アルブミン血症97例(81.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加87例(73.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加67例(56.3%)、高トリグリセリド血症43例(36.1%)、発熱性好中球減少症及び低カリウム血症37例(31.1%)、血中フィブリノゲン減少及び血中ビリルビン増加31例(26.1%)、リパーゼ増加及び高血糖29例(24.4%)などであった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群21.0%(25/119例)であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群23例(19.3%)に認められ、リパーゼ増加が9例(19.3%)、膵炎及び薬物過敏症が各7例(5.9%)、アミラーゼ増加が3例(2.5%)、過敏症が2例(1.7%)であった。

死亡例は、本剤群3例に認められ、死因は全て再発で治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。なお本剤群では、治験薬の投与期間中及び治験薬最終投与後60日以内の死亡は認められなかった。

・免疫原性

本剤群では、ベースライン時抗薬物抗体陽性の割合は8.7%(9/103例)で、そのうち、抗PEG抗体も陽性の割合は2.9%(3/103例)、抗PEG抗体が陰性の割合は5.8%(6/103例)であった。

また、ベースライン時抗薬物抗体が陰性であったが治験薬投与後抗薬物抗体が陽転した被験者の割合は18.1%(17/94例)で、そのうち、抗PEG抗体も陽性であった割合は17.0%(16/94例)であった。抗薬物抗体陽転17例中、7例は最終評価時に抗薬物抗体陰性であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

L-アスパラギナーゼ、クリサンタスパーゼ(一般名)

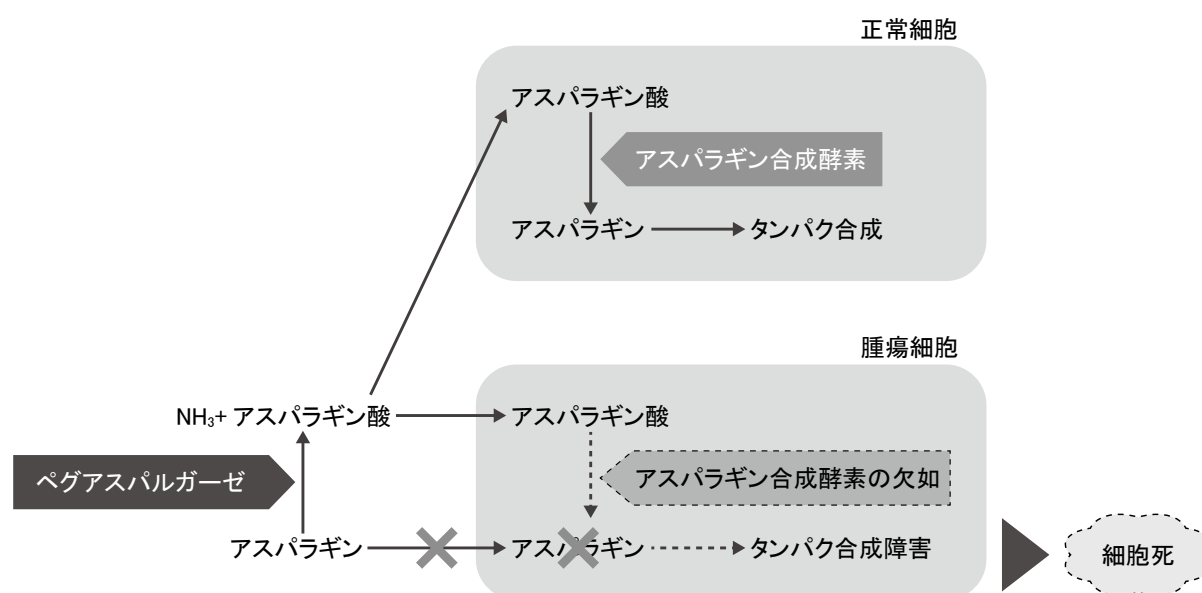
注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

ペグアスパルガーゼは、大腸菌由来L-アスパラギナーゼ(L-Asp)にポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-Aspである。L-アスパラギンは、アスパラギン合成酵素(AS)によってアスパラギン酸とグルタミンから合成される非必須アミノ酸である。ヒトの正常な血液細胞ではASを有するため、アスパラギン酸からL-アスパラギンを合成することが可能である。急性リンパ性白血病(ALL)を含む一部の腫瘍細胞ではASが欠損しており、L-アスパラギンを合成する能力を持たないため、細胞外からL-アスパラギンを取り込んでいる。ペグアスパルガーゼは、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、細胞外のL-アスパラギンを枯渇させることにより、腫瘍細胞におけるタンパク合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) リンパ腫細胞株移植マウスモデルに対する抗腫瘍活性の予備的試験(マウス)⁷⁾

① 6C3HED 細胞

マウスリンパ腫細胞株6C3HEDをマウス(各群5例)に腹腔内移植し、移植1日後に、リン酸緩衝生理食塩水(対照)、L-Asp(0.5-5 IU/マウス)、あるいはPEG-L-Asp(0.5-5 IU/マウス)を腹腔内投与し、60日間の生存状況を検討した。

対照群では、14日以内に全例が死亡し、L-Asp群では5 IU/マウスで5例中5例、PEG-L-Asp群では、0.5、1、2 IU/マウスで5例中1-2例、2.5、5 IU/マウスで5例中5例が60日後に生存していた。

② L5178Y 細胞

L-AspまたはPEG-L-Aspによる最終免疫の2週間後に、マウスリンパ腫細胞株L5178Yをマウス(各群5例)に腹腔内移植し、移植1日後に、リン酸緩衝生理食塩水(対照)、L-Asp(5-20 IU/マウス)、あるいはPEG-L-Asp(5-20 IU/マウス)を腹腔内投与し、60日間の生存状況を検討した。

L-Asp群では20 IU/マウスで5例中2例、PEG-L-Asp群では、5、10、20 IU/マウスのいずれでも5例中3-4例が60日後に生存していた。

2) リンパ腫細胞株移植マウスモデルに対する筋肉内投与と腹腔内投与における抗腫瘍活性(マウス)⁸⁾

マウスリンパ腫細胞株6C3HEDをマウス(各群5例)に腹腔内移植し、リン酸緩衝生理食塩水(対照)、PEG-L-Asp(5-10 IU/マウス)を腹腔内投与、あるいはPEG-L-Asp(10-30 IU/マウス)を筋肉内投与し、70日間の生存状況を検討した。

対照群では、12-16日に全例が死亡した。PEG-L-Asp腹腔内投与群では、5 IU/マウスで5例中4例、10 IU/マウスで5例中5例、PEG-L-Asp筋肉内投与群では、10 IU/マウスで5例中2例、30 IU/マウスで5例中4例が70日後に生存していた。

3) 自然発生悪性リンパ腫担がんイヌに対する抗腫瘍活性(イヌ)⁹⁾

自然発生悪性リンパ腫担がんイヌ37例を2群に分けて、PEG-L-Asp単剤あるいは併用にて腹腔内投与し、抗腫瘍活性を検討した。

治療スケジュール

グループ	対象	治療歴	治療
1	20例: 雄11例、雌9例	未治療12例、 化学療法耐性8例	PEG-L-Asp 10又は30 IU/kgを週1回、腹腔内投与
2	17例: 雄8例、雌9例	未治療17例	PEG-L-Asp 30 IU/kgを週1回、 腹腔内投与後、化学療法(VCR、 CPA、MTX、PDN)を週1回、1カ月 間施行

グループ1での奏効率は70%で、CR 7例、PR 7例、非奏効5例、評価不能1例であった。奏効期間中央値(範囲)は48日(14-102)であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

治療歴有無別では、化学療法耐性8例中4例が奏効 (CR1例、PR3例) し、奏効期間は14～60日間、未治療で11例中9例が奏効 (CR6例、PR3例) した。

グループ2での奏効率は88%で、CR13例、PR2例、非奏効2例であった。奏効期間中央値(範囲)は126日超 (7-441) であった。このうち4例は、PEG-L-Asp 単剤による維持療法で16カ月超～28カ月超の奏効期間を認めた。

4) 悪性リンパ腫担がんイヌに対する抗腫瘍活性(イヌ)¹⁰⁾

未治療の悪性リンパ腫担がんイヌ69例をWHO Stage で層別化し、L-Asp 群 (n=34) あるいはPEG-L-Asp 群 (n=35) に無作為化して二重盲検下で治療を行い、有効性と安全性を比較検討した。

治療スケジュール

	グループ A (PEG-L-Asp 群)	グループ B (L-Asp 群)
1週	PEG-L-Asp 30 IU/kg 筋肉内投与	L-Asp 400 IU/kg 筋肉内投与
2週	PEG-L-Asp 30 IU/kg 筋肉内投与	L-Asp 400 IU/kg 筋肉内投与
3週	VCR 0.7 mg/m ² 静脈内投与、PDN 2.0 mg/kg 連日経口投与	
4週	CPA 200 mg/m ² 静脈内投与、PDN 1.5 mg/kg 連日経口投与、PEG-L-Asp 30 IU/kg 筋肉内投与	CPA 200 mg/m ² 静脈内投与、PDN 1.5 mg/kg 連日経口投与、L-Asp 400 IU/kg 筋肉内投与
5週	VCR 0.7 mg/m ² 静脈内投与、PDN 1.0 mg/kg 連日経口投与	
6週	DXR 30 mg/m ² 静脈内投与、PDN 0.5 mg/kg 連日経口投与、PEG-L-Asp 30 IU/kg 筋肉内投与	DXR 30mg/m ² 静脈内投与、PDN 0.5 mg/kg 連日経口投与、L-Asp 400 IU/kg 筋肉内投与

第12週以降は、維持療法として、PEG-L-Asp あるいは L-Asp 単剤投与を2週間間隔で再発まで継続した

抗腫瘍効果

	PEG-L-Asp 群 (n=35)	L-Asp 群 (n=34)
CR	30 (85.7%)	32 (94.1%)
PR	3 (8.6%)	0
NR	2 (5.7%)	2 (5.9%)
奏効 (≥ PR) 期間中央値	217日	214日
生存期間中央値(範囲)	356日 (19-1,030)	319日 (25-1,019)

奏効は、3カ所のリンパ節を評価し、すべて100%の縮小でCR、50%以上の縮小でPR、50%未満の縮小でNR (No Response) とした

安全性

毒性所見は、PEG-L-Asp 群1例 (全身性蕁麻疹)、L-Asp 群2例 (投与部位の浮腫: 1例、アナフィラキシーショックと発作: 1例) に認められた。

(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

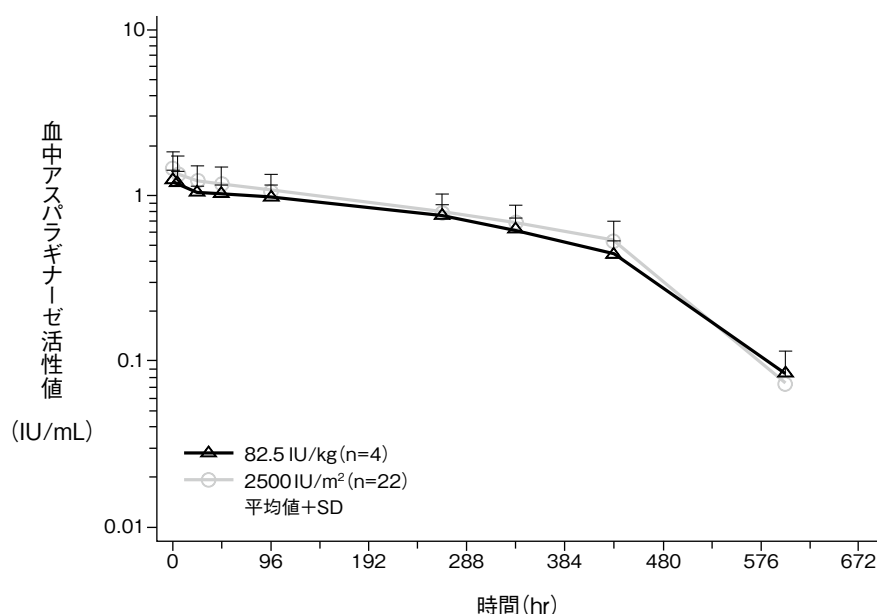
L-アスパラギナーゼ (L-Asp) がアスパラギンを持続的に枯渇するために必要な血中 L-Asp の最小有効濃度は、0.1 IU/mL 以上であることが示されている¹⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人 ALL 患者 (1-21 歳) での単回静脈内投与¹⁾

未治療の日本人 B 前駆細胞性 ALL 患者 (1 歳～21 歳以下) で、体表面積 0.6 m² 以上では本剤 2500 IU/m²、体表面積 0.6 m² 未満では本剤 82.5 IU/kg を静脈内投与したときの血中アスパラギナーゼ (Asp) 活性値の推移、血中 Asp 活性の薬物動態パラメータは以下の通りであった。血中 Asp 活性は、投与終了後約 5 分で最大値に到達し、血中 Asp 活性の平均値は多相性の消失を示した。

単回静脈内投与したときの血中 Asp 活性値の推移



単回静脈内投与したときの血中 Asp 活性の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} [IU/mL]	AUC _{0-inf} [h・IU/mL]	t _{1/2} [h]	CL [L/h]	V _{ss} [L]
2500 IU/m ²	1.46※ ¹ (0.384)	405※ ¹ (85.8)	121※ ² (100)	0.00670※ ³ (0.00348)	1.52※ ³ (0.842)
82.5 IU/kg (n=4)	1.26 (0.146)	387 (55.1)	92.5 (23.0)	0.00246 (0.000395)	0.558 (0.0596)

平均値 (SD)

※¹ n=22 ※² n=21 ※³ n=19

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(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

未治療の日本人B前駆細胞性ALL患者で、体表面積 0.6 m^2 以上では本剤 2500 IU/m^2 、体表面積 0.6 m^2 未満では本剤 82.5 IU/kg を静脈内投与したとき、クリアランス(平均値 $\pm$ SD)は、本剤 2500 IU/m^2 群($n=19$) $0.00670 \pm 0.00348 \text{ L/h}$ 、本剤 82.5 IU/kg 群($n=4$) $0.00246 \pm 0.000395 \text{ L/h}$ であった¹⁾。

(5) 分布容積

未治療の日本人B前駆細胞性ALL患者で、体表面積 0.6 m^2 以上では本剤 2500 IU/m^2 、体表面積 0.6 m^2 未満では本剤 82.5 IU/kg を静脈内投与したとき、分布容積(平均値 $\pm$ SD)は、本剤 2500 IU/m^2 群($n=19$) $1.52 \pm 0.842 \text{ L}$ 、本剤 82.5 IU/kg 群($n=4$) $0.558 \pm 0.0596 \text{ L}$ であった¹⁾。

(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

1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

国内第II相臨床試験(SHP674-201試験)¹⁾、海外第I / II相臨床試験(AALL07P4試験)²⁾及び海外第II相臨床試験(DFCI11-001試験³⁾、CCG-1962試験⁴⁾)に組み入れられた251例のデータを用いてアスパラギナーゼ(Asp)活性データの母集団薬物動態解析を実施した。年齢中央値(範囲)は5歳(1-23)、投与量は、 82.5 IU/kg が4例、 2500 IU/m^2 が247例、投与経路は、静脈内投与195例、筋肉内投与56例であり、主な結果は以下の通りであった¹²⁾。

- ・母集団のCL代表値(外国人)は0.00238 L/h、日本人患者では0.00141 L/hと推定され、日本人患者で40.6%低下した。
- ・母集団のK_m代表値(外国人)は80.5 U/L、日本人患者では14.1 U/Lと推定され、日本人患者で82.5%低下した。
- ・単回投与後のC_{max}は日本人と外国人で同様であった。一方、AUC_{0-25d}については外国人と比べ日本人の方が高い傾向にあったが、その差は80～125%区間の範囲内であり、臨床的な意義はないと考えられた。
- ・本剤の初回投与後(導入期)及び7回目投与後(定常状態)、日本人及び外国人のいずれの集団においてもAsp活性値0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合が97%以上であることがシミュレーションにより示された。

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠8日目のウサギにL-Aspを静脈内投与したとき、母体血漿に対する卵黄囊液中のAsp活性は、投与後2時間で約10%、投与後8時間で約27%に増加したことから、胎盤関門の通過が示唆された¹³⁾。

PEG-L-Aspも胎盤関門を通過する可能性があるが、PEG化は体組織や生物学的関門を通過する高分子の移動を妨げることが報告されている¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

1) 脳脊髄液への移行性(サル)^{11,15)}

アカゲザルにPEG-L-Aspを筋肉内投与、ならびにL-Aspを静脈内投与したとき、脳脊髄液中に検出できなかったことから、いずれも脳脊髄関門を通過しないと示唆された。

(5) その他の組織への移行性

1) 組織移行性(ラット、イヌ)¹⁶⁾

ラット及びイヌにおいて算出されたV_{ss}は、それぞれの生物の血漿量/血液量と一致したことから、PEG-L-Aspが体循環外に分布する傾向が低いと示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

PEG-L-Aspの代謝に関する試験は行っていない。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(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

該当資料なし

7. 排泄

PEG-L-Aspの排泄に関する試験は行っていない。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

該当資料なし

11. その他

1) ペグアスパルガーゼ液体製剤と凍結乾燥製剤のPK/PD同等性試験(イヌ)¹⁷⁾

イヌ(雌雄各5/群)にペグアスパルガーゼ液体製剤あるいは凍結乾燥製剤を500 IU/kgを単回、あるいは反復(Day1、15、22、29、36)で静脈内投与したとき、両剤形の C_{max} 及び AUC_{0-552h} は幾何平均比の両側90%CI 0.8~1.25の範囲にあったことから、両剤形は生物学的に同等と判定された。両剤はいずれの用量においてもPK、PD、抗薬物抗体が同等であり、顕著な差異は認められなかった。

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

本剤は、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投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[解説]

本剤のCCDS、欧州添付文書、並びにL-Asp製剤の添付文書に基づき設定した。

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)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者(ビリルビン基準値上限(ULN)3倍超、トランスアミナーゼULN10倍超)[9.3.1参照]
- 2.3 L-アスパラギナーゼによる重篤な血栓症の既往歴のある患者[重篤な血栓症があらわれるおそれがある]
- 2.4 膵炎の既往歴(L-アスパラギナーゼによる膵炎を含む)のある患者[膵炎があらわれるおそれがある]
- 2.5 L-アスパラギナーゼによる重篤な出血性イベントの既往歴のある患者[重篤な出血性イベントがあらわれるおそれがある]

[解説]

- 2.1 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びにL-Asp製剤の添付文書に基づき設定した。
- 2.2 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。(**VIII. 安全性(使用上の注意等)**に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)
- 2.3-2.5 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照のこと。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。また、過敏症を軽減するため、本剤の投与30～60分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]。
- 8.3 出血傾向、血栓塞栓症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、AT-III等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.6 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]
- 8.7 痙攣発作、失神等の中樞神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[11.1.10 参照]

[解説]

- 8.1 本剤の投与により、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあり、患者の状態を十分に観察することが重要であること、過敏症を軽減するための前投与を考慮する必要があること、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書でも注意喚起されていることから設定した。 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.2 本剤の投与により、膵炎があらわれることがあり、定期的な検査など、観察を十分に行うことが重要であること、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書でも注意喚起されていることから設定した。 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.3 本剤の投与により、出血傾向、血栓塞栓症等があらわれることがあり、定期的な検査など、観察を十分に行うことが重要であること、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びにL-Asp製剤の添付文書でも注意喚起されていることから設定した。 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.4 本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがあり、定期的な検査など患者の状態を十分に観察することが重要であること、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書でも注意喚起されていることから設定した。 (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

- 8.5 本剤の投与により、骨髄抑制があらわれることがあり、定期的な検査など、患者の状態を十分に観察することが重要であること、本剤のCCDS、欧州添付文書、並びにL-Asp 製剤の添付文書でも注意喚起されていることから設定した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状〕の項参照)
- 8.6 本剤の投与により、高血糖が高頻度に認められていることから、本注意喚起を設定した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状〕の項参照)
- 8.7 本剤の投与により、痙攣発作、失神等の中樞神経障害があらわれることがあり、患者の状態を十分に観察し、患者への指導が重要であること、本剤のCCDS、欧州添付文書でも注意喚起されていることから設定した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状〕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 L-アスパラギナーゼに対し過敏症の既往歴のある患者

本剤を投与するにあたっては、リスクとベネフィットを慎重に検討し、投与の可否を判断した上で、過敏症に対する前投与の実施も含め、適切な安全管理下において慎重に投与すること。
[8.1 参照]

[解説]

本邦におけるL-Asp 製剤に対し過敏症の既往歴を有する患者への投与経験状況などを踏まえ、本剤の米国添付文書及び欧州添付文書を基に設定した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照)

(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 重度の肝機能障害のある患者(ビリルビンULN3倍超、トランスアミナーゼULN10倍超)

本剤を投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。〔VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由〕の項参照)

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、10.2 参照]
- 9.4.2 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること。[10.2 参照]

[解説]

- 9.4.1 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日付薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)」を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の5倍が約1カ月となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照)
- 9.4.2 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びにL-Asp製剤の添付文書に基づき設定した。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。L-アスパラギナーゼの動物実験(ラット・ウサギ)において催奇形性、胚吸収等が報告されている。[9.4.1 参照]

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、L-Asp製剤の添付文書並びに医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)等に基づき設定した。(「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(5) 生殖発生毒性試験」の項及び「XII. 参考資料 2. 海外における臨床支援情報」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びに医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)等に基づき設定した。

(7)小児等

9.7 小児等

新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

本剤では、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していないことから、医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はタンパク合成及び肝機能に影響すること、またチトクロームP450(CYP)の発現量を低下させることにより、他の薬剤の代謝及び排泄を阻害する可能性がある。

[解説]

本剤のCCDS、欧州添付文書に基づき設定した。

VII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
代謝拮抗剤 メトトレキサート シタラビン 等	本剤を代謝拮抗剤と同時投与又は本剤投与後に代謝拮抗剤を投与する場合、本剤が代謝拮抗剤の抗腫瘍効果を減弱する可能性がある。	本剤が代謝拮抗剤の効果発現に必要な細胞複製を阻害する可能性がある。
副腎皮質ホルモン剤 プレドニゾロン デキサメタゾン 等	本剤を副腎皮質ホルモン剤と同時に投与する場合、凝固パラメータの変化(フィブリノゲン低下、ATIII欠乏など)が認められる又は副腎皮質ホルモン剤による骨壊死を増強する可能性がある。	本剤により副腎皮質ホルモン剤の排泄が減少し曝露が増加する可能性がある。
ビンクリスチン硫酸塩	神経系及び造血器系の副作用が増強する可能性がある。	本剤がビンクリスチンの肝クリアランスを低下させる可能性がある。
イマチニブメシル酸塩	本剤との併用により肝障害の発現率が増加したとの報告がある。	本剤がイマチニブのクリアランスを低下させる可能性がある。また、本剤による肝臓でのタンパク合成の減少により、イマチニブによる肝毒性を増加させる可能性がある。
CYPの基質となる抗悪性腫瘍剤	本剤との併用により、副作用が増強する可能性がある。	本剤による肝臓でのタンパク合成の減少によるクリアランスの低下により、CYPの基質となる抗悪性腫瘍剤の代謝及び消失を妨げる可能性がある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム ヘパリン製剤 アセチルサリチル酸 等	本剤との併用により、出血や血栓症の傾向が増強する可能性がある。	本剤により、凝固因子の増減が認められる可能性がある。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール 等[9.4.1、9.4.2参照]	経口避妊薬の副作用が増強する可能性があるため、経口避妊薬との併用は避けること。	本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
生ワクチン	生ワクチン接種後の患者の状態の観察を行うとともに、接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した際には適切な処置を行うこと。	本剤の免疫抑制作用により、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。

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。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(7)その他」の項及び本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症

アナフィラキシー反応(3.8%)等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 膵炎

急性膵炎(3.8%)、膵炎(3.8%)、再発性膵炎(頻度不明)、膵壊死(頻度不明)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 出血

小腸出血(頻度不明)等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 血栓塞栓症

塞栓症(頻度不明)、脳虚血(頻度不明)、播種性血管内凝固(頻度不明)等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 肝機能障害

ALT増加(11.5%)、AST増加(11.5%)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 骨髄抑制

好中球減少(15.4%)、白血球減少(57.7%)、血小板減少(53.8%)、発熱性好中球減少症(42.3%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 感染症

レンサ球菌性菌血症(頻度不明)、皮膚感染(頻度不明)、敗血症(頻度不明)等があらわれることがある。

11.1.8 脂質異常症

高トリグリセリド血症(30.8%)、血中コレステロール増加(3.8%)等があらわれることがある。

11.1.9 高血糖(11.5%) [8.6 参照]

11.1.10 中枢神経障害

痙攣発作(頻度不明)、失神(頻度不明)等があらわれることがある。[8.7 参照]

[解説]

国内第Ⅱ相試験(SHP674-201試験)¹⁾を中心に、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(AALL07P4試験)²⁾及び海外第Ⅱ相試験(DFCI 11-001試験)³⁾の臨床試験成績も踏まえ設定した。

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 11.1.1 SHP674-201試験¹⁾において、アナフィラキシー反応の発現頻度は全Gradeで3.8%(1/26例)であった。このアナフィラキシー反応はGrade 3と判断され、投与中止に至った。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.2 SHP674-201試験¹⁾において、急性膵炎及び膵炎の発現頻度は全Gradeで各3.8%(1/26例)であった。急性膵炎はGrade 4、膵炎はGrade 3と判断され、いずれも本剤の投与を中止した。SHP674-201試験¹⁾において再発性膵炎及び膵壊死の副作用は認められなかった。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.3 SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.4 SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.5 SHP674-201試験¹⁾において、ALT増加の発現頻度は、全Grade及びGrade 3以上で11.5%(3/26例)、AST増加の発現頻度は、全Gradeで11.5%(3/26例)、Grade 3以上で7.7%(2/26例)であった。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.6 SHP674-201試験¹⁾において、好中球減少15.4%、白血球減少57.7%、血小板減少53.8%で認められた。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.7 SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。
- 11.1.8 SHP674-201試験¹⁾において、高トリグリセリド血症の発現頻度は全Gradeで30.8%(8/26例)、Grade 3以上で23.1%(6/26例)、血中コレステロール増加の発現頻度は全Gradeで3.8%(1/26例)であった。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。
- 11.1.9 SHP674-201試験¹⁾において、高血糖の発現頻度は全Gradeで11.5%(3/26例)であった。SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- 11.1.10 SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 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				
種類	副作用発現頻度			
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	低蛋白血症(38.5%)、食欲減退、低アルブミン血症	栄養障害	低血糖、低カリウム血症、脱水	高アンモニア血症
血液およびリンパ系障害	貧血(42.3%)、凝血異常	低グロブリン血症		
臨床検査	アンチトロンビン III 減少(57.7%)、プラスミン・インヒビター減少(23.1%)、プラスミノーゲン減少(23.1%)、リンパ球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、凝固検査異常、総蛋白減少	体重減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、フィブリンDダイマー増加、免疫グロブリン減少	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症(38.5%)		蕁麻疹	
感染症および寄生虫症			菌血症、毛包炎、真菌感染、肺炎	
神経系障害			自律神経失調症、頭痛	末梢神経障害
血管障害			潮紅	
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	発熱		
胃腸障害	嘔吐(38.5%)、悪心(30.8%)	口内炎、便秘、下痢	胃食道逆流性疾患、血便排泄	
精神障害			気分の落ち込み、不眠症	
免疫系障害	低 γ グロブリン血症			
肝胆道系障害			脂肪性肝炎	

[解説]

SHP674-201試験¹⁾を中心に、AALL07P4試験²⁾及びDFCI11-001試験³⁾の臨床試験成績も踏まえ設定した。SHP674-201試験¹⁾で発現頻度が20%以上の副作用については、括弧書きでその数値を示した。

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用発現状況一覧表(安全性解析対象集団)(承認時)¹⁻³⁾

	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験)	海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験)	海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験)
		本剤群	本剤群
調査症例数	26例	52例	119例
副作用発現例数 全 Grade	26 (100.0)	47 (90.4)	119 (100.0)
(%) Grade 3以上	26 (100.0)	44 (84.6)	110 (92.4)

SOC PT	副作用発現例数(%)					
	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) ^a		海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) ^{b, d}		海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) ^{c, e}	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	16 (61.5)	15 (57.7)	23 (44.2)	22 (42.3)	37 (31.1)	37 (31.1)
発熱性好中球減少症	11 (42.3)	11 (42.3)	17 (32.7)	17 (32.7)	37 (31.1)	37 (31.1)
貧血	11 (42.3)	11 (42.3)	11 (21.2)	11 (21.2)	0	0
凝血異常	4 (15.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
低グロブリン血症	2 (7.7)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.9)	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
心臓障害	0	0	2 (3.8)	0	1 (0.8)	0
洞性頻脈	0	0	2 (3.8)	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	0	0	0	0	3 (2.5)	2 (1.7)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
霧視	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸障害	12 (46.2)	2 (7.7)	11 (21.2)	11 (21.2)	40 (33.6)	35 (29.4)
膵炎	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (7.7)	3 (5.8)	20 (16.8)	14 (11.8)
口内炎	2 (7.7)	0	3 (5.8)	3 (5.8)	13 (10.9)	13 (10.9)
嘔吐	10 (38.5)	0	5 (9.6)	4 (7.7)	0	0
悪心	8 (30.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
腹痛	0	0	5 (9.6)	5 (9.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
便秘	2 (7.7)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
腹水	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	0
下痢	2 (7.7)	0	0	0	0	0
好中球減少性大腸炎	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
再発性膵炎	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
肛門の炎症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (3.8)	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
メレナ	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
壊死性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
食道潰瘍出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
膵壊死	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
急性膵炎	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
腸壁気腫症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
直腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
小腸出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)					
	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) ^a		海外第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) ^{b, d}		海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) ^{c, e}	
	本剤群		本剤群		本剤群	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.5)	1 (3.8)	7 (13.5)	3 (5.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
発熱	2 (7.7)	0	3 (5.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
倦怠感	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0	0	0
疼痛	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
医療機器関連血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
疲労	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
低体温	0	0	1 (1.9)	0	0	0
肝胆道系障害	5 (19.2)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能異常	4 (15.4)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
脂肪性肝炎	1 (3.8)	0	0	0	0	0
免疫系障害	5 (19.2)	1 (3.8)	13 (25.0)	10 (19.2)	15 (12.6)	7 (5.9)
アナフィラキシー反応	1 (3.8)	1 (3.8)	10 (19.2)	10 (19.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
過敏症	0	0	3 (5.8)	0	7 (5.9)	4 (3.4)
薬物過敏症	0	0	0	0	7 (5.9)	2 (1.7)
低γグロブリン血症	4 (15.4)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (15.4)	2 (7.7)	13 (25.0)	11 (21.2)	20 (16.8)	17 (14.3)
敗血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (2.5)	3 (2.5)
医療機器関連感染	0	0	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.7)	2 (1.7)
菌血症	1 (3.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
脳膿瘍	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	2 (1.7)	0
クレブシエラ感染	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
肺炎	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
皮膚感染	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
レンサ球菌性菌血症	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
肛門直腸蜂巣炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
バチルス感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性鼻炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腸球菌性菌血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	1 (1.9)	0	0	0
眼感染	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
毛包炎	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
真菌血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
真菌感染	1 (3.8)	0	0	0	0	0
真菌性鼻炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肺感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)					
	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) ^a		海外第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) ^{b, d}		海外第Ⅱ相臨床試験試験 (DFCI11-001試験) ^{c, e}	
	本剤群		本剤群		本剤群	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.9)	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0
胸膜感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腸球菌性尿路感染	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	8 (6.7)	4 (3.4)
骨折	0	0	0	0	2 (1.7)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
脛骨骨折	0	0	0	0	2 (1.7)	0
血管確保合併症	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
ストレス骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
臨床検査	26 (100.0)	26 (100.0)	38 (73.1)	32 (61.5)	106 (89.1)	93 (78.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)増加	3 (11.5)	3 (11.5)	16 (30.8)	15 (28.8)	87 (73.1)	68 (57.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ(AST)増加	3 (11.5)	2 (7.7)	11 (21.2)	11 (21.2)	67 (56.3)	34 (28.6)
血中ビリルビン増加	3 (11.5)	0	25 (48.1)	6 (11.5)	31 (26.1)	11 (9.2)
血中フィブリノゲン減少	19 (73.1)	17 (65.4)	3 (5.8)	2 (3.8)	31 (26.1)	21 (17.6)
リパーゼ増加	0	0	5 (9.6)	5 (9.6)	29 (24.4)	25 (21.0)
白血球数減少	15 (57.7)	15 (57.7)	14 (26.9)	14 (26.9)	0	0
好中球数減少	4 (15.4)	4 (15.4)	23 (44.2)	23 (44.2)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	4 (15.4)	2 (7.7)	10 (19.2)	2 (3.8)	12 (10.1)	6 (5.0)
アミラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	20 (16.8)	13 (10.9)
血小板数減少	14 (53.8)	13 (50.0)	10 (19.2)	10 (19.2)	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	18 (15.1)	8 (6.7)
アンチトロンビンⅢ減少	15 (57.7)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	5 (9.6)	0	7 (5.9)	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	8 (6.7)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (3.8)	0	5 (9.6)	3 (5.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)	4 (7.7)	0	0
プラスミン・インヒビター減少	6 (23.1)	0	0	0	0	0
プラスミノーゲン減少	6 (23.1)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	5 (19.2)	5 (19.2)	0	0	0	0
血液培養陽性	0	0	0	0	4 (3.4)	4 (3.4)
体重減少	1 (3.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中アルブミン減少	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	0	0
凝固検査異常	2 (7.7)	0	0	0	0	0
総蛋白減少	2 (7.7)	0	0	0	0	0
バチルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血中コルチゾール減少	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)					
	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) ^a		海外第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) ^{b, d}		海外第Ⅱ相臨床試験試験 (DFCI11-001試験) ^{c, e}	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
免疫グロブリン減少	1 (3.8)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (3.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (84.6)	7 (26.9)	29 (55.8)	20 (38.5)	112 (94.1)	83 (69.7)
低アルブミン血症	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	97 (81.5)	32 (26.9)
高血糖	3 (11.5)	0	25 (48.1)	9 (17.3)	29 (24.4)	24 (20.2)
高トリグリセリド血症	8 (30.8)	6 (23.1)	6 (11.5)	5 (9.6)	43 (36.1)	36 (30.3)
低カリウム血症	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	37 (31.1)	36 (30.3)
低血糖	1 (3.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	23 (19.3)	6 (5.0)
低ナトリウム血症	0	0	3 (5.8)	3 (5.8)	17 (14.3)	17 (14.3)
低蛋白血症	10 (38.5)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	9 (7.6)	1 (0.8)
食欲減退	4 (15.4)	1 (3.8)	4 (7.7)	4 (7.7)	0	0
脱水	1 (3.8)	0	4 (7.7)	4 (7.7)	0	0
高脂血症	5 (19.2)	0	0	0	0	0
脂質異常症	2 (7.7)	0	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (1.7)	0
低カルシウム血症	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
低リン血症	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
栄養障害	2 (7.7)	0	0	0	0	0
アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
高アンモニア血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
高尿酸血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)
骨壊死	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
四肢痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0
神経系障害	2 (7.7)	0	11 (21.2)	8 (15.4)	7 (5.9)	7 (5.9)
失神	0	0	3 (5.8)	3 (5.8)	4 (3.4)	4 (3.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	4 (7.7)	3 (5.8)	0	0
痙攣発作	0	0	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
異痛症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自律神経失調	1 (3.8)	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	1 (1.9)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
錐体外路障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0
顔面神経障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0
頭痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
白質脳症	0	0	1 (1.9)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
第6脳神経障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
医療機器内血栓	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
精神障害	2 (7.7)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.7)	2 (1.7)
激越	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
不眠症	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
不安	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

VII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

SOC PT	副作用発現例数(%)					
	国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) ^a		海外第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) ^{b, d}		海外第Ⅱ相臨床試験試験 (DFCI11-001試験) ^{c, e}	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
錯乱状態	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
気分の落ち込み	1 (3.8)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
急性腎障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
蛋白尿	0	0	1 (1.9)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
会陰痛	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (11.5)	3 (5.8)	8 (6.7)	7 (5.9)
肺臓炎	0	0	0	0	4 (3.4)	4 (3.4)
低酸素症	0	0	3 (5.8)	2 (3.8)	0	0
咳嗽	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
発声障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
胸水	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (42.3)	0	1 (1.9)	0	2 (1.7)	2 (1.7)
脱毛症	10 (38.5)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (3.8)	0	5 (9.6)	2 (3.8)	28 (23.5)	15 (12.6)
塞栓症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	14 (11.8)	5 (4.2)
高血圧	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	7 (5.9)	5 (4.2)
低血圧	0	0	2 (3.8)	0	5 (4.2)	4 (3.4)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	3 (2.5)	0
静脈血栓症	0	0	0	0	3 (2.5)	1 (0.8)
潮紅	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

a: MedDRA version 24.1、NCI-CTCAE ver.5.0

b: MedDRA version 19.0、NCI-CTCAE ver.3又は4.0

c: MedDRA version 19.0、NCI-CTCAE ver.4.0

d: 治験薬投与中から治験薬最終投与後60日間、又はErwiniaへの代替前までに発現又は悪化した有害事象を報告した。有害事象が複数回発現した被験者はPTについて1度だけカウントした。

e: 治験薬投与中から治験薬最終投与後30日間、又はErwiniaへの代替前までに発現又は悪化した有害事象を報告した。有害事象が複数回発現した被験者は、SOC及びPTについて1度だけカウントした。

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

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤を取り扱う際には手袋、ゴーグル及びマスクを着用し、接触を避けること。薬液が接触した場合は直ちに多量の流水で十分に洗い流すこと。
- 14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。
- 14.1.3 バイアル内をよく観察し、本剤の表面や底面、バイアル壁面に異物がないか目視で確認すること。
- 14.1.4 本剤は注射針を装着した注射筒を用いて5.2 mLの日局注射用水をバイアル内に注入し、穏やかに反転させてゆっくりと溶解すること(溶解液濃度は750 IU/mLとなる)。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。
- 14.1.5 溶解液は無色澄明な液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。
- 14.1.6 必要な投与量を含む溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈して使用すること。
- 14.1.7 本剤の溶解液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液と混和して希釈した後に速やかに使用すること。やむをえず保存する場合、遮光下にて、室温保存下では希釈後6時間以内、2～8℃で保存(凍結させないこと)下では24時間以内に使用すること。投与前に希釈液を室温に戻すこと。また、未使用残液は廃棄すること。

[解説]

- 14.1.1 本剤のCCDS、欧州添付文書に基づき設定した。
- 14.1.2-14.1.6 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
- 14.1.7 本剤と、国内の代表的な輸液・医療機器間の適合性試験に基づき設定した。

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 同じ静注ラインから他の薬剤を同時投与しないこと。
- 14.2.2 静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

[解説]

- 14.2.1 本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
- 14.2.2 静脈内投与を施行する他の抗悪性腫瘍用薬の添付文書に基づき、設定した。

12. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

[解説]

SHP674-201試験¹⁾、AALL07P4試験²⁾、DFCI11-001試験³⁾及びCCG-1962試験⁴⁾の臨床試験成績に基づき設定した(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」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

該当資料なし

(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¹⁸⁾

動物種	ペグアスパルガーゼ 投与方法	概略致死量	主な所見
マウス (4又は8/群)	5,000、10,000、 25,000、40,000、 100,000 IU/kg、 腹腔内投与	25,000 IU/kg	自発運動低下、立毛、円背位、体重減少、肝臓及び脾臓重量減少、肝臓の多核細胞増加、類洞周囲白血球浸潤、門脈線維化及び、門脈周囲性の散在性肝細胞脂肪化
ラット (雌雄各8/群)	100、500 IU/kg、 静脈内投与	>500 IU/kg	体重変動、摂餌量減少、グロブリン減少、総蛋白質減少、総コレステロール増加、肝臓及び脾臓重量減少
イヌ (雌雄各4/群)	100、500 IU/kg、 静脈内投与	>500 IU/kg	軟便発生率増加、流涙、投与部位の硬結、糞便変色、網状赤血球減少、総蛋白質減少

(2) 反復投与毒性試験¹⁹⁾

動物種	ペグアスパルガーゼ 投与方法	無毒性量	主な所見
ラット (雌雄各6/群)	10、30、60 IU/kg、 腹腔内投与、週5回、4週間	≥60 IU/kg	脾臓重量の用量相関的減少
ラット (雌雄各6/群)	400 IU/kg、 腹腔内投与、週5回、4週間	<400 IU/kg	摂餌量減少、体重の減少と増加抑制、臓器全般での絶対重量減少及び脾臓重量の減少
ラット (雌雄各8/群)	100、200、400 IU/kg、 筋肉内投与、週5回、4週間	<100 IU/kg	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、AST増加、ALP増加、総蛋白質減少、肝臓及び脾臓重量減少
ラット (雌雄各10/群)	200、800、3,000 IU/kg、 腹腔内投与、週5回、3カ月	≥3,000 IU/kg	(特筆すべき所見なし)
マウス (雌雄各5/群)	50、200、500 IU/kg、 腹腔内投与、週1回、14週間	200 IU/kg	肝細胞の細胞質に羽毛状の水疱性変化、雌の体重増加抑制、脾臓重量減少、門脈周囲性肝細胞萎縮
マウス (雌雄各5/群)	50、200、500 IU/kg、 筋肉内投与、週1回、17週間	200 IU/kg	雌の体重増加抑制、投与部位の変化
イヌ (雌雄各1/群)	200、1,200 IU/kg、 静脈内投与、週1回、2週間	<200 IU/kg	体重増加抑制、白血球減少

動物種	ペグアスパルガーゼ 投与方法	無毒性量	主な所見
イヌ (雌雄各1/群)	200、1,200 IU/kg、 筋肉内投与、週1回、2週間	< 200 IU/kg	体重増加抑制、白血球減少、ALT増加
イヌ (雌雄各3/群)	200、800、3,000 IU/kg、静 脈内投与、週5回、3カ月間	800 IU/kg	嘔吐、体重減少、AST増加、ALT増加、 肝細胞脂肪浸潤

(3) 遺伝毒性試験

PEG-L-Aspは、ネズミチフス菌を用いたAmes試験において復帰突然変異性を示さなかった(*in vitro*)²⁰⁾。
L-Aspを投与した妊娠ウサギ(母体及び胎児)において核型異常はみられず、*in vitro*試験においても、
L-Aspは核型異常を示さず、ウサギの培養白血球細胞の有糸分裂指数を減少させた¹³⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

本剤での生殖発生毒性試験は、実施しなかった。
以下にL-Aspの生殖発生毒性試験について述べる。

ラットに妊娠6～15日目までL-Asp 300、1,000、3,000、10,000 IU/kgを静脈内投与したところ、1,000 IU/kgで小眼球症2例及び脊椎奇形1例、3,000 IU/kgでexenteria1例、小眼球症4例及び胸郭裂2例、10,000 IU/kgで胎児吸収が全例に認められ、用量相関性の胚毒性及び奇形が認められた²¹⁾。

妊娠8日目と9日目のウサギにL-Asp 50又は100 IU/kgを静脈内投与したところ、先天性奇形を伴う生存胎児が観察された¹³⁾。

また、L-Aspによる催奇形性は、*in vitro*試験の結果、主に若い胚(卵黄嚢への陥入前)への直接作用、ならびに卵黄嚢を介して作用する2つの機序が示唆された²²⁾。

(6) 局所刺激性試験

マウスを用いた17週間反復投与毒性試験において、PEG-L-Asp筋肉内投与は、投与局所の病理学的検査により忍容性が確認された。

PEG-L-Asp液体製剤に凍結乾燥製剤の賦形剤である5%精製白糖の添加による影響を検討したマウスの足底内投与局所刺激性試験では、有意な行動異常及び足の腫脹・発赤の誘発は認められなかった²³⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫原性試験

マウス(8/群)を用いて、週1回、12週間、L-Asp 10.5 IU/body腹腔内投与、PEG-L-Asp 10.5 IU/body腹腔内あるいは筋肉内投与したところ、抗体価は、L-Asp群では投与3週目で認められた。一方、PEG-L-Asp群では、いずれの投与経路でも試験期間を通して、1:50未満の抗体価を示したことから、PEG化によるL-Aspの免疫原性の低下が示唆された²⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分:ペグアスパルガーゼ 劇薬

2. 有効期間

有効期間:36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:あり
くすりのしおり:あり
その他の患者向け資材:なし

6. 同一成分・同効薬

同効薬:ロイナーゼ注用 5000／10000、アーウィナーゼ筋注用10000

7. 国際誕生年月日

1994年2月1日(米国)

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

製造販売承認年月日:2023年6月26日

承認番号:30500AMX00129000

薬価基準収載年月日:2023年8月30日

販売開始年月日:2023年10月2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

該当しない

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

8年(2023年6月26日～2031年6月25日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード:4291468D1020

個別医薬品コード(YJコード):4291468D1020

HOT(9桁)番号:129456901

レセプト電算処理システム用コード:622945601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1.4)
- 2) 社内資料: 海外第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験(AALL07P4試験)(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 3) 社内資料: 海外第Ⅱ相臨床試験(DFCI11-001試験)(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1.3)
- 4) 社内資料: 海外第Ⅱ相臨床試験(CCG-1962試験)(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 5) Stock W, et al.: Leuk Lymphoma. 2011; 52(12): 2237-2253 (PMID: 21827361)
- 6) 社内資料: PEG-L-アスパラギナーゼ(2023年6月26日承認、CTD2.6.2.1.1)
- 7) 社内資料: マウスにおける抗腫瘍活性の予備的試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 8) Abuchowski A, et al.: Cancer Biochem Biophys. 1984; 7(2): 175-186 (PMID: 6467175)
- 9) MacEwen EG, et al.: Cancer. 1987; 59(12): 2011-2015 (PMID: 3567863)
- 10) MacEwen EG, et al.: J Vet Intern Med. 1992; 6(4): 230-234 (PMID:1522554)
- 11) Riccardi R, et al.: Cancer Res. 1981; 41(11pt1): 4554-4558 (PMID: 6895481)
- 12) 社内資料: 国内外の試験に関する母集団薬物動態解析(2023年6月26日承認、CTD: 2.7.2.3.2)
- 13) Adamson, RH et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1970; 186(2): 310-320 (PMID: 4943133)
- 14) Caliceti P, et al.: Adv Drug Deliv Rev. 2003; 55(10): 1261-1277 (PMID: 14499706)
- 15) Berg SL, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1993; 32(4): 310-314 (PMID: 8324873)
- 16) 社内資料: 分布(2023年6月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 17) 社内資料009_PEG-L-アスパラギナーゼ(オンキヤスパー_凍結乾燥剤)(2023年6月26日承認、CTD2.6.4.1.3)
- 18) 社内資料: 単回投与毒性試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.6.2)
- 19) 社内資料: 反復投与毒性試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.6.3)
- 20) 社内資料: 変異原性試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.6.4)
- 21) Lorke D, et al.: Recent Result Cancer Res. 1970; 33: 174-180 (PMID: 5526342)
- 22) Sanfeliu C, et al.: Teratology. 1989; 40(4): 375-386 (PMID: 2814899)
- 23) 社内資料: 局所刺激性試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.6.7)
- 24) 社内資料: その他の毒性試験(2023年6月26日承認、CTD2.6.6.8)

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

1994年2月に米国ではじめて承認され、その後、EU、カナダ、台湾、オーストラリア、韓国、シンガポールなど70の国と地域で承認されている(2023年2月末時点)。

海外における販売状況

国名	米国	EU
販売名	ONCASPAR	Oncaspar
剤形	注射剤	注射用 / 点滴静注用 凍結乾燥製剤
含量	3,750 IU/5mL (750 IU/mL)	3,750 Units (U)
効能又は効果	急性リンパ性白血病(ALL)の1次治療 本剤は、ALL小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の1剤である。 L-Aspに過敏症のあるALL 本剤は、L-Aspに対して過敏症を示すALL小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の1剤である。	本剤は、生後～18歳の小児及び成人急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象とする抗悪性腫瘍剤併用療法の1剤である。
用法及び用量	推奨用量 21歳以下の患者 21歳以下の患者には、筋注・静注ともに2,500 IU/m²を14日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。 22歳以上の患者 22歳以上の成人患者には、筋注・静注ともに2,000 IU/m²を14日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。	本剤は通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で化学療法の1剤として投与する。 小児患者及び21歳以下の成人患者 体表面積(BSA)が0.6 m²以上かつ21歳以下の成人患者には、ペグアスパルガーゼとして2,500 U(本剤3.3 mLに相当)/m²(BSA)を14日間間隔で投与することが推奨される。 BSAが0.6 m²未満の小児には、ペグアスパルガーゼとして82.5 U(本剤0.1 mLに相当)/kg(体重)を14日間間隔で投与すること。 22歳以上の成人患者 22歳以上の成人患者には、患者により特別な処方がなされない限り、ペグアスパルガーゼとして2,000 U(本剤2.67 mLに相当)/m²(BSA)を14日間間隔で投与することが推奨される。 次に本剤を投与する前に血清中アスパラギナーゼ活性のトラフ値を測定し、それを基に治療の状況をモニターすることも考慮すること。アスパラギナーゼ活性が目標値に達しなかった場合、他のアスパラギナーゼ製剤への変更も検討すること。

XII. 参考資料

注) 本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」の項の記載は以下の通りである。

4. 効能又は効果

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積0.6 m²以上の場合は1回2500国際単位/m²(体表面積)を、体表面積0.6 m²未満の場合は1回82.5国際単位/kg(体重)を投与する。

22歳以上の患者：

1回2000国際単位/m²(体表面積)を投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国 (2024年 3月改訂)	8.1 Pregnancy <u>Risk summary</u> Based on published literature studies with L-asparaginase in pregnant animals, ONCASPAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on ONCASPAR use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published literature studies in pregnant animals suggest asparagine depletion may cause harm to the animal offspring (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Animal reproduction studies have not been conducted with ONCASPAR to evaluate its effect on reproduction and fetal development. Published literature studies in which pregnant rabbits were administered L-asparaginase or pregnant rats were deprived of dietary asparagine suggested harm to the animal offspring. 8.2 Lactation <u>Risk summary</u> There are no data on the presence of pegaspargase in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ONCASPAR and for 1 month after the last dose.
-----------------------	---

米国 (2024年 3月改訂)	8.3 Females and Males of Reproductive Potential ONCASPAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. <u>Pregnancy</u> Pregnancy testing is recommended in females of reproductive potential prior to initiating ONCASPAR. <u>Contraception</u> Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraceptive methods during treatment with ONCASPAR and for 3 months after the last dose.
EU (2023年 1月改訂)	<u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> Men and women should use effective contraception during treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraception should be used in women of childbearing potential. <u>Pregnancy</u> There are limited data on the use of L-asparaginase and no data on the use of Oncaspar in pregnant women. No reproduction studies in animals with pegaspargase were performed but studies in animals with L-asparaginase have shown teratogenicity. Therefore and due to its pharmacological properties, Oncaspar should not be used during pregnancy unless the clinical conditions of the woman require treatment with pegaspargase. <u>Breast-feeding</u> It is not known whether pegaspargase is excreted in breast milk. Based on its pharmacological properties, any risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be restarted until after discontinuation of Oncaspar. <u>Fertility</u> No studies investigating the effect of pegaspargase on fertility have been performed.

XII. 参考資料

注) 本邦における「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通りである。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、10.2 参照]

9.4.2 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること。[10.2 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。L-アスパラギナーゼの動物実験(ラット・ウサギ)において、催奇形性、胚吸収等が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国 (2024年 3月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ONCASPAR in the treatment of ALL have been established in pediatric patients. Use of ONCASPAR in these age groups is supported by evidence of efficacy as first-line treatment from one adequate and well-controlled trial, and evidence of efficacy for treatment of patients with hypersensitivity to asparaginase from four adequate and well-controlled trials, and safety data from 7 total trials. The pediatric patients treated with ONCASPAR 2,500 International Units/m ² on these trials included 26 infants (1 month to <2 years old), 165 children (2 years to <12 years old), and 39 adolescents (12 to 17 years old).
-----------------------	---

注) 本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9.7 小児等

新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

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) 粉碎

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

- ・医療従事者向け資材 「オンキヤスパー®適正使用ガイド」

