

総合製品 情報概要

日本標準商品分類番号 874291

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

薬価基準収載

 **アーウィナーゼ[®] 筋注用10000**

ERWINASE[®] for intramuscular injection 10000

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 L-アスパラギナーゼ製剤による重篤な膵炎の既往歴のある患者 [重篤な膵炎が起こるおそれがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

目次

I . 開発の経緯	4
II . 特性	5
III . 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	6
1. 警告	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	6
6. 用法及び用量	7
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
11. 副作用	8
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	9
14. 適用上の注意	9
15. その他の注意	9
IV . 臨床成績	10
1. 国内第 I / II 相試験 (OP-01-001 試験) (評価資料)	10
2. 海外第 III 相試験 (AALL07P2 試験) (評価資料)	18
3. 海外コンパッションネートユース試験 (EMTP 試験) (参考資料)	24
V . 薬物動態	34
1. 血中濃度	34
2. 吸収	37
3. 分布	37
4. 代謝	37
5. 排泄	37
6. 薬物動態学的薬物相互作用	37
7. その他の薬物動態試験	37
VI . 薬効薬理	38
1. 作用機序	38
2. 非臨床試験	39
VII . 安全性薬理試験及び毒性試験	43
1. 安全性薬理試験	43
2. 毒性試験	43
VIII . 有効成分に関する理化学的知見	49

IX. 製剤学的事項	49
X. 取扱い上の注意	49
XI. 包装	49
XII. 関連情報	50
XIII. 主要文献	50
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	51

I. 開発の経緯

アーウィナーゼ®[一般的名称:クリサントスパーゼ] (以下、本剤)は、*Erwinia chrysanthemi* 菌 (*Er chrysanthemi*) 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トスパーゼ10,000Uを含む凍結乾燥注射剤である。

本剤は、アスパラギンの枯渇が抗腫瘍効果をもたらすと考えられる急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia:ALL)、急性骨髄性白血病及び非ホジキンリンパ腫を適応症として、1985年7月に英国で承認された。

なお、本剤は、2023年8月時点において主にALLを適応症として日本を含む16カ国で承認されている。

国内では、2010年に開催された第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、厚生労働省から開発要請を受けて、大原薬品工業株式会社が開発に着手した。2012年から「急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫(Lymphoblastic Lymphoma:LBL)に対するエルウィニアL-アスパラギナーゼの第I/II相臨床試験」を開始した。

第I相試験で早期強化療法として、本剤、プレドニゾロン(Prednisolone:PSL)、ビンクリスチン(Vincristine:VCR)及びピラルビシン(Tetrahydropyranlyadriamycin:THP-ADR)の併用療法を実施する際の本剤の推奨用量(Recommended Dose:RD)の決定を主要評価項目とし、用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity:DLT)の同定及び安全性を評価した。第II相試験では安全性評価、薬物動態の検討を含めた有効性の探索及び酵素製剤としての薬力学的作用の評価(薬物動態試験)、有効性、安全性を総合的に評価した。

本試験を含む臨床試験データに基づき、2015年12月に製造販売承認申請を行い、2016年12月に「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を取得した。

Ⅱ. 特性

- 1 アーウィナーゼ[®] [一般的名称: クリサントスパーゼ] (以下、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 *Er chrysanthemi* 菌由来のL-アスパラギンアミド加水分解酵素製剤である。 (P.6 参照)
- 2 本剤は、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。 (P.38 参照)
- 3 モルモットを用いた試験において、本剤と大腸菌由来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。 (P.41 参照)
- 4 大腸菌由来L-アスパラギナーゼ製剤に対してアレルギー反応の既往歴のある「急性リンパ性白血病」又は「リンパ芽球性リンパ腫」患者を対象に、併用療法における本剤の安全性及び有効性を評価した第Ⅱ相試験において、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0.1U/mL以上であった患者の割合[90%CI]は、100[83.8, 100]%であった。 (P.10～17 参照)
- 5 本剤の重大な副作用として、過敏症 (頻度不明)、膵炎 (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。主な副作用 (10%以上) は頭痛、嘔吐、高アンモニア血症、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、発熱である。 (P.8 参照)
詳細は、電子添文等の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2023年6月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成

1 警告

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

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]

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 0.58mg ブドウ糖水和物 5.0mg 氷酢酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

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

3.2 製剤の性状

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

注1) 本剤を日局生理食塩液 2mLにて調製したとき。

注2) 本剤を日局生理食塩液 1mLにて調製したとき。

4 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

8 重要な基本的注意

- 8.1 過敏症があらわれることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肺炎検査を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 凝固異常があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にフィブリノゲン、プロトロンビン時間、AT-Ⅲ、APTTを含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.6 参照]
- 8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.4 参照]
- 8.6 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.5 参照]

9 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 **合併症・既往歴等のある患者**
 - 9.1.1 **肺炎又はその既往歴のある患者**

肺炎が悪化又は再発するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
 - 9.1.2 **凝固異常又はその既往歴のある患者**

凝固異常が悪化又は再発するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]
 - 9.1.3 **糖尿病の患者**

糖尿病が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]
 - 9.1.4 **骨髄抑制のある患者**

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[8.5、11.1.4 参照]
 - 9.1.5 **感染症を合併している患者**

感染症が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]
- 9.3 **肝機能障害患者**

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.6、11.1.5 参照]
- 9.4 **生殖能を有する者**

妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ウサギ)で、胚・胎仔死亡及び催奇形性が報告されている。[2.3、9.4 参照]
- 9.6 **授乳婦**

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

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 **高齢者**

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

11 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症 (頻度不明)

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

11.1.2 肺炎 (頻度不明)

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

11.1.3 凝固異常 (95.8%)

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

11.1.4 骨髄抑制 (58.3%)

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

11.1.5 肝機能障害 (66.7%)

ALT上昇 (62.5%)、AST上昇 (58.3%)、血中ビリルビン増加 (33.3%) 等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3 参照]

11.1.6 高血糖 (頻度不明)

[8.4、9.1.3 参照]

11.1.7 感染症 (8.3%)

肺炎 (頻度不明)、敗血症 (頻度不明)、菌血症 (4.2%)、気管支炎 (4.2%)、咽頭炎 (4.2%) 等の感染症があらわれることがある。[9.1.5 参照]

11.1.8 脳症 (頻度不明)

白質脳症 (頻度不明) 等の脳症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10% 以上	10% 未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	
循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅
消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水
呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴
皮膚		脱毛症、痒痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹
代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退	
筋・骨格系		背部痛、四肢痛	
臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH 増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP 増加	リパーゼ増加
その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎障害

12 臨床検査結果に及ぼす影響

血清チロキシン結合グロブリン (TBG) 濃度を著しく低下させ、甲状腺機能検査の結果に影響することがある。

14 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルあたり日局生理食塩液 1～2mL に溶解すること。

14.1.2 日局生理食塩液 1～2mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり添加し、内容物を溶解すること。粉末に直接勢いよくかけないこと。バイアルを振ったり、逆さにしないこと。バイアルを立てた状態のまま軽く混合するか、又は揺り動かして内容物を溶解すること。過剰に又は激しく振り混ぜることで気泡が発生しないようにすること。

14.1.3 調製後に不溶物が溶解液中にないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.4 溶解後 15 分以上経過してから投与せざるを得ない場合、投与までの間、溶液を無菌操作で無菌ポリプロピレン製シリンジにとっておき、溶解後 4 時間以内に使用すること。溶解後 4 時間以内に使用しない場合は溶液を廃棄すること。

14.1.5 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.6 原則として溶解後 15 分以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内投与にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
- 神経走行部位を避けること。
- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみたりした場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

15 その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている¹⁾。

各薬剤のご使用にあたりましては、各製品電子添文をご参照ください。
 「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～9をご参照ください。

IV. 臨床成績

1. 国内第 I / II 相試験 (OP-01-001 試験) (評価資料) (多施設共同、非盲検、非対照試験、2012-2014年)²⁾

2) 承認時評価資料：国内第 I / II 相試験 (OP-01-001 試験)

【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。プロトコール治療の開始日を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ール治療期間と定義した。

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

<投与スケジュール>

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

* 第 I 相試験によりRDが25,000U/m²と決定された。

第 I 相試験

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

表 アーウィナーゼ[®]の用量レベル

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

<試験デザイン>

レベル1の用量を投与(3例)

症例登録時に症例登録センターから指定される用量に基づいて投与(3例)

(主な選択基準)

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

(主な除外基準)

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

<評価項目>

主要評価項目：推奨用量の決定

副次評価項目：1) 用量制限毒性の同定

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

第 II 相試験

第 I 相試験終了後の中間解析によって決定されたRDに基づいて投与した。

(主な選択基準)

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

(主な除外基準)

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

<評価項目>

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

副次評価項目：1) 寛解維持割合

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

4. 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

薬物動態試験

酵素製剤としての作用を評価した。

<評価項目>

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

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

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

3) 本剤 1 回目投与 48 時間後の血漿アスパラギン濃度

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

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

● 患者背景 (安全性解析対象集団)

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

例数 (%)

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

◆ 有効性

■ RDの決定(第Ⅰ相試験)【主要評価項目、PPS】

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

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

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

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

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

例数(%)

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

■ 血漿アスパラギン濃度(3μmol/L以下)の集計(第Ⅰ/Ⅱ相試験)

【主要評価項目、薬物動態解析対象集団】

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

例数(%)

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

■ 抗腫瘍効果の評価(第Ⅱ相試験)【副次評価項目、PPS】

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

例数(%)

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

● 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。

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相 n=24		器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相 n=24	
	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
すべての有害事象	24 (100.0)	389	血中ビリルビン増加	11 (45.8)	11
血液およびリンパ系障害	12 (50.0)	20	C-反応性蛋白増加	11 (45.8)	11
発熱性好中球減少症	8 (33.3)	10	血中トリグリセリド増加	10 (41.7)	10
貧血	5 (20.8)	5	ヘモグロビン減少	10 (41.7)	10
低フィブリノゲン血症	3 (12.5)	3	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (25.0)	8
白血球減少症	1 (4.2)	1	血中ブドウ糖減少	6 (25.0)	6
好中球減少症	1 (4.2)	1	アミラーゼ増加	5 (20.8)	5
耳および迷路障害	1 (4.2)	1	血中乳酸脱水素酵素増加	5 (20.8)	5
耳鳴	1 (4.2)	1	総蛋白減少	5 (20.8)	5
胃腸障害	19 (79.2)	34	血中コレステロール増加	4 (16.7)	4
嘔吐	9 (37.5)	13	血中尿素増加	4 (16.7)	4
便秘	5 (20.8)	5	血中ブドウ糖増加	3 (12.5)	3
下痢	4 (16.7)	5	血中ナトリウム減少	3 (12.5)	3
悪心	4 (16.7)	4	抱合ビリルビン増加	2 (8.3)	2
腹痛	2 (8.3)	2	血中フィブリノゲン増加	2 (8.3)	2
肛門周囲痛	2 (8.3)	2	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (4.2)	1
肛門周囲紅斑	2 (8.3)	2	血中カルシウム減少	1 (4.2)	1
上腹部痛	1 (4.2)	1	血中マグネシウム増加	1 (4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (41.7)	12	血圧上昇	1 (4.2)	1
発熱	4 (16.7)	4	単球数減少	1 (4.2)	1
疼痛	3 (12.5)	3	プロトロンビン時間延長	1 (4.2)	1
疲労	1 (4.2)	1	プロトロンビン時間短縮	1 (4.2)	1
注射部位疼痛	1 (4.2)	1	血中リン増加	1 (4.2)	1
倦怠感	1 (4.2)	1	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.2)	1
炎症	1 (4.2)	1	代謝および栄養障害	11 (45.8)	16
医療機器閉塞	1 (4.2)	1	高アンモニア血症	7 (29.2)	7
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	3	高トリグリセリド血症	2 (8.3)	2
菌血症	1 (4.2)	1	食欲減退	2 (8.3)	2
気管支炎	1 (4.2)	1	高コレステロール血症	1 (4.2)	1
咽頭炎	1 (4.2)	1	高尿酸血症	1 (4.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	1	低アルブミン血症	1 (4.2)	1
靱帯捻挫	1 (4.2)	1	低ナトリウム血症	1 (4.2)	1
臨床検査	24 (100.0)	270	食欲亢進	1 (4.2)	1
好中球数減少	23 (95.8)	23	筋骨格系および結合組織障害	4 (16.7)	5
白血球数減少	22 (91.7)	22	背部痛	4 (16.7)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (87.5)	21	四肢痛	1 (4.2)	1
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	神経系障害	8 (33.3)	10
血中フィブリノゲン減少	20 (83.3)	20	頭痛	5 (20.8)	6
アンモニア増加	16 (66.7)	16	末梢性ニューロパチー	2 (8.3)	3
リンパ球数減少	14 (58.3)	14	神経痛	1 (4.2)	1
アンチトロンビンⅢ減少	13 (54.2)	13	精神障害	1 (4.2)	1
血小板数減少	12 (50.0)	12	気分変動性障害	1 (4.2)	1
血中アルブミン減少	11 (45.8)	11			

(次頁に続く)

器官別大分類 基本語	第 I / II 相 n=24		器官別大分類 基本語	第 I / II 相 n=24	
	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (16.7)	4	蕁麻疹	2 (8.3)	2
鼻出血	2 (8.3)	2	皮膚乾燥	1 (4.2)	1
咳嗽	1 (4.2)	1	皮膚硬結	1 (4.2)	1
上気道の炎症	1 (4.2)	1	血管障害	4 (16.7)	4
皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)	8	高血圧	3 (12.5)	3
脱毛症	2 (8.3)	2	血管炎	1 (4.2)	1
そう痒症	2 (8.3)	2			

MedDRA/J version 17.0

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

■ 重要な有害事象 (第 I / II 相試験) 【安全性解析対象集団】

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

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

MedDRA/J version 17.0

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

■ 副作用の発現頻度 (第 I / II 相試験) 【安全性解析対象集団】

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

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

MedDRA/J version 17.0

注3：同一患者において同一の器官別大分類又は基本語の副作用が複数回発現した場合は、各分類で1例として取り扱った。

IV. 臨床成績

2. 海外第Ⅲ相試験 (AALL07P2 試験) (評価資料)

(多施設共同、非盲検、非対照試験、2009-2010年)¹⁾

1) 承認時評価資料：海外臨床試験 (AALL07P2 試験)

【目的】 ペグアスパラギナーゼ投与に対して過敏症のある小児のALL患者にアーウィナーゼ® (エルウィニア L-アスパラギナーゼ) (以下、本剤)を投与し、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0.1U/mL以上である患者数及び割合を評価するとともに、治験薬関連の有害事象*の発現頻度、ペグアスパラギナーゼ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を明らかにする。

* 本剤の初回投与日以降に発現した有害事象

【対象】 ペグアスパラギナーゼ投与に対して過敏症のある小児ALL患者

- 安全性解析対象集団 (治療例)：本剤を少なくとも1回投与されたすべての患者、58例
- 薬物動態解析対象集団：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のデータがある患者、48例
- 評価可能集団：薬物動態/薬力学測定が評価可能であった患者、53例
- 適格集団：試験実施計画書に定めた選択基準を満たし、除外基準に抵触していない患者、57例

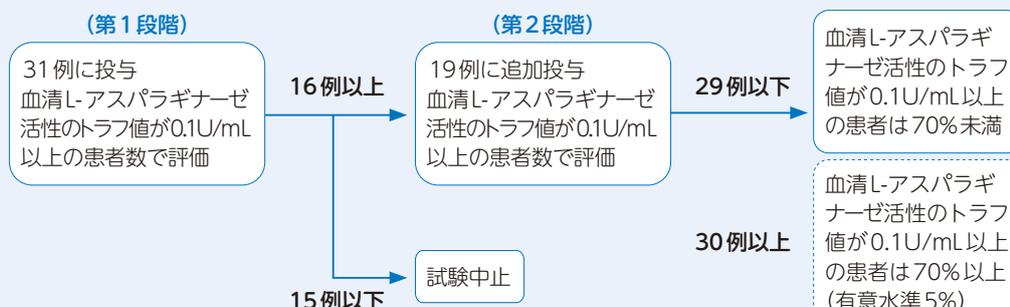
【方法】 本試験参加前でのペグアスパラギナーゼの切り替えとして、本剤25,000U/m²を週3回、計6回筋肉内投与することとした。その他の化学療法はすべて当初の治療計画に従って継続した。

<投与スケジュール>

	投与開始日の曜日	Day												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
月/水/金 コホート	月	(月) 1回目		(水) 2回目		(金) 3回目			(月) 4回目		(水) 5回目		(金) 6回目	
水/金/月 コホート	水	(水) 1回目		(金) 2回目			(月) 3回目		(水) 4回目		(金) 5回目			(月) 6回目
金/月/水 コホート	金	(金) 1回目			(月) 2回目		(水) 3回目		(金) 4回目			(月) 5回目		(水) 6回目

<試験デザイン>

2段階デザインを用い第1段階では31例の患者を組み入れ、本剤投与48時間後における血清L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が0.1U/mL以上の患者が15例以下であった場合は、効果不十分として試験を中止することとし、それ以外の場合は第2段階に進むこととした。第2段階では、さらに19例を追加した50例で評価し、血清L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が0.1U/mL以上の患者が29例以下であった場合は、血清L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値が0.1U/mL以上の患者は70%未満であると結論することとした。



4. 効能又は効果

急性白血病 (慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

(主な選択基準)

- ・ 1歳超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
- ・ ベグアスパラギナーゼに対して、Grade2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)

- ・ 以前に本剤の投与を受けたことのある患者
- ・ Grade2以上の肺炎の既往歴のある患者

- 【評価項目】** 有効性：本試験では有効性を評価しなかった。
- 安全性：有害事象、12誘導心電図(QTc間隔)、体重、身長及び既往歴により安全性を評価した。また、以下の血液学的検査、血液凝固系検査及び血液生化学検査のパラメータを評価した。
- 1) 血液学的検査：全血球計算値、白血球分画、血小板数
 - 2) 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、アンチトロンビンⅢ、D-ダイマー、フィブリン分解産物
 - 3) 血液生化学検査：ALT、AST、ビリルビン、BUN、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
- 薬物動態：血清L-アスパラギナーゼ活性値を評価した。1コース目では12時点、それ以降のコースでは3時点で血液検体を採取した。本剤の投与開始日が月曜日、水曜日、金曜日のいずれかによって、測定時点はわずかに異なった。
- 薬力学：血漿アスパラギン濃度
- 抗体評価：抗クリサントスパーゼ抗体及び中和抗体の産生を確認するために血液検体を採取した。1コース目では、コース開始前、Day8、Day22に血液検体を採取した。それ以降のコースでは、コース開始前、6回目の投与前、Day15に検体を採取した。

【解析計画】 薬物動態解析対象集団は適格集団及び評価可能集団に含まれる患者とし、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0.1U/mL以上であるかを検討した。

安全性は安全性解析対象集団を対象とし、本剤の初回投与日以降に発現した有害事象の発現例数及び割合を因果関係別に集計した。さらに、心電図のQTc間隔の実測値が500msec以上及び/又はベースラインからの変化量が60msec以上の患者について集計するとともに、臨床検査のパラメータについて記述統計量を用いて要約した。

● **患者背景**

海外第Ⅲ相試験 (AALL07P2 試験) の患者背景は以下の通りであった。

例数 (%)

項目	n=58	項目	n=58
年齢 (歳)		人種	
平均値±標準偏差	10.0 ± 5.2	白人	45 (77.6)
中央値	11.0	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (10.3)
最小値, 最大値	2, 18	アジア人 / 太平洋諸島住民	1 (1.7)
性別		アジア系インド人、パキスタン人	1 (1.7)
男性	34 (58.6)	ベトナム人	1 (1.7)
女性	24 (41.4)	その他	3 (5.2)
身長 (cm)		不明	1 (1.7)
平均値±標準偏差	139.56 ± 29.60	民族	
中央値	141.45	ヒスパニック系又はラテン系	20 (34.5)
最小値, 最大値	87, 186.2	ヒスパニック / ラテン系以外	38 (65.5)
体重 (kg)		原疾患	
平均値±標準偏差	44.4 ± 29.68	前駆 B 細胞性 ALL	44 (75.9)
中央値	34.2	T 細胞性 ALL	7 (12.1)
最小値, 最大値	12.2, 115.2	ALL	4 (6.9)
BMI (kg/m²)		その他	3 (5.2)
平均値±標準偏差	20.15 ± 6.39	罹病期間	
中央値	17.99	0～3 ヶ月	26 (44.8)
最小値, 最大値	11.94, 36.97	4～6 ヶ月	29 (50.0)
		7～9 ヶ月	3 (5.2)

◆ 安全性

■ 有害事象【安全性解析対象集団】

有害事象は、37.9% (22/58例) に発現した。10%以上に発現した有害事象は過敏症で13.8% (8/58例)、高血糖で12.1% (7/58例)、高ビリルビン血症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で10.3% (6/58例) であった。

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=58	器官別大分類 基本語	n=58
発現件数	113	悪心	2 (3.4)
発現例数	22 (37.9)	肺炎	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害		腹痛	1 (1.7)
好中球減少症	5 (8.6)	一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱性好中球減少症	4 (6.9)	疲労	2 (3.4)
血小板障害	1 (1.7)	発熱	2 (3.4)
白血球障害	1 (1.7)	神経系障害	
免疫系障害		運動失調	1 (1.7)
過敏症	8 (13.8)	失神	1 (1.7)
代謝および栄養障害		脳症	1 (1.7)
高血糖	7 (12.1)	頭痛	1 (1.7)
低アルブミン血症	2 (3.4)	会話障害	1 (1.7)
臨床検査		精神障害	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (10.3)	不安	1 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)	錯乱状態	1 (1.7)
好中球数異常	1 (1.7)	うつ病	1 (1.7)
リパーゼ増加	1 (1.7)	気分変化	1 (1.7)
肝胆道系障害		皮膚および皮下組織障害	
高ビリルビン血症	6 (10.3)	皮膚炎	1 (1.7)
感染症および寄生虫症		蕁麻疹	1 (1.7)
敗血症	3 (5.2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
感染	1 (1.7)	低酸素症	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)	咳嗽	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)	上気道咳症候群	1 (1.7)
胃腸障害		血管障害	
嘔吐	3 (5.2)	静脈閉塞性疾患	1 (1.7)

MedDRA version 14.0

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

注2：()内は安全性解析対象集団である58例に対する割合を算出した。

■ 本剤との因果関係がある有害事象【安全性解析対象集団】

有害事象のうち、本剤との因果関係が「ありそうな (Possible)」、 「たぶん、十中八九は (Probable)」 又は「明確 (Definite)」 と判断された事象を、本剤との因果関係がある有害事象とした。

本剤との因果関係がある有害事象は34.5% (20/58例) に発現した。器官別大分類で最も発現頻度の高かった本剤との因果関係がある有害事象は「代謝および栄養障害」で13.8% (8/58例) であり、次いで「免疫系障害」、「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」で12.1% (7/58例) であった。

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=58			
	Possible	Probable	Definite	合計
発現件数	74	17	2	93
発現例数	15 (25.9)	7 (12.1)	2 (3.4)	20 (34.5)
免疫系障害	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
過敏症	1 (1.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (12.1)
感染症および寄生虫症	4 (6.9)	0	0	4 (6.9)
敗血症	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚感染	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	2 (3.4)	0	8 (13.8)
高血糖	5 (8.6)	2 (3.4)	0	7 (12.1)
低アルブミン血症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
胃腸障害	3 (5.2)	1 (1.7)	0	3 (5.2)
嘔吐	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
悪心	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
肺炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
臨床検査	7 (12.1)	0	0	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)	0	0	6 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.6)	0	0	5 (8.6)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
好中球数異常	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
気分変化	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
発熱性好中球減少症	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
血小板障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
白血球障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	3 (5.2)
発熱	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
疲労	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
肝胆道系障害	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
高ビリルビン血症	6 (10.3)	0	0	6 (10.3)
神経系障害	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
頭痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
静脈閉塞性疾患	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

MedDRA version 14.0

注3：同一患者において同一の器官別大分類又は基本語の有害事象が複数の因果関係で発現した場合は、各分類で1例として取り扱った。

注4：()内は安全性解析対象集団である58例に対する割合を算出した。

■ 重症度別の有害事象【安全性解析対象集団】

113件の有害事象のうち、Grade3以上の有害事象が29.3% (17/58例)に42件発現した。Grade3以上の有害事象で2例以上の患者に発現した事象は、過敏症、発熱性好中球減少症及び好中球減少症でそれぞれ6.9% (4/58例)、敗血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加でそれぞれ5.2% (3/58例)であった。

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=58				
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade3以上
発現件数	56	15	30	12	42
発現例数	8 (13.8)	11 (19.0)	15 (25.9)	4 (6.9)	17 (29.3)
免疫系障害	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
過敏症	0	4 (6.9)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (8.6)	1 (1.7)	6 (10.3)
敗血症	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)
感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上気道感染	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	6 (10.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
高血糖	5 (8.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低アルブミン血症	2 (3.4)	0	0	0	-
胃腸障害	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腹痛	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
肺炎	1 (1.7)	0	0	0	-
臨床検査	3 (5.2)	0	1 (1.7)	3 (5.2)	4 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.2)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)
リパーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	-
好中球数異常	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
精神障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)
不安	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
錯乱状態	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
うつ病	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
気分変化	0	1 (1.7)	0	0	-
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (12.1)	1 (1.7)	8 (13.8)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (6.9)	0	4 (6.9)
好中球減少症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.9)	0	4 (6.9)
血小板障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
白血球障害	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	-
疲労	2 (3.4)	0	0	0	-
発熱	0	2 (3.4)	0	0	-
肝胆道系障害	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
高ビリルビン血症	6 (10.3)	1 (1.7)	0	0	-
神経系障害	1 (1.7)	0	2 (3.4)	0	2 (3.4)
運動失調	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
脳症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)	0	0	0	-
会話障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
失神	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	-
蕁麻疹	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
低酸素症	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)	0	0	0	-
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	0	0	-
血管障害	0	1 (1.7)	0	0	-
静脈閉塞性疾患	0	1 (1.7)	0	0	-

MedDRA version 14.0/CTCAE version 3.0

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

注2：()内は安全性解析対象集団である58例に対する割合を算出した。

■ 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象【安全性解析対象集団】

本試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は58例中19例の患者に発現した。投与中止に至った有害事象は7例の患者に発現した。

安全性解析対象集団 (n=58)	
死亡	本試験では報告なし
重篤な有害事象	過敏症 6 例、好中球減少症 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 3 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例、高血糖 3 例、嘔吐 2 例、血小板障害 1 例、白血球障害 1 例、感染 1 例、皮膚感染 1 例、上気道感染 1 例、好中球数異常 1 例、不安 1 例、錯乱状態 1 例、うつ病 1 例、気分変化 1 例、腹痛 1 例、悪心 1 例、運動失調 1 例、脳症 1 例、会話障害 1 例、失神 1 例、高ビリルビン血症 1 例、低酸素症 1 例、蕁麻疹 1 例、静脈閉塞性疾患 1 例
投与中止に至った有害事象	過敏症 7 例

MedDRA version 14.0

● 薬物動態

■ 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【薬物動態解析対象集団】

1 コース目の 3 回目投与 48 時間後及び 72 時間後で、すべての患者の血清 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。

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	0.73	0.40	54.46	0.65	0.24	1.84
72 時間	13	0.38	0.22	57.77	0.28	0.11	0.80

注 3：本試験では、当初薬物動態評価のために採取した検体で血清 L-アスパラギナーゼ活性値を測定したが、FDA は測定施設の監査の結果、承認申請データとして不適格であると判断した。このため、抗体評価用に採取し保存していた検体を用いて血清 L-アスパラギナーゼ活性値を再測定し、その結果が FDA に報告された。本資料では再測定されたデータを用いて評価した。
また、安全性解析対象症例はすべて治療が行われたために別に治療例と記載した。

● 薬力学

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。

● 抗体評価

■ 抗クリサントスパーゼ抗体が発現する割合【治療例】

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、治療期間を通して、抗体濃度に注目すべき傾向は認められなかった。

■ 中和抗体

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患者はいなかった。

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。

IV. 臨床成績

3. 海外コンパッショネートユース試験 (EMTP 試験) (参考資料) (多施設共同、非盲検、非対照試験、2006-2011年)³⁾

3) 参考資料：海外臨床試験 (EMTP 試験)

- 【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、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) による治療を可能にすること。
- 【対象】** 米国の249施設において、大腸菌由来L-アスパラギナーゼ又はペグアスパラギナーゼに過敏症を示したALL患者又はLBL患者1,368例に対して、本剤25,000U/m²又は20,000U/m²を投与し、症例報告書又は有害事象^{*1}報告書を入手した患者
- ・安全性解析対象集団：症例報告書又は有害事象報告書を入手した患者、940例
- ^{*1} 本剤の初回投与日以降に発現した有害事象
- 【方法】** 大腸菌由来L-アスパラギナーゼ又はペグアスパラギナーゼ療法の代替として本剤を投与した。投与期間は、各患者の当初の治療計画で設定したL-アスパラギナーゼの投与回数に基づき、予定された期間の残存期間とした。
- 人口統計学的データ、基礎疾患の特性、本剤の用量・投与回数・投与期間・投与方法及び有害事象に関する情報を収集した。

<試験デザイン>

登録例：

大腸菌由来L-アスパラギナーゼ又はペグアスパラギナーゼによる治療に対して過敏症を示したALL又はLBL患者1,368例

本剤25,000U/m²又は20,000U/m²を投与

安全性解析対象集団：

症例報告書又は有害事象報告書を入手した940例

(主な選択基準)

- ・ 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ペグアスパラギナーゼに対して、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)

- ・ 本剤に対するアレルギー反応の既往がある患者
- ・ 急性脾炎の既往がある患者
- ・ 妊娠中又は授乳中の女性

【評価項目】 有害事象により安全性を評価した。

【解析計画】 すべての有害事象、すべての重篤な有害事象並びにGrade3及びGrade4の有害事象について、本剤の初回投与日以降に発現した有害事象を、器官別大分類及び基本語別に集計した。本剤との因果関係別の集計も行った。また、注目すべき有害事象ではその参照用語別に関連する基本語別の有害事象の発現頻度を算出した。

4. 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

患者背景

海外コンパッションエートユース試験 (EMTP 試験) の患者背景は以下の通りであった。

項目		n=940	項目		n=940
性別			その他		7 (0.7)
男性		595 (63.3)	原疾患に関するデータなし		49 (5.2)
女性		342 (36.4)	投与経路		
データなし		3 (0.3)	筋肉内		852 (90.6)
年齢 (歳)			静脈内		29 (3.1)
例数		927	皮下		5 (0.5)
平均値±標準偏差		9.7 ± 7.7	不明又はデータなし		54 (5.7)
中央値		9	体表面積 (m ²)		
最小値, 最大値		0, 76	例数		879
10 歳以下		537 (57.1)	平均値±標準偏差		1.22 ± 0.52
10 歳超 16 歳未満		234 (24.9)	中央値		1.14
16 歳以上 21 歳以下		121 (12.9)	最小値, 最大値		0.01, 2.94
21 歳超 30 歳以下		21 (2.2)	0 以上 1 未満		386 (41.1)
30 歳超		14 (1.5)	1 超 2 以下		440 (46.8)
データなし		13 (1.4)	2 超		53 (5.6)
病態			データなし		61 (6.5)
非再発		756 (80.4)	診断からの経過月数		
再発		137 (14.6)	0 ~ 3 ヶ月		231 (24.6)
不明		47 (5.0)	4 ~ 6 ヶ月		435 (46.3)
原疾患			7 ~ 9 ヶ月		88 (9.4)
B 細胞性 ALL		726 (77.2)	10 ~ 12 ヶ月		12 (1.3)
T 細胞性 ALL		126 (13.4)	12 ヶ月超		113 (12.0)
リンパ腫		32 (3.4)	データなし		61 (6.5)

安全性

■ 有害事象^{*2}の要約【安全性解析対象集団】

	例数 (%)
	n=940
すべての有害事象	340 (36.2)
重篤な有害事象	281 (29.9)
転帰が死亡となった有害事象	18 (1.9)
Grade3 以上の有害事象	144 (15.3)
本剤との因果関係がある ^{*3} 有害事象	170 (18.1)

*2 発現日が不明な場合、有害事象に組み入れた。

*3 本剤との因果関係が「ありそうな (Possible)」、「たぶん、十中八九は (Probable)」又は「明確 (Definite)」と判断されたものを本剤との因果関係がある有害事象とした。

■ すべての有害事象【安全性解析対象集団】

器官別大分類で最も多く発現した有害事象は「免疫系障害」であり、139例(14.8%)にみられた。次いで「胃腸障害」が80例(8.5%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が75例(8.0%)、「臨床検査」が68例(7.2%)、「代謝および栄養障害」が47例(5.0%)等であった。

例数(%)

器官別大分類 基本語	n=940	器官別大分類 基本語	n=940
発現件数	922	有害事象	1 (0.1)
発現例数	340 (36.2)	状態悪化	1 (0.1)
免疫系障害	139 (14.8)	死亡	1 (0.1)
過敏症	131 (13.9)	熱感	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	8 (0.9)	歩行障害	1 (0.1)
胃腸障害	80 (8.5)	注射部位反応	1 (0.1)
脾炎	34 (3.6)	注射部位腫脹	1 (0.1)
嘔吐	27 (2.9)	末梢性浮腫	1 (0.1)
悪心	23 (2.4)	仮性嚢胞	1 (0.1)
腹痛	11 (1.2)	腫脹	1 (0.1)
下痢	10 (1.1)	臨床検査	68 (7.2)
腹水	2 (0.2)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.2)
盲腸炎	2 (0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9)
便秘	2 (0.2)	リパーゼ増加	10 (1.1)
胃炎	2 (0.2)	血中アマラーゼ増加	7 (0.7)
口唇腫脹	2 (0.2)	好中球数異常	7 (0.7)
急性脾炎	2 (0.2)	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (0.5)
腹部不快感	1 (0.1)	血中ビリルビン増加	5 (0.5)
上腹部痛	1 (0.1)	アンモニア増加	4 (0.4)
消化不良	1 (0.1)	ヘモグロビン異常	4 (0.4)
胃静脈瘤	1 (0.1)	白血球数減少	4 (0.4)
びらん性胃炎	1 (0.1)	血中フィブリノゲン減少	3 (0.3)
消化管運動障害	1 (0.1)	血小板数異常	3 (0.3)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.1)	プロトロンビン時間延長	3 (0.3)
吐血	1 (0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.2)
胃排出不全	1 (0.1)	血中クレアチニン増加	2 (0.2)
口唇浮腫	1 (0.1)	血中尿素増加	2 (0.2)
食道拡張	1 (0.1)	肝機能検査異常	2 (0.2)
食道炎	1 (0.1)	好中球数減少	2 (0.2)
口腔内痛	1 (0.1)	白血球数異常	2 (0.2)
口腔そう痒症	1 (0.1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.1)
壊死性脾炎	1 (0.1)	アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)	血中アマラーゼ減少	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)	血球数異常	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)	血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)	血中ブドウ糖変動	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)	血中リン異常	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (8.0)	血中ナトリウム異常	1 (0.1)
発熱	35 (3.7)	体温上昇	1 (0.1)
疾患進行	10 (1.1)	ヘモグロビン減少	1 (0.1)
粘膜の炎症	10 (1.1)	インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.1)
疲労	6 (0.6)	腹腔内圧上昇	1 (0.1)
易刺激性	5 (0.5)	リパーゼ減少	1 (0.1)
悪寒	4 (0.4)	リンパ球数異常	1 (0.1)
胸痛	3 (0.3)	栄養状態異常	1 (0.1)
無力症	2 (0.2)	プロテインC増加	1 (0.1)
薬効欠如	2 (0.2)	プロテインS増加	1 (0.1)
注射部位紅斑	2 (0.2)	総蛋白異常	1 (0.1)
注射部位疼痛	2 (0.2)	総肺気量減少	1 (0.1)
浮腫	2 (0.2)	体重減少	1 (0.1)
疼痛	2 (0.2)		

(次頁に続く)

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=940	器官別大分類 基本語	n=940
代謝および栄養障害	47 (5.0)	痙攣	3 (0.3)
高血糖	34 (3.6)	浮動性めまい	2 (0.2)
脱水	8 (0.9)	大発作痙攣	2 (0.2)
食欲減退	4 (0.4)	白質脳症	2 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.2)	末梢性ニューロパチー	2 (0.2)
高アンモニア血症	2 (0.2)	錯感覚	2 (0.2)
低カリウム血症	2 (0.2)	くも膜下出血	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	意識変容状態	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.1)	平衡障害	1 (0.1)
ケトアシドーシス	1 (0.1)	脳虚血	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	42 (4.5)	脳血管発作	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	20 (2.1)	認知障害	1 (0.1)
好中球減少症	14 (1.5)	昏睡	1 (0.1)
汎血球減少症	5 (0.5)	よだれ	1 (0.1)
貧血	4 (0.4)	顔面不全麻痺	1 (0.1)
血小板減少症	2 (0.2)	頭蓋内出血	1 (0.1)
播種性血管内凝固	1 (0.1)	高アンモニア血性脳症	1 (0.1)
血小板障害	1 (0.1)	感覚鈍麻	1 (0.1)
脾静脈血栓症	1 (0.1)	頭蓋内圧上昇	1 (0.1)
白血球障害	1 (0.1)	虚血性脳卒中	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	37 (3.9)	嗜眠	1 (0.1)
敗血症	10 (1.1)	意識消失	1 (0.1)
感染	9 (1.0)	神経学的症状	1 (0.1)
蜂巣炎	2 (0.2)	部分発作	1 (0.1)
肺炎	2 (0.2)	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)
副鼻腔炎	2 (0.2)	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	2 (0.2)	てんかん重積状態	1 (0.1)
腹部膿瘍	1 (0.1)	一過性脳虚血発作	1 (0.1)
α溶血性レンサ球菌感染	1 (0.1)	振戦	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.1)	刺激無反応	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)	第6脳神経麻痺	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	25 (2.7)
クロストリジウム感染	1 (0.1)	蕁麻疹	11 (1.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	発疹	7 (0.7)
耳感染	1 (0.1)	紅斑	3 (0.3)
熱性感染症	1 (0.1)	顔面腫脹	3 (0.3)
真菌感染	1 (0.1)	そう痒症	2 (0.2)
带状疱疹	1 (0.1)	紅斑性皮疹	2 (0.2)
易感染性宿主の感染	1 (0.1)	皮膚炎	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)	全身性皮疹	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)	血管障害	22 (2.3)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	低血圧	7 (0.7)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)	潮紅	5 (0.5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)	血栓症	5 (0.5)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)	深部静脈血栓症	4 (0.4)
尿路感染	1 (0.1)	出血	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)	静脈炎	1 (0.1)
神経系障害	35 (3.7)	ショック	1 (0.1)
頭痛	7 (0.7)	血栓性静脈炎	1 (0.1)

(次頁に続く)

4. 効能又は効果

急性白血病 (慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=940	器官別大分類 基本語	n=940
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (2.1)	心臓障害	5 (0.5)
呼吸困難	6 (0.6)	頻脈	2 (0.2)
咳嗽	5 (0.5)	心肺不全	1 (0.1)
肺塞栓症	4 (0.4)	拡張機能障害	1 (0.1)
鼻漏	2 (0.2)	心室機能不全	1 (0.1)
喘鳴	2 (0.2)	精神障害	5 (0.5)
無気肺	1 (0.1)	精神状態変化	2 (0.2)
鼻出血	1 (0.1)	不安	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.1)	うつ病	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)	幻覚	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)	気分変化	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)	眼障害	4 (0.4)
呼吸窮迫	1 (0.1)	複視	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)	眼瞼浮腫	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.1)	視神経乳頭浮腫	1 (0.1)
四肢痛	6 (0.6)	強膜障害	1 (0.1)
筋力低下	2 (0.2)	霧視	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (0.4)
骨痛	1 (0.1)	白血病再発	4 (0.4)
筋痙縮	1 (0.1)	急性単球性白血病	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3)
筋炎	1 (0.1)	転倒	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)	輸血反応	1 (0.1)
高ビリルビン血症	3 (0.3)	誤薬投与	1 (0.1)
脂肪肝	2 (0.2)	耳および迷路障害	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	耳鳴	1 (0.1)
肝不全	1 (0.1)	内分泌障害	1 (0.1)
門脈血栓症	1 (0.1)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.6)	生殖系および乳房障害	1 (0.1)
急性腎不全	3 (0.3)	陰嚢痛	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)	陰嚢腫脹	1 (0.1)
尿失禁	1 (0.1)	社会環境	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)	日常生活動作障害者	1 (0.1)

MedDRA version 14.0

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

注2：()内は安全性解析対象集団である患者に対する割合を算出した。

4. 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

■ 本剤との因果関係がある有害事象【安全性解析対象集団】

本剤との因果関係が報告された有害事象の中で、最も発現頻度が高かった有害事象は過敏症で82例(8.7%)であった。

例数(%)

器官別大分類 基本語	n=940			器官別大分類 基本語	n=940		
	Possible	Probable	Definite		Possible	Probable	Definite
発現件数	176	127	143	プロテインC増加	0	1 (0.1)	0
発現例数	59 (6.3)	53 (5.6)	75 (8.0)	プロテインS増加	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	8 (0.9)	22 (2.3)	60 (6.4)	総蛋白異常	1 (0.1)	0	0
過敏症	8 (0.9)	20 (2.1)	54 (5.7)	総肺気量減少	0	0	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.2)	6 (0.6)	一般・全身障害および 投与部位の状態	17 (1.8)	5 (0.5)	5 (0.5)
胃腸障害	23 (2.4)	15 (1.6)	15 (1.6)	発熱	9 (1.0)	3 (0.3)	1 (0.1)
肺炎	3 (0.3)	10 (1.1)	8 (0.9)	疾患進行	1 (0.1)	0	0
嘔吐	12 (1.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	疲労	5 (0.5)	0	0
悪心	13 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.4)	易刺激性	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
腹痛	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	悪寒	1 (0.1)	0	0
下痢	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	胸痛	2 (0.2)	0	0
腹部不快感	0	1 (0.1)	0	注射部位紅斑	0	0	1 (0.1)
腹水	0	0	2 (0.2)	注射部位疼痛	0	0	1 (0.1)
盲腸炎	1 (0.1)	0	0	浮腫	0	0	1 (0.1)
口唇腫脹	0	1 (0.1)	0	疼痛	0	1 (0.1)	0
急性肺炎	0	2 (0.2)	0	死亡	1 (0.1)	0	0
上腹部痛	1 (0.1)	0	0	熱感	1 (0.1)	0	0
消化不良	1 (0.1)	0	0	歩行障害	0	1 (0.1)	0
胃静脈瘤	0	1 (0.1)	0	注射部位反応	0	0	1 (0.1)
吐血	0	1 (0.1)	0	注射部位腫脹	0	0	1 (0.1)
口唇浮腫	0	1 (0.1)	0	末梢性浮腫	0	1 (0.1)	0
食道拡張	0	0	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	4 (0.4)	2 (0.2)	10 (1.1)
壊死性肺炎	0	0	1 (0.1)	蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.6)
レッチング	0	0	1 (0.1)	発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
舌腫脹	0	0	1 (0.1)	紅斑	1 (0.1)	0	0
臨床検査	11 (1.2)	13 (1.4)	4 (0.4)	顔面腫脹	0	0	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.1)	そう痒症	0	0	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	紅斑性皮疹	0	0	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	皮膚炎	1 (0.1)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.2)	1 (0.1)	血管障害	3 (0.3)	10 (1.1)	3 (0.3)
好中球数異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	低血圧	0	2 (0.2)	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	3 (0.3)	0	潮紅	2 (0.2)	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	0	血栓症	1 (0.1)	4 (0.4)	0
アンモニア増加	0	1 (0.1)	2 (0.2)	深部静脈血栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)
ヘモグロビン異常	1 (0.1)	0	0	静脈炎	0	1 (0.1)	0
血小板数異常	1 (0.1)	0	0	血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	0	神経系障害	9 (1.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
血中フィブリノゲン減少	0	2 (0.2)	0	頭痛	2 (0.2)	0	0
プロトロンビン時間延長	0	2 (0.2)	0	痙攣	0	1 (0.1)	0
血中尿素増加	0	1 (0.1)	0	浮動性めまい	1 (0.1)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.1)	0	0	大発作痙攣	1 (0.1)	0	0
白血球数異常	1 (0.1)	0	0	錯感覚	1 (0.1)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.1)	0	0	くも膜下出血	1 (0.1)	0	0
血球数異常	0	1 (0.1)	0	意識変容状態	0	0	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	0	1 (0.1)	0	脳虚血	1 (0.1)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0	よだれ	0	0	1 (0.1)
腹腔内圧上昇	0	0	1 (0.1)	感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)
リパーゼ減少	0	1 (0.1)	0	虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	0
栄養状態異常	0	1 (0.1)	0	嗜眠	0	1 (0.1)	0
				意識消失	0	0	1 (0.1)
				部分発作	0	0	1 (0.1)

(次頁に続く)

器官別大分類 基本語	n=940			器官別大分類 基本語	n=940		
	Possible	Probable	Definite		Possible	Probable	Definite
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	菌血症	0	0	1 (0.1)
てんかん重積状態	0	1 (0.1)	0	熱性感染症	1 (0.1)	0	0
刺激無反応	0	1 (0.1)	0	真菌感染	1 (0.1)	0	0
代謝および栄養障害	8 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.2)	レンサ球菌性敗血症	1 (0.1)	0	0
高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	筋骨格系および 結合組織障害	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0	0	四肢痛	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退	3 (0.3)	0	0	骨痛	1 (0.1)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.2)	0	筋痙縮	1 (0.1)	0	0
高アンモニア血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	筋肉痛	1 (0.1)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0	筋炎	1 (0.1)	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.6)	肝胆道系障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸困難	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	高ビリルビン血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
咳嗽	0	0	2 (0.2)	脂肪肝	0	0	1 (0.1)
肺塞栓症	0	3 (0.3)	1 (0.1)	精神障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)	0	1 (0.1)	精神状態変化	1 (0.1)	0	0
無気肺	0	0	1 (0.1)	不安	0	0	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	0	0	幻覚	1 (0.1)	0	0
胸水	0	0	1 (0.1)	気分変化	0	1 (0.1)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.1)	心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
咽喉絞扼感	1 (0.1)	0	0	頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)	0
血液およびリンパ系障害	7 (0.7)	4 (0.4)	0	眼障害	2 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	3 (0.3)	0	0	複視	1 (0.1)	0	0
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.1)	0	腎および尿路障害	2 (0.2)	0	0
貧血	3 (0.3)	0	0	急性腎不全	2 (0.2)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.1)	0	耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0
播種性血管内凝固	0	1 (0.1)	0	耳鳴	1 (0.1)	0	0
脾静脈血栓症	0	1 (0.1)	0	内分泌障害	1 (0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (0.7)	0	2 (0.2)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)	0	0
敗血症	1 (0.1)	0	0	生殖系および乳房障害	0	1 (0.1)	0
感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	陰囊痛	0	1 (0.1)	0
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	陰囊腫脹	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.1)	0	0				

MedDRA version 14.0

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

注2：()内は安全性解析対象集団である患者に対する割合を算出した。

■ Grade3又はGrade4の有害事象【安全性解析対象集団】

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=940			器官別大分類 基本語	n=940		
	Grade3	Grade4	Grade 3+4		Grade3	Grade4	Grade 3+4
発現件数	180	64	224	敗血症	1 (0.1)	4 (0.4)	5 (0.5)
発現例数	115 (12.2)	41 (4.4)	140 (14.9)	蜂巣炎	2 (0.2)	0	2 (0.2)
免疫系障害	34 (3.6)	8 (0.9)	42 (4.5)	ブドウ球菌感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)
過敏症	34 (3.6)	0	34 (3.6)	α溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	8 (0.9)	8 (0.9)	カンジダ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	33 (3.5)	8 (0.9)	39 (4.1)	クロストリジウム感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血糖	27 (2.9)	8 (0.9)	33 (3.5)	クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脱水	6 (0.6)	0	6 (0.6)	肺感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低カリウム血症	2 (0.2)	0	2 (0.2)	パラインフルエン ザウイルス感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)	0	1 (0.1)	尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	一般・全身障害および 投与部位の状態	10 (1.1)	0	10 (1.1)
臨床検査	12 (1.3)	15 (1.6)	21 (2.2)	粘膜の炎症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
好中球数異常	1 (0.1)	6 (0.6)	6 (0.6)	発熱	4 (0.4)	0	4 (0.4)
アラニンアミノト ランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)	無力症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球数減少	0	4 (0.4)	4 (0.4)	悪寒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノ ランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0	3 (0.3)	末梢性浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘモグロビン異常	3 (0.3)	0	3 (0.3)	血管障害	9 (1.0)	2 (0.2)	10 (1.1)
血小板数異常	0	3 (0.3)	3 (0.3)	血栓症	4 (0.4)	0	4 (0.4)
リパーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	低血圧	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)
好中球数減少	0	2 (0.2)	2 (0.2)	深部静脈血栓症	2 (0.2)	0	2 (0.2)
血中アミラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	静脈炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	神経系障害	6 (0.6)	2 (0.2)	8 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
血中リン異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	頭痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	浮動性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球数異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	くも膜下出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血液および リンパ系障害	18 (1.9)	5 (0.5)	20 (2.1)	一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	14 (1.5)	1 (0.1)	14 (1.5)	腎および尿路障害	2 (0.2)	0	2 (0.2)
好中球減少症	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)	急性腎不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)
貧血	2 (0.2)	0	2 (0.2)	尿閉	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	心臓障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胃腸障害	11 (1.2)	5 (0.5)	15 (1.6)	肝胆道系障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膵炎	3 (0.3)	5 (0.5)	8 (0.9)	胆嚢炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腹痛	3 (0.3)	0	3 (0.3)	傷害、中毒および 処置合併症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
下痢	3 (0.3)	0	3 (0.3)	転倒	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪心	3 (0.3)	0	3 (0.3)	筋骨格系および 結合組織障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
嘔吐	3 (0.3)	0	3 (0.3)	背部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
盲腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	精神障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	気分変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染症および 寄生虫症	9 (1.0)	7 (0.7)	15 (1.6)				
感染	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.6)				

MedDRA version 14.0/CTCAE version 3.0

注3：同一患者において同一の器官別大分類又は基本語の有害事象が複数の重症度で発現した場合は、各分類で1例として取り扱った。

注4：()内は安全性解析対象集団である患者に対する割合を算出した。

4. 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

■ 本剤との因果関係があるGrade3又はGrade4の有害事象【安全性解析対象集団】

Grade3又はGrade4の過敏症のうち、本剤との因果関係が明確 (Definite) であったのは20例 (2.1%) であった。

例数 (%)

器官別大分類 基本語	n=940		
	Possible	Probable	Definite
発現件数	35	25	34
発現例数	17 (1.8)	18 (1.9)	32 (3.4)
免疫系障害	1 (0.1)	8 (0.9)	26 (2.8)
過敏症	1 (0.1)	6 (0.6)	20 (2.1)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.2)	6 (0.6)
胃腸障害	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
腹痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0
下痢	2 (0.2)	0	0
悪心	2 (0.2)	0	0
嘔吐	3 (0.3)	0	0
盲腸炎	1 (0.1)	0	0
血管障害	1 (0.1)	6 (0.6)	2 (0.2)
血栓症	1 (0.1)	3 (0.3)	0
低血圧	0	1 (0.1)	1 (0.1)
深部静脈血栓症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈炎	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (0.3)	0	1 (0.1)
感染	1 (0.1)	0	0
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.1)	0	0
臨床検査	3 (0.3)	1 (0.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0	0
好中球数異常	1 (0.1)	0	0
血小板数異常	1 (0.1)	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.1)	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0
神経系障害	3 (0.3)	1 (0.1)	0
痙攣	0	1 (0.1)	0
頭痛	1 (0.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0
くも膜下出血	1 (0.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	0	0
貧血	1 (0.1)	0	0
心臓障害	1 (0.1)	0	0
頻脈	1 (0.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	1 (0.1)	0
気分変化	0	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	1 (0.1)	0	0
急性腎不全	1 (0.1)	0	0

MedDRA version 14.0/CTCAE version 3.0

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

注2：()内は安全性解析対象集団である患者に対する割合を算出した。

■ 死亡【安全性解析対象集団】

18例(1.9%)の患者が本剤投与後に死亡した。本剤との因果関係ありが3例(0.3%)、因果関係なしが10例(1.1%)、不明又はデータなしが5例(0.5%)であった。1例は本剤の最終投与1年後に疾患進行により死亡した。

死亡例の要約

例数 (%)

n=940	
転帰が死亡となった有害事象	18 (1.9)
本剤との因果関係	
因果関係あり *1	3 (0.3)
因果関係なし *2	10 (1.1)
不明又はデータなし	5 (0.5)

*1 本剤との因果関係が「ありそう(Possible)」、「たぶん、十中八九は(Probable)」又は「明確(Definite)」と判断されたものとした。

*2 本剤との因果関係が「ありそうにない(Unlikely)」又は「関係ない(Unrelated)」と判断されたものとした。

注3：()内は安全性解析対象集団である患者に対する割合を算出した。

本剤との因果関係ありと判断された死亡

年齢	性別	転帰が死亡となった有害事象	発現日 (Day)	重症度	本剤との因果関係
10歳未満	男性	疾患進行	56	不明	ありそうな
		真菌感染	56	不明	ありそうな
10歳代	女性	死亡	361	不明	ありそうな
10歳代	女性	レンサ球菌性敗血症	不明	不明	ありそうな
		虚血性脳卒中	不明	不明	ありそうな

MedDRA version 14.0

■ 試験中止に至った有害事象【安全性解析対象集団】

症例報告書を入手した893例中188例(21.1%)が治療を中止し、その理由の内訳で最も多くみられたのはアレルギー反応で893例中79例(8.8%)に発現した。その他の有害事象により治療を中止したのは893例中43例(4.8%)であった。(なお、本試験では、各患者の試験中止の確認を症例報告書の情報からしか知ることができなかったため、試験中止に関連した有害事象の発現頻度は、症例報告書を入手している893例を母数として計算した。)

4. 効能又は効果

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

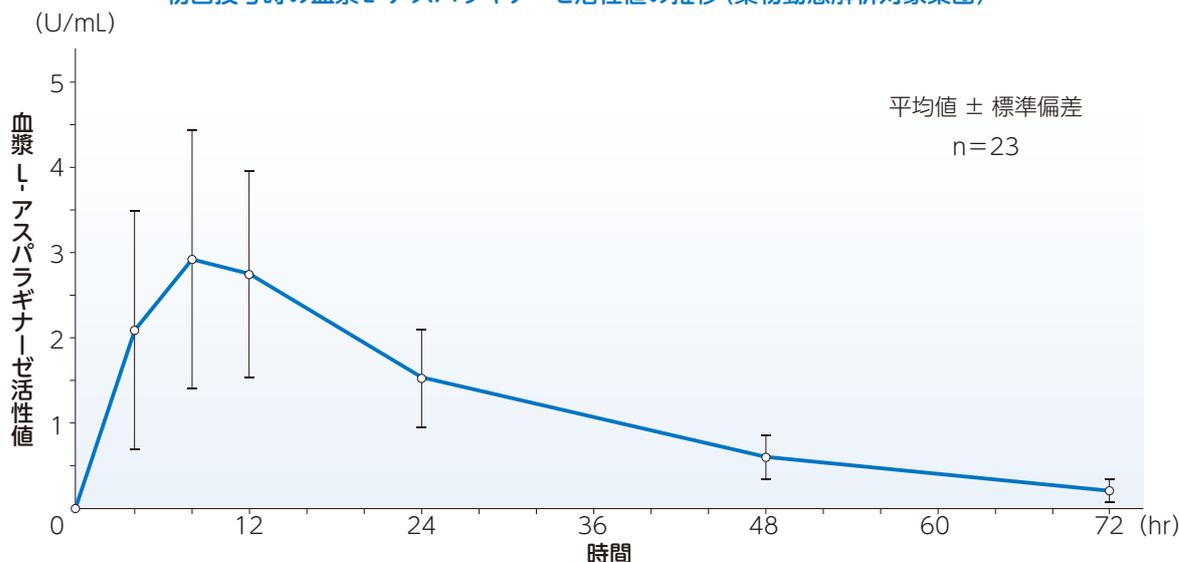
V. 薬物動態

1. 血中濃度²⁾

(1) 初回投与時の血中濃度

2～16歳のALL又はLBL患者23例に本剤25,000U/m²を初回投与した時の血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

初回投与時の血漿L-アスパラギナーゼ活性値の推移 (薬物動態解析対象集団)

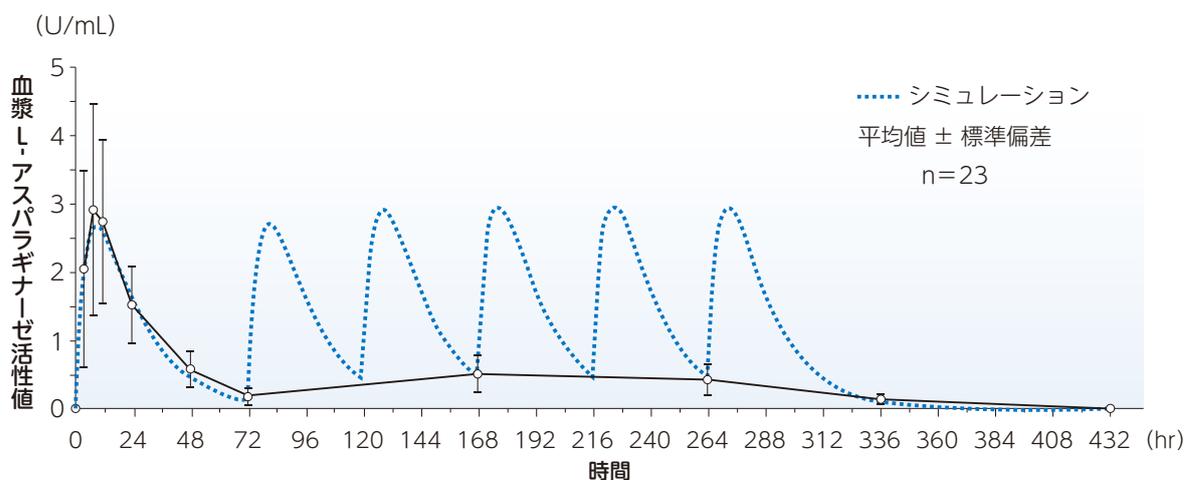


初回投与時の薬物動態パラメータ

n	C _{max} (U/mL)	t _{max} *1 (hr)	AUC _{inf} (U・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr/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 *1 中央値(範囲)

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 (薬物動態解析対象集団)



【投与】 1回目 2回目 3回目 4回目 5回目 6回目

【採血】 1回目投与前 3回目 5回目 6回目 6回目
1回目投与4、8、12、24、48、72hr後 48hr後 48hr後 72hr後 1週間後

注：初回投与72時間後に2回目を投与し、以降6回目まで48時間毎に投与した。

(2) 反復投与

2～16歳のALL又はLBL患者23例に本剤25,000U/m²を反復(週3回)投与した時の血漿L-アスパラギナーゼ活性値(平均値)は、1回目投与48時間後、72時間後、3回目投与48時間後、5回目投与48時間後、6回目投与72時間後に測定した。

なお、本剤6回目投与72時間後と本剤1回目投与72時間後との差(平均値)は、-0.0345U/mLであり、蓄積性はみられなかった。

血漿L-アスパラギナーゼ活性値の平均値、最小値及び最大値

評価時期 (投与1回目からの経過時間)		血漿L-アスパラギナーゼ活性値 (U/mL)		
		平均値±標準偏差	最小値	最大値
1回目	投与開始前 (0hr)	0.0000 ± 0.0000	0.000	0.000
	投与48時間後 (48hr)	0.5989 ± 0.2645	0.134	1.157
	投与72時間後 (72hr)	0.1923 ± 0.1426	0.033	0.678
3回目	投与48時間後 (168hr)	0.5263 ± 0.2790	0.076	1.097
5回目	投与48時間後 (264hr)	0.4561 ± 0.2300	0.071	1.122
6回目	投与72時間後 (336hr)	0.1578 ± 0.0785	0.032	0.342
	投与1週間後 (432hr)	0.0022 ± 0.0077	0.000	0.033

n=23

●血漿アスパラギン濃度の推移

初回投与時から6回目投与1週間後までの血漿アスパラギン濃度(平均値±標準偏差)の推移は以下の通りであった。

血漿アスパラギン濃度の推移(薬物動態解析対象集団)



対象: ALL又はLBL患者23例

方法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用^{*2}で本剤1回25,000U/m²を週3回、2週間 (Day2、5、7、9、11及び13の計6回) 筋肉内投与した。

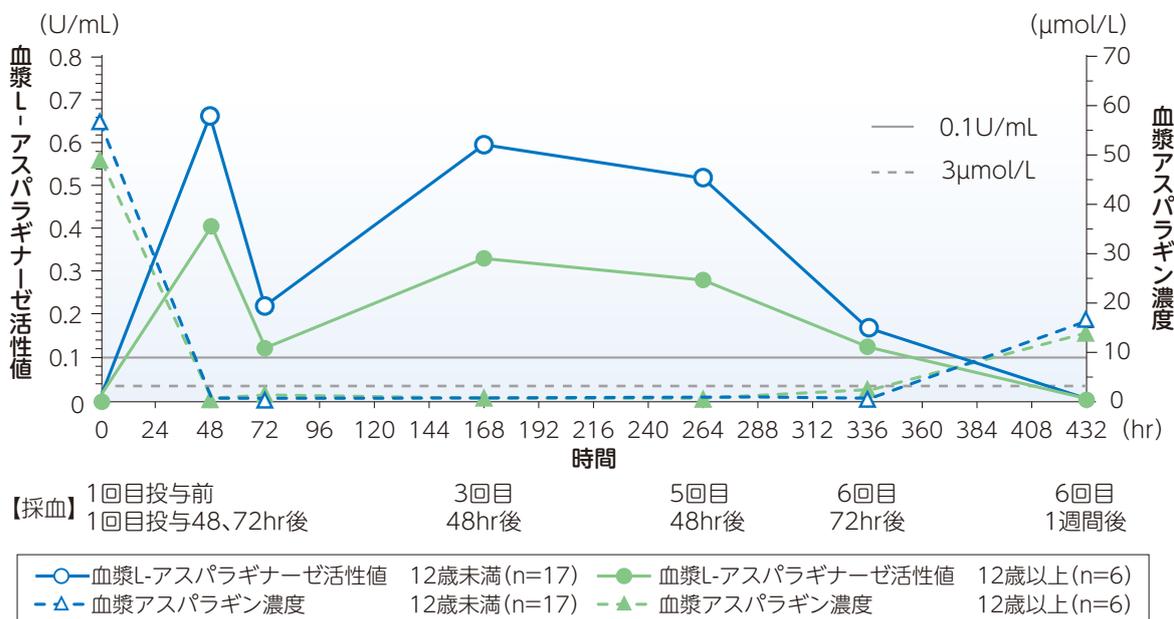
^{*2} PSL40mg/m²/日をDay1～15に1日3回経口投与、VCR1回1.5mg/m²をDay1、8及び15に静脈内投与、並びにTHP-ADR1回20mg/m²をDay1及び8に静脈内投与

注: 試験概要の詳細は「IV.臨床成績」P.10～12をご参照ください。

(3) 年齢区別の血漿L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度

年齢区分(12歳未満及び12歳以上)で層別した血漿L-アスパラギナーゼ活性値(平均値)及び血漿アスパラギン濃度(平均値)の推移は以下の通りであった。

年齢区別の血漿L-アスパラギナーゼ活性値及び血漿アスパラギン濃度の推移(薬物動態解析対象集団)



(4) 母集団薬物動態解析

血漿L-アスパラギナーゼ活性値の母集団薬物動態解析を行い、各薬物動態パラメータに対する性別、年齢(連続量及び12歳以上/未満で場合分け)、体表面積及び身長の影響を検討し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(Clearance/F、Distribution volume/F、Ka等)の算出と薬物動態・薬物動力学関連パラメータに関する共変量を探索した。

その結果、性別、年齢(連続量)、体表面積及び身長に有意差はなかったが、年齢(12歳以上/未満で場合分け)がクリアランスに影響を与えるモデルが有意であり(p=0.0038)、最終モデルとして選択され、年齢が12歳以上の患者は12歳未満の患者と比べてクリアランスが1.497倍になることが示された。

2. 吸収

該当資料なし。

3. 分布

第 I / II 相試験では、 V_{ss}/F (平均値) 及び本試験に組み入れられた患者の体表面積 (平均値) は、それぞれ 8.93 L/m² 及び 1.03m² であり、本剤の F を 100% 及び 27%⁴⁾ と仮定した場合の V_{ss} は、それぞれ 9.2L 及び 2.5L と算出される。本試験に組み入れられた患者における血漿及び細胞間液の容積 (約 6.7L*) と比較して V_{ss} (9.2L 及び 2.5L) が顕著に高い傾向は認められなかった。以上より、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。

* 体重 70kg のヒトの血漿及び細胞間液の容積 (約 15L)⁵⁾、並びに本試験に組み入れられた患者の平均体重 (31.1kg) に基づく推定値

4. 代謝

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⁶⁾。

5. 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⁶⁾。

6. 薬物動態学的薬物相互作用

実施していない。

7. その他の薬物動態試験

実施していない。

VI. 薬効薬理

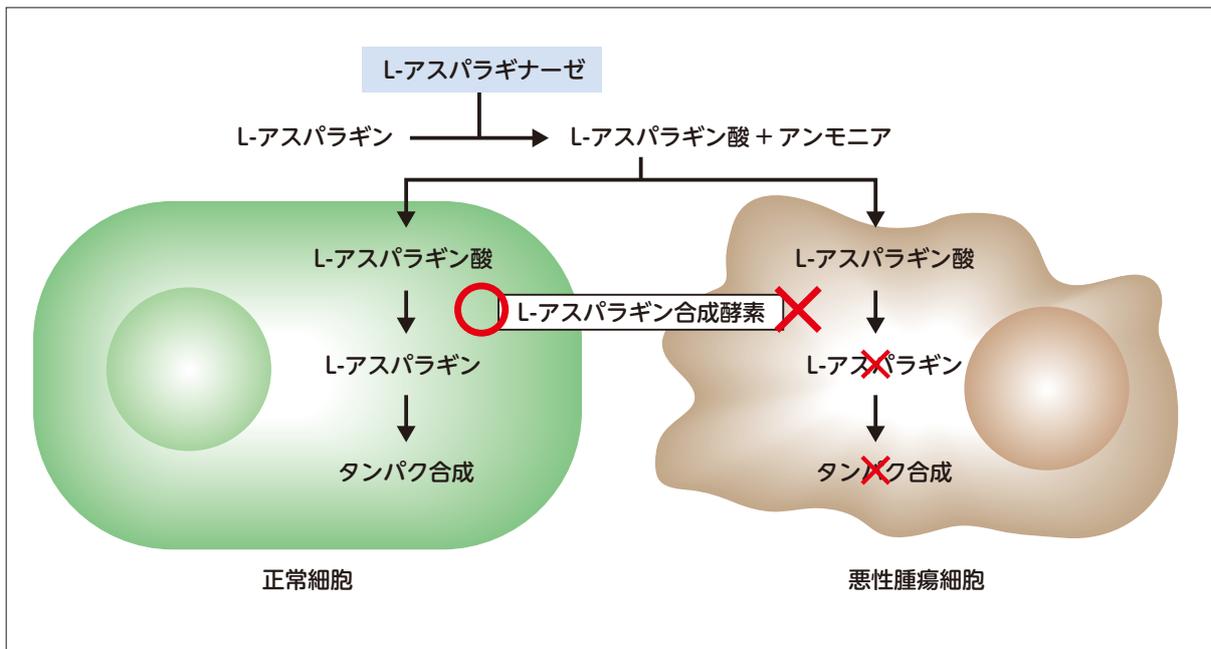
1. 作用機序

初期の *in vitro* 試験で腫瘍細胞の増殖には、アスパラギンを必要とすることが示された。アスパラギンは正常な哺乳類の培養細胞の増殖には必ずしも必要ではないが、悪性腫瘍由来細胞株の Walker Carcinosarcoma 256 では、その増殖にはアスパラギンを必要とすることが報告されている⁷⁾。同様の結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞でも確認された⁸⁾。

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⁹⁾。

アスパラギナーゼは血中のアスパラギンを L-アスパラギン酸とアンモニアに加水分解する酵素として作用し、アスパラギン合成酵素を持たない腫瘍細胞からアスパラギンを効果的に欠乏させる¹⁰⁾。

L-アスパラギナーゼの抗腫瘍作用 (イメージ図)¹¹⁾



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。

注：本剤のMCB(マスターセルバンク)はNCPBP1066株より得た菌体より調製されており、NCPBP1066株は1975年に*Er carotovora*から*Er chrysanthemi*に再分類されているため、本剤の産生菌と同一の菌株となる。

2. 非臨床試験

(1) リンパ腫細胞を移植したマウスにおける抗腫瘍活性 (*in vivo*、マウス)^{12、13)}

マウスリンパ腫由来6C3HED細胞株を移植したマウスに、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを投与した結果、腫瘍増大抑制が認められた。*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを200,000U/kgの用量で投与したとき、有害な毒性所見はみられなかった。

方法

マウスリンパ腫由来6C3HED細胞株を移植したC3Hマウスに、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼ500～600U/kgを4日間腹腔内投与し、抗腫瘍活性を検討した。また、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼ200,000U/kgを投与し、安全性を検討した。

(2) 白血病株を移植したマウスにおける生存期間の延長作用^{13、14)}

● EARAD-1白血病株を移植したマウスの生存期間 (*in vivo*、マウス、反復投与)

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に、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを投与した結果、生存期間の延長が認められた。

EARAD-1細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間

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

方法

EARAD-1細胞をマウス(各群5例)の皮下に移植した。EARAD-1細胞の移植1日目及び11日目から*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを0、125及び250U/kgの用量で5日間腹腔内投与した。

● L5178Y/CA55白血病株を移植したマウスの生存期間 (*in vivo*、マウス、反復投与)

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に、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを投与した結果、生存期間の延長が認められた。

L5178Y/CA55細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間

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 250U/kg	37 ± 2.4
L-アスパラギナーゼ 500U/kg	40 ± 2.2

方法

L5178Y/CA55細胞をマウス(各群5例)の皮下に移植した。L5178Y/CA55細胞の移植9日後から*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを0、250及び500U/kgの用量で5日間腹腔内投与した。

(3) *Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの免疫抑制作用 (SRBC*1)¹⁵⁾

●抗体産生に対する抑制作用 (*in vivo*、マウス、単回投与)

大腸菌由来L-アスパラギナーゼでは2U/動物以上のすべての用量で抗体産生を抑制したが、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼでは250U/動物の用量でのみ抗体産生を抑制した。250U/動物の用量におけるヘマグルチニンに対する抗体価は、それぞれ0.8(95%信頼限界:0.04~1.5)、0.9(95%信頼限界:0.4~1.4)で両L-アスパラギナーゼ間の抗体価抑制作用に違いはみられなかった。

*1 ヒツジ赤血球 (Sheep Red Blood Cell)

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼを単回投与したときのSRBCに対する免疫反応

酵素投与量 (U/動物)	ヘマグルチニン抗体価	
	<i>Er carotovora</i> 菌由来L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来L-アスパラギナーゼ
0	5.2 (4.3 ~ 6.1)	
2	4.7 (3.7 ~ 5.6)	1.5 (0.9 ~ 2.2)
10	3.3 (2.2 ~ 4.4)	1.4 (0.5 ~ 2.3)
50	3.4 (2.5 ~ 4.3)	0.7 (0.2 ~ 1.2)
250	0.9 (0.4 ~ 1.4)	0.8 (0.04 ~ 1.5)

() : 95%信頼限界

方法

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼをSRBCとともにC57BL系マウス(各群10例)に0、2、10、50及び250 U/動物の用量で単回腹腔内投与した。投与4日後に血清を採取しヘマグルチニンに対する抗体価を測定した。

●抗体産生に対する抑制作用 (*in vivo*、マウス、反復投与)

Er carotovora 菌由来L-アスパラギナーゼ投与群のヘマグルチニンに対する抗体価は、大腸菌由来L-アスパラギナーゼ投与群の抗体価に比べて低かった。

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼを4日間投与したときのSRBCに対する免疫反応

酵素投与量 (U/動物/日)	ヘマグルチニン抗体価	
	<i>Er carotovora</i> 菌由来L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来L-アスパラギナーゼ
0	6.6 (6.1 ~ 7.1)	
2	3.9 (3.2 ~ 4.7)	2.4 (1.6 ~ 3.1)
10	2.3 (1.4 ~ 3.1)	2.4 (1.4 ~ 3.4)
50	1.7 (1.0 ~ 2.3)	1.9 (1.0 ~ 2.8)
250	0.6 (-0.01 ~ 1.1)	1.5 (0.6 ~ 2.3)
1,250	0.2 (~ 0.7)	2.0 (1.2 ~ 2.8)

() : 95%信頼限界

方法

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼをSRBCとともにC3H系マウス(各群20例)に0、2、10、50、250及び1,250 U/動物/日の用量で4日間腹腔内投与した。投与終了1日及び2日後にそれぞれ1群10例から血液を採取し、ヘマグルチニンに対する抗体価を測定した。

●L-アスパラギナーゼのウサギ白血球の幼若化反応に対する作用 (*in vitro*、ウサギ)

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの免疫反応に対する作用を比較検討した結果、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼは大腸菌由来L-アスパラギナーゼより10倍強い抑制作用を示した。

方法

ウサギ白血球をフィットヘマグルチニンで刺激し、その増殖反応を³H-チミジンの取り込み量で評価した。

(4) *Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの免疫抑制作用 (HPFC)¹⁶⁾

●免疫反応に対する作用 (*in vivo*、ラット、短期反復投与)

SRBCに対する*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの短期反復投与による免疫抑制作用を脾臓細胞を用い溶血斑形成細胞 (Hemolytic plaque forming cells : HPFC) 数の測定により検討した結果、対照群 (生理食塩液) に比べ、HPFC 数はそれぞれ 90.7%及び93.8%減少した。

方法

Wistar系ラット (雌雄各群9例) に*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの3,200U/kg/日をSRBCを投与する2日前から4日後までの7日間腹腔内投与し、SRBC投与5日後にHPFC数を測定した。

●免疫反応に対する作用 (*in vivo*、ラット、長期反復投与)

SRBCに対する*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの長期反復投与による免疫抑制作用をHPFC数の測定により検討した結果、対照群 (生理食塩液) に比べ、*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの3,200U/kg/日投与群は、HPFC数をともに約90%減少した。

方法

Wistar系ラット (雌雄各群12例) に*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの0、800及び3,200U/kg/日を1週間に5日間、3ヵ月間反復腹腔内投与し、投与期間中に15日間隔で各群雌雄それぞれ2例にSRBCを投与し、SRBC投与5日後にHPFC数を測定した。

(5) *Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼの免疫学的交差反応性¹⁷⁾

●即時型アレルギー反応 (アナフィラキシー反応) (*in vivo*、モルモット)

Er carotovora 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼで感作されたモルモットは、ともに同一のL-アスパラギナーゼ投与で死亡例がみられたが、*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼ投与動物に大腸菌由来L-アスパラギナーゼを投与、又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼ投与動物に*Er carotovora* 菌由来L-アスパラギナーゼを投与した時にはアナフィラキシーはみられなかったことより、免疫交差性は示さないと考えられた。

モルモットにおける即時型アレルギー反応

感作抗原	誘発後5分以内の死亡動物数/感作動物数	
	<i>Er carotovora</i> 菌由来 L-アスパラギナーゼ	大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ
<i>Er carotovora</i> 菌由来 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

方法

Dunkin-Hartley系モルモット (400~500g、1群8~9例) に*Er carotovora* 菌由来又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼを600U/動物、2~3日間隔で4回皮下投与し、5週間後に同用量の*Er carotovora* 菌由来又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼを静脈内投与した。

●遅延型アレルギー反応 (*in vivo*、モルモット)

FCA^{*2}を用いて*Er carotovora* 菌由来及び大腸菌由来L-アスパラギナーゼで感作した遅延型アレルギー反応における免疫交差性を検討した。*Er carotovora* 菌由来又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼで感作されたモルモットは、ともに同一のL-アスパラギナーゼ投与では皮膚に炎症反応がみられたが、遅延型アレルギー反応における免疫交差性はみられなかった。

*2 フロイント完全アジュバント (Freund's complete adjuvant)

モルモットにおける遅延型皮膚反応

感作抗原	誘発後24時間での皮膚の厚さの増加 (%)		
	精製ツベルクリン タンパク質	<i>Er carotovora</i> 菌由来 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) : FCA	71	0	0
<i>Er carotovora</i> 菌由来 L-アスパラギナーゼ : FCA	35	69	0
大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ : FCA	29	0	66

方法

Dunkin-Hartley系モルモット (300~400g、1群6例) の四肢に*Er carotovora* 菌由来又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼをFCAとともに皮下投与した。2週間後にそれぞれ6例に*Er carotovora* 菌由来又は大腸菌由来L-アスパラギナーゼ10 μ g及び精製ツベルクリンタンパク質 (0.1mL生理食塩液) を皮内投与した。

(6) 副次的薬理試験¹⁸⁾

● *Er chrysanthemi* 菌由来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

Er chrysanthemi 菌由来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。

Er chrysanthemi 菌由来L-アスパラギナーゼの酵素反応速度

基質	K_m (mM)	$k_{cat}(\times 10^3 s^{-1})$	$k_{cat}/K_m(\times 10^3 mM^{-1} s^{-1})$
L-アスパラギン	0.058 ± 0.0131	23.8 ± 1.1	411.8
L-グルタミン	6.7 ± 1.1	4.3 ± 0.5	0.6
スクシニアミド酸	18.8 ± 4.8	23.9 ± 4.5	1.3
<i>N</i> ^α -アセチル-L-アスパラギン	0.80 ± 0.09	10.8 ± 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 ：酵素反応のミカエリス定数 (Michaelis constant)

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

(1) 心血管系に及ぼす影響 (カニクイザル)^{19、20)}

サルに臨床用量の2.5倍量相当の5,000U/kgまで投与しても心血管系に影響を及ぼさなかった。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (U/kg)	主な所見
カニクイザル (雄 4 例)	筋肉内	単回 (7日間間隔)	2,000 5,000	投与 24 時間後までに心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧) 並びに心電図パラメータ (PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc 間隔) にクリサンタスパーゼ投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。 一般状態では、2,000U/kg の 4 例中 1 例に投与 8 時間後の採血時に少量の嘔吐物 (白色泡沫液) が認められた。5,000U/kg の 4 例中 1 例に投与 2～8 時間後にうずくまり、4 例中 2 例で投与 4 及び 8 時間後、4 例中 1 例で投与 4 及び 24 時間後、他の 1 例で投与 24 時間後の採血時に、中等量から多量の嘔吐物が認められた。

(2) 中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響 (イヌ)²⁰⁾

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、反復投与毒性試験において、イヌの 28 日間反復投与毒性試験 (5,000U/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が確認されていないこと、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ていないことから、中枢神経系及び呼吸系に対する影響はないものと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、ハムスター、ウサギ)²¹⁾

Erwinia 菌由来 L-アスパラギナーゼの単回投与毒性試験は、マウス、ラット、ハムスター及びウサギを用いて、非 GLP 下で実施した。

動物種・系統 (例数)		投与経路	投与量 (U/kg)	概略の致死量 / 最大非致死量 (U/kg) 特記すべき所見 (U/kg)
マウス	CFLP 系 (雌雄各 10 例 / 群) 5% デキストロースを 含む生理食塩液に溶解	腹腔内	0	500,000/200,000
			200,000	【死亡】 500,000 : 雄 2/10 例
			500,000	1,000,000 : 雄 4/10 例、雌 3/10 例
	1,000,000	【一般状態】 500,000 以上 : 嗜眠		
	CFLP 系 (雌雄各 10 例 / 群) 生理食塩液に溶解	腹腔内	0	500,000/200,000
			200,000	【死亡】 0 : 雄 1/10 例
500,000			500,000 : 雄 1/10 例	
1,000,000	1,000,000 : 雄 2/10 例、雌 4/10 例			
【一般状態】 500,000 以上 : 排尿				
CD 系 (雌雄各 10 例 / 群)	腹腔内	200,000	500,000/200,000	
		500,000	【死亡】 500,000 : 雌 2/10 例	
		1,000,000	1,000,000 : 雄 1/10 例、雌 1/10 例	
【一般状態】 200,000 以上 : 鎮静、排尿				
500,000 : 横転				
1,000,000 : 立毛、痙攣、眼瞼下垂、下痢				

動物種・系統 (例数)		投与経路	投与量 (U/kg)	概略の致死量 / 最大非致死量 (U/kg) 特記すべき所見 (U/kg)
ラット	CFY系 (雌雄各5例/群) 5%デキストロースを 含む生理食塩液に溶解	静脈内	0 200,000 500,000 1,000,000	500,000/200,000 【死亡】500,000:雄5/5例 1,000,000:雄5/5例、雌5/5例 【一般状態】500,000以上:振戦、歩行失調、 筋協調性の消失
	CFY系 (雌雄各5例/群) 生理食塩液に溶解	静脈内	0 200,000 500,000 1,000,000	200,000/200,000未満 【死亡】200,000:雄3/5例、雌1/5例 500,000:雄5/5例、雌5/5例 1,000,000:雄5/5例、雌5/5例 【一般状態】200,000以上:嗜眠、振戦、立毛、 排尿、不規則呼吸
	Swiss系 (雌雄各4~5例/群)	静脈内	200,000 500,000 1,000,000	200,000/200,000未満 【死亡】200,000:雌2/5例 500,000:雄1/5例、雌2/4例 1,000,000:雄4/4例、雌5/5例 【一般状態】200,000以上:鎮静、横転、 異常分泌、眼瞼下垂、下痢、排尿 500,000以上:立毛
	系統不明 (雄3例/群)	静脈内	0 5,000	5,000超/5,000 【死亡】なし
ハムスター	系統不明 (雄3例/群)	腹腔内	0 5,000	5,000超/5,000 【死亡】なし【一般状態】変化なし
ウサギ	NZW系 (雌雄各3例/群) 5%デキストロースを 含む生理食塩液に溶解	静脈内	0 5,000 10,000 20,000	5,000/5,000未満 【死亡】5,000:雄2/3例、雌2/3例 10,000:雄2/3例、雌3/3例 20,000:雄2/3例、雌3/3例 【一般状態】5,000以上:食欲不振、歩行失調
	NZW系 (雌雄各3例/群) 生理食塩液に溶解	静脈内	0 2,000 5,000 10,000	2,000/2,000未満 【死亡】0:雌1/3例 2,000:雄2/3例 5,000:雄3/3例、雌1/3例 10,000:雄2/3例、雌3/3例 【一般状態】2,000以上:食欲不振、歩行失調
	NZW系 (雌雄各6例/群)	静脈内	4,000 8,000 12,000	4,000/4,000未満 【死亡】4,000:雄1/6例、雌2/6例 8,000:雄4/6例、雌3/6例 12,000:雄4/6例、雌4/6例 【一般状態】4,000以上:下痢
	NZW系 (雌雄各2~3例/群)	静脈内	1,000 2,000 5,000	2,000/1,000 【死亡】2,000:雄1/2例、雌1/3例 5,000:雄2/2例、雌3/3例 【一般状態】5,000:筋力低下、歩行失調、呼吸 困難、振戦、痙攣
	系統不明 (雄2例、雌1例/群)	静脈内	0 5,000	5,000超/5,000 【死亡】なし【一般状態】変化なし

(2) 反復投与毒性試験 (ウサギ、イヌ、アカゲザル)²²⁾

Erwinia 菌由来L-アスパラギナーゼの反復投与毒性試験は、非げっ歯類のウサギ、イヌ及びアカゲザルを用いて、非GLP下で実施した。

動物種・系統 (例数)		投与経路	投与期間	投与量 (U/kg/日)	無毒性量 (U/kg/日) 主な所見 (U/kg/日)
ウサギ	系統不明ウサギ (雄 3 例、 雌 2 例 / 群)	静脈内	5 日間 (1 日 1 回)	0 1,000	1,000 未満 【死亡】1 例 (安楽死) 死亡例の変化：体重減少、血糖、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ、血中尿素窒素の増加、尿糖、肝細胞空胞化 【血液生化学的検査】血糖の増加 【尿検査】尿糖
イヌ	ビーグル犬 (雌雄各 2 例)	静脈内	28 日間 (1 日 1 回)	5,000	5,000 未満 【一般状態】嘔吐及び嘔吐後鎮静 (投与 1 週)、 削瘦、被毛の乾燥 【体重・摂餌量】体重・摂餌量の減少 (投与 1 週)
アカゲザル	アカゲザル (雄 2 例)	静脈内	5 日間 (1 日 1 回)	1,000	1,000 毒性所見は認められなかった。
	アカゲザル (雄 1 例)	静脈内	5 日間 (1 日 1 回)	1,000	1,000 未満 【体重・摂餌量】体重・摂餌量の一過性の減少 (投与 5 日に回復) 【病理組織学的検査】肝小葉中間帯に脂質を伴った軽度の細胞質空胞化がみられた。
	アカゲザル (雄 3 例、 雌 4 例)	静脈内	5 日間 (1 日 1 回)	0 (雄 2 例) 1,000 (雌 3 例) 2,000 (雌 1 例) 10,000 (雄 1 例)	2,000 【血液学的検査】10,000：一過性の白血球数減少 【病理組織学的検査】全投与群で肝細胞空胞化がみられたが、10,000 の雄で最も顕著であった。
	アカゲザル* (雄 2 例、 雌 1 例)	静脈内	5 日間 (1 日 1 回)	1,000	— 【病理組織学的検査】 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

バイオ医薬品であり、ICHガイドラインS6 (R1) を参考とし、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

バイオ医薬品であり、ICHガイドラインS6 (R1) を参考とし、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)²³⁾

生殖発生毒性試験は、非GLP下で用量設定試験2試験並びにGLPに準拠した4試験を実施した。
投与方法及び投与経路は、承認を取得した用法及び用量に準じた(1日おきに1日1回筋肉内投与)。

非GLP下で実施した2試験

動物種 (性・例数)	投与 経路	投与期間	投与量 (U/kg/ 日)	主な所見 (U/kg/日)	トキシコキネティクス (U/kg/日)
胚・胎児発生に関する用量設定試験					
SD系妊娠 ラット (8例/群)	筋肉内	妊娠6～ 16日 (1日1回)	0 100 300 1,000	母動物の一般毒性及び生殖能、胚・胎児発生において、毒性所見は認められなかった。	1,000の妊娠6日における血清中濃度を除いて、全体的に血清中濃度が低く、血清中濃度が測定できたのは100及び300では数例のみ。
NZW系妊娠ウサギ (6～8例/群)	筋肉内	妊娠6～ 18日 (1日1回)	0 25 50 100	母動物： ・100では体重、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では体重、体重増加量及び摂餌量の軽度な減少、吸収胚数及び着床後死亡率の増加。 ・25以上では着床前死亡率の増加及び生存胎児数の減少。 ・25及び50では子宮重量及び1腹あたりの胎児重量の減少等。	25の妊娠18日の2例を除き、妊娠6及び18日で全身曝露を確認。

GLPに準拠して実施した4試験

動物種 (性・例数)	投与 経路	投与期間	投与量 (U/kg/ 日)	無毒性量 (U/kg/日) 主な所見 (U/kg/日)	トキシコキネティクス、 中和抗体 (U/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
SD系ラット (雌雄各 22 例/群)	筋肉内	雄：交配前 4週間、交 配期間及び 剖検前日ま で(1日1回) 雌：交配前 2週間、交 配期間及び 妊娠6日ま で(1日1回)	0 500 1,000 2,000	【無毒性量】 雌雄ともに 2,000 【主な所見】 雌雄ともに、2,000 まで忍容性は良好で あり、一般状態、体重、交尾行動、受胎 能又は性周期及び剖検所見、並びに帝王 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。	【トキシコキネティクス】 投与 1日：全体的に投与量 に応じた又はそれより大き い全身曝露の増加。 投与 71日：500 及び 1,000 で数例、2,000 の雌全例、 雄 7/12 例に全身曝露。 【中和抗体】 投与 72日：被験物質に対す る中和抗体が確認され、投 与 71日における全身曝露の 低下と一致。
胚・胎児発生に関する試験					
SD系妊娠 ラット (21～22 例/群)	筋肉内	妊娠 6～ 16日 (1日1回)	0 500 1,000 2,000	【無毒性量】 母動物： 1,000 (一般毒性)、 2,000 (生殖能)、 1,000 (胚・胎児発生) 【主な所見】 母動物： ・一般状態及び剖検所見に変化はみられな かった。 ・2,000 では妊娠 6～18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： 2,000 で胸腺の頸部残留の軽度の増加が みられた。	【トキシコキネティクス】 妊娠 6日：全体的に投与量 に応じた全身曝露の増加。 妊娠 16日：1,000、2,000 の数例のみに全身曝露。 【中和抗体】 妊娠 20日：被験物質に対す る中和抗体が確認され、妊 娠 16日における全身曝露の 低下と一致。
NZW系妊 娠ウサギ (18～21 例/群)	筋肉内	妊娠 6～ 18日 (1日1回)	0 10 25 40	【無毒性量】 母動物： 10 (一般毒性)、 10 未満 (生殖能)、 10 未満 (胚・胎児発生) 【主な所見】 母動物： ・一般状態及び剖検所見 (肉眼的観察) に変 化はみられなかった。 ・40 では投与期間中、被験物質投与に関連 した体重及び摂餌量の減少がみられた。 ・25 及び 40 では妊娠 6～20日まで体重 増加抑制がみられた。 ・10 以上では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： ・10 以上では妊娠子宮重量及び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 遅延がみられた。 ・40 では腎の欠損及び脾臓の小型化がみ られた。	【トキシコキネティクス】 妊娠 6 及び 18日：全体的 に投与量に応じた全身曝露 の増加。 【中和抗体】 妊娠 29日：被験物質に対す る中和抗体が確認され、妊 娠 18日における全身曝露の 低下と一致。
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					
SD系妊娠 ラット (21～22 例/群)	筋肉内	妊娠 6～授 乳 20日まで (1日1回)	0 600 1,200 2,400	【無毒性量】 2,400 (母動物及び F ₁ 出生児) 【主な所見】 母動物： ・2,400 まで忍容性は良好で、一般症状、 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まで妊娠、 分娩及び授乳に関する検査並びに F ₁ 出 生児の死亡率に影響はみられなかった。 F ₁ 出生児： 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 行動及び受胎能、剖検及び器官重量に影 響はみられなかった。	

安全性
薬理試験及び
毒性試験

(6) 局所刺激性試験(ウサギ)²⁴⁾

クリサントスパーゼの0.5mL/site(生理食塩液にて10,000U/mL溶液;1,799~2,058U/kg)及び0.106vol%酢酸を対照としたKb1:JW系ウサギにおける局所刺激性試験では、0.5mL/site(1,799~2,058U/kg)で、単回筋肉内投与により投与1又は2日後に6例中5例、2日間投与群では2回目投与1日後までに6例中3例で死亡又は瀕死状態がみられたため、投与量を0.2mL/site(637~690U/kg)に減量し、単回筋肉内投与による刺激性試験を追加実施した。その結果、被験物質投与2日後(投与約42時間後)に6例中5例の死亡がみられた。

クリサントスパーゼの筋肉内投与では、投与2日後では0.106vol%酢酸よりもやや弱いか同程度の刺激性変化がみられ、投与7日後では、組織修復像が認められたことから、クリサントスパーゼの10,000U/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、可逆的な変化であることが示された。

(7) その他の毒性試験²⁵⁾

●糖尿病誘発作用(アカゲザル、ウサギ)

アカゲザル(雌1例)に*Erwinia* 菌由来L-アスパラギナーゼ2,000U/kg/日を5日間静脈内投与し、ウサギ(系統及び性別は不明、1例)には10,000U/kgを単回静脈内投与した。アカゲザルでは、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。ウサギでは投与10日後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。

●発熱性物質(ウサギ)

Erwinia 菌由来L-アスパラギナーゼのウサギを用いた単回静脈内投与による発熱性物質試験2試験を実施した。このうちの1試験ではウサギ(3例/群、系統及び性別不明)に、他の1試験ではNZW系ウサギ(雌3例/群)にそれぞれ2,000U/kgを投与した。その結果、両試験ともに2,000U/kgで、*Erwinia* 菌由来L-アスパラギナーゼ投与による発熱性はみられなかった。

VIII. 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：C₆₁₈₄H₁₀₀₄₀N₁₇₂₈O₁₉₀₄S₃₆：140214.66 (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。

IX. 製剤学的事項

製剤の安定性

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	すべての結果は規格に適合した。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上		-	すべ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

X. 取扱い上の注意

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）

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

XI. 包装

1バイアル



有効成分
に関する
理化学的知見

製剤学的
事項

取扱い上
の注意

包装

XII. 関連情報

承認番号： 22800AMX00719000
承認年月： 2016年12月
薬価基準収載年月： 2023年3月
販売開始年月： 2023年6月
再審査期間満了年月： 2024年12月
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。

XIII. 主要文献

1. 承認時評価資料：海外臨床試験 (AALL07P2 試験)
2. 承認時評価資料：国内第 I / II 相試験 (OP-01-001 試験)
3. 参考資料：海外臨床試験 (EMTP 試験)
4. Albertsen BK, et al. British J Haematol. 2001; 115: 983-990
5. 廣橋 敏之. 日本薬物動態学会. 1993:147-167
6. 社内資料：薬物動態試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.6.4)
7. Neuman RE, et al. Science. 1956; 124: 124-125
8. Haley EE, et al. Cancer Res. 1961; 21: 532-536
9. Cooney DA, et al. Annu Rev Pharmacol. 1970; 10: 421-440
10. 社内資料：効力を裏付ける試験 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.2)
11. Cachumba JJM, et al. Braz J Microbiol. 2016; 47 (Suppl 1): 77-85
12. Wade HE, et al. Lancet. 1968; 2(7571): 776-777
13. 社内資料：薬理試験の概要 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2)
14. Roberts J, et al. Cancer Biochem Biophys. 1976; 1 (4): 175-178
15. Ashworth LA, et al. Cancer Res. 1974; 34: 1353-1359
16. Cavanna M, et al. Cancer Treat Rep. 1976; 60: 255-257
17. MacLennan AP, et al. Colloq Internat CNRS. 1971; 197: 409-424
18. Kotzia GA, et al. J Biotechnol. 2007; 127: 657-669
19. 社内資料：安全性薬理試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.2.3)
20. 社内資料：安全性薬理試験 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.4)
21. 社内資料：単回投与毒性試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.4.1)
22. 社内資料：反復投与毒性試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.4.2)
23. 社内資料：生殖発生毒性試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.4.5)
24. 社内資料：局所刺激性試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.4.6)
25. 社内資料：その他の毒性試験 (2016年12月19日承認、CTD2.4.4.7)

XV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

大原薬品工業株式会社

文献請求先及び問い合わせ先：

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階

電話：0120-419-363 FAX：03-6740-7703

URL: <https://www.ohara-ch.co.jp>



URL : <https://erwinase.jp>



大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15