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）

2.7.3　臨床的有効性

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 5
1.1　有効性臨床試験の概要 5
1.2　国内外の試験計画の比較 5
1.2.1　試験デザイン及び方法 5
1.2.2　試験対象集団 20
1.2.3　有効性の評価 26
2.　個々の試験結果の要約 29
2.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）【評価資料】 29
2.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）【参考資料】 30
2.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）【評価資料】 32
2.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）【評価資料】 33
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 35
3.1　患者の内訳 35
3.1.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験） 35
3.1.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験） 36
3.1.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験） 37
3.1.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験） 39
3.2　人口統計学的特性及びその他の疾患特性 40
3.2.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験） 41
3.2.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験） 42
3.2.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験） 44
3.2.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験） 48
3.3　全有効性試験の結果の比較検討 53
3.3.1　骨髄状態（又はリンパ芽球）又は微小残存病変（MRD） 53
3.3.2　完全寛解（CR）率 55
3.3.3　無イベント生存率（EFS） 58
3.3.4　無病生存率（DFS） 64
3.3.5　全生存率（OS） 67
3.3.6　免疫原性 70
3.4　部分集団における結果の比較 73
3.4.1　年齢（10 歳未満、10 歳以上）別 73
3.4.2　リスク（SR、HR）別 81
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 89
4.1　用法・用量（案） 89
4.2　用法・用量の設定根拠 89
4.3　21 歳以下の患者 89
4.4　22 歳以上の患者 93
5.　効果の持続、耐薬性 97
5.1　効果の持続性 97
5.2　耐薬性 97
6.　参考文献 99
7.　付録 99

略号一覧

略号	英語	日本語
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
APC	absolute phagocyte count	—
Ara-C	Cytarabine	シタラビン
BID	bis in die	1 日 2 回
BM	Bone marrow	骨髄
BMA	Bone marrow aspiration	骨髄穿刺
BMI	Body mass index	肥満度指数
BSA	Body surface area	体表面積
CAL	Cal aspargase Pegol	ー
CCG	Children’s Cancer Group	米国小児がんグループ
CI	Confidence interval	信頼区間
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
CRT	Cranial radiotherapy	頭蓋放射線療法
CSI	Craniospinal irradiation	全脳・全脊髄照射
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
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
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DNR	Daunorubicin	ダウノルビシン
EFS	Event-free survival	無イベント生存率
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HR	High risk	高リスク
IFO	Ifosfamide	イホスファミド
HBs	Hepatitis B	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Anti-human immunodeficiency virus	抗ヒト免疫不全ウイルス
IM	Intramuscular injection	筋肉内投与
IR	Intermediate risk	中間リスク
IT	Intrathecal injection	髄腔内投与
IV	Intravenous injection	静脈内投与
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
LBL	Lymphoblastic Lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
LV	Leucovorin calcium	ロイコボリン
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MRI	Magnetic resonance image	磁気共鳴映像
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NCI	National Cancer Institute	ー
ORR	Overall response rate	奏効
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
PGR	Prednisolone-good responder	プレドニゾロン反応性良好
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PO	peroral administration	経口投与

略号	英語	日本語
PPR	Prednisolone-poor responder	プレドニゾロン反応性不良
PS	Performance status	—
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
RER	Rapid-early responder	初期治療反応性良好群
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SER	Slow-early responder	初期治療反応性不良群
SR	Standard risk	標準リスク
THP	Pirarubicin hydrochroride	ピラルビシン
TID	ter in die	1 日 3 回
TIT	Triple intrathecal therapy	3 者髄注
VCR	Vincristine	ビンクリスチン
VDS	Vindesine	ビンデシン
VHR	Very high risk	超高リスク
VP-16	Etoposide	エトポシド

1.　背景及び概観

1.1　有効性臨床試験の概要

本剤では、本剤の未治療 ALL に対する有効性を評価する目的で、国内の第 II 相試験（SHP674-201 試験）、並びに海外の第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）、第 II 相試験（DFCI 11-001 試験）の計 3 試験を評価資料とし、海外第 II 相試験（CCG-1962 試験）を参考資料として用いた。

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 1.1:1 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 患者を対象とした臨床試験で、データカットオフ日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日として、有効性に関するデータを集計した。

海外の第 II 相試験（CCG-1962 試験）は、未治療 ALL 患者を対象とした臨床試験で、データカットオフ日を 2001 年 12 月として、有効性に関するデータを集計した。

海外の第 II 相試験（AALL07P4 試験）は、未治療 ALL 患者を対象とした臨床試験で、データカットオフ日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日として、有効性に関するデータを集計した。

海外の第 II 相試験（DFCI 11-001 試験）は、未治療 ALL 患者及びリンパ芽球性リンパ腫（LBL）を対象とした臨床試験で、データカットオフ日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日として、有効性に関するデータを集計した。

表 1.1:1　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

1.2　国内外の試験計画の比較

1.2.1　試験デザイン及び方法

（1）試験方法

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 1.2:1 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（体表面積 0.6 m^2 以上）又は 82.5 IU/kg（体表面積 0.6 m^2 未満）を静脈内投与したときの薬物動態/薬力学（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、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 患者及び LBL 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 1.2:1　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	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： ・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： ・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： ・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： ・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

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。

（2）試験デザイン

（1）に記載した各試験のデザインを、それぞれ表 1.2:2、表 1.2:3、表 1.2:4 及び表 1.2:5 に示した。

国内の SHP674-201 試験では、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。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 ALL 及び LBL であった。

表 1.2:2　SHP674-201 試験の治験デザイン（本剤投与）

レジメン		標準リスク 投与回数 (投与時期)	中間リスク 投与回数 (投与時期)	高リスク 投与回数 (投与時期)
Ip	先行治療	—	—	—
I_A2	寛解導入療法	1 回 (Day 12)	—	—
I_A4	寛解導入療法	—	1 回 (Day 12)	1 回 (Day 12)
I_B	早期強化治療	—	—	—
I_B+L	早期強化治療	—	—	1 回 (Day 38)
M2	強化治療	—	—	—
M5	強化治療	—	—	—
HR3	強化治療 I 期	—	—	1 回 (Day 6)
HR2	強化治療 II 期	—	—	1 回 (Day 6)
HR1	強化治療 III 期	—	—	1 回 (Day 7)
III	再寛解導入療法	1 回 (Day 2)	1 回 (Day 2)	—
III+L	再寛解導入療法	—	—	1 回 (Day 2)
IM	中間維持療法	—	—	—
III	再寛解導入療法	1 回 (Day 2)	1 回 (Day 2)	—
III+L	再寛解導入療法	—	—	1 回 (Day 2)
IM	中間維持療法	—	—	—
III+L	再寛解導入療法	—	—	1 回 (Day 2)
合計投与回数		3 回	3 回	8 回

—：該当なし

表 1.2:3　CCG-1962 試験の試験デザイン

		SR：標準リスク 投与回数 (投与時期)	
Phase (period)		本剤	L-ASP
Induction (4 weeks)	寛解導入療法	1回 (Day 3)	9回 (Day 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22)
Consolidation (4 weeks)	地固め療法	―	―
Interim Maintenance 1 and 2 (8 weeks)	中間維持療法I期及びII期	―	―
Delayed Intensification (DI) 1 and 2 (8 weeks)	遅延強化療法I期及びII期	1回×2 (Day 3)	6回×2 (Day 3, 5, 8, 10, 12, 15)
Maintenance (12 weeks/course)	維持療法	―	―
投与回数の合計		3回	21回

L-ASP：Native-asparaginase

表 1.2:4　AALL07P4 試験の試験デザイン

	RER	SER [a]	SER [b]
Phase (period)	投与回数 (投与時期)	投与回数 (投与時期)	投与回数 (投与時期)
Induction (35 days)	1回 (Day 4)	1回 (Day 4)	1回 (Day 4)
Extended Induction (2 weeks)	―	1回 (Day 4)	―
Consolidation (8 weeks)	2回 (Day 15, 43)	2回 (Day 15, 43)	2回 (Day 15, 43)
Interim Maintenance I (8 weeks)	2回 (Day 2, 22)	2回 (Day 2, 22)	2回 (Day 2, 22)
Delayed Intensification I (8 weeks)	2回 (Day 4, 43)	2回 (Day 4, 43)	2回 (Day 4, 43)
Interim Maintenance II (8 weeks)	―	2回 (Day 2, 22)	2回 (Day 2, 22)
Delayed Intensification II (8 weeks)	―	2回 (Day 4, 43)	2回 (Day 4, 43)
Maintenance (12 weeks)	―	―	―
投与回数の合計	7回	12回	11回

―：該当なし、Induction：寛解導入療法期、Extended Induction：延長寛解導入療法期、Consolidation：地固め療法期、Interim Maintenance I & II：中間維持療法期 I 期及び II 期、Delayed Intensification (DI) I & II：遅延強化療法期 I 期及び II 期、Maintenance：維持療法期、RER = Rapid-Early Responder、SER = Slow-Early Responder
a：M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29
b：M2 or M3 on Induction Day 15 or Day 29 MRD ≥ 0.1% but <1%
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 5、In Text Figure 1 より作成

表 1.2:5　DFCI11-001 試験の試験デザイン

Phase（period）		SR/HR/VHR：標準／高／超高リスク	
		Calaspargase Pegol	Oncaspar
		投与回数 (投与時期)	投与回数 (投与時期)
Pro-Phase (3 days)	先行治療	—	—
Induction (4 weeks)	寛解導入療法	1回 (Day 7)、 [1回 (Day 7)]	1回 (Day 7)、 [1回 (Day 7)]
Consolidation I (3 weeks) ［3 weeks × 3］	地固め療法I期	—、 [1回 (Day 8)]	—、[1回 (IC期：Day 8)]
CNS Therapy (3 weeks)	中枢神経予防療法	1回 (Day 1) 、 [1回 (Day 8)]	1回 (Day 1)、 [2回 (Day 1及び15)]
Consolidation II (27 weeks)	地固め療法II期	9回 (3週間隔)、 [8回 (3週間隔)]	14回 (2週間隔) [12回 (2週間隔)]
Continuation (～24 months)	維持療法	—	—
	投与回数の合計	11回 [11回]	16回 [16回]

—：該当なし、[ ]：超高リスクの場合、Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)より作成

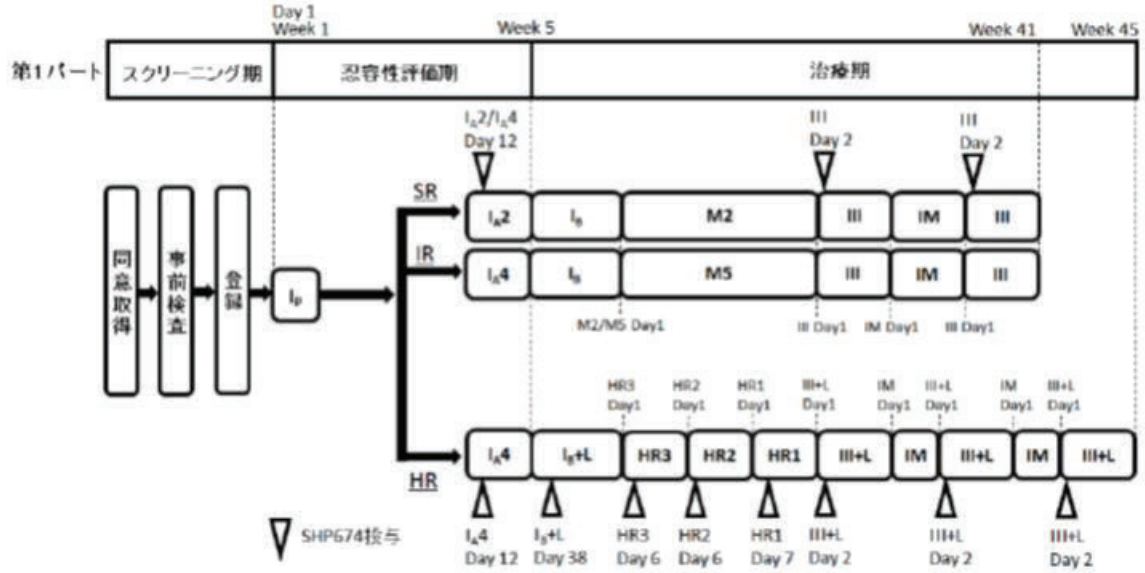
（3）各試験レジメン（併用投与）のスケジュール

1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

国内の SHP674-201 試験レジメン（併用投与）のスケジュールの第 1 パート及び第 2 パートを、それぞれ図 1.2:1 及び図 1.2:2 に示した。

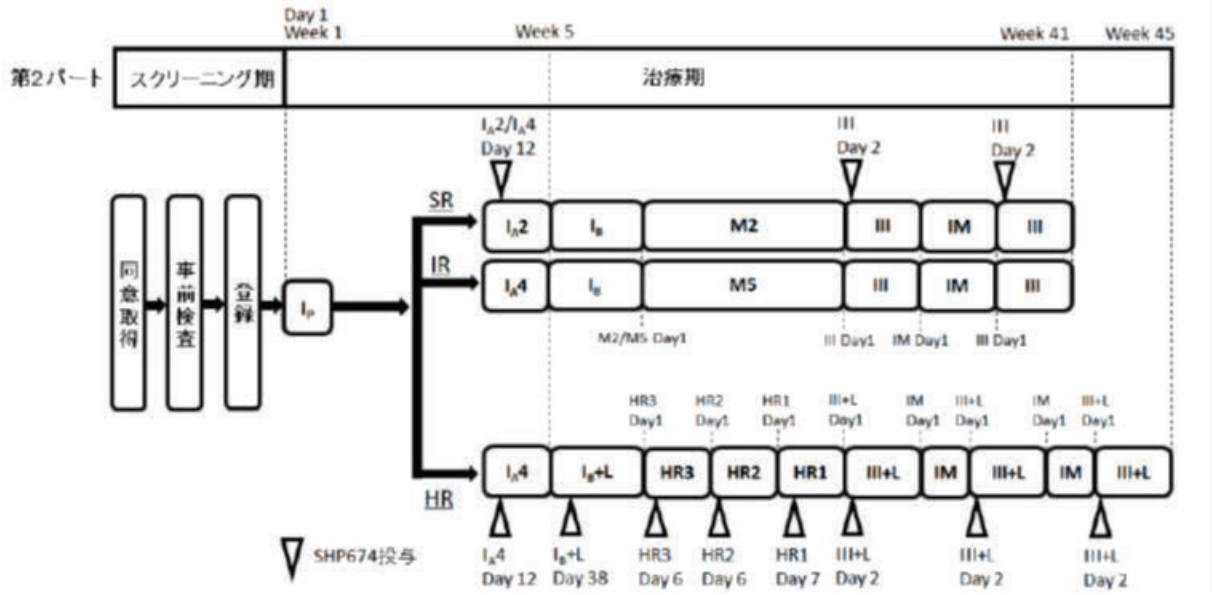
国内の SHP674-201 試験では、標準及び中間リスクに対して、本剤は、寛解導入療法期（標準リスク：I_A2、中間／高リスク：I_A4）に Prednisolone + Vincristine + Daunorubicin と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、再寛解導入療法期に Dexamethasone + Vincristine + Pirarubicin hydrochroride + Cyclophosphamide + Cytarabine + 6-Mercaptopurine 及び 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 2 回投与と、本剤 2500 IU/m^2（BSA 0.6 m^2以上)又は 82.5 IU/kg（BSA 0.6 m^2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、早期強化治療期に Cyclophosphamide + Cytarabine + 6-Mercaptopurine と 3 剤（Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone）髄注との併用で 1 回投与、強化治療 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、強化治療 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、強化治療 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 hydrochroride + 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)は計 8 回投与された。



HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、
Ip：先行治療期、I_A2、I_A4：寛解導入療法期、I_B、I_B+L：早期強化治療期、M2、M5、HR1/2/3：強化治療期、
IM：中間維持療法期、III、III+L：再寛解導入療法期
引用元：SHP674-2021 試験　治験実施計画書　Figure 1

図 1.2:1　SHP674-201 試験の各レジメン（併用投与）のスケジュール（パート 1）



HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、
Ip：先行治療期、I_A2、I_A4：寛解導入療法期、I_B、I_B+L：早期強化治療期、M2、M5、HR1/2/3：強化治療期、
IM：中間維持療法期、III、III+L：再寛解導入療法期
引用元：SHP674-2021 試験　治験実施計画書　Figure 2

図 1.2:2　SHP674-201 試験の各レジメン（併用投与）のスケジュール（パート 2）

2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

海外の CCG-1962 試験のレジメン併用投与のスケジュールを表 1.2:6 に示した。

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 剤併用投与することで、本剤（2500 IU/m^2）は計 3 回投与された。一方、L-ASP（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。

表 1.2:6　CCG-1962 試験の各レジメン併用投与のスケジュール

Treatment	Route/Dose/Schedule
Induction（寛解導入療法期）／4 週間）	
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 days 0, 7, 14, 21
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2 days 0-28 then 10 day taper
Pegaspargase (PEG)	IM 2500 IU/m^2 day 3
or Native Asparaginase (ASNase)	IM 6000 IU/m^2 days 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22
Cytarabine (Ara-C)	IT 30 mg, 50 mg, or 70 mg day 0 [a]
Methotrexate (MTX)	IT 8 mg, 10 mg, or 12 mg days 7, 28 [a]
Consolidation（地固め療法）／4 週間）	
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 days 0, 28, 56
6-mercaptopurine	PO 75 mg/m^2 days 1-28
Methotrexate (MTX)	IT 8 mg, 10 mg, or 12 mg days 7, 14, 21 [a]
Interim Maintenance #1 and #2（中間維持療法 I 期及び II 期）／各 8 週間）	
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 days 0, 28
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2 days 0-4, 28-32
Methotrexate (MTX)	PO 20 mg/m^2 weekly
6-mercaptopurine	PO 75 mg/m^2 daily
Delayed Intensification (DI) #1 and #2（遅延強化療法 I 期及び II 期）／各 8 週間）	
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 days 0, 7, 14
Dexamethasone (DXM)	PO 10 mg/m^2 days 0-6, 14-20
Pegaspargase (PEG)	IM 2500 IU/m^2 day 3
or Native Asparaginase (ASNase)	IM 6000 IU/m^2 days 3, 5, 8, 10, 12, 15
Doxorubicin (DOX)	IV 25 mg/m^2 days 0, 7, 14
Methotrexate (MTX)	IT 8 mg, 10 mg, or 12 mg days 0, 28, 35 [a]
Cyclophosphamide (CPM)	IV 1000 mg/m^2 day 28
Cytarabine (Ara-C)	IV or SC 75 mg/m^2 days 29-32, 36-39
Thioguanine (TG)	PO 60 mg/m^2 days 28-41
Maintenance（維持療法）／12 週間）	
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 every 4 weeks
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2 days 0-4 every 4 weeks
Methotrexate (MTX)	PO 20 mg/m^2 weekly
6-mercaptopurine	PO 75 mg/m^2 daily
Methotrexate (MTX)	IT 8 mg, 10 mg, or 12 mg every 3 months [a]

IT：髄腔内投与、Pegaspargase (PEG)：本剤、Native Asparaginase (ASNase)：L-ASP
a：The dose of IT medications was based on age.
引用元：CCG-1962 試験　Table 3（療法期の名称及び期間を日本語で追記）

3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験のレジメン併用投与のスケジュールを表 1.2:7 に示した。

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（2500 IU/m^2）は計 7 回、11 回又は 12 回投与された。同様に、CAL*-L（2100 IU/m^2）及び CAL*-H（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。

表 1.2:7　AALL07P4 試験の各レジメン併用投与のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Induction (35 Days)		
Cytarabine	IT 30, 50, or 70 mg based on age	Administered at the time of diagnostic LP or on Day 1
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 1, 8, 15, and 22
Dexamethasone[a]	PO 5 mg/m^2/dose BID	Days 1-14
Prednisone[a]	PO 30 mg/m^2/dose BID	Days 1 through 28
Daunorubicin	IV 25 mg/m^2/dose	Days 1, 8, 15, and 22
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2100 or 2500 IU/m^2	Day 4
Methotrexate	IT 8, 10, 12, or 15 mg based on age	Days 8, 15*, 22*, and 29 (*for CNS3 subjects only)
Extended Induction (2 Weeks) (for subjects with an M2 marrow or M1 marrow with ≥1.0% MRD on Day 29)		
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 1 and 8
Dexamethasone[a]	PO 5 mg/m^2/dose BID	Days 1-14
Prednisone[a]	PO 30 mg/m^2/dose BID	Days 1 through 14
Daunorubicin	IV 25 mg/m^2/dose	Day 1
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2100 or 2500 IU/m^2	Day 4
Consolidation[b] (8 Weeks)		
Cyclophosphamide	IV 1000 mg/m^2/dose	Days 1 and 29
Cytarabine	IV or SC 75 mg/m^2/dose	Days 1-4, 8-11, 29-32, and 36-39
Mercaptopurine	PO 60 mg/m^2/dose	Days 1-14 and 29-42
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 15, 22, 43, and 50
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2100 or 2500 IU/m^2	Days 15 and 43
Methotrexate	IT 8, 10, 12, or 15 mg based on age	Days 1, 8, 15*, and 22* (*dose not given for CNS3 subjects)

表 1.2:7　AALL07P4 試験の各レジメン併用投与のスケジュール（続き）

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
IM-I and -II[c] (8 Weeks) (IM II for SER subjects only)		
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 1, 11, 21, 31, and 41
Methotrexate	IV 100 mg/m^2/dose; increase by 50 mg/m^2/dose(IM-I) Starting dose is less by 50 mg/m^2 than the maximum tolerated dose (MTD) in IM-I. Then escalate as tolerated. (IM-II)	Days 1, 11, 21, 31, and 41
Methotrexate	IT 8, 10, 12, or 15 mg based on age	Days 1 and 31
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2100 or 2500 IU/m^2	Days 2 and 22
DI-I and –II[d] (8 Weeks) (DI II for SER subjects only)		
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 1, 8, 15, 43, and 50
Dexamethasone	PO 5 mg/m^2/dose BID	Days 1-7 and 15-21
Doxorubicin	IV 25 mg/m^2/dose	Days 1, 8, and 15
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2100 or 2500 IU/m^2	Days 4 and 43
Cyclophosphamide	IV 1000 mg/m^2/dose	Day 29
Cytarabine	IV 75 mg/m^2/dose	Days 29-32 and 36-39
Thioguanine	PO 60 mg/m^2/dose	Days 29-42
Methotrexate	IT 8, 10, 12, or 15 mg based on age	Days 1, 29, and 36
Maintenance (Repeated 12 Week Cycles)		
Vincristine	IV 1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg)	Days 1, 29, and 57 (i.e., every 4 weeks)
Prednisone	PO 20 mg/m^2/dose BID	Days 1-5, 29-33, and 57-61
Mercaptopurine	PO 75 mg/m^2/dose	Days 1-84
Methotrexate	IT 8, 10, 12, or 15 mg based on age	Days 1 and 29* (*only for RERs during 1st 4 cycles only)
Methotrexate	PO 20 mg/m^2/dose	Days 8, 15, 22, 29*, 36, 43, 50, 57, 64, 71, and 78 (*for RERs, omit during 1st 4 cycles only)

Dose: Calaspargase pegol 2100 or 2500 IU/m2、Oncaspar 2500 IU/m2

a : After protocol amendment #6A, subjects were to receive either prednisone or dexamethasone during Induction therapy and Extended Induction based on age:

・ Subjects aged < 10 years received dexamethasone.

・ Subjects aged ≥ 10 years received prednisone.

b : CNS3 subjects received cranial radiation (1800 cGy) in 10 daily fractions of 180 cGy during Consolidation, starting on Day 1

c : As of amendment #4A, patients who have not started interim maintenance I (IM-I) (other than patients who received cranial radiation) received high dose methotrexate (IM-HD) at 5000 mg/m^2/dose (no max) on Days 1,15, 29 and 43. As of amendment #6A, all patients received IM-HD during IM-I.

Patients of IM-HD received the following treatment that:

-Vincristine IV:1.5 mg/m^2/dose (maximum 2 mg) on Days 1, 15, 29, and 43 during IM-I and on Days 1, 11, 21, 31 and 41 during IM-II.

-Mercaptopurine PO: 25 mg/m^2/dose on days 1-56 during only IM-I.

-Methotrexate (IM-HD) IV: 5000 mg/m^2/dose (no max) on Days 1, 15, 29 during IM-I, and 100 mg/m^2 and then escalate by 50 mg/m^2/dose on Days 1, 11, 21, 31 and 41 during IM-II.

-Methotrexate IT: 8, 10, 12, or 15 mg based on age on Days 1 and 29 during IM-I and on Days 1 and 31 during IM-II.

-Calaspargase pegol or Oncaspar® IV: 2100 or 2500 IU/m^2 on Days 2 and 22 during only IM- II.

d : All SERs (except CNS3 subjects) received cranial radiation at 1200 cGy in eight daily fractions of 150 cGy during DI-II. Radiation therapy began on Day 29

CNS3 = In cerebrospinal fluid, presence of ≥5/μL white blood cells and cytospin positive for blasts and/or clinical signs of CNS leukemia.

DI = Delayed intensification.

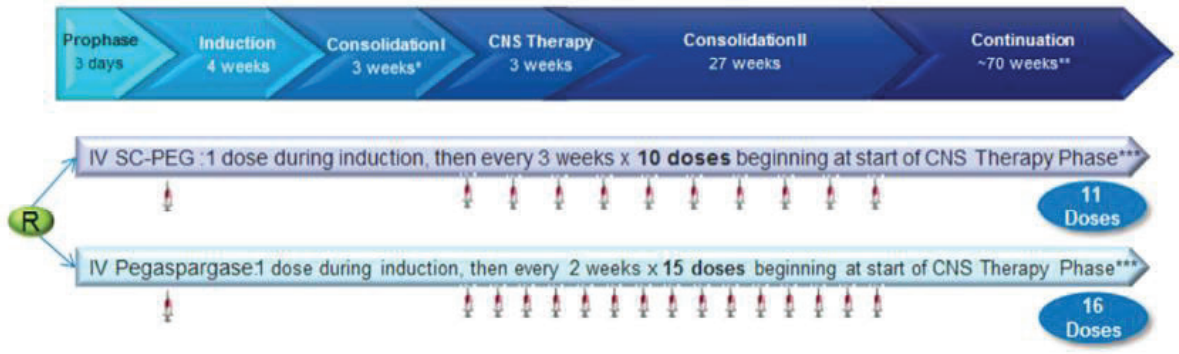
IM = Interim maintenance.
LP = Lumbar puncture.
RER = Rapid early responder.
SER = Slow early responder.
IT：Intrathecal injection、IV：Intravenous、PO：by mouth
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 5 等

4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI11-001 試験のレジメン併用投与のスケジュールを図 1.2:3 に、各レジメン（併用療法：標準リスク、高リスク及び超高リスク）のスケジュールを、それぞれ表 1.2:8、表 1.2:9 及び表 1.2:10 に示した。

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、中枢神経予防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 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 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。



Pegaspargase：本剤、SC-PEG：CAL-H
*~9 weeks for VHR subjects
**Until 104 weeks (24 months) of CCR
***Post-induction asparaginase begins during Consolidation I phase in VHR subjects. Dose is 2500 IU/m^2 for both treatment groups.
CCR=continuous complete remission; CNS=central nervous system; SC=succinimidyl carbonate; and VHR=very high risk
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Figure 1

図 1.2:3　DFCI11-001 試験の各レジメン併用投与のスケジュール

表 1.2:8　DFCI11-001 試験：各レジメン（併用療法：標準リスク）のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Pro-Phase (3 days)		
Methylprednisolone (PDN)	IV 32 mg/m^2/day	Days 1-3
Cytarabine	IT 20, 30 or 40 mg based on age	Day 1
Induction (29 days)		
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2/day BID or TID	Days 4 -32
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Days 4, 11, 18 and 25
Doxorubicin (DOX)	IV 30 mg/m^2	Days 4, and 5
Methotrexate (MTX)	IV 40 mg/m^2	Day 6
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 7
MAH	IT 8/20/9,10/30/12,12/40/15 mg based on age	Day 18
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 32
Consolidation I (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
HDM	IV 5.0 g/m^2	Day 1
CNS Therapy (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 (CAL) or 2 weeks (Oncaspar))*
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (twice weekly)

表 1.2:8　DFCI11-001 試験：各レジメン（併用療法：標準リスク）のスケジュール（続き）

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Consolidation II (27 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	every 3 (CAL) or every 2 weeks (Oncaspar)*
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 weeks then every 18 weeks)
Continuation (～24 months)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 to 18 weeks)

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone

Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
*: CNS Therapy, Consolidation II（それぞれ、CNS 療法期（3 週）、地固め療法 II 期（27 週））では、30 週にわたる両療法期を通じ、CNS 療法期の開始日を起点とした投与サイクルが施行される。
参照元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

表 1.2:9　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：高リスク）のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Pro-Phase (3 days)		
Methylprednisolone (PDN)	IV 32 mg/m^2/day	Days 1-3
Cytarabine	IT 20, 30 or 40 mg based on age	Day 1
Induction (29 days)		
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2/day BID or TID	Days 4 -32
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Days 4, 11, 18 and 25
Doxorubicin (DOX)	IV 30 mg/m^2	Days 4, and 5
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Days 4, and 5
Methotrexate (MTX)	IV 40 mg/m^2	Day 6
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 7
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 18
ITM	IT 8, 10 or 12 mg	Day 32
Consolidation I (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
HDM	IV 5.0 g/m^2	Day 1

表 1.2:9　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：高リスク）のスケジュール（続き）

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
CNS Therapy (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 (CAL) or 2 weeks (Oncaspar)) *
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (twice weekly)
Consolidation II (27 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	every 3 (CAL) or every 2 weeks (Oncaspar)*
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 weeks then every 18 weeks)
Continuation (～24 months)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 to 18 weeks)

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone
Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
*: CNS Therapy, Consolidation II（それぞれ、CNS 療法期（3 週）、地固め療法 II 期（27 週））では、30 週にわたる両療法期を通じ、CNS 療法期の開始日を起点とした投与サイクルが施行される。
参照元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

表 1.2:10　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：超高リスク）のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Pro-Phase (3 days)		
Methylprednisolone (PDN)	IV 32 mg/m^2/day	Days 1-3
Cytarabine	IT 20, 30 or 40 mg based on age	Day 1
Induction (29 days)		
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Days 4, 11, 18 and 25
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2/day BID or TID	Days 4 -32
Doxorubicin (DOX)	IV 30 mg/m^2	Days 4, and 5
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Days 4, and 5
Methotrexate (MTX)	IV 40 mg/m^2	Day 6
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 7
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 18
ITM	IT 8, 10 or 12 mg	Day 32
Consolidation IA (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
HDM	IV 5.0 g/m^2	Day 1
Consolidation IB (3 weeks)		
Cyclophosphamide	IV 1000 mg/m^2	Day 1
Cytarabine	IV 75 mg/m^2/day	Days 2-5 and 9-12
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
Consolidation IC (3 weeks)		
High-dose Cytarabine	IV 2 g/m^2/dose	Day 1 and 2 (every 12 hours for a total of four doses)
Etoposide	IV 100 mg/m^2/dose	Days 3, 4, and 5
Dexamethasone	PO or IV 18 mg/m^2/day BID	Days 1-5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 8
CNS Therapy (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 (CAL) or 2 weeks (Oncaspar)) *
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (twice weekly)

表 1.2:10　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：超高リスク）のスケジュール（続き）

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Consolidation II (27 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	every 3 (CAL) or every 2 weeks (Oncaspar)*
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 weeks then every 18 weeks)
Continuation (～24 months)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 to 18 weeks)

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone
Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
*: CNS Therapy, Consolidation II（それぞれ、CNS 療法期（3 週）、地固め療法 II 期（27 週））では、30 週にわたる両療法期を通じ、CNS 療法期の開始日を起点とした投与サイクルが施行される。
参照元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

1.2.2　試験対象集団

本剤における試験対象は、未治療 ALL 及び LBL であった。

未治療 ALL 及び LBL は、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 [1)]、あるいは小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン [2)]、海外では 2022 年の NCCN ガイドライン [3)] で ALL 及び LBL の診断基準が定義されている。

（1）選択基準

有効性を検討した国内外の臨床試験の主要な選択基準の比較を、表 1.2:11 に示した。

国内外の選択基準を比較した結果、いずれの臨床試験の選択基準でも ALL 患者を対象としている.

国内の臨床試験では、ALL の患者は、2018 年の日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン [1)] の診断基準、あるいは日本小児血液・がん学会の小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン [2)]に従って定義された。同意取得前に化学療法や放射線治療等、悪性腫瘍に対する治療を受けたことがなく、効果の高い方法で避妊することに同意した患者で、妊娠中又は授乳中の患者は除外した。

海外の臨床試験でも、国内の臨床試験と同様であった。

表 1.2:11　主な選択基準

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 又は LBL
リスク	SR、IR 又は HR	SR	HR	SR、HR 又は VHR
年齢	1～21 歳	1～9 歳	1～30 歳	1～21 歳
性別	男女	男女	男女	男女
ECOG PS	0～2	—	—	—
白血球数	—	50000/μL 未満	1～9 歳：50000/μL 以上 10～30 歳：規定なし ステロイド前治療: 規定なし	—
前治療	化学療法・放射線治療未施行の患者	—	ステロイドと髄腔内シタラビンを除く、細胞障害性化学療法未施行の患者	副腎皮質ホルモンによる短期治療（登録前 4 週間の中で、投与期間が 7 日以内と定義される）、診断のための腰椎穿刺時におけるシタラビンの IT 単回投与、縦隔腫瘤又はその他致死的な腫瘤への緊急放射線療法を除く、治療未施行の患者
FAB 分類	—	≦25% L3	—	ALL[a]、LBL[b]
直接ビリルビン	1.5 mg/dL 未満	—	—	1.4 mg/dL 未満 (23.9 μmol/L)
AST 及び ALT	年齢別 ULN 10 倍以下	—	—	—
Cr	年齢別 ULN 1.5 倍以下	—	—	—
Ca^{2+}	11.5 mg/dL 以下	—	—	—
LVEF	63%以上	—	—	—
SpO_2	94%以上	—	—	—
QTcF	0.45 秒未満	—	—	—

—：該当なし、Ca^{2+}：補正血清カルシウム、Cr：血清クレアチニン、HR：高リスク、IR：中間リスク、IT：髄腔内、LVEF（Left ventricular ejection fraction）：左室駆出率、NA：該当なし、QTcF：Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔、ULN（upper limit of normal）：基準範囲上限、SR：標準リスク、SpO_2：経皮的動脈血酸素飽和度、VHR：超高リスク

a：ALL: bone marrow aspirate or biopsy demonstrating ≥ 30% involvement by lymphoblasts, with flow cytometry or immunohistochemistry confirming B-precursor or T-ALL phenotype. While myeloid co-expression on blasts determined to be primarily lymphoid is allowed, patients with leukemia of ambiguous lineage are not eligible.

b：LBL: either by biopsy of involved site (eg, node, mediastinal mass), or by cytology from pleural fluid or other fluid collection or by marrow aspirate/biopsy demonstrating < 30% involvement by lymphoblasts (confirmed by flow cytometry, immunohistochemistry, cytogenetics and/or FISH studies) in a patient with evidence of lymphomatous masses by radiographic studies

引用元：DFCI 11-001 試験　Protocol Amendment version Date: [redacted]/20[redacted] Section 3.1 より作成

（2）除外基準

有効性を検討した国内外の臨床試験の主な除外基準を、表 1.2:12 に示した。

海外試験の除外基準を比較した結果、いずれの臨床試験でも、ほぼ類似した除外基準を設定していた。

海外の臨床試験では、以下の点を除外基準に含めておらず、国内の臨床試験と異なっていた。

・凝固障害を有する患者（例：血友病、既知のプロテイン S 欠乏症等）
・膵炎の既往がある患者
・PEG や PEG 製剤に対して過敏症の経験がある患者
・CNS 浸潤の症状・徴候があり、CT 若しくは MRI で中枢神経病変を認める患者
・妊娠（または近い将来に妊娠を予定している）又は授乳中の女性

表 1.2:12　主な除外基準—各試験間の比較

項目	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-001 試験
ダウン症候群の患者	○	—	○	—
成熟 B 細胞性 ALL（バーキット等）の患者	○	○	—	○
T 細胞 ALL	○	—	○	—
活動性の感染症を有する患者	○	—	—	○[a]
コントロール不良な合併症を有する患者	○	—	—	○
凝固障害を有する患者（例：血友病、既知のプロテイン S 欠乏症等）	○	—	—	—
膵炎の既往がある患者	○	—	—	—
副腎皮質ホルモンを継続して使用している患者	○	—	—	○
診断前の月に副腎皮質ホルモンを 48 時間以上投与された患者	—	○	—	—
慢性的に副腎皮質ホルモンを服用している患者（登録前 4 週間以内に 7 日以上の副腎皮質ホルモン又は 6 ヵ月間以内に 28 日以上の副腎皮質ホルモンを使用）	—	—	—	○
化学療法又は放射線療法の前治療歴がある患者 メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ビンクリスチンシクロホスファミド、シタラビン（IT シタラビンを除く）、又はいずれかのアントラサイクリンを含む抗腫瘍薬の前治療歴がある患者（例：リウマチ又は自己免疫状態）	—	—	—	○
他の治験薬を投与している患者	—	—	—	○
HIV 陽性の患者	○[b]	—	—	○
L-アスパラギナーゼ製剤による前治療歴がある患者、又は疑われる患者	○	—	—	—
PEG や PEG 製剤に対して過敏症の経験がある患者	○	—	—	—
CNS 浸潤の症状・徴候があり（顔面神経麻痺等の脳神経症状がある場合等）、CT 若しくは MRI で中枢神経病変を認める患者	○	—	—	—
妊娠（若しくは近い将来に妊娠を予定している）又は授乳中（授乳を中断しても本試験の対象から除外する）の女性	○	—	○[3]	○[3]
悪性腫瘍の既往歴のある患者、その他悪性腫瘍を併発した患者、二次性の ALL 患者	○	—	—	○
精巣白血病	—	—	○	—
その他、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の対象として不適格と判断された患者	○	—	—	—

—：該当なし
CNS：中枢神経系、CT：コンピューター断層撮影、HB：B 型肝炎、HCV：C 型肝炎ウイルス、IT：髄腔内投与、MRI：磁気共鳴画像法
a：Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to ongoing infection with vital sign instability (hypotension, respiratory insufficiency), life-threatening acute tumor lysis syndrome (eg, with renal failure), symptomatic congestive heart failure, cardiac arrhythmia, intracranial or other uncontrolled bleeding, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements.
b：Patients were also excluded if tested positive for HBs antigen, or HCV antibody
c：Lactating females had to agree that they would not breastfeed a child while participating in this study.

（3）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、標準リスク、中間リスク、高リスク及び超高リスクに層別された。

ALL 患者のリスク分類は、CCG-1962 試験では標準リスク、AALL07P 試験では高リスク、DFCI 11-001 試験では標準リスク／高リスク／超高リスク、SHP674-201 試験では標準リスク／中間リスク／HR であった。

1）SHP674-201 試験

SHP674-201 試験のリスク分類基準を表 1.2:13、NCI リスク分類基準を表 1.2:14 に示した。

SHP674-201 試験では、標準リスクの ALL 患者は、本分類で高リスクに該当しない、プレドニゾロン反応性良好（PGR）で、NCI 分類で標準リスクに該当し、寛解導入療法期 Day 15 における骨髄評価が M1 又は M2 と定義された。中間リスクの ALL 患者は、本分類で高リスク以外及び PGR かつ NCI 分類 HR に該当し、PGR かつ NCI 分類 SR に該当し、寛解導入療法期 Day 15 の骨髄評価が M3 と定義された。高リスクの ALL 患者は、先行治療期 Day 1 に CNS-3 と判定され、寛解導入療法期 Day 8 に PPR と判定され、PGR 及び NCI 分類 HR に該当し、寛解導入相 Day 15 における骨髄評価が M3 で、BMA3 において難治性と判断された場合で、KMT2A-AFF1（MLL-AF4）融合遺伝子陽性が認められ、染色体が 44 本以下と定義された。

新規に診断された被験者は、治療開始前から寛解導入療法までに包括的な評価に基づくリスク分類基準に従い、SR、IR 又は HR リスクに階層化した。

表 1.2:13　SHP674-201 試験のリスク分類基準

SR	以下のすべてに該当する。 ・本分類においてHRに該当しない。 ・Prednisolone-good responder（PGR）[a] ・NCI分類SRに該当する。 ・寛解導入療法期Day 15における骨髄評価（BMA2）がM1又はM2 marrow [b]である。
IR	以下のいずれかに該当する。 ・本分類のHR以外、及びPGR、かつNCI分類HRに該当する。 ・PGRかつNCI分類SRに該当し、寛解導入療法期Day 15における骨髄評価 (BMA2) がM3 marrow [b)]である。
HR	以下のいずれか1つ以上に該当する。 ・先行治療期Day 1にCNS-3 [c]と判定される。 ・寛解導入療法期Day 8にPPR [a]と判定される。 ・PGR及びNCI分類HRに該当し、寛解導入相Day 15における骨髄評価（BMA2）がM3 marrow [b]である。 ・BMA3において難治性と判断された場合 ・*KMT2A-AFF1*（*MLL-AF4*）融合遺伝子陽性が認められる（寛解導入療法期Day 22の治療開始前までに判定）。 ・Hypodiploid（染色体44本以下）（寛解導入療法期Day 22の治療開始前までに判定）

HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク
a：PGR：白血病細胞（リンパ芽球）数が 1000/μL 未満、PPR：白血病細胞（リンパ芽球）数が 1000/μL 以上
b：骨髄中の芽球の割合により、以下のように定義する。
・M1 marrow：5%未満
・M2 marrow：5%以上、25%以下
・M3 marrow：25%超
c：CNS-3：髄液中の白血球数が 5/μL 以上で、髄液中に白血病細胞を認める。
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書　Figure 3.1.3-1

表 1.2:14　NCI リスク分類基準

		血中白血球数 [a]	
		50000/μL 未満	50000/μL 以上
年齢	1～9 歳	SR	HR
	1 歳未満、10 歳以上	HR	HR

a：治験実施医療機関で測定された検査結果のうち、投与開始までの最高値を用いる。

2）CCG-1962 試験

CCG-1962 試験の標準リスクの ALL 患者は、1 歳以上 10 歳未満、白血球数が 50000/μL 以下、表面免疫グロブンリンの白血病芽球陽性が 20%以下と定義された。

3）AALL07P4 試験

AALL07P4 試験の高リスク B 細胞性 ALL 患者は、1 歳以上 31 歳未満、白血球数が 1 歳以上 10 歳未満では 50000/μL 以上、10 歳以上 31 歳未満及びステロイド前治療歴では基準なし、ステロイド及び髄腔内シタラビンを除き、細胞毒性のある化学療法が未治療と定義された。

4）DFCI 11-001 試験

DFCI 11-001 試験のリスク分類基準を表 1.2:15 に示した。

DFCI 11-001 試験では、標準リスクの ALL 患者は、1 歳以上 10 歳未満、白血球数が 50000/μL 未満、中枢神経系白血病が存在しない、B 細胞性 ALL 免疫表現型で、フィラデルフィア染色体がなく、寛解導入療法終了後（Day 32）に MRD が 0.1%未満と定義された。高リスクの ALL 患者は、10 歳以上 22 歳未満、白血球数が 50000/μL 超、形態学的に中枢神経系白血病が存在する、フィラデルフィア染色体がなく、寛解導入療法終了後（Day 32）に MRD が 0.1%未満の B 細胞性 ALL のみと定義された。超高リスクの ALL 患者は、染色体異常があり、MLL 遺伝子再構成があり、染色体が 44 本未満、早期 T 細胞前駆体の存在があり、寛解導入療法終了後（Day 32）に MRD が 0.1%以上の B 細胞性 ALL と定義された。

表 1.2:15　DFCI 11-001 試験のリスク分類基準

Standard Risk All criteria must be met	High Risk At least 1 criteria must be met	Very High Risk At least 1 criteria must be met
• Age: 365 days to < 10 years. • Highest pretreatment WBC <50000/mm^3.	• Age: 10 to < 22 years • Highest pretreatment WBC >50000/mm^3	• Chromosomal abnormalities: • Presence of MLL gene translocations
• No evidence of CNS leukemia defined for HR group • B-ALL immunophenotype • Absence of t(9;22), MLL gene translocations and hypodiploidy < 44 chromosomes • MRD level < 0.001 on a marrow sample obtained at end of remission induction therapy (Day 32).	• Evidence of CNS leukemia by morphology (defined as > 5 WBC's/hpf with blasts in initial CSF specimen) • T-ALL immunophenotype (excluding ETP phenotype) And all of the following criteria must be met: • Absence of t(9;22), MLL gene translocations and hypodiploidy < 44 chromosomes • MRD: Subjects with MRD level < 0.001 on a marrow sample obtained at end of remission induction therapy (Day 32): B-ALL only	• Presence of hypodiploidy < 44 chromosomes • Early T-cell precursor (ETP) phenotype (T- ALL/lymphoblastic lymphoma subjects only) • MRD: B–ALL subjects previously considered either initial SR or HR with MRD ≥0.001 at end of remission induction therapy (Day 32).

Note: MRD was not to be used to change risk group of T-ALL subjects.
Lymphoblastic lymphoma subjects were to be treated as Standard Risk, High Risk or Very High Risk based on age, immunophenotype, CNS status and cytogenetics, as specified above. Presenting WBC and end- induction MRD was not to be used in lymphoblastic lymphoma for risk-group classification. Subjects with t(9;22) were removed from protocol therapy at Day 15 and not assigned a Final Risk Group.
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 1

1.2.3　有効性の評価

（1）有効性評価項目

国内外の主な有効性評価項目を、表 1.2:16 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。

なお、各試験の共通した評価項目である血中アスパラギナーゼ活性の結果は、【M2.7.2】に記載した。

表 1.2:16　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：実施、—：未実施
a：Bone marrow status

有効性評価項目の評価基準を、以下に示した。

無イベント生存率（EFS）、無病生存率（DFS）及び全生存率（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）骨髄状態（又はリンパ芽球）又は微小残存病変（MRD）

骨髄状態は、CCG-1962 試験では寛解導入療法期の Day 7、Day 14 及び Day 28（投与 25 日後）に、AALL07P4 試験では寛解導入療法期 Day 8、15、29 及び Day 43 に、MRD は AALL07P4 試験では寛解導入療法期 Day 29 及び該当者のみ Day 43 に、DFCI 11-001 試験では寛解導入療法期 Day 32（投与 25 日後）に評価された。

2）完全寛解率（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腫が 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。

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。

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。

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）解析方法

有効性を検討した国内外の臨床試験の方法の比較を、表 1.2:17 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 1.2:17　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	・ASP ・CR 率 ・EFS ・OS	・ASP ・骨髄状態 ・EFS	・ASP ・MRD ・CR 率 ・EFS ・DFS ・OS	・ASP ・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]；12 回 SER [b]:；11 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 及び 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 IC (VHR) 中枢神経予防療法 地固め療法 II
解析方法	EFS 及び OS の分布 ・Kaplan-Meier 法 CR 率 ・両側 95%信頼区間（正確二項分布）	EFS の分布 ・Kaplan-Meier 法	EFS、DFS 及び OS の分布 ・Kaplan-Meier 法 CR 率 ・両側 95%信頼区間	EFS、DFS 及び OS の分布 ・Kaplan-Meier 法 CR 率 ・両側 95%信頼区間

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

2.　個々の試験結果の要約

本項では、評価資料及び参考資料の結果を要約した。国内及び海外の臨床試験の有効性の成績を評価した。

2.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）【評価資料】

【添付資料 5.3.5.2.1】

日本人の未治療 ALL 患者を対象として、本剤［2500 IU/m^2（BSA ≥ 0.6 m^2）又は 82.5 IU/kg（BSA < 0.6 m^2）］の PK/PD、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同、非盲検非対照国

内第 II 相試験（SHP674-201 試験）が実施された。本試験は、日本人患者における忍容性及び安全性の評価を目的とする第 1 パート、並びに PK/PD、有効性及び安全性を検討する第 2 パートで構成し、第 1 パートでは 3 例、第 2 パートでは 23 例が解析対象とされた。

第 2 パートの寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤投与前で 0.0%（0/23 例）、本剤投与 5 分後 100%（22/22 例）、投与 4 時間後から投与 14 日後まで 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。

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。

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 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 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 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 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。

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

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

結論として、本剤は 1 歳以上 21 歳未満の未治療 ALL の標準リスク、中間リスク及び高リスク患者に対して、寛解導入療法期にプレドニゾロン、メトトレキサート、シラタビン、ダウノルビシン及びビンクリスチンとの併用療法によって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を投与 14 日間以上持続し、1 年 EFS 及び 1 年 OS はともに 100%を認め、生存期間の延長作用を示した。

2.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）【参考資料】

【添付資料 5.3.5.1.1】

海外の第 II 相試験（CCG-1962 試験）は、未治療 ALL 患者を対象に、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比較検討することを目的に、多施設共同、非盲検比較試験として実施された。

本試験に登録された患者には、寛解導入療法期では本剤の用量 2500 IU/m^2 が 1 回（Day 3）又は L-ASP の用量 6000 IU/m^2 が 9 回、遅延強化療法 I 期及び II 期に本剤の用量 2500 IU/m^2 が各 1 回（Day 3）又は L-ASP の用量 6000 IU/m^2 が各 6 回、筋肉内投与された。本剤は計 3 回、L-ASP は 21 回投与された。

主要評価項目である、L-ASP 群と比べ遅延強化療法 I 期における高力価（>2.5）抗薬物抗体の発生率が少なくとも 50%減少するかどうかを検討した結果、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）。

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は、「抗体比が 2.5 超」の場合、寛解導入療法期では本剤群 0%（0/4 例）、L-ASP 群 10%（1/10 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 14%（1/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 100%（5/5 例）、L-ASP 群 0%（0/1 例）であった。

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は、寛解導入療法期 Day 21 では、本剤群 92.3%（24/26 例）、L-ASP 群 85.0%（17/20 例）、遅延強化療法 I 期 Day 21 では本剤群 92.9%（13/14 例）、L-ASP 群 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期 Day 21 では本剤群 90.0%（9/10 例）、L-ASP 群 20.0%（1/5 例）であった。

以上のように、高力価抗体の存在下で、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を保持した被験者の割合は、本剤群の方が、L-ASP 抗体群に比べ高いことが示された。

寛解導入療法期 Day 28 では、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は、本剤群 25.0%（1/4 例）及び L-ASP 群 0.0%（0/2 例）であった。

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性は、本剤では投与後 Day 5 にピークを示し、その平均値は 1 IU/mL で、筋肉注射部位からの吸収の平均消失半減期は 1.7 日であり、本剤の消失半減期は、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期で、それぞれ 5.79 日、5.90 日及び 5.55 日であった。一方、L-ASP 筋肉内注射後の血中アスパラギナーゼ消失半減期は、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期で、それぞれ 1.8 日、1.5 日及び 1.5 日であった。

血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ初回投与後 Day 4 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。

3 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 83%（73～93）、L-ASP 群 79%（68～90）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定：p=0.414）。5 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 78%（67～88）、L-ASP 群 73%（61～85）であった。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。

結論として、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、本剤は、寛解導入療法期にビンクリスチン、プレドニゾロン、シラタビン及びメトトレキサートとの併用投与、あるいは遅延強化療法期にビンクリスチン、デキサメサゾン、ドキソルビシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シタラビン及びチオグアニンとの併用投与で、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を投与 14 日間以上持続することにより、骨髄中のリンパ芽球の割合を低下させた。

2.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）【評価資料】

【添付資料 5.3.5.1.2】

海外の第 II 相試験（AALL07P4 試験）は、未治療 ALL 患者を対象に、本剤の用量 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、非盲検比較試験として実施された。

本試験に登録された患者は、寛解導入療法期 Day 4（寛解導入療法期開始日を Day 1 とする）並びに地固め療法期の Day 15（地固め療法期開始日を Day 1 とする）及び Day 43 に本剤群又は CAL-H 群では 2500 IU/m^2 を、CAL-L 群では 2100 IU/m^2 を 1 時間以上かけて静脈内投与された。SER（M2 or M3 marrow on Induction Day 15 OR M1 with Induction Day 29 MRD ≥ 0.1%）でもさらに寛解導入療法期 Day 29 に MRD ≥ 1% 又は M2 であった場合には、延長寛解導入療法期の Day 4 に本剤又は CAL が 1 回投与された。また、RER 及び SER のいずれの場合も、中間維持療法 I 期 Day 2 及び Day 22、遅延強化療法 I 期 Day 4 及び Day 43 に、本剤又は CAL が 1 回投与された。SER の場合には、中間維持療法 II 期 Day 2 及び Day 22、遅延強化療法 II 期 Day 4 及び Day 43 に、本剤又は CAL が 1 回投与された。寛解導入療法期 Day 4（本剤投与前、投与 5 分後、投与 4 時間後）、5、6、8、15、22、29、及び地固め療法期の Day 15（本剤投与前、投与 5 分後、投与 4 時間後）、16、17、22、29、36、43 に血中アスパラギナーゼ活性を評価した。本剤群、CAL-L 群及び CAL-H 群は、いずれも RER では 7 回、SER では 11 回又は 12 回投与された。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の主な薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群と CAL-H 群では同程度であり、T_{max} が本剤群 1.25 時間、CAL 群はともに 1.17 時間、$T_{1/2}$ が本剤群 4.440 日、CAL 群はともに 13.75 日であった。

地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性の主な薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群と CAL-H 群では同程度であり、T_{max} が本剤群 1.630 時間、CAL-L 群 1.875 時間、CAL-H 群 1.220 時間であった。

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与 18 日後で 95.3%（41/43 例）、投与 25 日後で 29.5%（13/44 例）であり、投与 18 日後まで 95%以上を示した。地固め療法期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、本剤群では投与 5 分後から投与 7 日後まで 100%、投与 14 日後で 90.0%（27/30 例）であり、投与 14 日後まで 90%以上を示した。CAL-L 群及び CAL-H 群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、寛解導入療法期では投与 25 日後までともに 90%以上を示し、地固め療法期では投与 21 日後までともに約 90%以上を示した。

寛解導入療法期の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検出限界（0.05 μg/mL）未満に低下した。

寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも初回投与 4 日後に、検出限界（0.05 μg/mL）前後の低値を示し、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、血中アスパラギン濃度に比べ遅く低下し、地固め療法期に至るまでに、寛解導入療法期開始前の値前後に、急速に上昇した。

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）、CAL-L 群 64.7%（44/67 例）、CAL-H 群 80.5%（33/41 例）であった。

CR 率は、本剤群 92.6%（50/54 例）、CAL-L 群 89.7%（61/68 例）、CAL-H 群 97.6%（40/41 例）であった。

RER 被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）、CAL-L 群 66.2%（45/67 例）、CAL-H 群 82.9%（34/41 例）であった。

4 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 81.8%（62.9%～91.7%）、CAL-L 群 85.1%（68.1%～93.4%）、CAL-H 群 89.9%（70.1%～96.9%）であった。

4 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 85.5%（65.3%～94.4%）、CAL-L 群 89.4%（70.5%～96.5%）、CAL-H 群 94.7%（68.1%～99.2%）であった。

4 年 OS の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群 90.4%（78.5%～95.9%）、CAL-L 群 83.1%（71.6%～90.3%）、CAL-H 群 90.0%（75.5%～96.1%）であった。

結論として、本剤は、1 歳以上 31 歳未満の高リスクの未治療 ALL 患者に対して、寛解導入療法期にシラタビン、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投与、あるいは地固め療法期にシクロホスファミド、シタラビン、メルカプトプリン、ビンクリスチン及びメトトレキサートと併用投与することによって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上が投与後 14 日間以上持続した。また一方で、4 年 OS は 90.4%以上を示し、生存期間の延長もまた認められた。

2.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）【評価資料】

【添付資料 5.3.5.1.3】

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、本剤の用量 2500 IU/m^2 を静脈内投与したときの PK/PD、有効性及び安全性を検討することを目的に、多施設共同、非盲検比較試験として実施された。

本試験に登録された患者は、寛解導入療法期 Day 7、寛解導入療法期以降は、中枢神経予防療法の Day 1 から 2 週間ごとに本剤（2500 IU/m^2）又は CAL-H（2500 IU/m^2）が静脈内投与された。本剤群では計 16 回、CAL-H 群では計 11 回投与された。

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、本剤群及び CAL-H 群初回投与（寛解導入療法期 Day 7）後 18 日目時点（寛解導入療法期 Day 25）で、各々93.5%及び97.3%であった。

血中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、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。

PCR 法による評価可能例の MRD 評価（寛解導入療法期終了時）は、「Low : <0.001」が本剤 87.9%（80/91 例）、CAL-H 群 87.5%（77/88 例）、「High : >=0.001」が本剤 12.1%（11/91 例）、CAL-H 群 12.5%（11/88 例）であった。

CR 率（寛解導入療法期終了時）は、全体では本剤群 95.7%（110/115 例）、CAL-H 群 92.0%

（104/113 例）、標準リスクでは本剤群 97.1%（68/70 例）、CAL-H 群 95.6%（65/68 例）、高リスクでは本剤群 93.3%（42/45 例）、CAL-H 群 86.7%（39/45 例）であった。

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.0%（92.3%～99.5%）、CAL-H 群 93.2%（86.3%～96.7%）であった。

1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.9%（92.5%～99.8%）、CAL-H 群 97.7%（91.2%～99.4%）であった。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 97.3%（91.9%～99.1%）であった。

結論として、本剤は 1 歳以上 22 歳未満の標準リスク、高リスク、超高リスクの未治療 ALL 患者に対して、寛解導入療法期にビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及びメトトレキサートとの併用投与によって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上が投与後 18 日間以上持続した。また、一方で、1 年 EFS、DFS 及び OS は各々98.0%、98.9%及び 100%を示し、生存期間の延長作用もまた認められた。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、未治療 ALL 患者を対象に実施された CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験及び SHP674-201 試験の成績を比較検討した。なお、DFCI11-001 試験では、未治療 ALL 患者に加え LBL 患者も対象とされた。

3.1　患者の内訳

本剤の有効性を検討した全試験の患者の内訳を、表 3.1:1 に示した。

表 3.1:1　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	22	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)
有害事象	4	0	1	1	5	7	0	0
代替療法	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡	0	0	0	1	3	2	0	2
VHR	0	0	0	5	8	3	0	0
骨髄状態 M3 (Day 43)	0	0	0	2	0	1	0	0
治験責任医師の判断	0	1	1	5	12	3	0	0
再発	0	3	5	3	4	0	3	1
同意の撤回	0	1	1	5	4	3	1	2
他試験に参加	0	1	0	0	1	0	0	0
評価不能	0	0	0	0	1	0	0	0
追跡不能	0	0	2	0	0	0	0	0
病勢の悪化	0	0	0	0	0	0	1	4
Ph+	0	0	0	0	0	0	4	3
その他	0	2	4	0	0	0	3	4

—：該当なし、( )：%、VHR：超高リスク、Ph＋：フィラデルフィア染色体陽性

3.1.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の被験者の内訳を、表 3.1:2 に示した。

登録例は、第 1 パートで 3 例、第 2 パートで 25 例、計 28 例であった。

評価可能例は、第 1 パートで 3 例、第 2 パートで 24 例、計 27 例であった。

本剤投与例は、第 1 パートで 3 例、第 2 パートで 23 例、計 26 例であった。

寛解導入療法完了例は、第 1 パートで 3 例、第 2 パートで 21 例、計 24 例であった。試験完了例は、第 1 パートで 2 例、第 2 パートで 20 例、計 22 例であった。そのうち、第 2 パートで脱落例が 1 例、中止例は、第 1 パートで 1 例、治験薬投与中止例が 3 例であった。脱落理由は、1 例が寛解導入療法期で本剤投与前にフィラデルフィア染色体陽性又は BCR-ABL1-陽性の ALL と診断されたためであった。治験薬投与中止理由の内訳は、第1パートでGrade 3の非重篤のアナフィラキシー反応が 1 例、第 2 パートで Grade 3 の非重篤な膵炎が 1 例、Grade 4 の重篤な急性膵炎が 1 例であった。第 2 パートの残りの 1 例は、治験薬投与開始 32 日後に中枢神経系治療薬（プレドニゾンの髄腔内投与）の中止に至った Grade 3 の重篤な可逆性後白質脳症症候群を発現し、治験薬を投与中止した。この事象の発症から 9 日後に担当医師の裁量で試験を中止した。

表 3.1:2　SHP674-201 試験：被験者の内訳

	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=25) n (%)	Total (N=28) n (%)
Subjects enrolled	3	25	28
Subjects screen failed	0	1 (4.0)	1 (3.6)
Reason for screen failure			
Exclusion Criteria - 6	0	1 (4.0)	1 (3.6)
Eligible subjects	3 (100.0)	24 (96.0)	27 (96.4)
Eligible subjects but were not treated with SHP674	0	1 (4.0)	1 (3.6)
Subject treated with SHP674	3 (100.0)	23 (92.0)	26 (92.9)
Subjects who completed the remission induction therapy	3 (100.0)	21 (84.0)	24 (85.7)
Subjects who completed the study	2 (66.7)	20 (80.0)	22 (78.6)
Withdrawal from the study	0	1 (4.0)	1 (3.6)
Primary reason for withdrawal from the study			
The subject is found to have Philadelphia chromosome-positive (Ph+) or BCR-ABL1-positive ALL before the administration of SHP674 in remission induction therapy.	0	1 (4.0)	1 (3.6)
Treatment discontinuation	1 (33.3)	3 (12.0)	4 (14.3)
Primary reason for treatment discontinuation			
The investigator or subinvestigator determines that the subject should discontinue study treatment because of an AE after the administration of SHP674 in remission induction therapy.	0	1 (4.0)	1 (3.6)
The subject experiences Grade 3 pancreatitis, hypersensitivity reaction, or thrombosis after the administration of SHP674.	1 (33.3)	2 (8.0)	3 (10.7)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set (N) by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 6

3.1.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の被験者の内訳を、表 3.1:3 に示した。

無作為化割付け例は、118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）であり、投与完了例は、106 例（本剤群 54 例、L-ASP 群 52 例）であった。

投与中止例は、12 例（本剤群 5 例、L-ASP 群 7 例）であった。投与中止例の内訳は、本剤群では 5 例のうち、その他の理由である「フィラデルフィア染色体があり、骨髄移植等その他の治療を施行」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「寛解導入療法期の Day 28 に骨髄状態が M2 となった」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「治験責任医師の判断（誤投与）」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「CNS 再発のため他の試験に参加」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「患者からの申し出」が 1 例であった。

L-ASP 群では 7 例のうち、その他の理由である「寛解導入療法期の Day 14 に骨髄状態が M3 となった」が 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）、「治験責任医師の判断（寛解導入療法期の Day 14 に骨髄状態が M3 となった）」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「追跡不能」が 1 例、「再発」が 1 例、「有害事象（急性膵炎）」が 1 例（被験者番号[redacted]）であった。

表 3.1:3　CCG-1962 試験：患者の内訳

	PEG ASNase n (%)	Native ASNase n (%)
Randomized	59	59
Completed	54 (92)	52 (88)
Discontinued	5 (8)	7 (12)
Other Reason per Protocol	2 (3) [a]	3 (5) [b]
Physician choice	1 (2) [c]	1 (2) [d]
CNS relapse (entry into other study)	1 (2) [e]	—
Loss to follow-up	—	1 (2)
Marrow relapse	—	1 (2)
Patient choice	1 (2)	—
Toxicity	—	1 (2) [f]

—：該当なし、PEG-ASNase：本剤 、Native ASNase：L-ASP
a：Patient [redacted] had the Philadelphia chromosome and was taken off the study at the end of Induction and treated with more intensive therapy including a bone marrow (BM) transplant. Patient [redacted] had M2 BM on Day 28 of Induction.
b：Three patients (# [redacted], and [redacted]) had M3 BM on Day 14 of Induction.
c：Patient [redacted] was randomized to receive PEG-ASNase and received 1 single injection of PEG-ASNase; all subsequent doses of study treatment were administered as native E. coli ASNase.
d：Patient [redacted] had M3 BM on Day 14 of Induction.
e：Patient [redacted] had central nervous system (CNS) relapse and was entered into another therapeutic study per protocol (Pediatric Oncology Group Study #[redacted]).
f：Patient [redacted] had acute pancreatitis.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 1

3.1.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

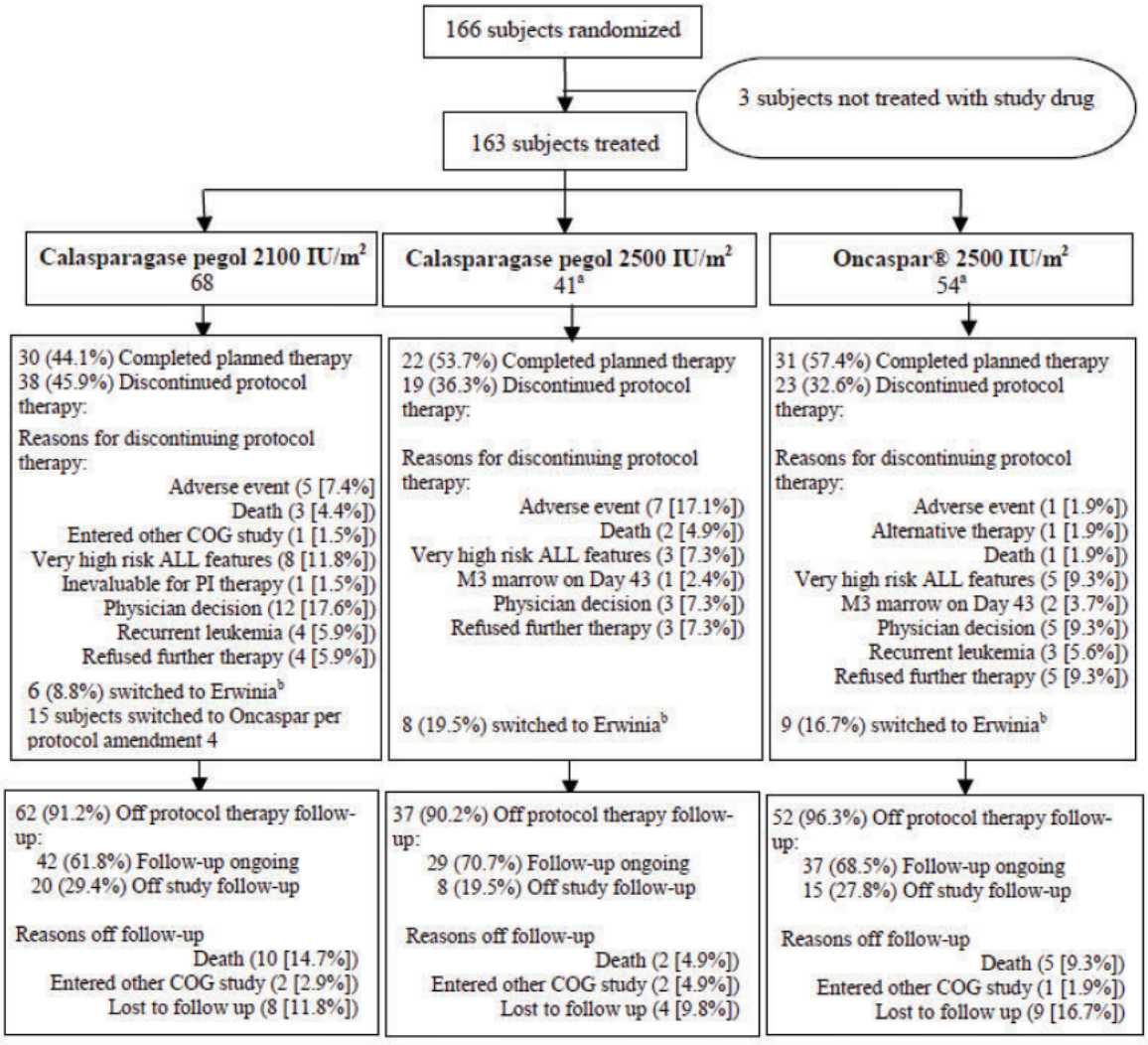
AALL07P4 試験の患者の内訳を図 3.1:1 に示した。

AALL07P4 試験では、166 例が無作為に割り付けられた。そのうち、本剤群又は CAL 群に割り付けられた 3 例は、治験薬投与開始前に中止したため、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。治験薬投与開始前に中止した理由は、1 例（被験者番号[redacted]）では CAL-H 群に割り付けられたが、治験薬を投与されなかった。1 例（被験者番号[redacted]）では CAL-L 群に割り付けられたが、試験登録 2 日後治験薬投与前に、同意撤回のため中止になった。1 例（被験者番号

[redacted]）では本剤群に割り付けられたが、別の試験のプロトコールでの用量で投与されたことなどであった。

完了例は、本剤群 31 例、CAL-L 群 30 例、CAL-H 群 22 例であった。

投与中止例は、本剤群 23 例、CAL-L 群 38 例、CAL-H 群 19 例であった。投与中止例の理由は、有害事象の発現が本剤群 1 例、CAL-L 群 5 例、CAL-H 群 7 例、代替療法が本剤群 1 例、死亡が本剤群 1 例、CAL-L 群 3 例、CAL-H 群 2 例、他試験に参加が CAL-L 群 1 例、超高リスク（VHR）状態が本剤群 5 例、CAL-L 群 8 例、CAL-H 群 3 例、Day 43 に骨髄状態 M3 が本剤群 2 例、CAL-H 群 1 例、寛解導入療法期後の評価不能が CAL-L 群 1 例、治験責任医師の判断が本剤群 5 例、CAL-L 群 12 例、CAL-H 群 3 例、再発が本剤群 3 例、CAL-L 群 4 例、同意の撤回が本剤群 5 例、CAL-L 群 4 例、CAL-H 群 3 例であった。



Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤、PI=post-induction

a：Subjects [redacted], [redacted], [redacted] were randomized to receive Oncaspar® 2500 IU/m^2 but were inadvertently administered calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (see Protocol Deviations, Section 10.2).

b：In the event of a severe systemic or recurrent local allergic reaction to study drug, Erwinia asparaginase was to be substituted (refer to protocol amendment 7a, Section 5.0).

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 2

図 3.1:1　AALL07P4 試験：患者の内訳

3.1.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の患者の内訳を図 3.1:2 に示した。

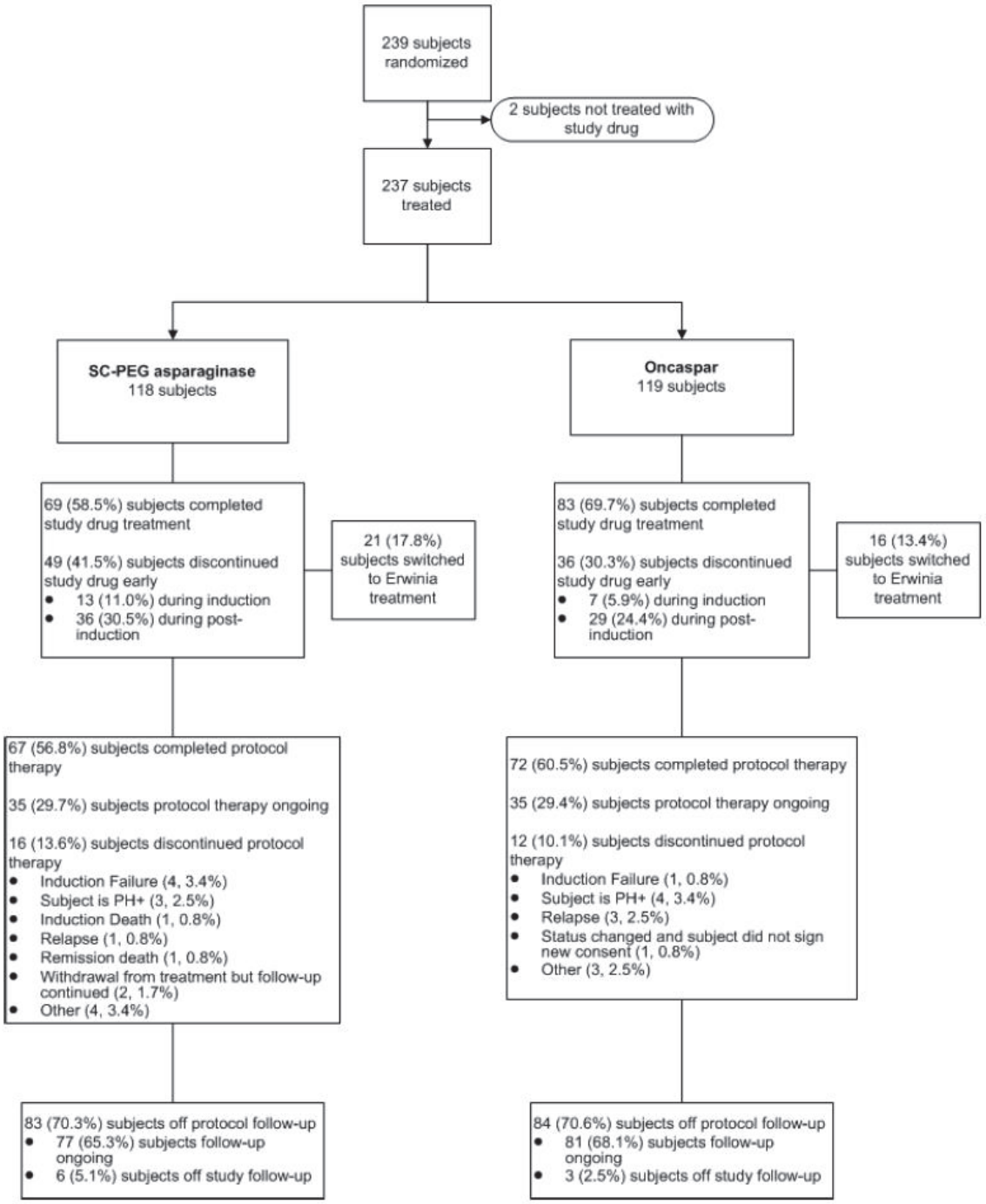
登録例は 239 例であった。そのうち、237 例が無作為に割り付けられた。無作為化例は、本剤群 119 例、calaspargase pegol（CAL-H）群 118 例であった。

完了例は、152 例（本剤群 83 例、CAL-H 群 69 例）であった。

投与中止例は、85 例（本剤群 36 例、CAL-H 群 49 例）であった。そのうち、寛解導入療法期に中止した被験者が本剤群 7 例、CAL-H 群 13 例、寛解導入療法期以降に中止した被験者が本剤群 29 例、CAL-H 群 36 例であった。

治験実施計画書で規定した試験中止例は、本剤群 12 例（10.1%）、CAL-H 群 16 例（13.6%）であった。

中止理由の内訳は、本剤群ではフィラデルフィア染色体陽性が 4 例、再発が 3 例、同意の撤回及び寛解導入不能が各 1 例、その他が 3 例、CAL-H 群では寛解導入不能が 4 例、フィラデルフィア染色体陽性が 3 例、死亡及び同意の撤回が各 2 例、再発が 1 例、その他が 4 例であった。



Oncaspar：本剤、SC-PEG asparaginase：CAL-H
引用元：DFCI 11-001 試験　10.1.1 Subject Disposition Flowchart

図 3.1:2　DFCI 11-001 試験：患者の内訳

3.2　人口統計学的特性及びその他の疾患特性

有効性を検討した国内外の臨床試験の人口統計学的特性及び疾患特性の比較を、以下に示した。国内外の臨床試験の患者背景に、大きな差はなかった。

3.2.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を表 3.2:1 に示した。

年齢の中央値は、第 1 パートで 9.2 歳、第 2 パートで 4.7 歳、全体で 4.8 歳であった。年齢の割合は、「10 歳未満」が第 1 パートで 66.7%、第 2 パートで 73.9%、全体で 73.1%、「10 歳以上」が第 1 パートで 33.3%、第 2 パートで 26.1%、全体で 26.9%であった。

性別では、女性が第 1 パートで 66.7%、第 2 パートで 47.8%、全体で 50.0%、男性が第 1 パートで 33.3%、第 2 パートで 52.2%、全体で 50.0%であった。

体重の中央値は、第 1 パートで 31.0 kg、第 2 パートで 15.7 kg、全体で 15.8 kg であった。

身長の中央値は、第 1 パートで 133.0 cm、第 2 パートで 104.0 cm、全体で 107.5 cm であった。

BSA の中央値は、第 1 パートで 1.066 m^2、第 2 パートで 0.673 m^2、全体で 0.684 m^2 であった。

ベースライン時の白血球数の中央値は、第 1 パートで 2.420 $\times 10^9$/L、第 2 パートで 4.280 $\times 10^9$/L、全体で 3.500 $\times 10^9$/L であった。ベースライン時の白血球数の割合は、「50 $\times 10^9$/L 未満」が第 1 パートで 100%、第 2 パートで 95.7%、全体で 96.2%、「50 $\times 10^9$/L 以上」が第 1 パートで 0%、第 2 パートで 4.3%、全体で 3.8%であった。

NUDT15 遺伝子多型の割合は、アルギニンホモ「Arg/Arg」が第 1 パートで 33.3%、第 2 パートで 91.3%、全体で 84.6%、システインホモ「Cys/Cys」が第 1 パートで 0%、第 2 パートで 4.3%、全体で 3.8%、「アルギニンホモ及びシステインホモ以外の遺伝子同型又は遺伝子異型」が第 1 パートで 66.7%、第 2 パートで 4.3%、全体で 11.5%であった。

表 3.2:1　SHP674-201 試験：人口統計学的特性及び疾患特性

Characteristic	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=23)	Total (N=26)
Age at informed consent (years)	n	3	23	26
	Mean (SD)	10.2 (2.63)	6.7 (4.79)	7.1 (4.70)
	Median	9.2	4.7	4.8
	Min, Max	8, 13	1, 17	1, 17
< 10 years	n (%)	2 (66.7)	17 (73.9)	19 (73.1)
≥ 10 years	n (%)	1 (33.3)	6 (26.1)	7 (26.9)
Sex				
Female	n (%)	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
Male	n (%)	1 (33.3)	12 (52.2)	13 (50.0)
Weight (kg) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	41.27 (20.796)	23.54 (15.128)	25.58 (16.412)
	Median	31.00	15.70	15.80
	Min, Max	27.6, 65.2	11.2, 59.1	11.2, 65.2
Height (cm) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	145.0 (21.66)	114.3 (28.74)	117.9 (29.40)
	Median	133.0	104.0	107.5
	Min, Max	132, 170	78, 172	78, 172
BSA (m^2) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	1.277 (0.4148)	0.852 (0.3705)	0.901 (0.3921)
	Median	1.066	0.673	0.684
	Min, Max	1.01, 1.75	0.49, 1.61	0.49, 1.75
≥ 0.60 m^2	n (%)	3 (100.0)	18 (78.3)	21 (80.8)
< 0.60 m^2	n (%)	0	5 (21.7)	5 (19.2)
WBC count (x10^9/L) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	2.313 (0.5085)	11.300 (19.2819)	10.263 (18.3240)
	Median	2.420	4.280	3.500
	Min, Max	1.76, 2.76	0.70, 83.93	0.70, 83.93
< 50	n (%)	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
≥ 50	n (%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Nudix Hydrolase 15 (NUDT15) polymorphism at screening visit				
Arg/Arg	n (%)	1 (33.3)	21 (91.3)	22 (84.6)
Cys/Cys	n (%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Homozygous genotype other than Arg/Arg and Cys/Cys or heterozygous genotype	n (%)	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)

Abbreviation: BSA = Body Surface Area.
Note: Note: BSA (m^2) = (height (cm) * weight (kg) / 3600) * (1/2)
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 10

3.2.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を表 3.2:2 に示した。

年齢では、「1～2 歳」が本剤群 11 例（19%）、L-ASP 群 20 例（34%）、「3～5 歳」が本剤群 26 例（44%）、L-ASP 群 18 例（30%）、「6～9 歳」が本剤群 22 例（37%）、L-ASP 群 21 例（36%）であった。

性別では、男性が本剤群 31 例（53%）、L-ASP 群 33 例（56%）、女性が本剤群 28 例（47%）、L-

ASP 群 26 例（44%）であった。

人種別では、白人が本剤群 38 例（64%）、L-ASP 群 39 例（66%）、非白人が本剤群 21 例（36%）、L-ASP 群 20 例（34%）であった。

診断時の白血球数は、「20000 未満」が本剤群 47 例（80%）、L-ASP 群 46 例（78%）、「20000 以上」が本剤群 12 例（20%）、L-ASP 群 13 例（22%）であった。

CALLA+（共通の ALL 抗原反応）は、本剤群 50 例（85%）、L-ASP 群 53 例（90%）であった。

診断時の血小板数は、「50000 未満」が本剤群 20 例（34%）、L-ASP 群 30 例（51%）、「50000～149000」が本剤群 21 例（36%）、L-ASP 群 19 例（32%）、「150000 以上」が本剤群 18 例（31%）、L-ASP 群 10 例（17%）であった。

ヘモグロビン値は、「8 未満」が本剤群 30 例（51%）、L-ASP 群 24 例（41%）、「8～11」が本剤群 22 例（37%）、L-ASP 群 29 例（49%）、「11 超」が本剤群 6 例（10%）、L-ASP 群 6 例（10%）であった。

中枢神経系病変は、「白血球数 5/μL 超かつ芽球陽性」が本剤群 0 例（0%）、L-ASP 群 0 例（0%）、「白血球数 5/μL 未満かつ芽球陽性」が本剤群 4 例（7%）、L-ASP 群 9 例（15%）、「白血球数 5/μL 超かつ芽球陰性」が本剤群 1 例（2%）、L-ASP 群 4 例（7%）「白血球数 5/μL 未満かつ芽球陰性」が本剤群 51 例（86%）、L-ASP 群 46 例（71%）であった。

縦隔腫瘤が「胸郭直径の 1/3 未満」は、本剤群 4 例（7%）、L-ASP 群 6 例（10%）であった。

「境界が臍点以下」の肝腫大は、本剤群 4 例（7%）、L-ASP 群 2 例（3%）であった。

「境界が臍点以下」の脾腫大は、本剤群 3 例（5%）、L-ASP 群 3 例（5%）であった。

重度のリンパ節症は、本剤群 1 例（2%）、L-ASP 群 1 例（2%）であった。

表 3.2:2　CCG-1962 試験：人口統計学的特性及び疾患特性

Patient characteristic	PEG ASNase n (%)	Native ASNase n (%)
Total, n	59	59
Age		
1-2 years	11 (19)	20 (34)
3-5 years	26 (44)	18 (30)
6-9 years	22 (37)	21 (36)
Sex		
Male	31 (53)	33 (56)
Female	28 (47)	26 (44)
Race		
White	38 (64)	39 (66)
Nonwhite	21 (36)	20 (34)
White Blood Cell (WBC) Count Diagnosis		
<20,000/μL	47 (80)	46 (78)
>20,000/μL	12 (20)	13 (22)
CALLA+ (reactive to common ALL antigen)+	50 (85)	53 (90)
Platelet Count at Diagnosis		
<50,000/μL	20 (34)	30 (51)
50,000 to 149,000/μL	21 (36)	19 (32)
>150,000/μL	18 (31)	10 (17)
Hemoglobin Level		
<8 g/dL	30 (51)	24 (41)
8-11 g/dL	22 (37)	29 (49)
>11 g/dL	6 (10)	6 (10)
Central Nervous System Disease (Cerebrospinal Fluid Sample)		
>5 WBC/μL, positive cytology (blasts)	—	—
<5 WBC/μL, positive cytology (blasts)	4 (7)	9 (15)
>5 WBC/μL, negative cytology	1 (2)	4 (7)
<5 WBC/μL, negative cytology	51 (86)	46 (71)
Mediastinal mass < 1⁄3 thoracic diameter	4 (7)	6 (10)
Hepatomegaly, edge below the umbilicus	4 (7)	2 (3)
Splenomegaly, edge below the umbilicus	3 (5)	3 (5)
Lymphadenopathy, massive	1 (2)	1 (2)

CALLA+ = reactive to common ALL antigen、PEG-ASNase：本剤 、Native ASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 2

3.2.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ表 3.2:3 及び表 3.2:4 に示した。

年齢の平均値は、本剤群 10.4 歳、CAL-L 群 11.4 歳、CAL-H 群 9.4 歳であった。年齢別では、「10 歳未満」が本剤群 18 例（33.3%）、CAL-L 群 19 例（27.9%）、CAL-H 群 18 例（43.9%）、「10 歳以上」が本剤群 36 例（66.7%）、CAL-L 群 49 例（72.1%）、CAL-H 群 23 例（56.1%）、「10 歳以

上 16 歳未満」が本剤群 28 例（51.9%）、CAL-L 群 29 例（42.6%）、CAL-H 群 18 例（43.9%）、「16 歳以上」が本剤群 8 例（14.8%）、CAL-L 群 20 例（29.4%）、CAL-H 群 5 例（12.2%）であった。

性別では、男性が本剤群 31 例（57.4%）、CAL-L 群 38 例（55.9%）、CAL-H 群 14 例（34.1%）、女性が本剤群 23 例（42.6%）、CAL-L 群 30 例（44.1%）、CAL-H 群 27 例（65.9%）であった。

人種別では、白人が本剤群 43 例（79.6%）、CAL-L 群 56 例（82.4%）、CAL-H 群 35 例（85.4%）と大多数であった。

民族別では、非ヒスパニック系又は非ラテン系が本剤群 35 例（64.8%）、CAL-L 群 52 例（76.5%）、CAL-H 群 27 例（65.9%）と大多数であった。

BMI の平均値は、本剤群 21.032 kg/m^2、CAL-L 群 21.283 kg/m^2、CAL-H 群 19.934 kg/m^2 であった。

体表面積の平均値は、本剤群 1.325 m^2、CAL-L 群 1.412 m^2、CAL-H 群 1.234 m^2 であった。

初回の診断は、前駆 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病が本剤群 47 例（87.0%）、CAL-L 群 55 例（80.9%）、CAL-H 群 38 例（92.7%）と大多数であった。

免疫表現型は、前駆 B 細胞が、いずれの群でも 100%であった。

Simplified Disease Classification は、前駆 B 細胞 ALL が本剤群 54 例（100%）、CAL-L 群 65 例（95.6%）、CAL-H 群 40 例（97.6%）と大多数であった。

寛解導入療法前の中枢神経系状態は、CNS1 が本剤群 46 例（85.2%）、CAL-L 群 48 例（70.6%）、CAL-H 群 35 例（85.4%）、CNS2 が本剤群 8 例（14.8%）、CAL-L 群 16 例（23.5%）、CAL-H 群 5 例（12.2%）、CNS3 が本剤群 0 例、CAL-L 群 4 例（5.9%）、CAL-H 群 1 例（2.4%）であった。

診断前の 1 週間以内にステロイドが投与された被験者の割合は、本剤群 1 例（1.9%）、CAL-L 群 5 例（7.4%）、CAL-H 群 3 例（7.3%）であった。

骨髄／リンパ又は混合系統白血病遺伝子を検出する FISH 転座検査結果は、「陰性」が本剤群 52 例（96.3%）、CAL-L 群 64 例（94.1%）、CAL-H 群 40 例（97.6%）であった。

ベースライン時の白血球数の平均値は、本剤群 65.92 × 10^9/L、CAL-L 群 66.51 × 10^9/L、CAL-H 群 90.14 × 10^9/L であった。

ベースライン時の「白血球数 50 × 10^9/L 未満」が本剤群 33 例（61.1%）、CAL-L 群 35 例（51.5%）、CAL-H 群 19 例（46.3%）、「白血球数 50 × 10^9/L 以上」が本剤群 21 例（38.9%）、CAL-L 群 33 例（48.5%）、CAL-H 群 22 例（53.7%）であった。

年齢別ベースライン時の白血球数は、「10 歳未満かつ白血球数 50 × 10^9/L 未満」が本剤群 3 例（5.6%）、CAL-L 群 0 例、CAL-H 群 1 例（2.4%）、「10 歳未満かつ白血球数 50 × 10^9/L 以上」が本剤群 15 例（27.8%）、CAL-L 群 19 例（27.9%）、CAL-H 群 17 例（41.5%）、「10 歳以上かつ白血球数 50 × 10^9/L 未満」が本剤群 30 例（55.6%）、CAL-L 群 35 例（51.5%）、CAL-H 群 18 例（43.9%）、「10 歳以上かつ白血球数 50 × 10^9/L 以上」が本剤群 6 例（11.1%）、CAL-L 群 14 例（20.6%）、CAL-H 群 5 例（12.2%）であった。

表 3.2:3　AALL07P4 試験：人口統計学的特性（FAS）

	Calaspargase Pegol				
	2100 IU/m^2 (N=68)	**2500 IU/m^2 (N=41)**	**Total (N=109)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54)**	**Total Subjects (N=163)**
Age (years)					
Mean (SD)	11.4 (5.59)	9.4 (6.20)	10.7 (5.88)	10.4 (5.55)	10.6 (5.76)
Median (Min, Max)	12.5 (1, 21)	11.0 (1, 26)	12.0 (1, 26)	11.0 (1, 23)	11.0 (1, 26)
Age Group (years), n (%)					
< 10	19 (27.9)	18 (43.9)	37 (33.9)	18 (33.3)	55 (33.7)
>= 10	49 (72.1)	23 (56.1)	72 (66.1)	36 (66.7)	108 (66.3)
10 -< 16	29 (42.6)	18 (43.9)	47 (43.1)	28 (51.9)	75 (46.0)
>= 16	20 (29.4)	5 (12.2)	25 (22.9)	8 (14.8)	33 (20.2)
Sex, n (%)					
Male	38 (55.9)	14 (34.1)	52 (47.7)	31 (57.4)	83 (50.9)
Female	30 (44.1)	27 (65.9)	57 (52.3)	23 (42.6)	80 (49.1)
Race, n (%)					
Asian	3 (4.4)	1 (2.4)	4 (3.7)	1 (1.9)	5 (3.1)
Black or African American	4 (5.9)	1 (2.4)	5 (4.6)	6 (11.1)	11 (6.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.5)	1 (2.4)	2 (1.8)	0	2 (1.2)
White	56 (82.4)	35 (85.4)	91 (83.5)	43 (79.6)	134 (82.2)
Unknown	4 (5.9)	3 (7.3)	7 (6.4)	4 (7.4)	11 (6.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	14 (20.6)	12 (29.3)	26 (23.9)	18 (33.3)	44 (27.0)
Not Hispanic or Latino	52 (76.5)	27 (65.9)	79 (72.5)	35 (64.8)	114 (69.9)
Unknown	2 (2.9)	2 (4.9)	4 (3.7)	1 (1.9)	5 (3.1)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 14

表 3.2:4　AALL07P4 試験：疾患特性（FAS）

	Calaspargase Pegol				
	2100 IU/m² (N=68)	**2500 IU/m² (N=41)**	**Total (N=109)**	**Oncaspar 2500 IU/m² (N=54)**	**Total subjects (N=163)**
Baseline BMI (kg/m²)					
Mean (SD)	21.283 (6.5383)	19.934 (5.7551)	20.775 (6.2624)	21.032 (7.4498)	20.860 (6.6571)
Median (Min, Max)	19.804 (12.98, 39.39)	17.851 (14.11, 39.27)	18.519 (12.98, 39.39)	17.591 (13.60, 49.97)	18.293 (12.98, 49.97)
Baseline BSA (m²)					
Mean (SD)	1.412 (0.5679)	1.234 (0.5812)	1.345 (0.5768)	1.325 (0.5727)	1.338 (0.5737)
Median (Min, Max)	1.450 (0.42, 2.80)	1.260 (0.48, 2.44)	1.430 (0.42, 2.80)	1.330 (0.46, 2.94)	1.390 (0.42, 2.94)
Initial diagnosis (Morphology), n (%)					
Acute lymphoblastic leukemia, NOS	8 (11.8)	3 (7.3)	11 (10.1)	3 (5.6)	14 (8.6)
Acute lymphocytic leukemia					
Leukemia, NOS	5 (7.4)	0	5 (4.6)	2 (3.7)	7 (4.3)
Precursor B-cell lymphoblastic leukemia, Pro-B ALL, Common	55 (80.9)	38 (92.7)	93 (85.3)	47 (87.0)	140 (85.9)
Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
Precursor cell lymphoblastic leukemia, NOS	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
Institutional immunophenotype diagnosis, n (%)					
B-Precursor	68 (100)	41 (100)	109 (100)	54 (100)	163 (100)
Simplified Disease Classification (SDC) v10, n (%)					
B-precursor ALL	65 (95.6)	40 (97.6)	105 (96.3)	54 (100)	159 (97.5)
ALL	3 (4.4)	1 (2.4)	4 (3.7)	0	4 (2.5)
Pre-Induction CNS status, n (%)					
CNS 1	48 (70.6)	35 (85.4)	83 (76.1)	46 (85.2)	129 (79.1)
CNS 2	16 (23.5)	5 (12.2)	21 (19.3)	8 (14.8)	29 (17.8)
CNS 2a	8 (11.8)	5 (12.2)	13 (11.9)	4 (7.4)	17 (10.4)
CNS 2b	6 (8.8)	0	6 (5.5)	3 (5.6)	9 (5.5)
CNS 2c	2 (2.9)	0	2 (1.8)	1 (1.9)	3 (1.8)
CNS 3	4 (5.9)	1 (2.4)	5 (4.6)	0	5 (3.1)
CNS 3b	1 (1.5)	1 (2.4)	2 (1.8)	0	2 (1.2)
CNS 3c	3 (4.4)	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)
Received steroid therapy within the week preceding diagnosis? n (%)					
Yes	5 (7.4)	3 (7.3)	8 (7.3)	1 (1.9)	9 (5.5)
No	63 (92.6)	38 (92.7)	101 (92.7)	53 (98.1)	154 (94.5)
FISH Translocation Testing: MLL rearrangement, n (%)					
Negative	64 (94.1)	40 (97.6)	104 (95.4)	52 (96.3)	156 (95.7)
Positive	4 (5.9)	1 (2.4)	5 (4.6)	2 (3.7)	7 (4.3)
Baseline WBC (x10^9/L)					
n	68	41	109	54	163
Mean	66.51	90.14	75.40	65.92	72.26
SD	83.531	118.352	98.228	108.999	101.683
Median	29.00	59.00	50.70	27.15	34.20
Min, Max	0.9, 308.4	0.8, 509.2	0.8, 509.2	0.5, 609.8	0.5, 609.8

表 3.2:4　AALL07P4 試験：疾患特性（FAS）（続き）

	Calaspargase Pegol				
	2100 IU/m² (N=68)	2500 IU/m² (N=41)	Total (N=109)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=54)	Total subjects (N=163)
Baseline WBC (x10^9/L), n (%)					
<50	35 (51.5)	19 (46.3)	54 (49.5)	33 (61.1)	87 (53.4)
>=50	33 (48.5)	22 (53.7)	55 (50.5)	21 (38.9)	76 (46.6)
Age (years) and Baseline WBC (x10^9/L), n (%)					
Age <10 and WBC <50	0	1 (2.4)	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (2.5)
Age <10 and WBC >=50	19 (27.9)	17 (41.5)	36 (33.0)	15 (27.8)	51 (31.3)
Age >=10 and WBC <50	35 (51.5)	18 (43.9)	53 (48.6)	30 (55.6)	83 (50.9)
Age >=10 and WBC >=50	14 (20.6)	5 (12.2)	19 (17.4)	6 (11.1)	25 (15.3)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 15

3.2.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ表 3.2:5 及び表 3.2:6 に示した。

年齢の中央値は、本剤群 4 歳、CAL-H 群 5 歳であった。年齢別では、「10 歳未満」が本剤 89 例（74.8%）、CAL-H 群 89 例（75.4%）、「10 歳以上」が本剤 30 例（25.2%）、CAL-H 群 29 例（24.6%）、「10 歳以上 16 歳未満」が本剤 23 例（19.3%）、CAL-H 群 23 例（19.5%）、「16 歳以上」が本剤 7 例（5.9%）、CAL-H 群 6 例（5.1%）であった。

性別では、男性が本剤 71 例（59.7%）、CAL-H 群 75 例（63.6%）、女性が本剤 48 例（40.3%）、CAL-H 群 43 例（36.4%）であった。

民族別では、ヒスパニック系又はラテン系が本剤群 23 例（19.3%）、CAL-H 群 17 例（14.4%）、非ヒスパニック系及び非ラテン系が本剤群 86 例（72.3%）、CAL-H 群 93 例（78.8%）であった。

人種別では、白人が本剤群 89 例（74.8%）、CAL-H 群 78 例（66.1%）と大多数であった。

ベースライン時の初回リスクは、標準リスクが本剤群 70 例（58.8%）、CAL-H 群 70 例（59.3%）、高リスクが本剤群 49 例（41.2%）、CAL-H 群 48 例（40.7%）であった。

ベースライン時の初回リスク別年齢は、「10 歳未満かつ標準リスク」が本剤群 70 例（58.8%）、CAL-H 群 70 例（59.3%）、「10 歳未満かつ高リスク」が本剤群 19 例（16.0%）、CAL-H 群 19 例（16.1%）、「10 歳以上かつ高リスク」が本剤群 30 例（25.2%）、CAL-H 群 29 例（24.6%）、「10 歳以上 16 歳未満かつ高リスク」が本剤群 23 例（19.3%）、CAL-H 群 23 例（19.5%）、「16 歳以上かつ高リスク」が本剤群 7 例（5.9%）、CAL-H 群 6 例（5.1%）であった。

初回の診断は、ALL が本剤群 115 例（96.6%）、CAL-H 群 113 例（95.8%）、LBL が本剤群 4 例（3.4%）、CAL-H 群 5 例（4.2%）であった。

免疫表現型は、B 細胞系統が本剤群 103 例（86.6%）、CAL-H 群 103 例（87.3%）、T 細胞系統が本剤群 16 例（13.4%）、CAL-H 群 15 例（12.7%）であった。

診断時の精巣腫瘤は、「なし」が本剤群 67 例（56.3%）、CAL-H 群 75 例（63.6%）、「評価不能」が本剤群 2 例（1.7%）、CAL-H 群 0 例、「該当なし」が本剤群 48 例（40.3%）、CAL-H 群 43 例（36.4%）、「データなし」が本剤群 2 例（1.7%）、CAL-H 群 0 例であった。

診断時の前縦隔腫瘤は、「あり」が本剤群 12 例（10.1%）、CAL-H 群 6 例（5.1%）、「なし」が本剤群 107 例（89.9%）、CAL-H 群 112 例（94.9%）であった。

中枢神経系の状態は、CNS1 が本剤群 98 例（82.4%）、CAL-H 群 90 例（76.3%）、CNS2 が本剤群 15 例（12.6%）、CAL-H 群 18 例（15.3%）、CNS3 が本剤群 3 例（2.5%）、CAL-H 群 1 例（0.8%）、芽球を伴う外傷性穿刺が本剤群 2 例（1.7%）、CAL-H 群 3 例（2.5%）、芽球を伴わない外傷性穿刺が本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 5 例（4.2%）、データなしが本剤群 0 例、CAL-H 群 1 例（0.8%）であった。

骨髄の状態は、「芽球あり」が本剤群 115 例（96.6%）、CAL-H 群 115 例（97.5%）、「骨髄病変を伴わないリンパ腫」が本剤群 3 例（2.5%）、CAL-H 群 3 例（2.5%）、「評価不能」が本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 0 例であった。

診断時の芽球数の割合（中央値）は、本剤群 3.0%、CAL-H 群 2.0%であった。

ベースライン時の「白血球数 50×10^9/L 未満」が本剤群 118 例（99.2%）、CAL-H 群 113 例（95.8%）、「白血球数 50×10^9/L 以上」が本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 5 例（4.2%）であった。

年齢別ベースライン時の白血球数は、「10 歳未満かつ白血球数 50×10^9/L 未満」が本剤群 88 例（73.9%）、CAL-H 群 87 例（73.7%）、「10 歳以上かつ白血球数 50×10^9/L 未満」が本剤群 30 例（25.2%）、CAL-H 群 26 例（22.0%）、「10 歳以上 16 歳未満かつ白血球数 50×10^9/L 未満」が本剤群 23 例（19.3%）、CAL-H 群 20 例（16.9%）、「16 歳以上かつ白血球数 50×10^9/L 未満」が本剤群 7 例（5.9%）、CAL-H 群 6 例（5.1%）、「10 歳未満かつ白血球数 50×10^9/L 以上」が本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 2 例（1.7%）、「10 歳以上かつ白血球数 50×10^9/L 以上」が本剤群 0 例、CAL-H 群 3 例（2.5%）、「10 歳以上 16 歳未満かつ白血球数 50×10^9/L 以上」が本剤群 0 例、CAL-H 群 3 例（2.5%）であった。

ビリルビン値が 1.4 mg/dL 超を示した被験者の割合は、本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 3 例（2.5%）であった。

試験開始前にステロイドを使用した被験者の割合は、本剤群 21 例（17.6%）、CAL-H 群 17 例（14.4%）であった。

登録前に縦郭へ緊急放射線療法を施行した被験者は、いなかった。

ダウン症候群の被験者の割合は、本剤群 4 例（3.4%）、CAL-H 群 3 例（2.5%）であった。

核型評価は、「正常」が本剤群 8 例（6.7%）、CAL-H 群 16 例（13.6%）、「異常」が本剤群 110 例（92.4%）、CAL-H 群 99 例（83.9%）、「不十分」が本剤群 1 例（0.8%）、CAL-H 群 3 例（2.5%）であった。

BMI の中央値は、本剤群 16.608 kg/m^2、CAL-H 群 16.762 kg/m^2 であった。

体表面積の中央値は、本剤群 0.770 m^2、CAL-H 群 0.760 m^2 であった。

表 3.2:5　DFCI 11-001 試験：人口統計学的特性（FAS）

	Calaspargase pegol (N=118)	**Oncaspar® (N=119)**
Age (years)		
N	118	119
Median	5.0	4.0
Min, Max	1, 20	1, 18
Age Group (years), n (%)		
< 10	89 (75.4)	89 (74.8)
>= 10	29 (24.6)	30 (25.2)
10 -< 16	23 (19.5)	23 (19.3)
>= 16	6 (5.1)	7 (5.9)
Sex, n (%)		
Male	75 (63.6)	71 (59.7)
Female	43 (36.4)	48 (40.3)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	17 (14.4)	23 (19.3)
Not Hispanic or Latino	93 (78.8)	86 (72.3)
Unknown	8 (6.8)	10 (8.4)
Race, n (%)		
Asian	6 (5.1)	4 (3.4)
Black or African American	9 (7.6)	2 (1.7)
White	78 (66.1)	89 (74.8)
More Than One Race	5 (4.2)	6 (5.0)
Other	20 (16.9)	18 (15.1)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 8

表 3.2:6　DFCI 11-001 試験：疾患特性（FAS）

	Calaspargase pegol (N=118)	Oncaspar® (N=119)
Initial risk, n (%)		
Standard Risk	70 (59.3)	70 (58.8)
High Risk	48 (40.7)	49 (41.2)
Age by Initial risk, n (%)		
Age <10 and Standard Risk	70 (59.3)	70 (58.8)
Age <10 and High Risk	19 (16.1)	19 (16.0)
Age >=10 and High Risk	29 (24.6)	30 (25.2)
Age 10 -< 16 and High Risk	23 (19.5)	23 (19.3)
Age >=16 and High Risk	6 (5.1)	7 (5.9)
Initial diagnosis, n (%)		
Acute Lymphoblastic Leukemia	113 (95.8)	115 (96.6)
Lymphoblastic Lymphoma	5 (4.2)	4 (3.4)
Immunophenotype, n (%)		
B-cell Lineage	103 (87.3)	103 (86.6)
T-cell Lineage	15 (12.7)	16 (13.4)
Testicular mass at diagnosis [1], n (%)		
No	75 (63.6)	67 (56.3)
Not Evaluable	0	2 (1.7)
Not Applicable	43 (36.4)	48 (40.3)
Missing	0	2 (1.7)
Anterior mediastinal mass at diagnosis, n (%)		
Yes	6 (5.1)	12 (10.1)
No	112 (94.9)	107 (89.9)
CNS Status, n (%)		
CNS 1	90 (76.3)	98 (82.4)
CNS 2	18 (15.3)	15 (12.6)
CNS 3	1 (0.8)	3 (2.5)
Traumatic Tap With Blasts	3 (2.5)	2 (1.7)
Traumatic Tap Without Blasts	5 (4.2)	1 (0.8)
Missing	1 (0.8)	0
Bone marrow results, n (%)		
Blasts	115 (97.5)	115 (96.6)
Lymphoma with no marrow involvement	3 (2.5)	3 (2.5)
Not Evaluable	0	1 (0.8)
Diagnostic blood count Blasts (%)		
N	117	119
Median	2.0	3.0
Min, Max	0, 87	0, 86
Baseline WBC (×10^9/L)		
N	118	119
Median	4.20	3.60
Min, Max	0.5, 380.3	0.3, 60.0
Baseline WBC (×10^9/L), n (%)		
<50	113 (95.8)	118 (99.2)
>=50	5 (4.2)	1 (0.8)

表 3.2:6　DFCI 11-001 試験：疾患特性（FAS）（続き）

	Calaspargase pegol (N=118)	Oncaspar® (N=119)
Age (years) and Baseline WBC (×10^9/L), n (%)		
Age <10 and WBC <50	87 (73.7)	88 (73.9)
Age >=10 and WBC <50	26 (22.0)	30 (25.2)
Age 10 -< 16 and WBC <50	20 (16.9)	23 (19.3)
Age >=16 and WBC <50	6 (5.1)	7 (5.9)
Age <10 and WBC >=50	2 (1.7)	1 (0.8)
Age >=10 and WBC >=50	3 (2.5)	0
Age 10 -< 16 and WBC >=50	3 (2.5)	0
Bilirubin > 1.4 mg/dL, n (%)		
Yes	3 (2.5)	1 (0.8)
No	112 (94.9)	115 (96.6)
Missing	3 (2.5)	3 (2.5)
Steroids prior to protocol treatment, n (%)		
Yes	17 (14.4)	21 (17.6)
No	101 (85.6)	98 (82.4)
Emergent radiation to the mediastinum prior to registration, n (%)		
No	118 (100)	119 (100)
Down syndrome, n (%)		
Yes	3 (2.5)	4 (3.4)
No	115 (97.5)	115 (96.6)
Karyotype assessment, n (%)		
Normal	16 (13.6)	8 (6.7)
Abnormal	99 (83.9)	110 (92.4)
Insufficient	3 (2.5)	1 (0.8)
Baseline BMI (kg/m^2)		
N	118	119
Median	16.762	16.608
Min, Max	11.90, 34.97	12.88, 41.68
Baseline BMI Percentile		
<5th	7 (5.9)	7 (5.9)
5th to <85th	86 (72.9)	84 (70.6)
≥85th	25 (21.2)	28 (23.5)
Baseline BSA (m^2)		
N	118	119
Median	0.760	0.770
Min, Max	0.41, 2.46	0.44, 2.26

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 9

3.3　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、国内の臨床試験及び海外の臨床試験の有効性データを要約した。

3.3.1　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 3.3:1 に示した。

寛解導入療法期の骨髄中のリンパ芽球の割合について、Day 7 で M1 が本剤群 61%（36/59 例）、L-ASP 群 44%（26/59 例）、M2 が本剤群 24%（14/59 例）、L-ASP 群 22%（13/59 例）、M3 が本剤群 15%（9/59 例）、L-ASP 群 27%（16/59 例）、Day 14 で M1 が本剤群 32%（19/59 例）、L-ASP 群 32%（19/59 例）、M2 が本剤群 5%（3/59 例）、L-ASP 群 8%（5/59 例）、
M3 が本剤群 0%（0/59 例）、L-ASP 群 7%（4/59 例）、Day 28 で M1 が本剤群 97%（57/59 例）、L-ASP 群 90%（53/59 例）、M2 が本剤群 2%（1/59 例）、L-ASP 群 0%（0/59 例）、M3 が本剤群 0%（0/59 例）、、L-ASP 群 0%（0/59 例）であった。

表 3.3:1　CCG-1962 試験：寛解導入療法期 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：本剤
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：CCG-1962 試験　Addendum Table 6

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の寛解導入療法期の Day 29 の骨髄状態及び MRD の要約を、表 3.3:2 に示した。

初期治療反応性良好群（Rapid Early Responder：RER）は、寛解導入療法期の Day 8 に骨髄評価が M1 かつ Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性であった患者か、Day 8 に骨髄評価が M2 又は M3 であっても Day 15 に骨髄評価が M1 となり Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性であった患者と定義した。初期治療反応性不良群（Slow Early Responder：SER）は、寛解導入療法期の Day 15 に骨髄評価が M2 又は M3 であるか、Day 29 に MRD が 0.1%以上の陽性であった患者と定義した。

RER 被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）、CAL-L 群 66.2%（45/67 例）、CAL-H 群 82.9%（34/41 例）であった。SER 被験者の割合は、本剤群 13.0%（7/52 例）、CAL-L 群 23.5%（16/67 例）、CAL-H 群 7.3%（3/41 例）であった。

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）、CAL-L 群 64.7%（44/67 例）、CAL-H 群 80.5%（33/41 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%以上の陽性であった被験者の割合は、本剤群 9.3%（5/52 例）、CAL-L 群 8.8%（6/67 例）、CAL-H 群 9.8%（4/41 例）であった。

表 3.3:2　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 without Extended Induction, 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）

DFCI 11-001 試験の寛解導入療法期終了時の MRD を、表 3.3:3 に示した。

PCR 法による MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 69.6%（80/115 例）、CAL-H 群 68.1%

（77/113 例）、「High：>=0.001」が本剤 9.6%（11/115 例）、CAL-H 群 9.7%（11/113 例）、「判定不能」が本剤 16.5%（19/115 例）、CAL-H 群 14.2%（16/113 例）、「不明」が本剤 4.3%（5/115 例）、CAL-H 群 8.0%（9/113 例）であった。

評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 87.9%（80/91 例）、CAL-H 群 87.5%（77/88 例）、「High：>=0.001」が本剤 12.1%（11/91 例）、CAL-H 群 12.5%（11/88 例）であった。

評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 89.2%（74/83 例）、CAL-H 群 90.1%（73/81 例）、「High：>=0.001」が本剤 10.8%（9/83 例）、CAL-H 群 9.9%（8/81 例）であった。

表 3.3:3　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, n (%)		
Low (<0.001)	77 (68.1)	80 (69.6)
95% CI	58.7, 76.6	60.3, 77.8
High (>=0.001)	11 (9.7)	11 (9.6)
Indeterminate	16 (14.2)	19 (16.5)
Unknown	9 (8.0)	5 (4.3)
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

3.3.2　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、CRi 率及び ORR を、表 3.3:4 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。

表 3.3:4　SHP674-201 試験：完全寛解（CR）率、CRi 率及び ORR（SAF）

	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 試験の CR 率及び年齢別の CR 率を、それぞれ表 3.3:5 及び表 3.3:6 に示した。

寛解導入療法期の Day 29 の CR 率は、本剤群 92.6%（50/54 例）、CAL-L 群 89.7%（61/68 例）、CAL-H 群 97.6%（40/41 例）であった。

年齢別の CR 率は、「10 歳未満」が本剤群 88.9%（16/18 例）、CAL-L 群 94.7%（18/19 例）、CAL-H 群 100.0%（18/18 例）、「10 歳以上」が本剤群 94.4%（34/36 例）、CAL-L 群 87.8%（43/49 例）、CAL-H 群 95.7%（22/23 例）、「10 歳以上 16 歳未満」が本剤群 96.4%（27/28 例）、CAL-L 群 86.2%（25/29 例）、CAL-H 群 100.0%（18/18 例）、「16 歳以上」が本剤群 87.5%（7/8 例）、CAL-L 群 90.0%（18/20 例）、CAL-H 群 80.0%（4/5 例）であった。

表 3.3:5　AALL07P4 試験：完全寛解（CR）率（FAS）

	Calaspargase Pegol		
Parameter Visit	**2100 IU/m^2 (N=68) n (%)**	**2500 IU/m^2 (N=41) n (%)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54) n (%)**
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	61 (89.7)	40 (97.6)	50 (92.6)
95% CI of CR Rate	(79.9, 95.8)	(87.1, 99.9)	(82.1, 97.9)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 26

表 3.3:6　AALL07P4 試験：年齢別の完全寛解（CR）率（FAS）

Parameter Visit	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m^2 (N=68) n (%)	2500 IU/m^2 (N=41) n (%)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54) n (%)
Age <10 years, n	19	18	18
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	18 (94.7)	18 (100.0)	16 (88.9)
95% CI of CR Rate	(74.0, 99.9)	(81.5, 100.0)	(65.3, 98.6)
Age >=10 years, n	49	23	36
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	43 (87.8)	22 (95.7)	34 (94.4)
95% CI of CR Rate	(75.2, 95.4)	(78.1, 99.9)	(81.3, 99.3)
Age 10-<16 years, n	29	18	28
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	25 (86.2)	18 (100.0)	27 (96.4)
95% CI of CR Rate	(68.3, 96.1)	(81.5, 100.0)	(81.7, 99.9)
Age >=16 years, n	20	5	8
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	18 (90.0)	4 (80.0)	7 (87.5)
95% CI of CR Rate	(68.3, 98.8)	(28.4, 99.5)	(47.3, 99.7)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator. Subjects [redacted] and [redacted] achieved CR at Day 29 (<5% blasts in the bone marrow), though were Extended Induction failures due to persistent MRD >1% on Day 43.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 27

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験のベースライン時リスク分類に基づく寛解導入療法終了時の CR 率を表 3.3:7 に示した。

DFCI 11-001 試験では、CR 率は、全体では本剤群 95.7%（110/115 例）、CAL-H 群 92.0%（104/113 例）、標準リスクでは本剤群 97.1%（68/70 例）、CAL-H 群 95.6%（65/68 例）、高リスクでは本剤群 93.3%（42/45 例）、CAL-H 群 86.7%（39/45 例）であった。

表 3.3:7　DFCI 11-001 試験：ベースライン時リスク分類に基づく寛解導入療法終了時の完全寛解（FAS）

	Calaspargase pegol (N=113)	Oncaspar® (N=115)
Total, N	113	115
n (%)	104 (92.0)	110 (95.7)
95% CI	85.4, 96.3	90.1, 98.6
Standard Risk, N	68	70
n (%)	65 (95.6)	68 (97.1)
95% CI	87.6, 99.1	90.1, 99.7
High Risk, N	45	45
n (%)	39 (86.7)	42 (93.3)
95% CI	73.2, 94.9	81.7, 98.6

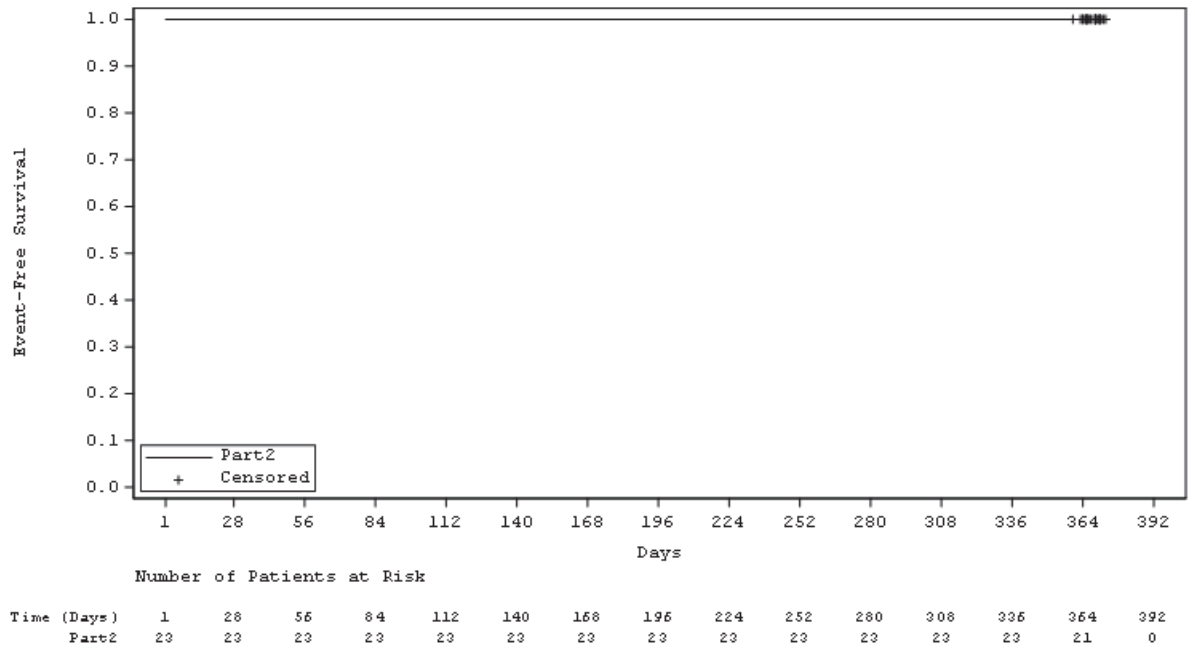
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 13、Table 30 より作成

3.3.3　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 3.3:8 及び図 3.3:1 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 3.3:1　SHP674-201 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:8　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 EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3.3:2 に示した。

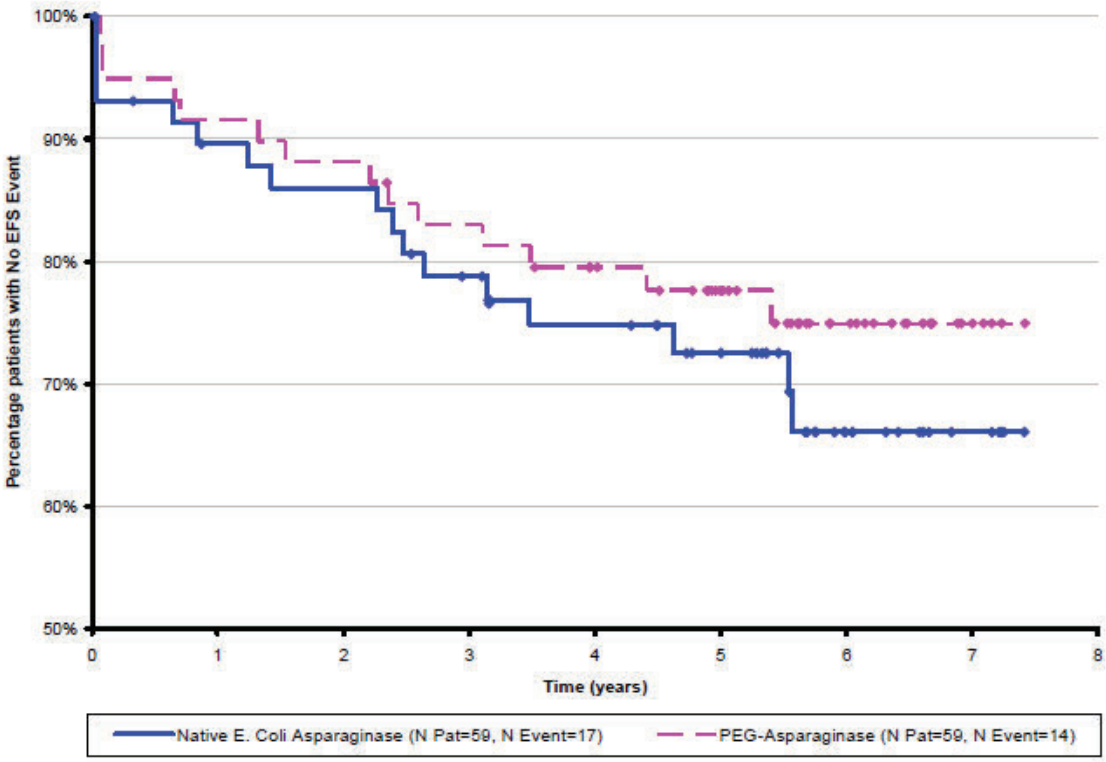
CCG-1962 試験の 3 年、5 年及び 7 年 EFS の概要を、表 3.3:9 に示した。

CCG-1962 試験では、3 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 83%（73%～93%）、L-ASP 群 79%（68%～90%）であった。

5 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 78%（67%～88%）、L-ASP 群 73%（61%～85%）であった。

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。

両群間で統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定：p=0.414）。



PEG-Asparaginase：本剤 、Native E. Coli ASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum　Figure 1

図 3.3:2　CCG-1962 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線

表 3.3:9　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）

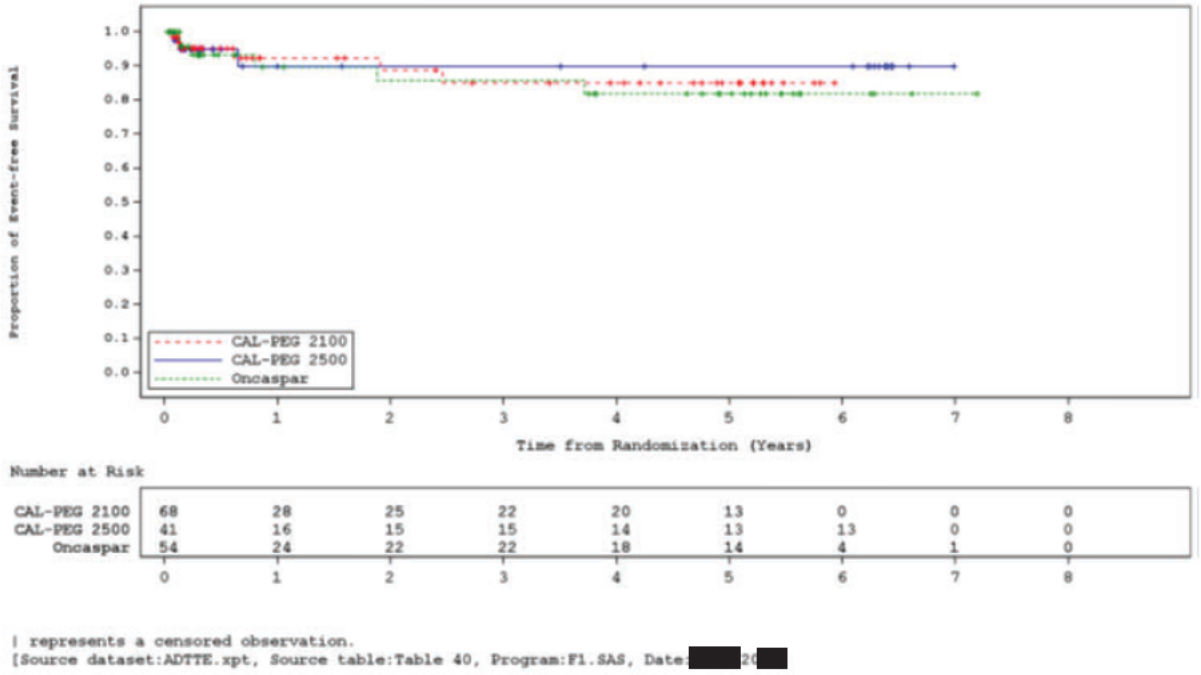
AALL07P4 試験の EFS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:10 及び図 3.3:3 に示した。

AALL07P4 試験では、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 6/54 例（11.1%）、CAL-L 群 6/68 例（8.8%）、CAL-H 群 3/41 例（7.3%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例、寛解導入不能 2 例及び死亡 1 例、CAL-L 群では再発 2 例、寛解導入不能 1 例及び死亡 3 例、CAL-H 群では寛解導入不能 1 例及び死亡 2 例であった。

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 89.6%（74.0%～96.1%）、CAL-L 群 92.3%（80.1%～97.2%）、CAL-H 群 89.9%（70.1%～96.9%）であった。

4 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 81.8%（62.9%～91.7%）、CAL-L 群 85.1%（68.1%～93.4%）、CAL-H 群 89.9%（70.1%～96.9%）であった。

EFS の CAL-L 群/本剤群及び CAL-H 群/本剤群のハザード比（95%CI）は、各々0.84（0.27～2.60）及び 0.68（0.17～2.73）であった。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text figure 11

図 3.3:3　AALL07P4 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:10　AALL07P4 試験：無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=41)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54)
Events n (%)	6 (8.8)	3 (7.3)	6 (11.1)
Reasons leading to events n (%)			
Relapse[a]	2 (2.9)	0	3 (5.6)
Induction Failure (IF)	1 (1.5)	1 (2.4)	2 (3.7)
Death[b]	3 (4.4)	2 (4.9)	1 (1.9)
Censored n (%)	62 (91.2)	38 (92.7)	48 (88.9)
Reason for censoring			
No documented relapse, IF, SMN, or death	19 (27.9)	15 (36.6)	17 (31.5)
Alternate Therapy	43 (63.2)	23 (56.1)	31 (57.4)
Erwinia Substitution	6 (8.8)	8 (19.5)	9 (16.7)
Probability estimates (%) (95% CI)			
1 year	92.3 (80.1, 97.2)	89.9 (70.1, 96.9)	89.6 (74.0, 96.1)
4 years	85.1 (68.1, 93.4)	89.9 (70.1, 96.9)	81.8 (62.9, 91.7)
Hazard Ratio (95% CI)	0.84 (0.27, 2.60)	0.68 (0.17, 2.73)	—

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤

a：Relapse occurred on study day 697 and 899 for 2 subjects ([redacted], and [redacted]), treated with calaspargase pegol 2100 IU/m^2 and on study day 687, 292 and 1357 for 3 subjects ([redacted], [redacted], and [redacted] treated with Oncaspar 2500 IU/m^2 (Listing 37).

b：Timing of deaths (subject number, study day): calaspargase pegol 2100 IU/m^2 ([redacted], day 224; [redacted], day 52, [redacted], day 28), calaspargase pegol 2500 IU/m^2 ([redacted], day 30, [redacted], day 237), and Oncaspar 2500 IU/m^2 ([redacted], day 81) (Listing 37).

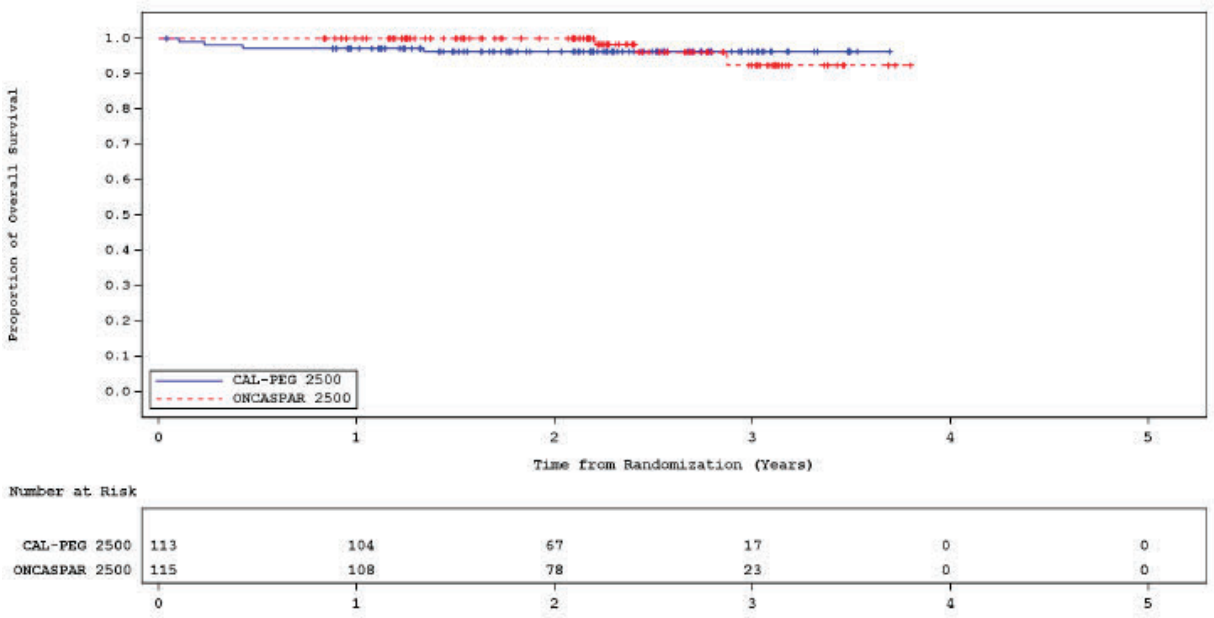
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 31

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の EFS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:11 及び図 3.3:4 に示した。

DFCI 11-001 試験では、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 4/115 例（3.5%）、CAL-H 群 8/113 例（7.1%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例、寛解導入不能 1 例、CAL-H 群では再発 1 例、寛解導入不能 4 例、死亡 3 例であった。

1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.0%（92.3%～99.5%）、CAL-H 群 93.2%（86.3%～96.7%）であった。



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Figure 6

図 3.3:4　DFCI 11-001 試験：ALL 患者の無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:11　DFCI 11-001 試験：ALL 患者の無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

Statistics	Calaspargase Pegol (N=113)	Oncaspar® (N=115)
Events n (%)	8 (7.1)	4 (3.5)
Censored n (%)	105 (92.9)	111 (96.5)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	1 (0.9)	3 (2.6)
Induction Failure (IF)	4 (3.5)	1 (0.9)
Death	3 (2.7)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	93.2 (86.3, 96.7)	98.0 (92.3, 99.5)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	82 (72.6)	91 (79.1)
Alternate Therapy	20 (17.7)	16 (13.9)
Erwinia Asparaginase Substitution	20 (17.7)	16 (13.9)
Patient is Ph+	3 (2.7)	4 (3.5)

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 16

3.3.4　無病生存率（DFS）

（1）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

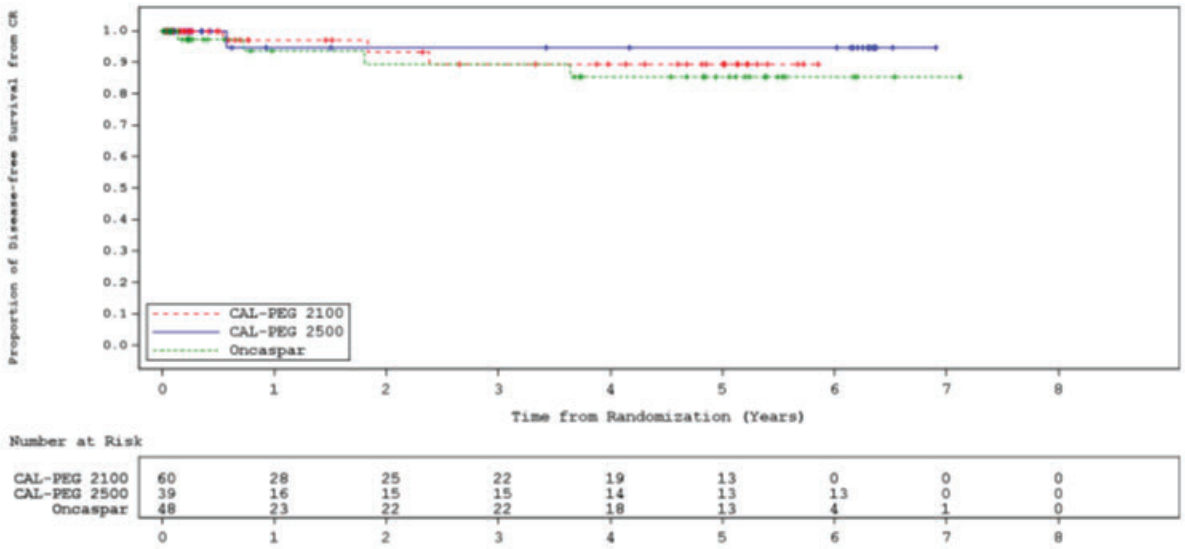
AALL07P4 試験の DFS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:12 及び図 3.3:5 に示した。

AALL07P4 試験では、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 4/48 例（8.3%）、CAL-L 群 3/60 例（5.0%）、CAL-H 群 1/39 例（2.6%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例、死亡 1 例、CAL-L 群では再発 2 例、死亡 1 例、CAL-H 群では死亡 1 例であった。

1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 93.6%（76.3%～98.4%）、CAL-L 群 97.1%（80.9%～99.6%）、CAL-H 群 94.7%（68.1%～99.2%）であった。

4 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 85.5%（65.3%～94.4%）、CAL-L 群 89.4%（70.5%～96.5%）、CAL-H 群 94.7%（68.1%～99.2%）であった。

DFS の CAL-L 群/本剤群及び CAL-H 群/本剤群のハザード比（95%CI）は、各々 0.65（0.15～2.91）及び 0.36（0.04～3.26）であった。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text figure 13

図 3.3:5　AALL07P4 試験：無病生存率（DFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:12　AALL07P4 試験：無病生存率（DFS）の概要（FAS）

	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m^2 (N=60)	2500 IU/m^2 (N=39)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=48)
Events n (%)	3 (5.0)	1 (2.6)	4 (8.3)
Reasons leading to events n (%)			
Relapse	2 (3.3)	0	3 (6.3)
Death	1 (1.7)	1 (2.6)	1 (2.1)
Censored n (%)	57 (95.0)	38 (97.4)	44 (91.7)
Reason for censoring			
No documented relapse, IF, SMN, or death	19 (31.7)	15 (38.5)	17 (35.4)
Alternate Therapy	38 (63.3)	23 (59.0)	27 (56.3)
Erwinia Substitution	6 (10.0)	8 (20.5)	8 (16.7)
Probability estimates (%) (95% CI)			
1 year	97.1 (80.9, 99.6)	94.7 (68.1, 99.2)	93.6 (76.3, 98.4)
4 years	89.4 (70.5, 96.5)	94.7 (68.1, 99.2)	85.5 (65.3, 94.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.65 (0.15, 2.91)	0.36 (0.04, 3.26)	—

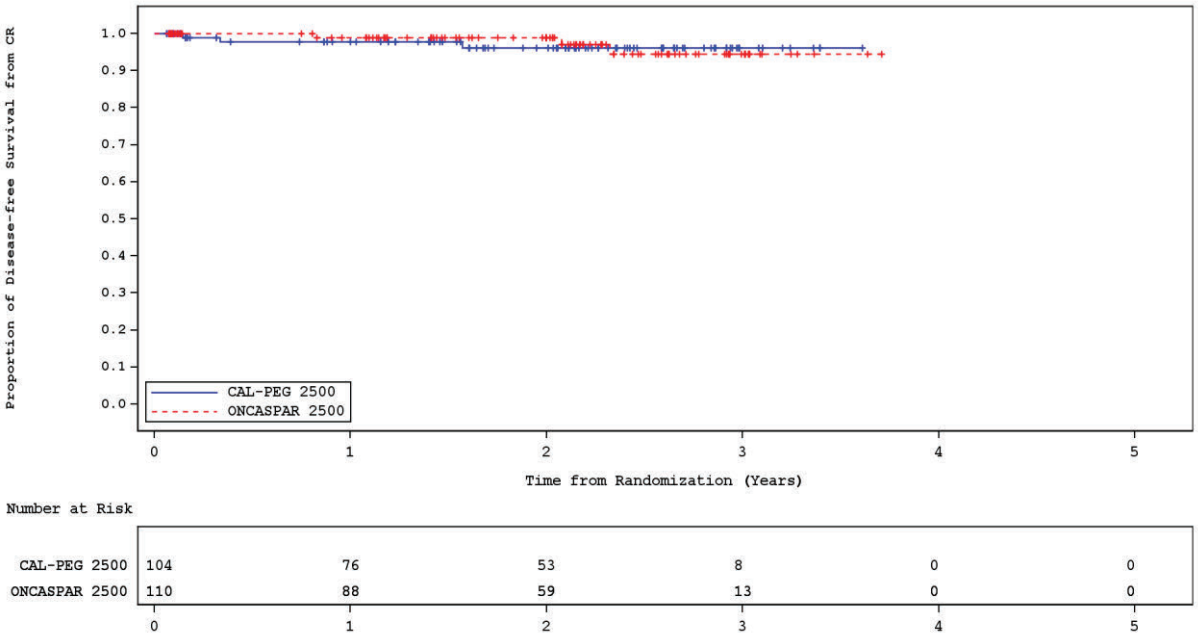
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
The hazard ratio is derived from a Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours the calaspargase pegol treatment and a hazard ratio > 1 favours Oncaspar.
SMN = Second Malignant Neoplasm
Subjects [redacted] and [redacted] achieved CR at Day 29 (<5% blasts in the bone marrow), though were Extended Induction failures due to persistent MRD >1% on Day 43.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 33

（2）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の DFS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:13 及び図 3.3:6 に示した。

DFCI 11-001 試験では、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 3/110 例（2.7%）、CAL-H 群 3/104 例（2.9%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例、CAL-H 群では再発 1 例、死亡 2 例であった。

1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.9%（92.5%～99.8%）、CAL-H 群 97.7%（91.2%～99.4%）であった。



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Figure 11

図 3.3:6　DFCI 11-001 試験：無病生存率（DFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:13　DFCI 11-001 試験：無病生存率（DFS）の概要（FAS）

Statistics	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=104)	Oncaspar® 2500 IU/m^2 (N=110)
Events n (%)	3 (2.9)	3 (2.7)
Relapse	1 (1.0)	3 (2.7)
Death	2 (1.9)	0
Censored n (%)	101 (97.1)	107 (97.3)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	81 (77.9)	91 (82.7)
Alternate Therapy	20 (19.2)	16 (14.5)
Erwinia Asparaginase Substitution	20 (19.2)	16 (14.5)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	97.7 (91.2, 99.4)	98.9 (92.5, 99.8)

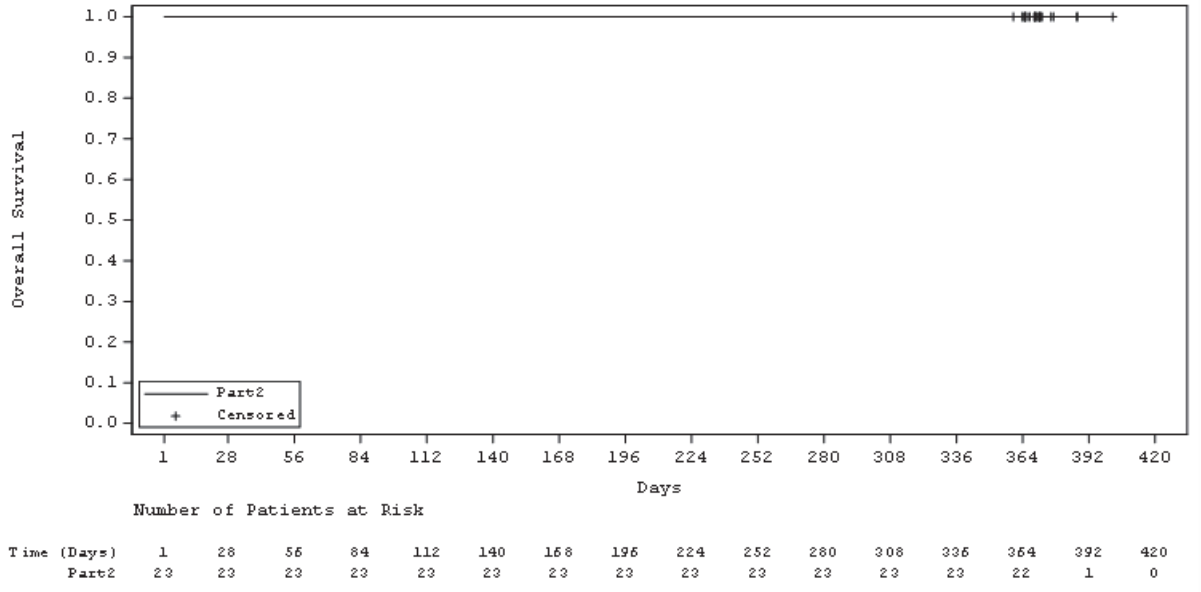
Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 18

3.3.5　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 3.3:14 及び図 3.3:7 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 3.3:7　SHP674-201 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:14　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）

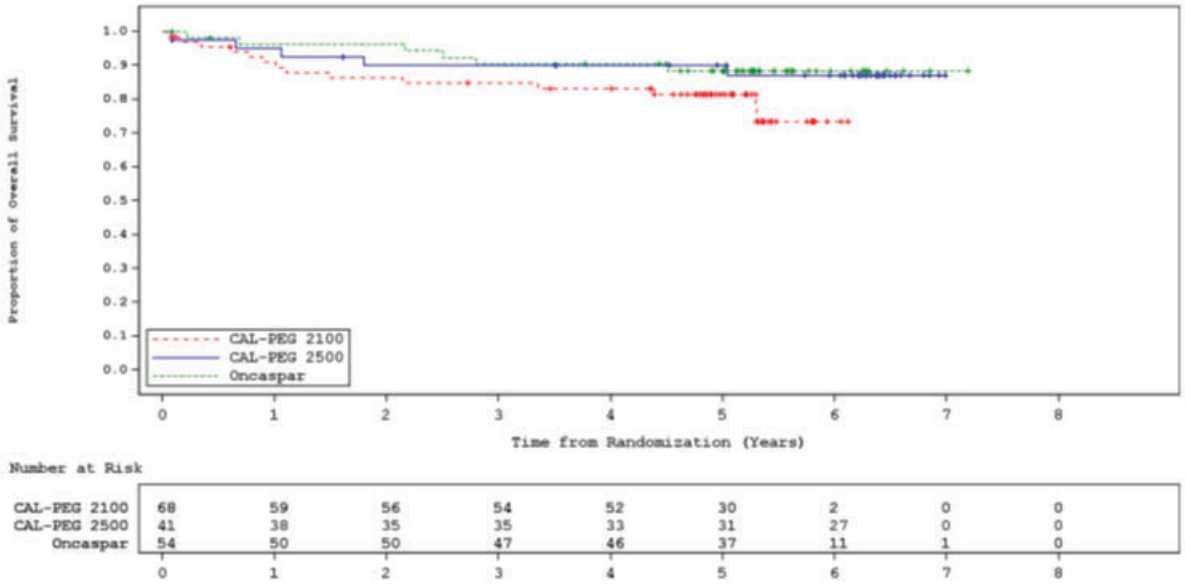
AALL07P4 試験において、OS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:15 及び図 3.3:8 に示した。

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 例（11.1%）、CAL-L 群 14/68 例（20.6%）、CAL-H 群 5/41 例（12.2%）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%）、CAL-L 群 90.9%（80.8%～95.8%）、CAL-H 群 95.1%（81.7%～98.7%）であった。

4 年 OS の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群 90.4%（78.5%～95.9%）、CAL-L 群 83.1%（71.6%～90.3%）、CAL-H 群 90.0%（75.5%～96.1%）であった。

OS の CAL-L 群/本剤群及び CAL-H 群/本剤群のハザード比（95%CI）は、各々2.08（0.80～5.42）及び 1.06（0.32～3.48）であった。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text figure 15

図 3.3:8　AALL07P4 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:15　AALL07P4 試験：全生存率（OS）の概要（FAS）

	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m^2 (N=68)	**2500 IU/m^2 (N=41)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54)**
Deaths n (%)	14 (20.6)	5 (12.2)	6 (11.1)
Censored n (%)	54 (79.4)	36 (87.8)	48 (88.9)
Reason for censoring, n (%)			
Patient in safety follow-up	42 (61.8)	29 (70.7)	37 (68.5)
Subject off protocol therapy	1 (1.5)	1 (2.4)	1 (1.9)
Entry onto another COG therapeutic study	3 (4.4)	2 (4.9)	1 (1.9)
Lost to follow up	8 (11.8)	4 (9.8)	9 (16.7)
Probability estimates (%) (95% CI)			
1 year	90.9 (80.8, 95.8)	95.1 (81.7, 98.7)	96.2 (85.6, 99.0)
4 years	83.1 (71.6, 90.3)	90.0 (75.5, 96.1)	90.4 (78.5, 95.9)
Hazard Ratio (95% CI)	2.08 (0.80, 5.42)	1.06 (0.32, 3.48)	—

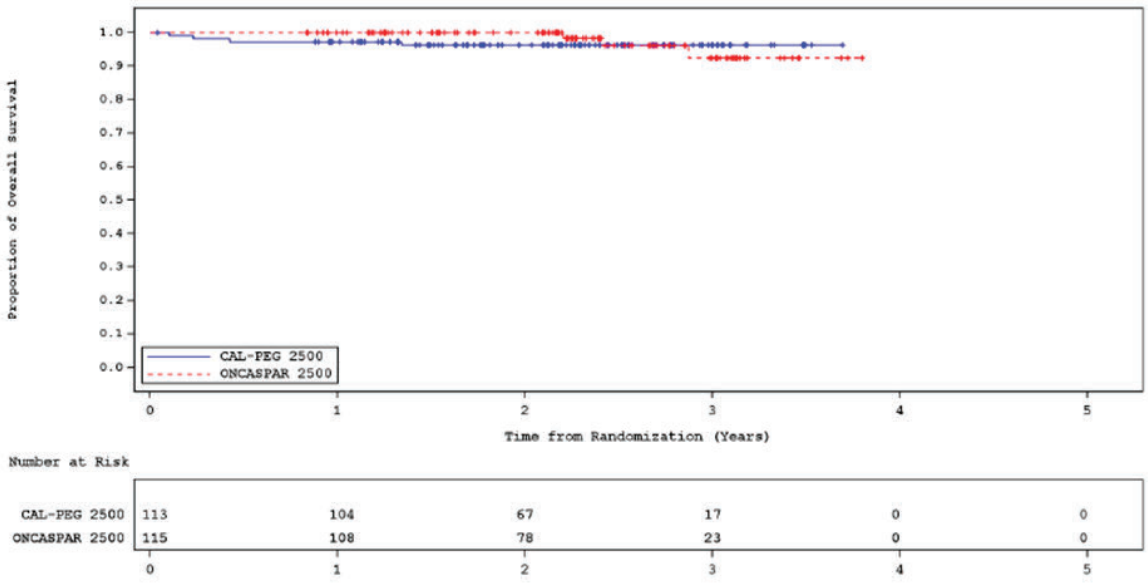
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 35

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験において、ALL 患者の OS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 3.3:16 及び図 3.3:9 に示した。

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 例（2.6%）、CAL-H 群 4/113 例（3.5%）であった。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 97.3%（91.9%～99.1%）であった。



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Figure 6

図 3.3:9　DFCI 11-001 試験：ALL 患者の全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 3.3:16　DFCI 11-001 試験：ALL 患者の全生存率（OS）の概要（FAS）

Statistics	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=113)	Oncaspar 2500 U/m^2 (N=115)
Deaths n (%)	4 (3.5)	3 (2.6)
Censored n (%)	109 (96.5)	112 (97.4)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	97.3 (91.9, 99.1)	100 (100, 100)

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Overall survival is defined as the time from randomization date to death or censored at the last contact.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 57

3.3.6　免疫原性

（1）抗薬物抗体

CCG-1962 試験の主要評価項目は、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。

アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果を表 3.3:17 に示した。

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。

表 3.3:17　CCG-1962 試験：アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果

	PEG ASNase			Native *E. coli* ASNase		
Antibody Ratio	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)
Total n [a]	43	49	45	55	46	44
<1.5	39 (91)	42 (86)	37 (82)	36 (65)	30 (65)	41 (93)
1.5-2.0	—	3 (6)	3 (7)	6 (11)	7 (15)	2 (5)
>2.0-2.5	—	1 (2)	—	3 (5)	2 (4)	—
>2.5	4 (9)	3 (6) [b]	5 (11)	10 (18)	7 (15) [b]	1 (2)

Pegaspargase：本剤 、E. coli ASNase：L-ASP
Induction：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：Total number of patients who provided serum samples.
b： P=0.149, chi-square.
Note: Serum samples were scheduled to be obtained on Days 7, 14, 21, and 28 of Induction, DI #1, and DI #2. Samples obtained before the first administration in DI #1 and DI #2 are included in the prior ASNase treatment phase. Samples obtained before Induction are not included in the analysis.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 3

（2）被験者の抗体力価が最高値の時に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

被験者の抗体力価が最高値の時に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 3.3:18 に示した。

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は、「抗体比が 1.5 未満」の場合、寛解導入療法期では本剤群 49%（19/39 例）、L-ASP 群 50%（18/36 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 43%（18/42 例）、L-ASP 群 27%（8/30 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 92%（34/37 例）、L-ASP 群 68%（28/41 例）であった。

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は、「抗体比が 1.5 以上 2.0 以下」の場合、寛解導入療法期では本剤群該当なし、L-ASP 群 17%（1/6 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 0%（0/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 67%（2/3 例）、L-ASP 群 50%（1/2 例）であった。

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は、「抗体比が 2.0 超 2.5 以下」の場合、寛解導入療法期では本剤群該当なし、L-ASP 群 33%（1/3 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 0%（0/1 例）、L-ASP 群 50%（1/2 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群及び L-ASP 群ともに該当なしであった。

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は、「抗体比が 2.5 超」の場合、寛解導入療法期では本剤群 0%（0/4 例）、L-ASP 群 10%（1/10 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%

（1/3 例）、L-ASP 群 14%（1/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 100%（5/5 例）、L-ASP 群 0%（0/1 例）であった。

以上のように、高力価抗体の存在下で、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を保持した被験者の割合は、本剤群の方が、L-ASP 群に比べ高いことが示された。

表 3.3:18　CCG-1962 試験：被験者の抗体力価が最高値の時に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

	PEG ASNase			Native E. coli ASNase		
Antibody Ratio	Induction n [a] (%)	DI#1 n [a] (%)	DI#2 n [a] (%)	Induction n [a] (%)	DI#1 n [a] (%)	DI#2 n [a] (%)
Total n [b]	43	49	45	55	46	44
<1.5	19/39 (49)	18/42 (43)	34/37 (92)	18/36 (50)	8/30 (27)	28/41 (68)
1.5-2.0	—	1/3 (33)	2/3 (67)	1/6 (17)	0/7 (0)	1/2 (50)
>2.0-2.5	—	0/1 (0)	—	1/3 (33)	1/2 (50)	—
>2.5	0/4 (0)	1/3 (33)	5/5 (100)	1/10 (10)	1/7 (14)	0/1 (0)

—：該当なし、PEG-ASNase：本剤 、Native E. coli ASNase：L-ASP

Induction：寛解導入療法期、DI#I：遅延強化療法 I 期、DI#II：遅延強化療法 II 期

a：Results are expressed as the number of patients with ASNase activity >0.1 IU/mL at the time of highest antibody titer divided by the number of patients with ASNase antibodies at the given antibody ratio.

b：Total number of patients who provided serum samples.

Note: Serum samples were scheduled to be obtained on Days 7, 14, 21, and 28 of Induction, DI #1, and DI #2. Samples obtained before the first administration in DI #1 and DI #2 are included in the prior ASNase treatment phase. Samples obtained before Induction are not included in the analysis.

DI = delayed intensification.

引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 4

3.4　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）別及びのリスク（SR、HR）別の部分集団解析を実施した。

3.4.1　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。

（1）年齢別 MRD

DFCI 11-001 試験の年齢別の MRD を、表 3.4:1 に示した。

10 歳未満では、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 91.2%（62/68 例）、CAL-H 群 90.9%（60/66 例）、「High：>=0.001」が本剤 8.8%（6/68 例）、CAL-H 群 9.1%（6/66 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 93.7%（59/63 例）、CAL-H 群 92.2%（59/64 例）、「High：>=0.001」が本剤 6.3%（4/63 例）、CAL-H 群 7.8%（5/64 例）であった。

10 歳以上では、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 78.3%（18/23 例）、CAL-H 群 77.3%（17/22 例）、「High：>=0.001」が本剤 21.7%（5/23 例）、CAL-H 群 22.7%（5/22 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 75.0%（15/20 例）、CAL-H 群 82.4%（14/17 例）、「High：>=0.001」が本剤 25.0%（5/20 例）、CAL-H 群 17.6%（3/17 例）であった。

10 歳以上 16 歳未満では、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 78.9%（15/19 例）、CAL-H 群 75.0%（12/16 例）、「High：>=0.001」が本剤 21.1%（4/19 例）、CAL-H 群 25.0%（4/16 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 75.0%（12/16 例）、CAL-H 群 78.6%（11/14 例）、「High：>=0.001」が本剤 25.0%（4/16 例）、CAL-H 群 21.4%（3/14 例）であった。

16 歳以上では、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 75.0%（3/4 例）、CAL-H 群 83.3%（5/6 例）、「High：>=0.001」が本剤 25.0%（1/4 例）、CAL-H 群 16.7%（1/6 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 75.0%（3/4 例）、CAL-H 群 100%（3/3 例）、「High：>=0.001」が本剤 25.0%（1/4 例）、CAL-H 群 0%（0/3 例）であった。

表 3.4:1　DFCI 11-001 試験：年齢別の MRD（FAS）

	Calaspargase Pegol (N=113)	Oncaspar (N=115)
Age <10 years	**85**	**87**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	60 (70.6)	62 (71.3)
95% CI	59.7, 80.0	60.6, 80.5
High (>=0.001)	6 (7.1)	6 (6.9)
Indeterminate	13 (15.3)	15 (17.2)
Unknown	6 (7.1)	4 (4.6)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	66	68
Low (<0.001)	60 (90.9)	62 (91.2)
95% CI	81.3, 96.6	81.8, 96.7
High (>=0.001)	6 (9.1)	6 (8.8)
95% CI	3.4, 18.7	3.3, 18.2
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	64	63
Low (<0.001)	59 (92.2)	59 (93.7)
95% CI	82.7, 97.4	84.5, 98.2
High (>=0.001)	5 (7.8)	4 (6.3)
95% CI	2.6, 17.3	1.8, 15.5
Age >=10 years	**28**	**28**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	17 (60.7)	18 (64.3)
95% CI	40.6, 78.5	44.1, 81.4
High (>=0.001)	5 (17.9)	5 (17.9)
Indeterminate	3 (10.7)	4 (14.3)
Unknown	3 (10.7)	1 (3.6)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	22	23
Low (<0.001)	17 (77.3)	18 (78.3)
95% CI	54.6, 92.2	56.3, 92.5
High (>=0.001)	5 (22.7)	5 (21.7)
95% CI	7.8, 45.4	7.5, 43.7
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	17	20
Low (<0.001)	14 (82.4)	15 (75.0)
95% CI	56.6, 96.2	50.9, 91.3
High (>=0.001)	3 (17.6)	5 (25.0)
95% CI	3.8, 43.4	8.7, 49.1

表 3.4:1　DFCI 11-001 試験：年齢別の MRD（FAS）（続き）

	Calaspargase Pegol (N=113)	Oncaspar (N=115)
Age 10-<16 years	**22**	**21**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	12 (54.5)	15 (71.4)
95% CI	32.2, 75.6	47.8, 88.7
High (>=0.001)	4 (18.2)	4 (19.0)
Indeterminate	3 (13.6)	2 (9.5)
Unknown	3 (13.6)	0
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	16	19
Low (<0.001)	12 (75.0)	15 (78.9)
95% CI	47.6, 92.7	54.4, 93.9
High (>=0.001)	4 (25.0)	4 (21.1)
95% CI	7.3, 52.4	6.1, 45.6
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	14	16
Low (<0.001)	11 (78.6)	12 (75.0)
95% CI	49.2, 95.3	47.6, 92.7
High (>=0.001)	3 (21.4)	4 (25.0)
95% CI	4.7, 50.8	7.3, 52.4
Age >=16 years	**6**	**7**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	5 (83.3)	3 (42.9)
95% CI	35.9, 99.6	9.9, 81.6
High (>=0.001)	1 (16.7)	1 (14.3)
Indeterminate	0	2 (28.6)
Unknown	0	1 (14.3)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	6	4
Low (<0.001)	5 (83.3)	3 (75.0)
95% CI	35.9, 99.6	19.4, 99.4
High (>=0.001)	1 (16.7)	1 (25.0)
95% CI	0.4, 64.1	0.6, 80.6
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	3	4
Low (<0.001)	3 (100.0)	3 (75.0)
95% CI	29.2, 100.0	19.4, 99.4
High (>=0.001)	0	1 (25.0)
95% CI	0.0, 70.8	0.6, 80.6

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 12

（2）年齢別完全寛解（CR）率

年齢別の寛解導入療法終了時の CR 率を、表 3.4:2 に示した。

年齢別の CR 率は、「10 歳未満」が本剤群 95.4%（83/87 例）、CAL-H 群 92.9%（79/85 例）、「10 歳以上」が本剤群 96.4%（27/28 例）、CAL-H 群 89.3%（25/28 例）、「10 歳以上 16 歳未満」が本剤群 100%（21/21 例）、CAL-H 群 86.4%（19/22 例）、「16 歳以上」が本剤群 85.7%（6/7 例）、CAL-H 群 100%（6/6 例）であった。

表 3.4:2　DFCI 11-001 試験：年齢別の寛解導入療法終了時の完全寛解（CR）率（FAS）

	Calaspargase pegol (N=113)	**Oncaspar® (N=115)**
Age <10 years, N	85	87
n (%)	79 (92.9)	83 (95.4)
95% CI	85.3, 97.4	88.6, 98.7
Age ≥10 years, N	28	28
n (%)	25 (89.3)	27 (96.4)
95% CI	71.8, 97.7	81.7, 99.9
Age 10 to <16 years, N	22	21
n (%)	19 (86.4)	21 (100.0)
95% CI	65.1, 97.1	83.9, 100.0
Age ≥16 years, N	6	7
n (%)	6 (100.0)	6 (85.7)
95% CI	54.1, 100.0	42.1, 99.6

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 14

（3）年齢別無イベント生存率（EFS）

年齢別（10 歳未満及び 10 歳以上）の EFS を、それぞれ表 3.4:3 及び表 3.4:4 に示した。

10 歳未満では、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 2/87 例（2.3%）、CAL-H 群で 6/85 例（7.1%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 1 例、寛解導入不能 1 例、CAL-H 群では再発 1 例、寛解導入不能 2 例、死亡 3 例であった。1 年 EFS の Kaplan-Meire 推定値（95%CI）は、本剤群 98.8%（91.8%～99.8%）、CAL-H 群 93.5%（85.0%～ 97.2%）であった。

10 歳以上では、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 2/28 例（7.1%）、CAL-H 群で 2/28 例（7.1%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 2 例、CAL-H 群では寛解導入不能 2 例であった。1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 95.8%（73.9%～99.4%）、CAL-H 群 92.6%（73.5%～98.1%）であった。

表 3.4:3　DFCI 11-001 試験：10 歳未満の無イベント生存率（EFS）（FAS）

Statistics	**Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=115)**
Age group: Children (<10 years)	85	87
Events n (%)	6 (7.1)	2 (2.3)
Censored n (%)	79 (92.9)	85 (97.7)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	1 (1.2)	1 (1.1)
Induction Failure (IF)	2 (2.4)	1 (1.1)
Death	3 (3.5)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	93.5 (85.0, 97.2)	98.8 (91.8, 99.8)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	61 (71.8)	69 (79.3)
Alternate Therapy	15 (17.6)	13 (14.9)
Erwinia Substitution	15 (17.6)	13 (14.9)
Patient is Ph+	3 (3.5)	3 (3.4)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Event-free survival is defined as time from randomization to the date of the documented relapse, including induction failure, diagnosis of a second malignant neoplasm, or death from any cause, whichever comes first. In absence of a documented EFS event as defined above, EFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without EFS events, the EFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 150

表 3.4:4　DFCI 11-001 試験：10 歳以上の無イベント生存率（EFS）（FAS）

Statistics	Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=115)
Age group: Adolescents (>=10 years)	28	28
Events n (%)	2 (7.1)	2 (7.1)
Censored n (%)	26 (92.9)	26 (92.9)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	0	2 (7.1)
Induction Failure (IF)	2 (7.1)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	92.6 (73.5, 98.1)	95.8 (73.9, 99.4)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	21 (75.0)	22 (78.6)
Alternate Therapy	5 (17.9)	3 (10.7)
Erwinia Substitution	5 (17.9)	3 (10.7)
Patient is Ph+	0	1 (3.6)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Event-free survival is defined as time from randomization to the date of the documented relapse, including induction failure, diagnosis of a second malignant neoplasm, or death from any cause, whichever comes first. In absence of a documented EFS event as defined above, EFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without EFS events, the EFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 150

（4）年齢別無病生存率（DFS）

年齢別（10 歳未満及び 10 歳以上）の CR からの DFS を、それぞれ表 3.4:5 及び表 3.4:6 に示した。

10 歳未満では、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 1/83 例（1.2%）、CAL-H 群 3/79 例（3.8%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 1 例、CAL-H 群では再発 1 例、死亡 2 例であった。1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 97.0%（88.6%～99.2%）であった。

10 歳以上では、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 2/27 例（7.4%）、CAL-H 群 0/25 例であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 2 例、CAL-H 群では該当はなかった。1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 95.8%（73.9%～99.4%）、CAL-H 群 100%（100%～100%）であった。

表 3.4:5　DFCI 11-001 試験：10 歳未満の CR からの無病生存率（DFS）（FAS）

Statistics	**Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=104)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=110)**
Age group: Children (<10 years)	79	83
Events n (%)	3 (3.8)	1 (1.2)
Censored n (%)	76 (96.2)	82 (98.8)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	1 (1.3)	1 (1.2)
Death	2 (2.5)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	97.0 (88.6, 99.2)	100 (100, 100)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	61 (77.2)	69 (83.1)
Alternate Therapy	15 (19.0)	13 (15.7)
Erwinia Substitution	15 (19.0)	13 (15.7)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Disease-free survival (DFS) is defined as time from achievement of complete remission to the documented relapse, diagnosis of a second malignant neoplasm or death for patients who achieve a complete remission. In absence of a documented DFS event as defined, DFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without DFS events, the DFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 151

表 3.4:6　DFCI 11-001 試験：10 歳以上の CR からの無病生存率（DFS）（FAS）

Statistics	Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=104)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=110)
Age group: Adolescents (>=10 years)	25	27
Events n (%)	0	2 (7.4)
Censored n (%)	25 (100)	25 (92.6)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	0	2 (7.4)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	100 (100, 100)	95.8 (73.9, 99.4)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	20 (80.0)	22 (81.5)
Alternate Therapy	5 (20.0)	3 (11.1)
Erwinia Substitution	5 (20.0)	3 (11.1)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Disease-free survival (DFS) is defined as time from achievement of complete remission to the documented relapse, diagnosis of a second malignant neoplasm or death for patients who achieve a complete remission. In absence of a documented DFS event as defined, DFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without DFS events, the DFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 151

（5）年齢別全生存率（OS）

年齢別（10 歳未満及び 10 歳以上）の OS を、表 3.4:7 に示した。

10 歳未満では、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 1/87 例（1.1%）、CAL-H 群 4/85 例（4.7%）であった。1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 96.5%（89.5%～98.8%）であった。

10 歳以上では、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 2/28 例（7.1%）、CAL-H 群 0/28 例であった。1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 100%（100%～100%）であった。

表 3.4:7　DFCI 11-001 試験：年齢別（10 歳未満及び 10 歳以上）の全生存率（OS）（FAS）

Statistics	Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=115)
Age group: Children (<10 years)	85	87
Deaths n (%)	4 (4.7)	1 (1.1)
Censored n (%)	81 (95.3)	86 (98.9)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	96.5 (89.5, 98.8)	100 (100, 100)
Age group: Adolescents (>=10 years)	28	28
Deaths n (%)	0	2 (7.1)
Censored n (%)	28 (100)	26 (92.9)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	100 (100, 100)	100 (100, 100)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Overall survival is defined as the time from randomization date to death or censored at the last contact.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 152

3.4.2　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 の部分集団集団解析を実施した。

（1）リスク別 MRD

DFCI 11-001 試験のリスク別の MRD を、表 3.4:8 に示した。

標準リスクでは、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 93.0%（53/57 例）、CAL-H 群 94.5%（52/55 例）、「High：>=0.001」が本剤 7.0%（4/57 例）、CAL-H 群 5.5%（3/55 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 93.0%（53/57 例）、CAL-H 群 94.5%（52/55 例）、「High：>=0.001」が本剤 7.0%（4/57 例）、CAL-H 群 5.5%（3/55 例）であった。

高リスクでは、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 79.4%（27/34 例）、CAL-H 群 75.8%（25/33 例）、「High：>=0.001」が本剤 20.6%（7/34 例）、CAL-H 群 24.2%（8/33 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 80.8%（21/26 例）、CAL-H 群 80.8%（21/26 例）、「High：>=0.001」が本剤 19.2%（5/26 例）、CAL-H 群 19.2%（5/26 例）であった。

表 3.4:8　DFCI 11-001 試験：リスク別の MRD（FAS）

	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=113)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=115)
Initial Risk: Standard Risk	**68**	**70**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	52 (76.5)	53 (75.7)
95% CI	64.6, 85.9	64.0, 85.2
High (>=0.001)	3 (4.4)	4 (5.7)
Indeterminate	11 (16.2)	11 (15.7)
Unknown	2 (2.9)	2 (2.9)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	55	57
Low (<0.001)	52 (94.5)	53 (93.0)
95% CI	84.9, 98.9	83.0, 98.1
High (>=0.001)	3 (5.5)	4 (7.0)
95% CI	1.1, 15.1	1.9, 17.0
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	55	57
Low (<0.001)	52 (94.5)	53 (93.0)
95% CI	84.9, 98.9	83.0, 98.1
High (>=0.001)	3 (5.5)	4 (7.0)
95% CI	1.1, 15.1	1.9, 17.0
Initial Risk: High Risk	**45**	**45**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	25 (55.6)	27 (60.0)
95% CI	40.0, 70.4	44.3, 74.3
High (>=0.001)	8 (17.8)	7 (15.6)
Indeterminate	5 (11.1)	8 (17.8)
Unknown	7 (15.6)	3 (6.7)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	33	34
Low (<0.001)	25 (75.8)	27 (79.4)
95% CI	57.7, 88.9	62.1, 91.3
High (>=0.001)	8 (24.2)	7 (20.6)
95% CI	11.1, 42.3	8.7, 37.9
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	26	26
Low (<0.001)	21 (80.8)	21 (80.8)
95% CI	60.6, 93.4	60.6, 93.4
High (>=0.001)	5 (19.2)	5 (19.2)
95% CI	6.6, 39.4	6.6, 39.4

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

（2）リスク別完全寛解（CR）率

ベースライン時リスク分類に基づく寛解導入療法終了時の CR 率を、表 3.4:9 に示した。

CR 率は、標準リスクでは本剤群 97.1%（68/70 例）、CAL-H 群 95.6%（65/68 例）、高リスクでは本剤群 93.3%（42/45 例）、CAL-H 群 86.7%（39/45 例）であった。

表 3.4:9　DFCI 11-001 試験：ベースライン時リスク別寛解導入療法終了時の完全寛解（CR）率（FAS）

	Calaspargase pegol 2500 IU/m²（N=113）	**Oncaspar® 2500 IU/m²（N=115）**
Total, N	113	115
n (%)	104 (92.0)	110 (95.7)
95% CI	85.4, 96.3	90.1, 98.6
Standard Risk, N	68	70
n (%)	65 (95.6)	68 (97.1)
95% CI	87.6, 99.1	90.1, 99.7
High Risk, N	45	45
n (%)	39 (86.7)	42 (93.3)
95% CI	73.2, 94.9	81.7, 98.6

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 13、Table 30 より作成

（3）リスク別無イベント生存率（EFS）

ベースライン時標準リスク及び高リスクの EFS を、それぞれ表 3.4:10 及び表 3.4:11 に示した。

標準リスクでは、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 1/70 例（1.4%）、CAL-H 群で 3/68 例（4.4%）であった。イベントの内訳は、本剤群では寛解導入不能 1 例（1.4%）、CAL-H 群では死亡 3 例（4.4%）であった。1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 98.6%（90.2%～99.8%）、CAL-H 群 94.8%（84.7%～ 98.3%）であった。

高リスクでは、カットオフ時点でイベントが発生した被験者は、本剤群 3/45 例（6.7%）、CAL-H 群で 5/45 例（11.1%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例（6.7%）、CAL-H 群では再発 1 例（2.2%）、寛解導入不能 4 例（8.9%）であった。1 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 97.4%（82.8%～99.6%）、CAL-H 群 90.7%（77.1%～96.4%）であった。

表 3.4:10　DFCI 11-001 試験：ベースライン時標準リスクの無イベント生存率（EFS）（FAS）

Statistics	**Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)**	**Oncaspar® 2500 IU/m^2 (N=115)**
Initial Risk: Standard Risk	68	70
Events n (%)	3 (4.4)	1 (1.4)
Censored n (%)	65 (95.6)	69 (98.6)
Reasons leading to events n (%)		
Induction Failure (IF)	0	1 (1.4)
Death	3 (4.4)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	94.8 (84.7, 98.3)	98.6 (90.2, 99.8)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	49 (72.1)	56 (80.0)
Alternate Therapy	14 (20.6)	12 (17.1)
Erwinia Substitution	14 (20.6)	12 (17.1)
Patient is PH+	2 (2.9)	1 (1.4)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Event-free survival is defined as time from randomization to the date of the documented relapse, including induction failure, diagnosis of a second malignant neoplasm, or death from any cause, whichever comes first. In absence of a documented EFS event as defined above, EFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without EFS events, the EFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 44

表 3.4:11　DFCI 11-001 試験：ベースライン時高リスクの無イベント生存率（EFS）（FAS）

Statistics	Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)	Oncaspar® 2500 IU/m^2 (N=115)
Initial Risk: High Risk	45	45
Events n (%)	5 (11.1)	3 (6.7)
Censored n (%)	40 (88.9)	42 (93.3)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	1 (2.2)	3 (6.7)
Induction Failure (IF)	4 (8.9)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	90.7 (77.1, 96.4)	97.4 (82.8, 99.6)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	33 (73.3)	35 (77.8)
Alternate Therapy	6 (13.3)	4 (8.9)
Erwinia Substitution	6 (13.3)	4 (8.9)
Patient is PH+	1 (2.2)	3 (6.7)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Event-free survival is defined as time from randomization to the date of the documented relapse, including induction failure, diagnosis of a second malignant neoplasm, or death from any cause, whichever comes first. In absence of a documented EFS event as defined above, EFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without EFS events, the EFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method.
For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 44

（4）リスク別の無病生存率（DFS）

ベースライン時標準リスク及び高リスクの CR からの DFS を、それぞれ表 3.4:12 及び表 3.4:13 に示した。

標準リスクでは、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 0/68 例（0%）、CAL-H 群 2/65 例（3.1%）であった。イベントの内訳は、本剤群ではなく、CAL-H 群では死亡 2 例であった。1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 96.3%（85.9%～99.1%）であった。

高リスクでは、カットオフ時点で CR から再発、二次がん又は死亡のイベントを認めた被験者は、本剤群 3/42 例（7.1%）、CAL-H 群 1/39 例（2.6%）であった。イベントの内訳は、本剤群では再発 3 例、CAL-H 群では再発 1 例であった。1 年 DFS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 97.4%（82.8%～99.6%）、CAL-H 群 100%（100%～100%）であった。

表 3.4:12　DFCI 11-001 試験：ベースライン時標準リスクの CR からの無病生存率（DFS）（FAS）

Statistics	**Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=104)**	**Oncaspar® 2500 IU/m^2 (N=110)**
Initial Risk: Standard Risk	65	68
Events n (%)	2 (3.1)	0
Censored n (%)	63 (96.9)	68 (100)
Reasons leading to events n (%)		
Death	2 (3.1)	0
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	96.3 (85.9, 99.1)	100 (100, 100)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	49 (75.4)	56 (82.4)
Alternate Therapy	14 (21.5)	12 (17.6)
Erwinia Substitution	14 (21.5)	12 (17.6)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Disease-free survival (DFS) is defined as time from achievement of complete remission to the documented relapse, diagnosis of a second malignant neoplasm or death for patients who achieve a complete remission. In absence of a documented DFS event as defined, DFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without DFS events, the DFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 50

表 3.4:13　DFCI 11-001 試験：ベースライン時高リスクの CR からの無病生存率（DFS）（FAS）

Statistics	Calaspargase pegol (N=104)	Oncaspar® (N=110)
Initial Risk: High Risk	39	42
Events n (%)	1 (2.6)	3 (7.1)
Censored n (%)	38 (97.4)	39 (92.9)
Reasons leading to events n (%)		
Relapse	1 (2.6)	3 (7.1)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	100 (100, 100)	97.4 (82.8, 99.6)
Reasons for censoring n (%)		
No documented induction failure, relapse, second neoplasm or death	32 (82.1)	35 (83.3)
Alternate Therapy	6 (15.4)	4 (9.5)
Erwinia Substitution	6 (15.4)	4 (9.5)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Disease-free survival (DFS) is defined as time from achievement of complete remission to the documented relapse, diagnosis of a second malignant neoplasm or death for patients who achieve a complete remission. In absence of a documented DFS event as defined, DFS is censored on the date of last follow up. If a patient starts new anti-cancer therapy, including asparaginase Erwinia substitution, without DFS events, the DFS is censored at the last follow up before the start of anti-cancer therapy. Ph+ patients will be censored at the date of the last dose of protocol therapy because they will start a new treatment regimen, including Imatinib after discontinuing the study treatment.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 50

（5）リスク別全生存率（OS）

ベースライン時リスク別の OS を、表 3.4:14 に示した。

標準リスクでは、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 0/70 例（0%）、CAL-H 群 3/68 例（4.4%）であった。1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 95.6%（86.9%～98.6%）であった。

高リスクでは、カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 3/45 例（6.7%）、CAL-H 群 1/45 例（2.2%）であった。1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95%CI）は、本剤群 100%（100%～100%）、CAL-H 群 100%（100%～100%）であった。

表 3.4:14　DFCI 11-001 試験：ベースライン時リスク（標準リスク及び高リスク）別の全生存率（OS）（FAS）

Statistics	**Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=113)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=115)**
Initial Risk: Standard Risk	68	70
Deaths n (%)	3 (4.4)	0
Censored n (%)	65 (95.6)	70 (100)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	95.6 (86.9, 98.6)	100 (100, 100)
Initial Risk: High Risk	45	45
Deaths n (%)	1 (2.2)	3 (6.7)
Censored n (%)	44 (97.8)	42 (93.3)
Probability estimates (%) (95% CI)		
1 year	100 (100, 100)	100 (100, 100)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Overall survival is defined as the time from randomization date to death or censored at the last contact.
CI=confidence interval calculated with Greenwood's formula; survival probabilities were estimated with Kaplan-Meier method. For subgroup analyses, the number of subjects in subgroup is the denominator.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 59

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

未治療 ALL 及び LBL（悪性リンパ腫）患者に対する本剤の用法・用量は、国内臨床試験（SHP674-201 試験）及び海外臨床試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）の薬物動態、薬力学、有効性、並びに上述の 4 試験におけるデータから構築した母集団解析モデルを用いたシミュレーション結果を用いて決定した。

4.1　用法・用量（案）

本剤の ALL 及び悪性リンパ腫患者に対する用法・用量（案）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。
21 歳以下：
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。
22 歳以上：
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。

4.2　用法・用量の設定根拠

未治療 ALL 及び LBL（悪性リンパ腫）患者に対する本剤の推奨用法・用量は、以下の点を考慮して設定した。

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

4.3　21 歳以下の患者

未治療ALL及びLBL（悪性リンパ腫）患者の治療に対して推奨する本剤の用法・用量のうち、患者の体表面積が 0.6 m^2 以上の場合の「2500 単位/m^2 投与」は、海外試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）及び国内試験（SHP674-201 試験）の PK/PD 評価及び臨床評価に基づき決定した。

これら国内外 4 試験の有効性の結果を、表 4.3:1 に示した。また、本剤の $T_{1/2}$ の比較を、表 4.3:2 に示した。

CCG-1962 試験では、1 歳以上 9 歳以下で標準リスクを有する未治療 ALL 患者を対象に本剤 2500 IU/m^2 を 1 回（Day 3）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、寛解導入療法期において Day 21（本剤投与 18 日後）と Day28（本剤投与 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（B 前駆細胞性）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 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 Day 22（本剤投与 18 日後）及び Day 29（本剤投与 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、寛解導入療法期において Day 25（本剤投与 18 日後）及び Day 29（本剤投与 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、体表面積 0.6 m^2 以上の患者に本剤 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 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 Day 25（本剤投与 18 日後）及び Day 29（本剤投与 25 日後）で、各々95.5%及び 50.0%であった。一方、体表面積 0.6 m^2 未満の患者に本剤 82.5 IU/kg 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 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 Day 25（本剤投与 18 日後）及び Day 29（本剤投与 25 日後）で、各々100%及び 50.0%であった。なお、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。

一方、本剤を静脈内投与した国内の SHP674-201 試験と海外の臨床試験を比較した結果、日本人患者と外国人患者との間で曝露量（AUC 及び C_{max}）に差は認められなかった【2.7.2.3】。

さらに、CCG-1962 試験では、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、本剤群ではベースライン時 2.3 μM であったが、本剤投与後 7 日で 1.1 μM、28 で 0.6 μM であった。AALL07P4 試験では、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、本剤投与 28 日後に定量限界付近又は未満にまで低下した。したがって、選択された本剤の用量である 2500 IU/m^2 は、脳脊髄液中と同様に、血中アスパラギン濃度を持続的に抑制することが示唆された。

国内及び海外の臨床試験から、本剤単回投与後の $T_{1/2}$（平均値又は中央値）は、国内の SHP674-201 試験では、BSA ≥0.6 m^2 の患者に 2500 IU/m^2（凍結乾燥製剤）を静脈内投与した場合、5.0 日（平均値）であり、BSA <0.6 m^2 の患者に 82.5 IU/kg（凍結乾燥製剤）の静脈内投与した場合、3.9（平均値）日であった。海外の AALL07P4 試験では 2500 IU/m^2（液体製剤）を静脈内投与した場合で 4.440 日（中央値）であり、海外の CCG-1962 試験では 2500 IU/m^2（液体製剤）の筋肉内投与で 5.79 日（平均値）であった。国内と海外、また静脈内投与と筋肉内投与との間で半減期に差はなかった。

上述のように、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、いずれの試験でも本剤投与約18日後には90%以上であり、国内と海外、本剤の静脈内投与と筋肉内投与、並びに液剤と凍結乾燥製剤との間で結果に差はなかった。

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 の筋肉内投与と静脈内投与の間で差はなかったことなどを踏まえ、未治療 ALL 及び LBL 等悪性リンパ腫患者に対する推奨する用法は「2 週間ごとの静脈内投与」、推奨する用量は、「体表面積が 0.6 m^2 以上の患者では本剤 2500 IU/m^2、体表面積 0.6 m^2 未満の患者では本剤 82.5 IU/kg である」と判断した。

表 4.3:1　未治療 AML に対する本剤の臨床試験における有効性（PD）の結果

試験名 （使用剤形）	患者集団	本剤の用法・用量	主な PD の結果
SHP674-201 (凍結乾燥製剤)	未治療 ALL 患者： 標準リスク、中間リスク及び高リスク 年齢 1 歳から 21 歳以下	- BSA ≥0.6 m²の患者：2500 IU/m² 静脈内投与 - BSA <0.6 m²の患者：82.5 IU/kg 静脈内投与	血中アスパラギナーゼ活性 0.1 U/mL 以上を示した患者の割合：寛解導入療法期において投与 14 日、18 日及び 25 日後のそれぞれで 100%、95.5%及び 50.0%
CCG-1962 Report NP39440 (液体製剤)	未治療 ALL 患者： 標準リスク 年齢 1 歳から 9 歳以下	2500 IU/m² 筋肉内投与	血中アスパラギナーゼ活性≥0.1 U/mL を示した患者の割合: 寛解導入療法期の投与 18 日と 25 日後のそれぞれで 92.3% と 25.0%、遅延強化療法期 I 期と II 期の投与 18 日後においてそれぞれ 92.9% 及び 90.0% 血中アスパラギン濃度は初回投与後に急速に低下、その後、低濃度は 3 週間にわたり継続 脳脊髄中のアスパラギン濃度は、投与前の 2.3 µM から投与 7 日、28 日後のそれぞれで 1.1 µM 及び 0.6µM に低下
AALL07P4 Report NP39441 (液体製剤)	未治療 ALL 患者： 高リスク 年齢 1 歳から 30 歳以下	2500 IU/m² 静脈内投与	血中アスパラギナーゼ活性≥0.1 U/mL を示した患者の割合: 寛解導入療法期の投与 18 日と 25 日後のそれぞれで 95.3%及び 29.5% 、遅延強化療法期の投与 14 日、21 日後においてそれぞれ 90.0% 及び 62.1% 血中アスパラギン濃度は初回投与後 5 分で定量限界（LOQ: 0.05 µg/mL）未満まで低下、投与 29 日後まで LOQ 未満を維持 血中アスパラギン濃度は遅延強化療法期の投与後も LOQ 未満、2 回目投与後も同低値を維持 脳脊髄中のアスパラギン濃度は、初回投与 25 日後まで LOQ 付近又は未満まで低下
DFCI 11-001 Report NP39424 (液体製剤)	未治療 ALL 及び LBL 患者： 標準リスク、 高リスク及び超高リスク 年齢 1 歳から 21 歳以下	2500 IU/m² 静脈内投与	血中アスパラギナーゼ活性 0.1 U/mL 以上を示した患者の割合：寛解導入療法期の投与 18 日と 25 日後のそれぞれで 93.5% 及び 18.6%、寛解導入療法期後 7 週から 25 週において最低血中アスパラギナーゼ活性 0.4 U/mL 以上を維持した患者は 100%

表 4.3:2　本剤の PK パラメータ ($T_{1/2}$) における試験間比較

		Oncaspar				
Study		SHP674-201		CCG-1962	AALL07P4	DFCI 11-011
Parameter	Statistics	2500 IU/m^2 (BSA ≥ 0.6 m^2) (n=22)	82.5 IU/kg (BSA < 0.6 m^2) (n=4)	2500 IU/m^2 (n=59)	2500 IU/m^2 (n=47)	2500 IU/m^2 (n=115)
$T_{1/2}$	n	21	4	34	46	—
(h)	Arithmetic Mean	121.0	92.52	—	—	—
(day)		5.0	3.9	5.79	—	—
(day)	Median	—	—	—	4.440	—

—: Not applicable
Source: Study AALL07P4 In-Text Table 16, CCG-1962 Addendum Appendix Table 2, SHP674-201 Table 15

4.4　22 歳以上の患者

22 歳以上の患者における推奨用量である 2000 IU/m^2 は、国内 1 試験及び海外 3 試験のデータから構築した母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションにより妥当であることが示唆された【2.7.2.3.2】。

関連する BSA の特性を用い、日本人患者集団と米国患者集団でシミュレーションを実施した。22 歳以上の被験者において、両集団ともに、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 日後又は定常状態時に低い値を示したものの、2000 IU/m^2 の用量でのシミュレーションで、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者はいずれの群かつどの時点でも 97%を超えていた。これらシミュレーションの結果を踏まえ、2000 IU/m^2 の用量は、22 歳以上の患者集団において、0.1 IU/mL を超えるアスパラギナーゼ活性を適切に維持するものと考えた。

成人におけるアスパラギナーゼ治療について十分管理するための専門家たちによる公表ガイダンス [4)]によると、成人患者に対して、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施行することは、年齢とともに、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リスクといった毒性の発現が増大することから困難である。しかしながら、小児向けのレジメンである多剤併用化学療法の中で、成人患者に本剤 2000 IU/m^2 を反復投与したときの安全性が確認された。

近年まで、本剤を含むレジメンで成人 ALL 患者を対象とした臨床試験はほとんど実施されていない。臨床試験データがあったとしても、試験デザイン、患者背景及び治療レジメンが異なることから、異なる用量（2500 IU/m^2 と 2000 IU/m^2）間での比較は実質的に不可能である。なお、申請者は、これらが医師主導治験又は文献に基づく試験であることから、生データへのアクセス権を所持していない。

そのような状況ではあるものの、成人患者に対する本剤 2000 IU/m^2 の用量は、以下に示す 4 試験により支持されており、本剤 2000 IU/m^2 の用量を支持する、成人患者を含むこれら試験の詳細を表 4.4:1 に示した。

4 報の文献に記載されるこれらの試験には、本剤 2000 IU/m^2 が投与された 17 歳から 71 歳までの患者が含まれていた。その結果、CR 率は、各 4 試験で各々74%、96%、96%及び 97%であり、$T_{1/2}$ は 2 試験で約 7 日であり、最も高頻度で認められる 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。

要約すると、22 歳以上の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、論文に公表されたデータとモデル及びシミュレーションにより支持されている [4)]。また、成人患者に対するアスパラギナーゼベースとした治療における毒性の管理は公表ガイダンスによって支持されており、本剤を成人患者に安全に投与することを確かなものとしている。

以上を踏まえると、本剤 2000 IU/m^2 を投与された成人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 を投与された小児患者のそれと同様であることが示唆される。

したがって、成人患者に対する本剤の推奨用量である 2000 IU/m^2 は、小児患者に対する本剤の推奨用量 2500 IU/m^2 と同様に、医療現場において有用性があるものと考えられる。

表 4.4:1　本剤 2000 IU/m^2 の用量を支持する未治療成人患者を含む主な試験の詳細

論文	試験デザイン	アスパラギナーゼ活性/抗薬物抗体（ADA）/アスパラギン濃度	安全性	有効性
Wetzler, 2007[5)]	被験者：102 例、17～71 歳の未治療 ALL 又は急性未分化型白血病患者 投与方法：最初の 21 例は、薬剤 5 剤を使用した寛解導入療法期の 5 日目、また Cancer and Leukemia Study Group B（CALGB）8811 レジメンの早期強化療法期の 15 日目に本剤 2000 IU/m²（上限 3750 IU）を皮下投与し、他の被験者は、寛解導入療法期の 5 日目と 22 日目、最初の強化療法期の 15 日目と 43 日目に本剤を投与した。	アスパラギナーゼ活性と抗薬物抗体（ADA)を測定するため、寛解導入療法期の 12, 19, 22, 29 及び 36 日目、並びに早期強化療法期の 12、19、22、29、43、50 及び 57 日目に血液試料を採取した。アスパラギンの枯渇は、投与の可能性のあった 4 回までの本剤投与のうち少なくとも 1 回の投与後 14 日間連続でアスパラギナーゼ活性が 0.03IU/mL を超えることと定義した。アスパラギン枯渇を達成した 63 例の被験者（74%）のうち 6 例（9.5%）で ADA が検出され、一方、アスパラギン枯渇に到達しなかった 22 例のうち 7 例（31.8%）で ADA を検出した。	NA	被験者 102 例のうち 78 例（77%）が完全寛解（CR）を達成した。CR を達成した 71 例の被験者について、PK と ADA の検出のために採取した血液検体を用いて、アスパラギン枯渇と無病生存期間（DFS）の関連を評価した。単変量解析により、一度でもアスパラギン枯渇を達成しなかった被験者では、全生存期間（OS）と DFS が劣ることが示唆された
Douer, 2007[6)]	被験者： 25 例、17～55 歳（中央値：27 歳）の未治療 ALL 患者 投与方法：寛解導入療法期における一次治療標準レジメンの一環として、本剤（2000 IU/m²）を単回静脈内投与	アスパラギナーゼ活性の Cmax: 1 IU/mL 分布容積: 2.43 L/m², 血液容積に相当する 消失半減期: 7 日 アスパラギナーゼ活性の平均値: 投与 14、20 及び 21 日後のそれぞれで 0.471 ± 0.35 U/mL (平均値 ± 標準偏差)、0.195 ± 0.186 U/mL 及び 0.052 ± 0.075 IU/mL であった。 投与後 2 時間でアスパラギンの脱アミノ化が完了した被験者の割合は、14、21 及び 28 日のそれぞれで 100%、81%及び 44%であった。	Grade 3 又は 4 の有害事象はほとんど認められず、本剤は十分な忍容性を示した。また、アレルギー反応及び膵炎は認められなかった。	25 例中 1 例を除き、CR を達成した(96%; 95% CI ± 80%-99.8%)。そのうち 23 例の被験者は寛解導入期の I 期目で CR を達成した。

表 4.4:1　本剤 2000 IU/m2 の用量を支持する未治療成人患者を含む主な試験の詳細（続き）

論文	試験デザイン	アスパラギナーゼ活性/抗薬物抗体（ADA）/アスパラギン濃度	安全性	有効性
Douer, 2014[7)]	被験者：51 例、18～57 歳の未治療及び既治療 ALL 患者 投与方法：本剤 2,000 IU/m^2（上限 3750 IU ではない）を 6 回静脈内投与する小児用レジメンを施行した。投与間隔は 4 週間隔以上とし、毒性が重ならないよう、合理的に他の化学療法剤と併用投与した。	血中アスパラギナーゼ活性は、本剤の初回、4 回目、6 回目投与前と投与後、毎週 1 回 4 週間にわたり、一部の被験者から採取した血液試料で測定した。 本剤初回投与後の半減期（±標準偏差）は 7.1 ± 4.7 days であり、4 回目及び 6 回目投与後は 12.1 ± 6.8 日であった。 初回投与後 21 日目でアスパラギナーゼ活性（±標準偏差）は、0.16 ± 0.17 IU/mL、4 回目及び 6 回目投与後で 0.31 ± 0.26 IU/mL であった	最もよく認められた Grade3/4 のアスパラギナーゼ関連毒性は、長期の高ビリルビン血症と高トランスアミナーゼ血症であり、その後の投与に遅延をもたらす場合もあった。しかしながら、全ての毒性が自然回復した。45%の被験者で 6 回全ての投与を達成し、61%の被験者で 3 回以上の投与がなされた。被験者の 20%で、本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用により投与が中止された。	51 例中 49 例（96%）が CR を達成した。
Geyer, 2021[8)]	被験者：39 例、20～60 歳（中央値：38.7 歳）の未治療 ALL 患者（31 例）、及びリンパ芽球性リンパ腫患者（8 例） 投与方法：Children's Cancer Group 1882 プロトコルの拡大コホートに基づいて、本剤 2,000 IU/m^2 の静脈内投与を 6 回受ける paediatric-inspired regimen を施行した。 投与間隔は 4 週間隔以上とし、毒性が重ならないよう、合理的に他の化学療法剤と併用投与した。	アスパラギナーゼ活性と抗薬物抗体について、本剤投与 7 日後に一部の被験者で評価した。 本剤の全ての投与（即時型過敏症が発現した場合は除く）終了後 7 日目に得られたアスパラギナーゼ活性はすべて 0.1 IU/mL（最小値：0.34 IU/mL）を超えていた。本剤に対して即時型過敏症を発現した 2 例の被験者では、点滴投与 5 分と 15 分間（本来は 1～2 時間）であったが、投与 7 日後のアスパラギナーゼ活性はそれぞれ 0.013 未満と 0.028 IU/mL であった。 抗薬物抗体の測定を受けた 19 例の被験者のうち、3 例の抗 PEG 抗体を含め 4 例において抗薬物抗体が認められた。本剤の全ての投与が完了した全ての被験者（過敏症による投与中止にならなかった）では、抗体が認められたにもかかわらず投与後 7 日目アスパラギナーゼ活性は 0.1 IU/mL（最小値：0.34 IU/mL）を超えていた。	Grade 3 又は 4 の高ビリルビン血症が頻繁に発現し、18～39 歳（21 例）に比べ 40～60 歳（18 例）の発現割合が高かった（10% vs. 44%、p=0.025）。しかしながら、9 例中 8 例の被験者で本剤を再投与したところ、Grade 3 又は 4 の高ビリルビン血症の再発は認められなかった。Grade 3 又は 4 の高トリグリセリド血症及び低フィブリノーゲン血症が認められた（いずれも発現割合は 59%）	39 例中 38 例（97%）で、CR 又は CRi を達成した。

5.　効果の持続、耐薬性

本剤の効果の持続については、EFS、DFS 及び OS の結果を表 5.2:1 に示した。

5.1　効果の持続性

本剤の効果を、血中アスパラギンが適切に枯渇されることと定義すると、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 超えが持続した期間によって示される。

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による分解へ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、この観点から薬剤が耐性を発現していく可能性はない。

しかしながら、中和抗体の発現は、血中にアスパラギナーゼが持続する期間、さらに引き続いてアスパラギンを枯渇する能力に影響を及ぼす。抗体の発現及び薬力学的影響は、【2.7.2】に示す。

5.2　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効力は、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耐性を探究することは不可能である。

表 5.2:1　有効性評価項目の結果

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
PAA (0.1 IU/mL 以上) を示した患者の割合	投与 18 日後 95.5% [a]	投与 18 日後 92.3%	投与 18 日後 85.0%	投与 18 日後 95.3%	投与 18 日後 98.3%	投与 18 日後 100%	投与 18 日後 93.5%	投与 18 日後 97.3%
骨髄状態 [b] 又は MRD								
Day 28 の M1 の割合	—	97% (57/58)	90% (53/54)	—	—	—	—	—
RER	—	—	—	74.1% (40/52)	66.2% (45/67)	82.9% (34/41)	—	—
「Low (<0.001)」	—	—	—	—	—	—	69.6% (80/115)	68.1% (77/113)
完全寛解（CR）率 [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 年 EFS	100.0%	—	—	89.6%	92.3%	89.9%	98.0%	93.2%
3 年 EFS	—	83%	79%	—	—	—	—	—
4 年 EFS	—	—	—	81.8%	85.1%	89.9%	—	—
5 年 EFS	—	78%	73%	—	—	—	—	—
7 年 EFS	—	75%	66%	—	—	—	—	—
DFS								
1 年 DFS	—	—	—	93.6%	97.1%	94.7%	98.9%	97.7%
4 年 DFS	—	—	—	85.5%	89.4%	94.7%	—	—
OS								
1 年 OS	100.0%	—	—	96.2%	90.9%	95.1%	100%	97.3%
4 年 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：無病生存率、EFS：無イベント生存率、OS：全生存率
—：該当なし、D1：遅延強化療法 I 期 (Day 21)、D2：遅延強化療法 II 期 (Day 21)、MRD：微小残存病変、PAA：血中アスパラギナーゼ活性、RER (Rapid early responder)：初期治療反応性良好群
a：第 2 パート
b：リンパ芽球を含む
c：寛解導入療法期終了時

6. 参考文献

1) 日本血液学会. 造血器腫瘍ガイドライン 2018 年版補訂版
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

2) 日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン　2016 年度版　第 1 章　急性リンパ性白血病 ALL.
https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Acute_lymphocytic_leukemia_ALL.pdf

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

4) 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.

5) Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. Blood. 2007; 109 (10): 4164-7.

6) Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, Watkins K, Levine AM, Periclou AP, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007; 109(7): 2744-50.

7) Douer D, Aldoss I, Lunning MA, Burke PW, Ramezani L, Mark L, et al. Pharmacokinetics-Based Integration of Multiple Doses of Intravenous Pegaspargase in a Pediatric Regimen for Adults With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2014; 32(9): 905-11.

8) Geyer MB, Ritchie EK, Rao AV, Vemuri S, Flynn J.Hsu M, et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to the age of 60 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2021; 106 (8): 2086-94.

7. 付録

該当なし。