オンキャスパー点滴静注用 3750
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本セルヴィエ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

オンキャスパー点滴静注用 3750

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

日本セルヴィエ株式会社

内容

1.　起源又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.1　開発の経緯 4
1.1.1　品質 4
1.1.2　非臨床試験 4
1.1.3　臨床試験 4
1.1.4　申請効能・効果に対する本剤の有用性 4

1.　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

Pegaspargase（Oncaspar®、本剤）は、L-アスパラギナーゼに、ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させた、PEG 化 L-アスパラギナーゼ製剤である。L-アスパラギナーゼ製剤（販売名：ロイナーゼ®注用／協和キリン株式会社）は、急性リンパ性白血病（ALL）及び悪性リンパ腫等リンパ系腫瘍に対する第一選択療法における治療薬の一つとして、本邦で普く使用されている。しかしながら、L-アスパラギナーゼ製剤は、生体内での半減期が短く、連日又は隔日の投与が必要である。また、L-アスパラギナーゼ製剤の投与により過敏症が認められた場合及び抗 L-アスパラギナーゼ抗体が生じた場合には、それ以降の投与が困難となり治療が完遂できなくなることが臨床上の課題であった。

本剤は、上記の課題が改善された PEG 化 L-アスパラギナーゼ製剤であり、その液剤が海外で承認されている（米国では 1994 年に、欧州では 2016 年に承認）。更に、使用期限が 8 カ月（液剤）から 36 カ月に延長された凍結乾燥製剤が開発され、液剤との分析化学試験及び非臨床試験での比較結果に基づき、2017 年 12 月 8 日に欧州において製造販売承認された。

本剤は、2022 年 5 月現在、米国、EU、豪州、カナダ、韓国、台湾、シンガポール等計 54 カ国で製造販売承認が取得され、上市されている。

本邦では、「未承認薬使用問題検討会議」（第 7 回、2006 年 1 月）において本剤の開発が必要であると判断され、2008 年に協和発酵キリン株式会社（現、協和キリン株式会社）に開発要請がなされた。その後、海外複数社での開発権の移動を経て、2016 年に本剤の全世界での販売権を得た Shire 社、又共同開発者となる協和発酵キリン株式会社に対し、2018 年 3 月の「医療上必要性の高い未承認薬、適応外薬検討会議」（第 34 回）の結論を踏まえ、改めて ALL を対象とする本剤の開発要請がなされた。その後、2018 年 8 月、Shire 社のオンコロジーユニットは Servier 社に買収され、Servier 社に本剤の開発権が承継された。

未治療 ALL 患者を対象とした本剤に係る海外 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）が実施されていた一方で、国内試験が実施されていないことを踏まえ、本邦での第 II 相試験（SHP674-201 試験）が 2019 年 10 月より実施された。

上述のように、既存の L-アスパラギナーゼ製剤（販売名：ロイナーゼ注用 5000、同注用 10000）は連日又は隔日での投与が必要である一方で、本剤は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼに PEG が結合した L-アスパラギナーゼ（PEG-L-アスパラギナーゼ）であり、PEG による修飾により免疫原性を低下させながら、体内滞留性を向上させた製剤である。既存薬の L-アスパラギナーゼ製剤に比べ半減期が約 4 倍長く、その結果、本剤における有用性のエンドポイントとして設定されている血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL はより長期間に亘り維持され、投与間隔の延長がもたらされ、急性リンパ性白血病患者及び悪性リンパ腫患者に治療上のベネフィットが提供されることが期待されている。

1.1　開発の経緯

モジュール 2.5 第 1.4 項に示す。

また、本剤の開発の経緯図を図 1.1:1 に示す。

1.1.1　品質

モジュール 2.3 に示す。

1.1.2　非臨床試験

モジュール 2.4 に示す。

1.1.3　臨床試験

モジュール 2.5 第 1.4 項に示す。

1.1.4　申請効能・効果に対する本剤の有用性

本剤は、図 1.1:1 に示した試験結果を踏まえ、その有効性及び安全性が確認され、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対して有用であると結論付けることができる。

詳細は Module 2.5 第 6 項に示す。

資料区分	試験項目		[redacted]
第三部	品質に関する試験		
第四部	薬理	効力を裏付ける試験	
		その他薬理試験[1)]	
	薬物動態	分析法及びバリデーション報告書	
		吸収[2)]	
	毒性	単回投与毒性試験[3)]	
		反復投与毒性試験[4)]	
		オンキャスパーのAmes試験	
		その他の毒性試験	
第五部	臨床試験	国内第II相試験：SHP674-201	
		海外第II相試験：CCG-1962	
		海外第I/II相試験：AALL07P4	
		海外第II相試験：DFCI 11-001	

1）[redacted]
2）
3）
4）
5）

図 1.1:1　　開発の経緯図

オンキャスパー点滴静注用 3750

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　外国における使用状況等 3
2.　外国の添付文書等の概要 7

1.　外国における使用状況等

2023 年 2 月末時点において、本剤は 70 か国（EU の 27 か国を含む）で承認されている。米国及び EU における販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日を表 1:1 に示す。

表 1:1　　米国及び EU の販売名、剤形、含量、効能・効果、用法・用量及び承認日

国名	米国	EU
販売名	ONCASPAR	Oncaspar
剤形	注射剤	注射用/点滴静注用　凍結乾燥製剤
含量	3,750 IU/5 mL（750 IU/mL）	3,750 Units（U）
効能・効果	急性リンパ性白血病（ALL）の一次治療 本剤は、ALL 小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の一剤である。 L-アスパラギナーゼに過敏症のある急性リンパ性白血病 本剤は、L-アスパラギナーゼに対して過敏症を示す ALL 小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の一剤である。	本剤は、生後～18 歳の小児及び成人急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とする抗悪性腫瘍剤併用療法の一剤である。
用法・用量	**推奨用量** *21 歳以下の患者* 21 歳以下の患者には、筋注・静注ともに 2,500 IU/m^2 を 14 日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。 *22 歳以上の患者* 22 歳以上の成人患者には、筋注・静注ともに 2,000 IU/m^2 を 14 日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。 **推奨される前投薬** infusion reaction 及び過敏症反応のリスク及び重症度を低減させるため、本剤投与 30～60 分前にアセトアミノフェン、H-1 受容体拮抗薬（ジフェンヒドラミン等）及び H-2 受容体拮抗薬（ファモチジン等）を前投薬すること、。［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］ **副作用が認められた場合に推奨される用量調節** 治療サイクルから回復まで、少なくとも 1 週間に 1 回は患者のビリルビン、グルコース、トランスアミナーゼなどの臨床検査値をモニタリングすること。副作用が認められた場合は、表 1 に従い投与の調節を行うこと。	本剤は、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師及び/又は医療従事者のみが処方・投与を行うこと。適切な蘇生器を備えた医療施設のみで投与を行うこと。投与期間中は副作用の発現について患者を密にモニタリングすること（4.4 項を参照）。 用法及び用量 本剤は通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で化学療法の一剤として投与する（4.5 項を参照）。 *小児患者及び 21 歳以下の成人患者* 体表面積（BSA）が 0.6 m^2 以上かつ 21 歳以下の成人患者には、ペグアスパルガーゼとして 2,500 U（本剤 3.3 mL に相当）/m^2（BSA）を 14 日間間隔で投与することが推奨される。 BSA が 0.6 m^2 未満の小児には、ペグアスパルガーゼとして 82.5 U（本剤 0.1 mL に相当）/kg（体重）を 14 日間間隔で投与すること。 *22 歳以上の成人患者* 22 歳以上の成人患者には、患者により特別な処方がなされない限り、ペグアスパルガーゼとして 2,000 U（本剤 2.67 mL に相当）/m^2（BSA）を 14 日間間隔で投与することが推奨される。 次に本剤を投与する前に血清中アスパラギナーゼ活性のトラフ値を測定し、それを基に治療の状況をモニターすることも考慮する

表 1. 用量調節

副作用	重症度*	実施項目
Infusion reaction/過敏症反応［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］	Grade 1	● 点滴速度を 50%下げて投与すること
	Grade 2	● 本剤の投与を中断すること ● 当該症状に対して加療すること ● 当該症状の回復後に点滴は再開できるが、点滴速度は 50%下げて投与すること
	Grade 3～4	● 本剤の投与を中止すること
血栓症［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］	合併症を伴わない深部静脈血栓症	● 本剤の投与を中断すること ● 適切な抗血栓療法で加療すること ● 当該症状の回復後、抗血栓療法を継続しながら本剤の再開を考慮すること
	重度又は生命の危険がある血栓症	● 本剤の投与を中止すること ● 適切な抗血栓療法で加療すること
膵炎［*警告及び使用上の注意（5.3）を参照*］	Grade 3～4	● リパーゼ又はアミラーゼが>3×ULN に上昇した場合は、これらの値が安定又は低下するまで本剤の投与を中断すること ● 膵炎が認められた場合は、本剤の投与を中止すること
出血［*警告及び使用上の注意（5.5）*	Grade 3～4	● 本剤の投与を中断すること

こと。アスパラギナーゼ活性が目標値に達しなかった場合、他のアスパラギナーゼ製剤への変更も検討すること（4.4 項を参照）。

特定の集団
腎機能障害
ペグアスパルガーゼは分子量の大きいタンパク質であり、腎排泄されないため、腎機能障害患者での本剤の用量調節は不要である。

肝機能障害
肝機能障害患者での本剤の用量調節は不要である。

高齢者
65 歳以上の患者を対象としたデータは限られている。

用法
本剤は筋注又は静注で投与することができる。
少量の場合は、筋注が好ましい。本剤を筋注する場合は、注射部位 1 箇所に、小児では 2 mL、成人では 3 mL を超えて投与しないこと。これより多く投与する場合、他の注射部位に投与すること。
本剤を静注する場合は、通常、注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）液 100 mL 又は注射用 5%ブドウ糖液 100 mL で調製し、1～2 時間かけて投与する。
当該希釈液は、先行して点滴投与されている塩化ナトリウム 9 mg/mL 液又は注射用 5%ブドウ糖液とともに投与することができる。本剤の投与中は同じ静注ラインから他の薬剤を投与しないこと。

	を参照］		● 凝血異常について評価し、必要であれば凝固因子補充療法を考慮すること ● 出血管理が可能であれば、次回の予定用量で本剤の投与を再開すること	
	肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*	総ビリルビン濃度が正常値上限の 3 倍超～10 倍以下	● 総ビリルビン濃度が正常値上限の 1.5 倍以下になるまで本剤の投与を中断すること	
		総ビリルビン濃度が正常値上限の 10 倍超	● 本剤の投与は中止すること。投与しなかった分を補って投与しないこと	
	*Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命の危険があるものをいう			
承認日	1994 年 2 月 1 日			2016 年 1 月 14 日

このほかの主要国の承認日は、カナダ 2017 年 2 月 24 日、台湾 2017 年 10 月 2 日、オーストラリア 2019 年 3 月 8 日、韓国 2021 年 2 月 2 日、シンガポール 2021 年 12 月 27 日である。

2.　外国の添付文書等の概要

最新の米国添付文書及び欧州製品概要の写しと和訳、並びに CCDS の写しを添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ONCASPAR safely and effectively. See full prescribing information for ONCASPAR.

ONCASPAR (pegaspargase) injection, for intramuscular or intravenous use
Initial U.S. Approval: 1994

INDICATIONS AND USAGE

ONCASPAR is an asparagine specific enzyme indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for treatment of pediatric and adult patients with:

- First-line acute lymphoblastic leukemia (1.1)
- Acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to asparaginase (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administered intramuscularly or intravenously no more frequently than every 14 days. (2.1)
- Patients ages 21 years and younger: 2,500 International Units/m^2. (2.1)
- Patients ages over 21 years: 2,000 International Units/m^2. (2.1)
- For intramuscular administration, limit the volume at a single injection site to 2 mL; if greater than 2 mL, use multiple injection sites. (2.3)
- For intravenous administration, give over a period of 1 to 2 hours in 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP through an infusion that is already running. (2.3)
- Do not administer ONCASPAR if drug has been frozen, stored at room temperature for more than 48 hours, or shaken or vigorously agitated. (16)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 3,750 International Units/5 mL (750 International Units/mL) solution in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reactions to ONCASPAR. (4)
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy. (4)
- History of pancreatitis with prior L-asparaginase therapy. (4)
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy. (4)
- Severe hepatic impairment. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis or serious hypersensitivity reactions: Observe patients for 1 hour after administration. Discontinue ONCASPAR in patients with serious hypersensitivity reactions. (5.1)
- Thrombosis: Discontinue ONCASPAR in patients with serious thrombotic events. (5.2)
- Pancreatitis: Evaluate patients with abdominal pain for pancreatitis. Discontinue ONCASPAR in patients with pancreatitis. (5.3)
- Glucose intolerance: Monitor serum glucose. (5.4)
- Hemorrhage: Discontinue ONCASPAR for severe or life-threatening hemorrhage. Evaluate for etiology and treat. (5.5)
- Hepatotoxicity: Monitor for toxicity through recovery from cycle. Discontinue ONCASPAR for severe liver toxicity. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

The most common (>5%) grade ≥3 adverse reactions with ONCASPAR are hypoalbuminemia, elevated transaminase, febrile neutropenia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, bilirubin increased, pancreatitis, abnormal clotting studies, embolic and thrombotic events, hypersensitivity, sepsis, and infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Servier Pharmaceuticals, at 1-800-807-6124 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 First Line Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
1.2 Acute Lymphoblastic Leukemia and Hypersensitivity to Asparaginase
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Recommended Premedication
2.3 Recommended Monitoring and Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions
5.2 Thrombosis
5.3 Pancreatitis
5.4 Glucose Intolerance
5.5 Hemorrhage
5.6 Hepatotoxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Glucocorticoids
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 First-Line Treatment of ALL
14.2 Patients with ALL Hypersensitive to Asparaginase
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 First Line Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

ONCASPAR® is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the first-line treatment of pediatric and adult patients with ALL.

1.2 Acute Lymphoblastic Leukemia and Hypersensitivity to Asparaginase

ONCASPAR is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of pediatric and adult patients with ALL and hypersensitivity to native forms of L-asparaginase.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Patients 21 Years of Age or Younger

The recommended dose of ONCASPAR for patients up to and including 21 years of age is 2,500 International Units/m^2 intramuscularly or intravenously no more frequently than every 14 days.

Patients More Than 21 Years of Age

The recommended dose of ONCASPAR for adult patients more than 21 years of age is 2,000 International Units/m^2 intramuscularly or intravenously no more frequently than every 14 days.

2.2 Recommended Premedication

Premedicate patients with acetaminophen, an H-1 receptor blocker (such as diphenhydramine), and an H-2 receptor blocker (such as famotidine) 30-60 minutes prior to administration of ONCASPAR to decrease the risk and severity of both infusion and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.3 Recommended Monitoring and Dosage Modifications for Adverse Reactions

Monitor patients at least weekly, with bilirubin, transaminases, glucose and clinical examinations until recovery from the cycle of therapy. If an adverse reaction should occur, modify treatment according to Table 1.

Table 1. Dosage Modifications

Adverse Reaction	Severity*	Action
Infusion Reaction/Hypersensitivity Reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 1	• Reduce the infusion rate by 50%
	Grade 2	• Interrupt the infusion of ONCASPAR • Treat the symptoms • When symptoms resolve, resume the infusion and reduce the infusion rate by 50%
	Grade 3 to 4	• Discontinue ONCASPAR permanently
Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Uncomplicated deep vein thrombosis	• Hold ONCASPAR • Treat with appropriate antithrombotic therapy • Upon resolution of symptoms consider resuming ONCASPAR, while continuing antithrombotic therapy
	Severe or life-threatening thrombosis	• Discontinue ONCASPAR permanently • Treat with appropriate antithrombotic therapy
Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grades 3 to 4	• Hold ONCASPAR for elevations in lipase or amylase >3 × ULN until enzyme levels stabilize or are declining • Discontinue ONCASPAR permanently if clinical pancreatitis is confirmed
Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Grade 3 to 4	• Hold ONCASPAR • Evaluate for coagulopathy and consider clotting factor replacement as needed • Resume ONCASPAR with the next scheduled dose if bleeding is controlled
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*	Total bilirubin more than 3 times to no more than 10 times the ULN	• Hold ONCASPAR until total bilirubin is ≤1.5 times the ULN

* Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, grade 3 is severe, and grade 4 is life-threatening.

Adverse Reaction	Severity*	Action
	Total bilirubin more than 10 times the ULN	• Discontinue ONCASPAR and do not make up for missed doses

* Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, grade 3 is severe, and grade 4 is life-threatening.

2.4 Preparation and Administration

Administer ONCASPAR in a healthcare setting with appropriate medical support and resuscitation equipment to manage hypersensitivity reactions, should they occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

ONCASPAR is a clear and colorless solution. Visually inspect parenteral drug products for particulate matter, cloudiness, or discoloration prior to administration. If any of these are present, discard the vial.

When ONCASPAR is administered intramuscularly:
- Limit the volume at a single injection site to 2 mL.
- If the volume to be administered is greater than 2 mL, use multiple injection sites.

When ONCASPAR is administered intravenously:
- Dilute ONCASPAR with 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP, using aseptic technique.
- After dilution, administer immediately into a running infusion of either 0.9% Sodium Chloride, USP or 5% Dextrose Injection, USP, respectively.
- Administer over a period of 1-2 hours.
- Do not infuse other drugs through the same intravenous line during administration of ONCASPAR.
- The diluted solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution should be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 48 hours. Protect infusion bags from direct sunlight.

ONCASPAR does not contain a preservative. Use only one dose per vial; discard unused product.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 3,750 International Units/5 mL (750 International Units/mL) clear, colorless solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

ONCASPAR is contraindicated in patients with a:
- History of serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to ONCASPAR or to any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- History of pancreatitis, including pancreatitis related to prior L-asparaginase therapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Severe hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis and serious hypersensitivity reactions can occur in patients receiving ONCASPAR. The risk of serious hypersensitivity reactions is higher in patients with known hypersensitivity to (*E.) coli* derived L-asparaginase formulations. Other hypersensitivity reactions can include angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, blood pressure decreased, bronchospasm, dyspnea, pruritus, and rash *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Premedicate patients 30-60 minutes prior to administration of ONCASPAR. *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Observe patients for 1 hour after administration of ONCASPAR in a setting with resuscitation equipment and other agents necessary to treat anaphylaxis (for example, epinephrine, oxygen, intravenous steroids, antihistamines) *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Discontinue ONCASPAR in patients with serious hypersensitivity reactions.

5.2 Thrombosis

Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving ONCASPAR *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Discontinue ONCASPAR in patients with serious thrombotic events *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Pancreatitis

Pancreatitis can occur in patients receiving ONCASPAR. Hemorrhagic or necrotizing pancreatitis with fatal outcomes have been reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Inform patients of the signs and symptoms of pancreatitis, which, if left untreated, could be fatal. Assess serum amylase and/or lipase levels to confirm early signs of pancreatic inflammation. Discontinue ONCASPAR in patients where pancreatitis is suspected. If pancreatitis is confirmed, do not resume ONCASPAR *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Glucose Intolerance

Glucose intolerance can occur in patients receiving ONCASPAR *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In some cases, glucose intolerance is irreversible. Monitor serum glucose *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Hemorrhage

Increased prothrombin time, increased partial thromboplastin time, and hypofibrinogenemia can occur in patients receiving ONCASPAR *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Evaluate patients with signs and symptoms of hemorrhage with coagulation parameters including PT, PTT, fibrinogen. Consider appropriate replacement therapy in patients with severe or symptomatic coagulopathy. Discontinue ONCASPAR for severe or life-threatening hemorrhage *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Hepatotoxicity

Hepatotoxicity and abnormal liver function, including elevations of transaminase, elevations of bilirubin (direct and indirect), reduced serum albumin, and reduced plasma fibrinogen can occur. Evaluate bilirubin and transaminases at least weekly during cycles of treatment that include ONCASPAR through at least 6 weeks after the last dose of ONCASPAR. In the event of serious liver toxicity, discontinue treatment with ONCASPAR and provide supportive care *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Anaphylaxis and serious hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Glucose intolerance *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The most common grade 3 and 4 adverse reactions (>5%) included: hypoalbuminemia, elevated transaminase, febrile neutropenia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, bilirubin increased, pancreatitis, abnormal clotting studies, embolic and thrombotic events, hypersensitivity, sepsis, and infections.

First-Line Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Study CCG-1962 was a randomized (1:1), active controlled study that enrolled 118 patients, with a median age of 4.7 years (1.1-9.9 years), of whom 54% were males and 65% White, 14% Hispanic, 8% Black, 8% Asian, and 6% other race. Of the 59 patients in Study 1 who were randomized to ONCASPAR, 48 patients (81%) received all 3 planned doses of ONCASPAR, 6 (10%) received 2 doses, 4 (7%) received 1 dose, and 1 patient (2%) did not receive the assigned treatment.

In Study CCG-1962, detailed safety information was collected for pre-specified adverse reactions identified as asparaginase induced adverse reactions and for grade 3 and 4 nonhematologic adverse reactions according to the Children's Cancer Group (CCG) Toxicity and Complication Criteria. The per-patient incidence, by treatment arm, for these selected adverse reactions occurring at a severity of grade 3 or 4 are presented in Table 2:

Table 2. Incidence of Selected Grades 3 and 4 Adverse Reactions in Study CCG-1962

	ONCASPAR (n=58)	**Native *E. coli* L-Asparaginase (n=59)**
Infection	3 (5%)	3 (5%)
Abnormal Liver Tests	3 (5%)	5 (8%)
Elevated Transaminases*	2 (3%)	4 (7%)
Hyperbilirubinemia	1 (2%)	1 (2%)
Hyperglycemia	3 (5%)	2 (3%)
Central Nervous System Thrombosis	2 (3%)	2 (3%)
Coagulopathy†	1 (2%)	3 (5%)
Pancreatitis	1 (2%)	1 (2%)
Allergic Reactions to Asparaginase	1 (2%)	0

* Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase.

† Prolonged prothrombin time or partial thromboplastin time; or hypofibrinogenemia.

The safety of ONCASPAR was investigated in Study DFCI 11-001, an open label, randomized, active-controlled multicenter clinical trial that included 119 children and adolescents with newly diagnosed ALL or lymphoblastic lymphoma treated with ONCASPAR in combination with the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium backbone therapy. The median age on enrollment was 4 years (range, 1-18 years). The majority of patients were male (60%) and white (75%). Most patients were considered standard risk ALL (59%) and had B-cell lineage ALL (87%).

The median number of doses of ONCASPAR during the study was 16 doses (one dose during induction therapy then administered every two weeks during post induction therapy). The median duration of exposure to ONCASPAR was 8 months. Table 3 summarizes the incidence of selected Grades ≥3 adverse reactions that occurred in 2 or more patients receiving ONCASPAR. Because not all grade 1 and 2 adverse reactions were collected prospectively, only grade 3 and 4 adverse reactions are presented in Table 3.

Table 3. Incidence of Selected Grades ≥3 Adverse Reactions in Patients Receiving ONCASPAR With Multi-Agent Chemotherapy in Study DFCI 11-001

Adverse Reaction*	ONCASPAR 2500 IU/m^2 N=119 Grade ≥3† n (%)
Elevated transaminase*	79 (66)
Febrile neutropenia	48 (40)
Hypertriglyceridemia	36 (30)
Hypoalbuminemia	33 (28)
Bilirubin increased*	30 (25)
Hyperglycemia	29 (24)
Pancreatitis*	29 (24)
Abnormal clotting studies*	25 (21)
Embolic and thrombotic events*	10 (8)
Hypersensitivity*	8 (7)
Pneumonia*	8 (7)
Sepsis*	7 (6)
Diarrhea*	6 (5)
Hemorrhages*	5 (4)
Fungal Infection*	3 (3)

* Grouped terms: **Elevated transaminase**: Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased; Transaminases increased; **Bilirubin increased**: Bilirubin conjugated increased, Blood bilirubin increased; **Pancreatitis**: Amylase increased, Lipase increased, Pancreatic necrosis, Pancreatitis, Pancreatitis relapsing; **Abnormal clotting studies**: Activated partial thromboplastin time prolonged, Blood fibrinogen decreased; **Embolic and thrombotic events**: Embolism, Pulmonary embolism, Thrombosis in device, Venous thrombosis, Venous thrombosis limb; **Hypersensitivity**: Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Drug hypersensitivity; **Pneumonia:** Lung infection, Pneumonia, Pneumonitis; **Sepsis:** Bacterial sepsis, Sepsis; **Diarrhea**: Colitis, Diarrhea, Enterocolitis, Neutropenic colitis; **Hemorrhages SMQ** (excludes laboratory terms): Disseminated intravascular coagulation, Epistaxis, Hematoma, Hemorrhage intracranial, Melena, Esophageal ulcer hemorrhage, Small intestinal hemorrhage, Upper gastrointestinal hemorrhage; **Fungal infection:** Fungal infection, Hepatic infection fungal, Respiratory tract infection fungal, Splenic infection fungal, Systemic candida.

† Grading is based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.

Previously Treated ALL

Adverse reaction information was obtained from 5 clinical trials that enrolled a total of 174 patients with relapsed ALL who received ONCASPAR as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy *[see Clinical Studies (14.2)]*. The toxicity profile of ONCASPAR in patients with previously treated relapsed ALL is similar to that reported above with the exception of clinical allergic reactions (see Table 3).

The most common adverse reactions of ONCASPAR were clinical allergic reactions, elevated transaminases, hyperbilirubinemia, and coagulopathies. The most common serious adverse events due to ONCASPAR treatment were thrombosis (4%), hyperglycemia requiring insulin therapy (3%), and pancreatitis (1%).

Allergic Reactions

Allergic reactions include the following: bronchospasm, hypotension, laryngeal edema, local erythema or swelling, systemic rash, and urticaria.

Among 58 ONCASPAR-treated patients enrolled in Study CCG-1962, clinical allergic reactions were reported in 2 patients (3%). One patient experienced a grade 1 allergic reaction and the other grade 3 hives; both occurred during the first delayed intensification phase of the study (see Table 4).

Among 62 patients with relapsed ALL and prior hypersensitivity reactions to asparaginase, 35 patients (56%) had a history of clinical allergic reactions to native Escherichia *(E.) coli* L-asparaginase, and 27 patients (44%) had a history of clinical allergic reactions to both native *E. coli* and native *Erwinia* L-asparaginase. Twenty (32%) of these 62 patients experienced clinical allergic reactions to ONCASPAR (see Table 4).

Among 112 patients with relapsed ALL with no prior hypersensitivity reactions to asparaginase, 11 patients (10%) experienced clinical allergic reactions to ONCASPAR (see Table 4).

Table 4. Incidence of Clinical Allergic Reactions, Overall and by Severity Grade

Patient Status	Toxicity Grade, n (%)				Total
	1	2	3	4	
Previously Hypersensitive Patients (n=62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Non-Hypersensitive Patients (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)
First Line (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other asparaginase products may be misleading.

In Study CCG-1962, ONCASPAR treated patients were assessed for evidence of binding antibodies using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The incidence of protocol-specified "high-titer" antibody formation was 2% in Induction (n=48), 10% in Delayed Intensification 1 (n=50), and 11% in Delayed Intensification 2 (n=44). In study CCG-1962, there is insufficient information to determine whether the development of antibodies is associated with an increased risk of clinical allergic reactions or altered pharmacokinetics (i.e., loss of asparaginase activity).

In Study DFCI 11-001, of the 100 evaluable patients treated with ONCASPAR, 19 (19%) patients developed anti-drug antibodies (ADA) during treatment; 18 of these 19 patients were positive for anti-PEG antibodies. The presence of ADA correlated with the occurrence of hypersensitivity reactions. There is insufficient information to determine whether the development of antibodies is associated with altered pharmacokinetics (i.e., loss of asparaginase activity).

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ONCASPAR. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: Coagulopathy.

Gastrointestinal disorders: Hepatic impairment, pancreatic cyst, pancreatitis.

Immune system disorders: Anaphylactic shock, hypersensitivity reaction.

Investigations: Blood cholesterol increased.

Metabolism and nutrition disorders: Hyperglycemia, hyperammonemia.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Osteonecrosis.

Vascular disorders: Hemorrhage including central nervous system hemorrhage, thrombosis including

superior sagittal sinus thrombosis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Glucocorticoids

Pegaspargase may increase the risk of glucocorticoid-induced toxicities, including osteonecrosis, through a potential increase in exposure of dexamethasone *[see Adverse Reactions (6.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk summary

Based on published literature studies with L-asparaginase in pregnant animals, ONCASPAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on ONCASPAR use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published literature studies in pregnant animals suggest asparagine depletion may cause harm to the animal offspring *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with ONCASPAR to evaluate its effect on reproduction and fetal development. Published literature studies in which pregnant rabbits were administered L-asparaginase or pregnant rats were deprived of dietary asparagine suggested harm to the animal offspring.

8.2 Lactation

Risk summary

There are no data on the presence of pegaspargase in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ONCASPAR and for 1 month after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ONCASPAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy

Pregnancy testing is recommended in females of reproductive potential prior to initiating ONCASPAR.

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraceptive methods during treatment with ONCASPAR and for 3 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ONCASPAR in the treatment of ALL have been established in pediatric patients. Use of ONCASPAR in these age groups is supported by evidence of efficacy as first-line treatment from one adequate and well-controlled trial, and evidence of efficacy for treatment of patients with hypersensitivity to asparaginase from four adequate and well-controlled trials *[see Clinical Studies (14.1)]*, and safety data from 7 total trials. The pediatric patients treated with ONCASPAR 2,500 International Units/m^2 on these trials included 26 infants (1 month to <2 years old), 165 children (2 years to <12 years old), and 39 adolescents (12 to 17 years old).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ONCASPAR did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently than younger subjects.

10 OVERDOSAGE

Three patients received 10,000 International Units/m^2 of ONCASPAR as an intravenous infusion. One patient experienced a slight increase in liver enzymes. A second patient developed a rash 10 minutes after the start of the infusion, which was controlled with the administration of an antihistamine and by slowing down the infusion rate. A third patient did not experience any adverse reactions.

There is no specific antidote for ONCASPAR overdosage. In case of overdose, monitor patients closely for signs and symptoms of adverse reactions, and appropriately manage with symptomatic and supportive treatment.

11 DESCRIPTION

Pegaspargase is a conjugate of monomethoxypolyethylene glycol (mPEG) and L-asparaginase (L-asparagine amidohydrolase), an asparagine specific enzyme. L-asparaginase is a tetrameric enzyme that is produced endogenously by *E. coli* and consists of identical 34.5 kDa subunits. Approximately 69 to 82 molecules of mPEG are linked to L-asparaginase; the molecular weight of each mPEG molecule is about 5 kDa. ONCASPAR activity is expressed in International Units.

ONCASPAR (pegaspargase) injection is supplied as a clear, colorless, preservative-free, isotonic sterile solution in phosphate-buffered saline, pH 7.3, for intramuscular use or for dilution prior to intravenous infusion. Each vial of ONCASPAR contains 3,750 International Units of pegaspargase in 5 mL of solution. Each milliliter contains 750 International Units of pegaspargase, dibasic sodium phosphate, USP (5.58 mg), monobasic sodium phosphate, USP (1.20 mg), and Sodium Chloride, USP (8.50 mg) in Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

L-asparaginase is an enzyme that catalyzes the conversion of the amino acid L-asparagine into aspartic acid and ammonia. The pharmacological effect of ONCASPAR is thought to be based on the killing of leukemic cells due to depletion of plasma asparagine. Leukemic cells with low expression of asparagine synthetase have a reduced ability to synthesize asparagine, and therefore depend on an exogenous source of asparagine for survival.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamic activity was assessed through serial measurements of asparagine in sera and cerebrospinal fluid (CSF).

In Study CCG-1962, pharmacodynamics were assessed in 57 newly diagnosed pediatric patients with standard-risk ALL who received three intramuscular doses of ONCASPAR (2,500 International Units/m^2), one each during induction and two delayed intensification treatment phases *[see Clinical Studies (14.1)]*.

In Study AALL07P4, the pharmacodynamic response of pegaspargase was assessed in 47 evaluable patients with newly diagnosed high risk B-precursor ALL. Asparagine concentrations in plasma (N=42) were maintained below the assay limit of quantification for at least 11 days following a single dose of ONCASPAR 2,500 International Units/m^2 during the induction phase. CSF asparagine concentration was decreased from a mean pretreatment concentration of 0.6 µg/mL (N=20) to 0.2 µg/mL on Day 4 (N=41) and remained decreased at 0.2 µg/mL (N=39) 25 days after the administration of a single dose of ONCASPAR in the induction phase.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic assessments were based on an enzymatic assay measuring asparaginase activity after intramuscular (IM, CCG-1962) and intravenous (IV, AALL07P4) administration of 2,500 International Units/m^2 in patients with ALL.

Absorption

The mean maximum asparaginase activity (C_{max}) was reached at approximately 1 IU/mL (n=45-52) on Day 5 after a single IM injection. The mean half-life of absorption from the IM site was 1.7 days. The relative bioavailability was 82% following the first IM dose and 98% following repeat dosing.

The mean C_{max} and the area under the curve ($AUC_{0\text{-}inf}$) was 1.6 IU/mL and 16.6 IU/mL*day, respectively, after a single IV infusion (n=47) during the induction phase.

Distribution

The mean volume of distribution at steady state was estimated to be 1.86 L/m^2 after a single IM injection and approximately 2 L after a single IV infusion based on non-compartmental analysis.

Elimination

The mean elimination half-life was approximately 5.8 days following a single IM injection and 5.3 days following a single IV infusion. The clearance was 0.17 L/m^2/day and 0.2 L/day, respectively, for a single IM and IV dose.

Specific Populations

The impact of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of ONCASPAR is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity, mutagenicity and impairment of fertility studies have not been conducted with pegaspargase.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 First-Line Treatment of ALL

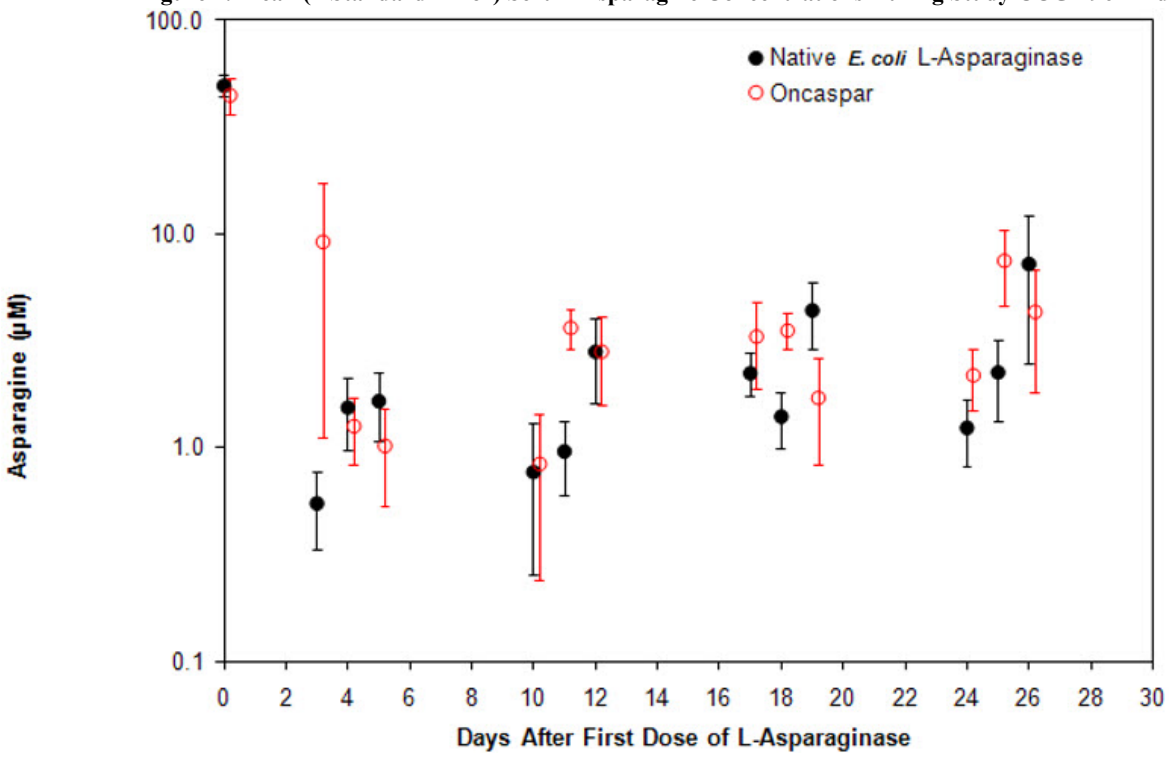
Study CCG-1962

The safety and effectiveness of ONCASPAR was evaluated in an open label, multicenter, randomized, active controlled study (Study CCG-1962). In this study, 118 pediatric patients aged 1 to 9 years with previously untreated standard-risk ALL were randomized 1:1 to ONCASPAR or native *E. coli* L-asparaginase as part of combination therapy. ONCASPAR was administered intramuscularly at a dose of 2,500 International Units/m^2 on Day 3 of the 4 week induction phase and on Day 3 of each of two 8 week delayed intensification phases. Native *E. coli* L-asparaginase was administered intramuscularly at a dose of 6,000 International Units/m^2 three times weekly for 9 doses during induction and for 6 doses during each delayed intensification phase.

The primary determination of effectiveness was based on demonstration of similar asparagine depletion (magnitude and duration) in the ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase arms. The protocol-specified goal was achievement of asparagine depletion to a serum concentration of ≤1 µM. The proportion of patients with this level of depletion was similar between the 2 study arms during all 3 phases of treatment at the protocol-specified time points.

In all phases of treatment, serum asparagine concentrations decreased within 4 days of the first dose of asparaginase in the treatment phase and remained low for approximately 3 weeks for both ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase arms. Serum asparagine concentrations during the induction phase are shown in Figure 1. The patterns of serum asparagine depletion in the 2 delayed intensification phases are similar to the pattern of serum asparagine depletion in the induction phase.

Figure 1. Mean (± Standard Error) Serum Asparagine Concentrations During Study CCG-1962 Induction Phase



Note: ONCASPAR (2,500 International Units/m^2 intramuscular) was administered on Day 3 of the 4-week induction phase. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 International Units/m^2 intramuscular) was administered 3 times weekly for 9 doses during induction.

CSF asparagine concentrations were determined in 50 patients during the induction phase. CSF asparagine decreased from a mean pre-treatment concentration of 3.1 µM to 1.7 µM on Day 4±1 and 1.5 µM at 25±1 days after administration of ONCASPAR. These findings were similar to those observed in the native *E. coli* L-asparaginase treatment arm.

Concentrations of asparaginase activities greater than 0.1 International Units/mL were observed in over 90% of the samples from patients treated with ONCASPAR during Induction, Delayed Intensification 1, and Delayed Intensification 2 for approximately 20 days.

While the 3-year Event-Free Survival (EFS) for the ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase study arms were similar and in the range of 80%, Study CCG-1962 was not designed to evaluate for differences in EFS rates.

14.2 Patients with ALL Hypersensitive to Asparaginase

The safety and effectiveness of ONCASPAR was evaluated in 4 open label studies enrolling a total of 42 patients with multiply relapsed, acute leukemia [39 (93%) with ALL] with a history of prior clinical allergic reaction to asparaginase. Hypersensitivity to asparaginase was defined by a history of systemic rash, urticaria, bronchospasm, laryngeal edema, hypotension, or local erythema, urticaria, or swelling, greater than 2 centimeters, for at least 10 minutes following administration of any form of native *E. coli* L-asparaginase. All patients received ONCASPAR at a dose of 2,000 or 2,500 International Units/m^2 administered intramuscularly or intravenously every 14 days. Patients received ONCASPAR as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. The re-induction response rate was 50% (95% confidence interval: 35%, 65%), based upon 36% complete remissions and 14% partial remissions. These results were similar to the overall response rates reported for patients with ALL receiving second-line, native *E. coli* L-asparaginase-containing re-induction chemotherapy. Anti-tumor activity was also observed with single-agent ONCASPAR. Three responses (1 complete remission and 2 partial remissions) were observed in 9 adult and pediatric patients with relapsed ALL and hypersensitivity to native *E. coli* L-asparaginase.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ONCASPAR (pegaspargase) injection is supplied as a sterile, clear, colorless, preservative-free solution in Type I single-dose vial containing 3,750 International Units of pegaspargase per 5 mL (750 International Units per mL) solution (NDC 72694-954-01).

Store ONCASPAR refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. *Do not shake or freeze product*. Unopened vials may be stored at room temperature (15°C to 25°C [59°F to 77°F]) for no more than 48 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions

Inform patients of the possibility of serious allergic reactions, including anaphylaxis, and to seek immediate medical care for any swellings or difficulty breathing *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Thrombosis

Instruct patients on the risk of thrombosis and hemorrhage and to seek immediate medical attention if they experience severe headache, arm or leg swelling, shortness of breath, or chest pain *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Pancreatitis

Instruct patients on the signs and symptoms of pancreatitis and to seek immediate medical attention if they experience severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Glucose Intolerance

Instruct patients on the risk of hyperglycemia and glucose intolerance. Advise patients to immediately report excessive thirst or increase in the volume or frequency of urination *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hemorrhage

Advise patients to report any unusual bleeding or bruising to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, or easy bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with ONCASPAR and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with ONCASPAR and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

ONCASPAR is a registered trademark of Servier IP UK LTD, a wholly owned, indirect subsidiary of Les Laboratoires Servier.

Servier and the Servier logo are trademarks of Les Laboratoires Servier.

Manufactured by: Servier Pharmaceuticals LLC, Boston, MA 02210
U.S. License No. 2125

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 5 mL Vial Carton

NDC 72694-954-01

ONCASPAR®
pagaspargase
Injection

3750 International
Units Per 5 mL
(750 International
Units Per mL)

For intravenous or intramuscular use.

Single-use vial.

Discard unused portion.

Rx ONLY
SERVIER



ONCASPAR

pegaspargase injection, solution

Product Information

Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	**Item Code (Source)**	NDC:72694-954
Route of Administration	INTRAVENOUS, INTRAMUSCULAR		

Active Ingredient/Active Moiety

Ingredient Name	Basis of Strength	Strength

PEGASPARGASE (UNII: 7D96IR0PPM) (PEGASPARGASE - UNII:7D96IR0PPM)	PEGASPARGASE	750 [iU] in 1 mL

Inactive Ingredients

Ingredient Name	Strength
SODIUM PHOSPHATE, MONOBASIC, DIHYDRATE (UNII: 5QWK665956)	
SODIUM PHOSPHATE, DIBASIC, UNSPECIFIED FORM (UNII: GR686LBA74)	
SODIUM CHLORIDE (UNII: 451W47IQ8X)	
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	

Packaging

#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:72694-954-01	1 in 1 CARTON	01/02/2020	
1		5 mL in 1 VIAL, SINGLE-USE; Type 0: Not a Combination Product		

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
BLA	BLA103411	01/02/2020	

Labeler - Servier Pharmaceuticals LLC (116608503)

Revised: 12/2022 Servier Pharmaceuticals LLC

2.1.2　米国添付文書日本語訳

米国添付文書の和訳を以下に示す。

1　効能又は効果

1.1　急性リンパ性白血病（ALL）の一次治療

本剤は、ALL 小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の一剤である。

1.2　L-アスパラギナーゼに過敏症のある急性リンパ性白血病

本剤は、L-アスパラギナーゼに対して過敏症を示す ALL 小児患者及び成人患者を対象とする、多剤併用化学療法の一剤である。

2　用法及び用量

2.1　推奨用量

21 歳以下の患者

21 歳以下の患者には、筋注・静注ともに 2,500 IU/m^2 を 14 日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。

22 歳以上の患者

22 歳以上の成人患者には、筋注・静注ともに 2,000 IU/m^2 を 14 日間間隔で投与することが推奨され、これより頻回には投与しないこと。

2.2　推奨される前投薬

infusion reaction 及び過敏症反応のリスク及び重症度を低減させるため、本剤投与 30～60 分前にアセトアミノフェン、H-1 受容体拮抗薬（ジフェンヒドラミン等）及び H-2 受容体拮抗薬（ファモチジン等）を前投薬すること。［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］

2.3　副作用が認められた場合に推奨される用量調節

治療サイクルから回復まで、少なくとも 1 週間に 1 回は患者のビリルビン、グルコース、トランスアミナーゼなどの臨床検査値をモニタリングすること。副作用が認められた場合は、表 1 に従い投与の調節を行うこと。

表 1. 用量調節

副作用	重症度*	実施項目
Infusion reaction/過敏症反応［*警告及*	Grade 1	• 点滴速度を 50%下げて投与すること
	Grade 2	• 本剤の投与を中断すること • 当該症状に対して加療すること

び使用上の注意（5.1）を参照］		• 当該症状の回復後に点滴は再開できるが、点滴速度は 50%下げて投与すること
	Grade 3～4	• 本剤の投与を中止すること
血栓症*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*	合併症を伴わない深部静脈血栓症	• 本剤の投与を中断すること • 適切な抗血栓療法で加療すること • 当該症状の回復後、抗血栓療法を継続しながら本剤の再開を考慮すること
	重度又は生命の危険がある血栓症	• 本剤の投与を中止すること • 適切な抗血栓療法で加療すること
膵炎*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*	Grade 3～4	• リパーゼ又はアミラーゼが>3×ULN に上昇した場合は、これらの値が安定又は低下するまで本剤の投与を中断すること • 膵炎が認められた場合は、本剤の投与を中止すること
出血*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*	Grade 3～4	• 本剤の投与を中断すること • 凝血異常について評価し、必要であれば凝固因子補充療法を考慮すること • 出血管理が可能であれば、次回の予定用量で本剤の投与を再開すること
肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*	総ビリルビン濃度が正常値上限の 3 倍超～10 倍以下	• 総ビリルビン濃度が正常値上限の 1.5 倍以下になるまで本剤の投与を中断すること
	総ビリルビン濃度が正常値上限の 10 倍超	• 本剤の投与は中止すること。投与しなかった分を補って投与しないこと
*Grade 1 は軽症、Grade 2 は中等症、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命の危険があるものをいう		

2.4　調製及び投与

過敏症反応に備え、当該症状を管理可能な適切な体制及び蘇生器を備えた医療施設で本剤の投与を行うこと。*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

本剤は無色澄明の液である。投与前には、粒子状物質、混濁又は変色がないか本剤を外観検査すること。いずれかが確認された場合は、バイアルを廃棄すること。

本剤を筋注する場合：

- 注射部位 1 箇所につき 2mL。
- 投与量が 2mL を超える場合は、注射部位を数箇所に分けて投与すること。

本剤を静注する場合：

- 100mL の USP0.9%塩化ナトリウム注射用液又は 100mL の USP5%ブドウ糖注射用液で本剤を無菌的に希釈する。
- 希釈後直ちに、先行して投与している 100mL の USP0.9%塩化ナトリウム又は 100mL の USP5%ブドウ糖とともに投与する。
- 1～2 時間かけて投与する。
- 本剤の投与中に、同じ静脈ラインにほかの薬剤を注入しないこと。
- 希釈液は直ちに使用すること。希釈液をすぐに使用できない場合は、2～8°C（36～46°F）の冷蔵庫に保管し、48 時間以内に使用すること。点滴バッグは遮光すること。

本剤に保存剤は含まれておらず、開封後の保存は出来ない。未使用分は廃棄すること。

3　剤形及び含量

注射剤：3,750 IU/5 mL（750 IU/mL）、単回用バイアルに無色澄明の液

4　禁忌

本剤は、以下を有する患者には禁忌である。

- 本剤又はその添加剤いずれかに対するアナフィラキシーなどの重篤な過敏症反応の既往歴*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- L-アスパラギナーゼによる重篤な血栓症の既往歴*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- L-アスパラギナーゼによる膵炎をはじめとする膵炎の既往歴*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*

- L-アスパラギナーゼによる重篤な出血イベントの既往歴*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*
- 重度の肝機能障害*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*

5　警告及び使用上の注意

5.1　アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応

本剤により、アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応が発現する可能性がある。*（E.）coli* 由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症が認められた患者の方が重篤な過敏症反応が発現するリスクが高い。過敏症反応は、ほかにも、血管浮腫、口唇腫脹、眼部腫脹、紅斑、血圧低下、気管支痙攣、呼吸困難、そう痒症及び発疹がある。*［副作用（6.1）を参照］*

本剤投与 30～60 分前に前投薬すること。*［用法及び用量（2.2）を参照］*アナフィラキシーの治療に必要な蘇生器及び薬剤（アドレナリン、酸素、静脈内ステロイド、抗ヒスタミン薬など）を備えた状態で、本剤投与後 1 時間患者を観察すること。*［用法及び用量（2.4）を参照］*重篤な過敏症反応が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

5.2　血栓症

本剤により、矢状洞血栓症などの重篤な血栓症が発現する可能性がある。*［副作用（6.1）を参照］*重篤な血栓症が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.3　膵炎

本剤により、膵炎が発現する可能性がある。死亡に至った出血性又は壊死性膵炎が報告されている。*［副作用（6.1）を参照］*

患者に膵炎の徴候と症状について情報提供を行うこと。膵炎を治療しないと死に至ることがある。膵炎の初期症状診断のため血清アミラーゼやリパーゼの値を確認すること。膵炎が疑われる場合、本剤の投与を中止すること。膵炎が認められた場合は、本剤の投与を再開しないこと。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.4　ブドウ糖不耐性

本剤により、ブドウ糖不耐性が発現する可能性がある。*［副作用（6.1）を参照］*いくつかの症例は、難治性のブドウ糖不耐性であった。血清グルコースをモニタリングすること。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.5　出血

本剤により、プロトロンビン時間延長、部分トロンボプラスチン時間延長及び低フィブリノゲン血症が発現する可能性がある。*［副作用（6.1）を参照］*PT、PTT、フィブリノゲンなどの凝固パラメータを用いて、出血の徴候と症状が認められる患者を評価すること。重度又は症候性の凝固障害が認められた場合は、適切な補充療法を考慮すること。重度又は致死的な出血が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

5.6　肝毒性

トランスアミナーゼ上昇、直接ビリルビン及び間接ビリルビン増加、血清アルブミン減少、血漿フィブリノゲンなど肝毒性及び肝機能異常が発現する可能性がある。本剤の投与開始から最終投与後少なくとも 6 週間までは、少なくとも 1 週間に一度ビリルビン及びトランスアミナーゼを評価すること。重篤な肝毒性が認められた場合は、本剤の投与を中止し、支持療法を開始すること。*［用法及び用量（2.3）を参照］*

6　副作用

以下の重大な副作用はほかの章に記載する。

- アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 血栓症*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 膵炎*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*
- ブドウ糖不耐性*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*
- 出血*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*
- 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は異なる条件下で実施されたため、本剤で認められた副作用の発現割合は、それぞれの臨床試験で認められた発現割合との直接比較ができず、実際の医療でみられる割合と異なる可能性がある。

Grade 3 又は 4 で最もよく認められた副作用（>5%）は、低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、発熱性好中球減少症、高トリグリセリド血症、高血糖、ビリルビン増加、膵炎、血液凝固検査異常、塞栓や血栓症、過敏症、敗血症及び感染症であった。

<u>急性リンパ性白血病（ALL）に対する一次治療</u>

CCG-1962 試験は、118 例を組み入れた無作為化（1:1）、実薬対照試験であり、年齢中央値 4.7 歳（1.1～9.9 歳）、54%が男児であった。白人 65%、ヒスパニック 14%、黒人 8%、アジア人 8%、それ以外が 6%であった。無作為化により本剤群に割り付けられた 59 例のう

ち、48 例（81%）が予定された投与 3 回すべて、6 例（10%）は 2 回、4 例（7%）は 1 回のみ投与を終了し、1 例（2%）は投与を受けなかった。

本試験では、安全性情報を詳しく収集し、アスパラギナーゼにより惹起されると事前に規定した副作用、また Children's Cancer Group（CCG）が規定した Toxicity and Complication Criteria に従い Grade 3 又は 4 の非血液学的な副作用を検討した。以下の表 2 に、Grade 3 又は 4 で発現した副作用を、症例数で投与群ごとに示す。

表 2：CCG-1962 試験での Grade 3 又は 4 の副作用発現割合

	ONCASPAR（n=58）	**ネイティブ *E. coli* L-アスパラギナーゼ（n=59）**
感染症	3 (5%)	3 (5%)
肝機能検査異常	3 (5%)	5 (8%)
トランスアミナーゼ上昇*	2 (3%)	4 (7%)
高ビリルビン血症	1 (2%)	1 (2%)
高血糖	3 (5%)	2 (3%)
中枢神経系血栓症	2 (3%)	2 (3%)
凝血異常†	1 (2%)	3 (5%)
膵炎	1 (2%)	1 (2%)
アスパラギナーゼに対するアレルギー反応	1 (2%)	0

* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ
† プロトロンビン時間延長、部分トロンボプラスチン時間延長又は低フィブリノゲン血症

DFCI 11-001 試験では、本剤の安全性を検討した。本試験は、非盲検、無作為化、実薬対照、多施設共同試験であり、未治療 ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫の小児及び青年 119 例を対象とした。患者には、Dana Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium が定めたバックボーン治療との併用下で本剤を投与した。組入れ時の年齢中央値は 4 歳であった（範囲 1～18 歳）。患者の大半が男性（60%）、白人（75%）であった。ほとんどの患者は、標準リスクの ALL（59%）と考えられ、B 細胞系統の ALL（87%）であった。

試験期間中の本剤投与回数の中央値は 16 回であった（寛解導入療法では 1 回投与、寛解導入療法後は 2 週間間隔で 1 回投与）。本剤を投与した期間の中央値は 8 カ月であった。表 3 に、本剤の投与により、2 例以上に認められた副作用のうち、Grade 3 以上の発現割合をま

とめた。Grade 1 又は 2 の副作用は、前向きに収集されていないものもあるため、表 3 には Grade 3 又は 4 の副作用に限り示した。

表 3：DFCI 11-001 試験で ONCASPAR をはじめとする多剤併用療法の際に認められた Grade　3 以上の副作用発現割合（一部）

副作用 †	**ONCASPAR 2500 IU/m^2** **N=119** **グレード> 3‡** **n (%)**
トランスアミナーゼ上昇*	79 (66)
発熱性好中球減少症	48 (40)
高トリグリセリド血症	36 (30)
低アルブミン血症	33 (28)
ビリルビン増加*	30 (25)
高血糖	29 (24)
膵炎*	29 (24)
血液凝固検査異常*	25 (21)
塞栓および血栓イベント*	10 (8)
過敏症*	8 (7)
肺炎*	8 (7)
敗血症*	7 (6)
下痢*	6 (5)
出血*	5 (4)
真菌感染*	3 (3)

* グループ化した用語：**トランスアミナーゼ上昇**：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、**ビリルビン増加：**抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、**膵炎**：アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵壊死、膵炎、再発性膵炎、**血液凝固検査異常**：活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中フィブリノゲン減少、**塞栓および血栓イベント**：塞栓症、肺塞栓症、医療機器内血栓、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、**過敏症**：過敏症、アナフィラキシー反応、薬物過敏症、**肺炎**：肺感染、肺炎、肺臓炎、**敗血症**：細菌性敗血症、敗血症、**下痢**：大腸炎、下痢、腸炎、好中球減少性大腸炎、**出血**

（SMQ）（臨床検査用語を除く）：播種性血管内凝固、鼻出血、血腫、頭蓋内出血、メレナ、食道潰瘍出血、小腸出血、上部消化管出血、**真菌感染**：真菌感染、真菌性肝感染、真菌性気道感染、真菌性脾感染、全身性カンジダ
† 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 に基づき、グレードを決定した

再発 ALL

副作用情報は 5 つの臨床試験から入手した。当該 5 試験では、本剤の単独投与か他剤との併用投与を行い、ALL 再発患者を計 174 例組み入れた*［臨床試験（14.2）を参照］*。既治療の ALL 再発患者では、本剤の毒性プロファイルは、症候性のアレルギー反応を除き、未治療患者における毒性プロファイルとほぼ同じであった（表 3 を参照）。最もよく認められた副作用は、症候性のアレルギー反応、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症及び凝血異常であった。本剤を原因とする最もよく認められた重篤な副作用は、血栓症（4%）、インスリン投与を要する高血糖（3%）及び膵炎（1%）であった。

アレルギー反応

ここでのアレルギー反応とは、気管支痙攣、低血圧、喉頭浮腫、局所性の紅斑や腫脹、全身性の発疹及び蕁麻疹のことである。

CCG-1962 試験では本剤を投与した 58 例中 2 例（3%）に症候性のアレルギー反応が認められた。このうち 1 例に Grade 1 のアレルギー反応、1 例に Grade3 の蕁麻疹が、ともに後期強化療法期に認められた（表 4 を参照）。

アスパラギナーゼに対する過敏症反応の既往歴のある ALL 再発患者 62 例のうち、35 例（56%）にネイティブ *E. coli* L-アスパラギナーゼに対し症候性のアレルギー反応の既往歴があり、27 例（44%）にネイティブ *E. coli* L-アスパラギナーゼ及びネイティブ *Erwinia* L-アスパラギナーゼに対し症候性のアレルギー反応の既往歴があった。この 62 例中 20 例（32%）に、本剤に対する症候性のアレルギー反応が認められた（表 4 を参照）。

アスパラギナーゼに対する過敏症反応の既往歴がなかった ALL 再発患者 112 例中 11 例（10%）に、本剤に対し症候性のアレルギー反応が認められた（表 4 を参照）。

表 4：重症度ごとの症候性アレルギー反応の発現割合

患者の状態	Grade、n（%）				合計
	1	2	3	4	
過敏症反応既往歴のあった患者（n=62）	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)

過敏症反応既往歴のなかった患者（n=112）	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)
未治療の患者（n=58）	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

6.2　免疫原性

タンパク質由来医薬品は免疫原性を誘導する可能性がある。抗体の検出は、アッセイの感度及び特異度に大きく依存する。ほかにも、アッセイ法、サンプルの取扱い、サンプル収集のタイミング、併用薬及び原疾患などの要因がアッセイにおける抗体（中和抗体含む）検出に影響する。このため、ペグアスパラガーゼに対する抗体発現率と、ほかの試験で得られた他のアスパラギナーゼ製剤に対する抗体発現率を比較すると、誤った解釈につながる可能性がある。

CCG-1962 試験では、enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法を用いて、本剤を投与した患者における結合抗体の有無を確認した。治験実施計画書に規定した「高い」抗体価を示した割合は、寛解導入療法期で 2%（48 例）、後期強化療法期 I で 10%（50 例）、後期強化療法期 II で 11%（44 例）であった。CCG-1962 試験では、抗体の発現と、症候性のアレルギー反応のリスク上昇又は薬物動態の変化（アスパラギナーゼ活性低下）の間に関連性があるかを判断するには情報が十分ではなかった。

DFCI-11-001 試験では、本剤を投与した 100 例中 19 例（19%）に抗薬物抗体（ADA）陽性が認められ、そのうち 18 例が抗 PEG 抗体陽性であった。ADA 陽性と過敏症反応との相関が認められた。一方で、抗体の発現と、薬物動態の変化（アスパラギナーゼ活性低下）の間に関連性があるか判断するには情報が十分ではなかった。

6.3　市販後成績

以下の有害事象は、市販後に本剤を投与した際に認められたものである。ここに挙げた有害事象は投与例数が明確でない集団から自発的に報告されたものであるため，必ずしも頻度を確実に推定し、本剤との因果関係を確立できるものではない。

*血液およびリンパ系障害：*凝血異常

*胃腸障害：*肝機能障害、膵嚢胞、膵炎

*免疫系障害：*アナフィラキシーショック、過敏症反応

*臨床検査：*血中コレステロール増加

*代謝および栄養障害：*高血糖、高アンモニア血症

*筋骨格系および結合組織障害：*骨壊死

*血管障害：*中枢神経系出血をはじめとする出血、上矢状洞血栓症をはじめとする血栓症

7　薬物相互作用

7.1　糖質コルチコイド

本剤は、デキサメタゾンの曝露量を増加させる可能性があり、骨壊死を含む糖質コルチコイドによる毒性のリスクが高まる可能性がある*［副作用（6.3）を参照］*。

8　特定の集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

妊娠動物にL-アスパラギナーゼを投与した試験に関する文献によると、本剤を妊婦に投与すると胎児に害が及ぶ可能性がある。妊婦に本剤を投与したデータはなく、薬剤起因性の深刻な先天異常及び流産のリスク、妊婦又は胎児の転帰不良のリスクの報告はない。妊娠動物について発表された研究の文献から、アスパラギン枯渇によってその仔に害が及ぶ可能性が示されている（データを参照）。患者には胎児への潜在的なリスクについて説明すること。

米国の一般集団では、妊婦における深刻な先天異常及び流産のリスクは、それぞれ2～4%、15～20%と推定される。

データ

動物データ

本剤の生殖及び胎児発育への影響を評価した動物実験は実施されていない。L-アスパラギナーゼを投与した妊娠ウサギ又は食事でアスパラギン酸を与えなかった妊娠ラットを研究した論文では、その仔に害が及ぶことが示されている。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ペグアスパラガーゼのヒト母乳移行、母乳哺育児への影響又は母乳分泌量への影響に関するデータはない。母乳哺育児に副作用を惹き起こす可能性があるため、本剤投与中及び最終投与後1カ月間は授乳を避けるよう授乳中の女性に指導すること。

8.3　生殖能を有する者

本剤を妊婦に投与すると胎児に害が及ぶ可能性がある。*［特定の患者への投与（8.1）を参照］*

妊娠

本剤投与開始前には、妊娠する可能性のある女性に妊娠検査を実施することを推奨する。

避妊

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間*はホルモン剤ではない効果的な避妊法を使用するよう指導すること。

（*注釈: 海外ラベリングの避妊期間に関しては改訂中である。）

8.4　小児

小児を対象とした ALL 治療では、本剤の安全性及び有効性は確立されている。小児患者に本剤を使用することは、以下の試験の有効性データにより支持される。適切かつ十分に管理された 1 試験からは未治療 ALL 患者における有効性データ、同様に適切かつ十分に管理されたほかの 4 試験からはアスパラギナーゼに対する過敏症の既往歴がある患者における有効性データが得られており *［臨床試験（14.1）を参照］*、計 7 試験から安全性データが得られている。ここに挙げた試験では、本剤 2,500 IU/m^2 を投与した患者のうち、26 例が生後 1 カ月以上 2 歳未満の乳幼児患者、165 例が 2 歳以上 12 歳未満の小児患者、39 例が 12 歳以上 17 歳以下の青年患者であった。

8.5　高齢者

本剤の試験では、65 歳以上の高齢患者が若年患者と異なる反応を示すか検討するためには、高齢者患者数は十分ではなかった。

10　過量投与

3 例に本剤 10,000 IU/m^2 を点滴静注した。うち 1 例では肝酵素がわずかに上昇し、ほかの 1 例では本剤点滴静注開始 10 分後に発疹が発現したが、抗ヒスタミン薬の投与及び点滴速度の低下により管理可能であった。最後の 1 例には副作用が認められなかった。

本剤の過量投与に対する有効な治療法は知られていない。過量投与した場合、副作用の徴候と症状がないか患者を密に観察し、対症療法及び支持療法を用いて適切に管理すること。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 3,750 Units (U)** of pegaspargase*.
After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

* The active substance is a covalent conjugate of *Escherichia coli*-derived L-asparaginase with monomethoxypolyethylene glycol
**One unit is defined as the quantity of enzyme required to liberate 1 µmol ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C

The potency of this medicinal product should not be compared to the one of another pegylated or non-pegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection/infusion.
White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oncaspar is indicated as a component of antineoplastic combination therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients from birth to 18 years, and adult patients.

4.2 Posology and method of administration

Oncaspar should be prescribed and administered by physicians and/or health care personnel experienced in the use of antineoplastic products. It should only be given in a hospital setting where appropriate resuscitation equipment is available. Patients should be closely monitored for any adverse reactions throughout the administration period (see section 4.4).

Posology

Oncaspar is usually administered as part of combination chemotherapy protocols with other antineoplastic agents (see also section 4.5).

Recommended premedication
Premedicate patients with paracetamol, an H-1 receptor blocker (e.g. diphenhydramine), and an H-2 receptor blocker (e.g. famotidine) 30-60 minutes prior to administration of Oncaspar to decrease the risk and severity of both infusion and hypersensitivity reactions (see section 4.4).

Paediatric patients and adults ≤21 years
The recommended dose in patients with a body surface area (BSA) ≥0.6 m^2 and who are ≤21 years of age is 2,500 U of pegaspargase (equivalent to 3.3 ml Oncaspar)/m^2 body surface area every 14 days.

Children with a body surface area <0.6 m^2 should receive 82.5 U of pegaspargase (equivalent to 0.1 ml Oncaspar)/kg body weight every 14 days.

Adults >21 years
Unless otherwise prescribed, the recommended posology in adults aged >21 years is 2,000 U of pegaspargase (equivalent to 2.67 ml Oncaspar)/m^2 body surface area every 14 days.

Treatment may be monitored based on the trough serum asparaginase activity measured before the next administration of pegaspargase. If asparaginase activity values fail to reach target levels, a switch to a different asparaginase preparation could be considered (see section 4.4).

Special populations
Renal impairment
As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment.

Elderly
There are limited data available for patients older than 65 years.

Method of administration

Oncaspar can be given by intramuscular (IM) injection or intravenous (IV) infusion.

For smaller volumes, the preferred route of administration is intramuscular. When Oncaspar is given by intramuscular injection the volume injected at one site should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults. If a higher volume is given, the dose should be divided and given at several injection sites.

Intravenous infusion of Oncaspar is usually given over a period of 1 to 2 hours in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.

The diluted solution can be given together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.

For instructions on reconstitution and dilution of this medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Severe hepatic impairment (bilirubin >3 times upper limit of normal [ULN]; transaminases >10 times ULN).
History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy.
History of pancreatitis, including pancreatitis related to previous L-asparaginase therapy (see section 4.4).
History of serious haemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Asparaginase antibodies
The presence of anti-asparaginase antibodies may be associated with low asparaginase activity levels due to potential neutralising activity of these antibodies. In such cases, a switch to a different asparaginase preparation should be considered.

Measurement of the asparaginase activity level in serum or plasma may be undertaken in order to rule out an accelerated reduction of asparaginase activity.

Hypersensitivity
Hypersensitivity reactions to pegaspargase, including life-threatening anaphylaxis, can occur during therapy, including in patients with known hypersensitivity to *E. coli* derived asparaginase formulations. Other hypersensitivity reactions can include angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, decreased blood pressure, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash (see sections 4.3 and 4.8).

Premedicate patients 30-60 minutes prior to administration of Oncaspar (see section 4.2).

As a routine precautionary measure, the patient should be monitored for an hour after administration; resuscitation equipment and other appropriate means for the treatment of anaphylaxis should be available (epinephrine, oxygen, intravenous steroids, etc.). Oncaspar should be discontinued in patients with serious hypersensitivity reactions (see sections 4.3 and 4.8). Depending on the severity of the symptoms, administration of antihistamines, corticosteroids and vasopressors may be indicated as a counter-measure.

Pancreatic effects
Pancreatitis, including haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcomes, has been reported in patients receiving Oncaspar (see section 4.8).

Patients should be informed of the signs and symptoms of pancreatitis which, if left untreated, could become fatal.

If pancreatitis is suspected, Oncaspar should be discontinued; if pancreatitis is confirmed, Oncaspar should not be restarted.

Serum amylase and/or lipase levels should be monitored frequently to identify early signs of pancreatic inflammation. Blood glucose levels should be monitored, as impaired glucose tolerance may occur with concomitant use of Oncaspar with prednisone.

Coagulopathy
Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving pegaspargase (see section 4.8). Oncaspar should be discontinued in patients with serious thrombotic events.

Increased prothrombin time (PT), increased partial thromboplastin time (PTT), and hypofibrinogenaemia can occur in patients receiving pegaspargase. Coagulation parameters should be monitored at baseline and periodically during and after treatment, particularly when other medicinal products with anticoagulant effects (such as acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory medicinal products) are used simultaneously (see section 4.5), or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered. When there is a marked decrease in fibrinogen or antithrombin III (ATIII) deficiency, consider appropriate replacement therapy.

Osteonecrosis
In the presence of glucocorticoids, osteonecrosis (avascular necrosis) is a possible complication of hypercoagulability observed in children and adolescents with a higher incidence seen in girls (see section 4.5 and 4.8). Therefore, a close monitoring in children and adolescents' patients is recommended in order to detect any clinical signs/symptoms of osteonecrosis. Clinical judgement of

the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment as per standard guidelines of treatment of ALL and supportive care principles.

Hepatic effects
Combination therapy with Oncaspar and other hepatotoxic products can result in severe hepatic toxicity.

Caution is required when Oncaspar is given in combination with hepatotoxic products, especially if there is pre-existing hepatic impairment. Patients should be monitored for changes in liver function parameters.

There may be an increased risk of hepatotoxicity in Philadelphia chromosome positive patients, for whom treatment with tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib) is combined with L-asparaginase therapy. This should be taken into account when considering the use of Oncaspar in these patient populations.

Due to the risk of hyperbilirubinaemia, it is recommended to monitor bilirubin levels at baseline and prior to each dose.

Central nervous system effects
Combination therapy with Oncaspar can result in central nervous system toxicity. Cases of encephalopathy (including reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) have been reported (see section 4.8).

Oncaspar may cause central nervous system signs and symptoms manifesting as somnolence, confusion, convulsions. Patients should be closely monitored for such symptoms, especially if Oncaspar is used in association with neurotoxic products (such as vincristine and methotrexate; see section 4.5),

Myelosuppression
Pegaspargase may cause myelosuppression, either directly or indirectly (by altering myelosuppressive effects of other agents such as methotrexate or 6-mercaptopurine). Therefore, use of Oncaspar could increase the risk of infections.

The decrease in the number of circulating lymphoblasts is often quite marked, and normal or too low leukocyte counts are often seen in the first days after the start of therapy. This can be associated with a marked rise in the serum uric acid level. Uric acid nephropathy may develop. To monitor the therapeutic effect, the peripheral blood count and the patient's bone marrow should be monitored closely.

Hyperammonaemia
Asparaginase facilitates the rapid conversion of asparagine and glutamine to aspartic acid and glutamic acid, with ammonia as the shared by-product of both reactions (see section 5.1). Intravenous administration of asparaginase may therefore cause serum levels of ammonia to rise sharply following administration.

The symptoms of hyperammonaemia are often transient in nature and can include: nausea, vomiting, headache, dizziness and rash. In severe cases, encephalopathy can develop with or without hepatic impairment, especially in older adults, which can be life-threatening or fatal. If symptoms of hyperammonaemia exist, ammonia levels should be monitored closely.

Contraception
Effective non-oral method of contraception must be used during Oncaspar treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between the oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, the use of oral contraception is not considered an acceptable method of contraception (see sections 4.5 and 4.6).

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The decrease in serum proteins caused by pegaspargase can increase the toxicity of other medicinal products that are protein bound.

In addition, by inhibiting protein synthesis and cell division, pegaspargase can disturb the mechanism of action of other substances which require cell division for their effect, e.g., methotrexate. Methotrexate and cytarabine can interact differently with Oncaspar: their prior administration can increase the action of pegaspargase synergistically. If these substances are given subsequently, the effect of pegaspargase can be weakened antagonistically.

Pegaspargase can interfere with metabolism and clearance of other medicinal products, based on its effects on protein synthesis and hepatic function, as well as from its combined use with other chemotherapy products known to interact with CYP enzymes.

The use of Oncaspar can lead to fluctuation in coagulation factors. This can promote the tendency to bleeding and/or thrombosis. Caution is therefore needed when anticoagulants such as coumarin, heparin, dipyridamole, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicinal products are given concomitantly, or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered.

When glucocorticoids (e.g., prednisone) and pegaspargase are given at the same time, alterations in coagulation parameters (e.g., fall in fibrinogen and antithrombin III deficiency, ATIII) can be more pronounced.

Pegaspargase may increase the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in children and adolescents when both treatments are given simultaneously, with a higher incidence seen in girls, through a potential increase in exposure of dexamethasone. (see sections 4.4 and 4.8).

Immediately preceding or simultaneous treatment with vincristine can increase the toxicity of pegaspargase. Administration of Oncaspar before vincristine may increase the neurotoxicity of vincristine. Therefore, vincristine should be given at least 12 hours prior to administration of Oncaspar in order to minimise toxicity.

An indirect interaction cannot be ruled out between pegaspargase and oral contraceptives due to pegaspargase hepatotoxicity that may impair the hepatic clearance of oral contraceptives. Therefore, the concomitant use of Oncaspar with oral contraceptives is not recommended. Another method than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.6).

Simultaneous vaccination with live vaccines may increase the risk of severe infections attributable to the immunosuppressive activity of pegaspargase, the presence of the underlying disease and combination chemotherapy (see section 4.4). Vaccination with live vaccines should therefore be given no earlier than 3 months after termination of the entire antileukaemic treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Men and women should use effective contraception during treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out , oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy
There are limited data on the use of L-asparaginase and no data on the use of Oncaspar in pregnant women. No reproduction studies in animals with pegaspargase were performed but studies in animals with L-asparaginase have shown teratogenicity (see section 5.3). Therefore and due to its pharmacological properties, Oncaspar should not be used during pregnancy unless the clinical conditions of the woman require treatment with pegaspargase.

Breast-feeding
It is not known whether pegaspargase is excreted in breast milk. Based on its pharmacological properties, any risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be restarted until after discontinuation of Oncaspar.

Fertility
No studies investigating the effect of pegaspargase on fertility have been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oncaspar has a major influence on the ability to drive and use machines. The following adverse reactions have been reported in patients treated with Oncaspar along with other chemotherapy medicinal products: somnolence, confusion, dizziness, syncope, seizure.
Patients should be advised not to drive or operate machines while receiving Oncaspar if they experience these or other adverse reactions which can impair their ability to drive or operate machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The adverse reactions described in this section are derived from studies data and post-marketing experience of Oncaspar in ALL patients. The safety profile is based on randomised, controlled, prospective, open label multicentre studies using Oncaspar at a dose of 2500 U/m^2 administered intravenously as a comparative treatment (studies DFCI 11-001 and AALL07P4). In addition, Oncaspar studies using the intramuscular route of administration (studies CCG-1962 and CCG-1991) were also considered to determine the safety profile (see section 5.1).

The most common adverse reactions with Oncaspar (observed in at least 2 studies with a frequency of >10%) included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, activated partial thromboplastin time prolonged, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia, and febrile neutropenia.

The most common, severe adverse reactions with Oncaspar (graded 3 or 4) observed in studies DFCI 11-001 and AALL07P4 with a frequency of >5% included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, febrile neutropenia, hyperglycaemia, lipase increased, and pancreatitis.

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions and their frequencies are reported in Table 1. Frequencies are defined by the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported with Oncaspar therapy

MedDRA standard system organ class	Adverse reaction
Infections and infestations	Common: Infections, sepsis
Blood and lymphatic	Very common: Febrile neutropenia

system disorders	
	Common: Anaemia, coagulopathy
	Not known: Bone marrow failure
Immune system disorders	Very common: Hypersensitivity, urticaria, anaphylactic reaction
	Not known: Anaphylactic shock.
Metabolism and nutrition disorders	Very common: Decreased appetite, hyperglycaemia
	Common: Hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia
	Not known: Diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia
Psychiatric disorders	Not known: Confusional state
Nervous system disorders	Common: Seizure, peripheral motor neuropathy, syncope
	Rare: Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome
	Not known: Somnolence, tremor*
Vascular disorders	Very common: Embolism**
	Common: Thrombosis***
	Not known: Cerebrovascular accident, haemorrhage, superior sagittal sinus thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Hypoxia
Gastrointestinal disorders	Very common: Pancreatitis, diarrhoea, abdominal pain, nausea
	Common: Vomiting, stomatitis, ascites
	Rare: Pancreatitis necrotising, pancreatitis haemorrhagic
	Not known: Pancreatic pseudocyst, parotitis*
Hepatobiliary disorders	Common: Hepatotoxicity, fatty liver
	Rare: Hepatic necrosis, jaundice, cholestasis, hepatic failure
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common: Rash
	Not known: Toxic epidermal necrolysis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Pain in extremities
	Not known: Osteonecrosis (see sections 4.4 and 4.5)
Renal and urinary disorders	Not known: Renal failure acute*
General disorders and administration site conditions	Not known: Pyrexia
Investigations	Very common: Weight decreased, hypoalbuminaemia, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hypertriglyceridaemia, blood fibrinogen decreased, lipase increased, amylase increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bilirubin increased
	Common: Prothrombin time prolonged. international normalised ratio increased, hypokalaemia, blood cholesterol increased, hypofibrinogenaemia, gamma-glutamyl transferase increased
	Not known: Blood urea increased, anti-pegaspargase antibodies, neutrophil count decreased, platelet count decreased, hyperammonaemia

*Adverse reactions observed with other asparaginases in the class
**Cases of pulmonary embolism, venous thrombosis, venous thrombosis limb, and thrombophlebitis superficial were observed in DFCI 11-001
***Legend: CNS thrombosis

Description of selected adverse reactions
The following adverse reactions have been observed in association with asparaginase therapy. Although they have not been specifically associated with the use or pegaspargase, they may occur with the use of Oncaspar:

Blood and lymphatic system disorders
Oncaspar can cause mild to moderate myelosuppression, and all three blood cell lines can be affected. About half of all serious haemorrhages and thromboses affect cerebral vessels and can lead to e.g., stroke, seizure, headache or loss of consciousness.

Nervous system disorders
Oncaspar may cause central nervous system dysfunctions manifesting as convulsions, and less frequently confusional state and somnolence (mildly impaired consciousness).
In rare cases, a reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) may occur.
In very rare cases, mild tremor in the fingers has been described.

Gastrointestinal disorders
About half of patients develop mild to moderate gastrointestinal reactions such as loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhoea and weight loss.
Acute pancreatitis can occur commonly. There have been isolated reports of formation of pseudocysts (up to four months after the last treatment).

Haemorrhagic or necrotising pancreatitis occurs rarely. One case of pancreatitis with simultaneous acute parotitis has been described with L-asparaginase treatment. In single cases, haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcome has been reported.
Serum amylase can rise during and also after the conclusion of Oncaspar therapy.

Renal and urinary disorders
Acute renal failure may develop in rare cases during treatment with L-asparaginase-containing regimens.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Allergic reactions can manifest on the skin. One case of toxic epidermal necrolysis (Lyell‘s syndrome) has been described in association with L-asparaginase.

Endocrine disorders
Alterations in endocrine pancreatic function are observed commonly and are expressed mainly in the form of abnormal glucose metabolism. Both diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemia have been described, which generally respond to administration of insulin.

Metabolism and nutrition disorders
An alteration in serum lipid levels was observed and changes in serum lipid values, in most cases without clinical symptoms, are very common.
A rise in serum urea occurs regularly, is dose-independent and nearly always a sign of pre-renal metabolic imbalance.

General disorders and administration site conditions
Pyrexia can occur after the injection, which usually subsides spontaneously.

Immune system disorders
Specific antibodies to pegaspargase have been detected; uncommonly they were associated with hypersensitivity reactions. Neutralising antibodies reducing clinical efficacy were also recorded.

Hypersensitivity reactions to Oncaspar, including life-threatening anaphylaxis, angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, blood pressure decreased, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash, can occur during therapy (see sections 4.3 and 4.4).

Hepatobiliary disorders
Alteration of liver parameters is common. A dose-independent rise in serum transaminases, and serum bilirubin is commonly observed.

Fatty liver can be observed very frequently. There have been rare reports of cholestasis, icterus, hepatic cell necrosis and hepatic failure with fatal outcome.

Impaired protein synthesis can lead to a decline in the serum proteins. There is a dose-independent decrease in serum albumin in the majority of patients during the treatment.

The types of adverse reactions with Oncaspar are similar to those observed with native non-pegylated L-asparaginase (e.g., native *E. coli* asparaginase).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V

4.9 Overdose

Cases of accidental overdose have been reported with Oncaspar. Following overdose, increased liver enzymes, rash and hyperbilirubinaemia have been observed. There is no specific pharmacological treatment for the overdose. In case of overdose, patients must be carefully monitored for signs and symptoms of adverse reactions, and appropriately managed with symptomatic and supportive treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX24

Mechanism of action

The mechanism of action of L-asparaginase is the enzymatic cleavage of the amino acid L-asparagine into aspartic acid and ammonia. Depletion of L-asparagine in blood results in inhibition of protein-synthesis, DNA-synthesis and RNA-synthesis, especially in leukaemic blasts which are not able to synthesise L-asparagine, thus undergoing apoptosis.

Normal cells, in contrast, are capable of synthesising L-asparagine and are less affected by its rapid depletion during treatment with the enzyme L-asparaginase. The PEGylation does not change the enzymatic properties of L-asparaginase, but it influences the pharmacokinetics and immunogenicity of the enzyme.

Pharmacodynamic effects

Anti-leukaemic effect of L-asparaginase is related to a sustained L-asparagine depletion in blood and cerebrospinal fluid (CSF). The pharmacodynamic (PD) effect of Oncaspar was assessed after intramuscular (Study CCG-1962) and intravenous administration (AALL07P4).

In Study CCG-1962, PD effect of Oncaspar was assessed through serial measurements of asparagine in serum (n=57) and CSF (n=50) of newly diagnosed paediatric patients with standard-risk ALL who received three intramuscular doses of Oncaspar (2,500 Units/m^2 BSA), one each during induction and two during delayed intensification treatment phases. A reduction in serum asparagine concentration was evident by the 4th day after the first Induction dose and reached an apparent nadir by the 10th day after the dose. Serum asparagine concentrations of approximately 1 µM persisted for approximately 3 weeks. Asparagine concentration fell to <3 µM when asparaginase activity was >0.1 U/mL. CSF asparagine of 2.3 µM pre-treatment fell to 1.1 µM on Day 7 and 0.6 µM on Day 28 of Induction (see Clinical efficacy and safety).

In Study AALL07P4, the PD effect of Oncaspar was assessed in 47 evaluable subjects with high risk B-precursor ALL who received intravenous doses of Oncaspar 2,500 U/m^2 BSA during the Induction and Consolidation phases. Plasma L-asparagine concentrations were depleted to below the assay limit of quantification within 24 hours following the Induction and first Consolidation dose of Oncaspar and depletion was sustained for approximately two weeks. CSF asparagine concentrations were reduced by the 4th day following the Induction dose, and remained largely undetectable by the 18th day after dosing.

Based on results from these two studies, a 2,500 U/m^2 BSA dose of Oncaspar administered intramuscular (CCG-1962) and intravenous (AALL07P4) provides maintenance of L-asparagine depletion for approximately two weeks following dosing.

Clinical efficacy and safety

Oncaspar efficacy and safety were evaluated on the basis of three clinical studies using Oncaspar solution for injection/infusion in the first line treatment of ALL: Study CCG-1962 in standard risk ALL patients; Study AALL07P4 in high risk ALL patients; Study DFCI 11-001 enrolled both standard and high-risk ALL patients.

Oncaspar efficacy in ALL in patients with relapse/refractory disease and a history of prior clinical allergic reaction to native *E. coli* L-asparaginase was based on a pool of 94 patients from six open-label studies [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 and ASP-001C/003C].

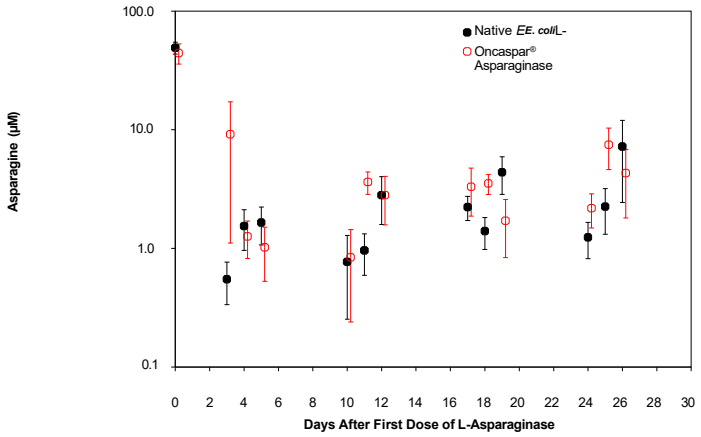
First-Line (ALL patients non-hypersensitive to native E. coli L-asparaginase)

The safety and efficacy of Oncaspar was evaluated in an open-label, multicentre, randomised, active-controlled study (Study CCG-1962). In this study, 118 paediatric patients aged 1 to 9 years with previously untreated standard-risk ALL were randomised 1:1 to Oncaspar or native *E. coli* L-asparaginase as part of combination therapy. Oncaspar was administered intramuscularly at a dose of 2,500 Units/m^2 BSA on Day 3 of the 4-week Induction phase and on Day 3 of each of two 8-week Delayed Intensification (DI) phases. Native *E. coli* L-asparaginase was administered intramuscularly at a dose of 6,000 Units/m^2 BSA three times weekly for a total of 9 doses during induction and for a total of 6 doses during each delayed intensification phase.

The primary determination of efficacy was based on demonstration of similar asparagine depletion (magnitude and duration) in the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. The protocol-specified goal was achievement of asparagine depletion to a serum concentration of ≤1 µM. The proportion of patients with this level of depletion was similar between the 2 study arms during all 3 phases of treatment at the protocol-specified time points.

In all phases of treatment, serum asparagine concentrations decreased within 4 days of the first dose of asparaginase in the treatment phase and remained low for approximately 3 weeks for both Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. Serum asparagine concentrations during the induction phase are shown in Figure 1. The patterns of serum asparagine depletion in the 2 delayed intensification phases are similar to the pattern of serum asparagine depletion in the induction phase.

Figure 1: Mean (± standard error) serum asparagine during Study CCG-1962 induction phase



Note: Oncaspar (2,500 Units/m^2 BSA intramuscular) was administered on Day 3 of the 4-week induction phase. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 Units/m^2 BSA intramuscular) was administered 3 times weekly for 9 doses during induction.

CSF asparagine concentrations were determined in 50 patients during the induction phase. CSF asparagine decreased from a mean pre-treatment concentration of 3.1 µM to 1.7 µM on Day 4 ± 1 and 1.5 µM at 25 ± 1 days after administration of Oncaspar. These findings were similar to those observed in the native *E. coli* L-asparaginase treatment arm.

Event-free survival (EFS) for the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms is summarised in Table 2, Study CCG-1962 was not designed to evaluate differences in EFS rates.

Table 2: Event-free survival rate at 3, 5 and 7 years (Study CCG-1962)

	Oncaspar	native *E. coli* L-asparaginase
3-Year EFS Rate, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5-Year EFS Rate, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7-Year EFS Rate, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

In Study CCG-1962, the most common adverse reactions were infections, including two life-threatening infections (1 patient in each arm). In general, incidence and type of adverse reactions Grade 3 and 4 were similar between the two treatment groups. Two patients in the Oncaspar arm had allergic reactions during Delayed Intensification (DI) DI #1 (Grade 1 allergic reaction and Grade 3 hives).

A pilot study was conducted for newly diagnosed patients from 1 to <31 years of age with high risk B-precursor ALL (Study AALL07P4). This was an open label, controlled, randomised study comparing an investigational pegylated asparaginase product to Oncaspar as a component of multi-agent chemotherapy in the first line treatment of ALL. White blood cell (WBC) criteria were: a) Age 1-10 years: WBC ≥50,000/µL; b) Age 10-30 years: Any WBC; c) Prior steroid therapy: Any WBC. Patients were not allowed prior cytotoxic chemotherapy with the exception of steroids and intrathecal cytarabine. A total of 166 patients were enrolled in this study; 54 patients were randomised to treatment with 2,500 U/m^2 BSA Oncaspar and 111 patients were randomised to the investigational pegylated asparaginase product. Oncaspar was administered intravenously at the dose of 2,500 Units/m^2 BSA during Induction, Consolidation, Delayed Intensification, and Interim Maintenance phases in patients with high-risk ALL receiving augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy. The percentage of patients in the Oncaspar treatment arm with evaluable minimal residual disease (MRD) negative status (<0.1% leukaemia cells in bone marrow) at Day 29 of Induction was

80% (40/50). At 4-years, the EFS and overall survival (OS) for the Oncaspar treatment arm were 81.8% [95% CI 62.9-91.7%] and 90.4% [95% CI 78.5-95.9%], respectively. Overall, in the group receiving Oncaspar, the rate of all grade hypersensitivity was 5.8%, anaphylactic reactions was 19.2%, and pancreatitis 7.7%. Grade 3 or higher febrile neutropenia was 15.4%.

Study DFCI 11-001, conducted by the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), is an ongoing, active-controlled, randomised multicentre study of an intravenous investigational pegylated asparaginase product *versus* Oncaspar, in children and adolescents aged 1 to <22 years with newly diagnosed ALL treated with a DFCI ALL consortium therapeutic backbone. A total of 239 patients were randomised, 237 of whom were treated with study drug (146 male and 91 female), of these, 119 patients (115 with a diagnosis of ALL) were treated with Oncaspar 2500 U/m^2. Treatment was administered during Induction (Day 7), and then every 2 weeks for a total of 30 weeks post-Induction therapy. Randomisation of patients was stratified based on risk group (standard/high/very high risk), including both B- and T-cell ALL. The percentage of patients in the Oncaspar arm with evaluable Low End-Induction MRD (<0.001 detectable disease) at Day 32 was 87.9% (80/91). The One-year EFS was 98.0 [95%CI 92.3, 99.5]; the One-year OS was 100 [95% CI 100, 100] in this study.

ALL patients hypersensitive to native E. coli L-asparaginase
Six open-label studies evaluated Oncaspar in relapse/refractory haematological diseases. In these studies a total of 94 patients with ALL diagnosis with a history of prior clinical allergic reaction to native *E. coli* L-asparaginase were exposed to Oncaspar. One patient received Oncaspar doses of 250 and 500 Units/m^2 BSA intravenously. The remaining patients were treated with 2,000 or 2,500 U/m^2 BSA administered intramuscularly or intravenously. Patients received Oncaspar as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. Overall, from five studies analysed based on 65 ALL patients exposed to Oncaspar using the highest therapeutic response during the entire study, complete remission was observed in 30 patients (46%), partial remission in 7 patients (11%) and haematological improvement in 1 patient (2%). In the other study, with 29 hypersensitive ALL patients exposed to Oncaspar, 11 patients were evaluated for response during induction. Of these, 3 patients (27%) achieved complete remission, 1 patient (9%) had partial remission, 1 patient (9%) had haematologic improvement and 2 patients (18%) had therapeutic efficacy. Therapeutic efficacy was defined as a clinical improvement which did not meet the criteria for other beneficial outcomes. During the maintenance phase, 19 patients were evaluated, with 17 patients (89%) achieving complete remission, and 1 patient (5%) with therapeutic efficacy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Oncaspar pharmacokinetic properties were based on asparaginase activity measured by an enzymatic assay after intramuscular (CCG-1962) and intravenous (AALL07P4, DFCI 11-001) administration.

In Study CCG-1962, mean asparaginase activity reached peak value of 1 U/mL on Day 5 after the injection. The mean half-life after absorption from the injection site was 1.7 days and the elimination half-life was 5.5 days. The volume of distribution at steady-state and clearance were estimated at 1.86 L/m^2 and 0.169 L/m^2 per day, respectively.

In Study AALL07P4, PK parameters after a single 2,500 U/m^2 intravenous dose during Induction were calculated by noncompartmental PK analysis from sequential plasma samples and are depicted in Table 3 (see section 5.1). The C_{max} and AUC of Oncaspar trended lower in males, subjects with larger BMI, and subjects >10 years. During Induction, following a single intravenous dose of Oncaspar 2,500 U/m^2, asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained for up to 18 days post-dose in 95.3% of subjects.

Table 3: **Pharmacokinetic Parameters After a Single intravenous Dose of Oncaspar 2,500 U/m^2 BSA During Induction (N=47; Study AALL07P4)**

PK Parameters	Arithmetic Mean (SD)
C_{max} (mU/mL)*	1638 (459.1)
T_{max} (hr)*	1.25 (1.08, 5.33)†

AUC_{0-t} (mU·day/mL)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (mU·day/mL)‡	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (day)‡	5.33 (2.33)
CL (L/day)‡	0.2152 (0.1214)
Vss (L)‡	1.95 (1.13)

***** N=47 evaluable subjects.
† Median (10^{th}, 90^{th} percentiles).
‡ N= 46 evaluable subjects.

In Study DFCI 11-001, assessments of asparaginase activity were performed following a single intravenous dose of Oncaspar 2,500 U/m^2 BSA during Induction, and every two weeks during post-Induction (see section 5.1). During Induction, plasma asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained in 93.5% of subjects 18 days after administration. During the post-Induction phase, a nadir (trough) asparaginase activity above 0.4 U/mL was sustained in 100% of subjects from Week 7 up until Week 25. These results indicate that, when Oncaspar 2,500 U/m^2 BSA is administered as single and repeated doses every two weeks, clinically relevant asparaginase activity is sustained over the entire dosing interval (i.e., two weeks).

Patients with newly diagnosed ALL received a single intramuscular injection of Oncaspar (2,500 U/m² BSA) or native asparaginase from *E. coli* (25,000 U/m² BSA) or from *Erwinia* (25,000 U/m² BSA). The plasma elimination half-life of Oncaspar was statistically significantly longer (5.7 days) than the plasma elimination half-lives of the native asparaginases from *E. coli* (1.3 days) and *Erwinia* (0.65 days). The immediate cell death of leukaemic cells *in vivo*, measured by rhodamine fluorescence, was the same for all three L-asparaginase preparations.

ALL patients with several relapses were treated either with Oncaspar or with native asparaginase from *E. coli* as part of an induction therapy. Oncaspar was given intramuscular in a dose of 2,500 U/m² BSA on days 1 and 15 of induction. The mean plasma half-life of Oncaspar was 8 days in non-hypersensitive patients (AUC 10.35 U/ml/day), and 2.7 days in hypersensitive patients (AUC 3.52 U/ml/day).

Specific populations
The controlled studies were not designed to formally evaluate the pharmacokinetics of Oncaspar in specific populations. A population pharmacokinetic evaluation of Oncaspar based on data obtained from Studies AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), and CCG-1962 (IM) identified that clearance (linear and saturable) increased approximately proportionally to BSA and volume of distribution increased slightly more proportionally to BSA. No statistically significant differences in PK characteristics between male and female subjects were identified in this analysis.

The impact of renal and hepatic impairment on the PK of Oncaspar has not been evaluated. As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no change of pharmacokinetic of Oncaspar in patients with renal impairment is foreseen.

Since the proteolytic enzymes responsible for Oncaspar metabolism are ubiquitously distributed in tissues the exact role of the liver is unknown: however any decrease in liver function is not expected to present clinical relevant problems in the use of Oncaspar.

There are no data available for elderly patients.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacokinetic/pharmacodynamic nonclinical comparability between the two pharmaceutical forms of Oncaspar, solution for injection/infusion, and powder for solution, was demonstrated in dogs after single and repeated doses (500 U/kg), by the intravenous route. The below mentioned studies were performed on the solution for injection/infusion formulation.

Acute toxicity
Only very high doses of pegaspargase given to mice intraperitoneally as a single dose (25,000 – 100,000 U/kg body weight) caused the death of 14% of all treated mice. Mild hepatotoxicity was observed with the same doses. Adverse reactions were loss of body weight, piloerection and reduced activity. Reduced splenic weight might be a sign of potential immunosuppressant effect of the treatment.

Pegaspargase was well tolerated both in rats and dogs when administered intravenously in single doses up to 500 U/kg body weight.

Repeated dose toxicity
A 4-week study in rats treated with a dose of pegaspargase of 400 U/kg/day intraperitoneal resulted in a fall in food intake and body weight compared to the control group.

A 3-month study in mice with pegaspargase at doses up to 500 U/kg intraperitoneally or intramuscularly resulted in slight hepatocellular changes only at the highest intraperitoneal dose.

A temporary suppression in body weight gain and a temporary reduction in total leukocyte counts were observed in dogs which were treated with pegaspargase 1200 U/kg weekly for 2 weeks. Increased serum glutamic pyruvic transaminase activity also occurred in one out of four dogs.

Immunogenicity
No immunogenic response was detected in a 12-week study in mice in which pegaspargase was administered weekly at the dose of 10.5 U/mouse intramuscularly or intraperitoneally.

Reproductive toxicity
No studies of reproductive toxicity were conducted with pegaspargase.

Embryotoxicity studies with L-asparaginase have showed evidence of teratogenic potential in rats treated from day 6 to 15 of gestation with a No Observed Effect Level (NOEL) for teratogenic effects at 300 U/kg intravenously. In rabbits, doses of 50 or 100 U/kg intravenous on days 8 and 9 of gestation induced viable fetuses with congenital malformations: no NOEL has been determined. Multiple malformations and embryolethal effects were observed with doses in the therapeutic range. Investigations of the effect on fertility and peri- and postnatal development were not conducted.

Carcinogenicity, mutagenicity, fertility
Long-term investigations of carcinogenicity or studies of the effect on fertility in animals were not conducted with pegaspargase.

Pegaspargase was not mutagenic in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strains.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sucrose
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial:
3 years.

Reconstituted solution
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours below 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Diluted solution
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 2°C-8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C-8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C–8°C).
Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I flint glass vial with chlorobutyl elastomer stopper, capped with a 20 mm aluminium flip-off seal, containing 3,750 U pegaspargase.

Pack size of 1.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular caution. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucous membranes, especially the eyes, must be avoided; if the medicinal product comes in contact with eyes, skin or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Oncaspar is to be administered intravenously or intramuscularly after reconstitution of the product. The powder must be reconstituted with 5.2 ml water for injections prior to administration (see section 4.2).

Instructions for handling
1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution
1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.

3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration
1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.
   For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.
   For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.
   The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar (see section 4.2).
   After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C-8°C for up to 48 hours (see section 6.3).

Disposal
Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1070/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 January 2016
Date of latest renewal: 20 November 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance
Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release
Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further define the efficacy and safety of Oncaspar in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia, the	

Description	Due date
MAH should submit the results of Study CAALL-F01, a prospective multicentre cohort study evaluating Oncaspar used in the first-line treatment of children and adolescents with ALL along with multi-agent chemotherapy. The clinical study report should be submitted by:	 December 2025

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion
pegaspargase

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 3,750 U of pegaspargase
After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U of pegaspargase (750 U/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, sucrose, and sodium hydroxide and hydrochloric acid (for pH adjustment).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection/infusion
1 vial with 3,750 U pegaspargase.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous or intramuscular use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
After reconstitution, the solution should be used immediately.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Warning: special handling instructions (see package leaflet)

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1070/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion.
pegaspargase
For intravenous or intramuscular use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3,750 U

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion
pegaspargase

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Oncaspar is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Oncaspar
3. How Oncaspar is given
4. Possible side effects
5. How to store Oncaspar
6. Contents of the pack and other information

1. What Oncaspar is and what it is used for

Oncaspar contains pegaspargase, which is an enzyme (asparaginase) that breaks down asparagine, an important building block of proteins without which cells cannot survive. Normal cells can make asparagine for themselves, while some cancer cells cannot. Oncaspar lowers asparagine level in blood cancer cells and stops the cancer cells growing.

Oncaspar is used to treat acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children from birth to 18 years and in adults. ALL is a white blood cell cancer type in which certain immature white cells (named lymphoblasts) start growing out of control thus preventing the production of functional blood cells. Oncaspar is used together with other medicines.

2. What you need to know before you are given Oncaspar

Do not use Oncaspar:
- if you are allergic to pegaspargase or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have severe hepatic disease.
- if you have ever had pancreatitis.
- if you have ever had severe bleeding following asparaginase therapy.
- if you have ever had blood clots following asparaginase therapy.

Tell your doctor if any of these conditions apply to you. If you are the parent of a child who is being treated with Oncaspar, please tell the doctor if any of them apply to your child.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before you are given Oncaspar. This medicine may not be suitable for you:
- if you have had serious allergic reactions to other forms of asparaginase, for example itching, flushing or swelling of the airways, because major allergic reactions to Oncaspar can occur.
- if you suffer from a bleeding disorder or have had serious blood clots.
- if you get a fever. This medicine may make you more susceptible to infections.

- if you have had poor liver function or are using other medicines which may harm the liver. When Oncaspar is used in combination with other cancer treatments, liver and central nervous system damage can occur.
- if you suffer abdominal pain. Inflammation of the pancreas, that in some cases caused death, can occur with Oncaspar treatment.

This medicine can lead to fluctuations in clotting factors and may increase the risk of bleeding and/or clotting.

A side effect called osteonecrosis (bone damage) has been reported in the post-marketing setting in children and adolescents receiving Oncaspar (higher incidence seen in girls), when taken concomitantly with glucocorticoids (e.g. dexamethasone).

If you are the parent of a child being treated with Oncaspar, tell the doctor if any of the above conditions apply to your child.

During treatment with Oncaspar
During Oncaspar administration you will be closely watched for an hour after the start of treatment for any signs of serious allergic reactions. Medical equipment to treat allergic reactions will be available nearby.

Additional monitoring tests
Blood and urine sugar levels, liver and pancreas function and other tests will be carried out regularly to monitor your health during and after treatment because this medicine can affect your blood and other organs.

Other medicines and Oncaspar
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines. This is important as Oncaspar may increase the side effects of other medicines through its effect on the liver which plays an important role in removing medicines from the body. In addition, it is especially important to tell your doctor if you are also using any of the following medicines:
- immunisation with live vaccines within three months of completing your leukaemia treatment. This will increase the risk of severe infections.
- vincristine, another cancer medicine. If used at the same time as Oncaspar there is an increased risk of side effects or allergic reactions.
- medicines which reduce the blood´s ability to clot such as anticoagulants (e.g., coumarin/warfarin and heparin), dipyridamol, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicines (such as ibuprofen or naproxen). If used at the same time as Oncaspar, there is a higher risk of bleeding disorders.
- medicines which require cell division for their effect, for example, methotrexate (a medicine used for cancer as well as arthritis treatment) may have a decrease in its effect.
- prednisone, a steroid medicine. If used at the same time as Oncaspar, the effects on the clotting ability of your blood are increased.
- Glucocorticoids when taken at the same time as part of recommended leukamia treatment, Oncaspar may increase the risk of steroid-induced osteonecrosis (bone damage) in children and adolescents, with a higher incidence seen in girls. Therefore, if you experience any new bone pain (i.e. pain in hip, knee or back), please inform your doctor as soon as possible.
- cytarabine, a medicine which can be used in cancer treatment, and could interfere with the effects of Oncaspar.

Oncaspar can also cause changes in liver function which can affect the way other medicines work.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

You should not use Oncaspar if you are pregnant because its effects during pregnancy have not been studied. Your physician will decide whether your disease requires treatment. Women who are able to get pregnant must use reliable contraception during treatment, and for at least 6 months after Oncaspar treatment has been discontinued. Oral contraception is not an effective method of contraception while on treatment with Oncaspar. Ask your doctor for advice on the best contraceptive method that you can use. Men must also use effective contraception while they or their partners are being treated with Oncaspar.

It is not known whether pegaspargase is excreted inbreast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be re-started until after treatment with Oncaspar has been discontinued.

Driving and using machines
Do not drive or use machines when using this medicine because it may make you feel drowsy, tired or confused.

Oncaspar contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium per dose, that is to say essentially ´sodium-free´.

3. How Oncaspar is given

Before administration, you might receive combination of medicines to help reduce your chances of getting allergic reactions. Your doctor will decide whether such premedication is necessary.

Your treatment with Oncaspar has been prescribed by a doctor experienced in medicines used to treat cancer. Your doctor will decide what dose of the medicine is needed and how often, based on your age and body surface area which is calculated from your height and weight.

The medicine is given as a solution by injection into a muscle or, if more suitable, into a vein.

If you are given too much Oncaspar
As your doctor will administer the medicine, it is very unlikely you will be given more than you need.

In the unlikely event of accidental overdose, you will be monitored carefully by medical staff and treated appropriately.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor **immediately** if you get any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Inflammation or other disorders of the pancreas (pancreatitis) causing severe stomach pain which may spread to your back, vomiting, increase in blood sugar levels;
- Serious allergic reactions with symptoms such as rash, itching, swelling, hives, shortness of breath, fast heart beat and drop in blood pressure;
- Blood clots;
- Fever with low counts of white blood cells.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Severe bleeding or bruising;

- Violent shaking (seizures) and loss of consciousness;
- Severe infection with very high fever;
- Problems with your liver (e.g., change in colour of your skin or urine or stool and laboratory results of elevated liver enzymes or bilirubin).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Liver failure;
- Jaundice;
- Blocked bile flow from the liver (cholestasis);
- Destruction of liver cells (liver cell necrosis).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- Severe skin reaction called toxic epidermal necrolysis;
- Loss of kidney function (e.g., change in urine output, swelling of feet and ankles);
- Stroke;
- Severe allergic reaction that may cause loss of consciousness and could be life-threatening (anaphylactic shock);
- Bone damage (osteonecrosis).

Other side effects
Talk to your doctor if you get any of the following:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Changes in the function of the pancreas;
- Weight loss;
- Leg pain (which could be a symptom of thrombosis), chest pain or shortness of breath (which may be a symptom of blood clots in the lungs, called pulmonary embolism);
- Loss of appetite, general weakness, vomiting, diarrhoea, nausea;
- Increased blood sugar levels.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Decreased number of red blood cells;
- Build-up of fluid in the stomach (ascites);
- Fever and flu-like symptoms;
- Mouth sores;
- Back, joint or abdominal pain;
- High levels of fat and cholesterol in your blood; low potassium in your blood.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), a syndrome characterised by headache, confusion, seizures and visual loss which resolves after some time.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- Decreased number of white blood cells and platelets;
- Fever;
- Cysts in your pancreas, swelling of the salivary glands;
- High levels of urea in your blood; antibodies against Oncaspar; high levels of ammonia in your blood; decreased blood sugar levels;
- Sleepiness, confusion, mild twitching of the fingers.

Reporting of side effects
If you get any side effects you think might be related to your chemotherapy , talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Oncaspar

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C–8°C).
Do not freeze.

After the medicine has been reconstituted and diluted, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C-8°C for up to 48 hours.

Do not use this medicine if you notice the reconstituted solution is cloudy or has visible particles.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask the pharmacist how to dispose of unused medicines. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Oncaspar contains
The active substance is pegaspargase. Each vial contains 3,750 U of pegaspargase.

After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

The other ingredients are: disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, sucrose, sodium hydroxide (for pH adjustment), hydrochloric acid (for pH adjustment) (see section 2 “Oncaspar contains sodium”).

What Oncaspar looks like and contents of the pack
Oncaspar is a white to off-white powder. After reconstitution, the solution is clear, colourless and free from visible foreign particles.
Each pack contains 1 glass vial with 3,750 U pegaspargase.

Marketing Authorisation Holder
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

Manufacturer
Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: + 34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: + 33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel: + 385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: + 39 (06) 669081

Κύπρος
CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: + 351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: + 421 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.Tel: +44 (0)1753 666409

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

It is strongly recommended that every time Oncaspar is administered to a patient, the name and lot number of the product are recorded in order to link the patient and the lot of the product.

In view of the unpredictability of adverse reactions, Oncaspar should be administered only by health care personnel experienced in the use of cancer chemotherapeutic medicinal products.

Particularly in patients with known hypersensitivity to the other forms of L-asparaginase, hypersensitivity reactions to Oncaspar can occur during the therapy, e.g., anaphylaxis. A routine precaution is to observe the patients for an hour with resuscitation equipment and other items required for the treatment of anaphylaxis in readiness (epinephrine, oxygen, intravenous steroids etc.).

Patients should be informed about possible hypersensitivity reactions to Oncaspar, including immediate anaphylaxis. Patients who receive Oncaspar are at increased risk of bleeding and thrombotic disorders. It should be explained to patients that Oncaspar should not be used at the same time as other medicines associated with an increased risk of bleeding (see section 2 “Other medicines and Oncaspar”).

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular care. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucosa, particularly that of the eyes, must be avoided; if the product comes in contact with eyes, skin, or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions on how to prepare, store and dispose of Oncaspar

Instructions for handling

1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution

1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.
3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration

1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.

For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.
For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.
The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.
After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C-8°C for up to 48 hours.

Disposal
Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
Further detailed information can be found in the SmPC.

2.2.2　欧州製品概要日本語訳

欧州製品概要の和訳を以下に示す。

1.　販売名

Oncaspar 750 U/ml 注射用／点滴静注用　凍結乾燥製剤

2.　成分及び含量

1 バイアルあたりペグアスパルガーゼ 3,750 Units（U）**を含む*。

調製後、溶液 1 mL あたりペグアスパルガーゼ 750 U を含む（750 U/mL）。

*　有効成分は *E. coli* 由来の L-アスパラギナーゼと monomethoxypolyethylene glycol との複合体である。

**1 U は、pH 7.3 かつ 37°C で、1 分間にアンモニア 1 μmol を遊離するのに必要な酵素量と定義される。

本剤の有効性については、PEG 化の有無にかかわらず、同種同効のタンパク製剤との比較を行わないこと。詳細については、5.1 項を参照すること。

添加剤一覧については、6.1 項を参照すること。

3.　剤形

注射用/点滴静注用　凍結乾燥製剤

白色～ほとんど白色の粉末である。

4.　臨床に関する詳細

4.1　効能又は効果

本剤は、生後～18 歳の小児及び成人急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とする抗悪性腫瘍剤併用療法の一剤である。

4.2　用法及び用量

本剤は、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師及び/又は医療従事者のみが処方・投与を行うこと。適切な蘇生器を備えた医療施設のみで投与を行うこと。投与期間中は副作用の発現について患者を密にモニタリングすること（4.4 項を参照）。

<u>用法及び用量</u>

本剤は通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で化学療法の一剤として投与する（4.5 項を参照）。

推奨される前投与

注入部位反応及び過敏症反応のリスク及び重症度を軽減するため、本剤の投与 30～60 分前に、パラセタモール、H-1 受容体拮抗薬（ジフェンヒドラミン等）及び H-2 受容体拮抗薬（ファモチジン等）を前投与すること（4.4 項を参照）。

小児患者及び21 歳以下の成人患者

体表面積（BSA）が 0.6 m^2 以上かつ 21 歳以下の成人患者には、ペグアスパルガーゼとして 2,500 U（本剤 3.3 mL に相当）/m^2（BSA）を 14 日間間隔で投与することが推奨される。

BSA が 0.6 m^2 未満の小児には、ペグアスパルガーゼとして 82.5 U（本剤 0.1 mL に相当）/kg（体重）を 14 日間間隔で投与すること。

22 歳以上の成人患者

22 歳以上の成人患者には、患者により特別な処方がなされない限り、ペグアスパルガーゼとして 2,000 U（本剤 2.67 mL に相当）/m^2（BSA）を 14 日間間隔で投与することが推奨される。

次に本剤を投与する前に血清中アスパラギナーゼ活性のトラフ値を測定し、それを基に治療の状況をモニターすることも考慮すること。アスパラギナーゼ活性が目標値に達しなかった場合、他のアスパラギナーゼ製剤への変更も検討すること（4.4 項を参照）。

特定の集団

腎機能障害

ペグアスパルガーゼは分子量の大きいタンパク質であり、腎排泄されないため、腎機能障害患者での本剤の用量調節は不要である。

肝機能障害

肝機能障害患者での本剤の用量調節は不要である。

高齢者

65 歳以上の患者を対象としたデータは限られている。

用法

本剤は筋注又は静注で投与することができる。

少量の場合は、筋注が好ましい。本剤を筋注する場合は、注射部位 1 箇所に、小児では 2 mL、成人では 3 mL を超えて投与しないこと。これより多く投与する場合、他の注射部位に投与すること。

本剤を静注する場合は、通常、注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）液 100 mL 又は注射用 5%ブドウ糖液 100 mL で調製し、1～2 時間かけて投与する。

当該希釈液は、先行して点滴投与されている塩化ナトリウム 9 mg/mL 液又は注射用 5%ブドウ糖液とともに投与することができる。本剤の投与中は同じ静注ラインから他の薬剤を投与しないこと。

投与前の調製及び希釈の手順については、6.6 項を参照すること。

4.3　禁忌

6.1 項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症反応の既往歴

重度の肝機能障害がみられる患者（ビリルビン基準値上限（ULN）>3 倍、トランスアミナーゼ ULN>10 倍）

L-アスパラギナーゼによる重篤な血栓症の既往歴

膵炎の既往歴（L-アスパラギナーゼによる膵炎を含む）（4.4 項を参照）

L-アスパラギナーゼによる重篤な出血性イベントの既往歴（4.4 項を参照）

4.4　警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため、投与した製品の名称及びロット番号を明瞭に記録すること。

アスパラギナーゼ抗体

抗アスパラギナーゼ抗体が産生されると、抗体の活性を中和するためアスパラギナーゼ活性が低くなる可能性がある。このような場合、他のアスパラギナーゼ製剤への変更を考慮すること。

アスパラギナーゼ活性の低下が進んでいないことを確認するため、血清中又は血漿中のアスパラギナーゼ活性を測定することも検討すること。

過敏症

投与中は、*E. coli* 由来Ｌ-アスパラギナーゼ製剤に過敏症のある患者を含め、生命の危険があるアナフィラキシーなど、本剤に対する過敏症反応が発現する可能性がある。過敏症反応はほかにも、血管浮腫、口唇腫脹、眼部腫脹、紅斑、血圧低下、気管支痙攣、呼吸困難、そう痒症及び発疹がある（4.3、4.8 項を参照）。

予防措置として、投与後 1 時間は患者を観察し、アナフィラキシーの治療のために蘇生器をはじめとする適切な手段（エピネフリン、酸素、静注ステロイドなど）を利用できるようにしておくこと。重篤な過敏症反応が認められた場合は、本剤の投与を中止すること（4.3、4.8 項を参照）。諸症状の重症度に応じて、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド及び昇圧薬の投与を行うこと。

膵臓への影響

本剤を投与した患者に、致死的な出血性膵炎や壊死性膵炎等の膵炎が報告されている（4.8 項を参照）。

患者に膵炎の徴候と症状について情報提供を行うこと。膵炎を治療しないと死に至ることがある。

膵炎が疑われる場合、本剤の投与を中止すること。膵炎が認められた場合は、本剤の投与を再開しないこと。

膵炎の初期症状を発見するため血清アミラーゼ値やリパーゼ値のモニタリング頻度を増やすこと。本剤とプレドニゾンを併用投与すると耐糖能障害が発現することがあるため、血糖値をモニタリングすること。

凝血異常

本剤を投与すると矢状洞血栓症などの重篤な血栓症が発現する可能性がある（4.8 項を参照）。重篤な血栓症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。

本剤により、プロトロンビン時間延長、部分トロンボプラスチン時間延長及び低フィブリノゲン血症が認められることがある。ベースライン時、投与中また投与後は定期的に凝固パラメータをモニタリングすること。抗凝固作用のある薬剤（アセチルサリチル酸及び非ステロイド性抗炎症薬など）を同時に投与したとき（4.5 項を参照）、メトトレキサート、ダウノルビシン、コルチコステロイドなどとの併用化学療法を実施したときは、凝固パラメータに注意すること。フィブリノゲン低下又はアンチトロンビン III（ATIII）欠乏が顕著に認められた場合は、適切な補充療法を考慮すること。

骨壊死

糖質コルチコイド存在下では、骨壊死（虚血性骨壊死）は小児及び青年でみられる凝固能亢進の合併症の可能性があり、女児において高い発生率でみられる（4.5、4.8 項を参照）。そのため、骨壊死の臨床症状や徴候がないか小児及び青年患者を十分に観察することが推奨される。担当医は臨床的に判断し、ALL 治療の標準ガイドライン及び支持療法の原則に従って、患者のベネフィットリスク評価に基づいた管理計画を立てること。

肝臓への影響

本剤と肝毒性のある薬剤を併用すると、重度の肝毒性につながる恐れがある。

本剤と肝毒性のある薬剤を併用する場合、特に肝機能障害を有する患者には注意が必要である。肝機能パラメータの変化がないか患者をモニタリングすること。

L-アスパラギナーゼとチロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブなど）を併用投与しているフィラデルフィア染色体陽性患者では、肝毒性リスクが上昇することがある。当該患者に本剤の投与を検討する場合、上記のことを考慮に入れること。

高ビリルビン血症のリスクがあるため、ベースライン時及び投与ごとに前もってビリルビン値を確認することが推奨される。

中枢神経系への影響

本剤を含む併用投与により、中枢神経系の毒性につながる恐れがある。脳症の症例（可逆性後白質脳症症候群など）が報告されている（4.8 項を参照）。

本剤により、傾眠、錯乱、痙攣などの中枢神経系の徴候や症状がみられることがある。当該症状がないか患者を密にモニタリングすること。特に本剤と神経毒性のある薬剤（ビンクリスチン、メトトレキサートなど）を併用する場合は注意すること（4.5 項を参照）。

骨髄抑制

本剤は直接的又は間接的に（メトトレキサートや 6-メルカプトプリンなどの他剤の骨髄抑制作用を変化させることにより）骨髄抑制を引き起こすことがある。そのため、本剤を投与すると感染症のリスクを高めることがある。

循環血中のリンパ芽球の減少がしばしば非常に著しく、投与開始から数日間では白血球数の正常値から著しい減少がしばしば認められる。これにより血清尿酸値が著しく上昇し、尿酸腎症が発現することがある。本剤の治療効果を確認するため、末梢血液中の血球数及び骨髄の状態を密にモニタリングすること。

高アンモニア血症

本剤によって、アスパラギンとグルタミンがアスパラギン酸とグルタミン酸に速やかに転換し、両反応ではアンモニアが共通の副産物となる（5.1 項を参照）。このため本剤投与後は、血中アンモニア濃度が急激に上昇する可能性がある。

高アンモニア血症の症状は本質的に一過性のものが多く、悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい及び発疹などがある。重度の場合、肝機能障害の有無にかかわらず脳症が発現することがあり、特に年齢の高い成人ほど生命の危険があるものや死亡に至るものを発現することがある。高アンモニア血症の症状が認められた場合、アンモニア濃度を密にモニタリングすること。

避妊

本剤の投与中及び投与終了後少なくとも 6 カ月間*は、効果的な非経口避妊法を使用すること。

本剤と経口避妊薬の相互作用を否定できないため、経口避妊薬が好ましい避妊法ではない（4.5、4.6 項を参照）。

（*注釈: 海外ラベリングの避妊期間に関しては改訂中である。）

ナトリウム含有量

1 回の投与に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であるため、実質的にナトリウムは含有していない。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

本剤により血清タンパクが減少すると、他のタンパク結合型医薬品の毒性が上昇する可能性がある。

このほか、本剤はタンパク質合成及び細胞分裂を抑制することによって、メトトレキサートなど、その作用の発現に細胞分裂が必要な薬剤の作用機序を阻害する。

メトトレキサート及びシタラビンは本剤と相互作用するため、本剤の投与前に投与すると相乗的にペグアスパルガーゼ活性を増加させる。本剤投与後に投与する場合、逆にペグアスパルガーゼ活性を低下させる。

本剤は、タンパク合成と肝機能に影響を及ぼし、また CYP との相互作用で知られる化学療法剤と併用投与するため、他の薬剤の代謝及び消失に影響を及ぼすことがある。

本剤により、凝固因子の増減が認められることがある。これにより、出血や血栓症の傾向が強まることがある。以上から、クマリン、ヘパリン、ジピリダモール、アセチルサリチル酸又は非ステロイド性抗炎症薬などの血液凝固阻止剤を併用投与する場合やメトトレキサート、ダウノルビシン又はコルチコステロイドなどとの併用化学療法を実施する場合は注意すること。

本剤を糖質コルチコイド（プレドニゾンなど）と同時に投与する場合、凝固パラメータの変化（フィブリノゲン低下、ATIII 欠乏など）が認められることが多くなる。

本剤はデキサメタゾンの曝露量を増加させる可能性があり、両方の治療を同時に行うと小児及び青年での糖質コルチコイドによる骨壊死のリスクが高まる可能性があり、女児において高い発生率でみられる（4.4、4.8 項を参照）。

ビンクリスチンを本剤の直前に投与するか同時に投与すると、本剤の毒性が高くなる。ビンクリスチンの前に本剤を投与すると、ビンクリスチンの神経毒性が高くなることがある。このため、ビンクリスチンの毒性を可能な限り低減するため、本剤投与の 12 時間以上前にビンクリスチンを投与すること。

本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬との相互作用は否定できない。このため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること（4.4、4.6 項を参照）。

生ワクチンを同時に投与すると、本剤の免疫抑制作用、原疾患及び併用化学療法を起因とする重度の感染症のリスクを高めることがある（4.4 項を参照）。このため、ALL に対する治療を完全に中止後 3 カ月以上経ってから生ワクチンを投与すること。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性／男性及び女性の避妊

男女ともに本剤の投与中及び投与中止後少なくとも 6 カ月間*は効果的な避妊法を用いること。経口避妊薬と本剤の相互作用を否定できないため、本剤投与中は経口避妊薬の安全性が十分であるとは言えない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること（4.4、4.5 項を参照）。

（*注釈: 海外ラベリングの避妊期間に関しては改訂中である。）

妊婦

妊婦に L-アスパラギナーゼを投与した際のデータは限られており、本剤を投与した際のデータはない。本剤を投与した際の動物における生殖試験は実施されていないが、L-アスパラギナーゼを動物に投与したとき催奇形性が認められている（5.3 項を参照）。当該薬理学的特性に基づき、女性の状態が本剤の投与を必要としない限り、妊娠期間中に本剤の投与はしないこと。

授乳

ペグアスパルガーゼが母乳に移行するかは明らかにされていない。薬理学的特性に基づくと、母乳哺育児に対するリスクは否定できない。予防措置として、本剤の投与中は授乳を中止し、本剤の投与終了後まで授乳は再開しないこと。

妊孕性

本剤の妊孕性への影響を検討した試験は実施されていない。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

本剤は運転及び機械操作に大きな影響を与える。本剤と化学療法を併用投与した患者では副作用（傾眠、錯乱、浮動性めまい、失神、痙攣発作）が報告されている。

本剤の投与中にこれらの副作用が発現した場合、運転及び機械操作は控えること（4.4 項を参照）。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本章に記載した副作用は、本剤を投与した ALL 患者の臨床試験データ及び市販後データから抜粋した。安全性プロファイルは、本剤 2500 U/m^2 を静注した無作為化、比較対照、前向き、非盲検、多施設共同試験を基にしている（DFCI 11-001 試験及び AALL07P4 試験）。このほか、本剤を筋注した試験（CCG-1962 試験及び CCG-1991 試験）を実施し、安全性プロファイルを検討した（5.1 項を参照）。

本剤投与の際、最もよく認められた副作用（2 試験以上の試験で 10%超の発現割合で認められたもの）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、高トリグリセリド血症、高血糖及び発熱性好中球減少症であった。

DFCI 11-001 試験及び AALL07P4 試験で、5%超の発現割合で認められた Grade 3 又は 4 の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、発熱性好中球減少症、高血糖、リパーゼ増加及び膵炎であった。

副作用の一覧

表 1 に副作用及びその発現割合を示した。頻度は次のように定義した。極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、極めてまれ（<1/10,000）、不明（データからは推定できないもの）。

同一の発現頻度グループ内では、重篤ではないものから副作用を記載した。

表 1：Oncaspar の投与で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	*高頻度：*感染症、敗血症
血液およびリンパ系障害	*極めて高頻度：*発熱性好中球減少症
	*高頻度：*貧血、凝血異常
	*不明：*骨髄機能不全
免疫系障害	*極めて高頻度：*過敏症、蕁麻疹、アナフィラキシー反応
	*不明：*アナフィラキシーショック

MedDRA 器官別大分類	副作用
代謝および栄養障害	*極めて高頻度：*食欲減退、高血糖
	*高頻度：*高脂血症、高コレステロール血症
	*不明：*糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖
精神障害	*不明：*錯乱状態
神経系障害	*高頻度：*痙攣発作、末梢性運動ニューロパチー、失神
	*まれ：*可逆性後白質脳症症候群
	*不明：*傾眠、振戦*
血管障害	*極めて高頻度：*塞栓症**
	*高頻度：*血栓症***
	*不明：*脳血管発作、出血、上矢状洞血栓症
呼吸器、胸郭および縦郭障害	*高頻度：*低酸素症
胃腸障害	*極めて高頻度：*膵炎、下痢、腹痛、悪心
	*高頻度：*嘔吐、口内炎、腹水
	*まれ：*壊死性膵炎、出血性膵炎
	*不明：*膵仮性嚢胞、耳下腺炎*
肝胆道系障害	*高頻度：*肝毒性、脂肪肝
	*まれ：*肝壊死、黄疸、胆汁うっ滞、肝不全
皮膚および皮下組織障害	*極めて高頻度：*発疹
	*不明：*中毒性表皮壊死融解症*
筋骨格系および結合組織障害	*高頻度：*四肢痛 *不明：*骨壊死（4.4、4.5 項を参照）
腎および尿路障害	*不明：*急性腎不全*
一般・全身障害および投与部位の状態	*不明：*発熱
臨床検査	*極めて高頻度：*体重減少、低アルブミン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高トリグリセリド血症、血中フィブリノゲン減少、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中ビリルビン増加
	*高頻度：*プロトロンビン時間延長、国際標準比増加、低カリウム血症、血中コレステロール増加、低フィブリノゲン血症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	*不明：*血中尿素増加、抗ペグアスパルガーゼ抗体、好中球数減少、血小板数減少、高アンモニア血症

*　ほかのアスパラギナーゼ製剤でもみられた副作用
**　DFCI 11-001 試験では、肺塞栓症、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎の症例が認められた。
***　凡例：CNS 血栓症

副作用の詳細（一部）

本剤の投与により、以下の副作用が認められた。厳密には本剤の使用が原因とは言い切れないものの、本剤投与により発現した可能性がある。

血液およびリンパ系障害

本剤の投与により、軽度から中等度の骨髄抑制が発現し、血液細胞全 3 種類ともに影響が及ぼされる可能性がある。出血及び血栓症の約半数では、脳血管に影響が及ぼされており、脳卒中、痙攣発作、頭痛、意識消失などがもたらされる可能性がある。

神経系障害

痙攣、頻度は低いが錯乱状態、傾眠など（中等度の意識障害）の中枢神経系障害をもたらすことがある。

まれに可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が発現する可能性がある。極めてまれに指先に軽度の振戦が報告されている。

胃腸障害

患者の半数に、食欲不振、悪心、嘔吐、腹部仙痛、下痢、体重減少などの軽度から中等度の胃腸反応が認められた。

急性膵炎は高頻度に認められ、別途仮性嚢胞の形成が報告されている（最終投与から 4 カ月まで）。

出血性膵炎又は壊死性膵炎はまれに発現する。L-アスパラギナーゼでは、膵炎が急性耳下腺炎と同時に発現したという 1 例が報告されている。死亡に至った出血性又は壊死性膵炎がそれぞれ 1 例報告されている。

本剤の投与中及び最終投与後に、血清アミラーゼが増加することがある。

腎および尿路障害

L-アスパラギナーゼを含むレジメンでは、投与中急性腎不全がまれに発現することがある。

皮膚および皮下組織障害

皮膚に著明なアレルギー反応が認められることがある。L-アスパラギナーゼ投与では、中毒性表皮壊死融解症（ライエル症候群）が 1 例報告されている。

内分泌障害

膵臓の内分泌機能の変化が高頻度に認められ、主に糖代謝の異常として発現する。糖尿病性ケトアシドーシス及び高浸透圧性非ケトン性高血糖は、通常、インスリン投与に対する反応であるが、これらが報告されている。

代謝および栄養障害

血清脂質値に変化が認められ、ほとんどの場合臨床症状がないものが極めて高頻度に認められる。

血清尿素が常に用量非依存的に上昇し、ほぼ常時、腎前性の酸塩基平衡異常の徴候を示した。

一般・全身障害および投与部位の状態

投与後に発熱が認められるものの、通常は自然に下がっていく。

免疫系障害

ペグアスパルガーゼに対する特異的な抗体が認められているが、過敏症反応の原因とは考えにくい。このほか臨床的有効性を低下させる中和抗体が認められている。

本剤に対する過敏症反応として生命の危険があるアナフィラキシー、血管浮腫、口唇腫脹、眼部腫脹、紅斑、血圧低下、気管支痙攣、呼吸困難、そう痒症、発疹などが、本剤の投与中に認められている（4.3、4.4 項を参照）。

肝胆道系障害

肝機能パラメータの変化が高頻度に認められる。また、血清トランスアミナーゼ及び血清ビリルビンの用量非依存的な上昇が高頻度に認められる。

脂肪肝が極めて高頻度に認められる。死亡に至った胆汁うっ滞、黄疸、肝細胞壊死、肝不全の報告はまれであった。

タンパク質合成が機能しないと、血清タンパクが低下する。投与中に患者の半数以上で、血清アルブミンの用量非依存的な低下が認められた。

本剤の副作用の種類は L-アスパラギナーゼと同様である。

疑わしい副作用の報告

承認後の疑わしい副作用報告は重要であり、本剤のベネフィットリスクバランスを継続的に監視することが求められる。医療従事者はいかなる疑わしい副作用も各国の報告システム（別添Ⅴ参照）から報告すること。

4.9　過量投与

本剤投与に際し、誤って過量投与した症例が報告されている。過量投与後、肝酵素増加、発疹、高ビリルビン血症が認められた。本剤の過量投与に対する薬理学的治療方法はない。過量投与があった場合、副作用の徴候と症状がないか患者を密にモニタリングし、対症療法及び支持療法を用いて適切に管理すること。

Company Core Data Sheet
(CCDS)

ONCASPAR
(pegaspargase)
S 95014

Company	**Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex - France**
CCDS Version	[redacted]

Page 2 of 36 ～ Page 36 of 36については、非公表対象である

[redacted]

CONFIDENTIAL

オンキャスパー点滴静注用 3750 単位

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

日本セルヴィエ株式会社

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7: 1　急性リンパ性白血病の同種同効品一覧表

販売名	オンキャスパー点滴静注用 3750 単位	ロイナーゼ注用 5000／ロイナーゼ注用 10000	ビーリンサイト点滴静注用 35 μg	ベスポンサ点滴静注用 1 mg	アイクルシグ錠 15 mg	エボルトラ点滴静注 20 mg
一般名	ペグアスパルガーゼ	L-アスパラギナーゼ	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	ポナチニブ塩酸塩	クロファラビン
会社名	日本セルヴィエ株式会社	協和キリン株式会社	アムジェン株式会社	ファイザー株式会社	大塚製薬株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	○急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む） ○悪性リンパ腫	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病	○前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 ○再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
添付文書改訂日	—	2021 年 6 月改訂（第 1 版）	2021 年 5 月改訂（第 2 版）	2021 年 4 月改訂（第 1 版）	2020 年 8 月改訂（第 1 版）	2013 年 6 月作成（第 1 版）

表 1.7: 1　　急性リンパ性白血病の同種同効品一覧表（続き）

販売名	スプリセル錠 20 mg／スプリセル錠 50 mg	アラノンジー静注用 250 mg	キロサイド N 注 400 mg／キロサイド N 注 1 g	グリベック錠 100 mg	オンコビン注射用 1 mg	ノバントロン注 10 mg／ノバントロン注 20 mg
一般名	ダサチニブ水和物	ネララビン	シタラビン	イマチニブメシル酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	ミトキサントロン塩酸塩
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本新薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本化薬株式会社	あすか製薬株式会社
効能又は効果	1.慢性骨髄性白血病 2.再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	再発又は難治性の下記疾患： ・T 細胞急性リンパ性白血病 ・T 細胞リンパ芽球性リンパ腫	○シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	○慢性骨髄性白血病 ○KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 ○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ○FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	1.白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む） 2.悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病） 3.小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） 4.以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 5.褐色細胞腫	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）、悪性リンパ腫、乳癌、肝細胞癌
添付文書改訂日	2021 年 7 月改訂（第 12 版）	2018 年 9 月改訂（第 6 版）	2022 年 1 月改訂（第 1 版）	2020 年 10 月改訂（第 1 版）	2015 年 2 月改訂（第 8 版）	2020 年 4 月改訂（第 14 版）

表 1.7: 2　　悪性リンパ腫の同種同効品一覧表

販売名	オンキャスパー点滴静注用 3750 単位	オプジーボ点滴静注 20 mg／ オプジーボ点滴静注 100 mg／ オプジーボ点滴静注 120 mg／ オプジーボ点滴静注 240 mg	ペプレオ注射用 5 mg／ ペプレオ注射用 10 mg	ブレオ注射用 5 mg／ ブレオ注射用 15 mg	注射用サイメリン 50 mg／ 注射用サイメリン 100 mg
一般名	ペグアスパルガーゼ	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペプロマイシン硫酸塩	ブレオマイシン塩酸塩	ラニムスチン
会社名	日本セルヴィエ株式会社	小野薬品工業株式会社	日本化薬株式会社	日本化薬株式会社	ニプロ ES ファーマ株式会社
効能又は効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法	皮膚癌、頭頸部悪性腫瘍（上顎癌、舌癌・その他の口腔癌、咽頭癌、喉頭癌）、肺癌（扁平上皮癌）、前立腺癌、悪性リンパ腫	皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）	膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症
添付文書改訂日	—	2022 年 3 月改訂（第 12 版）	2014 年 8 月改訂（第 20 版）	2015 年 8 月改訂（第 38 版）	2017 年 10 月改訂（第 13 版）

オンキャスパー®点滴静注用 3750

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.1　効能又は効果（案） 3
1.2　設定根拠 3
1.3　効能・効果に関連する注意（案） 6
1.4　効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠 6
2.　用法・用量（案）、用法・用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 7
2.1　用法・用量（案） 7
2.2　用法・用量（案）の設定根拠 7
2.3　用法・用量に関連する注意（案） 8
2.4　用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠 9
3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 10
4　添付文書（案） 19
5　参考文献 20

1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1　効能又は効果（案）

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

1.2　設定根拠

本剤の効能・効果（案）は、急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫患者を対象として実施した以下の 4 つの臨床試験成績に基づき設定した。

(1)　SHP674-201 試験

SHP674-201 試験は、非盲検、非対照多施設共同国内第 II 相試験であり、未治療のフィラデルフィア染色体陰性日本人 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者（1 歳以上 21 歳以下）を対象に、多剤化学療法の一つとして本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価するために実施された。

本試験は、日本人患者における忍容性・安全性を評価する第 1 パート、並びに本剤初回投与の 14 日後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成を主要評価項目として本剤における有効性を評価する第 2 パートで構成された。なお、臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇（3 μM 以下）に必要な血中アスパラギナーゼ活性（PAA）値は 0.1 U/mL 以上であると考えられている [1)]。

第 2 パートにおいて、本剤初回投与 14 日後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成（2021 年 7 月 30 日データカットオフ）を示した患者は 100%（23/23 例）であった。

(2)　DFCI11-001 試験

DFCI11-001 試験は、非盲検、無作為化比較、多施設共同海外第 II 相試験であり、未治療のフィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫患者（1 歳以上 22 歳未満）を対象に、多剤化学療法の一つとして本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価した。

本剤初回投与 18 日後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成を示した急性リンパ性白血病患者は 93.5%（101/108 例）、リンパ芽球性リンパ腫患者は 100%（4/4 例）であった。

(3)　AALL07P4 試験

AALL07P4 試験は、非盲検、無作為化比較、多施設共同海外第 II 相試験であり、未治療のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者（1 歳以上 31 歳未満）を

対象に、多剤化学療法の一つとして本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価した。

本剤初回投与 18 日後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1IU/mL 以上の達成を示した患者は 95.3%（41/43 例）であった。

(4)　CCG-1962 試験

CCG-1962 試験は、非盲検、無作為化比較、多施設共同海外第 II 相試験であり、未治療のフィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病患者（1 歳以上 10 歳未満）を対象に、多剤化学療法の一つとして本剤を筋肉内投与したときの有効性及び安全性を、従来の L-アスパラギナーゼ製剤（以下、L-Asp）と比較して検証するために実施された。

本剤初回投与 18 日後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成を示した患者は、寛解導入療法期では、本剤群 92.3%（24/26 例）、L-Asp 群 85.0%（17/20 例）、遅延強化療法 I 期では、本剤群 92.9%（13/14 例）、L-Asp 群 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期では、本剤群 90.0%（9/10 例）、L-Asp 群 20.0%（1/5 例）であった。

(5)　各臨床試験の位置づけと臨床試験成績の比較

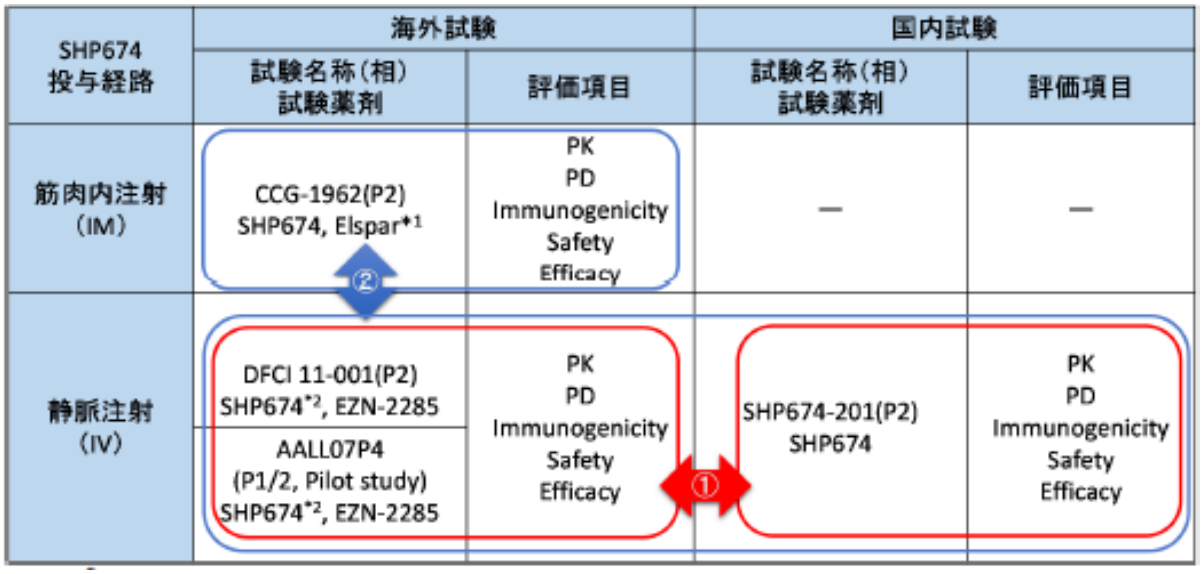
本申請に係る臨床データパッケージは、(1)～(4)に示す試験から構成されている。これら試験の相関について図 1.2:1 に示した。

筋肉内投与を投与経路とした CCG-1962 試験と静脈内投与を投与経路とした DFCI11-001 試験及び AALL07P4 試験間で、外国人における PD、安全性及び免疫原性について比較検討を行った。結果、PD かつ有効性となる血中アスパラギナーゼ活性については、上述の(2)、(3)及び(4)で示したように、いずれの試験でも投与 18 日後において 0.1 IU/mL 以上の達成は 90%以上の患者に認められ、筋肉内投与と静脈内投与で同様であった。安全性については、CCG-1962 試験で収集された安全性情報に限りがあり（Grade3 又は 4 の副作用のみ収集された）、比較は困難であるものの、臨床検査値への影響が高い点で共通していた。免疫原性については、CCG-1962 試験で抗体力価別の発現割合が検討されている一方で、DFCI11-001 試験と AALL07P4 試験ではそのような検討はなされていないこと、また CCG-1962 試験では抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体が陰性から陽転した患者の割合が検討されていない一方で、DFCI11-001 試験と AALL07P4 試験ではそのような検討がなされているなど、同じ尺度からの検討はなされていないこと、また、免疫原性に係る分析方法が後に改められたが、当該新分析方法による評価は DFCI11-001 試験のみで実施されたことなどから、これら試験間の免疫原性成績の比較は困難であった。

一方、静脈内投与を共通の投与経路として、外国人患者を対象とした DFCI11-011 試験又は AALL07P4 試験、日本人患者を対象とした SHP674-201 試験間で、PK/PD、有効性、安全性、免疫原性において比較検討を行った。PK については、モジュール 2.7.2.3.1 に示すように同様であり、PD・有効性の結果については、上述の(2)、(3)及び(4)の結果を踏まえ、同様であった。安全性については、貧血、発熱性好中球減少症といった血液毒性が発現割合 10%超と

AALL07P4 試験と SHP674-201 試験共通で高頻度に認められたほか、発現割合は約 5%と頻度はそれほど高くないながらも、膵炎が AALL07P4 試験と SHP674-201 試験共通で特徴的に認められた。

免疫原性については、DFCI 11-001 試験では、本剤投与後、抗薬物抗体が 18.1%、抗 PEG 抗体が 17.0%（いずれも抗体陽転した患者）に認められた。一方、SHP674-201 試験では、本剤投与後に抗体陽転した患者はいなかった。



*1 Elspar®：Native-L-asparginase
*2 SHP67：本剤（Oncaspar）
①：PK, PD, 免疫原性、安全性、有効性の評価結果を用いて、日本人と外国人の結果を比較する。
　また、母集団薬物動態解析による評価も実施する。
②：PD, 免疫原性、安全性の結果を用いて、投与経路の違いによる影響を比較する。

図 1.2:1　各臨床試験の位置づけと相関

上述のように、同様の患者集団を対象とした 4 つの臨床試験間で、一部の比較は困難であるものの、概ね同様の試験結果が認められ、投与経路（筋肉内投与と静脈内投与）間及び日本人・外国人間において、上記（4）に示した血中アスパラギナーゼ活性以外に特段の差異はなく、急性リンパ性白血病並びにリンパ芽球性リンパ腫について、本剤の有用性が示されたと考えた。一方、悪性リンパ腫は単一ではなく、多様な病型のリンパ系組織のがんの総称であるが、悪性リンパ腫のうち、上記（3）にて示したリンパ芽球性リンパ腫に加え、節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型（以下、ENKL）に対しても種々の論文などにより、従来の L-Asp 製剤に加え本剤の有用性が明らかになっている [2), 3), 4)]。一方で、本剤がタンパク製剤であり、低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えられることから、がん腫間で本剤の消失経路に差異が生じる可能性は低いと考えられ、実際に、DFCI11-001 試験において、血中アスパラギナーゼ活性値はいずれの測定時点においても急性リンパ性白血病患者と悪性リンパ腫（リンパ芽球性リンパ腫）患者間でほぼ

同様であった［2.7.2.2.4.2］。以上を踏まえると、本剤によるがん腫間での PK に差異が生じる可能性は低いと考えられ、急性リンパ性白血病、リンパ芽球性リンパ腫、ENKL 等、アスパラギンに依存するリンパ腫瘍については普くアスパラギンを枯渇する効力を有する本剤が有効であるものと考えた。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の効能・効果（案）を「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定した。

1.3　効能・効果に関連する注意（案）

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

1.4　効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.1.2 (1)～(4)に記載するように、本剤は急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫患者を対象として臨床試験を実施している。しかしながら、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫における広範な病型を対象としたデータには限りがあること、一方で、本剤が既存の L-Asp 製剤とほぼ同一の薬理作用を持つことから、L-Asp が現在臨床使用されている病型に本剤を適用することが将来予期されること、また複数の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 1.2022), T-Cell Lymphomas (Version 1.2023)、ESMO clinical practice guidelines 等）において本剤を含む治療レジメンが治療選択肢として現在挙げられており、今後も国内外の診療ガイドラインに本剤を含むレジメンの追記及び変更が予期されることなどを踏まえ、本注意喚起を設定した。

2. 用法・用量（案）、用法・用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

2.1　用法・用量（案）

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

21歳以下の患者:
体表面積0.6m²以上の場合は1回2500国際単位/m²（体表面積）を、体表面積0.6m²未満の場合は1回82.5国際単位/kg（体重）を投与する。

22歳以上の患者:
1回2000国際単位/m²（体表面積）を投与する。

2.2　用法・用量（案）の設定根拠

未治療急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫患者に対する本剤の用法・用量（案）は、以下の点を考慮して設定した。

・本剤の作用機序（アスパラギン枯渇）
・アスパラギン低濃度を長期間持続するために必要なアスパラギナーゼ活性の閾値 0.1 IU/mL
・アスパラギナーゼ製剤の消失半減期

2.2.1　21 歳以下の患者の用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）について、用法のうち投与経路については、L-Asp 製剤の国内での臨床使用の実態を踏まえ設定した国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）で用いた投与経路（静脈内投与）に基づき設定した。用法のうち投与間隔（2 週間間隔）、また用量について、21 歳以下の患者で体表面積が 0.6 m^2 以上の場合の「2500 単位/m^2 投与」は、海外試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）及び上述の国内試験（SHP674-201 試験）における PK/PD 評価及び有効性に基づき設定し、一方、体表面積が 0.6m^2 未満の場合の「82.5 単位/kg」は、SHP674-201 試験における用量設定及び PK/PD 評価に基づき設定した。これらの詳細については、モジュール 2.7.3.4.3 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、いずれの試験でも投与 18 日前後で 90%以上であり、一方、その時点以降は減弱する傾向がみられることなどを踏まえ、21 歳以下の未治療急性リンパ性白血病、及びリンパ芽球性リンパ腫等悪性リンパ腫患者に対する用法として「2 週間ごとの静脈内投与」、用量として「体表面積が 0.6 m^2 以上の患者では本剤 2500 IU/m^2、体表面積 0.6 m^2 未満の患者では本剤 82.5 IU/kg」を設定した。

2.2.2　22 歳以上の患者の用法・用量（案）

22 歳以上の患者における「2000 IU/m^2」は、薬物動態母集団解析において国内試験（SHP674-201 試験）及び海外 3 試験（DFCI11-001 試験、AALL07P4 試験及び CCG-1962 試験）のデータから構築した母集団解析モデルを用いたシミュレーション結果、並びに本剤 2000IU/m^2 を用いて実施した複数の試験結果に基づいて設定した。これらの詳細については、モジュール 2.7.3.4.4 に示した。

2.3　用法・用量に関連する注意（案）

7.1 調製後の希釈液を1～2時間かけて投与すること。

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

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

本剤の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安

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

*　**GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。**

2.4　用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1　SHP674-201 試験では 90±30 分、DFCI11-001 試験では 1 時間、AALL07P4 試験では 1～2 時間で点滴静脈内投与を行うなど、本剤に係る試験において、点滴静脈内投与は 1～2 時間で設定した上で、本剤に係る PK/PD を評価し、また本剤を含んだ投与レジメンでの有効性及び安全性を担保していること、また、本剤は注射用塩化ナトリウム又はブドウ糖溶液により希釈して使用する製剤であることなどを踏まえ、本注意喚起を設定した。

7.2　本剤は多剤化学療法の一剤として使用する薬剤であり、療法期やリスク群ごとに併用薬の種類、用法・用量及び投与スケジュールが異なっている。特に日本人患者を対象とした SHP674-201 試験で使用された本剤及び併用薬に係る投与レジメンは、実臨床使用において参考になるものとして周知する必要があると考えたこと、一方で、1.8.1.4 項で記載するように、今後も国内外の診療ガイドラインに本剤を含むレジメンの追記及び変更が予期されることなどを踏まえ、本注意喚起を設定した。

7.3　本剤による毒性が発現した際にどのように休薬、再開、中止等の対処をすべきかを使用者に示すために、アスパラギナーゼ製剤の毒性管理に係る国際的なガイドライン [5)]を基に設定した。なお、当該ガイドラインは、米国添付文書にその内容が反映されているほか、米国では多くの関連出版物で相互参照されるなど汎用性が高く、また国内 SHP674-201 試験実施時には治験薬概要書に記載して周知されていたことなどを踏まえ、本邦における本剤の臨床使用においても、本剤の適正使用を担保する基準となるものとして設定した。

3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	本剤の CCDS、欧州添付文書、並びに L-Asp 製剤の添付文書に基づき設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びに L-Asp 製剤の添付文書に基づき設定した。
2.2 重度の肝機能障害のある患者（ビリルビン基準値上限（ULN）>3 倍、トランスアミナーゼ ULN>10 倍）［9.3.1 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
2.3 L-アスパラギナーゼによる重篤な血栓症の既往歴のある患者［重篤な血栓症があらわれるおそれがある］	
2.4 膵炎の既往歴（L-アスパラギナーゼによる膵炎を含む）のある患者［膵炎があらわれるおそれがある］	
2.5 L-アスパラギナーゼによる重篤な出血性イベントの既往歴のある患者［重篤な出血性イベントがあらわれるおそれがある］	
8. 重要な基本的注意 8.1 アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。また、過敏症を軽減するため、本剤の投与 30～60 分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮すること。［9.1.1、11.1.1 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
8.2 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.2 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.3 出血傾向、血栓塞栓症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、AT-III 等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.3、11.1.4 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びに L-Asp 製剤の添付文書に基づき設定した。
8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］	本剤の CCDS、欧州添付文書、並びに L-Asp 製剤の添付文書に基づき設定した。
8.6 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.9 参照］	本剤では高血糖が高頻度に認められていることから、本注意喚起を設定した。
8.7 痙攣発作、失神等の中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［11.1.10 参照］	本剤の CCDS、欧州添付文書に基づき設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 L-アスパラギナーゼに対し過敏症の既往歴のある患者 本剤を投与するにあたっては、リスクとベネフィットを慎重に検討し、投与の要否を判断した上で、過敏症に対する前投与の実施も含め、適切な安全管理下において慎重に投与すること。［8.1 参照］	本邦における L-Asp 製剤に過敏症の既往歴を有する患者への投与経験状況などを踏まえ、本剤の米国添付文書及び欧州添付文書を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（ビリルビン ULN＞3 倍、トランスアミナーゼ ULN＞10 倍） 本剤を投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。［2.2 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、10.2 参照］	「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（令和5年2月16日付　薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）」を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の5倍が約1カ月となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した。
9.4.2 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること。［10.2 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びに L-Asp 製剤の添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。L-アスパラギナーゼの動物実験（ラット・ウサギ）において催奇形性、胚吸収等が報告されている。［9.4.1 参照］	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、L-Asp 製剤の添付文書並びに医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書、並びに医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.7 小児等 新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。	本剤では新生児及び乳児を対象とした臨床試験を実施していないことから、医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡、令和 5 年 2 月 17 日最終改正）に基づき設定した。
10. 相互作用 本剤はタンパク合成及び肝機能に影響すること、またチトクローム P450（CYP）の発現量を低下させることにより、他の薬剤の代謝及び排泄を阻害する可能性がある。	本剤の CCDS、欧州添付文書に基づき設定した。

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

使用上の注意（案）	設定根拠
11.1 重大な副作用 11.1.1 過敏症 アナフィラキシー反応（3.8%）等があらわれることがある。［8.1 参照］ 11.1.2 膵炎 急性膵炎（3.8%）、膵炎（3.8%）、再発性膵炎（頻度不明）、膵壊死（頻度不明）等があらわれることがある。［8.2 参照］ 11.1.3 出血 小腸出血（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3 参照］ 11.1.4 血栓塞栓症 塞栓症（頻度不明）、脳虚血（頻度不明）、播種性血管内凝固（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3 参照］ 11.1.5 肝機能障害 ALT 増加（11.5%）、AST 増加（11.5%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.6 骨髄抑制 好中球減少（15.4%）、白血球減少（57.7%）、血小板減少（53.8%）、発熱性好中球減少症（42.3%）等があらわれることがある。［8.5 参照］ 11.1.7 感染症 レンサ球菌性菌血症（頻度不明）、皮膚感染（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等があらわれることがある。 11.1.8 脂質異常症 高トリグリセリド血症（30.8%）、血中コレステロール増加（3.8%）等があらわれることがある。 11.1.9 高血糖（11.5%）［8.6 参照］ 11.1.10 中枢神経障害 痙攣発作（頻度不明）、失神（頻度不明）等があらわれることがある。［8.7 参照］	国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）を中心に、海外第 II 相試験（DFCI11-001 試験）及び海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）の臨床試験成績も踏まえ設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th rowspan="2">種類</th><th colspan="4">副作用発現頻度</th></tr>
<tr><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度
不明</th></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>低蛋白血症（38.5%）、食欲減退、低アルブミン血症</td><td>栄養障害</td><td>低血糖、低カリウム血症、脱水</td><td>高アンモニア血症</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td>貧血（42.3%）、凝血異常</td><td>低グロブリン血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>アンチトロンビン III 減少（57.7%）、プラスミン・インヒビター減少（23.1%）、プラスミノーゲン減少（23.1%）、リンパ球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td><td>アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、凝固検査異常、総蛋白減少</td><td>体重減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、フィブリン D ダイマー増加、免疫グロブリン減少</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>脱毛症（38.5%）</td><td></td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>菌血症、毛包炎、真菌感染、肺炎</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>自律神経失調症、頭痛</td><td>末梢神経障害</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>潮紅</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>倦怠感</td><td>発熱</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐（38.5%）、悪心（30.8%）</td><td>口内炎、便秘、下痢</td><td>胃食道逆流性疾患、血便排泄</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>気分の落ち込み、不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td>低γグロブリン血症</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>脂肪性肝炎</td><td></td></tr>
</table></td><td>国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）を中心に、海外第 II 相試験（DFCI11-001 試験）及び海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）の臨床試験成績も踏まえ設定した。SHP674-201 試験で発現頻度が 20%以上の副作用については、括弧書きでその数値を示した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤を取り扱う際には手袋、ゴーグル及びマスクを着用し、接触を避けること。薬液が接触した場合は直ちに多量の流水で十分に洗い流すこと。</td><td>本剤の CCDS、欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.3 バイアル内をよく観察し、本剤の表面や底面、バイアル壁面に異物がないか目視で確認すること。</td><td>本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.4 本剤は注射針を装着した注射筒を用いて 5.2mL の日局注射用水をバイアル内に注入し、穏やかに反転させてゆっくりと溶解すること（溶解液濃度は 750IU/mL となる）。バイアルは振とうせず、激しく撹拌しないこと。	
14.1.5 溶解液は無色澄明な液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。	
14.1.6 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100mL で希釈して使用すること。	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
14.1.7 本剤の溶解液は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液と混和して希釈した後に速やかに使用すること。やむをえず保存する場合、遮光下にて、室温保存下では希釈後 6 時間以内、2～8℃で保存（凍結させないこと）下では 24 時間以内に使用すること。投与前に希釈液を室温に戻すこと。また、未使用残液は廃棄すること。	本剤と、国内の代表的な輸液・医療機器間の適合性試験に基づき設定した。
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 同じ静注ラインから他の薬剤を同時投与しないこと。	本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
14.2.2 静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。	静脈内投与を施行する他の抗悪性腫瘍用薬の添付文書に基づき設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）、海外第 II 相試験（DFCI11-001 試験及び CCG-1962 試験）並びに海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）の臨床試験成績に基づき設定した。

4　添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

5　参考文献

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

2) Motoko Y. et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. Journal of Clinical Oncology. 2011 Nov 20;29(33):4410-6.

3) Lunning M et al. Modified SMILE (mSMILE) is active in the treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a single center US experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014;14: S143–144.

4) Qian Z. et al. Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III–IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus. Cancer Management and Research 2019:11 3555–3564

5) Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma. 2011;52(12):2237-53.

2023年６月作成（第１版）

貯　　法：２～８℃保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
87429

承認番号	30500AMX00129000
販売開始	－

抗悪性腫瘍酵素製剤
ペグアスパルガーゼ
劇薬、処方箋医薬品注）

オンキャスパー®点滴静注用3750
Oncaspar® I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

・１IUはL-アスパラギンをpH7.3、37℃で分解し、１分間に１μmolのNH_3を遊離するのに必要な酵素量
・本剤は大腸菌を用いて製造される。
注）IUは国際単位を意味する。本剤は、調製時の損失を考慮し、１バイアルから3750IUを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水5.2mLを用いて溶解した後の溶液の濃度は750IU/mLとなる。

3.2 製剤の性状

色調	白色～ほとんど白色
pH	7.2～7.6 （注射用水5.2mLに溶解）
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比） （注射用水5.2mLに溶解）
性状	凍結乾燥製剤

4. 効能又は効果

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

21歳以下の患者：
体表面積0.6m^{2}以上の場合は１回2500国際単位/m^2（体表面積）を、体表面積0.6m^{2}未満の場合は１回82.5国際単位/kg（体重）を投与する。

22歳以上の患者：
１回2000国際単位/m^2（体表面積）を投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 調製後の希釈液を１～２時間かけて投与すること。
7.2 本剤の投与スケジュール、併用薬等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。［17.1.1 参照］
7.3 本剤投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、本剤の休薬、中止又は投与速度変更の対応を行うこと。

本剤の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安

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

* GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。また、過敏症を軽減するため、本剤の投与30～60分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

8.3 出血傾向、血栓塞栓症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、AT-III等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.3、11.1.4 参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.6 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

8.7 痙攣発作、失神等の中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[11.1.10 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 L-アスパラギナーゼに対し過敏症の既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（ビリルビンULN 3 倍超、トランスアミナーゼULN10倍超）

本剤を投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること。[10.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。L-アスパラギナーゼの動物実験（ラット・ウサギ）において催奇形性、胚吸収等が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症

アナフィラキシー反応（3.8%）等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 膵炎

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

11.1.3 出血

小腸出血（頻度不明）等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 血栓塞栓症

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

11.1.5 肝機能障害

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

11.1.6 骨髄抑制

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

11.1.7 感染症

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

11.1.8 脂質異常症

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

11.1.9 高血糖（11.5%）

[8.6 参照]

11.1.10 中枢神経障害

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

11.2 その他の副作用

種類	副作用発現頻度			
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	低蛋白血症（38.5%）、食欲減退、低アルブミン血症	栄養障害	低血糖、低カリウム血症、脱水	高アンモニア血症
血液およびリンパ系障害	貧血（42.3%）、凝血異常	低グロブリン血症		
臨床検査	アンチトロンビンⅢ減少(57.7%)、プラスミン・インヒビター減少（23.1%）、プラスミノーゲン減少（23.1%）、リンパ球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、凝固検査異常、総蛋白減少	体重減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加､フィブリンDダイマー増加､免疫グロブリン減少	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症（38.5%）		蕁麻疹	
感染症および寄生虫症			菌血症、毛包炎、真菌感染、肺炎	
神経系障害			自律神経失調症、頭痛	末梢神経障害
血管障害			潮紅	
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	発熱		
胃腸障害	嘔吐（38.5%）、悪心（30.8%）	口内炎、便秘、下痢	胃食道逆流性疾患、血便排泄	
精神障害			気分の落ち込み、不眠症	
免疫系障害	低γグロブリン血症			
肝胆道系障害			脂肪性肝炎	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を取り扱う際には手袋、ゴーグル及びマスクを着用し、接触を避けること。薬液が接触した場合は直ちに多量の流水で十分に洗い流すこと。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 バイアル内をよく観察し、本剤の表面や底面、バイアル壁面に異物がないか目視で確認すること。

14.1.4 本剤は注射針を装着した注射筒を用いて5.2mLの日局注射用水をバイアル内に注入し、穏やかに反転させてゆっくりと溶解すること（溶解液濃度は750IU/mLとなる）。バイアルは振とうせず、激しく撹拌しないこと。

14.1.5 溶解液は無色澄明な液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.6 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈して使用すること。

14.1.7 本剤の溶解液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液と混和して希釈した後に速やかに使用すること。やむをえず保存する場合、遮光下にて、室温保存下では希釈後6時間以内、2～8℃で保存（凍結させないこと）下では24時間以内に使用すること。投与前に希釈液を室温に戻すこと。また、未使用残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同じ静注ラインから他の薬剤を同時投与しないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈急性リンパ性白血病〉

未治療の日本人B前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に、体表面積0.6m^{2}以上の患者には本剤2500IU/m^2、体表面積0.6m^{2}未満の患者には本剤82.5IU/kgを静脈内投与したときの血中アスパラギナーゼ活性値の推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す[1)]。

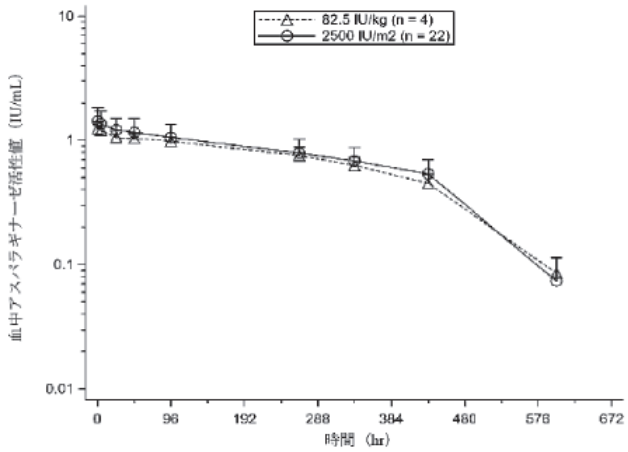


図1 未治療の日本人B前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に、体表面積0.6m^{2}以上の患者には本剤2500IU/m^2、体表面積0.6m^{2}未満の患者には82.5IU/kgを静脈内投与したときの血中アスパラギナーゼ活性値の推移（片対数）

表1　未治療の日本人B前駆細胞性急性リンパ性白血病患者のうち、体表面積0.6m²以上の患者に2500IU/m²又は体表面積0.6m²未満の患者に82.5IU/kgを静脈内投与したときの血中アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量	C_{max} ［IU/mL］	$AUC_{0\text{-}inf}$ ［h･IU/mL］	$t_{1/2}$ ［h］	CL ［L/h］	V_{ss} ［L］
2500IU/m²	1.46[a] (0.384)	405[a] (85.8)	121[b] (100)	0.00670[c] (0.00348)	1.52[c] (0.842)
82.5IU/kg (n=4)	1.26 (0.146)	387 (55.1)	92.5 (23.0)	0.00246 (0.000395)	0.558 (0.0596)

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$：無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、a：n=22, b：n=21, c：n=19

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（SHP674-201試験）

未治療の日本人B前駆細胞性急性リンパ性白血病患者（1歳以上21歳以下）26例（第1パート：3例、第2パート：23例）を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下において、体表面積0.6m²以上の患者には本剤2500IU/m²、体表面積0.6m²未満の患者には本剤82.5IU/kgを90±30分かけて静脈内投与した[注1)]。本試験の第2パートで主要評価項目とされた本剤初回投与14日後における血中アスパラギナーゼ活性値0.1IU/mL以上を示した患者の割合［95%信頼区間］は100%［85.2%, 100%］（23/23例）であった[1)]。

注1）治療レジメンとして下表に示す治療期が設定され、本剤及び併用薬の用法・用量の概略はそれぞれ以下のとおり。使用するレジメンにおける具体的な用法・用量は最新の診療ガイドライン、関連資材等を参照すること。

治療期（治療期間）	本剤 投与時期[*1]	併用薬の用法・用量（1日量）
先行治療（1週間）	－	PSL(PO又はIV)：15～60mg/m²、MTX（IT）：8～12mg
寛解導入療法（4週間）	第12日目	PSL(PO又はIV)：7.5～60mg/m²、VCR（IV）：1.5mg/m²（最大2mg）、DNR（IV）：30mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL）
早期強化療法（6週間）	第38日目（HR集団のみ）	CPM（IV）：1,000mg/m²、Ara-C（IV）：75mg/m²、6-MP（PO）：60mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL）
強化療法（SR及びIR集団：10週間、HR集団：9週間[*2)]）	第1及び2サイクル：第6日目、第3サイクル：第7日目（HR集団のみ）	SR及びIR集団 6-MP（PO）：25mg/m²、MTX（IV）：2g/m²（SR患者）又は5g/m²（IR患者）、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL） HR集団 第1サイクル DEX（PO又はIV）：20mg/m²、Ara-C（IV）：4,000mg/m²、VP-16（IV）：200mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL） 第2サイクル DEX（PO又はIV）：20mg/m²、VDS（IV）：3mg/m²（最大5mg）、DNR（IV）：30mg/m²、MTX（IV）：5g/m²、IFM（IV）：1,600mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL） 第3サイクル DEX（PO又はIV）：20mg/m²、VCR（IV）：1.5mg/m²（最大2mg）、MTX（IV）：5g/m²、CPM（IV）：200mg/m²、Ara-C（IV）：4,000mg/m²、髄腔内注射
再寛解導入療法（SR及びIR集団：計10週間、HR集団：計15週間[*3)]）	第2日目	DEX(PO又はIV)：1.25～10mg/m²、VCR（IV）：1.5mg/m²（最大2mg）、THP（IV）：25mg/m²、CPM（IV）：500mg/m²、Ara-C（IV）：75mg/m²、6-MP（PO）：60mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL）
中間維持療法（計10週間[*4)]）	－	6-MP（PO）：50mg/m²、MTX（PO）：20mg/m²、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL）（IR集団のみ）

－：投与しない、SR：標準リスク、IR：中間リスク、HR：高リスク、6-MP：メルカプトプリン水和物、Ara-C：シタラビン、CPM：シクロホスファミド水和物、DEX：デキサメタゾン、DNR：ダウノルビシン塩酸塩、IFM：イホスファミド、MTX：メトトレキサート、PSL：プレドニゾロン、THP：ピラルビシン、VCR：ビンクリスチン硫酸塩、VDS：ビンデシン硫酸塩、VP-16：エトポシド、PO：経口投与、IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、髄腔内注射（MTX、Ara-C及びPSL）：MTX 8～12mg、Ara-C 20～30mg及びPSL 6～10mg、[*1]：寛解導入療法及び早期強化療法については、先行治療の開始日を第1日目とした投与日、[*2]：1サイクル3週間、[*3]：1サイクルを5週間として繰り返す、[*4]：SR及びIR集団は1サイクルを5週間として繰り返す、HR集団は1サイクルを10週間として実施

副作用発現頻度は、100%（26/26例）であった。主な副作用は、血中フィブリノゲン減少73.1%（19/26例）、白血球数減少及びアンチトロンビンⅢ減少57.7%（15/26例）、血小板数減少53.8%（14/26例）、発熱性好中球減少症及び貧血42.3%（11/26例）であった。［7.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペグアスパルガーゼは、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、腫瘍細胞におけるタンパク合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍作用

ペグアスパルガーゼは、マウス悪性リンパ腫由来L5178Y及び6C3HED細胞株を腹腔内移植したマウス、並びに悪性リンパ腫を自然発症したイヌにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[2,3)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペグアスパルガーゼ（Pegaspargase）

分　子　量：約280,000

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

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相（SHP674-201試験）試験（社内資料：2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.1.4）

2）Abuchowski A et al., Cancer Biochem Biophys. 1984; 7(2):175-186.

3）MacEwen EG et al., Cancer. 1987; 59(12):2011-2015.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本セルヴィエ株式会社
お問い合わせ窓口
〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル
TEL 0120-841-002
月～金 9:00-17:00（祝祭日、弊社休業日を除く）

https://nihonservier.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本セルヴィエ株式会社
東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

オンキャスパー点滴静注用 3750 単位

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

日本セルヴィエ株式会社

目次

1 JAN 3
2 INN 3

1 JAN

令和 4 年 1 月 20 日付薬生薬審発 0120 第 4 号により以下のとおり通知された。
一般的名称 ：（日本名） ペグアスパルガーゼ　（英名） Pegaspargase

当該通知を別添 1 として添付する。

2 INN

WHO Drug Information, Vol.5, No3, 1991, List 31 に、以下のとおり収載された。 rINN ： pegaspargase

当該リストを別添 2 として添付する。

別添1

薬生薬審発 0120 第４号
令和４年１月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-1-B8

JAN（日本名）：スソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Susoctocog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

AIRRYYLGAV ELSWDYRQSE LLRELHVDTR FPATAPGALP LGPSVLYKKT
VFVEFTDQLF SVARPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVVTLK NMASHPVSLH
AVGVSFWKSS EGAEYEDHTS QREKEDDKVL PGKSQTYVWQ VLKENGPTAS
DPPCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLTRERT QNLHEFVLLF
AVFDEGKSWH SARNDSWTRA MDPAPARAQP AMHTVNGYVN RSLPGLIGCH
KKSVYWHVIG MGTSPEVHSI FLEGHTFLVR HHRQASLEIS PLTFLTAQTF
LMDLGQFLLF CHISSHHHGG MEAHVRVESC AEEPQLRRKA DEEEDYDDNL
YDSDMDVVRL DGDDVSPFIQ IRSVAKKHPK TWVHYISAEE EDWDYAPAVP
SPSDRSYKSL YLNSGPQRIG RKYKKARFVA YTDVTFKTRK AIPYESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNKAS RPYNIYPHGI TDVSALHPGR LLKGWKHLKD
MPILPGETFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSSINLE KDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQMMSDK RNVILFSVFD ENQSWYLAEN IQRFLPNPDG
LQPQDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SVGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWVL GCHNSDLRNR
GMTALLKVYS CDRDIGDYYD NTYEDIPGFL LSGKNVIEPR SFAQNSRPPS
ASAPKPPVLR RHQR

L 鎖

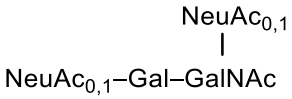
DISLPTFQPE EDKMDYDDIF STETKGEDFD IYGEDENQDP RSFQKRTRHY
FIAAVEQLWD YGMSESPRAL RNRAQNGEVP RFKKVVFREF ADGSFTQPSY
RGELNKHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFKNQ ASRPYSFYSS LISYPDDQEQ
GAEPRHNFVQ PNETRTYFWK VQHHMAPTED EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLIC RANTLNAAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENVERN
CRAPCHLQME DPTLKENYRF HAINGYVMDT LPGLVMAQNQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFSVRKK EEYKMAVYNL YPGVFETVEM LPSKVGIWRI
ECLIGEHLQA GMSTTFLVYS KECQAPLGMA SGRIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKDPH SWIKVDLLAP MIIHGIMTQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GRNWQSYRGN STGTLMVFFG NVDASGIKHN IFNPPIVARY
IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMQNKAISDS QITASSHLSN
IFATWSPSQA RLHLQGRTNA WRPRVSSAEE WLQVDLQKTV KVTGITTQGV
KSLLSSMYVK EFLVSSSQDG RRWTLFLQDG HTKVFQGNQD SSTPVVNALD
PPLFTRYLRI HPTSWAQHIA LRLEVLGCEA QDLY

H 鎖 S44，H 鎖 N214，H 鎖 N240，H 鎖 S366，H 鎖 S746，H 鎖 S750，L 鎖 T6，L 鎖 N162，L 鎖 N470：糖鎖結合

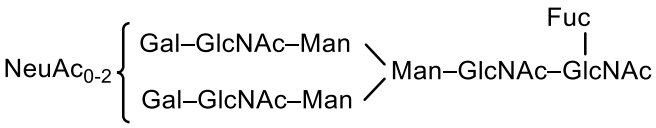
H 鎖 Y346，H 鎖 Y351，H 鎖 Y718，H 鎖 Y719，H 鎖 Y723，L 鎖 Y16，L 鎖 Y32：硫酸化

主な糖鎖の推定構造

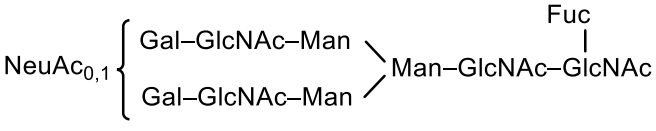
H 鎖 S44，H 鎖 S366，H 鎖 S746，H 鎖 S750，L 鎖 T6



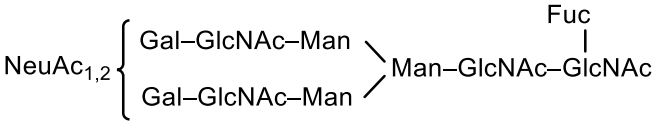
H 鎖 N 214



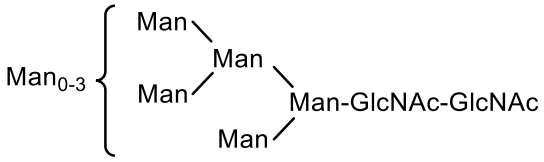
H 鎖 N240



L 鎖 N162



L 鎖 N470



$C_{7427}H_{11322}N_{2016}O_{2163}S_{56}$（タンパク質部分，2 本鎖）

H 鎖　$C_{3911}H_{5972}N_{1050}O_{1137}S_{26}$

L 鎖　$C_{3516}H_{5350}N_{966}O_{1026}S_{30}$

スソクトコグ　アルファは，遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子類縁体（分子量 : 約 175,000）であり，764 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される．H 鎖はブタ血液凝固第 VIII 因子の 1〜752 番目及び 1419〜1430 番目のアミノ酸残基に相当し，L 鎖はブタ血液凝固第 VIII 因子の 1431〜2114 番目のアミノ酸残基に相当する．スソクトコグ　アルファは，ベビーハムスター腎臓細胞により産生される．

Susoctocog Alfa is a recombinant porcine blood coagulation factor VIII analogue (molecular weight: ca. 175,000) composed of an H-chain consisting of 764 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues. The H-chain corresponds to amino acid residues at positions 1 – 752 and 1419 – 1430 of porcine blood coagulation factor VIII, and the L-chain corresponds to amino acid residues at positions 1431 – 2114 of porcine blood coagulation factor VIII. Susoctocog Alfa is produced in Baby hamster kidney cells.

登録番号　303-2-B6

JAN（日本名）：リゲリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ligelizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSIG TNIHWYQQKP GQAPRLLIYY

ASESISGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ SWSWPTTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VMKPGSSVKV SCKASGYTFS WYWLEWVRQA PGHGLEWMGE

IDPGTFTTNY NEKFKARVTF TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARFS

HFSGSNYDYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC

LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG

TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE

QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT

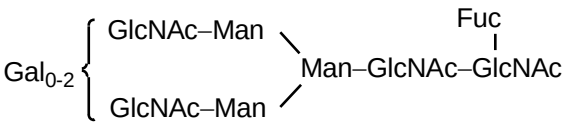
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS

PGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C226，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6534}H_{10000}N_{1716}O_{2038}S_{44}$（タンパク部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2237}H_{3414}N_{582}O_{686}S_{16}$

L 鎖　$C_{1030}H_{1590}N_{276}O_{333}S_{6}$

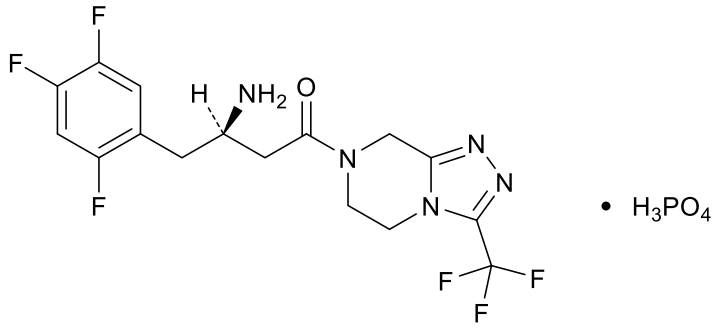
リゲリズマブは，遺伝子組換え抗ヒト IgE モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．リゲリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．リゲリズマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Ligelizumab is a recombinant anti-human IgE monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Ligelizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ligelizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　303-2-B8

JAN（日本名）：シタグリプチンリン酸塩

JAN（英　名）：Sitagliptin Phosphate



$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4$

(3*R*)-3-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-7(8*H*)-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン　一リン酸塩

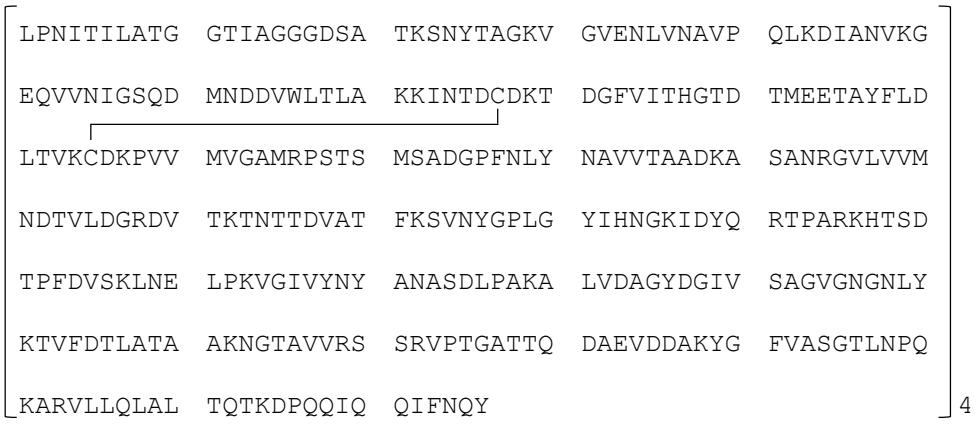
(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate

登録番号　303-2-B11

JAN（日本名）：ペグアスパルガーゼ

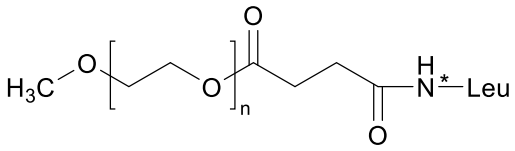
JAN（英　名）：Pegaspargase

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

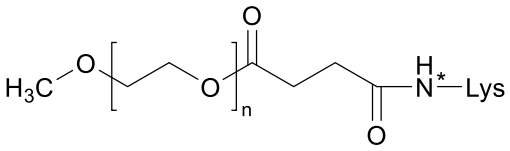


L1，K22，K29，K43，K49，K71，K72，K79，K104，K107，K139，K162，K172，K186，K196，K207，K213，K229，K251，K262，K288，K301，K314：主な PEG 結合部位

ポリエチレングリコールの結合様式



* Leu残基のアミノ基



* Lys残基のε-アミノ基

$C_{6064}H_{9692}N_{1660}O_{1968}S_{32}$（タンパク質部分，4 量体）

単量体　$C_{1516}H_{2423}N_{415}O_{492}S_8$

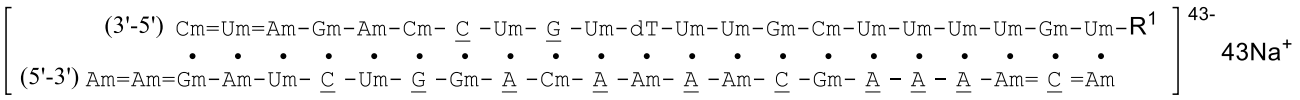
ペグアスパルガーゼは，*Escherichia coli* が産生する L-アスパラギナーゼ（EC 3.5.1.1）の類縁体であり，サブユニット当たり平均 7 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 5,000）がリンカーを介して結合している（主な PEG 結合部位：Leu1 及び Lys 残基）．ペグアスパルガーゼは，326 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質（分子量：約 280,000）である．

Pegaspargase is an analogue of L-asparaginase (EC 3.5.1.1), which is produced by *Escherichia coli*, and to which an average of 7 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,000) per subunit are bound via a linker (major pegylation sites: Leu1 and Lys residues). Pegaspargase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 280,000) composed of 4 subunits consisting of 326 amino acid residues each.

登録番号　303-2-B12

JAN（日本名）：インクリシランナトリウム

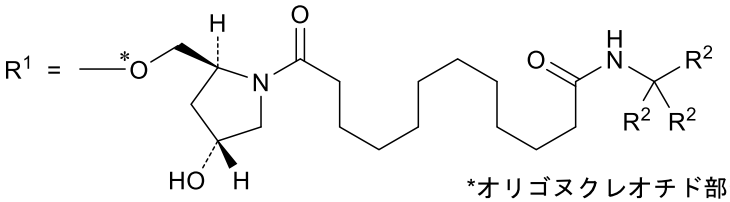
JAN（英　名）：Inclisiran Sodium



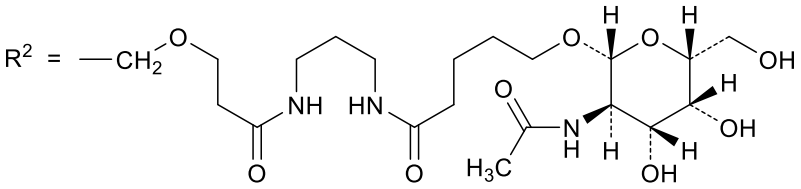
X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide





*オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子



$C_{529}H_{664}F_{12}N_{176}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$

インクリシランナトリウムは，プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり，センス鎖の 3’末端に 3 つの GalNAc を含むリガンド部が結合している．siRNA 部分は，部分的に化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである．

Inclisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) covalently linked to a ligand moiety containing three GalNAc at the 3’ end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of partially chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

WHO Drug Information, Vol. 5, No. 3, 1991

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 31

Lists of proposed (1–58) and recommended (1–27) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 7, 1988.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
abanoquilum abanoquil	4-amino-2-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1*H*)-isoquinolyl)-6,7-dimethoxyquinoline $C_{22}H_{25}N_3O_4$
acadesinum acadesine	5-amino-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide $C_9H_{14}N_4O_5$
acidum gadobenicum gadobenic acid	dihydrogen [(±)-4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato(5-)]gadolinate(2-) $C_{22}H_{28}GdN_3O_{11}$
acidum penteticum pentetic acid	*N*,*N*-bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycine $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$
adaprololum adaprolol	2-(1-adamantyl)ethyl (±)-[*p*-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy]phenyl]acetate $C_{26}H_{39}NO_4$

* *Official Records of the World Health Organization,* 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9).

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
adosopinum adosopine	*N*-(5,6-dihydro-5-methyl-6,11-dioxo-10-morphanthridinyl)acetamide $C_{17}H_{14}N_2O_3$
adozelesinum adozelesin	(7b*R*,8a*S*)-*N*-[2-[(4,5,8,8a-tetrahydro-7-methyl-4-oxocyclopropa[*c*]pyrrolo-[3,2-*e*]indol-2(1*H*)-yl)carbonyl]indol-5-yl]-2-benzofurancarboxamide $C_{30}H_{22}N_4O_4$
afalaninum afalanine	*N*-acetyl-3-phenyl-DL-alanine or *N*-acetyl-DL-phenylalanine $C_{11}H_{13}NO_3$
aldesleukinum aldesleukin	125-L-serine-2-133-interleukin 2 (human reduced) $C_{690}H_{1115}N_{177}O_{203}S_5$
alentemolum alentemol	(+)-2-(dipropylamino)-2,3-dihydrophenalen-5-ol $C_{19}H_{25}NO$
almokalantum almokalant	(±)-*p*-[3-[ethyl[3-(propylsulfinyl)propyl]amino]-2-hydroxypropoxy]benzo-nitrile $C_{18}H_{28}N_2O_3S$
ameltolidum ameltolide	4-amino-2′,6′-benzoxylidide $C_{15}H_{16}N_2O$
angiotensinum II angiotensin II	5-L-isoleucineangiotensin II The species specificity should be indicated in brackets after the name. $C_{50}H_{71}N_{13}O_{12}$
aprikalimum aprikalim	(–)-(*R**,2*R**)-tetrahydro-*N*-methyl-2-(3-pyridyl)thio-2*H*-thiopyran-2-carboxamide 1-oxide $C_{12}H_{16}N_2OS_2$
aprosulatum natricum aprosulate sodium	*N*,*N*′-trimethylenebis[lactobionamide] hexadecakis(sodium sulfate) (ester) $C_{27}H_{34}N_2Na_{16}O_{70}S_{16}$
arbutaminum arbutamine	(*R*)-3,4-dihydroxy-α-[[[4-(*p*-hydroxyphenyl)butyl]amino]methyl]benzyl alcohol $C_{18}H_{23}NO_4$
asobamastum asobamast	2-ethoxyethyl [4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-2-thiazolyl]oxamate $C_{13}H_{15}N_3O_5S$
avizafonum avizafone	2′-benzoyl-4′-chloro-2-[(*S*)-2,6-diaminohexanamido]-*N*-methylacetanilide $C_{22}H_{27}ClN_4O_3$
barnidipinum barnidipine	(+)-(3′*S*,4*S*)-1-benzyl-3-pyrrolidinyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{27}H_{29}N_3O_6$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
batelapinum batelapine	2-methyl-5-(4-methyl-1-piperazinyl)-11*H*-s-triazolo[1,5-*c*][1,3]benzodiazepine $C_{16}H_{20}N_6$
bemesetronum bemesetron	*endo*-8-methyl-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-yl 3,5-dichlorobenzoate $C_{15}H_{17}Cl_2NO_2$
berlafenonum berlafenone	(±)-1-(2-biphenylyloxy)-3-(*tert*-butylamino)-2-propanol $C_{19}H_{25}NO_2$
bertosamilum bertosamil	3′-isobutyl-7′-isopropylspiro[cyclohexane-1,9′-[3,7]diazabicyclo[3.3.1]nonane] $C_{19}H_{36}N_2$
betamipronum betamipron	*N*-benzoyl-*β*-alanine $C_{10}H_{11}NO_3$
' 'disomidum disomide	(±)-*α*-(*o*-chlorophenyl)-*α*-[2-(*N*-isopropylacetamido)ethyl]-1-piperidine-butyramide $C_{22}H_{34}ClN_3O_2$
bimakalimum bimakalim	2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1(2*H*)-pyridyl)-2*H*-1-benzopyran-6-carbonitrile $C_{17}H_{14}N_2O_2$
bindaritum bindarit	2-[(1-benzyl-1*H*-indazol-3-yl)methoxy]-2-methylpropionic acid $C_{19}H_{20}N_2O_3$
brinazaronum brinazarone	*p*-[3-(*tert*-butylamino)propoxy]phenyl 2-isopropyl-3-indolizinyl ketone $C_{25}H_{32}N_2O_2$
butixocortum butixocort	11*β*,17-dihydroxy-21-mercaptopregn-4-ene-3,20-dione 17-butyrate $C_{25}H_{36}O_5S$
caldiamidum caldiamide	hydrogen [*N*,*N*-bis[2-[(carboxymethyl)[(methylcarbamoyl)methyl]-amino]ethyl]glycinato(3-)]calciate[1-) $C_{16}H_{27}CaN_5O_8$
-peritidum carperitide	L-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-arginyl-L-seryl-L-seryl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycylglycyl-L-arginyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucylglycyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-tyrosine cyclic(7→23)-disulfide $C_{127}H_{203}N_{45}O_{39}S_3$
cefclidinum cefclidin	(+)-1-[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-4-carbamoylquinuclidinium hydroxide, inner salt, 7^2-(*Z*)-(*O*-methyloxime) $C_{21}H_{26}N_8O_6S_2$
cefdaloximum cefdaloxime	(+)-(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7^2-(*Z*)-oxime $C_{14}H_{15}N_5O_6S_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
cefetecolum cefetecol	(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4 2 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7²-(*Z*)-[*O*-[(*S*)-α-carboxy-3,4-dihydroxybenzyl]oxime] $C_{20}H_{17}N_5O_9S_2$
ceronaprilum ceronapril	1-[(2*S*)-6-amino-2-hydroxyhexanoyl]-L-proline, hydrogen (4-phenylbutyl)phosphonate (ester) $C_{21}H_{33}N_2O_6P$
cetrorelixum cetrorelix	*N*-acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-*p*-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N^5-carbamoyl-D-ornithyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide $C_{70}H_{92}ClN_{17}O_{14}$
cilobradinum cilobradine	(±)-3-[[1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-piperidyl]methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2*H*-3-benzazepin-2-one $C_{28}H_{38}N_2O_5$
colfoscerili palmitas colfosceril palmitate	choline hydroxide, dihydrogen phosphate, inner salt, ester with L-1,2-dipalmitin *or* 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine $C_{40}H_{80}NO_8P$
corticorelinum corticorelin	corticotropin-releasing factor; the species specificity should be indicated in brackets after the name e g : corticorelin (human) $C_{204}H_{344}N_{60}O_{63}S_2$ corticorelin (ovine) $C_{205}H_{339}N_{59}O_{63}S$
crilvastatinum crilvastatin	5-oxo-L-proline, (±)-*cis*-3,3,5-trimethylcyclohexyl ester $C_{14}H_{23}NO_3$
crospovidonum crospovidone	1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer, crosslinked $(C_6H_9NO)n$
dacopafantum dacopafant	(3*R*)-3-(3-pyridyl)-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-7-carboxamide $C_{12}H_{11}N_3OS$
dalfopristinum dalfopristin	(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,26*R*,26a*S*)-26-[[2-(diethylamino)ethyl]sulfonyl]-8,9,14,15,24,25,26,26a-octahydro-14-hydroxy-3-isopropyl-4,12-dimethyl-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo[2,1*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosine-1,7,16,22(4*H*,7*H*)-tetrone $C_{34}H_{50}N_4O_9S$
dalteparinum natricum dalteparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by nitrous acid degradation of heparin from pork intestinal mucosa, the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain; the average relative molecular mass is about 5000, 90 per cent of which ranging between 2000 and 9000; the degree of sulfatation is 2 to 2,5 per disaccharidic unit.
dalvastatinum dalvastatin	(±)-(4*R**,6*S**)-6-[(*E*)-2-[2-(4-fluoro-*m*-tolyl)-4,4,6,6-tetramethyl-1-cyclohexen-1-yl]vinyl]tetrahydro-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-one $C_{24}H_{31}FO_3$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
dexormaplatinum dexormaplatin	(+)-*trans*-tetrachloro(1,2-cyclohexanediamine)platinum $C_6H_{14}Cl_4N_2Pt$
didanosinum didanosine	2′,3′-dideoxyinosine $C_{10}H_{12}N_4O_3$
diethyltoluamidum diethyltoluamide	*N,N*-diethyl-*m*-toluamide $C_{12}H_{17}NO$
dofetilidum dofetilide	β-[(*p*-methanesulfonamidophenethyl)methylamino]methanesulfono-*p*-phenetidide $C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$
doramectinum doramectin	25-cyclohexyl-5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)avermectin A_{1a} *or* (2a*E*,4*E*,8*E*)-(5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,11*R*,13*S*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-dodecahydro-20,20b-dihydroxy-5′,6,8,19-tetramethyl-17-oxospiro[11,15-methano-2*H*,13*H*,17*H*-furo-[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadecin-13,2′-[2*H*]pyran]-7-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranoside $C_{50}H_{74}O_{14}$
draflazinum draflazine	(±)-4′-amino-4-[5,5-bis(*p*-fluorophenyl)pentyl]-2-carbamoyl-2′,6′-dichloro-1-piperazineacetanilide $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$
eberconazolum eberconazole	(±)-1-(2,4-dichloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl)imidazole $C_{18}H_{14}Cl_2N_2$
ecabetum ecabet	13-isopropyl-12-sulfopodocarpa-8,11,13-trien-15-oic acid $C_{20}H_{28}O_5S$
englitazonum englitazone	(–)-5-[[(2*R*)-2-benzyl-6-chromanyl]methyl]-2 4-thiazolidinedione $C_{20}H_{19}NO_3S$
enloplatinum enloplatin	*cis*-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)[tetrahydro-4*H*-pyran-4,4-bis(methylamine)]platinum $C_{13}H_{22}N_2O_5Pt$
eprobemidum eprobemide	*p*-chloro-*N*-(3-morpholinopropyl)benzamide $C_{14}H_{19}ClN_2O_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
fadrozolum fadrozole	(±)-*p*-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitrile $C_{14}H_{13}N_3$
fantofaronum fantofarone	1-[[*p*-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)methylamino]propoxy]phenyl]-sulfonyl]-2-isopropylindolizine $C_{13}H_{38}N_2O_5S$
fasudilum fasudil	hexahydro-1-(5-isoquinolylsulfonyl)-1*H*-1,4-diazepine $C_{14}H_{17}N_3O_2S$
filgrastimum filgrastim	*N*-L-methionylcolony-stimulating factor (human clone 1034) $C_{945}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$
flosatidilum flosatidil	isobutyl [2-(dimethylamino)ethyl][[[*o*-(methylthio)phenyl]-[*m*-(trifluoromethyl)benzyl]carbamoyl]methyl]carbamate $C_{26}H_{34}F_3N_3O_3S$
flosulidum flosulide	*N*-[6-(2,4-difluorophenoxy)-1-oxo-5-indanyl]methanesulfonamide $C_{16}H_{13}F_2NO_4S$
fluorodopum (^{18}F) fluorodopa (^{18}F)	3-(2-fluoro-^{18}*F*-4,5-dihydroxyphenyl)-L-alanine $C_9H_{10}{}^{18}FNO_4$
fomepizolum fomepizole	4-methylpyrazole $C_4H_6N_2$
gadodiamidum gadodiamide	aqua[*N*,*N*-bis[2-[(carboxymethyl)[(methylcarbamoyl)methyl]amino]ethyl]-glycinato(3-)]gadolinium hydrate $C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot \times H_2O$
gadoteridolum gadoteridol	(±)-[10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetato[(3-)]gadolinium $C_{17}H_{29}GdN_4O_7$
giracodazolum giracodazole	(α*S*)-2-amino-α-[(1*S*)-2-amino-1-chloroethyl]imidazole-4-methanol $C_6H_{11}ClN_4O$
ibutilidum ibutilide	(±)-4′-[4-(ethylheptylamino)-1-hydroxybutyl]methanesulfonanilide $C_{20}H_{36}N_2O_3S$
irinotecanum irinotecan	(+)-7-ethyl-10-hydroxycamptothecine 10-[1,4′-biperidine]-1′-carboxylate *or* (+)-(*S*)-4,11-diethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3′,4′:6,7]indolizino[1,2-*b*]-quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione 9-[1,4′-bipiperidine]-1′-carboxylate $C_{33}H_{38}N_4O_6$
isalsteinum isalsteine	(±)-*N*-[2-[(2-methyl-4-oxo-1,3-benzodioxan-2-yl)thio]propionyl]glycine $C_{14}H_{15}NO_6S$
lactitolum lactitol	4-*O*-β-D-galactopyranosyl-D-glucitol $C_{12}H_{24}O_{11}$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
lanreotidum lanreotide	3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide, cyclic (2→7)-disulfide $C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2$
ledazerolum ledazerol	2-hydroxy-3-(imidazol-4-ylmethyl)benzyl alcohol $C_{11}H_{12}N_2O_2$
lenograstimum lenograstim	133-[*O*-[*O*-(*N*-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→3)-[*O*-β-D-galactopyranosyl-(1→3)]-2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl]-L-threonine)]colony-stimulating factor (human clone 1034) mixture with 133-[*O*-[*O*-(*N*-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→6)-*O*-[*O*-(*N*-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→3)-β-D-galacto-pyranosyl-(1→3)]-2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl]-L-threonine]-colony-stimulating factor (human clone 1034)
leuciglumerum leuciglumer	L-leucine polymer with 5-methyl hydrogen L-glutamate $(C_6H_{13}NO_2)_m \cdot (C_6H_{11}NO_4)_n$
leurubicinum leurubicin	(8*S*,10*S*)-10-[[3-[(*S*)-2-amino-4-methylvaleramido]-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione $C_{33}H_{40}N_2O_{12}$
levofloxacinum levofloxacin	(–)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid $C_{18}H_{20}FN_3O_4$
levomentholum levomenthol	(–)-(1*R*,3*R*,4*S*)-menthol $C_{10}H_{20}O$
levosulpiridum levosulpiride	(–)-*N*-[[(*S*)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-5-sulfamoyl-*o*-anisamide $C_{15}H_{23}N_3O_4S$
liarozolum liarozole	(±)-5-(*m*-chloro-α-imidazol-1-ylbenzyl)benzimidazole $C_{17}H_{13}ClN_4$
liranaftatum anaftate	*O*-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl) 6-methoxy-*N*-methylthio-2-pyridinecarbamate $C_{18}H_{20}N_2O_2S$
lisadimatum lisadimate	(±)-glycerol 1-(*p*-aminobenzoate) $C_{10}H_{13}NO_4$
litoxetinum litoxetine	4-(2-naphthylmethoxy)piperidine $C_{16}H_{19}NO$
lometrexolum lometrexol	*N*-[*p*-[2-[(*R*)-2-amino-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid $C_{21}H_{25}N_5O_6$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
loteprednolum loteprednol	chloromethyl 11β,17-dihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17β-carboxylate $C_{21}H_{27}ClO_5$
loxoribinum loxoribine	7-allyl-2-amino-9-β-D-ribofuranosylpurine-6,8(1*H*,9*H*)-dione $C_{13}H_{17}N_5O_6$
lufironilum lufironil	*N,N'*-bis(2-methoxyethyl)-2,4-pyridinedicarboxamide $C_{13}H_{19}N_3O_4$
mabuprofenum mabuprofen	(±)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*p*-isobutylhydratropamide $C_{15}H_{23}NO_2$
masoprocolum masoprocol	*meso*-4,4'-(2,3-dimethyltetramethylene)dipyrocatechol $C_{18}H_{22}O_4$
melarsominum melarsomine	bis(2-aminoethyl) *p*-[(4,6-diamino-*s*-triazin-2-yl)amino]dithiobenzenearsonite $C_{13}H_{21}AsN_8S_2$
midesteinum midesteine	2-thiophenecarbothioic acid, *S*-ester with (±)-2-mercapto-*N*-(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)propionamide $C_{12}H_{13}NO_3S_3$
minamestanum minamestane	4-aminoandrosta-1,4,6-triene-3,17-dione $C_{19}H_{23}NO_2$
mipragosidum mipragoside	*N*-(II^3-*N*-acetylneuraminosylgangliotetraosyl)ceramide, isopropyl ester $C_{76}H_{137}N_3O_{31}$
mirfentanilum mirfentanil	*N*-(1-phenethyl-4-piperidyl)-*N*-pyrazinyl-2-furamide $C_{22}H_{24}N_4O_2$
miripirii chloridum miripirium chloride	1-tetradecyl-4-picolinium chloride $C_{26}H_{36}ClN$
mivazerolum mivazerol	α-imidazol-4-yl-2,3-cresotamide $C_{11}H_{11}N_3O_2$
mizolastinum mizolastine	2-[[1-[1-(*p*-fluorobenzyl)-2-benzimidazolyl]-4-piperidyl]methylamino]-4(3*H*)-pyrimidinone $C_{24}H_{25}FN_6O$
modecainidum modecainide	(±)-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]vanillanilide $C_{22}H_{28}N_2O_3$
mofezolacum mofezolac	3,4-bis(*p*-methoxyphenyl)-5-isoxazoleacetic acid $C_{19}H_{17}NO_5$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
molgramostimum molgramostim	colony-stimulating factor 2 (human clone pHG_{25} protein moiety reduced) $C_{639}H_{1007}N_{171}O_{196}S_8$ (for non-glycosylated protein)
mosapraminum mosapramine	(±)-1′-[3-(3-chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b*,*f*]azepin-5-yl)propyl]hexahydrospiro[imidazo[1,2-*a*]pyridine-3(2*H*),4′-piperidin]-2-one $C_{28}H_{35}ClN_4O$
nadifloxacinum nadifloxacin	(±)-9-fluoro-6,7-dihydro-8-(4-hydroxypiperidino)-5-methyl-1-oxo-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylic acid $C_{19}H_{21}FN_2O_4$
nadroparinum calcicum nadroparin calcium	Calcium salt of depolymerized heparin obtained by nitrous acid degradation of heparin from pork intestinal mucosa; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain; the average relative molecular mass is 4000 to 5000; the degree of sulfatation is about 2,1 per disaccharidic unit.
nafagrelum nafagrel	(±)-5,6,7,8-tetrahydro-6-(imidazol-1-ylmethyl)-2-naphthoic acid $C_{15}H_{16}N_2O_2$
nafarelinum nafarelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide $C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$
naroparcilum naroparcil	*p*-[*p*-[(5-thio-β-D-xylopyranosyl)thio]benzoyl]benzonitrile $C_{19}H_{17}NO_4S_2$
nemazolinum nemazoline	2-(4-amino-3,5-dichlorobenzyl)-2-imidazoline $C_{10}H_{11}Cl_2N_3$
nemonapridum nemonapride	(±)-*cis*-*N*-(1-benzyl-2-methyl-3-pyrrolidinyl)-5-chloro-4-(methylamino)-*o*-anisamide $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$
'stifyllinum nestifylline	7-(1,3-dithiolan-2-ylmethyl)theophylline $C_{11}H_{14}N_4O_2S_2$
neticonazolum neticonazole	(*E*)-1-[2-(methylthio)-1-[*o*-(pentyloxy)phenyl]vinyl]imidazole $C_{17}H_{22}N_2OS$
nicoracetamum nicoracetam	1-(6-methoxynicotinoyl)-2-pyrrolidinone $C_{11}H_{12}N_2O_3$
ocaperidonum ocaperidone	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2,9-dimethyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one $C_{24}H_{25}FN_4O_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
ormaplatinum ormaplatin	(±)-*trans*-tetrachloro(1,2-cyclohexanediamine)platinum $C_6H_{14}Cl_4N_2Pt$
otenzepadum otenzepad	(±)-11-[[2-[(diethylamino)methyl]piperidino]acetyl]-5,11-dihydro-6*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazepin-6-one $C_{24}H_{31}N_5O_2$
oxiglutationum oxiglutatione	*N,N'*-[dithiobis[(*R*)-1-[(carboxymethyl)carbamoyl]ethylene]]di-L-glutamine $C_{20}H_{32}N_6O_{12}S_2$
palonidipinum palonidine	(±)-3-(benzylmethylamino)-2,2-dimethylpropyl methyl 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{29}H_{34}FN_3O_6$
panipenemum panipenem	(+)-(5*R*,6*S*)-3-[[(*S*)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid $C_{15}H_{21}N_3O_4S$
parnaparinum natricum parnaparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by hydrogen peroxide and cupric acetate degradation of heparin from bovine and pork intestinal mucosa; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 2-*N*,6-*O*-di-sulfo-D-glucosamine structure at the reducing end of their chain; the average relative molecular mass is between 4000 and 6000 (5000 ± 20 per cent); the degree of sulfatation is 2,15 (± 10 per cent) per disaccharidic unit.
pegademasum pegademase	adenosine deaminase, reaction product with succinic anhydride, esters with polyethylene glycol monomethyl ether The species specificity should be indicated in brackets after the name.
pegaspargasum pegaspargase	asparaginase, reaction product with succinic anhydride, esters with polyethylene glycol monomethyl ether
picumeterolum picumeterol	(–)-(*R*)-4-amino-3,5-dichloro-α-[[[6-[2-(2-pyridyl)ethoxy]hexyl]amino]-methyl]benzyl alcohol $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2$
pidotimodum pidotimod	(*R*)-3-[(*S*)-5-oxoprolyl]-4-thiazolidinecarboxylic acid $C_9H_{12}N_2O_4S$
pirodavirum pirodavir	ethyl *p*-[2-[1-(6-methyl-3-pyridazinyl)-4-piperidyl]ethoxy]benzoate $C_{21}H_{27}N_3O_3$
pirodomastum pirodomast	4-hydroxy-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1,8-naphthyridin-2(1*H*)-one $C_{18}H_{17}N_3O_2$
porfimerum natricum porfimer sodium	photofrin II

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
prinoxodanum prinoxodan	3,4-dihydro-3-methyl-6-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2(1*H*)-quinazolinone $C_{13}H_{14}N_4O_2$
prisotinolum prisotinol	(±)-6-[2-(isopropylamino)propyl]-3-pyridinol $C_{11}H_{18}N_2O$
propagermanium propagermanium	polymer obtained from 3-(trihydroxygermyl)propionic acid $(C_3H_5GeO_{3,5})_n$
quinotolastum quinotolast	4-oxo-1-phenoxy-*N*-1*H*-tetrazol-5-yl-4*H*-quinolizine-3-carboxamide $C_{17}H_{12}N_6O_3$
quinupristinum quinupristin	*N*-[(6*R*,9*S*,10*R*,13*S*,15a*S*,22*S*,24a*S*)-22-[*p*-(dimethylamino)benzyl]-6-ethyl-docosahydro-10,23-dimethyl-5,8,12,15,17,21,24-heptaoxo-13-phenyl-18-[[(3*S*)-quinuclidinylthio]methyl]-12*H*-pyrido[2,1-*f*]pyrrolo[2,1-*l*][1,4,7,10,13,16]oxa-pentaazacyclononadecin-9-yl]-3-hydroxypicolinamide $C_{53}H_{67}N_9O_{10}S$
racementholum racementhol	(±)-(1*R**,3*R**,4*S**)-menthol $C_{10}H_{20}O$
regramostimum regramostim	colony-stimulating factor 2 (human clone pCSF-1 protein moiety reduced), glycoform GMC 89-107 $C_{837}H_{1003}N_{171}O_{197}S_8$
repagermanium repagermanium	poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane] $(C_{18}H_{30}Ge_6O_{21})_n$
reviparinum natricum reviparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by nitrous acid degradation of heparin from pork intestinal mucosa, the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain; the average relative molecular mass is 3500 to 4500, 90 per cent of which ranging between 2000 and 8000; the degree of sulfatation is about 2,2 per disaccharidic unit.
rispenzepinum rispenzepine	(±)-6,11-dihydro-11-(1-methylpipecotoyl)-5*H*-pyrido[2,3-*b*][1,5]benzo-diazepin-5-one $C_{19}H_{20}N_4O_2$
ritolukastum ritolukast	1,1,1-trifluoro-α-2-quinolylmethanesulfon-*m*-anisidide $C_{17}H_{13}F_3N_2O_3S$
roxadimatum roxadimate	ethyl (±)-*p*-[bis(2-hydroxypropyl)amino]benzoate $C_{15}H_{23}NO_4$
sagandipinum sagandipine	methyl (5-piperidinomethyl)furfuryl 4-(*o*-fluorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{27}H_{31}FN_2O_5$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
sapropterinum sapropterin	(–)-(6*R*)-2-amino-6-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4(3*H*)-pteridinone $C_9H_{15}N_5O_3$
sarpogrelatum sarpogrelate	(±)-2-(dimethylamino)-1-[[*o*-(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate $C_{24}H_{31}NO_6$
semotiadilum semotiadil	(+)-(*R*)-2-[5-methoxy-2-[3-[methyl[2-[3,4-methylenedioxy)phenoxy]ethyl]-amino]propoxy]phenyl]-4-methyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one $C_{29}H_{32}N_2O_6S$
serazapinum serazapine	methyl (±)-1,3,4,16b-tetrahydro-2-methyl-2*H*,10*H*-indolo[2,1-*c*]pyrazino-[1,2-*a*][1,4]benzodiazepine-16-carboxylate $C_{22}H_{23}N_3O_2$
siltenzepinum siltenzepine	5-[*N*,*N*-bis(2-hydroxyethyl)glycyl]-8-chloro-5,10-dihydro-11*H*-dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazepin-11-one $C_{19}H_{20}ClN_3O_4$
somagrebovum somagrebove	1-[N^2-(*N*-L-methionyl-L-α-aspartyl)-L-glutamine]growth hormone (ox reduced) $C_{987}H_{1554}N_{268}O_{291}S_9$
somavubovum somavubove	127-L-leucinegrowth hormone (ox) $C_{976}H_{1533}N_{265}O_{286}S_8$
sorivudinum sorivudine	(+)-1-β-D-arabinofuranosyl-5-[(*E*)-2-bromovinyl]uracil $C_{11}H_{13}BrN_2O_6$
sparfloxacinum sparfloxacin	5-amino-1-cyclopropyl-7-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$
spiriprostilum spiriprostil	(±)-(5*R**,6*S**,7*R**)-7-hexyl-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonane-6-heptanoic acid $C_{20}H_{34}N_2O_4$
sucrosofatum sucrosofate	sucrose octakis(hydrogen sulfate) $C_{12}H_{22}O_{35}S_8$
sulazurilum sulazuril	2-[3,5-dichloro-4-[*p*-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl]dihydro-1-methyl-*as*-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_5S$
suleparoidum natricum suleparoid sodium	heparitin sulfate, sodium salt $(C_{14}H_{15}NO_{17}S_2Na_3)_n$
sulofenurum sulofenur	1-(*p*-chlorophenyl)-3-(5-indanylsulfonyl)urea $C_{16}H_{15}ClN_2O_3S$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
sulukastum sulukast	3-[[(1*R*,2*E*,4*Z*)-1-[(α*S*)-α-hydroxy-*m*-1*H*-tetrazol-5-ylbenzyl]-2,4-tetradecadienyl]thio]propionic acid $C_{25}H_{36}N_4O_3S$
sumarotenum sumarotene	1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethyl-6-[(*E*)-α-methyl-*p*-(methylsulfonyl)-styryl]naphthalene $C_{24}H_{30}O_2S$
suplatastum tosilas suplatast tosilate	(±)-[2-[[*p*-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenyl]carbamoyl]ethyl]-dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate $C_{23}H_{33}NO_7S_2$
tamsulosinum tamsulosin	(–)-(*R*)-5-[2-[[2-(*o*-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene-sulfonamide $C_{20}H_{28}N_2O_5S$
taurosteinum urosteine	*N*-2-thenoyltaurine $C_7H_9NO_4S_2$
tebufelonum tebufelone	3′,5′-di-*tert*-butyl-4′-hydroxy-5-hexynophenone $C_{20}H_{28}O_2$
technetii (^{99m}Tc) bicisas technetium (^{99m}Tc) bicisate	[*N,N*′-ethylenedi-L-cysteinato(3-)]oxo[^{99m}Tc] technetium(V), diethyl ester $C_{12}H_{21}N_2O_5S_2{}^{99m}Tc$
technetium (^{99m}Tc) siboroximum technetium (^{99m}Tc) siboroxime	[bis[(2,3-butanedione dioximato)(1-)-*O*][(2,3-butanedione dioximato)(2-)-*O*]isobutylborato(2-)-*N,N*′, *N*″, *N*‴, *N*⁗, *N*⁗′]chloro[^{99m}Tc]technetium(III) $C_{16}H_{29}BClN_6O_6{}^{99m}Tc$
telmesteinum telmesteine	(–)-3-ethyl hydrogen (*R*)-3,4-thiazolidinedicarboxylate $C_7H_{11}NO_4S$
teludipinum teludipine	(±)-4-[*o*-[(*E*)-2-carboxyvinyl]phenyl]-2-[(dimethylamino)methyl]-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid, 4-*tert*-butyl diethyl ester $C_{28}H_{38}N_2O_6$
matropii metilsulfas ematropium metilsulfate	3α-hydroxy-8-methyl-1α*H*,5α*H*-tropanium methyl sulfate (salt), (±)-ethyl hydrogen phenylmalonate $C_{21}H_{31}NO_8S$
temocaprilum temocapril	(+)-(2*S*,6*R*)-6-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]tetrahydro-5-oxo-2-(2-thienyl)-1,4-thiazepine-4(5*H*)-acetic acid, 6-ethyl ester $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2$
tenosalum tenosal	2-thiophenecarboxylic acid, ester with salicylic acid $C_{12}H_8O_4S$
tenosiprolum tenosiprol	(*R*)-4-hydroxy-L-proline 2-thiophenecarboxylate (ester) $C_{10}H_{11}NO_4S$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
terbequinilum terbequinil	1,4-dihydro-1-(methoxymethyl)-4-oxo-*N*-propyl-3-quinolinecarboxamide $C_{15}H_{18}N_2O_3$
terikalantum terikalant	(–)-1-[2-(4-chromanyl)ethyl]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidine $C_{24}H_{31}NO_3$
tiagabinum tiagabine	(–)-(*R*)-1-[4,4-bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]nipecotic acid $C_{20}H_{25}NO_2S_2$
tibeglisenum tibeglisene	(±)-5-(*p*-chlorophenyl)-2-(*p*-tolylsulfonyl)-4-pentynoic acid $C_{18}H_{15}ClO_4S$
tirilazadum tirilazad	21-[4-(2,6-di-1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione $C_{36}H_{52}N_6O_2$
tulopafantum tulopafant	(+)-3′-benzoyl-3-(3-pyridyl)-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-7-carboxanilide $C_{25}H_{19}N_3O_2S$
utibaprilum utibapril	(*S*)-2-*tert*-butyl-4-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-Δ^2-1,3,4-thiadiazoline-5-carboxylic acid, 4-ethyl ester $C_{22}H_{31}N_3O_5S$
vamicamidum vamicamide	(±)-(*R**)-α-[(*R**)-2-(dimethylamino)propyl]-α-phenyl-2-pyridineacetamide $C_{18}H_{23}N_3O$
vanoxerinum vanoxerine	1-[2-[bis(*p*-fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine $C_{28}H_{32}F_2N_2O$
vinfosiltinum vinfosiltine	[23(*S*)]-4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)-3-[(2-methyl-1-phosphonopropyl)carbamoyl]vincaleukoblastine, diethyl ester $C_{51}H_{72}N_5O_{10}P$
vinleucinolum vinleucinol	[23(1*S*,2*S*)]-4-deacetyl-3-[(1-carboxy-2-methylbutyl)carbamoyl]-3-de(methoxycarbonyl)vincaleukoblastine, ethyl ester $C_{51}H_{69}N_5O_9$
vorozolum vorozole	(+)-6-(*p*-chloro-α-1*H*-1,2,4-triazol-1-ylbenzyl)-1-methyl-1*H*-benzotriazole $C_{16}H_{13}ClN_6$
zabiciprilatum zabiciprilat	(*S*)-2-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid $C_{21}H_{28}N_2O_5$
zalospironum zalospirone	(1*R**,2*R**,5*S**,6*S**,7*S**,8*R**)-*N*-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-tricyclo[4.2.2.$O^{2,5}$]deca-3,9-diene-7,8-dicarboximide $C_{24}H_{29}N_5O_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
zaltoprofenum zaltoprofen	(±)-10,11-dihydro-α-methyl-10-oxodibenzo[*b,f*]thiepin-2-acetic acid $C_{17}H_{14}O_3S$
zatosetronum zatosetron	5-chloro-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-1α*H*,5α*H*-tropan-3α-yl-7-benzofurancarboxamide $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$
zenarestatum zenarestat	3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-7-chloro-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-quinazolineacetic acid $C_{17}H_{11}BrClFN_2O_4$
zeniplatinum zeniplatin	*cis*-[2,2-bis(aminomethyl)-1,3-propanediol](1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum $C_{11}H_{20}N_2O_6Pt$
zilascorbum (^{2}H) zilascorb (^{2}H)	5,6-*O*-[(*RS*)-benzylidene-α-*d*]-L-ascorbic acid $C_{13}H_{11}DO_6$
zileutonum zileuton	(±)-1-(1-benzo[*b*]thien-2-ylethyl)-1-hydroxyurea $C_{11}H_{12}N_2O_2S$
zofenoprilatum zofenoprilat	(4*S*)-1-[(*S*)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-4-(phenylthio)-L-proline $C_{15}H_{19}NO_3S_2$
zopolrestatum zopolrestat	3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-phthalazineacetic acid $C_{19}H_{12}F_3N_3O_3S$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

WHO Chronicle, Vol. 19, No. 4, 5 and 6, 1965

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 5

p. 9	galantaminum galantamine	*replace the chemical name by the following:* 1,2,3,4,6,7,7a,11c-octahydro-9-methoxy-2-methylbenzofuro[3a,3,2-*ef*][2]-benzazepin-6-ol

Supplement to WHO Chronicle, Vol. 35, No. 5, 1981

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21

p. 2	amifostinum amifostine	*replace the chemical name and the molecular formula by the following:* *S*-[2-[(3-aminopropyl)amino]ethyl] dihydrogen phosphorothioate $C_5H_{15}N_2O_3PS$
p. 6	loprazolamum loprazolam	*replace the chmical name by the following:* (*Z*)-6-(*o*-chlorophenyl)-2,4-dihydro-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)methylene]-8-nitro-1*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1-one

Supplement to WHO Chronicle, Vol. 39, No. 5, 1985

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 25

p. 5	efrotomycinum efrotomycin	*replace the chemical name by the following:* an antibiotic produced by *Streptomyces lactamdurans* efrotomycin A_1 *or* (α*S*,2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-[[6-deoxy-4-*O*-(6-deoxy-2,4-di-*O*-methyl-α-L-manno-pyranosyl)-3-*O*-methyl-β-D-allopyranosyl]oxy]-*N*-[(2*E*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,-4*R*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*,5*E*)-6-(1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxonicotinoyl)-1,3,5-heptatrienyl]tetrahydro-3,4-dihydroxy-2-furyl]-6-methoxy-5-methyl-2,4-octadienyl]-α-ethyltetrahydro-2,3-dihydroxy-5,5-dimethyl-6-[(1*E*,3*Z*)-1,3-pentadienyl]-2*H*-pyran-2-acetamide
p. 6	enoxaparinum enoxaparin	*delete the whole entry*
	insert enoxaparinum natricum enoxaparin sodium	*insert* Sodium salt of depolymerized heparin obtained by alcaline degradation of heparin benzyl ester from pork intestinal mucosa; the majority of the components present a 2-*O*-sulfo-4-enepyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 2-*N*,6-*O*-disulfo-D-glucosamine structure at the reducing end of their chain; the average relative molecular mass is about 4500, ranging between 3500 and 5500; the degree of sulfatation is about 2 per disaccharidic unit.

Supplement to WHO Chronicle, Vol. 40, No. 6, 1986

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 26

p. 4	epalrestatum epalrestat	*replace the chmical name by the following:* 5-[(*Z*,*E*)-β-methylcinnamylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidineacetic acid

WHO Drug Information, Vol. 2, No. 3, 1988

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 28

p. 3	*delete*	*insert*
	levdropropizinum levdropropizine	levodropropizinum levodropropizine
p. 4	pemedolacum pemedolac	*replace the chemical name by the following:* (±)-*cis*-4-benzyl-1-ethyl-1,3,4-9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid

WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 29

p. 1	acemannanum acemannan	*replace the description by the following:* Acemannan is a highly acetylated, polydispersed, linear mannan obtained from the mucilage of *Aloe barbadensis*, Miller (aloe vera).
p. 2	beraprostum beraprost	*replace the chemical name by the following:* (±)-(1*R*,2*R*,3a*S*,8b*S*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butyric acid

WHO Drug Information, Vol. 4, No. 3, 1990

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 30

p. 6	fosquidonum fosquidone	*replace the chemical name by the following:* benzyl (±)-5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isoindolo-[2,1-*b*]isoquinolin-9-yl hydrogen phosphate
p. 8	moxidectinum moxidectin	*replace the chemical name by the following:* (6*R*,25*S*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-25-[(*E*)-1,3-dimethyl-1-butenyl]-6,28-epoxy-23-oxomilbemycin B 23-(*E*)-(*O*-methyloxime)

オンキャスパー点滴静注用 3750

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ペグアスパルガーゼは、*Escherichia coli* が産生するL-アスパラギナーゼ（EC 3.5.1.1）の類縁体であり、サブユニット当たり平均7 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約5,000）がリンカーを介して結合している（主なPEG 結合部位：Leu1 及びLys 残基）。ペグアスパルガーゼは，326 個のアミノ酸残基からなるサブユニット4 個から構成されるPEG 化タンパク質（分子量：約280,000）である。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合  **L1, K22, K29, K43, K49, K71, K72, K79, K104, K107, K139, K162, K172, K186, K196, K207, K213, K229, K251, K262, K288, K301, K314：主な PEG 結合部位**
効能・効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	オンキャスパー点滴静注用 3750 原体 有効成分は、一般名ペグアスパルガーゼで E. coli 由来の L-アスパラギナーゼとメトキシポリエチレングリコール鎖が共有結合した複合体である。 製剤 1 バイアル中にペグアスパルガーゼ 3,750 単位（U）を含む。 注射用水（SWFI）5.2 mL を用いて調製すると、等張液 1 mL 中 L-アスパラギナーゼが 750 U となる（調製液 5 mL 中 3750 U で過量がない場合）。

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略致死量	主な変化
マウス	腹腔内	25,000 IU/kg（231.7 mg/kg）	自発運動低下、立毛、円背位、体重減少、肝臓及び脾臓重量減少、肝臓の類洞周囲白血球浸潤、門脈線維化及び門脈周囲性肝細胞脂肪化
ラット	静脈内	>500 IU/kg（>3.8 mg/kg）	体重減少、摂餌量減少、グロブリン減少、総蛋白質減少、総コレステロール増加、肝臓及び脾臓重量減少
イヌ	静脈内	>500 IU/kg（>3.8 mg/kg）	軟便発生率増加、流涙、投与局所硬結、糞便変色、網状赤血球減少、総蛋白質減少

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量	主な変化
イヌ	1/週、2 回	静脈内	200、1,200	<200	体重増加抑制傾向、白血球一過性減少
イヌ	1/週、2 回	筋肉内	200、1,200	<200	体重増加抑制、白血球一過性減少、ALT 上昇
ラット	4 週	腹腔内	10、30、60	≧60	
ラット	4 週	筋肉内	100、200、400	<100	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、AST 増加、ALP 増加、総蛋白質低下、脾臓重量減少、肝臓重量減少
ラット	4 週	静脈内	400	<400	体重の減少と増加抑制、　臓器全般重量減少
マウス	1 回/週 14 回	腹腔内	50、200、500	200	体重増加抑制、脾臓重量減少、門脈周囲性肝細胞の萎縮及び水疱性変性
マウス	1 回/週 17 回	筋肉内	50、200、500	200	体重増加抑制、脾臓重量減少
ラット	3 カ月	腹腔内	200、800、3,000	≧3,000	
イヌ	1 回/週 12 回	静脈内	200、800、3,000	800	嘔吐、体重減少、肝細胞脂肪浸潤

副作用

本剤を静脈内に投与した国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）、海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）及び海外第 II 相試験（DFCI11-001 試験）の統合解析を実施した結果、197 例中 188 例 （95.4%）に副作用が発現した。

副作用名	**発現例数（発現割合%）**
低アルブミン血症	100 (50.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	75 (38.1)
高トリグリセリド血症	57 (28.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (28.4)
血中ビリルビン増加	53 (26.9)
血中フィブリノゲン減少	52 (26.4)
高血糖	51 (25.9)
発熱性好中球減少症	37 (18.8)
リパーゼ増加	33 (16.8)
膵炎	25 (12.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	25 (12.7)
白血球数減少	25 (12.7)
アミラーゼ増加	24 (12.2)
好中球数減少	21 (10.7)
血小板数減少	21 (10.7)
低血糖	21 (10.7)

<table>
<tr><td></td><td>等

うち日本人を対象にした国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）では、26 例中 26 例（100.0%）に副作用が発現した。
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現例数
（発現割合%）</th></tr>
<tr><td>血中フィブリノゲン減少</td><td>19 (73.1)</td></tr>
<tr><td>アンチトロンビンＩＩＩ減少</td><td>15 (57.7)</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>15 (57.7)</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>14 (53.8)</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>11 (42.3)</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>11 (42.3)</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>10 (38.5)</td></tr>
<tr><td>低蛋白血症</td><td>10 (38.5)</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>10 (38.5)</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>8 (30.8)</td></tr>
<tr><td>高トリグリセリド血症</td><td>8 (30.8)</td></tr>
<tr><td>プラスミン・インヒビター減少</td><td>6 (23.1)</td></tr>
<tr><td>プラスミノーゲン減少</td><td>6 (23.1)</td></tr>
<tr><td>リンパ球数減少</td><td>5 (19.2)</td></tr>
<tr><td>高脂血症</td><td>5 (19.2)</td></tr>
<tr><td>凝血異常</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>低γグロブリン血症</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>4 (15.4)</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>3 (11.5)</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3 (11.5)</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3 (11.5)</td></tr>
<tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>3 (11.5)</td></tr>
<tr><td>高血糖</td><td>3 (11.5)</td></tr>
<tr><td>低アルブミン血症</td><td>3 (11.5)</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本セルヴィエ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書						
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
A	L-ASPARAGINASE						
3.2.S.1	一般情報（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) [L-Asparaginase, Lonza AG]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Cell banking system, characterisation and testing	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Source, history and generation of the cell substrate	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of source and starting materials of biological origin	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	EZ-001 Method Qualification Report for IPCs: ENDOTOXIN	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	EZ-001 Method Qualification Report for IPCs: Microbial Enumeration Test	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing process development (L-asparaginase、LONZA)	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification - L-Asparaginase	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures [L-ASNase]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [L-ASNase]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses -Asnase	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification [L-asparaginase, Lonza]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials[L-ASNase]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.5	Qualification report for L-Asparaginase Reference Standard (Batch 73 Qualification)	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - Asnase	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	-	-	-	-	-	評価
B	PEGASPARGASE LYOPHILISATE						
3.2.S.1	一般情報（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls [Pegaspargase–Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials [Pegaspargase-Reagents, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates [Pegaspargase–SS-PEG, NOF]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilization Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	Summary Report: Performance Monitoring of Pellicon 2 Maxi Cassette with Biomax 100 kDa Membrane (P2B100C25) for Cleaning and Re-use Summary Report RPT-11409	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.5	Certificate of Analysis (Stability Time Point Analysis, Lyophilized Oncaspar EU)	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	Process Performance Qualification Protocol: Pellicon 2 Maxi Cassette with Biomax 100 kDa Membrane Process Performance Qualification PRT-11409 Revision 02	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	Membrane Process Performance Qualification Summary Report: Summary Report: Performance Monitoring of Pellicon 2 Maxi Cassette with Biomax 100 kDa Membrane (P2B100C25) for Cleaning and Re-use Summary Report RPT-11409	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.5	Cleaning Validation Summary Report: Millipore Pellicon 2 Maxi Cassette with Biomax 100 kDa Membrane (P2B100C25) RPT-11410	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation [Pegaspargase-Shipping]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	SUMMARY REPORT: Concentrated Bulk Oncaspar for Lyophilization Process Validation RPT-10403	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development [Pegaspargase]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities [Pegaspargase–Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedure [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation–Introduction]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, Protein Concentration]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, Potency]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, Purity]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, PEGylation (Modification of L-Asparaginase with SS-PEG by SEC-MALS)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, Residual NHS]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation, Residual PEG (Total Free PEG, 10K-PEG)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation-Bioburden]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation-Bacterial Endotoxins]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性（ペグアスパルガーゼ、Exelead, Inc）						
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions [Pegaspargase, Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data [Pegaspargase-Drug Substance for Lyophilized Formulation]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P	製剤（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1	3.2 P.1 Description and Composition of the Drug Product [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.2.1	3.2 P.2.1 Components of the Drug Product [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.2	3.2 P.2.2 Drug Product [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.3	3.2 P.2.3 Manufacturing Process Development [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.4	3.2 P.2.4 Container Closure System [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.5	3.2 P.2.5 Microbiological Attributes [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.6	3.2 P.2.6 Compatibility [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3	製造（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.3.1	3.2 P.3.1 Manufacturers S 95014 Powder for solution for injection/infusion	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	3.2 P.3.2 Batch Formula [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	3.2 P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls [Oncaspar Lyophilized–Exelead]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	3.2 P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls [Oncaspar Lyophilized-Bulk Drug Product, LSNE]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	3.2 P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates [Oncaspar Lyophilized–Exelead]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	3.2 P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates [Oncaspar Lyophilized-Bulk Drug Product, LSNE]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2 P.3.5 Process Validation and/or Evaluation [Oncaspar Lyophilized–Sterilizing Filter]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2 P.3.5 Process Validation and/or Evaluation [Oncaspar Lyophilized–Exelead]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2 P.3.5 Process Validation and/or Evaluation [Oncaspar Lyophilization-Bulk Drug Product, LSNE]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2 P.3.5 Process Validation and/or Evaluation [Oncaspar Lyophilized-Shipping]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	Final Report for the Process Validation-Formulation, Fill and Lyophilization of BF0076 for Client 113 Protocol Number: PV-113-076-001	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.3.5	Filter Validation Report Oncaspar Solution for Lyophilization with Hydrophilic 0.22µm Durapore® Membrane	-	-	[redacted]	海外	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.4.1	3.2 P.4.1 Control of Excipients [Sucrose]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2 P.4.1 Control of Excipients [Sodium Chloride]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2 P.4.1 Control of Excipients [Sodium Phosphate Monobasic, Monohydrate]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2 P.4.1 Control of Excipients [Water for Injection]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2 P.4.1 Control of Excipients [Sodium Phosphate Dibasic, Heptahydrate]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.5.1	3.2 P.5.1 Specification(s) [ONCASPAR LYOPHILIZED]	-	-	-	-	-	評価

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophlized-Clarity and Reconstitution]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Protein Concentration]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized, Potency]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Purity]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Pegylation (Modification of L-Asparaginase by SS-PEG by SEC-MALS)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Residual PEG (Total Free PEG, 10K-PEG)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2 P.5.2 Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Residual NHS]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Overview]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized–Residual Water]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Sterility]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Pegylation (Modification of L-Asparaginase by SS-PEG)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Residual PEG (Total Free PEG, 10K-PEG)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized, Potency]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Protein Concentration]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Purity]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Residual NHS]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2 P.5.3 Validation of Analytical Procedures [Oncaspar Lyophilized-Bacterial Endotoxins]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.4	3.2 P.5.4 Batch Analyses [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.5	3.2 P.5.5 Characterization of Impurities [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5	3.2 P.5.5 Summary of the Elemental Impurities Product Risk Assessment (ICH Q3D) S095014 Oncaspar Powder for Solution for Injection	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	3.2 P.5.6 Justification of Specification(s)	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.6	3.2 P.6 Reference Standards or Materials [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.7	3.2 P.7 Container Closure System [ONCASPAR LYOPHILIZED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8	安定性（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.P.8.1	3.2 P.8.1 Stability Summary and Conclusion [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.2	3.2 P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	3.2 P.8.3 Stability Data [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	3.2 P.8.3 Stability Data [Oncaspar Lyophilized-Analytical Procedure, Container Closure Integrity]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	3.2 P.8.3 Stability Data [Oncaspar Lyophilized-Stress Studies]	-	-	-	-	-	評価
3.2.A	その他						
3.2.A 1	製造施設及び設備（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.A 1	3.2 A.1 Facilities and Equipment [Sigma-Tau]	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	3.2 A.1 Facilities and Equipment [L-asparaginase, Lonza]	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	3.2 A.1 Facilities and Equipment [LSNE]	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Impact Assessment of the new product introduction (NPI) of CIS# 38329 (new product) to CIS# 36690 (existing product) in BPM 1000 L	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	New Product Introduction (NPI): Cleaning Statement	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	BPM 1'000L BPM Single Use 1250L Facility Lonza Visp - dfx-s095014-1145-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Classification Floor 0 - dfx-s095014-1146-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	cGMP Classification Floor 1 - dfx-s095014-1147-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Pressure Zones Floor 0 - dfx-s095014-1148-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	cGMP Classification Floor 2 - dfx-s095014-1149-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	General Arangement Floor 1 - dfx-s095014-1150-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Classification Floor 3 - dfx-s095014-1151-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	General Arrangement Floor 2 - dfx-s095014-1152-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	General Arrangement Floor 3 - dfx-s095014-1153-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Pressure Zones Floor 3 - dfx-s095014-1155-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	General Arrangement Floor 0 - dfx-s095014-1156-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Pressure Zones Floor 2 - dfx-s095014-1157-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Pressure Zones 1 - dfx-s095014-1158-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Personnel Flow Floor 3 - dfx-s095014-1159-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Personnel Flow Floor 2 - dfx-s095014-1160-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Personnel Flow Floor 1 - dfx-s095014-1161-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Personnel Flow Floor 0 - dfx-s095014-1162-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Lonza Visp Site Map - dfx-s095014-1165-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Material Flow Floor 0 - dfx-s095014-1166-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Material Flow Floor 1 - dfx-s095014-1167-en	-	-	-	-	-	評価

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.A 1	Material Flow Floor 2 - dfx-s095014-1168-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 1	Material Flow Floor 3 - dfx-s095014-1169-en	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 2	外来性感染性物質の安全性評価（オンキャスパー点滴静注用3750単位, 凍結乾燥剤）						
3.2.A 2	3.2 A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 3	添加剤						
3.2.A 3	3.2 A.3 Novel Excipients [Oncaspar Lyophilized]	-	-	-	-	-	評価
3.2.A 3	3.2 A.3 Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	評価
3.3	参考文献						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	Study Report 6 : Antitumor efficacy of PEG-asparaginase in mice (NP39148)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.1.1.2	Clinical investigations in dogs (NP39259)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.1.2	副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	In vivo therapeutic efficacy of Oncaspar as a single agent and in combination with Gemcitabine in a xenograft model of human pancreatic cancer (MiaPaCa-2) (NP39163)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.1.2.2	In vitro activity of Oncaspar against pancreatic cell lines and tissue specimens (NP39162)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.1.2.3	In vitro cytotoxicity of Oncaspar against pancreatic cell lines (NP39159)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.1.3	安全性薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of an enzyme activity assay for the determination of Oncaspar (L-asparaginase) in sodium heparinized rat plasma (NP39151)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.1.2	Validation of an enzyme activity assay for the determination of Oncaspar® (L-asparaginase) in sodium heparinized dog plasma (NP39147)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.1.3	Validation of a liquid chromatographic method with MS/MS detection for the determination of L-asparagine and L-Glutamine in dog and rat plasma (NP39158)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.1.4	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2.1.5	Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) performed using horseradish peroxydase (NP39180)	-	[redacted]	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1.6	Partial validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of L-asparagine in dog plasma (NP39150)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.1.7	Oncaspar: validation of an immunoassay procedure for the qualitative measurement of anti-Oncaspar antibodies in dog plasma (NP39157)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1.8	Oncaspar: Validation of an enzyme activity assay for the detection of neutralizing anti-Oncaspar antibodies in dog plasma (NP39181)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	Compounds[redacted],[redacted], and Oncaspar: A comparative single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study in rats via intravenous or intramuscular injection (Non-GLP) (NP39226)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2.2	Blood circulating life of PEG-asparaginase and unmodified asparaginase administered I.M. to mice (NP39224)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2.3	Compounds[redacted],[redacted], and Oncaspar: A comparative single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study in dogs using the intravenous or intramuscular injection (NP39178)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2.4	Blood circulating life of PEG-asparaginase in mice (NP39223)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2.6	A comparative study of EN-002 [PEG-L-asparaginase (M) or A9] and EN-007 [PEG-L-asparaginase (K-H) or PD] in the rhesus monkey (NP39179)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.2.8	Oncaspar: A comparative, single-dose and 4-week repeatdose, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of two Oncaspar formulations in dogs following intravenous administration (NP39227)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.2.3	分布						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2.4	代謝						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2.5	排泄						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1	Modeling and simulations of intravenous lyophilized and liquid Oncaspar in beagle dogs and predictions in human patients with acute lymphoblastic leukaemia - Study report BAXA-PCS-101 (NP39450)	-	[redacted]/20[redacted]	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	Maximum tolerated dose of PEG-asparaginase in a single dose study (NP39222)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.1.2	A single intravenous dose comparative pharmacokinetic,pharmacodynamic and toxicity study between[redacted] and[redacted] (Oncaspar®) in rats (NP39217)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.1.3	A single intravenous dose comparative pharmacokinetic,pharmacodynamic, and toxicity study between[redacted] and[redacted] (Oncaspar®) in beagle dogs (NP39211)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験						

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2.1	Additional subacute toxicity of PEG-asparaginase administered I.P. to rats (NP39213)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.2.2	Subchronic toxicity of PEG-L-asparaginase in mice: a three month study (NP39210)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	参考
4.2.3.2.3	Toxicity of PEG-asparaginase in dogs - First part of the study (NP39220)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.2.4	Subacute toxicity study of PEG-L-asparaginase administered I.M. to rats - a five week study (NP39218)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.2.5	Subacute toxicity of PEG-asparaginase administered I.P. to rats - a 28 day study (NP39233)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.2.6	Toxicity of PEG-asparaginase in dogs - 7 second part of the study (NP39221)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	Ames spot test on Enzon PEG-L-asparaginase (NP39215)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.4	がん原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.6	局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	Nociceptive effects by test items following intra-plantar injection in mice (NP39209)	-	[redacted]～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Canada	海外	-	参考
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
4.2.3.7.2.1	Determination of the immunogenic properties of PEG-asparaginase (NP39219)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.7.4	依存性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	Genotoxicity and carcinogenicity evaluation of process-related impurities in Oncaspar and lyophilized Oncaspar - Toxicoligical risk assesment - TRA2015-059R1 (NP39449)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Austria	海外	-	参考
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7.1	Oncaspar: Determination of hemocompatibility in dog and human whole blood (NP39212)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7.2	Toxicological evaluation of sucrose as an excipient in lyophilized Oncaspar - Toxicological risk assessment - TRA2016-061 (NP39448)	-	[redacted]～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]Austria	海外	-	参考
4.3							
4.3.1	Cancer therapy with chemically modified enzymes I. antitumor properties of polyethylene glycol-asparginase conjugates.(PE0150533)	Abuchowski A, et al.	-	-	海外	Cancer Biochem Biophys 1984; 7: 175-186	-
4.3.2	Evaluation of the embryotoxic activity of L-asparaginase.(PE0150549)	Adamson RH, et al.	-	-	海外	Arch. int. Pharmacodyn 1970; 186: 310-320	-
4.3.3	Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients (PE0151448)	Armstrong JK, et al.	-	-	海外	Cancer 2007; 110(1):103-111	-
4.3.4	Asparagine synthetase expression alone is sufficient to induce L-asparaginase resistance in MOLT-4 human leukaemia cells.(PE0151449)	Aslanian AM, et al.	-	-	海外	Biochem J 2001; 357:321-328	-
4.3.5	Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations (PE0150554)	Asselin BL, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 1993; 11(9):1780-1786	-
4.3.6	Pharmacokinetics of PEG-L-asparaginase and plasma and cerebrospinal fluid L-asparagine concentrations in the rhesus monkey.(PE0150557)	Berg SL, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol 1993; 32: 310-314	-
4.3.7	Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects: II. Lymphoma 6C3HED cells cultured in a medium devoid of L-asparagine lose their susceptibility to the effects of guinea pig serum in vivo.(PE0151451)	Broome JD.	-	-	海外	J Exp Med 1963; 118:121-148	-
4.3.8	Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates.(PE0150558)	Caliceti P, et al.	-	-	海外	Adv Drug Deliv Rev 2003;55:1261-1277	-
4.3.9	The liver damaging effect of Lasparaginase-an experimental study of chronic toxicity.(PE0151453)	Celle G, et al.	-	-	海外	Europ J Cancer 1973; 9:55-57	-
4.3.10	Evaluation of L-asparagine metabolism in animals and man (PE0151454)	Cooney DA, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1970; 30:929-935	-
4.3.11	L-asparagine synthetase in serum as a marker for neoplasia.(PE0151455)	Cooney DA, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1976; 36:3238-3245	-
4.3.12	CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population.(PE0151479)	-	-	-	海外	EMA/CHMP/ SWP/647258/2012	-
4.3.13	Pegaspargase (Oncaspar).(PE0150560)	Ettinger AR.	-	-	海外	J Pediatr Oncol Nurs 1995; 12(1):46-48	-
4.3.14	Chemo- and radiation sensitivity of xenografted acute lymphoblastic leukemias-correlation to the expression of multidrug resistance proteins.(PE0151457)	Fichtner I, et al.	-	-	海外	Anticancer Res 2003; 23:2657-2664	-
4.3.15	PEG-asparaginase.(PE0150561)	Fu CH, et al.	-	-	海外	Expert Opin Pharmacother 2007;8(12):1977-1984	-
4.3.16	The requirement for L-asparagine of mouse leukemia cells L5178Y in culture.(PE0151458)	Haley EE, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1961; 21:532-536	-
4.3.17	Polyethylene glycol-Lasparaginase and L-asparaginase studies in rabbits.(PE0151770)	D H Ho, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos 1988; 16(1): 27-29	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.18	A simple and rapid method for the estimation of L-asparaginase in chromatographic and electrophoretic effluents: comparison with other methods.(PE0151459)	Jayaram HN, et al.	-	-	海外	Anal Biochem 1974; 59:327-346	-
4.3.19	Experimental studies on the toxicity of Crasnitin in animals (PE0150563)	D. Lorke, et al.	-	-	海外	Recent Results Cancer Res 1970; 33: 174-180	-
4.3.20	Evaluation of L-asparaginase:Polyethylene glycol conjugate versus native L-asparaginase combined with chemotherapy (PE0150564)	MacEwen EG, et al.	-	-	海外	J Vet Intern Med 1992; 6(4): 230-234	-
4.3.21	1994 biotechnology drug approvals.(PE0150566)	Manuel SM.	-	-	海外	Am Pharm 1995;NS35(3):12-13	-
4.3.22	Administration, distribution, metabolism and elimination of polymer therapeutics.(PE0151481)	Markovsky E, et al.	-	-	海外	J Control Release. 2012; 161:446-460	-
4.3.23	A preliminary study on the evaluation of asparaginase polyethylene glycol conjugate against canine malignant lymphoma (PE0150565)	MacEwen EG, et al.	-	-	海外	Cancer 1987; 59(12): 2011-2015	-
4.3.24	Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia.(PE0150568)	Narta UK, et al.	-	-	海外	Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61:208-221	-
4.3.25	The best way to use asparaginase in childhood acute lymphaticleukaemia – still to be defined?(PE0151471)	Pinheiro JP, et al.	-	-	海外	Br J Haematol 2004; 125:117-127	-
4.3.26	Asparagine synthetase in asparaginase resistant and susceptible mouse lymphomas.(PE0151460)	Prager MD, et al.	-	-	海外	Biochem Biophys Res Commun 1968; 31(1):43-47	-
4.3.27	Asparagine synthetase in normal and malignant tissues: correlation with tumor sensitivity to asparaginase.(PE0151461)	Prager MD, et al.	-	-	海外	Arch Biochem Biophys 1968; 127:645-654	-
4.3.28	Teratogenic effects of L-asparaginase in rat embryos in vitro.(PE0151467)	Sanfeliu C, et al.	-	-	海外	Acta anat 1986; 125:152-160	-
4.3.29	Effects of L-asparaginase on rat embryonic development and yolk sac membrane in vitro.(PE0151466)	Sanfeliu C, et al.	-	-	海外	Teratology 1989; 40:375-386	-
4.3.30	Sensitivity to L-asparaginase is not associated with expression levels of asparagine synthetase in t(12;21)$^{+}$pediatric ALL.(PE0151468)	Stams WA, et al.	-	-	海外	Blood 2003; 101(7):2743-2747	-
4.3.31	Polyethylene glycol-Lasparaginase versus native L-asparaginase in canine non-Hodgkin's lymphoma.(PE0150585)	Teske E, et al.	-	-	海外	Eur J Cancer 1990; 26(8):891-895	-
4.3.32	Studies on neutralization of L-asparaginase activity in vitro and in vivo.(PE0150574)	Vadlamudi S, et al.	-	-	海外	Cancer 1971; 27(6):1321-1327	-
4.3.33	Schedule-dependent therapeutic synergism for L-asparaginase and methotrexate in leukemic (L5178Y) mice.(PE0150573)	Vadlamudi S, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1973; 33:2014-2019	-
4.3.34	Toxicologic studies of a conjugate of asparaginase and polyethylene glycol in mice, rats, and dogs (PE0151470)	Viau AT, et al.	-	-	海外	Am J Vet Res 1986; 47(6):1398-1401	-
4.3.35	Factors influencing the therapeutic activity of L-asparaginase (NSC 109229) in leukemic (L5178Y) mice.(PE150575)	Vadlamudi S, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1970 May; 30:1467-1472	-
4.3.36	PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies (PE0150576)	Webster R, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos 2007; 35(1):9-16	-
4.3.37	Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy.(PE0151473)	Zhang R,Szerlip HM.	-	-	海外	South Med J 2000; 93(9):901-904	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.38	Preclinical evaluation of PEG-Lasparaginase for pancreatic cancer.(PE0151478)	Denis LJ, et al.	-	-	海外	Proc Am Assoc Cancer Res 1999; 343-44	-
4.3.39	Updates of asparaginase and pegaspargase.(PE0151486)	Solimando DA.	-	-	海外	Hosp Pharm 1997; 32(7):992-997	-
4.3.40	Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer.(PE0151469)	Vail DM,MacEwen EG.	-	-	海外	Cancer Invest 2000; 18(8):781-792	-
4.3.41	Immunodiffusion and immunoelectrophoresis.(PE0151482)	Ouchterlony O, et al.	-	-	海外	出典不明 1986; 32:1-50	-
4.3.42	L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans.(PE0151465)	Riccardi R, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1981; 41:4554-4558	-
4.3.43	Enzyrne-linked immunosorbent assay.(PE0151487)	Voller A, et al.	-	-	海外	出典不明 1980; 45:359-371	-
4.3.44	Phase I-II evaluation of L-asparaginase conjugated with polyethylene glycol (PEG-L-asparaginase) in malignant hematologic disorbers (NP39418)	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	–
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	ANTI-DRUG ANTIBODY BIOANALYTICAL REPORT: Detection of Anti-Oncaspar and Anti-[redacted] Antibodies in Heparinized Human Plasma Samples in Support of Clinical Study AALL07P4 (NP39436)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.2	ANTI-DRUG ANTIBODY BIOANALYTICAL REPORT: Detection of Anti-Oncaspar and Anti-[redacted] Antibodies in Heparinized Human Plasma Samples in Support of Clinical Study DFCI 11-001 (NP39433)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.3	Validation of an Immunoassay for the Detection of Antibodies to SC-PEG-Asparaginase (Calaspargase pegol) in Human Plasma (NP40023)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.4	Validation of an Immunoassay for the Detection of Antibodies to Oncaspar in Human Plasma (NP40022)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	参考	無
5.3.1.4.5	Detection of Antibodies to CalPEG in Human Sodium Heparin Plasma (NP39907)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.6	Detection of Antibodies to Oncaspar in Human Sodium Heparin Plasma (NP39931)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.7	FINAL LONG-TERM STABILITY REPORT: Addendum to the Validation of an Enzyme (L-Asparaginase) Activity Assay for the Determination of Oncaspar® and [redacted] Activity in Sodium Heparinized Human Plasma (NP39439)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.8	CORRELATION ANALYSIS REPORT: SHIRE REFERENCE NUMBER: A9601M-SHP663 Correlation Analysis of Dual Lab Cross Validation Study for Asparaginase Activity Assay (NP39417)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	United States（4施設）	海外	-	評価	無
5.3.1.4.9	VALIDATION STUDY REPORT FOR METHOD AM-311-R0: Determination of L-Glutamine and L-Asparagine in Human Plasma by LC/MS/MS (NP40840)	-	-	-	海外	-	評価	無
5.3.1.4.10	Validation Report Addendum No. 1 for Method AM-311-R2: Stock Solution Storage Stability at 4 C and Quality Control Sample Long-term Storage Stability Study of L-Glutamine and L-Asparagine in Human Plasma at -20 C by LC/MS/MS (NP40840)	-	-	-	海外	-	評価	無
5.3.1.4.11	BIOANALYTICAL REPORT: Determination of Oncaspar® and [redacted] Activity in Sodium Heparinized Human Plasma by Enzyme Activity Assay (NP39257)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.12	Bioanalytical Report: SHI-R7135 LC-MS/MS Determination ofL-Asparagine in Human Sodium Heparin Plasma Samples Originating from Children's Oncology Group Study AALL07P4: "A Pilot Study of Intravenous [redacted] (SC-PEG E.coli L-Asparaginase, IND#l 00594) or Intravenous Oncaspar ®in the Treatment of Patients with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)" (NP39256)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.13	Bioanalytical Report: SHI-R7136 LC-MS/MS Determination of L-Asparagine in Human Cerebrospinal Fluid Samples Originating from Children's Oncology Group Study AALL07P4: "A Pilot Study of Intravenous [redacted] (SC-PEG E.coli L-Asparaginase, IND#100594) or Intravenous Oncaspar ®in the Treatment of Patients with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)" (NP40861)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.14	Final Study Report: Determination of Asparaginase Activity in Serum Samples from Patients Enrolled in DFCI Protocol No. 11-001 (NP39432)	-	[redacted]	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.15	FINAL REPORT: Validation of an Immunoassay for Determination of (Anti-Oncaspar®or anti-[redacted]) Antibodies in Heparinized Human Plasma by Antigen Capture ELISA (NP40838)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.16	REPORT AMENDMENT NO.1: Validation of an Irnunoassay for the Determination of (Anti-Oncaspar® or anti-[redacted]) Antibodies in Heparinized Human Plasma by Antigen Capture ELISA (NP40838)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.17	FINAL REPORT: Validation of an Immunoassay for Determination of (anti-Lonza-[redacted] or anti-Merck-[redacted]) Antibodies in Heparinized Human Plasma by Antigen Capture ELISA (NP39412)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.18	FINAL REPORT: Validation of the Assay for Determination of Neutralizing Antibodies to PEG-Lasparaginase (Oncaspar® or [redacted]) in Human Plasma (NP40837)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.19	REPORT AMENDMENT NO.1: Validation of the Assay for Determination of Neutralizing Antibodies to PEG-L-Asparaginase (Oncaspar® or [redacted]) in Human Plasma (NP40837)	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.20	FINAL REPORT: Validation of the Assay for Determination of Neutralizing Antibodies to PEG-Lasparaginase (Lonza-[redacted] or Merck-[redacted]) in Human Plasma (NP40835)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.1.4.21	FINAL REPORT: Validation of a Method for Determination of anti-PEG Antibodies in Human Serum or Human Plasma by ELISA Immunoassay (NP40890)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] United States	海外	-	評価	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	REP-1-SER-ONC-PMX-1: Population PK analysis of Oncaspar in Japanese and non Japanese patients with acute lymphoblastic leukemia	-	-	-	海外	-	評価	有
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	A Randomized Comparison of PEG-L-Asparaginase and Native E. coli Asparaginase in the Standard Treatment Arm of CCG-1952 for Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia （NP39440)… CCG-1962	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	USA(8施設)	海外	-	参考	無
5.3.5.1.2	A Pilot Study of Intravenous [redacted] (SC PEG E. coli L asparaginase, IND 100594) or Intravenous Oncaspar® in the Treatment of Patients with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Limited Institution Pilot Study （NP39441）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	USA(23施設)	海外	-	評価	有
5.3.5.1.3	Randomized Study of Intravenous Calaspargase Pegol (SC-PEG-L-asparaginase) and Intravenous Oncaspar® in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma （NP39424)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	USA, CANADA(9施設)	海外	-	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A Phase 2 Clinical Study of SHP674 in Patients with Newly Diagnosed, Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Japan(8施設)	国内	-	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4	その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PBRER Oncaspar 15 July 2021 to 14 January 2022	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.4	参考文献							
5.4.1	Current applications and different approaches for microbial L-asparaginase production.	Cachumba JJM, et al.	-	-	海外	Braz J Microbiol. 2016; 47S1: 77-85	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.2	日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2016年度版 第1章 急性リンパ性白血病 ALL	-	-	-	国内	https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Acute_lymphocytic_leukemia_ALL.pdf	-	-
5.4.3	L-asparaginaseに対する過敏症への対策と本邦小児T-ALL臨床研究の展開	佐藤 篤	-	-	国内	The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 299–305	-	-
5.4.4	Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future.	Avramis VI, Panosyan EH	-	-	海外	Clin Pharmacokinet 2005; 44(4): 367-393.	-	-
5.4.5	小児急性リンパ性白血病におけるアスパラギナーゼ治療の最適化	稲葉 寛人	-	-	国内	The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology; .2017; 54(5): 306-312	-	-
5.4.6	SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.	Howlader N, et al.	-	-	海外	–	-	-
5.4.7	New approaches to the treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia.	Gökbuget MDN, Wassmann B	-	-	海外	memo. 2009; 2: 80–88	-	-
5.4.8	Acute leukemia in adolescents and young adults.	Advani AS, et al.	-	-	海外	Semin Oncol. 2009; 36(3): 213-226.	-	-
5.4.9	Cerner Envizaによる調査	-	-	-	海外	https://authentication.khapps.com/account/signin?ReturnUrl=%2fissue%2fwsfed%3fwa%3dwsignout1.0%26wreply%3dhttps%253a%252f%252fcancermpact.khapps.com%252f&wa=wsignout1.0&wreply=https%3a%2f%2fcancermpact.khapps.com%2f	-	-
5.4.10	国立がん研究センターがん情報サービス．がん種別統計情報 － 悪性リンパ腫.	-	-	-	国内	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/25_ml.html	-	-
5.4.11	日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版 第Ⅰ章 3 急性リンパ芽球性白血病／リンパ芽球性リンパ腫 第 II 章 リンパ腫 悪性リンパ腫総論 第 II 章 9 節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型	-	-	-	国内	http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html	-	-
5.4.12	The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists.	-	-	-	海外	Pathol.Int. 2000; 50(9): 696-702.	-	-
5.4.13	Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation.	Pui CH, et al.	-	-	海外	N Eng J Med. 2009; 360(26); 2730-2741.	-	-
5.4.14	L-asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia	Ortega JA, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1977; 37(2): 535-540.	-	-
5.4.15	Acute lymphoblastic leukemia.	Pui CH, et al.	-	-	海外	Lancet. 2008; 371(9617): 1030-1043.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.16	Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden.	Katz AJ, et al.	-	-	海外	Cancer Causes Control. 2015; 26(11): 1627-1642	-	-
5.4.17	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1. 2022.	-	-	-	海外	https://www.nccn.org/professionals/physicianglsl/pdf/all.pdf	-	-
5.4.18	Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-cell tumor study group study.	Yamaguchi M, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2011; 29(33): 4410-4416.	-	-
5.4.19	Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.	Yamaguchi M, et al.	-	-	海外	Blood. 2018; 131(23): 2528-2540.	-	-
5.4.20	Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III–IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus.	Zhao Q, et al.	-	-	海外	Cancer Manag Res. 2019; 11: 3555-3564.	-	-
5.4.21	L-Asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans.	Riccardi R, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1981; 41: 4554-4558	-	-
5.4.22	Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia.	Gaipa G, et al.	-	-	海外	Cytometry B clin Cytom. 2013; 84(6): 359-369.	-	-
5.4.23	How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis?	Chen X, Wood BL.	-	-	海外	Best Pract Res Clin Haematol. 2017; 30(3): 237-248.	-	-
5.4.24	Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase.	Ho DH, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 1986; 14(3): 349-352	-	-
5.4.25	Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open–Cancer Horizons roundtable discussion.	Burke PW, et al.	-	-	海外	ESMO Open. 2020; 5（5): e000858	-	-
5.4.26	Pegaspargase: A review in acute lymphoblastic leukemia.	Heo YA, et al.	-	-	海外	Drugs. 2019; 79(7): 767-777.	-	-
5.4.27	A simple and rapid method for the estimation of L-asparaginase in chromatographic and electrophoretic effluents: comparison with other methods.	Jayaram HN, et al.	-	-	海外	Anal Biochem. 1974; 59(2): 327-346.	-	-
5.4.28	Sensitive analysis of asparagine and glutamine in physiological fluids and cells by precolumn derivatization with phenylisothiocyanate and reversed-phase high-performance liquid chromatography.	Lavi LE, et al.	-	-	海外	J Chromatogr. 1986; 377: 155-163.	-	-
5.4.29	A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A Children's Cancer Group study.	Avramis VI, et al.	-	-	海外	Blood. 2002; 99(6): 1986-1994.	-	-
5.4.30	Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations.	Asselin BL, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 1993; 11(9): 1780-1786.	-	-
5.4.31	Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01.	Zhou J, et al.	-	-	海外	Blood. 2007; 110(5): 1607-1611.	-	-
5.4.32	Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia.	Faham M, et al.	-	-	海外	Blood 2012; 120(26): 5173-5180	-	-
5.4.33	Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4.	Angiolillo AL, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2014;32(34): 3874-3882	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.34	Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study.	Borowitz MJ, et al.	-	-	海外	Blood 2008; 111(12): 5477-5485	-	-
5.4.35	L-Asparaginase.	Whitecar JP,et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 1970; 282(13): 732-734.	-	-
5.4.36	Pegaspargase (Oncaspar).	Ettinger AR	-	-	海外	J Pediatr Oncol Nurs. 1995; 12(1): 46-48.	-	-
5.4.37	Pharmacogenetics of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia	Abaji R, Krajinovic M	-	-	海外	Cancer Drug Resist. 2019; 2(2): 242-255	-	-
5.4.38	Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia.	Henriksen LT, et al.	-	-	海外	Br J Haematol. 2014; 166(2): 213-220.	-	-
5.4.39	Pharmacodynamic effects in the cerebrospinal fluid of rats after intravenous administration of different asparaginase formulations.	Ballerini A, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79(6): 1267-1271.	-	-
5.4.40	Asparaginase-induced hepatotoxicity: rapid development of cholestasis and hepatic steatosis.	Kamal N, et al.	-	-	海外	Hepatol Int. 2019 ;13(5):641-648.	-	-
5.4.41	Apparent high CYP3A5 expression is required for significant metabolism of vincristine by human cryopreserved hepatocytes.	Dennison JB, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327(1):248-57.	-	-
5.4.42	Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases.	Moriyama B, et al.	-	-	海外	Mycoses. 2012; 55(4):290-7.	-	-
5.4.43	Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia.	Egbelakin A, et al.	-	-	海外	Pediatr Blood Cancer. 2011; 56(3):361-7.	-	-
5.4.44	Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCI ALL Consortium Trials.	Valtis YK, et al.	-	-	海外	Blood Adv. 2022; 11;6(1):72-81.	-	-
5.4.45	Glucocorticoid-induced osteonecrosis.	Weinstein RS	-	-	海外	Endocrine. 2012; 41(2):183-90.	-	-
5.4.46	Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia.	Yang L, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2008; 20;26(12):1932-9.	-	-
5.4.47	Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy.	Athale UH, et al.	-	-	海外	Thromb Res. 2003; 111(4-5):199-212.	-	-
5.4.48	Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes.	Nebot N, et al.	-	-	海外	Br J Pharmacol. 2010; 161(5):1059-69.	-	-
5.4.49	Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance.	Thomas J, et al.	-	-	海外	Blood. 2004; 104(12):3739-45.	-	-
5.4.50	Pharmacokinetic resistance to imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of imatinib.	Burger H, et al.	-	-	海外	Cell Cycle. 2004; 3(12):1502-5.	-	-
5.4.51	Clinical pharmacokinetics of imatinib.	Peng B, et al.	-	-	海外	Clin Pharmacokinet. 2005; 44(9):879-94.	-	-
5.4.52	Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial.	Patel B, et al.	-	-	海外	Leukemia. 2017; 31(1):58-64.	-	-
5.4.53	Factors Influencing Imatinib-Induced Hepatotoxicity.	Han JM, et al.	-	-	海外	Cancer Res Treat. 2020; 52(1):181-188.	-	-
5.4.54	The effect of L-asparaginase on the nucleic acid metabolism and cell cycle of human leukemia cells.	Saunders EF	-	-	海外	Blood. 1972; 39(4):575-80.	-	-
5.4.55	L-asparaginase-induced modulation of methotrexate polyglutamylation in murine leukemia L5178Y.	Sur P, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1987; 47(5):1313-8.	-	-
5.4.56	The effect of asparaginase therapy on methotrexate toxicity and efficacy in children with acute lymphoblastic leukemia.	Kloos RQH, et. al.	-	-	海外	Leuk Lymphoma. 2019; 60(12):3002-10.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.57	The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia.	Ramsay NK, et al.	-	-	海外	Cancer. 1977; 40(4):1398-401.	-	-
5.4.58	Asparagine deprivation mediated by Salmonella asparaginase causes suppression of activation-induced T cell metabolic reprogramming.	Torres A, et al.	-	-	海外	J Leukoc Biol. 2016; 99(2):387-98.	-	-
5.4.59	Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511	Wetzler M, et al.	-	-	海外	Blood 2007; 109(10): 4164-4167	-	-
5.4.60	Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia.	Douer D, et al.	-	-	海外	Blood 2007; 109(7): 2744-2750	-	-
5.4.61	Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia	Douer D, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2014; 32(9): 905-911	-	-
5.4.62	Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to the age of 60 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia.	Geyer MB, et al.	-	-	海外	Haematologica 2021; 106(8): 2086-2094	-	-
5.4.63	平成7年3月20日 薬審第227号 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」	-	-	-	国内	https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf	-	-
5.4.64	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. on 27 October 1994.	-	-	-	海外	https://www.pmda.go.jp/files/000156018.pdf	-	-