オンキャスパー点滴静注用 3750

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

日本セルヴィエ株式会社

目次

緒言.....3
参考文献.....4

緒言

ペグアスパルガーゼは、大腸菌由来 L-アスパラギナーゼにコハク酸スクシンイミジルリンカーを介してポリエチレングリコール（PEG）が結合した PEG 化 L-アスパラギナーゼである。オンキャスパー点滴静注用 3750 単位（本剤）は、当該ペグアスパルガーゼを有効成分として含有する凍結乾燥製剤である。

L-アスパラギナーゼは、血中の L-アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解し、L-アスパラギンを枯渇させることにより、増殖において L-アスパラギンを必須とする急性リンパ性白血病（ALL）等の腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより増殖抑制させ、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている[1)]。

ALL 及び悪性リンパ腫に分類されるリンパ芽球性リンパ腫（LBL）の治療は、通常、寛解導入療法期、強化療法期（又は地固め療法期）及び残存病変を排除するための継続／維持療法から成る多剤併用化学療法で構成されており、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロン又はデキサメタゾン、ビンクリスチンの 3 剤併用療法を用いることで、長期生存率は 80%を超えるようになった。高リスク群では、上記 3 剤にアントラサイクリン系薬剤を加えた 4 剤併用療法を行うことにより、更なる治療成績向上の傾向が示されている[2)]。このように、L-アスパラギナーゼは ALL 及び LBL の治療薬として大きな貢献をしている一方で、連日又は隔日投与が必要であり、より長い投与間隔で投与できる薬剤が期待されていた。本剤は、PEG 修飾により L-アスパラギナーゼの免疫原性を低下させながら体内滞留性を向上させた製剤であり、既存薬の L-アスパラギナーゼ製剤に比べ半減期が約 4 倍長くなっている[3)]。

本剤においては、未治療 ALL 患者及び悪性リンパ腫に分類されるリンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした試験（国内第 II 相試験（SHP674-201 試験）、海外第 II 相試験（CCG-1962 試験）、海外第 I/II 相試験（AALL07P4 試験）及び海外第 II 相試験（DFCI 11-001 試験））が実施され、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性が評価された。臨床的に意義のあるアスパラギンの枯渇（3 μM 以下）[4)]に必要な血中アスパラギナーゼ活性（PAA）値は 0.1 U/mL 以上であると考えられており、いずれの試験においても、PAA 値 0.1 IU/mL 以上を示す被験者の割合は、2 週間間隔での投与を目的とする本剤の投与 18 日後まで 90%以上を示した。Grade 3 以上の有害事象は 90%以上の被験者に発現したが、治療関連死は少数であった。

以上の結果から、本剤の未治療 ALL 及び悪性リンパ腫に対するベネフィット・リスクプロファイルが確認され、これら疾患の治療に本剤は有用性の高い薬剤であると考えられた。以上を踏まえ、日本セルヴィエ株式会社は、今般、以下の効能・効果及び用法・用量を目的として、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	急性リンパ性白血病、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、ペグアスパルガーゼとして、下記の用量で 2 週間間隔で点滴静注する。 21 歳以下： 体表面積 0.6m^2 以上の患者には 1 回 2500 単位（本剤 3.3 mL に相当）/m^2（体表面積）を、体表面積 0.6m^2 未満の患者には 1 回 82.5 単位（本剤 0.1 mL に相当）/kg（体重）を投与する。なお、患者

	の状態により適宜減量する。 22 歳以上： 1 回 2000 単位（本剤 2.67 mL に相当）/m²（体表面積）を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

1) Cachumba JJM, Antunes FAF, Peres GFD, Brumano LP, Santos JCD, Silva SSD. Current applications and different approaches for microbial l-asparaginase production. Braz J Microbiol. 2016; 47S: 77-85.

2) 日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン　2016 年度版　第 1 章 急性リンパ性白血病 ALL.

https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Acute_lymphocytic_leukemia_ALL.pdf

3) 佐藤 篤. L-asparaginase に対する過敏反応への対策と本邦小児 T-ALL 臨床研究の展開．The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017;54(5):299-305.

4) 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.