2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　【国内試験】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小児及び若年成人で急性リンパ性白血病又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した寛解期の患者に対する OP-01 投与における薬物動態を含めた有効性と安全性の評価（試験番号：OP-01-001）

2.7.6.2　【国外試験】Pegaspargase 投与に対して過敏症を示した急性リンパ性白血病患者における PK/PD 試験（試験番号：AALL07P2）

2.7.6.3　【国外試験】大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ/pegaspargase 投与に対して過敏症を示した急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫患者に対する Erwinase®の compassionate use 試験（試験番号：EMTP）

2.7.6.1 【国内試験】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小児及び若年成人で急性リンパ性白血病又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫に罹患した寛解期の患者に対する OP-01 投与における薬物動態を含めた有効性と安全性の評価（試験番号：OP-01-001）

添付資料：5.3.5.2.1

目次

2.7.6.1.1 試験方法の概要.....3
2.7.6.1.2 試験成績 10
2.7.6.1.2.1 被験者背景.....10
2.7.6.1.2.2 推奨用量（Recommended Dose，RD）の決定（第Ⅰ相試験） 14
2.7.6.1.2.3 薬物動態及び薬力学の評価.....14
2.7.6.1.2.4 有効性の評価.....24
2.7.6.1.2.5 安全性の評価.....27
2.7.6.1.3 結論 42

図表目次

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳 10
図 2.7.6.1-2　解析対象集団の内訳 13
図 2.7.6.1-3　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の推移図（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団） 15
図 2.7.6.1-4　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の蓄積性確認（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団） 22
図 2.7.6.1-5　血漿アスパラギン濃度の推移図（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団） 23

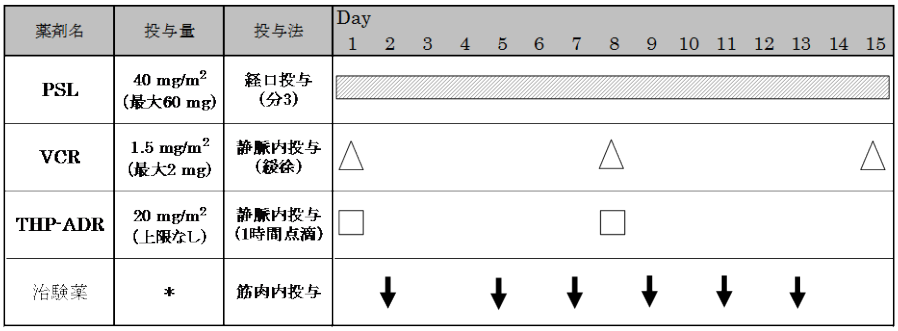
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要 3
表 2.7.6.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期 9
表 2.7.6.1-3　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の採血時点 10
表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 11
表 2.7.6.1-5　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団） 16
表 2.7.6.1-6　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ要約統計量 18
表 2.7.6.1-7　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01 1 回目 72 時間後との差）要約統計量（薬物動態解析対象集団） 21
表 2.7.6.1-8　血漿アスパラギン濃度（薬物動態解析対象集団） 23
表 2.7.6.1-9　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）の集計（薬物動態解析対象集団） 25
表 2.7.6.1-10　血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）の集計（薬物動態解析対象集団） 26
表 2.7.6.1-11　海外試験（AALL07P2 試験）との比較（薬物動態解析対象集団） 26
表 2.7.6.1-12　抗腫瘍効果の評価（PPS） 27
表 2.7.6.1-13　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.6.1-14　有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.6.1-15　副作用の発現頻度（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.6.1-16　最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.6.1-17　重要な有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団） 41

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概要を，表 2.7.6.1-1 に示した.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験課題名	急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫に対する OP-01（エルウィニア L-アスパラギナーゼ）の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
治験の目的	登録時 25 歳以下の小児及び若年成人で急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia，ALL）又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic Lymphoma，LBL）に罹患した患者のうち，既承認の 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に対して，強化療法としてのエルウィニア L-アスパラギナーゼ（Erwinia L-asparaginase，OP-01），プレドニゾロン，ビンクリスチン，ピラルビシンの併用療法を実施する際の OP-01 の用量探索（第Ⅰ相），安全性評価と有効性探索（第Ⅱ相），及び酵素製剤としての作用評価（薬物動態試験）を実施し，日本人小児及び若年成人での上記併用療法における OP-01 の推奨用量（Recommended Dose，RD）を決定し，薬物動態を含めた有効性と安全性を総合的に評価すること.
治験デザイン	中央登録制による多施設共同試験，単群の非比較オープン試験
治験の種類	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
対象	対象： 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 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 選択基準： 以下のすべての条件を満たす者とした. 1) ALL 又は骨髄浸潤のある LBL と診断されており，第一又は第二寛解期である患者 2) 本試験への登録時年齢が 1 歳以上，25 歳以下である患者 3) 既承認の 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患者 4) 登録時に，先行する抗悪性腫瘍剤の最終投与から 14 日以上経過している患者（最終投与日を 1 日目として 15 日目又はそれ以後に登録可能） 5) 一般状態，全身状態の指標（Performance Status，PS）（Karnofsky/Lansky）が 50 ポイント以上の患者 6) 主要臓器に高度の機能障害がない患者 (1) 好中球数：1,000/mm^3 以上 (2) 血小板数：50,000/mm^3 以上 (3) ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上 (4) 血清 AST，ALT：施設基準値上限の 3 倍以下 (5) 血清総ビリルビン値：2.0 mg/dL 以下 (6) 血清クレアチニン：1.2 mg/dL 以下 7) 15 日間のプロトコール治療を入院にて治療できる患者 8) 本人又はパートナーに妊娠の可能性がある場合，試験中及びプロトコール治療完了又は中止後 180 日間の避妊に同意できる患者 9) 20 歳未満の場合, 本試験参加について, 代諾者から文書による同意の得られる患者（なお，被験者本人からも可能な限りアセント同意を取得する） 10) 20 歳以上 25 歳以下の場合，本試験参加について，本人から文書による同意の得られる患者

	除外基準： 以下の項目のいずれかに該当する患者は除外した. 1) 成熟 B 細胞性（バーキット型）ALL の患者 2) 以前に OP-01 の投与を受けた患者 3) Grade 2 以上の膵炎の既往歴のある患者 4) 他の治験薬の投与終了後 3 ヵ月を経過していない患者 5) 下記の重篤な合併症を有する患者 (1) 薬剤の全身投与が必要な感染症を併発している患者 (2) 心疾患のある患者：登録前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は狭心症の既往がある患者，治療を要する不整脈のある患者，伝導系の異常がある患者 (3) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 (4) Down 症候群等の遺伝性疾患を有する患者 (5) その他，本試験に組み入れると重大な支障をきたすと判断される合併症（コントロール不能な糖尿病等）を有する患者 6) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある患者 7) 過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことのある患者（大腸菌由来 L-アスパラギナーゼによるアレルギーは除く） 8) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
被験者数	計画時：第 I 相試験 6 例以上，第 II 相試験 18 例　合計 24 例 解析時： 【治験薬投与例数】　第 I 相試験 6 例，第 II 相試験 18 例　合計 24 例 【最大の解析対象集団（Full Analysis Set，FAS）】 第 I 相試験 6 例，第 II 相試験 17 例　合計 23 例 【治験実施計画書に適合した解析集団（Per Protocol Set，PPS）】 第 I 相試験 6 例，第 II 相試験 17 例　合計 23 例 【安全性解析対象集団】　第 I 相試験 6 例，第 II 相試験 18 例　合計 24 例 【薬物動態解析対象集団】第 I 相試験 6 例，第 II 相試験 17 例　合計 23 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	【投与方法及び投与期間】 本試験のプロトコール治療は，OP-01 にプレドニゾロン（PSL），ビンクリスチン（VCR），ピラルビシン（THP-ADR）の 3 つの抗悪性腫瘍剤を併用する全 15 日間の併用療法である（表 1）. プロトコール治療の開始日を Day 1 と定義し，追跡期間を含めた Day 28 までを本試験のプロトコール治療期間と定義した．OP-01 は，Day 2，5，7，9，11，13（週 3 回，2 週間，計 6 回）に筋肉内投与した. 表 1　プロトコール治療に用いる薬剤の用量，投与法及び投与日  *：症例登録センターから指定された用量（第 I 相）又は RD（第 II 相）（上限なし） 注) Day 1 は再寛解導入時の投与開始日，その他の Day については，例えば Day 8 は Day 1 から数えて 7 日後（1 週間後の同一曜日）のこと.

<table>
<tr><td></td><td>【OP-01 の用量】
OP-01 の用量レベルは表 2 に示す通りであり，第 I 相試験では，最初の 3 例にレベル 1 の用量の OP-01 を投与し，4 例目以降は用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity，DLT）発現の有無が確定している 3 例の被験者情報により，症例登録時に症例登録センターから指定される用量に基づいて投与し，第Ⅱ相試験では，第 I 相試験終了後の中間解析によって決定された RD に基づいて投与した．表 1 に定める OP-01 投与日に 1 日 1 回，筋肉内投与を行った．

表 2　OP-01 の用量レベル
<table><tr><td>OP-01 用量レベル</td><td>1 日（1 回）用量</td></tr><tr><td>レベル 1（開始用量）</td><td>25,000 U/m^2（上限なし）</td></tr><tr><td>レベル 0</td><td>20,000 U/m^2（上限なし）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>検査・観察・評価項目</td><td>検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示した．
1)　調査・観察項目
(1) 背景情報：性別，身長・体重，体表面積算出，初発時細胞学的診断結果，薬剤アレルギーの有無及び内容，既往歴の有無及び内容，合併症の有無及び内容，併用薬剤の有無及び内容，前治療の内容，L-アスパラギナーゼ製剤によるアレルギー歴
(2) PS
(3) 体温，血圧，心拍数
(4) 自他覚症状
(5) 併用薬剤
(6) 有害事象
2)　検査・評価項目
(1) 尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査等①②，血液凝固系検査，血清免疫学的検査
(2) 骨髄検査，末梢血塗抹標本検査，髄液検査
(3) 心電図・心機能検査，胸部 X 線検査，妊娠検査
(4) 薬物動態（血漿 L-アスパラギナーゼ活性値，血漿アスパラギン濃度）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>【第 I 相試験】
主要評価項目：RD の決定
副次的評価項目：
1)　DLT の同定
2)　プロトコール治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度（用量レベルごと）

【第Ⅱ相試験】
主要評価項目：
薬物動態試験における評価項目のデータを含めた総合的解析による有効性の探索
副次的評価項目：
1)　寛解維持割合
2)　RD のプロトコール治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度

【薬物動態試験】
主要評価項目：
OP-01 1 回目投与 48 時間後のトラフレベルの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値
副次的評価項目：
1)　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値をパラメータとした OP-01 の血中薬物動態
2)　OP-01 1 回目及び 6 回目投与 72 時間後の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値
3)　OP-01 1 回目投与 48 時間後の血漿アスパラギン濃度
4)　OP-01 6 回目投与前及び 72 時間後の血漿アスパラギン濃度</td></tr>
</table>

	その他の評価項目： 1) 測定パラメータ 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を基にした C_{max}，t_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ を算出した． 2) 母集団薬物動態パラメータ 非線形混合効果モデル解析による血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態関連パラメータ（Clearance/F，Distribution volume/F，Ka 等）の算出と薬物動態・薬物動力学関連パラメータに関する共変量を探索した．共変量には，年齢（12 歳未満・以上，連続量），体重（ベースラインの値），体表面積（ベースラインの値）を用い，小児における薬物動態特性を検討した．
解析方法	【第 I 相試験】 1) DLT 発現頻度 PPS を対象として，解析対象集団の例数及び DLT 発現例数，DLT 発現頻度を OP-01 用量レベルごとに算出した． 2) RD PPS を対象として解析した． 【第 I 相試験，第 II 相試験及び第 I /II 相試験の併合】 有効性： 薬物動態解析対象集団を対象に，以下の 1)～4)の集計を，PPS を対象に．以下の 5)の集計を行った． 1) 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の要約統計量 血漿アスパラギン濃度の測定時期ごとの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の要約統計量をまとめて集計した． 2) 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の推移図 x 軸を血漿アスパラギン濃度の測定時期，y 軸を血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の 2 軸（実数）とした血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の推移図をまとめて作成した（平均値±標準偏差，被験者ごと）．片対数の推移図も作成した． 3) 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の相関図 x 軸を血漿 L-アスパラギナーゼ活性値，y 軸をアスパラギン濃度（実数）として対象被験者を同一の図にプロットし, 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の相関図を作成した．片対数の推移図も作成した． 4) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）及び血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）の集計 血漿アスパラギン濃度の測定時期ごとの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）及び血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）をまとめて集計した． 5) 寛解維持割合 寛解・非寛解の例数及び割合を算出した． 安全性： 白血病の状態では PPS，それ以外の安全性の評価項目では安全性解析対象集団を対象に，以下の集計を行った． 1) 有害事象の発現状況 以下について，発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した． (1) 有害事象 (2) 副作用 2) 有害事象の発現例数及び発現頻度 以下について，発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．有害事象及び副作用ごとに作成した． (1) 重症度 (2) 重篤な事象

	(3) 治験薬投与中止に至った事象 (4) 治験薬以外の処置を行った事象 (5) 死亡 3) 有害事象の集計 全体，器官別大分類（System Organ Class，SOC）別，SOC・基本語（Preferred Term，PT）別に発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．有害事象及び副作用ごとに作成した． 4) 重篤な有害事象の集計 SOC・PT 別に発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．重篤な有害事象及び重篤な副作用ごとに作成した． 5) 有害事象の重症度別（最悪時）集計 SOC・PT 別に発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．有害事象及び副作用ごとに作成した． 6) 重要な有害事象の集計 以下の有害事象を対象として，PT 別に発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．有害事象及び副作用ごとに作成した． (1) 過敏症：過敏症，蕁麻疹 (2) 高血糖：血中ブドウ糖増加 (3) トランスアミナーゼ増加：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 (4) 凝固系障害：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 (5) 膵炎：膵炎，アミラーゼ増加 7) 治験薬投与中止に至った有害事象の集計 SOC・PT 別に発現例数，発現頻度及び発現件数を算出した．有害事象及び副作用ごとに作成した． 8) 臨床所見及び臨床検査の解析 各検査項目について測定値（実測値）及びベースラインからの差（変化量）の要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，最大値）を評価時期ごとに算出した．また，各検査項目について，実測値の推移図を「平均値±標準偏差」及び「被験者ごと」に作成した．PS，尿糖（定性），尿蛋白（定性）及び尿潜血（定性）について，ベースラインと各評価時期のシフトテーブルを作成した．また，これ以外の臨床所見及び臨床検査について，ベースラインと各評価時期の基準値逸脱に関するシフトテーブルを作成した． 9) 白血病の状態及び心電図，心機能検査，胸部 X 線検査の集計 白血病の状態の検査として骨髄検査，末梢血塗抹標本検査及び髄液検査を評価時期ごとに実施（白血病細胞の有無）・未実施の集計を行った．心電図，心機能検査及び胸部 X 線検査を評価時期ごとに実施（正常・異常）・未実施の集計を行った． 薬物動態及び薬力学： 薬物動態解析対象集団を対象に，以下の解析を行った． 1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の集計 (1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値について，評価時期ごとに要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値及び最大値）を算出した． (2) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値について，推移図（平均値±標準偏差及び被験者ごと）を作成した．投与 1 回目 72 時間後までと全時点を作成し，片対数の推移図も作成した． (3) 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を，評価時期ごとに集計した． (4) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値について，評価時期 1 回目投与 72 時間後，3 回目投与 48 時間後，6 回目投与 72 時間後の実測値と評価時期 1 回目投与 72 時間後との差を算出し，その要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値及び最大値）を求めた．

	(5) 1回目投与72時間後までのデータから算出したパラメータを用いて，6回投与時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値のシミュレーション曲線（0～432 時間）と 3 回目投与 48 時間後，6回目投与前（5回目投与 48 時間後），6回目投与 72 時間後，同1週間後の実測値を図中にプロットした． 2) 血漿アスパラギン濃度の集計 (1) 血漿アスパラギン濃度について，評価時期ごとに要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値及び最大値）を算出した． (2) 血漿アスパラギン濃度について，実測値の推移図を「平均値±標準偏差」及び「被験者ごと」に作成した． (3) 血漿アスパラギン濃度が3 μM以下であった被験者数を評価時期ごとに算出した． (4) 血漿アスパラギン濃度に対して，評価時期 6 回目投与 72 時間後の実測値と評価時期 1 回目投与 72 時間後との差を算出し，その要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値及び最大値）を求めた． 3) 薬物動態パラメータ（血漿 L-アスパラギナーゼ活性値） 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値(1 回目投与開始前～1 回目投与 72 時間後)について，ノンコンパートメントモデルで C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{last}，$AUC_{0-\infty}$，V_{ss}/F，$V_{ss}/F/BW$，V_z/F，$V_z/F/BW$，CL/F，CL/F/BW，MRT，t_{max}，$t_{1/2}$及びλ_z，コンパートメントモデルで C_{max}，t_{max}，V/F，K01，K10 の要約統計量［例数，平均値，幾何平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，変動係数（%），幾何変動係数（%)］を算出した．コンパートメントモデル解析は，消失相が少ないため1コンパートメントモデルとした． 4) 海外試験（AALL07P2 試験）との比較 血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値において，本試験の 1 回目投与 48 時間後及び 72 時間後で 0.1 U/mL 以上であった被験者数（%）と AALL07P2 試験の 3 回目投与 48 時間後及び 72 時間後の被験者数（%）を比較した．
医学専門家	【～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日】 [redacted] 【20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～】 [redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（日本）（治験責任医師：[redacted]）他　計8施設
治験期間	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

表 2.7.6.1-2　検査・観察・評価項目及びその時期

項目	症例登録期間			プロトコール治療期間						中止時
	ベースライン検査			プロトコール治療			追跡期間			
				Day 1～15						
	Day -14	Day -7	Day -1	毎日	3 日に 1 回以上[*9]	週 1 回以上[*9]	Day 16	Day 20	Day 28	
同意取得・スポット予約	○									
症例登録		○								
背景情報		○								
身長・体重		○								○
体表面積算出		○								
PS		○		○				○	○	○
体温・血圧・心拍数		○		○				○	○	○
自他覚症状		○		○				○	○	○
尿検査		○				○		○	○	○
血液学的検査		○			○			○	○	○
血液生化学的検査等①		○			○			○	○	○
血液生化学的検査等②		○				○		○	○	○
血液凝固系検査		○				○		○	○	○
血清免疫学的検査		○								
骨髄検査	○								○	○
末梢血塗抹標本検査	○								○	○
髄液検査	○[*1]									
心電図・心機能検査[*2]		○				○[*3]			○	○
胸部 X 線検査[*4]		○							○	○
妊娠検査[*5]		○								
血漿L-ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾅｰｾﾞ活性値	○[*6]									
血漿アスパラギン濃度	○[*6]									
併用薬剤[*7]	○	○		○			○	○	○	○
有害事象[*8]				○			○	○	○	○

*1：Day -14 以前 Day -30 以降の直近の髄液検査のデータを使用して良いこととした.

*2：ベースライン検査で異常がなく，経過中も心血管系の症状・身体所見がない場合，その後は心電図のみを検査した.

*3：6 回目の OP-01 投与（Day 13）1 時間（±20 分）後に検査した.

*4：ベースライン検査で異常が見られた場合のみ，プロトコール治療期間終了時又は中止時に検査した.

*5：月経のある女性被験者のみとした.

*6：表 2.7.6.1-3 に従って採血し，以下の項目について検討した.

1) 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の体内動態
最高血中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（t_{max}），24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}），無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），半減期（$t_{1/2}$）
2) OP-01 用量レベルと血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の関係
3) 臨床的な安全性データと血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の関係

*7：【プレドニゾロン】40 mg/m^2（最大 60 mg）を 1 日用量として，Day 1～15（連日，2 週間）に 1 日 3 回経口投与した.【ビンクリスチン】1.5 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 回用量として，1 バイアル＝1 mg を 10 mL の生理食塩水で溶解し，用量を調整した．Day 1，8，15（2 週間，計 3 回）に静脈内投与した.【ピラルビシン】20 mg/m^2 を 1 日用量として，1 バイアル＝10 mg 又は 20 mg を 10 mL の 5%ブドウ糖液又は注射用蒸留水で溶解し，用量を調整した．Day 1，8（週 1 回，2 週間，計 2 回）に 1 時間程度で静脈内投与した.

*8：CTCAE ver. 4.0（日本語訳 JCOG/JSCO 版）に従い重症度を分類した．臨床検査項目の異常値は，有害事象としての取扱い基準に従った．有害事象と OP-01 との因果関係を判定した.

*9：「3 日に 1 回以上」及び「週 1 回以上」とは，プロトコール治療期間の Day 1 から数えて，それぞれ 3 日目及び 7 日目までに 1 回以上検査した.

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 9-5

表 2.7.6.1-3　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の採血時点

期間	プロトコール治療						追跡期間	
Day	2	3	4	5	9	13	16	20
OP-01 投与	1 回目	-	-	2 回目	4 回目	6 回目	-	-
投与開始前*	○●	○	○●	○●	○●	○●	○●	○●
投与 4 時間後	○							
投与 8 時間後	○							
投与 12 時間後	○							

*：又は，投与開始前と同時刻
○：血漿 L-アスパラギナーゼ活性値測定のための採血
●：血漿アスパラギン濃度測定のための採血
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 9-10

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者背景

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した.

第Ⅰ相試験では 6 例の被験者が登録され，第Ⅱ相試験では 18 例の被験者が登録された. いずれの試験でもすべての被験者に OP-01 が投与され，中止した被験者はいなかった.

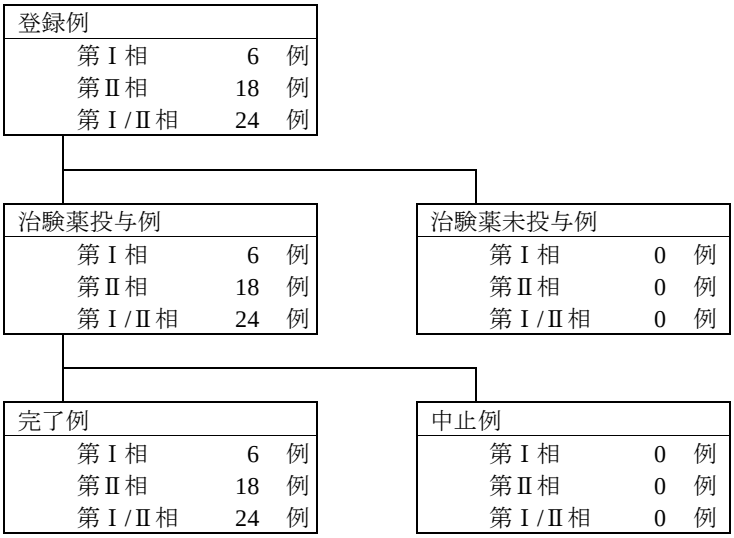


図 2.7.6.1-1　被験者の内訳
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 10-1

2.7.6.1.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4 に示した.

第Ⅰ相試験では，性別は男性が 1 例，女性が 5 例と女性が多かった．年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 7.8±5.0 歳であり，2～15 歳の被験者が登録された．身長は 123.15±26.90 cm，体重は 28.72±13.22 kg，体表面積は 0.985±0.330 m^2 であった.

6 例全例に薬物アレルギーはなく，4 例に既往歴/合併症があった．前治療として 6 例全例で化学療法を実施しており，放射線療法を実施している被験者はいなかった．一般状態，

全身状態の指標（Performance Status，PS）は 6 例全例で 100 であった．

病態診断では，6 例全例が急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia，ALL）と診断されており，第一寛解期に該当していた．初発時白血球数は 30.310±49.872×$10^3/\mu$L であった．初発時染色体異常が認められた被験者は 3 例であった．

第Ⅱ相試験では，性別は男性が 14 例，女性が 4 例と男性が多かった．年齢は 8.4±4.1 歳であり，2～16 歳の被験者が登録された．身長は 127.32±24.34 cm，体重は 31.86±14.24 kg，体表面積は 1.050±0.336 m^2 であった．

17 例に薬物アレルギーはなく，17 例に既往歴/合併症があった．前治療として 18 例全例で化学療法を実施しており，放射線療法を実施している被験者はいなかった．PS は 100 が 16 例，90 及び 80 がそれぞれ 1 例であった．

病態診断では，17 例が ALL と診断されており 1 例がリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic Lymphoma，LBL）であった．13 例が第一寛解期，5 例が第二寛解期に該当していた．初発時白血球数は 74.902±86.887×$10^3/\mu$L であった．初発時染色体異常が認められた被験者は 9 例であった．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，性別は男性が 15 例，女性が 9 例と男性が多かった．年齢は 8.3±4.3 歳であり，2～16 歳の被験者が登録された．身長は 126.28±24.47 cm，体重は 31.07±13.77 kg，体表面積は 1.034±0.329 m^2 であった．

23 例に薬物アレルギーはなく，21 例に既往歴/合併症があった．前治療として 24 例全例で化学療法を実施しており，放射線療法を実施している被験者はいなかった．PS は 100 が 22 例，90 及び 80 がそれぞれ 1 例であった．

病態診断では，23 例が ALL と診断されており 1 例が LBL であった．19 例が第一寛解期，5 例が第二寛解期に該当していた．初発時白血球数は 63.269±80.352×$10^3/\mu$L であった．初発時染色体異常が認められた被験者は 12 例であった．

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目		第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（18 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）
性別	男性	1 (16.7%)	14 (77.8%)	15 (62.5%)
	女性	5 (83.3%)	4 (22.2%)	9 (37.5%)
年齢（歳）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	7.8±5.0	8.4±4.1	8.3±4.3
	最小値，最大値	2 , 15	2 , 16	2 , 16
	12 歳未満	4 (66.7%)	14 (77.8%)	18 (75.0%)
	12 歳以上	2 (33.3%)	4 (22.2%)	6 (25.0%)
身長（cm）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	123.15±26.90	127.32±24.34	126.28±24.47
	最小値，最大値	86.4 , 155.0	83.2 , 170.1	83.2 , 170.1
体重（kg）	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	28.72±13.22	31.86±14.24	31.07±13.77
	最小値，最大値	14.0 , 48.4	11.0 , 56.8	11.0 , 56.8

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

項目			第Ⅰ相（6 例）	第Ⅱ相（18 例）	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）
体表面積（m^2）		例数	6	18	24
		平均値±標準偏差	0.985±0.330	1.050±0.336	1.034±0.329
		最小値，最大値	0.58 , 1.44	0.50 , 1.64	0.50 , 1.64
薬物アレルギーの有無		無	6 (100.0%)	17 (94.4%)	23 (95.8%)
		有	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
既往歴/合併症の有無		無	2 (33.3%)	1 (5.6%)	3 (12.5%)
		有	4 (66.7%)	17 (94.4%)	21 (87.5%)
前治療（化学療法）の有無		無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
前治療（放射線療法）の有無		無	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
		有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
併用薬剤の有無		無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
L-アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーの有無		無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		有	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
PS		50	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		60	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		80	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
		90	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
		100	6 (100.0%)	16 (88.9%)	22 (91.7%)
診断の分類	急性リンパ性白血病（ALL）	B 前駆細胞型	6 (100.0%)	15 (83.3%)	21 (87.5%)
		T 細胞型	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (8.3%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	リンパ芽球性リンパ腫（LBL）	B 細胞型	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
		T 細胞型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寛解期の内訳		第一寛解期	6 (100.0%)	13 (72.2%)	19 (79.2%)
		第二寛解期	0 (0.0%)	5 (27.8%)	5 (20.8%)
初発時白血球数（$\times 10^3/\mu L$）		例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	30.310±49.872	74.902±86.887	63.269±80.352
		最小値，最大値	3.20 , 131.00	1.50 , 305.70	1.50 , 305.70
初発時染色体異常の有無		無	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)
		有	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)
		G-band	4 (66.7%)	14 (77.8%)	18 (75.0%)
		FISH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		RT-PCR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		G-band＋FISH	1 (16.7%)	1 (5.6%)	2 (8.3%)
		G-band＋RT-PCR	1 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (12.5%)
		FISH＋RT-PCR	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-1

2.7.6.1.2.1.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.1-2 に示した.

第Ⅰ相試験では, OP-01 が投与された 6 例全例が, 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS), 治験実施計画書に適合した解析集団 (Per Protocol Set, PPS), 安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団のすべての解析対象集団に採用された.

第Ⅱ相試験では, OP-01 が投与された 18 例全例が安全性解析対象集団に採用され, 不適格例 1 例 (被験者識別コード : [redacted]) を除く 17 例が FAS, PPS 及び薬物動態解析対象集団に採用された. 不適格とされた 1 例は, 登録時点では選択基準を満たしていたが, 被験者家族からの申し出により Day 11～12 で外泊しており, 選択基準の「15 日間のプロトコール治療を入院にて治療できる患者」を逸脱した被験者であった.

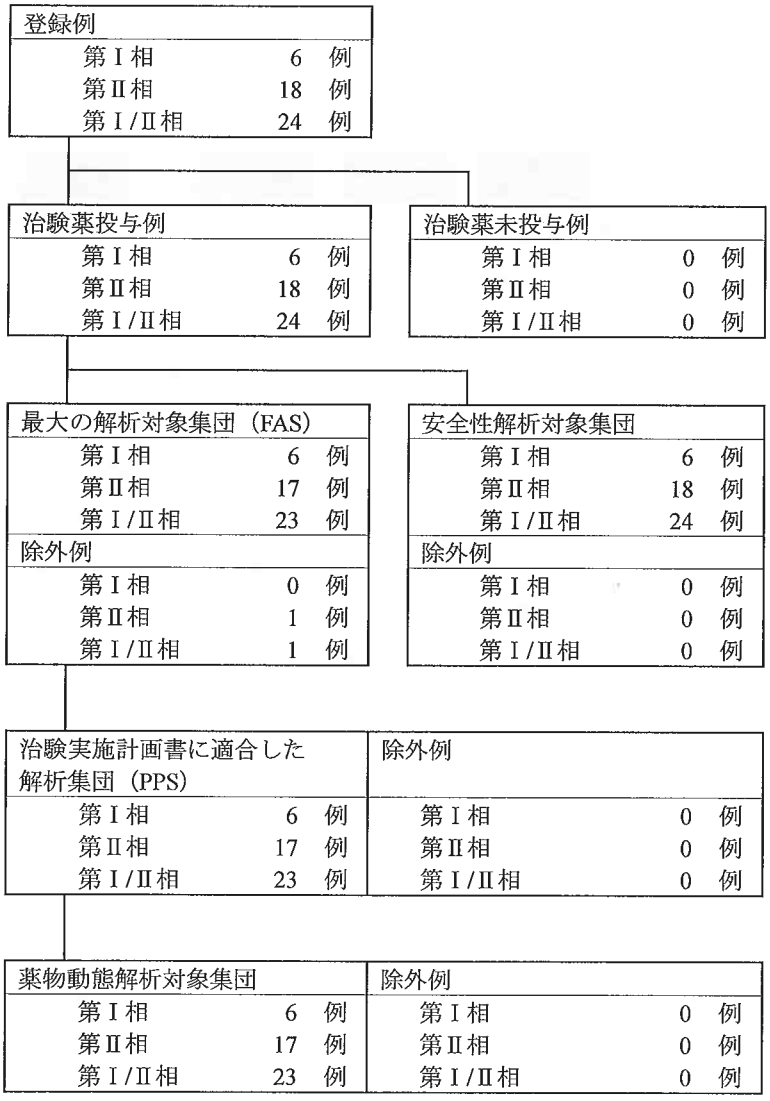


図 2.7.6.1-2　解析対象集団の内訳

引用元 : 5.3.5.2.1 (OP-01-001 試験) の図 11-1

2.7.6.1.2.2 推奨用量（Recommended Dose，RD）の決定（第Ⅰ相試験）

第Ⅰ相試験の主要評価項目としてRDの決定を設定した．

OP-01用量レベル1で6例に投与され，全例で用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity，DLT）の発現がなく，OP-01用量レベル0に移行した被験者はいなかった．効果安全性評価委員会で検討した結果，OP-01用量レベル1である1回用量25,000 U/m^{2}をRDとして決定した．

2.7.6.1.2.3 薬物動態及び薬力学の評価

薬物動態及び薬力学の評価は，薬物動態解析対象集団を対象とした．

2.7.6.1.2.3.1 血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移及び薬物動態学的パラメータ

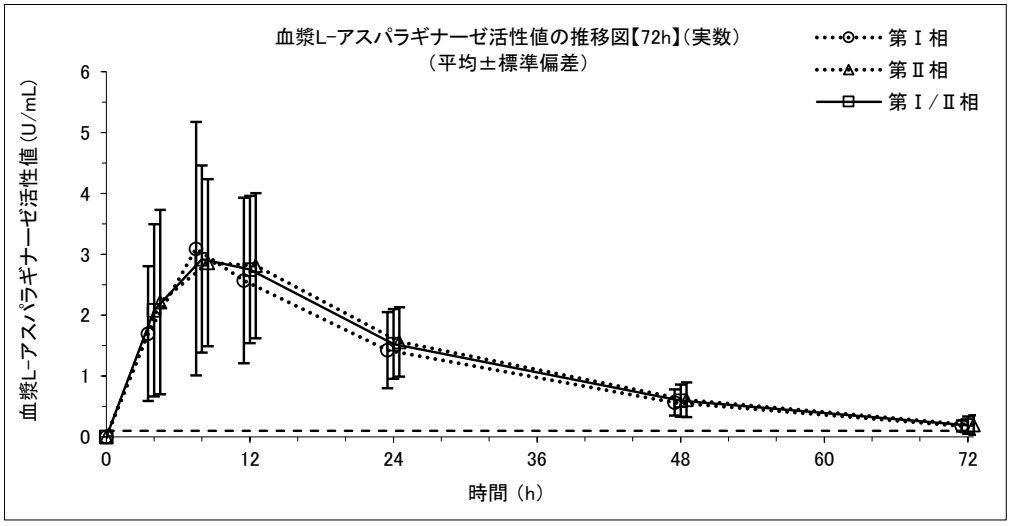
第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験併合時のOP-01投与前から1回目投与72時間後まで及びOP-01投与前から投与6回目1週間後までの平均血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移図を図 2.7.6.1-3に，評価時期ごとの血漿L-アスパラギナーゼ活性値の要約統計量を表 2.7.6.1-5に示した．

なお，第Ⅰ相試験の4例（[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]）では，反応基質の欠乏が認められ正確な測定値が得られなかったと判断され，「ヒト血漿中アスパラギナーゼの活性測定に関する手順書」の規定に従い，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の再測定を行った．

第Ⅰ相試験では，OP-01投与前に定量限界（0.025 U/mL）未満であった血漿L-アスパラギナーゼ活性値（平均値±標準偏差，以下同様）は，1回目投与8時間後まで上昇して3.0928±2.0811 U/mLを示した．血漿 L-アスパラギナーゼ活性値はその後低下し，1回目投与72時間後には0.1821±0.0886 U/mLまで低下した．その後，3回目投与48時間後に0.4623±0.1893 U/mL，5回目投与48時間後に0.4709±0.2201 U/mLを示した．最終評価時期である6回目投与1週間後には，定量限界以下まで低下した．

第Ⅰ相試験と同様に第Ⅱ相試験でも，OP-01投与前に定量限界未満であった血漿 L-アスパラギナーゼ活性値は，1回目投与8時間後まで上昇して2.8613±1.3719 U/mLを示した．血漿 L-アスパラギナーゼ活性値はその後低下し，1回目投与72時間後には0.1959±0.1595 U/mLまで低下した．その後，3回目投与48時間後に0.5489±0.3062 U/mL，5回目投与48時間後に0.4509±0.2398 U/mLを示した．最終評価時期である6回目投与1週間後には，定量限界以下まで低下した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析でも，OP-01投与前に定量限界未満であった血漿L-アスパラギナーゼ活性値は，1回目投与8時間後まで上昇して2.9217±1.5375 U/mLを示した．血漿L-アスパラギナーゼ活性値はその後低下し，1回目投与72時間後には0.1923±0.1426 U/mLまで低下した．その後，3回目投与48時間後に0.5263±0.2790 U/mL，5回目投与48時間後に0.4561±0.2300 U/mLを示した．最終評価時期である6回目投与1週間後には，定量限界以下まで低下した．



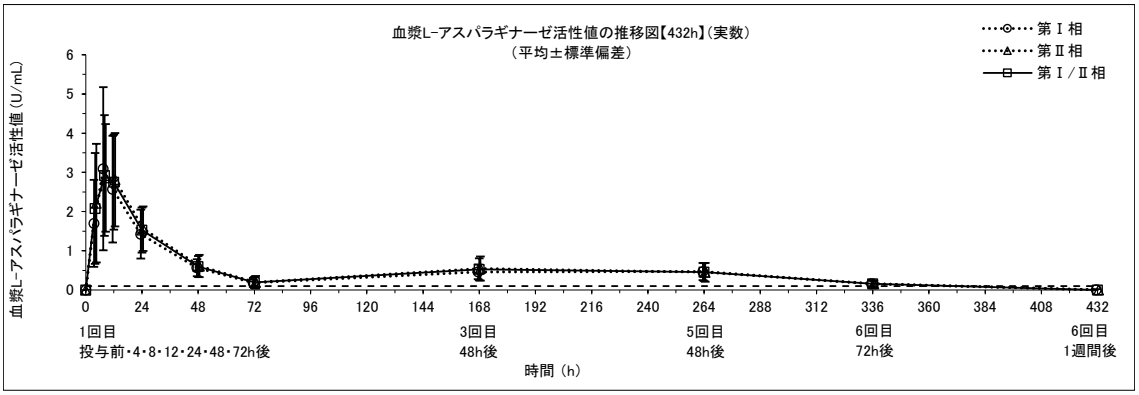


図 2.7.6.1-3　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の推移図（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-2

表 2.7.6.1-5　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団）

評価時期（投与 1 回目からの経過時間）			血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL） 第Ⅰ相 （6 例）	 第Ⅱ相 （17 例）	 第Ⅰ/Ⅱ相 （23 例）
1 回目	投与開始前	例数	6	17	23
	（0 h）	平均値±標準偏差	0.0000±0.0000	0.0000±0.0000	0.0000±0.0000
		最小値，最大値	0.000 , 0.000	0.000 , 0.000	0.000 , 0.000
	投与 4 時間後	例数	6	17	23
	（4 h）	平均値±標準偏差	1.6983±1.1089	2.2150±1.5137	2.0802±1.4141
		最小値，最大値	0.415 , 2.967	0.252 , 5.160	0.252 , 5.160
	投与 8 時間後	例数	6	17	23
	（8 h）	平均値±標準偏差	3.0928±2.0811	2.8613±1.3719	2.9217±1.5375
		最小値，最大値	0.845 , 6.333	1.085 , 5.053	0.845 , 6.333
	投与 12 時間後	例数	6	17	23
	（12 h）	平均値±標準偏差	2.5703±1.3603	2.8137±1.1906	2.7502±1.2098
		最小値，最大値	0.893 , 4.053	1.047 , 4.900	0.893 , 4.900
	投与 24 時間後	例数	6	17	23
	（24 h）	平均値±標準偏差	1.4250±0.6247	1.5633±0.5695	1.5272±0.5731
		最小値，最大値	0.602 , 2.143	0.580 , 2.443	0.580 , 2.443
	投与 48 時間後	例数	6	17	23
	（48 h）	平均値±標準偏差	0.5661±0.2161	0.6105±0.2848	0.5989±0.2645
		最小値，最大値	0.182 , 0.792	0.134 , 1.157	0.134 , 1.157
	投与 72 時間後	例数	6	17	23
	（72 h）	平均値±標準偏差	0.1821±0.0886	0.1959±0.1595	0.1923±0.1426
		最小値，最大値	0.038 , 0.302	0.033 , 0.678	0.033 , 0.678
3 回目	投与 48 時間後	例数	6	17	23
	（168 h）	平均値±標準偏差	0.4623±0.1893	0.5489±0.3062	0.5263±0.2790
		最小値，最大値	0.099 , 0.608	0.076 , 1.097	0.076 , 1.097
5 回目	投与 48 時間後	例数	6	17	23
	（264 h）	平均値±標準偏差	0.4709±0.2201	0.4509±0.2398	0.4561±0.2300
		最小値，最大値	0.090 , 0.642	0.071 , 1.122	0.071 , 1.122
6 回目	投与 72 時間後	例数	6	17	23
	（336 h）	平均値±標準偏差	0.1603±0.0868	0.1569±0.0782	0.1578±0.0785
		最小値，最大値	0.044 , 0.285	0.032 , 0.342	0.032 , 0.342
	投与 1 週間後	例数	6	17	23
	（432 h）	平均値±標準偏差	0.0055±0.0135	0.0010±0.0043	0.0022±0.0077
		最小値，最大値	0.000 , 0.033	0.000 , 0.018	0.000 , 0.033

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-3

第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験併合時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（1回目投与の投与開始前～投与72時間後）の各薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-6に示した.

第Ⅰ相試験では，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の C_{max}（平均値±標準偏差）は 3.1528±2.0072 U/mL，AUC_{last}（平均値±標準偏差）は 80.4486±38.1649 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 7.88 h，$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 17.67±7.18 h であった.

第Ⅱ相試験では，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の C_{max}（平均値±標準偏差）は 3.0761±1.3104 U/mL，AUC_{last}（平均値±標準偏差）は 87.6548±32.1856 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 11.85 h，$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 16.69±7.77 h であった.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の C_{max}（平均値±標準偏差）は 3.0961±1.4716 U/mL，AUC_{last}（平均値±標準偏差）は 85.7749±33.0892 h*U/mL，t_{max}（中央値）は 8.00 h，$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 16.94±7.47 h であった.

表 2.7.6.1-6　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ要約統計量（ノンコンパートメントモデル解析）（薬物動態解析対象集団）

		第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
C_{max}	例数	6	17	23
（U/mL）	平均値±標準偏差	3.1528±2.0072	3.0761±1.3104	3.0961±1.4716
	幾何平均値	2.5633	2.7996	2.7359
	中央値	3.1767	2.8867	2.8867
	最小値，最大値	0.905 , 6.333	1.133 , 5.160	0.905 , 6.333
	変動係数（%）	63.7	42.6	47.5
	幾何変動係数(%)	86.8	48.7	57.3
AUC_{0-24}	例数	6	17	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	47.5834±26.3053	51.8535±22.7566	50.7395±23.1855
	幾何平均値	40.3358	47.0561	45.2020
	中央値	50.0613	48.3103	48.3103
	最小値，最大値	17.258 , 80.074	19.560 , 87.194	17.258 , 87.194
	変動係数（%）	55.3	43.9	45.7
	幾何変動係数(%)	75.4	49.1	55.0
AUC_{last}	例数	6	17	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	80.4486±38.1649	87.6548±32.1856	85.7749±33.0892
	幾何平均値	71.2082	81.5854	78.7408
	中央値	89.0950	82.2288	82.2288
	最小値，最大値	30.301 , 127.115	31.886 , 138.692	30.301 , 138.692
	変動係数（%）	47.4	36.7	38.6
	幾何変動係数(%)	63.0	42.5	47.1
$AUC_{0-\infty}$	例数	6	17	23
（h*U/mL）	平均値±標準偏差	85.5472±37.7804	93.9478±33.2632	91.7563±33.8128
	幾何平均値	76.7485	87.5009	84.5586
	中央値	94.8999	88.7756	90.1342
	最小値，最大値	30.960 , 130.947	32.834 , 146.252	30.960 , 146.252
	変動係数（%）	44.2	35.4	36.9
	幾何変動係数(%)	59.5	43.0	46.5
V_{ss}/F	例数	6	17	23
（mL/m^2）	平均値±標準偏差	10960.4337±7939.7649	8219.6414±4093.6319	8934.6307±5294.2435
	幾何平均値	8859.2950	7347.3582	7714.9222
	中央値	7408.0781	6988.3549	6988.3549
	最小値，最大値	4264.181 , 23200.777	3663.142 , 17531.461	3663.142 , 23200.777
	変動係数（%）	72.4	49.8	59.3
	幾何変動係数(%)	80.2	51.8	58.3
$V_{ss}/F/BW$	例数	6	17	23
（$mL/m^2/kg$）	平均値±標準偏差	353.5644±113.3638	290.9253±144.4815	307.2659±137.4534
	幾何平均値	337.4264	264.1227	281.5499
	中央値	366.3390	259.5850	278.9321
	最小値，最大値	222.093 , 479.355	151.921 , 630.988	151.921 , 630.988
	変動係数（%）	32.1	49.7	44.7
	幾何変動係数(%)	35.2	45.9	44.1
V_z/F	例数	6	17	23
（mL/m^2）	平均値±標準偏差	9660.0281±7175.2176	7229.9855±3697.7920	7863.9097±4778.6706
	幾何平均値	7841.6338	6408.6683	6755.0735
	中央値	6534.5122	5891.5339	5891.5339
	最小値，最大値	3837.037 , 22189.050	2995.570 , 14937.437	2995.570 , 22189.050
	変動係数（%）	74.3	51.1	60.8
	幾何変動係数(%)	78.0	54.0	59.4

表 2.7.6.1-6　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ要約統計量（ノンコンパートメントモデル解析）（薬物動態解析対象集団）（続き）

		第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
V_z/F/BW	例数	6	17	23
（mL/m²/kg）	平均値±標準偏差	310.6552±94.9051	254.7796±126.5393	269.3558±119.6730
	幾何平均値	298.6665	230.3787	246.5210
	中央値	317.2457	223.8971	249.2344
	最小値，最大値	199.846 , 458.451	118.806 , 556.057	118.806 , 556.057
	変動係数（%）	30.5	49.7	44.4
	幾何変動係数（%）	31.6	47.5	44.8
CL/F	例数	6	17	23
（mL/h/m²）	平均値±標準偏差	374.4082±237.7704	312.3611±155.0693	328.5473±176.3894
	幾何平均値	325.7394	285.7115	295.6530
	中央値	264.1015	281.6090	277.3642
	最小値，最大値	190.917 , 807.506	170.938 , 761.402	170.938 , 807.506
	変動係数（%）	63.5	49.6	53.7
	幾何変動係数（%）	59.5	43.0	46.5
CL/F/BW	例数	6	17	23
（mL/h/m²/kg）	平均値±標準偏差	13.0198±4.6664	11.1060±4.7901	11.6053±4.7302
	幾何平均値	12.4065	10.2708	10.7896
	中央値	10.2272	11.6367	11.1305
	最小値，最大値	9.766 , 20.037	5.298 , 25.715	5.298 , 25.715
	変動係数（%）	35.8	43.1	40.8
	幾何変動係数（%）	34.0	42.3	40.5
MRT	例数	6	17	23
（h）	平均値±標準偏差	28.36±9.88	27.47±12.35	27.70±11.55
	幾何平均値	27.20	25.72	26.09
	中央値	23.01	23.03	23.03
	最小値，最大値	22.3 , 46.9	17.0 , 64.1	17.0 , 64.1
	変動係数（%）	34.8	45.0	41.7
	幾何変動係数（%）	31.0	35.4	33.6
t_{max}	例数	6	17	23
（h）	平均値±標準偏差	8.56±1.64	10.26±4.42	9.82±3.92
	幾何平均値	-	-	-
	中央値	7.88	11.85	8.00
	最小値，最大値	7.9 , 11.9	3.9 , 23.6	3.9 , 23.6
	変動係数（%）	19.2	43.1	40.0
	幾何変動係数（%）	-	-	-
$t_{1/2}$	例数	6	17	23
（h）	平均値±標準偏差	17.67±7.18	16.69±7.77	16.94±7.47
	幾何平均値	16.69	15.55	15.84
	中央値	14.53	14.02	14.02
	最小値，最大値	12.0 , 31.1	10.4 , 39.3	10.4 , 39.3
	変動係数（%）	40.6	46.5	44.1
	幾何変動係数（%）	36.5	36.6	35.9
λ_z	例数	6	17	23
（1/h）	平均値±標準偏差	0.0435±0.0130	0.0469±0.0130	0.0460±0.0128
	幾何平均値	0.0415	0.0446	0.0438
	中央値	0.0478	0.0494	0.0494
	最小値，最大値	0.022 , 0.058	0.018 , 0.066	0.018 , 0.066
	変動係数（%）	30.0	27.7	27.8
	幾何変動係数（%）	36.5	36.6	35.9

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-5

6回目投与72時間後と1回目投与72時間後との血漿L-アスパラギナーゼ活性値の差の要約統計量を表2.7.6.1-7に示し，1回目投与72時間後までの薬物動態パラメータを用いた反復投与時の血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移のシミュレーションを図2.7.6.1-4に示した.

第Ⅰ相試験では,6回目投与72時間後と1回目投与72時間後との血漿L-アスパラギナーゼ活性値の差（平均値±標準偏差，以下同様）は-0.0218±0.0981 U/mLであった.

第Ⅱ相試験では,6回目投与72時間後と1回目投与72時間後との血漿L-アスパラギナーゼ活性値の差は-0.0390±0.1042 U/mLであった.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，6回目投与72時間後と1回目投与72時間後との血漿L-アスパラギナーゼ活性値の差は-0.0345±0.1007 U/mLであった.

第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析のいずれも，3回目及び5回目投与48時間後の血漿L-アスパラギナーゼ活性値の実測値とほぼ一致しており，6回目投与までを通じ，血漿L-アスパラギナーゼ濃度に蓄積傾向は見られなかった.

表 2.7.6.1-7　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（OP-01 1 回目 72 時間後との差）要約統計量（薬物動態解析対象集団）

		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL）					
		第Ⅰ相		第Ⅱ相		第Ⅰ/Ⅱ相	
評価時期		実測値	1 回目投与 72 時間後との差	実測値	1 回目投与 72 時間後との差	実測値	1 回目投与 72 時間後との差
1 回目　投与 72 時間後	例数	6	-	17	-	23	-
	平均値±標準偏差	0.1821±0.0886	-	0.1959±0.1595	-	0.1923±0.1426	-
	最小値，最大値	0.038 , 0.302	-	0.033 , 0.678	-	0.033 , 0.678	-
3 回目　投与 48 時間後	例数	6	6	17	17	23	23
	平均値±標準偏差	0.4623±0.1893	0.2803±0.1518	0.5489±0.3062	0.3530±0.1930	0.5263±0.2790	0.3340±0.1828
	最小値，最大値	0.099 , 0.608	0.061 , 0.444	0.076 , 1.097	0.043 , 0.758	0.076 , 1.097	0.043 , 0.758
6 回目　投与 72 時間後	例数	6	6	17	17	23	23
	平均値±標準偏差	0.1603±0.0868	-0.0218±0.0981	0.1569±0.0782	-0.0390±0.1042	0.1578±0.0785	-0.0345±0.1007
	最小値，最大値	0.044 , 0.285	-0.201 , 0.094	0.032 , 0.342	-0.337 , 0.069	0.032 , 0.342	-0.337 , 0.094

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-6

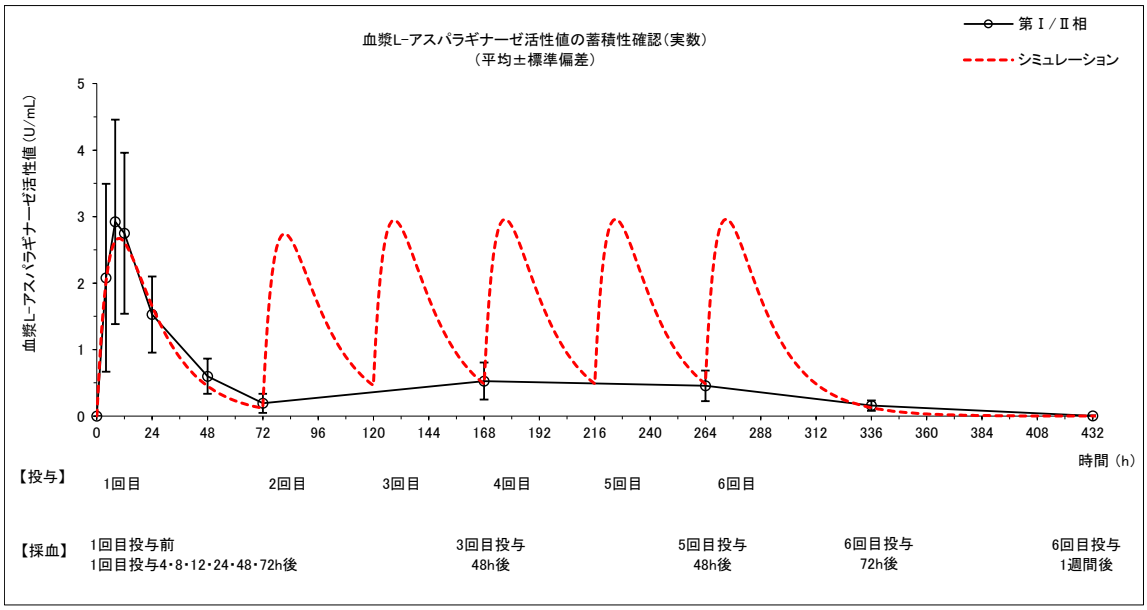


図 2.7.6.1-4　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の蓄積性確認（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-3

2.7.6.1.2.3.2 血漿アスパラギン濃度の推移

OP-01 投与前から 6 回目投与 1 週間後までの血漿アスパラギン濃度（平均値±標準偏差）の推移図を図 2.7.6.1-5 に，第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析における評価時期ごとの血漿アスパラギン濃度の要約統計量を表 2.7.6.1-8 に示した．

第Ⅰ相試験では，血漿アスパラギン濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は，OP-01 投与前に 54.604444±11.200380 μM であり，1 回目投与 48 時間後（0.173155±0.054587 μM）に 3 μM 以下まで枯渇し，6 回目投与 72 時間後（0.172839±0.074029 μM）まで継続した．最終評価時期である 6 回目投与 1 週間後に若干上昇したが，血漿アスパラギン濃度は 11.061778±12.083886 μM と OP-01 投与前と比較して低値を示した．

第Ⅰ相試験と同様に第Ⅱ相試験でも，血漿アスパラギン濃度は，OP-01 投与前に 55.007647±14.920438 μM であり，1 回目投与 48 時間後（0.399998±0.676800 μM）に 3 μM 以下まで枯渇し，6 回目投与 72 時間後（0.920449±2.630844 μM）まで継続した．最終評価時期である 6 回目投与 1 週間後に若干上昇したが，血漿アスパラギン濃度は 16.832833±9.039737 μM と OP-01 投与前と比較して低値を示した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析でも，血漿アスパラギン濃度は，OP-01 投与前に 54.902464±13.800321 μM であり，1 回目投与 48 時間後（0.340822±0.586671 μM）に 3 μM 以下まで枯渇し，6 回目投与 72 時間後（0.725420±2.268835 μM）まで継続した．最終評価時期である 6 回目投与 1 週間後に若干上昇したが，血漿アスパラギン濃度は 15.327341±9.966471 μM と OP-01 投与前と比較して低値を示した．

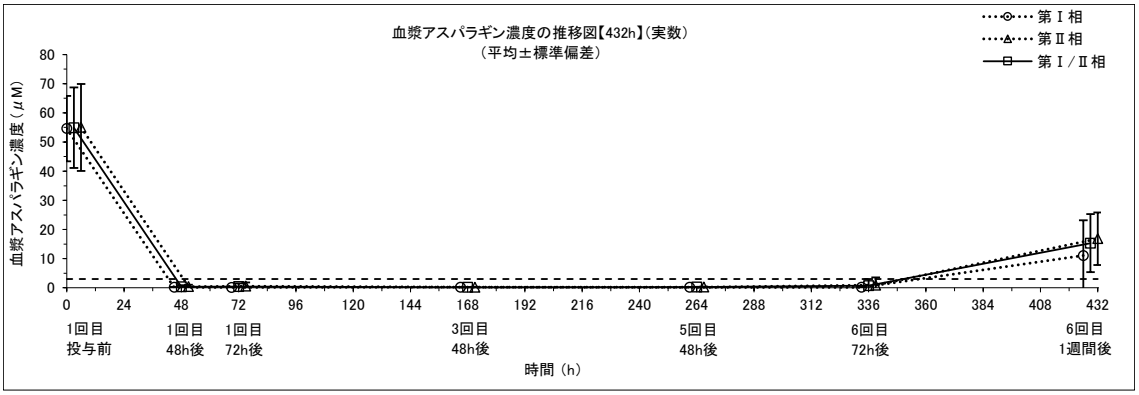


図 2.7.6.1-5　血漿アスパラギン濃度の推移図（平均値±標準偏差）

（薬物動態解析対象集団）

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の図 11-4

表 2.7.6.1-8　血漿アスパラギン濃度（薬物動態解析対象集団）

評価時期（投与 1 回目からの経過時間）			血漿アスパラギン濃度（μM） 第Ⅰ相 （6 例）	第Ⅱ相 （17 例）	第Ⅰ/Ⅱ相 （23 例）
1 回目	投与開始前（0 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	54.604444±11.200380	55.007647±14.920438	54.902464±13.800321
		最小値，最大値	42.30667 , 67.97000	36.09000 , 84.76333	36.09000 , 84.76333
	投与 48 時間後（48 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	0.173155±0.054587	0.399998±0.676800	0.340822±0.586671
		最小値，最大値	0.08983 , 0.24697	0.11457 , 3.01267	0.08983 , 3.01267
	投与 72 時間後（72 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	0.127868±0.037344	0.580237±1.244509	0.462228±1.080727
		最小値，最大値	0.09074 , 0.19760	0.11087 , 5.36733	0.09074 , 5.36733
3 回目	投与 48 時間後（168 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	0.195804±0.072648	0.230567±0.084606	0.221499±0.081541
		最小値，最大値	0.09639 , 0.27823	0.07594 , 0.41223	0.07594 , 0.41223
5 回目	投与 48 時間後（264 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	0.157429±0.089996	0.266864±0.137507	0.238315±0.134187
		最小値，最大値	0.09831 , 0.33593	0.09078 , 0.58767	0.09078 , 0.58767
6 回目	投与 72 時間後（336 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	0.172839±0.074029	0.920449±2.630844	0.725420±2.268835
		最小値，最大値	0.10513 , 0.27093	0.12013 , 11.11333	0.10513 , 11.11333
	投与 1 週間後（432 h）	例数	6	17	23
		平均値±標準偏差	11.061778±12.083886	16.832833±9.039737	15.327341±9.966471
		最小値，最大値	1.09467 , 30.10333	0.87917 , 39.15000	0.87917 , 39.15000

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-7

2.7.6.1.2.4 有効性の評価

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の評価は，薬物動態解析対象集団，抗腫瘍効果の評価は PPS を対象とした.

2.7.6.1.2.4.1 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）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その割合を表 2.7.6.1-9 に示した.

第Ⅰ相試験では，1 回目投与 48 時間後に 100.0%（6/6 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった. 3 回目及び 5 回目投与 48 時間後には, いずれも 83.3%（5/6 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後には，いずれも 83.3%（5/6 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．6 回目投与 1 週間後には，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はいなかった.

第Ⅱ相試験では，1 回目投与 48 時間後に 100.0%（17/17 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．3 回目及び 5 回目投与 48 時間後には，いずれも 94.1%（16/17 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後にはそれぞれ 76.5%（13/17 例）及び 82.4%（14/17 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．6 回目投与 1 週間後には，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はいなかった.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，1 回目投与 48 時間後に 100.0%（23/23 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった. 3 回目及び 5 回目投与 48 時間後には，いずれも 91.3%（21/23 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後には，それぞれ 78.3%（18/23 例）及び 82.6%（19/23 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．6 回目投与 1 週間後には，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はいなかった.

表 2.7.6.1-9　血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（0.1 U/mL 以上）の集計
（薬物動態解析対象集団）

		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL） 0.1 U/mL 以上		
		第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
評価時期		（6 例）	（17 例）	（23 例）
1 回目	投与開始前	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	投与 4 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	投与 8 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	投与 12 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	投与 24 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
	投与 72 時間後	5 (83.3%)	13 (76.5%)	18 (78.3%)
3 回目	投与 48 時間後	5 (83.3%)	16 (94.1%)	21 (91.3%)
5 回目	投与 48 時間後	5 (83.3%)	16 (94.1%)	21 (91.3%)
6 回目	投与 72 時間後	5 (83.3%)	14 (82.4%)	19 (82.6%)
	投与 1 週間後	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-4

2.7.6.1.2.4.2 血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）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その割合を表 2.7.6.1-10に示した.

第Ⅰ相試験では，1 回目投与 48 時間後に 100.0%（6/6 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．3 回目投与 48 時間後，5 回目投与 48 時間後，1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後のいずれの評価時期でも，100.0%（6/6 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．6 回目投与 1 週間後には，33.3%（2/6 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した.

第Ⅱ相試験では，1 回目投与 48 時間後に 94.1%（16/17 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した.3 回目及び 5 回目投与 48 時間後には,いずれも 100.0%（17/17 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後には，いずれも 94.1%（16/17 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．6 回目投与 1 週間後には，5.9%（1/17 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，1 回目投与 48 時間後に 95.7%（22/23 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．3 回目及び 5 回目投与 48 時間後には，いずれも 100.0%（23/23 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．1 回目投与 72 時間後及び 6 回目投与 72 時間後には，いずれも 95.7%（22/23 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した．6 回目投与 1 週間後には，13.0%（3/23 例）の被験者で血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下に枯渇した.

表 2.7.6.1-10　血漿アスパラギン濃度（3 μM 以下）の集計（薬物動態解析対象集団）

		血漿アスパラギン濃度（μM） 3 μM 以下		
		第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
評価時期		（6 例）	（17 例）	（23 例）
1 回目	投与開始前	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	投与 48 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)
	投与 72 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)
3 回目	投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
5 回目	投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
6 回目	投与 72 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)
	投与 1 週間後	2 (33.3%)	1 (5.9%)	3 (13.0%)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-8

2.7.6.1.2.4.3 米国 AALL07P2 試験との比較（血漿 L-アスパラギナーゼ活性値）

OP-01 の米国における承認申請資料の一部である AALL07P2 試験の血清 L-アスパラギナーゼ活性値と本試験での血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上となった被験者数及びその割合を表 2.7.6.1-11 に示した.

AALL07P2 試験では，投与 3 回目 48 時間後及び 72 時間後にいずれも 100.0%（それぞれ 35/35 例及び 13/13 例）の被験者で血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった.

本試験では，投与 1 回目 48 時間後には第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した場合のいずれも 100.0%（それぞれ 17/17 例及び 23/23 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった．投与 1 回目 72 時間後には第Ⅱ相試験では 76.5%（13/17 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった（p＝0.113）．第Ⅰ/Ⅱ相試験を併合した場合では 78.3%（18/23 例）の被験者で血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった（p＝0.136）.

OP-01 投与により血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上となった被験者の割合は，海外試験と本試験で差がなかった.

表 2.7.6.1-11　海外試験（AALL07P2 試験）との比較（薬物動態解析対象集団）

血漿 L-アスパラギナーゼ活性値（U/mL）					
AALL07P2 試験		OP-01-001 試験			p 値*
評価時期	0.1 U/mL 以上の割合	評価時期	相	0.1 U/mL 以上の割合	
投与 3 回目 48 時間後	35/35 (100.0%)	投与 1 回目 48 時間後	第Ⅱ相	17/17 (100.0%)	-
			第Ⅰ/Ⅱ相	23/23 (100.0%)	-
投与 3 回目 72 時間後	13/13 (100.0%)	投与 1 回目 72 時間後	第Ⅱ相	13/17 (76.5%)	0.113
			第Ⅰ/Ⅱ相	18/23 (78.3%)	0.136

p 値*：Fisher の正確検定
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-10

2.7.6.1.2.4.4 抗腫瘍効果の評価

抗腫瘍効果である寛解及び非寛解の割合を表 2.7.6.1-12 に示した.

第Ⅰ相試験では，6 例全例が寛解と判断された.

第Ⅱ相試験では，PPS に採用された 17 例全例が寛解と判断された.

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，PPS に採用された 23 例全例が寛解と判断された.

表 2.7.6.1-12　抗腫瘍効果の評価（PPS）

	第Ⅰ相		第Ⅱ相		第Ⅰ/Ⅱ相	
	（6 例）		（17 例）		（23 例）	
	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
寛解	6	(100.0)	17	(100.0)	23	(100.0)
非寛解	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 11-2

2.7.6.1.2.4.5 有効性の結論

第Ⅰ相試験では, OP-01 用量レベル 1 で 6 例に投与され, 全例で DLT の発現がなく, OP-01 用量レベル 1 である 1 回用量 25,000 U/m^2 を RD として決定した.

OP-01 25,000 U/m^2 を週 3 回の頻度で 2 週間投与することにより，投与期間中に十分な L-アスパラギナーゼ活性値を得ると共に，血漿アスパラギン濃度の枯渇が認められ，アスパラギンを必須とする腫瘍細胞の増殖を抑制する効果が得られていることが薬物動態学-薬力学の解析から明らかとなった.

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

第Ⅰ相試験において OP-01 用量レベルごとの DLT 発現頻度の評価は PPS を対象とした. また，有害事象，臨床検査及び心電図・心機能検査・胸部 X 線検査の評価は安全性解析対象集団を対象とした.

2.7.6.1.2.5.1 OP-01 の暴露状況

第Ⅰ相試験, 第Ⅱ相試験のいずれも試験に登録されたすべての被験者（第Ⅰ相試験：6 例, 第Ⅱ相試験：18 例）に用量レベル 1（1 回用量 25,000 U/m^2）の OP-01 が投与され，中止した被験者はいなかった（図 2.7.6.1-1）.

2.7.6.1.2.5.2 有害事象

1) 有害事象の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1-13 に示した.

第Ⅰ相試験では 6 例全例に有害事象及び副作用が発現した. 有害事象は 101 件発現し, 重症度別分類で Grade 3 が 100.0%（6/6 例）に 15 件，Grade 4 が 100.0%（6/6 例）に 16 件認められた. 重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった. 治験薬以外の処置を行った事象は 100.0%（6/6 例）に 12 件発現した．副作用は 47 件

発現し，重症度別分類で Grade 3 が 66.7%（4/6 例）に 6 件，Grade 4 が 50.0%（3/6 例）に 3 件認められた. 重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった. 治験薬以外の処置を行った事象は 33.3%（2/6 例）に 3 件発現した.

第Ⅱ相試験では 18 例全例に有害事象及び副作用が発現した. 有害事象は 288 件発現し，重症度別分類で Grade 3 が 100.0%（18/18 例）に 67 件，Grade 4 が 83.3%（15/18 例）に 26 件認められた．重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった．治験薬以外の処置を行った事象は 94.4%（17/18 例）に 62 件発現した．副作用は 202 件発現し, 重症度別分類で Grade 3 が 100.0%（18/18 例）に 48 件, Grade 4 が 55.6%（10/18 例）に 14 件認められた．重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった．治験薬以外の処置を行った事象は 83.3%（15/18 例）に 34 件発現した．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，24 例全例に有害事象及び副作用が発現した．有害事象は 389 件発現し, 重症度別分類で Grade 3 が 100.0%（24/24 例）に 82 件, Grade 4 が 87.5%（21/24 例）に 42 件認められた．重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった．治験薬以外の処置を行った事象は 95.8%（23/24 例）に 74 件発現した．副作用は 249 件発現し，重症度別分類で Grade 3 が 91.7%（22/24 例）に 54 件，Grade 4 が 54.2%（13/24 例）に 17 件認められた．重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった．治験薬以外の処置を行った事象は 70.8%（17/24 例）に 37 件発現した.

表 2.7.6.1-13　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	第Ⅰ相			第Ⅱ相			第Ⅰ/Ⅱ相		
	（6 例）			（18 例）			（24 例）		
	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
有害事象	6	(100.0)	101	18	(100.0)	288	24	(100.0)	389
程度　Grade 1	6	(100.0)	54	18	(100.0)	144	24	(100.0)	198
Grade 2	5	(83.3)	16	18	(100.0)	51	23	(95.8)	67
Grade 3	6	(100.0)	15	18	(100.0)	67	24	(100.0)	82
Grade 4	6	(100.0)	16	15	(83.3)	26	21	(87.5)	42
重篤な事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
治験薬投与中止に至った事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
治験薬以外の処置を行った事象	6	(100.0)	12	17	(94.4)	62	23	(95.8)	74
死亡	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
副作用	6	(100.0)	47	18	(100.0)	202	24	(100.0)	249
程度　Grade 1	6	(100.0)	30	18	(100.0)	98	24	(100.0)	128
Grade 2	4	(66.7)	8	16	(88.9)	42	20	(83.3)	50
Grade 3	4	(66.7)	6	18	(100.0)	48	22	(91.7)	54
Grade 4	3	(50.0)	3	10	(55.6)	14	13	(54.2)	17
重篤な事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
治験薬投与中止に至った事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
治験薬以外の処置を行った事象	2	(33.3)	3	15	(83.3)	34	17	(70.8)	37
死亡	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

程度は CTCAE ver.4.0（日本語訳 JCOG/JSCO 版）に基づき，それぞれの有害事象又は副作用の最悪 Grade の発現例数，発現頻度及び発現件数を示した．有害事象のうち，因果関係が否定できないもの（「ありそうにない」，「ありそうな」，「たぶん，十中八九は」，「明確」）を副作用とした．
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-2

2)　有害事象の発現頻度

有害事象は, ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, MedDRA/J）version 17.0 における器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）に基づき集計した．

PT 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-14 に示した．

第Ⅰ相試験において PT 別で発現頻度が最も高かった有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アンモニア増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，好中球数減少及び白血球数減少でそれぞれ 100.0%（6/6 例）であり，次いで血中フィブリノゲン減少が 83.3%（5/6 例），血中アルブミン減少，C-反応性蛋白増加及び血小板数減少がそれぞれ 66.7%（4/6 例）であった．

第Ⅱ相試験において PT 別で発現頻度が最も高かった有害事象は好中球数減少で 94.4%（17/18 例）であり，次いで白血球数減少が 88.9%（16/18 例），アラニン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%（15/18 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 77.8%（14/18 例），アンモニア増加，血中トリグリセリド増加及びアンチトロンビンⅢ減少がそれぞれ 55.6%（10/18 例）であった．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析において PT 別で発現頻度が最も高かった有害事象は好中球数減少で 95.8%（23/24 例）であり，次いで白血球数減少が 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），血小板数減少が 50.0%（12/24 例），血中アルブミン減少，血中ビリルビン増加及び C-反応性蛋白増加がそれぞれ 45.8%（11/24 例），血中トリグリセリド増加及びヘモグロビン減少がそれぞれ 41.7%（10/24 例）であった.

表 2.7.6.1-14　有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	第Ⅰ相			第Ⅱ相			第Ⅰ/Ⅱ相		
	（6 例）			（18 例）			（24 例）		
基本語（PT）	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
すべての有害事象	6	(100.0)	101	18	(100.0)	288	24	(100.0)	389
血液およびリンパ系障害	2	(33.3)	2	10	(55.6)	18	12	(50.0)	20
貧血	1	(16.7)	1	4	(22.2)	4	5	(20.8)	5
発熱性好中球減少症	1	(16.7)	1	7	(38.9)	9	8	(33.3)	10
白血球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
好中球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
胃腸障害	5	(83.3)	7	14	(77.8)	27	19	(79.2)	34
腹痛	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
便秘	1	(16.7)	1	4	(22.2)	4	5	(20.8)	5
下痢	0	(0.0)	0	4	(22.2)	5	4	(16.7)	5
悪心	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
肛門周囲痛	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
嘔吐	2	(33.3)	3	7	(38.9)	10	9	(37.5)	13
肛門周囲紅斑	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(33.3)	4	8	(44.4)	8	10	(41.7)	12
疲労	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
疼痛	1	(16.7)	1	2	(11.1)	2	3	(12.5)	3
発熱	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
炎症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
医療機器閉塞	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
菌血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
気管支炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
傷害，中毒および処置合併症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
靭帯捻挫	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1

表 2.7.6.1-14　有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相 （6 例） 例数	（%）	件数	第Ⅱ相 （18 例） 例数	（%）	件数	第Ⅰ/Ⅱ相 （24 例） 例数	（%）	件数
臨床検査	6	(100.0)	78	18	(100.0)	192	24	(100.0)	270
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	6	(33.3)	8	6	(25.0)	8
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	15	(83.3)	15	21	(87.5)	21
アンモニア増加	6	(100.0)	6	10	(55.6)	10	16	(66.7)	16
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	14	(77.8)	14	20	(83.3)	20
抱合ビリルビン増加	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
血中アルブミン減少	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
血中ビリルビン増加	3	(50.0)	3	8	(44.4)	8	11	(45.8)	11
血中カルシウム減少	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中コレステロール増加	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
血中フィブリノゲン減少	5	(83.3)	5	15	(83.3)	15	20	(83.3)	20
血中フィブリノゲン増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中ブドウ糖減少	3	(50.0)	3	3	(16.7)	3	6	(25.0)	6
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
血中マグネシウム増加	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血圧上昇	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
血中ナトリウム減少	1	(16.7)	1	2	(11.1)	2	3	(12.5)	3
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
血中尿素増加	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	4	(16.7)	4
C-反応性蛋白増加	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
ヘモグロビン減少	3	(50.0)	3	7	(38.9)	7	10	(41.7)	10
リンパ球数減少	6	(100.0)	6	8	(44.4)	8	14	(58.3)	14
単球数減少	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
好中球数減少	6	(100.0)	6	17	(94.4)	17	23	(95.8)	23
血小板数減少	4	(66.7)	4	8	(44.4)	8	12	(50.0)	12
総蛋白減少	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
白血球数減少	6	(100.0)	6	16	(88.9)	16	22	(91.7)	22
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	3	10	(55.6)	10	13	(54.2)	13
血中リン増加	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
代謝および栄養障害	1	(16.7)	1	10	(55.6)	15	11	(45.8)	16
高アンモニア血症	0	(0.0)	0	7	(38.9)	7	7	(29.2)	7
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲亢進	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲減退	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	4	(22.2)	5	4	(16.7)	5
背部痛	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	4	(16.7)	4
四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1

表 2.7.6.1-14　有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相（6 例） 例数（%）	件数	第Ⅱ相（18 例） 例数（%）	件数	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例） 例数（%）	件数
神経系障害	3 (50.0)	4	5 (27.8)	6	8 (33.3)	10
頭痛	3 (50.0)	4	2 (11.1)	2	5 (20.8)	6
神経痛	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (4.2)	1
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0	2 (11.1)	3	2 (8.3)	3
精神障害	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
気分変調性障害	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	4 (22.2)	4	4 (16.7)	4
咳嗽	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (4.2)	1
鼻出血	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2	2 (8.3)	2
上気道の炎症	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (4.2)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	2	5 (27.8)	6	7 (29.2)	8
脱毛症	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	2 (8.3)	2
皮膚乾燥	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (4.2)	1
そう痒症	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2	2 (8.3)	2
蕁麻疹	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2	2 (8.3)	2
皮膚硬結	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
血管障害	1 (16.7)	1	3 (16.7)	3	4 (16.7)	4
高血圧	1 (16.7)	1	2 (11.1)	2	3 (12.5)	3
血管炎	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (4.2)	1

同一被験者内で同一 SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合は，各分類で 1 例として取り扱った．
有害事象は MedDRA/J version 17.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT ごとに集計した．
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-4

3)　副作用の発現頻度

PT 別の副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-15 に示した．

第Ⅰ相試験においてPT別で発現頻度が最も高かった副作用はアンモニア増加で100.0%（6/6 例）であり，次いで血中フィブリノゲン減少が 83.3%（5/6 例），血中アルブミン減少が 66.7%（4/6 例），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，総蛋白減少，アンチトロンビンⅢ減少及び頭痛がそれぞれ 50.0%（3/6 例）であった．

第Ⅱ相試験においてPT別で発現頻度が最も高かった副作用は血中フィブリノゲン減少で 83.3%（15/18 例）であり，次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 66.7%（12/18 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 61.1%（11/18 例），アンモニア増加，血中トリグリセリド増加，白血球数減少及びアンチトロンビンⅢ減少がそれぞれ 55.6%（10/18 例）であった．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析においてPT別で発現頻度が最も高かった副作用は血中フィブリノゲン減少で 83.3%（20/24 例）であり，次いでアンモニア増加が 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），アンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例），血中アルブミン減少が 45.8%（11/24 例），血中トリグリセリド増加及び白血球数減少がそれぞれ 41.7%（10/24 例）であった．

表 2.7.6.1-15　副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相（6 例） 例数（%）		件数	第Ⅱ相（18 例） 例数（%）		件数	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例） 例数（%）		件数
すべての副作用	6	(100.0)	47	18	(100.0)	202	24	(100.0)	249
血液およびリンパ系障害	1	(16.7)	1	6	(33.3)	10	7	(29.2)	11
貧血	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
好中球減少症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
胃腸障害	2	(33.3)	2	5	(27.8)	11	7	(29.2)	13
腹痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
便秘	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
下痢	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
悪心	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
嘔吐	2	(33.3)	2	3	(16.7)	4	5	(20.8)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	2	6	(33.3)	6	7	(29.2)	8
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
疼痛	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1	2	(8.3)	2
発熱	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
菌血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
気管支炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
臨床検査	6	(100.0)	37	18	(100.0)	150	24	(100.0)	187
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	5	(27.8)	5	5	(20.8)	5
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	12	(66.7)	12	15	(62.5)	15
アンモニア増加	6	(100.0)	6	10	(55.6)	10	16	(66.7)	16
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	11	(61.1)	11	14	(58.3)	14
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
血中アルブミン減少	4	(66.7)	4	7	(38.9)	7	11	(45.8)	11
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	7	(38.9)	7	8	(33.3)	8
血中カルシウム減少	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中フィブリノゲン減少	5	(83.3)	5	15	(83.3)	15	20	(83.3)	20
血中フィブリノゲン増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中ブドウ糖減少	2	(33.3)	2	2	(11.1)	2	4	(16.7)	4
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(16.7)	1	3	(16.7)	3	4	(16.7)	4
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
血中尿素増加	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
C-反応性蛋白増加	1	(16.7)	1	5	(27.8)	5	6	(25.0)	6
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	5	(27.8)	5	5	(20.8)	5

表 2.7.6.1-15　副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相（6 例） 例数（%）		件数	第Ⅱ相（18 例） 例数（%）		件数	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例） 例数（%）		件数
臨床検査（続き）	6	(100.0)	37	18	(100.0)	150	24	(100.0)	187
リンパ球数減少	1	(16.7)	1	5	(27.8)	5	6	(25.0)	6
好中球数減少	0	(0.0)	0	9	(50.0)	9	9	(37.5)	9
血小板数減少	1	(16.7)	1	6	(33.3)	6	7	(29.2)	7
総蛋白減少	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
白血球数減少	0	(0.0)	0	10	(55.6)	10	10	(41.7)	10
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	3	10	(55.6)	10	13	(54.2)	13
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	8	(44.4)	12	8	(33.3)	12
高アンモニア血症	0	(0.0)	0	7	(38.9)	7	7	(29.2)	7
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高尿酸血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
食欲減退	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	2	(11.1)	3	2	(8.3)	3
背部痛	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
神経系障害	3	(50.0)	3	2	(11.1)	2	5	(20.8)	5
頭痛	3	(50.0)	3	1	(5.6)	1	4	(16.7)	4
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(33.3)	2	1	(5.6)	1	3	(12.5)	3
脱毛症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
そう痒症	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
皮膚硬結	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(4.2)	1
血管障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
高血圧	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1

同一被験者内で同一 SOC 又は PT の副作用が複数回発現した場合は，各分類で 1 例として取り扱った．
副作用は MedDRA/J version 17.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT ごとに集計した．
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-6

4)　重症度別の有害事象

最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-16 に示した．

第Ⅰ相試験において重症度（最悪時）が Grade 4 であった有害事象は，好中球数減少が 100.0%（6/6 例），白血球数減少が 83.3%（5/6 例），リンパ球数減少が 50.0%（3/6 例）及び血中フィブリノゲン減少が 33.3%（2/6 例）であり，Grade 3 であった有害事象は，アラニン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 50.0%（3/6 例），ヘモグロビン減少が 33.3%（2/6 例），貧血，発熱性好中球減少症，疲労，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血小板数減少及び白血球数減少がそれぞれ 16.7%（1/6 例）であった．

第Ⅱ相試験において重症度（最悪時）が Grade 4 であった有害事象は，好中球数減少が

72.2%（13/18 例），白血球数減少が 33.3%（6/18 例），血中フィブリノゲン減少が 11.1%（2/18 例），白血球減少症，好中球減少症，血中トリグリセリド増加，リンパ球数減少及び単球数減少がそれぞれ 5.6%（1/18 例）であった．Grade 3 であった有害事象は，血中フィブリノゲン減少が 61.1%（11/18 例），白血球数減少が 50.0%（9/18 例），発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少がそれぞれ 38.9%（7/18 例），活性化部分トロンボプラスチン時間延長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 22.2%（4/18 例），低フィブリノゲン血症，ヘモグロビン減少及び好中球数減少がそれぞれ 16.7%（3/18 例），血小板数減少，高トリグリセリド血症及び血中トリグリセリド増加がそれぞれ 11.1%（2/18 例），貧血，便秘，発熱，菌血症，気管支炎，咽頭炎，アミ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 5.6%（1/18 例）であった．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析において重症度（最悪時）が Grade 4 であった有害事象は，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 であった有害事象は，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．

いずれの試験においても，有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった．

表 2.7.6.1-16　最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相（6 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)	第Ⅱ相（18 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)
すべての有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	15	(83.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	21	(87.5)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	5	(27.8)	2	(11.1)	0	(0.0)	3	(12.5)	7	(29.2)	2	(8.3)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	2	(8.3)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(38.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(33.3)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(66.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(61.1)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	15	(62.5)	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)
腹痛	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門周囲痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(33.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(33.3)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	6	(33.3)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)	7	(29.2)	1	(4.2)	2	(8.3)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
炎症	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
医療機器閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1-16　最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC）	第Ⅰ相（6 例）								第Ⅱ相（18 例）								第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）							
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
基本語（PT）	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	14	(77.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	20	(83.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	4	(16.7)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(50.0)	0	(0.0)	7	(38.9)	4	(22.2)	4	(22.2)	0	(0.0)	9	(37.5)	5	(20.8)	7	(29.2)	0	(0.0)
アンモニア増加	5	(83.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(55.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(62.5)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(4.2)	3	(12.5)	1	(4.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	12	(66.7)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)	16	(66.7)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルブミン減少	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(33.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(37.5)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	7	(29.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カルシウム減少	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中フィブリノゲン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(11.1)	11	(61.1)	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(8.3)	14	(58.3)	4	(16.7)
血中フィブリノゲン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖減少	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1-16　最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC）	第Ⅰ相（6 例）								第Ⅱ相（18 例）								第Ⅰ/Ⅱ相（24 例）							
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
基本語（PT）	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
臨床検査（続き）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	14	(77.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	20	(83.3)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム減少	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	5	(27.8)	2	(11.1)	1	(5.6)	2	(8.3)	5	(20.8)	2	(8.3)	1	(4.2)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(38.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(41.7)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	5	(20.8)	0	(0.0)
リンパ球数減少	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(38.9)	1	(5.6)	1	(4.2)	1	(4.2)	8	(33.3)	4	(16.7)
単球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	3	(16.7)	13	(72.2)	0	(0.0)	1	(4.2)	3	(12.5)	19	(79.2)
血小板数減少	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(11.1)	4	(22.2)	2	(11.1)	0	(0.0)	4	(16.7)	5	(20.8)	3	(12.5)	0	(0.0)
総蛋白減少	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	5	(83.3)	0	(0.0)	1	(5.6)	9	(50.0)	6	(33.3)	0	(0.0)	1	(4.2)	10	(41.7)	11	(45.8)
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(33.3)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(37.5)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中リン増加	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(44.4)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	9	(37.5)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
高アンモニア血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(38.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(29.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1-16　最悪時の重症度別の有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相（6 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)	第Ⅱ相（18 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)	第Ⅰ/Ⅱ相（24 例） Grade 1 例数	(%)	Grade 2 例数	(%)	Grade 3 例数	(%)	Grade 4 例数	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(25.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気分変調性障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(20.8)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚硬結	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で同一 SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合は，最も重い程度で 1 例として取り扱った．有害事象は MedDRA/J version 17.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT ごとに集計した．

引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-5

5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本試験では，死亡した被験者はいなかった.

(2) その他の重篤な有害事象

本試験では，その他の重篤な有害事象はなかった.

(3) DLT と判断された有害事象（第 I 相試験）

第 I 相試験では，DLT と判断された有害事象はなかった.

(4) 治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では，治験薬投与中止に至った有害事象はなかった.

(5) 重要な有害事象

本試験では，過敏症（過敏症，蕁麻疹），高血糖（血中ブドウ糖増加），トランスアミナーゼ増加（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），凝固系障害（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）及び膵炎（膵炎，アミラーゼ増加）を重要な有害事象とした．重要な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-17 に示した.

第 I 相試験では，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 100.0%（6/6 例），血中フィブリノゲン減少が 83.3%（5/6 例），アンチトロンビンⅢ減少が 50.0%（3/6 例）に，アミラーゼ増加が 33.3%（2/6 例）に認められた.

第Ⅱ相試験では，アラニン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%（15/18 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 77.8%（14/18 例），アンチトロンビンⅢ減少が 55.6%（10/18 例），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 33.3%（6/18 例），低フィブリノゲン血症，アミラーゼ増加及び血中ブドウ糖増加が 16.7%（3/18 例），蕁麻疹が 11.1%（2/18 例），プロトロンビン時間短縮が 5.6%（1/18 例）に認められた.

第 I /Ⅱ相試験の併合解析では，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），アンチトロンビンⅢ減少が 54.2%（13/24 例），活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 25.0%（6/24 例），アミラーゼ増加が 20.8%（5/24 例），低フィブリノゲン血症及び血中ブドウ糖増加がそれぞれ 12.5%（3/24 例），蕁麻疹が 8.3%（2/24 例），プロトロンビン時間短縮が 4.2%（1/24 例）に認められた.

重要な有害事象の多くは副作用と判定されたが，第Ⅱ相試験で 2 例 2 件に発現した蕁麻疹はいずれも OP-01 との因果関係が否定された.

いずれの有害事象も非重篤でありかつ OP-01 の継続投与も可能であったことから，本試験で発現した有害事象はすべて管理可能な事象であると考えられた.

表 2.7.6.1-17　重要な有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第Ⅰ相 （6 例） 例数（%）		件数	第Ⅱ相 （18 例） 例数（%）		件数	第Ⅰ/Ⅱ相 （24 例） 例数（%）		件数
すべての重要な有害事象	6	(100.0)	22	18	(100.0)	74	24	(100.0)	96
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
臨床検査	6	(100.0)	22	18	(100.0)	69	24	(100.0)	91
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	6	(33.3)	8	6	(25.0)	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	15	(83.3)	15	21	(87.5)	21
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	3	(16.7)	3	5	(20.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(100.0)	6	14	(77.8)	14	20	(83.3)	20
血中フィブリノゲン減少	5	(83.3)	5	15	(83.3)	15	20	(83.3)	20
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	3	(12.5)	3
プロトロンビン時間短縮	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	1	(4.2)	1
アンチトロンビンⅢ減少	3	(50.0)	3	10	(55.6)	10	13	(54.2)	13
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2
蕁麻疹	0	(0.0)	0	2	(11.1)	2	2	(8.3)	2

同一被験者内で同一 SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合は，各分類で 1 例として取り扱った．有害事象は MedDRA/J version 17.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT ごとに集計した．
引用元：5.3.5.2.1（OP-01-001 試験）の表 12-8

2.7.6.1.2.5.3 臨床検査の評価，バイタルサイン（臨床所見），心電図検査・心機能検査・胸部 X 線検査

1) 臨床検査の評価

本試験では，臨床検査を「3 日に 1 回以上」又は「週 1 回以上」の頻度で実施しており，被験者ごとに実施時期が異なっていた．

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，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．

2) バイタルサイン（臨床所見）

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析で，ベースライン検査以降に測定していない身長及び体重以外の収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数に臨床的に意義のある変化は認められなかった．バイタルサインに関連した有害事象として，高血圧及び血圧上昇が認められたが，いずれも重症度は Grade 1 であり，高血圧（うち 2 例）及び血圧上昇は OP-01 との因果関係が否定された．平均体温は Day 20 で 37.28℃であった．関連する有害事象として発熱が認められたが，プロトコール治療期間終了日である Day 28 には平均体温が 36.63℃に低下した．PS はベースラインで 80 及び 90 であった被験者に変化はなかったが，ベースラインで 100 であった 22 例の被験者のうち一部では，プロトコール治療期間中に 80～90 に変化していた．関連する有害事象として倦怠感が認められたが，プロトコー

ル治療期間終了日である Day 28 には 22 例の PS が 100 であった.
バイタルサイン（臨床所見）のいずれの項目でも，臨床的に意義のある変動は認められなかった.

3) 心電図検査・心機能検査・胸部 X 線検査
第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では，いずれの検査項目でもベースライン検査で異常と判定された被験者はいなかった．心電図検査では，Day 13 及び Day 28 においていずれも 1 例の被験者が検査未実施であったが，その後それぞれ Day 15 及び Day 31 に実施されており正常と判定された．規定外の検査も含めると，24 例すべての被験者で正常と判定された．心機能検査では，Day 13 に検査を実施した被験者はいなかったが，Day 28 に 2 例の被験者が検査を実施した．いずれの被験者も正常と判定された．胸部 X 線検査では，Day 28 に 6 例の被験者が検査を実施し，いずれの被験者も正常と判定された.
心電図検査，心機能検査及び胸部 X 線検査では，臨床的に意義のある変動は認められなかった.

2.7.6.1.2.5.4 安全性の結論

OP-01 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与した時，発現した有害事象は OP-01 のプロファイルから予測できるものであり，新たな事象は認められなかった．本試験では重篤な有害事象もなく，重症度が Grade 3 又は 4 の事象についてもすべて管理可能であったことから，OP-01 の忍容性が確認された.

2.7.6.1.3 結論

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に，強化療法としてプレドニゾロン，ビンクリスチン，ピラルビシンと併用して OP-01 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間筋肉内投与する場合の OP-01 の有効性，安全性及び酵素製剤としての作用評価が確認できた. OP-01 を用いた代替療法は国内において大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤にアレルギー反応を示し，L-アスパラギナーゼ製剤による治療の継続が困難となった患者に対し，新たな治療方法を提供できるものと考えられた.

2.7.6.2 【国外試験】Pegaspargase 投与に対して過敏症を示した急性リンパ性白血病患者における PK/PD 試験（試験番号：AALL07P2）

添付資料：5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.3

目次

2.7.6.2.1 試験方法の概要.....3
2.7.6.2.2 試験成績 9
2.7.6.2.2.1 被験者背景.....9
2.7.6.2.2.2 薬物動態及び薬力学.....12
2.7.6.2.2.3 安全性の評価.....13
2.7.6.2.2.4 抗体評価.....28
2.7.6.2.3 結論 37
2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述.....38

図表目次

図 2.7.6.2-1　抗体評価の流れ 29

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要 3
表 2.7.6.2-2　検査・観察・評価項目及びその時期 6
表 2.7.6.2-3　被験者の内訳 9
表 2.7.6.2-4　解析対象集団 10
表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 11
表 2.7.6.2-6　測定時点ごとの血清 L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団） 12
表 2.7.6.2-7　血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 又は 0.4 U/mL 以上であった被験者の割合（薬物動態解析対象集団） 12
表 2.7.6.2-8　TEAE の概略（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.6.2-9　器官別大分類ごとの TEAE（安全性解析対象集団） 14
表 2.7.6.2-10　基本語ごとの TEAE（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.6.2-11　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.6.2-12　重症度別の TEAE（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.6.2-13　重篤な TEAE（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.6.2-14　注目すべき TEAE（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.6.2-15　プロトコール治療中止に至った TEAE の一覧（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.6.2-16　投与前値からの最大の変化量：血液生化学検査（安全性解析対象集団） ...25
表 2.7.6.2-17　投与前値からの最大の変化量：血液学的検査（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.6.2-18　投与前値からの最大の変化量：血液凝固系検査（安全性解析対象集団） ...26
表 2.7.6.2-19　コースごとの体重と 1 コース目からの変化量（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.6.2-20　QTc 間隔が 500 msec 及びベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.6.2-21　スクリーニング検査が陽性であった被験者数 30
表 2.7.6.2-22　確認検査で陽性であった被験者数 32
表 2.7.6.2-23　人口統計学的及び他の基準値の特性（抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別） 33
表 2.7.6.2-24　抗体濃度 34
表 2.7.6.2-25　確認検査で陽性であった被験者に発現した TEAE 35
表 2.7.6.2-26　血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数（抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別） 36

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を，表 2.7.6.2-1 に示した.

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
試験課題名	Pharmacology and Toxicity of *Erwinia* Asparaginase（Erwinaze; Crisantaspase: IND 290）Following Allergy to Pegaspargase in Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia（ALL）
試験の目的	【主目的】 Pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児の急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia：ALL）患者に対して OP-01（以下，本剤）を投与し，以下の事項を検討する. 1) 本剤投与後 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 以上であること 2) 本剤投与後の治験薬に関連した有害事象の発現頻度 3) Pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児 ALL 患者における本剤の薬物動態の特性 【副目的】 主目的と同様に以下の事項を検討する. 1) CCG（Children's Cancer Group）研究の CCG-1962 試験及び CCG-1961 試験において pegaspargase が投与された患者をヒストリカル・コントロールとし，本試験で本剤を投与された被験者の血清 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度を参考的に比較すること 2) 本剤投与後 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値 3) Pegaspargase 投与に対して過敏症を示し，本剤が投与された小児患者における抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無 4) 本剤 6 回目投与前の血漿アスパラギン濃度が十分に枯渇していること
試験デザイン	非対照，非盲検オープン試験
試験の種類	第Ⅲ相
対象	対象： Pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児 ALL 患者 選択基準： 以下のすべての条件を満たす者を対象とした. 1) 1 歳超 30 歳以下の男女 2) Frontline COG（Children's Oncology Group）ALL 試験に，実施医療機関で組み入れられた患者 3) Pegaspargase に対して，Grade 2 以上［CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） version 3.0］の過敏症を示した患者 4) 先行する試験での L-アスパラギナーゼの投与が，1 コース以上残っていた患者 5) 本人及び/又は両親若しくは法的代諾者から文書による同意を得られた患者 6) 実施医療機関，米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）及び米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）で定められたヒトを対象とする臨床試験への参加要件をすべて満たした患者 除外基準： 以下の項目のいずれかに該当する者は除外した. 1) 過去にエルウィニア L-アスパラギナーゼの投与を受けたことのある患者 2) Grade 2 以上の膵炎の既往歴のある患者

被験者数	計画時：55 例（評価可能例として 50 例） 組み入れ時：59 例 解析時：組み入れ前に治療開始 1 例，治療例（安全性解析対象集団）58 例，適格集団 57 例，薬物動態解析対象集団 48 例，評価可能集団 53 例 【計画時の被験者数の設定根拠】 AALL0232 試験，AALL0331 試験及び AALL0434 試験から，本試験に参加する実施医療機関では年間で約 450 例の患者が見込まれた．過去に実施した CCG-1991 試験から，約 18%の被験者が pegaspargase 投与に対して過敏症を示すことが予測された．このうち約 90%の被験者が本剤導入治療後に寛解することが予測された．以上に基づき，本試験では年間で合計 70 例の組み入れが可能と予測した．早期再発又はプロトコール治療遵守/検体提出要件から逸脱する被験者を想定し，評価可能例数から 10%多く被験者を組み入れる必要があると判断した．
投与方法・投与量及び投与期間	本試験参加前での pegaspargase の切り替えとして，本剤 25,000 U/m^2 を，週 3 回，計 6 回筋肉内投与することとした．その他の化学療法はすべて当初の治療計画に従って継続した． 本剤を 10,000 U 含有するバイアルに 1～2 mL の生理食塩水を添加し，穏やかに混和し溶解した後，15 分以内に投与することとした．調製から投与までに 15 分以上経過する場合は，調製した溶液をバイアルからガラス製又はポリプロピレン製のシリンジに吸い出し，投与時まで保管しておくこととした．防腐剤を含有していないため，調製した溶液を 8 時間以内に使用することとした．本剤の投与量は，いずれの投与部位でも 2 mL を超えないこととした．
検査・観察・評価項目	検査・観察・評価項目及びその時期を表 2.7.6.2-2 に示した．
評価項目	有効性： 本試験では有効性を評価しなかった． 安全性： 有害事象，12 誘導心電図（QTc 間隔），体重，身長及び既往歴により安全性を評価した． また，以下の血液学的検査，血液凝固系検査及び血液生化学検査のパラメータを評価した． 1) 血液学的検査：全血球計算値，白血球分画，血小板数 2) 血液凝固系検査：プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，プロテイン C，プロテイン S，アンチトロンビンⅢ，D-ダイマー，フィブリン分解産物 3) 血液生化学検査：ALT，AST，ビリルビン，BUN，クレアチニン，コレステロール，トリグリセリド，アミラーゼ，リパーゼ 薬物動態（PK）： 血清 L-アスパラギナーゼ活性値を評価した．1 コース目では 12 時点，それ以降のコースでは 3 時点で血液検体を採取した．本剤の投与開始日が月曜日，水曜日，金曜日のいずれかによって，測定時点はわずかに異なった． 薬力学（PD）： 血漿アスパラギン濃度を評価した．1 コース目では 5 時点，それ以降のコースでは 3 時点で血液検体を採取した．本剤の投与開始日が月曜日，水曜日，金曜日のいずれかによって，測定時点はわずかに異なった．薬力学的評価項目は試験に参加している COG の第 I 相試験実施医療機関，少なくとも 20 例で測定した． 抗体評価： 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体及び中和抗体の産生を確認するために血液検体を採取した．1 コース目では，コース開始前，Day 8，Day 22 に血液検体を採取した．それ以降のコースでは，コース開始前，6 回目の投与前，Day 15 に検体を採取した．

解析方法	解析対象集団を以下のとおりに定義した. 1) 薬物動態解析対象集団：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のデータがあるすべての被験者 2) 薬力学解析対象集団：血漿アスパラギン濃度の枯渇が検討されたすべての被験者 3) 適格集団：試験実施計画書に定めた選択基準を満たし，除外基準に抵触していない被験者 4) 評価可能集団：薬物動態/薬力学測定が評価可能であった被験者 5) 安全性解析対象集団：本剤を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者 薬物動態及び薬力学： 薬物動態/薬力学の各解析対象集団のうち，適格集団及び評価可能集団に含まれる被験者のみを，薬物動態/薬力学の解析対象とした. 【主目的】 以下に示した設定及び手法により，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. 【副目的】 1) 血漿アスパラギン濃度の枯渇（血漿アスパラギン濃度のトラフ値が 3 μM 以下）の検討として，投与開始日が月曜日の場合は Day 12 の薬力学データのある被験者，投与開始日が水曜日又は金曜日の場合には Day 13 の薬力学データのある被験者で確認した. 2) 本試験で本剤が投与された被験者と CCG-1962 試験及び CCG-1961 試験において pegaspargase が投与された被験者をヒストリカル・コントロールとして，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を比較した．また投与後 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性値を確認した. 【薬物動態及び薬力学データ測定に関する修正】 当初，解析計画書で予定していた採取サンプルを用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度を測定したが，測定機関に対する監査の結果を受け，EUSA Pharm 社はこれらの測定データを使用せず，抗体測定用に保存していた採取サンプルを用いて再測定を行った（詳細は，「2.7.6.2.2.2 薬物動態及び薬力学」に記載した）. 安全性： 安全性解析対象集団を対象として以下に示した事項を検討した. 1) 本剤の初回投与日以降に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events，TEAE）について，その発現例数及び割合を，ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 14.0 を用いて，器官別大分類別，高位語別，基本語別，本剤との因果関係別に集計した．また，注目すべき TEAE では，その参照用語別に関連する基本語別の有害事象の発現頻度を算出した. 2) 心電図（QTc 間隔）を測定し，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上及び/又はベースラインからの QTc の変化量が 60 msec 以上の被験者について集計した. 3) 臨床検査のパラメータについて記述統計量を用いて要約した.
医学専門家	[redacted]社（米国）
試験実施施設	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 31 施設（すべて米国）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.2-2　検査・観察・評価項目及びその時期

月/水/金コホート（投与開始日が月曜日である投与スケジュール）

Day	1（月）	3（水）	5（金）	8（月）	10（水）	12（金）	15（月）	22（月）
本剤 25,000 U/m^2 筋肉内投与	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目		
薬物動態（1 コース目）	投与前, 1 回目投与後 2 及び 24 hr	1 回目投与後 48 hr （2 回目投与前）	2 回目投与後 48 hr （3 回目投与前）	3 回目投与後 72 hr （4 回目投与前）, 4 回目投与後 2 及び 24 hr	4 回目投与後 48 hr （5 回目投与前）	5 回目投与後 48 hr （6 回目投与前）	○	○
薬力学（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 72 hr （4 回目投与前）		5 回目投与後 48 hr （6 回目投与前）	○	○
抗体評価（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 72 hr （4 回目投与前）				○
心電図（1 コース目）	投与前					6回目投与後 1 hr		
臨床検査 [1]（1 コース目）	投与前					6 回目投与後		
薬物動態（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr （6 回目投与前）	○	
薬力学（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr （6 回目投与前）	○	
抗体評価（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr （6 回目投与前）	○	
臨床検査 [1] （2 コース目以降）	投与前					6 回目投与後		

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 9.1 から一部改変

注：各コースの Day 15 に検体を採取した．1 コース目のみ Day 22 に検体を採取した．1 コース目の Day 22 に 2 コース目を開始する被験者は，本剤投与前に検体を採取した．

1. 検査項目：全血球計算値，白血球分画，血小板数，BUN，クレアチニン，ビリルビン，AST，ALT，コレステロール，トリグリセリド，アミラーゼ，リパーゼ，プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，プロテイン C，プロテイン S，アンチトロンビンⅢ，D-ダイマー，フィブリン分解産物

表 2.7.6.2-2　検査・観察・評価項目及びその時期（続き）

水/金/月コホート（投与開始日が水曜日である投与スケジュール）

Day	1（水）	3（金）	6（月）	8（水）	10（金）	13（月）	15（水）	22（水）
本剤 25,000 U/m^2 筋肉内投与	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目		
薬物動態（1 コース目）	投与前， 1 回目投与後 2 及び 24 hr	1 回目投与後 48 hr （2 回目投与前）	2 回目投与後 72 hr （3 回目投与前）	3 回目投与後 48 hr （4 回目投与前）， 4 回目投与後 2 及び 24 hr	4 回目投与後 48 hr （5 回目投与前）	5 回目投与後 72 hr （6 回目投与前）	○	○
薬力学（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 48 hr （4 回目投与前）		5 回目投与後 72 hr （6 回目投与前）	○	○
抗体評価（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 48 hr （4 回目投与前）				○
心電図（1 コース目）	投与前					6 回目投与後 1 hr		
臨床検査 [1]（1 コース目）	投与前					6 回目投与後		
薬物動態（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 72 hr （6 回目投与前）	○	
薬力学（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 72 hr （6 回目投与前）	○	
抗体評価（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 72 hr （6 回目投与前）	○	
臨床検査 [1] （2 コース目以降）	投与前					6 回目投与後		

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 9.1 から一部改変

注：各コースの Day 15 に検体を採取した．1 コース目のみ Day 22 に検体を採取した．1 コース目の Day 22 に 2 コース目を開始する被験者は，本剤投与前に検体を採取した．

1. 検査項目：全血球計算値，白血球分画，血小板数，BUN，クレアチニン，ビリルビン，AST，ALT，コレステロール，トリグリセリド，アミラーゼ，リパーゼ，プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，プロテイン C，プロテイン S，アンチトロンビンⅢ，D-ダイマー，フィブリン分解産物

表 2.7.6.2-2　検査・観察・評価項目及びその時期（続き）

金/月/水コホート（投与開始日が金曜日である投与スケジュール）

Day	1（金）	4（月）	6（水）	8（金）	11（月）	13（水）	15（金）	22（金）
本剤 25,000 U/m^2 筋肉内投与	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目		
薬物動態（1 コース目）	投与前	1 回目投与後 72 hr（2 回目投与前），2 回目投与後 2 及び 24 hr	2 回目投与後 48 hr（3 回目投与前）	3 回目投与後 48 hr（4 回目投与前）	4 回目投与後 72 hr（5 回目投与前），5 回目投与後 2 及び 24 hr	5 回目投与後 48 hr（6 回目投与前）	○	○
薬力学（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 48 hr（4 回目投与前）	4 回目投与後 72 hr（5 回目投与前）	5 回目投与後 48 hr（6 回目投与前）	○	○
抗体評価（1 コース目）	投与前			3 回目投与後 48 hr（4 回目投与前）				○
心電図（1 コース目）	投与前					6回目投与後 1 hr		
臨床検査 [1]（1 コース目）	投与前					6 回目投与後		
薬物動態（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr（6 回目投与前）	○	
薬力学（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr（6 回目投与前）	○	
抗体評価（2 コース目以降）	投与前					5 回目投与後 48 hr（6 回目投与前）	○	
臨床検査 [1]（2 コース目以降）	投与前					6 回目投与後		

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 9.1 から一部改変

注：各コースの Day 15 に検体を採取した．1 コース目のみ Day 22 に検体を採取した．1 コース目の Day 22 に 2 コース目を開始する被験者は，本剤投与前に検体を採取した．

1. 検査項目：全血球計算値，白血球分画，血小板数，BUN，クレアチニン，ビリルビン，AST，ALT，コレステロール，トリグリセリド，アミラーゼ，リパーゼ，プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，プロテイン C，プロテイン S，アンチトロンビンⅢ，D-ダイマー，フィブリン分解産物

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者背景

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した.

59 例が本試験に登録され，組み入れ前に本剤が投与された 1 例（被験者番号：000031*）を除く 58 例がプロトコール治療を開始した．58 例中 14 例（24.1%）が試験を中止した．中止理由の内訳は，有害事象（本剤に対する Grade 2 以上のアレルギー/過敏症）が 7 例（12.1%），医師の判断が 3 例（5.2%），同意撤回が 2 例（3.4%），増悪及びその他［本剤の初回投与時までに，COG（Children's Oncology Group）が被験者の不適格性を確認していなかった］がそれぞれ 1 例（1.7%）であった.

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳

	例数（%）
組み入れ例	59
治療例	58 (100)
試験中止例	14 (24.1)
試験中止の理由	
有害事象	7 (12.1)
医師の判断	3 (5.2)
同意撤回	2 (3.4)
増悪	1 (1.7)
その他 [1]	1 (1.7)
投与完了例 [2]	
1 コース目	55 (94.8)
2 コース目	44 (75.9)
3 コース目	33 (56.9)
4 コース目	26 (44.8)
5 コース目	16 (27.6)
6 コース目	13 (22.4)
7 コース目	4 (6.9)
8 コース目	4 (6.9)
9 コース目	1 (1.7)
プロトコール治療の中止例	14 (24.1)
プロトコール治療を中止した主な理由	
Grade 2 以上のアレルギー/過敏症	7 (12.1)
医師の判断 [3]	3 (5.2)
プロトコール治療の継続拒否	2 (3.4)
再発/増悪	1 (1.7)
その他 [1]	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.1

1. 本剤の初回投与時までに, COG が被験者の不適格性を確認していなかった. 当該被験者は, frontline COG 試験（AALL08P1）の対象外とした.
2. 1 コースあたり全 6 回の投与を完了した被験者を投与完了例とした.
3. 被験者にとって中止が最善であると医師が判断した（被験者番号：000016*，000018*，000037*）.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団及びその内訳を表 2.7.6.2-4 に示した.

プロトコール治療を受けた 58 例全例を安全性解析対象集団とした．1 コース目の Day 8 における 48 時間又は 72 時間の薬物動態のトラフ値データがあり，かつ検体の保管記録が完全であった 48 例（82.8%）を薬物動態解析対象集団とした．35 例の被験者で 48 時間のデータを使用し，13 例の被験者で 72 時間のデータを使用した．薬物動態データのある 1 例（被験者番号 000011*）が，以下に示す理由により「評価可能集団」から除外された.

薬力学測定の検体管理が不適切であったため，薬力学解析対象集団に該当する被験者はいなかった.

6 例の被験者が評価不能であった．その詳細を以下に示した.

- 被験者番号000011*：割付けされたものとは異なる本剤が投与された．しかし，投与された本剤の製造番号が本来投与される治験薬と同一の製造番号であったため，当該被験者の薬物動態データを採用した.
- 被験者番号000019*：土曜日に投与を開始し，治験実施計画書では規定していないスケジュールで本剤が投与された.
- 被験者番号000031*：除外基準である「過去にエルウィニア L-アスパラギナーゼの投与を受けたことのある患者」に抵触したため，COG により不適格と判定された.
- 被験者番号 000056*：選択基準である「Frontline COG ALL 試験に，実施医療機関で組み入れられた患者」に合致しなかったため，COG により不適格と判定された.
- 被験者番号 000034*：誤って Elspar が投与された.
- 被験者番号000057*：2 用量の治験薬が投与されており，薬物動態の検体が採取されていなかった.

表 2.7.6.2-4　解析対象集団

	例数（%）
安全性解析対象集団 [1]	58 (100)
薬物動態解析対象集団 [2]	48 (82.8)
評価可能集団 [3]	53 (91.4)
適格集団 [4]	57 (98.3)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.2

1. 本剤を少なくとも 1 回投与された被験者
2. 1 コース目の Day 8 における投与後 48 時間又は 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値データがあり，かつ検体の保管状況が十分に記録されている被験者
3. 治験薬が投与され，かつ治験実施計画書に規定した薬物動態の主目的及び/又は副目的データがある被験者
4. 治験薬が投与され，かつ選択基準及び除外基準に合致した被験者

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-5 に示した.

被験者の平均年齢は 10.0 歳，男性 34 例（58.6%），女性 24 例（41.4%）で男性が多かった．平均身長，平均体重及び平均 BMI は，それぞれ 139.56 cm，44.4 kg 及び 20.15 kg/m^2 で

＊新薬承認情報提供時に置き換え

あった.

原疾患の分類は，前駆 B 細胞性の急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL）が 44 例（75.9%），T 細胞性の 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%）］.

表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目	N＝58
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	10.0 (5.2)
中央値	11.0
最小値，最大値	2, 18
性別，例数（%）	
男性	34 (58.6)
女性	24 (41.4)
人種，例数（%）	
白人	45 (77.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (10.3)
アジア人/太平洋諸島住民	1 (1.7)
アジア系インド人，パキスタン人	1 (1.7)
ベトナム人	1 (1.7)
その他	3 (5.2)
不明	1 (1.7)
民族，例数（%）	
ヒスパニック系又はラテン系	20 (34.5)
ヒスパニック/ラテン系以外	38 (65.5)
原疾患，例数（%）	
前駆 B 細胞性 ALL	44 (75.9)
T 細胞性 ALL	7 (12.1)
ALL	4 (6.9)
その他	3 (5.2)
罹病期間，例数（%）	
0〜3 ヵ月	26 (44.8)
4〜6 ヵ月	29 (50.0)
7〜9 ヵ月	3 (5.2)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	139.56 (29.60)
中央値	141.45
最小値，最大値	87, 186.2
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	44.4 (29.68)
中央値	34.2
最小値，最大値	12.2, 115.2
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	20.15 (6.39)
中央値	17.99
最小値，最大値	11.94, 36.97

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 10.3
ALL：急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia）

2.7.6.2.2.2 薬物動態及び薬力学

2.7.6.2.2.2.1 血清 L-アスパラギナーゼ活性値

本試験は Simon のミニマックス法を採用した 2 段階のデザインとした．31 例を組み入れた段階で組み入れを一度中止し，本剤投与後 48 時間における 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が 16 例以上の場合，2 段階目に進むこととした．

31 例を組み入れた時点で，17 例で 1 コース目の血清 L-アスパラギナーゼ活性値が測定され，そのうち 16 例で血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL を超えていたため，2 段階目に進み追加の被験者を組み入れた．

本試験では，当初表 2.7.6.2-2 で示し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，米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration，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．

測定時点ごとの血清 L-アスパラギナーゼ活性値を表 2.7.6.2-6 に示した．また，血清 L-アスパラギナーゼ活性値が事前に規定した閾値である 0.1 U/mL 以上となった被験者の割合を表 2.7.6.2-7 に示した. なお, 探索的解析として血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.4 U/mL 以上となった被験者の割合も合わせて示した.

1 コース目の 3 回目投与後 48 時間及び 72 時間で, すべての被験者の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値は事前に規定した閾値である 0.1 U/mL 以上であった.

表 2.7.6.2-6　測定時点ごとの血清 L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団）

測定時点	評価例数	平均値	標準偏差	%変動係数	中央値	最小値	最大値
48 時間	35	0.73	0.40	54.46	0.65	0.24	1.84
72 時間	13	0.38	0.22	57.77	0.28	0.11	0.80

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.2.1

表 2.7.6.2-7　血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 又は 0.4 U/mL 以上であった被験者の割合（薬物動態解析対象集団）

測定時点	主目的の結果 血清 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 （n/N）及び 95%信頼区間	探索的解析の結果 血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.4 U/mL 以上であった被験者の割合 （n/N）及び 95%信頼区間
48 時間	100%（35/35） 95%信頼区間：90～100%	80%（28/35） 95%信頼区間：64～90%
72 時間	100%（13/13） 95%信頼区間：77～100%	38%（5/13） 95%信頼区間：18～65%

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 11.5

2.7.6.2.2.2 血漿アスパラギン濃度

血漿アスパラギンは,採血後すぐにL-アスパラギナーゼにより *ex vivo* 代謝を受けるため,これを阻害する適切な処置が必要である．本試験で採取された検体ではこの処理が行われなかったため，血漿アスパラギン濃度の評価はできなかった.

2.7.6.2.2.3 薬物動態/薬力学の結論

本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，合計 6 回筋肉内投与するレジメンにより，3 回目投与後 48 時間又は 72 時間において，すべての被験者の血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった.

2.7.6.2.3 安全性の評価

2.7.6.2.3.1 本剤の曝露状況

プロトコール治療を開始した 58 例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%）が 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 コース目の本剤投与を完了した（表 2.7.6.2-3）．58 例のうち 44 例（75.9%）の被験者が，予定していた本剤治療を完了した.

2.7.6.2.3.2 有害事象

2.7.6.2.3.2.1 有害事象の発現状況

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events，TEAE）の概略を表 2.7.6.2-8 に示した.

本試験で死亡した被験者はいなかった. 22 例（37.9%）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が発現した．20 例（34.5%）の被験者に本剤との因果関係がある TEAE が発現し，17 例（29.3%）の被験者に Grade 3 以上の TEAE が発現した.

表 2.7.6.2-8　TEAE の概略（安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝58）
すべての TEAE	22 (37.9)
重篤な TEAE	19 (32.8)
死亡に至った TEAE	0
CTCAE Grade 3 以上の TEAE	17 (29.3)
本剤との因果関係のある TEAE[1]	20 (34.5)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.1

注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した.

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を TEAE とした.

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）」と判断されたものとした（一覧表中では「Definite」を「Certain」と表示した）.

2.7.6.2.2.3.2.2 有害事象の発現頻度

TEAE は，ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 14.0 を用いてコード化した．器官別大分類別の TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-9 に示した．

TEAE は 22 例（37.9%）に 113 件発現した．最も多く発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」で 9 例（15.5%）であり，次いで「免疫系障害」及び「代謝および栄養障害」でそれぞれ 8 例（13.8%），「臨床検査」で 7 例（12.1%），「肝胆道系障害」及び「感染症および寄生虫症」でそれぞれ 6 例（10.3%）であった．

表 2.7.6.2-9　器官別大分類ごとの TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%） （N＝58）
TEAE 発現件数	113
TEAE 発現例数	22 (37.9)
血液およびリンパ系障害	9 (15.5)
免疫系障害	8 (13.8)
代謝および栄養障害	8 (13.8)
臨床検査	7 (12.1)
肝胆道系障害	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	6 (10.3)
胃腸障害	4 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.9)
神経系障害	3 (5.2)
精神障害	3 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.2
注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した．
TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類別に表示した．

基本語別の TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-10 に示した．

基本語別で 5%以上に発現した TEAE は過敏症で 8 例（13.8%），高血糖で 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で 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で 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症で 4 例（6.9%），敗血症及び嘔吐で 3 例（5.2%）であった．

表 2.7.6.2-10 基本語ごとの TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝58）
TEAE 発現件数	113
TEAE 発現例数	22 (37.9)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	5 (8.6)
発熱性好中球減少症	4 (6.9)
血小板障害	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)
免疫系障害	
過敏症	8 (13.8)
代謝および栄養障害	
高血糖	7 (12.1)
低アルブミン血症	2 (3.4)
臨床検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)
好中球数異常	1 (1.7)
リパーゼ増加	1 (1.7)
肝胆道系障害	
高ビリルビン血症	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	
敗血症	3 (5.2)
感染	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
胃腸障害	
嘔吐	3 (5.2)
悪心	2 (3.4)
膵炎	1 (1.7)
腹痛	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	2 (3.4)
発熱	2 (3.4)
神経系障害	
運動失調	1 (1.7)
失神	1 (1.7)
脳症	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)
会話障害	1 (1.7)

表 2.7.6.2-10　基本語ごとの TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝58）
精神障害	
不安	1 (1.7)
錯乱状態	1 (1.7)
うつ病	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
低酸素症	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)
上気道咳症候群	1 (1.7)
血管障害	
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.3.1.2

注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した.

1. 同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，各器官別大分類で発現例数は 1 例とした．基本語についても同様とした．TEAE は，本剤の初回投与日以降に発現した有害事象と定義した．有害事象の発現日が不明な場合，その有害事象は TEAE とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

2.7.6.2.2.3.2.3 本剤との因果関係のある有害事象

TEAE のうち，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）」と判断された事象を，本剤との因果関係のある TEAE とした.

本剤との因果関係のある TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-11 に示した.

本剤との因果関係のある TEAE は 20 例（34.5%）の被験者に発現した.

器官別大分類で最も発現頻度の高かった本剤との因果関係のある TEAE は「代謝および栄養障害」で 8 例（13.8%）であり，次いで「免疫系障害」，「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」で 7 例（12.1%）であった.

基本語別で 2%以上に発現した本剤との因果関係のある TEAE は，過敏症及び高血糖でそれぞれ 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でそれぞれ 6 例（10.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加で 5 例（8.6%），好中球減少症及び発熱性好中球減少症でそれぞれ 3 例（5.2%），敗血症，低アルブミン血症，嘔吐及び発熱でそれぞれ 2 例（3.4%）であった.

表 2.7.6.2-11　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝58） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九は （Probable）	 明確 （Definite）	 合計
本剤と因果関係のある TEAE 発現件数	74	17	2	93
本剤と因果関係のある TEAE 発現例数	15 (25.9)	7 (12.1)	2 (3.4)	20 (34.5)
免疫系障害	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
過敏症	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
感染症および寄生虫症	4 (6.9)	0	0	4 (6.9)
敗血症	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	2 (3.4)	0	8 (13.8)
高血糖	5 (8.6)	2 (3.4)	0	7 (12.1)
低アルブミン血症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
胃腸障害	3 (5.2)	1 (1.7)	0	3 (5.2)
嘔吐	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
悪心	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
膵炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
臨床検査	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)	0	0	5 (8.6)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
好中球数異常	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
発熱性好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
血小板障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	3 (5.2)
発熱	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
疲労	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
肝胆道系障害	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
高ビリルビン血症	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
神経系障害	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
頭痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.4，Table 14.3.1.3，Table 14.3.1.6.1

注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した．

1. 同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の因果関係で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．TEAE は，本剤の初回投与日以降に発現した有害事象と定義した. 有害事象の発現日が不明な場合, その有害事象は TEAE とした. TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

2.7.6.2.2.3.2.4 重症度別の有害事象

CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 3.0 に従い重症度別に分類した TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-12 に示した.

Grade 5 の TEAE は発現しなかった．113 件の TEAE のうち，Grade 3 以上の TEAE 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 TEAE で 2 例以上の被験者に発現した事象は，過敏症，発熱性好中球減少症及び好中球減少症でそれぞれ 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及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加でそれぞれ 3 例（5.2%）であった.

表 2.7.6.2-12　重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝58） Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3 以上
TEAE 発現件数	56	15	30	12	42
TEAE 発現例数	8 (13.8)	11(19.0)	15(25.9)	4 (6.9)	17(29.3)
免疫系障害	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
過敏症	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (8.6)	1 (1.7)	6 (10.3)
敗血症	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)
感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上気道感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
高血糖	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低アルブミン血症	2 (3.4)	0	0	0	-
胃腸障害	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腹痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
膵炎	1 (1.7)	0	0	0	-
臨床検査	3 (5.2)	0	1 (1.7)	3 (5.2)	4 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	-
好中球数異常	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
精神障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)
不安	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
錯乱状態	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
うつ病	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
気分変化	0	1 (1.7)	0	0	-
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (12.1)	1 (1.7)	8 (13.8)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (6.9)	0	4 (6.9)
好中球減少症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
血小板障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
白血球障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	-
疲労	2 (3.4)	0	0	0	-
発熱	0	2 (3.4)	0	0	-
肝胆道系障害	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
高ビリルビン血症	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
神経系障害	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	2 (3.4)
運動失調	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
脳症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)	0	0	0	-
会話障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	-
蕁麻疹	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)

表 2.7.6.2-12　重症度別の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝58） Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3 以上
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低酸素症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)	0	0	0	-
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	0	0	-
血管障害	0	1 (1.7)	0	0	-
静脈閉塞性疾患	0	1 (1.7)	0	0	-

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.6，Table 14.3.1.5，Table 14.3.1.6

注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した．

1. 同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の重症度で発現した場合，発現例数はそれぞれで 1 例として集計した．基本語についても同様とした．TEAE は，本剤の初回投与日以降に発現した有害事象と定義した．有害事象の発現日が不明な場合，その有害事象は TEAE とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．なお，TEAE の重症度は，CTCAE version 3.0 に従った．

2.7.6.2.2.3.2.5 死亡，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験では，死亡した被験者はいなかった．

2) 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-13 に示した．重篤な TEAE は 19 例（32.8%）の被験者に 51 件発現した．重篤な TEAE のうち最も多く発現した事象は，過敏症で 6 例（10.3%）であり，次いで好中球減少症で 5 例（8.6%），発熱性好中球減少症で 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で 3 例（5.2%），嘔吐で 2 例（3.4%）であった．その他の重篤な TEAE はいずれも 1 例（1.7%）に認められた．

重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.2.4 に示した．

表 2.7.6.2-13　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝58）
重篤な TEAE 発現件数	51
重篤な TEAE 発現例数	19 (32.8)
血液およびリンパ系障害	9 (15.5)
好中球減少症	5 (8.6)
発熱性好中球減少症	4 (6.9)
血小板障害	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)
免疫系障害	6 (10.3)
過敏症	6 (10.3)
感染症および寄生虫症	6 (10.3)
敗血症	3 (5.2)
感染	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
臨床検査	4 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)
好中球数異常	1 (1.7)
代謝および栄養障害	3 (5.2)
高血糖	3 (5.2)
精神障害	3 (5.2)
不安	1 (1.7)
錯乱状態	1 (1.7)
うつ病	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.4)
嘔吐	2 (3.4)
腹痛	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)
神経系障害	2 (3.4)
運動失調	1 (1.7)
脳症	1 (1.7)
会話障害	1 (1.7)
失神	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
高ビリルビン血症	1 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
低酸素症	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 14.3.1.4

注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した．

1. 同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，各器官別大分類で発現例数は 1 例とした．基本語についても同様とした．TEAE は，本剤の初回投与日以降に発現した有害事象と定義した．有害事象の発現日が不明な場合，その有害事象は TEAE とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した．

3) その他の重要な有害事象

(1) 注目すべき TEAE

本試験では，本剤の副作用として予測されるアレルギー反応，高血糖，トランスアミナーゼ増加，凝固異常及び膵炎に関連する事象を注目すべき TEAE として評価した．

注目すべき TEAE の発現頻度を表 2.7.6.2-14 に示した．

［過敏症］

過敏症に関連する事象として過敏症及び蕁麻疹が認められ，これらを参照用語「過敏症」に含めた．8 例（13.8%）に過敏症が発現し，過敏症が発現した 8 例中の 1 例（被験者番号：000045*）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．本試験において「明確（Definite）」と判断された TEAE は過敏症の 2 例のみであった．また，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．

［高血糖］

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．

［トランスアミナーゼ増加］

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は，参照用語「トランスアミナーゼ増加」に含めた．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．

［凝固異常－血栓症］

静脈閉塞性疾患は，参照用語「凝固異常－血栓症」に含めた．当該事象は，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（例：血栓症，出血，播種性血管内凝固等）は認められなかった．

［膵炎］

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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-14　注目すべき TEAE（安全性解析対象集団）

参照用語 [1] 基本語	例数（%） （N＝58）
過敏症 過敏症 蕁麻疹	8 (13.8)
高血糖 高血糖	7 (12.1)
トランスアミナーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)
凝固異常－血栓症 静脈閉塞性疾患	1 (1.7)
膵炎 膵炎	1 (1.7)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.5
注：安全性解析対象集団である 58 例に対する割合を算出した.
1.　同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は 1 例とした.

(2) プロトコール治療中止に至った TEAE

本試験では 14 例がプロトコール治療を中止した．そのうち TEAE によりプロトコール治療中止に至ったのは 7 例であり，いずれも過敏症（Grade 2 以上）であった.

プロトコール治療中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2-15 に示した.

表 2.7.6.2-15　プロトコール治療中止に至った TEAE の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号 人種・性別・年齢[1]	有害事象名 （基本語）	有害事象発現日[2] （投与開始後日数）	有害事象発現時 の治療コース	有害事象消失日[2] （投与開始後日数）	重症度 （CTCAE）	転帰	本剤との 因果関係
000024* アジア人/太平洋諸島住民・男性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 6 月 26 日 （52 日）	2 コース目	同*年 6 月 26 日 （52 日）	Grade 3	回復	明確 （Certain）
000027* 白人・女性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 9 月 11 日 （38 日）	2 コース目	同*年 9 月 11 日 （38 日）	Grade 3	回復	明確 （Certain）
000036* 黒人又はアフリカ系アメリカ人・女性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 11 月 6 日 （68 日）	3 コース目	同*年 11 月 6 日 （68 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000042* 白人・女性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 6 月 4 日 （185 日）	7 コース目	同*年 6 月 5 日 （186 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000045* 白人・女性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 1 月 20 日 （50 日）	3 コース目	同*年 2 月 1 日 （62 日）	Grade 2	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000057* 白人・男性・[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 4 月 30 日 (-)	1 コース目	同*年 5 月 1 日 （4 日）	Grade 3	回復	たぶん，十中八九は （Probable）
000058* 白人・男性・1[redacted]歳	過敏症	[redacted]年 7 月 30 日 （127 日）	5 コース目	同*年 7 月 30 日 （127 日）	Grade 2	回復	ありそうな （Possible）

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Listing 16.2.1，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.7.1
CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0
注：有害事象名は，MedDRA version 14.0 を用いて基本語にコード化した．
1.　年齢は Listing 16.2.4.1 の情報を採用した．
2.　本剤の初回投与日を 1 日とした．有害事象が発現した日が不明である場合は，該当する月の最終日を有害事象発現日として計算した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.2.3.3 臨床検査の評価

1) 血液生化学検査

投与前値からの変化が最も大きかった変化量をパラメータ別に表 2.7.6.2-16 に示した．全体的に，投与前後での平均変化量は小さく，臨床的に意義のある変化ではなかった．

表 2.7.6.2-16　投与前値からの最大の変化量：血液生化学検査（安全性解析対象集団）

パラメータ	コース	投与後実測値		投与前からの変化量	
		N	平均値（SD）	N	平均値（SD）
ALT（IU/L）	9	1	103.0 (NA)	1	51.0 (NA)
AST（IU/L）	9	1	88.0 (NA)	1	65.0 (NA)
アミラーゼ（U/L）	7	4	90.0 (56.1)	4	-15.0 (23.4)
BUN（mg/dL）	1	54	15.6 (3.9)	52	5.1 (4.2)
コレステロール（mg/dL）	6	11	112.0 (25.6)	11	-45.7 (34.2)
クレアチニン（mg/dL）	9	1	0.36 (NA)	1	0.10 (NA)
リパーゼ（U/L）	2	39	21.9 (9.9)	38	-9.6 (36.9)
総ビリルビン（mg/dL）	8	4	0.68 (0.17)	4	0.30 (0.14)
トリグリセリド（mg/dL）	2	39	348.2 (467.3)	38	191.0 (445.9)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.7
NA：該当せず（not applicable），SD：標準偏差（standard deviation）

2) 血液学的検査

投与前値からの変化が最も大きかった変化量をパラメータ別に表 2.7.6.2-17 に示した．全体的に，投与前後での平均変化量は小さく，臨床的に意義のある変化ではなかった．

表 2.7.6.2-17　投与前値からの最大の変化量：血液学的検査（安全性解析対象集団）

パラメータ	コース	投与後実測値		投与前からの変化量	
		N	平均値（SD）	N	平均値（SD）
桿状核好中球（%）	2	36	0.11 (0.67)	30	-0.43 (1.50)
好塩基球（%）	6	8	0.88 (1.13)	6	0.67 (1.51)
好酸球（%）	9	1	0 (NA)	1	-10.0 (NA)
ヘマトクリット（%）	9	1	29.90 (NA)	1	6.40 (NA)
ヘモグロビン（g/dL）	9	1	10.00 (NA)	1	2.10 (NA)
異型リンパ球（%）	2	36	0.08 (0.50)	30	0.10 (0.55)
リンパ球（%）	9	1	69.00 (NA)	1	55.00 (NA)
平均赤血球容積（fl）	8	4	87.50 (1.91)	3	-3.67 (3.79)
平均赤血球ヘモグロビン量（pg）	8	4	30.45 (0.21)	3	-0.97 (1.30)
平均血小板容積（fl）	9	1	8.70 (NA)	1	-2.00 (NA)
後骨髄球（%）	4	19	0.26 (0.93)	18	0.28 (0.96)
単球（%）	7	1	6.00 (NA)	1	-8.00 (NA)
骨髄球（%）	4	19	0.11 (0.46)	18	0.11 (0.47)
好中球（%）	9	1	24.00 (NA)	1	-38.00 (NA)
血小板数（$10^3/\mu L$）	9	1	206.00 (NA)	1	184.00 (NA)
赤血球数（$10^6/\mu L$）	9	1	3.59 (NA)	1	0.78 (NA)
白血球数（$10^3/\mu L$）	3	28	1.60 (0.90)	26	-1.91 (2.18)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.8
NA：該当せず（not applicable），SD：標準偏差（standard deviation）

3) 血液凝固系検査

投与前値からの変化が最も大きかった変化量をパラメータ別に表 2.7.6.2-18 に示した．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．最も変化があったパラメータは，血漿アンチトロンビン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．また，臨床との相関性についても，同様に評価できなかった．

表 2.7.6.2-18　投与前値からの最大の変化量：血液凝固系検査（安全性解析対象集団）

パラメータ	コース	投与後実測値		投与前からの変化量	
		N	平均値（SD）	N	平均値（SD）
血漿アンチトロンビンⅢ（%）	2	39	57.05 (18.67)	39	-55.15 (24.12)
D-ダイマー（μg FEU/mL）	6	10	0.70 (0.91)	10	-0.68 (2.04)
FDP（μg/mL）	6	10	3.50 (2.42)	10	-3.50 (9.66)
フィブリノゲン（mg/dL）	6	11	156.64 (62.38)	11	-189.8 (78.12)
INR（ratio）	6	11	1.24 (0.12)	11	0.20 (0.14)
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g/dL）	7	4	32.58 (1.48)	3	-0.80 (0.87)
プロトロンビン時間（秒）	6	11	12.37 (1.18)	11	1.68 (1.39)
部分トロンボプラスチン時間（秒）	2	37	42.76 (26.36)	34	10.47 (28.81)
プロテイン C 活性（%）	7	4	77.25 (28.00)	3	-43.67 (18.61)
プロテイン S 活性（%）	6	11	46.86 (18.59)	11	-39.32 (34.65)

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.9
SD：標準偏差（standard deviation）

2.7.6.2.2.3.4 バイタルサイン及び心電図所見

1) 体重

コースごとの平均体重と 1 コース目からの変化量を表 2.7.6.2-19 に示した．

各治療コース後の平均体重の変化はほとんどなかったが，各コースで被験者数が大きく異なっているため，コース間の平均変化量を評価することは困難であった．

表 2.7.6.2-19　コースごとの体重と 1 コース目からの変化量（安全性解析対象集団）

コース	実測値		1 コース目からの変化量	
	N	平均値（SD）	N	平均値（SD）
1	58	44.40 (29.68)	-	-
2	47	46.24 (30.45)	47	0.15 (3.04)
3	35	45.73 (31.61)	35	0.51 (3.14)
4	27	46.07 (32.67)	27	0.83 (3.25)
5	18	38.24 (29.17)	18	0.96 (2.90)
6	13	34.50 (25.57)	13	0.44 (2.49)
7	5	19.86 (3.83)	5	-0.78 (1.91)
8	4	22.50 (5.15)	4	0.95 (1.23)
9	1	25.90	1	2.70

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Table 12.10
SD：標準偏差（standard deviation）

2) 心電図

1 コース目でのみ心電図を測定し，QTc 間隔を評価した．QTc 間隔が 500 msec 以上であった被験者及びベースライン（1 回目投与前値）からの QTc 間隔の変化量が 60 msec 以上であった被験者を表 2.7.6.2-20 に示した．

1 回目の投与前の評価時点では，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上であった被験者はいなかった．6 回目の投与後 1 時間で，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者は 3 例，ベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 3 例であった．そのうち QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上であり，かつベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 1 例（被験者番号：000044*）であった．

表 2.7.6.2-20　QTc 間隔が 500 msec 及びベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者（安全性解析対象集団）

被験者番号	コース	測定時期	QTc 500 msec 以上	QTc の変化量 60 msec 以上
000002*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	No
000005*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	No	Yes
000036*	1	1 回目投与前	Not Evaluated	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	No
000044*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	Yes	Yes
000058*	1	1 回目投与前	No	
		6 回目投与 1 時間後	No	Yes

引用元：5.3.5.2.2（AALL07P2 試験）の Listing 16.2.9.2（抜粋）

2.7.6.2.2.3.5 安全性の結論

TEAE は 22 例（37.9%）に 113 件発現した．最も発現頻度が高かった TEAE は過敏症で，8 例（13.8%）であり，次いで高血糖で 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で 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で 5 例（8.6%）であり，その他の事象は 4 例以下であった．

本剤との因果関係がある TEAE は 20 例（34.5%）に発現した．最も発現頻度の高かった TEAE は，過敏症及び高血糖でそれぞれ 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でそれぞれ 6 例（10.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加で 5 例（8.6%）であり，その他の事象は 4 例以下であった．

Grade 5 の TEAE は発現しなかった．113 件の TEAE のうち，Grade 3 以上の TEAE 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 TEAE で 2 例以上の被験者に発現した事象は，過敏症，発熱性好中球減少症及び好中球減少症でそれぞれ 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及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加でそれぞれ 3 例（5.2%）であった．

死亡した被験者はいなかった．

重篤な TEAE は 19 例（32.8%）の被験者に 51 件発現した．重篤な TEAE のうち最も多く発現した事象は，過敏症で 6 例（10.3%）であり，次いで好中球減少症で 5 例（8.6%），発

＊新薬承認情報提供時に置き換え

熱性好中球減少症で 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で 3 例（5.2%），嘔吐で 2 例（3.4%）であった．その他の重篤な TEAE はいずれも 1 例（1.7%）に認められた.

本剤の副作用と想定される注目すべき有害事象として, 過敏症（参照用語）が 8 例（13.8%）, 高血糖（参照用語）が 7 例（12.1%）, トランスアミナーゼ増加（参照用語）が 6 例（10.3%）, 凝固異常－血栓症（参照用語）が 1 例（1.7%），膵炎（参照用語）が 1 例（1.7%）に認められた.

TEAE によりプロトコール治療中止に至った被験者は 7 例（12.1%）であり，いずれも過敏症（Grade 2 以上）であった.

臨床検査では全般的に，血液生化学検査及び血液学的検査のいずれのパラメータも，投与前後の平均変化量は小さく，臨床的に意義のある変化ではなかった.

各治療コース後の平均体重の変化はほとんどなかったが，各コースで被験者数が大きく異なっているため，コース間の平均変化量を評価することは困難であった.

心電図（QTc 間隔）の評価では，1 回目の投与前の評価時点で 1 例の心電図評価を行わなかったが，QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上であった被験者はいなかった．6 回目の投与後 1 時間で 5 例の心電図評価を行わなかった. 6 回目の投与後 1 時間で QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者は 3 例, ベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 3 例であった．そのうち QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上であり，かつベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 1 例であった.

2.7.6.2.2.4 抗体評価

本剤は蛋白質製剤であり，本剤に対する抗体の生成により本剤の薬物動態，有効性，安全性に影響する可能性がある．このため，本剤に対する抗体の生成の有無及びその抗体の中和活性の有無を検討した.

抗体評価の流れを

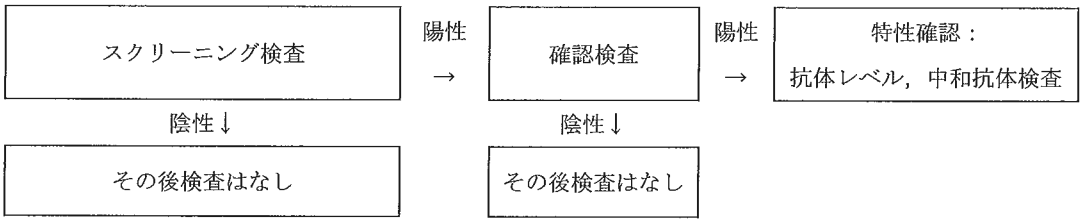
図 2.7.6.2-1 に示した．最初にスクリーニング検査を行い，抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体陽性であった場合は偽陽性を排除するために確認検査へ進むこととした．確認検査でも抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体陽性であった場合は，特性確認として抗体レベル及び中和抗体の検査を行った．スクリーニング検査及び確認検査で陰性であった場合は，その後検査は行わなかった.

スクリーニング検査は本剤を固相化したマイクロプレートを用いた酵素免疫測定法により，あらかじめ定めたカットオフ値を上回った場合に「陽性」と判定した.

確認検査は，スクリーニング検査同様の酵素免疫測定法を用い，検体中に既知量の本剤を添加したときの固相への抗体の結合に対する阻害率を算出し，あらかじめ定めた阻害率を上回る場合に「陽性」と判定した.

抗体レベルの測定は，ウサギ抗ヒト Erwinaze 抗体を標準品として算出した.

中和抗体検査は，検体中に含まれる本剤を除去した後に既知量の本剤を添加して L-アスパラギナーゼ活性を測定することで行った.



引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Figure 1

図 2.7.6.2-1　抗体評価の流れ

本試験では抗体評価として表 2.7.6.2-2 で示したように，1 コース目は投与前，Day 8（4 回目投与前），Day 22（初回投与後 22 日）に，2 コース目以降は投与前，Day 12/13（6 回目投与前），Day 15（初回投与後 15 日）に採血した．

本試験の治療例である 58 例のうち，56 例から合計 547 検体を採取した．このうち，1 検体が抗体測定機関（[redacted]）で確認した際に空であったため，本検体を除く 546 検体を検査した．

2.7.6.2.2.4.1 スクリーニング検査

スクリーニング検査で陽性であった被験者数を評価時期別及びコース別に表 2.7.6.2-21 に示した．

56 例の被験者から採取した 546 検体のうち，7 コース目までに 23 例（41.1%）の 77 検体（14.1%）が陽性であった．8 及び 9 コース目では，スクリーニング検査で陽性の検体はなかった．

表 2.7.6.2-21　スクリーニング検査が陽性であった被験者数

コース	評価時期			
1 コース目	投与前	Day 8	Day 22	コース内
	(N＝55)	(N＝51)	(N＝48)	(N＝56)
スクリーニング検査陽性例数（%）	10 (18.2)	13 (25.5)	4 (8.3)	13 (23.2)
95%信頼区間 [1]	(9.1, 30.9)	(14.3, 39.6)	(2.3, 20.0)	(13.0, 36.4)
2 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝38)	(N＝43)	(N＝37)	(N＝45)
スクリーニング検査陽性例数（%）	6 (15.8)	9 (20.9)	5 (13.5)	11 (24.4)
95%信頼区間 [1]	(6.0, 31.3)	(10.0, 36.0)	(4.5, 28.8)	(12.9, 39.5)
3 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝34)	(N＝31)	(N＝33)	(N＝35)
スクリーニング検査陽性例数（%）	3 (8.8)	5 (16.1)	5 (15.2)	5 (14.3)
95%信頼区間 [1]	(1.9, 23.7)	(5.5, 33.7)	(5.1, 31.9)	(4.8, 30.3)
4 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝26)	(N＝23)	(N＝23)	(N＝26)
スクリーニング検査陽性例数（%）	2 (7.7)	3 (13.0)	3 (13.0)	5 (19.2)
95%信頼区間 [1]	(0.9, 25.1)	(2.8, 33.6)	(2.8, 33.6)	(6.6, 39.4)
5 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝17)	(N＝14)	(N＝12)	(N＝17)
スクリーニング検査陽性例数（%）	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)
95%信頼区間 [1]	(0.1, 28.7)	(NA, NA)	(NA, NA)	(0.1, 28.7)
6 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝11)	(N＝11)	(N＝10)	(N＝11)
スクリーニング検査陽性例数（%）	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (30.0)	3 (27.3)
95%信頼区間 [1]	(0.2, 41.3)	(0.2, 41.3)	(6.7, 65.2)	(6.0, 61.0)
7 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝5)	(N＝4)	(N＝4)	(N＝5)
スクリーニング検査陽性例数（%）	2 (40.0)	0	1 (25.0)	2 (40.0)
95%信頼区間 [1]	(5.3, 85.3)	(NA, NA)	(0.6, 80.6)	(5.3, 85.3)
8 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝3)	(N＝3)	(N＝3)	(N＝3)
スクリーニング検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)
9 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝1)	(N＝1)	(N＝1)	(N＝1)
スクリーニング検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 4

1.　正確な二項分布に基づき割合の 95%信頼区間を算出した.

NA：該当せず（not applicable）

2.7.6.2.2.4.2 確認検査

スクリーニング検査で陽性であった検体を用いて，偽陽性を排除するために確認検査を行った. 確認検査で陽性であった被験者数を評価時期別及びコース別に表 2.7.6.2-22 に示した.

検体を採取した 56 例のうち，6 例（10.7%）の被験者で 6 コース目までの抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が陽性であった. 1 コース目の本剤投与前には，抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が陽性であった被験者はいなかった. 1 コース目の本剤投与開始後の Day 8 では 13 例中 1 例（7.7%, 95%信頼区間：0.2～36.0%）, Day 22 では 4 例中 1 例（25.0%, 95%信頼区間：0.6～80.6%）で陽性であった. その後 2 コース目（コース内，以下同様）では 11 例中 3 例（27.3%, 95%信頼区間：6.0～61.0%）, 3 コース目では 5 例中 2 例（40.0%, 95%信頼区間：5.3～85.3%）, 6 コース目では 3 例中 1 例（33.3%, 95%信頼区間：0.8～90.6%）で陽性であった. 4，5 及び 7 コース目では陽性の被験者はいなかった（8 及び 9 コース目では，スクリーニング検査で陽性となった検体はなし）.

表 2.7.6.2-22　確認検査で陽性であった被験者数

コース	評価時期			
1 コース目	投与前	Day 8	Day 22	コース内
	(N＝10)	(N＝13)	(N＝4)	(N＝13)
確認検査陽性例数（%）	0	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(0.2, 36.0)	(0.6, 80.6)	(1.9, 45.4)
2 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝6)	(N＝9)	(N＝5)	(N＝11)
確認検査陽性例数（%）	2 (33.3)	2 (22.2)	1 (20.0)	3 (27.3)
95%信頼区間 [1]	(4.3, 77.7)	(2.8, 60.0)	(0.5, 71.6)	(6.0, 61.0)
3 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝3)	(N＝5)	(N＝5)	(N＝5)
確認検査陽性例数（%）	1 (33.3)	1 (20.0)	0	2 (40.0)
95%信頼区間 [1]	(0.8, 90.6)	(0.5, 71.6)	(NA, NA)	(5.3, 85.3)
4 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝2)	(N＝3)	(N＝3)	(N＝5)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)
5 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝1)	(N＝0)	(N＝0)	(N＝1)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)
6 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝1)	(N＝1)	(N＝3)	(N＝3)
確認検査陽性例数（%）	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(0.8, 90.6)	(0.8, 90.6)
7 コース目	投与前	Day 12/13	Day 15	コース内
	(N＝2)	(N＝0)	(N＝1)	(N＝2)
確認検査陽性例数（%）	0	0	0	0
95%信頼区間 [1]	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)	(NA, NA)

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 5

1.　正確な二項分布に基づき割合の 95%信頼区間を算出した.

NA：該当せず（not applicable）

2.7.6.2.2.4.3 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別の人口統計学的及び他の基準値の特性

抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-23 に示した.

検体を採取した 56 例の被験者のうち，スクリーニング検査又は確認検査により 50 例が陰性であり，確認検査により 6 例が陽性であった.

平均年齢は陰性の被験者で 10.0 歳，陽性の被験者で 9.8 歳であった．陽性の 6 例の被験者の特性は，年齢の分類では高年齢群（10 歳超 18 歳以下）が 3 例（50.0%），性別では女性が 3 例（50.0%）であった．また，疾患の特性として多かったのは，原疾患では前駆 B 細胞性 ALL が 4 例（66.7%），罹病期間では 0～6 ヵ月が 6 例全例であった.

抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別で，人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな差は認められなかった.

表 2.7.6.2-23　人口統計学的及び他の基準値の特性（抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別）

項目	スクリーニング検査又は確認検査陰性（N＝50）	確認検査陽性（N＝6）
被験者の特性		
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	10.0 (5.15)	9.8 (6.49)
中央値	11.0	11.5
最小値，最大値	2, 18	2, 17
10 歳以下，例数（%）	24 (48.0)	3 (50.0)
10 歳超 18 歳以下，例数（%）	26 (52.0)	3 (50.0)
性別，例数（%）		
男性	29 (58.0)	3 (50.0)
女性	21 (42.0)	3 (50.0)
疾患の特性		
原疾患，例数（%）		
前駆 B 細胞性 ALL	38 (76.0)	4 (66.7)
T 細胞性 ALL	7 (14.0)	0
ALL	2 (4.0)	2 (33.3)
その他	3 (6.0)	0
罹病期間，例数（%）		
0～3 ヵ月	22 (44.0)	3 (50.0)
4～6 ヵ月	25 (50.0)	3 (50.0)
7～9 ヵ月	3 (6.0)	0

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 6
ALL：急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia）

2.7.6.2.2.4.4 中和抗体検査

確認検査で陽性であった 6 例のうち，中和抗体が陽性となった被験者はいなかった．しかし，確認検査の方法がバリデートされていなかった時期に実施したスクリーニング検査で陽性であったすべての検体（n＝49）に対する中和抗体検査は，3 例（被験者番号：000005*，000012*及び000023*）で陽性であった．これらの 3 例は確認検査では陰性であったが，中

＊新薬承認情報提供時に置き換え

和抗体検査で陽性となった原因は不明であり，血清中に存在する何らかの中和抗体以外の因子が酵素測定系に干渉した可能性も考えられた.

2.7.6.2.2.4.5 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が確認検査陽性であった被験者の概要

1) 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が一過性の陽性であった被験者
検査結果が 1 回の測定ポイント又は単一のコース治療期間（2 週間）のみで陽性であった場合を，「一過性の抗体検査陽性」と定義した．確認検査で陽性であった 6 例のうち 3 例（被験者番号：000003*，000007*及び 000048*）が「一過性の抗体検査陽性」であった．この 3 例には TEAE は発現せず，いずれも中止することなく試験を完了した.

2) 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が持続的に陽性であった被験者
1 コースを超えて抗体検査が陽性の場合，「持続的な抗体検査陽性」と定義した．確認検査で陽性であった 6 例のうち 3 例（被験者番号：000004*，000024*及び 000055*）で「持続的な抗体検査陽性」であった. この 3 例のうち 2 例（被験者番号:000004*及び000055*）には TEAE は発現せず, 2 例とも中止することなく試験を完了した. 1 例（被験者番号：000024*）は 2 コース目のみ陽性であったため，定義からは「一過性の抗体検査陽性」であるが，2 コース投与終了後に過敏症により試験を中止し，試験中止後の検体がなかったために抗体陽性が持続しているか否か判断ができなかったことから，当該被験者は「持続的な抗体検査陽性」に分類した.

3) 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体濃度
確認試験で陽性であった検体の抗体濃度を測定した結果を表 2.7.6.2-24 に示した.
治療期間をとおして，抗体濃度に注目すべき傾向は認められなかった.

表 2.7.6.2-24　抗体濃度

被験者番号	評価時期	抗体濃度（ng/mL）
000003*	3 コース目，Day 1 投与前	定量下限未満
000004*	2 コース目，Day 12/13	定量下限未満
	6 コース目，Day 15	2936.2
000007*	3 コース目，Day12/13	定量下限未満
000024*	2 コース目，Day 1 投与前	4762.9
	2 コース目，Day12/13	7166.5
	2 コース目，Day15	2704.6
000048*	1 コース目，Day 8	定量下限未満
000055*	1 コース目，Day 22	3149.8
	2 コース目，Day 1 投与前	9707.6

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 8
濃度が 1030 ng/mL 未満である場合，定量下限未満と表示した（測定系の定量限界である 20.6 ng/mL に希釈係数 50 を乗じた数値）.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.2.4.6 安全性への影響

1) 抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体が陽性であった被験者に発現した TEAE

確認検査で陽性であった 6 例の TEAE 発現状況を表 2.7.6.2-25 に示した. 試験期間中に 1 例に TEAE が発現した.

表 2.7.6.2-25　確認検査で陽性であった被験者に発現した TEAE

被験者番号	器官別大分類 基本語/有害事象の内容	検査陽性	
		一過性	持続性
000003*	なし	○	
000004*	なし		○
000007*	なし	○	
000024*	免疫系障害 過敏症/アレルギー反応・過敏症 （薬剤熱を含む）		○
000048*	なし	○	
000055*	なし		○

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 9
TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した.

2) 過敏症反応

本試験では 8 例の被験者に過敏症が発現した. このうち 7 例は抗体検査が陰性であり, 抗体検査陽性で過敏症を発現した被験者は 1 例（被験者番号:000024*）のみであった.

3) 試験中止例

確認検査で抗体陽性であった 6 例のうち 5 例は試験を完了し, 1 例（被験者番号:000024*）は有害事象（過敏症，Grade 3）により試験を中止した.

2.7.6.2.2.4.7 薬物動態への影響

本試験の主目的の一つは，本剤投与 48 時間後の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であることの確認であった．血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上となった被験者数を，抗体の有無別（中和抗体陽性となった分類も含む,「2.7.6.2.2.4.4 中和抗体検査」参照）に表 2.7.6.2-26 に示した.

確認検査の結果が陰性であるにもかかわらず中和抗体検査の結果が陽性であった被験者も含めて評価した結果は，血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者の割合に対して明らかな影響を与えなかった（なお，抗体の「確認検査陽性」に分類した被験者は，その測定ポイントで陽性という意味ではなく，全コースを通じて少なくとも 1 度「陽性」であった被験者の集団である）.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2-26　血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数（抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別）

コース	測定日	測定時点	血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の例数（%）					
			N	検査陰性	N	確認検査陽性	N	中和抗体陽性
1	Day 1 投与前	投与前	50	1 (2)	5	1 (20)	3	0 (0)
	Day 8	3 回目投与後 48 時間	31	31 (100)	6	6 (100)	2	2 (100)
	Day 8	3 回目投与後 72 時間	14	12 (86)	-	-	1	1 (100)
	Day 22	6 回目投与後 9/10 日	43	1 (2)	5	1 (20)	3	0 (0)
2	Day 1 投与前	投与前	32	0 (0)	6	0 (0)	1	0 (0)
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	24	23 (96)	1	1 (100)	1	1 (100)
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	13	12 (92)	5	4 (80)	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	31	29 (94)	6	2 (33)	1	1 (100)
3	Day 1 投与前	投与前	30	0 (0)	4	0 (0)	1	0 (0)
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	16	15 (94)	1	1 (100)	1	1 (100)
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	11	11 (100)	3	3 (100)	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	29	29 (100)	4	2 (50)	1	1 (100)
4	Day 1 投与前	投与前	23	0 (0)	3	0 (0)	1	0 (0)
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	12	12 (100)	1	1 (100)	1	1 (100)
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	8	7 (88)	2	2 (100)	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	20	19 (95)	3	2 (67)	1	1 (100)
5	Day 1 投与前	投与前	16	0 (0)	1	0 (0)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	10	10 (100)	1	1 (100)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	3	3 (100)	-	-	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	11	8 (73)	1	1 (100)	-	-
6	Day 1 投与前	投与前	10	0 (0)	1	0 (0)	1	0 (0)
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	8	6 (75)	1	1 (100)	1	1 (100)
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	2	2 (100)	-	-	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	9	8 (89)	1	1 (100)	1	1 (100)
7	Day 1 投与前	投与前	4	0 (0)	1	0 (0)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	3	3 (100)	1	1 (100)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	-	-	-	-	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	3	1 (33)	1	1 (100)	-	-

表 2.7.6.2-26　血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の被験者数（抗エルウィニア L-アスパラギナーゼ抗体の有無別）（続き）

コース	測定日	測定時点	血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上の例数（%）					
			N	検査陰性	N	確認検査陽性	N	中和抗体陽性
8	Day 1 投与前	投与前	2	0 (0)	1	0 (0)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	2	2 (100)	1	1 (100)	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	-	-	-	-	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	2	2 (100)	1	1 (100)	-	-
9	Day 1 投与前	投与前	1	0 (0)	-	-	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 48 時間	1	1 (100)	-	-	-	-
	Day 12/13	5 回目投与後 72 時間	-	-	-	-	-	-
	Day 15	6 回目投与後 2/3 日	1	1 (100)	-	-	-	-

引用元：5.3.5.2.3（AALL07P2 試験の Immunogenicity Report）の Table 10
スクリーニング検査又は確認検査で陰性であった被験者を「検査陰性」とした．確認検査でコース中に 1 回以上陽性であった被験者を「確認検査陽性」とした．コース中に 1 回以上中和抗体検査で陽性であった被験者を「中和抗体陽性」とした．報告がない場合は「-」と示した．

2.7.6.2.2.4.8 抗体評価の結論

治療期間をとおして，抗体濃度に注目すべき傾向は認められなかった．抗体評価の結果と薬物動態，臨床的及び安全性評価との間に特徴的な関係性は認められなかった．

2.7.6.2.3 結論

本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，合計 6 回筋肉内投与するレジメンは，pegaspargase 投与に対してアレルギーを有する患者にとって安全な治療法であり，かつ本剤の 3 回目投与後 48 時間又は 72 時間において，すべての被験者が 0.1 U/mL 以上の血清 L-アスパラギナーゼ活性値を達成した．

2.7.6.2.4 重篤な有害事象の叙述

被験者番号：000001*
報告者が使用した用語：①静脈閉塞性疾患，②ALT/SGPT，③AST/SGOT
MedDRA 基本語：①静脈閉塞性疾患，②アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，③アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：①同*年 4 月 20 日，②同*年 4 月 23 日，③同*年 4 月 23 日
重症度：Grade 2（静脈閉塞性疾患），Grade 4（ALT 増加及び AST 増加）
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳の白人男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月診断）であった．併用薬は，thioguanine，Ara-C（シタラビン）及びシクロホスファミドであった． [redacted]年 3 月 16 日，本剤の投与開始（16,000 U を筋肉内投与，週 3 回で 6 回投与を 1 コース）．1 コース目で計 6 回投与し，最終投与は同*年 3 月 27 日であった． 同*年 4 月 20 日，発熱（100～101° F）のため入院．触診により右上腹部に圧痛が認められたが，反跳痛及び感知できるほどの臓器肥大は認められなかった．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 2）及び血中ビリルビン増加（Grade 2）が認められた．　同*年 4 月 20 日及び　同*年 4 月 21 日，thioguanine により治療．同*年 4 月 23 日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が共に Grade 4 に悪化．アミラーゼ値及びリパーゼ値は正常．肝臓の超音波ドプラー法で異常波形は認められなかった．中等度の腹水が認められ，静脈閉塞性疾患（Grade 2）と診断された．被験者は支持療法に効果を示した．肝機能検査値は徐々に改善し，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から　同*年 4 月 24 日に回復．発熱は　同*年 4 月 26 日に消失． 2 コース目の投与は，当初の予定よりも遅れ，同*年 4 月 29 日に開始． 同*年 5 月 5 日，静脈閉塞性疾患から回復し，状態良好にて退院．本被験者は，計 6 コースの投与を完了．本剤の最終投与日は同*年 9 月 9 日であった． 治験責任医師は，静脈閉塞性疾患，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と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．さらに，静脈閉塞性疾患，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と併用薬（thioguanine，シタラビン及びシクロホスファミド）との因果関係も「ありそうな（possible）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000012*
報告者が使用した用語：①Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10⁹/L）－血液（感染），②Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10⁹/L）－血液（好中球減少症），③発熱性好中球減少（臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱）（ANC＜1.0×10⁹/L，発熱≧38.5℃）
MedDRA 基本語：①感染，②好中球減少症，③発熱性好中球減少症
発現日：①同*年 12 月 11 日，②同*年 12 月 11 日，③翌*年 1 月 8 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：感染及び好中球減少症は「ありそうな（Possible）」，発熱性好中球減少症は「ありそうにない（Unlikely）」
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳の白人女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月診断）であった．併用薬はデキサメタゾン，ビンクリスチン及びメトトレキサートであり，メトトレキサート及びドキソルビシン（髄腔内投与），シクロホスファミド（静脈内投与），シタラビン（静脈内投与）及び thioguanine（経口投与）はこれらの事象との因果関係が疑われた． [redacted]年 7 月 17 日，本剤の 1 コース目の投与開始（19,000 U で開始，　同*年 11 月 30 日から　同*年 12 月 11 日までの 5 コース目は 17,750 U を筋肉内に投与）． 同*年 12 月 11 日，発熱及び好中球減少症（ANC 0）で入院．血液培養検査の結果は緑膿菌陽性．血液感染（Grade 3）と診断され，セフェピム及びゲンタマイシンの投与開始．同*年 12 月 13 日に血液培養検査の結果は陰性となった．　同*年 12 月 21 日，退院．退院時の ANC 320，白血球数 2,000（好中球 6%，桿状核球 10%，リンパ球 51%及び単球 31%），ヘモグロビン値 9.4 g/dL（比較的安定），血小板数 68,000（増加傾向）．同*年 12 月 21 日，感染及び好中球減少症は消失したと判断． 翌*年 1 月 8 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現し，入院．入院後 5～6 日間発熱が継続．血液培養検査の結果は陰性．バンコマイシン，セフェピム及びゲンタマイシンによる広域の抗生剤治療を実施．翌*年 1 月 23 日に発熱が治まり，発熱性好中球減少症は消失し，退院． 被験者は，合計 6 コースの投与を完了．本剤の最終投与日は翌*年 2 月 1 日であった． 治験責任医師は，感染と好中球減少症は，本剤，ドキソルビシン及びメトトレキサートとの因果関係は「ありそうな（possible）」と判断し，ビンクリスチン，デキサメタゾン及び前駆 B 細胞性 ALL との因果関係は「ありそうにない（unlikely）」と判断した．また，発熱性好中球減少症と本剤及びメトトレキサートとの因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断し，シクロホスファミド，シタラビン及び thioguanine との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000013*
報告者が使用した用語：①好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染－血液（感染），②好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染－血液（好中球減少症）
MedDRA 基本語：①敗血症，②好中球減少症
発現日：同*年 9 月 11 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月診断）であった．併用薬は，Bactrim（経口投与）及びフルコナゾールであった（使用目的不明）． [redacted]年 4 月 13 日，本剤の 1 コース目の投与開始（25,000 U/m² を筋肉内投与，6 回投与を 1 コース）．　同*年 5 月 13 日，2 コース目の投与開始．同*年 5 月 22 日，高血糖（Grade 1）及び低アルブミン血症（Grade 1）が発現し，それぞれ　同*年 6 月 1 日及び　同*年 7 月 7 日に消失． 同*年 8 月 26 日，5 コース目の投与開始．最終投与（5 コース目 2 回目投与）は同*年 9 月 4 日であった． 同*年 9 月 10 日，ANC 300．同*年 9 月 11 日，喉の痛みと発熱で救急科を受診．臨床検査及び血液培養検査を実施．連鎖球菌性の迅速検査で陰性．状態が安定し，全身徴候が見られず．セフトリアキソンを処方．臨床検査の結果，ANC 1,400 に回復し，翌日の後観察の説明を受けて退院． 同*年 9 月 11 日，血液培養検査の結果，グラム陽性球菌及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性．菌血症により，再入院．ウイルス感染に伴う口腔病変も見られた． 同*年 9 月 13 日，体温 103.1° F．敗血症が疑われたが無症状が続いた．他の血液培養検査の結果は陰性であった． 同*年 9 月 16 日，抗生物質療法を受け，退院．同*年 9 月 18 日，経過は良好． 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（likely）」，AALL07P4 本試験の化学療法との因果関係を「ありそうな（possible）」，発熱と ALL の因果関係を「ありそうな（possible）」，血液感染症と ALL の因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：000016*
報告者が使用した用語：①血糖値上昇（高血糖），②高度の嘔吐，③高度の悪心，④疼痛－腹痛細分類不能，⑤気分変動－不安，⑥気分変動－鬱
MedDRA 基本語：①高血糖，②嘔吐，③悪心，④腹痛，⑤不安，⑥うつ病

＊新薬承認情報提供時に置き換え

発現日：①　同*年 6 月 5 日，②　同*年 9 月 4 日，③同*年 9 月 4 日，④同*年 9 月 5 日，⑤同*年 9 月 9 日，⑥同*年 9 月 9 日
重症度：Grade 2（高血糖），Grade 3（嘔吐，悪心及び腹痛），Grade 4（不安及びうつ病）
治験責任医師による因果関係の判定：高血糖は「ありそうな（Possible）」，嘔吐，悪心，腹痛，不安及びうつ病は「関係ない（Unrelated）」
転帰：高血糖，嘔吐，悪心及び腹痛は「回復」，不安及びうつ病は「未回復」
本被験者は 1[redacted]歳の白人男児で，中枢神経系の浸潤は認められない，年齢による高リスクの前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 24 日診断）であった．肥満及びうつ病の既往あり．本剤投与開始前の全身検査で，ジルベール症候群及び歩行異常が認められた．併用薬はシクロホスファミド，シタラビン，メトトレキサート及び thioguanine であった． [redacted]年 6 月 1 日，本剤の 1 コース目投与を開始した（55,000 U を筋肉内投与），　同*年 6 月 5 日，本剤投与 3 回目．高血糖（Grade 2）が発現．血糖値 184 mg/dL．全身検査で脱毛症あり．同*年 6 月 8 日，本剤投与 4 回目．中間維持療法を継続した（第 I 期 Day 11）．同*年 6 月 10 日，悪心及び感情の爆発（emotional outburst）が 1 日あったため受診．悪心に対し，オンダンセトロンを静脈内投与．継続する精神障害・不安は化学療法の副作用と考えられ，精神科の経過観察となった． 同*年 6 月 19 日，血糖値は回復し（107 mg/dL），高血糖は消失と判断．本剤の投与を中断することなく，試験を継続した． 同*年 8 月 3 日，本剤の 2 コース目投与を開始し，　同*年 8 月 14 日に終了．同*年 8 月 17 日，治験責任医師の判断により試験治療中止となった． 同*年 9 月 2 日（AALL07P4 試験における後期強化療法の Day 29），cytoxan，シタラビン及び thioguanine 投与．同*年 9 月 3 日，悪心及び嘔吐（いずれも高度）発現のため，Day 30 の化学療法は受けられなかった．　同*年 9 月 4 日，悪心及び嘔吐（いずれも高度）により入院．補液及び制吐剤を静脈内投与．Day 30 に予定していた化学療法を実施．　同*年 9 月 5 日，高度の腹痛発現のため，麻薬投与．治験責任医師は有害事象の状況から，残りの後期強化療法を保留とした．同*年 9 月 6 日，腹痛は消失し，退院． 同*年 9 月 8 日，激しい不安と，身の危険を感じるほどのうつ状態が発現．同*年 9 月 9 日，被験者の状態の安定化，治療及び患者処遇を計画するため，精神科病棟へ入院．　同*年 9 月 14 日，精神科病棟を退院．その後も精神科医による経過観察を継続すると共に，うつ病と不安に対する薬剤治療を継続． 治験責任医師は，高血糖と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」，既往歴の肥満及び高血糖との因果関係を「たぶん，十中八九は（likely）」と判断した．また，嘔吐，悪心，腹痛，不安及びうつ病と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」判断し，悪心及び嘔吐とシタラビンとの因果関係を「ありそうな（possible）」，うつ病及び不安と既往歴のうつ病との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000018*
報告者が使用した用語：①運動失調（協調運動障害），②言語障害（例：不全失語/失語），③錯乱，④脳症
MedDRA 基本語：①運動失調，②会話障害，③錯乱状態，④脳症
発現日：同*年 10 月 29 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：運動失調は「軽快」，会話障害，錯乱状態及び脳症は「回復」
本被験者は 1[redacted]歳白人女児であり，中枢神経系の浸潤が認められない，高リスク（年齢のため）の前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 19 日診断）であった．併用治療は，[redacted]年 2 月に開始した多剤併用の全身性化学療法であった． [redacted]年 7 月 13 日，本剤の 1 コース目の筋肉内投与を開始し，計 3 コースを終了した． 同*年 10 月 20 日（後期強化療法 Day 36），Ativan 及び亜酸化窒素による鎮静下で通常量のメトトレキサートを髄腔内投与．　同*年 10 月 22 日，頭痛及び耳鳴りを訴え，受診．発熱も見られ入院し，抗生剤を静脈内投与．同*年 10 月 25 日，退院． 同*年 10 月 26 日，Ativan 及び亜酸化窒素による鎮静下で 4 コース目の 1 回目の本剤投与を実施．ビンクリスチンの毒性によると考えられる左足背面の痛みを訴えたため，Elavil の投与を開始．左足の痛み及び断続的な頭痛のために，Ultram 及び hydrocodone を投与． 同*年 10 月 27 日，失見当識障害及び脱力のため救急外来に搬送された．嘔吐及び脱水状態あり．補液を静脈内投与．回復後帰宅．　同*年 10 月 28 日，頭痛のため腫瘍科を受診．オキシコドンの投与開始．食欲低下持続のため，ペリアクチンの投与開始．夕方には症状はやや回復． 同*年 10 月 29 日の朝，携帯電話の使い方を思い出せないような感覚となった．この日の話し方にも変化が見られた．症状は進行し，祖父がバスルームから運び戻さないといけない程であった．両親が腫瘍科へ電話連絡し，救急外来を受診となった．救急外来では，被験者は錯乱状態であった．また，右片麻痺が見られ，脳卒中が疑われた．CT スキャンにより脳出血は否定され，MRI でも脳虚血の所見は認められなかったが，メトトレキサートの毒性を示唆する断片的な変化が認められた．脳電図により徐波化（diffuse slowing）が見られたが，発作の活動所見は認められなかった．腰椎穿刺の結果，白血球数及び赤血球数は 0 であり，血糖値及び蛋白はいずれも正常であった．小児集中治療室に入院し，亜急性のメトトレキサート毒性の確認のため，詳細な神経学的モニタリングを実施．入院時，ロイコボリン，デキストロメトルファン及びビタミン B12 を投与．翌日，アミノフィリンを単回投与． 被験者の症状は，亜急性のメトトレキサート誘発神経毒性に最も一致していた．このため，デキストロメトルファン及びロイコボリンは継続とした．また，鎮静のためしばしば投与された亜酸化窒素がメトトレキサート神経毒性に相乗的に作用した可能性も懸念された．亜酸化窒素は，脊髄症に関連する急性ビタミン B12 欠乏症を併発することが知られている

ため，ビタミンB12を処方. 治験責任医師の判断により，試験治療を中止．錯乱は　同*年10月31日に消失.　同*年11月23日，意思疎通困難な状態は改善し，言語療法を終了.　同*年11月23日，脳症は消失．運動失調に対する理学療法は継続. 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely)」と判断した．また，メトトレキサートとの因果関係を「たぶん，十中八九は（probable)」，亜酸化窒素，ペリアクチン及びhydrocodoneとの因果関係を「ありそうな（possible)」と判断した.

被験者番号：000020*
報告者が使用した用語：①AST/SGOT，②ALT/SGPT，③高血糖，④発熱性好中球減少症
MedDRA 基本語：①アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，②アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，③高血糖，④発熱性好中球減少症
発現日：① 同*年7月21日，② 同*年7月24日，③ 同*年9月14日，④ 同*年10月19日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：AST増加，高血糖及び発熱性好中球減少症は「回復」，ALT増加は「未回復」
本被験者は1[redacted]歳白人男児であり，前駆B細胞性ALL（本試験参加の3ヵ月前未満の診断）であった．既往歴及び併用薬の報告はなかった. [redacted]年7月1日，本剤の1コース目投与を開始（61,000 Uを筋肉内投与）．同*年7月21日，AST増加（Grade 3）及び非重篤な高血糖が発現. 同*年7月22日，本剤の2コース目投与を開始（投与量：60,750 U)．同*年7月24日，ALT増加（Grade 3）及び非重篤な高血糖を発現．AST増加（Grade 3）は継続. 同*年7月31日，高血糖は消失．同*年9月8日，AST増加（Grade 3）は消失．ALT増加（Grade 3）の転帰は未回復. 同*年9月11日，本剤の3コース目投与を開始（投与量：61,500 U)．同*年9月14日，高血糖（Grade 3）が発現．本事象に対する本剤投与の処置及び対処は施されなかった．同*年9月21日，本事象は消失. 同*年10月19日，本剤の4コース目投与を開始．同日，発熱性好中球減少症（Grade 3）及び非重篤な高血糖が発現．同*年10月20日，非重篤な高ビリルビン血症が発現. 高血糖は　同*年10月20日，高ビリルビン血症は　同*年10月21日，発熱性好中球減少症（Grade 3）は同*年10月22日に消失. 被験者は，本剤の4コース投与を完了．本剤の最終投与日は同*年10月30日であった. 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を，いずれも「ありそうな（possible)」と判断した.

被験者番号：000021*
報告者が使用した用語：①嘔吐，②気分変動－興奮
MedDRA 基本語：①嘔吐，②気分変化
発現日：①同*年 7 月 27 日，同*年 8 月 3 日
重症度：Grade 2
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳白人女児であり，高リスクの前駆 B 細胞性 ALL であった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，ニューモシスチス肺炎予防のための Bactrim，排尿困難に対する pyridium であった． [redacted]年 7 月 22 日，本剤の 1 コース目の投与開始（16,750 U を筋肉内投与）．同*年 7 月 27 日，本剤の 3 回目投与．Zofran 及び Phenergan を投与されていたにもかかわらず，高度な悪心及び催吐（Grade 2 の嘔吐）が発現．本剤筋肉内投与と同側の左足首に痛みを訴えたが，それ以外は元気であり，本剤の投与を継続するに十分な状態であった．嘔吐は，本剤治療が終了した時点で治まり，同*年 8 月 11 日に消失した． 本剤投与の度に，いらいら感と怒りの症状が強くなり，家族が耐えられない状況であった．父親は，被験者が極端な行動を示し，自分自身を制御できていないと説明した．被験者が兄弟に身体的虐待を加えたため，家族は両者を引き離さざるを得なかった．家族は被験者に注意をしたが，被験者はどうしようもできないと泣きじゃくった．家族は Ativan で症状を軽減しようとしたが，被験者はやや落ち着きをみせたものの，著しい多動性と夜の間ずっと起き続けるほどの不眠を引き起こした．父親は Ativan 錠をすべて捨て，二度と被験者に飲ませたくないと思った．Benadryl に対しても同様の反応が見られた．被験者の症状は，本剤の最終投与（6 回目投与，　同*年 8 月 3 日）にピークとなり，興奮を伴う気分変動（Grade 2）と診断された．父親は，被験者は　同*年 8 月 8 日にようやく元の状態に戻ったと報告し，本事象は消失と判断された． 両親は，次の本剤治療コース，特に後期強化療法とステロイド治療を併用する際はこの症状が悪化するかもしれないと心配した． 同*年 8 月 12 日，頭部 CT 検査により，本剤投与中に見られた著しい怒りと攻撃性及び易刺激性の原因が血栓ではないか調査した．結果，急性病変は認められず，増強された病変及び血栓の所見は認められなかった． 本剤の試験を継続するか否かについて家族と相談した際，当初は協力的であったが，本事象が生じた際の治療を含む対処法を家族は希望した．過去に Ativan 及び Benadryl での治療が困難であったことから，リスパダールが推奨された．家族はリスパダール治療に対して被験者がどのように反応にするか受け入れがたかった．両親は同意を撤回し，2 コース目を開始しなかった．同*年 8 月 12 日，試験中止となった． 治験責任医師は，嘔吐及び気分変化と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000024*
報告者が使用した用語：アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 6 月 26 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳アジア人男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 23 日診断）であった．被験者は，ALL 治療として，シタラビン（髄腔内投与），ビンクリスチン（静脈内投与），prednisone（経口投与），ダウノルビシン（静脈内投与），メトトレキサート（髄腔内投与）及び pegaspargase（静脈内投与）を投与されていた．同日にアレルギー反応による低酸素症，呼吸困難及び咳嗽が発現したが，これらの事象は同日中に後遺症なく消失した．pegaspargase でアナフィラキシー反応を示したため，本剤に切り替えとなった． [redacted]年 5 月 6 日，本剤の投与開始．導入療法中に本剤を 6 回筋肉内投与された（37,500 U）．同*年 6 月 3 日，地固め療法として，メトトレキサート（髄腔内投与），シクロホスファミド（静脈内投与）の投与開始． 同*年 6 月 15 日，本剤の 2 コース目投与を開始．同*年 6 月 26 日，本剤投与でアレルギー反応（Grade 3）が発現．本事象は同日に消失したが，本剤に対してアレルギー反応を示したため，予定されていた Day 43 の地固め療法は実施しなかった． 同*年 6 月 26 日，試験中止． 治験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：000027*
報告者が使用した用語：アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 9 月 11 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳白人女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 7 日診断）であった．併用薬は，Bactrim，アミトリプチリン，hydrocodone-acetamoinophen，docusate sodium，オンダンセトロン，プロメタジン及び lidocaine-prilocaine であった． [redacted]年 5 月 7 日，AALL07P4 試験で pegaspargase を用いた寛解導入療法を開始．[redacted]年 6 月 15 日，AALL07P4 試験の地固め療法を開始．地固め療法の Day 15 にアレルギー反応（Grade 3）を示したため，pegaspargase の治療を中止． [redacted]年 8 月 5 日（AALL07P4 試験地固め療法の Day 43），本剤の投与開始．1 コース目の 6

＊新薬承認情報提供時に置き換え

回投与を無事完了．　同*年 9 月 2 日，中間維持療法の第 I 期の下，本剤の 2 コース目投与を開始．

同*年 9 月 11 日，2 コース目の 5 回目の本剤投与 30 分後にアレルギー反応（Grade 3）が発現．喉のつかえ及び四肢のヒリヒリ感あり．触ると暖かく，紅潮・発汗していた．体温 36.3℃，脈拍数 114，血圧 121/82 mmHg，呼吸数 20 及び室内での酸素飽和度は 97%であった．本事象の処置として，Benadryl 及びヒドロコルチゾンが静脈内投与された．室内での酸素飽和度は常に 97～100%に保たれた．投与後，被験者は「喉のつかえが取れた」ように改善した．

同*年 9 月 11 日，本事象は消失し，退院．同日，本剤の再投与なく，試験中止となった．

治験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：000029*

報告者が使用した用語：①発熱性好中球減少症，②高血糖

MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②高血糖

発現日：①同*年 12 月 18 日，翌*年 1 月 1 日

重症度：Grade 2（高血糖），Grade 3（発熱性好中球減少症）

治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）

転帰：回復

本被験者は 1[redacted]歳白人女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（本試験参加の 3 ヵ月前未満の診断）であった．併用薬は報告されなかった．

[redacted]年 7 月 13 日，本剤の 1 コース目の投与開始（33,250 U を筋肉内投与）．同*年 8 月 3 日，非重篤な高血糖が発現し，同*年 8 月 17 日に消失．

同*年 8 月 17 日，本剤の 2 コース目の投与開始（投与量：33,250 U）．同*年 8 月 24 日，非重篤な高血糖が発現し，同*年 9 月 8 日に消失．

同*年 10 月 2 日，本剤の 4 コース目の投与開始（投与量：31,500 U）．同*年 10 月 16 日，非重篤な AST 増加，高ビリルビン血症及び高血糖が発現し，同*年 10 月 22 日に消失．

同*年 11 月 13 日，本剤の 5 コース目の投与開始（投与量：32,000 U）．同*年 11 月 16 日，再度非重篤な高血糖が発現し，同*年 11 月 23 日に消失．

同*年 12 月 18 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現．同*年 12 月 20 日，本剤の 6 コース目の投与開始．同*年 12 月 22 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）は消失．

被験者は，6 コースの本剤投与を完了．最終投与日は，同*年 12 月 31 日であった．

翌*年 1 月 1 日，中等度の高血糖（Grade 2）が発現し，翌*年 2 月 5 日に消失．

治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：000033*
報告者が使用した用語：①Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10⁹/L）―血液，②白血球（総白血球数），③好中球/顆粒球，④血小板
MedDRA 基本語：①敗血症，②白血球障害，③好中球数異常，④血小板障害
発現日：① 翌*年 1 月 18 日，② 翌*年 1 月 18 日，③ 翌*年 1 月 18 日，④ 翌*年 1 月 19 日
重症度：Grade 4
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳ヒスパニック系男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月診断）であった．併用薬は，シクロホスファミド，シタラビン及び thioguanine（中心静脈投与）であった．[redacted]年 8 月 31 日，1 コース目の本剤の筋肉内投与を開始．　翌*年 1 月 13 日，5 コース目の本剤投与を開始． 翌*年 1 月 18 日，5 コース目の 3 回目の本剤投与のため，腫瘍科を受診．被験者は AALL0434 試験にも参加しており，後期強化療法の Day 43 であった．到着時，39.3℃の発熱あり．ANC 9，白血球数 0.2 で，ヘモグロビン値及び血小板数は正常範囲内であった．発熱及び脱力感以外に，咳嗽，鼻漏，喉の痛み，耳の痛み，腹痛，悪心，嘔吐，便秘又は下痢の訴えはなかった．血液培養検査実施．セフタジジムを静脈内投与．その約 1 時間後に悪寒を感じ始め，血行不良となり，爪床は青紫になった．室内での酸素飽和度は 75%に低下し，血圧は 70 台から 40 台に低下．呼吸数は正常であったが，頻脈となった．酸素吸入（10 L/min）開始．生理食塩水及びイブプロフェンを投与．悪寒は消失し，酸素飽和度は 95%以上に上昇，補液の急速静注により血圧は正常となった．被験者は安定し，その後臨床的に悪化は見られなかった．入院病棟へ移動．1.5 時間後には室内空気下でも状態は良好であった．　翌*年 1 月 18 日の血液培養検査の結果は，大腸菌陽性であった．発熱が続いたが，その後の血液培養検査はすべて陰性であった．ゲンタマイシン及びセフタジジムを静脈内投与．高度の好中球減少症は持続．翌*年 1 月 20 日，ANC 10 及び血小板数 19．同日，血小板輸血．入院（翌*年 1 月 18 日）後は安定しており，更なる低血圧又は低酸素の事象は発現しなかった． 　翌*年 1 月 25 日，血液感染は消失．翌*年 2 月 8 日，白血球障害及び血小板障害は消失．翌*年 2 月 16 日，好中球数異常は消失． 被験者は，本剤の 5 コース投与を完了．最終投与日は翌*年 1 月 29 日であった． 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．また，シクロホスファミド，シタラビン及び thioguanine との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断し，血液感染と中心静脈投与との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，これらの事象と T 細胞性 ALL との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000036*
報告者が使用した用語：①ALT/SGPT，②AST/SGOT，③高ビリルビン血症，④アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む），⑤失神
MedDRA 基本語：①アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，③高ビリルビン血症，④過敏症，⑤失神
発現日：① 同*年 9 月 11 日，② 同*年 9 月 11 日，③ 同*年 9 月 21 日，④ 同*年 11 月 6 日，⑤ 同*年 12 月 4 日
重症度：Grade 2（高ビリルビン血症及び過敏症），Grade 3（失神），Grade 4（ALT 増加及び AST 増加）
治験責任医師による因果関係の判定：ALT 増加，AST 増加，高ビリルビン血症及び失神は「ありそうな（Possible）」，過敏症は「たぶん，十中八九は（Probable）」
転帰：いずれも回復
本被験者は[redacted]歳黒人又はアフリカ系アメリカ人女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 5 日診断）であった．併用薬は，Bactrim，便秘に対する Colace，悪心に対するオメプラゾール及びゾフランであった． [redacted]年 8 月 31 日，本剤の 1 コース目の投与開始（22,000 U を筋肉内投与）．同*年 9 月 9 日，非重篤な高血糖が発現し，同*年 9 月 11 日に消失．同日，ALT 増加（Grade 4，1,716 U/L）及び AST 増加（Grade 4，1,828 U/L）が発現．　同*年 9 月 14 日，非重篤な高ビリルビン血症が発現し，　同*年 9 月 21 日にはビリルビン値が 2 mg/dL まで上昇し Grade 2 となった．同*年 9 月 24 日，高ビリルビン血症は消失（ビリルビン値 0.7 mg/dL）． 同*年 10 月 16 日，本剤の 2 コース目投与開始．　同*年 10 月 23 日，ALT 増加及び AST 増加は消失（ALT 値 26 U/L，AST 値 35 U/L）． 同*年 11 月 6 日（標準の中間維持療法 Day 35），本剤の 3 コース目投与開始（21,250 U）．その約 45 分後にアレルギー反応（Grade 2）を示し，全身に掻痒を訴え，顔に数個膨疹が生じた．唇の腫れ，喉の痒みあり．Benadryl を処方され慎重に経過観察．約 30 分後に症状は消失．その後症状は再発しなかったため，痒み又は蕁麻疹が発現した際は Benadryl 25 mg を服用するよう指示され，退院． 同*年 11 月 6 日，本事象は消失したが，本剤治療を再開することなく試験を中止した． 同*年 12 月 4 日（過敏症のため試験を中止した後），意識消失が発現．報告によると，車から降りる際に白目をむき，嘔吐し，応答に反応しなくなり，回復まで数分間かかった．検査と経過観察のため入院．頭部 CT 検査の結果，異常なし．陰性試験結果から，この事象は血管迷走神経性失神（Grade 3）で，化学療法による悪心と嘔吐によってもたらされたと判断した．同日（　同*年 12 月 4 日），非重篤な高血糖が発現した．これらの事象に治療は施されず，　同*年 12 月 5 日に失神（Grade 3）は消失した．高血糖（Grade 1）の転帰は不明である． 治験責任医師は，過敏症と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断し，ALT 増加，AST 増加，高ビリルビン血症及び失神と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000039*
報告者が使用した用語：①Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－上気道細分類不能，②Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－上気道細分類不能（好中球減少症）
MedDRA 基本語：①上気道感染，②好中球減少症
発現日：同*年 10 月 22 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳のヒスパニック系男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月診断）であった．既往歴は血小板減少症であった．併用療法は[redacted]年 7 月に開始した多剤併用の化学療法であった． [redacted]年 10 月 19 日，1 コース目の本剤の筋肉内投与を開始．　同*年 10 月 20 日，輸血を受けた．同*年 10 月 21 日，1 コース目の 2 回目の本剤投与．その夜，自宅で 101° F の発熱あり，発熱及び悪寒は翌日も継続．被験者の母親は，被験者は発熱の前から鼻詰まり及び鼻水が出ていたと報告した．被験者は普段よりもかなり疲労が見られたが，嘔吐，下痢，痛み，発疹及びその他の異常は報告されなかった．被験者は同年の夏に末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）を受けていたが，PICC 挿入部位周辺に赤み，腫脹又は膿性分泌物はなかった．被験者の母親は，2 週間前に被験者の兄にインフルエンザ様症状があったと報告した．その他に病気へ接触したという情報はなかった．血液培養，尿培養及びインフルエンザ迅速検査はいずれも陰性であった．セフェピム（静脈内投与）及びタミフル（経口投与，5 日間コース）の投与開始．　同*年 10 月 23 日に採取した鼻腔粘液検査で A 型インフルエンザ陽性であった． 平熱の状態が 72 時間以上続いた後，　同*年 10 月 27 日に退院．　同*年 10 月 27 日，本事象は消失． 被験者は，合計 2 コースの本剤投与を完了．本剤の最終投与日は　翌*年 1 月 29 日であった． 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断し，　同*年 10 月 20 日の輸血との因果関係を「ありそうな（possible）」，病気への接触（インフルエンザ様症状）との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000040*
報告者が使用した用語：①Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－皮膚（蜂巣炎），②Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－（好中球減少症）
MedDRA 基本語：①皮膚感染，②好中球減少症
発現日：同*年 8 月 8 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳の白人男児であり，骨髄における前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月診断）であった．併用薬はメトトレキサート（髄腔内投与）であった． [redacted]年 4 月 2 日，1 コース目の本剤の筋肉内投与を開始．本剤の他に，シクロホスファミド，シタラビン，ドキソルビシン及び thioguanine（いずれも投与日と投与量不明）の投与を受けた． 同*年 7 月 9 日，4 コース目の本剤投与を開始（投与量：31,000 U）．同*年 7 月 9 日から同*年 7 月 14 日まで，非重篤な高血糖が発現． 同*年 7 月 21 日，4 コース目の最終投与．同*年 8 月の最初の週にシタラビン（Ara-C）を投与．　同*年 8 月 8 日，来院．この間，投与のためにポートを複数回操作することがあり，また，時にはポートからの採血が困難な時があった．帰宅後，ポート周辺に紅斑と痛みの増悪が発現．緊急治療室での検査の結果，ポートを覆う部分に蜂巣炎が認められ，末梢血採血後に血液培養検査に供すと共に，抗生剤の静脈内投与を開始．抗生剤が効果を示し，ポート設置部位の圧痛以外の症状はなかった．血液検査の結果，白血球数 1.8，血小板数 175，ヘマトクリット 20.6，ANC 895. 治験責任医師は，好中球減少を伴う皮膚感染（蜂巣炎）（Grade 3）と診断．被験者は入院となった．本剤投与に対する処置なし． 同*年 8 月 19 日，本事象は消失．被験者は，合計 5 コースの本剤投与を完了．本剤の最終投与日は，同*年 9 月 7 日であった． 治験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断し，前駆 B 細胞性 ALL，シクロホスファミド，シタラビン，ドキソルビシン及び thioguanine との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．また，頻繁なポートへの接触との因果関係を「明確（definite）」と評価した．これらの事象とメトトレキサート（髄腔内投与）との因果関係を「ありそうもない（unlikely）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：000042*
報告者が使用した用語：①アレルギー反応/過敏症，②薬剤熱
MedDRA 基本語：①過敏症，②発熱
発現日：翌*年 6 月 4 日
重症度：Grade 2
治験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳のヒスパニック系女児であり，標準リスクの前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 12 日診断）であった．[redacted]年 8 月 13 日，COG AALL0331 試験による治療を開始．[redacted]年 11 月 3 日に pegaspargase にアレルギー反応を示した．併用薬はオンダンセトロンとマクロゴールであった． [redacted]年 12 月 2 日，1 コース目の本剤投与を開始（17,500 U を筋肉内投与）． 翌*年 6 月 4 日，7 コース目の本剤投与を開始．同日朝，本剤投与（17,500 U）を受け帰宅後，頭からつま先までにわたるそう痒感と蕁麻疹が発現．母親から Benadryl（経口投与）を与えられ，緊急治療室に搬送された．状態は良く，発疹はほぼ消失．バイタルサイン安定．中等度の薬剤熱を伴うアレルギー反応/過敏症（Grade 2）と診断された．ヒドロコルチゾンとザンタックを投与．夕方 5 時まで経過観察の後，prednisone（経口投与），ザンタック（経口投与）及び Benadryl を処方されて退院．翌*年 6 月 5 日，本事象は消失． 翌*年 6 月 4 日，過敏症のため試験を中止． 治験責任医師は，過敏症と発熱は非重篤であり，本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：000045*
報告者が使用した用語：蕁麻疹（蕁麻疹，みみず腫れ，膨疹）
MedDRA 基本語：蕁麻疹
発現日：翌*年 1 月 27 日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳白人女児であり，前駆 B 細胞性 ALL であった．[redacted]年 9 月 11 日に AALL08P1 試験に登録され，[redacted]年 10 月 30 日（AALL08P1 試験の地固め療法 Day 44）に pegaspargase にアレルギー反応を示したため，本剤に切り替えとなった．併用薬は，フルコナゾール（経口投与），ロザゼパム（経口投与），Bactrim 及びオンダンセトロン（経口投与）であった． [redacted]年 12 月 2 日，本剤の投与開始．1 コース目は無事完了し，同*年 12 月 23 日に 2 コース目を開始．2 コース目も無事完了し，　翌*年 1 月 13 日（AALL08P1 試験の中間維持療法期間中）に 3 コース目を開始．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌*年1月20日，3コース目の4回目を両上腕に投与．投与1時間後に両腕の注射部位に蕁麻疹（Grade 2）が発現．非重篤なアレルギー反応と診断された．
翌*年1月27日，蕁麻疹（Grade 2）はGrade 3に悪化．呼吸窮迫や全身症状なし．被験者は入院を希望しなかった．蕁麻疹・過敏反応（Grade 3）に対する処置なし．
本剤投与を再開せず，過敏症のため，翌*年1月27日に試験を中止（データベースでは，本剤の最終投与日である　翌*年1月20日が終了日となっていた）．翌*年2月1日，本事象は消失．
治験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：000049*
報告者が使用した用語：発熱性好中球減少（感染巣不明の発熱）（ANC＜1.0×10⁹/L，発熱≧38.5℃）（Grade 3）
MedDRA基本語：発熱性好中球減少症
発現日：同*年4月30日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は1[redacted]歳白人女性であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年1月診断）であった．併用薬は，ペンタミジン及びランソプラゾールであった． [redacted]年1月13日，本剤の筋肉内投与開始．　同*年4月28日，4コース目の1回目の投与開始（投与量：37,650 U）． 同*年4月30日，発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現し，入院．Bactrim投与．翌日退院．同*年5月2日，本事象は消失． 被験者は，合計4コースの本剤投与を完了．本剤の最終投与日は　同*年5月14日であった． 治験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：000057*
報告者が使用した用語：アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）（Grade 3）
MedDRA基本語：過敏症
発現日：同*年4月30日
重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳白人男児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年1月診断）であった．併用薬

は，ブデソニド，docusate sodium，エピネフリン，メトトレキサート（静脈内投与及び髄腔内投与），オンダンセトロン（静脈内投与及び経口投与），ラニチジン，トリメトプリム－スルファメトキサゾール及びビンクリスチンであった． [redacted]年 4 月 28 日，1 コース目の本剤投与を開始（25,000 U を筋肉内投与）． 同*年 4 月 30 日，1 コース目の 2 回目の投与．本剤投与約 1 時間後に空嘔吐を始め，その後嘔吐し悪寒が発現．足の注射部位周辺に斑状皮疹が発現し，その後肩にも発現した．過去の pegaspargase に対するアレルギー反応の重症度を考慮し，Benadryl 及びゾフランを静脈内投与．発疹は消失し，気分も良好になった．経過観察のため一晩入院し，試験を中止した．同*年 5 月 1 日，アレルギー反応（Grade 3）は消失． 治験責任医師は，本有害事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．また，ALL 及びその他の併用薬との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：000058*
報告者が使用した用語：アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 7 月 30 日
重症度：Grade 2
治験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳白人男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月診断）であった．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 3 月 26 日，1 コース目の本剤の筋肉内投与を開始．被験者は，4 コースまでの本剤投与の間，有害事象は報告されなかった． 同*年 7 月 30 日，5 コース目の本剤投与を開始（投与量：60,000 U）．アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）（Grade 2）が発現し，同日消失． 被験者は，この有害事象のため，同*年 7 月 30 日に試験を中止． 治験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：000059*
報告者が使用した用語：①低酸素血症，②アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む），③Grade3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－血液感染（敗血症），④Grade3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的または微生物学的に確認）（ANC＜1.0×10^9/L）－血液感染（好中球減少症）
MedDRA 基本語：①低酸素症，②過敏症，③敗血症，④好中球減少症
発現日：①同*年 4 月 23 日，②同*年 4 月 23 日，③同*年 9 月 2 日，④同*年 9 月 2 日

重症度：Grade 3
治験責任医師による因果関係の判定：敗血症及び好中球減少症は「ありそうにない（Unlikely）」，低酸素症及び過敏症は「関係ない（Unrelated）」
転帰：低酸素症，過敏症及び好中球減少症は「回復」，敗血症は「軽快」
本被験者は1[redacted]歳白人男児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年1月診断）であった．併用薬は，シクロホスファミド，シタラビン，メルカプトプリン，メトトレキサート，血小板製剤及びビンクリスチンであった． [redacted]年3月26日，1コース目の本剤の筋肉内投与を開始．同*年4月23日，高リスクのALLに対する地固め療法のDay 43（AALL07P4試験）のため受診．同日はAALL07P2試験の2コース目の1日目でもあった．本剤投与前，ビンクリスチンを投与した後に血小板数が11×10³/mm³となったため，血小板輸血． 血小板輸血中に全身のかゆみと胸部圧迫感を訴えた．Benadrylの静脈内投与によりアレルギー反応（Grade 3）は幾分良くなった．血小板輸血を止めても蕁麻疹及び胸部圧迫感が持続したため，ヒドロコルチゾン，albuterol（2回）及び生理食塩水を静脈内投与．酸素飽和度が91%に低下し，鼻腔カニューレから酸素2Lの吸引が必要であった［低酸素症（Grade 3）］．経過観察のため入院． 同*年4月23日，これらの事象は消失．同*年4月24日，予定より1日遅れて本剤を投与．同*年4月24日に実施した臨床検査の結果，血小板数21×10³/mm³であった． 同*年7月26日から　同*年8月9日まで，本剤の5コース目投与．被験者は，同*年9月2日に後期強化療法のDay 43の通常の後観察のため来院予定であったが，この前日の夜，悪寒と発熱（約102° F）が発現．血液培養検査実施．血液検査の結果，ANC 0［好中球減少症（Grade 3）］．抗生剤の静脈内投与のため入院．　同*年9月3日，先の血液培養検査の結果，大腸菌陽性［感染（Grade 3）］．　同*年9月3日以降の血液培養検査では，いずれも陰性．同*年9月4日の朝から平熱に戻った． 同*年9月6日，事象の発現なく本剤の6コース目の投与開始．同*年9月7日，ANCが36×1000 μLに増加し，好中球減少症（Grade 3）は消失．敗血症は持続（軽快）．入院を継続． 被験者は，合計6回の本剤投与を完了．本剤の最終投与は，同*年9月20日であった． 治験責任医師は，過敏症及び低酸素症と本剤との因果関係をいずれも「関係ない（unrelated）」，血小板輸血との因果関係をいずれも「明確（definite）」と判断した．また，敗血症及び好中球減少症と本剤との因果関係をいずれも「ありそうにない（unlikely）」，シクロホスファミド，シタラビン及び中心静脈のカテーテル留置との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，デキサメタゾン及びthioguanineとの因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

2.7.6.3 【国外試験】大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ/pegaspargase 投与に対して過敏症を示した急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫患者に対する Erwinase® の compassionate use 試験（試験番号：EMTP）

添付資料：5.3.5.4.1

目次

2.7.6.3.1 試験方法の概要.....3
2.7.6.3.2 試験成績.....4
2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの扱い.....4
2.7.6.3.2.2 有効性の評価.....7
2.7.6.3.2.3 安全性の評価.....7
2.7.6.3.3 結論.....25
2.7.6.3.4 付表.....26
2.7.6.3.5 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述.....32
2.7.6.3.5.1 死亡.....32
2.7.6.3.5.2 他の重篤な有害事象.....43
2.7.6.3.5.3 他のいくつかの重要な有害事象.....200

表目次

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要 3
表 2.7.6.3-2　被験者の内訳 5
表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性 6
表 2.7.6.3-4　TEAE の要約（安全性解析対象集団） 7
表 2.7.6.3-5　発現頻度が 1%以上の TEAE（安全性解析対象集団） 8
表 2.7.6.3-6　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団） 9
表 2.7.6.3-7　Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.6.3-8　本剤との因果関係がある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.6.3-9　死亡例の要約（安全性解析対象集団） 16
表 2.7.6.3-10　転帰が死亡となった有害事象の一覧 17
表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団） 18
表 2.7.6.3-12　注目すべき TEAE（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.6.3-13　すべての TEAE（安全性解析対象集団） 26

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を，表 2.7.6.3-1 に示した.

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
試験課題名	Erwinaze Master Treatment Protocol（EMTP）: Erwinaze（*Erwinia* L-asparaginase for Injection）for patients with a history of allergic reactions to *E coli* L-asparaginase/pegaspargase who require asparaginase therapy as a component of multi-agent chemotherapy
試験の目的	IND（Investigational New Drug）290 に基づき，大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ（製剤の種類は問わない）投与に対して過敏症を示した米国の急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia，ALL）及びリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic Lymphoma，LBL）患者に対し，エルウィニア由来の L-アスパラギナーゼ（Erwinase®）（以下，本剤）による治療を可能にすること.
試験デザイン	本試験は，天然型大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase（PEG 化 L-アスパラギナーゼ）による治療に対して過敏症を示した ALL 及び LBL 患者を対象とした compassionate use 試験とした. 生物学的製剤承認申請の過程で，米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）から，IND290 に基づき実施される本試験において本剤の安全性データを収集するよう試験依頼者（EUSA Pharma 社）は指示された．これを受け，本試験では人口統計学的特性，基礎疾患の特性及び有害事象に関する情報が収集され，症例報告書に記録された.
試験の種類	compassionate use 試験
対象	対象： 大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase に過敏症を示した ALL 患者又は LBL 患者 選択基準： 以下の条件を満たす者を対象とした. 1) 年齢不問 2) IND290 に基づき，本剤の投与について文書による同意が得られた患者 3) ALL の治療を行っている患者 4) L-アスパラギナーゼによる治療を受けている T 細胞性又は B 細胞性リンパ腫の小児患者 5) L-アスパラギナーゼ（Elspar®）又は pegaspargase（Oncaspar®）に対して，全身性の過敏性反応を有する患者．アナフィラキシー症状の有無は問わない．全身性皮疹があった患者は含まれるが，注射部位の局所疼痛又は発赤のみが認められた患者は除く. 6) 大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対する局所又は全身性反応を記録から確認できる患者 7) Elspar®による治療を受けている（Elspar®の無作為化臨床試験に登録した患者を含む）が，Elspar®が入手できない患者 除外基準： 以下のいずれかに該当する患者は除外した. 1) 本剤に対するアレルギー反応の既往がある患者 2) 急性膵炎の既往がある患者 3) 妊娠中又は授乳中の女性
被験者数	計画時：なし 解析時：1368 例（登録例），940 例（安全性解析対象集団）
投与方法・投与量及び投与期間	これまでの大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase 療法の代替として本剤を投与した．投与期間は，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回数に基づき，予定された期間の残存期間とした.

検査・観察・評価項目	人口統計学的データ，基礎疾患の特性，本剤の用量・投与回数・投与期間・投与方法及び有害事象に関する情報を収集した．
評価項目	有害事象により安全性を評価した．
解析方法	すべての有害事象，すべての重篤な有害事象並びに Grade 3 及び Grade 4 の有害事象について，本剤の初回投与日以降に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events，TEAEs）を，ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 14.0 により，器官別大分類別及び基本語別に集計した．本剤との因果関係別の集計も行った．また，注目すべき TEAE では，その参照用語別に関連する基本語別の有害事象の発現頻度を算出した．
医学専門家	[redacted]社（米国）
試験実施施設	[redacted]（試験責任医師：[redacted]）他　計 249 施設（すべて米国）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの扱い

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した．

本試験には 1368 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%），試験終了状態不明が 12 例（1.3%）であった．主な中止理由は，アレルギー反応が 79 例（8.8%），その他の有害事象が 43 例（4.8%）であった．症例報告書は未入手で有害事象報告書のみを入手したのは 47 例であった．症例報告書又は有害事象報告書を入手した 940 例を安全性解析対象集団とした．

なお，本試験では，データベースロック後に 3 例（被験者番号：9939，9941 及び 9944）が同一の被験者であることが判明した．データベースは修正しないで発現した有害事象に含めた．本被験者に発現した有害事象が過大に評価される，又は本被験者に発現していない有害事象が過少に評価されるという影響は小さいと考えられた．

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳

	例数（%）
組み入れ例 [1]	1368
症例報告書又は有害事象報告書を入手済みの被験者（安全性解析対象集団）[2]	940
症例報告書を未入手で，1 件以上の有害事象が発現した被験者 [2]	47
症例報告書を入手済みで，1 件以上の有害事象が発現した被験者 [2]	293
1 件以上の TEAE が発現した被験者 [2]	340
症例報告書を入手済みで，有害事象が発現しなかった被験者 [2]	600
症例報告書を入手済みで，本剤が投与された被験者	893 (100)
治療完了	693 (77.6)
治療中止	188 (21.1)
治療中止理由	
アレルギー反応	79 (8.8)
その他の有害事象	43 (4.8)
試験の終了 [3]	34 (3.8)
その他	25 (2.8)
死亡	7 (0.8)
試験終了状態不明	12 (1.3)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 2
本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を TEAE とした．有害事象の発現日が不明な場合，その有害事象は TEAE とした．
1. 情報元：EUSA Pharma 社（米国）
2. 症例報告書又は有害事象報告書を入手済みの被験者数
3. FDA が本剤を承認し，試験を終了した時，治療継続中であった被験者数

2.7.6.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した．

安全性解析対象集団において，男性が 595 例（63.3%），女性が 342 例（36.4%），平均年齢は 9.7 歳（範囲：0～76 歳）であり，区分別の年齢では 10 歳以下が最も多く 537 例（57.1%）であった．病態では非再発が 756 例（80.4%）及び再発が 137 例（14.6%），原疾患では B 細胞性の急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia，ALL）が最も多く 726 例（77.2%）であった．本剤の投与経路では筋肉内投与が最も多く 852 例（90.6%）であった．

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	症例報告書入手済み（N＝893）	症例報告書未入手（N＝47）	安全性解析対象集団（N＝940）
性別，例数（%）			
男性	568 (63.6)	27 (57.4)	595 (63.3)
女性	323 (36.2)	19 (40.4)	342 (36.4)
データなし	2 (0.2)	1 (2.1)	3 (0.3)
年齢（歳）			
例数	880	47	927
平均値（標準偏差）	9.5 (7.2)	12.5 (13.4)	9.7 (7.7)
中央値	9	9	9
最小値，最大値	0，66	1，76	0，76
10 歳以下，例数（%）	510 (57.1)	27 (57.4)	537 (57.1)
10 歳超 16 歳未満，例数（%）	227 (25.4)	7 (14.9)	234 (24.9)
16 歳以上 21 歳以下, 例数（%）	112 (12.5)	9 (19.1)	121 (12.9)
21 歳超 30 歳以下，例数（%）	20 (2.2)	1 (2.1)	21 (2.2)
30 歳超，例数（%）	11 (1.2)	3 (6.4)	14 (1.5)
データなし，例数（%）	13 (1.5)	0	13 (1.4)
病態，例数（%）			
非再発	756 (84.7)	0	756 (80.4)
再発	137 (15.3)	0	137 (14.6)
不明	0	47 (100)	47 (5.0)
原疾患，例数（%）			
B 細胞性 ALL	726 (81.3)	0	726 (77.2)
T 細胞性 ALL	126 (14.1)	0	126 (13.4)
リンパ腫	32 (3.6)	0	32 (3.4)
その他	7 (0.8)	0	7 (0.7)
原疾患に関するデータなし	2 (0.2)	47 (100)	49 (5.2)
投与経路，例数（%）			
筋肉内	852 (95.4)	0	852 (90.6)
静脈内	29 (3.2)	0	29 (3.1)
皮下	5 (0.6)	0	5 (0.5)
不明又はデータなし	7 (0.8)	47 (100)	54 (5.7)
体表面積（m^2）			
例数	879	0	879
平均値（標準偏差）	1.22 (0.52)	0	1.22 (0.52)
中央値	1.14	0	1.14
最小値，最大値	0.01，2.94	0	0.01，2.94
0 以上 1 未満，例数（%）	386 (43.2)	0	386 (41.1)
1 超 2 以下，例数（%）	440 (49.3)	0	440 (46.8)
2 超，例数（%）	53 (5.9)	0	53 (5.6)
データなし，例数（%）	14 (1.6)	47 (100)	61 (6.5)
診断からの経過月数			
0～3 ヵ月	231 (25.9)	0	231 (24.6)
4～6 ヵ月	435 (48.7)	0	435 (46.3)
7～9 ヵ月	88 (9.9)	0	88 (9.4)
10～12 ヵ月	12 (1.3)	0	12 (1.3)
12 ヵ月超	113 (12.7)	0	113 (12.0)
データなし	14 (1.6)	47 (100)	61 (6.5)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 3

2.7.6.3.2.2 有効性の評価

compassionate use 試験では，有効性を評価しなかった.

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

2.7.6.3.2.3.1 有害事象の発現状況

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events，TEAEs）の要約を表 2.7.6.3-4 に示した.

TEAE は 340 例（36.2%）に発現した．重篤な TEAE は 281 例（29.9%）に発現し，転帰が死亡となった TEAE は 18 例（1.9%）に発現した．Grade 3 以上の TEAE 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 TEAE は 170 例（18.1%）に発現した.

TEAE，重篤な TEAE，Grade 3 又は Grade 4 の TEAE 及び本剤との因果関係のある TEAE は，これまでの本剤の安全性プロファイルと一致していた.

表 2.7.6.3-4　TEAE の要約（安全性解析対象集団）

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

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 4

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を TEAE とした．有害事象の発現日が不明な場合，その有害事象は TEAE とした.

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がある TEAE とした.

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の発現頻度

TEAE は，ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 14.0 を用いて読み替えた．基本語別で発現頻度が 1%以上の TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-5 に示し，すべての TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-13 に示した.

器官別大分類別で最も多く発現した TEAE は「免疫系障害」であり，139 例（14.8%）に見られた．次いで「胃腸障害」が 80 例（8.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 75 例（8.0%），「臨床検査」が 68 例（7.2%），「代謝および栄養障害」が 47 例（5.0%），「血液およびリンパ系障害」が 42 例（4.5%），「感染症および寄生虫症」が 37 例（3.9%），「神経系障害」が 35 例（3.7%），「皮膚および皮下組織障害」が 25 例（2.7%），「血管障害」が 22 例（2.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 20 例（2.1%），「筋骨格系および結合組織障害」が 10 例（1.1%）であった.

基本語別で 2%以上の被験者に発現した TEAE 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.

表 2.7.6.3-5　発現頻度が 1%以上の TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 [1] 基本語 [2]	例数（%） N＝940
TEAE 発現件数	922
TEAE 発現例数	340 (36.2)
免疫系障害	
過敏症	131 (13.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	35 (3.7)
疾患進行	10 (1.1)
粘膜の炎症	10 (1.1)
胃腸障害	
膵炎	34 (3.6)
嘔吐	27 (2.9)
悪心	23 (2.4)
腹痛	11 (1.2)
下痢	10 (1.1)
代謝および栄養障害	
高血糖	34 (3.6)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9)
リパーゼ増加	10 (1.1)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	20 (2.1)
好中球減少症	14 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	
蕁麻疹	11 (1.2)
感染症および寄生虫症	
敗血症	10 (1.1)
感染	9 (1.0)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 5

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

1. 器官別大分類には，各基本語のプライマリーの器官別大分類を用いた.
2. 同一被験者において同一基本語の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は各基本語で 1 例とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

2.7.6.3.2.3.3 本剤との因果関係のある有害事象

本試験では，139 例（14.8%）で有害事象と本剤との因果関係が報告されなかった.

本剤との因果関係が報告された TEAE のうち，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）」と判断された事象を，本剤との因果関係のある TEAE とした．本剤との因果関係のある TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-6 に示した，

本剤との因果関係が報告された TEAE 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 TEAE は過敏症で 82 例（8.7%）に発現した.

表 2.7.6.3-6　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
本剤との因果関係がある TEAE 発現件数	176	127	143
本剤との因果関係のある TEAE 発現例数	59 (6.3)	53 (5.6)	75 (8.0)
免疫系障害	8 (0.9)	22 (2.3)	60 (6.4)
過敏症	8 (0.9)	20 (2.1)	54 (5.7)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.2)	6 (0.6)
胃腸障害	23 (2.4)	15 (1.6)	15 (1.6)
膵炎	3 (0.3)	10 (1.1)	8 (0.9)
嘔吐	12 (1.3)	3 (0.3)	5 (0.5)
悪心	13 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
腹痛	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
下痢	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
腹部不快感	0	1 (0.1)	0
腹水	0	0	2 (0.2)
盲腸炎	1 (0.1)	0	0
口唇腫脹	0	1 (0.1)	0
急性膵炎	0	2 (0.2)	0
上腹部痛	1 (0.1)	0	0
消化不良	1 (0.1)	0	0
胃静脈瘤	0	1 (0.1)	0
吐血	0	1 (0.1)	0
口唇浮腫	0	1 (0.1)	0
食道拡張	0	0	1 (0.1)
壊死性膵炎	0	0	1 (0.1)
レッチング	0	0	1 (0.1)
舌腫脹	0	0	1 (0.1)
臨床検査	11 (1.2)	13 (1.4)	4 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.2)	1 (0.1)
好中球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	3 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	0
アンモニア増加	0	1 (0.1)	2 (0.2)
ヘモグロビン異常	1 (0.1)	0	0
血小板数異常	1 (0.1)	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	2 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	0	2 (0.2)	0
血中尿素増加	0	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	1 (0.1)	0	0
白血球数異常	1 (0.1)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)	0	0
血球数異常	0	1 (0.1)	0
血中フィブリノゲン増加	0	1 (0.1)	0

表 2.7.6.3-6　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
臨床検査（続き）	11 (1.2)	13 (1.4)	4 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0
腹腔内圧上昇	0	0	1 (0.1)
リパーゼ減少	0	1 (0.1)	0
栄養状態異常	0	1 (0.1)	0
プロテイン C 増加	0	1 (0.1)	0
プロテイン S 増加	0	1 (0.1)	0
総蛋白異常	1 (0.1)	0	0
総肺気量減少	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (1.8)	5 (0.5)	5 (0.5)
発熱	9 (1.0)	3 (0.3)	1 (0.1)
疾患進行	1 (0.1)	0	0
疲労	5 (0.5)	0	0
易刺激性	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
悪寒	1 (0.1)	0	0
胸痛	2 (0.2)	0	0
注射部位紅斑	0	0	1 (0.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.1)
浮腫	0	0	1 (0.1)
疼痛	0	1 (0.1)	0
死亡	1 (0.1)	0	0
熱感	1 (0.1)	0	0
歩行障害	0	1 (0.1)	0
注射部位反応	0	0	1 (0.1)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.4)	2 (0.2)	10 (1.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.6)
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
紅斑	1 (0.1)	0	0
顔面腫脹	0	0	2 (0.2)
そう痒症	0	0	2 (0.2)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)	0	0
血管障害	3 (0.3)	10 (1.1)	3 (0.3)
低血圧	0	2 (0.2)	1 (0.1)
潮紅	2 (0.2)	0	1 (0.1)
血栓症	1 (0.1)	4 (0.4)	0
深部静脈血栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)
静脈炎	0	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	0
神経系障害	9 (1.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
頭痛	2 (0.2)	0	0
痙攣	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	1 (0.1)	0	0
大発作痙攣	1 (0.1)	0	0
錯感覚	1 (0.1)	0	0
くも膜下出血	1 (0.1)	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)	0	0

表 2.7.6.3-6　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
神経系障害（続き）	9 (1.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
よだれ	0	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	0
嗜眠	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	0	1 (0.1)
部分発作	0	0	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0
てんかん重積状態	0	1 (0.1)	0
刺激無反応	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	8 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.2)
高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0	0
食欲減退	3 (0.3)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.2)	0
高アンモニア血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.6)
呼吸困難	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
咳嗽	0	0	2 (0.2)
肺塞栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	0	1 (0.1)
無気肺	0	0	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	0	0
胸水	0	0	1 (0.1)
呼吸窮迫	0	0	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (0.7)	4 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	3 (0.3)	0	0
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.1)	0
汎血球減少症	0	1 (0.1)	0
貧血	3 (0.3)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.1)	0
播種性血管内凝固	0	1 (0.1)	0
脾静脈血栓症	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	7 (0.7)	0	2 (0.2)
敗血症	1 (0.1)	0	0
感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.1)	0	0
菌血症	0	0	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)	0	0
真菌感染	1 (0.1)	0	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
骨痛	1 (0.1)	0	0
筋痙縮	1 (0.1)	0	0
筋肉痛	1 (0.1)	0	0
筋炎	1 (0.1)	0	0

表 2.7.6.3-6　本剤との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
肝胆道系障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)	0	0
不安	0	0	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)	0	0
気分変化	0	1 (0.1)	0
心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)	0
眼障害	2 (0.2)	0	0
複視	1 (0.1)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	0	0
急性腎不全	2 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0
耳鳴	1 (0.1)	0	0
内分泌障害	1 (0.1)	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.1)	0
陰嚢痛	0	1 (0.1)	0
陰嚢腫脹	0	1 (0.1)	0

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.3
注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.
1. 同一被験者において同一器官別大分類で因果関係のある TEAE が複数の因果関係で発現した場合，発現例数は 1 例としてそれぞれに集計した．基本語についても器官別大分類と同様とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

2.7.6.3.2.3.4 Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

本試験では，TEAE の Grade 判定を症例報告書で求めていなかったため，すべての症例のデータではなく，Grade 判定が確認できた症例について集計した．なお，Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 3.0 に従い分類した.

Grade が報告された TEAE のうち, Grade 3 又は Grade 4 の TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-7 に，そのうち因果関係のある TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-8 に示した.

安全性解析対象集団の 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 TEAE は 115 例（12.2%），Grade 4 の TEAE は 41 例（4.4%）に発現した．発現頻度が 1%以上の Grade 4 の TEAE はなかった．発現頻度が 1%以上の Grade 3 の TEAE（基本語）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.

表 2.7.6.3-7　Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類	例数（%）（N＝940）		
基本語 [1]	Grade 3	Grade 4	Grade 3＋Grade 4
Grade 3 又は Grade 4 の TEAE 発現件数	180	64	224
Grade 3 又は Grade 4 の TEAE 発現例数	115 (12.2)	41 (4.4)	140 (14.9)
免疫系障害	34 (3.6)	8 (0.9)	42 (4.5)
過敏症	34 (3.6)	0	34 (3.6)
アナフィラキシー反応	0	8 (0.9)	8 (0.9)
代謝および栄養障害	33 (3.5)	8 (0.9)	39 (4.1)
高血糖	27 (2.9)	8 (0.9)	33 (3.5)
脱水	6 (0.6)	0	6 (0.6)
低カリウム血症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
食欲減退	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	12 (1.3)	15 (1.6)	21 (2.2)
好中球数異常	1 (0.1)	6 (0.6)	6 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
白血球数減少	0	4 (0.4)	4 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0	3 (0.3)
ヘモグロビン異常	3 (0.3)	0	3 (0.3)
血小板数異常	0	3 (0.3)	3 (0.3)
リパーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
好中球数減少	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血中アミラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中リン異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	18 (1.9)	5 (0.5)	20 (2.1)
発熱性好中球減少症	14 (1.5)	1 (0.1)	14 (1.5)
好中球減少症	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
貧血	2 (0.2)	0	2 (0.2)
血小板障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	11 (1.2)	5 (0.5)	15 (1.6)
膵炎	3 (0.3)	5 (0.5)	8 (0.9)
腹痛	3 (0.3)	0	3 (0.3)
下痢	3 (0.3)	0	3 (0.3)
悪心	3 (0.3)	0	3 (0.3)
嘔吐	3 (0.3)	0	3 (0.3)
盲腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	9 (1.0)	7 (0.7)	15 (1.6)
感染	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.6)
敗血症	1 (0.1)	4 (0.4)	5 (0.5)
蜂巣炎	2 (0.2)	0	2 (0.2)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)
α溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
クロストリジウム感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)

表 2.7.6.3-7　Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類	例数（%）（N＝940）		
基本語 [1]	Grade 3	Grade 4	Grade 3＋Grade 4
感染症および寄生虫症（続き）	9 (1.0)	7 (0.7)	15 (1.6)
肺感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.1)	0	10 (1.1)
粘膜の炎症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
発熱	4 (0.4)	0	4 (0.4)
無力症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血管障害	9 (1.0)	2 (0.2)	10 (1.1)
血栓症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
低血圧	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)
深部静脈血栓症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
静脈炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	6 (0.6)	2 (0.2)	8 (0.9)
痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
頭痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.2)	0	2 (0.2)
急性腎不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
転倒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.6

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

1. 同一被験者において同一の器官別大分類の有害事象が複数の重症度で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

表 2.7.6.3-8　本剤との因果関係がある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
本剤との因果関係がある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE 発現件数	35	25	34
本剤との因果関係のある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE 発現例数	17 (1.8)	18 (1.9)	32 (3.4)
免疫系障害	1 (0.1)	8 (0.9)	26 (2.8)
過敏症	1 (0.1)	6 (0.6)	20 (2.1)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.2)	6 (0.6)
胃腸障害	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
腹痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
下痢	2 (0.2)	0	0
悪心	2 (0.2)	0	0
嘔吐	3 (0.3)	0	0
盲腸炎	1 (0.1)	0	0
血管障害	1 (0.1)	6 (0.6)	2 (0.2)
血栓症	1 (0.1)	3 (0.3)	0
低血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)
深部静脈血栓症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈炎	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (0.3)	0	1 (0.1)
感染	1 (0.1)	0	0
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.1)	0	0
臨床検査	3 (0.3)	1 (0.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0	0
好中球数異常	1 (0.1)	0	0
血小板数異常	1 (0.1)	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.1)	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0
神経系障害	3 (0.3)	1 (0.1)	0
痙攣	0	1 (0.1)	0
頭痛	1 (0.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0
くも膜下出血	1 (0.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	0	0
貧血	1 (0.1)	0	0
心臓障害	1 (0.1)	0	0
頻脈	1 (0.1)	0	0

表 2.7.6.3-8　本剤との因果関係がある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%）（N＝940） ありそうな （Possible）	 たぶん，十中八九 （Probable）	 明確 （Definite）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	1 (0.1)	0
気分変化	0	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	1 (0.1)	0	0
急性腎不全	1 (0.1)	0	0

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.7
注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.
1. 同一被験者において同一器官別大分類で因果関係のある TEAE が複数の因果関係で発現した場合，発現例数はそれぞれに 1 例として集計した．基本語についても同様とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

2.7.6.3.2.3.5 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

本試験の死亡例の要約を表 2.7.6.3-9 に，転帰が死亡となった有害事象の一覧を表 2.7.6.3-10 に示した.

18 例（1.9%）の被験者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 1 年後に疾患進行により死亡した.

死亡した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.3.5 に示した.

表 2.7.6.3-9　死亡例の要約（安全性解析対象集団）

	例数（%） （N＝940）
転帰が死亡となった TEAE	18 (1.9)
本剤との因果関係	
因果関係あり [1]	3 (0.3)
因果関係なし [2]	10 (1.1)
不明又はデータなし [3]	5 (0.5)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.2
注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.
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）」と判断されたものとした.
2. 本剤との因果関係が「ありそうにない（Unlikely）」又は「関係ない（Unrelated）」と判断されたものとした.
3. 本剤との因果関係が不明又はデータなしのものとした.

表 2.7.6.3-10　転帰が死亡となった有害事象の一覧

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)　重篤な有害事象

死亡例を含む重篤な TEAE の発現頻度を表 2.7.6.3-11 に示した.

試験中に重篤な TEAE は 281 例（29.9%）に 735 件認められた.

器官別大分類別でよく見られた（発現頻度が 1%以上）重篤な TEAE は,「免疫系障害」が 99 例（10.5%),「胃腸障害」が 63 例（6.7%),「一般・全身障害および投与部位の状態」が 62 例（6.6%),「臨床検査」が 60 例（6.4%),「代謝および栄養障害」が 44 例（4.7%),「血液およびリンパ系障害」が 40 例（4.3%),「感染症および寄生虫症」が 35 例（3.7%),「神経系障害」が 31 例（3.3%),「血管障害」が 20 例（2.1%),「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 17 例（1.8%）であった.

基本語別でよく見られた(発現頻度が 1%以上)重篤な TEAE 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%），悪心

及び好中球減少症がそれぞれ 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，リパーゼ増加及び感染がそれぞれ 9 例（1.0%）であった.

重篤な TEAE と本剤との因果関係は，すべての TEAE における因果関係と同様の傾向を示した（「2.7.6.3.2.3.3 本剤との因果関係のある有害事象」参照）.

重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（経過）を 2.7.6.3.5 に示した.

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
重篤な TEAE 発現件数	735
重篤な TEAE 発現例数	281 (29.9)
免疫系障害	99 (10.5)
過敏症	91 (9.7)
アナフィラキシー反応	8 (0.9)
胃腸障害	63 (6.7)
膵炎	31 (3.3)
嘔吐	21 (2.2)
悪心	13 (1.4)
腹痛	10 (1.1)
下痢	9 (1.0)
腹水	2 (0.2)
盲腸炎	2 (0.2)
胃炎	2 (0.2)
急性膵炎	2 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
胃静脈瘤	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.1)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.1)
吐血	1 (0.1)
胃排出不全	1 (0.1)
口唇浮腫	1 (0.1)
口唇腫脹	1 (0.1)
食道拡張	1 (0.1)
食道炎	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)
口腔そう痒症	1 (0.1)
壊死性膵炎	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (6.6)
発熱	33 (3.5)
疾患進行	10 (1.1)
粘膜の炎症	6 (0.6)
胸痛	3 (0.3)
悪寒	3 (0.3)
易刺激性	3 (0.3)
注射部位紅斑	2 (0.2)

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	62 (6.6)
無力症	1 (0.1)
状態悪化	1 (0.1)
死亡	1 (0.1)
薬効欠如	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
歩行障害	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.1)
注射部位腫脹	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)
仮性嚢胞	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
臨床検査	60 (6.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	25 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (1.6)
リパーゼ増加	9 (1.0)
血中アミラーゼ増加	7 (0.7)
好中球数異常	6 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (0.4)
アンモニア増加	4 (0.4)
ヘモグロビン異常	4 (0.4)
白血球数減少	4 (0.4)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (0.3)
血小板数異常	3 (0.3)
プロトロンビン時間延長	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)
血中尿素増加	2 (0.2)
肝機能検査異常	2 (0.2)
好中球数減少	2 (0.2)
白血球数異常	2 (0.2)
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)
血中アミラーゼ減少	1 (0.1)
血球数異常	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
血中リン異常	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)
インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.1)
腹腔内圧上昇	1 (0.1)
リパーゼ減少	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)
栄養状態異常	1 (0.1)
プロテイン C 増加	1 (0.1)
プロテイン S 増加	1 (0.1)
総蛋白異常	1 (0.1)
総肺気量減少	1 (0.1)

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
代謝および栄養障害	44 (4.7)
高血糖	33 (3.5)
脱水	8 (0.9)
食欲減退	3 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.2)
高アンモニア血症	2 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
ケトアシドーシス	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	40 (4.3)
発熱性好中球減少症	20 (2.1)
好中球減少症	13 (1.4)
汎血球減少症	5 (0.5)
貧血	3 (0.3)
血小板減少症	2 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.1)
血小板障害	1 (0.1)
脾静脈血栓症	1 (0.1)
白血球障害	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	35 (3.7)
敗血症	10 (1.1)
感染	9 (1.0)
蜂巣炎	2 (0.2)
肺炎	2 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.2)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)
腹部膿瘍	1 (0.1)
α溶血性レンサ球菌感染	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)
クロストリジウム感染	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
易感染性宿主の感染	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
神経系障害	31 (3.3)
頭痛	6 (0.6)
痙攣	3 (0.3)
大発作痙攣	2 (0.2)
白質脳症	2 (0.2)
錯感覚	2 (0.2)
くも膜下出血	2 (0.2)
意識変容状態	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)
昏睡	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)
顔面不全麻痺	1 (0.1)
頭蓋内出血	1 (0.1)
高アンモニア血性脳症	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
頭蓋内圧上昇	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
神経学的症状	1 (0.1)
部分発作	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)
てんかん重積状態	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
刺激無反応	1 (0.1)
第 6 脳神経麻痺	1 (0.1)
血管障害	20 (2.1)
低血圧	7 (0.7)
血栓症	5 (0.5)
深部静脈血栓症	4 (0.4)
潮紅	3 (0.3)
出血	1 (0.1)
静脈炎	1 (0.1)
ショック	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (1.8)
呼吸困難	6 (0.6)
肺塞栓症	4 (0.4)
咳嗽	3 (0.3)
喘鳴	2 (0.2)
無気肺	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)
呼吸窮迫	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
皮膚および皮下組織障害	17 (1.8)
蕁麻疹	7 (0.7)
発疹	5 (0.5)
顔面腫脹	3 (0.3)
紅斑	2 (0.2)
そう痒症	2 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)
高ビリルビン血症	3 (0.3)
脂肪肝	2 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.1)
肝不全	1 (0.1)
門脈血栓症	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.7)
四肢痛	3 (0.3)
背部痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
筋炎	1 (0.1)
心臓障害	5 (0.5)
頻脈	2 (0.2)
心肺不全	1 (0.1)
拡張機能障害	1 (0.1)
心室機能不全	1 (0.1)
精神障害	5 (0.5)
精神状態変化	2 (0.2)
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.5)
急性腎不全	3 (0.3)
腎機能障害	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.4)
白血病再発	4 (0.4)
急性単球性白血病	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)
複視	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)
視神経乳頭浮腫	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.2)
転倒	1 (0.1)
輸血反応	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)

表 2.7.6.3-11　重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） （N＝940）
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
陰嚢痛	1 (0.1)
陰嚢腫脹	1 (0.1)
社会環境	1 (0.1)
日常生活動作障害者	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.4

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

1. 同一被験者において同一器官別大分類の TEAE が複数回発現した場合, 発現例数は各器官別大分類で 1 例とした．基本語についても器官別大分類と同様とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

3) その他の重要な有害事象

(1) 試験中止に至った TEAE

本試験では，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%)に発現した．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（表 2.7.6.3-2)．（なお，本試験では各被験者の試験中止の確認を症例報告書の情報からしか知ることができなかったため，試験中止に関連した TEAE の発現頻度は，症例報告書を入手している 893 例を母数として計算した.）

(2) 注目すべき TEAE

本剤の副作用として予測されるアレルギー反応（型は不問)，膵炎，高血糖，肝トランスアミナーゼ増加及び凝固異常に関連する事象を注目すべき TEAE として評価した．注目すべき TEAE の各参照用語別の発現頻度を表 2.7.6.3-12 に示した.

［アレルギー反応］

アレルギー反応として，以下に示した基本語を各参照用語に分類した.

- 過敏症：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：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：アナフィラキシー反応

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 TEAE の多くは，重篤な TEAE であった（表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-13)．

［膵炎］

膵炎，急性膵炎及び壊死性膵炎を膵炎（参照用語）とした．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 TEAE の多くは，重篤な TEAE であった（表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-13）．

［高血糖］

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を高血糖（参照用語）とした．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 TEAE の多くは重篤な TEAE であった（表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-13）．

［肝トランスアミナーゼ増加］

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を肝トランスアミナーゼ増加（参照用語）とした．肝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，肝トランスアミナーゼ増加に関連した TEAE の多くは重篤な TEAE であった（表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-13）．

［凝固異常］

凝固異常として，以下に示した基本語を各参照用語に分類した．

- 血栓症：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
- 出血：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

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 TEAE の多くは，重篤な TEAE であった（表 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-13）．本項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 例の転帰は死亡となった．

表 2.7.6.3-12　注目すべき TEAE（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 参照用語 [1]	例数（%） （N＝940）
アレルギー反応	
過敏症	128 (13.6)
局所過敏性反応	31 (3.3)
アナフィラキシー	8 (0.9)
膵炎	
膵炎	37 (3.9)
高血糖	
高血糖	35 (3.7)
肝トランスアミナーゼ増加	
トランスアミナーゼ増加	33 (3.5)
凝固異常	
凝固異常－血栓症	20 (2.1)
凝固異常－出血	9 (1.0)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table 14.3.1.2.1

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

1. 同一被験者において同一参照用語の有害事象が複数回発現した場合, 発現例数は各参照用語で 1 例とした.

2.7.6.3.2.3.6 臨床検査

本試験では，臨床検査データを収集しなかった.

2.7.6.3.2.3.7 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

本試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目のデータを収集しなかった.

2.7.6.3.3 結論

本 compassionate use 試験の結果, 新規又は予期しない安全性上の問題は認められなかった.

2.7.6.3.4 付表

表 2.7.6.3-13 すべての TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
TEAE 発現件数	922
TEAE 発現例数	340 (36.2)
免疫系障害	139 (14.8)
過敏症	131 (13.9)
アナフィラキシー反応	8 (0.9)
胃腸障害	80 (8.5)
膵炎	34 (3.6)
嘔吐	27 (2.9)
悪心	23 (2.4)
腹痛	11 (1.2)
下痢	10 (1.1)
腹水	2 (0.2)
盲腸炎	2 (0.2)
便秘	2 (0.2)
胃炎	2 (0.2)
口唇腫脹	2 (0.2)
急性膵炎	2 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
消化不良	1 (0.1)
胃静脈瘤	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.1)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.1)
吐血	1 (0.1)
胃排出不全	1 (0.1)
口唇浮腫	1 (0.1)
食道拡張	1 (0.1)
食道炎	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)
口腔そう痒症	1 (0.1)
壊死性膵炎	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (8.0)
発熱	35 (3.7)
疾患進行	10 (1.1)
粘膜の炎症	10 (1.1)
疲労	6 (0.6)
易刺激性	5 (0.5)
悪寒	4 (0.4)
胸痛	3 (0.3)
無力症	2 (0.2)
薬効欠如	2 (0.2)
注射部位紅斑	2 (0.2)
注射部位疼痛	2 (0.2)
浮腫	2 (0.2)

表 2.7.6.3-13　すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	75 (8.0)
疼痛	2 (0.2)
有害事象	1 (0.1)
状態悪化	1 (0.1)
死亡	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
歩行障害	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.1)
注射部位腫脹	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
仮性嚢胞	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
臨床検査	68 (7.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9)
リパーゼ増加	10 (1.1)
血中アミラーゼ増加	7 (0.7)
好中球数異常	7 (0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	5 (0.5)
アンモニア増加	4 (0.4)
ヘモグロビン異常	4 (0.4)
白血球数減少	4 (0.4)
血中フィブリノゲン減少	3 (0.3)
血小板数異常	3 (0.3)
プロトロンビン時間延長	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)
血中尿素増加	2 (0.2)
肝機能検査異常	2 (0.2)
好中球数減少	2 (0.2)
白血球数異常	2 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.1)
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)
血中アミラーゼ減少	1 (0.1)
血球数異常	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
血中ブドウ糖変動	1 (0.1)
血中リン異常	1 (0.1)
血中ナトリウム異常	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)
インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.1)
腹腔内圧上昇	1 (0.1)
リパーゼ減少	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)
栄養状態異常	1 (0.1)
プロテイン C 増加	1 (0.1)
プロテイン S 増加	1 (0.1)
総蛋白異常	1 (0.1)
総肺気量減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)

表 2.7.6.3-13　すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
代謝および栄養障害	47 (5.0)
高血糖	34 (3.6)
脱水	8 (0.9)
食欲減退	4 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.2)
高アンモニア血症	2 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.1)
ケトアシドーシス	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	42 (4.5)
発熱性好中球減少症	20 (2.1)
好中球減少症	14 (1.5)
汎血球減少症	5 (0.5)
貧血	4 (0.4)
血小板減少症	2 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.1)
血小板障害	1 (0.1)
脾静脈血栓症	1 (0.1)
白血球障害	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	37 (3.9)
敗血症	10 (1.1)
感染	9 (1.0)
蜂巣炎	2 (0.2)
肺炎	2 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.2)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)
腹部膿瘍	1 (0.1)
α溶血性レンサ球菌感染	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)
クロストリジウム感染	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
易感染性宿主の感染	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)

表 2.7.6.3-13　すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
神経系障害	35 (3.7)
頭痛	7 (0.7)
痙攣	3 (0.3)
浮動性めまい	2 (0.2)
大発作痙攣	2 (0.2)
白質脳症	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー	2 (0.2)
錯感覚	2 (0.2)
くも膜下出血	2 (0.2)
意識変容状態	1 (0.1)
平衡障害	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)
昏睡	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)
顔面不全麻痺	1 (0.1)
頭蓋内出血	1 (0.1)
高アンモニア血性脳症	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
頭蓋内圧上昇	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
神経学的症状	1 (0.1)
部分発作	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)
てんかん重積状態	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
刺激無反応	1 (0.1)
第 6 脳神経麻痺	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	25 (2.7)
蕁麻疹	11 (1.2)
発疹	7 (0.7)
紅斑	3 (0.3)
顔面腫脹	3 (0.3)
そう痒症	2 (0.2)
紅斑性皮疹	2 (0.2)
皮膚炎	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
血管障害	22 (2.3)
低血圧	7 (0.7)
潮紅	5 (0.5)
血栓症	5 (0.5)
深部静脈血栓症	4 (0.4)
出血	1 (0.1)
静脈炎	1 (0.1)
ショック	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)

表 2.7.6.3-13 すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (2.1)
呼吸困難	6 (0.6)
咳嗽	5 (0.5)
肺塞栓症	4 (0.4)
鼻漏	2 (0.2)
喘鳴	2 (0.2)
無気肺	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)
呼吸窮迫	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.1)
四肢痛	6 (0.6)
筋力低下	2 (0.2)
背部痛	1 (0.1)
骨痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
筋炎	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)
高ビリルビン血症	3 (0.3)
脂肪肝	2 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.1)
肝不全	1 (0.1)
門脈血栓症	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.6)
急性腎不全	3 (0.3)
腎機能障害	1 (0.1)
尿失禁	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
心臓障害	5 (0.5)
頻脈	2 (0.2)
心肺不全	1 (0.1)
拡張機能障害	1 (0.1)
心室機能不全	1 (0.1)
精神障害	5 (0.5)
精神状態変化	2 (0.2)
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)
眼障害	4 (0.4)
複視	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)
視神経乳頭浮腫	1 (0.1)
強膜障害	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)

表 2.7.6.3-13　すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語 [1]	例数（%） N＝940
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.4)
白血病再発	4 (0.4)
急性単球性白血病	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.3)
転倒	1 (0.1)
輸血反応	1 (0.1)
誤薬投与	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
陰嚢痛	1 (0.1)
陰嚢腫脹	1 (0.1)
社会環境	1 (0.1)
日常生活動作障害者	1 (0.1)

引用元：5.3.5.4.1（EMTP 試験）の Table14.3.1.2

注：本試験の安全性解析対象集団である症例報告書又は有害事象報告書入手済みの被験者数に対する割合を算出した.

1. 同一被験者において同一器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合，発現例数は各器官別大分類で 1 例とした．基本語についても器官別大分類と同様とした．TEAE は，MedDRA version 14.0 を用いてコード化し，器官別大分類及び基本語別に表示した.

2.7.6.3.5 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述

2.7.6.3.5.1 死亡

被験者番号：87[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①疾患進行，②真菌感染，③くも膜下出血（Grade 4）
MedDRA 基本語：①疾患進行，②真菌感染，③くも膜下出血
発現日：翌*年 1 月 28 日
重症度：Grade 4（くも膜下出血），不明（疾患進行及び真菌感染）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：疾患進行及び真菌感染は「死亡」，くも膜下出血は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 12 日診断）であった．[redacted]年 8 月 3 日，全身性アレルギー反応のため，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．多剤併用治療を受けており，[redacted]年 11 月 27 日に再発が認められた． [redacted]年 12 月 4 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）． 同*年 12 月 17 日までに，本剤の 1 コース目治療（6 回投与）を完了． 翌*年 1 月 28 日（本剤の最終投与から 6 週間後），くも膜下出血及び真菌感染が発現し．疾患進行が認められた．臨床検査の結果，プロトロンビン時間が 14.1 秒に短縮，部分トロンボプラスチン時間が 36.5 秒に延長，フィブリノゲンが 569 mg/dL．CT 検査で水頭症を伴うくも膜下出血の所見を認めた．人工呼吸器，濃厚赤血球輸血，脳質ドレナージ及び右脳室腹腔短絡術を実施． 翌*年 2 月 25 日から 翌*年 3 月 12 日まで本剤を投与．翌*年 4 月 16 日，疾患進行及び感染のため死亡． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：159[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①死亡（Grade 5）－疾患進行（難治性の ALL），②左室拡張機能不全（Grade 5），③感染症（Grade 5，重症敗血症）
MedDRA 基本語：①疾患進行，②拡張機能障害，③感染
発現日：同*年 12 月 5 日
重症度：Grade 5
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，高リスクの pre-B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 21 日診断）であった．ビンクリスチンによる高度の両手足のニューロパチーにより化学療法が困難となるまで，COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 月 11 日，pegaspargase に対してアナフィラキシー反応を示した．[redacted]年 12 月 14 日，高用量のメトトレキサートによる

腎臓毒性が発現．[redacted]年 6 月，頭部放射線治療施行．[redacted]年 9 月 26 日，B 細胞性 ALL が再発．
併用薬は，モルヒネ硫酸塩，塩酸ミダゾラム，ケタミン，パラセタモール，フィルグラスチム，エスモロール，アムホテリシン B，バンコマイシン，Bactrim，メロペネム，フロセミド，グルコン酸カルシウム，ketorolac tromethamine，ドパミン，ビンクリスチン，骨髄抑制に伴う血小板及び濃厚赤血球の頻回輸血であった．
[redacted]年 10 月 21 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 7 日，高血糖（Grade 3）が発現．同*年 11 月 13 日，血液培養検査の結果，Candida tropicalis 陽性．経過観察と代償不全の可能性を懸念し，集中治療室に移送．同*年 11 月 27 日，心電図にて洞頻脈及び QTc 間隔の延長あり．

同*年 11 月 30 日，本剤の最終投与．同日，心エコーにて，駆出率 35%，中等度の弁閉鎖不全が認められ，右心室拡張は認められなかった．右心室の収縮機能は正常範囲で，左心室は軽度に拡張し全体的に中等度の運動不全．カラードップラーにて肺の機能不全の痕跡を認めた．

同*年 12 月 1 日，家族は息子にとって快適な手段のみを希望．同*年 12 月 4 日，こん睡状態となり，明らかな苦痛なし．持続性頻脈と発熱あり．酸素飽和度は 40～60%．同*年 12 月 3 日，胸部 X 線検査で肺間質浮腫の改善を認めるも，肺炎の兆候なし．胸水や気胸なし．
同*年 12 月 5 日，心不全，敗血症及び難治性白血病で死亡．
試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係は「関係ない（did not suspect a relationship）」と判断した．

被験者番号：352/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①二次性の急性単球性白血病，②日常生活の活動に重大な影響を与える毒性，③予期悪心，④予期嘔吐，⑤無症候性の CNS での再発
MedDRA 基本語：①急性単球性白血病，②日常生活動作障害者，③悪心，④嘔吐，⑤白血病再発
発現日：①3 年後*12 月 5 日，② 同*年 9 月 11 日，③ 同*年 9 月 11 日，④ 同*年 9 月 11 日，⑤3 年後*1 月 1 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：急性単球性白血病は「死亡」，悪心及び嘔吐は「軽快」，日常生活動作障害者及び白血病再発は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，高リスクの B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 1 日診断）であった．COG AALL0232 試験に登録されていた．[redacted]年 8 月 21 日，地固め療法中，pegaspargase（筋肉内投与）に対して高度の全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった． 本剤投与時には，前治療やステロイドの併用は受けていなかった．他の被疑薬として，メ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

トトレキサートとエトポシドがあった.

[redacted]年 9 月 11 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．1 コース目で，高度な予期悪心と予期嘔吐が発現．大量に嘔吐し，膵臓を検査するも，アミラーゼ値とリパーゼ値は正常．悪心と嘔吐により，学校に行けない状態となった．その毒性は，被験者の日常生活動作に大きな影響を与えるほどであった．オンダンセトロン，ジフェンヒドラミン，ロラゼパム，Phenergan 及び Marinol により治療．　同*年 9 月 21 日の 1 コース目最終投与日までに，体重は 35.6 kg まで，9%減少した．

次の後期強化療法，及び再寛解導入の最初の月も本剤の投与を受けた．オンダンセトロン，ロラゼパム及びジフェンヒドラミンの自宅投与にもかかわらず，腫瘍クリニックに行くと悪心と嘔吐が始まり，Phenergan の静脈内投与が必要になった.

同*年 10 月 19 日から同*年 10 月 31 日の間，本剤の 2 コース目筋肉内投与．予期悪心及び予期嘔吐のために試験を早期中止するまでに，計画した 18 回のうち 12 回本剤の投与を受けた.

維持療法開始時，予期悪心及び予期嘔吐のサイクルを抑えるためにクリニック訪問の前に，オンダンセトロン，ジフェンヒドラミン及びロラゼパムの投与を継続．被験者の症状は，通学できるまでに回復.

3 年後*1 月，予期せぬ無症候性の CNS の再発があり，高用量のメトトレキサート投与を受けた.

3 年後*12 月 5 日，二次性の急性単球性白血病で入院．病態の進行が急激で，同日死亡．解剖の結果，広範囲にわたる白血病性の塞栓と白血病細胞の浸潤を確認．急性単球性白血病は 11q23 の異常を含み，前治療のエトポシドの暴露の影響が考えられた.

予期悪心，予期嘔吐，日常生活動作障害者及び無症候性の CNS の再発の転帰は報告されなかった.

試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を報告しなかったが，予期悪心及び予期嘔吐はメトトレキサート，急性単球性白血病はエトポシドの暴露が関係していると関連付けた.

被験者番号：373/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：死亡
MedDRA 基本語：死亡
発現日：翌*年 5 月 5 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：死亡
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 3 日診断）であった．既往歴はうつ病，肥満，メトトレキサート毒性［粘膜炎（Grade 4）］及びステロイド誘発糖尿病であった．多剤併用療法を受けていた.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]年5月5日，全身性のアレルギー反応が発現し，pegaspargase（筋肉内投与）最終投与となった．
[redacted]年5月4日，ALL再発．COG AALL0232試験の治療を受けていた．
[redacted]年5月10日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．最終投与日である　翌*年4月10日まで，90回本剤投与．
翌*年5月5日，被験者は自宅にて死亡した．
試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．試験依頼者は，死亡の原因が本剤よりも基礎疾患及び疾患進行による可能性が高いと判断した．

被験者番号：511/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①敗血症（Grade 5），②心肺不全（Grade 5）
MedDRA基本語：①敗血症，②心肺不全
発現日：不明
重症度：Grade 5
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：死亡
本被験者は1[redacted]歳女性であり，B細胞性ALL（[redacted]年2月21日診断）であった．[redacted]年5月18日，全身性のアレルギー反応のため，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．[redacted]年　2　月，注意欠陥多動性障害及び急性の血管運動性腎症と診断．以前よりCOG AALL0232試験の治療を受けており，[redacted]年5月に治療終了．[redacted]年4月10日，骨髄のB細胞性ALLの再発，AALL0433試験に登録された． 併用薬は，フルコナゾール，dapsone，ジフェンヒドラミン，docusate sodium，エソメプラゾール・マグネシウム，オキシコドン，ファモチジン，ガバペンチン，hydromorphone，Miralex（ポリエチレングリコール），センナ，Ortho-cyclen（エチニールエストラジオール・norgestimate），promethazine，バルガンシクロビル，ゾルピデム，シタロプラム及びprednisoneであった． [redacted]年4月18日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．最終投与日の翌*年7月12日までに，47回投与（94投与回数）を受けた． 翌*年7月13日，103° Fの発熱あり．翌日，クリニックにて発熱性好中球減少症と低血圧が判明．昇圧剤治療と広域スペクトルの抗生剤治療，及び血漿輸血を受けた．　翌*年7月15日，血液のウイルス検査の結果，B型肝炎ウイルス表面抗体及びA型肝炎ウイルス全体抗体陽性． 日付不明であるが，人工呼吸を必要とする呼吸不全，急性腎不全及び血液凝固異常を伴う多臓器不全が発現．被験者の家族は，積極的治療をしないことを決断．翌*年7月16日，敗血症（Grade 5）及び心肺不全（Grade 5）により死亡． 解剖の結果，気道の胸膜及び左肺上葉に線維性癒着があり，右肺上葉の蒼白も見られた．胃腸の所見では，胃食道接合部に軽度の粘膜出血，胃前庭部に限局性のひだ欠損及び壁肥

大，肝臓に梗塞の所見はないが被膜下の不明瞭な蒼白領域あり．血液リンパ球所見では，脾臓に梗塞の所見はないが，被膜下に蒼白領域あり．泌尿生殖器の所見では，膀胱の後部壁に点状の出血あり．他の所見では，右頸部の血腫及び甲状腺の左葉に結節あり． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：585/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：疾患進行
MedDRA 基本語：疾患進行
発現日：不明
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 21 日診断）であった．[redacted]年 4 月 4 日，全身性アレルギー反応を示したため，pegaspargase の最終投与となった．[redacted]年 1 月 11 日に ALL を再発した． 前治療には，完了した 1991 COG の拡張版試験が含まれていた．併用薬は，化学療法と Bacterium であった． [redacted]年 1 月 31 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を合計 11 回投与し，最終投与日は同*年 4 月 12 日であった．再発持続のため，本剤投与は中止となった． 同*年 12 月（日付不明），他の薬剤を用いて治療を試みるも，疾患進行により死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を「関係ない（not related）」と判断した．

被験者番号：597/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：疾患進行
MedDRA 基本語：疾患進行
発現日：不明
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は[redacted]歳男児であり，ALL（[redacted]年 9 月 15 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 8 日，局所及び全身性のアレルギー反応を示したため，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 4 月 16 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．日付は不明であるが，この投与から 28 日以内に疾患進行により死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：621/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①白血病進行，②高血糖（Grade 4）
MedDRA 基本語：①疾患進行，②高血糖
発現日：①翌*年，②翌*年 1 月 24 日
重症度：Grade 4（高血糖），不明（疾患進行）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：疾患進行は「死亡」，高血糖は「回復」
本被験者は 1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 7 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 6 日，全身性のアレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．[redacted]年 4 月 28 日に ALL を再発．併用薬は，prednisone であった． [redacted]年 5 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を合計 9 回投与し，最終投与日は翌*年 1 月 21 日であった． 翌*年 1 月 24 日，高血糖（Grade 4）が発現し，同日消失．本事象に対する治療に関しては報告が無かった． 本剤投与の中止は，家族の希望によるものであった．被験者は，本剤の最終投与から 28 日以内（日付不明）に白血病で死亡した． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：630/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：疾患進行
MedDRA 基本語：疾患進行
発現日：不明
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：死亡
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 12 日診断）であった．COG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 5 日，局所のアレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．[redacted]年 2 月 27 日及び[redacted]年 11 月 3 日に ALL を再発した．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 11 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．予定されていた本剤投与（4 回）を完了し，同*年 11 月 20 日が最終投与日であった． 同*年 11 月 25 日，疾患の進行及び疾患の合併症により死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を報告しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：633/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①疾患進行，②感染，③高血糖（Grade 3）
MedDRA 基本語：①疾患進行，②感染，③高血糖
発現日：翌*年
重症度：Grade 3（高血糖），不明（疾患進行及び感染）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：疾患進行及び感染は「死亡」，高血糖は「不明」
本被験者は2[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 31 日診断）であった．COG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 16 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与であった（pegaspargase に対するアレルギー反応の有無は不明）．日付不明であるが，ALL を再発．併用薬は prednisone 及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 2 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明であるが，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン治療は受けなかった． 翌*年 2 月 20 日，本剤の最終投与．この日より 28 日以内（日付不明）に，疾患進行及び感染のため死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：911/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①致死的感染，②白血病再発
MedDRA 基本語：①易感染性宿主の感染，②白血病再発
発現日：①不明，②翌*年 10 月 17 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：死亡
本被験者は2[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 20 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けた．[redacted]年 6 月 6 日，全身性のアレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．[redacted]年 12 月 9 日に ALL を再発．デキサメタゾンで治療．併用薬は prednisone であった． [redacted]年 12 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 10 月 17 日，ALL が再発．デキサメタゾン投与．翌*年 11 月 7 日，本剤の最終投与． 日付不明であるが，本剤最終投与から 28 日以内に，白血病の再発の結果致死的な感染となり死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を報告しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：9001/--
試験責任医師が使用した用語：①疾患進行，②全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：①疾患進行，②過敏症
発現日：①不明，②同*年 9 月 1 日
重症度：Grade 3（過敏症），不明（疾患進行）
試験責任医師による因果関係の判定：過敏症は「明確（Certain）」，疾患進行は「関係ない（Unrelated）」
転帰：疾患進行は「死亡」，過敏症は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 20 日診断）であった．[redacted]年 6 月，pegaspargase により著しい蕁麻疹が発現したため，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，オメプラゾール，スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びポリエチレングリコールであった． [redacted]年 7 月 16 日から　同*年 9 月 1 日まで本剤投与（筋肉内投与）．　同*年 9 月 1 日，蕁麻疹が発現し，全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断された．Benadryl 投与．本剤投与は中止となった． 翌*年 9 月 8 日，疾患進行のため死亡（本剤の最終投与から 1 年以上経過後）． 試験責任医師は，アレルギー反応と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．また，死亡は疾患進行によるものと判断した．

被験者番号：9017/--
試験責任医師が使用した用語：①頭蓋内出血，②血小板減少症
MedDRA 基本語：①頭蓋内出血，②血小板減少症
発現日：同*年 2 月 24 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：頭蓋内出血は「ありそうにない（Unlikely）」，血小板減少症は「不明」
転帰：頭蓋内出血は「死亡」，血小板減少症は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性リンパ腫（[redacted]年 8 月 15 日診断）であった．前治療は，COG A5971 試験での治療であった．[redacted]年 12 月に再発あり．併用薬は，ボリコナゾール，アシクロビル，hydrocodone 及びペンタミジンであった．被験者は，ネララビン，シクロホスファミド，エトポシド，メトトレキサート（髄腔内投与），シタラビン，decitabine，Vorinostat，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone による治療を受けていた． [redacted]年 2 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 2 月 24 日（本剤初回投与から 2 日後），高度な血小板減少症を発現し，頭蓋内出血により死亡． 試験責任医師は，この事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．さらに，出血は白血病の自然経過によるもののようだ（likely）と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：9020/--
試験責任医師が使用した用語：腎機能の悪化
MedDRA 基本語：腎機能障害
発現日：同*年 7 月 3 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は 2[redacted]歳男性であり，骨髄への浸潤がない T 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 26 日診断）であった．[redacted]年 11 月 10 日に再発した（PET/CT 検査で確認）．[redacted]年 2 月 15 日に，CT 検査でリンパ腫の再発を再確認．前治療は，CAL6B 10403 試験による化学療法であった．リンパ腫の再発に対し，ネララビンの 1 サイクル投与．併用薬は，シプロフロキサシン，Benadryl，Doribax，ジフルカン，Solu-Cortef，インスリン，ザイボック，Ativan，ゾフラン，Carafate，Bactrim，prednisone 及び Adenocard であった． 被験者は，CAL6B-10102 試験の再寛解導入期に Cytoxan，ダウノルビシン及びビンクリスチンで治療されていた．被験者の病勢は，急激に悪化した． [redacted]年 4 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 5 日に，さらに本剤を 2 回投与．本剤の最終投与日は同*年 4 月 8 日であった． 同*年 7 月 3 日（本剤初回投与から 86 日後），腎機能が悪化し，昇圧剤を必要とした．乳酸が増加．母親は治療中止を決断．被験者は急速に酸素濃度が低下，心停止し，死亡． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

被験者番号：9021/--
試験責任医師が使用した用語：脳血管発作
MedDRA 基本語：脳血管発作
発現日：同*年 2 月 1 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は[redacted]歳男児であり，難治性の前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月診断）であった．[redacted]年 6 月に再発した．被験者は，多剤併用による治療を前治療及び併用療法で受けていた．[redacted]年 1 月 11 日から同*年 1 月 21 日まで本剤の投与を受けた（筋肉内投与，5 回）． 同*年 1 月 25 日，同種骨髄移植の準備の全身放射線照射のために来院．同*年 2 月 3 日，左片不全麻痺が発現．臨床検査で，血小板数 41,000/cu cm（基準値 100～400/cu cm），プロトロンビン時間 14.5 秒（基準値 14.5 秒未満），活性化部分トロンボプラスチン時間 29 秒（基準値 38 秒未満）．収縮期駆出性雑音あり．頭部 CT 検査の結果，正中偏移（4 mm）を伴い，右側頭頭頂部に出血を確認（右中大脳動脈の亜急性出血性梗塞と合致）．同*年 2 月 4 日，

CT 検査で出血巣のわずかな増加を認めた．水分制限，高浸透圧食塩水，点滴，マンニトール，酸素投与による治療を実施．
状態は悪化し続け，　同*年 2 月 6 日に梗塞のため死亡．解剖の結果，僧帽弁の壁在血栓及び多臓器の血栓塞栓が認められ，共に菌糸体を確認．真菌による塞栓及び梗塞は，肝臓，膵臓，脾臓，右肺及び脳に認められた．脳梗塞は，右中大脳動脈の支配領域及び左視床に認めた．加えて，膵臓と脾臓の梗塞部位には菌糸体の感染があった．
死亡は，真菌が原因の血栓塞栓症により引き起こされた脳梗塞によるもので，僧帽弁の真菌性血栓からもたらされた可能性があり，試験責任医師は本事象と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated)」と判断した．

被験者番号：9022/--

試験責任医師が使用した用語：①溶血性レンサ球菌性敗血症，②虚血性脳卒中，③アナフィラキシー（Grade 4）

MedDRA 基本語：①レンサ球菌性敗血症，②虚血性脳卒中，③アナフィラキシー反応

発現日：①同*年 11 月 18 日，②同*年 11 月 19 日，③同*年 10 月 29 日

重症度：不明

試験責任医師による因果関係の判定：アナフィラキシー反応は「たぶん，十中八九は（Probable)」，レンサ球菌性敗血症及び虚血性脳卒中は「ありそうな（Possible)」

転帰：レンサ球菌性敗血症及び虚血性脳卒中は「死亡」，アナフィラキシー反応は「軽快」

本被験者は 1[redacted]歳女児であり，ALL([redacted]年 10 月 7 日診断)であった．COG High Risk Protocol, Arm C で治療されていた．[redacted]年 1 月 8 日，pegaspargase に対してアナフィラキシー反応を示し，本剤に切り替えとなった．
初期治療を通じて，本剤の数回投与で問題はでなかった．維持療法の間に肝機能検査値が上昇したため，これらの検査値が基準値に回復するまでプロトコルの規定に従い，化学療法は減量したり，延期したり，休薬したりした．8 ヵ月治療を休薬した後，[redacted]年 10 月 25 日に再発．併用薬は，イダルビシン，ビンクリスチン，メトトレキサート（髄腔内投与)，Ara-C（シタラビン)，Banadryl（ジフェンヒドラミン）及び Tylenol（アセトアミノフェン）であった．
[redacted]年 10 月 29 日，本剤投与（筋肉内投与)．その約 4 時間後，息切れを伴いながら発疹（蕁麻疹）が発現．Benadryl，ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）及びエピネフリン投与．呼吸が楽になり胸苦しさが減るにつれ，血圧が低下（79/41 mmHg)．小児集中治療室に搬送され，エピネフリン点滴．急速輸液による肺浮腫が発現．酸素飽和度 70 台．ラシックス（フロセミド）投与及び酸素吸入．
　同*年 11 月 18 日（退院から 16 日)，溶血性レンサ球菌性敗血症にて再入院．翌日，中大脳動脈閉塞による重度の脳梗塞発症．脳卒中による難治性の頭蓋内圧亢進により死亡．
試験責任医師は，アナフィラキシー反応と本剤との因果関係を「明確（definite)」，敗血症及び脳卒中と本剤との因果関係を「ありそうな（possible)」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：9025/--
試験責任医師が使用した用語：昏睡
MedDRA 基本語：昏睡
発現日：同*年 8 月 13 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は 5[redacted]歳男性であり，再発 ALL（[redacted]年 4 月 25 日診断）であった．[redacted]年 7 月 20 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対してアナフィラキシー反応を示したため，本剤に切り替えとなった． [redacted]年 7 月 29 日，EX-1038 試験計画に従い，本剤を 1 回投与（静脈内投与）． 同*年 8 月 12 日，こん睡状態に陥り，死亡．死亡は，本剤投与前からある汎血球減少症及び敗血症によるものと考えられた．解剖は行われなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

被験者番号：9026/--
試験責任医師が使用した用語：①難治性白血病，②敗血症
MedDRA 基本語：①状態悪化，②敗血症
発現日：同*年 6 月 26 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：死亡
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，ALL（[redacted]年 1 月診断）であった． [redacted]年 5 月 18 日から同*年 6 月 25 日の間に，本剤を 1 週間に 3 回投与． 同*年 6 月 26 日（本剤の最終投与の翌日），難治性白血病に重症敗血症を合併し死亡． 試験責任医師は，死亡と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.5.2 他の重篤な有害事象

被験者番号：6/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①全身性アレルギー反応（Grade 2），②呼吸困難，③舌の腫脹，④顔面の腫脹
MedDRA 基本語：①過敏症，②呼吸困難，③舌腫脹，④顔面腫脹
発現日：同*年 8 月 14 日
重症度：Grade 2（過敏症），不明（呼吸困難，舌腫脹及び顔面腫脹）
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，ALL（[redacted]年 4 月 23 日診断）であった．過去に，2006-0375-Augmented BFM Therapy 試験の治療を受けていた．既往歴は，イブプロフェンアレルギー及びモルヒネ投与時の錯乱であった．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 7 月 23 日，3 回目の pegaspargase 静脈内投与で全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった． [redacted]年 8 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌朝，呼吸困難を伴うアレルギー反応と顔面及び舌の腫脹が発現．Benadryl 投与．本事象は消失．同*年 8 月 15 日，本剤の投与は中止． 試験責任医師は，アレルギー反応と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：8/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 1）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 4 月 10 日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 28 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 18 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった． [redacted]年 4 月 4 日，本剤投与（筋肉内投与）．引き続き，　同*年 4 月 6 日，同*年 4 月 8 日及び同*年 4 月 10 日に本剤投与．同*年 4 月 10 日，アレルギー反応（Grade 1）が発現． 同*年 4 月 12 日，本剤投与で再度アレルギー反応（Grade 1）が発現．同*年 4 月 14 日の本剤投与は休薬．　同*年 4 月 25 日，本剤投与を再開したところ，再度アレルギー反応（Grade 1）が発現． 本剤の投与中止．本事象の転帰は報告されなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：13/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（Grade 1）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 7 月 3 日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，低リスク B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 5 日診断）であった．Total XVI 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 18 日，全身性アレルギー反応を示したため，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，メトトレキサート，ビンクリスチン，デキサメタゾン，リドカイン（局所），6-メルカプトプリン，オンダンセトロン，Bactrim 及び Augmentin であった． [redacted]年 4 月 21 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 23 日から本剤の新たなコースを開始．このサイクルで，本剤を合計 13 回投与．同*年 7 月 2 日，上気道感染に対し Augmentin 投与．　同*年 7 月 3 日，本剤投与．投与 2 時間後に手のかゆみ及び背中の蕁麻疹を症状とする全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．両腕，両耳，背中及び体の前面の全体に斑点ができ，病院を受診．Benadryl 及び Prednisol 投与．　同*年 9 月 21 日，本事象は消失．合併症及び後遺症の報告なし． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：14/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①食欲減退，②ヘモグロビン（Grade 2），③両側の眼瞼腫脹（Grade 2），④全身性アレルギー反応（Grade 3），⑤胃痛，⑥白血球（Grade 2）
MedDRA 基本語：①食欲減退，②ヘモグロビン，③眼瞼浮腫，④過敏症，⑤上腹部痛，⑥白血球数
発現日：同*年 9 月 2 日
重症度：Grade 3（過敏症），Grade 2（ヘモグロビン，眼瞼浮腫及び白血球数），不明（食欲減退及び上腹部痛）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 16 日診断）であった．過去に，COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 1 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は Bactrim であった．[redacted]年 8 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 2 日，本剤 5 回目投与の 9 時間後に両目の腫脹（Grade 2）が発現．胃痛及び食欲減退を伴う全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．同日，白血球数減少（Grade 2）及びヘモグロビン減少（Grade 2）が発

＊新薬承認情報提供時に置き換え

現．Benadryl 投与．本剤投与は中止．これらの事象の転帰は不明であった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：22[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①腹痛，②アミラーゼ増加，③リパーゼ増加，④腹水，⑤呼吸窮迫，⑥肺気量減少，⑦腹圧上昇，⑧膵炎（Grade 4），⑨悪心，⑩嘔吐
MedDRA 基本語：①腹痛，②血中アミラーゼ増加，③リパーゼ増加，④腹水，⑤呼吸窮迫，⑥総肺気量減少，⑦腹圧上昇，⑧膵炎，⑨悪心，⑩嘔吐
発現日：同*年 4 月 14 日
重症度：Grade 4（膵炎），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，トリプル X 症候群の既往あり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 5 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 10 日，全身性のアレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は Bactrim，グルカゴン，Norolog 70/30（インスリンアスパルト），ナイスタチン及び Benadryl（ジフェンヒドラミン）であった． [redacted]年 4 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．1 コース 6 回の投与を受け，本剤の最終投与日は同*年 4 月 11 日であった． 同*年 4 月 12 日，腹痛，悪心及び嘔吐が発現．2 日後（同*年 4 月 14 日）に間歇的な腹痛，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加のため入院．肺気量減少並びに腹圧上昇に伴う，腹痛増大，腹水症及び呼吸窮迫が発現．完全非経口栄養法，支持療法及び電解質補充療法により治療．本剤の投与中止．合併症及び後遺症の報告なし．これらの事象の転帰は不明であった．同*年 4 月 27 日，退院． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：23[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 1），②ALT 増加，③AST 増加
MedDRA 基本語：①膵炎，②アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，③アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：同*年 8 月 20 日
重症度：Grade 1（膵炎），不明（ALT 増加及び AST 増加）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，中等度リスク T 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 20 日診断）であった．数ヵ月にわたり悪化した喘息症状と胸痛あり．COG AALL0434 試験の治療を受けてい

＊新薬承認情報提供時に置き換え

た．日付は不明であるが，ビンクリスチンと併用して pegaspargase（筋肉内投与）の投与を受け，全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，ビンクリスチン，デキサメタゾン，ドキソルビシン，シクロホスファミド，シタラビン及びメトトレキサートであった． [redacted]年 7 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．合計で，2 サイクル，12 回本剤投与．同*年 8 月 20 日，膵炎（Grade 1）が発現．AST 119 U/L（基準値 15～37 U/L）及び ALT 153 U/L（基準値 30～65 U/L）．これらの事象に対する治療なし．本剤投与に対する変更なし．合併症及び後遺症の報告なし．転帰の報告はされなかった．本剤の最終投与日は　同*年 9 月 2 日であった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：24/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（Grade 2）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 9 月 5 日
重症度：Grade 2
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 2 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 9 日，局所及び全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，ドキソルビシン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．その 1 時間後に唇の腫れが発現し，24 時間後に全身の痒み及び細かい斑点状の丘疹が発現．全身性アレルギー反応（Grade 2）と診断された．Benadryl で治療し，本事象は消失．本剤の投与中止．合併症及び後遺症の報告なし．本剤の再投与の計画なし． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：29/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①咳嗽，②発熱性好中球減少症（Grade 3），③両脚の疼痛及び腫脹（脚の疼痛）（Grade 2），④両脚の疼痛及び腫脹（脚の腫脹）（Grade 2），⑤好中球減少症を伴わない発熱（Grade 2），⑥発熱（Grade 2），⑦脚の疼痛，⑧両脚，両大腿部及び両膝の腫脹（Grade 3），⑨歩行困難
MedDRA 基本語：①咳嗽，②発熱性好中球減少症，③四肢痛，④末梢性浮腫，⑤発熱，⑥発熱，⑦四肢痛，⑧末梢性浮腫，⑨歩行障害
発現日：①不明，② 同*年 8 月 20 日，③ 同*年 8 月 25 日，④ 同*年 8 月 25 日，⑤ 同*年 8 月 26 日，⑥ 同*年 8 月 27 日，⑦ 同*年 8 月 27 日，⑧ 同*年 8 月 27 日，⑨ 同*年 8

＊新薬承認情報提供時に置き換え

月 27 日
重症度：Grade 3（発熱性好中球減少症及び末梢性浮腫），Grade 2（四肢痛，末梢性浮腫及び発熱），不明（咳嗽，四肢痛及び歩行障害）
試験責任医師による因果関係の判定：四肢痛，末梢性浮腫，発熱，発熱，四肢痛，末梢性浮腫，歩行障害が「たぶん，十中八九は（Probable）」，咳嗽及び発熱性好中球減少症が「関係ない（unrelated）」
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 24 日診断）であった．COG AALL0331 試験の Arm A 治療を受けていた．[redacted]年 5 月 22 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，サルブタモール，オンダンセトロン，デキサメタゾン，ドキソルビシン，シクロホスファミド，シタラビン，thioguanine，メトトレキサート及び Bactrium であった． [redacted]年 7 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 19 日，直近の本剤投与の前に発現した咳嗽のため入院．　同*年 8 月 20 日，胸部 X 線検査で新たに無気肺を認めた．発熱（102.3° F）あり．発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断され，静脈内輸液と抗生剤投与．合併症と後遺症の報告なし．これらの事象の転帰は不明．本剤投与は継続． 同*年 8 月 25 日，そのコースでの本剤最終投与の後，同日，脚に疼痛と腫脹が発現．その日及び翌日は歩行困難になった．　同*年 8 月 26 日，自宅で発熱（102～103° F，97.9° F の記録もあり）あり，Tylenol 及びイブプロフェン投与．　同*年 8 月 27 日，入院．両脚の大腿部及び膝に腫脹あり．血液培養検査及びライム病検査はともに陰性．両脚の疼痛及び腫脹（Grade 2），好中球減少症を伴わない発熱（Grade 2）と診断された．点滴用ポート留置に先立ち EMLA クリームを 1 時間適用．詳細不明の点滴で治療．　同*年 8 月 27 日，アモキシシリン（経口）投与を開始し，21 日間継続．　同*年 8 月 27 日，退院．すべての事象の転帰は不明． 試験責任医師は，咳嗽及び発熱性好中球減少症（Grade 3）と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」，両脚の疼痛と腫脹（Grade 2），好中球減少症を伴わない発熱（Grade 2）と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（Probable）」と判断した．

被験者番号：31/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①白血球（Grade 4），②好中球（Grade 4），③発熱性好中球減少症（Grade 3），④汎血球減少症
MedDRA 基本語：①白血球数減少，②好中球数減少，③発熱性好中球減少症，④汎血球減少症
発現日：同*年 8 月 25 日
重症度：Grade 4（白血球数減少及び好中球数減少），Grade 3（発熱性好中球減少症），不明（汎血球減少症）

試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：白血球数減少，好中球数減少及び発熱性好中球減少症が「回復」，汎血球減少症が「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 5 日診断）であった．過去に，COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 28 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は Megace（megestrol acetate），Brolene（dibrompropamidine），ナイスタチン，Bactrim（スルファメトキサゾール），docusate，オンダンセトロン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 7 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 29 日まで本剤投与（2 コース）を終了した． 咳嗽及び鼻漏が数日間続いたため，入院．同*年 8 月 25 日，発熱及び汎血球減少症が発現．発熱性好中球減少症，好中球減少及び白血球数減少ありと報告された．留置ポートから採取した血液の培養検査でグラム陽性球菌を検出．バンコマイシン，セフェピム及びゲンタマイシン投与．鼻の感染症検査陰性． 同*年 8 月 31 日，退院．バンコマイシン投与継続．　同*年 9 月 8 日，追跡調査の来院で発熱性好中球減少症は消失．同*年 10 月 6 日，好中球数減少及び白血球数減少は消失．本剤投与に変更なく，再投与を計画． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：32/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：高度の腰痛（Grade 3）
MedDRA 基本語：背部痛
発現日：同*年 6 月 2 日
重症度：Grade 3
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T リンパ芽球性リンパ腫（[redacted]年 10 月 31 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 26 日，局所アレルギー反応を示し，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となった．併用薬は，EMLA クリーム（lidocaine and prilocaine），codein No.3（panadeine）併用の Tylenol，Bactrim，ポリエチレングリコール，ketorolac，マクロゴール，ビンクリスチン，ドキソルビシン，メトトレキサート及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 2 月 5 日から　同*年 5 月 27 日までの間に，本剤を 3 コース筋肉内投与（用量：30,000 U）．同*年 6 月 2 日，背部痛（Grade 3）の検査，疼痛コントロール及び放射線学的研究のため入院．症状は進行した胸中部の背部痛（高度及び中等度）であり，過去に使用

＊新薬承認情報提供時に置き換え

経験のある Tylenol No.3 で消失せず．マッサージ，ストレッチ，ウォーキングで改善が見られるも，臥床時に悪化し，軽度の胸部不快感を伴った．被験者は痛みに絶叫し，血液学/腫瘍学のクリニックにさらなる検査のため入院．局所の炎症所見なし．脊髄圧迫の臨床所見なし．痛みは筋肉の痙攣と緊張によるものと考えられた．オピオイドによるコントロールで痛みは急速に消失し，2 日間痛みがなく，　同*年 6 月 8 日退院．本剤投与は継続．本剤の最終投与は同*年 8 月 1 日であった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

被験者番号：33/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（Grade 2）－蕁麻疹
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 10 月 4 日
重症度：Grade 2
試験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，ALL（[redacted]年 4 月 15 日診断）であった．[redacted]年 1 月 28 日に再発し，COG AALL0433 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 14 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は Bactrim 及び高用量のシタラビンであった． [redacted]年 4 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 4 日，本剤の 9 回目投与の 24 時間後に全身性アレルギー反応（蕁麻疹）（Grade 2）が発現．Benadryl 投与にて消失．本剤投与は中止となり，再投与はされなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：36/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①ALT 増加（Grade 2），②AST 増加（Grade 2）
MedDRA 基本語：①アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：同*年 6 月 18 日
重症度：Grade 2
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：AST 増加は「回復」，ALT 増加は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，標準リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 31 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．日付は不明だが，全身性のアレルギー反応を示し，本剤に切り替え

＊新薬承認情報提供時に置き換え

となった．併用薬はビンクリスチン，ドキソルビシン，デキサメタゾン及びBactrimであった． [redacted]年5月31日から　同*年6月13日まで本剤を合計7回投与（筋肉内投与）．同*年6月18日，ALT増加（Grade 2）及びAST増加（Grade 2）が発現．　同*年7月17日，中等度のビリルビン増加が発現したが，同日消失．同*年6月18日から同*年7月19日まで，軽度の好中球減少症発現，有害事象に対する治療なし．本剤投与に対する変更もなく，投与完了．　同*年6月21日，AST増加（Grade 2）は回復．ALT増加（Grade 2）は，回復日の報告がなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：38/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：BUN増加（Grade 1）
MedDRA基本語：血中尿素増加
発現日：不明
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：不明
本被験者は1[redacted]歳女児であり，B細胞性ALL（[redacted]年11月診断）であった．併用薬はメトトレキサート，ビンクリスチン，オンダンセトロン及びヒドロキシジン塩酸塩であった． [redacted]年4月25日から　同*年5月7日まで本剤を合計6回投与（筋肉内投与）．投与中に，血中尿素増加（Grade 1）が発現（28 mg/dL，基準値は17 mg/dL以下）．本剤の投与を再開したが，以降，本事象は見られなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：39/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高ビリルビン血症（Grade 1），②AST増加（Grade 1），③ALT増加（Grade 1）
MedDRA基本語：①高ビリルビン血症，②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，③アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：①同*年2月8日，②同*年2月13日，③同*年3月12日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：AST増加及びALT増加が「たぶん，十中八九は（Probable）」，高ビリルビン血症が「ありそうな（Possible）」
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，標準リスクALL（[redacted]年10月17日診断）であった．COG

＊新薬承認情報提供時に置き換え

AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 9 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は 6-メルカプトプリン，ビンクリスチン，オンダンセトロン，Bactrim 及びヒドロキシジン塩酸塩であった．

[redacted]年 1 月 31 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 2 月 8 日，高ビリルビン血症が発現（総ビリルビン 1.3 mg/dL，基準値の上限値は 0.5 mg/dL）．　同*年 2 月 19 日，本事象は消失．本剤投与に変更なし．再投与後は問題なし．

同*年 2 月 13 日，AST 増加（Grade 1）が発現（AST 104 U/L，基準値 15～43 U/L）．本事象に対する治療なし．　同*年 3 月 1 日，本事象は消失．本剤投与再開後は問題なし．同*年 3 月 12 日，ALT 増加（Grade 1）が発現（ALT 147 IU/L，基準値 5～54 IU/L）．本事象に対する治療なし．同*年 3 月 27 日，本事象は消失．本剤投与に変更なし．再投与後は問題なし．合計 12 回本剤の投与を受け，最終投与日は同*年 5 月 7 日であった．

試験責任医師は，高ビリルビン血症と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」，AST 増加及び ALT 増加と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：41/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 3 月 31 日
重症度：Grade 3
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，pre-B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 16 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 31 日が pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与であった．日付は不明だが，全身性のアレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 2 月 11 日から同*年 3 月 31 日まで，本剤投与（筋肉内投与）．本剤最終投与の後，同日に全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本事象に対する治療及び転帰についての詳細は報告されなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤の因果関係を報告しなかった．

被験者番号：46/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 1），②リパーゼ値の一過性の上昇（Grade 1），③ALT 値の上昇（Grade 2），④膵炎（Grade 1）
MedDRA 基本語：①膵炎，②リパーゼ増加，③アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，④膵炎
発現日：①同*年 8 月 9 日，②同*年 8 月 9 日，③同*年 9 月 11 日，④3 年後*8 月 6 日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

重症度：Grade 1（リパーゼ増加及び膵炎），Grade 2（ALT 増加）
試験責任医師による因果関係の判定：膵炎が「たぶん，十中八九は（Probable）」，膵炎及びリパーゼ増加が「ありそうな（Possible）」，ALT 増加が「ありそうにない（Unlikely）」
転帰：回復
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 30 日診断）であった．COG 1991 試験の下，AALL01P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 24 日，局所及び全身性アレルギー反応を示したため，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，メトトレキサート，シクロホスファミド，メルカプトプリン，シタラビン，ビンクリスチン，ドキソルビシン，デキサメタゾン，thioguanine，フィルグラスチム及び prednisone であった．[redacted]年 7 月 8 日，ALL が再発．[redacted]年 7 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 9 日，膵炎（Grade 1）及び一過性のリパーゼ増加（Grade 1）（リパーゼ値 124 U/L，基準値は 15～110 U/L）が発現．これらの事象は消失し，本剤投与を継続． 3 年後*7 月 21 日，後期強化療法の後に ALL が再発（2 度目）．3 年後*8 月 1 日，本剤投与．3 年後*8 月 6 日，膵炎（Grade 1）が発現．超音波検査の結果，膵臓の肥大が認められた．腸管安静にて処置．3 年後*8 月 19 日，本事象は消失． 本剤の最終投与日は，同*年 8 月 31 日であった． 　同*年 9 月 11 日，ALT 増加（221 U/L）及び AST 増加（Grade 2）（AST 値 161 U/L）が発現．同*年 9 月 24 日，ALT 値 99 U/L，AST 値 102 U/L．日付不明だが，これらの事象は消失． 試験責任医師は，リパーゼ増加（Grade 1）を伴う最初の膵炎と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」，2 度目の膵炎を「たぶん，十中八九は（probable）」，ALT 増加（Grade 2）を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：47/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①副鼻腔炎，②発熱
MedDRA 基本語：①副鼻腔炎，②発熱
発現日：同*年 7 月 18 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 25 日診断）であった．[redacted]年 3 月 6 日，再発．POG 9905/ALinC 17 試験，AALL02P2 試験及び AALL01P2 試験の治療を受けた．[redacted]年 5 月 2 日，局所のアレルギー反応を示したため，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン及びシタラビンであった． [redacted]年 2 月 2 日から　同*年 6 月 20 日まで，本剤を合計 12 回投与（筋肉内投与）．　同*年

7 月 18 日，発熱で入院．副鼻腔炎と診断された．治療されたが詳細は不明．本事象の転帰は報告されなかった． 試験責任医師は，本事象と本剤の因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．

被験者番号：48/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①感染（Grade 4），②好中球（Grade 4）
MedDRA 基本語：①感染，②好中球数異常
発現日：同*年 8 月 26 日
重症度：Grade 4
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 22 日診断）であった．既往歴として，摘出した骨髄に再発が見られた．POG-9201 の下，COG AALL01P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 24 日，局所アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬はビンクリスチン，ドキソルビシン，プレドニゾロン，シタラビン，メトトレキサート及びヒドロコルチゾンであった． 本剤の投与（筋肉内投与）は，3 回目の再発の後に開始された（[redacted]年 8 月 10 日）．　同*年 8 月 26 日，本剤投与から約 8～12 時間後，好中球減少性感染［好中球（Grade 4）を伴う感染（Grade 4）と記述］が発現．右大腿部の過去の本剤投与部位に小さな病変が見られ，Pseudomonas 菌血症/壊疽性膿瘡が両側の注射部位の複数箇所に広がった．血液培養検査で緑膿菌陽性．MRI 検査で両大腿部に複数の膿瘍を確認．抗生剤の静脈内投与，創傷の VAC 療法，創面切除及びモルヒネ投与を実施．同*年 8 月 31 日以降，感染のため本剤投与は中止．再投与は計画されなかった．感染のため，　同*年 9 月 8 日から同*年 10 月 10 日まで化学療法は休薬．同*年 10 月 6 日採取の血液の培養検査では緑膿菌感染は見られなかった．抗生剤投与を継続し，同*年 10 月 11 日に化学療法を再開．被験者は寛解まで至らず，翌*年 1 月 22 日に死亡するまで緩和ケアを実施． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：54/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①右腕の血栓症（Grade 3），②発熱（Grade 1）
MedDRA 基本語：①血栓症，②発熱
発現日：同*年 7 月 2 日
重症度：Grade 3（血栓症），Grade 1（発熱）
試験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：血栓症は回復，発熱は不明
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 6 日診断）であった．COG

＊新薬承認情報提供時に置き換え

AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 15 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，メトトレキサート（髄腔内），ドキソルビシン，ビンクリスチン，シタラビン，シクロホスファミド及び thioguanine であった．

[redacted]年 5 月 28 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を合計 6 回投与し，最終投与日は同*年 6 月 11 日であった．

同*年 7 月 2 日（本剤最終投与から 3 週間後），右腕の血栓症（Grade 3）及び発熱（Grade 1）が発現．ドップラー検査で尺側皮静脈及び上腕静脈に血栓があり，上腕静脈には実質的に血流がないことが判明．Lovenox 投与．　同*年 7 月 4 日，退院．同*年 7 月 7 日，腫脹及び痛みは消失．発熱と血栓症のため，本剤投与を中止．

同*年 7 月 28 日，右腕に腫脹が発現．ドップラー検査で異常所見なし．同*年 7 月 30 日，留置ポート除去．　同*年 8 月 11 日，本事象は消失．同*年 9 月 22 日，ドップラー検査で上腕静脈及び腋窩静脈の壁にわずかな異常を認めた．Lovenox 投与．

試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：56/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：急性膵炎

MedDRA 基本語：急性膵炎

発現日：同*年 7 月 23 日

重症度：Grade 2

試験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）

転帰：回復

本被験者は 1[redacted]歳男児であり，高リスク B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 27 日診断）であった．COG AALL0631 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 20 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，ビンクリスチン及びメトトレキサートであった．

[redacted]年 6 月 20 日，本剤の投与開始．本剤を合計 9 回投与し，問題はなかった．本剤の最終投与日は同*年 7 月 21 日であった．

同*年 7 月 23 日，高度の腹痛，背部痛及びリパーゼ増加（Grade 4）を伴う急性膵炎（Grade 2）が発現．発症時のリパーゼ値は 1,072 IU/L であった．3 日間入院し，退院．リパーゼ増加（Grade 3/4）は持続．本剤投与を中止．

同*年 9 月 22 日，腹痛とリパーゼ増加（リパーゼ値 104 IU/L）は消失し，膵炎の徴候なし．

試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：58[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 1）－充血，蕁麻疹，そう痒症
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 7 月 2 日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 2 日診断）であった．COG 1961 試験の治療を受けた．[redacted]年 2 月 26 日，局所及び全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，オンダンセトロン，デキサメタゾン，ドキソルビシン及びビンクリスチンであった． [redacted]年 6 月 20 日から　同*年 7 月 2 日まで，本剤投与（筋肉内投与）．　同*年 7 月 2 日，本剤投与後に充血及び蕁麻疹のアレルギー反応（Grade 1）が発現．両注射部位には 2.5 cm の丸く膨らんだ明るく青白い充血あり．全身のそう痒症及び右上腕部に蕁麻疹が発現．本剤の投与中止．蕁麻疹が軽快するまで Benadryl 投与． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite)」と判断した．

被験者番号：65[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（掻痒及び蕁麻疹）（Grade 2）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 4 月 2 日
重症度：Grade 2
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 29 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けた．日付不明であるが全身性アレルギー反応を示したため，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，ビンクリスチン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 2 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤の最終投与は，　同*年 4 月 2 日であった． 同*年 4 月 2 日，本剤投与の 55 分後，掻痒及び蕁麻疹が発現（Grade 2 の全身性アレルギー反応）．蕁麻疹は顔面及び上部胴体に限局．掻痒症は体全体に広がった．Benadryl 及びヒドロコルチゾン投与にて，本事象は消失．本剤の投与中止．本剤投与は合計 6 回であった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite)」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：66[redacted]
試験責任医師が使用した用語：高血糖（Grade 3）
MedDRA 基本語：高血糖
発現日：不明
重症度：Grade 3
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：不明
本被験者は1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 11 日診断）であった．[redacted]年 6 月 15 日，再発．Dan-Faber 07815 試験の治療を受けた．[redacted]年 5 月 2 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 8 月 21 日から　同*年 8 月 31 日まで，本剤投与（計 4 回）．日付不明だが，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン治療を必要としなかった．本事象の転帰は不明． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：67[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①運動神経障害（Grade 3），②アンチトロンビンⅢ値低下
MedDRA 基本語：①末梢性運動ニューロパチー，②アンチトロンビンⅢ減少
発現日：①同*年 9 月 22 日，②同*年 9 月 24 日
重症度：Grade 3（末梢性運動ニューロパチー），不明（アンチトロンビンⅢ減少）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 15 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 14 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．既往歴として，化学療法中に発現した発熱及び頭痛による入院（[redacted]年 9 月 13 日～[redacted]年 9 月 15 日）があった．併用薬は，ペンタミジン，ランソプラゾール，ナイスタチン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 6 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 22 日，後期強化療法中の本剤 3 回目投与の約 4 時間後，運動神経障害（Grade 3）が発現．父親によると，入浴中気の狂ったような振る舞いになり，歩行困難，頭を上向きに支えられなくなった．症状は約 5 分間持続．30 分後に同様の症状が発現し，5 分間持続．見当識は保たれ，振戦や目を回すこともなく，意識を失うこともなかった．同*年 9 月 24 日，アンチトロンビンⅢ値低下．新鮮凍結血漿投与．同*年 9 月 25 日に予定していた本剤の投与は翌日まで延期．その後の本剤投与はスケジュール通りで，合併症なし．合計 24 回本剤の投与を受け，最終投与日は同*年 10 月 1 日であった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：72[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①敗血症（感染）（Grade 4），②低血圧（Grade 3），③クレアチニン増加（Grade 4）
MedDRA 基本語：①敗血症，②低血圧，③血中クレアチニン増加
発現日：①同*年 8 月 10 日，②同*年 8 月 10 日，③同*年 8 月 31 日
重症度：Grade 4（敗血症及び血中クレアチニン増加），Grade 3（低血圧）
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：敗血症及び低血圧は「回復」，血中クレアチニン増加は「不明」
本被験者は1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 13 日診断）であった．[redacted]年 7 月 25 日，再発．初発時の治療は CCG 1961 をベースに，再発時の治療は AALL01P2 試験をベースに行われた．併用薬は，ファモチジン，ducosate sodium，炭酸カルシウム，重炭酸ナトリウム，マグネシウム，norethindrone 及びマクロゴールであった． [redacted]年 8 月 8 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 8 月 10 日，敗血症（Grade 4）及び低血圧（Grade 3）が発現．セフタジジム，ゲンタマイシン及びバンコマイシン投与．低血圧に急速輸液及びドパミン投与．エピネフリン点滴を開始して，24 時間以内に終了．血液培養検査で陰性となり敗血症は消失．低血圧も消失． 同*年 8 月 31 日，血中クレアチニン増加（Grade 4）が発現．腎臓に対して毒性のある治療をすべて中止．本事象の転帰は報告されなかった． 本剤投与に対する変更なし．合計 18 回の本剤投与で，最終投与日は　翌*年 5 月 30 日であった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「関係ない（not suspect）」と判断した．

被験者番号：80[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応/蕁麻疹（Grade 2）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 10 月 30 日
重症度：Grade 2
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は1[redacted]歳男性であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 30 日診断）であった．AALL02P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 5 日，CNS に再発．[redacted]年 9 月 11 日，局所及び全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，シタラビンであった． [redacted]年 10 月 30 日，本剤の投与開始（1 回で 2 投与）．全身に蕁麻疹が発現．Benadryl 投与．本剤の投与中止．本事象は後遺症なく消失． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：83/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 3）（咳嗽，蕁麻疹，喘鳴）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 3 月 18 日
重症度：Grade 3
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 21 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 13 日，全身性アレルギー反応（Grade 3）を示し，pegaspargase の最終投与となった．[redacted]年 3 月 18 日，全身性アレルギー反応を示し，大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン），ビンクリスチン，メトトレキサート及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）であった． [redacted]年 2 月 27 日から同*年 3 月 18 日まで，1 日おきに合計 7 回本剤投与（筋肉内投与）． 同*年 3 月 18 日，本剤投与から 45 分後，咳嗽，蕁麻疹及び喘鳴が発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断された．ジフェンヒドラミン，ソル・メドロール及び Albterol（サルブタモール）を投与し，終夜経過観察．本事象は後遺症なく消失．本剤の投与中止． 試験責任医師は，この事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：85/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 3），②アミラーゼ（Grade 1），③ALT（Grade 1），④膵炎（Grade 1），⑤AST（Grade 1）
MedDRA 基本語：①高血糖，②血中アミラーゼ増加，③アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，④膵炎，⑤アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：① 同*年 11 月 15 日，② 同*年 12 月 20 日，③ 同*年 12 月 20 日，④ 同*年 12 月 20 日，⑤ 翌*年 1 月 10 日
重症度：Grade 3（高血糖），Grade 1（血中アミラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，膵炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）
試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，高リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 12 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．既往歴として肥満及び高コレステロール血症があった．[redacted]年 8 月 30 日，pegasparagase に対して全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，シクロホスファミド，シタラビン，thioguanine，デキサメタゾン，ドキソルビシン，シフェンヒドラミン及びオンダンセトロンであった． [redacted]年 10 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．

同*年 11 月 15 日，高血糖（Grade 3）が発現．血糖値 368（基準値 76～115），同*年 12 月 20 日，膵炎（Grade 1），アミラーゼ（Grade 1）（240 IU/L，基準値 40～130 IU/L），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(Grade 1)（47 IU/L，基準値 8～36 IU/L）が発現．翌*年 1 月 10 日，別事象の膵炎（Grade 1）が発現．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は 39 IU/L（基準値 8～36 IU/L）に増加．再投与後の経過は問題なく，予定していた治療コースを完了した．これらの事象の転帰は不明．
試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated)」と判断した．

被験者番号：90[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①筋肉痛，②大腿部の痙攣
MedDRA 基本語：①筋肉痛，②筋痙縮
発現日：同*年 4 月 18 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，ALL（[redacted]年 10 月 1 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 12 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ビンクリスチン，ドキソルビシン，メトトレキサート，シクロホスファミド，シタラビン，6-thioguanine，デキサメタゾン及び Bactrim であった． [redacted]年 3 月 28 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 18 日，筋肉痛及び骨痛のような脚部の痛みが発現．バクロフェン投与．本剤投与の変更なし．その後これらの事象の再発はなかった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤の因果関係を「ありそうな（possible)」と判断した．

被験者番号：94[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①全身性アレルギー反応－一過性の潮紅又は皮疹（Grade 1）及び薬剤熱，②悪心，③嘔吐
MedDRA 基本語：①過敏症，②悪心，③嘔吐
発現日：翌*年 5 月 9 日
重症度：Grade 1（過敏症），不明（悪心，嘔吐）
試験責任医師による因果関係の判定：過敏症が「たぶん，十中八九は（Probable)」，悪心及び嘔吐が「不明」
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，高リスク B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 14 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 13 日，pegaspargase に全身性アレ

ルギー反応を示した．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，オンダンセトロン，パラセタモール及びジフェンヒドラミンであった．

[redacted]年 12 月 12 日，本剤の投与を開始し（筋肉内投与），　翌*年 5 月 9 日まで投与を継続（合計 30 回投与）．

翌*年 5 月 9 日，本剤投与後，顔面，背部，胸部及び腹部に基底部の紅斑を伴う丘疹性皮疹を特徴とした Grade 1 の全身性アレルギー反応が発現．Benadryl（ジフェンヒドラミン）及びソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）の投与後，皮疹は改善．一晩経過観察目的にて入院．夜間中，嘔吐及び悪心が認められたが，これらの事象は消失．本剤の投与中止．

試験責任医師は，アレルギー反応と本剤の因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．悪心及び嘔吐と本剤の因果関係を報告しなかった．

被験者番号：98/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①全身性アレルギー反応（咽喉絞扼感，頬部の発疹）（Grade 3），②絶対好中球数（Grade 4），③白血球（Grade 4），④ヘモグロビン（Grade 3），⑤血小板（Grade 4），⑥絶対リンパ球数（Grade 4）

MedDRA 基本語：①過敏症，②好中球数異常，③白血球障害，④ヘモグロビン異常，⑤血小板数異常，⑥リンパ球数異常

発現日：① 同*年 5 月 5 日，② 同*年 5 月 6 日，③ 同*年 5 月 6 日，④ 同*年 5 月 6 日，⑤ 同*年 5 月 6 日，⑥ 同*年 5 月 6 日

重症度：Grade 4（好中球数異常，白血球障害，血小板数異常及びリンパ球数異常），Grade 3（過敏症及びヘモグロビン異常）

試験責任医師による因果関係の判定：過敏症が「明確（Certain）」，その他の事象は「不明」

転帰：過敏症が「回復」，その他の事象は「不明」

本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 13 日診断）であった．AALL0232 試験の治療を受けていた．中枢神経系への転移が認められ，被験者はプロトコルから除外された．既往歴は，真菌性副鼻腔炎，開頭術及びビンクリスチン毒性であった．[redacted]年 3 月 19 日，pegaspargase に対して局所アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．

[redacted]年 4 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．併用薬は，ヒヨスチン，ロラゼパム，オンダンセトロン，アムホテリシン，コデイン＋アセトアミノフェン及びアプレピタントであった．

同*年 5 月 5 日，5 回目の本剤投与後すぐに咽喉絞扼感及び軽度の頬部の発疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロン投与．後遺症なく回復．同日，本剤の投与中止．　同*年 5 月 6 日，好中球数異常（絶対好中球数 30，Grade 4），血小板数異常（21,000 mm^3，Grade 4），白血球数異常（0.21×10^9/L，Grade 4），ヘモグロビン低値（6.8 g/dL，Grade 3），リンパ球数異常が発現．これらの臨床検査値異常の転帰は報告されなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験責任医師は，全身性アレルギー反応（Grade 3）と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．その他の事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：100[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱性好中球減少症（Grade 3），②全身性アレルギー反応（Grade 2）
MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②過敏症
発現日：①同*年 4 月 2 日，②同*年 4 月 13 日
重症度：Grade 3（発熱性好中球減少症），Grade 2（過敏症）
試験責任医師による因果関係の判定：発熱性好中球減少症は「不明」，過敏症が「たぶん，十中八九は（Probable）」
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 23 日診断）であった．ダナ・ファーバープロトコール 07800 の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 13 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与に対する全身性アレルギー反応を示し，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの最終投与となった．[redacted]年 3 月 29 日，pegaspargase の筋肉内投与を行ったが，再度全身性のアレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．[redacted]年 1 月 9 日，ALL 再発．併用薬は，prednisone，デキサメタゾン及びメチルプレドニゾロンであった．[redacted]年 1 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 4 月 2 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現し，入院．臨床検査値が回復するまでアズトレオナム，シリンダマイシ及びバンコマイシン投与．血液培養の結果は陰性． 同*年 4 月 13 日，本剤の 11 回目投与後，数時間で顔面及び手に蕁麻疹及潮紅を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl（ジフェンヒドラミン）投与．本事象の転帰は不明． 試験責任医師は，発熱性好中球減少症と本剤との因果関係を報告しなかったが，アレルギー反応と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：101[redacted]
試験責任医師が使用した用語：下痢（完全な水様性）（Grade 1），嘔吐（Grade 1）
MedDRA 基本語：下痢，嘔吐
発現日：同*年 5 月 23 日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 26 日診断）であった．日付不明だが，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性アレルギーを示し，最終投与となった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

併用薬は，6-メルカプトプリン，ビンクリスチン，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾンであった． [redacted]年 4 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 23 日，下痢（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）が発現．Imodium 投与及び水分補給．本剤を合計 7 回投与し，投与を中止．これらの事象の転帰は不明． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．

被験者番号：105/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：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，肝胆膵（Grade 1）
MedDRA 基本語：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，膵炎
発現日：同*年 1 月 10 日
重症度：Grade 1（膵炎），不明（AST 増加，ALT 増加）
試験責任医師による因果関係の判定：たぶん，十中八九は（Probable）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，中等度リスク T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 13 日診断）であった．COG AALL0331 試験及び COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 13 日，全身性アレルギー反応を示し，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ（筋肉内投与）の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，デキサメタゾン及びドキソルビシンであった． [redacted]年 1 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 1 月 10 日，軽度の AST 及び ALT 増加を伴う肝胆膵（Grade 1）が発現．症状は認められなかった．　同*年 1 月 28 日，肝機能検査にて，AST（198 IU/L）及び ALT（190 IU/L）の増加が判明．2 週間以内に検査結果は改善し，被験者の状態は安定化．無症候性のトランスアミナーゼの増加は 2 コース目及び 3 コース目の本剤投与時にも認められた．トランスアミナーゼの値は治療完了後に低下したが，正常範囲までは戻らなかった．無症状が継続し，担当の腫瘍医がフォロー．本事象に対しては治療しなかった．転帰は報告されなかった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え