| |
|---|
| 転帰：回復 |
| 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．COG AALL0434 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．本剤に切り替えとなった．既往歴として，高血圧があった．併用薬は，Bactrim，オンダンセトロン及びボリコナゾールであった．<br>[redacted]年 11 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 12 月 29 日，本剤の 5 回目投与．　同*年 12 月 31 日，悪寒及び上気道症状を伴う発熱が発現．同日，発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断．静脈内輸液及びセフェピム投与．入院中，非重篤な口腔カンジダ症，口の痛み及び下痢が発現．アシクロビル，ジフルカン及びミカファンギン投与．　翌*年 1 月 6 日，腹部及び骨盤の CT 検査で，虫垂炎及び肺部分に肺結節の疑いがあり，ボリコナゾールに変更．ゾシン及びバンコマイシンも投与．翌*年 1 月 9 日，CT 検査にて，結節の出現を伴い散在した両側の不明瞭領域あり．　翌*年 1 月 9 日，便検査でクロストリジウム・ディフィシル陽性．　翌*年 1 月 10 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）は消失．同*年 12 月 31 日から翌*年 2 月 21 日まで，本剤投与．<br>翌*年 3 月 2 日，本剤の 13 回目投与の 1 時間後，そう痒感及び顔面腫脹が発現．咽喉刺激感も発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断．経過観察のため入院．ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾン投与．本剤の投与中止．本事象は消失し，退院．<br>翌*年 3 月 7 日，嘔吐，下痢，脱水及び嗜眠が発現．アミラーゼ値及びリパーゼ値が著しく増加．アミラーゼ値 1,456 U/L（基準値 30～100 U/L），リパーゼ値 6,857 U/L（基準値 15～75 U/L），ALT 値 143 IU/L（基準値 5～45 IU/L），AST 値 392 IU/L（基準値 20～60 IU/L），ビリルビン値 2.8 mg/dL（基準値 0.3～1.2 mg/dL）．十分な管理を行うために入院し，胃腸の専門家による診察．超音波検査の結果，膵臓の肥大あり，膵炎（Grade 2）と診断．抗生剤，完全非経口高栄養及び脂質にて治療．AST，ALT 及びビリルビンは正常値まで回復．膵炎は消失．<br>翌*年 3 月 12 日，便検査にてクロストリジウム・ディフィシル毒素 A，A/B 及び抗原陽性．腹部 CT 検査の結果，大腸炎を示唆する広範囲に肥厚した腸壁があり．虫垂炎（Grade 3）と診断（本剤最終投与から 10 日後）．翌*年 3 月 30 日，本事象は消失．<br>試験責任医師は，全身性アレルギー反応と本剤との因果関係を「明確（definite）」，膵炎，ビリルビン増加，ALT 増加及び AST 増加と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，虫垂炎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：727[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①脱水（粘膜炎による），②粘膜炎（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①脱水，②粘膜の炎症 |
| 発現日：①不明，②翌*年 3 月 10 日 |
| 重症度：Grade 3（粘膜の炎症），不明（脱水） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：粘膜の炎症は「ありそうにない（Unlikely）」，脱水は |

| |
|---|
| 「不明」 |
| 転帰：粘膜の炎症は「回復」，脱水は「不明」 |
| 本被験者は1[redacted]歳女児であり，B細胞性ALL([redacted]年7月17日診断)であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年9月9日，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，Bactrim，シタラビン（髄腔内投与），メトトレキサート，ビンクリスチン，デキサメタゾン，ドキソルビシン及びthioguanineであった．<br>[redacted]年10月13日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年2月21日，コース終了．翌*年3月10日，入院．粘膜炎（Grade 3）と診断．静脈内輸液及び疼痛管理．本事象は消失．日付不明だが，粘膜炎による脱水が発現．<br>試験責任医師は，粘膜炎（Grade 3）と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely)」と判断し，脱水と本剤との因果関係を報告しなかった． |

| |
|---|
| 被験者番号：733/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：呼吸困難，潮紅及び腫脹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2） |
| MedDRA基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年2月21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3[redacted]歳男性であり，T細胞性ALL（[redacted]年8月5日診断）であった．MD ALL 2006-0328試験の治療を受けていた．[redacted]年1月7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．既往歴は報告されなかった．併用薬は，オンダンセトロン及びヒドロコルチゾンであった．<br>[redacted]年1月12日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．それ以降の投与は静脈内とした．同*年2月21日，呼吸困難，潮紅及び腫脹が発現し，本剤の最終投与となった．全身性アレルギー反応（Grade 2）と診断．本事象は同日に消失．<br>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：734/[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：翌*年2月3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） |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| 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22日診断）であった．AALL08P1試験の治療を受けていた．[redacted]年12月18日，pegaspargase投与に対して局所アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．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，メルカプトプリン及びビンクリスチンであった．<br>[redacted]年12月21日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌*年2月3日，本剤の8回目投与．同日，皮疹，潮紅，蕁麻疹，呼吸困難及び薬剤熱を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl投与にて消失．本剤の投与中止．<br>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：736/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①脱水（Grade 3），②下痢（Grade 3），③食欲不振（Grade 3），④肛門痛（Grade 3），⑤感染－その他（血中表皮ブドウ球菌）（Grade 3），⑥感染－その他（血中カンジダ・アルビカンス）（Grade 3），⑦絶対好中球数（Grade 4），⑧汎血球減少症，⑨下肢痛，⑩血小板（Grade 4），⑪発熱，⑫粘膜炎（Grade 3），⑬大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル）（Grade 3），⑭絶対好中球数（Grade 3），⑮パラインフルエンザ（Grade 3/4），⑯発熱性好中球減少症（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①脱水，②下痢，③食欲減退，④肛門周囲痛，⑤ブドウ球菌感染，⑥カンジダ症，⑦好中球数異常，⑧汎血球減少症，⑨四肢痛，⑩血小板障害，⑪発熱，⑫粘膜の炎症，⑬クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，⑭好中球数異常，⑮パラインフルエンザウイルス感染，⑯発熱性好中球減少症 |
| 発現日：① 同*年12月2日，② 同*年12月2日，③ 同*年12月5日，④ 同*年12月5日，⑤ 同*年12月17日，⑥ 同*年12月19日，⑦ 翌*年1月12日，⑧ 翌*年1月19日，⑨ 翌*年1月19日，⑩ 翌*年1月19日，⑪ 翌*年1月20日，⑫ 翌*年1月20日，⑬ 翌*年1月28日，⑭ 翌*年2月8日，⑮ 翌*年3月7日，⑯ 翌*年3月19日 |
| 重症度：Grade 4（好中球数異常，血小板障害），Grade 3（脱水，下痢，食欲減退，肛門周囲痛，ブドウ球菌感染，カンジダ症，粘膜の炎症，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，好中球数異常，パラインフルエンザウイルス感染，発熱性好中球減少症），不明（汎血球減少症，四肢痛，発熱） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：脱水，下痢，食欲減退，肛門周囲痛，ブドウ球菌感染，カンジダ症，好中球数異常，血小板障害，粘膜の炎症，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，好中球数異常，パラインフルエンザウイルス感染及び発熱性好中球減少症は「関係ない（Unrelated）」，汎血球減少症，四肢痛，発熱は「不明」 |
| 転帰：四肢痛，血小板障害，発熱，粘膜の炎症及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は「回復」，好中球数異常，汎血球減少症及び好中球数異常は「軽快」，脱水，下痢，食欲減退，肛門周囲痛，ブドウ球菌感染，カンジダ症，パラインフルエンザウイルス感染及 |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| び発熱性好中球減少症は「不明」<br>本被験者は[redacted]歳男児であり，BCR-ABL，MLL 陰性及び T 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 4 日診断）であった．COGAALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 6 日，pegaspargase 投与に対してアナフィラキシーを伴う全身性アレルギー反応を示した．併用薬は，ネララビン，デキサメタゾン，ビンクリスチン，ドキソルビシン，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，ヘパリン，ラクツロース，ペンタミジン，ガバペンチン，ランソプラゾール，リネゾリド，硫酸モルヒネ，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ロラゼパム，ダプソン，メルカプトプリン，フルコナゾール，プリロカイン含有リドカイン，レボフロキサシン，酢酸メゲストロール及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年 11 月 24 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 12 月 2 日，下痢（Grade 3）及び脱水（Grade 3）が発現．同*年 12 月 5 日，食欲不振（Grade 3）及び肛門周囲痛（Grade 3）が発現．　同*年 12 月 17 日，感染（表皮ブドウ球菌）（Grade 3）と診断された．同*年 12 月 19 日，感染（カンジダ・アルビカンス）（Grade 3）と診断された．これらの事象により被験者は入院期間延長となった．本剤投与に変更なし．<br>翌*年 1 月 12 日，本剤の筋肉内投与後絶対好中球数 0.11（Grade 4）が発現．翌*年 1 月 19 日，脚部疼痛の訴えがあり．　翌*年 1 月 19 日の血液検査の結果，白血球数減少（非重篤）及び血小板数の低下が認められた．運動神経障害（Grade 1），血小板（Grade 4）を伴う汎血球減少症及び粘膜炎（Grade 3）と診断された．翌*年 1 月 19 日の評価後，本剤を右脚部に筋肉内投与，ビンクリスチンをポート経由で投与．腰椎穿刺実施前に血小板投与．粘膜炎に対しては，オキシコドン及びナイスタチン投与．翌*年 1 月 20 日，体温が 101.6° F となり，入院．本事象は治療により消失．同日，非血性の下痢及び易刺激性が認められた．セフェピム，Magic mouthwash，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），完全静脈栄養，オキシコドン及びアセトアミノフェン投与．　翌*年 1 月 22 日及び　翌*年 1 月 24 日，本剤投与．　翌*年 1 月 27 日，血小板輸血．　翌*年 1 月 28 日，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の結果が陽性で，メトロダニゾール投与．同日，濃厚赤血球輸血．<br>翌*年 2 月 1 日，血小板及び G-CSF を投与．　翌*年 2 月 2 日，T 細胞性 ALL 及び二次性の好中球減少症の状態が安定し，退院．　翌*年 2 月 11 日，絶対好中球数が Grade 2 まで改善し，血小板数が 239 となり Grade 4 から回復．翌*年 2 月 25 日，血小板数が 27 及び絶対好中球数が 0.95 まで減少し，それぞれ好中球（Grade 3）及び血小板（Grade 3）と診断された．<br>翌*年 3 月 7 日，パラインフルエンザウイルス感染により入院．翌*年 3 月 9 日，本剤の最終投与となった．翌*年 3 月 19 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）のため入院．<br>試験責任医師は，これらの事象のうち脱水，下痢，食欲減退，肛門周囲痛，ブドウ球菌感染，カンジダ症，好中球数異常，血小板障害，粘膜の炎症，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，好中球数異常，パラインフルエンザウイルス感染，発熱性好中球減少症と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断したが，汎血球減少症，四肢痛，発熱と本剤との因果関係を報告しなかった． |

| |
|---|
| 被験者番号：738/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①白血球数減少（Grade 4），②発熱（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①白血球数減少，②発熱 |
| 発現日：翌*年 4 月 28 日 |
| 重症度：Grade 4（白血球数減少），Grade 1（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：発熱が「回復」，白血球数減少が「未回復」 |
| 本被験者は[redacted]歳女児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 2 日診断）であった．Pegaspargase 投与に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，アセトアミノフェン，ジフェンヒドラミン，セチリジン塩酸塩，オンダンセトロン，ビタミン E，ビンクリスチン，レボフロキサシン，複合ビタミン剤及びペンタミジンであった．<br>[redacted]年 12 月 2 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．翌*年 4 月 15 日，9 回目の本剤投与後に悪心（Grade 1，非重篤）の訴えあり，パラセタモール，ジフェンヒドラミン，セチリジン及びビタミン E 投与．同日，本事象は消失．<br>翌*年 4 月 25 日，13 回目の本剤投与．翌*年 4 月 28 日，発熱（Grade 1）及び白血球数減少（好中球減少症）（Grade 4）のため，入院．同日，発熱は消失．セフェピム静脈内投与．<br>翌*年 4 月 30 日，白血球数減少が Grade 4 から Grade 3 まで改善．本事象の転帰は未回復であった．本剤の投与中止．<br>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：740/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：可逆性の脳症に至る L-アスパラギナーゼに起因する高アンモニア血症 |
| MedDRA 基本語：高アンモニア血性脳症 |
| 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 22 日診断）であった．TOTXVI 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 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，デキサメタゾン，ジフェンヒドラミン及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年 6 月 7 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．日付不明だが，アンモニア値の増加が認められ，可逆性の脳症に至る L-アスパラギナーゼに起因する高アンモニア血症であると診 |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| 断された．肝機能障害は認められなかった．　同*年 11 月 18 日，最終投与となり，本剤の投与中止．同*年 11 月 19 日，CT 検査の結果，問題となる所見はなかった．<br>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：744/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①発熱（Grade 1），②疼痛（Grade 2），③発熱性好中球減少症（Grade 3），④発熱性好中球減少症（Grade 4） |
| MedDRA 基本語：①発熱，②疼痛，③発熱性好中球減少症，④発熱性好中球減少症 |
| 発現日：① 同*年 10 月 14 日，② 同*年 10 月 14 日，③ 翌*年 1 月 28 日，④ 翌*年 5 月 12 日 |
| 重症度：Grade 4（発熱性好中球減少症）Grade 3（発熱性好中球減少症），Grade 2（疼痛），Grade 1（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：発熱及び発熱性好中球減少症は「回復」，疼痛が軽快，発熱性好中球減少症は「不明」 |
| 本被験者は1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 2 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 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．併用薬は，Bactrim，マクロゴール，コデイン，オンダンセトロン及びガバペンチンであった．<br>[redacted]年 9 月 20 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 14 日，入院．発熱（Grade 1）及び疼痛（Grade 2）と診断された．抗生剤及びモルヒネ投与．疼痛は改善し，発熱は消失．同*年 10 月 18 日，退院．翌*年 1 月 28 日，体温 101.8° F 及び絶対好中球数 338 で入院．発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断された．セフェピム投与．血液培養検査の結果は陰性．入院期間中発熱はなく，翌*年 2 月 4 日，退院．<br>翌*年 5 月 12 日，体温 105° F，低反応性の嗜眠．室内空気下でパルスオキシメーター50 代．入院し，発熱性好中球減少症と診断され，絶対好中球数 208 であった．斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹が左下鼠径部及び下腹部全体に見られた．CT 検査の結果，肺塞栓の所見なし．敗血症の診断を否定するため入院．バンコマイシン，セフェピム，トブラマイシン，アシクロビル，アジスロマイシン，ミカファンギン及びラニチジン投与．翌*年 5 月 15 日，呼吸状態が低下し，挿管．好中球減少及び血小板数減少が持続し，濃厚赤血球輸血を予定した．<br>翌*年 6 月 24 日，本剤の最終投与．合計 42 回（126 回注射）の本剤投与．<br>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「ありそうにない（unlikely）」と判断した． |

| |
|---|
| 被験者番号：745/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応（Grade 2）－桃色～赤色の斑状皮疹 |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 11 月 9 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，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 29 日診断）であった．併用薬は，ヒドロコルチゾン，ジフェンヒドラミン及びグラニセトロンであった．<br>[redacted]年 9 月 13 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．同*年 11 月 8 日，13 回目の本剤投与．同*年 11 月 9 日，皮疹（斑状，桃色～赤色）及び桃色の顔面潮紅を伴う局所アレルギー反応（Grade 2）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．<br>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：746/[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：翌*年 1 月 24 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，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 7 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，ヒドロコルチゾン及びデキサメタゾンであった．<br>[redacted]年 11 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．翌*年 1 月 12 日，12 回目の本剤投与．<br>翌*年 1 月 24 日，悪心及び胃痛のため入院．臨床検査の結果，アミラーゼ 337 U/L（基準値 30～115 U/L），リパーゼ 4,577 U/L（基準値 30～115 U/L），AST 136 U/L（基準値 10～35 U/L），ALT 86 U/L（基準値 10～35 U/L）及びビリルビン 0.2 mg/dL（基準値＜0.3 mg/dL）．画像診断の結果，膵臓の腫大が認められた．膵炎（Grade 2）（Grade 4 のリパーゼを伴う）と診断された．これらの事象に対する治療は報告されなかった．本剤の投与中止．　翌*年 2 月 5 日，膵炎は消失．<br>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：747/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①発熱性好中球減少症（絶対好中球数 168）（Grade 3），②発熱性好中球減少症（絶対好中球数 504）（Grade 3），③精神状態の変化（気分変動）（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②発熱性好中球減少症，③気分変化 |
| 発現日：①翌*年 3 月 1 日，②翌*年 4 月 30 日，③翌*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：気分変化は「たぶん，十中八九は（Probable）」，発熱性好中球減少症は「ありそうにない（Unlikely）」 |
| 転帰：発熱性好中球減少症は「回復」，気分変化は「軽快」 |
| 本被験者は1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 27 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．既往歴として，発熱性の汎血球減少症による複数回の入院歴及び化学療法による脱毛があった．[redacted]年 11 月 15 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，Septra（トリメトプリム・スルファメトキサゾール），アシクロビル，フルコナゾール，オンダンセトロン及びビンクリスチンであった．<br>[redacted]年 12 月 20 日～　同*年 12 月 31 日，　翌*年 1 月 19 日～ 翌*年 1 月 31 日及び翌*年 2 月 8 日～　翌*年 2 月 21 日，本剤を 3 コース投与（筋肉内投与）．翌*年 3 月 1 日，鼻閉及び腰痛が発現．咳嗽及び咽頭痛を伴うめまいの訴えあり．体温上昇．発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断され，絶対好中球数 168 であった．セフェピム投与．本事象は消失．<br>翌*年 3 月 28 日～　翌*年 4 月 8 日，4 コース目の本剤投与．翌*年 4 月 28 日，発熱のため緊急治療室に来院．抗生剤を静脈内投与．翌*年 4 月 30 日，体温 39.4℃のため，入院．頭痛，めまい及び鼻漏の訴えあり．パラセタモール，生理食塩水，セフェピム，モルヒネ及びオンダンセトロン投与．血液培養検査は陰性．本事象は消失．本剤投与を継続．<br>翌*年 5 月 9 日，ビンクリスチン及び 27 回目の本剤投与．両薬剤投与に問題なく忍容し，退院．帰路で，上肢の動きが止まり，顔面の表情が異常となった．強直性間代運動，口腔内泡沫，回旋性眼振又は痙攣性の動きは認められなかった．その後，異常な下肢の運動が発現．泣き出し，急に動かなくなった．<br>別事象の四肢の異常運動及び異常行動により，緊急治療室に来院．器官系を確認した結果，異常な気分変化以外には異常なし．<br>精神状態の変化（気分変動）（Grade 3）と診断．試験責任医師は，本事象が急性の精神病発症というよりもジストニア性反応に一致すると思われる発作性の事象と考えた．Benadryl 投与．本事象により，本剤の投与中止．報告時点では，入院を継続．<br>試験責任医師は，気分変化と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」，発熱性好中球減少症（2 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：749/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①注射 2 時間後の振戦，②脚部の紅斑，③注射部位紅斑 |
| MedDRA 基本語：①振戦，②紅斑，③注射部位紅斑 |
| 発現日：①同*年 2 月 25 日，②同*年 2 月 28 日，③同*年 3 月 2 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 ALL（[redacted]年 8 月 10 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 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．<br>[redacted]年 2 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．2 時間後，振戦が発現．同*年 2 月 28 日，脚部に紅斑が発現．　同*年 3 月 2 日，注射部位にも紅斑が発現．同*年 3 月 7 日［5 回目（最終）の本剤投与後］，軽度の注射部位紅斑が発現．これらの事象に対する治療の有無は不明．本剤の投与中止．これらの事象の転帰は不明．<br>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：750/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：グルコース（Grade 3）（高血糖） |
| MedDRA 基本語：高血糖 |
| 発現日：同*年 4 月 8 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 8 月 15 日診断）であった．AALL02P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 10 日，再発．[redacted]年 12 月 10 日，pegaspargase 投与に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾンであった．<br>[redacted]年 2 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 8 日，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン投与．本事象の転帰は報告されなかった．　同*年 6 月 6 日，予定されていた 28 回の本剤投与を完了し，本剤の最終投与となった．<br>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：753/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①発熱（Grade 1），②痙攣（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①発熱，②痙攣 |
| 発現日：①同*年 9 月 27 日，②同*年 11 月 17 日 |
| 重症度：Grade 3（痙攣），Grade 1（発熱） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：発熱は「ありそうな（Possible）」，痙攣は「ありそうにない（Unlikely）」 |
| 転帰：痙攣は「回復」，発熱は「不明」 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 6 日診断）であった．COGAALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 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，メトトレキサート（髄腔内投与），シクロホスファミド，メルカプトプリン，ビンクリスチン，ホリナートカルシウム，デキサメタゾン，ドキソルビシン及び thioguanine であった．<br>[redacted]年 9 月 27 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．発熱（Grade 1）が発現．セフェピム投与．本事象の転帰は不明．<br>同*年 11 月 5 日，本剤投与．　同*年 11 月 17 日，痙攣（Grade 3）が発現．点滴投与による治療で本事象は消失．翌*年 2 月 25 日，本剤の最終投与となった．<br>試験責任医師は，発熱（Grade 1）と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」，痙攣（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． |

| |
|---|
| 被験者番号：754/[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）－口唇腫脹，ピリピリ感 |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 7 月 6 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 15 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 6 日，局所及び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．<br>[redacted]年 6 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 6 日，7 回目の本剤投与．口唇腫脹及びピリピリ感を伴う局所アレルギー反応（Grade 1）が発現．同日，本事象は消失．本剤の投与中止．<br>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：755/[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：同*年 6 月 14 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（[redacted]年 1 月 6 日診断）であった．AALL0932 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 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．併用薬は，ロラタジン，オンダンセトロン，ラニチジン，チオグアニン，シタラビン，セフェピム及びサルブタモールであった．<br>[redacted]年 5 月 18 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 31 日，予定されていた 6 回投与を完了．同*年 6 月 13 日，臨床検査の結果，ヘモグロビンの減少及び絶対好中球数 1,230 を認めた．入院し，濃厚赤血球輸血．予定されていた化学療法を開始．　同*年 6 月 14 日，体温が 39.4℃となり，セフェピム静脈内投与開始．アルブテロールの投与が必要な軽度の喘鳴もあり．髄腔内投与による化学療法を実施した．血液培養検査の結果は陰性で，退院．<br>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：756/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：感染（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：感染 |
| 発現日：同*年 7 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：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳男児であり，pre-B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 6 日診断）であった．COG AALL0433 試験及び POG-9906 試験の治療を受けていた．[redacted]年 3 月 20 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．[redacted]年 7 月 6 日，再発．併用薬は，コデイン，ボリコナゾール，prednisone，オンダンセトロン，Bactrim 及び Zosyn（ピペラシリン・タゾバクタム）であった．<br>[redacted]年 7 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 22 日，感染（Grade 3）が発現し，入院．本事象に対する治療の有無は不明．同*年 7 月 23 日から繰り返した培養検査の結果は陰性．　同*年 8 月 1 日，退院．同*年 8 月 2 日，敗血症又は感染の兆候及び症状なし．<br>同*年 8 月 13 日，予定されていた 15 回の本剤投与（30 回投与）を完了し，最終投与とな |

| |
|---|
| った.<br>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：775/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①発熱（Grade 2），②発熱性好中球減少症，③発熱，④発熱性好中球減少症 |
| MedDRA 基本語：①発熱，②発熱性好中球減少症，③発熱，④発熱性好中球減少症 |
| 発現日：① 同*年 5 月 21 日，② 同*年 5 月 21 日，③ 同*年 6 月 28 日，④ 同*年 6 月 28 日 |
| 重症度：Grade 2（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：ありそうにない（Unlikely） |
| 転帰：発熱及び発熱性好中球減少症は「回復」，発熱及び発熱性好中球減少症は「不明」 |
| 本被験者は[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 11 日診断）であった. COG AALL0232 試験の治療を受けていた. [redacted]年 1 月 13 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，ドキソルビシン，デキサメタゾン，シクロホスファミド，シタラビン，thioguanine，メトトレキサート（髄腔内投与）及び bactrim であった.<br>[redacted]年 4 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）. 同*年 4 月及び 5 月，さらに本剤を投与し，1 コース目の投与完了. 同*年 5 月 21 日，104° F の発熱（Grade 2）が発現し，入院. 発熱性好中球減少症に対し，抗生剤投与.<br>同*年 6 月，2 コース目の 6 回の本剤投与. 同*年 6 月 24 日，本剤の最終投与となった.<br>同*年 6 月 28 日，100° F の発熱が発現. 発熱性好中球減少症と診断され，入院. セフタジジム投与. 血液培養検査は陰性. 同*年 7 月 1 日，これらの事象は消失し，退院.<br>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：779/[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 11 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 8 日診断）であった. COG AALL0232 試験の治療を受けていた. [redacted]年 5 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. 既往歴として，偏頭痛があった. 併用薬は報告され |

なかった.
[redacted]年 7 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 7 月 11 日，3 回目の本剤投与 50 分後に顔面蒼白，口唇のピリピリ感及び口唇蒼白，咳嗽が発現し，酸素飽和度が 80%に低下．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断され，一晩入院．ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン及びエピネフリン投与．同*年 7 月 12 日，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報告しなかった．

被験者番号：780/[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①易刺激性，②びまん性腹部不快感，③嘔吐，④軟便，⑤嗜眠，⑥血球数減少，⑦アンモニア増加，⑧ALT（Grade 3）

MedDRA 基本語：①易刺激性，②腹部不快感，③嘔吐，④下痢，⑤嗜眠，⑥血球数異常，⑦アンモニア増加，⑧アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加

発現日：① 同*年 5 月 21 日，② 同*年 5 月 21 日，③ 同*年 5 月 21 日，④ 同*年 5 月 21 日，⑤ 同*年 5 月 21 日，⑥ 同*年 5 月 21 日，⑦ 同*年 5 月 21 日，⑧ 同*年 5 月 31 日

重症度：Grade 3（ALT 増加），不明（その他の事象）

試験責任医師による因果関係の判定：易刺激性，腹部不快感，嘔吐，下痢，嗜眠，血球数異常及びアンモニア増加は「たぶん，十中八九は（Probable）」，ALT 増加は「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 2 月 11 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 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，リドカイン・プリロカイン，メルカプトプリン，オンダンセトロン，ポリエチレングリコール，ラニチジン，フッ化ナトリウム，Bactrim 及びデキサメタゾンであった．被疑薬として，ビンクリスチンが含まれた．
[redacted]年 5 月 9 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 11 日，放屁又はビンクリスチンによる痙攣が原因の腹部不快感が発現．同*年 5 月 21 日，嘔吐及び軟便を伴うびまん性腹部不快感（おそらくはウイルス性の胃腸炎又は化学療法毒性による），易刺激性，嗜眠，血球数減少及びアンモニア増加が発現し入院．これらの事象は消失．
同*年 5 月 31 日，ALT（Grade 3）（215 IU/L，基準値 0～40 IU/L）と診断された．追加の検査や治療は要しなかった．　同*年 6 月 10 日，来院時検査で ALT は正常化．同*年 8 月 10 日まで本剤投与を継続したが，さらなる事象の発現はなかった．
試験責任医師は，ALT 増加と本剤との因果関係を報告しなかった．その他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：784/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①粘膜炎（Grade 2），②嘔吐（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：①粘膜の炎症，②嘔吐 |
| 発現日：同*年 6 月 6 日 |
| 重症度：Grade 2 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：ありそうにない（Unlikely） |
| 転帰：不明 |
| 本被験者は 1[redacted]歳男性であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 1 月 10 日診断）であった．COG AALL0434 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）の最終投与となり，本剤へ切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン，Bactrim，エノキサパリンナトリウム及び白血病用うがい薬であった．<br>[redacted]年 4 月 20 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 2 日，1 コース目の投与を完了．　同*年 5 月 11 日～同*年 5 月 23 日，2 コース目の本剤投与．同*年 5 月 31 日，外来にてビンクリスチン及びメトトレキサートの静脈内投与による化学療法を実施．　同*年 6 月 6 日，口腔内疼痛，経口摂取量の低下，頸部の腫脹及び嘔吐の訴えあり．貧血及び好中球減少が認められた．粘膜炎（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）と診断され，輸血，点滴投与，疼痛管理目的にて入院．これらの事象の転帰は報告されなかった．　同*年 8 月 8 日，本剤の最終投与となった．<br>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：785/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①入院を伴う発熱（Grade 2），②水痘（Grade 2）－好中球数が正常の感染，③皮疹（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：①発熱，②水痘，③発疹 |
| 発現日：①同*年 6 月 13 日，②同*年 7 月 18 日，③同*年 7 月 18 日 |
| 重症度：Grade 2 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：水痘及び発疹は「ありそうにない（Unlikely）」，発熱は「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 11 月 4 日診断）であった．COG AALL0932 試験及び AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 4 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．本剤へ切り替えとなった．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，シタラビン，チオグアニン，Bactrim，アセトアミノフェン，ミララックス及びオンダンセトロンであった． |


＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]年3月3日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年6月10日，無痛腰椎穿刺．翌日，若干の咳嗽及び低グレードの発熱が認められた．　同*年6月13日，発熱（Grade 2）（103°F）により入院．血液培養検査，尿培養検査及び胸部X線検査の結果は異状なし．点滴実施及びセフェピム投与．同*年6月15日，発熱（Grade 2）は消失，退院．

同*年6月29日～　同*年7月9日，本剤の再投与を開始し，未投与分の本剤を投与．反応はなく，予定されていた24回の投与を完了した．

同*年7月18日，絶対好中球数は正常．紅斑性のベース上に中心性の小胞を伴うびまん性の皮疹（病変部には痂皮あり）が発現．水痘（Grade 2）－好中球数が正常の感染及び皮疹（Grade 2）と診断された．アシクロビル及びフルチカゾン局所性0.005%軟膏，ミララックス及びオンダンセトロン（頓用）により治療．これらの事象は消失した．

試験責任医師は，発熱（Grade 2）と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」，水痘（Grade 2）及び皮疹（Grade 2）と本剤の因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

| |
|---|
| 被験者番号：792/[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2月23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9月1日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．[redacted]年12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，デキサメタゾン及びprednisoneであった．[redacted]年1月12日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年2月23日，高血糖（Grade 3）が発現．デキサメタゾンの投与を休薬．　同*年2月25日，本事象は消失．　同*年3月4日，12回目の本剤投与後，呼吸困難及び蕁麻疹を伴わない非重篤の顔面及び頸部の潮紅が発現．全身性アレルギー反応（Grade 1）と診断された．同日，全身性アレルギー反応（Grade 1）は消失．本剤投与を中止．<br>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：795/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：胆嚢炎（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：胆嚢炎 |
| 発現日：同*年8月27日 |
| 重症度：Grade 3 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated） |

| |
|---|
| 転帰：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 17 日診断）であった．COG AALL0232 試験の化学療法を受けていた．[redacted]年 2 月 10 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（静脈内投与）の最終投与となった．既往歴として，胆石症があった．併用薬は，メルカプトプリン，メトトレキサート，ビンクリスチン及び prednisone であった．<br>[redacted]年 6 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 1 日，予定されていた 12 回の本剤投与を完了し，本剤の最終投与となった．同*年 8 月 27 日，腹痛及び嘔吐により入院．胆嚢炎（Grade 3）と診断された．同*年 8 月 31 日，胆嚢摘除術を施行．本事象は消失．<br>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：796/[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発熱 |
| MedDRA 基本語：①発熱性好中球減少症，②発熱 |
| 発現日：同*年 9 月 11 日 |
| 重症度：不明 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible） |
| 転帰：不明 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，T 細胞リンパ芽球性リンパ腫（[redacted]年 1 月 10 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 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，デキサメタゾンであった．<br>[redacted]年 7 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 2 日，予定されていた 6 回の本剤投与を完了し，最終投与となった．同*年 9 月 11 日，発熱及び発熱性好中球減少症により，入院．抗生剤を静脈内投与．これらの事象の転帰は不明．<br>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：812/[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 3 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 1[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 20 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．被験者には喘息の既往歴があった．[redacted]年 10 月 29 |

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，prednisone，リシノプリル，オメプラゾール，オンダンセトロン，エルゴカルシフェロール，デキサメタゾン及びマクロゴールであった．

[redacted]年 1 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 3 月 2 日，16 回目の本剤投与．

同*年 3 月 3 日，胸痛の訴えあり入院．臨床検査の結果，プロトロンビン時間 13.1 秒（基準値 9～12 秒），部分トロンボプラスチン時間 24.8 秒（基準値 22～30 秒），フィブリノゲン 87 mg/dL（基準値 150～400 mg/dL），プロテイン C 活性 150%超（基準値 65～135%），活性型プロテイン S 82%，遊離プロテイン S 80%，総プロテイン S 90%及びアンチトロンビンⅢ 98%（基準値 65～135%）であった．肺塞栓症と診断され，ヘパリン及び Levenox 投与．同*年 3 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「明確（definite）」と判断した．

| |
|---|
| 被験者番号：813/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：神経学的変化 |
| MedDRA 基本語：神経学的症状 |
| 発現日：同*年 5 月 22 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 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．[redacted]年 11 月 4 日，発作を伴う高血圧性脳症及び腹痛が発現．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（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，シクロホスファミド，シタラビン，メトトレキサート（髄腔内投与），ビンクリスチン及びドキソルビシンであった．<br>[redacted]年 2 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 4 月 23 日，本剤の最終投与．<br>同*年 5 月 22 日，錯乱及び不明瞭発語を主症状とする神経学的変化が発現．同日，MRI 検査の結果，前頭葉の白質変化が認められた．本事象の転帰は不明．<br>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：815/[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 10 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1[redacted]歳男児であり，未分化型ALL([redacted]年3月1日診断)であった．COG AALL0434試験に登録されていた．[redacted]年5月31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，オンダンセトロン及び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8月26日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年10月17日，9回目の本剤投与後，喉のチクチク感，ふらつき及び苦しい呼吸が発現．左眼及び頬に攣縮が認められた．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断され，メチルプレドニゾロン及びジフェンヒドラミン投与並びに生理食塩水のボーラス投与．ジフェンヒドラミン投与後，被験者は眠り，起床後，攣縮及び呼吸関連の事象は消失．同日，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「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した．

被験者番号：818/[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（頭頸部の潮紅，レッチング，咳嗽及び大腿上部の皮疹），②膵炎（Grade 2）

MedDRA基本語：①過敏症，②膵炎

発現日：①同*年10月17日，②同*年10月24日

重症度：Grade 3（過敏症），Grade 2（膵炎）

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，T細胞性ALL([redacted]年5月21日診断)であった．COG AALL0434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，ヘパリンフラッシュ，メトトレキサート，オンダンセトロン，ビンクリスチン，塩化ナトリウム，スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びエルゴカルシフェロールであった．

[redacted]年10月6日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年10月17日，4回目の本剤投与1分後に，頭頸部の潮紅，蕁麻疹，悪心，咳嗽，嘔吐及び大腿上部の皮疹が発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断され，ジフェンヒドラミン，サルブタモール，メチルプレドニゾン及びエピネフリン投与．酸素吸入．同日，これらの事象は消失．本剤の投与中止．

1週間後，同*年10月24日，臨床検査の結果，AST 73 U/L（基準値23～60 U/L），ALT 159 U/L（基準値30～65 U/L），ビリルビン 1.1 mg/dL（基準値0.2～0.9 mg/dL），アミラーゼ 168 U/L（基準値20～110 U/L）及びリパーゼ 4,850 U/L（基準値73～393 U/L）．膵炎（Grade 2）と診断された．画像診断の結果，腹部の異常な液体貯留，腸管及び会陰脂肪部内の炎症が認められた．腸管安静，プロトンポンプ阻害剤，脂質なしの総蛋白栄養，オクトレオチド，モルヒネ及びオキシコドンにより治療．膵酵素値が改善し，徐々に低脂肪食に変更．　同*年10月28日，退院．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：826/[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 10 月 27 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，T 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 23 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 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．<br>[redacted]年 9 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 27 日，8 回目の本剤投与．口唇腫脹，呼吸困難，嗄声及び息切れが発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断された．本事象に対する治療の有無は不明．転帰は「回復」．<br>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：827/[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白血病の再発 |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②白血病再発 |
| 発現日：①同*年 6 月 17 日，②同*年 8 月 9 日 |
| 重症度：Grade 2（過敏症），不明（白血病の再発） |
| 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 細胞非ホジキンリンパ腫（[redacted]年 2 月 18 日診断）であった．COG AALL0434 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及び血栓性の事象が発現し，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，ビンクリスチン及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年 5 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 6 月 17 日，10 回目の本剤投与．全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．同*年 6 月 20 日，本事象は消失．本剤投与を中止．<br>同*年 8 月 9 日，T 細胞性リンパ腫が再発．本事象に対する治療の有無は不明．転帰は報告されなかった．<br>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：837/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 3），②膵炎（Grade 4） |
| MedDRA 基本語：①高血糖，②膵炎 |
| 発現日：①同*年 11 月 20 日，②同*年 11 月 21 日 |
| 重症度：Grade 4（膵炎），Grade 3（高血糖） |
| 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」，高血糖は「未回復」 |
| 本被験者は1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 28 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 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．併用薬は，デキサメタゾン，メトトレキサート，ビンクリスチン，Bactrim 及びマクロゴールであった．<br>[redacted]年 11 月 11 日，本剤の投与開始（皮下投与）．その後　同*年 11 月中にさらに 3 回本剤を投与．　同*年 11 月 20 日，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン投与．同*年 11 月 21 日，臨床検査の結果，AST 153 IU/L，ALT 113 IU/L，ビリルビン 0.92 mg/dL，アミラーゼ 419 IU/L 及びリパーゼ 3,452 IU/L．膵炎（Grade 4）と診断された．CT 検査の結果から壊死を伴う膵臓の肥大が見られた．完全静脈栄養の処置を受けた．同*年 12 月 30 日，膵炎（Grade 4）は消失．高血糖（Grade 3）は持続していた．本剤が市販されることとなり，試験責任医師は本剤の投与を中止した．<br>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：842/[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 3 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：回復 |
| 本被験者は1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 29 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月 6 日，局所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．<br>[redacted]年 2 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 3 月 16 日，高血糖（Grade 3）が発現．インスリン投与．　同*年 4 月 14 日，本事象は消失．同*年 4 月 29 日，予定されていた 18 回の本剤投与を完了し，本剤の最終投与となった．<br>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：844/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：持続性の発熱 |
| MedDRA 基本語：発熱 |
| 発現日：同*年 10 月 31 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：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳男児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 20 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 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．併用薬は報告されなかった．<br>[redacted]年 10 月 4 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 17 日，1 コース目の最終投与日．同*年 10 月 26 日，2 コース目の本剤投与開始（筋肉内投与）．同*年 10 月 28 日，2 回目の本剤投与後，102° F の発熱が発現．同日，本事象は消失．<br>同*年 10 月 31 日，持続性の発熱が発現．同*年 11 月 2 日，発熱により入院．血液培養検査実施．抗生剤を静脈内投与．　同*年 11 月 2 日，3 回目の本剤投与．感染源に関する検査結果は，すべて陰性．　同*年 11 月 4 日，発熱は消失し，退院．同*年 11 月 7 日，4 回目の本剤投与．<br>同*年 11 月（日付不明），3 コース目の本剤投与開始．同*年 11 月 21 日，本剤が市販されることとなり，本剤の最終投与日となった．<br>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：845/[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 9 月 8 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 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 18 日診断）であった．[redacted]年 6 月 7 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，ビンクリスチン，デキサメタゾン，ドキソルビシン，クロトリマゾール，センナ，Bactrim，オンダンセトロン及びアシクロビルであった．<br>[redacted]年 9 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 9 月 8 日，本剤の 2 回目投与後，頻脈と胸痛が発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断され，ステロイド及びジフェンヒドラミン投与．本事象は消失．本剤投与を中止．<br>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：849/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：高血糖 |
| MedDRA 基本語：高血糖 |
| 発現日：同*年 11 月 7 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，T 細胞性 ALL([redacted]年 5 月 25 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 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．<br>[redacted]年 11 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 11 月 7 日，高血糖（Grade 3）が発現．同*年 11 月 11 日，最高血糖値が 334 となり，インスリン投与．本剤投与を継続．同*年 11 月 14 日，予定していた 6 回の本剤投与を完了し，本剤の最終投与となった．同*年 11 月 29 日，高血糖（Grade 3）は消失．<br>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：857/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 3），②肝機能障害（Grade 1），③肝機能障害（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①高血糖，②肝不全，③肝不全 |
| 発現日：①同*年 8 月 15 日，②同*年 10 月 29 日，③翌*年 3 月 14 日 |
| 重症度：Grade 3（高血糖），Grade 1（肝不全） |
| 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 21 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 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．併用薬は報告されなかった．<br>[redacted]年 8 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 15 日，高血糖（Grade 3）が発現．同*年 8 月 16 日，本事象は消失．<br>同*年 10 月 25 日，本剤の 3 コース目投与開始．同*年 10 月 29 日，AST 200 及び ALT 363 となり，肝機能障害（Grade 1）が発現．本剤投与は継続．同*年 11 月 9 日，臨床検査の結果，AST 156 及び ALT 427．同*年 11 月 29 日，肝機能障害（Grade 1）は消失．<br>翌*年 3 月 9 日，本剤の 7 コース目投与開始．翌*年 3 月 14 日，新たに肝機能障害（Grade 1）が発現．翌*年 4 月 11 日，本事象は消失．<br>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：860/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①SGOT（Grade 3），②発熱（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発熱 |
| 発現日：①同*年 9 月 3 日，②同*年 10 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：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は「回復」，発熱は「不明」 |
| 本被験者は 1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 27 日診断）であった．[redacted]年 7 月 23 日，皮疹，頻脈及び呼吸器症状を呈する局所及び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，Bactrim，オキシコドン，オンダンセトロン，ラクツロース，docusate sodium 及びマクロゴールであった．<br>[redacted]年 8 月 27 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 3 日，4 回目の本剤投与後 48 時間以内に，SGOT（Grade 3）及び SGPT（Grade 1，非重篤）が発現．臨床検査値は，SGOT 102～219（基準値上限 40），SGPT 226～253（基準値上限 40）．　同*年 10 月 1 日に SGPT（Grade 1）は消失．同*年 10 月 22 日に SGOT 36 となり，SGOT（Grade 3）は消失．<br>同*年 10 月 25 日，発熱（Grade 3）のため，入院．抗生剤を静脈内投与．発熱の転帰は報告されなかった．翌*年 1 月 12 日，予定されていた投与を完了し，本剤の最終投与日となった．<br>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：861/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①脱水（Grade 3），②悪心（Grade 3），③嘔吐（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①脱水，②悪心，③嘔吐 |
| 発現日：同*年 1 月 8 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 2 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 2 日，蕁麻疹及び口唇腫脹を呈するアレルギー反応が発現した．濃厚赤血球輸血も行った．[redacted]年 11 月 30 日，局所及び全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の投与を中止した．併用薬は報告されなかった．<br>[redacted]年 1 月 6 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 1 月 8 日，2 回目の本剤投与後 48 時間以内に脱水（Grade 3），悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）が発現し，入院．デキサメタゾン，trans-tetrahydrocannabinol，ロラゼパム，オンダンセトロン及び輸液投与．同*年 1 月 11 日，症状は改善し，脱水，悪心及び嘔吐は消失．同*年 4 月 9 日が本剤の最終投 |

| |
|---|
| 与日であった.<br>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：868/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①クロストリジウム・ディフィシル（Grade 3），②AST（Grade 3），③ALT（Grade 3），④血小板（Grade 4），⑤血中緑色連鎖球菌（Grade 4），⑥腸球菌による尿路感染症（Grade 3），⑦敗血症（Grade 4），⑧ヘモグロビン（Grade 3），⑨低カリウム血症（Grade 3），⑩発熱性好中球減少症（Grade 3），⑪白血球数減少（Grade 4），⑫血小板数減少（25,000 /μL 未満）（Grade 4），⑬貧血（ヘモグロビン 7.6）（Grade 3），⑭大腸菌による尿路感染症（Grade 3），⑮ALT（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①クロストリジウム感染，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，④血小板数異常，⑤α溶血性レンサ球菌感染，⑥尿路感染，⑦敗血症，⑧ヘモグロビン異常，⑨低カリウム血症，⑩発熱性好中球減少症，⑪白血球数減少，⑫血小板数異常，⑬貧血，⑭尿路感染，⑮アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 |
| 発現日：① 同*年 8 月 25 日，② 同*年 8 月 31 日，③ 同*年 8 月 31 日，④ 同*年 9 月 2 日，⑤ 同*年 9 月 3 日，⑥ 同*年 9 月 4 日，⑦ 同*年 9 月 4 日，⑧ 同*年 9 月 4 日，⑨ 同*年 9 月 7 日，⑩ 同*年 9 月 30 日，⑪ 同*年 9 月 30 日，⑫ 同*年 10 月 1 日，⑬ 同*年 10 月 4 日，⑭ 同*年 10 月 13 日，⑮ 同*年 10 月 14 日 |
| 重症度：Grade 4（血小板数異常，α溶血性レンサ球菌感染，敗血症，白血球数減少及び血小板数異常），Grade 3（その他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：発熱性好中球減少症，白血球数減少，血小板数異常，貧血及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は「ありそうな（Possible）」，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，α溶血性レンサ球菌感染，尿路感染，敗血症，ヘモグロビン異常，低カリウム血症及び尿路感染は「ありそうにない（Unlikely）」，クロストリジウム感染は「関係ない（Unrelated）」 |
| 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 23 日診断）であった. COG AALL0622 試験の治療を受けていた. [redacted]年 6 月 27 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，ジフェンヒドラミン，ダサチニブ，エトポシド，ヒドロコルチゾン，オンダンセトロン，イホスファミド，ラニチジン，メスナ，Bactrim 及びオキシコドンであった.<br>[redacted]年 7 月 1 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）. 日付不明だが，入院. 同*年 8 月 25 日，クロストリジウム・ディフィシル感染（Grade 3）が発現，入院期間の延長となった. 同*年 8 月 31 日，AST 及び ALT 増加（Grade 3）が発現. 同*年 9 月 2 日，血小板数異常（Grade 3）が発現. 同*年 9 月 3 日，緑色連鎖球菌（Grade 4）が発現. 同*年 9 月 4 日，腸球菌による尿路感染症（Grade 3），ヘモグロビン異常（Grade 3）及び生命を脅かす事象として敗血症 |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

（Grade 4）が発現．同*年 9 月 7 日，低カリウム血症（Grade 3）が発現．
同*年 9 月 30 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）及び白血球数減少（Grade 4）が発現．同*年 10 月 1 日，血小板数減少（25,000 / μL 未満）（Grade 4）が発現．同*年 10 月 4 日，貧血（ヘモグロビン 7.6）（Grade 3）が発現．同*年 10 月 13 日，大腸菌による尿路感染症（Grade 3）が発現．　同*年 10 月 14 日，ALT 増加（Grade 3）が発現．同*年 10 月 5 日，本剤の最終投与となった．
試験責任医師は，発熱性好中球減少症（Grade 3），白血球数減少（Grade 4）及び貧血（Grade 3）と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断した．クロストリジウム感染（Grade 3）と本剤との因果関係を「関係ない（unrelated）」と判断し，その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：876[redacted]

試験責任医師が使用した用語：①高血糖（Grade 3），②膵炎（Grade 2），③全身性アレルギー反応（蕁麻疹）（Grade 2）

MedDRA 基本語：①高血糖，②膵炎，③過敏症

発現日：①翌*年 2 月 4 日，②翌*年 4 月 19 日，③翌*年 6 月 30 日

重症度：Grade 3（高血糖），Grade 2（膵炎及び過敏症）

試験責任医師による因果関係の判定：過敏症は「たぶん，十中八九は（Probable）」，膵炎は「ありそうな（Possible）」，高血糖は「関係ない（Unrelated）」

転帰：回復

本被験者は 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 30 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 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 9 月 24 日，CNS のみに後期再発し，AALL02P2 試験による治療となった．併用薬は，Bactrim，デキサメタゾン，アセタゾラミド，ファモチジン，アシクロビル，フェンタニル，ヒドララジン，ナイスタチン，オキシコドン，ラニチジン，炭酸水素ナトリウム，オンダンセトロン，クロトリマゾール及びセンナであった．
[redacted]年 10 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 2 月 4 日，高血糖（Grade 3）と診断された．同日，本事象は消失．インスリン治療は不要であった．
翌*年 3 月 30 日，本剤投与 2 コース目開始．翌*年 4 月 19 日，膵炎（Grade 2）と診断された．臨床検査の結果，AST 9 U/L（基準値 15～37 U/L），ALT 12 U/L（基準値 30～55 U/L），ビリルビン 0.4 mg/dL（基準値 0.2～1.0 mg/dL），アミラーゼ 294 U/L（基準値 25～115 U/L）及びリパーゼ 2,976 U/L（基準値 73～393 U/L）．画像検査の結果は正常範囲内であった．翌*年 5 月 26 日，本事象は消失．
翌*年 6 月 29 日，16 回目の本剤投与．翌*年 6 月 30 日，多少の咳嗽を伴う蕁麻疹が発現し，アレルギー反応（Grade 2）と診断された．蕁麻疹の原因が本剤か，翌*年 6 月 29 日に行った濃縮赤血球及び血小板輸血かは不明．ヒドロコルチゾン及び抗ヒスタミン薬投与．

| |
|---|
| 本剤の投与中止．翌*年 7 月 1 日，アレルギー反応は消失．<br>試験責任医師は，膵炎と本剤との因果関係を「ありそうな（possible)」，アレルギー反応と本剤との因果関係を「たぶん，十中八九は（probable)」，高血糖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：889/[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：同*年 7 月 27 日 |
| 重症度：Grade 3 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：関係ない（Unrelated） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳女児であり，高リスク前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 18 日診断）であった．COGAALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 5 月 14 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase 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，シクロホスファミド，シタラビン，thioguanine，ジフェンヒドラミン，アセトアミノフェン及びヒドロキシジンであった．<br>[redacted]年 6 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 7 月 27 日，絶対好中球数 36 及び体温 101.1° F で発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現し入院．セフェピム，トブラマイシン及びオンダンセトロン投与．同*年 7 月 29 日，本剤の最終投与日．日付不明だが，本事象は消失．<br>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：898/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：胸痛 |
| MedDRA 基本語：胸痛 |
| 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，T 細胞性リンパ腫（[redacted]年 2 月 14 日診断）であった．[redacted]年 5 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，報告されなかった．<br>[redacted]年 6 月 17 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，胸痛が発現．同*年 8 月 5 日，本剤の最終投与（11 回目）．本事象の転帰は不明．<br>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：900[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：中枢神経系脳血管虚血 |
| MedDRA 基本語：脳虚血 |
| 発現日：同*年 11 月 13 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：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 13 日診断）であった．既往歴として，[redacted]年 5 月に，左鎖骨下静脈に末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルによる血栓があった（遺伝性血栓性素因は陰性）．COGAALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 14 日，アナフィラキシー反応（潮紅，のどの不快感，くしゃみ，胸部絞扼感及び蕁麻疹）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，メトトレキサート及びシタラビンであった．<br>[redacted]年 7 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）． 同*年 11 月 13 日，右上肢の脱力感及び不明瞭発語で来院．メトトレキサートの神経毒性か急性の虚血性イベントか鑑別診断のため入院．アミノフィリン投与後，全身性強直性間代性発作が発現．緊密にモニタリングするために，集中治療室に移送．ホスフェニトインに過敏症を示したため，Keppra 投与．さらなる発作なく，入院から 24 時間以内に神経性の症状は正常化． 同*年 11 月 14 日，MRI 検査にて中大脳動脈の支配下の左前頭葉に梗塞巣あり，脳虚血と判断．MRV 検査にて，左側に限定拡散した梗塞巣及び右側の前頭葉皮質に梗塞巣があり，脳虚血が見られた．同*年 11 月 14 日，本事象は消失と考えられた．本剤の最終投与日は， 同*年 11 月 21 日と報告された．<br>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：903[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全身性アレルギー反応（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②過敏症 |
| 発現日：①同*年 3 月 5 日，②同*年 3 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）及び不明 |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 15 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 9 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬は，Bactrim，ナイスタチン及び lactobacillus であった． |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| [redacted]年1月11日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年3月5日，全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現し，ヒドロコルチゾン投与．　同*年3月6日，再び全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現し，　同*年3月7日に回復．同*年3月17日，さらに本剤投与．同日，全身性アレルギー反応が発現し，経過観察のため入院．本剤の投与中止．<br>翌*年1月11日，本剤の投与を再開し，翌*年3月7日に最終投与となった．<br>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：904/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（皮疹，眼部腫脹，そう痒，咳嗽）（Grade 3） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年4月1日 |
| 重症度：Grade 3 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B細胞性ALL([redacted]年11月25日診断）であった．COG AALL0331試験の治療を受けていた．[redacted]年1月7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．<br>[redacted]年4月1日，腰椎穿刺し，化学療法剤を髄腔内投与後，本剤の投与開始（筋肉内投与）．皮疹，眼部腫脹，そう痒及び咳嗽を伴う全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン及びファモチジン投与で症状は改善．本事象は，同日に消失．本剤の投与中止．<br>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：920/[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びまん性の肺炎，④肺出血 |
| MedDRA 基本語：①発熱，②好中球減少症，③肺炎，④肺出血 |
| 発現日：①　同*年10月27日，②　同*年10月27日，③　同*年11月1日，④　同*年11月6日 |
| 重症度：不明 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：発熱及び好中球減少症は「ありそうな（Possible）」，肺炎及び肺出血は不明 |
| 転帰：肺出血は回復，肺炎は軽快，発熱及び好中球減少症は不明 |
| 本被験者は[redacted]歳女児であり，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4月18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，デキサメタゾン及びビンクリスチンであ |

った.
[redacted]年 5 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 27 日，後期強化療法の中間時期に，発熱及び好中球減少症が発現し，同日入院．同*年 11 月 1 日，びまん性の肺炎も発現.
同*年 11 月 4 日，本剤の最終投与．予定されていた 18 回の投与を完了.
同*年 11 月 6 日，進行した呼吸不全のために小児救急治療室に移送．挿管及び機械的人工換気．気管支鏡検査にて，肺病変ではなく吸気による外傷が原因と考えられる肺出血が確認された．　同*年 11 月 30 日，肺出血は消失．発熱及び好中球減少症の転帰は報告されなかった.
試験責任医師は，発熱及び好中球減少症と本剤との因果関係を「ありそうな（possible）」と判断したが，肺炎及び肺出血と本剤との因果関係を報告しなかった.

| |
|---|
| 被験者番号：932/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①脱水（Grade 2），②痙攣（Grade 1），③発熱（Grade 1），④嘔吐（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①脱水，②痙攣，③発熱，④嘔吐 |
| 発現日：①　同*年 9 月 21 日，②　同*年 10 月 20 日，③　同*年 10 月 20 日，④同*年 10 月 20 日 |
| 重症度：Grade 2（脱水），Grade 1（痙攣，発熱，嘔吐） |
| 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 5 日診断）であった．COG CCG1941 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 25 日，アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった．既往歴は，脳室腹腔短絡術及び熱性痙攣があった．多剤併用療法を受けていた.<br>[redacted]年 9 月 19 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同日，非重篤（Grade 1）の両側注射部位の疼痛，発熱，嘔吐及び疲労が発現し，消失．同*年 9 月 21 日，粘膜炎による脱水（Grade 2）及び疼痛コントロールのため入院.<br>同*年 10 月 20 日，痙攣（Grade 1），発熱（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）が発現し，入院．使用中の抗痙攣薬で治療し，痙攣（Grade 1）は同日消失．Tylenol，ゾフラン及び Benadryl 投与．同*年 10 月 21 日，発熱及び嘔吐は消失．同*年 10 月 28 日，本剤の最終投与.<br>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：935/[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 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 20 日診断）であった．[redacted]年 5 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．併用薬は，ビンクリスチン，ビタミン K，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，シタラビン，メトトレキサート，シクロホスファミド，リドカイン及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年 8 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．非重篤な悪心，嘔吐，疲労，浮動性めまい，耳鳴，食欲不振及び末梢性感覚ニューロパチーを含む非重篤な一連の事象が発現．これらの非重篤なすべての事象は消失．<br>同*年 11 月 23 日，本剤投与（静脈内投与）．同*年 11 月 25 日，顔面，頸部及び胸上部のそう痒，局所の発赤，息切れを伴う咽喉絞扼感を含む全身性アレルギー反応が発現．本剤の投与中止．Benadryl 投与．本事象は消失．<br>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：939/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（発赤を伴う蕁麻疹）（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 6 月 25 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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 19 日診断）であった．AALL02P2 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 23 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．<br>[redacted]年 5 月 14 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 25 日，本剤 7 回目投与の後，発赤を伴う蕁麻疹が発現し，全身性アレルギー反応（Grade 2）と診断．本事象に対する治療の有無は不明．本剤の投与中止．本事象は消失した．<br>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：9002/-- |
| 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 5 月 15 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 1[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 5 日診断）であった．COG 1961 試験の治療を受けていた．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．<br>[redacted]年 4 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 5 月 15 日，本剤 8 回目投与の 4 時間半後，全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本剤の投与中止．Benadryl，ヒドロコルチゾン，ラニチジン及びエピネフリン投与．本事象は同日消失した．<br>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：9003/-- |
| 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 6 月 29 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 2 月 18 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，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，docusate，ラニチジン及びデキサメタゾンであった．<br>日付不明だが，本剤の投与開始（筋肉内投与）．[redacted]年 6 月 29 日，本剤 3 回目投与後，注射部位に沿って赤い筋が認められ，全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．ジフェンヒドラミン及びヒドロコルチゾン投与．同*年 6 月 30 日，本事象は消失．本剤の投与中止．<br>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：9004/-- |
| 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 8 月 7 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]歳女児であり，非ホジキンリンパ腫（Type T，Stage IV）（[redacted]年 5 月 1 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 25 日，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，ビンクリスチン，Bactrim，Tylenol（コデイン含む）及びアモキシシリンであった．<br>[redacted]年 8 月 3 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 8 月 7 日，本剤 3 回目投与後の 5 時間以内，気管支痙攣及び口唇腫脹を含む全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本剤の投与中止．Benadryl 投与．本事象は，同日消失．<br>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：9005/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：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 8 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：不明 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，ALL（[redacted]年 8 月 6 日診断）であった．POC 9905 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 1 日，骨髄に再発あり，CCG 1691-C 試験の治療を受けていた．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．<br>[redacted]年 11 月 10 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年 1 月 8 日，本剤 13 回目投与の 1～2 時間後，胸痛，呼吸困難，血管浮腫（唇及び舌），蕁麻疹及び脱力を伴うアナフィラキシー反応（Grade 4）が発現．Benadryl，ソル・メドロール及びエピネフリン投与．経過観察のため，集中治療室に 24 時間入院．本事象の転帰は報告されなかった．本剤の投与中止．<br>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：9006/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応 |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 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：不明 |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳女児であり，ALL であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 18 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となった（最終投与日は不明）．併用薬は報告されなかった． |


＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| [redacted]年 6 月 7 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 6 月 9 日，本剤 2 回目投与．同*年 6 月 13 日，全身にわたる掻痒性皮疹が発現．本剤の投与中止．<br>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：9007/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①不安，②不機嫌，③アレルギー反応（咽喉絞扼感，口唇痛，舌腫脹及び蕁麻疹） |
| MedDRA 基本語：①不安，②易刺激性，③過敏症 |
| 発現日：同*年 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]歳男児であり，ALL（[redacted]年 5 月 25 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 月 18 日，pegaspargase 投与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，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，メトトレキサート及びフルコナゾールであった．<br>[redacted]年 8 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．<br>同*年 10 月 6 日，本剤 9 回目投与の 25 分後（ビンクリスチン及びメトトレキサート投与の 10 分後），咽喉絞扼感，口唇痛，舌腫脹及び蕁麻疹が発現し，不機嫌及び不安状態になった．血圧は正常範囲．酸素飽和度は 92～93%．Benadryl，ソル・メドロール及びエピネフリン投与．経過観察のため入院．本事象は消失．本剤の投与中止．<br>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：9008/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（蕁麻疹）（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 4 月 21 日 |
| 重症度：Grade 2 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 12 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，シタラビン，ペンタミジン，ドキソルビシン，ビンクリスチン，メトトレキサート，デキサメタゾン，メルカプトプリン及びシクロホスファミドであった．<br>[redacted]年 1 月 30 日，本剤の投与開始．　同*年 4 月 21 日，本剤 20 回目の投与後，顔面，頸 |

| |
|---|
| 部，両腕及びウエスト部分に蕁麻疹が発現し，アレルギー反応（Grade 2）と診断．Benadryl及びソル・メドロール投与．本事象は消失．本剤の投与中止．<br>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：9009/-- |
| 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 4），②蕁麻疹，③顔面腫脹，④よだれ，⑤易刺激性，⑥咳嗽，⑦空嘔吐，⑧喘鳴 |
| MedDRA 基本語：①アナフィラキシー反応，②蕁麻疹，③顔面腫脹，④よだれ，⑤易刺激性，⑥咳嗽，⑦レッチング，⑧喘鳴 |
| 発現日：同*年 4 月 6 日 |
| 重症度：Grade 4（アナフィラキシー反応），不明（他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[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 AALL 試験の治療を受けていた．Bactrim と pegaspargase 投与でアナフィラキシー反応を示した．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート及びペンタミジンであった．<br>[redacted]年 2 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 6 日，本剤の 13 回目投与の 10 分後，蕁麻疹，顔面腫脹，口唇腫脹，よだれ，易刺激性，咳嗽及び空嘔吐が発現．投与 15 分後に喘鳴が発現．エピネフリン，ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロン投与．入院となり，その後症状は改善．入院中の検査で，顔面に広がるびまん性紅皮症及び胃に広がる蕁麻疹が判明．咳嗽，よだれ，蕁麻疹及び口唇と舌の腫脹は持続．デキストロース，ファモチジン，ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンを点滴投与．　同*年 4 月 7 日，これらの事象は消失．<br>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：9010/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①口唇腫脹，②顔面，頬及び臀部の皮疹 |
| MedDRA 基本語：①口唇腫脹，②全身性皮疹 |
| 発現日：同*年 8 月 21 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，既往歴としてペニシリンアレルギー及び喘息があった．[redacted]年 3 月 13 日，pegaspargase 投与で軽度のアレルギー反応を示した．併用薬はなかった．<br>[redacted]年 4 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 8 月 21 日，本剤投与 4 時間後，口唇腫脹並びに顔面，頬及び臀部の皮疹が発現．本剤の投与中止．これらの事象の転帰は |

| |
|---|
| 報告されなかった.<br>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：9011/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①アナフィラキシー（Grade 4），②そう痒感，③頸部の蕁麻疹及び皮疹，④咳嗽，⑤顔面，上背部，両手及び両足の蕁麻疹 |
| MedDRA 基本語：①アナフィラキシー反応，②そう痒症，③蕁麻疹，④咳嗽，⑤蕁麻疹 |
| 発現日：同*年 8 月 2 日 |
| 重症度：Grade 4（アナフィラキシー反応），他の事象は不明 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は生後 2[redacted]ヵ月の男児であり，ALL（[redacted]年 2 月 26 日診断）であり，判明している転移はなかった. [redacted]年 5 月 22 日，pegaspargase の 2 回目の投与でアナフィラキシー反応を示し，本剤に切り替えとなった. 併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，オンダンセトロン及び Bactrim であった.<br>[redacted]年 6 月 21 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）. 同*年 8 月 2 日，本剤の 5 回目投与後，頸部，両肩及び顔面にそう痒感，蕁麻疹及び皮疹が発現. 咳嗽も発現（喘鳴はなし）. Benadryl，ソル・メドロール及びエピネフリン投与. これらの事象は消失し，退院. その 1 時間後，顔面，上背部，両腕及び両足の蕁麻疹で再来院. Benadryl，ソル・メドロール及びエピネフリン投与. 経過観察及び治療のため，小児救急治療室に 24 時間入院. 本剤の投与中止.<br>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：9012/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 4），②腹痛，③嘔吐，④アミラーゼ増加，⑤リパーゼ増加 |
| MedDRA 基本語：①膵炎，②腹痛，③嘔吐，④血中アミラーゼ増加，⑤リパーゼ増加 |
| 発現日：① 同*年 4 月 22 日，② 同*年 4 月 22 日，③ 同*年 4 月 22 日，④ 同*年 5 月 9 日，⑤ 同*年 5 月 9 日 |
| 重症度：Grade 4（膵炎），不明（他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：膵炎は「明確（Certain）」，他の事象は不明 |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳男児であり，CNS に転移のある ALL（[redacted]年 12 月 14 日診断）であった. [redacted]年 3 月 25 日，pegaspargase 投与に対してアナフィラキシー反応を示し，本剤に切り替えとなった. 併用薬は，ナイスタチン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムであった. 既往歴は発熱性好中球減少症であった.<br>[redacted]年 4 月 18 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）. 同*年 4 月 22 日，本剤の初回投与か |


＊新薬承認情報提供時に置き換え

ら 4 日後，腹痛及び嘔吐のため入院．アミラーゼ値 215 U/L（基準値 30～110 U/L），リパーゼ値は基準値の 5 倍である 1,563 U/L（基準値 23～300 U/L）．膵炎（Grade 4）と診断．経口摂取中止．非経口にて栄養補給．疼痛管理，抗生剤投与（発熱性好中球減少症による感染の可能性を考慮）及び試験計画書に基づく抗腫瘍管理を継続．退院日は不明．
同*年 5 月 9 日，膵炎のため再入院．アミラーゼ値 262 U/L，リパーゼ値は大きく増加し 3,440 IU/L．疼痛管理及び非経口にて栄養補給．同*年 5 月 16 日，アミラーゼ値 61 U/L で基準値内となったが，リパーゼ値は 862 U/L で高値を持続．同*年 5 月 21 日，退院．
同*年 5 月 30 日，膵酵素検査を繰り返した結果，アミラーゼ値 41 U/L，リパーゼ値 177 U/L で基準値内となった．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「明確（definite）」と判断したが，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：9013/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①膵炎（Grade 3），②下痢，③悪心，④嘔吐，⑤腹痛 |
| MedDRA 基本語：①膵炎，②下痢，③悪心，④嘔吐，⑤腹痛 |
| 発現日：同*年 4 月 8 日 |
| 重症度：Grade 3（膵炎），不明（他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳女児であり，ALL（[redacted]年 11 月 19 日診断）であった．既往歴として，薬剤性糖尿病（prednisone/L-アスパラギナーゼ治療による），下肢痛，尿路感染，pegaspargase 投与後の嘔吐及び局所蕁麻疹があった．多剤併用療法を受けていた．<br>[redacted]年 3 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 4 月 5 日，下痢，悪心，嘔吐及び腹痛が発現．アミラーゼ値及びリパーゼ値は正常．本剤は計画通り投与．　同*年 4 月 8 日，腹痛が悪化．アミラーゼ値 665 IU/L と増加し，膵炎と診断．　同*年 4 月 13 日，アミラーゼ値 133 IU/L（基準値 30～110 IU/L），リパーゼ値 505 IU/L（基準値 23～300 IU/L）．経口摂取中止．非経口にて栄養補給．疼痛管理，抗生剤投与（発熱性好中球減少症による感染の可能性を考慮）及び試験計画書に基づく抗腫瘍管理を継続．胃腸領域の追加検査で慢性食道炎（寛解導入時に発現）が判明．　同*年 4 月 27 日，アミラーゼ値 30 IU/L 未満，リパーゼ値 75 IU/L で基準値に回復．同*年 5 月 8 日，退院．本剤の投与中止．<br>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：9015/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①低血圧，②頭蓋内洞の血栓性静脈炎，③静脈炎（Grade 4），④てんかん重積状態 |
| MedDRA 基本語：①低血圧，②血栓性静脈炎，③静脈炎，④てんかん重積状態 |
| 発現日：①不明，②同*年 6 月 30 日，③同*年 6 月 30 日，④同*年 6 月 30 日 |
| 重症度：Grade 4（静脈炎），不明（他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：血栓性静脈炎，静脈炎及びてんかん重積状態は「たぶん，十中八九は（Probable）」，低血圧は不明 |
| 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 28 日診断）であった．COGAALL0331 試験の治療を受けていた．併用薬は，Bactrim，オメプラゾール，オンダンセトロン，エノキサパリン及びレベチラセタムであった．<br>[redacted]年 6 月 5 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 30 日，痙攣（強直性間代性運動なし）が発現し，救命救急室に移送．本事象発現前に，2 日間頭痛（発熱なし），疲労感，脚疼痛，腕の皮疹あり．被験者の母親は，痙攣（緊張状態，左方向への眼球偏位を伴う体のわずかなよじれ，呼吸困難を含む）の前に頭痛を感じながら起床したと報告した．症状は，10 分間にわたって悪化傾向．ジアゼパム及びフェニトイン投与．MRI 検査の結果，左横静脈洞，左 S 状静脈洞，近位頸静脈及び上矢状静脈洞の前半部に血流なく，血栓症と考えられた．鎮静剤投与，呼吸管理，脳波継続モニタリング．頭蓋内洞の血栓性静脈炎（Grade 4），静脈炎（Grade 4）及びてんかん重積状態と診断．脳波からはてんかん活動は認められず．同*年 7 月 10 日，MRI 検査の結果，閉塞による浮腫は減少．髄膜炎に対してセフォタキシム投与（培養検査で陰性となった時点で中止）．<br>入院初期に低血圧が発現し，ドパミン及びノルエピネフリン投与．心エコーの結果，左室内径短縮率 40%，左室駆出率 71%に低下し，中心静脈ラインの先端における血栓の可能性あり．ドパミン及びノルエピネフリン投与中止．ヘパリン及びエノキサパリンによる抗凝固療法．入院中，イレウスが発現．鼻腔栄養チューブ設置．手術を検討．症状が改善し，同*年 7 月 12 日に退院．入院中，化学療法は休薬．本剤投与は同*年 7 月 17 に予定変更．<br>同*年 8 月 4 日，MRI 検査の結果，心室の拡張なし，急性の梗塞なし，出血も腫瘤及び脳実質外の体液貯留もなし．左後頭部の前頭葉の皮質静脈に持続した血栓が存在する可能性あるも，静脈の梗塞及び浮腫の所見なし．<br>試験責任医師は，血栓性静脈炎，静脈炎及びてんかん重積状態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，低血圧と本剤との因果関係を報告しなかった． |

| |
|---|
| 被験者番号：9016/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①感染－絶対好中球数低値での創傷（Grade 2），②菌血症の可能性 |
| MedDRA 基本語：①感染，②菌血症 |
| 発現日：同*年 12 月 1 日 |
| 重症度：Grade 2（感染），不明（菌血症） |
| 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]歳女児であり，T 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 20 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けており，pegaspargase 投与に対して過敏症を示した．併用薬は，ヘパリン及び Bactrim であった．<br>[redacted]年 11 月 16 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 12 月 1 日，直近の本剤投与から 4 日後，絶対好中球数の低値を伴う創傷感染（Grade 2）が発現．検査の結果，左手及び中指は黄色ブドウ球菌陽性であった．菌血症の可能性のため入院．バンコマイシン及び nafcillin 投与．本事象の転帰不明．本剤投与は翌*年 1 月 29 日まで継続．<br>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：9019/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①感染（Grade 4），②絶対好中球数（Grade 4） |
| MedDRA 基本語：①感染，②好中球数 |
| 発現日：同*年 5 月 5 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[redacted]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 8 月 24 日診断）であった．COG AALL05BI 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月，骨髄に再発．[redacted]年 9 月，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．既往歴として，血小板輸液後の蕁麻疹，メトトレキサート・クリアランスの遅延，メトトレキサートによる軽度粘膜炎があった．併用薬は，ビンクリスチン，ドキソルビシン，デキサメタゾン，シプロヘプタジン，ガバペンチン，ペンタミジン，センナ，ラクツロース，オキシコドン，オンダンセトロン，PediaSure 及びフルコナゾールであった．<br>[redacted]年 4 月 21 日～同*年 5 月 3 日の間に，本剤 6 回投与（筋肉内投与）．同*年 5 月 5 日，発熱あり，澄明な鼻水と乾性咳嗽が約 2 日間持続し，多量の痰あり．衰弱が進行し，全身痛が発現．オキシコドン投与．しばしば乾性咳嗽あるも肺の聴診に問題所見なし．頻脈あり（心雑音なし）．同*年 5 月 5 日に採取した血液の培養の結果，グラム陽性連鎖球菌を検出．感染（Grade 4）及び絶対好中球数（Grade 4）と診断．生理食塩液（ボーラス投与）及 |

びセフェピム（静脈内投与）投与．貧血に対して濃厚赤血球輸血．バンコマイシン投与．発熱，好中球減少症及び菌血症のため化学療法は休薬．菌血症，低血圧及びショック症状を呈したため，小児救急治療室でのケアを要した．
腹部超音波検査にて肝腫大を認めるも，局所性病変及び胆石症の所見なし．膀胱に非特異的なエコーを発生する物質及びデブリーを認める．膀胱壁の軽度肥厚も見られた．試験責任医師は，輸液ボーラス投与により適正な血行動態になったと判断．本剤の投与中止．同*年5月19日，これらの事象は消失し，退院．
試験責任医師は，これらの事象と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断した．

| |
|---|
| 被験者番号：9023/[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28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]歳女児であり，B細胞性ALL([redacted]年10月28日診断）であった．COG AALL0232試験の治療を受けていた．併用薬は，オンダンセトロン，マクロゴール，EMLAクリーム，フルチカゾン・プロピオン酸，スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年4月26日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年7月28日，予定していた本剤6回の最終投与．本剤投与後20分以内に，噴出性嘔吐を突然起こし，4ヵ所（前腕，右頬，左前腕及び右脚）に蕁麻疹が発現し，入院期間延長になった．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断．呼吸に問題なし．血圧は安定し，酸素分圧99%（室内）．Benadryl（静脈内）投与．本事象は，同日消失．本剤の投与中止．<br>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：9024/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①唇，口及び頬の腫脹，②呼吸困難 |
| MedDRA 基本語：①顔面腫脹，②呼吸困難 |
| 発現日：同*年10月7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：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳女児であり，ALLであった．POG 9406試験の治療を受けていた．日付不明 |

だが，pegaspargase 投与に対して不明確な有害事象が発現.
[redacted]年 10 月 7 日，cytosine arabinoside の静脈内投与を受けながら本剤投与（筋肉内投与）. 本剤投与後の 2 分以内に，顔面潮紅し，唇，口及び頬の腫脹が発現．呼吸困難となった. 同*年 10 月 9 日，脚に赤い皮疹を伴う疼痛（主に上部大腿部）が発現．本剤の投与中止. ヒドロコルチゾン及びジフェンヒドラミン投与．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報告しなかった.

被験者番号：9029/--

試験責任医師が使用した用語：①便秘，②直腸からの出血，③うつ病，④蕁麻疹，⑤好中球減少性発熱，⑥悪寒，⑦右側の腫脹（頸部，顔面及び脚），⑧右側上下の歯周痛

MedDRA 基本語：①便秘，②直腸出血，③うつ病，④蕁麻疹，⑤発熱性好中球減少症，⑥悪寒，⑦腫脹，⑧口腔内痛

発現日：①不明，②不明，③不明，④ 翌*年 1 月 18 日，⑤ 翌*年 1 月 19 日，⑥ 翌*年 1 月 20 日，⑦ 翌*年 1 月 20 日，⑧ 翌*年 1 月 20 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 1[redacted]歳女性であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 月 7 日診断）であった．[redacted]年 12 月（日付不明），pegaspargase 投与に対してアナフィラキシー，そう痒，血管浮腫及び息切れを呈すアレルギー反応を示した．併用薬は，メトロニダゾール，メトクロプラミド，morphine，hydromorphone，オンダンセトロン，ゾルピデム，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，レボフロキサシン，スルファメトキサゾール，bupropion，オキシコドン，センナ及び prochlorperazine edisylate であった.
[redacted]年 12 月 28 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，便秘，直腸からの出血（時々）が発現し，うつ病も発症．翌*年 1 月 18 日，血小板輸血に加えて本剤の最終投与を実施．その後蕁麻疹が発現．ジフェンヒドラミン投与にて本事象は消失．翌*年 1 月 19 日，発熱性好中球減少症で来院．翌*年 1 月 20 日，発熱，悪寒，右側上下の歯周痛，軽度の右顔面腫脹及び軽度の右頸部疼痛が発現．アセトアミノフェン，バンコマイシン，ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン），生理食塩液（静脈内投与），オキシコドン及びポリエチレングリコール投与．翌*年 1 月 27 日，退院．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，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：9030/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：唇及び眼部の腫脹，咳嗽，咽頭痛，呼吸困難を呈する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 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]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 16 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 3 日，pegaspargase 投与に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ポリエチレングリコール，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），オンダンセトロン，パラセタモール及びジフェンヒドラミンであった．<br>[redacted]年 1 月 19 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．第 1 コースで 6 回本剤投与し，最終投与日は同*年 1 月 31 日であった．<br>同*年 2 月 25 日，本剤の第 2 コースの投与開始．本剤投与 2 時間後，血小板輸血の直後，唇及び眼部の腫脹，咳嗽，咽頭痛，呼吸困難が発現．全身性アレルギー反応（Grade 3）と診断．ジフェンヒドラミン，エピネフリン，ヒドロコルチゾン及びラニチジン投与．咽喉絞扼感の再発のため，一晩経過観察．同*年 2 月 25 日，本事象は消失．本剤投与は変更なく継続．<br>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：9031/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①腹部及び骨盤の大量腹水，②流動物を満たしたため拡張した食道，③肝臓への脂肪の浸潤，④血糖値（高血糖）（Grade 3），⑤ALT 170 IU/L，⑥AST 87 IU/L，⑦急性壊死性膵炎（Grade 2），⑧両側の胸水，⑨アンモニア 624 μg/dL，⑩皮下浮腫，⑪圧迫無気肺，⑫血糖値（高血糖）（Grade 4） |
| MedDRA 基本語：①腹水，②食道拡張，③脂肪肝，④高血糖，⑤アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，⑥アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，⑦壊死性膵炎，⑧胸水，⑨アンモニア増加，⑩浮腫，⑪無気肺，⑫高血糖 |
| 発現日：① 同*年 2 月 14 日，② 同*年 2 月 14 日，③ 同*年 2 月 14 日，④ 同*年 2 月 22 日，⑤ 同*年 2 月 22 日，⑥ 同*年 2 月 22 日，⑦ 同*年 2 月 22 日，⑧ 同*年 2 月 23 日，⑨ 同*年 2 月 23 日，⑩ 同*年 2 月 25 日，⑪ 同*年 2 月 25 日，⑫ 同*年 2 月 28 日 |
| 重症度：Grade 4（高血糖），Grade 3（高血糖），Grade 2（壊死性膵炎），不明（その他の事象） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

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29日診断)であった．COG AALL0434試験の治療を受けていた．[redacted]年1月19日，pegaspargase投与に対してアナフィラキシー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，ゲンタマイシン，hydroxytine，Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），セフェピム，パラセタモール，アシクロビル，morphine，Caphosol，ファモチジン，オンダンセトロン及びジフェンヒドラミンであった．

[redacted]年2月14日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年2月16日，本剤の2回目投与．同*年2月18日，100.6°Fの発熱，軽度の腹痛及び嘔吐（1回）のため来院．アミラーゼ値とリパーゼ値は正常．経験に基づき抗生剤投与（静脈内投与）．好中球減少状態であったが，同*年2月19日及び同*年2月21日の2回本剤投与可能であった．

同*年2月22日，アミラーゼ値（361 U/L，基準値28～100 U/L）及びリパーゼ値（709 U/L，基準値15～60 U/L）が急激に増加．同日の他の臨床検査での異常値は，AST 87 IU/L（基準値12～45 IU/L），ALT 170 IU/L（基準値3～40 IU/L），ビリルビン1.4 mg/dl（基準値0.1～1.2 mg/dL）であった．アミラーゼ値とリパーゼ値は　同*年2月23日に最高値となり，それぞれ627 U/L及び1,228 U/Lであった．

同*年2月23日，CT検査の結果，壊死性膵炎，腹部及び骨盤の大量腹水，肝臓への脂肪浸潤及び流動物を満たしたことによる食道拡張が判明．さらに，肺の所見ではわずかに無気肺の変化を伴う両側の胸水を示した．膵炎（Grade 2）と，確定診断．絶食（経口摂取なし）とした．

同*年2月22日，高血糖（Grade 3）が発現（血糖値456 mg/dL，基準値70～100 mg/dL）．本事象は　同*年2月23日に消失．同*年2月23日，アンモニア増加を発現（アンモニア値624 μg/dL，基準値27～83 μg/dL）．

同*年2月25日，アミラーゼ値及びリパーゼ値は回復傾向（それぞれ161 U/L及び97 U/L）．CT検査の結果，壊死性膵炎の変化は持続し，左上部の4分の1にまでわずかに水分の増加が見られるものの，炎症の程度や膵臓周囲の水分及び腹水に変化なし．出血及び小胞状の貯留の所見なし．圧迫性無気肺による，両側の胸水が増加．新たに軽度の皮下浮腫が見られた．肝臓内の拡散した脂肪変化は持続．拡張した食道下部に液貯留持続．

同*年2月26日，インスリン投与開始．忍容性良好．同*年2月27日，アミラーゼ値及びリパーゼ値は基準値範囲内．この急性事象の間，痛みのコントロール及び血液製剤による支持療法を必要とした．

同*年2月27日，胸部の検査で少量から中等度の左胸水を認めた．同*年2月28日，血糖値が再び増加し608 mg/dLとなり，高血糖（Grade 4）と診断．血糖値は同日221 mg/dLまで低下．

同*年3月7日，CT検査の結果，壊死性膵炎は真性の偽性嚢胞の発現もなく改善傾向．少量の左胸水と無気肺が見られるも，以前の検査時に比較し改善．右胸水と無気肺は消失．

同*年3月7日，アンモニア増加は消失．同*年3月8日，高血糖（Grade 4）は消失．同*



＊新薬承認情報提供時に置き換え

年3月10日，AST値，ALT値，アミラーゼ値及びリパーゼ値は基準値に回復．
同*年3月21日，CT検査の結果，前回までと比較し膵体部及び膵尾の壊死はあったが，腹水，周囲の炎症及び左からの滲出液は段階的に改善．明らかな偽性嚢胞及び膿瘍は認められなかった．肝臓，脾臓，胆のう，腎臓及び副腎は正常範囲内．水腎症や胆管拡張はなし．腸は正常範囲内で閉塞の所見もなし．圧迫性無気肺，腹部及び骨盤の大量腹水，肝臓への脂肪浸潤及び流動物で満たしたため拡張した食道は消失．皮下浮腫は臨床的に消失．両側の胸水は軽快．
急性の壊死性膵炎（Grade 2）により入院し，最初の高血糖で本剤投与は中止となった．同*年3月23日，急性の壊死性膵炎（Grade 2）は消失．
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「明確（definite）」と判断した．

| |
|---|
| 被験者番号：9032/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①脱水（Grade 3），②悪心（Grade 3），③嘔吐（Grade 2） |
| MedDRA基本語：①脱水，②悪心，③嘔吐 |
| 発現日：翌*年3月11日 |
| 重症度：Grade 3（脱水，悪心），Grade 2（嘔吐） |
| 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]歳女性であり，B細胞性ALL（[redacted]年10月7日診断）であった．併用薬は，報告されなかった．<br>[redacted]年12月28日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　翌*年3月2日まで，本剤投与を継続し，摂取不足，悪心及び嘔吐が発現．　翌*年3月4日及び翌*年3月7日，本剤投与．ビンクリスチン，メトトレキサート及びパロノセトロン塩酸塩投与．　翌*年3月9日，本剤投与，非重篤な浮動性めまいが発現．酸化マグネシウム投与開始．翌*年3月11日，低血圧（88/60 mmHg）となり失神症状が発現．また，脱水（Grade 3），悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 2）も発現．生理食塩液及びデキサメタゾン投与．本剤投与に変更なし．<br>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：9033/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①アレルギー反応－舌のそう痒感，胸部絞扼感及び喘鳴（Grade 3），②嘔吐（Grade 1） |
| MedDRA基本語：①過敏症，②嘔吐 |
| 発現日：同*年4月7日 |
| 重症度：Grade 3（過敏症），Grade 1（嘔吐） |
| 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]歳女児であり，標準リスクのALL（[redacted]年12月4日診断）であった．Total XVI試験の治療を受けていた．日付不明だが，pegaspargase投与に対してアレルギー反応（皮疹）を示した．併用薬は，ジフェンヒドラミン，メルカプトプリン，メトクロプラミド，モルヒネ，Septa DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム），バンコマイシン，エノキサパリンナトリウム，レベチラセタム，ロラゼパム，pantoprazole，セチリジン塩酸塩，オンダンセトロン，マクロゴール及びhyoscineであった．
[redacted]年4月4日，本剤の投与開始（静脈内投与）．　同*年4月7日，本剤の2回目投与の約10分後，舌のそう痒感，胸部絞扼感及び喘鳴を伴うアレルギー反応（Grade 3）及び嘔吐（Grade 1）が発現．Benadryl，エピネフリン，サルブタモール（吸入），ヒドロコルチゾン及び輸液投与．酸素吸入．本剤の投与中止．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「明確（definite）」と判断した．

| |
|---|
| 被験者番号：9037/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①下肢の筋力低下（Grade 1），②上肢の筋力低下（Grade 2），③錯感覚ー右手腕のしびれ感（Grade 1），④顔面の筋力低下（Grade 1），⑤頭痛，⑥発熱 |
| MedDRA基本語：①筋力低下，②筋力低下，③錯感覚，④顔面不全麻痺，⑤頭痛，⑥発熱 |
| 発現日：同*年6月4日 |
| 重症度：Grade 2（筋力低下），Grade 1（筋力低下，錯感覚，顔面不全麻痺），不明（頭痛，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：筋力低下（2事象），錯感覚及び頭痛は軽快，顔面不全麻痺及び発熱は不明 |

本被験者は1[redacted]歳ヒスパニック系女児であり，B細胞性ALL（[redacted]年11月9日診断）であった．COG CCG-1961試験の治療を受けており，その間にステロイドによる高血糖を発現した．[redacted]年1月27日，pegaspargase投与に対してアナフィラキシー反応を示した．併用薬は，Bactrim，ロラゼパム，スクラルファート，Magic mouthwash（zea mays seed），オンダンセトロン，クロルヘキシジングルコン酸，プロメタジン，生理食塩液，ビンクリスチン，ドキソルビシン，シタラビン，tioguanine，カルシウム及びメトトレキサートであった．
[redacted]年5月2日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．非重篤な悪心（Grade 1）が発現．Benadryl投与．　同*年6月1日，メトトレキサート（髄腔内）投与で中枢神経毒性発現．救急救命室にて，右手の脱力としびれ感が発現し，無処置で消失．　同*年6月4日にも同じ事象が発現，新たに右不全片麻痺，発熱，頭痛が発現し，来院．同日，右手脱力，右手しびれ感（Grade 1）及び軽度の右顔面の麻痺（Grade 1）が発現．上下肢の筋力低下，右手の錯感覚・しびれ感（Grade 1），顔面の筋力低下（Grade 1）及び頭痛と診断．　同*年6月5日，右手のしびれ感（Grade 1）が見られ，頭痛に対してモルヒネ投与．　同*年6月6日，右脚の運動機能喪失，それとともに，右手の脱力（Grade 1），腕の脱力（Grade 2），腕の感覚異常（Grade 1）及び右顔面の麻痺（Grade 1）が発現．セフェピム静脈内投与．
同*年6月7日，血液培養検査が陰性のためセフェピムの投与中止．右脚の脱力残存

（Grade 1），右側の脱力残存（Grade 1）及び腕の感覚異常（Grade 1）あり．頭痛はアセトアミノフェンで改善．
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：9040/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①転倒（Grade 3），②浮動性めまい（Grade 3），③急性腎不全 |
| MedDRA 基本語：①転倒，②浮動性めまい，③急性腎不全 |
| 発現日：同*年 7 月 7 日 |
| 重症度：Grade 3（転倒，浮動性めまい），不明（急性腎不全） |
| 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 7[redacted]歳女性でフィラデルフィア染色体陰性の B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 14 日診断）であった．既往歴として，子宮癌に対する補助化学療法があった．CALGB 10102 試験の治療を受けていた．日付不明だが，L-アスパラギナーゼ（種類は不明）投与に対して好中球減少性発熱及び重度の皮膚反応を示した．併用薬は，モキシフロキサシン，docusate sodium，prochlorperazine edisylate，エルゴカルシフェロール，Bactrim，アシクロビル及びガバペンチン（被疑薬）であった．<br>[redacted]年 6 月 23 日に本剤の投与を開始し，同*年 6 月 30 日に投与終了．<br>同*年 7 月 6 日，入浴のため起床した後，うつぶせに倒れた．同*年 7 月 7 日，予定どおり腫瘍科を受診．浮動性めまい（Grade 3）のため入院．めまい持続の訴えあり．転倒中の意識消失は否定．入院時の全身検査で異常なし．<br>同日，BUN 37（ベースライン値 19）及びクレアチニン 1.73（ベースライン値 0.73）を伴う急性腎不全により入院．尿検査は陰性．急性腎不全は BUN（Grade 2）及びクレアチニン（Grade 2）を特徴とするものであった．補液の静脈内投与，ガバペンチン，Bactrim 及びアシクロビル投与．<br>頭部 CT 検査の結果，頭蓋内に異常なし．　同*年 7 月 8 日，クレアチニンが 1 に戻り正常化．急性腎不全は消失し，退院．<br>試験責任医師は，浮動性めまい（Grade 3）と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断し，ガバペンチンとの因果関係をありと判断した．試験責任医師は，急性腎不全と本剤との因果関係を「ありそうにない（unlikely）」と判断し，ガバペンチン及び脱水との因果関係を可能性ありと判断した．試験責任医師は，転倒（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． |

| |
|---|
| 被験者番号：9041/--，9044/-- |
| 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好中球減少症（好中球数減少，Grade 4），③発熱（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②好中球減少症，③発熱 |
| 発現日：①同*年 7 月 28 日，②同*年 8 月 5 日，③同*年 8 月 5 日 |
| 重症度：Grade 4（好中球減少症），Grade 3（過敏症），Grade 1（発熱） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：過敏症が「明確（Certain）」，好中球減少症及び発熱が「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（[redacted]年 7 月 25 日診断）であった．[redacted]年 1 月 6 日，pegaspargase 投与に対してアナフィラキシー反応を示した．併用薬は，ジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン，パラセタモール，オンダンセトロン，シタラビン，グルコン酸クロルヘキシジン洗口液，デキサメタゾン点眼薬，スクラルファート洗口液，ファモチジン，重曹洗口液，生理食塩水ボーラス及びセフェピムであった．<br>[redacted]年 6 月 9 日，本剤の投与開始（静脈内投与）．同日，悪心（Grade 1，非重篤）が発現．同*年 6 月 13，15，17，20 及び 22 日に本剤投与．<br>同*年 7 月 27 日，発熱（Grade 2，非重篤）が発現し，パラセタモール投与により本事象は消失．さらに本剤投与後，急性の呼吸促迫，酸素飽和度の低下，手の潮紅及び浮腫を伴う全身性アレルギー反応（Grade 3）が発現．本事象は消失．<br>同*年 8 月 5 日，発熱（Grade 1）及び好中球減少症（好中球数減少，Grade 4）が発現し，入院．バンコマイシン及びセフェピム投与．同日，咳（Grade 1）及び鼻閉（Grade 1）が発現（非重篤）．<br>同*年 8 月 8 日，発熱は消失し，退院．同*年 8 月 11 日，好中球減少症は消失．日付不明だが，咳（Grade 1）及び鼻閉（Grade 1）は消失．本剤投与を中止し，再投与はしなかった．試験責任医師は，全身性アレルギー反応と本剤との因果関係を「明確（definite）」と判断し，発熱（Grade 1）及び好中球数減少（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．<br><br>【注】<br>経過叙述のレビュー及び更新の際，事象報告[redacted]，[redacted]及び[redacted]（非重篤）は同一被験者であることが判明した．したがって，被験者番号 9041，9044 及び 9039 は同一被験者である． |

| |
|---|
| 被験者番号：9043/-- |
| 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）（著しいそう痒感を伴う著しいびまん性蕁麻疹） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 8 月 15 日 |
| 重症度：Grade 2 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 12 月 28 日診断）であった．[redacted]年 2 月 28 日，pegaspargase 投与に対して咳嗽並びに体幹及び背部の蕁麻疹を含むアレルギー反応を示した．多剤併用療法を受けていた．<br>[redacted]年 4 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 14 日，粘膜炎（Grade 1，非重篤）が発現し，同*年 6 月 6 日に消失．<br>同*年 8 月 5 日から　同*年 8 月 15 日まで，2 コース目の本剤投与（静脈内投与）．同*年 8 月 15 日，著しいそう痒感及びびまん性蕁麻疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl 投与により蕁麻疹は消失．本剤の投与中止．<br>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：9046/-- |
| 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：同*年 11 月 14 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：不明 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 20 日診断）であった．併用薬に関する報告はなかった．<br>日付不明だが，本剤の投与開始（筋肉内投与）．[redacted]年 11 月 14 日，救命救急室を受診．発熱に対して抗生剤投与．　同*年 11 月 17 日，発熱及び好中球減少症のため救命救急室へ再来院．経過観察及び抗生剤による治療目的にて入院．本剤投与に変更なし．<br>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：9047/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応（蕁麻疹，発熱並びに頸部，腕部，顔面，脚部及び体幹の蕁麻疹） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 8 月 24 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：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，ALL（[redacted]年 10 月 24 日診断）であった，COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 16 日，pegaspargase 投与に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬は，シタラビン，ペグフィルグラスチム及びデキサメタゾンであった．<br>日付不明だが，本剤の投与開始（筋肉内投与）．[redacted]年 8 月 24 日，本剤投与 20～30 分後に頸部，腕部，顔面，脚部及び体幹の蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応が発現．10 分後の体温 38.6℃．補液，セフェピム，メチルプレドニゾロン及びジフェンヒドラミン投与．経過観察目的にて一晩入院．これらの事象は，後遺症なく消失．<br>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． |



＊新薬承認情報提供時に置き換え

### 2.7.6.3.5.3 他のいくつかの重要な有害事象

重篤な有害事象により本剤投与の中止に至った被験者の経過は前項に記載した．本項では，有害事象（非重篤）により本剤投与の中止に至った被験者の経過を示した．

| |
|---|
| 被験者番号：30[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：蕁麻疹を伴うアレルギー反応（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 5 月 20 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：不明 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，標準/低リスク ALL（[redacted]年 1 月 10 日診断）であった．COG AALL0331 試験及び DFCI 06-254 試験の治療を受けていた．[redacted]年 2 月 22 日，全身性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．<br>[redacted]年 3 月 14 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．　同*年 5 月 20 日，本剤投与後に蕁麻疹を伴うアレルギー反応（Grade 2）が発現．注射部位周辺に紅斑性の小さな発疹及び逆側の脚に小さな隆起を認めた．本事象の転帰は報告されなかった．本剤 17 回目投与後，本剤の投与中止．<br>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：63[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：極度の注射部位疼痛（局所反応なし） |
| MedDRA 基本語：注射部位疼痛 |
| 発現日：同*年 5 月 9 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 1 月 4 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 4 月 3 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．メトトレキサートが被疑薬の一つであると報告された．<br>[redacted]年 5 月 9 日，本剤投与を開始（筋肉内投与，3 回投与）．その後（日付不明），局所反応を伴わない極度の注射部位疼痛が発現．事象発現前，メトトレキサート（用量不明）が投与されていた．本事象に対する治療は行われなかった．<br>本事象により，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報告しなかった．しかし，事象発現前にメトトレキサートが投与されており，本事象とメトトレキサートとの因果関係を「たぶん，十中八九は（probable）」と判断した． |

| |
|---|
| 被験者番号：64/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 2）（蕁麻疹） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 2 月 22 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]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 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 29 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．<br>[redacted]年 2 月 22 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．注射後，皮疹（蕁麻疹）が発現し，アレルギー反応（Grade 2）と診断された．本事象の転帰は不明．本剤の投与中止．<br>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：84/[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：翌*年 1 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 |
| 本被験者は生後 2[redacted]ヵ月男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 9 月 18 日診断）であった．COGAALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 11 月 7 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．併用薬はなかった．<br>[redacted]年 12 月 5 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．　翌*年 1 月 10 日，本剤投与後に蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．本事象の転帰は不明．本剤の投与中止．<br>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：93/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：一過性脳虚血発作 |
| MedDRA 基本語：一過性脳虚血発作 |
| 発現日：翌*年 2 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：回復 |
| 本被験者は 1[redacted]歳女児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 31 日診断）であった．COGAALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 月 23 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．<br>[redacted]年 11 月 16 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）．3 コース本剤が投与され，翌*年 2 月 14 日が本剤の最終投与となった．<br>翌*年 3 月 10 日，メトトレキサートの髄腔内投与（ 翌*年 3 月 5 日実施）による一過性脳虚血発作（Grade 3）が発現．腕及び脚の左半身麻痺を認めた．本症状は消失．<br>試験責任医師は本剤の投与中止を決定したが，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：158/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：アレルギー反応（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 10 月 15 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 8 日診断）であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 24 日，全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，prednisone であった．<br>[redacted]年 10 月 10 日，本剤投与を開始（筋肉内投与）． 同*年 10 月 15 日，本剤 3 回目投与の 2 時間後，背部及び頸部側面の 2 領域が赤くなり，左脚部の下方の投与部位に小さな蕁麻疹が発現．全身性アレルギー反応（Grade 2）と診断．Benadryl 投与．本事象は消失．本剤の投与中止．<br>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：176/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応，嘔吐 |
| MedDRA 基本語：過敏症，嘔吐 |
| 発現日：同*年 10 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[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL([redacted]年 6 月 21 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 9 月 21 日，局所及び全身性アレルギー反応を示し，pegaspargase の最終投与となり，本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾンであった．<br>[redacted]年 10 月 25 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤の 2 回目及び 3 回目投与後に嘔吐が発現．ゾフラン（オンダンセトロン）投与．同*年 11 月 4 日，本剤の 6 回目投与後に局所性の紅斑が発現．Benadryl（ジフェンヒドラミン）投与．これらの事象の転帰は報告されなかった．本剤の投与中止．<br>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：216/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応 |
| 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]歳女性であり，T 細胞性 ALL([redacted]年 8 月 7 日診断）であった．COG AALL0434 試験の治療を受けていた．[redacted]年 10 月 25 日，pegaspargase 投与に対して全身性アレルギー反応を示し，本剤に切り替えとなった．併用薬の報告はなかった．<br>[redacted]年 3 月 28 日から　同*年 4 月 2 日までに，本剤を 3 回投与（筋肉内投与）．　同*年 4 月 2 日，本剤 3 回目投与の 21 時間後に両側の注射部位に重度の蕁麻疹を伴う局所性のアレルギー反応が発現．本事象の転帰は報告されなかった．アレルギー反応発現により，本剤の投与中止．<br>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：221/[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 10 月 23 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 |
| 本被験者は生後 4[redacted]ヵ月男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 3 月 5 日診断）であった．COGAALL0232 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（筋肉内投与）の最終投与となった．併用薬の報告はなかった．<br>[redacted]年 6 月 13 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 23 日，本剤の 28 回目投与後に蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．本事象の転帰は報告されなかった．本剤の投与中止．<br>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：255/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：両大腿部の赤く腫れ上がった皮疹及び疼痛，注射部位の浮腫及び圧痛を伴うが発熱は伴わない局所アレルギー反応（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 11 月 26 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 6 日診断）であった．ALLR17 試験及び TOTXV 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 月 3 日，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，[redacted]年 11 月 17 日，pegaspargase（筋肉内投与）の最終投与となった．日付不明だが，両薬剤（大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ及び pegaspargase）に対して全身性アレルギー反応を示し，[redacted]年 3 月 6 日及び[redacted]年 9 月 23 日に再発．既往歴として，痙攣あり．併用薬は，ビンクリスチン，デキサメタゾン及び prednisone であった．<br>[redacted]年 10 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 11 月 26 日，本剤投与後に両大腿部の赤く腫れ上がった皮疹及び疼痛，注射部位の浮腫及び圧痛を伴う局所アレルギー反応（Grade 1）が発現．Benadryl 投与．本剤の投与中止．同*年 12 月 2 日，本事象は消失．<br>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：322/[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 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]歳女児であり，B 細胞性 ALL([redacted]年 5 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 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，前投与としてジフェンヒドラミン，ヒドロコルチゾン及びヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウムであった．<br>[redacted]年 8 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 1 日，本剤投与後に全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．本事象に対する治療の有無は不明．本剤を 11 回投与し，以降の投与中止．同*年 10 月 2 日，本事象は消失．<br>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：379/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①局所アレルギー反応（本剤投与後，右大腿部に皮疹が発現），②全身性アレルギー反応（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②過敏症 |
| 発現日：①同*年 3 月 30 日，②同*年 6 月 25 日 |
| 重症度：不明（局所アレルギー反応），Grade 1（全身性アレルギー反応） |
| 試験責任医師による因果関係の判定：不明 |
| 転帰：局所アレルギー反応は「不明」，全身性アレルギー反応は「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．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 1 月，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．<br>[redacted]年 1 月 30 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 3 月 30 日，本剤投与後，右大腿部に皮疹を呈する局所アレルギー反応が発現．本事象の転帰は不明．同*年 6 月 25 日，全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．本事象発現により，本剤の投与中止（本剤投与は 29 回）．同*年 6 月 26 日，本事象は消失．<br>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：438[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 14 日 |
| 重症度：Grade 2 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：明確（Certain） |
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 4 月 2 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 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，メトトレキサート及びペンタミジンであった．<br>[redacted]年 6 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 7 月 14 日，5 回目の本剤投与 30 分後，びまん性の蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．Benadryl（ジフェンヒドラミン）投与．本事象は後遺症なく消失．本剤の投与を中止し，再投与しなかった．<br>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：449[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応ー蕁麻疹，腹部，脚部及び胸部の蕁麻疹（Grade 2） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 8 月 8 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 3 月 2 日診断）であった．COG AALL0331-2016 試験の治療を受けていた．[redacted]年 6 月 20 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，デキサメタゾンであった．<br>[redacted]年 7 月 11 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 8 月 8 日，7 回目の本剤投与後，蕁麻疹，腹部，胸部及び脚部の蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応が発現．デキサメタゾン投与．本剤の投与を中止．本事象の転帰は報告されなかった．<br>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：453/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応（蕁麻疹） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 12 月 26 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 ALL（[redacted]年 6 月 9 日診断）であった．[redacted]年 12 月 26 日，pegaspargase（筋肉内投与）に対して局所アレルギー反応を示した．本剤に切り替えとなった．併用薬は，デキサメタゾン及びヘパリンであった．<br>[redacted]年 9 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 9 月 23 日から同*年 12 月 26 日までに，合計 23 回本剤が投与された．同*年 12 月 26 日，蕁麻疹を呈する局所アレルギー反応が発現．本事象に対する処置の報告はなく，転帰は不明．本事象により，本剤の投与中止．<br>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：476/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：①アレルギー反応（Grade 1），②局所アレルギー反応（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②過敏症 |
| 発現日：①同*年 6 月 19 日，②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[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 10 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 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，エピネフリン，ビンクリスチン，ドキソルビシン，セチリジン，ラニチジン，Bactrim，オンダンセトロン，オキシコドン及び Senokot であった．<br>[redacted]年 5 月 22 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 6 月 19 日，5 回目の本剤投与 90 分後に，両側の下肢に蕁麻疹様皮疹を伴う局所アレルギー反応（Grade 1）が発現．ジフェンヒドラミン及びセチリジン投与．本事象は消失．<br>本剤投与を継続．　同*年 8 月 26 日，合計 24 回本剤を投与し，最終投与となった．同日，局所アレルギー反応（Grade 1）が発現．本事象は「非重篤」と判断された．ジルテック及び Benadryl 投与．同日，本事象は消失．<br>本剤に対する 2 度目のアレルギー反応の発現により，試験責任医師は本剤の投与中止を決定した．<br>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：487/[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 10 月 23 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]歳男児であり，前駆 B 細胞性 ALL（[redacted]年 7 月 14 日診断）であった．COG AALL0331 試験の治療を受けていた．[redacted]年 8 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．併用薬は報告されなかった．<br>[redacted]年 9 月 29 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 10 月 23 日，6 回目の本剤投与後，蕁麻疹を呈する全身性アレルギー反応（Grade 2）が発現．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．本事象により，本剤の投与中止．<br>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：492/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：本剤治療に反応なし |
| MedDRA 基本語：薬効欠如 |
| 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 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 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．併用薬は，prednisone であった．<br>[redacted]年 10 月 23 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．日付不明だが，本剤治療に反応なしと判断された．同*年 12 月 21 日，本剤最終投与となり，投与中止．合計で 10 回本剤が投与された．本事象の転帰は報告されなかった．<br>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：496/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：全身性アレルギー反応－蕁麻疹（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：蕁麻疹 |
| 発現日：3 年後*4 月 3 日 |
| 重症度：Grade 1 |
| 試験責任医師による因果関係の判定：ありそうな（Possible） |

| |
|---|
| 転帰：回復 |
| 本被験者は[redacted]歳男児であり，B 細胞性 ALL([redacted]年 4 月 17 日診断)であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 7 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．併用薬は報告されなかった．<br>[redacted]年 8 月 15 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．本剤を 6 回投与．<br>3 年後*2 月 11 日，ALL が再発．3 年後*3 月 13 日から 3 年後*3 月 24 日まで本剤 1 コース投与．その次の本剤投与後，3 年後*4 月 3 日，背部，頭皮，腕，臀部，脚，前脛部及び手の蕁麻疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 1）が発現．Benadryl 投与．本事象は消失．本事象により，本剤の投与中止．本剤合計 13 回投与．<br>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：896/[redacted] |
| 試験責任医師が使用した用語：局所アレルギー反応（右下眼瞼の紅斑，そう痒及び腫脹） |
| MedDRA 基本語：過敏症 |
| 発現日：同*年 2 月 23 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1[redacted]歳女児であり，B 細胞性 ALL([redacted]年 9 月 20 日診断)であった．COG AALL0232 試験の治療を受けていた．[redacted]年 12 月 21 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．本剤に切り替えとなった．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，オンダンセトロン及びジフェンヒドラミンであった．<br>[redacted]年 1 月 12 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 2 月 23 日，右下眼瞼の紅斑，そう痒及び腫脹が発現し，局所アレルギー反応と診断された．ジフェンヒドラミン投与．本剤の投与中止．合計 12 回本剤が投与された．本事象の転帰は報告されなかった．<br>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：9014/-- |
| 試験責任医師が使用した用語：①注射部位の局所アレルギー反応（Grade 1），②注射部位の局所アレルギー反応（Grade 1） |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②過敏症 |
| 発現日：①同*年 11 月 6 日，②同*年 11 月 11 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，B 細胞性 ALL（[redacted]年 5 月 14 日診断）であった．COG AALL0331 試験に登録された．日付は不明であるが，pegaspargase 投与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，デキサメタゾン，ビンクリスチン，ドキソルビシン，オンダンセトロン及びヘパリンであった．

[redacted]年 11 月 2 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 11 月 6 日及び同*年 11 月 11 日，3 回目及び 5 回目それぞれの本剤投与後，注射部位のアレルギー反応（Grade 1）が発現．ジフェンヒドラミン投与．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．

| |
|---|
| 被験者番号：9018/[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ー全身性蕁麻疹（Grade 2），②蕁麻疹 |
| MedDRA 基本語：①過敏症，②蕁麻疹 |
| 発現日：同*年 4 月 12 日 |
| 重症度：Grade 2（過敏症），不明（蕁麻疹） |
| 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]歳男児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 11 月 23 日診断）であった．[redacted]年 1 月 21 日，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの初回投与後，蕁麻疹並びに舌及び口唇の腫脹が発現した．併用薬は，ビンクリスチン，メトトレキサート，Bactrim，バクロフェン及びオンダンセトロンであった．<br>[redacted]年 2 月 18 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．　同*年 3 月 18 日までに，本剤を 6 回投与した．　同*年 4 月 12 日，13 回目の本剤投与，全身性の蕁麻疹を伴う全身性アレルギー反応（Grade 2）及び蕁麻疹が発現．本剤の投与中止．Benadryl 投与．これらの事象は消失．<br>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：9028/[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 22 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 |
| 本被験者は生後 2[redacted]ヵ月女児であり，B 細胞性 ALL（[redacted]年 6 月 21 日診断）であった．COG |

AALL0232 試験の治療を受けていた．併用薬は，Bactrim，バクロフェン，オンダンセトロン，ジフェンヒドラミン及び酸化亜鉛であった．

[redacted]年 9 月 24 日，本剤の投与開始（筋肉内投与）．同*年 11 月 22 日，16 回目の本剤投与から 2～3 時間後に，脚部に皮疹（おそらくは蕁麻疹）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，再投与しなかった．Benadryl 投与．同日，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「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