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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　個々の試験のまとめ....4
1.1 海外の臨床試験（CCG-1962 試験）....7
1.1.1　試験方法....7
1.1.2　試験結果....12
1.1.2.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性....12
1.1.2.2 薬物動態及び薬力学の結果....14
1.1.2.3 有効性の結果....22
1.1.2.4 安全性の結果....24
1.1.3　結論....38
1.2 海外の臨床試験（AALL07P4 試験）....41
1.2.1　試験方法....41
1.2.2　試験結果....52
1.2.2.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性....52
1.2.2.2 薬物動態及び薬力学の結果....58
1.2.2.3 有効性の結果....70
1.2.2.4 安全性の結果....77
1.2.3　結論....103
1.3 海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）....106
1.3.1　試験方法....106
1.3.2　試験結果....118
1.3.2.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性....118
1.3.2.2 薬物動態及び薬力学の結果....124
1.3.2.3 有効性の結果....128
1.3.2.4 安全性の結果....138
1.3.3　結論....162
1.4 国内の臨床試験（SHP674-201 試験）....165
1.4.1　試験方法....165
1.4.2　試験結果....189
1.4.2.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性....189
1.4.2.2 薬物動態の結果....191
1.4.2.3 有効性の結果....196
1.4.2.4 安全性の結果....199
1.4.3　結論....215

略号一覧

略号	英語	日本語
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AdEERS	Adverse event expedited reporting system	緊急報告システム
AESIs	Adverse Events of Special Interest	特に注目すべき有害事象
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
Ara-C	Cytarabine	シタラビン
ASNase	Asparaginase	アスパラギナーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUMC	Area under the first moment curve	モーメント曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BM	Bone marrow	骨髄
BMA	Bone marrow aspiration	骨髄穿刺
BMI	Body mass index	肥満度指数
BSA	Body surface area	体表面積
CAL	Calasparagase pegol	—
CCG	Children’s Cancer Group	米国小児がんグループ
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CR	Complete remission	完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DFS	Disease-free survival	無病生存率
DNR	Daunorubicin	ダウノルビシン
ECG	Electrocardiogram	心電図
EFS	Event-free survival	無イベント生存率
EZN	Calaspargase pegol	本邦未承認品
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLN	Glutamine	グルタミン
HR	High risk	高リスク
IFO	Ifosfamide	イホスファミド
IR	Intermediate risk	中間リスク
IT	Intraspinal injection	髄腔内投与
ITT	Intention to treat	—
IV	Intravenous injection	静脈内投与
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
LV	Leucovorin calcium	ロイコボリン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAA	Nadir (pre-dose) serum asparaginase activity	血中アスパラギナーゼ活性最低（トラフ）値
ORR	Overall response rate	全奏効割合
OS	Overall survival	全生存率
PAA	Plasma asparaginase activity	血中アスパラギナーゼ活性
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
PO	peroral administration	経口投与

略号	英語	日本語
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance status	—
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
PT	Preferred term	基本語
RER	Rapid-early responder	初期治療反応性良好群
SAA	Serum asparaginase activity	血中アスパラギナーゼ活性
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
THP	Pirarubicin hydrochroride	ピラルビシン
TID	ter in die	1 日 3 回
TIT	Triple intrathecal therapy	3 者髄注
VCR	Vincristine	ビンクリスチン
VDS	Vindesine	ビンデシン
VHR	Very high risk	超高リスク
VP-16	Etoposide	エトポシド
Vss	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

1.　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧を、以下に示した。

臨床試験一覧

地域（区分）	海外（参考）	海外（評価）	海外（評価）	国内（評価）
試験番号	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-001 試験	SHP674-201 試験
開発の相	第 II 相	第 I/II 相	第 II 相	第 II 相
デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化比較 ・寛解導入療法期 ・地固め療法期 ・中間維持療法 I 及び II 期 ・遅延強化療法 I 及び II 期 ・維持療法期	多施設共同、非盲検、無作為化比較 ・寛解導入療法期 ・延長寛解導入療法期 ・地固め療法期 ・中間維持療法 I 及び II 期 ・遅延強化療法 I 及び II 期 ・維持療法期	多施設共同、非盲検、無作為化比較 ・先行治療期 ・寛解導入療法期 ・地固め療法 I 期 ・中枢神経予防療法期 ・地固め療法 II 期 ・維持療法期	多施設共同、非盲検、非対照 ・先行治療期 ・寛解導入療法期 ・早期強化治療期 (HR) ・強化治療期 I, II, III (HR) ・再寛解導入療法期 ・中間維持療法期
試験の目的	高力価抗薬物抗体、有効性、安全性、免疫原性	有効性、安全性、免疫原性、PK、PD	有効性、安全性、免疫原性、PK	忍容性、有効性、安全性、免疫原性、PK (第 1 パート／第 2 パート)
対象	・未治療 ALL（SR） ・1 歳以上 10 歳未満	・未治療 ALL（HR） ・1 歳以上 31 歳未満	・未治療 ALL（SR/HR/VHR） ・1 歳以上 22 歳未満	・未治療 ALL（SR/IR/HR） ・1 歳以上 21 歳以下
本剤の用量／ 投与回数／ 投与経路	本剤 2500 IU/m^2／ 3 回／ 筋肉内	本剤 2500 IU/m^2／ 7 回、11 回又は 12 回／ 静脈内	本剤 2500 IU/m^2／ 16 回／ 静脈内	本剤 2500 IU/m^2 (BSA 0.6 m^2 以上）， 本剤 82.5 U/kg (BSA 0.6 m^2 未満）／ 3 回又は 8 回／静脈内
対照薬の用量／ 投与回数／ 投与経路	L-ASP 6000 IU/m^2／ 21 回／ 筋肉内	CAL-L 2100 IU/m^2／ CAL-H 2500 IU/m^2／ ともに 7 回、11 回又は 12 回／静脈内	CAL-H 2500 IU/m^2／ 11 回／ 静脈内	なし
主要評価項目	・安全性（寛解導入療法、遅延強化療法 I 及び II） ・高力価抗薬物抗体の割合（遅延強化療法 I）	・PAA（0.1 IU/mL）以上の割合 ・PAA 及び PK パラメータ	・SAA ・安全性	Part 1： ・安全性 Part 2： ・PAA（0.1 IU/mL）以上の割合
有効性評価項目	・骨髄状態 ・3 年 EFS	・MRD ・CR 率 ・1 年及び 4 年 EFS ・1 年及び 4 年 DFS ・1 年及び 4 年 OS	・MRD ・CR 率 ・1 年 EFS ・1 年 DFS ・1 年 OS	・1 年 OS ・1 年 EFS ・CR 率
薬物動態	・寛解導入療法：PAA0.1 IU/mL	・PAA 及び PK パラメータ ・寛解導入療法：PAA (0.1 IU/mL) ・地固め療法期：PAA (0.4 IU/mL)	・寛解導入療法：PAA（0.1 IU/mL） ・寛解後療法期間中：NSAA 値（0.10 IU/mL 以上）	・PK パラメータ

地域（区分）	海外（参考）	海外（評価）	海外（評価）	国内（評価）
試験番号	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-001 試験	SHP674-201 試験
薬力学	・血中 ASN 及び GLN 濃度	・寛解導入療法期及び地固め療法期の血中及び CSF 中の ASN 枯渇状態	NA	NA
安全性	・Grade3 又は 4 の有害事象 ・免疫原性	・有害事象、副作用及び AESIs の発現割合 ・臨床検査値、ECG、免疫原性、バイタルサイン	・有害事象、副作用及び AESIs の発現割合 ・臨床検査値、免疫原性、バイタルサイン	・有害事象、副作用及び AESIs の発現割合 ・臨床検査値、ECG、免疫原性、バイタルサイン
目標例数／ 投与例数	106 例／ 118 例	123 例／ 163 例	240 例／ 237 例	第 1 パート：3～6 例／3 例、 第 2 パート：22 例／23 例
解析対象例数	登録被験者数：118 例 （本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例） 投与完了被験者数：96 例 （本剤群 51 例、L-ASP 群 45 例）	ITT：166 例 (本剤群 55 例、 CAL-L 群 69 例、CAL-H 群 42 例) FAS：163 例 (本剤群 54 例、 CAL-L 群 68 例、CAL-H 群 41 例) PPS：135 例 (本剤群 42 例、 CAL-L 群 56 例、CAL-H 群 37 例) 安全性解析対象集団：163 例 (本剤 52 例、CAL-L 群 68 例、 CAL-H 群 43 例) 薬物動態解析対象集団：157 例 (本剤群 47 例、CAL-L 群 67 例、 CAL-H 群 43 例)	ITT：239 例 （本剤群 120 例、CAL-H 群 119 例） FAS：237 例 （本剤群 119 例、CAL-H 群 118 例） PPS：190 例 （本剤群 98 例、CAL-H 群 92 例） 安全性解析対象集団：237 例 （本剤群 119 例、CAL-H 群 118 例） 薬物動態解析対象集団：235 例 （本剤群 118 例、CAL-H 群 117 例）	治験薬投与例：26 例 (全体) FAS：23 例 (第 2 パート) 薬物動態解析対象集団：23 例 (全体) 安全性解析対象集団 (全体)
試験開始日 カットオフ日 総括報告書作成日	1997 年 5 月 2001 年 12 月 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2008 年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2012 年 6 月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2019 年 10 月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の完了日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終報告）
実施医療機関数／ 実施国	8 施設／アメリカ 8 施設	23 施設／アメリカ 23 施設	9 施設／アメリカ 6 施設 カナダ 3 施設	8 施設／日本 8 施設
資料番号	5.3.5.1.1	5.3.5.1.2	5.3.5.1.3	5.3.5.2.1

AESIs：特に注目すべき有害事象、ALL：急性リンパ性白血病、ASNase：アスパラギナーゼ、ASN：アスパラギン（asparagine）、CAL-L：EZN [a]-2100 IU/m^2、CAL-H：EZN [a] -2500 IU/m^2、CNS：中枢神経、CR：完全寛解、CSF：脳脊髄液、DFS：無病生存率、EFS：無イベント生存率、GLN：グルタミン（Glutamine）、HR：高リスク、IR：中間リスク、MRD：微小残存病変、NA：該当なし、L-ASP：Native ASNase 6000 IU/m^2、NSAA：血中アスパラギナーゼ最低（トラフ）値（Nadir serum asparaginase activity）、OS：全生存率、PAA：血中アスパラギナーゼ活性（Plasma asparaginase activity）、PD：薬力学、PK：薬物動態、SAA：血中アスパラギナーゼ活性（Serum asparaginase activity）、SR：標準リスク、VHR：超高リスク
a：EZN は本邦未承認品である。

1.1　海外の臨床試験（CCG-1962 試験）

1.1.1　試験方法

海外第 II 相臨床試験（CCG-1962 試験）の試験方法を、表 1.1:1 に示した。試験スケジュール、治験薬の投与スケジュール及び CCG-1962 試験の各レジメン（併用投与）のスケジュールを、それぞれ表 1.1:2、表 1.1:3 及び表 1.1:4 に示した。

表 1.1:1　CCG-1962 試験：海外の臨床試験の試験方法

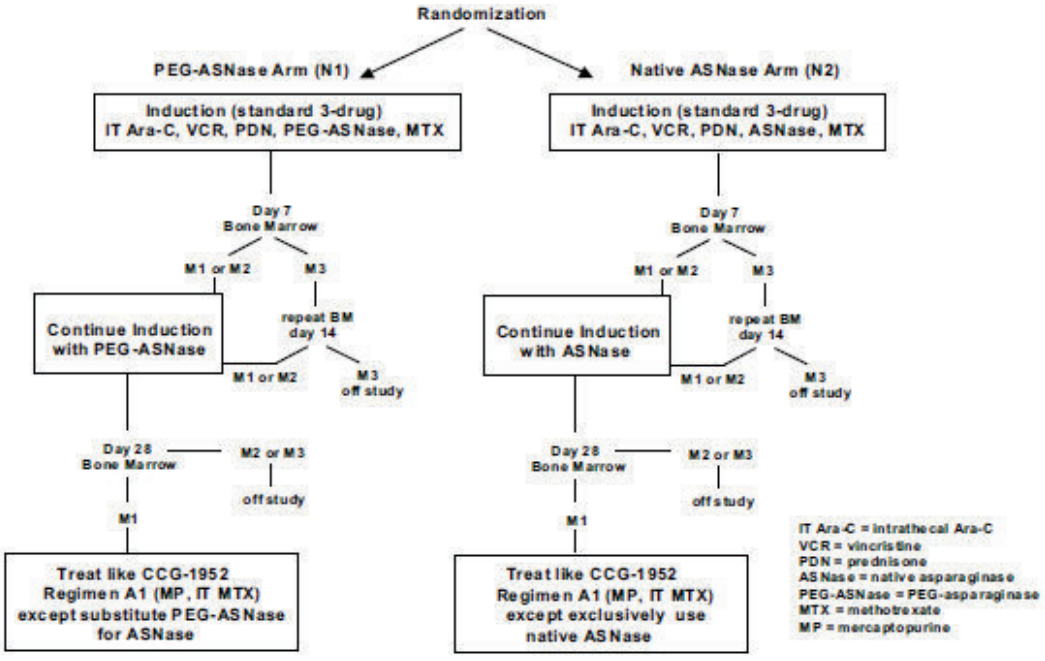
項　目	内　容
試験の標題	標準リスクの急性リンパ性白血病（ALL）を対象に、CCG-1962 試験の標準治療である PEG-L-アスパラギナーゼ（本剤）と L-アスパラギナーゼの無作為化比較試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的 ・標準リスク（SR）の未治療小児 ALL 患者を対象に、寛解導入療法期及び遅延強化療法 I 期及び II 期に、本剤又は L-アスパラギナーゼ（L-ASP）の安全性を比較する。 ・遅延強化療法 I 期に本剤又は L-ASP 投与後の高力価抗薬物抗体の発現割合を比較し、高力価抗薬物抗体の発現割合が 50%以上減少するか否かを明らかにする。 副次的目的 ・遅延強化療法 II 期に、本剤又は L-ASP 投与後の高力価抗薬物抗体の発現割合を比較し、高力価を示す割合が 50%以上減少するか明らかにする。 ・寛解導入療法期及び遅延強化療法 I 期及び II 期に、本剤又は L-ASP 投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が> 0.03 IU/mL かつ血中アスパラギン濃度が < 1 μM を示す期間を明らかにする。
試験デザイン	多施設共同、無作為化比較 試験デザインを、図 1.1:1 に示した。
試験方法	試験スケジュール、治験薬の投与スケジュール及び各レジメン（併用投与）のスケジュールを、それぞれ表 1.1:2、表 1.1:3 及び表 1.1:4 に示した。 本試験では、寛解導入療法 4 週間、地固め療法 4 週間、中間維持療法 I 期及び II 期各 8 週間、遅延強化療法 I 期及び II 期各 8 週間、最後に維持療法 12 週間を実施した。 本剤群又は L-ASP 群のいずれかに無作為に割付けし、寛解導入療法期及び遅延強化療法 I 期及び II 期に、本剤又は L-ASP を投与した。 寛解導入療法期及び遅延強化療法期では投与前後に血清試料を採取し、血中アスパラギナーゼ活性値、アスパラギン濃度及び抗薬物抗体価を測定した。 寛解導入療法期に初回骨髄穿刺を実施する場合、及び寛解導入療法期に髄腔内（IT）投与のため腰椎穿刺（LP）を実施する場合には、アスパラギン濃度を測定するため脳髄液（CSF）サンプルを採取した。寛解導入療法期、遅延強化療法 II 期終了時及び維持療法終了時に骨髄液を採取した。 患者が、死亡、追跡不能又は他の Children's Cancer Group（CCG）試験に登録されるまで、追跡を継続した。
診断及び主な選択基準	主な選択基準 ・未治療 ALL ・1～9 歳 ・CCG 施設で測定した初期の白血球（WBC）< 50,000/L ・FAB 分類による L3 ≤ 25% 上記の基準を満たしていれば、以下の患者も試験参加が認められた。 ・髄外にみられる疾患－診断時にリンパ節腫脹、巨大な脾腫、巨大な縦隔腫瘤のいずれかが認められる患者 ・診断時に CNS 又は精巣へ白血病の湿潤が認められる患者 ・診断の 1 カ月より前に全身ステロイド投与を受けた患者

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>・期間の定めなく吸入ステロイド投与された患者（ただし、診断の前月に 48 時間超のコルチコステロイド投与された患者は除外）</td></tr>
<tr><td>被験者数
（計画時及び解析時）</td><td>目標被験者数：106 例
登録被験者数：118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）
投与完了被験者数：96 例（本剤群 51 例、L-ASP 群 45 例）
有効性解析対象集団：118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）
薬物動態解析対象集団：116 例（本剤群 57 例、L-ASP 群 59 例）
安全性解析対象集団：118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）

［症例数の設定根拠］
主要評価項目は、遅延強化療法 I 期の高力価抗薬物薬物抗体の発現割合である。文献に基づき、L-ASP で治療された 50%の被験者が、遅延強化療法 I 期に抗薬物抗体が発現する。本試験では、片側検定仮説で 80%の検出率を用いて、抗体の発現率が 50%から 25%に変化を検出するために設定された。その結果、早期再発又は不遵守のため 10%の脱落例が発生すると仮定すると、必要症例数は 106 例と算出された。</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量</td><td>本剤：Oncaspar 2,500 IU/m^2
剤形：注射剤
投与形態：筋注
投与回数：3 回（表 1.1:3）
・寛解導入療法期 1 回（Day 3）、
・遅延強化療法 I 期及び II 期に各 1 回（Day 3）</td></tr>
<tr><td>対照薬、用法・用量</td><td>L-ASP：L-Asparaginase（Elspar®）6,000 IU/m^2
剤形：注射剤
投与経路：筋注
投与回数：21 回（表 1.1:3）
・寛解導入療法期：9 回投与（Day 3、5、8、10、12、15、17、19 及び 22）、
・遅延強化療法 I 期及び II 期：各 6 回投与（Day 3、5、8、10、12 及び 15）</td></tr>
<tr><td>投与回数</td><td>本剤群：3 回、L-ASP 群：21 回</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>各レジメンの期間を以下に示した
寛解導入療法期が 28 日、地固め療法期が 28 日、中間維持療法 I 期及び II 期が各 112 日）、遅延強化療法 I 期及び II 期が各 112 日、維持療法期が 84 日間のサイクルを複数回であった。

<table>
<tr><th>各レジメン（期間）</th><th>本剤投与</th><th>L-ASP
投与</th></tr>
<tr><td>寛解導入療法（28日）</td><td>1回</td><td>9回</td></tr>
<tr><td>地固め療法（28日）</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>中間維持療法I期及びII期（112日）</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>遅延強化療法I期及びII期（112日）</td><td>1回×2</td><td>6回×2</td></tr>
<tr><td>維持療法（84日/コース）</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>投与回数の合計</td><td>3回</td><td>21回</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目・基準</td><td>有効性の評価項目：
・骨髄状態
・無イベント生存率（EFS）
薬物動態の評価項目：
・血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合
・血中アスパラギナーゼ活性の推移（寛解導入療法期及び遅延強化療法 I 期）
・血中アスパラギナーゼ活性（0.03 又は 0.1 IU/mL 以上）を示した被験者の割合
・血中アスパラギン及びグルタミン濃度
・CSF 中のアスパラギン濃度
・抗薬物抗体
安全性の評価項目：</td></tr>
</table>

項　目	内　容
	・Grade 3 又は 4 の有害事象 骨髄状態の評価基準： 骨髄穿刺は、登録時、寛解導入療法期 Day 7 及び 28 に実施した。Day 7 にリンパ芽球が 5%以上の患者は、Day 14 にも骨髄穿刺を実施した。骨髄状態の評価は、「M1」がリンパ芽球 5%未満、「M2」がリンパ芽球 5%以上 25%未満、「M3」がリンパ芽球 25%以上と定義された。 無イベント生存率（EFS）： EFS は、登録から寛解導入療法期に無反応であるか、治療期に関わらず再発するか、新規の癌治療を実施するか又は死亡するか、いずれかのイベントのうち、最も早い日までの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 有害事象：有害事象は、MedDRA ver.8.0 を用いた。
解　析　方　法	症例数の検討： 主要評価項目は、遅延強化療法 I 期の高力価抗薬物抗体の発現割合であった。過去の論文に基づき、遅延強化療法 I 期では L-ASP 群の 50%に抗薬物抗体がみられると予測した。本試験は、50%から 25%以下に減少することを推測して、片側検定を用いて検出力 80%で検出できるよう設計した。また、患者の 10%が早期で再発又は治験実施計画書から逸脱することにより、統計解析に組み入れられないことを仮定し、本試験には約 106 例が必要であると推定した。 奏効率を比較する際、またアスパラギナーゼ活性値のグループ化や抗体比（各分析結果で陰性コントロール値に対する患者の検体から算出した比）のカテゴリー変数を解析する際には、$\chi 2$ 検定を使用した。実際の抗体価とその比率とを比較する際には Wilcoxon 符号付順位検定を使用した。 生存率の予測には Kaplan-Meier 法を使用し、EFS の比較にはログランク検定を使用した。
実　施　医　療　機　関	8 施設：アメリカ 8 施設
試　験　実　施　期　間	最初の患者の組入れ日：1997 年 5 月 最後の患者の完了日：2001 年 12 月



引用元：CCG-1962 試験　Figure 1

図 1.1:1　　CCG-1962 試験：試験デザイン

表 1.1:2　CCG-1962 試験：試験スケジュール（CCG-1962 試験）

Required Form	At Study Entry	End of Induction	End of Consolidation	End of IM 1&2	End of DI 1&2	End of Each Maintenance Course	Relapse	End of Therapy	During Follow-Up	At Death
On Study	X									
Demograph Form	X									
Cytogenetics Reporting Form	X									
Specimen Transmittal	X	X			X		X	X		
Bone Marrow Specimen	X	X			X [d]		X	X		
Roadmap and End-of-Phase		X	X	X	X	X				
Parent Diary of Costs		X			X					
Tally Form		X			X					
Pharmacokinetic (PK)		X			X					
Radiation Therapy Data Capture			X [a]							
General Follow-Up Report							X [b]		X [c]	X [b]
Relapse							X			
Death Registration										X

a：If applicable, patients with either CNS leukemia or biopsy-proven testicular leukemia at diagnosis received craniospinal and bilateral testicular XRT, respectively.
b：Submit of in general follow-up phase.
c：Submit at 6 to 12 month intervals.
d：DI 2 only
Note: The following schedule was provided in the Case Report Form (CRF), which can be found in Appendix 16.1.2.
Note: No data was received from the cytogenetics reporting form or the XRT data capture form.
引用元：CCG-1962 試験　Table 9

表 1.1:3　CCG-1962 試験：治験薬の投与スケジュール

	Day								
Phase/Treatment	3	5	8	10	12	15	17	19	22
Induction									
PEG-ASNase	x								
ASNase [a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Delayed Intensification no. 1									
PEG-ASNase	x								
ASNase	x	x	x	x	x	x			
Delayed Intensification no. 2									
PEG-ASNase	x								
ASNase	x	x	x	x	x	x			

a：Dose 1 of ASNase could be administered on Days 2-4
引用元：CCG-1962 試験　Addendum　PK 試験 Table 1

表 1.1:4　CCG-1962 試験：各レジメン（併用投与）のスケジュール

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

IT：髄腔内投与、Pegaspargase (PEG)：本剤、Native Asparaginase (ASNase)：L-ASP

a：The dose of IT medications was based on age.

引用元：CCG-1962 試験　Table 3（療法期の名称及び期間を日本語で追記）

1.1.2　試験結果

1.1.2.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

（1）患者の内訳

CCG-1962 試験の被験者の内訳を、表 1.1:5 に示した。

無作為化例は、118 例（本剤群 59 例、L-ASP 群 59 例）であった。完了例は、106 例（本剤群 54 例、L-ASP 群 52 例）であった。

中止例は、12 例（本剤群 5 例、L-ASP 群 7 例）であった。

中止例の内訳は、本剤群では 5 例のうち、その他の理由である「フィラデルフィア染色体があり骨髄移植等のその他の治療を実施」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「寛解導入療法期の Day 28 に骨髄が M2」が 1 例（被験者番号[redacted]）、治験責任医師の判断（誤投与）」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「CNS 再発のため他の試験に参加」が 1 例（被験者番号[redacted]）、「患者の申し出」が 1 例であった。

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

表 1.1:5　CCG-1962 試験：被験者の内訳（CCG-1962 試験）

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

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

a：Patient [redacted] had the Philadelphia chromosome and was taken off the study at the end of Induction and treated with more intensive therapy including a bone marrow (BM) transplant. Patient [redacted] had M2 BM on Day 28 of Induction.

b：Three patients (# [redacted], and [redacted]) had M3 BM on Day 14 of Induction.

c：Patient [redacted] was randomized to receive PEG-ASNase and received 1 single injection of PEG-ASNase; all subsequent doses of study treatment were administered as native E. coli ASNase.

d：Patient [redacted] had M3 BM on Day 14 of Induction.

e：Patient [redacted] had central nervous system (CNS) relapse and was entered into another therapeutic study per protocol (Pediatric Oncology Group Study #[redacted]).

f：Patient [redacted] had acute pancreatitis.

引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 1

（2）人口統計学的特性及び疾患特性

CCG-1962 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を表 1.1:6 に示した。

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

性別では、男性が本剤群 31 例（53%）、L-ASP 群 33 例（56%）、女性が本剤群 28 例（47%）、L-ASP 群 26 例（44%）であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 1.1:6　CCG-1962 試験：人口統計学的特性及び疾患特性（CCG-1962 試験）

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

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

1.1.2.2　薬物動態及び薬力学の結果

（1）治療期別血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

治療期別血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合を表 1.1:7 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性 0.03 IU/mL 超を示した被験者の割合は、寛解導入療法期 Day 21 では、本剤群 92.3%（24/26 例）、L-ASP 群 85.0%（17/20 例）、遅延強化療法 I 期 Day 21 では本剤群 92.9%（13/14 例）、L-ASP 群 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期 Day 21 では本剤群 90.0%（9/10 例）、L-ASP 群 20.0%（1/5 例）であった。

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

寛解導入療法期 Day 28 では、血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、それぞれ本剤群 25.0%（1/4 例）及び 25.0%（1/4 例）及び L-ASP 群 0.0%（0/2 例）及び 0.0%（0/2 例）であった。

表 1.1:7　CCG-1962 試験：時期別血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

Limit	Phase	Day on Study	PEG-ASNase n/N (%)		nASNase n/N (%)	
Above 0.03 IU/mL	Induction	Days 20-28	36/41	(87.8)	40/46	(87.0)
		Day 20	5/5	(100.0)	12/12	(100.0)
		Day 21	24/26	(92.3)	17/20	(85.0)
		Day 22	6/6	(100.0)	11/12	(91.7)
		Day 28	1/4	(25.0)	0/2	(0.0)
	Delayed Intensification Phase 1	Days 20-22	19/21	(90.5)	6/24	(25.0)
		Day 20	3/4	(75.0)	1/5	(20.0)
		Day 21	13/14	(92.9)	4/8	(50.0)
		Day 22	3/3	(100.0)	1/11	(9.1)
	Delayed Intensification Phase 2	Days 20-22	14/15	(93.3)	5/18	(27.8)
		Day 20	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)
		Day 21	9/10	(90.0)	1/5	(20.0)
		Day 22	2/2	(100.0)	2/10	(20.0)
Above 0.1 IU/mL	Induction	Days 20-28	36/41	(87.8)	40/46	(87.0)
		Day 20	5/5	(100.0)	12/12	(100.0)
		Day 21	24/26	(92.3)	17/20	(85.0)
		Day 22	6/6	(100.0)	11/12	(91.7)
		Day 28	1/4	(25.0)	0/2	(0.0)
	Delayed Intensification Phase 1	Days 20-22	19/21	(90.5)	6/24	(25.0)
		Day 20	3/4	(75.0)	1/5	(20.0)
		Day 21	13/14	(92.9)	4/8	(50.0)
		Day 22	3/3	(100.0)	1/11	(9.1)
	Delayed Intensification Phase 2	Days 20-22	14/15	(93.3)	5/18	(27.8)
		Day 20	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)
		Day 21	9/10	(90.0)	1/5	(20.0)
		Day 22	2/2	(100.0)	2/10	(20.0)

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

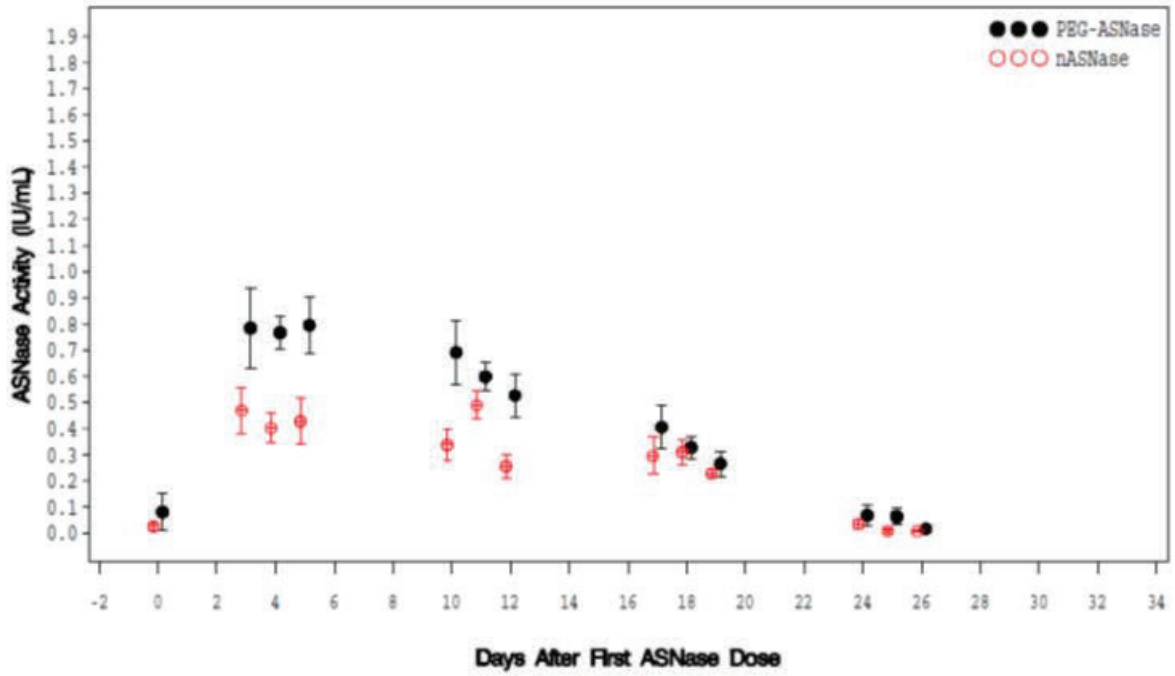
（2）アスパラギナーゼ活性値の推移

1）寛解導入療法期

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値の経時変化を、図 1.1:2 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤の投与 5 日後にピークを示し、その平均値は 1 IU/mL であった。筋肉注射部位からの吸収及び血中からのアスパラギナーゼの消失は、単一指数関数的に最も良く示されている。筋肉注射部位からの吸収半減期は 1.7 日であり、本剤の消失半減期は、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期で、各々5.79 日、5.90 日及び 5.55 日であった（表 1.1:8）。1-コンパートメントモデルでは、見かけ上の中心コンパートメントの分布容積は 1.5 L/m^2 であった。非コンパートメントモデルでは、曲線下面積（AUC）は 14.7 IU/mL･d、モーメント曲線下面積（AUMC）は 161 IU/mL･d^2、平均滞留時間（MRT）は 10.95 日、モーメント消失半減期は 7.5 日であった。非コンパートメント及び 1-コンパートメントモデルによるクリアランスは、各々0.169 及び 0.18 L/m^2/日であった。MRT とクリアランスの関連性から推定された定常状態における分布容積（Vss）は、1.86 L/m^2 から 1.97 L/m^2 の範囲であった。

なお、L-ASP 筋肉内注射後の血中アスパラギナーゼ消失半減期は、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期で、各々1.8 日、1.5 日及び 1.5 日であった。



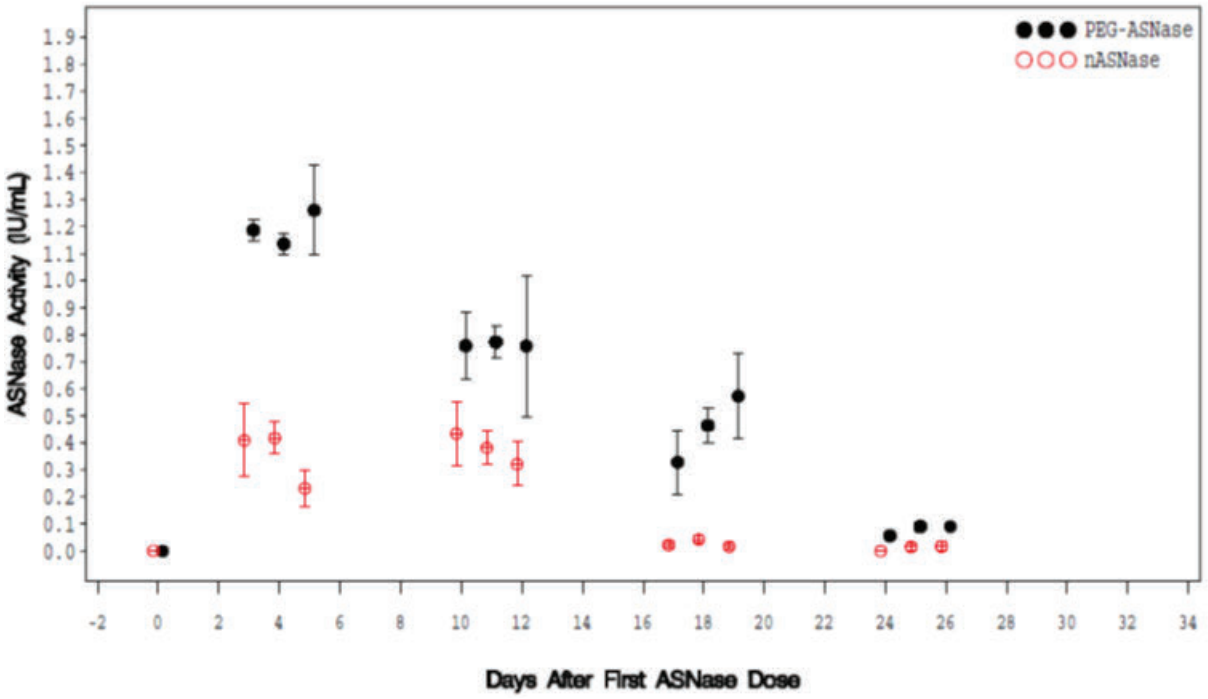
PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
Day from first dose plus or minus one day (days on which most samples were collected)
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 4.1

図 1.1:2　　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性の経時変化

2）遅延強化療法 I 期

遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性の経時変化を、図 1.1:3 に示した。

血中アスパラギナーゼ濃度は、本剤群の方が L-ASP 群よりも大きかった。L-ASP 群は、Day 3 より 1 週間 に 3 回投与 2 週間が行われ、最終投与 1～3 日後に最低値を示した。



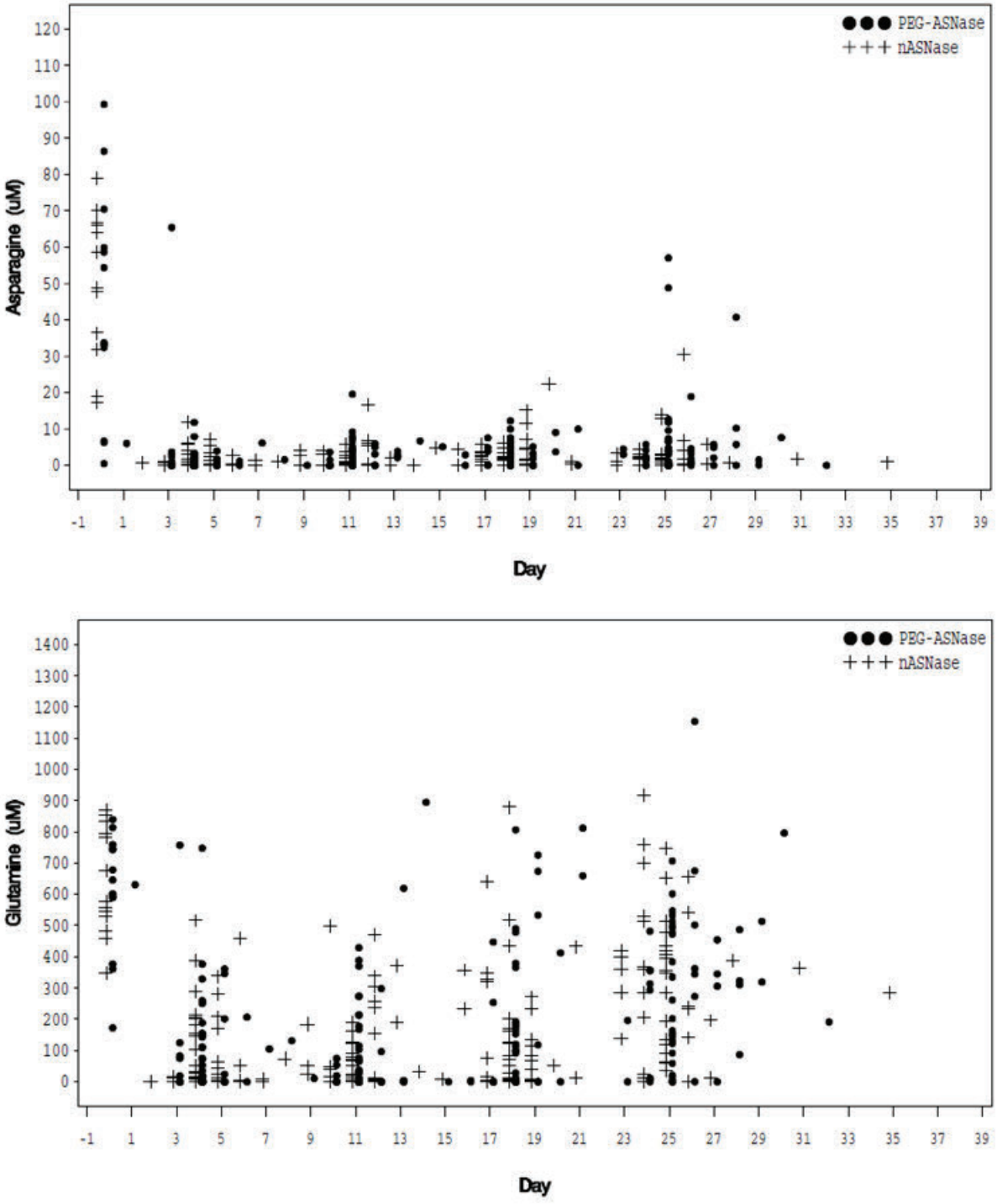
PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
Day from first dose plus or minus one day (days on which most samples were collected)
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 4.1

図 1.1:3　　CCG-1962 試験：遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性の経時変化

（3）血中アスパラギン及びグルタミン濃度

寛解導入療法期の血中アスパラギン及びグルタミン濃度の経時変化を、図 1.1:4 に示した。

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



PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 2.3、Figure 2.4

図 1.1:4　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギン及びグルタミン濃度の経時変化

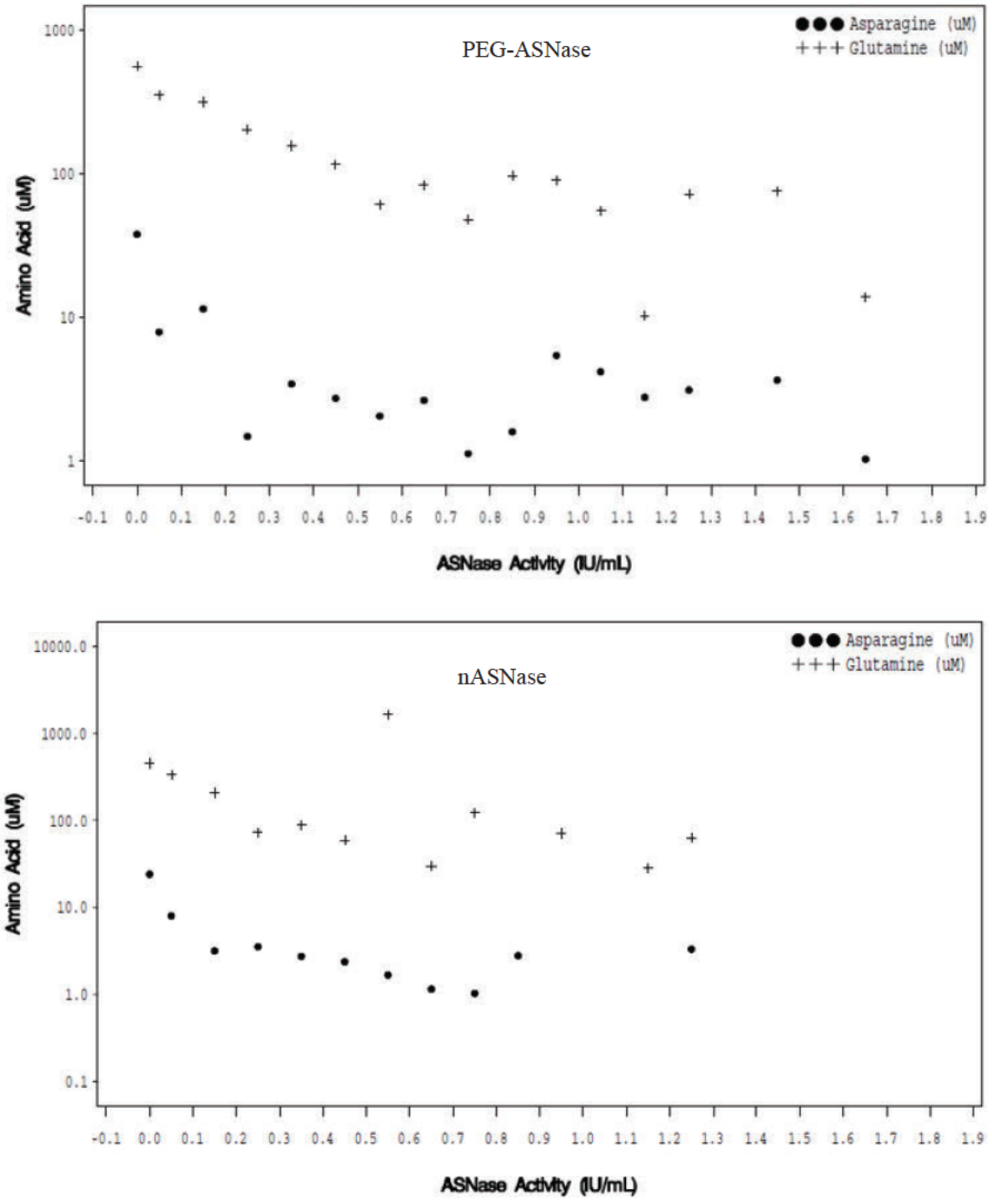
（4）寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値とアスパラギン又はグルタミン濃度

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値とアスパラギン又はグルタミンとの関連性を図1.1:5 に示した。

投与前のアスパラギン濃度（平均値 ± 標準誤差）は、本剤群 55 ± 5 μM、L-ASP 群 41 ± 4 μM であった。

大多数の患者において、血中アスパラギン濃度は、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超の場合、3 μM 未満に低下した。各酵素の標本では、血中アスパラギナーゼ活性値の増加とともに、血中アスパラギン濃度は僅かに低下し、アスパラギナーゼ活性値と血中アスパラギン濃度との間に相関が認められた。

治験薬投与後に、血中アスパラギナーゼ活性値と血中グルタミン濃度との間に強い相関が認められた。血中グルタミン濃度は、血中アスパラギナーゼ活性 0.4 IU/mL 超の場合、100 μM 未満に低下した。



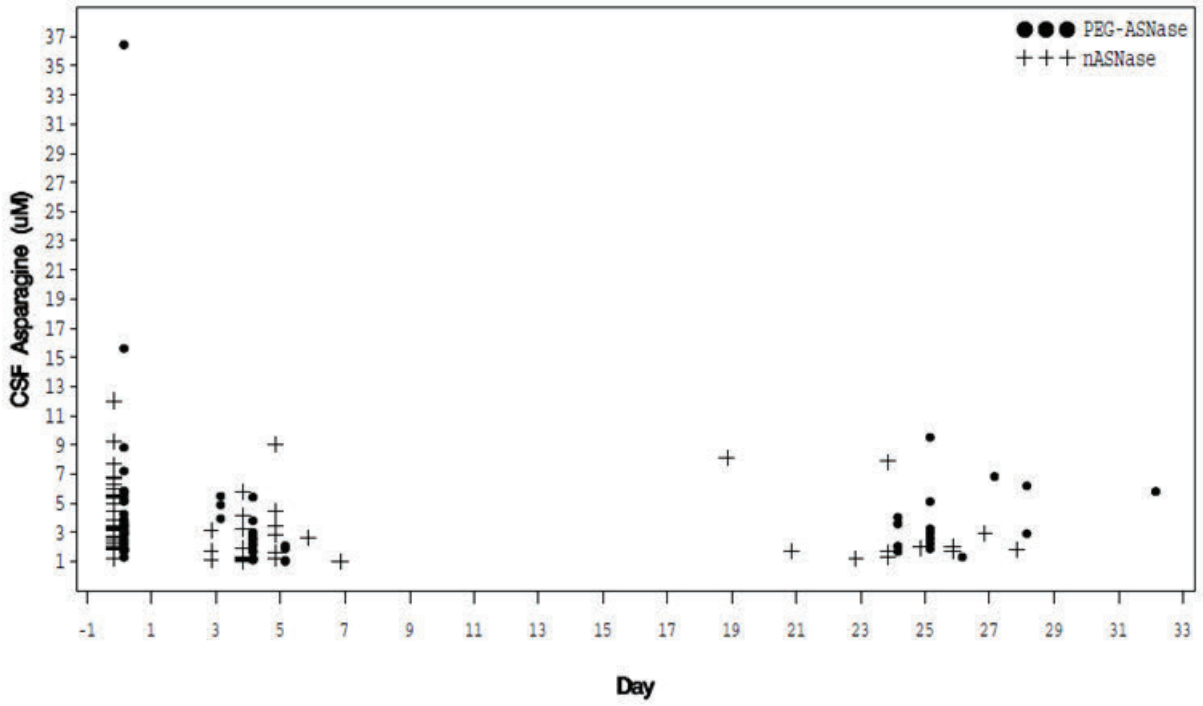
PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 6

図 1.1:5　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値とアスパラギン又はグルタミン濃度

（5）寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移

寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移を図 1.1:6 に示した。

寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の中央値は、本剤群では投与前 2.3 μM、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.1 μM 及び 0.6 μM に低下した。同様に、L-ASP 群では投与前 2.8 μM、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.0 μM 及び 0.3 μM に低下した。治療期間中に脳脊髄液中アスパラギン濃度に変化は認められなかったことから、脳脊髄液中アスパラギン濃度に起因する神経毒性はないことが示された。



PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 3.3

図 1.1:6　　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移

（6）時期別の薬物動態パラメータ

本剤の時期別の PK パラメータを、表 1.1:8 に示した。本剤の $T_{1/2}$ の平均値は、寛解導入療法期で 5.79 日、遅延強化療法期 I で 5.90 日、遅延強化療法期 II で 5.55 日であった。

表 1.1:8　　CCG-1962 試験：本剤の時期別の PK パラメータ

Parameter	Induction n=34	DI-I n=23	DI-II n=27
λz (days^{-1})	0.1196 (50.6)	0.1174 (54.1)	0.1249 (51.5)
T½ (days)	5.79 (294.5)	5.90 (98.5)	5.55 (84.0)

Mean (CV%). Induction：寛解導入療法期、DI-I：遅延強化療法期 I、DI-II：遅延強化療法期 II
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 2

1.1.2.3　有効性の結果

（1）骨髄状態

寛解導入療法期 Day 7、Day 14 及び Day 28 の骨髄状態を、表 1.1:9 に示した。

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

M3 が本剤群 0%（0/59 例）、L-ASP 群 7%（4/59 例）、Day 28 で M1 が本剤群 97%（57/59 例）、L-ASP 群 90%（53/59 例）、M2 が本剤群 2%（1/59 例）、L-ASP 群 0%（0/59 例）、M3 が本剤群 0%（0/59 例）、L-ASP 群 0%（0/59 例）であった。

表 1.1:9　CCG-1962 試験：寛解導入療法期 Day 7、Day 14 及び Day 28 の骨髄状態

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

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

（2）無イベント生存率（EFS）

無イベント生存率の Kaplan-Meier 曲線を図 1.1:7 に示した。3 年、5 年及び 7 年 EFS の概要を、表 1.1:10 に示した。

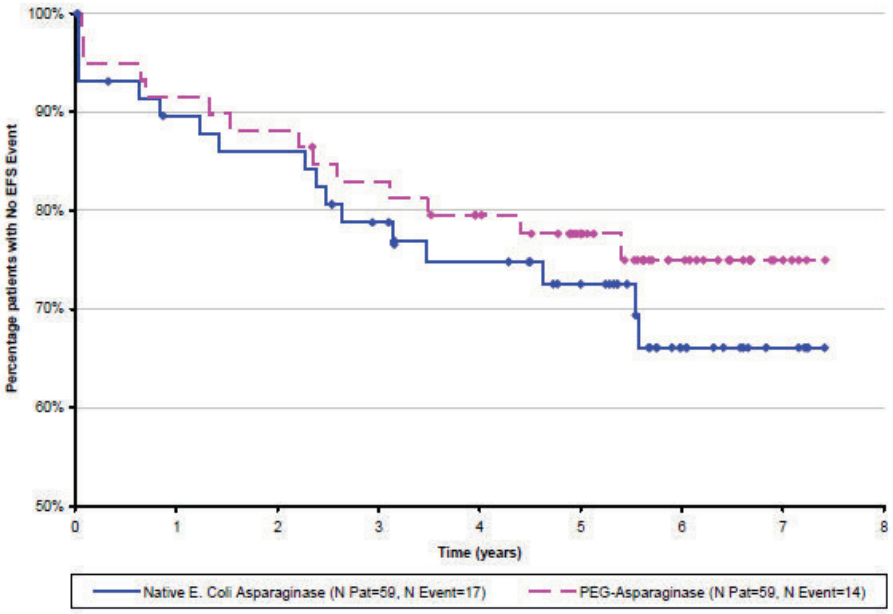
CCG-1962 試験では、3 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 83%（73～93）、L-

ASP 群 79%（68～90）であった。

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

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

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



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

図 1.1:7　　CCG-1962 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線

表 1.1:10　　CCG-1962 試験：3 年、5 年及び 7 年無イベント生存率（EFS）の概要

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

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

1.1.2.4　安全性の結果

（1）曝露状況

CCG-1962 試験の曝露状況を、表 1.1:11 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 1.1:11　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 #I		
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 #II		
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 *E. coli* ASNase：L-ASP、
Induction：寛解導入療法期、Delayed Intensification #I：遅延強化療法 I 期、Delayed Intensification #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

（2）Grade 3/4 の副作用

CCG-1962 試験の Grade 3/4 の副作用（非血液毒性）を、表 1.1:12 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 1.1:12　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)
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）特に注目すべき副作用

また、CCG-1962 試験の特に注目すべき副作用の集計を、表 1.1:13 に示した。

本剤群の臨床的に意義のある Grade 3/4 の副作用は、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 群の臨床的に意義のある Grade 3/4 の副作用は、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 1.1:13　　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

（4）死亡及び重篤な有害事象

CCG-1962 試験の死亡例一覧を、表 1.1:14 に示した。また、CCG-1962 試験の死亡例の経過一覧を表 1.1:15 に示した。

1）死亡

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。

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。

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 1.1:14　CCG-1962 試験：死亡例の一覧

Patient ID	Period to onset after treatment*	Adverse Event Terms (s)	Drug & Dose Last cycle before death	Dates of Therapy Last cycle before death	Outcome
[redacted] years, male; PEG-ASNase patient.	723 days*	Disease Progression, Infection	Maintenance: PDN 35 mg qd for 5 days (days 0-4, 28-32, 56-60). VCR 1.4 mg (days 0, 28, 56); MP 71.3 mg (days 0-63); MTX 12 mg IT (day 0); MTX 10-7.5 mg PO qd (days 7, 14, 21, 28, 33, 42, 49, 56,63)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] (removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for progression.)	Death (not related to study drugs)
[redacted] years, female; PEG-ASNase patient.	254 days*	Encephalitis, Pneumonia, Hemorrhage	Induction: PDN 45 mg QD (days 0-28); VCR 1.7 mg IV (days 0, 7, 14, 21); Peg-ASNase 2800 IU (days 3); MTX 12mg IT (day 7 & 28)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] (removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for Ph. Chrom. positive)	Death (not related to study drugs)
[redacted] year, male; PEG-ASNase patient.	954 days*	Disease Progression, Pseudomonas positive blood cultures	Interim Maintenance: PDN 22.5 mg qd for 5 days (days 0-4, 28-32); VCR 0.85 mg (days 0, 28); MTX 11.25 mg PO qd (days 0, 7, 14, 21, 28, 33, 42) ; MP 42 mg qd (days 0-56)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] (removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for progression.)	Death (not related to study drugs)
[redacted] years, Male; native ASNase patient.	1254 days*	"Lung & Blood" Infection, Skin GVHD, Immune deficiencies (Autopsy stated causes of death as: Diffuse acute and chronic pulmonary disease, severe; probably multifactorial, partly infectious. Chronic GVHD, with extensive cutaneous involvement. Status-post BM transplant (2 years) and chemotherapy. ALL, treated	Maintenance: PDN 50 mg qd for 5 days (days 0-4, 28-32, 56-60); VCR 2 mg (days 0, 28, 56); MP 100 mg (days 0-77); MTX 12 mg IT (day 0); MTX 25 mg PO qd (days 7, 14, 21, 28, 33, 42, 49, 56, 63, 70, 77)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] (removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for progression.)	Death (not related to study drugs)
[redacted] years, female; native ASNase patient.	1554 days*	Disease progression, Multi-organ failure, Candida infection	Maintenance: PDN 30 mg qd for 5 days (days 0-4, 28-32); VCR 1.2 mg (days 0, 28, 56); MP 425 mg (days 0-56); MTX 12 mg IT (day 0); MTX 16.2 mg PO qd (days 7, 14, 21, 28, 33, 42, 49, 56)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] completed treatment protocol on [redacted]/19[redacted]	Death (not related to study drugs)
[redacted] years, female; native ASNase patient.	1143 days*	Septic Shock (viral) s/p cord blood transplant, seizures secondary to cyclosporin	Maintenance: PDN 30 mg qd for 5 days (days 0-4); VCR 0.9 mg (days 0); MP 25 mg (days 0-28); MTX 12 mg IT (day 0); MTX 7.5 mg PO qd (days 7, 14, 21)	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted] completed treatment protocol on [redacted]/20[redacted]	Death (not related to study drugs)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 1.1:14　CCG-1962 試験：死亡例の一覧（続き）

Patient ID	Period to onset after treatment*	Adverse Event Terms (s)	Drug & Dose Last cycle before death	Dates of Therapy Last cycle before death	Outcome
[redacted], [redacted] years, male; native ASNase patient.	406 days*	Respiratory arrest, disease progression	Maintenance: PDN 40 mg qd for 5 days (days 0-4, 28); VCR 1.6 mg (days 0, 28); MP 80 mg (days 0-28); MTX 12 mg IT (day 0); MTX 20 mg PO qd (days 7, 14, 21, 28)	[redacted]/19[redacted]-[redacted]/19[redacted] (removed from protocol on [redacted]/19[redacted] for progression.)	Death (not related to study drugs)

引用元：CCG-1962 試験　Table 19

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 1.1:15　　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] 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] 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] 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] 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] 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] 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 1.1:15　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 pegrasparaginase/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

2）重篤な有害事象

CCG-1962 試験の重篤な有害事象の経過一覧を、表 1.1:16 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。

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、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投与開始後 1272 日目*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*、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

*新薬承認情報提供時に置き換え

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。

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 との因果関係が「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 1.1:16　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 pegrasparaginase/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 1.1:15.

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）免疫原性

（a）抗薬物抗体

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

アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果を、表 1.1:17 に示した。

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

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

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

表 1.1:17　CCG-1962 試験：アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果

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

PEG ASNase：本剤 、Native *E. coli* ASNase：L-ASP
Induction：寛解導入療法期、DI#1：遅延強化療法 I 期、DI#2：遅延強化療法 II 期
a：Total number of patients who provided serum samples.
b： P=0.149, chi-square.
Note: Serum samples were scheduled to be obtained on Days 7, 14, 21, and 28 of Induction, DI #1, and DI #2. Samples obtained before the first administration in DI #1 and DI #2 are included in the prior ASNase treatment phase. Samples obtained before Induction are not included in the analysis.
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 3

（b）被験者の抗体力価が最高値の時にアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

被験者の抗体力価が最高値の時にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合を、表 1.1:18 に示した。

アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「抗体比が 1.5 未満」の場合、寛解導入療法期では本剤群 49%（19/39 例）、L-ASP 群 50%（18/36 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 43%（18/42 例）、L-ASP 群 27%（8/30 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 92%（34/37 例）、L-ASP 群 68%（28/41 例）であった。

アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「抗体比が 1.5 以上 2.0 以下」の場合、寛解導入療法期では本剤群該当なし、L-ASP 群 17%（1/6 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 0%（0/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 67%（2/3 例）、L-ASP 群 50%（1/2 例）であった。

アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「抗体比が 2.0 超 2.5 以下」の場合、寛解導入療法期では本剤群該当なし、L-ASP 群 33%（1/3 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 0%（0/1 例）、L-ASP 群 50%（1/2 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群及び L-ASP 群共に該当なしであった。

アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「抗体比が 2.5 超」の場合、寛解導入療法期では本剤群 0%（0/4 例）、L-ASP 群 10%（1/10 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 14%（1/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 100%（5/5 例）、L-ASP 群 0%（0/1 例）であった。

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

表 1.1:18　CCG-1962 試験：被験者の抗体力価が最高値の時にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

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

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

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

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

b：Total number of patients who provided serum samples.

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

引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 4

1.1.3　結論

主要評価項目である、L-ASP 群と比べ遅延強化療法 I 期における高力価抗薬物抗体の発生率が少なくとも 50%減少するかどうかを検討した結果、遅延強化療法 I 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群 6%（3/49 例）、L-ASP 群 15%（7/46 例）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（カイ二乗検定：P=0.149）。

アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「抗体比が 2.5 超」の場合、寛解

導入療法期では本剤群 0%（0/4 例）、L-ASP 群 10%（1/10 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 14%（1/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 100%（5/5 例）、L-ASP 群 0%（0/1 例）であった。

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

寛解導入療法期 Day 28 では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、本剤群 25.0%（1/4 例）及び L-ASP 群 0.0%（0/2 例）であった。

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

血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ初回投与後 Day 4 までに急速に低下し、約 3 週間低値を維持した。血中アスパラギン濃度の平均値は、本剤群の方が L-ASP 群に比べ、若干高かった。

3 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 83%（73～93）、L-ASP 群 79%（68～90）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定：p=0.414）。5 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 78%（67～88）、L-ASP 群 73%（61～85）であった。7 年 EFS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 75%（63～87）、L-ASP 群 66%（52～80）であった。

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] で脳炎、肺炎及び出血、被験者番号 [redacted] で疾患進行及びシュードモナス菌感染、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 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 4 例（本剤群 2 例、L-ASP 群 2 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治療関連死はなかった。

2 例以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、本剤群では寛解導入療法期では血中ブドウ糖異常 5%（3/59 例）、遅延強化療法 I 期では神経系障害 6%（3/55 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）、L-ASP 群で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）、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)、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）であった。

結論として、本剤は 1 歳以上 10 歳未満の標準リスクの未治療 ALL 患者に対して、寛解導入療法期にビンクリスチン、プレドニゾロン、シラタビン及びメトトレキサートとの併用投与、あるいは遅延強化療法期にビンクリスチン、デキサメサゾン、ドキソルビシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シタラビン及びチオグアニンとの併用投与によって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を投与後 14 日間以上持続することにより、骨髄中のリンパ芽球数を低下させ、EFS の延長傾向を示した。また、高力価薬物抗体の存在下で、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を保持した被験者の割合は、本剤群の方が、L-ASP 抗体群に比べ高いことが示された。安全性の面では、本剤に対するアレルギー反応は 2 例のみで、治療関連死は認められなかったことから、本剤は標準リスクの未治療 ALL 患者に対して有用な薬剤であると考えられた。

1.2　海外の臨床試験（AALL07P4 試験）

1.2.1　試験方法

海外第 I/II 相臨床試験（AALL07P4 試験）の試験方法を、表 1.2:1 に示した。治験薬の投与スケジュール及び各レジメン（併用療法）のスケジュールを、それぞれ表 1.2:2 及び表 1.2:3 に示した。薬物動態、薬力学及び免疫原性の測定スケジュール並びに有効性及び安全性の評価スケジュールを、それぞれ表 1.2:4 及び表 1.2:5 に示した。なお、calaspargase pegol は本邦未承認品である。

表 1.2:1　AALL07P4 試験：海外の臨床試験の試験方法

項　目	内　容
試験の標題	高リスク急性リンパ性白血病患者（ALL）を対象とした、EZN-2285（Calasparagase pegol）静注又は Oncaspar（本剤）静注のパイロット試験
開発の相	第 I/II 相
目的	主要目的： ・Augmented Berlin-Frankfurt-Munster（aBFM）治療を実施した高リスク B 細胞性 ALL 患者に対し、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤と Calaspargase pegol（CAL）の薬物動態学的同等性（アスパラギナーゼ活性）を検討する。 副次的目的： ・aBFM 治療歴のある高リスク ALL 患者を対象に、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤と CAL の薬力学（PD）を検討する。 ・寛解導入療法期の終了時（Day 29）に、本剤を含むレジメンと CAL を含むレジメンに無作為に割り付けられた患者の微小残存病変（MRD）を測定する。 ・寛解導入療法終了時（Day 29）までに、本剤又は CAL を投与した患者の完全寛解（CR）率を測定する。 ・高リスク ALL 患者に対して、寛解導入療法後の地固め療法期に本剤と CAL を投与した患者の無イベント生存期間（EFS）を評価する。 ・寛解導入療法期の Day 4、15、22 及び 29 に、本剤及び CAL のアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上及び 0.4 IU/mL 以上の患者の割合を測定する。 ・本剤及び CAL 投与後の血中アスパラギン濃度及び脳脊髄液（CSF）アスパラギン濃度を測定する。 ・本剤及び CAL 投与後の結合抗体及び中和抗体等の免疫原性を評価する。 ・高リスク ALL 患者を対象に、寛解導入療法後の地固め療法期に投与された本剤及び CAL の投与と関連のある忍容性及び毒性を評価する。 ・CAL の薬物動態と抗体との間の関連性を探索する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化比較 試験デザインを表 1.2:2 に示した。本試験は、以下の治療期から構成された。 ・寛解導入療法 ・延長寛解導入療法 ・地固め療法 ・中間維持療法 I 期及び II 期 ・遅延強化療法 I 期及び II 期 ・維持療法
試験方法	治験薬の投与スケジュール、各レジメン（併用療法）のスケジュール、薬物動態、薬力学及び免疫原性の評価スケジュール及び有効性及び安全性の評価スケジュールを、それぞれ表 1.2:2、表 1.2:3、表 1.2:4 及び表 1.2:5 に示した。 1 歳以上 31 歳未満の未治療高リスク前駆 B 細胞性 ALL と診断された被験者を対象に、本剤及び CAL の PK、PD、免疫原性、有効性及び安全性を評価するため、多施設共同、非盲検、無作為化試験を実施した。 被験者を 2:1 の比率で CAL 群と本剤群とに無作為に割付けた。CAL の用量は、治験実施計画書第 1 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時に投与開始した被験者には 2500 IU/m^2 とし、

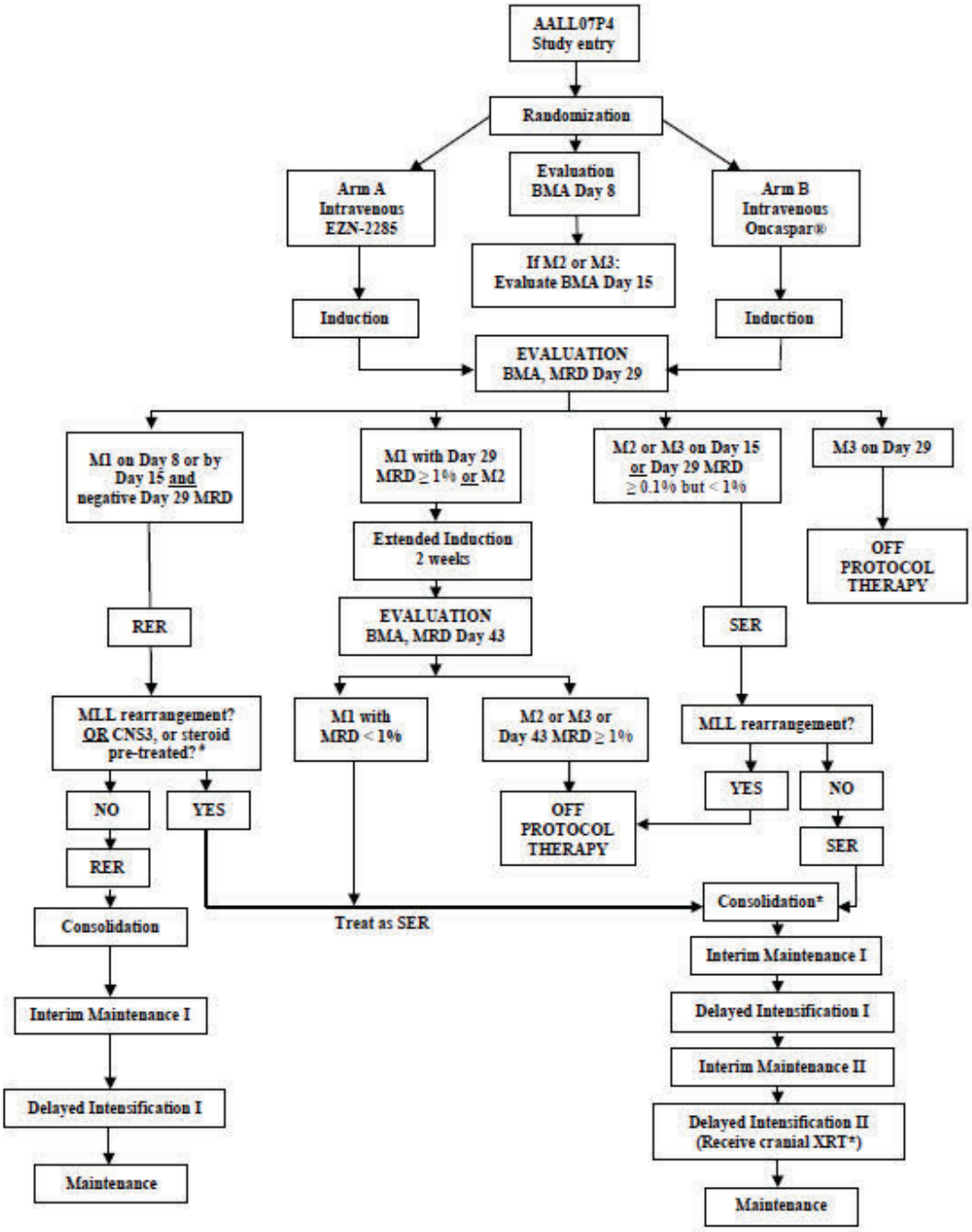
項　目	内　容
	改訂第 2 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に投与開始した被験者には 2100 IU/m^2 とした。本剤は、治験実施計画書の版を問わず、2500 IU/m^2 を投与した。 骨髄状態の評価として、M1 は骨髄液のリンパ芽球が 5%未満、M2 は骨髄液のリンパ芽球が 5%以上 25%以下、M3 は骨髄液のリンパ芽球が 25%超と定義した。 MRD の評価は、評価可能芽球細胞が「0.1%以上」の場合 MRD 陽性、「0.1%未満」の場合 MRD 陰性と定義した。 初期治療反応性良好群（Rapid-early responder：RER）は、寛解導入療法期の Day 8 に骨髄評価が M1 かつ Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性であった患者か、Day 8 に骨髄評価が M2 又は M3 であっても Day 15 に骨髄評価が M1 となり Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性であった患者と定義した。 初期治療反応性不良群（Slow-early responder：SER）は、寛解導入療法期の Day 15 に骨髄評価が M2 又は M3 であるか、Day 29 に MRD が 0.1%以上の陽性であった患者と定義した。 寛解導入療法期の Day 1 に併用薬 3 剤（ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン）を投与し、Day 4 に本剤又は CAL のいずれかを投与した。寛解導入療法期終了時の Day 29 に、骨髄評価が M3 又は 11 番染色体 q23 を含む転座（MLL）を有する SER 患者は、除外した。 大多数の患者は、寛解導入療法期終了後の効果に基づき、以下のように治療法を分類した。 RER 患者の場合、寛解導入療法期終了後、地固め療法 Day 15 及び 43、中間維持療法 I 期の Day 2 及び 22、遅延強化療法期の Day 4 及び 43 に、本剤又は CAL のいずれかが投与された。 寛解導入療法期の Day 29 に骨髄評価が M1 かつ MRD が 1%以上の陽性の SER 患者又は M2 の SER 患者の場合、延長寛解導入療法期の Day 4 に本剤又は CAL のいずれかを投与した。延長寛解導入療法期終了時（延長寛解導入療法期の Day 15 すなわち寛解導入療法期の Day 43）に MRD1%超の患者又は M2 又は M3 の患者は、延長寛解導入療法後の治療から除外した。 延長寛解導入療法期の Day 15（すなわち寛解導入療法期の Day 43）に MRD 1%未満の患者は、地固め療法 Day 15 及び 43、中間維持療法 I 期 Day 2 及び 22、遅延強化療法期 Day 4 及び 43 に、中間維持療法 II 期の Day 2 及び 22、遅延強化療法期 II 期の Day 4 及び 43 に、本剤又は CAL のいずれかが投与された。 寛解導入療法期の Day 15 に骨髄評価が M2 又は M3 あるいは Day 29 に MRD が 0.1%以上 1%未満の SER 患者の場合、地固め療法 Day 15 及び 43、中間維持療法 I 期の Day 2 及び 22、遅延強化療法 I 期の Day 4 及び 43 に、中間維持療法 II 期の Day 2 及び 22、遅延強化療法 II 期の Day 4 及び 43 に、本剤又は CAL のいずれかが投与された。 上述のように、寛解導入療法期終了時の効果に基づき治療法を分類するにあたり、除外基準を以下のように設定した。 ・投与前のステロイド治療を受けた患者。診断確定の直前一週間にステロイドを 48 時間超投与した場合、その後 SER 患者の治療（遅延強化療法 I 期及び II 期を実施、II 期では頭蓋照射（1200 cGy）を併用）を実施することとした。 ・中枢神経系白血病の臨床所見の有無は問わず、脳脊髄液中に WBC≤5/μL かつサイトスピン法で芽球が認められる状態（CNS3）の患者。寛解導入療法期に、さらに腰椎穿刺（LP）を二度施行し、その後遅延強化療法 I 期及び II 期を実施し、地固め療法期には頭蓋照射（1800 cGy）も併用した。 ・*MLL* 遺伝子再構成が認められる RER 患者。SER 患者の治療である遅延強化療法 I 期及び II 期を実施し、II 期には頭蓋照射（1200 cGy）を実施した。
診断及び主な選択基準	主な選択基準： ・Children's Oncology Group （COG）による、急性白血病の分類を目的とした AALL03B1 試験［ALL を対象とした海外第 II 相試験（本試験の資料外）（ClinicalTrial.gov Identifier：NCT00482352)］に適格であり組み入れられた者 ・診断時に 1 歳以上 31 歳未満 ・未治療高リスク前駆 B 細胞性 ALL と診断を受けた者 ・白血球数（WBC） 1 歳以上 10 歳未満 ≥50,000/μL

項　目	内　容
	10 歳以上 31 歳未満： 基準なし ステロイド前治療：基準なし ・ステロイド及び髄腔内シタラビンを除き、細胞毒性のある化学療法治療歴がない者
被　験　者　数 （計画時及び解析時）	目標被験者数：123 例 登録被験者数：166 例 投与被験者数：163 例 治験実施計画書第 1 版（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）時に、無作為化して合計 63 例を試験に組み入れた。その後、ほかにも 103 例を確保し、合計 166 例とした。 ITT：166 例［本剤群 55 例、CAL 2000 IU/m^2（CAL-L）群 69 例、CAL 2500 IU/m^2（CAL-H）群 42 例］ FAS：163 例（本剤群 54 例、CAL-L 群 68 例、CAL-H 群 41 例） PPS：135 例（本剤群 42 例、CAL-L 群 56 例、CAL-H 群 37 例） 安全性解析対象集団：163 例（本剤 52 例、CAL-L 群 68 例、CAL-H 群 43 例） 薬物動態解析対象集団：157 例（本剤群 47 例、CAL-L 群 67 例、CAL-H 群 43 例） ［症例数の設定根拠］ 本試験では、123 例の被験者が 2：1 の比率で CAL 群と本剤群に無作為に割り付けられた。これらの 123 例の被験者のうち、超高リスクの特徴のような様々な理由のため寛解導入療法の治療から、あるいは寛解導入療法後の治療のため評価不能との判断から、約 15%が脱落すると予想した。したがって、本試験のエンドポイントを満たすためには、合計 105 名の被験者が必要と判断された。 90%の被験者が MRD を評価可能で、75～80%の被験者が RER であり、2%の被験者が延長寛解導入療法を必要とされることが想定された。105 例の被験者が存在すれば、延長寛解導入療法を実施しない被験者のうち MRD が評価できるのは 90 例以上であると期待された。 AUC（$_{0\text{-}25d}$）の分析では、予備的な PK 解析で観察されたように変動係数が 0.25 以下の場合、85%の検出力で PK の比較可能性を統計学に検定するには PK データが評価できる被験者が各群 24 例以上必要であった。 治験実施計画書第 1 版（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）では、本剤（2500 IU/m^2）及び CAL-H（2500 IU/m^2）の MRD 及び他の安全性評価項目と同様に、PK の比較可能性を評価した。 治験実施計画書第 2 版（20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日）からは、CAL 2100 IU/m^2 の用量を評価するため、同じ統計的デザインを適用した。 CAL を含むレジメンが投与された被験者の寛解導入療法期 Day 29 の MRD を推定した精度解析を実施し、評価可能な被験者数を 90 例と推定した。P9900 試験（ClinicalTrial.gov Identifier：NCT01225874）及び AALL0232 試験（ClinicalTrial.gov Identifier：NCT01225874）の MRD データの盲検化レビューの結果、本試験の目的には、ベースライン時の MRD 陰性の被験者の割合を約 70%とすることが推奨された。MRD 陰性とは寛解導入療法期 Day 29 に骨髄中に検出可能な ALL 細胞が 0.01%未満であると定義された。 本剤又は CAL を含むレジメンの治療効果が類似していると仮定すると、CAL 群では 60 名の評価可能な被験者が存在すれば、MRD 陰性を達成する被験者の割合は、95%信頼区間を用いて±12%以内で推定可能である。
被験薬、用法・用量	本剤：Oncaspar 2500 IU/m^2 剤形：注射剤 投与方法：点滴静注 投与回数：RER 患者：7 回、SER 患者（11 回又は 12 回）（表 1.2:2） ・寛解導入療法期（35 日間）1 回（Day 4） ・延長寛解導入療法期（14 日間）：SER[a] 患者対象 1 回（Day 4） ・地固め療法期（56 日間）2 回（Day 15 及び 43） ・中間維持療法 I 期（56 日間）2 回（Day 2 及び 22） ・遅延強化療法 I 期（56 日間）2 回（Day 4 及び 43） ・中間維持療法 II 期（56 日間）：SER 患者対象 2 回（Day 2 及び 22） ・遅延強化療法 II 期（56 日間）：SER 患者対象 2 回（Day 4 及び 43） a：M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29

項　目	内　容
対照薬、用法・用量	CAL-H：Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2（未承認）：第 1 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時に投与開始。 CAL-L：Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2（未承認）：第 2 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時以降に投与開始。 剤形：注射剤 投与方法：点滴静注 投与回数：RER 患者：7 回、SER 患者（11 回又は 12 回）（表 1.2:2） ・寛解導入療法期（35 日間）1 回（Day 4） ・延長寛解導入療法期（14 日間、SER[a] 患者対象）1 回（Day 4） ・地固め療法期（56 日間）2 回（Day 15 及び 43） ・中間維持療法 I 期（56 日間）2 回（Day 2 及び 22） ・遅延強化療法 I 期（56 日間）2 回（Day 4 及び 43） ・中間維持療法 II 期（56 日間）：SER 患者対象 2 回（Day 2 及び 22） ・遅延強化療法 II 期（56 日間）：SER 患者対象 2 回（Day 4 及び 43） a：M1 with Induction Day 29 MRD ≥1% or M2 on Induction Day 29 寛解導入療法期に得られた骨髄治療に対する奏効の程度に応じて、RER 患者には合計 7 回投与し、SER 患者には 11 回又は 12 回投与する。 *両群とも、投与間隔は同一であり、2 週間から 5.5 週間と設定した。RER 患者には、地固め療法期 Day 43 から中間維持療法期 Day 2 まで 2 週間の投与間隔を設けた。SER 患者には、2 週間の投与間隔を 2 回設けた。（RER 患者と同じく）地固め療法期 Day 43 から中間維持療法期 Day 2 までを 1 回目、遅延強化療法 I 期 Day 43 から中間維持療法 II 期 Day 2 までを 2 回目とした。RER 患者及び SER 患者ともに、この他の投与間隔はいずれも長く、3 週間から 5.5 週間と設定した。
投与回数	本剤群、CAL-L 群及び CAL-H 群（7 回、11 回又は 12 回）
投与期間	・寛解導入療法期（35 日間） ・延長寛解導入療法期（2 週間） 延長寛解導入療法期：5～25%のリンパ芽球がみられる M2 患者又は 0.1%以上の MRD がみられる M1 患者 ・地固め療法（8 週間） ・中間維持療法 I 期及び II 期（各期 8 週間） ・遅延強化療法 I 期及び II 期（各期 8 週間） ・維持療法期（12 週間のサイクルを複数回） ・維持療法期期では、12 週間のサイクルを繰り返した。 維持療法期：女性患者には中間維持療法 I 期開始から合計 2 年とし、男性患者には中間維持療法 I 期開始から合計 3 年とした。
評価項目・基準	有効性の評価項目： ・寛解導入療法期の投与最終日、Day 29 に MRD の有無 ・完全寛解（CR） ・無イベント生存期間（EFS） ・完全寛解到達後の無病生存期間（DFS） ・全生存期間（OS） 薬物動態の評価項目： ・血中アスパラギナーゼ濃度、AUC、C_{max}、T_{max}、Kel、$T_{1/2}$、CL 及び Vss 等の PK パラメータ ・血中アスパラギナーゼ濃度が寛解導入療法期では 0.1 IU/mL 以上及び地固め療法期では 0.4 IU/mL 以上を示す被験者の割合 薬力学の評価項目： ・寛解導入療法期及び地固め療法期の血中及び CSF 中のアスパラギン枯渇状態 安全性の評価項目： ・有害事象（特に注目すべき有害事象） ・臨床検査値異常 ・ECG ・免疫原性 ・身体検査：身長、体重、BSA 及び BMI

項　目	内　容
	有効性評価項目の評価基準を以下に示した。 ・MRD： 骨髄状態は、寛解導入療法期の Day 8、15、29 及び 43 に骨髄穿刺又は生検によって評価した。MRD は、寛解導入療法期の Day 29 に評価された。MRD の評価は、MRD 陰性は白血病が 0.1%未満。MRD 陽性は白血病が 0.1%以上と定義した。 ・完全寛解（CR）： 完全寛解率（CR 率）は、骨髄状態が M1（リンパ芽球 5%未満）の場合と定義され、寛解導入療法期の Day 29 に評価された。 ・無イベント生存期間（EFS）： 無イベント生存期間（EFS）は、無作為化から再発、寛解導入不能（寛解導入療法期 Day 29 又は 43 に評価）、2 次がん診断又は死亡のイベントのうち、最も早い日までの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 ・完全寛解到達後の無病生存期間（DFS）： 無病生存期間（DFS）は、CR の被験者が CR 到達日から再発、二次がん又は死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。上述のイベントが生じていない場合、最終観察日で打ち切りとした。 ・全生存期間（OS）： 全生存期間（OS）は、無作為化から死亡のイベントが生じるまでの期間と定義された。被験者がデータカットオフ日又は追跡不能日までに生存している場合は、データカットオフ日より前の最終観察日で打ち切りとした。 ・重篤な有害事象の基準： 1）緊急報告システム（Adverse event expedited reporting system：以下、AdEERS）に従って報告されたもの、2）スポンサーが設定した基準に従って報告されたものを重篤な有害事象を含む一定条件に該当する有害事象として集計した。 ・重篤な有害事象の定義： ・緊急報告対象の有害事象及び事前に設定された以下の基準に従って報告された有害事象 ・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 以上の全身性感染症及び肺炎 ・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 ・また、中間解析後は以下の Grade3/4 の事象は重篤と定義した。 ・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
解　析　方　法	本試験では、123 例を 2:1 の比率で CAL 群と本剤群とに無作為に割付けするよう計画した。123 例のうち、超高リスクの特徴が認められたことや、AALL03B1 試験（ClinicalTrial.gov Identifier：NCT00482352）の寛解導入療法後に評価できなかったこと等により、寛解導入療法期に約 15%が治療から脱落すると予測した。このため、105 例の例数が得られれば、試験の評価項目が適切に評価可能であると判断した。被験者の 90%では MRD を評価でき、75～80%が RER の被験者であり、2%には延長寛解導入療法が必要であると予測した。そのため、105 例の例数が得られれば、少なくとも 90 例の延長寛解導入療法を受けていない患者集団の MRD が評価可能と予測した。

項　目	内　容
	本試験では、寛解導入療法期及び地固め療法期に、本剤及び CAL の PK（C_{max} 及び AUC など）を評価した。薬物動態学的同等性を検討するため、生物学的同等の許容域 80～125%に対応する AUC 及び C_{max} の比の 90%信頼区間を用いて、CAL 及び本剤の AUC（Day 0～25）及び C_{max} を比較した。また、寛解導入療法期投与最終日（Day 29）には、MRD の結果、無病生存率（DFS）、無イベント生存率（EFS）及び全生存率（OS）を評価した。 さらに、全治療期間で有害事象を収集し、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.19.0 を用い、有害事象を分類した。治験薬投与後から治験薬又は Erwinia 代替薬の最終投与 60 日以内に有害事象が発現したか、悪化した場合、治療下で発現した有害事象と定義する。
実施医療機関	23 施設：アメリカ 23 施設
試験実施期間	試験開始：2008 年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験総括報告書最終版） 生存期間に関する追跡試験終了（2021 年 3 月 31 日）。



引用元：AALL07P4 試験　治験実施計画書　1443 頁の EXPERIMENTAL DESIGN SCHEMA

図 1.2:1　　AALL07P4 試験：試験デザイン

表 1.2:2　AALL07P4 試験：治験薬の投与スケジュール

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

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

表 1.2:3　AALL07P4 試験：各レジメン（併用療法）のスケジュール

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

表 1.2:3　AALL07P4 試験：各レジメン（併用療法）のスケジュール（続き）

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

Dose: Calaspargase pegol 2100 or 2500 IU/m^2、Oncaspar 2500 IU/m^2

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

・ Subjects aged < 10 years received dexamethasone.

・ Subjects aged ≥ 10 years received prednisone.

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

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

Patients of IM-HD received the following treatment that:

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

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

-Methotrexate (IM-HD) IV: 5000 mg/m^2/dose (no max) on Days 1, 15, 29 and 43 during IM-I, and 100 mg/m^2 and then escalate by 50 mg/m^2/dose on Days 1, 11, 21, 31 and 41 during IM-II.

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

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

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

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

DI = Delayed intensification.

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

表 1.2:4　　AALL07P4 試験：薬物動態、薬力学及び免疫原性の評価スケジュール

Test (Sample Type)	Induction	Consolidation	IM-I/II [a] (IM-II for Subjects Treated as SERs)	DI-I/II (DI-II for Subjects Treated as SERs)	Maintenance
PK/PD (plasma)	Days 4, 5, 6, 8, 15, 22 and 29	Days 15, 16, 17, 22, 29, 36 and 43			
Immunogenicity (serum)	Pre-dose on Day 4 and on Day 29	Pre-dose on Days 15 and 43	Pre-dose on Days 2 and 22	Pre-dose on Days 4 and 43	Day 1 of Cycles 1 and 2
PD (CSF Asparagine) [f, c]	Days 1 [c], 8, 15 [d], 22 [d], 29	Days 1, 8, 15[e], and 22[e]			

CSF=Cerebrospinal fluid.
a：Subjects treated as slow early responders; IM-II; DI-II. Full Sampling: Predose, 5 minutes; 4, 24, and 48 hours post Day 4 administration.
b：Limited Sampling: Predose, 4 hours on Day 4 of Induction and Day 15 of Consolidation. For subjects enrolled after Amendment #6A, PK sampling was performed at fewer timepoints (Day 4, 15, 22, and 29) and no PD sampling was done.
c：At the time of diagnostic lumbar puncture or on Day 1
d：For CNS3 subjects only
e：Omit for CNS3 subjects only
f：For subjects enrolled pre-amendment #6A
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 7

表 1.2:5　AALL07P4 試験：有効性及び安全性の評価スケジュール

Studies	Baseline	Induction	Consolidation	IM-I	DI-I, IM-II, DI-II	Maintenance
History/Physical Exam/Weight		Weekly	Start of phase	Start of phase	Start of each phase	Every 4 weeks
Complete Blood Count/Differential/ Platelets	X	Weekly	Weekly	Before each dose of methotrexate	DI-I weekly IM-II every 10 days DI-II weekly	Every 4 weeks
Peripheral Blood		Days 8[a] and 29[a]				
Bone Marrow	X	Days 8, 15[b], 29[c], and 43[d,e]	End of phase[e] (Only subjects assigned to receive 2 DI phases)			
Cerebral Spinal Fluid Cell Count and Cytospin		With each Lumbar Puncture	With each Lumbar Puncture	With each Lumbar Puncture	With each Lumbar Puncture	With each Lumbar Puncture
Liver Function Tests (Bilirubin, ALT) and Creatinine		Day 1	Start of phase	Before each dose of methotrexate	DI-I Day 1, 29 IM-II every 10 days DI-II Day 1, 29	Before each 12 week course
Special Research Lab Tests[f]		Days 4 and 15	Days 15 and 29[g]			
Echocardiogram	X					
Varicella Titer	X					
BUN		Day 1				
Pregnancy Test[h]	X					
ECG[i]		Day 4, Day 15				

a：The Day 8 peripheral blood sample was sent to the flow cytometry reference laboratory for MRD analysis. If the subject consented to testing for host polymorphisms in Study AALL03B1, a Day 29 peripheral blood sample was obtained and sent to the molecular reference laboratory.

b：If the Day 8 bone marrow aspirate was M2 (5‑25% lymphoblasts) or M3 (>25% lymphoblasts), additional bone marrow for morphology was obtained on Day 15. The Day 15 bone marrow sample was sent to the flow cytometry reference laboratory only for MRD analysis.

c：Sample was sent to all molecular and flow cytometry reference laboratories for MRD analysis.

d：If the Day 29 bone marrow was M2 (5‑25% lymphoblasts) or M1 (<5% lymphoblasts) with MRD ≥1%, then additional bone marrow was obtained following 2 weeks of Extended Induction (~Day 43).

e：The Day 43 and end-of-Consolidation bone marrow samples were sent to all flow cytometry reference laboratories for MRD analysis.

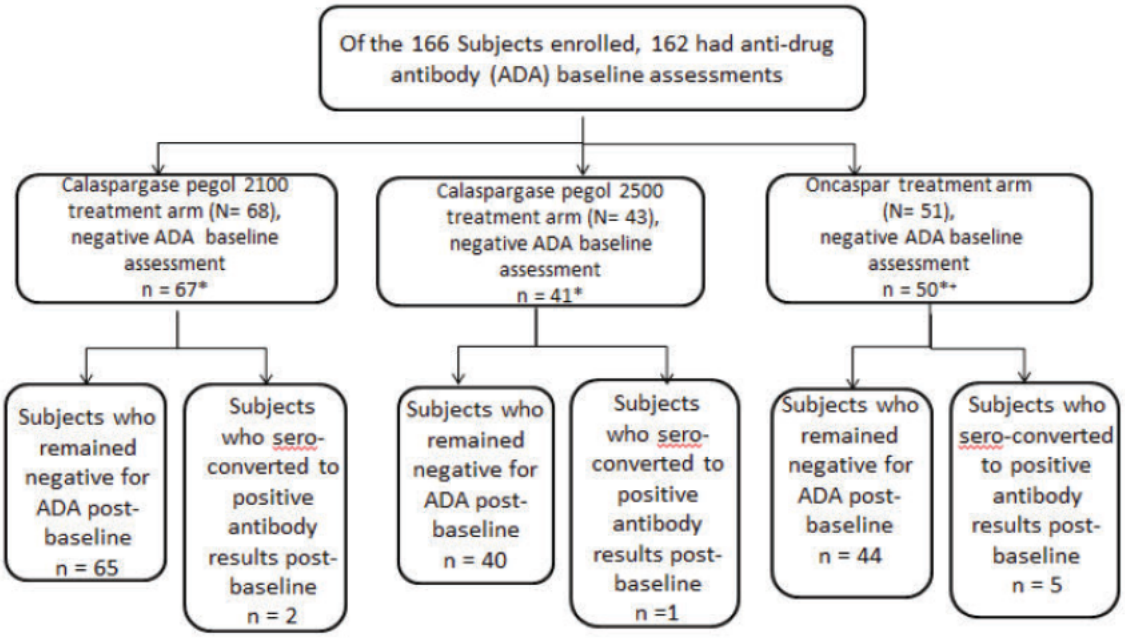
f：Special research laboratory tests included bilirubin, ALT, AST, cholesterol, triglycerides, amylase, lipase, prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen, protein C, protein S, antithrombin III, d-dimers, and fibrin degradation products. On days when calaspargase pegol or Oncaspar® was administered, the blood for this analysis was collected before the administration of study drug.

g：Subjects with delayed start of Consolidation Day 29 were still to have the blood for special research laboratory tests drawn 14 days after receiving calaspargase pegol or Oncaspar® (i.e., anticipated Day 29).

h：A pregnancy test was required before study enrollment for females of childbearing potential only.

i：At selected sites, only for a formal assessment of QT interval corrected for heart rate (QTc). Three serial ECGs were performed at each of the following time points for a total of 9 ECGs: (1) Day 4, before administration of the study drug (calaspargase pegol or Oncaspar®); (2) Day 4, at the end of the study drug infusion; and (3) Day 15. (At each time point, the second and third ECGs were performed at least 1 minute after the previous ECG.) Note that PK sampling had priority over ECG performance when it was not possible to do both.

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 8



Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
*Patients with missing baseline assessments were counted as negative (3 subjects in the calaspargase pegol 2100 IU/m^2 group, 1 subject in calaspargase pegol 2500 IU/m^2 group, and 6 subjects in Oncaspar group had missing baseline assessments) + 1 subject in Oncaspar group was missing the post-baseline sample.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 18

図 1.2:2　　AALL07P4 試験：ベースライン時に抗薬物抗体陰性の被験者の内訳

1.2.2　試験結果

1.2.2.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

（1）患者の内訳

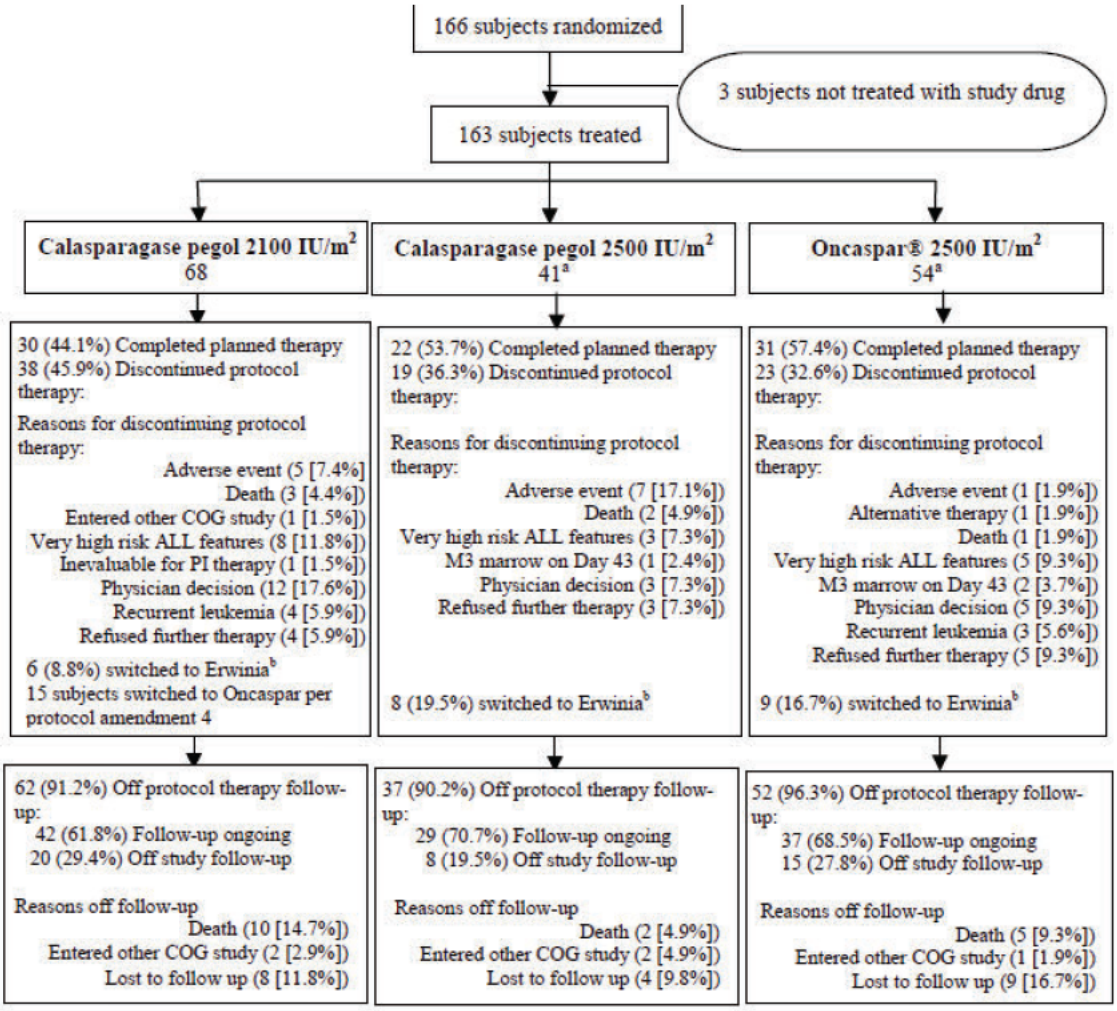
AALL07P4 試験の被験者の内訳を、図 1.2:3 に示した。

AALL07P4 試験では、166 例が無作為に割り付けられた。そのうち、本剤群又は CAL 群に割り付けられた 3 例は、治験薬投与開始前に中止したため、無作為化例の内訳は、本剤群 54 例、Calaspragase 2100 IU/m^2（CAL-L）群 68 例、Calaspragase 2500 IU/m^2（CAL-H）群 41 例となった。治験薬投与開始前に中止した理由は、1 例（被験者番号 [redacted]）では CAL-H 群に割り付けられたが、治験薬を投与されなかった。1 例（被験者番号 [redacted]）では CAL-L 群に割り付けられたが、試験登録 2 日後治験薬投与前に、同意撤回のため中止になった。1 例（被験者番号 [redacted]）では本剤群に割り付けられたが、別の試験のプロトコールでの用量で投与されたため中止となった。

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

投与中止例は、本剤群 23 例、CAL-L 群 38 例、CAL-H 群 19 例であった。投与中止例の理由は、有害事象の発現が本剤群 1 例、CAL-L 群 5 例、CAL-H 群 7 例、代替療法が本剤群 1 例、死亡が本剤群 1 例、CAL-L 群 3 例、CAL-H 群 2 例、他の試験に参加が CAL-L 群 1 例、超高リスク（VHR）

状態が本剤群 5 例、CAL-L 群 8 例、CAL-H 群 3 例、Day 43 に骨髄芽球 M3 が本剤群 2 例、CAL-H 群 1 例、寛解導入療法期後に評価不能が CAL-L 群 1 例、治験責任医師の判断が本剤群 5 例、CAL-L 群 12 例、CAL-H 群 3 例、再発が本剤群 3 例、CAL-L 群 4 例、同意撤回が本剤群 5 例、CAL-L 群 4 例、CAL-H 群 3 例であった。



Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤、PI=post-induction
a：Subjects [redacted] were randomized to receive Oncaspar® 2500 IU/m^2 but were inadvertently administered calaspargase pegol 2500 IU/m^2 (see Protocol Deviations, Section 10.2).
b：In the event of a severe systemic or recurrent local allergic reaction to study drug, Erwinia asparaginase was to be substituted (refer to protocol amendment 7a, Section 5.0).
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 2

図 1.2:3　　AALL07P4 試験：被験者の内訳

AALL07P4 試験の解析対象集団を、表 1.2:6 に示した。

AALL07P4 試験では、無作為化例が 166 例（本剤群 55 例、CAL-L 群 69 例、CAL-H 群 42 例）、ITT 解析対象集団が 166 例（本剤群 55 例、CAL-L 群 69 例、CAL-H 群 42 例）、FAS が 163 例（本剤群 54 例、CAL-L 群 68 例、CAL-H 群 41 例）、PPS が 135 例（本剤群 42 例、CAL-L 群 56 例、

CAL-H群37例)、安全性解析対象集団が163例（本剤群52例、CAL-L群68例、CAL-H群43例)、薬物動態解析対象集団が157例（本剤群47例、CAL-L群67例、CAL-H群43例）であった。

表 1.2:6　　AALL07P4 試験：解析対象集団

	Calaspargase Pegol			Oncaspar®	Total
	2100 IU/m² n	2500 IU/m² n	Total n	2500 IU/m² n	Subjects n
Subjects randomized	69	42	111	55	166
Intent-to-Treat Analysis Set (ITT)	69	42	111	55	166
Full Analysis Set (FAS)	68	41	109	54	163
Per-Protocol (PP) Analysis Set	56	37	93	42	135
Safety Analysis Set (SAS)	68	43	111	52	163
Pharmacokinetic Analysis Set (PK)	67	43	110	47	157

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
FAS: full analysis set; 3 subjects (subject [redacted], [redacted], and [redacted]) discontinued before receiving the initial dose of study drug and were excluded from the FAS (Listing 3).
PP: per protocol analysis set; 28 subjects in the FAS were excluded from the PP analysis set (7 had major protocol deviations, and 21 had VHR features were ineligible for post induction therapy on this study (Listing 1, Listing 10).
SAS: safety analysis set
PK: PK analysis set; 6 subjects in the FAS were excluded from the PK analysis set (Listing 14)
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 10

(2) 人口統計学的特性及び疾患特性

AALL07P4 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ表 1.2:7 及び表 1.2:8 に示した。

年齢の平均値は、本剤群 10.4 歳、CAL-L 群 11.4 歳、CAL-H 群 9.4 歳であった。年齢別では、「10 歳未満」が本剤群 18 例（33.3%)、CAL-L 群 19 例（27.9%)、CAL-H 群 18 例（43.9%)、「10 歳以上」が本剤群 36 例（66.7%)、CAL-L 群 49 例（72.1%)、CAL-H 群 23 例（56.1%)、「10 歳以上 16 歳未満」が本剤群 28 例（51.9%)、CAL-L 群 29 例（42.6%)、CAL-H 群 18 例（43.9%)、「16 歳以上」が本剤群 8 例（14.8%)、CAL-L 群 20 例（29.4%)、CAL-H 群 5 例（12.2%）であった。

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

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

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

BMI の平均値は、本剤群 21.032 kg/m², CAL-L 群 21.283 kg/m², CAL-H 群 19.934 kg/m² であった。

体表面積の平均値は、本剤群 1.325 m², CAL-L 群 1.412 m², CAL-H 群 1.234 m² であった。

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

免疫表現型は、前駆 B 細胞が、いずれの群でも 100%であった。