2.5　臨床に関する概括評価

目次

2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 4
2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 4
2.5.1.3　目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景 6
2.5.1.4　開発の経緯 6
2.5.1.5　国内規制当局によるガイダンス及び助言 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　L-アスパラギナーゼ製剤の臨床薬理学的性質と推奨用量 15
2.5.3.2　薬物動態学的及び薬力学的試験に関する概要 16
2.5.4　有効性の概括評価 17
2.5.4.1　有効性の評価に用いた臨床試験 17
2.5.4.2　試験デザイン 17
2.5.4.3　有効性の評価方法 17
2.5.4.4　試験対象集団の特性 19
2.5.4.5　有効性の解析結果 20
2.5.4.6　有効性の結論 22
2.5.5　安全性の概括評価 23
2.5.5.1　安全性の評価に用いた臨床試験 23
2.5.5.2　患者集団 23
2.5.5.3　全般的な曝露状況 23
2.5.5.4　有害事象 24
2.5.5.5　臨床検査，心電図及びバイタルサイン 35
2.5.5.6　市販後データ 36
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 37
2.5.6.1　ベネフィット 37
2.5.6.2　リスク 37
2.5.6.3　ベネフィットとリスクに関するまとめ 38
2.5.6.4　推奨用法・用量 40
2.5.7　参考文献 42

図表目次

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ 8
表 2.5.3-1　L-アスパラギナーゼ製剤の臨床薬理学的性質 15
表 2.5.4-1　血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験） 21
表 2.5.4-2　血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験） 21
表 2.5.5-1　有害事象の要約（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団） 25
表 2.5.5-2　有害事象の要約（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 25
表 2.5.5-3　有害事象の要約（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団） 26
表 2.5.5-4　死亡例の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団） 28

略号一覧

略号	正式名	和名
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
CCG	Children's Cancer Group	小児がん研究グループ（米国）
COG	Children's Oncology Group	小児腫瘍研究グループ（米国）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
LBL	Lymphoblastic lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRE	Microbiological Research Establishment	微生物研究財団（英国）
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

OP-01（以下，本剤）は，植物に寄生する *Erwinia chrysanthemi* 菌より分離された L-アスパラギナーゼ製剤（エルウィニア L-アスパラギナーゼ）であり，患者体内の L-アスパラギンをアスパラギン酸塩とアンモニアに分解し，血中アスパラギンを枯渇させることにより，外因性の L-アスパラギンを必須とする腫瘍細胞の増殖を抑制する抗悪性腫瘍酵素製剤である．

本剤の目標適応症は急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia：ALL）及び悪性リンパ腫であり，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の使用によりアレルギー反応を示した被験者に対し，その代替薬として使用されるものである．

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 急性リンパ性白血病

2.5.1.2.1.1 急性リンパ性白血病とその治療

ALL はリンパ球が幼若な段階で悪性化し，主に骨髄で異常に増加し，急速に進行する疾患である．主に小児に多く，小児期に見られる悪性腫瘍の中で最も多い疾患であり，小児悪性腫瘍の約 25%，小児白血病の約 75%を占める [1]．国内では年間約 600 名程度が小児 ALL と診断され，初回の標準治療法による治癒率は，国内においても欧米とほぼ同等の 70～80%と報告されている [1]．小児 ALL の 99%は B 前駆細胞型 ALL 又は T 細胞型 ALL であり，この両分類が小児 ALL の治療の対象である．B 前駆細胞型 ALL は小児 ALL の約 80%を占め，残りの大部分を T 細胞性 ALL が占める [2]．

小児 ALL の治療は，過去 50 年間の治療開発によって飛躍的に進歩し，全体としての長期生存率は 90%に達している [3]．年齢，初診時白血球数，分子遺伝学的特性等，個々の ALL 症例の再発リスクを評価する方法が検討され，標準リスク群，高リスク群等 3～4 の群に分け，それぞれの治療を組み立てる層別化治療が確立している．小児 ALL の治療法は，多剤併用化学療法及び造血幹細胞移植であり，リスク群に応じて治療法が選択される [3]．

小児 ALL の標準的治療骨格は，寛解導入療法，地固め療法，中間維持療法，後期強化療法（再寛解導入療法）及び維持療法からなる [3]．発症直後の寛解導入療法は，99%以上の白血病細胞を根絶させて正常造血を回復させるのが目標であり，リスク群にかかわらずステロイド剤，ビンクリスチン及び L-アスパラギナーゼの 3 剤を基軸とし，リスクに応じてアントラサイクリン系薬剤を加えた併用化学療法である [3]．寛解導入治療で 95%以上の患者に完全寛解が導入されるが [4),5)]，そのまま放置すると高い確率で再発が起こる [2]．小児 ALL で寛解を維持し，ひいては長期寛解すなわち実質的な治癒を得るためには，寛解導入後の地固め療法（早期強化療法）とそれに続く後期強化療法（再寛解導入療法），さらには代謝拮抗剤を中心にした維持療法が極めて重要である．寛解導入後の早期強化療法には，シクロホスファミド，シタラビン，メトトレキサートが，再寛解導入療法にはデキサメタゾン，ピラルビシンが有用であり，続いて長期投与が可能な内服代謝拮抗剤（メトトレキサート

及び6-メルカプトプリン）を併用した維持療法を2～3年間続けて治療を終了する[2].

2.5.1.2.1.2　急性リンパ性白血病治療におけるL-アスパラギナーゼの位置づけと問題点

小児ALLの標準治療として用いられる薬剤のうち，L-アスパラギナーゼは，患者体内のL-アスパラギンをアスパラギン酸塩とアンモニアに分解することにより，L-アスパラギンを必須とする腫瘍細胞の増殖を抑制する抗悪性腫瘍酵素製剤である．L-アスパラギナーゼは，小児のALL治療における必須薬剤であり，国内外を問わずほぼすべての小児ALL治療レジメンに組み込まれている[6)-11)]．近年，L-アスパラギナーゼの用量を強化した治療レジメンにより，T細胞性ALLや初診時白血球数高値等の予後不良病型の生存率も著明に改善しており[10),12)-15)]，その有効性とALL治療における重要性は疑いのないところである．

しかし，L-アスパラギナーゼは蛋白質製剤であるが故に，10～75%の患者にアレルギー反応が生じ，使用を中止せざるを得なくなる[14),16)]．一方，臨床的アレルギー反応を来した例においては，本剤に製剤変更することでイベント発生率の低下と良好な臨床転帰につながることが示唆されている[17)]．寛解導入後の早期強化療法の概念が1980年代の後半に確立しL-アスパラギナーゼを使用するブロックが複数回繰り返されるようになったため，L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応の問題がより重要視されるようになった．実際，L-アスパラギナーゼ治療におけるアレルギー反応の多くは，この早期強化療法で発生することが知られている[18)]．

エルウィニアL-アスパラギナーゼは，大腸菌由来L-アスパラギナーゼと免疫学的交差反応性がない代替薬として，1985年7月に英国で承認されて以来，2016年8月末時点まで米国を含め18ヵ国で承認されている．米国では，2011年11月にEUSA Pharma社が承認を取得した．国外では，大腸菌由来L-アスパラギナーゼの代替療法としてガイドラインでも標準療法と位置付けられているが[19)]，国内では未承認である．

2.5.1.2.2　悪性リンパ腫

2.5.1.2.2.1　悪性リンパ腫とその治療

悪性リンパ腫はリンパ系の組織から発生する腫瘍であり，小児悪性腫瘍の約10%をしめる[20)]．悪性リンパ腫は，ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類される．ホジキンリンパ腫は国内では約10%と少なく，多くは非ホジキンリンパ腫である．非ホジキンリンパ腫は，病理組織学的にB細胞リンパ腫，T細胞リンパ腫及びNK細胞又はNK/T細胞リンパ腫に大別される．

悪性リンパ腫の治療には，放射線療法，化学療法，生物学的製剤及び造血幹細胞移植があり，病気のタイプと進行度，予後不良因子の有無，初発/再発等により治療法が選択される．

L-アスパラギナーゼを含む多剤併用療法がいくつか報告され，その有効性が示されている．Yamaguchiら[20)]は，デキサメタゾン，メトトレキサート，イホスファミド，L-アスパラギナーゼ及びエトポシドの多剤併用療法（SMILE療法）で，進行/再発又は難治性のNK/T

細胞リンパ腫38例に対する国際共同臨床試験を行い，寛解率79%，1年生存率55%という高い抗腫瘍効果を確認した．一方，非ホジキンリンパ腫の中でも悪性度が高く，小児では非ホジキンリンパ腫の約 40%を占めるリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic lymphoma : LBL）に対する治療では，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの多剤併用化学療法（CHOP 療法）に L-アスパラギナーゼを追加することで，完全寛解率79～100%，無病生存率23～56%と治療成績の向上が認められている[21].

2.5.1.2.2.2　悪性リンパ腫治療におけるL-アスパラギナーゼの位置づけと問題点

悪性リンパ腫における L-アスパラギナーゼによる治療は，SMILE 療法及び CHOP＋L-アスパラギナーゼの療法が主に知られているが，前述の ALL で記載のとおり，蛋白質製剤であるが故にアレルギー反応が生じ，使用を中止せざるを得なくなる場合がある．したがって，ALL 同様に悪性腫瘍の治療においても，L-アスパラギナーゼに対してアレルギー反応を示した患者に対する代替薬としての本剤の臨床的位置づけは高い.

2.5.1.3　目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景

現在，国内で市販されている L-アスパラギナーゼ製剤は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ（ロイナーゼ®注用 5000，10000：協和発酵キリン株式会社）のみである．もし患者が大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応を呈した場合，米国では代替薬として大腸菌由来 L-アスパラギナーゼをポリエチレングリコール（polyethylene glycol : PEG）化した製剤（pegaspargase，Oncaspar® : Sigma-tau Pharmaceuticals Inc.）を投与することができる．しかし，国内で大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応を呈した患者に投与できる代替薬は存在しない．したがって，本剤は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応が生じた結果，継続投与不能となった患者に対する唯一の代替薬である．大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応による治療中止率が高いため，L-アスパラギナーゼによる治療を完遂するための代替薬として，本剤の医療上の有用性は極めて高い.

国内では，2009年に日本小児がん学会，日本小児血液学会より厚生労働省に対し開発要望書が提出され，2010年12月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて，積極的に開発を進めるべき薬剤に該当すると評価され，厚生労働省からの開発要請を受けて申請者（大原薬品工業株式会社）が開発企業となった.

2.5.1.4　開発の経緯

2.5.1.4.1　国外における状況

古くからモルモットの血清に抗腫瘍活性があることが知られており，その本体が L-アスパラギナーゼであることが1963年に Broome[22),23)]により見いだされ，以後バクテリア等から L-アスパラギナーゼが単離され，1964年に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼに抗腫瘍効果が確認された[24)]．その後，1968年には当時の英国微生物研究財団（Microbiological Research

Establishment：MRE）の Wade らにより，植物に寄生する *Erwinia chrysanthemi* 菌より L-アスパラギナーゼが分離された[25]．エルウィニア L-アスパラギナーゼは，その後，[redacted]（現在，[redacted]）で製剤化され，アスパラギンの枯渇が抗腫瘍効果をもたらすと考えられる悪性腫瘍，すなわち ALL，急性骨髄性白血病及び非ホジキンリンパ腫を適応症として，1985 年 7 月に英国で初めて承認された．以降，ポルトガル，オーストリア，オランダ及びカナダ等 18 ヵ国（2016 年 8 月末時点）で，主に ALL を適応症として承認された．一方，米国では，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対するアレルギー反応が生じた ALL 患者に対しての compassionate use のプロトコール「Erwinase Master Treatment Protocol」（EMTP 試験）に基づいたエルウィニア L-アスパラギナーゼの投与が許可された．EMTP 試験のカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での 577 例の安全性に関する成績，及び PK/PD の検討を目的とした AALL07P2 試験のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での 59 例の PK/PD 及び安全性に関する成績を基に，2010 年 9 月に EUSA Pharma 社より米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）に対しエルウィニア L-アスパラギナーゼの承認申請がなされ，2011 年 11 月に承認された．

2.5.1.4.2　国内における臨床開発計画

申請者は，20[redacted]年から「小児及び若年成人 ALL 患者（一部，骨髄浸潤を有する LBL 患者を含む）のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）」を開始した．本試験の目的は，第Ⅰ相試験で早期強化療法として本剤，プレドニゾロン，ビンクリスチン及びピラルビシンの併用療法を実施する際の本剤の推奨用量を決定し，第Ⅱ相試験で安全性評価，薬物動態の検討を含めた有効性の探索，及び酵素製剤としての薬力学的作用の評価（薬物動態試験）を行うことであり，日本人小児 ALL 患者での併用療法における本剤の薬物動態，有効性，安全性を総合的に評価した．なお，本剤初回投与量及び投与方法は米国 AALL07P2 試験と同一とした．

第Ⅰ相試験で決定された推奨用量を用いて，引き続いて第Ⅱ相試験を実施した．第Ⅱ相試験では，有効性及び安全性データを補完し，国内での本剤の評価をより詳細に検討するため，AALL07P2 試験を参考にして薬物動態試験を同時に実施した．本試験の主要評価項目は，AALL07P2 試験と同様に，治験薬投与後 48 時間のトラフ時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値とし，薬力学パラメータとして血漿アスパラギン濃度の枯渇も評価した．また，第Ⅱ相試験では，副次的評価項目として有害事象及び副作用の頻度と重症度，及びプロトコール治療後に寛解を維持できる被験者の割合（寛解維持割合）を評価した．OP-01-001 試験は 20[redacted]年[redacted]月に終了し，本剤の日本人小児 ALL 患者（一部，骨髄浸潤を有する LBL 患者を含む）での安全性と有効性が確認できたので，製造販売承認申請するに至った．

2.5.1.4.3　本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す．

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験名 （実施国）	目的	試験デザイン	試験方法	対象	被験者数	年齢 （平均値及び範囲）	主要評価項目	試験期間
AALL07P2 試験 （米国）	PK 及び PD の評価，並びに安全性の評価	多施設共同， オープン試験 （PK/PD 試験）	pegaspargaseからの切り替えで，本剤 25,000 U/m² を「月/水/金」，「水/金/月」又は「金/月/水」に 2 週間筋肉内投与（合計 6 回投与）．投与回数は，切り替え時に残っている回数	先行する COG ALL 試験に参加し，pegaspargase 投与により Grade 2 以上のアレルギー症状を呈し，1 コース以上の治療が残っている 1 歳超 30 歳以下の患者	登録： 59 例 安全性： 58 例 PK： 48 例	10.0 歳 （2～18 歳）	投与後 48 時間のトラフ時血清 L-アスパラギナーゼ活性が 0.1 U/mL 以上である被験者の割合，本剤の薬物動態及び安全性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
EMTP 試験 （米国）	安全性の評価	compassionate use 試験	pegaspargase又は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼからの切り替えで，本剤 25,000 又は 20,000 U/m² を筋肉内，静脈内又は皮下に投与．投与回数は，患者ごとに，切り替え時に残っている回数	pegaspargase 又は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼの投与に起因するアレルギー症状を呈した ALL 患者又は LBL 患者で，本試験に登録された米国患者	登録： 1,368 名 安全性： 940 名	9.7 歳 （0～76 歳）	安全性	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
OP-01-001 試験 （日本）	第 I 相： 用量探索 第 II 相： 安全性評価と有効性探索，及び酵素製剤としての作用評価を行い，推奨用量を決定し，PK を含む有効性と安全性の評価	多施設共同， 単群， オープン試験 （第 I /II 相試験）	本剤 25,000 U/m²（推奨用量）を，Day 2, 5, 7, 9, 11, 13（週 3 回，2 週間，計 6 回）筋肉内投与．併用薬として，プレドニゾロン 40 mg/m²（分 3），15 日間経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m² を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m² を Day 1 及び 8 に静脈内投与	登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のある LBL に罹患した患者のうち，既承認の大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者	第 I 相： 6 例 第 II 相： 18 例	8.3 歳 （2～16 歳）	第 I 相試験： 推奨用量の決定 第 II 相試験： PK 試験における評価を含む総合的解析による有効性評価 PK 試験： 治験薬 1 回目投与後 48 時間のトラフ時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値	第 I 相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 第 II 相試験： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

本申請では，米国の申請に用いられたAALL07P2試験及びEMTP試験と共に，日本人を対象として実施した国内OP-01-001試験の3試験を評価資料とした．なお，米国申請ではAALL07P2試験及びEMTP試験共に申請時点でのカットオフデータが用いられたが，本資料では両試験共に，すべての被験者への投与が終了した最終報告書に基づくデータを使用した．

AALL07P2試験及びOP-01-001試験は，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下に実施された．EMTP試験は，compassionate use試験であり，GCPは適用されなかった．

2.5.1.4.3.1　試験デザイン

本申請に用いた3試験の試験デザインを以下に示した．

2.5.1.4.3.1.1　米国AALL07P2試験（PK/PD試験）

本試験は，pegaspargaseを投与された1歳超30歳以下のALL患者のうち，pegaspargaseの投与に起因するアレルギー症状［CTCAE規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）のGrade 2以上］が発現した患者を対象とした中央登録制による非対照オープン第Ⅲ相臨床試験であった．59例が登録され，58例が評価対象となった．

本剤の投与は，本剤25,000 U/m^2/回，週3回，2週間（計6回）の筋肉内投与を1コースとして，最大9コースまで繰り返した．他の化学療法は，pegaspargaseの投与時と同じ治療法を同じ用量で継続した．なお，本剤の投与回数は先行した試験で投与していたpegaspargaseで計画されていた投与期間の残り分とし，被験者ごとに異なった．週3回の投与日は，投与開始の曜日により，「月→水→金」，「水→金→月」又は「金→月→水」の3パターンとした．

本試験では，PK/PDとして血清L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の測定を行うと共に，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン等に基づき安全性の評価を行った．なお，血漿アスパラギン濃度に関しては，検体処理中に*ex vivo*代謝の影響を完全に抑えることができなかったため，その評価はできなかった．

2.5.1.4.3.1.2　米国EMTP試験（compassionate use試験）

本試験は，ALL又はLBL患者のうち，大腸菌由来L-アスパラギナーゼ又はpegaspargaseの投与に起因するアレルギー症状を示した患者を対象としたcompassionate use試験であった．1,368例が登録され，うち症例報告書が回収された893例と有害事象報告書が回収された47例の合計940例が安全性の評価対象となった．

本剤の用量は25,000 U/m^{2}又は20,000 U/m^{2}で，各被験者の当初の治療計画で設定したL-アスパラギナーゼの投与予定回数のうち，残された回数を投与した．投与ルートは，主に筋肉内投与であるが，静脈内又は皮下投与も評価可能とした．

本試験では，有害事象に基づき安全性を評価した．

2.5.1.4.3.1.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

本試験は，登録時 1 歳以上 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のある LBL に罹患した患者のうち，既承認の大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした，中央登録制による多施設共同，単群の非比較オープン第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験であった．

本試験は，強化療法における併用レジメンで，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対して本剤を代替薬として用いることを前提とし，併用薬としてプレドニゾロン，ビンクリスチン及びピラルビシンの投与可能な被験者を対象とし，本剤投与以降の併用薬も同様とした．第Ⅰ相試験では本剤及び併用薬を 15 日間投与した際の本剤の推奨用量探索を行い，第Ⅱ相試験では第Ⅰ相試験で決定した本剤の推奨用量を含む併用療法における安全性評価と有効性探索を行った．

第Ⅰ相試験では，最初の 3 例に本剤 25,000 U/m^2/回を投与し，4 例目以降にはそれまでの用量制限毒性（Doas-limiting toxicity：DLT）の発生頻度に応じて 25,000 U/m^2/回又は 20,000 U/m^2/回のいずれかを投与することとした．用量は割り付け表に基づき登録センターから連絡した．同じ用量レベルに 6 例が登録された時点で第Ⅰ相試験への登録を打ち切り，安全性に関するデータが収集された時点で中間解析を行い，効果安全性評価委員会において第Ⅱ相試験への移行の可否及び推奨用量を検討することとした．プロトコールに基づく治療の開始日を Day 1 とし，追跡期間を含めて Day 28 までをプロトコール治療期間とした．本剤は指定された用量で Day 2，5，7，9，11 及び 13 の計 6 回筋肉内投与した．併用薬は，プレドニゾロン 40 mg/m^2 を 15 日間毎日経口投与，ビンクリスチン 1.5 mg/m^2 を Day 1，8 及び 15 に静脈内投与，ピラルビシン 20 mg/m^2 を Day 1 及び 8 に静脈内投与した．

第Ⅰ相試験の結果，6 例全例に 25,000 U/m^2 が投与され，本用量が推奨用量とされた．

第Ⅱ相試験では，本剤の推奨用量 25,000 U/m^2 を投与し，併用薬は第Ⅰ相試験と同じ用法・用量で投与した．プロトコール治療期間は第Ⅰ相試験と同様とした．第Ⅱ相試験では 18 例に本剤が投与された．第Ⅰ相，第Ⅱ相試験を通して血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度に基づく有効性評価，並びに寛解維持割合を評価すると共に，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン等に基づき安全性を評価した．

なお，第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験共に本剤の用量は同じであり（25,000 U/m^2），その他の併用療法等にも違いがないことから，本試験の安全性は第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した 24 例で評価した．

2.5.1.5　国内規制当局によるガイダンス及び助言

医薬品[redacted]相談（受け付け番号[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において，OP-01-001 試験の試験デザイン及び申請データパッケージの妥当性について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）から対面助言を受けた．以下にその概要を示す．

2.5.1.5.1　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）のデザインについて

申請者は，OP-01-001 試験で大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往を有する ALL 寛解期の患者（登録時 25 歳未満）を対象に，本剤，プレドニゾロン，ビンクリスチン及びピラルビシンの併用レジメンの安全性評価，並びに推奨用量の決定に加え，血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を指標とした本剤の有効性を評価する国内開発計画を提示した［治験実施計画書（案）第 1 版，作成日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］.

相談事項は，OP-01-001 試験の「[redacted]」及び「[redacted]」の設定の適切性についてであった.

1) [redacted]について

[redacted]計画とした.

[redacted]計画した.

機構より，

[redacted]助言され，

[redacted]とした.

2) [redacted]について

[redacted]計画した.

・[redacted]

・

・

・

機構より，

[redacted]助言を得た.

[redacted]助言され，

[redacted]こととした.

3) [redacted]について
機構より，[redacted]助言され，[redacted]こととした．

4) [redacted]について
機構より，[redacted]との助言があり，申請者は了解した．

5) [redacted]について
機構より，[redacted]との助言があり，申請者は了解した．
また，機構より，[redacted]との助言があり，申請者は了解した．

6) [redacted]について
機構より，[redacted]と助言があり，申請者は了解した．
なお，[redacted]

7) [redacted]について
機構より，[redacted]との助言があった．
[redacted]機構より，[redacted]との助言があり，[redacted]こととした．

2.5.1.5.2　臨床データパッケージについて

本試験及び米国で実施された 2 試験（AALL07P2 試験及び EMTP 試験）の成績を評価資料として臨床データパッケージを構築し，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症を発現した小児 ALL を予定効能・効果とした申請が可能と考えている旨を提示した．機構より，[redacted]との助言を得た．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本製造販売承認申請にあたり，海外の 2 試験（AALL07P2 試験及び EMTP 試験）及び国内の 1 試験（OP-01-001 試験）のいずれにおいても，使用した製剤はすべて [redacted]（現在，[redacted]）で製造された Erwinase®であり，同一の製法で作成されたものであった．このため，生物学的同等性試験は実施していない．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 L-アスパラギナーゼ製剤の臨床薬理学的性質と推奨用量

現在，国外で使用されている3種のL-アスパラギナーゼ製剤の消失半減期，投与後のアスパラギン枯渇期間及び抗L-アスパラギナーゼ抗体の陽性率を表 2.5.3-1 に示した．

本剤の消失半減期は16時間と報告されており，大腸菌由来L-アスパラギナーゼの26～30時間に比べて短いことが知られている．なお，pegaspargase は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼの半減期を延ばす目的でPEG化されたものであり，消失半減期はこれら2種のL-アスパラギナーゼ製剤に比して長い．

表 2.5.3-1　L-アスパラギナーゼ製剤の臨床薬理学的性質

L-アスパラギナーゼ製剤	消失半減期 （筋肉内投与）	アスパラギン枯渇期間 （投与後の日数）	抗L-アスパラギナーゼ 抗体陽性率（%）
大腸菌由来	26～30時間	14～23	45～75
Pegaspargase	5.5～7日	26～34	5～18
OP-01（本剤）	16時間	7～15	30～50

用量：大腸菌由来L-アスパラギナーゼ及びOP-01は25,000 U/m^2，pegaspargaseは2,500 U/m^2
引用元：文献[16]及び文献[26]

本剤は，国外では25年間にわたって臨床で使用されてきた．本剤を異なった用量及び投与間隔で投与し，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ及び pegaspargase の標準療法と比較した多くの臨床試験を通じ，アスパラギンの枯渇，寛解導入時と再寛解導入時の無増悪生存率，あるいは L-アスパラギナーゼに対する過敏症の発現頻度等から，本剤の推奨用量が検討されてきた．その結果，3種のL-アスパラギナーゼで同等に2週間アスパラギンを枯渇する用量及び投与日程は，以下の通りとされている[16),27),28)]．

- 大腸菌由来L-アスパラギナーゼ：2～3日ごとに6,000～10,000 U/m^2
- pegaspargase：2週間ごとに2,500～3,500 U/m^2
- 本剤：2～3日ごとに20,000～25,000 U/m^2

また，CCG-1941，1962及び1961研究で明らかにされたpegaspargaseの薬物動態から，治療上意義のあるアスパラギンの枯渇及び L-アスパラギナーゼ活性の閾値は以下のとおり確立され，この L-アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度を達成するためには、本剤は25,000 U/m^{2}を2～3日ごとに投与することが必要と考えられている[16),17),29),30)]．

- 臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇は，アスパラギン濃度として3 μM以下
- 上記アスパラギン枯渇達成に必要な血清L-アスパラギナーゼ活性値は0.1 U/mL以上

2.5.3.2 薬物動態学的及び薬力学的試験に関する概要

本剤の薬物動態及び薬力学的作用は，AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験の 2 試験から評価した．本剤は酵素製剤であるため，薬物動態は血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値で評価し，薬力学は本剤の基質であるアスパラギンの血漿中濃度で評価した．

なお，AALL07P2 試験では，当初治験実施計画書で規定された時期に薬物動態及び薬力学評価のために採取した検体で血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を測定したが，FDA は測定施設の監査の結果，測定された血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度が承認申請データとして不適格であると判断した．このため，抗 OP-01 抗体評価用に採取し保存していた検体を用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値を再測定し，その結果が FDA に報告された．本資料では，再測定されたデータで評価した．

2.5.3.2.1 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

AALL07P2 試験では，1 コース目 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，0.73 U/mL 及び 0.38 U/mL であった．

OP-01-001 試験では，投与後 48 時間における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，1 回目投与，3 回目投与及び 5 回目投与でそれぞれ 0.5989 U/mL，0.5263 U/mL 及び 0.4561 U/mL であり，投与後 72 時間では 1 回目投与及び 6 回目投与でそれぞれ 0.1923 U/mL 及び 0.1578 U/mL であった（定量範囲：0.025～0.250 U/mL，定量限界：0.025 U/mL）．投与後 48 時間及び 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（平均値）は，AALL07P2 試験の結果と比較して低かったものの，大きな差ではないと考えられた．

OP-01-001 試験での血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータは，第 I 相試験と第 II 相試験を合計した 23 例では，C_{max}（平均値）は 3.0961 U/mL，AUC_{last}（平均値）は 85.7749 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 8.00 h であった．また，$t_{1/2}$（平均値）は 16.94 h であり，Asselin らの報告[26]（16 h）と同様であった．

2.5.3.2.2 血漿アスパラギン濃度

AALL07P2 試験では，検体の適切な処理がなされず，血漿アスパラギン濃度を評価しなかった．

OP-01-001 試験では，投与後 48 時間における血漿アスパラギン濃度（平均値）は，1 回目投与，3 回目投与及び 5 回目投与でそれぞれ 0.340822 μM，0.221499 μM 及び 0.238315 μM，投与後 72 時間では 1 回目投与及び 6 回目投与でそれぞれ 0.462228 μM 及び 0.725420 μM であり，いずれも 3 μM 未満であった（定量範囲：0.0625～50 μM，定量限界：0.0625 μM）．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本剤の有効性は，AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験の 2 試験で評価した（表 2.5.1-1 参照）.

本剤は L-アスパラギンを分解する酵素製剤であり，2.5.3 項で示したとおり血清中の酵素活性が 0.1 U/mL 以上を維持している患者の割合，及び血漿中のアスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇している患者の割合が本剤の有効性と密接に関連していることから，これら PK/PD パラメータの目標値を達成した患者の割合を指標として有効性を検討した結果を本項で示した.

また，OP-01-001 試験では，寛解維持の割合についても評価しており，その結果も示した.

2.5.4.2 試験デザイン

試験デザインは，2.5.1.4.3.1 に示した.

2.5.4.3 有効性の評価方法

2.5.4.3.1 有効性評価項目

2.5.4.3.1.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

血清 L-アスパラギナーゼ活性値を評価した．本剤投与後 48 時間のトラフ時の血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者数及びその割合を主要評価項目とし，本剤投与開始後 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上である被験者数及びその割合を副次的に評価した.

2.5.4.3.1.2 国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

有効性は第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で評価した.

主要評価項目は薬物動態試験における評価項目の総合的解析による有効性の探索とし，副次的評価項目は，寛解維持割合及び推奨用量の治験薬投与による有害事象及び副作用の頻度と重症度とした．本試験が寛解期の患者を対象としていること及び治療法が本剤を含む多剤併用療法であることから臨床的に本剤単独での有効性を評価することが困難であるが，薬物動態試験の評価項目は AALL07P2 試験と同様で試験間の比較が可能であり，かつ本剤の PK/PD が本剤の有効性と密接に関連していることが明らかとなっているため，薬物動態試験によって有効性を評価することが可能であると判断した.

薬物動態試験における主要評価項目は，本剤 1 回目投与後 48 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値とし，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数及び割合を求めた．副次的評価項目は，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値をパラメータとした血中薬物動態，本剤 1 回目及び 6 回目投与後 72 時間の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値，本剤 1 回目投与後 48 時間の血漿アスパラギン濃度，本剤 6 回目投与前及び投与後 72 時間の血漿アス

パラギン濃度とした.

なお，第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験共に本剤の用量は 25,000 U/m²/回であり，薬物動態解析方法も同様であったため，各相での解析の他，第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験での解析対象例を合わせた解析も行った．本資料では第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の合計での解析結果で評価した.

2.5.4.3.2　解析対象集団

AALL07P2 試験では, 1 コース目の Day 8 における投与後 48 時間又は 72 時間のトラフ時の血清 L-アスパラギナーゼ活性値データがあり，かつ検体の保管状況が十分に記録されている被験者を薬物動態解析対象集団とした.

OP-01-001 試験では，治験薬投与例から不適格例及び重大な GCP 違反があった被験者を除いた集団を最大の解析対象集団（Full analysis set : FAS）とし，FAS から脱落例を除いた集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol set : PPS）とした．また，PPS のうち，治験実施計画書で規定されたすべての採血時点で採血が行われた被験者集団を薬物動態解析対象集団とした.

2.5.4.3.3　統計解析方法

2.5.4.3.3.1　統計解析方法

2.5.4.3.3.1.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

主たる解析では，薬物動態解析対象集団を対象に，以下に示したデザイン及び手法により，投与後 48 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であるかを検討した.

本試験では，Simon のミニマックス法による 2 段階デザインを用い，31 例集積時に試験継続の可否を判断し，試験が継続された場合は，50 例集積時に血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者の割合が 70%を超えるかどうかを，有意水準を 5%として評価した.

すなわち，第 1 段階では 31 例の被験者を組み入れ，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者が 15 例以下であった場合は, 効果不十分として試験を中止することとし，それ以外の場合は第 2 段階に進むこととした．第 2 段階では，さらに 19 例を追加した 50 例で評価し，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者が 29 例以下であった場合は，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者は 70%未満であると結論することとした.

本試験では，当初治験実施計画書で規定された時期に薬物動態及び薬力学評価のために採取した検体で血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を測定したが，FDA は測定施設の監査の結果，測定された血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度が承認申請データとして不適格であると判断した．このため，抗 OP-01 抗体評価用に採取し保存していた検体を用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値を再測定し，その結果が FDA に報告された．本資料では，再測定されたデータで評価した.

2.5.4.3.3.1.2　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度は薬物動態解析対象集団を対象に，寛解維持割合は PPS を対象に，以下の解析を実施した．

1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の集計
   血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．
2) 血漿アスパラギン濃度の集計
   血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．
3) 寛解維持割合
   プロトコール治療期間完了時における評価で，以下の 4 項目の寛解の定義をすべて満たす被験者の割合を求めた．
   (1) ALL に起因する臨床症状がない．
   (2) 理学所見上，白血病細胞による臓器浸潤又は髄外浸潤の徴候［精巣（男児の場合）・皮膚・中枢神経］がない．
   (3) 末梢血塗抹標本の観察で白血病細胞を認めない．
   (4) 骨髄塗抹標本で，芽球が全有核細胞の 5%未満であり，かつ，存在する芽球が明らかな白血病細胞の形態を有しない．

2.5.4.3.3.2　部分集団解析

OP-01-001 試験において，年齢別（12 歳未満，12 歳以上）に以下の評価を行った．

1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．
2) 血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び割合を，評価時期ごとに算出した．
3) 寛解維持割合

2.5.4.4　試験対象集団の特性

2.5.4.4.1　対象疾患

AALL07P2 試験では，pegaspargase を投与された 1 歳超 30 歳以下の ALL 患者のうち，pegaspargase の投与に起因するアレルギー症状（CTCAE 基準の Grade 2 以上）が発現した患者を対象とした．OP-01-001 試験では，登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で ALL 又は骨髄浸潤のある LBL に罹患した患者のうち，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした．

2.5.4.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

AALL07P2 試験の安全性解析対象集団（58 例）では，被験者の年齢（平均値）は 10.0 歳，男性 34 例（58.6%），女性 24 例（41.4%）で男性が多かった．身長（平均値）及び体重（平均値）は，それぞれ 139.56 cm 及び 44.4 kg であった．診断の分類は，B 前駆細胞型 ALL が 44 例（75.9%），T 細胞型 ALL が 7 例（12.1%），ALL が 4 例（6.9%），その他が 3 例（5.2%）であった．いずれの被験者も罹病期間は 9 ヵ月以内であった［0～3 ヵ月：26 例（44.8%），4～6 ヵ月：29 例（50.0%），7～9 ヵ月：3 例（5.2%）］．

OP-01-001 試験の薬物動態解析対象集団（23 例）では，被験者の年齢（平均値）は 8.3 歳，男性 14 例（60.9%），女性 9 例（39.1%）で男性が多かった．身長（平均値）及び体重（平均値）は，それぞれ 126.15 cm 及び 30.47 kg であった．診断の分類は，B 前駆細胞型 ALL が 21 例（91.3%），T 細胞型 ALL が 1 例（4.3%）であった．LBL は 1 例であり，B 細胞型であった．

両試験で，年齢は同様であり，診断の分類は B 前駆細胞型 ALL が最も多かった．

2.5.4.4.3　市販後に使用が予想される患者集団との比較

AALL07P2 試験の安全性解析対象集団及び OP-01-001 試験の薬物動態解析対象集団の平均年齢は 10.0 歳（範囲：2～18 歳）及び 8.3 歳（範囲：2～16 歳）であった．本剤の主な対象となる小児 ALL の発症年齢は 3～6 歳頃が最も多く[31]，2 試験の被験者とほぼ同様であった．また，両試験とも，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに起因したアレルギー反応を示した患者を対象としていた．

したがって，有効性を評価した 2 試験の被験者集団は，市販後に使用が予想される患者集団を代表するものであると考えられる．

2.5.4.5　有効性の解析結果

2.5.4.5.1　血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験の本剤投与後 48 時間及び 72 時間の評価において，血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合を表 2.5.4-1 に示した．

投与後 48 時間で血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，AALL07P2 試験では 1 コース 3 回目投与後で 100.0%（35/35 例）であり，OP-01-001 試験では 1 回目，3 回目及び 5 回目投与後でそれぞれ 100.0%（23/23 例），91.3%（21/23 例）及び 91.3%（21/23 例）であった．

投与後 72 時間で血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，AALL07P2 試験では 1 コース 3 回目投与後で 100.0%（13/13 例）であった．また，OP-01-001 試験では 1 回目及び 6 回目投与後でそれぞれ 78.3%（18/23 例）及び 82.6%（19/23 例）であった．

血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，本剤

投与後 48 時間で 90%以上，72 時間で 78%以上であり，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与するレジメンで，血清又は血漿中 L-アスパラギナーゼ活性値を指標とした本剤の有効性が確認できたと考える．

表 2.5.4-1　血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合（AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験）

	血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合			
評価時期	AALL07P2 試験		OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相）	
投与後 48 時間	1 コース 3 回目	100.0%（35/35 例）	1 回目	100.0%（23/23 例）
			3 回目	91.3%（21/23 例）
			5 回目	91.3%（21/23 例）
投与後 72 時間	1 コース 3 回目	100.0%（13/13 例）	1 回目	78.3%（18/23 例）
			6 回目	82.6%（19/23 例）

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 11.5，5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-4

2.5.4.5.2　血漿アスパラギン濃度

AALL07P2 試験では，血漿アスパラギン濃度を評価できなかった．

OP-01-001 試験の本剤投与後 48 時間及び 72 時間の評価において，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合を表 2.5.4-2 に示した．投与後 48 時間で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合は，1 回目，3 回目及び 5 回目投与後でそれぞれ 95.7%（22/23 例），100.0%（23/23 例）及び 100.0%（23/23 例）であった．また，投与後 72 時間では，1 回目及び 6 回目投与後で共に 95.7%（22/23 例）であった．

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した被験者の割合は，本剤投与後 48 時間で 95%以上，投与後 72 時間で 95%以上であり，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与するレジメンで，血漿アスパラギンの枯渇を指標とした本剤の有効性が確認できたと考える．

表 2.5.4-2　血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合（OP-01-001 試験）

	血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合［例数（%）］	
評価時期	OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相）	
投与後 48 時間	1 回目	95.7%（22/23 例）
	3 回目	100.0%（23/23 例）
	5 回目	100.0%（23/23 例）
投与後 72 時間	1 回目	95.7%（22/23 例）
	6 回目	95.7%（22/23 例）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-8

2.5.4.5.3 寛解維持

OP-01-001 試験では，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与するレジメンで 23 例全例がプロトコール治療期間完了時で寛解状態を維持しており，寛解維持を指標とした評価で本剤の有効性が確認できたと考える．

2.5.4.5.4 部分集団の有効性の結果

OP-01-001 試験において，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者数及び寛解を維持した被験者数を，年齢区分別（12 歳未満及び 12 歳以上）に解析した．

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者は，12 歳未満及び 12 歳以上で，本剤 1 回目投与後 48 時間でそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 100.0%（6/6 例），3 回目投与後と 5 回目投与後 48 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 66.7%（4/6 例）であった．また，本剤 1 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 88.2%（15/17 例）及び 50.0%（3/6 例），6 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 94.1%（16/17 例）及び 50.0%（3/6 例）であった．血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を指標とした有効性評価では，12 歳未満に比べて 12 歳以上で有効性がやや低い傾向があったが，大きな差ではなく，年齢による影響は臨床上大きな問題とはならないと考えられた．

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者は，12 歳未満及び 12 歳以上で，本剤 1 回目投与後 48 時間でそれぞれ 94.1%（16/17 例）及び 100.0%（6/6 例），3 回目投与後と 5 回目投与後 48 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 100.0%（6/6 例）であった．また，本剤 1 回目と 6 回目投与後 72 時間ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）及び 83.3%（5/6 例）であった．血漿アスパラギン濃度を指標とした有効性評価では，年齢による影響はないと考えられた．

また，23 例全例が寛解維持であったため，年齢区分別の差はなかった．

以上より，本剤の使用において，年齢の違いによる投与量の調整は不要と考える．

2.5.4.6 有効性の結論

血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，本剤投与後 48 時間では AALL07P2 試験で 100%及び OP-01-001 試験では 90%以上，本剤投与後 72 時間では AALL07P2 試験で 100%及び OP-01-001 試験で 78%以上の被験者で本剤の抗腫瘍効果を示す指標とされる 0.1 U/mL を維持していた．

血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下であった被験者の割合は OP-01-001 試験で検討し，本剤投与後 48 時間及び 72 時間で共に 95%以上の被験者で本剤の抗腫瘍活性を示す指標とされる 3 μM 以下に枯渇した．

以上より，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼからの切り替えで本剤を使用した場合，抗腫瘍効果を示すことが期待できることが確認できた．なお，寛解維持の割合は OP-01-001 試験で検討し，すべての被験者が寛解を維持していた．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性は，AALL07P2 試験，EMTP 試験及び OP-01-001 試験の 3 試験で評価した（表 2.5.1-1 参照）.

本剤の安全性試験では，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図を評価した．また，L-アスパラギナーゼの副作用として予想されるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎を注目すべき有害事象として評価した.

本申請では，試験ごとで試験デザインが異なることから，安全性の併合解析は行わず，個々の試験ごとに結果を示した.

2.5.5.2 患者集団

安全性の評価は，3 試験共に安全性解析対象集団を対象として行った．なお，安全性解析対象集団は，AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験では本剤を 1 回以上投与された被験者とし，EMTP 試験では症例報告書が回収された 893 例と有害事象報告書が回収された 47 例の合計 940 例とした.

安全性の評価対象例数は，AALL07P2 試験で 58 例，EMTP 試験で 940 例及び OP-01-001 試験で 24 例であった.

年齢（平均値）は，AALL07P2 試験で 10.0 歳，EMTP 試験で 9.7 歳及び OP-01-001 試験で 8.3 歳であり，3 試験でほぼ同様であった．性別では，AALL07P2 試験で女性 41.4%及び男性 58.6%，EMTP 試験では女性 36.4%及び男性 63.3%，OP-01-001 試験で女性 37.5%及び男性 62.5%であり，3 試験で類似していた.

原疾患の分類では，B 前駆細胞型 ALL が最も多く，AALL07P2 試験で 75.9%，EMTP 試験で 77.2%及び OP-01-001 試験で 87.5%であり，3 試験で類似していた.

2.5.5.3 全般的な曝露状況

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験では，本剤の用法・用量は，本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間（合計 6 回）を 1 コースとする筋肉内投与であった．米国 EMTP 試験では，本剤の用量は 25,000 U/m^2 又は 20,000 U/m^2 を投与した（投与ルートは主に筋肉内とし，静脈内又は皮下投与も可とした）．AALL07P2 試験及び EMTP 試験では，前治療で予定されていた pegaspargase（又は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ）の投与回数のうち残りの予定期間分に本剤を投与した．OP-01-001 試験では，2 週間の投与期間とした.

AALL07P2 試験では 58 例に本剤が投与され，そのうち大多数の被験者が 1 コース目（55 例，94.8%）及び 2 コース目（44 例，75.9%）を完了し，半数以上の被験者（33 例，56.9%）が 3 コース目を完了した．26 例（44.8%）が 4 コース目，16 例（27.6%）が 5 コース目，13 例（22.4%）6 コース目，4 例（6.9%）が 7 コース目及び 8 コース目，1 例（1.7%）が 9 コース目の被験本剤投与を完了した.

EMTP 試験では 1,368 例が登録されたが，すべての被験者の症例報告書又は有害事象報告

書を入手できなかった. 症例報告書を入手した 893 例の内訳は, 治療完了が 693 例(77.6%), 治療中止が 188 例（21.1%), 不明が 12 例（1.3%）であった. 投与期間の全体的な集計は行わなかった.

OP-01-001 試験では, 24 例に本剤が投与され, 中止例はなく, すべての被験者が本剤の 6 回投与を完了した.

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の評価方法

有害事象は, 本剤が投与された被験者に生じた好ましくない医療上のできごとであり, あらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候, 症状又は病気とした.

本剤の投与開始日以降に発現した有害事象のうち, AALL07P2 試験では投与終了後 30 日まで, EMTP 試験では投与終了後 45 日まで, OP-01-001 試験では Day 1 から追跡期間を含めた Day 28（プロトコール治療期の初日を Day 1）までに発現した事象を集計した. なお, AALL07P2 試験及び EMTP 試験では, 本剤の投与開始日以降に発現した有害事象（EMTP 試験では発現日が不明であった有害事象も含む）を TEAE (Treatment-emergent adverse event) と定義して表示したが, 本資料では, OP-01-001 試験で使用した「有害事象」という表現で統一した.

本資料では, 報告された有害事象を, ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）を用いてコード化し, 器官別大分類別及び基本語別に集計した. MedDRA のバージョンは, AALL07P2 試験及び EMTP 試験では version 14.0, OP-01-001 試験では version 17.0 を用いた.

有害事象の重症度は, AALL07P2 試験及び EMTP 試験では CTCAE version 3.0 で, OP-01-001 試験では CTCAE version 4.0 で評価した.

治験薬との関連性は, いずれの試験でも,「明確（definite)」,「たぶん, 十中八九は（probable/likely)」,「ありそうな（possible)」,「ありそうにない（unlikely)」及び「関係ない（not related/unrelated)」に分類した. なお, AALL07P2 試験及び EMTP 試験では,「明確（definite)」,「たぶん, 十中八九は（probable/likely)」又は「ありそうな（possible)」と評価された有害事象を, OP-01-001 試験では,「明確（definite)」,「たぶん, 十中八九は（probable/likely)」,「ありそうな（possible)」及び「ありそうにない（unlikely)」と評価された有害事象を「本剤との因果関係がある有害事象（副作用)」として取り扱った.

2.5.5.4.2 有害事象の要約

2.5.5.4.2.1 米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

AALL07P2 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示した.

有害事象は 22 例（37.9%）に発現した. 死亡した被験者はいなかった. 重篤な有害事象は 19 例（32.8%）に発現した. 本剤との因果関係がある有害事象は 20 例（34.5%）に発現し, Grade 3 以上の有害事象は 17 例（29.3%）に発現した.

表 2.5.5-1　有害事象の要約（AALL07P2 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝58）
有害事象	22 (37.9)
重篤な有害事象	19 (32.8)
死亡に至った有害事象	0
Grade 3 以上の有害事象	17 (29.3)
本剤との因果関係のある有害事象 [1]	20 (34.5)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.1
本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を集計した．
1. 本剤との因果関係が「ありそうな（Possible）」，「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係のある有害事象とした．

2.5.5.4.2.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

EMTP 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示した．

有害事象は 340 例（36.2%）に発現した．重篤な有害事象は 281 例（29.9%）に発現し，転帰が死亡となった有害事象は 18 例（1.9%）であった．Grade 3 以上の有害事象は 144 例（15.3%）に発現した．本剤との因果関係ありと判断された有害事象は 170 例（18.1%）に発現した．

表 2.5.5-2　有害事象の要約（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝940）
有害事象	340 (36.2)
重篤な有害事象	281 (29.9)
転帰が死亡となった有害事象	18 (1.9)
Grade 3 以上の有害事象	144 (15.3)
本剤との因果関係のある有害事象 [1]	170 (18.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 4
本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を集計した．有害事象の発現日が不明な場合も有害事象に含めた．
1. 本剤との因果関係が「ありそうな（Possible）」，「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係がある有害事象とした．

2.5.5.4.2.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

OP-01-001 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示した．

第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の合計で，有害事象は 24 例（100.0%）に発現し，本剤との因果関係のある有害事象は 24 例（100.0%）に発現した．重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．

表 2.5.5-3　有害事象の要約（OP-01-001 試験，安全性解析対象集団）

	第Ⅰ/Ⅱ相 (24 例) 例数（%）
有害事象	24 (100.0)
程度　Grade 1	24 (100.0)
Grade 2	23 (95.8)
Grade 3	24 (100.0)
Grade 4	21 (87.5)
本剤との因果関係のある有害事象[1]	24 (100.0)
重篤な事象	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った事象	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-2

1. 本剤との因果関係が「ありそうにない（Unlikely）」，「ありそうな（Possible）」，「たぶん，十中八九は（Probable）」又は「明確（Definite）」と判断されたものを本剤との因果関係がある有害事象とした．

2.5.5.4.3　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.3.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 5%以上）は，過敏症が 8 例（13.8%），高血糖が 7 例（12.1%），高ビリルビン血症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 6 例（10.3%），好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症が 4 例（6.9%），敗血症及び嘔吐がそれぞれ 3 例（5.2%）であった．

比較的よく見られた本剤との因果関係のある有害事象（基本語別で発現頻度 2%以上）は，過敏症及び高血糖がそれぞれ 7 例（12.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症がそれぞれ 6 例（10.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 5 例（8.6%），好中球減少症及び発熱性好中球減少症がそれぞれ 3 例（5.2%），敗血症，低アルブミン血症，嘔吐及び疲労がそれぞれ 2 例（3.4%）であった．

Grade 5 の有害事象は発現しなかった．113 件の有害事象のうち，Grade 3 以上の有害事象が 17 例（29.3%）に 42 件（Grade 3：30 件，Grade 4：12 件）発現した．Grade 3 以上の有害事象で 2 例以上の被験者に発現した事象は，過敏症，好中球減少症及び発熱性好中球減少症がそれぞれ 4 例（6.9%），敗血症，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 3 例（5.2%）であった．

2.5.5.4.3.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 2%以上）は，過敏症が 131 例（13.9%），発熱が 35 例（3.7%），膵炎及び高血糖がそれぞれ 34 例（3.6%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 30 例（3.2%），嘔吐が 27 例（2.9%），悪心が 23 例（2.4%），発熱性好中球減少症が 20 例（2.1%）であった．

本剤との因果関係が報告された有害事象の中で，最も発現頻度が高かった本剤との因果

関係のある有害事象は過敏症であった［「ありそうな（Possible）」8/940 例（0.9%），「たぶん，十中八九は（Probable）」20/940 例（2.1%），「明確（Definite）」54/940 例（5.7%）］.

EMTP 試験では，有害事象の Grade 付けを必須としていなかったため，すべての症例のデータは入手できなかった．Grade 付けが確認できた症例について集計し，安全性解析対象集団 940 例のうち，140 例（14.9%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した．Grade 3 の有害事象は 115 例（12.2%），Grade 4 の有害事象は 41 例（4.4%）に発現した．発現頻度が 1%以上の Grade 4 の有害事象はなかった．発現頻度が 1%以上の Grade 3 の有害事象（基本語別）は，過敏症が 34 例（3.6%），高血糖が 27 例（2.9%），発熱性好中球減少症が 14 例（1.5%）であった．Grade 3 又は Grade 4 の過敏症のうち本剤との因果関係が「明確（Definite）」であったのは，20 例（2.1%）であった.

2.5.5.4.3.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

比較的よく見られた有害事象（基本語別で発現頻度 50%以上）は，好中球数減少が 95.8%（23/24 例），白血球数減少が 91.7%（22/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 87.5%（21/24 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中フィブリノゲン減少がそれぞれ 83.3%（20/24 例），アンモニア増加が 66.7%（16/24 例），リンパ球数減少が 58.3%（14/24 例），アンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例）及び血小板数減少が 50.0%（12/24 例）であった.

比較的多く見られた本剤との因果関係のある有害事象（基本語別で発現頻度 50%以上）は，血中フィブリノゲン減少が 83.3%（20/24 例），アンモニア増加が 66.7%（16/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 62.5%（15/24 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 58.3%（14/24 例）及びアンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例）であった.

Grade 4 の有害事象は，好中球数減少が 79.2%（19/24 例），白血球数減少が 45.8%（11/24 例），血中フィブリノゲン減少及びリンパ球数減少がそれぞれ 16.7%（4/24 例），白血球減少症，好中球減少症，血中トリグリセリド増加及び単球数減少がそれぞれ 4.2%（1/24 例）であった．Grade 3 の有害事象は，血中フィブリノゲン減少が 58.3%（14/24 例），白血球数減少が 41.7%（10/24 例），発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少がそれぞれ 33.3%（8/24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 29.2%（7/24 例），ヘモグロビン減少が 20.8%（5/24 例），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 16.7%（4/24 例），低フィブリノゲン血症，好中球数減少及び血小板数減少がそれぞれ 12.5%（3/24 例），貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加及び高トリグリセリド血症がそれぞれ 8.3%（2/24 例），便秘，疲労，発熱，菌血症，気管支炎，咽頭炎及びアミラーゼ増加がそれぞれ 4.2%（1/24 例）であった．Grade 3 以上の事象の転帰は，いずれも回復又は軽快であった.

2.5.5.4.4　死亡

2.5.5.4.4.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

死亡した被験者はいなかった.

2.5.5.4.4.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

転帰が死亡となった有害事象の一覧を表 2.5.5-4 に示した.

18 例（1.9%）が本剤投与後に死亡した．本剤との因果関係判断の内訳は，因果関係ありが 3 例（0.3%），因果関係なしが 10 例（1.1%），不明又はデータなしが 5 例（0.5%）であった．1 例（被験者番号：159）は本剤の最終投与の 1 年後に疾患進行により死亡した.

表 2.5.5-4　死亡例の一覧（EMTP 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢，性別	転帰が死亡となった有害事象	発現日（Day）	重症度	本剤との因果関係
87	[redacted]，男性	疾患進行	56	不明	ありそうな
		真菌感染	56	不明	ありそうな
159	1[redacted]，男性	疾患進行	46	Grade 5	関係ない
		拡張機能障害	46	Grade 5	関係ない
		感染	46	Grade 5	関係ない
352	1[redacted]，男性	急性単球性白血病	1182	不明	不明
373	1[redacted]，女性	死亡	361	不明	ありそうな
511	1[redacted]，女性	敗血症	不明	Grade 5	ありそうにない
		心肺不全	不明	Grade 5	ありそうにない
585	[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
597	[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
621	1[redacted]，女性	疾患進行	244	不明	不明
630	1[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	不明
633	2[redacted]，男性	疾患進行	325	不明	不明
		感染	325	不明	不明
911	2[redacted]，男性	易感染性宿主の感染	不明	不明	不明
		白血病再発	305	不明	不明
9001	1[redacted]，男性	疾患進行	不明	不明	関係ない
9017	1[redacted]，男性	頭蓋内出血	不明	不明	ありそうにない
9020	2[redacted]，男性	腎機能障害	不明	不明	関係ない
9021	[redacted]，男性	脳血管発作	不明	不明	関係ない
9022	1[redacted]，女性	レンサ球菌性敗血症	不明	不明	ありそうな
		虚血性脳卒中	不明	不明	ありそうな
9025	5[redacted]，男性	昏睡	不明	不明	関係ない
9026	1[redacted]，男性	状態悪化（持続性白血病）	不明	不明	関係ない
		敗血症	不明	不明	関係ない

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 7 及び Listing 15.2.4.4
有害事象名は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化した.

2.5.5.4.4.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

死亡した被験者はいなかった.

2.5.5.4.5　重篤な有害事象

2.5.5.4.5.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

重篤な有害事象は 19 例（32.8%）に 51 件発現した．最も多く発現した重篤な有害事象は過敏症が 6 例（10.3%）であり，次いで好中球減少症が 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症が 4 例（6.9%），敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖がそれぞれ 3 例（5.2%），嘔吐が 2 例（3.4%）であった．その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例（1.7%）に認められた．

2.5.5.4.5.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

重篤な有害事象は 281 例（29.9%）に 735 件認められた．基本語別でよく見られた（発現頻度が 1%以上）重篤な有害事象は，過敏症が 91 例（9.7%），発熱及び高血糖がそれぞれ 33 例（3.5%），膵炎が 31 例（3.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 25 例（2.7%），嘔吐が 21 例（2.2%），発熱性好中球減少症が 20 例（2.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 15 例（1.6%），好中球減少症及び悪心がそれぞれ 13 例（1.4%），腹痛，疾患進行及び敗血症がそれぞれ 10 例（1.1%），下痢，感染及びリパーゼ増加がそれぞれ 9 例（1.0%）であった．

2.5.5.4.5.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

重篤な有害事象は発現しなかった．

2.5.5.4.6　試験中止に至った有害事象

2.5.5.4.6.1　米国 AALL07P2 試験（PK/PD 試験）

有害事象により試験中止に至ったのは 7 例であり，いずれも過敏症（Grade 2 以上）であった．

2.5.5.4.6.2　米国 EMTP 試験（compassionate use 試験）

試験中止に関連した TEAE の発現頻度は，症例報告書の情報からしか入手できなかった．症例報告書を入手した 893 例中 188 例（21.1%）が治療を中止し，その理由の内訳で最も多く見られたのはアレルギー反応で 893 例中 79 例（8.8%）であった．その他の有害事象により治療を中止したのは 893 例中 43 例（4.8%）であった．

2.5.5.4.6.3　国内 OP-01-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）

試験中止に至った有害事象は発現しなかった．

2.5.5.4.7　注目すべき有害事象

L-アスパラギナーゼの投与で予想される副作用として，「アレルギー反応」，「高血糖」，「トランスアミナーゼ増加」，「凝固異常」及び「膵炎」を注目すべき有害事象として評価した．

なお，「アレルギー反応」は，蛋白質製剤に対する免疫反応，「高血糖」は本剤によるインスリン中のアスパラギン残基の分解，「トランスアミナーゼ増加」は蛋白質合成阻害による肝障害，「凝固異常」は L-アスパラギナーゼの薬理作用，「膵炎」は本剤による膵消化酵素の活性化に伴うと考えられているが，その詳細な作用機序は不明である．

2.5.5.4.7.1　アレルギー反応

アレルギー反応に関連した事象として，試験ごとに，以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した．

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「過敏症（参照用語）」として，過敏症，蕁麻疹
EMTP 試験	「過敏症（参照用語）」として，紅斑，眼瞼浮腫，潮紅，過敏症，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔そう痒症，そう痒症，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，顔面腫脹，舌腫脹，咽喉絞扼感，蕁麻疹及び喘鳴 「局所過敏性反応（参照用語）」として，過敏症，注射部位紅斑，注射部位反応，注射部位腫脹及び紅斑性皮疹 「アナフィラキシー（参照用語）」として，アナフィラキシー反応
OP-01-001 試験	過敏症，蕁麻疹

AALL07P2 試験では，「過敏症（参照用語）」が 8 例（13.8%）に発現し，過敏症が発現した 8 例中の 1 例に蕁麻疹が発現した．過敏症と本剤の因果関係は，「ありそうな（Possible）」が 1 例（1.7%），「たぶん，十中八九は（Probable）」が 4 例（6.9%），「明確（Definite）」が 2 例（3.4%）であった．過敏症が発現した被験者のうち重症度が Grade 3 以上は 4 例（6.9%）であった．蕁麻疹は 1 例にのみ発現し，本剤との因果関係は「たぶん，十中八九は（Probable）」と判断され，重症度は Grade 3 であった．アナフィラキシー反応は認められなかった．

EMTP 試験では，「過敏症（参照用語）」は 128 例（13.6%），「局所過敏性反応（参照用語）」は 31 例（3.3%），「アナフィラキシー（参照用語）」は 8 例（0.9%）に発現した．過敏症の 40 例，蕁麻疹の 4 例，潮紅及び発疹の各 2 例，紅斑，口唇腫脹及び紅斑性皮疹の各 1 例を除き，アレルギー反応に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった．

OP-01-001 試験では，蕁麻疹が 2 例（8.3%）に発現し，いずれも本剤との因果関係が否定された．重症度は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の事象はなかった．

以上より，試験間で発現頻度に違いはあるものの，アレルギー反応に関連した有害事象は比較的発現頻度が高い有害事象であった．大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤の使用においても注意すべき有害事象であると考える．

2.5.5.4.7.2　高血糖

高血糖として，試験ごとに，以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した．

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	高血糖
EMTP 試験	「高血糖（参照用語）」として，血中ブドウ糖変動，糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖及びケトアシドーシス
OP-01-001 試験	血中ブドウ糖増加

AALL07P2 試験では，高血糖は 7 例（12.1%）に発現した．本剤との因果関係は，「ありそうな（Possible）」が 5 例（8.6%），「たぶん，十中八九は（Probable）」が 2 例（3.4%）であり，重症度が Grade 3 以上は 1 例（1.7%）であった．

EMTP 試験では，「高血糖（参照用語）」は 35 例（3.7%）に発現した．高血糖及び血中ブドウ糖変動の各 1 例を除き，高血糖に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった．

OP-01-001 試験では，血中ブドウ糖増加が 3 例（12.5%）に発現し，うち 2 例が本剤との因果関係がある有害事象と判断された．重症度は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の事象はなかった．

以上より，試験間で発現頻度に違いはあるものの，高血糖は比較的発現頻度が高い有害事象であった．EMTP 試験では重篤な有害事象となった例も多く，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤の使用においても注意すべき有害事象と考える．

2.5.5.4.7.3　トランスアミナーゼ増加

トランスアミナーゼ増加として，試験ごとに以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した．

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
EMTP 試験	「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」として，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常
OP-01-001 試験	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

AALL07P2 試験では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 6 例（10.3%）に発現し，重症度が Grade 3 以上は 3 例（5.2%）であった．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は 5 例（8.6%）に発現し，重症度が Grade 3 以上は 3 例（5.2%）であった．いずれの事象も本剤との因果関係は「ありそうな（Possible）」と判断された．

EMTP 試験では，「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」は 33 例（3.5%）に発現した．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 5 例及びアスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ増加の 3 例を除き，トランスアミナーゼ増加に関連した有害事象の多くは重篤な有害事象であった．

OP-01-001 試験では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 21 例（87.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 20 例（83.3%）に認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 15 例（62.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 14 例（58.3%）が本剤との因果関係がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 であった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で 7 例（29.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で 2 例（8.3%）であったが，いずれも転帰は回復又は軽快であった．

以上より，試験間で発現頻度に違いはあるものの，トランスアミナーゼ増加は比較的発現頻度が高い有害事象であった．EMTP 試験では重篤な有害事象となった例も多く，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤の使用においても注意すべき有害事象と考える．

2.5.5.4.7.4　凝固異常

凝固異常として，試験ごとに以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した．

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	「凝固異常－血栓症（参照用語）」として，静脈閉塞性疾患
EMTP 試験	「出血（参照用語）」として，鼻出血，出血性胃腸潰瘍，吐血，出血，頭蓋内出血，肺出血，直腸出血及びくも膜下出血 「血栓症（参照用語）」として，脳虚血，脳血管発作，深部静脈血栓症，播種性血管内凝固，虚血性脳卒中，静脈炎，門脈血栓症，肺塞栓症，脾静脈血栓症，血栓性静脈炎，血栓症及び一過性脳虚血発作
OP-01-001 試験	低フィブリノゲン血症，血中フィブリノゲン減少，アンチトロンビンⅢ減少，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，プロトロンビン時間短縮

AALL07P2 試験では，静脈閉塞性疾患は 1 例（1.7%）に発現し，因果関係は「ありそうな（Possible）」と判断され，重症度は Grade 2 であった．本試験ではその他の凝固障害は認められなかった．

EMTP 試験では，「凝固異常－血栓症（参照用語）」は 20 例（2.1%），「凝固異常－出血（参照用語）」は 9 例（1.0%）に発現した．一過性脳虚血発作及び鼻出血の各 1 例を除き，凝固異常に関連した有害事象の多くは，重篤な有害事象であった．凝固異常に関連のある事象として，頭蓋内出血，脳血管発作及び虚血性脳卒中の各 1 例の転帰が死亡であった．本剤との因果関係はそれぞれ unlikely（ありそうにない），not related（関係ない）及び possible（ありそうな）であった．

OP-01-001 試験では，低フィブリノゲン血症が 3 例（12.5%），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 6 例（25.0%），血中フィブリノゲン減少が 20 例（83.3%），プロトロンビン時間短縮が 1 例（4.2%）及びアンチトロンビンⅢ減少が 13 例（54.2%）に認められた．活性化部分トロンボプラスチン時間延長の 1 例で本剤との因果関係が否定された以外は，

本剤との因果関係がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 以上であった事象は，低フィブリノゲン血症で 3 例，活性化部分トロンボプラスチン時間延長で 4 例及び血中フィブリノゲン減少で 18 例であったが，いずれも転帰は回復又は軽快であった．

以上より，試験間で発現頻度に違いはあるものの，血液凝固パラメータの変動も認められており，また，EMTP 試験では凝固異常に関連する有害事象で転帰が死亡であった例もあることから，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤の使用においても注意すべき有害事象と考える．

2.5.5.4.7.5 膵炎

膵炎として，試験ごとに，以下の MedDRA 基本語の有害事象を集計した．

試験名	MedDRA 基本語
AALL07P2 試験	膵炎
EMTP 試験	「膵炎（参照用語）」として，膵炎，急性膵炎及び壊死性膵炎
OP-01-001 試験	膵炎，アミラーゼ増加

AALL07P2 試験では，膵炎は 1 例（1.7%）に発現した．本剤との因果関係は「ありそうな（Possible）」と判断され，重症度は Grade 1 であった．

EMTP 試験では，「膵炎（参照用語）」は 37 例（3.9%）に発現した．3 例の被験者に発現した膵炎を除き，膵炎に関連した有害事象の多くは，重篤な有害事象であった．

OP-01-001 試験では，アミラーゼ増加が 5 例（20.8%）に認められ，いずれも本剤との関連性がある有害事象と判定された．重症度が Grade 3 であったアミラーゼ増加は 1 例であり，転帰は回復であった．

以上より，発現頻度及び重症度に試験間で違いはあるものの，EMTP 試験では重篤な有害事象となった例も多く，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤の使用においても注意すべき有害事象と考える．

2.5.5.4.8 抗 OP-01 抗体

AALL07P2 試験では，抗 OP-01 抗体の評価を行った．

検体を採取した 56 例のうち，6 例（10.7%）の被験者で抗 OP-01 抗体が陽性であった．このうち，中和抗体検査で陽性となった被験者はいなかった．抗体が陽性であった 6 例のうち，試験を中止したのは 1 例（過敏症，Grade 3）のみであり，アレルギー反応の有害事象が発現した被験者は，この中止した 1 例のみであった．

抗体が陽性であった 6 例で，1 コース目の本剤 3 回目投与後 48 時間における血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者は 6/6 例（100%）であった．

以上のとおり，抗 OP-01 抗体陽性とアレルギー反応の有害事象の発現頻度の関連は明らかではなかった．同様に，血清 L-アスパラギナーゼ活性値に及ぼす影響も明確ではなかった．

2.5.5.4.9　特別な患者集団及び状況下における有害事象

2.5.5.4.9.1　悪性リンパ腫患者における安全性の評価

EMTP 試験では，ALL に加えて，「リンパ腫」の患者 33 例[*1]（3.5%，33/940 例）が安全性解析対象集団に組み入れられた．リンパ腫患者における有害事象は 8 例（24.2%、8/33 例）に認められた．基本語別で最も発現頻度が高かった有害事象は過敏症で 3 例（9.1%）であり，次いで嘔吐及び発熱がそれぞれ 2 例（6.1%）であった．リンパ腫患者と ALL 患者を含めた安全性解析対象集団で，認められた有害事象の種類に大きな差はみられなかった．

OP-01-001 試験では，LBL 患者が 1 名登録された．本被験者では白血球数減少（Grade 2），貧血（Grade 2），高トリグリセリド血症（Grade 3），アンモニア増加（Grade 1），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），好中球数減少（Grade 4），血中フィブリノゲン減少（Grade 2），血中コレステロール増加（Grade 1）及び高血圧（Grade 1）の有害事象が発現したが，転帰はいずれも回復であった．

以上より，リンパ腫患者において発現した有害事象の種類は ALL 患者と大きな差はなく，ALL 患者を主とした評価に基づいて安全性を評価できると考える．

*1：総括報告書集計後に，「その他」に分類された 1 例を加えて解析された．

2.5.5.4.9.2　部分集団における有害事象

2.5.5.4.9.2.1　年齢

AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験では年齢 12 歳未満及び 12 歳以上の 2 区分で，EMTP 試験では年齢 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 19 歳未満，19 歳以上の 4 区分で有害事象及び本剤との因果関係がある有害事象の発現頻度を集計した．

AALL07P2 試験では，有害事象の発現頻度は，12 歳未満で 31.3%（10/32 例）及び 12 歳以上で 46.2%（12/26 例）であり，本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，12 歳未満で 28.1%（9/32 例）及び 12 歳以上で 42.3%（11/26 例）であった．有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，12 歳未満に比べ，12 歳以上でやや高かった．

EMTP 試験では，有害事象の発現頻度は，2 歳未満で 30.4%（17/56 例），2 歳以上 12 歳未満で 31.7%（165/521 例），12 歳以上 19 歳未満で 40.4%（115/285 例）及び 19 歳以上で 50.8%（33/65 例）であり，本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，2 歳未満で 26.8%（15/56 例），2 歳以上 12 歳未満で 27.1%（141/521 例），12 歳以上 19 歳未満で 31.6%（90/285 例）及び 19 歳以上で 36.9%（24/65 例）であった．有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は，年齢区分が高くなるに従ってやや高かった．

OP-01-001 試験では，24 例全例で有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象が発現しており，年齢区分別での有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度に差は見られなかった．

以上より，2 試験で有害事象及び本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度は年齢が高い区分でやや高かったものの，その差は小さく，医学的に重要な差ではないと考えられ，本剤の安全性に対する年齢の影響はほとんどないと考える．

2.5.5.5 臨床検査，心電図及びバイタルサイン

2.5.5.5.1 臨床検査値の評価

EMTP 試験では，臨床検査値の評価は行わなかった．

AALL07P2 試験では，血液生化学検査及び血液学的検査では，投与前後での平均変化量は少なく，臨床的に意義のある変化ではなかった．血液凝固系検査では，各評価時点においていずれのパラメータも，投与前値から変化が見られた．変化量が大きかったパラメータは，アンチトロンビンⅢ，フィブリノゲン，プロテイン C 活性及びプロテイン S 活性であった．治験責任医師は臨床検査結果が盲検下にあるため，これらの変化の臨床的意義について評価できなかった．

OP-01-001 試験では，プロトコール治療中（Day 1～15）に測定値が減少傾向を示したのは白血球数，血小板数，単球，フィブリノゲン及びアンチトロンビンⅢであった．またプロトコール治療中（Day 1～15）に測定値が増加傾向を示したのは BUN，アンモニアであった．ほとんどの検査項目は追跡期間終了時である Day 28 にはベースライン値とほぼ同程度まで回復した．尿検査は，プロトコール治療期間中にわずかな変動があったが，臨床的に意義のある変動は認められなかった．

血液凝固系のパラメータの変動は，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤投与においても認められる現象であり，薬理作用に基づくものと考えられている．本剤においても同様な変動が認められたことから，本剤投与においては血液凝固系パラメータの変動に注意する必要があると考える．

2.5.5.5.2 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

EMTP 試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する評価は行わなかった．

AALL07P2 試験では，体重はコース別で変化はほとんどなかったが，各コースでの被験者数が大きく異なっているため，評価することは困難であった．心電図検査では，1 コース 6 回目投与後 1 時間において，「QTc 間隔が 500 msec 以上」かつ「投与前値からの変化量が 60 msec 以上」であった被験者は 1 例であり，「QTc 間隔が 500 msec 以上」のみの被験者及び「投与前値からの変化量が 60 msec 以上」のみの被験者は各 2 例であった．

OP-01-001 試験では，いずれの項目においても，臨床的に意義のある変動は見られなかった．

2.5.5.6 市販後データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された海外の臨床試験及び海外の市販後報告に基づく安全性情報について記載する.

米国で実施中の100EUSA12試験において,重篤副作用は28例中8例(10件)に認められた.最も多い副作用は過敏症が5件であった.

海外の市販後自発報告において,重篤副作用等は165例(262件)に認められた.このうち,10件以上の副作用は高血糖が15件,過敏症が12件及び高脂血症が12件であった.「死に至るもの」は6例であり,内訳は「血液学的再発後の難治性疾患」,「死亡」,「大脳静脈血栓症」,「敗血症」,「中枢神経系出血」及び「急性呼吸窮迫症候群」が各1例であった.「生命を脅かすもの」は10例であり,内訳は「アナフィラキシーショック」,「アナフィラキシーショック・呼吸困難・蕁麻疹」,「アナフィラキシーショック・血管浮腫」,「アナフィラキシーショック・てんかん・小発作てんかん」,「頭痛・倦怠感・嘔吐」,「失神・チアノーゼ・咳嗽・嘔吐」,「ショック」,「激越・喘鳴・嚥下障害・嘔吐・悪心・蕁麻疹」,「多臓器不全」及び「多臓器不全・上矢状洞血栓症・白質脳症」が各1例であった.なお,「死に至るもの」の「死亡」と「生命を脅かすもの」の「多臓器不全」は同一症例であった.

治験薬概要書に新たに追記した重篤副作用等は「高アンモニア血性脳症」,「骨粗鬆症」,「低蛋白血症」,「皮膚潰瘍」,「骨髄機能不全」,「攻撃性」,「病的賭博」,「被害妄想」,「てんかん」,「小発作てんかん」,「血小板毒性」,「チアノーゼ」,「急性呼吸窮迫症候群」及び「中枢神経系出血」であった.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

小児 ALL 患者を対象に本剤を投与した際のベネフィットとリスクについて，以下に考察する．

2.5.6.1 ベネフィット

本申請の資料では，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ（同剤を PEG 化した pegaspargase も含む）治療でアレルギー反応を示した患者に対して本剤を投与した 3 試験から有効性と安全性を評価した．本剤を治療の選択肢とするベネフィットとして以下の点が挙げられる．

1) 本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間の筋肉内投与（合計 6 回）を 1 コースとしたとき，血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は，投与後 48 時間で 100%（AALL07P2 試験）及び 90%以上（OP-01-001 試験），投与後 72 時間で 100%（AALL07P2 試験）及び 78%以上（OP-01-001 試験）であった．この結果より，ほとんどの被験者で，アスパラギンが枯渇できるとされる血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値である 0.1 U/mL 以上が本剤投与後 48～72 時間まで保持されていることが確認された．
2) 本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間の筋肉内投与（合計 6 回）を 1 コースとしたとき，血漿アスパラギン濃度が枯渇した（すなわち，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下）被験者の割合は，投与後 48 時間及び投与後 72 時間で共に 95%以上（OP-01-001 試験）であった．この結果より，ほとんどの被験者で，アスパラギンの枯渇が本剤投与後 48～72 時間まで達成できることが確認された．
3) 本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間の筋肉内投与（合計 6 回）を 1 コースとしたとき，「寛解」の維持率は，2 週間の投与で 100.0%（OP-01-001 試験）であり，ほとんどの被験者で，本剤に切り替え後も「寛解」の状態を維持できた．

2.5.6.2 リスク

1) 有害事象全般の評価

有害事象の発現頻度は，AALL07P2 試験，EMTP 試験及び OP-01-001 試験でそれぞれ 37.9%（22/58 例），36.2%（340/940 例）及び 100.0%（24/24 例），本剤との因果関係のある有害事象の発現頻度はそれぞれ 34.5%（20/58 例），18.1%（170/940 例）及び 100.0%（24/24 例）であった．重篤な有害事象の発現頻度は AALL07P2 試験及び EMTP 試験でそれぞれ 32.8%（19/58 例）及び 29.9%（281/940 例）であり，OP-01-001 試験では重篤な有害事象は発現しなかった．有害事象のプロファイルは，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤で一般に知られているものと同様であり，併用した化学療法からも予測できるものであった．有害事象のうち発現頻度が高かったのはアレルギー反応及び凝固異常に関連する事象であった．死亡は，AALL07P2 試験及び OP-01-001 試験では認められず，EMTP 試験で 18 例であった．AALL07P2 試験と EMTP 試験の死亡例の発現率の差は，被験者数が EMTP 試験で多いこと，EMTP 試験には再発患者が多く，より重篤

な患者が含まれていたこと，EMTP 試験は長期にわたる試験であったことが起因しているものと考えられた．

EMTP 試験では，リンパ腫患者 33 例で有害事象の集計を行ったが，有害事象の発現頻度及び有害事象の傾向は全例での傾向と同様であり，リンパ腫患者に特化した懸念すべき有害事象は認められなかった．

2) L-アスパラギナーゼ投与で予測される有害事象

L-アスパラギナーゼ投与で最もよく見られる有害事象は，アレルギー反応であり，本剤投与でもアレルギー反応に関する有害事象の発現頻度が最も高かった[AALL07P2 試験では「過敏症（参照用語）」が 13.8%，EMTP 試験では「過敏症（参照用語）」が 13.6%，「局所過敏性反応（参照用語）」が 3.3%，「アナフィラキシー（参照用語）」が 0.9%，OP-01-001 試験では蕁麻疹が 8.3%]．アナフィラキシー反応等重篤な症状を呈す場合もあるため，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤投与時には注意深い観察が必要と考える．

高血糖［AALL07P2 試験では高血糖が 12.1%，EMTP 試験では「高血糖（参照用語）」が 3.7%，OP-01-001 試験では血中ブドウ糖増加が 12.5%］，トランスアミナーゼ増加［AALL07P2 試験ではトランスアミナーゼ増加（参照用語）が 10.3%，EMTP 試験では「トランスアミナーゼ増加（参照用語）」が 3.5%，OP-01-001 試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 87.5%及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 83.3%］及び膵炎［AALL07P2 試験では膵炎が 1.7%，EMTP 試験では「膵炎（参照用語）」が 3.9%，OP-01-001 試験ではアミラーゼ増加が 20.8%］も，本剤投与で比較的多く認められた．重篤な症状を呈す場合もあるため大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と同様に，本剤投与時には血糖値及びトランスアミナーゼ並びに膵炎の炎症性マーカーであるリパーゼ及びアミラーゼの注意深い観察が必要と考える．

凝固異常に関連した有害事象の発現頻度は AALL07P2 試験及び EMTP 試験では 2%程度であり，OP-01-001 試験では低フィブリノゲン血症が 12.5%，活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 25.0%，血中フィブリノゲン減少が 83.3%，プロトロンビン時間短縮が 4.2%及びアンチトロンビンⅢ減少が 54.2%であった．試験間で違いはあるものの，血液凝固パラメータの変動が認められており，EMTP 試験では凝固異常に関連のある事象として，頭蓋内出血，脳血管発作及び虚血性脳卒中の各 1 例の転帰が死亡であったことから，本剤投与時には血液凝固パラメータの注意深い観察が必要と考える．

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関するまとめ

L-アスパラギナーゼは，小児 ALL の標準療法として用いられる薬剤であり，L-アスパラギンを必須とする腫瘍細胞の増殖を抑制する抗悪性腫瘍酵素製剤である．L-アスパラギナーゼは，国内外を問わずほぼすべての小児 ALL の治療レジメンに組み込まれており，その有効性と ALL 治療における重要性は疑いのないところである．また，悪性リンパ腫においても，SMILE 療法や L-アスパラギナーゼを加えた CHOP 療法により，抗腫瘍効果が高まるこ

とが確認されている．しかし，L-アスパラギナーゼは，蛋白質製剤であるが故に，10～75%の患者でアレルギー反応が生じ，使用を中止せざるを得ない場合がある[14),16)]．また，臨床的アレルギー反応を来した例では，本剤に製剤変更することでイベント発生率の低下と良好な臨床転帰につながることが示唆されている[17)]．

本剤は，大腸菌由来L-アスパラギナーゼ（同剤をPEG化したpegaspargaseを含む）治療でアレルギー反応を生じ，L-アスパラギナーゼ治療が必要にもかかわらず使用を中止せざるを得ない患者に対する代替薬である．本剤は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼと免疫交差反応性がないため，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼにアレルギー反応を示した患者に代替薬として使用できる唯一のL-アスパラギナーゼ製剤である．国外では，1985年に英国で承認されて以来，2016年8月末時点まで米国を含め18ヵ国で承認されており，大腸菌由来L-アスパラギナーゼの代替療法としてガイドラインでも標準療法として位置付けられている[19)]．

現在，国内で市販されているL-アスパラギナーゼ製剤は，大腸菌由来L-アスパラギナーゼ（ロイナーゼ®注用 5000，10000）のみであり，アレルギー反応を示した場合，その使用を中止せざるを得ない．このため，アレルギー反応を生じて使用中止となった場合の代替薬としての本剤は非常に重要であり，医療現場で切望されている薬剤である．

本申請資料で示したPK/PDを含む有効性の結果から，本剤25,000 U/m^{2}を週3回，2週間の筋肉内投与を 1 コースとする投与方法により，アスパラギンの枯渇に有効とされる血漿L-アスパラギナーゼ活性値である0.1 U/mLを，最大72時間の投与間隔で投与が続く間維持でき，血漿アスパラギン濃度からみたアスパラギンの枯渇もほぼすべての被験者で達成できた．また，OP-01-001試験では，本剤投与中の全例で寛解維持が達成され，PK/PDに加え臨床的指標からも本剤の有用性が確認できた．

評価に用いた3試験でみられた有害事象のプロファイルはL-アスパラギナーゼの投与及び併用化学療法で想定されるものであり，本剤に特別な予期しない有害事象は認められなかった．L-アスパラギナーゼ製剤の投与で注目される有害事象であるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎は，本剤投与においても認められたが，注意深く観察することで対処可能であり，これらが本剤の重大なリスクとなる可能性は低いと考える．すなわち，本剤のリスクが，既存の L-アスパラギナーゼで想定されるリスクよりも大きくなる可能性は低く，L-アスパラギナーゼ製剤での使用上の注意を遵守することで，安全に使用できるものと考えられる．

EMTP 試験におけるリンパ腫患者での有害事象の発現頻度及び有害事象の傾向は，小児ALL 患者とほぼ同様であり，悪性リンパ腫患者に特化した懸念すべき有害事象は認められなかった．

以上より，本剤25,000 U/m^{2}の週3回，2週間（計6回）の筋肉内投与は，小児ALL及びリンパ腫治療において，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤による治療でアレルギー反応が生じた患者に対する代替薬として有用な治療選択肢であると考える．

2.5.6.4 推奨用法・用量

本剤は，大腸菌由来L-アスパラギナーゼ投与に起因するアレルギー反応により，同剤の継続投与が困難となった患者に対しての代替薬と位置付けている．したがって，推奨用法・用量は，大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ（あるいは国内では未認可であるが，同剤をPEG化したpegaspargase）と同程度の血漿中L-アスパラギナーゼ活性値の維持と血漿中アスパラギン濃度の枯渇を達成できる用法・用量である．

本剤は，国外では25年間にわたって臨床で使用されてきた．本剤を異なった用量及び投与間隔で投与し，大腸菌由来L-アスパラギナーゼ及びpegaspargaseの標準療法と比較した多くの臨床試験を通じ，アスパラギンの枯渇，寛解導入時と再寛解導入時の無増悪生存率，あるいはL-アスパラギナーゼに対する過敏症の発現頻度等から，本剤の推奨用量が検討されてきた．その結果，3種のL-アスパラギナーゼで同等に2週間アスパラギンを枯渇する用量及び投与日程は，以下の通りとされている[16),27),28)]．

- 大腸菌由来L-アスパラギナーゼ：2～3日ごとに6,000～10,000 U/m^2
- pegaspargase：2週間ごとに2,500～3,500 U/m^2
- 本剤：2～3日ごとに20,000～25,000 U/m^2

また，近年のCCG-1941，1962及び1961研究で明らかにされたpegaspargaseの薬物動態から，治療上意義のあるアスパラギンの枯渇及びL-アスパラギナーゼ活性の閾値は以下のとおり確立され，このL-アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度を達成するためには，本剤は25,000 U/m^{2}を2～3日ごとに投与することが必要と考えられている[16),17),29),30)]．

- 臨床的に意義のあるアスパラギン枯渇は，アスパラギン濃度として3 μM以下
- 上記アスパラギン枯渇達成に必要な血清L-アスパラギナーゼ活性値は0.1 U/mL以上

AALL07P2試験では，25,000 U/m^{2}を週3回，2週間を1コースとし，最大9コースまで筋肉内投与した．血清L-アスパラギナーゼ活性値は，1コース目の本剤3回目投与後48時間及び72時間で，評価した全被験者で目標値である「0.1 U/mL以上」が達成された（投与後48時間：35/35例，投与後72時間：13/13例）．

OP-01-001試験では，本推奨用量25,000 U/m^{2}を週3回，2週間（合計6回）筋肉内投与した．血漿L-アスパラギナーゼ活性値の目標値である「0.1 U/mL以上」を達成した被験者の割合は，本剤投与後48時間の各評価時点で90%以上，72時間で78%以上であった．また，血漿アスパラギン濃度の目標値である「3 μM以下」を達成した被験者は，本剤投与後48時間の各評価時点で95%以上，72時間でも95%以上であった．さらに，寛解維持の割合は，100%（23/23例）であった．Grade 3以上の有害事象は100.0%（24/24例）の被験者に発現したが，重篤な有害事象は見られなかった．発現した有害事象は米国で実施されたAALL07P2試験及びEMTP試験と同様の事象であった．この結果より，大腸菌由来L-アス

パラギナーゼの投与によりアレルギー反応が生じた日本人小児 ALL 患者においても，本剤は本試験で用いた推奨用法・用量（25,000 U/m^2 を週 3 回 2 週間筋肉内投与）で，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ（2～3 日ごとに 6,000～10,000 U/m^2 筋肉内投与）と同程度の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の維持（0.1 U/mL 以上）と血漿アスパラギン濃度の枯渇（3 μM 以下）を達成し有効性を示し，安全性にも問題ないと考えられる．

以上より，本剤の推奨用法・用量は，「他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，1 日 1 回体表面積 1 m^2 あたり 25,000 U を週 3 回，筋肉内投与する．」とした．

2.5.7 参考文献

1) Watanabe A. Recent advance in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Gan To Kagaku Ryoho. 2007;34(2):150-5.
2) 日本癌治療学会編. がん診療ガイドライン. Available from: http://www.jsco-cpg.jp/guideline/08.html#02-1
3) 堀部敬三. 小児 ALL の治療方針. 臨床血液. 2012:53(10):1538-48.
4) Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1998;339(9):605-15.
5) Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, et al. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Cancer Res. 1977;37(2):535-40.
6) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. Haematologica. 2008;93(8): 1155-60.
7) Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(1):71-8.
8) Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2009;27(31):5189-94.
9) Ratei R, Basso G, Dworzak M, Gaipa G, Veltroni M, Rhein P, et al. Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: Predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. Leukemia. 2009;23(3):528-34.
10) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109(3):896-904.
11) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730-41.
12) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1986;315(11):657-63.
13) Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute

lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: A Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999;13(3):335-42.

14) Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(28):7161-7.

15) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001;97(5):1211-8.

16) Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: The past, the present and recommendations for the future. Clin Pharmacokinet. 2005;44(4):367-93.

17) Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(4):217-26.

18) Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2000;18(7):1525-32.

19) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia version 1.2012.

20) 国立がん研究センター. 小児がん 181. 小児の悪性リンパ腫－受診から診断，治療，経過観察への流れ－. Available from:
http://ganjoho.jp/data/public/qa_links/brochure/odjrh3000000puq6-att/malignant_lymphoma01.pdf

Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol. 2011;29(33):4410-6.

21) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス－リンパ芽球性リンパ腫－. Available from:
http://ganjoho.jp/public/cancer/data/lymphoblastic_lymphoma.html

22) Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. J Exp Med. 1963;118:99-120.

23) Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. II. Lymphoma 6C3HED cells cultured in a medium devoid of L-asparagine lose their susceptibility to the effects of guinea pig serum in vivo. J Exp Med.

1963;118:121-48.

24) Broome JD. L-Asparaginase: discovery and development as a tumor-inhibitory agent. Cancer Treat Rep. 1981;65 Suppl 4:111-4.

25) Wade HE, Elsworth R, Herbert D, Keppie J, Sargeant K. A new L-asparaginase with antitumour activity. Lancet. 1968;2(7571):776-7.

26) Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993;11(9):1780-6.

27) Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Göttl U, Hempel G, Müller HJ, Lümkemann K, et al. Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. Br J Haematol. 1999;104(2):313-20.

28) Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure. Ann Oncol. 2000;11(2):189-93.

29) Jarrar M, Gaynon PS, Periclou AP, Fu C, Harris RE, Stram D, et al. Asparagine depletion after pegylated E. coli asparaginase treatment and induction outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Children's Oncology Group study (CCG-1941). Pediatr Blood Cancer. 2006; 47(2):141-6.

30) Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). Anticancer Res 2004;24(2C):1121-5.

31) 鶴澤正仁. シリーズ小児医療第 4 回小児血液がん. あいみっく. 2013;34(1):2-6.