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２部（モジュール２）

2.5　臨床に関する概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　製品開発の根拠 5
1.1　薬理学的分類及び申請効能・効果 5
1.1.1　薬理学的分類及び作用機序 5
1.1.2　申請効能・効果 5
1.2　開発の科学的根拠 5
1.2.1　本剤の薬理学的根拠 5
1.3　本剤の対象疾患の概要 6
1.3.1　ALL の疫学 6
1.3.2　適応疾患の治療アルゴリズム 7
1.3.3　現在の ALL の治療 9
1.4　臨床開発経緯 11
1.4.1　海外の臨床開発 11
1.4.2　国内の臨床開発 12
1.4.3　臨床データパッケージ 13
1.4.4　規制当局によるガイダンス及び助言 15
2.　生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1　原薬の概要 20
2.2　製剤及び製造工程の変更 20
2.3　分析法 20
2.3.1　アスパラギナーゼ活性 20
2.3.2　アスパラギン濃度 21
2.3.3　抗薬物抗体 21
2.3.4　微小残存病変 21
2.4　生物薬剤学の結論 21
3.　臨床薬理に関する概括評価 22
3.1　臨床薬理の要約 22
3.2　薬物動態 23
3.2.1　血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合 23
3.2.2　血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ 25
3.2.3　血中アスパラギナーゼの活性の時間推移 26
3.2.4　血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移（DFCI 11-001 試験） 27
3.2.5　母集団薬物動態解析 27
3.3　薬力学 29
3.3.1　CCG-1962 試験 29
3.3.2　AALL07P4 試験 29
3.4　免疫原性 30
3.5　臨床薬理学の結論 31
4.　有効性の概括評価 33
4.1　各試験の概要 33
4.1.1　試験デザイン 35
4.1.2　試験対象集団 37
4.1.3　評価項目 37
4.1.4　解析方法の比較 39
4.2　有効性試験結果の要約 40
4.2.1　患者の内訳 40
4.2.2　人口統計学的特性及びその他の疾患特性 41

4.2.3　有効性評価項目 42
4.2.4　部分集団における結果の比較 50
4.3　推奨用法・用量の関係 51
4.3.1　小児患者における用法・用量の設定根拠 51
4.3.2　成人患者（22 歳以上）における用法・用量の設定根拠 52
4.4　効果の持続、耐薬性 53
4.4.1　効果の持続性 53
4.4.2　耐薬性 53
4.5　有効性に関する結論 53
5.　安全性の概括評価 56
5.1　試験対象集団 56
5.1.1　有害事象の収集及び集計方法 56
5.2　曝露状況 57
5.2.1　曝露の程度 58
5.3　有害事象 60
5.3.1　有害事象の概要 60
5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（SAE） 66
5.4　臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価 70
5.4.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験） 70
5.4.2　海外の臨床試験（AALL07P4 試験） 70
5.4.3　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験） 71
5.5　バイタルサイン及び生理学的知見 71
5.5.1　免疫原性 71
5.5.2　バイタルサイン（心電図） 73
5.6　特別な患者集団及び環境下における安全性 73
5.6.1　内因性要因 73
5.6.2　外因性要因 74
5.6.3　薬物相互作用 74
5.6.4　妊婦中及び授乳中の使用 74
5.6.5　過量投与 74
5.6.6　薬物乱用 74
5.6.7　耐薬性 74
5.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 74
5.7　世界における市販後使用経験 74
5.8　安全性の結論 75
6.　ベネフィットとリスクに関する概括評価 76
6.1　治験の背景 76
6.1.1　疾患又は症状 76
6.1.2　現行の治療 76
6.2　ベネフィット 77
6.3　リスク 78
6.4　ベネフィット・リスク評価 79
6.5　参考文献 79

略号一覧

略号	英語	日本語
ASP	Asparaginase	アスパラギナーゼ
BM	Bone marrow	骨髄
BSA	Body surface area	体表面積
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster	ベルリン-フランクフルト-マンステール治療
CAL	Calaspargase pegol	—
CCG	Children’s Cancer Group	米国小児がんグループ
COG	Children’s Oncology Group	米国小児がんグループ
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CR	Complete remission	完全寛解
CSF	Cerebrospinal fluid	脳骨髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DFS	Disease-free survival	無病生存率
DNR	Daunorubicin	ダウノルビシン
EFS	Event-free survival	無イベント生存率
ENKL	Extranodal NK/. T—cell lymphoma, nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HR	High risk	高リスク
INR	International normalized ratio	国際標準比
IR	Intermediate risk	中間リスク
IT	Intraspinal injection	髄腔内投与
ITT	Intention to treat	—
IV	Intravenous injection	静脈内投与
LBL	Lymphoblastic Lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MLL	Mixed lineage leukemia	混合形質型白血病
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OS	Overall survival	全生存率
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RER	Rapid-early responder	初期治療反応性良好群
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SER	Slow-early responder	初期治療反応性不良群
SR	Standard risk	標準リスク
VHR	Very high risk	超高リスク

1.　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類及び申請効能・効果

1.1.1　薬理学的分類及び作用機序

ペグアスパルガーゼ（本剤）は、大腸菌（*E.coli*）由来 L-アスパラギナーゼにコハク酸スクシンイミジルリンカーを介してモノメトキシポリエチレングリコール（mPEG）を共有結合した PEG 化 L-アスパラギナーゼである。

L-アスパラギナーゼは、血中の L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、L-アスパラギンを増殖のための必須要因とする急性リンパ性白血病（ALL）等の腫瘍細胞の増殖を抑制する [1)]。

本剤の薬理作用機序を図 1.1:1 に示す。

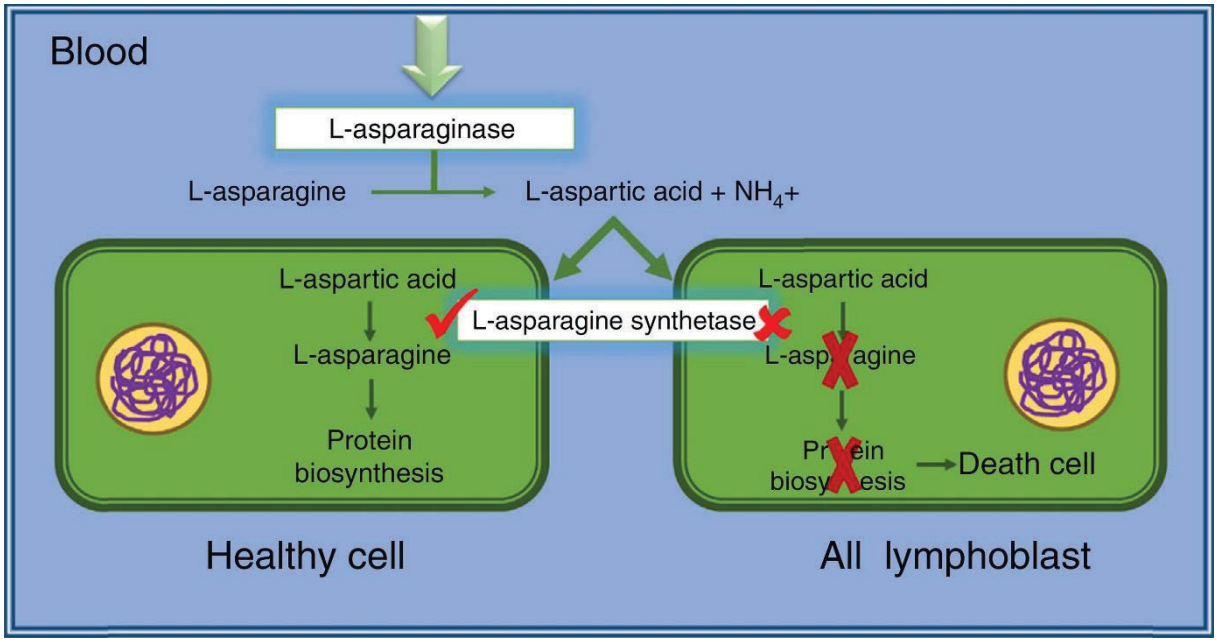


図 1.1:1　本剤の薬理作用機序

1.1.2　申請効能・効果

本剤は、ペグアスパルガーゼを有効成分とする凍結乾燥製剤であり、ALL 及び悪性リンパ腫を申請効能・効果として、本剤の製造販売承認申請を行う。

1.2　開発の科学的根拠

1.2.1　本剤の薬理学的根拠

L-アスパラギナーゼの抗腫瘍効果は、正常細胞と腫瘍細胞の栄養要求性の違いに基づいている。すなわち、ある種の腫瘍細胞は、タンパク合成に必須のアスパラギンが枯渇すると増殖が阻害さ

れ細胞死に至るが、アスパラギン酸からアスパラギンを合成できる正常細胞では、その影響は少ない。本剤は、この独特な作用機序により、腫瘍選択的な作用に加えて、他の抗がん剤との交叉耐性も少なく、骨髄抑制が弱いという特徴を有する [2)]。多くの臨床研究で、アスパラギナーゼがALL の治療に重要な役割を果たすことが示唆されている [3)]。

既存の L-アスパラギナーゼ製剤は、血中消失半減期が比較的短く、連日又は隔日での投与が必要である。しかしながら、本剤は、既存の L-アスパラギナーゼ製剤よりも血中消失半減期が約 4 倍長いため、より長い投与間隔で患者に投与可能な特徴を有する。

さらに、本剤は、既存薬の L-アスパラギナーゼ製剤に比べ、免疫原性が低減されているという特徴を有している [2)]。

1.3　本剤の対象疾患の概要

1.3.1　ALL の疫学

ALL は、骨髄、末梢血及びその他の臓器で、リンパ芽球が単クローン性に増殖して蓄積することに起因するリンパ系新生物の不均一なグループである。ALL は、小児で最も多く診断されるがんであり、15 歳未満の小児のがん診断の 25%を占めている [4)]。

ALL は、白血病芽球細胞の表面に発現する B 細胞又は T 細胞由来の特異的分化抗原に基づき各種のサブタイプに分類される。前駆 B 細胞 ALL（早期の前駆 B 細胞 ALL 及び前駆 B 細胞性 ALL を含む）は、小児及び成人 ALL の両方で最も多くみられる（約 70%～80%）サブタイプである。成熟 B 細胞性 ALL（バーキット白血病／リンパ腫）は、小児及び成人 ALL の約 2%～5%で報告されている。T 細胞性 ALL は、小児及び成人 ALL の 15%～25%で診断されており、幼児よりも青年及び若年成人で高頻度に発生し、16～21 歳の ALL の約 25%を占める [5)-6)]。

ALL は、小児に最も多くみられる造血器腫瘍で、おもに 2～5 歳に発症し、その発症率は小児人口 10 万人あたり年間 3～4 人と推定されている。日本では年間約 500 人が新規に診断されている [7)]。また、2020 年時、15～39 歳までの思春期・若年成人（adolescent and young adult, AYA）の ALL 罹患数は約 260 例で 5 年有病者数は約 1,200 例、40 歳以上の ALL 罹患数は約 840 例で 5 年有病者数は約 3,400 例と推定されており [8)]、小児に限らず幅広い世代で ALL の発生が認められている。

悪性リンパ腫はリンパ系組織から発生する腫瘍であり、日本における 2018 年時の悪性リンパ腫罹患数は 35,782 例と報告されている [9)]。悪性リンパ腫は、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類され、ホジキンリンパ腫の有病率は、日本では約 10%と低く、約 90%が非ホジキンリンパ腫である。非ホジキンリンパ腫は、病理学的に B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、NK 細胞リンパ腫又は NK/T 細胞リンパ腫に分類される。

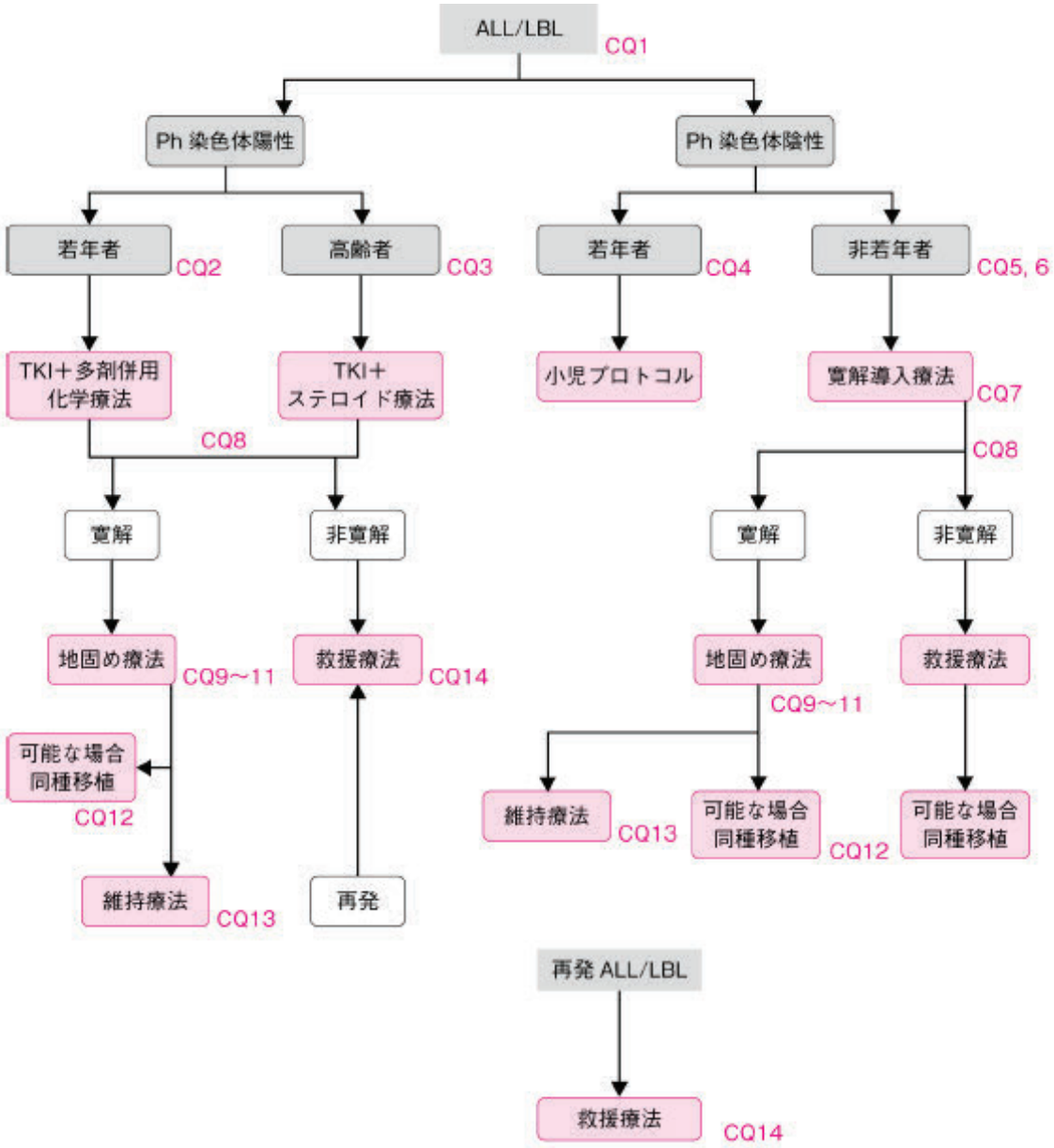
悪性リンパ腫の一疾患であるリンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）は、臨床的に ALL と非常によく似た挙動を示す、もう 1 つの非ホジキンリンパ腫であり、ALL 治療レジメンが適用され、骨髄浸潤の割合が 25%未満の場合に LBL と診断される。LBL の約 80%以上は T 細胞性 LBL（T-LBL）であり、T-LBL は縦隔病変を有する若年男性と骨髄浸潤を認めない患者

によくみられる。一方、少数例の検討であるが、B 細胞性 LBL（B-LBL）は、節外病変（特に皮膚病変）を有し、骨髄浸潤を認めない若年女性に多いことが報告されている[10]。

また、悪性リンパ腫の一疾患である節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（extranodal NK/T-cell lymphoma、nasal type：ENKL）の大部分は NK 細胞由来であり、鼻腔周辺の原発巣に T 細胞由来のリンパ腫が少数存在するとされている。パラフィン材料を用いた現在の病理組織学的手法では NK 細胞型と T 細胞型の鑑別ができないため、本疾患は NK/T として分類される[10]。当該疾患に係る明確な疫学情報はないものの、非ホジキンリンパ腫の約 2.6%を占める[11]とされており、悪性リンパ腫のうち約 90～95%が非ホジキンリンパ腫である[10]ことを踏まえると、2018 年時の悪性リンパ腫の罹患数を基に本疾患の罹患数は約 850 例と推定される。

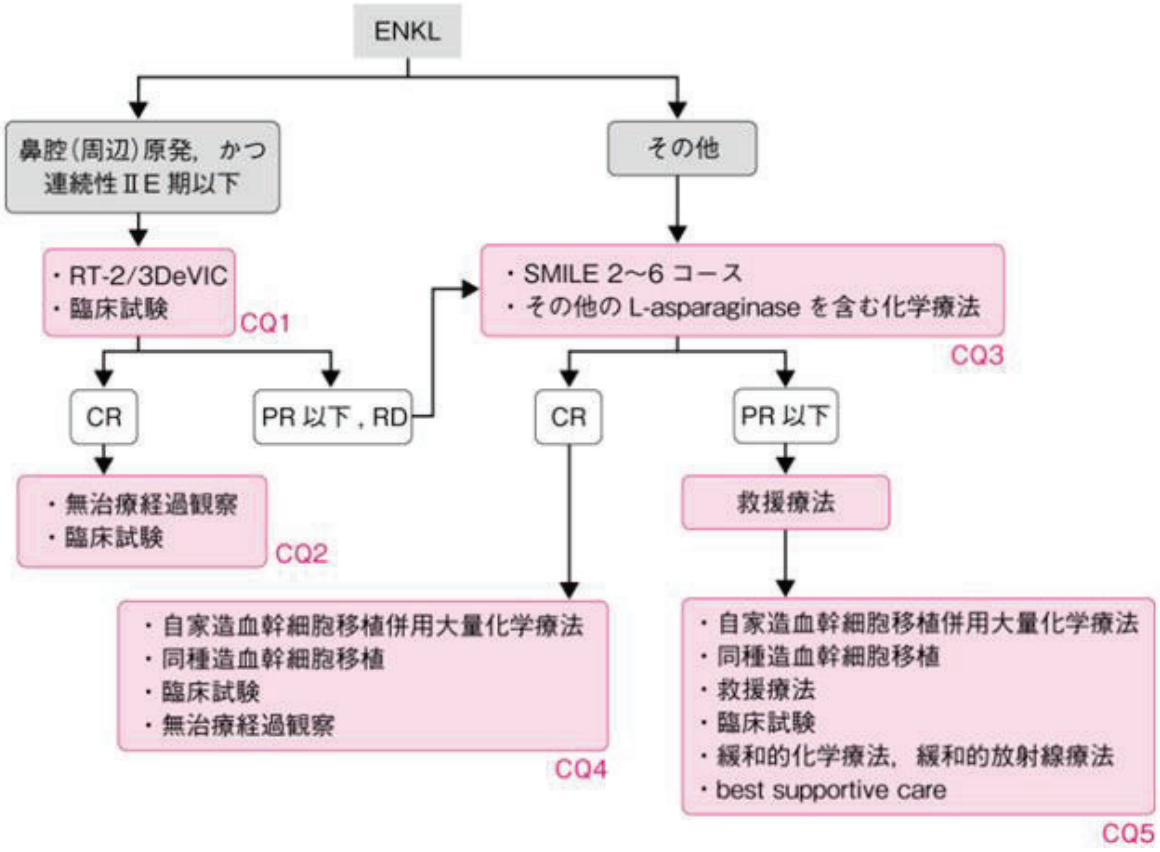
1.3.2　適応疾患の治療アルゴリズム

日本血液学会発行の造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版[10]から、ALL、LBL、ENKL の診療アルゴリズムを、それぞれ図 1.3:1 及び図 1.3:2 に示す。



引用元：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版 [10)]

図 1.3:1　ALL 及び LBL の診療アルゴリズム



引用元：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版 [10]

図 1.3:2　ENKL の診療アルゴリズム

1.3.3　現在の ALL の治療

本邦では、ALL の治療をリスクに応じて層別化することが推奨されている [7]。ALL の再発リスクを個々に評価する方法が検討され、標準リスク、中間リスク、高リスク及び超高リスク別に、併用化学療法を取り入れた層別化治療が確立している。

必要な検査は年齢によって異なり、MLL 遺伝子再配列の組合せによって層別化される。1 歳未満は MLL 遺伝子再構成の有無、1 歳以上はプレドニゾロン反応性（プレドニゾロンを 7 日間投与した後の投与 8 日目の末梢血リンパ芽球数）、免疫学的分類、年齢及び白血球数で層別化する。治療は、化学療法後の骨髄リンパ芽球割合及び微小残存病変（MRD）、並びに治療経過中に得られたその他の情報に基づき、リスクを再評価しながら行われる。リンパ芽球が 1%未満の場合は、鏡検での MRD の検出はほぼ不可能だが、フローサイトメトリー（FCM）又はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用して MRD を検出することは可能であり、MRD を定量的に測定することで治療に対する反応性を評価し、治療方針を決定することが推奨されている。

ALL の治療は、寛解導入療法期、強化療法期（又は地固め療法期）、及び残存病変を排除するための継続／維持療法で構成される多剤併用化学療法が一般的である。中枢神経系（CNS）に潜む白血病細胞に起因する再発防止のため、臨床経過の初期に CNS に対する治療も行われる [12]。

小児 ALL の寛解導入療法は 1970 年代に確立し[13]、プレドニゾロン又はデキサメタゾン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼの 3 剤併用療法により、現在までに約 80%の患者で長期寛解生存が得られるようになった。また、CNS 白血病の発症予防には、メトトレキサートの髄腔内投与が必須とされている[14]。高リスク群では、上記 3 剤にアントラサイクリン系薬剤を加えた 4 剤併用療法により、治療成績の更なる向上傾向が示されている[7]。

治療方法の改良により、小児 ALL 全体の生命予後は着実に改善しているものの、主に 15 歳以上の ALL の治療成績は、満足できるものが得られていない。世界的な標準治療としては、Children's Oncology Croup（COG）と Berlin-Frankfurt-Munster（BFM）の治療アルゴリズムが挙げられるが、COG アルゴリズムの本邦での使用経験は少なく、BFM アルゴリズムに基づく治療が行われている[7]。

小児 ALL（1～18 歳）に対する治療成績として、リスクで層別した多剤併用化学療法と CNS 治療を用いた場合の 1 年相対 OS は 95.6%、5 年相対 OS は 87.1%であった[15]。

一方、ALL は、小児患者から高齢患者へと年齢の上昇とともに、生存率が継続して低下する。St Jude Children's Research Hospital の 5 年無病生存率（EFS）の推定値は、12 カ月未満の乳児で 44%、1～9 歳の小児で 88%、10～15 歳の青年で 73%、15 歳以上で 69%であった[14]。このように、小児 ALL と成人 ALL との間で治療成績が大きく異なり、成人 ALL で用量強化多剤併用化学療法は 80%超の寛解率を達成しているものの、5 年生存率は約 40%程度にすぎない[15]。小児 ALL では、予後が改善したことに伴い、再発リスクの低い患者に対しては、治療による晩期障害をいかに軽減するかが、近年の重要な課題の一つとなっている[7]。

LBL の治療については、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版によると、骨髄浸潤の有無にかかわらず、ALL と同様に行うことが推奨されている[10]。また、NCCN guideline（2022 年）でも、LBL の治療を ALL と同様に行うことで、患者にベネフィットがあることが記載されている[16]。

一方、初発 ENKL については、約 25%が骨髄浸潤などの全身播種を有し、アントラサイクリンを使用した化学療法が行われていたが、極めて予後不良であった。その後、多剤耐性（multi-drug resistance：MDR）に関与する P 糖蛋白の影響を受けない薬剤を主体とする SMILE 療法［デキサメタゾン（DEX）、メトトレキサート（MTX）、イホスファミド（IFM）、L-アスパラギナーゼ及びエトポシド］が、主にわが国及び東アジアで開発されてきた。既存の治療成績と比較して優れた CR 率、1 年全生存率が示され、ENKL に対する最も推奨される治療法になっている[17]。なお、NCCN ガイドラインでは本剤ペグアスパルガーゼを用いた SMILE 療法変法及びオキサリプラチンを含むレジメンが初発 ENKL 治療の選択肢として挙げられている[18]ほか、Stage III/V の未治療 ENKL として、本剤を用いた DDGP レジメン（シスプラチン、DEX、ゲムシタビン、ペグアスパルガーゼ）が、患者予後を有意に改善できることが報告されており[19]、ENKL に対しても本剤が有望な治療薬となることが期待される。

1.4　臨床開発経緯

国内外で実施した本剤の非臨床試験及び臨床試験の概略を以下に記述し、主要な 4 つの臨床試験の実施期間を図 1.4:1 に示す。なお、本剤は、ALL を対象とする薬剤として、2006 年 1 月に開催された第 7 回未承認薬使用問題検討会議において、開発が必要であると判断された品目である。

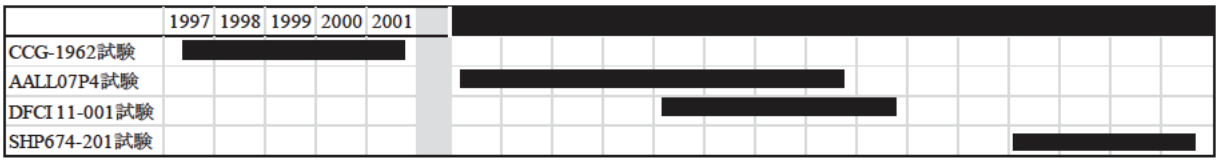


図 1.4:1　臨床試験の開発経緯図

1.4.1　海外の臨床開発

米国及び欧州での本剤の製造販売承認状況を表 1.4:1 に示す。

表 1.4:1　米国及び欧州での本剤の製造販売承認状況

本資料での名称	米国及び欧州のライセンス所有者	単一国ライセンス所有者	L-アスパラギナーゼ製造業者	米国及び欧州での現在の製造販売承認状況
Oncaspar-	Not applicable	Not applicable		欧州では使用されていない、米国では現在未発売。
Oncaspar		Not applicable		欧州では現在の審査プロセスで承認された。米国で ALL の一次及び二次治療薬として承認されている。
Pegaspargase	Not applicable	Shire Deutschland GmbH		ALLの二次治療薬として、ドイツ国内の審査プロセスで承認された。
Pegaspargase	Not applicable			ALLの二次治療薬として、ポーランドの審査プロセスで承認された。

（1）米国での開発状況

米国で、本剤（液体製剤）は、L-アスパラギナーゼに対する過敏症発症後の ALL の二次治療薬として 1994 年 2 月に初めて承認された（販売名：Oncaspar-）。本剤は、当初、によって開発された。Oncaspar-は、によって、コハク酸スクシンイミジルリンカーを介してPEGに共有結合させたL-アスパラギナーゼを含む酵素として当初から製造された。適応症変更のために 2 つのピボタル試験（CCG-1962 試験及び CCG-1991 試験）、並びに 3 つのサポーティブ臨床試験（試験、試験及び試験）が実施され、これらの試験成績に基づき、2006 年に ALL の一次治療薬として米国で承認された。その後、Oncaspar-の製造が中止され、2010 年にから へ製造業者が変更された。製造業者の変更は、Oncaspar-と Oncaspar-の品質に関わる分析結果が同等であったこと

から承認された。なお、[redacted]のマスターセルバンクは、[redacted]で用いられたマスターセルバンクに由来するものであった。有効成分の製造業者変更に伴う追加の臨床試験は実施されず、また、米国での承認プロセスによる製品の安全性情報に係る変更もなかった。PK/PD 等の臨床薬理に関する重要な情報については、本剤（静脈注射、液剤）を投与した AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験の結果、並びに DFCI 11-001 試験の再収集結果に基づき解析され、2019 年 11 月に報告された。なお、Oncaspar-[redacted]は 2022 年 6 月現在、製造販売されていない。

（2）欧州における開発状況

欧州では、本剤の最初の製造販売承認は液剤であり、1994 年にドイツで、2008 年にポーランドで、2016 年に中央審査方式によって EU で承認された。本剤は、当時の製造販売承認取得者である[redacted]にちなんで「Oncaspar-[redacted]」と命名された。本剤の有効成分である L-アスパラギナーゼの製造業者は、[redacted]であったが、製剤となる Oncaspar-[redacted]は、[redacted]で開発された。

2017 年 10 月、本剤の凍結乾燥製剤について、その薬物動態学的・薬力学的作用が液体製剤と同様であることが解析結果から確認され、欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）は、CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験の結果を根拠にこの解析結果を推奨した。また、非臨床試験で、包括的な分析及び比較評価が実施された。これらの結果を踏まえ、2017 年 12 月 8 日に、中央審査方式で、欧州 31 カ国において、本剤の凍結乾燥製剤の剤形追加が承認された。次いで、2018 年にスイスで、2019 年にオーストラリアで凍結乾燥製剤が承認された。

（3）世界での製造販売承認状況

本剤は、2022 年 1 月 14 日現在、計 54 カ国で製造販売承認を取得し、上市されている。54 カ国の内訳は、EU の 27 カ国及び欧州経済領域（EEA）の 3 カ国で中央審査方式による承認、並びに EU 外の 24 カ国［米国、英国、カナダ、スイス、オーストラリア、メキシコ、ブラジル、コロンビア、台湾、ニュージーランド、アルゼンチン、ウルグアイ、イラン、イスラエル、アゼルバイジャン、アルバニア、シンガポール、ウクライナ、セルビア、チリ、アラブ首長国連邦、韓国、レバノン及びインドネシア；製造販売会社は[redacted]及び[redacted]（5 カ国）］である。

1.4.2　国内の臨床開発

ALL の治療で使用される L-アスパラギナーゼ製剤にはいくつかの種類がある。大腸菌（*E.Coli*）由来の Native-アスパラギナーゼ（Elspar®及び Leunase®）、PEG-L-アスパラギナーゼ［Pegaspargase：Oncaspar®（本剤）及び Asparlas®；いずれも *E.Coli* 由来の酵素を用いるが異なる pegylated conjugate である］、Erwina chrysanthemi 由来の Native Erwina-L-アスパラギナーゼ（Erwinase®）及びその遺伝子組換え体（Rylase®）が上市されている[3)]。これらのうち、本邦で承

認及び上市されている製剤は、Leunase®（ロイナーゼ注用 5000 及びロイナーゼ注用 10000）のみである。

ALL に使用される L-アスパラギナーゼ製剤の種類を表 1.4:2 に示した。

表 1.4:2　ALL に使用される国内申請中又は既承認の ASNase 製剤の種類

商品名	細菌	会社名	半減期	投与経路	活性（U）[a]
Leunase®	E. coli	Medac, Kyowa Hakko	NA	静脈内又は筋肉内	5,000
Erwinase®	Erwinia chrysanthemi	Jazz, Ohara	0.65 ± 0.13 d	筋肉内	20,000
Oncaspar®	E. coli-Pegylated (SS)	Servier	5.73 ± 3.24 d	静脈内又は筋肉内 [b]	500

NA：明確なデータが存在しない、Pegaspargase：本剤
a： 活性は Elspar 10000 U と同程度の活性を示すと考えられる投与量を示す。
b：本邦では静脈内投与のみでの臨床開発を行っている。
参考文献：日小血会誌 2017;54:306-12 [3)]

本邦では、「未承認薬使用問題検討会議」（第 7 回、2006 年 1 月）の結論を踏まえ、2008 年に協和発酵キリン株式会社（現、協和キリン株式会社）に本剤の開発が要請された。

海外の複数社が本剤の開発権を有していたが、2016 年に本剤の全世界での販売権を得た Shire 社及び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。2018 年 8 月、Shire 社のオンコロジービジネスユニットを Servier 社が買収し、Servier 社に本剤の開発権が承継された後、日本人 ALL 患者を対象とした国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）が 2019 年 10 月に開始され、2022 年 2 月に完了した。なお、Shire 社から Servier 社への開発会社の変更については、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告済みである。

1.4.3　臨床データパッケージ

本承認申請に係る臨床データパッケージを表 1.4:3 に示す。

未治療 ALL 患者を対象とした本剤の臨床試験が、1997 年から 2017 年までに海外で 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）実施された。国内では、2019 年から 1 試験（SHP674-201 試験）を実施した。

表 1.4:3　臨床データパッケージ

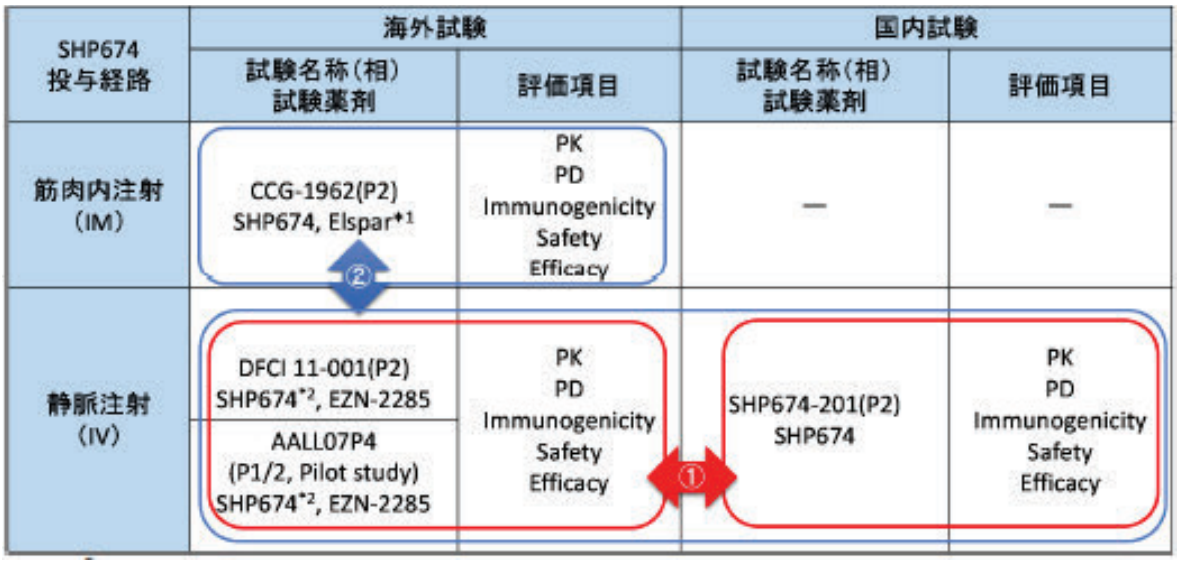
試験番号 （試験の相）	対象疾患/試験デザイン 用法・用量/投与回数	主要な評価項目	被験者数	実施地域
SHP674-201 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～21 歳）：SR/IR/HR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、非対照試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 (BSA 0.6 m^2 以上）又は 82.5 IU/kg (BSA 0.6 m^2 未満）静脈内投与 投与回数： ・本剤 3 回又は 8 回	有効性評価項目： ・ASP 活性 ・CR 率 ・EFS ・治療薬投与開始後 1 年時点における生存割合 安全性： ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数： 第 1 パート 本剤：3 例 第 2 パート 本剤：23 例	国内
CCG-1962 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～9 歳）：SR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 筋肉内投与 ・L-ASP：6000 IU/m^2 筋肉内投与 投与回数： ・本剤 3 回、L-ASP 21 回	有効性評価項目： ・ASP 活性 ・骨髄状態 ・EFS 安全性： ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数： 本剤：59 例 L-ASP：59 例	海外
AALL07P4 （第 I/II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～30 歳）：HR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL-L：2100 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL-H：2500 IU/m^2 静脈内投与 投与回数： ・本剤、CAL*-L、CAL*-H 7 回、11 回又は 12 回	有効性評価項目： ・ASP 活性 ・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS 安全性： ・有害事象、副作用 ・免疫原性	ITT： 本剤：55 例 CAL-L：69 例 CAL-H：42 例 FAS： 本剤：54 例 CAL-L：68 例 CAL-H：41 例	海外
DFCI 11-001 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～21 歳）： SR/HR/VHR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL*-H：2500 IU/m^2 静脈内投与 投与回数： ・本剤 16 回、CAL*-H 11 回	有効性評価項目： ・ASP 活性 ・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS 安全性： ・有害事象、副作用 ・免疫原性	投与例数： 本剤：120 例 CAL-H：119 例 FAS： 本剤：119 例 CAL-H：118 例	海外

ASP：アスパラギナーゼ、CR 率：完全寛解率、DFS：無病生存率、EFS：無イベント生存率、
MRD：微小残存病変、OS：全生存率、L-ASP：Native-asparaginase、CAL*-H：Calaspargase 2500 IU/m^2、
CAL*-L：Calaspargase 2100 IU/m^2、HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、VHR：超高リスク
*本剤の比較対照薬として使用されている CAL は本邦未承認製剤である。

各評価資料対象試験の臨床データパッケージにおける位置づけを図 1.4:2 に示した。なお、臨

床データパッケージの概要は以下のとおりである。

本剤と L-アスパラギナーゼを直接比較対照した CCG-1962 試験を、米国申請の際に重要な試験として位置付けている。しかし、CCG-1962 試験では、本剤は筋肉内投与によって投与されている。一方、国内第 II 相試験である SHP674-201 試験では、本邦の医療ニーズを踏まえ、本剤は静脈注射によって投与されている。したがって、本申請では、国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）の結果を、本剤を静脈投与している試験である海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）及び海外第 II 相試験（DFCI 11-001 試験）の結果と比較し、日本人と外国人の薬物動態を評価する予定である。加えて、日本人患者を対象とした SHP674-201 試験、並びに外国人患者を対象とした CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験で、アスパラギナーゼ活性値を用い、本剤の投与経路の違いが本剤の効果に及ぼす影響を評価する予定である。以上の評価によって、CCG-1962 試験の結果を日本人患者に外挿することができれば、CCG-1962 試験の結果から得られた本剤の臨床上の有用性を日本人患者で明確にすることができると考えられる。



*1 Elspar®：Native-L-asparginase
*2 SHP674：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予定である。
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 1.4:2　臨床データパッケージにおける評価対象試験の位置づけ

1.4.4　規制当局によるガイダンス及び助言

未治療 ALL 患者を対象とした本剤を含む多剤併用化学療法による 3 つの海外試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）が、国内で本剤の試験が実施される前に行われたており、これらの海外試験を踏まえ、本邦での第 II 相試験（SHP674-201 試験）を計画した。SHP674-201 試験では、未治療 ALL 患者を対象として、本剤初回投与 14 日（336 時間）後の血中

アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 以上の達成を主要評価項目とし、本剤の安全性、有効性（完全寛解率、並びに投与開始 1 年後の生存率及び無イベント生存率）、薬物動態及び免疫原性を副次的又は探索的な評価項目とした。これら[redacted]等に係る相談を医薬品医療機器総合機構に対して実施した。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（P[redacted]）で得られた機構見解の概要を表 1.4:4 に示す。本機構相談の結果、[redacted]については、[redacted]。また、当日の議論となった[redacted]についても、表 1.4:4 に示す助言を得た。

また、[redacted]については、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]と考えるという見解を得た。

表 1.4:4　[redacted]相談（P[redacted]）の機構見解の概要（SHP674-201 試験）（オーファン以外）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施

相談事項	概要
相談事項 1：[redacted]	相談者は、以下の理由等から、[redacted]と考えている。当該考えについて、機構の意見を聴きたい。 ・[redacted]こと、及び[redacted]ことから、[redacted]と考えること。 ・[redacted]において、[redacted]こと。 ・[redacted]旨が報告されていること（日本小児血液学会雑誌 2006;20:498）。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]等から、[redacted]と考える。
[redacted]	下記の理由から、[redacted]を、[redacted]と設定する。 ・ALL の治療において、[redacted]と考えられていること、及び[redacted]を考慮すると、[redacted]と考えること。 ・[redacted]として報告されていること [20]。 ・欧米において、[redacted]を考慮すると、[redacted]と考えることから、[redacted]と考えること。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]と考える。ただし、[redacted]ことに留意すること。
[redacted]	[redacted]について、[redacted]する。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]と考える。ただし、[redacted]ことから、[redacted]には、[redacted]に留意すること。

表 1.4:4　[redacted]相談（P[redacted]）の機構見解の概要（SHP674-201 試験）（オーファン以外）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施（続き）

相談事項	概要
[redacted]	本試験における[redacted]及び[redacted]を考慮し、[redacted]、[redacted]する。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]については、[redacted]、[redacted]ことを勧める。
[redacted]	機構の意見を踏まえ、本試験において、[redacted]、[redacted]を実施する。[redacted]と判断し、[redacted]である。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]ことから、[redacted]が、少なくとも、以下の点に留意する必要がある。 ・[redacted]については、[redacted]、[redacted]上で、[redacted]があること。 ・[redacted]にあたっては、[redacted]上で、[redacted]があること。 ・[redacted]については、[redacted]から、[redacted]上で、[redacted]があること。
[redacted]	本試験での[redacted]し、[redacted]、[redacted]ことから、[redacted]する。ただし、[redacted]ことから、[redacted]ことから、[redacted]ことから

表 1.4:4　[redacted]相談（P[redacted]）の機構見解の概要（SHP674-201 試験）（オーファン以外）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施（続き）

相談事項	概要
相談事項 2：	[redacted]
相談事項 2-1：[redacted]	相談者は、以下の理由等から、[redacted]には、[redacted]と考えている。当該考えについて、機構の意見を聴きたい。 ・[redacted]と考えること。なお、[redacted]であった。 ・[redacted]と考えること。 ・[redacted]と考えること。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]であるが、[redacted]と考える。ただし、[redacted]ことに留意すること。 [redacted]については、[redacted]ことから、[redacted]である。
相談事項 2-2：[redacted]	相談者は、[redacted]である。[redacted]について、機構の意見を聴きたい。 [redacted]に対する機構の見解は、以下であった。 [redacted]において、[redacted]について、[redacted]であるが、[redacted]として、[redacted]をもって、[redacted]と考える。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、PEG 化 L-アスパラギナーゼ製剤であり、国際一般名（INN）は pegaspargase である。

2.1　原薬の概要

本剤は、以下の成分で構成される【2.7.1.1.1.1】。

・有効成分である L-アスパラギナーゼ原薬は、分子量約 35kDa のサブユニット 4 つからなるホモテトラマーである。
・ポリエチレングリコール（PEG）分子：モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルコハク酸 [SS-(m) PEG] は、分子量が約 5kDa の重合体（N-hydroxysuccmmide）エステルで、以下のものから構成される。
　ーモノメトキシポリエチレングリコール（mPEG 又は PEG）：$CH_3(OCH_2CH_2)_nOH(n=l14)$
・コハク酸スクシンイミジルコハク酸（SS）リンカー

L-アスパラギナーゼは、SS リンカーを介したモノメトキシポリエチレングリコール（mPEG）の共有結合によって化学的に変化する。SS-mPEG 置換基は、タンパク上の利用可能な（露出した）第一級アミン、つまり、リジンの ε アミノ基及び N 末端ロイシンと反応する。

2.2　製剤及び製造工程の変更

本剤の開発の経緯については、1.4 項に記載した。

本剤の凍結乾燥製剤は、本剤の液剤と同等の活性を有する活性型 PEG 化 L-アスパラギナーゼ 3750 U が単回使用のバイアルに入った製剤である（注射用滅菌水 5.2 mL に溶解し、750 U/mL 溶液とする）。溶解液は、本剤 750 U/mL を含有するリン酸緩衝液（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム）に 4.2%の精製白糖を含む【2.7.1.1.1.2】。

バイオアベイラビリティ、バイオアベイラビリティの比較及び生物学的同等性に係る試験はいずれも実施されなかったが、品質及び非臨床の観点から、液剤及び凍結乾燥製剤間の比較評価を実施している【2.7.1.1.1.3】。

2.3　分析法

2.3.1　アスパラギナーゼ活性

それぞれの試験で、血中アスパラギナーゼ活性のための異なる分析法が用いられた。

AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験及び SHP674-201 試験で用いた分析法に対するバリデーション報告書が作成された。一般に、それぞれの分析法の検量線は 0.025～0.15 U/mL の範囲内であった。

臨床的有用性のために適切性が一般に認められる最小アスパラギナーゼ活性値（最低値）は 0.1 IU/mL であり、本閾値は、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付[redacted]相談において機構からも合意を受けた（表 1.4:4）【2.7.1.1.2.1】。

2.3.2　アスパラギン濃度

血中アスパラギン（グルタミン）の濃度は、2 試験（CCG-1962 試験及び AALL07P4 試験）で測定された。最初に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で測定し、次に、逆相高速液体クロマトグラフィー及びタンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。後者を用いた試験では、ヒト脳脊髄液試料も測定した【2.7.1.1.2.2】。

2.3.3　抗薬物抗体

4 試験では、いずれも酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用い、ヒト抗薬物抗体を測定した【2.7.1.1.2.3】。

2.3.4　微小残存病変

微小残存病変（MRD）は、ALL の転帰の強力な予測因子として確立されており、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験で評価された。現在、ALL では MRD を評価するために一般的に 2 つの方法が使用される [21)-22)]。

1）リンパ芽球特異的免疫グロブリン（Ig）/T 細胞受容体（TCR）遺伝子再構成を標的とする定量的ポリメラーゼ連鎖反応技術（PCR）
2）マルチカラーフローサイトメトリー免疫表現型（Flow Cytometry）

これらの方法は感度が異なるが、2 つの方法論間で 90%を超える一致性を示し、主に MRD が非常に低レベル値である際に不一致を示した。評価者は臨床的判断を行うため、PCR とフローサイトメトリーの結果より同等であることを確認した [21)-22)]。

DFCI 11-001 試験では PCR 法が使用され、AALL07P4 試験ではフローサイトメトリー法が使用された【2.7.1.1.2.4】。

2.4　生物薬剤学の結論

本剤の臨床試験では、複数の生体試料を用いて、血中及び脳脊髄液中アスパラギナーゼ活性、血中アスパラギン及び血中抗アスパラギナーゼ抗体の濃度並びに微小残存病変の状態が測定された。これらの定量法及び測定法は、当時の規制当局のガイドラインに従い実施されており、本剤の臨床薬理学的な評価の質は担保された。

3.　臨床薬理に関する概括評価

3.1　臨床薬理の要約

未治療 ALL 患者を対象とした本剤の薬物動態（PK）は、海外の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）、国内の 1 試験（SHP674-201 試験）で得られた結果を用いて評価した。

臨床薬理試験を評価した試験の評価項目を表 3.1:1 に示した。

個々の試験で共通の評価項目は、本剤投与 14、18 及び 25 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示す被験者の割合であった。

それ以外の評価項目は、CCG-1962 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移及び血中アスパラギン濃度、AALL07P4 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移、薬物動態、血中アスパラギン濃度、DFCI 11-011 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移及び血中アスパラギナーゼ活性の最低値（トラフ値）、SHP674-201 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移と薬物動態であった。

薬力学としては、CCG-1962 試験では血中アスパラギン濃度、AALL07P4 試験では血中アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度の関係及び血中アスパラギナーゼ活性と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係を評価項目とした。他の試験ではこれらの評価項目は実施されなかった。

免疫原性は、CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-011 試験及び SHP674-201 試験で抗薬物抗体を評価した。

日本人と外国人の PK データの比較は、未治療 ALL 患者を対象とした国内試験と海外試験を比較することにより評価した。

表 3.1:1　臨床薬理試験を評価した試験の評価項目

評価項目	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-011 試験	SHP674-201 試験
薬物動態				
血中ASP活性が0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合	X	X	X	X
血中ASP活性の推移	X	X	X	X
血中アスパラギン濃度	X	X	—	—
血中ASPの薬物動態	—	X	—	X
血中ASP活性の最低値	—	—	X	—
薬力学				
血中ASP活性と血中アスパラギン濃度の関係	X	X	—	—
血中ASP活性と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係	X	X	—	—
免疫原性				
抗薬物抗体の発現割合	X	X	X	X

—：該当なし、X：実施、ASP：アスパラギナーゼ

3.2　薬物動態

3.2.1　血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

1)　第 2 パート

第 2 パートの寛解導入療法期で、本剤投与後の各測定時点で血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を達成した被験者の割合を表 3.2:1 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤投与 5 分後 100.0%（22/22 例）、投与 14 日後 100.0%（23/23 例）、投与 18 日後 95.5%（21/22 例）、投与 25 日後 50.0%（11/22 例）であった【2.7.2.2.1.2】。

第 2 パートの再寛解導入療法 I 期（WEEK22）及び II 期（WEEK37）の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、それぞれ本剤投与 14 日後 85.0%（17/20 例）及び 94.4%（17/18 例）であった【2.7.2.2.1.2】。

表 3.2:1　SHP674-201 試験：第 2 パートの各測定時点で寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を達成した被験者の割合（FAS）

Response Visit		n/m	Part 2 (N=23) Proportion (95% CI)
Subject with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL			
WEEK 2	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 1 (5 mins after end of SHP674administration)	22/22	100.0 (84.6, 100.0)
	Day 1 (4 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 1 (24 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 2 (48 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 4 (4 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 14 (14 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 18 (18 days after end of SHP674administration)	21/22	95.5 (77.2, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674administration)	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
WEEK 22	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/20	0.0 (0.0, 16.8)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	18/20	90.0 (68.3, 98.8)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/20	85.0 (62.1, 96.8)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	12/20	60.0 (36.1, 80.9)
WEEK 37	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/18	0.0 (0.0, 18.5)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	11/18	61.1 (35.7, 82.7)
End of Treatment		1/21	4.8 (0.1, 23.8)

CI = Confidence Interval, SHP674：本剤
Note: n = 0.1 IU/mL 以上を示した被験者数、m = 各時点で利用可能な血中アスパラギナーゼ活性のデータを有する被験者数、0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は (n / m × 100) の計算式にて算出した。
Note: クロッパー・ピアソン法を用いた両側 95%信頼区間を使用
Note: COVID-19 を接種した被験者は解析除外された。
引用元：SHP674-201 試験　Table 13

2)　第 1 パート

第 1 パートの寛解導入療法期において、本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、100.0%（3/3 例）であった【2.7.2.2.1.2 (3)】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

療法期別血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合を、表 3.2:2 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性が>0.1 IU/mL を示した被験者の割合は、寛解導入療法期 Day 21 では、本剤群で 92.3%（24/26 例）、L-ASP 群で 85.0%（17/20 例）であり、遅延強化療法 I 期 Day 21 では本剤群で 92.9%（13/14 例）、L-ASP 群で 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期 Day 21 では本剤群で 90.0%（9/10 例）、L-ASP 群で 20.0%（1/5 例）であった【2.7.2.2.2.2 (1)】。

表 3.2:2　CCG-1962 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の療法期毎の割合

Limit	Phase	Day on Study	PEG-ASNase n/N (%)		nASNase n/N (%)	
Above 0.1 IU/mL	Induction	Day 21	24/26	(92.3)	17/20	(85.0)
	Delayed Intensification Phase 1	Day 21	13/14	(92.9)	4/8	(50.0)
	Delayed Intensification Phase 2	Day 21	9/10	(90.0)	1/5	(20.0)

nASNase：L-ASP、PEG-ASNase：本剤
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Table 4

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験において、寛解導入療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 11 日後まで 100.0%、投与 18 日後で 95.3%（41/43 例）、投与 25 日後で 29.5%（13/44 例）であった。

地固め療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 7 日後まで 100.0%、投与 14 日後で 90.0%（27/30 例）、投与 21 日後で 62.1%（18/29 例）、投与 28 日後で 6.7%（2/30 例）であった【2.7.2.2.3.2 (7)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤の初回静脈内投与後に急速に上昇した後に、指数関数的に低下した。

寛解導入療法期に、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では初回投与 5～10 分後で 99.1%（113/114 例）、投与 18 日後で 93.5%（101/108 例）、投与 25 日後で 18.6%（21/113 例）であった【2.7.2.2.4.2 (1)】。

3.2.2　血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ

（1）SHP674-201 試験

本剤の投与量は、BSA が「0.6 m^2 以上」では 2500 IU/m^2、「0.6 m^2 未満」では 82.5 IU/kg であった。本剤の投与量別投与例数は、2500 IU/m^2 が 22 例、82.5 IU/kg が 4 例であった。

本剤群の寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの算術平均値は、C_{max} が、2500 IU/m^2 で 1.456 IU/mL、82.5 IU/kg で 1.256 IU/mL であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 2500 IU/m^2 で 405.4 h･IU/mL、82.5 IU/kg で 387.3 h･IU/mL であった。また、$T_{1/2}$ が 2500 IU/m^2 で 121.0 時間、82.5 IU/kg で 92.52 時間、CL が 2500 IU/m^2 で 0.006695 L/時間、82.5 IU/kg で 0.002463 L/時間であり、V_{ss} が 2500 IU/m^2 で 1.520 L、82.5 IU/kg で 0.5584 L であった。

T_{max} の中央値は、2500 IU/m^2 で 1.742 時間、82.5 IU/kg で 1.784 時間であった【2.7.2.2.1.2 (1)】。

（2）CCG-1962 試験

1-コンパートメントモデルを用いた母集団解析により、見かけ上の中枢コンパートメントの分布容積（Vdc）は 1.5 L/m^{2}であった。モーメント解析により、曲線下面積（AUC）は 14.7 IU/mL·d、1 次モーメント時間曲線下面積は 161 IU/mL·d^2、平均滞留時間（MRT）は 10.95 日、モーメント消失半減期は 7.5 日であった。モーメント解析及び 1-コンパートメントモデルにより算出されたクリアランスは、各々0.169 及び 0.18 L/m^2/日であった。MRT とクリアランスの関連性から推定された定常状態における分布容積（Vss）は、1.86 L/m^{2}から 1.97 L/m^{2}の範囲であった【2.7.2.2.2.2 (2)】。

筋肉部位からの吸収半減期の平均値は 1.7 日であり、本剤の $T_{1/2}$ の平均値は、寛解導入療法期で 5.79 日、遅延強化療法 I 期で 5.90 日、遅延強化療法 II 期で 5.55 日であった【2.7.2.2.2.2 (6)】。

（3）AALL07P4 試験

1)　寛解導入療法期

本剤の寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が 1.491 IU/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$が 15.5 IU·day/mL（=372 IU·h/mL）であった。また、T_{max} が 1.25 時間、$T_{1/2}$ が 4.440 日（=106.6 時間）、CL が 0.1990 L/日（= 0.00829 L/時間）、Vss が 1.750 L であった【2.7.2.2.3.2 (1)】。

2)　地固め療法期（AALL07P4 試験）

本剤の地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が 1.495 IU/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 19.600 IU·day/mL であった。また、T_{max} が 1.630 時間、CL が 0.1730 L/日、Vss が 1.545 L であった【2.7.2.2.3.2 (3)】。

3.2.3　血中アスパラギナーゼの活性の時間推移

（1）SHP674-201 試験

本剤を 90 分間の点滴静脈内投与後、血中アスパラギナーゼ活性の平均値は、両投与量（BSA が「0.6 m^{2}未満」の 82.5 IU/kg と「0.6 m^{2}以上」の 2500 IU/m^2）とも多相性の消失を示し、投与 25 日後まで定量化できた。

血中アスパラギナーゼ活性は、投与終了約 5 分後で最大値に到達した。血中アスパラギナーゼ活性の平均値の時間推移は、両投与量で同様であった。【2.7.2.2.1.2 (2)】。

（2）CCG-1962 試験

1)　寛解導入療法期

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤の投与 5 日後にピークを示し、その平均値は 1 IU/mL であった。筋肉注射部位からの吸収及び血中からのアスパラギナーゼの消失は、コンパートメントモデルが最も良く当てはまった【2.7.2.2.2.2 (2)】。

2)　遅延強化療法 I 期（CCG-1962 試験）

遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤群の方が L-ASP 群よりも大きかった。L-ASP 群は、Day 3 より週 3 回投与で 2 週間行われた【2.7.2.2.2.2 (2)】。

（3）AALL07P4 試験

1)　寛解導入療法期

寛解導入療法期における本剤の初回投与後、血中アスパラギナーゼ活性は、急速に上昇した後に、見かけ上 2 相性で消失した。本剤群の最終相では投与 18 日後と投与 25 日後との間で、急速に消失した【2.7.2.2.3.2 (5)】。

2)　地固め療法期

寛解導入療法期と同様に、地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、初回投与後の 5 分間で急速に上昇した後に、見かけ上 2 相性で消失した。本剤群のアスパラギナーゼ活性は、投与 14 日後と投与 28 日後との間で、急速に消失した【2.7.2.2.3.2 (6)】。

3.2.4　血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移（DFCI 11-001 試験）

本剤の寛解導入療法期において 2 週間毎の 2500IU/m^2 の反復投与終了後で、血中アスパラギナーゼ活性最低値の平均値は、見かけ上一定状態になるまで上昇した。

寛解導入療法期終了後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が一度でも 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）であった【2.7.2.2.4.2 (2)】。

本剤を投与した 4 例のリンパ芽球性リンパ腫患者（LBL）の被験者におけるアスパラギナーゼ活性値及びアスパラギナーゼ活性の最低値は、ALL 患者全体と比べても同様であった【2.7.2.2.4.2 (3)】。

3.2.5　母集団薬物動態解析

3.2.5.1　目的及び試験方法

母集団薬物動態解析の主な目的は、海外試験の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）並びに国内試験の 1 試験（SHP674-201 試験）の結果に基づき、未治療の ALL 患者のアスパラギナーゼ活性の薬物動態を記述し、日本人患者と外国人患者との間の薬物動態の差異を評価することであった。

アスパラギナーゼ活性データの母集団薬物動態解析は、NONMEM を用いて実施された。

3.2.5.2　試験結果

初回投与及び 7 回目投与 14 日後でのアスパラギナーゼ活性について、シミュレーション上で 0.1 U/mL 以上を示した被験者の割合を国別及び被験者別に層別した結果を、表 3.2:3 に示した。

本剤初回投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、外国人被験者では「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 未満」98.66%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.83%、「21 歳超」97.48%であった。日本人被験者では「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 未満」98.22%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.82%、「21 歳超」97.36%であった。

本剤 7 回目投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、外国人被験者では「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m2 未満」100.0%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.92%、「21 歳超」99.98%であった。日本人被験者では「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m2 未満」100.0%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.95%、「21 歳超」99.92%であった【2.7.2.3.2.2】。

表 3.2:3　初回投与から 14 日後及び 7 回目投与から 14 日後のシミュレーションによるアスパラギナーゼ活性 0.1 U/mL 以上を示した被験者の国別及び被験者グループ別に層別した割合

	n	14 days after first dose	14 days after seventh dose
US			
Age ≤ 21 years & BSA < 0.6 m^2	674	98.66	100.0
Age ≤ 21 years & BSA ≥ 0.6 m^2	5207	99.83	99.92
Age > 21 years	4119	97.48	99.98
Japan			
Age ≤ 21 years & BSA < 0.6 m^2	841	98.22	100.0
Age ≤ 21 years & BSA ≥ 0.6 m^2	6659	99.82	99.95
Age > 21 years	2500	97.36	99.92

引用元：Analysis Report (REP-1-SER-ONC-PMX-2)　Table 16

3.2.5.3　結論

- 解析データセットにおけるアスパラギナーゼ活性の探索的解析により、見かけ上本剤の飽和消失が示された。
- アスパラギナーゼ活性に係る最終的なモデル検証により、日本人被験者は外国人被験者よりもクリアランスが 41%低下、また K_m では 83%低下することが見込まれた。
- SHP674-201 試験は日本人を対象とする凍結乾燥製剤を用いた唯一の試験であるが、そのほかの試験（AALL07P4、CCG-1962 及び DFCI-11-001）は外国人を対象とし、液体製剤を用いた試験である。そのため、アスパラギナーゼ活性による共変量の要因は、製剤間又は人種間による違いかは明らかではなく、このような場合の共変量の影響は注意深く解釈すべきと考える。
- 単回投与後の C_{max} は日本人と外国人で同様であった。一方、$AUC_{0\text{-}25d}$ については外国人と比べ日本人の方が高い傾向にあったが、その差は 80～125%区間の範囲内であり、臨床的な意義はないと考えられた。

- 本剤の初回投与後（導入期）及び 7 回目投与後（定常状態）、日本人及び外国人のいずれの集団においても、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合が 97%以上であることがシミュレーションにより示された【2.7.2.3.2.3】。

3.3　薬力学

3.3.1　CCG-1962 試験

（1）血中アスパラギン及びグルタミン濃度

血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ初回投与 4 日後までに急速に低下し、約 3 週間低値を維持した。血中アスパラギン濃度の平均値は、本剤群の方が L-ASP 群に比べ、若干高かった。血中グルタミン濃度も、寛解導入療法期の初回投与後 2 週間の間は低値を示した【2.7.2.2.2.2 (3)】。

（2）寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性とアスパラギン又はグルタミン濃度

寛解導入療法期の投与前の血中アスパラギン濃度（平均値±標準誤差）は、本剤群 44.27 ± 30.69 μM、L-ASP 群 49.04 ± 20.28 μM であった。

大多数の患者において、血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 超の場合、3 μM 未満に低下した。血中アスパラギナーゼ活性の上昇とともに、血中アスパラギン濃度は僅かに低下し、アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度との間に相関が認められた【2.7.2.2.2.2 (4)】。

（3）寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移

寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の中央値は、本剤群では投与前の 2.3 μM から、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.1 μM 及び 0.6 μM に低下した。同様に、L-ASP 群では投与前の 2.8 μM から、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.0 μM 及び 0.3 μM に低下した【2.7.2.2.2.2 (5)】。

3.3.2　AALL07P4 試験

（1）血中アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度の関係

寛解導入療法期及び地固め療法期において、血中アスパラギン濃度は、初回投与 5 分後に、いずれの投与群でも定量限界（0.05 μg/mL）未満に低下した。血中アスパラギン濃度は、投与 29 日後まで定量限界未満で推移した。地固め療法後、血中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも、すべての測定時点で定量限界未満であった【2.7.2.2.3.2 (8)】。

（2）血中アスパラギナーゼ活性と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係

寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも、定量限界

（0.05 μg/mL）付近又は未満を示し、その最低値は投与 25 日後まで持続した。

脳脊髄液中アスパラギン濃度（中央値）は、本剤 2500 IU/m^2 群では上昇がみられ、地固め療法期の投与まではおおよそ寛解導入療法の投与前の水準まで到達した。【2.7.2.2.3.2 (9)】。

3.4　免疫原性

本剤の免疫反応及び PK 及び PD に対する免疫原性に対する影響は、【2.7.2.4.1】に示した。

すべての治療用タンパクと同様に、ペグアスパルガーゼ（本剤）の投与により、免疫原性の可能性がある。中和抗体の発現及びそれに関連するアスパラギナーゼ不活化は、アスパラギナーゼの使用時に問題となる可能性があり、特に、臨床的に明らかなアレルギーがない場合でも、中和抗体の形成及びアスパラギナーゼ活性の低下は、無症候の不活化に至る可能性がある [23)]。

（1）国内試験（SHP674-201 試験）

本剤投与前に、抗薬物抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 16.0%（4/25 例）であった。本剤投与前に、抗 PEG 抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 8.0%（2/25 例）であった。

25 例中 1 例（4.0%）は、寛解導入療法期の本剤投与開始後 25 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。しかしながら、この被験者は、本剤投与開始前にも陽性であった。

23 例中 1 例（4.3%）は、再寛解導入療法 I 期（III/III+L-1）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。

20 例中 1 例（5.0%）は、再寛解導入療法 II 期（III/III+L-2）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。これら 2 例は、本剤投与開始前は抗体陰性であったことから、この 2 例の被験者は、抗体陽転と判断された。

全体では、抗薬物抗体に対する抗体陽転を示した被験者の割合は、8.0%（2/25 例）であった【2.7.2.4.1 (1)】。

（2）海外試験（CCG-1962 試験）

1)　抗薬物抗体

本試験の主要目的は、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合が、L-ASP により治療を受けた小児と比べ、遅延強化療法 I 期で本剤を投与した小児では少なくとも 50%減少するかどうかを確認することであった。

遅延強化療法 I 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 6%（3/49 例）、L-ASP 群 15%（7/46 例）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（カイ二乗検定：P=0.149）。

遅延強化療法 II 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 11%（5/45 例）、L-ASP 群 2%（1/44 例）であった。

寛解導入療法期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 9%（4/43 例）、L-ASP 群 18%（10/55 例）であった。

高力価の抗アスパラギナーゼ抗体における薬剤間の差を検討する上では、本試験での検出力は不足していた【2.7.2.4.1 (2)】。

（3）海外試験（AALL07P4 試験）

投与前に抗薬物抗体が陰性で、本剤投与後に陽性を示した被験者の割合は、10.0%（5/50 例）であった。

投与前に抗 PEG 抗体が陰性で、本剤投与後に抗 PEG 抗体陽性を示した被験者の割合は、23.1%（6/26 例）であった。

投与前に抗薬物抗体が陰性であった被験者のうち、本剤の投与により抗 PEG 結合又は PEG に対する中和抗体が確認された被験者は本剤群 26 例中 5 例であった【2.7.2.4.1 (3)】。

（4）海外試験（DFCI 11-001 試験）

1)　抗薬物抗体

本剤群では、投与前での抗薬物抗体陽性の割合は 8.7%（9/103 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性の割合は 2.9%（3/103 例）、抗 PEG 抗体が陰性の割合は 5.8%（6/103 例）であった。

本剤群では、投与前において抗薬物抗体が陰性であったが、治験薬投与後に抗薬物抗体が陽性に転じた被験者の割合は 18.1%（17/94 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性であった割合は 17.0%（16/94 例）であった。本剤群では、抗薬物抗体が陽性となった 17 例中 7 例は最終評価時には抗薬物抗体陰性となった【2.7.2.4.1 (4)】。

2)　アスパラギナーゼ活性に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の影響

寛解導入療法後にアスパラギナーゼ活性最低値が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、86.6%（84/97 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は、9.5%（8/84 例）であった。

投与前に抗薬物抗体が陰性で、投与後に陽性に転じた被験者 17 例の全ての被験者が、寛解導入療法の終了後もアスパラギナーゼ活性の最低値が定量限界未満を示した【2.7.2.4.1 (4)】。

3.5　臨床薬理学の結論

未治療 ALL 及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内外の臨床試験 4 試験において、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、寛解導入療法期において本剤の初回投与 18 日後まで、いずれの試験でも 90%以上であった。それゆえ血中アスパラギナーゼ活性は本剤投与後 14 日間持続していることが示唆された。

試験間の高い均一性のため、血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータは、寛解導入療法期と地固め療法期との間で意味のある差はなかった。

寛解導入療法期において、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の場合、血中アスパラギン濃度が投与前に比べ、検出限界にまで抑えられた。

また、寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度の中央値は、本剤 2500 U/m^2 の投与により、定量限界付近又は未満まで低下した。

本剤投与後の血中アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度又は脳脊髄液中のアスパラギン濃度に相関性が認められた。

以上のように、本剤投与後に血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上が少なくとも 14 日間以上持続したことから、本剤は 14 日間の投与間隔で、未治療 ALL 及び悪性リンパ腫患者に対して有効であることが示唆された。

4.　有効性の概括評価

未治療 ALL 患者に対する本剤の有効性は、海外の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）並びに国内の 1 試験（SHP674-201 試験）により裏付けられた。小児のみを対象とした CCG-1962 試験を除き、3 試験は、未治療 ALL の小児から思春期・若年成人を対象とした。

4.1　各試験の概要

ALL 患者に対する本剤の有効性評価に用いた臨床試験を表 4.1:1 に示した。

表 4.1:1　有効性評価に用いた臨床試験

実施地域	開発の相	試験番号	データカットオフ日	実施状況	評価/参考	資料番号
国内	第 II 相	SHP674-201 試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	評価	5.3.5 2.1
海外	第 II 相	CCG-1962 試験	2001 年 12 月	完了	参考	5.3.5 1.1
海外	第 I/II 相	AALL07P4 試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	評価	5.3.5 1.2
海外	第 II 相	DFCI 11-001 試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	評価	5.3.5 1.3

未治療 ALL 患者に対する本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 4.1:2 に示した。

国内の第 II 相試験（SHP674-201 試験）は、日本人の未治療 ALL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2（BSA≥0.6 m^2）又は 82.5 IU/kg（BSA<0.6 m^2）を静脈内投与したときの PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を比検討することを目的に、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施された。

海外の第 II 相試験（CCG-1962 試験）は、本剤 2500 IU/m^2 を筋肉内投与したときの PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的に、多施設共同、非盲検、無作為化比較試験として実施された。

海外の第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）は、未治療 ALL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2 を静脈内投与したときの PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的に、多施設共同、非盲検、非対照、無作為化比較試験として実施された。

海外の第 II 相試験（DFCI 11-001 試験）は、未治療 ALL 及び LBL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2 を静脈内投与したときの PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的に、多施設共同、非盲検、無作為化比較試験として実施された。

表 4.1:2　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 （試験の相）	対象疾患/試験デザイン 用法・用量/投与回数	有効性評価項目	被験者数	実施地域
SHP674-201 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～21 歳）：SR/IR/HR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、非対照試験 用法・用量： ・2500 IU/m^2 静脈内投与(BSA≥ 0.6 m^2) ・82.5 IU/kg 静脈内投与(BSA<0.6 m^2) 投与回数： ・本剤 3 回又は 8 回	・CR 率 ・EFS ・治療薬投与開始後 1 年時点における生存割合	投与例数： 第 1 パート 本剤：3 例 第 2 パート 本剤：23 例	国内
CCG-1962 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～9 歳）：SR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 筋肉内投与 ・L-ASP：6000 IU/m^2 筋肉内投与 投与回数： ・本剤 3 回、L-ASP 21 回	・骨髄状態 ・EFS	投与例数： 本剤：59 例 L-ASP：59 例	海外
AALL07P4 （第 I/II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～30 歳）：HR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL-L：2100 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL-H：2500 IU/m^2 静脈内投与 投与回数： ・本剤、CAL*-L、CAL*-H 7 回、11 回又は 12 回	・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS	ITT： 本剤：55 例 CAL-L：69 例 CAL-H：42 例 FAS： 本剤：54 例 CAL-L：68 例 CAL-H：41 例	海外
DFCI 11-001 （第 II 相）	対象疾患： ・未治療 ALL（1～21 歳）：SR/HR/VHR 試験デザイン： ・多施設共同、非盲検、無作為化比較試験 用法・用量： ・本剤：2500 IU/m^2 静脈内投与 ・CAL*-H：2500 IU/m^2 静脈内投与 投与回数： ・本剤 16 回、CAL*-H 11 回	・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS	投与例数： 本剤：120 例 CAL-H：119 例 FAS： 本剤：119 例 CAL-H：118 例	海外

CR 率：完全寛解率、DFS：無病生存率、EFS：無イベント生存率、MRD：微小残存病変、OS：全生存率、
L-ASP：Native-asparaginase、CAL*-H：Calaspargase 2500 IU/m^2、CAL*-L：Calaspargase 2100 IU/m^2
HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、VHR：超高リスク
*本剤の比較対照薬として使用されている CAL は本邦未承認製剤である。

4.1.1　試験デザイン

各試験の投与回数及び各レジメン（併用投与）のスケジュールは、各試験で異なっていた【2.7.3.1.2.1】。

・本剤投与：投与回数は、登録被験者のリスク分類（標準／中間から超高リスク）に従って変動した。CCG-1962 試験では筋肉内投与であり、他の試験では静脈内投与であった。用量は、SHP674-201 試験の乳児（BSA<0.6 m²）では計算値 82.5 IU/kg の投与以外、体表面積に基づいて 2500 IU/m² を投与した。
・レジメン：4.1.1.2 項
・リスク分類：4.1.2.1 項
・対照薬：SHP674-201 試験では対照群は用いなかった。CCG-1962 試験では L-ASP 群を対照群に用いた。AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験では CAL 群を対照群に用いた。

4.1.1.1　投与回数

国内の SHP674-201 試験では、未治療 ALL に対する治療法（レジメン）は、標準／中間リスクと高リスクにおいて異なっており、本剤の投与回数は、標準／中間リスクで 3 回、高リスクで 8 回であった。

また、海外の 3 試験の ALL に対する治療法（レジメン）は、若干異なっており、本剤の投与回数は、CCG-1962 試験で 3 回、AALL07P4 試験で 7 回、11 回又は 12 回、DFCI11-001 で 16 回であった。

また、対象は、CCG-1962 試験では標準リスクの ALL、AALL07P4 試験では高リスクの ALL、DFCI11-001 では標準／高／超高リスクであった【2.7.3.1.2.1 (2)】。

4.1.1.2　レジメン（併用療法）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

国内の SHP674-201 試験では、標準及び中間リスクに対して、本剤は、寛解導入療法期（標準リスク：I_A2、中間／高リスク：I_A4）に Prednisolone + Vincristine + Daunorubicin と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、再寛解導入療法期に Dexamethasone + Vincristine + Pirarubicin hydrochloride + Cyclophosphamide + Cytarabine + 6-Mercaptopurine 及び 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 2 回投与と、本剤 2500 IU/m²（BSA 0.6 m² 以上）又は 82.5 IU/kg（BSA 0.6 m² 未満）は計 3 回投与された。

高リスクに対して、本剤は、寛解導入療法期に Prednisolone + Vincristine + Daunorubicin と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、早期強化療法期に Cyclophosphamide + Cytarabine + 6-Mercaptopurine と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、強化療法 I 期（HR3）に Dexamethasone + HD-Cytarabine + Etoposide と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、強化療法 II 期（HR2）

に Dexamethasone＋Vindesine＋Daunorubicin＋HD-Methotrexate＋Leucovorin calcium 救済＋Ifosfamide と 3 剤（Methotrexate＋Cytarabine＋Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、強化療法 III 期（HR1）に Dexamethasone ＋ Vincristine ＋ HD-Methotrexate ＋ Leucovorin calcium 救済 ＋ HD-Cytarabine ＋ Cyclophosphamide と 3 剤（Methotrexate ＋ Cytarabine ＋ Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、再寛解導入療法期に Dexamethasone ＋ Vincristine ＋ Pirarubicin hydrochloride ＋ Cyclophosphamide ＋ Cytarabine ＋ 6-Mercaptopurine と 3 剤（Methotrexate ＋ Cytarabine ＋ Prednisolone）髄注との併用で 3 回投与と、本剤 2500 IU/m^2（BSA 0.6 m^2 以上）又は 82.5 IU/kg（BSA 0.6 m^2 未満）が計 8 回投与された【2.7.3.1.2.1 (3)】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験では、寛解導入療法期に本剤（Day 3）＋ Vincristine+ Prednisone ＋ Cytarabine ＋ Methotrexate との 5 剤併用投与、遅延強化療法 I 及び II 期に本剤（Day 3）＋ Vincristine ＋ Dexamethasone＋Doxorubicin＋Methotrexate＋Cyclophosphamide＋Cytarabine＋Thioguanine との 8 剤併用投与で、本剤群（2500 IU/m^2）は計 3 回投与された。一方、L-ASP 群（6000 IU/m^2）は、寛解導入療法期に 9 回、遅延強化療法 I 及び II 期に各 6 回と、計 21 回投与された【2.7.3.1.2.1 (3)】。

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験では、寛解導入療法期に本剤（Day 4）＋Cytarabine＋Vincristine＋Dexamethasone ＋ Prednisone ＋ Daunorubicin ＋ Methotrexate との 7 剤併用投与、延長寛解導入療法期に本剤（Day 4）＋ Vincristine ＋ Prednisone ＋ Daunorubicin との 4 剤併用投与、地固め療法期に本剤（Day 15、43）＋ Cyclophosphamide ＋ Cytarabine ＋ Vincristine ＋ Mercaptopurine ＋ Methotrexate との 6 剤併用投与、中間維持療法期 I 及び II 期に本剤（Day 2、22）＋ Vincristine ＋ Methotrexate（IV）＋ Methotrexate（IT）の 4 剤併用投与、遅延強化療法 I 及び II 期に本剤（Day 4、43）＋ Vincristine ＋ Dexamethasone ＋ Doxorubicin ＋ Cyclophosphamide ＋ Cytarabine ＋ Thioguanine ＋ Methotrexate との 8 剤併用投与で、本剤群（2500 IU/m^2）は計 7 回、11 回又は 12 回投与された。同様に、CAL*-L 群（2100 IU/m^2）及び CAL*-H 群（2500 IU/m^2）も計 7 回、11 回又は 12 回投与された。なお、試験初期に登録された症例の PK 解析の結果、CAL 投与量を 2500 IU/m^2 から 2100 IU/m^2 へ減量した。

なお、本試験で本剤の比較対照として使用されている Calaspargase pegol CAL は本邦未承認製剤である【2.7.3.1.2.1 (3)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI11-001 試験において、寛解導入療法期では標準リスク（高リスク及び超高リスク）の場合に本剤（Day 7）＋ Vincristine ＋ Prednisone ＋ Doxorubicin ＋ Methotrexate（＋ Dexrazoxane）との 5 剤（6 剤）併用投与、中枢神経療法法期では標準リスク（高リスク及び超高リスク）の場合に本剤（Day 1）＋ Vincristine ＋ 6-mercaptopurine ＋ Dexamethasone ＋ Methotrexate ＋ Cytarabine ＋ Hydrocortisone（＋ Doxorubicin＋Dexrazoxane）との 7 剤（9 剤）併用投与、地固め療法 II 期では標

準リスク（高リスク及び超高リスク）の場合に本剤（Day 1）+ Vincristine + Dexamethasone + 6-mercaptopurine + Methotrexate（IV）+ Methotrexate（IT）+ Cytarabine + Hydrocortisone（+ Doxorubicin + Dexrazoxane）との 8 剤（10 剤）で併用投与、中枢神経予防療法期及び地固め療法 II 期で、本剤（2500 IU/m^2）は計 15 回投与され、全体で 16 回投与された。一方、CAL-H 群は、全体で 11 回投与された。

なお、本試験で本剤の比較対照として使用されている Calaspargase pegol（CAL）は本邦未承認製剤である【2.7.3.1.2.1 (3)】。

4.1.2　試験対象集団

対象疾患は、国内外とも「未治療 ALL 及び LBL」である。

国内では 2018 年の日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン [10]、又は小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン [7]、海外では 2022 年の NCCN ガイドライン [16]により ALL 及び LBL の診断基準が定義されている。

4.1.2.1　ALL のリスク分類

未治療の ALL 患者は、先行治療期から寛解導入療法期にかけて各リスク分類基準に基づき、SR、IR、HR 及び VHR に層別された。

ALL 患者のリスク分類は、CCG-1962 試験では SR、AALL07P 試験では HR、DFCI 11-001 試験では SR/HR/VHR、SHP674-201 試験では SR/IR/HR であった。

4.1.3　評価項目

国内外の主な有効性評価項目を表 4.1:3 に示した。

有効性評価項目は、国内の SHP674-201 試験では CR 率、EFS 及び OS、海外の CCG-1962 試験では MRD、EFS 及び抗アスパラギナーゼ抗体、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験では、共通して MRD、CR 率、EFS、DFS 及び OS であった。

すべての試験の主要評価項目として採用した血中アスパラギナーゼ活性は、Module 2.7.2 に記載した。

表 4.1:3　国内外の主な有効性評価項目

資料	評価	参考	評価	評価
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-001 試験
血中アスパラギナーゼ活性	X	X	X	X
微小残存病変（MRD）	—	X[a]	X	X
完全寛解率（CR 率）	X	—	X	X
無イベント生存率（EFS）	X	X	X	X
無病生存率（DFS）	—	—	X	X
全生存率（OS）	X	—	X	X
抗アスパラギナーゼ抗体	X	X	X	X

X：実施、—：未実施
a：骨髄状態

EFS、DFS 及び OS は、それぞれ無イベント生存期間、無病生存期間及び全生存期間に基づき、Kaplan-Meier 法によって算出された。

（1）微小残存病変（MRD）及び骨髄状態

AALL07P4 試験では、MRD は、寛解導入療法期 Day 29 及び延長導入療法 Day 43 にフローサイトメトリー法を用いて評価した。骨髄状態も、寛解導入療法期の Day 8、15、29 及び 43 に評価した｛Day 8 及び 15 の結果で、被験者を初期治療反応性良好群（Rapid Early Responders：RER）又は初期治療反応性不良群（Slow Early Responders：SER）に分類した｝。DFCI 11-001 試験では、MRD は、寛解導入療法期の Day 32（本剤投与 25 日後）に PCR 法によって評価された。CCG-1962 試験では、骨髄状態のみが、寛解導入療法期の Day 7、14 及び 28（本剤投与 25 日後）に評価された【2.7.3.1.2.3 (1)】。

（2）完全寛解（CR）率

AALL07P4 試験では、CR は、骨髄状態が M1（リンパ芽球 5%未満）の場合と定義され、寛解導入療法期の Day 29 に評価された。DFCI 11-001 試験では、CR は、顕微鏡検査で悪性リンパ芽球が 1%未満、末梢血にリンパ芽球が存在せず、APC が 1000/mm^3 以上で血小板数が 100000/mm^3 超で、髄外白血病がない評価可能な骨髄と定義された【2.7.3.1.2.3 (1)】。

（3）無イベント生存期間

無イベント生存期間は、無作為化から再発、病勢の進行、二次がん又は死亡のイベントのうち、最も早い日までの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした【2.7.3.1.2.3 (1)】。

（4）無病生存期間

無病生存期間は、CR の被験者が CR 到達日から再発、二次がん又は死亡のイベントが生じるま

での期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした【2.7.3.1.2.3 (1)】。

（5）全生存期間

全生存期間は、無作為化から死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。被験者がデータカットオフ日又は追跡不能日までに生存している場合は、データカットオフ日より前の最終観察日で打ち切りとした【2.7.3.1.2.3 (1)】。

4.1.4　解析方法の比較

有効性を検討した国内外の臨床試験の方法の比較を表 4.1:4 に示した。
有効性を検討した国内の SHP674-201 試験と海外の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）の試験方法を比較した結果、対象疾患、試験デザイン、有効性評価項目、投与期間及び解析方法が類似していることから、国内と海外の有効性の成績は、比較できると判断した。

表 4.1:4　有効性を検討した国内外の臨床試験の方法の比較

項目	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-001 試験
対象疾患	未治療 ALL	未治療 ALL	未治療 ALL	未治療 ALL
リスク分類	SR/IR/HR	SR	HR	SR/HR/VHR
解析対象集団	FAS	FAS	FAS	FAS
試験デザイン	非対照	実薬対照	実薬対照	実薬対照
有効性評価項目	・CR 率 ・EFS ・OS	・骨髄状態 ・EFS	・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS	・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS
1 回投与量	2500 IU/m^2	2500 IU/m^2	2500 IU/m^2	2500 IU/m^2
投与方法	静脈内投与	筋肉内投与	静脈内投与	静脈内投与
投与回数	本剤： SR/IR：3 回 HR：8 回	本剤：3 回 L-ASP：21 回	本剤, CAL-L, CAL-H： RER：7 回 SER [a]：11 回又は SER [b]：12 回	本剤：16 回 CAL-H：11 回
投与時期	寛解導入療法 早期強化治療 (HR) 強化治療 I, II, III (HR) 再寛解導入療法 I, II (SR/IR/HR) 及び III (HR) 中間維持療法 II (HR)	寛解導入療法 遅延強化療法 I 及び II	寛解導入療法 延長寛解導入療法 地固め療法 中間維持療法 I 及び II 遅延強化療法 I 及び II	寛解導入療法 地固め療法 I (VHR) 中枢神経療法 地固め療法 II
解析方法	・EFS 及び OS Kaplan-Meier 法 ・完全寛解率 両側 95%信頼区間 （正確二項分布）	・EFS Kaplan-Meier 法	・EFS、DFS 及び OS Kaplan-Meier 法 ・CR 率 両側 95%信頼区間	・EFS、DFS 及び OS Kaplan-Meier 法 ・CR 率 両側 95%信頼区間

RER = Rapid Early Responder、SER = Slow Early Responder、VHR：超高リスク
L-ASP：Native Asparaginase 6000 IU/m^2、CAL-L：Calaspragase 2100 IU/m^2、CAL-H：Calaspragase 2500 IU/m^2
a：M2 or M3 on Induction Day 15 or Day 29 MRD ≥ 0.1% but < 1%
b：M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29

4.2　有効性試験結果の要約

4.2.1　患者の内訳

本剤の有効性を検討した国内外 4 試験の患者の内訳を表 4.2:1 に示した。

SHP674-201 試験では、登録例は計 28 例であった【2.7.3.3.1.1】。

CCG-1962 試験では、無作為化例は、118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）であった【2.7.3.3.1.2】。

AALL07P4 試験では、166 例が無作為に割り付けられ、無作為化例の内訳は、本剤群 54 例、Calaspargase pegol 2100 IU/m^2（CAL-L）群 68 例、Calaspargase pegol 2500 IU/m^2（CAL-H）群 41 例となった【2.7.3.3.1.3】。

DFCI 11-001 試験では、登録例は 239 例であった。そのうち、237 例が無作為に割り付けられた。無作為化例は、本剤群 119 例、calaspargase pegol（CAL-H）群 118 例であった【2.7.3.3.1.4】。

表 4.2:1　国内外 4 試験の患者の内訳

資料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験		AALL07P4 試験			DFCI 11-001 試験	
投与群	本剤	本剤	L-ASP	本剤	CAL-L	CAL-H	本剤	CAL-H
登録例	28	59	59	55	69	42	120	119
治験薬投与例	26	51	45	54	68	41	119	118
安全性解析対象例数	26	—	—	52	68	43	119	118
ITT	—	—	—	55	69	42	120	119
FAS	—	—	—	54	68	41	119	118
PPS	—	—	—	42	56	37	98	92
薬物動態解析対象例数	26	—	—	47	67	43	118	117
投与完了例	24	51	45	31	30	22	83	69
投与中止例	4	8 (13.6)	14 (23.7)	23 (32.6)	38 (45.9)	19 (36.3)	12 (10.1)	16 (13.6)

—：該当なし、( )：%

4.2.2　人口統計学的特性及びその他の疾患特性

国内外 4 試験の人口統計学的特性及びその他の疾患特性を表 4.2:2 に示した。

4.2.2.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

年齢の中央値（範囲）は、全体で 4.8 歳（1～17 歳）であった。BSA の中央値（範囲）では、全体で 0.684 m^2（0.49～1.75 m^2）であった【2.7.3.3.2.1】。

4.2.2.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

年齢では、「3～5 歳」が本剤群 44%、「6～9 歳」が本剤群 37%、「1～2 歳」が本剤群 19%であった【2.7.3.3.2.2】。

4.2.2.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

年齢の中央値（範囲）は、本剤群 11.0 歳（1～23 歳）であった。BSA の中央値（範囲）は、本剤群 1.330 m^2（0.46～2.94 m^2）であった【2.7.3.3.2.3】。

4.2.2.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

年齢の中央値（範囲）は、本剤群 4 歳（1～18 歳）であった。BSA の中央値（範囲）は、本剤群で 0.770 m^2（0.44～2.26 m^2）であった【2.7.3.3.2.4】。

表 4.2:2　国内外 4 試験の人口統計学的特性及びその他の疾患特性

資料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験		AALL07P4 試験			DFCI 11-001 試験	
投与群	本剤	本剤	L-ASP	本剤	CAL-L	CAL-H	本剤	CAL-H
Age								
Mean (SD)	7.1 (4.70)	—	—	10.4 (5 55)	11.4 (5.59)	9.4 (6.20)	—	—
Median (Min, Max)	4.8 (1, 17)	—	—	11.0 (1, 23)	12.5 (1, 21)	11.0 (1, 26)	4.0 (1, 18)	5.0 (1, 20)
1-2 years	—	11 (19)	20 (34)	—	—	—	—	—
3-5 years	—	26 (44)	18 (30)	—	—	—	—	—
6-9 years	—	22 (37)	21 (36)	—	—	—	—	—
Sex								
Male	13 (50.0)	31 (53)	33 (56)	31 (57.4)	38 (55.9)	14 (34.1)	71 (59.7)	75 (63.6)
Female	13 (50.0)	28 (47)	26 (44)	23 (42.6)	30 (44.1)	27 (65.9)	48 (40.3)	43 (36.4)
Race								
White	—	38 (64)	39 (66)	43 (79.6)	56 (82.4)	35 (85.4)	89 (74.8)	78 (66.1)
Nonwhite	—	21 (36)	20 (34)	—	—	—		—
Asian	—	—	—	1 (1.9)	3 (4.4)	1 (2.4)	4 (3.4)	6 (5.1)
Black or African American	—	—	—	6 (11.1)	4 (5.9)	1 (2.4)	2 (1.7)	9 (7.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	—	—	—	0	1 (1.5)	1 (2.4)	—	—
Unknown	—	—	—	4 (7.4)	4 (5.9)	3 (7.3)	—	—
More Than One Race	—	—	—	—	—	—	6 (5.0)	5 (4.2)
Other	—	—	—	—	—	—	18 (15.1)	20 (16.9)
BSA (m^2) at baseline visit								
Mean (SD)	0.901 (0.3921)	—	—	1.325 (0.5727)	1.412 (0.5679)	1.234 (0.5812)	—	—
Median	0.684	—	—	1.330	1.450	1.260	0.770	0.760
(Min, Max)	(0.49, 1.75)			(0.46, 2.94)	(0.42, 2.80)	(0.48, 2.44)	(0.44, 2.26)	(0.41, 2.46)

—：該当なし、( )：%、

4.2.3　有効性評価項目

有効性評価項目は、MRD（骨髄状態）、CR 率、EFS、DFS 及び OS であった。

4.2.3.1　骨髄状態（又はリンパ芽球）又は微小残存病変（MRD）

（1）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

寛解導入療法期の Day 7、Day 14 及び Day 28 の骨髄状態を、表 4.2:3 に示した。

リンパ芽球は、寛解導入療法期の Day 7、Day 14 及び Day 28 で両投与群のいずれも減少した【2.7.3.3.3.1】。

表 4.2:3　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の Day 7、Day 14 及び Day 28 の骨髄状態

Day of Induction Phase Bone Marrow Status	PEG-ASNase (N=59) n (%)	Native *E. coli* ASNase (N=59) n (%)
On Day 7		
Patients in study	59 (100)	59 (100)
M1	36 (61)	26 (44)
M2	14 (24)	13 (22)
M3	9 (15)	16 (27)
Not evaluable	—	3 (5)
Not done	—	1 (2)
On Day 14		
Patients in study	59 (100)	58 (98)
M1	19 (32)	19 (32)
M2	3 (5)	5 (8)
M3	—	4 (7)
Not done [a]	37 (63)	30 (51)
On Day 28		
Patients in study	58 (98)	54 (92)
M1	57 (97)	53 (90)
M2	1 (2)	—
Not evaluable	—	1 (2)

Native *E. coli* ASNase : L-ASP, PEG-ASNase: Oncaspar
a: Per protocol, patients who had M1 bone marrow (BM) on Day 7 did not require a BM aspirate on Day 14.
M1 BM = <5% blasts in a BM aspirate regardless of the proportion of mature lymphocytes.
M2 BM = 5% to 25% blasts in a BM aspirate regardless of the proportion of mature lymphocytes.
M3 BM = >25% blasts in a BM aspirate = marrow refractory to treatment or in relapse.
引用元：Study CCG-1962:Addendum　Table 6

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

寛解導入療法期の Day 29 の骨髄状態及び MRD の要約を表 4.2:4 に示した。

寛解導入療法期の Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性を示した被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）であった。

寛解導入療法期の Day 43（延長寛解導入療法終了時）に MRD が 0.1%以上の陽性を示した被験者の割合は、本剤群 9.3%（5/52 例）であった。

寛解導入療法期の Day 29 に RER 被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）であった【2.7.3.3.3.1 (2)】。

表 4.2:4　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の Day 29 の骨髄状態及び MRD の要約（FAS）

	Calaspargase Pegol		
Subgroup Parameter	**2100 IU/m^2 (N=68) n (%)**	**2500 IU/m^2 (N=41) n (%)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54) n (%)**
All subjects evaluated for early response up to Day 29	67	41	52
RER Subjects	45 (66.2)	34 (82.9)	40 (74.1)
SER Subjects	16 (23.5)	3 (7.3)	7 (13.0)
Extended Induction at Day 43	6 (8.8)	4 (9.8)	5 (9.3)
Not evaluable	1 (1.5)	0	2 (3.7)
Day 29 MRD Negative	44 (64.7)	33 (80.5)	40 (74.1)
RER	41 (60.3)	32 (78.0)	39 (72.2)
SER	3 (4.4)	1 (2.4)	1 (1.9)
Day 29 MRD Positive	19 (27.9)	6 (14.6)	10 (18.5)
SER	13 (19.1)	2 (4.9)	5 (9.3)
Extended Induction at Day 43	6 (8.8)	4 (9.8)	5 (9.3)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
M1 marrow on Day 8 and negative MRD status (<0.1% MRD) on Day 29 OR M2 or M3 marrow on Day 8 and M1 marrow on Day 15 and negative MRD status (<0.1% MRD) on Day 29
RER = Rapid Early Response, defined as M1 on Day 8 or by Day 15 and negative Day 29 MRD
SER = Slow Early Response, defined as M2 or M3 on Day 15 or Day 29 MRD ≥ 0.1% but < 1%
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 24

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

寛解導入療法期終了時の MRD を表 4.2:5 に示した。

DFCI 11-001 試験では、評価可能例の MRD 評価は、本剤群の「Low（0.001 未満）」で 87.9%（80/91 例）、「High（0.001 以上）」で 12.1%（11/91 例）であった。

評価可能例中 B 細胞 ALL 被験者の MRD 評価は、本剤群の「Low（0.001 未満）」で 89.2%（74/83 例）、「High（0.001 以上）」で 10.8%（9/83 例）であった。【2.7.3.3.3.1 (3)】。

表 4.2:5　DFCI 11-001 試験：寛解導入療法期終了時の MRD（FAS）

	Calaspargase Pegol (N=113)	**Oncaspar (N=115)**
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	88	91
Low (<0.001)	77 (87.5)	80 (87.9)
95% CI	78.7, 93.6	79.4, 93.8
High (>=0.001)	11 (12.5)	11 (12.1)
95% CI	6.4, 21.3	6.2, 20.6
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	81	83
Low (<0.001)	73 (90.1)	74 (89.2)
95% CI	81.5, 95.6	80.4, 94.9
High (>=0.001)	8 (9.9)	9 (10.8)
95% CI	4.4, 18.5	5.1, 19.6

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 10

4.2.3.2　完全寛解（CR）率

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の CR 率を、表 4.2:6 に示した。

寛解導入療法期終了時［投与 33 日後（I_A2/I_A4）から早期強化治療期開始前（I_B/I_B+L）］の 1 回目評価において、CR 率は、第 1 パートでは 33.3%（1/3 例）、第 2 パートでは 30.0%（6/20 例）であった。造血回復が不十分な CRi 率は、第 1 パートでは 66.7%（2/3 例）、第 2 パートでは 70.0%（14/20 例）であった。全奏効割合は、ともに 100.0%であった。

早期強化治療期［投与 65 日後（I_B/I_B+L）］から強化治療期開始前（M2/M5/HR3）の 2 回目評価において、CR 率は、第 1 パートでは 66.7%（2/3 例）、第 2 パートでは 47.6%（10/21 例）であった。造血回復が不十分な CRi 率は、第 1 パートでは 33.3%（1/3 例）、第 2 パートでは 52.4%（11/21 例）であった。全奏効割合は、ともに 100.0%であった【2.7.3.3.3.2 (1)】。

表 4.2:6　SHP674-201 試験：完全寛解（CR）率

	Part 1 (N = 3)		Part 2 (N = 23)	
Visit Response	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
End of remission induction therapy				
Subject Analyzed	3		20	
CR	1 (33.3)	0.8, 90.6	6 (30.0)	11.9, 54.3
CRi	2 (66.7)	9.4, 99.2	14 (70.0)	45.7, 88.1
ORR (CR + CRi)	3 (100.0)	29.2, 100.0	20 (100.0)	83.2, 100.0
Early consolidation therapy				
Subject Analyzed	3		21	
CR	2 (66.7)	9.4, 99.2	10 (47.6)	25.7, 70.2
CRi	1 (33.3)	0.8, 90.6	11 (52.4)	29.8, 74.3
ORR (CR + CRi)	3 (100.0)	29.2, 100.0	21 (100.0)	83.9, 100.0

Abbreviations: CR = Complete remission; CRi = Complete remission with incomplete blood count recovery; ORR = Overall response rate.
Note: Two-sided 95% Clopper Pearson CI is used.
Note: Proportion of subjects is based on the number of subjects analyzed
引用元：SHP674-201 試験　Table 15

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験では、寛解導入療法期の Day 29 の CR 率は、本剤群 92.6%（50/54 例）であった【2.7.3.3.3.2 (2)】。

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

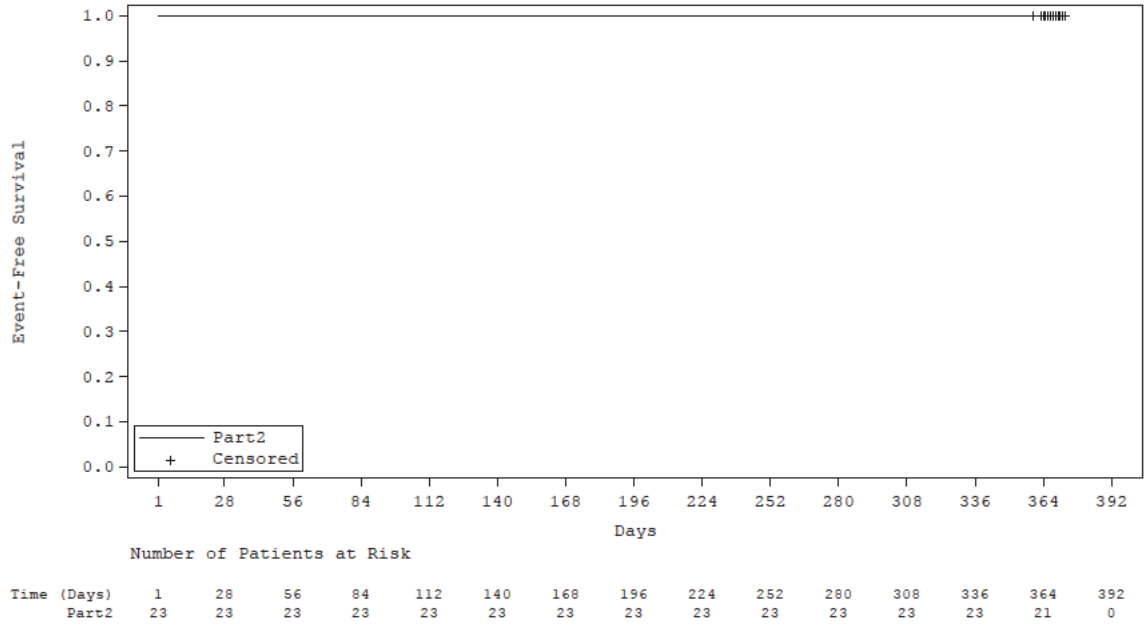
DFCI 11-001 試験では、寛解導入療法終了時の Day 32 の CR 率は、本剤群の標準リスクで 97.1%（68/70 例）、高リスクで 93.3%（42/45 例）であった【2.7.3.3.3.2 (3)】。

4.2.3.3　無イベント生存率（EFS）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の無イベント生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 4.2:7 及び図 4.2:1 に示した。

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群 100%であった。



Note: EFS time (days) = (date of event/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Figure 14.2.1.3.2

図 4.2:1　SHP674-201 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 4.2:7　SHP674-201 試験：無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

	Part 2 (N=23)
Number of evaluable subjects	23
Number of concurrent subjects with events	0
Number of censored subjects	23
Survival rate at 1 year after the first dose of SHP674 (95% CI)	100.0 (-, -)
Time to event (days)	
25 percentiles (95% CI)	- (-, -)
Median (95% CI)	- (-, -)
75 percentiles (95% CI)	- (-, -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval.
Note: The survival rate at 1 year (1 year is defined as 365 days) after the first dose of SHP674 is calculated as Kaplan-Meier estimate and 95% CI for survival function.
Note: The 95% CIs for the survival function and the 95% CIs for the quartiles and median of the survival times are calculated using the log-log transformation method.
Note: EFS time (days) = (date of event/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.2.1.3.2

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の 3 年、5 年及び 7 年 EFS の概要を表 4.2:6 に示した。

7 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 75%（63%～87%）、L-ASP 群 66%（52%～80%）であった。

表 4.2:8　CCG-1962 試験：3 年、5 年及び 7 年無イベント生存率（EFS）の概要

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

CI = confidence interval.、PEG-ASNase：本剤 、Native E. coli ASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 7

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 89.6%（74.0%～96.1%）であり、4 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 81.8%（62.9%～91.7%）であった【2.7.3.3.3.3 (3)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.0%（92.3%～99.5%）であった【2.7.3.3.3.3 (4)】。

4.2.3.4　無病生存率（DFS）

（1）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 93.6%（76.3%～98.4%）であり、4 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 85.5%（65.3%～94.4%）であった【2.7.3.3.3.4 (1)】。

（2）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.9%（92.5%～99.8%）であった【2.7.3.3.3.4 (2)】。

（3）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

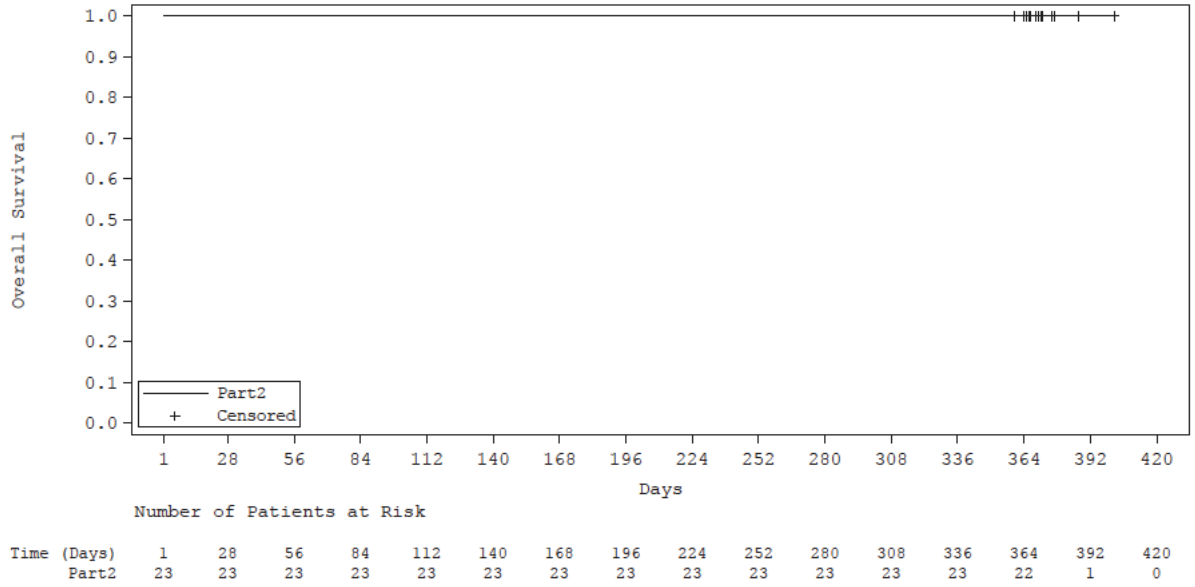
SHP674-201 試験では、DFS の結果は報告されなかった。

4.2.3.5　全生存率（OS）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の全生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 4.2:9 及び図 4.2:2 に示した。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群 100%であった。



Note: OS time (days) = (date of death/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Figure 14.2.1.3.1

図 4.2:2　SHP674-201 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 4.2:9　SHP674-201 試験：全生存率（OS）の概要（FAS）

	Part 2 (N=23)
Number of evaluable subjects	23
Number of deaths	0
Number of censored subjects	23
Survival rate at 1 year after the first dose of SHP674 (95% CI)	100.0 (-, -)
Time to death (days)	
25 percentiles (95% CI)	- (-, -)
Median (95% CI)	- (-, -)
75 percentiles (95% CI)	- (-, -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval.
Note: The survival rate at 1 year (1 year is defined as 365 days) after the first dose of SHP674 is calculated as Kaplan-Meier estimate and 95% CI for survival function.
Note: The 95% CIs for the survival function and the 95% CIs for the quartiles and median of the survival times are calculated using the log-log transformation method.
Note: OS time (days) = (date of death/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.2.1.3.1

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験では、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 6/54（11.1%）であった。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 96.2%（85.6%～99.0%）であった。4 年 OS の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群 90.4%（78.5%～95.9%）であった【2.7.3.3.3.5 (2)】。

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験では、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 3/115（2.6%）であった。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）であった【2.7.3.3.3.5 (3)】。

4.2.4　部分集団における結果の比較

本項では、部分集団の内因性及び外因性要因で層別した場合の本剤の臨床効果に及ぼす影響を検討した。DFCI 11-001 試験において、年齢（10 歳未満と 10 歳以上、10 歳以上 16 歳未満と 16 歳以上）別及びリスク（SR、HR）別の部分集団解析を実施した。

4.2.4.1　年齢（10 歳未満、10 歳以上）別

DFCI 11-001 試験では、年齢（10 歳未満と 10 歳以上、10 歳以上 16 歳未満と 16 歳以上）別の有効性評価である MRD、CR 率、EFS、DFS 及び OS の部分集団解析を実施した。

年齢別の評価可能例の MRD 評価は、本剤群の「Low（0.001 未満）」が「10 歳未満」では 91.2%（62/68 例）、「10 歳以上」では 78.3%（18/23 例）、「10 歳以上 16 歳未満」では 78.9%（15/19 例）、「16 歳以上」では 75.0%（3/4 例）と、10 歳未満が他の年齢層に比べ、高率であった。

年齢別の CR 率は、本剤群では「10 歳未満」が 95.4%（83/87 例）、「10 歳以上」が 96.4%（27/28 例）、「10 歳以上 16 歳未満」が 100%（21/21 例）、「16 歳以上」が 85.7%（6/7 例）と、「16 歳以上」が他の年齢層に比べ、低率であった。

年齢別 1 年 EFS、1 年 DFS 及び 1 年 OS は、本剤群の「10 歳未満」と「10 歳以上」との間で差はなかった【2.7.3.3.4.1】。

4.2.4.2　リスク（SR、HR）別

DFCI 11-001 試験では、リスク（SR、HR）別の有効性評価である MRD、CR 率、EFS、DFS 及び OS の部分集団解析を実施した。

リスク別の評価可能例の MRD 評価は、本剤群の「Low（0.001 未満）」が「標準リスク」では 93.0%（53/57 例）、「高リスク」では 79.4%（27/34 例）と、「標準リスク」が「高リスク」に比べ高率であった。

リスク別の CR 率は、本剤群の標準リスクでは 97.1%（68/70 例）、高リスクでは 93.3%（42/45 例）と、「標準リスク」と「高リスク」との間で差はなかった【2.7.3.3.4.2】。

リスク別 1 年 EFS、1 年 DFS 及び 1 年 OS は、本剤群の「標準リスク」と「高リスク」との間で差はなかった【2.7.3.3.4.2】。

4.2.4.3　人種（日本人、白人）

OS、EFS 及び CR 率などの有効性について、SHP674-201 試験と海外データの比較は実施しなかった。

4.3　推奨用法・用量の関係

臨床データパッケージに基づき、推奨用法・用量は、以下の通りである。

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、下記の用量で 2 週間間隔で点滴静注する。
小児：
1 歳以上 21 歳以下において、体表面積 0.6 m^2 以上の患者には 1 回 2500 単位（ペグアスパルガーゼ 3.3 mL 相当）/m^2（体表面積）を、体表面積 0.6 m^2 未満の患者には 1 回 82.5 単位（ペグアスパルガーゼ 0.1 mL 相当）/kg（体重）を投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
成人：
22 歳以上に 1 回 2000 単位（ペグアスパルガーゼ 2.67 mL 相当）/m^2（体表面積）を投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

4.3.1　小児患者における用法・用量の設定根拠

国内外の未治療の ALL 患者の治療に対して、推奨する用法・用量（ペグアスパルガーゼ 2500 IU/m^2 投与）は、海外の臨床試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）及び国内の SHP674-201 試験の薬物動態、薬力学評価及び臨床評価に基づき決定した。

CCG-1962 試験では、1 歳以上 9 歳以下の未治療標準リスク ALL 患者を対象に本剤 2500 IU/m^2 の 3 回又は L-ASP 6000 IU/m^2 の 21 回の筋肉内投与した結果、本剤の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、寛解導入療法期の本剤投与 18 及び 25 日後で、各々 92.3%及び 25.0%であった。

AALL07P4 試験では、1 歳以上 30 歳以下の未治療高リスク前駆 B 細胞 ALL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2 を 14 日間隔、CAL 2100 IU/m^2 又は 2500 IU/m^2 を 21 日間隔で静脈内投与した結果、本剤の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、寛解導入療法期の本剤投与 18 及び 25 日後で、各々95.3%及び 29.5%であった。

DFCI 11-001 試験では、1 歳以上 21 歳以下の未治療 ALL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2 を 14 日間隔、CAL は 2500 IU/m^2 を 21 日間隔で静脈内投与した結果、本剤の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、寛解導入療法期の本剤投与 18 及び 25 日後で、各々 93.5%及び 18.6%であった。

SHP674-201 試験では、1 歳以上 21 歳以下の未治療 ALL 患者を対象に、本剤 2500 IU/m^2 を 14 日間隔で静脈内投与した結果、本剤の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、寛解導入療法期の本剤投与 18 及び 25 日後で、各々95.5%及び 50.0%であった。

以上のように、血中アスパラギナーゼ活性 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、本剤 2500 IU/m^2 を筋肉内投与と静脈内投与の 1 回と

の間で差はなかったことから、未治療 ALL 患者の治療に対する推奨する用法・用量は、本剤 2500 IU/m^2 の静脈内投与であると判断した。

また、国内の SHP674-201 試験で体表面積が 0.6 m^2 未満の患者 4 例に本剤 82.5 IU/kg を静脈内投与した結果、血中アスパラギナーゼ活性値は、いずれも投与 18 日後で 0.1 IU/mL 以上であったことから、体表面積 0.6 m^2 未満の未治療 ALL 患者の治療に対する推奨用法・用量は、本剤 82.5 IU/kg の静脈内投与であると判断した。

4.3.2　成人患者（22 歳以上）における用法・用量の設定根拠

22 歳以上の患者における推奨用量である 2000 IU/m^2 は、薬物動態部集団解析報告書において国内 1 試験及び海外 3 試験のデータに基づいた薬物動態母集団解析モデルを用いて実施されたシミュレーションによって裏付けられている。

薬物動態母集団解析において、関連する BSA の特徴を用いて日本人患者集団と米国患者集団について、シミュレーションを実施した。両母集団において、22 歳以上の被験者において、2000 IU/m^2 の用量では、2500 IU/m^2 の用量に比べて、アスパラギン活性は、本剤投与 14 日後又は安定状態時に若干低い値を示した。しかしながら、2000 IU/m^2 の用量でのシミュレーション結果、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者は、大多数（97%超）であった。これらのシミュレーションの結果に基づくと、2000 IU/m^2 の用量は、22 歳以上の被験者にとって、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を適切に維持していると思われた。

要約すると、22 歳以上成人における推奨用量である 2000 IU/m^2 の 14 日間隔投与は、PPK 解析報告書及び公表論文のデータに裏付けられている [24)]。成人 ALL 患者に対するアスパラギナーゼを含む治療における毒性の管理は、本剤を安全に投与することを保証するための公表ガイダンスによって支持されている。

専門家パネルの公表ガイダンスにおいて [24)]、成人に対する本剤投与をうまく管理するために、成人 ALL 患者に対して小児又は小児向けのレジメンである本剤を含む多剤併用化学療法を投与することは、年齢の増加とともに、特に肝臓及び膵臓障害、高ビリルビン血症、血栓症及び骨壊死の毒性が高まるという結果が生じるため挑戦的である。小児向けのレジメンである本剤（2000 IU/m^2）を含む多剤併用化学療法で、本剤を成人 ALL 患者に安全に反復投与することが評価された。

近年まで、本剤を含むレジメンで成人 ALL 患者を治療した臨床試験は、ほとんど実施されていない。異なる臨床試験では。試験デザイン、患者背景及び治療レジメンが異なるため、異なる用量レベル（2500 IU/m^2 と 2000 IU/m^2）間の意味のある比較は、実現不可能である。特に、企業は、医師主導治験又は文献のような臨床試験の生データにアクセス権がない。

4 報の文献において、それらの試験には、本剤 2000 IU/m^2 を投与した 17 歳から 71 歳までの ALL 患者が含まれていた。その結果、CR 率は、各 4 試験では各々74%、96%、96%及び 97%であり、$T_{1/2}$ は 2 試験では約 7 日であり、最もよく見られる Grade 3/4 のアスパラギナーゼに関連する毒性が報告された。

これらの結果から、本剤 2000 IU/m^2 を投与された成人 ALL 患者における有効性及び安全性のプロファイルは、本剤 2500 IU/m^2 を投与された小児 ALL 患者のそれと類似してことが示唆された。したがって、小児 ALL 患者に対する本剤の推奨用量 2500 IU/m^2 と同様に、成人 ALL 患者に対する本剤の推奨用量 2000 IU/m^2 は、医療現場において利用可能であると考えられる。

4.4　効果の持続、耐薬性

4.4.1　効果の持続性

効果を血中アスパラギンの適切な枯渇と定義した場合には、本剤の効果の持続性は、血中のアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超が持続した期間によって決定される【2.7.2】。

アスパラギンが、本剤の反復投与によりアスパラギナーゼ活性の耐性を持つようになる生理学的機序はない。したがって、この観点から、薬剤に対する忍容性を開発する可能性はない。

しかしながら、中和抗体の発現は、結果として生じるアスパラギンを枯渇する効果である血中のアスパラギナーゼ活性の持続期間に影響を及ぼす。抗体の発現及び薬力学的影響は、M2.7.2 で議論されている【2.7.2.4.1】。

4.4.2　耐薬性

本剤に対する臨床的過敏症（抗体の有無に関係なく）は、明らかにアスパラギン枯渇のための治療中止を余儀なくさせる。

要約すると、本剤の血中アスパラギンを枯渇する効力は、臨床的過敏症及び中和抗体は存在しない限り、持続可能である。

スポンサー企業は、臨床成績に関する耐薬性及び効果の持続性を評価できるデータを所有していない。ALL 治療完了後数年後までの結果が評価されているが、本剤の特有の効果と他のアスパラギナーゼ製剤又は他の化学療法剤の特有の効果を取り出して評価することは不可能である【2.7.3.5.2】。

4.5　有効性に関する結論

本剤群の EFS、DFS 及び OS の結果を表 4.5:1 に示した。

本剤群の CR 率は、SHP674-201 試験では 30.0%（6/20 例）、AALL07P4 試験では 92.6%（50/54 例）、DFCI 11-001 試験では 95.7%（110/115 例）であり、CAL 群と同程度であった。

本剤群の 1 年 EFS は、SHP674-201 試験では 100.0%、AALL07P4 試験では 89.6%、DFCI 11-001 試験では 98.0%であった。CCG-1962 試験では本剤群の 3 年、5 年及び 7 年 EFS は、各々83%、78%及び 75%であった。AALL07P4 試験では本剤群の 4 年 EFS は 81.8%であった。

本剤群の 1 年 DFS は、AALL07P4 試験では 93.6%、DFCI 11-001 試験では 98.9%であった。AALL07P4 試験では本剤群の 4 年 DFS は 85.5%であった。

本剤群の 1 年 OS は、SHP674-201 試験では 100.0%、AALL07P4 試験では 96.2%、DFCI 11-001

試験では 100%であった。AALL07P4 試験では本剤群の 4 年 OS は 90.4%であった。

寛解導入療法において、CCG-1962 試験では、1 歳以上 10 歳未満の標準リスクの未治療 ALL 患者に対して、本剤とビンクリスチン、プレドニゾン、シラタビン及びメトトレキサートとの併用療法であった。AALL07P4 試験では、1 歳以上 30 歳以下の高リスクの未治療 B 前駆細胞 ALL 患者に対して、本剤とシラタビン、ビンクリスチン、デキサメサゾン、プレドニゾン、ダウノルビシン及びメトトレキサートとの併用療法であった。DFCI 11-011 試験では、1 歳以上 21 歳以下の標準・高・超高リスクの未治療 ALL 患者に対して、本剤とビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及びメトトレキサート（+デクスラゾキサン）との併用療法であった。SHP674-201 試験では、1 歳以上 21 歳以下の標準・中間・高リスクの未治療 ALL 患者に対して、本剤とビンクリスチン、プレドニゾン、ダウノルビシン及び 3 剤（メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン）髄注との併用療法であった。

以上のように、本剤は多剤併用療法で 1 歳以上 31 歳未満の未治療 ALL に対して、寛解導入療法期に 90%以上の抗腫瘍効果（CR 率）を示し、生存期間の延長作用を示したことから、本剤は未治療 ALL 患者に対して有用な薬剤であると考えられた。

表 4.5:1　本剤の有効性の結果

試料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201	CCG-1962		AALL07P4			DFCI 11-001	
群	Oncaspar	Oncaspar	L-ASP	Oncaspar	CAL-L	CAL-H	Oncaspar	CAL-H
% of patients with PAA of≥ 0.1 IU/mL	18 days post-dose 95.5% [a]	18 days post-dose 92.3%	18 days post-dose 85.0%	18 days post-dose 95.3%	18 days post-dose 98.3%	18 days post-dose 100%	18 days post-dose 93.5%	18 days post-dose 97.3%
Bone Marrow [b] or MRD								
% of M1 at Day 28	—	97% (57/59)	90% (53/59)	—	—	—	—	—
RER	—	—	—	74.1% (40/52)	66.2% (45/67)	82.9% (34/41)	—	—
「Low (<0.001)」	—	—	—	—	—	—	69.6% (80/115)	68.1% (77/113)
CR rate [c]	30.0% (6/20)	—	—	92.6% (50/54)	89.7% (61/68)	97.6% (40/41)	95.7% (110/115)	92.0% (104/113)
EFS								
1-year EFS	100.0%	—	—	89.6%	92.3%	89.9%	98.0%	93.2%
3-year EFS	—	83%	79%	—	—	—	—	—
4-year EFS	—	—	—	81.8%	85.1%	89.9%	—	—
5-year EFS	—	78%	73%	—	—	—	—	—
7-year EFS	—	75%	66%	—	—	—	—	—
DFS								
1-year DFS	—	—	—	93.6%	97.1%	94.7%	98.9%	97.7%
4-year DFS	—	—	—	85.5%	89.4%	94.7%	—	—
OS								
1-year OS	100.0%	—	—	96.2%	90.9%	95.1%	100%	97.3%
4-year OS	—	—	—	90.4%	83.1%	90.0%	—	—

CAL-L: Calaspargase 2100 IU/m^2, CAL-H: Calaspargase 2500 IU/m^2, L-ASP: Native -asparaginase, DFS: Disease-free Survival, EFS: Event-free Survival, OS: Overall Survival
—: Not applicable, D1: Delayed consolidation I (Day 21), D2: Delayed consolidation II (Day 21), MRD: minimal residual disease, PAA: plasma (serum) asparaginase activity, RER=Rapid early responder)
a: Part 2
b: include lymphoblastic lymphoma
c: End of induction therapy

5.　安全性の概括評価

5.1　試験対象集団

5.1.1　有害事象の収集及び集計方法

臨床的安全性では、本剤の未治療 ALL 患者に対する安全性を評価する目的で、国内 1 試験（SHP674-201 試験）、海外の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）の計 4 試験に基づき評価した。

安全性評価に用いた臨床試験を表 5.1:1 に示した。

本剤の未治療 ALL に対する安全性評価例数は、国内の SHP674-201 試験で 26 例、海外の CCG-1962 試験で 59 例、AALL07P4 試験で 52 例、DFCI 11-001 試験で 119 例の計 256 例を対象とした。

国内外の臨床試験のレジメンは試験間で若干異なっており、本剤の投与回数は、国内の SHP674-201 試験では 3 回又は 8 回、海外の CCG-1962 試験で 3 回、AALL07P4 試験で 7 回、11 回又は 12 回、DFCI 11-001 試験で 16 回であった。なお、ALL のリスク分類で本剤の投与回数が異なっていた。

表 5.1:1　安全性評価に用いた臨床試験

試験番号（試験の相）	評価例数	対象疾患リスク分類	各レジメンの投与期間	投与回数	実施地域	資料区分
SHP674-201（第 II 相）	本剤：26 例	未治療 ALL SR/IR/HR	先行治療期 (7 日間) 寛解導入療法期 (30 日間: Day 36 及び Day 37 は、早期強化治療期と重複) 早期強化治療期 (42 日間) 強化治療期 (SR, IR: 70 日間, HR: 63 日間) 再寛解導入療法期 (SR, IR: 70 日間, HR: 105 日間) 中間維持療法期 (70 日間)	本剤：3 回 (SR、IR) 8 回 (HR)	国内	評価
CCG-1962（第 II 相）	本剤：59 例 L-ASP：59 例	未治療 ALL SR	寛解導入療法期 (28 日間) 地固め療法期 (28 日間) 中間維持療法 I 期及び II 期 (各 112 日間) 遅延強化療法 I 期及び II 期 (各 112 日間) 維持療法期 (84 日間のサイクルを複数回)	本剤：3 回 L-ASP：21 回	海外	参考
AALL07P4（第 I/II 相）	本剤：52 例 CAL-L：68 例 CAL-H：43 例	未治療 ALL HR	寛解導入療法期 (35 日間) 延長寛解導入療法期 (14 日間) 地固め療法期 (56 日間) 中間維持療法 I 期及び II 期 (各 56 日間) 遅延強化療法 I 期及び II 期 (各 56 日間) 維持療法期 (84 日間のサイクルを複数回)	本剤、CAL-L、CAL-H：7 回、11 回又は 12 回	海外	評価
DFCI 11-001（第 II 相）	本剤：119 例 CAL-H：118 例	未治療 ALL SR/HR/VHR	先行治療期 (3 日間) 寛解導入療法期 (29 日間) 地固め療法 I 期 (21 日間) [a] 中枢神経予防療法期 (21 日間) 地固め療法 II 期 (189 日間) 維持療法期 (完全寛解が得られた日から 24 カ月まで) [b]	本剤：16 回 CAL-H：11 回	海外	評価

本剤：Pegaspargase 2500 IU/m^2、CAL-H：Calaspargase pegol 2500 IU/m^2、CAL-L：Calaspargase pegol 2100 IU/m^2、L-ASP：Native ASNase 6000 IU/m^2、HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、VHR：超高リスク
a：標準リスク及び高リスク被験者では 21 日間、超高リスク被験者では 63 日間
b：完全寛解が継続してみられる 104 週間まで

有害事象の重症度は、National Cancer Institute （NCI） Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE）に基づき、海外の AALL07P4 試験では Ver.3.0 又は Ver.4.0、DFCI 11-001 試験では Ver.4.0、国内の SHP674-201 試験では Ver.5.0 で判定した。なお、海外の CCG-1962 試験では、CCG 毒性評価尺度（Toxicity Rating Scale）に基づき判定された。

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングを行い、海外の CCG-1962 試験では MedDRA Ver.8.0、海外の 2 試験（AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）では MedDRA Ver.19.0、国内の SHP674-201 試験では MedDRA/J Ver.24.1 に読み替えて集計した。

国内の SHP674-201 試験の重篤な有害事象の定義は、ICH-E2A とほぼ同一であった。CCG-1962 試験では、重篤な有害事象定義の記載はしなかった【2.7.4.1.2.2】。

5.2　曝露状況

主要な安全性解析対象集団の本剤の曝露期間を表 5.2:1 に示した。

目標投与回数は、SHP674-201 試験では本剤群の標準及び中間リスクで各 3 回、高リスクで 8 回、CCG-1962 試験では標準リスクで本剤群 3 回、L-ASP 群 21 回、AALL07P4 試験では標準リスクで本剤群、CAL-L 群及び CAL-H 群のいずれも 7 回、11 回又は 12 回、DFCI 11-001 試験では標準リスク・高リスク・超高リスクで本剤群 16 回、CAL-H 群 11 回であった。

国内の臨床試験（SHP674-201 試験）では、標準リスク及び中間リスク患者の全体で、治験薬の曝露期間（中央値）は 292.0 日、累積投与量（中央値）は 5300 IU で、投与回数（中央値）は 3.0 回であった。高リスク患者の全体で、治験薬の曝露期間は 95.0 日、累積投与量は 11300 IU、投与回数は 3.0 回であった。

海外の臨床試験の曝露状況の詳細は、2.7.4.1.3 に記述した。

表 5.2:1　主要な安全性解析対象集団の本剤の曝露期間

資料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験		AALL07P4 試験			DFCI 11-001 試験	
投与群	本剤	本剤	L-ASP	本剤	CAL-L	CAL-H	本剤	CAL-H
評価例数	26	59	59	52	68	43	119	118
目標投与回数（回）	SR, IR：3 HR：8	3	21		RER：7 SER[b]：12 SER[c]：11		16	11
投与回数[a]（回）	SR, IR: 3.0 HR: 3.0	ID：1.0 DI#1：1.0 DI#2：1.0	ID：9.0 DI#1：6.0 DI#2：6.0	4.5	2.0	4.0	16.0	11.0
投与期間[a]（カ月）	—	—	—	6.52	6.80	6.93	8.05	7.79
累積投与量[a]（IU）	SR, IR: 5300.000 HR: 11300.000	—	—	10730.00	5650.00	9400.00	26225.0	15562.5
目標投与量の達成率[a]（%）	—	ID：100.0 DI#1：100.0 DI#2：100.0	ID：100.0 DI#1：100.0 DI#2：100.0	100.0	42.86	71.43	100.0	100.0

—：該当なし、L-ASP：Native ASNase、CAL-H：Calaspargase pegol 2500 IU/m^2、CAL-L：Calaspargase pegol 2100 IU/m^2、ASNase：アスパラギナーゼ、RER (Rapid-early responder)：初期治療反応性良好群、SER (Slow-early responder)：初期治療反応性不良群、SR：標準リスク、IR：中間リスク、HR：高リスク、ID：寛解導入療法期、DI#1：遅延強化療法 I 期、DI#2：遅延強化療法 II 期
a：中央値
b：M1 with Induction Day 29 Minimal residual disease (MRD) ≥ 1.0% or M2 on Induction Day 29
c：M2 or M3 on Induction Day 15 or Day 29 MRD ≥ 0.1% but < 1%
引用元：CCG-1962 試験　CSR Table 16、AALL07P4 試験　CSR In-Text Table 36、DFCI 11-001 試験　CSR In-Text Table 21、SHP674-201 試験　CSR Table 11

5.2.1　曝露の程度

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

標準リスク及び中間リスク患者では、治験薬の曝露期間（中央値）は、全体で 292.0 日であった。累積投与量（中央値）は、全体で 5300 IU であった。投与回数（中央値）は、全体で 3.0 回であった。

高リスク患者では、第 2 パートで 1 例のみで、治験薬の曝露期間は 95.0 日、累積投与量は 11300 IU【2.7.4.1.3.1】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験では、寛解導入療法期の投与回数、投与量及び相対用量強度（中央値）は、本剤群（N=59）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=59）で各々9.0 回、54000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった。

遅延強化療法 I 期の投与回数、投与量及び相対用量強度（中央値）は、本剤群（N=56）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=53）で各々6.0 回、36000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった。

遅延強化療法 II 期の投与回数、投与量及び相対用量強度（中央値）は、本剤群（N=54）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=52）で各々6.0 回、36000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった【2.7.4.1.3.2】。

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験では、累積投与量（中央値）は、本剤群 10730 IU/m^2、CAL-L 群 5650 IU/m^2、CAL-H 群 9400 IU/m^2 であった。

治験薬の投与回数（中央値）は、本剤群 4.5 回、CAL-L 群 2.0 回、CAL-H 群 4.0 回であった。

治験薬の曝露期間（中央値）は、本剤群 6.52 カ月、CAL-L 群 6.80 カ月、CAL-H 群 6.93 カ月であった。

目標投与量の達成率（中央値）は、本剤群 100.0%、CAL-L 群 42.9%、CAL-H 群 71.4%であった。

計画投与回数の「85%以上」治験薬を投与された被験者の割合は、本剤群 59.6%（31/52 例）、CAL-L 群 30.9%（21/68 例）、CAL-H 群 48.8%（21/43 例）であった。

計画投与回数の「85%未満」治験薬を投与され被験者の割合は、本剤群 38.5%（20/52 例）、CAL-L 群 69.1%（47/68 例）、CAL-H 群 51.2%（22/43 例）であった【2.7.4.1.3.3】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験では、治験薬の曝露期間の中央値は、本剤群 8.05 カ月、CAL-H 群 7.79 カ月であった。

累積投与量の中央値は、本剤群 26225 IU/m^2、CAL-H 群 15563 IU/m^2 であった。

投与回数の中央値は、本剤群 16 回、CAL-H 群 11 回であった。

目標の投与回数を受けた被験者の割合の中央値は、本剤群 100%、CAL-H 群 100%であった【2.7.4.1.3.4】。

5.3　有害事象

5.3.1　有害事象の概要

有害事象の要約を表 5.3:1 に示した。

本剤群の有害事象の発現割合は、92%から 100%であった。

本剤群の Grade 3/4 の有害事象の発現割合は、90%から 100%であった。

本剤群の副作用の発現割合は、85%から 100%の間であった。

本剤群の Grade 3/4 の副作用の発現割合は、85%から 100%であった。

本剤群の死亡の発現割合は、SHP674-201 試験では 0%（0/26 例）、CCG-1962 試験では 5.1%（3/59 例）、AAPP07P4 試験では 1.9%（1/52 例）DFCI 11-001 試験では 2.5%（3/119 例）であった。

本剤群の重篤な有害事象の発現割合は、SHP674-201 試験では 42.3%（11/26 例）、CCG-1962 試験では 5.1%（3/59 例）、AALL07P4 試験では 84.6%（44/52 例）、DFCI 11-001 試験では 21.8%（26/119 例）であった。

表 5.3:1　有害事象の要約

資料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験		AALL07P4 試験			DFCI 11-001 試験	
投与群	本剤	本剤	L-ASP	本剤	CAL-L	CAL-H	本剤	CAL-H
評価例数	26	59	59	52	68	43	119	118
有害事象	26 (100)	—	—	48 (92.3)	68 (100)	42 (97.7)	119 (100)	116 (98.3)
Grade 3/4 の有害事象	26 (100)	—	—	47 (90.4)	65 (95.6)	42 (97.7)	114 (95.8)	110 (93.2)
副作用	26 (100)	—	—	44 (84.6)	60 (88.2)	42 (97.7)	118 (99.2)	115 (97.5)
Grade 3/4 の副作用	26 (100)	—	—	44 (84.6)	54 (79.4)	38 (88.4)	110 (92.4)	93 (78.8)
死亡	0	3 (5.1)	4 (6.8)	1 (1.9)[a]	3 (4.4)[a]	2 (4.9)[a]	3 (2.5)[b]	4 (3.4)[b]
重篤な有害事象	11 (42.3)	3 (5.1)	2 (3.4)	44 (84.6)	61 (89.7)	41 (95.3)	26 (21.8)	29 (24.6)
重篤な副作用	2 (7.7)	—	—	40 (76.9)	50 (73.5)	36 (83.7)	25 (21.0)	22 (18.6)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)	—	—	14 (25.9)[c]	17 (25.0)[c]	13 (31.7)[c]	23 (19.3)	33 (28.0)
特に注目すべき有害事象	26 (100)	—	—	40 (76.9)	62 (91.2)	42 (97.7)	88 (73.9)	90 (76.3)

—：該当なし、本剤：Oncaspar 2500 IU/m^2、CAL-H：Calaspargase pegol 2500 IU/m^2、CAL-L：Calaspargase pegol 2100 IU/m^2、L-ASP：Native ASNase 6000 IU/m^2

a: 治療期中の死亡例数（N 数はそれぞれ本剤群 54、CAL-L 群 68、CAL-H 群 41、FAS に基づく）。治験薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内の死亡例数はそれぞれ本剤群 0 例、CAL-L 群 2 例、CAL-H 群 2 例であった。

b: 治験薬投与期間中及び投与終了後 60 日以内の死亡例数はそれぞれ本剤群 0 例、CAL-H 群 2 例であった。

c: 投与中止例数（N 数はそれぞれ本剤群 54、CAL-L 群 68、CAL-H 群 41、FAS に基づく）。

引用元：CCG-1962 試験　CSR Table 19、AALL07P4 試験　CSR In-Text Table 37、DFCI 11-001 試験　CSR In-Text Table 22、SHP674-201 試験　CSR Table 18

5.3.1.1　比較的よくみられる有害事象

（1）5%又は 10%以上発現した有害事象

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

全体では、10%以上発現した有害事象は、血小板数減少 96.2%、貧血及び白血球数減少が各 92.3%、嘔吐 80.8%、発熱性好中球減少症及び脱毛症が各 76.9%、便秘及び血中フィブリノゲン減少が各 73.1%、口内炎 61.5%、悪心及びアンチトロンビン III 減少が各 57.7%、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、頭痛及び皮膚乾燥が各 50.0%、発熱及び血中ビリルビン増加が各 46.2%、下痢、肝機能異常、上咽頭炎、高トリグリセリド血症及び低蛋白血症が各 38.5%、腹痛及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 34.6%、低 γ グロブリン血症、好中球数減少、低ナトリウム血症及び高血圧が各 26.9%、クッシング様症状、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、リンパ球数減少、プラスミン・インヒビター減少、プラスミノーゲン減少、食欲減退及び不眠症が各 23.1%、凝血異常、低グロブリン血症、菌血症、偶発的過量投与、挫傷、高血糖、高脂血症、低血糖及び紅斑が各 19.2%、口唇乾燥、直腸炎、カテーテル留置部位疼痛、倦怠感、医療機器関連感染、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素増加、免疫グロブリン減少、体重増加、低アルブミン血症、背部痛、気分の落ち込み、湿疹及び潮紅が各 15.4%、口唇炎、齲歯、肛門周囲痛、カテーテル留置部位紅斑、脂肪肝、上気道感染、転倒、アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、血中尿素増加、フィブリンDダイマー増加、物質誘発性精神病性障害、フィブリン分解産物増加、肝機能検査異常、総蛋白減少、低カリウム血症、四肢痛、抑うつ症状、鼻出血及び発疹が各 11.5%であった【2.7.4.2.1.2.1 (1)】。

2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した有害事象は、好中球数減少 51.9%、高血糖及び血中ビリルビン増加が各 50.0%、発熱性好中球減少症 42.3%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 38.5%、白血球数減少 28.8%、貧血 26.9%、血小板数減少 25.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 21.2%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、末梢性運動ニューロパチー及びアナフィラキシー反応が各 19.2%、低カルシウム血症 15.4%、低ナトリウム血症 13.5%、低カリウム血症、腹痛、高トリグリセリド血症、口内炎、低酸素症及び嘔吐が各 11.5%、末梢性感覚ニューロパチー、国際標準比増加、リパーゼ増加、脱水及び血中コレステロール増加が各 9.6%、食欲減退、膵炎、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、過敏症、発熱及び頭痛が各 7.7%、低アルブミン血症、血中フィブリノゲン減少、アミラーゼ増加、痙攣発作、高血圧、疼痛、四肢痛及び失神が各 5.8%であった【2.7.4.2.1.2.1 (2)】。

3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

本剤群では、5%以上発現した有害事象は、低アルブミン血症 82.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 77.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 58.8%、血中ビリルビン増加 43.7%、発熱性好中球減少症 40.3%、低カリウム血症 39.5%、低血糖及び高トリグリセリド

血症が各 36.1%、抱合ビリルビン増加 31.9%、高血糖 28.6%、血中フィブリノゲン減少 26.9%、リパーゼ増加 24.4%、低ナトリウム血症 22.7%、口内炎 20.2%、アミラーゼ増加 18.5%、膵炎 16.8%、高カリウム血症 16.0%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 15.1%、高血圧及び塞栓症が各 11.8%、血中アルカリホスファターゼ増加及び低血圧が各 6.7%、国際標準比増加、過敏症、薬物過敏症及び医療機器関連感染が各 5.9%、血液培養陽性及び敗血症が各 5.0%であった【2.7.4.2.1.2.1 (3)】。

（2）副作用

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

全体では、10%以上発現した副作用は、血中フィブリノゲン減少 73.1%、アンチトロンビン III 減少及び白血球数減少が各 57.7%、血小板数減少 53.8%、貧血及び発熱性好中球減少症が各 42.3%、嘔吐、低蛋白血症及び脱毛症が各 38.5%、悪心及び高トリグリセリド血症が各 30.8%、プラスミン・インヒビター減少及びプラスミノーゲン減少が各 23.1%、リンパ球数減少及び高脂血症が各 19.2%、凝血異常、肝機能異常、低 γ グロブリン血症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、好中球数減少及び食欲減退が各 15.4%、倦怠感、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、高血糖及び低アルブミン血症が各 11.5%であった【2.7.4.2.1.2.2 (1)】。

2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した副作用は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各 42.3%、好中球数減少 32.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アナフィラキシー反応及び白血球数減少が各 19.2%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 17.3%、発熱性好中球減少症 15.4%、血小板数減少 13.5%、高トリグリセリド血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び貧血が各 11.5%、リパーゼ増加及び血中コレステロール増加が各 9.6%、国際標準比増加及び膵炎が各 7.7%、血中フィブリノゲン減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、過敏症、嘔吐及び低酸素症が各 5.8%であった【2.7.4.2.1.2.2 (2)】。

3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

本剤群では、5%以上発現した副作用は、低アルブミン血症 80.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 39.5%、高トリグリセリド血症 36.1%、血中フィブリノゲン減少 25.2%、血中ビリルビン増加及びリパーゼ増加が各 23.5%、高血糖 21.8%、アミラーゼ増加、低血糖及び膵炎が各 16.8%、発熱性好中球減少症 15.1%、抱合ビリルビン増加 14.3%、塞栓症 11.8%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10.1%、過敏症、血中アルカリホスファターゼ増加及び薬物過敏症が各 5.9%、国際標準比増加及び低カリウム血症が各 5.0%であった【2.7.4.2.1.2.2 (3)】。

（3）Grade 3/4 の有害事象

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

全体では、10%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 96.2%、貧血及び白血球数減少が各 92.3%、発熱性好中球減少症 76.9%、血中フィブリノゲン減少 65.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 34.6%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び高トリグリセリド血症が各 26.9%、リンパ球数減少 23.1%、医療機器関連感染及び低カリウム血症が各 11.5%であった【2.7.4.2.1.2.3 (1)】。

2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、好中球数減少 51.9%、発熱性好中球減少症 42.3%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 36.5%、白血球数減少 28.8%、貧血 26.9%、血小板数減少 25.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 21.2%、アナフィラキシー反応 19.2%、高血糖 17.3%、低ナトリウム血症及び低カルシウム血症が各 13.5%、腹痛、血中ビリルビン増加、口内炎、末梢性運動ニューロパチー及び低カリウム血症が各 11.5%、リパーゼ増加、低酸素症、高トリグリセリド血症、嘔吐及び脱水が各 9.6%、食欲減退、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び頭痛が各 7.7%、膵炎、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加及び失神が各 5.8%であった【2.7.4.2.1.2.3 (2)】。

3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

本剤群では、10%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 60.5%、発熱性好中球減少症 40.3%、低カリウム血症 36.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高トリグリセリド血症が各 30.3%、低アルブミン血症 27.7%、高血糖 24.4%、リパーゼ増加 21.0%、口内炎 20.2%、低ナトリウム血症 19.3%、血中ビリルビン増加及び血中フィブリノゲン減少が各 17.6%、抱合ビリルビン増加 13.4%、アミラーゼ増加 12.6%、膵炎及び低血糖が各 11.8%であった【2.7.4.2.1.2.3 (3)】。

（4）Grade 3 以上又は Grade 3/4 の副作用

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

Grade 3 以上の副作用の発現割合は、第 1 パート、第 2 パート及び全体で各々100.0%であった。

全体では、10%以上発現した Grade 3 以上の副作用は、血中フィブリノゲン減少 65.4%、白血球数減少 57.7%、血小板数減少 50.0%、貧血及び発熱性好中球減少症が各 42.3%、高トリグリセリド血症 23.1%、リンパ球数減少 19.2%、好中球数減少 15.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 11.5%であった【2.7.4.2.1.2.4 (1)】。

2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

本剤群の Grade 3/4 の副作用は、寛解導入療法期では血中ブドウ糖異常 5%（3/59 例）、血中ア

ミラーゼ異常、血中フィブリノゲン異常、末梢性ニューロパシー及び皮膚障害が各 2%（1/59 例）、遅延強化療法 I 期では神経系障害 6%（3/55 例）、感染、高カリウム血症、呼吸不全、皮膚障害及び低血圧が各 2%（1/55 例）、遅延強化療法 II 期では腹痛、便秘、下痢、感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常、末梢性ニューロパシー及び皮膚障害が各 4%（2/53 例）、血中ビリルビン異常、高カリウム血症、神経系障害、膀胱障害、呼吸不全及び低血圧が各 2%（1/53 例）であった。

L-ASP 群の Grade 3/4 の副作用は、寛解導入療法期では血中フィブリノゲン異常 5%（3/59 例）、嘔吐 3%（2/59 例）、血中ブドウ糖異常、高カルシウム血症、神経系障害、出血及び高血圧が各 2%（1/59 例）、遅延強化療法 I 期ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常 4%（2/54 例）、口内炎、嘔吐、血中ビリルビン異常、血中ブドウ糖異常、神経系障害及び血尿が各 2%（1/54 例）、遅延強化療法 II 期では感染 6%（3/53 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常 4%（2/53 例）、腹痛、発熱、血中ビリルビン異常、血中ブドウ糖異常、高カリウム血症、末梢性ニューロパシー、感情障害、呼吸不全及び皮膚障害が各 2%（1/53 例）であった【2.7.4.2.1.2.4 (2)】。

3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少 44.2%、発熱性好中球減少症 32.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 28.8%、白血球数減少 26.9%、貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 21.2%、アナフィラキシー反応及び血小板数減少が各 19.2%、高血糖 17.3%、血中ビリルビン増加 11.5%、腹痛、リパーゼ増加及び高トリグリセリド血症が各 9.6%、嘔吐、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退及び脱水が各 7.7%、膵炎、口内炎、血中コレステロール増加、低ナトリウム血症、失神及び末梢性運動ニューロパチーが各 5.8%であった【2.7.4.2.1.2.4 (3)】。

4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

本剤群では 5%以上発現した Grade 3 以上の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 57.1%、発熱性好中球減少症 31.1%、高トリグリセリド血症及び低カリウム血症が各 30.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 28.6%、低アルブミン血症 26.9%、リパーゼ増加 21.0%、高血糖 20.2%、血中フィブリノゲン減少 17.6%、低ナトリウム血症 14.3%、膵炎 11.8%、口内炎及びアミラーゼ増加が各 10.9%、血中ビリルビン増加 9.2%、抱合ビリルビン増加 6.7%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び低血糖が各 5.0%であった【2.7.4.2.1.2.4 (4)】。

（5）特に注目すべき有害事象

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

過敏症に関連する特に注目すべき有害事象の発現割合は、全体で 96.2%（25/26 例）であった。10%以上発現した過敏症に関連する特に注目すべき有害事象は、口内炎 61.5%、紅斑 19.2%、湿疹及び潮紅が各 15.4%、口唇炎及び発疹が各 11.5%であった。

急性膵炎に関連する特に注目すべき有害事象の発現割合は、全体で 100.0%（26/26 例）であった。10%以上発現した急性膵炎に関連する特に注目すべき有害事象は、嘔吐 80.8%、悪心 57.7%、血中ビリルビン増加 46.2%、腹痛 34.6%、アミラーゼ増加 11.5%であった。

塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象の発現割合は、全体で 3.8%（1/26 例）であった。塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象は、播種性血管内凝固 3.8%であった【2.7.4.2.1.2.5 (1)】。

2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験では、特に注目すべき有害事象は、アレルギー反応、凝固異常、高ビリルビン血症、高血糖、高脂血症、ケトアシドーシス、膵炎、血栓症及び中枢神経系事象（出血、血栓症又は梗塞）が定義された。

本剤群では、10%以上発現した特に注目すべき有害事象は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各 50.0%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 38.5%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 21.2%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びアナフィラキシー反応が各 19.2%、高トリグリセリド血症及び嘔吐が各 11.5%であった【2.7.4.2.1.2.5 (2)】。

3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験では、5%以上発現した特に注目すべき有害事象は、膵炎、過敏症、アナフィラキシー、血栓合併症、高ビリルビン血症、高血糖及び中枢神経障害（傾眠、痙攣発作及び脳症）のようなアスパラギナーゼに関連する毒性と定義した。

本剤群では、過敏症に関連する特に注目すべき有害事象は、口内炎 20.2%、過敏症及び薬物過敏症が各 5.9%、肺臓炎 3.4%、アナフィラキシー反応、アレルギー性輸血反応及び眼窩周囲浮腫が各 1.7%、斑状丘疹状皮疹 0.8%であった【2.7.4.2.1.2.5 (3)】。

（6）特に注目すべき副作用

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験では、特に注目すべき副作用は、収集しなかった【2.7.4.2.1.2.6 (1)】。

2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

本剤群の特に注目すべき副作用は、寛解導入療法期では Grade 3/4 の凝血異常、インスリンを必要とする高血糖、Grade 4 の神経障害及び Grade 3/4 の膵炎が各 2%（1/59 例）、遅延強化療法 I 期ではインスリンを必要とする高血糖及び Grade 4 の神経障害が各 2%（1/55 例）、遅延強化療法 II 期では Grade 4 の神経障害 2%（1/53 例）であった。

L-ASP 群の特に注目すべき副作用は、寛解導入療法期では Grade 3/4 の凝血異常 5%（3/59 例）、Grade 4 の神経障害 3%（2/59 例）、インスリンを必要とする高血糖 2%（1/59 例）、遅延強化療法 I 期ではインスリンを必要とする高血糖 2%（1/54 例）、遅延強化療法 II 期ではインスリンを必要とする高血糖 2%（1/53 例）であった【2.7.4.2.1.2.6 (2)】。

3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した特に注目すべき副作用は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各42.3%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアナフィラキシー反応が各 19.2%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 17.3%、高トリグリセリド血症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 11.5%、リパーゼ増加及び血中コレステロール増加が各 9.6%、国際標準比増加及び膵炎が各 7.7%、血中フィブリノゲン減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、嘔吐及び過敏症が各 5.8%であった【2.7.4.2.1.2.6 (3)】。

4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

本剤群では 5%以上発現した特に注目すべき副作用は、低アルブミン血症 80.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 39.5%、高トリグリセリド血症 36.1%、血中フィブリノゲン減少 25.2%、血中ビリルビン増加及びリパーゼ増加が各 23.5%、高血糖 21.8%、アミラーゼ増加、低血糖及び膵炎が各 16.8%、抱合ビリルビン増加 14.3%、塞栓症 11.8%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10.1%、過敏症、血中アルカリホスファターゼ増加及び薬物過敏症が各 5.9%、国際標準比増加 5.0%であった【2.7.4.2.1.2.6 (4)】。

5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（SAE）

5.3.2.1　死亡

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験では、寛解導入療法期、再寛解導入療法 I 期及び II 期の終了までの治験期間中、死亡例の報告はなかった【2.7.4.2.2 (1)】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

全体の死亡例は 7 例（本剤群 3 例、L-ASP 群 4 例）であった。

死亡に至った有害事象が、7 例に認められた。死亡に至った有害事象は、本剤群では疾患進行及び感染、疾患進行及びシュードモナス菌感染、並びに脳炎、肺炎及び出血、L-ASP 群では、血液培養陽性を伴う肺及び血管の感染、皮膚 Graft-versus-host disease （GVHD）及び免疫不全、疾患進行、多臓器不全及びカンジダ感染、臍帯血移植後の敗血症性ショック及びシクロスポリンによる発作、並びにアスペルギルス症、疾患進行及び呼吸停止であった。

死因は、疾患進行が 4 例（本剤群 2 例、L-ASP 群 2 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治療関連死はなかった【2.7.4.2.2 (2)】。

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

治験期間中に、死亡例は 25 例（本剤群 6 例、CAL-L 群 14 例、CAL-H 群 5 例）報告された。

そのうち、治療期間中の死亡例は 6 例（本剤群 1 例、CAL-L 群 3 例、CAL-H 群 2 例）報告された。なお本剤群では、治験薬の投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。追跡調査期間中の死亡例は 19 例（本剤群 5 例、CAL-L 群 11 例、CAL-H 群 3 例）報告された。

主な死因は、「疾患進行」が 8 例（本剤群 2 例、CAL-L 群 6 例、CAL-H 群 0 例）、「疾患進行以外」が 16 例（本剤群 4 例、CAL-L 群 7 例、CAL-H 群 5 例）、「不明」が 1 例（CAL-L 群 1 例）であった。

CAL-L 群の 3 例及び CAL-H 群の 1 例の死亡に至った有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。それ以外の死亡に至った有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された【2.7.4.2.2 (3)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

死亡例は、7 例（本剤群 3 例、CAL-H 群 4 例）であった。なお本剤群では、治験薬の投与期間中及び治験薬最終投与後 60 日以内の死亡は認められなかった。

死因は、本剤群では 3 例中「再発」が 3 例であった。

死亡に至った有害事象は、CAL-H群で発現した「スケドスポリウム感染」以外の事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。【2.7.4.2.2 (4)】。

5.3.2.2　重篤な有害事象（SAE）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

重篤な有害事象の発現割合は、全体で 42.3%（11/26 例）であった。そのうち、口内炎、嘔吐、発熱、血球貪食性リンパ組織球症、蜂巣炎、敗血症性ショック及び血小板数減少は、本剤以外の治療薬との因果関係が「関連あり」と判断され、いずれの症状も発現後 1 日～32 日の間に回復した。

重篤な副作用は、2 例に発現した。1 例（試験識別番号：[redacted]）は、治験開始後 310 日目に Grade 1 の嘔吐を発現したが、発現後 5 日目に回復した。その事象は、本剤及びデキサメタゾンとの因果関係が「関連あり」と判断された。他の 1 例（試験識別番号：[redacted]）は、治験開始後 125 日目に Grade 4 の急性膵炎を発現し、発現後 24 日目に回復した。この被験者は、発現日に本剤の投与を中止した。この事象は、本剤以外の治療薬とは関連がなく、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された【2.7.4.2.3 (1)】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

重篤な有害事象は、5 例（本剤群 3 例、L-ASP 群 2 例）に認められた。

重篤な有害事象の内訳は、本剤群では、Grade 3/4 の凝血異常、Grade 3/4 の膵炎及び Grade 4 の神経機能障害、足部痛及び Grade 4 の神経毒性、L-ASP 群では Grade 4 の急性膵炎、Grade 3/4 の凝血異常、Grade 4 の神経機能障害であった。

本剤群の 1 例以外の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった【2.7.4.2.3 (2)】。

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

本剤群では、5%以上発現した重篤な有害事象は、好中球数減少 51.9%、白血球数減少 21.2%、アナフィラキシー反応 19.2%、血小板数減少 17.3%、発熱性好中球減少症 13.5%、血中ビリルビン増加 11.5%、腹痛、貧血、脱水、高血糖、低カルシウム血症及び低カリウム血症が各 9.6%、膵炎、リパーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症及び高トリグリセリド血症が各 7.7%、嘔吐、血中コレステロール増加、食欲減退、痙攣発作、失神及び低酸素症が各 5.8%であった。

CAL-L 群及び CAL-H 群でも、重篤な有害事象のプロファイルは、同様であった【2.7.4.2.3 (3)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 21.8%（26/119 例）、CAL-H 群 24.6%（29/118 例）であった。

本剤群の主な重篤な有害事象は、リパーゼ増加 12 例、膵炎 6 例、発熱性好中球減少症、敗血症、高血糖及びアミラーゼ増加が各 4 例であった。

CAL-H 群の主な重篤な有害事象は、膵炎 7 例、リパーゼ増加 5 例、敗血症 4 例であった【2.7.4.2.3 (4)】。

5.3.2.3　その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）

（1）投与中止に至った有害事象

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 11.5%（3/26 例）であった。

投与中止に至った有害事象は、第 1 パートでアナフィラキシー反応 33.3%（1/3 例）、第 2 パートで膵炎 4.3%（1/23 例）、急性膵炎 4.3%（1/23 例）であった。

1 例（試験識別番号：[redacted]）は、治療開始後 167 日目（本剤の投与 2 回目と同日）に Grade 3 のアナフィラキシー反応が発現したが、同日回復した。1 例（試験識別番号：[redacted]）は、治療開始後 26 日目に Grade 3 の膵炎が発現し、試験中止まで持続した。1 例（SID：[redacted]）は、治療開始後 125 日目に Grade 4 の急性膵炎が発現し、発現後 24 日目に回復した。この被験者は発現日に本剤の投与を中止した。すべての事象は、本剤以外との因果関係はないが、本剤との因果関係は「関連あり」と判断された【2.7.4.2.4 (1)】。

2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

投与中止に至った有害事象は、本剤群では Grade 3 のアレルギー反応が 6 例、Grade 4 のアレルギー反応及び膵炎が各 3 例（出血性壊死性膵炎を含む）、被験者の申し出及び全身性蕁麻疹が各 1 例、CAL-L 群では Grade 3 のアレルギー反応が 10 例、膵炎が 2 例、重篤な有害事象、血中フィブリノゲン異常・国際標準比増加・D ダイマー・出血・発作、Grade 2 の膵炎・Grade 3 のアミラー

ゼ増加、軽度の喘鳴・上半身の蕁麻疹・高度の潮紅及び COG 試験で治療が各 1 例、CAL-H 群では Grade 3 のアレルギー反応が 7 例、Grade 4 のアレルギー反応が 3 例、膵炎が 2 例、COG 試験で治療が 1 例であった【2.7.4.2.4 (2)】。

3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 19.3%（23/119 例）、CAL-H 群 28.0%（33/118 例）であった。

各群 2 例以上の投与中止に至った有害事象は、本剤群ではリパーゼ増加が 9 例、膵炎及び薬物過敏症が各 7 例、アミラーゼ増加が 3 例、過敏症が 2 例、CAL-H 群では過敏症が 10 例、リパーゼ増加が 8 例、膵炎が 7 例、薬物過敏症が 6 例、アミラーゼ増加が 5 例、アナフィラキシー反応が 2 例であった【2.7.4.2.4 (3)】。

5.3.2.4　器官分類別の評価

器官別又は症候群別有害事象の解析は、実施しなかった。

5.4　臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価

5.4.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

臨床検査と関連のある 50%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 96.2%、白血球数減少 92.3%、血中フィブリノゲン減少 65.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50.0%であった【2.7.4.3.1】。

5.4.2　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

（1）血液学的検査値異常

AALL07P4 試験では、臨床検査値異常は、NCI CTCAE ver.4.03 を用いて重症度を分類した。

Activated partial thromboplastin time （APTT）値がベースライン時に Grade 0 から投与後 Grade 3 を示した被験者は、いずれの投与群も 3 例に認められた。

血中フィブリノゲン値がベースライン時に Grade 0 から投与後 Grade 3 を示した被験者は本剤群で 55.6%（20/36 例）、Grade 1 から投与後 Grade 3 を示した被験者は 28.6%（2/7 例）であった。また、血中フィブリノゲン値がベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 を示した被験者は、本剤群 11.1%（4/36 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。

INR（国際標準比）値がベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 を示した被験者は、本剤群 3.3%（1/30 例）及び 15.8%（3/19 例）であった【2.7.4.3.2.1】。

（2）副作用として報告された血液学的検査値異常

いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された血液学的検査値異常は、好中球数減少が、本剤群 32.7%（17/52 例）であった。発熱性好中球減少症が、本剤群 15.4%（8/52 例）であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長が、本剤群 17.3%（9/52 例）であった。白血球数減少が、本剤群 19.2%（10/52 例）であった。国際標準比増加が、本剤群 7.7%（4/52 例）であった。血中フィブリノゲン減少が、本剤群 5.8%（3/52 例）であった。血小板数減少が、本剤群 13.5%（7/52 例）であった。貧血が、本剤群 11.5%（6/52 例）、CAL-L 群 4.4%（3/68 例）、CAL-H 群 14.0%（6/43 例）であった【2.7.4.3.2.2】。

（3）生化学的検査値異常

ベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与 Grade 3 又は 4 を示した被験者は、各検査項目で 3 例以下に認められたが、投与群間で差はなかった【2.7.4.3.2.3】。

（4）副作用として報告された生化学的検査値異常

5%以上発現した副作用として報告された生化学的検査値異常のうち、高血糖が、本剤群 42.3%（22/52 例）であった。血中ビリルビン増加が、本剤群 42.3%（22/52 例）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が、本剤群 19.2%（10/52 例）であった。高トリグリセリド血症が、本剤群 11.5%（6/52 例）であった。リパーゼ増加が、本剤群 9.6%（5/52 例）であった。アスパラ

ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が、本剤群 11.5%（6/52 例）であった。低アルブミン血症が、本剤群 1.9%（1/52 例）であった。アミラーゼ増加が、本剤群 3.8%（2/52 例）であった。血中コレステロール増加が本剤群 9.6%（5/52 例）であった。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が、本剤群 5.8%（3/52 例）であった。低カルシウム血症が、本剤群 1.9%（1/52 例）であった【2.7.4.3.2.4】。

5.4.3　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の本剤群において、5 例以上に発現した臨床検査値異常に関する有害事象を以下に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 77.3%（92/119 例）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 58.8%（70/119 例）であった。血中ビリルビン増加は、本剤群 43.7%（52/119 例）であった。抱合ビリルビン増加は、本剤群 31.9%（38/119 例）であった。血中フィブリノゲン減少は、本剤群 26.9%（32/119 例）であった。アミラーゼ増加は、本剤群 18.5%（22/119 例）であった。リパーゼ増加は、本剤群 24.4%（29/119 例）であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長は、本剤群 15.1%（18/119 例）であった。国際標準比増加は、本剤群 5.9%（7/119 例）であった。血中アルカリホスファターゼ増加は、本剤群 6.7%（8/119 例）であった。血液培養陽性は、本剤群 5.0%（6/119 例）であった【2.7.4.3.3】。

5.5　バイタルサイン及び生理学的知見

5.5.1　免疫原性

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

本剤投与前に、抗薬物抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 16.0%（4/25 例）であった。本剤投与前に、抗 PEG 抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 8.0%（2/25 例）であった。

25 例中 1 例（4.0%）は、寛解導入療法期の本剤投与開始後 25 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。しかしながら、この被験者は、本剤投与開始前にも陽性であった。

23 例中 1 例（4.3%）は、再寛解導入療法 I 期（III/III+L-1）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。

20 例中 1 例（5.0%）は、再寛解導入療法 II 期（III/III+L-2）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。これら 2 例は、本剤投与開始前は抗体陰性であったことから、この 2 例の被験者は、抗体陽転と判断された。

全体では、抗薬物抗体に対する抗体陽転を示した被験者の割合は、8.0%（2/25 例）であった【2.7.2.4.1 (1)】。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

主要評価項目は、L-ASP 群と比べ、遅延強化療法 I 期における高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合が、少なくとも 50%減少するかどうかを確認することであった。

遅延強化療法 I 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 6%（3/49 例）、L-ASP 群 15%（7/46 例）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（カイ二乗検定：P=0.149）。

遅延強化療法 II 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 11%（5/45 例）、L-ASP 群 2%（1/44 例）であった。

寛解導入療法期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 9%（4/43 例）、L-ASP 群 18%（10/55 例）であった【2.7.2.4.1 (2)】。

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

ベースライン時に抗 PEG 抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 23.1%（6/26 例）であった。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 10.0%（5/50 例）であった【2.7.2.4.1 (3)】。

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

1）抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体

本剤群では、ベースライン時抗薬物抗体陽性の割合は 8.7%（9/103 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性の割合は 2.9%（3/103 例）、抗 PEG 抗体が陰性の割合は 5.8%（6/103 例）であった。

本剤群では、ベースライン時抗薬物抗体が陰性であったが治験薬投与後抗薬物抗体が陽転した被験者の割合は 18.1%（17/94 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性であった割合は 17.0%（16/94 例）であった。抗薬物抗体陽転 17 例中、7 例は最終評価時に抗薬物抗体陰性であった。

抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の被験者の割合は、投与後の評価時点では両群で同様であった【2.7.2.4.1 (4)】。

2）アスパラギナーゼ活性に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の影響

寛解導入療法後にアスパラギナーゼ活性最低値（0.1 IU/mL 以上）を示した被験者の割合は、本剤群 86.6%（84/97 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は 9.5%（8/84 例）であり、抗薬物抗体が陽性であった割合は 10.7%（9/84 例）であった。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性で投与後陽転した被験者のうち、アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者は、本剤群 17/17 例であった。

アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者のうち、本剤群では 10/17 例に、過敏症に関連する特に注目すべき有害事象が発現した【2.7.2.4.1 (4)】。

3）特に注目すべき有害事象を伴う抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性被験者の割合

過敏症に関連する特に注目すべき有害事象の割合は、本剤群 14.6%（15/103 例）であった。その内訳は、本剤群では過敏症及び薬物過敏症が各 5.8%（6/103 例）、アレルギー性輸血反応 1.9%（2/103 例）、斑状丘疹状皮疹 1.0%（1/103 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は、60.0%（9/15 例）、抗薬物抗体が陽性であった割合は、60.0%（9/15 例）であった。

また、アナフィラキシー反応の割合は、本剤群 1.0%（1/103 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の割合は、100%（1/1 例）、抗薬物抗体陽性の割合は、100%（1/1 例）であった【2.7.2.4.2 (4)】。

5.5.2　バイタルサイン（心電図）

SHP674-201 試験では、各時点の ECG パラメータの要約統計量が評価された。AALL07P4 試験では、バイタルサインは、ECG の QT 延長等が評価された。CCG-1962 試験及び DFCI 11-001 試験では、ECG の評価は実施されていなかった。

AALL07P4 試験では、 本剤群は QTcF 及び QTcB の延長が認められた。各投与群の C_{max} 時において、QTcF の平均値の 90%信頼区間の上限は、本剤群 14.2 msec、QTcB の平均値の 90%信頼区間の上限は、本剤群 15.7 msec であった。

しかしながら、本剤群は、投与前後で QTc（QTcF 及び QTcB）間隔の 20 msec 以上の延長は認められなかった【2.7.4.4.1】。

5.6　特別な患者集団及び環境下における安全性

5.6.1　内因性要因

内因性要因について、本剤の臨床試験成績を踏まえての検討は特段行わなかったものの、内因性要因は本剤の安全性と関連し得る。

本剤の用量は体表面積により決定されるため、身長及び体重は重要な検討事項である。

年齢は白血病のリスクと関連しており、診断時に 1 歳未満の乳児と 10 歳以上の小児は、診断時に 1 歳から 10 歳未満の小児よりも高リスクであり、また成人も高リスクとなる。白血病のリスクによって最適な治療法を決定し、高リスクの白血病患者には本剤を高用量投与する必要がある。

性別は治療期間と関連している。男性の方が女性より治療期間が長くなることがあり、相応して、より大きな曝露量が必要になることがある。また、男性は本剤に対して過敏症を発症する可能性が高い傾向がある。

これらの内因性要因は、アスパラギナーゼによる治療においても概して当てはまり、本剤に限ったことではない。薬物動態については用量依存的であり（用量の増加に伴い AUC、Cmax の上昇）、投与回数及び体表面積にも依存する一方で、年齢及び性別には影響されない【2.7.4.5.1】。

5.6.2　外因性要因

外因性要因について、本剤の臨床試験成績を踏まえての検討は特段行わなかった【2.7.4.5.2】。

5.6.3　薬物相互作用

薬物相互作用を踏まえた安全性は検討しなかった【2.7.4.5.3】。

5.6.4　妊婦中及び授乳中の使用

本剤の妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験の結果を踏まえ、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある【2.6.6】。

5.6.5　過量投与

本剤の過量投与に関する検討は、いずれの試験でも実施していない【2.7.4.5.5】。

5.6.6　薬物乱用

本剤による依存性及び薬物乱用の可能性を示唆する報告はない【2.7.4.5.6】。

5.6.7　耐薬性

本剤に対する過敏性反応（抗体の有無に関係なく）は、自ずとアスパラギン枯渇のための治療中止を余儀なくさせる。

要するに、本剤の血中アスパラギンを枯渇する能力は、過敏性反応及び中和抗体が存在しない限り持続可能である。

申請者は、臨床転帰を基本として、効果の持続性や耐薬性について評価しうるデータを所持していない。ALL 治療完了数年後までの結果は評価されているものの、他のアスパラギナーゼ製剤又は他の化学療法剤と比較した本剤特有の性質を探究することは不可能である【2.7.3.5.2】。

5.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は実施しなかった【2.7.4.5.8】。

5.7　世界における市販後使用経験

本項は、本剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）最新報告書（発行日：2022 年 3 月 11 日）に基づいて記載した。本最新報告書は、2021 年 7 月 15 日から 2022 年 1 月 14 日までの期間を対象として、世界的な情報源から入手した情報を要約した。本剤は、1994 年 2 月 1 日

に米国で、2016 年 1 月 14 日に欧州で承認されており、2022 年 5 月現在、計 54 カ国で承認されている。

入手可能な情報に基づくと、本剤は初回の製造販売承認から累計 179,992 例に、本報告書の調査期間中 8,767 例に投与された。米国承認日である 1994 年 2 月 1 日から 2022 年 1 月 14 日までの期間に報告された有害事象は、3,166 例（8,958 件）であった。2021 年 7 月 15 日から 2022 年 1 月 14 日までの期間に報告された有害事象は、218 例（657 件）であった【2.7.4.6】。

5.8　安全性の結論

本剤の有害事象、副作用、Grade 3/4 の有害事象、Grade 3/4 の副作用、死亡、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合は、類薬である L-ASP 又は CAL と同程度であり、国内外でも本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。本剤は未治療 ALL 患者に対して、類薬のアスパラギナーゼ製剤と同様に、海外と同様に国内でも有用な薬剤であると考えられた。日本人で報告された大多数の副作用は、骨髄抑制の兆候及び凝固因子の変動であり、本剤の過去試験から予測された日常的な副作用であった。

本剤の安全性のプロファイルは、20 年間の日常的使用の間に十分特徴付けられている。本剤の安全性プロファイルは、本剤が承認されて以降安定しており、現時点で、安全性の理由から規制措置は講じられていない。

6.　ベネフィットとリスクに関する概括評価

6.1　治験の背景

6.1.1　疾患又は症状

ALLは、小児期に発生する造血器腫瘍の中で最もよくみられる疾患である。2〜5歳に発症することが多く、小児人口 10 万人あたり年間 3〜4 人が発症すると推定されている。日本では年間約 500 人の患者が新規に ALL と診断されている [7]。

近年、小児 ALL の治療成績は向上しており、長期生存率が 80%を超えるようになった。小児 ALL の治療成績の向上には、病態解明の進歩とそれに基づく治療法の開発、予後因子に基づく治療層別化及び支持療法の進歩によるところが大きい。小児 ALL の予後改善に伴い、再発リスクの低い患者に対しては、治療による晩期障害をいかに軽減するかが、近年の重要な課題の一つとなっている [7]。

診断時の年齢は ALL 患者の予後に強く影響し、小児から高齢者へと年齢が上がるにつれて全生存成績が悪化する。年齢別の 5 年 EFS は、1〜9 歳の小児で 88%、10〜15 歳の青年で 73%、15 歳以上で 69%、12 カ月未満の乳児で 44%であることが報告されている [14]。

悪性リンパ腫の治療には、放射線療法、化学療法、生物学的製剤及び造血幹細胞移植があり、病気のタイプと進行度、予後不良因子の有無、初発例又は難治例等により、治療法が選択される。L-アスパラギナーゼを含む多剤併用療法の悪性リンパ腫に対する有効性が報告されている。

リンパ芽球性リンパ腫（lymphoblastic lymphoma：LBL）は、臨床的に ALL と非常によく似た挙動を示す、もう 1 つの非ホジキンリンパ腫であり、ALL 治療レジメンが適用され、骨髄浸潤の割合が 25%未満の場合に LBL と診断される。LBL の約 80%以上は T 細胞性 LBL（T-LBL）であり、T-LBL は縦隔病変を有する若年男性と骨髄浸潤を認めない患者によくみられる。一方、少数例の検討であるが、B 細胞性 LBL は、節外病変（特に皮膚病変）を有し、骨髄浸潤を認めない若年女性に多いことが報告されている [10]。

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（extranodal NK/T-cell lymphoma、nasal type：ENKL）の大部分は NK 細胞由来であり、鼻腔周辺の原発巣に T 細胞由来のリンパ腫が少数存在するとされている。パラフィン材料を用いた現在の病理組織学的手法では NK 細胞型と T 細胞型の鑑別ができないため、本疾患は NK/T として分類される。

6.1.2　現行の治療

小児 ALL に対する標準的治療は、初回治療（寛解導入療法）、再寛解導入療法を含む強化療法及び維持療法で構成される。寛解導入療法によって患者の体内に存在する白血病細胞を約 1/100 以下に減少させ、引き続いて行われる強化療法、維持療法によって白血病細胞を根絶することが最終的な治療目標である。ALL では CSF 中に白血病細胞を認めることが多く、CNS 再発予防が治療戦略の重要な要素である [7]。

小児 ALL の寛解導入療法は 1970 年代に確立し[13]プレドニゾロン又はデキサメタゾン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼの 3 剤併用療法により、現在までに約 80%の患者で長期寛解が得られるようになった。また、CNS 白血病の発症予防には、メトトレキサートの髄腔内投与が必須とされている[14]。高リスク群では、上記 3 剤にアントラサイクリン系薬剤を加えた 4 剤併用療法により、治療成績の更なる向上傾向が示されている[7]。また、小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン[7]では、寛解導入療法の終了直後から、寛解後強化療法の開始が推奨されている。

小児 ALL（1～18 歳）に対する治療成績として、リスクで層別した多剤併用化学療法と CNS 治療を用いた場合の 1 年相対 OS は 95.6%、5 年相対 OS は 87.1%であった[15]。

LBL の治療については、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版によると、骨髄浸潤の有無にかかわらず、ALL と同様に行うことが推奨されている[10]。また、NCCN guideline（2022 年）でも、LBL の治療を ALL と同様に行うことで、患者にベネフィットがあることが記載されている[16]。

一方、初発 ENKL については、約 25%が骨髄浸潤などの全身播種を有し、アントラサイクリンを使用した化学療法が行われていたが、極めて予後不良であった。その後、多剤耐性（multi-drug resistance：MDR）に関与する P 糖蛋白の影響を受けない薬剤を主体とする SMILE 療法（デキサメタゾン、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、エトポシド）が、主にわが国及び東アジアで開発されてきた。既存の治療成績と比較して優れた CR 率、1 年全生存率が示され、ENKL に対する最も推奨される治療法になっている[17]。なお、NCCN ガイドラインでは本剤ペグアスパルガーゼを用いた SMILE 療法変法及びオキサリプラチンを含むレジメンが初発 ENKL 治療の選択肢として挙げられている[18]ほか、Stage III/V の未治療 ENKL として、本剤を用いた DDGP レジメン（シスプラチン、デキサメタゾン、ゲムシタビン、ペグアスパルガーゼ）が、患者予後を有意に改善できることが報告されており[19]、ENKL に対しても本剤が有望な治療薬となることが期待される。

本剤は、2022 年 1 月 14 日現在、計 54 カ国で製造販売承認を取得し、上市されている。54 カ国の内訳は、EU の 27 カ国及び欧州経済領域（EEA）の 3 カ国で中央審査方式による承認、並びに EU 外の 24 カ国［米国、英国、カナダ、スイス、オーストラリア、メキシコ、ブラジル、コロンビア、台湾、ニュージーランド、アルゼンチン、ウルグアイ、イラン、イスラエル、アゼルバイジャン、アルバニア、シンガポール、ウクライナ、セルビア、チリ、アラブ首長国連邦、韓国、レバノン及びインドネシア；製造販売会社は[redacted]及び[redacted]（5 カ国）］である。

6.2　ベネフィット

本剤は、以下の点で、急性白血病及び悪性リンパ腫に対する治療薬として幅広く臨床使用されている L-アスパラギナーゼ製剤よりも優れている。

- 本剤は、L-アスパラギナーゼ製剤よりも半減期が長く、投与約 18 日後にアスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示す被験者の割合は、いずれの臨床試験でも 90%以上であっ

た。したがって、投与頻度の低減が可能であり、連日又は隔日の静脈内投与、又は週 3 回の筋肉内投与が必要な L-アスパラギナーゼ製剤と異なり、本剤は 2 週間に 1 度の静脈内投与を施行することでよい。

- 本剤は、L-アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の存在下でも、アスパラギンを枯渇することができる。
- 本剤は PEG 化によって免疫原性が低減されているため、L-アスパラギナーゼに対して過敏症を呈した患者集団（2 次治療集団）にも使用できる。過敏症により L-アスパラギナーゼによる治療を完了できないことは予後不良となることが知られている。
- 国内外の試験結果から、本剤は、L-アスパラギナーゼと同様の安全性及び有効性プロファイルを有していることが示されている。
- 本剤は、投与によりアスパラギナーゼ過敏症を発症することはなく、抗薬物抗体の発現の発現頻度が低いことから、本剤は、米国及び欧州の実臨床で一次治療薬として幅広く使用されている [25]。
- 海外試験（CCG-1962 試験で最大 7 年）で報告された生存期間の結果により、L--アスパラギナーゼの結果と同様、リスク分類に関係なく、EFS 及び OS において臨床的に意味のある延長が認められた。

6.3　リスク

本剤の臨床試験における安全性の結果の概要を表 5.3:1 に示した。

本剤の安全性を L-ASP と比較対照して検証した CCG-1962 試験では、Grade 3/4 の安全性情報しか収集していないものの、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は、L-ASP 群と比較して同様であった。CCG-1962 試験のほか、本剤に係る他の臨床試験での発現頻度、海外で市販後に報告されたデータなどを踏まえ、以下の事象を本剤投与時に懸念される重要なリスクとして特定した。これらのリスクは、 製造販売後に適切に注意喚起することで十分に管理できると考えられ、 最小化するための方策については、Module 1.11 に記載した。

- 過敏症（重症過敏症、アナフィラキシーショックを含む）
- 膵炎
- 出血
- 肝毒性
- 血栓塞栓症
- 高アンモニア血症
- 胎児毒性及び催奇形性

6.4　ベネフィット・リスク評価

他の薬剤でもリスクは通常想定されるように、上記 6.3 項に記載するような本剤投与時に懸念されるリスク発現の可能性はあるものの、本剤はアスパラギン濃度を従来の L-ASP 製剤と比較してより長時間にわたり低濃度で抑制し、海外における上市以降リンパ腫瘍への有用性が認められ、NCCN ガイドライン等の診療ガイドラインにおいて多剤化学療法のうちの一薬剤としてその使用が推奨されている。日本人患者を対象として実施した国内試験（SHP674-201 試験）でも、本剤投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を達成した被験者は 100%（23/23 例）であり、日本人集団においても、ALL、LBL 及びその他アスパラギンに依存すると考えられるリンパ性腫瘍に対する本剤の有用性が期待出来る。本剤投与時に懸念されるリスクに対する最小化活動なども考慮に入れると、本剤の患者に対するベネフィットはリスクを上回るものと考えられ、これら疾患に対する新たな治療法としてその位置づけが期待できるものと考えられる。

6.5　参考文献

1) Cachumba JJM, Antunes FAF, Peres GFD, Brumano LP, Santos JCD, Silva SSD. Current applications and different approaches for microbial L-asparaginase production. Braz J Microbiol. 2016; 47S1: 77-85.
2) 佐藤 篤. L-asparaginase に対する過敏反応への対策と本邦小児 T-ALL 臨床研究の展開. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 299-305.
3) 稲葉 寛人. 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. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 306-12.
4) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, et al. 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.
5) Gökbuget N, Wassmann B. New approaches to the treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia. Memo. 2009; 2: 80-88.
6) Advani AS. Hunger SP. Burnett AK. Acute Leukemia in Adolescents and Young Adults. Semin Oncol. 2009; 36(3): 213-26.
7) 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
https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Acute_lymphocytic_leukemia_ALL.pdf
8) Cerner Enviza.
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.
9) 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.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/25_ml.html
10) 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
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html
11) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. Pathol Int. 2000; 50(9): 696-702.

12) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. N Eng J Med 2009; 360(26); 2730-41.

13) Ortega JA, Nesbit ME Jr., Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, et al. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Cancer Res. 1977; 37(2): 535-40.

14) Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008; 371(9617): 1030-43.

15) Katz AJ, Chia VM, Shoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. Cancer Causes Control. 2015; 26(11): 1627-42.

16) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

17) Yamaguchi M, Kwong Y-L, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. J Clin Oncol. 2011; 29(33): 4410-6.

18) Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood. 2018; 131(23): 2528-40.

19) Zhao Q, Fan S, Chang Y, Liu Xi, Li W, Ma Q, 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 Manag Res. 2019; 11: 3555-64.

20) Riccardi R, Holcenberg JS, Glaubiger DL, Wood JH, Poplack DG. L-Asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. Cancer Res. 1981; 41: 4554-8.

21) Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cytometry B Clin Cytom. 2013; 84(6): 359-69.

22) Chen X, Wood BL. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis?. Best Pract Res Clin Haematol. 2017; 30(3): 237-48.

23) Ho DH, Brown NS, Yen A, Holmes R, Keating M, Abuchowski A, et al. Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase. Drug Metab Dispos. 1986; 14(3): 349-52.

24) Burke PW, Hoelzer D, Park JH, Schmiegelow K, Douer D. Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open–Cancer Horizons roundtable discussion. ESMO Open. 2020; 5(5): e000858.

25) Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A review in Acute Lymphoblastic Leukemia. Drugs. 2019; 79 (7): 767-77.