

## 審議結果報告書

令和5年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オンキヤスパー点滴静注用3750  
[一般名] ペグアスパルガーゼ  
[申請者名] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月30日

### [審議結果]

令和5年5月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和5年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

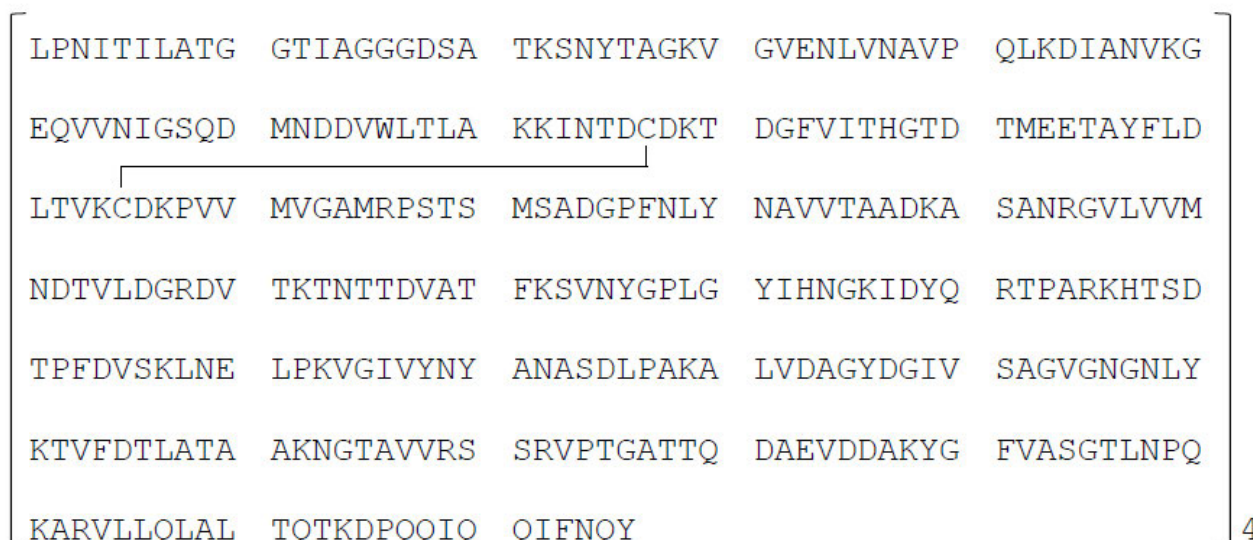
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] オンキヤスパール点滴静注用 3750
- [一般名] ペグアスパルガーゼ
- [申請者] 日本セルヴィエ株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月30日
- [剤形・含量] 1バイアル中にペグアスパルガーゼ 4,050 国際単位を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本質] ペグアスパルガーゼは、*Escherichia coli* が産生する L-アスパラギナーゼ (EC 3.5.1.1) の類縁体であり、サブユニット当たり平均7個のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量: 約 5,000) がリンカーを介して結合している (主な PEG 結合部位: Leu1 及び Lys 残基)。ペグアスパルガーゼは、326 個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成される PEG 化タンパク質 (分子量: 約 280,000) である。
- Pegaspargase is an analogue of L-asparaginase (EC 3.5.1.1), which is produced by *Escherichia coli*, and to which an average of 7 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,000) per subunit are bound via a linker (major pegylation sites: Leu1 and Lys residues). Pegaspargase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 280,000) composed of 4 subunits consisting of 326 amino acid residues each.

### [構造]

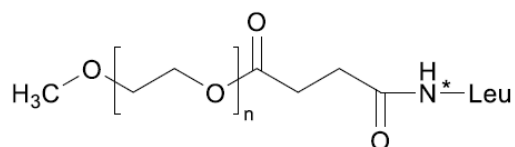
アミノ酸配列及びジスルフィド結合:



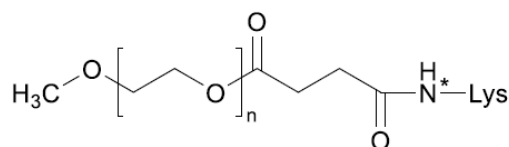
4

L1、K22、K29、K43、K49、K71、K72、K79、K104、K107、K139、K162、K172、K186、K196、K207、K213、K229、K251、K262、K288、K301、K314：主な PEG 結合部位

ポリエチレングリコールの結合様式：



\* Leu残基のアミノ基



\* Lys残基のε-アミノ基

分子式：C<sub>6064</sub>H<sub>9692</sub>N<sub>1660</sub>O<sub>1968</sub>S<sub>32</sub>（タンパク質部分、4量体）

単量体 C<sub>1516</sub>H<sub>2423</sub>N<sub>415</sub>O<sub>492</sub>S<sub>8</sub>

分子量：約 280,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、過敏症、肺炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

[用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  以上の場合は1回  $2,500 \text{ 国際単位/m}^2$ （体表面積）を、体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  未満の場合は1回  $82.5 \text{ 国際単位/kg}$ （体重）を投与する。

22歳以上の患者：

1回  $2,000 \text{ 国際単位/m}^2$ （体表面積）を投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和5年4月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	オンキヤスパール点滴静注用 3750 単位
[一般名]	ペグアスパルガーゼ
[申請者]	日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日]	令和4年6月30日
[剤形・含量]	1バイアル中にペグアスパルガーゼ 4050 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫
[申請時の用法・用量]	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静注する。 21歳以下： 体表面積 0.6 m <sup>2</sup> 以上の患者には1回 2500 単位（本剤 3.3 mL に相当）/m <sup>2</sup> （体表面積）を、体表面積 0.6 m <sup>2</sup> 未満の患者には1回 82.5 単位（本剤 0.1 mL に相当）/kg（体重）を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 22歳以上： 1回 2000 単位（本剤 2.67 mL に相当）/m <sup>2</sup> （体表面積）を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	66
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	67

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

L-ASP は、血中の L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対して増殖抑制作用を示すと考えられている。

本薬は、米国 Enzon Pharmaceuticals 社により創製された、大腸菌由来の L-ASP に分子量約 5,000 のモノトキシ PEG がリンカーを介して結合した PEG 化 L-ASP 製剤である。本薬は、L-ASP に PEG を化学的に結合することにより、プロテアーゼによる加水分解の遅延等が生じ、L-ASP より持続した体内動態を示すため、投与頻度の低減等が期待されている。

### 1.2 開発の経緯等

海外では、米国 ██████████ 社により、再発白血病患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (ASP-001 試験) が 1984 年 3 月から実施された。米国では、██████████ 社により、再発 ALL 患者を対象とした ██████████ 試験 (██████████ 試験) 等の試験成績に基づき本薬の液剤の申請が行われ、1994 年 2 月に「ONCASPAR is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of pediatric and adult patients with ALL and hypersensitivity to native forms of L-asparaginase.」を効能・効果として承認された。その後、未治療の ALL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (1962 試験) を主要な試験成績として、2006 年 2 月に本薬の液剤の申請が行われ、2006 年 7 月に「ONCASPAR is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the first-line treatment of pediatric and adult patients with ALL.」を効能・効果として承認された。

EU では、米国 ██████████ 社により、1962 試験を主要な試験成績として、2014 年 6 月に本薬の液剤の申請が行われ、2016 年 1 月に「Oncaspar is indicated as a component of antineoplastic combination therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients from birth to 18 years, and adult patients.」を効能・効果として承認された。また、米国 ██████████ 社により、本薬の凍結乾燥製剤の申請が行われ、2017 年 12 月に承認された。

なお、2022 年 2 月時点において、本薬は 70 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2006 年 1 月に開催された第 7 回未承認薬使用問題検討会議において、本薬は ALL に対して開発が必要であると判断され、2008 年に厚生労働省から協和醸酵工業株式会社 (現 協和キリン株式会社) に対して開発が依頼された。さらに、本薬の凍結乾燥製剤が EU で承認されたこと等、海外における本薬の開発状況に変化があったことから、2018 年 3 月に開催された第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において本薬の開発要請を改めて行うこととされた。同年同月に厚生労働省から協和醸酵キリン株式会社 (現 協和キリン株式会社) 及びシャイアー・ジャパン株式会社に対して本薬の凍結乾燥製剤の開発が要請された。その後、シャイアー・ジャパン株式会社から本薬の開発権が承継された申請者により、未治療の ALL 患者を対象とした第 II 相試験 (201 試験) が、2019 年 10 月から実施された。

今般、201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「オンキヤスパール点滴静注用 3750 単位」を販売名として申請されたものの、申請者の申し出により「オンキヤスパール点滴静注用 3750」へ変更することとされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬であるペグアスパルガーゼは、L-ASP を SS-PEG を用いて PEG 化することで製造される。

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

L-ASP は大腸菌より産生される。高アスパラギナーゼ産生株である大腸菌 HAP 株より得た菌体から本薬製造用の MCB 及び WCB がそれぞれ調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、L-ASP の製造（前培養、種培養、本培養、XXXXXXXXXX、細胞破碎、分離、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX及びろ過）、SS-PEG による L-ASP の PEG 化、XXXXXXXXXX、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、L-ASP の製造工程である種培養、本培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX及びろ過工程、並びに PEG 化以降の工程においては、SS-PEG による L-ASP の PEG 化及びXXXXXXXXXX工程とされている。L-ASP が原薬の重要中間体として管理されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

#### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、純度試験が設定されている。

#### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製造方法をプロセス I、II、III 及び IV（申請製法）とする）。

- プロセス I から II：XXXXXXXXXXの変更、XXXXXXXXXXの改良
- プロセス II から III：XXXXXXXXXXの変更、XXXXXXXXXXの変更
- プロセス III から IV（申請製法）：原薬濃度の変更、XXXXXXXXXXの変更

なお、201 試験では申請製法による原薬が使用された。製剤が液剤から凍結乾燥製剤に変更された（2.2.3 参照）ことに伴い、原薬濃度の変更もされたが、それ以外の品質特性については変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。





また、承認申請後に申請者より申し出があり、原薬の確認試験及び定量法（力価）並びに L-ASP の宿主細胞由来 DNA について、承認申請時の試験方法に代えて、新たな試験方法が設定された。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3*	5±3℃	■ 週間	ポリエチレン製プラスチックバッグ

\*：申請製法により製造された

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、超低密度ポリエチレン/エチレンービニルアルコール共重合体/ポリエチレン製プラスチックバッグ<sup>1)</sup> を用いて、■<sup>2)</sup>、2～8℃で保存するとき、■ 日間とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（5 mL）に、本薬 4,050 IU を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム及び希塩酸が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 5.2 mL を用いて溶解（溶解後の濃度は 750 IU/mL）した際に本薬 3,750 IU を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻き締め、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、■、■、■及び■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーション<sup>3)</sup> が実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、液剤から凍結乾燥製剤への剤型変更に伴う変更（■変更、■の変更、■の変更等）であった。なお、201 試験では凍結乾燥製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（■）、pH、■、■、純度試験（■、■、■及び■並びに SEC）、

<sup>1)</sup> 原薬の容器として、実製造で用いられる超低密度ポリエチレン/エチレンービニルアルコール共重合体/ポリエチレン製プラスチックバッグを用いた安定性試験は実施されなかったものの、当該容器により■日以上保管した原薬を用いて製造した製剤について、規格に適合したことが確認されている。

<sup>2)</sup> ■ことから、■保存することとされた。

<sup>3)</sup> 4 ロットのうち、1 ロットについては凍結乾燥工程の下限の設定のため、小スケールで実施された。

水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、製剤均一性（含量均一性）、比活性及び定量法（タンパク濃度及び力価）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4*	5±3°C	36 カ月	ガラスバイアル及びクロロブチル製ゴム栓
加速試験	4*	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	4*	40±2°C/75±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1*	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25±2°C		

\*：申請製法により製造された（凍結乾燥製剤）

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性の明確な変化は認められなかった。苛酷試験では、力価及び純度の低下傾向並びに不純物（凝集体及び██████████）、水分及び再溶解時間の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びクロロブチル製ゴム栓を用い、2～8°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、L-ASP 及び原薬において新たに追加された試験方法（2.1.6 参照）については確認中であることから、原薬の品質に関する最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 本薬の酵素活性（CTD 3.2.S.4.4）

本薬の L-アスパラギン分解作用が、██████████の分解によって生じる██████████により定量することにより検討され、本薬の██████████活性値<sup>4)</sup>は██████████～██████████ IU/mL であった。

#### 3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.3.1; Cancer Biochem Biophys 1984; 7: 175-86）

マウス悪性リンパ腫由来 6C3HED 細胞株を腹腔内移植したマウス（5 例/群）を用いて、本薬の生存期間に対する影響が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 1 日目に本薬約 25、50、100、125 及び 250 IU/kg<sup>5)</sup> がそれぞれ単回腹腔内投与され、生存期間が測定された。その結果は、表 4 のとおりであった。

4) プロセス・バリデーションに使用した原薬 3 ロット（ロット番号：██████████、██████████ 及び ██████████、██████████ 濃度：██████████～██████████ mg/mL）における██████████活性値。

5) 約 20 g のマウスに対し、本薬 0.5、1、2、2.5 及び 5 IU がそれぞれ投与された。

表4 6C3HED 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける生存期間に対する本薬の作用

投与量 (IU/kg)	生存期間の中央値 (日)	60 日以上生存した例数
25	22	1
50	23	1
100	40	2
125	—	5
250	—	5

n=5、—：算出できず

マウス悪性リンパ腫由来 L5178Y 細胞株を腹腔内移植したマウス (5 例/群) を用いて、本薬の生存期間に対する影響が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 1 日目に本薬約 250、500 及び 1,000 IU/kg<sup>6)</sup> がそれぞれ単回腹腔内投与され、生存期間が測定された。その結果は、表 5 のとおりであった。

表5 L5178Y 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける生存期間に対する本薬の作用

	投与量 (IU/kg)	生存期間の中央値 (日)	60 日以上生存した例数
対照	0	14	0
本薬	250	—	4
	500	—	3
	1,000	—	4

n=5、—：算出できず

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 ヒト膵癌由来細胞株等に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)

8 種類のヒト膵癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 6 のとおりであった。

表6 各種ヒト膵癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (IU/mL)	細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (IU/mL)
MiaPaCa-2	0.66	CAPAN-2	10
PANC-1	0.27	BxPC3	>20
ASPC-1	0.56	CFPAC-1	>20
Panc 10.05	0.43	CAPAN-1	>20

平均値

### 3.3 安全性薬理試験

イヌを用いた 3 カ月反復投与毒性試験等 (5.2 参照) において、中枢神経系、心血管系、呼吸系等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.2.1、4.3.20; J Vet Intern Med 1992; 6: 230-4、4.3.23; Cancer 1987; 59: 2011-5)

MiaPaCa-2 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量が 50~65 mg に達した時点から、①第 1 日目に本薬 12.5 IU/g、②第 1 日目に本薬 25 IU/g、③第 1、4、7 及び 10 日目に GEM 80 mg/kg、又は④第 1 日目に本薬 12.5 IU/g、並びに第 1、4、7 及び 10 日目に GEM 80 mg/kg がそれぞれ腹腔内投与され、腫瘍重量が算出された。その結果、腫瘍増殖抑制率<sup>7)</sup>

<sup>6)</sup> 約 20 g のマウスに対し、本薬 5、10 及び 20 IU がそれぞれ投与された。

<sup>7)</sup> 腫瘍増殖抑制率 (%) = { (最終測定時点の対照群の腫瘍重量平均値) - (最終測定時点の各群の腫瘍重量平均値) } / (最終測定時点の対照群の腫瘍重量平均値) × 100

は、表7のとおりであった。

表7 MiaPaCa-2 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

	腫瘍増殖抑制率 (%)
対照 (生理食塩液)	0
本薬 12.5 IU/g	59.0
本薬 25 IU/g	47.2
GEM 80 mg/kg	63.5
本薬 12.5 IU/g 及び GEM 80 mg/kg の併用	85.9

平均値、n=10

悪性リンパ腫を自然発症した、①化学療法に耐性のあるイヌ、若しくは化学療法による前治療歴のないイヌ (10 例/群)、又は②化学療法による前治療歴のないイヌ (17 例) を用いて、①本薬 10 若しくは 30 IU/kg の腹腔内投与<sup>8)</sup>、又は②化学療法との併用における、本薬 30 IU/kg の腹腔内投与<sup>9)</sup> による腫瘍増殖抑制作用<sup>10)</sup> が検討された。その結果は、表8のとおりであった。

表8 悪性リンパ腫を自然発症したイヌにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

群	n	治療効果			奏効持続期間*3 (日)
		CR (例)	PR (例)	NR (例)	
①本薬 10 IU/kg	10*1	1	5	4	48 (14, 102)
①本薬 30 IU/kg	9*2	6	2	1	
②本薬 30 IU/kg と化学療法との併用	17	13	2	2	126 (7, 441)

\*1: 化学療法に耐性のあるイヌ 7 例、化学療法による前治療歴のないイヌ 3 例、\*2: 化学療法に耐性のあるイヌ 1 例、化学療法による前治療歴のないイヌ 9 例。うち 1 例は、本薬による治療期間が 2 週間未満であったため評価されなかった、\*3: 中央値 (範囲)

悪性リンパ腫を自然発症したイヌ (35 例) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。第 1、2、4 及び 6 週目に、本薬 30 IU/kg が単回筋肉内投与、第 3 及び 5 週目に VCR 0.7 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与、第 3、4、5 及び 6 週目にそれぞれ PSL 2.0、1.5、1 及び 0.5 mg/kg が QD で連日経口投与、第 4 週目に CPM 200 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与、第 6 週目に DXR 30 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与された。第 7~10 週目は第 3~6 週目の本薬、VCR、CPM、DXR 及び PSL (PSL のみ減量しながら) が繰り返し投与され、第 12 週目以降は本薬 30 IU/kg が Q2W で筋肉内投与され、腫瘍増殖抑制作用<sup>11)</sup> が評価された。その結果、CR、PR 及び NR がそれぞれ 30、3 及び 2 例に認められ、CR が認められた動物の奏効持続期間 (中央値) は 217 日であった。

<sup>8)</sup> 本薬 10 又は 30 IU/kg が QW で 6 週間腹腔内投与され、以降は Q2W (再発が認められた場合は QW) で腹腔内投与された。

<sup>9)</sup> 第 1、2、7 及び 8 週目に本薬 30 IU/kg が単回腹腔内投与、第 3 及び 5 週目に VCR 0.07 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与、第 3、4、5 及び 6 週目にそれぞれ PSL 2.0、1.5、1 及び 0.5 mg/kg が QD で連日経口投与、第 4 週目に CPM 200 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与、第 6 週目に MTX 0.8 mg/m<sup>2</sup> が単回静脈内投与され、第 9 週目以降は本薬 30 IU/kg が Q2W (再発が認められた場合は QW) で腹腔内投与された。

<sup>10)</sup> 治療効果は以下の基準を用いて評価された。また、奏効持続期間は、奏効 (CR 及び PR) が認められた時点から、病変が治療開始前の 50% に達するまでの期間と定義された。

CR: 病変の完全な消失

PR: 新たな病変が出現せず、病変の縮小率が治療開始前の 50% 以上

NR: 病変の縮小率が治療開始前の 50% 未満

<sup>11)</sup> 治療効果は脚注 10 と同一の基準を用いて評価された。また、奏効持続期間は、試験開始から、病変が治療開始前の 50% に達するまでの期間と定義された。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに ALL 及び悪性リンパ腫に対する有効性について、以下のように説明している。

L-ASP は、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し（J Biol Chem 2017; 292: 19952-8、3.1.1 参照）、腫瘍細胞における L-アスパラギンを枯渇させることにより、腫瘍増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 及び悪性リンパ腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（Blood 2000; 95: 3310-22 等）。

本薬は、L-ASP の N 末端のロイシン残基及びリシン残基に、モノメトキシ PEG（分子量：約 5,000 Da）がリンカーを介して結合した修飾タンパクである。本薬は、L-ASP に PEG を化学的に結合させることにより、プロテアーゼによる加水分解の遅延等が生じ、非 PEG 化 L-ASP と比較して、持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待できる（Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61: 208-21 等）。

本薬の作用機序に加えて、本薬は、マウス悪性リンパ腫由来細胞株を腹腔内移植したマウスに対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.2 参照）、悪性リンパ腫を自然発症したイヌに対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.4 参照）等を考慮すると、悪性リンパ腫に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、ヒト ALL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、ALL 等の悪性腫瘍細胞は、アスパラギン合成酵素活性が低く、当該細胞の増殖等においては L-アスパラギンが必須であることが報告されていること（J Exp Med 1968; 127: 1055-72、Braz J Microbiol 2016; 47S1: 77-85 等）等を考慮すると、本薬は、悪性リンパ腫と同様に、ALL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、アスパラギナーゼ活性値を指標として、ラット、イヌ等において検討された。

#### 4.1 分析法

##### 4.1.1 アスパラギナーゼ活性値の測定法

ラット及びイヌ血漿中のアスパラギナーゼ活性値の定量は、37°C 条件下で結合酵素反応によって起きる NADH 酸化の線形速度を 340 nm で分光学的に測定する酵素結合アッセイ（定量下限：ラット及びイヌ 41.15 mIU/mL）により行われた。

##### 4.1.2 抗アスパラギナーゼ抗体及び中和抗体

イヌ血漿中の抗アスパラギナーゼ抗体及び中和抗体の検出は、直接 ELISA 法及び酵素活性法により行われた。

## 4.2 吸収

### 4.2.1 単回投与

雌性ラットに本薬 26、87 又は 260 IU/kg を単回静脈内又は筋肉内投与し、血漿中アスパラギナーゼ活性値が検討された (表 9)。

表 9 アスパラギナーゼ活性値の PK パラメータ (雌性ラット、単回静脈内又は筋肉内投与)

投与経路	投与量 (IU/kg)	n	C <sub>max</sub> (IU/mL)	AUC <sub>inf</sub> (IU·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
静脈内	26	10	0.74±0.24	55.5±13.6	55.4±19.3
	87	10	1.99±0.28	186±128	65.8±12.1
	260	10	5.18±0.51	502±140	67.3±16.7
筋肉内	26	10	0.20±0.05	23.9±7.5	47.2±14.5
	87	10	0.81±0.05	103±8.0	56.6±8.4
	260	10	1.97±0.24	306±50	79.3±17.7

平均値±標準偏差

### 4.2.2 反復投与

雌雄イヌに液剤又は凍結乾燥製剤の溶解液で本薬 500 IU/kg を単回又は反復静脈内投与 (投与日: 第 1、15、22、29 及び 36 日目) し、血漿中アスパラギナーゼ活性値が検討された (表 10)。抗アスパラギナーゼ抗体は、液剤の単回投与群 1/10 例及び反復投与群 3/10 例、並びに凍結乾燥製剤の単回投与群 3/10 例及び反復投与群 1/10 例で陽性であった。また、中和抗体は、液剤の反復投与群 3/10 例に認められた。

表 10 アスパラギナーゼ活性値の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回又は反復静脈内投与)

	C <sub>max</sub> (IU/mL)				AUC <sub>0-522</sub> (IU·h/mL)			
	単回投与群		反復投与群 (第 36 日目)		単回投与群		反復投与群 (第 36 日目)	
	雄 (n=5)	雌 (n=5)	雄 (n=5)	雌 (n=5)	雄 (n=5)	雌 (n=5)	雄 (n=5)	雌 (n=5)
凍結乾燥製剤	9.58±0.54	9.25±0.84	17.8±1.4	17.2±1.8	2,700±190	2,520±220	4,170±1,120	4,530±320
液剤	10.7±1.6	9.45±0.61	20.2±2.7	19.0±2.2	3,250±370	2,660±140	4,660±690	4,470±670

平均値±標準偏差

### 4.2.3 分布

本薬の分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

申請者は、本薬の分布について、公表論文等に基づき、以下のように説明している。

- ラット及びイヌに本薬を単回静脈内投与したときに算出された分布容積 (ラット: 39~98 mL/kg、イヌ: 39.5~57.5 mL/kg) は、各動物の血漿量/血液量と概ね一致したことから、本薬は体循環外に分布する傾向が低いことが示唆された。
- サルに本薬又は L-ASP を筋肉内又は静脈内投与したとき、L-ASP は脳脊髄液中に検出されなかったこと (Cancer Chemother Pharmacol 1993; 32: 310-4 及び Cancer Res 1981; 41: 4554-8) から、L-ASP は血液脳髄液関門を通過しないことが示唆されている。
- 雌ウサギの妊娠 8 日目に L-ASP を静脈内投与したとき、アスパラギナーゼ活性の母体血漿に対する卵黄囊液中の割合は、投与後 2 及び 8 時間で約 10 及び 27% であったこと (Arch Int Pharmacodyn Ther 1970; 186: 310-20) から、少なくとも L-ASP は胎盤関門を通過することが示唆されている。

## 4.4 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、公表論文等に基づき、以下のように説明している。

- 本薬の代謝及び排泄に関する情報はほとんどないものの、ヒト血清及び尿中のアスパラギナーゼ活性を検討した結果（J Clin Oncol 1993; 11: 1780-6）から、本薬及びL-ASPが尿中排泄以外で消失することが示唆されている。また、L-ASPは肝臓で代謝され胆汁中に排泄される、又は細胞内皮系によって血漿中から消失する可能性を示唆した報告もあり（J Clin Oncol 1993; 11: 1780-6）、消失経路に関する一貫した情報は報告されていない。
- 本薬の分解によって生じるPEGについては、尿中排泄が主要な消失経路になることが示唆されている（Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16）。
- 本薬の乳汁中排泄を検討した試験成績は得られておらず、本薬が乳汁中に排泄されるか否かは不明である。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本薬を用いた単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性試験の成績、並びに液剤と凍結乾燥製剤の同等性を検討する目的で、局所毒性、血液適合性及び抗薬物抗体産生への影響に関する試験の成績が提出されている。

なお、本項では、特に記載のない限り、溶媒として0.05 mol/L PBS（pH 7.3）が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表11）。本薬投与における概略の致死量は、マウス（腹腔内）で25,000 IU/kg、ラット（静脈内）で500 IU/kg超、イヌ（静脈内）で500 IU/kg超と判断された。

表11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見 <sup>a)</sup>	概略の致死量 (IU/kg)	添付資料 CTD
雌マウス (C3H/HeJ)	腹腔内	0、5,000、10,000、25,000、40,000、100,000	死亡：25,000（3/8例）、100,000（2/8例） ≥25,000：自発運動低下、立毛、円背位	25,000	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、100、500	急性症状なし	>500	4.2.3.1.2
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0、100、500	急性症状なし	>500	4.2.3.1.3

a) 主な急性症状のみ記載

##### 5.2 反復投与毒性試験

マウス（3カ月間）、ラット（4週間）及びイヌ（2週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表12）。主な異常所見として、マウス、ラット及びイヌでは体重減少、マウス及びラットでは脾臓重量低値、ラット及びイヌでは血中肝機能パラメータの上昇、ラットでは血中総タンパク低値及び肝重量低値が認められた。また、本薬をマウスに3カ月間投与した場合、門脈周囲性肝細胞水腫変性・肝細胞萎縮が認められた。

申請者は、反復投与毒性試験により認められた毒性所見等に基づき、以下のように説明している。

本薬の毒性プロファイルは、L-ASP の既知の毒性プロファイルと類似していると考えられる。また、L-ASP の肝臓への影響として、L-ASP をラット及びビヌに3カ月間投与した場合、ラットでは脂肪浸潤を伴う門脈周囲性肝細胞腫大、ビヌでは肝細胞に微細滴状の脂肪浸潤がそれぞれ報告されている (Recent Result Cancer Res 1970: 174-80)。以上から、本薬の反復投与毒性試験では肝細胞に壊死は認められていないものの、肝機能パラメータの上昇が認められているため、ヒトにおける安全性は、臨床試験における肝機能障害に関連した有害事象の発現状況等を踏まえて検討する必要があると考えられる (7.R.3.7 参照)。

なお、PEG 化タンパクを非経口で動物へ反復投与することにより、様々な臓器におけるマクロファージ及び組織球の細胞質、並びに腎臓の尿細管上皮細胞及び脳の脈絡叢上皮細胞に空胞化が認められることが報告されている (Toxicol Sci 1998; 42: 152-7 等)。しかしながら、本薬の反復投与毒性試験では脳及び腎臓に所見は認められなかったことから、腎臓の尿細管細胞及び脳の脈絡叢上皮細胞に空胞化が生じる可能性は低いと考えること、並びに本薬は血液脳脊髄液関門を通過しないこと (4.2.3 参照) から、脳の脈絡叢上皮細胞に影響が及ぶ可能性は低いと考える。

表 12 主な反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/日)	主な所見	無毒性量 <sup>d)</sup> (IU/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内 又は 筋肉内	2 週間 (1 回/週)	200、1,200 <sup>b)</sup>	静脈内 1,200: 体重増加抑制 (雌雄) 筋肉内 ≥200: 血中 ALT 高値 (雄) 1,200: 体重増加抑制 (雌雄)	<200	4.2.3.2.3 4.2.3.2.6
雌雄ラット (Wistar)	腹腔内	4 週間 (5 回/週)	0、10、30、60	≥30: 脾臓重量低値 <sup>c)</sup> (雌雄)	60	4.2.3.2.5
雌雄ラット (Wistar)	筋肉内	4 週間 (5 回/週)	0、100、200、 400	≥100: 脾臓重量低値 <sup>c)</sup> (雌雄)、血中 ALP 高値 (雌) ≥200: 体重低値 (雌) 400: 血中総タンパク低値 (雌雄)、血中 AST 高値、肝臓重量低値 (雌)	<100	4.2.3.2.4
雌雄マウス (Swiss-Webster)	腹腔内 又は 筋肉内	3 カ月 <sup>a)</sup> (1 回/週) 腹腔内: 14 回投与 筋肉内: 17 回投与	0、50、200、 500	腹腔内 500: 脾臓重量低値 <sup>c)</sup> 、肝臓門脈周囲性肝細胞水腫変性 (雌雄)、門脈周囲性肝細胞萎縮 (雄)、 体重低値 (雌) 筋肉内 500: 体重低値 (雌)	200	4.2.3.2.2

a) 血液・血液生化学的検査は実施されていない、b) 200 IU/kg 群の動物を 6 週間回復期間後に再投与、c) 関連する変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された、d) 各試験では無毒性量は判断されていないため、申請者により無毒性量が定義された

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) が実施され、本薬の変異原性は陰性と判断された (表 13)。本薬の染色体異常試験は実施されていない。また、本薬は L-ASP を SS-PEG を用いて PEG 化することにより製造されるが、L-ASP はタンパクであり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用しないと考えられることから、L-ASP の遺伝毒性試験は実施されていない。

さらに、以下の理由から、SS-PEG の構成成分であるモノメトキシ基、PEG 及び SS リンカーが染色体異常誘発能を有する可能性は低い旨を申請者は説明している。



- モノメトキシ基について、*in silico* 解析の結果（使用ソフトウェア：DEREK Version 6.2.1 及び Leadscope Model Applier Version 3.1.0-40）、モノメトキシ基等が遺伝毒性を有する懸念は示唆されなかったこと。
- PEG について、分子量が 300 Da を超える高分子の PEG は、*in vitro* 遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さないことが報告されていること（Mutagenesis 2002; 17: 261-4）を考慮すると、本薬の構成成分である分子量約 5,000 Da のモノメトキシ PEG は、より高分子であるため、細胞膜又は核膜を通過して遺伝毒性を有する可能性は低いと考えること。
- SS リンカーについて、*in silico* 解析の結果（使用ソフトウェア：DEREK Version 6.2.1 及び Leadscope Model Applier Version 3.1.0-40）、SS が遺伝毒性を有する懸念は示唆されなかったこと。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、TA100、TA102	S9-	0 <sup>a)</sup> 、75 IU/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 <sup>a)</sup> 、75 IU/plate		

a) pH 不明

#### 5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び薬理作用から胚・胎児発生への影響が予想されることから、本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった（5.2 参照）。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬と類似の薬理作用を示す L-ASP のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する以下の報告等から、本薬の胚・胎児への影響が示唆され、本薬においても胚・胎児毒性及び催奇形性の潜在的リスクがあると考えられる。一方で、本薬の対象である ALL 及び悪性リンパ腫は予後不良な疾患であること等を考慮すると、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、並びに②妊娠可能な女性には適切な避妊を行うよう指導する旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起した上で、本薬の投与は許容されると考える。

- ラット（系統不明）に L-ASP を妊娠 6 日～15 日に静脈内投与した結果、胚吸収、脊椎奇形、小眼球症、胸郭裂等が認められた（Recent Results Cancer Res 1970; 33: 174-80）。
- ウサギ（New Zealand White）に L-ASP を妊娠 8 及び 9 日に静脈内投与した結果、低用量から胎児に膀胱、腸及び肝臓の外転等の奇形が認められた（Arch Int Pharmacodyn Ther 1970; 186: 310-20）。

#### 5.6 局所刺激性試験

マウス（C57BL/6、雄 8 例/群）の足底内投与による局所刺激性試験が実施された（表 14）。その結果、本薬の液剤及び 5% 精製白糖を含む本薬の液剤に局所刺激性は認められなかった。

表 14 本薬の局所刺激性試験

試験系	群	被験物質	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (C57BL/6)	1	5%ホルマリン (陽性対照)	各被験物質を 50 $\mu$ L 単回 左後足底皮下投与	痛覚反応、肉球腫脹	4.2.3.6.1
	2	PBS <sup>a)</sup> (陰性対照)		なし	
	3	本薬液剤+5%精製白糖		なし	
	4	本薬液剤		なし	
	5	25%マンニトール含有 PBS		痛覚反応、肉球腫脹	
	6	25%精製白糖含有 PBS		痛覚反応、肉球腫脹	

a) pH7.4

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 *in vitro* 血液適合性試験

ヒトの全血を用いて本薬の液剤及び凍結乾燥製剤の溶血能が検討された (表 15)。その結果、いずれの製剤も 750 IU/mL 濃度においてヒト全血に対して溶血は認められなかった。

表 15 溶血性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	ヒト全血	本薬の液剤又は凍結乾燥製剤各 750 IU/mL <sup>a)</sup> とヒト全血を 1 : 4 の割合で混合し、37°Cで 20 分間曝露	陰性	4.2.3.7.1

a) 液剤は 0.05 mol/L PBS (pH 7.2-7.4) 含有、凍結乾燥製剤は 0.025 mol/L PBS 及び 4.5%精製白糖 (pH 不明) 含有

### 5.7.2 マウスにおける本薬及び L-ASP の免疫原性比較試験

マウス (Swiss-Webster、雌各 8 例/群) に本薬及び L-ASP 10.5 IU が週 1 回、12 週間、本薬では腹腔内又は筋肉内投与、L-ASP では腹腔内投与され、L-ASP 抗体価が測定された。その結果、L-ASP を投与したマウスは投与 3 週までに明らかな抗体産生を示したが、本薬を投与したマウスはいずれの投与経路でも L-ASP を投与したマウスと比較して抗体価は低値を示し、L-ASP の PEG 化は L-ASP の免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

### 5.7.3 イヌ静脈内単回及び反復投与における抗薬物抗体産生に関する検討 (CTD 4.2.2.2.8)

イヌ (ビーグル、雌雄各 5 例/群) に本薬の液剤及び凍結乾燥製剤各 500 IU/kg を 0.667 mL/kg の投与液量で単回又は第 1、15、22、29 及び 36 日目に反復静脈内投与した。その結果、液剤及び凍結乾燥製剤の抗薬物抗体の産生に明らかな差は認められなかった (4.2.2 参照)。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 男性患者の避妊について

申請者は、本薬の胚・胎児毒性及び催奇形性の潜在的リスク (5.5 参照) 並びに本薬の精液中濃度は未評価であること等を踏まえると、本薬に曝露された精子による受精を防ぐ目的で、パートナーが妊娠可能な男性に対する避妊は必要と考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は遺伝毒性を有する可能性は低いこと（5.3 参照）から、本薬が投与された男性の精子に DNA 損傷が生じること、及び当該男性が妊娠可能な女性と性交渉を行い受精した場合の胚・胎児に対する影響について特段の懸念はないと考える。また、非 PEG 化 L-ASP は、胚・胎児毒性及び催奇形性の潜在的风险を有し、催奇形性について無毒性量は求められていないが（5.5 参照）、一定以上の分子量を有するバイオテクノロジー応用医薬品は、臍粘膜等からの吸収に伴う全身への移行性は極めて低いことから、本薬が投与された男性が妊娠している可能性のある女性及び妊婦と性交渉を行った場合に、精液を介して本薬が妊婦の血中へ移行する可能性は低く、避妊に関する注意喚起を行う意義は低いと考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験では、液剤及び長期の安定性を得るために開発された凍結乾燥製剤が用いられた。液剤は、海外第 I 相試験（1962 試験）、海外第 I / II 相試験（07P4 試験）及び海外第 II 相試験（001 試験）で、凍結乾燥製剤は国内第 II 相試験（201 試験）で用いられ、凍結乾燥製剤が市販予定製剤である。

申請者は、ロット分析、特性解析、安定性等の製剤の品質に関する評価結果（2.2.3 参照）、イヌにおける両製剤投与時の PK、PD 等の比較結果（4.2.2 参照）、PPK 解析の結果等より、凍結乾燥製剤と液剤は同等であると考え、と説明している。

#### 6.1.1 分析法

ヒトにおける本薬の PK は、アスパラギナーゼ活性値を指標として検討された。

##### 6.1.1.1 アスパラギナーゼ活性値の測定法

ヒト血漿中及び血清中のアスパラギナーゼ活性値の定量は、ネスラー試薬を使用したアンモニア法（1962 試験：定量下限 0.01 IU/mL）、酵素結合アッセイ（07P4 試験、001 試験及び 201 試験：定量下限はそれぞれ 0.01286、0.025 及び 0.01 IU/mL）により行われた。

##### 6.1.1.2 アスパラギン濃度の測定法

ヒト血漿中、血清中及び脳脊髄液中のアスパラギン濃度は、HPLC 法（1962 試験：定量下限 0.01 mmol/L）又は LC-MS/MS 法（07P4 試験：定量下限 0.05 µg/mL）により行われた。

##### 6.1.1.3 抗アスパラギナーゼ抗体及び中和抗体

1962 試験における抗アスパラギナーゼ抗体は間接 ELISA 法で検討され、抗薬物抗体力価は、陰性対照に対する抗薬物抗体力価の比率が 2.5 超の場合に高力価の抗アスパラギナーゼ抗体とされた。

07P4 試験、001 試験及び 201 試験における抗アスパラギナーゼ抗体は直接 ELISA 法により検討された。薬物抗体「陽性」とするカットポイントは、正常なヒトの血漿試料の 48 検体及びプールされたヒト血漿の陰性対照を、別々に 3 回測定した結果の 95%CI により決定された。抗薬物抗体「陽性」の試料は抗体力価が評価され、陽性となる最大希釈率が抗薬物抗体力価として報告された。

中和抗体は酵素結合アッセイにより検討され、陰性対照のアスパラギナーゼ活性値が中和率を計算するための基準値として使用され、中和抗体「陽性」とするカットポイントは、正常なヒトの血漿試料の 48 検体及びプールされたヒト血漿の陰性対照を、別々に 3 回測定した結果の 95%CI により決定された。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：201 試験<2019年10月～20 年 月>）

未治療の B 前駆細胞性 ALL 患者（1 歳以上 22 歳未満）（PK 解析対象は 26 例）を対象に、PK 等を検討することを目的とした非対照非盲検試験が実施された<sup>12)</sup>。用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 回あたり①体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合は本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup>、②体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は本薬 82.5 IU/kg を静脈内投与することとされ、投与回数は、SR 及び IR 患者において 3 回、HR 患者において 8 回とされた。

本薬初回投与後の血漿中アスパラギナーゼ活性値の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 日本人患者に本薬を静脈内投与したときのアスパラギナーゼ活性値の PK パラメータ

用量	n	C <sub>max</sub> (IU/mL)	AUC <sub>inf</sub> (IU·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)	V <sub>d,ss</sub> (L)
2,500 IU/m <sup>2</sup> (体表面積 ≥ 0.6 m <sup>2</sup> )	22	1.456 ± 0.3840	405.4 ± 85.75* <sup>2</sup>	121.0 ± 100.2* <sup>1</sup>	6.695 ± 3.476* <sup>2</sup>	1.520 ± 0.8416* <sup>2</sup>
82.5 IU/kg (体表面積 < 0.6 m <sup>2</sup> )	4	1.256 ± 0.1459	387.3 ± 55.14	92.52 ± 22.96	2.463 ± 0.3954	0.5584 ± 0.05955

平均値 ± 標準偏差、\*1：n=21、\*2：n=19

本薬初回投与 14 日後の血漿中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示した患者の割合<sup>13)</sup> は 100%（26/26 例）であり、18 日後及び 25 日後ではそれぞれ 95.5%（21/22 例）及び 50.0%（11/22 例）であった。本薬初回投与後の血漿中アスパラギナーゼ活性値の推移は、図 1 のとおりであった。

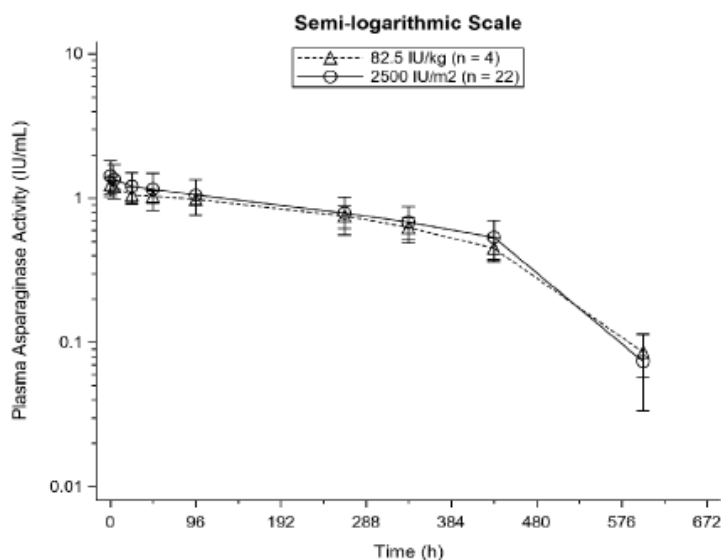


図 1 日本人患者に本薬を静脈内投与したときの血漿中アスパラギナーゼ活性値の推移

免疫原性の評価が可能な 25 例のうち、21 例（84.0%）でベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であり、4 例（16.0%）で陽性であった。

ベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陽性であった 4 例（抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体の両方で陽性、並びに抗アスパラギナーゼ抗体のみで陽性各 2 例）のうち、3 例で本薬投与後に抗

<sup>12)</sup> 各臨床試験デザインの詳細はそれぞれ 7.1.1.1、7.1.2.1 及び 7.1.2.2 参照。

<sup>13)</sup> 初回投与 18 及び 25 日後のデータはパート 2 の患者（22 例）のみ評価された。

アスパラギナーゼ抗体が陰性となった。ベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 21 例のうち、2 例で本薬投与後に抗アスパラギナーゼ抗体の発現が認められた。

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 07P4 試験 < 2008 年 ■ 月 ~ 2021 年 3 月 [データカットオフ日 : 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

未治療の高リスク B 前駆細胞性 ALL 患者 (1 歳以上 31 歳未満) (本薬群の PK 解析対象は 47 例) を対象に、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を静脈内投与したときの PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された<sup>12)</sup>。本薬の投与回数は、RER 患者に 7 回、SER 患者に 11 又は 12 回とされた。

寛解導入療法期における本薬投与後の血漿中アスパラギナーゼ活性値の PK パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 外国人患者に本薬を静脈内投与したときのアスパラギナーゼ活性値の PK パラメータ

用量	n	C <sub>max</sub> (mIU/mL)	AUC <sub>inf</sub> (mIU·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (L/day)	V <sub>d,ss</sub> (L)
2,500 IU/m <sup>2</sup>	47	1,490.720 [915.02, 2,906.25]	15,500* <sup>1</sup> [9,170, 37,800]	4.440* [3.25, 15.4]	0.1990* [0.0305, 0.581]	1.750* [0.394, 5.26]

中央値 [最小値, 最大値]、\* : n=46

血漿中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示した患者の割合は、寛解導入療法期では本薬投与 11 日後まで 100% (46/46 例)、投与 18 日後で 95.3% (41/43 例)、投与 25 日後で 29.5% (13/44 例) であり、地固め療法期では投与 7 日後まで 100% (29/29 例)、投与 14 日後で 90.0% (27/30 例)、投与 21 日後で 62.1% (18/29 例)、投与 28 日後で 6.7% (2/30 例) であった。

寛解導入療法期における本薬投与後の脳脊髄液中アスパラギン濃度は、定量下限 (0.05 µg/mL) 付近又は未満を示し、その最低値は投与 25 日後まで持続した。

免疫原性の評価が可能な 51 例のうち、50 例 (98.0%) でベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であり、1 例で陽性であった。

ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陽性であった 1 例では、本薬投与後に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性となった。ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 50 例から本薬投与後に試料の欠測があった 1 例を除外した 49 例のうち 5 例で本薬投与後に抗アスパラギナーゼ抗体の発現が認められた。

### 6.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 001 試験 < 2012 年 6 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 [データカットオフ日 : 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

未治療の ALL 及び LBL 患者 (1 歳以上 22 歳未満) (本薬群の PK 解析対象は 118 例) を対象に、本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を静脈内投与したときの PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された<sup>12)</sup>。本薬の投与回数は 16 回とされた。

血清中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示した患者の割合は、寛解導入療法期の初回投与 5~10 分後で 99.1% (113/114 例)、投与 18 日後で 93.5% (101/108 例)、投与 25 日後で 18.6% (21/113 例) であった。

免疫原性の評価が可能な 103 例のうち、94 例 (91.3%) でベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であり、9 例 (8.7%) で陽性であった。

ベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陽性であった 9 例 (抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体の両方で陽性 3 例、抗アスパラギナーゼ抗体のみで陽性 6 例) から本薬投与後に試料の欠測があった 1 例を除外した 8 例のうち、6 例で本薬投与後に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性となった。ベースライン時の抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 94 例から本薬投与後に試料の欠測があった 2 例を除外した 92 例のうち 17 例で本薬投与後に抗アスパラギナーゼ抗体の発現が認められた。

### 6.2.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 1962 試験<1997 年 5 月~2001 年 12 月>)

未治療の ALL 患者 (1 歳以上 10 歳未満) (本薬群の PK 解析対象は 57 例) を対象に、本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を筋肉内投与したときの PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本薬の投与回数は 3 回とされた。

血清中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示した患者の割合は、寛解導入療法期の本薬初回投与 17 日後で 100% (5/5 例)、投与 18 日後で 92.3% (24/26 例)、投与 19 日後で 100% (6/6 例)、投与 25 日後で 25.0% (1/4 例) であった。

寛解導入療法期における本薬投与後の血清中アスパラギン濃度は、本薬投与後 4 日目までに急速に低下し、その後寛解導入療法期を通じて低値を維持した。

高力価抗薬物抗体<sup>14)</sup> の発現割合は、寛解導入療法期、遅延強化療法Ⅰ期及び遅延強化療法Ⅱ期で 9.3% (4/43 例)、6.1% (3/49 例) 及び 11.1% (5/45 例) であった。

### 6.2.3 PPK 解析

承認申請後に、申請時に提出された PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1、以下、「レガシーモデル」) に用いられたデータに 201 試験の最終データ<sup>15)</sup> が統合され、PPK モデルが更新された。以下には、承認申請後に提出された PPK モデルを用いた PPK 解析の概要を記載する。

1962 試験、07P4 試験、001 試験及び 201 試験で得られた血中アスパラギナーゼ活性値のデータ (251 例、3,114 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5)<sup>16)</sup>。なお、本薬投与後の血中アスパラギナーゼ活性値は、1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルを用いて、筋注投与経路については初回投与時とその後の投与時の 2 つの別々の F 推定値を用い、線形一次消失と飽和消失を組み合わせた構造モデルにより記述された。

検討された共変量について、レガシーモデルでは①CL、②Vc、③Vmax 及び④ka に対する共変量として、①~③に体表面積が既存の情報に基づき既知のものとしてモデルに組み込まれ、①抗アスパラギナーゼ抗体、人種 (日本人、外国人) 及び性別、②人種及び性別、③抗アスパラギナーゼ抗体及び性別、並びに④年齢及び性別がそれぞれ共変量の候補として検討された。本解析ではレガシーモデルで選択された人種以外の共変量を固定し、CL、Vc 及び Km に対する人種の影響が検討された。その結果、本薬の CL、Vc 及び Vmax に対する共変量として体表面積が、CL 及び Km に対する共変量として人種が選択された。

<sup>14)</sup> 陰性対照に対する抗薬物抗体力価の比率が 2.5 超の場合に高力価の抗アスパラギナーゼ抗体とされた。

<sup>15)</sup> 寛解導入療法期以降のデータ。

<sup>16)</sup> PPK 解析の対象とされた患者の各背景項目 (中央値 [最小値, 最大値]) 又は各カテゴリの例数は、以下のとおり。  
体表面積: 0.810 [0.440, 2.94] kg/m<sup>2</sup>、年齢: 5.00 [1.00, 23.0] 歳、性別 (男性 142 例、女性 109 例)、人種 (日本人 26 例、外国人 225 例)、抗アスパラギナーゼ抗体 (陰性 154 例、陽性 78 例、欠測 19 例)

選択された共変量が曝露量に及ぼす影響を検討した結果<sup>17)</sup>は、図2のとおりであった。人種（日本人、外国人）による曝露量の差異に臨床的意義はないと考えられ、体表面積の影響については、本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を投与した場合、参照値とした体表面積 0.835 m<sup>2</sup> から大きく外れる患者では曝露量に差異が生じると考えられる、と申請者は説明している。

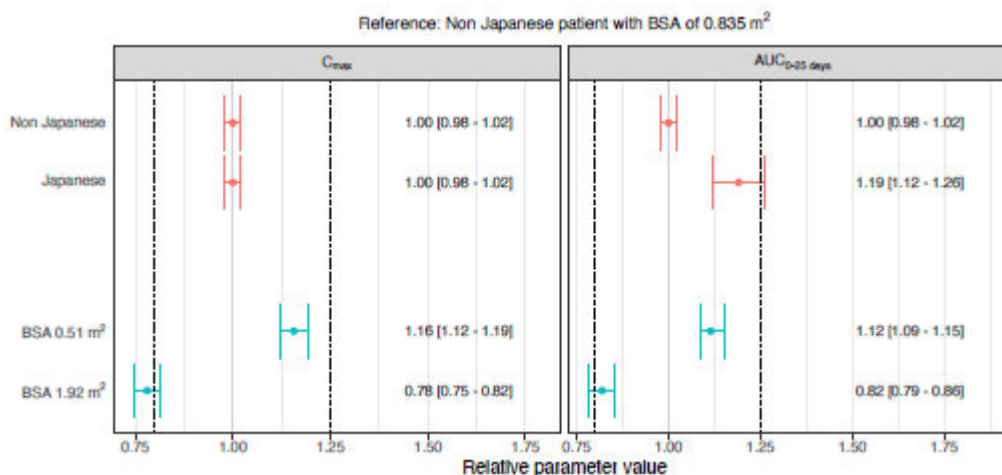


図2 本薬投与 25 日後のアスパラギナーゼ活性値の曝露量に対する共変量の影響の予測結果  
参照集団（外国人、体表面積 0.835 m<sup>2</sup>）に対する C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-25days</sub> の比  
数値は中央値 [90%CI]  
垂直の破線は参照対象に対する比が 0.8 から 1.25 の範囲を示す

構築した PPK モデル（6.2.3 参照）を用いて、日本人及び外国人（米国人）への本薬の投与を想定し、各集団 10,000 例の仮想集団<sup>18)</sup> に本薬を申請用法・用量で投与したときの初回及び 7 回目の投与 14 日後のアスパラギナーゼ活性値をシミュレーションした結果、アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示した患者の割合は表 18 のとおりであり、予測されたアスパラギナーゼ活性値を体表面積層毎及び年齢層に示した結果は図 3 及び図 4 のとおりであった。

申請者は、当該シミュレーション結果からも、本薬の申請用法・用量は、各年齢及び体表面積の患者においてアスパラギナーゼ活性値を 0.1 IU/mL 超に維持するのに十分である、と説明している。

表 18 本薬を申請用法・用量で投与したときの初回投与から 14 日後及び 7 回目の投与から 14 日後のアスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を示す患者の割合に関するシミュレーション結果

	対象集団	用量	n	初回投与 14 日後の 0.1 IU/mL 以上達成率 (%)	7 回目投与 14 日後 0.1 IU/mL 以上達成率 (%)
日本人	21 歳以下、0.6 m <sup>2</sup> *未満	82.5 IU/kg	841	98.22	100.0
	21 歳以下、0.6 m <sup>2</sup> *以上	2,500 IU/m <sup>2</sup>	6,659	99.82	99.95
	22 歳以上	2,000 IU/m <sup>2</sup>	2,500	97.36	99.92
外国人 (米国人)	21 歳以下、0.6 m <sup>2</sup> *未満	82.5 IU/kg	674	98.66	100.0
	21 歳以下、0.6 m <sup>2</sup> *以上	2,500 IU/m <sup>2</sup>	5,207	99.83	99.92
	22 歳以上	2,000 IU/m <sup>2</sup>	4,119	97.48	99.98

\*：体表面積

<sup>17)</sup> 申請用法・用量では、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> をカットオフ値として体表面積により用法・用量が異なるものの、本検討では体表面積により用法・用量は変更せず、一律に本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> 投与を想定したシミュレーションが実施された。

<sup>18)</sup> 日本人：健康増進法に基づき厚生労働省が実施した「平成 29 年国民健康・栄養調査」による人口統計情報が使用された。外国人（米国人）：National Center of Health Statistics の National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) の人口統計情報が使用された。



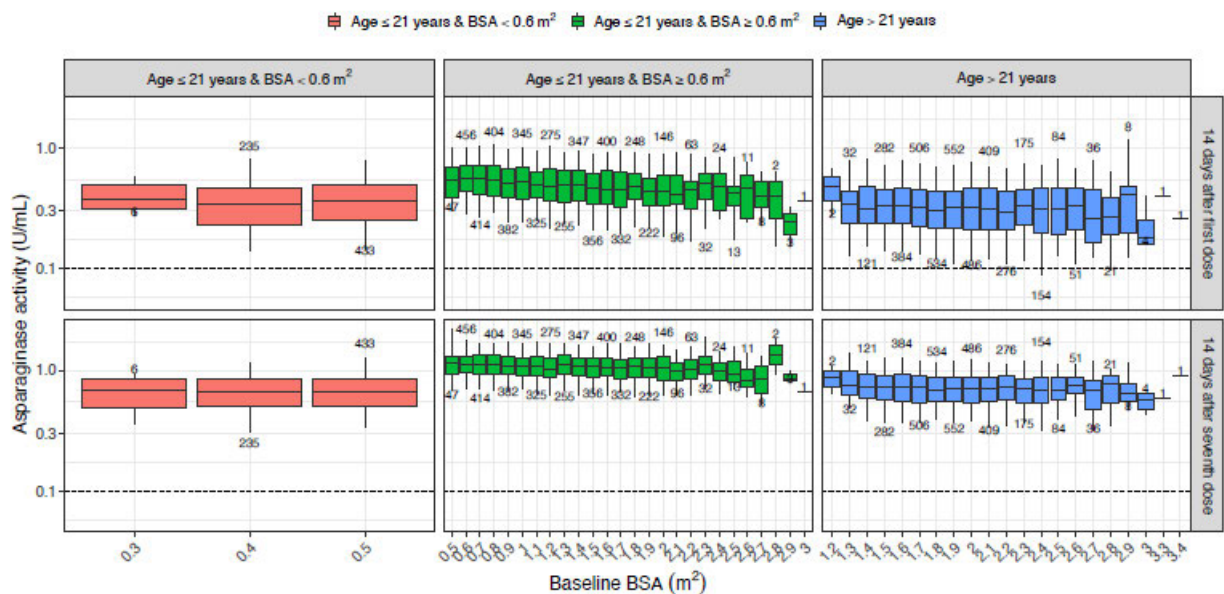


図3 日本人集団における初回及び7回目の投与14日後のアスパラギナーゼ活性値のシミュレーション結果の体表面積層毎の箱ひげ図

上段：初回投与14日後、下段：7回目の投与14日後

左列：21歳以下かつ体表面積0.6 m<sup>2</sup>未満、中央列：21歳以下かつ体表面積0.6 m<sup>2</sup>以上、右列：22歳以上  
 箱ひげ図：横実線（中央値）、下ヒンジ（25%ile）、上ヒンジ（75%ile）、上ひげ（95%ile）、下ひげ（5%ile）  
 破線の水平線：アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL、各箱ひげ図に記載された数値：シミュレーションされた患者数

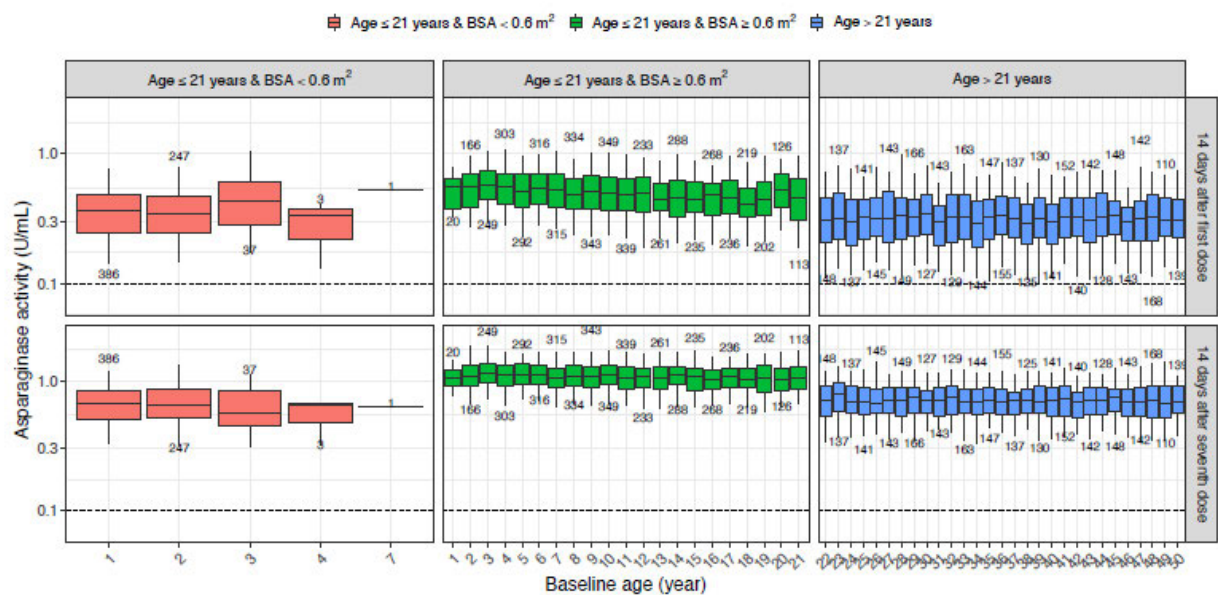


図4 日本人集団における初回及び7回目の投与14日後のアスパラギナーゼ活性値のシミュレーション結果の年齢層毎の箱ひげ図

上段：初回投与14日後、下段：7回目の投与14日後

左列：21歳以下かつ体表面積0.6 m<sup>2</sup>未満、中央列：21歳以下かつ体表面積0.6 m<sup>2</sup>以上、右列：22歳以上  
 箱ひげ図：横実線（中央値）、下ヒンジ（25%ile）、上ヒンジ（75%ile）、上ひげ（95%ile）、下ひげ（5%ile）  
 破線の水平線：アスパラギナーゼ活性値0.1 IU/mL、各箱ひげ図に記載された数値：シミュレーションされた患者数

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。



なお、本薬の免疫原性については、「7.R.4 免疫原性について」の項にて議論する。

### 6.R.1 本薬の用法・用量の設定根拠について

本薬の申請された用量は、21歳以下で体表面積 $0.6\text{ m}^2$ 未満の場合は $82.5\text{ IU/kg}$ 、21歳以下で体表面積 $0.6\text{ m}^2$ 以上の場合には $2,500\text{ IU/m}^2$ 及び22歳以上は $2,000\text{ IU/m}^2$ 、用法は2週間間隔で点滴静注すると設定されていた。申請者は、当該用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の申請用法・用量は、下記の点を考慮して設定した。

- 本薬の作用機序（L-アスパラギン枯渴）
- アスパラギンを低濃度で長期間持続するために必要なアスパラギナーゼ活性値の閾値である $0.1\text{ IU/mL}$ を維持する用法・用量
- L-ASP製剤の消失半減期

21歳以下の患者に対する申請用法・用量について、体表面積が $0.6\text{ m}^2$ 以上の場合の「 $2,500\text{ IU/m}^2$ 」は、海外臨床試験（1962試験、07P4試験及び001試験）及び国内臨床試験（201試験）におけるPK及び有効性の成績等に基づき設定した。また、体表面積が $0.6\text{ m}^2$ 未満の場合の「 $82.5\text{ IU/kg}$ 」は、201試験における用量設定及びPK/PD評価に基づき設定した。いずれの臨床試験においても、血中アスパラギナーゼ活性値が $0.1\text{ IU/mL}$ 以上を示した患者の割合は、投与11～18日時点で90%以上であった。

22歳以上の患者に対する申請用法・用量について、「 $2,000\text{ IU/m}^2$ 」は、国内臨床試験（201試験）及び海外臨床試験（1962試験、07P4試験及び001試験）のデータから構築したPPKモデルを用いたシミュレーション結果（6.2.3参照）、並びに本薬 $2,000\text{ IU/m}^2$ 投与で実施された複数の臨床試験成績（7.R.6.1参照）に基づいて設定した。PPKモデルを用いたシミュレーションの結果、22歳以上の患者に本薬 $2,000\text{ IU/m}^2$ を投与した場合、21歳以下で体表面積が $0.6\text{ m}^2$ 以上の患者に本薬 $2,500\text{ IU/m}^2$ を投与したときと比較して、アスパラギナーゼ活性値は低い値を示したものの（図4参照）、アスパラギナーゼ活性値が $0.1\text{ IU/mL}$ 超を示した患者は97%を超えていた（表18参照）。これらのシミュレーションの結果から、22歳以上の患者集団において、 $2,000\text{ IU/m}^2$ の用量は $0.1\text{ IU/mL}$ を超えるアスパラギナーゼ活性値を維持させることができると考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21歳以下の患者（ $0.6\text{ m}^2$ 未満及び $0.6\text{ m}^2$ 以上）に対する本薬の用法・用量については、臨床薬理の観点からは申請者の説明は理解可能である。

一方、22歳以上の患者に対する本薬の用法・用量については、21歳以下で体表面積が $0.6\text{ m}^2$ 以上の患者には $2,500\text{ IU/m}^2$ を投与することに対し、22歳以上の患者では $2,000\text{ IU/m}^2$ に減量されているものの、図4に基づけば、年齢に応じてアスパラギナーゼ活性値が高くなる傾向は認められておらず、臨床薬理の観点からは、22歳以上の患者で $2,000\text{ IU/m}^2$ に減量する必要性は不明確である。申請者が実施したシミュレーション等の結果に基づき、22歳以上の患者に $2,000\text{ IU/m}^2$ を投与することでも投与14日後のアスパラギナーゼ活性値は $0.1\text{ IU/mL}$ 以上を維持できる可能性が示されていることは否定しないものの、シミュレーションに使用されたPPKモデルの構築に使用された22歳以上の患者は1例のみであり、当該シミュレーションの推定結果には限界があることに留意する必要があると考える。

なお、本薬の用法・用量の適切性については、海外における本薬の使用経験等も踏まえ、「7.R.6 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

## 6.R.2 薬物相互作用について

申請者は、本薬の薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬投与による CYP を含むタンパク合成の減少に伴う併用薬の曝露量の増加の可能性等があり、下記の理由も考慮すると、DEX 等の副腎皮質ホルモン剤、VCR、イマチニブメシル酸塩、経口避妊薬及び CYP の基質となる他の抗悪性腫瘍剤との併用に注意が必要であると考え。

- 本薬投与中の患者の大部分において、血清アルブミンの用量非依存的な減少が認められていることから、本薬投与はタンパク合成を減少させる可能性があること。
- 本薬は、血中の L-アスパラギンを枯渇させるため、肝臓におけるタンパク合成にも影響を及ぼし、薬物の代謝に関与する CYP の発現を低下させ、経口避妊薬及び CYP の基質となる他の抗悪性腫瘍剤のクリアランスを低下させる可能性があること。

VCR、DEX 及びイマチニブメシル酸塩との併用に関する注意喚起は、本薬との併用による曝露量の増加の可能性が疑われる副作用が報告されている（J Pharmacol Exp Ther 2008; 327: 248-57、Endocrine 2012; 41: 183-90 等）ことに基づいている。また、曝露量の増加に加え、本薬による肝臓でのタンパク合成の減少により、DEX による骨壊死、イマチニブメシル酸塩による肝毒性等の併用薬の副作用が強く現れる可能性もある（Thromb Res 2003; 111: 199-212、Leukemia 2017; 31: 58-64 等）。

以上より、本薬は経口避妊薬及び CYP の基質となる他の抗悪性腫瘍剤も含め、肝臓により代謝される他の薬剤との併用に注意が必要であると考え。

また、上記以外にも、曝露量の増加以外の機序での薬物相互作用により、本薬との併用による副作用の発現が疑われる事例が報告されていること等から、下記の理由により、代謝拮抗剤（MTX、Ara-C 等）、抗凝固剤（ワルファリン、ヘパリン等）及び生ワクチンとの併用に注意が必要であると考え。

- 本薬と MTX、Ara-C 等の代謝拮抗剤との併用については、本薬は血中のアスパラギンを減少させることにより、代謝拮抗剤の効果発現に必要な細胞複製を阻害すること（Blood 1972; 39: 575-80）。
- 本薬と抗凝固剤の併用については、本薬の投与により血液凝固に関連するタンパクの合成が減少することで凝固因子の状況が変化するため、出血傾向又は血栓症を促進する可能性があること（Cancer 1977; 40: 1398-401）。
- 生ワクチンとの同時接種は、本薬の免疫抑制活性、基礎疾患及び併用化学療法に起因する重篤な感染症のリスクを増加させる可能性があること（J Leukoc Biol 2016; 99: 387-98）。

以上のとおり、本薬の薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていないが、上記の各薬剤との併用投与について添付文書で注意喚起を行うことは、本薬の潜在的な相互作用に関する知見の現状を反映したものと考え。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	201	II	ALL 患者 (1 歳以上 22 歳未満)	①3 ②23	①第 1 パート及び②第 2 パート 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬を 1 回あたりそれぞれ以下の用量で 3 又は 8 回*1 静脈内投与 • 体表面積 0.6 m <sup>2</sup> 以上の場合 2,500 IU/m <sup>2</sup> • 体表面積 0.6 m <sup>2</sup> 未満の場合 82.5 IU/kg	有効性 安全性 PK
	海外	07P4	I / II	ALL 患者 (1 歳以上 31 歳未満)	①55 ②69 ③42	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬又は CAL を 1 回あたりそれぞれ以下の用量で 7、11 又は 12 回*2 静脈内投与 ①本薬群：本薬 2,500 IU/m <sup>2</sup> ②CAL-L 群：CAL 2,100 IU/m <sup>2</sup> ③CAL-H 群：CAL 2,500 IU/m <sup>2</sup>	有効性 安全性 PK
		001	II	ALL 及び LBL 患者 (1 歳以上 22 歳未満)	①120 ②119	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、 ①本薬群：本薬 1 回 2,500 IU/m <sup>2</sup> を 16 回静脈内投与 ②CAL-H 群：CAL 1 回 2,500 IU/m <sup>2</sup> を 11 回静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	1962	II	ALL 患者 (1 歳以上 10 歳未満)	①59 ②59	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、 ①本薬群：本薬 1 回 2,500 IU/m <sup>2</sup> を 3 回筋肉内投与 ②L-ASP 群：L-ASP 1 回 6,000 IU/m <sup>2</sup> を 21 回筋肉内投与	有効性 安全性

\*1：SR 及び IR 患者に対して 3 回、HR 患者に対して 8 回、\*2：RER 患者に対して 7 回、SER 患者に対して 11 又は 12 回

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて」及び「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1：201 試験<2019 年 10 月～20 年 月>)

未治療の B 前駆細胞性 ALL 患者 (1 歳以上 22 歳未満) (目標症例数：第 1 パート 3～6 例、第 2 パート 22 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非対照非盲検試験が、国内 10 施設で実施された。本試験は、日本人患者における本薬の忍容性の確認を目的とした第 1 パート、及び本薬投与の有効性等の確認を目的とした第 2 パートから構成された。なお、目標症例数の設定にあたっては、本試験における対象患者の希少性を鑑みて、試験の実施可能性を考慮して設定された。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 回あたり①体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup>、②体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は本薬 82.5 IU/kg を 90±30 分かけて静脈内投与することとされた。本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による治療レジメン (併用する抗悪性腫瘍剤の種類、投与スケジュール等) は、患者のリスク分類 (表 20) に応じて、図 5 並びに表 21 及び表 22 のとおり設定された。なお、第 1 パートでは、先行治療から寛解導入療法期までの 37 日間を忍容性評価期として設定され、早期強化療法期以降は治療期として第 2 パートと同一のレジメンが設定された。本薬の総投与回数は、SR 及び IR 患者は 3 回、HR 患者は 8 回とされ、投与時期は図 5 及び表 21 のとおりとされた。

表 20 ALL 患者のリスク分類 (201 試験)

リスク分類	定義
SR	①PSL 治療反応性良好、②NCI 分類にて SR、③寛解導入療法期の第 15 日目に M1 又は M2、④以下の HR の基準に該当しない、以上①～④のすべてを満たす患者
IR	①PSL 治療反応性良好で NCI 分類にて SR かつ寛解導入療法期の第 15 日目に M3、②PSL 治療反応性良好で NCI 分類にて HR かつ以下の HR の基準に該当しない、以上①又は②のいずれかを満たす患者
HR	①先行治療第 1 日目に CNS-3、②寛解導入療法期の第 8 日目に PSL 反応不良、③PSL 反応性良好で NCI 分類にて HR かつ寛解導入療法期の第 15 日目に M3、④寛解導入療法終了時に CR 又は CRi を達成しなかった、⑤MLL-AF4 融合遺伝子陽性、⑥低二倍体 (染色体 44 本以下)、以上①～⑥のいずれかを満たす患者

SR：標準リスク、IR：中間リスク、HR：高リスク、M1：骨髄液のリンパ芽球 5%未満、M2：骨髄液のリンパ芽球 5%以上 25%以下、M3：骨髄液のリンパ芽球 25%超、CNS-3：髄液中の白血球数が 5 $\mu$ L 以上で、髄液中に白血病細胞が認められる (血性髄液で髄液中の白血球数が 5 $\mu$ L 以上かつ白血病細胞が認められた場合は、髄液中の白血球数/赤血球数の比が末梢血中の白血球数/赤血球数の比の 2 倍を超える)、CR：次の①～⑤の基準をすべて満たす場合 (①髄外病変なし、末梢血中に芽球出現なし、②3 系統の造血があり骨髄中の芽球割合 < 5%、③好中球数 > 1,000/ $\mu$ L、④血小板数 > 10 万/ $\mu$ L、⑤4 週間再発なし)、CRi：好中球数 > 1,000/ $\mu$ L 及び血小板数 > 10 万/ $\mu$ L 以外の CR の定義を満たす場合

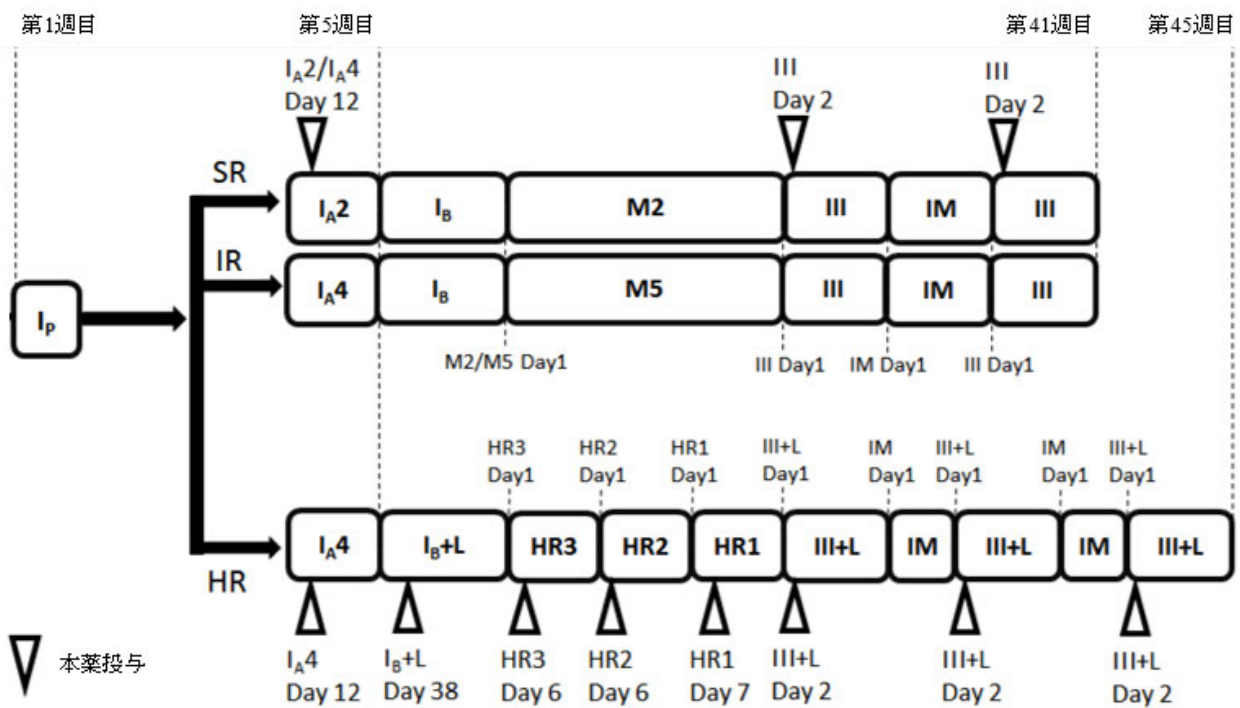


図 5 201 試験の治療レジメンの概略  
SR：標準リスク、IR：中間リスク、HR：高リスク

表 21 治療レジメンの概略 (201 試験)

治療期	概略 (図 5) での略語 (治療期間)	対象	本薬 投与時期*1	併用薬
先行治療 (1 週間)	IP	全て	—	PSL、MTX
寛解導入療法 (4 週間)	IA2、IA4	全て	第 12 日目	PSL、VCR、DNR、MTX、Ara-C
早期強化療法 (6 週間)	IB	SR、IR	—	PSL、MTX、CPM、Ara-C、6-MP
	IB+L	HR	第 38 日目	
強化療法	M2、M5 (10 週間)	SR (M2)、 IR (M5)	—	PSL、MTX、Ara-C、6-MP
	HR3 (3 週間)	HR	第 6 日目	DEX、PSL、MTX、Ara-C、VP-16
	HR2 (3 週間)	HR	第 6 日目	DEX、PSL、VDS、DNR、MTX、Ara-C、IFM
	HR1 (3 週間)	HR	第 7 日目	DEX、PSL、VCR、MTX、CPM、Ara-C
再寛解導入療法 (5 週間*2)	III、III+L	SR、IR (III)、 HR (III+L)	第 2 日目	DEX、PSL、VCR、THP、MTX、CPM、Ara-C、6-MP
中間維持療法 (計 10 週間*3)	IM	SR、HR	—	MTX、6-MP
	IM	IR	—	MTX、6-MP、PSL、Ara-C

—：投与なし、\*1：寛解導入療法及び早期強化療法については、先行治療の開始日を第 1 日目とした投与日、\*2：III は計 10 週間 (1 サイクルを 5 週間として 2 回繰り返す)、III+L は計 15 週間 (1 サイクルを 5 週間として 3 回繰り返す)、\*3：SR、IR は 1 サイクルを 5 週間として 2 回繰り返す、HR は 1 サイクルを 10 週間として実施

表 22 併用薬の用法・用量 (201 試験)

治療期	概略 (図 5) での略語	用法・用量*
先行治療	I <sub>p</sub>	PSL (PO 又は IV) : 第 1 日目に 15 mg/m <sup>2</sup> 、第 2 日目に 30 mg/m <sup>2</sup> に増量、第 4 又は 5 日目までに 60 mg/m <sup>2</sup> に増量し、同用量で第 7 日目まで TID で投与 MTX (IT) : 第 1 日目に、年齢に応じて 8、10 又は 12 mg を投与
寛解導入療法	I <sub>A2</sub> 、I <sub>A4</sub>	PSL (PO 又は IV) : 第 8~28 日目に 60 mg/m <sup>2</sup> 、第 29~37 日目に 30、15 及び 7.5 mg/m <sup>2</sup> の順に TID で投与し漸減中止 VCR (IV) : 第 8、15、22 及び 29 日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 DNR (IV) : I <sub>A2</sub> では第 8 及び 15 日目、I <sub>A4</sub> では第 8、15、22 及び 29 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 第 12 及び 33 日目 (CNS-2 の場合は第 12、18、27 及び 33 日目) に実施
早期強化療法	I <sub>B</sub> 、I <sub>B</sub> +L	CPM (IV) : 第 36 及び 64 日目に、1,000 mg/m <sup>2</sup> を投与 Ara-C (IV) : 第 38~41、45~48、52~55 及び 59~62 日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与 6-MP (PO) : 第 36~63 日目に、60 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 第 45 及び 59 日目に実施
	M2、M5	6-MP (PO) : 第 1~56 日目に、25 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IV) : 第 8、22、36 及び 50 日目に、M2 では 2 g/m <sup>2</sup> 、M5 では 5 g/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 第 8、22、36、50 日目に実施
	HR3	DEX (PO 又は IV) : 第 1~5 日目に、20 mg/m <sup>2</sup> を TID で投与 Ara-C (IV) : 第 1~2 日目に、2,000 mg/m <sup>2</sup> を 12 時間間隔で計 4 回投与 VP-16 (IV) : 第 3~5 日目に、100 mg/m <sup>2</sup> を 12 時間間隔で計 5 回投与 髄腔内注射 : 第 5 日目に実施
強化療法	HR2	DEX (PO 又は IV) : 第 1~5 日目に、20 mg/m <sup>2</sup> を TID で投与 VDS (IV) : 第 1 及び 6 日目に 3 mg/m <sup>2</sup> (最大 5 mg) を投与 DNR (IV) : 第 5 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IV) : 第 1 日目に、5 g/m <sup>2</sup> を投与 IFM (IV) : 第 2~4 日目に、800 mg/m <sup>2</sup> を 12 時間間隔で計 5 回投与 髄腔内注射 : 第 1 日目 (CNS-2 の場合第 1 及び 5 日目) に実施
	HR1	DEX (PO 又は IV) : 第 1~5 日目に、20 mg/m <sup>2</sup> を TID で投与 VCR (IV) : 第 1 及び 6 日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 MTX (IV) : 第 1 日目に、5 g/m <sup>2</sup> を投与 CPM (IV) : 第 2~4 日目に、200 mg/m <sup>2</sup> を投与 Ara-C (IV) : 第 5 日目に、2,000 mg/m <sup>2</sup> を 12 時間間隔で計 2 回投与 髄腔内注射 : 第 1 日目に実施
再寛解導入療法	III、III+L	DEX (PO 又は IV) : 年齢に応じて、①又は②で投与 (①第 1~14 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> 、第 15~23 日目に 5、2.5 及び 1.25 mg/m <sup>2</sup> の順に TID で投与し漸減中止、②第 1~7 及び 15~21 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> を TID で投与) VCR (IV) : 第 1 及び 8 日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 THP (IV) : 第 1 及び 8 日目に、25 mg/m <sup>2</sup> を投与 CPM (IV) : 第 15 日目に、500 mg/m <sup>2</sup> を投与 Ara-C (IV) : 第 17~20 及び 24~27 日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与 6-MP (PO) : 第 15~28 日目に、60 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 第 17 及び 24 日目 (CNS-2 の場合第 1、17 及び 24 日目) に実施
中間維持療法	IM	6-MP (PO) : 第 1~56 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 (SR 及び IR 集団)、第 1~28 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 (HR 集団) MTX (PO) : 第 1、8、15、22、29、36、43 及び 50 日目 (SR 及び IR 集団)、第 1、8、15 及び 22 日目 (HR 集団) に、20 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : (IR 集団のみ) 第 1 及び 29 日目に実施

PO : 経口投与、IV : 静脈内投与、TID : 1 日 3 回、IT : 髄腔内投与、髄腔内注射 : 年齢に応じて MTX 8、10 又は 12 mg、Ara-C 20、26 又は 30 mg 及び PSL 6、8 又は 10 mg を投与、CNS-2 : 髄液中の白血球数が 5/μL 未満で、髄液中に白血病細胞が認められる (血性髄液で髄液中の白血球数が 5/μL 以上かつ白血病細胞が認められた場合は、髄液中の白血球数/赤血球数の比が末梢血中の白血球数/赤血球数の比の 2 倍を超えない)、\* : 寛解導入療法及び早期強化療法については、先行治療の開始日を第 1 日目とした投与日

第 2 パートに登録された 23 例 (SR 患者 14 例、IR 患者 7 例、HR 患者 1 例及び不明 1 例) 全例が有効性の解析対象とされた。また、本試験 (第 1 及び 2 パート) に登録された 26 例全例が安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、第 1 パートに登録された 3 例が忍容性の評価対象とされた。

なお、体表面積<sup>19)</sup>の中央値（範囲）（m<sup>2</sup>）は 0.684 [0.49, 1.75] であり、本薬の投与量は 4 例<sup>20)</sup>が 82.5 IU/kg、22 例が 2,500 IU/m<sup>2</sup>であった。また、26 例全例が PK 解析対象とされた。

第 1 パートの忍容性評価期間において、本薬投与による忍容性が確認された。

主要評価項目とされた、第 2 パートにおける本薬初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合 [95%CI]<sup>21)</sup>（%）は、100 [85.2, 100]（23/23 例）であった。

安全性について、治験薬の投与期間中又は治験薬投与終了後 30～37 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.1.2：07P4 試験<2008 年■月～2021 年 3 月 [データカットオフ日：20■年■月■日]>）

未治療の高リスク B 前駆細胞性 ALL 患者（1 歳以上 31 歳未満）（目標症例数：123 例）を対象に、本薬と CAL（本邦未承認）の有効性、安全性、PK（アスパラギナーゼ活性等）等を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 23 施設で実施された。

本薬の有効性等の評価については、本邦未承認の CAL と本薬との比較ではなく、本薬群のアスパラギナーゼ活性値等のデータに基づき確認することから、本項以降では CAL 群の試験成績を省略した。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬群において 2,500 IU/m<sup>2</sup>を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用による治療レジメン（併用する抗悪性腫瘍剤の種類、投与スケジュール等）は、患者のリスク分類（表 23）に応じて、表 24 及び表 25 のとおり設定された。本薬の総投与回数は、RER 患者に 7 回及び SER 患者に 11 又は 12 回とされた。

表 23 ALL 患者のリスク分類（07P4 試験）

リスク分類	定義
RER	NCI 分類にて HR であり、以下の①又は②のいずれかを満たす患者 ①寛解導入療法期の第 8 日目に M1 及び第 29 日目に MRD 陰性* ②寛解導入療法期の第 8 日目に M2 又は M3、第 15 日目に M1 及び第 29 日目に MRD 陰性*
SER <sup>a</sup>	SER のうち、寛解導入療法期の第 29 日目に MRD 1.0%以上*及び M1、又は第 29 日目に M2 の患者
SER <sup>b</sup>	SER のうち、寛解導入療法期の第 15 日目に M2 又は M3、又は第 29 日目に MRD 陽性*かつ MRD 1.0%未満*の患者

RER：初期治療反応性良好群、SER：初期治療反応性不良群、M1：骨髄液のリンパ芽球 5%未満、M2：骨髄液のリンパ芽球 5%以上 25%以下、M3：骨髄液のリンパ芽球が 25%超、\*：骨髄中の評価可能な芽球が 0.1%以上の場合を MRD 陽性、0.1%未満の場合を MRD 陰性、1.0%以上の場合を MRD 1.0%以上、1.0%未満の場合を MRD 1.0%未満と定義された。

<sup>19)</sup> 各パートにおける体表面積の中央値（範囲）（m<sup>2</sup>）は、第 1 パートでは 1.066 [1.01, 1.75]、第 2 パートでは 0.673 [0.49, 1.61] であった。

<sup>20)</sup> 組入れ時の体表面積が 0.6 m<sup>2</sup>未満の患者は 5 例であったが、うち 1 例（組入れ時の体表面積 0.59 m<sup>2</sup>）の患者（2 歳）は、本薬投与時には体表面積 0.60 m<sup>2</sup>であったため 2,500 IU/m<sup>2</sup>が投与された。

<sup>21)</sup> Clopper Pearson 法を用いた両側 95%CI。

表 24 治療レジメンの概略 (07P4 試験)

治療期 (治療期間)	対象	本薬 投与時期	併用薬
寛解導入療法 (5 週間)	RER、SER	第 4 日目	PSL 又は DEX、VCR、DNR、MTX、Ara-C
延長寛解導入療法 (2 週間)	SER <sup>a</sup>	第 4 日目	PSL 又は DEX、VCR、DNR
地固め療法 (8 週間)	RER、SER	第 15 及び 43 日目	VCR、MTX、CPM、Ara-C、6-MP
中間維持療法 I (8 週間)	RER、SER	第 2 及び 22 日目 <sup>*1</sup>	VCR、MTX、6-MP
遅延強化療法 I (8 週間)	RER、SER	第 4 及び 43 日目	DEX、VCR、DXR、MTX、CPM、Ara-C、thioguanine (本邦未承認)
中間維持療法 II (8 週間)	SER	第 2 及び 22 日目	VCR、MTX
遅延強化療法 II (8 週間)	SER	第 4 及び 43 日目	DEX、VCR、DXR、MTX、CPM、Ara-C、thioguanine (本邦未承認)
維持療法 (12 週間 <sup>*2</sup> )	RER、SER	なし	PSL、MTX、VCR、6-MP

\*1: 治験実施計画書改訂 6 版において、中間維持療法 I は全例に HD レジメン (表 25 参照) が実施され、本薬の投与は実施しないことと改訂された、\*2: 1 サイクルを 12 週間として、中間維持療法 I 開始から 3 年間 (男性患者) 又は 2 年間 (女性患者) 投与を繰り返す



表 25 併用薬の用法・用量 (07P4 試験)

治療期	用法・用量
寛解導入療法	PSL (PO) : 第1~28日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 (10歳以上の場合)
	DEX (PO) : 第1~14日目に、5 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 (10歳未満の場合)
	VCR (IV) : 第1、8、15及び22日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	DNR (IV) : 第1、8、15及び22日目に、25 mg/m <sup>2</sup> を投与
	MTX (IT) : 第8及び29日目 (CNS-3の場合第8、15、22及び29日目) に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与
	Ara-C (IT) : 第1日目又は診断時髄液検査時に、年齢に応じて30、50又は70 mgを投与
延長寛解導入療法	PSL (PO) : 第1~14日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 (10歳以上の場合)
	DEX (PO) : 第1~14日目に、5 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 (10歳未満の場合)
	VCR (IV) : 第1及び8日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	DNR (IV) : 第1日目に25 mg/m <sup>2</sup> を投与
地固め療法	CPM (IV) : 第1及び29日目に、1,000 mg/m <sup>2</sup> を投与
	Ara-C (IV又はSC) : 第1~4、8~11、29~32及び36~39日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与
	6-MP (PO) : 第1~14及び29~42日目に、60 mg/m <sup>2</sup> を投与
	VCR (IV) : 第15、22、43及び50日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	MTX (IT) : 第1、8、15及び22日目 (CNS-3の場合第1及び8日目) に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与
中間維持療法 I及びII	(中間維持療法I) *
	HD レジメン
	VCR (IV) : 第1、15、29及び43日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	MTX (IV) : 第1、15、29及び43日目に、5,000 mg/m <sup>2</sup> を投与
	6-MP (PO) : 第1~56日目に、25 mg/m <sup>2</sup> を投与
	MTX (IT) : 第1及び29日目に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与 又は
	IM-II レジメン
	VCR (IV) : 第1、11、21、31及び41日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	MTX (IV) : 第1、11、21、31及び41日目に、100 mg/m <sup>2</sup> を投与 (50 mg/m <sup>2</sup> ずつ増量)。
	MTX (IT) : 第1及び31日目に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与
(中間維持療法II)	
IM-II レジメン	
VCR (IV) : 第1、11、21、31及び41日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与	
MTX (IV) : 第1、11、21、31及び41日目に、100 mg/m <sup>2</sup> を投与 (50 mg/m <sup>2</sup> ずつ増量)。	
MTX (IT) : 第1及び31日目に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与	
遅延強化療法 I及びII	DEX (PO) : 第1~7及び15~21日目に、5 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与
	VCR (IV) : 第1、8、15、43及び50日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	DXR (IV) : 第1、8及び15日目に、25 mg/m <sup>2</sup> を投与
	CPM (IV) : 第29日目に、1,000 mg/m <sup>2</sup> を投与
	Ara-C (IV又はSC) : 第29~32及び36~39日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与
	thioguanine (本邦未承認、PO) : 第29~42日目に、60 mg/m <sup>2</sup> を投与
MTX (IT) : 第1、29及び36日目に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与	
維持療法	PSL (PO) : 第1~5、29~33及び57~61日目に、20 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与
	VCR (IV) : 第1、29及び57日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大2 mg) を投与
	6-MP (PO) : 第1~84日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与
	MTX (PO) : 第8、15、22、29、36、43、50、57、64、71及び78日目 (RERの場合、最初の4サイクルは第29日目を除く) に、20 mg/m <sup>2</sup> を投与
	MTX (IT) : 第1日目 (RERの場合、最初の4サイクルは第1及び29日目) に、年齢に応じて8、10、12又は15 mgを投与

PO : 経口投与、IV : 静脈内投与、IT : 髄腔内投与、SC : 皮下投与、CNS-3 : 髄液中の白血球数が 5/μL 以上かつ芽球を認め、(中枢神経白血球の臨床症状を問わない)。(血性髄液で髄液中の白血球数が 5/μL 以上かつ白血球細胞が認められた場合は、髄液中の白血球数/赤血球数の比が末梢血中の白血球数/赤血球数の比の 2 倍超)、\* : 治験実施計画書改訂 6 版において、中間維持療法 I は全例に HD レジメンが実施されることと改訂された。

本試験に登録され無作為化された 166 例 (うち、本薬群 55 例) が ITT 集団とされ、このうち、治験薬投与開始前の中止例 3 例を除く、163 例 (うち、本薬群 54 例) が FAS 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与された 163 例 (うち、本薬群 52 例<sup>22)</sup>) が安全性の解析対象とされた。さ

<sup>22)</sup> 本薬群に割付けられたものの、主として CAL が投与された 2 例は、本薬群の安全性解析対象からは除外された。

らに、FAS 集団のうち検体が採取されなかった患者又は投与量が適切でなかった患者を除く 157 例（うち、本薬群 47 例）が PK の解析対象とされた。

評価項目とされた、寛解導入療法期及び地固め療法期における治験薬投与後の血中アスパラギナーゼ活性について、①寛解導入療法期における本薬初回投与 18 日後の時点の血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1IU/mL 以上を達成した患者の割合（%）は、本薬群 95.3%（41/43 例）、②地固め療法期における本薬初回投与 14 日後の時点の血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合は、本薬群 90.0%（27/30 例）であった。

安全性について、治験薬の投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3：001 試験<2012 年 6 月～20 年 月 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

未治療の ALL 及び LBL 患者（1 歳以上 22 歳未満）（目標症例数：240 例）を対象に、本薬と CAL（本邦未承認）の有効性、安全性、PK 等を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験が、海外 9 施設で実施された。

本薬の有効性等の評価については、本邦未承認の CAL と本薬との比較ではなく、本薬群のアスパラギナーゼ活性値等のデータに基づき確認することから、本項以降では CAL 群の試験成績を省略した。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬群では本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用による治療レジメン（併用する抗悪性腫瘍剤の種類、投与スケジュール等）は、患者のリスク分類（表 26）に応じて、表 27 及び表 28 のとおり設定された。本薬の総投与回数は、本薬群において 16 回とされた。

表 26 ALL 及び LBL 患者のリスク分類（001 試験）

リスク分類	定義
SR	①1 歳以上 10 歳未満、②白血球数最高値が 5 万/mm <sup>3</sup> 未満、③以下の HR の③の基準を満たす中枢神経白血病を認めない、④B 細胞表現型、⑤寛解導入療法期の第 32 日目に low MRD*の状態である、⑥t (9 ; 22)、MLL 遺伝子再構成又は低二倍体（染色体 44 本未満）の染色体異常がない、以上①～⑥のすべてを満たす患者
HR	①10 歳以上 22 歳未満、②白血球数最高値が 5 万/mm <sup>3</sup> 超、③中枢神経系への浸潤を認める、④T 細胞表現型（ETP-ALL を除く）、以上①～④のいずれかを満たし、かつ、⑤t (9 ; 22)、MLL 遺伝子再構成又は低二倍体（染色体 44 本未満）の染色体異常がない、⑥B 細胞表現型の場合は寛解導入療法期の第 32 日目に low MRD*の状態である、以上⑤及び⑥のすべてを満たす患者
VHR	①MLL 遺伝子再構成又は②低二倍体（染色体 44 本未満）の染色体異常がある、③ETP-ALL、④B 細胞表現型の場合は寛解導入療法期の第 32 日目に high MRD*の状態である、以上①～④のいずれかを満たす患者

SR：標準リスク、HR：高リスク、VHR：超高リスク、\*：骨髄中の評価可能な芽球が 0.1%以上の場合を high MRD、0.1%未満の場合を low MRD とされた

表 27 併用レジメンの概略 (001 試験)

治療期 (治療期間)	対象	本薬 投与時期*1	併用薬
先行治療 (3 日間)	全て	—	mPSL、Ara-C
寛解導入療法 (4 週間)	全て	第 7 日目	PSL、HDC、VCR、DXR、MTX、Ara-C
地固め療法 I (3 週間)	SR	—	6-MP、VCR、MTX
	HR	—	6-MP、VCR、DXR、MTX
	I A VHR	—	6-MP、VCR、DXR、髄腔内注射*2
	I B VHR	—	6-MP、CPM、MTX、Ara-C
	I C VHR	第 8 日目	DEX、Ara-C、VP-16
中枢神経予防療法 (3 週間)	SR	第 1 日目	DEX、HDC、6-MP、VCR、MTX、Ara-C
	HR	第 1 日目	DEX、HDC、6-MP、VCR、DXR、MTX、Ara-C
	VHR	第 1 及び 15 日目	DEX、6-MP、VCR、DXR、髄腔内注射*2
地固め療法 II (27 週間)	SR	2 週間間隔	DEX、HDC、6-MP、VCR、MTX、Ara-C
	HR、VHR		DEX、HDC、6-MP、VCR、DXR、MTX、Ara-C
維持療法 (~24 カ月)	全て	なし	DEX、HDC、6-MP、VCR、MTX、Ara-C

—: 投与なし、\*1: 寛解導入療法については、先行治療の開始日を第 1 日目とした投与日、\*2: MTX 単独投与、又は MTX、Ara-C 及び HDC を投与

表 28 併用薬の用法・用量 (001 試験)

治療期	対象 (リスク分類)	併用薬 <sup>*1</sup>
先行治療	全て	mPSL (IV) : 第 1~3 日目に、32 mg/m <sup>2</sup> /day を投与 Ara-C (IT) : 第 1 日目に、年齢に応じて 20、30 又は 40 mg を投与
寛解導入療法	全て	PSL (PO) : 第 4~32 日目に、40 mg/m <sup>2</sup> を BID 又は TID で投与 VCR (IV) : 第 4、11、18 及び 25 日目に、1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 DXR (IV) : 第 4 及び 5 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IV) : 第 6 日目に、40 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IT) : 第 18 及び 32 日目に、年齢に応じて 8、10 又は 12 mg を投与 Ara-C (IT) : 第 18 日目に、年齢に応じて 20、30 又は 40 mg を投与 HDC (IT) : 第 18 日目に、年齢に応じて 9、12 又は 15 mg を投与
	SR	6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 MTX (IV) : 第 1 日目に、5 g/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IT) : 第 1 日目に、年齢に応じて 8、10 又は 12 mg を投与
地固め療法 I	< I A > HR VHR	6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 DXR (IV) : 第 1 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IV) : 第 1 日目に、5 g/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IT) : 第 1 日目に、年齢に応じて 8、10 又は 12 mg を投与
	< I B > VHR	6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 CPM (IV) : 第 1 日目に、1,000 mg/m <sup>2</sup> を投与 Ara-C (IV) : 第 2~5 及び 9~12 日目に、75 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IT) : 第 1 日目に、年齢に応じて 8、10 又は 12 mg を投与
	< I C > VHR	DEX (PO 又は IV) : 第 1~5 日目に、18 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 Ara-C (IV) : 第 1 及び 2 日目に、2 g/m <sup>2</sup> を 12 時間間隔で計 4 回投与 VP-16 (IV) : 第 3~5 日目に、100 mg/m <sup>2</sup> を投与
中枢神経予防療法	SR	DEX (PO) : 第 1~5 日目に、6 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 髄腔内注射 : 第 1 日目、以降は 1 週に 2 回で計 4 回、年齢に応じて MTX 8、10 又は 12 mg、Ara-C 20、30 又は 40 mg 及び HDC 9、12 又は 15 mg を投与
	HR VHR	DEX (PO) : 第 1~5 日目に、18 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 DXR (IV) : 第 1 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 第 1 日目、以降は 1 週に 2 回で計 4 回、年齢に応じて MTX 8、10 又は 12 mg、Ara-C 20、30 又は 40 mg 及び HDC 9、12 又は 15 mg を投与
地固め療法 II	SR	1 サイクルを 3 週間として、 DEX (PO) : 第 1~5 日目に、6 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 MTX (IV 又は IM) : 第 1、8 及び 15 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 中枢神経予防療法期開始から 9 週目の第 1 日目を開始日とし、維持療法期を通じて 9 週間毎に計 6 回、以降は 18 週間毎に、年齢に応じて MTX 8、10 又は 12 mg、Ara-C 20、30 又は 40 mg 及び HDC 9、12 又は 15 mg を投与
	HR VHR	1 サイクルを 3 週間として、 DEX (PO) : 第 1~5 日目に、18 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 DXR (IV) : 第 1 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 MTX (IV 又は IM) <sup>*2</sup> : 第 1、8 及び 15 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 中枢神経予防療法期開始から 9 週目の第 1 日目を開始日とし、維持療法期を通じて 9 週間毎に計 6 回、以降は 18 週間毎に、年齢に応じて MTX 8、10 又は 12 mg、Ara-C 20、30 又は 40 mg 及び HDC 9、12 又は 15 mg を投与
維持療法	全て	1 サイクルを 3 週間として、 DEX (PO) : 第 1~5 日目に、6 mg/m <sup>2</sup> を BID で投与 6-MP (PO) : 第 1~14 日目に、50 mg/m <sup>2</sup> を投与 VCR (IV) : 第 1 日目に、2 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を投与 MTX (IV 又は IM) : 第 1、8 及び 15 日目に、30 mg/m <sup>2</sup> を投与 髄腔内注射 : 地固め療法 II 期の規定に基づき投与

PO : 経口投与、IV : 静脈内投与、IT : 髄腔内投与、IM : 筋肉内投与、\*1 : 寛解導入療法については、先行治療の開始日を第 1 日目とした投与日、\*2 : DXR の総投与量が 315 mg/m<sup>2</sup> を超えた場合、次サイクルより MTX (IV 又は IM) を投与することとされた

本試験に登録され無作為化された 239 例（うち、本薬群 120 例）が ITT 集団とされ、このうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く、237 例（うち、本薬群 119 例（ALL 患者 115 例（B 細胞性 103 例、T 細胞性 16 例）、LBL 患者 4 例））に治験薬が投与され、全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、235 例（うち、本薬群 118 例）が寛解導入療法期の PK 解析対象とされた。

評価項目とされた、寛解導入療法期における本薬投与後の血中アスパラギナーゼ活性について、血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者（本薬初回投与（寛解導入療法期の第 7 日目）から 18 日後の時点）の割合（%）は、93.5%（101/108 例）であった。なお、ALL 患者集団及び LBL 患者集団では、それぞれ 93.3%（97/104 例）及び 100%（4/4 例）であった。

安全性について、本薬の投与期間中又は治験薬投与終了後 60 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：1962 試験<1997 年 5 月～2001 年 12 月）

未治療の ALL 患者（1 歳以上 10 歳未満）（目標症例数：106 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を L-ASP 製剤（Elspar、非 PEG 化 L-ASP、本邦未承認）と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬群では本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> を筋肉内投与することとされ、投与回数は、本薬群において 3 回とされた。

安全性について、治験薬の投与期間中又は最終サイクル終了後 698 日以内の死亡は本薬群で 3/59 例（5.1%）に認められた。死因は、疾患進行/感染、脳炎/肺炎/出血、疾患進行/シェードモナス血液培養陽性各 1 例（1.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、ALL 患者を対象とした国内第 II 相試験（201 試験）であると判断した。なお、201 試験は症例数が限られていること等から、本薬投与が検討された海外第 I / II 相試験（07P4 試験）及び海外第 II 相試験（001 試験）の本薬群の有効性、安全性等の結果も確認する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 201 試験の治療レジメンについて

申請者は、201 試験で設定した治療レジメン（図 5 並びに表 21 及び表 22）の設定根拠について、以下のように説明している。

201 試験の治療レジメンは、下記の点を考慮し、L-ASP 製剤を含む多剤併用化学療法である ALL-B12 レジメン（Jpn J Clin Oncol 2018; 1-8）の内容（表 29）を骨格として設定した。

- ALL-B12 レジメンは、海外の小児 ALL に対する標準的な治療として位置付けられている BFM レジメン（Blood 2008; 111: 4477-89）の内容を骨格とし、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）により実施された日本人の小児 ALL 患者を対象にした国内第 II / III 相試験において用いられたレジ

メンであり、本邦における小児 ALL に対する治療レジメンとして広く用いられていること（日本小児血液・がん学会雑誌 2015; 52: 224-30）。

- ALL-B12 レジメンにおいて設定されている L-ASP 製剤の投与時期（表 29）を考慮し、本薬（PEG 化 L-ASP 製剤）の PK/PD プロファイル等を考慮した上で、本薬の投与スケジュールを決定したこと。

表 29 ALL-B12 レジメン（Jpn J Clin Oncol 2018; 1-8）の概略

治療期 <sup>*1</sup>	L-ASP 製剤投与時期	併用薬
先行治療	I <sub>p</sub>	—
寛解導入療法	I <sub>A</sub>	PSL、MTX
	第 12、15、18、21、24、27、30 及び 33 日目	PSL、VCR、DNR、MTX、Ara-C
早期強化療法	I <sub>B</sub>	—
	I <sub>B</sub> +L、I <sub>B</sub> +VL	第 38、41、45、48、52、55、59、62 日目 <sup>*2</sup>
	M2、M5	—
	M5+L、M5+VL	第 10、24、38 及び 52 日目
強化療法	HR3	PSL、MTX、Ara-C、6-MP（、VCR） <sup>*4</sup>
	HR2	DEX、PSL、MTX、Ara-C、VP-16
	HR1	DEX、PSL、VDS、DNR、MTX、Ara-C、IFM
	HR1	DEX、PSL、VCR、MTX、CPM、Ara-C
再寛解導入療法	III	第 1、4、8 及び 11 日目
	III+L、III+VL	第 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目
	III	DEX、PSL、VCR、THP、MTX、CPM、Ara-C、6-MP
中間維持療法	IM	—
	IM+VD	MTX、6-MP <sup>*5</sup>
	IM+VD	DEX、VCR、MTX、6-MP
維持療法	Maintenance	—
	Maintenance+VD	MTX、6-MP <sup>*5</sup>
	Maintenance+VD	DEX、VCR、MTX、6-MP

—：投与なし、\*1：I<sub>B</sub>+L、I<sub>B</sub>+VL、M5+L、M5+VL、III+L、III+VL、IM+VD 及び Maintenance+VD は、いずれも試験アームとして設定された、\*2：寛解導入療法期の開始日を第 1 日目とした投与日、\*3：I<sub>B</sub>+VL の場合併用される、\*4：M5+VL の場合併用される、\*5：髄腔内注射（MTX、Ara-C 及び PSL）が併用される場合もある

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、201 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

201 試験の主要評価項目は、下記の点等を考慮し、「寛解導入療法期において、本薬初回投与から 14 日後に血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合」と設定した。

- L-ASP は、血中 L-アスパラギンを分解し、枯渇させることにより、ALL 等の腫瘍細胞の増殖を抑制すること（Eur J Cancer 1996; 32A: 1544-50、Braz J Microbiol 2016; 47: 77-85 及び Cancer Drug Resist 2019; 2; 242-55）。
- 血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上であることが血中 L-アスパラギンの完全な枯渇の基準として報告されていること（Cancer Res 1981; 41; 4554-8）。
- 複数の臨床試験等で 0.1 IU/mL 以上の血中アスパラギナーゼ活性値が目標値とされ、当該レベルを治療閾値とした臨床試験において ALL 患者に対して L-ASP 製剤が有効性を示す旨が報告されていること（Haematologica 2016; 100; 279-85 及び Leukemia 2015; 29; 526-34）。

- 本薬は、PEG 化した L-ASP であり、非 PEG 化 L-ASP と比較してより長時間の効果の持続が期待できること、及び 201 試験計画時点において既に情報の得られていた海外臨床試験<sup>23)</sup> においては本薬の初回投与から 14 日以降でも高い効果が得られており、当該持続期間には臨床的意義があると考えられることから、「本薬初回投与から 14 日後」を主要評価時点としたこと。

次に、申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

201 試験の第 2 パートにおいて、主要評価項目とされた寛解導入療法期において本薬初回投与から 14 日後に血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1IU/mL 以上を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は 100 [85.2, 100] であった (7.1.1.1 参照)。なお、第 1 パートにおいても当該患者の割合は 100% (3/3 例) であった。また、201 試験の各評価時点 (寛解導入療法期及び再寛解導入療法期を含む) における当該患者の割合 [95%CI] (%) は、表 30 のとおりであった。

表 30 血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合  
(201 試験の第 2 パート、有効性解析対象集団)

測定時期		割合 [95%CI] <sup>*1</sup> (%) (例数 <sup>*2</sup> )
寛解導入療法	本薬投与 2 日後	100 [85.2, 100] (23/23)
	本薬投与 4 日後	100 [85.2, 100] (23/23)
	本薬投与 11 日後	100 [85.2, 100] (23/23)
	本薬投与 14 日後 (主要評価時点)	100 [85.2, 100] (23/23)
	本薬投与 18 日後	95.5 [77.2, 99.9] (21/22)
	本薬投与 25 日後	50.0 [28.2, 71.8] (11/22)
再寛解導入療法 I (week 22)	本薬投与 11 日後	90.0 [68.3, 98.8] (18/20)
	本薬投与 14 日後	85.0 [62.1, 96.8] (17/20)
	本薬投与 25 日後	60.0 [36.1, 80.9] (12/20)
再寛解導入療法 II (week 37)	本薬投与 11 日後	94.4 [72.7, 99.9] (17/18)
	本薬投与 14 日後	94.4 [72.7, 99.9] (17/18)
	本薬投与 25 日後	61.1 [35.7, 82.7] (11/18)

\*1 : Clopper Pearson 法、\*2 : 達成例数/評価例数

なお、201 試験における寛解導入療法終了時の奏効率<sup>24)</sup> [95%CI] (%) は、第 1 パートでは 100 [29.2, 100] (3/3 例)、第 2 パートでは 100 [83.2, 100] (20/20 例) であった。

また、07P4 試験の寛解導入療法期及び地固め療法期、並びに 001 試験の寛解導入療法期における、本薬投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合の結果は表 31 のとおりであった。なお、血中アスパラギン濃度は、07P4 試験の寛解導入療法期及び地固め療法期において、本薬投与 5 分後から 29 日後まで検出限界未満で推移した。

<sup>23)</sup> 07P4 試験及び 001 試験において、本薬投与 18 日後に血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合はそれぞれ 95.3% 及び 93.5%。

<sup>24)</sup> 寛解導入療法の第 33 日目から早期強化療法開始前までの時点で、CR 及び CRi に至った患者の割合が奏効率として算出された。CR は、次の①～⑤の基準をすべて満たす場合とされた (①髄外病変又は末梢血中に芽球出現なし、②3 系統の造血があり骨髄中の芽球割合が 5% 未満、③好中球数が 1,000/μL 超、④血小板数が 10 万/μL 超、⑤4 週間再発なし)。また、CRi は、上記の③及び④以外の CR の基準を満たす場合とされた。

表 31 血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合  
(07P4 試験及び 001 試験、本薬群、PK 解析対象集団)

測定時期	07P4 試験		001 試験	
	割合 (%)	(例数*1)	割合 (%)	(例数*1)
寛解導入療法期	本薬投与 5 分後*2	100 (47/47)	99.1 (113/114)	
	本薬投与 4 日後	100 (47/47)	99.1 (114/115)	
	本薬投与 11 日後	100 (46/46)	99.1 (109/110)	
	本薬投与 18 日後	95.3 (41/43)	93.5 (101/108)	
	本薬投与 25 日後	29.5 (13/44)	18.6 (21/113)	
地固め療法期	本薬投与 5 分後	100 (30/30)	—	
	本薬投与 7 日後	100 (29/29)	—	
	本薬投与 14 日後	90.0 (27/30)	—	
	本薬投与 21 日後	62.1 (18/29)	—	
	本薬投与 28 日後	6.7 (2/30)	—	

—：測定せず、\*1：達成例数/評価例数、\*2：001 試験は投与 5～10 分後の結果

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験の主要評価項目について受入れ可能である。

また、本薬の有効性を評価するにあたって、201 試験は実施可能性に基づく症例数設定となっており、201 試験において適切な閾値を設定して統計学的に解釈が可能となるように評価することが望ましかったとは考えるものの、201 試験では全例で主要評価項目を達成していること、海外臨床試験（07P4 試験及び 001 試験）でも同様の結果が得られていること等から、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

なお、201 試験等の結果に基づくと、本薬投与 14 日後までは血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を維持できていると考えるものの、その後の時点では当該活性値が 0.1 IU/mL を下回る可能性が考えられる。当該結果等を踏まえた用法・用量の設定については、「7.R.6 用法・用量について」の項で議論する。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖及び中枢神経障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。



201 試験、07P4 試験及び 001 試験における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。なお、07P4 試験及び 001 試験は有害事象の収集方法等<sup>25)</sup> が 201 試験と異なることから、結果解釈を行う上で留意が必要である。

表 32 安全性の概要 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)			
	201 試験		07P4 試験	001 試験
	第 1 パート 3 例	第 2 パート 23 例	52 例	119 例
本薬の投与回数 (回) *1	3.0	3.0	4.5	16.0
本薬の累積投与量 (IU/m <sup>2</sup> ) *2	SR/IR : 8,525	SR/IR : 5,250 HR : 11,300	10,730	26,225
全有害事象	3 (100)	23 (100)	48 (92.3)	119 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (100)	23 (100)	47 (90.4)	114 (95.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3)	10 (43.5)	44 (84.6)	26 (21.8)
本薬の投与中止に至った有害事象	1 (33.3)	2 (8.7)	—	23 (19.3)
すべての治験薬の中止に至った有害事象	0	0	—	—
本薬の休薬に至った有害事象	0	0	—	72 (60.5)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	3 (100)	21 (91.3)	—	—
本薬の減量に至った有害事象	—*3	—*3	—*3	11 (9.2)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0	4 (17.4)	—	—

— : 集計せず、\*1 : 中央値、\*2 : 201 試験においては IU、\*3 : 本薬の減量は規定されていなかった

201 試験において認められた発現率が 20%以上の有害事象は、表 33 のとおりであった。

表 33 発現率が 20%以上の有害事象 (201 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	26 (100)
代謝および栄養障害		
高トリグリセリド血症	10 (38.5)	7 (26.9)
低蛋白血症	10 (38.5)	0
低ナトリウム血症	7 (26.9)	1 (3.8)
食欲減退	6 (23.1)	2 (7.7)
臨床検査		
血小板数減少	25 (96.2)	25 (96.2)
白血球数減少	24 (92.3)	24 (92.3)
血中フィブリノゲン減少	19 (73.1)	17 (65.4)
ATIII減少	15 (57.7)	0
ALT 増加	13 (50.0)	13 (50.0)
AST 増加	13 (50.0)	9 (34.6)
血中ビリルビン増加	12 (46.2)	1 (3.8)
γ-GTP 増加	9 (34.6)	7 (26.9)
好中球数減少	7 (26.9)	7 (26.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (23.1)	2 (7.7)
リンパ球数減少	6 (23.1)	6 (23.1)
プラスミン・インヒビター減少	6 (23.1)	0
プラスミノーゲン減少	6 (23.1)	0

<sup>25)</sup> 201 試験では本薬との因果関係及び重症度によらず全有害事象が集計された。一方で、07P4 試験及び 001 試験における有害事象は、本薬の最終投与日以降の 30 日間 (07P4 試験) 又は 60 日間 (001 試験) に認められた、本薬の投与開始後に発現又は悪化した事象のみを対象に集計された。なお、07P4 試験において、本薬を含むすべての治験薬について、投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は報告対象とされなかった。また、001 試験において本薬以外の治験薬の有害事象及び本薬との因果関係が否定された有害事象は、重篤例を除き報告対象とされなかった。07P4 試験及び 001 試験における因果関係の判定は本薬のみを対象に行われた。

SOC PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数 (%) 26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害		
貧血	24 (92.3)	24 (92.3)
発熱性好中球減少症	20 (76.9)	20 (76.9)
胃腸障害		
嘔吐	21 (80.8)	0
便秘	19 (73.1)	0
口内炎	16 (61.5)	1 (3.8)
悪心	15 (57.7)	1 (3.8)
下痢	10 (38.5)	0
腹痛	9 (34.6)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	20 (76.9)	0
皮膚乾燥	13 (50.0)	0
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	10 (38.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	12 (46.2)	0
精神障害		
不眠症	6 (23.1)	0
神経系障害		
頭痛	13 (50.0)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	10 (38.5)	0
免疫系障害		
低 $\gamma$ グロブリン血症	7 (26.9)	0
血管障害		
高血圧	7 (26.9)	1 (3.8)
内分泌障害		
クッシング様症状	6 (23.1)	0

重篤な有害事象は、血小板数減少、アナフィラキシー性輸血反応、蜂巣炎、医療機器関連感染、胃腸炎、血球貪食性リンパ組織球症、急性膵炎、可逆性後白質脳症症候群、発熱、敗血性ショック、口内炎、上気道感染、嘔吐及び敗血症各 1 例 (3.8%) であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、嘔吐及び急性膵炎が各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、膵炎、急性膵炎及びアナフィラキシー反応各 1 例 (3.8%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

07P4 試験の本薬群において発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象<sup>26)</sup> は、好中球数減少 27 例 (51.9%)、発熱性好中球減少症 22 例 (42.3%)、ALT 増加 19 例 (36.5%)、白血球数減少 15 例 (28.8%)、貧血 14 例 (26.9%)、血小板数減少 13 例 (25.0%)、AST 増加 11 例 (21.2%)、アナフィラキシー反応 10 例 (19.2%)、高血糖 9 例 (17.3%)、低ナトリウム血症及び低カルシウム血症各 7 例 (13.5%)、末梢性運動ニューロパチー、血中ビリルビン増加、腹痛、口内炎及び低カリウム血症各 6 例 (11.5%)、リパーゼ増加、低酸素症、高トリグリセリド血症、嘔吐及び脱水各 5 例 (9.6%)、食欲減退、 $\gamma$ -GTP 増加及び頭痛各 4 例 (7.7%)、膵炎、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加及び失神各 3 例 (5.8%) であった。同様に、5%以上に認められた重篤な有害事象は、好中球数減少 27 例 (51.9%)、白血球数減少 11 例 (21.2%)、アナフィラキシー反応 10 例 (19.2%)、血小板数減少 9 例 (17.3%)、発熱性好中球減

<sup>26)</sup> 発現率が 10%以上の全 Grade の事象は 7.3.1 参照。

少症 7 例 (13.5%)、血中ビリルビン増加 6 例 (11.5%)、腹痛、貧血、脱水、高血糖、低カルシウム血症及び低カリウム血症各 5 例 (9.6%)、膵炎、リパーゼ増加、ALT 増加、AST 増加、低ナトリウム血症及び高トリグリセリド血症各 4 例 (7.7%)、嘔吐、血中コレステロール増加、食欲減退、痙攣発作、失神及び低酸素症各 3 例 (5.8%) であった。同様に、死亡に至った有害事象は認められなかった。

001 試験の本薬群において発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象<sup>27)</sup>は、ALT 増加 72 例 (60.5%)、発熱性好中球減少症 48 例 (40.3%)、低カリウム血症 43 例 (36.1%)、AST 増加及び高トリグリセリド血症各 36 例 (30.3%)、低アルブミン血症 33 例 (27.7%)、高血糖 29 例 (24.4%)、リパーゼ増加 25 例 (21.0%)、口内炎 24 例 (20.2%)、低ナトリウム血症 23 例 (19.3%)、血中ビリルビン増加及び血中フィブリノゲン減少各 21 例 (17.6%)、抱合ビリルビン増加 16 例 (13.4%)、アミラーゼ増加 15 例 (12.6%)、低血糖及び膵炎各 14 例 (11.8%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 8 例 (6.7%)、医療機器関連感染、高血圧及び低血圧各 7 例 (5.9%)、敗血症及び血液培養陽性各 6 例 (5.0%) であった。同様に、5%以上に認められた重篤な有害事象は、リパーゼ増加 12 例 (10.1%)、膵炎 6 例 (5.0%) であった。同様に、10%以上に認められた休薬に至った有害事象は、ALT 増加 28 例 (23.5%)、リパーゼ増加 18 例 (15.1%)、膵炎 16 例 (13.4%)、発熱性好中球減少症 13 例 (10.9%) であった。死亡に至った有害事象、10%以上に認められた本薬の投与中止及び減量に至った有害事象は、認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の安全性について、本薬は種々の抗悪性腫瘍剤と併用されることから、実施された臨床試験に基づく厳密な評価は困難であると考えられるものの、201 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時により発現する可能性のある事象として注意が必要である。しかしながら、本薬投与時に認められた有害事象の多くは、同様の作用機序を有する L-ASP 製剤の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 体表面積区分間の安全性について

申請者は、体表面積区分間の安全性について、以下のように説明している。

201 試験における体表面積区分間の安全性の概要は、表 34 のとおりであった。なお、201 試験において組み入れられた患者の体表面積は 0.49~1.75 m<sup>2</sup> であった。

<sup>27)</sup> 発現率が 10%以上の全 Grade の事象は 7.3.2 参照。

表 34 体表面積区分間の安全性の概要 (201 試験、安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	0.6 m <sup>2</sup> 未満 5 例	0.6 m <sup>2</sup> 以上 21 例
全有害事象	5 (100)	21 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (100)	21 (100)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (20.0)	10 (47.6)
本薬の投与中止に至った有害事象	0	3 (14.3)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
本薬の休薬に至った有害事象	0	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	5 (100)	19 (90.5)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*	1 (20.0)	3 (14.3)

\*：本薬の減量は規定されていなかった

体表面積 (0.6 m<sup>2</sup> 未満又は 0.6 m<sup>2</sup> 以上) 間の発現率に 30%以上の差異が認められた有害事象は、悪心 (0.6 m<sup>2</sup> 未満 : 0 例、0.6 m<sup>2</sup> 以上 : 15 例 (71.4%)、以下、同順)、口内炎 (1 例 (20.0%)、15 例 (71.4%)、頭痛 (1 例 (20.0%)、12 例 (57.1%))、腹痛 (0 例、9 例 (42.9%))、低ナトリウム血症及び好中球数減少 (0 例、7 例 (33.3%))、上咽頭炎 (4 例 (80.0%)、6 例 (28.6%))、血中乳酸脱水素酵素増加、気分の落ち込み、低アルブミン血症及び免疫グロブリン減少 (2 例 (40.0%)、2 例 (9.5%))、直腸炎 (3 例 (60.0%)、1 例 (4.8%))、汗疹及び季節性アレルギー (2 例 (40.0%)、0 例) であった。同様に、発現率に 20%以上の差異が認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (0 例、7 例 (33.3%))、リンパ球数減少 (0 例、6 例 (28.6%)) であった。同様に、発現率に 5%以上の差異が認められた重篤な有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象、並びに発現率に 2%以上の差異が認められた死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験における体表面積区分間での有害事象について、検討例数が限られていることから厳密な評価には限界はあるが、発現率が異なる有害事象が一部認められたものの、有害事象の種類は明確に異なる傾向は認められていないこと等から、現時点において体表面積区分間における安全性に明確に異なる傾向は認められていないと考える。しかしながら、体表面積区分での検討症例数は限られていることを考慮すると、製造販売後において、体表面積区分間の有害事象の発現状況に関する情報を公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、201 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象に加え、L-ASP 製剤の添付文書において注意喚起されている事象に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症に関連する事象として、MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における過敏症の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 過敏症の発現状況（201 試験、07P4 試験及び 001 試験）

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	13 (50.0)	3 (11.5)	15 (28.8)	10 (19.2)	23 (19.3)	13 (10.9)
アナフィラキシー反応	1 (3.8)	1 (3.8)	10 (19.2)	10 (19.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
過敏症	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)	0	7 (5.9)	4 (3.4)
薬物過敏症	0	0	0	0	7 (5.9)	2 (1.7)
アレルギー性輸血反応	2 (7.7)	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
湿疹	4 (15.4)	0	0	0	0	0
発疹	3 (11.5)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (7.7)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	2 (7.7)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
免疫グロブリン療法アレルギー	1 (3.8)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー性輸血反応	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (3.8)	0	0	0	0	0
陰囊皮膚炎	1 (3.8)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (3.8)	0	0	0	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った過敏症及び本薬の休薬に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は 1/26 例（3.8%：アナフィラキシー性輸血反応）に認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った過敏症は 1/26 例（3.8%：アナフィラキシー反応）に認められた。

07P4 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は 10/52 例（19.2%：アナフィラキシー反応）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった<sup>28)</sup>。

また、過敏症に対する対処法について、201 試験等において前投薬の処置は規定されていなかったものの<sup>29)</sup>、本薬投与により過敏症を引き起こす可能性があること、及びアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ホルモン剤等の前投薬により過敏症の発現が低下したことに基き欧米の添付文書において前投薬の実施に係る注意喚起が追記されたことを踏まえ、本邦の添付文書においても過敏症の軽減を目的とした前投薬を考慮する旨の注意喚起をする必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

同様の作用機序を有する L-ASP 製剤の既知の有害事象であったこと、及び国内外の臨床試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められていることから、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与に際しては、前投薬を考慮し、投与後に異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

<sup>28)</sup> 07P4 試験及び 001 試験において、本薬投与におけるアレルギー反応及び薬剤過敏症のため、それぞれ 9 例（16.7%）及び 16 例（13.4%）が、本薬から *Erwinia chrysanthemi* 由来の L-ASP 製剤に切り替えられた。

<sup>29)</sup> 201 試験においては、治験担当医師の判断により、10 例（38.5%、第 1 パート 3/3 例、第 2 パート 7/23 例）において、副腎皮質ホルモン剤等が投与された。

### 7.R.3.4 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」に該当する PT 及び「膵壊死」の PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における膵炎の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 膵炎の発現状況（201 試験、07P4 試験及び 001 試験）

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)	3 (5.8)	20 (16.8)	15 (12.6)
膵炎	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (7.7)	3 (5.8)	20 (16.8)	14 (11.8)
再発性膵炎	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
急性膵炎	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
膵壊死	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った膵炎及び本薬の休薬に至った膵炎は認められなかった。重篤な膵炎は 1/26 例（3.8%：急性膵炎）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。同様に、本薬の投与中止に至った膵炎は 2/26 例（7.7%：膵炎及び急性膵炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

07P4 試験において、死亡に至った膵炎は認められなかった。重篤な膵炎は 4/52 例（7.7%：膵炎 4 例、膵壊死 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った膵炎は認められなかった。重篤な膵炎は 6/119 例（5.0%：膵炎 6 例、再発性膵炎 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

同様の作用機序を有する L-ASP 製剤の既知の有害事象であったこと、国内外の臨床試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が複数例に認められていること等から、本薬投与時には膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的な膵酵素の検査等を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.3.5 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血（狭域）」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における出血の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 出血の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	14 (53.8)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	5 (4.2)	5 (4.2)
挫傷	5 (19.2)	0	0	0	0	0
鼻出血	3 (11.5)	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
播種性血管内凝固	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
頭血腫	1 (3.8)	0	0	0	0	0
胃出血	1 (3.8)	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (3.8)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.9)	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
食道潰瘍出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
小腸出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
尿潜血陽性	1 (3.8)	0	0	0	0	0
子宮出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0
硝子体出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、本薬の投与中止に至った出血及び本薬の休薬に至った出血は認められなかった。

07P4 試験において、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は 1/52 例 (1.9% : 播種性血管内凝固) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は 2/119 例 (1.7% : 小腸出血及び上部消化管出血各 1 例) に認められ、うち、小腸出血は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬以外の寄与 (原疾患等の患者素因) による出血も否定できないものの、同様の作用機序を有する L-ASP 製剤の既知の有害事象であったこと、及び海外臨床試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていることから、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査 (凝固因子の検査) 等を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.3.6 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「塞栓および血栓 (狭域)」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における血栓塞栓症の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 血栓塞栓症の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	1 (3.8)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	23 (19.3)	10 (8.4)
塞栓症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	14 (11.8)	5 (4.2)
静脈血栓症	0	0	0	0	3 (2.5)	1 (0.8)
播種性血管内凝固	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
医療機器内血栓	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
脳虚血	0	0	1 (1.9)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
医療機器関連血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った血栓塞栓症、重篤な血栓塞栓症、本薬の投与中止に至った血栓塞栓症及び本薬の休薬に至った血栓塞栓症は認められなかった。

07P4 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。重篤な血栓塞栓症は 3/52 例 (5.8% : 塞栓症、脳虚血及び播種性血管内凝固各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。重篤な血栓塞栓症は 1/119 例 (0.8% : 塞栓症) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

同様の作用機序を有する L-ASP 製剤の既知の有害事象であったこと、及び海外臨床試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていることから、本薬投与時には血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血栓症が疑われる症状の観察及び血液学的検査 (凝固因子の検査) 等を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.3.7 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭域)」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における肝機能障害の発現状況は、表 39 のとおりであった。



表 39 肝機能障害の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	26 (100)	23 (88.5)	30 (57.7)	23 (44.2)	106 (89.1)	90 (75.6)
ALT 増加	13 (50.0)	13 (50.0)	20 (38.5)	19 (36.5)	92 (77.3)	72 (60.5)
AST 増加	13 (50.0)	9 (34.6)	11 (21.2)	11 (21.2)	70 (58.8)	36 (30.3)
血中ビリルビン増加	12 (46.2)	1 (3.8)	26 (50.0)	6 (11.5)	52 (43.7)	21 (17.6)
血中フィブリノゲン減少	19 (73.1)	17 (65.4)	3 (5.8)	2 (3.8)	32 (26.9)	21 (17.6)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	38 (31.9)	16 (13.4)
ATIII減少	15 (57.7)	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	9 (34.6)	7 (26.9)	4 (7.7)	4 (7.7)	0	0
国際標準比増加	1 (3.8)	0	5 (9.6)	0	7 (5.9)	1 (0.8)
肝機能異常	10 (38.5)	0	0	0	0	0
脂肪肝	3 (11.5)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	3 (11.5)	0	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.8)	0
高ビリルビン血症	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
薬物性肝障害	1 (3.8)	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能検査値上昇	1 (3.8)	0	0	0	0	0
脂肪性肝炎	1 (3.8)	0	0	0	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、本薬の投与中止に至った肝機能障害及び本薬の休薬に至った肝機能障害は認めなかった。

07P4 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は 9/52 例 (17.3% : 血中ビリルビン増加 6 例、ALT 増加及び AST 増加各 4 例、血中フィブリノゲン減少及び γ-GTP 増加各 2 例、腹水 1 例) に認められ、うち、血中ビリルビン増加 6 例、ALT 増加及び AST 増加各 3 例、血中フィブリノゲン減少 2 例、γ-GTP 増加及び腹水各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は 3/119 例 (2.5% : 血中ビリルビン増加、ALT 増加及び抱合ビリルビン増加各 1 例) に認められ、うち、ALT 増加及び抱合ビリルビン増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、Hy's law (Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した患者は、201 試験で 5 例に認められ、うち 3 例 (トランスアミラーゼ上昇及び総ビリルビン上昇各 3 例) は本薬との因果関係が否定されなかった<sup>30)</sup>。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

併用薬等の影響による可能性も一因として考えられるものの、201 試験において Grade 3 以上の肝機能障害及び Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害が認められていること、海外臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等から、本薬投与時に肝機能障害の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

<sup>30)</sup> 07P4 試験及び 001 試験ではそれぞれ ALP 値及び肝機能検査データが収集されなかった。

あると考える。

### 7.R.3.8 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 骨髄抑制の発現状況（201 試験、07P4 試験及び 001 試験）

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	26 (100)	26 (100)	32 (61.5)	32 (61.5)	48 (40.3)	48 (40.3)
発熱性好中球減少症	20 (76.9)	20 (76.9)	22 (42.3)	22 (42.3)	48 (40.3)	48 (40.3)
白血球数減少	24 (92.3)	24 (92.3)	15 (28.8)	15 (28.8)	0	0
血小板数減少	25 (96.2)	25 (96.2)	13 (25.0)	13 (25.0)	0	0
好中球数減少	7 (26.9)	7 (26.9)	27 (51.9)	27 (51.9)	0	0
リンパ球数減少	6 (23.1)	6 (23.1)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

\*：201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った骨髄抑制、本薬の投与中止に至った骨髄抑制及び本薬の休薬に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 1/26 例（3.8%：血小板数減少）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

07P4 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 31/52 例（59.6%：好中球数減少 27 例、白血球数減少 11 例、血小板数減少 9 例、発熱性好中球減少症 7 例、血小板減少症 1 例）に認められ、うち、好中球数減少 21 例、白血球数減少 10 例、血小板数減少 8 例、発熱性好中球減少症 6 例及び血小板減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 4/119 例（3.4%：発熱性好中球減少症 4 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

併用薬等の影響による可能性も一因として考えられるものの、201 試験において Grade 3 以上の骨髄抑制が全例に認められていること、海外臨床試験では本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する事象について、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計し

た。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における感染症の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*1	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	22 (84.6)	9 (34.6)	16 (30.8)	14 (26.9)	38 (31.9)	34 (28.6)
医療機器関連感染	4 (15.4)	3 (11.5)	0	0	7 (5.9)	7 (5.9)
上咽頭炎*2	10 (38.5)	0	0	0	0	0
敗血症	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	6 (5.0)	6 (5.0)
菌血症	5 (19.2)	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0
蜂巣炎	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)
上気道感染	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0	0	0
胃腸炎	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	0	0

\*1 : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0、\*2 : MedDRA ver.19.0 では鼻咽頭炎として集計された

201 試験において、死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症及び本薬の休薬に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 6/26 例 (23.1% : 敗血症性ショック、敗血症、蜂巣炎、医療機器関連感染、胃腸炎及び上気道感染各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

07P4 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 10/52 例 (19.2% : 菌血症、レンサ球菌性菌血症、肺炎及び皮膚感染各 2 例、敗血症、腸球菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、蜂巣炎、肛門直腸蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性小腸結腸炎、ストーマ部感染、細菌性尿路感染、腸球菌性尿路感染、ウイルス血症、ウイルス性胃腸炎、細菌性鼻炎、真菌性鼻炎、ウイルス性鼻炎、感染、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス及びパラインフルエンザウイルス感染各 1 例) に認められ、うち、レンサ球菌性菌血症及び皮膚感染各 2 例、敗血症、菌血症、腸球菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、肛門直腸蜂巣炎、肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腸球菌性尿路感染、ウイルス性胃腸炎、細菌性鼻炎、真菌性鼻炎、ウイルス性鼻炎及び感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 8/119 例 (6.7% : 敗血症 4 例、細菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、肺感染及び胸膜感染各 1 例) に認められ、うち、敗血症 2 例、細菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、肺感染及び胸膜感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、201 試験、07P4 試験及び 001 試験における①HBV 感染症及び日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) に対するスクリーニング、モニタリング及び予防投与<sup>31)</sup> の実施状況、並びに②HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症、並びに日和見感染症として CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ及び VZV について検討した。

上記①について、HBV については、201 試験ではスクリーニング時に「HBs 抗原陽性の患者」又は「Hbc 抗体又は HBs 抗体陽性の場合には HBV-DNA 陽性の患者」を除外することとされた。日和見感染症

<sup>31)</sup> 臨床試験において投与された抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬について、予防投与として特定可能な記録として集計されなかった。

に対するスクリーニング及びモニタリングについて、いずれの試験においても具体的な規定はなかった<sup>32)</sup>。また、予防投与については、001 試験ではニューモシスチス・イロベチイに対する予防投与<sup>33)</sup>が推奨されていたが、HBV 感染症、CMV 及び VZV についてはいずれの試験においても実施されなかった。

上記②について、各試験における HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症<sup>34)</sup> は、いずれの試験及び海外製造販売後<sup>35)</sup> においても認められなかった。
- CMV による感染症<sup>36)</sup> 及び結核菌による感染症<sup>37)</sup> は、いずれの試験においても認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症<sup>38)</sup> はいずれの試験においても認められなかった。
- VZV による感染症<sup>39)</sup> による感染症は、001 試験において 3/119 例<sup>40)</sup> (2.5% : VZV 感染症 2 例、带状疱疹 1 例) に認められた。なお、201 試験及び 07P4 試験では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

併用薬又は骨髄抑制等の影響である可能性も考えられるものの、201 試験において感染症の発現率が高かったこと、海外臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、ニューモシスチス・イロベチイによる感染症等の日和見感染症の発現を抑制するために、適切な予防措置を行うことを、資材等を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

#### 7.R.3.10 脂質異常症

申請者は、本薬投与による脂質異常症について、以下のように説明している。

脂質異常症に関連する事象として、MedDRA SMQ の「脂質異常症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における脂質異常症の発現状況は、表 42 のとおりであった。

<sup>32)</sup> 201 試験及び 001 試験では活動性の感染症を有する患者を組入れ対象から除外すること、並びに 07P4 試験では VZV 抗体価を測定することとされていた。

<sup>33)</sup> すべての小児に対して、CR に到達した時点から治療終了 6 カ月後までトリメトプリム/スルファメトキサゾールの予防投与を実施する旨が、治験実施計画書において推奨されていた。

<sup>34)</sup> MedDRA PT の「慢性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」、「先天性 B 型肝炎感染症」、「B 型肝炎再活性化」、「急性 B 型肝炎」、「肝炎ウイルス関連腎症」、「HBV-DNA ポリメラーゼ増加」及び「周産期 HBV 感染」を集計した。

<sup>35)</sup> 海外の製造販売後調査 (1994 年 2 月 1 日～2022 年 12 月 13 日) における感染症重篤事例に基づき集計された。

<sup>36)</sup> MedDRA HLT の「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT 及び MedDRA PT 「サイトメガロウイルス検査陽性」を集計した。

<sup>37)</sup> MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT 及び MedDRA PT 「BCG 関連膀胱炎」を集計した。

<sup>38)</sup> MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT 及び MedDRA PT 「ニューモシスチス検査陽性」を集計した。

<sup>39)</sup> 「水痘」を含む MedDRA PT (ただし、「水痘ウイルス検査陰性」及び「ワクチン接種後の水痘」を除く) 及び「带状疱疹」を含む MedDRA PT を集計した。

<sup>40)</sup> 重篤又は Grade 3 以上の有害事象が集計された。

表 42 いずれかの試験で発現率が 5%以上の脂質異常症の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脂質異常症	16 (61.5)	7 (26.9)	6 (11.5)	5 (9.6)	43 (36.1)	36 (30.3)
高トリグリセリド血症	10 (38.5)	7 (26.9)	6 (11.5)	5 (9.6)	43 (36.1)	36 (30.3)
血中コレステロール増加	4 (15.4)	2 (7.7)	5 (9.6)	3 (5.8)	0	0
高脂血症	5 (19.2)	0	0	0	0	0
脂質異常症	2 (7.7)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (7.7)	0	0	0	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った脂質異常症、重篤な脂質異常症、本薬の投与中止に至った脂質異常症及び本薬の休薬に至った脂質異常症は認められなかった。

07P4 試験において、死亡に至った脂質異常症は認められなかった。重篤な脂質異常症は 4/52 例 (7.7% : 高トリグリセリド血症 4 例、血中コレステロール増加 3 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った脂質異常症は認められなかった。重篤な脂質異常症は 1/119 例 (0.8% : 高トリグリセリド血症) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験において脂質異常症の発現率が高く Grade 3 以上の事象も認められていること、海外臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な脂質異常症が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には脂質異常症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脂質異常症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.11 高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖について、以下のように説明している。

高血糖に関連する事象として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における高血糖の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの試験で発現率が 5%以上の高血糖の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖	8 (30.8)	0	26 (50.0)	9 (17.3)	34 (28.6)	29 (24.4)
高血糖	5 (19.2)	0	26 (50.0)	9 (17.3)	34 (28.6)	29 (24.4)
糖尿	2 (7.7)	0	0	0	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った高血糖、重篤な高血糖、本薬の投与中止に至った高血糖及び本薬の休薬に至った高血糖は認められなかった。

07P4 試験において、死亡に至った高血糖は認められなかった。重篤な高血糖は 5/52 例 (9.6% : 高血糖 5 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った高血糖は認められなかった。重篤な高血糖は 4/119 例 (3.4% : 高血糖 4 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

併用薬の影響である可能性も考えられるものの、201 試験において高血糖の発現率が高かったこと、海外臨床試験において、Grade 3 以上の高血糖及び本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には高血糖の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血糖の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血糖値検査を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.12 神経系障害

申請者は、本薬投与による神経系障害の発現状況について、以下のよう説明している。

神経系障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する PT を集計した。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験における神経系障害の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 神経系障害の発現状況 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

PT*	例数 (%)					
	201 試験 26 例		07P4 試験 52 例		001 試験 119 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害	16 (61.5)	2 (7.7)	17 (32.7)	12 (23.1)	8 (6.7)	7 (5.9)
頭痛	13 (50.0)	0	4 (7.7)	4 (7.7)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	10 (19.2)	6 (11.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (7.7)	1 (3.8)	5 (9.6)	2 (3.8)	0	0
失神	0	0	3 (5.8)	3 (5.8)	4 (3.4)	4 (3.4)
痙攣発作	1 (3.8)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)
浮動性めまい	2 (7.7)	0	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
白質脳症	2 (7.7)	0	1 (1.9)	0	0	0
コリン作動性症候群	2 (7.7)	0	0	0	0	0
錐体外路障害	1 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
異痛症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自律神経失調	1 (3.8)	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	1 (1.9)	0	0	0
顔面神経障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
意識消失	1 (3.8)	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
傾眠	1 (3.8)	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (3.8)	0	0	0	0	0
振戦	1 (3.8)	0	0	0	0	0
第 6 脳神経障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0

\* : 201 試験は MedDRA ver.24.1、07P4 試験及び 001 試験は MedDRA ver.19.0

201 試験において、死亡に至った神経系障害、本薬の投与中止に至った神経系障害及び本薬の休薬に至った神経系障害は認められなかった。重篤な神経系障害は 1/26 例 (3.8% : 可逆性後白質脳症症候群) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

07P4 試験において、死亡に至った神経系障害は認められなかった。重篤な神経系障害は 7/52 例 (13.5% : 痙攣発作及び失神各 3 例、末梢性運動ニューロパチー 2 例、脳虚血、錐体外路障害、顔面神経障害及び白質脳症各 1 例) に認められた。このうち、痙攣発作及び失神各 3 例、脳虚血、錐体外路障害、顔面神経障害、末梢性運動ニューロパチー及び白質脳症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

001 試験において、死亡に至った神経系障害は認められなかった。重篤な神経系障害は 1/119 例 (0.8% : 痙攣発作) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

海外製造販売後において 34 件の神経系障害 (痙攣発作及び上矢状洞血栓症各 4 件、大脳静脈洞血栓症 3 件、刺激無反応、頭蓋内出血、大脳静脈血栓症及び脳損傷各 2 件、昏睡、ジスキネジア、浮動性めまい、代謝性脳症、脳浮腫、脳梗塞、脳出血、脳血管発作、血栓性脳卒中、脳血栓症、大脳動脈塞栓症、意識消失、不全片麻痺、灼熱感及び末梢性ニューロパチー各 1 件) が報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外臨床試験において Grade 3 以上及び本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には中枢神経障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況を医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた際には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、末梢神経障害について、国内外の臨床試験における Grade 3 以上及び本薬との因果関係が否定できない末梢神経障害の発現は限られているものの、同様の作用機序を有する L-ASP 製剤において末梢神経障害が認められていることから、本薬の製造販売後において、引き続き情報収集する必要があると判断した。

#### 7.R.3.13 高アンモニア血症

申請者は、本薬投与による高アンモニア血症について、以下のように説明している。

高アンモニア血症に関連する事象として、MedDRA PT の「アンモニア異常」、「アンモニア増加」、「アンモニア尿」、「高アンモニア血症」、「高アンモニア血症クリーゼ」及び「高アンモニア血性脳症」を集計した。

201 試験及び 07P4 試験において、高アンモニア血症は認められなかった。

001 試験において、高アンモニア血症は 1/119 例 (0.8% : 高アンモニア血症 1 例) に認められた。死亡に至った高アンモニア血症及び重篤な高アンモニア血症は認められなかった。

海外製造販売後において、32 件の高アンモニア血症 (高アンモニア血症 20 件、アンモニア増加 11 件、高アンモニア血性脳症 1 件) が報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験及び海外製造販売後における高アンモニア血症の発現又は報告は限られているものの、同様の作用機序を有する L-ASP 製剤において高アンモニア血症に関連する事象が注意喚起されていることから、本薬の製造販売後において引き続き情報収集する必要があると判断した。

#### 7.R.4 免疫原性について

申請者は、抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

201 試験、07P4 試験及び 001 試験において、ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が陰性の患者のうち、本薬投与後にいずれかの抗体が陽性となった患者は、表 45 のとおりであった。

表 45 本薬投与後にいずれかの抗体が陽性となった患者の割合 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験)

	例数 (%) *		
	201 試験	07P4 試験	001 試験
抗アスパラギナーゼ抗体が陽性となった患者	2/20 (10.0)	5/49 (10.2)	17/92 (18.5)
抗 PEG 抗体が陽性となった患者	2/20 (10.0)	6/26 (23.1)	16/92 (17.4)
抗アスパラギナーゼ抗体又は抗 PEG 抗体のいずれかが陽性となった患者	2/20 (10.0)	9/26 (34.6)	17/92 (18.5)

\*: 201 試験において、ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 21 例のうち 1 例で本薬投与後の検体が欠測であった。07P4 試験において、ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 50 例のうち 1 例で本薬投与後の検体が欠測であり、また、抗 PEG 抗体は 26 例でレトロスペクティブに評価された。001 試験において、ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 94 例のうち 2 例で本薬投与後の検体が欠測であった

なお、201 試験において、ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体が陰性であった 21 例のうち、再寛解導入療法 I 期及び II 期において、それぞれ 1 例が抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が陽性となった。

ベースライン時に抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が陰性の患者において、本薬投与後の抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体の有無別の、血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合、過敏症及びアナフィラキシー反応に関する有害事象の発現割合、並びに不活性化の割合は、表 46 のとおりであり、本薬投与後に抗体が陽性となった場合でも本薬は一定の有効性が維持されると考える。

表 46 抗体の有無別の有効性及び安全性 (201 試験、07P4 試験及び 001 試験\*)

	例数 (%)					
	201 試験		07P4 試験		001 試験	
	陰性集団*2 18 例	陽性集団*3 2 例	陰性集団*2 44 例	陽性集団*3 5 例	陰性集団*2 75 例	陽性集団*3 17 例
血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者	15 (83.3)	2 (100)	31 (70.5)	5 (100)	69 (92.0)	8 (47.1)
過敏症を発現した患者	11 (61.1)	1 (50.0)	13 (29.5)	2 (40.0)	6 (8.0)	10 (58.8)
アナフィラキシー反応を発現した患者	1 (5.6)	0	6 (13.6)	2 (40.0)	0	1 (5.9)
不活性化*4を示した患者	1 (5.6)	0	2 (4.5)	0	1 (1.3)	1 (5.9)

\*1: 001 試験において血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者について、活性測定時期はいずれも本薬投与から 2 週間以上経過した時期であった、\*2: 本薬投与後も陰性の患者、\*3: 本薬投与後にいずれかの抗体が陽性となった患者、\*4: 「不活性化」の定義は各試験において次のとおりとされた。201 試験: 再寛解導入療法 I 期又は再寛解導入療法 II 期において、血中アスパラギナーゼ活性値が本薬投与後 11 日目に 0.1 IU/mL 未満及び 14 日目に定量下限以下、07P4 試験: 地固め療法期において、血中アスパラギナーゼ活性値が本薬投与後 7 日目に 0.1 IU/mL 未満及び 14 日目に定量下限以下、001 試験: 寛解導入療法後に 2 回連続して血中アスパラギナーゼ活性値のトラフ値が定量下限未満

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体の発現が本薬の有効性及び安全性に影響を与えることを明確に示唆する結果は得られていない。しかしながら、臨床試験において認められた各抗体の陽性患者は限られていることから、抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であり、臨床試験において抗アスパラギナーゼ抗体及び抗 PEG 抗体が発現した患者が報告された旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供



する必要があると判断した。加えて、本薬の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.5 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、本申請後に申請者より、患者選択を慎重に検討する旨の注意喚起が追加され、以下の旨が設定された。

- 患者の病期、病態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、安全性のリスクに関する患者への十分な説明を考慮の上、専門医の監視下の元で慎重に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を下記のとおり修正した上で、効能・効果を申請どおり「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用すること。

##### 7.R.5.1 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、ALL及び悪性リンパ腫に対する本薬の記載は、以下のとおりであった。

###### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (ALL) (v1.2022) 及び同ガイドライン (小児 ALL) (v2.2023) : 小児及び思春期・若年成人世代の ALL 患者に対して、本薬を含む治療レジメンは標準的な治療選択肢の一つである (Category 2A<sup>41)</sup>)<sup>42)</sup>。また、ALL の各病型等に対して、本薬を含む治療レジメンが記載されている (Haematologica 2021;106:2086-94、J Clin Oncol 2018; 36: 2306-14、Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1176-83 及び Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 414-8)。
- NCCN ガイドライン (T 細胞性リンパ腫) (v1.2023) : ENKL の寛解導入療法として、本薬を含む多剤併用化学療法は標準的な治療選択肢の一つである (Category 2A<sup>41)</sup>、Leuk Lymphoma 2016; 57: 2575-83、Am J Hematol 2021; 96: 1481-90 及び Int J Cancer 2021; 148: 1470-77)。

###### <教科書>

- Williams Hematology, 10<sup>th</sup> edition (The McGraw-Hill Education, 2021, USA) : 大腸菌由来の L-ASP に PEG を付加された本薬は、消失半減期が延長され、過敏症のリスクを低減し、非 PEG 化 L-ASP 製剤に過敏症の患者に対する治療選択肢としても使用されている。

<sup>41)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>42)</sup> LBL に対しては NCCN ガイドライン (B 細胞性リンパ腫) (v5.2022) において、ALL 治療ガイドラインに基づいて治療を行うことが推奨されている。

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology 8<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer, 2020, USA) :  
PEG 化された L-ASP (本薬) は、投与頻度を減少させ免疫原性を弱めることで、不活化及び臨床的アレルギー反応を減少させる。
- 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版 (日本小児血液・がん学会編, 2022) :  
欧米では半減期が長く投与回数の少ない本薬が ALL に対して標準的に用いられている。

#### 臨床的位置付けについて :

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外において、本薬は、診療ガイドライン・教科書等で ALL 及び悪性リンパ腫の治療に用いられる多剤併用化学療法の一部として治療レジメンに組み込まれており、ALL 及び悪性リンパ腫に対する標準的な治療選択肢の一つとなっている。

本邦では、本薬と同様の作用機序 (Drugs 2019: 79; 767-77) を有する大腸菌由来の L-ASP 製剤が急性白血病及び悪性リンパ腫に係る効能・効果で承認されており、ALL 並びに悪性リンパ腫である LBL 及び ENKL に対する標準的な治療薬となっている状況である (小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版 (日本小児血液・がん学会編) 及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (日本血液学会編))。

また、国内外で推奨されている上記の多剤併用化学療法の治療レジメンの骨格自体に差異はない。

したがって、上記の国内外の本薬及び既承認の大腸菌由来の L-ASP 製剤の使用状況を考慮すると、本薬は大腸菌由来の L-ASP 製剤と同じく、ALL、LBL 及び ENKL に対する多剤併用化学療法の一部として位置付けられると考える。また、大腸菌由来の L-ASP 製剤と比較して消失半減期が長く投与頻度の低減が期待できると考えられる。

#### 投与対象及び効能・効果について :

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

ALL 患者を対象とした 201 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、ALL 患者に対する治療選択肢の一つとして本薬の投与は推奨される。

また、201 試験においては、悪性リンパ腫患者は組入れ対象とされておらず、日本人の悪性リンパ腫患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、悪性リンパ腫患者に対しても本薬の臨床的有用性が期待できる。

- 本薬の作用機序 (3.R.1 参照)、上記の臨床的位置付けを考慮すると、悪性リンパ腫に対して承認されている大腸菌由来の L-ASP 製剤と同様に、本薬も多剤併用化学療法の一部として、L-ASP 製剤を含む治療レジメンが推奨されている悪性リンパ腫に対して臨床的有用性が期待できること。
- 悪性リンパ腫の一種である LBL は、ALL と生物学的には同一の疾患であり ALL と同様の治療が行われていること (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (B 細胞性リンパ腫) (v5.2022))。また、実際に海外臨床試験 (001 試験) では、LBL 患者が 4 例組み入れられており、当該患者における本薬の有効性<sup>43)</sup> が認められたこと。
- 国内外の診療ガイドライン等において、悪性リンパ腫 (LBL、ENKL 等) に対する本薬又は L-ASP 製剤を含む治療レジメンが、治療選択肢として挙げられていること (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (T 細胞性リンパ腫) (v2.2022) 等)。

<sup>43)</sup> 本薬投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性値は全例において 0.1 IU/mL を超えていた。

また、申請者は、L-ASP 製剤の投与歴のある患者に対する本薬投与について、以下のように説明している。

L-ASP 製剤の投与歴のある患者に対して本薬の投与が推奨できるか否かについては、201 試験に組み入れられておらず、日本人患者における本薬の投与経験はないことから、本薬の薬理作用及び海外での使用状況に基づき検討した。

L-ASP による重篤な血栓症の既往歴のある患者、L-ASP による重篤な出血性イベントの既往歴のある患者、及び L-ASP による肺炎を含む肺炎の既往歴のある患者については、海外の本薬の添付文書では禁忌として注意喚起されていることから、安全性を考慮し、本薬の投与は推奨されず、海外と同様に本薬の添付文書で禁忌として注意喚起する。

また、L-ASP に対して過敏症の既往歴を有する患者に対する本薬投与について、下記の点等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師の下、当該患者に対する適切な安全管理体制において使用されるのであれば、本薬の臨床的有用性が期待されることから、当該患者に対する本薬投与は許容可能と考える。ただし、米国添付文書においては、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対する過敏症を呈した患者ではアナフィラキシー及び重篤な過敏症のリスクが高くなる旨が注意喚起されており、前投薬による予防策の実施が推奨されていることから、本邦の添付文書でも同様の注意喚起を設定する。

- 本薬は 1994 年に米国において L-ASP 製剤に過敏症を発現した ALL 患者に対する薬剤として承認されて以降、海外診療ガイドライン等においても当該患者に対する治療選択肢の一つとされており（7.R.5.1 参照）、一定の使用経験が蓄積されていること。なお、本邦においては当該患者へのニーズがあり、本薬を治療選択肢として医療現場へ提供すべく、未承認薬等検討会議において開発要請がなされた経緯がある（1.2 参照）。
- 海外で得られた下記の臨床試験及び海外安全性情報も考慮すると、L-ASP 製剤に対して過敏症を示した患者に対する本薬の臨床的有用性が期待できると考えること。
  - 海外臨床試験（ASP-304 試験<sup>44)</sup>）に登録された 76 例のうち、L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者 42 例（大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者 39 例（Grade 2：23 例、Grade 3 又は 4：16 例）、*Erwinia chrysanthemi* 由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者 11 例（Grade 1 又は 2：7 例、Grade 3 又は 4：4 例））における CR 率は 38%であった。また、過敏症反応について、本薬が投与された患者 57 例（L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者 41 例及び過敏症の既往がない患者 16 例）のうち 11 例（Grade 1：7 例、Grade 2：2 例、Grade 3：2 例）、及び過敏症の既往がなく L-ASP 製剤を投与された患者 17 例のうち 2 例（Grade 3：2 例）に認められた旨が報告されており（J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33; 610-6）、明確には判断できないものの、L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者においても本薬投与により安全性上問題となる過敏症の発現は限定的と考える。
  - 1994 年 2 月 1 日～2022 年 10 月 14 日の期間で収集された海外における製造販売後の安全性情報において、L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者に対して本薬を投与した際に、55

<sup>44)</sup> 21 歳未満の再発 ALL 患者を対象とした本薬の有効性等を検討した海外第 II 相試験（他の抗悪性腫瘍剤との併用による多剤併用化学療法）。大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者は本薬群に組み入れられ、過敏症の既往のない患者は本薬群と大腸菌由来 L-ASP 群に無作為に割り付けられた。本薬群では 2,500 IU/m<sup>2</sup> が筋肉内投与された。

例で副作用の報告があった<sup>45)</sup>。そのうち、過敏症の副作用報告が含まれていた症例は 18/55 例（過敏症 11 例、アナフィラキシー反応 3 例、薬剤過敏症 2 例、注入部位反応及びアナフィラキシーショック各 1 例）であり、このうち、重篤な副作用と判断されたのは 14/18 例（過敏症 3 例及び薬剤過敏症 1 例以外）であった。転帰は、13/18 例は回復（回復傾向 1 例含む）とされ、5/18 例は転帰不明であった。本安全性情報からは、L-ASP 製剤に対して過敏症の既往を有する患者に対する本薬投与は安全性上大きな懸念はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けについて、上記の申請者の説明は理解可能である。

また、本薬の効能・効果について、ALL を効能・効果とすることに関する上記の申請者の説明は理解可能である。悪性リンパ腫については、本来であれば臨床試験において当該患者への臨床的有用性を十分に検討することが適切であったとは考えるものの、申請者の説明は一定の理解が可能であり、既承認の L-ASP 製剤と同様に、悪性リンパ腫を本薬の効能・効果に設定することは受入れ可能であると判断した。

次に、L-ASP 製剤の投与歴のある患者のうち、L-ASP による重篤な血栓症のある患者、L-ASP による重篤な出血性イベントの既往歴のある患者、及び L-ASP による脾炎を含む脾炎の既往歴のある患者について、米国添付文書において禁忌として注意喚起された根拠が明確ではないものの、本薬の安全性プロファイル（7.R.3 参照）等を考慮すると、本邦においても同様の患者を禁忌に設定するとの申請者の説明は理解可能である。

また、L-ASP 製剤に過敏症の既往歴を有する患者については、本邦においては当該患者に対する本薬の投与経験は得られていないこと、当該患者に係る適切に評価可能な安全性情報が限られていること等から、当該患者に対して本薬投与が推奨できると判断するだけの十分な情報は得られていない。しかしながら、上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、L-ASP 製剤に過敏症の既往歴のある患者に対しては、当該患者への本薬投与のリスクとベネフィットを慎重に検討して、投与の要否を判断した上で、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師の下、当該患者に対する適切な安全管理体制において本薬を投与することは許容可能と判断した。

- L-ASP 製剤は ALL 等に対する多剤併用化学療法 of 重要な薬剤であり、過敏症による投与中止により L-ASP 製剤を投与しない場合には ALL の治療成績が低下すると報告されており（Eur J Cancer 2022; 162: 65-75）、過敏症により L-ASP 製剤が投与できない患者が一定数存在する状況であること等を考慮すると、本薬を治療選択肢として提供する意義があると考えること。

以上より、本薬の効能・効果を申請どおり「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

また、本薬投与の対象となる ALL 及び悪性リンパ腫の患者選択に当たっては、最新の診療ガイドライン等を参照することが適切と考えることから、当該内容について、効能・効果に関連する注意の項において下記のとおり注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用すること。

<sup>45)</sup> 海外における本薬の売上ベースでの推定使用患者数は 189,014 人（ただし、本推定値は L-ASP 製剤に過敏症の既往歴のある患者に限定されない（一次治療等で使用された患者を含む））とされる。

なお、日本人の悪性リンパ腫患者、及びL-ASP製剤に対して過敏症の既往歴のある日本人患者に対する本薬の投与経験はいずれも得られていないことから、両患者における本薬投与時の情報を、製造販売後において引き続き情報収集することが適切と判断した。

#### 7.R.6 用法・用量について

本承認申請後に、本薬の申請用法・用量について含量に係る単位の表記を見直すことに伴い用法・用量を修正する旨、また、用法・用量に関連する注意の項について副作用発現時の具体的な用量調節基準を設定する旨の申請者による申し出があり、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は以下のよう

に設定された。

＜用法・用量＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静注する。

21歳以下：

体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  以上の患者には1回 2,500 国際単位（本薬 3.3 mL に相当）/ $\text{m}^2$ （体表面積）を、体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  未満の患者には1回 82.5 国際単位（本薬 0.1 mL に相当）/kg（体重）を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

22歳以上：

1回 2,000 国際単位（本薬 2.67 mL に相当）/ $\text{m}^2$ （体表面積）を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 調製後の希釈液を1～2時間かけて点滴静脈内投与すること。
- 本薬投与により以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、下記の基準を参考に対処すること。

副作用	基準	処置
注入部位反応/過敏症反応	Grade 1	注入速度を半減する。
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断する。</li> <li>対症療法を行うこと。</li> <li>症状の消失後に、注入速度を半減して本薬の投与を再開する。</li> </ul>
	Grade 3～4	本薬の投与を中止する。
出血	Grade 3～4	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断すること。</li> <li>凝血異常について評価し、必要であれば凝固因子の補充を考慮する。</li> <li>出血管理が可能であれば、次回の予定用量で本薬の投与を再開する。</li> </ul>
膵炎	Grade 3～4	<ul style="list-style-type: none"> <li>リパーゼ又はアミラーゼが ULN の 3 倍超に上昇した場合は、これらの値が安定又は低下するまで本薬の投与を中断すること。</li> <li>膵炎が臨床的に認められた場合は、本薬の投与を中止すること。</li> </ul>
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断する。</li> <li>適切な抗血栓療法で治療する。</li> <li>症状の消失後、抗血栓療法を継続しながら本薬の投与再開を考慮する。</li> </ul>
	重症又は生命を脅かす血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断する。</li> <li>適切な抗血栓療法で治療する。</li> </ul>
肝毒性	ULN の 3 倍超～10 倍未満の総ビリルビン	総ビリルビン濃度が正常上限値の 1.5 倍以下になるまで本薬の投与を中断する。
	ULN の 10 倍超の総ビリルビン	本薬の投与は中止する。投与しなかった分を補って投与しない。

\* : Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21 歳以下の患者：

体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合は 1 回 2,500 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は 1 回 82.5 国際単位/kg (体重) を投与する。

22 歳以上の患者：

1 回 2,000 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 調製後の希釈液を 1～2 時間かけて投与すること。
- 本薬の投与スケジュール、併用薬等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。
- 本薬投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、本薬の休薬、中止又は投与速度変更の対応を行うこと。

本薬の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安

副作用	基準*	処置
注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシー	Grade 1	投与速度を半減する。
	Grade 2	投与を中断して適切な処置を行う。症状消失後は、投与速度を半減して再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止して適切な処置を行う。
出血	Grade 3 以上	休薬する。出血管理が可能な場合は、投与を再開できる。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加	ULN 3 倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に膵炎の症候を認めない	休薬する。無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、投与を再開できる。
	Grade 3 以上の膵炎	投与を中止する。
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	休薬する。症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら投与を再開できる。
	Grade 3 以上の血栓塞栓症	投与を中止する。
肝機能障害	ULN 3～10 倍未満の総ビリルビン増加	休薬する。総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍以下に回復した場合は、投与を再開できる。
	ULN 10 倍以上の総ビリルビン増加	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

### 7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の用法・用量は、年齢別（21 歳以下、22 歳以上）に、更に 21 歳以下では体表面積別（0.6 m<sup>2</sup> 未満、0.6 m<sup>2</sup> 以上）に、下記①～③の内容を考慮しそれぞれ設定した。また、本薬は多剤併用化学療法の一部として投与されるため、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が必須であると考え、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与を行う旨を用法・用量において明記した。さらに、本薬の投与速度について、国内外の臨床試験における設定<sup>46)</sup>を踏まえ、「1～2 時間かけて」点滴静注する旨を用法・用量に関連する注意に設定した。

#### ① 21 歳以下の用量について

以下の点等を考慮して設定された用法・用量で実施された国内第 II 相試験（201 試験）において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、201 試験の設定に基づき、「体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は 1 回 82.5 IU/kg（体重）、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合は 1 回 2,500 IU/m<sup>2</sup>（体表面積）」と設定した。なお、体表面積別（0.6 m<sup>2</sup> 未満と 0.6 m<sup>2</sup> 以上）の有効性の結果<sup>47)</sup>は同様であり、体表面積の基準点として 0.6 m<sup>2</sup> を設定して換算方法（体重換算又は体表面積換算）を変更することに特段の問題はないと考える。

- 一般に、体表面積の小さい小児患者に対する体表面積換算投与は、体重換算投与と比べて全身曝露量を得るために必要な用量を過大に見積もる可能性が考えられている。Balis らの報告（Pediatr Blood Cancer 2017; e26636）では体表面積 1 m<sup>2</sup> を体重 30 kg と仮定した場合に、体重換算投与から体表面積換算投与へ移行する基準として、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> とすることが提唱されており、当該報告を参考とし、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の患者に対しては体重換算投与を設定することが適切と考えた。
- 海外臨床試験において、本薬を 1 回 2,500 IU/m<sup>2</sup>（体表面積）で投与され臨床的有用性が認められたことが報告されていたこと（Lancet Oncol 2015; 16: 1677-90 等）及び上記の体表面積当たりの当該投

<sup>46)</sup> 201 試験は 90±30 分、07P4 試験は 1～2 時間、001 試験は 1 時間と設定されていた。

<sup>47)</sup> 本薬初回投与後 14 日目に血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL を達成した患者の割合（%）は、①0.6 m<sup>2</sup> 未満の集団及び②0.6 m<sup>2</sup> 以上の集団でそれぞれ①100（5/5 例）及び②100（18/18 例）であった。

与量から体重換算とする方法<sup>48)</sup> (Pediatr Blood Cancer 2017; e26636) に基づき、201 試験では (i) 体表面積 0.6m<sup>2</sup> 以上の患者には 1 回 2,500 IU/m<sup>2</sup> (体表面積) 及び (ii) 体表面積 0.6m<sup>2</sup> 未満の患者には 1 回 82.5 IU/kg (体重) と設定した。

- ALL は主に 20 歳までの小児等が頻繁に診断されるが、本薬投与を検討した海外臨床試験 (07P4 試験及び 001 試験) において組み入れられた患者の年齢は概ね 22 歳未満<sup>49)</sup> であったことを踏まえ、「21 歳」を 201 試験の対象患者の上限として設定したこと。

## ② 22 歳以上の用量について

22 歳以上の患者については、201 試験では組入れ対象外としたため、日本人患者における投与経験はない。しかしながら、下記の点等を考慮し、1 回 2,000 IU/m<sup>2</sup> (体表面積) と設定することで、本薬の臨床的有用性が期待できると考えた。

- 国内外の臨床試験 (201 試験、07P4 試験、001 試験及び 1962 試験) のデータから構築した PPK 解析モデルを用いたシミュレーションの結果から、本薬 2,500 IU/m<sup>2</sup> (21 歳以下かつ体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合) と比較してアスパラギナーゼ活性値自体はやや低値となる傾向はあるものの (図 4)、本薬 2,000 IU/m<sup>2</sup> を投与した際に、血中アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 以上を達成する患者の割合が 97% 超と予測された (6.R.1 参照)。したがって、血中アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 以上の達成可否には 2,000 IU/m<sup>2</sup> と 2,500 IU/m<sup>2</sup> との間で大きな差異はなく、当該用量の差異が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 201 試験成績、07P4 試験成績、PPK 解析の結果等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められなかったこと (6.2.3 参照)。
- ALL 患者等を対象に、本薬 1 回 2,000 IU/m<sup>2</sup> (体表面積) の用量で検討された表 47 に示す複数の海外臨床試験において、本薬の有効性 (アスパラギナーゼ活性値、奏効率等) が報告されていること。

<sup>48)</sup> 投与量 = (体表面積 (m<sup>2</sup>) から算出した投与量 × 体重 (kg)) ÷ 30 に基づき計算されている。

<sup>49)</sup> 07P4 試験は組入れ年齢上限を 31 歳未満と設定し、実際に組み入れられた本薬群の患者年齢の平均値は 10.4 歳、中央値 (範囲) は 11.0 (1, 23) 歳であった。また、001 試験は組入れ年齢上限を 22 歳未満と設定し、実際に組み入れられた本薬群の患者年齢の平均値は 6.2 歳、中央値 (範囲) は 4.0 (1, 18) 歳であった。



表 47 成人患者に対する本薬の有効性等が検討された公表論文

公表論文	例数	対象年齢 又は 組入れ年齢	本薬の 用法・用量	併用薬	アスパラギナーゼ活性	有効性 CR 率 (%)
Blood 2007; 109: 4164-7	102	12~71	2,000 IU/m <sup>2</sup> (上限 3,750 IU) を皮下投与	—	アスパラギン枯渇*2 を達成した患者は 63/85 例 (74%)	77 (78/102 例)
Blood 2007; 109: 2744-50	25	17~55 (27*1)	寛解導入療法期第 16 日目 に 2,000 IU/m <sup>2</sup> を 静脈内投与	DNR、VCR、PSL、CPM、 6-MP、MTX、 cytosine arabioside (本邦未承認)	血中アスパラギナーゼ活性 (IU/mL) *3: 初回投与後 2、7、14、 20 及び 28 日目それぞれ 0.997± 0.44、0.601±0.39、0.471±0.35、 0.195±0.186 及び 0.052±0.075	96 (24/25 例)
J Clin Oncol 2014; 32: 905-11	51	18~57	2,000 IU/m <sup>2</sup> を 6 回静 脈内投与	DNR、VCR、PSL、MTX、 CPM、Ara-C、6-MP、DEX、 thioguanine (本邦未承 認)、teniposide (本邦未 承認)	初回投与後 21 日目の血中アスパ ラギナーゼ活性 (IU/mL) *3: 0.16 ±0.17	96 (49/51 例)
Haematolo gica 2021; 106: 2086- 94	39	20~60 (38.9*1)	2,000 IU/m <sup>2</sup> を 6 回静 脈内投与	DNR、VCR、PSL、MTX、 HDC、CPM、Ara-C、6-MP、 DEX、thioguanine (本邦未 承認)	投与後 7 日目の血中アスパラギ ナーゼ活性 (IU/mL) : 全例で 0.1 超	97 (38/39 例)

—: 詳細情報なし、\*1: 中央値、\*2: 4 回の本薬投与のうち少なくとも 1 回投与後に 14 日間、アスパラギナーゼ活性が 0.03 IU/mL を上回ることで定義された、\*3: 平均値±標準偏差

- ・ 欧米における 22 歳以上の本薬の承認用量であり、使用経験が一定程度蓄積されていること。

### ③ 2 週間間隔で投与することについて

(i) 201 試験における主要評価時点として本薬初回投与 14 日後と設定し検討した結果、血中アスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成した患者の割合は 100%であったこと (7.1.1.1 参照)、また、(ii) 海外臨床試験 (07PA 試験及び 001 試験) においても、年齢や体表面積にかかわらず同様の結果であった (7.1.2.1 及び 7.1.2.2 参照)。一方で、(iii) 投与後 14 日を超える時点においては本薬の効果が減弱する可能性が考えられたこと (7.R.2.2 参照) から、本薬の効果が維持されるためには 2 週間間隔で投与することが適切であると考えた。ただし、本薬及び L-ASP 製剤は多剤併用化学療法の一部として治療レジメンに組み込まれるが、本薬の投与間隔は、患者のリスク分類、状態、副作用の発現状況等を総合的に勘案して選択された治療レジメンの内容に応じて、適宜調節 (必要に応じて 2 週間以上の間隔を空ける等) した上で投与すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、22 歳以上の用量 (2,000 IU/m<sup>2</sup> (体表面積)) 設定について、臨床薬理での検討を考慮すると、当該用量が至適用量と判断することは困難である (6.R.1 参照) 一方、本薬 2,000 IU/m<sup>2</sup> でもアスパラギナーゼ活性値が 0.1 IU/mL 以上を達成可能である旨の申請者の説明は理解可能であることに加え、海外における本薬 2,000 IU/m<sup>2</sup> の使用経験等も考慮し、当該用量を設定することは受入れ可能と判断した。

以上より、本薬の用法・用量を、下記のように整備し、設定することが適切であると判断した。ただし、本薬の投与にあたっては、臨床試験において検討された本薬の用法・用量、併用薬の内容等を十分に理解した上で実施する必要があるものの、①本薬の臨床的位置付け (7.R.5.1 参照) も考慮すると、既に海外においては診療ガイドライン等に基づき種々の治療レジメンが存在すること、②本邦においては

L-ASP 製剤が組み込まれた多剤併用化学療法の治療レジメンを参考に本薬投与が検討される可能性が想定されること等を考慮すると、本薬の投与にあたっては臨床試験成績のみならず、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与スケジュールや併用薬を選択することが適切と考えることから、当該内容について、用法・用量に関連する注意の項において下記のとおり注意喚起することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合は1回 2,500 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は1回 82.5 国際単位/kg (体重) を投与する。

22歳以上の患者：

1回 2,000 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与スケジュール、併用薬等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

#### 7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

201 試験では、過敏症、膵炎及び血栓塞栓症に係る本薬の投与中止基準が設定されていた (表 48)。一方、本薬の米国添付文書では、201 試験で設定された事象に加えて出血及び肝毒性に係る基準、並びに各事象に対するより詳細な規定がされていた (表 48)。米国の添付文書で設定されている用量調節基準は、本薬及び L-ASP 製剤の長期の使用経験に基づき専門家らの間で検討されコンセンサスの得られた L-ASP 毒性管理ガイドライン<sup>50)</sup> (Leukemia&Lymphoma 2011; 52: 2237-53) の内容を参考に作成されたものであり、本薬使用に当たり臨床的に適切と考えられる基準である。

以上から、本薬の用量調節基準については米国添付文書における設定に準じた用量調節基準を設定することとした。

<sup>50)</sup> NCCN ガイドライン (ALL) (v1.2022) においても引用されている。

表 48 201 試験及び米国添付文書での用量調節基準

副作用	201 試験		米国添付文書	
	重症度*1	処置	重症度*2	処置
注入部位反応/ 過敏症反応	Grade 3 以上	投与中止	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>点滴速度を 50% 下げて投与すること。</li> </ul>
			Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断すること。</li> <li>対症療法を行うこと。</li> <li>当該症状の解消後に点滴を再開できるが、点滴速度は 50% 下げて投与すること。</li> </ul>
			Grade 3~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止。</li> </ul>
出血	—	—	Grade 3~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断すること。</li> <li>凝血異常について評価し、必要であれば凝固因子の補充を考慮すること。</li> <li>出血管理が可能であれば、次回の予定用量で本薬の投与を再開すること。</li> </ul>
肺炎	Grade 3 以上	投与中止	Grade 3~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>リパーゼ又はアミラーゼが ULN の 3 倍超に上昇した場合は、これらの値が安定又は低下するまで本薬の投与を中断すること。</li> <li>肺炎が臨床的に認められた場合は、本薬の投与を中止すること。</li> </ul>
血栓塞栓症	Grade 3 以上	投与中止	合併症を伴わない 深部静脈血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中断すること。</li> <li>適切な抗血栓療法で加療すること。</li> <li>当該症状の解消後、抗血栓療法を継続しながら本薬の再開を考慮すること。</li> </ul>
			重度又は生命を脅かす 血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を中止すること。</li> <li>適切な抗血栓療法で加療すること。</li> </ul>
肝毒性	—	—	総ビリルビン値が ULN の 3 倍超~10 倍未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下になるまで投与を中断すること。</li> </ul>
			総ビリルビン値が ULN の 10 倍超	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止。</li> <li>投与しなかった回数を補って投与しないこと。</li> </ul>

—：設定なし、\*1：Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる、\*2：Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす副作用

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用量調節基準について、米国添付文書で設定された基準は 201 試験の治験実施計画書において明確に設定されておらず、米国添付文書における基準の適切性が十分に確認されたとは言い難い。しかしながら、米国添付文書で設定された基準は、本薬の海外における長期の使用経験から得られた知見に基づき検討された基準であるとの申請者の説明を考慮すると、米国添付文書の用量調節基準に準じた内容を本邦の添付文書においても設定し、医療現場に対して情報提供することの一定の意義はあると考える。

したがって、申請者から提案された米国添付文書の用量調整基準を用法・用量に関連する注意の項に設定された副作用発現時の用量調節基準について、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。なお、出血及び血栓塞栓症に対する支持療法等については一般的な内容であると考えことから明記する必要性は低く、設定不要と判断した。

**本薬の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安**

副作用	基準*	処置
注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシー	Grade 1	投与速度を半減する。
	Grade 2	投与を中断して適切な処置を行う。症状消失後は、投与速度を半減して再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止して適切な処置を行う。
出血	Grade 3 以上	休薬する。出血管理が可能な場合は、投与を再開できる。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加	ULN 3 倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に膵炎の症候を認めない	休薬する。無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、投与を再開できる。
	Grade 3 以上の膵炎	投与を中止する。
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	休薬する。症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら投与を再開できる。
	Grade 3 以上の血栓塞栓症	投与を中止する。
肝機能障害	ULN 3～10 倍未満の総ビリルビン増加	休薬する。総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍以下に回復した場合は、投与を再開できる。
	ULN 10 倍以上の総ビリルビン増加	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

**7.R.7 製造販売後の検討事項について**

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の理由等から、本調査の安全性検討事項として膵炎を設定し、使用実態下での本薬及び L-ASP 製剤における膵炎の発現状況等を比較検討することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

- 本薬の静脈内投与と L-ASP 製剤の静脈内投与との比較を目的とした臨床試験が実施されておらず、製造販売後における本薬と L-ASP 製剤の安全性情報の比較は意義があると考えること。
- 201 試験、07P4 試験及び 001 試験における重篤な副作用及び投与中止に至った副作用について、膵炎に関連する事象の発現率が比較的高かったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、本邦での使用実態下における ALL 及び悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施し、得られた有効性及び安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

- 日本人患者における本薬投与時の安全性情報は限られていることから、膵炎に限定せず、使用実態下における安全性情報を広く収集する必要があること。
- 日本人の悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時の経験がなく、悪性リンパ腫患者に投与した際の実効性及び安全性情報を収集する必要があること。
- L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴を有する日本人患者に対する本薬投与の経験がなく、当該患者に投与した際の安全性情報を収集する必要があること。

また、本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症を設定した上で、L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴を有する患者に対する本薬投与時の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。さらに、本

調査の有効性検討事項として、悪性リンパ腫患者の有効性情報も情報収集することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載した。死亡以外の主な有害事象については、201 試験は「7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて」の項に記載したが、その他の臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、本項については、本薬群において認められた有害事象のみを記載する。

#### 7.3.1 海外第 I / II 相試験 (07P4 試験)

有害事象は 48/52 例 (92.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、44/52 例 (84.6%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、好中球数減少 27 例 (51.9%)、血中ビリルビン増加 26 例 (50.0%)、発熱性好中球減少症 22 例 (42.3%)、ALT 増加 20 例 (38.5%) 白血球数減少 15 例 (28.8%)、貧血 14 例 (26.9%)、血小板数減少 13 例 (25.0%)、AST 増加 11 例 (21.2%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、末梢性運動ニューロパチー、アナフィラキシー反応各 10 例 (19.2%)、高血糖 26 例 (50.0%)、低カルシウム血症 8 例 (15.4%)、低ナトリウム血症 7 例 (13.5%)、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、腹痛、口内炎、嘔吐及び低酸素症各 6 例 (11.5%) であった。

重篤な有害事象は 44/52 例 (84.6%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、好中球数減少 27 例 (51.9%)、白血球数減少 11 例 (21.2%)、アナフィラキシー反応 10 例 (19.2%)、血小板数減少 9 例 (17.3%)、発熱性好中球減少症 7 例 (13.5%)、血中ビリルビン増加 6 例 (11.5%)、腹痛、貧血、脱水、高血糖、低カルシウム血症及び低カリウム血症各 5 例 (9.6%)、膵炎、リパーゼ増加、ALT 増加、AST 増加、低ナトリウム血症及び高トリグリセリド血症各 4 例 (7.7%)、嘔吐、血中コレステロール増加、食欲減退、痙攣発作、失神及び低酸素症各 3 例 (5.8%) であった。このうち、好中球数減少 21 例、アナフィラキシー反応及び白血球数減少各 10 例、血小板数減少 8 例、血中ビリルビン増加及び発熱性好中球減少症各 6 例、高血糖 5 例、膵炎、腹痛、脱水、リパーゼ増加及び高トリグリセリド血症各 4 例、痙攣発作、ALT 増加、AST 増加、貧血、失神、血中コレステロール増加及び食欲減退各 3 例、嘔吐、低ナトリウム血症、低カリウム血症及び低酸素症各 2 例、低カルシウム血症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は収集できなかった。

#### 7.3.2 海外第 II 相試験 (001 試験)

有害事象は 119/119 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、118/119 例 (99.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、低アルブミン血症 98 例 (82.4%)、ALT 増加 92 例 (77.3%)、AST 増加 70 例 (58.8%)、血中ビリルビン増加 52 例 (43.7%)、発熱性好中球減少症 48 例 (40.3%)、低カリウム血症 47 例 (39.5%)、高トリグリセリド血症及び低血糖各 43 例 (36.1%)、抱合ビリルビン増加 38 例 (31.9%)、高血糖 34 例 (28.6%)、血中フィブリノゲン減少 32 例 (26.9%)、リパーゼ増加 29 例 (24.4%)、低ナトリウム血症 27 例 (22.7%)、口内炎 24 例 (20.2%)、アミラーゼ

増加 22 例 (18.5%)、膵炎 20 例 (16.8%)、高カリウム血症 19 例 (16.0%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 18 例 (15.1%)、高血圧及び血栓症各 14 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は 26/119 例 (21.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、リパーゼ増加 12 例 (10.1%)、膵炎 6 例 (5.0%)、敗血症、発熱性好中球減少症、高血糖及びアミラーゼ増加が各 4 例 (3.4%)、血液培養陽性及び低血圧が各 2 例 (1.7%) であった。このうち、リパーゼ増加 12 例、膵炎 6 例、発熱性好中球減少症、高血糖及びアミラーゼ増加各 4 例、敗血症、血液培養陽性及び低血圧各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、23/119 例 (19.3%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、リパーゼ増加 9 例 (7.6%)、膵炎及び薬物過敏症各 7 例 (5.9%)、アミラーゼ増加 3 例 (2.5%)、過敏症 2 例 (1.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (1962 試験)

有害事象<sup>51)</sup> は、その他感染 24 例、菌血症/敗血症 17 例、水痘/帯状疱疹 10 例、神経系障害、皮膚障害及び真菌感染各 4 例、血中ブドウ糖異常、末梢性ニューロパシー、感染、Grade 4 の神経障害各 3 例、ALT 異常、腹痛、便秘、下痢、高カリウム血症、呼吸不全、低血圧及びインスリンを必要とする高血糖各 2 例、血中アミラーゼ異常、血中ビリルビン異常、血中フィブリノゲン異常、膀胱障害、Grade 3/4 の凝血異常、Grade 3/4 の膵炎及びニューモシスチス各 1 例に認められた。

重篤な有害事象は 6/59 例 (10.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2 例、感染、脳炎、肺炎、出血、シェードモナス血液培養陽性、凝固障害凝血異常、膵炎、神経機能障害、足部痛及び Grade 4 の中枢神経系毒性障害 (意識障害失見当識、無反応、及び挿管を要する呼吸窮迫) 各 1 例 (1.7%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<sup>51)</sup> 全有害事象は、本薬が投与された各治療期 (寛解導入療法期、遅延強化療法Ⅰ期、遅延強化療法Ⅱ期の第 3 日目) 別に、特定の有害事象 (Grade 3 又は 4 の非血液毒性、Grade 3 又は 4 の凝固障害、臨床的なアレルギー及び膵炎、インスリンを必要とする高血糖、Grade 4 の神経機能障害及び感染症) のみが収集された。なお、Grade 1 又は Grade 2 の有害事象は系統的な収集がなされていないため、有害事象を発現した患者数は特定できない。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- 一部の被験者において、治験の参加の継続について代諾者の意思に影響を与える情報が提供されていなかった
- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書により代諾者の同意が得られていなかった

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ALL 及び悪性リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血中の L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対して増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、ALL 及び悪性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和5年5月16日

### 申請品目

[販売名] オンキヤスパール点滴静注用 3750  
[一般名] ペグアスパルガーゼ  
[申請者] 日本セルヴィエ株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月30日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療のB前駆細胞性ALL患者を対象とした国内第II相試験(201試験)において、主要評価項目とされた第2パートにおける本薬初回投与14日後の血中アスパラギナーゼ活性値が0.1 IU/mL以上を達成した患者の割合[95%CI](%)が100 [85.2, 100] (23/23例)であったこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以下の点も考慮の上、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- L-ASP製剤は多剤併用化学療法のレジメンの一部に組み込まれ、ALL及び悪性リンパ腫に対する標準的な治療として推奨されており、本薬も既承認のL-ASP製剤と同じく、当該多剤併用化学療法の一部として臨床的に位置付けられると考えること(7.R.5.1参照)。
- 本薬は既存のL-ASP製剤と同様に、L-アスパラギンを分解する作用機序を有すること(3.R.1参照)。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖及び中枢神経障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。



### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5.1 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 以上の場合は1回 2,500 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を、体表面積 0.6 m<sup>2</sup> 未満の場合は1回 82.5 国際単位/kg (体重) を投与する。

22歳以上の患者：

1回 2,000 国際単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 調製後の希釈液を1～2時間かけて投与すること。
- 本薬の投与スケジュール、併用薬等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。
- 本薬投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、本薬の休薬、中止又は投与速度変更の対応を行うこと。

本薬の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安

副作用	基準*	処置
注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシー	Grade 1	投与速度を半減する。
	Grade 2	投与を中断して適切な処置を行う。症状消失後は、投与速度を半減して再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止して適切な処置を行う。
出血	Grade 3 以上	休薬する。出血管理が可能な場合は、投与を再開できる。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加	ULN 3 倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に膵炎の症候を認めない	休薬する。無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、投与を再開できる。
	Grade 3 以上の膵炎	投与を中止する。
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	休薬する。症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら投与を再開できる。
	Grade 3 以上の血栓塞栓症	投与を中止する。
肝機能障害	ULN 3 倍超～10 倍以下の総ビリルビン増加	休薬する。総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍以下に回復した場合は、投与を再開できる。
	ULN 10 倍超の総ビリルビン増加	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項として膵炎を設定し、使用実態下での本薬及び L-ASP 製剤における膵炎の発現状況等を比較検討することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の使用実態下における安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された ALL 患者及び悪性リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症を設定することが適切である。
- 下記の内容についても情報収集することが適切である。
  - 悪性リンパ腫患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性情報
  - L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴を有する患者に本薬を投与した際の安全性情報
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で設定する必要がある。

専門協議において、以下の点も考慮の上、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 製造販売後に収集が必要と考える上記の情報を収集する調査手法を検討した結果、製造販売後データベース調査では収集可能な情報が限定的となる一方で、使用成績調査では情報収集が可能である

こと。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 製造販売後調査として、本邦での使用実態下における ALL 及び悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施する。
- 本調査の安全性検討事項として、過敏症、膵炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症を設定する。
- 悪性リンパ腫患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性情報、並びに L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴を有する患者に本薬を投与した際の安全性情報も情報収集する計画とする。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 180 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 50 及び表 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過敏症</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 出血</li> <li>• 血栓塞栓症</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 感染症</li> <li>• 脂質異常症</li> <li>• 高血糖</li> <li>• 中枢神経障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 末梢神経障害</li> <li>• 高アンモニア血症</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 使用成績調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</li> </ul>

表 51 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	ALL 患者、悪性リンパ腫患者のうち、本薬が初めて投与された患者。
観察期間	52 週
調査予定症例数	180 例
主な調査項目	安全性検討事項：過敏症、膝炎、出血、血栓塞栓症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、脂質異常症、高血糖、中枢神経障害、末梢神経障害及び高アンモニア血症 上記以外の主な調査項目：患者背景、原疾患、既往歴（L-ASP 製剤に対する過敏症の既往歴含む）・合併症・前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤・併用療法、抗腫瘍効果等

## 1.6 その他

### 1.6.1 原薬の品質について

機構は、審査報告（1）の作成時点において確認中であった、原薬の確認試験及び定量法（XXXXXXXXXX）並びに L-ASP の宿主細胞由来 DNA に係る新たな試験方法も含め、原薬の品質は適切に管理されているものと判断した。

上記の新たな試験方法については、本邦に出荷予定のロットでは承認申請時の試験方法とは異なる試験方法が実施されていることが承認申請後に判明したため、2023 年 3 月に申請者から承認申請時に設定した各試験方法を変更する必要性が生じた旨が申し出られ、追加資料が提出された。

なお、当該試験方法については、今後、承認申請時の試験方法に変更予定であり、適切な時期に承認事項一部変更承認申請を行う旨を申請者は説明している。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
59、64	1	「本薬の休業、中止又は投与速度変更基準の目安」の表 肝機能障害  ULN 3～10 倍未満の総ビリルビン増加 ULN 10 倍以上の総ビリルビン増加	ULN 3 倍超～10 倍以下の総ビリルビン増加 ULN 10 倍超の総ビリルビン増加

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。

21歳以下の患者：

体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  以上の場合は1回  $2,500 \text{ 国際単位/m}^2$ （体表面積）を、体表面積  $0.6 \text{ m}^2$  未満の場合は1回  $82.5 \text{ 国際単位/kg}$ （体重）を投与する。

22歳以上の患者：

1回  $2,000 \text{ 国際単位/m}^2$ （体表面積）を投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者（ビリルビン基準値上限（ULN） $>3$ 倍、トランスアミナーゼ ULN  $>10$ 倍）
3. L-アスパラギナーゼによる重篤な血栓症の既往歴のある患者〔重篤な血栓症があらわれるおそれがある〕
4. 膵炎の既往歴（L-アスパラギナーゼによる膵炎を含む）のある患者〔膵炎があらわれるおそれがある〕
5. L-アスパラギナーゼによる重篤な出血性イベントの既往歴のある患者〔重篤な出血性イベントがあらわれるおそれがある〕

[効能・効果に関連する注意]

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 調製後の希釈液を1～2時間かけて投与すること。
2. 本剤の投与スケジュール、併用薬等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

3. 本剤投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、本剤の休薬、中止又は投与速度変更の対応を行うこと。

**本剤の休薬、中止又は投与速度変更基準の目安**

副作用	基準*	処置
注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシー	Grade 1	投与速度を半減する。
	Grade 2	投与を中断して適切な処置を行う。症状消失後は、投与速度を半減して再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止して適切な処置を行う。
出血	Grade 3 以上	休薬する。出血管理が可能な場合は、投与を再開できる。
膵炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加	ULN 3 倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に膵炎の症候を認めない	休薬する。無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、投与を再開できる。
	Grade 3 以上の膵炎	投与を中止する。
血栓塞栓症	合併症を伴わない深部静脈血栓症	休薬する。症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら投与を再開できる。
	Grade 3 以上の血栓塞栓症	投与を中止する。
肝機能障害	ULN 3 倍超～10 倍以下の総ビリルビン増加	休薬する。総ビリルビン濃度が ULN の 1.5 倍以下に回復した場合は、投与を再開できる。
	ULN 10 倍超の総ビリルビン増加	投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ara-C	cytarabine	シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATIII	antithrombin III	アンチトロンビンIII
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster	
BID	bis in die	1日2回
CAL	calaspargase pegol	
CBB	coomassie brilliant blue	クーマシーブリリアントブルー
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPM	cyclophosphamide	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNR	daunorubicin hydrochloride	ダウノルビシン塩酸塩
DXR	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型
EOPC	end of production cell	生産培養終了後の細胞
ETP-ALL	early T-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HDC	hydrocortisone	ヒドロコルチゾン
HLT	high level term	高位語
HR	high risk	高リスク
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)

略語	英語	日本語
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
IFM	ifosfamide	イホスファミド
IR	intermediate risk	中間リスク
ITT	intent-to-treat	
IU	international unit	国際単位
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
k <sub>cat</sub>	turnover number	ターンオーバー数
K <sub>m</sub>	Michaelis constant	ミカエリス定数
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
LBL	lymphoblastic lymphoma	リンパ芽球性リンパ腫
LC-MS	liquid chromatography/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLL 遺伝子		染色体11q23領域に存在する <i>KMT2A</i> 遺伝子
6-MP	mercaptopurine hydrate	メルカプトプリン水和物
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MRD	minimum residual disease	微小残存病変
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (ALL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia	
NCCN ガイドライン (小児 ALL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	
NCCN ガイドライン (B 細胞性リンパ腫)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NCCN ガイドライン (T 細胞性リンパ腫)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, T-Cell Lymphomas	
NCI	National Cancer Institute	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NR	no response	反応なし
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効



略語	英語	日本語
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
RER	rapid-early responder	初期治療反応性良好群
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SER	slow-early responder	初期治療反応性不良群
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SR	standard risk	標準リスク
SS	succinimidyl succinate	スクシンイミジルコハク酸
SS-PEG		モノメトキシ-ポリエチレングリコールスクシンイミジルコハク酸塩
THP	pirarubicin	ピラルビシン
TID	ter in die	1日3回
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
Vc	distribution volume of central compartment	中心コンパートメント分布容積
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
VDS	vindesine sulfate	ビンデシン硫酸塩
VHR	very high risk	超高リスク
VP-16	etoposide	エトポシド
VZV	varicella-zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
001 試験		DFCI 11-001 試験
07P4 試験		AALL07P4 試験
1962 試験		CCG-1962 試験
201 試験		SHP674-201 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		ペグアスバルガーゼ