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）

2.7.4　臨床的安全性

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　医薬品への曝露 4
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
1.2　安全性の評価に用いた試験 4
1.2.1　主な試験デザイン（国内、海外） 5
1.2.2　安全性の評価及び解析方法（国内、海外） 6
1.3　全般的な曝露状況 8
1.3.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験） 9
1.3.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験） 10
1.3.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験） 12
1.3.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験） 13
2.　有害事象 15
2.1　有害事象の解析 15
2.1.1　有害事象の要約 15
2.1.2　比較的よく見られる有害事象（各試験） 17
2.1.2.1　5%又は 10%以上発現した有害事象 17
2.1.2.2　副作用 25
2.1.2.3　Grade 3/4 の有害事象 30
2.1.2.4　Grade 3/4 の副作用 35
2.1.2.5　特に注目すべき有害事象 40
2.1.2.6　特に注目すべき副作用 44
2.2　死亡 47
2.3　その他の重篤な有害事象（SAE） 54
2.4　その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象） 63
2.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 67
2.6　個別有害事象の文章による説明 67
3.　臨床検査値の評価 68
3.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験） 68
3.2　海外の臨床試験（AALL07P4 試験） 68
3.2.1　血液学的検査値異常 68
3.2.2　副作用として報告された血液学的検査値異常 69
3.2.3　生化学的検査値異常 70
3.2.4　副作用として報告された生化学的検査値異常 71
3.3　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験） 72
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 73
4.1　バイタルサイン（心電図） 73
5.　特別な被験者集団及び状況下における安全性（内因性要因、外因性要因） 74
5.1　内因性要因 74
5.2　外因性要因 74
5.3　薬物相互作用 74
5.4　妊婦及び授乳時の使用 74
5.5　過量投与 74
5.6　薬物乱用 74
5.7　離脱症状及び反跳現象 75
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 75
6.　市販後データ 75
7.　参考文献 75

略号一覧

略号	英語	日本語
AdEERS	Adverse event expedited reporting system	緊急報告システム
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BSA	Body surface area	体表面積
CCG	Children’s Cancer Group	米国小児がんグループ
COG	Children’s Oncology Group	米国小児がんグループ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HR	High risk	高リスク
INR	International normalized ratio	国際標準比
IR	Intermediate risk	中間リスク
ITT	Intention to treat	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
RER	Rapid-early responder	初期治療反応性良好群
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SER	Slow-early responder	初期治療反応性不良群
SOC	System organ class	器官別大分類
SR	Standard risk	標準リスク
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
VHR	Very high risk	超高リスク

1.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤では、本剤の未治療急性リンパ性白血病（ALL）患者に対する安全性を評価する目的で、国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）、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。

1.2　安全性の評価に用いた試験

安全性評価に用いた臨床試験を、表 1.2:1 に示した。

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

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

表 1.2:1　安全性評価に用いた臨床試験

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

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

1.2.1　主な試験デザイン（国内、海外）

国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）では、日本人の未治療 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、有効性及び安全性並びに免疫原性を検討することを目的に、多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。

海外第 II 相試験（CCG-1962 試験）では、未治療小児 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、有効性及び安全性並びに免疫原性を検討することを目的に、L-ASP（6000 IU/m^2）を対照に多施設共同、非盲検、無作為化比較試験を実施した。

海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）では、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、有効性及び安全性並びに免疫原性を検討することを目的に、CAL-L 及び CAL-H（2100 IU/m^2、2500 IU/m^2）を対照に多施設共同、非盲検、無作為化比較試験を実施した。

海外第 II 相試験（DFCI 11-001 試験）では、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、有効性及び安全性並びに免疫原性を検討することを目的に、CAL-H（2500 IU/m^2）を対照に多施設共同、非盲検、無作為化比較試験を実施した。

1.2.2　安全性の評価及び解析方法（国内、海外）

（1）有害事象

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

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

（2）重篤な有害事象（SAE）

国内の SHP674-201 試験、AALL07P4 試験及び ICH-E2A ガイドラインに関する重篤な有害事象等の定義を、それぞれ表 1.2:2、表 1.2:3 及び表 1.2:4 に示した。

国内の SHP674-201 試験の重篤な有害事象の定義は、ICH-E2A とほぼ同一であった。CCG-1962 試験では、重篤な有害事象の定義の記載はしなかった。DFCI 11-001 試験では、重篤な有害事象の定義の記載は、ICH-E2A とほぼ同一の内容であった。

AALL07P4 試験では、重篤な有害事象は治験実施計画書に規定されなかった。一定条件に該当する有害事象が、緊急報告システム（Adverse event expedited reporting system : AdEERS）に従って報告されたもの、及び表 1.2:3 に規定する有害事象が重篤な有害事象に関連する事象として収集された。

AALL07P4 試験の重篤な有害事象の定義は、ICH-E2A の定義の中の「(1) 死亡に至るもの」及び「(5) 先天異常を来すもの」がなく、「(4) 又は (6) の医学的な重大な状態」を、スポンサーが表 1.2:3 のように定義していた。

表 1.2:2　SHP674-201 試験の重篤な有害事象の定義 [a]

重篤な有害事象の定義
1)　死に至るもの
2)　生命を脅かすもの ・発現した際に被験者が死の危険にさらされていた事象。その事象がもっと重症であったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
3)　治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による） ・被験者が通常の生活を営む能力を著しく妨げるもの、被験者の身体機能若しくは構造、身体的活動及び／又は QOL に永続的又は永久的で顕著な変化、悪化、傷害又は変動をもたらすものなど。
5)　先天異常を来すもの
6)　その他の医学的に重大な状態 ・直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらすおそれがあったり、又はこれらの結果に至らないように処置や治療が必要となるような事象。治験責任医師は当該事象を治験依頼者に緊急報告すべきか否かについて医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。

a：ICH-E2A ガイドライン（通知日：1995 年 3 月 20 日）[1)]

表 1.2:3　AALL07P4 試験の重篤な有害事象等の定義

重篤な有害事象の定義
スポンサーが規定した重篤な有害事象の定義（中間解析時※1） ・重篤（生命を脅かす）と判断された全ての Grade 4 の有害事象 ・重篤（入院を必要とする）と判断された入院中に発生する全ての Grade 3 の電解質の不均衡又は脱水症 以下の事象は、重要な医学的事象（入院を必要とする）であるため、重篤と判断された。 ・全ての Grade 3 以上の高ビリルビン血症 ・全ての Grade 3 以上の全身性感染及び肺炎 ・全ての Grade 2 以上の膵炎 ・全てのアナフィラキシー反応 ・全ての Grade 3 以上の骨壊死 ・全ての Grade 2 以上の痙攣 中間解析後は CTCAE Ver.4.0 を用いて以下の基準を用いて Grade3/4 の重篤性について再解析を実施した。※2 ・CTC Grade 4　生命を脅かすもの ・CTC Grade 3 医療介入又は入院の適応 ・CTC Grade 3 自分で身の回りのことをするのに制限が生じる ・輸血、放射線、内視鏡又は待機的手術

※1：The previous Sponsor ([redacted]) adjudicated AEs for the interim CSR (data cut-off [redacted], 20[redacted]), using the criteria to evaluate events seriousness.※2：After transfer of ownership of database to [redacted], AEs that were not already adjudicated by [redacted] for the interim CSR were retrospectively adjudicated by [redacted] using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. A case with a grade 3/4 was adjudicated as serious.

表 1.2:4　ICH-E2A ガイドライン [a]

重篤な有害事象の定義	
A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose:	
1）	results in death,
2）	is life-threatening, ・NOTE: The term "life-threatening" in the definition of "serious" refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.
3）	requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation
4）	results in persistent or significant disability/incapacity, or
5）	is a congenital anomaly/birth defect.

a：ICH-E2A ガイドライン（原文）（通知日：1994 年 10 月 27 日）から抜粋 [2)]

1.3　全般的な曝露状況

主要な安全性解析対象集団の本剤の曝露期間を表 1.3:1 に示した。

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

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

海外の臨床試験（CCG-1962 試験）では、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期の投与回数（中央値）は、本剤群で各々1 回、1 回及び 1 回、L-ASP 群で各々9 回、6 回及び 6 回、目標相対用量強度（中央値）は、本剤群で各々100%、100%及び 100%、L-ASP 群で各々100%、100%及び 100%であった。

海外の臨床試験（AALL07P4 試験）では、投与回数（中央値）は本剤群 4.5 回、CAL-L 群 2.0 回、CAL-H 群 4.0 回、治験薬の曝露期間（中央値）は本剤群 6.52 カ月、CAL-L 群 6.80 カ月、CAL-H 群 6.93 カ月、累積投与量（中央値）は本剤群 10730 IU/m^2、CAL-L 群 5650 IU/m^2、CAL-H 群 9400 IU/m^2、目標投与量の達成率（中央値）は本剤群 100%、CAL-L 群 43%、CAL-H 群 71%であった。

海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）では、投与回数（中央値）は本剤群 16.0 回、CAL-H 群 11.0 回、治験薬の曝露期間（中央値）は本剤群 8.05 カ月、CAL-H 群 7.79 カ月、累積投与量（中央値）は本剤群 26225 IU/m^2、CAL-H 群 15563 IU/m^2、目標の投与回数を受けた被験者の割合（中央値）は本剤群 100%、CAL-H 群 100%であった。

表 1.3:1　主要な安全性解析対象集団の本剤の曝露期間

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

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

1.3.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の標準リスク及び中間リスク患者並びに高リスク患者の曝露状況を、それぞれ表 1.3:2 及び表 1.3:3 に示した。

標準リスク及び中間リスク患者では、治験薬の曝露期間（中央値）は、第 1 パートで 310.0 日、第 2 パートで 292.0 日、全体で 292.0 日であった。累積投与量（中央値）は、第 1 パートで 8525 IU、第 2 パートで 5250 IU、全体で 5300 IU であった。投与回数（中央値）は、第 1 パートで 3.0 回、第 2 パートで 3.0 回、全体で 3.0 回であった。

高リスク患者では、第 2 パートで 1 例のみで、治験薬の曝露期間は 95.0 日、累積投与量は 11300 IU、投与回数は 3.0 回であった。

表 1.3:2　SHP674-201 試験：標準リスク及び中間リスク患者の曝露状況
（安全性解析対象集団）

	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=22)	Total (N=25)
Duration of exposure to test drug (SHP674) (days)	n	3	22	25
	Mean (SD)	262.0 (91.93)	267.7 (88.19)	267.0 (86.68)
	Median	310.0	292.0	292.0
	Min, Max	156, 320	1, 330	1, 330
Cumulative exposure (IU)	n	3	22	25
	Mean (SD)	8475.000 (229.1288)	5838.205 (2968.3996)	6154.620 (2911.8968)
	Median	8525.000	5250.000	5300.000
	Min, Max	8225.00, 8675.00	1575.00, 12100.00	1575.00, 12100.00
Number of doses	n	3	22	25
	Mean (SD)	2.7 (0.58)	2.8 (0.59)	2.8 (0.58)
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	2, 3	1, 3	1, 3

Note: Duration of exposure, in days, has been calculated as follows: (Date of last dose - Date of first dose) + 1.
Note: Cumulative exposure (IU) has been calculated as follows: Sum of doses
引用元：SHP674-201 試験　Table 11

表 1.3:3　SHP674-201 試験：高リスク患者の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Statistic	Part 1 (N=0)	Part 2 (N=1)	Total (N=1)
Duration of exposure to test drug (SHP674) (days)	n	0	1	1
	Mean (SD)	0	1	1
	Median	- (-)	95.0 (-)	95.0 (-)
	Min, Max	-, -	95.0, 95.0	95.0, 95.0
Cumulative exposure (IU)	n	0	1	1
	Mean (SD)	- (-)	11300.000 (-)	11300.000 (-)
	Median	-	11300.000	11300.000
	Min, Max	-, -	11300.00, 11300.00	11300.00, 11300.00
Number of doses	n	0	1	1
	Mean (SD)	- (-)	3.0 (-)	3.0 (-)
	Median	-	3.0	3.0
	Min, Max	-, -	3, 3	3, 3

Note: Duration of exposure, in days, has been calculated as follows: (Date of last dose - Date of first dose) + 1.
Note: Cumulative exposure (IU) has been calculated as follows: Sum of doses
引用元：SHP674-201 試験　Table 11

1.3.2　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の曝露状況を、表 1.3:4 に示した。

CCG-1962 試験では、寛解導入療法期の投与回数、投与量及び相対用量強度（中央値）は、本剤群（N=59）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=59）で各々9.0 回、54000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった。遅延強化療法 I 期の投与回数、投与量及び相対用量強度（中央値）は、本剤群（N=56）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=53）で各々6.0 回、36000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった。遅延強化療法 II 期の投与回数、投与量及び相対用量強

度（中央値）は、本剤群（N=54）で各々1.0 回、2500.0 IU/m^2 及び 100.0%、L-ASP 群（N=52）で各々6.0 回、36000.0 IU/m^2 及び 100.0%であった。

表 1.3:4　CCG-1962 試験：曝露状況

	PEG-ASNase	Native *E. coli* ASNase
Induction		
Number of patients treated [a]	59	59
Number of patients with recorded dosing data	59	58
Number of doses received		
Mean (SD)	1.0 (0)	8.6 (1.2)
Median (min, max)	1.0 (1.0, 1.0)	9.0 (2.0, 9.0)
Cumulative dose received per phase, IU/m^2		
Mean (SD)	2504.3 (44.2)	51375.1 (7406)
Median (min, max)	2500.0 (2303.9, 2708.3)	54000.0 (12000.0, 56526.3)
Relative dose intensity, [b] %		
Mean (SD)	100.2 (1.8)	100.2 (1.2)
Median (min, max)	100.0 (92.2, 108.3)	100.0 (94.6, 104.7)
Delayed Intensification #1		
Number of patients treated [c]	56	53
Number of patients with recorded dosing data	54	52
Number of doses received		
Mean (SD)	1.0 (0)	5.9 (0.6)
Median (min, max)	1.0 (1.0, 1.0)	6.0 (2.0, 6.0)
Cumulative dose received per phase, IU/m^2		
Mean (SD)	2501.0 (59.8)	35622.7 (3373)
Median (min, max)	2500.0 (2368.4, 2777.8)	36000.0 (12000.0, 37295.5)
Relative dose intensity, [b] %		
Mean (SD)	100.0 (2.4)	100.2 (1.3)
Median (min, max)	100.0 (94.7, 111.1)	100.0 (95.2, 103.6)
Delayed Intensification #2		
Number of patients treated [c]	54	52
Number of patients with recorded dosing data	47	50
Number of doses received		
Mean (SD)	1.0 (0.1)	6.0 (0.3)
Median (min, max)	1.0 (1.0, 2.0)	6.0 (4.0, 6.0)
Cumulative dose received per phase, IU/m^2		
Mean (SD)	2549.0 (338.4)	35653.9 (1765)
Median (min, max)	2500.0 (2343.8, 4781.3)	36000.0 (24000.0, 37531.9)
Relative dose intensity, [b] %		
Mean (SD)	99.9 (2.6)	99.7 (1.5)
Median (min, max)	100.0 (93.8, 105.3)	100.0 (93.5, 104.3)

PEG-ASNase：本剤 、Native 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：Patients [redacted] and [redacted] were randomized to receive PEG-ASNase. Each patient received 1 single injection of PEG-ASNase; all subsequent doses of study treatment were administered as native *E. coli* ASNase.
b：Relative dose intensity (%) = 100% * sum of all actual dose levels received (IU/m^2) in a treatment phase / (number of doses received * planned dose level [IU/m^2]).
c：From the disposition data.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 8

1.3.3　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の曝露状況を、表 1.3:5 に示した。

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

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

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

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

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

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

表 1.3:5　AALL07P4 試験：曝露状況

	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 [a] (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
Cumulative dose of study drug (IU/m^2)			
n	68	43	52
Mean (SD)	9206.19 (8049.258)	11358.76 (9612.244)	14469.71 (12940.729)
Median	5650.00	9400.00	10730.00
Min, Max	880.0, 37010.0	1200.0, 41400.0	566.6, 47450.0
Total number of study drug doses administered			
n	68	43	52
Mean (SD)	3.3 (2.54)	4.3 (2.97)	4.6 (2.93)
Median	2.0	4.0	4.5
Min, Max	1, 11	1, 11	1, 12
Duration of exposure (months) to study drug [b]			
n	68	43	52
Mean (SD)	4.88 (4.002)	5.21 (3.631)	4.76 (3.255)
Median	6.80	6.93	6.52
Min, Max	0.0, 13.5	0.0, 12.7	0.0, 11.8
Percentage of subjects who received the target number of study drug doses administered			
n	68	43	51
Mean (SD)	52.32 (35.407)	64.53 (37.507)	73.04 (35.051)
Median	42.86	71.43	100.00
Min, Max	8.3, 100.0	8.3, 100.0	8.3, 100.0
Number (%) of subjects who received ≥85%/<85% of planned study drug doses administered			
≥85% of doses administered	21 (30.9)	21 (48.8)	31 (59.6)
<85% of doses administered	47 (69.1)	22 (51.2)	20 (38.5)

本剤：Oncaspar 2500 IU/m^2、CAL-L：Calaspargase pegol 2100 IU/m^2、CAL-H：Calaspargase pegol 2500 IU/m^2

a：For subjects on calaspargase pegol 2100 IU/m2 later switching to Oncaspar, their exposure to Oncaspar is not included in the analysis. If a subject was administered a non assigned treatment by randomization, the treatment isn't included in the analysis for any arm.

b：Duration of exposure (months) = (last date of study drug - first date of study drug+1)/ 30.4375. The maximum planned duration of treatment with the Study Drugs (calaspargase pegol or Oncaspar) extended from Induction through Delayed Intensification 2; subjects were not treated with the Study Drugs beyond 18 months.

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 36

1.3.4　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の曝露状況を、表 1.3:6 に示した。

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

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

投与回数の中央値は、本剤群 16.0 回、CAL-H 群 11.0 回であった。

目標の投与回数を受けた被験者の割合の中央値は、本剤群 100.0%、CAL-H 群 100.0%であった。

表 1.3:6　DFCI 11-001 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

Statistic	Calaspargase Pegol (N=118)	Oncaspar® (N=119)
Duration of exposure (months), median (min, max)	7.79 (0.0, 10.2)	8.05 (0.0, 11.4)
Cumulative dose (IU/m²), median (min, max)	15562.5 (1150, 60225)	26225.0 (1680, 87000)
Total number of doses administered, median (min, max)	11.0 (1, 11)	16.0 (1, 17)
% with target number of doses administered, median (min, max)	100.0 (9, 100)	100.0 (6, 106)

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 21

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

有害事象の要約を、表 2.1:1 に示した。

CCG-1962 試験では、有害事象は本薬が投与された各治療期（寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期、遅延強化療法 II 期の Day 3）ごとに報告されたものの、これら 3 つの治療期で発現した有害事象は集計に至っていない。すなわち、プロトコルに従い、Grade 1 及び Grade 2 の事象は系統的な収集がなされず、CSR 及び CSR 補遺（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日付）において報告がなされなかったために、治療期間中又は追跡期間中に有害事象を発現した被験者数は特定できなかった。［注：本薬最終投与後の追跡日数は明確に記載されていないが、治療レジメンの期間（寛解導入療法期は 28 日間、各遅延強化療法期は 56 日間）中に収集されたと推察される］

2.1.1　有害事象の要約

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

国内の SHP674-201 試験では、有害事象の発現割合は、第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 100.0%（23/23 例）、全体で 100.0%（26/26 例）であった。

副作用の発現割合は、第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 100.0%（23/23 例）、全体で 100.0%（26/26 例）であった。

Grade 4 の有害事象の発現割合は、第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 100.0%（23/23 例）、全体で 100.0%（26/26 例）であった。

Grade 5 の有害事象は、いずれも報告はなかった。

Grade 3 の副作用の発現割合は、第 1 パートで 0%（0/3 例）、第 2 パートで 21.7%（5/23 例）、全体で 19.2%（5/26 例）であった。

Grade 4 の副作用の発現割合は、第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 78.3%（18/23 例）、全体で 80.8%（21/26 例）であった。

死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、第 1 パートで 33.3%（1/3 例）、第 2 パートで 43.5%（10/23 例）、全体で 42.3%（11/26 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現は、第 1 パートで 33.3%（1/3 例）、第 2 パートで 8.7%（2/23 例）、全体で 11.5%（3/26 例）であった。

特に注目すべき有害事象は、過敏症が第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 95.7%（22/23 例）、全体で 96.2%（25/26 例）、急性膵炎が第 1 パートで 100.0%（3/3 例）、第 2 パートで 100.0%（23/23 例）、全体で 100.0%（26/26 例）、塞栓症及び血栓症が第 1 パートで 0.0%（0/3 例）、第 2 パートで 4.3%（1/23 例）、全体で 3.8%（1/26 例）であった。

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

表 1.2:3 の基準に従って報告された有害事象を重篤な有害事象と定義し集計した。

AALL07P4 試験では、有害事象の発現割合は、本剤群 92.3%（48/52 例）、CAL-L 群 100.0%（68/68 例）、CAL-H 群 97.7%（42/43 例）であった。

副作用の発現割合は、本剤群 84.6%（44/52 例）、CAL-L 群 88.2%（60/68 例）、CAL-H 群 97.7%（42/43 例）であった。

Grade 3/4 の有害事象の発現割合は、本剤群 90.4%（47/52 例）、CAL-L 群 95.6%（65/68 例）、CAL-H 群 97.7%（42/43 例）であった。

Grade 3/4 の副作用の発現割合は、本剤群 84.6%（44/52 例）、CAL-L 群 79.4%（54/68 例）、CAL-H 群 88.4%（38/43 例）であった。

死亡の発現割合は、追跡調査期間中の死亡例を除き、本剤群 1.9%（1/54 例）、CAL-L 群 4.4%（3/68 例）、CAL-H 群 4.9%（2/41 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 84.6%（44/52 例）、CAL-L 群 89.7%（61/68 例）、CAL-H 群 95.3%（41/43 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群 76.9%（40/52 例）、CAL-L 群 73.5%（50/68 例）、CAL-H 群 83.7%（36/43 例）であった。

投与中止に至った症例数の割合は、本剤群 25.9%（14/54 例）、CAL-L 群 25.0%（17/68 例）、CAL-H 群 31.7%（13/41 例）であった。

特に注目すべき有害事象の発現割合は、本剤群 76.9%（40/52 例）、CAL-L 群 91.2%（62/68 例）、CAL-H 群 97.7%（42/43 例）であった。

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験では、有害事象の発現割合は、本剤群 100.0%（119/119 例）、CAL-H 群 99.2%（117/118 例）であった。

副作用の発現割合は、本剤群 99.2%（118/119 例）、CAL-H 群 97.5%（115/118 例）であった。

Grade 3/4 の有害事象の発現割合は、本剤群 95.8%（114/119 例）、CAL-H 群 93.2%（110/118 例）であった。

Grade 3/4 の副作用の発現割合は、本剤群 92.4%（110/119 例）、CAL-H 群 78.8%（93/118 例）であった。

死亡の発現割合は、本剤群 2.5%（3/119 例）、CAL-H 群 3.4%（4/118 例）であった。

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

重篤な副作用の発現割合は、本剤群 21.0%（25/119 例）、CAL-H 群 18.6%（22/118 例）であった。

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

特に注目すべき有害事象の発現割合は、本剤群 73.9%（88/119 例）、CAL-H 群 76.3%（90/118 例）であった。

表 2.1:1　有害事象の要約

資料	評価	参考		評価			評価	
試験番号	SHP674-201 試験	CCG-1962 試験		AALL07P4 試験			DFCI 11-001 試験	
投与群	本剤	本剤	L-ASP	本剤	CAL-L	CAL-H	本剤	CAL-H
評価例数	26	59	59	52	68	43	119	118
有害事象	26 (100)	—	—	48 (92.3)	68 (100)	42 (97.7)	119 (100)	117 (99.2)
Grade 3/4 の有害事象	26 (100)	—	—	47 (90.4)	65 (95.6)	42 (97.7)	114 (95.8)	110 (93.2)
副作用	26 (100)	—	—	44 (84.6)	60 (88.2)	42 (97.7)	118 (99.2)	115 (97.5)
Grade 3/4 の副作用	26 (100)	—	—	44 (84.6)	54 (79.4)	38 (88.4)	110 (92.4)	93 (78.8)
死亡	0	3 (5.1)	4 (6.8)	1 (1.9)[a]	3 (4.4)[a]	2 (4.9)[a]	3 (2.5)[b]	4 (3.4)[b]
重篤な有害事象	11 (42.3)	3 (5.1)	2 (3.4)	44 (84.6)	61 (89.7)	41 (95.3)	26 (21.8)	29 (24.6)
重篤な副作用	2 (7.7)	—	—	40 (76.9)	50 (73.5)	36 (83.7)	25 (21.0)	22 (18.6)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)	—	—	14 (25.9)[c]	17 (25.0)[c]	13 (31.7)[c]	23 (19.3)	33 (28.0)
特に注目すべき有害事象	26 (100)	—	—	40 (76.9)	62 (91.2)	42 (97.7)	88 (73.9)	90 (76.3)

—：該当なし、本剤：Oncaspar 2500 IU/m^2、CAL-H：Calaspargase pegol 2500 IU/m^2、CAL-L：Calaspargase pegol 2100 IU/m^2、L-ASP：Native ASNase 6000 IU/m^2
a: 治療期中の死亡例数（N 数はそれぞれ本剤群 54、CAL-L 群 68、CAL-H 群 41、FAS に基づく）。治験薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内の死亡例数はそれぞれ本剤群 0 例、CAL-L 群 2 例、CAL-H 群 2 例であった。
b: 治験薬投与期間中及び投与終了後 60 日以内の死亡例数はそれぞれ本剤群 0 例、CAL-H 群 2 例であった。
c: 投与中止例数（N 数はそれぞれ本剤群 54、CAL-L 群 68、CAL-H 群 41、FAS に基づく）。
引用元：CCG-1962 試験　CSR Table 19、AALL07P4 試験　CSR In-Text Table 37、Table 86、Table88、DFCI 11-001 試験　CSR In-Text Table 22、SHP674-201 試験　CSR Table 18

2.1.2　比較的よく見られる有害事象（各試験）

各試験で 5%以上発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象と定義した。

2.1.2.1　5%又は 10%以上発現した有害事象

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の 10%以上発現した有害事象を、表 2.1:2 に示した。

有害事象の発現割合は、第 1 パート及び第 2 パート全体で 100.0%（26/26 例）であった。

全体では、10%以上発現した有害事象は、血小板数減少 96.2%、貧血及び白血球数減少が各 92.3%、嘔吐 80.8%、発熱性好中球減少症及び脱毛症が各 76.9%、便秘及び血中フィブリノゲン減少が各 73.1%、口内炎 61.5%、悪心及びアンチトロンビン III 減少が各 57.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛及び皮膚乾燥が各 50.0%、発熱及び血中ビリルビン増加が各 46.2%、下痢、肝機能異常、上咽頭炎、高トリグリセリド血症及び低蛋白血症が各 38.5%、腹痛及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 34.6%、低 γ グロブリン血症、好中球数減少、低ナトリウム血症及び高血圧が各 26.9%、クッシング様症状、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、リンパ球数減少、プラスミン・インヒビター減少、プラスミノーゲン減少、食欲減退及び不眠症が各 23.1%、凝血異常、低グロブリン血症、菌血症、偶発的過量投与、挫傷、高血糖、高脂血症、低血糖及び紅斑が各 19.2%、口唇乾燥、直腸炎、カテーテル留置部位疼痛、倦怠感、医療機器関連感染、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素

酵素増加、免疫グロブリン減少、体重増加、低アルブミン血症、背部痛、気分の落ち込み、湿疹及び潮紅が各 15.4%、口唇炎、齲歯、肛門周囲痛、カテーテル留置部位紅斑、脂肪肝、上気道感染、転倒、アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、血中尿素増加、フィブリンDダイマー増加、物質誘発性精神病性障害、フィブリン分解産物増加、肝機能検査異常、総蛋白減少、低カリウム血症、四肢痛、抑うつ症状、鼻出血及び発疹が各 11.5%であった。

表 2.1:2　SHP674-201 試験：10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one common TEAE	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
貧血	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	18 (78.3)	20 (76.9)
凝血異常	0	5 (21.7)	5 (19.2)
低グロブリン血症	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
内分泌障害	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
クッシング様症状	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
胃腸障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
嘔吐	2 (66.7)	19 (82.6)	21 (80.8)
便秘	2 (66.7)	17 (73.9)	19 (73.1)
口内炎	2 (66.7)	14 (60.9)	16 (61.5)
悪心	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
下痢	0	10 (43.5)	10 (38.5)
腹痛	3 (100.0)	6 (26.1)	9 (34.6)
口唇乾燥	0	4 (17.4)	4 (15.4)
直腸炎	0	4 (17.4)	4 (15.4)
口唇炎	0	3 (13.0)	3 (11.5)
齲歯	0	3 (13.0)	3 (11.5)
肛門周囲痛	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	13 (56.5)	15 (57.7)
発熱	0	12 (52.2)	12 (46.2)
カテーテル留置部位疼痛	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
倦怠感	0	4 (17.4)	4 (15.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
肝胆道系障害	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
肝機能異常	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
脂肪肝	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
免疫系障害	0	7 (30.4)	7 (26.9)
低γグロブリン血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
上咽頭炎	0	10 (43.5)	10 (38.5)
菌血症	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
医療機器関連感染	0	4 (17.4)	4 (15.4)
上気道感染	0	3 (13.0)	3 (11.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
偶発的過量投与	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
挫傷	0	5 (21.7)	5 (19.2)
転倒	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)

表 2.1:2　SHP674-201 試験：10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血小板数減少	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
白血球数減少	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	16 (69.6)	19 (73.1)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	3 (100.0)	12 (52.2)	15 (57.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	9 (39.1)	12 (46.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	9 (39.1)	9 (34.6)
好中球数減少	0	7 (30.4)	7 (26.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
リンパ球数減少	0	6 (26.1)	6 (23.1)
プラスミン・インヒビター減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
プラスミノーゲン減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
血中コレステロール増加	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (66.7)	2 (8.7)	4 (15.4)
免疫グロブリン減少	0	4 (17.4)	4 (15.4)
体重増加	0	4 (17.4)	4 (15.4)
アミラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
血中アルブミン減少	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
血中尿素増加	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
フィブリンDダイマー増加	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
フィブリン分解産物増加	3 (100.0)	0	3 (11.5)
肝機能検査異常	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
総蛋白減少	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
代謝および栄養障害	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
高トリグリセリド血症	0	10 (43.5)	10 (38.5)
低蛋白血症	2 (66.7)	8 (34.8)	10 (38.5)
低ナトリウム血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
食欲減退	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
高血糖	0	5 (21.7)	5 (19.2)
高脂血症	3 (100.0)	2 (8.7)	5 (19.2)
低血糖	0	5 (21.7)	5 (19.2)
低アルブミン血症	0	4 (17.4)	4 (15.4)
低カリウム血症	0	3 (13.0)	3 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (30.4)	7 (26.9)
背部痛	0	4 (17.4)	4 (15.4)
四肢痛	0	3 (13.0)	3 (11.5)
神経系障害	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
頭痛	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
精神障害	0	14 (60.9)	14 (53.8)
不眠症	0	6 (26.1)	6 (23.1)
気分の落ち込み	0	4 (17.4)	4 (15.4)
抑うつ症状	0	3 (13.0)	3 (11.5)
物質誘発性精神病性障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)

表 2.1:2　SHP674-201 試験：10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
鼻出血	0	3 (13.0)	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (100.0)	20 (87.0)	23 (88.5)
脱毛症	3 (100.0)	17 (73.9)	20 (76.9)
皮膚乾燥	3 (100.0)	10 (43.5)	13 (50.0)
紅斑	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
湿疹	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
発疹	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
血管障害	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
高血圧	0	7 (30.4)	7 (26.9)
潮紅	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 19

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の 5%以上発現した有害事象を、表 2.1:3 に示した。

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

CAL-L 群では、5%以上発現した有害事象は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各 61.8%、好中球数減少 52.9%、発熱性好中球減少症 47.1%、低カリウム血症 36.8%、血小板数減少 32.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 29.4%、高トリグリセリド血症 26.5%、末梢性感覚ニューロパチー25.0%、腹痛 22.1%、白血球数減少、貧血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、末梢性運動ニューロパチー、食欲減退及び低カルシウム血症が各 20.6%、低アルブミン血症、国際標準比増加及び血中フィブリノゲン減少が各 19.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低血圧が各 17.6%、アナフィラキシー反応 16.2%、リパーゼ増加、膵炎、口内炎及び低酸素症が各 14.7%、低ナトリウム血症、体重減少及び悪心が各 13.2%、アミラーゼ増加、下痢、高カリウム血症及び胸水が各 11.8%、過敏症 10.3%、低リン酸血症 8.8%、嘔吐、ブドウ球菌性菌血症、発熱、菌血症、疲労、口腔内痛、塞栓症及び大腸菌性菌血症が各 7.4%、γ－グルタミルト

ランスフェラーゼ増加、痙攣発作、高血圧、疼痛、背部痛、呼吸困難、細菌性尿路感染、急性呼吸窮迫症候群及び筋力低下が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した有害事象は、高血糖 79.1%、血中ビリルビン増加 62.8%、好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各 55.8%、白血球数減少 37.2%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血小板数減少が各 34.9%、腹痛 32.6%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 30.2%、低カリウム血症、末梢性運動ニューロパチー及び低アルブミン血症が各 27.9%、貧血及びアナフィラキシー反応が各 25.6%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退及びリパーゼ増加が各 23.3%、末梢性感覚ニューロパチー、低ナトリウム血症、膵炎及びブドウ球菌性菌血症が各 18.6%、高トリグリセリド血症、国際標準比増加、体重減少及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 16.3%、血中フィブリノゲン減少、口内炎、低血圧及び脱水が各 14.0%、嘔吐、頭痛及びアシドーシスが各 11.6%、アミラーゼ増加、発熱、血中コレステロール増加、痙攣発作、四肢痛、蜂巣炎及びリンパ球数減少が各 9.3%、低酸素症、悪心、下痢、低リン酸血症、菌血症、背部痛、失神、うつ病、脳症及び咳嗽が各 7.0%であった。

表 2.1:3　AALL07P4 試験：5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)
高血糖	42 (61.8)	34 (79.1)	26 (50.0)
血中ビリルビン増加	42 (61.8)	27 (62.8)	26 (50.0)
好中球数減少	36 (52.9)	24 (55.8)	27 (51.9)
発熱性好中球減少症	32 (47.1)	24 (55.8)	22 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (29.4)	15 (34.9)	20 (38.5)
血小板数減少	22 (32.4)	15 (34.9)	13 (25.0)
白血球数減少	14 (20.6)	16 (37.2)	15 (28.8)
低カリウム血症	25 (36.8)	12 (27.9)	6 (11.5)
貧血	14 (20.6)	11 (25.6)	14 (26.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (20.6)	13 (30.2)	10 (19.2)
末梢性運動ニューロパチー	14 (20.6)	12 (27.9)	10 (19.2)
腹痛	15 (22.1)	14 (32.6)	6 (11.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6)	10 (23.3)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	18 (26.5)	7 (16.3)	6 (11.5)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (25.0)	8 (18.6)	5 (9.6)
低アルブミン血症	13 (19.1)	12 (27.9)	3 (5.8)
食欲減退	14 (20.6)	10 (23.3)	4 (7.7)
国際標準比増加	13 (19.1)	7 (16.3)	5 (9.6)
リパーゼ増加	10 (14.7)	10 (23.3)	5 (9.6)
低ナトリウム血症	9 (13.2)	8 (18.6)	7 (13.5)
低カルシウム血症	14 (20.6)	2 (4.7)	8 (15.4)
血中フィブリノゲン減少	13 (19.1)	6 (14.0)	3 (5.8)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	4 (7.7)
口内炎	10 (14.7)	6 (14.0)	6 (11.5)
低血圧	12 (17.6)	6 (14.0)	2 (3.8)
低酸素症	10 (14.7)	3 (7.0)	6 (11.5)
体重減少	9 (13.2)	7 (16.3)	1 (1.9)
嘔吐	5 (7.4)	5 (11.6)	6 (11.5)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	3 (5.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (5.9)	7 (16.3)	4 (7.7)
ブドウ球菌性菌血症	5 (7.4)	8 (18.6)	1 (1.9)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	2 (3.8)
脱水	3 (4.4)	6 (14.0)	5 (9.6)
下痢	8 (11.8)	3 (7.0)	2 (3.8)
過敏症	7 (10.3)	2 (4.7)	4 (7.7)
発熱	5 (7.4)	4 (9.3)	4 (7.7)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
低リン酸血症	6 (8.8)	3 (7.0)	2 (3.8)
痙攣発作	4 (5.9)	4 (9.3)	3 (5.8)
頭痛	2 (2.9)	5 (11.6)	4 (7.7)
高カリウム血症	8 (11.8)	1 (2.3)	1 (1.9)
菌血症	5 (7.4)	3 (7.0)	2 (3.8)
胸水	8 (11.8)	0	1 (1.9)
高血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	3 (5.8)
疼痛	4 (5.9)	2 (4.7)	3 (5.8)
四肢痛	2 (2.9)	4 (9.3)	3 (5.8)

表 2.1:3　AALL07P4 試験：5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)
背部痛	4 (5.9)	3 (7.0)	1 (1.9)
疲労	5 (7.4)	2 (4.7)	1 (1.9)
口腔内痛	5 (7.4)	1 (2.3)	2 (3.8)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	1 (1.9)
失神	1 (1.5)	3 (7.0)	3 (5.8)
うつ病	3 (4.4)	3 (7.0)	0
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	0
大腸菌性菌血症	5 (7.4)	1 (2.3)	0
アシドーシス	0	5 (11.6)	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.5)	4 (9.3)	1 (1.9)
呼吸困難	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
細菌性尿路感染	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
急性呼吸窮迫症候群	4 (5.9)	1 (2.3)	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	4 (9.3)	0
筋力低下	4 (5.9)	1 (2.3)	0
咳嗽	0	3 (7.0)	2 (3.8)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the total subjects column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term. Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 38

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した有害事象を、表 2.1:4 に示した。

本剤群では、5%以上発現した有害事象は、低アルブミン血症 82.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 77.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 58.8%、血中ビリルビン増加 43.7%、発熱性好中球減少症 40.3%、低カリウム血症 39.5%、低血糖及び高トリグリセリド血症が各 36.1%、抱合ビリルビン増加 31.9%、高血糖 28.6%、血中フィブリノゲン減少 26.9%、リパーゼ増加 24.4%、低ナトリウム血症 22.7%、口内炎 20.2%、アミラーゼ増加 18.5%、膵炎 16.8%、高カリウム血症 16.0%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 15.1%、高血圧及び塞栓症が各 11.8%、血中アルカリホスファターゼ増加及び低血圧が各 6.7%、国際標準比増加、過敏症、薬物過敏症及び医療機器関連感染が各 5.9%、血液培養陽性及び敗血症が各 5.0%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した有害事象は、低アルブミン血症 81.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 78.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 53.4%、血中ビリルビン増加及び低カリウム血症が各 45.8%、発熱性好中球減少症及び高血糖が各 33.9%、低血糖 30.5%、高トリグリセリド血症 28.0%、口内炎 25.4%、抱合ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少及び低ナトリウム血症が各 22.0%、アミラーゼ増加 17.8%、リパーゼ増加 16.9%、膵炎、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び国際標準比増加が各 11.9%、過敏症 9.3%、血中アルカ

リホスファターゼ増加 8.5%、高カリウム血症 7.6%、好中球減少性大腸炎 6.8%、ブドウ球菌感染 5.9%、高血圧、薬物過敏症、血液培養陽性、敗血症及び痙攣発作が各 5.1%であった。

表 2.1:4　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=118) n (%)	Oncaspar® 2500 IU/m² (N=119) n (%)
低アルブミン血症	96 (81.4)	98 (82.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	93 (78.8)	92 (77.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (53.4)	70 (58.8)
血中ビリルビン増加	54 (45.8)	52 (43.7)
低カリウム血症	54 (45.8)	47 (39.5)
発熱性好中球減少症	40 (33.9)	48 (40.3)
高血糖	40 (33.9)	34 (28.6)
低血糖	36 (30.5)	43 (36.1)
高トリグリセリド血症	33 (28.0)	43 (36.1)
口内炎	30 (25.4)	24 (20.2)
抱合ビリルビン増加	26 (22.0)	38 (31.9)
血中フィブリノゲン減少	26 (22.0)	32 (26.9)
低ナトリウム血症	26 (22.0)	27 (22.7)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	22 (18.5)
リパーゼ増加	20 (16.9)	29 (24.4)
膵炎	14 (11.9)	20 (16.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (11.9)	18 (15.1)
国際標準比増加	14 (11.9)	7 (5.9)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (8.5)	8 (6.7)
高カリウム血症	9 (7.6)	19 (16.0)
好中球減少性大腸炎	8 (6.8)	3 (2.5)
ブドウ球菌感染	7 (5.9)	4 (3.4)
高血圧	6 (5.1)	14 (11.8)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)
血液培養陽性	6 (5.1)	6 (5.0)
敗血症	6 (5.1)	6 (5.0)
痙攣発作	6 (5.1)	2 (1.7)
塞栓症	5 (4.2)	14 (11.8)
医療機器関連感染	4 (3.4)	7 (5.9)
低血圧	3 (2.5)	8 (6.7)

MedDRA ver.19.0

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤

NOTE: Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar®) through 30 days of the last study medication or before Erwinia asparaginase substitution are reported. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.

引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 23

2.1.2.2　副作用

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の副作用を、表 2.1:5 に示した。

副作用の発現割合は、第 1 パート及び第 2 パート全体で 100.0%（26/26 例）であった。

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

表 2.1:5　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one TEAE related to test drug (Oncaspar)	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	16 (69.6)	16 (61.5)
貧血	0	11 (47.8)	11 (42.3)
発熱性好中球減少症	0	11 (47.8)	11 (42.3)
凝血異常	0	4 (17.4)	4 (15.4)
低グロブリン血症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
胃腸障害	0	12 (52.2)	12 (46.2)
嘔吐	0	10 (43.5)	10 (38.5)
悪心	0	8 (34.8)	8 (30.8)
便秘	0	2 (8.7)	2 (7.7)
下痢	0	2 (8.7)	2 (7.7)
口内炎	0	2 (8.7)	2 (7.7)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血便排泄	0	1 (4.3)	1 (3.8)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (13.0)	3 (11.5)
倦怠感	0	3 (13.0)	3 (11.5)
発熱	0	2 (8.7)	2 (7.7)
肝胆道系障害	0	5 (21.7)	5 (19.2)
肝機能異常	0	4 (17.4)	4 (15.4)
脂肪性肝炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
低γグロブリン血症	0	4 (17.4)	4 (15.4)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	0	4 (17.4)	4 (15.4)
菌血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
毛包炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
真菌感染	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肺炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)

表 2.1:5　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	16 (69.6)	19 (73.1)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	3 (100.0)	12 (52.2)	15 (57.7)
白血球数減少	0	15 (65.2)	15 (57.7)
血小板数減少	1 (33.3)	13 (56.5)	14 (53.8)
プラスミン・インヒビター減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
プラスミノーゲン減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
リンパ球数減少	0	5 (21.7)	5 (19.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
好中球数減少	0	4 (17.4)	4 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
血中ビリルビン増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
アミラーゼ増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
血中アルブミン減少	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
凝固検査異常	0	2 (8.7)	2 (7.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
総蛋白減少	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	1 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0	1 (3.8)
血中トリグリセリド増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中尿素増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫グロブリン減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肝機能検査異常	1 (33.3)	0	1 (3.8)
体重減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	3 (100.0)	19 (82.6)	22 (84.6)
低蛋白血症	2 (66.7)	8 (34.8)	10 (38.5)
高トリグリセリド血症	0	8 (34.8)	8 (30.8)
高脂血症	3 (100.0)	2 (8.7)	5 (19.2)
食欲減退	0	4 (17.4)	4 (15.4)
高血糖	0	3 (13.0)	3 (11.5)
低アルブミン血症	0	3 (13.0)	3 (11.5)
脂質異常症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
栄養障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
脱水	0	1 (4.3)	1 (3.8)
低血糖	0	1 (4.3)	1 (3.8)
低カリウム血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
神経系障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
自律神経失調	0	1 (4.3)	1 (3.8)
頭痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
精神障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
気分の落ち込み	0	1 (4.3)	1 (3.8)
不眠症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	11 (47.8)	11 (42.3)
脱毛症	0	10 (43.5)	10 (38.5)
蕁麻疹	0	1 (4.3)	1 (3.8)

表 2.1:5　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
潮紅	0	1 (4.3)	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 20

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の 5%以上発現した副作用を、表 2.1:6 に示した。

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

CAL-L 群では、5%以上発現した副作用は、血中ビリルビン増加 55.9%、高血糖 50.0%、高トリグリセリド血症 25.0%、好中球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び発熱性好中球減少症が各 20.6%、国際標準比増加及び血中フィブリノゲン減少が各 17.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.2%、アナフィラキシー反応、膵炎及び腹痛が各 14.7%、リパーゼ増加及び低アルブミン血症が各 13.2%、血小板数減少及びアミラーゼ増加が各 11.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退が各 10.3%、白血球数減少及び塞栓症が各 7.4%、低血圧、過敏症、体重減少、低カルシウム血症、悪心、発熱及び胸水が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した副作用は、高血糖 69.8%、血中ビリルビン増加 58.1%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 30.2%、好中球数減少 27.9%、発熱性好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアナフィラキシー反応が各 25.6%、リパーゼ増加 23.3%、腹痛 20.9%、白血球数減少及び膵炎が各 18.6%、高トリグリセリド血症、国際標準比増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 16.3%、血中フィブリノゲン減少、血小板数減少、貧血及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 14.0%、低アルブミン血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加及び食欲減退が各 9.3%、嘔吐、体重減少及びブドウ球菌性菌血症が各 7.0%であった。

表 2.1:6　AALL07P4 試験：5%以上発現した副作用（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
高血糖	34 (50.0)	30 (69.8)	22 (42.3)
血中ビリルビン増加	38 (55.9)	25 (58.1)	22 (42.3)
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	17 (32.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (20.6)	13 (30.2)	9 (17.3)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	8 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
アナフィラキシー反応	10 (14.7)	11 (25.6)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	17 (25.0)	7 (16.3)	6 (11.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	10 (23.3)	5 (9.6)
国際標準比増加	12 (17.6)	7 (16.3)	4 (7.7)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	10 (19.2)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	4 (7.7)
腹痛	10 (14.7)	9 (20.9)	2 (3.8)
血中フィブリノゲン減少	12 (17.6)	6 (14.0)	3 (5.8)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	7 (13.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.3)	7 (16.3)	6 (11.5)
貧血	3 (4.4)	6 (14.0)	6 (11.5)
低アルブミン血症	9 (13.2)	4 (9.3)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
食欲減退	7 (10.3)	4 (9.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	6 (14.0)	3 (5.8)
低血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	2 (3.8)
過敏症	4 (5.9)	1 (2.3)	3 (5.8)
嘔吐	2 (2.9)	3 (7.0)	3 (5.8)
体重減少	4 (5.9)	3 (7.0)	0
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	1 (1.9)
ブドウ球菌性菌血症	3 (4.4)	3 (7.0)	0
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
悪心	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
低酸素症	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (5.8)
発熱	4 (5.9)	1 (2.3)	0
胸水	4 (5.9)	0	0

MedDRA version 19.0.
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the “total subjects” column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term.
Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 39

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した副作用を、表 2.1:7 に示した。

本剤群では、5%以上発現した副作用は、低アルブミン血症 80.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 39.5%、高トリグリセリド血症 36.1%、血中フィブリノゲン減少 25.2%、血中ビリルビン増加及びリパーゼ増加が各 23.5%、

高血糖 21.8%、アミラーゼ増加、低血糖及び膵炎が各 16.8%、発熱性好中球減少症 15.1%、抱合ビリルビン増加 14.3%、塞栓症 11.8%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10.1%、過敏症、血中アルカリホスファターゼ増加及び薬物過敏症が各 5.9%、国際標準比増加及び低カリウム血症が各 5.0%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した副作用は、低アルブミン血症 81.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 61.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 40.7%、血中ビリルビン増加 33.9%、高トリグリセリド血症 28.0%、高血糖 26.3%、血中フィブリノゲン減少 20.3%、アミラーゼ増加 17.8%、リパーゼ増加 16.9%、低血糖 14.4%、抱合ビリルビン増加 13.6%、膵炎 11.9%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 11.0%、国際標準比増加 10.2%、過敏症 9.3%、発熱性好中球減少症 8.5%、血中アルカリホスファターゼ増加 7.6%、口内炎 5.9%、薬物過敏症及び低ナトリウム血症が各 5.1%であった。

表 2.1:7　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した副作用（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=118) n (%)	Oncaspar® 2500 IU/m^2 (N=119) n (%)
低アルブミン血症	96 (81.4)	96 (80.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (61.9)	62 (52.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (40.7)	47 (39.5)
血中ビリルビン増加	40 (33.9)	28 (23.5)
高トリグリセリド血症	33 (28.0)	43 (36.1)
高血糖	31 (26.3)	26 (21.8)
血中フィブリノゲン減少	24 (20.3)	30 (25.2)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	20 (16.8)
リパーゼ増加	20 (16.9)	28 (23.5)
低血糖	17 (14.4)	20 (16.8)
抱合ビリルビン増加	16 (13.6)	17 (14.3)
膵炎	14 (11.9)	20 (16.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	13 (11.0)	12 (10.1)
国際標準比増加	12 (10.2)	6 (5.0)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)
発熱性好中球減少症	10 (8.5)	18 (15.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (7.6)	7 (5.9)
口内炎	7 (5.9)	4 (3.4)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)
低ナトリウム血症	6 (5.1)	1 (0.8)
塞栓症	5 (4.2)	14 (11.8)
低カリウム血症	3 (2.5)	6 (5.0)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
NOTE: Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar®) through 30 days of the last study medication or before Erwinia asparaginase substitution are reported.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 27

2.1.2.3　Grade 3/4 の有害事象

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の Grade 3 以上の有害事象を、表 2.1:8 に示した。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、第 1 パート及び第 2 パート全体で 100.0%（26/26 例）であった。

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

表 2.1:8　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one TEAE with CTCAE grade 3 or more	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
貧血	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	18 (78.3)	20 (76.9)
凝血異常	0	1 (4.3)	1 (3.8)
好中球減少症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
腹痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
悪心	0	1 (4.3)	1 (3.8)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
口内炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3)	1 (3.8)
倦怠感	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	2 (66.7)	2 (8.7)	4 (15.4)
過敏症	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	8 (34.8)	9 (34.6)
医療機器関連感染	0	3 (13.0)	3 (11.5)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
毛包炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肺炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症性ショック	1 (33.3)	0	1 (3.8)
上気道感染	0	1 (4.3)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	0	1 (3.8)
アナフィラキシー性輸血反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)

表 2.1:8　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血小板数減少	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
白血球数減少	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	14 (60.9)	17 (65.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (39.1)	9 (34.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	7 (30.4)	7 (26.9)
好中球数減少	0	7 (30.4)	7 (26.9)
リンパ球数減少	0	6 (26.1)	6 (23.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
血中コレステロール増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
体重増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
アミラーゼ増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中アルブミン減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
ヘマトクリット減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
赤血球数減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	10 (43.5)	10 (38.5)
高トリグリセリド血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
低カリウム血症	0	3 (13.0)	3 (11.5)
食欲減退	0	2 (8.7)	2 (7.7)
低アルブミン血症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
低ナトリウム血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
背部痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
骨痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
神経系障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (4.3)	1 (3.8)
可逆性後白質脳症症候群	0	1 (4.3)	1 (3.8)
精神障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
抑うつ症状	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
高血圧	0	1 (4.3)	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 21

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象を、表 2.1:9 に示した。

本剤群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、好中球数減少 51.9%、発熱性好中球減少症 42.3%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 36.5%、白血球数減少 28.8%、貧血 26.9%、血小板数減少 25.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 21.2%、アナフィラキシー反応 19.2%、高血糖 17.3%、低ナトリウム血症及び低カルシウム血症が各 13.5%、腹痛、血中ビリルビン増加、口内炎、末梢性運動ニューロパチー及び低カリウム血症が各 11.5%、リパーゼ増

加、低酸素症、高トリグリセリド血症、嘔吐及び脱水が各 9.6%、食欲減退、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び頭痛が各 7.7%、膵炎、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加及び失神が各 5.8%であった。

CAL-L 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は好中球数減少 52.9%、発熱性好中球減少症 47.1%、低カリウム血症 35.3%、血小板数減少 32.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖が各 29.4%、腹痛 22.1%、白血球数減少及び食欲減退が各 20.6%、血中ビリルビン増加 19.1%、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症及び低カルシウム血症が各 17.6%、アナフィラキシー反応 16.2%、口内炎、低酸素症及び低血圧が各 14.7%、低ナトリウム血症、リパーゼ増加、膵炎及び悪心が各 13.2%、体重減少、末梢性感覚ニューロパチー、下痢、アミラーゼ増加、高カリウム血症及び胸水が各 11.8%、末梢性運動ニューロパチー10.3%、低リン酸血症 8.8%、高トリグリセリド血症、嘔吐、ブドウ球菌性菌血症、菌血症、口腔内痛、疲労、塞栓症及び大腸菌性菌血症が各 7.4%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中フィブリノゲン減少、疼痛、高血圧、背部痛、細菌性尿路感染、呼吸困難及び筋力低下が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各 55.8%、白血球数減少及び高血糖が各 37.2%、血小板数減少 34.9%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 32.6%、低カリウム血症 27.9%、貧血、アナフィラキシー反応及び低アルブミン血症が各 25.6%、血中ビリルビン増加 23.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹痛、食欲減退及びリパーゼ増加が各 20.9%、低ナトリウム血症及びブドウ球菌性菌血症が各 18.6%、膵炎及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 16.3%、口内炎、低血圧、体重減少及び脱水が各 14.0%、高トリグリセリド血症及びアシドーシスが各 11.6%、末梢性運動ニューロパチー、嘔吐、末梢性感覚ニューロパチー、血中フィブリノゲン減少、頭痛、四肢痛、蜂巣炎及びリンパ球数減少が各 9.3%、低酸素症、悪心、下痢、低リン酸血症、菌血症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、発熱、失神、脳症及び国際標準比増加が各 7.0%であった。

表 2.1:9　AALL07P4 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2 (N=68)	**Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=43)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)**
Preferred Term	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
好中球数減少	36 (52.9)	24 (55.8)	27 (51.9)
発熱性好中球減少症	32 (47.1)	24 (55.8)	22 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (29.4)	14 (32.6)	19 (36.5)
血小板数減少	22 (32.4)	15 (34.9)	13 (25.0)
白血球数減少	14 (20.6)	16 (37.2)	15 (28.8)
高血糖	20 (29.4)	16 (37.2)	9 (17.3)
低カリウム血症	24 (35.3)	12 (27.9)	6 (11.5)
貧血	12 (17.6)	11 (25.6)	14 (26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6)	9 (20.9)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
腹痛	15 (22.1)	9 (20.9)	6 (11.5)
血中ビリルビン増加	13 (19.1)	10 (23.3)	6 (11.5)
食欲減退	14 (20.6)	9 (20.9)	4 (7.7)
低アルブミン血症	12 (17.6)	11 (25.6)	2 (3.8)
低ナトリウム血症	9 (13.2)	8 (18.6)	7 (13.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	9 (20.9)	5 (9.6)
口内炎	10 (14.7)	6 (14.0)	6 (11.5)
低カルシウム血症	12 (17.6)	1 (2.3)	7 (13.5)
膵炎	9 (13.2)	7 (16.3)	3 (5.8)
低酸素症	10 (14.7)	3 (7.0)	5 (9.6)
末梢性運動ニューロパチー	7 (10.3)	4 (9.3)	6 (11.5)
低血圧	10 (14.7)	6 (14.0)	0
高トリグリセリド血症	5 (7.4)	5 (11.6)	5 (9.6)
体重減少	8 (11.8)	6 (14.0)	1 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (5.9)	7 (16.3)	4 (7.7)
嘔吐	5 (7.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	2 (3.8)
ブドウ球菌性菌血症	5 (7.4)	8 (18.6)	1 (1.9)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.8)	4 (9.3)	2 (3.8)
脱水	3 (4.4)	6 (14.0)	5 (9.6)
下痢	8 (11.8)	3 (7.0)	2 (3.8)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	2 (4.7)	3 (5.8)
低リン酸血症	6 (8.8)	3 (7.0)	2 (3.8)
菌血症	5 (7.4)	3 (7.0)	2 (3.8)
血中フィブリノゲン減少	4 (5.9)	4 (9.3)	2 (3.8)
高カリウム血症	8 (11.8)	1 (2.3)	1 (1.9)
アシドーシス	0	5 (11.6)	1 (1.9)
頭痛	2 (2.9)	4 (9.3)	4 (7.7)
胸水	8 (11.8)	0	1 (1.9)
口腔内痛	5 (7.4)	1 (2.3)	2 (3.8)
疼痛	4 (5.9)	2 (4.7)	2 (3.8)
疲労	5 (7.4)	2 (4.7)	1 (1.9)
四肢痛	2 (2.9)	4 (9.3)	2 (3.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (4.4)	3 (7.0)	2 (3.8)

表 2.1:9　AALL07P4 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2 (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=43)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)
Preferred Term	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
高血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	2 (3.8)
背部痛	4 (5.9)	2 (4.7)	1 (1.9)
発熱	3 (4.4)	3 (7.0)	1 (1.9)
血中コレステロール増加	2 (2.9)	2 (4.7)	3 (5.8)
失神	1 (1.5)	3 (7.0)	3 (5.8)
蜂巣炎	1 (1.5)	4 (9.3)	1 (1.9)
細菌性尿路感染	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	0
呼吸困難	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
塞栓症	5 (7.4)	0	1 (1.9)
大腸菌性菌血症	5 (7.4)	0	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	4 (9.3)	0
筋力低下	4 (5.9)	1 (2.3)	0
国際標準比増加	1 (1.5)	3 (7.0)	0

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.
Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
Severity grade: 1=Mild, 2= Moderate, 3= Severe, 4= Life Threatening, 5= Fatal
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 40

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象を、表 2.1:10 に示した。

本剤群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 60.5%、発熱性好中球減少症 40.3%、低カリウム血症 36.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高トリグリセリド血症が各 30.3%、低アルブミン血症 27.7%、高血糖 24.4%、リパーゼ増加 21.0%、口内炎 20.2%、低ナトリウム血症 19.3%、血中ビリルビン増加及び血中フィブリノゲン減少が各 17.6%、抱合ビリルビン増加 13.4%、アミラーゼ増加 12.6%、膵炎及び低血糖が各 11.8%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 6.7%、医療機器関連感染、高血圧及び低血圧が各 5.9%、敗血症及び血液培養陽性が各 5.0%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 49.2%、低カリウム血症 43.2%、発熱性好中球減少症 33.9%、低アルブミン血症 27.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 26.3%、口内炎 25.4%、高血糖 23.7%、高トリグリセリド血症 21.2%、低ナトリウム血症 19.5%、血中ビリルビン増加 17.8%、リパーゼ増加 15.3%、血中フィブリノゲン減少 12.7%、アミラーゼ増加 11.0%、膵炎 10.2%、抱合ビリルビン増加 8.5%、好中球減少性大腸炎及び低血糖が各 6.8%、ブドウ球菌感染及び活性化部分トロンボプラスチン

時間延長が各 5.9%、過敏症、敗血症及び血液培養陽性が各 5.1%であった。

表 2.1:10　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象（安全性解析対象集団）

	Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=118) n (%)			Oncaspar® 2500 IU/m² (N=119) n (%)		
Preferred Term	**Grades 3/4**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grades 3/4**	**Grade 3**	**Grade 4**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58 (49.2)	40 (33.9)	18 (15.3)	72 (60.5)	52 (43.7)	20 (16.8)
低カリウム血症	51 (43.2)	38 (32.2)	13 (11.0)	43 (36.1)	29 (24.4)	14 (11.8)
発熱性好中球減少症	40 (33.9)	40 (33.9)	0	48 (40.3)	47 (39.5)	1 (0.8)
低アルブミン血症	32 (27.1)	32 (27.1)	0	33 (27.7)	33 (27.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (26.3)	26 (22.0)	5 (4.2)	36 (30.3)	33 (27.7)	3 (2.5)
口内炎	30 (25.4)	30 (25.4)	0	24 (20.2)	24 (20.2)	0
高血糖	28 (23.7)	21 (17.8)	7 (5.9)	29 (24.4)	22 (18.5)	7 (5.9)
高トリグリセリド血症	25 (21.2)	11 (9.3)	14 (11.9)	36 (30.3)	12 (10.1)	24 (20.2)
低ナトリウム血症	23 (19.5)	23 (19.5)	0	23 (19.3)	22 (18.5)	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	21 (17.8)	18 (15.3)	3 (2.5)	21 (17.6)	20 (16.8)	1 (0.8)
リパーゼ増加	18 (15.3)	2 (1.7)	16 (13.6)	25 (21.0)	9 (7.6)	16 (13.4)
血中フィブリノゲン減少	15 (12.7)	10 (8.5)	5 (4.2)	21 (17.6)	17 (14.3)	4 (3.4)
アミラーゼ増加	13 (11.0)	11 (9.3)	2 (1.7)	15 (12.6)	9 (7.6)	6 (5.0)
膵炎	12 (10.2)	8 (6.8)	4 (3.4)	14 (11.8)	12 (10.1)	2 (1.7)
抱合ビリルビン増加	10 (8.5)	5 (4.2)	5 (4.2)	16 (13.4)	14 (11.8)	2 (1.7)
好中球減少性大腸炎	8 (6.8)	8 (6.8)	0	3 (2.5)	3 (2.5)	0
低血糖	8 (6.8)	8 (6.8)	0	14 (11.8)	13 (10.9)	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	7 (5.9)	7 (5.9)	0	4 (3.4)	4 (3.4)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (5.9)	7 (5.9)	0	8 (6.7)	8 (6.7)	0
過敏症	6 (5.1)	6 (5.1)	0	4 (3.4)	4 (3.4)	0
敗血症	6 (5.1)	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (5.0)	0	6 (5.0)
血液培養陽性	6 (5.1)	6 (5.1)	0	6 (5.0)	6 (5.0)	0
医療機器関連感染	4 (3.4)	4 (3.4)	0	7 (5.9)	7 (5.9)	0
高血圧	4 (3.4)	4 (3.4)	0	7 (5.9)	6 (5.0)	1 (0.8)
低血圧	3 (2.5)	3 (2.5)	0	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.4)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 26

2.1.2.4　Grade 3/4 の副作用

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験では、Grade 3 以上の副作用を、表 2.1:11 に示した。

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

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

表 2.1:11　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one TEAE related to test drug (SHP674)	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	15 (65.2)	15 (57.7)
貧血	0	11 (47.8)	11 (42.3)
発熱性好中球減少症	0	11 (47.8)	11 (42.3)
凝血異常	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3)	1 (3.8)
倦怠感	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (3.8)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
毛包炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肺炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	14 (60.9)	17 (65.4)
白血球数減少	0	15 (65.2)	15 (57.7)
血小板数減少	1 (33.3)	12 (52.2)	13 (50.0)
リンパ球数減少	0	5 (21.7)	5 (19.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
好中球数減少	0	4 (17.4)	4 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
アミラーゼ増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中アルブミン減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
代謝および栄養障害	0	7 (30.4)	7 (26.9)
高トリグリセリド血症	0	6 (26.1)	6 (23.1)
食欲減退	0	1 (4.3)	1 (3.8)
低アルブミン血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
低カリウム血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の Grade 3/4 の副作用（非血液毒性）を、表 2.1:12 に示した。

本剤群の Grade 3/4 の副作用は、寛解導入療法期では血中ブドウ糖異常 5%（3/59 例）、血中アミラーゼ異常、血中フィブリノゲン異常、末梢性ニューロパシー及び皮膚障害が各 2%（1/59 例）、遅延強化療法 I 期では神経系障害 6%（3/55 例）、感染、高カリウム血症、呼吸不全、皮膚障害及び低血圧が各 2%（1/55 例）、遅延強化療法 II 期では腹痛、便秘、下痢、感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常、末梢性ニューロパシー及び皮膚障害が各 4%（2/53 例）、血中ビリルビン異常、高カリウム血症、神経系障害、膀胱障害、呼吸不全及び低血圧が各 2%（1/53 例）で

あった。

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

表 2.1:12　CCG-1962 試験：Grade 3/4 の副作用（非血液毒性）

	PEG-ASNase			Native *E. coli* ASNase		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)
Total Patients [a]	59	55	53	59	54	53
胃腸障害	—	—	4 (8)	2 (3)	2 (4)	1 (2)
腹痛	—	—	2 (4)	—	—	1 (2)
便秘	—	—	2 (4)	—	—	—
下痢	—	—	2 (4)	—	—	—
口内炎	—	—	—	—	1 (2)	—
嘔吐	—	—	—	2 (3)	1 (2)	—
全身障害および投与局所様態	—	—	—	—	—	1 (2)
発熱	—	—	—	—	—	1 (2)
感染症および寄生虫症	—	1 (2)	2 (4)	—	—	3 (6)
感染	—	1 (2)	2 (4)	—	—	3 (6)
臨床検査	4 (7)	—	3 (6)	4 (7)	4 (7)	4 (8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	—	—	2 (4)	—	2 (4)	2 (4)
血中アミラーゼ異常	1 (2)	—	—	—	—	—
血中ビリルビン異常	—	—	1 (2)	—	1 (2)	1 (2)
血中フィブリノゲン異常	1 (2)	—	—	3 (5)	—	—
血中ブドウ糖異常	3 (5)	—	—	1 (2)	1 (2)	1 (2)
代謝および栄養障害	—	1 (2)	1 (2)	1 (2)	—	1 (2)
高カルシウム血症	—	—	—	1 (2)	—	—
高カリウム血症	—	1 (2)	1 (2)	—	—	1 (2)
神経系障害	1 (2)	3 (6)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
神経系障害	—	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	—
末梢性ニューロパシー	1 (2)	—	2 (4)	—	—	1 (2)
精神障害	—	—	—	—	—	1 (2)
感情障害	—	—	—	—	—	1 (2)
腎および尿路障害	—	—	1 (2)	—	1 (2)	—
膀胱障害	—	—	1 (2)	—	—	—
血尿	—	—	—	—	1 (2)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (2)	1 (2)	—	—	1 (2)
呼吸不全	—	1 (2)	1 (2)	—	—	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	1 (2)	2 (4)	—	—	1 (2)
皮膚障害	1 (2)	1 (2)	2 (4)	—	—	1 (2)

表 2.1:12　CCG-1962 試験：Grade 3/4 の副作用（非血液毒性）（続き）

	PEG-ASNase			Native *E. coli* ASNase		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)
Total Patients [a]	59	55	53	59	54	53
血管障害	—	1 (2)	1 (2)	1 (2)	—	—
出血	—	—	—	1 (2)	—	—
高血圧	—	—	—	1 (2)	—	—
低血圧	—	1 (2)	1 (2)	—	—	—

MedDRA ver.8.0、PEG-ASNase：本剤、Native *E. coli* ASNase：L-ASP、—：該当なし
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 with data recorded on the End-of-Phase/Course Report page of the CRF.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 9

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の副作用を、表 2.1:13 に示した。

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

CAL-L 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の副作用は、高血糖 22.1%、好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各 20.6%、血中ビリルビン増加 17.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.2%、アナフィラキシー反応及び腹痛が各 14.7%、膵炎 13.2%、リパーゼ増加、血小板数減少、アミラーゼ増加及び低アルブミン血症が各 11.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退が各 10.3%、白血球数減少、高トリグリセリド血症及び塞栓症が各 7.4%、血中フィブリノゲン減少、低カルシウム血症、低血圧、悪心及び胸水が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の副作用は、高血糖 32.6%、好中球数減少 27.9%、発熱性好中球減少症及びアナフィラキシー反応が各 25.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 23.3%、血中ビリルビン増加及びリパーゼ増加が各 20.9%、白血球数減少 18.6%、膵炎 16.3%、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 14.0%、腹痛及び高トリグリセリド血症が各 11.6%、低アルブミン血症、食欲減退及び血中フィブリノゲン減少が各 9.3%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、ブドウ球菌性菌血症及び国際標準比増加が各 7.0%であった。

表 2.1:13　AALL07P4 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の副作用（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2 (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=43)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	23 (44.2)
高血糖	15 (22.1)	14 (32.6)	9 (17.3)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	17 (32.7)
アナフィラキシー反応	10 (14.7)	11 (25.6)	10 (19.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.2)	10 (23.3)	15 (28.8)
血中ビリルビン増加	12 (17.6)	9 (20.9)	6 (11.5)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	14 (26.9)
リパーゼ増加	8 (11.8)	9 (20.9)	5 (9.6)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	10 (19.2)
膵炎	9 (13.2)	7 (16.3)	3 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.3)	6 (14.0)	11 (21.2)
腹痛	10 (14.7)	5 (11.6)	5 (9.6)
高トリグリセリド血症	5 (7.4)	5 (11.6)	5 (9.6)
貧血	2 (2.9)	6 (14.0)	11 (21.2)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	2 (4.7)	2 (3.8)
低アルブミン血症	8 (11.8)	4 (9.3)	1 (1.9)
食欲減退	7 (10.3)	4 (9.3)	4 (7.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	6 (14.0)	4 (7.7)
血中フィブリノゲン減少	4 (5.9)	4 (9.3)	2 (3.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (4.4)	3 (7.0)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	2 (2.9)	2 (4.7)	3 (5.8)
ブドウ球菌性菌血症	3 (4.4)	3 (7.0)	1 (1.9)
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	2 (3.8)
低血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	0
塞栓症	5 (7.4)	0	1 (1.9)
悪心	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)
国際標準比増加	1 (1.5)	3 (7.0)	0
胸水	4 (5.9)	0	1 (1.9)
口内炎	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (5.8)
嘔吐	2 (2.9)	2 (4.7)	4 (7.7)
低ナトリウム血症	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (5.8)
脱水	1 (1.5)	1 (2.3)	4 (7.7)
失神	1 (1.5)	0	3 (5.8)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (4.7)	3 (5.8)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.
Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 42、Table82

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の副作用を、表 2.1:14 に示した。

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

表 2.1:14　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の副作用（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol (N=118) n (%)	Oncaspar® (N=119) n (%)
発熱性好中球減少症	10 (8.5)	37 (31.1)
膵炎	12 (10.2)	14 (11.8)
口内炎	7 (5.9)	13 (10.9)
過敏症	6 (5.1)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (34.7)	68 (57.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (16.1)	34 (28.6)
血中フィブリノゲン減少	13 (11.0)	21 (17.6)
リパーゼ増加	18 (15.3)	25 (21.0)
血中ビリルビン増加	18 (15.3)	11 (9.2)
アミラーゼ増加	12 (10.2)	13 (10.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (5.1)	6 (5.0)
抱合ビリルビン増加	9 (7.6)	8 (6.7)
高トリグリセリド血症	25 (21.2)	36 (30.3)
低カリウム血症	3 (2.5)	36 (30.3)
低アルブミン血症	32 (27.1)	32 (26.9)
高血糖	21 (17.8)	24 (20.2)
低ナトリウム血症	6 (5.1)	17 (14.3)
低血糖	3 (2.5)	6 (5.0)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 85

2.1.2.5　特に注目すべき有害事象

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の特に注目すべき有害事象を、表 2.1:15 に示した。

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

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

塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象の発現割合は、全体で 3.8%（1/26 例）で

あった。塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象は、播種性血管内凝固 3.8%であった。

表 2.1:15　SHP674-201 試験：特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
過敏症			
過敏症に関連する特に注目すべき有害事象	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
眼障害	2 (66.7)	0	2 (7.7)
眼そう痒症	1 (33.3)	0	1 (3.8)
眼充血	1 (33.3)	0	1 (3.8)
胃腸障害	2 (66.7)	15 (65.2)	17 (65.4)
口内炎	2 (66.7)	14 (60.9)	16 (61.5)
口唇炎	0	3 (13.0)	3 (11.5)
免疫系障害	2 (66.7)	4 (17.4)	6 (23.1)
過敏症	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
季節性アレルギー	0	2 (8.7)	2 (7.7)
免疫グロブリン療法アレルギー	0	1 (4.3)	1 (3.8)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
結膜炎	1 (33.3)	0	1 (3.8)
膿疱性皮疹	0	1 (4.3)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
アレルギー性輸血反応	0	2 (8.7)	2 (7.7)
アナフィラキシー性輸血反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
陰嚢皮膚炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
咳嗽	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
アレルギー性鼻炎	1 (33.3)	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	15 (65.2)	17 (65.4)
紅斑	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
湿疹	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
発疹	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (8.7)	2 (7.7)
接触皮膚炎	0	2 (8.7)	2 (7.7)
そう痒症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
水疱	0	1 (4.3)	1 (3.8)
皮膚剥脱	1 (33.3)	0	1 (3.8)
蕁麻疹	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血管障害	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
潮紅	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)

表 2.1:15　SHP674-201 試験：特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
急性膵炎			
急性膵炎に関連する特に注目すべき有害事象	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
胃腸障害	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
嘔吐	2 (66.7)	19 (82.6)	21 (80.8)
悪心	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
腹痛	3 (100.0)	6 (26.1)	9 (34.6)
上腹部痛	0	2 (8.7)	2 (7.7)
消化器痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
高ビリルビン血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
臨床検査	3 (100.0)	11 (47.8)	14 (53.8)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	9 (39.1)	12 (46.2)
アミラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
塞栓症及び血栓症			
塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
播種性血管内凝固	0	1 (4.3)	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.3.1.2.14

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

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

AALL07P4 試験の 5%以上発現した特に注目すべき有害事象を、表 2.1:16 に示した。

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

CAL-L 群では、10%以上発現した特に注目すべき有害事象は、高血糖及び血中ビリルビン増加が各 61.8%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 29.4%、高トリグリセリド血症 26.5%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 20.6%、低アルブミン血症、国際標準比増加及び血中フィブリノゲン減少が各 19.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 17.6%、アナフィラキシー反応 16.2%、リパーゼ増加及び膵炎が各 14.7%、悪心 13.2%、アミラーゼ増加 11.8%、過敏症 10.3%であった。

CAL-H 群では、10%以上発現した特に注目すべき有害事象は、高血糖 79.1%、血中ビリルビン増加 62.8%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 34.9%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 30.2%、低アルブミン血症 27.9%、アナフィラキシー反応 25.6%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 23.3%、膵炎 18.6%、高トリグリセリド血症、国際標準比増加及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 16.3%、血中フィブリノゲン減少 14.0%、嘔吐 11.6%であった。

表 2.1:16　AALL07P4 試験：5%以上発現した特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2 (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=43)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)
高血糖	42 (61.8)	34 (79.1)	26 (50.0)
血中ビリルビン増加	42 (61.8)	27 (62.8)	26 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (29.4)	15 (34.9)	20 (38.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (20.6)	13 (30.2)	10 (19.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6)	10 (23.3)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	18 (26.5)	7 (16.3)	6 (11.5)
低アルブミン血症	13 (19.1)	12 (27.9)	3 (5.8)
国際標準比増加	13 (19.1)	7 (16.3)	5 (9.6)
リパーゼ増加	10 (14.7)	10 (23.3)	5 (9.6)
血中フィブリノゲン減少	13 (19.1)	6 (14.0)	3 (5.8)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	4 (7.7)
嘔吐	5 (7.4)	5 (11.6)	6 (11.5)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	3 (5.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (5.9)	7 (16.3)	4 (7.7)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	2 (3.8)
過敏症	7 (10.3)	2 (4.7)	4 (7.7)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
痙攣発作	4 (5.9)	4 (9.3)	3 (5.8)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	1 (1.9)
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	0 (0.0)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Note: Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the total subjects column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term.
Note: Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (Calaspargase Pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 44

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

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

DFCI 11-001 試験の過敏症に関連する特に注目すべき有害事象を、表 2.1:17 に示した。

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

CAL-H 群では、過敏症に関連する特に注目すべき有害事象は、口内炎 25.4%、過敏症 9.3%、薬物過敏症 5.1%、アナフィラキシー反応及び限局性浮腫が各 1.7%、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹、全身性浮腫及び呼吸不全が各 0.8%であった。

表 2.1:17 DFCI 11-001 試験：過敏症に関連する特に注目すべき有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA SMQ Preferred Term	Calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (N=118) n (%)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=119) n (%)
Hypersensitivity - SMQ Hypersensitivity, SMQ Angioedema, SMQ Anaphylactic reaction	44 (37.3)	42 (35.3)
口内炎	30 (25.4)	24 (20.2)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)
肺臓炎	1 (0.8)	4 (3.4)
アナフィラキシー反応	2 (1.7)	2 (1.7)
アレルギー性輸血反応	0	2 (1.7)
限局性浮腫	2 (1.7)	0
眼窩周囲浮腫	0	2 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	1 (0.8)
全身性浮腫	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	0

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 35

2.1.2.6　特に注目すべき副作用

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験では、特に注目すべき副作用は、収集しなかった。

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の特に注目すべき副作用の集計を、表 2.1:18 に示した。

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

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

表 2.1:18　CCG-1962 試験：特に注目すべき副作用の集計

	PEG-ASNase			Native *E. coli* ASNase		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)
Total Patients [a]	59	55	53	59	54	53
Grade 3/4の凝血異常	1 (2)	—	—	3 (5)	—	—
インスリンを必要とする高血糖	1 (2)	1 (2)	—	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Grade 4の神経障害	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	—	—
Grade 3/4の膵炎	1 (2)	—	—	—	—	—

PEG-ASNase：本剤、Native *E. coli* ASNase：L-ASP、—：該当なし
a：Total number of patients with data recorded on the End-of-Phase/Course Report page of the CRF.
DI = delayed intensification.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 10

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の 5%以上発現した特に注目すべき副作用を、表 2.1:19 に示した。

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

CAL-L 群では、5%以上発現した特に注目すべき副作用は、血中ビリルビン増加 55.9%、高血糖 50.0%、高トリグリセリド血症 25.0%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 20.6%、国際標準比増加及び血中フィブリノゲン減少が各 17.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.2%、アナフィラキシー反応及び膵炎が各 14.7%、リパーゼ増加及び低アルブミン血症が各 13.2%、アミラーゼ増加 11.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.3%、塞栓症 7.4%、過敏症及び悪心が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した特に注目すべき副作用は、高血糖 69.8%、血中ビリルビン増加 58.1%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 30.2%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアナフィラキシー反応が各 25.6%、リパーゼ増加 23.3%、膵炎 18.6%、高トリグリセリド血症、国際標準比増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 16.3%、血中フィブリノゲン減少及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 14.0%、アミラーゼ増加、低アルブミン血症及び血中コレステロール増加が各 9.3%、嘔吐 7.0%であった。

表 2.1:19　AALL07P4 試験：5%以上発現した特に注目すべき副作用（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2 (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=43)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)
高血糖	34 (50.0)	30 (69.8)	22 (42.3)
血中ビリルビン増加	38 (55.9)	25 (58.1)	22 (42.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (20.6)	13 (30.2)	9 (17.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
アナフィラキシー反応	10 (14.7)	11 (25.6)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	17 (25.0)	7 (16.3)	6 (11.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	10 (23.3)	5 (9.6)
国際標準比増加	12 (17.6)	7 (16.3)	4 (7.7)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	4 (7.7)
血中フィブリノゲン減少	12 (17.6)	6 (14.0)	3 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.3)	7 (16.3)	6 (11.5)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	2 (3.8)
低アルブミン血症	9 (13.2)	4 (9.3)	1 (1.9)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	6 (14.0)	3 (5.8)
嘔吐	2 (2.9)	3 (7.0)	3 (5.8)
過敏症	4 (5.9)	1 (2.3)	3 (5.8)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	1 (1.9)
悪心	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Note: Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the total subjects column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term.
Note: Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (Calaspargase Pegol or Oncaspar) through 60 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 45

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した特に注目すべき副作用を、表 2.1:20 に示した。

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

CAL-H 群では 5%以上発現した特に注目すべき副作用は、低アルブミン血症 81.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 61.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 40.7%、血中ビリルビン増加 33.9%、高トリグリセリド血症 28.0%、高血糖 26.3%、血中フィブリノゲン減少 20.3%、アミラーゼ増加 17.8%、リパーゼ増加 16.9%、低血糖 14.4%、抱合ビリルビン増加 13.6%、膵炎 11.9%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 11.0%、国際標準比増加 10.2%、過敏症 9.3%、血中アルカリホスファターゼ増加 7.6%、薬物過敏症 5.1%であった。

表 2.1:20　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した特に注目すべき副作用（安全性解析対象集団）

Preferred term	Calaspargase pegol N=118 n (%)	Oncaspar® N=119 n (%)
低アルブミン血症	96 (81.4)	96 (80.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (61.9)	62 (52.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (40.7)	47 (39.5)
高トリグリセリド血症	33 (28.0)	43 (36.1)
血中ビリルビン増加	40 (33.9)	28 (23.5)
高血糖	31 (26.3)	26 (21.8)
血中フィブリノゲン減少	24 (20.3)	30 (25.2)
リパーゼ増加	20 (16.9)	28 (23.5)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	20 (16.8)
低血糖	17 (14.4)	20 (16.8)
膵炎	14 (11.9)	20 (16.8)
抱合ビリルビン増加	16 (13.6)	17 (14.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	13 (11.0)	12 (10.1)
塞栓症	5 (4.2)	14 (11.8)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)
国際標準比増加	12 (10.2)	6 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (7.6)	7 (5.9)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 36

2.2　死亡

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

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

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の死亡例の経過一覧を、表 2.2:1 に示した。

死亡例は 7 例（本剤群 3 例、L-ASP 群 4 例）であった。

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

死因は、疾患進行が 7 例中 4 例と最も多く、本剤群 2 例、L-ASP 群 2 例であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治療関連死はなかった。

死亡例の経過を以下に示した。

1）本剤群

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 1[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、疾患進行のため治療を中止した。投与開始後 723 日目*に疾患進行及び感染により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 1[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、疾患進行のため治療を中止した。投与開始後 954 日目*に疾患進行及びシュードモナス菌感染により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 3[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、フィラデルフィア染色体陽性と診断されたため治験薬投与を中止した。投与開始後 254 日目*に脳炎、肺炎及び出血により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2）L-ASP 群

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 1[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治療が完了した。投与開始後 1554 日目*に疾患進行、多臓器不全及びカンジダ感染により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 3[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日から同年[redacted]月[redacted]日までに L-ASP が 6 回投与された後、L-ASP は投与中止された。投与開始後 22 日目*に Grade 4 の横静脈洞血栓症が発現し、本事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、疾患進行のため治療を中止した。投与開始後 1254 日目*に血液培養陽性を伴う肺及び血管の感染、皮膚 GVHD 並びに免疫不全により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 1[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用療法の治療を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与が完了した。投与開始後 1143 日目*に臍帯血移植後の敗血症性ショック及びシクロスポリンによる発作により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 2[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与を中止した。投与開始後 406 日目*にアスペルギルス症、疾患進行及び呼吸停止により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.2:1　CCG-1962 試験：死亡例の経過一覧

Study treatment	General subject information:				History of ALL	Description of the event								Relevant non-serious TEAEs during the treatment
Dosage group/ Dosage/ Case No.	Age/ Sex/ Weight/ Race	Medical history	Relevant conc diseases	Relevant conc med	Date of diagnosis Date of Treatments	Adverse events	Period to onset after treatment*	Duration	Causality	Severity	Seriousness	Treatment status	Outcome	
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ male/ 1[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Disease progression, infection	723 days*	NA	Not related to study drugs	5	Yes	Removed on [redacted] for progression	Death	NA
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] year/ male/ 1[redacted] kg/ Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Disease progression, pseudomonas positive blood culture	954 days*	NA	Not related to study drugs	5	yes	removed from protocol on [redacted] for progression	Death	NA
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ female/ 3[redacted] kg/ Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Encephalitis, pneumonia, hemorrage	254 days*	NA	Not related to study drugs	5	Yes	removed from protocol on [redacted] for Ph chrom +	Death	NA
L-ASP /6000 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ Female/ 1[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Disease progression, multi-organ failure, candida infection	1554 days*	NA	Not related to study drugs	5	Yes	completed treat. on [redacted]/19[redacted]	Death	NA
L-ASP /6000 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ male/ 3[redacted] kg/ black not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Transverse sinus thrombosis	22 days*	UK	Related to native asparaginase	4	Yes	6 doses received [redacted] to [redacted] asparaginase permanently stopped	Recovered	PT increase and fibrinogene decrease
						Lung and blood infection with positive hemocult, Skin GVHD, Immune deficiencies	1254 days*	NA	Not related to study drugs	5	Yes	removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for progression.	Death	NA
L-ASP /6000 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ Female/ 1[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Septic Shock (viral), seizures secondary to cyclosporin	1143 days*	NA	Not related to the study drugs	5	Yes	completed treatment protocol on [redacted]/20[redacted]	Death	NA

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.2:1　CCG-1962 試験：死亡例の経過一覧（続き）

Study treatment	General subject information:				History of ALL	Description of the event								Relevant non-serious TEAEs during the treatment
Dosage group/ Dosage/ Case No.	Age/ Sex/ Weight/ Race	Medical history	Relevant conc diseases	Relevant conc med	Date of diagnosis Date of Treatments	Adverse events	Period to onset after treatment*	Duration	Causality	Severity	Seriousness	Treatment status	Outcome	
L-ASP /6000 IU/m^2/ [redacted]	[redacted] years/ Male/ 2[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Respiratory distress, disease progression, Severe aspergillus	406 days*	NA	Not related to the study drugs	5	Yes	Removed from protocol on [redacted] for progression	Death	NA

MedDRA ver.8.0

TEAE = treatment-emergent adverse event

: May-be to mention the study treatments other than pegasparaginase/native asparaginase; 10: pegasparaginases; 20: native asparaginases UK: unknown; NA: not applicable

*新薬承認情報提供時に置き換え

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の死亡例の内訳及び死亡例一覧を、それぞれ表 2.2:2 及び表 2.2:3 に示した。

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

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

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

CAL-L 群の 3 例（[redacted]）及び CAL-H 群の 2 例（[redacted]）の死亡に至った有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。それ以外の死亡に至った有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された【AALL07P4 試験　Listing 24】。

表 2.2:2　AALL07P4 試験：死亡例の内訳（FAS）

	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=41)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54)
Death	14 (20.6)	5 (12.2)	6 (11.1)
Induction	2 (2.9)	1 (2.4)	0
Consolidation	0	0	1 (1.9)
Delayed Intensification I	1 (1.5)	1 (2.4)	0
Follow up	11 (16.2)	3 (7.3)	5 (9.3)
Primary cause of death			
Due to this disease	6 (8.8)	0	2 (3.7)
Due to other cause	7 (10.3)	5 (12.2)	4 (7.4)
Unknown	1 (1.5)	0	0
Contributing cause of death			
Due to this disease	3 (4.4)	1 (2.4)	1 (1.9)
Due to protocol treatment	1 (1.5)	0	0
Due to other cause	4 (5.9)	0	0
None provided	6 (8.8)	4 (9.8)	5 (9.3)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 52

表 2.2:3　AALL07P4 試験：死亡例の一覧（ITT）

Subject	Treatment Phase	Study Day of Death	Days From Last Dose	Cause of Death (Primary/Contribution)
Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2				
[redacted]	Induction	28	24	Due to this disease/Due to other cause, specify/pseudomonal sepsis
	Induction	52	47	Due to other cause, specify/Due to protocol treatment/ARDS & Staphylococcal infection.
	Follow-up	124	120	Due to this disease/None
	Delayed Intensification I	224	7	Unknown/Due to other cause, specify/patient died at home of unknown cause. Family decision on autopsy pending. Possible causes possibly due to side effects of protocol treatment.
	Follow-up	278	274	Due to other cause, specify/None/Multisystem organ failure
	Follow-up	326	322	Due to other cause, specify/None/Extensive Candida infection evenually leading to severe anasarca resulting in worsened respiratory status and renal insufficiency
	Follow-up	368	364	Due to this disease/Due to other cause, specify/Fungal disease
	Follow-up	403	399	Due to this disease/Due to other cause, specify/fungal infection
	Follow-up	542	538	Due to other cause, specify/None/CMV pneumonia
	Follow-up	782	778	Due to this disease/None
	Follow-up	1223	982	Due to other cause, specify/Due to this disease/Relapsed optic nerve ALL, due to invasive fungal infection all chemotherapeuatic medication have been held. Septra prophylaxes was give qF/Sa/Sun. Patient was pancytopenic but not neutropenic. He received PRBC and platelet transfusions as necessary.
	Follow-up	1603	1246	Due to other cause, specify/Due to this disease/invasive fungal sinusitis (Rhizomucor)
	Follow-up	1935	1715	Due to this disease/None
	Follow-up	1936	1686	Due to other cause, specify/Due to this disease/Patient diagnosed with a treatment related secondary AML in [redacted]/20[redacted]. Receiving chemotherapy per AAML1031. Preliminary cause of death Shock secondary to complications of leukemia.
Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2				
[redacted]	Induction	30	26	Due to other cause, specify/Due to this disease/The patient was diagnosed with necrotizing fasciitis of the chest wall in association with clostridium perfringens which lead to sepsis.
	Delayed Intensification I	237	13	Due to other cause, specify/None/Primary cause: Multi organ failure Contributing cause: Sepsis
	Follow-up	386	350	Due to other cause, specify/None/Due to bone marrow transplant
	Follow-up	657	393	Due to other cause, specify/None/Multi-system organ failure s/p unrelated cord blood transplant
	Follow-up	1440		Due to this disease/None
	Follow-up	1841	1627	Due to other cause, specify/None/Patient deceased due to aggressive invasive fungal infection of the palate and sinuses.
Oncaspar 2500 IU/m^2				
[redacted]	Consolidation	81	77	Due to other cause, specify/Due to this disease/Hemodynamic collapse due to fungal sepsis complicated by toxic epidermal necrolysis due to underlying Pre-B cell ALL.
	Follow-up	251	214	Due to other cause, specify/None/Multi-organ Failure
	Follow-up	789	728	Due to other cause, specify/None/Patient committed suicide.
	Follow-up	913	786	Due to this disease/None
	Follow-up	1643	1316	Due to this disease/None
	Follow-up	1021	1017	Due to other cause, specify/None/Patient died due to chemotherapy induced neutropenia / *E. coli* sepsis.

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
a：Subject [redacted] was randomized to calaspargase pegol 2500 IU/m^2, but never received study treatment. The physician determined that it was in the subject's best interest to discontinue the trial due to issues related to the subject's healthcare insurance.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 53、Listing 24 より作成

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の死亡例一覧を、表 2.2:4 に示した。

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

死因は、本剤群では 3 例中「再発」が 3 例、CAL-H 群では 4 例中「ビンクリスチンの髄腔内への誤投与」、「膵炎」、「原疾患」及び「スケドスポリウム感染」が各 1 例であった。

死亡に至った有害事象は、「スケドスポリウム感染」以外の事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

1）本剤群

被験者番号 [redacted] は、本剤最終投与 552 日後（最終化学療法投与 470 日後）に死亡した。主な死因は、再発と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号 [redacted] は、本剤最終投与 938 日後（最終化学療法投与 274 日後）に寛解期間中に死亡した。主な死因は、再発と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。SAE 叙述は、治験終了後に被験者が死亡したため作成されなかった。

被験者番号 [redacted] は、本剤最終投与 631 日後（最終化学療法投与 113 日後）に寛解期間中に死亡した。主な死因は、再発と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。SAE 叙述は、治験終了後に被験者が死亡したため作成されなかった。

2）CAL-H 群

被験者番号 [redacted] は、CAL-H 最終投与 73 日後（最終化学療法投与 24 日後）に寛解期間中に死亡した。主な死因は、ビンクリスチンが髄腔内へ誤投与されたという理由で寛解中の死亡と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号 [redacted] は、CAL-H 最終投与 51 日後に死亡した。主な死因は、重度の膵炎が発現したという理由で寛解中の死亡と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号 [redacted] は、CAL-H 最終投与 483 日後（最終化学療法投与 478 日後）に死亡した。被験者がフィラデルフィア染色体陽性の ALL であることが判明した後、治験を中止した。主な死因は、再発と報告された。死因は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号 [redacted] は、CAL-H 最終投与 29 日後に寛解期間中に死亡した。主な死因は、Grade 5 のスケドスポリウム感染であり、播種性真菌感染に続き多臓器不全となり、治療と関連があると考えられており、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.2:4　DFCI 11-001 試験：死亡例の一覧（ITT）

Subject ID (age/sex)	Study Day of Death	Last Day of Study Drug Treatment	Additional information based on study documentation [a]
Calaspargase pegol			
[redacted] (1 /M)	14	Not applicable	Induction death [d]: Fungemia catheter related infection [f]. Subject not treated with study drug [f]
[redacted] (/M)	81	8	Remission death [d]; Subject was inadvertently administered vincristine IT [d, f]
[redacted] (/M)	155	104	Remission death [d]: Pancreatitis [d] (Related TEAE [e])
[redacted] (/M)	490	7	Primary Disease [d]: Subject Ph+ [b]
[redacted] (/F)	37	8	Induction death [d]: Multisystem organ failure secondary to disseminated fungal infection [f] (Scedosporium infection [d, e]), unlikely related to study drug [d, e, f]
Oncaspar®			
[redacted] (1 /M)	804	252	Relapse [b, c]
[redacted] [g] (/F)	880	249	Relapse [c]
[redacted] [g] (1 /M)	1049	111	Relapse [b, c]

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
IT = intrathecal
a：Multiple study documentation sources were consulted to capture the best evidence of the data presented.
b：Source: Listing 2
c：Source: Listing 20
d：Source: Listing 29
e：Source: Listing 30
f：Source: Subject narratives（CAL-H 群に登録されたが、治験薬は投与されず試験中に死亡した）
g：Subject died after completing treatment (outside of the protocol AE reporting window).
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 37

2.3　その他の重篤な有害事象（SAE）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の重篤な有害事象を、表 2.3:1 に示した。

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

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

表 2.3:1　SHP674-201 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one Serious TEAE	1 (33.3)	10 (43.5)	11 (42.3)
胃腸障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
口内炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
嘔吐	0	1 (4.3)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3)	1 (3.8)
発熱	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
医療機器関連感染	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症性ショック	1 (33.3)	0	1 (3.8)
上気道感染	0	1 (4.3)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	0	1 (3.8)
アナフィラキシー性輸血反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
臨床検査	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血小板数減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
神経系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
可逆性後白質脳症症候群	0	1 (4.3)	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 22

（2）海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

CCG-1962 試験の重篤な有害事象の経過一覧を、表 2.3:2 に示した。

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

重篤な有害事象の内訳は、本剤群では、Grade 3/4 の凝血異常、Grade 3/4 の膵炎及び Grade 4 の神経障害（被験者番号[redacted]）、足部痛（被験者番号[redacted]）及び Grade 4 の中枢神経系毒性（被験者番号[redacted]）、L-ASP 群では Grade 4 の急性膵炎（被験者番号[redacted]）及び Grade 3/4 の凝血異常と Grade 4 の神経機能障害（被験者番号[redacted]）であった。

本剤群の 1 例（被験者番号[redacted]）以外の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象の経過を以下に示した。

1）本剤群

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 2[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤

が初回投与された。寛解導入療法期の投与開始後 15 日目*に Grade 3/4 の凝血異常、 Grade 3/4 の膵炎及び Grade 4 の神経障害が発現し、いずれも生命を脅かすものであったたため、本事象を治療する必要から入院した。本事象は、本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。この事象が発現したため、本剤は、遅延強化療法期の I 期及び II 期には投与されなかった。被験者は、残りの治験実施計画書に従い投与を継続した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与は完了した。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 2[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤が初回投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にレジメンは完了したが、左精巣生検陽性に基づき 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再発診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に化学療法による治療が開始され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に骨髄移植が施行された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にビンクリスチンが 1 回投与された。投与開始後 1475 日目*に両かかとの足部痛が発現し、歩行は困難であった（非常にゆっくりと歩行）。その年の早期となる投与開始後 1316 日目*に下垂足を経験した。担当医師は、重症度が中等度である本事象はビンクリスチンに起因していると判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ビンクリスチンの投与は維持され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ビンクリスチンの用量は 50%減量された。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 2[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤が初回投与された。投与開始後 35 日目*に地固め療法期に MTX 髄液投与 48 時間後に、失見当識、無反応及び挿管を必要とする生命を脅かす呼吸窮迫が発現したため、入院となり永続的な障害／損傷を防ぐ治療を要した。MTX の髄液投与に関連した Grade 4 の中枢神経系毒性が発現した（MTX の髄液投与に対する非常にまれな反応であるが、時間的関係を考えると関係していた）。MTX の髄液投与は中枢神経系白血病を防ぐ最善の薬剤であり、このような問題があった大多数の他の小児でもその後毒性が発現しなかったことが過去の経験からわかっていたため、MTX の髄液投与が継続された。被験者は、治験実施計画書に従い投与を継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与を完了した。

2）L-ASP 群

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳女児（体重 1[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP が初回投与された。投与開始後 7 日目*、L-ASP の 2 回投与後に、Grade 4 の急性膵炎が発現したため、本事象を治療する必要があるため入院した。被験者は、臓器機能不全の既往歴はなかった。本事象は、L-ASP と因果関係が「関連あり」と判断された。本事象により、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP の投与を中止した。被験者は、治験実施計画書に従い投与を継続し、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与を完了した。

被験者番号[redacted]の被験者は、[redacted]歳男児（体重 3[redacted] kg）で、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ALL と診断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP を含む併用レジメンの施行を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP が初回投与された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP が投与された。投与開始後 15 日目*に重度の頭痛、羞明及び嘔吐が発現したが、回復した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、L-ASP がさらに投与された。投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

開始後 22 日目*に重度の頭痛、羞明、嘔吐及び非病巣の神経学的検査により項部硬直が認められ、低フィブリノゲンを伴うプロトロンビン時間延長及び高血圧がみられたため入院した。MRI 検査後、被験者は、横静脈洞血栓症と診断された。Grade 3/4 の凝血異常及び Grade 4 の神経障害が発現し、本事象は L-ASP と因果関係が「関連あり」と判断された。本事象により、L-ASP は、残りの寛解導入療法期、遅延強化療法の I 期及び II 期に投与されなかった。被験者は、治験実施計画書に従い投与を継続したが、治験実施計画書で定義された再発により、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与を中止した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.3:2　CCG-1962 試験：重篤な有害事象の経過一覧

Study treatment	General subject information:				History of ALL	Description of the event								Relevant non-serious TEAEs during the treatment
Dosage group/ Dosage/ Case No.	Age/ Sex/ Weight/ Race	Medical history	Relevant conc diseases	Relevant conc med	Date of diagnosis Date of Treatments	Adverse events	Period to onset after treatment*	Duration	Causality	Severity	Seriousness	Treatment status	Outcome	
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ Female/ 2[redacted] kg/ Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Coagulopathy, neurologic dysfunction, pancreatitis	15 days*	UK	Related to PEG	3/ 4	Yes	PEG permanently stopped; completed the course of treatment on [redacted]	Recovered	NA
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ female/ 2[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	disorientation, unresponsiveness, and respiratory distress	35 days*	UK	MTX CNS toxicity	4	Yes	MTX maintained; the doses were skipped during consolidation Completed the course of treat. on [redacted]	Recovered	NA
PEG /2500 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ male/ 2[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	UK	[redacted]	Foot pain in both legs and slowalking	1475 days*	UK	Related to vincristine	UK	Yes	Completed the protocol on [redacted]; Last vincristine dose on [redacted]/20[redacted] Vincristine held on [redacted] and reduced by 50% on [redacted]	Recovered	Previous moderated pain in feet
L-ASP /6000 IU/m²/ [redacted] ([redacted])	[redacted] years/ Female/ 1[redacted] kg/ white not Hispanic	NA	NA	#	[redacted]	Acute pancreatitis	7 days*	UK	Related to asparaginase	4	Yes	SAE after the first 2 doses of ASN; ASN permanently stopped. Completed the course of treat. on [redacted]	Recovered	NA

MedDRA ver.8.0

ASN = asparaginase, CNS = central nervous system, MTX = methotrexate, TEAE = treatment-emergent adverse event

: May-be to mention the study treatments other than pegasparaginase/native asparaginase; 10: pegasparaginases; 20: native asparaginases UK: unknown; NA: not applicable

Subject# [redacted] also had at least serious adverse event; but, this subject died. Therefore, the clinical course of this subject is indicated in Table 2.2:1.

*新薬承認情報提供時に置き換え

（3）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の重篤な有害事象（設定した基準に従って報告されたもの）を、表 2.3:3 に示した。

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

CAL-L 群では、5%以上発現した重篤な有害事象は、好中球数減少 50.0%、低カリウム血症 30.9%、血小板数減少 26.5%、発熱性好中球減少症 25.0%、高血糖 23.5%、白血球数減少及び低カルシウム血症及び血中ビリルビン増加が各 17.6%、アナフィラキシー反応及び腹痛が各 16.2%、膵炎 14.7%、低血圧 13.2%、貧血 11.8%、低ナトリウム血症、低酸素症及び高カリウム血症が各 10.3%、リパーゼ増加、口内炎、アミラーゼ増加、食欲減退、末梢性感覚ニューロパチー及び胸水が各 8.8%、ブドウ球菌性菌血症、菌血症、低リン酸血症、塞栓症及び大腸菌性菌血症が各 7.4%、高トリグリセリド血症、痙攣発作、血中フィブリノゲン減少、末梢性運動ニューロパチー、体重減少、呼吸困難、細菌性尿路感染、急性呼吸窮迫症候群及び口腔内痛が各 5.9%であった。

CAL-H 群では、5%以上発現した重篤な有害事象は、好中球数減少 46.5%、白血球数減少 32.6%、血小板数減少 27.9%、低カリウム血症、アナフィラキシー反応、血中ビリルビン増加及び腹痛が各 25.6%、高血糖 20.9%、発熱性好中球減少症、膵炎及びブドウ球菌性菌血症が各 18.6%、低ナトリウム血症 14.0%、低血圧、リパーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アシドーシスが各 11.6%、貧血、高トリグリセリド血症、痙攣発作、血中フィブリノゲン減少、嘔吐及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長が各 9.3%、低酸素症、口内炎、脱水、菌血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、失神、脳症、蜂巣炎及び国際標準比増加が各 7.0%であった。

表 2.3:3　AALL07P4 試験：5%以上発現した重篤な有害事象（設定された基準に従って報告されたもの）（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol			Oncaspar
	2100 IU/m² N=68	2500 IU/m² N=43	Total N=111	2500 IU/m² N=52
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
好中球数減少	34 (50.0)	20 (46.5)	54 (48.6)	27 (51.9)
血小板数減少	18 (26.5)	12 (27.9)	30 (27.0)	9 (17.3)
低カリウム血症	21 (30.9)	11 (25.6)	32 (28.8)	5 (9.6)
白血球数減少	12 (17.6)	14 (32.6)	26 (23.4)	11 (21.2)
発熱性好中球減少症	17 (25.0)	8 (18.6)	25 (22.5)	7 (13.5)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	22 (19.8)	10 (19.2)
高血糖	16 (23.5)	9 (20.9)	25 (22.5)	5 (9.6)
血中ビリルビン増加	12 (17.6)	11 (25.6)	23 (20.7)	6 (11.5)
腹痛	11 (16.2)	11 (25.6)	22 (19.8)	5 (9.6)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	18 (16.2)	4 (7.7)
低カルシウム血症	12 (17.6)	1 (2.3)	13 (11.7)	5 (9.6)
低ナトリウム血症	7 (10.3)	6 (14.0)	13 (11.7)	4 (7.7)
貧血	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	5 (9.6)
低血圧	9 (13.2)	5 (11.6)	14 (12.6)	1 (1.9)
リパーゼ増加	6 (8.8)	5 (11.6)	11 (9.9)	4 (7.7)
ブドウ球菌性菌血症	5 (7.4)	8 (18.6)	13 (11.7)	1 (1.9)
低酸素症	7 (10.3)	3 (7.0)	10 (9.0)	3 (5.8)
高トリグリセリド血症	4 (5.9)	4 (9.3)	8 (7.2)	4 (7.7)
口内炎	6 (8.8)	3 (7.0)	9 (8.1)	2 (3.8)
痙攣発作	4 (5.9)	4 (9.3)	8 (7.2)	3 (5.8)
脱水	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	5 (9.6)
アミラーゼ増加	6 (8.8)	2 (4.7)	8 (7.2)	2 (3.8)
菌血症	5 (7.4)	3 (7.0)	8 (7.2)	2 (3.8)
血中フィブリノゲン減少	4 (5.9)	4 (9.3)	8 (7.2)	2 (3.8)
食欲減退	6 (8.8)	1 (2.3)	7 (6.3)	3 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	4 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	4 (7.7)
高カリウム血症	7 (10.3)	1 (2.3)	8 (7.2)	1 (1.9)
低リン酸血症	5 (7.4)	2 (4.7)	7 (6.3)	2 (3.8)
嘔吐	2 (2.9)	4 (9.3)	6 (5.4)	3 (5.8)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (8.8)	2 (4.7)	8 (7.2)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	5 (11.6)	6 (5.4)	2 (3.8)
末梢性運動ニューロパチー	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	2 (3.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (2.9)	4 (9.3)	6 (5.4)	1 (1.9)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	1 (1.9)
胸水	6 (8.8)	0 (0.0)	6 (5.4)	1 (1.9)
体重減少	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	1 (1.9)
下痢	2 (2.9)	3 (7.0)	5 (4.5)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	2 (2.9)	2 (4.7)	4 (3.6)	3 (5.8)
失神	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	3 (5.8)
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0 (0.0)
大腸菌性菌血症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	0 (0.0)
呼吸困難	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
細菌性尿路感染	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
アシドーシス	0 (0.0)	5 (11.6)	5 (4.5)	0 (0.0)

表 2.3:3　AALL07P4 試験：5%以上発現した重篤な有害事象（設定された基準に従って報告されたもの）（安全性解析対象集団）（続き）

	Calaspargase Pegol			Oncaspar
	2100 IU/m^2 N=68	2500 IU/m^2 N=43	Total N=111	2500 IU/m^2 N=52
急性呼吸窮迫症候群	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	1 (1.9)
国際標準比増加	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	0 (0.0)
口腔内痛	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　Table 86

（4）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の重篤な有害事象を、表 2.3:4 に示した。

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

重篤な有害事象は、本剤群ではリパーゼ増加 12 例、膵炎 6 例、発熱性好中球減少症、敗血症、高血糖及びアミラーゼ増加が各 4 例、血液培養陽性及び低血圧が各 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、肺感染、アシドーシス、細菌性敗血症、血中コルチゾール減少、下痢、塞栓症、クレブシエラ性敗血症、再発性膵炎、胸膜感染、肺臓炎、痙攣発作、小腸出血及び上部消化管出血が各 1 例であった。

CAL-H 群では膵炎 7 例、リパーゼ増加 5 例、敗血症 4 例、高血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球減少性大腸炎が各 3 例、発熱性好中球減少症、血液培養陽性、血中ビリルビン増加及び肺炎が各 2 例、アミラーゼ増加、低血圧、抱合ビリルビン増加、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、肺感染、急性腎障害、穿孔性虫垂炎、完全房室ブロック、バチルス感染、血中クレアチニン増加、クロストリジウム・ディフィシレ感染、播種性血管内凝固、薬物性肝障害、全身性浮腫、頭蓋内出血、肝不全、急性肝炎、大腸穿孔、下部消化管出血、真菌性眼内炎、末梢性感覚ニューロパチー、胸水、気胸、可逆性後白質脳症症候群、呼吸不全、スケドスポリウム感染、小腸閉塞、ブドウ球菌感染、口内炎、尿路感染及び静脈血栓症が各 1 例であった。

表 2.3:4　DFCI 11-001 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=118) n (%)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=119) n (%)
Subjects with at least one serious TEAE	29 (24.6)	26 (21.8)
血液およびリンパ系障害	3 (2.5)	4 (3.4)
発熱性好中球減少症	2 (1.7)	4 (3.4)
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (0.8)	0
完全房室ブロック	1 (0.8)	0
胃腸障害	14 (11.9)	9 (7.6)
膵炎	7 (5.9)	6 (5.0)
好中球減少性大腸炎	3 (2.5)	0
下痢	0	1 (0.8)
大腸穿孔	1 (0.8)	0
下部消化管出血	1 (0.8)	0
再発性膵炎	0	1 (0.8)
小腸出血	0	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.8)	0
口内炎	1 (0.8)	0
上部消化管出血	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	3 (2.5)	0
薬物性肝障害	1 (0.8)	0
肝不全	1 (0.8)	0
急性肝炎	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	9 (7.6)	8 (6.7)
敗血症	4 (3.4)	4 (3.4)
肺感染	1 (0.8)	1 (0.8)
肺炎	2 (1.7)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.8)	0
バチルス感染	1 (0.8)	0
細菌性敗血症	0	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0
クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.8)
真菌性眼内炎	1 (0.8)	0
胸膜感染	0	1 (0.8)
スケドスポリウム感染	1 (0.8)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.8)	0
尿路感染	1 (0.8)	0
臨床検査	10 (8.5)	17 (14.3)
リパーゼ増加	5 (4.2)	12 (10.1)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	1 (0.8)
血液培養陽性	2 (1.7)	2 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	1 (0.8)
血中コルチゾール減少	0	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0

表 2.3:4　DFCI 11-001 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class Preferred Term	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=118) n (%)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=119) n (%)
代謝および栄養障害	5 (4.2)	5 (4.2)
高血糖	3 (2.5)	4 (3.4)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	1 (0.8)
低カリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)
アシドーシス	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (2.5)	1 (0.8)
頭蓋内出血	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.8)	0
痙攣発作	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0
急性腎障害	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	1 (0.8)
胸水	1 (0.8)	0
肺臓炎	0	1 (0.8)
気胸	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	0
血管障害	2 (1.7)	3 (2.5)
低血圧	1 (0.8)	2 (1.7)
塞栓症	0	1 (0.8)
静脈血栓症	1 (0.8)	0

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the total subjects column. Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar) through 30 days of the last study medication or before Erwinia substitution are reported. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 88

2.4　その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）

（1）国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

SHP674-201 試験の投与中止に至った有害事象を、表 2.4:1 に示した。

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

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

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

表 2.4:1　SHP674-201 試験：投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
胃腸障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (3.8)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)

MedDRA ver.24.1
Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.3.1.2.6

（2）海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

AALL07P4 試験の投与中止に至った有害事象を、表 2.4:2 に示した。

投与中止例は、本剤群 14 例、CAL-L 群 17 例、CAL-H 群 13 例であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群では Grade 3 のアレルギー反応が 6 例、Grade 4 のアレルギー反応及び膵炎が各 3 例（壊死性膵炎を含む）、同意撤回及び全身性蕁麻疹が各 1 例、CAL-L 群では Grade 3 のアレルギー反応が 10 例、膵炎が 2 例、重篤な有害事象、血中フィブリノゲン異常・国際標準比・D ダイマー・出血・発作、Grade 2 の膵炎・Grade 3 のアミラーゼ増加、軽度の喘鳴・上半身の蕁麻疹・高度の顔面潮紅及び COG による判断が各 1 例、CAL-H 群では Grade 3 のアレルギー反応が 7 例、Grade 4 のアレルギー反応が 3 例、膵炎が 2 例、別の COG 試験で治療が 1 例であった。

表 2.4:2　AALL07P4 試験：投与中止に至った有害事象一覧

Subject	Number of study drug doses before event	Event experienced	Substitute therapy (Erwinia)	Study day of study drug (or Erwinia, if applicable) discontinuation
Calaspargase pegol 2100 IU/m²				
	1	Pancreatitis	N	4
	1	SAE (refer to narrative in Section 14.2.51)	N	4
	1	Grade 3 systemic allergic reaction	N	4
	2	Abnormal fibrinogen, INR, d-dimer, bleeding, seizure	N	39
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	N	59
	2	Grade 2 pancreatitis and grade 3 amylase increased	N	61
	2	Mild wheezing, some hives on upper body and very flushed face	N	67
	1	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	99
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	126
	5	Pancreatitis	N	162
	3	Grade 3 systemic allergic reaction	N	189
	4	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	204
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	221
	7	Per COG's recommendations [b]	N	226
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	232
	3	Grade 3 systemic allergic reaction	N	286
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	308
Calaspargase pegol 2500 IU/m²				
	1	Other, specify-being treated on another COG study	N	4
	1	Other, specify-pancreatitis	N	4
	2	Grade 4 systemic allergic reaction	N	54
	2	Grade 4 systemic allergic reaction	N	60
	3	Grade 4 systemic allergic reaction	Y	83
	4	Pancreatitis	N	108
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	128
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	146
	3	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	221
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	221
	1	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	245
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	248
	1	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	391

表 2.4:2　AALL07P4 試験：投与中止に至った有害事象一覧（続き）

Oncaspar® 2500 IU/m^2				
[redacted]	1	Necrotic pancreatitis	N	4
	2	Grade 4 systemic allergic reaction	N	50
	2	Pancreatitis	N	50
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	52
	2	Refusal of further protocol therapy by patient/parent/guardian	N	55
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	61
	1	Grade 4 systemic allergic reaction	Y	62
	2	Generalized urticaria	Y	112
	4	Pancreatitis	N	113
	3	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	127
	2	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	202
	3	Grade 4 systemic allergic reaction	Y	218
	3	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	224
	1	Grade 3 systemic allergic reaction	Y	227

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤

a：Subject [redacted] was randomized to the Oncaspar 2500 IU/m^2 group, but was inadvertently administered calaspargase pegol 2500 IU/m^2 for the first (Induction, Day 4) dose, and received only a partial dose of Oncaspar 2500 IU/m^2 (100 IU) for the second (Consolidation, Day 15) dose, after which the subject was switched to Erwinia. Therefore, subject [redacted] was included in the calaspargase pegol 2500 IU/m^2 group for the SAS, and in the Oncaspar 2500 IU/m^2 group for the FAS and ITT analysis sets.

b：Subject [redacted] experienced hyperglycemia that was assessed as possibly related to study drug (calaspargase pegol). Refer to narrative in Section 14.2.114 for further information.

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 56

（3）海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験の投与中止に至った有害事象（各群 2 例以上）を、表 2.4:3 に示した。

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

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

表 2.4:3 DFCI 11-001 試験：投与中止に至った有害事象（いずれかの群 2 例以上）
（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase pegol (N=118) n (%)	Oncaspar (N=119) n (%)
投与中止に至った有害事象	33 (28.0)	23 (19.3)
リパーゼ増加	8 (6.8)	9 (7.6)
膵炎	7 (5.9)	7 (5.9)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)
過敏症	10 (8.5)	2 (1.7)
アミラーゼ増加	5 (4.2)	3 (2.5)
アナフィラキシー反応	2 (1.7)	0

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 38、Table 139

2.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析は、実施しなかった。

2.6　個別有害事象の文章による説明

評価資料の臨床試験で、治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに認められた死亡及びその他の重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は、2.7.6 項及び各試験の治験総括報告書に記載した。

3.　臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は、SHP674-201 試験では、時期別の臨床検査値の要約統計量及び Grade 3 以上の有害事象として報告された臨床検査異常を評価した。AALL07P4 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の検査項目でベースライン時に Grade 0 又は 1 から Grade 3 又は 4 に変化した割合、及び臨床検査値異常を示した被験者の割合を評価した。DFCI 11-001 試験では、臨床検査値異常を示した被験者の割合のみを評価した。

3.1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

本項では、表 2.1:8 に示した SOC の臨床検査に関連する Grade 3 以上の有害事象に注目した。

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

3.2　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

3.2.1　血液学的検査値異常

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

AALL07P4 試験の血液学的検査値異常を、表 3.2:1 に示した。

ベースライン時に Grade 0 から投与後 Grade 3 に変化した活性化部分トロンボプラスチン時間は、いずれの投与群も 3 例に認められた。

ベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に変化した血中フィブリノゲン値は、本剤群 55.6%（20/36 例）及び 28.6%（2/7 例）、CAL-L 群 44.4%（20/45 例）及び 50.0%（3/6 例）、CAL-H 群 36.7%（11/30 例）及び 66.7%（2/3 例）であった。

ベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に変化した血中フィブリノゲン値は、本剤群 11.1%（4/36 例）及び 14.3%（1/7 例）、CAL-L 群 8.9%（4/45 例）及び 16.7%（1/6 例）、CAL-H 群 13.3%（4/30 例）及び 33.3%（1/3 例）であった。

ベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に変化したプロトロンビン国際標準比の値は、本剤群 3.3%（1/30 例）及び 15.8%（3/19 例）、CAL-L 群 5.4%（2/37 例）及び 13.0%（3/23 例）、CAL-H 群 6.7%（2/30 例）及び 0 例（0/6 例）であった。

表 3.2:1　AALL07P4 試験：血液学的検査値異常（シフトテーブル）（安全性解析対象集団）

		Baseline			Worst Post-baseline value			
Parameter					**Grade 3**		**Grade 4**	
Treatment		**n**	**(%)**		**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Activated partial thromboplastin time (APTT)								
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	61	(89.7)		3	(4.9)	0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	36	(83.7)		3	(8.3)	0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	47	(90.4)		3	(6.4)	0	
Fibrinogen								
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	45	(66.2)		20	(44.4)	4	(8.9)
	Grade 1	6	(8.8)		3	(50.0)	1	(16.7)
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	30	(69.8)		11	(36.7)	4	(13.3)
	Grade 1	3	(7.0)		2	(66.7)	1	(33.3)
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	36	(69.2)		20	(55.6)	4	(11.1)
	Grade 1	7	(13.5)		2	(28.6)	1	(14.3)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio (INR)								
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	37	(54.4)		2	(5.4)	0	
	Grade 1	23	(33.8)		3	(13.0)	0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	30	(69.8)		2	(6.7)	0	
	Grade 1	6	(14.0)		0		0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	30	(57.7)		1	(3.3)	0	
	Grade 1	19	(36.5)		3	(15.8)	0	

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study medication.
Baseline percentage is based on N of each treatment arm. Percentage for worst post-baseline value is based on Baseline n.
The lab data is from central lab.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 57

3.2.2　副作用として報告された血液学的検査値異常

いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された血液学的検査値異常を、表 3.2:2 に示した。

いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された血液学的検査値異常は、好中球数減少が、本剤群 32.7%（17/52 例）、CAL-L 群 20.6%（14/68 例）、CAL-H 群 27.9%（12/43 例）であった。発熱性好中球減少症が、本剤群 15.4%（8/52 例）、CAL-L 群 20.6%（14/68 例）、CAL-H 群 25.6%（11/43 例）であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長が、本剤群 17.3%（9/52 例）、CAL-L 群 20.6%（14/68 例）、CAL-H 群 30.2%（13/43 例）であった。白血球数減少が、本剤群 19.2%（10/52 例）、CAL-L 群 7.4%（5/68 例）、CAL-H 群 18.6%（8/43 例）であった。国際標準比増加が、本剤群 7.7%（4/52 例）、CAL-L 群 17.6%（12/68 例）、CAL-H 群 16.3%（7/43 例）であった。血中フィブリノゲン減少が、本剤群 5.8%（3/52 例）、CAL-L 群 17.6%（12/68 例）、CAL-H 群 14.0%（6/43 例）であった。血小板数減少が、本剤群 13.5%（7/52 例）、CAL-L 群 11.8%（8/68 例）、CAL-H 群 14.0%（6/43 例）であった。貧血が、本剤群 11.5%（6/52 例）、CAL-L 群 4.4%（3/68 例）、CAL-H 群 14.0%（6/43 例）であった。

表 3.2:2　AALL07P4 試験：いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	17 (32.7)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	8 (15.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (20.6)	13 (30.2)	9 (17.3)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	10 (19.2)
国際標準比増加	12 (17.6)	7 (16.3)	4 (7.7)
血中フィブリノゲン減少	12 (17.6)	6 (14.0)	3 (5.8)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	7 (13.5)
貧血	3 (4.4)	6 (14.0)	6 (11.5)

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 59

3.2.3　生化学的検査値異常

ベースライン時に Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 又は 4 に変化した生化学的検査値異常を、表 3.2:3 に示した。

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

表 3.2:3　AALL07P4 試験：生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	Baseline			Worst Post-baseline value			
Parameter				Grade 3		Grade 4	
Treatment		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Amylase							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	61	(89.7)	0		0	
	Grade 1	1	(1.5)	0		0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	40	(93.0)	3	(7.5)	0	
	Grade 1	1	(2.3)	0		0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	48	(92.3)	0		0	
	Grade 1	1	(1.9)	0		0	
Lipase							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	56	(82.4)	1	(1.8)	0	
	Grade 1	4	(5.9)	1	(25.0)	0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	35	(81.4)	3	(8.6)	1	(2.9)
	Grade 1	4	(9.3)	0		0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	44	(84.6)	1	(2.3)	0	
	Grade 1	1	(1.9)	0		0	

表 3.2:3　AALL07P4 試験：生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）（続き）

	Baseline			Worst Post-baseline value			
Parameter				**Grade 3**		**Grade 4**	
Treatment		**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total bilirubin							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	65	(95.6)	0		0	
	Grade 1	2	(2.9)	0		0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	42	(97.7)	2	(4.8)	0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	51	(98.1)	0		0	
	Grade 1	1	(1.9)	0		0	
Cholesterol							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	45	(66.2)	0		0	
	Grade 1	20	(29.4)	0		0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	25	(58.1)	1	(4.0)	0	
	Grade 1	17	(39.5)	0		0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	40	(76.9)	1	(2.5)	0	
	Grade 1	10	(19.2)	1	(10.0)	0	
Triglycerides							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	26	(38.2)	1	(3.8)	0	
	Grade 1	28	(41.2)	2	(7.1)	0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	7	(16.3)	1	(14.3)	0	
	Grade 1	30	(69.8)	1	(3.3)	1	(3.3)
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	11	(21.2)	0		0	
	Grade 1	32	(61.5)	2	(6.3)	3	(9.4)
Alanine aminotransferase (ALT/SGPT)							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	52	(76.5)	1	(1.9)	0	
	Grade 1	9	(13.2)	0		0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	30	(69.8)	2	(6.7)	0	
	Grade 1	10	(23.3)	1	(10.0)	0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	36	(69.2)	3	(8.3)	0	
	Grade 1	11	(21.2)	2	(18.2)	0	
Aspartate aminotransferase (AST/SGOT)							
Calaspargase pegol 2100 IU/m² (N=68)	Grade 0	46	(67.6)	1	(2.2)	0	
	Grade 1	16	(23.5)	0		0	
Calaspargase pegol 2500 IU/m² (N=43)	Grade 0	27	(62.8)	0		0	
	Grade 1	14	(32.6)	0		0	
Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)	Grade 0	35	(67.3)	1	(2.9)	0	
	Grade 1	10	(19.2)	0		0	

Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study medication.
Baseline percentage is based on N of each treatment arm. Percentage for worst post-baseline value is based on Baseline n.
The lab data is from central lab. The missing total bilirubin baseline from central lab is imputed by local lab.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 60

3.2.4　副作用として報告された生化学的検査値異常

いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された生化学的検査値異常を、表 3.2:4 に示した。

いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された生化学的検査値異常のうち、高血糖が、本剤群 42.3%（22/52 例）、CAL-L 群 50.0%（34/68 例）、CAL-H 群 69.8%（30/43 例）であっ

た。血中ビリルビン増加が、本剤群 42.3%（22/52 例）、CAL-L 群 55.9%（38/68 例）、CAL-H 群 58.1%（25/43 例）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が、本剤群 19.2%（10/52 例）、CAL-L 群 16.2%（11/68 例）、CAL-H 群 25.6%（11/43 例）であった。高トリグリセリド血症が、本剤群 11.5%（6/52 例）、CAL-L 群 25.0%（17/68 例）、CAL-H 群 16.3%（7/43 例）であった。リパーゼ増加が、本剤群 9.6%（5/52 例）、CAL-L 群 13.2%（9/68 例）、CAL-H 群 23.3%（10/43 例）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が、本剤群 11.5%（6/52 例）、CAL-L 群 10.3%（7/68 例）、CAL-H 群 16.3%（7/43 例）であった。低アルブミン血症が、本剤群 1.9%（1/52 例）、CAL-L 群 13.2%（9/68 例）、CAL-H 群 9.3%（4/43 例）であった。アミラーゼ増加が、本剤群 3.8%（2/52 例）、CAL-L 群 11.8%（8/68 例）、CAL-H 群 9.3%（4/43 例）であった。血中コレステロール増加が本剤群 9.6%（5/52 例）、CAL-L 群 4.4%（3/68 例）、CAL-H 群 9.3%（4/43 例）であった。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が、本剤群 5.8%（3/52 例）、CAL-L 群 1.5%（1/68 例）、CAL-H 群 14.0%（6/43 例）であった。低カルシウム血症が、本剤群 1.9%（1/52 例）、CAL-L 群 5.9%（4/68 例）、CAL-H 群 2.3%（1/43 例）であった。

表 3.2:4　AALL07P4 試験：いずれかの群で 5%以上発現した副作用として報告された生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol		Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=52)
高血糖	34 (50.0)	30 (69.8)	22 (42.3)
血中ビリルビン増加	38 (55.9)	25 (58.1)	22 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.2)	11 (25.6)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	17 (25.0)	7 (16.3)	6 (11.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	10 (23.3)	5 (9.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.3)	7 (16.3)	6 (11.5)
低アルブミン血症	9 (13.2)	4 (9.3)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	5 (9.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	6 (14.0)	3 (5.8)
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	1 (1.9)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 61

3.3　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

DFCI 11-001 試験では、臨床検査値異常は、NCI CTCAE ver.4.0 を用いて重症度を分類した。

DFCI 11-001 試験において、各群 5 例以上に発現した治験薬との因果関係を問わない臨床検査値異常を、表 3.3:1 に示した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 77.3%（92/119 例）、CAL-H 群 78.8%（93/118 例）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 58.8%（70/119 例）、CAL-H 群 53.4%（63/118 例）であった。血中ビリルビン増加は、本剤群 43.7%

（52/119 例）、CAL-H 群 45.8%（54/118 例）であった。抱合ビリルビン増加は、本剤群 31.9%（38/119 例）、CAL-H 群 22.0%（26/118 例）であった。血中フィブリノゲン減少は、本剤群 26.9%（32/119 例）、CAL-H 群 22.0%（26/118 例）であった。アミラーゼ増加は、本剤群 18.5%（22/119 例）、CAL-H 群 17.8%（21/118 例）であった。リパーゼ増加は、本剤群 24.4%（29/119 例）、CAL-H 群 16.9%（20/118 例）であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長は、本剤群 15.1%（18/119 例）、CAL-H 群 11.9%（14/118 例）であった。国際標準比増加は、本剤群 5.9%（7/119 例）、CAL-H 群 11.9%（14/118 例）であった。血中アルカリホスファターゼ増加は、本剤群 6.7%（8/119 例）、CAL-H 群 8.5%（10/118 例）であった。血液培養陽性は、本剤群 5.0%（6/119 例）、CAL-H 群 5.1%（6/118 例）であった。

表 3.3:1　DFCI 11-001 試験：各群 5 例以上に発現した臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	Calaspargase pegol (N=118) n (%)	Oncaspar® (N=119) n (%)
臨床検査	104 (88.1)	110 (92.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	93 (78.8)	92 (77.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (53.4)	70 (58.8)
血中ビリルビン増加	54 (45.8)	52 (43.7)
抱合ビリルビン増加	26 (22.0)	38 (31.9)
血中フィブリノゲン減少	26 (22.0)	32 (26.9)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	22 (18.5)
リパーゼ増加	20 (16.9)	29 (24.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (11.9)	18 (15.1)
国際標準比増加	14 (11.9)	7 (5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (8.5)	8 (6.7)
血液培養陽性	6 (5.1)	6 (5.0)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 41

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン（心電図）

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

SHP674-201 試験では、いずれの評価時点でも、臨床的に意味のある ECG は認められなかった。

AALL07P4 試験では、本剤群及び CAL 群では、ともに QTcF 及び QTcB の延長が認められた。各投与群の C_{max} 時において、QTcF の平均値の 90%信頼区間の上限は、本剤群 14.2 msec、CAL 群 1.1 msec、QTcB の平均値の 90%信頼区間の上限は、本剤群 15.7 msec、CAL 群 4.7 msec であった【AALL07P4 試験　Table 145】。

しかしながら、本剤群及び CAL 群ともに、投与前後で QTc（QTcF 及び QTcB）間隔の 20 msec 以上の延長は認められなかった【AALL07P4 試験　Table 133】。

5.　特別な被験者集団及び状況下における安全性（内因性要因、外因性要因）

5.1　内因性要因

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

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

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

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

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

5.2　外因性要因

外因性要因について、本剤の臨床試験成績を踏まえての検討は特段行っていない。

5.3　薬物相互作用

薬物相互作用を踏まえた安全性は検討しなかった。

5.4　妊婦及び授乳時の使用

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

5.5　過量投与

本剤の過量投与に関する検討は、いずれの試験でも実施していない。

5.6　薬物乱用

本剤による依存性及び薬物乱用の可能性を示唆する報告はない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

6.　市販後データ

本項は、本剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）最新報告書（発行日：2022 年 3 月 11 日）に基づいて記載した。本最新報告書は、2021 年 7 月 15 日から 2022 年 1 月 14 日までの期間を対象として、世界的な情報源から入手した情報を要約した。本剤は、1994 年 2 月 1 日に米国で、2016 年 1 月 14 日に欧州で承認されており、2022 年 5 月現在、計 54 カ国で承認されている。

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

7.　参考文献

1）「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号.
https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf

2）ICH Harmonized Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. on 27 October 1994.
https://www.pmda.go.jp/files/000156018.pdf

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）

2.7.5　参考文献

日本セルヴィエ株式会社

1.　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

1) Jayaram HN, Cooney DA, Jayaram S, Rosenblum L. A Simple and Rapid Method for the Estimation of L-Asparaginase in Chromatographic and Electrophoretic Effluents: Comparison with Other Methods. Anal Biochem. 1974; 59(2): 327-46.

2) Lavi LE, Holcenberg JS, Cole DE, Jolivet J. Sensitive analysis of asparagine and glutamine in physiological fluids and cells by precolumn derivatization with phenylisothiocyanate and reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1986; 377: 155-63.

3) Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99(6): 1986-94.

4) Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993; 11(9): 1780-6.

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

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

7) Zhou J, Goldwasser MA, Li A, Dahlberg SE, Neuberg D, Wang H, et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. Blood. 2007; 110(5): 1607-11.

8) Faham M, Zheng J, Moorhead M, Carlton VEH, Stow P, Coustan-Smith E, et al. Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012; 120(26): 5173-80.

9) Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children’s Oncology Group Study AALL07P4. J Clin Oncol. 2014; 32(34): 3874-82.

10) Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood. 2008; 111(12): 5477-85.

2. 臨床薬理の概要

1) 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
2) Whitecar JP, Bodey GP, Harris JE, Freireich JF. L-Asparaginase. N Engl J Med. 1970; 282(13): 732-4
3) Ettinger AR. Pegaspargase (Oncaspar). J Pediatr Oncol Nurs. 1995; 12(1): 46-8.
4) Abaji R, Krajinovic M. Pharmacogenetics of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. Cancer Drug Resist. 2019; 2(2): 242-55.
5) 稲葉 寛人. 小児急性リンパ性白血病におけるアスパラギナーゼ治療の最適化. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 306-12.
6) 佐藤 篤. L-asparaginase に対する過敏反応への対策と本邦小児 T-ALL 臨床研究の展開. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 299-305.
7) Riccardi R, Holcenberg JS, Glaubiger DL, Wood JH, Poplack DG. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. Cancer Res. 1981; 41: 4554-8.
8) Henriksen LT, Nersting J, Raja RA, Frandsen TL, Rosthøj S, Schrøder H, et al. Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2014; 166(2): 213-20.
9) Ballerini A, Moro F, Nerini IF, Marzo CM, Clemente AD, Ferrari M, et al. Pharmacodynamic effects in the cerebrospinal fluid of rats after intravenous administration of different asparaginase formulations. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79(6): 1267-71.
10) Kamal N, Koh C, Samala N, Fontana RJ, Stolz A, Durazo F, Hayashi PH, Phillips E, Wang T, Hootnagle JH. Asparaginase-induced hepatotoxicity: rapid development of cholestasis and hepatic steatosis. Hepatol Int. 2019 Sep;13(5):641-648.
11) Dennison JB, Mohutsky MA, Barbuch RJ, Wrighton SA, Hall SD. Apparent high CYP3A5 expression is required for significant metabolism of vincristine by human cryopreserved hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Oct;327(1):248-57.
12) Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, Walsh TJ. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. Mycoses. 2012 Jul;55(4):290-7.
13) Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, Li L, McCammack KC, Hall SD, Renbarger JL. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011 Mar;56(3):361-7.

14) Valtis YK, Stevenson KE, Place AE, Silverman LB, Vrooman LM, Gotti G, Brunner AM, Nauffal M, DeAngelo DJ, Luskin MR. Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCI ALL Consortium Trials. Blood Adv. 2022 Jan 11;6(1):72-81.
15) Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. Endocrine. 2012 Apr;41(2):183-90.
16) Yang L, Panetta JC, Cai X, Yang W, Pei D, Cheng C, Kornegay N, Pui CH, Relling MV. Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1932-9.
17) Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. Thromb Res. 2003;111(4-5):199-212.
18) Nebot N, Crettol S, d'Esposito F, Tattam B, Hibbs DE, Murray M. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes. Br J Pharmacol. 2010 Nov;161(5):1059-69.
19) Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. Blood. 2004 Dec 1;104(12):3739-45.
20) Burger H, Nooter K. Pharmacokinetic resistance to imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of imatinib. Cell Cycle. 2004 Dec;3(12):1502-5.
21) Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005;44(9):879-94.
22) Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, Micklewright L, Patrick P, Purnell S, Rowntree CJ, Smith P, Fielding AK. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia. 2017 Jan;31(1):58-64.
23) Han JM, Yee J, Cho YS, Gwak. Factors Influencing Imatinib-Induced Hepatotoxicity. Cancer Res Treat. 2020 Jan;52(1):181-188.
24) Saunders EF. The effect of L-asparaginase on the nucleic acid metabolism and cell cycle of human leukemia cells. Blood. 1972 Apr;39(4):575-80.
25) Sur P, Fernandes DJ, Kute TE, Capizzi RL. L-asparaginase-induced modulation of methotrexate polyglutamylation in murine leukemia L5178Y. Cancer Res. 1987 Mar 1;47(5):1313-8.
26) Kloos RQH, Pieters R, Bos C, Eijkelenburg NKA, Jonge R, Sluis IM. The effect of asparaginase therapy on methotrexate toxicity and efficacy in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2019 Dec;60(12):3002-3010.
27) Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, Nesbit ME, Edson JR. The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1977 Oct;40(4):1398-401.
28) Torres A, Luke JD, Kullas AL, Kapilashrami K, Botbol Y, Koller A, Tonge PJ, Chen EI, Macian F, svan der Velden AW. Asparagine deprivation mediated by Salmonella asparaginase causes

suppression of activation-induced T cell metabolic reprogramming. J Leukoc Biol. 2016 Feb;99(2):387-98.

3.　臨床的有効性の概要

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.

4.　臨床的安全性の概要

1) 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号. https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf
2) ICH Harmonized Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. on 27 October 1994. https://www.pmda.go.jp/files/000156018.pdf