

特定項目製品情報概要

日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍酵素製剤 注射用クリサントスパーゼ製剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

 **アーウィナーゼ[®] 筋注用10000**

ERWINASE[®] for intramuscular injection 10000

注) 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 L-アスパラギナーゼ製剤による重篤な膵炎の既往歴のある患者〔重篤な膵炎が起こるおそれがある。〕
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

4 効能又は効果

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。

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、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

参考 アレルギー反応の定義

アレルギー反応の有害事象共通用語規準v4.0日本語訳 JCOG 版

アレルギー反応の定義：

抗原物質への暴露により生じる局所あるいは全身の有害反応

Grade	
1	一過性の潮紅または皮疹；＜38℃（100.4°F）の薬剤熱；治療を要さない
2	治療または点滴の中断が必要.ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬，NSAIDs，麻薬性薬剤）には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する
3	遷延（例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症（例：腎障害，肺浸潤）により入院を要する
4	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	死亡

アレルギー反応の有害事象共通用語規準v5.0 日本語訳 JCOG 版

Grade	
1	全身的治療を要さない
2	内服治療を要する
3	気管支痙攣；続発症により入院を要する；静脈内投与による治療を要する
4	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	死亡

有害事象共通用語規準v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用

有害事象共通用語規準v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用

JCOG ホームページ <https://jcog.jp/>

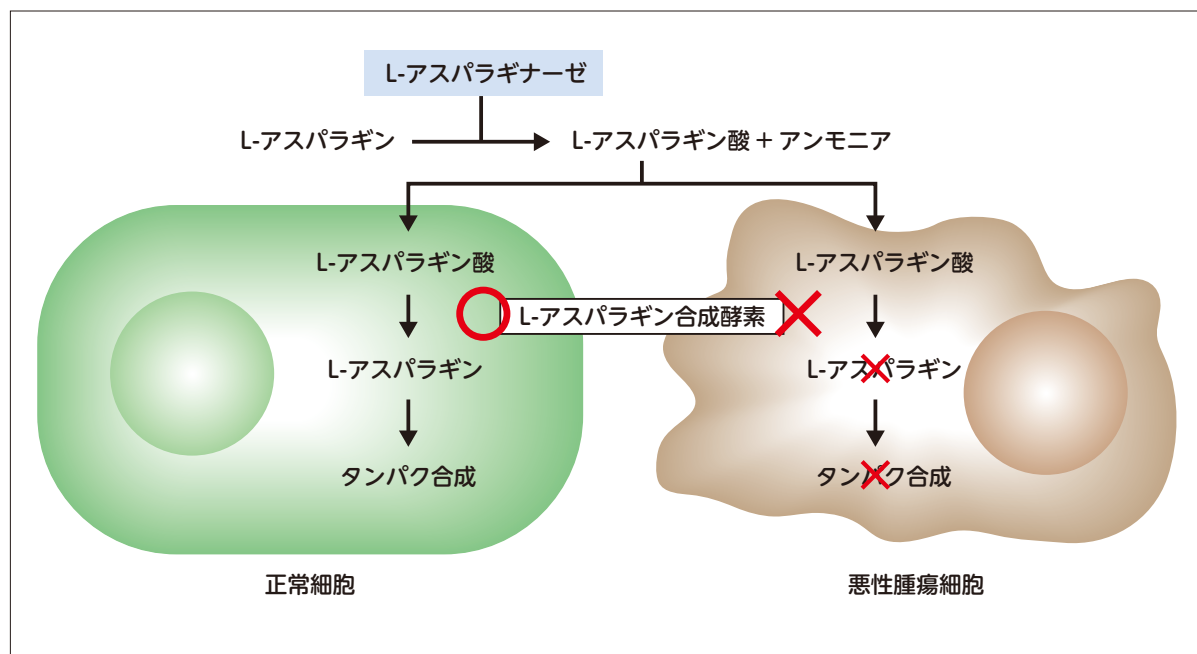
作用機序

初期の *in vitro* 試験で腫瘍細胞の増殖には、アスパラギンを必要とすることが示された。アスパラギンは正常な哺乳類の培養細胞の増殖には必ずしも必要ではないが、悪性腫瘍由来細胞株の Walker Carcinosarcoma 256 では、その増殖にはアスパラギンを必要とすることが報告されている¹⁾。同様の結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞でも確認された²⁾。

アスパラギンはほとんどのタンパク質の構成成分であり、アスパラギンが欠如している状況では、タンパク合成はできなくなることが示唆されている³⁾。

アスパラギナーゼは血中のアスパラギンを L-アスパラギン酸とアンモニアに加水分解する酵素として作用し、アスパラギン合成酵素を持たない腫瘍細胞からアスパラギンを効果的に欠乏させる⁴⁾。

L-アスパラギナーゼの抗腫瘍作用 (イメージ図)⁵⁾



1) Neuman RE, et al. Science. 1956; 124: 124-125

2) Haley EE, et al. Cancer Res. 1961; 21: 532-536

3) Cooney DA, et al. Annu Rev Pharmacol. 1970; 10: 421-440

4) 社内資料：効力を裏付ける試験 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.2)

5) Cachumba JJM, et al. Braz J Microbiol. 2016; 47 (Supl 1): 77-85

各薬剤のご使用にあたりましては、各製品電子添文をご参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDI頁をご参照ください。

臨床成績

■ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(OP-01-001試験)(評価資料) (多施設共同、非盲検、非対照試験、2012-2014年)⁶⁾

6) 承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(OP-01-001試験)

◆ 試験概要

【目的】 登録時25歳以下の小児及び若年成人でALL又は骨髄浸潤のあるLBLに罹患した患者のうち、既承認の大腸菌由来L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者に対して、強化療法としてのアーウィナーゼ®(エルウィニアL-アスパラギナーゼ)(以下、本剤)、PSL、VCR、THP-ADRの併用療法を実施する際の本剤の用量探索(第Ⅰ相)、安全性評価と有効性探索(第Ⅱ相)、及び酵素製剤としての作用評価(薬物動態試験)を実施し、日本人小児及び若年成人での上記併用療法における本剤のRDを決定し、薬物動態を含めた有効性と安全性を総合的に評価する。

【対象】 登録時25歳以下の小児及び若年成人でALL又は骨髄浸潤のあるLBLに罹患した患者のうち、既承認の大腸菌由来L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者

- ・ 治験薬投与例数：第Ⅰ相試験6例、第Ⅱ相試験18例、合計24例
- ・ 最大の解析対象集団(Full Analysis Set：FAS)：第Ⅰ相試験6例、第Ⅱ相試験17例、合計23例
- ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set：PPS)：第Ⅰ相試験6例、第Ⅱ相試験17例、合計23例
- ・ 安全性解析対象集団：第Ⅰ相試験6例、第Ⅱ相試験18例、合計24例
- ・ 薬物動態解析対象集団：第Ⅰ相試験6例、第Ⅱ相試験17例、合計23例

【方法】 本剤にPSL、VCR、THP-ADRの3つの抗悪性腫瘍剤を併用する全15日間の併用療法である。プロトコル治療の開始日をDay1と定義し、追跡期間を含めたDay28までを本試験のプロトコル治療期間と定義した。

本剤は、Day2、5、7、9、11、13(週3回、2週間、計6回)に筋肉内投与した。

<投与スケジュール>

薬剤名	投与量	投与法	Day														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PSL	40mg/m ² (最大60mg)	経口投与 (分3)															
VCR	1.5mg/m ² (最大2mg)	静脈内投与 (緩徐)	△							△							△
THP-ADR	20mg/m ² (上限なし)	静脈内投与 (1時間点滴)	□							□							
アーウィナーゼ®	*	筋肉内投与		↓			↓		↓		↓		↓		↓		

* 第Ⅰ相試験によりRDが25,000U/m²と決定された。

第Ⅰ相試験

本剤の用量レベルは表に示す通りであり、最初の3例にレベル1の用量を投与し、4例目以降はDLT発現の有無が確定している3例の患者情報により、症例登録時に症例登録センターから指定される用量に基づいて投与した。

表 アーウィナーゼ®の用量レベル

アーウィナーゼ® 用量レベル	1日(1回) 用量
レベル1(開始用量)	25,000U/m ² (上限なし)
レベル0	20,000U/m ² (上限なし)

<試験デザイン>

レベル1の用量を投与(3例)

症例登録時に症例登録センターから
指定される用量に基づいて投与(3例)

(主な選択基準)

- ・登録時年齢が1歳以上25歳以下である患者
- ・ALL又は骨髄浸潤のあるLBLと診断されており、第一又は第二寛解期である患者
- ・既承認のL-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある患者

(主な除外基準)

- ・成熟B細胞性(パーキット型) ALLの患者
- ・以前に本剤の投与を受けた患者
- ・Grade2以上の脾炎の既往歴のある患者

<評価項目>

主要評価項目：推奨用量の決定

副次評価項目：1) 用量制限毒性の同定

- 2) プロトコル治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度
(用量レベルごと)

第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験終了後の中間解析によって決定されたRDに基づいて投与した。

(主な選択基準)

- ・登録時年齢が1歳以上25歳以下である患者
- ・ALL又は骨髄浸潤のあるLBLと診断されており、第一又は第二寛解期である患者
- ・既承認のL-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある患者

(主な除外基準)

- ・成熟B細胞性(パーキット型) ALLの患者
- ・以前に本剤の投与を受けた患者
- ・Grade2以上の脾炎の既往歴のある患者

<評価項目>

主要評価項目：薬物動態試験における評価項目のデータを含めた総合的解析による有効性の探索

副次評価項目：1) 寛解維持割合

- 2) 推奨用量のプロトコル治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度

薬物動態試験

酵素製剤としての作用を評価した。

<評価項目>

主要評価項目：本剤1回目投与48時間後のトラフレベルの血漿L-アスパラギナーゼ活性値

副次評価項目：1) 血漿L-アスパラギナーゼ活性値をパラメータとした本剤の血中薬物動態

- 2) 本剤1回目及び6回目投与72時間後の血漿L-アスパラギナーゼ活性値

- 3) 本剤1回目投与48時間後の血漿アスパラギン濃度

- 4) 本剤6回目投与前(5回目投与48時間後)及び72時間後の血漿アスパラギン濃度

【解析計画】 第Ⅰ相試験では、RD、DLTの発現頻度をPPSを対象として解析した。第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合では、血漿L-アスパラギナーゼ活性値、血漿アスパラギン濃度の集計は、薬物動態解析対象集団を対象に実施し、寛解維持割合はPPSを対象に実施した。安全性の評価については、白血病の状態ではPPSを対象とし、それ以外の評価項目については安全性解析対象集団を対象として評価した。薬物動態及び薬力学については、薬物動態解析対象集団を対象に解析した。

4. 効能又は効果

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。

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、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

● 患者背景 (安全性解析対象集団)

国内第 I / II 相試験 (OP-01-001 試験) の患者背景は以下の通りであった。

例数 (%)

項目		第 I 相	第 II 相	第 I / II 相
		n=6	n=18	n=24
性別	男性	1 (16.7)	14 (77.8)	15 (62.5)
	女性	5 (83.3)	4 (22.2)	9 (37.5)
年齢 (歳)	例数	6	18	24
	平均値±標準偏差	7.8 ± 5.0	8.4 ± 4.1	8.3 ± 4.3
	最小値, 最大値	2, 15	2, 16	2, 16
	12 歳未満	4 (66.7)	14 (77.8)	18 (75.0)
	12 歳以上	2 (33.3)	4 (22.2)	6 (25.0)
	例数	6	18	24
身長 (cm)	平均値±標準偏差	123.15 ± 26.90	127.32 ± 24.34	126.28 ± 24.47
	最小値, 最大値	86.4, 155.0	83.2, 170.1	83.2, 170.1
	例数	6	18	24
体重 (kg)	平均値±標準偏差	28.72 ± 13.22	31.86 ± 14.24	31.07 ± 13.77
	最小値, 最大値	14.0, 48.4	11.0, 56.8	11.0, 56.8
	例数	6	18	24
体表面積 (m ²)	平均値±標準偏差	0.985 ± 0.330	1.050 ± 0.336	1.034 ± 0.329
	最小値, 最大値	0.58, 1.44	0.50, 1.64	0.50, 1.64
	例数	6	18	24
薬物アレルギーの有無	無	6 (100.0)	17 (94.4)	23 (95.8)
	有	0	1 (5.6)	1 (4.2)
既往歴 / 合併症の有無	無	2 (33.3)	1 (5.6)	3 (12.5)
	有	4 (66.7)	17 (94.4)	21 (87.5)
前治療 (化学療法) の有無	無	0	0	0
	有	6 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)
前治療 (放射線療法) の有無	無	6 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)
	有	0	0	0
併用薬剤の有無	無	0	0	0
	有	6 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)
L-アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーの有無	無	0	0	0
	有	6 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)
PS	50	0	0	0
	60	0	0	0
	70	0	0	0
	80	0	1 (5.6)	1 (4.2)
	90	0	1 (5.6)	1 (4.2)
	100	6 (100.0)	16 (88.9)	22 (91.7)
診断の分類	ALL	B 前駆細胞型	6 (100.0)	15 (83.3)
		T 細胞型	0	2 (11.1)
		その他	0	0
	LBL	B 細胞型	0	1 (5.6)
		T 細胞型	0	0
		その他	0	0
寛解期の内訳	第一寛解期	6 (100.0)	13 (72.2)	19 (79.2)
	第二寛解期	0	5 (27.8)	5 (20.8)
初発時白血球数 (×10 ³ /μL)	例数	6	17	23
	平均値±標準偏差	30.310 ± 49.872	74.902 ± 86.887	63.269 ± 80.352
	最小値, 最大値	3.20, 131.00	1.50, 305.70	1.50, 305.70

◆ 有効性

■ RDの決定(第Ⅰ相試験)【主要評価項目、PPS】

本剤の用量レベル1で6例に投与され、全例でDLTの発現がなく、レベル0に移行した患者はいなかった。効果安全性評価委員会で検討した結果、レベル1である1回用量25,000U/m²をRDとして決定した。

■ 1回目投与48時間後の血漿L-アスパラギナーゼ活性値が0.1U/mL以上であった患者の割合(第Ⅱ相試験)【主要評価項目、薬物動態解析対象集団】

第Ⅱ相試験では、1回目投与48時間後の血漿L-アスパラギナーゼ活性値が0.1U/mL以上であった患者の割合[90%CI]は、100[83.8, 100]%であった。

■ 血漿L-アスパラギナーゼ活性値(0.1U/mL以上)の集計(第Ⅰ/Ⅱ相試験)【主要評価項目、薬物動態解析対象集団】

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では、1回目投与48時間後に100.0%(23/23例)の患者で血漿L-アスパラギナーゼ活性値が0.1U/mL以上であった。

例数(%)

評価時期		第Ⅰ相 n=6	第Ⅱ相 n=17	第Ⅰ/Ⅱ相 n=23
1回目	投与開始前	0	0	0
	投与4時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
	投与8時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
	投与12時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
	投与24時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
	投与48時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
	投与72時間後	5	13(76.5)	18(78.3)
3回目	投与48時間後	5	16(94.1)	21(91.3)
5回目	投与48時間後	5	16(94.1)	21(91.3)
6回目	投与72時間後	5	14(82.4)	19(82.6)
	投与1週間後	0	0	0

■ 血漿アスパラギン濃度(3μmol/L以下)の集計(第Ⅰ/Ⅱ相試験)【主要評価項目、薬物動態解析対象集団】

第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析では、1回目投与48時間後に95.7%(22/23例)の患者で血漿アスパラギン濃度が3μmol/L以下に枯渇した。3回目及び5回目投与48時間後には、いずれも100.0%(23/23例)、1回目投与72時間後及び6回目投与72時間後には、いずれも95.7%(22/23例)、6回目投与1週間後には、13.0%(3/23例)の患者で血漿アスパラギン濃度が3μmol/L以下に枯渇した。

例数(%)

評価時期		第Ⅰ相 n=6	第Ⅱ相 n=17	第Ⅰ/Ⅱ相 n=23
1回目	投与開始前	0	0	0
	投与48時間後	6	16(94.1)	22(95.7)
	投与72時間後	6	16(94.1)	22(95.7)
3回目	投与48時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
5回目	投与48時間後	6	17(100.0)	23(100.0)
6回目	投与72時間後	6	16(94.1)	22(95.7)
	投与1週間後	2	1(5.9)	3(13.0)

■ 抗腫瘍効果の評価(第Ⅱ相試験)【副次評価項目、PPS】

第Ⅱ相試験では、PPSに採用された17例全例が寛解と判断された(Day28で評価)。

例数(%)

	第Ⅰ相 n=6	第Ⅱ相 n=17	第Ⅰ/Ⅱ相 n=23
寛解	6	17(100.0)	23(100.0)
非寛解	0	0	0

● 安全性

■ 重要な有害事象 (第 I / II 相試験) 【安全性解析対象集団】

本試験では、過敏症 (過敏症、蕁麻疹)、高血糖 (血中ブドウ糖増加)、トランスアミナーゼ増加 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)、凝固系障害 (低フィブリノゲン血症、血中フィブリノゲン減少、アンチトロンビンⅢ減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間短縮) 及び膀胱炎 (膀胱炎、アミラーゼ増加) を重要な有害事象とした。

器官別大分類 基本語	第 I / II 相 n=24	
	例数 (%)	件数
すべての重要な有害事象	24 (100.0)	96
血液およびリンパ系障害	3 (12.5)	3
低フィブリノゲン血症	3 (12.5)	3
臨床検査	24 (100.0)	91
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (87.5)	21
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (83.3)	20
血中フィブリノゲン減少	20 (83.3)	20
アンチトロンビンⅢ減少	13 (54.2)	13
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (25.0)	8
アミラーゼ増加	5 (20.8)	5
血中ブドウ糖増加	3 (12.5)	3
プロトロンビン時間短縮	1 (4.2)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (8.3)	2
蕁麻疹	2 (8.3)	2

MedDRA/J version 17.0

注 1：同一患者において同一の器官別大分類又は基本語の有害事象が複数回発現した場合は、各分類で 1 例として取り扱った。

■ 副作用の発現頻度 (第 I / II 相試験) 【安全性解析対象集団】

第 I / II 相試験の併合解析において、副作用は安全性解析対象集団 100.0% (24/24 例) 249 件に認められた。発現頻度が最も高かった副作用は血中フィブリノゲン減少で 83.3% (20/24 例) であり、次いでアンモニア増加が 66.7% (16/24 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 62.5% (15/24 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 58.3% (14/24 例)、アンチトロンビン III 減少が 54.2% (13/24 例)、血中アルブミン減少が 45.8% (11/24 例)、血中トリグリセリド増加及び白血球数減少がそれぞれ 41.7% (10/24 例) であった。

器官別大分類 基本語	第 I / II 相 n=24		器官別大分類 基本語	第 I / II 相 n=24	
	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
すべての副作用	24 (100.0)	249	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (20.8)	5
血液およびリンパ系障害	7 (29.2)	11	アミラーゼ増加	5 (20.8)	5
貧血	4 (16.7)	4	ヘモグロビン減少	5 (20.8)	5
発熱性好中球減少症	3 (12.5)	3	総蛋白減少	5 (20.8)	5
低フィブリノゲン血症	3 (12.5)	3	血中ブドウ糖減少	4 (16.7)	4
好中球減少症	1 (4.2)	1	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (16.7)	4
耳および迷路障害	1 (4.2)	1	血中尿素増加	3 (12.5)	3
耳鳴	1 (4.2)	1	血中コレステロール増加	2 (8.3)	2
胃腸障害	7 (29.2)	13	血中フィブリノゲン増加	2 (8.3)	2
嘔吐	5 (20.8)	6	血中ブドウ糖増加	2 (8.3)	2
下痢	2 (8.3)	3	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (4.2)	1
悪心	2 (8.3)	2	抱合ビリルビン増加	1 (4.2)	1
腹痛	1 (4.2)	1	血中カルシウム減少	1 (4.2)	1
便秘	1 (4.2)	1	プロトロンビン時間短縮	1 (4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (29.2)	8	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.2)	1
発熱	4 (16.7)	4	代謝および栄養障害	8 (33.3)	12
疼痛	2 (8.3)	2	高アンモニア血症	7 (29.2)	7
注射部位疼痛	1 (4.2)	1	高コレステロール血症	1 (4.2)	1
倦怠感	1 (4.2)	1	高トリグリセリド血症	1 (4.2)	1
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	3	高尿酸血症	1 (4.2)	1
菌血症	1 (4.2)	1	低アルブミン血症	1 (4.2)	1
気管支炎	1 (4.2)	1	食欲減退	1 (4.2)	1
咽頭炎	1 (4.2)	1	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	3
臨床検査	24 (100.0)	187	背部痛	2 (8.3)	2
血中フィブリノゲン減少	20 (83.3)	20	四肢痛	1 (4.2)	1
アンモニア増加	16 (66.7)	16	神経系障害	5 (20.8)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (62.5)	15	頭痛	4 (16.7)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (58.3)	14	末梢性ニューロパチー	1 (4.2)	1
アンチトロンビン III 減少	13 (54.2)	13	呼吸器、胸郭および縦郭障害	2 (8.3)	2
血中アルブミン減少	11 (45.8)	11	鼻出血	1 (4.2)	1
血中トリグリセリド増加	10 (41.7)	10	上気道の炎症	1 (4.2)	1
白血球数減少	10 (41.7)	10	皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	3
好中球数減少	9 (37.5)	9	脱毛症	1 (4.2)	1
血中ビリルビン増加	8 (33.3)	8	そう痒症	1 (4.2)	1
血小板数減少	7 (29.2)	7	皮膚硬結	1 (4.2)	1
C-反応性蛋白増加	6 (25.0)	6	血管障害	1 (4.2)	1
リンパ球数減少	6 (25.0)	6	高血圧	1 (4.2)	1

MedDRA/J version 17.0

注 2：同一患者において同一の器官別大分類又は基本語の副作用が複数回発現した場合は、各分類で 1 例として取り扱った。

抗悪性腫瘍酵素製剤 薬価基準収載
劇薬、処方箋医薬品^(注)

アーウィナーゼ[®]筋注用10000
ERWINASE[®] for intramuscular injection 10000

(注射用クリサントスパーゼ製剤)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	22800AMX00719000
承認年月	2016年12月
薬価収載	2023年 3月
販売開始	2023年 6月

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 L-アスパラギナーゼ製剤による重篤な肺炎の既往歴のある患者〔重篤な肺炎が起こるおそれがある。〕

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アーウィナーゼ筋注用10000		
有効成分	1 バイアル中 クリサントスパーゼ	10,000U含有	
添加剤	1 バイアル中 塩化ナトリウム	0.58mg	
	ブドウ糖水和物	5.0mg	
	氷酢酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	

(1U：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)

3.2 製剤の性状

販売名	アーウィナーゼ筋注用10000
剤形	凍結乾燥注射剤
性状	白色の塊又は粉末
pH ^{注1)}	6.4～7.0
浸透圧比 ^{注2)}	1.2（生理食塩液に対する比）

注1) 本剤を日局生理食塩液2mLにて調製したとき。
注2) 本剤を日局生理食塩液1mLにて調製したとき。

4. 効能・効果

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。

6. 用法・用量

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1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 過敏症があらわれることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.1 参照]

8.2 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肺炎検査を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.1、11.1.2 参照]

8.3 凝固異常があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にフィブリノゲン、プロトロンビン時間、AT-Ⅲ、APTTを含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.2、11.1.3 参照]

8.4 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.3、11.1.6 参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.4、11.1.4 参照]

8.6 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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すること。 [9.3、11.1.5 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 肺炎又はその既往歴のある患者

肺炎が悪化又は再発するおそれがある。 [8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 凝固異常又はその既往歴のある患者

凝固異常が悪化又は再発するおそれがある。 [8.3、11.1.3 参照]

9.1.3 糖尿病の患者

糖尿病が悪化するおそれがある。 [8.4、11.1.6 参照]

9.1.4 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。 [8.5、11.1.4 参照]

9.1.5 感染症を合併している患者

感染症が悪化するおそれがある。 [11.1.7 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。 [8.6、11.1.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 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投与しないこと。動物実験（ウサギ）で、胚・胎仔死亡及び催奇形性が報告されている。 [2.3、9.4 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。本剤のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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（頻度不明）

アナフィラキシー（頻度不明）等の過敏症があらわれることがある。 [8.1 参照]

11.1.2 肺炎（頻度不明）

重篤な肺炎があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。 [8.2、9.1.1参照]

11.1.3 凝固異常（95.8%）

血栓症（頻度不明）、肺塞栓症（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）、血中フィブリノゲン減少（83.3%）、AT-Ⅲ減少（54.2%）、APTT延長（20.8%）、低フィブリノゲン血症（12.5%）、血中フィブリノゲン増加（8.3%）等の凝固異常があらわれることがある。 [8.3、9.1.2 参照]

11.1.4 骨髄抑制（58.3%）

好中球数減少（37.5%）、血小板数減少（29.2%）、発熱性好中球減少症（12.5%）等の骨髄抑制があらわれることがある。 [8.5、9.1.4 参照]

11.1.5 肝機能障害(66.7%) ALT上昇(62.5%)、AST上昇(58.3%)、血中ビリルビン増加(33.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3参照] 11.1.6 高血糖(頻度不明)[8.4、9.1.3 参照] 11.1.7 感染症(8.3%) 肺炎(頻度不明)、敗血症(頻度不明)、菌血症(4.2%)、気管支炎(4.2%)、咽頭炎(4.2%)等の感染症があらわれることがある。[9.1.5参照] 11.1.8 脳症(頻度不明) 白質脳症(頻度不明)等の脳症があらわれることがある。 11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>末梢性ニューロパチー</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td><td>頻脈、低血圧、潮紅</td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔吐</td><td>下痢、悪心、腹痛、便秘</td><td>腹水</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻出血、上気道の炎症</td><td>呼吸困難、咳嗽、喘鳴</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛症、痒痒症、皮膚硬結</td><td>蕁麻疹、発疹、顔面腫脹</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>高アンモニア血症</td><td>高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>背部痛、四肢痛</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH増加、血中尿素増加</td><td>血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP増加</td><td>リパーゼ増加</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感</td><td>疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎障害</td></tr></table>					10%以上	10%未満	頻度不明	精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー		循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅	消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水	呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴	皮膚		脱毛症、痒痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹	代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退		筋・骨格系		背部痛、四肢痛		臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP増加	リパーゼ増加	その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎障害
	10%以上	10%未満	頻度不明																																								
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー																																									
循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅																																								
消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水																																								
呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴																																								
皮膚		脱毛症、痒痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹																																								
代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退																																									
筋・骨格系		背部痛、四肢痛																																									
臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP増加	リパーゼ増加																																								
その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎障害																																								
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 血清チロキシシン結合グロブリン(TBG)濃度を著しく低下させ、甲状腺機能検査の結果に影響することがある。																																											
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 バイアルあたり日局生理食塩液1～2mLに溶解すること。																																											

14.1.2 日局生理食塩液1～2mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり添加し、内容物を溶解すること。粉末に直接勢いよくかけないこと。バイアルを振ったり、逆さにしないこと。バイアルを立てた状態のまま軽く混合するか、又は揺り動かして内容物を溶解すること。過剰に又は激しく振り混ぜることで気泡が発生しないようにすること。 14.1.3 調製後に不溶物が溶解液中にないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。 14.1.4 溶解後15分以上経過してから投与せざるを得ない場合、投与までの間、溶液を無菌操作で無菌ポリプロピレン製シリンジにとっておき、溶解後4時間以内に使用すること。溶解後4時間以内に使用しない場合は溶液を廃棄すること。 14.1.5 他の薬剤と混合しないこと。 14.1.6 原則として溶解後15分以内に投与すること。 14.2 薬剤投与時の注意 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内投与にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。 ・同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。 ・神経走行部位を避けること。 ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみたりした場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 ・本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 海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。	
19. 有効成分に関する理化学的知見 一般名：クリサントスパーゼ (Crisantaspase) 分子式・分子量：C₆₁₈₄H₁₀₀₄₀N₁₇₂₈O₁₉₀₄S₃₆：140214.66 (四量体) 単量体 C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉：35053.67 本質：クリサントスパーゼは、<i>Erwinia chrysanthemi</i>から産生されるL-アスパラギンアミド加水分解酵素である。クリサントスパーゼは、327個のアミノ酸残基からなるサブユニット4分子から構成されるタンパク質である。	
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	
24. 文献請求先及び問い合わせ先 大原薬品工業株式会社 お客様相談室 〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階 ☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7703 URL https://www.ohara-ch.co.jp	

※詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂に十分ご注意ください。

2023年6月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成



製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

アーウィナーゼ.jp (医療関係者向けサイト)



URL : <https://erwinase.jp>



▶ アーウィナーゼ®筋注用10000の医療関係者向けサイトです。
各資材や使用方法、臨床成績、安全性情報、製品関連セミナーの
案内を掲載しております。

文献請求先及び問い合わせ先：

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階

電話：0120-419-363 FAX：03-6740-7702

URL：<https://www.ohara-ch.co.jp>



大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15