

# 資料 4 - 4

## 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

### 公知申請への該当性に係る報告書（案）

#### L-アスパラギナーゼ

#### 急性白血病及び悪性リンパ腫の筋肉内注射に関する用法・用量の追加

##### 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名： 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	
要望者名	日本小児血液学会、日本小児がん学会	
要望内容	効能・効果	要望なし
	用法・用量	通常、1 日量 6,000-10,000 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

##### 2. 要望内容における医療上の必要性について

###### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、「急性白血病及び悪性リンパ腫」は致命的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

###### (2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準療法に位置付けられており、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。したがって、検討会議は「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	急性リンパ芽球性白血病患者に対する多剤化学療法レジメンの一剤として使用する。
用法・用量	<p><b>【推奨用量】</b>            推奨用量は 6,000I.U./m<sup>2</sup> を週 3 回、筋肉内又は静脈内に投与する。</p> <p><b>【投与方法】</b>            筋肉内投与の場合、注射部位 1 箇所あたりの容量は 2mL を限度とする。2mL を超える場合は注射部位を 2 箇所とする。            静脈内投与の場合、塩化ナトリウム注射液又は 5% デキストロース注射液 (D5W) を側管から 30 分以上かけて投与する。</p> <p><b>【溶液調製および取扱い上の注意】</b>            筋肉内投与の場合、10,000I.U./瓶に塩化ナトリウム注射液 2mL を加えて溶解する。この溶液を所定の用量に従って滅菌シリンジに移す。静脈内投与の場合、10,000I.U./瓶に滅菌注射用水又は塩化ナトリウム注射液 5mL を加えて溶解する。この溶液を所定の用量に従って滅菌シリンジに移す。溶解後 8 時間以内に使用すること。            投与前には、粒子状物質、混濁、変色について目視検査すること。いずれかが認められた場合、その溶液は廃棄する。ただし、放置した場合、ごく少数のゼラチン状繊維様粒子が生ずることがある。投与中に 5.0µm のフィルターを使用すれば、力価を損なうことなくこのような粒子を除去できる。</p> <p>1I.U. は pH 7.3、37°C の条件下で、1 分間に 1µmol の NH<sub>3</sub> を発生するのに必要なアスパラギナーゼの量と定義されている。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	1994 年 2 月 1 日承認
備考	<p>商品名 : Elspar            販売会社 : Merck (現販売会社 : Lundbeck)</p> <p>企業見解によると、当該製剤に使用されている原薬及び製剤単位は、国内で製造販売されているロイナーゼ注用 5000、10000 (以下、「国内製剤」) とは異なる。</p> <p>なお、1I.U. (International Unit) は 0.86K.U. (Kyowa Unit) に相当すると考えられる<sup>2)</sup>。</p>

2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	<i>E. coli</i> 由来 L-アスパラギナーゼは承認されていない[開発を行っていない]。
備考	英国において、 <i>E. coli</i> 由来 L-アスパラギナーゼを使用する場合は Named Patient Program 制度を利用し、医師が製造元の独国 medac 社の合意を得た後で、独国 medac 社と同一の効能・効果及び用法・用量で、独国 medac 社の製剤を使用することができる。
3) 独国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	小児及び成人の急性リンパ性白血病、並びに小児の非ホジキンリンパ腫に対する抗悪性腫瘍併用療法の一剤として用いる。
用法・用量	<p>IgE 介在性過敏症のリスクを減ずるため、治療開始時及び再開時はプリックテスト（カテーテル様の器具を用いて、前腕屈側の皮膚に調製した投与液を 1 滴滴下し、滴下した投与液の上から滅菌シリンジを用いて表皮へ穿刺する。。出血を避けること。3 分経過したら、前腕に滴下した液をふき取る。さらに 20 分経過後、反応を判定する：発赤・膨疹の場合はアスパラギナーゼ療法を中止する）、又は皮内投与（適切に希釈濃度を増加する）を実施すること。文献では皮膚テストで確認できる IgE 介在性アレルギー反応だけでなく、IgG や IgM 介在性過敏症についても記載があるため、静脈内投与の場合は静脈内テスト用量を推奨する（治療開始 1 時間前に、短時間静脈投与として 1,000U.）。</p> <p>静脈内投与の場合、特別の指示がない限り、小児及び成人の単剤療法における平均 1 日投与量は、200U./kg（体重）、又は 6,000U./m<sup>2</sup>（体表面積）とする。各患者の状態に合わせて、1,000U./kg 又はそれ以上増量してもよい。高用量（1,500U./kg 又は 45,000U./m<sup>2</sup> 以上）を投与する場合、連日投与ではなく、サイクル投与（例えば週に 2 回投与など）とする。高用量の場合は必ず静脈内投与とすること。</p> <p>多くの場合、併用化学療法の一剤として、他の細胞増殖抑制薬とともに用いる。投与方法、1 回用量及び治療期間は専門のガイドラインに記載されている。</p>

	<p>筋肉内投与における平均 1 日投与量は 100～400U./kg 又は 3,000～12,000U./m<sup>2</sup>とする。注射部位 1ヶ所につき 2mL (5,000U.) 以上を投与しないこと。1 回で 5,000U.以上投与する必要がある場合、複数個所に注射すること。</p> <p>投与方法          経験の豊富ながん専門医のみ投与することができる。静脈内持続点滴として、生理食塩液又は 5% グルコース溶液 250～500mL に適量の L-アスパラギナーゼを添加し、数時間かけて注入する。調製する際は、注射用水 2.0 又は 4.0mL を注射器にとり、バイアルの内壁にむけて慎重に注入する（粉末に直接添加しないこと）。その後ゆっくりとバイアルを回転させ、溶解させる（振盪による気泡の形成を避けること）。調製した溶液は、かすかに乳白色を呈する場合がある。調製した溶液は、治療スケジュールに応じて、再希釈せずに筋肉内注射にも用いることができる。</p> <p>治療期間          単剤療法又は併用化学療法において、治療サイクルを完全に終了するまで投与すること。副作用又は臓器障害が認められた場合（禁忌に該当する事象が認められた場合）は治療の中断を考慮すること。</p> <p>1U.は、37℃の条件下で、1分間に1μmolのNH<sub>3</sub>を発生するのに必要なアスパラギナーゼの量と定義されている。</p>
承認年月（または独 国における開発の 有無）	1988 年 3 月 4 日
備考	<p>商品名 : Asparaginase 5000E medac、Asparaginase 10000E medac          販売会社 : medac 社          企業見解によると、当該製剤は国内製剤と同一であることから、1U.は 1K.U.に読み替えることが可能である。</p>
4) 仏国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	急性リンパ芽球性白血病、白血病性髄膜炎、非ホジキンリンパ腫
用法・用量	<p>小児 : 1 日 1 回 500～1,000I.U./kg を静脈内又は筋肉内投与する。          成人 : 1 日 1 回 7,500～10,000I.U./m<sup>2</sup> を静脈内又は筋肉内投与する。          寛解導入療法 : 連日、6～21 日間          維持療法 : 週 1 回又は 2 回</p>

	<p>再寛解導入療法：連日、5～15日間                  髄腔内投与：1回50～100I.U./kg</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1997年12月31日承認
備考	<p>商品名：Kidrolase 10,000I.U.                  販売会社：EUSA                  企業見解によると、当該製剤は国内製剤と同一の原薬が用いられ、仏国で製剤化されているが、製剤単位は国内製剤と異なる。なお、1I.U.は pH 7.3、37℃の条件下で、1分間に 1μmol の NH<sub>3</sub> を発生するのに必要なアスパラギナーゼの量と定義されており、0.86K.U.に相当すると考えられる<sup>2)</sup>。</p>
5) 加国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	<p>KIDROLASE (L-アスパラギナーゼ) は主に急性リンパ芽球性白血病の寛解導入に使用する。急性骨髄芽球性白血病及び急性骨髄単球性白血病では、急性リンパ芽球性白血病に比べ感受性が低いが、寛解が得られる場合もある。リンパ肉腫、細網肉腫、ホジキン病、慢性リンパ球性白血病及び黒色肉腫に対しても良好な結果が得られる場合もある。</p>
用法・用量	<p>筋肉内投与、若しくは保存剤を含有しない等張グルコース溶液又は生理食塩水の点滴チューブを介して静脈内投与する。                  滅菌注射用水 4mL (10,000I.U.瓶1本あたり) で溶解する。静かに回転させ、振らないこと。</p> <p>－連日投与                  連日投与は最も一般的な投与方法で、副作用を引き起こす可能性が最も低い。用量は1日 200～1,000I.U./kg で、これを28日間連日投与する。この時点で完全寛解に達すれば維持療法を開始し、<u>達しない場合は導入治療をさらに14日間継続する。</u></p> <p>－間欠投与                  間欠投与も可能で、以下のスケジュールに従い週3回、4週間投与する。                  一月曜日と水曜日に 400I.U./kg                  一金曜日に 600I.U./kg                  この時点で完全寛解に達すれば維持療法を開始し、<u>達しない場合はさらに14日間継続する。</u>                  間欠投与を行った場合、L-アスパラギナーゼによるアナフィラキシ</p>

	<p>一反応が、静脈内投与時は<u>筋肉内投与時と比べて3倍高頻度であった。</u>したがって、<u>間欠投与には筋肉内投与が望ましい。</u></p> <p>一多剤化学療法</p> <p>他の抗白血病薬を併用する場合、上記の用量を全量投与すること。 注意一用量及び用法は個々の状況に応じて選択する。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	2008年4月17日
備考	<p>商品名：KIDROLASE</p> <p>販売会社：CGF Pharmatec</p> <p>企業見解によると、当該製剤は国内製剤と同一の原薬が用いられ、仏国で製剤化された後に加国に輸出されているが、製剤単位は国内製剤と異なる。なお、1I.U.はpH 7.3、37°Cの条件下で、1分間に1<math>\mu</math>molのNH<sub>3</sub>を発生するのに必要なアスパラギナーゼの量と定義されており、0.86K.U.に相当すると考えられる<sup>2)</sup>。</p>
6) 豪州 <sup>6)</sup>	
効能・効果	急性リンパ芽球性白血病、骨髄性白血病、悪性リンパ腫の治療
用法・用量	<p>注意</p> <p>接触刺激性があるので、皮膚や粘膜（特に目）に触れないよう注意すること。誤って触れた場合は、その部分を水で15分以上すすぐこと。</p> <p>通常、1日量体重1kgあたり50～200K.U.を連日又は隔日に静脈内投与する。用量は臨床効果及び忍容性に応じて個別に設定すること。単独投与又は併用時の推奨されている用量スケジュール（投与順序を含む）については専門的な教科書を参照すべきである。</p> <p>検査用量</p> <p>治療に先立ち、1～10K.U.を蒸留水0.1mLで溶解後、皮内注射し、注射部位を数時間観察して一次過敏反応がないことを確認する。検査投与後に重篤なアレルギー反応が生じることがあるので、観察は院内で行うこと。皮内反応が陰性でもアレルギー反応の可能性が否定されるわけではない。</p> <p>静脈内投与</p> <p>10,000K.U.瓶1本に注射用水5mLを加え、静かに振って溶解する。透明な溶液のみを使用すること。生理食塩液で直接溶解すると塩析のため混濁することがあるので、生理食塩液での溶解は避ける</p>

	<p>こと。</p> <p>1mL あたり 2,000K.U.を含有する溶液から所定の量を取り、生理食塩液又は 5% (w/v) グルコースでさらに希釈する。点滴は 2~4 時間かけて緩徐に行う。溶液が残った場合は廃棄する。微生物学的ハザードを防ぐために、溶解及び希釈は投与直前に行い、投与はできるだけ早く開始し、必ず 24 時間以内に完了すること。</p> <p>1K.U.は、37°Cの条件下で、1 分間に 1<math>\mu</math>mol の NH<sub>3</sub> を発生するのに必要なアスパラギナーゼの量と定義されている。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	承認年月日：1991 年 10 月 21 日
備考	<p>商品名：LEUNASE INJECTION</p> <p>販売会社：Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd</p> <p>企業見解によると、当該製剤は国内製剤と同一である。</p>

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与に係る代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、製剤単位については、公表論文のとおり表記したが、使用された製剤等の情報も踏まえて整理した。

<海外における臨床試験等>

国内製剤と同一の L-アスパラギナーゼ製剤が使用された臨床試験等

1) Schrappe M, *et al.* Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000; 95: 3310-22<sup>7)</sup>

初発の急性リンパ芽球性白血病（以下、「ALL」）患者2,178例（年齢：中央値4.6歳、範囲0.01~18.53歳）を対象として、ALL-Berlin-Frankfurt-Münster（以下、「BFM」）90プロトコルの有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとさ

れた。なお、プロトコル上、*E. coli*由来L-アスパラキナーゼについて、使用製剤の規定はなく、Bayer社又はmedac社の製剤が用いられたが、Bayer社の製剤は最終的には入手不可能であった。また、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼによるアレルギー反応が発現した症例では、*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼを代用することとされた<sup>8)</sup>。

治療ステージ・リスク群	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 3日毎、計8回、静脈内投与
強化療法 (標準リスク群及び中間リスク群 <sup>注)</sup> )	1日1回25,000I.U./m <sup>2</sup> 2週間毎、計4回、筋肉内投与 注) 中間リスク群については、L-アスパラギナーゼ投与例と非投与例に無作為に割付けられた。
再寛解導入療法	1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 週2回、計4回、静脈内投与
再強化療法 (高リスク群)	治療ブロックあたり1日1回25,000I.U./m <sup>2</sup> 、1回筋肉内投与

有効性について、観察期間の中央値4.8年（範囲：0～8.1年）における推定6年無イベント生存率（以下、「EFS率」）とその標準誤差（以下、「SE」）は78±1%であり、完全寛解（以下、「CR」）に至らなかった症例は1.7%、再発例は17.7%に認められた。

各リスク群の6年EFS率±SEはそれぞれ、標準リスク群（636例）85±2%、中間リスク群（1299例）82±1%、高リスク群（243例）34±3%であり、中間リスク群について、L-アスパラギナーゼ投与例（528例）及び非投与例（557例）のEFS率±SEはそれぞれ83±2%及び81±2%であった（両側ログランク検定、p=0.67）。

安全性について、寛解導入療法中の死亡は22例で認められ、内訳は治療開始数日間における合併症による死亡（白血球増多症、心筋症、脳症又は出血）が10例、治療関連死亡（敗血症又は肺炎10例、潰瘍からの大出血1例、ビンクリスチン及びダウノルビシンによる肝障害及び心筋症1例）が12例であった。

2) Arico M, *et al.* Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 283-9<sup>9)</sup>

初発のALL患者1,744例（年齢：18歳以下）を対象として、Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica（以下、「AIEOP」）-ALL-95プロトコルの有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされた。なお、プロトコル上、施設ごとに*E. coli*由来又は*Erwinia*由来L-アスパラキナーゼの使用が可能であったが、殆どの施設で*E. coli*由来L-アスパラギナーゼが使用された。なお、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼはmedac社の製剤が用いられた<sup>10)</sup>。



治療ステージ・リスク群	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1日1回5,000I.U./m <sup>2</sup> 週3回、計8回、筋肉内投与
強化療法（高リスク群）	治療ブロックあたり1日1回25,000I.U./m <sup>2</sup> 、1回投与（投与経路は明記されていない）
再寛解導入療法	1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 週2回、計4回、筋肉内投与

有効性について、観察期間の中央値は7.3年における推定10年EFS率±SEは72.5±1.3%であり、寛解導入療法初期（phase I A）後にCRに至らなかった症例は3.0%（52/1,744例）であった。各リスク群の10年EFS率±SEはそれぞれ、標準リスク群（115例）85.0±3.4%、中間リスク群（1,385例）75.1±1.5%及び高リスク群（244例）51.0±3.2%であった。

安全性について、寛解導入療法中の死亡は12例で認められ、内訳は感染症による死亡が5例、脳出血が3例、その他が4例であった。

3) Conter V, *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B -cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115: 3206-14<sup>11)</sup>

AIEOP-BFM-ALL 2000プロトコルに登録され、かつPCR法によるMRD（minimal residual disease）等により層別化された、初発のフィラデルフィア染色体陰性のB前駆細胞性ALL患者3,184例（年齢：1～18歳）を対象として、MRDが予後予測因子となるかを検討した臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされた。なお、使用されたL-アスパラギナーゼ製剤については、当該文献に言及されていないが、BFM90プロトコル以降、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼとしては、Bayer社の製剤でなく、medac社の製剤が用いられるようになってきている。また、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼによるアレルギー反応が発現した症例では、*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼ又はポリエチレングリコール修飾L-アスパラギナーゼを代用することとされた<sup>8)</sup>。

治療ステージ・リスク群	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法 <sup>注1)</sup>	1日1回5,000I.U./m <sup>2</sup> 3日毎、計8回、静脈内投与
再寛解導入療法 <sup>注1)</sup>	治療ブロックあたり1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 週2回、計4回、静脈内投与
高リスク群 <sup>注1)、注2)</sup>	治療ブロックあたり1日1回25,000I.U./m <sup>2</sup> 、計2回（day 6, 11）投与 ブロック1及び2は静脈内投与、ブロック3は静脈内又は筋肉内投与

注1) AIEOPグループでは、筋肉内投与することとされた。

注2) AIEOPグループでは、day 6のみ10,000I.U./m<sup>2</sup>を筋肉内投与することとされた。

有効性について、観察期間の中央値4.0年における各リスク群の推定5年EFS率±SEは、MRD標準リスク群（1348例）92.3±0.9%、MRD中間リスク群（1647例）77.6±1.3%、MRD高リスク群（189例）50.1±4.1%であった。全体の推定7年EFS率±SE及び推定7年生存率（以下、「OS率」）±SEはそれぞれ80.7±1.0%及び92.8±0.6%であり、AIEOPグループ（1329例）では77.4±1.6%及び92.0±0.9%、BFMグループ（1855例）では83.0±1.3%及び93.4±0.7%であった。なお、安全性に関する記載はなかった。

4) Tallen G, *et al.* Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2339-47<sup>12)</sup>

初回再発のALL患者525例（年齢：19歳未満）を対象として、再発までの期間と再発部位により層別化したALL-REZ-BFM90プロトコルの有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍との併用で、1日1回25,000U./m<sup>2</sup>を治療ブロック（R1、R2及びR3）あたり1回筋肉内投与することとされた。

なお、被験者はリスク別にA群（初期の骨髄再発患者；126例）、B群（後期の骨髄再発患者；183例）及びC群（孤立性髄外再発患者；64例）に無作為に割付けられ、A群及びB群では、R1、R2及びR3の順に3サイクル繰り返した後に維持療法を施行する、C群ではR1、R2及びR3の順に2サイクル繰り返した後に維持療法を施行することとされた。

有効性について、観察期間の中央値12年における推定10年EFS率±標準偏差（以下、「SD」）及び推定10年OS率±SDは、それぞれ0.30±0.02及び0.36±0.02であった。A群、B群及びC群の推定10年EFS率±SDはそれぞれ0.17±0.03、0.43±0.04、及び0.54±0.06であり、プレドニゾロンに対する反応不良群では0.15±0.03であった。なお、安全性について、各群の有害事象の種類や発現率等に関する記載はなかった。

5) Schmiegelow K *et al.* Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 345-54<sup>13)</sup>

B前駆細胞性又はT細胞性ALL患者2,668例（年齢：1～14歳）を対象として実施されたNordic Society of Paediatric Haematology and Oncology（以下、「NOPHO」）ALL-92試験（1,645例）とALL-2000試験（1,023例）の長期予後の比較を行った。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおり筋肉内投与することとされた。なお、L-アスパラギナーゼとして、ALL-92試験では*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼ、ALL-2000試験ではmedac社の製剤が使用された<sup>14)</sup>。

試験	治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
ALL-92	寛解導入療法	1日1回30,000I.U./m <sup>2</sup> 10日間連日、筋肉内投与
	後期強化療法 <sup>注)</sup>	1日1回30,000I.U./m <sup>2</sup> 、計4回、筋肉内投与
ALL-2000	寛解導入療法	1日1回6,500I.U./m <sup>2</sup> 3～4日毎、計4回、筋肉内投与
	後期強化療法 <sup>注)</sup>	1日1回6,500I.U./m <sup>2</sup> 3～4日毎、計4回、筋肉内投与

注：中間リスク、高リスク又は超高リスク群

有効性について、5年EFS率±SEは、ALL-92試験では77.4±1.03%、ALL-2000試験では79.4±1.5%であった。なお、安全性に関する記載はなかった。

6) Liang D-C, *et al.* Unexpected mortality from the use of *E. coli* L-asparaginase during remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. *Leukemia* 1999; 13: 155-60<sup>15)</sup>

初発の ALL 標準リスク群患者 201 例 (年齢: 1～15 歳) を対象として、TPOG-ALL-93-SR プロトコルの有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされた。なお、当該プロトコルでは国内製剤が用いられた。

治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与 <sup>注)</sup> 注) L-アスパラギナーゼ投与群 (SRL群: 93例) 又はエピソードキソルピシン投与群 (SRE群: 108例) に無作為に割付けた。
再寛解導入療法	1日1回10,000I.U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与

有効性について、SRL 群及び SRE 群の CR 率はそれぞれ 93.6 及び 99.1% (フィッシャーの正確確率検定、p=0.05) であり、推定 3 年 EFS 率 [95%信頼区間 (以下、CI)] はそれぞれ 72% [55%, 89%] 及び 87% [78%, 96%] (両側ログランク検定、p=0.06)、推定 3 年無病生存率 (以下、「DFS 率」) [95%CI] はそれぞれ 80% [65%, 99%] 及び 89% [81%, 99%] (両側ログランク検定、p=0.43) であった。

安全性について、寛解導入療法中に発現した有害事象は、SRL 群及び SRE 群でそれぞれ、重症感染症 19 例 (内訳: 敗血症 15 例、肺炎 2 例、盲腸炎 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例) 及び 8 例 (内訳: 敗血症 7 例、肺炎 1 例)、発熱性好中球減少 14 例及び 24 例、高血糖 6 例及び 1 例、低アルブミン血症 6 例及び 1 例、脳血栓 2 例及び 0 例、出血 2 例及び 2 例、白血病崩壊症候群 2 例及び 0 例、意識変調 1 例及び 1 例、痙攣 0 例及び 1 例であった。また、当該期間中の死亡は SRL 群では 6 例 (死因の内訳: 重症感染症 5 例、重症感染症及び上部消化管出血 1 例)、SRE 群では 0 例であった。

7) Liang D-C, *et al.* Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 397-405<sup>16)</sup>

初発のALL患者1,407例（年齢：18歳以下）を対象として実施されたTaiwan Pediatric Oncology Group（以下、「TPOG」）-ALL-97試験（614例）とTPOG-ALL-2002試験（793例）の長期予後の比較を行った。

TPOG-ALL97及びTPOG-ALL2002におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、1日1回5,000IU./m<sup>2</sup>を下表のとおり筋肉内投与することとされた。なお、当該プロトコルでは国内製剤が用いられた。

治療ステージ	リスク群別のL-アスパラギナーゼ投与日		
	標準リスク	高リスク	超高リスク
寛解導入療法	使用なし	週3回、計9回	day 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43
再寛解導入療法	週3回、計6回	週3回、計9回	day 8, 11, 15, 18, 22, 25

有効性について、5年EFS率±SEは、TPOG-2002は77.4±1.7%、TPOG-97は69.3±1.9%であった。なお、安全性に関する記載はなかった。

8) Rizzari C, *et al.* L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. *Erwinia C.* or *E. coli* L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000; 11: 189-193<sup>17)</sup>

AIEOP ALL95試験に登録された、初発のALL患者62例（月齢：中央値53カ月）を対象として、*E. coli*由来又は*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼを静脈内又は筋肉内投与した時の血漿アスパラギナーゼ活性濃度及び体内動態（以下、「PK」）を検討する臨床研究が実施された。

用法・用量は、寛解導入療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、*E. coli*由来又は*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼをそれぞれ1日1回10,000IU./m<sup>2</sup>3日毎、計8回静脈内又は筋肉内投与することとされた。なお、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼとしてはmedac社の製剤が用いられた。

*E. coli*由来L-アスパラギナーゼの筋肉内投与は14例、静脈内投与は33例で実施され、筋肉内又は静脈内投与時の血漿中L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値は、下表のとおりであった。また、安全性について、致死的な有害事象は認められなかった。

投与回数 (回)	血漿中 L-アスパラギナーゼ活性のトラフ値 (U/L) ±SD			
	筋肉内投与		静脈内投与	
	n		n	
2	13	690.7±272	23	386.8±197
5	12	622.7±383	17	734.4±254
8	12	672.1±484	13	645.0±529

9) Albertsen BK, *et al.* Comparison of intramuscular therapy with *Erwinia* asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. *Br J Hematol* 2001; 115: 983-90<sup>10)</sup>

初発のALL患者42例（年齢：明記なし）を対象として、*E. coli*由来又は*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼを筋肉内投与した時のPKを検討する臨床研究がNOPHOにより実施された。

*E. coli*由来L-アスパラギナーゼの用法・用量は、寛解導入療法において、1日1回1,000I.U./m<sup>2</sup>10日間連日筋肉内投与、再寛解導入療法において1日1回5,000I.U./m<sup>2</sup>週2回、計4回筋肉内投与することとされた。なお、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼとしてはmedac社の製剤が用いられた。

*E. coli*由来L-アスパラギナーゼ筋肉内投与時（15例）のPKパラメータは下表のとおりであった。

Dose (I.U./m <sup>2</sup> )	C <sub>trough</sub> (I.U./L) Mean ± SE	F (%)
1,000	272 ± 25	45 ± 9
5,000	147 ± 27	

10) Albertsen BK, *et al.* Pain Intensity and Bioavailability of Intramuscular Asparaginase and a Local Anesthetic: A Double-Blinded Study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 255-8<sup>14)</sup>

NOPHO2000プロトコルが施行されたALL患者12例（年齢：2～14歳）を対象として、L-アスパラギナーゼのPK及び疼痛の緩和に対するリドカインの影響を検討する二重盲検無作為化比較試験が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、寛解導入及び再寛解導入療法において1日1回6,500I.U./m<sup>2</sup>週2回、計4回筋肉内投与（1%リドカイン注射液又は2mLの滅菌水にて5000I.U.を溶解）することとされた。なお、L-アスパラギナーゼはmedac社の製剤が用いられた。

当該試験の結果、リドカインはL-アスパラギナーゼのPKに明確な影響を及ぼさないことが示された。また、検討された12例から得られたデータを統合し、解析が行われた。各測定時間における血漿中L-アスパラギナーゼ活性は下表のとおりであり、吸収速度定数（Ka）及びバイオアベイラビリティは、それぞれ2.0day<sup>-1</sup>及び46.5%と算出された。

測定時点		血漿中 L-アスパラギナーゼ活性 (I.U./L) ± SD
0 日目	0	0
	1h	68.78 ± 30.87
	2h	141.24 ± 37.64
3 日目	0	347.25 ± 65.57
	1h	456.50 ± 82.73
	2h	573.75 ± 107.01

7 日目	0	321.75 ± 56.65
	1h	422.94 ± 71.35
	2h	560.00 ± 87.57
10 日目	0	410.42 ± 65.23
	1h	525.91 ± 96.28
	2h	578.89 ± 96.77
13 日目	—	570.00 ± 123.36
14 日目	—	251.00 ± 66.38
15 日目	—	185.00

国内製剤とは異なる L-アスパラギナーゼ製剤が使用された臨床試験等

1) Nesbit M, *et al.* Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1: 9-13<sup>18)</sup>

1回以上骨髄再発を来した、ALL患者164例（年齢：明記なし）を対象として、L-アスパラギナーゼの静注内投与（87例）又は筋肉内投与（77例）の有効性及び安全性を検討する無作為化比較試験がChildren's Cancer Study Group（以下、「CCSG」）により実施された。

用法・用量は、L-アスパラギナーゼを週3回（1日1回400I.U./kgを月曜日及び水曜日、1日1回600I.U./kgを金曜日）4週間静脈内又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、静脈内投与例では36/87例（41%）で寛解が得られ、筋肉内投与例では29/77例（38%）で寛解が得られた。

安全性について、重篤な腎障害は4例で発現し、そのうち、静脈内投与した1例は腎不全及び敗血症で死亡した。重篤な肝障害（昏睡及び肝不全）は2例（いずれも静脈内投与例）で発現した。重篤なアナフィラキシー症状（ショックを伴う又は伴わない、胸骨下痛、血圧低下、呼吸困難）は18例（いずれも静脈内投与例）で発現し、うち8例は発疹も伴っていた。皮膚の過敏反応（じんま疹、黄斑、丘斑）は12例（静脈内投与4例、筋肉内投与8例）で発現した。

2) Ertel IJ, *et al.* Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: A report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res* 1979; 39: 3893-6<sup>19)</sup>

再発のALL患者413例（年齢：明記なし）を対象として、CCSGにより実施された2つの無作為化比較試験成績に基づき、最適なL-アスパラギナーゼ投与レジメンが検討された。

各試験のL-アスパラギナーゼの用法・用量は、再寛解導入療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、以下のとおりとされた。

試験①：1日1回300又は12,000I.U./m<sup>2</sup>週3回、筋肉内投与することとされた。

試験②：試験①の300I.U./m<sup>2</sup>群の寛解率が低かったことから、1日1回3,000又は6,000I.U./m<sup>2</sup>週3回、筋肉内投与することとされた。

有効性について、各投与量別の寛解率は、それぞれ 300I.U./m<sup>2</sup> (21 例) 9.5%、3,000I.U./m<sup>2</sup>

(37 例) 35.1%、6,000I.U./m<sup>2</sup> (129 例) 53.5%、12,000I.U./m<sup>2</sup> (32 例) 62.5%であった。

安全性について、381例中10例でL-アスパラギナーゼの投与が中止され、中止理由は、肝の有害事象 (4例)、膵炎 (3例) 及びアレルギー反応 (3例) であった。過敏症は25/381例 (6.5%) で発現したが致死的ではなかった。重篤な有害事象はいずれもL-アスパラギナーゼ6,000I.U./m<sup>2</sup>以上投与例で認められ、好中球減少に伴う敗血症で1例が死亡した。

なお、CCG-806 試験、CCG-901 試験、CCG-002 試験における L-アスパラギナーゼの至適レジメンの検討においては、1 日 1 回 12,000I.U./m<sup>2</sup> 週 3 回筋肉内投与が至適レジメンであり、筋肉内投与は静脈内投与に比べて有効性は同等であるが過敏症反応の発現率は有意に低下するとの報告もある<sup>20)</sup>。

### 3) Ortega JA, *et al.* L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977; 37: 535-40<sup>21)</sup>

寛解導入療法としてビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用投与が実施された CCG903 試験と、ビンクリスチン及びプレドニゾロンに、L-アスパラギナーゼの筋肉内投与を加えたプロトコルが実施された CCG101/143 試験の比較検討を行った。なお、いずれの試験においても未治療の ALL 患者 (年齢 : 16 歳未満) が対象であった。

CCG101/143 試験における L-アスパラギナーゼの用法・用量は、1 日 1 回 6,000I.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、計 9 回筋肉内投与とされた。

有効性について、CR 率は CCG903 試験及び CCG101/143 試験でそれぞれ、86% (429/499 例) 及び 93% (758/815 例) であった。

安全性について、CCG101/143 試験で有害事象による投与中止が 5 例に認められ、その内訳は、ビンクリスチンによる神経障害 2 例、L-アスパラギナーゼによる糖尿病ケトアシドーシス 1 例及び事象不明 1 例、好中球減少による敗血症 1 例であった。また、治療を必要としない L-アスパラギナーゼが関連する副作用が 35 例 (4.3%) で発現した。その内訳は、高血糖 20 例、過敏症 6 例 (主として斑状丘疹が認められ、低血圧及び呼吸困難が各 1 例で認められた)、急性膵炎及び低フィブリン血症が各 4 例であった。死亡例は 26 例で認められ、死因の内訳は感染症 21 例、血小板減少を伴う出血 3 例、脂肪肝を伴う出血性膵炎 1 例、前縦隔の大腫瘍 1 例であった。

### 4) Nachman JB, *et al.* Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1663-71<sup>22)</sup>

ALL高リスク群患者311例 (年齢 : 1歳以上、ただし、16歳以上を66例含む) を対象として、寛解導入療法後の治療レジメンを検討する目的で、無作為化比較試験がCCGにより実施された。

寛解導入療法後に標準治療又はAugmented治療に割り付けられ、L-アスパラギナーゼの用法・用量は、治療ステージ毎に、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおり投与す

ることとされた。

治療ステージ	標準治療	Augmented 治療
強化療法 9 週間	投与なし	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 12 回、筋肉内投与
中間維持療法 I 8 週間	投与なし	1 日 1 回 15,000U./m <sup>2</sup> 10 日毎、計 5 回、筋肉内投与
再寛解導入療法 4 週間	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 、週 3 回、 計 6 回筋肉内投与	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、筋肉内投与
再強化療法 4 週間	投与なし	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、筋肉内投与
中間維持療法 II 8 週間	投与なし	1 日 1 回 15,000U./m <sup>2</sup> 10 日毎、計 5 回、筋肉内投与

有効性について、推定5年EFS率±SD、並びに推定5年OS率±SDは、標準治療群（156例）及びAugmented治療群（155例）でそれぞれ、55.0±4.5%及び75.0±3.8%（ログランク検定、p=0.001）並びに66.7±4.2%及び78.4±3.7%（ログランク検定、p=0.02）であった。

安全性について、発現した有害事象は標準治療群（156例）及び Augmented 治療群（155例）でそれぞれ、L-アスパラギナーゼによるアレルギー反応4例（2.6%）及び64例（41.3%）、膵炎2例（1.3%）及び5例（3.2%）、血栓症0例及び4例（2.6%）、粘膜炎0例及び38例（24.5%）、痙攣3例（1.9%）及び5例（3.2%）、白質脳症1例（0.6%）及び2例（1.3%）、骨壊死14例（9.0%）及び20例（12.9%）、脳卒中1例（0.6%）及び0例であった。また、死亡に至った症例は標準治療群及び Augmented 治療群でそれぞれ、7例（4.5%）（感染症4例（アスペルギローシス、クロストリジウム敗血症、肝脾カンジダ症、グラム陰性桿菌感染症各1例）、及び肺出血、急性呼吸窮迫症候群、原因不明各1例）及び4例（2.6%）（急性呼吸窮迫症候群、肺毒性、カンジダ感染症、殺人各1例）であった。

5) Harris MB, *et al.* Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphocytic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2840-7<sup>23)</sup>

標準リスクALL患者716例（年齢：1～10歳）を対象として、強化療法における3つの化学療法レジメンの有効性を検討する無作為化比較試験が、Pediatric Oncology Group（以下、「POG」）により実施された（POGプロトコル8602）。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、以下のとおり投与することとされ、強化療法は、レジメンA、B及びCに割り付けられた。なお、無作為化割り付けされた時期により、レジメンA及びBの比較は163例及び174例で実施された。



治療ステージ		L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法		1日1回6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
強化療法	レジメンA	投与なし（メソトレキセート、ロイコボリン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの併用療法）
	レジメンB	1日1回25,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計24回、筋肉内投与（レジメンAに追加）
	レジメンC	投与なし（レジメンAにシタラビン 1g/m <sup>2</sup> 単回静脈内投与を追加）

有効性について、5年EFS率±SEは、レジメンA及びBでそれぞれ78.1±3.9%及び83.3±3.5%（片側ログランク検定、p=0.27）であり、治療無効例は34及び32例（p=0.27）であった。

安全性について、レジメンA及びBが実施された163例及び174例において、強化療法中に発現したGrade 3以上の細菌性感染症は、レジメンA及びBでそれぞれ7及び10例であった。アレルギー反応は、レジメンA及びBで、3例（内訳：38℃以上の発熱、蕁麻疹又は喘息2例、アナフィラキシー1例）及び115例（内訳：38℃未満の発熱又は一過性の発赤11例、38℃以上の発熱、蕁麻疹又は喘息61例、血清病27例、アナフィラキシー16例）で認められ（ $\chi^2$ 検定、p=0.001）、レジメンBの大半の症例はアレルギー反応発現のため、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼから*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼに切り替えられた。

なお、POG プロトコル 8602 で検討された患者のうち、低リスク群 B 前駆細胞性 ALL 患者における15年EFS率±SEは、レジメンBでは71.7±4.1%、レジメンAでは74.0±4.4%であり、強化療法にL-アスパラギナーゼを追加しても改善は認められなかったことが報告されている<sup>24)</sup>。

6) Amylon MD, *et al.* Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia* 1999; 13: 335-42<sup>25)</sup>

T細胞性ALL（以下、「T-ALL」）又はリンパ芽球性リンパ腫患者552例（年齢：1～20歳）を対象として、維持療法における高用量アスパラギナーゼ投与の有無による有効性を検討する無作為化比較試験がPOGにより実施された（POG8704プロトコル）。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入療法において、1日1回10,000I.U./m<sup>2</sup>週3回、計3回筋肉内投与し、維持療法において、1日1回25,000I.U./m<sup>2</sup>週1回、計20回筋肉内投与することとされた。なお、維持療法において、L-アスパラギナーゼ投与群（244例、内訳：T-ALL 160例、リンパ芽球性リンパ腫84例）及び非投与群（240例、内訳：T-ALL 157例、リンパ芽球性リンパ腫83例）に無作為に割付けられた。

有効性については、推定4年持続完全寛解率±SEは、L-アスパラギナーゼ投与群及び非投与群でそれぞれ71.3±3.3%及び57.8±3.4%であり、T-ALL患者及びリンパ芽球性リンパ腫患者ではそれぞれ、67.9±4.1%及び54.5±4.1%、並びに78.0±5.2%及び64.4±6.0%であ

った。持続完全寛解率は、L-アスパラギナーゼ投与群で、非投与群と比べて統計学的に有意に高かった（片側ログランク検定、全体：p<0.001、T-ALL患者：p=0.002、リンパ芽球性リンパ腫患者：p=0.048）。

安全性について、アレルギー反応はL-アスパラギナーゼ投与群では59/244例（24%）、非投与群では24/240例（10%）に認められたが、L-アスパラギナーゼによるアレルギー反応の大半は局所の蕁麻疹であり、*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼに変更し、投与が継続された。致死的なアレルギー反応はなく、また、神経毒性について両群に差は見られなかった。Grade 3以上の出血性事象及び血栓症は認められなかった。その他の検査値に関連する有害事象について下表のとおりであった。

有害事象	強化療法（患者数）		維持療法（サイクル数）	
	非投与群 (240)	投与群 (244)	非投与群 (1865)	投与群 (2066)
好中球減少	42	41	667	783
血小板減少	10	9	49	129
敗血症	3	7	29	48
肝酵素上昇	3	7	17	53
ビリルビン上昇	0	0	1	24
血清アミラーゼ上昇	0	1	2	17

なお、T-ALL患者における15年EFS率±SEは、L-アスパラギナーゼ投与群(60.2±6.6%)で非投与群(40.7±7.4%)に比べ統計学的に有意に高かったことが報告されている<sup>25)</sup>。

7) Moghrabi A, *et al.* Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904<sup>26)</sup>

初発のALL患者491例（年齢：0～18歳）を対象として、L-アスパラギナーゼの種類別（*Erwinia*由来又は*E. coli*由来）の有効性及び安全性等を検討する無作為化比較試験がDana-Farber Cancer Institute ALL Consortiumにより実施された（Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium 95-01プロトコル）。

1996年から2000年に登録された491例のうち、286例がL-アスパラギナーゼの種類別の有効性及び安全性を検討するため、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼ（147例）又は*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼ（139例）に割り付けられたが、1998年12月に割付け予定の症例数に達したことから、それ以降に登録された症例はいずれも*E. coli*由来L-アスパラギナーゼが投与された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入療法において、1日1回25,000I.U./m<sup>2</sup>、計1回筋肉内投与、強化療法において、1日1回25,000I.U./m<sup>2</sup>週1回、計20回筋肉内投与することとされた。なお、L-アスパラギナーゼによるアレルギー反応が認められた場合には、その種類を変更することとされた（*E. coli*由来を*Erwinia*

由来に変更する場合は週2回投与とし、*Erwinia*由来を*E. coli*由来に変更する場合は週1回投与とした)。

有効性について、L-アスパラギナーゼの種類を無作為に割付けられた286例の観察期間の中央値6.5年における5年EFS率(±SE)は、*E. coli*由来L-アスパラギナーゼ投与群及び*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼ投与群でそれぞれ89±3%及び78±4%(ログランク検定、 $p=0.01$ )であった。

安全性については、L-アスパラギナーゼの種類を無作為に割付けられた286例において、*E. coli*由来及び*Erwinia*由来L-アスパラギナーゼでそれぞれ、24%及び10%で有害事象が発現し、発現した有害事象の内訳はアレルギー反応14%及び6%、膝炎6%及び2%、血栓症5%及び1%であった。なお、当該試験に登録された491例のうち7例が死亡に至っており、死因の内訳は、敗血症4例、重症肺炎、盲腸炎、及び化学療法後の血球貪食性リンパ組織球症様症候群が各1例であった。

8) Jaccard A, *et al.* Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117: 1834-9<sup>27)</sup>

再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型の患者19例(年齢：中央値60歳、範囲45~77歳)を対象に、L-アスパラギナーゼ、メソトレキセート及びデキサメタゾン併用投与の有効性及び安全性を検討する非対照第Ⅱ相試験が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、メソトレキセート及びデキサメタゾンとの併用で、1日1回6,000U/m<sup>2</sup>を2、4、6及び8日目に筋肉内投与を3サイクル(1サイクル：3週間)行うこととされた。

有効性について、2サイクル施行後に治療関連以外で死亡した1例を除外した18例における3サイクル施行後のCR率は61%(11/18例)であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、好中球減少8例、貧血4例、肝障害3例、発熱性好中球減少2例、アレルギー反応、感染、腎障害、及び血小板減少が各1例であった。

9) Kobrinsky NL, *et al.* Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2390-6<sup>28)</sup>

再発の非ホジキンリンパ腫患者68例(年齢：中央値11歳)及びホジキンリンパ腫患者29例(年齢：中央値15歳)を対象として、デキサメタゾン、エトポシド、シスプラチン、シタラビン及びL-アスパラギナーゼの併用投与レジメン(DECALレジメン)の有効性及び安全性を検討する非対照試験がCCGにより実施された(CCG-5912プロトコル)。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、寛解導入療法において、デキサメタゾン、エトポシド、シスプラチン及びシタラビンとの併用で、1日1回25,000U/m<sup>2</sup>、単回筋肉内投与(1

サイクル3週間、DECALレジメン)を2サイクル行うこととされた。また、寛解導入療法後、維持療法においてイホスファミド及びエトポシドの併用投与とDECALレジメンを3週間間隔で交互に4サイクル繰り返すか、若しくは自家又は同種骨髄移植を行うこととされた。

有効性について、DECALレジメンの寛解導入療法によるCR率は、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫でそれぞれ39.7% (23/68例)及び41.7% (10/29例)であり、観察期間の中央値44カ月における推定2年EFS率±SEは、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫でそれぞれ、24±5%及び40±9%であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は寛解導入療法施行時に70/97例 (72%)、維持療法におけるDECALレジメン施行時に18/32例 (56%)に認められ、その内訳は、寛解導入療法施行時及び維持療法におけるDECALレジメン施行時でそれぞれ、血小板減少59/97例 (61%)及び13/32例 (41%)、好中球減少58/97例 (60%)及び13/32例 (41%)、貧血26/97例 (27%)及び5/32例 (16%)、消化器症状、悪心・嘔吐11/97例 (11%)及び1/32例 (3%)、呼吸器障害10/97例 (10%)及び1/32例 (3%)、感染症又は敗血症9/97例 (9%)及び9/32例 (28%)、肝障害6/97例 (6%)及び0/32例 (0%)、低カリウム血症6/97例 (6%)及び1/32例 (3%)であった。また、治療関連死 (疾患進行による死亡、及び骨髄移植施行後の死亡を除く)は11例であり、死因の内訳は、感染症又は敗血症4例、出血、呼吸不全及び心不全各2例、不明1例であった。

#### <日本における臨床試験等>

本邦における臨床試験等であることから、いずれの報告も国内製剤が用いられている。

1) 日本小児癌・白血病研究グループ (Children's Cancer & Leukemia Study Group ; CCLSG)  
①Tsurusawa M, *et al.* Improvement in CNS Protective Treatment in Non-High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Report From the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32: 259-66<sup>29)</sup>

初発の ALL 患者 619 例 (年齢 : 中央値 5.6 歳、範囲 1~19 歳) を対象として実施された 2 つの臨床研究 (ALL874 試験 : 389 例及び ALL911 試験 : 230 例) における中枢神経系白血病予防に関する治療成績について検討が行われた。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、ALL874 試験及び ALL911 試験いずれにおいても、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入及び再寛解導入療法において、1 日 1 回 2,000U/m<sup>2</sup>、計 9 回を筋肉内投与することとされた。

有効性について、除外基準に該当した 22 例を除く 597 例について、CR 率は ALL874 試験及び ALL911 試験でそれぞれ 95.7% (358/374 例) 及び 96.0% (214/223 例) であった。また、ALL874 試験の観察期間の中央値は 102 カ月、ALL911 試験の観察期間の中央値は 64 カ月であり、推定 7 年 EFS 率±SE は ALL874 試験及び ALL911 試験でそれぞれ 59±3%及び 70±3%であった。

安全性について、CR に至った 572 例のうち、12 例 (2.2%) に有害事象が認められ、そ

の内訳は感染症による死亡 8 例、心不全 3 例、骨髄移植による移植片対宿主病 1 例であった。

2) 九州山口小児がんグループ (Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group ; KYCCSG)

①松崎彰信 他. 小児急性リンパ性白血病ハイリスク群に対する治療プロトコールAL851の治療成績. 臨床血液 1994; 35: 862-70<sup>30)</sup>

初発の高リスク ALL 患者 55 例 (年齢 : 中央値 7.9 歳、範囲 6 カ月~15 歳) を対象として、AL851 プロトコールの有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入療法において 1 日 1 回 10,000 単位/m<sup>2</sup> 7 日間連日静脈内投与、再寛解導入療法において 1 日 1 回 6,000 単位/m<sup>2</sup>、計 1 回筋肉内投与することとされた。

有効性について、CR 率は 92.7% (51/55 例) であった。観察期間の中央値は 79 カ月であり、推定 96 カ月 DFS 率±SE 及び推定 96 カ月 OS 率±SE は 49.1±6.7% 及び 61.8±6.6% であった。

安全性について、寛解導入療法不能例は全例 (4 例) 死亡し、死因の内訳は敗血症 3 例、急性腎不全 1 例であった。また、L-アスパラギナーゼの副作用として、急性膵炎 1 例 (投与中止) 及び糖尿病 1 例 (投与継続) が認められた。

②Ishii E, *et al.* Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factor. Medical and Pediatric Oncology 2001; 37: 10-9<sup>31)</sup>

初発の ALL 患者 220 例 (年齢 : 1~17 歳) を対象として、リスク群別に層別化した KYCCSG AL90 プロトコールの有効性及び安全性を検討する比較試験が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 日 1 回 10,000U./m<sup>2</sup> を下表のとおり投与することとされた<sup>32)</sup>。

治療ステージ・リスク群	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法 (低リスク群及び中間リスク群)	4日間連日、筋肉内投与
寛解導入療法、強化療法①、及び維持療法 (高リスク群)	計1回、筋肉内投与
強化療法② (中間リスク群及び高リスク群)	計5回、筋肉内投与

有効性について、CR 率は低リスク群、中間リスク群、並びに高リスク群でそれぞれ、98.9% (89/90 例)、98.6% (70/71 例) 及び 87.7% (50/57 例) であった。観察期間は中央値 75 カ月であり、推定 5 年 EFS 率及び推定 5 年 OS 率はそれぞれ、低リスク群で 70.4% 及び 84.8%、中間リスク群で 71.7% 及び 84.5%、並びに高リスク群で 57.5% 及び 64.5% であった。

安全性について、寛解導入療法中に、プレドニゾン又は L-アスパラギナーゼによる肝機能異常及び 100mg/dl 未満の低フィブリノゲン血症が高頻度に認められた。また、低リスク群では寛解導入療法中に敗血症、麻痺性イレウス各 2 例、高血圧脳症、頭蓋内出血、細菌感染症、SIADH、多発性ニューロパチー及び糖尿病/高血糖各 1 例が認められたが、死亡例はなかった。中間リスク群では寛解導入療法中に敗血症 8 例、麻痺性イレウス及び糖尿病/高血糖各 3 例、高血圧 2 例、腫瘍崩壊症候群及び肺炎各 1 例が認められ、強化療法②中に重症な下痢 3 例、高アンモニア血症、高血圧、緑内障、敗血症、膵炎、糖尿病/高血糖、及び白質脳症各 1 例が認められた。また、敗血症性ショック（寛解導入療法中）及び急性膵炎（強化療法②中）により各 1 例が死亡した。高リスク群では寛解導入療法中に糖尿病/高血糖 4 例、敗血症 3 例、腫瘍崩壊症候群、アスペルギローシス、カンジダ感染症、肺出血、麻痺性イレウス及び膵炎 1 例が認められ、強化療法②中に敗血症、緑内障及び膿瘍各 1 例が認められた。また、アスペルギローシス及び肺出血（いずれも寛解導入療法中）により各 1 例が死亡した。

3) 小児白血病研究会 (Japan Association of Childhood Leukemia Study ; JACLS)

①八木啓子 他. JACLS ALL-97 治療研究における標準リスク群プロトコル SR-97 の成績. 日小血会誌 2003; 17: 245<sup>33)</sup>

初発の B 前駆細胞性 ALL を対象とした JACLS-ALL-97 プロトコルの標準リスク群 203 例（年齢：1～9 歳）を対象として、再寛解導入療法の有無の有効性及び安全性を検討する無作為比較試験（再寛解導入療法あり群：97 例、再寛解導入療法なし群：106 例）の中間解析結果が報告された。

JACLS-ALL-97 プロトコルの標準リスク群の L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で下表のとおりとされている<sup>34)</sup>。

治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、静脈内又は筋肉内投与
聖域療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 20,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、筋肉内投与
再寛解導入療法	1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、静脈内又は筋肉内投与

有効性について、寛解導入率は 100%で、観察期間の中央値 39 カ月における推定 5 年 OS 率は 93.9%、推定 5 年 EFS 率は 84.6%であり、推定 5 年 EFS 率について、再寛解導入療法あり群では 89.9%、なし群では 86.0%であった。

安全性について、高用量メトトレキサートにビンクリスチン、プレドニゾン及び L-アスパラギナーゼを組み合わせた聖域療法では高頻度に L-アスパラギナーゼによるアレルギー症状がみられ、継続投与が困難であった。

②堀浩樹 他. JACLS ALL-97 治療研究における中間危険群 (IR) および高危険群 (HR) の治療成績、日小血会誌 2003; 17: 245<sup>35)</sup>

初発の ALL 患者を対象とした JACLS-ALL-97 プロトコルの中間リスク群 156 例(年齢: 1~9 歳) 及び高リスク群 129 例 (年齢 1 歳以上) を対象とした臨床研究の中間解析結果が報告された。

JACLS-ALL-97 プロトコルの中間リスク群及び高リスク群の L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている<sup>34)</sup>。

治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
寛解導入療法	1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、静脈内又は筋肉内投与
聖域療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 20,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、筋肉内投与
再寛解導入療法	1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、静脈内又は筋肉内投与
維持療法	中間リスク群 : 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 30 回、筋肉内投与 高リスク群 : 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 33 回、筋肉内投与

有効性について、中間リスク群では、観察期間の中央値 34 カ月における推定 5 年 OS 率及び推定 5 年 EFS 率は 94.9 及び 79.3%であった。高リスク群では、観察期間の中央値 37 カ月における推定 5 年 OS 率及び推定 5 年 EFS 率は 93.5 及び 72.6%であった。

安全性について、中間リスク群、高リスク群ともに約 20%が過敏反応や肺炎等により L-アスパラギナーゼの投与を中止した。高リスク群では推定 5 年 EFS 率は L-アスパラギナーゼ投与中止例では 54.2%、投与継続例では 78.3%であった (p=0.03)。

③Hongo T, *et al.* Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study by the JACLS. *Pediatrics International* 2002; 44: 293-9<sup>36)</sup>

初発の ALL 患者を対象とした JACLS-ALL-97 プロトコルの寛解導入療法が実施された患者 127 例 (年齢 : 平均 7.1 歳、範囲 1~15.7 歳) における L-アスパラギナーゼ投与時の血液学的合併症と血漿製剤の予防的投与に関するレトロスペクティブな検討が行われた。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、1 日 1 回 10,000U./m<sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回であり、血漿中フィブリノゲン値が 50mg/dl 未満の際は、新鮮凍結血漿を 0.1u/kg 投与すること、及びアンチトロンビンⅢ (以下、「ATⅢ」) 製剤については施設基準に則って投与することとされた。

臨床的に明らかな血液学的合併症として、頭蓋内出血及び心筋梗塞が各 1 例に認められた (2/127 例、1.6%)。また、L-アスパラギナーゼの投与後に、血漿中フィブリノゲン値、ATⅢ値及びプラスミノゲン値が低下したが、L-アスパラギナーゼの投与終了 2 週間で正常値まで回復した。ATⅢ製剤又は新鮮凍結血漿の投与による血栓塞栓症の予防効果は示されなかった。

④Hara J, *et al.* JACLS ALL-02 study for childhood B-precursor ALL in comparison with ALL-97. 臨床血液 2010; 9: 1065<sup>37)</sup>

初発の ALL 患者を対象として実施された JACLS ALL-02 試験 1138 例及び ALL-97 試験 564 例の比較が行われた。

JACLS ALL-02 試験における L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている<sup>38)</sup>。なお、JACLS ALL-97 試験における L-アスパラギナーゼの用法・用量は上述のとおり<sup>34)</sup>であった。

投与群	治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
標準リスク群	寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 日毎、計 8 回、静脈内又は筋肉内投与
	再寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、筋肉内投与
高リスク群	寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 日毎、計 8 回、静脈内又は筋肉内投与
	再寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 3 回筋肉内投与
超高リスク群	寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 日毎、計 8 回、静脈内又は筋肉内投与
	強化療法 A	1 日 1 回 20,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 1 回、筋肉内投与
	再寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 週 3 回、計 6 回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 3 回、筋肉内投与
T 群	寛解導入療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 日毎、計 8 回、静脈内又は筋肉内投与
	聖域療法療法	1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 5 日間連日、静脈内又は筋肉内投与
	強化療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 3 回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1 日 1 回 10,000U./m <sup>2</sup> 週 1 回、計 3 回、筋肉内投与
	再寛解導入後強化療法 B	治療ブロックあたり 1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 5 日間連日、静脈内又は筋肉内投与
F 群	再寛解導入後強化療法 B	治療ブロックあたり 1 日 1 回 6,000U./m <sup>2</sup> 5 日間連日、静脈内又は筋肉内投与

有効性について、5 年 EFS 率±SE は、ALL-02 試験及び ALL-97 試験でそれぞれ、82.9 ±1.3%及び 79.3±1.7%であった。

なお、JACLS ALL-02 プロトコルに準じて治療した初発の ALL 患者 26 例を対象とした 1 施設の治療成績に関する学会抄録では、肺炎は 1/26 例 (3.8%) に、アレルギー反応は



2/26 例 (7.7%) に認められたとの報告がある<sup>39)</sup>。

⑤Suzuki N, *et al.* Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 71-8<sup>40)</sup>

JACLS-ALL-97 又は 02 プロトコルの寛解導入療法において、寛解に至らなかった ALL 患者 23 例 (年齢 : 中央値 11.2 歳、範囲 2.3~15.2 歳) を対象として、AML に準じた多剤併用化学療法及び造血幹細胞移植の有効性及び安全性を検討する臨床研究が実施された (JACLS-ALL-F プロトコル)。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、JACLS ALL 97-F プロトコルの強化 B 療法において、1 日 1 回 10,000U./m<sup>2</sup>5 日間連日筋肉内投与し、JACLS ALL 02-F プロトコルの強化 B 療法において 1 日 1 回 6,000U./m<sup>2</sup>5 日間連日筋肉内投与することとされた。

有効性について、F プロトコルの寛解導入療法後の CR 率は 73.9% (17/23 例) で、27 週時点で 14 例 (60.9%) が CR を維持していた。

安全性について、強化 B 療法中に発現した Grade 3 以上の有害事象は、感染症 12 例、嘔吐 7 例、下痢 3 例、便秘 2 例、膝炎 1 例で認められたが、再寛解導入療法及び強化療法中の治療関連死は認められなかった。

4) 東京小児がん研究グループ (Tokyo Children Cancer Study Group ; TCCSG)

①Tsukada M, *et al.* Treatment of standard risk acute lymphoblastic leukemia in children with the Tokyo Children Cancer Study Group (TCCSG) L84-11 protocol in Japan. *Int J Hematol* 1993; 57: 1-7<sup>41)</sup>

初発の標準リスク群の ALL 患者 207 例 (年齢 : 2~7 歳) を対象として、頭蓋放射線照射を含む中枢神経系予防の有無 (S-1 群 : 放射線照射あり 99 例、S-2 群 : 放射線照射なし 96 例) による有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較試験が実施された (TCCSG-L84-11 プロトコル)。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入療法において 1 日 1 回 6,000U./m<sup>2</sup> 週 3 回、計 8 回静脈内又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、S1 群及び S2 群の CR 率はそれぞれ 96% (95/99 例) 及び 99% (95/96 例) であった。観察期間の中央値 42 カ月における EFS 率±SE は、全体では 80.0±3.5%、S1 群では 74.5±5.7%、S2 群では 85.1±4.2% であった。

安全性については、有害事象は、低フィブリノゲン血症 16 例、肝機能検査値異常 15 例、口内炎 9 例、膝炎 6 例、敗血症及び肺炎各 5 例、水痘感染 4 例、脊髄障害 3 例、その他の感染症及び発熱 2 例、真菌感染 1 例で認められた。死亡例も認められたが、死因はいずれも感染症によるものであった。

②Mori T, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies L89-12 and L92-13. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 426-31<sup>42)</sup>

TCCSGL89-12プロトコル及びL92-13プロトコルが実施されたALL患者741例のうち、フィラデルフィア染色体陽性ALL患者32例(年齢:中央値9歳6カ月、範囲2歳7カ月~14歳9カ月)を対象として、第1寛解期における同種骨髄移植の有用性について検討が行われた。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、L89-12プロトコルでは、寛解導入療法において1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週3回、計9回静脈内投与、再寛解導入療法において1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週2回、計4回皮下又は筋肉内投与、後期強化療法において1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週1回、計2回、及び1日1回10,000U./m<sup>2</sup>計4回投与することとされた。L-92-13プロトコルでは1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週3回、計9回、及び1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週2回、計4回等が投与することとされたが投与経路は不明であった。

有効性について、CR率は93.8%(30/32例)であり、CRに至った30例中8例が第1寛解期に同種骨髄移植を受け、観察期間の中央値58カ月の時点で寛解を維持した症例は6例であり、再発又はGVHDにより死亡した症例は各1例であった。CRに至った30例中3例が第1寛解期に自家骨髄移植又は自家末梢血幹細胞移植を受けたがいずれの症例も再発した。CRに至った30例のうち13例は化学療法を継続したが、28カ月以内に再発した。再発した患者では同種骨髄移植を含む治療にも関わらず、全例死亡した。

5) Tsurusawa M, *et al.* L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 204-8<sup>43)</sup>

CCLSG ALL 2000プロトコルが施行されたALL患者14例(初発例12例、再発例2例、年齢:明記なし)を対象として、血漿中のアスパラギンの枯渇を維持するために必要な血漿中L-アスパラギナーゼ活性を検討する臨床研究が実施された。

L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、寛解導入療法において1日1回2,000U./m<sup>2</sup>週3回、計9回筋肉内投与、強化療法において、標準リスク群では1日1回2,000U./m<sup>2</sup>週2回、計6回筋肉内投与、高リスク群では1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週1回、計6回筋肉内投与することとされた。なお、1例はALL-REZ-BFM85プロトコルによる治療が行われ、1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週1回筋肉内投与された。

L-アスパラギナーゼを筋肉内投与したときの血漿中L-アスパラギナーゼ活性は、下表のとおりであった。

投与量 (U./m <sup>2</sup> )	患者	血漿中 L-アスパラギナーゼ活性 (U./L)						
		Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 6	Day 7
2,000	1	82	178	—	58	—	9	—
	2	11	123	—	—	—	—	14
	3	19	218	—	—	—	—	17
	4	<2	12	—	2	<2	—	—
	5	<2	344	—	169	32	—	<2
	6	107	180	—	—	19	—	2
	7	222	—	—	163	—	—	15
	8	60	246	—	—	17	—	4
	9	243	378	—	—	—	—	
6,000	10	36	482	—	—	—	—	37
	11	27	485	—	—	—	—	21
	12	140	933	964	—	—	—	—
	14	<2	<2	—	—	—	—	—
10,000	13	6500	3430	—	—	—	—	—

なお、学会報告ではあるものの、ALL 患者 2 例（JACLS ALL 97 IR 群及び HR 群各 1 例）に L-アスパラギナーゼ 1 日 1 回 20,000 単位/m<sup>2</sup> を筋肉内投与したときの血漿中 L-アスパラギナーゼ活性は、投与後 1 日において、それぞれ 2.55 及び 0.38 単位/mL であったことが報告されている<sup>44)</sup>。

<国内症例報告>

本邦における筋肉内投与の臨床使用実態として、症例報告等が公表文献で報告されている。これらの報告において、概ね 1 日 1 回 2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、又は 1 日 1 回 6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回の用法・用量において、用いられており、一定の有効性が認められたこと、及び副作用としては、膝炎、蕁麻疹等の皮膚障害、アナフィラキシー症状、高血糖、ATⅢ低下等の凝固系検査値異常が発現したことが記載されている<sup>45)～59)</sup>。

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

1) Narta UK, *et al.* Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 208-21<sup>60)</sup>

L-アスパラギナーゼについて、以下のように記載されている。

L-アスパラギナーゼはリンパ系腫瘍の治療に用いられる重要な抗悪性腫瘍剤であり、特に、小児の ALL に対する治療薬の一つとして、他の抗悪性腫瘍剤との併用で約 30 年間用いられてきた。寛解療法に加えて、強化療法において、L-アスパラギナーゼ 25,000U./m<sup>2</sup> 週 1 回筋肉内投与の有用性も示されてきており、POG8704 試験により EFS 及び DFS の改善が報告されている。一方で、L-アスパラギナーゼは、過敏反応が高率に発現することが問題である。蕁麻疹は多くの場合抗ヒスタミン薬で治療又は予防するこ

とができるが、重篤な過敏反応が発現すると、L-アスパラギナーゼの投与を中止する必要がある。E. coli 由来 L-アスパラギナーゼの過敏反応は 13~30% で発現するとされる。過敏反応のリスク因子として、1 日あたりの投与量が 6,000U./m<sup>2</sup> 以上であること、筋肉内投与と比較して静脈内投与であること、治療コースが繰り返されていること、及び他の抗悪性腫瘍剤との併用と比較して単剤投与であることが挙げられる。近年では更なる副作用軽減を目的として、ポリエチレングリコール修飾 L-アスパラギナーゼも用いられている。

また、L-アスパラギナーゼ治療の有害事象プロファイルとして下表が記載されている。

分類	症状
免疫系	過敏反応（局所反応、蕁麻疹、気管支攣縮、血清病、低血圧、アナフィラキシー）、免疫抑制
肝臓	低アルブミン、トランスアミナーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼの増加、リポ蛋白異常、血清コレステロール値低下
膵臓	急性出血性膵炎、膵炎、血清インスリン低下、糖尿病性ケトアシトシス
凝固系	プロトロンビン時間の延長、低フィブリノゲン血症、プラスミノゲン、第V因子、第VII因子、第VIII因子、第IX因子等の減少、血栓塞栓症、出血性事象
中枢神経	軽度の鬱と人格変化、昏迷、幻覚
その他	耳下腺炎、嗜眠、昏睡、痙攣

2) Estlin EJ, *et al.* The clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-asparaginase, anthracyclines and cyclophosphamide in relation to childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2000; 110: 780-90<sup>61)</sup>

初発の小児 ALL 患者の寛解導入療法において、ビンクリスチン、副腎皮質ステロイド、L-アスパラギナーゼ、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びシクロホスファミドを用いたレジメンの適切性について述べられている総説であり、L-アスパラギナーゼの用法・用量については、以下の記載がなされている。

初期の治療法では、10~5,000I.U./kg 連日又は週 3 回静脈内、筋肉内又はくも膜下投与が行われていたが、現在では、6,000I.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、計 9 回皮下投与、10,000I.U./m<sup>2</sup> 3 日毎に静脈内投与、又は 6,000I.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、計 9 回筋肉内投与等の様々な用法・用量で投与されている。

3) 土田昌宏 他. L-asparaginase による小児リンパ系腫瘍の治療戦略. 化学療法の領域 Vol.16, No.6~10, 2000<sup>62)</sup>

L-アスパラギナーゼの筋肉内投与について、以下の内容が記載されている。蒸留水で溶解した場合、浸透圧比が低く、筋肉内又は皮下投与を行うと患者は痛みを訴えるが、生理食塩水<sup>注)</sup> 又は 5%ブドウ糖で溶解した場合の浸透圧比は 1 であり、痛みは少

ない。また、寛解導入時におけるアナフィラキシーの発現は稀であるが、寛解導入後に用いるとⅠ型アレルギー反応が起こる可能性がある。筋肉内又は静脈内投与による差異について、血清中 L-アスパラギナーゼ活性、臨床的効果及び副作用発現率を検討した報告によると、静脈内投与では筋肉内投与の約 2 倍の L-アスパラギナーゼ活性を示したものの、臨床的効果に差は認められなかった。また、アナフィラキシー反応の発現は静脈内投与 87 例中 18 例であったが、筋肉内投与では認められなかったとされており、当該報告を踏まえて筋肉内投与を採用しているプロトコルが多い。

注) 国内添付文書では、白濁することがあることから日局生理食塩液への溶解は避ける旨の注意喚起が記載されている。

### (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: Principles and Practice of Oncology, International Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 8th Edition.<sup>63)</sup>

L-アスパラギナーゼは静脈内投与又は筋肉内投与にて投与する。筋肉内投与した場合、最高血中濃度に投与後 14～24 時間に到達すること、静脈内投与時の約半分程度の血中濃度が得られる。

2) Wintrobe's Clinical Hematology: Lippincott Williams & Wilkins; Volume 1.<sup>64)</sup>

ALL の項に、以下の内容が記載されている。

小児 ALL の様々な多施設共同治療研究グループによる治療レジメンで、寛解導入療法において他の抗悪性腫瘍剤との併用で L-アスパラギナーゼが用いられている (VPL : ビンクリスチン、プレドニゾロン及び L-アスパラギナーゼの併用投与、VPLD : VPL に加えドキシソルビシンの併用投与等)。寛解導入後の治療における L-アスパラギナーゼの効果的な投与方法については、POG により実施された標準リスクの B 前駆細胞性 ALL 患者を対象とした 1 日 1 回 25,000U./m<sup>2</sup> 週 1 回、計 24 回筋肉内投与の有効性を検討した臨床研究では L-アスパラギナーゼ投与の有用性は示されなかったが、T 細胞性 ALL 患者を対象とした臨床研究、及びイタリア等の研究グループにより実施された標準リスクの ALL 患者を対象とした臨床研究では有用性が示された。

成人非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) の項に、リンパ芽球性リンパ腫に対する治療として、L-アスパラギナーゼを含むレジメンの治療成績が記載されている。

小児 NHL の項に、小児リンパ芽球性リンパ腫の予後を改善する治療戦略は、CCG により実施された ALL 型の治療による臨床研究の良好な結果によって確立されたこと、L-アスパラギナーゼは予後改善に貢献した治療薬の一つであることが記載されている。

3) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition.<sup>65)</sup>

血液腫瘍に対する治療薬として、L-アスパラギナーゼが用いられる。なお、白血病患者における血中アスパラギナーゼの推奨トラフ濃度は 0.3 $\mu$ g/mL である。

4) Principles and Practice of Pediatric Oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 6th Edition.<sup>66)</sup>

小児悪性腫瘍に対する治療薬として、L-アスパラギナーゼが用いられる。*E. coli* 由来又は *Erwinia* 由来 L-アスパラギナーゼは投与量 6,000~25,000I.U./m<sup>2</sup> を間欠的(通常週 3 回)に静脈内又は筋肉内投与される。

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology

①Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2012<sup>67)</sup>、②Non Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012<sup>68)</sup>

①ALL (いずれもカテゴリ2A)

寛解導入療法において、ビンクリスチン、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤(ダウノルビシン、ドキシソルビシン等)及び副腎皮質ステロイド(プレドニゾン、デキサメサゾン等)に、L-アスパラギナーゼを併用する又は併用しないレジメンが基本的なレジメンであること、強化療法において、様々な抗悪性腫瘍剤の併用レジメンがあるが、特に小児患者に対する治療レジメンとして、高用量メソトレキセート、シタラビン、メルカプトプリン、又はL-アスパラギナーゼが併用されることが記載されており、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週3回、1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週3回、1日1回25,000U./m<sup>2</sup>週1回、1日1回10,000U./m<sup>2</sup>2日間連日等の筋肉内投与であった。

②NHL (いずれもカテゴリ2A)

リンパ芽球性リンパ腫に対する治療選択肢の1つとして、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、L-アスパラギナーゼを含むレジメンの記載があり、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週3回、筋肉内投与であった。

また、節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型に対する治療選択肢の1つとして、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、L-アスパラギナーゼを含むレジメンの記載があり、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>2日毎、計4回筋肉内投与であった。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) ① Childhood Acute

Lymphoblastic Leukemia Treatment<sup>69)</sup>、② Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment<sup>70)</sup>、③ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment<sup>71)</sup>、④ Adult Non-Hodgkin Lymphoma

Treatment<sup>72)</sup>

## ①小児ALL

初発のALLに対する寛解導入療法において、ビンクリスチン、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン又はデキサメタゾン）及びL-アスパラギナーゼの3剤併用投与は95%を超えるCR率をもたらすこと、高リスクの患者では3剤併用投与に加えてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（例えば、ダウノルビシン）等を含む寛解導入療法が用いられていることが記載されている。寛解導入後の強化療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、長期間にわたりL-アスパラギナーゼが用いられていることが記載されている。

また、L-アスパラギナーゼは、再発のALLに対する治療として用いられる薬剤の一つとしても記載されている。当該記載の引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>週3回、1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週3回又は週2回、1日1回15,000U./m<sup>2</sup>又は1日1回25,000U./m<sup>2</sup>週1回等の筋肉内投与であった。

## ②小児NHL

リンパ芽球性リンパ腫に対する治療はALLと同様の治療法を用いられ、標準的な治療選択肢として、L-アスパラギナーゼを含むレジメンが記載されている。引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は1日1回10,000U./m<sup>2</sup>週3回、1日1回25,000U./m<sup>2</sup>週1回等の筋肉内投与であった。

## ③成人 ALL

標準的な治療選択肢の一つとして、寛解導入療法においては、通常、アスパラギナーゼ併用又は非併用下で、ビンクリスチン、プレドニゾン及びアントラサイクリンの併用投与を基本としたレジメンが記載されており、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>連日、1日1回12,000U./m<sup>2</sup>週3回の筋肉内投与であった。

## ④成人 NHL

リンパ芽球性リンパ腫に対しては、通常、ALL と同一の治療を行う旨が記載されている。また、再発の節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型に対して、L-アスパラギナーゼを含むレジメンの有効性が報告されているとの記載があり、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>2日毎、計4回筋肉内投与であった。

3) Dearden CE, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma) . British J Haematology 2011; 53: 451-85<sup>73)</sup>

再発又は難治性の節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型の患者では、L-アスパラギナーゼを含むレジメンを検討すべきである旨が記載されており（レベルIIb、グレードB）、引

用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、1日1回6,000U./m<sup>2</sup>日毎、計4回筋肉内投与であった。

<日本におけるガイドライン等>

小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011年版.<sup>74)</sup>

初発 ALL の標準的な寛解導入治療として、L-アスパラギナーゼ、ビンクリスチン、及び副腎皮質ホルモン（プレドニゾン又はデキサメタゾン）の3剤併用投与を行うこと、中枢神経系白血病予防としてメトトレキサートの髄腔内投与を行うこと、高リスク群では3剤併用投与にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を加えることが推奨されている（エビデンスレベル：Ⅰ、推奨グレード：A）。引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は1日1回6,000I.U./m<sup>2</sup>週3回筋肉内投与であった。

再発 ALL の治療法としても、上記3剤にアントラサイクリン等を加えた治療が行われることが記載されており（エビデンスレベル：Ⅲ、推奨グレード：B）、引用文献におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、寛解導入療法において1日1回6,000I.U./m<sup>2</sup>週3回、計9回筋肉内投与、強化療法において1日1回10,000I.U./m<sup>2</sup>週2回、計4回筋肉内投与であった。

また、リンパ芽球性リンパ腫の標準的治療については、ALL の治療を用いて良好な成績がえられることが知られており、ALL の治療を行うことが推奨されている（エビデンスレベル：Ⅱ、推奨グレード：A）。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

### （2）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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に示したとおり、本邦においては、複数の多施設共同臨床研究グループの臨床研究プロトコルには、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、L-アスパラギナーゼの筋肉内投与が含まれたレジメンが規定されており、当該臨床研究において、一定の有用性が示唆されている。なお、以下に示したとおり、現在実施中等で治療成績が公表されていない臨床研究においても、L-アスパラギナーゼの筋肉内投与が含まれたレジメンが用いられており、当該内容からも本邦におけるL-アスパラギナーゼの筋肉内投与の臨床使用実態が確認されている。

また、企業見解によると、L-アスパラギナーゼの筋肉内投与時の副作用に関する自発報告として186例276件が収集されており、10件以上報告された副作用は、膝炎、発疹・蕁麻疹等の皮膚障害、アナフィラキシー症状等の過敏症反応、肝機能障害、高血糖、高脂血症、血栓・塞栓症等の静脈内投与時に既知の有害事象に加えて、注射部位反応（発



赤、疼痛、腫脹、硬結等)であった。なお、L-アスパラギナーゼの1日最大投与量別の報告例数は10,000K.U.未満131例、10,000~20,000K.U.未満40例、20,000K.U.以上(20,000~80,000K.U.)10例、不明5例であった。

1) CCLSG

①CCLSG ALL941 試験<sup>75)</sup>

CCLSG ALL941 試験におけるL-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている。

リスク群	治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
低リスク群	寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	強化療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 2日間連日、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
中間リスク群	寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	初期強化療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 2日間連日、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
高リスク群	寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	初期強化療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計2回、筋肉内投与
	再寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計5回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
超高リスク群	寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	初期強化療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計2回、筋肉内投与
	再寛解導入療法	1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計5回、筋肉内投与
	シタラビン大量・L-アスパラギナーゼ連続療法	1日1回6,000U./m <sup>2</sup> 単回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり1日1回2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与

②CCLSG ALL2004 試験<sup>76)</sup>

CCLSG ALL2004 試験の L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている。なお、筋肉内投与時の調製方法としては、1バイアル 5,000 単位あたり生理食塩液 0.5mL で溶解する旨が記載されている<sup>注)</sup>。

注) 国内添付文書では、白濁することがあることから日局生理食塩液への溶解は避ける旨の注意喚起が記載されている。

リスク群	治療	L-アスパラギナーゼの用法・用量
全例	寛解導入療法	1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計12回、筋肉内投与
標準リスク群 (MRD 陰性)	強化療法① (CNS1~3 共通)	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計8回、筋肉内投与
	強化療法② (CNS3 のみ)	1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
	維持	治療ブロックあたり 1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
高リスク群 (MRD 陰性)	強化療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計8回、筋肉内投与
	再寛解導入療法①	1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	強化療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計6回、筋肉内投与
	再寛解導入療法②	1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計9回、筋肉内投与
	強化療法③	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計6回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
超高リスク群	強化療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計8回、筋肉内投与
	再寛解導入療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
	強化療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計6回、筋肉内投与
	再寛解導入療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
	強化療法③	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計13回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
サルベージ療法1 (標準リスク群における MRD 陽性 /CNS1、2)	強化療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計8回、筋肉内投与
	再寛解導入療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
	強化療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 、計1回、筋肉内投与
	再寛解導入療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与

	強化療法③	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計13回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与
サルベージ療法2 (高リスク群及び超高リスク群におけるMRD陽性、標準リスク群におけるMRD陽性/CNS3)	強化療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計8回、筋肉内投与
	再寛解導入療法①	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
	強化療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 、計1回、筋肉内投与
	再寛解導入療法②	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
	強化療法③	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計19回、筋肉内投与
	維持療法	治療ブロックあたり 1日1回 2,000U./m <sup>2</sup> 週1回、筋肉内投与

2) KYCCSG<sup>77)</sup>

ALL-02 試験 (1~18 歳) における L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている。

リスク群	治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
標準リスク群	寛解導入療法	1日1回 10,000IU./m <sup>2</sup> 4日間連日、筋肉内投与
	後期強化療法	1日1回 10,000IU./m <sup>2</sup> 5日間連日、筋肉内投与
高リスク群	寛解導入療法	1日1回 10,000IU./m <sup>2</sup> 4日間連日、計8回、筋肉内投与
	強化療法	1日1回 10,000IU./m <sup>2</sup> 、計1回、筋肉内投与
	後期強化療法	1日1回 10,000IU./m <sup>2</sup> 5日間連日、筋肉内投与

3) JALSG

JALSG-ALL-202-U 試験<sup>78)</sup>

JALSG-ALL-202-U 試験 (15~25 歳未満) における L-アスパラギナーゼの用法・用量は他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている。なお、寛解導入療法においては、点滴静脈内投与時にアレルギー症状が起こった場合は投与ルートを変更することが記載されている。

治療ステージ	L-アスパラギナーゼ用法・用量
寛解導入療法	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 日毎、計8回、静脈内又は筋肉内投与
再寛解導入療法	1日1回 6,000U./m <sup>2</sup> 週3回、計6回、筋肉内投与
維持療法	治療ブロックあたり 1日1回 10,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計3回、筋肉内投与

6) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ; JPLSG)

①JPLSG ALL-T11 試験<sup>79)</sup>

JPLSG ALL-T11 試験 (小児又は若年成人) における L-アスパラギナーゼの用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、下表のとおりとされている。

リスク群	治療ステージ	L-アスパラギナーゼの用法・用量
全例	寛解導入療法 (I <sub>A</sub> )	1日1回 5,000U./m <sup>2</sup> 3日毎、計8回、静脈内又は筋肉内投与
	早期強化療法 (I <sub>B</sub> )	1日1回 5,000U./m <sup>2</sup> 週2回、計8回、筋肉内投与
標準リスク群	強化療法	1日1回 12,500U./m <sup>2</sup> 週1回、計4回、筋肉内投与
	再寛解導入療法 (II <sub>A+L</sub> )	治療ブロックあたり 1日1回 10,000U./m <sup>2</sup> 週2回、計4回、筋肉内投与
	再寛解導入療法 (II <sub>B+L</sub> )	
高リスク群	強化療法 (HR3)	治療ブロックあたり 1日1回 25,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計2回、筋肉内投与
	強化療法 (HR2)	
	強化療法 (HR1)	
	再寛解導入療法 (II <sub>A+L</sub> )	治療ブロックあたり 1日1回 10,000U./m <sup>2</sup> 週2回、計4回、筋肉内投与
	再寛解導入療法 (II <sub>B+L</sub> )	
超高リスク群	強化療法 (HR3)	治療ブロックあたり 1日1回 25,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計2回、筋肉内投与
	強化療法 (HR2)	
	強化療法 (HR1)	
	強化療法 (Con.A)	1日1回 25,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計2回、筋肉内投与
	強化療法 (Con.B)	1日1回 25,000U./m <sup>2</sup> 週1回、計3回、筋肉内投与

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼは、国内外で複数の製剤が流通しており、製剤間で生物活性が異なることが報告されているものの<sup>60, 61, 80)</sup>、国際的な教科書及び診療ガイドライン等においては、製剤の違いに関わらず、急性白血病及び悪性リンパ腫の標準的な治療レジメンを構成する抗悪性腫瘍剤の一つとして *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼが位置付けられている。*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの投与経路としては、国際的な教科書及び診療ガイドライン等では静脈内又は筋肉内投与の双方の臨床研究成績が記載又は引用されており、欧米等では静脈内投与又は筋肉内投与が承認されている一方、本邦の承認は静脈内投与のみである。

要望内容である *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与に係る海外臨床研究成績において、急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、製剤に関わらず *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンの有効性が示唆されており、これらの海外臨床研究で用いられた国内製剤と同一製剤の用法・用量は、1回 5,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 10,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回であった（「5. 要望内容に関わる国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

国内においても、多施設共同研究グループによる臨床研究や当該研究グループのプロトコルを用いた症例報告等で、急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、概ね海外臨床研究と同様の用法・用量である 1 回 2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、1 回 6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回等の筋肉内投与で用いられ、海外臨床研究成績と同様の CR 率、EFS 率並びに OS 率が報告されている。

以上より、検討会議は、急性白血病及び悪性リンパ腫に対する標準的な治療レジメンを構成する抗悪性腫瘍剤の一つとして、*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

総説等によると、*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼに特徴的な有害事象として、アナフィラキシー症状等の過敏症反応、発疹・蕁麻疹等の皮膚障害、膵炎、肝機能障害、凝固異常（出血及び血栓・塞栓症を含む）、高血糖、高脂血症等の事象が挙げられており（「5. 要望内容に関わる国内外の公表文献・成書等について」の項参照）、当該事象は現行の国内添付文書にも注意喚起されている。

急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与がなされた海外臨床研究のうち、国内製剤と同一製剤が使用された臨床研究での用法・用量は 1 回 5,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 10,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回であり、当該用法・用量において認められた有害事象は、主として

上記の *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼに特徴的な有害事象、並びに血液毒性及び感染症であった（「5.要望内容に関わる国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

本邦における臨床研究や症例報告等では、急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、主として 1 回 2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、1 回 6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回の筋肉内投与が用いられており、当該用法・用量において認められた有害事象の種類は国内外で大きな差異はなかった。また、国内の副作用自発報告は 186 例 276 件が収集されている。当該報告における L-アスパラギナーゼの 1 日最大投与量別の報告例数は 10,000K.U.未満 131 例、10,000～20,000K.U.未満 40 例、20,000K.U.以上 (20,000～80,000K.U.) 10 例、不明 5 例であり、報告された主な副作用は腓炎、発疹・蕁麻疹等の皮膚障害、アナフィラキシー症状等の過敏症反応、肝機能障害、高血糖、高脂血症、血栓・塞栓症等の静脈内投与で既知の事象に加え、注射部位反応（発赤、疼痛、腫脹、硬結等）であった（「5.要望内容に関わる国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

なお、*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与は、小児患者に対しても、国内外において広い臨床使用実態があるものの、本邦では、1970 年代に小児に対し、抗生物質製剤や解熱鎮痛剤等を筋肉内投与した際の筋拘縮症の発現について社会問題化した経緯があることを踏まえ、筋拘縮症の発現状況について確認を行った。企業見解によると、現時点において、国内外の臨床研究成績、企業が有する自発報告等の情報を含めて、*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告は確認されなかった。また、本邦において、乳幼児を含む小児等の用法・用量として筋肉内投与が明示的に承認されているパリビズマブ（遺伝子組換え）については、筋拘縮症の発現状況を重点調査項目とした製造販売後調査（追跡期間：投与開始から最長 6 年間）が実施されたが、当該調査に登録された 443 例において、筋拘縮症の発現例は認められなかったと記載されている<sup>81)</sup>。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で国内製剤 1 回 5,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 10,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回の筋肉内投与により認められた有害事象はいずれも現行の国内添付文書で注意喚起されている内容であり、忍容可能であると考ええる。

国内の臨床研究や症例報告等においても、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回、1 回 6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回の筋肉内投与が用いられており、発現した有害事象は海外臨床研究で認められた事象と大きな差異はないと考える。また、国内の副作用自発報告においては、現行の国内添付文書に記載のあるアナフィラキシー症状等の過敏症反応、発疹・蕁麻疹等の皮膚障害、腓炎等に加えて、注射部位反応（発赤、疼痛、腫脹、硬結等）も報告されていたことから、これらの筋肉内投与に特徴的な

投与部位局所の有害事象の発現にも留意する必要があると考える。

小児に対する筋肉内投与時の安全性については、現時点では国内外の公表文献や企業が有する自発報告等の情報から *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告は確認されていないものの、薬剤の種類にかかわらず、筋肉内の同一部位に短期間で高頻度に投与を繰り返すことで発現の危険が高まるとの報告もあること<sup>82)</sup>を踏まえ、①投与部位や同一部位に繰り返し投与を行うことを避ける等の筋肉内投与を実施する際の一般的な注意事項、及び②過去に抗生物質等の筋肉内投与により筋拘縮症が発現した事例があることについては、適切な注意喚起を行う必要があると考える。

なお、本邦で既に承認されている用法・用量（200K.U./kg を 1 日 1 回反復静脈内投与）の血漿中 L-アスパラギナーゼ活性の最大値は概ね 3,000～5,000K.U./L の範囲であることが報告されており<sup>83)</sup>、日本人における筋肉内投与時の PK に関する文献報告等を踏まえると、1 日 1 回 10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 日 1 回 25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回を筋肉内投与したときの曝露量はこれまでに報告されている静脈内投与時の曝露量を大きく上回る可能性は低いと考える。

したがって、検討会議は、上記の注意喚起を適切に実施した上で、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 回 10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回を筋肉内投与する用法・用量は管理可能と考える。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の臨床研究や症例報告等の臨床使用実態において、製剤の違いに関わらず、*E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンの急性白血病及び悪性リンパ腫に対する有効性が示唆されており、当該試験成績等に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドライン等において、急性白血病及び悪性リンパ腫の標準的な治療レジメンを構成する抗悪性腫瘍剤の一つとして位置付けられている。また国内と同一製剤を含むいずれの製剤においても、欧米等で筋肉内投与が承認されていること等も踏まえると、急性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用で、国内製剤の筋肉内投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床研究において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、主として国内製剤 1 回 2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回の筋肉内投与が用いられており、発現した有害事象はいずれも現行の国内添付文書で注意喚起されている内容であり、国内外において大きな差異はないと考える。また、国内の副作用自発報告において

は、現行の国内添付文書に記載されている事象に加えて、筋肉内投与に特徴的な投与部位局所の有害事象が報告されていたことから、これらの事象の発現にも留意する必要があると考える。加えて、小児に対する筋肉内投与時の安全性については、現時点では国内外の公表文献や企業が有する自発報告等の情報から *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告等は確認されていないものの、薬剤の種類にかかわらず、筋肉内の同一部位に短期間で高頻度に投与を繰り返すことで発現の危険が高まるとの報告もあること<sup>82)</sup>を踏まえ、①投与部位や同一部位に繰り返し投与を行うことを避ける等の筋肉内投与を実施する際の一般的な注意事項、及び②過去に抗生物質等の筋肉内投与により筋拘縮症が発現した事例があることについては、適切な注意喚起を行う必要があると考える。したがって、検討会議は、上記の注意喚起を適切に実施した上で、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回 10,000K.U./m<sup>2</sup> 週3回又は1回 25,000K.U./m<sup>2</sup> 週1回を筋肉内投与する用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上の内容を踏まえ、検討会議は、急性白血病及び悪性リンパ腫に対して、国内製剤1回 10,000K.U./m<sup>2</sup> 週3回又は1回 25,000K.U./m<sup>2</sup> 週1回を筋肉内投与する用法・用量の有効性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

#### 【効能・効果】

急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）

悪性リンパ腫

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

（静脈内投与） 通常、1日量体重 1kg あたり 50～200K.U.を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。



年令、全身状態により適宜増減する。

(筋肉内投与) 通常、1日1回体表面積1m<sup>2</sup>あたり10,000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m<sup>2</sup>あたり25,000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減ずる。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

筋肉内投与時は、本剤5,000K.U.あたり日局注射用水又は5%ブドウ糖液0.5～1.0mLに溶解すること。

**【設定の妥当性について】**

国内外の臨床研究において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、主として国内製剤1回2,000～10,000K.U./m<sup>2</sup>週3回又は1回6,000～25,000K.U./m<sup>2</sup>週1回の筋肉内投与が用いられており、有効性が示唆されている。当該用法・用量で発現した有害事象については、筋肉内投与に特徴的な投与部位局所の有害事象を除き、いずれも現行の国内添付文書で注意喚起されている内容であったこと、現時点では国内外の公表文献や企業が有する自発報告等の情報から *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告は確認されていないものの、薬剤の種類にかかわらず、筋肉内の同一部位に短時間で高頻度に投与を繰り返すことで発現の危険が高まるとの報告もあること<sup>82)</sup>を踏まえ、①投与部位局所の有害事象が発現すること、②投与部位や同一部位に繰り返し投与を行うことを避ける等の一般的な筋肉内投与時の注意事項、及び③過去に抗生物質等により筋肉拘縮症が発現した事例があること等について適切な注意喚起が行われ、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等が行われるのであれば、当該用法・用量は管理可能であると考える(「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照)ことから、日本人の急性白血病及び悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で国内製剤1回10,000K.U./m<sup>2</sup>週3回又は1回2,500K.U./m<sup>2</sup>週1回を筋肉内投与する用法・用量の有用性は、医学薬学上公知と判断した。したがって、検討会議は、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、①国内の臨床研究グループのプロトコルでは概ね5,000K.U.あたり0.5～1mLで溶解して用いることが規定されていること、②当該条件下において、注射用水又は5%ブドウ糖液に溶解した際の安定性が確認されていること<sup>84)</sup>、③白濁することがあることから日局生理食塩液への溶解は避ける旨の注意喚起が既になされていること等を踏まえ、筋肉内投与時の調製方法として、国内製剤5,000K.U.あたり、注射用水又は5%ブドウ糖液0.5～1mLで溶解することを用法・用量に関連する注意の項に記載することが適切と考える。

**9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について**

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床研究や国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、急性白血病及び悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、国内製剤 1 回 10,000K.U./m<sup>2</sup> 週 3 回又は 1 回 25,000K.U./m<sup>2</sup> 週 1 回を筋肉内投与する用法・用量に対する一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量で発現した有害事象については、筋肉内投与に特徴的な投与部位局所の有害事象を除き、いずれも現行の国内添付文書で注意喚起されている内容であったこと、現時点では国内外の公表文献や企業が有する自発報告等の情報から *E. coli* 由来 L-アスパラギナーゼの筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告は確認されていないこと等を踏まえると、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 協和発酵キリン株式会社 社内報告書 (L-Asp 酵素活性)
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書
- 7) Schrappe M, *et al.* Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310-22
- 8) Möricke A, *et al.* Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000.

- Leukemia 2010; 24: 265-84
- 9) Arico M, *et al.* Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 283-9
  - 10) Albertsen BK, *et al.* Comparison of intramuscular therapy with *Erwinia* asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. *Br J Hematol* 2001; 115: 983-90
  - 11) Conter V, *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B -cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115: 3206-14
  - 12) Tallen G, *et al.* Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2339-47
  - 13) Schmiegelow K *et al.* Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 345-54
  - 14) Albertsen BK, *et al.* Pain Intensity and Bioavailability of Intramuscular Asparaginase and a Local Anesthetic: A Double-Blinded Study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 255-8
  - 15) Liang D-C, *et al.* Unexpected mortality from the use of *E. coli* L-asparaginase during remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. *Leukemia* 1999; 13: 155-60
  - 16) Liang D-C, *et al.* Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 397-405
  - 17) Rizzari C, *et al.* L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. *Erwinia C.* or *E. coli* L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000; 11: 189-193
  - 18) Nesbit M, *et al.* Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1: 9-13
  - 19) Ertel IJ, *et al.* Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: A report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res* 1979; 39: 3893-6
  - 20) Nesbit ME, *et al.* L-Asparaginase as a single agent in acute lymphocytic leukemia: Survey of studeis from Childrens Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 101-7,
  - 21) Ortega JA, *et al.* L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977; 37: 535-40
  - 22) Nachman JB, *et al.* Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338:

- 1663-71
- 23) Harris MB, *et al.* Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphocytic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2840-7
  - 24) 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* 2010; 24: 355-70
  - 25) Amylon MD, *et al.* Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia* 1999; 13: 335-42
  - 26) Moghrabi A, *et al.* Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904
  - 27) Jaccard A, *et al.* Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117: 1834-9
  - 28) Kobrin sky NL, *et al.* Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2390-6
  - 29) Tsurusawa M, *et al.* Improvement in CNS Protective Treatment in Non-High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Report From the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32: 259-66
  - 30) 松崎彰信 他. 小児急性リンパ性白血病ハイリスク群に対する治療プロトコール AL851 の治療成績. *臨床血液* 1994; 35: 862-70
  - 31) Ishii E, *et al.* Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factor. *Medical and Pediatric Oncology* 2001; 37: 10-9
  - 32) KYCCSG ALL-90 試験実施計画書要項
  - 33) 八木啓子 他. JACLS ALL-97 治療研究における標準リスク群プロトコール SR-97 の成績. *日小血会誌* 2003; 17: 245
  - 34) 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 JACLS プロトコール
  - 35) 堀浩樹 他. JACLS ALL-97 治療研究における中間危険群 (IR) および高危険群 (HR) の治療成績. *日小血会誌* 2003; 17: 245
  - 36) Hongo T, *et al.* low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study by the JACLS. *Pediatrics International* 2002; 44: 293-9

- 37) Hara J, *et al.* JACLS ALL-02 study for childhood B-precursor ALL in comparison with ALL-97. 臨床血液 2010; 9: 1065
- 38) JACLS ALL-02 治療研究計画書
- 39) 村松秀城 他. L-アスパラギナーゼの投与経路の違いによる膵炎発生頻度. 日小血会誌 2004; 18: 470
- 40) Suzuki N, *et al.* Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 71-8
- 41) Tsukada M, *et al.* Treatment of standard risk acute lymphoblastic leukemia in children with the Tokyo Children Cancer Study Group (TCCSG) L84-11 protocol in Japan. *Int J Hematol* 1993; 57: 1-7
- 42) Mori T, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies L89-12 and L92-13. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 426-31
- 43) Tsurusawa M, *et al.* L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 204-8
- 44) 見須英雄 他. L-アスパラギナーゼのハイドロコーチゾン混合筋注における抗体および薬物動態の検討. 日小血会誌 1999; 13: 260
- 45) 菅野潤子 他. 急性リンパ性白血病の化学療法中に糖尿病を発症し、強化インスリン療法が有用であったダウン症候群の1例. *小児科臨床* 2011; 64: 1131-5
- 46) 金井理恵 他. 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功した1例. *日本小児科学会雑誌* 2000; 104: 739-42
- 47) 岩井朝幸 他. L-asparaginaseによる急性膵炎に octreotide が有効と思われた急性リンパ性白血病の1例. 日小血会誌 2002; 16:300-3
- 48) 細貝亮介 他. 急性リンパ性白血病治療中に発症し、アムホテリシン B リポソーム製剤が奏効した接合菌症の疑われる脳膿瘍の1例. 日小血会誌 2011; 25: 97-101
- 49) 氏原正樹 他. L-アスパラギナーゼ膵炎後の膵仮性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. *Gastroenterological Endoscopy* 2007; 49: 358-64
- 50) 石井武文 他. 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. 日小血会誌 2000; 328-32
- 51) Watanabe S, *et al.* The ex vivo production of ammonia predicts L-asparaginase biological activity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009; 90: 347-52
- 52) 松原康策 他. 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. 臨床血液 2004; 45: 61-5
- 53) 日比成美 他. 小児難治性白血病に対するHigh Dose Ara C/L-asparaginase療法. 小児科診療 1985; 48: 53-8
- 54) 今宿晋作 他. 小児急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫の再発例に対するMTX/L-asparaginaseの併用療法. 小児科診療 1982; 45: 98-100
- 55) 服部拓哉 他. L-asparaginaseの使用法の検討. 小児科診療 1984; 47: 74-80
- 56) 今宿晋作 他. 初期治療にHigh dose Ara-Cの強化療法を組み入れたプロトコールにより治療した小児ANLLの1例. 癌と化学療法 1987; 14: 527-30
- 57) Ogawa C, *et al.* Incorporation of Nelarabine into the BFM-HR3' block for T-ALL in Children. 日本血液学会2009年度抄録及び発表スライド
- 58) 秋山祐一 他. 小児急性リンパ性白血病初回治療例におけるL-asparaginaseの反復使用を含んだ多剤併用療法について. 小児科紀要 1983; 29: 1-8
- 59) 石川潤一 他. 最近5年間の小児急性白血病治療成績. 小児科診療 1984; 37: 621-6
- 60) Narta UK, *et al.* Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61: 208-21
- 61) Estlin EJ, *et al.* The clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-asparaginase, anthracyclines and cyclophosphamide in relation to childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2000; 110: 780-90
- 62) 土田昌宏 他. L-asparaginaseによる小児リンパ系腫瘍の治療戦略. 化学療法の領域. Vol.16, No.6~10, 2000
- 63) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, International Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 8th Edition. 490-1Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition. 1715
- 64) Wintrobe's Clinical Hematology: Lippincott Williams & Wilkins; Volume 1. 1889-1917
- 65) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition. 1715
- 66) Principles and Practice of Pediatric Oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 6th Edition. 330-331
- 67) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2. 2012
- 68) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012
- 69) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) : Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment
- 70) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) : Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment

- 71) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) : Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment
- 72) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) : Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment.
- 73) Dearden CE, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma) . *British J Haematology* 2011; 53: 451-85
- 74) 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版
- 75) 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 CCLSG プロトコール
- 76) 小児急性リンパ芽球性白血病に対する多施設共同後期第二相臨床試験 実施計画書
- 77) KYCCSG ALL-02 試験実施要項
- 78) 成人急性リンパ性白血病に対する臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JALSG ALL202) 試験実施計画書
- 79) 小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第Ⅱ相臨床試験
- 80) Nowak-Göttl U, *et al.* Influence of two different *Escherichia coli* asparaginase preparations on fibrinolytic proteins in childhood ALL. *Haematologica* 1996; 81: 127-31
- 81) 平成 23 年 11 月 4 日付再審査報告書 シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
- 82) 増原啓司. 論説「筋拘縮症の原因について－注射剤がその発症原因か－」. *中京法學* 1984; 18: 1-29
- 83) ロイナーゼ 添付文書
- 84) 協和発酵キリン株式会社 社内報告書 (安定性試験)