

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児血液学会 日本小児がん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	協和発酵キリン株式会社
	国内関連学会	日本小児血液学会 日本小児がん学会 (選定理由) 小児のがん薬物療法の専門医が最も多数参加している学会である。
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	要望なし
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、1 日量 6000-10,000 単位/m ² を週 3 回、あるいは、10,000-25,000 単位/m ² 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
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	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 (致死的な疾患) <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在の適応疾患、急性白血病ならびに悪性リンパ腫は致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 従来の投与法の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あり、国内でもすでに同様の治療が行われている。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국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。)</p>	<p><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</p>																											
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="408 1431 1372 1476">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1476 504 1666" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1476 759 1520">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1476 1372 1520">Elspar® (Merck)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1520 759 1565">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1520 1372 1565">急性リンパ性白血病</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1565 759 1610">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1565 1372 1610">用法：静注または筋注ルート</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1610 759 1666">備考</td> <td data-bbox="759 1610 1372 1666"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1666 504 1856" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1666 759 1711">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1666 1372 1711"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1711 759 1756">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1711 1372 1756"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1756 759 1800">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1756 1372 1800"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1800 759 1856">備考</td> <td data-bbox="759 1800 1372 1856"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1856 504 2049" rowspan="3">独国</td> <td data-bbox="504 1856 759 1901">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1856 1372 1901">Asparaginase Medac (MEDAC 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1901 759 2002">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1901 1372 2002">① 成人及び小児の急性リンパ性白血病 ② 小児の悪性リンパ腫</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 2002 759 2049">用法・用量</td> <td data-bbox="759 2002 1372 2049"></td> </tr> </tbody> </table>	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)	効能・効果	急性リンパ性白血病	用法・用量	用法：静注または筋注ルート	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)	Asparaginase Medac (MEDAC 社)	効能・効果	① 成人及び小児の急性リンパ性白血病 ② 小児の悪性リンパ腫	用法・用量	
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)																										
	効能・効果	急性リンパ性白血病																										
	用法・用量	用法：静注または筋注ルート																										
	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)	Asparaginase Medac (MEDAC 社)																										
	効能・効果	① 成人及び小児の急性リンパ性白血病 ② 小児の悪性リンパ腫																										
	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	用法：静注ルートまたは筋注ルート 用量：500~1000 I.U./kg/day（小児）、 7500~10000 I.U./m2/day（成人）
		備考	
	加国	販売名（企業名）	Elspar® (Merck)
		効能・効果	急性リンパ性白血病
		用法・用量	用法：静注または筋注ルート
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
 （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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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に下線）	
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>

・2011年9月に「L-アスパラギナーゼ*筋注(im)」で検索を実施、また、以前より収集していた資料・文献を引用した。

<海外における臨床試験等>

I. L-アスパラギナーゼの投与経路と過敏反応の関連を検討した論文

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, 1979¹⁾

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。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 ²⁾

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。6 種類の異なる投与量・投与方法で比較。L-アスパラギナーゼの投与量は、1 回あたり 300 IU/m²～60000 IU/m²、総投与量 3600 IU/m²～840000 IU/m²。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/m² 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/m² を週 3 回、合計で 144000 IU/m²。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。

II. 海外の代表的な小児白血病研究グループの無作為化試験等において投与経路が筋注であることの記載がある論文

③ Avramis VI, et al; A randomized 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 ³⁾

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。L-アスパラギナーゼは 6000 IU/m² 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/m² 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。

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 ⁴⁾

米国 Pediatric Oncology Group (POG) が 1986 年～1991 年に実施した ALinC14 試験。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/m² 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/m² を筋注で週 1 回×20 週投与された。L-アスパラギナーゼ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。

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 ⁵⁾

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/m² を筋注で週 1 回×30 週投与したと報告されている。

⑥ 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 ⁶⁾

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/m² を筋注で週 3 回、0 または 9 週投与、再寛解療法で 5000 IU/m² 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。

⑦ 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 ⁷⁾

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/m² を筋注で週 3 回×3 週投与したと報告されている。

⑧ 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 study – A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica: J Clin Oncol 19, 1297-1303, 2001 ⁸⁾

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/m² を合計 4 回 (day8, 11, 15, 18) 投与するのに対し、高用量投与群は筋注で 25,000 IU/m² を合計 20 回 (毎週) 投与したと報告している。結果は、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。

⑨ 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 ⁹⁾

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方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/m² を筋注で、週 3 回×3 週投与したと報告されている。結果は、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。

Ⅲ. 高用量での使用の有効性に関する論文

前述④、⑤のとおり、25,000 IU/m² 週 1 回 20～30 週の連続投与の有用性が示されている。下記に再度抜粋する。

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 ⁴⁾

⑩ 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. ¹⁰⁾

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/m² (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。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 25,000 IU/m² 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。

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, 2001⁵⁾

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 人に対し、強化療法において L-アスパラギナーゼ 25,000 IU/m²（筋注）週 1 回×30 週と Peg-アスパラギナーゼ 2,500 IU/m² 2 週毎×15 回に無作為割付試験を行い、L-アスパラギナーゼ 25,000 IU/m²（筋注）週 1 回×30 週群の 5 年 EFS 84+/-4%と良好な成績を報告した。

<日本における臨床試験等>

（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の欄に、本邦における主要な研究グループの臨床試験 実施要項について記載した。

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

1) 該当なし

（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 『Cancer –Principle & Practice of Oncology– 8th Edition』(p491) より抜粋引用¹¹⁾

“L-asparaginase is not absorbed by the gastrointestinal tract, and it must be administered via the intravenous (IV) or intramuscular (IM) route.”

② 『Cancer Medicine, Third Edition, volume1』XVI-9 Asparaginase (p799) より抜粋引用¹²⁾

“A more recent study showed that the administration of 25,000 IU asparaginase/m²/week after remission induction for a median of 20 doses per patient significantly improved the event-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia.” ”Most studies have administered asparaginase for periods of at least three weeks. A dose of 6,000 IU/m² given intramuscularly three times a week for a total of nine doses has become one of the most common schedules during induction therapy of ALL. Intravenous administration is associated with a higher incidence of hyper-

sensitivity reactions.”

<日本における教科書等>

① 『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学療法へ向けて』(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)

※1.1 急性リンパ性白血病 (p5) より抜粋引用 ¹³⁾

《投与方法》「4 時間かけて点滴で静脈内に注入、または筋肉内注射」、《特別な注意事項》「筋肉内注射の方が、点滴静注よりもアレルギー症状の頻度が低いとされている」

② 『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 年発行)

※1. 薬物治療 9) L-アスパラギナーゼ (p164) より抜粋引用 ¹⁴⁾

「ロイナーゼの添付文書上、点滴静注のみとなっているが、実臨床では筋肉内投与、皮下投与も行われている。」

(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) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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 JACLS ALL-02 試験 実施要項 ¹⁵⁾

JACLS (小児白血病研究会, 参加施設 107, 運営委員長: 三重大学 堀 浩樹) の小児 ALL を対象とした最新のプロトコール中には、L-アスパラギナーゼの投与方法について「7-2-1-1 アレルギーの発症によりプロトコール遂行が困難になることを予防するため、投与ルートは各プロトコールの設定に従い、途中からは全て筋注 (im) とする。Im 時の局所の発赤、腫脹は注射部位をかえて続行する。」「7-2-1-2 点滴静注時にアレルギー症状が起こった時は投与ルートを im に変更する。点滴でアナフィラキシー発症後の im 投与時は必ず静脈ルートを確保して、hydrocortizone 等のステロイドの前投与を行い、im 後は十分な経過観察を行う。前にアレルギー症状が見られなくても外来で投与する場

合は、im 投与後はしばらく院内で観察する。」「7-2-1-3 im 投与でもアレルギー症状のため続行困難となった時は L-asparaginase 使用不能例用のプロトコールへ変更する。」と記載されている。

② CCLSG ALL2004 試験 実施要項 16)

CCLSG (小児癌・白血病研究グループ, 参加施設 32, 代表: 新潟県立がんセンター 浅見恵子) の小児 ALL を対象とした最新のプロトコール中には、L-アスパラギナーゼの投与方法について「投与方法: 筋注投与を原則とする。1 倍バイアル 5000 単位あたり生食水 0.5ml で溶かし、臀部の上外側などに筋注投与する (左右交互に行う)」と記載されている。

③ JALSG ALL202 試験 実施要項 17)

JALSG (成人白血病治療共同研究グループ, 参加施設 207, 代表 名古屋大学 直江知樹) の成人 ALL を対象とした現在実施中のプロトコールである。本研究の 25 歳未満を対象とした ALL202-U におけるプロトコールの寛解導入療法では、L-アスパラギナーゼの使用について点滴静注 (div) または筋注 (im) としている。更に、注意書きとして「点滴静注時にアレルギー症状が起こった場合は投与ルートをも im に変更する。点滴でアレルギー発症後の im 投与は必ず静脈ルートを確保して、hydrocortisone 等のステロイドの前投与を行い、im 後は十分な経過観察を行う」との記載があり、過敏反応の対応策として im を推奨している。また、再寛解療法以降の使用に際しては、「L-Asp の投与時の注意点として寛解導入相の注意事項を必ず参照すること。投与ルートは im とする。」との記載がある。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望用法・用量について>

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¹⁸⁾、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³⁾。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PEG-アスパラギナーゼの切り替えが進んでいる。しかし、本邦では、未承認薬検討会のリストには掲載されたが、いまだに薬価収載にはいたっておらず、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¹⁹⁾。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、国内では薬価収載されておらず、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²⁰⁻²²⁾。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¹⁾。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²⁻⁸⁾。

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容易に読み取れる¹⁵⁻¹⁷⁾。一方で、筋注は承認された用法ではないため、保険申請が認められなかったり、施設判断で筋注投与を実施不可とすることもあり、実臨床トラブルも多く、非常に問題となっている。

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、早急に適応外薬としての承認を要望する。

また、近年の ALL の治療成績向上の背景には、文献 4), 5), 8), 10) 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) 以上の通り、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た用法・用量であり、エビデンスは十分と考えられる。また、国内の複数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にも本用法が記載されていることから、国内での臨床実績も十分であり、追加の臨床試験は不要と考えられる。

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) Liang D, et al; Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for chiledhood acute lymphoblastic leukemia: Leukemia 24, 397-405, 2010
- 7) 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

8) 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 study – A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica: J Clin Oncol 19, 1297-1303, 2001

9) 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

10) 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.

11) ” Cancer –Principle & Practice of Oncology–8th Edition”

12) ” Cancer Medicine, Third Edition, volume1”

13) 『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学療法へ向けて』(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)

14) 『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年発行)

15) JACLS ALL-02 プロトコール

16) CCLSG ALL2004 プロトコール

17) JALSG ALL202 プロトコール

18) Moghrabi A, et al; Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia.: Blood 109, 896-904, 2007

19) Rob Pieters, et al; L-Asparaginase Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer 117: 238-249, 2011

20) Elspar 添付文書

21) Asparaginase Medac 添付文書

22) Kidrolase 添付文書