

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍酵素製剤

薬価基準収載

オンキヤスパー[®] 点滴静注用 3750

oncaspar[®] ペグアスパルガーゼ

劇薬、処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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倍超、トランスアミナーゼULN10倍超)
[9.3.1 参照]
- 2.3 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]
- 2.4 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]
- 2.5 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]

適正使用に関するお願い

オンカスパー(一般名:ペグアスパルガーゼ)は、大腸菌由来L-アスパラギナーゼにポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-アスパラギナーゼ製剤です。PEG化により、L-アスパラギナーゼ製剤に比べて、免疫原性を低下させながら、体内滞留性を向上させています。

海外において、オンカスパー液体製剤は、1994年、L-アスパラギナーゼに対する過敏症発症後の急性リンパ性白血病(ALL)の代替治療薬として、米国およびドイツにて承認された後、ALLの標準治療薬として、米国では2006年、欧州では2016年に承認されました。その後、使用期限を延長したオンカスパー凍結乾燥製剤が開発され、分析化学試験および非臨床試験の比較評価に基づき、欧州で2017年に承認されました。オンカスパーは、2023年2月末時点で、70の国と地域で承認されています。

国内では、2018年3月、医療上必要性の高い未承認薬、適応外薬検討会議において、開発が必要な薬剤と判断され、Shire社ならびに共同開発社となる協和発酵キリン株式会社に開発要請がなされました。2018年8月、Servier社によるShire社オンコロジーユニットの買収に伴い、開発権はServier社へ承継されました。2019年10月より開始された国内第Ⅱ相臨床試験(SHP674-201試験)、ならびに海外臨床試験の結果に基づき、2023年6月、「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」を効能又は効果として製造販売が承認されました。

本冊子では、急性リンパ性白血病および悪性リンパ腫の治療において、オンカスパーを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、投与方法、注意を要する副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書ならびに本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

オンカスパーの適正使用情報は、下記サイトもご参照ください。

<https://oncaspar.jp>

Contents

| | |
|---|----|
| 治療スケジュールと注意事項 RMP | 4 |
| オンキヤスパーについて | 5 |
| 投与患者の選択 RMP | 6 |
| 投与に際しての注意事項 RMP | 9 |
| 投与方法 RMP | 10 |
| 注意を要する副作用とその対策 RMP | 12 |
| 過敏症 | 12 |
| 脾炎 | 14 |
| 出血 | 15 |
| 血栓塞栓症 | 17 |
| 肝機能障害 | 19 |
| 骨髄抑制 | 21 |
| 感染症 | 22 |
| 脂質異常症 | 24 |
| 高血糖 | 25 |
| 中枢神経障害 | 26 |
| 参考 | 27 |
| 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) 投与スケジュール | 27 |
| 抗体の有無別の有効性及び安全性 | 34 |

治療スケジュールと
注意事項

オンキヤスパーについて

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

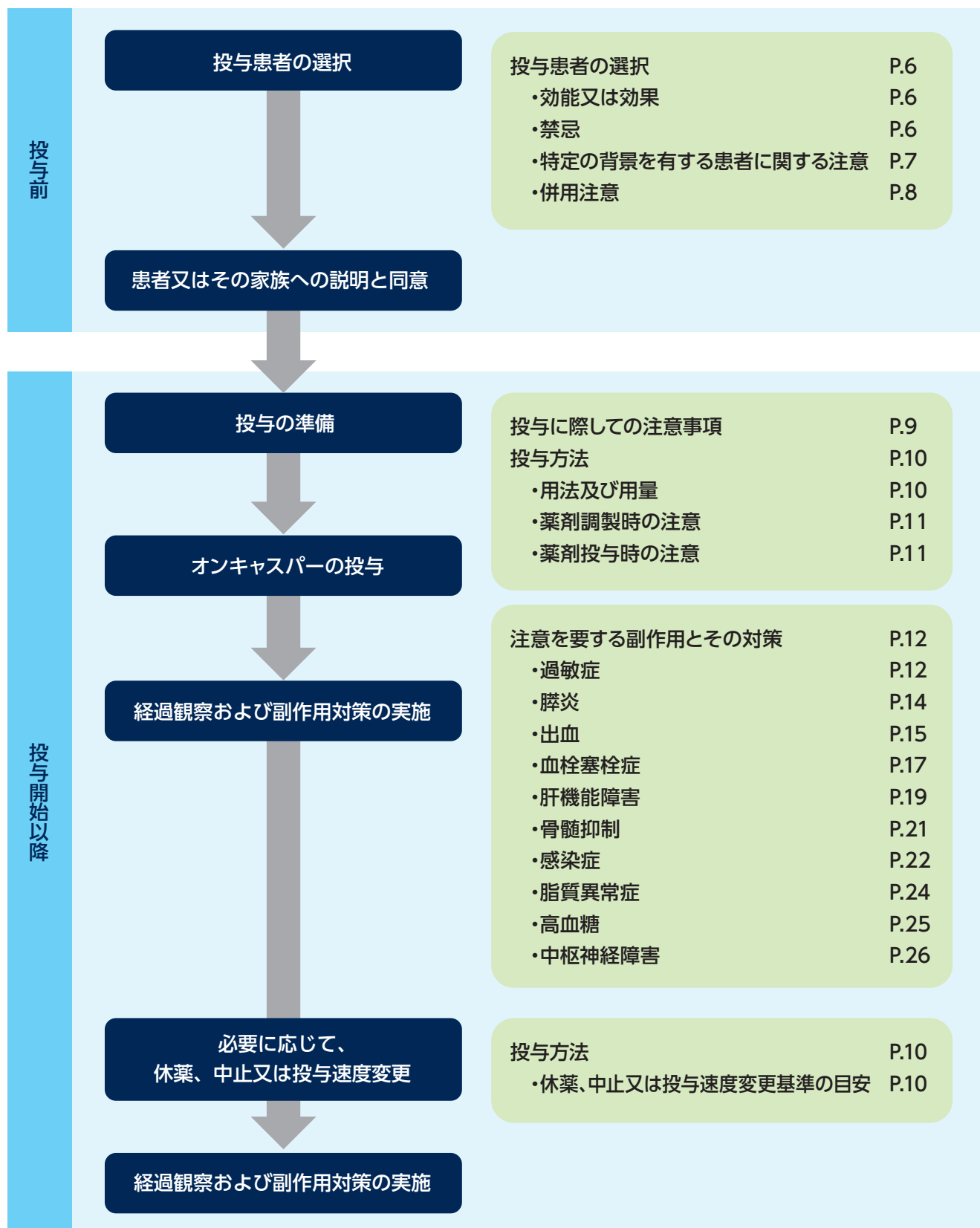
投与方法

注意を要する副作用と
その対策

参考

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

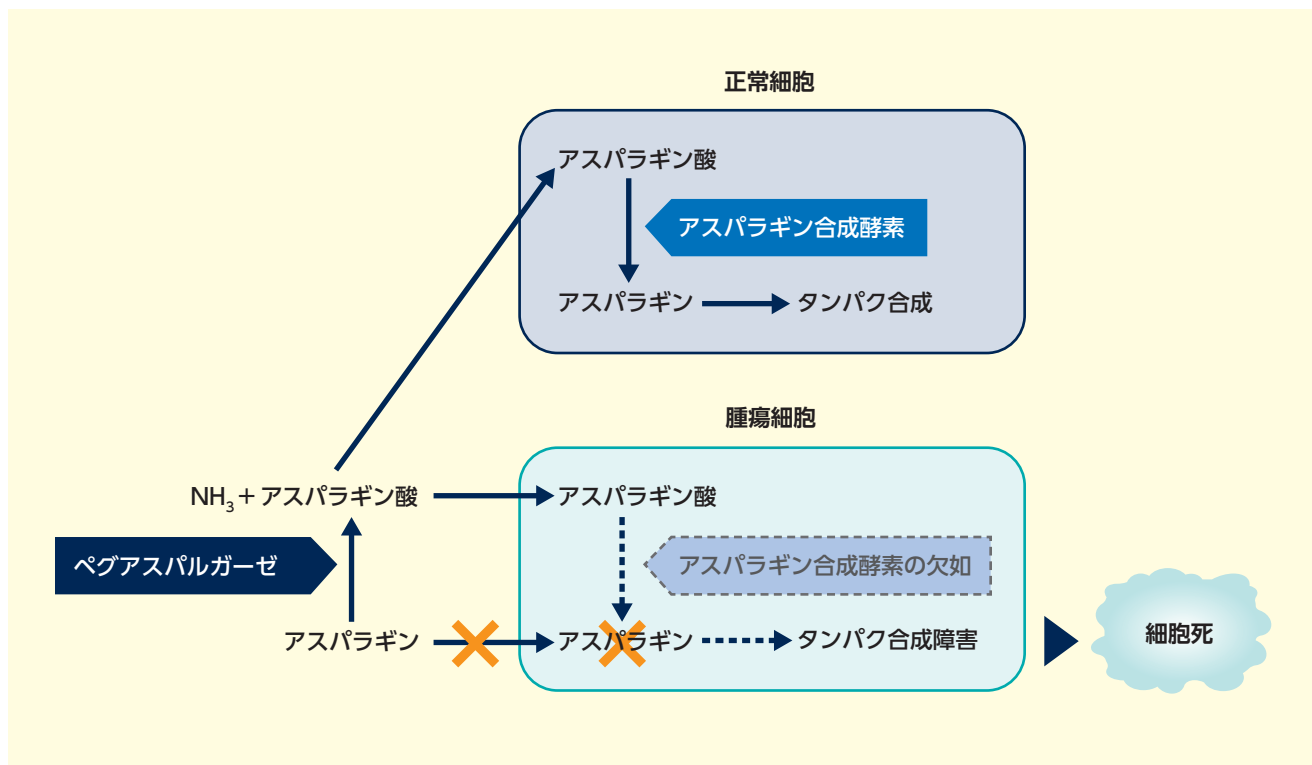
治療スケジュールと注意事項



オンカスパーは、大腸菌由来L-アスパラギナーゼにポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-アスパラギナーゼ製剤です。

- PEG化により、L-アスパラギナーゼ製剤に比べて、免疫原性を低下させながら、体内滞留性を向上させています。

オンカスパーの作用機序



ヒトの正常な血液細胞ではアスパラギン合成酵素を有するため、アスパラギン酸からアスパラギンを合成することが可能である。

急性リンパ性白血病 (ALL) を含む一部の腫瘍細胞ではアスパラギン合成酵素が欠損しており、アスパラギンを合成できないため、細胞外からの取り込みを必要とする。

ペグアスパルガーゼは、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、細胞外のL-アスパラギンを枯渇させることにより、腫瘍細胞におけるタンパク合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

社内資料

投与患者の選択

1. 効能又は効果

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

- ・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してください。

2. 禁忌

次の患者には本剤を投与しないでください。

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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倍超、トランスアミナーゼULN10倍超)
- 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]
- 脾炎の既往歴 (L-アスパラギナーゼによる脾炎を含む) のある患者 [脾炎があらわれるおそれがある]
- 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]

3. 特定の背景を有する患者に関する注意

L-アスパラギナーゼに対し過敏症の既往歴のある患者

- 本剤を投与するにあたっては、リスクとベネフィットを慎重に検討し、投与の要否を判断した上で、過敏症に対する前投与の実施も含め、適切な安全管理下において慎重に投与してください。

肝機能障害患者

- 肝機能障害が悪化するおそれがありますので、重度の肝機能障害のある患者(ビリルビンULN3倍超、トランスアミナーゼULN10倍超)には本剤を投与しないでください。

生殖能を有する者

- 妊娠する可能のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていません。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用するよう説明してください。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

- 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与してください。
- 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。
- L-アスパラギナーゼの動物実験(ラット・ウサギ)において、催奇形性、胚吸収等が報告されています。

授乳婦

- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
- ヒト乳汁中への移行は不明です。

小児等

- 新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していません。

4. 併用注意

本剤はタンパク合成及び肝機能に影響すること、またチトクロームP450(CYP)の発現量を低下させることにより、他の薬剤の代謝及び排泄を阻害する可能性があります。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 代謝拮抗剤 メトトレキサート シタラビン 等 | 本剤を代謝拮抗剤と同時投与又は本剤投与後に代謝拮抗剤を投与する場合、本剤が代謝拮抗剤の抗腫瘍効果を減弱する可能性がある。 | 本剤が代謝拮抗剤の効果発現に必要な細胞複製を阻害する可能性がある。 |
| 副腎皮質ホルモン剤 プレドニゾロン デキサメタゾン 等 | 本剤を副腎皮質ホルモン剤と同時に投与する場合、凝固パラメータの変化(フィブリノゲン低下、ATⅢ欠乏など)が認められる又は副腎皮質ホルモン剤による骨壊死を増強する可能性がある。 | 本剤により副腎皮質ホルモン剤の排泄が減少し曝露が増加する可能性がある。 |
| ビンクリスチン硫酸塩 | 神経系及び造血管系の副作用が増強する可能性がある。 | 本剤がビンクリスチンの肝クリアランスを低下させる可能性がある。 |
| イマチニブメシル酸塩 | 本剤との併用により肝障害の発現率が増加したとの報告がある。 | 本剤がイマチニブのクリアランスを低下させる可能性がある。また、本剤による肝臓でのタンパク合成の減少により、イマチニブによる肝毒性を増加させる可能性がある。 |
| CYPの基質となる 抗悪性腫瘍剤 | 本剤との併用により、副作用が増強する可能性がある。 | 本剤による肝臓でのタンパク合成の減少によるクリアランスの低下により、CYPの基質となる抗悪性腫瘍剤の代謝及び消失を妨げる可能性がある。 |
| 抗凝固剤 ワルファリンカリウム ヘパリン製剤 アセチルサリチル酸 等 | 本剤との併用により、出血や血栓症の傾向が増強する可能性がある。 | 本剤により、凝固因子の増減が認められる可能性がある。 |
| 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール 等 | 経口避妊薬の副作用が増強する可能性があるため、経口避妊薬との併用は避けること。 | 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを低下させる可能性がある。 |
| 生ワクチン | 生ワクチン接種後の患者の状態の観察を行うとともに、接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した際には適切な処置を行うこと。 | 本剤の免疫抑制作用により、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。 |

投与に際しての注意事項

oncaspar®

治療スケジュールと
注意事項

オンカスパーとL-アスパラギナーゼ製剤との用法及び用量の違いに十分ご注意ください

- ・オンカスパーは、大腸菌由来L-アスパラギナーゼにポリエチレングリコール(PEG)を結合したPEG化L-アスパラギナーゼ製剤です。
- ・オンカスパーの用法及び用量、薬物動態、有効性、安全性は、L-アスパラギナーゼ製剤と異なります。
- ・オンカスパーは、2週間間隔で、1～2時間かけて点滴静脈内投与します。

オンカスパーの用法及び用量等については、「投与方法(P.10)」ならびに電子化された添付文書をご参照ください。

アスパラギナーゼ製剤の基本情報

| | PEG化 L-アスパラギナーゼ製剤 (Escherichia coli由来) | L-アスパラギナーゼ製剤 (Escherichia coli由来) | L-アスパラギナーゼ製剤 (Erwinia Chrysanthemii由来) |
|--------|---|--|--|
| 販売名 | オンカスパー®点滴静注用 3750 | ロイナーゼ®注用 5000/10000 | アーウィナーゼ®筋注用 10000 |
| 一般名 | ペグアスパルガーゼ | L-アスパラギナーゼ | グリサントスパーゼ |
| 効能又は効果 | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫 | 急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 | 急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。 |
| 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 m ² 以上の場合は1回 2500 国際単位 [*] /m ² (体表面積)を、体表面積 0.6m ² 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 2000 国際単位/m ² (体表面積)を投与する。 ※ 1 国際単位は、L-アスパラギンを pH 7.3、37℃で分解し、1分間に 1μmol の NH ₃ を遊離するのに必要な酵素量 | (静脈内投与) 通常、1日量体重 1kgあたり 50～200K 単位 [*] を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。年齢、全身状態により適宜増減する。 (筋肉内投与) 通常、1日1回体表面積 1m ² あたり 10000K 単位を週3回、または1日1回体表面積 1m ² あたり 25000K 単位を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減ずる。 ※ 1K単位はロイナーゼがL-アスパラギンを 37℃で分解し、1分間に 1μmol の NH ₃ を発生する時の量とする。 | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積 1m ² あたり 25,000 U [*] を週3回、筋肉内投与する。 ※ 1U は、37℃で L-アスパラギンを分解し1分間に 1μmol のアンモニアを生成させる量 |
| 貯法 | 2～8℃保存 | 冷所保存 | 2～8℃保存 |
| 有効期間 | 36箇月 | 2年 | 36箇月 |
| 性状 | 凍結乾燥製剤 | 凍結乾燥製剤 | 凍結乾燥製剤 |
| 色調 | 白色～ほとんど白色 | 白色 | 白色 |
| 製剤写真 | | | |

オンカスパーについて

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する副作用と
その対策

参考

投与方法

1. 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 m²以上の場合は1回2500国際単位/m²(体表面積)を、体表面積0.6 m²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2000国際単位/m²(体表面積)を投与する。

- 調製後の希釈液を1～2時間かけて投与してください。
- 本剤の投与スケジュール、併用薬等について、電子化された添付文書の「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してください。

2. 休薬、中止又は投与速度変更基準の目安

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、中止又は投与速度の変更の対応を行ってください。

| 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 | ULN3 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。 |

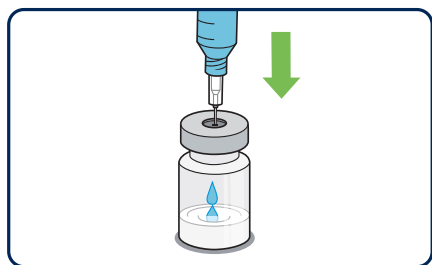
* Grade は NCI-CTCAE ver 5.0 に準じる。

3. 薬剤調製時の注意

薬剤曝露

- 本剤を取り扱う際には手袋、ゴーグル及びマスクを着用し、接触を避けてください。
- 薬液が接触した場合は直ちに多量の流水で十分に洗い流してください。

調製法 (溶解液、希釈液の作り方)



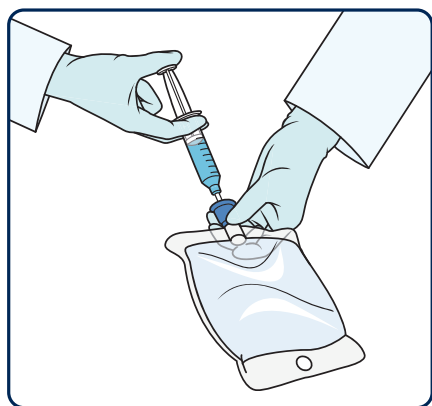
- 無菌的に調製を行ってください。
- バイアル内をよく観察し、本剤の表面や底面、バイアル壁面に異物がないか目視で確認してください。
- 注射針を装着した注射筒を用いて5.2 mLの日局注射用水をバイアル内に注入してください。



- 穏やかに反転させてゆっくりと溶解してください
- バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないでください。



- 溶解液濃度は750 IU/mLとなります。
- 溶解液は無色澄明な液です。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認してください。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないでください。



- 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈して使用してください。
- 本剤の溶解液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液と混和して希釈した後に速やかに使用してください。
- やむをえず保存する場合、遮光下にて、室温保存下では希釈後6時間以内、2~8℃で保存(凍結させないこと)下では24時間以内に使用してください。
- 投与前に希釈液を室温に戻してください。
- 未使用残液は廃棄してください。

4. 薬剤投与時の注意

- 同じ静注ラインから他の薬剤を同時に投与しないでください。
- 静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与してください。

注意を要する副作用とその対策

過敏症

- アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。
- 過敏症を軽減するため、本剤の投与30～60分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮してください。

①発現状況

過敏症関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| アナフィラキシー反応 | 1(3.8) | 1(3.8) | 1(0.8) | 1(0.8) | 10(19.2) | 10(19.2) |
| 過敏症 | 0 | 0 | 7(5.9) | 4(3.4) | 3(5.8) | 0 |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 7(5.9) | 2(1.7) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 2(1.7) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 0 | 0 | 2(1.7) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 1(1.9) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

②主な症状(アナフィラキシー)

| | |
|---------|--------------------|
| 皮膚・粘膜症状 | 全身の発疹、そう痒、紅潮、浮腫 |
| 呼吸器症状 | 呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症 |
| 循環器症状 | 血圧低下、意識障害 |
| 消化器症状 | 腹部痙攣、嘔吐 |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、アナフィラキシー、平成20年3月(令和元年9月改定)

③対処法

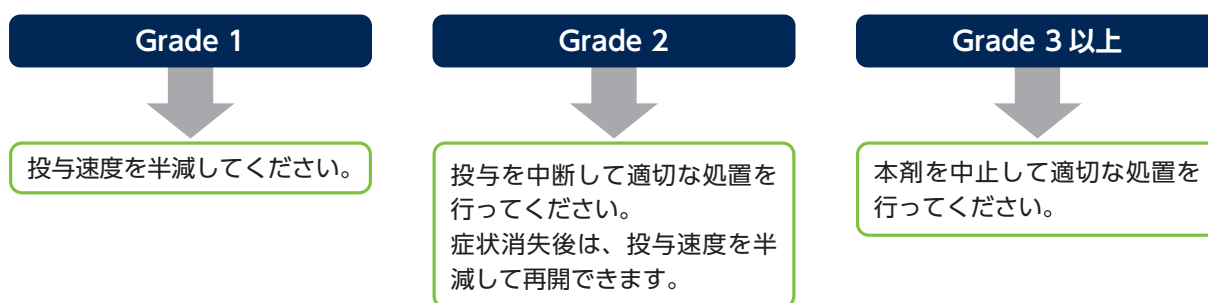
前投与

- 過敏症を軽減するため、本剤の投与30～60分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮してください。

投与时

- アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で投与を開始してください。
- 本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

注入部位反応/アレルギー反応又はアナフィラキシーの発現



*GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる

注意を要する副作用とその対策

■ 膵炎

- 急性膵炎、膵炎、再発性膵炎、膵壊死等があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合は、休薬、投与中止など、適切な処置を行ってください。

① 発現状況

膵炎関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 膵炎 | 1(3.8) | 1(3.8) | 20(16.8) | 14(11.8) | 4(7.7) | 3(5.8) |
| 再発性膵炎 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 1(3.8) | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膵壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |

SHP674-201: MedDRA version 24.1, DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

② 主な症状

上腹部痛、悪心、嘔吐、腹部膨満、鼓腸、発熱、黄疸

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、急性膵炎、平成21年5月(令和3年4月改定)

③ 対処法

投与開始前及び投与中

- 定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行ってください。

膵炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加の発現

ULN3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

休薬してください。
無症候性、かつ検査値が安定又は減少傾向である場合は、
投与を再開できます。

Grade 3以上の膵炎

投与を中止してください。

*GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる

出血

- 小腸出血等があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合は、休薬、投与中止など、適切な処置を行ってください。

①発現状況

出血関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|--------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 血便排泄 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 食道潰瘍出血 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 小腸出血 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1, DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

②主な症状

| | |
|--------|-------------------------------------|
| 早期症状 | 点状出血、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血、過多月経など |
| 進行後の症状 | ショック、貧血、心不全、意識障害など |
| 頭蓋内出血 | 吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など |
| 消化器系出血 | 食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感、下血、吐血 |
| 泌尿器系出血 | 頻尿、排尿時痛、下腹部痛、血尿 |
| 眼部出血 | 目のかすみ、視力障害 |
| 呼吸器系出血 | 血痰、咳、胸痛、呼吸困難、咯血 |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，出血傾向，平成19年6月(令和4年2月改定)

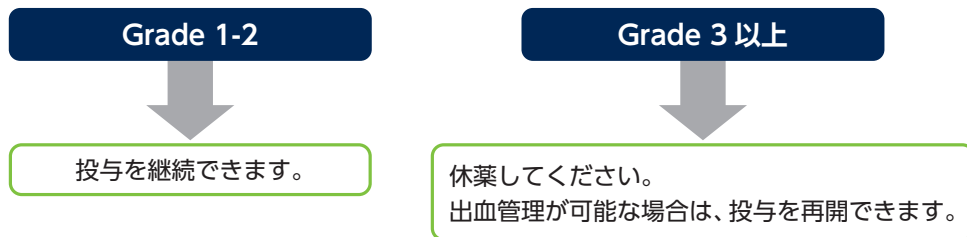
注意を要する副作用とその対策

③対処法

投与開始前及び投与中

- 定期的にフィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)などの凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行ってください。

出血の発現



*GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる

血拴塞栓症

- 塞栓症、脳虚血、播種性血管内凝固等があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合は、休薬、投与中止など、適切な処置を行ってください。

①発現状況

血拴塞栓症関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-----------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 塞栓症 | 0 | 0 | 14(11.8) | 5(4.2) | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 静脈血拴症 | 0 | 0 | 3(2.5) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 0 | 0 |
| 医療機器内血拴 | 0 | 0 | 2(1.7) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 四肢静脈血拴症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 医療機器関連血拴症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

②主な症状

| | | |
|----------|---|--|
| 脳梗塞 | 四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛 | |
| 心筋梗塞 | 胸痛、不整脈、心不全症状、ショック | |
| 深部静脈血拴症 | (主に片側)下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感 | |
| 肺塞栓 | 胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失 | |
| 網膜血拴 | 突然の視力障害 | |
| 播種性血管内凝固 | 臓器症状 | 意識障害、呼吸困難、動悸、息切れ、黄疸、乏尿など |
| | 出血症状 | 皮下出血斑、点状出血、鼻出血、口腔内・歯肉出血、血尿、吐・下血(黒色便・鮮血便)、結膜出血、月経過多など |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、血拴症、平成19年6月(令和3年4月改定)

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、播種性血管内凝固、平成19年6月(令和3年4月改定)

注意を要する副作用とその対策

③対処法

投与開始前及び投与中

- 定期的にフィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)などの凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行ってください。

血栓塞栓症の発現

合併症を伴わない深部静脈血栓症

休薬してください。
症状消失後は、抗血栓療法を継続しながら
投与を再開できます。

Grade 3 以上の血栓症

投与を中止してください。

*GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる

肝機能障害

- ALT増加、AST増加等があらわれることがあります。
- 投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は、休薬、投与中止など、適切な処置を行ってください。

①発現状況

肝機能障害関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| ALT増加 | 3(11.5) | 3(11.5) | 87(73.1) | 68(57.1) | 16(30.8) | 15(28.8) |
| AST増加 | 3(11.5) | 2(7.7) | 67(56.3) | 34(28.6) | 11(21.2) | 11(21.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 3(11.5) | 0 | 31(26.1) | 11(9.2) | 25(48.1) | 6(11.5) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 19(73.1) | 17(65.4) | 31(26.1) | 21(17.6) | 3(5.8) | 2(3.8) |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 0 | 18(15.1) | 8(6.7) | 0 | 0 |
| アンチトロンビンⅢ減少 | 15(57.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 7(5.9) | 1(0.8) | 5(9.6) | 0 |
| γ-GTP増加 | 2(7.7) | 2(7.7) | 0 | 0 | 4(7.7) | 4(7.7) |
| 肝機能異常 | 4(15.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹水 | 0 | 0 | 1(0.8) | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 高アンモニア血症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪性肝炎 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

②主な症状

| | |
|-------|-------------------------|
| 全身症状 | 倦怠感、発熱、黄疸など |
| 消化器症状 | 食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛など |
| 皮膚症状 | 皮疹、そう痒感など |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、薬物性肝障害、平成20年4月(令和元年9月改定)

注意を要する副作用とその対策

③対処法

投与開始前及び投与中

- 定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

肝機能障害の発現

ULN 3倍超～10倍以下の総ビリルビン増加

休薬してください。
総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULNに回復した場合は、投与を再開できます。

ULN10倍超の総ビリルビン増加

投与を中止してください。

骨髄抑制

- 好中球減少、白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症等があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

①発現状況

骨髄抑制関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-----------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 発熱性好中球減少症 | 11(42.3) | 11(42.3) | 37(31.1) | 37(31.1) | 17(32.7) | 17(32.7) |
| 白血球数減少 | 15(57.7) | 15(57.7) | 0 | 0 | 14(26.9) | 14(26.9) |
| 好中球数減少 | 4(15.4) | 4(15.4) | 0 | 0 | 23(44.2) | 23(44.2) |
| 血小板数減少 | 14(53.8) | 13(50.0) | 0 | 0 | 10(19.2) | 10(19.2) |
| リンパ球数減少 | 5(19.2) | 5(19.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

②主な症状

| | |
|--------|---|
| 好中球減少症 | 発熱、悪寒、咽頭痛など |
| 血小板減少症 | 点状出血、紫斑、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿など |

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，無顆粒球症，平成19年6月(令和4年2月改定)
 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，血小板減少症，平成19年6月(令和4年2月改定)

注意を要する副作用とその対策

■ 感染症

- ・レンサ球菌性菌血症、皮膚感染、敗血症等があらわれることがあります。
- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

① 発現状況

感染症関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|------------------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 3(2.5) | 3(2.5) | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 医療機器関連感染 | 0 | 0 | 3(2.5) | 3(2.5) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 1(1.9) | 1(1.9) |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 0 | 0 |
| レンサ球菌性菌血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(3.8) | 2(3.8) |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(3.8) | 2(3.8) |
| 脳膿瘍 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 0 | 0 |
| 菌血症 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 1(1.9) | 1(1.9) |
| クロストリジウム・ ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 2(1.7) | 0 | 0 | 0 |
| クレブシエラ感染 | 0 | 0 | 2(1.7) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1(3.8) | 1(3.8) | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 感染性小腸結腸炎 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 1(3.8) | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門直腸蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| バチルス感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 細菌感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 細菌性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 腸球菌性菌血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| エプスタイン・バー ウイルス血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|--------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 眼感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 真菌血症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 0 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| クレブシエラ性敗血症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 肺感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 胸膜感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 腸球菌性尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |
| 水痘帯状疱疹ウイルス感染 | 0 | 0 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 1(1.9) |

SHP674-201: MedDRA version 24.1, DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

治療スケジュールと
注意事項

オンカスパー
について

投与患者の
選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する副作用と
その対策

参考

注意を要する副作用とその対策

脂質異常症

- 高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加等があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

①発現状況

脂質異常症関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 高トリグリセリド血症 | 8(30.8) | 6(23.1) | 43(36.1) | 36(30.3) | 6(11.5) | 5(9.6) |
| 血中コレステロール増加 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 5(9.6) | 3(5.8) |
| 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 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

■ 高血糖

- 高血糖があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

① 発現状況

高血糖関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 高血糖 | 3(11.5) | 0 | 29(24.4) | 24(20.2) | 25(48.1) | 9(17.3) |
| 耐糖能障害 | 0 | 0 | 2(1.7) | 2(1.7) | 0 | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

② 主な症状

倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲、多尿、夜間尿の出現、体重減少など

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，高血糖，平成21年5月(平成30年6月改定)

注意を要する副作用とその対策

中枢神経障害

- ・痙攣発作、失神等があらわれることがあります。
- ・患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
- ・本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう患者に指導してください。

①発現状況

中枢神経障害関連事象の副作用発現状況

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) (n=26) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) (n=119) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) (n=52) | |
|-----------------|---------------------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 失神 | 0 | 0 | 4(3.4) | 4(3.4) | 3(5.8) | 3(5.8) |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 3(5.8) | 1(1.9) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 可逆性後白質脳症 症候群 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 異痛症 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自律神経失調 | 1(3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白質脳症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 錐体外路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 顔面神経障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |
| 第6脳神経障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1.9) | 0 |

SHP674-201: MedDRA version 24.1、DFCI11-001およびAALL07P4: MedDRA version 19.0

例数(%)

国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) 投与スケジュール

本試験は、第1パート及び第2パートから構成される。

第1パート: 日本人患者に対する忍容性と安全性を評価した。スクリーニング期とそれに続く忍容性評価期[先行治療期から寛解導入療法期 (Day 1~Day 37) まで(オンカスパー初回投与後少なくとも25日後まで)]及び治療期(早期強化療法期から終了時検査まで)で構成される。

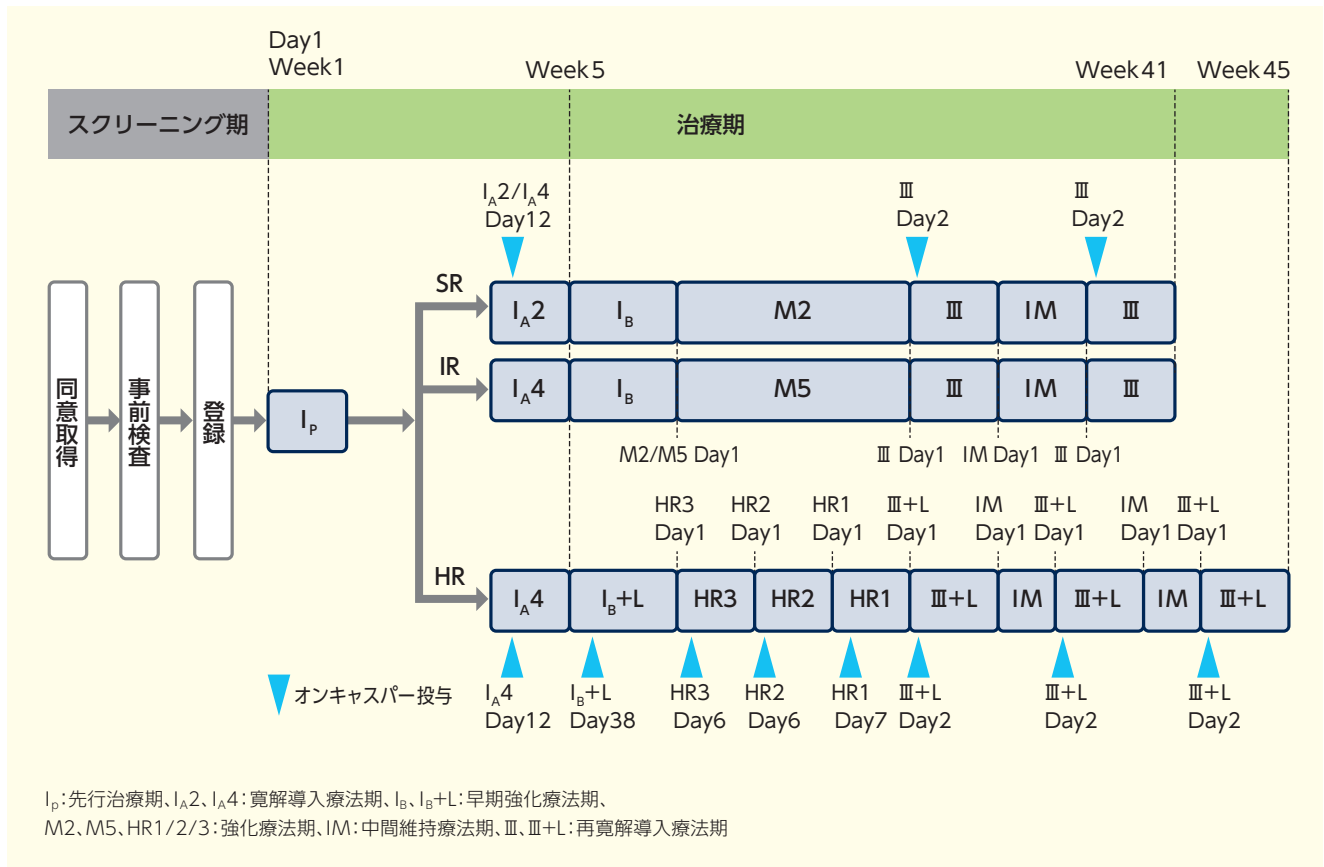
第2パート: 有効性を確認するためオンカスパー初回投与の14日後における血漿アスパラギナーゼ活性0.1 IU/mL以上の患者の割合を評価した。スクリーニング期とそれに続く治療期(先行治療期から終了時検査まで)で構成される。治療期中、標準リスク (SR) 及び中間リスク (IR) では3回、高リスク (HR) では8回、オンカスパーを投与する。

①リスク分類

| | |
|------------|---|
| 標準リスク (SR) | 以下のすべてに該当する <ul style="list-style-type: none"> ・本分類のHRに該当しない ・プレドニゾロン (PSL) 反応性良好 (PGR: 寛解導入療法期 Day 8の末梢血中の芽球数 < 1000/μL) ・NCI-SR (1歳以上10歳未満、かつ白血球数 < 5万/μL) に該当する ・寛解導入療法期 Day 15の骨髓検査で M1 (芽球割合 < 5%) または M2 (芽球割合 5-25%) である |
| 中間リスク (IR) | 以下のいずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> ・本分類のHRに該当しないが、PGR かつ NCI-HR (1歳未満または10歳以上、かつ / もしくは白血球数 ≥ 5万/μL) に該当する ・PGR かつ NCI-SR に該当するが、寛解導入療法期 Day 15の骨髓検査で M3 (芽球割合 > 25%) である |
| 高リスク (HR) | 以下のいずれかひとつ以上に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・先行治療期 Day 1に CNS3 (脳脊髄液中の白血球数 ≥ 5/μL、かつ芽球あり) と判定される ・PSL 反応性不良 (PPR: 寛解導入療法期 Day 8の末梢血中の芽球数 ≥ 1000/μL) ・PGR および NCI-HR に該当し、寛解導入療法期 Day 15の骨髓検査で M3 (芽球割合 > 25%) である ・寛解導入療法期 Day 33の骨髓検査で難治性と判断された場合 ・KMT2A-AFF1 (MLL-AF4) 融合遺伝子陽性 (寛解導入療法期 Day 22の治療開始前までに判定) ・低2倍体 (染色体数 ≤ 44本) (寛解導入療法期 Day 22の治療開始前までに判定) |

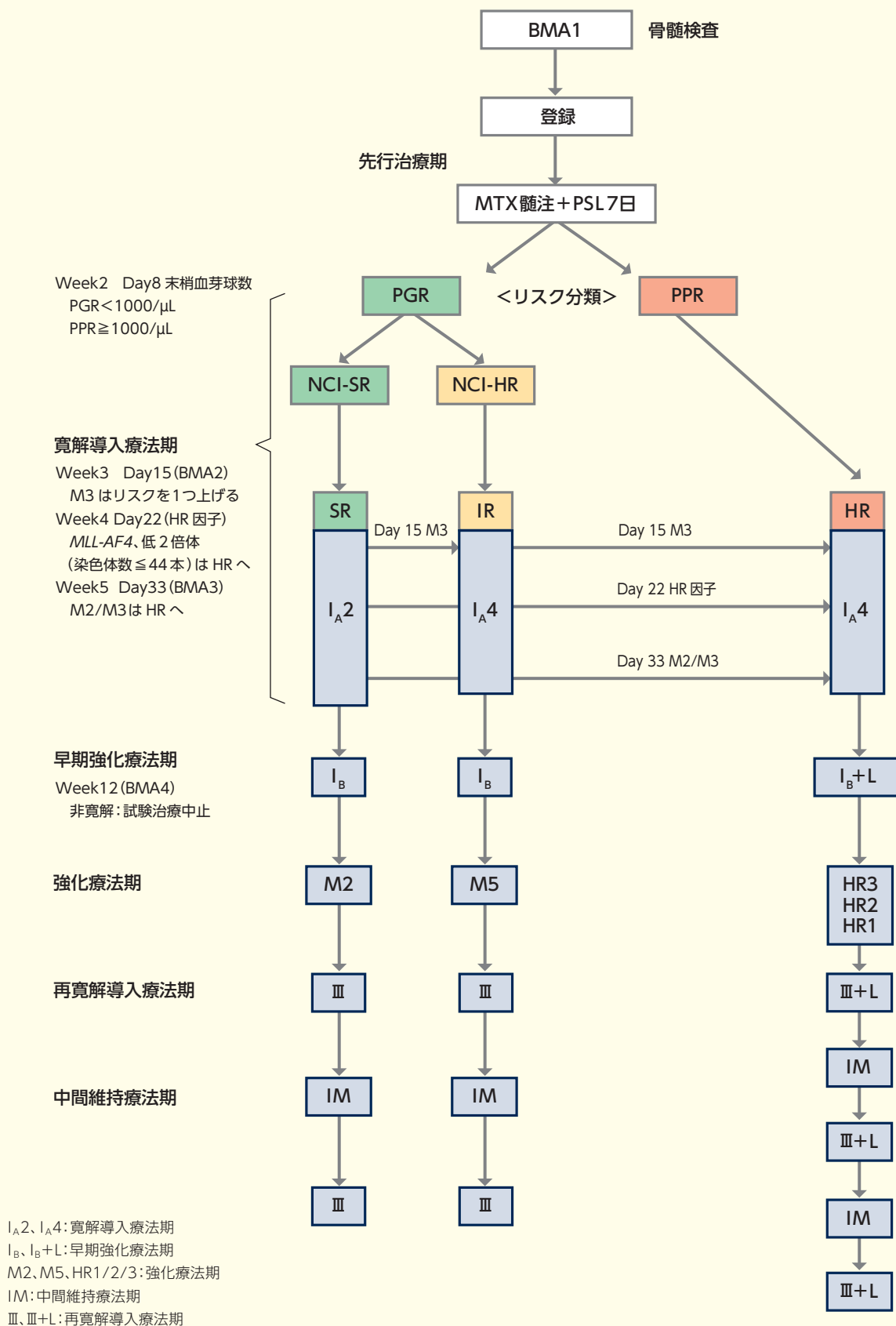
PGR: Prednisolone good responder
PPR: Prednisolone poor responder

②試験デザインの概略図(第2パート)



Ip: 先行治療期、IA2、IA4: 寛解導入療法期、IB、IB+L: 早期強化療法期、
M2、M5、HR1/2/3: 強化療法期、IM: 中間維持療法期、III、III+L: 再寛解導入療法期

各治療期の概略図



治療スケジュールと注意事項

オンカスパーについて

投与患者の選択

投与に際しての注意事項

投与方法

注意を要する副作用とその対策

参考

抗体の有無別の有効性及び安全性

| | 国内第Ⅱ相臨床試験 (SHP674-201試験) | | 海外第Ⅱ相臨床試験 (DFCI11-001試験) | | 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (AALL07P4試験) | |
|--|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | 陰性集団 ^{※1} (n=18) | 陽性集団 ^{※2} (n=2) | 陰性集団 ^{※1} (n=75) | 陽性集団 ^{※2} (n=17) | 陰性集団 ^{※1} (n=44) | 陽性集団 ^{※3} (n=5) |
| 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 ^{※4} | 15/15 ^{※7} (100) | 2(100) | 69/70 ^{※9} (98.6) | 8/9 ^{※10} (88.9) | 31/33 ^{※11} (93.9) | 5(100) |
| 過敏症 ^{※5} を発現した 患者 | 11(61.1) | 1(50.0) | 6(8.0) | 10(58.8) | 13(29.5) | 2(40.0) |
| アナフィラキシー反応 ^{※5} を発現した患者 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(5.9) | 6(13.6) | 2(40.0) |
| 不活性化 ^{※6} を示した 患者 | 1/15 ^{※8} (6.7) | 0 | 1/70 ^{※9} (1.4) | 1/9 ^{※10} (11.1) | 2/33 ^{※11} (6.1) | 0 |

- 例数(%)
- ※1 ベースライン時に抗薬物抗体及び抗PEG抗体が陰性で、本剤投与後も陰性の患者
 - ※2 ベースライン時に抗薬物抗体及び抗PEG抗体が陰性で、本剤投与後にこれらのいずれかの抗体が陽性となった患者
 - ※3 ベースライン時に抗薬物抗体が陰性で、本剤投与後に抗薬物抗体が陽性となった患者
 - ※4 各試験の以下の治療期において、少なくとも1回以上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
SHP674-201: 再寛解導入療法期、DFCI11-001: 寛解導入療法後、AALL07P4: 強化療法期
 - ※5 有害事象として集計
 - ※6 各試験における不活性化の定義は、以下の通り
SHP674-201: 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剤投与後11日目に0.1 IU/mL未満及び14日目に定量下限以下
DFCI11-001: 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
AALL07P4: 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剤投与後7日目に0.1 IU/mL未満及び14日目に定量下限以下
 - ※7 3例は評価されなかった。2例は再寛解導入療法I期又はII期における血中アスパラギナーゼ活性値が全て欠測であり、1例は再寛解導入療法期の本剤投与前のみデータを有していた
 - ※8 3例は評価されなかった。これら3例は再寛解導入療法I期又はII期の本剤投与後11日目又は14日目の血中アスパラギナーゼ活性値が欠測であった
 - ※9 5例は評価されなかった。これら5例は寛解導入療法後の本剤初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が欠測であった
 - ※10 8例は評価されなかった。これら8例は寛解導入療法後の本剤初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が欠測であった
 - ※11 11例は評価されなかった。これら11例は強化療法期における本剤投与後の血中アスパラギナーゼ活性値が欠測であった

オンキヤスパー[®]点滴静注用 3750oncaspar[®] ペグアスバルガーゼ

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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倍超、トランスアミナーゼ ULN10倍超） [9.3.1 参照]
- 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]
- 肺炎の既往歴（L-アスパラギナーゼによる肺炎を含む）のある患者 [肺炎があらわれるおそれがある]
- 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 成分 | 含量 |
|------------------|---------------------------------|
| 有効成分 (1バイアル中) | ペグアスバルガーゼ 4050 IU ^{注1} |
| 添加剤 (1バイアル中) | 精製白糖 225 mg |
| | リン酸二水素ナトリウム一水和物 3.45 mg |
| | リン酸水素ナトリウム七水和物 26.30 mg |
| | 塩化ナトリウム 21.25 mg |
| pH調節剤 2成分 | 適量 |

・ 1 IUはL-アスパラギン酸をpH7.3、37℃で分解し、1分間に1 μmolのNH₃を遊離するのに必要な酵素量

・ 本剤は大腸菌を用いて製造される。

注) IUは国際単位を意味する。本剤は、調製時の損失を考慮し、1バイアルから3750 IUを注射するために十分な量を確保するために過量充填されており、注射用水5.2 mLを用いて溶解した後の溶液の濃度は750 IU/mLとなる。

3.2 製剤の性状

| | |
|------|------------------------------------|
| 色調 | 白色〜ほとんど白色 |
| pH | 7.2〜7.6 (注射用水5.2 mLに溶解) |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液に対する比) (注射用水5.2 mLに溶解) |
| 性状 | 凍結乾燥製剤 |

4. 効能又は効果

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスバルガーゼとして、下記の用法・用量で2週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 m²以上の場合は1回2500国際単位/m² (体表面積) を、体表面積0.6 m²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2000国際単位/m² (体表面積) を投与する。

7. 用法及び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。 [17.1.1 参照]
- 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。 |

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87429 |
| 承認番号 | 30500AMX00129000 |
| 薬価基準収載年月 | 2023年8月 |
| 販売開始年月 | 2023年10月 |

貯法：2〜8℃保存
有効期間：36箇月

| | | |
|------------------|--------------------------------------|--|
| 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。 |
| 肺炎/リパーゼ及びアミラーゼ増加 | ULN3倍超のリパーゼ又はアミラーゼ増加のみで、他に肺炎の症状を認めない | 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以上の肺炎 | 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以上の血栓症 | 投与を中止する。 |
| 肝機能障害 | ULN3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。 |
| | ULN10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。

8. 重要な基本的注意

- アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。また、過敏症を軽減するため、本剤の投与30〜60分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を考慮すること。 [9.1.1、11.1.1 参照]
- 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血清アミラーゼ値やリパーゼ値の測定を行うなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.2 参照]
- 出血傾向、血栓塞栓症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的にフィブリノゲン、AT-III等の凝固パラメータのモニタリングを行うなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.3、11.1.4 参照]
- 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.5 参照]
- 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.6 参照]
- 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.9 参照]
- 痙攣発作、失神等の中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。 [11.1.10 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 L-アスパラギナーゼに対し過敏症の既往歴のある患者

本剤を投与するにあたっては、リスクとベネフィットを慎重に検討し、投与の可否を判断した上で、過敏症に対する前投与の実施も含め、適切な安全管理下において慎重に投与すること。 [8.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（ビリルビンULN3倍超、トランスアミナーゼULN10倍超）

本剤を投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。 [2.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも1カ月間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、10.2 参照]

9.4.2 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを阻害しうる肝毒性を有するため、本剤と経口避妊薬を併用することは推奨されていない。妊娠する可能性のある女性には、経口避妊薬以外の方法を使用すること。 [10.2 参照]

9.5 妊婦

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のみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。L-アスパラギナーゼの動物実験（ラット・ウサギ）において催奇形性、胚吸収等が報告されている。 [9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はタンパク合成及び肝機能に影響すること、またチトクロームP450 (CYP) の発現量を低下させることにより、他の薬剤の代謝及び排泄を阻害する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| 代謝拮抗剤 メトトレキサート シタラビン 等 | 本剤を代謝拮抗剤と同時に投与又は本剤投与後に代謝拮抗剤を投与する場合、本剤が代謝拮抗剤の抗腫瘍効果を減弱する可能性がある。 | 本剤が代謝拮抗剤の効果発現に必要な細胞複製を阻害する可能性がある。 |
| 副腎皮質ホルモン剤 プレドニゾロン デキサメタゾン 等 | 本剤を副腎皮質ホルモン剤と同時に投与する場合、凝固パラメータの変化（フィブリノゲン低下、ATIII欠乏など）が認められる又は副腎皮質ホルモン剤による骨壊死を増強する可能性がある。 | 本剤により副腎皮質ホルモン剤の排泄が減少し曝露が増加する可能性がある。 |
| ピンクリスチン硫酸塩 | 神経系及び造血管系の副作用が増強する可能性がある。 | 本剤がピンクリスチンの肝クリアランスを低下させる可能性がある。 |

| | | |
|---|--|---|
| イマチニブメシル酸塩 | 本剤との併用により肝障害の発現率が増加したとの報告がある。 | 本剤がイマチニブのクリアランスを低下させる可能性がある。また、本剤による肝臓でのタンパク合成の減少により、イマチニブによる肝毒性を増加させる可能性がある。 |
| CYPの基質となる抗悪性腫瘍剤 | 本剤との併用により、副作用が増強する可能性がある。 | 本剤による肝臓でのタンパク合成の減少によるクリアランスの低下により、CYPの基質となる抗悪性腫瘍剤の代謝及び消失を妨げる可能性がある。 |
| 抗凝固剤 ワルファリンカリウム ヘパリン製剤 アセチルサリチル酸 等 | 本剤との併用により、出血や血栓症の傾向が増強する可能性がある。 | 本剤により、凝固因子の増減が認められる可能性がある。 |
| 経口避妊薬 ノルエチステロン・ エチニルエストラジ オール 等 [9.4.1, 9.4.2 参照] | 経口避妊薬の副作用が増強する可能性があるため、経口避妊薬との併用は避けること。 | 本剤は経口避妊薬の肝クリアランスを低下させる可能性がある。 |
| 生ワクチン | 生ワクチン接種後の患者の状態の観察を行うとともに、接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した際には適切な処置を行うこと。 | 本剤の免疫抑制作用により、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症

アナフィラキシー反応 (3.8%) 等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 肺炎

急性肺炎 (3.8%)、肺炎 (3.8%)、再発性肺炎 (頻度不明)、肺壞死 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 出血

小腸出血 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 血栓塞栓症

塞栓症 (頻度不明)、脳虚血 (頻度不明)、播種性血管内凝固 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 肝機能障害

ALT増加 (11.5%)、AST増加 (11.5%) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 骨髄抑制

好中球減少 (15.4%)、白血球減少 (57.7%)、血小板減少 (53.8%)、発熱性好中球減少症 (42.3%) 等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 感染症

レンサ球菌菌血症 (頻度不明)、皮膚感染 (頻度不明)、敗血症 (頻度不明) 等があらわれることがある。

11.1.8 脂質異常症

高トリグリセリド血症 (30.8%)、血中コレステロール増加 (3.8%) 等があらわれることがある。

11.1.9 高血糖 (11.5%) [8.6 参照]

11.1.10 中枢神経障害

痙攣発作 (頻度不明)、失神 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.7 参照]

11.2 その他の副作用

| 種類 | 副作用発現頻度 | | | |
|-----------|-----------------------------|---------|----------------|----------|
| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 |
| 代謝および栄養障害 | 低蛋白血症 (38.5%)、食欲減退、低アルブミン血症 | 栄養障害 | 低血糖、低カリウム血症、脱水 | 高アンモニア血症 |

- 詳細につきましては製品の電子化された添付文書をご参照ください。
- 電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

| | | | | |
|-------------------|---|--------------------------------|--|--------|
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血 (42.3%)、凝血異常 | 低グロブリン血症 | | |
| 臨床検査 | アンチトロンピンIII減少 (57.7%)、プラスミン・インヒビター減少 (23.1%)、プラスミノーゲン減少 (23.1%)、リンパ球減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | アミラーゼ増加、血中アルブミン減少、凝固検査異常、総蛋白減少 | 体重減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、フィブリンDダイマー増加、免疫グロブリン減少 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 脱毛症 (38.5%) | | 蕁麻疹 | |
| 感染症および寄生虫症 | | | 菌血症、毛包炎、真菌感染、肺炎 | |
| 神経系障害 | | | 自律神経失調症、頭痛 | 末梢神経障害 |
| 血管障害 | | | 潮紅 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 倦怠感 | 発熱 | | |
| 胃腸障害 | 嘔吐 (38.5%)、悪心 (30.8%) | 口内炎、便秘、下痢 | 胃食道逆流性疾患、血便排泄 | |
| 精神障害 | | | 気分の落ち込み、不眠症 | |
| 免疫系障害 | 低γグロブリン血症 | | | |
| 肝胆道系障害 | | | 脂肪性肝炎 | |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を取り扱う際には手袋、ゴーグル及びマスクを着用し、接触を避けること。薬液が接触した場合は直ちに多量の流水で十分に洗い流すこと。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 バイアル内をよく観察し、本剤の表面や底面、バイアル壁面に異物がないか目視で確認すること。

14.1.4 本剤は注射針を装着した注射筒を用いて5.2 mLの日局注射用水をバイアル内に注入し、穏やかに反転させてゆっくりと溶解すること (溶解液濃度は750 IU/mLとなる)。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。

14.1.5 溶解液は無色澄明な液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.6 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈して使用すること。

14.1.7 本剤の溶解液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液と混和して希釈した後に速やかに使用すること。やむをえず保存する場合、遮光下に、室温保存下では希釈後6時間以内、2～8℃で保存 (凍結させないこと) 下では24時間以内に使用すること。投与前に希釈液を室温に戻すこと。また、未使用残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同じ静注ラインから他の薬剤を同時投与しないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

21. 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。

22. 包装

1バイアル

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)

SERVIER 日本セルヴィエ株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

TEL 0120-841-002

月～金 9:00-17:00 (祝祭日、弊社休業日を除く)

https://nihonservier.co.jp

2023年6月作成 (第1版)
*2023年10月改訂 (第2版)

2024年7月改訂
M-ONCAS-JP-202406-00007