

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 1 月 19 日

医薬品名	ペグアスパラガーゼ（米での販売名：Oncaspar）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	急性リンパ芽球性白血病
外国承認状況	米国及び独（L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ性白血病）

〔対象疾病について〕

急性リンパ性白血病（ALL）は成人及び小児の代表的な血液悪性疾患であり、成人では毎年約 6000～7000 例、小児では約 450～600 例の発生が見られる。小児では成人に比較して、ビンクリスチン、プレドニゾン、L-アスパラギナーゼを中心に治療強度を高めた化学療法を行うことで 5 年無病生存率を 70～80%まで向上させたが、寛解導入療法及び強化療法において極めて重要な薬剤である L-アスパラギナーゼが、過敏反応のために使用できない症例が 16～33%存在し、無病生存率の有意な低下が見られるため問題となっている。このため過敏反応のある症例においても治療の継続を可能にする安全かつ有効なアスパラギナーゼの開発が強く望まれている。

〔本剤の医療上の有用性について〕

L-アスパラギナーゼは、血清中のアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解することでアスパラギンを枯渇させ、アスパラギン合成酵素を持たないリンパ芽球の蛋白及び核酸の合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。L-アスパラギナーゼは ALL の寛解導入療法に必須の薬剤であるが、細菌由来の異種蛋白質であるため、継続投与においてアナフィラキシーショックなどのアレルギー反応の問題がある。ペグアスパラガーゼは非免疫原性合成高分子ポリエチレングリコールで L-アスパラギナーゼを化学修飾することで抗原性を取り除いてアレルギー反応を起りにくくするとともに、長い血中半減期により未修飾の L-アスパラギナーゼに比較して長時間安定した抗腫瘍効果を発揮する。

米国の添付文書によると、5 つの臨床試験に登録された 174 例の内、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示した 62 例中、本剤にも過敏反応を示したのは 20 例(32%)のみであった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。臨床試験成績では、米国で 31 例の再発白血病症例を登録して行われた第I相試験において、用量規制毒性となるアレルギー反応の発生はなく、至適投与量は 2000-2500 U/m²、14 日間隔と決定された（Drug Metab Dispos 14:349-352, 1986）。この投与量を採用した第II相試験では、再発した思春期、小児ALL21 人に対し単剤で奏効率 22%（完全寛解 16.7%、部分寛解率 5.6%）と優れた有効性を示した（Cancer 75:1176-1181, 1995）。一方、成人を含む 42 例のL-アスパラギナーゼ過敏性再発白血病患者（うち 39 例がALL）に対して、本剤を含む併用療法を評価した第II相試験では、奏効率 50%（完全寛解 36%、部分寛解率 14%）であった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。添付文書に記載されている 5 つの臨床試験に登録された 174 例の主な有害事象（5%以上の頻度）は、アレルギー反応、血清GPT上昇、嘔気・嘔吐、発熱、疲労であった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。これら臨床試験の結果を受け 1994 年 2 月 1 日に、L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ芽球性白血病を適応症として米国FDAで承認

され、米国での発売が開始された。

〔検討結果〕

本剤は1994年2月1日に、米国でFDA承認を受けL-アスパラギナーゼ過敏症のALLに対する標準治療として使用されている一方、本邦への導入は未だ検討されていないため、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示すALL患者の多くは十分な治療強度を有する化学療法を受けることができず、このことが再発率の増加から生存率を低下させる一因となっている。このような現状を打開するため、本剤について早期に治験が開始されるよう、迅速かつ適切な対策が強く望まれる。