

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-10
	成分名 (一般名)	L-asparaginase (L-アスパラギナーゼ)
	販売名	ロイナーゼ®注用 5000, 10000
	未承認薬・適応外薬 の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	要望なし
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、1日量 6000-10,000 単位/m <sup>2</sup> を週 3 回、あるいは、10,000-25,000 単位/m <sup>2</sup> を週 1 回、筋肉内に注射する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) この要望書は小児のみについての要望である
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業として	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

<p>の 開 発 の 意 思</p>	
<p>「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 （ 該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠</p>	<p>「 1. 適応疾病の重篤性  <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）  現在の適応疾患、急性白血病ならびに悪性リンパ腫は致命的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p>国内外を問わず、小児の急性リンパ性白血病治療（ALL）の治療において、L-アスパラギナーゼは、寛解導入時の化学療法レジメンの一つとして欠かすことのできないキードラッグである。本剤は米国をはじめ、独国、仏国、加国においても承認を受けており、いずれの添付文書にも、投与方法として筋注が明記されている。</p> <p>本邦における従来の投与方法である静脈内投与と比較し、筋肉内投与では過敏症の発生なく治療を完遂できる可能性が高い。現在の用法では認められていない週 10,000～20,000 単位の投与により予後の改善を報告する文献が多数<sup>1)~7)</sup>存在し、国内でもすでに同様の治療が行われている。</p> <p>以上国内外の治療実態及び後述する文献報告から、本剤の用法として、筋肉内投与を追加する有用性が期待できるものと考え。</p>

について記載する。)	
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Elspar® (Merck 社)
		効能・効果	急性リンパ性白血病
		用法・用量	週 3 回、静注もしくは筋注にて 6,000 IU/m <sup>2</sup> を投与する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	補足なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	Kidrolase 10000 I.U. (EUSA 社)	
	効能・効果	①急性リンパ性白血病 ②白血病性髄膜炎 ③非ホジキンリンパ腫	
	用法・用量	幼児：1 日 1 回 500～1000 IU/kg を静注もしくは筋注にて投与する。 成人：1 日 1 回 7500～10,000 IU/m <sup>2</sup> を静注もしくは筋注にて投与する。	

			寛解導入療法：6~21日間連日投与 維持療法：週に1回もしくは2回 再寛解導入療法：5~15日間連日投与	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	補足なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ	

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

#### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

##### 1) 小児 ALL の治療レジメンの検討に関するメタ・アナリシス<sup>7)</sup>

Jorge A. Ortega, et al. L-Asparaginase, Vincristine, and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia: CANCER RESEARCH 37, 535-540, February 1977

米国 Children's Cancer Group (CCG) が 1970 年前半に実施した CCG 903 試験及び 101/143 試験の比較のまとめ。寛解導入療法として L-アスパラギナーゼなしのレジメンで実施された CCG903 試験と、従来のビンクリスチン、プレドニゾンに加え、L-アスパラギナーゼを筋注した CCG101/104 試験を比較している。2 つの試験は同時期ではないものの、ともに同一施設、同一実施者により実施された比較性の高い試験。

903 試験において、寛解導入率は 86%であったのに対し、101/143 試験においては 93%と有意に高かった。寛解導入に失敗した被験者の割合も 101/104 試験において有意に低かった。レジメンに L-アスパラギナーゼを加えたことにより毒性が顕著に増強することはなかった。アレルギー症状により、投与継続が困難となった症例はなかった。6000 IU/m<sup>2</sup> 週 3 回筋肉投与の安全性、及び有効性は確立されており、L-アスパラギナーゼの筋注を小児 ALL の寛解導入療法のレジメンとして加えるべきと結論されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer

8th Edition, p490~491 に記載あり。本剤の用法・用量について、「静注もしくは筋注にて投与すること」とある。

2) Wintrobe's Clinical Hematology

用法を筋注と明記した記載なし

3) Williams Hematology

用法を筋注と明記した記載なし

4) Principles and Practice of Pediatric Oncology

6th Edition, p330~331 に記載あり。本剤の用法、用量について、「静注もしくは筋注にて、6000-25000 IU/m<sup>2</sup>を断続的（通常は週に 3 回）投与すること」とある。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学

用法を筋注と明記した記載なし

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCNガイドライン)

用法を筋注と明記した記載なし

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン

用法を筋注と明記した記載なし

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン  
用法を筋注と明記した記載なし

4) 米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)  
用法を筋注と明記した記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 国内文献 (2000 年～現在) から「アスパラギナーゼ」及び「筋注」で検索した。

(ア) 医中誌データベースから詳細には、検索語 「筋肉内注射+筋注+筋肉内投+筋内注+筋内投」×「asparaginase + l-asparaginase + leunase + アスパラギナーゼ +ロイナーゼ」により 2012 年 1 月時点で抽出した 4 件について、目視により真に該当する文献 (アスパラギナーゼの筋注) を選定した。

(イ) JMEDPlus から、詳細には、検索語「筋肉内注射+筋注+筋肉内投+筋内注+筋内投」×「asparaginase + l-asparaginase + leunase + アスパラギナーゼ +ロイナーゼ」により 2012 年 1 月時点で抽出した 3 件について、目視により真に該当する文献 (アスパラギナーゼの筋注) を選定した。

(ウ) IyakuSearch ((医薬文献&学会演題情報より) から詳細には「筋肉内注射+筋注+筋肉内投+筋内注+筋内投」×「asparaginase + l-asparaginase + leunase + アスパラギナーゼ + ロイナーゼ」により 2012 年 1 月時点で抽出した 18 件について目視により真に該当する文献 (アスパラギナーゼの筋注) を選定した。

以下表 1 に、上記検索条件にて抽出された症例報告等の概要を記載した。

表 1: 本邦における臨床使用実績の概要

文献番号	例数	年齢	性別	用法・用量	対象疾患	有効性	備考
11)	5	2～7 歳	F, M	10,000 K.U./m <sup>2</sup>	ALL	—	アンモニアの生成による効果予測
12)	1	13 歳	M	KYCCSG ALL02*1	ALL	—	vincristine 投与による二次病変
13)	1	11 歳	M	10,000 K.U./m <sup>2</sup>	ALL	—	膝炎の副作用対策



14)	26			JACLS ALL-02	ALL		膝炎発生及びアレルギー反応の発生頻度を確
15)	1	16 歳	M	2,000 K.U./m <sup>2</sup>	ALL	完全寛解	膝炎対策
16)	13	18 歳未満	F, M	10,000 K.U./m <sup>2</sup> (静注 or 筋注)	ALL	6/13 CR	シタラビン大量投与
17)							総説筋注のほうア ナフィラキシーの発症は低い
18)	19	小児	F, M	CCLSG ALL874, 911, 941 *1	ALL		
19)	1	6 歳	F	—	ALL	—	副作用で中止
20)	1	9 歳	F	10,000 K.U./m <sup>2</sup>	ALL	—	副作用： 膝炎
21)	1	17 歳	F	5,000 K. U/m <sup>2</sup>	ALL	—	副作用： 膝炎

\*1・・・用法・用量の項に臨床研究が記載されたものは、その投与法に準じる。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 該当なし

<要望用法・用量について>

別添 1 に国内外の主要な臨床研究の概要と結果、及び当該研究において使用された L-アスパラギナーゼの用法・用量を記載した。

本剤は国内においては「K.U.」を単位として用法・用量が設定されており、欧米で販売されている製剤の用法・用量と単位が異なっている。現在、世界各国で L-アスパラギナーゼ製剤は発売されているが、世界共通の単位は設定されていない。以下表 1 に「K.U.」、「I.U.」及び「単位」の定義を記載する。

表 2：本邦及び欧米における L-アスパラギナーゼ製剤の単位

単位	定義
K.U.	K.U.は「Kyowa Unit」の略であり、協和発酵キリン株式会社（旧協和

	<p>酵工業株式会社)において設定された自社規格単位。</p> <p>1 K.U.はロイナーゼが L-アスパラギンを 37℃で分解し、1 分間に 1 μmole の NH<sub>3</sub> を発生する時の量とする。</p> <p>(ロイナーゼ注用 添付文書より)</p>
I.U.	<p>I.U.は International Union of Biochemistry により推奨されている単位。</p> <p>1 I.U.はアスパラギナーゼが pH 7.3 、37℃の条件下において、1 分間に 1 μmole の NH<sub>3</sub> を発生する時の量とする。</p> <p>(ELSPAR 添付文書 11 DESCRIPTION より)</p>
単位	K.U.及び I.U.を区別せずに用いる場合に使用する。

上記のとおり「K.U.」及び「I.U.」は、原則的には等しい力価を示す単位であるものの、両者の活性測定法は微妙に異なり、厳密には「K.U.」及び「I.U.」の換算比は 1:1 とはならない。

昭和 62 年当時、弊社にて実施した「K.U.」及び「I.U.」測定法の比較により、両者の換算比を求めた報告書<sup>22)</sup>の概要を添付する。本報告書においては、アルブミン存在下で測定する「I.U.」測定法は、L-アスパラギナーゼがより活発に触媒作用（水解反応）を示し、「K.U.」測定法と比して高い活性が検出されると推定されている。本報告書によれば、KU : IU の比は 1:1.170 となり、厳密には「K.U.」の方が高い活性を示す。

なお、本剤の添付文書の使用上の注意のその他の項においては、「本剤は諸外国で製造・使用されている他の L-アスパラギナーゼ製剤に比べ生体内活性が高いとの報告があるので、海外の治療法を参考に使用する場合には、投与量に留意すること。」の記載があり、医療実態下において、海外治療法を参照する場合においても、特段の問題は生じておらず、本要望において、海外治療法を参照する場合においても、同様の注意喚起を行うことで、等価とみなすことは可能と考える。

#### 1) 1 回量 6,000-10,000 単位/m<sup>2</sup> を週 3 回筋注の妥当性

要望用法・用量では、K.U.及び I.U.を区別せず「単位/m<sup>2</sup>」と記載されているが、本要望がロイナーゼ®注用 5000 及び 10000（以下本剤）に対して挙げられたものであることを鑑み、以下見解においては、「K.U. /m<sup>2</sup>」と読み替える。

本剤と欧米製剤では、用法・用量として異なる単位が設定されている（本剤：K.U.、欧米：I.U.）。K.U.及び I.U.は力価を示す単位として厳密に等価ではなく、弊社で実施した測定比較試験によれば約 15%の差異が生じる。しかしながらその誤差は、海外承認用法・用量、海外臨床試験において有効性、安全性が示された投与量範囲でカバー可能であること、さらには本邦臨床実態として

も、投与量として K.U 及び I.U. を厳密に区別せずに支障が生じていないことなどから、I.U. 単位で実施された海外臨床成績から、本剤の有効性及び安全性を外挿することは可能と考える。

1 回量 6,000 I.U./m<sup>2</sup> の週 3 回筋注投与は、欧米での承認用法・用量である。米国（販売名：Elspar）<sup>8)</sup>の最新の添付文書中では、「週 3 回、静注もしくは筋注にて 6,000 IU/m<sup>2</sup> を投与する。」とあり、静注と同様、筋注の有効性及び安全性が認められている。仏国（販売名：Kidrolase 10000 I.U.）<sup>9)</sup>の添付文書中においても、幼児については「1 日 1 回 500~1000 IU/kg を静注もしくは筋注にて投与する。」とあり、同じく筋注の有効性及び安全性が認められている。

また海外においては、比較試験の結果から、本剤の 6,000 I.U./m<sup>2</sup> 週 3 回筋注投与は、静脈内投与と比較し、有効性に差がなく、アレルギーなどの観点から安全性において優れていると結論づけられた論文が複数存在する<sup>1)~7)</sup>。小児がんの治療方法を記載した「Principles and Practice of Pediatric Oncology」の中にも本剤の投与方法として筋注が記載されている。

週 3 回、筋注の用法・用量の検討については、寛解率を指標として用量を検討した海外論文があり、12,000 I.U./m<sup>2</sup> までの投与では、安全性に問題ないと結論されている<sup>2)</sup>。また海外の臨床研究としては、10,000 I.U./m<sup>2</sup> を週 3 回筋注投与した数百例規模の臨床研究が複数存在し、いずれの試験においても安全性には問題はなかった。

国内における現在の承認用法・用量<sup>10)</sup>は「1 回 50~200 K.U./kg を連日もしくは隔日点滴静注」であり、仮に標準的な体重 20kg、体表面積 0.65m<sup>2</sup> の小児を想定した場合、連日もしくは隔日 1,000~4,000 K.U.、1 週間当たり最大 28,000 K.U. を投与する計算となる。一方で要望された用法・用量においては、同様の想定下において週 3 回 3,900 K.U.~6500 K.U.、1 週間当たり最大 19,500 K.U. を投与する計算となる。以上のように要望された用法・用量のうち、下限の 6,000 K.U./m<sup>2</sup> については既承認の 1 回投与量、週当たりの総投与量とともに下回っており、上限の 10,000 K.U./m<sup>2</sup> についても、週当たりの総投与量を下回っている。さらに筋注投与における生物学的利用率は静注投与を超えないことを勘案すると、要望の用法・用量については、静注と同等の安全性が外挿可能と考える。

また国内では、CCLSG ALL941 研究において、小児 ALL を対象とし、リスクグループ別に治療方法が検討されている<sup>23)</sup>。本研究においては、すべてのリスクグループの治療に L-アスパラギナーゼが採用されており、筋注で実施されている。特に Low Risk(LR)群では、寛解導入療法のみならず、強化・維持療法においても、定期的に L-アスパラギナーゼを筋注により追加投与しており、治療効果の改善を目的に強化された治療方法が選択されている。登録症例数は 448 名、完全寛解率はリスクグループによって幅があるが、99.3-85.1%、平均は 96.8%であった。5 年 EFS は、平均で 73.9%±3.5 と、Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)-ALL91 の 71.0%±1.4%、BFM-90 の 78±1%、St.Jude Children's Research Hospital XIITA の 80.2±9.2%、United

Kingdom XI の 63%、Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) L92-13 の  $63.4 \pm 2.7\%$  とほぼ同等の試験成績であった。安全性面では、L-アスパラギナーゼによる副作用は 37% に認められ、発疹、過敏症が 14% と最多で、消化器症状が 7%、膵炎の併発は、4% であった。予定投与遂行率は 73% であり治療終了まで継続投与しても従来の報告例より副作用が増加することはなかった。

CCLSG ALL941 のこれらの結果を基盤として、JACLS ALL02, JALSG ALL202、CCLSG ALL2004 が未治療の小児 ALL 患者を対象にリスクグループ別の安全性の高い有用な治療法を確立する目的で実施中である。L-アスパラギナーゼの投与量については ALL941 では  $2,000 \text{ U/m}^2$  で治療期間中同一用量であったが、これらその後の研究では、治療時期により要望されている用量と同量の  $6,000\text{-}10,000 \text{ U/m}^2$  に変更し実施されている。これらの試験について、既に LPI が終了したものもあり、解析結果を確認することで、要望用法・用量の有効性、安全性についてさらに強固なエビデンスが得られるものとする。

なお、国内において現在実施中の JALSG ALL202 試験において、試験実施計画書中 L-アスパラギナーゼの投与量は「 $\text{U/m}^2$ 」の単位で記載されているが、本剤が使用されていることから、「 $\text{K.U./m}^2$ 」と読み替えることができる。

上記以外に、国内で本剤を筋注で使用した報告としては、(5) で示したとおり、症例報告等が多数存在する<sup>11)~21)</sup>。

さらに筋注投与については、現在では、医療関係者向けハンドブック等<sup>24),25)</sup>にも記載があり、臨床研究以外の日常診療の中では、筋注での投与が主流となっているとのことが医師からの聞き取り調査により示されている。

上記のとおり、要望の用法・用量については、現時点で既に十分な臨床使用実績があり、複数の試験の結果から、筋注は現在の承認用法である静注と比較し、同等の有効性を持ち、アレルギー反応性の点から安全性に優れると考えられる。これら公知のエビデンスに加え、臨床使用実態としても既に筋注は静注と比してむしろ一般的になっており、要望上の用法・用量を承認することは妥当であるとする。

## 2) 1 回量 $10,000\text{-}25,000 \text{ 単位/m}^2$ を週 1 回筋注の妥当性

海外で実施された臨床研究において、 $10,000 \text{ IU/m}^2$  週 3 回投与及び  $25,000 \text{ IU/m}^2$  週 1 回投与の有効性、安全性が比較されている。当該研究では、両投与群に無作為割り付けされた計 610 名の被験者の無イベント生存率 (EFS) を 66 ヶ月追跡し、有効性及び安全性に関して、有意な差はなかったと結論されている。

その他海外においては、 $25,000 \text{ 単位/m}^2$  を週 1 回筋注投与するプロトコルで実施された臨床研究が複数存在する。MD Amylon らによって報告された臨床

研究では、小児の T 細胞性 ALL 患者に対して本剤の 25,000 単位/m<sup>2</sup> 週 1 回筋注投与を加えたレジメンによる治療を実施し、96.5%の寛解導入率を達成した。その後、寛解導入を達成した患者に、維持療法として、本剤を加えた群及び加えない群とにランダム割り付けし、有効性指標として EFS を確認したところ、本剤を追加した群の EFS は有意に高かった (57.8% vs 71.3%)。毒性についても本剤を追加した群でのアレルギー反応率は有意に高かったものの (10% vs 24%)、いずれも管理可能であり致命的なものは発現しなかった。

上記のとおり、2) の要望の用法・用量については、海外において有効性・安全性の観点で 1) の用法・用量と同等であることが示されているものの、1) に示した 6,000 単位/m<sup>2</sup> の週 3 回投与と比較し有益であるとのエビデンスは現時点では乏しい。

#### <臨床的位置づけについて>

1) L-アスパラギナーゼは急性リンパ性白血病治療 (ALL) におけるキードラッグであり、数多くの治療プロトコールに組み込まれている。また、高用量 L-アスパラギナーゼの導入により特に高危険群や T-cell ALL の予後は著明に改善し、有用性や重要性は疑いのないところである。しかし、L-アスパラギナーゼの使用中に、過敏反応をはじめとする様々な副反応が少なからず発生し、治療遂行の障害となっている。特に過敏反応は頻度が高く、アナフィラキシーなど重篤な例もあり、投与には細心の注意が必要である。ALL 治療において、L-アスパラギナーゼに対する過敏反応をいかに抑えるかは、治療成績に直結する重要な問題となっている。

L-アスパラギナーゼの過敏症に対して、海外では代用となる薬剤があり使用されている。ペグ-アスパラギナーゼ (製品名: Oncaspar) は、native 型の L-アスパラギナーゼにポリエチレングリコールを結合させ、血中半減期を伸ばすとともに、抗原性を低下させることに成功している。実際に、海外では小児、成人ともに native 型 L-アスパラギナーゼからペグ-アスパラギナーゼの切り替えが進んでいる。しかし、ペグ-アスパラギナーゼは本邦において承認されておらず、通常には使用することはできない。また、*E. coli* 由来の L-アスパラギナーゼ (ロイナーゼはこれに相当する) で過敏反応を示した症例に対し、菌種の異なる *Eriwinia* 由来の L-アスパラギナーゼを用いることは有効であり海外では広く用いられている。海外では一般的にセカンドラインの治療薬として用いられているが、本邦において承認されておらず、やはり通常には使用できない。したがって、代替薬のない本邦では、1 種類の L-アスパラギナーゼで白血病や悪性リンパ腫治療を完遂させるためにも、できるだけ過敏反応を起こしにくい用法が必要とされている。

L-アスパラギナーゼの投与法は、国内の適応は静脈注射のみであるが、海外においては筋肉内注射も適応となっており、米国の Elspar、独国の L-asparaginase Medac、仏国の Kidrorase の添付文書にその旨が記載されて

いる<sup>20-22)</sup>。Nesbit らの報告によれば、筋注は静注の約 1 / 2 の L-アスパラギナーゼ活性値であったが、2 群間に臨床的効果の差は認められなかった。また、副反応については、静注では 87 例中 18 例でアナフィラキシー反応が認められたが、筋注においてはアナフィラキシー反応が認められなかった。この報告を受けて、世界の主要な多施設共同臨床研究グループの ALL 治療プロトコールは、L-アスパラギナーゼの投与法に筋注を取り入れており、実臨床において過敏反応を抑える目的で筋注を選択することが一般的な方法となっている。論文調査を行ったところ、CCG、POG、Dana-Farber などの海外の主要な多施設共同臨床研究グループが実施した臨床研究の報告で、L-アスパラギナーゼを筋注投与している記載があり、実績的にも十分と考える。

国内では、CCLSG、JACLS、JALSG など、ほとんどの白血病の多施設共同臨床研究グループが、過敏反応を減らすことを目的として、ALL 治療プロトコールに L-アスパラギナーゼの筋肉内投与を取り入れている。明確に記載された論文こそ出ていないが、国内の使用実績としては現状では静注よりも筋注の方が一般的であることが、多施設共同臨床研究グループの各プロトコールから読み取れる。

以上のように、L-アスパラギナーゼの筋肉内投与の適応外使用は、小児白血病治療における喫緊の課題であり、国内外のエビデンスおよび使用実績も十分豊富なことを考慮すると、要望は妥当であると考ええる。

また、近年の ALL の治療成績向上の背景には、文献 4), 5), に示すような高用量の L-アスパラギナーゼの週 1 回投与という、開発当初とは異なる用法の導入があり、本年末にも開始が予定されている日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) での次期 ALL の臨床試験でも強化療法にはこの用法が採用されている。Peg-アスパラギナーゼの使用できない本邦で、海外と同等の治療成績実現のためには高用量投与が必須であり、早急な承認を要望する。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望書にも記載されているが、L-asparaginase の筋肉内投与は、海外では欧・米ともに承認され、教科書や主要な論文に記載されている。また、国内のほとんどの多施設共同臨床研究グループの急性リンパ性白血病プロトコールは、アナフィラキシー軽減のために既に筋肉内投与となっている。これらの事実から、臨床実績は十分であり、臨床試験は不要と考える。

仮に臨床試験を実施するとなると、静脈注射との無作為化並行群間比較試験が必要となるが、上述したように副作用軽減のために筋肉内投与が一般的となっている中、小児という患者背景も考慮すると、被験者をリクルートすることは倫理的な観点から困難であると考ええる。

したがって、今回の用法・用量の適応拡大に関しては、公知申請で対応したいと考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Nesbit M, et al; Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia.: Am J Pediatr Hematol Oncol 1, 120-124, 1979
- 2) Nesbit M, et al; L-asparaginase as a single agent in acute lymphocytic leukemia: survey of studies from childrens cancer study group: Cancer treatment reports 65, 101-107, 1981
- 3) Avramis VI, et al; Arandomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study: Blood 99: 1986-1994, 2002
- 4) Salzer WL, et al; Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group: Leukemia 24, 355-370, 2010
- 5) Silverman L, et al; Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01: Blood 97: 1211-1218, 2001
- 6) Amylon MD, et.al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 13, 335-42, 1999.
- 7) Jorge A. Ortega,et al. L-Asparaginase, Vincristine, and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia: CANCER RESEARCH 37, 535-540, February 1977
- 8) Elspar 添付文書
- 9) Kidrolase 添付文書
- 10) ロイナーゼ添付文書
- 11) 「The ex-vivo production of ammonia predicts L-asparaginase biological activity in children with acute lymphoblastic leukemia」 Watanabe Shizuka, ほか International Journal of Hematology, 347, 90, 2009
- 12) 「急性リンパ性白血病に対する vincristine 投与により顕在化した Charcot-Marie-Tooth 病 2 型の 1 例」西川拓朗ほか、日本小児血液学会雑誌、158、21、2007 年
- 13) 「L-アスパラギナーゼ腭炎後の腭仮嚢胞に対し超音波内視鏡下経消化管

- 的嚢胞ドレナージが奏効した小児白血病の 1 例」氏原正樹ほか、  
Gastroenterological Endoscopy、358、49、2007 年
- 14) 「L-アスパラギナーゼの投与経路の違いによるすい炎発生頻度」村松秀城  
ほか、日本小児血液学会雑誌、470、18、2004 年
  - 15) 「L-asparaginase による急性すい炎に octreotide が有効と思われた急性  
リンパ性白血病の 1 例」岩井朝幸ほか、日本小児血液学会雑誌、300、16、  
2002 年
  - 16) 「臨床研究 再発および難治性急性白血病患児を対象としたシタラビン大  
量療法 of 寛解導入効果」堀越 泰雄ほか、臨床血液 104、51、2010 年
  - 17) 「小児血液疾患の合併症とその対策 <白血病治療による合併症と対策>  
L-asparaginase」小川 千登世、小児内科、1189、37、2005 年
  - 18) 「小児急性リンパ性白血病における 6-mercaptopurine 175mg/m<sup>2</sup> と  
250mg/m<sup>2</sup> 5 日間投与の臨床的検討」廣田 貴久ほか、日本小児血液学会雜  
誌、367、15、2001 年
  - 19) 「FISH で 11q23 の微細欠失及び 11 番染色体長腕での転座が同定された、  
染色体検査正常の小児急性リンパ芽球性白血病」松原 康策ほか、臨床血液、  
61、45、2004 年
  - 20) 「急性リンパ性白血病治療後期に発症した L-アスパラギナーゼによる壊死  
性膵炎」石井 武文ほか、日本小児血液学会雑誌 328、14、2000 年
  - 21) 「L-アスパラギナーゼによる急性膵炎と巨大膵仮性嚢胞に対し内科的治療  
が奏効した 1 例」金井 理恵ほか、日本小児科学会雑誌 739、104、2000 年
  - 22) 「L-Asparaginase の酵素活性測定法についての検討」太田 秋男ほか、協  
和醸酵工業株式会社 社内報告書 1987 年 4 月
  - 23) 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集\_改訂版、大野 竜三 編、
  - 24) 『研修医・看護師・薬剤師・MR のための 小児血液がんの標準的化學療  
法へ向けて』(京都大学大学院・教授 中畑龍俊 監修, 京都市衛生公害研究  
所・所長 今宿晋作 編集, 2004 年発行)
  - 25) 『小児がん診療ハンドブック — 実地診療に役立つ診断・治療の理念と実  
践—』(名古屋医療センター 臨床研究センター長 堀部敬三編, 2011 年)



別添 1

該当文献 等	概要、デザイン	症例数	用法・用量	結論
1) Nesbit M, et al; Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia.: Am J Pediatr Hematol Oncol 1, 120-124, 1979	米国のミネソタ大学の報告。小児白血病 164 人に対し、L-アスパラギナーゼを 1 回 400～600U/Kg 週 3 回投与。投与経路は筋注 (77 人) と静注 (87 人) に無作為割付された。	77	週 3 回投与静注 月、水 400 IU/Kg 金 600 IU/Kg 週 3 回投与筋注 月、水 400 IU/Kg 金 600 IU/Kg	白血病細胞に対する効果は、筋注と静注で同等、骨髄毒性においても、筋注 38%、静注 41% で差はなかった。過敏反応については、静注では 1 例の死亡を含む 18 例でアナフィラキシーが認められたが、筋注では一人も認められなかった。結論として、進行期の小児白血病に対する用法としては、L-アスパラギナーゼの筋注は、静注と比較して効果は同等であるが、毒性は低いとしている。
2) Nesbit M, et al; L-asparaginase as a single agent in acute lymphocytic leukemia: survey of studies from childrens cancer study group: Cancer treatment reports 65, 101-107, 1981	米国の小児多施設共同臨床研究グループ Children Cancer Group (CCG) が 1968 年～1972 年の間に、小児 ALL の寛解療法および維持療法において L-アスパラギナーゼ単剤で治療を行った報告。CCG-806, CCG-901, CCG-002 の併合解析。CCG-002 において、週 3 回筋注で 300 IU/m <sup>2</sup> , 3000 IU/m <sup>2</sup> , 6000 IU/m <sup>2</sup> , 12000 IU/m <sup>2</sup> , の 4 群での投与実績あり	219 CCG002	週 3 回投与筋注 300 IU/m <sup>2</sup> 週 3 回投与筋注 3000 IU/m <sup>2</sup> 週 3 回投与筋注 6000 IU/m <sup>2</sup> 週 3 回投与筋注 12000 IU/m <sup>2</sup>	L-アスパラギナーゼの投与量は、1 回あたり 300 IU/m <sup>2</sup> ～60000 IU/m <sup>2</sup> 、総投与量 3600 IU/m <sup>2</sup> ～840000 IU/m <sup>2</sup> 。1968-1970 年では静注または筋注投与が行われているが、1971 年以降は筋注で実施している。4 週間で合計 168000 IU/m <sup>2</sup> を筋注 (10 人) と静注 (14 人) で比較。その結果、至適投与量は 12000 IU/m <sup>2</sup> を週 3 回、合計で 144000 IU/m <sup>2</sup> 。筋注と静注との比較では、効果は同等であるが、重大な過敏症は筋注の方が少なかったと報告している。
3) Avramis VI, et al; Arandomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk	米国 Children' s Cancer Group (CCG) が 1997 年～1998 年に実施した CCG 1962 試験。標準リスク小児 ALL 患者 118 人に対し、L-アスパラギナーゼとPEG-アスパラギナーゼが無作為化割付けされた。	59	週 3 回投与筋注 6000 IU/m <sup>2</sup>	L-アスパラギナーゼは 6000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回(寛解導入療法 9 回、地固め療法 6 回)投与、PEG-アスパラギナーゼは 2500 IU/m <sup>2</sup> 筋注を寛解導入、地固め療法に各 1 回投与された。両群ともに無イベント生存率は約 80%、L-アスパラギナーゼ群で抗体価の上昇がみられた。

該当文献等	概要、デザイン	症例数	用法・用量	結論
acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study: Blood 99: 1986-1994, 2002				
4) Salzer WL, et al; Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group: Leukemia 24, 355-370, 2010	米国 Pediatric Oncology Group (POG) が 1986年～1991年に実施した ALinC14 試験では、小児 B-precursor ALL 患者 1933 人に対し、L-アスパラギナーゼは 25,000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 1 回×24 週投与された。 また、1987年～1992年に小児 T-cell ALL に対する L-アスパラギナーゼの有用性を検討した POG8704 試験では、342 人が L-アスパラギナーゼ投与の有無で割付けされ、L-アスパラギナーゼは 25,000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 1 回×20 週投与された。	数千	25,000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 1 回	342 人が L-アスパラギナーゼ投与の有無で割付けされた POG8704 試験では、L-アスパラギナーゼ投与群では、非投与群と比較して、いずれの無イベント生存率（5年、10年、15年）も有意に優れていた。  (非投与群 vs 投与群)  (5年生存率：42.7±4.0 vs 63.1±3.8)  (10年生存率：42.7±4.6 vs 61.8±4.3)  (15年生存率：40.7±7.4 vs 60.2±6.6)  P = 0.0012
5) Silverman L, et al; Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01: Blood 97: 1211-1218, 2001	米国 Dana-Farber Consortium が 1991年～1995年に実施した DFCI ALL protocol 91-01 試験。小児 ALL 377 人の治療法が記載されており、L-アスパラギナーゼは 25,000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 1 回×30 週投与したと報告されている。	377	25,000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 1 回	377 例中、解析対象となった 352 名についてアスパラギナーゼのアレルギー反応の有無がその後の結果に影響するかを検証した。54 名（15%）の患者がアレルギー関連の有害事象を発現させたが、発現群と非発現群を比較したところ、EFS に有意差は存在しなかった。（P = 0.31）  43 名（12%）の患者は有害事象の発現等によりアスパラギナーゼの投与が 25 週未満で終了したが、25 週未満の群と 26 週以上の群では 26 週以上の群で 5 年 EFS が有意に改善した。（73% ±7% vs 90% ±2% P <0.01）

該当文献等	概要、デザイン	症例数	用法・用量	結論
Liang D, et al; Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia: Leukemia 24, 397-405, 2010	台湾 Taiwan Pediatric Oncology Group (TPOG) が 2002 年～2007 年に実施した、TPOG-ALL-2002 試験。小児 ALL 788 人の治療法が記載されており、L-アスパラギナーゼは寛解導入療法で 5000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回、0 または 9 週投与、再寛解療法で 5000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回、6 または 9 週投与したと報告されている。	788	5000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回	本論文は L-アスパラギナーゼの有用性を検討する試験ではないため割愛。
Mitchell C, et al; Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1980-2001: Leukemia 24, 406-418, 2010	英国 United Kingdom Medical Research Council Childhood Leukemia Working Party が 1980 年～1984 年に実施した UKALL VIII 試験。小児 ALL 825 人の治療法について記載されており、L-アスパラギナーゼは 6000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回×3 週投与したと報告されている。	825	6000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週 3 回	本論文は L-アスパラギナーゼの有用性を検討するものではないため割愛。
Rizzari C, et al; Effect of Protracted High-Dose L-asparaginase given as a second exposure in a Berlin-Frankfurt-Munster-based treatment: Results of the randomized 9102 intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia	イタリア Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) が 1991 年～1995 年の間に実施した、BFM-based chemotherapy である AIEOP ALL91 試験。小児 ALL で再寛解導入の際に、標準量 L-アスパラギナーゼ投与群 (322 人) と高用量 L-アスパラギナーゼ投与群 (288 人) に振り分けた。標準投与群は筋注で 10,000 IU/m <sup>2</sup> を合計 4 回 (day8, 11, 15, 18) 投与するのに対し、	610	標準: 10,000 IU/m <sup>2</sup> をおよそ週 3 回 高用量: 25,000 IU/m <sup>2</sup> を週 1 回	無病生存率は標準投与群で 72.4%、高用量投与群で 75.7%、P=0.64 であり有意差は認められなかった。

該当文献等	概要、デザイン	症例数	用法・用量	結論
study – A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica: J Clin Oncol 19, 1297-1303, 2001	高用量投与群は筋注で 25,000 IU/m <sup>2</sup> を合計 20 回（毎週）投与したと報告している。			
Michael H, et al; Cerebrospinal fluid asparaginase concentrations after Escherichia coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: J Clin Oncol 17, 1568-1573, 1999	米国の St. Jude とテネシー大学が、L-アスパラギナーゼ投与後の髄液中のアスパラギン濃度を解析した報告。L-アスパラギナーゼの投与法について記載されており、31 人の小児 ALL（初発 24 人，再発 7 人）に 10000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で、週 3 回×3 週投与したと報告されている。	31	10000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で、週 3 回	十分な血中 L-アスパラギン濃度があれば中枢神経系においてもアスパラギンを枯渇でき、中枢神経白血病に対する効果があったとしている。
6) Amylon MD, et.al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 13, 335-42, 1999.	1987 年～1992 年に実施された小児 T-cell ALL に対する POG8704 試験では強化療法での L-アスパラギナーゼ 25,000 IU/m <sup>2</sup> （筋注）週 1 回×20 週投与の有無で L-アスパラギナーゼの有用性が検討された。 L-アスパラギナーゼを加えた化学療法により寛解導入した T 細胞性 ALL 及びリンパ腫の被験者を、維持期化学療法に L-アスパラギナーゼを加えた群と加えない群とにランダムに割り付け、EFS を追跡した。	525	25,000 IU/m <sup>2</sup> (筋注)週 1 回	L-アスパラギナーゼ 25,000 IU/m <sup>2</sup> 投与群で無イベント生存率（5 年、10 年、15 年）が有意に優れていた。

該当文献等	概要、デザイン	症例数	用法・用量	結論
<p>7) Jorge A. Ortega, et al. L-Asparaginase, Vincristine, and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia: CANCER RESEARCH 37, 535-540, February 1977</p>	<p>米国 Children's Cancer Group (CCG)が1970年 前半に実施した CCG 903 試験及び 101/143 試 験の比較のまとめ。CCG903 試験においては、L- アスパラギナーゼをレジメンに加えていない。 CCG101/104 試験においては、寛解導入療法と して従来のビンクリスチン、プレドニゾンに加え、 L-アスパラギナーゼを筋注し、CCG903 試験と比 較している。2つの試験は同時期ではないが、とも に同じグループで実施された比較性の高い試 験。</p>	815	6000 IU/m <sup>2</sup> を筋注で週3回	<p>903 試験において、寛解導入率は86%であったのに対し、101 /143 試験においては 93%と有意に高かった。寛解導入に失 敗した被験者の割合も 101/104 試験において有意に低かつ た。レジメンに L-アスパラギナーゼを加えたことにより毒性が顕 著に増強することはなかった。アレルギー症状により、投与継 続が困難となった症例はいなかった。6000 IU/m<sup>2</sup> 週3回筋肉 投与の安全性、及び有効性は確立されており、L-アスパラギナ ーゼを筋肉投与により3番目のレジメンとして加えるべき。</p>