

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍酵素製剤 注射用クリサンタスパーゼ製剤 アーウィナーゼ[®]筋注用10000 ERWINASE[®] for intramuscular injection 10000
--

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル中 クリサンタスパーゼ10,000U含有
一般名	和名：クリサンタスパーゼ（JAN） 洋名：Crisantaspase（JAN） crisantaspase（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年12月19日 薬価基準収載年月日：2023年3月15日 販売開始年月日：2023年6月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7703 受付時間：9時～18時（土・日・祝日・その他弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	36
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	36
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	39
1. 販売名	3	8. 副作用	40
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	42
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	43
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	44
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	44
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	50
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	50
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	50
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	50
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	50
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	50
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	50
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	50
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	51
11. 別途提供される資材類	7	13. 各種コード	51
12. その他	7	14. 保険給付上の注意	51
V. 治療に関する項目	8	XI. 文献	52
1. 効能又は効果	8	1. 引用文献	52
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. その他の参考文献	53
3. 用法及び用量	8	XII. 参考資料	54
4. 用法及び用量に関連する注意	8	1. 主な外国での発売状況	54
5. 臨床成績	8	2. 海外における臨床支援情報	55
VI. 薬効薬理に関する項目	28	XIII. 備考	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたったの参考情報	58
2. 薬理作用	28	2. その他の関連資料	58
VII. 薬物動態に関する項目	31		
1. 血中濃度の推移	31		
2. 薬物速度論的パラメータ	33		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	33		
4. 吸収	33		
5. 分布	33		
6. 代謝	34		
7. 排泄	34		
8. トランスポーターに関する情報	34		
9. 透析等による除去率	34		
10. 特定の背景を有する患者	35		
11. その他	35		

略語表

略語	略語内容
ALL	急性リンパ性白血病 (Acute lymphoblastic leukaemia)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AT-III	アンチトロンビン III (Antithrombin III)
AUC ₀₋₂₄	投与時から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CCG	米国小児がん研究グループ (Children's Cancer Group)
CL/F	みかけのクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
COG	米国小児腫瘍研究グループ (Children's Oncology Group)
CRP	C-反応性蛋白 (C-reactive protein)
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CU	コンパッションエートユース (Compassionate use)
DLT	用量制限毒性 (Dose-limiting toxicity)
F ₁	第一世代 (First filial generation)
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
INN	医薬品国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
JAN	日本医薬品一般的名称 (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals)
Kbl : JW	日本白色種 (ウサギの系統名)
K _m	ミカエリス定数 (Michaelis constant)
LBL	リンパ芽球性リンパ腫 (Lymphoblastic lymphoma)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NZW	ニュージーランドホワイト (New Zealand White) (ウサギの系統名)
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set)
PT	基本語 (Preferred term)
RD	推奨用量 (Recommended dose)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画書 (Risk Management Plan)
SD	スプラーグドーリー (Sprague-Dawley) (ラットの系統名)
SOC	器官別大分類 (System organ class)
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _d /F	分布容積
V _{ss} /F	定常状態におけるみかけの分布容積
V _{ss}	定常状態における分布容積
V _z /F	最終消失相のみかけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アーウィナーゼ[®]筋注用 10000（以下、本剤）の有効成分であるクリサンタスパーゼは、*Erwinia chrysanthemi* 菌から産生される L-アスパラギンアミド加水分解酵素（L-アスパラギナーゼ）で 327 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 分子で構成されるタンパク質である。本剤は 1 バイアルあたりクリサンタスパーゼ 10,000 U を含む凍結乾燥注射剤である。

1953 年に Kidd^{1,2)} が正常モルモット血清の抗腫瘍作用を発見し、1963 年に Broome^{3,4)} がモルモット血清の抗腫瘍作用の活性因子は L-アスパラギナーゼであると報告した。その後、バクテリア等から L-アスパラギナーゼが単離され、1968 年に英国微生物研究所の Wade 等⁵⁾ により *Erwinia chrysanthemi* 菌から L-アスパラギナーゼが単離された^{6,7)}。

L-アスパラギナーゼの抗腫瘍作用は、アスパラギン合成酵素活性が低い急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukaemia : ALL）等の悪性腫瘍細胞の増殖等において必須の L-アスパラギン⁸⁾ をアスパラギン酸とアンモニアに分解・枯渇させることによると考えられている⁹⁻¹¹⁾。

海外においては、1974 年に King 等¹²⁾ が臨床使用成績を報告した公表文献等に基づき、英国で 1985 年 7 月に世界で初めて承認された¹³⁾。

米国においては、日本未承認の pegaspargase 製剤又は大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic lymphoma : LBL）患者を対象とした海外 CU 試験（EMTP 試験）及び日本未承認の pegaspargase 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 患者を対象とした海外第 III 相試験（AALL07P2 試験）が実施され、これらを主要な臨床試験成績として、2011 年 11 月に承認された¹³⁾。

本剤は、2022 年 8 月時点において、主に ALL を適応症として日本を含む 12 カ国で承認されている。

日本においては、2010 年 8 月に開催された第 4 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、小児血液学会・小児がん学会から開発要望があり、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断された。2010 年 12 月に大原薬品工業株式会社が厚生労働省からの開発要請を受けて、大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）を実施した^{13,14)}。その結果、大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者に対する本剤の有効性と安全性が確認された。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

以上から、2015 年 12 月に製造販売承認申請を行い、2016 年 12 月に日本で「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。」の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、「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。」を効能又は効果とする抗悪性腫瘍酵素製剤である。
2. 本剤の有効成分であるクリサンタスパーゼは、*Erwinia chrysanthemi* 菌から産生される L-アスパラギンアミド加水分解酵素（L-アスパラギナーゼ）である。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、アスパラギン合成酵素活性が低い ALL 等の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。（詳細は「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
3. モルモットを用いた試験において、本剤の有効成分であるクリサンタスパーゼと大腸菌由来の L-アスパラギナーゼとの間で交差反応性は認められなかったことが報告されている^{15,16)}。（詳細は「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
4. 日本において、大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴がある ALL 又は LBL 患者（1 歳以上 25 歳以下）24 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：18 例）を対象に、プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルビシン塩酸塩と併用したときの本剤の有効性及び安全性を検討した国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）の結果、主要評価項目である 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 0.1 U/mL 以上であった患者の割合 [90%信頼区間] は、100% [83.8%、100%] であった。なお、事前に設定された閾値は 65% であった。また、1 回目投与 72 時間後の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者の割合 [95%信頼区間] は、76.5% [50.1%、93.2%] であった¹⁷⁾。（詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）
5. 本剤の重大な副作用として、過敏症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）、凝固異常（95.8%）、骨髄抑制（58.3%）、肝機能障害（66.7%）、高血糖（頻度不明）、感染症（8.3%）、脳症（頻度不明）があらわれることがある。（詳細は「VIII. 8. 副作用」の項参照）

また、国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）において、24 例中 24 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、

血中フィブリノゲン減少 20 例 (83.3%)、アンモニア増加 16 例 (66.7%)、ALT 上昇 15 例 (62.5%)、AST 上昇 14 例 (58.3%)、AT-III 減少 13 例 (54.2%)、血中アルブミン減少 11 例 (45.8%)、血中トリグリセリド増加 10 例 (41.7%)、白血球数減少 10 例 (41.7%)、好中球数減少 9 例 (37.5%)、血中ビリルビン増加 8 例 (33.3%)、血小板数減少 7 例 (29.2%)、高アンモニア血症 7 例 (29.2%)、CRP 増加 6 例 (25.0%)、リンパ球数減少 6 例 (25.0%) であった¹⁷⁾。(詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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"> ・過敏症 ・凝固異常 ・膵炎 ・高血糖 ・感染症 ・肝機能障害 ・骨髄抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳の器質的障害 (可逆性白質脳症を含む) ・意識障害 	
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

(2023年6月1日提出)

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アーウィナーゼ®筋注用 10000

(2) 洋名

ERWINASE® for intramuscular injection 10000

(3) 名称の由来

Erwin は産生菌の学名 (*Erwinia chrysanthemi*)、ase は酵素 (enzymes : ステムが-ase) を意味している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クリサンタスパーゼ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Crisantaspase (JAN)

crisantaspase (INN)

(3) ステム

酵素 : -ase

3. 構造式又は示性式

327 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 分子で構成されるタンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{6184}H_{10040}N_{1728}O_{1904}S_{36}$ (四量体)

単量体 $C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9$

分子量 : 140214.66 (四量体)

単量体 35053.67

5. 化学名 (命名法) 又は本質

クリサンタスパーゼは、*Erwinia chrysanthemi* 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。クリサンタスパーゼは、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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OP-01 (製造販売業者での開発コード)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色の澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	12 箇月	全ての結果は規格に適合した。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：液体クロマトグラフィー

定量法：紫外可視吸光度測定法、酵素活性及び比活性

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.4～7.0 ^{注1)}

浸透圧比：1.2（生理食塩液に対する比） ^{注2)}

注1) 本剤を日局生理食塩液 2 mL にて調製したとき。

注2) 本剤を日局生理食塩液 1 mL にて調製したとき。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

1U：37℃でL-アスパラギンを分解し1分間に1 μmol のアンモニアを生成させる量

5. 混入する可能性のある夾雑物

酸化体、高分子種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ゴム栓、 ガラスバイアル 及び アルミキャップ	36 箇月	全ての結果は規格に適合した。
光安定性試験	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 ² 以上		—	全ての結果は規格に適合した。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

14. 適用上の注意（電子添文より抜粋）

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。

溶解後の安定性

0.9%塩化ナトリウム溶液 1 mL 及び 2 mL で溶解した本剤は、1 mL 及び 2 mL のポリプロピレン製シリンジ中、25℃/60±5%RH の条件下で 4 時間安定であった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ゴム栓：ゴム

バイアル：ガラス

キャップ：アルミ

外箱：紙箱

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内第I/II相試験（OP-01-001試験）の用法及び用量に基づき設定した。（国内第I/II相試験（OP-01-001試験）の詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示した評価資料2試験及び参考資料1試験の計3試験に基づき評価した¹⁷⁻²⁰⁾。

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象被験者	例数	薬剤	評価項目		
							有効性	安全性	薬物動態
日本	OP-01-001試験	I/II	多施設共同 非盲検 非対照試験	大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のあるALL又はLBL患者	24例 ^{注1)}	本剤、プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルビシン塩酸塩	◎	◎	◎
海外	AALL07P2試験	III	多施設共同 非盲検 非対照試験	他の臨床試験 ^{注2)} に組み入れられたpegaspargase製剤に対して過敏症の既往歴のあるALL患者	58例	本剤、他の抗悪性腫瘍薬（レジメンの規定なし）		◎	◎
海外	EMTP試験	CU ^{注3)}	多施設共同 非盲検 非対照試験	pegaspargase製剤又は大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のあるALL又はLBL患者	940例	本剤、他の抗悪性腫瘍薬（レジメンの規定なし）		○	

◎：評価資料、○：参考資料

注 1) 第 I 相パート 6 例、第 II 相パート 18 例

注 2) ALL を対象とし pegaspargase が用いられた COG-AALL0232 試験（寛解導入療法におけるデキサメタゾンとプレドニゾロンの比較、中間維持療法におけるロイコボリン救援の高用量メトトレキサート療法とロイコボリン非救援の漸増メトトレキサート療法の無作為化比較試験）、COG-AALL0331 試験（多剤併用療法 [シタラビン、ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾン、pegaspargase、メトトレキサート、ダウノルビシン、メルカプトプリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド及び thioguanine] に関する無作為化比較試験）及び COG-AALL0434 試験（多剤併用療法 [メトトレキサート、ネララビン、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、pegaspargase、ダウノルビシン及びシタラビン] に関する無作為化比較試験）

注 3) コンパッションエートユース（Compassionate Use : CU）試験

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）¹⁷⁾

登録時 2～15 歳の大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴がある急性リンパ性白血病（ALL）又はリンパ芽球性リンパ腫（LBL）患者 24 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：18 例）に、プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルビシン塩酸塩との併用で本剤 25,000 U/m² を Day 2、5、7、9、11、13（計 6 回）に筋肉内投与した。

その結果、第 I 相パートにおける評価項目である本剤に対する用量制限毒性（dose-limiting toxicity : DLT）に該当する事象は認められなかった。

また、薬物動態解析対象集団 23 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：17 例）における 1 回目投与時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の推移は、以下のとおりであった。

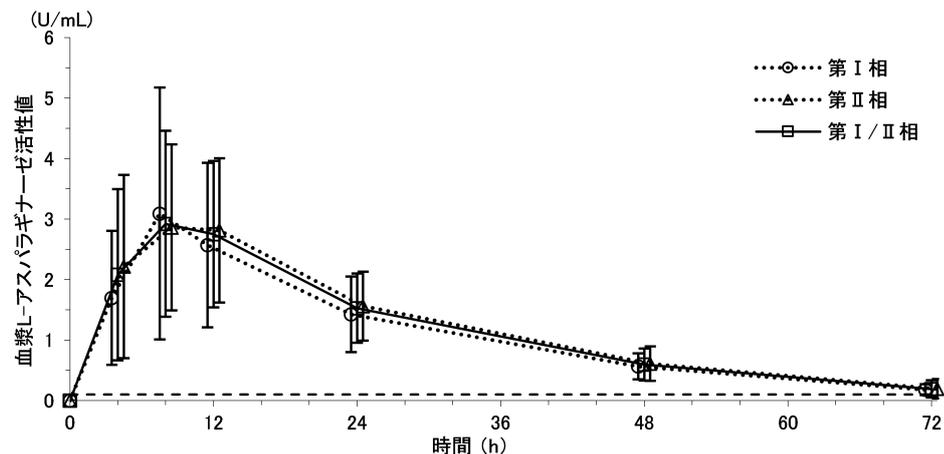


図 1 回目投与時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の推移図（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

加えて、本剤 1 回目投与の結果より、シミュレーションを実施した結果、血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の実測値の結果と一致しており、6 回目投与まで血漿 L-アスパラギナーゼ活性値に蓄積傾向は認められなかった。

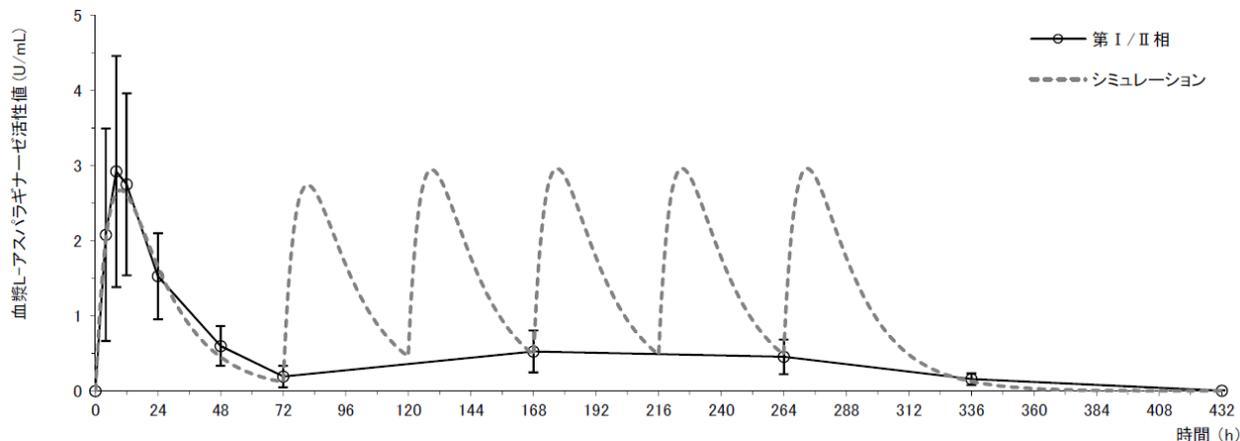


図 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーション（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

血漿アスパラギン濃度の推移は、以下のとおりであった。（詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

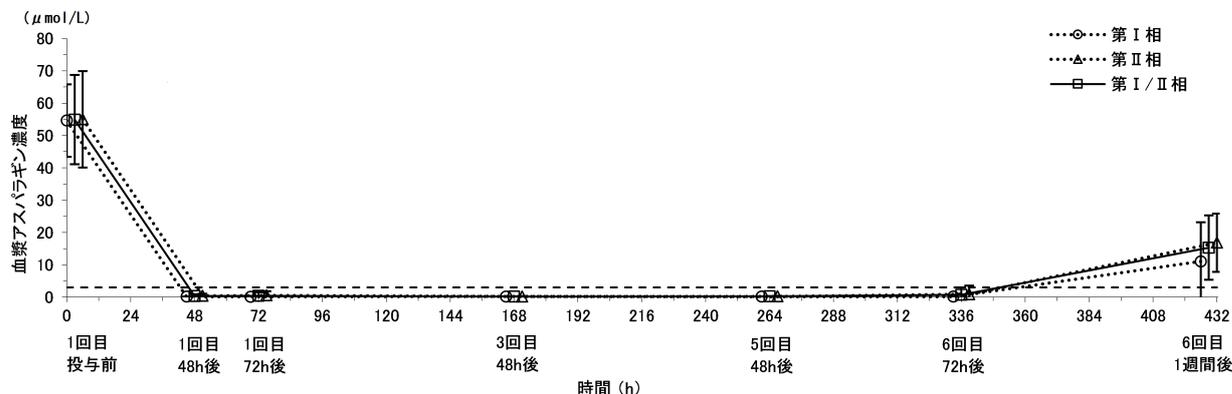


図 血漿アスパラギン濃度の推移図（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

2) 海外第 III 相試験（AALL07P2 試験）¹⁹⁾

2～18 歳の pegasparaginase 投与に対して過敏症のある急性リンパ性白血病（ALL）患者 58 例に、本試験参加前の治療計画に従ったその他の化学療法との併用で本剤 25,000 U/m²、週 3 回、2 週間（計 6 回）筋肉内投与を 1 コースとし、最大 9 コースまで繰り返した。

その結果、薬物動態解析対象集団 48 例における本剤 1 コース 3 回目（Day 8）投与 48 時間後及び 72 時間後の血清 L-アスパラギナーゼ活性値は、以下のとおりであった。また、血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値は、事前に規定した閾値である 0.1 U/mL 以上であった。

表 測定時点ごとの血清 L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団）

測定時点	評価例数	平均値±標準偏差	%変動係数	中央値 [最小値、最大値]
48 時間	35 例	0.73 U/mL±0.40	54.46	0.65 U/mL [0.24, 1.84]
72 時間	13 例	0.38 U/mL±0.22	57.77	0.28 U/mL [0.11, 0.80]

また、1 コース目の心電図検査（QTc 間隔）の結果、1 回目投与前（ベースライン）には、QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者はいなかったが、6 回目投与 1 時間後には、QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者は 3 例、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 3 例であった。そのうち QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上、かつベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 1 例であった。（詳細は「V. 5. (7) その他」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）^{6, 17, 21, 22)}

目的	大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴がある小児及び若年成人の ALL 又は骨髄浸潤のある LBL 患者に対して、強化療法としての本剤、プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルビシン塩酸塩の併用療法を実施する際の本剤の用量探索（第 I 相パート）、安全性評価と有効性探索（第 II 相パート）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推奨用量（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。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	ALL 又は骨髄浸潤のある LBL 患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 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

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・成熟B細胞性（バーキット型）ALLの患者 ・以前に本剤の投与を受けた患者 ・Grade 2以上の膵炎の既往歴のある患者 						
<p>試験方法</p>	<p>プロトコール治療の開始日を Day 1、追跡期間を含めた Day 28 までを本試験のプロトコール治療期間とする。</p> <p>【本剤の用法及び用量】 以下の用量を Day 2、5、7、9、11、13（計6回）に筋肉内投与した。</p> <p>《第I相パートの用量》 最初の3例にレベル1の用量の本剤を投与し、4例目以降は最初の3例のDLT発現の有無により、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き投与した。 なお、試験の結果、開始用量がRDとなったため、減量は行わなかった。（詳細は本表の「結果」欄参照）</p> <p style="text-align: center;">本剤の用量レベル</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">用量レベル</th> <th style="text-align: center;">1日（1回）用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">レベル1（開始用量）</td> <td style="text-align: center;">25,000 U/m²（上限なし）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">レベル0</td> <td style="text-align: center;">20,000 U/m²（上限なし）</td> </tr> </tbody> </table> <p>《第II相パートの用量》 第I相パート終了後の中間解析により決定されたRD（レベル1）に基づき投与した。</p> <p>【プレドニゾロンの用法及び用量】 プレドニゾン 40 mg/m²（最大用量 60 mg）を1日用量として、Day 1～15（連日）に1日3回経口投与した。</p> <p>【ビンクリスチン硫酸塩の用法及び用量】 ビンクリスチン硫酸塩 1.5 mg/m²（最大用量 2 mg）を1回用量として、1 mgあたり 10 mLの生理食塩水で溶解し、Day 1、8、15（計3回）に静脈内投与した。</p> <p>【ピラルビシン塩酸塩の用法及び用量】 ピラルビシン塩酸塩 20 mg/m²を1日用量として、10 mg 又は 20 mg あたり 10 mLの5%ブドウ糖液又は注射用蒸留水で溶解し、Day 1、8（計2回）に1時間程度で静脈内投与した。</p>	用量レベル	1日（1回）用量	レベル1（開始用量）	25,000 U/m ² （上限なし）	レベル0	20,000 U/m ² （上限なし）
用量レベル	1日（1回）用量						
レベル1（開始用量）	25,000 U/m ² （上限なし）						
レベル0	20,000 U/m ² （上限なし）						
<p>評価項目</p>	<p>《第I相パート》 主要評価項目：RDの決定 副次評価項目： 1) DLTの同定 2) プロトコー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）</p> <p>《第II相パート》 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) RDのプロトコール治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度</p> <p>【薬物動態】 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</p>						

評価項目	<p>その他の評価項目：</p> <p>1) 測定パラメータ 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値を基にした C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$</p> <p>2) 母集団薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非線形混合効果モデル解析による血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の薬物動態関連パラメータ (CL/F、Vd/F、Ka 等) ・薬物動態・薬物動力学関連パラメータに関する共変量 (年齢、体重、体表面積) の探索 																																																																																						
試験結果	<p>第 I 相パートでは 6 例の被験者が登録され、第 II 相パートでは 18 例の被験者が登録され、全被験者 24 例に本剤が投与された。中止した被験者はいなかった。</p> <p>ただし、第 II 相パートの 1 例が選択基準から逸脱したため、不適格例となり、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set : PPS) 及び薬物動態解析対象集団から除外された。</p> <p>・被験者背景</p> <table border="1" data-bbox="400 786 1414 1610"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>第I相パート (6例)</th> <th>第II相パート (18例)</th> <th>第I/II相 (24例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別 (例)</td> <td>男性</td> <td>1 (16.7%)</td> <td>14 (77.8%)</td> <td>15 (62.5%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>5 (83.3%)</td> <td>4 (22.2%)</td> <td>9 (37.5%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢 (歳)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>7.8±5.0</td> <td>8.4±4.1</td> <td>8.3±4.3</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>2、15</td> <td>2、16</td> <td>2、16</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">身長 (cm)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>123.2±26.9</td> <td>127.3±24.3</td> <td>126.3±24.5</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>86.4、155.0</td> <td>83.2、170.1</td> <td>83.2、170.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体重 (kg)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>28.7±13.2</td> <td>31.9±14.2</td> <td>31.1±13.8</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>14.0、48.4</td> <td>11.0、56.8</td> <td>11.0、56.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体表面積 (m^2)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>0.99±0.33</td> <td>1.05±0.34</td> <td>1.03±0.33</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>0.58、1.44</td> <td>0.50、1.64</td> <td>0.50、1.64</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">原疾患 (例)</td> <td>ALL</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>17 (94.4%)</td> <td>23 (95.8%)</td> </tr> <tr> <td>LBL</td> <td>0</td> <td>1 (5.6%)</td> <td>1 (4.2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">寛解期 (例)</td> <td>第一寛解期</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>13 (72.2%)</td> <td>19 (79.2%)</td> </tr> <tr> <td>第二寛解期</td> <td>0</td> <td>5 (27.8%)</td> <td>5 (20.8%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">初発時白血球数 ($\times 10^3/\mu L$)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>30.31±49.87</td> <td>74.90±86.89</td> <td>63.27±80.35</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>3.20、131.00</td> <td>1.50、305.70</td> <td>1.50、305.70</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">初発時染色体異常 (例)</td> <td>無</td> <td>3 (50.0%)</td> <td>9 (50.0%)</td> <td>12 (50.0%)</td> </tr> <tr> <td>有</td> <td>3 (50.0%)</td> <td>9 (50.0%)</td> <td>12 (50.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・用量探索</p> <p><u>主要評価項目</u>：RD の決定</p> <p><u>副次評価項目</u>：DLT の同定</p> <p>第 I 相パートにおいて、本剤の用量レベル 1 (25,000 U/m^2 [上限なし]) で 6 例に投与され、全例で DLT の発現はなく、1 回用量 25,000 U/m^2 を RD として決定した。</p>	項目		第I相パート (6例)	第II相パート (18例)	第I/II相 (24例)	性別 (例)	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)	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	身長 (cm)	平均値±標準偏差	123.2±26.9	127.3±24.3	126.3±24.5	最小値、最大値	86.4、155.0	83.2、170.1	83.2、170.1	体重 (kg)	平均値±標準偏差	28.7±13.2	31.9±14.2	31.1±13.8	最小値、最大値	14.0、48.4	11.0、56.8	11.0、56.8	体表面積 (m^2)	平均値±標準偏差	0.99±0.33	1.05±0.34	1.03±0.33	最小値、最大値	0.58、1.44	0.50、1.64	0.50、1.64	原疾患 (例)	ALL	6 (100.0%)	17 (94.4%)	23 (95.8%)	LBL	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)	寛解期 (例)	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 ($\times 10^3/\mu L$)	平均値±標準偏差	30.31±49.87	74.90±86.89	63.27±80.35	最小値、最大値	3.20、131.00	1.50、305.70	1.50、305.70	初発時染色体異常 (例)	無	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)	有	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)
項目		第I相パート (6例)	第II相パート (18例)	第I/II相 (24例)																																																																																			
性別 (例)	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)	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																																																																																			
身長 (cm)	平均値±標準偏差	123.2±26.9	127.3±24.3	126.3±24.5																																																																																			
	最小値、最大値	86.4、155.0	83.2、170.1	83.2、170.1																																																																																			
体重 (kg)	平均値±標準偏差	28.7±13.2	31.9±14.2	31.1±13.8																																																																																			
	最小値、最大値	14.0、48.4	11.0、56.8	11.0、56.8																																																																																			
体表面積 (m^2)	平均値±標準偏差	0.99±0.33	1.05±0.34	1.03±0.33																																																																																			
	最小値、最大値	0.58、1.44	0.50、1.64	0.50、1.64																																																																																			
原疾患 (例)	ALL	6 (100.0%)	17 (94.4%)	23 (95.8%)																																																																																			
	LBL	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)																																																																																			
寛解期 (例)	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 ($\times 10^3/\mu L$)	平均値±標準偏差	30.31±49.87	74.90±86.89	63.27±80.35																																																																																			
	最小値、最大値	3.20、131.00	1.50、305.70	1.50、305.70																																																																																			
初発時染色体異常 (例)	無	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)																																																																																			
	有	3 (50.0%)	9 (50.0%)	12 (50.0%)																																																																																			

・薬物動態及び薬力学の評価

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：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

血漿L-アスパラギナーゼ活性値は、以下のとおりであった。

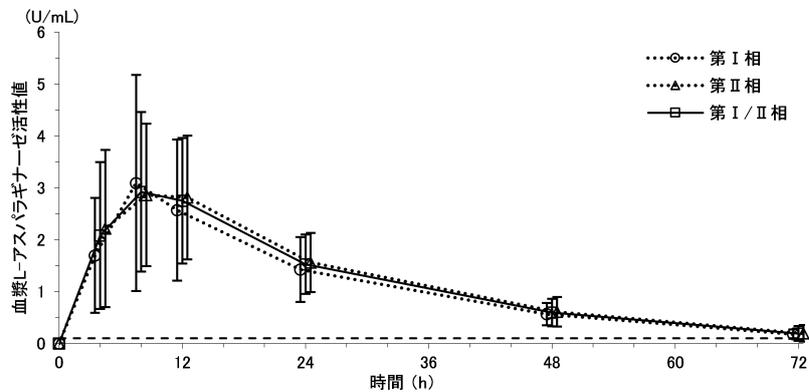


図 1 回目投与時の血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移図（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

表 血漿L-アスパラギナーゼ活性値（薬物動態解析対象集団）

評価時期 (1回目投与からの経過時間)		血漿L-アスパラギナーゼ活性値 (U/mL) (23例)	
1回目	投与開始前	平均値±標準偏差	0.0000±0.0000
		最小値、最大値	0.000、0.000
	投与4時間後	平均値±標準偏差	2.08±1.41
		最小値、最大値	0.25、5.16
	投与8時間後	平均値±標準偏差	2.92±1.54
		最小値、最大値	0.85、6.33
	投与12時間後	平均値±標準偏差	2.75±1.21
		最小値、最大値	0.89、4.90
	投与24時間後	平均値±標準偏差	1.53±0.57
		最小値、最大値	0.58、2.44
投与48時間後	平均値±標準偏差	0.60±0.26	
	最小値、最大値	0.13、1.16	
投与72時間後	平均値±標準偏差	0.19±0.14	
	最小値、最大値	0.033、0.68	
3回目	投与48時間後 (168h)	平均値±標準偏差	0.53±0.28
		最小値、最大値	0.076、1.10
5回目	投与48時間後 (264h)	平均値±標準偏差	0.46±0.23
		最小値、最大値	0.071、1.12
6回目	投与72時間後 (336h)	平均値±標準偏差	0.16±0.079
		最小値、最大値	0.032、0.34
	投与1週間後 (432h)	平均値±標準偏差	0.0022±0.0077
		最小値、最大値	0.000、0.033

試験結果

また、本剤 1 回目投与の結果より、シミュレーションを実施した結果、血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の実測値の結果と一致しており、6 回目投与まで血漿 L-アスパラギナーゼ活性値に蓄積傾向は認められなかった。

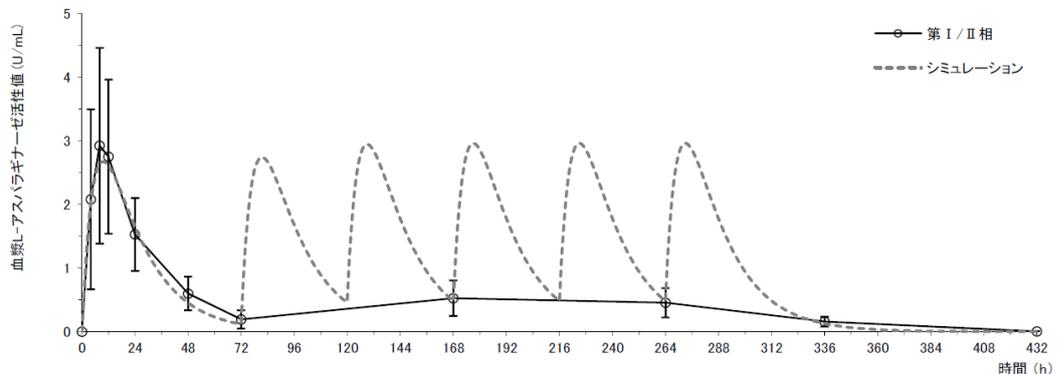


図 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーション（平均値±標準偏差）
（薬物動態解析対象集団）

副次評価項目：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
血漿 L-アスパラギナーゼ活性値に基づく本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 1 回目投与時の本剤の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

n	C _{max} (U/mL)	t _{max} ^{注)} (h)	AUC _{inf} (U・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/m ²)	V _{ss} /F (mL/m ²)
23	3.10±1.47	8.00 (3.90、23.6)	91.8±33.8	16.9±7.47	329±176	8,935±5,294

平均値±標準偏差
注) 中央値（範囲）

副次評価項目：本剤 1 回目投与 48 時間後の血漿アスパラギン濃度

副次評価項目：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
血漿アスパラギン濃度は、以下のとおりであった。

表 血漿アスパラギン濃度（薬物動態解析対象集団）

評価時期 (1 回目投与からの経過時間)		血漿アスパラギン濃度 (μmol/L) (23 例)	
1 回目	投与開始前	平均値±標準偏差	54.90±13.80
		最小値、最大値	36.09、84.76
	投与 48 時間後	平均値±標準偏差	0.34±0.59
		最小値、最大値	0.090、3.01
投与 72 時間後	平均値±標準偏差	0.46±1.08	
	最小値、最大値	0.091、5.37	
3 回目	投与 48 時間後 (168 h)	平均値±標準偏差	0.22±0.082
		最小値、最大値	0.076、0.41
5 回目	投与 48 時間後 (264 h)	平均値±標準偏差	0.24±0.13
		最小値、最大値	0.091、0.59
6 回目	投与 72 時間後 (336 h)	平均値±標準偏差	0.73±2.27
		最小値、最大値	0.11、11.11
	投与 1 週間後 (432 h)	平均値±標準偏差	15.33±9.97
		最小値、最大値	0.88、39.15

試験結果

試験結果	<p>・有効性</p> <p>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 有効性評価の指標として、pegaspargase の臨床試験から、血中アスパラギン濃度を 3 $\mu\text{mol/L}$ 以下に維持することが臨床上有意義であり、この達成に必要な血清 L-アスパラギナーゼ活性値は 0.1 U/mL であると考えられているため、本剤投与 48 時間後及び 72 時間後の血清又は血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上となった被験者の割合並びに血漿アスパラギン濃度が 3 $\mu\text{mol/L}$ 以下となった被験者の割合を用いた。</p> <p>①血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合</p> <p>第 II 相パートの薬物動態解析対象集団 17 例において、本剤 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 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合 [90%信頼区間] は、100% [83.8%、100%] (17/17 例) であり、AALL07P2 試験における有効性評価の判定基準を参考に事前に設定された閾値 (65%) を上回った。</p> <p>また、本剤 1 回目投与 72 時間後の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合 [95%信頼区間] は、76.5% [50.1%、93.2%] (13/17 例) であった。</p> <p>なお、各評価時期における血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数及びその割合は以下のとおりであった。</p>				
			血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者数 (例)		
			第 I 相パート (6 例)	第 II 相パート (17 例)	第 I/II 相 (23 例)
	1 回目	投与開始前	0	0	0
		投与 4 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
		投与 8 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
		投与 12 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
		投与 24 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
		投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)
		投与 72 時間後	5 (83.3%)	13 (76.5%)	18 (78.3%)
3 回目	投与 48 時間後	5 (83.3%)	16 (94.1%)	21 (91.3%)	
5 回目	投与 48 時間後	5 (83.3%)	16 (94.1%)	21 (91.3%)	
6 回目	投与 72 時間後	5 (83.3%)	14 (82.4%)	19 (82.6%)	
	投与 1 週間後	0	0	0	
<p>②血漿アスパラギン濃度が 3 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった被験者の割合</p> <p>第 II 相パートの薬物動態解析対象集団 17 例において、各評価時期における血漿アスパラギン濃度が 3 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった被験者数及びその割合は以下のとおりであった。</p>					
		血漿アスパラギン濃度が 3 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった被験者数 (例)			
		第 I 相パート (6 例)	第 II 相パート (17 例)	第 I/II 相 (23 例)	
1 回目	投与開始前	0	0	0	
	投与 48 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)	
	投与 72 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)	
3 回目	投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	
5 回目	投与 48 時間後	6 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	
6 回目	投与 72 時間後	6 (100.0%)	16 (94.1%)	22 (95.7%)	
	投与 1 週間後	2 (33.3%)	1 (5.9%)	3 (13.0%)	

試験結果

副次評価項目：寛解維持割合

第 II 相パートの PPS 17 例において、全例が Day 28 に寛解と判断され、寛解維持割合は 100%であった。

また、第 I/II 相パートの併合解析においても、PPS 23 例において、全例が Day 28 に寛解と判断され、寛解維持割合は 100%であった。

・安全性

副次評価項目：プロトコール治療期間による有害事象及び副作用の頻度と重症度

有害事象は、全被験者（24 例）に 389 件発現し、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE） ver. 4.0 で Grade 3 が 24 例中 24 例（100.0%）に 82 件、Grade 4 が 24 例中 21 例（87.5%）に 42 件認められた。治験薬以外の処置に至った有害事象は、24 例中 23 例（95.8%）に 74 件認められた。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、副作用は、全被験者（24 例）に 249 件発現し、CTCAE ver. 4.0 で Grade 3 が 24 例中 22 例（91.7%）に 54 件、Grade 4 が 24 例中 13 例（54.2%）に 17 件認められた。治験薬以外の処置に至った副作用は、24 例中 17 例（70.8%）に 37 件認められた。

	有害事象		副作用		
	例数	(%)	件数	例数 (%)	件数
全Grade	24	(100.0)	389	24 (100.0)	249
Grade 1	24	(100.0)	198	24 (100.0)	128
Grade 2	23	(95.8)	67	20 (83.3)	50
Grade 3	24	(100.0)	82	22 (91.7)	54
Grade 4	21	(87.5)	42	13 (54.2)	17
治験薬以外の処置に至った事象	23	(95.8)	74	17 (70.8)	37
重篤な事象	0			0	
治験薬投与中止に至った事象	0			0	

器官別大分類 (SOC)	有害事象		副作用		
	例数	(%)	件数	例数 (%)	件数
基本語 (PT)	24	(100.0)	389	24 (100.0)	249
全事象	24	(100.0)	270	24 (100.0)	187
臨床検査	23	(95.8)	23	9 (37.5)	9
好中球数減少	22	(91.7)	22	10 (41.7)	10
白血球数減少	21	(87.5)	21	15 (62.5)	15
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	(83.3)	20	20 (83.3)	20
血中フィブリノゲン減少	20	(83.3)	20	14 (58.3)	14
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	(66.7)	16	16 (66.7)	16
アンモニア増加	14	(58.3)	14	6 (25.0)	6
リンパ球数減少	13	(54.2)	13	13 (54.2)	13
アンチトロンビンIII減少	12	(50.0)	12	7 (29.2)	7
血小板数減少	11	(45.8)	11	11 (45.8)	11
血中アルブミン減少	11	(45.8)	11	8 (33.3)	8
血中ビリルビン増加	11	(45.8)	11	6 (25.0)	6
C-反応性蛋白増加	10	(41.7)	10	10 (41.7)	10
血中トリグリセリド増加	10	(41.7)	10	5 (20.8)	5
ヘモグロビン減少	10	(41.7)	10		

試験結果	器官別大分類 (SOC)	有害事象		副作用			
	基本語 (PT)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(25.0)	8	5	(20.8)	5
	血中ブドウ糖減少	6	(25.0)	6	4	(16.7)	4
	アミラーゼ増加	5	(20.8)	5	5	(20.8)	5
	総蛋白減少	5	(20.8)	5	5	(20.8)	5
	血中乳酸脱水素酵素増加	5	(20.8)	5	4	(16.7)	4
	血中尿素増加	4	(16.7)	4	3	(12.5)	3
	血中コレステロール増加	4	(16.7)	4	2	(8.3)	2
	血中ブドウ糖増加	3	(12.5)	3	2	(8.3)	2
	血中ナトリウム減少	3	(12.5)	3	0		
	血中フィブリノゲン増加	2	(8.3)	2	2	(8.3)	2
	抱合ビリルビン増加	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	血中カルシウム減少	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	プロトロンビン時間短縮	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	血中マグネシウム増加	1	(4.2)	1	0		
	血圧上昇	1	(4.2)	1	0		
	単球数減少	1	(4.2)	1	0		
	プロトロンビン時間延長	1	(4.2)	1	0		
	血中リン増加	1	(4.2)	1	0		
	胃腸障害	19	(79.2)	34	7	(29.2)	13
	嘔吐	9	(37.5)	13	5	(20.8)	6
	便秘	5	(20.8)	5	1	(4.2)	1
	下痢	4	(16.7)	5	2	(8.3)	3
	悪心	4	(16.7)	4	2	(8.3)	2
	腹痛	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	肛門周囲痛	2	(8.3)	2	0		
	肛門周囲紅斑	2	(8.3)	2	0		
	上腹部痛	1	(4.2)	1	0		
	血液およびリンパ系障害	12	(50.0)	20	7	(29.2)	11
	発熱性好中球減少症	8	(33.3)	10	3	(12.5)	3
	貧血	5	(20.8)	5	4	(16.7)	4
	低フィブリノゲン血症	3	(12.5)	3	3	(12.5)	3
	好中球減少症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	白血球減少症	1	(4.2)	1	0		
	代謝および栄養障害	11	(45.8)	16	8	(33.3)	12
	高アンモニア血症	7	(29.2)	7	7	(29.2)	7
	高トリグリセリド血症	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	食欲減退	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1

試験結果	器官別大分類 (SOC)	有害事象		副作用			
	基本語 (PT)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
	高コレステロール血症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	高尿酸血症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	低アルブミン血症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	低ナトリウム血症	1	(4.2)	1	0		
	食欲亢進	1	(4.2)	1	0		
	一般・全身障害および投与部位の状態	10	(41.7)	12	7	(29.2)	8
	発熱	4	(16.7)	4	4	(16.7)	4
	疼痛	3	(12.5)	3	2	(8.3)	2
	注射部位疼痛	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	倦怠感	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	疲労	1	(4.2)	1	0		
	炎症	1	(4.2)	1	0		
	医療機器閉塞	1	(4.2)	1	0		
	神経系障害	8	(33.3)	10	5	(20.8)	5
	頭痛	5	(20.8)	6	4	(16.7)	4
	末梢性ニューロパチー	2	(8.3)	3	1	(4.2)	1
	神経痛	1	(4.2)	1	0		
	皮膚および皮下組織障害	7	(29.2)	8	3	(12.5)	3
	脱毛症	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	そう痒症	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	蕁麻疹	2	(8.3)	2	0		
	皮膚硬結	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	皮膚乾燥	1	(4.2)	1	0		
	筋骨格系および結合組織障害	4	(16.7)	5	2	(8.3)	3
	背部痛	4	(16.7)	4	2	(8.3)	2
	四肢痛	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(16.7)	4	2	(8.3)	2
	鼻出血	2	(8.3)	2	1	(4.2)	1
	上気道の炎症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	咳嗽	1	(4.2)	1	0		
	血管障害	4	(16.7)	4	1	(4.2)	1
	高血圧	3	(12.5)	3	1	(4.2)	1
	血管炎	1	(4.2)	1	0		
	感染症および寄生虫症	2	(8.3)	3	2	(8.3)	3
	菌血症	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	気管支炎	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	咽頭炎	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	耳および迷路障害	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1
	耳鳴	1	(4.2)	1	1	(4.2)	1

試験結果	器官別大分類 (SOC)	有害事象		副作用		
	基本語 (PT)	例数	(%)	件数	例数 (%)	件数
	傷害、中毒および処置合併症	1	(4.2)	1	0	
	靱帯捻挫	1	(4.2)	1	0	
	精神障害	1	(4.2)	1	0	
	気分変調性障害	1	(4.2)	1	0	
MedDRA ver. 17.0						
<p>加えて、本試験では、予測される副作用（過敏症、高血糖、トランスアミナーゼ増加、凝固系障害及び肺炎）を重要な有害事象と定義しており、その発現状況は以下のとおりであった。</p>						
	器官別大分類 (SOC)	重要な有害事象				
	基本語 (PT)	例数	(%)	件数		
	すべての重要な有害事象	24	(100.0)	96		
	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		
	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		
	皮膚および皮下組織障害	2	(8.3)	2		
	蕁麻疹	2	(8.3)	2		
MedDRA ver. 17.0						
<p>なお、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、心拍数）、心電図検査・心機能検査・胸部 X 線検査において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。</p>						

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験)

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 一般使用成績調査（実施予定）

L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）及び悪性リンパ腫に対して本剤を投与した患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性等を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

海外第 III 相試験（AALL07P2 試験）^{19, 23)}

目的	<p>【主目的】 pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児 ALL 患者に対して本剤を投与し、以下の事項を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤投与 48 時間後の血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上であること 2) 本剤投与後の治験薬に関連した有害事象の発現頻度 3) pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児 ALL 患者における本剤の薬物動態の特性 <p>【副目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) CCG（Children's Cancer Group）研究の CCG-1962 試験及び CCG-1961 試験において pegaspargase が投与された患者をヒストリカル・コントロールとし、本試験で本剤を投与された被験者の血清 L-アスパラギナーゼ活性値と血漿アスパラギン濃度を参考的に比較すること 2) 本剤投与 72 時間後の血清 L-アスパラギナーゼ活性値 3) pegaspargase 投与に対して過敏症を示し、本剤が投与された小児患者における抗クリサンタスパーゼ抗体の有無 4) 本剤 6 回目投与前の血漿アスパラギン濃度が十分に枯渇していること
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	pegaspargase 投与に対して過敏症のある小児 ALL 患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 歳以上 30 歳以下の男女 ・ Frontline COG（Children's Oncology Group）ALL 試験に、実施医療機関で組み入れられた患者 ・ pegaspargase に対して、CTCAE ver. 3.0 で Grade 2 以上の過敏症を示した患者 ・ 先行する試験での L-アスパラギナーゼの投与が、1 コース以上残っていた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に本剤の投与を受けたことのある患者 ・ Grade 2 以上の肺炎の既往歴のある患者
試験方法	本試験参加前に投与していた pegaspargase から切り替えて、本剤 25,000 U/m ² 、週 3 回、2 週間（計 6 回）筋肉内投与を 1 コースとして、最大 9 コースまで繰り返した。その他の化学療法は本試験参加前の治療計画に従い投与した。週 3 回の投与日は、投与開始の曜日により「月→水→金」、「水→金→月」又は「金→月→水」の 3 パターンとした。
評価項目	<p>【薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清 L-アスパラギナーゼ活性値 <p>【薬力学】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿アスパラギン濃度 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 12 誘導心電図（QTc 間隔）

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 以下のパラメータ <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：全血球計算値、白血球分画、血小板数 血液凝固系検査：プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン、プロテインC、プロテインS、AT-III、D-ダイマー、フィブリン分解産物 血液生化学検査：ALT、AST、ビリルビン、血清尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ <p>【抗体評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗クリサンタスパーゼ抗体 中和抗体 																																																						
<p>試験結果</p>	<p>59例が本試験に登録され、組み入れ前に本剤が投与された1例を除く58例がプロトコール治療を開始した。58例中14例(24.1%)が試験を中止し、その理由は有害事象(本剤に対するGrade 2以上のアレルギー/過敏症)7例、医師の判断3例、同意撤回2例、増悪及びその他(不適格)各1例であった。</p> <p>1コース目Day 8の投与48時間後又は72時間後のトラフ時の血清L-アスパラギナーゼ活性値データがあり、かつ検体の保管状況が十分に記録されている被験者48例を薬物動態解析対象集団とした。また、本剤を少なくとも1回投与された被験者58例を安全性解析対象集団とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験者背景 <table border="1" data-bbox="400 931 1018 1635"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>治療例 (58例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別 (例)</td> <td>男性</td> <td>34 (58.6%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>24 (41.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢 (歳)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>10.0±5.2</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>2、18</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">身長 (cm)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>139.56±29.60</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>87、186.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体重 (kg)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>44.4±29.68</td> </tr> <tr> <td>最小値、最大値</td> <td>12.2、115.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">原疾患 (例)</td> <td>前駆B細胞性ALL</td> <td>44 (75.9%)</td> </tr> <tr> <td>T細胞性ALL</td> <td>7 (12.1%)</td> </tr> <tr> <td>ALL</td> <td>4 (6.9%)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3 (5.2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">罹病期間 (例)</td> <td>0～3ヵ月</td> <td>26 (44.8%)</td> </tr> <tr> <td>4～6ヵ月</td> <td>29 (50.0%)</td> </tr> <tr> <td>7～9ヵ月</td> <td>3 (5.2%)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 薬物動態 <p><u>血清L-アスパラギナーゼ活性値</u></p> <p>薬物動態解析対象集団48例における本剤1コース3回目(Day 8)投与48時間後又は72時間後の血清L-アスパラギナーゼ活性値は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 測定時点ごとの血清L-アスパラギナーゼ活性値(薬物動態解析対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="408 1877 1442 2004"> <thead> <tr> <th>測定時点</th> <th>評価例数</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>%変動係数</th> <th>中央値 [最小値、最大値]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48時間</td> <td>35例</td> <td>0.73 U/mL±0.40</td> <td>54.46</td> <td>0.65 U/mL [0.24、1.84]</td> </tr> <tr> <td>72時間</td> <td>13例</td> <td>0.38 U/mL±0.22</td> <td>57.77</td> <td>0.28 U/mL [0.11、0.80]</td> </tr> </tbody> </table>	項目		治療例 (58例)	性別 (例)	男性	34 (58.6%)	女性	24 (41.4%)	年齢 (歳)	平均値±標準偏差	10.0±5.2	最小値、最大値	2、18	身長 (cm)	平均値±標準偏差	139.56±29.60	最小値、最大値	87、186.2	体重 (kg)	平均値±標準偏差	44.4±29.68	最小値、最大値	12.2、115.2	原疾患 (例)	前駆B細胞性ALL	44 (75.9%)	T細胞性ALL	7 (12.1%)	ALL	4 (6.9%)	その他	3 (5.2%)	罹病期間 (例)	0～3ヵ月	26 (44.8%)	4～6ヵ月	29 (50.0%)	7～9ヵ月	3 (5.2%)	測定時点	評価例数	平均値±標準偏差	%変動係数	中央値 [最小値、最大値]	48時間	35例	0.73 U/mL±0.40	54.46	0.65 U/mL [0.24、1.84]	72時間	13例	0.38 U/mL±0.22	57.77	0.28 U/mL [0.11、0.80]
項目		治療例 (58例)																																																					
性別 (例)	男性	34 (58.6%)																																																					
	女性	24 (41.4%)																																																					
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	10.0±5.2																																																					
	最小値、最大値	2、18																																																					
身長 (cm)	平均値±標準偏差	139.56±29.60																																																					
	最小値、最大値	87、186.2																																																					
体重 (kg)	平均値±標準偏差	44.4±29.68																																																					
	最小値、最大値	12.2、115.2																																																					
原疾患 (例)	前駆B細胞性ALL	44 (75.9%)																																																					
	T細胞性ALL	7 (12.1%)																																																					
	ALL	4 (6.9%)																																																					
	その他	3 (5.2%)																																																					
罹病期間 (例)	0～3ヵ月	26 (44.8%)																																																					
	4～6ヵ月	29 (50.0%)																																																					
	7～9ヵ月	3 (5.2%)																																																					
測定時点	評価例数	平均値±標準偏差	%変動係数	中央値 [最小値、最大値]																																																			
48時間	35例	0.73 U/mL±0.40	54.46	0.65 U/mL [0.24、1.84]																																																			
72時間	13例	0.38 U/mL±0.22	57.77	0.28 U/mL [0.11、0.80]																																																			

また、血清 L-アスパラギナーゼ活性値が事前に規定した閾値である 0.1 U/mL 以上又は探索的解析として 0.4 U/mL 以上であった被験者の割合は以下のとおりであった。

表 血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 又は 0.4 U/mL 以上であった被験者の割合
(薬物動態解析対象集団)

測定 時点	血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上であった 被験者の割合及び 95%信頼区間	血清 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.4 U/mL 以上であった 被験者の割合及び 95%信頼区間
48 時間	100% (35/35 例) 95%信頼区間：90～100%	80% (28/35 例) 95%信頼区間：64～90%
72 時間	100% (13/13 例) 95%信頼区間：77～100%	38% (5/13 例) 95%信頼区間：18～65%

・薬力学

血漿アスパラギン濃度

血漿アスパラギン濃度は、採取された検体が適切に処理されていなかったため、評価できなかった。

・安全性

有害事象

有害事象は、58 例中 22 例 (37.9%) に 113 件発現し、CTCAE ver. 3.0 で Grade 3 以上が 58 例中 17 例 (29.3%) に 42 件認められた。重篤な有害事象は、58 例中 19 例 (32.8%) に 51 件認められた。治験薬投与中止に至った有害事象は、58 例中 7 例 (12.1%) に 7 件発現し、いずれも過敏症 (Grade 2 以上) であり、全て本剤と因果関係あり (副作用) と判断された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、副作用は、58 例中 20 例 (34.5%) に 93 件認められた。

試験結果

	有害事象	
	例数	(%)
全Grade	22	(37.9)
Grade 1	8	(13.8)
Grade 2	11	(19.0)
Grade 3	15	(25.9)
Grade 4	4	(6.9)
重篤な事象	19	(32.8)
治験薬投与中止に至った事象	7	(12.1)
死亡に至った事象	0	

器官別大分類 (SOC)	有害事象		重篤な有害事象	副作用
	例数	(%)	例数 (%)	例数 (%)
基本語 (PT)				
全事象	22	(37.9)	19 (32.8)	20 (34.5)
血液およびリンパ系障害	9	(15.5)	9 (15.5)	7 (12.1)
好中球減少症	5	(8.6)	5 (8.6)	3 (5.2)
発熱性好中球減少症	4	(6.9)	4 (6.9)	3 (5.2)
血小板障害	1	(1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
白血球障害	1	(1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)

試験結果	器官別大分類 (SOC)	有害事象	重篤な有害事象	副作用
	基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
	免疫系障害	8 (13.8)	6 (10.3)	7 (12.1)
	過敏症	8 (13.8)	6 (10.3)	7 (12.1)
	代謝および栄養障害	8 (13.8)	3 (5.2)	8 (13.8)
	高血糖	7 (12.1)	3 (5.2)	7 (12.1)
	低アルブミン血症	2 (3.4)	0	2 (3.4)
	臨床検査	7 (12.1)	4 (6.9)	7 (12.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)	3 (5.2)	6 (10.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)	3 (5.2)	5 (8.6)
	好中球数異常	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	リパーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
	感染症および寄生虫症	6 (10.3)	6 (10.3)	4 (6.9)
	敗血症	3 (5.2)	3 (5.2)	2 (3.4)
	感染	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	皮膚感染	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	上気道感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	肝胆道系障害	6 (10.3)	1 (1.7)	6 (10.3)
	高ビリルビン血症	6 (10.3)	1 (1.7)	6 (10.3)
	胃腸障害	4 (6.9)	2 (3.4)	3 (5.2)
	嘔吐	3 (5.2)	2 (3.4)	2 (3.4)
	悪心	2 (3.4)	1 (3.4)	1 (1.7)
	腹痛	1 (1.7)	1 (3.4)	0
	膵炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.9)	0	3 (5.2)
	発熱	2 (3.4)	0	2 (3.4)
	疲労	2 (3.4)	0	1 (1.7)
	精神障害	3 (5.2)	3 (5.2)	1 (1.7)
	気分変化	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	不安	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	錯乱状態	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	うつ病	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	神経系障害	3 (5.2)	2 (3.4)	2 (3.4)
	失神	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	運動失調	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	脳症	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	会話障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	頭痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
	皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)
	蕁麻疹	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)

器官別大分類 (SOC)	有害事象	重篤な有害事象	副作用
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血管障害	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0
低酸素症	1 (1.7)	1 (1.7)	0
咳嗽	1 (1.7)	0	0
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	0

MedDRA ver. 14.0

加えて、本試験では、予測される副作用（過敏症、高血糖、トランスアミナーゼ増加、凝固異常及び腭炎）を注目すべき有害事象として評価しており、その発現状況は以下のとおりであった。

注目すべき有害事象の分類	注目すべき有害事象	例数 (%) (58 例)
過敏症	過敏症	8 (13.8%)
	蕁麻疹	1 (1.7%)
高血糖	高血糖	7 (12.1%)
トランスアミナーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6%)
凝固異常-血栓症	静脈閉塞性疾患	1 (1.7%)
腭炎	腭炎	1 (1.7%)

試験結果

臨床検査

血液生化学検査及び血液学的検査では、臨床的に意義のある変化は認められなかった。血液凝固系検査では、各評価時点において、いずれのパラメータも投与前値から変化がみられ、最も変化があったパラメータは、血漿 AT-III、フィブリノゲン、プロテイン C 活性及びプロテイン S 活性であったが、これらの変化の臨床的意義及び臨床との相関性は、治験責任医師は臨床検査結果が盲検下にあるため、評価できなかった。

12 誘導心電図 (QTc 間隔)

1 コース目でのみ心電図を測定し、QTc 間隔を評価した。1 回目投与前（ベースライン）には、QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者はいなかったが、6 回目投与 1 時間後には、QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上の被験者は 3 例、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 3 例であった。そのうち QTc 間隔の実測値が 500 msec 以上、かつベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は 1 例であった。

・抗体評価

抗クリサンタスパーゼ抗体

検体を採取した 56 例のうち、スクリーニング検査及び偽陽性を排除するための確認検査の結果、6 例 (10.7%) が陽性であった。6 例中 1 例は有害事象（アレルギー反応・過敏症、Grade 3）が発現し、試験を中止した。

確認検査で陽性であった検体の抗体濃度を測定したが、治療期間をとおして、抗体濃度に注目すべき傾向は認められなかった。

試験結果	<p><u>中和抗体</u></p> <p>確認検査で陽性であった6例のうち、中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。</p> <p>しかし、確認検査の方法がバリデートされていなかった時期に実施したスクリーニング検査で陽性であった49例の検体を用いた中和抗体検査では3例が陽性であったが、これら3例は確認検査では陰性であった。中和抗体検査で陽性となった原因は不明であった。</p>
	<p><u>薬物動態への影響</u></p> <p>確認検査の結果が陰性であったが、中和抗体検査の結果が陽性であった被験者も含めて薬物動態への影響を評価した結果、血清 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が 0.1 U/mL 以上の被験者の割合に対して明らかな影響は認められなかった。</p>
	<p>抗体濃度に注目すべき傾向は認められず、抗体評価の結果と薬物動態、臨床的及び安全性評価との間に特徴的な関係性は認められなかった。</p>

海外 CU 試験 (EMTP 試験) ²⁰⁾

目的	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ (製剤の種類は問わない) 投与に対して過敏症を示した米国の ALL 及び LBL 患者に対し、本剤による治療を可能にすること。			
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験			
対象	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase に過敏症を示した ALL 患者又は LBL 患者			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALL の治療を行っている患者 ・ L-アスパラギナーゼによる治療を受けている T 細胞性又は B 細胞性リンパ腫の小児患者 ・ 大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase に対して、全身性の過敏性反応を有する患者 (アナフィラキシー症状の有無は不問。注射部位の局所疼痛又は発赤のみが認められた患者は除外) 			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤に対するアレルギー反応の既往がある患者 ・ 急性膵炎の既往がある患者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性 			
試験方法	治療を受けていた大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ又は pegaspargase 療法の代替として本剤を投与した。投与期間は、各被験者の当初の治療計画で設定した L-アスパラギナーゼの残存期間とした。			
評価項目	有害事象による安全性			
試験結果	<p>本試験には 1368 例が登録されたが、症例報告書を手に入れたのは 893 例で、内訳は、試験完了が 693 例 (77.6%)、試験中止が 188 例 (21.1%)、試験終了状態不明が 12 例 (1.3%) であった。</p> <p>試験中止の理由はアレルギー反応 79 例、その他の有害事象 43 例、本剤の承認による試験終了 34 例、その他 25 例、死亡 7 例であった。</p> <p>症例報告書を手に入れた 893 例と症例報告書は入手できなかったが有害事象報告書を手に入れた 47 例の合計 940 例を安全性評価対象集団とした。</p> <p>・ 被験者背景</p>			
		項目	症例報告書 入手症例 (893 例)	有害事象報告書 入手症例 (47 例)
性別 (例)	男性	568 (63.6%)	27 (57.4%)	595 (63.3%)
	女性	323 (36.2%)	19 (40.4%)	342 (36.4%)
	データなし	2 (0.2%)	1 (2.1%)	3 (0.3%)
年齢 (歳)	データなし (例)	13 (1.5%)	0	13 (1.4%)
	平均値±標準偏差	9.5±7.2	12.5±13.4	9.7±7.7
	最小値、最大値	0、66	1、76	0、76

項目		症例報告書 入手症例 (893 例)	有害事象報告書 入手症例 (47 例)	安全性解析 対象集団 (940 例)
体表面積 (m ²)	データなし (例)	14 (1.6%)	47 (100.0%)	61 (6.5%)
	平均値±標準偏差	1.22±0.52	—	1.22±0.52
	最小値、最大値	0.01、2.94	—	0.01、2.94
原疾患 (例)	ALL	852 (95.4%)	0	852 (90.6%)
	LBL	32 (3.6%)	0	32 (3.4%)
	その他	7 (0.8%)	0	7 (0.7%)
	データなし	2 (0.2%)	47 (100.0%)	49 (5.2%)
投与経路 (例)	筋肉内	852 (95.4%)	0	852 (90.6%)
	静脈内	29 (3.2%)	0	29 (3.1%)
	皮下	5 (0.6%)	0	5 (0.5%)
	不明又はデータなし	7 (0.8%)	47 (100.0%)	54 (5.7%)

・安全性

有害事象は、940 例中 340 例 (36.2%) に発現し、重篤な有害事象は 281 例 (29.9%)、転帰が死亡となった有害事象は 18 例 (1.9%) に発現した。CTCAE ver.3.0 で Grade 3 以上の有害事象は 144 例 (15.3%) に発現した。試験中止に至った有害事象は症例報告書を入力した 893 例中 122 例 (13.7%) に発現し、アレルギー反応が 893 例中 79 例 (8.8%)、その他の有害事象が 893 例中 43 例 (4.8%) であった。

なお、本試験では、各患者の試験中止を症例報告書からしか知ることができなかったため、試験中止に至った有害事象の発現頻度は症例報告書を入力した 893 例を母数としている。

また、副作用は、940 例中 170 例 (18.1%) に発現した。ただし、940 例中 139 例 (14.8%) で有害事象と本剤の因果関係は報告されていない。

死亡に至った有害事象は 18 例 (1.9%) に発現し、因果関係ありが 3 例 (0.3%)、因果関係不明又はデータなしが 5 例 (0.5%)、因果関係なしが 10 例 (1.1%) であった。

表 発現頻度が 1%以上の有害事象

器官別大分類 (SOC)	有害事象 例数 (%)	重篤な有害事象 例数 (%)	Grade 3 又は 4 例数 (%)
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
全事象	340 (36.2%)	281 (29.9%)	140 (14.9%)
免疫系障害	139 (14.8%)	99 (10.5%)	42 (4.5%)
過敏症	131 (13.9%)	91 (9.7%)	34 (3.6%)
胃腸障害	80 (8.5%)	63 (6.7%)	15 (1.6%)
膵炎	34 (3.6%)	31 (3.3%)	8 (0.9%)
嘔吐	27 (2.9%)	21 (2.2%)	3 (0.3%)
悪心	23 (2.4%)	13 (1.4%)	3 (0.3%)
腹痛	11 (1.2%)	10 (1.1%)	3 (0.3%)
下痢	10 (1.1%)	9 (1.0%)	3 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (8.0%)	62 (6.6%)	10 (1.1%)
発熱	35 (3.7%)	33 (3.5%)	4 (0.4%)
疾患進行	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
粘膜の炎症	10 (1.1%)	6 (0.6%)	4 (0.4%)

試験結果

器官別大分類 (SOC)	有害事象	重篤な有害事象	Grade 3 又は 4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	68 (7.2%)	60 (6.4%)	21 (2.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.2%)	25 (2.7%)	5 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9%)	15 (1.6%)	3 (0.3%)
リパーゼ増加	10 (1.1%)	9 (1.0%)	2 (0.2%)
代謝および栄養障害	47 (5.0%)	44 (4.7%)	39 (4.1%)
高血糖	34 (3.6%)	33 (3.5%)	33 (3.5%)
血液およびリンパ系障害	42 (4.5%)	40 (4.3%)	20 (2.1%)
発熱性好中球減少症	20 (2.1%)	20 (2.1%)	14 (1.5%)
好中球減少症	14 (1.5%)	13 (1.4%)	5 (0.5%)
感染症および寄生虫症	37 (3.9%)	35 (3.7%)	15 (1.6%)
敗血症	10 (1.1%)	10 (1.1%)	5 (0.5%)
感染	9 (1.0%)	9 (1.0%)	6 (0.6%)
神経系障害	35 (3.7%)	31 (3.3%)	8 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	25 (2.7%)	17 (1.8%)	0
蕁麻疹	11 (1.2%)	7 (0.7%)	0
血管障害	22 (2.3%)	20 (2.1%)	10 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (2.1%)	17 (1.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.1%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)

MedDRA ver. 14.0、CTCAE ver.3.0

試験結果

表 本剤と因果関係ありと判断された転帰が死亡となった有害事象

年齢	性別	基本語 (PT)	発現日 (Day)	重症度	因果関係
10 歳未満	男性	疾患進行	56	不明	Possible
		真菌感染	56	不明	Possible
10 歳代	女性	死亡	361	不明	Possible
10 歳代	女性	レンサ球菌性敗血症	不明	不明	Possible
		虚血性脳卒中	不明	不明	Possible

MedDRA ver. 14.0

加えて、本試験では、予測される副作用（アレルギー反応 [型は不問]、膵炎、高血糖、肝トランスアミナーゼ増加及び凝固異常に関連する事象）を注目すべき有害事象として評価しており、その発現状況は以下のとおりであった。

注目すべき有害事象の分類	注目すべき有害事象	例数 (%) (940 例)
アレルギー反応	過敏症	128 (13.6%)
	局所過敏性反応	31 (3.3%)
	アナフィラキシー	8 (0.9%)
膵炎	膵炎	37 (3.9%)
高血糖	高血糖	35 (3.7%)
肝トランスアミナーゼ増加	トランスアミナーゼ増加	33 (3.5%)
凝固異常	凝固異常－血栓症	20 (2.1%)
	凝固異常－出血	9 (1.0%)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗悪性腫瘍酵素製剤

一般名：L-アスパラギナーゼ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

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 Carcinosarcoma256 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²⁴⁾。同様の結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞でも確認された²⁵⁾。

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²⁶⁾。

L-アスパラギナーゼであるクリサンタスパーゼは、L-アスパラギンを L-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、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。なお、モルモットを用いた試験において、クリサンタスパーゼと大腸菌由来の L-アスパラギナーゼとの間で交差反応性は認められなかったことが報告されている¹⁵⁾。

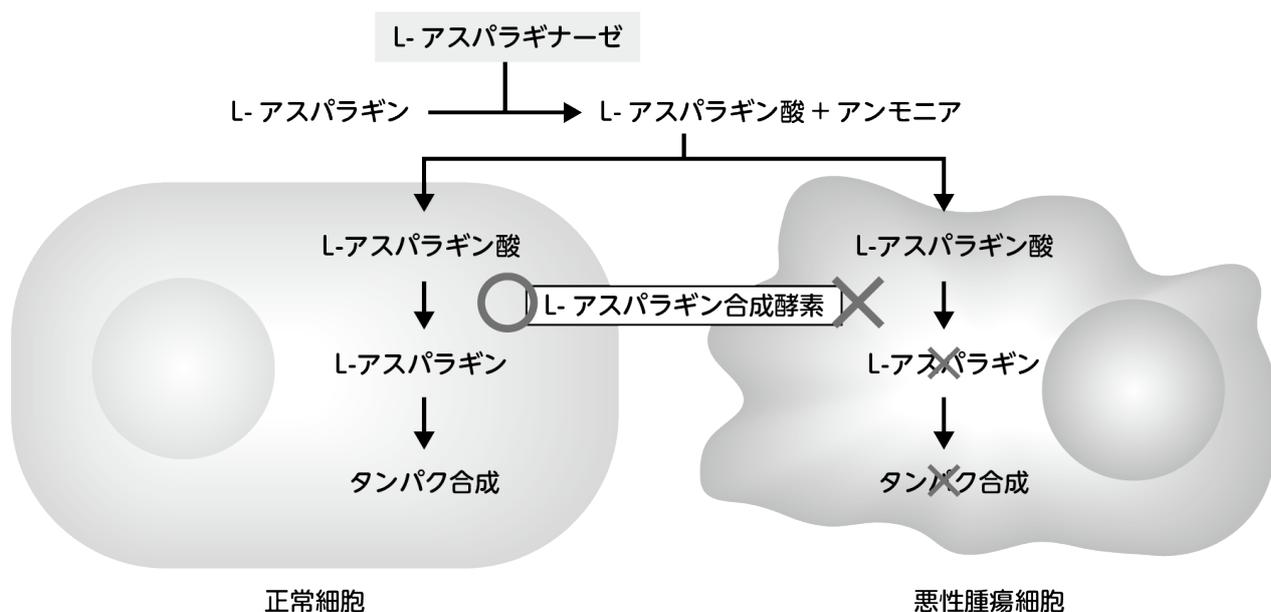


図 L-アスパラギナーゼの抗腫瘍作用 (イメージ図)²⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

クリサンタスパーゼの効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。公表論文を引用して L-アスパラギナーゼの抗腫瘍作用を取りまとめて記載した。公表論文中使用されている「アスパラギナーゼ」の名称については、その記載に問題がない限り、「L-アスパラギナーゼ」と読み替えて表記した。

1) 6C3HED リンパ腫細胞株を移植したマウスにおける L-アスパラギナーゼの腫瘍増殖抑制作用^{5, 16)}

マウスリンパ腫由来 6C3HED 細胞株を移植したマウスに、*Erwinia carotovora* 由来 L-アスパラギナーゼ 500~600 U/kg を 4 日間腹腔内投与した結果、腫瘍増殖抑制が認められた。

2) EARAD-1 白血病細胞株を移植したマウスにおける L-アスパラギナーゼの生存期間の延長作用^{16, 28)}

マウスリンパ性白血病由来 EARAD-1 細胞株を皮下移植したマウス (5 例/群) に、移植後 1 又は 11 日目から *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 125 及び 250 U/kg を 5 日間腹腔内投与した結果、生存期間の延長が認められた。

表 EARAD-1 細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間に対する L-アスパラギナーゼの作用

群	生存期間の中央値±標準誤差 (日)	
	移植後 1 日目から投与	移植後 11 日目から投与
溶媒 (生理食塩液)	16±0.8	16±0.8
L-アスパラギナーゼ 125 U/kg	32±3.2	23±1.0
L-アスパラギナーゼ 250 U/kg	48±2.0	29±2.4

3) L5178Y/CA55 白血病細胞株を移植したマウスにおける L-アスパラギナーゼの生存期間の延長作用^{16, 28)}

マウスリンパ性白血病由来 L5178Y/CA55 細胞株を皮下移植したマウス (5 例/群) に、移植後 9 日目から *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 250 及び 500 U/kg を 5 日間腹腔内投与した結果、生存期間の延長が認められた。

表 L5178Y/CA55 細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間に対する L-アスパラギナーゼの作用

群	生存期間の中央値±標準誤差 (日)
溶媒 (生理食塩液)	28±2.4
L-アスパラギナーゼ 250 U/kg	37±2.4
L-アスパラギナーゼ 500 U/kg	40±2.2

4) 交差反応性^{11, 15)}

①即時型アレルギー反応 (アナフィラキシー反応)

モルモット (8~9 例/群) に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora* (NCPPB1066 株^{註1)}) 由来の L-アスパラギナーゼ 600 U を 2~3 日間隔で 4 回皮下投与し、5 週間後に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 600 U を静脈内投与した結果、初回投与時と同一の L-アスパラギナーゼを投与された群ではアナフィラキシー反応が認められたが、初回投与時と異なる L-アスパラギナーゼを投与された群ではアナフィラキシー反応は認められず、免疫交差性は示さないと考えられた。

表 モルモットにおける即時型アレルギー反応

感作抗原 \ 惹起抗原	惹起後 5 分以内の死亡動物数/感作動物数	
	<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ
<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ	4/9	0/8
大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ	0/8	8/8

②遅延型アレルギー反応

モルモット (6 例/群) に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora* (NCPPB1066 株^{註1)}) 由来の L-アスパラギナーゼをフロイント完全アジュバント^{註2)} とともに皮下投与し、2 週間後に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ若しくは *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 10 µg 又は精製ツベルクリンを皮内投与した結果、精製ツベルクリン投与群及び初回投与時と同一の L-アスパラギナーゼを投与された群では皮膚の炎症が認められたが、初回投与時と異なる L-アスパラギナーゼを投与された群では、皮膚の炎症は認められず、遅延型アレルギー反応における免疫交差性は認められなかった。

表 モルモットにおける遅延型皮膚反応

感作抗原	惹起抗原	惹起後 24 時間での皮膚の厚さの増加率 (%)		
	精製ツベルクリン	<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ	
対照群 (生理食塩液) : フロイント完全アジュバント	71	0	0	
<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ : フロイント完全アジュバント	35	69	0	
大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ : フロイント完全アジュバント	29	0	66	

注 1) 本剤のマスターセルバンクは NCPPB1066 株より得た菌体より調製されており、NCPPB1066 株は 1975 年に *Erwinia carotovora* から *Erwinia chrysanthemi* に再分類されているため、クリサンタスパーゼの産生菌と同一の菌株となる。

注 2) アジュバントの一種で、流動パラフィンに界面活性物質を添加し、BCG や結核菌の死菌を加えたもの。抗体産生、遅延型アレルギー反応や細胞性免疫、タンパク質抗原に対する Th1 型免疫応答が誘導でき、実験的に広く用いられている。

5) 副次的薬理試験：L-アスパラギナーゼのアスパラギン類似物に対する酵素活性

Erwinia chrysanthemi 由来 L-アスパラギナーゼのアスパラギン類似物に対する酵素活性 (*in vitro*)⁹⁾

Erwinia chrysanthemi 由来 L-アスパラギナーゼは、アスパラギンの他にアスパラギン類似物を加水分解するが、L-アスパラギンへの特異性は高く、L-アスパラギンに対する K_m 値はグルタミンに対する K_m 値に比べ 1/116 であった。

表 *Erwinia chrysanthemi* 由来 L-アスパラギナーゼの酵素反応速度

基質	K_m (mmol/L)	k_{cat} ($\times 10^3 s^{-1}$)	k_{cat}/K_m ($\times 10^3 L/mmol \cdot s$)
L-アスパラギン	0.058 \pm 0.0131	23.8 \pm 1.1	411.8
L-グルタミン	6.7 \pm 1.1	4.3 \pm 0.5	0.6
スクシンアミド酸	18.8 \pm 4.8	23.9 \pm 4.5	1.3
N ^{α} -アセチル-L-アスパラギン	0.80 \pm 0.09	10.8 \pm 0.2	13.4
β -アラニンアミド	ND	ND	ND

ND：活性は認められない K_m ：ミカエリス定数 (Michaelis constant)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

pegaspargase の臨床試験から、血中アスパラギン濃度を $3 \mu\text{mol/L}$ 以下に維持することが臨床上有意義であり、この達成に必要な血清 L-アスパラギナーゼ活性値は 0.1 U/mL 以上であると考えられている^{6,29)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験)¹⁷⁾

ALL 又は LBL 患者 23 例に、プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルピシン塩酸塩との併用で本剤 1 回 $25,000 \text{ U/m}^2$ を週 3 回、2 週間 (Day 2、5、7、9、11 及び 13 の計 6 回) 筋肉内投与したとき、血漿 L-アスパラギナーゼ活性値及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

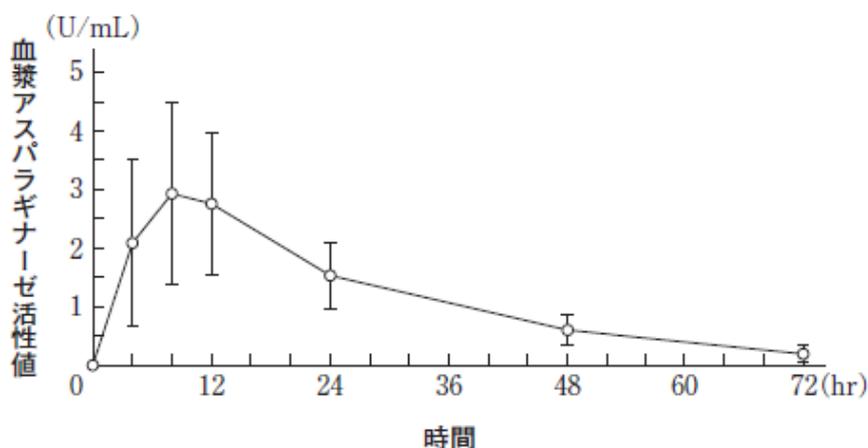


図 1 回目投与時の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値 (U/mL) の推移 (平均値±標準偏差)
(薬物動態解析対象集団)

表 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値

評価時期 (1 回目投与からの経過時間)		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値 (U/mL) (23 例)	
1 回目	投与開始前	平均値±標準偏差	0.0000±0.0000
		最小値、最大値	0.000、0.000
	投与 4 時間後	平均値±標準偏差	2.08±1.41
		最小値、最大値	0.25、5.16
	投与 8 時間後	平均値±標準偏差	2.92±1.54
		最小値、最大値	0.85、6.33
	投与 12 時間後	平均値±標準偏差	2.75±1.21
		最小値、最大値	0.89、4.90
	投与 24 時間後	平均値±標準偏差	1.53±0.57
		最小値、最大値	0.58、2.44
	投与 48 時間後	平均値±標準偏差	0.60±0.26
		最小値、最大値	0.13、1.16
	投与 72 時間後	平均値±標準偏差	0.19±0.14
		最小値、最大値	0.033、0.68

評価時期 (1回目投与からの経過時間)		血漿 L-アスパラギナーゼ活性値 (U/mL) (23例)	
3回目	投与 48 時間後 (168 h)	平均値±標準偏差	0.53±0.28
		最小値、最大値	0.076、1.10
5回目	投与 48 時間後 (264 h)	平均値±標準偏差	0.46±0.23
		最小値、最大値	0.071、1.12
6回目	投与 72 時間後 (336 h)	平均値±標準偏差	0.16±0.079
		最小値、最大値	0.032、0.34
	投与 1 週間後 (432 h)	平均値±標準偏差	0.0022±0.0077
		最小値、最大値	0.000、0.033

表 1 回目投与時の本剤の薬物動態パラメータ

n	C _{max} (U/mL)	t _{max} ^{注)} (h)	AUC _{inf} (U・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/m ²)	V _{ss} /F (mL/m ²)
23	3.10±1.47	8.00 (3.90、23.6)	91.8±33.8	16.9±7.47	329±176	8,935±5,294

平均値±標準偏差

注) 中央値 (範囲)

また、本剤1回目投与の結果より、シミュレーションを実施した結果は以下のとおりであった。

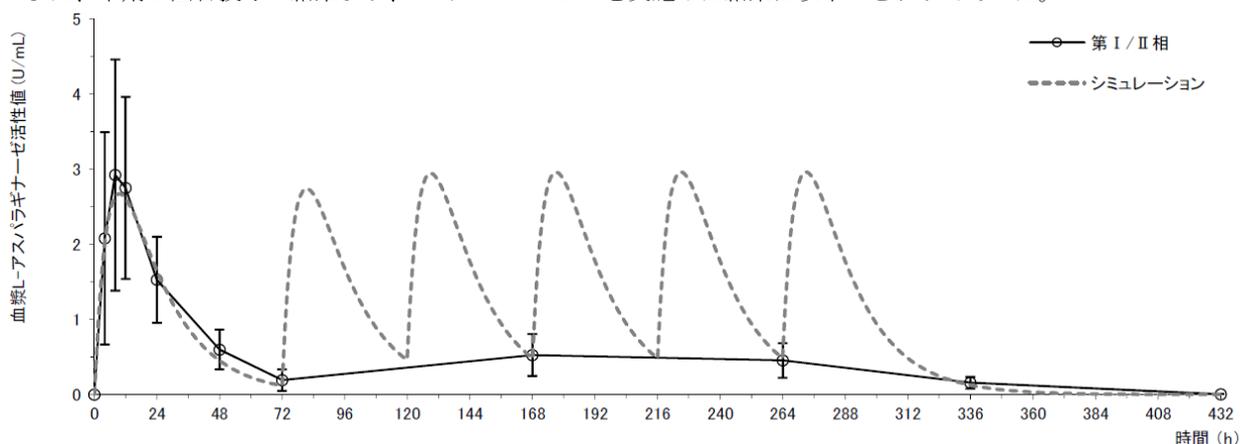


図 血漿 L-アスパラギナーゼ活性値推移のシミュレーション (平均値±標準偏差)
(薬物動態解析対象集団)

2) 海外第 III 相試験 (AALL07P2 試験)¹⁹⁾

2~18 歳の pegaspargase 投与に対して過敏症のある ALL 患者 58 例に、本試験参加前の治療計画に従ったその他の化学療法との併用で本剤 1 回 25,000 U/m²を週 3 回、2 週間 (計 6 回) 筋肉内投与したとき、薬物動態解析対象集団 48 例における本剤 1 コース 3 回目投与 48 時間後及び 72 時間後の血清 L-アスパラギナーゼ活性値は以下のとおりであった。(試験の詳細は「V. 5. (7) その他」の項参照)

表 測定時点ごとの血清 L-アスパラギナーゼ活性値

測定時点	評価例数	平均値±標準偏差	%変動係数	中央値 [最小値、最大値]
48 時間	35 例	0.73 U/mL±0.40	54.46	0.65 U/mL [0.24、1.84]
72 時間	13 例	0.38 U/mL±0.22	57.77	0.28 U/mL [0.11、0.80]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) における薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデル解析及び母集団薬物動態解析によって算出した¹⁷⁾。

(2) 吸収速度定数

(3) 消失速度定数

最終相の消失速度定数の平均値±標準偏差は、 $0.0460 \pm 0.0128 \text{ h}^{-1}$ であった¹⁷⁾。

(4) クリアランス

CL/F の平均値±標準偏差は、 $329 \pm 176 \text{ mL/h/m}^2$ であった¹⁷⁾。

(5) 分布容積

V_{ss}/F の平均値±標準偏差は、 $8,935 \pm 5,294 \text{ mL/m}^2$ であった¹⁷⁾。

(6) その他

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) の ALL 又は LBL 患者 24 例から、プレドニゾン、ビンクリスチン硫酸塩、ピラルビシン塩酸塩との併用で本剤 1 回 $25,000 \text{ U/m}^2$ を週 3 回、2 週間 (計 6 回) 筋肉内投与後の血漿中 L-アスパラギナーゼ活性値のデータ 144 点に基づき、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行った³⁰⁾。

なお、本剤投与後の血漿中 L-アスパラギナーゼ活性値は、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより検討された。

(2) パラメータ変動要因

12 歳以上の被験者は 12 歳未満に比べてクリアランスが 1.497 倍になることが示された³¹⁾。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

本剤が高分子化合物 (分子量: 約 140,000) であること等を考慮すると、本剤が胎盤を通過する可能性は低いと考える³²⁾。

(3) 乳汁への移行性

本剤が高分子化合物（分子量：約 140,000）であること等を考慮すると、本剤が乳汁中に排泄される可能性は低いと考える³²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）における V_{ss}/F （平均値）及び体表面積（平均値）はそれぞれ 8.93 L/m² 及び 1.03 m² であり、本剤のバイオアベイラビリティを 100% 及び 27%^{注1)} と仮定した場合、 V_{ss} はそれぞれ 9.2 L 及び 2.5 L と算出された。また、血漿及び細胞間液の容積（約 6.7 L^{注2)}）と比較して V_{ss} が顕著に高い傾向は認められなかった。そのため、本剤はおおむね血漿及び細胞間液中に存在すると考えられた^{32,33)}。

注1) 本剤のバイオアベイラビリティが 27% である旨を報告した文献³⁴⁾ に基づく

注2) 体重 70 kg のヒトの血漿及び細胞間液の容積（約 15 L）（ファーマコキネティクス研究の方法と技術 [日本薬物動態学会、1993]）並びに国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）に組み入れられた患者の平均体重（31.1 kg）に基づく推定値

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝試験は実施していない。

本剤はタンパク質であり、他のタンパク質と同様に、代謝は低分子ペプチド及び各アミノ酸への分解であると推定される。

なお、本剤の分解には、リンパ球が産生し、血中に普遍的に発現しているタンパク分解酵素カテプシン B が関与することが報告されている³²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄試験は実施していない。

本剤はタンパク質であり、他のタンパク質と同様に、消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び各アミノ酸への代謝後に排泄される経路であると推定される³²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に、本剤の薬物動態を検討する臨床試験は実施していない。

なお、本剤は、①タンパク製剤であり、低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えられ、肝機能及び腎機能の低下が本剤の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること、②高分子化合物（分子量：約140,000）であることから腎排泄されないと考えることより、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して本剤の用量を調節する必要はないと考えられる³⁵⁾。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

がん化学療法時の一般的な注意喚起として、他の抗悪性腫瘍剤と同様に警告の項を設け、専門医の下で治療を行う必要性、患者選択及びインフォームドコンセントについて記載した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

- 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に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が高いため、英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.3 Contraindications）及び類薬の国内添付文書を参考に設定した。
- 2.2 英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.3 Contraindications）を参考に設定した。
- 2.3 動物実験（ウサギ）で、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行い、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]

(解説)

- 8.1 本剤の英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use) の「投与中にアナフィラキシー反応があらわれた場合に備えて、医療施設はその管理ができるよう準備しておくこと。」との記載を参考に設定した。
- 8.2 本剤の英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use) の「患者は膵臓毒性の徴候及び症状について十分に観察しなければならない。膵炎の可能性のある症状を直ちに報告するように指導されなければならない。臨床症状から膵炎が疑われる場合は、血清アミラーゼ及び血清リパーゼを測定すること。」との記載を参考に設定した。
- なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重篤な急性膵炎 (頻度不明) 腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 8.3 本剤の英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use) の「定期的な凝固スクリーニングは治療開始前に実施し、投与中も実施すること。予防策を考慮すること。」との記載を参考に設定した。
- なお、類薬の国内添付文書 8. 重要な基本的注意の項に「重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノゲン、プラスミノゲン、AT-III、プロテイン C 等の検査を行うこと。」と記載されている。
- また、国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) において、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%) 等の凝固異常が報告されている。
- 8.4 本剤の英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use) の「患者の高血糖及び潜在的な合併症の発現を観察すること。」との記載を参考に設定した。
- なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重篤な急性膵炎 (頻度不明) (中略) また、膵内分泌機能障害 (膵ランゲルハンス島炎) による糖尿病があらわれることがある。口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 8.5 類薬の国内添付文書 8. 重要な基本的注意の項に、「骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。」と記載されている。
- また、国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) において、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%) 等の骨髄抑制が報告されている。
- 8.6 国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) において、AST (GOT) 増加 (58.3%)、ALT (GPT) 増加 (62.5%)、血中ビリルビン増加 (33.3%) 等の肝機能障害が報告されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎又はその既往歴のある患者

膵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]

(解説)

- 9.1.1 申請（2015年12月）当時の本剤の米国製品の添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.2 Pancreatitis）の「臨床試験において、4%の患者で膵炎が報告されている。膵炎と一致する症状がみられる患者の評価を行い、診断を確定すること。72時間以上続く腹痛と基準値上限の2.0倍以上のアミラーゼ上昇がみられる重度の膵炎や出血性の膵炎が発現した場合は、本剤の使用を中止すること。重度の膵炎は、アスパラギナーゼの追加投与の禁忌である。軽度の膵炎の場合は、徴候や症状が沈静化し、アミラーゼも正常値に戻るまで、本剤の使用を中止する。回復すれば、本剤による治療を再開してもよい。」との記載を参考に設定した。
- なお、類薬の国内添付文書 9.1 合併症・既往歴等のある患者の項に、「膵炎又は膵炎の既往のある患者 膵炎が再発したり悪化するおそれがある。」と記載されている。
- 9.1.2 申請（2015年12月）当時の本剤の米国製品の添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.4 Thrombosis and Hemorrhage）の「大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ療法、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ療法ともに、矢状静脈洞血栓症及び肺塞栓症を含む重篤な血栓性事象が報告されている。本剤を2週間筋肉内投与後、大多数の患者で凝固タンパク質（フィブリノゲン、プロテインC活性、プロテインS活性及びAT-III）の低下が認められた。血栓性又は出血性の事象が発現した場合は、症状回復まで、本剤の使用を中止すること。症状回復後は本剤の投与を再開してもよい。」との記載を参考に設定した。
- なお、類薬の国内添付文書 8. 重要な基本的注意の項に、「重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノゲン、プラスミノゲン、AT-III、プロテインC等の検査を行うこと。」と記載されている。
- 9.1.3 申請（2015年12月）当時の本剤の米国製品の添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.3 Glucose Intolerance）の「臨床試験において、本剤投与中の患者の5%でブドウ糖不耐症が報告されている。一部の患者ではブドウ糖不耐症が不可逆的な場合がある。投与開始前及び投与中は定期的に患者の血糖値を測定すること。高血糖の患者には必要に応じてインスリン療法を行うこと。」との記載を参考に設定した。
- 9.1.4 本剤の副作用に骨髄抑制があるため、骨髄抑制が増強されるおそれがある。
- 9.1.5 本剤の副作用に骨髄抑制があるため、白血球が減少し、感染症が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

本剤の副作用に肝機能障害があるため、肝機能障害が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

動物実験（ウサギ）において、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されているため、類薬の国内添付文書を参考に設定した。（詳細は「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

なお、本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation）においては、治療終了後3ヵ月間の経口避妊薬以外の方法による避妊が推奨されている。（詳細は「XII. 2. (1) 妊婦への投与に関する海外情報」の項参照）

(5) 妊婦

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]

(解説)

動物実験（ウサギ）において、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されているため、類薬の国内添付文書を参考に設定した。（詳細は「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

(解説)

動物のデータがなく、また授乳婦に対する使用経験がなく、ヒトの母乳に排泄されるか確認されていないため、類薬の国内添付文書を参考に設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していないため、一般的な注意喚起として記載した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者では生理機能が低下していることが多いため、一般的な注意喚起として記載した。

7. 相互作用

設定されていない。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1 国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）及び海外の臨床試験結果を踏まえ記載した。

なお、重大な副作用に関連する国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）で報告された副作用は頻度を記載したが、海外の臨床試験で報告された副作用については頻度不明として記載した。

11.1.1 本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use）の「アーウィナーゼの投与はアナフィラキシー反応等の過敏症反応（注入/注射反応）を引き起こす可能性がある。重篤な反応が高頻度に認められる。1 回目又は 2 回目の投与後に反応が認められている。」及び「反応には以下が含まれる。
●筋肉内投与又は静脈内投与部位もしくはその近傍の領域に限定した反応、及び ●以下を含むその他の反応
○アナフィラキシー反応の症状を伴う反応 ○発熱を伴う反応 反応は投与中又は投与後直ちにあらわれることがある。多くの患者では、最初の 24 時間以内に局所反応及び非局所反応があらわれる。筋肉内投与後 2 日以降に反応があらわれたとの報告がある。」との記載を参考に設定した。

また、本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.8 Undesirable effects）の項に、「高頻度にあられる副作用は以下の 2 つである： ●蕁麻疹、発熱、関節痛、血管浮腫、気管支痙攣、低血圧又はアナフィラキシーショックを含む過敏症。重篤な全身性過敏症反応があらわれた場合は、直ちに投与を中止すること。 ●（凝固異常に関する記載省略）」と記載されている。

なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）じん麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。

- 11.1.2 本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use）の「アーウィナーゼなどのL-アスパラギナーゼによる治療は膵炎を引き起こすことがある。L-アスパラギナーゼによる膵炎は、生化学的検査及び／又は放射線検査所見に限られるが、臨床症状を伴う膵炎へと進行し、重篤になることがある。アーウィナーゼなどのL-アスパラギナーゼ製剤による膵炎の致死性転帰が報告されている。」及び「L-アスパラギナーゼを投与した患者では、血清アミラーゼ及びリパーゼが遅発性、軽度又は消失する増加があらわれる。重篤な膵炎の場合はアーウィナーゼの投与を永続的に中止すること。高トリグリセリド血症が顕著な場合は、膵炎の発症に寄与する可能性がある。L-アスパラギナーゼの最終投与から数ヶ月後に、臨床的膵炎がまず発症し、膵仮性嚢胞が形成されたと報告されている。膵炎の遅発性徴候がないか観察すること。L-アスパラギナーゼによる治療では、慢性膵炎の発症とともに、持続性膵機能不全（吸収不良などを伴う外分泌機能不全、持続性耐糖能異常/糖尿病）が報告されている。」との記載を参考に設定した。

なお、申請（2015年12月）当時の本剤の米国製品の添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.2 Pancreatitis）には「臨床試験において、4%の患者で膵炎が報告されている。膵炎と一致する症状がみられる患者の評価を行い、診断を確定すること。72時間以上続く腹痛と基準値上限の2.0倍以上のアミラーゼ上昇がみられる重度の膵炎や出血性の膵炎が発現した場合は、本剤の使用を中止すること。重度の膵炎は、アスパラギナーゼの追加投与の禁忌である。軽度の膵炎の場合は、徴候や症状が沈静化し、アミラーゼも正常値に戻るまで、本剤の使用を中止する。回復すれば、本剤による治療を再開してもよい。」と記載されている。

また、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に、「重篤な急性膵炎（頻度不明）腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。

- 11.1.3 本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use）の「アーウィナーゼを含むL-アスパラギナーゼの投与は、血液凝固薬、抗凝固薬及び線溶系タンパクの合成減少、凝固時間の異常、並びに重篤な血栓塞栓症及び出血イベントを引き起こす可能性のある臨床的な凝固異常を引き起こす。」及び「臨床的に必要な他の治療に加えて重大な症候性凝固障害があらわれた場合は、回復するまでアーウィナーゼの投与を休薬すること。その後は、治療計画に従って投与を継続することができる。ただし、継続投与による有益性が再投与による危険性を上回ると判断される場合に限る。」との記載を参考に設定した。

また、本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.8 Undesirable effects）の「高頻度にあらわれる副作用は以下の2つである： ●（過敏症反応に関する記載省略） ●タンパク合成障害に起因する凝固異常（血栓症等）は、2番目に頻度の高い副作用である。末梢、肺又は中枢神経系の血管の血栓症が報告されており、閉塞部位に応じて死に至る又は後遺症が残ることがある。凝固異常に寄与するその他の危険因子には、疾患自体、ステロイド療法併用及び中心静脈カテーテルが含まれる。」と記載されている。

なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重篤な凝固異常（頻度不明）脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常（フィブリノゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノゲン減少、AT-III 減少、プロテインC減少等）があらわれることがある。」と記載されている。

- 11.1.4 類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「骨髄抑制（頻度不明）」と記載されている。
- 11.1.5 類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重篤な肝障害（頻度不明）肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがある。」と記載されている。
- 11.1.6 本剤の英国製品の添付文書（4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use）の「アーウィナーゼを含むL-アスパラギナーゼによる治療は、耐糖能異常及び重度の高血糖を引き起こすことがある。一部の患者ではケトアシドーシスが報告されている。患者の高血糖及び潜在的な合併症の発現を観察すること。高血糖を管理するためにインスリンの投与が必要となり、場合によってはL-アスパラギナーゼの投与を中止することがある。」との記載を参考に設定した。

なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重篤な急性膵炎（頻度不明）（中略）また、膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）による糖尿病があらわれることがある。口渇感、多飲多尿等の症状があらわ

れた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。

11.1.7 類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「重度の感染症（頻度不明） 肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。」と記載されている。

11.1.8 海外で脳症の報告がある。

なお、類薬の国内添付文書 11.1 重大な副作用の項に「中枢神経系障害（頻度不明） 脳症（可逆性後白質脳症候群を含む）、昏睡、意識障害、見当識障害等の症状があらわれることがある。なお、広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。」と記載されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	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、掻痒症、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

(解説)

国内第 I/II 相試験（OP-01-001 試験）の成績を基に、重大な副作用の項と重複しない副作用を集計した。

また同様に、日本の成績と重複しない海外の臨床試験において 2 例以上発現した副作用についても注意喚起が必要と考え、頻度不明の項に記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査値に及ぼす影響

血清チロキ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。

(解説)

海外文献において、ALL 患者に対する大腸菌由来又は産生菌不明の L-アスパラギナーゼ投与後に、TBG の著しい低下が報告されている³⁶⁻³⁹⁾。

なお、アイルランド製品の添付文書（4. CLINICAL PARTICULARS 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction）には「本剤は血清中のチロキシン結合グロブリン（TBG）濃度を顕著に低下させるため、甲状腺機能検査結果に影響することがある。」と記載されている。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

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 1~2 mL に溶解すること。

14.1.2 日局生理食塩液 1~2 mL 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。

(解説)

14.1 英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction 及び 6. Pharmaceutical particulars 6.6 Special precautions for disposal and other handling) を参考に設定した。

なお、0.9%塩化ナトリウム溶液 1 mL 及び 2 mL で溶解した本剤は、1 mL 及び 2 mL のポリプロピレン製シリンジ中、25°C/60±5%RH の条件下で 4 時間安定であった。

14.2 英国製品の添付文書 (4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration) 及び類薬の国内添付文書を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

海外第 III 相試験 (AALL07P2 試験) において、本剤による治療例 58 例中 56 例から検体を採取・検査した結果、抗 L-アスパラギナーゼ抗体が、56 例中 6 例 (10.7%) に認められた。また、中和抗体は、抗 L-アスパラギナーゼ抗体が陽性であった被験者 6 例では認められなかった。(詳細は「V. 5. (7) その他」の項参照)

なお、国内第 I/II 相試験 (OP-01-001 試験) 及び海外 CU 試験 (EMTP 試験) においては、抗 L-アスパラギナーゼ抗体の検査を実施していない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響（サル）^{16, 40)}

カニクイザル（雄4例）を用いて、クリサンタスパーゼとして0（生理食塩液）、2,000及び5,000 U/kg（臨床用量の2.5倍）をそれぞれ7日間間隔で漸増筋肉内投与し、クリサンタスパーゼの心血管系に対する作用を検討した。心血管系測定パラメータは、心拍数、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）並びに心電図（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及びQTc 間隔）とした。

クリサンタスパーゼを 2,000 及び 5,000 U/kg の用量で筋肉内投与後、24 時間まで心拍数、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及びQTc 間隔）に、被験物質投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。

2) 中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響（イヌ）¹⁶⁾

中枢神経系及び呼吸系に対する作用を検討する試験は実施していないが、イヌの 28 日間反復投与毒性試験（5,000 U/kg/日）で嘔吐が認められた以外には、中枢神経系に起因すると考えられる行動に対する異常所見や呼吸数の増加などは確認されなかった。また、剖検所見及び病理組織所見でも、中枢神経系、肺・気管に異常所見は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴¹⁾

表 単回投与毒性試験（マウス、ラット、ハムスター、ウサギ）

動物種/ 系統	性別/ 例数	投与 経路	投与量 (U/kg)	最大非致死量/ 概略致死量 (U/kg)	試験結果
マウス/ CFLP	雌雄 各 10/群	腹腔内	0、200,000、500,000、1,000,000 (5%デキストロースを含む 生理食塩液に溶解)	200,000/ 500,000	1,000,000 U/kg 群：7 例（雄 4、雌 3）が死亡。 500,000 U/kg 群：雄 2 例が死亡。 死亡前の一般状態として嗜眠、剖検で硬膜下出血 が観察された（例数不明）。
	雌雄 各 10/群	腹腔内	0、200,000、500,000、1,000,000 (生理食塩液に溶解)	200,000/ 500,000	1,000,000 U/kg 群：6 例（雄 2、雌 4）が死亡。 死亡例のうち 2 例は硬膜下出血、数例で腸管の 漿膜にうっ血及び胃の膨張が認められた。 500,000 U/kg 群：雄 1 例が死亡。
マウス/ CD	雌雄 各 10/群	腹腔内	200,000、500,000、1,000,000	200,000/ 500,000	1,000,000 U/kg 群：2 例（雌雄各 1）が死亡。 500,000 U/kg 群：雌 2 例が死亡。
ラット/ CFY	雌雄 各 5/群	静脈内	0、200,000、500,000、1,000,000 (5%デキストロースを含む 生理食塩液に溶解)	200,000/ 500,000	1,000,000 U/kg 群：10 例全例が死亡。 500,000 U/kg 群：雄 5 例全例が死亡。 死亡前に振戦、歩行失調及び筋肉の協調性の消失 が認められた。
	雌雄 各 5/群	静脈内	0、200,000、500,000、1,000,000 (生理食塩液に溶解)	200,000 未満 /200,000	≥500,000 U/kg 群：全例が死亡。 200,000 U/kg 群：4 例（雄 3、雌 1）が死亡。 死亡前に嗜眠、振戦、立毛、排尿及び不規則 呼吸、早期に死亡した例では硬膜下出血が認め られた。また死亡例の病理組織学的検査では 腎尿管の拡張及び脾臓のリンパ系細胞の枯渇 が認められた。

動物種/ 系統	性別/ 例数	投与 経路	投与量 (U/kg)	最大非致死量/ 概略致死量 (U/kg)	試験結果
ラット/ Swiss	雌雄 各 4~5 /群	静脈内	200,000、500,000、1,000,000	200,000 未満 /200,000	1,000,000 U/kg 群：9 例全例（雄 4、雌 5）が死亡。 500,000 U/kg 群：3 例（雄 1、雌 2）が死亡。 [雄 1 例は身体的変形による苦痛のため、試験より 除外] 200,000 U/kg 群：雌 2 例が死亡。 死亡前に、全群で鎮静、横転、異常分泌、眼瞼 下垂、下痢及び排尿、 $\geq 500,000$ U/kg 群で立毛 が認められた。
ラット/ 系統不明	雄 3/群	静脈内	0、5,000 (マンニトールを含む 生理食塩液に溶解)	5,000/ 5,000 超	死亡例及び体重の変化なし。
ハムスター/ 系統不明	雄 3/群	腹腔内	0、5,000 (マンニトールを含む 生理食塩液に溶解)	5,000/ 5,000 超	死亡例及び体重の変化なし。
ウサギ/ NZW	雌雄 各 3/群	静脈内	0、5,000、10,000、20,000 (5%デキストロースを含む 生理食塩液に溶解)	5,000 未満/ 5,000	$\geq 10,000$ U/kg 群：各群 5 例（雄 2、雌 3）が死亡。 5,000 U/kg 群：4 例（雌雄各 2）が死亡。 死亡前に、食欲不振及び歩行失調、死亡例の剖検 で肺のうっ血及び腎臓の淡色、また、うち 2 例 (投与量不明) では硬膜下出血が認められた。
	雌雄 各 3/群	静脈内	0、2,000、5,000、10,000 (生理食塩液に溶解)	2,000 未満/ 2,000	10,000 U/kg 群：5 例（雄 2、雌 3）が死亡。 5,000 U/kg 群：4 例（雄 3、雌 1）が死亡。 2,000 U/kg 群：雄 2 例が死亡。 0 U/kg 群：雌 1 例が死亡。
	雌雄 各 6/群	静脈内	4,000、8,000、12,000	4,000 未満/ 4,000	12,000 U/kg 群：8 例（雌雄各 4）が死亡。 8,000 U/kg 群：7 例（雄 4、雌 3）が死亡。 4,000 U/kg 群：3 例（雄 1、雌 2）が死亡。
	雌雄 各 2~3/群	静脈内	1,000、2,000、5,000 (生理食塩液に溶解)	1,000/ 2,000	5,000 U/kg 群：5 例（雄 2、雌 3）が死亡。 2,000 U/kg 群：2 例（雌雄各 1）が死亡。
ウサギ/ 系統不明	雄 2、 雌 1/群	静脈内	0、5,000 (マンニトールを含む 生理食塩液に溶解)	5,000/ 5,000 超	死亡例及び体重の変化なし。

(2) 反復投与毒性試験⁴¹⁾

表 反復投与毒性試験（ウサギ、イヌ、サル）

動物種/ 系統	性別/ 例数	投与期間/ 投与経路	投与量 (U/kg/日)	無毒性量 (U/kg/日)	試験結果
ウサギ/ 系統不明	雄 3、雌 2	5 日間 (1 日 1 回) / 静脈内	1,000 (生理食塩液に溶解)	1,000 未満	最終投与後 7 日に、1 例に著しい体重減少（- 34.6%）、血糖、血中 ALT 及び血中尿素窒素の増加、 尿糖等、肝臓に軽微な変化（肝細胞空胞化）が 認められた。
ビーグル犬	雌雄各 2	28 日間 (1 日 1 回) / 静脈内	5,000	5,000 未満	死亡例なし。 投与 1 週時に、頻繁な嘔吐（投与後 15~60 分）、 摂餌量の減少、体重減少が認められた。 投与期間終了時に削瘦、被毛の乾燥が認められた。
アカゲザル	雄 2	5 日間 (1 日 1 回) / 静脈内	1,000	1,000	被験物質投与に関連した変化なし。
アカゲザル	雄 1	5 日間 (1 日 1 回) / 静脈内	1,000	1,000 未満	投与 3 日に一過性の摂餌量の減少及びそれに伴った 体重減少（-4.5%）が認められた。 肝小葉中間帯に脂質を伴った軽度の細胞質空胞化 が認められた。
アカゲザル	雄 1、2、2 雌 1、1、3	5 日間 (1 日 1 回) / 静脈内	0（雄 2）、1,000（雌 3）、 1,000*（雄 2、雌 1）、 2,000（雌 1）、 10,000（雄 1）	2,000	死亡例なし。 10,000 U/kg/日群：顕著な肝細胞空胞化、一過性の 白血球減少が認められた。 1,000* U/kg/日群：顕著な肝細胞空胞化が認めら れた。

*：大腸菌由来 L-アスパラギナーゼを投与した。

(3) 遺伝毒性試験^{41, 42)}

本剤はタンパク製剤であることから、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験^{41, 43)}

本剤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していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）⁴¹⁾

SD系ラット（雌雄各22例/群）にクリサントスパーゼとして0（生理食塩液）、500、1,000及び2,000 U/kg/日を1日おきに1日1回、筋肉内投与した。雄は交配前4週間、交配期間及び剖検前日（交配期間後25日）まで投与し、安楽死させ剖検し、雌は交配前2週間、交配期間及び妊娠6日まで投与し、妊娠14日に安楽死させ、帝王切開により黄体及び着床部位を計数し、剖検した。評価パラメータは、生死、一般状態、体重、摂餌量、交尾行動、受胎能、器官重量、剖検（雌雄）、精子検査及び病理組織学的検査（精巣及び精巣上体）とした。

2,000 U/kg/日まで雌雄ともに、一般状態、体重、交尾行動、受胎能又は性周期及び剖検所見に被験物質投与に関連した変化はみられなかった。雄では1,000 U/kg/日以上で精巣重量及び精巣上体重量の有意な増加及び精巣内精子数の有意な減少がみられたが、受胎能に影響はなく、精子運動性及び精子形態に影響はみられなかった。さらに精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で変化はみられなかった。帝王切開においても黄体数、着床数及び生存胚数に影響はみられなかった。

雌雄ともに一般毒性及び受胎能に対する無毒性量はいずれも2,000 U/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① 筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験（ラット）⁴¹⁾

SD系妊娠ラット（8例/群）にクリサントスパーゼとして0（生理食塩液）、100、300及び1,000 U/kg/日を1日おきに1日1回、妊娠6から16日まで筋肉内投与した。試験期間中の評価パラメータは、生死、一般状態、体重及び摂餌量とし、全例を妊娠20日に剖検し、黄体及び着床を計数し、子宮重量、胎児重量（生存胎児のみ）、性別及び外表異常並びに胎盤の検査及び重量を測定した。

母動物の一般毒性及び生殖能、胚・胎児発生に対するいずれの検査においても、被験物質投与に関連した毒性はみられなかった。

② 筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験（ラット）⁴¹⁾

SD系妊娠ラット（21～22例/群）にクリサントスパーゼとして0（生理食塩液）、500、1,000及び2,000 U/kg/日を1日おきに1日1回、妊娠6から16日まで筋肉内投与した。試験期間中の評価パラメータは、生死、一般状態、体重及び摂餌量とし、全例を妊娠20日に剖検し、黄体及び着床を計数し、子宮重量、胎児重量（生存胎児のみ）、性別、外表異常、内臓異常、骨格異常検査及び骨化状態並びに胎盤の検査及び重量を測定した。

母動物では死亡はなく、一般状態及び剖検所見に変化はみられなかった。2,000 U/kg/日では妊娠6から18日に被験物質投与に関連した体重、体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。黄体数、着床数及び子宮重量に被験物質投与による影響はみられなかった。胎児では胎児重量、性別、外表観察、骨格観察及び骨化状態に影響はみられなかったが、2,000 U/kg/日で胸腺の頸部残留の軽度の増加がみられた。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は1,000 U/kg/日、生殖能に対する無毒性量は2,000 U/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は1,000 U/kg/日と考えられた。

③筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験（ウサギ）⁴¹⁾

NZW 系妊娠ウサギ（6～8 例/群）にクリサントスパーゼとして 0（生理食塩液）、25、50 及び 100 U/kg/日を 1 日おきに 1 日 1 回、妊娠 6 から 18 日まで筋肉内投与した。100 U/kg/日では妊娠 11 日に著しい摂餌量及び体重の減少がみられたため、妊娠 12 日に全例、安楽死させた。その他の全生存例は妊娠 29 日に安楽死させ、帝王切開後、剖検した。試験期間中の評価パラメータは、生死、一般状態、体重及び摂餌量とし、剖検後全生存例について、黄体及び着床を計数し、子宮重量、胎児重量（生存胎児のみ）及び外表異常並びに胎盤の検査及び重量を測定した。

母動物では、100 U/kg/日で体重、体重増加量及び摂餌量の著しい減少並びに糞便量の減少、50 U/kg/日で体重、体重増加量及び摂餌量の軽度な減少がみられた。25 U/kg/日以上で着床前死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられ、25 及び 50 U/kg/日で子宮重量及び 1 腹あたりの胎児重量の減少等がみられ、50 U/kg/日では吸収胚数及び着床後死亡率の増加がみられた。

本試験における母動物の最大耐量は 50 U/kg/日と考えられた。

④筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）⁴¹⁾

NZW 系妊娠ウサギ（18～21 例/群）にクリサントスパーゼとして 0（生理食塩液）、10、25 及び 40 U/kg/日を 1 日おきに 1 日 1 回、妊娠 6 から 18 日まで筋肉内投与した。全動物を妊娠 29 日に安楽死させ、帝王切開後、剖検した。試験期間中の評価パラメータは、生死、一般状態、体重及び摂餌量とし、剖検後全生存例について、黄体及び着床を計数し、子宮重量、胎児重量（生存胎児のみ）、性別、外表異常、内臓異常、骨格異常及び骨化状態並びに胎盤の検査及び重量を測定した。

母動物では死亡はなく、一般状態及び剖検所見に変化はみられなかった。40 U/kg/日では投与期間中、被験物質投与に関連した体重の減少及び摂餌量の減少がみられ、25 及び 40 U/kg/日では妊娠 6 から 20 日までの体重増加抑制がみられたが、投与期間終了後は体重の増加がみられた。さらに、10 U/kg/日以上で吸収胚数及び着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少がみられた。胎児では、10 U/kg/日以上で妊娠子宮重量及び 1 腹あたりの胎児重量の減少、内臓異常（鎖骨下動脈の過剰起始、副肺葉の欠損）及び骨化遅延がみられ、40 U/kg/日では脾臓の小型化及び腎欠損がみられた。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10 U/kg/日、母動物の生殖能に対する無毒性量は 10 U/kg/日未満と考えられた。胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 U/kg/日未満であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

①筋肉内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）⁴¹⁾

SD 系妊娠ラット（21～22 例/群）にクリサントスパーゼとして 0（生理食塩液）、600、1,200 及び 2,400 U/kg/日を 1 日おきに 1 日 1 回筋肉内投与した。妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与し、授乳 21 日に安楽死させ、剖検した。評価パラメータは、母動物では、生死、一般状態、体重、摂餌量、同腹児データ及び剖検所見とした。離乳時に、1 腹につき雌雄各 1 例の出生児を無作為に選抜し、生存率、一般状態、体重、離乳後の摂餌量、離乳前の機能発達（正向反射、空中正向反射、瞳孔反射、聴覚性驚愕反応）、離乳後の機能発達（オープンフィールド観察、自発運動、学習・記憶試験）、性成熟、受胎能、剖検及び器官重量について評価した。

母動物では、妊娠期間及び授乳期間ともに、2,400 U/kg/日まで忍容性は良好で、一般状態、体重及び摂餌量に影響はみられなかった。出生前及び出生後では、2,400 U/kg/日まで妊娠、分娩及び授乳に関する検査並びに F₁ 出生児の死亡率に影響はみられなかった。F₁ 出生児では雌雄ともに生存率、一般状態、体重、摂餌量（離乳後）、機能発達、性成熟、交尾行動、受胎能、剖検及び器官重量に影響はみられなかった。

母動物及び F₁ 出生児に対する無毒性量はいずれも 2,400 U/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験⁴¹⁾

Kbl : JW 系ウサギ (雄 6 例/群) にクリサントスパーゼ 0.5 mL/site (生理食塩液にて 10,000 U/mL 溶液 ; 1,799 ~ 2,058 U/kg) を右大腿部外側広筋に、単回及び 1 日 1 回 2 日間投与した。投与後、剖検日まで投与部位の外観的観察を含め一般状態観察を行い、単回投与群では投与後 2 日、2 日間投与群では 2 回目投与後 1 日に剖検し、すべての投与部位を摘出し、病理組織学的検査を行った。死亡又は瀕死例では、速やかに剖検し、投与部位の観察及び病理組織学的検査を行った。

単回投与群において投与後 1 又は 2 日に 6 例中 5 例が、2 日間投与群では 2 回目投与後 1 日までに 6 例中 3 例が、不規則呼吸、横臥位、流涎、間代性痙攣、脱力、後肢伸展、運動性の低下を示し、死亡又は瀕死状態となり、これらの動物では剖検で、主に肺の暗赤色化又は暗赤色巢の散在、気管又は気管支に泡沫液貯留、心臓に暗赤色巢が認められ、その他、胸腺、大動脈、胃体部粘膜及び精巣上体に暗赤色巢の散在、胸腔に血性胸水の貯留、淡黄色心嚢液の貯留が認められた。

剖検所見 (投与部位) としては、単回投与群においては、6 例中 2 例でごく軽度な赤色変化が認められ、2 日間投与群においては、6 例全例にごく軽度又は軽度な赤色変化、1 例にごく軽度な白色変化がみられた。

病理組織学的所見 (投与部位) としては、単回投与群においては、3 例でごく軽度な細胞浸潤並びにごく軽度又は軽度な変性及び壊死が、2 例でごく軽度又は軽度な出血が認められ、2 日間投与群においては、全例でごく軽度又は軽度な出血、細胞浸潤、変性及び壊死が認められた。

さらに、投与量を減量し、投与回数を 1 回として、単回筋肉内投与による刺激性試験を追加実施した。

Kbl : JW 系ウサギ (雄 6 例/群) にクリサントスパーゼ 0.2 mL/site (生理食塩液にて 10,000 U/mL 溶液 : 637 ~ 690 U/kg) を右大腿部外側広筋に投与した。投与後、剖検日まで投与部位の外観的観察を含め一般状態の観察を行い、各群の半数例 (3 例) をそれぞれ投与後 2 日及び 7 日に剖検し、すべての投与部位を摘出し、病理組織学的検査に供し、死亡例は、発見後速やかに剖検し、投与部位の観察及び病理組織学的検査を行った。

被験物質投与後 2 日 (投与後約 42 時間) に 6 例中 5 例が死亡した。これらの死亡例 5 例の剖検では、口及び鼻の周辺の被毛の汚れ、肺の暗赤色化及び胸腺の暗赤色巢の散在、気管又は気管支の泡沫液の貯留などが認められた。生存例 1 例の一般状態で、投与後 2 日に運動性の低下、体重増加抑制がみられたが、投与後 5 日以降には異常は認められなかった。

剖検所見 (投与部位) としては、投与後 2 日に死亡した 5 例中 2 例で軽度な赤色変化がみられ、投与後 7 日では生存例 1 例でごく軽度な白色変化が認められた。

病理組織学的検査 (投与部位) としては、投与後 2 日の死亡例 5 例全例でごく軽度な細胞浸潤、ごく軽度又は軽度な変性及び壊死、3 例でごく軽度又は軽度な出血が認められた。投与後 7 日では生存例 1 例で、軽度な細胞浸潤、鈣質沈着及び再生が認められた。

以上より、クリサントスパーゼの 10,000 U/mL 溶液はウサギの筋肉に対して軽度な一次刺激性を有するが、投与後 7 日では、組織修復像が認められたことから、可逆的な変化であることが示された。

(7) その他の特殊毒性

1) その他の試験

① 糖尿病誘発作用 (サル、ウサギ)⁴¹⁾

アカゲザル (雌 1 例) にクリサントスパーゼ 2,000 U/kg/日を 5 日間静脈内投与し、ブドウ糖負荷試験を投与前 (-1 日) 及び投与 5 日に実施したところ、血漿中グルコース及びインスリン濃度に有意な影響はみられなかった。

ウサギ (系統及び性別は不明、1 例) にクリサントスパーゼ 10,000 U/kg を単回静脈内投与し、投与後 10 日まで血液生化学的検査を実施した結果、血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響はみられなかった。

②発熱性物質試験（ウサギ）⁴¹⁾

ウサギ（3例/群、系統及び性別は不明）にクリサンタスパーゼ 2,000 U/kg を単回静脈内投与し、投与後 3 時間にわたり体温を測定したところ、試験後 2 例が死亡したが、発熱性はみられなかった。

また、NZW 系ウサギ（雌 3 例/群）にクリサンタスパーゼ 2,000 U/kg を単回静脈内投与し、投与後 3 時間にわたり体温を測定したところ、発熱性はみられなかった。

③交差反応性^{11, 15)}

即時型アレルギー反応（アナフィラキシー反応）

モルモット（6例/群）に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora*（NCPB1066 株^{注1)}）由来の L-アスパラギナーゼ 600 U を 2~3 日間隔で 4 回皮下投与し、5 週間後に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 600 U を静脈内投与した結果、初回投与時と同一の L-アスパラギナーゼを投与された群ではアナフィラキシー反応が認められたが、初回投与時と異なる L-アスパラギナーゼを投与された群ではアナフィラキシー反応は認められず、免疫交差性は示さないと考えられた。

表 モルモットにおける即時型アレルギー反応

感作抗原	惹起抗原	惹起後 5 分以内の死亡動物数/感作動物数	
		<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ
<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ		4/9	0/8
大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ		0/8	8/8

遅延型アレルギー反応

モルモット（6例/群）に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ又は *Erwinia carotovora*（NCPB1066 株^{注1)}）由来の L-アスパラギナーゼをフロイント完全アジュバント^{注2)} とともに皮下投与し、2 週間後に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ若しくは *Erwinia carotovora* 由来の L-アスパラギナーゼ 10 µg 又は精製ツベルクリンを皮内投与した結果、精製ツベルクリン投与群及び初回投与時と同一の L-アスパラギナーゼを投与された群では皮膚の炎症が認められたが、初回投与時と異なる L-アスパラギナーゼを投与された群では、皮膚の炎症は認められず、遅延型アレルギー反応における免疫交差性は認められなかった。

表 モルモットにおける遅延型皮膚反応

感作抗原	惹起抗原	惹起後 24 時間での皮膚の厚さの増加率 (%)		
		精製ツベルクリン	<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ
対照群（生理食塩液） ：フロイント完全アジュバント		71	0	0
<i>Erwinia carotovora</i> 由来 L-アスパラギナーゼ ：フロイント完全アジュバント		35	69	0
大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ ：フロイント完全アジュバント		29	0	66

注 1) 本剤のマスターセルバンクは NCPB1066 株より得た菌体より調製されており、NCPB1066 株は 1975 年に *Erwinia carotovora* から *Erwinia chrysanthemi* に再分類されているため、クリサンタスパーゼの産生菌と同一の菌株となる。

注 2) アジュバントの一種で、流動パラフィンに界面活性物質を添加し、BCG や結核菌の死菌を加えたもの。抗体産生、遅延型アレルギー反応や細胞性免疫、タンパク質抗原に対する Th1 型免疫応答が誘導でき、実験的に広く用いられている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アーウィナーゼ筋注用 10000

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クリサンタスパーゼ

劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。(光及び温度に対する安定性は「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：ロイナーゼ注用 5000 及び 10000

7. 国際誕生年月日

1985 年 7 月 19 日 (「Erwinase[®]」英国承認日)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アーウィナーゼ筋注用 10000	2016 年 12 月 19 日	22800AMX00719000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 6 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当なし

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当なし

11. 再審査期間

8 年：2016 年 12 月 19 日～2024 年 12 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当なし

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アーウィナーゼ筋注用 10000	4291464E1027	4291464E1027	129305001	622930501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kidd JG. J Exp Med. 1953 ; 98 (6) : 565-582. [PMID : 13109110]
- 2) Kidd JG. J Exp Med. 1953 ; 98 (6) : 583-606. [PMID : 13109111]
- 3) Broome JD. J Exp Med. 1963 ; 118 (1) : 99-120. [PMID : 14015821]
- 4) Broome JD. J Exp Med. 1963 ; 118 (1) : 121-148. [PMID : 14015822]
- 5) Wade HE, et al. Lancet. 1968 ; 2 (7571) : 776-777. [PMID : 4175572]
- 6) 社内資料：起原又は発見の経緯及び開発の経緯 (2016年12月19日承認、CTD1.5)
- 7) 社内資料：非臨床試験の緒言 (2016年12月19日承認、CTD2.6.1)
- 8) Hersh EM. Transplantation. 1971 ; 12 (5) : 368-376. [PMID : 4948688]
- 9) Kotzia GA, et al. J Biotechnol. 2007 ; 127 (4) : 657-669. [PMID : 16984804]
- 10) Krasotkina J, et al. Biotechnol Appl Biochem. 2004 ; 39 (2) : 215-221. [PMID : 15032742]
- 11) 非臨床薬理試験 (2016年12月19日承認、審査報告書 3.)
- 12) King OY, et al. Cancer. 1974 ; 33 (3) : 611-614. [PMID : 4592901]
- 13) 開発の経緯 (2016年12月19日承認、審査報告書 1.2)
- 14) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. “「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価 (抗がんWG)”. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000inni-att/2r9852000000int1.pdf> (accessed 2022-11-01)
- 15) MacLennan AP, et al. Colloq Internat CNRS. 1971 ; 197 : 409-424. [PMID : なし]
- 16) 薬理試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2)
- 17) 国内第 I/II 相試験 (試験番号：OP-01-001 試験) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 18) 臨床データパッケージ (2016年12月19日承認、審査報告書 7.)
- 19) 海外第 III 相試験 (試験番号：AALL07P2 試験) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 20) 海外 CU 試験 (試験番号：EMTP 試験) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 21) 臨床的有効性の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.7.3)
- 22) 国内第 I/II 相試験の概要 (試験番号：OP-01-001 試験) (2016年12月19日承認、審査報告書 7.1.1.1)
- 23) 臨床的安全性の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.7.4)
- 24) Neuman RE, et al. Science. 1956 ; 124 : 124-125 [PMID : 13337363]
- 25) Haley EE, et al. Cancer Res. 1961 ; 21 : 532-536 [PMID : 13710714]
- 26) Cooney DA, et al. Annu Rev Pharmacol. 1970 ; 10 : 421-440 [PMID : 4911021]
- 27) Cachumba JJM, et al. Braz J Microbiol. 2016 ; 47 (Suppl 1) : 77-85. [PMID : 27866936]
- 28) Roberts J, et al. Cancer Biochem Biophys. 1976 ; 1 (4) : 175-178. [PMID : 788892]
- 29) 臨床的有効性の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.7.3)
- 30) 母集団解析 (2016年12月19日承認、審査報告書 6.2.2)
- 31) 臨床薬理試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.7.2)
- 32) 薬物動態試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.6.4)
- 33) その他の組織への移行性 (2016年12月19日承認、審査報告書 4.3)
- 34) Albertsen BK, et al. Br J Haematol. 2001 ; 115 (4) : 983-990. [PMID : 11843837]
- 35) 肝機能障害及び腎機能障害による薬物動態への影響 (2016年12月19日承認、審査報告書 6.2.3)
- 36) Bartalena L, et al. J Endocrinol Invest. 1989 ; 12 (7) : 489-493. [PMID : 2551951]
- 37) Ferster A, et al. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992 ; 14 (3) : 192-196. [PMID : 1510186]
- 38) Heidemann PH, et al. Eur J Pediatr. 1981 ; 136 (3) : 291-295. [PMID : 6167443]
- 39) Garnick MB, et al. N Engl J Med. 1979 ; 301 (5) : 252-253. [PMID : 109764]
- 40) 安全性薬理試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.4.2.3)
- 41) 毒性試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.6.6)
- 42) 遺伝毒性試験 (2016年12月19日承認、審査報告書 5.3)
- 43) がん原性試験 (2016年12月19日承認、審査報告書 5.4)

2. その他の参考文献

- ・ アスパラギナーゼによる過敏症及び無症候性の不活性化の特定とマネジメントに関する欧州血液学会のガイドライン
van der Sluis IM, et al. Haematologica. 2016 ; 101 (3) : 279-285. [PMID : 26928249]

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年8月時点において、本剤は英国（1985年7月承認）及び日本を含む12カ国で承認されている。

なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。日本の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

外国における承認状況

国名	英国
販売名	Erwinase, 10,000 IU/vial, Powder for solution for injection/infusion
剤形・含量	1バイアル中クリサンタスパーゼ 10,000 U 含有 注射剤（粉末）
効能又は効果	本剤は、大腸菌由来のアスパラギナーゼに過敏症を示した急性リンパ芽球性白血病（ALL）患者の治療における化学療法レジメンの一薬剤として適応がある。 本剤は、生後4ヵ月以上の小児患者及び成人患者に適応がある。
用法及び用量	<u>用量</u> 推奨用量は 20,000 又は 25,000 IU/m ² を週3回（例：月曜日／水曜日／金曜日）投与である。 治療は実施医療機関の治療プロトコールに従って調整する。 <u>用法</u> 本剤の溶液は点滴静注又は筋肉内注射で投与することができる。 点滴静注では、溶解した溶液を更に 100 mL の生理食塩液で希釈し、1～2 時間かけて投与すること。 筋肉内注射では、1ヵ所の注射部位に投与する溶液量は 2 mL を超えてはならない。この容量を超える場合は、複数の部位に注射すること。

(2022年11月1日時点)

日本における承認状況

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。
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 1m ² あたり 25,000U を週3回、筋肉内投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書の記載内容とは異なる。

日本における記載状況

<p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p>
--

国名	添付文書の記載内容
英国	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate data from the use of crisantaspase (<i>Erwinia</i> L-asparaginase) in pregnant women. Limited reports in humans of the use of E.coli asparaginase in combination with other antineoplastics during pregnancy did not providesufficient data to conclude. However, based on effects on embryonal/foetal development shown in pre-clinical studies(see section 5.3),</p> <p>Erwinase should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u></p> <p>Women of childbearing potential should use effective contraception and avoid becoming pregnant while being treated with asparaginase-containing chemotherapy.</p> <p>Since an indirect interaction between components of the oral contraception and asparaginase cannot be ruled out, oralcontraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraceptives should be used in women of childbearing potential.</p> <p>Men should use effective contraceptive measures and be advised to not father a child while receiving asparaginase. The time period following treatment with asparaginase when it is safe to become pregnant or father a child is unknown. As a precautionary measure it is recommended to wait for three months after completion of treatment. However, treatment with other chemotherapeutic agents should also be taken into consideration.</p> <p><u>Breastfeeding</u></p> <p>It is not known whether crisantaspase (<i>Erwinia</i> L-asparaginase) is excreted in human breast milk. Potential serious adverse reactions may occur in nursing infants, therefore Erwinase should be discontinued during breastfeeding.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no human data on the effect of crisantaspase on fertility. In rats, crisantaspase did not affect male and female fertility. However, a decrease in sperm count was observed in male rats (see section 5.3). The relevance of this finding to humans is not known.</p>

国名	添付文書の記載内容
英国	<p>4. 臨床的詳細事項</p> <p>4.6 生殖能を有する者、妊婦及び授乳婦</p> <p><u>妊婦</u></p> <p>妊婦へのクリサントスパーゼ (<i>Erwinia</i> 由来 L-アスパラギナーゼ) の使用について十分なデータは得られていない。妊娠中に大腸菌由来アスパラギナーゼを他の抗腫瘍薬と併用投与したヒトでの限られた報告からは、結論付けるのに十分なデータは得られていない。しかし、非臨床試験で示された胚/胎児発生への影響 (5.3 参照) に基づき、妊娠中は、胎児への潜在的なリスクを上回るベネフィットが得られる場合を除き、本剤を投与してはならない。</p> <p><u>妊娠する可能性のある女性/男性及び女性における避妊</u></p> <p>妊娠の可能性がある女性は、アスパラギナーゼを含む化学療法で治療中は効果的な避妊法を使用し、妊娠しないようにすること。</p> <p>経口避妊成分とアスパラギナーゼとの間接的な相互作用が否定できないため、このような臨床状況では経口避妊薬は十分に安全であるとは考えられない。妊娠する可能性がある女性には、経口避妊薬以外の方法を用いること。</p> <p>男性は効果的な避妊法を用いるべきであり、本剤投与中は妊娠させないように指導すること。</p> <p>本剤投与後、安全に妊娠又は子をもうけることができる期間は不明である。予防策として、治療終了後3ヵ月間待つことが推奨される。しかし、他の化学療法剤による治療も考慮に入れるべきである。</p> <p><u>授乳中</u></p> <p>クリサントスパーゼ (<i>Erwinia</i> 由来 L-アスパラギナーゼ) がヒトの母乳中に分泌されるかは不明である。授乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳中は本剤を中止すること。</p> <p><u>受胎能</u></p> <p>クリサントスパーゼの受胎能への影響に関するヒトでのデータはない。ラットにおいて、クリサントスパーゼは雌雄の受胎能に影響を及ぼさなかった。しかし、雄ラットでは精子数の減少が認められた (5.3 参照)。この所見のヒトへの関連性は明らかではない。</p>

(2022年11月1日時点)

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児」の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書の記載内容とは異なる。

日本における記載状況

<p>9.7 小児等</p> <p>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。</p>

国名	添付文書の記載内容
英国	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p>d. Pediatric population</p> <p>Compared with children, the incidence of hepatic and pancreatic toxicities and of venous thromboembolic events may be increased in adolescents and young adults.</p> <p>4. 臨床的詳細事項</p> <p>4.8 有害事象</p> <p>d. 小児集団</p> <p>小児と比較して、青年期及び若年成人では肝及び脾の毒性と静脈血栓塞栓症イベントの発生頻度が高い可能性がある。</p>

(2022年11月1日時点)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

