

ALL/LBL 治療における アスパラギナーゼ製剤の 副作用マネジメント

過敏症編

—アーウィナーゼ®への切り替えを検討すべき初期症状、切り替えの意義—

監修



加藤 元博

(東京大学医学部附属病院
小児科学教室 教授)



長藤 宏司

(久留米大学病院
血液・腫瘍内科 教授)

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]

アスパラギナーゼ製剤による 過敏症マネジメントの現状

アスパラギナーゼ製剤は、ALL/LBLに対する重要な治療薬であるが、過敏症、肺炎、凝固異常などの副作用が知られており(図)、特に過敏症はアスパラギナーゼの不活化に関連して治療効果の減弱にもつながるため、適切なマネジメントが求められる。

ALL/LBL治療に関するNCCN Guidelines^{1,2)}および欧米からのConsensus expert recommendations³⁾を踏まえ、本邦では「ロイナーゼ®またはオンキャスパー®による治療中にGrade 2以上の過敏症(アレルギー反応)が疑われた場合は、後治療としてアーウィナーゼ®への切り替えを検討することは妥当である」と提唱されている⁴⁾。

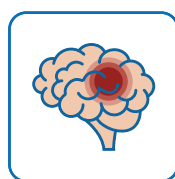
しかし、実臨床では切り替えの見極めが難しい症状が多い。

本資料では、実臨床においてアーウィナーゼ®への切り替えを検討すべき初期症状、およびアーウィナーゼ®への切り替えによる意義を紹介する。

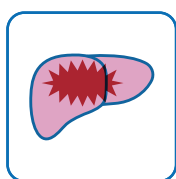
加藤 元博 東京大学医学部附属病院 小児科学教室 教授

長藤 宏司 久留米大学病院 血液・腫瘍内科 教授

図 アスパラギナーゼ製剤の主な副作用等



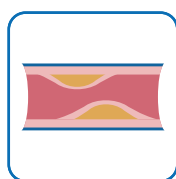
高アンモニア血症



肝障害
(血中ビリルビン増加、
高トランスアミナーゼ血症)



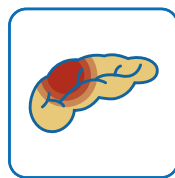
高血糖



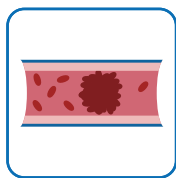
脂質異常症
(高トリグリセリド血症)



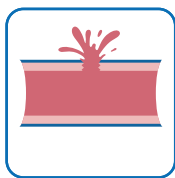
過敏症



肺炎



血栓症



低フィブリノゲン血症
／出血



サイレント・
インアクチベーション



インフュージョン・
リアクション

ALL：急性リンパ性白血病

LBL：リンパ芽球性リンパ腫

1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia. version 2. 2024.
2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. version 6. 2023.
3) van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Haematologica. 2016; 101: 279-85.
4) 小川 千登世, 石原 卓, 今井 千速, 岡本 康裕, 加藤 元博, 康 勝好, 後藤 裕明, 堺田 恵美子, 佐藤 篤, 下之段 秀美, 関水 匡大, 豊田 秀実, 早川 文彦, 矢野 未央, 山崎 悦子, 真部 淳. 血液内科. 2024; 88 (4) : 445-454.

過敏症に伴うアーウィナーゼ®への切り替えを検討すべき初期症状

このような初期症状であっても、アーウィナーゼ®への切り替えの検討が必要



皮疹(部分的)
+
かゆみ(自制的)



腹痛(弱い)



顔面の腫れ
(部分的)

監修コメント

アスパラギナーゼ製剤(L-アスパラギナーゼ、ペグアスパルガーゼ)による過敏症の初期症状(イラスト)を認めた場合は、症状が重篤化しアスパラギナーゼ製剤による治療の中止に至らないように、アーウィナーゼ®への切り替えを検討することが重要です。

アーウィナーゼ®への切り替えの際は凝固検査値も参考にします。また、アスパラギナーゼ製剤による治療では、アスパラギナーゼがL-アスパラギン(およびグルタミン)をアスパラギン酸とアンモニアに分解する結果、高アンモニア血症が発現する可能性があることや、膵炎による腹痛、他剤併用による消化性潰瘍や便秘等に関する腹痛が生じる可能性があるため鑑別が必要であり、投与後は注意深い経過観察が推奨されます。

重篤な過敏症が発現した場合は、アスパラギナーゼ製剤の投与が継続できなくなる場合や、投与ができていても効果が不十分になってしまう場合などがあり、治療成績への影響も懸念されます。

一方で、アスパラギナーゼ製剤による過敏症発現後のアーウィナーゼ®への切り替えが、過敏症が発現せずに切り替えなかった場合と比べて、無イベント生存率(EFS)に有意差は認められなかったこと(本リーフP4 図1)¹⁾、アスパラギナーゼ製剤による治療期間が26週以上であった患者群では、アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーおよび/または不耐のために25週以下であった患者群よりも5年EFSが高かったこと(本リーフP5 図2)²⁾も報告されています。

参考 アーウィナーゼ®への切り替えを検討すべき臨床検査値

凝固検査値



血中アンモニア濃度

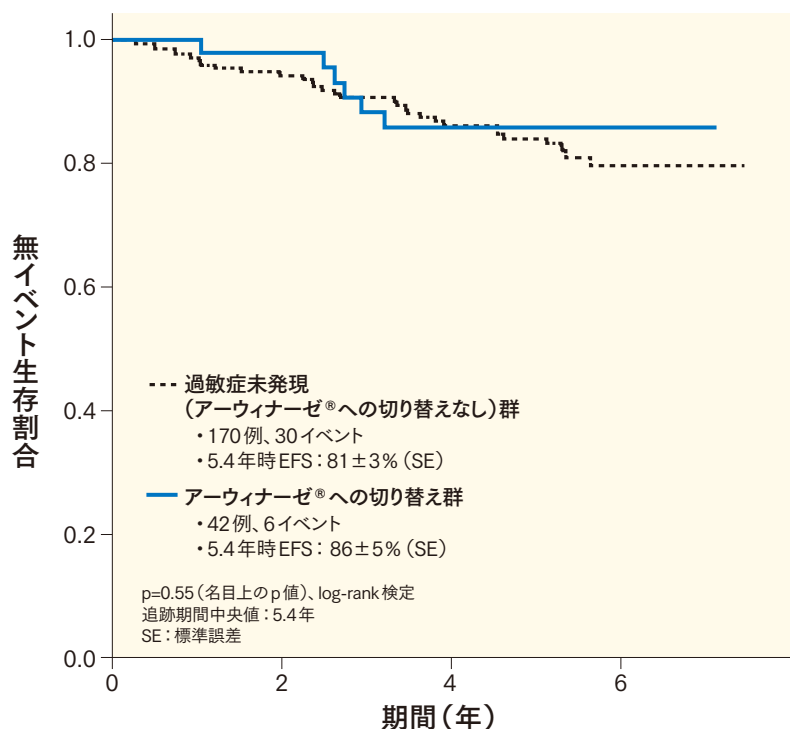
1) Vrooman LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 199-205.

2) Silverman LB, et al. *Blood*. 2001; 97: 1211-8.

過敏症に伴うアーウィナーゼ®への切り替えの意義

アーウィナーゼ®への切り替え群では、治療上有効なアスパラギナーゼ活性値(0.1 IU/mL以上)を達成し、EFSにおいて過敏症未発現(アーウィナーゼ®への切り替えなし)群との間に有意差が認められなかった¹⁾。

図1 EFS(海外データ)



アーウィナーゼ®の安全性

42例中14例(33%)で過敏症[局所反応のみ5例(12%)、全身性蕁麻疹を含む全身性の過敏性反応が9例(21%)、全例がペグアスパルガーゼに切り替え]が認められた。重度の肺炎が2例(5%)でアスパラギナーゼ治療を恒久中止した。軽度の肺炎が1例(2%)で回復後に治療を再開した。インスリンを必要とする高血糖が1例(2%)で認められ、血栓症の発現は認められなかった。死亡例は寛解中の敗血症が1例であった。

〈試験方法〉

目的: *E. Coli*由来アスパラギナーゼによるアレルギー発現後にアーウィナーゼ®に切り替えたALL小児患者における酵素活性と忍容性を評価する。試験デザイン: 非盲検対象: 2000年9月から2002年12月に新規診断された小児ALL患者215例(1~18歳) 投与方法: Dana Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium Protocol 00-01に登録し、強化療法として診断後7週目から*E. Coli*由来アスパラギナーゼを30週間連続で筋肉内投与(IM)した。アレルギー反応が認められた場合はアーウィナーゼ®(25,000 IU/m²、3日または4日間隔で週2回、IM)に切り替え、さらにアレルギー反応が認められた場合はペグアスパルガーゼ(2,500 IU/m²、毎週、IM)に切り替えた。すべてのアスパラギナーゼ製剤による治療は、軽度/中等度の肺炎または深部静脈血栓症が認められた場合は休薬し回復後に再開し、重度の肺炎またはアレルギー反応が認められた場合は恒久中止した。評価項目: アーウィナーゼ®の血清アスパラギナーゼ活性最低値(NSAA)、無イベント生存期間(EFS)、安全性

解析計画: 記述統計は必要に応じてパーセンテージで示した。EFSは診断から初回イベント(導入療法不応、導入療法中の死亡、寛解中の死亡または再発)までの期間と定義され、解析対象は強化療法開始時に生存し完全寛解状態の患者のみとした。判定基準: アスパラギナーゼ製剤による毒性は、過敏症、肺炎、高血糖(インスリンを要する)、血栓症、出血に関するデータをプロスペクティブに収集し、本試験で定義した症状や重症度等に基づいて評価した。NSAAはアーウィナーゼ®投与3日または4日後(次の投与直前)に3週間毎で測定し、0.1 IU/ml以上の場合を治療上有効とした。

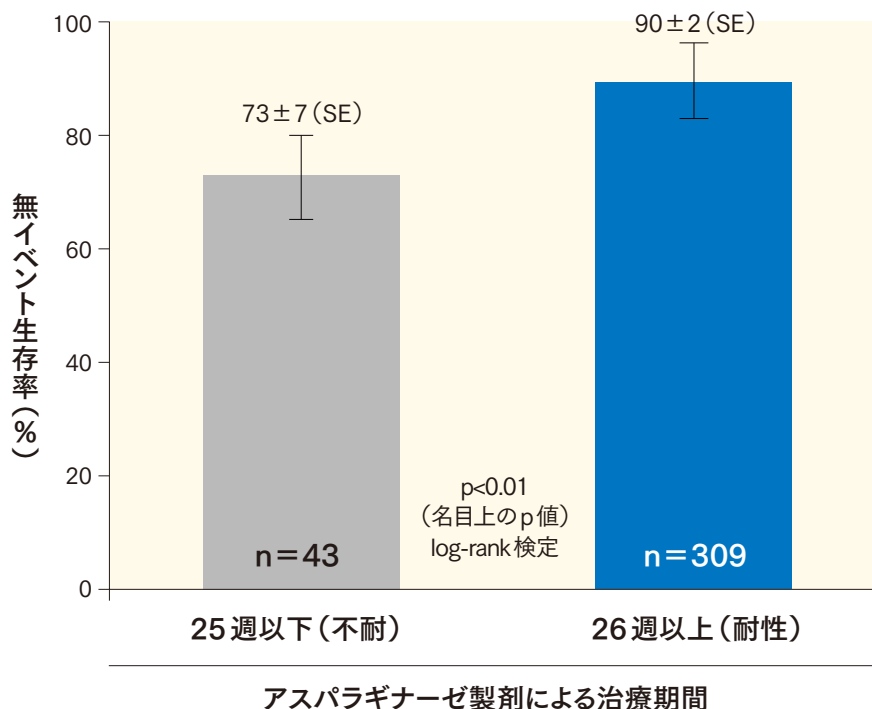
1) Vrooman LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 199-205.

アーウィナーゼ®電子添文 2023年6月改訂(第2版)(抜粋)

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。
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。

アスパラギナーゼ製剤による治療期間が26週以上であった患者群では、アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーおよび/または不耐のために25週以下であった患者群よりも5年EFSが高かった²⁾。

図2 5年時EFS(海外データ)



出典2) より作成

安全性

アスパラギナーゼ製剤に関連した毒性が377例中109例(29%)で発現した。主な毒性はアレルギー反応57例(15%)、肺炎26例(7%)、凝固異常(血栓症または臨床的出血と定義)17例(4.5%)、中枢神経系(CNS)血栓症3例(1%)であった(論文中にアーウィナーゼ®の安全性についての記載なし。DI頁の安全性情報を参照)。

(試験方法)

目的：ALL小児患者を対象にアスパラギナーゼ製剤によるアレルギーおよび/または不耐性の転帰への影響を検討する。試験デザイン：無作為化、非盲検 対象：1991年12月から1995年12月に新規診断された小児ALL患者377例(0~18歳) 投与方法：DFCI ALL Consortium Protocol 91-01に登録し、強化療法中のアスパラギナーゼ製剤の投与を30週間として、ベグアスバルガーゼ群(2,500 IU/m²、隔週、IM、15回投与)または*E.coli*由来アスパラギナーゼ群(25,000 IU/m²、毎週、IM、30回投与)に無作為化割付した(ベグアスバルガーゼはカナダで使用できなかったため、カナダの127例は無作為化の対象とならず、*E.coli*由来アスパラギナーゼ群に割り付けられた)。軽度のアレルギー症状(局所反応、皮疹)が認められた場合は30週間の治療を完了するため、*E.coli*由来アスパラギナーゼ投与例はベグアスバルガーゼ(毎週)に、ベグアスバルガーゼ投与例は*E.coli*由来アスパラギナーゼに切り替えた。その後にアレルギー症状が認められた場合はアーウィナーゼ®(25,000 IU/m²、週2回)に切り替えた。アスパラギナーゼ製剤による治療は、軽度の肺炎または深部静脈血栓症が認められた場合は回復するまで休薬し、重度のアレルギー症状(気管支痙攣および/または口唇または舌の腫脹)、重度の肺炎(酸素濃度の上昇を伴う72時間以上の腹痛)、CNS血栓症またはすべてのアスパラギナーゼ製剤による軽度のアレルギー症状が発現した場合は恒久中止した。24ヵ月の継続的な完全寛解(CCR)が得られた患者はアスパラギナーゼ治療を中止した。評価項目：EFS、無白血病生存期間(LFS)、全生存期間(OS)、CNS LFS(完全寛解からCNS関連再発までの期間)、安全性

解析計画：EFS、LFSおよびOSはKaplan-Meier法を用いて推定し、標準誤差はGreenwood式を用いて算出した。EFS、LFS、OSの単変量解析はlog-rank検定を用い、各予後因子はCox比例ハザード回帰モデルによる重回帰分析を行った。アスパラギナーゼ不耐性が転帰に及ぼす影響は、診断後40週間生存イベント発現がなかった非Ph+染色体患者全例を対象としたランダム解析で評価した。本試験で行われる5回の無作為化のうち、主要な有効性比較である6-メルカプトプリン(MP)の用量比較の無作為化に基づきサンプルサイズが決定された[両側検定(有意水準0.05)、検出力80%でイベントリスクを45%減少させるためには360例の登録と評価が必要]。アスパラギナーゼ製剤の無作為化比較では、利用可能なサンプルサイズが小さいことから(カナダではベグアスバルガーゼが使用できない)、毒性減少を検出するため、検出力80%で毒性反応リスクを20%から8%へ減少させるデザインとした。判定基準：診断後40週間生存のCR(アスパラギナーゼ製剤による治療を30週間完遂できた可能性がある)352例について、アスパラギナーゼ製剤によるアレルギーおよび/または不耐性が転帰に影響を与えたかどうかを評価した。転帰イベントは、導入療法中の死亡、完全寛解に至らなかった場合(診断後52日時点で白血病が持続と定義)、寛解中の死亡および再発とした。EFSは完全寛解から最初の転帰イベントまでの期間で、導入療法の不応と導入療法中の死亡はゼロ時点のイベントとみなされた。

2) Silverman LB, et al. Blood. 2001; 97: 1211-8.

成人 ALL の治療成績は不良であり、 治療成績の向上が求められている

小児 ALL

治療成績

過去 40 年間の化学療法の進歩は顕著であり、現在では 75～85% の EFS、80～95% の OS が達成されている^{1,2)}。

成人 ALL

治療成績

2000 年代半ば以降に発表された治療成績では、予後因子に応じて造血幹細胞移植が組み込まれている臨床試験が多く、化学療法単独の治療成績とはいえないことに注意が必要であるが、5 年 OS は 32～60% である³⁾。

転帰不良の主な要因⁴⁾

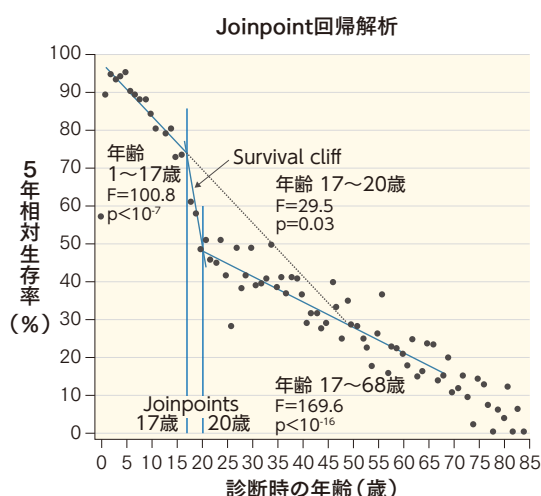
- ・薬剤耐性を示す高リスク白血病の頻度が高い
- ・患者意思による治療拒否
- ・治療に対する忍容性とコンプライアンスが低い
- ・治療レジメンの効果が低い

年齢別 5 年相対生存率

5 年相対生存率は加齢に伴って低下し、17 歳と約 70 歳では 60% ほどの開きがあり、特に 20 歳では 17 歳よりも約 30% 低かった (図)^{5,6)}。

図

ALL 患者の 5 年相対生存率
(2000 年～2007 年、診断時の年齢別)⁵⁾



概要⁶⁾

対象：2000 年～2007 年に ALL と診断され、米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program に登録された患者
方法：Joinpoint 回帰分析により ALL と診断された年齢と 5 年相対生存率との関連を解析した。

Reproduced with permission from JAMA Oncol. 2018. 4 (5): 725-734.

Copyright © 2018 American Medical Association.

All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

監修コメント

成人 ALL は、小児に比べて治療成績は不良であり、その背景には複数の要因が考えられていますが、治療成績向上のためには、導入療法の段階から抗癌剤による治療効果を最大化することが求められます。

アスパラギナーゼ製剤による治療においても、過敏症により治療中止に至らないように、その臨床症状を見極め、適切なタイミングでアーウィナーゼ® に切り替えることによって、アスパラギナーゼ製剤による治療を継続することが重要です。

1) 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会発行 造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病 (第 4 版) 2023 年。

2) Kato M, et al. J Clin Oncol. 2025; 43: 567-577.

3) 日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版 第 3.1 版。金原出版株式会社, 2024.

4) Pui CH, et al. New Engl J Med. 2006; 354: 166-178.

5) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. SEER* Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2016 Sub (2000-2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.

6) Siegel SE, et al. JAMA Oncol. 2018; 4: 725-34.

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

【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。

第Ⅰ相試験

- ・最初の3例にレベル1[1日1回：25,000U/m²(上限なし)]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。

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。

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

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[1日1回：20,000U/m²(上限なし)]に移行した患者はいなかった。
- ・効果安全性評価委員会が検討した結果、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。

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。

安全性

有害事象(第Ⅰ/Ⅱ相試験)【副次評価項目、安全性解析対象集団】

- ・第Ⅰ/Ⅱ相試験の併合解析において、有害事象は安全性解析対象集団100.0%(24/24例)389件に認められた。
- ・発現頻度が最も高かった有害事象は好中球数減少で95.8%(23/24例)であり、次いで白血球数減少が91.7%(22/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が87.5%(21/24例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中フィブリノゲン減少がそれぞれ83.3%(20/24例)、アンモニア増加が66.7%(16/24例)、リンパ球数減少が58.3%(14/24例)、アンチトロンビンⅢ減少が54.2%(13/24例)、血小板数減少が50.0%(12/24例)、血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加及びC-反応性蛋白増加がそれぞれ45.8%(11/24例)、血中トリグリセリド増加及びヘモグロビン減少がそれぞれ41.7%(10/24例)であった。
- ・死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

PSL：プレドニゾロン、VCR：ビンクリスチン、THP-ADR(Tetrahydropyranyladiamycin)：ピラルビシン、RD：推奨用量、DLT：用量制限毒性

アーウィナーゼ®電子添文 2023年6月改訂(第2版)(抜粋)

- 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1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

Drug Information

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

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〔重篤な肺炎が起ころおそれがある〕
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 ブドウ糖水和物	0.58mg 5.0mg	氷酢酸 水酸化ナトリウム	適量 適量	

(1U: 37℃でL-アスパギンを分解し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	pH ^(注1)	6.4～7.0
剤形	凍結乾燥注射剤	浸透圧 ^(注2)	1.2(生理食塩水に対する比)
性状	白色の塊又は粉末		

注1) 本剤を日局生理食塩水2mLにて調製したとき。

注2) 本剤を日局生理食塩水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1㎡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]

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 授乳期
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]

貯 法: 2～8℃で保存

有効期間: 36箇月

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

	10%以上	10%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパシー	
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	尋麻疹、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水1～2mLに溶解すること。
14.1.2 日局生理食塩水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、又は振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を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

一般的名称: クリサントスパーゼ(Crisantaspase)
分子式・分子量: C₈₁₈₄H₁₁₀₄₀N₁₇₂₈O₁₉₀₄S₃₆: 140214.66(四量体)
単量体 C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉: 35053.67
本 質: クリサントスパーゼは、*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

2025年5月

OHARA

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