2.2 緒言

目次

2.2.1 緒言 2
2.2.2 参考文献 3

2.2.1 緒言

急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia：ALL）は小児期に見られる悪性腫瘍としては最も多い疾患であり，小児悪性腫瘍の約 25%，小児白血病の約 75%を占める[1].

小児 ALL の発症直後の標準的な寛解導入治療（寛解導入療法）は，白血病細胞の浸潤によって失われた骨髄機能を廃絶しないよう，骨髄毒性の少ないステロイド剤，ビンクリスチン及び L-アスパラギナーゼの 3 剤を基軸とし，リスクに応じてアントラサイクリン系薬剤を加えた約 1 ヵ月間の併用化学療法である.

小児 ALL の標準治療として用いられる薬剤のうち，L-アスパラギナーゼは，患者体内の L-アスパラギンをアスパラギン酸塩とアンモニアに分解することにより, L-アスパラギンを必須とする白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている．L-アスパラギナーゼは，小児の ALL 治療における必須薬剤であり，国内外を問わずほぼすべての小児 ALL 治療レジメンに組み込まれている[2)~7)]．しかし，蛋白質製剤であるが故に，使用中に 10～75%にものぼる患者にアレルギー反応が生じ，使用を中止せざるを得ない場合が多い[8), 9)].

現在，海外では大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼをポリエチレングリコール化した製剤及び OP-01（以下，本剤）の 3 製剤が臨床使用されている．一方，国内で市販されている L-アスパラギナーゼ製剤は，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤のみである．このため，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤にてアレルギー反応を発症した患者に対する代替薬がなく、免疫学的交差反応性がない代替薬の臨床導入が切望されている.

本剤は，植物に寄生する *Erwinia chrysanthemi* 菌から分離された[10)] L-アスパラギナーゼ製剤であり，大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤と本剤の間には臨床的及び免疫学的な交差感受性はほとんどないことが証明されている[11)]．本剤は大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤に対するアレルギー反応が生じた結果，継続投与不能となった患者に対する唯一の代替薬である.

本剤は，1985 年に英国で承認されて以来，2016 年 8 月末時点まで米国を含め 18 ヵ国で承認されている．米国では，AALL07P2 試験及び EMTP 試験により ALL 患者及びリンパ腫患者を対象とし，有効性及び安全性が確認され，2011 年 11 月に EUSA Pharma 社が米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）より承認を取得した.

国内では，小児及び若年成人 ALL 患者又は骨髄浸潤を有するリンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic Lymphoma：LBL）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，米国 AALL07P2 試験と同様に本剤 25,000 U/m^2 を週 3 回，2 週間（合計 6 回）筋肉内投与した OP-01-001 試験を実施した．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 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[9), 12)~14)], 本治験では血漿 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本剤投与後 48 時間の各評価時点で 90%以上であり，血漿アスパラギン濃度が 3 μM 以下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 95%以上であった．また，Grade 3 以上の有

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．発現した有害事象は米国での AALL07P2 試験及び EMTP 試験と同様の事象であった．

以上の結果より，本剤の大腸菌由来 L-アスパラギナーゼ製剤の投与によりアレルギー反応が生じた ALL 患者及び LBL 患者での有効性及び安全性が確認され，医薬品製造販売承認申請を行うこととした．

申請資料のうち，モジュール 1～3 は L-アスパラギナーゼ活性値の単位として「U」を使用する．また，モジュール 4～5 の試験報告書及び公表論文において，L-アスパラギナーゼ活性値の単位を「IU」で記述している場合，「U」に読み替える．

2.2.2 参考文献

1) Watanabe A. Recent advance in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Gan To Kagaku Ryoho. 2007;34(2):150-5.

2) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, et al. 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. Haematologica. 2008;93(8):1155-60.

3) Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(1):71-8.

4) Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. 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. J Clin Oncol. 2009;27(31):5189-94.

5) Ratei R, Basso G, Dworzak M, Gaipa G, Veltroni M, Rhein P, et al. 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. Leukemia. 2009;23(3):528-34.

6) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109(3):896-904.

7) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26): 2730-41.

8) Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(28):7161-7.

9) 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.

10) Wade HE, Elsworth R, Herbert D, Keppie J, Sargeant K. A new L-asparaginase with antitumour activity. Lancet. 1968;2(7571):776-7.

11) Beard ME, Crowther D, Galton DA, Guyer RJ, Fairley GH, Kay HE, et al. L-asparaginase in treatment of acute leukaemia and lymphosarcoma. Br Med J. 1970;1(5690):191-5.

12) 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.

13) 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.

14) 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.