被験者番号：113/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：腹痛（Grade 3）
MedDRA 基本語：腹痛
発現日：同*年 12 月 4 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：不明
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 17 日診断）であった．[redacted]年 9 月 6 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．既往歴は，腹痛及び便秘であった．併用薬は，cyamopsis tetragonoloba gum，グルコースオキシダーゼ，ドクサートナトリウム，フルコナゾール，ガバペンチン，ランソプラゾール，オンダンセトロン，Bactrim，マクロゴール，panadeine，メトトレキサート，ビンクリスチン及び EMLA クリームであった． [redacted]年 10 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 12 月 4 日，重度の腹痛が発現．同*年 12 月 5 日，腹痛（Grade 3）にて，入院．モルヒネ，ジサイクロミン，バイコジン，ケトロラック及びトロメタミン投与．同日，退院し，新たに処方した薬剤［プリロセック（ランソプラゾールは中止），ジサイクロミン及び Vicodin］により治療．本剤の投与は変更なし．腹痛は，ビンクリスチンによる腸運動の機能障害が関係していると医師から報告があった． 試験責任医師は，腹痛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：115/[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発熱，③注射部位の腫脹及び発赤，④注射部位の疼痛，⑤絶対好中球数 544，⑥注射部位の腫脹及び発赤
MedDRA 基本語：①過敏症，②発熱，③注射部位腫脹，④注射部位疼痛，⑤好中球数異常，⑥注射部位紅斑
発現日：同*年 5 月 22 日
重症度：Grade 2（過敏症，発熱，注射部位腫脹，注射部位疼痛，注射部位紅斑），不明（好中球数異常）
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]歳男児であり，前駆 B 細胞 ALL（[redacted]年 12 月 5 日診断）であった．St Jude Total XV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 2 日，局所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）の最終投与となった．[redacted]年 4 月 16 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，デキサメタゾン，ビンクリスチン，ラニチジン，塩化カリウム及び Bactrim であった． [redacted]年 4 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 22 日，本剤 7 回目投与の

＊新薬承認情報提供時に置き換え

約 18 時間後に，低 Grade の発熱（101.4° F），注射部位（右大腿部）の腫脹及び疼痛を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．絶対好中球数 544．Benadryl，ソル・メドロール，タイレノール＋コデイン及びメロペネム投与．本剤の投与中止． 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：116/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 2）（発疹及び蕁麻疹）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 4 月 6 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 13 日診断）であった．St Jude Total XV 試験の標準リスクに対する治療を受けていた．[redacted]年 3 月 9 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，Bactrim，ラニチジン，メルカプトプリン，カリウム及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 3 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 4 月 6 日，本剤 6 回目投与の 35 分後に発疹及び蕁麻疹（Grade 2 のアレルギー反応）が発現．Benadryl 及びヒドロコルチゾン投与．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，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：122/[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 7 月 16 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 1[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 17 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）の最終投与となった．併用薬は，デキサメタゾン及びヒドロキシジンであった． [redacted]年 7 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同日，全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本剤投与に変更なし．　同*年 9 月 1 日にコース治療が完了するまでに本剤を 6 回（注射 12 回分）投与． 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：124/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①好中球（Grade 4），②白血球（Grade 4）
MedDRA 基本語：①好中球数減少，②白血球数減少
発現日：同*年 10 月 18 日
重症度：Grade 4
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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 11 日診断）であった．[redacted]年 9 月 28 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 10 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 16 日，悪心（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）が発現し，2 日後に消失（いずれも非重篤）．同*年 10 月 18 日，絶対好中球数 498，白血球数 940 で，いずれの事象も Grade 4 と判断．同*年 10 月 22 日，好中球数減少（Grade 4）は消失．同*年 12 月 11 日，白血球（Grade 4）は消失．本剤投与に変更なし． 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．

被験者番号：126/[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：翌*年 1 月 4 日
重症度：Grade 3
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：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 6 月 18 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 月 24 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． 既往歴は，食欲不振，便秘，過敏性大腸炎，不安，精神病，高血糖（ステロイド投与による），脊髄性頭痛であった．併用薬は，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 11 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与，25,000 U/m²）．　同*年 12 月 24 日，高血糖（Grade 1，血糖値 124 mg/mL）が発現．翌*年 1 月 4 日，血糖値 300 mg/mL となり，高血糖は Grade 3 に悪化．血糖値が許容範囲内になるまでインスリンをスライディングスケールで使用．本剤投与に変更なし．合併症及び後遺症なし．本剤を再投与し，予定していた治療を完了（6 回投与を 3 コース行い，翌*年 2 月 16 日が本剤の最終投与となった）． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（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：146/[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：同*年 7 月 26 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 9 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 5 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．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 5 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 26 日，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン治療は実施せず．本剤投与を継続し，　同*年 9 月 9 日が本剤の最終投与となった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を評価しなかった．

被験者番号：150/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①頭蓋内圧亢進，②脱力，③認知障害
MedDRA 基本語：①頭蓋内圧上昇，②無力症，③認知障害
発現日：3 年後*6 月 9 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：軽快
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 15 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 10 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． [redacted]年 6 月 20 日，本剤の投与開始．3 年後*4 月 26 日，ALL が再発し，AALL01P2 試験の治療を開始．併用薬は，メトトレキサート，シクロホスファミド，エトポシド，ジフェンヒドラミン，デキサメタゾン及び prednisone であった． 3 年後*5 月 17 日から 3 年後*5 月 28 日まで，本剤を合計 6 回投与（筋肉内投与）．3 年後*6 月 9 日，頭蓋内圧上昇，無力症及び認知障害が発現し，入院期間延長．MRI 検査にて，脳内圧上昇及び前頭葉後部の深部白質に病巣の広がりを確認．報告の時点で，これらの事象は軽快．本剤投与に変更なし．合計，24 回本剤の投与を受けた． 試験責任医師は，これらの事象はおそらくメトトレキサートの毒性によるものとし，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：153/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：本剤投与 30 分後の全身性蕁麻疹（呼吸器症状なし）（Grade 2）
MedDRA 基本語：蕁麻疹
発現日：同*年 7 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：未回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 8 日診断）であった．COG ALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 5 日，pegaspargase に対しアレルギー反応を示し，本剤治療に切り替えとなった．併用薬は，Bactrim 及び Tylenol（paracetamol）であった． [redacted]年 7 月 3 日，本剤投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 13 日，1 コース目の投与を終了．同*年 7 月 30 日に 2 コース目の投与を開始． 同*年 7 月 30 日，本剤投与約 30 分後に呼吸器症状を伴わない全身性蕁麻疹が発現し，全身性アレルギー反応（Grade 2）と診断された．Benadryl 投与．蕁麻疹は治まらず，Benadryl 投与を継続．本剤の投与中止． 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：155/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：高ビリルビン血症
MedDRA 基本語：高ビリルビン血症
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：回復
本被験者は 2[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 27 日診断）であった．COG ALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 17 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．有害事象の被疑薬は，6-thioguanine であった． [redacted]年 10 月 29 日，本剤投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，高ビリルビン血症が発現．臨床検査の結果，AST 119 U/L，ALT 442 U/L，総ビリルビン 10.8 mg/dL． 同*年 12 月 11 日，本事象のため，本剤の投与中止．本剤投与回数は合計 7 回であった．本事象は消失した． 試験責任医師は，本事象はおそらく 6-thioguanine によるものと判断した．

被験者番号：163/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アナフィラキシー反応（Grade 4）（咳嗽，蕁麻疹，喘鳴）
MedDRA 基本語：アナフィラキシー反応
発現日：同*年 4 月 7 日
重症度：Grade 4
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 29 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 17 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．日付不明だが，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対しても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，Bactrim 及びメルカプトプリンであった． [redacted]年 2 月 14 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 4 月 7 日，本剤 7 回目の投与後，被験者は突然非常に興奮し，咳をしようとして，苦しそうにあえぎだした．皮膚はとても赤く潮紅したが蕁麻疹は見られなかった．その後，症状は落ち着き，呼吸も可能となった．喉の痒さが持続した．ジフェンヒドラミン投与．その数秒後，泣き出し，喉を指差した．息が詰まっているようであった．ヒドロコルチゾン投与．その数秒後，大きく息をし始め，大量に嘔吐した．全身性アレルギー反応（アナフィラキシー）（Grade 4）と診断．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．

被験者番号：164/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 2）（咳嗽，蕁麻疹，喘鳴）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 4 月 4 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 6 日診断）であった．CCG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 25 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．[redacted]年 4 月 4 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ投与後にも局所及び全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 4 月 4 日，本剤の投与を 1 回受けた（静脈内投与）．その後，かゆみ及び胸骨後部の灼熱感を訴えた．点滴投与を中止．ジフェンヒドラミン投与．背部に蕁麻疹も発現し，ヒドロコルチゾン投与．アレルギー反応（Grade 2）と診断された．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：170/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：留置ポート下右鎖骨下静脈の深部静脈血栓症
MedDRA 基本語：深部静脈血栓症
発現日：同*年 8 月 10 日
重症度：不明
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]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 14 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 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）の最終投与となった．併用薬は，塩酸パロキセチン，Bactrim，Tri-Sprintec 及び Percocet，デキサメタゾン及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 5 月 9 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．最終投与日である　同*年 7 月 31 日までに合計 4 コース本剤の投与を受けた．同*年 8 月 10 日，右腕に少し腫脹を伴う発赤及びしこり（hard feeling）が発現．ドップラー検査で右鎖骨下静脈に血栓が見られた．留置ポート下右鎖骨下静脈の深部静脈血栓症と診断された．フィブリノゲン，プロテイン C 及びアンチトロンビンⅢの上昇．Lovenox 投与．　同*年 10 月 15 日，ドップラー検査で血栓の完全な消失が認められ，本事象は消失． 同*年 8 月 27 日から　同*年 9 月 6 日まで本剤再投与．さらなる問題はなく，予定していた本剤投与を終了（合計 30 回投与）． 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：171/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①顔面潮紅（Grade 1），②発疹（Grade 2），③掻痒（Grade 2）
MedDRA 基本語：①潮紅，②発疹，③そう痒症
発現日：同*年 9 月 13 日
重症度：Grade 2（発疹及びそう痒症），Grade 1（潮紅）
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]歳女児であり，高リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 28 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．日付不明であるが，pegaspargase に対してアレルギー反応を示し，エピネフリンで治療された． [redacted]年 9 月 5 日から　同*年 9 月 13 日まで，合計 5 回（計画は 6 回），本剤を投与（筋肉内投与）．本剤 5 回目投与の 45 分後に顔面潮紅が発現．疼痛及び両下肢の脱力感が発現．絶対好中球数 580，ビリルビン 0.4 mg/dL．本剤投与を中止し，Benadryl 及び Atarax 投与．同*年 9 月 22 日，顔面潮紅，発疹及びそう痒は完全に消失． 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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：182[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）（蕁麻疹，咳嗽，喘鳴）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 2 月 14 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月診断）であった．CCG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 17 日，再発し，AALL02P2 試験に従って治療．日付不明だが，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，prednisone 及びシタラビンであった． [redacted]年 2 月 6 日，本剤の投与開始（53,570 U，筋肉内投与）．　同*年 2 月 14 日，本剤 5 回目投与後数時間で，広範な蕁麻疹，咳及び喘鳴が発現し，全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断された．Benadryl，ソル・メドロール，デキサメタゾン及びシメチジン投与．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，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：183[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）（腫脹，潮紅，蕁麻疹，咳嗽，嘔吐）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：翌*年 2 月 2 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 9 月 14 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 6 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，メトトレキサート，ビンクリスチン及び Bactrim であった． [redacted]年 12 月 11 日から　翌*年 2 月 2 日まで，本剤を合計 30 回投与（筋肉内投与）．　翌*年 2 月 2 日，本剤投与 10 分後に顔の腫脹及び潮紅，並びに顔，胴体，胸及び四肢に蕁麻疹が発現．咳嗽（喘鳴を伴わない）及び嘔吐も発現．一晩入院となった．これらの事象はアレルギー反応（Grade 3）と診断された．Benadryl（静脈内投与），ヒドロコルチゾン，hydroxyzon 及びザンタック投与．本剤の投与中止．本事象は後遺症なく消失．日付不明であるが，本剤投与を再開（最終投与日は翌*年 3 月 12 日）．再投与後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「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：185/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①頭痛，②疲労，③フィブリノゲン増加，④プロテイン S 増加，⑤血栓症（Grade 3）－矢状静脈洞，⑥PTT 延長
MedDRA 基本語：①頭痛，②疲労，③血中フィブリノゲン増加，④プロテイン S 増加，⑤血栓症，⑥活性化部分トロンボプラスチン時間延長
発現日：①及び②は不明，③～⑥同*年 9 月 19 日
重症度：Grade 3（血栓症），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：血中フィブリノゲン増加，プロテイン S 増加，血栓症及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長は「たぶん，十中八九は（Probable）」，頭痛及び疲労は「不明」
転帰：頭痛及び疲労は「不明」，その他の事象は「未回復」
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 14 日診断）であった．AALL0232 試験の治療を受けた．日付は不明だが，全身性アレルギー反応を示し，[redacted]年 6 月 8 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 6 月 27 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．3 コースの本剤治療を完了．本剤を合計 18 回投与し，最終投与日は同*年 9 月 7 日であった． 同*年 9 月 19 日，頭痛及び疲労が発現．MRI により血栓症（Grade 3）と診断された．身体所見から，上矢状静脈洞の後部，左横静脈洞及び S 状静脈洞を含む硬膜静脈洞血栓症が見られた．右横静脈並びに S 状静脈洞，直静脈洞及び内大脳静脈には閉塞は見られなかった．PTT 延長，フィブリノゲン増加及びプロテイン S 増加が見られた． Lovenox EQ 投与し退院．これらの事象は未回復であった．本剤の投与中止．抗凝固療法を開始． 試験責任医師は，血栓症，PTT 延長，フィブリノゲン増加及びプロテイン S 増加と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断したが，頭痛と疲労と本剤との因果関係は報告しなかった．

被験者番号：191/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：感染（Grade 4）
MedDRA 基本語：感染
発現日：同*年 9 月 9 日
重症度：Grade 4
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 2[redacted]歳女性であり，高リスク B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 11 日診断）であった．CCG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 18 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼに対して全身性アレルギー反応を示した．[redacted]年 6 月 11 日，再発．併用薬は，prednisone，

シタラビン，デキサメタゾン点眼薬，Bactrim（トリメトプリム・スルファメトキサゾール），ナイスタチン，ファモチジン，docusate，Miralax（ポリエチレングリコール），クエチアピン及びセルトラリンであった．

[redacted]年 6 月 27 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 9 日，本剤 13 回目投与後，感染（Grade 4）が発現．ブドウ球菌性菌血症と診断された．　同*年 9 月 21 日，肺炎桿菌による菌血症に感染．挿管と小児集中治療室への入院を必要とする敗血症が発現．　同*年 10 月 7 日，リゾムコール肺炎が発現．すべての免疫抑制の化学療法を中止．同*年 11 月 8 日，肺生検及び右肺切除を実施．アムホテリシン B 及び posaconazole 投与．本剤の投与中止．

同*年 12 月 31 日，退院．在宅にて緩和ケア．この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「関係ない（unrelated）」と判断した．

被験者番号：196/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①軽度のそう痒感を特徴とする全身性アレルギー反応，②口のそう痒感
MedDRA 基本語：①過敏症，②口腔そう痒症
発現日：①同*年 8 月 26 日，②同*年 8 月 29 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：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 18 日診断）であった．COG-AALL0031 試験の標準リスクの治療を受けていた．[redacted]年 6 月 15 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 7 月 27 日，本剤の投与開始．　同*年 8 月 26 日，軽度のそう痒症が発現．同*年 8 月 29 日には，口及び唇にそう痒症が広がった．本剤投与は変更なく継続．本剤を合計 12 回投与し，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評価しなかった．

被験者番号：197/[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，②クレアチニン（Grade 3）－急性腎不全及び発熱
MedDRA 基本語：①過敏症，②急性腎不全
発現日：①不明，②同*年 8 月 22 日
重症度：Grade 3（急性腎不全），不明（過敏症）
試験責任医師による因果関係の判定：急性腎不全は「ありそうな（Possible）」，過敏症は「不

明」
転帰：急性腎不全は「回復」，過敏症は「不明」
本被験者は1[redacted]歳女児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年5月3日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年6月22日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して全身性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，デキサメタゾン，メトトレキサート及びビンクリスチンであった． [redacted]年7月27日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．臨床検査でクレアチニン0.6 mg/dL，BUN 7 mg/dL，カリウム3.9． 同*年8月21日，本剤7回目の投与．翌日，発熱，頭痛及び背部痛のため救急科を受診．本剤投与から約30時間後の血液検査で，クレアチニン5.0 mg/dl（Grade 3），BUN 57 mg/dl，カリウム4.0．急性腎不全及び発熱のため入院． 同*年8月23日，クレアチニン5.3 mg/dL，ロイコボリン投与．本剤投与は中断． 同*年8月24日，クレアチニン4.6 mg/dL，BUN 53 mg/dL．これらの事象は消失．本剤再投与となり，同*年12月20日の最終投与までに，本剤を合計25回投与． 日付不明であるが，全身性アレルギー反応が発現． 試験責任医師は，腎不全と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断したが，アレルギー反応については評価しなかった．

被験者番号：198/[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：同*年5月9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]歳男児であり，B細胞性ALL（[redacted]年11月2日診断）であった．COG AALL0331試験の治療を受けていた．日付不明だが，全身性アレルギー反応を示し，[redacted]年1月30日，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5月5日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年5月9日，高血糖（Grade 3）が発現．本剤投与に変更なし．本剤を合計6回投与し，最終投与日は 同*年5月15日であった．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．

被験者番号：199/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：膵炎
発現日：同*年 8 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：軽快
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 24 日診断）であった．Total XVI 試験の治療を受けていた．pegaspargase に関連する膵炎が発現し，本剤に切り替えとなった．併用薬はドキソルビシン，シプロフロキサシン，オンダンセトロン，6-メルカプトプリン，リドカイン，ビンクリスチン，Septra，セフポドキシム，デキサメタゾン，並びにメトトレキサート，ヒドロコルチゾン及びシタラビンの併用髄腔内投与であった． [redacted]年 6 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 8 月 29 日，本剤 23 回目の投与． 同*年 8 月 30 日，痙攣，重度の腹痛，食欲不振，アミラーゼ値上昇（433）及びリパーゼ値上昇（1,688）で受診．入院．完全静脈栄養法（TPN）と脂質供給を開始．メロペネム，バンコマイシン及びトブラマイシン投与．痛みに対してモルヒネ（CADD ポンプ）投与．化学療法は休薬．膵炎（Grade 2）と診断．アミラーゼ値及びリパーゼ値は徐々に低下し， 同*年 9 月 3 日には基準値に回復．脂質及び抗生剤の投与を中止．退院日に完全静脈栄養法は中止．CADD ポンプによるモルヒネは頓用経口モルヒネに切り替えた． 同*年 9 月 2 日の CT 検査で膵炎の改善が認められ，その後，この事象は消失と判断された．本剤の投与中止． 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：202/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①脱水，②悪心（Grade 3），③嘔吐（Grade 3），④下痢（Grade 3），⑤AST/ALT 増加，⑥脱水（Grade 3），⑦頻脈（Grade 3），⑧難治性嘔吐（Grade 3），⑨広範囲に及ぶ腹痛（Grade 3），⑩高度の頭痛（Grade 3）
MedDRA 基本語：①脱水，②悪心，③嘔吐，④下痢，⑤肝機能検査異常，⑥脱水，⑦頻脈，⑧嘔吐，⑨腹痛，⑩頭痛
発現日：脱水，悪心，嘔吐及び下痢は　同*年 9 月 3 日，肝機能検査異常は　同*年 10 月 1 日，脱水，頻脈，嘔吐，腹痛及び頭痛は同*年 10 月 14 日
重症度：不明（脱水及び肝機能検査異常），Grade 3（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：嘔吐は「不明」，その他の事象は「回復」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 14 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．，既往歴として，急性の失明があった．[redacted]年 8 月 15 日，蕁麻

疹，並びに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，ガバペンチン，ロラゼパム，モルヒネ，オメプラゾール，オンダンセトロン，Bactrim，スコポラミン点眼薬（hyoscine），ビンクリスチン，メトトレキサート，パラセタモール，docusate sodium，ランソプラゾール，マクロゴール及びプロメタジンであった．

[redacted]年 9 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 4 日，前日から続く体のゆれ，不快感，悪心，嘔吐，下痢及び脱水のため来院．同日入院．悪心（Grade 3），嘔吐（Grade 3），下痢（Grade 3）及び脱水（Grade 不明）と診断された．水分補給により脱水をコントロール．悪心，下痢及び脱水は消失し，退院．本剤投与は継続し，1 コース目の最終投与日は　同*年 9 月 15 日であった．

同*年 9 月 24 日から　同*年 10 月 6 日まで次サイクルの本剤投与．　同*年 10 月 14 日，難治性嘔吐（Grade 3），広範囲におよぶ腹痛（Grade 3），高度の頭痛（Grade 3），脱水（Grade 3）及び頻脈（Grade 3）が発現．AST 値増加［AST 60 IU/L（基準値 15～41 IU/L）］，ALT 値増加［ALT 70 IU/L（基準値 13～48 IU/L）］．脱水と痛みに対する治療のため入院．これらの症状は消失し，本剤の 3 サイクル目の投与を同*年 12 月 31 日に完了．

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：206/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：血栓症（Grade 3）
MedDRA 基本語：血栓症
発現日：同*年 11 月 13 日
重症度：Grade 3
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：後遺症を伴い回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，高リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 27 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 5 日及び 22 日，pegaspargase（筋肉内投与）が投与された．左鎖骨下静脈及び左内頸静脈（左中心静脈のポート留置）の完全閉塞が認められ，Lovenox を投与．血栓形成の精密検査で，異常なし．[redacted]年 4 月 26 日，2 回目の pegaspargase を投与（筋肉内投与），ステロイド投与が必要な全身性のアレルギー反応が発現し，入院．本剤に切り替えとなった．併用薬は，Lovenox，ランソプラゾール，マクロゴール，Bactrim 及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 5 月 25 日から　同*年 11 月 11 日まで合計 38 回本剤投与（筋肉内投与）．同*年 11 月 13 日，左側副血管の隆起が膨大化．検査結果から，左側の血液凝固の悪化が認められた（ドップラー超音波検査による診断の確認）．同*年 11 月 16 日，留置ポート除去．Lovenox 投与を継続．本剤の投与中止．血栓症の発症に関連した血液凝固検査の結果は，プロトロンビン時間 11.5 秒（基準値 9.5～12.2 秒），部分トロンボプラスチン時間 24 秒（基準値 24～34 秒），フィブリノゲン 288 mg/dL（基準値 140～400 mg/dL）であった．本事象は，左内

頚静脈の完全閉塞は残っているので後遺症を伴う消失と考えられた. 4年後*2月11日，B細胞性ALLが再発．日付は不明であるが，本剤の投与を再開.4年後*年4月15日までに4回投与した. 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：208/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：白質脳症（Grade 1）
MedDRA基本語：白質脳症
発現日：同*年1月21日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：未回復
本被験者は1[redacted]歳女児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年10月9日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年12月28日，局所及び全身性のアレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与をとなった．併用薬は，メトトレキサート（髄腔内投与及び静脈内投与），ビンクリスチン，ラニチジン及びジフェンヒドラミンであった. [redacted]年1月13日，本剤の投与を開始（筋肉内投与）．　同*年1月21日，感覚消失，錯感覚，右側無力症と構音障害を伴う白質脳症（Grade 1）が発現し，入院. 同*年4月3日，初回と同様の症状を伴う白質脳症（Grade 1）が再発．症状は悪化し，完全麻痺，会話不能，一時的な四肢麻痺及び持続する失行症となった．白質脳症の再発により被験者の入院期間が延長．観察及び理学療法を実施したが，失行症が持続. いずれもメトトレキサート髄腔内投与の10日後に発現した．初回の白質脳症発現後，予定していたメトトレキサートの投与を中止し，後期強化療法から徐々に再導入した．本剤の投与は変更なく継続した. 予定通り，合計で4コース，24回（筋肉内投与）本剤を投与した. 試験責任医師は，メトトレキサートの髄腔内投与が原因の白質脳症であるものとし，本事象と本剤との因果関係は「ありそうにない（unlikely)」と判断した.

被験者番号：218/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 2），②ALT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
発現日：不明
重症度：Grade 2（膵炎），不明（アラニン・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：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，B細胞性ALL([redacted]年9月12日診断)であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．局所及び全身性のアレルギー反応を示し，日付不明であるがpegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は報告されなかった． [redacted]年12月3日から同*年12月14まで，本剤を合計6回投与した．日付不明であるが，アミラーゼ588 IU（基準値30～100 IU），リパーゼ4,379 IU（基準値23～300 IU）であり膵炎（Grade 2）と診断．CT及び超音波検査から，膵臓の肥大が確認された．アラニン・アミノトランスフェラーゼも増加（82 IU，基準値10～45 IU）していた．入院し，膵炎に対しては処置を必要とした．本剤の投与中止．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は「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：222/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①下痢，②発熱性好中球減少症
MedDRA基本語：①下痢，②発熱性好中球減少症
発現日：①不明，②同*年10月3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：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，T細胞性リンパ腫（[redacted]年1月22日診断）であった．COG AALL0434試験の治療を受けていた．[redacted]年4月18日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．日付不明であるが，全身性のアレルギー反応が発現した．本剤に切り替えとなった．併用薬は，thioguanine，シタラビン，デキサメタゾン，アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年5月31日から　同*年10月3日まで，本剤を複数コース合計28回投与（筋肉内投与）．　同*年10月3日，化学療法（thioguanine及びシタラビン）による静脈閉塞性疾患の疑いにて入院．　同*年10月7日，アンチトロンビンIII60%（基準値75～115%）．血液培養検査の結果，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性．抗生剤を静脈内投与．胸部X線の結果は正常範囲内．右の直腸周囲部位に頻回の下痢症状による痛みが発現．なお，悪心，嘔吐及び息切れは認められなかった．　同*年10月17日，退院．これらの事象が発現していたが，予定していた本剤の投与を完了．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評価しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：223[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 1），②AST 増加，③ALT 増加
MedDRA 基本語：①膵炎，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：同*年 8 月 27 日
重症度：Grade 1（膵炎），不明（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）
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 4[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 1 日診断）であった．[redacted]年 6 月 5 日，全身性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．本剤に切り替えとなった．併用薬は，塩酸ジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 8 月 21 日から　同*年 8 月 27 日まで，本剤を 3 回投与（筋肉内投与）．同*年 8 月 27 日，酵素値の増加を伴う無症候性の膵炎が発現．臨床検査の結果，AST 42 U/L（基準値 0～34 U/L），ALT 80 U/L（基準値 10～44 U/L），ビリルビン 1.2 mg/dL（基準値 0.3～1.5 mg/dL），アミラーゼ 55 U/L（基準値 30～118 U/L），リパーゼ 27 U/L（基準値 6-51 U/L）．　同*年 8 月 27 日，骨髄移植の予定を早めるため，本剤の投与中止．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評価しなかった．

被験者番号：227[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①グルコース（高血糖）（Grade 3），②全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：①高血糖，②過敏症
発現日：①翌*年 3 月 16 日，②翌*年 5 月 7 日
重症度：Grade 3
試験責任医師による因果関係の判定：高血糖は「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 3 月 9 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 25 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．併用薬は不明． [redacted]年 7 月 31 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 3 月 16 日，高血糖（Grade 3）が発現し，インスリンにより治療．本事象の転帰は不明．　翌*年 5 月 7 日まで変更なく本剤の治療を予定通り行った．翌*年 5 月 7 日，本剤投与 1 時間 30 分後に，全身及び顔面に蕁麻疹が認められ，全身性のアレルギー反応（Grade 3）が発現．アレルギー反応の発現時

＊新薬承認情報提供時に置き換え

は，血小板輸血実施中であった．Benadryl 及びヒドロコルチゾンを静脈投与．軽度の喘鳴が発現したため，エピネフリンを投与．酸素飽和度 75%となり，アルブテロールを吸入にて投与．10 分後，呼吸は改善．蕁麻疹は一晩中続き，Benadryl を 24 時間投与．本事象の転帰は不明である． 試験責任医師は，高血糖と本剤との因果関係を評価しなかった．過敏症については，その重症度及び持続期間を考慮し，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，血小板輸血によるものではないと判断した．

被験者番号：240/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応（右大腿部の腫脹，熱感及び疼痛）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：3 年後*10 月 6 日
重症度：不明
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]歳女児であり，B 細胞性 ALL([redacted]年 3 月 28 日診断）であった．COG AALL0232 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．[redacted]年 2 月 4 日，ALL が再発した．併用薬は，デキサメタゾン，アンピシリンナトリウム，シタラビン，ジフェンヒドラミン，フルコナゾール，ランソプラゾール，オンダンセトロン，ペンタミジン，眼科用プレドニゾロン，パラセタモール及びイブプロフェンであった． [redacted]年 6 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 3 年後*10 月 6 日，23 回目の本剤投与約 4～6 時間後で，右大腿部に局所アレルギー反応（腫脹，熱感及び疼痛）が発現．安静とし，prednisone 及び Benadryl 投与．3 年後*10 月 8 日，疼痛は消失．3 年後*10 月 10 日，腫脹は消失． 試験責任医師は，過敏症と本剤との因果関係を「明確（definite)」と判断した．

被験者番号：244/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 2），②リパーゼ増加（Grade 3）
MedDRA 基本語：①膵炎，②リパーゼ増加
発現日：同*年 12 月 26 日
重症度：Grade 2（膵炎），Grade 3（リパーゼ増加）
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)」，リパーゼ増加は「不明」
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 4 月 30 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 7 月 2 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は，ビンクリスチン，バンコマイシン，ランソプラゾール及び prednisone であった．
[redacted]年 8 月 1 日，本剤の投与開始．同*年 12 月 22 日，本剤の最終投与（合計 32 回投与）．最終投与から 4 日後の　同*年 12 月 26 日，重度の腹痛が発現し，リパーゼ増加（Grade 3）が認められた．膵炎（Grade 2）と診断．モルヒネ投与．　翌*年 1 月 2 日，合併症及び後遺症なく回復した．本剤の投与中止．
試験責任医師は，膵炎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：246/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①リパーゼ増加（Grade 3），②アミラーゼ増加（Grade 3），③低血圧（Grade 3），④悪心，⑤嘔吐，⑥下痢，⑦頻脈，⑧軽度の呼吸困難，⑨膵炎（Grade 4），⑩腹痛（Grade 3），⑪高ビリルビン血症（Grade 2），⑫フィブリノゲン低下，⑬プロトンビン時間/部分トロンボプラスチン時間（プロトロンビン時間）延長，⑭プロトンビン時間/部分トロンボプラスチン時間（部分トロンボプラスチン時間）延長，⑮リパーゼ増加（Grade 4），⑯アミラーゼ増加（Grade 4），⑰低血圧（Grade 4），⑱陰嚢部疼痛及び腫脹（陰嚢痛）（Grade 2），⑲陰嚢部疼痛及び腫脹（陰嚢腫脹）（Grade 2），⑳播種性血管内凝固症候群（Grade 2）

MedDRA 基本語：①リパーゼ増加，②血中アミラーゼ増加，③低血圧，④悪心，⑤嘔吐，⑥下痢，⑦頻脈，⑧呼吸困難，⑨膵炎，⑩腹痛，⑪高ビリルビン血症，⑫血中フィブリノゲン減少，⑬プロトロンビン時間延長，⑭活性化部分トロンボプラスチン時間延長，⑮リパーゼ増加，⑯血中アミラーゼ増加，⑰低血圧，⑱陰嚢痛，⑲陰嚢腫脹，⑳播種性血管内凝固

発現日：①～⑧同*年 9 月 19 日，⑨～⑳同*年 9 月 21 日

重症度：Grade 4（膵炎，リパーゼ増加，血中アミラーゼ増加，低血圧），Grade 3（リパーゼ増加，血中アミラーゼ増加，低血圧，腹痛），Grade 2（高ビリルビン血症，陰嚢痛，陰嚢腫脹，播種性血管内凝固），Grade 1（呼吸困難），不明（その他の事象）

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：リパーゼ増加，血中アミラーゼ増加，低血圧は「未回復」，その他の事象は「不明」

本被験者は 2[redacted]歳男性であり，前駆 B 細胞性 ALL([redacted]年 6 月 1 日診断）であった．2006-0375 試験及び 2007-0185 試験の治療を受けていた．pegaspargase に対して全身性アレルギー反応を示し，[redacted]年 1 月 17 日が最終投与となり，本剤に切り替えとなった．多剤併用療法を受けていた．
[redacted]年 9 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤の 4 回目投与（同*年 9 月 17 日）から 2 日後の　同*年 9 月 19 日，腹痛，悪心，嘔吐及び下痢のため入院．リパーゼ増加（Grade 3），アミラーゼ増加（Grade 3）が認められた．同*年 9 月 21 日，これらの事象の

重症度はGrade 4に悪化.　同*年9月20日，低血圧（Grade 3），軽度の呼吸困難及び頻脈のため，ICUに移送.　同*年9月21日，膵炎（Grade 4）が発現．身体所見として，軽度の腹部膨満を伴う腹痛（Grade 3）が認められた．同*年9月21日に実施したCT検査の結果，膵体部及び膵尾部の大部分の壊死，大量の腹水，両側の胸水，両側基底部の無気肺を確認．陰嚢痛，陰嚢腫脹及び播種性血管内凝固症候群（Grade 2）が発現.　同*年9月21日の臨床検査結果，プロトロンビン時間16.5秒（基準値10.6～13.3秒），国際標準比（INR）1.18，部分トロンボプラスチン時間 37 秒，フィブリノゲン 125 mg/dL（基準値 244～559 mg/dL），D-ダイマー776 ng/mL（基準値 0～230 ng/mL），アミラーゼ 325 IU/L（基準値30～110 IU/L），リパーゼ 1,185 U/L（基準値23～300 U/L）．また，高ビリルビン血症（Grade 2）（総ビリルビン2.6 mg/dL，基準値0.0～1.0 mg/mL）であった．絶食とし，広範囲スペクトルのアシクロビル，アミカシン，ミカファンギン，Zosyn及びフラジールにより治療．状態は安定化した．本剤の投与中止．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「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した.

被験者番号：250/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 2），②ALT増加，③アミラーゼ増加，④リパーゼ増加
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血中アミラーゼ増加，④リパーゼ増加
発現日：同*年12月27日
重症度：Grade 2（膵炎），不明（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）
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，B細胞性ALL([redacted]年1月14日診断）であった．COG AALL0331試験の治療を受けていた．[redacted]年4月6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7月6日から　同*年12月24日までに，36回本剤投与（6回投与/1コース）．同*年12月27日，治療を要する膵炎が発現．臨床検査値は，AST 23 U/L（基準値15～50 U/L），ALT 31 U/L（基準値10～25 U/L），ビリルビン0.5 mg/mL（基準値0.6～1.4 mg/mL），アミラーゼ363 U/L（基準値30～100 U/L），リパーゼ1,770 U/L（基準値25～120 U/L）．膵CT検査の結果は正常．これらの事象発現前に，本剤投与は完了していた．これらの事象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評価しなかった.

被験者番号：256/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：膵炎
発現日：同*年 4 月 25 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，T 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 24 日診断）であった．Total XV 試験の治療を受けていた．既往歴として，重度のメトトレキサート誘発性脳症があった． [redacted]年 3 月 21 日，全身性アレルギー反応を示し，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．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 3 月 28 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．9 回本剤を投与した．同*年 4 月 25 日，臨床検査の結果からリパーゼ及びアミラーゼの増加が認められ，膵炎（Grade 2）と診断され入院．疼痛管理（Dilaudid の静脈内投与），支持療法及び点滴を実施．絶食とし，高カロリー輸液/脂質を投与．　同*年 5 月 14 日，疼痛管理を終了し，本事象は消失．本剤の投与中止． 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：265/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：膵炎
発現日：同*年 3 月 7 日
重症度：Grade 2
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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 6 日診断）であった．Total XV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 29 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの最終投与となった．日付不明だが，局所アレルギー反応が発現した．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 3 月 7 日，本剤初回投与後に膵炎（Grade 2）が認められた．1 コース中に合計 6 回本剤を投与し，同*年 3 月 27 日が最終投与であった．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．

被験者番号：266[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高アンモニア血症，②悪心，③嘔吐
MedDRA 基本語：①アンモニア増加，②悪心，③嘔吐
発現日：同*年 3 月 28 日
重症度：不明
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 2[redacted]歳男性であり，軟部組織及びリンパ節への転移を伴う高リスクの T 細胞性非ホジキンリンパ腫（[redacted]年 5 月 11 日診断）であった．AALL2000 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 23 日，重度の下肢痛を伴う局所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）の最終投与となった．さらに，肝機能障害，高アンモニア血症及び単純ヘルペスウイルス食道炎により入院．[redacted]年 9 月 7 日，中枢神経系の単独再発及び無腐性壊死が発現していたことを，[redacted]年 10 月 29 日の MRI の結果から確認．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 1 月 28 日から同*年 3 月 26 日までに，2 コースで 11 回本剤投与．　同*年 3 月 28 日，高アンモニア血症が悪化し，重度の悪心，嘔吐及び高アンモニア血症により，入院．臨床検査の結果，アンモニア値が 306 に増加．点滴及び制吐薬を投与．忍容性は良好であった．悪心及び嘔吐は消失し，点滴治療を減らした．アンモニア値を減少するために，ラクツロース投与．その後のアンモニア値は，　同*年 3 月 29 日が 111，同*年 3 月 30 日が 45，　同*年 3 月 31 日が 47 であった．　同*年 3 月 24 日から　同*年 3 月 30 日まで血糖値を測定した結果，133～176 の範囲内．同*年 3 月 30 日，退院．　同*年 4 月 6 日，アンモニア増加は合併症及び後遺症なく消失し，アンモニア値は正常範囲内になった． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：274[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①局所反応（両側下肢痛），②全身性アレルギー反応（Grade 2）
MedDRA 基本語：①四肢痛，②過敏症
発現日：同*年 11 月 19 日
重症度：Grade 2（過敏症），不明（四肢痛）
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 4 月 10 日診断）であった．Total XV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 10 日，局所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）の最終投与となった．併用薬は，セフェピム，グラニセトロン，Bactrim，セフロキシム，ドキソルビシン，バンコマイシン，メトトレキサート，ヒドロコルチゾン，シタラビン，メルカプトプリン，局所用リドカイン，デキサメタゾン，

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ビンクリスチン，オンダンセトロン，塩化カリウム，ポビドンヨード（足指浸漬），ガバペンチン，コデイン，ラニチジン，塩酸セチリジンであった．
[redacted]年 9 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 18 日，10 回目の本剤投与．同*年 11 月 19 日，両下肢痛，好中球減少及び発熱を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．アレルギー反応の発現は，本剤投与約 3.5 時間後と報告された．入院となり，本剤に対する抗体が陽性であったため，本剤に対するアレルギーと診断．本剤の投与中止．同*年 11 月 21 日，本事象は消失．
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：275/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応（Grade 1）－軽度発赤，注射部位付近の皮疹
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 11 月 1 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：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 27 日診断）であった．XV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 18 日，局所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）の最終投与となった．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 8 月 22 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 31 日，ビンクリスチン併用下で本剤投与（7 回目）．　同*年 11 月 1 日，被験者の母親から被験者の右大腿部に軽度発赤及び注射部位付近の皮疹があると連絡あり．　同*年 11 月 2 日，来院．2～3 cm の紅斑（腫れなし，圧痛及び疼痛なし）が右大腿中央部に認められた．歩行に支障なく，発熱もなし．本剤による局所アレルギー反応（Grade 1）と診断．本剤の投与中止．pegaspargase に切り替え，予防的な抗生剤経口投与を開始．同*年 11 月 7 日，合併症及び後遺症なく本事象は消失． 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．

被験者番号：296/[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 10 月 20 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：回復

本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 27 日診断）であった．Total XV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 14 日，局所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．その後 pegaspargase を投与．[redacted]年 6 月 28 日，再度局所アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．多剤併用療法を受けていた．[redacted]年 7 月 6 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 20 日，29 回目の本剤投与約 1.5 時間後に，呼吸困難はないが，蕁麻疹及び掻痒感を呈する全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．蕁麻疹は全身に及んだ．息切れ及び呼吸困難は認められず．パルスオキシメーター100%．Benadryl 静脈内投与．本事象は消失．本剤の投与中止．
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：304/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（赤斑及び脚部蕁麻疹）（Grade 3）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 12 月 17 日
重症度：Grade 3
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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 6 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 29 日，pegaspargase に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，ビンクリスチン及びメトトレキサートであった． [redacted]年 12 月 17 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．投与から約 2 時間後，注射部位の周囲に赤斑，脚部に蕁麻疹が発現．その後，腕，脚及び顔面に紅斑性の皮疹が発現し，腕及び脚に蕁麻疹が発現．被験者は，皮疹を非常に気にしていたが，呼吸困難や口唇腫脹は認められなかった．生理食塩水と共に，Benadryl 及びソル・メドロール投与．その後 1 時間以内に，皮疹は消失し始め，これらの事象は消失．経過観察にて一晩入院．本剤の投与中止． 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：309/[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 2 月 16 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 20 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 1 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，メトトレキサート，グラニセトロン，ファモチジン，オンダンセトロン及びプロメタジンンであった． [redacted]年 2 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 2 月 16 日，6 回目の本剤投与及び全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．被験者の母親が自宅にて benadryl を服用させ，病院へ連れて行った．病院では Solucortef 投与．経過観察．同日，アレルギー反応は消失．本剤の投与中止． 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：310/[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 12 月 19 日
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：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 25 日診断）であった．COG AALL0434 試験に参加し，pegaspargase（筋肉内投与）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（髄腔内投与），アラビノシド及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 10 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 12 月 19 日，本剤 8 回目投与の 8 時間後，全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．Benadryl 投与．同日，本事象は消失．本剤の投与中止．合併症及び後遺症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「たぶん，十中八九は（Probable）」と判断した．

被験者番号：311/[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 11 月 27 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]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 7 日診断）であった．COG AALL0434 試験の導入化学療法を終了した．[redacted]年 10 月 1 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，メトトレキサート，オンダン

＊新薬承認情報提供時に置き換え

セトロン，ビンクリスチン，ミダゾラム及びフェンタニルであった． [redacted]年 11 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 27 日，6 回目の本剤投与．投与後 12 時間以内に，そう痒感を伴う全身性アレルギー反応が発現．ジフェンヒドラミン投与．本事象は消失．合併症及び後遺症は報告されなかった．本剤の投与中止． 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：319/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①プロテイン C 抗原/機能，②フィブリノゲン減少，③右下葉肺塞栓症
MedDRA 基本語：①プロテイン C 増加，②血中フィブリノゲン減少，③肺塞栓症
発現日：①不明，②不明，③同*年 11 月 30 日
重症度：不明
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：肺塞栓症は回復，プロテイン C 増加及び血中フィブリノゲン減少は不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 7 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 15 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，prednisone，ドキソルビシン，ビンクリスチン，メトトレキサート（髄腔内投与），シタラビン，ヒドロコルチゾン，Bactrim（トリメトプリム及びスルファメトキサゾール），フルコナゾール，オンダンセトロン及びラニチジンであった． [redacted]年 11 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 27 日，6 回目の本剤投与．同*年 11 月 30 日，血栓症により入院．頭痛，腓筋痛及び心悸亢進が発現．CT 検査の結果，右下葉の血栓症並びに右中葉，右上葉及び両下葉に浸潤が認められた．エノキサパリンナトリウム投与開始．同*年 12 月 1 日，本事象は消失，退院．本剤の投与中止． 日付は不明だが，臨床検査の結果，フィブリノゲンの減少（104 mg/dL）及びプロテイン C 抗原/活性比の増加（154/242%）が認められた．プロテイン C 増加及び血中フィブリノゲン減少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「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：326/[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：同*年 11 月 10 日
重症度：Grade 3

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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1[redacted]歳男児であり，B細胞性ALL([redacted]年3月27日診断)であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年6月20日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．日付は不明であるが，全身性アレルギー反応が発現した．[redacted]年2月16日，ALLが再発．本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，prednisone，Benadryl及びアセトアミノフェンであった． [redacted]年2月24日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年11月10日，高血糖（Grade 3）が発現し，インスリン投与．　同*年11月16日，本剤投与（37回）を完了し，本剤の最終投与となった．同*年12月6日，本事象は消失． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を評価しなかった．

被験者番号：327/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱，②好中球減少症，③敗血症
MedDRA基本語：①発熱，②好中球減少症，③敗血症
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：不明
本被験者は1[redacted]歳男児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年3月20日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年6月17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．併用薬はデキサメタゾンであった． [redacted]年7月9日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明であるが，発熱，好中球減少症及び敗血症が発現し，入院（詳細な情報なし）．これらの事象に対する治療の有無は不明．同*年9月18日，本剤の最終投与となり，以降の投与を中止．これらの事象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．

被験者番号：328/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA基本語：過敏症
発現日：同*年7月30日
重症度：Grade 3
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]歳男児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年4月24日診断）であった．COG

AALL0232 試験の治療を受けていた．日付不明だが，pegaspargase（静脈内投与）により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，Septra（トリメトプリム・スルファメトキサゾール），メルカプトプリン，ビンクリスチン，ジフェンヒドラミン，アセトアミノフェン及び prednisone であった． [redacted]年 5 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 29 日，14 回目の本剤投与． 同*年 7 月 30 日，皮疹，注射部位に 2 cm の紅斑性丘疹及び全身性の蕁麻疹を伴うアレルギー反応（Grade 3）が発現し，入院．震えあり，発熱及び発汗なし．ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロン投与．合併症及び後遺症は報告されなかった．本剤の投与中止．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：331/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①ショック，②低酸素症，③低血圧（Grade 3），④全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：①ショック，②低酸素症，③低血圧，④過敏症
発現日：①，②不明，③，④同*年 8 月 4 日
重症度：不明（ショック及び低酸素症），Grade 3（低血圧及び過敏症）
試験責任医師による因果関係の判定：ショック及び低酸素症は「不明」，低血圧及び過敏症は「明確（Certain）」
転帰：ショック及び低酸素症は「不明」，低血圧及び過敏症は「回復」
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，α-β型 T 細胞性肝脾リンパ腫（[redacted]年 5 月 8 日診断）であった．[redacted]年 8 月 4 日，pegaspargase の静脈内投与により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，パラセタモール及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 8 月 4 日，パラセタモール及びジフェンヒドラミンによる前投与及び本剤投与（1,000 U，静脈内投与）．10～15 分以内に低血圧（Grade 3）を呈する全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．水分補給を実施し，60 分間経過観察．これらの事象は消失．ショック及び低酸素症も発現．血圧は正常に回復し，退院．本剤の投与中止． 試験責任医師は，低血圧及び過敏症と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断したが，ショック及び低酸素症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：353/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①ヘモグロビン 7.1（Grade 3），②蕁麻疹，③しびれ感，④全身性アレルギー反応（Grade 1）
MedDRA 基本語：①ヘモグロビン減少，②蕁麻疹，③感覚鈍麻，④過敏症
発現日：①同*年 7 月 27 日，②～④同*年 7 月 30 日
重症度：Grade 3（ヘモグロビン減少），Grade 1（過敏症），不明（蕁麻疹及び感覚鈍麻）
試験責任医師による因果関係の判定：蕁麻疹，感覚鈍麻及び過敏症は「明確（Certain）」，ヘモグロビン減少は「ありそうな（Possible）」
転帰：蕁麻疹，感覚鈍麻及び過敏症は「回復」，ヘモグロビン減少は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 21 日診断）であった．POG 9412 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 13 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．[redacted]年 12 月（日付不明），全身性アレルギー反応が発現．[redacted]年 5 月 25 日，中枢神経系の単独再発が認められた．この既往歴のため，以降の治療に本剤を選択．併用薬は，シタラビン，顆粒球コロニー刺激因子，prednisone，Bactrim 及びデキサメタゾンであった．[redacted]年 7 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 27 日，ヘモグロビン値が 7.1 に減少（Grade 3）．赤血球輸血実施．ヘモグロビン低値は，強化化学療法によるものと考えられた．7 月中に，ヘモグロビン値は 10.4 まで改善． 同*年 7 月 30 日，最終投与と予定していた本剤投与約 2 時間後，蕁麻疹及びしびれ感を伴う全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．Benadryl 及びヒドロコルチゾンを投与．経過観察目的にて入院．同*年 7 月 31 日，合併症なく本事象は消失．以降の本剤投与は計画しなかった． 試験責任医師は，ヘモグロビン減少は化学療法によるものであり，本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．蕁麻疹，感覚鈍麻及び過敏症と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：354/[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：同*年 6 月 25 日
重症度：Grade 3
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：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 23 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 27 日，局所及び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，デキサメタゾンであった．

[redacted]年 5 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付は不明だが，血糖値 49 の昏睡状態となった．点滴をブドウ糖含有の製剤に変更後，回復．同*年 6 月 25 日，血糖値 297 で高血糖（Grade 3）が発現．インスリン治療なし．試験責任医師は，直近のステロイド投与により耐糖能異常が生じたため，本事象が発現したと判断．　同*年 6 月 27 日，血糖値 44 となり，同日高血糖は消失．同*年 7 月 20 日，血糖値 108．本剤投与は予定通り継続．
翌*年 1 月 9 日，本剤の最終投与．予定通り，合計 48 回本剤を投与した．
試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：355/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①痙攣（Grade 3～4），②無反応性，③低血圧
MedDRA 基本語：①痙攣，②刺激無反応，③低血圧
発現日：同*年 9 月 12 日
重症度：Grade 4（痙攣），不明（刺激無反応及び低血圧）
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，高リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 23 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．pegaspargase に対して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，メトトレキサート（髄腔内投与），ビンクリスチン（静脈内投与），メトトレキサート（静脈内投与）及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 9 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 11 日，4 回目の本剤投与． 同*年 9 月 12 日，被験者はベッドから転落したが，症状なし．数分後，めまいを伴う痙攣様の症状が発現し，震え始め，意識消失及び低血圧となった．救急治療室の医師による診察の後，抗痙攣治療と経過観察目的にて，小児集中治療室に移送．Dilantin 及び Trileptal 投与．CT，MRI 及び MRA 検査の結果，脳に異常所見なし．小児神経学医の診察の結果，異常なし．同*年 9 月 14 日，予定していたメトトレキサート及びビンクリスチンの投与を休薬．その後，新たな痙攣症状はなく，これらの事象は消失．小児腫瘍病棟へ戻り，抗痙攣薬の投与を中止． 退院前の身体検査で異常所見なく，同*年 9 月 15 日，退院．本剤の投与中止． 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：357/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（皮疹）（Grade 1）
MedDRA 基本語：過敏症
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：不明
転帰：回復
本被験者は1[redacted]歳女児であり，B細胞性ALL([redacted]年8月12日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年10月15日，局所及び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．併用薬は報告されなかった． [redacted]年11月24日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，本剤投与後に皮疹，呼吸困難並びに顔面及び頸部の潮紅を呈する全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．病院にて経過観察し，Solucortef及びBenadryl投与．本事象は消失． 同*年12月31日，アレルギー反応のため，本剤の最終投与となった． 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：359/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：高血糖（Grade 4）
MedDRA基本語：高血糖
発現日：翌*年3月18日
重症度：Grade 4
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：回復
本被験者は1[redacted]歳男性であり，B細胞性ALL([redacted]年2月25日診断）であった．COG AALL0232試験及びCOG AALL0631試験の治療を受けていた．Prednisone及びpegaspargaseによる初期の寛解導入治療中，[redacted]年3月2日，高血糖（Grade 4）が発現．[redacted]年5月27日，脊髄性頭痛，痙攣（Grade 2）並びに局所及び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．併用薬は，ビンクリスチン，ダウノルビシン，レベチラセタム，Bactrim，オンダンセトロン，アロプリノール，メロペネム，デキサメタゾン及びprednisoneであった． [redacted]年9月15日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．忍容性良好．　翌*年3月13日，骨髄再発が認められ，再寛解導入治療を開始．　翌*年3月16日から，本剤の投与．　翌*年3月18日，高血糖（Grade 4）が発現．メトホルミン（経口）及びインスリン投与．翌*年3月26日まで本剤を投与．翌*年4月5日，合併症及び後遺症なく，本事象は消失． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断し，再寛解導入治療によるprednisone投与との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：362/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱性好中球減少症，②治療に対して無効
MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②薬効欠如
発現日：①翌*年 12 月 2 日，②翌々*年 2 月 10 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：発熱性好中球減少症は「不明」，薬効欠如は「未回復」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 17 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 8 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．既往歴は，汎血球減少症及び間欠熱であった．併用薬は，ファモチジン，メルカプトプリン，オンダンセトロン，フルコナゾール，アシクロビル，prednisone，docusate sodium，ランソプラゾール，Bactrim，メトトレキサート及びシクロホスファミドであった．ビンクリスチン及びドキソルビシンは，有害事象の被疑薬とされた． [redacted]年 4 月 22 日，本剤投与を開始．合計 38 回本剤を投与し，　同*年 10 月 14 日，最終投与となった． 　翌*年 10 月 5 日，本剤最終投与から 13 ヵ月後，ヘルペス性の口唇痛の間歇性フレア（非重篤）が発現．　翌*年 12 月 2 日，絶対好中球数 0.16 で発熱性好中球減少症が発現．本事象の転帰は不明． 翌*年 12 月 10 日から翌々*年 1 月 6 日の間に，本剤 13 回投与．翌*年 12 月 21 日から翌々*年 1 月 15 日の間に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められた．膵炎に関連した画像診断は，毒性の所見なし． 翌々*年 2 月 10 日，被験者より薬効欠如の訴えがあった．医師は骨髄移植のために寛解を得るよう試みた．日付は不明だが，骨髄生検により，骨髄移植を実施するための改善は認められなかった．本剤の投与中止． 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，発熱性好中球減少症はビンクリスチン及びドキソルビシンによるものと考えた．

被験者番号：363/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：肝機能障害/肝不全ービリルビン増加（Grade 1）
MedDRA 基本語：血中ビリルビン増加
発現日：同*年 8 月 7 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 12 日診断）であり，[redacted]年 9 月 4

日に再発した．COG AALL02P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 21 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，デキサメタゾン，パラセタモール及びジフェンヒドラミンであった．

[redacted]年 4 月 24 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 7 日，ビリルビンの増加を伴う肝機能障害/肝不全（Grade 1）が発現．臨床検査の結果，ビリルビン 3.7 mg/dL（基準値 0.1～1.2 mg/dL），AST 16 IU/L（基準値 15～50 IU/L），ALT 17 IU/L（基準値 15～50 IU/L）．

同*年 8 月 9 日，ビリルビン 1.8 mg/dL．本事象に対する治療の有無は不明．　同*年 9 月 11 日，血中ビリルビン増加は消失．本剤の投与を継続し，　同*年 11 月 24 日が最終投与となった．予定では 108 回投与としていたが，合計 71 回本剤を投与した．

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：364/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①蛋白レベル異常，②悪心，③汎血球減少症，④栄養状態への懸念，⑤発熱

MedDRA 基本語：①総蛋白異常，②悪心，③汎血球減少症，④栄養状態異常，⑤発熱

発現日：①，②同*年 11 月 5 日，③～⑤同*年 2 月 10 日

重症度：不明

試験責任医師による因果関係の判定：汎血球減少症，栄養状態異常及び発熱が「たぶん，十中八九は（Probable）」，総蛋白異常及び悪心が「ありそうな（Possible）」

転帰：不明

本被験者は1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 23 日，局所及び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．併用薬は，Bactrim，炭酸カルシウム，dronabinol，デキサメタゾン及びオンダンセトロンであった．

[redacted]年 11 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 5 日，悪心が発現し，栄養状態への懸念が生じた．臨床検査の結果，プレアルブミン 10，総蛋白 5.6．栄養補給及び制吐剤投与．本事象の転帰は報告されなかった．

本剤の投与を継続．　翌*年 2 月 10 日（3 コース目の終了前），汎血球減少症及び発熱が発現し，栄養状態への懸念が生じた．抗生剤投与．輸血及び栄養補給．翌*年 2 月 19 日，本剤を再投与し，以降は問題なく経過．　翌*年 10 月 12 日，本剤の最終投与となった（合計 24 回投与）．

試験責任医師は，総蛋白異常及び悪心と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断し，汎血球減少症，発熱及び栄養状態異常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，Cytoxan，Cytosar 及びビンクリスチンが汎血球減少症，発熱及び栄養状態異常に影響している可能性があると試験責任医師は考えた．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：365/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：帯状疱疹
MedDRA 基本語：帯状疱疹
発現日：同*年 10 月 11 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 2 月 6 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 30 日，局所及び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．併用薬は，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），ビンクリスチン，メトトレキサート，デキサメタゾン，オンダンセトロン及びアシクロビルであった． [redacted]年 8 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 11 日，帯状疱疹が発現．オンダンセトロン及びアシクロビル投与．合併症及び後遺症は報告されなかった．本剤治療を継続し，翌*年 1 月 19 日が最終投与となった． 試験責任医師は，本事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：367/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①蕁麻疹，皮疹，口唇浮腫，悪心及び嘔吐を伴う全身性のアレルギー反応（Grade 2），②悪心，③嘔吐，④蕁麻疹，⑤皮疹，⑥口唇浮腫
MedDRA 基本語：①過敏症，②悪心，③嘔吐，④蕁麻疹，⑤発疹，⑥口唇腫脹
発現日：同*年 4 月 9 日
重症度：Grade 2（過敏症），不明（その他の事象）
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，T 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 14 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 19 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，メトトレキサート（髄腔内投与），シクロホスファミド，シタラビン，メルカプトプリン，ビンクリスチン，セルトラリン，グルタミン酸，リスペリドン，塩酸アトモキセチン及びマクロゴールであった． [redacted]年 4 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．投与後 20 分で，腹部，頸部から耳の周辺の蕁麻疹，頸部全体，腹部及び耳の後ろの皮疹，口唇の腫脹及び疼痛，悪心及び嘔吐を特徴とする全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl，ヒドロコルチゾン，輸液及びゾフラン投与，経過観察目的にて入院．同*年 4 月 10 日，これらの事象は消失．本剤の投与中止．合併症及び後遺症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．

被験者番号：375/[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 4）－皮疹，易刺激性，掻痒，嘔吐及び眼部腫脹を伴うアナフィラキシー反応
MedDRA 基本語：アナフィラキシー反応
発現日：翌*年 1 月 30 日
重症度：Grade 4
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]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 24 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 14 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，メトトレキサート，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン，オンダンセトロン及び Bactrim であった． [redacted]年 10 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌*年 1 月 30 日，48 回目の本剤投与．投与後数分で，皮疹，易刺激性，掻痒，嘔吐及び眼部腫脹を伴うアナフィラキシー反応を示す全身性アレルギー反応（Grade 4）が発現し，入院．エピネフリン，Benadryl 及びヒドロコルチゾン投与．本事象は消失．本剤の投与中止． 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：383/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①ALT 増加，②AST 増加，③膵炎（Grade 1）
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膵炎
発現日：①，②不明，③同*年 1 月 26 日
重症度：Grade 1（膵炎），不明（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）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：膵炎は「回復」，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 17 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 12 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．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 1 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 1 月 26 日，膵炎（Grade 1）が発現．日付不明だが，AST（132 U/L，基準値 15～37 U/L）及び ALT（156 U/L，基準値 30～65 U/L）が増加．アミラーゼも 121 U/L（基準値 25～115 U/L）に増加．これらの事象に対する治療の有無は不明．本剤投与を予定通り継続．合計 24 回本剤を投与し，同*年 5 月 2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

日が最終投与となった．　同*年 3 月 6 日，膵炎は消失．トランスアミナーゼ増加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の因果関係を報告しなかった．

被験者番号：386/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：くも膜下出血
MedDRA 基本語：くも膜下出血
発現日：翌*年 1 月 28 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：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 10 日診断）であった．日付不明だが，再発あり．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 22 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．日付不明だが，全身性アレルギー反応が発現．併用薬の報告はなかった． [redacted]年 12 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 12 月 17 日，本剤の最終投与．翌*年 1 月 28 日，くも膜下出血が発現（CT 検査により確定診断）．臨床検査の結果，プロトロンビン時間 14.6 秒（基準値 9.6～13.6 秒），部分トロンボプラスチン時間 36.5 秒（基準値 26～36 秒），フィブリノゲン 569 mg/dL（基準値 200～500 mg/dL）．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評価しなかった．

被験者番号：388/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（蕁麻疹）
MedDRA 基本語：過敏症
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：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 11 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 29 日，局所及び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．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 18 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，蕁麻疹を呈するアレルギー反応が発現．長期間のステロイド剤投与により，本事象は消失．アレルギー反応のため，本剤の投与中止．同*年 10 月 26 日，本剤の最終投与となった． 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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：393/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：ALT 増加
MedDRA 基本語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
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：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 3 日診断）であった．Total XV 試験の治療を受けていた．日付不明だが，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．本剤に切り替えとなった．併用薬はなかった． [redacted]年 9 月 2 日から　同*年 11 月 28 日まで，本剤を合計 14 回投与した．日付不明だが，本剤投与後，ALT が 84 U/L（基準値上限 46 U/L）に増加．画像検査の結果，正常範囲内であった．本事象に対する治療の詳細及び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報告しなかった．

被験者番号：414/[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：不明
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 12 月 25 日，[redacted]年 2 月 27 日，[redacted]年 5 月 8 日，[redacted]年 6 月 4 日及び[redacted]年 6 月 18 日に再発した．[redacted]年 6 月 19 日，全身性の蕁麻疹，掻痒，嘔吐及び全身性の浮腫を呈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（静脈内投与）の最終投与となった．本剤に切り替えとなった．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 6 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，疾患進行が認められた．翌*年 6 月 10 日の最終投与後，以降の本剤の投与中止．中止後は化学療法のレジメンをエトポシド/ラパマイシンに変更．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：419/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：血糖値（Grade 4）（高血糖）
MedDRA 基本語：高血糖
発現日：同*年 5 月 13 日
重症度：Grade 4
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 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 18 日診断）であった．[redacted]年 4 月 29 日，再発した．POG 9412 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 4 日，局所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）の最終投与となった．[redacted]年 12 月 31 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．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 2 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．軽度の紅斑及び丘疹を呈する非重篤の局所アレルギー反応が発現．アレルギー反応に対する治療及び転帰は報告されなかった．同*年 5 月 13 日，高血糖（Grade 4）が発現．インスリン投与を要した．　同*年 5 月 22 日まで予定通り本剤投与を行った．同*年 6 月 22 日，本事象は消失． 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：420/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①感染（Grade 3），②心室機能不全（Grade 1），③重度の粘膜炎（Grade 3），④好中球減少症，⑤発熱（Grade 3）
MedDRA 基本語：①感染，②心室機能不全，③粘膜の炎症，④好中球減少症，⑤発熱
発現日：①同*年 11 月 2 日，②同*年 11 月 17 日，③～⑤翌*年 3 月 30 日
重症度：Grade 3（感染，粘膜の炎症及び発熱），Grade 1（心室機能不全），不明（好中球減少症）
試験責任医師による因果関係の判定：粘膜の炎症，好中球減少症及び発熱が「ありそうにない（Unlikely）」，感染及び心室機能不全は「不明」
転帰：感染は「回復」，その他の事象は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，高リスク B 細胞性 ALL（遅速初期反応例，[redacted]年 6 月 13 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 8 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，Bactrim，オンダンセトロン，ロラゼパム，docusate sodium，hyoscine 及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 27 日，10 回目の本剤投与．メトトレキサートによる粘膜炎（Grade 3）が発現．　同*年 10 月 31 日，便検査でクロストリジウム・ディフィシル陽性の感染性大腸炎（Grade 3）及び絶対好中球数 1,000 未満の感染（Grade 3）が発現．血液はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌に対して陽性であった．同*年

11 月 17 日，心室機能不全（Grade 1）が発現した．エコー検査の結果，左室内径短縮率 26%，左室駆出率 60%であった．これらの事象の転帰は報告されなかった．本剤投与を継続． 翌*年 3 月 30 日，直近の本剤投与から 19 日後に粘膜炎（Grade 3），好中球減少症及び発熱（39.2℃）が発現し入院．バンコマイシン及びセフタジジム投与．粘膜炎に伴う痛みに対し，モルヒネの投与を開始．高カロリー輸液を実施．本剤投与を継続． 感染は消失．他の事象の転帰は報告されなかった．　翌*年 6 月 8 日，本剤の最終投与となった． 試験責任医師は，感染及び左室機能不全と本剤との因果関係を報告しなかった．他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：421/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：肝機能検査値（AST/ALT）の一過性の増加
MedDRA 基本語：肝機能検査異常
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：不明
本被験者は1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 18 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 8 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，Capizzi レジメンの一環としてのメトトレキサート（静脈内投与）であり，その他のステロイドや前投与はなかった． [redacted]年 9 月 10 日から[redacted]年 2 月 17 日まで他院にて多数回本剤投与．当該試験実施医療機関へ転院後，[redacted]年 2 月 26 日から同*年 4 月 14 日まで本剤を合計 4 回投与（筋肉内投与）．日付不明だが，肝機能検査値の一過性の増加（AST 及び ALT，臨床検査値の報告なし）が認められた．本事象に対する治療及び転帰は不明．本剤の投与は予定通り実施した． 試験責任医師は，この事象と本剤の因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断し，メトトレキサートの静脈内投与と関連ありと判断した．

被験者番号：423/[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：同*年 12 月 19 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：回復
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 13 日診断）であった．COG AALL0232

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験の治療を受けていた．既往歴には，糖尿病があった．[redacted]年 11 月 11 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．併用薬はデキサメタゾンであった． [redacted]年 12 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 12 月 19 日，本剤の初回投与 2 日後，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン治療は必要としなかった．翌*年 1 月 12 日，高血糖は消失．臨床検査値の報告なし．本事象に対する治療の有無は不明．本剤投与は予定通り実施し，翌*年 4 月 24 日が最終投与となった． 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：434/[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 1），②頭痛，③潮紅，④息切れ
MedDRA 基本語：①過敏症，②頭痛，③潮紅，④呼吸困難
発現日：同*年 5 月 13 日
重症度：Grade 1（過敏症），不明（その他の事象）
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]歳女児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 31 日診断）であった．[redacted]年 3 月 27 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．[redacted]年 5 月 26 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）の最終投与となった．本剤に切り替えとなった．併用薬の報告はなかった． [redacted]年 5 月 13 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．呼吸困難/胸部絞扼感及び頭痛を伴う全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．本剤最終投与時，潮紅及び頭痛，後に息切れが認められた．酸素吸入．ジフェンヒドラミン投与前に改善．蕁麻疹も喘鳴もなく，酸素飽和度及びバイタルサインは安定していた．試験責任医師は，息切れは酸素単独投与により改善したため，不安に関連していると考えた．残りの本剤投与は，筋肉内投与とした．合併症及び後遺症なく，予定していた本剤投与を完了した． 試験責任医師は，これらすべての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：436/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①注射部位の局所反応，②全身性アレルギー反応（Grade 1）
MedDRA 基本語：①注射部位反応，②過敏症
発現日：同*年 7 月 21 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：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 11 日診断）であった．[redacted]年 9 月 7 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与を開始し，その後局所アレルギー反応を示した．[redacted]年 12 月 20 日，pegaspargase を筋肉内投与し，全身性アレルギー反応を示した．[redacted]年 6 月 16 日，再発し ALLR17 試験へ登録した．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 7 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 20 日，本剤の最終投与となった．　同*年 7 月 21 日，掻痒性皮疹（上背部から四肢まで広がった），背部及び胸部，下肢並びに顔面に全身のびまん性の斑状の赤い皮疹からなる全身性アレルギー反応が発現．同日，注射部位 2 ヵ所中 1 ヵ所に軽度の紅斑からなる局所反応が発現したが，びまん性皮疹ほど目立ったものではなかった．同*年 7 月 22 日，注射部位の著しい圧痛及び注射部位以外の皮疹を同時に伴う，紅斑（4×5 cm）及び硬結（3×4 cm）が見られた．ELISA 法により抗 L-アスパラギナーゼ抗体検査を行ったところ，信頼水準 95%で，3 種のすべての抗原（Elspar®，Oncaspar®，ERWINASE®）に対する抗体が陽性であった．また，信頼水準 99%で Elspar®及び ERWINASE®に対する抗体が陽性であった．ERWINASE®の陽性率は特に高かった．皮膚科専門医にて，Benadryl 及びアタラックス投与．本事象は消失．本剤の投与中止． 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：437/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①アミラーゼ増加，②腹痛，③膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：①血中アミラーゼ増加，②腹痛，③膵炎
発現日：同*年 7 月 30 日
重症度：Grade 2（膵炎），不明（血中アミラーゼ増加，腹痛）
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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 17 日診断）であった．[redacted]年 3 月 9 日，膵臓障害を示し，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となった．併用薬は，ジフェンヒドラミン，MHA123（メトトレキサート，ヒドロコルチゾン及びシタラビン），オンダンセトロン，ビンクリスチン，乳酸リンゲル，ガバペンチン，デキサメタゾン及びカリウムであった． [redacted]年 7 月 27 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 30 日，膵炎（Grade 2）が発現．アミラーゼ増加及び腹痛が認められた．リパーゼは正常範囲内であった．腹痛に対してモルヒネを投与． 日付不明だが，CT 検査で膵臓に異常がないことを確認．　同*年 8 月 24 日，これらの事象は消失．本剤の投与中止． 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

被験者番号：439/[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 3），②点滴投与中の悪寒
MedDRA 基本語：①過敏症，②悪寒
発現日：同*年 10 月 24 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：回復
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 1 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 21 日，局所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）の最終投与となった．[redacted]年 7 月 2 日，全身性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，ビンクリスチン及びメトトレキサートであった． [redacted]年 8 月 26 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 22 日，本剤 7 回目の投与 12 時間後に局所出血斑，皮疹及び腫脹を伴う局所アレルギー反応（Grade 2，非重篤）が発現．鎮痛剤を投与し，同*年 10 月 24 日，合併症及び後遺症なく本事象は消失． 同*年 10 月 24 日，点滴中に悪寒が発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断．本事象に対する治療の有無は不明．同日，被験者は回復．本事象の発現により，本剤投与は中止となった． 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．

被験者番号：441/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①深呼吸時の下胸部中央の痛み，②咽喉絞扼感（Grade 2），③喘鳴（Grade 2），④息切れ（Grade 2），⑤手のピリピリ感（Grade 1）
MedDRA 基本語：①胸痛，②咽喉絞扼感，③喘鳴，④呼吸困難，⑤錯感覚
発現日：①同*年 10 月 17 日，②～④同*年 10 月 22 日，⑤同*年 10 月 24 日
重症度：Grade 2（咽喉絞扼感，喘鳴及び呼吸困難），Grade 1（錯感覚），不明（胸痛）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，高リスクの B 細胞性 ALL（MLL 転座あり，[redacted]年 3 月 28 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 4 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，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），メルカプトプリン及びラニチジンであった． [redacted]年 10 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 22 日，本剤の 3 回目投与．咽喉絞扼感（Grade 2），喘鳴（Grade 2），息切れ（Grade 2）が発現．　同*年 10 月 24 日，手のピリピリ感（Grade 1）が発現．深呼吸時の下胸部中央の痛み（Grade 不明）の訴えもあった．Benadryl 投与．同*年 10 月 24 日，これらの事象は消失．本剤の投与中止． 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：446/[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 1），②温感覚，③恥骨上腹痛，④悪寒，⑤嘔吐，⑥悪心
MedDRA 基本語：①過敏症，②熱感，③腹痛，④悪寒，⑤嘔吐，⑥悪心
発現日：同*年 8 月 12 日
重症度：Grade 1（過敏症），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：嘔吐及び悪心は「回復」，その他の事象は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 21 日診断）であった．[redacted]年 7 月 15 日，局所及び全身性の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，オンダンセトロン，ビンクリスチン，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），レボフロキサシン，シタラビン，メルカプトプリン及びバラシクロビルであった． [redacted]年 8 月 12 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．温感覚及び悪心からなる全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．同*年 8 月 17 日，2 回目の本剤投与時，悪心が重度となり悪寒も発現．服薬不可能な程の悪心及び嘔吐の訴えから，緊急治療室へ搬送．同*年 8 月 18 日，輸液投与目的にて入院．観察下にてオンダンセトロン，ヒドロコルチゾン，Dermol 及び Benadryl 投与．入院後 24 時間以内に，悪心及び嘔吐は若干認められ，さらに恥骨上腹痛の訴えがあったものの，全身状態は改善傾向．Bactrim，Levaquin 及びバルトレックス投与．アレルギー反応のため，本剤の投与中止． 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：450/[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 11 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，中枢神経系浸潤 2b を伴う T 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 7 日診断）であった．COG AALL0434 の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 18 日，pegaspargase 投与後，蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現した．併用薬はメトトレキサート，ビンクリスチン及びグラニセトロンであった． [redacted]年 9 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 11 日，本剤の 2 回目投与 4～5 時間後に全身性アレルギー反応（皮疹，潮紅，蕁麻疹及び呼吸困難を伴う）が発現．ジフェンヒドラミンを投与．本事象は消失．本剤の投与中止．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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：454/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：出血性イベント
MedDRA 基本語：出血
発現日：翌*年 4 月 14 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：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 9 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 月 7 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 11 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌*年 4 月 14 日，25 回目の本剤投与．同日，出血性イベントが発現．中枢神経症状及び下肢の脱力が認められた．MRI 検査を実施し，深部白質に変化が見られた．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．

被験者番号：456/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：血液感染（Grade 4）（敗血症性ショック，低血圧，アシドーシス）
MedDRA 基本語：敗血症
発現日：翌*年 8 月 25 日
重症度：Grade 4
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
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 1 月 12 日診断）であった．[redacted]年 5 月 7 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．約 17 ヵ月無治療で，[redacted]年 7 月 18 日に再発．COG AALL0433 試験の治療を再開し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ポリビニルアルコール軟膏，アムロジピン，フルコナゾール，オンダンセトロン，ペンタミジン，塩化カリウム，ラニチジン，ピペラシリン，Biotene 口内洗浄剤（モノフルオロリン酸ナトリウム），バンコマイシン，デキサメタゾン及び高用量シタラビンであった． [redacted]年 7 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 8 月 14 日，体温が 38.1℃に上昇．バンコマイシン及び Zosyn（piperacillin and tazobactam）を静脈内投与．シプロフロキサシンも投与．投与初期の経過は良好であったが，翌*年 8 月 24 日，体温が 39.1℃まで上昇．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

血液培養検査及び真菌培養検査実施．バンコマイシン及び Zosyn を再投与．その後低血圧（血圧 79/35 mmHg）を呈し，輸液による蘇生実施．

翌*年 8 月 25 日，敗血症性ショック（発熱及び低血圧）のため小児 ICU へ移送．本事象は，生命を脅かす事象と判断された．ドパミン点滴を開始し，同日終了．胸部 X 線検査の結果，異常所見なし．血液培養検査の結果，クレブシエラ肺炎桿菌が検出され，抗生剤の静脈内投与を継続．　翌*年 9 月 6 日，敗血症は消失．抗生剤投与後，退院．翌*年 8 月 25 日に予定していた本剤投与は中止．

試験責任医師は，本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：458/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①アミラーゼ増加，②リパーゼ増加，③膵炎（Grade 1），④感染（Grade 3）（コアグラーゼ陰性ブドウ球菌）

MedDRA 基本語：①血中アミラーゼ増加，②リパーゼ増加，③膵炎，④ブドウ球菌感染

発現日：①，②不明，③同*年 6 月 25 日，④翌*年 9 月 27 日

重症度：Grade 3（ブドウ球菌感染），Grade 1（膵炎），不明（血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）

試験責任医師による因果関係の判定：ブドウ球菌感染が「ありそうな（Possible）」，その他の事象は不明

転帰：回復

本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 14 日診断）であった．COG AALL0232 試験，AAM20532 試験及び AALL04331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 23 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．[redacted]年 6 月 8 日，再発．併用薬は，ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン，prednisone 及びリドカインであった．

[redacted]年 6 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 6 月 25 日，アミラーゼ 199 IU/L（基準値 130 IU/L 未満），リパーゼ 210 IU/L（基準値 5～50 IU/L）を伴う膵炎（Grade 1）が発現．CT 検査の結果，異常所見なし．同*年 7 月 1 日，本事象は消失．本剤投与を継続．

翌*年 9 月 27 日，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌感染（Grade 3）が発現．バンコマイシン及びセフェピムを投与．翌*年 10 月 4 日，合併症なく本事象は消失．

試験責任医師は，感染と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断したが，他の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：459/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：頭部，体幹及び四肢の蕁麻疹を含む全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 9 月 21 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，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 13 日診断）であった．COG AALL08P1 試験に登録されていた．[redacted]年 7 月 6 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，オンダンセトロン，pholcodine，ナイスタチン，デキサメタゾン及びラニチジンであった． [redacted]年 7 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を 3 コース投与し，合併症なし． 同*年 9 月 21 日，4 コース目の本剤 1 回目投与 90 分後に，頭部，体幹及び四肢の蕁麻疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現した．Solcortef，Benadryl 及び prednisone 投与．同日，本事象は消失．入院せず．本剤の投与中止． 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：460/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①強直性間代性発作，②全身性アレルギー反応（掻痒及び赤く隆起した，蒼白性蕁麻疹様の皮疹）（Grade 3）
MedDRA 基本語：①大発作痙攣，②過敏症
発現日：①同*年 2 月 6 日，②同*年 5 月 6 日
重症度：Grade 3（過敏症），不明（大発作痙攣）
試験責任医師による因果関係の判定：過敏症が「明確（Certain）」，大発作痙攣が「ありそうな（Possible）」
転帰：過敏症は「回復」．大発作痙攣は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月診断）であった．COG AALL0433 試験の治療を受けていた．重大な既往歴として，[redacted]年 2 月，化学療法によると思われる可逆性後頭葉白質脳症があった．[redacted]年 1 月 27 日，再発のため COG AALL0433 試験による再治療となった．日付不明だが，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，デキサメタゾン点眼，docusate，炭酸カルシウム，ergocalciferol，エナラプリル，オンダンセトロン及び prednisone であった． [redacted]年 2 月 2 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．　同*年 2 月 6 日，強直性間代性発作が発現．ロラゼパム投与．本剤を休薬後，減量して再開．投与再開後，発作は発現しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同*年 5 月 6 日，本剤の 17 回目投与から数分で，そう痒及び赤く隆起した，蒼白性蕁麻疹様の皮疹が発現．ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾンを投与．同日，本事象は消失．本剤の投与中止． 試験責任医師は，発作と本剤との因果関係を「ありそうな（possible)」と判断し，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：466/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高アンモニア血症，②焦点性発作，③感覚変化，④意識消失，⑤顔面皮疹，⑥全身性アレルギー反応
MedDRA 基本語：①高アンモニア血症，②部分発作，③意識変容状態，④意識消失，⑤発疹，⑥過敏症
発現日：同*年 7 月 25 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain）
転帰：高アンモニア血症は「回復」，その他の事象は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，ALL（[redacted]年 3 月 13 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けており，pegaspargase 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 6 月 20 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 25 日，本剤の 9 回目投与 15 分後に感覚変化，意識消失，焦点性発作（左間代性発作と表記)，顔面皮疹及び全身性アレルギー反応が発現．入院し，バリアム，Benadryl，ソル・メドロール，補液投与及び酸素吸入．MRI 及び CT 検査の結果，異常所見なし．アンモニア値が非常に高値（>400）となり，その後低下．高アンモニア血症は消失したが，他の事象の転帰は不明．本剤の投与中止． 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：467/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱，②低血圧，③敗血症，④ニューモシスチス肺炎疑い，⑤盲腸炎
MedDRA 基本語：①発熱，②低血圧，③敗血症，④ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，⑤盲腸炎
発現日：①～③翌*年 1 月 11 日，④，⑤翌*年 1 月 14 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：不明

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆B細胞性ALL（[redacted]年7月30日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 2 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，デキサメタゾンであった．
[redacted]年 12 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．2007 年 12 月 20 日，6 回の本剤投与を完了．

翌*年 1 月 11 日，発熱及び低血圧，並びに敗血症の兆候が発現．翌*年 1 月 14 日，腹部 CT 検査の結果，ニューモシスチスカリニ肺炎及び盲腸炎の疑いとなった．本事象に対する治療の有無は不明．これらの事象の転帰は報告されなかった．
本剤の投与を継続し，翌*年 2 月 11 日，本剤の最終投与となった（合計 12 回投与）．
試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：468/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：肝機能障害－ALT 増加（Grade 1）
MedDRA 基本語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：同*年 6 月 22 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]歳男児であり，T細胞性ALL（[redacted]年11月18日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 19 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 5 月 12 日，本剤の投与開始（皮下投与）．同*年 6 月 22 日，ALT 増加（118 IU/L，基準値 2～50 IU/L）を伴う肝機能障害（Grade 1）が発現．同*年 7 月 1 日，本事象は消失．本事象に対する治療の有無は不明．予定通り本剤を 12 回投与し，　同*年 7 月 11 日が最終投与となった． 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：473/[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 6 月 10 日
重症度：Grade 2
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2月10日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 1 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，デキサメタゾンであった．
[redacted]年 5 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 6 月 10 日，本剤 9 回目投与の 17 分後，呼吸苦を伴わずびまん性蕁麻疹を呈す全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．本剤の投与中止．デキサメタゾン投与．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．

被験者番号：479/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①部分トロンボプラスチン時間延長，②右下肢深部静脈血栓症（Grade 3）
MedDRA 基本語：①活性化部分トロンボプラスチン時間延長，②深部静脈血栓症
発現日：①不明，②同*年 6 月 10 日
重症度：Grade 3（深部静脈血栓症），不明（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）
試験責任医師による因果関係の判定：深部静脈血栓症が「たぶん，十中八九は（Probable）」，活性化部分トロンボプラスチン時間延長は「不明」
転帰：深部静脈血栓症が「未回復」，活性化部分トロンボプラスチン時間延長は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 10 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 27 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，報告されなかった． [redacted]年 3 月 8 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 10 日，本剤投与後に右下肢深部静脈血栓症（Grade 3）が発現（画像診断で確認）．入院し，抗凝固療法として Lovenox（エノキサパリンナトリウム）投与．日付不明だが，部分トロンボプラスチン時間 101.3 秒（基準値 21～33 秒），フィブリノゲン 474 mg/dL（基準値 150～480 mg/dL）．本剤投与は予定い通り継続し，最終投与は同*年 11 月 21 日であった． 翌*年 5 月 9 日，超音波検査ですべての血管は広く明瞭であったが，下肢に慢性の血栓症を認めた．Lovenox の投与を　翌*年 8 月まで継続．血栓症は安定し，1 年間にわたって拡大していないため，抗凝固療法を終了し，追跡調査終了． 3 年後*3 月 15 日，ALL 治療終了．この時点で深部静脈血栓症は持続．活性化部分トロンボプラスチン時間延長の転帰は報告されなかった． 試験責任医師は，深部静脈血栓症と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．活性化部分トロンボプラスチン時間延長と本剤の因果関係は報告しなかった．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：480/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①門脈血栓症，②精神状態の変化，③敗血症，④出血性潰瘍，⑤胃炎，⑥高血糖，⑦アンモニア増加，⑧膵炎，⑨糖尿病性ケトアシドーシス，⑩発熱，⑪好中球減少症
MedDRA 基本語：①門脈血栓症，②精神状態変化，③敗血症，④出血性胃腸潰瘍，⑤胃炎，⑥高血糖，⑦アンモニア増加，⑧膵炎，⑨糖尿病性ケトアシドーシス，⑩発熱，⑪好中球減少症
発現日：同*年3月7日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：膵炎及び糖尿病性ケトアシドーシスが「たぶん，十中八九は（probable）」，敗血症及び好中球減少症が「ありそうな（possible）」，その他の事象は「不明」.
転帰：不明
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B細胞性ALL([redacted]年1月28日診断）であった. COG AALL0232試験の治療を受けていた. [redacted]年4月19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，シタラビン，デキサメタゾン（点眼），pegfilgrastim，prednisone，cotrimoxazole 及びオンダンセトロンであった. [redacted]年3月3日，本剤の投与開始（筋肉内投与）.　同*年3月5日，本剤の2回目投与. 同*年3月6日，極度の疲労を訴え始め，この日は通学ができず. 寝たり起きたりを繰り返し，非常に喉が渇いた. 夜中に幻覚による混乱あり. 同*年3月7日，歩行困難でますます混乱に陥った. 緊急治療室にて，血糖値500で，BUN及びクレアチニン値から脱水と判断. アンモニア値 500 超. 糖尿病性ケトアシドーシスに対してインスリン投与. アンモニア増加に対してラクツロース投与. 血糖値及びアンモニア値は正常となり，精神状態は改善. 感染症が発現（血液中にグラム陰性桿菌検出）. 膵炎の疑いもあり，その後臨床検査及び身体検査で確認された. 日付不明だが，門脈血栓症が発現. 本剤の投与中止. 試験責任医師は，糖尿病性ケトアシドーシス及び膵炎と本剤の因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，敗血症及び好中球減少症と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した. 他の事象の因果関係は報告されなかった.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：483/[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），投与 2～3 日後の投与部位の蕁麻疹とそう痒
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 10 月 1 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]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 28 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 21 日，全身性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． [redacted]年 9 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 17 日，本剤の 4 回目投与． 同*年 10 月 18 日，投与部位の蕁麻疹とそう痒を呈す全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．これらの事象は，翌日消失．本事象に対する治療の有無は不明．本剤の投与中止． 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：485/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①一過性白質脳症，②強直性間代性発作
MedDRA 基本語：①白質脳症，②大発作痙攣
発現日：同*年 7 月 14 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：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 13 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 7 日，pagaspargase（筋肉内投与）の最初の投与で全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，メトトレキサート，ビンクリスチン，ナイスタチン，Peridex，ゾフラン，Colace，Pepcid，カイトリル及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 5 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 7 日，メトトレキサート（髄腔内投与），メトトレキサート（静脈内投与），ビンクリスチン及びカイトリル投与．　同*年 7 月 14 日，発作が起き，強直性間代性発作が発現．タイレノール，Ativan 及び Keppra 投与．日付不明だが，脳電図に発作による活動は見られず，MRI で問題所見なし．メトトレキサートによる一過性白質脳症であるかもしれないと診断された． 本剤による治療は変更なく継続．イベントの発生もなく忍容した．同*年 8 月 26 日に最終投与で治療を完了した． 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（unrelated）」と判断した．

被験者番号：503/[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 4）
MedDRA 基本語：アナフィラキシー反応
発現日：同*年 10 月 21 日
重症度：Grade 4
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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．2008 年 1 月 8 日，AALL02P2 試験の治療を受けていた際に，CNS に再発．[redacted]年 3 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，セフタジジム及びフィルグラスチムであった． [redacted]年 8 月 28 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 21 日，本剤の 8 回目投与を受け，著しい皮疹，顔面浮腫，呼吸苦と喘鳴を伴うアナフィラキシー反応を呈す全身性アレルギー反応（Grade 4）が発現．Benadryl 及びソル・メドロール投与．本事象は同日消失．本剤の投与中止． 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：506/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①H1N1 陽性，②複視（Grade 2），③嘔吐（Grade 2），④頭痛（Grade 2），⑤発熱（Grade 2），⑥両側第 6 脳神経麻痺，⑦乳頭浮腫
MedDRA 基本語：①インフルエンザウイルス検査陽性，②複視，③嘔吐，④頭痛，⑤発熱，⑥'第 6 脳神経麻痺，⑦視神経乳頭浮腫
発現日：① 同*年 11 月 1 日，② 同*年 11 月 2 日，③ 同*年 11 月 2 日，④ 同*年 11 月 2 日，⑤ 同*年 11 月 2 日，⑥ 同*年 11 月 5 日，⑦ 同*年 11 月 5 日
重症度：Grade 2（複視，嘔吐，頭痛及び発熱），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：複視，嘔吐，頭痛及び発熱が「ありそうな（Possible）」，その他の事象は「不明」
転帰：回復
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 17 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．pegaspargase の筋肉内投与を受け，全身性アレルギー反応及び血栓症性の事象を発現し，後に静脈洞血栓症と診断された．併用薬は，ジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 10 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 30 日，本剤の 6 回目投与．同*年 11 月 2 日，複視，頭痛，発熱及び嘔吐が発現．頭蓋内圧の亢進が懸念され，入院．H1N1 検査陽性．タミフル，セフェピム投与開始．頭蓋内圧の亢進及び偽脳腫瘍に対して

acetazolamine 投与開始．MRA 検査にて，以前からあった静脈洞血栓の減少が見られた．同*年 11 月 4 日，MRI 検査で正常．眼科医の検査で両側第 6 脳神経麻痺といくつかの乳頭浮腫が見られた．同*年 11 月 5 日，腰椎穿刺で 30～31 cm の開口圧力が見られ，体液 11 mL 除去により，視野が一時的に回復．同*年 11 月 8 日，後遺症なく退院．両親が同意撤回したため本剤の投与中止．
試験責任医師は，嘔吐（Grade 2），複視（Grade 2），頭痛（Grade 2）及び発熱（Grade 2）と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．その他の事象の因果関係は報告しなかった．

被験者番号：508/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①AST 増加，②ALT 増加，③膵炎（Grade 2），④深部静脈血栓症（Grade 3）
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膵炎，④深部静脈血栓症
発現日：①不明，②不明，③同*年 10 月 16 日，④同*年 10 月 18 日
重症度：Grade 3（深部静脈血栓症），Grade 2（膵炎），不明（AST 増加及び ALT 増加）
試験責任医師による因果関係の判定：膵炎及び深部静脈血栓症は「明確（Certain）」，AST 増加及び ALT 増加は「不明」
転帰：膵炎及び深部静脈血栓症は「回復」，AST 増加及び ALT 増加は「不明」
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 13 日診断）であった．COG AALL0232 Reg PC 試験 I の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 21 日，全身性アレルギー反応（Grade 4 のアナフィラキシー反応）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，Biotene mouthwash（sodium monofluorophosphate），nebrized pentamidine，morphine sulfate，グラニセトロン，スコポラミン，セフェピム，thioguanine 及び phenol lozenges であった． [redacted]年 6 月 19 日から同*年 10 月 14 日までの間に，本剤を合計 24 回投与（筋肉内投与）． 同*年 10 月 16 日，膵炎（アミラーゼ及びリパーゼ増加）（Grade 2）が発現．同*年 10 月 18 日，左総大腿静脈に深部静脈血栓症（左大腿の膝窩まで）（Grade 3）が発現．これらの事象により，入院期間が延長．膵炎は支持療法で治療．深部静脈血栓症に対し，Lovenox（エノキサパリンナトリウム）投与．日付不明だが，プロトロンビン時間の延長（21.8 秒，基準値 11.3～14.8 秒），部分トロンボプラスチン時間の延長（49.0 秒，基準値 24～36 秒），フィブリノゲン減少（60 mg/dL，基準値 200～475 mg/dL），AST 増加（74 IU/L，基準値 12～46 IU/L）及び ALT 増加（94 IU/L，基準値 13～69 IU/L）が発現．日付不明だが，膵炎（Grade 2）は消失．　同*年 12 月 17 日，アミラーゼ値及びリパーゼ値は正常．　翌*年 1 月 7 日，腹部超音波検査は正常，ドップラー超音波検査は正常で，深部静脈血栓症は消失と判断．同日，Lovenox の投与中止．AST 増加及び ALT 増加の転帰は報告されなかった．本剤投与に変更なく，事象発現前に予定していた投与を完了．

試験責任医師は，膵炎及び深部静脈血栓症と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．AST 増加及び ALT 増加との因果関係は報告しなかった．

被験者番号：510/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱（Grade 2），②貧血，③好中球減少症
MedDRA 基本語：①発熱，②貧血，③好中球減少症
発現日：翌*年 4 月 8 日
重症度：Grade 4（好中球減少症），Grade 3（貧血），Grade 2（発熱）
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：回復
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 8 日診断）であった．AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 26 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，デキサメタゾン，ロラゼパム，リドカイン塩酸塩及び 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 12 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 4 月 8 日，発熱（Grade 2）及び好中球減少症（Grade 4）が発現し，救急科に入院．血液及び尿培養検査は陰性．セフタジジム及び natcillin 投与．翌*年 4 月 8 日，発熱は消失し，入院中は再発せず．　翌*年 4 月 10 日，貧血（Grade 3）が発現．濃厚赤血球輸液．同日退院．本剤投与は計画通り継続し，翌*年 4 月 17 日に完了．翌*年 4 月 29 日，好中球減少症及び貧血は消失． 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：513/[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大量の嘔吐，③顔面，両耳及び両上肢の紅斑性皮疹
MedDRA 基本語：①過敏症，②嘔吐，③紅斑性皮疹
発現日：翌*年 1 月 11 日
重症度：Grade 2（過敏症），不明（嘔吐及び紅斑性皮疹）
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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 16 日診断）であった．COG AALL0331 試験及び CCG 1991 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 30 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，Bactrim，オンダンセトロン，ファモチジン，オキシコドン，マクロゴール，ビンクリスチン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 11 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌*年 1 月 11 日，本剤の 7 回目投与．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

大量の嘔吐並びに顔面，両耳及び両上肢の紅斑性皮疹を呈す全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl 投与及び経過観察．本事象は，同日，後遺症もなく消失．本剤の投与中止．
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：520/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：膵炎
発現日：同*年 10 月 26 日
重症度：Grade 2
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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 15 日診断）であった．[redacted]年 12 月 24 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．[redacted]年 10 月 1 日，白血病が再発．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 10 月 8 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 19 日，本剤の 6 回目投与． 同*年 10 月 26 日，膵炎（Grade 2）が発現．本事象に対する治療の有無は不明．本剤の投与中止．2009 年 10 月 30 日，本事象は消失． 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：523/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①血栓症，②両側の肺塞栓症
MedDRA 基本語：①血栓症，②肺塞栓症
発現日：同*年 9 月 22 日
重症度：不明
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[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 8 日診断）であった．AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 8 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．[redacted]年 7 月 17 日，再発．併用薬は，デキサメタゾン及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 7 月 31 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．軽度の口唇腫脹を示す非重篤なアレルギー反応が発現．本剤投与は同*年 8 月 11 日まで継続し，合計 6 回投与（12 回注射）． 同*年 9 月 22 日，転帰調査の来院の際に，血栓症と診断．CT 検査で両肺塞栓症を偶然発見．エノキサパリン投与．これらの事象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「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：531/[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－皮疹/蕁麻疹（Grade 2），②顔面腫脹，③口唇腫脹，④アナフィラキシー
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 12 月 9 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：回復
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 17 日診断）であった．COG AALL0232 試験及びその後 CCG 1961 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 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． 既往歴は，神経芽腫及びオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群であった．併用薬は，Bactrim，ラニチジン，ジフェンヒドラミン，シプロフェプタジン塩酸塩，フルチカゾン・プロピオン酸，prednisone 及びビンクリスチンであった． [redacted]年 12 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 12 月 9 日，本剤投与前に，Benadryl の前投与及び血小板輸血を実施．本剤投与 15 分後，顔面，首，両腕及び胴部の紅斑性皮疹/蕁麻疹，顔面腫脹及び口唇腫脹を呈すアナフィラキシー/全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Solucortef，Benadryl 及びザンタック投与．本剤の投与中止．同*年 12 月 9 日，本事象は消失． 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：535/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 1）（耳及び両肩の皮疹）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 8 月 24 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：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 26 日診断）であった．AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 3 日，pegaspargase（筋肉内投与）の 2 回目の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．併用薬は，Bactrim，メルカプトプリン，メトトレキサート，パラセタモール，ジフェンヒドラミン及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 8 月 24 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．投与約 45 分後，耳及び両肩の皮疹を呈す全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．Benadryl 投与．皮疹は 1 時間以内に消失． Tylenol（経口投与）及び Benadryl（静脈内投与）の前投与（本剤投与 30 分前）を受けなが

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ら本剤投与を継続．本剤投与は合計で 24 回投与（48 回注射）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．

被験者番号：536/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：ALT 増加
MedDRA 基本語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
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：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 8 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 1 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 7 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，ALT 増加が発現（173 IU/L，基準値 1～53 IU/L）．本剤投与は継続し，最終投与日（同*年 11 月 13 日）までに本剤を合計 24 回（30 回注射）投与．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．

被験者番号：537/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①AST 増加，②ALT 増加，③ビリルビン増加，④リパーゼ
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血中ビリルビン増加，④リパーゼ増加
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：AST 増加は「ありそうな（Possible)」，その他の事象は「不明」
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 8 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 6 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．併用薬は報告されなかった． [redacted]年 4 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，AST 増加（747 U/L，基準値 1～50 U/L），ALT 増加（637 U/L，基準値 1～53 U/L），ビリルビン増加（2.4 mg/dL，基準値 0.1～1.2 mg/dL）及びリパーゼ増加（139）が発現．これらの事象の転帰は報告されなかった．同*年 7 月 31 日，本剤の投与中止．本剤投与は合計 18 回（予定は 24 回）． 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．

被験者番号：538[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱（Grade 3），②好中球減少症（Grade 3），③膵炎疑い（Grade 4），④アレルギー反応（Grade 2），⑤好中球減少（Grade 3）を伴う感染（Grade 3-4）
MedDRA 基本語：①発熱，②好中球減少症，③膵炎，④過敏症，⑤敗血症
発現日：① 同*年 9 月 18 日，② 同*年 9 月 18 日，③ 翌*年 1 月 6 日，④ 翌*年 1 月 20 日，⑤ 翌*年 1 月 31 日
重症度：Grade 4（膵炎），Grade 3（発熱，好中球減少症及び敗血症），Grade 2（過敏症）
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：膵炎及び過敏症が「回復」，その他の事象は「不明」
本被験者は[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 30 日診断）であった．COG 787317 試験に登録され，COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 7 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して局所及び全身性アレルギー反応を示し，蕁麻疹及び口周囲に腫脹が発現．本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，ビンクリスチン，メトトレキサート，メルカプトプリン，ドキソルビシン，シクロホスファミド，シタラビン，thioguanine，オキシコドン，docusate sodium，ラクツロース，マクロゴール，オンダンセトロン，ペンタミジン，グルタミン酸，ブデソニド，サルブタモール，パラセタモール及びリドカインであった． [redacted]年 7 月 24 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 18 日，本剤投与後，発熱（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）が発現し，入院．血液培養検査は陰性．絶対好中球数 0．タミフル投与．本剤投与を継続． 同*年 10 月 23 日，好中球減少症が発現．本剤投与を継続． 翌*年 1 月 6 日，腹痛，悪心，嘔吐，下痢及び発熱の症状で救急科に入院．入院時のアミラーゼ値 1,689 IU/L（基準値 36～140 IU/L）で血液培養検査は陰性．翌*年 1 月 7 日，アミラーゼ値 2,279 IU/L．画像診断は正常範囲．リパーゼ値は増加なく，食欲に影響なし．セフォタキシム及びペンタミジン投与．　翌*年 1 月 9 日，本事象は消失し，退院．退院時のアミラーゼ値 718 IU/L．腹痛とアミラーゼ値の増加から膵炎の疑い．翌*年 1 月 19 日の検査では，アミラーゼ値 55 IU/L，リパーゼ値 22 IU/L．本剤投与を継続． 翌*年 1 月 20 日，本剤投与後血小板数 18,000 で，留置ポート及び左大腿の血腫から血液が漏出していたため血小板輸血．左眼の腫脹及び蕁麻疹が発現．これらの事象は，Benadryl，ヒドロコルチゾン及び静脈内輸液にて消失．本剤投与を継続． 翌*年 1 月 31 日，好中球減少症を伴う感染で入院．セフタジジム及びバンコマイシン投与．本剤を含むレジメン継続． 翌*年 2 月 1 日，本剤最終投与．本剤を合計 36 回注射． 試験責任医師は，これらすべて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：539/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①グルコース（Grade 3）（高血糖），②高血糖（Grade 3）
MedDRA 基本語：①高血糖，②高血糖
発現日：①同*年 2 月 11 日，②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：①不明，②未回復
本被験者は 1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 24 日診断）であった．既往歴として，ベースライン時に重度の高血糖と診断された．インスリン治療を受けていた．[redacted]年 11 月 5 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．AALL0232 試験，AALL0434 試験及び AALL0439 試験の治療を受けていた．併用薬は，デキサメタゾン及び prednisone であった． [redacted]年 1 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 2 月 11 日，高血糖（Grade 3）が発現し入院．本剤投与を継続し，最終投与日（　同*年 6 月 15 日）まで本剤を合計 36 回投与（予定されていたレジメンを完了）． 試験責任医師は，高血糖と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：540/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①汎血球減少症，②発熱，③穿孔性虫垂炎，④盲腸の蜂巣織炎
MedDRA 基本語：①汎血球減少症，②発熱，③穿孔性虫垂炎，④腹部膿瘍
発現日：①不明，②翌*年 9 月 15 日，③翌*年 9 月 25 日，④翌*年 9 月 25 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：発熱は未回復，その他の事象は不明
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，フィラデルフィア染色体（BCR/ABL）陽性の T 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 8 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．日付不明だが，フィラデルフィア染色体陽性の ALL を再発．[redacted]年 10 月 13 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．本剤に切り替えとなった．併用薬は，シタラビン，ビンクリスチン，ドキソルビシン，prednisone，ボルテゾミブ，デキサメタゾン及びメトトレキサートであった． [redacted]年 4 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤投与を完了し，最終投与日は翌*年 9 月 20 日であった．本剤の投与は合計 66 回であった． 日付不明だが，汎血球減少症が発現し，赤血球及び血小板輸血が必要となった．　翌*年 9 月 15 日，体温急上昇（103.1° F）．断続的な広範囲にわたる腹痛あり．血液培養検査は陰性．バンコマイシン，トブラマイシン，メロペネム，フルコナゾール及び Septra（co-trimoxazole）

投与.

翌*年 9 月 21 日，骨髄穿刺，生検で形成不全も白血病陽性．4 日以内に発熱及び腹痛は消失.　翌*年 9 月 24 日，発熱（101.7° F）．CT 検査で虫垂炎が判明．翌*年 9 月 25 日，開腹術施行．穿孔性虫垂炎及び盲腸の蜂巣織炎が判明．虫垂切除術及び再吻合を実施.

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

被験者番号：549[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①血糖値（高血糖）（Grade 4），②糖尿病性ケトアシドーシス，③膵炎（Grade 2），④胃静脈瘤，⑤吐血，⑥脾静脈血栓症

MedDRA 基本語：①高血糖，②糖尿病性ケトアシドーシス，③膵炎，④胃静脈瘤，⑤吐血，⑥脾静脈血栓症

発現日：①，②同*年 3 月 26 日，③同*年 3 月 27 日，④～⑥同*年 6 月 3 日

重症度：Grade 4（高血糖），Grade 2（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：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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 9 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 29 日，注射部位の疼痛，硬結及び紅斑を伴う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．同日，発熱，低血圧及び凝血異常を伴う全身性反応（Grade 3）を示した．併用薬は，デキサメタゾン，Bactrim（スルファメトキサゾール），レベミル（インスリン デテミル），ヒューマログ（インスリン），セチリジン塩酸塩，メルカプトプリン及びメトトレキサートであった.

[redacted]年 3 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 3 月 24 日，本剤 5 回目の投与.

同*年 3 月 26 日に本剤を最終投与する予定であったが，高血糖（Grade 4）及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したため，投与せず．臨床検査の結果，血清グルコース値 783（基準値 70～99），重炭酸塩 9，pH 7.2 及び尿検査でケトン体が認められ，グルコース値が 1000 mg/dL を超えていた．同*年 3 月 27 日，膵炎（Grade 2）を発現し，アミラーゼ値 624 U/L（基準値 25～115 U/L），リパーゼ値 7,974 U/L（基準値 10～195 U/L）.　同*年 4 月 7 日，CT 検査で膵臓の腫脹が見られた．被験者を絶食とし，輸液投与及びインスリンの持続注入．同*年 4 月 5 日，血糖値は正常化し，アシドーシスは消失．インスリンの点滴を中止し，インスリンの皮下注射を継続．同*年 4 月 5 日，高血糖（Grade 4）及び糖尿病性ケトアシドーシスは消失．同*年 4 月 11 日，膵炎（Grade 2）は消失.

同*年 6 月 3 日，脾静脈血栓症が発現（同*年 6 月 8 日の腹部 CT 検査で診断）．また，脾静脈血栓症によって引き起こされた胃静脈瘤による吐血も発現．パントプラゾールが投与され，　同*年 6 月 7 日に本事象は消失．同*年 6 月 8 日，腹部 CT 検査で膵臓に嚢胞形成を認めた.　同*年 6 月 24 日，膵体尾部切除術及び脾臓摘出術を施行，さらなる消化管

出血は認められなかった．脾静脈血栓症は同*年 6 月 25 日に消失．
試験責任医師は，これらのすべて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：558/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①発熱，②粘膜炎，③好中球減少症，④血小板輸血反応

MedDRA 基本語：①発熱，②粘膜の炎症，③好中球減少症，④輸血反応

発現日：① 同*年 10 月 25 日，② 同*年 10 月 25 日，③ 同*年 10 月 28 日，④ 翌*年 1 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：回復

本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 10 日診断）であった．AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 31 日，全身性アレルギー反応を示し，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 10 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 10 月 25 日，発熱及び粘膜炎が発現し，入院．完全静脈栄養法，粘膜炎に対してはフェンタニル及び自己調節鎮痛法により痛みをコントロールした．同*年 10 月 28 日，好中球減少症が発現し（絶対好中球数 1.0），入院期間延長．感染予防目的で抗生剤投与．同*年 10 月 29 日～11 月 6 日，絶対好中球数 0.5 未満． 同*年 11 月 7 日から絶対好中球数が改善し始めた． 同*年 11 月 9 日，発熱が消失． 同*年 11 月 12 日，好中球減少症が正常範囲内に回復．同*年 11 月 25 日に粘膜炎が消失．これらの事象のため，予定されていた本剤 6 回の投与は行われなかった．
翌*年 1 月 18 日，血小板輸血反応が発現．呼吸困難は認められなかったが，頭痛，悪寒及び震えの訴えあり．Benadryl 及びメチルプレドニゾロン投与，同日に本事象は消失．
血小板輸血反応のため，本剤は 1 回投与されなかった． 翌*年 2 月 1 日，本剤最終投与．本剤を，合計 17 回投与．
試験責任医師は，これらすべて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：566/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①嘔吐，②腹痛，③紅斑，④下痢，⑤食欲減退，⑥胸痛，⑦息切れ，⑧顔面潮紅，⑨悪心，⑩幻覚，⑪精神状態の変化，⑫肝機能障害－高アンモニア血症（Grade 2），⑬発熱反応

MedDRA 基本語：①嘔吐，②腹痛，③紅斑，④下痢，⑤食欲減退，⑥胸痛，⑦呼吸困難，⑧潮紅，⑨悪心，⑩幻覚，⑪精神状態変化，⑫高アンモニア血症，⑬発熱

発現日：同*年 3 月 6 日（幻覚，精神状態変化，高アンモニア血症，発熱），不明（その他

の事象)
重症度：Grade 2（高アンモニア血症），不明（その他の事象）
試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（高アンモニア血症），不明（その他の事象）
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 8 日診断）であった．COG AALL02P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 7 日，精巣に単独再発．[redacted]年 5 月 17 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 Lovenox，ペンタミジン，シタラビン，オンダンセトロン及びフルコナゾールであった． [redacted]年 3 月 6 日，本剤の投与開始．初回投与約 3.5 時間後に 103.8° F の発熱が発現．敗血症疑いで精密検査を実施．抗生剤の静脈内投与開始．両親は，被験者が軽度の混乱状態で，幻覚を見ている可能性もあると報告．ラクツロースの投与開始． 同*年 3 月 7 日，臨床検査の結果から高アンモニア血症［アンモニア値：249 μg/dL（基準値 15～49 μg/dL）］が判明．両親は，食欲減退，悪心，嘔吐，息切れ，胸痛及び腹痛はあったが，混乱の新たな発現はないと報告．顔に紅斑が発現．抗生剤の投与を継続し，予防的にフルコナゾールを投与．精神状態は改善し，体温は正常値に回復．ラクツロースの投与により下痢が発現し，直腸近辺に痛みがあった．アンモニア値は低下していた．抗生剤の投与を休止し，フルコナゾール，Lovenox 及びラクツロースの投与継続．補液の静脈内投与継続． 同*年 3 月 10 日，状態は安定し，退院．自宅にてラクツロース及び Pepcid の服用を継続．高アンモニア血症は未回復．また，鼻をほじったことによると思われる軽度の鼻出血が認められ，胸焼けの訴えあり．高アンモニア血症のため，本剤の投与は休薬．貧血になり始め，濃厚赤血球輸血実施．　同*年 3 月 13 日，アンモニア値は 79 μg/dL に低下し，臨床的に安定した状態を保った．本剤投与は同*年 3 月 6 日の初回投与後に中止となった． 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：570/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：ALT 863（Grade 4）
MedDRA 基本語：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：同*年 5 月 6 日
重症度：Grade 4
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：軽快
本被験者は 2[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 26 日診断）であった．[redacted]年 4 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．[redacted]年 4 月 30 日，ALT が 205 IU/L（基準値 7～40 IU/L）であった．被験者は，COG AALL0232 試験に登録された．併用薬は，デキサメタゾン，メトトレキサート及びビンクリスチンで

あった.
[redacted]年 5 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同日の臨床検査の結果，ALT は 327 IU/L であった．同*年 5 月 6 日に本剤の次の投与を予定していたが，ALT（Grade 4）（863 IU/L）及び AST（Grade 3）［420 IU/L（基準値 15～46 IU/L），非重篤］が発現しため，休薬となった.

同*年 5 月 8 日，AST は Grade 2 に，ALT は Grade 3 に改善した．同*年 5 月 13 日，ALT は Grade 2 に改善した．ALT 及び AST は，本剤の決められた量を再投与しても増加しなかった．最終投与（　同*年 7 月 25 日）までに本剤を合計 17 回投与（予定されていた投与回数は 18 回）．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：575/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：肺炎

MedDRA 基本語：肺炎

発現日：同*年 10 月 10 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 3[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 11 日診断）であった．CALGB 10102 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 25 日，局所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）の最終投与となった．併用薬は，デキサメタゾン，メタミゾールナトリウム，セフェピム，フィルグラスチム，オキシコドン，イミペネム，バンコマイシン，オメプラゾール，プロクロルペラジンエジシル酸塩，パラセタモール，エリスロポエチン，ポサコナゾール，重酒石酸ヒドロコドン及びアルプラゾラムであった.

[redacted]年 10 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 10 日，入院．CT 検査で肺炎が判明，胸部 X 線検査で左肺上葉に肺炎と一致する肺胞性陰影を認めた．胸部の CT 血管造影で肺動脈塞栓の所見なし．肺炎で最もよく見られる左肺上葉末梢側に大きな楔形の浸潤影を認めた．血液培養検査及び尿培養検査は陰性．本剤の投与は変更なく継続．本事象の転帰は報告されなかった.

最終投与日（同*年 11 月 12 日）までに本剤を合計 3 回投与.

試験責任医師は，肺炎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：577/[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）（舌，口唇及び指のしびれ/ピリピリ感，胸の熱感，舌浮腫）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 4 月 6 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 2[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 3 日診断）であった．CALGB 10403 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 19 日，全身性アレルギー反応を示し，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，アシクロビル，アルプラゾラム，シプロフロキサシン，デキサメタゾン，フルコナゾール，オメプラゾール，オンダンセトロン，Bactrim 及びジフェンヒドラミンであった． [redacted]年 3 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 6 日，本剤の 5 回目投与後に舌，口唇及び指のしびれ/ピリピリ感，胸の熱感及び舌浮腫が発現．これらの事象は，本剤の投与休薬後に無治療で消失． 日付不明だが，本剤の投与を再開し，最終投与日（　同*年 5 月 18 日）までに本剤を合計 17 回投与． 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：582/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：発熱性好中球減少症
MedDRA 基本語：発熱性好中球減少症
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：不明
本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 21 日診断）であった．[redacted]年 9 月 19 日，局所及び全身性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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 30 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．最終投与日（　翌*年 4 月 21 日）まで本剤を合計 60 回投与（予定されていたレジメンを完了）． 日付不明だが，発熱性好中球減少症が発現． 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：584/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 1），②リパーゼ上昇
MedDRA 基本語：①膵炎，②リパーゼ増加
発現日：①同*年 11 月 6 日，②不明
重症度：Grade 1（膵炎），不明（リパーゼ増加）
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1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 15 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 26 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，デキサメタゾンであった． 日付不明だが，本剤の投与開始（筋肉内投与）．[redacted]年 11 月 6 日，膵炎（Grade 1）が発現．日付不明だが，臨床検査の結果，リパーゼ 1280 U/L（基準値 108～297 U/L）．本剤を 16 回投与（予定されていた投与回数は 18 回）．同*年 11 月 10 日，膵炎（Grade 1）は消失． 試験責任医師は，膵炎及びリパーゼ増加と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：590/[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 3 月 6 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 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 12 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）から本剤に切り替えとなった．併用薬は，thioguanine，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（髄腔内投与）であった． [redacted]年 1 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 3 月 6 日，本剤の 10 回目投与 24 時間後に蕁麻疹及び下肢痛を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．本剤の投与を中止し，Benadryl，タイレノール及びコデインを投与．同*年 3 月 8 日，本事象は消失． 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：592[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①胃粘膜びらん，②運動障害，③食道炎，④脂肪肝，⑤胃炎，⑥胃不全麻痺，⑦腹痛
MedDRA 基本語：①びらん性胃炎，②消化管運動障害，③食道炎，④脂肪肝，⑤胃炎，⑥胃排出不全，⑦腹痛
発現日：① 同*年2月1日，② 同*年2月1日，③ 同*年2月1日，④ 同*年2月1日，⑤ 同*年2月4日，⑥ 同*年2月4日，⑦ 同*年2月4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：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B細胞性ALL([redacted]年11月17日診断)であった．COG AALL0331試験の治療を受けていた．[redacted]年12月28日，蕁麻疹，呼吸困難及び咳嗽を伴う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．被疑薬のビンクリスチンを含む多剤併用療法を受けていた． [redacted]年1月28日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年2月4日，本剤4回目投与．日付は不明だが，入院期間延長を要する胃炎，胃不全麻痺及び腹痛が発現した．精密検査の結果，異常所見は脂肪肝のみであった．内視鏡で胃粘膜びらん，胃運動障害及び食道炎と診断．これらの事象に対する治療は報告されなかった．本剤の投与継続．これらの事象の転帰は報告されなかった．同*年2月22日，退院． 同*年3月5日～3月17日，　同*年4月1日～4月12日に本剤を2サイクル（各サイクル6回）投与．同*年4月12日，注射部位局所反応が発現． 同*年4月22日，本剤を再投与．投与40分後，注射部位の局所紅斑反応を伴う非重篤な全身性アレルギー反応（びまん性蕁麻疹）（Grade 2）が発現．全身性アレルギー反応（Grade 2）のため，本剤の投与中止． 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，胃不全麻痺はビンクリスチンによる神経毒性との関連性が考えられた．

被験者番号：596[redacted]
試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（全身蕁麻疹）（Grade 2）
MedDRA 基本語：蕁麻疹
発現日：同*年4月16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]歳女児であり，B細胞性ALL（[redacted]年1月8日診断）であった．[redacted]年3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

＊新薬承認情報提供時に置き換え

用薬は，フルコナゾール，レボグルタミド，オンダンセトロン，Bactrim 及びマクロゴールであった．
本剤を初回サイクルで 6 回投与．[redacted]年 4 月 16 日，本剤 2 サイクル目の初回投与．投与後 10 分以内に全身蕁麻疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現し，小児科に入院した．ジフェンヒドラミン投与．同*年 4 月 17 日，本事象は消失．本アレルギー反応のため，本剤の投与中止．
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：599/[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：同*年 4 月 30 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：回復
本被験者は 1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 10 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，デキサメタゾンであった．[redacted]年 2 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 30 日，高血糖（Grade 3）が発現し，同日に消失．日付不明だが，インスリン投与を開始．同*年 6 月 12 日，本剤の最終投与．予定した 24 回の投与完了． 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：604/[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：同*年 9 月 16 日
重症度：Grade 3
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：回復
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 30 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 26 日，全身性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，デキサメタゾンであった．[redacted]年 7 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，血糖値高値（500）のため他院に入院し，インスリン治療を実施．　同*年 9 月 16 日，高血糖（Grade 3）と診断．最終投与（　同*年 9 月 18 日）までに本剤を 17 回投与完了（予定されていた投与回数は 18

回). 同*年 10 月 5 日, 高血糖 (Grade 3) は消失. 試験責任医師は, 本事象はデキサメタゾン投与に起因すると判断した.

被験者番号：605/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応 (Grade 1)
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：翌*年 4 月 16 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, B 細胞性 ALL ([redacted]年 12 月 9 日診断) であった. COG AALL08P1 試験の治療を受けていた. [redacted]年 12 月 14 日, 全身性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, ラモトリジン, アミトリプチリン, Bactrim, オンダンセトロン, メトトレキサート, ビンクリスチン, シクロホスファミド, シタラビン及びメルカプトプリンであった. [redacted]年 12 月 18 日, 本剤の投与開始 (筋肉内投与). 翌*年 1 月 29 日～2 月 10 日及び翌*年 3 月 3 日～3 月 15 日に本剤を 2 コース投与. 翌*年 3 月 15 日, 注射部位の発赤と疼痛を伴う再発性の局所反応が発現. 翌*年 3 月 26 日, 4 月 5 日及び 16 日に本剤を追加投与したところ, 局所アレルギー性反応はそれぞれの投与で悪化. 翌*年 4 月 16 日, 本剤投与後 2 時間以内に, 注射部位の発赤, 腫脹及び疼痛を伴う局所アレルギー反応 (Grade 1) が発現. 入院し, ジフェンヒドラミンとモルヒネ投与. 本剤の投与中止 (本剤は合計 21 回投与). 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「明確 (definite)」と判断した.

被験者番号：608/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱 (Grade 3), ②好中球減少症 (Grade 3), ③発熱 (Grade 3), ④好中球減少症 (Grade 3), ⑤プロトロンビン時間延長, ⑥発熱 (Grade 3), ⑦好中球減少症 (Grade 3), ⑧フィブリノゲン減少, ⑨薬剤熱 (Grade 2), ⑩発熱 (Grade 1), ⑪発熱 (Grade 3), ⑫好中球減少症 (Grade 3), ⑬ビリルビン増加 (Grade 1)
MedDRA 基本語：①発熱, ②好中球減少症, ③発熱, ④好中球減少症, ⑤プロトロンビン時間延長, ⑥発熱, ⑦好中球減少症, ⑧血中フィブリノゲン減少, ⑨発熱, ⑩発熱, ⑪発熱, ⑫好中球減少症, ⑬血中ビリルビン増加
発現日：① 同*年 12 月 27 日, ② 同*年 12 月 27 日, ③ 同*年 12 月 10 日, ④ 同*年 12 月 10 日, ⑤不明, ⑥ 同*年 12 月 17 日, ⑦ 同*年 12 月 17 日, ⑧不明, ⑨ 翌*年 1 月 6 日, ⑩ 翌*年 4 月 14 日, ⑪ 翌*年 4 月 20 日, ⑫ 翌*年 4 月 20 日, ⑬ 翌*年 4 月 19 日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

重症度：Grade 3（発熱，好中球減少症），Grade 2（発熱），Grade 1（発熱，血中ビリルビン増加），不明（プロトロンビン時間延長，血中フィブリノゲン減少）
試験責任医師による因果関係の判定：発熱が「ありそうな（Possible）」，発熱及び好中球減少症が「ありそうにない（Unlikely）」，発熱及び好中球減少症が「関係ない（Unrelated）」プロトロンビン時間延長，血中フィブリノゲン減少，血中ビリルビン増加が「不明」
転帰：発熱及び好中球減少症が「回復」，血中ビリルビン増加が「未回復」，プロトロンビン時間延長及び血中フィブリノゲン減少が「不明」
本被験者は1[redacted]歳男児であり，T細胞性ALL（[redacted]年9月14日診断）であった．COG 1991試験の治療を受けていた．[redacted]年11月9日，全身性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，ラニチジン，ロラゼパム，セフェピム，レボカルニチン，コエンザイム，ラクツロース，ペンタミジン，メトロニダゾール，prednisone，パラセタモール，ジフェンヒドラミン，オンダンセトロン，シクロホスファミド，シタラビン，メルカプトプリン，ビンクリスチン，メチルプレドニゾロン，デキサメタゾン，フロセミド，ナイスタチン，アルブミン，アンチトロンビンⅢ，フルコナゾール，バンコマイシン，メトトレキサート（髄腔内投与及び静脈内投与），デキサメタゾン，EMLAクリーム及びコデインであった． [redacted]年12月7日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年12月10日，本剤2回目投与の2日後，発熱（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）のため入院．熱が下がり，血液培養検査が陰性になるまで抗生剤を静脈内投与．　同*年12月14日，発熱及び好中球減少症は消失し，退院．　同*年12月17日，本剤5回目投与の1日後，発熱（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）のため入院．日付不明だが，プロトロンビン時間延長［17.5秒（基準値12.1～14.7秒）］及びフィブリノゲン減少［130 mg/dL（基準値200～400 mg/dL）］と診断．熱が下がり，血液培養検査が陰性になるまで抗生剤及びアンチトロンビンⅢを静脈内投与． 同*年12月22日，発熱及び好中球減少症は消失．プロトロンビン時間延長及びフィブリノゲン減少の転帰は不明であった． 同*年12月27日，本剤6回目投与の11日後，発熱（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）のため入院．熱が下がり，血液培養検査が陰性になるまで抗生剤を静脈内投与．同*年12月28日，退院．　同*年12月29日，発熱及び好中球減少症は消失．翌*年4月14日，非重篤な発熱（Grade 1）が発現．翌*年4月19日，ビリルビン増加（Grade 1）が発現．翌*年4月20日，直近の本剤投与の25日後，発熱（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）が発現．セフェピム投与．これらの事象は翌*年4月22日に消失．ビリルビン増加（Grade 1）は継続．　翌*年1月6日，本剤8回目投与．投与後30分以内に100°Fの発熱が発現．この日以前に頭痛が認められており，　翌*年1月6日に消失．また，前日に軟便及び乾性咳嗽が数週間認められた．これらの事象は5日間持続した．発熱が持続し，体温の最高値は101.5°Fであった．セフトリアキソンを投与し，退院．　翌*年1月6日，発熱（Grade 1）は消失． 本剤の投与を継続し，翌*年5月7日，予定されていた30回（60回投与）の投与完了．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験責任医師は，発熱（Grade 3）及び好中球減少症と本剤との因果関係を「ありそうもない（unlikely）」と判断し，プロトロンビン時間延長，ビリルビン増加（Grade 1）及びフィブリノゲン減少と本剤との因果関係については報告しなかった．また，薬剤熱（Grade 2）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：609/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 3），②AST 増加，③ALT 増加
MedDRA 基本語：①高血糖，②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，③アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
発現日：翌*年 4 月 7 日
重症度：Grade 3（高血糖），不明（AST 異常，ALT 増加）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：高血糖は「回復」，AST 異常及び ALT 増加は「不明」
本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 10 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，報告されなかった． [redacted]年 7 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）（6 回投与/サイクル）．本剤 6 サイクルの投与を受け，6 サイクル目の最終投与日は翌*年 3 月 26 日であった． 翌*年 4 月 7 日，高血糖（Grade 3）が発現し，翌*年 4 月 14 日に消失．日付不明だが，AST 増加［404 IU/L（基準値 15～46 IU/L）］及び ALT 増加［478 IU/L（基準値 13～69 IU/L）が発現．これらの事象の転帰は報告されなかった． 本剤の 7 サイクル目の投与を　翌*年 4 月 22 日に開始．最終投与（　翌*年 5 月 5 日）までに本剤を合計 42 回投与． 試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係について報告しなかった．

被験者番号：612/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱/好中球減少症（Grade 3）（感染を伴わない），②蜂巣炎（Grade 3），③筋炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②蜂巣炎，③筋炎
発現日：3 年後*5 月 31 日
重症度：Grade 3（発熱性好中球減少症，蜂巣炎），Grade 2（筋炎）
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible）
転帰：軽快
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 25 日診断）であった．骨髄移植前に COG AALL0232 試験，AALL02P2 試験及び AALL01P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 18 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，顆粒球コロニー刺激因子，オンダンセトロン，ジフェンヒドラミン，オキシコドン，シタラビン及びデキサメタゾンであった．
[redacted]年 10 月 18 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．3 年後*5 月 31 日，感染を伴わない症のない発熱/好中球減少症（Grade 3），筋炎（Grade 2）及び蜂巣炎（Grade 3）が発現．抗生剤を静脈内投与．大腿上部/鼠径部及び膝上約 4 cm の注射部位に非重篤な皮疹が認められた．本剤の投与は継続し，最終投与日は 3 年後*6 月 13 日であった．報告時，被験者の症状は改善していた．
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：614/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①重度急性腎不全（非乏尿性），②急性熱性疾患（おそらくウイルス性），③貧血，④ヘノッホ・シェーンライン紫斑病又は血管炎が疑われる皮疹，⑤好中球減少症

MedDRA 基本語：①急性腎不全，②熱性感染症，③貧血，④発疹，⑤好中球減少症

発現日：① 同*年 10 月 13 日，② 同*年 10 月 13 日，③ 同*年 10 月 15 日，④ 同*年 10 月 15 日，⑤ 同*年 10 月 15 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：急性腎不全，熱性感染症，発疹，好中球減少症が「回復」，貧血が「未回復」

本被験者は 1[redacted]歳男性であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 6 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 31 日，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．本剤に切り替えとなった．併用薬は，Bactrim，オンダンセトロン，ロラゼパム，パントプラゾール，オセルタミビル，ビンクリスチン，メトトレキサート及びセフトリアキソンであった．
[redacted]年 9 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 10 月 1 日，咳嗽又は発熱を伴わない鼻閉が発現．鼻閉はその後数日間に悪化．同*年 10 月 9 日，100.7° F の発熱が発現し，副鼻腔炎と診断．オーグメンチン投与． 同*年 10 月 11 日，1 日に 3～4 回の下痢（血便なし）が発現． 同*年 10 月 12 日，ビンクリスチン及び増量したメトトレキサートを投与．その日の夜，悪心が増し 2 回嘔吐した．
同*年 10 月 13 日，本剤を投与．その日の夜，102° F の発熱及びクレアチニン増加（3.58）が発現．同*年 10 月 15 日，本剤を投与．被験者の体温は 101.7° F で，側腹部痛及び悪寒を訴えた．重度の急性腎不全（非乏尿性で原因不明），急性熱性疾患（おそらくウイルス性），化学療法による貧血及び好中球減少症で 同*年 10 月 15 日に入院．また，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病又は血管炎が疑われる小さな赤い丘疹が 同*年 10 月 20 日時点で発現していた．抗生剤を投与し，完全静脈栄養法を実施．
本剤を含む化学療法は休薬． 同*年 11 月 3 日，急性腎不全及び急性熱性疾患は消失．同*年 11 月 4 日，皮疹は消失．同*年 11 月 13 日，好中球減少症は消失．報告時，貧血は持続

中であった．最終投与（翌*年 1 月 31 日）までに本剤を 24 回投与完了． 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：616/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①AST 増加，②ALT 増加，③アミラーゼ減少
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血中アミラーゼ減少
発現日：①，②同*年 4 月 27 日，③同*年 5 月 26 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：AST 増加及び ALT 増加は「ありそうな（Possible）」，血中アミラーゼ減少は「不明」
転帰：AST 増加及び ALT 増加は「回復」，血中アミラーゼ減少は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 16 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 6 日，全身性アレルギー反応を示し，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 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 4 月 27 日，ALT 増加［97 U/L（基準値 13～69 U/L）］及び AST 増加［52 U/L（基準値 15～46 U/L）が発現． 同*年 5 月 19 日，本剤の次サイクルの投与開始．同日，ALT は 8 U/L に減少．　同*年 5 月 26 日，アミラーゼが 30 U/L 未満（基準値 30～110 IU/L）となった．AST 増加及び ALT 増加は消失．最終投与（同*年 6 月 1 日）までに本剤を合計 12 回投与． 試験責任医師は，AST 増加及び ALT 増加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：618/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：副鼻腔炎
MedDRA 基本語：副鼻腔炎
発現日：同*年 3 月 31 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：回復
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 21 日診断）であった．Modified CALGB10403 レジメンによる治療を受けていた．[redacted]年 12 月 10 日，全身性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，Ceftin，ボリコナゾール，セフェピム，V-Ferol，アシクロビル，Tylenol，Benadryl，ビンクリスチン，ダウノルビシン，シタラビン，Cytoxan，Decadron，ヒドロコルチゾン，Pepcid 及びデキサメタゾンであった．

[redacted]年1月5日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年2月19日，本剤5回目投与．同*年3月31日，副鼻腔炎で入院．抗生剤を静脈内投与．同*年4月9日，本事象は消失し，退院．本剤の投与を継続し，最終投与（同*年4月19日）までにコースを完了． 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：623/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①耳感染，②AST増加，③ALT増加，④高血糖（Grade 3）
MedDRA 基本語：①耳感染，②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，③アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，④高血糖
発現日：①同*年3月9日，②同*年3月9日，③同*年3月9日，④同*年4月15日
重症度：Grade 3（高血糖），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：不明
転帰：高血糖は「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6月2日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年2月17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，デキサメタゾンであった． [redacted]年3月9日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年4月15日，高血糖（Grade 3）が発現．本事象に対する治療の有無は不明．同*年4月16日，本事象は消失． 同*年の日付は不明だが，臨床検査の結果，AST 1630 U/L（基準値 10～30 U/L），ALT 1961 U/L（基準値 10～30 U/L）及びビリルビン 1.5 mg/dL（基準値 0.2～1.3 mg/dL）． 同*年6月16日，本剤を最終投与．同*年6月18日，被験者は耳感染のため，予定されていた投与を受けなかった． 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．

被験者番号：624/[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：翌*年4月26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7月23日診断）であった．COG AALL0331試験の治療を受けていた．[redacted]年11月2日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート（静脈内投与，髄腔内投与）及びデキサメタゾンであった． [redacted]年11月16日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年4月26日，本剤を投与され，

＊新薬承認情報提供時に置き換え

投与後 50 分以内に蕁麻疹が発現．ジフェンヒドラミン投与．蕁麻疹は消失．口唇腫脹を伴う蕁麻疹が再発し，ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン，生理食塩水及びラニチジン投与．院内で経過観察し，蕁麻疹は改善． 口唇腫脹を伴うびまん性蕁麻疹が発現し，ヒドロコルチゾン投与．経過観察のため小児集中治療室に入院．ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾン投与．翌*年 4 月 27 日，本事象は消失し，一晩経過観察の後退院．本剤の投与中止． 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：625/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①感染ー皮膚（蜂巣炎）（Grade 3），②全身性アレルギー反応ー顔面潮紅，注射部位腫脹（Grade 1）
MedDRA 基本語：①蜂巣炎，②過敏症
発現日：①同*年 7 月 15 日，②同*年 7 月 16 日
重症度：①Grade 3（蜂巣炎），②Grade 1（過敏症）
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2[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験及び AALL0631 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 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．[redacted]年 4 月 9 日，ALL を再発．併用薬は，Bactrim，ラニチジン，ボリコナゾール，エスシタロプラム，シタラビン，オンダンセトロン及び prednisone であった． [redacted]年 4 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）し，寛解導入期に 9 回本剤の投与を受けた．　同*年 7 月 14 日，右大腿部のひどい熱感と痙攣の訴えあり．1 日中改善せず，触れると熱感があった．歩行は可能であり，ピリピリ感やしびれは否定．クリンダマイシン投与． 同*年 7 月 15 日，注射部位の両大腿部の硬結及び痛みの増強を伴う感染症（蜂巣炎）（Grade 3）が発現．バンコマイシン，セフェピム及びモルヒネ（自己調節鎮痛法）を静脈内投与．大腿部の腫脹は小さくなり，痛みはかなり軽減した． 同*年 7 月 16 日，予定されていた本剤の最終投与を受け，本剤を合計 12 回投与．本剤投与後 1 時間以内に注射部位に痛みを訴えはじめた．投与後 24 時間以内に注射部位に重大な腫脹，紅斑及び出血斑を伴う全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．顔面はかなり潮紅していたが，息切れ，喘鳴，呼吸仕事量の増加，喉又は胸の拘縮等は否定．本事象に対する治療なし．　同*年 7 月 18 日，全身性アレルギー反応（Grade 1）は消失し，合併症もなく退院． 同*年 7 月 27 日，感染症（蜂巣炎）（Grade 3）は消失． 試験責任医師は，蜂巣炎及び過敏症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：629[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：同*年 9 月 22 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 2 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 28 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，デキサメタゾン及び prednisone であった． [redacted]年 9 月 8 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）し，本コースの最終投与日は同*年 9 月 22 日であった．同日，高血糖（Grade 3）が発現し，インスリン投与．本剤の投与は継続． 同*年 10 月 13 日，高血糖（Grade 3）は消失．最終投与（同*年 10 月 24 日）までに本剤を合計 16 回投与． 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：634[redacted]
試験責任医師が使用した用語：注射部位の疼痛及び腫脹を伴う局所アレルギー反応
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：翌々*年 1 月 14 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：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 29 日診断）であった．AALL02311 試験及び COGAALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 25 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 4 日～9 月 14 日，本剤の初回サイクル投与（6 回筋肉内投与）．翌々*年 1 月 14 日，本剤の 2 サイクル目完了の 2 日後，注射部位の疼痛及び腫脹を伴う局所アレルギー反応が発現した．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．

被験者番号：640/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：各筋肉内注射部位の周囲に 5 cm の紅斑を伴う局所アレルギー反応
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 6 月 25 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：不明
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 16 日診断）であった．COG AALL08P1 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 3 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，報告されなかった． [redacted]年 3 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 6 月 25 日，本剤の 17 回目投与後，注射部位の周囲に 5 cm の紅斑を伴う局所アレルギー反応が発現した．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．

被験者番号：641/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：肺塞栓症
MedDRA 基本語：肺塞栓症
発現日：同*年 3 月 31 日
重症度：不明
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]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 29 日診断）であった．COG AALL0232 試験に登録された．[redacted]年 10 月 28 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，デキサメタゾン，ドキソルビシン，メトトレキサート（髄腔内投与），シクロホスファミド，thioguanine 及びペンタミジンであった． [redacted]年 2 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 3 月 29 日，本剤 10 回目投与． 同*年 3 月 31 日，入院期間の延長を必要とする肺塞栓症が発現．Lovenox 投与．本剤の投与中止し，本事象は消失． 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：644/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：血栓症（Grade 3）
MedDRA 基本語：血栓症
発現日：同*年 7 月 30 日
重症度：Grade 3
試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]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 8 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 9 日，顔面の腫脹を呈する全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，Septra，オンダンセトロン，Colace，Miralax 及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 6 月 30 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 12 日，予定されていた本剤 6 回目の投与．　同*年 7 月 30 日，血栓症（Grade 3）が発現．エコーの結果，右心房に可動性の小さな集積が認められ，Lovenox 投与．また，軽度の好中球減少症と診断（非重篤）．合併症なく，予定されていた化学療法（ビンクリスチン及びメトトレキサートの静脈内投与）を受けた．本剤の投与は継続し，同*年 9 月 27 日までに本剤を合計 18 回（36 回注射）投与完了． 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：645/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①脱水（Grade 3），②嘔吐（Grade 3），③下痢（Grade 3）
MedDRA 基本語：①脱水，②嘔吐，③下痢
発現日：翌*年 3 月 19 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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 10 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 28 日，嘔吐及び顔面発赤を呈す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，化学療法（詳細不明）であった． [redacted]年 10 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 3 月 10 日，本剤の 6 サイクル目の投与を開始．　翌*年 3 月 19 日，本剤 4 回目の投与後 48 時間以内に脱水（Grade 3），嘔吐（Grade 3）及び下痢（Grade 3）が発現．静脈内輸液実施．本剤に対する変更はなく，翌*年 3 月 19 日に本剤 5 回目を投与．翌*年 7 月 2 日に本剤 9 サイクル（合計 84 回注射）の投与完了．脱水，嘔吐及び下痢の転帰は不明． 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：649/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①好中球（Grade 2）を伴う感染（Grade 3），②ALL の再発，③膵炎
MedDRA 基本語：①感染，②白血病再発，③膵炎
発現日：①同*年 9 月 13 日，②同*年 9 月 15 日，③同*年 9 月 29 日
重症度：Grade 3（感染），Grade 2（膵炎），不明（白血病再発）
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）」，感染及び白血病再発が「関係ない（Unrelated）」
転帰：感染が「回復」，膵炎が「軽快」，白血病再発が「未回復」
本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 19 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 10 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は，デキサメタゾン，ラニチジン，オンダンセトロン及びペンタミジンであった． [redacted]年 9 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 9 日，本剤 2 回目投与．同*年 9 月 13 日，血液培養検査でエンテロコッカス・フェカーリスが陽性となり，好中球（Grade 2）の全血球算定の異常であった．　同*年 9 月 14 日，好中球（Grade 2）を伴う感染（Grade 3）のため入院．バンコマイシン及びセフトリアキソン静脈内投与．同*年 9 月 14 日，本事象は消失，本剤の投与中止． 同*年 9 月 15 日，骨髄生検の結果，再発が判明．同*年 9 月 29 日，悪心（Grade 3），嘔吐（Grade 3），右上腹部痛（Grade 2）が発現．同*年 10 月 1 日，血液化学検査の結果，アミラーゼ値（128 IU/L）及びリパーゼ値（137 IU/L）の著しい上昇が認められた．乳酸脱水素酵素も 867 IU/L と高値であった．臨床検査及び被験者の訴えに基づき，膵炎と診断． 同*年 10 月 4 日，骨髄生検の結果，芽球（2＋）であった．被験者の再発が難治性であるとの結果を受け，化学療法が再度変更された．同*年 10 月 7 日，アミラーゼ値及びリパーゼ値は最高値（それぞれ 455 IU/L 及び 1,049 IU/L）を示した． ALL の再発は未回復で治療を継続中．アミラーゼ値及びリパーゼ値は低下傾向であった．被験者は絶食し，完全静脈栄養法を継続． 試験責任医師は，感染及び ALL の再発と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断した．試験責任医師は，膵炎と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断したが，高用量のシタラビンが本事象の発現に起因した可能性も否定できないと判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：652/[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 7 月 6 日
重症度：Grade 2
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 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 24 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．日付は不明だが，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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 5 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 2 日，予定されていた本剤 12 回の投与完了．　同*年 7 月 6 日，全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現し，同*年 7 月 7 日に本事象は消失． 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：656/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：発熱性好中球減少症（Grade 3）
MedDRA 基本語：発熱性好中球減少症
発現日：翌*年 3 月 10 日
重症度：Grade 3
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：回復
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 2 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），オーグメンチン（アモキシシリン及びクラブラン酸）及び Albuterol（サルブタモール）インヘラーであった． [redacted]年 11 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．最終投与（　翌*年 7 月 9 日）までに本剤を合計 48 回（96 回注射）． 翌*年 3 月 10 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現．入院し，予防的に抗生剤投与．翌*年 3 月 16 日に本事象は消失．退院し，各血球値が基準に適合していることを確認後，化学療法を再開． 試験責任医師は，本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．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：659[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①クレアチニン増加，②BUN 増加，③体温上昇
MedDRA 基本語：①血中クレアチニン増加，②血中尿素増加，③体温上昇
発現日：同*年 4 月 22 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：体温上昇が「回復」，血中クレアチニン増加，血中尿素増加が「未回復」
本被験者は 4[redacted]歳男性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 16 日診断）であった．CALGB10403 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（静脈内投与）の最終投与となった．併用薬は，ursodiol，オメプラゾール，オキシコンチン，ゾルピデム，クロナゼパム，ダウノルビシン，シクロホスファミド，ビンクリスチン及び prednisone であった． [redacted]年 3 月 9 日～4 月 22 日，本剤の投与を 10 回受けた（筋肉内投与）．同*年 4 月 22 日，体温 101.1° F，クレアチニン値 7.3 mg/dL（基準値 0.5～1.3 mg/dL）及び血中尿素窒素 88 mg/dL（基準値 7～23 mg/dL）となり入院．　同*年 4 月 25 日，発熱は消失．報告時点でクレアチニン及び血中尿素窒素はメトトレキサートの毒性のため上昇したままであった．本剤投与に対する変更なし．同*年 8 月 10 日，投与コースを完了（合計 24 回本剤筋肉内注射）． 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：663[redacted]
試験責任医師が使用した用語：発熱（Grade 1）（好中球減少症なし）
MedDRA 基本語：発熱
発現日：同*年 9 月 5 日
重症度：Grade 1
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：不明
本被験者は 1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 1 日診断）であった．AALL0232L 試験の治療を受けていた．既往歴は単核症及び連鎖球菌性咽頭炎であった．[redacted]年 5 月 3 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．多剤併用療法を受けていた． [redacted]年 6 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 2 日，本剤 3 コース目の投与開始．　同*年 8 月 6 日に本剤 3 回目を投与後，局所の赤い皮疹及び軽度の顔面潮紅を伴う局所アレルギー反応（Grade 1）（非重篤）が発現．本剤の投与は継続．同*年 9 月 2 日，被験者は発熱のため救命救急センターを受診．セフェピムを投与後帰宅．　同*年 9 月 4 日に再び発熱（頭痛，嘔吐及び頸部の痛みを伴う）し，　同*年 9 月 5 日に支持療法のため入院．静脈内輸液，抗生剤，麻薬性鎮痛薬及び制吐剤投与．初回の血液培養検査及び髄液検

査は陰性であった. 同*年 9 月 17 日，本剤 24 回（48 回注射）のレジメンを投与完了し，本剤の最終投与日となった．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「ありそうにない（unlikely）」と判断した.

被験者番号：671[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①PTT（Grade 1），②低カリウム血症（Grade 3），③血中リン異常（Grade 4），④プロトロンビン時間延長，⑤発熱性好中球減少症（Grade 3），⑥感染ー血液（Grade 4），⑦感染ー肺/肺炎（Grade 4），⑧高血糖（Grade 3），⑨脱水
MedDRA 基本語：①活性化部分トロンボプラスチン時間延長，②低カリウム血症，③血中リン異常，④プロトロンビン時間延長，⑤発熱性好中球減少症，⑥敗血症，⑦肺感染，⑧高血糖，⑨脱水
発現日：①不明，②不明，③不明，④不明，⑤ 同*年 8 月 22 日，⑥ 同*年 10 月 1 日，⑦ 同*年 10 月 1 日，⑧ 同*年 10 月 5 日，⑨ 同*年 11 月 1 日
重症度：Grade 4（血中リン異常，敗血症，肺感染），Grade 3（低カリウム血症，発熱性好中球減少症，高血糖，脱水），Grade 1（APTT 延長），不明（PT 延長）
試験責任医師による因果関係の判定：APTT 延長及び PT 延長は「たぶん，十中八九は（Probable）」，高血糖は「ありそうな（Possible）」，低カリウム血症，発熱性好中球減少症，敗血症及び肺感染は「ありそうにない（Unlikely）」，血中リン異常及び脱水は「関係ない（Unrelated）」
転帰：不明
本被験者は1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 11 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 25 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．併用薬は，エスシタロプラム，フルコナゾール，ガバペンチン，ランソプラゾール，硫酸モルヒネ，オンダンセトロン，エスゾピクロン及びペンタミジンであった. [redacted]年 8 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 8 月 22 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断． 同*年 10 月 1 日，下痢，嘔吐及び 103° F の発熱が発現．全血球計算より，汎血球減少症が判明．生理食塩水の急速静注，血液培養検査のための採血実施，抗生剤の投与を開始し，入院．輸液及び血液製剤を投与したが，低血圧が持続．ICU に移送され，ドパミン開始．胸部 X 線検査の結果，左中肺野に新たに異常な実質性陰影が広範囲に認められた．血液培養検査の結果，緑膿菌が検出された. 同*年 10 月 1 日，血液感染（Grade 4）及び肺炎を伴う肺感染（Grade 4）と診断．部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 1）が発現． 同*年 10 月 5 日，高血糖（Grade 3）が発現．日付不明だが，また，低カリウム血症（Grade 3）及びリン異常（Grade 4）も発現．本剤を含む化学療法は，これらの事象が完全に消失するまで休薬となった. 同*年 10 月 13 日，本剤の投与を再開．同*年 10 月 15 日及び 10 月 18 日にも本剤を投与.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本剤の最終投与は同*年 10 月 20 日であった.
同*年 11 月 1 日，喉の痛み，3～4 日間の経口摂取の低下，尿排出量の減少，腰痛，全身の関節痛及び前夜に失神症状があったと訴えあり．青ざめて不快そうに見え，軽度～中等度の脱水と思われた．経過観察及び補液のため，一晩入院．これらの事象の転帰は報告されなかった.
試験責任医師は，部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 1）及びプロトロンビン時間延長と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，高血糖（Grade 3）と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」，リン異常（Grade 4）及び脱水と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」，低カリウム血症（Grade 3），血液感染（Grade 4）及び肺感染（Grade 4）と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．被験者の下痢，血液感染（Grade 4）及び肺感染（Grade 4）は，多剤併用化学療法によって引き起こされた重度の汎血球減少症に起因すると判断した.

被験者番号：673/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①ヘモグロビン（Grade 3），②血小板（Grade 4），③白血球（Grade 4），④絶対好中球数（Grade 4）

MedDRA 基本語：①ヘモグロビン異常，②血小板数異常，③白血球数異常，好中球数異常

発現日：① 同*年 11 月 2 日，② 同*年 11 月 2 日，③ 同*年 11 月 4 日，④ 同*年 11 月 4 日

重症度：Grade 4（血小板数異常，白血球数異常，好中球数異常），Grade 3（ヘモグロビン異常）

試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated）

転帰：血小板数異常及び好中球数異常は「回復」，ヘモグロビン異常及び白血球数異常は「軽快」

本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年2月25日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 15 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，デキサメタゾン，シタラビン，ビンクリスチン，ダウノルビシン，メトトレキサート，シクロホスファミド，thioguanine 及びドキソルビシンであった.
[redacted]年 8 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 11 月 2 日，本剤投与を受け，同日の血液検査で異常値を示した．ヘモグロビン異常（Grade 3）及び血小板数異常（Grade 4）と診断され，血小板輸血.
同*年 11 月 4 日，次の本剤投与．血液検査で再び異常値あり．白血球数異常（Grade 4）及び好中球数異常（Grade 4）と診断．本剤投与に変更なし． 同*年 11 月 12 日，本剤投与を完了.
報告時の転帰は，血小板数異常（Grade 4）及び好中球数異常（Grade 4）は消失，ヘモグロビン異常（Grade 3）及び白血球数異常（Grade 4）は軽快.
試験責任医師は，すべての事象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：674/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：四肢及び体幹の斑状紅斑皮疹及び両目に感染を認める全身アレルギー反応（Grade 1）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 8 月 26 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：回復
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，CNS 及び骨髄浸潤を伴う B 細胞性 ALL（[redacted]年診断）であった．COG 1952 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 19 日，B 細胞性 ALL が再発し，COG AALL0433 試験の治療を開始．[redacted]年 5 月 16 日，pegaspargase（筋肉内投与）で局所アレルギー反応を示した．併用薬は，高用量のシタラビンであった． [redacted]年 7 月 9 日から　同*年 7 月 19 日の間に，本剤を 6 回投与（筋肉内投与）．　同*年 8 月 26 日，本剤をさらに投与して，四肢及び体幹の斑状紅斑皮疹及び両目に感染を認めるアレルギー反応（Grade 1）が発現し，入院．Tylenol 及び Benadryl 投与．　同*年 8 月 27 日，これらの事象は後遺症なく消失．本剤の投与中止． 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：682/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 4），②ケトアシドーシス，③高血糖（Grade 3）
MedDRA 基本語：①高血糖，②ケトアシドーシス，③高血糖
発現日：同*年 10 月 13 日
重症度：Grade 4（高血糖），Grade 3（高血糖），不明（ケトアシドーシス）
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：回復
本被験者は 1[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 16 日診断）であった．CCG 1961 試験で BFM-based 治療を受けていた．[redacted]年 3 月，寛解導入期にインスリン治療を必要とする糖尿病が発現した．[redacted]年 6 月 1 日，全身性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，アミトリプチリン，ヒドロキシジン，ジフェンヒドラミン，アプレピタント，レボフロキサシン，エソメプラゾール，マクロゴール及びデキサメタゾンであった． [redacted]年 6 月 24 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．　同*年 10 月 12 日，本剤の最終投与． 同*年 10 月 13 日，高血糖（Grade 4）及びケトアシドーシスが発現．血液検査で血清中二酸化炭素 14，血糖値 707．アミラーゼ及びリパーゼ値は正常．膵炎の徴候なし．この時期，コミュニケーション不足か勘違いのため，インスリン投与及び血糖値の測定なし．集中治療室に入院し，インスリン投与及び水分補給．　同*年 10 月 13 日，高血糖は Grade 4 から

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Grade 3 になった．同*年 10 月 20 日，これらの事象は合併症及び後遺症なく消失．本剤投与はこれらの事象のため休薬． 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：686/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①ALT（Grade 4），②全身性アレルギー反応（Grade 4），③膵炎（Grade 3）
MedDRA 基本語：①アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，②アナフィラキシー反応，③膵炎
発現日：①不明，②同*年 9 月 27 日，③同*年 9 月 30 日
重症度：Grade 4（ALT 増加，アナフィラキシー反応），Grade 3（膵炎）
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「明確（Certain）」，ALT 増加及び膵炎は「不明」
転帰：アナフィラキシー反応及び膵炎は「回復」，ALT 増加は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 27 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 18 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 3 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 27 日，蕁麻疹及び顔面と口唇の腫脹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 4）が発現．エピネフリン，ステロイド，Benadryl 及びプレドニゾロン投与により状態良好に．本剤の投与中止．同*年 9 月 28 日，全身性アレルギー反応（Grade 4）は消失． 同*年 9 月 30 日，腹痛が発現し，膵炎（Grade 3）と診断．本事象は消失．血液検査にて，ALT 増加（79 IU/L）が見られた．同*年 10 月 21 日，ALT はなお増加（108 IU/L）した． 試験責任医師は，全身性アレルギー反応（Grade 4）と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断したが，膵炎（Grade 3）及び ALT 増加（Grade 4）と本剤との因果関係を報告しなかった．

被験者番号：688/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①仮性嚢胞，②膵炎（Grade 2）
MedDRA 基本語：①仮性嚢胞，②膵炎
発現日：同*年 3 月 26 日
重症度：Grade 2（膵炎），不明（仮性嚢胞）
試験責任医師による因果関係の判定：膵炎は「明確（Certain）」，仮性嚢胞は「不明」
転帰：膵炎は「回復」，仮性嚢胞は「不明」
本被験者は 1[redacted]歳男性であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 14 日診断）であった．既往歴と

して，pegaspargase の静脈内投与（[redacted]年 10 月 9 日最終投与）を含む化学療法後に生じた仮性嚢胞を伴う膵炎があった．本剤投与は，CT 検査で膵臓の改善が認められ，アミラーゼ値とリパーゼ値が正常であることを確認した後に開始．併用薬は，デキサメタゾン，morphine，オンダンセトロン，hydromorphone hydrochloride，プロメタジン，メルカプトプリン，Bactrim 及びロラゼパムであった．

[redacted]年 2 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤 13 回投与後，アミラーゼ値（341 U/L，基準値 30～100 U/L）及びリパーゼ値（726 U/L，基準値 7～60 U/L）が増加．

同*年 3 月 26 日，膵炎（Grade 2）と診断．経口摂取をやめ，静脈内補液，完全非経口での栄養補給及び疼痛管理．　同*年 3 月 27 日，CT 検査にて，仮性嚢胞を伴う，膵臓の急性炎症（膵臓肥大）が見られた．

本剤の投与中止．化学療法は休薬．入院し，制吐剤投与．同*年 4 月 7 日，膵炎は消失．

試験責任医師は，膵炎と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断した．

被験者番号：689[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①頭痛（Grade 3），②発熱（Grade 1）

MedDRA 基本語：①頭痛，②発熱

発現日：①同*年 11 月 13 日，②同*年 11 月 15 日

重症度：Grade 3（頭痛），Grade 1（発熱）

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[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 16 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 22 日，注射部位に軽度の腫脹と発赤を伴う局所アレルギー反応（Grade 1）を示し，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となった．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，ドキソルビシン，シクロホスファミド，シタラビン，tioguanine，リドカイン，モンテルカスト，glucose oxidase，セチリジン塩酸塩，Bactrim，オンダンセトロン，ファモチジン，ジフェンヒドラミン，メトクロプラミド及びクロトリマゾールであった．

[redacted]年 8 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 7 日，注射部位に軽度の発赤と腫脹を伴う局所アレルギー反応（非重篤）が発現．

同*年 11 月 12 日，髄腔内化学療法及び腰椎穿刺を実施．翌日，持続する頭痛とかすみ目が発現．同*年 11 月 15 日，シタラビン投与後に発熱し，翌日嘔吐（非重篤）が発現．

同*年 11 月 16 日，発熱，悪寒，咳嗽，食欲減退，尿量減少及び全身倦怠感で入院．セフェピム静脈内投与にて発熱は同日に消失．　同*年 11 月 19 日，オキシコドンと血液パッチにて頭痛は消失．本剤投与に変更なし．合計 24 回本剤を投与し，最終投与日は　同*年 12 月 3 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（unrelated）」と判断し，頭痛は腰椎穿刺と関連ありと判断した．

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：691[redacted]
試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（斑状皮疹）
MedDRA 基本語：過敏症
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：不明
本被験者は1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 11 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．日付不明だが，過敏反応を示し，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となった．併用薬はなかった． [redacted]年 12 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を 1 コース 24 回注射し，最終投与日は　翌*年 4 月 24 日であった．日付不明だが，アレルギー反応（斑状皮疹）が発現．本事象に対する治療の有無は不明．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：695[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱，②汎血球減少症，③低血圧，④尿閉（Grade 3）
MedDRA 基本語：①発熱，②汎血球減少症，③低血圧，④尿閉
発現日：①～③不明，④同*年 5 月 11 日
重症度：Grade 3（尿閉），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：尿閉は「ありそうにない（Unlikely）」，その他の事象は「不明」
転帰：尿閉は「回復」，その他の事象は「不明」
本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 24 日診断）であった．COG AALL0433 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 18 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．[redacted]年 8 月，骨髄に ALL が再発した．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，シプロヘプタジン，ガバペンチン，ペンタミジン，Senokot，ラクツロース，オキシコドン，オンダンセトロン，フルコナゾール，セフェピム，morphine 及びアムホテリシン B であった． [redacted]年 4 月 21 日から　同*年 5 月 3 日の間に，本剤を 6 回投与（筋肉内投与）．　同*年 5 月 5 日，発熱（38.5℃）が発現．疲労気味で，活動が低下し，体力が低下した．白血球数 0.2．血液培養検査でグラム陽性連鎖球菌陽性．発熱，低血圧，菌血症及び好中球減少症と診断され，集中治療室に入院．本剤投与を休薬．腹部超音波検査で腎臓は正常であったが，膀胱デブリーを示す軽度の膀胱壁の肥厚あり．同*年 5 月 10 日，便培養検査は陰性． 同*年 5 月 11 日，急性の尿閉が発現し，フォーリーカテーテルを挿入．24 時間後，バルーンの破裂により，フォーリーカテーテルが尿道から外れた．Narcan を投与し，排尿．腹

＊新薬承認情報提供時に置き換え

部及び骨盤のCT検査の結果，大きく拡張した膀胱が見られ，フォーリーカテーテルを再度挿入．肺のCT検査の結果，食道後方の集積及び拡張した膀胱に加えて，両胸にすりガラス陰影が見られた．血液及び脳脊髄液の培養検査は共に陰性．気管支肺胞洗浄では真菌及びウイルスは陰性．同*年5月19日，尿閉（Grade 3）は消失．

同*年9月9日から　同*年9月19日の間及び　同*年10月21日から同*年10月31日の間，本剤の更なるサイクルを投与．同*年9月（日付不明），発熱，汎血球減少症及び低血圧が発現．Naproxen及び生理食塩水投与．

試験責任医師は，尿閉（Grade 3）と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断したが，その他の事象と本剤との因果関係は報告しなかった．

被験者番号：697[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①疾患進行，②好中球減少症

MedDRA基本語：①疾患進行，②好中球減少症

発現日：①不明，②同*年11月19日

重症度：Grade 3（好中球減少症），不明（疾患進行）

試験責任医師による因果関係の判定：好中球減少症は「関係ない（Unrelated）」，疾患進行は「不明」

転帰：未回復

本被験者は5[redacted]歳女性であり，B細胞性ALL（[redacted]年9月10日診断）であった．[redacted]年8月27日に再発した．[redacted]年10月11日，全身性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．多くの既往歴があり，多くの併用薬が投与されていた．[redacted]年11月12日，本剤の投与開始（皮下投与）．同*年11月19日，本剤3回目投与後，好中球減少症（Grade 3）が発現（好中球数0.78×10^3/UL）．本事象の転帰は報告されなかった．

同*年11月22日，つま先，脚及び指先にニューロパチー（Grade 1，非重篤）が発現．同*年11月23日，本剤投与．尿失禁の悪化（Grade 1，非重篤）及びかすみ目（Grade 1，非重篤）が発現．同*年11月25日，平衡感覚の喪失と転倒（Grade 2，非重篤）が発現．

同*年11月26日，本剤の5回目投与．同*年11月29日，ニューロパチー（左足の脱力，Grade 2，非重篤）が発現．同*年12月7日，本剤の8回目投与．全身の脱力感（Grade 1，非重篤）が発現．同*年12月10日，本剤の9回目投与．同*年12月12日，口腔内痛（Grade 1，非重篤）が発現．同*年12月13日，間歇的な悪寒（Grade 1，非重篤）及び浮腫（Grade 2，非重篤）が発現．同*年12月13日，尿失禁の悪化（Grade 1，非重篤）及び全身の脱力感（Grade 1，非重篤）は消失．同日，尿失禁の悪化（非重篤）及び全身の脱力感（非重篤）が，それぞれGrade 2及びGrade 3に悪化．

同*年12月17日，本剤の最終投与．同*年12月20日，間歇的な鼻水（Grade 1，非重篤）が発現．日付不明だが，疾患進行のため，ホスピスに入院．

試験責任医師は，疾患進行と本剤との因果関係を報告しなかった．他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：698/[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リパーゼ低値，③好中球減少症，④血小板減少症，⑤AST 増加，⑥ALT 増加，⑦右上肢の深部静脈血栓症（Grade 2）
MedDRA 基本語：①過敏症，②リパーゼ減少，③好中球減少症，④血小板減少症，⑤アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，⑥アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，⑦深部静脈血栓症
発現日：① 同*年 7 月 12 日，② 同*年 7 月 18 日，③ 同*年 7 月 29 日，④ 同*年 7 月 29 日，⑤ 同*年 8 月 4 日，⑥ 同*年 8 月 4 日，⑦ 同*年 9 月 5 日
重症度：Grade 2（過敏症，深部静脈血栓症），不明（その他の事象）
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：リパーゼ減少，好中球減少症，血小板減少症，AST 増加，ALT 増加，深部静脈血栓症は「回復」，過敏症は「不明」
本被験者は2[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 25 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 24 日，全身性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，デキサメタゾン，Dapsone，フルコナゾール，predonisone，アシクロビル，ランソプラゾール，レボフロキサシン，オキシコドン，ロラゼパム，Bactrim，オンダンセトロン，メドロキシプロゲステロン酢酸塩，酸化マグネシウム，クリンダマイシン塩酸塩，prochlorperazine edisylate，カリウム，Lovenox（ヘパリン分画，ナトリウム塩）及び thioguanine であった． [redacted]年 7 月 8 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 12 日，本剤の 2 回目投与後，全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．本剤投与は継続．　同*年 7 月 14 日，血小板数が減少したが，回復．同*年 7 月 29 日，血小板減少症及び好中球減少症が発現． 同*年 8 月 4 日，AST 増加（476 IU/L，基準値 7～40 IU/L）及び ALT 増加（257 IU/L，基準値 7～56 IU/L）が発現．リパーゼ減少が認められた．これらの事象は消失．　同*年 9 月 5 日，右上肢に深部静脈血栓症（Grade 2）が発現．Lovenox 投与で，本事象は消失．本剤投与を再開．Lovenox 投与を再開（日付不明）し，　同*年 10 月 22 日に中止．本剤再開後には，深部静脈血栓症は認められなかった． 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．

被験者番号：699/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：両大腿部の注射部位のびまん性紅斑，眼瞼浮腫及び嗄声を示す全身性アレルギー反応（Grade 3）
MedDRA 基本語：過敏症
発現日：同*年 6 月 21 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 8 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 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．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 5 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 21 日，両大腿部の注射部位のびまん性紅斑，眼瞼浮腫及び嗄声を示す全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本事象に対する治療の有無は不明．本事象の転帰は報告されなかった．本剤の投与中止． 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：700/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①高トリグリセリド血症（Grade 4），②抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の可能性，③高血糖（Grade 4）
MedDRA 基本語：①高トリグリセリド血症，②抗利尿ホルモン不適合分泌，③高血糖
発現日：①不明，②不明，③同*年 10 月 25 日
重症度：Grade 4（高トリグリセリド血症，高血糖），不明（抗利尿ホルモン不適合分泌）
試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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 25 日診断）であった．COG AALL08P1 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 30 日，pegaspargase の筋肉内投与を受け，全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，デキサメタゾンであった． [redacted]年 3 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 21 日，本剤の最終投与． 同*年 10 月 25 日，高血糖（Grade 4）が発現．インスリン投与．日付不明だが，高トリグリセリド血症（Grade 4）も発現し，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の可能性があった．本剤の投与中止．同*年 10 月 30 日，これらの事象は消失． 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：708/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：①発熱，②好中球減少症
MedDRA 基本語：①発熱，②好中球減少症
発現日：同*年 11 月 7 日
重症度：不明
試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely）
転帰：不明
本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 12 日診断）であった．AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 6 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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 9 月 20 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 11 月 7 日，発熱と好中球減少症が発現し入院．インフルエンザ検査陽性．抗生剤投与．同*年 11 月 12 日，本剤の 12 回投与を完了．本事象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「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

被験者番号：714/[redacted]
試験責任医師が使用した用語：高血糖（Grade 4）
MedDRA 基本語：高血糖
発現日：同*年 11 月 24 日
重症度：Grade 4
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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 29 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．日付不明だが，pegaspargase 投与に対して局所及び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，デキサメタゾンであった． [redacted]年 6 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 11 月 24 日，血糖値 560 で高血糖（Grade 4）と診断．インスリン投与．同*年 12 月 13 日，本事象は消失．翌*年 1 月 19 日，本剤投与を完了． 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：725/[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 3），③ビリルビン増加，④AST 増加，⑤ALT 増加，⑥膵炎（Grade 2），⑦虫垂炎（Grade 3）
MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②過敏症，③血中ビリルビン増加，④アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，⑤アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，⑥急性膵炎，⑦盲腸炎
発現日：① 同*年 12 月 31 日，② 翌*年 3 月 2 日，③ 翌*年 3 月 7 日，④ 翌*年 3 月 7 日，⑤ 翌*年 3 月 7 日，⑥ 翌*年 3 月 7 日，⑦ 翌*年 3 月 12 日
重症度：Grade 3（発熱性好中球減少症，過敏症，盲腸炎），Grade 2（急性膵炎），不明（その他の事象）
試験責任医師による因果関係の判定：過敏症は「明確（Certain）」，血中ビリルビン増加，AST 増加及び ALT 増加は「たぶん，十中八九は（Probable）」，盲腸炎は「ありそうな（Possible）」，発熱性好中球減少症は「ありそうにない（Unlikely）」