

審査報告書

平成 25 年 1 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]	ロイナーゼ注用 5000、同注用 10000
[一 般 名]	L-アスパラギナーゼ
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 4 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品を 5000K 単位又は 10000K 単位含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審查結果

平成 25 年 1 月 15 日

[販 売 名]	ロイナーゼ注用 5000、同注用 10000
[一 般 名]	L-アスパラギナーゼ
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 4 日
[審 査 結 果]	

平成 24 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：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）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）、悪性リンパ腫に対する筋肉内投与の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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、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。

【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

（変更なし）

【用法・用量】
（静脈内投与）通常、1日量体重 1kg あたり 50～200K 単位を連日
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^2 あたり 10,000K 単位を
週 3 回、または 1 日 1 回体表面積 1m^2 あたり 25,000K 単位を週 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。
（下線部追加・変更）

審査報告

平成 25 年 1 月 11 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ロイナーゼ注用 5000、同注用 10000
〔一 般 名〕	L-アスパラギナーゼ
〔申 請 者 名〕	協和発酵キリン株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 4 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中に L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品を 5000K 単位又は 10000K 単位含有する注射剤
〔申請時効能・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 (変更なし)
〔申請時用法・用量〕	<u>(静脈内投与) 通常、1 日量体重 1kg あたり 50～200K 単位を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。</u> <u>年令、全身状態により適宜増減する。</u> <u>(筋肉内投与) 通常、1 日 1 回体表面積 1m²あたり 10,000K 単位を週 3 回、または 1 日 1 回体表面積 1m²あたり 25,000K 単位を週 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。</u> (下線部追加・変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ドイツでは、*Escherichia coli*由来のL-アスパラギナーゼを含有するロイナーゼ注用5000、同注用10000（以下、「本薬」）と同一製剤（以下、「海外同一製剤」）が、筋肉内投与の用法・用量により実施された臨床成績等に基づいて1988年3月に承認されている。また、米国、フランス及びカナダにおいては、本薬と異なるL-アスパラギナーゼを含有する製剤（以下、「L-アスパラギナーゼ製剤」）について、筋肉内投与の用法・用量が承認されている。

本邦では、本薬の筋肉内投与の用法に関して、申請者による開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は、1971年6月に「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」を効能・効果とし、静脈内投与の用法にて承認されている。

平成24年7月30日に開催された、厚生労働省の「第12回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」）において、以下の①～③の内容から急性白血病（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筋肉内投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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：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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

① 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、製剤の違いにかかわらず、L-

アスパラギナーゼ製剤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において、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位置付けられていること。

- ② L-アスパラギナーゼ製剤は、欧米等において、筋肉内投与の用法・用量が承認されていること。
- ③ 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、主として本薬 1 回 2,000～10,000K 単位/m² 週 3 回又は 1 回 6,000～25,000K 単位/m² 週 1 回の筋肉内投与が用いられ、当該用法・用量において発現した有害事象は国内外で大きな差異はないと考える。また、発現した有害事象は、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事象であったこと、及び現時点において、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 L-アスパラギナーゼ製剤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筋拘縮症が発現する危険性が高まるとの報告（中京法學 1984; 18: 1-29）があることも踏まえると、以下の旨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、必要に応じて減量・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患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 回 10,000K 単位/m² を週 3 回又は 1 回 25,000K 単位/m² を週 1 回筋肉内投与する用法・用量は管理可能と考えること。
 - 投与部位局所の有害事象が発現すること。
 - 同一投与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。
 - 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。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 24 年 9 月 6 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（以下、「部会」）にて、「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筋肉内投与」における本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 1 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。また、部会における事前評価において指摘された内容について検討を行った。

(2) 筋肉内投与時の安全性について

機構は、部会における指摘内容を踏まえ、本薬の筋肉内投与による局所刺激性について、筋拘縮症が発現する可能性も含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ウサギを用いた局所刺激性試験において、本薬の筋肉内投与により局所刺激反応が認められたものの、筋拘縮症に類似した毒性所見は認められなかった。L-アスパラギナーゼ製剤の筋肉内投与による筋拘縮症の発現に関する報告は、国内外ともに確認されていないことも踏まえると、同一投与部位への繰返し投与を避ける等の筋肉内投与における一般的な注意喚起を適切に行うことにより、臨床使用において本薬の筋肉内投与は忍容可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 添付文書（案）について

機構は、本薬の筋肉内投与において、1回あたりの投与液量が多くなる場合が想定されることを踏まえ、申請された内容に加えて以下の旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

- 本薬を筋肉内投与する際は、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。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請用法・用量での安全性について、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事象であったこと、及び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L-アスパラギナーゼ製剤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から、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、申請用法・用量については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

部会における「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：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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、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、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[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
[用法・用量]	（変更なし） （静脈内投与）通常、1日量体重 1kg あたり 50～200K 単位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 1m² あたり 10,000K 単位を週 3 回、または 1日1回体表面積 1m² あたり 25,000K 単位を週 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。 （下線部追加・変更）

[警告]（下線部追加）

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 静脈内投与時は、最初に 2～5mL の日局注射用水により溶解し、その溶液を更に補液で 200～500mL に希釈して使用すること。
2. 筋肉内投与時は、本剤 5,000K 単位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。
3. 日局生理食塩液で直接溶解すると塩析のため白濁することがあるので、日局生理食塩液での溶解は避けること。