

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アーウィナーゼ筋注用10000
[一 般 名] クリサンタスパーゼ
[申 請 者 名] 大原薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 12 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アーウィナーゼ筋注用 10000
[一 般 名] クリサントスパーゼ
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 17 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にクリサントスパーゼ 10,000 U を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] クリサントスパーゼは、*Erwinia chrysanthemi* から産生される L-アスパラギンアミド加水分解酵素である。クリサントスパーゼは、327 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 分子から構成されるタンパク質である。
Crisantaspase is L-asparagine amidohydrolase, which is produced in *Erwinia chrysanthemi*.
Crisantaspase is a protein composed of 4 subunit molecules consisting of 327 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列 (単量体) :

ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDTVEE
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY

分子式及び分子量 :

C₆₁₈₄H₁₀₀₄₀N₁₇₂₈O₁₉₀₄S₃₆ : 140,214.66 (4 量体)

単量体 C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉ : 35,053.67

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）及び悪性リンパ腫（ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る）に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、高血糖及び膵炎については、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[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
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 5 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	アーウィナーゼ筋注用 10000
〔一 般 名〕	クリサントスパーゼ
〔申 請 者〕	大原薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 12 月 17 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にクリサントスパーゼ 10,000 U を含有する用時溶解注射剤
〔申請時の効能・効果〕	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、1 日 1 回体表面積 1m ² あたり 25,000 U を 1 コースとして週 3 回 2 週間筋肉内に注入する。なお、必要に応じて、投与を繰り返す。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	44
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AEX	anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CFLP	Carworth Farm Lane-Petter	
CI	confidence interval	信頼区間
COG	Children's Oncology Group	小児腫瘍研究グループ (米国)

SOC	system organ class	器官別大分類
THP-ADR	pirarubicin hydrochloride	ピラルビシン塩酸塩
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
U	Unit	単位
UV/VIS 法	ultraviolet/visible spectroscopy	紫外可視吸光度測定法
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
001 試験		OP-01-001 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		クリサントスパーゼ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、英国微生物研究財団により *Er chrysanthemi* から単離された L-ASP である。本薬は、血中の L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対して増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、英国では、公表論文 (Cancer 1974; 33: 611-4 等) に基づき、本薬は 1985 年 7 月に「Erwinase is used in combination with other anti-neoplastic agents to treat acute lymphoblastic leukemia. It may also be used in other neoplastic conditions where depletion of asparagine might be expected to have a useful effect. Patients receiving treatment with L-asparaginase from *Escherichia coli*, and who develop hypersensitivity to that enzyme may be able to continue treatment with Erwinase as the enzymes are immunologically distinct.」を効能・効果として承認された。

また、米国 [] 社により、pegaspargase (本邦未承認) 製剤又は大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者を対象とした CU 試験 (EMTP 試験)、及び pegaspargase 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 患者を対象とした臨床薬理試験 (AALL07P2 試験) が、それぞれ 20[] 年 [] 月及び 20[] 年 [] 月から実施された。米国では、EUSA Pharma 社により、AALL07P2 試験及び EMTP 試験を主要な試験成績として、2010 年 9 月に本薬の申請が行われ、2011 年 11 月に「ERWINAZE (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) is an asparagine specific enzyme indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have developed hypersensitivity to *E. coli*-derived asparaginase.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 8 月時点において、本薬は、ALL 及び悪性リンパ腫に関する効能・効果にて 18 カ国で承認されている。

本邦においては、2010 年 8 月に開催された第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、2010 年 12 月に厚生労働省から申請者に対して開発要請された (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。以上を踏まえ、申請者により、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (001 試験) が、20[] 年 [] 月から実施された。

今般、001 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

有効成分はクリサンタスパーゼであり、*Er chrysanthemi* より産生される。*Er chrysanthemi* 培養株 (NCPPB1066 株) より得た菌体から本薬製造用の MCB 及び WCB がそれぞれ調製された。MCB は単一の菌に由来しておらず、[] グラム陰性のコロニーが含まれる。

MCB 及び WCB について特性解析 (培養純度試験、培養同定試験、菌株同定試験、L-ASP DNA 配列又は生菌数試験) が、また、生産培養終了後の菌について菌株同定試験及び L-ASP DNA 配列の確認が

実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

MCB 及び WCB は -75°C で保存される。MCB の[]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、中間培養、生産培養、菌ハーベスト、[]、[]による酵素の回収、[]ろ過、[] (1)、[]、[] (2)、[]、[]による結晶化及び原薬の調製・試験・保管工程からなる。得られた原薬は、[]製容器に保管され、 -20°C で保存される。

重要工程は、[]、[]、[]、[]及び[]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、WCB の調製及び原薬の製造工程（種培養工程）で使用する培地成分に、米国産ウシ由来の心臓及び骨格筋が使用されている。

MCB 及び WCB について培地純度試験が実施され、外来性微生物は検出されなかった。また、使用前培地の滅菌、製造工程内でのバイオバーデン管理及びろ過滅菌、原薬の微生物限度試験並びに製剤の無菌試験により、細菌、真菌の混入及びウイルス性感染性物質による汚染のリスクは管理される。なお、*Er chrysanthemi* は植物病原性のグラム陰性の桿菌であり、*Erwinia* 属においてヒトや動物に対する病原性は報告されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1 及び 2 並びに申請製法とする）。なお、国内外の臨床試験では、製法 1 及び 2 の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 1 から製法 2：[]及び[]工程で使用する[]の[]変更。
- ・ 製法 2 から申請製法：[]による酵素の[]工程及び[]工程の[]に係る変更。

原薬の製法変更時において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について実施された主な特性解析項目は表 1 のとおりである。

表 1 特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
一次構造	アミノ酸組成	アミノ酸組成分析
	アミノ酸配列	トリプシン消化ペプチドマッピング (LC-ESI-TOF MS)
	N 末端アミノ酸配列	エドマン分解法
高次構造	二次構造、高次構造	遠紫外円偏光二色性分光法、近紫外円偏光二色性分光法、 ・ 蛍光スペクトル分析
	熱安定性	示差走査熱量測定、遠紫外円偏光二色性分光法
物理的・化学的性質	分子量	LC-ESI-TOF MS、超遠心分析沈降平衡法、SDS-PAGE
	吸光係数	アミノ酸分析、紫外吸収スペクトル
	分子変性体	SDS-PAGE ()、超遠心分析沈降速度法、SEC、RP-HPLC、IEX-HPLC
生物学的性質	L-ASP 活性	を基質とする酵素活性測定法
	ミカエリス定数 (K_m)、反応速度定数 (k_{cat})	L-アスパラギン酸 β -ヒドロキサメートを基質とする酵素活性測定法

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、が目的物質関連物質とされた。また、#不純物A 及び#不純物Bが目的物質由来不純物とされ、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、
、
及びエンドトキシンが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP 及び宿主細胞由来 DNA は原薬の規格及び試験方法、並びにエンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC、RP-HPLC、IEX-HPLC 及び SDS-PAGE ()）、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（タンパク含量 (UV/VIS 法)、活性及び比活性）が設定されている。また、審査の過程において、原薬の規格及び試験方法として、純度試験（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、ミカエリス定数 (K_m) 及び反応速度定数 (k_{cat}) が、原薬の調製・試験・保管工程の工程内管理試験として、SEC 及び IEX-HPLC がそれぞれ設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

		ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3	$-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$	18 カ月	全 + 製容器
加速試験		3	$\pm 3^{\circ}\text{C}$	カ月	
苛酷試験		1	%、 $^{\circ}\text{C}$	時間	製容器
		1	$^{\circ}\text{C}$ 、時間	日	
		1	$^{\circ}\text{C}$ 、時間 $^{\circ}\text{C}$ 、分	サイクル	

*：申請製法で製造された原薬

#新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験では、**〇〇〇〇** #不純物Cの増加傾向、**〇〇〇〇** 主ピークの減少傾向、並びに**〇〇〇〇** 活性及び比活性の減少傾向が認められた。

加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験 (**〇〇〇〇**) では、#不純物Bの増加が認められた。

苛酷試験 (**〇〇〇〇**) では、**〇〇〇〇**の増加が認められた。

苛酷試験 (**〇〇〇〇**) では、#不純物Cの増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、**〇〇〇〇** 製容器に入れて**〇〇〇〇** 栓で封をし、遮光下、 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、12 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたりクリサンタスパーゼ 10,000 U を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、ブドウ糖水合物、氷酢酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、**〇〇〇〇**・薬液調製、無菌化、充てん・凍結乾燥・密閉、試験・保管、保管、及び包装・表示・試験・保管工程からなる。重要工程は、**〇〇〇〇**、**〇〇〇〇**及び**〇〇〇〇**工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更はない。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (SDS-PAGE (**〇〇〇〇**))、pH、純度試験 (SEC、RP-HPLC 及び IEX-HPLC)、水分、エンドトキシン、製剤均一性 (含量均一性)、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法 (タンパク含量 (UV/VIS 法) 及び**〇〇〇〇** 活性) が設定されている。また、審査の過程において、製剤の規格及び試験方法として確認試験 (IEX-HPLC) が、試験・保管工程の工程内管理試験として**〇〇〇〇**試験がそれぞれ設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	48 カ月	〇〇〇〇 ゴム栓、ガラスバイアル及びアルミキャップ
加速試験	6	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60 \pm 5\%\text{RH}$	6 カ月	
苛酷試験	6	〇〇〇〇 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、 〇〇 ± 4 時間 〇〇 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 〇〇 $\pm 5\%\text{RH}$ 、 〇〇 ± 4 時間	● サイクル	
光安定性試験	6	総照度 120 万 $\text{lux} \cdot \text{h}$ 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 $\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ 以上		

*：申請製法で製造された製剤

#新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験では、主ピークの減少傾向及びの増加傾向が認められた。
加速試験及び苛酷試験では、の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れてゴム栓で封をした後、アルミキャップで巻締めをし、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 原薬の品質管理戦略について

機構は、MCB が単一の菌に由来しないことから、恒常的に同質の原薬を製造するための管理戦略について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

原薬の規格及び試験方法として、純度試験（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）及び酵素活性試験（ミカエリス定数（ K_m ）及び反応速度定数（ k_{cat} ））を追加で設定し、不純物及び酵素活性を厳しく管理することにより、恒常的に同質の原薬を製造する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 生物由来原料について

WCB 調製及び種培養工程で使用する培地成分には、平成 25 年 5 月以前に採取された米国産ウシ由来の心臓及び骨格筋が使用されている。国際獣疫事務局において、米国が「無視できる BSE リスク国」とされた平成 25 年 5 月以前に採取された米国産ウシ由来成分は、生物由来原料基準 第 4 動物由来製品原料総則の 1 反芻動物由来原料基準（2）に適合していないことから、機構は、当該原料等を使用することについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、WCB 調製及び種培養工程において、当該ウシ由来原料等を使用することは許容可能と考える。なお、WCB を新たに調製するには長時間を要することから、本邦における本薬の製造販売までに生物由来原料基準に適合する原料等を用いて製造した製剤に切り替えることは困難であるものの、20 年までに生物由来原料基準に適合した培地成分を使用して製造した製剤へ切り替える予定である。

- 「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号、薬食安発第 0801001 号）に基づく培地成分の BSE リスクに対する評価値は、一定の安全性確保の目安と考えられる－3 未満であったこと。
- 本薬は 1985 年に英国で承認されて以来、2016 年 8 月時点において 18 カ国で承認されており、30 年以上の臨床使用実績があるが、現在までに TSE に関連する有害事象は報告されていないこと。
- 本薬は、ALL 及び悪性リンパ腫の治療に用いられる既承認の大腸菌由来の L-ASP 製剤が過敏症により使用できなくなった患者に対して当該薬剤の代替として使用される薬剤であり、本薬を用いる以外に治療選択肢のない患者に対する薬剤であること（7.R.2 参照）から、期待される治療効果が当該原料を用いることのリスクを上回ると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本来であれば、生物由来原料基準に適合する原料を用いて製剤を製造すべきであると考え。しかしながら、上記の申請者の説明を考慮すると、下記の点に対応することを前提として、当該原料等を使用して製造された製剤を申請製剤とすることはやむを得ないと判断した。

- ・ 本薬投与による TSE 伝播の可能性について添付文書に基づいて患者に注意喚起すること。
- ・ 生物由来原料基準に適合する原料にできる限り速やかに変更すること。

2.R.3 新添加剤について

製剤には、筋肉内投与製剤における使用前例を超える量のブドウ糖水和物が含有されている。

2.R.3.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用するブドウ糖水和物は医薬品添加物規格適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.3.2 安全性について

機構は、ブドウ糖水和物について、提出された資料から、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 本薬の酵素活性 (CTD 3.2.S.1.3)

本薬の L-アスパラギン分解作用が、[REDACTED] の分解によって生じる [REDACTED] [REDACTED] により定量することにより検討され、本薬の [REDACTED] 活性値¹⁾ は [REDACTED]～[REDACTED] U/mL であった。

3.1.2 腫瘍細胞に対する L-ASP の作用等 (CTD4.3; Lancet 1968; 2: 776-7、Cancer Biochem Biophys 1976; 1: 175-8、Cancer Res 1976; 36: 3616-21)

マウスリンパ腫由来 6C3HED 細胞株を移植したマウスに、*Er carotovora* 由来の L-ASP 500～600 U/kg が 4 日間腹腔内投与された結果、腫瘍増殖抑制が認められた。

マウス白血病由来①EARAD-1 又は②L5178Y/CA55 細胞株を皮下移植したマウス (5 例/群) に、①移植後 1 若しくは 11 日目から *Er carotovora* 由来の L-ASP 125 及び 250 U/kg が 5 日間腹腔内投与、又は②移植後 9 日目から *Er carotovora* 由来の L-ASP 250 及び 500 U/kg が 5 日間腹腔内投与された結果、生存期間の延長が認められた (表 4 及び 5)。

表 4 EARAD-1 細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間に対する L-ASP の作用

群	生存期間 (日)	
	移植後 1 日目から投与	移植後 11 日目から投与
溶媒 (生理食塩液)	16±0.8	16±0.8
L-ASP 125 U/kg	32±3.2	23±1.0
L-ASP 250 U/kg	48±2.0	29±2.4

中央値±標準誤差

¹⁾ プロセスバリデーションに使用した原薬 3 ロット ([REDACTED]～[REDACTED] mg/mL) における [REDACTED] 活性値。

表 5 L5178Y/CA55 細胞株を皮下移植したマウスにおける生存期間に対する L-ASP の作用

群	生存期間 (日)
溶媒 (生理食塩液)	28±2.4
L-ASP 250 U/kg	37±2.4
L-ASP 500 U/kg	40±2.2

中央値±標準誤差

マウス白血病由来 L5178Y 細胞株に対する *Er carotovora* 由来の L-ASP のタンパク合成阻害作用が、³H] ロイシンの取込み量を指標として検討された結果、*Er carotovora* 由来の L-ASP 10 U/mL 処理により 80～90%のタンパク合成阻害が認められた。

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬は *Er carotovora* 由来の L-ASP と同様に、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示すと考える旨を説明している。

- 本薬と *Er carotovora* (AAP92666 株) 由来の L-ASP のアミノ酸配列の相同性は 77%であること (J Biotechnol 2007; 127: 657-69)。
- 本薬と *Er carotovora* (NCYC1526 株) 由来の L-ASP の活性部位の立体構造が類似していること (J Biotechnol 2005; 119: 309-23)。

3.1.3 交差反応性 (CTD 4.3; Colloq Int CNRS 1971; 197: 409-24)

モルモット (6 例/群) に大腸菌由来の L-ASP 又は *Er carotovora* (NCPPB1066 株)²⁾ 由来の L-ASP を FCA とともに皮下投与³⁾ し、2 週間後に大腸菌由来の L-ASP 若しくは *Er carotovora* 由来の L-ASP 10 µg 又は PPD を皮内投与した結果、PPD 投与群及び初回投与時と同一の L-ASP を投与された群では皮膚の炎症が認められたが、初回投与時と異なる L-ASP を投与された群では、皮膚の炎症は認められなかった。

モルモット (6 例/群) に大腸菌由来の L-ASP 又は *Er carotovora* (NCPPB1066 株)²⁾ 由来の L-ASP 600 U を 2～3 日間隔で 4 回皮下投与し、5 週間後に大腸菌由来の L-ASP 又は *Er carotovora* 由来の L-ASP 600 U を静脈内投与した結果、初回投与時と同一の L-ASP を投与された群ではアナフィラキシー反応が認められたが、初回投与時と異なる L-ASP を投与された群ではアナフィラキシー反応は認められなかった。

以上より、本薬である *Er carotovora* (NCPPB1066 株)²⁾ 由来の L-ASP と大腸菌由来の L-ASP との間で交差反応性は認められなかった、と申請者は説明している。

3.2 安全性薬理試験

中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響については、反復投与毒性試験において検討され、本薬投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.2.1 心血管系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

カニクイザル (4 例) に本薬 0 (生理食塩液)、2,000 及び 5,000 U/kg がそれぞれ第 1、15 及び 22 日目に順次筋肉内投与され、心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧)、心電図 (PR 間隔、QRS 時間、

²⁾ 本薬の MCB は NCPPB1066 株より得た菌体より調製されており、NCPPB1066 株は 1975 年に *Er carotovora* から *Er chrysanthemi* に再分類されているため、本薬の産生菌と同一の菌株となる。

³⁾ L-ASP (5 mg/mL) と FCA の等量混合物を 1 カ所あたり 0.05 mL、計 4 カ所に投与。

QT 間隔及び QTc 間隔) 及び一般状態に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による心血管系への影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

ALL 等の悪性腫瘍細胞は、アスパラギン合成酵素活性が低く、当該細胞の増殖等においてはアスパラギンが必須であることが報告されており (Transplantation 1971; 12: 368-76)、L-ASP は、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解すること (3.1.1 参照) により、L-アスパラギンを枯渇させ、ALL 及び悪性リンパ腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている (J Biotechnol 2007; 127: 657-69 等)。

①上記の L-ASP の作用機序、②*Er carotovora* 由来の L-ASP が白血病由来細胞及びリンパ腫由来細胞に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照) 等から、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬とアミノ酸配列等が完全に一致していない *Er carotovora* 由来の L-ASP の試験成績に基づき本薬の有効性を評価することには限界があると考ええるものの、本薬が L-ASP 活性を有すること、及び L-ASP の作用機序を考慮すると、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対する本薬の有効性は期待できる旨の申請者の説明は理解可能と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、L-ASP 活性値を指標として、ラット及びウサギにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 L-ASP 活性値の測定法

ラット及びウサギの血清中 L-ASP 活性値の定量は、ラット又はウサギの血清と L-アスパラギン、 α -ケトグルタル酸、GOT、MDH 及び NADH を反応させ、残存する NADH の吸光度 (340 nm) を測定することにより行われた。

4.1.2 抗クリサントスパーゼ抗体の測定法

ラットの血清中抗クリサントスパーゼ抗体の定量は、固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いたブリッジング ELISA により行われた。

ラットの血清中抗クリサントスパーゼ中和抗体の検出は、58℃での加熱処理により内在性の L-ASP を失活させたラットの血清と本薬 (0.3 U/mL)、L-アスパラギン、 α -ケトグルタル酸、GOT、MDH 及び NADH を反応させ、残存する NADH の吸光度 (340 nm) から L-ASP 活性値を定量し、L-ASP 活性の阻害率を算出することにより行われた。

4.2 吸収

雌雄ラットに本薬 500、1,000 及び 2,000 U/kg を隔日筋肉内投与し、血清中 L-ASP 活性値が検討された（表 6）。①検討された用量範囲において、雌雄ともに L-ASP 活性値の $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} は用量比を上回って増加し、②投与 1 日目において、雄と比較して雌で L-ASP 活性値の $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} が高値を示す傾向が認められた。上記①及び②の理由について、各測定時点における L-ASP 活性値の個別値のばらつきに起因した可能性が考えられるため、線形性及び性差について明確に結論付けることは困難である、と申請者は説明している。投与 71 日目において、本薬の明確な蓄積は認められなかった。なお、投与 71 日目において、雌の 2,000 U/kg 群を除き、多くの個体で血清中 L-ASP 活性値が定量下限値（0.0973 U/mL）未満であった。当該理由について、抗クリサントスパーゼ抗体の発現が影響を及ぼした可能性が考えられる、と申請者は説明している。

投与 72 日目において、①500 U/kg 群、②1,000 U/kg 群及び③2,000 U/kg 群の雌雄ラット（雌雄各 9 例/群）のうち、雄性ラットの全例、並びに雌性ラットのそれぞれ①7、②8 及び③4 例で抗クリサントスパーゼ抗体が検出された。また、中和抗体は、雌雄ラットでそれぞれ①3 及び 8 例、②6 及び 5 例、並びに③0 及び 5 例に認められた。

表 6 本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、反復筋肉内投与）

測定日	投与量 (U/kg)	性別	$C_{\max}$ (U/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{12h} (U·h/mL)
投与 1 日目	500	雌	0.63	1.00	2.96
		雄	0.31	2.00	1.71
	1,000	雌	1.65	1.00	6.57
		雄	0.75	2.00	4.88
	2,000	雌	3.24	2.00	14.1
		雄	1.63	2.00	13.1
投与 71 日目	2,000	雌	2.58	2.00	20.4

各測定時点の血清中の L-ASP 活性値の平均値（雌：n=3、雄：n=6）に基づき算出

妊娠ウサギに本薬 25、50 及び 100 U/kg を妊娠第 6 日目から 18 日目まで隔日筋肉内投与し、血清中の L-ASP 活性値が検討された（表 7）。妊娠第 6 日目における L-ASP 活性値の $C_{\max}$ 及び AUC_{48h} は、検討された用量範囲で概ね線形性を示した。妊娠第 18 日目において、本薬の明確な蓄積は認められなかった。なお、妊娠第 18 日目の 100 U/kg 群は、体重減少が認められたことから試験が早期に中止され、検体が採取されなかった。

表 7 本薬の PK パラメータ（妊娠ウサギ、反復筋肉内投与）

測定日	投与量 (U/kg)	n	$C_{\max}$ (U/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	AUC_{48h} (U·h/mL)
妊娠第 6 日目	25	3	0.11±0.02	8.0 (8.0, 24.0)	4.20±0.47
	50	3	0.26±0.02	4.0 (1.0, 8.0)	9.23±1.02
	100	3	0.44±0.11	8.0 (4.0, 24.0)	15.5±3.05
妊娠第 18 日目	25	1 ^{*2}	0.06	2.0	0.69
	50	3	0.29±0.05	4.0 (4.0, 8.0)	8.93±2.07

平均値±標準偏差（n=1 の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：いずれの測定時点においても血清中 L-ASP 活性値が定量下限値（0.0243 U/mL）未満であった 2 例は除外された

4.3 分布

申請者は、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

001 試験における V_{ss}/F (平均値) 及び 001 試験に組み入れられた患者の体表面積 (平均値) は、それぞれ 8.93 L/m^2 (6.2.1 参照) 及び 1.03 m^2 であり、本薬の F を 100 及び 27⁴⁾ % と仮定した場合の V_{ss} は、それぞれ 9.2 及び 2.5 L と算出された。001 試験に組み入れられた患者における血漿及び細胞間液の容積 (約 6.7 L ⁵⁾) と比較して V_{ss} (9.2 及び 2.5 L) が顕著に高い傾向は認められなかった。以上より、本薬は概ね血漿及び細胞間液中に存在すると考えられたことから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった。

また、申請者は、本薬が高分子化合物 (分子量: 約 140,000) であること等を考慮すると、本薬が胎盤を通過する可能性は低いと考える旨を説明している。

4.4 代謝及び排泄

申請者は、本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」 (平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった旨を説明している。なお、本薬の分解にはカテプシン B が関与することが報告されている (J Clin Invest 2009; 119: 1964-73)。

また、申請者は、本薬が高分子化合物 (分子量: 約 140,000) であること等を考慮すると、本薬が乳汁中に排泄される可能性は低いと考える旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験では、特記した試験を除き、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス単回腹腔内投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

マウス (CFLP、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒: 5% デキストロースを含む生理食塩液)、200,000、500,000 及び 1,000,000 U/kg が単回腹腔内投与された。500,000 U/kg 群の 2/20 例及び 1,000,000 U/kg 群の 7/20 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 500,000 U/kg と判断された。

マウス (CFLP、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、200,000、500,000 及び 1,000,000 U/kg が単回腹腔内投与された。500,000 U/kg 群の 1/20 例及び 1,000,000 U/kg 群の 6/20 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 500,000 U/kg と判断された。

⁴⁾ 本薬の F が 27% である旨の報告 (Br J Haematol 2001; 115: 983-90) が参考にされた。

⁵⁾ 体重 70 kg のヒトの血漿及び細胞間液の容積 (約 15 L) (ファーマコキネティクス研究の方法と技術 (日本薬物動態学会、1993))、並びに 001 試験に組み入れられた患者の平均体重 (31.1 kg) に基づく推定値。

マウス（Caesarean Derived、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、200,000、500,000 及び 1,000,000 U/kg が単回腹腔内投与された。500,000 U/kg 群の 2/20 例及び 1,000,000 U/kg 群の 2/20 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 500,000 U/kg と判断された。

5.1.2 ラット単回静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ラット（Carworth Farm Y、雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒）、200,000、500,000 及び 1,000,000 U/kg が単回静脈内投与された。200,000 U/kg 群の 4/10 例、500,000 U/kg 群の 10/10 例及び 1,000,000 U/kg 群の 10/10 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 200,000 U/kg と判断された。

ラット（Swiss、雌雄各 4～5 例/群）に本薬 0（溶媒）、200,000、500,000 及び 1,000,000 U/kg が単回静脈内投与された。200,000 U/kg 群の 2/10 例、500,000 U/kg 群の 3/9 例及び 1,000,000 U/kg 群の 9/9 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 200,000 U/kg と判断された。

5.1.3 ウサギ単回静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各 2～3 例/群）に本薬 0（溶媒）、1,000、2,000 及び 5,000 U/kg が単回静脈内投与された。2,000 U/kg 群の 2/5 例及び 5,000 U/kg 群の 5/5 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 2,000 U/kg と判断された。

ウサギ（NZW、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、2,000、5,000 及び 10,000 U/kg が単回静脈内投与された。2,000 U/kg 群の 2/6 例、5,000 U/kg 群の 4/6 例及び 10,000 U/kg 群の 5/6 例で死亡が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 2,000 U/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ウサギ 5 日間反復静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ウサギ（系統不明、雄 3 例及び雌 2 例）に本薬 1,000 U/kg が 1 日 1 回、5 日間静脈内投与され、30 日間の観察期間の後に毒性が評価された。

死亡は認められなかったが、最終投与 7 日後に 1 例で著しい体重減少が認められたため、切迫屠殺された。当該動物では、血糖、ALT 及び血中尿素窒素の増加、尿糖並びに肝細胞空胞化が認められた。生存例では、血糖の増加及び尿糖が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 1,000 U/kg/日未満と判断された。

5.2.2 イヌ 28 日間反復静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

イヌ（ビーグル、雌雄各 2 例/群）に本薬 5,000 U/kg が 1 日 1 回、28 日間静脈内投与された。

死亡は認められなかった。嘔吐、鎮静、摂餌量及び体重の減少、消瘦並びに被毛の乾燥が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 5,000 U/kg/日未満と判断された。

5.2.3 サル 5 日間反復静脈内投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

アカゲザルに本薬 0（溶媒）（雄 2 例）、1,000（雌 3 例）、2,000（雌 1 例）及び 10,000 U/kg（雄 1 例）、並びに大腸菌由来の L-ASP 1,000 U/kg（雄 2 例及び雌 1 例）が 1 日 1 回、5 日間静脈内投与された。

死亡は認められなかった。本薬 10,000 U/kg の群で肝細胞空胞化及び白血球の減少、大腸菌由来の L-ASP の 1,000 U/kg 群で肝細胞空胞化が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は 2,000 U/kg と判断された。なお、当該無毒性量を基に算出されたヒト等価用量（645 U/kg）は、臨床使用時における 1 日最大投与量⁶⁾の 0.78 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、①ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、②ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、並びに③ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD、雌雄各 22 例/群）に本薬 0（溶媒）、500、1,000 及び 2,000 U/kg が、雄では交配 4 週間前から交配期間終了後 25 日まで、雌では交配 2 週間前から妊娠 6 日まで隔日筋肉内投与された。

1,000 U/kg 以上の群で、精巣重量及び精巣上体重量の増加、精巣内精子数の減少が認められたものの、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査において異常所見は認められず、精子の形態及び運動性、並びに受胎能に異常は認められなかった。黄体数、着床数及び生存胚数に異常は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、一般毒性及び受胎能のいずれに対しても 2,000 U/kg/日と判断された。なお、受胎能に対する無毒性量における C_{max} 及び AUC_{12h} （それぞれ 1.63～3.24 U/mL 及び 13.1～14.1 U・h/mL）は、臨床曝露量⁷⁾のそれぞれ 0.53～1.05 倍及び 0.52～0.56 倍であった。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD、21～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、500、1,000 及び 2,000 U/kg が、妊娠 6 日から 16 日まで隔日筋肉内投与された。

2,000 U/kg 群で、体重、体重増加量及び摂餌量の減少、胸腺の頸部残留が認められた胎児の出現頻度の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生のいずれに対しても 1,000 U/kg/日と判断された。

⁶⁾ 国内第 I / II 相試験（001 試験）において、ALL 又は LBL 患者 24 例の 1 日最大投与量は 828 U/kg であった。

⁷⁾ 国内第 I / II 相試験（001 試験）において、ALL 又は LBL 患者 23 例に本薬 25,000 U/m²を単回筋肉内投与した際の C_{max} 及び AUC_{12h} はそれぞれ 3.10 U/mL 及び 25.4 U・h/mL であった。

なお、本試験の母動物及び胚・胎児に対する無毒性量における $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} （それぞれ 1.49 U/mL 及び 6.38 U・h/mL）は、臨床曝露量⁷⁾のそれぞれ 0.48 倍及び 0.25 倍であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW、18～21 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、25 及び 40 U/kg が、妊娠 6 日から 18 日まで隔日筋肉内投与された。

10 U/kg 以上の群で、吸収胚数及び着床後死亡数の増加、生存胎児数の減少、妊娠子宮重量及び 1 腹あたりの胎児重量の減少、内臓異常（鎖骨下動脈の過剰起始及び副肺葉の欠損）並びに骨化遅延、25 U/kg 以上の群で、母動物における体重増加抑制、40 U/kg 群で、母動物における体重及び摂餌量の減少並びに胎児における脾臓の小型化及び腎欠損が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 10 U/kg/日、胚・胎児発生に対して 10 U/kg/日未満と判断された。なお、本試験の母動物に対する無毒性量及び胚・胎児発生に対する最小毒性発現用量における $C_{\max}$ 及び AUC_{48h} （それぞれ 0.057 U/mL 及び 2.09 U・h/mL）は、臨床曝露量⁸⁾のそれぞれ 0.02 倍及び 0.03 倍であった。

5.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット（SD、21～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、600、1,200、2,400 U/kg が、妊娠 6 日から授乳 20 日まで隔日筋肉内投与された。

母動物並びに出生前及び出生後の発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び F₁ 出生児の発生のいずれに対しても 2,400 U/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験

ウサギ（Japanese White、雄 6 例/群）に、①本薬群では、右大腿部外側広筋及び左大腿部外側広筋にそれぞれ本薬（10,000 U/mL、637～690 U/kg）及び生理食塩液 0.2 mL が単回筋肉内投与され、②陽性対照群では、右大腿部外側広筋に 0.106%酢酸 0.2 mL が単回筋肉内投与された。投与 2 及び 7 日後に各群 3 例ずつ剖検し、病理組織学的検査が実施された。

投与 2 日後に本薬群 5/6 例で死亡が認められた。本薬群の生存例において、運動性の低下及び体重増加抑制が認められた。

投与部位の観察において、本薬群の生存例で投与 7 日後に白色変化が認められた。投与部位の病理組織学的検査において、死亡例 5/5 例の本薬投与部位、死亡例 2/5 例の陰性対照投与部位、及び陽性対照群 3/3 例の投与 2 日後の投与部位に細胞浸潤、変性及び壊死が認められ、死亡例 3/5 例の本薬投与部位、死亡例 1/5 例の陰性対照投与部位及び陽性対照群 3/3 例の投与 2 日後の投与部位に出血が認められた。本薬群の生存例では投与 7 日後の本薬投与部位において細胞浸潤、鉍質沈着及び再生が認められ、陽性対照群 2/3 例では投与 2 日後の投与部位において再生が認められた。

申請者は、本薬は局所刺激性を有するものの、組織修復像が認められたことから、局所刺激性による変化は可逆的である旨を説明している。

⁸⁾ 国内第 I / II 相試験（001 試験）において、ALL 又は LBL 患者 23 例に本薬 25,000 U/m² を単回筋肉内投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{48h} はそれぞれ 3.10 U/mL 及び 76.3 U・h/mL であった。

5.7 その他の試験

5.7.1 サル及びウサギの糖尿病誘発試験（参考資料、非 GLP 試験）

アカゲザル（雌 1 例）に本薬 2,000 U/kg が 1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与され、投与 5 日目にブドウ糖負荷試験が実施された。また、ウサギ（系統及び性別不明、1 例）に 10,000 U/kg が単回静脈内投与され、投与 10 日後まで血漿中グルコース及びインスリン濃度が測定された。

本薬投与により、サル及びウサギのいずれにおいても糖尿病の誘発は認められなかった。

5.7.2 ウサギ発熱性物質試験（参考資料、非 GLP 試験）

ウサギ（NZW、雌 3 例）に本薬 2,000 U/kg が単回静脈内投与され、投与 3 時間後の体温が測定された。本薬投与により、発熱は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の妊婦等への投与を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 本薬の毒性試験について

機構は、提出された毒性試験のうち、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験について、現行のガイドラインに基づいて実施されていないこと等から、提出された毒性試験成績により本薬の毒性を評価することが可能と考えた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、提出された毒性試験成績により本薬の毒性を評価することは可能と考える。

- 単回投与毒性試験において、動物種内で概略の致死量の明確な差異は認められなかったこと（5.1 参照）。
- 反復投与毒性試験において、ウサギ 5 日間反復静脈内投与毒性試験及びサル 5 日間反復静脈内投与毒性試験でいずれも肝細胞空胞化が認められており（5.2 参照）、動物種間で明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された反復投与毒性試験における使用動物数及び投与期間、並びに対照群及びトキシコキネティクス群が設定されていないことから、当該試験成績を基に本薬の毒性を評価することには限界があると考ええる。ただし、下記の点を考慮すると、本薬を用いて追加の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験を実施する必要性は乏しく、提出された毒性試験成績を基に本薬の毒性を評価することは可能であると判断した。

- 動物種内及び動物種間で毒性試験成績に一貫性が認められている旨の申請者の説明は受入れ可能であること。
- 本薬は 1985 年に英国で承認されて以来、30 年以上の臨床使用実績があり、本薬の安全性について一定の知見が得られていると考えること。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量よりも低い曝露量で催奇形性が認められていること（5.5.3 参照）から、臨床使用時において催奇形性が認められる可能性がある。しかしながら、本薬の対象疾患の重篤性を考慮すると、胎児に対する催奇形性のリスクよりも母体の治療を優先する場合が想定されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与については禁忌とせず、患者ごとに本薬の投与の可否を判断すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果、本薬投与により催奇形性が認められるリスクが示されていることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではなく、当該患者に対する本薬の投与については禁忌とする必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 L-ASP 活性値の測定法

ヒト血漿中 L-ASP 活性値の定量は、ヒトの血漿と L-アスパラギン、 α -ケトグルタル酸、GOT、L-MDH 及び NADH を反応させ、残存する NADH の吸光度（340 nm）を測定することにより行われ、定量下限値は 0.025 U/mL であった。

6.1.1.2 アスパラギン濃度の測定法

ヒト血漿中のアスパラギン濃度の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.0625 $\mu\text{mol/L}$ であった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、L-ASP 活性値を指標として、本薬と PSL、VCR 及び THP-ADR との併用投与時について検討された。

6.2.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者（1 歳以上 25 歳以下）24 例（PK 解析対象は 23 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、①本薬 1 回 25,000 U/m² を週 3 回、2 週間（第 2、5、7、9、11 及び 13 日目の計 6 回）筋肉内投与、②PSL 40 mg/m²/日を第 1～15 日目に 1 日 3 回経口投与、③VCR 1 回 1.5 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、並びに④THP-ADR 1 回 20 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与することとされ、血漿中 L-ASP 活性値及びアスパラギン濃度が検討された。

初回投与時の本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。1、3 及び 5 回目投与 48 時間後、並びに 1 及び 6 回目投与 72 時間後の血漿中 L-ASP 活性値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.60±0.26、0.53±0.28 及び 0.46±0.23、並びに 0.19±0.14 及び 0.16±0.08 U/mL であり、6 回目投与までの間に、本薬の蓄積は認められなかった。

本薬の投与前、初回投与 48 及び 72 時間後、並びに 6 回目投与 72 及び 168 時間後の血漿中アスパラギン濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 54.9±13.8、0.34±0.59 及び 0.46±1.08、並びに 0.73±2.27 及び 15.3±9.97 $\mu\text{mol/L}$ であった。

表 8 初回投与時の本薬の PK パラメータ

$C_{\max}$ (U/mL)	$t_{\max}^*$ (h)	AUC_{inf} (U·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/m ²)	V_{ss}/F (mL/m ²)
3.10±1.47	8.00 (3.90, 23.6)	91.8±33.8	16.9±7.47	329±176	8,935±5,294

n=23、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.2 PPK 解析

001 試験で得られた血漿中 L-ASP 活性値のデータ（24 例、144 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME v1.3）。なお、本薬投与後の血漿中 L-ASP 活性値は、ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、血漿中 L-ASP 活性値の①CL/F 及び V/F、並びに②吸収速度定数及びラグタイムに対する共変量として、それぞれ①性別、年齢、体表面積及び身長、並びに②性別及び年齢が検討された。その結果、血漿中 L-ASP 活性値の CL/F に対する有意な共変量として年齢が選択された。

申請者は、上記の結果を踏まえ、年齢が血漿中 L-ASP 活性値及びアスパラギン濃度に及ぼす影響について、以下のように説明している。

001 試験で得られたデータを用いて、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）を参考として、11 歳以下と 12 歳以上の年齢区分別に血漿中 L-ASP 活性値等を検討した。その結果、PPK 解析において、11 歳以下の患者と比較して 12 歳以上の患者で血漿中 L-ASP 活性値の CL/F は 1.5 倍高値を示すことが推定された。また、001 試験において、年齢区分別の血漿中 L-ASP 活性値及びアスパラギン濃度は表 9 のとおりであり、11 歳以下の患者と比較して 12 歳以上の患者で、血漿中 L-ASP 活性値は低値を示し、血漿中アスパラギン濃度は高値を示す傾向が認められた。しかしながら、下記の点を考慮すると、年齢により本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- 初回投与 48 時間後の血漿中 L-ASP 活性値は年齢区分にかかわらず全例で 0.1 U/mL⁹⁾ を上回ったこと。
- いずれの年齢区分においても、6 回目投与 72 時間後までの血漿中 L-ASP 活性値(平均値)が 0.1 U/mL を上回ったこと。

⁹⁾ アスパラギンの枯渇を達成するために必要な血漿中 L-ASP 活性値は 0.1 U/mL 以上である旨が報告されている（Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 433-7、Cancer 2011; 117: 238-49 等）。

表 9 年齢区分別の血漿中 L-ASP 活性値及びアスパラギン濃度

測定対象		L-ASP 活性値 (U/mL)		アスパラギン濃度 (μmol/L)	
年齢区分		11 歳以下*1	12 歳以上*2	11 歳以下*1	12 歳以上*2
n		17	6	17	6
測定 時点	初回投与開始前	0	0	56.9±14.8	49.2±9.08
	初回投与 48 時間後	0.67±0.23	0.40±0.28	0.38±0.68	0.23±0.04
	初回投与 72 時間後	0.22±0.15	0.12±0.09	0.23±0.16	1.11±2.09
	3 回目投与 48 時間後	0.60±0.25	0.33±0.29	0.21±0.08	0.26±0.06
	5 回目投与 48 時間後	0.52±0.20	0.28±0.23	0.23±0.12	0.25±0.18
	6 回目投与 72 時間後	0.17±0.07	0.13±0.10	0.22±0.08	2.14±4.40
	6 回目投与 168 時間後	0.002±0.008	0.003±0.007	15.9±10.1	13.8±10.4

平均値±標準偏差、*1：2 歳以上 11 歳以下の患者、*2：12 歳以上 18 歳以下の患者

6.2.3 肝機能及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能及び腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はない旨を説明している。

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えることから、肝機能及び腎機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は高分子化合物（分子量：約 140,000）であることから、腎排泄されないと考えること。

6.2.4 がん腫間における本薬の PK の差異

申請者は、以下の点を考慮すると、がん腫間で本薬の PK に差異が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 001 試験において、LBL 患者 1 例での血漿中 L-ASP 活性値は、いずれの測定時点においても、ALL 患者 22 例での血漿中 L-ASP 活性値の個別値の範囲内に含まれていたこと。
- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えることから、がん腫間で本薬の消失経路に差異が生じる可能性は低いと考えること。

6.2.5 薬物動態学的相互作用

申請者は、本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えられ、PSL、VCR 及び THP-ADR と消失経路が異なること（「プレドニン錠 5mg 添付文書」、「オンコビン注射用 1mg 添付文書」及び Jpn J Antibiot 1986; 39: 569-81）から、本薬と PSL、VCR 及び THP-ADR との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK に及ぼす抗クリサントスパーゼ抗体の影響について

機構は、本薬投与時に抗クリサントスパーゼ抗体が発現し、本薬の PK に影響を及ぼす可能性について

て説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AALL07P2 試験において、抗クリサントスパーゼ抗体¹⁰⁾ が測定された 56 例のうち、6 例において本薬投与後に抗クリサントスパーゼ抗体が検出されたが、中和抗体¹¹⁾ は検出されなかった。なお、血清中抗クリサントスパーゼ抗体濃度の測定に用いた波長の吸光度は、検体中に存在する本薬により影響を受ける可能性があり¹²⁾、AALL07P2 試験における抗クリサントスパーゼ抗体の測定結果は、抗クリサントスパーゼ抗体が発現している場合でも陰性と判断された可能性がある。

抗クリサントスパーゼ抗体が検出された 6 例のうち、個体内の血清中 L-ASP 活性値のデータに基づき抗クリサントスパーゼ抗体の発現が本薬の PK に及ぼす影響を評価可能¹³⁾ であった 2 例では、抗クリサントスパーゼ抗体の発現前と比較して発現時点で血清中 L-ASP 活性値が低下する傾向が認められた。また、個体内の血清中 L-ASP 活性値のデータに基づき抗クリサントスパーゼ抗体の発現が本薬の PK に及ぼす影響を評価ができなかった患者 4 例のうち、1 例では、抗クリサントスパーゼ抗体が検出された時点において、抗クリサントスパーゼ抗体が陰性であった患者で概ね血清中 L-ASP 活性値が定量可能であった場合でも定量下限値 (0.01286 U/mL) を下回っていた。

以上より、抗クリサントスパーゼ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①抗クリサントスパーゼ抗体の発現例は限られていること、及び②臨床試験で用いられた抗クリサントスパーゼ抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗クリサントスパーゼ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性が否定できないことを考慮すると、現時点において、抗クリサントスパーゼ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であるとする。したがって、抗クリサントスパーゼ抗体の発現が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験及び海外臨床薬理試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 10 に示す海外 CU 試験 1 試験が提出された。

¹⁰⁾ ヒト血清中の抗クリサントスパーゼ抗体の検出は、固相化した本薬及び HRP 標識した Protein L を用いた ELISA により行われた (定量下限値は 20.6 ng/mL)。

¹¹⁾ ヒト血清中の抗クリサントスパーゼ中和抗体の検出は、陽イオン交換樹脂で処理した血清検体と本薬 (0.150 U/mL) をインキュベートした後に、L-アスパラギン、 α -ケトグルタル酸、GOT、MDH 及び NADH と反応させ、残存する NADH の吸光度 (340 nm) から L-ASP 活性値を定量し、L-ASP 活性の阻害率を算出することにより行われた (定量下限値は 0.00643 U/mL)。

¹²⁾ 血清中の抗クリサントスパーゼ抗体 57、167 及び 500 ng/mL の測定に対して影響を及ぼさない L-ASP 活性値の最大値は、それぞれ 0.0165、0.0494 及び 0.148 U/mL であったが、AALL07P2 試験における抗クリサントスパーゼ抗体測定時点での血清中 L-ASP 活性値の最大値は 1.94 U/mL であった。

¹³⁾ 抗クリサントスパーゼ抗体の検出前に、抗クリサントスパーゼ抗体検出時点の血清中 L-ASP 活性値と比較可能な測定時点における血清中 L-ASP 活性値のデータが得られなかった又は定量下限値 (0.01286 U/mL) 未満であった 4 例が除外された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	OP-01-001	I / II	大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者（1 歳以上 25 歳以下）	I 相：6 II 相：18	PSL、VCR 及び THP-ADR との併用 ^{*1} で、本薬 1 回 25,000 U/m ² を週 3 回、2 週間筋肉内投与	有効性 安全性 PK
	海外	AALL07P2	臨床薬理	米国臨床試験 ^{*2} に組み入れられ、pegaspargase（本邦未承認）製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 患者（1 歳超 30 歳以下）	59	他の抗悪性腫瘍薬との併用 ^{*3} で、本薬 1 回 25,000 U/m ² を週 3 回、筋肉内投与	安全性 PK
参考	海外	EMTP	CU	pegaspargase（本邦未承認）製剤又は大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者	1,368	他の抗悪性腫瘍薬との併用 ^{*3} で、本薬 1 回 20,000 又は 25,000 U/m ² を週 3 回、筋肉内、皮下又は静脈内投与	安全性

*1：PSL 40 mg/m²/日を第 1～15 日目に経口投与、VCR 1.5 mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、THP-ADR 20 mg/m²を第 1 及び 8 日目に静脈内投与、*2：ALL を対象とし pegaspargase が用いられた COG-AALL0232（寛解導入療法におけるデキサメタゾンと PSL の比較、中間維持療法におけるロイコボリン救援の高用量メトトレキサート療法とロイコボリン非救援の漸増メトトレキサート療法の無作為化比較試験）、COG-AALL0331（多剤併用療法（シタラビン、VCR、デキサメタゾン、pegaspargase、メトトレキサート、ダウノルビシン、メルカプトプリン、ドキソルビシン、シクロフオスファミド及び thioguanine（本邦未承認））に関する無作為化比較試験）及び COG-AALL0434 試験（多剤併用療法（メトトレキサート、ネララビン、VCR、PSL、pegaspargase、ダウノルビシン及びシタラビン）に関する無作為化比較試験）、*3：使用するレジメンの規定なし

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1：001 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者（1 歳以上 25 歳以下）（目標症例数：第 I 相パート 6 例以上、第 II 相パート 18 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、①本薬 1 回 25,000 U/m²を週 3 回、2 週間（第 2、5、7、9、11 及び 13 日目の計 6 回）筋肉内投与、②PSL 40 mg/m²/日を第 1～15 日目に 1 日 3 回経口投与、③VCR 1 回 1.5 mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、及び④THP-ADR 1 回 20 mg/m²を第 1 及び 8 日目に静脈内投与することとされた。

本試験の第 II 相パートに登録された 18 例のうち、実施計画書を逸脱した 1 例¹⁴⁾を除く 17 例が Full Analysis Set として有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録され本薬が投与された 24 例全例（第 I 相パート 6 例、第 II 相パート 18 例）が、安全性の解析対象とされた。

有効性について、第 II 相パートにおいて主要評価項目とされた本薬初回投与 48 時間後の血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者の割合 [90%CI] は、100 [83.8, 100] % (17/17 例) であり、AALL07P2 試験における有効性評価の判定基準を参考に事前に設定された閾値（65%）を上回った。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は認められなかった。

¹⁴⁾ 外泊により、「15 日間のプロトコル治療を入院にて治療することができる患者」という選択基準を満たさず逸脱とされた。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外臨床薬理試験（CTD 5.3.5.2.2：AALL07P2 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

米国臨床試験¹⁵⁾に組み入れられた患者のうち、当該試験で用いられた pegaspargase（本邦未承認）製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 患者（1 歳超 30 歳以下）（目標症例数：55 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 31 施設で実施された。

用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤¹⁶⁾との併用において、1 サイクルを 2 週間として、本薬 1 回 25,000 U/m²を週 3 回、筋肉内投与することとされた¹⁷⁾。

本試験に登録された 59 例のうち、組入れ前に本薬の投与が開始された 1 例を除く 58 例が安全性の解析対象とされた¹⁸⁾。

安全性について、本薬の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外 CU 試験（CTD 5.3.5.4.1：EMTP 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

Pegaspargase 製剤又は大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者（年齢不問）を対象に、安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 249 施設で実施された。

本試験に登録された 1,368 例のうち、症例報告書又は有害事象報告書が入手可能であった 940 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 13 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、病勢進行/拡張機能障害/感染、病勢進行/感染、死亡、敗血症/心肺不全、易感染性宿主の感染/白血病再発、頭蓋内出血、脳血管発作、レンサ球菌性敗血症/虚血性脳卒中、昏睡及び状態悪化/敗血症各 1 例であり、死亡、敗血症/心肺不全、頭蓋内出血及びレンサ球菌性敗血症/虚血性脳卒中各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、病勢進行 2 例、病勢進行/感染、易感染性宿主の感染/白血病再発では、本薬との因果関係が報告されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査の方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（001 試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

¹⁵⁾ ALL を対象とし pegaspargase が用いられた COG-AALL0232（寛解導入療法によるデキサメタゾンと PSL の比較、中間維持療法によるロイコボリン救援の高用量メトトレキサート療法とロイコボリン非救援の漸増メトトレキサート療法の無作為化比較試験）、COG-AALL0331（多剤併用療法（シタラビン、VCR、デキサメタゾン、pegaspargase、メトトレキサート、ダウノルビシン、メルカプトプリン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド及び thioguanine（本邦未承認））に関する無作為化比較試験）及び COG-AALL0434 試験（多剤併用療法（メトトレキサート、ネアラビン、VCR、PSL、pegaspargase、ダウノルビシン及びシタラビン）に関する無作為化比較試験）

¹⁶⁾ 本薬と併用される抗悪性腫瘍剤は、各患者で実施中の治療計画に基づき決定された。

¹⁷⁾ 投与回数は、各患者の実施中の治療計画に基づいて本薬に切り替えた時点で残っている L-ASP 製剤の残っている投与回数とされた。

¹⁸⁾ 有効性について、第 1 サイクルの 5 又は 6 回目投与 48 時間後の血清中 L-ASP 活性値が解析対象とされていたものの、主要評価項目の評価指標とされた血清中 L-ASP 活性値に関して、FDA による測定施設の監査の結果、分析法及び保管記録の不備等を理由に測定されたデータは不適格であると判断された。

7.R.2 臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、ALL 及び悪性リンパ腫に対する本薬の記載内容については以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (ALL) (v.1.2016) : 米国において、3 種類の L-ASP 製剤 (大腸菌由来の L-ASP 製剤、pegaspargase 製剤及び本薬) が承認されている。本薬は、pegaspargase 製剤¹⁹⁾ に対して全身性のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応を示した患者に使用される。また、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対する抗体と本薬との交差反応性は報告されていない。
- NCCN ガイドライン (NHL) (v.3.2016) : LBL 患者の治療は NCCN ガイドライン (ALL) を参照すること。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (小児 ALL) (2016 年 5 月 20 日版) : 本薬は、大腸菌由来の L-ASP 製剤又は pegaspargase 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者に用いられる。本薬投与 2 及び 3 日後の時点で、それぞれ 96 及び 85% の患者において L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった。

<教科書>

- Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, USA) : pegaspargase 製剤が大腸菌由来タンパクに対する過敏症によって使用できない場合には、本薬に変更可能である。本薬は、適切なアスパラギン枯渇レベルを達成させるために必要であり、治療の継続率を上昇させる。
- Williams Hematology 9th Edition (McGraw-Hill Education 2016, USA) : 大腸菌由来の L-ASP 製剤又は pegaspargase 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者は本薬で治療される。過敏症の頻度が少なく大腸菌由来の L-ASP 製剤と同等の活性を有するが、より早く代謝される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、大腸菌由来の L-ASP 製剤は「急性白血球 (慢性白血球の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫」を効能・効果として承認されており、主に ALL、LBL 及び ENKL に対する標準的な治療として、他の抗悪性腫瘍剤と併用して使用されている (小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン (金原出版株式会社、2016 年)、造血器腫瘍診療ガイドライン (金原出版株式会社、2013 年))。しかしながら、本邦において、大腸菌由来の L-ASP 製剤による治療中に、当該製剤に対して過敏症を示した場合には、当該製剤の代替として使用できる薬剤はない。海外では、本薬は大腸菌由来の L-ASP と同様に、アスパラギン分解作用を有していること (3.1.1 参照)、大腸菌由来の L-ASP に対する抗体と本薬との交差反応性は報告されていないこと (Leukemia 2003; 17: 1583-8、Clin Exp Med 2009; 9: 113-6) 等から、本薬は、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対して、大腸菌由来の L-ASP 製剤の代替として使用されている (Williams Hematology 9th Edition (McGraw-Hill Education 2016, USA) 等)。なお、本薬は、1985 年に英国において ALL 及び悪性リンパ腫に関する効能・効果で承認されて以来、2016 年 8 月時点において 18 カ国で同様に承認されており、30 年以上の使用経験が蓄積されている有効性及

¹⁹⁾ 大腸菌由来の L-ASP 製剤は入手できなくなっているため、ALL 患者の治療には pegaspargase 製剤を使用することを推奨する旨が記載されている。

び安全性が確立された標準的な治療薬である。

以上のような状況において、001 試験の結果、大腸菌由来の L-ASP 製剤²⁰⁾ に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.3 及び 7.R.4 参照) 等から、本薬は、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対する、大腸菌由来の L-ASP 製剤の代替薬として位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、001 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の理由から、001 試験の主要評価項目として、血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者の割合を設定した。なお、血漿中アスパラギン濃度が低下することを確認することを目的として、副次評価項目として血漿中アスパラギン濃度が 3 µmol/L 以下²¹⁾ となった患者の割合を設定した。

- ALL 及び悪性リンパ腫の治療において、大腸菌由来の L-ASP 製剤は、血中のアスパラギンを分解し、枯渇させることにより有効性を示す旨が報告されていること (Eur J Cancer 1996; 32A: 1544-50)。
- 本薬は、大腸菌由来の L-ASP と同様に、L-アスパラギンの分解作用を有すること (3.1.1 参照)。
- 血清中アスパラギンの完全な枯渇の基準として、「血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上」である旨が公表論文において報告されていること (Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 433-7、Cancer 2011; 117: 238-49 等)。

加えて、主要評価項目の評価時点は、001 試験における本薬の投与間隔は週 3 回であること等を考慮し、本薬初回投与 48 時間後と設定した。なお、投与間隔を週 3 回と設定した場合、本薬の投与間隔が最大で 72 時間となるため、副次評価項目として本薬投与 72 時間後の血漿中 L-ASP 活性値を設定した。

また、申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

001 試験において、本薬初回投与 48 時間後の血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者の割合は事前に設定された閾値を有意に上回った (7.1.1 参照)。また、001 試験の各評価時点における本薬初回投与 48 又は 72 時間後の血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者の割合、及び血漿中アスパラギン濃度が 3 µmol/L 以下であった患者の割合は、表 11 のとおりであった。

²⁰⁾ 本邦において承認されている大腸菌由来の L-ASP と本薬とのアミノ酸配列の相同性は 47.2%であった。

²¹⁾ 内因性の血漿中アスパラギン濃度は 40~80 µmol/L と報告されていること (Eur J Cancer 1996; 32A: 1544-50) を基に、より低い値 (3 µmol/L) が設定された。

表 11 001 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（有効性の解析対象）

各時点において基準値を満たした患者の割合 [95%CI] (%) (例数)		血漿中 L-ASP 活性値 (0.1 U/mL 以上) 17 例	血漿中アスパラギン濃度 (3 µmol/L 以下) 17 例
初回投与	48 時間後	100 [80.5, 100] (17 例)	94.1 [71.3, 99.9] (16 例)
	72 時間後	76.5 [50.1, 93.2] (13 例)	94.1 [71.3, 99.9] (16 例)
3 回目投与	48 時間後	94.1 [71.3, 99.9] (16 例)	100 [80.5, 100] (17 例)
5 回目投与	48 時間後	94.1 [71.3, 99.9] (16 例)	100 [80.5, 100] (17 例)
6 回目投与	72 時間後	82.4 [56.6, 96.2] (14 例)	94.1 [71.3, 99.9] (16 例)
	1 週間後	0	5.9 [0.1, 28.7] (1 例)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。ただし、血漿中 L-ASP 活性値及び血漿中アスパラギン濃度の測定時点については、投与 72 時間後まで本薬の有効性が持続するか否かの評価も重要と考えることから、本薬投与 48 時間後に加えて、本薬投与 72 時間後の時点での結果も含めて総合的に評価した。その結果、001 試験において本薬投与 48 及び 72 時間後に血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者が一定の割合で認められたこと等から、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.4 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、高血糖及び肺炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍に対する治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切かつ迅速に提供する必要があると考える（7.R.7 参照）。

7.R.4.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、001 試験及び AALL07P2 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

001 試験及び AALL07P2 試験における安全性の概要は、表 12 のとおりであった²²⁾。

²²⁾ AALL07P2 試験では、一部の臨床検査値（ナトリウム、カリウム、クロール、マグネシウム、リン、カルシウム、アルカリホスファターゼ、LDH、血清アルブミン、血清総タンパク、血清尿酸、アンモニア、直接ビリルビン、空腹時血糖、C-反応性タンパク）については、予め測定する計画とはされていなかった。

表 12 安全性の概要 (001 試験及び AALL07P2 試験)

	例数 (%)	
	001 試験 24 例	AALL07P2 試験 58 例
全有害事象	24 (100)	22 (37.9)
Grade 3 以上の有害事象	24 (100)	17 (29.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	19 (32.8)
投与中止に至った有害事象	0	7 (12.1)
休薬に至った有害事象	0	0

001 試験及び AALL07P2 試験において、いずれかの試験で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象 (001 試験及び AALL07P2 試験)

SOC PT*	例数 (%)			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	24 (100)	22 (37.9)	17 (29.3)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (6.9)	4 (6.9)
貧血	5 (20.8)	2 (8.3)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	9 (37.5)	0	3 (5.2)	1 (1.7)
便秘	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
臨床検査				
好中球数減少	23 (95.8)	22 (91.7)	0	0
白血球数減少	22 (91.7)	21 (87.5)	0	0
ALT 増加	21 (87.5)	7 (29.2)	5 (8.6)	3 (5.2)
血中フィブリノゲン減少	20 (83.3)	18 (75.0)	0	0
AST 増加	20 (83.3)	2 (8.3)	6 (10.3)	3 (5.2)
アンモニア増加	16 (66.7)	0	0	0
リンパ球数減少	14 (58.3)	12 (50.0)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	13 (54.2)	0	0	0
血小板数減少	12 (50.0)	3 (12.5)	0	0
血中アルブミン減少	11 (45.8)	0	0	0
血中ビリルビン増加	11 (45.8)	0	0	0
C-反応性タンパク増加	11 (45.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	10 (41.7)	5 (20.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	10 (41.7)	3 (12.5)	0	0
APTT 延長	6 (25.0)	4 (16.7)	0	0
血中ブドウ糖減少	6 (25.0)	0	0	0
アミラーゼ増加	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
総タンパク減少	5 (20.8)	0	0	0
血中 LDH 増加	5 (20.8)	0	0	0
代謝及び栄養障害				
高アンモニア血症	7 (29.2)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	5 (20.8)	0	1 (1.7)	0

*: 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

AALL07P2 試験において認められた発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、過敏症 6/58 例 (10.3%)、好中球減少症 5/58 例 (8.6%)、発熱性好中球減少症 4/58 例 (6.9%)、敗血症、AST 増加、ALT 増加及

び高血糖各 3/58 例（5.2%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。AALL07P2 試験において認められた発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は、過敏症 7/58 例（12.1%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

なお、001 試験及び AALL07P2 試験において認められた主な有害事象は、大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与時に認められている事象と同様であった（ロイナーゼ注用 5000 添付文書、Leukemia Lymphoma. 2016; 57: 748-57 等）。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

001 試験と AALL07P2 試験との間の有害事象の発現状況を比較した結果、001 試験では、特に臨床検査値に基づき判断される有害事象（好中球数減少、白血球数減少、ALT 増加、血中フィブリノゲン減少等）の発現率が高く、うち、好中球数減少、白血球数減少、血中フィブリノゲン減少等は 001 試験のみで認められた。

当該差異が認められた原因について、001 試験では臨床検査値の検査項目を予め設定し、定期的に臨床検査を実施していたのに対して、AALL07P2 試験において予め設定した臨床検査値の検査頻度は 001 試験よりも少なかったこと²³⁾ 及び一部の臨床検査値は有害事象の発現後に必要な臨床検査を実施していたこと²²⁾ から、両試験間において予め設定された臨床検査の項目及び頻度が異なっていたことが一因と考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められていないこと、並びに AALL07P2 試験で認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は投与中止等により回復性が認められていることから、投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

また、安全性の国内外差について、001 試験と AALL07P2 試験における予め設定された検査項目の差異、臨床試験における日本人症例数等を考慮すると、当該国内外差の評価には限界があると考ええる。ただし、日本人患者のみで認められた有害事象の発現が認められていることから、臨床試験における有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考ええる。

7.R.4.2 年齢区分別の安全性について

申請者は、本薬の年齢区分別の安全性について、以下のように説明している。

001 試験及び AALL07P2 試験は、それぞれ 1～25 歳及び 2～30 歳の患者を組入れ対象として実施され、実際に組み入れられた患者の年齢は、それぞれ 2～16 歳及び 2～18 歳であった。

001 試験及び AALL07P2 試験において、年齢区分（11 歳以下又は 12 歳以上）²⁴⁾ 間の発現率に 20%以上の差異が認められた有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

²³⁾ 001 試験では、15 日目までは 3 日に 1 回以上、16 日目以降は 1 週間に 1 回以上検査する計画とされていた一方、AALL07P2 試験において予め設定された検査時期は、各サイクルの 6 回目投与後のみであった。

²⁴⁾ 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）を参考として、11 歳以下と 12 歳以上の年齢区分別に有害事象の発現状況が検討された。

表 14 いずれか試験において年齢区分間で発現率に 20%以上の差異が認められた有害事象
(001 試験及び AALL07P2 試験)

PT*	例数 (%)			
	001 試験		AALL07P2 試験	
	11 歳以下 18 例	12 歳以上 6 例	11 歳以下 32 例	12 歳以上 26 例
全有害事象	18 (100)	6 (100)	10 (31.3)	12 (46.2)
血中フィブリノゲン減少	14 (77.8)	6 (100)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	12 (66.7)	1 (16.7)	0	0
アンモニア増加	11 (61.1)	5 (83.3)	0	0
リンパ球数減少	9 (50.0)	5 (83.3)	0	0
嘔吐	8 (44.4)	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (7.7)
C-反応性タンパク増加	7 (38.9)	4 (66.7)	0	0
発熱性好中球減少	7 (38.9)	1 (16.7)	1 (3.1)	3 (11.5)
血中トリグリセリド増加	6 (33.3)	4 (66.7)	0	0
貧血	5 (27.8)	0	0	0
背部痛	4 (22.2)	0	0	0
下痢	2 (11.1)	2 (33.3)	0	0
血中尿素増加	2 (11.1)	2 (33.3)	0	0
アミラーゼ増加	1 (5.6)	4 (66.7)	0	0
抱合ビリルビン増加	0	2 (33.3)	0	0

* : 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験において、年齢区分間で発現率が異なる有害事象が認められたものの、認められた有害事象の種類については年齢区分間で明確に異なる傾向は認められていないと考える。しかしながら、各年齢区分での検討症例数は限られていることから、製造販売後において、年齢別の有害事象の発現状況に関する情報を公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、001 試験において Grade 3 以上の発現率が高かった事象（好中球数減少、白血球数減少、ALT 増加、血中フィブリノゲン減少、AST 増加、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、発熱性好中球減少症）及び AALL07P2 試験において重篤な有害事象の発現率が高かった事象（過敏症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、敗血症、AST 増加、ALT 増加及び高血糖）に加え、本薬の臨床的位置付け（7.R.2 参照）を考慮し、大腸菌由来の L-ASP 製剤の添付文書において注意喚起されている膵炎について検討を行った。

7.R.4.3 凝固異常

申請者は、本薬投与による凝固異常について、以下のように説明している。

凝固異常に関連する事象として、MedDRA SMQ（001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0、以下、同様）の「塞栓及び血栓」及び「出血」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における凝固異常の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 凝固異常の発現状況 (001 試験及び AALL07P2 試験)

PT*	例数 (%)			
	001 試験		AALL07P2 試験	
	24 例		58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
凝固異常	24 (100)	22 (91.2)	1 (1.7)	0
血中フィブリノゲン減少	20 (83.3)	18 (75.0)	0	0
アンチトロンビンⅢ減少	13 (54.2)	0	0	0
血小板数減少	12 (50.0)	3 (12.5)	0	0
ヘモグロビン減少	10 (41.7)	5 (20.8)	0	0
APTT 延長	6 (25.0)	4 (16.7)	0	0
低フィブリノゲン血症	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0
血中フィブリノゲン増加	2 (8.3)	0	0	0
鼻出血	2 (8.3)	0	0	0
APTT 短縮	1 (4.2)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (4.2)	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	1 (4.2)	0	0	0
医療機器閉塞	1 (4.2)	0	0	0
静脈閉塞疾患	0	0	1 (1.7)	0

* : 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験及び AALL07P2 試験において、重篤な凝固異常及び投与中止に至った凝固異常は認められなかった。

EMTP 試験において、死亡に至った凝固異常は 1/940 例 (0.1% : 頭蓋内出血) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な凝固異常は 29/940 例 (3.1% : 血栓症 5 例、深部静脈血栓症、ヘモグロビン異常、肺塞栓症及び APTT 延長各 4 例、血小板数異常、血中フィブリノゲン減少及びプロトロンビン時間延長各 3 例、血小板減少症 2 例、播種性血管内凝固、血小板障害、脾静脈血栓症、直腸出血、アンチトロンビンⅢ減少、血中フィブリノゲン増加、ヘモグロビン減少、頭蓋内出血、肺出血、出血及び血栓性静脈炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、血栓症 5 例、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 4 例、APTT 延長 3 例、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少及びヘモグロビン異常各 2 例、血小板減少症、播種性血管内凝固、脾静脈血栓症、アンチトロンビンⅢ減少、血中フィブリノゲン増加、血小板数異常、頭蓋内出血、ヘモグロビン減少及び血栓性静脈炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、APTT 延長、ヘモグロビン異常、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少、血小板減少症、血小板数異常、肺出血、出血各 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験において、半数以上の患者で Grade 3 以上の凝固異常が認められていること、EMTP 試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な凝固異常が認められていること等から、本薬投与時には凝固異常の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中には定期的に凝固機能検査を実施し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.4 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症に関連する事象として、MedDRA SMQ の「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「血管浮腫」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における過敏症の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 過敏症の発現状況 (001 試験及び AALL07P2 試験)

PT*	例数 (%)			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	4 (16.7)	0	9 (15.5)	5 (8.6)
そう痒症	2 (8.3)	0	0	0
蕁麻疹	2 (8.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
咳嗽	1 (4.2)	0	1 (1.7)	0
過敏症	0	0	8 (13.8)	4 (6.9)
皮膚炎	0	0	1 (1.7)	0

* : 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な過敏症及び投与中止に至った過敏症は認められなかった。

AALL07P2 試験において、重篤な過敏症は 7/58 例 (12.1% : 過敏症 6 例及び蕁麻疹 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されず、当該事象により投与中止に至った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験においては重篤な過敏症及び投与中止に至った過敏症は認められていないものの、AALL07P2 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症により、投与中止に至った患者が認められていること等から、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況について情報提供するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における肝機能障害の発現状況は表 17 のとおりであった。

表 17 肝機能障害の発現状況 (001 試験及び AALL07P2 試験)

PT*	例数 (%)			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	24 (100)	7 (29.1)	7 (12.1)	3 (5.2)
ALT 増加	21 (87.5)	7 (29.1)	5 (8.6)	3 (5.2)
AST 増加	20 (83.3)	2 (8.3)	6 (10.3)	3 (5.2)
アンモニア増加	16 (66.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	11 (45.8)	0	0	0
高アンモニア血症	7 (29.2)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	2 (8.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	6 (10.3)	0

* : 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

AALL07P2 試験において、重篤な肝機能障害は 3/58 例（5.2%：ALT 増加及び AST 増加各 3 例、高ビリルビン血症 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

EMTP 試験において、重篤な肝機能障害は 35/940 例（3.7%：ALT 増加 25 例、AST 増加 15 例、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症各 3 例、脂肪肝、AST 異常、肝機能検査異常及び腹水各 2 例、胃静脈瘤及び肝不全各 1 例（重複あり））に認められ、ALT 増加及び AST 増加各 10 例、高ビリルビン血症及び腹水各 2 例、胃静脈瘤、血中ビリルビン増加、脂肪肝及び肝機能検査異常各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、ALT 増加 11 例、AST 増加 4 例、AST 異常及び血中ビリルビン増加各 2 例、高ビリルビン血症、脂肪肝及び肝不全各 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び AALL07P2 試験で認められた肝機能障害は、併用した薬剤等の影響の可能性も考えられるものの、ALL07P2 試験及び EMTP 試験において本薬との因果関係が否定されていない重篤な肝機能障害が認められていること、001 試験において 23/24 例で肝機能障害が認められていること等から、本薬投与時に肝機能障害の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.6 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する事象として、MedDRA SMQ の「無顆粒球症」及び「造血障害による血球減少症」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における骨髄抑制の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 骨髄抑制の発現状況（001 試験及び AALL07P2 試験）				
PT*	例数（%）			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	24 (100)	24 (100)	9 (15.5)	6 (10.3)
好中球数減少	23 (95.8)	22 (91.7)	0	0
白血球数減少	22 (91.7)	21 (87.5)	0	0
リンパ球数減少	14 (58.3)	12 (50.0)	0	0
血小板数減少	12 (50.0)	3 (12.5)	0	0
ヘモグロビン減少	10 (41.7)	5 (20.8)	0	0
発熱性好中球減少症	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (6.9)	4 (6.9)
貧血	5 (20.8)	2 (8.3)	0	0
白血球減少症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
好中球減少症	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (8.6)	4 (6.9)
単球数減少	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
咽頭炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
敗血症	0	0	3 (5.2)	3 (5.2)
血小板障害	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
白血球障害	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)

*：001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

AALL07P2 試験において、重篤な骨髄抑制は 9/58 例（15.5%：好中球減少症 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 3 例、血小板障害及び白血球障害各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001試験及びAALL07P2試験で認められた骨髄抑制は、併用した薬剤等の影響である可能性も考えられるものの、001試験においてGrade 3以上の骨髄抑制は全例に認められていること等から、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.7 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する事象について、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における感染症の発現状況は表 19 のとおりであった。

PT*	表 19 感染症の発現状況（001 試験及び AALL07P2 試験）			
	例数（%）			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (10.3)	6 (10.3)
菌血症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
気管支炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
咽頭炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
敗血症	0	0	3 (5.2)	3 (5.2)
感染	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
皮膚感染	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
上気道感染	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)

*：001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった。

AALL07P2 試験において、重篤な感染症は 6/58 例（10.3%：敗血症 3 例、感染、皮膚感染及び上気道感染各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は認められなかった。

EMTP 試験において、死亡に至った感染症は 7/940 例（0.7%：感染及び敗血症各 2 例、真菌感染、易感染性宿主の感染及びレンサ球菌性敗血症各 1 例）認められ、真菌感染、敗血症及びレンサ球菌性敗血症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、感染及び易感染性宿主の感染各 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。重篤な感染症は 35 例（敗血症 10 例、感染 9 例、蜂巣炎、ブドウ球菌感染、肺炎及び副鼻腔炎各 2 例、カンジダ症、クロストリジウム感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、パラインフルエンザウイルス感染、水痘、腹部膿瘍、穿孔性虫垂炎、菌血症、耳感染、熱性感染症、真菌感染、帯状疱疹、易感染性宿主の感染、肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、レンサ球菌性敗血症及び尿路感染各 1 例（重複あり））に認められ、敗血症 6 例、感染 3 例、蜂巣炎、肺炎及び副鼻腔炎各 2 例、ブドウ球菌感染、水痘、腹部膿瘍、穿孔性虫垂炎、菌血症、熱性感染症、真菌感染、帯状疱疹、肺感染、レンサ球菌性敗血症及び尿路感染各 1 例では、本薬との因果関係は否定され

ず、感染 3 例、敗血症 2 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、耳感染、易感染性宿主の感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎各 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び AALL07P2 試験で認められた感染症は、併用した薬剤等の影響の可能性も考えられるものの、EMTP 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症が認められていることから、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4.8 高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖について、以下のように説明している。

高血糖に関連する事象として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症（狭義）」に該当する PT を集計した。

001 試験において、高血糖は 3/24 例（12.5%：血中ブドウ糖増加 3 例、食欲亢進 1 例（重複あり））に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であった。

AALL07P2 試験において、高血糖は 7/58 例（12.1%：高血糖 7 例）に認められ、うち 1 例は Grade 3 以上の高血糖であった。重篤な高血糖は 3/58 例（5.2%：高血糖 3 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った高血糖は認められなかった。

EMTP 試験において、死亡に至った高血糖は 1/940 例（0.1%：昏睡）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な高血糖は 43/940 例（4.6%：高血糖 33 例、脱水 8 例、糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、昏睡、ケトアシドーシス、意識変容状態、刺激無反応及び意識消失各 1 例（重複あり））に認められ、高血糖 9 例、脱水 4 例、糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、ケトアシドーシス、意識変容状態及び刺激無反応各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、高血糖 22 例、脱水 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

001 試験、AALL07P2 試験及び EMTP 試験のいずれにおいても、重篤な高血糖が認められた患者において、膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMTP 試験において、本薬との因果関係が否定できない糖尿病性ケトアシドーシスが認められていること等から、本薬投与時には高血糖の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における高血糖の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に血糖値検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.9 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎」に該当する PT を集計した。

001 試験及び AALL07P2 試験における膵炎の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 膵炎の発現状況 (001 試験及び AALL07P2 試験)

PT*	例数 (%)			
	001 試験 24 例		AALL07P2 試験 58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎	19 (79.2)	1 (4.2)	8 (13.8)	3 (5.2)
血中ビリルビン増加	11 (45.8)	0	0	0
嘔吐	9 (37.5)	0	3 (5.2)	1 (1.7)
アミラーゼ増加	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
悪心	4 (16.7)	0	2 (3.4)	1 (1.7)
腹痛	2 (8.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
上腹部痛	1 (4.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	6 (10.3)	0
膵炎	0	0	1 (1.7)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (1.7)	0

* : 001 試験は MedDRA/J ver.17.0、AALL07P2 試験は MedDRA/J ver.14.0

001 試験において、重篤な膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

AALL07P2 試験において、重篤な膵炎は 3/58 例 (5% : 嘔吐 2 例、高ビリルビン血症、腹痛及び悪心各 1 例 (重複あり)) に認められ、高ビリルビン血症及び嘔吐各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った膵炎は認められなかった。

EMTP 試験において、重篤な膵炎は 59/940 例 (6.3% : 膵炎 31 例、嘔吐 21 例、悪心 13 例、腹痛 10 例、リパーゼ増加 9 例、血中アミラーゼ増加 7 例、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症各 3 例、急性膵炎及び腹水各 2 例、壊死性膵炎及び上腹部痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、膵炎 21 例、嘔吐 18 例、悪心 10 例、腹痛 7 例、血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 3 例、高ビリルビン血症、急性膵炎及び腹水各 2 例、血中ビリルビン増加、壊死性膵炎及び上腹部痛各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、膵炎 10 例、リパーゼ増加 6 例、血中アミラーゼ増加 3 例、嘔吐、悪心、血中ビリルビン増加及び腹痛各 2 例、高ビリルビン血症 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

001 試験、AALL07P2 試験及び EMTP 試験のいずれにおいても、重篤な膵炎を発現した患者において、膵内分泌機能障害 (膵ランゲルハンス島炎) は認められなかった。

申請者は、大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与により膵炎を発現した患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

①海外における L-ASP の毒性の予防及び管理に関するガイドライン (Leuk Lymphoma. 2011; 52: 2237-53) において、アミラーゼ又はリパーゼが 3 日間 (72 時間) 続いて正常値上限の 3 倍を超える場合、又は膵仮性嚢胞の発現に伴って膵炎が疑われる症状 (嘔吐、重度の腹痛) が発現した場合には、L-ASP 製剤の投与を永久に中止する旨が推奨されていること、②L-ASP 製剤投与により膵炎が発現する旨が報告されていることを考慮し、001 試験及び AALL07P2 試験においては、Grade 2 以上の膵炎の既往歴のある患者は除外されたこと等を踏まえ、大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与により Grade 4 の重篤な膵炎を発現した患者に対しては、本薬を投与すべきではないと考えることから、当該患者に対する本薬の投与は禁忌とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験において Grade 3 以上のアミラーゼ増加が認められていること、EMTP 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が認められていること等から、本薬投与時には膵炎の発現に注意

が必要と考える。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与中には定期的に膵酵素の検査等を実施し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、重篤な膵炎は致死的な疾患であることも考慮し、大腸菌由来の L-ASP 製剤により重篤な膵炎の既往のある患者を禁忌と設定する旨の申請者の説明を了承した。

7.R.4.10 その他

申請者は、EMA において L-ASP 製剤に対して注意喚起が必要と判断された事象、大腸菌由来の L-ASP 製剤の添付文書において注意喚起されている事象又は L-ASP 製剤投与時の毒性として報告されている事象（Leukemia Lymphoma. 2016; 57: 748-57 等）である、①脳の器質的障害（PRES を含む）、②意識障害、③高アンモニア血症、④脂質異常症、及び⑤投与部位反応について、それぞれ以下のように説明している。

①脳の器質的障害（PRES を含む）

脳の器質的障害（PRES を含む）に関連する事象として、MedDRA SMQ の「虚血性中枢神経系血管障害」、「出血性中枢神経系血管障害」及び「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」に該当する PT、並びに「中枢神経系出血及び脳血管性損傷に伴う状態」、「非感染性脳炎」及び「非感染性脳症/譫妄」に該当する 93 の PT²⁵⁾ を集計した。

001 試験において、脳の器質的障害は認められなかった。

AALL07P2 試験において、脳の器質的障害は 1/58 例（1.7%：脳症 1 例）に認められた。当該事象は Grade 3 かつ重篤な事象であり、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った脳の器質的障害は認められなかった。

EMTP 試験において、死亡に至った脳の器質的障害は 3/940 例（0.3%：虚血性脳卒中、脳血管発作及び頭蓋内出血各 1 例）に認められ、虚血性脳卒中及び頭蓋内出血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、脳血管発作 1 例では、本薬との因果関係が報告されなかった。重篤な脳の器質的障害は 9/940 例（1.0%：白質脳症及びくも膜下出血各 2 例、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、高アンモニア血性脳症、脳虚血及び脳血管発作各 1 例）に認められ、白質脳症、くも膜下出血、虚血性脳卒中、脳虚血及び頭蓋内

²⁵⁾ バリント症候群、脳底動脈瘤、CSF ビリルビン陽性、頸動脈瘤、頸動脈解離、脳血管内動脈瘤修復、脳再灌流障害、脳室穿破、脳血管発作予防、シャルコ・ブジャール微小動脈瘤、脳内動脈瘤手術、頭蓋内動脈瘤、ガレン大静脈瘤、椎骨動脈瘤、椎骨動脈解離、脳血管造影異常、脳損傷、CSF 赤血球陽性、中枢痛症候群、脳ヘモジデリン沈着、内頸動脈屈曲、頭蓋内動脈解離、修正ランキンスコア減少、修正ランキンスコア増加、NIH 脳卒中スケール異常、NIH 脳卒中スケールスコア減少、NIH 脳卒中スケールスコア増加、右半球症候群、脳表ヘモジデリン沈着症、視覚正中線偏位症候群、急性散在性脳脊髄炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、急性出血性白質脳炎、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症、脳炎、アレルギー性脳炎、自己免疫性脳炎、脳幹脳炎、出血性脳炎、免疫処置後脳炎、中毒性脳炎、脳脊髄炎、白質脳脊髄炎、辺縁系脳炎、非感染性脳炎、非感染性脳脊髄炎、汎脳炎、腫瘍随伴性脳脊髄炎、ラスムッセン脳炎、抗 NMDA 抗体陽性、抗基底核抗体陽性、ベル現象、パイスpektralインデックス低下、皮質盲、眉毛下垂、中枢神経系の炎症、小脳症候群、鼻唇溝消失、統合運動障害、脳波異常、脳症、伸展性足底反応、分娩時外傷による顔面神経損傷、反射亢進、器質性脳症候群、髄液細胞増加症、自己免疫性脳症、造影剤脳症、糖尿病性脳症、アレルギー性脳症、新生児脳症、てんかん性脳症、肝性脳症、肝性脳症予防、高アンモニア血症クリーゼ、高アンモニア血性脳症、高血圧性脳症、低血糖性脳症、低ナトリウム血性脳症、低酸素性虚血性脳症、白質脳症、代謝性脳症、潜在性肝性脳症、心停止後症候群、可逆性後白質脳症症候群、術後譫妄、ライ症候群、亜急性脊髄視神経ニューロパチー、中毒性脳症、中毒性白質脳症、尿毒症性脳症、血管性脳症及びアルツハイマー型認知症、譫妄を伴う

出血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、高アンモニア血性脳症 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

②意識障害

意識障害に関連する事象として、MedDRA SMQ の「中枢神経系出血及び脳血管性損傷に伴う状態」、「非感染性脳炎」及び「非感染性脳症/譫妄」に該当する PT（上記①に該当する PT を除く）を集計した。

001 試験において、意識障害は認められなかった。

AALL07P2 試験において、意識障害は 2/58 例（3.4%：運動失調、会話障害、錯乱状態及び気分変化各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも重篤な事象であり、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った意識障害は認められなかった。

EMTP 試験において、死亡に至った意識障害は 1/940 例（0.1%：昏睡 1 例）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な意識障害は 15/940 例（1.6%：痙攣 3 例、大発作痙攣及び精神状態変化各 2 例、意識変容状態、認知障害、昏睡、顔面不全麻痺、嗜眠、意識消失、部分発作、振戦、刺激無反応、筋力低下、幻覚及び気分変化各 1 例（重複あり））に認められ、痙攣 3 例、大発作痙攣、意識変容状態、顔面不全麻痺、嗜眠、意識消失、部分発作、刺激無反応、筋力低下、幻覚、精神状態変化及び気分変化各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、振戦、第 6 脳神経麻痺及び精神状態変化各 1 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

③高アンモニア血症

高アンモニア血症に関連する事象として、MedDRA PT の「アンモニア異常」、「アンモニア増加」、「アンモニア尿」、「高アンモニア血症」、「高アンモニア血症クリーゼ」及び「高アンモニア血性脳症」を集計した。

001 試験において、高アンモニア血症は 23/24 例（95.8%：アンモニア増加 16 例、高アンモニア血症 7 例）に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であった。

AALL07P2 試験において、高アンモニア血症は認められなかった。

EMTP 試験において、重篤な高アンモニア血症は 7/940 例（0.7%：アンモニア増加 4 例、高アンモニア血症 2 例、高アンモニア血性脳症 1 例）に認められ、アンモニア増加 3 例、高アンモニア血症 2 例では、本薬との因果関係は否定されず、アンモニア増加及び高アンモニア血性脳症各 1 例では、本薬との因果関係が報告されなかった。

④脂質異常症

脂質異常症に関連する事象として、MedDRA SMQ の「脂質異常症」に該当する PT を集計した。

001 試験において、脂質異常症は 13/24 例（54.2%：血中トリグリセリド増加 10 例、血中コレステロール増加 5 例、高トリグリセリド血症 2 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の脂質異常症は 5/24 例（20.8%：血中トリグリセリド増加 3 例、高トリグリセリド血症 2 例）に認められた。重篤な脂質異常症及び投与中止に至った脂質異常症は認められなかった。

AALL07P2 試験において、脂質異常症は認められなかった。

EMTP 試験において、重篤な脂質異常症は 2/940 例 (0.2% : 脂肪肝及び高トリグリセリド血症各 1 例) に認められ、高トリグリセリド血症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、脂肪肝 1 例では、本薬との因果関係が報告されなかった。

⑤投与部位反応

投与部位反応に関連する事象について、事象名に「投与部位」、「注射部位」及び「適用部位」を含む MedDRA PT 並びに MedDRA PT の「筋拘縮症」を集計した。

001 試験において、投与部位反応は 1/24 例 (4.2% : 注射部位疼痛 1 例) に認められ、Grade 2 の非重篤な事象であった。

AALL07P2 試験において、投与部位反応は認められなかった。

EMTP 試験において、重篤な投与部位反応は 4/940 例 (0.4% : 注射部位紅斑 2 例、注射部位疼痛、注射部位反応及び注射部位膨張各 1 例) に認められ、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位反応及び注射部位膨張各 1 例では、本薬との因果関係は否定されず、注射部位紅斑 1 例では、本薬との因果関係が報告されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

脳の器質的障害 (PRES を含む)、意識障害、高アンモニア血症及び脂質異常症に関しては、本薬との因果関係が否定されない重篤な事象が認められていること等から、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

投与部位反応に関しては、001 試験で認められた事象はいずれも Grade 1 又は 2 であったものの、下記の点等を考慮すると、本薬投与時には投与部位反応の発現に注意が必要であり、本薬投与の際は同じ部位に反復注射を行わない旨等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- EMTP 試験においては、重篤な投与部位反応が認められていること。
- 001 試験では一回あたりの投与量の上限を設定するとともに、複数部位へ注射する旨が注意喚起されていたこと。

7.R.5 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 大腸菌由来 L-ASP の代替薬として、大腸菌由来 L-ASP 投与に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付けについて」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を下記のように設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項については削除することが適切であると判断した。

<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
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

7.R.5.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

LBL 以外の悪性リンパ腫患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、ALL 及び LBL に加えて、大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与対象である LBL 以外の悪性リンパ腫に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考えること等から、本薬の投与対象は、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 及び悪性リンパ腫患者と考える。

- ALL 又は LBL 患者を対象とした 001 試験の結果、当該患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.3 及び 7.R.4 参照）。
- 001 試験に登録された LBL 患者数は極めて限定的であったものの、LBL 患者における本薬 1、3 及び 5 回目投与 48 時間後並びに本薬 1 及び 6 回目投与 72 時間後の血漿中 L-ASP 活性値は、本薬 1 回目投与 72 時間後（血漿中 L-ASP 活性値（個別値）：0.070 U/mL）を除き、いずれも 0.1 U/mL を上回っており、ALL と LBL との間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと。
- 001 試験の結果、ALL 患者及び LBL 患者のいずれにおいても本薬は忍容可能であり、両患者間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったこと。
- がん腫間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えること（6.2.4 参照）。
- 本薬は、海外において 30 年以上の使用経験が蓄積されており、海外の診療ガイドライン等において、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症のある ALL 及び悪性リンパ腫患者に対する、有効性及び安全性が確立されている標準的な代替薬として位置付けられていること（7.R.2 参照）。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、大腸菌由来 L-ASP の代替薬として、大腸菌由来 L-ASP 投与に対して過敏症の既往歴のある患者に投与する旨を注意喚起した上で、効能・効果については、大腸菌由来の L-ASP 製剤の効能・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」）と同様の「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LBL 以外の悪性リンパ腫患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、本薬の推奨投与対象は、001 試験の対象とされた大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 及び LBL 患者であると考え。したがって、本薬の投与対象が大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者である旨について、効能・効果において明示する必要があると考える。

ただし、上記の申請者の説明に加えて、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては、本薬以外の L-ASP 製剤が使用できないこと等を考慮すると、大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与対象である LBL 以外の悪性リンパ腫患者に対する本薬の投与は許容可能であると判断した。

以上より、対象疾患名を大腸菌由来の L-ASP 製剤の効能・効果と同一の名称に整備し、効能・効果を下記のように設定することが適切であると判断した。

<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

ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、1日1回体表面積1 m²あたり25,000 Uを1コースとして週3回2週間筋肉内に注入する。なお、必要に応じて、投与を繰り返す。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- バイアルの内容物に日局生理食塩液1～2 mLを加えて溶解し、原則として溶解後15分以内に抜き取り、4時間以内に投与すること。
- 週3回、隔日投与すること。
- 投与液量は注射部位1箇所につき2 mLを限度とする。投与液量が2 mLを超える場合は注射部位を変えること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付けについて」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1 m²あたり25,000 Uを週3回、筋肉内投与する。」と設定することが適切であると判断した。

- 1 バイアルあたり日局生理食塩液1～2 mLに溶解すること。
- 本薬の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬は、大腸菌由来のL-ASP製剤と比較して半減期が短く、大腸菌由来のL-ASP製剤と同一の用量及び投与スケジュールで本薬を投与した場合には、治療効果が劣る可能性がある旨が報告されていること（Blood 2007; 109: 896-904）を考慮し、AALL07P2試験では、L-ASP活性値が0.1 U/mL以上、かつ血漿中アスパラギン濃度が1.5 µmol/L未満となる本薬の用量の検討に関する報告等（Br J Haematol 1999; 104: 313-20、Br J Haematol 2001; 115: 983-90等）に基づき、用法・用量を、本薬1回25,000 U/m²を週3回、2週間筋肉内投与すると設定し、当該試験を実施した。AALL07P2試験の結果、外国人患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、001試験の第Ⅰ相パートにおいて、日本人患者に対する本薬1回25,000 U/m²を週3回、2週間筋肉内投与の忍容性を確認した上で、第Ⅱ相パートの用法・用量としてAALL07P2試験と同一の用法・用量を設定した。

上記の設定に基づき001試験の第Ⅱ相パートが実施された結果、日本人患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、申請者は、001試験の本薬の投与期間は2週間と設定されていたことを踏まえ、2週間を超えて本薬を投与することについて、以下のように説明している。

001試験では、本薬の有効性及び安全性を評価可能な期間として、本薬の投与期間を2週間と設定しており、当該試験において2週間を超えて本薬が投与された患者は認められていないものの、下記の点を考慮すると、必要に応じて2週間を超えて本薬を投与することは許容可能と考える。

- 001試験において、本薬の投与回数の増加に伴い血漿中L-ASP活性値が低下する傾向は認められなかったこと（6.2.1参照）。
- AALL07P2試験では、1サイクルを2週間として週3回の投与を繰り返しており¹⁷⁾、本薬を2サイクル以上投与した患者が47例認められ、第1サイクル目と比較して第2サイクル目以降で、過敏

症に関連する有害事象の発現率が高い傾向が認められた（第1サイクル目、2サイクル目、3サイクル目及び4サイクル目以降でそれぞれ1/58例（1.7%）、2/47例（4.3%）、2/35例（5.7%）及び4/27例（14.8%））ものの、第1サイクル目と第2サイクル目以降との間で認められた有害事象は同様であったこと。

以上より、本薬の申請用法・用量を「通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを1コースとして週3回2週間筋肉内に注入する。なお、必要に応じて、投与を繰り返す。」と設定した。また、001試験の投与スケジュール及び投与方法を考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、隔日投与する旨、溶解に用いる日局生理食塩液の液量（1～2 mL）及び1カ所に投与する本薬の投与液量の上限值（2 mL）を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、1カ所に投与する本薬の投与液量について、本薬は小児に対しても使用される薬剤であり、2歳未満の小児に対する筋肉内投与において、1カ所に1 mLを超える投与液量は推奨されない旨の報告（*Pediatr Emerg Care* 1992; 8: 79-81）があること等を考慮すると、1カ所に投与する本薬の投与液量の上限値は患者により異なることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と考える。また、001試験における投与スケジュールに関しては、用法・用量において週3回投与する旨を設定していることも考慮すると、臨床試験で実施された投与スケジュールを臨床成績の項に記載することを前提として、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、注意喚起する必要性は低いと判断した。

- 本薬の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数カ所へ分割投与すること。

7.R.6.2 本薬の単独投与について

機構は、001試験及びAALL07P2試験において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与されていたことから、本薬の単独投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬単独投与による臨床試験成績は得られていないこと、ALL及び悪性リンパ腫の治療において、大腸菌由来のL-ASP製剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与されていること（小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン（金原出版株式会社、2016年）、造血器腫瘍診療ガイドライン（金原出版株式会社、2013年））、並びに本薬は大腸菌由来のL-ASP製剤の代替薬として位置付けられること（7.R.2参照）から、本薬の単独投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の単独投与は推奨されない旨の申請者の説明を了承し、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与される必要がある旨については、用法・用量において明示することが適切であると判断した。

7.R.6.3 投与経路について

申請者は、本薬の投与経路について、以下のように説明している。

001試験では、海外において臨床使用されている本薬の投与経路の1つであり、かつAALL07P2試験で実施されていた筋肉内投与を本薬の投与経路として設定した。当該設定に基づき001試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の投与経路を筋肉内投与と設定した。

なお、米国においては、大腸菌由来の L-ASP 製剤、pegaspargase 製剤（本邦未承認）又は calaspargase pegol 製剤（本邦未承認）の投与により過敏症が発現した ALL 又は LBL 患者を対象に、本薬の静脈内投与時における安全性及び PK を検討することを目的とした第Ⅱ相試験（100EUSA12 試験）が実施され、当該試験成績に基づき、静脈内投与についても承認されているが、現時点において、本邦における本薬の静脈内投与に対する開発計画はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験において臨床的有用性が認められた本薬の投与経路は筋肉内投与であり、日本人患者に対する本薬の静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績が得られていないことから、現時点においては、本薬の投与経路を筋肉内投与に限定することが適切と考える。ただし、海外において本薬の静脈内投与が承認されている状況を考慮すると、静脈内投与に対する開発要望に関する情報を収集・分析した上で、静脈内投与の開発の必要性について、検討する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、臨床試験（001 試験、AALL07P2 試験及び EMTP 試験）の結果に基づき、発現率が高かった事象及び治療継続に影響を及ぼすと考えられる事象を考慮し、過敏症、凝固・線溶系障害、脾臓障害（高血糖を含む）、感染症、肝機能障害、骨髄抑制及び精神神経系障害を設定した。

目標症例数については、発現率が 1%の副作用を 95%の確率で 1 例以上検出することが可能な例数として、300 例と設定した。なお、臨床試験（001 試験、AALL07P2 試験及び EMTP 試験）における発現率を考慮すると、当該設定により、重点調査項目に対する一定の検出力は担保され则认为る。

観察期間については、EMTP 試験において、有害事象の約 80%が本薬投与開始から 3 カ月以内に認められていること等を考慮し、本薬投与開始から 3 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬が投与された日本人患者数は限られていること、②日本人患者において 2 週間を超えて本薬が投与された際の安全性情報が得られていないこと等から、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。ただし、①本薬は、1985 年に英国で承認されて以来、30 年以上の使用経験が蓄積されていること（7.R.2 参照）、②001 試験及び AALL07P2 試験で認められた主な有害事象は大腸菌由来の L-ASP 製剤の投与時に認められた事象であること（7.R.4.1 参照）等を考慮すると、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、全例調査方式により調査を実施する必要性は低いと考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目は概ね受入れ可能と考える。ただし、精神神経系障害については、臨床試験（001 試験、AALL07P2 試験及び EMTP 試験）における本薬との因果関係が否定されていない重篤な関連事象の発現率等を考慮し、本調査において当該事象の発現状況について情報収集を行う必要はあるものの、重点調査項目に設定する必要性は低いと考える。

目標症例数については、001 試験及び AALL07P2 試験における重点調査項目に設定する有害事象の発現状況を考慮し、再設定することが適切と考える。

観察期間については、AALL07P2 試験において、第 1 サイクル目と第 2 サイクル目以降で認められた有害事象は同様であり、EMTP 試験において、重点調査項目に設定する各有害事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後 3 カ月以内に認められていることを考慮し、申請者が設定した内容で差し支えないと考える。ただし、AALL07P2 試験において、第 1 サイクル目と比較して第 2 サイクル目以降で過敏症に関連する有害事象の発現率が高い傾向が認められたこと（7.R.6.1 参照）を考慮し、本調査において、本薬の投与回数の増加に伴い発現率が増加傾向にある有害事象の有無等を確認した上で、新たに検討が必要な事項が認められた場合には、観察期間の再設定、新たな調査の実施等について検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I / II 相試験（001 試験）

有害事象は第 I 相パート 6/6 例（100%）、第 II 相パート 18/18 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。いずれかのパートで発現率が 20%以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかのパートで発現率が 20%以上の有害事象				
SOC PT (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	第 I 相パート 6 例		第 II 相パート 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	18 (100)	18 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (38.9)	7 (38.9)
胃腸障害				
嘔吐	2 (33.3)	0	7 (38.9)	0
臨床検査				
好中球数減少	6 (100)	6 (100)	17 (94.4)	16 (88.9)
白血球数減少	6 (100)	6 (100)	16 (88.9)	15 (83.3)
リンパ球数減少	6 (100)	4 (66.7)		
ALT 増加	6 (100)	3 (50.0)	15 (83.3)	4 (22.2)
AST 増加	6 (100)	1 (16.7)	14 (77.8)	1 (5.6)
アンモニア増加	6 (100)	0	10 (55.6)	0
血中フィブリノゲン減少	5 (83.3)	5 (83.3)	15 (83.3)	13 (72.2)
血小板数減少	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (44.4)	2 (11.1)
血中アルブミン減少	4 (66.7)	0	7 (38.9)	0
C-反応性タンパク増加	4 (66.7)	0	7 (38.9)	0
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (38.9)	3 (16.7)
血中ビリルビン増加	3 (50.0)	0	8 (44.4)	0
血中ブドウ糖減少	3 (50.0)	0	3 (16.7)	0
総タンパク減少	3 (50.0)	0	2 (11.1)	0
アンチトロンビンⅢ減少	3 (50.0)	0	10 (55.6)	0
アミラーゼ増加	2 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (5.6)
血中 LDH 増加	2 (33.3)	0	3 (16.7)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	10 (55.6)	3 (16.7)

SOC PT (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	第Ⅰ相パート 6 例		第Ⅱ相パート 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
APTT 延長	0	0	6 (33.3)	4 (22.2)
血中尿素増加	0	0	4 (22.2)	0
代謝及び栄養障害				
高アンモニア血症	0	0	7 (38.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	0	0	4 (22.2)	0
神経系障害				
頭痛	3 (50.0)	0	2 (11.1)	0

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外臨床薬理試験 (AALL07P2 試験)

有害事象は 22/58 例 (37.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/58 例 (34.5%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、過敏症 8/58 例 (13.8%)、高血糖 7/58 例 (12.1%)、AST 増加及び高ビリルビン血症各 6/58 例 (10.3%) であった。

重篤な有害事象は 19/58 例 (32.8%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、過敏症 6/58 例 (10.3%)、好中球減少症 5/58 例 (8.6%)、発熱性好中球減少症 4/58 例 (6.9%)、敗血症、ALT 増加、AST 増加及び高血糖各 3/58 例 (5.2%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 7/58 例 (12.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、過敏症 7 例 (12.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外 CU 試験 (EMTP 試験)

有害事象は 340/940 例 (36.2%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は 312/940 例 (33.2%)²⁶⁾ に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は過敏症 131/940 例 (13.9%) であった。

重篤な有害事象は 281/940 例 (29.9%) に認められた。発現率が 2% 以上の重篤な有害事象は、過敏症 91 例 (9.7%)、発熱 33 例 (3.5%)、高血糖 33 例 (3.5%)、膵炎 31 例 (3.3%)、ALT 増加 25 例 (2.7%)、嘔吐 21 例 (2.2%)、発熱性好中球減少症 20 例 (2.1%) であり、うち、過敏症 65 例、発熱 29 例、膵炎 21 例、嘔吐 18 例、発熱性好中球減少症 12 例、ALT 増加 10 例、高血糖 9 例では、本薬との因果関係は否定されず、過敏症 25 例、高血糖 22 例、ALT 増加 11 例、膵炎 10 例、及び発熱各 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、嘔吐 2 例では、本薬との因果関係が報告なし又は不明であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

²⁶⁾ 因果関係が報告されていない 139 例を含む。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）及び悪性リンパ腫に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、増殖において L-アスパラギンを必須とする ALL 等の悪性腫瘍に対して増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）及び悪性リンパ腫の治療において大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある患者に使用する薬剤として、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	アーウィナーゼ筋注用 10000
〔一 般 名〕	クリサントスパーゼ
〔申 請 者〕	大原薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 12 月 17 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、クリサントスパーゼ（以下、「本薬」）は、大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ（以下、「L-ASP」）製剤に対して過敏症の既往歴のある患者における、大腸菌由来の L-ASP 製剤の代替薬として位置付けられると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 有効性について」の項における検討の結果、大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）又はリンパ芽球性リンパ腫（以下、「LBL」）患者を対象とした国内第 I / II 相試験（OP-01-001 試験、以下、「001 試験」）において、本薬投与 48 及び 72 時間後に血漿中 L-ASP 活性値が 0.1 U/mL 以上であった患者が一定の割合で認められたこと等から、001 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髓抑制、感染症、高血糖及び腭炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を以下のように設定することが適切であると判断した。

<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
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1バイアルあたり日局生理食塩液1～2mLに溶解すること。
- 本薬の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、目標症例数300例、観察期間3カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。ただし、機構は、以下の点等を考慮すると、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、当該調査を全例調査方式により実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬は、海外において30年以上の使用経験が蓄積されていること。
- 臨床試験において認められた主な有害事象は大腸菌由来のL-ASP製剤の投与時に認められた事象

であること。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、高血糖及び脾炎を設定する必要がある。
- 目標症例数については、重点調査項目に設定する有害事象の、001 試験及び ALL 患者を対象とした海外臨床薬理試験（以下、「AALL07P2 試験」）における発現状況を考慮し、再設定する必要がある。
- 観察期間については、申請者が設定した内容で差し支えない。ただし、本調査において、本薬の投与回数の増加に伴い発現率が増加する有害事象がないか等を確認し、新たに検討が必要な事項が認められた場合には、観察期間の再設定、新たな調査の実施等について検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記内容に基づき、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査は、本薬が投与された全症例を対象とした調査とはせず、目標症例数を 180 例とした製造販売後調査とする。なお、目標症例数については、重点調査項目に設定する各事象の、001 試験及び AALL07P2 試験における発現状況等を考慮して設定した。
- 重点調査項目については、凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、高血糖及び脾炎を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 凝固異常 - 過敏症 - 肝機能障害 - 骨髄抑制 - 感染症 - 高血糖 - 脾炎	- 脳の器質的障害（可逆性白質脳症を含む） - 意識障害	設定なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	市販直後調査による情報提供

表 24 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）又は悪性リンパ腫患者
観察期間	3 カ月間
予定症例数	180 例
主な調査項目	重点調査項目：凝固異常、過敏症、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、高血糖及び肺炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、既往歴又は合併症等）、原疾患に対する前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、臨床効果等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、全体としては、当該規定に基づき承認申請書に添付すべき資料が作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験の信頼性あるいは結果の評価へ影響を与えないものの、症例報告書の内容を修正してデータ入力を行った際に治験責任医師から修正内容の確認及び署名を得ていなかったことから、申請者に改善すべき事項として通知した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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
ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1 日 1 回体表面積 1 m^2 あたり 25,000 U を週 3 回、筋肉内投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

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

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. L-アスパラギナーゼ製剤による重篤な膵炎の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 1 バイアルあたり日局生理食塩液 1～2 mL に溶解すること。
2. 本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

以上