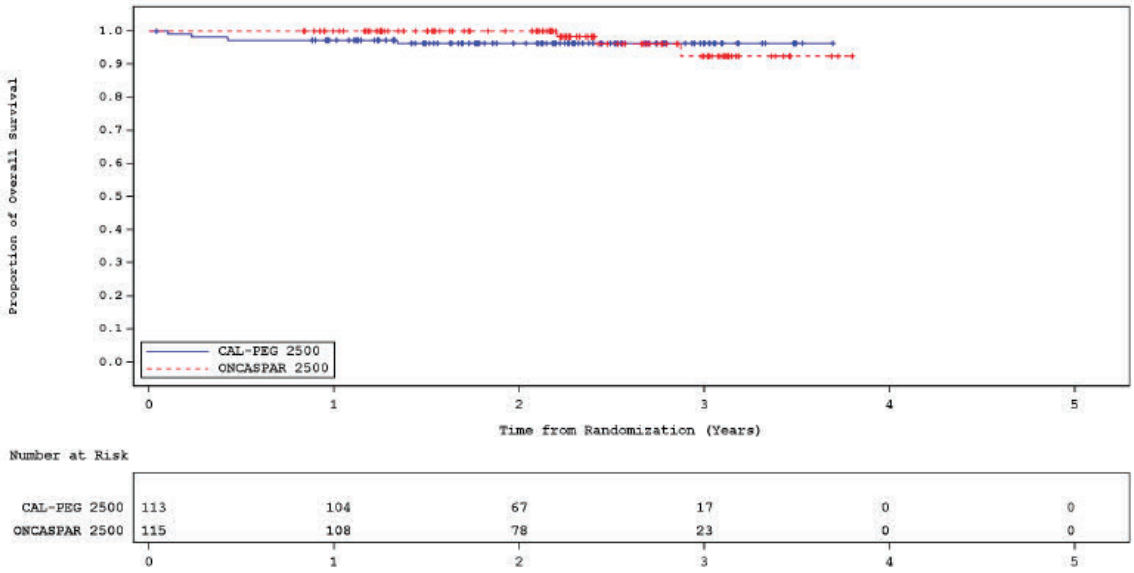
（3）無イベント生存率（EFS）

DFCI 11-001 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 1.3:20 及び図 1.3:6 に示した。

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

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



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

図 1.3:6　　DFCI 11-001 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.3:20　DFCI 11-001 試験：無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

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

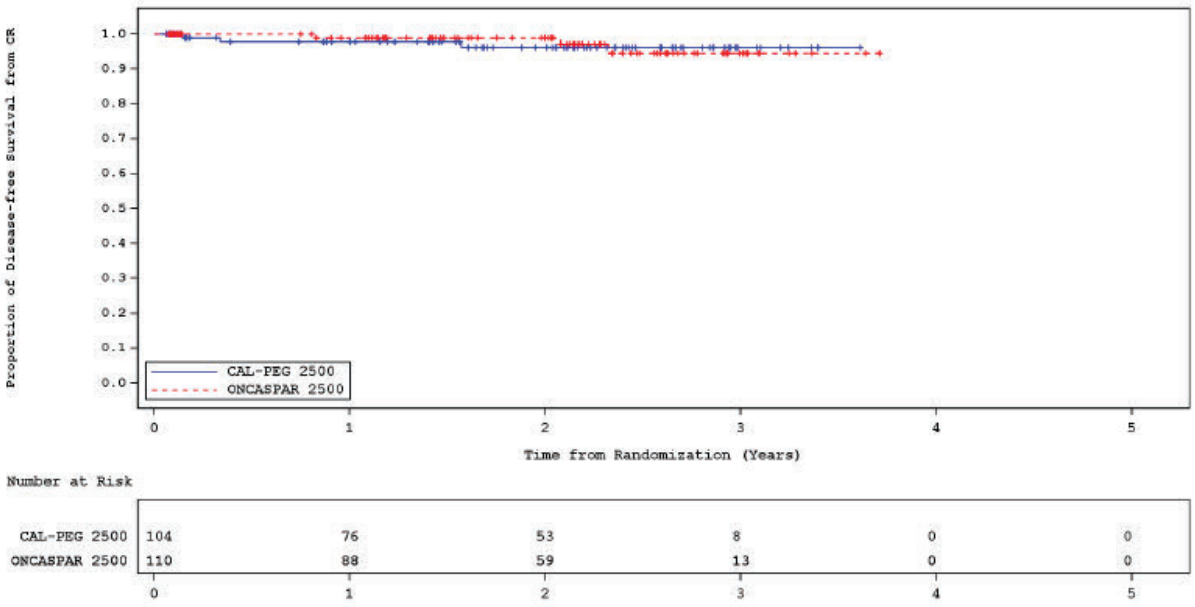
Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 16

（4）無病生存率（DFS）

DFCI 11-001 試験の無病生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線に、それぞれ表 1.3:21 及び図 1.3:7 に示した。

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

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



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

図 1.3:7　　DFCI 11-001 試験：無病生存率（DFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.3:21　　DFCI 11-001 試験：無病生存率（DFS）の概要（FAS）

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

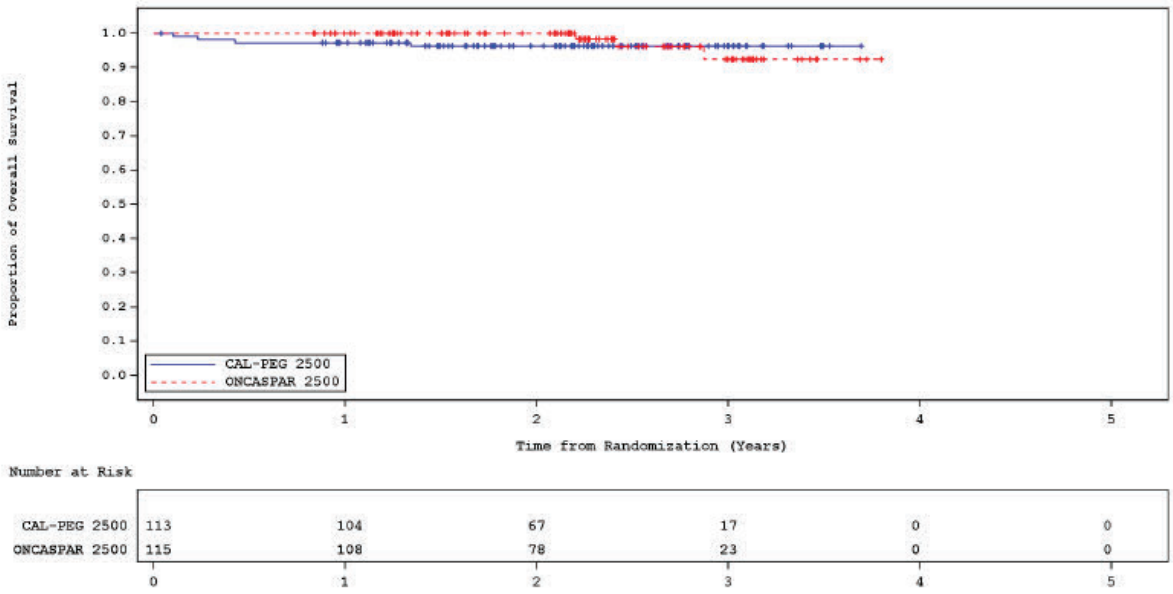
Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 18

（5）全生存率（OS）

DFCI 11-001 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 1.3:22 及び図 1.3:8 に示した。

カットオフ時点で死亡が認められた被験者は、本剤群 3/115 例（2.6%）、CAL-H 群 4/113 例（3.5%）であった。

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



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

図 1.3:8　　DFCI 11-001 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.3:22　　DFCI 11-001 試験：全生存率（OS）の概要（FAS）

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

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

1.3.2.4　安全性の結果

（1）曝露状況

DFCI 11-001 試験の曝露状況を、表 1.3:23 に示した。

DFCI 11-001 試験では、治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、本剤群 8.05 カ月（0.0～11.4 カ月）、CAL-H 群 7.79 カ月（0.0～10.2 カ月）であった。

累積投与量の中央値（最小値～最大値）は、本剤群 26225 IU/m^2（1680～87000 IU/m^2）、CAL-H 群 15563 IU/m^2（1150～60225 IU/m^2）であった。

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

目標の投与回数を受けた被験者の割合（中央値）は、本剤群 100.0%（6%～106%）、CAL-H 群 100.0%（9%～100%）であった。

表 1.3:23　DFCI 11-001 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

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

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

（2）有害事象

DFCI 11-001 試験の有害事象の要約を表 1.3:24 に示した。

DFCI 11-001 試験では、有害事象の発現割合は、本剤群 100.0%（119/119 例）、CAL-H 群 98.3%（116/118 例）であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

表 1.3:24　DFCI 11-001 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Adverse Event Type	Calaspargase Pegol (N=118) n (%)	Oncaspar® (N=119) n (%)
Any AEs	117 (99.2)	119 (100.0)
Any Treatment-emergent AEs (TEAEs)	116 (98.3)	119 (100.0)
Grade 3/4 TEAEs	110 (93.2)	114 (95.8)
Death	4 (3.4)	3 (2.5)
Serious TEAEs	29 (24.6)	26 (21.8)
Treatment-related TEAEs	115 (97.5)	118 (99.2)
Treatment-related Grade 3/4 TEAEs	93 (78.8)	110 (92.4)
Treatment-related Serious TEAEs	22 (18.6)	25 (21.0)
TEAEs leading to treatment discontinuation	33 (28.0)	23 (19.3)
Treatment-emergent AESIs	90 (76.3)	88 (73.9)

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001　In-Text Table 22、In-Text Table 33、Table 87、Table 139

（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

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した有害事象を、表 1.3:25 に示した。

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

CAL-H 群では、5%以上発現した有害事象は、低アルブミン血症 81.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 78.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 53.4%、血中ビリルビン増加及び低カリウム血症が各 45.8%、発熱性好中球減少症及び高血糖が各 33.9%、低血糖 30.5%、高トリグリセリド血症 28.0%、口内炎 25.4%、抱合ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少及び低ナトリウム血症が各 22.0%、アミラーゼ増加 17.8%、リパーゼ増加 16.9%、膵炎、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び国際標準比増加が各 11.9%、過敏症 9.3%、血中アルカリホスファターゼ増加 8.5%、高カリウム血症 7.6%、好中球減少性大腸炎 6.8%、ブドウ球菌感染 5.9%、高血圧、薬物過敏症、血液培養陽性、敗血症及び痙攣発作が各 5.1%であった。

表 1.3:25　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Calaspargase pegol (N=118) n (%)	Oncaspar® (N=119) n (%)	Total subjects (N=237) n (%)
低アルブミン血症	96 (81.4)	98 (82.4)	194 (81.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	93 (78.8)	92 (77.3)	185 (78.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (53.4)	70 (58.8)	133 (56.1)
血中ビリルビン増加	54 (45.8)	52 (43.7)	106 (44.7)
低カリウム血症	54 (45.8)	47 (39.5)	101 (42.6)
発熱性好中球減少症	40 (33.9)	48 (40.3)	88 (37.1)
高血糖	40 (33.9)	34 (28.6)	74 (31.2)
低血糖	36 (30.5)	43 (36.1)	79 (33.3)
高トリグリセリド血症	33 (28.0)	43 (36.1)	76 (32.1)
口内炎	30 (25.4)	24 (20.2)	54 (22.8)
抱合ビリルビン増加	26 (22.0)	38 (31.9)	64 (27.0)
血中フィブリノゲン減少	26 (22.0)	32 (26.9)	58 (24.5)
低ナトリウム血症	26 (22.0)	27 (22.7)	53 (22.4)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	22 (18.5)	43 (18.1)
リパーゼ増加	20 (16.9)	29 (24.4)	49 (20.7)
膵炎	14 (11.9)	20 (16.8)	34 (14.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	14 (11.9)	18 (15.1)	32 (13.5)
国際標準比増加	14 (11.9)	7 (5.9)	21 (8.9)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)	18 (7.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (8.5)	8 (6.7)	18 (7.6)
高カリウム血症	9 (7.6)	19 (16.0)	28 (11.8)
好中球減少性大腸炎	8 (6.8)	3 (2.5)	11 (4.6)
ブドウ球菌感染	7 (5.9)	4 (3.4)	11 (4.6)
高血圧	6 (5.1)	14 (11.8)	20 (8.4)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)	13 (5.5)
血液培養陽性	6 (5.1)	6 (5.0)	12 (5.1)
敗血症	6 (5.1)	6 (5.0)	12 (5.1)
痙攣発作	6 (5.1)	2 (1.7)	8 (3.4)
塞栓症	5 (4.2)	14 (11.8)	19 (8.0)
医療機器関連感染	4 (3.4)	7 (5.9)	11 (4.6)
低血圧	3 (2.5)	8 (6.7)	11 (4.6)

MedDRA ver.19.0
Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
NOTE: Only AEs starting or worsening upon treatment of study medication (calaspargase pegol or Oncaspar®) through 30 days of the last study medication or before Erwinia asparaginase substitution are reported. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the primary system organ class and preferred term.
引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 23

2）5%以上発現した副作用

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した副作用を、表 1.3:26 に示した。

本剤群では、5%以上発現した副作用は、低アルブミン血症 80.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 39.5%、高トリグリセリド血症 36.1%、血中フィブリノゲン減少 25.2%、血中ビリルビン増加及びリパーゼ増加 23.5%、高血糖 21.8%、アミラーゼ増加、低血糖及び膵炎が各 16.8%、発熱性好中球減少症 15.1%、抱合

ビリルビン増加 14.3%、塞栓症 11.8%、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10.1%、過敏症、血中アルカリホスファターゼ増加及び薬物過敏症が各 5.9%、国際標準比増加及び低カリウム血症が各 5.0%であった。

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

表 1.3:26　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した副作用（安全性解析対象集団）

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

MedDRA ver.19.0

Calaspargase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤

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

引用元：DFCI 11-001 試験　In-Text Table 27

3）Grade 3/4 の有害事象

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象を、表 1.3:27 に示した。

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

CAL-H 群では、5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 49.2%、低カリウム血症 43.2%、発熱性好中球減少症 33.9%、低アルブミン血症 27.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 26.3%、口内炎 25.4%、高血糖 23.7%、高トリグリセリド血症 21.2%、低ナトリウム血症 19.5%、血中ビリルビン増加 17.8%、リパーゼ増加 15.3%、血中フィブリノゲン減少 12.7%、アミラーゼ増加 11.0%、膵炎 10.2%、抱合ビリルビン増加 8.5%、好中球減少性大腸炎及び低血糖が 6.8%、ブドウ球菌感染及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長 5.9%、過敏症、敗血症及び血液培養陽性が 5.1%であった。

表 1.3:27　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象
（安全性解析対象集団）

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

表 1.3:27　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

	Calaspargase pegol (N=118) n (%)			Oncaspar® (N=119) n (%)		
Preferred Term	**Grades 3/4**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grades 3/4**	**Grade 3**	**Grade 4**
敗血症	6 (5.1)	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (5.0)	0	6 (5.0)
血液培養陽性	6 (5.1)	6 (5.1)	0	6 (5.0)	6 (5.0)	0
医療機器関連感染	4 (3.4)	4 (3.4)	0	7 (5.9)	7 (5.9)	0
高血圧	4 (3.4)	4 (3.4)	0	7 (5.9)	6 (5.0)	1 (0.8)
低血圧	3 (2.5)	3 (2.5)	0	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.4)

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

4）Grade 3/4 の副作用

DFCI 11-001 試験の 5%以上発現した Grade 3/4 の副作用を、表 1.3:28 に示した。

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

表 1.3:28　DFCI 11-001 試験：5%以上発現した Grade 3/4 の副作用（安全性解析対象集団）

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

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

5）特に注目すべき有害事象

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

DFCI 11-001 試験の過敏症に関連する特に注目すべき有害事象を、表 1.3:29 に示した。

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

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

表 1.3:29　DFCI 11-001 試験：過敏症に関連する特に注目すべき有害事象
（安全性解析対象集団）

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

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

6）特に注目すべき副作用

DFCI 11-001 試験の特に注目すべき副作用を、表 1.3:30 に示した。

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

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

表 1.3:30　DFCI 11-001 試験：特に注目すべき副作用（安全性解析対象集団）

Preferred term	Calaspargase pegol N=118 n (%)	Oncaspar® N=119 n (%)
低アルブミン血症	96 (81.4)	96 (80.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (61.9)	62 (52.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (40.7)	47 (39.5)
高トリグリセリド血症	33 (28.0)	43 (36.1)
血中ビリルビン増加	40 (33.9)	28 (23.5)
高血糖	31 (26.3)	26 (21.8)
血中フィブリノゲン減少	24 (20.3)	30 (25.2)
リパーゼ増加	20 (16.9)	28 (23.5)
アミラーゼ増加	21 (17.8)	20 (16.8)
低血糖	17 (14.4)	20 (16.8)
膵炎	14 (11.9)	20 (16.8)
抱合ビリルビン増加	16 (13.6)	17 (14.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	13 (11.0)	12 (10.1)
塞栓症	5 (4.2)	14 (11.8)
過敏症	11 (9.3)	7 (5.9)
国際標準比増加	12 (10.2)	6 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (7.6)	7 (5.9)
薬物過敏症	6 (5.1)	7 (5.9)
医療機器内血栓	3 (2.5)	2 (1.7)
静脈血栓症	3 (2.5)	2 (1.7)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	3 (2.5)

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

（4）死亡

DFCI 11-001 試験の死亡例一覧を、表 1.3:31 に示した。

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

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

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

1）本剤群

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

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

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

2）CAL-H 群

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

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

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

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

表 1.3:31　DFCI 11-001 試験：死亡例の一覧（ITT）

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

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

（5）その他の重篤な有害事象

DFCI 11-001 試験の重篤な有害事象を、表 1.3:32 に示した。

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

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

CAL-H 群では膵炎 7 例、リパーゼ増加 5 例、敗血症 4 例、高血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球減少性大腸炎が各 3 例、発熱性好中球減少症、血液培養陽性、血中ビリルビン増加及び肺炎が各 2 例、アミラーゼ増

加、低血圧、抱合ビリルビン増加、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、肺感染、急性腎障害、穿孔性虫垂炎、完全房室ブロック、バチルス感染、血中クレアチニン増加、クロストリジウム・ディフィシレ感染、播種性血管内凝固、薬物性肝障害、全身性浮腫、頭蓋内出血、肝不全、急性肝炎、大腸穿孔、下部消化管出血、真菌性眼内炎、末梢性感覚ニューロパチー、胸水、気胸、可逆性後白質脳症症候群、呼吸不全、スケドスポリウム感染、小腸閉塞、ブドウ球菌感染、口内炎、尿路感染及び静脈血栓症が各 1 例であった。

表 1.3:32　　DFCI 11-001 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**Calaspargase Pegol** **2500 IU/m^2** **(N=118)** **n (%)**	**Oncaspar** **2500 IU/m^2** **(N=119)** **n (%)**
Subjects with at least one serious TEAE	29 (24.6)	26 (21.8)
血液およびリンパ系障害	3 (2.5)	4 (3.4)
発熱性好中球減少症	2 (1.7)	4 (3.4)
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (0.8)	0
完全房室ブロック	1 (0.8)	0
胃腸障害	14 (11.9)	9 (7.6)
膵炎	7 (5.9)	6 (5.0)
好中球減少性大腸炎	3 (2.5)	0
下痢	0	1 (0.8)
大腸穿孔	1 (0.8)	0
下部消化管出血	1 (0.8)	0
再発性膵炎	0	1 (0.8)
小腸出血	0	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.8)	0
口内炎	1 (0.8)	0
上部消化管出血	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	3 (2.5)	0
薬物性肝障害	1 (0.8)	0
肝不全	1 (0.8)	0
急性肝炎	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	9 (7.6)	8 (6.7)
敗血症	4 (3.4)	4 (3.4)
肺感染	1 (0.8)	1 (0.8)
肺炎	2 (1.7)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.8)	0
バチルス感染	1 (0.8)	0
細菌性敗血症	0	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0
クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.8)
真菌性眼内炎	1 (0.8)	0
胸膜感染	0	1 (0.8)
スケドスポリウム感染	1 (0.8)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.8)	0
尿路感染	1 (0.8)	0

表 1.3:32　DFCI 11-001 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Primary System Organ Class Preferred Term	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2 (N=118) n (%)	Oncaspar 2500 IU/m^2 (N=119) n (%)
臨床検査	10 (8.5)	17 (14.3)
リパーゼ増加	5 (4.2)	12 (10.1)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	1 (0.8)
血液培養陽性	2 (1.7)	2 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	1 (0.8)
血中コルチゾール減少	0	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	5 (4.2)	5 (4.2)
高血糖	3 (2.5)	4 (3.4)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	1 (0.8)
低カリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)
アシドーシス	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (2.5)	1 (0.8)
頭蓋内出血	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.8)	0
痙攣発作	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0
急性腎障害	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	1 (0.8)
胸水	1 (0.8)	0
肺臓炎	0	1 (0.8)
気胸	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	0
血管障害	2 (1.7)	3 (2.5)
低血圧	1 (0.8)	2 (1.7)
塞栓症	0	1 (0.8)
静脈血栓症	1 (0.8)	0

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

（6）投与中止に至った有害事象

DFCI 11-001 試験の投与中止に至った有害事象（各群 2 例以上）を、表 1.3:33 に示した。

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

各群 2 例以上の投与中止に至った有害事象は、本剤群ではリパーゼ増加が 9 例、膵炎及び薬物

過敏症が各 7 例、アミラーゼ増加が 3 例、過敏症が 2 例、CAL-H 群では過敏症が 10 例、リパーゼ増加が 8 例、膵炎が 7 例、薬物過敏症が 6 例、アミラーゼ増加が 5 例、アナフィラキシー反応が 2 例であった。

表 1.3:33　　DFCI 11-001 試験：投与中止に至った有害事象（各群 2 例以上）（安全性解析対象集団）

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

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

（7）臨床検査値の評価

DFCI 11-001 試験において、各群 5 例以上に発現した治験薬との因果関係を問わない臨床検査値異常を、表 1.3:34 に示した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 77.3%（92/119 例）、CAL-H 群 78.8%（93/118 例）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤群 58.8%（70/119 例）、CAL-H 群 53.4%（63/118 例）であった。血中ビリルビン増加は、本剤群 43.7%（52/119 例）、CAL-H 群 45.8%（54/118 例）であった。抱合ビリルビン増加は、本剤群 31.9%（38/119 例）、CAL-H 群 22.0%（26/118 例）であった。血中フィブリノゲン減少は、本剤群 26.9%（32/119 例）、CAL-H 群 22.0%（26/118 例）であった。アミラーゼ増加は、本剤群 18.5%（22/119 例）、CAL-H 群 17.8%（21/118 例）であった。リパーゼ増加は、本剤群 24.4%（29/119 例）、CAL-H 群 16.9%（20/118 例）であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長は、本剤群 15.1%（18/119 例）、CAL-H 群 11.9%（14/118 例）であった。国際標準比増加は、本剤群 5.9%（7/119 例）、CAL-H 群 11.9%（14/118 例）であった。血中アルカリホスファターゼ増加は、本剤群 6.7%（8/119 例）、CAL-H 群 8.5%（10/118 例）であった。血液培養陽性は、本剤群 5.0%（6/119 例）、CAL-H 群 5.1%（6/118 例）であった。

表 1.3:34　DFCI 11-001 試験：各群 5 例以上に発現した臨床検査値異常
（安全性解析対象集団）

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

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

（8）免疫原性

1）抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体

投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果を、表 1.3:35 に示した。ベースライン時に抗薬物抗体陰性を示した被験者の投与後の抗薬物抗体の結果を、表 1.3:36 に示した。

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

CAL-H 群では、ベースライン時抗薬物抗体陽性の割合は 3.9%（4/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の割合は 2.0%（2/102 例）、抗薬物抗体のみ陽性の割合は 2.0%（2/102 例）であった。

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

CAL-H 群では、ベースライン時抗薬物抗体陰性で治験薬投与後抗薬物抗体陽転の被験者の割合は 14.3%（14/98 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性であった割合は 13.3%（13/98 例）であった。抗薬物抗体陽転 14 例中、2 例は最終評価時に抗薬物抗体陰性であった。

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

表 1.3:35　　DFCI 11-001 試験：投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果

			Post-baseline					
		Baseline	Anti-pegaspargase/ Anti-calaspargase pegol			Anti-PEG		
Treatment	Anti-pegaspargase/ Anti-calaspargase pegol vs. Anti-PEG	n (%)	Positive n (%)	Negative n (%)	Missing n (%)	Positive n (%)	Negative n (%)	Missing n (%)
Calaspargase pegol	Negative/NA	98 (96.1)	14 (14.3)	80 (81.6)	4 (4.1)	13 (13.3)	1 (1.0)	4 (4.1)
2500 U/m^2 (N = 102)	Positive/Positive	2 (2.0)	-	2 (100.0)	-	-	-	-
	Positive/Negative	2 (2.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	1 (50.0)	-	-
	Total	102 (100)	15 (14.7)	83 (81.4)	4 (3.9)	14 (13.7)	1 (1.0)	4 (3.9)
Pegaspargase	Negative/NA	94 (91.3)	17 (18.1)	75 (79.8)	2 (2.1)	16 (17.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
2500 U/m^2 (N = 103)	Positive/Positive	3 (2.9)	-	2 (66.7)	1 (33)	-	-	1 (33)
	Positive/Negative	6 (5.8)	2 (33.3)	4 (66.7)	-	2 (33.3)	-	-
	Total	103 (100.0)	19 (18.4)	81 (78.6)	3 (2.9)	18 (17.5)	1 (1.0)	3 (2.9)
Total (N = 205)	Negative/NA	192 (93.7)	31 (16.1)	155 (80.7)	6 (3.1)	29 (15.1)	2 (1.0)	6 (3.1)
	Positive/Positive	5 (2.4)	-	4 (80.0)	1 (20)	-	-	1 (20)
	Positive/Negative	8 (3.9)	3 (37.5)	5 (62.5)	-	3 (37.5)	-	-
	Total	205 (100)	34 (16.6)	164 (80.0)	7 (3.4)	32 (15.6)	2 (1.0)	7 (3.4)

Calaspargase pegol：CAL-H、Pegaspargase：本剤
Patients with positive post-baseline ADA are defined as patients with at least one positive reported post-dose.
A patient with missing baseline was considered as negative baseline.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study medication.
Baseline percentage is based on N. Percentage for post-baseline value is based on Baseline n.
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.3.1) 1

表 1.3:36　DFCI 11-001 試験：ベースライン時に抗薬物抗体陰性被験者の投与後の抗薬物抗体の結果

Arm Patient ID	Baseline status	Post-baseline ADA	Post-baseline anti-PEG antibodies	ADA seroconverter	ADA at last evaluation
Calaspargase pegol					
[redacted]	negative	X	No	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
Oncaspar					
[redacted]	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative [a]	X	X	X	No
	negative	X	No	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X

Calaspargase pegol：CAL-H、Pegaspargase：本剤
a：First administration of study drug was [redacted] 20[redacted], but first blood sample (labelled “Induction Day 7”) was collected on [redacted] 20[redacted]; the negative baseline was imputed.
X = positive result; No = negative result.
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.3.2.1) 1、Table (9.3.2.1) 2 より作成

2）アスパラギナーゼ活性に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の影響

アスパラギナーゼ活性最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者と抗薬物抗体／抗 PEG 抗体の結果を、表 1.3:37 に示した。

寛解導入療法後にアスパラギナーゼ活性最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 86.6%（84/97 例）、CAL-H 群 81.3%（74/91 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG

抗体がともに陽性であった割合は、本剤群 9.5%（8/84 例）及び CAL-H 群 1.4%（1/74 例）であり、抗薬物抗体が陽性であった割合は、本剤群 10.7%（9/84 例）及び CAL-H 群 1.4%（1/74 例）であった。。

本剤群及び CAL-H 群のベースライン時抗薬物抗体陰性の陽転被験者と SAA/NSAA の結果を、それぞれ表 1.3:38 及び表 1.3:39 に示した。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性で投与後陽転した被験者のうち、アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者は、本剤群 17/17 例、CAL-H 群 12/14 例であった。

アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者のうち、本剤群では 10/17 例及び CAL-H 群では 10/12 例に、過敏症に関連する特に注目すべき有害事象が発現した。

表 1.3:37　DFCI 11-001 試験：アスパラギナーゼ活性最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者と抗薬物抗体／抗 PEG 抗体の結果

	Asparlas 2500 U/m^2 N = 102 n (%)	**Oncaspar 2500 U/m^2 N = 103 n (%)**	**Total N = 205 n (%)**
Patients with ≥ 1 valid post-induction NSAA Assessment	**91**	**97**	**188**
With NSAA ≥0.1 U/mL [a]	74 (81.3)	84 (86.6)	158 (84.0)
ADA and Anti-PEG status			
Positive [b, c]	1 (1.4)	8 (9.5)	9 (5.7)
95% CI	0, 7.3	4.2, 17.9	2.6, 10.5
Negative [b, c]	73 (98.6)	75 (89.3)	148 (93.7)
95% CI	92.7, 100	80.6, 95.0	88.7, 96.9
Missing [c]	-	1 (1.2)	1 (0.6)
ADA status			
Positive [c]	1 (1.4)	9 (10.7)	10 (6.3)
95% CI	0, 7.3	5.0, 19.4	3.1, 11.3
Negative [c]	73 (98.6)	74 (88.1)	147 (93.0)
95% CI	92.7, 100	79.2, 94.1	87.9, 96.5
Missing [c]	-	1 (1.2)	1 (0.6)

Asparlas：CAL-H、Pegaspargase：本剤

a：Percentages are based on the number of subjects with at least one valid post-dose Induction SAA assessment

b：Only subjects with both anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol and anti-PEG assessments are included. If one of the assessments is positive, it is considered as positive

c：Percentages are based on the number of subjects with SAA ≥ 0.1 U/mL

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 1

表 1.3:38　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性の陽転被験者と SAA/NSAA の結果（CAL-H 群）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]		
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 25 /20[redacted] Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]			Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted] CNS Dose 2 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted] CNS Dose 2 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted] CNS Dose 2 /20[redacted]	 Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted] CNS Dose 3 /20[redacted] Consolidation 2 Dose 4 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted] CNS Dose 3 /20[redacted] Consolidation 2 Dose 4 /20[redacted]	
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted] Consolidation 2 Dose 3 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted] Consolidation 2 Dose 3 /20[redacted]	 Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 2

表 1.3:39　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性の陽転被験者と SAA/NSAA の結果（Oncaspar 群）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
		CNS Dose 3 /20[redacted]	CNS Dose 3 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]				Hypersensitivity /20[redacted]
		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	Induction Day 7 Dose 1 /20[redacted]	Induction Day 11 /20[redacted]		
		Induction Day 18 /20[redacted]	Induction Day 18 /20[redacted]	
		Induction Day 25 /20[redacted]	Induction Day 25 /20[redacted]	
		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
	Consolidation 2 Dose 8 /20[redacted]			
	Consolidation 2 Dose 16 /20[redacted]			

表 1.3:39　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性の陽転被験者と SAA/NSAA の結果（Oncaspar 群）（続き）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 4

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

抗薬物抗体／抗 PEG 抗体陽性と過敏症／アナフィラキシー反応を、表 1.3:40 に示した。

また、ベースライン時抗薬物抗体陰性で治験薬投与後に特に注目すべき有害事象が発現した本剤群及び CAL-H 群の被験者一覧を、それぞれ表 1.3:41 及び表 1.3:42 に示した。

過敏症に関連する特に注目すべき有害事象の割合は、本剤群 14.6%（15/103 例）、CAL-H 群 14.7%（15/102 例）であった。その内訳は、本剤群では過敏症及び薬物過敏症が各 5.8%（6/103 例）、アレルギー性輸血反応 1.9%（2/103 例）、斑状丘疹状皮疹 1.0%（1/103 例）、CAL-H 群では過敏症 10.8%（11/102 例）、薬物過敏症 3.9%（4/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は、本剤群 60.0%（9/15 例）、CAL-H 群 60.0%（9/15 例）、抗薬物抗体が陽性であった割合は、本剤群 60.0%（9/15 例）、CAL-H 群 60.0%（9/15 例）であった。

また、アナフィラキシー反応の割合は、本剤群 1.0%（1/103 例）、CAL-H 群 2.0%（2/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の割合は、本剤群 100%（1/1 例）、CAL-H 群 100%（2/2 例）、抗薬物抗体陽性の割合は、本剤群 100%（1/1 例）、CAL-H 群 100%（2/2 例）であった。

表 1.3:40　DFCI 11-001 試験：治験薬投与後の過敏症／アナフィラキシー反応

	Calaspargase Pegol 2500 U/m^2 N = 102 n (%)	**Oncaspar 2500 U/m^2 N = 103 n (%)**
過敏症に関連する特に注目すべき有害事象	**15 (14.7)**	**15 (14.6)**
過敏症	11 (10.8)	6 (5.8)
薬物過敏症	4 (3.9)	6 (5.8)
斑状丘疹状皮疹	-	1 (1.0)
アレルギー性輸血反応	-	2 (1.9)
ADA and anti-PEG Positive [a]	9 (60.0)	9 (60.0)
95% CI	(32.3, 83.7)	(32.3, 83.7)
ADA Positive [a]	9 (60.0)	9 (60.0)
95% CI	(32.3, 83.7)	(32.3, 83.7)
アナフィラキシー反応	**2 (2.0)**	**1 (1.0)**
ADA and anti-PEG Positive [a]	2 (100)	1 (100)
95% CI	(15.8, 100)	(2.5, 100)
ADA Positive [a]	2 (100)	1 (100)
95% CI	(15.8, 100)	(2.5, 100)

Calaspargase pegol：CAL-H、Pegaspargase：本剤
a：Percentages are based on the number of subjects with at least one valid post-dose Induction assessment
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 1

表 1.3:41　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性で治験薬投与後に特に注目すべき有害事象が発現した被験者一覧（Oncaspar 群）

Events	Subject ID	Study Time Point	Grade	Serious	Related	IMP Discontinued	Outcome
Hypersensitivity reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Drug hypersensitivity							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Anaphylactic reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
Maculo-papular rash							
	[redacted]	Induction	3	No	possibly	No	resolved
		Induction Day 32	3	No	possibly	No	resolved

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 6、Table (9.5) 7、Table (9.5) 8、Table (9.5) 9 より作成

表 1.3:42　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性で治験薬投与後に特に注目すべき有害事象が発現した被験者一覧（CAL-H 群）

Events	Subject ID	Study Time Point	Grade	Serious	Related	IMP Discontinued	Outcome
Hypersensitivity reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved [a]
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 2 dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 1 dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Drug hypersensitivity							
	[redacted]	Consolidation 1 dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 1 dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Anaphylactic reactions							
	[redacted]	CNS	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
Hypersensitivity							
	[redacted]	CNS dose 2	2	No	probably	Yes	resolved

a：For patient [redacted] the outcome of the hypersensitivity event at CNS dose 2 ([redacted] 20[redacted]) was reported as 'ongoing' in Listing 28 and Listing 4 of the Day 120 data cut (last available evaluation time point). However, the status of the event was verified with the Investigator for this report, and was confirmed as 'resolved' on the same date it occurred ([redacted] 20[redacted]).

b：One patient ([redacted]) in the calaspargase pegol arm with pre-existing ADA at baseline experience an event of 'hypersensitivity'. This patient was ADA positive at baseline (titer, 1:25; no anti-PEG) and had ADA titer increase to 1:100 and tested positive for anti-PEG at CNS 2. There was a loss of asparaginase activity at two time points in a temporal relationship to the increase in ADA titer/anti-PEG development, with a contemporaneous event of hypersensitivity. The patient completed Erwinia and protocol therapy and remained alive, without relapse, at the last available survival evaluation time point.

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 2、Table (9.5) 3、Table (9.5) 4、Table (9.5) 5 より作成

1.3.3　結論

血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群及び CAL-H 群初回投与（寛解導入療法期 Day 7）後 18 日目時点（寛解導入療法期 Day 25）で、各々93.5%及び 97.3%であった。

血中アスパラギナーゼ活性最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。

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

CR 率（寛解導入療法期終了時）は、全体では本剤群 95.7%（110/115 例）、CAL-H 群 92.0%（104/113 例）、標準リスクでは本剤群 97.1%（68/70 例）、CAL-H 群 95.6%（65/68 例）、高リスクでは本剤群 93.3%（42/45 例）、CAL-H 群 86.7%（39/45 例）であった。

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

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

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

DFCI 11-001 試験では、有害事象の発現割合は、本剤群 100.0%（119/119 例）、CAL-H 群 98.3%（116/118 例）であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

20%以上発現した Grade 3/4 の有害事象は、本剤群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 60.5%、発熱性好中球減少症 40.3%、低カリウム血症 36.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高トリグリセリド血症が各 30.3%、低アルブミン血症 27.7%、高血糖 24.4%、リパーゼ増加 21.0%、口内炎 20.2%、CAL-H 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 49.2%、低カリウム血症 43.2%、発熱性好中球減少症 33.9%、低アルブミン血症 27.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 26.3%、口内炎 25.4%、高血糖 23.7%、高トリグリセリド血症 21.2%であった。

ベースライン時抗薬物抗体陰性で治験薬投与後抗薬物抗体陽転の被験者の割合は、本剤群 18.1%（17/94 例）、CAL-H 群 14.3%（14/98 例）であった。そのうち、投与後抗 PEG 抗体陽転の割合は、本剤群 17.0%（16/94 例）、CAL-H 群 13.3%（13/98 例）であった。抗薬物抗体陽転の被験者は、本剤群では 7/17 例及び CAL-H 群では 2/14 例が、最終評価時に抗薬物抗体陰性であった。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性で投与後陽転した被験者のうち、アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者は、本剤群 17/17 例、CAL-H 群 12/14 例であった。

結論として、本剤は 1 歳以上 22 歳未満の標準リスク、高リスク、超高リスクの未治療 ALL 患者に対して、寛解導入療法期にビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及びメトトレキ

サートとの併用療法によって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上が投与後 18 日間以上持続し、1 年 EFS、DFS 及び OS は各々98.0%、98.9%及び 100%を認め、生存期間の延長作用を示した。安全性の面では、本剤群で死亡例が 3 例認められたが、死因と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、過敏症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。以上のことから、本剤は標準・高・超高リスクの未治療 ALL 患者に対して有用な薬剤であると考えられた。

1.4　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）

1.4.1　試験方法

国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）の試験方法を、表 1.4:1 に示した。本試験は、本剤単剤を投与した際の忍容性及び安全性を評価する第 1 パートと、本剤を化学療法の 1 剤として他剤と併用投与した際の薬物動態/薬力学、有効性及び安全性を評価する第 2 パートから構成される。試験スケジュール（同意取得から寛解導入療法期）を表 1.4:2、標準リスク及び中間リスク並びに高リスクの試験スケジュールを、それぞれ表 1.4:3 及び表 1.4:4 に示した。標準リスク、中間リスク及び高リスクの投与スケジュールを、それぞれ表 1.4:5、表 1.4:6 及び表 1.4:7 に示した。標準リスク、中間リスク及び高リスクのレジメン（併用療法）のスケジュールを、それぞれ表 1.4:8、表 1.4:9 及び表 1.4:10 に示した。

表 1.4:1　国内の臨床試験（SHP674-201 試験）の試験方法

項目	内　容
試験の標題	未治療急性リンパ性白血病を対象とした SHP674（本剤）の第 II 相臨床試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 第 1 パート ・未治療 ALL を対象として、忍容性評価期間中における本剤を単回投与した際の忍容性及び安全性を評価する。 第 2 パート ・未治療 ALL を対象として、本剤初回投与の 14 日（336 時間）後における血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上であった被験者の割合を評価する。 副次目的： 第 1 パート ・未治療 ALL を対象として、本剤初回投与の 14 日（336 時間）後における血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上であった被験者の割合を評価する。 ・本剤の安全性を評価する。 ・本剤の PK を評価する。 ・本剤の免疫原性を評価する。 ・本剤投与開始後 1 年時点における生存割合を評価する。 ・本剤投与開始後 1 年時点における無イベント生存割合を評価する。 第 2 パート ・本剤の安全性を評価する。 ・本剤の PK を評価する。 ・本剤の免疫原性を評価する。 ・本剤投与開始後 1 年時点における生存割合を評価する。 ・本剤投与開始後 1 年時点における無イベント生存割合を評価する。 探索的目的： 第 1 パート ・寛解導入療法期及び早期強化治療期終了後の CR 割合、ORR を評価する。 第 2 パート ・寛解導入療法期及び早期強化治療期終了後の CR 割合、ORR を評価する。
試験デザイン	本試験は、日本人における未治療 ALL を対象とした本剤の多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、第 II 相臨床試験であり、第 1 パート及び第 2 パートから構成さ

項目	内　容
	れる。第 1 パート及び第 2 パートの試験デザインは、それぞれ図 1.4:1 及び図 1.4:2 に示した。
診断及び主な選択基準	ALL の診断 骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の 25%以上を占める場合を ALL とする。 WHO 分類の 2017 年版に従い、免疫マーカー所見によって、免疫学的診断基準にあてはまるものを B 細胞性 ALL とする。 選択基準： （1）第 1 パートに関しては、本人からアセント又は同意文書にて同意を取得した患者。なお、アセントを取得した患者においては、代諾者より書面による同意も取得すること。第 2 パートに関しては、本人及び／又は代諾者から文書による同意が得られている患者 （2）同意取得時に 1 歳以上かつ 21 歳以下の患者 （3）ECOG PS が 0～2 の患者 （4）未治療 B 前駆細胞性 ALL と診断された患者 （5）同意取得前に化学療法や放射線治療等、悪性腫瘍に対する治療を受けたことがない患者 （6）スクリーニング検査時の臨床検査値が以下に示す基準に該当する患者 ・AST 及び ALT が年齢別基準範囲上限 10 倍以下 ・直接ビリルビン（D-Bil）が 1.5 mg/dL 未満 ・血清クレアチニンが年齢別基準範囲上限の 1.5 倍以下 ・補正血清カルシウムが 11.5 mg/dL 以下 ・左室駆出率が 63%以上 ・SpO_2 94%以上 ・以下に示す計算式に従い、Fridericia 補正を行った QT 間隔（QTcF）が 0.45 秒未満 $QTcF=QT/RR^{1/3}$ （7）登録日より 6 カ月以上生存すると予想される患者 （8）妊娠可能な女性*及び生殖能力のある男性では、（女性の場合）同意取得時から本剤最終投与後少なくとも 6 カ月まで、又は（男性の場合）本剤投与開始時から本剤の最終投与後少なくとも 6 カ月まで、効果の高い方法で避妊することに同意した患者。妊娠可能な女性患者では、事前検査の血清又は尿妊娠検査結果が陰性でなければならない。 *初潮を経験しており、子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣手術等の手術を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12 カ月以上連続して無月経であることとする。 *本剤と経口避妊薬の間には間接的な相互作用が生じる可能性があるため、併用を推奨しない。妊娠可能な女性は経口避妊薬以外の別の避妊法を用いること。 除外基準： （1）ダウン症候群の患者 （2）成熟 B 細胞性 ALL（バーキット等）の患者 （3）活動性の感染症を有する患者 （4）コントロール不良な合併症を有する患者 （5）凝固障害を有する患者（例：血友病、既知のプロテイン S 欠乏症等） （6）膵炎の既往がある患者 （7）副腎皮質ステロイドを継続して使用している患者 （8）HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体陽性の場合は、HBV DNA を測定し、結果が陽性（20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上）の患者。 （9）L-アスパラギナーゼ製剤による前治療歴がある患者、又は疑われる患者 （10）PEG や PEG 製剤に対して過敏症の経験がある患者 （11）CNS 浸潤の症状・徴候があり（顔面神経麻痺等の脳神経症状がある場合等）、CT 若しくは MRI で中枢神経病変を認める患者 （12）妊娠（若しくは近い将来に妊娠を予定している）又は授乳中（授乳を中断しても本試験の対象から除外する）の女性

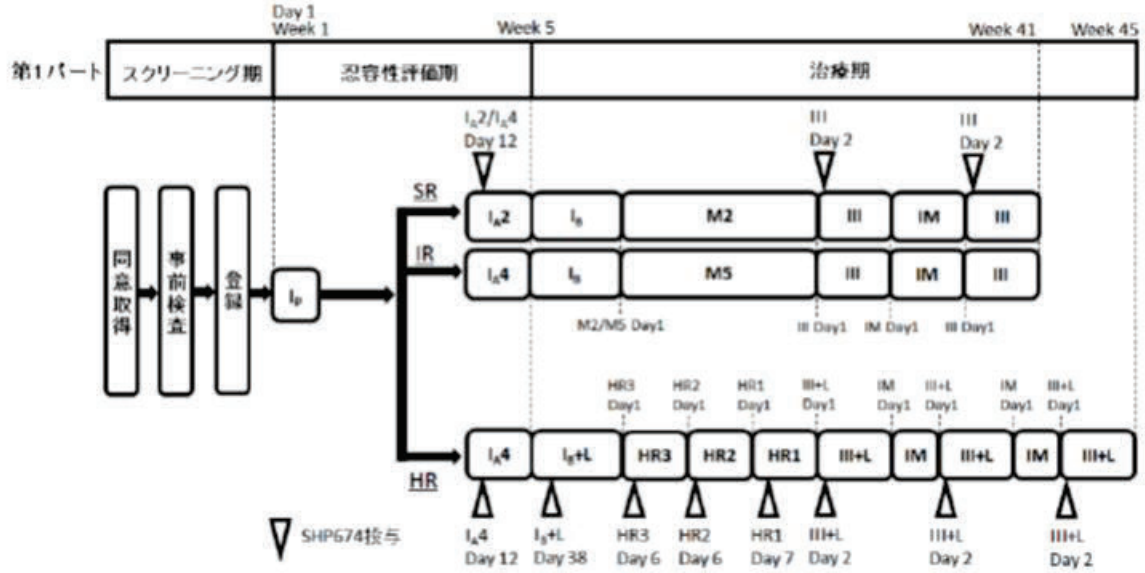
<table>
<tr><th>項目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>（13）悪性腫瘍の既往歴のある患者、その他悪性腫瘍を併発した患者、二次性の ALL 患者
（14）その他、治験責任医師又は治験分担医師により本試験の対象として不適格と判断された患者</td></tr>
<tr><td>被　験　者　数
（計画時及び解析時）</td><td>目標被験者数
第 1 パート：評価可能被験者数として 3～6 例
第 2 パート：22 例
第 1 パート
　治験薬投与例：3 例
　有効性解析対象例数：該当なし
　薬物動態解析対象例数：3 例
　免疫原性解析対象例数：3 例
　安全性解析対象例数：3 例
第 2 パート
　治験薬投与例：23 例
　有効性解析対象（FAS）例数：23 例
　薬物動態解析対象例数：23 例
　免疫原性解析対象例数：22 例
　安全性解析対象例数：23 例
全体
　治験薬投与例：26 例
　有効性解析対象例数：該当なし
　薬物動態解析対象例数：26 例
　免疫原性解析対象例数：25 例
　安全性解析対象例数：26 例</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量</td><td>本剤： Oncaspar
剤形：凍結乾燥製剤 3,750 IU/vial
投与形態：点滴静注
投与回数：
標準リスク／中間リスク：3 回
高リスク：8 回

含量及び剤形：1 本あたり 3750 IU を含有するバイアル。本剤は凍結乾燥製剤で無菌状態の単回使用バイアル製剤にて供給される。
薬剤調製法：注射用滅菌水 5.2 mL に溶解し、750 IU/mL 溶液とする。凍結乾燥製剤の溶解後の組成を以下に示した。

<table>
<tr><th>成分</th><th>1 mL あたりの量（溶解後）</th><th>配合目的</th></tr>
<tr><td>本剤 原薬</td><td>750 IU</td><td>有効成分</td></tr>
<tr><td>リン酸水素ナトリウム</td><td>0.56 mg</td><td>緩衝剤</td></tr>
<tr><td>リン酸二水素ナトリウム</td><td>2.58 mg</td><td>緩衝剤</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>3.94 mg</td><td>等張液</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td>42 mg</td><td>安定剤</td></tr>
<tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td><td>pH 調整</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td>適量</td><td>pH 調整</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対照薬、用法・用量</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>投与期間（投与回数）</td><td>標準リスク／中間リスク：3 回
・寛解導入療法期（28 日間）1 回（Day 12）
・再寛解導入療法 I 期（35 日間）1 回（Day 2）
・再寛解導入療法 II 期（35 日間）1 回（Day 2）
高リスク：8 回
・寛解導入療法期（28 日間）1 回（Day 12）
・早期強化治療期（42 日間）1 回（Day 38）</td></tr>
</table>

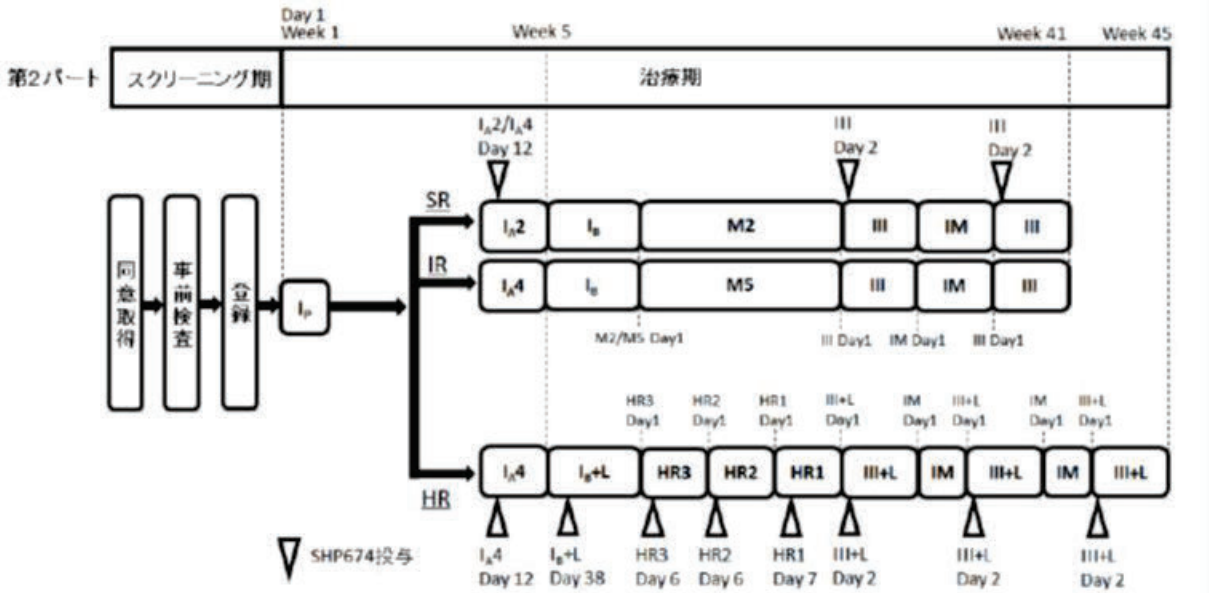
項目	内　容
	・強化治療 I 期（21 日間）1 回（Day 6） ・強化治療 II 期（21 日間）1 回（Day 6） ・強化治療 III 期（21 日間）1 回（Day 7） ・再寛解導入療法 I 期（35 日間）1 回（Day 2） ・再寛解導入療法 II 期（35 日間）1 回（Day 2） ・再寛解導入療法 III 期（35 日間）1 回（Day 2）
評　価　基　準	主要評価項目： 第 1 パート ・忍容性評価期間中に発現又は悪化したすべての有害事象及び本剤の副作用 第 2 パート ・本剤初回投与の 14 日（336 時間）後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成 主要評価項目の設定根拠： 第 1 パート ・本剤の現在の投与量は複数の海外臨床試験結果に基づいて決定された。本剤はタンパク質製剤であり、民族的要因（遺伝的多型等）は日本人患者の投与量に影響を与えない。第 1 パートは、海外臨床試験結果に基づいて設定された本剤投与量の日本人集団における忍容性を確認することを目的としている。日本人患者に対する忍容性と安全性を評価するために、有害事象及び本剤の副作用を主要評価項目として設定した。 第 2 パート ・血中アスパラギナーゼ活性は、臨床的有効性のサロゲートエンドポイントであり、また血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上という閾値は、持続的なアスパラギン枯渇を確保すると述べられている。海外の臨床試験では、本剤投与後の血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上を評価項目とし、欧州の添付文書における本剤の投与は、14 日ごととしている。本試験では、海外と同様の有効性を確認するため、本剤投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上を示す患者割合を主要評価項目として設定した。 副次評価項目： 第 1 パート （1）安全性 ・有害事象及び副作用の有無とその内容 ・臨床検査値 ・バイタルサイン （2）PK ・PK パラメータ （3）免疫原性 ・本剤に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体 （4）有効性 ・本剤初回投与の 14 日（336 時間）後における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上の達成 ・本剤投与開始後 1 年時点の生存率（OS） ・本剤投与開始後 1 年時点の無イベント生存率（EFS） 第 2 パート （1）安全性 ・有害事象及び副作用の有無とその内容 ・臨床検査値 ・バイタルサイン （2）PK ・PK パラメータ （3）免疫原性 ・本剤に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体

項目	内　容
	（4）有効性 ・血中アスパラギナーゼ活性 ・本剤投与開始後 1 年時点の OS ・本剤投与開始後 1 年時点の EFS 探索的評価項目： 第 1 パート ・寛解導入療法期及び早期強化治療期終了後の CR 割合、ORR 第 2 パート ・寛解導入療法期及び早期強化治療期終了後の CR 割合、ORR
解　析　方　法	有効性評価項目： ・血中アスパラギナーゼ活性値 パート 2 の本剤初回投与後 14 日（336 時間）後に血中アスパラギナーゼ活性値 0.10 IU/mL 以上を示した被験者の例数及び割合は、Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間に基づいて算出した。 ・EFS 及び OS EFS 及び OS は、本剤初回投与 1 年（365 日）後時点で、Kaplan-Meier 法による推定値及び 95% CI 法により算出した。 薬物動態評価項目： ・薬物動態パラメータ 血中アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、CL、V_{ss}）は、BSA 別に集計した。 安全性評価項目： ・有害事象及び副作用 本剤投与後の発現又は悪化した有害事象及び副作用の頻度は、MedDRA ver.23.1 を用いて SOC 及び PT 別に集計した。 ・特に注目すべき有害事象 特に注目すべき有害事象の頻度は、過敏症、急性膵炎及び塞栓症・血栓症の事象別に集計した。 ・抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体 抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体は、投与前後で評価した。
実　施　医　療　機　関	8 施設：日本
試　験　実　施　期　間	試験開始日：2019 年 10 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 最終報告日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（最終の被験者の完了日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）



HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、
Ip：先行治療期、I_A2、I_A4：寛解導入療法期、I_B、I_B+L：早期強化治療期、M2、M5、HR1/2/3：強化治療期、
IM：中間維持療法期、III、III+L：再寛解導入療法期
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書　Figure 1

図 1.4:1　　SHP674-201 試験：第 1 パートの試験デザイン



HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、
Ip：先行治療期、I_A2、I_A4：寛解導入療法期、I_B、I_B+L：早期強化治療期、M2、M5、HR1/2/3：強化治療期、
IM：中間維持療法期、III、III+L：再寛解導入療法期
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書　Figure 2

図 1.4:2　　SHP674-201 試験：第 2 パートの試験デザイン

表 1.4:2　　SHP674-201 試験：試験スケジュール（同意取得から寛解導入療法期）

				Ip	I_A2/I_A4												
	Informed Consent [g]	Screening [h]	Enrollment	Week 1	Week 2				Week 3		Week 4			Week 5			
Day [a]	-21	-14		1 [i]	8	12	13	14	15	16	22	23	26	29	30	33	37
Hospitalization [b]					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Informed consent	X																
Inclusion and exclusion criteria		X															
Subject demographics		X															
Enrollment			X														
Criteria for starting treatment [c]				X	X												
Disease assessment and risk classification		X			X [k]				X [l]		X [n]					X [o]	
Symptoms and findings		X		X	X	X			X		X			X			
Height and weight [d],[f]		X		X	X												
Vital signs [d]		X		X	X	X			X		X			X			
ECOG PS [d],[e]		X		X	X	X			X		X			X			
SpO_2		X															
Hematology [d],[e]		X		X	X	X			X		X			X			
Chemistry [d],[e]		X		X	X	X			X		X			X			
Coagulation test [d],[e]		X		X	X	X			X		X			X			
Immunoserological test [d],[e]		X		X	X												
Viral test		X															
Urinalysis [d],[e]		X		X	X	X			X		X			X			
Echocardiography		X															
CT, MRI, PET		X														X [p]	
Pregnancy test		X															
12-lead resting electrocardiography		X			*See Table 8.15-1.												
Bone marrow examination									X [m] BMA2							X [q] BMA3	
Cerebrospinal fluid examination				X [j]												X [r]	
Blood MTX concentration																	
Plasma asparaginase activity					*See Table 8.22-1.												
Immunogenicity (anti-antibodies)					*See Table 8.22-2.												
Adverse events	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Review of concomitant medications and therapies, supportive care	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
CR evaluation																X [s]	

* The numbers refer to the table numbers in the protocol (Appendix 16.1.1).

a：If treatment was postponed, the relevant test schedule was also to be postponed.

b：As a general rule, subjects were hospitalized during remission induction therapy.

c：Laboratory results obtained within 4 days before the start of treatment in each phase could be used to assess subjects for the criteria for starting treatment related to hematology or chemistry.

d：To be performed before the start of the administration of SHP674 or the backbone therapy drugs that were listed in Section 9.4.1.2.

e：The test or examination was allowed to be performed within 4 days before the prescribed day, except for that at screening and on I_P Day 1.

f：Height and weight were allowed to be measured within 7 days before the prescribed day, except for those at screening and on I_P Day 1.

g：Informed consent had to be obtained not later than 21 days before enrollment.

h：Screening had to be performed not later than 14 days before enrollment.

i：Treatment in the pre-treatment phase was started within 7 days after enrollment. If screening was performed within 3 days before Day 1, the duplicate test items scheduled for Day 1 pre-dose could be omitted, except for symptoms and findings and vital signs.

j：Cerebrospinal fluid examination was performed simultaneously with MTX intrathecal therapy on I_P Day 1. However, it could be postponed until up to Day 4, if a subject could not receive MTX intrathecal therapy on Day 1 for a reason such as that the subject's initial visit fell on a weekend.

k：Oral administration (or IV administration at the same dose) of PSL was started on I_P Day 1. A subject who had a circulating leukemic cell count (lymphoblast count) of <1000/μL on Day 8 was defined as a prednisolone-good responder. A subject who had a circulating leukemic cell count (lymphoblast count) of ≥1000/μL on Day 8 was defined as a prednisolone-poor responder. Circulating leukemic cell count was calculated by multiplying circulating WBC count (/μL)

measured on the same day by the percentage of leukemic cells (%). Results of smear microscopy at each investigative site were used to determine the response to PSL. A total dosage of PSL of ≥210 mg/m^2 was required to determine the response to PSL. The test required for the determination of PSL response was to be performed before the start of administration of the investigational product or backbone therapy drugs listed in Section 9.4.1.2.

l：Risk category was determined before administration on I_A2/I_A4 Day 22 based on the result of the BMA2 performed on I_A2/I_A4 Day 15.

m：On Day 15 of I_A2/I_A4, VCR and DNR was to be administered after the completion of BMA2. If Day 15 of I_A2/I_A4 fell on a national holiday or a weekend, BMA2 could be performed ±1 day of Day 15. If BMA2 was performed on Day 16, the administration of VCR and DNR scheduled for Day 15 of I_A2/I_A4 was also to be shifted to Day 16.

n：Whether to categorize a subject as HR was determined based on the results of chimeric gene analysis and chromosome analysis. The determination was to be completed before the start of administration of the investigational product or backbone therapy drugs listed in Section 9.4.1.2.

o：Risk category was determined based on the results of BMA3.

p：As a general rule, positron emission tomography (PET) was performed in the fasting state.

q：To be performed within 7 days after the end of administration on Day 33 of I_A2/I_A4.

r：To be performed from Day 33 of I_A2/I_A4 to before the start of early consolidation therapy (I_B/I_B+L). If the day of TIT was changed for a social reason such as that the prescribed day fell on a weekend or holiday, the day of bone marrow examination could also be changed accordingly.

s：To be performed after the end of administration on Day 33 of I_A2/I_A4 to before the start of early consolidation therapy (I_B/I_B+L). If it was difficult to determine whether the subject could start the next therapy 7 days after the end of administration on Day 33 (for example, the presence of blasts was suspected but not evident because of hypocellular bone marrow), an additional bone marrow examination could be performed at the time when WBC count increased to around 1000/μL.

引用元：SHP674-201 試験　治験総括報告書　Table 1

表 1.4:3　　SHP674-201 試験：試験スケジュール（早期強化治療期及びそれ以降の治療：標準リスク及び中間リスク）

	I_B						M2/M5																					
	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12	Week 13				Week 14	Week 15				Week 16	Week 17				Week 18	Week 19				Week 20	Week 21
Day [a]	36	43	50	57	64	71	1	8	9	10	11	15	22	23	24	25	29	36	37	38	39	43	50	51	52	53	57 [m]	64 [m]
Criteria for starting treatment [b]	X				X		X	X					X					X					X					
Symptoms and findings [c]	X	X	X	X	X	X [e]	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
Height and weight [c,d]	X						X																					
Vital signs [c]	X	X	X	X	X	X [e]	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
ECOG PS [c,e]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
SpO_2																												
Hematology [c,e]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
Chemistry [c,e]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
Coagulation test [c,e]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X				X	X				X	X				X	X
Immunoserological test [c,e]	X						X																					
Viral test [c,e]	X [f]						X [f]																					
Urinalysis [c,e]	X						X																					
Electrocariography																												
CT, MRI, PET						X [g]																						
Pregnancy test																												
12-lead resting electrocardiography [c,e]	X						X																					
Bone marrow examination						X [h] BMA4																						
Cerebrospinal fluid examination						X [i]																						
Blood MTX concentration									X [j]	X [k]	X [l]			X [j]	X [k]	X [l]			X [j]	X [k]	X [l]			X [j]	X [k]	X [l]		
Plasma asparaginase activity	*See Table 8.22-1.																											
Immunogenicity (anti-antibodies)	*See Table 8.22-2.																											
Adverse events	←																											→
Review of concomitant medications and therapies, supportive care	←																											→
CR evaluation						X [h]																						

表 1.4:3　　SHP674-201 試験：試験スケジュール（早期強化治療期及びそれ以降の治療：標準リスク及び中間リスク）（続き）

	III									IM		III									
	Week 22		Week 23		Week 24		Week 25		Week 26	Week 27	Week 28 to Week 36	Week 37		Week 38		Week 39		Week 40		Week 41	Treatment completion/ discontinuation or study discontinuation [o]
Day [a]	1	2	8	13	15	16	22	27	29 [m]	1	8,15,22... 50,57 [m] 64 [m]	1	2	8	13	15	16	22	27	29 [m]	
Criteria for starting treatment [b]	X				X					X		X				X					
Symptoms and findings [c]	X	X	X		X		X		X	X	X [n]	X	X	X		X		X		X	X [p]
Height and weight [c],[d]	X									X		X									X [p]
Vital signs [c]	X	X	X		X		X		X	X	X [n]	X	X	X		X		X		X	X [p]
ECOG PS [c],[e]	X	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X		X		X	X [p]
SpO_2																					X [p]
Hematology [c],[e]	X	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X		X		X	X [p]
Chemistry [c],[e]	X	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X		X		X	X [p]
Coagulation test [c],[e]	X	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X		X		X	X [p]
Immunoserological test [c],[e]	X									X		X									X [p]
Viral test [c],[e]	X [f]									X [f]		X [f]									X [f],[p]
Urinalysis [c],[e]	X	X								X		X	X								X [p]
Electrocariography																					X [p]
CT, MRI, PET																					
Pregnancy test																					X [p]
12-lead resting electrocardiography [c],[e]	X									X		X									X [p]
Bone marrow examination																					
Cerebrospinal fluid examination																					
Blood MTX concentration																					
Plasma asparaginase activity	*See Table 8.22-1.																				
Immunogenicity (anti-antibodies)	*See Table 8.22-2.																				
Adverse events	←																			→	
Review of concomitant medications and therapies, supportive care	←																			→	
CR evaluation																					

* The numbers refer to the table numbers in the protocol (Appendix 16.1.1).

a：If treatment was postponed, the relevant test schedule was also to be postponed.

b：Laboratory results obtained within 4 days before the start of treatment in each phase could be used to assess subjects for the starting criteria related to hematology or chemistry.
c：To be performed before the start of the administration of SHP674 or the backbone therapy drugs that were listed in Section 9.4.1.2.
d：Height and weight were allowed to be measured within 7 days before the prescribed day, except for those at treatment completion, treatment discontinuation, or study discontinuation.
e：Laboratory tests were allowed to be performed within 4 days before the prescribed day, except for those at treatment completion, treatment discontinuation, or study discontinuation.
f：If the subject was negative for HBs antigen and positive for HBc antibody or HBs antibody at screening, HBV DNA was to be measured to confirm that the result was negative. HBV DNA measurement other than that at screening was not to be required for subjects with a documented history of HBV vaccination.
g：As a general rule, PET was performed in the fasting state.
h：To be performed during the period from Day 65 of I_B/I_B+L to before the start of consolidation therapy (M2/M5/HR3).
i：To be performed during the period from Day 59 of I_B/I_B+L to before the start of consolidation therapy (M2/M5/HR3). If the day of TIT was changed for a social reason such as that the prescribed day fell on a weekend or holiday, the day of bone marrow examination could also be changed accordingly.
j：To be performed 24 hours after the administration of MTX.
k：To be performed 42 and 48 hours after the administration of MTX. Measurement at 36 hours was optional.
l：To be performed 66 hours after the administration of MTX. Measurement at 54 hours was optional.
m：Tests and assessments on M2/M5 Day 57, M2/M5 Day 64, III Day 29, IM Day 57, and IM Day 64 could be omitted if the investigator or subinvestigator considered unnecessary. If not omitted, these tests and assessments were allowed to be performed within 4 days before the prescribed day.
n：The assessment was allowed to be performed within 4 days before the prescribe day.
o：To be performed 30 (+7) days after the last dose of investigational product.
p：If the subject's next therapy started 30 (+7) days after the last dose of investigational product or earlier, the assessment could be performed during the period from 7 days before the start date of the next therapy to before the start of the next therapy.
引用元：SHP674-201 試験　治験総括報告書　Table 2

表 1.4:4　　SHP674-201 試験：試験スケジュール（早期強化治療期及びそれ以降の治療：高リスク）

	I_B+L							HR3				HR2						
	Week 6		Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12		Week 13	Week 14	Week 15				Week 16	Week 17	
Day [a]	36	38[g]	43	50	57	64	71	1	6	8[k]	15[k]	1	2	3	4	6	8[k]	15[k]
Criteria for starting treatment [b]	X					X		X				X						
Symptoms and findings [c]	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X				X	X	X
Height and weight [c],[d]	X							X										
Vital signs [c]	X	X	X	X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X				X	X	X
ECOG PS [c],[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
SpO_2																		
Hematology [c],[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Chemistry [c],[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Coagulation test [c],[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Immunoserological test [c],[e]	X							X										
Viral test [c],[e]	X[f]							X[f]										
Urinalysis [c],[e]	X	X						X	X							X		
Electrocariography																		
CT, MRI, PET							X[h]											
Pregnancy test																		
12-lead resting electrocardiography [c],[e]	X							X										
Bone marrow examination							X[i] BMA4											
Cerebrospinal fluid examination							X[j]											
Blood MTX concentration													X[l]	X[m]	X[n]			
Plasma asparaginase activity	*See Table 8.22-1.																	
Immunogenicity (anti-antibodies)	*See Table 8.22-2.																	
Adverse events	←																	→
Review of concomitant medications and therapies, supportive care	←																	→
CR evaluation							X[i]											

表 1.4:4　　SHP674-201 試験：試験スケジュール（早期強化治療期及びそれ以降の治療：高リスク）（続き）

	HR1							III+L									IM		
	Week 18					Week 19	Week 20	Week 21 Week 31 Week 41	Week 22 Week 32 Week 42	Week 23 Week 33 Week 43		Week 24 Week 34 Week 44		Week 25 Week 35 Week 45		Week 26 Week 36	Week 27 to Week 30 Week 37 to Week 40	Treatment completion/ discontinuation or study discontinuation [q]
Day [a]	1	2	3	4	7	8 [k]	15 [k]	1	2	8	13	15	16	22	27	29 [k]	1	8,15,22,29 [o]	
Criteria for starting treatment [b]	X							X				X					X		
Symptoms and findings [c]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X [p]	X [r]
Height and weight [c],[d]								X									X		X [r]
Vital signs [c]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X [p]	X [r]
ECOG PS [c],[e]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X [r]
SpO_2																			X [r]
Hematology [c],[e]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X [r]
Chemistry [c],[e]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X [r]
Coagulation test [c],[e]	X				X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X [r]
Immunoserological test [c],[e]								X									X		X [r]
Viral test [c],[e]								X [f]									X [f]		X [f],[r]
Urinalysis [c],[e]					X			X	X								X		X [r]
Electrocariography																			X [r]
CT, MRI, PET																			
Pregnancy test																			X [r]
12-lead resting electrocardiography [c],[e]								X									X		X [r]
Bone marrow examination																			
Cerebrospinal fluid examination																			
Blood MTX concentration		X [l]	X [m]	X [n]															
Plasma asparaginase activity	*See Table 8.22-1.																		
Immunogenicity (anti-antibodies)	*See Table 8.22-2.																		
Adverse events	←																		→
Review of concomitant medications and therapies, supportive care	←																		→
CR evaluation																			

* The numbers refer to the table numbers in the protocol (Appendix 16.1.1).

a：If treatment was postponed, the relevant rest schedule was also to be postponed.

b：Laboratory results obtained within 4 days before the prescribed day could be used to assess subjects for the starting criteria related to hematology or chemistry.
c：To be performed before the start of the administration of SHP674 or the backbone therapy drugs that were listed in Section 9.4.1.2.
d：Height and weight were allowed to be measured within 7 days before the prescribed day, except for those at treatment completion, treatment discontinuation, or study discontinuation.
e：Laboratory tests were allowed to be performed within 4 days before the prescribed day, except for those at treatment completion, treatment discontinuation, or study discontinuation.
f：If the subject was negative for HBs antigen and positive for HBc antibody or HBs antibody, HBV DNA was to be measured to confirm that the result was negative. HBV DNA measurement other than that at screening was not to be required for subjects with a documented history of HBV vaccination.
g：When SHP674 administration was resumed after interruption, the same tests as scheduled for Day 38 (except urinalysis) was to be performed before administration. If SHP674 was administered on Day 43, 50, or 57, the tests scheduled for that day could be substituted for the tests before administration.
h：As a general rule, PET was performed in the fasting state.
i：To be performed during the period from Day 65 of I_B/ I_B+L to before the start of consolidation therapy (M2/M5/HR3).
j：To be performed during the period from Day 59 of I_B/ I_B+L to before the start of consolidation therapy (M2/M5/HR3). If the day of TIT was changed for a social reason such as that the prescribed day fell on a weekend or holiday, the day of bone marrow examination could also be changed accordingly.
k：Tests and assessments could be omitted if the investigator or subinvestigator considered unnecessary. If not omitted, these tests and assessments were allowed to be performed within 4 days before the prescribed day.
l：To be performed 24 hours after the administration of MTX.
m：To be performed 42 and 48 hours after the administration of MTX. Measurement at 36 hours was optional.
n：To be performed 66 hours after the administration of MTX. Measurement at 54 hours was optional.
o：Tests and assessments on IM Day 29 could be omitted if the investigator or subinvestigator considered unnecessary. If not omitted, these tests and assessments were allowed to be performed within 4 days before the prescribed day.
p：The assessment was allowed to be performed within 4 days before the prescribed day.
q：To be performed 30 (+7) days after the last dose of investigational product.
r：If the subject’s next therapy started 30 (+7) days after the last dose of investigational product or earlier, the assessment could be performed during the period from 7 days before the start date of the next therapy to before the start of the next therapy.
引用元：SHP674-201 試験　治験総括報告書　Table 3

表 1.4:5　　SHP674-201 試験：標準リスクの投与スケジュール

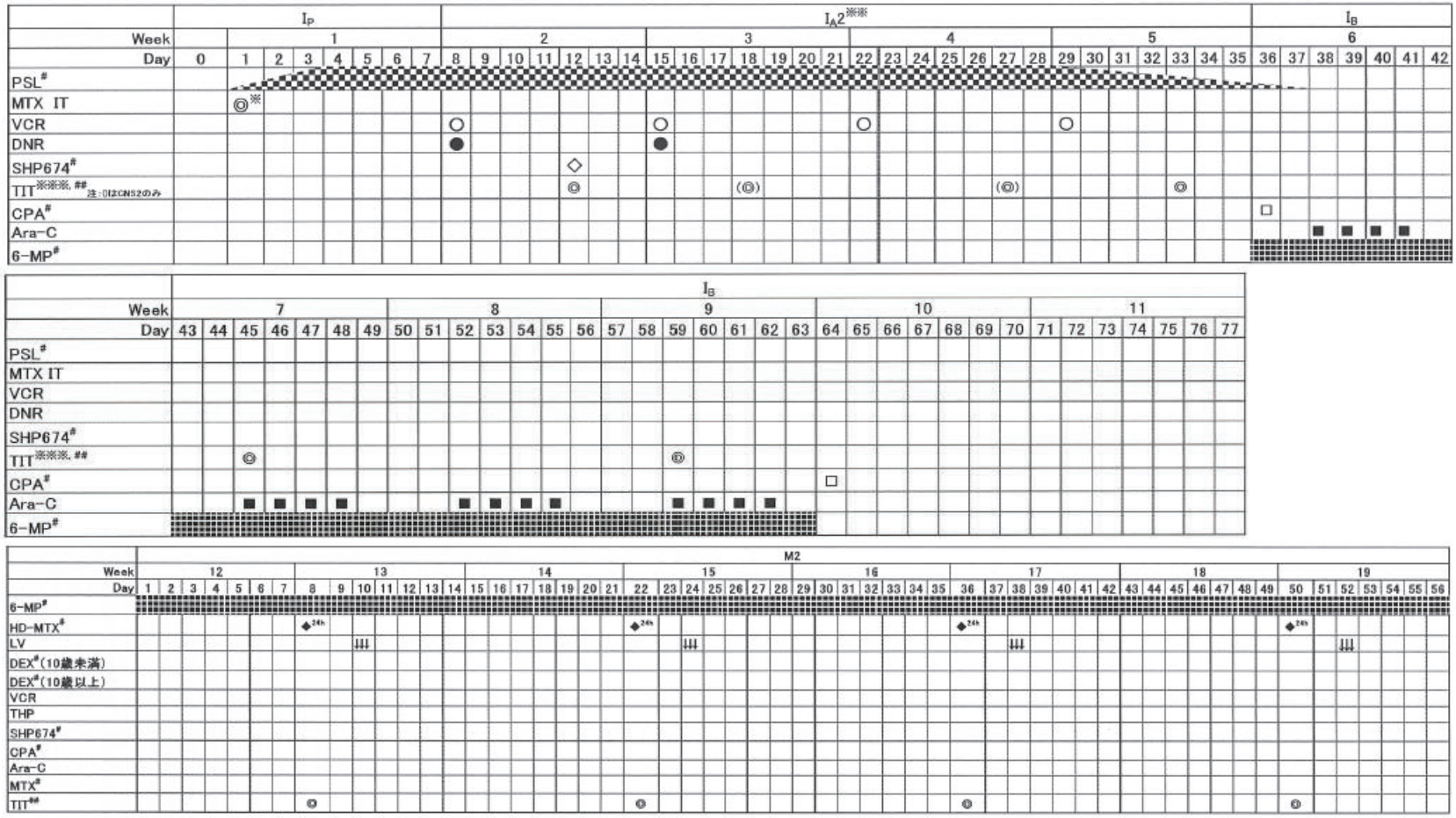
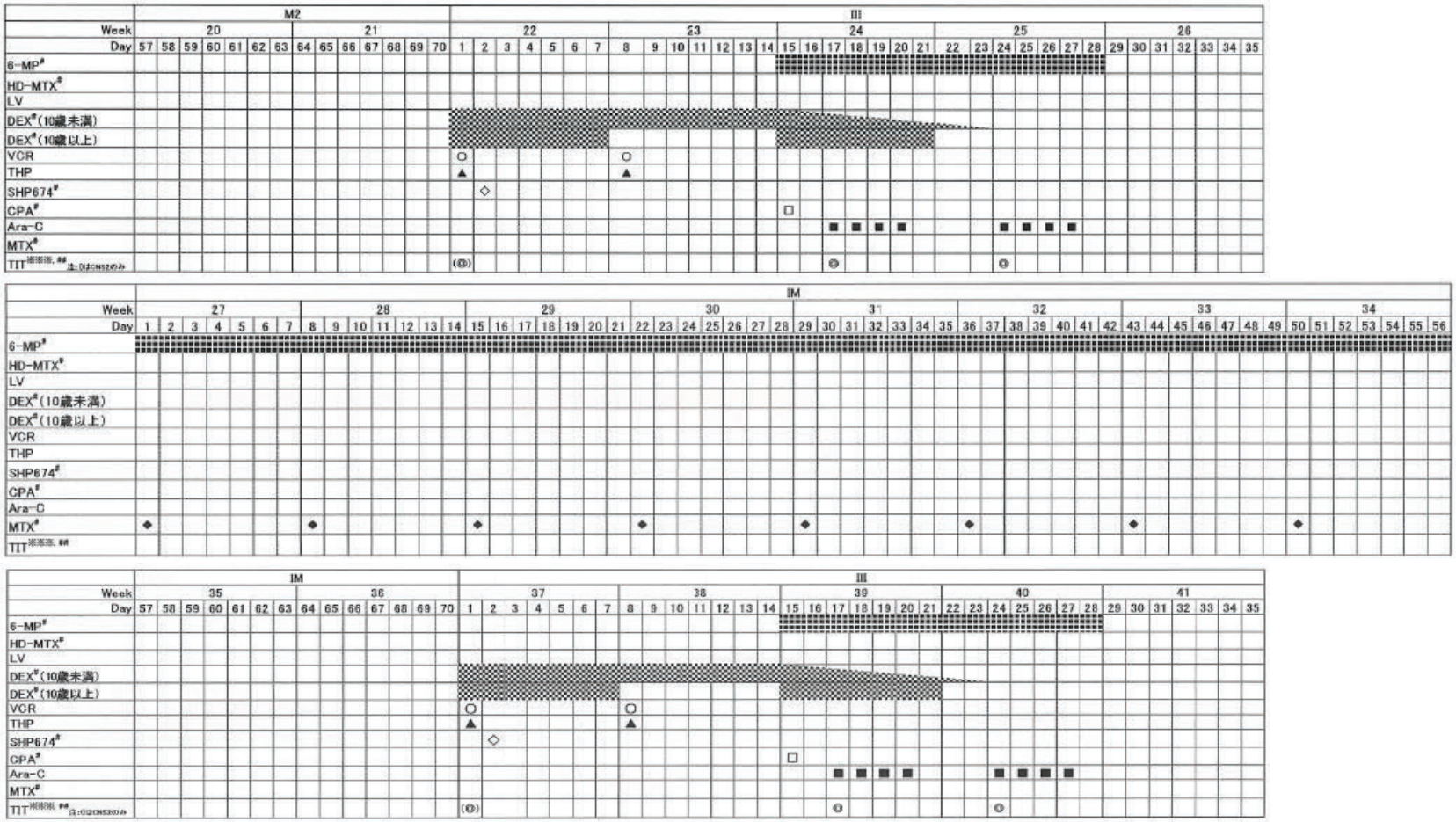


表 1.4:5　　SHP674-201 試験：標準リスクの投与スケジュール（続き）



※初回来院が週末であるなどの理由で Day 1 に IT が行えない場合は、Day 4 までの遅延は許容される。
※※I_A2 の期間は 2 週目 Day 8 から 6 週目 Day 37 の PSL 投与終了までとする。
※※※祝休日等の社会的事情による 3 日までの投与日の変更は許容する。
#治験薬として治験依頼者が提供する。
##PSL のみ治験薬として治験依頼者が提供する。
各符号は、各薬剤の投与日を示す。
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書 Table 7-1 より作成

表 1.4:6　　SHP674-201 試験：中間リスクの投与スケジュール

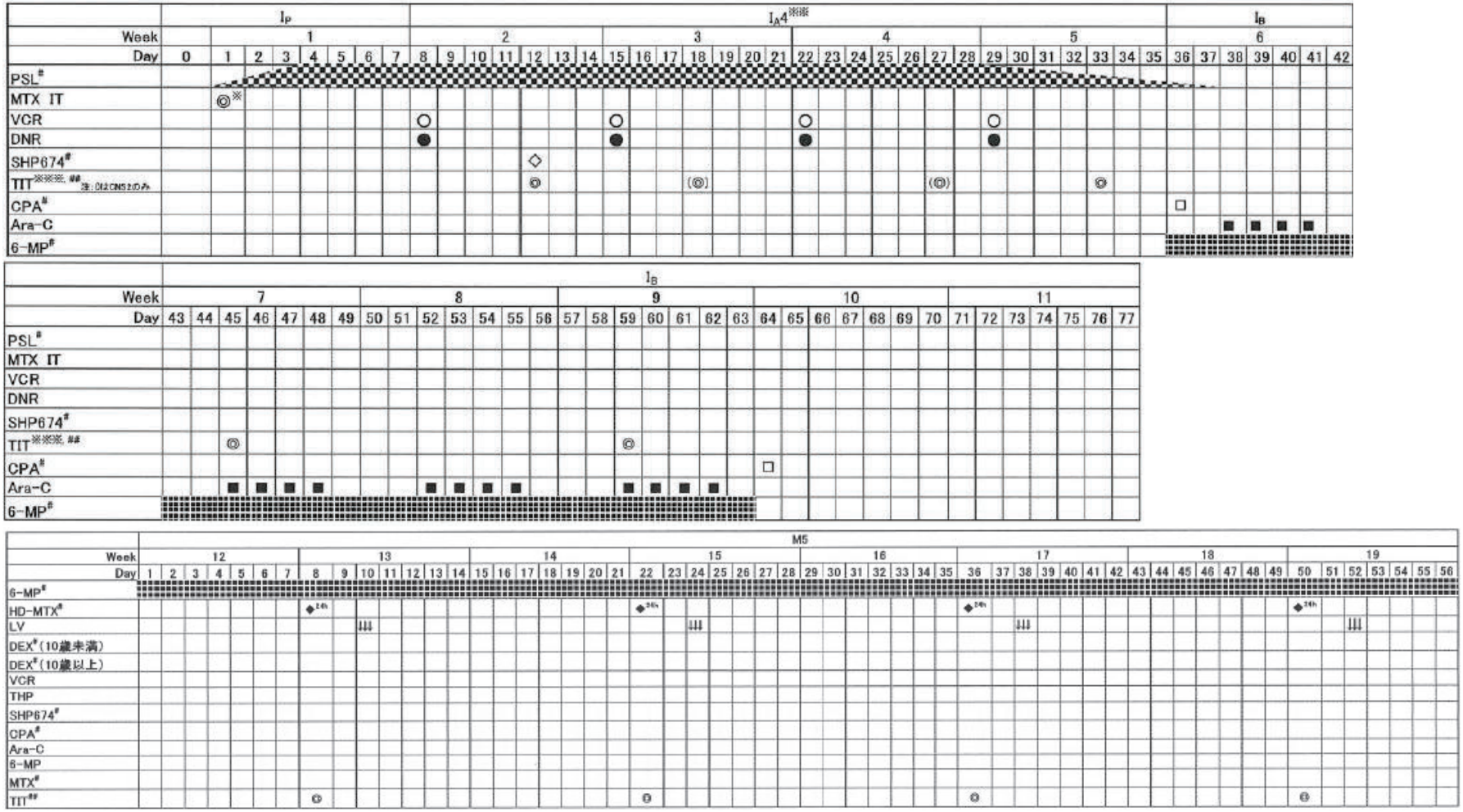
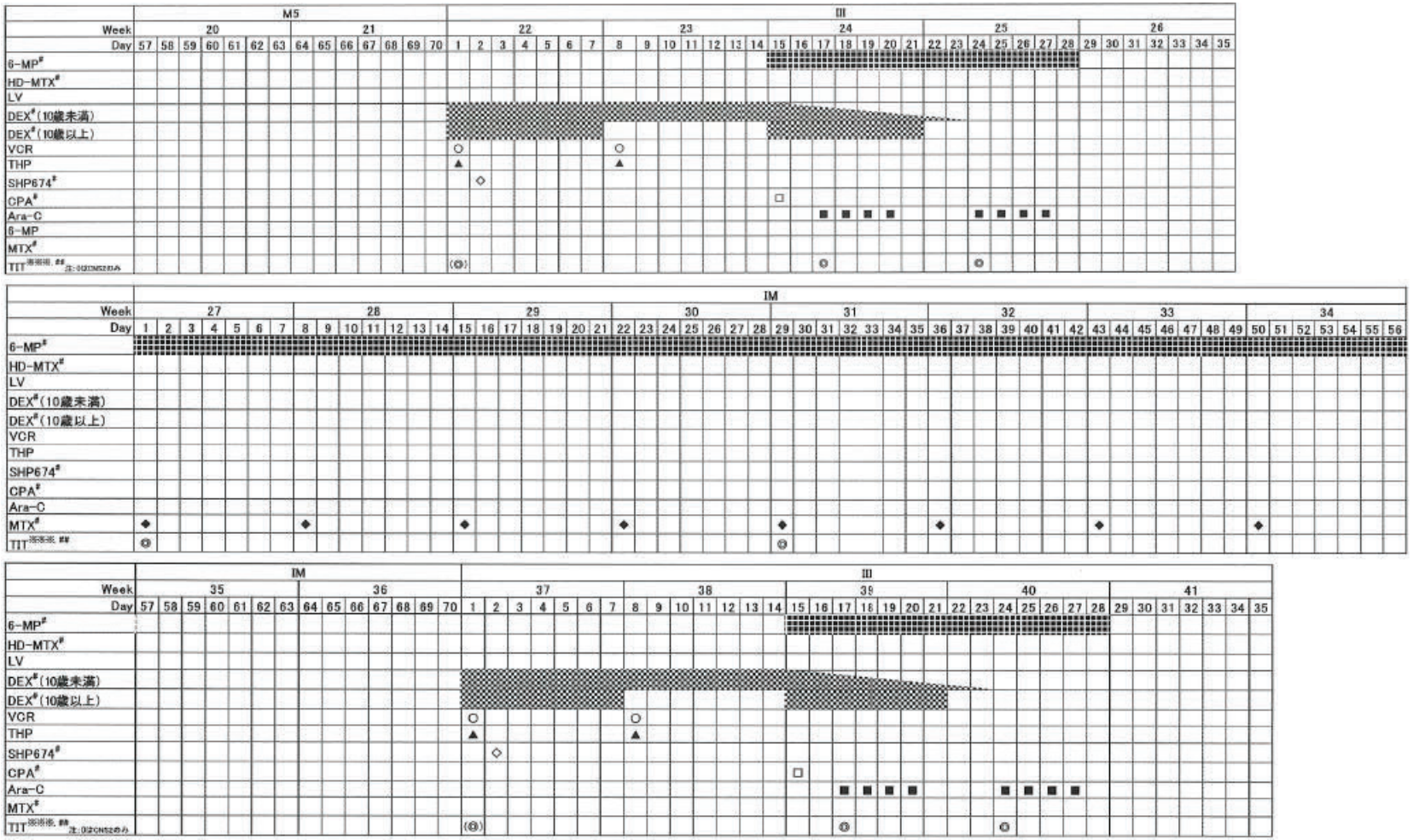


表 1.4:6　　SHP674-201 試験：中間リスクの投与スケジュール（続き）



※初回来院が週末であるなどの理由で Day 1 に IT が行えない場合は、Day 4 までの遅延は許容される。
※※I_A4 の期間は 2 週目 Day 8 から 6 週目 Day 37 の PSL 投与終了までとする。
※※※祝休日等の社会的事情による 3 日までの投与日の変更は許容する。
#治験薬として治験依頼者が提供する。
##PSL のみ治験薬として治験依頼者が提供する。
各符号は、各薬剤の投与日を示す。
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書 Table 7-2 より作成

表 1.4:7　　SHP674-201 試験：高リスクの投与スケジュール

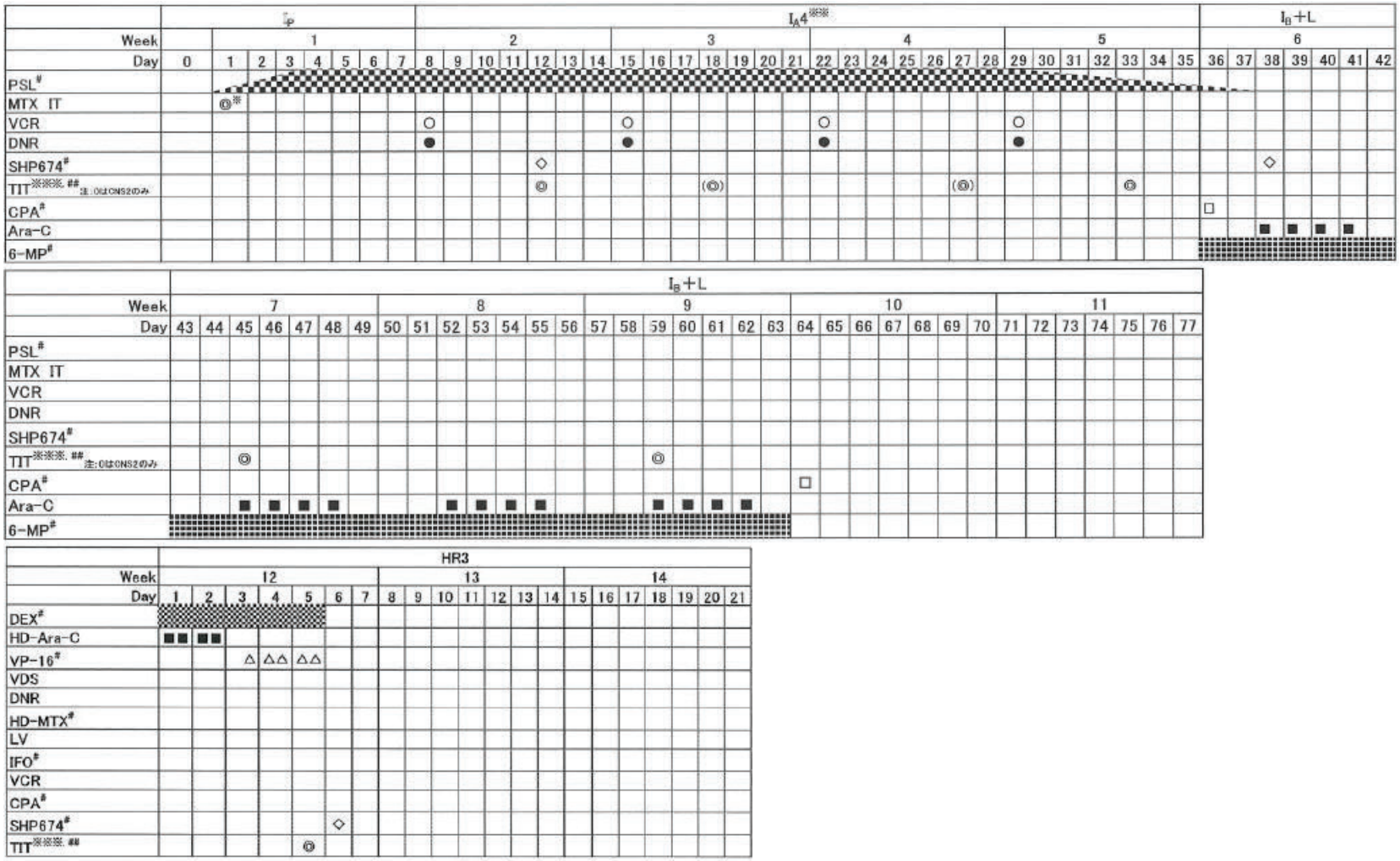
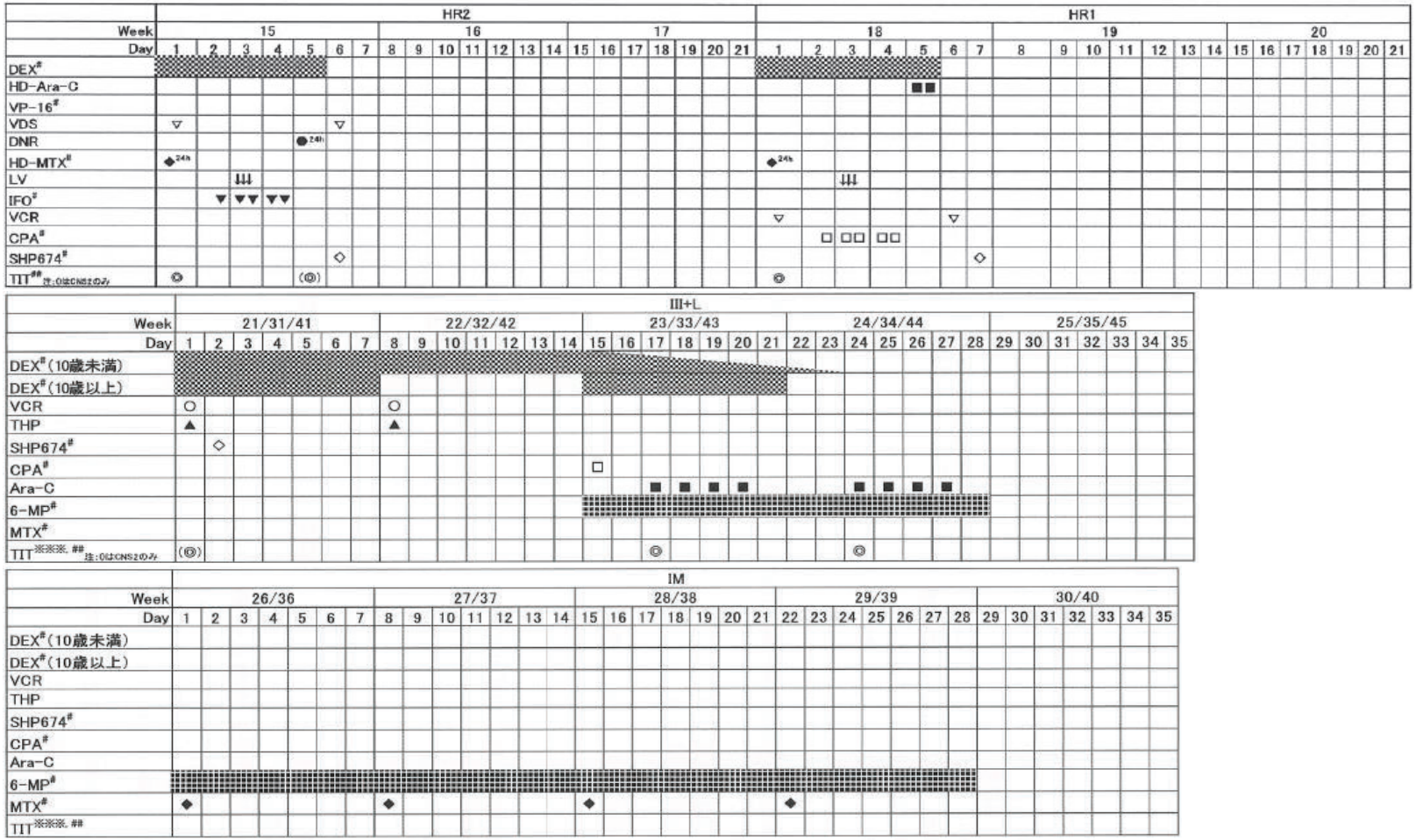


表 1.4:7　　SHP674-201 試験：高リスクの投与スケジュール（続き）



※初回来院が週末であるなどの理由で Day 1 に IT が行えない場合は、Day 4 までの遅延は許容される。
※※I_A4 の期間は 2 週目 Day 8 から 6 週目 Day 37 の PSL 投与終了までとする。
※※※祝休日等の社会的事情による 3 日までの投与日の変更は許容する。
#治験薬として治験依頼者が提供する。
##PSL のみ治験薬として治験依頼者が提供する。
各符号は、各薬剤の投与日を示す。
引用元：SHP674-201 試験　治験実施計画書 Table 7-3 より作成

表 1.4:8　SHP674-201 試験：レジメン（併用療法：標準リスク）のスケジュール

Regimen　Treatment	Route/Dose	Schedule
Ip (先行治療)		
PSL	PO or IV Day 1: 15 mg/m^2, Day 2: 30 mg/m^2, Day 4 又は Day 5 : 60 mg/m^2 TID	Day 1～7
MTX	IT 8, 10, or 12 mg/m^2 based on age	Day 1
I_A2 (寛解導入)		
PSL	PO or IV 60 mg/m^2 TID	Day 8～28
PSL	PO or IV 30→15→7.5 mg/m^2 TID	Day 29～37 (9 日間で漸減中止)
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 8, 15, 22, 29
DNR	IV 30 mg/m^2	Day 8, 15
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 12
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 12, 33 (CNS-2 は Day18,27 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
I_B (早期強化治療)		
CPA	IV 1000 mg/m^2	Day 36, 64
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 38～41, 45～48, 52～55, 59～62
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 36～63
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 45, 59
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
M2 (強化治療)		
6-MP	PO 25 mg/m^2	Day 1～56
HD-MTX	IV 2 g/m^2	Day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV 15 mg/m^2	MTX 投与開始から 42, 48, 54 時間
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 8, 22, 36, 50
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
III (再寛解導入)		
DEX (10 歳未満)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～14
DEX (10 歳未満)	PO or IV 5→2.5→1.25 mg/m^2 TID	Day 15～23 (9 日間で漸減中止)
DEX (10 歳以上)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～7, 15～21
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1, 8
THP	IV 25 mg/m^2	Day 1, 8
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 2
CPA	IV 500 mg/m^2	Day 15
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 17～20, 24～27
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 15～28
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 17, 24 (CNS-2 のみ Day 1 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
IM (中間維持)		
6-MP	PO 50 mg/m^2	Day 1～56
MTX	PO 20 mg/m^2/週	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

表 1.4:9　SHP674-201 試験：レジメン（併用療法：中間リスク）のスケジュール

Regimen　Treatment	Route/Dose	Schedule
Ip (先行治療)		
PSL	PO or IV Day 1: 15 mg/m^2, Day 2: 30 mg/m^2, Day 4 又は Day 5 : 60 mg/m^2 TID	Day 1～7
MTX	IT 8, 10, or 12 mg/m^2 based on age	Day 1
I_A4 (寛解導入)		
PSL	PO or IV 60 mg/m^2 TID	Day 8～28
PSL	PO or IV 30→15→7.5 mg/m^2 TID	Day 29～37 (9 日間で漸減中止)
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 8, 15, 22, 29
DNR	IV 30 mg/m^2	Day 8, 15, 22, 29
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 12
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 12, 33 (CNS-2 は Day18, 27 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
I_B (早期強化治療)		
CPA	IV 1000 mg/m^2	Day 36, 64
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 38～41, 45～48, 52～55, 59～62
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 36～63
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 45, 59
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
M5 (強化治療)		
6-MP	PO 25 mg/m^2	Day 1～56
HD-MTX	IV 5 g/m^2	Day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV 15 mg/m^2	MTX 投与開始から 42, 48, 54 時間
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 8, 22, 36, 50
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
III (再寛解導入)		
DEX (10 歳未満)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～14
DEX (10 歳未満)	PO or IV 5→2.5→1.25 mg/m^2 TID	Day 15～23 (9 日間で漸減中止)
DEX (10 歳以上)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～7, 15～21
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1, 8
THP	IV 25 mg/m^2	Day 1, 8
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 2
CPA	IV 500 mg/m^2	Day 15
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 17～20, 24～27
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 15～28
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 17, 24 (CNS-2 のみ Day 1 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	

表 1.4:9　SHP674-201 試験：レジメン（併用療法：中間リスク）のスケジュール（続き）

Regimen　Treatment	Route/Dose	Schedule
IM (中間維持)		
6-MP	PO 50 mg/m^2	Day 1～56
MTX	20 mg/m^2/週	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 1, 29
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	

表 1.4:10　SHP674-201 試験：レジメン（併用療法：高リスク）のスケジュール

Regimen　Treatment	Route/Dose	Schedule
Ip (先行治療)		
PSL	PO or IV Day 1: 15 mg/m^2, Day 2: 30 mg/m^2, Day 4 又は Day 5 : 60 mg/m^2 TID	Day 1～7
MTX	IT 8, 10, or 12 mg/m^2 based on age	Day 1
I_A4 (寛解導入)		
PSL	PO or IV 60 mg/m^2 TID	Day 8～28
PSL	PO or IV 30→15→7.5 mg/m^2 TID	Day 29～37 (9 日間で漸減中止)
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 8, 15, 22, 29
DNR	IV 30 mg/m^2	Day 8, 15, 22, 29
本剤	IV BSA 0.6 m^{2}以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^{2}未満：82.5 IU/kg	Day 12
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 12, 33 (CNS-2 は Day18, 27 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
I_B+L (早期強化治療)		
CPA	IV 1000 mg/m^2	Day 36, 64
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 38～41, 45～48, 52～55, 59～62
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 36～63
本剤	IV BSA 0.6 m^{2}以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^{2}未満：82.5 IU/kg	Day 38
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 45, 59
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
HR3 (強化治療)		
DEX	PO or IV 20 mg/m^2 TID	Day 1～5
HD-Ara-C	IV 2000 mg/m^2	Day 1～2 (12 時間ごとに計 4 回)
VP-16	IV 100 mg/m^2	Day 3～5 (12 時間ごとに計 5 回)
本剤	IV BSA 0.6 m^{2}以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^{2}未満：82.5 IU/kg	Day 6
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 5
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	

表 1.4:10　SHP674-201 試験：レジメン（併用療法：高リスク）のスケジュール（続き）

Regimen　Treatment	Route/Dose	Schedule
HR2 (強化治療)		
DEX	PO or IV 20 mg/m^2 TID	Day 1～5
VDS	IV 3 mg/m^2 （maximum5 mg）	Day 1, 6
DNR	IV 30 mg/m^2	Day 5
HD-MTX	IV 5 g/m^2	Day 1
LV 救済	IV 15 mg/m^2	MTX 投与開始から 42, 48, 54 時間
IFO	IV 800 mg/m^2	Day 2～4 メスナを併用 (12 時間ごとに 5 回)
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 6
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 1 (CNS-2 のみ Day5 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
HR1 (強化治療)		
DEX	PO or IV 20 mg/m^2 TID	Day 1～5
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1, 6
HD-MTX	IV 5 g/m^2	Day 1
LV 救済	IV 15 mg/m^2	MTX 投与開始から 42, 48, 54 時間
HD-Ara-C	IV 2000 mg/m^2	Day 5 (12 時間ごとに 2 回)
CPA	IV 200 mg/m^2	Day 2～4
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 7
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 1
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
III + L (再寛解導入)		
DEX (10 歳未満)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～14
DEX (10 歳未満)	PO or IV 5→2.5→1.25 mg/m^2 TID	Day 15～23 (9 日間で漸減中止)
DEX (10 歳以上)	PO or IV 10 mg/m^2 TID	Day 1～7, 15～21
VCR	IV 1.5 mg/m^2 (maximum 2 mg)	Day 1, 8
THP	IV 25 mg/m^2	Day 1, 8
本剤	IV BSA 0.6 m^2 以上：2500 IU/m^2 IV BSA 0.6 m^2 未満：82.5 IU/kg	Day 2
CPA	IV 500 mg/m^2	Day 15
Ara-C	IV 75 mg/m^2	Day 17～20, 24～27
6-MP	PO 60 mg/m^2	Day 15～28
MTX	IT 8, 10, or 12 mg based on age	Day 17, 24 (CNS-2 のみ Day 1 追加)
Ara-C	IT 20, 26, or 30 mg based on age	
PSL	IT 6, 8, or 10 mg based on age	
IM (中間維持)		
6-MP	PO 50 mg/m^2	Day 1～28
MTX	20 mg/m^2/週	Day 1, 8, 15, 22

1.4.2　試験結果

1.4.2.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

（1）患者の内訳

患者の内訳を、表 1.4:11 に示した。

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

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

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

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

表 1.4:11　SHP674-201 試験：患者の内訳

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

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

（2）人口統計学的特性及び疾患特性

SHP674-201 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を、表 1.4:12 に示した。

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

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

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

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

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

ベースライン時の白血球数の中央値は、第 1 パートで 2.420 $\times 10^9$/L、第 2 パートで 4.280 $\times 10^9$/L、全体で 3.500 $\times 10^9$/L であった。ベースライン時の白血球数の割合は、「50 $\times 10^9$/L 未満」が第 1 パートで 100.0%、第 2 パートで 95.7%、全体で 96.2%、「50 $\times 10^9$/L 以上」が第 1 パートで 0%、第 2 パートで 4.3%、全体で 3.8%であった。

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

表 1.4:12　SHP674-201 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=23)	Total (N=26)
Age at informed consent (years)	N	3	23	26
	Mean (SD)	10.2 (2.63)	6.7 (4.79)	7.1 (4.70)
	Median	9.2	4.7	4.8
	Min, Max	8, 13	1, 17	1, 17
< 10 years	n (%)	2 (66.7)	17 (73.9)	19 (73.1)
≥ 10 years	n (%)	1 (33.3)	6 (26.1)	7 (26.9)
Sex				
Female	n (%)	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
Male	n (%)	1 (33.3)	12 (52.2)	13 (50.0)
Weight (kg) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	41.27 (20.796)	23.54 (15.128)	25.58 (16.412)
	Median	31.00	15.70	15.80
	Min, Max	27.6, 65.2	11.2, 59.1	11.2, 65.2
Height (cm) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	145.0 (21.66)	114.3 (28.74)	117.9 (29.40)
	Median	133.0	104.0	107.5
	Min, Max	132, 170	78, 172	78, 172

表 1.4:12　SHP674-201 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

Characteristic	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=23)	Total (N=26)
BSA (m^2) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	1.277 (0.4148)	0.852 (0.3705)	0.901 (0.3921)
	Median	1.066	0.673	0.684
	Min, Max	1.01, 1.75	0.49, 1.61	0.49, 1.75
≥ 0.60 m^2	n (%)	3 (100.0)	18 (78.3)	21 (80.8)
< 0.60 m^2	n (%)	0	5 (21.7)	5 (19.2)
WBC count (x10^9/L) at baseline visit	n	3	23	26
	Mean (SD)	2.313 (0.5085)	11.300 (19.2819)	10.263 (18.3240)
	Median	2.420	4.280	3.500
	Min, Max	1.76, 2.76	0.70, 83.93	0.70, 83.93
< 50	n (%)	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
≥ 50	n (%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Nudix Hydrolase 15 (NUDT15) polymorphism at screening visit				
Arg/Arg	n (%)	1 (33.3)	21 (91.3)	22 (84.6)
Cys/Cys	n (%)	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Homozygous genotype other than Arg/Arg and Cys/Cys or heterozygous genotype	n (%)	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)

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

1.4.2.2　薬物動態の結果

（1）寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

1）第 2 パート

第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、表 1.4:13 に示した。

第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、100.0%（23/23 例）であった。

表 1.4:13　SHP674-201 試験：第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

	Part 2 (N=23)
Number of subjects with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL	23
Number of evaluable subjects	23
Proportion of subjects with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL	100.0 (85.2, 100.0)

Abbreviations: CI = Confidence Interval.
Note: Proportion of subjects with response is based on the number of subjects who have available plasma asparaginase activity result 14 days (336 hours) after the first dose of Oncaspar.
Note: Two-sided 95% Clopper Pearson CI is used.
Note: A subject is defined to be evaluable if the subject's plasma asparaginase activity 14 days after the first dose of Oncaspar is available.
引用元：SHP674-201 試験　Table 12

2）第 1 パート

第 1 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、表 1.4:14 に示した。

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

表 1.4:14　SHP674-201 試験：第 1 パートの寛解導入療法期における初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

	Part 1 (N=3)
Number of subjects with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL	3
Number of evaluable subjects	3
Proportion of subjects with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL	100.0 (29.2, 100.0)

Abbreviations: CI = Confidence Interval.
Note: Proportion of subjects with response is based on the number of subjects who have available plasma asparaginase activity result at Day 14.
Note: Two-sided 95% Clopper Pearson CI is used.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14

（2）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 1.4:15 に示した。

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

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薬物動態パラメータの算術平均値は、C_{max} が 2500 IU/m^2 で 1.456 IU/mL、82.5 IU/kg で 1.256 IU/mL、AUC_{0-t} が 2500 IU/m^2 で 402.0 h･IU/mL、82.5 IU/kg で 375.2 h･IU/mL、AUC_{0-inf} が 2500 IU/m^2 で 405.4 h･IU/mL、82.5 IU/kg で 387.3 h･IU/mL、

$t_{1/2}$ が 2500 IU/m^2 で 121.0 時間、82.5 IU/kg で 92.52 時間、CL が 2500 IU/m^2 で 0.006695 L/時間、82.5 IU/kg で 0.002463 L/時間、V_{ss} が 2500 IU/m^2 で 1.520 L、82.5 IU/kg で 0.5584 L であった。

t_{max} の中央値は、2500 IU/m^2 で 1.742 時間、82.5 IU/kg で 1.784 時間であった。

表 1.4:15　SHP674-201 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

Parameter (units)	Statistic	Treatment	
		2500 IU/m^2 (BSA ≥ 0.6 m^2) (n=22)	82.5 IU/kg (BSA < 0.6 m^2) (n=4)
C_{max} (IU/mL)	Arithmetic Mean	1.456	1.256
	SD	0.38402	0.14592
	CV%	26.4	11.6
t_{max} (h)	Median	1.742	1.784
	Range	1.42, 48.55	1.63, 5.00
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•IU/mL)	Arithmetic Mean	402.0	375.2
	SD	92.837	51.628
	CV%	23.1	13.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•IU/mL)	Arithmetic Mean	405.4 [a]	387.3
	SD	85.753	55.135
	CV%	21.2	14.2
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean	121.0 [b]	92.52
	SD	100.16	22.964
	CV%	82.7	24.8
CL (L/h)	Arithmetic Mean	0.006695 [a]	0.002463
	SD	0.0034763	0.00039535
	CV%	51.9	16.0
V_{ss} (L)	Arithmetic Mean	1.520 [a]	0.5584
	SD	0.84159	0.059550
	CV%	55.4	10.7

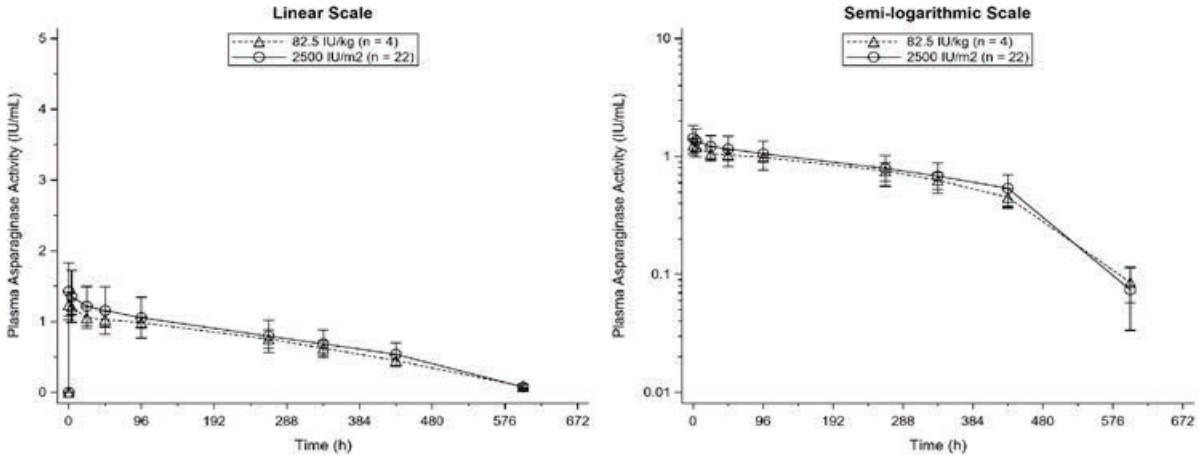
Note: n = number of subjects with available data; CV% = coefficient of variation; SD = standard deviation.
[a]: n=19; [b]: n=21.
引用元：SHP674-201 試験　Table 15

（3）血中アスパラギナーゼ活性値の推移

用量別及びパート別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を、それぞれ図 1.4:3 及び図 1.4:4 に示した。

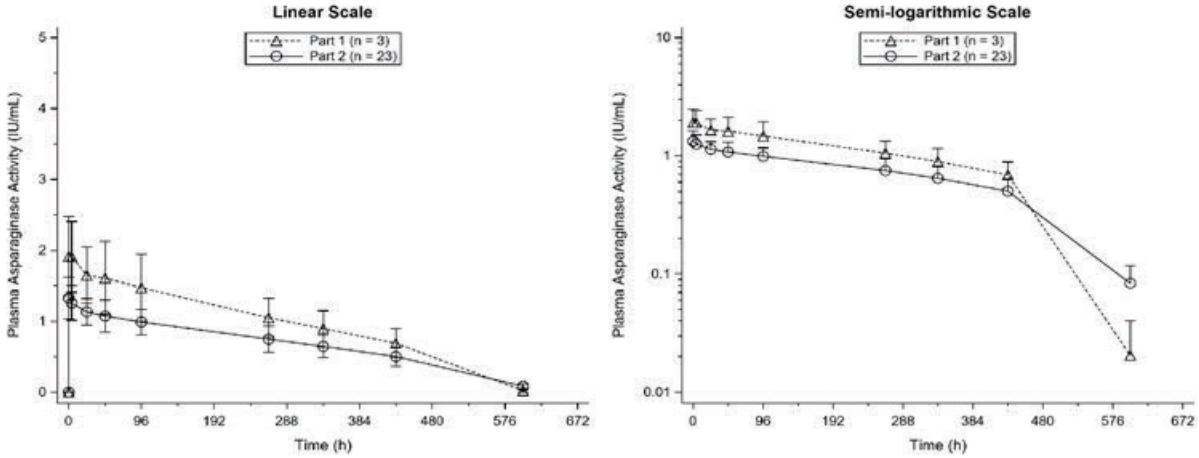
本剤を 90 分間の点滴静脈内投与後、血中アスパラギナーゼ活性平均値は、1 例（被験者番号 [redacted]、2500 IU/m^2）を除き、両投与量でも投与 25 日後まで多相性に減少し定量化できた。

血中アスパラギナーゼ活性最大値は、投与終了約 5 分後に到達した。血中アスパラギナーゼ活性の平均値と時間プロファイルは、両投与量（BSA が「0.6 m^2 未満」の 82.5 IU/kg と「0.6 m^2 以上」の 2500 IU/m^2）で同様であった。血中アスパラギナーゼ活性の平均値と時間プロファイルは、第 1 パートと第 2 パートとの間で若干差が認められた。



引用元：SHP674-201 試験　Figure 3

図 1.4:3　SHP674-201 試験：用量別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



引用元：SHP674-201 試験　Figure 4

図 1.4:4　SHP674-201 試験：パート別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

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

第 2 パートの各時点の寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は 0.1 IU/mL 未満を示した被験者の割合を、表 1.4:16 に示した。

第 2 パートの寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤投与前で 0.0%（0/23 例）、本剤投与 5 分後 100%（22/22 例）、投与 4 時間後から投与 14 日後まで 100.0%（23/23 例）、投与 18 日後 95.5%（21/22 例）、投与 25 日後 50.0%（11/22 例）であった。

第 2 パートの再寛解導入療法 I 期（WEEK22）及び II 期（WEEK37）の血中アスパラギナーゼ

活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、それぞれ本剤投与前で 0.0%及び 0.0%、本剤投与 11 日後 90.0%（18/20 例）及び 94.4%（17/18 例）、投与 14 日後 85.0%（17/20 例）及び 94.4%（17/18 例）、投与 25 日後 60.0%（12/20 例）及び 61.1%（11/18 例）であった。

表 1.4:16　SHP674-201 試験：第 2 パートの各時点の寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は 0.1 IU/mL 未満を示した被験者の割合（FAS）

Response Visit		n/m	Part 2 (N=23) Proportion (95% CI)
Subject with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL			
WEEK 2	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 1 (5 mins after end of SHP674administration)	22/22	100.0 (84.6, 100.0)
	Day 1 (4 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 1 (24 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 2 (48 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 4 (4 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 14 (14 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 18 (18 days after end of SHP674administration)	21/22	95.5 (77.2, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674administration)	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
WEEK 22	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/20	0.0 (0.0, 16.8)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	18/20	90.0 (68.3, 98.8)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/20	85.0 (62.1, 96.8)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	12/20	60.0 (36.1, 80.9)
WEEK 37	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/18	0.0 (0.0, 18.5)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	11/18	61.1 (35.7, 82.7)
End of Treatment		1/21	4.8 (0.1, 23.8)
Subject with a plasma asparaginase activity of <0.1 IU/mL			
WEEK 2	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 1 (5 mins after end of SHP674administration)	0/22	0.0 (0.0, 15.4)
	Day 1 (4 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 1 (24 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 2 (48 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 4 (4 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 11 (11 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 14 (14 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 18 (18 days after end of SHP674administration)	1/22	4.5 (0.1, 22.8)
	Day 25 (25 days after end of SHP674administration)	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
WEEK 22	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	20/20	100.0 (83.2, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	2/20	10.0 (1.2, 31.7)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	3/20	15.0 (3.2, 37.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	8/20	40.0 (19.1, 63.9)
WEEK 37	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	18/18	100.0 (81.5, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	1/18	5.6 (0.1, 27.3)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	1/18	5.6 (0.1, 27.3)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	7/18	38.9 (17.3, 64.3)
End of Treatment		20/21	95.2 (76.2, 99.9)

Response Visit	n/m	Part 2 (N=23) Proportion (95% CI)

Abbreviations: CI =信頼区間（Confidence Interval）
Note: n =反応を示した被験者数、m = 各測定時点の血中アスパラギナーゼ活性を測定した被験者数、Proportion = 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。
Note: Clopper Pearson 法を用いた両側 95%信頼区間
Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。
引用元：SHP674-201 試験　Table 13

1.4.2.3　有効性の結果

（1）完全寛解（CR）率

SHP674-201 試験の CR 率を、表 1.4:17 に示した。

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

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

表 1.4:17　　SHP674-201 試験：完全寛解（CR）率、CRi 率及び ORR（SAF）

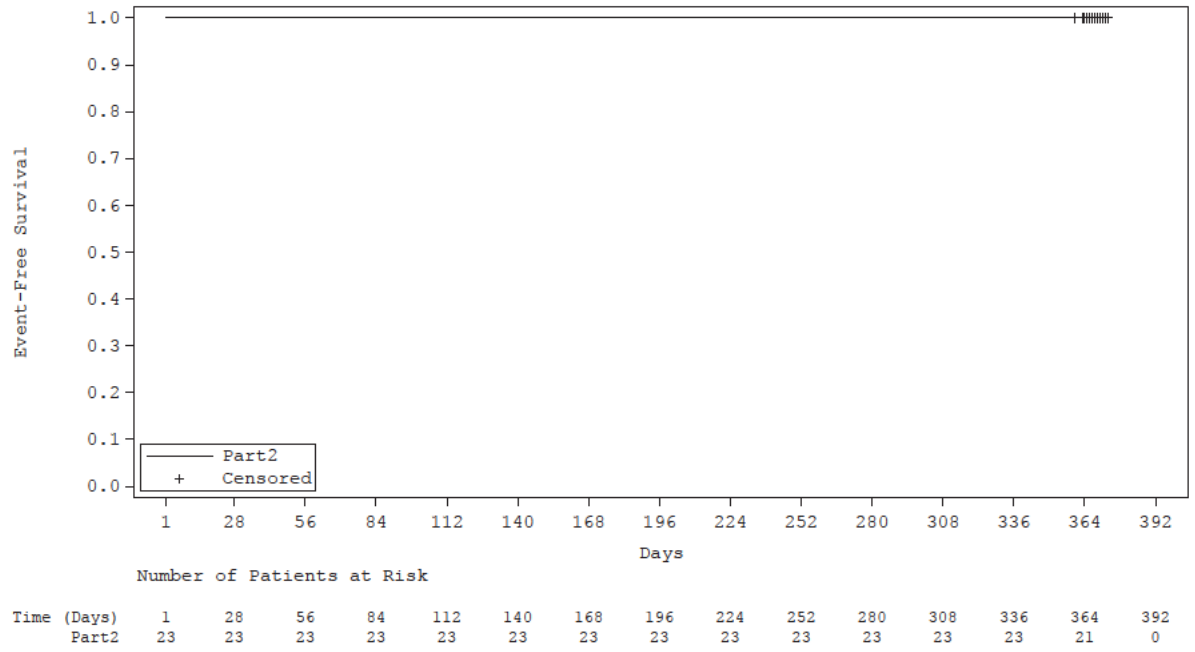
Visit Response	Part 1 (N = 3) n (%)	95% CI	Part 2 (N = 23) n (%)	95% CI
End of remission induction therapy				
Subject Analyzed	3		20	
CR	1 (33.3)	0.8, 90.6	6 (30.0)	11.9, 54.3
CRi	2 (66.7)	9.4, 99.2	14 (70.0)	45.7, 88.1
ORR (CR + CRi)	3 (100.0)	29.2, 100.0	20 (100.0)	83.2, 100.0
Early consolidation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

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

（2）無イベント生存率（EFS）

SHP674-201 試験の無イベント生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 1.4:19 及び図 1.4:5 に示した。

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



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

図 1.4:5　　SHP674-201 試験：無イベント生存率（EFS）の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

表 1.4:18　　SHP674-201 試験：無イベント生存率（EFS）の概要（FAS）

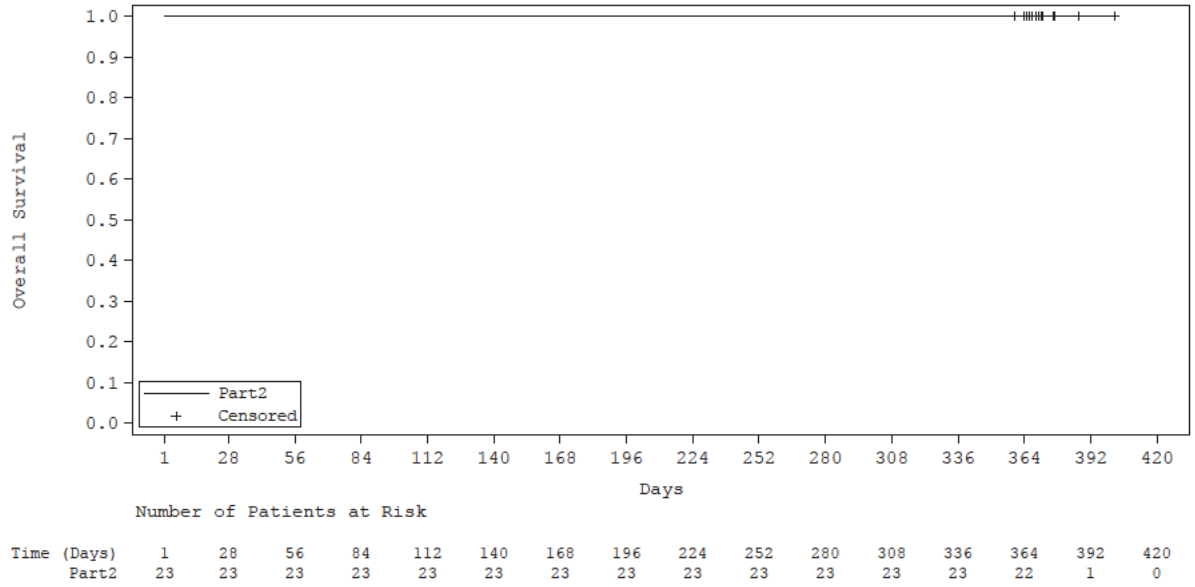
	Part 2 (N=23)
Number of evaluable subjects	23
Number of concurrent subjects with events	0
Number of censored subjects	23
Survival rate at 1 year after the first dose of SHP674 (95% CI)	100.0 (-, -)
Time to event (days)	
25 percentiles (95% CI)	- (-, -)
Median (95% CI)	- (-, -)
75 percentiles (95% CI)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

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

（3）全生存率（OS）

SHP674-201 試験の全生存率の概要及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 1.4:19 及び図 1.4:6 に示した。

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



Note: OS time (days) = (date of death/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Figure 14.2.2.3.1

図 1.4:6　　SHP674-201 試験：全生存率（OS）の Kaplan-Meier 曲線（SAF）

表 1.4:19　　SHP674-201 試験：全生存率（OS）の概要（SAF）

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

Abbreviations: CI = Confidence Interval.
Note: The survival rate at 1 year (1 year is defined as 365 days) after the first dose of SHP674 is calculated as Kaplan-Meier estimate and 95% CI for survival function.
Note: The 95% CIs for the survival function and the 95% CIs for the quartiles and median of the survival times are calculated using the log-log transformation method.
Note: OS time (days) = (date of death/censoring - date of first dose of SHP674) + 1.
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.2.2.3.1

1.4.2.4　安全性の結果

（1）曝露状況

標準リスク及び中間リスク患者並びに高リスク患者の曝露状況を、それぞれ表 1.4:20 及び表 1.4:21 に示した。

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

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

表 1.4:20　SHP674-201 試験：標準リスク及び中間リスク患者の曝露状況
（安全性解析対象集団）

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

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

表 1.4:21　SHP674-201 試験：高リスク患者の曝露状況（安全性解析対象集団）

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

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

（2）有害事象

有害事象の要約を、表 1.4:22 に示した。

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

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

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

Grade 5 の有害事象は、いずれも報告はなかった。

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

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

死亡例の報告はなかった。

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

投与中止に至った有害事象の発現は、第 1 パートで 33.3%（1/3 例）、第 2 パートで 7.7%（2/26 例）、全体で 11.5%（3/26 例）であった。

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

表 1.4:22　SHP674-201 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one TEAE	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
TEAEs by maximum severity/CTCAE Grade			
Mild/Grade 1	0	0	0
Moderate/Grade 2	0	0	0
Severe/Grade 3	0	0	0
Life-threatening/Grade 4	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
Fatal/Grade 5	0	0	0
TEAEs related to test drug (SHP674)	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
TEAEs related to test drug (SHP674) by maximum severity/CTCAE Grade			
Mild/Grade 1	0	0	0
Moderate/Grade 2	0	0	0
Severe/Grade 3	0	5 (21.7)	5 (19.2)
Life-threatening/Grade 4	3 (100.0)	18 (78.3)	21 (80.8)
Fatal/Grade 5	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of test drug (SHP674)			
Serious	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Non-serious	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
TEAEs leading to discontinuation of test drug (other than SHP674)			
Serious	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (PSL (PO))			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (PSL (IV))			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (PSL (IT))			
Serious	0	1 (4.3)	1 (3.8)
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (HD-MTX)			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (MTX (PO))			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (CPA)			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (6-MP)			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (DEX (PO))			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (DEX (IV))			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0

表 1.4:22　SHP674-201 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (VP-16)			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of backbone therapy drug (IFO)			
Serious	0	0	0
Non-serious	0	0	0
Serious TEAEs	1 (33.3)	10 (43.5)	11 (42.3)
TEAEs leading to death	0	0	0
TEAEs of special interest:			
Hypersensitivity	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
Acute Pancreatitis	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
Embolic and thrombotic events	0	1 (4.3)	1 (3.8)

SHP674：本剤
Abbreviations: CTCAE = Common Toxicity Grading Adverse Event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Subjects with multiple events within a category are counted only once for that category.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.
引用元：SHP674-201 試験　Table 18

（3）比較的よく見られる有害事象

1）10%以上発現した有害事象

SHP674-201 試験の 10%以上発現した有害事象を、表 1.4:23 に示した。

全体では、50%以上発現した有害事象は、血小板数減少減少 96.2%、貧血及び白血球数減少が各 92.3%、嘔吐が 80.8%、発熱性好中球減少症及び脱毛症が各 76.9%、便秘及び血中フィブリノゲン減少が各 73.1%、口内炎 61.5%、悪心及びアンチトロンビン III 減少が各 57.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛及び皮膚乾燥が各 50.0%であった。

表 1.4:23　SHP674-201 試験：10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one common TEAE	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
貧血	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	18 (78.3)	20 (76.9)
凝血異常	0	5 (21.7)	5 (19.2)
低グロブリン血症	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
内分泌障害	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
クッシング様症状	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
胃腸障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
嘔吐	2 (66.7)	19 (82.6)	21 (80.8)
便秘	2 (66.7)	17 (73.9)	19 (73.1)
口内炎	2 (66.7)	14 (60.9)	16 (61.5)
悪心	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
下痢	0	10 (43.5)	10 (38.5)
腹痛	3 (100.0)	6 (26.1)	9 (34.6)
口唇乾燥	0	4 (17.4)	4 (15.4)
直腸炎	0	4 (17.4)	4 (15.4)
口唇炎	0	3 (13.0)	3 (11.5)
齲歯	0	3 (13.0)	3 (11.5)
肛門周囲痛	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	13 (56.5)	15 (57.7)
発熱	0	12 (52.2)	12 (46.2)
カテーテル留置部位疼痛	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
倦怠感	0	4 (17.4)	4 (15.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
肝胆道系障害	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
肝機能異常	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
脂肪肝	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
免疫系障害	0	7 (30.4)	7 (26.9)
低γグロブリン血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
上咽頭炎	0	10 (43.5)	10 (38.5)
菌血症	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
医療機器関連感染	0	4 (17.4)	4 (15.4)
上気道感染	0	3 (13.0)	3 (11.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
偶発的過量投与	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
挫傷	0	5 (21.7)	5 (19.2)
転倒	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血小板数減少	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
白血球数減少	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	16 (69.6)	19 (73.1)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	3 (100.0)	12 (52.2)	15 (57.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	9 (39.1)	12 (46.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	9 (39.1)	9 (34.6)
好中球数減少	0	7 (30.4)	7 (26.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)

表 1.4:23　SHP674-201 試験：10%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
リンパ球数減少	0	6 (26.1)	6 (23.1)
プラスミン・インヒビター減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
プラスミノーゲン減少	3 (100.0)	3 (13.0)	6 (23.1)
血中コレステロール増加	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (66.7)	2 (8.7)	4 (15.4)
免疫グロブリン減少	0	4 (17.4)	4 (15.4)
体重増加	0	4 (17.4)	4 (15.4)
アミラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
血中アルブミン減少	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
血中尿素増加	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
フィブリンDダイマー増加	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
フィブリン分解産物増加	3 (100.0)	0	3 (11.5)
肝機能検査異常	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
総蛋白減少	2 (66.7)	1 (4.3)	3 (11.5)
代謝および栄養障害	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
高トリグリセリド血症	0	10 (43.5)	10 (38.5)
低蛋白血症	2 (66.7)	8 (34.8)	10 (38.5)
低ナトリウム血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
食欲減退	1 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)
高血糖	0	5 (21.7)	5 (19.2)
高脂血症	3 (100.0)	2 (8.7)	5 (19.2)
低血糖	0	5 (21.7)	5 (19.2)
低アルブミン血症	0	4 (17.4)	4 (15.4)
低カリウム血症	0	3 (13.0)	3 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (30.4)	7 (26.9)
背部痛	0	4 (17.4)	4 (15.4)
四肢痛	0	3 (13.0)	3 (11.5)
神経系障害	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
頭痛	2 (66.7)	11 (47.8)	13 (50.0)
精神障害	0	14 (60.9)	14 (53.8)
不眠症	0	6 (26.1)	6 (23.1)
気分の落ち込み	0	4 (17.4)	4 (15.4)
抑うつ症状	0	3 (13.0)	3 (11.5)
物質誘発性精神病性障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
鼻出血	0	3 (13.0)	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (100.0)	20 (87.0)	23 (88.5)
脱毛症	3 (100.0)	17 (73.9)	20 (76.9)
皮膚乾燥	3 (100.0)	10 (43.5)	13 (50.0)
紅斑	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
湿疹	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
発疹	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
血管障害	1 (33.3)	9 (39.1)	10 (38.5)
高血圧	0	7 (30.4)	7 (26.9)
潮紅	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)

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

2）副作用

SHP674-201 試験の副作用を、表 1.4:24 に示した。

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

表 1.4:24　　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）

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

表 1.4:24　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）（続き）

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

表 1.4:24　SHP674-201 試験：副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	11 (47.8)	11 (42.3)
脱毛症	0	10 (43.5)	10 (38.5)
蕁麻疹	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
潮紅	0	1 (4.3)	1 (3.8)

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

3）Grade 3 以上の有害事象

SHP674-201 試験の Grade 3 以上の有害事象を、表 1.4:25 に示した。

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

表 1.4:25　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
Subjects with at least one TEAE with CTCAE grade 3 or more	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
貧血	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	18 (78.3)	20 (76.9)
凝血異常	0	1 (4.3)	1 (3.8)
好中球減少症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸障害	0	3 (13.0)	3 (11.5)
腹痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
悪心	0	1 (4.3)	1 (3.8)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
口内炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3)	1 (3.8)
倦怠感	0	1 (4.3)	1 (3.8)
免疫系障害	2 (66.7)	2 (8.7)	4 (15.4)
過敏症	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
アナフィラキシー反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (4.3)	1 (3.8)

表 1.4:25　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	8 (34.8)	9 (34.6)
医療機器関連感染	0	3 (13.0)	3 (11.5)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
毛包炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肺炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
敗血症性ショック	1 (33.3)	0	1 (3.8)
上気道感染	0	1 (4.3)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	0	1 (3.8)
アナフィラキシー性輸血反応	1 (33.3)	0	1 (3.8)
臨床検査	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
血小板数減少	3 (100.0)	22 (95.7)	25 (96.2)
白血球数減少	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
血中フィブリノゲン減少	3 (100.0)	14 (60.9)	17 (65.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	13 (56.5)	13 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (39.1)	9 (34.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	7 (30.4)	7 (26.9)
好中球数減少	0	7 (30.4)	7 (26.9)
リンパ球数減少	0	6 (26.1)	6 (23.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (33.3)	1 (4.3)	2 (7.7)
血中コレステロール増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
体重増加	0	2 (8.7)	2 (7.7)
アミラーゼ増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中アルブミン減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.3)	1 (3.8)
ヘマトクリット減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
赤血球数減少	0	1 (4.3)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	10 (43.5)	10 (38.5)
高トリグリセリド血症	0	7 (30.4)	7 (26.9)
低カリウム血症	0	3 (13.0)	3 (11.5)
食欲減退	0	2 (8.7)	2 (7.7)
低アルブミン血症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
低ナトリウム血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
背部痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
骨痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
神経系障害	0	2 (8.7)	2 (7.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (4.3)	1 (3.8)
可逆性後白質脳症症候群	0	1 (4.3)	1 (3.8)
精神障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
抑うつ症状	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
高血圧	0	1 (4.3)	1 (3.8)

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

4）Grade 3 以上の副作用

SHP674-201 試験の Grade 3 以上の副作用を、表 1.4:26 に示した。

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

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

表 1.4:26　SHP674-201 試験：Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）

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

MedDRA ver.24.1

Note: AEs are sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, PTs are sorted by decreasing order of total frequency.

Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment group.

5）特に注目すべき有害事象

SHP674-201 試験の特に注目すべき有害事象を、表 1.4:27 に示した。

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

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

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

表 1.4:27　SHP674-201 試験：特に注目すべき有害事象 （安全性解析対象集団）

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

表 1.4:27　SHP674-201 試験：特に注目すべき有害事象 （安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Part 1 (N=3) n (%)	Part 2 (N=23) n (%)	Total (N=26) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	15 (65.2)	17 (65.4)
紅斑	1 (33.3)	4 (17.4)	5 (19.2)
湿疹	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
発疹	1 (33.3)	2 (8.7)	3 (11.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (8.7)	2 (7.7)
接触皮膚炎	0	2 (8.7)	2 (7.7)
そう痒症	0	2 (8.7)	2 (7.7)
水疱	0	1 (4.3)	1 (3.8)
皮膚剥脱	1 (33.3)	0	1 (3.8)
蕁麻疹	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血管障害	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
潮紅	1 (33.3)	3 (13.0)	4 (15.4)
急性膵炎			
急性膵炎に関連する特に注目すべき有害事象	3 (100.0)	23 (100.0)	26 (100.0)
胃腸障害	3 (100.0)	21 (91.3)	24 (92.3)
嘔吐	2 (66.7)	19 (82.6)	21 (80.8)
悪心	1 (33.3)	14 (60.9)	15 (57.7)
腹痛	3 (100.0)	6 (26.1)	9 (34.6)
上腹部痛	0	2 (8.7)	2 (7.7)
消化器痛	0	1 (4.3)	1 (3.8)
膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
急性膵炎	0	1 (4.3)	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
高ビリルビン血症	0	1 (4.3)	1 (3.8)
臨床検査	3 (100.0)	11 (47.8)	14 (53.8)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	9 (39.1)	12 (46.2)
アミラーゼ増加	0	3 (13.0)	3 (11.5)
塞栓症及び血栓症			
塞栓症及び血栓症に関連する特に注目すべき有害事象	0	1 (4.3)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.3)	1 (3.8)
播種性血管内凝固	0	1 (4.3)	1 (3.8)

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

（4）死亡

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

（5）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を、表 1.4:28 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、全体で 42.3%（11/26 例）であった。そのうち、口内炎、嘔吐、

発熱、血球貪食性リンパ組織球症、蜂巣炎、敗血症性ショック及び血小板数減少は、本剤以外の治療薬との因果関係が「関連あり」と判断され、いずれの症状も発現後 1 日～32 日の間に回復した。

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

表 1.4:28　　SHP674-201 試験：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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

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

（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）

投与中止に至った有害事象を、表 1.4:29 に示した。

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

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

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

表 1.4:29　SHP674-201 試験：投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

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

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

（7）臨床検査値の評価

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

（8）バイタルサイン、身体的所見及び他の検査項目

バイタルサイン、体重、身長及び酸素分圧の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

（9）免疫原性

抗薬物抗体陰性から抗薬物抗体陽転を示した被験者の割合を、表 1.4:30 に示した。投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果を、表 1.4:31 に示した。

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

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

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

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

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

表 1.4:30　SHP674-201 試験：抗薬物抗体陰性から抗薬物抗体陽転を示した被験者の割合

Variable	Category	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=22)	Total (N=25)
Anti-drug antibody	Pre-existing ADA positive	n/N (%)	0/3 (0.0)	4/22 (18.2)	4/25 (16.0)
	Seroconversion upon treatment	n/N (%)	0/3 (0.0)	2/22 (9.1)	2/25 (8.0)
Anti-PEG antibody	Pre-existing Anti-PEG positive	n/N (%)	0/3 (0.0)	2/22 (9.1)	2/25 (8.0)

Note: 投与により抗体陽転となった被験者の数は、抗体陽転が少なくとも一度でも投与後時間が経っても確認された被験者の数を示す
Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。
引用元：SHP674-201 試験　Table 25

表 1.4:31　SHP674-201 試験：投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果

Variable Visit Response	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=22)	Total (N=25)
Anti-drug Antibody				
Pre-dose of SHP674	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
Positive	n (%)	0	4 (18.2)	4 (16.0)
25 days after end of SHP674 administration	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
Positive	n (%)	0	1 (4.5)	1 (4.0)
III/III+L-1 Day2	m	3	20	23
Negative	n (%)	3 (100.0)	19 (95.0)	22 (95.7)
Positive	n (%)	0	1 (5.0)	1 (4.3)
III/III+L-2 Day2	m	2	18	20
Negative	n (%)	2 (100.0)	17 (94.4)	19 (95.0)
Positive	n (%)	0	1 (5.6)	1 (5.0)
Anti-PEG Antibody				
Pre-dose of SHP674	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	20 (90.9)	23 (92.0)
Positive	n (%)	0	2 (9.1)	2 (8.0)
25 days after end of SHP674 administration	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
Positive	n (%)	0	1 (4.5)	1 (4.0)
III/III+L-1 Day2	m	3	20	23
Negative	n (%)	3 (100.0)	19 (95.0)	22 (95.7)
Positive	n (%)	0	1 (5.0)	1 (4.3)
III/III+L-2 Day2	m	2	18	20
Negative	n (%)	2 (100.0)	17 (94.4)	19 (95.0)
Positive	n (%)	0	1 (5.6)	1 (5.0)

SHP674：本剤

Note: 割合（%）は、投与前の被験者数と投与後一度でも評価を受けた被験者数（m）に基づいている
Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.3.9

1.4.3　結論

本試験では、全ての被験者が、寛解導入療法、再寛解導入療法 I 期及び II 期を完了した 2022 年 2 月 4 日時点の成績に基づき、解析を実施した。本剤は、第 1 パートで 3 例、第 2 パートで 23 例と計 26 例に投与された。

第 2 パートの CR 率は、1 回目評価では 30.0%（6/20 例）、2 回目評価では 47.6%（10/21 例）であった。

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

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

寛解導入療法期の本剤初回投与 14 日後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、第 1 パートでは 100.0%（3/3 例）、第 2 パートでは 100.0%（23/23 例）であった。

寛解導入療法期の本剤投与前後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、第 2 パートで本剤投与前 0.0%、本剤投与 5 分後から投与 14 日後まで 100.0%、投与 18 日後 95.5%（21/22 例）、投与 25 日後 50.0%（11/22 例）であった。

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

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薬物動態パラメータの算術平均値は、C_{max} が、2500 IU/m^2 で 1.456 IU/mL、82.5 IU/kg で 1.256 IU/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ が 2500 IU/m^2 で 404.7 h· IU/mL、82.5 IU/kg で 375.2 h· IU/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 2500 IU/m^2 で 405.4 h· IU/mL、82.5 IU/kg で 387.3 h · IU/mL、$t_{1/2}$ が 2500 IU/m^2 で 121.0 時間、82.5 IU/kg で 92.52 時間、CL が 2500 IU/m^2 で 0.006695 L/時間、82.5 IU/kg で 0.002463 L/時間、V_{ss} が 2500 IU/m^2 で 1.520 L、82.5 IU/kg で 0.5584 L であった。

t_{max} の中央値は、2500 IU/m^2 で 1.742 時間、82.5 IU/kg で 1.784 時間であった。

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

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

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

Grade 5 の有害事象は、いずれも報告はなかった。

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

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

全体では、10%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 96.2%、貧血及び白血球数減少が各 92.3%、発熱性好中球減少症が 76.9%、血中フィブリノゲン減少が 65.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 34.6%、γ

ーグルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び高トリグリセリド血症が各 26.9%、リンパ球数減少 23.1%、医療機器関連感染及び低カリウム血症が各 11.5%であった。

重篤な有害事象の発現割合は、全体で 42.3%（11/26 例）あった。

死亡例の報告はなかった。

特に注目すべき有害事象は、過敏症が全体で 96.2%（2526 例）、急性膵炎が全体で 100.0%（26/26 例）、塞栓症及び血栓症が全体で 3.8%（1/26 例）であった。

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

20%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、全体では貧血及び白血球数減少が各 88.5%、血小板数減少 65.4%、血中フィブリノゲン減少 46.2%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 42.3%、発熱性好中球減少症 26.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γーグルタミルトランスフェラーゼ増加が各 23.1%であった。

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

結論として、本剤は 1 歳以上 21 歳未満の未治療 ALL の標準リスク。中間リスク及び高リスク患者に対して、寛解導入療法期にプレドニゾロン、メトトレキサート、シラタビン、ダウノルビシン及びビンクリスチンとの併用療法によって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を投与 14 日間以上持続し、1 年 EFS 及び 1 年 OS はともに 100%を認め、生存期間の延長作用を示した。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、死亡例及び重篤な副作用の発現例はなかった。以上のことから、本剤は、日本人の未治療 ALL 患者に対して有用な薬剤であると考えられた。