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

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

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

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

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

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

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

表 1.2:7　AALL07P4 試験：人口統計学的特性（FAS）

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

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

表 1.2:8　AALL07P4 試験：疾患特性（FAS）

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

表 1.2:8　AALL07P4 試験：疾患特性（FAS）（続き）

	Calaspargase Pegol				
	2100 IU/m^2 (N=68)	**2500 IU/m^2 (N=41)**	**Total (N=109)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=54)**	**Total subjects (N=163)**
Baseline WBC (x10^9/L), n (%)					
<50	35 (51.5)	19 (46.3)	54 (49.5)	33 (61.1)	87 (53.4)
>=50	33 (48.5)	22 (53.7)	55 (50.5)	21 (38.9)	76 (46.6)
Age (years) and Baseline WBC (x10^9/L), n (%)					
Age <10 and WBC <50	0	1 (2.4)	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (2.5)
Age <10 and WBC >=50	19 (27.9)	17 (41.5)	36 (33.0)	15 (27.8)	51 (31.3)
Age >=10 and WBC <50	35 (51.5)	18 (43.9)	53 (48.6)	30 (55.6)	83 (50.9)
Age >=10 and WBC >=50	14 (20.6)	5 (12.2)	19 (17.4)	6 (11.1)	25 (15.3)

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

1.2.2.2　薬物動態及び薬力学の結果

（1）血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（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の薬物動態パラメータを、表 1.2:9 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が本剤群 1491 mIU/mL、CAL-L 群 1237 mIU/mL、CAL-H 群 1577 mIU/mL、T_{max} が本剤群 1.25 時間、CAL-L 群 1.17 時間、CAL-H 群 1.17 時間、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群 14800 mIU•day/mL、CAL-L 群 13750 mIU•day/mL、CAL-H 群 16450 mIU•day/mL、$T_{1/2}$ が本剤群 4.440 日、CAL 群はともに 13.75 日、CL が本剤群 0.1990 L/日、CAL-L 群 0.1395 L/日、CAL-H 群 0.1335 L/日、Vss が本剤群 1.750 L、CAL-L 群 2.985 L、CAL-H 群 2.350 L であった。

いずれの投与群でも、T_{max} は投与後約 1 時間であった。$AUC_{(0\text{-}25d)}$ は、各投与群間で類似していた。

表 1.2:9　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	**Statistics**	**2100 IU/m^2 (N=67)**	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
C_{max} (mIU/mL)	n	66	43	47
	Median	1236.515	1577.490	1490.720
	Min, Max	750.13, 2517.52	1068.31, 2639.67	915.02, 2906.25
T_{max} (hr)	n	66	43	47
	Median	1.170	1.170	1.250
	Min, Max	0.08, 49.25	0.98, 96.92	0.97, 26.00
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU•day/mL)	n	66	42	46
	Median	13750	16450	14800
	Min, Max	5080, 21700	7460, 28800	9040, 25300

表 1.2:9 AALL07P4 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（続き）

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	**Statistics**	**2100 IU/m^2 (N=67)**	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU•day/mL)	n	64	42	46
	Median	18450	25200	15500
	Min, Max	5750, 52100	10400, 44200	9170, 37800
$T_{1/2}$ (day)	n	64	42	46
	Median	13.75	13.75	4.440
	Min, Max	4.08, 40.8	2.47, 50.0	3.25, 15.4
CL (L/day)	n	64	42	46
	Median	0.1395	0.1335	0.1990
	Min, Max	0.0386, 1.00	0.0360, 0.586	0.0305, 0.581
Vss (L)	n	64	42	46
	Median	2.985	2.350	1.750
	Min, Max	0.703, 10.9	0.820, 15.9	0.394, 5.26

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 16

（2）寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較

寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較を表 1.2:10 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の各薬物動態パラメータの CAL-L／本剤及び CAL-H／本剤の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ C_{max} で 0.8113（0.7556～0.8712）及び 0.9957（0.9216～1.0756）、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ で 0.8986（0.8321～0.9703）及び 1.0840（1.0037～1.1707）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ で 1.2013（1.0861～1.3287）及び 1.5136（1.3747～1.6664）であった。

寛解導入療法期に本剤又は CAL を 2500 IU/m^2 投与したときの血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータは、C_{max} がほぼ同程度であったが、本剤群に比べて CAL-H 群では、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が約 1.1 倍高く、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ が約 1.5 倍高かった。

表 1.2:10　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較

Phase/ Parameter (unit)	Grouping per Actual Treatment Received (IU/m^2)	n	Geometric Mean[a]	Ratio of Geometric Means (%)[a]	90% Confidence Interval (%)[a] (Lower, Upper)
C_{max} (mIU/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	66	1264.465	81.13	(75.56, 87.12)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	43	1551.780	99.57	(92.16, 107.56)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	47	1558.557		
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU•day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	66	13380	89.86	(83.21, 97.03)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	42	16140	108.40	(100.37, 117.07)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	46	14890		
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU•day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	64	18990	120.13	(108.61, 132.87)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	42	23930	151.36	(137.47, 166.64)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	46	15810		

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Subject [redacted] was missing dosing dates/times for the Induction phase so data from this phase were excluded from the analysis.
a：Estimation of geometric means, ratio of geometric means, and 90% confidence intervals for calaspargase pegol 2100 IU/m^2 or 2500 IU/m^2 versus Oncaspar are determined from a generalized mixed model on the log-transformed values with treatment as the fixed factor, controlling age effect
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 17

（3）血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（地固め療法期）

地固め療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータを、表 1.2:11 に示した。

地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が本剤群 1494.69 mIU/mL、CAL-L 群 1242.63 mIU/mL、CAL-H 群 1574.96 mIU/mL、T_{max} が本剤群 1.630 時間、CAL-L 群 1.875 時間、CAL-H 群 1.220 時間、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群 18500 mIU•day/mL、CAL-L 群 17000 mIU•day/mL、CAL-H 群 21350 mIU•day/mL、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ が本剤群 19600 mIU•day/mL、CAL-L 群 22500 mIU•day/mL、CAL-H 群 25900 mIU•day/mL、CL が本剤群 0.1730 L/日、CAL-L 群 0.1330 L/日、CAL-H 群 0.09670 L/日、Vss が本剤群 1.545 L、CAL-L 群 2.730 L、CAL-H 群 2.350 L であった。

表 1.2:11　AALL07P4 試験：地固め療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	**Statistics**	**2100 IU/m^2 (N=67)**	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
C_{max} (mIU/mL)	n	36	21	31
	Median	1242.630	1574.960	1494.690
	Min, Max	961.19, 2251.58	1108.07, 2616.73	618.90, 1999.73
T_{max} (hr)	n	36	21	31
	Median	1.875	1.220	1.630
	Min, Max	0.17, 163.92	1.02, 25.17	1.08, 49.00
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU•day/mL)	n	35	20	30
	Median	17000	21350	18500
	Min, Max	2450, 26200	3360, 32500	5460, 25700
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU•day/mL)	n	9	3	26
	Median	22500	25900	19600
	Min, Max	4670, 40800	3970, 36200	6830, 26500
CL (L/day)	n	9	3	26
	Median	0.1330	0.09670	0.1730
	Min, Max	0.0360, 0.576	0.0540, 1.57	0.0626, 0.492
Vss (L)	n	9	3	26
	Median	2.730	2.350	1.545
	Min, Max	0.732, 5.01	0.909, 10.1	0.577, 6.42

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
The reasons for PK samples being excluded from the analysis were: unscheduled time point, predose sample taken post-dose, post-dose sample taken predose, insufficient profile data, inadequate dosing information, wrong dose administered, switch from calaspargase pegol 2100 to Oncaspar per protocol amendment 4 (Listing 17).
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 19

（4）地固め療法期の薬物動態パラメータの比較

地固め療法期の薬物動態パラメータの比較を表 1.2:12 に示した。

地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性の各薬物動態パラメータの CAL-L／本剤及び CAL-H／本剤の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ C_{max} で 0.8776（0.8031～0.9589）及び 1.0636（0.9639～1.1736）、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ で 0.9337（0.7939～1.0982）及び 1.0386（0.8182～1.3183）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ で 1.0534（0.7048～1.5745）及び 0.8588（0.1292～5.7089）であった。

表 1.2:12　AALL07P4 試験：地固め療法期の薬物動態パラメータの比較

Phase/ Parameter (unit)	Grouping per Actual Treatment Received	n	Geometric Mean [a]	Ratio of Geometric Means (%)[a]	90% Confidence Interval (%)[a] (Lower, Upper)
C_{max} (mIU/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	36	1283.049	87.76	(80.31, 95.89)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	21	1555.073	106.36	(96.39, 117.36)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	31	1462.064		
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU*day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	35	16110	93.37	(79.39, 109.82)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	20	17920	103.86	(81.82, 131.83)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	30	17250		
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU*day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	9	18980	105.34	(70.48, 157.45)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	3	15480	85.88	(12.92, 570.89)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	26	18020		

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤

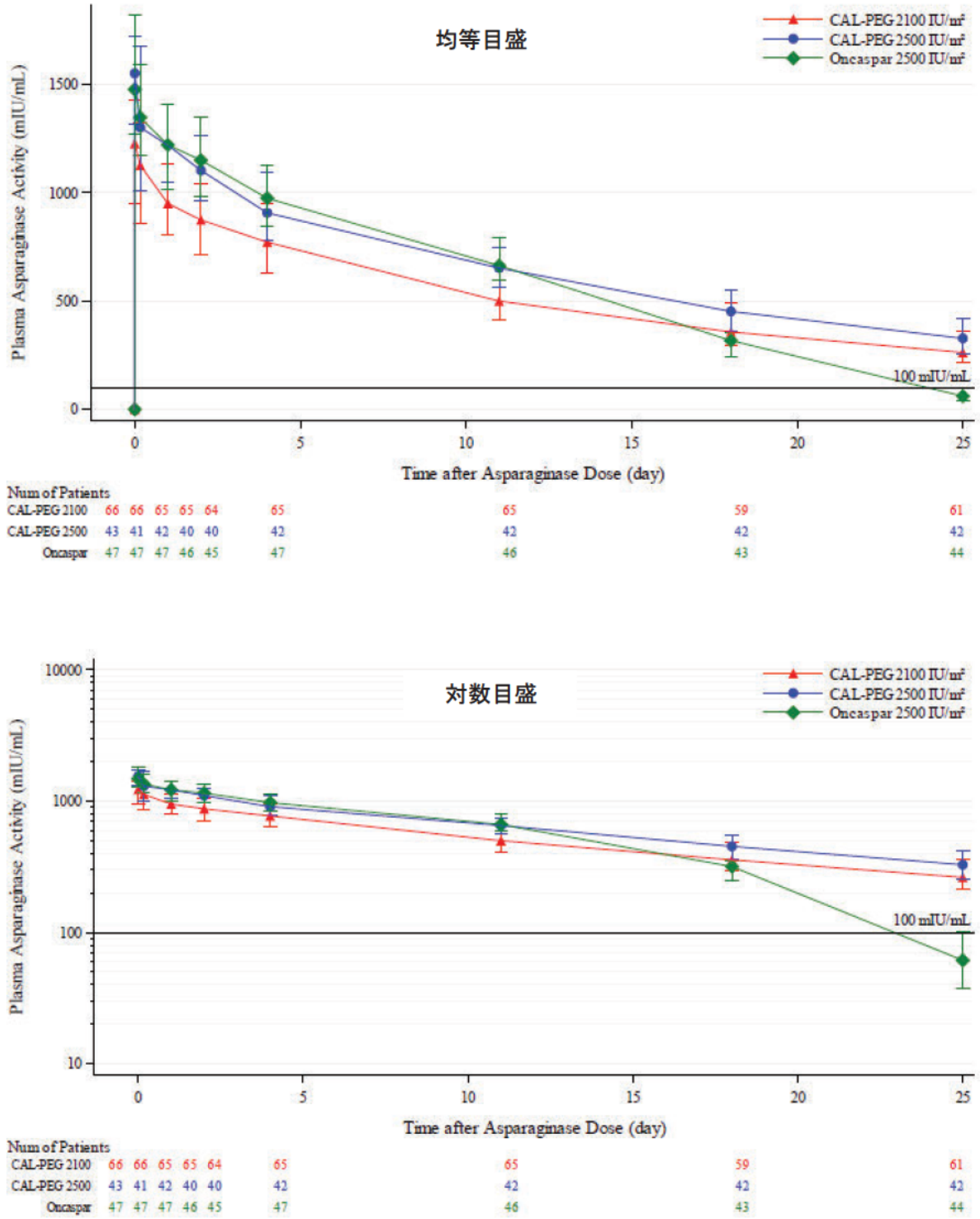
a：Estimation of geometric means, ratio of geometric means, and 90% confidence intervals for calaspargase pegol 2100 IU/m^2 or 2500 IU/m^2 versus Oncaspar are determined from a generalized mixed model on the log-transformed values with treatment as the fixed factor, controlling age effect. The reasons for PK samples being excluded from the analysis were: unscheduled time point, predose sample taken post-dose, post-dose sample taken predose, insufficient profile data, inadequate dosing information, wrong dose administered, switch from calaspargase pegol 2100 IU/m^2 to Oncaspar 2500 IU/m^2 per protocol amendment 4 (Listing 17).

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 20

（5）本剤のアスパラギナーゼの活性値の推移（寛解導入療法期）

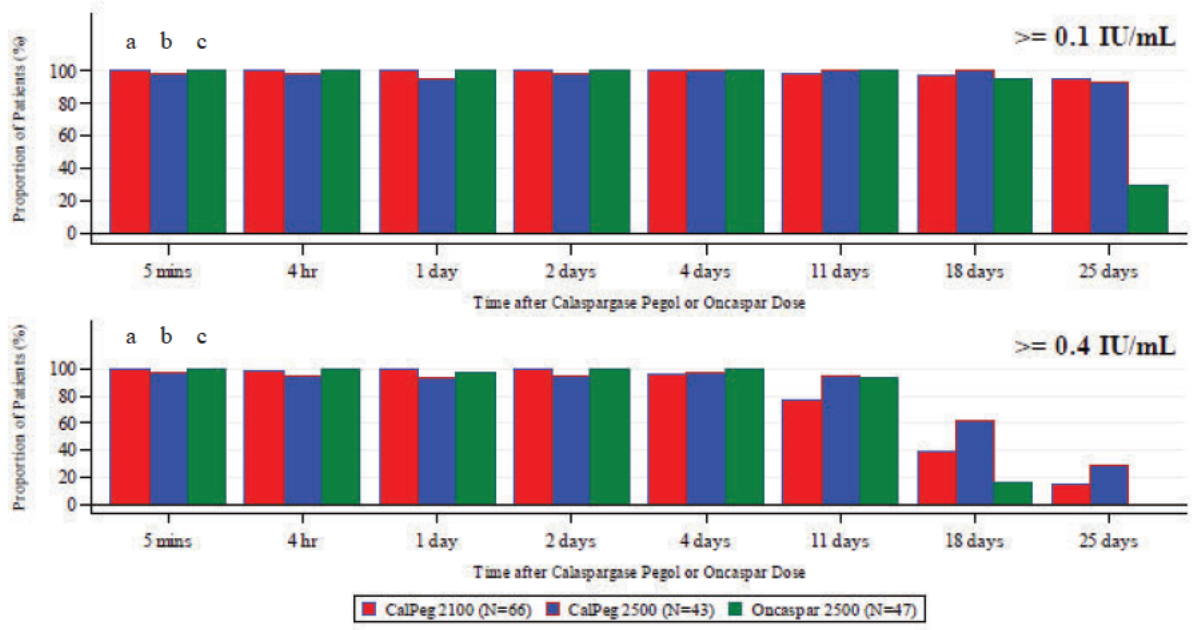
寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移（均等目盛及び対数目盛）を、図 1.2:4 に示した。また、寛解導入療法期に血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合を図 1.2:5 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、いずれの投与群も初回静注投与後に急速に増加した後に、双指数関数的に低下した。ピーク時の血中アスパラギナーゼ活性は、本剤群と CAL-H 群との間で同程度であったが、CAL-L 群では本剤群及び CAL-H 群に比べて低値であった。CAL-L 群と CAL-H 群は、終末相では最終測定時点の投与 25 日後まで同様に推移したが、本剤は投与 18 日後と投与 25 日後との間で、急速に低下した。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
Note: Pre-dose values are not included in the lower panel. “Day 0” in the figure is the day that asparaginase is administered (Study Day 4); pre-dose values were taken from the start of the study. Median concentrations that are below the limit of quantitation of the assay are shown as 0 on this plot.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 3

図 1.2:4　　AALL07P4 試験：寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移



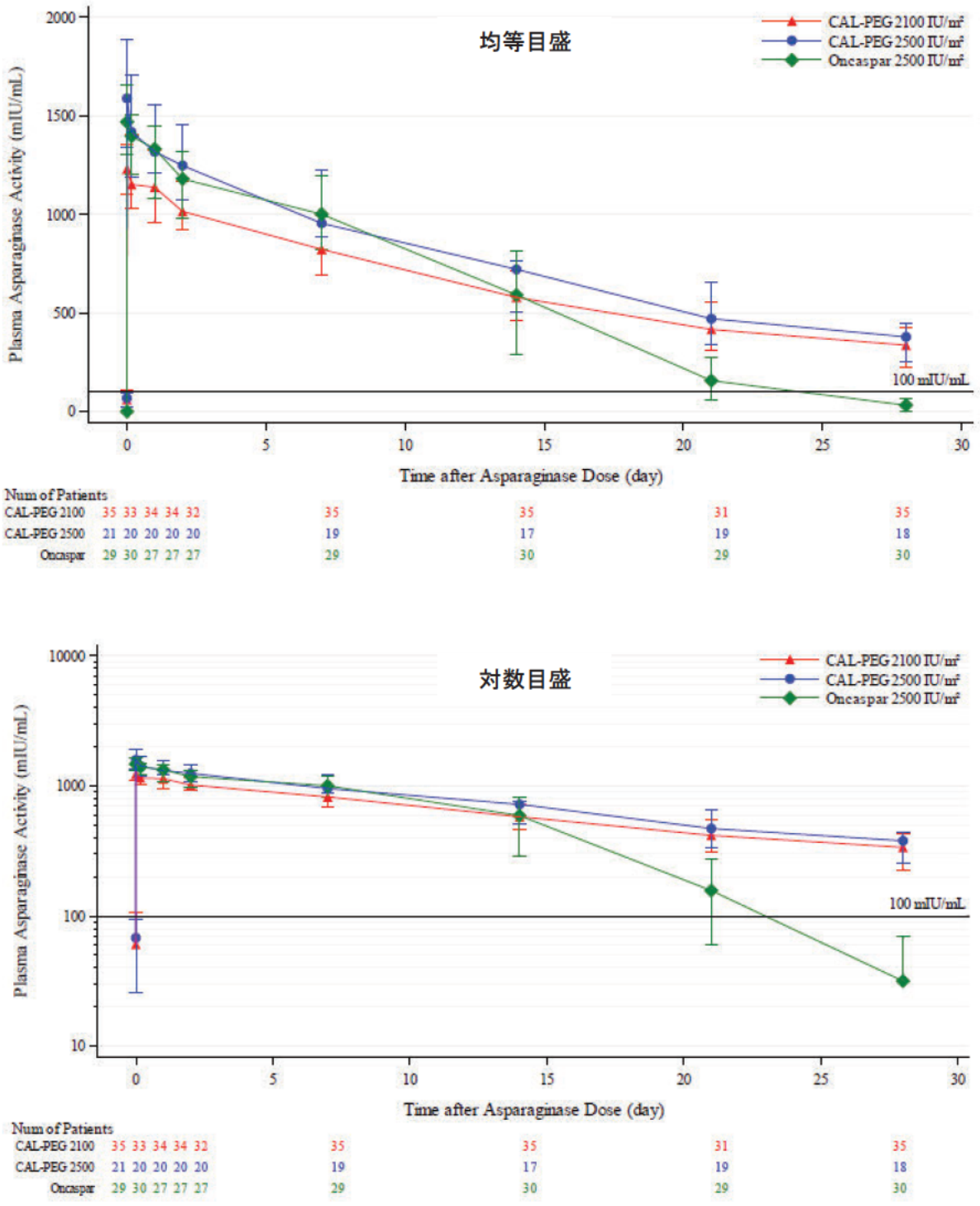
Note: at each timepoint from left to right the bar on the graphs represents
a = calaspargase pegol 2100 IU/m^2、b = calaspargase pegol 2500 IU/m^2、c = Oncaspar 2500 IU/m^2
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 4

図 1.2:5　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

（6）本剤のアスパラギナーゼの活性値の推移（地固め療法期）

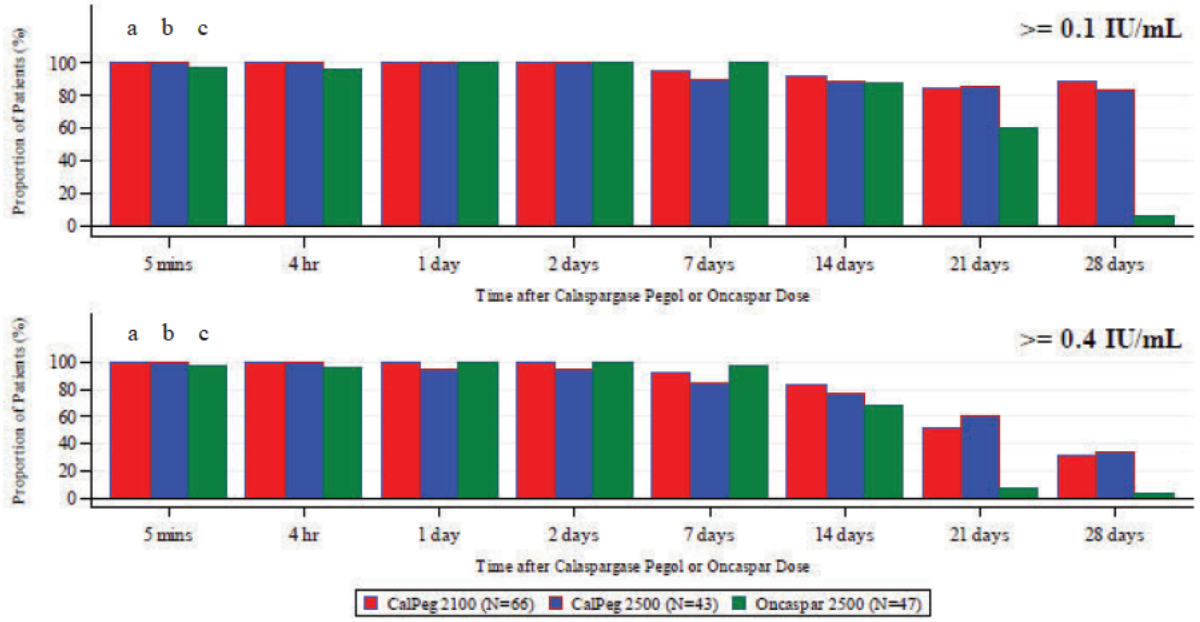
地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移（均等目盛及び対数目盛）を、図 1.2:6 に示した。また、地固め療法期に血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合を図 1.2:7 に示した。

寛解導入療法期と同様に、地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、いずれも初回投与後の 5 分間に急速に増加した後に、双指数関数的に低下した。ピーク時の血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤群と CAL-H 群との間で同程度であったが、CAL-L 群では本剤群及び CAL-H 群に比べて低値であった。CAL-L 群と CAL-H 群は、終末相では最終測定時点の投与 28 日後まで同様に推移したが、本剤は投与 14 日後と投与 28 日後との間で、急速に低下した。



Note: Pre-dose values are not included in the lower panel. “Day 0” in the figure is the day that asparaginase is administered (Study Day 4); pre-dose values were taken from the start of the study. Median concentrations that are below the limit of quantitation of the assay are shown as 0 on this plot.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 5

図 1.2:6　AALL07P4 試験：地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移



Note: at each timepoint from left to right the bar on the graphs represents
a：calaspargase pegol 2100 IU/m^2,
b：calaspargase pegol 2500 IU/m^2, and
c：Oncaspar 2500 IU/m^2.
Counts in legend are based on maximum number of patients with evaluable results at any given timepoint per treatment group.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 6

図 1.2:7　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合

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

寛解導入療法期及び地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、それぞれ表 1.2:13 及び表 1.2:14 に示した。

寛解導入療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 11 日後まで 100.0%、投与 18 日後で 95.3%（41/43 例）、投与 25 日後で 29.5%（13/44 例）であり、CAL-L 群では投与 5 分後から投与 4 日後まで 100.0%、投与 11 日後で 98.5%（64/65 例）、投与 18 日後で 98.3%（58/59 例）、投与 25 日後で 95.1%（58/61 例）であり、CAL-H 群では投与 5 分後から投与 18 日後まで 100.0%、投与 25 日後で 92.9%（39/42 例）であった。

地固め療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 7 日後まで 100.0%、投与 14 日後で 90.0%（27/30 例）、投与 21 日後で 62.1%（18/29 例）、投与 28 日後で 6.7%（2/30 例）であり、CAL-L 群では投与 5 分後から投与 2 日後まで 100.0%、投与 7 日後で 97.1%（34/35 例）、投与 14 日後で 94.3%（33/35 例）、投与 21 日後で 90.3%（28/31 例）、投与 28 日後で 91.4%（32/35 例）であり、CAL-H 群では投与 5 分後から投与 2

日後まで 100.0%、投与 7 日後で 94.7%（18/19 例）、投与 14 日後で 88.2%（15/17 例）、投与 21 日後で 89.5%（17/19 例）、投与 28 日後で 83.3%（15/18 例）であった。

表 1.2:13　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

評価時期	CAL-L		CAL-H		Oncaspar	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前（Day 4）	66	0 (0)	43	0 (0)	47	0 (0)
投与 5 分後	66	66 (100.0)	41	41 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 4 時間後	65	65 (100.0)	42	42 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 24 時間後（Day 5）	65	65 (100.0)	40	40 (100.0)	46	46 (100.0)
投与 2 日後（Day 6）	64	64 (100.0)	40	40 (100.0)	45	45 (100.0)
投与 4 日後（Day 8）	65	65 (100.0)	42	42 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 11 日後（Day 15）	65	64 (98.5)	42	42 (100.0)	46	46 (100.0)
投与 18 日後（Day 22）	59	58 (98.3)	42	42 (100.0)	43	41 (95.3)
投与 25 日後（Day 29）	61	58 (95.1)	42	39 (92.9)	44	13 (29.5)

CAL-L：Calasparagase 2100 IU/m^2、CAL-H：Calasparagase 2500 IU/m^2、Oncaspar：本剤 2500 IU/m^2
Concentrations are summarized by nominal time, regardless of time deviations. Subjects who switched from calaspargase pegol 2100 IU/m^2 to Oncaspar 2500 IU/m^2 treatment during the study are excluded from the PK analysis from the time of the switch. Two subjects ([redacted] and [redacted]) received a different treatment than the one which they were randomized to; these subjects were included in the PK Analysis Set based on actual treatment received. Subject [redacted] was missing dosing dates/times for the Induction phase so data from this phase were excluded from PK analysis; however data for this subject from the Consolidation phase were included in PK analysis.
引用元：AALL07P4 試験　Table 31 より作成

表 1.2:14　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（地固め療法期）

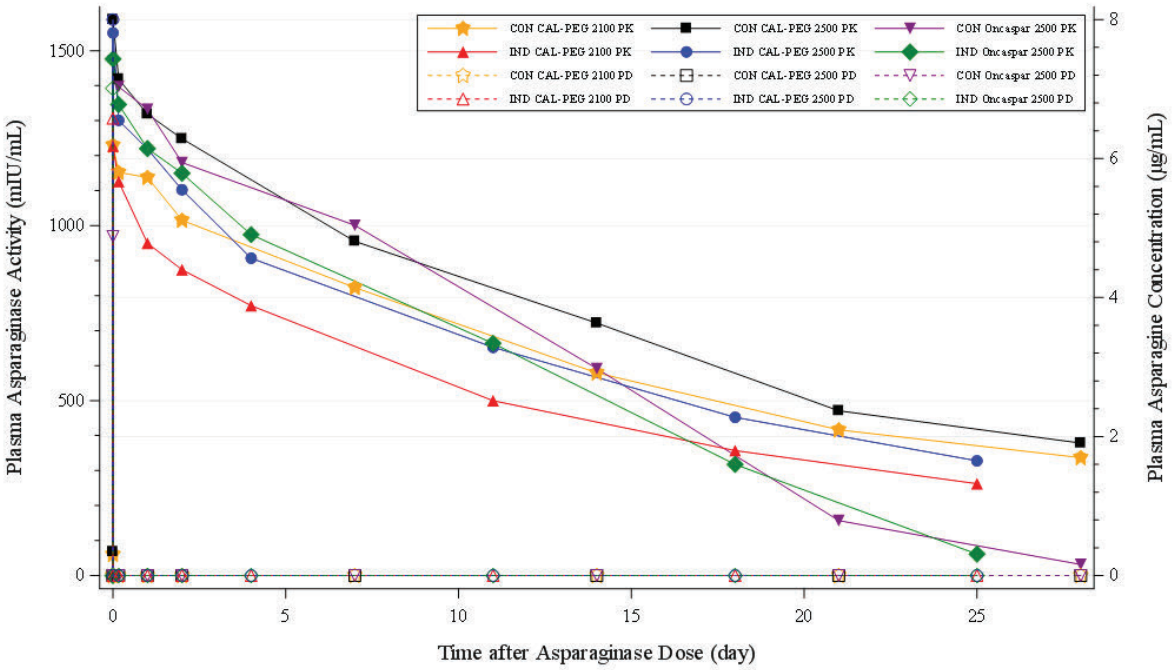
評価時期	CAL-L		CAL-H		Oncaspar	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前 (Day 15)	35	9 (25.7)	21	5 (23.8)	29	0 (0.0)
投与 5 分後 (Day 15)	33	33 (100.0)	20	20 (100.0)	30	30 (100.0)
投与 4 時間後 (Day 15)	34	34 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 24 時間後（Day 16）	34	34 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 2 日後（Day 17）	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 7 日後（Day 22）	35	34 (97.1)	19	18 (94.7)	29	29 (100.0)
投与 14 日後（Day 29）	35	33 (94.3)	17	15 (88.2)	30	27 (90.0)
投与 21 日後（Day 36）	31	28 (90.3)	19	17 (89.5)	29	18 (62.1)
投与 28 日後（Day 43）	35	32 (91.4)	18	15 (83.3)	30	2 (6.7)

CAL-L：Calasparagase 2100 IU/m^2、CAL-H：Calasparagase 2500 IU/m^2、Oncaspar：本剤 2500 IU/m^2
引用元：AALL07P4 試験　Table 31 より作成

（8）血中アスパラギナーゼ活性値と血中アスパラギン濃度の関係

寛解導入療法期及び地固め療法期における初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度の推移を図 1.2:8 に示した。

寛解導入療法期及び地固め療法期において、血中アスパラギン濃度は、初回投与 5 分後に、いずれの投与群でも検出限界（0.05 µg/mL）未満に低下した。血中アスパラギン濃度は、投与 29 日後まで検出限界未満で推移した。地固め療法後、血中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも、全ての測定時点で測定限界以下であった。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤、CON：地固め療法期、IND：寛解導入法期、PD：血中アスパラギン濃度、PK：血中アスパラギナーゼ活性値
Median concentrations that are below the limit of quantitation of the assay are shown as 0 on this plot.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 7

図 1.2:8　AALL07P4 試験：初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度の推移（寛解導入療法期及び地固め療法期）

（9）血中アスパラギナーゼ活性値と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係

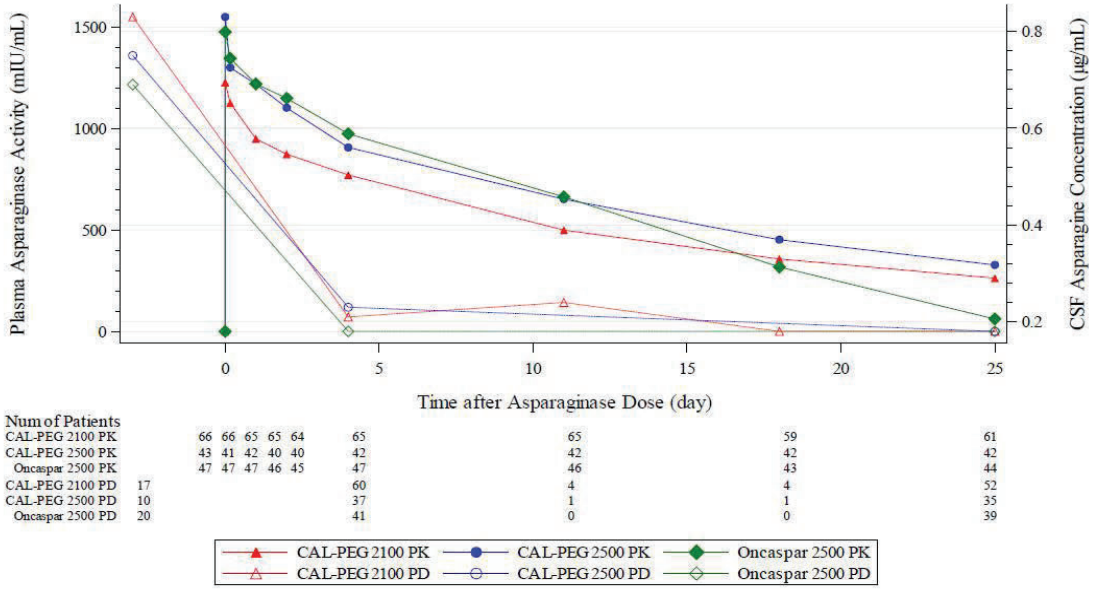
脳脊髄液中アスパラギン濃度は、中枢神経系におけるアスパラギナーの効果の指標と考えられている。アスパラギナーゼが中枢神経系に浸透する機序は十分理解されていないけれども、脳脊髄液中アスパラギンの不十分な枯渇は、ALL の中枢神経系の再発に関連している。

寛解導入療法期及び地固め療法期における脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移を、それぞれ図 1.2:9 及び図 1.2:10 に示した。

寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも初回投与 4 日後に、検出限界（0.05 µg/mL）前後の低値を示し、その最低値は投与 25 日後まで持続した。

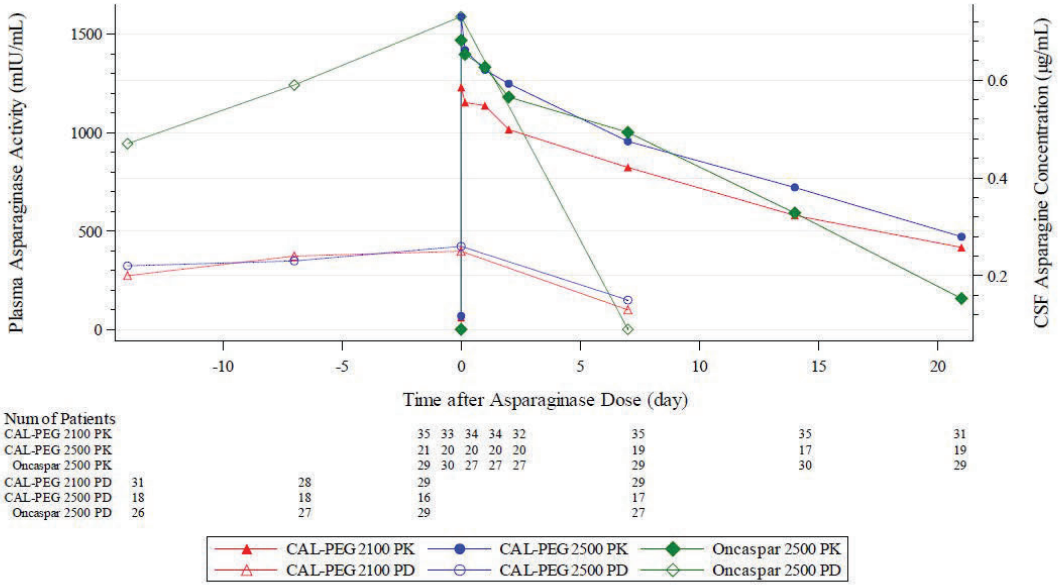
脳脊髄液中アスパラギン濃度（中央値）は、血中アスパラギン濃度に比べ遅く低下し、本剤群では地固め療法期に至るまでに、寛解導入療法期開始前の値前後に、急速に上昇した。対照的に、CAL-L 群および CAL-H 群では、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、地固め療法期まで非常に緩徐

に上昇した結果、脳脊髄液中アスパラギンは低濃度が持続した。



CAL-PEG 2100 PK：CAL-L 群の血中アスパラギナーゼ活性値
CAL-PEG 2500 PK：CAL-H 群の血中アスパラギナーゼ活性値
Oncaspar 2500 PK：本剤群の血中アスパラギナーゼ活性値
CAL-PEG 2100 PD：CAL-L 群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
CAL-PEG 2500 PD：CAL-H 群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
Oncaspar 2500 PD：本剤群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
Note: pre-dose samples were collected at the time of diagnostic lumbar puncture OR on Day 1.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 8

図 1.2:9　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性値及び脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移（寛解導入療法期）



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
Note: pre-dose samples were collected at the time of diagnostic lumbar puncture OR on Day 1. The final sample time point was on Consolidation Day 22. Median concentrations that are below the limit of quantitation of the assay are shown as 0 on this plot.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 9

図 1.2:10 AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性値及び脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移（地固め療法期）

1.2.2.3　有効性の結果

（1）MRD

AALL07P4 試験の寛解導入療法期の Day 29 の骨髄状態及び MRD の要約を、表 1.2:15 に示した。

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。SER は、寛解導入療法期の Day 15 に骨髄評価が M2 又は M3 であるか、Day 29 に MRD が 0.1%以上の陽性であった患者と定義した。

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

寛解導入療法期の Day 29 に MRD が 0.1%未満の陰性を示した被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）、CAL-L 群 64.7%（44/67 例）、CAL-H 群 80.5%（33/41 例）であった。

寛解導入療法期の Day 43（延長寛解導入療法終了時）に MRD が 0.1%以上の陽性であった被験者の割合は、本剤群 9.3%（5/52 例）、CAL-L 群 8.8%（6/67 例）、CAL-H 群 9.8%（4/41 例）であった。

表 1.2:15　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の Day 29 の骨髄状態及び MRD の要約（FAS）

	Calaspargase Pegol		
Subgroup **Parameter**	**2100 IU/m²** **(N=68)** **n (%)**	**2500 IU/m²** **(N=41)** **n (%)**	**Oncaspar** **2500 IU/m²** **(N=54)** **n (%)**
All subjects evaluated **for** early response up to Day 29	67	41	52
RER Subjects	45 (66.2)	34 (82.9)	40 (74.1)
SER Subjects	16 (23.5)	3 (7.3)	7 (13.0)
Extended Induction at Day 43	6 (8.8)	4 (9.8)	5 (9.3)
Not **evaluable**	1 (1.5)	0	2 (3.7)
Day 29 **MRD** Negative	44 (64.7)	33 (80.5)	40 (74.1)
RER	41 (60.3)	32 (78.0)	39 (72.2)
SER	3 (4.4)	1 (2.4)	1 (1.9)
Day 29 **MRD** Positive	19 (27.9)	6 (14.6)	10 (18.5)
SER	13 (19.1)	2 (4.9)	5 (9.3)
Extended Induction at Day 43	6 (8.8)	4 (9.8)	5 (9.3)

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
M1 marrow on Day 8 and negative MRD status (<0.1% MRD) on Day 29 OR M2 or M3 marrow on Day 8 and M1 marrow on Day 15 and negative MRD status (<0.1% MRD) on Day 29
RER = Rapid Early Response, defined as M1 on Day 8 or by Day 15 and negative Day 29 MRD
SER = Slow Early Response without Extended Induction, defined as M2 or M3 on Day 15 or Day 29 MRD ≥ 0.1% but < 1%
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 24

（2）完全寛解（CR）率

AALL07P4 試験の CR 率及び年齢別の CR 率を、それぞれ表 1.2:16 及び表 1.2:17 に示した。

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

表 1.2:16　AALL07P4 試験：完全寛解（CR）率（FAS）

	Calaspargase Pegol		
Parameter Visit	**2100 IU/m²** **(N=68)** **n (%)**	**2500 IU/m²** **(N=41)** **n (%)**	**Oncaspar 2500** **IU/m² (N=54)** **n (%)**
Complete Remission (CR) at Induction Day 29	61 (89.7)	40 (97.6)	50 (92.6)
95% CI of CR Rate	(79.9, 95.8)	(87.1, 99.9)	(82.1, 97.9)

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

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

表 1.2:17　AALL07P4 試験：年齢別の完全寛解（CR）率（FAS）

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

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

（3）無イベント生存率（EFS）

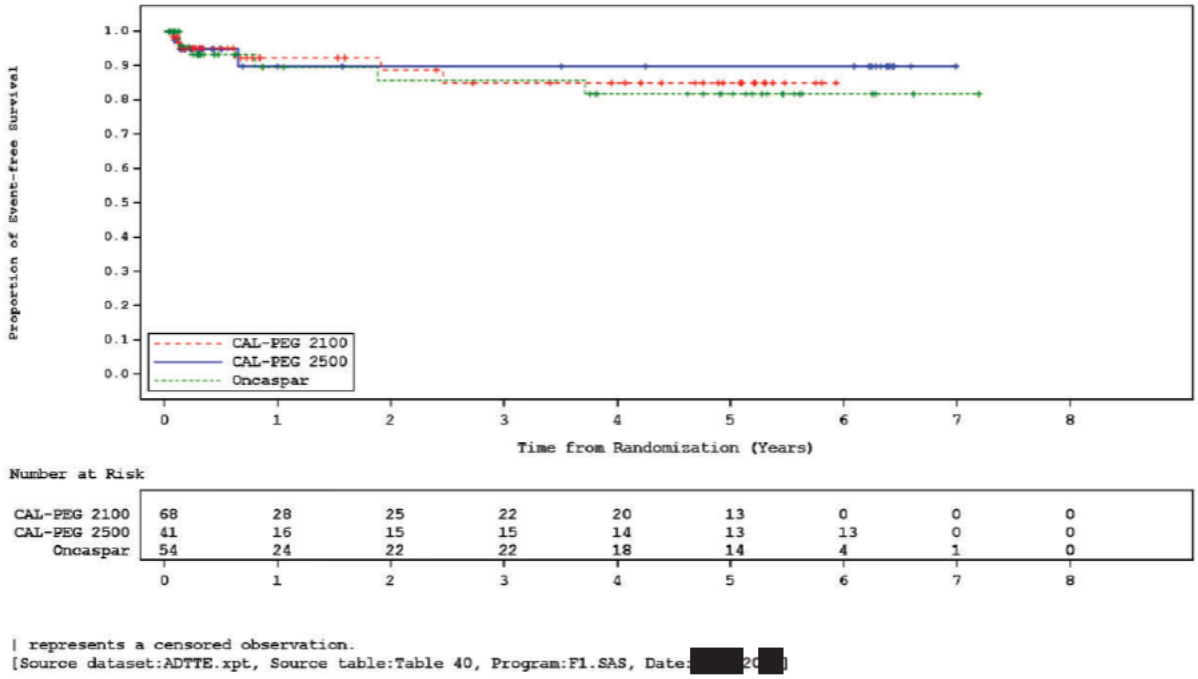
AALL07P4 試験の無イベント生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 1.2:18 及び図 1.2:11 に示した。

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

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

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

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



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

図 1.2:11　　AALL07P4 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.2:18　AALL07P4 試験：無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

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

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤

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

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

引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 31

（4）無病生存率（DFS）

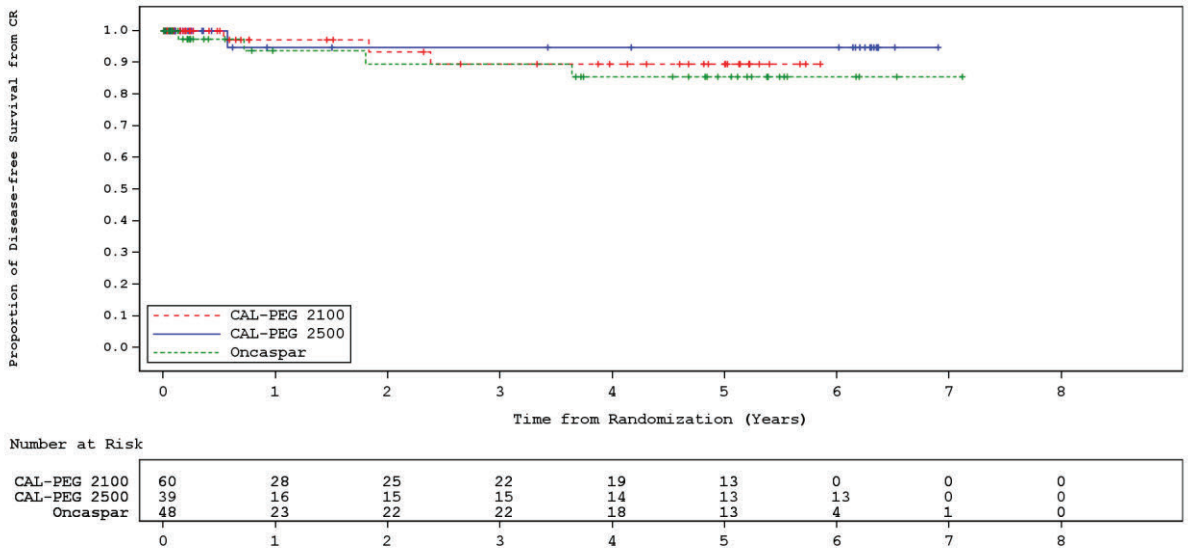
AALL07P4 試験の無病生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 1.2:19 及び図 1.2:12 に示した。

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

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

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

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



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

図 1.2:12　　AALL07P4 試験：無病生存率（DFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.2:19　AALL07P4 試験：無病生存率（DFS）の概要（CR に到達した被験者）

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

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

（5）全生存率（OS）

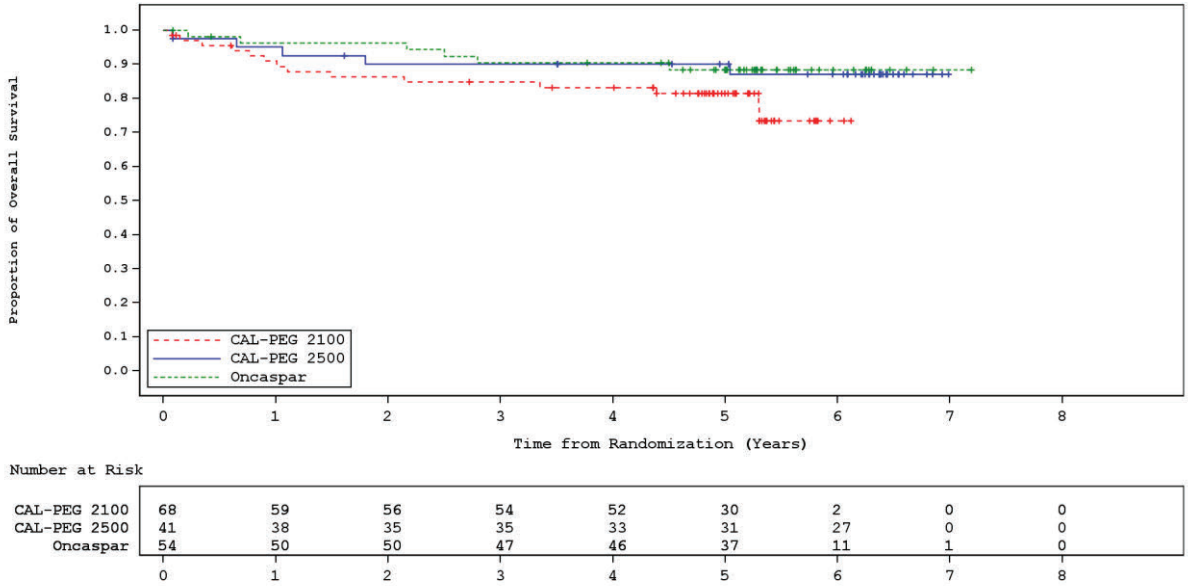
AALL07P4 試験において、全生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 1.2:20 及び図 1.2:13 に示した。

カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 6/54 例（11.1%）、CAL-L 群 14/68 例（20.6%）、CAL-H 群 5/41 例（12.2%）であった。

1 年 OS の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）は、本剤群 96.2%（85.6%～99.0%）、CAL-L 群 90.9%（80.8%～95.8%）、CAL-H 群 95.1%（81.7%～98.7%）であった。

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

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



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

図 1.2:13　　AALL07P4 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.2:20　　AALL07P4 試験：全生存率（OS）の概要（FAS）

	Calaspargase Pegol		
	2100 IU/m² (N=68)	**2500 IU/m² (N=41)**	**Oncaspar 2500 IU/m² (N=54)**
Deaths n (%)	14 (20.6)	5 (12.2)	6 (11.1)
Censored n (%)	54 (79.4)	36 (87.8)	48 (88.9)
Reason for censoring, n (%)			
Patient in safety follow-up	42 (61.8)	29 (70.7)	37 (68.5)
Subject off protocol therapy	1 (1.5)	1 (2.4)	1 (1.9)
Entry onto another COG therapeutic study	3 (4.4)	2 (4.9)	1 (1.9)
Lost to follow up	8 (11.8)	4 (9.8)	9 (16.7)
Probability estimates (%) (95% CI)			
1 year	90.9 (80.8, 95.8)	95.1 (81.7, 98.7)	96.2 (85.6, 99.0)
4 years	83.1 (71.6, 90.3)	90.0 (75.5, 96.1)	90.4 (78.5, 95.9)
Hazard Ratio (95% CI)	2.08 (0.80, 5.42)	1.06 (0.32, 3.48)	

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

1.2.2.4　安全性の結果

（1）曝露状況

AALL07P4 試験の曝露状況を、表 1.2:21 に示した。

AALL07P4 試験では、累積投与量（中央値）は、本剤群 10730 IU/m²、CAL-L 群 5650 IU/m²、

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 1.2:21　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/m^2 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

（2）有害事象

有害事象の要約を、表 1.2:22 に示した。

スポンサーが設定した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て集計した。

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。

表 1.2:22　AALL07P4 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団又は FAS）

	Calaspargase Pegol		
Adverse Event Type	**2100 IU/m^2 (N=68) n (%)**	**2500 IU/m^2 (N=43) n (%)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52) n (%)**
Regardless of relationship to study drug			
Any AEs	68 (100.0)	42 (97.7)	51 (98.1)
Any Treatment-emergent AEs (TEAEs)	68 (100.0)	42 (97.7)	48 (92.3)
Grade 3/4 TEAEs	65 (95.6)	42 (97.7)	47 (90.4)
Sponsor-adjudicated TEAEs per pre- specified Criteria [a]	61 (89.7)	41 (95.3)	44 (84.6)
TEAEs reported to AdEERS [b]	62 (91.2)	42 (97.7)	40 (76.9)
Death [c]	3 (4.4)	2 (4.9)	1 (1.9)
Subjects with events experienced at time of study drug discontinuation [d]	17 (25.0)	13 (31.7)	14 (25.9)
AEs of special interest (AESIs) [e]	62 (91.2)	42 (97.7)	40 (76.9)

表 1.2:22　AALL07P4 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団又は FAS）（続き）

	Calaspargase Pegol		
Adverse Event Type	**2100 IU/m^2 (N=68) n (%)**	**2500 IU/m^2 (N=43) n (%)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52) n (%)**
Related to study drug			
Treatment-related TEAEs	60 (88.2)	42 (97.7)	44 (84.6)
Treatment-related Grade 3/4 TEAEs	54 (79.4)	38 (88.4)	44 (84.6)
Treatment-related sponsor-adjudicated TEAEs per pre-specified criteria[a]	50 (73.5)	36 (83.7)	40 (76.9)
Treatment-related TEAEs Reported to AdEERS[b]	57 (83.8)	41 (95.3)	38 (73.1)

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
a：Refer to safety Section 9.5.1.5 for the pre-specified criteria for sponsor-adjudicated adverse events.
b：AdEERS=Adverse Events Expedited Reporting System
c：Refer to In Text Table 31.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。
d：Refer to Table 154、N 数はそれぞれ本剤群 54、CAL-L 群 68、CAL-H 群 41、FAS に基づく。
e：Refer to Table 163
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 37

（3）比較的よく見られる有害事象

1）5%以上発現した有害事象

AALL07P4 試験の 5%以上発現した有害事象を、表 1.2:23 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 1.2:23　　AALL07P4 試験：5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Calaspargase Pegol			**Oncaspar**
	2100 IU/m^2 (N=68)	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**Total (N=111)**	**2500 IU/m^2 (N=52)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
高血糖	42 (61.8)	34 (79.1)	76 (68.5)	26 (50.0)
血中ビリルビン増加	42 (61.8)	27 (62.8)	69 (62.2)	26 (50.0)
好中球数減少	36 (52.9)	24 (55.8)	60 (54.1)	27 (51.9)
発熱性好中球減少症	32 (47.1)	24 (55.8)	56 (50.5)	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)	35 (31.5)	20 (38.5)
血小板数減少	22 (32.4)	15 (34.9)	37 (33.3)	13 (25.0)
白血球数減少	14 (20.6)	16 (37.2)	30 (27.0)	15 (28.8)
低カリウム血症	25 (36.8)	12 (27.9)	37 (33.3)	6 (11.5)
貧血	14 (20.6)	11 (25.6)	25 (22.5)	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)	27 (24.3)	10 (19.2)
末梢性運動ニューロパチー	14 (20.6)	12 (27.9)	26 (23.4)	10 (19.2)
腹痛	15 (22.1)	14 (32.6)	29 (26.1)	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)	22 (19.8)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	22 (19.8)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	18 (26.5)	7 (16.3)	25 (22.5)	6 (11.5)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (25.0)	8 (18.6)	25 (22.5)	5 (9.6)
低アルブミン血症	13 (19.1)	12 (27.9)	25 (22.5)	3 (5.8)
食欲減退	14 (20.6)	10 (23.3)	24 (21.6)	4 (7.7)
国際標準比増加	13 (19.1)	7 (16.3)	20 (18.0)	5 (9.6)
リパーゼ増加	10 (14.7)	10 (23.3)	20 (18.0)	5 (9.6)
低ナトリウム血症	9 (13.2)	8 (18.6)	17 (15.3)	7 (13.5)
低カルシウム血症	14 (20.6)	2 (4.7)	16 (14.4)	8 (15.4)

表 1.2:23　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）

	Calaspargase Pegol			Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=43)	Total (N=111)	2500 IU/m^2 (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中フィブリノゲン減少	13 (19.1)	6 (14.0)	19 (17.1)	3 (5.8)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	18 (16.2)	4 (7.7)
口内炎	10 (14.7)	6 (14.0)	16 (14.4)	6 (11.5)
低血圧	12 (17.6)	6 (14.0)	18 (16.2)	2 (3.8)
低酸素症	10 (14.7)	3 (7.0)	13 (11.7)	6 (11.5)
体重減少	9 (13.2)	7 (16.3)	16 (14.4)	1 (1.9)
嘔吐	5 (7.4)	5 (11.6)	10 (9.0)	6 (11.5)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	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)	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)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	12 (10.8)	2 (3.8)
脱水	3 (4.4)	6 (14.0)	9 (8.1)	5 (9.6)
下痢	8 (11.8)	3 (7.0)	11 (9.9)	2 (3.8)
過敏症	7 (10.3)	2 (4.7)	9 (8.1)	4 (7.7)
発熱	5 (7.4)	4 (9.3)	9 (8.1)	4 (7.7)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	7 (6.3)	5 (9.6)
低リン酸血症	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)
頭痛	2 (2.9)	5 (11.6)	7 (6.3)	4 (7.7)
高カリウム血症	8 (11.8)	1 (2.3)	9 (8.1)	1 (1.9)
菌血症	5 (7.4)	3 (7.0)	8 (7.2)	2 (3.8)
胸水	8 (11.8)	0	8 (7.2)	1 (1.9)
高血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	3 (5.8)
疼痛	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	3 (5.8)
四肢痛	2 (2.9)	4 (9.3)	6 (5.4)	3 (5.8)
背部痛	4 (5.9)	3 (7.0)	7 (6.3)	1 (1.9)
疲労	5 (7.4)	2 (4.7)	7 (6.3)	1 (1.9)
口腔内痛	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	2 (3.8)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	1 (1.9)
失神	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	3 (5.8)
うつ病	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0
大腸菌性菌血症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	0
アシドーシス	0	5 (11.6)	5 (4.5)	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.5)	4 (9.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
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)
急性呼吸窮迫症候群	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	4 (9.3)	5 (4.5)	0
筋力低下	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	0
咳嗽	0	3 (7.0)	3 (2.7)	2 (3.8)

MedDRA ver.19.0
Calasparagase 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

2）5%以上の副作用

AALL07P4 試験の 5%以上発現した副作用を、表 1.2:24 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 1.2:24　AALL07P4 試験：AALL07P4 試験の 5%以上発現した副作用
（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)
高血糖	34 (50.0)	30 (69.8)	64 (57.7)	22 (42.3)
血中ビリルビン増加	38 (55.9)	25 (58.1)	63 (56.8)	22 (42.3)
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	26 (23.4)	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)	27 (24.3)	9 (17.3)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	25 (22.5)	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)	22 (19.8)	10 (19.2)
アナフィラキシー反応	10 (14.7)	11 (25.6)	21 (18.9)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	17 (25.0)	7 (16.3)	24 (21.6)	6 (11.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	10 (23.3)	19 (17.1)	5 (9.6)
国際標準比増加	12 (17.6)	7 (16.3)	19 (17.1)	4 (7.7)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	13 (11.7)	10 (19.2)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	18 (16.2)	4 (7.7)
腹痛	10 (14.7)	9 (20.9)	19 (17.1)	2 (3.8)
血中フィブリノゲン減少	12 (17.6)	6 (14.0)	18 (16.2)	3 (5.8)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	14 (12.6)	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)	14 (12.6)	6 (11.5)
貧血	3 (4.4)	6 (14.0)	9 (8.1)	6 (11.5)
低アルブミン血症	9 (13.2)	4 (9.3)	13 (11.7)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	7 (6.3)	5 (9.6)
食欲減退	7 (10.3)	4 (9.3)	11 (9.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	6 (14.0)	7 (6.3)	3 (5.8)
低血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	2 (3.8)
過敏症	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	3 (5.8)
嘔吐	2 (2.9)	3 (7.0)	5 (4.5)	3 (5.8)
体重減少	4 (5.9)	3 (7.0)	7 (6.3)	0
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	1 (1.9)
ブドウ球菌性菌血症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
悪心	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
低酸素症	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (2.7)	3 (5.8)
発熱	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	0
胸水	4 (5.9)	0	4 (3.6)	0

MedDRA ver.19.0
Calasparagase 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）Grade 3/4 の有害事象

AALL07P4 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象を、表 1.2:25 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%、低カリウム血症、腹痛、血中ビリルビン増加、口内炎及び末梢性運動ニューロパチーが各 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 1.2:25　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)	Calaspargase Pegol Total (N=111)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)
Preferred Term	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
好中球数減少	36 (52.9)	24 (55.8)	60 (54.1)	27 (51.9)
発熱性好中球減少症	32 (47.1)	24 (55.8)	56 (50.5)	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)	34 (30.6)	19 (36.5)
血小板数減少	22 (32.4)	15 (34.9)	37 (33.3)	13 (25.0)
白血球数減少	14 (20.6)	16 (37.2)	30 (27.0)	15 (28.8)
高血糖	20 (29.4)	16 (37.2)	36 (32.4)	9 (17.3)
低カリウム血症	24 (35.3)	12 (27.9)	36 (32.4)	6 (11.5)
貧血	12 (17.6)	11 (25.6)	23 (20.7)	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)	21 (18.9)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	22 (19.8)	10 (19.2)
腹痛	15 (22.1)	9 (20.9)	24 (21.6)	6 (11.5)
血中ビリルビン増加	13 (19.1)	10 (23.3)	23 (20.7)	6 (11.5)
食欲減退	14 (20.6)	9 (20.9)	23 (20.7)	4 (7.7)
低アルブミン血症	12 (17.6)	11 (25.6)	23 (20.7)	2 (3.8)
低ナトリウム血症	9 (13.2)	8 (18.6)	17 (15.3)	7 (13.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	9 (20.9)	18 (16.2)	5 (9.6)
口内炎	10 (14.7)	6 (14.0)	16 (14.4)	6 (11.5)
低カルシウム血症	12 (17.6)	1 (2.3)	13 (11.7)	7 (13.5)
膵炎	9 (13.2)	7 (16.3)	16 (14.4)	3 (5.8)
低酸素症	10 (14.7)	3 (7.0)	13 (11.7)	5 (9.6)
末梢性運動ニューロパチー	7 (10.3)	4 (9.3)	11 (9.9)	6 (11.5)
低血圧	10 (14.7)	6 (14.0)	16 (14.4)	0
高トリグリセリド血症	5 (7.4)	5 (11.6)	10 (9.0)	5 (9.6)
体重減少	8 (11.8)	6 (14.0)	14 (12.6)	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)	11 (9.9)	4 (7.7)
嘔吐	5 (7.4)	4 (9.3)	9 (8.1)	5 (9.6)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	12 (10.8)	2 (3.8)
ブドウ球菌性菌血症	5 (7.4)	8 (18.6)	13 (11.7)	1 (1.9)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	2 (3.8)
脱水	3 (4.4)	6 (14.0)	9 (8.1)	5 (9.6)
下痢	8 (11.8)	3 (7.0)	11 (9.9)	2 (3.8)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	2 (4.7)	10 (9.0)	3 (5.8)
低リン酸血症	6 (8.8)	3 (7.0)	9 (8.1)	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)
高カリウム血症	8 (11.8)	1 (2.3)	9 (8.1)	1 (1.9)
アシドーシス	0	5 (11.6)	5 (4.5)	1 (1.9)
頭痛	2 (2.9)	4 (9.3)	6 (5.4)	4 (7.7)
胸水	8 (11.8)	0	8 (7.2)	1 (1.9)
口腔内痛	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	2 (3.8)
疼痛	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	2 (3.8)
疲労	5 (7.4)	2 (4.7)	7 (6.3)	1 (1.9)
四肢痛	2 (2.9)	4 (9.3)	6 (5.4)	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)	6 (5.4)	2 (3.8)
高血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	2 (3.8)

表 1.2:25 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/m² (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=43)	Calaspargase Pegol Total (N=111)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)
Preferred Term	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
背部痛	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	1 (1.9)
発熱	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	1 (1.9)
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)
蜂巣炎	1 (1.5)	4 (9.3)	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)
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0
呼吸困難	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
塞栓症	5 (7.4)	0	5 (4.5)	1 (1.9)
大腸菌性菌血症	5 (7.4)	0	5 (4.5)	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	4 (9.3)	5 (4.5)	0
筋力低下	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	0
国際標準比増加	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	0

MedDRA ver.19.0
Calasparagase 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

4）Grade 3/4 の副作用

AALL07P4 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の副作用を、表 1.2:26 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 1.2:26　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)**	**Calaspargase Pegol Total (N=111)**	**Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=52)**
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	26 (23.4)	23 (44.2)
高血糖	15 (22.1)	14 (32.6)	29 (26.1)	9 (17.3)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	25 (22.5)	17 (32.7)
アナフィラキシー反応	10 (14.7)	11 (25.6)	21 (18.9)	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)	21 (18.9)	15 (28.8)
血中ビリルビン増加	12 (17.6)	9 (20.9)	21 (18.9)	6 (11.5)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	13 (11.7)	14 (26.9)
リパーゼ増加	8 (11.8)	9 (20.9)	17 (15.3)	5 (9.6)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	14 (12.6)	10 (19.2)
膵炎	9 (13.2)	7 (16.3)	16 (14.4)	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)	13 (11.7)	11 (21.2)
腹痛	10 (14.7)	5 (11.6)	15 (13.5)	5 (9.6)
高トリグリセリド血症	5 (7.4)	5 (11.6)	10 (9.0)	5 (9.6)
貧血	2 (2.9)	6 (14.0)	8 (7.2)	11 (21.2)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	2 (4.7)	10 (9.0)	2 (3.8)
低アルブミン血症	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	1 (1.9)
食欲減退	7 (10.3)	4 (9.3)	11 (9.9)	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)	7 (6.3)	4 (7.7)
血中フィブリノゲン減少	4 (5.9)	4 (9.3)	8 (7.2)	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)	6 (5.4)	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)
ブドウ球菌性菌血症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	1 (1.9)
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	2 (3.8)
低血圧	4 (5.9)	2 (4.7)	6 (5.4)	0
塞栓症	5 (7.4)	0	5 (4.5)	1 (1.9)
悪心	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)
国際標準比増加	1 (1.5)	3 (7.0)	4 (3.6)	0
胸水	4 (5.9)	0	4 (3.6)	1 (1.9)
口内炎	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (2.7)	3 (5.8)
嘔吐	2 (2.9)	2 (4.7)	4 (3.6)	4 (7.7)
低ナトリウム血症	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (2.7)	3 (5.8)
脱水	1 (1.5)	1 (2.3)	2 (1.8)	4 (7.7)
失神	1 (1.5)	0	1 (0.9)	3 (5.8)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (4.7)	2 (1.8)	3 (5.8)

MedDRA ver.19.0
Calasparagase 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

5）特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を、表 1.2:27 に示した。

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

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

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 1.2:27　AALL07P4 試験：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/m² (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=43)	Calaspargase Pegol Total (N=111)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高血糖	42 (61.8)	34 (79.1)	76 (68.5)	26 (50.0)
血中ビリルビン増加	42 (61.8)	27 (62.8)	69 (62.2)	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)	35 (31.5)	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)	27 (24.3)	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)	22 (19.8)	11 (21.2)
アナフィラキシー反応	11 (16.2)	11 (25.6)	22 (19.8)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	18 (26.5)	7 (16.3)	25 (22.5)	6 (11.5)
低アルブミン血症	13 (19.1)	12 (27.9)	25 (22.5)	3 (5.8)
国際標準比増加	13 (19.1)	7 (16.3)	20 (18.0)	5 (9.6)
リパーゼ増加	10 (14.7)	10 (23.3)	20 (18.0)	5 (9.6)
血中フィブリノゲン減少	13 (19.1)	6 (14.0)	19 (17.1)	3 (5.8)
膵炎	10 (14.7)	8 (18.6)	18 (16.2)	4 (7.7)
嘔吐	5 (7.4)	5 (11.6)	10 (9.0)	6 (11.5)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	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)	11 (9.9)	4 (7.7)
悪心	9 (13.2)	3 (7.0)	12 (10.8)	2 (3.8)
過敏症	7 (10.3)	2 (4.7)	9 (8.1)	4 (7.7)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	7 (6.3)	5 (9.6)
痙攣発作	4 (5.9)	4 (9.3)	8 (7.2)	3 (5.8)
塞栓症	5 (7.4)	1 (2.3)	6 (5.4)	1 (1.9)
脳症	3 (4.4)	3 (7.0)	6 (5.4)	0 (0.0)

MedDRA ver.19.0
Calasparagase 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

6）特に注目すべき副作用

AALL07P4 試験の 5%以上発現した特に注目すべき副作用を、表 1.2:28 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 1.2:28　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/m² (N=68)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=43)	Oncaspar 2500 IU/m² (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
Calasparagase 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）死亡

AALL07P4 試験の死亡例の内訳及び死亡例一覧を、それぞれ表 1.2:29 及び表 1.2:30 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 1.2:29　AALL07P4 試験：死亡例の内訳（FAS）

	Calaspargase Pegol			Oncaspar
	2100 IU/m^2 (N=68)	2500 IU/m^2 (N=41)	Total (N=109)	2500 IU/m^2 (N=54)
Death	14 (20.6)	5 (12.2)	19 (17.4)	6 (11.1)
Induction	2 (2.9)	1 (2.4)	3 (2.8)	0
Consolidation	0	0	0	1 (1.9)
Delayed Intensification I	1 (1.5)	1 (2.4)	2 (1.8)	0
Follow up	11 (16.2)	3 (7.3)	14 (12.8)	5 (9.3)
Primary cause of death				
Due to this disease	6 (8.8)	0	6 (5.5)	2 (3.7)
Due to other cause	7 (10.3)	5 (12.2)	12 (11.0)	4 (7.4)
Unknown	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0
Contributing cause of death				
Due to this disease	3 (4.4)	1 (2.4)	4 (3.7)	1 (1.9)
Due to protocol treatment	1 (1.5)	0	1 (0.9)	0
Due to other cause	4 (5.9)	0	4 (3.7)	0
None provided	6 (8.8)	4 (9.8)	10 (9.2)	5 (9.3)

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

表 1.2:30　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
[a]	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.

表 1.2:30　AALL07P4 試験：死亡例の一覧（ITT）（続き）

Subject	Treatment Phase	Study Day of Death	Days From Last Dose	Cause of Death (Primary/Contribution)
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.

Calasparagase 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

（5）その他の重篤な有害事象

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 1.2:31 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 1.2:31　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/m^2 N=68	2500 IU/m^2 N=43	Total N=111	2500 IU/m^2 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)

表 1.2:31　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）

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)
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
Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　Table 86

（6）その他の重要な有害事象（投与中止又は減量に至った有害事象）

AALL07P4 試験の投与中止に至った有害事象を、表 1.2:32 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 1.2:32　　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				
[redacted]	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

表 1.2:32　AALL07P4 試験：投与中止に至った有害事象一覧（続き）

Subject	Number of study drug doses before event	Event experienced	Substitute therapy (Erwinia)	Study day of study drug (or Erwinia, if applicable) discontinuation
[redacted]	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/m^2				
[redacted]	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
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
[redacted] [a]	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

Calasparagase 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

（7）臨床検査値の評価

AALL07P4 試験の血液学的検査値異常を、表 1.2:33 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 例であった。

表 1.2:33　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			
				Grade 3		Grade 4	
Parameter 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	

Calasparagase 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

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 1.2:34 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 1.2:34　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/m² (N=68)	2500 IU/m² (N=43)	Total (N=111)	2500 IU/m² (N=52)
好中球数減少	14 (20.6)	12 (27.9)	26 (23.4)	17 (32.7)
発熱性好中球減少症	14 (20.6)	11 (25.6)	25 (22.5)	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)	27 (24.3)	9 (17.3)
白血球数減少	5 (7.4)	8 (18.6)	13 (11.7)	10 (19.2)
国際標準比増加	12 (17.6)	7 (16.3)	19 (17.1)	4 (7.7)
血中フィブリノゲン減少	12 (17.6)	6 (14.0)	18 (16.2)	3 (5.8)
血小板数減少	8 (11.8)	6 (14.0)	14 (12.6)	7 (13.5)
貧血	3 (4.4)	6 (14.0)	9 (8.1)	6 (11.5)

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

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 1.2:35 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 1.2:35　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	

表 1.2:35　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**	**(%)**
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	
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	

Calasparagase 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

副作用として報告された生化学的検査値異常を、表 1.2:36 に示した。

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 1.2:36　　AALL07P4 試験：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)**	**Total (N=111)**	**2500 IU/m^2 (N=52)**
高血糖	34 (50.0)	30 (69.8)	64 (57.7)	22 (42.3)
血中ビリルビン増加	38 (55.9)	25 (58.1)	63 (56.8)	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)	22 (19.8)	10 (19.2)
高トリグリセリド血症	17 (25.0)	7 (16.3)	24 (21.6)	6 (11.5)
リパーゼ増加	9 (13.2)	10 (23.3)	19 (17.1)	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)	14 (12.6)	6 (11.5)
低アルブミン血症	9 (13.2)	4 (9.3)	13 (11.7)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	8 (11.8)	4 (9.3)	12 (10.8)	2 (3.8)
血中コレステロール増加	3 (4.4)	4 (9.3)	7 (6.3)	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)	7 (6.3)	3 (5.8)
低カルシウム血症	4 (5.9)	1 (2.3)	5 (4.5)	1 (1.9)

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

（8）免疫原性

ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合を、表 1.2:37 に示した。ベースライン時に抗薬物抗体／抗 PEG 抗体が陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合を、表 1.2:38 に示した。

抗薬物抗体陰性から陽性を示した被験者の割合は、本剤群 10.0%（5/50 例）、CAL-L 群 2.9%（2/68 例）、CAL-H 群 2.3%（1/43 例）であった。

ベースライン時に抗 PEG 抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 23.1%（6/26 例）、CAL-L 群 25.0%（7/28 例）、CAL-H 群 5.9%（1/17 例）であった。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 10.0%（5/50 例：被験者番号[redacted]）、CAL-L 群 2.9%（2/68 例：被験者番号[redacted]）、CAL-H 群 2.3%（1/43 例：被験者番号[redacted]）であった。

表 1.2:37　AALL07P4 試験：ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合（安全性解析対象集団）

		Calaspargase Pegol			
		2100 IU/m^2	2500 IU/m^2	Total	Oncaspar 2500 IU/m^2
New Positive Post-Baseline		(N=68)	(N=43)	(N=111)	(N=52)
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol assessments	68	43	111	50
	n (%)	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (2.7)	5 (10.0)
	95% CI (%)	0.4, 10.2	0.1, 12.3	0.6, 7.7	3.3, 21.8

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
Subjects with positive post-baseline anti-drug antibodies are defined as patients with at least one positive reported time point during post-baseline visits. A subject starting with pre-existing antibodies (positive baseline) isn't considered as positive for post-baseline anti-drug antibodies. A patient with missing baseline is considered as negative baseline.
All of the hypersensitivities or anaphylactic reactions after the first dose of study medication calaspargase pegol or Oncaspar until the end of study, even after taking Erwinia substitution, is summarized.
CI=confidence interval; 95% CIs are based on Clopper-pearson method.
引用元：AALL07P4 試験　Table137

表 1.2:38　AALL07P4 試験：ベースライン時に抗薬物抗体／抗 PEG 抗体が陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合（抗 PEG 抗体評価の安全性解析対象集団）

		Calaspargase Pegol			
		2100 IU/m²	2500 IU/m²	Total	Oncaspar 2500 IU/m²
New Positive Post-Baseline		(N=28)	(N=17)	(N=45)	(N=26)
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol or anti-PEG	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol and anti-PEG assessments	28	17	45	26
	n (%)	7 (25.0)	1 (5.9)	8 (17.8)	9 (34.6)
	95% CI (%)	10.7, 44.9	0.1, 28.7	8.0, 32.1	17.2, 55.7
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol assessments	28	17	45	26
	n (%)	2 (7.1)	1 (5.9)	3 (6.7)	5 (19.2)
	95% CI (%)	0.9, 23.5	0.1, 28.7	1.4, 18.3	6.6, 39.4
Anti-PEG	Number of subjects with post-baseline anti-PEG assessments	28	17	45	26
	n (%)	7 (25.0)	1 (5.9)	8 (17.8)	6 (23.1)
	95% CI (%)	10.7, 44.9	0.1, 28.7	8.0, 32.1	9.0, 43.6

Subjects with positive post-baseline anti-drug antibodies are defined as patients with at least one positive reported time point during post-baseline visits. A subject starting with pre-existing antibodies (positive baseline) isn't considered as positive for post-baseline anti-drug antibodies. A patient with missing baseline is considered as negative baseline.
CI=confidence interval; 95% CIs are based on Clopper-pearson method
引用元：AALL07P4 試験　Table139

1.2.3　結論

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

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

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与 18 日後で 95.3%（41/43 例）、投与 25 日後で 29.5%（13/44 例）であり、投与 18 日後まで 95%以上を示した。地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 7 日後まで 100.0%、投与 14 日後で 90.0%（27/30 例）であり、投与 14 日後まで 90%以上を示した。CAL-L 群及び CAL-H 群の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、寛解導入療法期では投与 25 日後までともに 90%以上を示し、地固め療法期では投与 28 日後までともに約 90%以上を示した。

寛解導入療法期の血中アスパラギン濃度は、初回投与 5 分後に、いずれの投与群でも検出限界（0.05 μg/mL）未満に低下した。

寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも初回投与 4 日

後に、検出限界（0.05 μg/mL）前後の低値を示し、その最低値は投与 25 日後まで持続した。脳脊髄液中アスパラギン濃度（中央値）は、血中アスパラギン濃度に比べ遅く低下し、地固め療法期に至るまでに、寛解導入療法期開始前の値前後に、急速に上昇した。

寛解導入療法期の Day29 に 0.1%未満の MRD 陰性を示した被験者の割合は、本剤群 74.1%（40/52 例）、CAL-L 群 64.7%（44/67 例）、CAL-H 群 80.5%（33/41 例）であった。

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

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

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

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

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

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、本剤群 11.1%（6/54 例）、CAL-L 群 20.6%（14/68 例）、CAL-H 群 12.2%（5/41 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。

20%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、本剤群では好中球数減少 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%、CAL-L 群では好中球数減少 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%、CAL-H 群で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%であった。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 10.0%（5/50 例：被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）、CAL-L 群 2.9%（2/68 例：被験者番号[redacted]、[redacted]）、CAL-H 群 2.3%（1/43 例：被験者番号[redacted]）であった。

結論として、本剤は、1 歳以上 31 歳未満の高リスクの未治療 ALL 患者に対して、寛解導入療法期にシラタビン、ビンクリスチン、デキサメサゾン、プレドニゾン、ダウノルビシン及びメトトレキサートとの併用療法、あるいは地固め療法期にシクロホスファミド、シラタビン、メルカプトプリン、ビンクリスチン及びメトトレキサートとの併用療法を使用することによって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上が投与後 14 日間以上持続し、4 年 OS が 90.4%以上を認め、生存期間が延長することが示された。安全性の面では、本剤に対する抗体陽性の発現割合は比較的低く、本剤群の死亡例 6 例の死因は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。以上のことから、本剤は、高リスクの未治療 ALL 患者に対して有用な薬剤であると考えられた。また、アスパラギナーゼ活性は、CAL 群では本剤に比べ、消失半減期が長く、少なくとも投与後 25 日後まで持続した。

1.3　海外の臨床試験（DFCI 11-001 試験）

1.3.1　試験方法

海外第 II 相臨床試験（DFCI 11-001 試験）の試験方法を、表 1.3:1 に示した。治験薬の投与スケジュールを、表 1.3:2 に示した。標準リスク、高リスク及び超高リスクの各レジメン（併用療法）のスケジュールを、それぞれ表 1.3:3、表 1.3:4 及び表 1.3:5 に示した。登録及び寛解導入療法期のスケジュールを、表 1.3:6 に示した。寛解導入療法後のスケジュールを、表 1.3:7 に示した。なお、calaspargase pegol は本邦未承認品である。

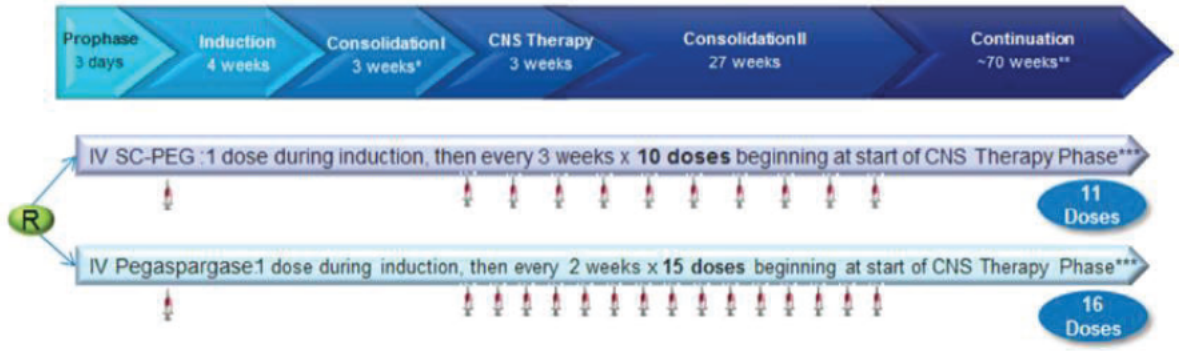
表 1.3:1　DFCI 11-001 試験：海外の臨床試験の試験方法

項　目	内　容
試験の標題	ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫の小児及び青年を対象とした calaspargase pegol 静注及び本剤静注の無作為化比較試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・本剤 2500 IU/m^2 又は calaspargase pegol（CAL）を静注投与した際の毒性を評価する。また、本剤を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法は 2 週間ごとに 30 週間投与したときの毒性と比較する。なお、CAL は 3 週間ごとに 30 週投与する。 ・CAL 2500 IU/m^2 を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法は 3 週間ごとに 30 週間投与したときの血中アスパラギナーゼ活性値を明らかにする。また、本剤を寛解導入療法期に単回静注投与し、その後寛解後療法では 2 週間ごとに 30 週間投与したときの血中アスパラギナーゼ活性値と比較する。 副次的目的： ・抗生物質の予防投与を受けた患者を対象に寛解導入療法期の菌血症、真菌血症及び侵襲性真菌感染症の発現割合を評価する。
試験デザイン	試験デザインを図 1.3:1 に示した。 本試験は、以下の治療期から構成された。 ・ステロイド先行治療期（3 日間） ・寛解導入療法期（29 日間） ・地固め療法 I 期（標準リスク/高リスク患者では 3 週間、超高リスク患者では 9 週間：IA/IB/IC 期として 3 週間×3） ・中枢神経予防療法期（3 週間） ・地固め療法 II 期（27 週間） ・維持療法期（完全寛解が得られた日から 24 カ月まで）
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、登録及び寛解導入療法期のスケジュール、寛解導入療法後のスケジュール及び最終リスクグループ分類を、それぞれ表 1.3:2、表 1.3:3、表 1.3:4、表 1.3:5、表 1.3:6、表 1.3:7 及び表 1.3:8 に示した。 本試験では、ステロイド先行治療期 3 日間、寛解導入療法期 4 週間、地固め療法 I 期 3 週間、CNS 療法期 3 週間、地固め療法 II 期 27 週間及び維持療法期最大 24 カ月間を実施した。 試験の登録時、患者は、年齢、白血球数、中枢神経系状態及び免疫表現型に基づき、標準リスク（SR）又は高リスク（HR）のどちらかに割り当てられた。SR の患者は、10 歳未満、白血球数が 50,000/mm^3 未満、診断時に非中枢神経系白血病（骨髄液に芽球細胞がなく、芽球存在下骨髄液に白血球数が 50,000/mm^3 未満）及び B 細胞表現型と定義された。その他の患者は、HR と定義された。 全ての患者は、診断に用いる腰椎穿刺及びシタラビンの髄腔内投与に続いてメチルプレドニゾンの 3 日間静脈内投与（ステロイド先行治療期）で治療を開始した。試験

項　目	内　容
	開始前にステロイド既治療の患者は、診断に用いる腰椎穿刺及びシタラビンの髄腔内投与後に寛解導入療法期を開始した。 　ステロイドの先行試験完了後 4 日目（寛解導入療法期）に、全ての患者は、併用療法（ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及びメトトレキサート）が投与された。本剤又はCALは、Day 7（寛解導入療法期）に投与開始した。寛解導入療法期の併用療法後 30 週間の期間中、本剤は 2 週間隔で、CAL は 3 週間隔で投与した。 　寛解導入療法期の終了時に、細胞遺伝学及び MRD 評価に基づき最終リスクが割り付けられた。混合形質型白血病（MLL 遺伝子再構成又は低 2 倍性）あるいは B 細胞性 ALL で寛解導入療法終了時に MRD が 0.001 以上を有する患者は、最初に割り当てられたリスクグループに関わらず超高リスク（VHR）に割り当てられた。フィラデルフィア染色体を有する患者は、Day 15 に除外され、別治療を受けた。 　ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であった被験者の分布を図 1.3:2 に示した。
診断及び主な選択基準	組入れ基準： 　主要な組入れ基準では、ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫が診断確定しており、コルチコステロイド短期間投与、腰椎穿刺で診断する際の髄腔内へのシタラビン単回投与以外に治療歴がない患者を選択した。縦隔腫瘤をはじめとする生命の危険がある腫瘤に対し緊急照射を実施した患者も含めてよい。 主要な除外基準： ・4 週間前までにコルチコステロイドを 7 日間超えて投与した患者 ・6 カ月前までにコルチコステロイドを 28 日間超えて投与した患者 ・悪性腫瘍に対して化学療法又は放射線療法の治療歴がある患者 ・シタラビンの髄液投与を除き抗悪性腫瘍薬を投与した患者 ・被験薬を投与した患者
被験者数（計画時及び解析時）	目標被験者数：240 例 登録被験者数：239 例（本剤群 120 例、CAL-H 群 119 例） 投与被験者数：237 例（本剤群 119 例、CAL-H 群 118 例） ITT 解析：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） 症例数の設定根拠： 　目標被験者数 240 例から評価可能な各群 112 例に基づいて検出力を算出した。 　本剤群の 99%の被験者が寛解導入療法後のアスパラギナーゼの地固め療法期に少なくとも 1 回血中アスパラギナーゼ活性最低値が≥ 0.10 IU/mL を示すと仮定すると、有意水準 0.025 で Fisher の直接確率検定の片側検定を用いて、寛解導入療法後のアスパラギナーゼの地固め療法期に、89%の検出力で少なくとも 1 回血中アスパラギナーゼ活性最低値が≥ 0.10 IU/mL を示す被験者の割合が 10%減少を検出することが期待される。 　評価可能な被験者が合計 224 例（各群 112 例）とすると、05-001 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：NCT00400946）］のデータに基づくと定常状態であると推定された投与 7 週時点のアスパラギナーゼ活性の平均値の差 0.15 IU/mL を両側 t 検定で標準偏差を 0.30 と仮定すると、96%の検出力で検出できる。 　これは、効果量（δ=Δ/σ）0.5 に相当する。
被験薬、用法・用量	本剤：Oncaspar 2500 IU/m^2 剤形：注射剤 投与形態：点滴静注 投与回数：16 回（表 1.3:2） SR 患者及び HR 患者 ・寛解導入療法期（4 週間）1 回（Day 7） ・中枢神経予防療法期（3 週間）1 回（Day 1） ・地固め療法 II 期（27 週間）合計 14 回（2 週間隔） VHR 患者

項　目	内　容
	・寛解導入療法期（4 週間）1 回（Day 7） ・地固め療法 IC 期（3 週間）1 回（Day 8） ・中枢神経予防療法期（3 週間）2 回（Day 1 及び 15） ・地固め療法 II 期（27 週間）合計 12 回（2 週間隔）
対照薬、用法・用量	CAL-H：calaspargase pegol 2500 IU/m^2（国内未承認） 剤形：注射液 投与形態：点滴静注 投与回数：11 回（表 1.3:2） SR 患者、HR 患者 ・寛解導入療法期（4 週間）1 回（Day 7） ・中枢神経予防療法期（3 週間）1 回（Day 1） ・地固め療法 II 期（27 週間）合計 9 回（3 週間隔） VHR 患者 ・寛解導入療法期（4 週間）1 回（Day 7） ・地固め療法 IC 期（3 週間）1 回（Day 8） ・中枢神経予防療法期（3 週間）1 回（Day 8） ・地固め療法 II 期（27 週間）合計 8 回（3 週間隔）
投　与　回　数	本剤群：16 回、CAL-H 群：11 回
投　与　期　間	約 104 週間
評価項目・基準	有効性の評価項目： ・微小残存病変（MRD） ・完全寛解（CR） ・無イベント生存率（EFS） ・完全寛解到達後の無病生存率（DFS） ・全生存率（OS） 安全性の評価項目： ・有害事象及び副作用 ・臨床検査値の異常 ・免疫原性（抗薬物抗体陽性） ・身体検査（身長、体重、BSA 及び BMI） 薬物動態の評価項目： ・血中アスパラギナーゼ活性値が 0.10 IU/mL 以上を示した被験者の割合 ・血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.10 IU/mL 以上を示した被験者の割合 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 32 に骨髄穿刺又は生検によって評価した。MRD 評価は、PCR 法で評価した。ただし、PCR 法で MRD が評価できないケースにおいては、ディープシークエンスの結果をリスク分類のために用いた。 ・完全寛解（CR）率： CR は、顕微鏡検査で悪性リンパ腫が 1%未満、末梢血にリンパ芽球が存在せず、白血球数が 1000/mm^3 以上で血小板数が 100,000/mm^3 超で、髄外白血病がない評価可能な骨髄と定義された。 ・無イベント生存率（EFS） EFS は、無作為化から再発、寛解導入不能、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。 ・無病生存率（DFS） 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。 ・全生存率（OS）：

項　目	内　容
	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。
解　析　方　法	薬物動態評価項目： ・血中アスパラギナーゼ活性値 寛解導入療法 Day 7（本剤又は CAL 投与直後）、11、18、25 及び 32 日目の血中アスパラギナーゼ活性値が、0.025、0.10、0.20 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の例数及び割合（Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間）を投与群ごとに算出した。 ・血中アスパラギナーゼ活性最低値 寛解導入療法期に本剤又は CAL 投与後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025、0.10、0.20 及び 0.40 IU/mL を示した被験者の例数及び割合（Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間）を投与群ごとに算出した。 ・ 有効性評価項目： ・MRD： MRD 陰性（Low：<0.001）及び MRD 陽性（High：>=0.001）を示す被験者の割合は、投与群ごとに二項分布に対する正確な両側 95%信頼区間で算出した。 ・CR CR を達成した被験者の例数及び割合を、投与群ごとに算出した。 ・EFS、DFS 及び OS EFS、DFS 及び OS の推定値は、Kaplan-Meier 法により算出した。EFS、DFS 及び OS の Kaplan-Meier 推定値は、投与群ごとに Greenwood の両側 95%信頼区間ともに算出した。 安全性評価項目： ・有害事象 有害事象名は、MedDRA ver.19.0 を用いて、有害事象を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）で読み替えた。 有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.0 を用い、有害事象の Grade を定義した。CTCAE Grade に該当しない AE は、重症度の軽度、中等度、重度及び生命を脅かすものを、それぞれ Grade 1、2、3 及び 4 として使用した。 有害事象は、各群の発現割合を算出した。 ・免疫原性 ベースライン後に 1 回以上抗薬物抗体陽性と診断された被験者の割合を、投与群別に要約した。免疫原性評価は、寛解導入療法期 Day 7 及び 32、CNS 治療期、中間維持療法期及び地固め療法 II 期の各時点の血液試料を測定した。なお、ベースライン時陽性（抗薬物抗体が認められた）被験者は、治療後陽性と判断されなかった。
実　施　医　療　機　関	9 施設：アメリカ 6 施設、カナダ 3 施設
試　験　実　施　期　間	試験開始：2012 年 6 月 [redacted]日 最終投与：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（本剤又は CAL-H） 維持療法期を継続中 データカットオフ：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 生存期間のデータカットオフ日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）までの [redacted]年 [redacted]カ月、生存期間に関する追跡試験を実施した。



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

図 1.3:1　　DFCI 11-001 試験：試験デザイン

表 1.3:2　　DFCI 11-001 試験：治験薬の投与スケジュール

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

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

表 1.3:3　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：標準リスク）のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Pro-Phase (3 days)		
Methylprednisolone (PDN)	IV 32 mg/m^2/day	Days 1-3
Cytarabine	IT 20, 30 or 40 mg based on age	Day 1
Induction (29 days)		
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2/day BID or TID	Days 4 -32
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Days 4, 11, 18 and 25
Doxorubicin (DOX)	IV 30 mg/m^2	Days 4, and 5
Methotrexate (MTX)	IV 40 mg/m^2	Day 6
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 7
MAH	IT 8/20/9,10/30/12,12/40/15 mg based on age	Day 18
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 32
Consolidation I (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
HDM	IV 5.0 g/m^2	Day 1
CNS Therapy (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 or 2 weeks)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (twice weekly)
Consolidation II (27 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 or every 2 weeks)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 weeks then every 18 weeks)
Continuation (～24 months)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 or every 18 weeks)

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone
Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
引用元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

表 1.3:4　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：高リスク）のスケジュール

Treatment Period	Route/Dose	Schedule
Pro-Phase (3 days)		
Methylprednisolone (PDN)	IV 32 mg/m^2/day	Days 1-3
Cytarabine	IT 20, 30 or 40 mg based on age	Day 1
Induction (29 days)		
Prednisone (PDN)	PO 40 mg/m^2/day BID or TID	Days 4 -32
Vincristine (VCR)	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Days 4, 11, 18 and 25
Doxorubicin (DOX)	IV 30 mg/m^2	Days 4, and 5
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Days 4, and 5
Methotrexate (MTX)	IV 40 mg/m^2	Day 6
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 7
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 18
ITM	IT 8, 10 or 12 mg	Day 32
Consolidation I (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
ITM	IT 8, 10 or 12 mg based on age	Day 1
HDM	IV 5.0 g/m^2	Day 1
CNS Therapy (3 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 or 2 weeks)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (twice weekly)
Consolidation II (27 weeks)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 18 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Doxorubicin	IV 30 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Dexrazoxane	IV 300 mg/m^2	Day 1 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Days 1 (once weekly)
Calaspargase pegol or Oncaspar®	IV 2500 IU/m^2	Day 1 (every 3 or every 2 weeks)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 weeks then every 18 weeks)
Continuation (～24 months)		
Vincristine (VCR)	IV 2 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1 (every 3 weeks)
Dexamethasone	PO 6 mg/m^2/day BID	Days 1 - 5 (every 3 weeks)
6-mercaptopurine	PO 50 mg/m^2/day	Days 1 - 14 (every 3 weeks)
Methotrexate (MTX)	IV or IM 30 mg/m^2	Day 1 (once weekly)
MAH	IT 8/20/9, 10/30/12, 12/40/15 mg based on age	Day 1 (every 9 or every 18 weeks)

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone
Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
引用元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

表 1.3:5　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：超高リスク）のスケジュール

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

表 1.3:5　DFCI 11-001 試験：各レジメン（併用療法：超高リスク）のスケジュール（続き）

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

IV：静脈内投与、IT：髄腔内投与、PO：経口投与
HDM = High dose methotrexate、ITM = Methotrexate、MAH = Methotrexate/Cytarabine/Hydrocortisone
Induction 期の Day の定義：Pro-Phase 期の Methylprednisolone の投与開始日から起算
引用元：DFCI 11-001 試験　Protocol Version Date: [redacted]/20[redacted] Section 6 (Treatment plan)

表 1.3:6　DFCI 11-001 試験：登録及び寛解導入療法期のスケジュール

	Study Entry	**Day 1**	**Day 4**	**Day 7**	**Day 11**	**Day 18**	**Day 25**	**Day 32**
Physical Exam	X							X
CBC w/differential and platelets[a]	X	X	X					X
Serum chemistry [a]	X							X
Bone Marrow aspirate/ biopsy for morphology	X							X [b]
Bone Marrow for Immunophenotype	X [q]							
Bone Marrow for Cytogenetics, FISH and/or PCR	X [c]							
MRD (Marrow/Blood)	X					X [d]		X[b]
Biology Research Studies (Marrow/Blood)	X[e]							
Asparaginase PK samples (blood) [m]				X [n]	X[o]	X[o]	X[o]	X [o]
Asparaginase Antibody samples (blood)				X [p]				X
Vitamin D 25 OH level (blood)		X [f]						X [f]
CSF for cell count, cytospin								X [k]
Chest x-ray	X							X [g]
CT scans (Neck, chest, abdomen, pelvis)	X [h]							X[i]
Echocardiogram (recommended, not required)	X							
B-HCG (urine or serum)	X [j]							
AE/Toxicity Assessment [l]	X	X	X		X	X	X	X

a：Clinical chemistry (including BUN, Creatinine, AST, direct bilirubin) and hematology laboratory evaluations were performed but only reported if toxicities were encountered during the study. Toxicities were to be evaluated according to

the NCI criteria specified in the protocol (CTCAE version 4.0) and recorded prior to each course of therapy. Life-threatening toxicities were to be reported immediately to the Protocol Chair and IRB.

b：Required only if marrow involvement documented at diagnosis; Day 32 MRD studies from marrow/blood only for leukemia subjects.

c：FISH and/or PCR should be sent in for all subjects at diagnosis to screen for TEL/AML1, BCR-ABL and MLL rearrangements (Note: when possible, FISH is preferred over PCR as screening test for TEL/AML1). Additional FISH/PCR tests (to screen for trisomies, E2A/PBX1, 9p deletions and other abnormalities) may be sent at discretion of treating clinician and are encouraged in subjects with normal or uninterpretable karyotype. Reports from all karyotype, FISH and PCR studies should be sent to DFCI and will be reviewed by Principal Investigator or designee to determine final risk group status.

d：Marrow specimen only for leukemia subjects who have consented to optional Day 18 marrow; peripheral blood to be sent for any leukemia subject who has consented to optional additional research specimens

e：Only for subjects who have consented to optional research specimens

f：Obtain Vitamin D level at study entry and at the end of the induction phase for subjects who have consented to collection of these research specimens. The first Vitamin D sample may be collected within 3 days of beginning treatment.

g：Required only if chest x-ray was positive at diagnosis

h：Required only for lymphoblastic lymphoma subjects. A chest CT for leukemia subjects with mediastinal mass on pre-study chest x-ray is suggested but not required.

i：CT of involved sites required for remission assessment only for lymphoblastic lymphoma subjects. A chest CT scan is suggested for leukemia subjects with mediastinal mass at diagnosis, but is not required.

j：Only for female subjects of childbearing potential prior to initiation of therapy.

k：Day 18 and Day 32: CSF is collected for clinical purposes. Leftover CSF obtained at these timepoints may be sent for research purposes if subject has consented to optional research studies. If end-induction LP is delayed, should still collect CSF even if LP occurs more than 3 days past Day 32.

l：AE assessment should be performed on an ongoing basis (at least once per month) throughout the time a participant is on study. Note: SAE’s need be reported in real time.

m：Days 25 and 32 Asparaginase PK samples will be run in real time. These samples should be shipped to laboratory within one week of the Day 32 sample being drawn.

n：Day 7 Asparaginase PK samples should be collected prior to first dose of Asparaginase and 5-10 minutes after completion of Asparaginase infusion.

o：Day 11, 18, 25 and 32 PK samples can be drawn + 3 days from timepoint

p：Day 7 asparaginase antibody sample should be collected prior to first dose of asparaginase (at same time first PK sample is drawn)

q：Copies of flow histograms for all subjects with T-ALL or T-lymphoblastic lymphoma should be sent to DFCI for central review.

Note: For lymphoblastic lymphoma subjects without marrow involvement, MRD samples (bone marrow/blood) are not required.

引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 2

表 1.3:7　DFCI 11-001 試験：寛解導入療法後のスケジュール

	Consolidation I	CNS Phase	Consolidation II	Continuation	End of Therapy
Physical Exam		X		X	
CBC w/differential and platelets	X [l]	X	X [a]	X[a]	
Serum chemistry[b]	X [l]	X	X [a]	X[a]	
Bone Marrow aspirate/ biopsy for morphology		X [c]			
MRD (Marrow/Blood)	X [c]	X [c]	X [k]		X [n]
Asparaginase PK samples (blood)	X[m]	X [d]	X [d]		
Asparaginase Antibody samples (blood)	X[m]	X[e]	X[f]		
Vitamin D 25 OH level (blood)				X [g]	X [g]
Echocardiogram					X [h]
CSF		X[i]	X[i]		
AE/Toxicity Assessment[j]	X	X	X	X	X

a：Obtain CBC and chemistries at the start of each 3-week chemotherapy cycle

b：Chemistries prior to each 3-week cycle should include AST and direct bilirubin.

c：VHR Leukemia & T-ALL subjects only. Blood for MRD should be obtained at the start of Consolidation IB and IC (for VHR leukemia subjects only). Marrow should be performed at time of 1st LP of CNS phase. Marrow is required of all VHR leukemia subjects and is optional for non-VHR T-ALL (should be performed only in T-ALL subjects who have consented to marrow at this timepoint). Blood for MRD should be obtained at the start of the CNS phase (for VHR leukemia subjects & T-ALL).

d：Asparaginase PK samples should be obtained just prior to each post-induction dose of asparaginase (during CNS and Consolidation II phases, and Consolidation IC phase for VHR subjects). All post-induction asparaginase PK samples will be run in real time. Samples should be shipped to laboratory for analysis as soon as they are obtained. PK samples should be obtained on the day the asparaginase is scheduled to be administered (pre-dose) even if the asparaginase ends up being held. If the asparaginase dose is held and is not given within 3 days, then a repeat PK sample should be drawn just prior to the actual dose. If subject is switched to IM Erwinia asparaginase, PK sample should be obtained just prior to first dose of Erwinia asparaginase then every 3 weeks through Consolidation II, just prior to an Erwinia asparaginase dose.

e：Draw antibody sample just prior to 1st dose of post-induction asparaginase (CNS Phase for SR/HR; Consolidation IC for VHR)

f：Draw 2 antibody samples: 1) Mid-Consolidation II-just prior to Week 13 dose of post-induction asparaginase (calaspargase pegol dose #5 or Oncaspar® dose #7); 2) End of Consolidation II-just prior to last dose of asparaginase

g：Obtain Vitamin D level at the start of the 1st or 2nd cycle of Continuation phase and at the 1st day of the last continuation cycle or the 1st off treatment visit for subjects who have consented to collection of these research specimens.

h：Echocardiogram is suggested for all subjects, but is not required.

i：Optional collection of leftover CSF during lumbar puncture performed as part of treatment. CSF is collected during the 4th Lumbar puncture during the CNS phase and 1st Lumbar puncture performed during the Consolidation II phase. Leftover CSF is only collected with consent.

j：AE assessment should be performed on an ongoing basis throughout the time a participant is on study (at least once per month through the end of the Consolidation II phase and at least once every 3 months during the Continuation phase). Note: SAEs need be reported in real time.

k：T-ALL subjects only: obtain a blood sample at the start of their first cycle of Consolidation II

l：Day 32 labs can be used if Consolidation I begins within 3 days of Day 32

m：Only for VHR subjects, on Day 8 of Consolidation IC

n：Marrow specimen only for leukemia subjects who have consented to optional End of Treatment marrow; must be collected within 30 days before or 60 days after the off treatment date. Peripheral blood not necessary at this timepoint.

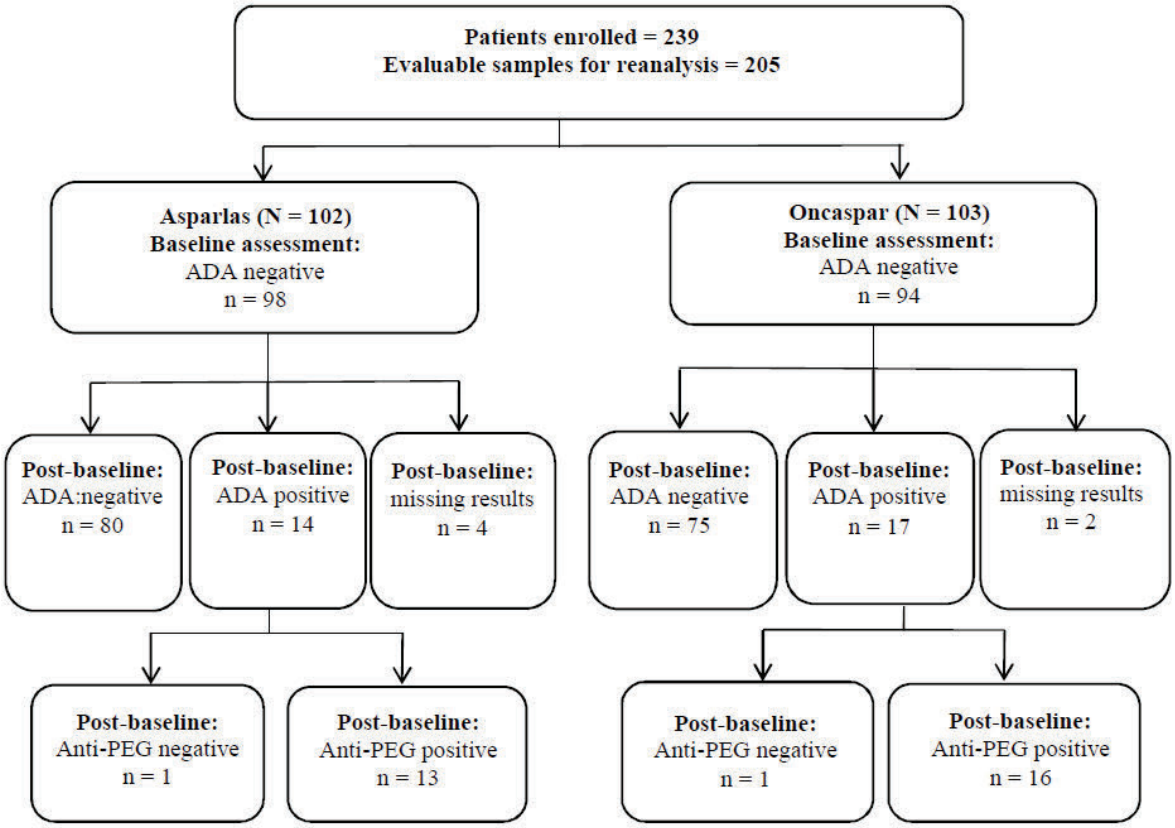
Note: For lymphoblastic lymphoma subjects without marrow involvement, MRD samples (bone marrow/blood) are not required at any timepoints.

引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 3

表 1.3:8　DFCI 11-001 試験：最終リスクグループ分類

Standard Risk	High Risk	Very High Risk
All criteria must be met	**At least 1 criteria must be met**	**At least 1 criteria must be met**
• Age: 365 days to < 10 years. • Highest pretreatment WBC <50,000/mm^3. • No evidence of CNS leukemia defined for HR group • B-ALL immunophenotype • Absence of t(9;22), MLL gene translocations and hypodiploidy < 44 chromosomes • MRD level < 0.001 on a marrow sample obtained at end of remission induction therapy (Day 32).	• Age: 10 to < 22 years • Highest pretreatment WBC >50,000/mm^3 • Evidence of CNS leukemia by morphology (defined as > 5 WBC's/hpf with blasts in initial CSF specimen) • T-ALL immunophenotype (excluding ETP phenotype) And all of the following criteria must be met: • Absence of t(9;22), MLL gene translocations and hypodiploidy < 44 chromosomes • MRD: Subjects with MRD level < 0.001 on a marrow sample obtained at end of remission induction therapy (Day 32): B-ALL only	• Chromosomal abnormalities: • Presence of MLL gene translocations • Presence of hypodiploidy < 44 chromosomes • Early T-cell precursor (ETP) phenotype (T-ALL/lymphoblastic lymphoma subjects only) • MRD: B–ALL subjects previously considered either initial SR or HR with MRD ≥0.001 at end of remission induction therapy (Day 32).

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



Asparlas： CAL-H、Oncaspar：本剤
Note: 2 patients on the Oncaspar (pegaspargase) arm and 4 patients on Asparlas (calaspargase pegol) had missing post-baseline assessments
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Figure (9.3.2.1) 1

図 1.3:2　　DFCI 11-001 試験：ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であった被験者の分布

1.3.2　試験結果

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

（1）患者の内訳

DFCI 11-001 試験の被験者の内訳を図 1.3:3 に示した。

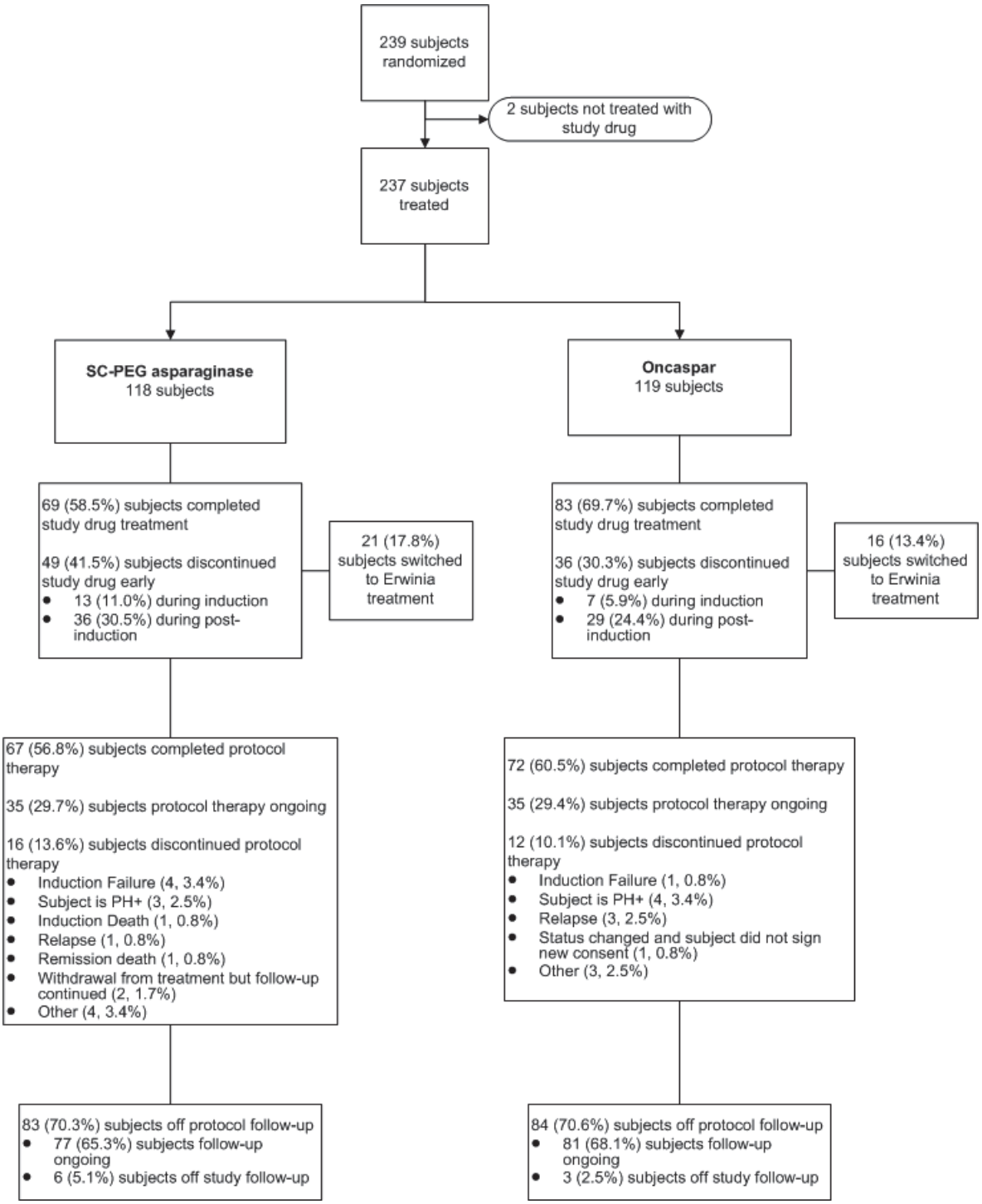
登録例は 239 例であった。そのうち、237 例が無作為に割り付けられた。無作為化例は、Oncaspar（本剤）群 119 例、calaspargase pegol（CAL-H）群 118 例であった。

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

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

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

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



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

図 1.3:3　　DFCI 11-001 試験：被験者の内訳

DFCI 11-001 試験の解析対象集団を、表 1.3:9 に示した。

ITT 解析対象集団が 239 例（本剤群 120 例、CAL-H 群 119 例）、FAS が 237 例（本剤群 119 例、CAL-H 群 118 例）、PPAS が 190 例（本剤群 98 例、CAL-H 群 92 例）、薬物動態解析対象集団が 235 例（本剤群 118 例、CAL-H 群 117 例）、安全性解析対象集団が 237 例（本剤群 119 例、CAL-H 群 118 例）であった。

表 1.3:9　　DFCI 11-001 試験：解析対象集団

Analysis Set	Calaspargase Pegol	Oncaspar®	Total	Description
ITT	119	120	239	The subjects enrolled and randomized in the study
ITT ALL only	114	116	230	
FAS	118	119	237	Any subject who received at least 1 dose of study drug, classified according to the intended/planned treatment group. Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from the FAS because they did not receive study drug.
FAS ALL only	113	115	228	
PPAS	92	98	190	Subjects who were in the FAS and did not have a major protocol violation/deviation (refer to Section 10.2 for summary of major protocol deviations)
SAS	118	119	237	Any subject who received at least 1 dose of study drug, classified according to the treatment group received. Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from the SAS because they did not receive study drug.
PKAS	117	118	235	Any subject who received at least 1 dose of study drug on induction Day 7 and had at least 1 post-dose measurement above the LoQ. Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from the PKAS because they did not receive study drug. Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from the PKAS due to no PK data for study drug.

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 6

（2）人口統計学的特性及び疾患特性

DFCI 11-001 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ表 1.3:10 及び表 1.3:11 に示した。

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

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

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

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

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

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

初回の診断は、ALL が本剤群 115 例（96.6%）、CAL-H 群 113 例（95.8%）、リンパ芽球性リンパ腫が本剤群 4 例（3.4%）、CAL-H 群 5 例（4.2%）であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

H 群 3 例（2.5%）、「10 歳以上 16 歳未満かつ白血球数 50 × 10^9/L 以上」が本剤群 0 例、CAL-H 群 3 例（2.5%）であった。

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

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

登録前に縦郭へ緊急放射線療法を施行した被験者は、いなかった。

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

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

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

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

表 1.3:10　DFCI 11-001 試験：人口統計学的特性（FAS）

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

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

表 1.3:11　DFCI 11-001 試験：疾患特性（FAS）

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

表 1.3:11　DFCI 11-001 試験：疾患特性（FAS）（続き）

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

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

1.3.2.2　薬物動態及び薬力学の結果

（1）血中アスパラギナーゼ活性の推移

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を表 1.3:12 に示した。また、血中アスパラギナーゼ活性の推移を図 1.3:4 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、本剤及び CAL-H の初回静脈内投与後に急速に増加した後に、双指数関数的に低下した。

寛解導入療法期に、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群及び CAL-H 群で初回投与 5～10 分後（Day 7）で各々99.1%（113/114 例）及び 99.1%（115/116 例）、投与 18 日後（Day 25）で各々93.5%（101/108 例）及び 97.3%（107/110 例）、投与 25 日後（Day 32）で各々18.6%（21/113 例）及び 89.2%（99/111 例）であった。

表 1.3:12　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

評価時期	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=117)		Oncaspar 2500 IU/m² (N=118)	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前（Day 7）	114	2 (1.8)	113	1 (0.9)
投与5～10分後（Day 7）	116	115 (99.1)	114	113 (99.1)
投与4日後（Day 11）	115	115 (100)	115	114 (99.1)
投与11日後（Day 18）	112	112 (100)	110	109 (99.1)
投与18日後（Day 25）	110	107 (97.3)	108	101 (93.5)
投与25日後（Day 32）	111	99 (89.2)	113	21 (18.6)

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 16 より作成

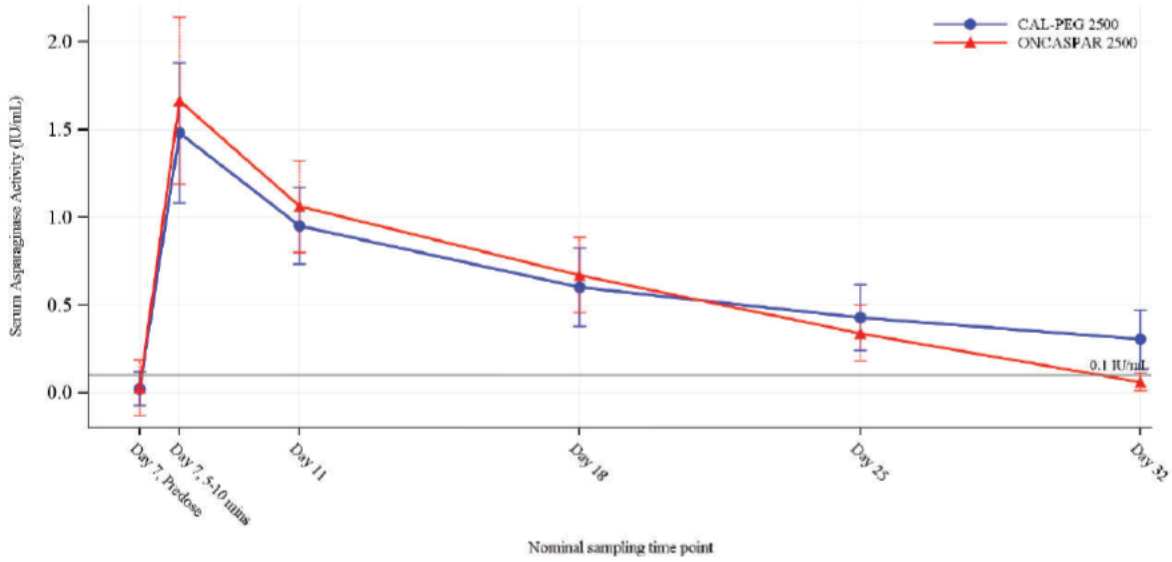
また、本剤群のリンパ芽球性リンパ腫患者の血中アスパラギナーゼ活性値を、表 1.3:13 に示した。

本剤群のリンパ芽球性リンパ腫患者 4 例の血中アスパラギナーゼ活性値（最小値～最大値）は、初回投与 5～10 分後（Day 7）で 0.996～2.414 IU/mL、投与 11 日後（Day 18）で 0.608～1.224 IU/mL、投与 18 日後（Day 25）で 0.338～0.537 IU/mL、投与 25 日後（Day 32）で 0.033～0.152 IU/mL であり、いずれも投与 18 日後まで 0.1 IU/mL 以上を示し、本剤群全体と同様の推移であった。

表 1.3:13　本剤群のリンパ芽球性リンパ腫患者の血中アスパラギナーゼ活性値（寛解導入療法期）

評価時期	血中アスパラギナーゼ活性値（IU/mL）			
	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]
投与前（Day 7）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
投与5～10分後（Day 7）	0.996	1.924	2.414	2.260
投与4日後（Day 11）	0.917	1.677	1.481	1.450
投与11日後（Day 18）	0.751	0.717	0.608	1.224
投与18日後（Day 25）	0.490	0.370	0.338	0.537
投与25日後（Day 32）	0.152	0.082	0.033	0.072

BLQ = Below the lower limit of quantification of the assay (0.025 IU/mL).
引用元：DFCI 11-001 試験　Listing 1、Listing 24 より作成



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
The study medication was administered on Day 7 and samples were collected predose on Day 7 and at nominal sampling time points 5-10 mins postdose on Day 7, and on Days 11, 18, 25, and 32.
Primary pharmacokinetic endpoints relate to SAA levels = 0.10 IU/mL; a reference line at this level is shown on the plot.
引用元： DFCI 11-001 試験　Figure 26

図 1.3:4　　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性の推移

（2）血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移

血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移を図 1.3:5 に示した。また、寛解導入療法後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025、0.10、020 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の割合を表 1.3:14 に示した。

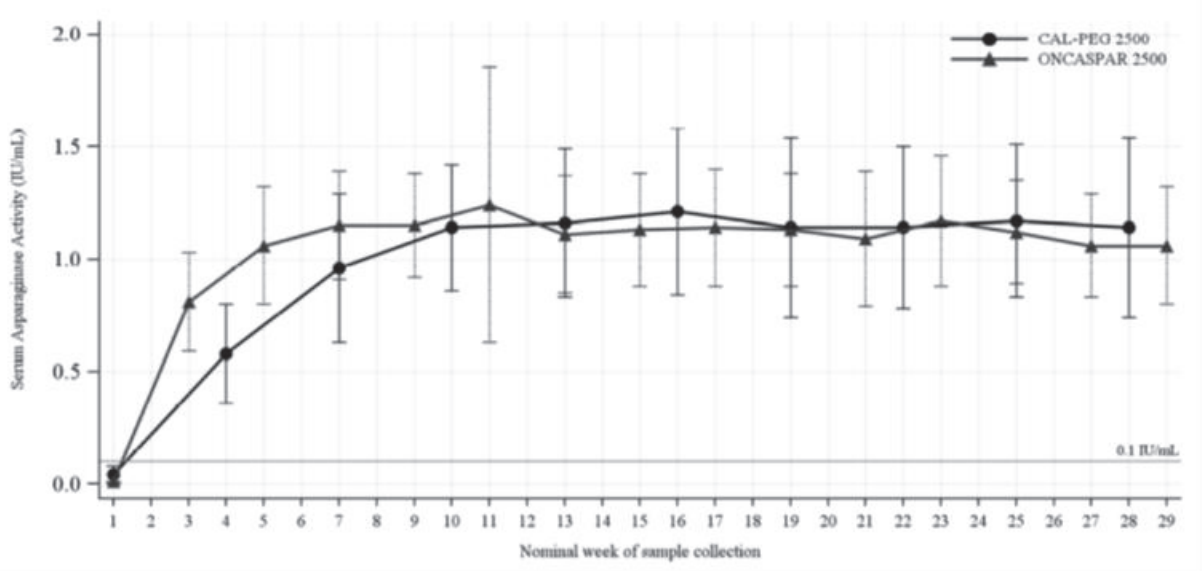
本剤及び CAL-H の寛解導入療法期終了後に、血中アスパラギナーゼ活性の最低値の算術平均値は、見かけ上定常状態になるまで増加した。

寛解導入療法期終了後（本剤 2 週間隔投与又は CAL 3 週間隔投与）に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であり、両群間で統計学的な有意差はなかった（Fisher の直接確率検定：p=0.1926）。

同様に、血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。

血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.2 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。

血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 97.9%（94/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
In the post-induction phase Oncaspar® and calaspargase pegol were administered every 2 and 3 weeks, respectively. Oncaspar® was administered on week 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, and 29. Calaspargase pegol was administered on week 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, and 28.
Primary PK endpoints related to NSAA levels = 0.10 IU/mL; a reference line at this level is shown on the plot.
引用元： DFCI 11-001 試験　In-Text Figure 4

図 1.3:5　　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移

表 1.3:14 DFCI 11-001 試験：寛解導入療法後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025、0.10、020 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の割合

Statistics/Categories	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=117) n (%) (95% CI)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=118) n (%) (95% CI)
Subjects with at least one valid post-Induction PK assessment, n	87	96
>=0.025 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.10 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.20 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.40 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	94 (97.9%) (92.7%, 99.7%)
Fisher's exact test >=0.10 IU/mL, two-side p-value	0.1926	—

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
CI=confidence interval; 95% CIs are based on Clopper-pearson method. The n for subjects with at least one valid post-induction PK assessment was used for percentage and CI calculation. The predose PK sample before the first post-induction dose is not included in this analysis.
Statistics are based on PK evaluable samples at the nominal sampling time-point. PK data are considered not evaluable if any of the following criteria are met: dose variation outside of +/-10% per protocol; pre-dose PK sample not collected pre-dose; PK sample collection outside of +/-20% window on the nominal time, where nominal time is 2 weeks after the previous dose for Oncaspar and 3 weeks for calaspargase pegol; missing PK sample, including sample not collected or received and sample thawed when received, or other unknown reasons.
引用元： DFCI 11-001 試験　Table 22

1.3.2.3　有効性の結果

（1）MRD

1）寛解導入療法期終了時の MRD

DFCI 11-001 試験の寛解導入療法期終了時の MRD を、表 1.3:15 に示した。

PCR 法による MRD 評価（寛解導入療法期終了時）は、「Low：<0.001」が本剤 69.6%（80/115 例）、CAL-H 群 68.1%（77/113 例）、「High：>=0.001」が本剤 9.6%（11/115 例）、CAL-H 群 9.7%（11/113 例）、「判定不能」が本剤 16.5%（19/115 例）、CAL-H 群 14.2%（16/113 例）、「不明」が本剤 4.3%（5/115 例）、CAL-H 群 8.0%（9/113 例）であった。

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

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

表 1.3:15　DFCI 11-001 試験：寛解導入療法期終了時の MRD（FAS）

	Calaspargase Pegol (N=113)	Oncaspar (N=115)
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	77 (68.1)	80 (69.6)
95% CI	58.7, 76.6	60.3, 77.8
High (>=0.001)	11 (9.7)	11 (9.6)
Indeterminate	16 (14.2)	19 (16.5)
Unknown	9 (8.0)	5 (4.3)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	88	91
Low (<0.001)	77 (87.5)	80 (87.9)
95% CI	78.7, 93.6	79.4, 93.8
High (>=0.001)	11 (12.5)	11 (12.1)
95% CI	6.4, 21.3	6.2, 20.6
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	81	83
Low (<0.001)	73 (90.1)	74 (89.2)
95% CI	81.5, 95.6	80.4, 94.9
High (>=0.001)	8 (9.9)	9 (10.8)
95% CI	4.4, 18.5	5.1, 19.6

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

2）リスク別の MRD

DFCI 11-001 試験のリスク別の MRD を、表 1.3:16 に示した。

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

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

表 1.3:16　DFCI 11-001 試験：治療別リスク別の MRD（FAS）

	Calaspargase Pegol 2500 IU/m²（N=113）	**Oncaspar 2500 IU/m²（N=115）**
Initial Risk: Standard Risk	**68**	**70**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	52 (76.5)	53 (75.7)
95% CI	64.6, 85.9	64.0, 85.2
High (>=0.001)	3 (4.4)	4 (5.7)
Indeterminate	11 (16.2)	11 (15.7)
Unknown	2 (2.9)	2 (2.9)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	55	57
Low (<0.001)	52 (94.5)	53 (93.0)
95% CI	84.9, 98.9	83.0, 98.1
High (>=0.001)	3 (5.5)	4 (7.0)
95% CI	1.1, 15.1	1.9, 17.0
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	55	57
Low (<0.001)	52 (94.5)	53 (93.0)
95% CI	84.9, 98.9	83.0, 98.1
High (>=0.001)	3 (5.5)	4 (7.0)
95% CI	1.1, 15.1	1.9, 17.0
Initial Risk: High Risk	**45**	**45**
MRD, n (%)		
Low (<0.001)	25 (55.6)	27 (60.0)
95% CI	40.0, 70.4	44.3, 74.3
High (>=0.001)	8 (17.8)	7 (15.6)
Indeterminate	5 (11.1)	8 (17.8)
Unknown	7 (15.6)	3 (6.7)
MRD in patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	33	34
Low (<0.001)	25 (75.8)	27 (79.4)
95% CI	57.7, 88.9	62.1, 91.3
High (>=0.001)	8 (24.2)	7 (20.6)
95% CI	11.1, 42.3	8.7, 37.9
MRD in B cell patients with evaluable sample, n (%)		
MRD Evaluable	26	26
Low (<0.001)	21 (80.8)	21 (80.8)
95% CI	60.6, 93.4	60.6, 93.4
High (>=0.001)	5 (19.2)	5 (19.2)
95% CI	6.6, 39.4	6.6, 39.4

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

3）年齢別の MRD

DFCI 11-001 試験の年齢別の MRD を、表 1.3:17 に示した。

10 歳未満では、評価可能例の MRD 評価は、「Low：<0.001」が本剤 91.2%（62/68 例）、CAL-H 群 90.9%（60/66 例）、「High：>=0.001」が本剤 8.8%（6/68 例）、CAL-H 群 9.1%（6/66 例）であっ

た。評価可能例中の B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low : <0.001」が本剤 93.7%（59/63 例）、CAL-H 群 92.2%（59/64 例）、「High : >=0.001」が本剤 6.3%（4/63 例）、CAL-H 群 7.8%（5/64 例）であった。

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

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

16 歳以上では、評価可能例の MRD 評価は、「Low : <0.001」が本剤 75.0%（3/4 例）、CAL-H 群 83.3%（5/6 例）、「High : >=0.001」が本剤 25.0%（1/4 例）、CAL-H 群 16.7%（1/6 例）であった。評価可能例中 B 細胞性 ALL 被験者では、MRD 評価は、「Low : <0.001」が本剤 75.0%（3/4 例）、CAL-H 群 100.0%（3/3 例）、「High : >=0.001」が本剤 25.0%（1/4 例）、CAL-H 群 0%（0/3 例）であった。

表 1.3:17　DFCI 11-001 試験：年齢別の MRD（FAS）

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

表 1.3:17　DFCI 11-001 試験：年齢別の MRD（FAS）（続き）

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

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

（2）完全寛解（CR）率

1）リスク別の完全寛解（CR）率

DFCI 11-001 試験のベースライン時リスク分類に基づく寛解導入療法終了時の CR 率を表 1.3:18 に示した。

DFCI 11-001 試験では、CR 率（寛解導入療法期終了時）は、全体では本剤群 95.7%（110/115

例）、CAL-H 群 92.0%（104/113 例）、標準リスクでは本剤群 97.1%（68/70 例）、CAL-H 群 95.6%（65/68 例）、高リスクでは本剤群 93.3%（42/45 例）、CAL-H 群 86.7%（39/45 例）であった。

表 1.3:18　DFCI 11-001 試験：ベースライン時リスク分類に基づく寛解導入療法終了時の完全寛解（CR）率（FAS）

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

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

2）年齢別の完全寛解（CR）率

年齢別寛解導入療法終了時の完全寛解（CR）率を、表 1.3:19 に示した。

DFCI 11-001 試験において、完全寛解率（CR）は、10 歳未満では本剤群 95.4%（83/87 例）、CAL-H群92.9%（79/85例）、10歳以上では本剤群96.4%（27/28例）、CAL-H群89.3%（25/27例）、10 歳以上 16 歳未満では本剤群 100.0%（21/21 例）、CAL-H 群 86.4%（19/22 例）、16 歳以上では本剤群 85.7%（6/7 例）、CAL-H 群 100.0%（6/6 例）であった。

表 1.3:19　DFCI 11-001 試験：年齢別寛解導入療法終了時の完全寛解（CR）率（FAS）

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

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