

アーウィナーゼ筋注用 10000 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は大原薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大原薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	2
1.5.2.1 非臨床開発	2
1.5.2.2 臨床開発（国外）	3
1.5.2.3 臨床開発（国内）	4
1.5.2.4 開発の経緯図	5
1.5.3 参考文献	5

図表目次

図 1.5.2.4-1 開発の経緯図	5
--------------------------	---

1.5.1 起原又は発見の経緯

古くからモルモットの血清に抗腫瘍活性があることが知られており、その本体が L-アスパラギナーゼであることが 1963 年に Broome^{1), 2)}により見いだされ、以後バクテリア等から L-アスパラギナーゼが単離され、1964 年に大腸菌由来の L-アスパラギナーゼに抗腫瘍効果が確認された³⁾。その後、1968 年に Wade 等により、*Erwinia chrysanthemi* 菌より L-アスパラギナーゼが分離された⁴⁾。

有効成分であるクリサントスパーゼ（以下、本薬）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 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り、OP-01（以下、本剤）は本薬を 1 バイアル当たり 10,000 U 含む凍結乾燥注射剤である。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発

本剤の抗腫瘍作用機序は、白血病細胞がアスパラギンを生成する能力がないことに基づいている。白血病細胞はアスパラギン合成酵素活性が不十分であり、そのタンパク質代謝と生存を外因性のアスパラギンに依存している。L-アスパラギナーゼは、加水分解酵素として血中アスパラギンを加水分解することにより白血病細胞を飢餓状態にして死に至らしめ、一方、アスパラギンを de novo で合成できる正常細胞には影響を及ぼさないと考えられている。

L-アスパラギナーゼ製剤は、既に ALL の標準的な治療薬として国内外で 40 年以上にわたり使用されており、臨床における有効性及び薬剤プロファイルは広く知られている。ALL に対する薬理作用も多くの公表論文等で示されていることから、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験については、新たに非臨床試験を実施しなかった。薬物動態試験については、本剤がバイオ医薬品であることを踏まえて日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6（R1）に基づいた「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（薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日）を参考に、新たに非臨床薬物動態試験を実施しなかった。毒性試験については、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験より毒性評価を実施した。遺伝毒性試験及びがん原性試験は、ICH ガイドライン S6（R1）を参考にし、実施しなかった。また、本剤は米国で 2011 年 11 月に承認されている。米国食品医薬品局（FDA）は、この生物製剤承認申請（BLA）において追加の非臨床試験は不要であるとし、試験成績あるいは公表論文として引用した利用可能な全ての情報を盛り込むことを要求した（Pre BLA 議事録、June 2006）。その後、FDA は承認後に生殖発生毒性試験を実施することを要求した（BLA approval letter, Nov. 18, 2011）。

したがって、本剤の製造販売承認申請資料は、米国での承認申請に用いた非臨床試験に加えて、新たにラット又はウサギの生殖発生毒性試験（4 試験）及び医薬品
相談（平成 年 月 日）における意見・助言に基づきサルの心血管系の安全性薬理

試験（1 試験）を追加し、さらに、本剤の臨床用法は筋肉内投与であることよりウサギの局所刺激性試験（2 試験）を追加し、非臨床の製造販売承認申請資料として取り纏めた。これら追加試験は全て医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

安全性薬理試験において、2,000 及び 5,000 U/kg 筋肉内投与後 24 時間まで心拍数、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc 間隔）に、本剤の投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。臨床用量の 2.5 倍量（5,000 U/kg）まで投与してもサルの心血管系に影響を及ぼさないと判断された。

単回投与毒性試験において、げっ歯類での静脈内投与による概略の致死量は 200,000 U/kg であった。ウサギでの静脈内投与では低用量でも死亡例がみられた。動物種による毒性の違いの原因は不明である。

反復投与毒性試験において、サルの無毒性量は 2,000 U/kg/日であり、小児患者（体重約 20 kg と想定）の臨床用量は 1,000 U/kg/日に相当することより、安全域は 2 倍であった。

生殖発生毒性試験において、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では雌雄ともに 2,000 U/kg/日まで一般毒性及び受胎能に影響はみられず、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においても、2,400 U/kg/日まで母動物及び出生児に対する影響はみられなかった。

局所刺激性試験において、本剤の筋肉内投与における局所刺激性は、生理食塩液よりやや強く、0.106 vol%酢酸（陽性対照）と同程度の刺激性がみられたが、病理組織学的検査で組織修復像がみられたことより、可逆的な変化であることが示された。

なお、本剤の添加物の一つであるブドウ糖水和物は新添加物に該当する。本剤は薬液にブドウ糖水和物を添加し溶解した後に凍結乾燥し製造される。投与時には生理食塩水 1~2 mL に溶解することから、溶液中ではブドウ糖水和物とブドウ糖（無水物）を区別することができない。ブドウ糖の筋肉内注射における使用前例では 1 日最大投与量は 528 mg であり、本剤のブドウ糖水和物の 1 日最大投与量 20.625 mg を大きく上回る。

このことから、本剤の添加物であるブドウ糖水和物の安全性は問題ないと考えられる。

1.5.2.2 臨床開発（国外）

本剤は Public Health England（現在、Porton Biopharma Limited）で製剤化され、アスパラギンの枯渇が抗腫瘍効果をもたらすと考えられる悪性腫瘍、すなわち ALL、急性骨髄性白血病及び非ホジキンリンパ腫を適応症として、1985 年 7 月に英国で初めて承認された。以降、ポルトガル、オーストリア、オランダ及びカナダ等 22 カ国で、主に ALL を適応症として承認された。米国では、AALL07P2 試験（本剤 25,000 U/m²、週 3 回 2 週間、筋肉内投与）及び compassionate use である EMTP 試験（本剤 25,000 U/m² 又は 20,000 U/m²、主に筋肉内投与）が申請に用いられた。臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇は 3 μM 以下であり、この達成に必要な血清 L-アスパラギナーゼ活性値は 0.1 U/mL 以上であることと考えられており^{5)~8)}、AALL07P2 試験では本剤投与後 48 時間又は 72 時間の血清 L-アスパラギナーゼ

活性値が 0.1 U/mL 以上であった被験者の割合は 100.0%であった。有害事象は 37.9 %で発現し、本剤との因果関係がある有害事象は 34.5 %で発現した。本剤との因果関係がある有害事象のうち、「過敏症」「高血糖」がそれぞれ 12.1 %発現した。また、安全性を評価した EMTP 試験では、有害事象は 36.2 %に発現し、本剤との因果関係がある有害事象は 18.1 %に発現した。本剤との因果関係がある有害事象の中で最も発現頻度が高かった事象は「過敏症」であった。これら 2 試験の成績を基に、2010 年 9 月に EUSA Pharma 社より FDA に対し本剤の承認申請がなされ、2011 年 11 月に承認された。

1.5.2.3 臨床開発（国内）

国内では、2009 年に日本小児がん学会、日本小児血液学会より厚生労働省に対し開発要望書が提出され、2010 年 12 月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、積極的に開発を進めるべき薬剤に該当すると評価され、厚生労働省からの開発要請を受けて申請者（大原薬品工業株式会社）が開発企業となった。

申請者は、20 年 から「小児及び若年成人 ALL 患者又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫患者のうち、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与に起因するアレルギー反応の既往がある寛解期の患者を対象とした OP-01-001 試験（第 I/II 相試験）」を開始した。

本治験は、第 I 相試験で早期強化療法として本剤、プレドニゾン、ビンクリスチン及びピラルビシンの併用療法を実施する際の本剤の推奨用量の決定を主要評価項目とし、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity : DLT）の同定及び安全性評価を副次的評価項目とした。第 II 相試験では安全性評価、薬物動態の検討を含めた有効性の探索、及び酵素製剤としての薬力学的作用の評価（薬物動態試験）を行うことであり、日本人小児 ALL 患者での併用療法における本剤の薬物動態、有効性、安全性を総合的に評価した。なお、本剤初回投与量及び投与方法（本剤 25,000 U/m²、週 3 回 2 週間、筋肉内投与）は AALL07P2 試験と同一とした。

第 II 相試験では有効性及び安全性データを補完し、国内での本剤の評価をより詳細に検討するため、AALL07P2 試験を参考にして薬物動態試験を同時に実施した。薬物動態試験での主要評価項目は本剤 1 回目投与 48 時間後のトラフレベルの血漿 L-アスパラギナーゼ活性値とし、副次的評価項目として血漿アスパラギン濃度の枯渇も評価した。

第 I 相試験で本剤 25,000 U/m²を投与し DLT の発現がなく、第 I/II 相試験の全例に本剤 25,000 U/m²を週 3 回、2 週間（計 6 回）筋肉内投与した。第 I/II 相試験において、本剤 1 回目投与 48 時間後の血漿 L-アスパラギナーゼ活性値が 0.1 U/mL 以上を達成した被験者の割合は 100.0%であり、血漿アスパラギン濃度は本剤 1 回目投与 48 時間後に 3 μM 以下に枯渇した被験者の割合は 95.7%であった。本剤との因果関係のある有害事象は 100.0%の被験者に発現したが、重篤な有害事象はみられなかった。

OP-01-001 試験は 20 年 月に終了し、本剤の日本人小児 ALL 患者（一部、骨髄浸潤を有するリンパ芽球性リンパ腫患者を含む）での安全性と有効性が確認できたので、製造販売承認申請するに至った。

1.5.2.4* 開発の経緯図

本剤の開発の経緯を図 1.5.2.4-1 に示す。

構成		試験項目	担当会社
製剤開発	品質	安定性	
	薬理	安全性薬理	大原薬品工業㈱
非臨床*	毒性	単回投与毒性	
		反復投与毒性	
		生殖発生毒性	
		局所刺激性	大原薬品工業㈱
		糖尿用誘発作用	
		発熱性物質試験	
臨床	国外	AALL07P2試験 (第Ⅲ相)	
		EMTP試験 (compassionate use)	
	国内	OP-01-001試験 (第Ⅰ/Ⅱ相)	大原薬品工業㈱

*薬理試験のうち「効力を裏付ける試験」「副次的薬理試験」「薬力学的薬物相互作用試験」、「薬物動態試験」、毒性試験のうち「遺伝毒性試験」「がん原性試験」は実施していない。

図 1.5.2.4-1** 開発の経緯図

1.5.3 参考文献

- 1) Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. J Exp Med. 1963;118:99-120.
- 2) Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. II. Lymphoma 6C3HED cells cultured in a medium devoid of L-asparagine lose their susceptibility to the effects of guinea pig serum in vivo. J Exp Med. 1963;118:121-48.
- 3) Broome JD. L-Asparaginase: discovery and development as a tumor-inhibitory agent. Cancer Treat Rep. 1981;65 Suppl 4:111-4.
- 4) Wade HE, Elsworth R, Herbert D, Keppie J, Sargeant K. A new L-asparaginase with antitumour activity. Lancet. 1968;2(7571):776-7.
- 5) Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: The past, the present and recommendations for the future. Clin Pharmacokinet. 2005;44(4):367-93.
- 6) Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(4):217-26.

- 7) Jarrar M, Gaynon PS, Periclou AP, Fu C, Harris RE, Stram D, et al. Asparagine depletion after pegylated E. coli asparaginase treatment and induction outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Children's Oncology Group study (CCG-1941). *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(2):141-6.
- 8) Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res* 2004;24(2C):1121-5.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
1.6.1 外国における承認・販売状況	2
1.6.2 外国の添付文書	5
1.6.2.1 外国の添付文書（英国）	5
1.6.2.2 外国の添付文書（米国）	16

図表目次

表 1.6.1-1 主な承認国（英国及び米国）における添付文書の概略（販売名、承認年月、剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等）	2
--	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・販売状況

クリサントスパーゼは英国において 1985 年 7 月薬事承認されて以来 2016 年 8 月末時点で、米国、オーストリア、カナダ、ニュージーランドなど 18 カ国で製造販売承認を取得している。

主な承認国（英国及び米国）における添付文書の概略（販売名、承認年月、剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等）は表 1.6.1-1 の通りである。

表 1.6.1-1 主な承認国（英国及び米国）における添付文書の概略（販売名、承認年月、剤型・含量、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等）

国 名	英国
会 社 名	EUSA Pharma(Europe) Limited
販 売 名 ・ 剤 形 ・ 含 量	ERWINASE® 注射液用凍結乾燥製剤、バイアル入り白色凍結乾燥粉末 10,000 U/バイアル
効 能 ・ 効 果	Erwinase は、他の抗腫瘍薬と併用して急性リンパ性白血病の治療に使用する。また、アスパラギンの枯渇が有用な効果をもたらすことが期待される他の新生物疾患に使用してもよい。Erwinase は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼと免疫学的に異なるため、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼを投与しており、同酵素に対する過敏症を発現している患者であっても、本剤によって治療を継続することができる。
用 法 ・ 用 量	<u>用量</u> 全例に対する常用量は、6,000U/m ² （体表面積）（200U/kg）の週 3 回 3 週間投与である。 プロトコールに従って増量してもよい。 用量、投与経路及び投与頻度に関する情報を得るには、医学研究会議（Medical Research Council）の最新の白血病治療プロトコールを参照する必要がある。 <u>用法</u> Erwinase 溶液は、静脈内注射、筋肉内注射または皮下注射によって投与することができる。
警 告 及 び 使用上の注意	警告：Erwinase の投与によるアナフィラキシー反応が観察されている。 医療施設は、投与中にアナフィラキシー反応が発現した場合に備えて、アナフィラキシー反応に対する処置ができるよう準備しておく必要がある。

	間隔をおいて（例えば、導入療法から地固め療法の間）L-アスパラギナーゼを再投与するとアナフィラキシー反応が発現するリスクが増大するため、十分な観察が必要である。
警 告 及 び 使用上の注意	投与前及び投与中の綿密なモニタリングが必要である： ・高血糖及び重症膵炎の可能性を否定するために、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値及び血清インスリン値またはそのいずれかをモニタリングする必要がある。必要であれば、インスリンで高血糖を治療する。 ・治療を開始する前に、ルーチンの凝固スクリーニングを実施してもよい。重大な症候性の凝固障害が認められる場合には、回復するまでL-アスパラギナーゼの投与を控えて、回復してからプロトコルに従って継続する。 ・投与期間中は定期的に肝機能検査値をモニタリングする必要がある。
作 成 年 月	2014 年 7 月

国 名	米国
会 社 名	Jazz Pharmaceuticals, Inc.
販 売 名 ・ 剤 形 ・ 含 量	ERWINAZE® 凍結乾燥粉末・1 バイアルあたり 10,000 IU
効 能 ・ 効 果	ERWINAZE(asparaginase Erwinia chrysanthemi、以下”本薬”)は、アスパラギン特異的酵素であり、大腸菌由来アスパラギナーゼに対して過敏症を発現した急性リンパ性白血病（ALL）患者の治療に、多剤併用化学療法レジメンの構成要素の一つとして使用する。
用 法 ・ 用 量	用法・用量 ・ペグアスパラギナーゼの投与を切替える場合：予定されていたペグアスパラギナーゼの各投与に対する推奨用量は、25,000 IU/m²を週3回（月曜・水曜・金曜）、計6回筋肉内または静脈内投与する。 ・天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの投与を切替える場合：予定されていた天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの各投与に対し、推奨用量は、25,000 IU/m²を筋肉内または静脈内投与する。
警 告 及 び 使用上の注意	・下記が発現した際は本薬を中止する事： アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応 重篤もしくは出血性膵炎 ・ブドウ糖不耐性が報告されており、一部の症例では不可逆的である可能性がある。定期的に測定を行い、高血糖に対しては必要に応じてインスリン療法を行うこと ・血栓症、出血：回復するまで本薬を中止すること

作 成 年 月	2014 年 12 月
---------	-------------

1.6.2 外国の添付文書

本申請製剤の外国における添付文書として、英国で販売されている ERWINASE[®]及び米国で販売されている ERWINAZE[®]のそれぞれの添付文書（原文及び和訳）を示す。

1.6.2.1 外国の添付文書（英国）

英国で販売されている ERWINASE[®]の添付文書の原文及び和訳をそれぞれ次頁に添付する。

ERWINASE®

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ERWINASE®, 10,000 Units/vial, Lyophilisate for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Crisantaspase (Asparaginase from *Erwinia chrysanthemi*; *Erwinia* L-asparaginase), 10,000 Units/vial.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Lyophilisate for solution for injection.
White lyophilised powder in a vial.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Erwinase is used in combination with other anti-neoplastic agents to treat acute lymphoblastic leukaemia. 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.

4.2 Posology and method of administration

Posology
For all patients the usual dose is 6,000 Units/m² body surface area (200 Units/kg of body weight), three times a week for three weeks.

Therapy may be further intensified according to protocol. Reference to current Medical Research Council protocols on leukaemia therapy should be made for information on dose, route and frequency of treatment.

Method of administration

Erwinase solution can be given by intravenous injection or by intramuscular or subcutaneous injection.

4.3 Contraindications

Previous allergic reaction to *Erwinia* asparaginase.
Previous episode of acute pancreatitis related to L-asparaginase therapy.
Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings: Anaphylactic reactions have been observed after the use of Erwinase. Facilities should be made available for management of an anaphylactic reaction, should it occur, during administration.
Careful observation is required on re-exposure to L-asparaginase after any time interval (e.g. between induction and consolidation), which may increase the risk of anaphylactic reactions occurring.

Careful monitoring before and during therapy is necessary:

- Serum amylase, lipase and/or insulin levels should be monitored to exclude hyperglycaemia and severe pancreatitis. Hyperglycaemia may be treated with insulin, if needed.
- Routine clotting screening may be performed before treatment initiation. If significant symptomatic coagulopathy occurs withhold L-asparaginase treatment until resolved then continue according to protocol.
- Hepatic function tests should be monitored regularly during therapy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Asparaginase must not be mixed with any other drugs prior to administration.
Concomitant use of L-asparaginase and drugs affecting liver function may increase the risk of a change in liver parameters (e.g. increase of ASAT, ALAT, bilirubin).
L-asparaginase may diminish or abolish methotrexate's effect on malignant cells; this effect persists as long as plasma asparagine levels are suppressed. Do not use methotrexate with, or following L-asparaginase, while asparagine levels are below normal.
Concomitant use of prednisone and L-asparaginase may increase the risk of a change in clotting parameters (e.g. a decrease in fibrinogen and ATII levels).
Administration of vincristine concurrently with or immediately before treatment with L-asparaginase may be associated with increased toxicity and increased risk of anaphylaxis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy: there are no adequate data from the use of Crisantaspase (*Erwinia* L-asparaginase) in pregnant women. Limited reports in humans of the use of *E.coli* asparaginase in combination with other antineoplastic drugs during pregnancy did not provide sufficient data to conclude.
However, based on effects on embryonal/fetal development shown in pre-clinical studies (see section 5.3), Erwinase should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation: it is not known whether Crisantaspase (*Erwinia* L-asparaginase) is excreted in human breast milk. The excretion of Crisantaspase (*Erwinia* L-asparaginase) has not been studied in animals. Because potential serious adverse reactions may occur in nursing infants, breast-feeding is contra-indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

None known.

4.8 Undesirable effects

Adverse effects reported spontaneously and in the literature, from patients treated with L-asparaginase as part of their chemotherapy regime, are listed in the table below. Adverse effects are categorised by system organ class and frequency.

The two most frequent adverse reactions are:

- Hypersensitivity, including urticaria, laryngeal oedema, bronchospasm, hypotension or even anaphylactic shock. In case of systemic hypersensitivity reaction, treatment should be discontinued immediately and withdrawn.
 - Coagulation abnormalities (e.g. thromboses), due to protein synthesis impairment, are the second most frequent class of adverse reactions. Thromboses of peripheral, pulmonary or central nervous system blood vessels have been reported, potentially fatal or with residual delayed effects dependent upon the location of the occlusion. Other risk factors contributing to coagulation abnormalities include the disease itself, concomitant steroid therapy and central venous catheters.
- Pancreatic disorders – acute pancreatitis occurs in <10% of cases. There have been isolated reports of pseudocyst formation up to four months after last treatment, so appropriate testing (e.g. ultrasound) may need to be considered beyond last treatment. In very rare cases, haemorrhagic or necrotising pancreatitis occurs, with fatal consequences. L-asparaginase can affect endocrine pancreatic function. Hyperglycaemia is the most commonly reported undesired effect and is readily controlled with administration of insulin. Isolated cases of diabetic ketoacidosis have been reported.

Nervous system and cardiac disorders are often secondary to other adverse effects (e.g. thrombo-embolism) or synergistic to the effects of other chemotherapy drugs (e.g. delayed methotrexate clearance).

Undesirable effects are generally reversible.

Frequency definitions: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1000 to <1/100), rare (≥1/10000 to <1/1000) and very rare (<1/10000).

When no valid estimate of the incidence rate for an adverse event from available data can be calculated, the frequency of such ADR has been classified as "Not known".
Isolated cases reported in the literature or spontaneously have been classified as "Rare" or "Very Rare".

Infections and infestations:

Very rare: Infections and life-threatening sepsis.

Blood and lymphatic system disorders:

Very Common: Coagulation abnormalities - decreased levels of clotting factor, antithrombin III, protein C, protein S and fibrinogen⁽¹⁾.
Common: Coagulation abnormalities associated with bleeding or thrombotic complications, hypofibrinogenemia, asymptomatic coagulopathy.
Very Rare: Neutropenia, febrile neutropenia and thrombocytopenia.
Not known: Haemorrhage

Immune system disorders:

Common: Hypersensitivity or systemic allergic reactions.
Uncommon: Anaphylaxis.

Metabolic and nutrition disorders:

Common: Elevation of serum amylases and lipase.
Uncommon: Hyperlipidaemia⁽¹⁾ and hyperglycaemia.
Rare: Diabetic ketoacidosis.
Not known: Hyperammonaemia⁽²⁾.

Nervous system disorders:

Common: Lethargy, somnolence, confusion, dizziness, neurotoxicity, convulsions (grand mal, partial seizures)⁽²⁾, headache.
Rare: Dysphasia, dysphagia, paresis and encephalopathy⁽³⁾, CNS depression and coma.

Cardiac disorders:

Rare: Myocardial infarction – secondary to other adverse events (e.g. thrombosis, pancreatitis).

Vascular disorders:

Common: Thrombosis of peripheral, pulmonary or central nervous system blood vessels and pallor.
Not known: Hypertension, flushing⁽⁴⁾ and hypotension⁽⁴⁾.

ERWINASE®

Package leaflet: Information for the patient

10,000 Units

Powder for solution for injection

Crisantaspase (Asparaginase from *Erwinia chrysanthemi*, *Erwinia* L-asparaginase)

Read all of this leaflet carefully before you start receiving this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or your pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or your pharmacist.

What is in this leaflet:

1. What ERWINASE is and what it is used for
2. What you need to know before you receive ERWINASE
3. How ERWINASE is given
4. Possible side effects
5. How to store ERWINASE
6. Contents of the pack and other information

1. What ERWINASE is and what it is used for

How does Erwinase work

Erwinase is an anti-blood-cell-cancer treatment. It works by lowering the levels of asparagine in your body, a substance the cancer cells need to survive.

What this medicine is used for

Erwinase is used for the treatment of a cancer of the white blood cells called Acute Lymphoblastic Leukaemia. It may also be used to treat other cancers where lower levels of asparagine might have a useful effect.

Erwinase may be used alone or with other treatments.

2. What you need to know before you receive ERWINASE

You should not receive Erwinase if :

- you are allergic (hypersensitive) to the active substance (*Erwinia* L-asparaginase) or any of the other ingredients of Erwinase (see section 6. Further information).
- you have had a bad reaction to treatment with Erwinase on a previous occasion.
- you have history of pancreas problems (acute pancreatitis).
- you are pregnant or trying to get pregnant.
- you are breast-feeding.

Take special care with ERWINASE

Your body may become sensitive to the active substance after repeated treatments. It could be the cause of allergic reactions (see section 4. Possible side effects).

Blood and urine tests

Treatment with Erwinase can sometimes affect the results of certain blood or urine tests. Your doctor will be aware of this and may carry out routine blood tests before and during your treatment to check for any changes.

Taking other medicines

Please tell your doctor or your pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Your doctor or your nurse will not mix Erwinase with other medicines in the same infusion.

However you will probably be given other medicines before, during or after Erwinase treatment as part of your course of therapy.

Pregnancy and breast feeding

- You must not use this medicine if you are pregnant. Tell your doctor straightaway if you are pregnant, become pregnant during treatment with this medicine, or plan to become pregnant in the near future.
- You must not breast-feed your baby during your treatment with Erwinase.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Erwinase is not known to affect your ability to drive or operate machines. However, as in all cases, you should not drive if you feel unwell or if your doctor has advised you not to drive.

Important information about some of the ingredients of Erwinase

Erwinase contains the following ingredients :

- **sodium** (less than 23 mg per dose). You can consider this medicine as essentially sodium free if you are on a salt-free or low-salt diet.
- **glucose**. If you are diabetic, please note that each bottle of Erwinase contains 5 mg glucose

3. How ERWINASE is given

Dosage

Your doctor will decide what dose to administer, how often you will be given Erwinase and for how long. It varies according to your body weight, your specific condition being treated, and your response to therapy.

Method of administration

Erwinase can be given to you in one of the following ways:

- a) Into a vein (intravenous use).
- b) Into a muscle (intramuscular use).
- c) Just under the skin (subcutaneous use).

Erwinase should be injected by your doctor or your nurse.

Your treatment will normally be given without interruption. If your dose is large, it may be given at two different sites.

If you receive more Erwinase than you should

If you are concerned that you have been given too much Erwinase, contact your doctor or another healthcare professional immediately.

If you don't receive Erwinase

If you are concerned that you have missed a dose, contact your doctor or another healthcare professional immediately.

If you have any further questions on this product, ask your doctor or pharmacist.

DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

4. Possible side effects

Like all medicines, Erwinase can cause side effects, although not everybody gets them. Erwinase will be given under strict medical supervision and your doctor may give you other medicines to treat these side effects. Most of the side effects will stop once you stop taking Erwinase.

The most common side effects experienced by patients treated with Erwinase are:
Allergic reactions: You may develop the following symptoms: redness or inflammation of the skin, decrease in blood pressure, swelling of the face and/or the throat and difficulty breathing. You may require emergency treatment and should seek medical advice immediately. Erwinase treatment should be discontinued.

Coagulation disorders: Asparaginase can increase the risk of your blood clotting, which may block major blood vessels in the brain or heart, or may cause bleeding.

Common (may affect up to 1 in 10 people) side effects include:

- Fits (convulsions), drowsiness, confusion, dizziness, tiredness or headache.
- Pancreas disorders with increase of the blood glucose level or other changes in blood tests.
- Diarrhoea.
- Pale skin.
- Unusual blood test results in liver enzymes.
- High temperature, chills, generalised pain, swelling of legs and injection site reactions (pain, redness, bruising, swelling)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people) side effects include:

- Difficulty breathing or stopping breathing.
- Increase in blood levels of sugars and lipids (fats).
- Runny nose.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people) side effects include:

- Liver failure.
- Complication of diabetes.
- Depressed level of consciousness or coma.
- Difficulty speaking, difficulty swallowing, impaired movement.
- Heart attack, usually secondary to other adverse effects.

Very rare (may affect up to 1 in 10,000 people) side effects include:

- Severe inflammation of the pancreas.
- Muscle pain, joint pain.
- Low white blood cells as manifested by increased susceptibility to infection.

Other side effects with unknown frequency include:

- High blood levels of ammonia.
- High or low blood pressure, flushing.
- Nausea, vomiting, abdominal pain.
- Liver disorders.
- Pain in arms and legs.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed (see the details below)*.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

United Kingdom

Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

5. How to store ERWINASE

Keep out of the reach and sight of children.

Erwinase will be stored in a refrigerator (2°C to 8°C) by the hospital and must not be used after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of the month.

6. Contents of the pack and other information

What Erwinase contains

The active substance is *Erwinia* L-asparaginase. Each vial contains 10,000 Units *Erwinia* L-asparaginase.

The other ingredients are sodium chloride and glucose monohydrate.

What Erwinase looks like and contents of the pack

Erwinase comes as a white powder in a glass bottle. Each pack contains 5 glass bottles of powder.

Marketing Authorisation Holder

Secretary of State for Health,
Department of Health
Trading as: Public Health England,
Manor Farm Road,
Porton Down, Salisbury, SP4 0JG
United Kingdom

Manufacturer

AndersonBreon (UK) Ltd
Hay on Wye, Hereford, HR3 5PG,
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Local representative
EUSA Pharma (Europe) Limited
Pharmacovigilance and medical information
Tel: +44(0)1438740720
Fax: +44(0)1438735740
e-mail: medinfo-uk@eusapharma.com

This Patient Information Leaflet was last revised in July 2014

Erwinase is a registered trademark of Public Health England.

DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Common: Dyspnoea⁽⁴⁾
Uncommon: Laryngeal oedema⁽⁴⁾, respiratory arrest, hypoxia, rhinitis and bronchospasm⁽⁴⁾.

Gastrointestinal system disorders:
Common: Diarrhoea and acute pancreatitis.
Very rare: Haemorrhagic or necrotising pancreatitis.
Not known: Nausea, vomiting and abdominal pain.

Hepato-biliary disorders:
Common: Elevation of bilirubin, ALT, AST, alkaline phosphatase and cholesterol levels, liver toxicity.
Rare: Hepatic failure.
Not known: jaundice (cholestatic), increased BSP retention.

Skin and sub-cutaneous tissue disorders:
Common: Rashes, urticaria, pruritis, erythema, facial oedema and swelling lips⁽⁴⁾.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Very rare: Myalgia and reactive arthritis.
Not known: Pain in extremities.

General disorders:
Common: Pyrexia, chills, swelling of limbs and injection site reactions (including pain, erythema, purpura and swelling at injection site), generalised pain.

- 1 As a consequence of inhibition of protein synthesis.
- 2 Convulsions may be associated with cases of thrombosis or metabolic encephalopathy.
- 3 As a consequence of excessive ammonia production induced by the action of L-asparaginase on endogenous asparagine and glutamine.
- 4 These symptoms are commonly associated with hypersensitivity reactions.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed (see below)*.

United Kingdom

Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Overdose

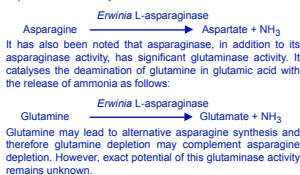
No specific measures are recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents
ATC code: L01XX02
Asparagine is found incorporated into most proteins, and protein synthesis is halted in its absence, thereby inhibiting RNA and DNA synthesis with a resulting halt to cellular proliferation. Neoplastic cells associated with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL), Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Non-Hodgkin's Lymphoma (especially the lymphoblastic form) are lacking asparagine synthetase activity and are dependent upon exogenous asparagine.

The anti-tumour activity of L-asparaginase is a result of the sustained depletion of exogenous asparagine. L-asparaginase catalyses the deamination of asparagine to aspartic acid with the release of ammonia. The biochemical reaction may be depicted schematically as follows:



5.2 Pharmacokinetic properties

Peak levels of Erwinase are achieved in blood in 1 to 2 hours. The fall in enzyme levels follows first order kinetics with a half-life of 7 to 13 hours.

Following administration at a dose of 25,000 IU/m² for the first course, serum asparaginase activity is maintained above 0.1 IU/mL at 48 hours post-dose in 92.5% of patients, and at least at 0.1 IU/mL after 72 hours in 88.5% of the patients.

5.3 Pre-clinical safety data

Embryotoxicity studies with *Erwinia* L-asparaginase have given evidence of teratogenic potential in rabbits. In addition, pre-clinical experience with other asparaginase preparations has shown teratogenic potential in rats, mice and rabbits with doses in the therapeutic ranges.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium Chloride
Glucose Monohydrate

6.2 Incompatibilities

See section 4.5 "Interactions with other medicinal products and other forms of interaction".

6.3 Shelf-life

Shelf-life of product as packed for sale: 3 years.
Shelf-life following reconstitution according to directions: 15 minutes in the original container, 8 hours in a glass or polypropylene syringe. (See section 6.6 "Special precautions for disposal and other handling").

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (+2°C to +8°C).

6.5 Nature and contents of container

Type 1 clear neutral glass vials of 3 ml nominal capacity, closed with 13 mm halobutyl freeze-drying stoppers and aluminium overseals, containing a white lyophilised solid.
Pack size: 5 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The contents of each vial should be reconstituted in 1 ml to 2 ml of sodium chloride (0.9%) solution for injection. Slowly add the reconstitution solution against the inner vial wall, do not squirt directly onto or into the powder. Allow the contents to dissolve by gentle mixing or swirling maintaining the vial in an upright position. Avoid froth formation due to excessive or vigorous shaking. The solution should be clear without any visible particles. Fine crystalline or thread-like wisps of protein aggregates may be visible if shaking is excessive. If there are any visible particles or protein aggregates present the reconstituted solution should be rejected.

The solution should be administered within 15 minutes of reconstitution. If a delay of more than 15 minutes between reconstitution and administration is unavoidable, the solution should be withdrawn into a glass or polypropylene syringe for the period of the delay. The solution should be used within 8 hours.

Erwinase is not a cytotoxic drug (such as vincristine or methotrexate) and does not require the special precautions needed for manipulating such agents.

It should be handled in the same way as other therapeutic enzymes such as hyaluronidase.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Secretary of State for Health,
Department of Health
Trading as: Public Health England,
Manor Farm Road,
Porton Down, Salisbury, SP4 0JG
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL/01511/0272

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

First authorisation: 19 July 1985
Latest renewal: May 2006

10. DATE OF REVISION OF THE SPC

July 2014

Local representative:

EUSA Pharma (Europe) Limited
Pharmacovigilance and medical information
Tel: +44 (0)14 38 740 720
Fax: +44 (0)14 38 735 740
e-mail: medinfo-uk@eusapharma.com

Erwinase is a registered trademark of Public Health England.

RCP-NOT/ERWIEN/072/07



RCP-NOT/ERWIEN/072/07



ERWINASE®

(製品概要)

1. 医薬品の商品名

ERWINASE®、10,000U/バイアル、注射液用凍結乾燥製剤

2. 定量的組成及び定性的組成

Crisantaspase (*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ；エルウィニア L-アスパラギナーゼ)、10,000U/バイアル

賦形剤の詳細な一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液用凍結乾燥製剤
バイアル入り 白色凍結乾燥粉末

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

Erwinase は、他の抗腫瘍薬と併用して急性リンパ性白血病の治療に使用する。また、アスパラギンの枯渇が有用な効果をもたらすことが期待される他の新生物疾患に使用してもよい。Erwinase は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼと免疫学的に異なるため、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼを投与しており、同酵素に対する過敏症を発現している患者であっても、本剤によって治療を継続することができる。

4.2 用法・用量

用量

全例に対する常用量は、 $6,000\text{U}/\text{m}^2$ （体表面積）（ $200\text{U}/\text{kg}$ ）の週 3 回 3 週間投与である。

プロトコールに従って増量してもよい。

用量、投与経路及び投与頻度に関する情報を得るには、医学研究会議（Medical Research Council）の最新の白血病治療プロトコールを参照する必要がある。

用法

Erwinase 溶液は、静脈内注射、筋肉内注射または皮下注射によって投与することができる。

4.3 禁忌

エルウィニアアスパラギナーゼに対するアレルギー反応の既往がある患者

L-アスパラギナーゼの投与による急性膵炎エピソードの既往がある患者
授乳婦（4.6 項を参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

警告：Erwinase の投与によるアナフィラキシー反応が観察されている。医療施設は、投与中にアナフィラキシー反応が発現した場合に備えて、アナフィラキシー反応に対する処置ができるよう準備しておく必要がある。

間隔において（例えば、導入療法から地固め療法の間）L-アスパラギナーゼを再投与するとアナフィラキシー反応が発現するリスクが増大するため、十分な観察が必要である。

投与前及び投与中の綿密なモニタリングが必要である：

- 高血糖及び重症膵炎の可能性を否定するために、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値及び血清インスリン値またはそのいずれかをモニタリングする必要がある。必要であれば、インスリンで高血糖を治療する。
- 治療を開始する前に、ルーチンの凝固スクリーニングを実施してもよい。重大な症候性の凝固障害が認められる場合には、回復するまで L-アスパラギナーゼの投与を控えて、回復してからプロトコールに従って継続する。
- 投与期間中は定期的に肝機能検査値をモニタリングする必要がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アスパラギナーゼは投与前に他の薬剤と混合してはならない。

L-アスパラギナーゼと肝機能に影響を及ぼす薬剤とを併用投与すると、肝機能パラメータが変化するリスクが増大する（たとえば、ASAT、ALAT、ビリルビンの上昇）。

L-アスパラギナーゼは、悪性細胞に対するメトトレキサートの効果を減弱するかまたは打ち消す可能性がある。この効果は血漿中アスパラギン濃度が抑制されている限り持続する。アスパラギン濃度が正常値より低い場合、L-アスパラギナーゼとメトトレキサートとの同時投与及び L-アスパラギナーゼ投与後のメトトレキサート投与は避けること。

プレドニゾンと L-アスパラギナーゼとを併用投与すると、凝固パラメータが変化するリスクが増大する（たとえば、フィブリノゲン濃度及びアンチトロンビン III 濃度の低下）。

ビンクリスチンと L-アスパラギナーゼとを同時投与するかまたは L-アスパラギナーゼ投与直前にビンクリスチンを投与すると、毒性が高くなり、アナフィラキシーリスクが増大する可能性がある。

4.6 生殖、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦：妊婦への Crisantaspase（エルウィニア L-アスパラギナーゼ）投与に関しては十分なデータはない。

ヒトでは、妊娠中の大腸菌アスパラギナーゼと他の抗腫瘍薬との併用に関する報告は少なく、結論を導くのに十分なデータが得られなかった。

しかし、前臨床試験（5.3 項を参照）で認められた胚/胎児の発生に対する影響から、明らかに必要でない限り、妊婦には Erwinase を投与しないこと。

授乳婦：Crisantaspase（エルウィニア L-アスパラギナーゼ）が母乳中に移行するかどうかはよくわかっていない。Crisantaspase（エルウィニア L-アスパラギナーゼ）の排泄は、動物を用いて検討されていない。乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、投与中の授乳は禁忌である。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

知見なし。

4.8 副作用

化学療法レジメンの一部として L アスパラギナーゼを投与した患者に発現して、自発的に報告された有害作用及び文献に報告された有害作用を以下の表に記載する。器官別大分類及び発現頻度によって有害作用を分類している。

最も多く認められた副作用：

- 過敏症：蕁麻疹、喉頭浮腫、気管支痙攣、低血圧さらにはアナフィラキシーショックなど。全身性過敏症反応の場合には、直ちに投与を中止して試験を中止する必要がある。
- 凝固異常（たとえば、血栓症）：タンパク質合成障害による。2 番目に多くみられる副作用。末梢血管、肺血管または中枢神経系血管の血栓症が報告されており、閉塞部位によって致死の経過をたどるかまたは遅発影響が残留するおそれがある。凝固異常に寄与する危険因子にはこのほか、疾患自体、ステロイド療法の併用及び中心静脈カテーテルがある。

脾臓障害 - 症例の 10%未満に急性脾炎が生じる。仮性嚢胞形成が最終投与 4 ヶ月後まで単発的に報告されているため、最終投与終了後も適切な検査（たとえば、超音波検査）を検討する必要がある。きわめてまれに、出血性脾炎または壊死性脾炎を発症し、致死の転帰をとる。L-アスパラギナーゼが脾内分泌機能に影響を及ぼす可能性がある。最もよく報告されている望ましくない作用は高血糖であり、インスリンの投与によって容易にコントロールすることができる。糖尿病性ケトアシドーシスの孤発例が報告されている。

神経系障害及び心臓障害は、他の有害作用（たとえば、血栓塞栓症）に続発するかまたは他の化学療法薬の作用（たとえば、メトトレキサートのクリアランスの遅延）と相乗的に生じることが多い。

副作用は一般に可逆的である。

発現頻度の定義：きわめて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、きわめてまれ（ $< 1/10,000$ ）。

入手可能なデータから有害事象発生率の妥当な推定値を計算することができない場合、このよう

な薬物有害反応の発現頻度は「不明」とする。

文献に報告されたかまたは自発的に報告された孤発例は、「まれ」または「きわめてまれ」に分類している。

感染症及び寄生虫症：	
きわめてまれ：	感染症及び致死性的敗血症
血液及びリンパ系障害：	
きわめて高頻度：	凝固異常 - 凝固因子濃度、アンチトロンビン III 濃度、プロテイン C 濃度、プロテイン S 濃度及びフィブリノゲン濃度の低下 ⁽¹⁾
高頻度：	出血または血栓性合併症、低フィブリノゲン血症、無症候性凝血異常による凝固異常
きわめてまれ：	好中球減少症、発熱性好中球減少症及び血小板減少症
不明：	出血
免疫系障害：	
高頻度：	過敏症反応または全身性アレルギー反応
低頻度：	アナフィラキシー
代謝および栄養障害：	
高頻度：	血清アミラーゼおよび血清リパーゼの上昇
低頻度：	高脂血症 ⁽¹⁾ および高血糖
まれ：	糖尿病性ケトアシドーシス
不明：	高アンモニア血症 ⁽³⁾
神経系障害：	
高頻度：	嗜眠、傾眠、錯乱、浮動性めまい、神経毒性、痙攣（大発作、部分発作） ⁽²⁾ 、頭痛
まれ：	不全失語症、嚥下障害、不全麻痺および脳症 ⁽³⁾ 、中枢神経系抑制および昏睡
心臓障害：	
まれ：	心筋梗塞 - 他の有害事象（たとえば、血栓症、膵炎）に続発
血管障害：	
高頻度：	末梢血管、肺血管または中枢神経系血管の血栓症および蒼白
不明：	高血圧、潮紅 ⁽⁴⁾ および低血圧 ⁽⁴⁾
呼吸器、胸郭および縦隔障害：	
高頻度：	呼吸困難 ⁽⁴⁾
低頻度：	喉頭浮腫 ⁽⁴⁾ 、呼吸停止、低酸素症、鼻炎および気管支痙攣 ⁽⁴⁾
胃腸系障害：	
高頻度：	下痢および急性膵炎
きわめてまれ：	出血性膵炎または壊死性膵炎
不明：	悪心、嘔吐および腹痛
肝胆道系障害：	
高頻度：	ビリルビン値、ALT 値、AST 値、アルカリホスファターゼ値およびコレステロール値の上昇、肝毒性
まれ：	肝不全
不明：	肝腫大、黄疸（胆汁うっ滞性）、プロモスルファレイン停滞
皮膚および皮下組織障害：	
高頻度：	発疹、蕁麻疹、そう痒症、紅斑、顔面浮腫および口唇腫脹 ⁽⁴⁾
筋骨格系および結合組織障害：	
きわめてまれ：	筋肉痛および反応性関節炎
不明：	四肢痛
一般・全身障害：	
高頻度：	発熱、悪寒、四肢腫脹および注射部位反応（疼痛、紅斑、紫斑および注射部位腫脹を含む）、全身性疼痛
1	タンパク質合成の阻害による

2	痙攣は、血栓症または代謝性脳症によるものであると考えられる
3	内因性アスパラギンおよび内因性グルタミンに対する L-アスパラギナーゼの作用によって誘発されたアンモニアの過剰発生による
4	このような症状は過敏症反応によることが多い。
副作用報告 医薬品承認後の副作用報告は重要です。それにより医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となります。医療専門家は以下に記載された国の報告システムに副作用を報告する事が求められます。 英国 Yellow Card Scheme ウェブサイト: www.mhra.gov.uk/yellowcard	

4.9 過量投与

推奨されている具体的処置はない。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

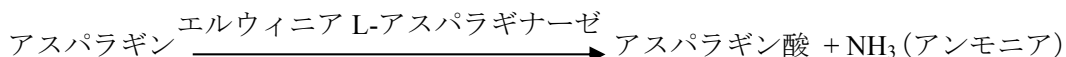
薬効分類名：その他の抗腫瘍薬

ATC コード：L01XX02

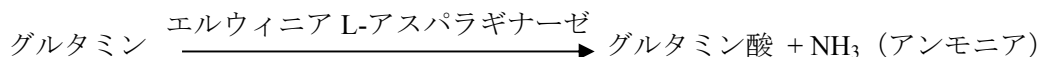
アスパラギンはほとんどのタンパク質に組み込まれていることが確認されており、アスパラギン非存在下ではタンパク質合成が停止するため、RNA および DNA の合成が阻害され、その結果、細胞増殖が停止することになる。

急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および非ホジキンリンパ腫（特にリンパ芽球型）の腫瘍細胞は、アスパラギン合成酵素活性が欠如しているため、外因性アスパラギンに依存している。

L-アスパラギナーゼの抗腫瘍活性は、外因性アスパラギンの持続的枯渇によるものである。L-アスパラギナーゼの触媒によりアスパラギンがアスパラギン酸へと脱アミノ化され、アンモニアが放出される。この生化学反応は以下のように図示することができる。



また、アスパラギナーゼが、アスパラギナーゼ活性のほかに著しいグルタミナーゼ活性を示すことも確認されている。以下に示すように、アスパラギナーゼの触媒によりグルタミンがグルタミン酸へと脱アミノ化され、アンモニアが放出される。



グルタミンはアスパラギンを別途合成するため、グルタミンが枯渇すればアスパラギンが完全に

枯渇する。しかし、このグルタミナーゼ活性の正確な作用は未だわかっていない。

5.2 薬物動態学的特性

Erwinase は、1～2 時間で最高血漿中濃度に達する。酵素濃度の低下は、半減期が 7～13 時間の一次速度式に従う。

92.5%の患者において、血清アスパラギナーゼ活性は初回コースにおける 25,000 IU/m² の 1 回投与後 48 時間、0.1 IU/mL 以上維持され、88.5%の患者において 72 時間少なくとも 0.1 IU/mL 維持された。

5.3 前臨床安全性データ

ウサギを用いたエルウィニア L-アスパラギナーゼの胚胎児毒性試験から、催奇形性を示す所見が得られている。さらに、他のアスパラギナーゼ製剤を用いた前臨床経験では、治療域用量を投与したラット、マウスおよびウサギで催奇形性が認められている。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 賦形剤一覧

塩化ナトリウム
グルコース一水和物

6.2 配合禁忌

4.5 項「他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用」を参照。

6.3 有効期間

販売用に梱包された製剤の有効期間：3 年間

指示に従って溶解した溶液の有効期間：元の容器内では 15 分間、ガラス製シリンジまたはポリプロピレン製シリンジ内では 8 時間(6.6 項「廃棄及びその他の取扱いのための特別な注意」を参照)。

6.4 保存時の特別な注意

冷蔵庫（+ 2℃～+ 8℃）で保存する。

6.5 容器の種類と内容量

Type 1 の無色透明のガラスバイアルで、呼称容量 3 ml。白色の凍結乾燥固形物が入っており、ハロゲン化ブチルの 13 mm 凍結乾燥栓およびアルミニウムオーバーシールで封じている。

包装サイズ：5 バイアル

6.6 廃棄及びその他の取扱いのための特別な注意

各バイアルの内容物は、注射用塩化ナトリウム溶液（0.9%）1～2 ml に溶解する。溶解溶液をバイアルの内壁に沿わせてゆっくり添加する。粉末上または粉末中に直接かけないこと。バイアルを立てた状態のままで、静かに混合するかまたは回旋することによって内容物を溶解する。過剰な振盪または激しい振盪による気泡の発生を避けること。

肉眼で確認できる粒子がない透明な溶液とする。過剰に振盪すると、タンパク質の微細な結晶性断片または糸状断片の凝集物が現れることがある。肉眼で確認できる粒子またはタンパク質凝集物が認められれば、溶解した溶液を廃棄すること。

溶解した溶液は 15 分以内に投与すること。溶解後 15 分以上経過してから投与せざるを得ない場合には、ガラス製シリンジまたはポリプロピレン製シリンジに溶液を回収して、投与の遅れに備える必要がある。この溶液は 8 時間以内に使用すること。

Erwinase は、（ビンクリスチンまたはメトトレキサートのような）細胞傷害性薬剤ではないため、このような薬剤を扱う場合には特別な注意は必要ない。

ヒアルロニダーゼなどの他の治療用酵素と同じように取り扱うこと。

未使用の製品または廃棄物は地域の規定に従って処分すること。

7. 販売承認取得者

Secretary of State for Health,
Department of Health
Trading as: Public Health England,
Manor Farm Road,
Porton Down, Salisbury, SP4 0JG
United Kingdom

8. 販売承認番号

PL 20170/0272

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日： 1985 年 7 月 19 日
最新更新日： 2006 年 5 月 25 日

10. 製品概要の改訂日

2014 年 7 月

現地代理店：

EUSA Pharma (Europe) Limited
Pharmacovigilance and medical information

Tel: + 44 (0) 14 38 740 720

Fax: + 44 (0) 14 38 735 740

e-mail: medinfo-uk@eusapharma.com

Erwinase は、英国健康保護庁（Health Protection Agency）の登録商標である。

1.6.2.2 外国の添付文書（米国）

米国で販売されている ERWINAZE[®]の添付文書の原文及び和訳をそれぞれ次頁に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ERWINAZE® safely and effectively. See full prescribing information for ERWINAZE.

ERWINAZE (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*)
for injection, intramuscular (IM) or intravenous (IV) use
Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1)	12/2014
Warnings and Precautions (5)	12/2014
Warnings and Precautions (5.1)	03/2014
Warnings and Precautions (5.3)	03/2014

INDICATIONS AND USAGE

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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- To substitute for a dose of pegaspargase: The recommended dose for each planned dose of pegaspargase is 25,000 International Units/m² administered intramuscularly or intravenously 3 times a week (Monday/Wednesday/Friday) for 6 doses. (2.1)
- To substitute for a dose of native *E. coli* asparaginase: The recommended dose is 25,000 International Units/m² administered intramuscularly or intravenously for each scheduled dose of native *E. coli* asparaginase. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 10,000 International Units lyophilized powder per vial.

CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reactions to ERWINAZE, including anaphylaxis (4)
- History of serious pancreatitis with prior L-asparaginase therapy (4)
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy (4)
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- If the following occur, discontinue ERWINAZE:
 - Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis (5.1)
 - Severe or hemorrhagic pancreatitis (5.2)
- Glucose intolerance can occur and, in some cases, may be irreversible. Perform appropriate monitoring and treat hyperglycemia with insulin, as necessary (5.3)
- Thrombosis, hemorrhage: discontinue ERWINAZE until resolved (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence 1% or greater) are: systemic hypersensitivity, hyperglycemia, transaminases abnormal, fever, pancreatitis, local reactions, vomiting, nausea, thrombosis, hyperbilirubinemia, abdominal pain/discomfort, and diarrhea.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jazz Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-520-5568 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Preparation and Handling Instructions
- 2.3 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Glucose Intolerance
- 5.4 Thrombosis and Hemorrhage

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ERWINAZE (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) is 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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

To substitute for a dose of pegaspargase:

The recommended dose for each planned dose of pegaspargase is 25,000 International Units/m² administered intramuscularly or intravenously three times a week (Monday/Wednesday/Friday) for six doses.

To substitute for a dose of native *E. coli* asparaginase:

The recommended dose is 25,000 International Units/m² administered intramuscularly or intravenously for each scheduled dose of native *E. coli* asparaginase within a treatment.

When administering ERWINAZE intravenously, consider monitoring nadir (pre-dose) serum asparaginase activity (NSAA) levels and switching to intramuscular administration if desired NSAA levels are not achieved [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.2 Preparation and Handling Instructions

1. Visually inspect the ERWINAZE powder for foreign particulate matter and discoloration prior to reconstitution. Discard vial if present.
2. Reconstitute the contents of each vial by slowly injecting 1 or 2 mL of preservative free sterile sodium chloride (0.9%) injection (USP) against the inner vial wall.
3. Do not forcefully inject solution for reconstitution directly onto or into the powder. When reconstituted with 1 mL the resultant concentration is 10,000 International Units per mL. When reconstituted with 2 mL the resultant concentration is 5,000 International Units per mL.
4. Dissolve contents by gentle mixing or swirling. **Do not shake or invert vial.**
5. When reconstituted, ERWINAZE should be a clear, colorless solution. Inspect the solution after reconstitution and discard if any visible particles or protein aggregates are present.
6. Calculate the dose needed and the volume needed to obtain the calculated dose.
7. Withdraw the volume containing the calculated dose from the vial into a polypropylene syringe within 15 minutes of reconstitution. For intravenous use, slowly inject the reconstituted ERWINAZE into an IV infusion bag containing 100 mL of normal saline acclimatized to room temperature. Do not shake or squeeze the IV bag.
8. If a partial vial is used, do not save or reuse the unused drug for later administration. Discard unused portions.
9. Do not freeze or refrigerate reconstituted solution and administer within 4 hours or discard [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)].

2.3 Administration Instructions

ERWINAZE solution can be administered by intramuscular injection or by intravenous infusion.

- For intramuscular use, limit the volume of reconstituted ERWINAZE at a single injection site to 2 mL; if reconstituted dose to be administered is greater than 2 mL, use multiple injection sites.
- For intravenous use, infuse ERWINAZE in 100 mL of normal saline over 1 hour. Do not infuse other intravenous drugs through the same intravenous line while infusing ERWINAZE.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lyophilized powder 10,000 International Units per vial.

4 CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reactions to ERWINAZE, including anaphylaxis
- History of serious pancreatitis with prior L-asparaginase therapy
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Grade 3 and 4 hypersensitivity reactions after the use of ERWINAZE have occurred in 5% of patients in clinical trials [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Administer this product in a setting with resuscitation equipment and other agents necessary to treat anaphylaxis. If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue ERWINAZE and initiate appropriate therapy.

5.2 Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in 4% of patients in clinical trials [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Evaluate patients with symptoms compatible with pancreatitis to establish a diagnosis. Discontinue ERWINAZE for severe or hemorrhagic pancreatitis manifested by abdominal pain > 72 hours and amylase elevation $\geq 2.0 \times$ ULN. Severe pancreatitis is a contraindication to additional asparaginase administration. In the case of mild pancreatitis, hold ERWINAZE until the signs and symptoms subside and amylase levels return to normal. After resolution, treatment with ERWINAZE may be resumed.

5.3 Glucose Intolerance

Glucose intolerance has been reported in 5% of patients receiving ERWINAZE in clinical trials [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In some cases glucose intolerance may be irreversible. Monitor glucose levels in patients at baseline and periodically during treatment. Administer insulin therapy as necessary in patients with hyperglycemia.

5.4 Thrombosis and Hemorrhage

Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism have been reported with both *E. coli* and *Erwinia*-derived L-asparaginase therapy. The following coagulation proteins were decreased in the majority of patients after a 2-week course of ERWINAZE by intramuscular administration: fibrinogen, protein C activity, protein S activity, and anti-thrombin III. Discontinue ERWINAZE for a thrombotic or hemorrhagic event until symptoms resolve; after resolution, treatment with ERWINAZE may be resumed.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Glucose intolerance [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Thrombosis and hemorrhage [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

The most common adverse reactions (incidence 1% or greater) with ERWINAZE treatment are systemic hypersensitivity, hyperglycemia, transaminases abnormal, fever, pancreatitis, local reactions, vomiting, nausea, thrombosis, hyperbilirubinemia, abdominal pain/discomfort, and diarrhea.

6.1 Clinical Studies

Because clinical trials are conducted under controlled, but widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of ERWINAZE cannot be directly compared to rates in the clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The data presented below are based on information collected from Study 1, a single-arm, multi-center, open-label, safety and clinical pharmacology trial (intramuscular administration), the ERWINAZE Master Treatment Protocol (EMTP), an expanded access program (both intramuscular, intravenous, and other or unknown administration), and Study 2, a single-arm, multi-center, open-label, pharmacokinetic (PK) study trial of intravenous administration of ERWINAZE.

Study 1 enrolled 58 patients treated on National Cancer Institute (NCI)-sponsored cooperative group ALL protocols who were unable to continue to receive pegaspargase due to hypersensitivity reactions. Patients received 6 doses of ERWINAZE 25,000 International Units/m² intramuscularly on a Monday, Wednesday, and Friday schedule as a replacement for each scheduled dose of pegaspargase remaining on their original treatment protocol. The Study 1 population included patients with a median age of 11 years (2 to 18 years); 59% were male, 78% were White, 10% were Black/African American, 5% were Asian, and 7% were other or unknown. A total of 35% were Hispanic or Latino. In Study 1, the number of ERWINAZE courses ranged from 1 to 9. In this study, 76% (44 of 58) completed all planned therapy. Fourteen (24%) patients stopped therapy prior to completion; seven due to allergic reactions, five due to physician or patient choice, one due to disease progression, and one due to discontinuation during frontline protocol. All other chemotherapy was continued according to the patient's prescribed treatment regimen [see *Clinical Studies (14)*].

Study 2 enrolled 30 patients [29 were being treated for ALL and one for lymphoblastic lymphoma (LBL)] following allergy to native *E. coli* asparaginase or pegaspargase. Patients received ERWINAZE 25,000 International Units/m²/dose, administered by intravenous infusion on a Monday, Wednesday, and Friday schedule (6 doses) as a replacement for doses remaining on their original treatment plan. The Study 2 population included patients with a median age of 7 years (1 to 17 years); 63% were male, 27% were Hispanic or Latino, 83% were White, 3% were Black/African American, 7% were Asian, and 7% were other (American Indian, Alaska Native or Indian) [see *Clinical Studies (14)*].

The EMTP trial enrolled 1368 patients with ALL or lymphoblastic lymphoma who received ERWINAZE after developing systemic hypersensitivity to an *E. coli*-derived asparaginase. Of these 1368 patients, safety data were received for 940 patients with a median age of 9 years (0 to 76 years), 63% were male, 91% with leukemia, 3% with lymphoma, and 6% with unknown disease information. Patients received ERWINAZE according to several schedules, and treatment center specifications with doses that ranged from 20,000 to 25,000 International Units/m². The route of administration was intramuscular n=852, intravenous n=29, other or unknown n= 59. In the EMTP trial, the planned number of doses of ERWINAZE ranged from 3 to 48 doses. Seventy-eight percent of patients (693 of 893) were able to receive all planned doses to complete their prescribed treatment regimen.

In Study 1 and Study 2, safety information was prospectively and systematically collected. In Study 1, all Grades of adverse events were reported for the following adverse events of special interest: allergy, pancreatitis, coagulopathy (hemorrhage, thrombosis or infarct), hyperbilirubinemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, ketoacidosis, and CNS events (hemorrhage, thrombosis or infarction, and cerebral venous thrombosis) and only Grade 3 and 4 events were reported for other adverse events. In Study 2 all adverse events of all Grades were prospectively collected. In the EMTP trial, safety data were derived from case report forms that collected adverse event information. The forms specifically requested information on occurrence of allergic reactions, thrombotic events, hemorrhagic events, hepatobiliary disorders, pancreatic disorders, and hyperglycemia.

The incidence of non-hematologic, non-infectious, adverse events (all Grades) in Study 1, Study 2, and the EMTP trial is provided in Table 1.

Table 1: Per Patient Incidence of Non-Hematologic and Non-Infectious* Adverse Events**				
Type of Event	Description of Event (Collated Term)	Study 1 (IM) N=58	Study 2 (IV) N=30	EMTP (IM&IV) N=940
Allergic Reactions	<i>Total</i>	8 (14%)	11 (37%)	149 (16%)
	Hypersensitivity (systemic)	8 (14%)	11 (37%)	128 (14%)
	Local Reactions	0	0	31 (3%)
Liver Abnormalities	<i>Total</i>	7 (12%)	4 (13%)	42 (4%)
	Elevated transaminase	6 (10%)	4 (13%)	33 (4%)
	Hyperbilirubinemia	6 (10%)	0	8 (<1%)
	Hyperammonemia	0	0	7 (<1%)
Hyperglycemia	Hyperglycemia	7 (12%)	5 (17%)	35 (4%)
Gastrointestinal Symptoms Not Associated with Pancreatitis	<i>Total</i>	3 (5%)	6 (20%)	39 (4%)
	Nausea	2 (3%)	6 (20%)	23 (2%)
	Vomiting	3 (5%)	5 (17%)	28 (3%)
	Abdominal Pain/Discomfort	1 (2%)	0	13 (1%)
Pancreatitis	Pancreatitis	1 (2%)	2 (7%)	37 (4%)
Fever	Fever	2 (3%)	3 (10%)	36 (4%)
Clinical Coagulation Abnormalities	<i>Total</i>	1 (2%)	2 (7%)	27 (3%)
	Thrombosis***	1 (2%)	2 (7%)	20 (2%)
	Hemorrhagic Disorder	0	0	9 (1%)
Mucositis	Mucositis	0	2 (7%)	11 (1%)
Diarrhea	Diarrhea	0	1 (3%)	10 (1%)

*Hematologic and infectious adverse events observed in these studies are not included in this table. Patients were enrolled in uncontrolled trials and were receiving multi-agent myelosuppressive chemotherapy making causality unclear.

** Type of Event reported in more than 1% in EMTP trial

***Including pulmonary embolism and cerebrovascular accident

The incidence of Grade 3 or greater non-hematologic, non-infectious adverse reactions occurring with ERWINAZE in Study 1, Study 2 and EMTP trial is provided in Table 2.

Table 2: Incidence of Non-Hematologic, Non-Infectious, Grade 3 and 4 Adverse Reactions			
Description of Event -Collated Term	Study 1 (IM) N=58	Study 2 (IV) N=30	EMTP (IM&IV) N=940
Allergic Reactions	5 (9%)	1 (3%)	42 (4%)
-Hypersensitivity (systemic, Grade 3)	5 (9%)	1 (3%)	34 (4%)
-Anaphylactic Reaction (Grade 4)	0	0	8 (<1%)
Hyperglycemia	1 (2%)	1 (3%)	33 (4%)
Liver Abnormalities	3 (5%)	0	7 (<1%)
-Transaminases Abnormal	3 (5%)	0	6 (<1%)
-Hyperbilirubinemia	0	0	1 (<1%)
Pancreatitis	0	2 (7%)	8 (<1%)
Clinical Coagulation Abnormalities	0	0	9 (<1%)
-Thrombosis*	0	0	8 (<1%)

Table 2: Incidence of Non-Hematologic, Non-Infectious, Grade 3 and 4 Adverse Reactions			
Description of Event -Collated Term	Study 1 (IM) N=58	Study 2 (IV) N=30	EMTP (IM&IV) N=940
-Hemorrhagic Disorder	0	0	1 (<1%)
Gastrointestinal Symptoms Not Associated with Pancreatitis	1 (2%)	2 (7%)	6 (<1%)
-Abdominal Pain/Discomfort	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)
-Nausea	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)
-Vomiting	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)

*Including pulmonary embolism and cerebrovascular accident

6.2 Immunogenicity

As with most therapeutic proteins, patients may develop anti-drug antibodies (ADA) to ERWINAZE.

In a study with ERWINAZE treatment by intramuscular administration (Study 1), 6 of 56 (11%) patients treated with ERWINAZE developed antibodies to ERWINAZE. Of these 6 ADA positive patients, one experienced a hypersensitivity reaction during Study 1 (2%, 1 of 56). None of these 6 patients had neutralizing antibodies.

In a study with ERWINAZE treatment by intravenous administration (Study 2), 4 of 30 (13.3%) patients treated with ERWINAZE developed anti-ERWINAZE antibodies. Of these 4 patients who developed anti-ERWINAZE antibodies, 3 experienced hypersensitivity reactions (10%, 3 of 30) during the study. None of these 4 patients had neutralizing antibodies.

The presence of ADA to ERWINAZE is associated with a higher risk of hypersensitivity reactions in patients who received ERWINAZE through intravenous infusion compared to intramuscular administration of ERWINAZE.

Immunogenicity assays are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay and may be influenced by several factors such as: assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ERWINAZE with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies between ERWINAZE and other drugs have been performed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of ERWINAZE in pregnant women. In embryofetal development studies in rats and rabbits, asparaginase *Erwinia chrysanthemi* produced embryofetal toxicities and fetal abnormalities. ERWINAZE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data

In embryofetal development studies, asparaginase *Erwinia chrysanthemi* was administered intramuscularly every other day during the period of organogenesis to pregnant rats (at 500, 1000, or 2000 IU/kg) and rabbits (at 10, 25, and 40 IU/kg). In rats given 2000 IU/kg (approximately 50% of the recommended human dose, adjusted for body surface area), maternal toxicity of decreased body weight gain was observed, as well as a fetal finding of increased incidence of partially undescended thymic tissue.

In rabbits, maternal toxicity consisting of decreased body weight was observed at 40 IU/kg (approximately 2% of the recommended human dose, adjusted for body surface area). Increased post-implantation loss, a decrease in the number of live fetuses, and gross abnormalities (e.g., absent kidney, absent accessory lung lobe, additional subclavian artery, and delayed ossification) were observed at doses of ≥ 10 IU/kg (approximately 0.5% of the recommended human dose, adjusted for body surface area).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ERWINAZE is secreted in human milk. Because many drugs are secreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ERWINAZE, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

[see *Clinical Studies* (14)]

8.5 Geriatric Use

The safety and efficacy of ERWINAZE has not been studied in geriatric patients.

10 OVERDOSAGE

There are no known cases of overdose with ERWINAZE.

11 DESCRIPTION

ERWINAZE (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) contains an asparagine specific enzyme derived from *Erwinia chrysanthemi*. L-asparaginase is a tetrameric enzyme consisting of four identical subunits, each having a molecular weight of about 35 kDa. The activity of ERWINAZE is expressed in terms of International Units.

ERWINAZE is supplied as a sterile, lyophilized, white powder in vials. Each vial contains 10,000 International Units of asparaginase *Erwinia chrysanthemi*, and the following inactive ingredients: glucose monohydrate (5.0 mg), sodium chloride (0.5 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* catalyzes the deamidation of asparagine to aspartic acid and ammonia, resulting in a reduction in circulating levels of asparagine. The mechanism of action of ERWINAZE is thought to be based on the inability of leukemic cells to synthesize asparagine due to lack of asparagine synthetase activity, resulting in cytotoxicity specific for leukemic cells that depend on an exogenous source of amino acid asparagine for their protein metabolism and survival.

12.3 Pharmacokinetics

Based on a population PK model, the mean (%CV) half-life of intravenous ERWINAZE was 7.51 (23.9%) hours in contrast to a mean (%CV) half-life of 15.6 (20%) hours reported for intramuscular ERWINAZE. These differences in PK between intravenous and intramuscular ERWINAZE are reflected in the proportion of patients with 2-day and 3-day nadir serum asparaginase activity (NSAA) levels of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* ≥ 0.1 or 0.4 IU/mL [see *Clinical Studies* (14)].

Following administration of ERWINAZE 25,000 International Units/m² intramuscularly to 48 ALL patients aged ≥ 2 years to ≤ 18 years in Study 1 on a Monday, Wednesday, and Friday schedule for 6 doses, 100% of patients who completed Course 1 achieved NSAA levels ≥ 0.1 International Units/mL at either 48 hours (n=35) or 72 hours (n=13) post dose 3. Eighty percent (28/35) of those evaluated at 48 hours and 38% (5/13) evaluated at 72 hours had nadir serum asparaginase activity levels ≥ 0.4 International Units/mL [see *Clinical Studies* (14)].

Following intravenous administration of ERWINAZE 25,000 International Units/m² to 24 evaluable patients (aged $\geq$ 1 year to $\leq$ 17 years) in Study 2 on a Monday, Wednesday, and Friday schedule, 83% (20/24) and 43% (9/21) of patients who completed Course 1 achieved NSAA levels $\geq$ 0.1 International Units/mL at 48 hours post-dose 5 and 72 hours post dose 6, respectively. Twenty-nine percent (7/24) of those evaluated at 48 hours and no patients (0/21) evaluated at 72 hours had nadir serum asparaginase activity levels $\geq$ 0.4 International Units/mL [see *Clinical Studies* (14)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term carcinogenicity studies in animals have been performed with asparaginase *Erwinia chrysanthemi*. No studies that assess the mutagenic potential of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* have been conducted.

In a fertility and early embryonic development study in rats, asparaginase *Erwinia chrysanthemi* had no effect on male or female fertility when administered intramuscularly at doses of up to 2000 IU/kg (approximately 50% of the recommended human dose, when adjusted for total body surface area) every other day for a total of 35 doses. Findings in males included decreased sperm count at doses of more than 500 IU/kg (approximately 12% of the recommended human dose).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of ERWINAZE was established in Study 1, a single-arm, multi-center, open-label, safety and clinical pharmacology trial. Additional safety data were obtained in the ERWINAZE Master Treatment Protocol (EMTP), an expanded access program [see *Adverse Reactions* (6)]. Study 1 enrolled patients treated on National Cancer Institute (NCI)-sponsored cooperative group ALL protocols who were unable to continue to receive pegaspargase due to hypersensitivity reactions. The main outcome measure was determination of the proportion of patients who achieved a serum trough asparaginase level greater than or equal to 0.1 International Units/ mL. Serum trough asparaginase activity $\geq$ 0.1 International Units/ mL has been demonstrated to correlate with asparagine depletion (asparagine $<$ 0.4 mcg/mL or 3 μ M) and to serum levels that predict clinical efficacy. Patients received ERWINAZE 25,000 International Units/m² intramuscularly for two weeks (total 6 doses) as a replacement for each scheduled dose of pegaspargase remaining on their original treatment protocol.

Fifty-eight patients were enrolled in Study 1, of these 48 were evaluable for the main outcome measure based on availability of pharmacokinetic samples in Course 1. The median age was 11 years (2 to 18 years); 59% were male, 78% were White, 10% were Black/African American, 5% were Asian, and 7% were other or unknown. A total of 35% were Hispanic or Latino.

Study 1 met its main outcome measure of demonstrating that greater than 50% of the patients achieved the pre-specified trough asparaginase activity level of $\geq$ 0.1 International Units/ mL at 48 or 72 hours following the third dose. Results for the main outcome measure and for an exploratory analysis using a higher cut-off (trough serum asparaginase activity levels $\geq$ 0.4 International Units/mL are presented in Table 3 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The safety and efficacy of intravenous administration were determined in Study 2 by characterizing the PK of a 25,000 International Units/m² ERWINAZE dose given 3 days per week on a Monday, Wednesday, and Friday schedule for up to 30 weeks. This open-label, single-arm, multicenter PK study enrolled 30 patients. The main outcome measure was determination of the proportion of patients with 2-day NSAA levels (48-hour levels taken after the fifth dose) $\geq$ 0.1 International Units/mL in the first 2 weeks of ERWINAZE treatment.

Of the thirty patients enrolled, 24 were evaluable for the main outcome measure based on the pharmacokinetic samples in Course 1. The median age was 7 years (1-17 years), 63% were male, 27% were Hispanic or Latino, 83% were White, 3% were Black/African American, 7% were Asian, and 7% were other (American Indian, Alaska Native, or Indian).

In Study 2, serum asparaginase activity of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* was determined in 24 evaluable patients (aged ≥ 1 year to ≤ 17 years) following intravenous administration of ERWINAZE 25,000 International Units/m². Five minutes after the 60-minute infusion in Course 1, the mean asparaginase activity level was 12.65 ± 3.16 International Units/mL post-dose 1 and 12.11 ± 3.11 International Units/mL post dose 4. The main study objective was met with an asparaginase activity level of ≥ 0.1 International Units/mL 48 hours after the fifth dose observed in 83% of patients. The 72-hour post dose 6 asparaginase activity level of ≥ 0.1 International Units/mL was the secondary endpoint, with 43% of patients achieving this endpoint. Results are presented in Table 3 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Table 3: Proportion of Patients with Sustained Asparaginase Activity in Study 1 (IM) and Study 2 (IV)

Trough sampling time	Proportion (n/N) and 95% CI with asparaginase activity ≥ 0.1 International Units/mL		Proportion (n/N) and 95% CI with asparaginase activity ≥ 0.4 International Units/mL	
	Study 1 (IM) ^a	Study 2 (IV) ^b	Study 1 (IM) ^a	Study 2 (IV) ^b
48-hour	100% (35/35) [90, 100]	83% (20/24) [63, 95]	80% (28/35) [64, 90]	29% (7/24) [13, 51]
72-hour	100% (13/13) [77, 100]	43% (9/21) [22, 66]	38% (5/13) [18, 65]	0% (0/21) [0, 16]

a. Trough sampling time is post-dose 3 at 48 and 72

b. Trough sampling time is post-dose 5 at 48 hours and post-dose 6 for 72 hours

16 HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

ERWINAZE is a sterile, white lyophilized powder supplied in a clear 3 mL glass vial. Each carton of ERWINAZE (NDC 57902-249-05) contains 5 vials. Each single vial (NDC 57902-249-01) contains 10,000 International Units asparaginase *Erwinia chrysanthemi*.

Store unused or unopened vials and cartons at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Protect from light. Do not use ERWINAZE after the expiration date on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Instruct patients on the risk of allergic reactions, including anaphylaxis. Describe the symptoms of allergic reactions, including anaphylaxis, and instruct the patient to seek medical advice immediately if they experience such symptoms.
- Instruct patients on the risk of pancreatitis and to seek medical advice immediately if they experience abdominal pain.
- Instruct patients on the risk of hyperglycemia and glucose intolerance. Advise patients to seek medical advice if they experience excessive thirst or any increase in the volume or frequency of urination.
- Instruct patients on the risk of thrombosis and hemorrhage and to seek medical advice immediately if they experience headache, arm or leg swelling, shortness of breath, and chest pain.

Manufactured by:
Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304
U.S. License No. 1901

Erwinaze[®] is a registered trademark of Public Health England.

添付文書概要

以下の概要は Erwinaze®を安全かつ効果的に使用するための全ての情報を含んでいない。Erwinaze 添付文書全文を参照する事。

ERWINAZE (*asparaginase Erwinia chrysanthemi*)

筋注又は静注投与用注射剤

米国初回承認年：2011 年

最近の主な改訂箇所

用法・用量 (2.1)	2014 年 12 月
警告及び使用上の注意 (5)	2014 年 12 月
警告及び使用上の注意 (5.1)	2014 年 3 月
警告及び使用上の注意 (5.3)	2014 年 3 月

効能・効果

ERWINAZE(*asparaginase Erwinia chrysanthemi*、以下”本薬”)は、アスパラギン特異的酵素であり、大腸菌由来アスパラギナーゼに対して過敏症を発現した急性リンパ性白血病 (ALL) 患者の治療に、多剤併用化学療法レジメンの構成要素の一つとして使用する(1)。

用法・用量

- ・ペグアスパラギナーゼの投与を切替える場合：予定されていたペグアスパラギナーゼの各投与に対する推奨用量は、25,000 IU/m²を週 3 回 (月曜・水曜・金曜)、計 6 回筋肉内または静脈内投与する。(2.1)
- ・天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの投与を切替える場合：予定されていた天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの各投与に対し、推奨用量は、25,000 IU/m²を筋肉内または静脈内投与する。(2.1)

剤形及び含量

- ・1 バイアルあたり 10,000 IU の凍結乾燥粉末

禁忌

- ・本薬に対して重篤な過敏症反応 (アナフィラキシーなど) の既往がある患者 (4)
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な膵炎の既往がある患者 (4)
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な血栓症の既往がある患者 (4)
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な出血性事象の既往がある患者 (4)

警告及び使用上の注意

- ・下記が発現した際は本薬を中止する事：
 - アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応 (5.1)
 - 重篤もしくは出血性膵炎 (5.2)
- ・ブドウ糖不耐性が報告されており、一部の症例では不可逆である可能性がある。定期的に測定を行い、高血糖に対しては必要に応じてインスリン療法を行うこと (5.3)

- ・血栓症、出血：回復するまで本薬を中止すること（5.4）

副作用

最も多い副作用（発現率 1%以上）：全身性過敏症、高血糖、トランスアミナーゼ異常、発熱、膵炎、局所反応、嘔吐、悪心、血栓症、高ビリルビン血症、腹部痛・腹部不快感、及び下痢である。

副作用連絡先は **Jazz Pharmaceuticals, Inc. 1-800-520-5568** 又は **FDA 1-800-FDA-1088**、
www.fda.gov/medwatch.

"17 患者に伝えるべき情報"を確認すること

2014 年 12 月改訂

添付文書全文:目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 推奨用量
 - 2.2 調製と取扱いに関する指示
 - 2.3 投与に関する指示
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 過敏症反応
 - 5.2 膵炎
 - 5.3 ブドウ糖不耐性
 - 5.4 血栓症及び出血
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験
 - 6.2 免疫原性
- 7 薬物相互作用
- 8 特定の集団における使用
 - 8.1 妊婦への投与
 - 8.3 授乳婦への投与
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 癌原性、変異原性、及び生殖毒性（受胎能の障害）

14 臨床試験

16 包装／保存及び取扱い

17 患者に伝えるべき情報

*添付文書全文に含まれていない主項目及び副項目は記載されていない

1 効能・効果

ERWINAZE（エルウィナーゼ、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ）（以下、「本剤」）は、大腸菌由来アスパラギナーゼに対して過敏症を発現した急性リンパ性白血病（ALL）患者の治療に、多剤併用化学療法レジメンの構成要素の一つとして使用する。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

ペグアスパラギナーゼの投与を切替える場合：

予定されていたペグアスパラギナーゼの各投与に対する推奨用量は、25,000 IU/m²を週3回（月曜・水曜・金曜）、計6回筋肉内または静脈内投与する。

天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの投与を切替える場合：

予定されていた天然型大腸菌由来アスパラギナーゼの各投与に対し、推奨用量は、治療期間内に25,000 IU/m²を筋肉内または静脈内投与する。

本剤を静脈内投与する場合、（投与前の）血清アスパラギナーゼ活性最低値（NSAA）のモニタリングを検討し、期待される NSAA が達成されない場合は筋肉内投与への切り替えを検討すること（「12.3 臨床薬理」参照）。

2.2 調製と取扱いに関する指示

1. 溶解する前に、本剤粉末に粒子状の異物や変色がないか目視で確認する。異物や変色が認められたバイアルは廃棄すること。
2. 保存剤を含まない0.9%無菌塩化ナトリウム注射液（USP）1～2 mL をバイアルの内壁に沿って緩徐に注入し、バイアルの内容物を溶解すること。
3. 溶解用の溶液は粉末に向けて直接勢いよく注入しないこと。溶液1 mL で溶解した場合の濃度は10,000 IU/mL である。溶液2 mL で溶解した場合の濃度は5,000 IU/mL である。
4. 穏やかに振り混ぜて内容物を溶解する。バイアルを激しく振ったり逆さにしたりしないこと。
5. 本剤は溶解すると無色透明の溶液となる。溶解後に溶液を確認し、肉眼で見える粒子やタンパク質の凝集が認められた場合は廃棄すること。
6. 必要な投与量を計算し、算出した投与量を得るために必要な薬液量を算出する。
7. 溶解後15分以内に、算出した投与量を得るために必要な量の薬液をバイアルからポリプロピ

レン製シリンジで抜き取る。静脈内投与の場合、室温の生理食塩液 100 mL を含んだ IV 点滴用バッグに溶解した本剤を緩徐に注入する。IV バッグは振ったり押しつぶしたりしないこと。

8. 溶解後の薬液が残った場合、未使用の薬液を保管または再利用してその後の投与に使用しないこと。未使用の薬液は廃棄すること。

9. 溶解後の薬液は冷凍・冷蔵せず、4 時間以内に投与するか、廃棄すること（「包装／保存及び取扱い」16 項を参照）。

2.3 投与に関する指示

本剤は、筋肉内投与または静脈内投与が可能である。

・筋肉内投与の場合、溶解後の本剤の薬液量は注射部位 1 ヶ所につき 2 mL を限度とする。薬液量が 2 mL を超える場合は複数の部位に注射すること。

・静脈内投与の場合、本剤を生理食塩液 100 mL に溶解し、1 時間かけて点滴すること。本剤投与中に同じ静脈内投与ラインから他の静注用薬剤を投与しないこと。

3 剤形及び含量

凍結乾燥粉末、1 バイアルあたり 10,000 IU

4 禁忌

- ・本剤に対して重篤な過敏症反応（アナフィラキシーなど）の既往がある患者
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な膵炎の既往がある患者
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な血栓症の既往がある患者
- ・L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な出血性事象の既往がある患者

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

臨床試験において、本剤投与後にグレード 3 及び 4 の過敏性反応が 5% の患者で発現した（「6.1 副作用」参照）。

本剤の投与は、アナフィラキシーの治療に必要な薬剤と蘇生設備のある環境で行うこと。重篤な過敏症反応が発現した場合は、本剤の使用を中止し、適切な治療を開始すること。

5.2 膵炎

臨床試験において、4% の患者で膵炎が報告されている（「6.1 副作用」参照）。

膵炎に矛盾しない症状がみられる患者の評価を行い、診断を確定すること。72 時間以上続く腹痛と基準値上限の 2.0 倍以上のアミラーゼ上昇がみられる重度の膵炎や出血性の膵炎が発現した場合は、本剤の使用を中止すること。重度の膵炎は、アスパラギナーゼの追加投与の禁忌である。軽度の膵炎の場合は、徴候や症状が沈静化し、アミラーゼも正常値に戻るまで、本剤の使用を中止する。回復すれば、本剤による治療を再開してもよい。

5.3 ブドウ糖不耐性

臨床試験において、本剤投与中の患者の5%でブドウ糖不耐症が報告されている(「6.1 副作用」参照)。一部の患者ではブドウ糖不耐症が不可逆的な場合がある。投与開始前及び投与中は定期的に患者の血糖値を測定すること。高血糖の患者には必要に応じてインスリン療法を行うこと。

5.4 血栓症及び出血

大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ療法、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ療法ともに、矢状静脈洞血栓症及び肺塞栓症を含む重篤な血栓性事象が報告されている。本剤を2週間筋肉内投与後、大多数の患者で凝固タンパク質(フィブリンゲン、プロテインC活性、プロテインS活性及びアンチトロンビンIII)の低下が認められた。血栓性または出血性の事象が発現した場合は、症状回復まで本剤の使用を中止すること。症状回復後は本剤の投与を再開してもよい。

6 副作用

下記の重篤な副作用については、表示ラベルの他の項に、より詳しく記載されている。

- ・ 過敏症反応(「警告及び使用上の注意」5.1項を参照)
- ・ 膵炎(「警告及び使用上の注意」5.2項を参照)
- ・ ブドウ糖不耐性(「警告及び使用上の注意」5.3項を参照)
- ・ 血栓症及び出血(「警告及び使用上の注意」5.4項を参照)

本剤を用いた治療において最も多い副作用(発現率1%以上)は、全身性過敏症、高血糖、トランスアミナーゼ異常、発熱、膵炎、局所反応、嘔吐、悪心、血栓症、高ビリルビン血症、腹部痛・腹部不快感及び下痢である。

6.1 臨床試験

臨床試験は、管理下ではあるが多様な条件下で行われるため、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と他の薬剤の臨床試験における発現率との直接の比較はできない。また、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは、多施設共同単群非盲検の安全性及び臨床薬理試験である試験1(筋肉内投与)と、拡大アクセスプログラムである Erwinaze Master Treatment Protocol (EMTP; 筋肉内投与、静脈内投与、その他の投与経路または投与経路不明)、及び本剤の静脈内投与による多施設共同単群非盲検の薬物動態(PK)試験である試験2で収集された情報に基づく。

試験1では、米国国立がん研究所(National Cancer Institute; NCI)が資金提供した共同グループの急性リンパ性白血病(ALL)を対象とした治験実施計画書による投与を受けたが過敏性反応のためペグアスパラギナーゼの投与継続が不能であった患者58例が登録された。患者に対し、当初の治験実施計画書で予定されていたペグアスパラギナーゼの未実施分の各定期投与の代替として、本剤25,000 IU/m²を月曜、水曜及び金曜の投与スケジュールで計6回筋肉内投与した。試験1の対象母集団は、年齢中央値11歳(2~18歳)、男性59%で、白人78%、黒人・アフリカ系アメリカ人10%、

アジア系 5%、その他または不明 7%であった。35%がヒスパニック系またはラテン系であった。試験 1 では、本剤の 1~9 コースの投与が行われた。また、76% (58 例中 44 例) が予定されていた投与をすべて完了した。14 例 (24%) で完了前に投与が中止され、中止の理由は、アレルギー反応 7 例、医師または患者の選択 5 例、疾患進行 1 例、最先端治療を用いた治験実施計画書に従った投与期間中の中止 1 名であった。他の化学療法は、患者に処方された治療レジメンに従ってすべて継続された (「14 臨床試験」参照)。

試験 2 では、天然型大腸菌由来アスパラギナーゼまたはペグアスパラギナーゼでアレルギーを発現した患者 30 例が登録された [29 例は ALL の治療、1 例はリンパ芽球性リンパ腫 (LBL) の治療を受けていた]。患者に対し、当初の治験実施計画書で予定されていた未実施分の投与の代替として、本剤 25,000 IU/m² を月曜、水曜及び金曜の投与スケジュールで (計 6 回) 静脈内投与した。試験 2 の対象母集団は、年齢中央値 7 歳 (1~17 歳)、男性 63%で、ヒスパニック系またはラテン系 27%、白人 83%、黒人・アフリカ系アメリカ人 3%、アジア系 7%、及びその他 (アメリカ先住民、アラスカ先住民またはインド系) 7%であった (「14 臨床試験」参照)。

EMTP 試験では、大腸菌由来アスパラギナーゼに対して全身性過敏症を発現後に本剤の投与を受けた ALL 患者またはリンパ芽球性リンパ腫患者 1,368 例が登録された。1,368 例中 940 例で安全性データが得られ、年齢中央値 9 歳 (0~76 歳)、男性 63%で、白血病 91%、リンパ腫 3%、疾患情報不明 6%であった。複数のスケジュール及び治療センターの基準に従って、患者に対し本剤を 20,000~25,000 IU/m² の用量範囲で投与した。投与経路は、筋肉内投与 852 例、静脈内投与 29 例、その他または不明 59 例であった。EMTP 試験で予定されていた本剤の投与回数は 3~48 回であった。患者の 78% (893 例中 693 例) が予定された投与をすべて受け、処方された治療レジメンを完了できた。

試験 1 及び試験 2 では、安全性情報を前向きかつ体系的に収集した。試験 1 では、特に注目に値する有害事象 (アレルギー、肺炎、凝固障害 (出血、血栓症、梗塞)、高ビリルビン血症、高血糖、高脂血症、ケトアシドーシス、中枢神経系事象 (出血、血栓症または梗塞、脳静脈血栓症)) については全グレードの事象が報告され、他の有害事象についてはグレード 3 及び 4 の事象のみが報告された。試験 2 では、全グレードのすべての有害事象を前向きに収集した。EMTP 試験では、有害事象情報を収集した症例報告書から安全性データを得た。症例報告書では、アレルギー反応、血栓性事象、出血性事象、肝胆道系障害、脾臓障害及び高血糖の発現に関する情報の記載を明確に求めた。

試験 1、試験 2 及び EMTP 試験における非血液学的及び非感染性の有害事象（全グレード）の発現率を表 1 に示す。

表 1：非血液学的及び非感染症*有害事象**の発現率				
有害事象分類	有害事象 (統一用語)	Study 1 (IM) N=58	Study 2 (IV) N=30	EMTP (IM&IV) N=940
アレルギー反応	合計	8 (14%)	11 (37%)	149 (16%)
	過敏症（全身性）	8 (14%)	11 (37%)	128 (14%)
	局所反応	0	0	31 (3%)
肝障害	合計	7 (12%)	4 (13%)	42 (4%)
	トランスアミナーゼ上昇	6 (10%)	4 (13%)	33 (4%)
	高ビリルビン血症	6 (10%)	0	8 (<1%)
	高アンモニア血症	0	0	7 (<1%)
高血糖	高血糖	7 (12%)	5 (17%)	35 (4%)
膵炎を除いた胃腸障害	合計	3 (5%)	6 (20%)	39 (4%)
	悪心	2 (3%)	6 (20%)	23 (2%)
	嘔吐	3 (5%)	5 (17%)	28 (3%)
	腹部痛・腹部不快感	1 (2%)	0	13 (1%)
膵炎	膵炎	1 (2%)	2 (7%)	37 (4%)
発熱	発熱	2 (3%)	3 (10%)	36 (4%)
凝固障害	合計	1 (2%)	2 (7%)	27 (3%)
	血栓症***	1 (2%)	2 (7%)	20 (2%)
	出血性障害	0	0	9 (1%)
粘膜炎	粘膜炎	0	2 (7%)	11 (1%)
下痢	下痢	0	1 (3%)	10 (1%)

*これらの試験で認められた血液学的有害事象及び感染性有害事象はこの表に含まれていない。患者は非対照試験に登録され、多剤併用による骨髄抑制化学療法を受けていたため因果関係は不明である。

**EMTP 試験において 1%以上で報告された事象の種類

***肺塞栓症及び脳血管障害を含む

試験 1、試験 2 及び EMTP 試験における本剤の投与により発現したグレード 3 以上の非血液学的及び非感染性の有害事象の発現率を表 2 に示す(下線部:原本と異なるが提携会社に確認し訂正した)。

表 2：グレード 3 及びグレード 4 の非血液学的及び非感染症*有害事象**の発現率			
有害事象分類 -校合語 (collated term)	Study 1 (IM) N=58	Study 2 (IV) N=30	EMTP (IM&IV) N=940
アレルギー反応	5 (9%)	1 (3%)	42 (4%)
-過敏症 (全身性,グレード 3)	5 (9%)	1 (3%)	34 (4%)
-アナフィラキシー反応 (グレード 4)	0	0	8 (<1%)
高血糖	1 (2%)	1 (3%)	33 (4%)
肝障害	3 (5%)	0	7 (<1%)
-トランスアミナーゼ委譲	3 (5%)	0	6 (<1%)
-高ビリルビン血症	0	0	1 (<1%)
膵炎	0	2 (7%)	8 (<1%)
凝固障害	0	0	9 (<1%)
-血栓症*	0	0	8 (<1%)
-出血性障害	0	0	1 (<1%)
膵炎を除いた胃腸障害	1 (2%)	2 (7%)	6 (<1%)
-腹部痛・腹部不快感	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)
-悪心	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)
-嘔吐	1 (2%)	1 (3%)	3 (<1%)

*肺塞栓症及び脳血管障害を含む

6.2 免疫原性

多くの治療用タンパク質製剤と同様に、患者は本剤に対する抗薬物抗体 (ADA) を発現する可能性がある。

本剤の筋肉内投与を行った試験 (試験 1) において、本剤の投与を受けた患者 56 例中 6 例 (11%) が本剤に対する抗体を発現した。これら 6 例の ADA 陽性患者のうち、1 例が試験 1 の期間中に過敏性反応を発現した (2%、56 例中 1 例)。これら 6 例に中和抗体を持つ者はいなかった。

本剤の静脈内投与を行った試験 (試験 2) において、本剤の投与を受けた患者 30 例中 4 例 (13.3%) が本剤に対する抗体を発現した。これら 4 例の本剤に対する抗体を発現した患者のうち、3 例が試験期間中に過敏性反応を発現した (10%、30 例中 3 例)。これら 4 例に中和抗体を持つ者はいなかった。

本剤に対する ADA の存在により、本剤の静脈内投与を受けた患者では筋肉内投与を受けた患者よりも過敏性反応のリスクが高かった。

免疫原性の分析は分析の感度及び特異性に大きく左右され、分析方法、試料の取り扱い、試料採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患といった複数の因子に影響される場合がある。こういった理由から、本剤に対する抗体の発現率を他の製剤に対する抗体の発現率と比較すると、誤解が生じる可能性がある。

7 薬物相互作用

本剤と他の薬剤との薬物相互作用に関する正式な試験は行っていない。

8 特定の集団における使用

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC

リスクの要約

本剤は、妊婦を対象とした適切かつ十分な対照試験が行われていない。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼによって、胚・胎児毒性と胎児異常が発現した。妊娠中に本剤を使用する場合は、胎児に対する潜在的リスクに見合う潜在的利益がある場合に限るべきである

動物のデータ

胚・胎児発生試験において、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼを、妊娠中のラットに 500、1000、または 2000 IU/kg の用量で、妊娠中のウサギに 10、25、40 IU/kg の用量で、器官形成期間中に一日おきに筋肉内投与した。ラットでは、2000 IU/kg（体表面積で調整した、ヒトにおける推奨用量の約 50%）投与群で、体重増加抑制の母体毒性とともに、胎児において胸腺組織の部分的な下降不全の発生率増加が認められた。

ウサギでは、40 IU/kg（体表面積で調整した、ヒトにおける推奨用量の約 2%）投与群で、体重減少の母体毒性が認められた。10 IU/kg（体表面積で調整した、ヒトにおける推奨用量の約 0.5%）及びそれ以上の投与群で、着床後損失の増加、生存胎児数の減少、肉眼的異常（腎臓欠失、副肺葉欠失、余分な鎖骨下動脈、骨化遅延）が認められた。

8.3 授乳婦への投与

本剤がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤が母乳中には分泌されることが、本剤の投与により、授乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから、授乳を中止するかどうか、あるいは本剤の投与を中止するかどうかについては、授乳婦に対する本剤の重要性を考慮して決定する必要がある。

8.4 小児への投与

(「14. 臨床試験」を参照)。

8.5 高齢者への投与

高齢者を対象とした本剤の安全性及び有効性の試験は行われていない。

10 過量投与

本剤の過量投与の症例は報告されていない。

11 性状

本剤 (*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ) は、*Erwinia chrysanthemi* 由来のアスパラギン特異的酵素である。L-アスパラギナーゼは、同一のサブユニット (分子量が約 35 kDa) 4 個からなる四量体の酵素である。本剤の活性は国際単位 (IU) で表示する。

本剤は、バイアルに入った白色の凍結乾燥無菌粉末製剤である。各バイアルには、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ 10,000 IU と、不活性成分のグルコース水和物 (5.0 mg) 及び塩化ナトリウム (0.5 mg) が含まれる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Erwinia chrysanthemi 由来アスパラギナーゼは、アスパラギンがアスパラギン酸とアンモニアにアミド分解するのを触媒することによって、アスパラギンの循環濃度を低下させる。本剤の作用機序は、アスパラギンシンテターゼ活性の欠如により、白血病細胞がアスパラギンを生成できず、その結果、外因性アスパラギンにタンパク質の代謝と生存を依存している白血病細胞に特異的な細胞毒性が生じることに基づいていると考えられる。

12.3 薬物動態

母集団 PK モデルに基づき、本剤の静脈内投与による平均 (%CV) 半減期は 7.51 時間 (23.9%) であったのに対し、筋肉内投与による平均 (%CV) 半減期は 15.6 時間 (20%) であった。本剤の静脈内投与と筋肉内投与におけるこれらの PK の違いは、2 日間及び 3 日間の *Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼの血清アスパラギナーゼ活性最低値 (NSAA) が 0.1 IU/mL または 0.4 IU/mL 以上であった患者の割合を反映している (「14 臨床試験」参照)。

試験 1 において 2 歳以上 18 歳以下の ALL 患者 48 例に対し本剤 25,000 IU/m² を月曜、水曜及び金曜の投与スケジュールで計 6 回筋肉内投与後、1 コース目を完了した患者の 100% が 3 回目の投与後 48 時間 (35 例) または 72 時間 (13 例) のいずれかで NSAA $\geq$ 0.1 IU/mL を達成した。48 時間後に評価した患者の 80% (35 例中 28 例)、及び 72 時間後に評価した患者の 38% (13 例中 5 例) で、

血清アスパラギナーゼ活性最低値が 0.4 IU/mL 以上であった（「14 臨床試験」参照）。

試験 2 において評価可能な患者 24 例（1 歳以上 17 歳以下）に対し本剤 25,000 IU/m²を月曜、水曜及び金曜の投与スケジュールで静脈内投与後、1 コース目を完了した患者のうち 5 回目の投与後 48 時間では 83%（24 例中 20 例）、6 回目の投与後 72 時間では 43%（21 例中 9 例）が NSAA $\geq$ 0.1 IU/mL を達成した。48 時間後に評価した患者の 29%（24 例中 7 例）及び 72 時間後に評価した患者の 0%（21 例中 0 例）で血清アスパラギナーゼ活性最低値が 0.4 IU/mL 以上であった（「14 臨床試験」参照）。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、及び生殖毒性（受胎能の障害）

Erwinia chrysanthemi 由来アスパラギナーゼについて、動物を用いた長期発癌性試験は行われていない。また、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼの変異原性を評価するための試験も行われていない。

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験において、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼを最大 2000 IU/kg（総体表面積で調整した、ヒトにおける推奨用量の約 50%）の用量で一日おきに計 35 回、筋肉内投与したが、雌雄ともに受胎能に影響は認められなかった。雄では、500 IU/kg（ヒトにおける推奨用量の約 12%）より多い用量で、精子数減少が認められた。

14 臨床試験

本剤の安全性と有効性は、試験 1 の多施設共同単群非盲検の安全性及び臨床薬理試験において確立されている。拡大アクセスプログラムである Erwinaze Master Treatment Protocol (EMTP) からは、追加の安全性データが得られている（「6. 副作用」を参照）。試験 1 には、National Cancer Institute（米国国立がん研究所、NCI）が資金を提供した共同グループの ALL プロトコールによる治療を受け、過敏症反応のためにPEGアスパラギナーゼの投与を継続できなかった患者を登録した。主要転帰は、アスパラギナーゼの血清トラフ濃度が 0.1 IU/mL 以上に達した患者の割合とした。アスパラギナーゼ活性について、0.1 IU/mL 以上の血清トラフ濃度は、アスパラギン枯渇（アスパラギン濃度が 0.4 μ g/mL（3 μ M）未満）に相関し、臨床的有效性を予測する血中濃度にも相関することが示されている。患者には、元の治療プロトコールにおいて残ったPEGアスパラギナーゼの各定期的投与の代替として、2 週間にわたり計 6 回、本剤 25,000 IU/m²の筋肉内投与を行った。

58 名の患者を試験 1 に登録し、そのうち 48 名について、コース 1 における薬物動態試料の有効性に基づく主要転帰測定項目の評価が可能であった。年齢の中央値は 11 歳（年齢範囲 2～18 歳）で、59%が男性、78%が白人、10%が黒人・アフリカ系アメリカ人、5%がアジア人、7%がその他・不明であった。全体の 35%がヒスパニック系・ラテン系アメリカ人であった

試験 1 は、3 回目の投与後 48～72 時間で、事前に定めたアスパラギナーゼ活性のトラフ濃度（0.1 IU/mL 以上）に達した患者が 50%を超え、主要転帰の基準を満たした。主要転帰の測定結果と、よ

り高いカットオフ値（アスパラギナーゼ活性の血清トラフ濃度 0.4 IU/mL 以上）を用いた探索的分析の結果を表 3 に示す（「臨床薬理」12.3 項を参照）。

試験 2 では、本剤 25,000 IU/m² を週 3 回月曜、水曜及び金曜の投与スケジュールで 30 週まで投与した場合の PK 特性の評価を行い、静脈内投与の安全性及び有効性を検討した。この多施設共同単群非盲検 PK 試験には患者 30 例が登録された。主要転帰評価項目は、本剤投与の最初の 2 週間における 2 日間の NSAA 値（5 回目の投与後 48 時間の値）が 0.1 IU/mL 以上であった患者の割合の算出であった。

登録された 30 例のうち、24 例で 1 コース目の薬物動態用検体に基づく主要転帰評価項目の評価が可能であった。年齢中央値 7 歳（1～17 歳）、男性 63%で、ヒスパニック系またはラテン系 27%、白人 83%、黒人・アフリカ系アメリカ人 3%、アジア系 7%、及びその他（アメリカ先住民、アラスカ先住民またはインド系）7%であった。

試験 2 では、本剤 25,000 IU/m² を静脈内投与後に評価可能であった 24 例（1 歳以上 17 歳以下）における *Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼの血清中アスパラギナーゼ活性を測定した。1 コース目の 60 分間投与の 5 分後の平均アスパラギナーゼ活性は、1 回目の投与後では 12.65±3.16 IU/mL、4 回目の投与後では 12.11±3.11 IU/mL であった。83%の患者で、5 回目の投与後 48 時間のアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上で、試験の主要目的が満たされた。また副次評価項目は 6 回目の投与後 72 時間のアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 以上で、43%の患者がこれを達成した。結果を表 3 に示す（「12.3 臨床薬理」参照）。

表 3：Study 1 (IM)と Study 2 (IV)においてアスパラギナーゼ活性を持続させた患者の割合				
トラフサンプリング時間	アスパラギナーゼ活性 ≥ 0.1 IU/mL の割合 (n/N) 及び 95% 信頼性区間		アスパラギナーゼ活性 ≥ 0.4 IU/mL の割合 (n/N) 及び 95% 信頼性区間	
	Study 1 (IM) ^a	Study 2 (IV) ^b	Study 1 (IM) ^a	Study 2 (IV) ^b
48 時間	100% (35/35) [90 , 100]	83% (20/24) [63 , 95]	80% (28/35) [64 , 90]	29% (7/24) [13 , 51]
72 時間	100% (13/13) [77 , 100]	43% (9/21) [22 , 66]	38% (5/13) [18 , 65]	0% (0/21) [0 , 16]

a. トラフ検体採取時点は 3 回目の投与後 48 時間及び 72 時間

b. トラフ検体採取時点は 5 回目の投与後 48 時間及び 6 回目の投与後 72 時間

16 包装／保存及び取扱い

本剤は、透明の 3 mL のガラスバイアルに入った白色の凍結乾燥無菌粉末剤である。本剤のカートン（NDC 57902-249-05）1 箱にバイアルが 5 本入っている。バイアル（NDC 57902-249-01）1 本に *Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼが 10,000 IU 入っている。

未使用・未開封のバイアルやカートンを 36～46°F（2～8°C）で保存すること。遮光すること。バイアルに記載の有効期限を過ぎた本剤は、使用しないこと。

17 患者に伝えるべき情報

- アナフィラキシーなどのアレルギー反応が起こるリスクを患者に知らせること。アナフィラキシーなどのアレルギー反応の症状について説明し、これらの症状が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。
- 膵炎のリスクについて患者に説明し、腹痛が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。
- 高血糖及びブドウ糖不耐性のリスクについて患者に説明すること。過度の口渇や尿量の増加又は頻尿が起こった場合は、直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。
- 血栓症及び出血のリスクについて患者に説明し、頭痛、上肢・下肢の腫脹、息切れ、胸痛が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。

製造販売元：

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94304

U.S. License No. 1901

Erwinase[®]は、英国健康保護庁（Health Protection Agency）の登録商標である。

ERW-0045(1)

1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	2
-------------------	---

図表目次

図 1.7-1 同種同効品一覧表.....	3
-----------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

本剤（アーウィナーゼ筋注用 10000）及び同種同効品（ロイナーゼ[®]注用 5000 及び 10000）の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	クリサントスパーゼ	L-アスパラギナーゼ
販売名	アーウィナーゼ [®] 筋注用 10000	ロイナーゼ [®] 注用 5000、10000
会社名	大原薬品工業株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	—	2005 年 9 月 15 日 (ロイナーゼ注として 1971 年 6 月 25 日)
再審査年月日 再評価年月日	—	該当しない
規制区分	(未定)・処方箋医薬品	劇薬・処方箋医薬品
化学構造式	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蛋白質 ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDVVEE SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY	321 のアミノ酸から成るサブユニット 4 つで構成される蛋白質 ¹Leu-Pro-Asn-Ile-Thr-Ile-Leu-Ala-Thr-Gly-Gly-Thr-Ile-Ala-Gly-Gly-Gly-Asp-Ser-Ala- ²¹Thr-Lys-Ser-Asn-Tyr-Thr-Ala-Gly-Lys-Val-Gly-Val-Glu-Asn-Leu-Val-Asn-Ala-Val-Pro- ⁴¹Gln-Leu-Lys-Asp-Ile-Ala-Asn-Val-Lys-Gly-Glu-Gln-Val-Val-Asn-Ile-Gly-Ser-Gln-Asp- ⁶¹Met-Asn-Asp-Asp-Val-Trp-Leu-Thr-Leu-Ala-Lys-Lys-Ile-Asn-Thr-Asp-Cys-Asp-Lys-Thr- ⁸¹Asp-Gly-Phe-Val-Ile-Thr-His-Gly-Thr-Asp-Thr-Met-Glu-Glu-Thr-Ala-Tyr-Phe-Leu-Asp- ¹⁰¹Leu-Thr-Val-Lys-Cys-Asp-Lys-Pro-Val-Met-Val-Gly-Ala-Met-Arg-Pro-Ser-Thr-Ser-Met- ¹²¹Ser-Ala-Asp-Gly-Pro-Phe-Asn-Leu-Tyr-Asn-Ala-Val-Thr-Ala-Ala-Asp-Lys-Ala-Ser-Ala- ¹⁴¹Asn-Arg-Gly-Val-Leu-Val-Met-Asn-Asp-Thr-Val-Leu-Asp-Gly-Arg-Asp-Val-Thr-Lys-Thr- ¹⁶¹Asn-Thr-Thr-Asp-Val-Ala-Thr-Phe-Lys-Ser-Val-Asn-Tyr-Gly-Pro-Leu-Gly-Tyr-Ile-His- ¹⁸¹Asp-Gly-Lys-Ile-Asp-Tyr-Gln-Arg-Thr-Pro-Ala-Arg-Lys-His-Thr-Ser-Asp-Thr-Pro-Phe- ²⁰¹Asp-Val-Ser-Lys-Leu-Asn-Glu-Leu-Pro-Lys-Val-Gly-Ile-Val-Tyr-Asn-Tyr-Ala-Asn-Ala- ²²¹Ser-Asp-Leu-Pro-Ala-Lys-Ala-Leu-Val-Asp-Ala-Gly-Tyr-Asp-Gly-Ile-Val-Ser-Ala-Gly- ²⁴¹Val-Gly-Asp-Gly-Asn-Leu-Tyr-Lys-Thr-Val-Phe-Asp-Thr-Leu-Ala-Thr-Ala-Ala-Lys-Asp- ²⁶¹Gly-Thr-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Arg-Val-Pro-Thr-Gly-Ala-Thr-Thr-Gln-Asp-Ala-Glu-Val- ²⁸¹Asp-Asp-Ala-Lys-Tyr-Gly-Phe-Val-Ala-Ser-Gly-Thr-Leu-Asn-Pro-Gln-Lys-Ala-Arg-Val- ³⁰¹Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Thr-Gln-Thr-Lys-Asp-Pro-Gln-Gln-Ile-Gln-Gln-Ile-Phe-Asn-Gln- ³²¹Tyr

1.7 同種同効品一覧表

クリサントスパーゼ

剤形・含量	凍結乾燥注射剤（10,000U／バイアル）	凍結乾燥製剤（5000K.U.／瓶、10000K.U.／瓶）
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。	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	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㎡あたり25,000 Uを週3回、筋肉内投与する。 〈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。 (「8. 適用上の注意」の項参照)	(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。 年齢、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1㎡あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1㎡あたり25000K.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する。 (溶液調製法) 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 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5000K.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。 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。
-------	--	---

本文冒頭部	本剤は、ワーキングセルバンク調製時及び培養工程段階で米国産のウシの心臓及び骨格筋を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、 本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクを完全に否定し得ないので 、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。（「2. 重要な基本的注意(8)」の項参照）	
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。	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. 本剤の成分に対し重篤な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肺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（「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項参照）	本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

使用上の 注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腭炎又はその既往歴のある患者〔腭炎が悪化又は再発するおそれがある。〕 (2) 凝固異常又はその既往歴のある患者〔凝固異常が悪化又は再発するおそれがある。〕 (3) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕 (4) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 (5) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強されるおそれがある。〕 (6) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察すること。 (2) 腭炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腭酵素を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 血栓症、肺塞栓症、頭蓋内出血、APTT 延長等の凝固異常があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にフィブリノゲン、プロトロンビン時間、AT-III、APTT を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 腭炎又は腭炎の既往のある患者〔腭炎が再発したり悪化するおそれがある。〕 2) 肝障害のある患者〔高アンモニア血症があらわれやすい。〕 3) 腎障害のある患者〔高窒素血症があらわれることがある。〕 4) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕 5) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症を悪化させるおそれがある。〕 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 1) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-III、プロテイン C 等の検査を行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 重篤な急性腭炎が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の腭酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、重篤な糖尿病が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、口渇感、多飲多尿等の症状があ
--------------------	--	--

	(4)高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (5)好中球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症等の骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (6)肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (7)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「8.適用上の注意(3)」の項参照〕	らわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。 5) 小児では副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 7) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 8) 急性白血病及び悪性リンパ腫に本剤の筋肉内投与を行う際には、関連文献（「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）」等）を熟読すること。
--	--	---

使用上の 注意	(8)本剤は、ワーキングセルバンクの調製及び培養工程において、米国が牛海綿状脳症(BSE)リスクの無視できる国に認定される以前に採取された米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分を培地に添加している。このウシ由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認されており、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準に適合している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。 3. 副作用 急性リンパ性白血病又はリンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験⁹⁾において、本剤が投与された 24 例中 24 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、血中フィブリノゲン減少 20 例(83.3%)、アンモニア増加 16 例(66.7%)、ALT(GPT)上昇 15 例(62.5%)、AST(GOT)上昇 14 例(58.3%)、AT-Ⅲ減少 13 例(54.2%)、血中アルブミン減少 11 例(45.8%)、血中トリグリセリド増加 10 例(41.7%)、白血球数減少 10 例(41.7%)、好中球数減少 9 例(37.5%)、血中ビリルビン増加 8 例(33.3%)、血小板数減少 7 例(29.2%)、高アンモニア血症 7 例(29.2%)、CRP 増加 6 例(25.0%)、リンパ球数減少 6 例(25.0%)であった。（承認時） 副作用の頻度については、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の成績に基づき記載した。また、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験以外で報告された副	3. 副作用 静脈内投与の承認時 188 例における副作用及び臨床検査値異常の発現例は 128 例（発現率 68.1%）であった。また静脈内投与の承認時及び 1976 年 5 月 1 日までの副作用頻度調査を含む調査対象例 302 例の主な副作用は嘔気 103 件（34.1%）、嘔吐 89 件（29.5%）、食欲不振 63 件（20.9%）、発熱 43 件（14.2%）、高アンモニア血症 12/96（12.5%）、ショック 6 件（2.0%）等であった。
--------------------	---	--

	作用については頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1)過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)膵炎（頻度不明）：膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。また、重篤な膵炎があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。 3)凝固異常(95.8%)：血栓症(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)、頭蓋内出血(頻度不明)、血中フィブリノゲン減(83.3%)、AT-III減少(54.2%)、APTT 延長(20.8%)、低フィブリノゲン血症(12.5%)、血中フィブリノゲン増加(8.3%)等の凝固異常があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 4)骨髄抑制(58.3%)：好中球数減少(37.5%)、血小板数減少(29.2%)、発熱性好中球減少症(12.5%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。	1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常（フィブリノーゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノーゲン減少、AT-III 減少、プロテイン C 減少等）があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 重篤な急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）による糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (4) 意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬あるいは投与を中止するなど適
--	---	---

使用上の 注意	5)肝機能障害（66.7%）：AST(GOT) 上昇(62.5%)、ALT(GPT) (58.3%)、血中ビリルビン増加(33.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 6)高血糖（頻度不明）：高血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 7)感染症（8.3%）：肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）菌血症(4.2%)、気管支炎(4.2%)、咽頭炎(4.2%)等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 8)脳症(頻度不明)：白質脳症(頻度不明)等の脳症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。	切な処置を行うこと。 (5) 昏睡、意識障害、見当識障害等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (7) 広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。 (8) 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (9) 肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
--------------------	--	---

1.7 同種同効品一覧表

クリサントスパーゼ

使用上の 注意		10%以上	10%未満	頻度不明				
	精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー		過敏症	発疹		
	循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅	肝臓	脂肪肝		肝機能障害
	消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水	腎臓		浮腫、高窒素血症	蛋白尿、利尿不全
	呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴	消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢		
	皮膚		脱毛症、そう痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹	精神神経系	倦怠感	傾眠、不安、頭痛	
	代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退		投与部位			投与部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）
	筋・骨格系		背部痛、四肢痛		その他	発熱		血管痛、耐糖能異常、高脂血症、唾液腺炎、耳下腺炎

使用上の 注意		10%以上	10%未満	頻度不明	
	臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP増加	リバーゼ増加	
	その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎不全	
4. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。					4. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に肝障害があらわれやすいので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

使用上の 注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [動物実験(ウサギ)で、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されている。] (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。 7. 臨床検査結果に及ぼす影響 血清チロキシン結合グロブリン(TBG)濃度を著しく低下させ、甲状腺機能検査の結果に影響することがある。 8. 適用上の注意 (1) 筋肉内注射液の調製方法 1)日局生理食塩液 1～2 mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり添加し、内容物を溶解すること。粉末に直接勢いよくかけないこと。バイアルを振ったり、逆さにしないこと。バイアルを立てた状態のまま軽く混合するか、又は揺り動かして内容物を溶解すること。過剰に又は激しく振り混ぜることで気泡が発生しないようにすること。	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（マウス及びラット）で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨化遅延等が報告されている。] 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] 6. 小児等への投与 「重要な基本的注意」の項 5) 6)参照 7. 適用上の注意 1) 投与時 (1) 皮内反応試験 [ショックがあらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立って実施することが望ましい。] [本剤 5000K.U.を日局注射用水 2mL で溶解後、日局生理食塩液にて全量 5mL とする。このうち 0.1mL を注射筒で分取し、日局生理食塩液で全量 1mL とした後、この
--------------------	--	--

使用上の 注意	2)調製後に不溶物が溶解液中にないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。 3)原則として溶解後 15 分以内に投与すること。 4)溶解後 15 分以上経過してから投与せざるを得ない場合、投与までの間、溶液を無菌操作で無菌ポリプロピレン製シリンジにとっておき、溶解後 4 時間以内に使用すること。溶解後 4 時間以内に使用しない場合は溶液を廃棄すること。 5)他の薬剤と混合しないこと。 (2) 投与経路 筋肉内に投与すること。 (3) 投与時 筋肉内投与にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。 1)同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。 2)神経走行部位を避けること。	0.1mL を皮内注射する（投与量：10K.U.）。 皮内注射後 15～30 分間異常がないことを確認する。] (2) 溶解後速やかに使用すること。 (3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。 ①同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。 ②神経走行部位を避けること。 ③注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 ④注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。 ⑤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。 2) 投与経路 点滴静注又は筋肉内注射にのみ使用すること。 3) その他 本剤は諸外国で製造・使用されている他の L-アスパラギナーゼ製剤に比べ生体内活性が高いとの報告があるので、海外の治療法を参考に使用する場合には、投与量に留意すること。
--------------------	---	--

使用上の 注意	3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみたりした場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 4)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。 9. その他の注意 海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	
参照した 添付文書の 作成年月日	2016 年 11 月作成	2014 年 11 月改訂（第 8 版）

1.8 添付文書（案）

※最新の添付文書を参照すること。

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1 効能・効果（案）	7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠.....	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.3.1 用法・用量（案）	8
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠.....	8
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.4.1 本文冒頭部.....	9
1.8.4.1.1 本文冒頭部（案）	9
1.8.4.1.2 本文冒頭部（案）とその設定根拠.....	9
1.8.4.2 警告	9
1.8.4.2.1 警告（案）	9
1.8.4.2.2 警告（案）とその設定根拠.....	9
1.8.4.3 禁忌	9
1.8.4.3.1 禁忌（案）	9
1.8.4.3.2 禁忌とその設定根拠.....	10
1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意.....	10
1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	10
1.8.4.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....	10
1.8.4.5 慎重投与.....	10
1.8.4.5.1 慎重投与（案）	10
1.8.4.5.2 慎重投与設定の根拠.....	11
1.8.4.6 重要な基本的注意.....	12
1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案）	12
1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠.....	12
1.8.4.7 副作用	14
1.8.4.7.1 副作用（案）	14
1.8.4.7.2 副作用の設定根拠.....	16
1.8.4.8 高齢者への投与.....	18
1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）	18
1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠.....	18

1.8.4.9	妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18
1.8.4.9.1	妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	18
1.8.4.9.2	妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠.....	18
1.8.4.10	小児等への投与.....	19
1.8.4.10.1	小児等への投与（案）	19
1.8.4.10.2	小児等への投与の設定根拠.....	19
1.8.4.11	臨床検査結果に及ぼす影響.....	19
1.8.4.11.1	臨床検査結果に及ぼす影響（案）	19
1.8.4.11.2	臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠.....	19
1.8.4.12	適用上の注意.....	19
1.8.4.12.1	適用上の注意（案）	19
1.8.4.12.2	適用上の注意の設定根拠.....	20
1.8.4.13	その他の注意.....	21
1.8.4.13.1	その他の注意（案）	21
1.8.4.13.2	その他の注意の設定根拠.....	21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付する。

貯 法：2～8℃で保存
使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること。)

日本標準商品分類番号	
8 7 4 2 9 1	
承認番号	XXXXXXXX
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月

抗悪性腫瘍酵素製剤

処方箋医薬品^{注1)}アーウィナーゼ^{筋注用}10000ERWINASE[®] for intramuscular injection 10000

本剤は、ワーキングセルバンク調製時及び培養工程段階で米国産のウシの心臓及び骨格筋を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクを完全に否定し得ないので**、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。([2. 重要な基本的注意(8)]の項参照)

【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】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な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肺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([5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)]の項参照)

【組成・性状】

販 売 名	アーウィナーゼ筋注用10000
成分・含量 (1バイアル中)	クリサンタスパーゼ10,000U含有
添 加 物 (1バイアル中)	塩化ナトリウム 0.59mg ブドウ糖水合物 5.0mg 水酢酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
剤 形	凍結乾燥注射剤
性 状	白色の塊又は粉末
pH ^{注2)}	6.4～7.0
浸透圧比 ^{注3)}	1.2(生理食塩液に対する比)

(1 U：37℃でL-アスパラギンを分解し1分間に1 μmolのアンモニアを生成させる量)

注2) 本剤を日局生理食塩液 2 mLにて調製したとき。

注3) 本剤を日局生理食塩液 1 mLにて調製したとき。

【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 m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

〈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。
([8. 適用上の注意]の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺炎又はその既往歴のある患者〔肺炎が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (2) 凝固異常又はその既往歴のある患者〔凝固異常が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (3) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (5) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強されるおそれがある。〕
- (6) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肺炎酵素を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 血栓症、肺塞栓症、頭蓋内出血、APTT延長等の凝固異常があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にフィブリノゲン、プロトロンビン時間、AT-Ⅲ、APTTを含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 好中球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (7) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋肉縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。([用法・用量に関連する使用上の注意]及び[8. 適用上の注意(3)]の項参照)
- (8) 本剤は、ワーキングセルバンクの調製及び培養工程において、米国が牛海綿状脳症(BSE)リスクの無視できる国に認定される以前に採取された米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分を培地に添加している。このウシ由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認されており、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準に適合している。本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。

3. 副作用

急性リンパ性白血病又はリンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験¹⁾において、本剤が投与された24例中24例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血中フィブリノゲン減少20例(83.3%)、アンモニア増加16例(66.7%)、ALT(GPT)上昇15例(62.5%)、AST(GOT)上昇14例(58.3%)、AT-Ⅲ減少13例(54.2%)、血中アルブミン減少11例(45.8%)、血中トリグリセリド増加10例(41.7%)、白血球数減少10例(41.7%)、好中球数減少9例(37.5%)、血中ビリルビン増加8例(33.3%)、血小板数減少7例(29.2%)、高アンモニア血症7例(29.2%)、CRP増加6例(25.0%)、リンパ球数減少6例(25.0%)であった。(承認時)

副作用の頻度については、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績に基づき記載した。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 過敏症(頻度不明)：アナフィラキシー(頻度不明)等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肺炎(頻度不明)：肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。また、重篤な肺炎があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- 3) 凝固異常(95.8%)：血栓症(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)、頭蓋内出血(頻度不明)、血中フィブリノゲン減少(83.3%)、AT-Ⅲ減少(54.2%)、APTT延長(20.8%)、低フィブリノゲン血症(12.5%)、血中フィブリノゲン増加(8.3%)等の凝固異常があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) 骨髄抑制(58.3%)：好中球数減少(37.5%)、血小板数減少(29.2%)、発熱性好中球減少症(12.5%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害(66.7%)：ALT(GPT)上昇(62.5%)、AST(GOT)上昇(58.3%)、血中ビリルビン増加(33.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 高血糖(頻度不明)：高血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 感染症(8.3%)：肺炎(頻度不明)、敗血症(頻度不明)、菌血症(4.2%)、気管支炎(4.2%)、咽頭炎(4.2%)等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 脳症(頻度不明)：白質脳症(頻度不明)等の脳症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	10%以上	10%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	
循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅
消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水
呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴
皮膚		脱毛症、掻痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹

	副作用の頻度		
	10%以上	10%未満	頻度不明
代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退	
筋・骨格系		背部痛、四肢痛	
臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中LDH増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中ALP増加	リパーゼ増加
その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎不全

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ウサギ)で、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清チロキシン結合グロブリン(TBG)濃度を著しく低下させ、甲状腺機能検査の結果に影響することがある。

8. 適用上の注意

(1) 筋肉内注射液の調製方法

- 1) 日局生理食塩液1～2 mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり添加し、内容物を溶解すること。粉末に直接勢いよくかけないこと。バイアルを振ったり、逆さにしないこと。バイアルを立てた状態のまま軽く混合するか、又は揺り動かして内容物を溶解すること。過剰に又は激しく振り混ぜることで気泡が発生しないようにすること。
- 2) 調製後に不溶物が溶解液中にないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
- 3) 原則として溶解後15分以内に投与すること。
- 4) 溶解後15分以上経過してから投与せざるを得ない場合、投与までの間、溶液を無菌操作で無菌ポリプロピレン製シリンジにとっておき、溶解後4時間以内に使用すること。溶解後4時間以内に使用しない場合は溶液を廃棄すること。
- 5) 他の薬剤と混合しないこと。

(2) 投与経路

筋肉内に投与すること。

(3) 投与時

筋肉内投与にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみたりした場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 4) 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。

9. その他の注意

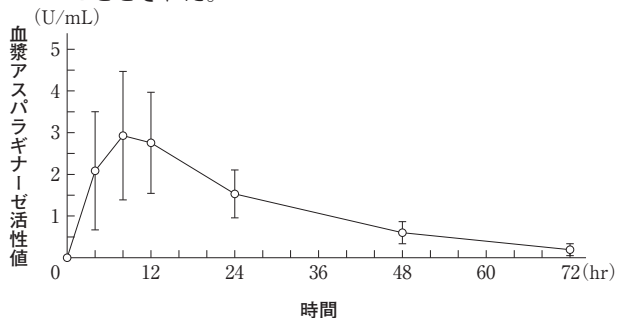
海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。²⁾

【薬物動態】

血漿アスパラギナーゼ活性値¹⁾

急性リンパ性白血病又はリンパ芽球性リンパ腫患者23例に、他の抗悪性腫瘍剤との併用²⁾で本剤1回25,000U/m²を週3回、2週間(Day 2、5、7、9、11及び13の計6回)筋肉内投与したとき、初回投与時の血漿アスパラギナーゼ活性値の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注)プレドニゾロン40mg/m²/日をDay 1～15に1日3回経口投与、ビンクリスチン硫酸塩1回1.5mg/m²をDay 1、8及び15に静脈内投与、並びにピラルビシン塩酸塩1回20mg/m²をDay 1及び8に静脈内投与することとされた。



血漿アスパラギナーゼ活性値 (U/mL) の推移 (Mean ± S.D.)

初回投与時の薬物動態パラメータ

n	C _{max} (U/mL)	t _{max} [*] (hr)	AUC _{inf} (U·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr/m ²)	V _{ss} /F (mL/m ²)
23	3.10 ± 1.47	8.00 (3.90, 23.6)	91.8 ± 33.8	16.9 ± 7.47	329 ± 176	8,935 ± 5,294

(Mean ± S.D.) * : 中央値 (範囲)

また、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時間後の血漿アスパラギナーゼ活性値 (Mean ± S.D.) 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。

【臨床成績】

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (OP-01-001試験)¹⁾

大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴がある急性リンパ性白血病又はリンパ芽球性リンパ腫患者 (1歳以上25歳以下) 24例 (第Ⅰ相パート: 6例、第Ⅱ相パート: 18例) を対象に、他の抗悪性腫瘍剤との併用²⁾により本剤1回25,000U/m²を週3回、2週間 (Day 2、5、7、9、11及び13) 筋肉内投与した。第Ⅱ相パートにおいて17例が有効性の解析対象とされ、主要評価項目である1回目投与48時間後の血漿アスパラギナーゼ活性値が0.1 U/mL以上であった患者の割合 [90%信頼区間] は、100% [83.8%、100%] (17/17例) であった。なお、事前に設定された閾値は65%であった。また、1回目投与72時間後の血漿アスパラギナーゼ活性値が0.1 U/mL以上であった患者の割合 [95%信頼区間] は、76.5% [50.1%、93.2%] (13/17例) であった。

注)プレドニゾロン40mg/m²/日をDay 1～15に1日3回経口投与、ビンクリスチン硫酸塩1回1.5mg/m²をDay 1、8及び15に静脈内投与、並びにピラルビシン塩酸塩1回20mg/m²をDay 1及び8に静脈内投与することとされた。

【薬効薬理】

作用機序³⁾

クリサントスパーゼは、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、腫瘍細胞におけるタンパク合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。なお、モルモットを用いた試験において、クリサントスパーゼと大腸菌由来のL-アスパラギナーゼとの間で交差反応性は認められなかったことが報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

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。

一般名: クリサントスパーゼ (Crisantaspace)

分子式・分子量:

C₆₁₈₄H₁₀₀₄₀N₁₇₂₈O₁₉₀₄S₃₆: 140214.66 (四量体)

単量体 C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉: 35053.67

【包装】

アーウィナーゼ筋注用10000: 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料: 急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫に対するOP-01 (クリサントスパーゼ) の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験成績 (国内治験)
- 2) 社内資料: 米国PK/PD試験 (多施設非盲検臨床薬理試験)
- 3) MacLennan AP, et al.: Colloques Internat 197: 409-424, 1971

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7702
URL <http://www.ohara-ch.co.jp>



製造販売元 **大原薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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。

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は、厚生労働省からの「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付）による開発要請により、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ治療でアレルギー反応を生じ、L-アスパラギナーゼ治療が必要にもかかわらず使用を中止せざるを得ない患者に対する代替薬として開発された。国外では、1985 年に英国で承認されて以来、現在までに 18 ヶ国で承認されており、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼの代替療法としてガイドラインでも標準療法として位置付けられている。

開発要請では対象疾患として、「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」であったが、国内治験は、「急性リンパ性白血病」と、悪性リンパ腫は実施可能性を考慮し「リンパ芽球性リンパ腫」を対象に実施した。

国内臨床試験において、主要評価項目を本剤 1 回目投与 48 時間後の血漿アスパラギナーゼ活性とし、併用療法における本剤の安全性及び有効性を評価した。本剤 1 回目投与後の血漿アスパラギナーゼ活性は、投与 48 時間後は 23 例中全例（100%）、72 時間後は 23 例中 18 例（78.3%）において 0.1 U/mL 以上であった。また 6 回目の投与 72 時間後においても、23 例中 19 例（82.6%）において 0.1 U/mL 以上の活性がみられた。血漿アスパラギン酸は、本剤 1 回目投与から 48 時間後に 23 例中 22 例（95.7%）、6 回目投与から 72 時間後に 23 例中 22 例（95.7%）において枯渇する濃度に達していた（ $<1.0 \mu\text{M}$ ）。

また、寛解維持の割合は、100%（23/23 例）全例（急性リンパ性白血病 22 例、リンパ芽球性リンパ腫 1 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 100.0%（24/24 例）の被験者に発現したが、重篤な有害事象はみられなかった。発現した有害事象は米国で実施された AALL07P2 試験及び EMTP 試験と同様の事象であった。EMTP 試験におけるリンパ腫患者での有害事象の発現頻度及び有害事象の傾向は、小児 ALL 患者とほぼ同様であり、悪性リンパ腫患者に特化した懸念すべき有害事象は認められなかった。

悪性リンパ腫は単一ではなく、多様な病型のリンパ系組織のがんの総称であるが、悪性リンパ腫のうちリンパ芽球性リンパ腫に加えて、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）に対しても公表論文より、L-アスパラギナーゼ製剤の有用性が明らかになっている。このことから、本剤は「急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫」に対して、有効性・安全性が認められると判断した。一方で、本剤は上述したように大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤（ロイナーゼ®注用 5000 及び 10000）に対するアレルギー反応例への代替薬となるため、ロイナーゼ®注用 5000 及び 10000 が使用されている効能・効果と同じとすることが妥当であると考え、申請効能・効果を「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。」とした。

1.8.3 用法・用量（案）とその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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 1m^2 あたり 25,000 U を週3回、筋肉内投与する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤の薬物動態の検討を含めた有効性の探索、及び酵素製剤としての薬力学的作用の評価の結果、25,000 U/ m^2 を週3回、2週間筋肉内投与により、血漿 L-アスパラギナーゼ活性値の目標値である「0.1 U/mL 以上」を達成した被験者の割合は、本剤投与後 48 時間の各評価時点で 90%以上、72 時間で 78%以上であった。また、血漿アスパラギン濃度の目標値である「3 μM 以下」を達成した被験者は、本剤投与後 48 時間の各評価時点で 95%以上、72 時間でも 95%以上であった。

また、Grade 3 以上の有害事象は 100.0%（24/24 例）の被験者に発現したが、重篤な有害事象は見られなかった。発現した有害事象は米国で実施された AALL07P2 試験及び EMTP 試験と同様の事象であった。

以上より、本剤は 25,000 U/ m^2 を週3回、2週間筋肉内投与により臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇と枯渇達成に必要な血中 L-アスパラギナーゼ活性を維持し、安全性も許容できたこと、また、臨床においては他の抗悪性腫瘍剤との併用で用いられることから、用法・用量は「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 1m^2 あたり 25,000 U を週3回、筋肉内投与する。」とした。

1.8.4 使用上の注意(案)及びその設定根拠

本剤の使用上の注意(案)は、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日付薬発第606号、平成9年4月25日付薬安第59号)及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日付薬発第607号)に準拠し、また、本剤の臨床試験成績、非臨床試験成績を踏まえて、米国などの添付文書、既承認の大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ製剤(類薬)、他の抗悪性腫瘍剤及び他の筋肉内注射製剤の各添付文書を参照して設定した。

1.8.4.1 本文冒頭部

1.8.4.1.1 本文冒頭部(案)

本剤は、ワーキングセルバンク調製時及び培養工程段階で米国産のウシの心臓及び骨格筋を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症(TSE) 伝播のリスクを完全に否定し得ないので**、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。(「2. 重要な基本的注意(8)」の項参照)

1.8.4.1.2 本文冒頭部(案)とその設定根拠

本剤は、ウシ由来成分を製造工程に使用していることから、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクを完全に否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与することを記載した。

1.8.4.2 警告

1.8.4.2.1 警告(案)

【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。

1.8.4.2.2 警告(案)とその設定根拠

がん化学療法時の一般的な注意喚起として、他の抗悪性腫瘍剤と同様に【警告】の項を設け、専門医のもとで治療を行う必要性、患者選択及びインフォームドコンセントについて記載した。

1.8.4.3 禁忌

1.8.4.3.1 禁忌(案)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な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(「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項参照)

1.8.4.3.2 禁忌とその設定根拠

1. ・本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が高い。
 - ・本剤の最新の米国添付文書(2014年12月改訂) 4 禁忌の項に、「本剤に対して重篤な過敏症反応(アナフィラキシーなど)の既往がある患者」が記載されている。
 - ・本邦での類薬の添付文書に、「本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者」は、禁忌の項に記載されている。
2. ・本剤の最新の米国添付文書 4 禁忌の項に、「L-アスパラギナーゼによる前治療に対して重篤な膵炎の既往がある患者」が記載されている。
3. ・動物実験(ウサギ)で、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌とした。

1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意(案)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 1 バイアルの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。
- (「8. 適用上の注意」の項参照)

1.8.4.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. ・体表面積あたりの投与量の計算のしやすさ、また、溶解後の液量を考慮して、日局生理食塩液 1～2 mL に溶解とした。
 2. ・一箇所の投与液量が多くなり過ぎないように、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旨、記載した。
- (「8. 適用上の注意」の項参照)

1.8.4.5 慎重投与

1.8.4.5.1 慎重投与(案)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 膵炎又はその既往歴のある患者 [膵炎が悪化又は再発するおそれがある。]
- (2) 凝固異常又はその既往歴のある患者 [凝固異常が悪化又は再発するおそれがある。]

- (3) 糖尿病の患者 [糖尿病が悪化するおそれがある。]
- (4) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (5) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強されるおそれがある。]
- (6) 感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。]

1.8.4.5.2 慎重投与設定の根拠

- (1) ・ 本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.2 膵炎の項に、「臨床試験において、4%の患者で膵炎が報告されている。膵炎に矛盾しない症状がみられる患者の評価を行い、診断を確定すること。72 時間以上続く腹痛と基準値上限の 2.0 倍以上のアミラーゼ上昇がみられる重度の膵炎や出血性の膵炎が発現した場合は、本剤の使用を中止すること。重度の膵炎は、アスパラギナーゼの追加投与の禁忌である。軽度の膵炎の場合は、徴候や症状が沈静化し、アミラーゼも正常値に戻るまで、本剤の使用を中止する。回復すれば、本剤による治療を再開してもよい。」と記載されている。
 - ・ 本邦での類薬の添付文書 1.慎重投与の項に、「1) 膵炎又は膵炎の既往のある患者 [膵炎が再発したり悪化するおそれがある。]」と記載されている。
- (2) ・ 本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.4 血栓症及び出血の項に、「大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ療法、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ療法ともに、矢状静脈洞血栓症及び肺塞栓症を含む重篤な血栓性事象が報告されている。本剤を 2 週間筋肉内投与後、大多数の患者で凝固タンパク質(フィブリノーゲン、プロテイン C 活性、プロテイン S 活性及びアンチトロンビン III)の低下が認められた。血栓性又は出血性の事象が発現した場合は、症状回復まで本剤の使用を中止すること。症状回復後は本剤の投与を再開してもよい。」と記載されている。
 - ・ 本邦での類薬の添付文書 2.重要な基本的注意の項に、「1) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-III、プロテイン C 等の検査を行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- (3) ・ 本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.3 ブドウ糖不耐性の項に、「臨床試験において、本剤投与中の患者の 5%でブドウ糖不耐症が報告されている。一部の患者ではブドウ糖不耐症が不可逆的な場合がある。投与開始前及び投与中は定期的に患者の血糖値を測定すること。高血糖の患者には必要に応じてインスリン療法を行うこと。」と記載されている。
- (4) ・ 本剤の副作用に肝機能障害があることから、肝機能障害が悪化するおそれがある。
- (5) ・ 本剤の副作用に骨髄抑制があることから、骨髄抑制が増強される。
- (6) ・ 本剤の副作用に骨髄抑制があることから、白血球が減少し、感染症が悪化するおそれがある。

1.8.4.6 重要な基本的注意**1.8.4.6.1 重要な基本的注意(案)****1. 重要な基本的注意**

- (1) アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 血栓症、肺塞栓症、頭蓋内出血、APTT 延長等の凝固異常があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にフィブリノゲン、プロトロンビン時間、AT-III、APTT を含む検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 好中球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (7) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「8. 適用上の注意(3)」の項参照)
- (8) 本剤は、ワーキングセルバンクの調製及び培養工程において、米国が牛海綿状脳症(BSE)リスクの無視できる国に認定される以前に採取された米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分を培地に添加している。このウシ由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認されており、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準に適合している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。

1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) ・本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.1 過敏症反応の項に、「臨床試験において、本剤投与後にグレード3及び4の過敏症反応が5%の患者で発現した。本剤の投与は、アナフィラキシーの治療に必要な薬剤と蘇生設備のある環境で行うこと。重篤な過敏症反応が発現した場合は、本剤の使用を中止し、適切な治療を開始すること。」と記載されている。
- (2) ・本剤の最新の米国添付文書 5. 警告及び使用上の注意 5.2 膵炎の項に、「臨床試験

において、4%の患者で膵炎が報告されている。膵炎に矛盾しない症状がみられる患者の評価を行い、診断を確定すること。72 時間以上続く腹痛と基準値上限の 2.0 倍以上のアミラーゼ上昇がみられる重度の膵炎や出血性の膵炎が発現した場合は、本剤の使用を中止すること。重度の膵炎は、アスパラギナーゼの追加投与の禁忌である。軽度の膵炎の場合は、徴候や症状が沈静化し、アミラーゼも正常値に戻るまで、本剤の使用を中止する。回復すれば、本剤による治療を再開してもよい。」と記載されている。

- ・本邦での類薬の添付文書 2. 重要な基本的注意の項に、「2) 重篤な急性膵炎が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- (3) ・本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.4 血栓症及び出血の項に、「大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ療法、*Erwinia chrysanthemi* 由来アスパラギナーゼ療法ともに、矢状静脈洞血栓症及び肺塞栓症を含む重篤な血栓性事象が報告されている。本剤を 2 週間筋肉内投与後、大多数の患者で凝固タンパク質(フィブリノーゲン、プロテイン C 活性、プロテイン S 活性及びアンチトロンビン III)の低下が認められた。血栓性又は出血性の事象が発現した場合は、症状回復まで本剤の使用を中止すること。症状回復後は本剤の投与を再開してもよい。」と記載されている。
- ・本邦での類薬の添付文書 2. 重要な基本的注意の項に、「1) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-III、プロテイン C 等の検査を行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- ・国内治験において、血中フィブリノーゲン減少(83.3%)、AT-III減少(54.2%)、APTT 延長(20.8%)、低フィブリノーゲン血症(12.5%)、血中フィブリノーゲン増加(8.3%)等の凝固異常が報告されている。
- (4) ・本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.3 ブドウ糖不耐性の項に、「臨床試験において、本剤投与中の患者の 5%でブドウ糖不耐症が報告されている。一部の患者ではブドウ糖不耐症が不可逆的な場合がある。投与開始前及び投与中は定期的に患者の血糖値を測定すること。高血糖の患者には必要に応じてインスリン療法を行うこと。」と記載されている。
- ・本邦での類薬の添付文書 2. 重要な基本的注意の項に、「2) 重篤な糖尿病が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- (5) ・本邦での類薬の添付文書 2. 重要な基本的注意の項に、「3) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、

休薬等の適切な処置を行うこと。また使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。」と記載されている。

- ・国内治験において、好中球数減少(37.5%)、血小板数減少(29.2%)、発熱性好中球減少症(12.5%)等の骨髄抑制が報告されている。
- (6) ・国内治験において、AST(GOT)増加(58.3%)、ALT(GPT)増加(62.5%)、血中ビリルビン増加(33.3%)等の肝機能障害が報告されている。
- (7) ・過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現した事例があることから、適切な注意喚起が必要と考え、他の筋肉内注射製剤の記載内容を参照して記載した。
- (8) ・本剤は、ワーキングセルバンクの調製及び培養工程において、米国が牛海綿状脳症(BSE)リスクの無視できる国に認定される以前に採取された米国産ウシの心臓及び骨格筋由来成分を培地に添加している。本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、リスクは完全に否定し得ないため、その旨を記載した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用(案)

3. 副作用

急性リンパ性白血病又はリンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験において、本剤が投与された 24 例中 24 例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血中フィブリノゲン減少 20 例(83.3%)、アンモニア増加 16 例(66.7%)、ALT(GPT)上昇 15 例(62.5%)、AST(GOT) 上昇 14 例(58.3%)、AT-III 減少 13 例(54.2%)、血中アルブミン減少 11 例(45.8%)、血中トリグリセリド増加 10 例(41.7%)、白血球数減少 10 例(41.7%)、好中球数減少 9 例(37.5%)、血中ビリルビン増加 8 例(33.3%)、血小板数減少 7 例(29.2%)、高アンモニア血症 7 例(29.2%)、CRP 増加 6 例(25.0%)、リンパ球数減少 6 例(25.0%)であった。(承認時)

副作用の頻度については、国内第 I / II 相試験の成績に基づき記載した。また、国内第 I / II 相試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 過敏症(頻度不明): アナフィラキシー(頻度不明)等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 膵炎(頻度不明): 膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。また、重篤な膵炎があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- 3) 凝固異常(95.8%): 血栓症(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)、頭蓋内出血(頻度不明)、血中フィブリノゲン減少(83.3%)、AT-III 減少(54.2%)、APTT 延長(20.8%)、低フィブリノゲン血症(12.5%)、血中フィブリノゲン増加(8.3%)等の凝固異常があらわれ

ることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 4) **骨髄抑制**(58.3%)：好中球数減少(37.5%)、血小板数減少(29.2%)、発熱性好中球減少症(12.5%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害**(66.7%)：ALT(GPT)上昇(62.5%)、AST(GOT) 上昇(58.3%)、血中ビリルビン増加(33.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) **高血糖**(頻度不明)：高血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **感染症**(8.3%)：肺炎(頻度不明)、敗血症(頻度不明)、菌血症(4.2%)、気管支炎(4.2%)、咽頭炎(4.2%)等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **脳症**(頻度不明)：白質脳症(頻度不明)等の脳症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	
循環器		高血圧	頻脈、低血圧、潮紅
消化器	嘔吐	下痢、悪心、腹痛、便秘	腹水
呼吸器		鼻出血、上気道の炎症	呼吸困難、咳嗽、喘鳴
皮膚		脱毛症、そう痒症、皮膚硬結	蕁麻疹、発疹、顔面腫脹
代謝異常	高アンモニア血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退	
筋・骨格系		背部痛、四肢痛	
臨床検査	アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、血中ブドウ糖減少、血中 LDH 増加、血中尿素増加	血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中 ALP 増加	リパーゼ増加
その他	発熱	疼痛、耳鳴、注射部位疼痛、倦怠感	疲労、胸痛、易刺激性、脱水、急性腎不全

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

(1) 重大な副作用

国内治験及び海外の臨床試験結果を踏まえ記載した。なお、重大な副作用に関連する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で報告された副作用は頻度を記載したが、海外の臨床試験で報告された副作用については頻度不明として記載した。

- 1) ・本剤の最新の米国添付文書 17 患者に伝えるべき情報の項に、「アナフィラキシーなどのアレルギー反応が起こるリスクを患者に知らせること。アナフィラキシーなどのアレルギー反応の症状について説明し、これらの症状が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。」と記載されている。

- ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(1) ショック、アナフィラキ

シーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。

- 2) ・本剤の最新の米国添付文書 17 患者に伝えるべき情報の項に、「膵炎のリスクについて患者に説明し、腹痛が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。」と記載されている。
 - ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(3) 重篤な急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 3) ・本剤の最新の米国添付文書 5 警告及び使用上の注意 5.4 血栓症及び出血の項に、記載されている。
 - ・本剤の最新の米国添付文書 17 患者に伝えるべき情報の項に、「血栓症及び出血のリスクについて患者に説明し、頭痛、上肢・下肢の腫脹、息切れ、胸痛が起こった場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。」と記載されている。
 - ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(2) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常(フィブリノーゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノーゲン減少、AT-III減少、プロテイン C 減少等)があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 4) ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(8) 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 5) ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(6) 肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 6) ・本剤の最新の米国添付文書 17 患者に伝えるべき情報の項に、「高血糖及びブドウ糖不耐性のリスクについて患者に説明すること。過度の口渇や尿量増加又は頻尿が起こった場合は、直ちに医師の診察を受けるよう指示すること。」と記載されている。
 - ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(3) 膵内分泌機能障害(膵ランゲルハンス島炎)による糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。
- 7) ・本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、「(9) 肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合

には適切な処置を行うこと。」と記載されている。

- 8) ・海外で、脳症の報告がある。本邦での類薬の添付文書 1) 重大な副作用の項に、
「5. 昏睡、意識障害、見当識障害等の症状があらわれることがあるので、観察を十分行い、異常があらわれた場合には休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」「7. 広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。」と記載されている。

(2) その他の副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績を基に、重大な副作用の項と重複しない副作用を集計した。
また同様に、国内の成績と重複しない海外の臨床試験において2例以上発現した副作用についても注意喚起が必要と考え、頻度不明の項に記載した。

1.8.4.8 高齢者への投与

1.8.4.8.1 高齢者への投与(案)

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、一般的な注意喚起として記載した。

1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(案)

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ウサギ)で胚・胎児死亡及び先天奇形が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

- (1) ・動物実験(ウサギ)において、胚・胎児死亡及び催奇形性が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とするとともに、本項においても記載し注意喚起した。
- ・本邦での類薬の添付文書 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、「1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(マウ

ス及びラット)で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨化遅延等が報告されている。]」と記載されている。

- (2) ・動物のデータがなく、また授乳婦に対する使用経験がなく、ヒトの母乳に分泌されるかどうかは不明であるため記載した。
- ・本邦での類薬の添付文書 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、「2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]」と記載されている。

1.8.4.10 小児等への投与

1.8.4.10.1 小児等への投与(案)

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

1.8.4.10.2 小児等への投与の設定根拠

小児等への投与の項について、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していないことから、一般的な注意喚起として記載した。

1.8.4.11 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.4.11.1 臨床検査結果に及ぼす影響(案)

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清チロキシン結合グロブリン(TBG)濃度を著しく低下させ、甲状腺機能検査の結果に影響することがある。

1.8.4.11.2 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

本剤の最新のカナダ、オランダの添付文書「使用上の注意」「臨床検査相互作用」の項に「L-アスパラギナーゼは、初回投与後2日以内に、チロキシン結合グロブリンの血清中濃度を急速かつ著しく低下させることにより、甲状腺機能検査結果の解釈を妨げると報告されている。チロキシン結合グロブリンの血清中濃度は、L-アスパラギナーゼの最終投与から4週間以内に投与前の数値に戻る。」と記載されている。

1.8.4.12 適用上の注意

1.8.4.12.1 適用上の注意(案)

8. 適用上の注意

(1) 筋肉内注射液の調製方法

- 1) 日局生理食塩液 1～2 mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり添加し、内容物を溶解すること。粉末に直接勢いよくかけないこと。バイアルを振ったり、逆さにしないこと。バイアルを立てた状態のまま軽く混合するか、又は揺り動かして内容物を溶

解すること。過剰に又は激しく振り混ぜることによって気泡が発生しないようにすること。

- 2) 調製後に不溶物が溶解液中にないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
- 3) 原則として溶解後 15 分以内に投与すること。
- 4) 溶解後 15 分以上経過してから投与せざるを得ない場合、投与までの間、溶液を無菌操作で無菌ポリプロピレン製シリンジにとっておき、溶解後 4 時間以内に使用すること。溶解後 4 時間以内に使用しない場合は溶液を廃棄すること。
- 5) 他の薬剤と混合しないこと。

(2) 投与経路

筋肉内に投与すること。

(3) 投与时

筋肉内投与にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみたりした場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 4) 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。

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠

(1)

- 1) 本剤の最新の米国添付文書 2.2 調製と取り扱いに関する指示の項に、「2. 保存剤を含まない 0.9%無菌塩化ナトリウム注射液(USP)1～2 mL をバイアルの内壁に沿って緩徐に注入し、バイアルの内容物を溶解すること。」「3. 溶解用の溶液は粉末に向けて直接勢いよく注入しないこと。溶液 1 mL で溶解した場合の濃度は 10,000 IU/mL である。溶液 2 mL で溶解した場合の濃度は 5,000 IU/mL である。」「4. 穏やかに振り混ぜて内容物を溶解する。バイアルを激しく振ったり逆さにしたりしないこと。」と記載されている。
- 2) 本剤の最新の米国添付文書 2.2 調製と取り扱いに関する指示の項に、「5. 本剤は溶解すると無色透明の溶液となる。溶解後に溶液を確認し、肉眼で見える粒子やタンパク質の凝集が認められた場合は廃棄すること。」と記載されている。
- 3) 本剤の最新の米国添付文書 2.2 調製と取り扱いに関する指示の項に、「7. 溶解後 15 分以内に、算出した投与量を得るために必要な量の薬液をバイアルからポリプロピレン製シリンジで抜き取ること。」と記載されている。

- 4) 本剤の最新の米国添付文書 2.2 調製と取り扱いに関する指示の項に、「7. 溶解後 1 分以内に、算出した投与量を得るために必要な量の薬液をバイアルからポリプロピレン製シリンジで抜き取ること。」「9. 溶解後の薬液は冷凍・冷蔵せず、4 時間以内に投与するか、廃棄すること。」と記載されている。
- 5) 本剤が他の薬剤と混合され、投与されることのないように記載した。
- (2) 本剤が筋肉内投与以外の投与経路で使用されることのないように記載した。
- (3) 本邦での類薬の添付文書 7. 適用上の注意の項に「1) 投与時 (3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。」と記載されている。
- ①同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
 - ②神経走行部位を避けること。
 - ③注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
 - ④注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
 - ⑤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。
- ・本剤の最新の米国添付文書 2.3 投与に関する指示の項に、以下のように記載されている。

2.3 投与に関する指示

筋肉内投与の場合、溶解後の本剤の薬液量は注射部位 1 箇所につき 2 mL を限度とする。薬液量が 2 mL を超える場合は複数の部位に注射すること。

1.8.4.13 その他の注意

1.8.4.13.1 その他の注意(案)

8. その他の注意

海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。²⁾

1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠

海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されていることから記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....2

1.9.1 一般的名称に係る文書.....2

 (1) JAN.....2

 (2) INN.....2

1.9.2 医薬品の一般的名称に係る通知.....3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

(1) JAN

(日本名) : クリサンタスパーゼ

(英名) : Crisantaspase

アミノ酸配列

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

(2) INN

(r-INN) crisantaspase

ADKLPNIVIL	ATGGTIAGSA	ATGTQTTGYK	AGALGVDTLI	AVPEVKKLA	50
NVKGEQFSNM	ASENMTGDVV	LKLSQRVNEL	LARDDVDGVV	ITHGTDVTEE	100
SAYFLHLTVK	SDKPVVFVAA	MRPATAISAD	GPMNLLEAVR	VAGDKQSRGR	150
GVMVVLNDRI	GSARYITKTN	ASTLDTFKAN	EEGYLGVIIG	NRIYYQNRID	200
KLHTTRSVFD	VRGLTSLPKV	DILYGYQDDP	EYLYDAAIQH	GVKGIVYAGM	250
GAGSVSVRGI	AGMRKAMEKG	VVVIRSTRTG	NGIVPPDEEL	PGLVSDSLNP	300
AHARILLMLA	LTRTSDPKVI	QEYFHTY			327

※recommended INN : List 69, page 51, WHO Drug Information, Vol.27, No.1, 2013

1.9.2 医薬品の一般的名称に係る通知

当該医薬品の一般的名称に係る通知である「医薬品の一般的名称について」（薬食審査発 0109 第 1 号、平成 26 年 1 月 9 日）を次頁に添付する。

薬食審査発 0109 第 1 号
平成 26 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 24-2-A1

JAN (日本名) : グラチラマー酢酸塩

JAN (英 名) : Glatiramer Acetate

グラチラマー酢酸塩は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量 5000～9000 のポリペプチド混合物である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンの各アミノ酸残基のモル比率は、0.129～0.153、0.392～0.462、0.086～0.100 及び 0.300～0.374 である。

Glatiramer Acetate is a mixture of polypeptides consisting of L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine. The average molecular weight is 5000-9000. The molar fractions of L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine residues are 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 and 0.300-0.374, respectively.

登録番号 24-3-A1

JAN（日本名）：クリサンタスパーゼ

JAN（英 名）：Crisantaspase

アミノ酸配列

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

C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉

クリサンタスパーゼは, *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. クリサンタスパーゼは, 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.

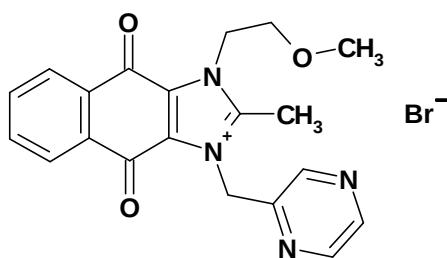
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 24-2-B1

JAN(日本名): セパントロニウム臭化物

JAN(英名): Sepantronium Bromide



$C_{20}H_{19}BrN_4O_3$

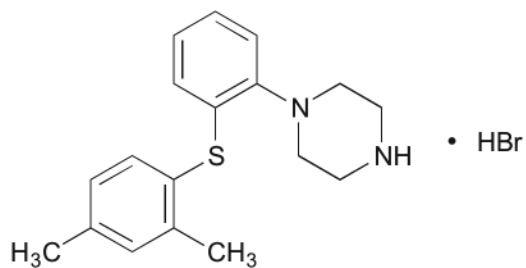
臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イル)メチル]-4,9-ジヒドロ-1*H*-ナフト[2,3-*d*]イミダゾール-3-イウム

1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-[(pyrazin-2-yl)methyl]-4,9-dihydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-3-ium bromide

登録番号 24-2-B11

JAN（日本名）：ボルチオキセチン臭化水素酸塩

JAN（英 名）：Vortioxetine Hydrobromide



$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

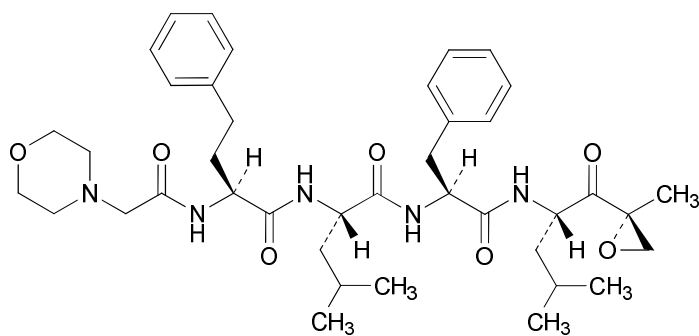
1-[2-(2,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニル]ピペラジン 一臭化水素酸塩

1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

登録番号 24-2-B13

JAN（日本名）：カルフィルゾミブ

JAN（英 名）：Carfilzomib



$C_{40}H_{57}N_5O_7$

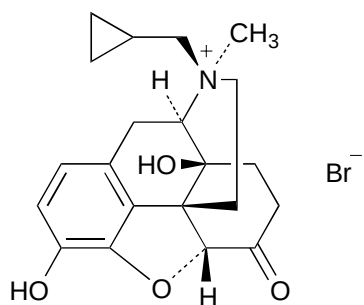
N-{(2*S*)-2-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル}-*L*-ロイシル-*L*-フェニルアラニン-*N*-{(2*S*)-4-メチル-1-[(2*R*)-2-メチルオキシラン-2-イル]-1-オキソペンタン-2-イル}アミド

N-{(2*S*)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-*L*-leucyl-*L*-phenylalanin-*N*-{(2*S*)-4-methyl-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide

登録番号 24-3-B5

JAN（日本名）：メチルナルトレキソン臭化物

JAN（英 名）：Methylnaltrexone Bromide



$C_{21}H_{26}BrNO_4$

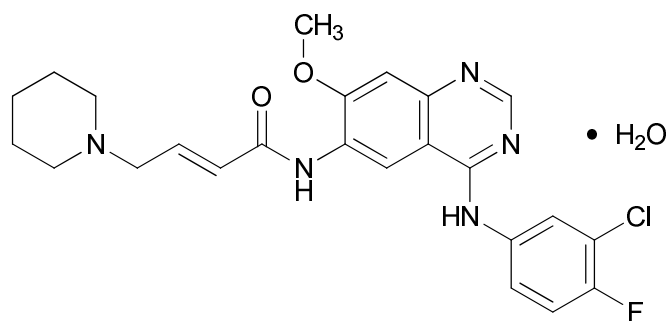
臭化(5*R*,17*R*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキシモルヒナン-17-イウム

(5*R*,17*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-17-ium bromide

登録番号 24-3-B6

JAN（日本名）：ダコミチニブ水和物

JAN（英 名）：Dacomitinib Hydrate



$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

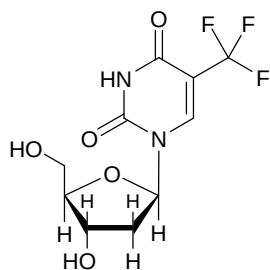
(2*E*)-*N*-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド 一水和物

(2*E*)-*N*-{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate

登録番号 24-3-B8

JAN（日本名）：トリフルリジン

JAN（英名）：Trifluridine



$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

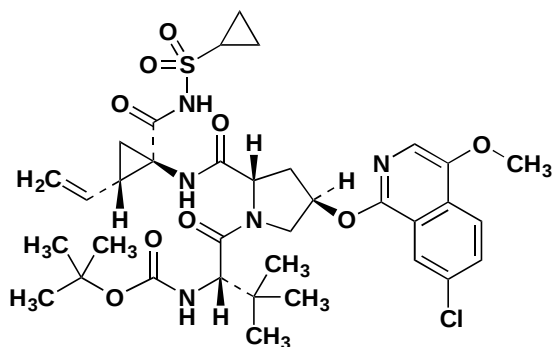
2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジン

2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine

登録番号 24-3-B11

JAN（日本名）：アスナプレビル

JAN（英 名）：Asunaprevir



C₃₅H₄₆ClN₅O₉S

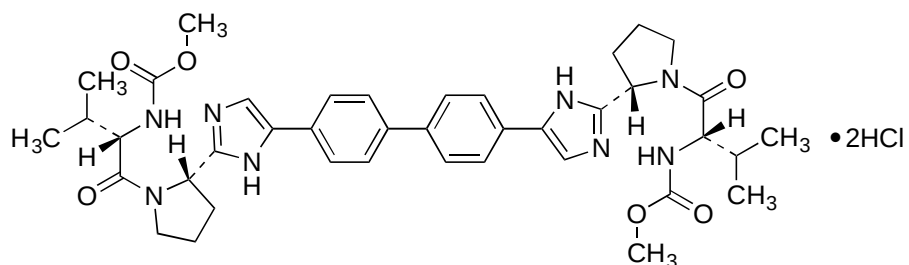
{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

1,1-Dimethylethyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl}carbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

登録番号 24-3-B12

JAN（日本名）：ダクラタスビル塩酸塩

JAN (英 名) : Daclatasvir Hydrochloride


$$\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl}$$

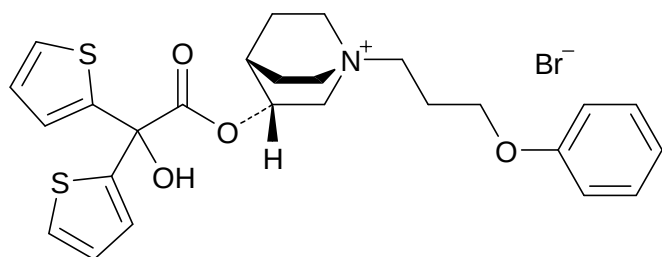
N,N^2 -($[1,1'$ -ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1*H*-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩
酸塩

Dimethyl *N,N'*-(1,1'-biphenyl)-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(1*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate dihydrochloride

登録番号 24-3-B13

JAN（日本名）：アクリジニウム臭化物

JAN（英 名）：Acridinium Bromide



$C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$

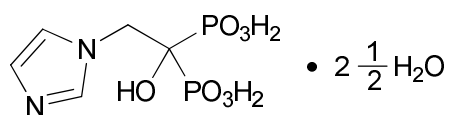
臭化(3*R*)-3-[2-ヒドロキシ-2,2-ジ(チオフェン-2-イル)アセチルオキシ]-1-(3-フェニルオキシプロピル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン

(3*R*)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

登録番号 24-3-B14

JAN（日本名）：ゾレドロン酸ヘミペンタ水和物

JAN（英 名）：Zoledronic Acid Hemipentahydrate



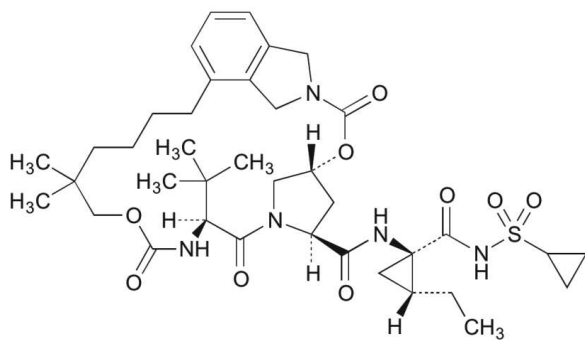
[1-ヒドロキシ-2-(1*H*-イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジイル]ジホスホン酸 ヘミペン
タ水和物

[1-Hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethane-1,1-diyl]diphosphonic acid
hemipentahydrate

登録番号 24-3-B15

JAN（日本名）：バニプレビル

JAN（英名）：Vaniprevir



$C_{38}H_{55}N_5O_9S$

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-15,15-ジメチル-3,9,12-トリオキソ-

2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-ヘキサデカヒドロ-2,23:5,8-ジメタノ-1*H*-ベンゾ[n][1,10,3,6,12]ジオキサトリアザシクロヘンイコシン-7-カルボキサミド

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-

1-[*N*-(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-

3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-

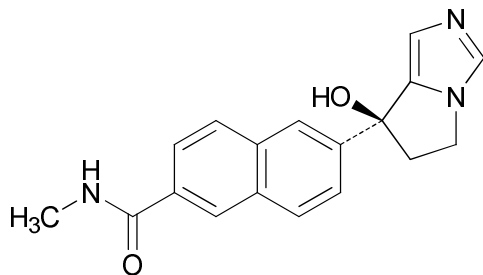
2,23:5,8-dimethano-1*H*-benzo[n][1,10,3,6,12]dioxatriazacyclohenicosine-

7-carboxamide

登録番号 24-3-B17

JAN（日本名）：オルテロネル

JAN（英 名）：Orteronel



C₁₈H₁₇N₃O₂

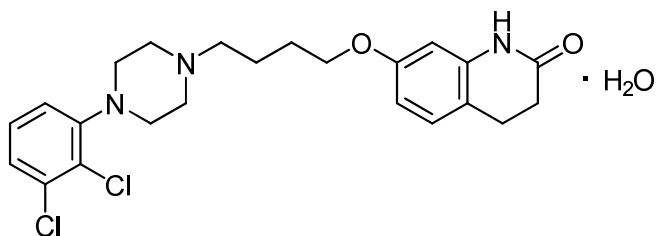
6-[(7*S*)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1,2-*c*]イミダゾール-7-イル]-*N*-メチルナフタレン-2-カルボキサミド

6-[(7*S*)-7-Hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-7-yl]-*N*-methylnaphthalene-2-carboxamide

登録番号 24-3-B18

JAN（日本名）：アリピプラゾール水和物

JAN（英 名）：Aripiprazole Hydrate



$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

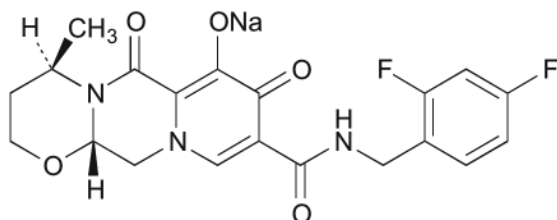
7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-
2(1*H*)-オン 一水和物

7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one
monohydrate

登録番号 24-3-B20

JAN（日本名）：ドルテグラビルナトリウム

JAN (英 名) : Dolutegravir Sodium


$$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{NaO}_5$$

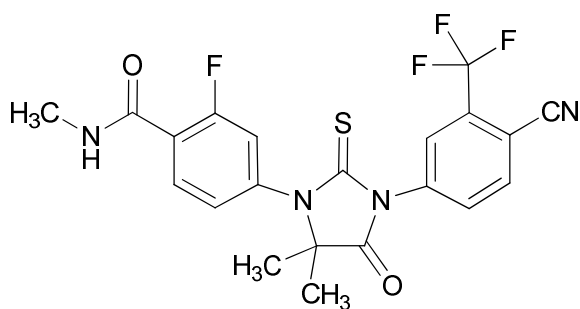
(4*R*,12*aS*)-9-[[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-4-メチル-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12*a*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサジン-7-オラート一ナトリウム塩

Monosodium (4*R*,12*aS*)-9-[[*(2,4*-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate

登録番号 24-5-B4

JAN（日本名）：エンザルタミド

JAN（英 名）：Enzalutamide



C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

4-{3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-スルファニリ
デンイミダゾリジン-1-イル}-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

4-{3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-
2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide

登録番号 24-5-B7

JAN（日本名）：フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔フィルグラスチム後続3〕

JAN（英 名）：Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

MTPLGPASSL PQSFLLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL

LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL

GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG

GVLVASHLQS FLEVSYRVLR HLAQP

$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$

フィルグラスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N 末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Filgrastim is a recombinant N-methionyl human granulocyte colony-stimulating factor consisting of 175 amino acid residues.

※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを次頁に添付する。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	クリサントスパーゼ及びその製剤
構 造 式	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 別紙 クリサントスパーゼのアミノ酸配列
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 1m ² あたり 25,000U を 週 3 回、筋肉内投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：クリサントスパーゼ 製剤：アーウィナーゼ筋注用 10000（1 バイアル中クリサントスパーゼ 10,000U 含有）

毒

性

単回投与毒性					
動物種		投与経路	概略の致死量 (U*/kg)		
マウス (3 試験)	① CFLP 系♂♀	腹腔内	500,000		
	② CFLP 系♂♀	腹腔内	500,000		
	③ CD 系♂♀	腹腔内	500,000		
ラット (4 試験)	① CFY 系♂♀	静脈内	500,000		
	② CFY 系♂♀	静脈内	200,000		
	③ Swiss 系♂♀	静脈内	200,000		
	④ 系統不明♂	静脈内	>5,000		
ハムスター (1 試験)	① 系統不明♂	腹腔内	>5,000		
ウサギ (5 試験)	① NZW 系♂♀	静脈内	5,000		
	② NZW 系♂♀	静脈内	2,000		
	③ NZW 系♂♀	静脈内	4,000		
	④ NZW 系♂♀	静脈内	2,000		
	⑤ 系統不明♂♀	静脈内	>5,000		
反復投与毒性					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (U*/kg/日)	無毒性量 (U*/kg/日)	主な所見
ウサギ (1 試験)	① 5 日間	静脈内	1,000	<1,000	1 例 (安楽死)、体重減少、血糖、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ及び血中尿素窒素の増加、尿糖、肝細胞空胞化
イヌ (1 試験)	① 28 日間	静脈内	5,000	<5,000	嘔吐及び嘔吐後鎮静、消瘦及び被毛の乾燥、体重・摂餌量の減少
サル (3 試験)	① 5 日間	静脈内	1,000	1,000	異常なし
	② 5 日間	静脈内	1,000	<1,000	体重・摂餌量の一過性の減少、肝小葉中間帯に脂質を伴った軽度の細胞質空胞化
	③ 5 日間	静脈内	1,000 2,000 10,000	2,000	一過性の白血球数減少、肝細胞空胞化
* : 有効成分クリサントスパーゼの単位は U であり、1U は 1 分間にアンモニアを 1μmol 生成する単位である。					

	OP-01-001 試験			
	副作用発現率 24/24 = 100.0%		臨床検査異常発現率 24/24 = 100.0%	
	副作用の種類 件数		臨床検査異常の種類 件数	
	血中フィブリノゲン減少 20 件		血中フィブリノゲン減少 20 件	
	アンモニア増加 16 件		アンモニア増加 16 件	
	ALT 増加 15 件		ALT 増加 15 件	
	AST 増加 14 件		AST 増加 14 件	
	アンチトロンビンⅢ減少 13 件		アンチトロンビンⅢ減少 13 件	
	AALL07P2 試験			
	副作用発現率 20/58 = 34.5%		臨床検査異常発現率 7/58 = 12.1%	
副作用	副作用の種類 例数		臨床検査異常の種類 例数	
	過敏症 7 例		AST 増加 6 例	
	高血糖 7 例		ALT 増加 5 例	
	AST 増加 6 例		リパーゼ増加 1 例	
	高ビリルビン血症 6 例		好中球数異常 1 例	
	ALT 増加 5 例			
	EMTP 試験			
	副作用発現率		臨床検査異常発現率	
	Possible 59/940 = 6.3%		Possible 11/940 = 1.2%	
	Probable 53/940 = 5.6%		Probable 13/940 = 1.4%	
Definite 75/940 = 8.0%		Definite 4/940 = 0.4%		
	副作用の種類 例数		臨床検査異常の種類 例数	
	過敏症	Possible 8 例	ALT 増加	Possible 4 例
		Probable 20 例		Probable 5 例
		Definite 54 例		Definite 1 例
	膵炎	Possible 3 例	AST 増加	Possible 3 例
		Probable 10 例		Probable 4 例
		Definite 8 例		Definite 1 例
	嘔吐	Possible 12 例		
		Probable 3 例		
		Definite 5 例		
会社	大原薬品工業株式会社 原体及び製剤共：輸入又は製造なし			

別紙

アミノ酸配列：

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

1.12 添付資料一覧

目次

1.12 添付資料一覧.....	2
------------------	---

1.12 添付資料一覧

第3部、第4部及び第5部に含まれる添付資料及び参考資料一覧を次頁に添付する。

【第3部】

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.S.1.3	General Properties	[REDACTED]	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.3-1	Control of Starting Material	[REDACTED]	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.3-2	Appendix 1 [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.3-3	Appendix 2 [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.3-4	Appendix 3 [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	[REDACTED]	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.4-2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.4-3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or evaluation	[REDACTED]	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.5-2	Attachment 1 [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.5-3	Attachment 2 [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料
3.2.S.2.5-4	Attachment 3 [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.S.2.5-5	Attachment 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-6	Attachment 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-7	Attachment 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-8	Attachment 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-9	Attachment 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-10	Attachment 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-11	Attachment 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-12	Attachment 11 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-13	Attachment 12 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-14	Attachment 13 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-15	Attachment 14 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-16	Attachment 15 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-17	Attachment 16 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.2.5-18	Attachment 17 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.S.4.2-4	Appendix 3 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-5	Appendix 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-6	Appendix 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-7	Appendix 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-8	Appendix 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-9	Appendix 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-10	Appendix 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-11	Appendix 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-12	Appendix 11 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.2-13	Appendix 12 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	[Redacted]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-2	Appendix 1 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-3	Appendix 2 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-4	Appendix 3 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.S.4.3-5	Appendix 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-6	Appendix 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-7	Appendix 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-8	Appendix 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-9	Appendix 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-10	Appendix 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-11	Appendix 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-12	Appendix 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-13	Appendix 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-14	Appendix 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-15	Appendix 11 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-16	Appendix 12 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-17	Appendix 13 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.S.4.3-18	Appendix 14 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-19	Appendix 15 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-20	Appendix 16 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-21	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.4.3-22	[REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analysis	[REDACTED]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	[REDACTED]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	[REDACTED]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	[REDACTED]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.7.1-2	Appendix 1 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.7.3-1	Stability Data	[REDACTED]	—	—	■	—	評価資料
3.2.S.7.3-2	Appendix 1 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料
3.2.S.7.3-3	Appendix 1 [REDACTED]	[REDACTED]	—	[REDACTED]	■	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.1-2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.5-2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.5-3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.6-1	Compatibility	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.6-2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.2.6-3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料
3.2.P.3.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.P.3.5-11	Attachment 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.3.5-12	Attachment 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications	[Redacted]	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	Specification	[Redacted]	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures	[Redacted]	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-2	Appendix 1 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-3	Appendix 2 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-4	Appendix 3 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-5	Appendix 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-6	Appendix 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-7	Appendix 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-8	Appendix 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-9	Appendix 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.P.5.2-10	Appendix 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.2-11	Appendix 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.2-12	Appendix 11 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.2-13	Appendix 12 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.2-14	Appendix 13 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.2-15	Appendix 14 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	[Redacted]	—	—	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-2	Appendix 1 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-3	Appendix 2 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-4	Appendix 3 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-5	Appendix 3 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-6	Appendix 4 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-7	Appendix 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料
3.2.P.5.3-8	Appendix 5 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	■	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.P.5.3-9	Appendix 6 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-10	Appendix 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-11	Appendix 7 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-12	Appendix 8 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-13	Appendix 9 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-14	Appendix 10 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-15	Appendix 11 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-16	Appendix 12 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-17	Appendix 13 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-18	Appendix 13 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-19	Appendix 14 [Redacted]	[Redacted]	—	[Redacted]	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analysis	[Redacted]	—	—	—	—	評価資料

添付資料 番号	タイトル	著者*	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施 場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
3.2.A.1-4	Attachment 3 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-5	Attachment 4 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-6	Attachment 5 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-7	Attachment 6 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-8	Attachment 7 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-9	Attachment 8 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-10	Attachment 9 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-11	Attachment 10 ■■■■■■■■■■ ■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-12	Attachment 11 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-13	Attachment 12 ■■■■■■■■■■ ■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-14	Attachment 13 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-15	Attachment 14 ■■■■■■■■■■ ■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-16	Attachment 15 ■■■■■■■■■■ ■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料
3.2.A.1-17	Attachment 16 ■■■■■■■■■■ ■■	■■■■■■■■■■	—	—	■■	—	評価資料

【第4部】

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
4.2.1.3.1	OD12311 エルウィニア・アスパラギナーゼの安全性薬理試験-サル心血管系-	■■■■	2002	■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.1.1	11/71/D409 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(BATCH ■■■■) (i) Intraperitoneal toxicity to mice	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.2	4016/71/174 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(BATCH ■■■■) (ii) Intraperitoneal toxicity to mice	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.3	031-665-6881 A STUDY ON THE ACUTE TOXICITY AND PYROGENICITY OF ASPARAGINASE	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.4	12/71/D410 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(BATCH ■■■■) (ii) Intravenous toxicity to rats	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.5	4015/71/173 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(BATCH ■■■■) (i) Intravenous toxicity to rats	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.6	SSARL-DPH-72-05 EFFECTS OF E.COLI L-ASPARAGINASE (NSC109229) AND L-ASPARAGINASE FROM ERWINIA CAROTOVORA (NSC106977) ON RABBITS, RATS AND HAMSTERS	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.7	13/71/D411 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(BATCH ■■■■) (iii) Intravenous toxicity to rabbits	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.1.8	4017/71/175 ACUTE TOXICITY OF ERWINIA ASPARAGINASE(Batch ■■■■) (iii) INTRAVENOUS TOXICITY TO RABBITS	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2.1	SSARL-DPH-72-02 The Toxicity of L-Asparaginase from Erwinia carotovora (NSC 106977) in Rabbits	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2.2	HRC1969 L-ASPARAGINASE SHORT-TERM STUDY IN BEAGLE DOGS (Repeated intravenous dosage for FOUR WEEKS)	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2.3	SSARL-DPH-69-00 TOXICITY STUDIES ON ERWINIA CAROTOVORA L-ASPARAGINASE BATCH ■■■■ (NSC 109229) FOLLOWING DAILY I.V. ADMINISTRATION TO RHESUS MONKEYS	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2.4	SSARL-DPH-71-2 Toxicity Studies on NSC 106977, Erwinia L-Asparaginase, MRE, Batch ■■■■ Following Daily I.V. Administration to a Rhesus Monkey	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.2.5	SSARL-DPH-71-1 Comparative Toxicity of I.V. Administration of Erwinia carotovora L-Asparaginase and E.coli L-Asparaginase to Rhesus Monkeys	■■■■	2000	■■■■	海外	—	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
4.2.3.5.1.1	11-4368 ERWINAZE: AN INTRAMUSCULAR STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION IN RATS	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2.1	11-4369 ERWINAZE: PRELIMINARY EMBRYO-FETAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY VIA INTRAMUSCULAR INJECTION IN RATS (NON GLP)	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2.2	11-4370 ERWINAZE: EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY VIA INTRAMUSCULAR INJECTION IN RATS	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2.3	11-4371 ERWINAZE: PRELIMINARY EMBRYOFETAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY VIA INTRAMUSCULAR INJECTION IN RABBITS (NON-GLP)	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2.4	11-4372 ERWINAZE: EMBRYOFETAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY VIA INTRAMUSCULAR INJECTION IN RABBITS	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3.1	11-4373 ERWINAZE: PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT STUDY IN RATS VIA INTRAMUSCULAR INJECTION	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.6.1	OD12312 エルウィニア・アスバラギナーゼのウサギにおける筋肉刺激性試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6.2	OD13086 エルウィニア・アスバラギナーゼのウサギにおける筋肉一次刺激性試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7.7.1	SSARL-DPH-70-07 Non Disbetogenic Action of Erwinia L-Asparaginase When Administered Intravenously to a Rhesus Monkey and a Rabbit	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7.2	HRC97 Test for Pyrogenic Substances according to the requirements of the British Pharmacopoeia.	■■■■	■■■■	■■■■	海外	—	参考資料
4.3-1	Structural Basis for the Activity and Substrate Specificity of Erwinia chrysanthemi L-Asparaginase <2.4-1>	Khosrow Aghaiypour	2001	—	海外	Biochemistry	参考資料
4.3-2	Comparison of the L-Asparaginases from Escherichia coli and Erwinia carotovora as Immunosuppressants <2.4-2>	Leslie A. E. Ashworth	1974	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-3	Immunological Toleranceto Erwinia carotovora L-Asparaginase <2.4-3>	L. A. E. Ashworth	1973	—	海外	Int. Arch. Allergy	参考資料
4.3-4	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past, the Present and Recommendations for the Future <2.4-4>	Vassilios I. Avramis	2005	—	海外	Clin Pharmacokinet	参考資料
4.3-5	THE EFFECT OF CHEMICAL MODIFICATION OF L-ASPARAGINASE ON ITS PERSISTENCE IN CIRCULATING BLOOD OF ANIMALS <2.4-5>	J. E. Benbough	1979	—	海外	Biochemical Pharmacology	参考資料
4.3-6	IMPROVEMENT IN The PERSISTENCE OF MICROBIAL ASPARAGINASE AND GLUTAMINASE IN THE CIRCULATION OF THE RAT BY CHEMICAL MODIFICATIONS <2.4-6>	Richard Blazek	1981	—	海外	Biochimica et Biophysica Acta	参考資料
4.3-7	Sequence analysis of enzymes with asparaginase activity <2.4-7>	Dominika Borek	2001	—	海外	Acta Biochimica Polonica	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
4.3-8	EVIDENCE THAT THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IS RESPONSIBLE FOR ITS ANTILYMPHOMA EFFECTS. I. PROPERTIES OF THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IN RELATION TO THOSE OF THE ANTILYMPHOMA SUBSTANCE <2.4-8>	J. D. Broome	1963	—	海外	J. Exp. Med.	参考資料
4.3-9	EVIDENCE THAT THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IS RESPONSIBLE FOR ITS ANTILYMPHOMA EFFECTS. II. LYMPHOMA 6C3HED CELLS CULTURED IN A MEDIUM DEVOID OF L-ASPARAGINE LOSE THEIR SUSCEPTIBILITY TO THE EFFECTS OF GUINEA PIG SERUM IN VIVO <2.4-9>	J. D. Broome	1963	—	海外	J. Exp. Med.	参考資料
4.3-10	STUDIES ON THE MECHANISM OF TUMOR INHIBITION BY L-ASPARAGINASE EFFECTS OF THE ENZYME ON ASPARAGINE LEVELS IN THE BLOOD, NORMAL TISSUES, AND 6C3HED LYMPHOMAS OF MICE: DIFFERENCES IN ASPARAGINE FORMATION AND UTILIZATION IN ASPARAGINASE-SENSITIVE AND -RESISTANT LYMPHOMA CELLS <2.4-10>	J. D. Broome	1968	—	海外	J. Exp. Med.	参考資料
4.3-11	L-Asparaginase: Discovery and Development as a Tumor-Inhibitory Agent <2.4-11>	John D. Broome	1981	—	海外	Cancer Treatment Reports	参考資料
4.3-12	Comparative Experimental Evaluation of Immunodepressive and Toxic Effects of L-Asparaginase (NSC-109229) From Escherichia coli and From Erwinia carotovora <2.4-12>	M. Cavanna	1976	—	海外	Cancer Treatment Reports	参考資料
4.3-13	Toxic and Immunodepressive Effects of L-Asparaginase from E. coli and from Erwinia carotovora Following Chronic Administration in Rats <2.4-13>	G. Celle	1977	—	海外	Arzneim-Forsch. Drug Res.	参考資料
4.3-14	L-ASPARAGINASE AND L-ASPARAGINE METABOLISM <2.4-14>	D. A. Cooney	1970	—	海外	Annu. Rev. Pharmacol.	参考資料
4.3-15	Evaluation of L-Asparagine Metabolism in Animals and Man <2.4-15>	D. A. Cooney	1970	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-16	Kinetic Analysis of Hepatotoxicity Associated with Antineoplastic Asparaginases <2.4-16>	Donald L. Durden	1983	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-17	Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers <2.4-17>	FDA CDER	2005	—	海外	Pharmacology and Toxicology	参考資料
4.3-18	The effect of polysialylation on the immunogenicity and antigenicity of asparaginase: implication in its pharmacokinetics <2.4-18>	Ana I. Fernandes	2001	—	海外	International Journal of Pharmaceutics	参考資料
4.3-19	The Requirement for L-Asparagine of Mouse Leukemia Cells L5178Y in Culture <2.4-19>	E. E. Haley	1961	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-20	The Partitioning of L-Asparaginase between Blood and Lymph <2.4-20>	J. G. Hall	1970	—	海外	Recent Results in Cancer Research	参考資料
4.3-21	In vitro Blastogenesis inhibited by Erwinia carotovora L-Asparaginase <2.4-21>	Tin Han	1972	—	海外	Nature New Biology	参考資料
4.3-22	POLYETHYLENE GLYCOL-L-ASPARAGINASE AND L-ASPARAGINASE STUDIES IN RABBITS <2.4-22>	Dah Hsi W. Ho	1988	—	海外	Drug Metabolism and Disposition	参考資料
4.3-23	Asparaginase Pharmacokinetics After Intensive Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Therapy for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia <2.4-23>	Douglas S. Hawkins	2004	—	海外	Clinical Cancer Research	参考資料
4.3-24	L-Asparaginase from Erwinia carotovora SUBSTRATE SPECIFICITY AND ENZYMATIC PROPERTIES <2.4-24>	James Bryant Howard	1972	—	海外	The Journal of Biological Chemistry	参考資料
4.3-25	The inhibition of lymphocyte mitogenesis by asparaginase: a still unexplained phenomenon <2.4-25>	D. Kafkewitz	1984	—	海外	Experientia	参考資料
4.3-26	REGRESSION OF TRANSPLANTED LYMPHOMAS INDUCED IN VIVO BY MEANS OF NORMAL GUINEA PIG SERUM I. COURSE OF TRANSPLANTED CANCERS OF VARIOUS KINDS IN MICE AND RATS GIVEN GUINEA PIG SERUM, HORSERADISH SERUM, OR RUBBID SERUM <2.4-26>	John G. Kidd	1953	—	海外	J. Exp. Med.	参考資料
4.3-27	REGRESSION OF TRANSPLANTED LYMPHOMAS INDUCED IN VIVO BY MEANS OF NORMAL GUINEA PIG SERUM II. STUDIES ON THE NATURE OF THE ACTIVE SERUM CONSTITUENT: HISTOLOGICAL MECHANISM OF THE REGRESSION: TESTS FOR EFFECTS OF GUINEA PIG SERUM ON LYMPHOMA CELLS IN VITRO: DISCUSSION <2.4-27>	John G. Kidd	1953	—	海外	J. Exp. Med.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者 又は試験責任者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
4.3-28	Cloning, expression and characterisation of Erwinia carotovora L-asparaginase <2.4-28>	Georgia A. Kotzia	2005	—	海外	Journal of Biotechnology	参考資料
4.3-29	L-Asparaginase from Erwinia Chrysanthemi 3937: Cloning, expression and characterization <2.4-29>	Georgia A. Kotzia	2007	—	海外	Journal of Biotechnology	参考資料
4.3-30	One-step purification and kinetic properties of the recombinant L-asparaginase from Erwinia carotovora <2.4-30>	Julya Krasotkina	2004	—	海外	Biotechnol. Appl. Biochem.	参考資料
4.3-31	THE IMMUNOLOGICAL SPECIFICITY OF BACTERIAL L-ASPARAGINASES <2.4-31>	A. P. MacLennan	1971	—	海外	Colloques Internationaux	参考資料
4.3-32	Tumor Inhibitory Effect of L-Asparaginase from Escherichia coli. <2.4-32>	Louise T. Mashburn	1964	—	海外	Arch Biochem Biophys	参考資料
4.3-33	Effect of L-Asparaginase and Asparagine Deprivation on RNA Metabolism in Mouse Leukemia L5178Y Cells in Suspension Culture <2.4-33>	Tadashi Nakashima	1976	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-34	Dual Requirement of Walker Carcinoma 256 in vitro for Asparagine and Glutamine <2.4-34>	Robert E. Neuman	1956	—	海外	Science	参考資料
4.3-35	L-Asparaginase Pharmacokinetics and Asparagine Levels in Cerebrospinal Fluid of Rhesus Monkeys and Humans <2.4-35>	Riccardo Riccardi	1981	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-36	A COMPARATIVE STUDY OF THE ANTITUMOR EFFECTIVENESS OF E. COLI AND ERWINIA ASPARAGINASES <2.4-36>	Joseph Roberts	1976	—	海外	Cancer Biochem. Biophys.	参考資料
4.3-37	SOME EFFECTS OF L-ASPARAGINASE IN RABBITS <2.4-37>	D. A. Rutter	1971	—	海外	Colloques Internationaux	参考資料
4.3-38	THE INFLUENCE OF THE ISO-ELECTRIC POINT OF L-ASPARAGINASE UPON ITS PERSISTENCE IN THE BLOOD <2.4-38>	D. A. Rutter	1971	—	海外	Br. J. exp. Path.	参考資料
4.3-39	Improvement in the Therapeutic, Immunological, and Clearance Properties of Escherichia coli and Erwinia carotovora L-Asparaginases by Attachment of Poly-DL-alanyl Peptides <2.4-39>	Jack R. Uren	1979	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-40	Immunological and Pharmacological Characterization of Poly-DL-Alanyl-modified Erwinia carotovora L-Asparaginase <2.4-40>	Jack R. Uren	1982	—	海外	Cancer Research	参考資料
4.3-41	A NEW L-ASPARAGINASE WITH ANTITUMOUR ACTIVITY <2.4-41>	H. E. Wade	1968	—	海外	The Lancet	参考資料
4.3-42	Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system <2.6.4-1>	B. K. Albertsen	2001	—	海外	British Journal of Haematology	参考資料
4.3-43	ファーマコキネティクス研究の方法と技術 - 前臨床から臨床第 I 相へ - 7. 薬物の物性に基づく動態予測 <2.6.4-2>	廣橋 敏之	1993	—	国内	日本薬物動態学会	参考資料
4.3-44	Dyad of lymphoblastic lysosomal cysteine proteases degrades the antileukemic drug L-asparaginase <2.6.4-3>	N. Patel	2009	—	海外	J Clin Invest	参考資料

【第5部】

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
5.2	表5.2-1 臨床試験一覧表	—	—	—	国内	—	評価資料
5.3.1.4.1	MVOP01-001-01 試験結果報告書 ヒト血漿中アスパラギナーゼの分析法バリデーション	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.1.4.2	MVOP01-003-01 試験結果報告書 ヒト血漿中アスパラギナーゼの分析法バリデーション (保存安定性試験)	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.1.4.3	MVOP01-005-01 試験結果報告書 ヒト血漿中アスパラギナーゼの分析法バリデーション (ヒト血漿中長期保存安定性試験)	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.1.4.4	MVOP01-002-01 試験結果報告書 ヒト血漿中L-アスパラギンの分析法バリデーション	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.1.4.5	MVOP01-004-01 試験結果報告書 ヒト血漿中L-アスパラギンの分析法バリデーション (ヒト血漿中長期安定性試験)	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.3.2.1	OP01-001-04 試験結果報告書 (OP-01の薬物動態試験)	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.3.5.1	Population PK Modeling Analysis Report	—	2011	—	国内	—	評価資料
5.3.4.2.1	OP01-002-03 試験結果報告書 (OP-01の薬力学試験)	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.5.2.1	急性リンパ性白血病及びリンパ芽球性リンパ腫に対するOP-01 (エルウィニアアスパラギナーゼ) の第 I / II 相臨床試験 治験総括報告書	大原薬品工業㈱	2011	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.5.2.2	Clinical Study Report: AALL07P2	—	2011	—	海外	—	評価資料
5.3.5.2.3	Amended Immunogenicity Report for Protocol AALL07P2	—	2011	—	海外	—	評価資料
5.3.5.4.1	Clinical Study Report: Ervinaze Master Treatment Protocol	—	2011	—	海外	—	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
5.3.5.4.2-1	Listing 1 Listing of All Adverse Events - Lymphoma Patients	〃	〃	〃	海外	—	参考資料
5.3.5.4.2-2	Table COG.4 Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by Age Group - Safety Population	〃	〃	〃	海外	—	評価資料
5.3.5.4.2-3	Table COG.3 Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADRs) by Age Group - Safety Population	〃	〃	〃	海外	—	評価資料
5.3.5.4.2-4	Table EMTP.4.2 Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by Age Group - Safety Population	〃	〃	〃	海外	—	参考資料
5.3.5.4.2-5	Table EMTP.3.2 Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADRs) by Age Group - Safety Population	〃	〃	〃	海外	—	参考資料
5.3.7-1	表5.3.7-1 被験者背景一覧表	大原薬品工業㈱	〃	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.7-2	表5.3.7-2 被験者ごとの有効性、薬物動態及び薬力学データ一覧表	大原薬品工業㈱	〃	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.7-3	表5.3.7-3 被験者ごとの有害事象一覧表	大原薬品工業㈱	〃	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.3.7-4	表5.3.7-4 逸脱例及び逸脱一覧表	大原薬品工業㈱	〃	大原薬品工業㈱	国内	—	評価資料
5.4-1	急性リンパ性白血病 <2.5-1>	渡辺新	2007	—	国内	癌と化学療法	参考資料
5.4-2	小児ALLの治療方針 <2.5-3>	堀部敬三	2012	—	国内	臨床血液	参考資料
5.4-3	ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA <2.5-4>	Ching-Hon Pui	1998	—	海外	The New England Journal of Medicine	参考資料
5.4-4	L-Asparaginase, Vincristine, and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia <2.5-5>	Jorge A. Ortega	1977	—	海外	Cancer Research	参考資料
5.4-5	Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15 <2.5-6>	Atsushi Manabe	2008	—	海外	haematologica	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
5.4-6	Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia With Induction Failure Treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-Protocol <2.5-7>	Nobuhiro Suzuki	2010	—	海外	Pediatr Blood Cancer	参考資料
5.4-7	Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Have an Excellent Outcome With Chemotherapy Alone and Benefit From Intensive Postinduction Treatment: A Report From the Children's Oncology Group <2.5-8>	James B. Nachman	2009	—	海外	J Clin Oncol	参考資料
5.4-8	Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction <2.5-9>	R Ratei	2009	—	海外	Leukemia	参考資料
5.4-9	Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia <2.5-10>	Albert Moghrabi	2007	—	海外	Blood	参考資料
5.4-10	Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation <2.5-11>	Ching-Hon Pui	2009	—	海外	N Engl J Med	参考資料
5.4-11	FOUR-AGENT INDUCTION AND INTENSIVE ASPARAGINASE THERAPY FOR TREATMENT OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA <2.5-12>	Luis A. Clavell	1986	—	海外	The New England Journal of Medicine	参考資料
5.4-12	Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study <2.5-13>	MD Amylon	1999	—	海外	Leukemia	参考資料
5.4-13	Long-Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose L-Asparaginase for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia <2.5-14>	Andrea Pession	2005	—	海外	J Clin Oncol	参考資料
5.4-14	Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01 <2.5-15>	Lewis B. Silverman	2001	—	海外	Blood	参考資料
5.4-15	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past, the Present and Recommendations for the Future <2.5-16>	Vassilios I. Avramis	2005	—	海外	Clin Pharmacokinet	参考資料
5.4-16	Asparaginase Antibody and Asparaginase Activity in Children With Higher-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia Children's Cancer Group Study CCG-1961 <2.5-17>	Eduard H. Panosyan	2004	—	海外	J Pediatr Hematol Oncol	参考資料
5.4-17	Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia <2.5-18>	Michael H. Woo	2000	—	海外	J Clin Oncol	参考資料
5.4-18	Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group study <2.5-20>	Motoko Yamaguchi	2011	—	海外	J Clin Oncol	参考資料
5.4-19	EVIDENCE THAT THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IS RESPONSIBLE FOR ITS ANTILYMPHOMA EFFECTS, I. PROPERTIES OF THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IN RELATION TO THOSE OF THE ANTILYMPHOMA SUBSTANCE <2.5-22>	J. D. Broome	1963	—	海外	J Exp Med.	参考資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 又は雑誌等掲載年	試験実施場所	種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価又は 参考資料
5.4-20	EVIDENCE THAT THE L-ASPARAGINASE OF GUINEA PIG SERUM IS RESPONSIBLE FOR ITS ANTILYMPHOMA EFFECTS, II. LYMPHOMA 6C3HED CELLS CULTURED IN A MEDIUM DEVOID OF L-ASPARAGINE LOSE THEIR SUSCEPTIBILITY TO THE EFFECTS OF GUINEA PIG SERUM IN VIVO <2.5-23>	J. D. Broome	1963	—	海外	J Exp Med.	参考資料
5.4-21	L-Asparaginase: Discovery and Development as a Tumor-Inhibitory Agent <2.5-24>	John D. Broome	1981	—	海外	Cancer Treat Rep	参考資料
5.4-22	A NEW L-ASPARAGINASE WITH ANTITUMOUR ACTIVITY <2.5-25>	H. E. Wade	1968	—	海外	The Lancet	参考資料
5.4-23	Comparative Pharmacokinetic Studies of Three Asparaginase Preparations <2.5-26>	Barbara L. Asselin	1993	—	海外	Journal of Clinical Oncology	参考資料
5.4-24	Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols <2.5-27>	J. P. Vieira Pinheiro	1999	—	海外	British Journal of Haematology	参考資料
5.4-25	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 <2.5-28>	C. Rizzari	2000	—	海外	Annals of Oncology	参考資料
5.4-26	Asparagine Depletion After Pegylated E. Coli Asparaginase Treatment and Induction Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Bone Marrow Relapse: A Children's Oncology Group Study (CCG-1941) <2.5-29>	Mohammad Jarrar	2006	—	海外	Pediatr Blood Cancer	参考資料
5.4-27	Deamination of Glutamine is a Prerequisite for Optimal Asparagine Deamination by Asparaginases In Vivo (CCG-1961) <2.5-30>	Eduard H. Panosyan	2004	—	海外	Anticancer Research	参考資料
5.4-28	シリーズ小児医療第4 回小児血液がん <2.5-31>	鶴澤正仁	2013	—	国内	あいみつく	参考資料
5.4-29	L-asparaginase による小児リンパ系腫瘍の治療戦略 2. L-asparaginase の薬理動態 <2.7-1>	田中宗史	2000	—	国内	化学療法の領域	参考資料