

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

解毒剤

注射用グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤

メグルダーゼ[®] 静注用1000

MEGLUDASE[®] for Intravenous Use 1000

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00455000
販売開始	－

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メグルダーゼ [®] 静注用1000	
有効成分	1バイアル中 グルカルピダーゼ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1,000U含有	
添加剤	1バイアル中 乳糖水和物 トロメタモール 酢酸亜鉛水和物 pH調節剤（塩酸）	10mg 0.6mg 0.002mg 適量

1U：37℃で1分間に反応液1mL中のメトトレキサート1μmolを加水分解する酵素量

注1) 大腸菌RV308株で組換えDNA技術を用いて産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	メグルダーゼ [®] 静注用1000	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色の塊又は粉末	
pH	7.1～7.9 ^{注2)}	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比） ^{注3)}	

注2) 本剤1バイアルに生理食塩液1mLを加えて溶解した液

注3) 本剤1バイアルに日局生理食塩液1mLを加えて溶解した液

4. 効能又は効果

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒

5. 効能又は効果に関連する注意

- ロイコボリン救援療法及び支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）が実施されている患者に投与すること。
- 本剤がメトトレキサートの効果を減弱させるおそれがあることから、患者の状態等を考慮して本剤投与の要否を慎重に判断すること。なお、投与にあたっては、以下の血中メトトレキサート濃度を目安とすること。

本剤投与の目安となる血中メトトレキサート濃度

メトトレキサート投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24時間	50μmol/L以上	
42時間	5μmol/L以上	1μmol/L以上
48時間	2μmol/L以上	0.4μmol/L以上

- 臨床試験で組み入れられた患者の腎機能等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として50U/kgを5分間かけて静脈内投与する。なお、初回投与48時間後の血中メトトレキサート濃度が1μmol/L以上の場合は、初回と同じ用法及び用量で追加投与することができる。

8. 重要な基本的注意

- 本剤投与後もロイコボリン救援療法を継続すること。また、ロイコボリン救援療法の併用にあたっては、以下の点に注意すること。
 - ロイコボリンは本剤投与の前後それぞれ2時間以上の間隔を空けて投与すること。[16.7.1 参照]

- ロイコボリンの用法・用量は、以下のとおりとすること。[12.1 参照]

- 本剤投与後48時間以内の投与では、本剤投与前と同一とすること。
- 本剤投与後48時間以降の投与では、各測定時点における血中メトトレキサート濃度に基づき決定すること。

- ロイコボリン救援療法の継続の要否は複数回の血中メトトレキサート濃度の測定値に基づき判断すること。海外臨床試験において、本剤投与後に血中メトトレキサート濃度が低下した後、再度上昇した例が報告されている。

- 本剤投与後も支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）を継続すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。本剤は薬理作用により葉酸を分解するため、本剤の投与により母体に葉酸欠乏が生じる潜在的リスクがあり、母体の葉酸が欠乏した場合、胎児に神経管閉鎖障害が生じるとの報告がある¹⁾。[18.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行に関するデータはない。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（6.7%）

アナフィラキシー（頻度不明）等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	頻度不明
臨床検査	血中ビリルビン増加	
腎および尿路障害		結晶尿

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 イムノアッセイ法による血中メトトレキサート濃度測定への干渉

本剤がメトトレキサートを分解することにより生じる4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid (DAMPA) は、イムノアッセイ法で使用される抗メトトレキサート抗体と交差反応を示すことから、イムノアッセイ法によるメトトレキサート濃度の測定を干渉し、その結果、血中メトトレキサート濃度が過大評価される可能性がある²⁾。[8.1.2 参照]

12.2 本剤の血中メトトレキサート濃度測定への影響

本剤投与後の血中メトトレキサート濃度を正確に測定するために、EDTA-2Na（エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム）、クエン酸ナトリウム等が含まれる採血管を用いて採血すること。上記以外の採血管を用いた採血を行った場合、本剤によるメトトレキサートの加水分解反応が停止せず、血中メトトレキサート濃度が過小評価される可能性がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 本剤1バイアル（1,000U）を日局生理食塩液1mLで溶解した液（濃度1,000U/mL）を、適量の日局生理食塩液にて希釈して使用する。溶解の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。

患者数 (n)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{dss} (mL)
7	2.19±0.342	5.62±0.77	16.4±4.16	3.20±1.47	1,150±601

14. 1.2 溶解液に濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は使用せず廃棄すること。
14. 1.3 溶解後は速やかに使用すること。溶解後やむをえず保存する場合は、バイアル内に2～8℃で保存し、調製から4時間以内に投与を開始すること。
14. 1.4 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内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^{3)~7)}。

16. 薬物動態

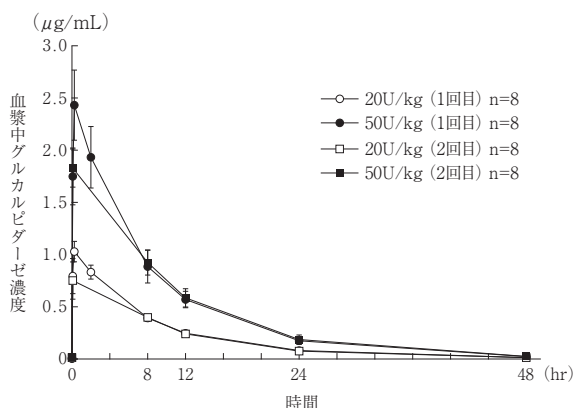
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

(健康成人)

日本人健康成人16例に本剤20^[注]又は50U/kgを5分間かけて静脈内投与し、初回投与46～50時間後に、初回投与時と同一用量の本剤を5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

注) 本剤の承認された用量は、50U/kgである。



血漿中グルカルピダーゼ濃度推移 (平均値±SD)

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

(平均値±SD)

用量 (U/kg)	投与回数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{dss} (mL)
20	1 回目	1.03±0.098	7.38±0.47	9.74±0.60	4.19±0.40	2,270±240
	2 回目	0.75±0.179	7.45±0.58	8.71±0.72	4.71±0.62	2,690±580
50	1 回目	2.43±0.336	7.25±0.41	22.4±3.42	4.70±0.92	2,490±430
	2 回目	1.83±0.183	7.38±0.46	21.2±2.55	4.95±0.91	2,790±390

各用量群：n=8

(メトトレキサート排泄遅延患者)

日本人のメトトレキサート・ロイコボリン救援療法の施行によりメトトレキサート排泄遅延が認められた成人患者 (15歳以上) 8例に、本剤50U/kgを5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{3), 8)}。

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

(薬物動態解析患者)

(平均値±SD)

患者数 (n)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{dss} (mL)
8	2.43±0.794	5.60±0.80	15.5±2.79	6.49±1.39	2,290±713

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤50U/kgを5分間かけて静脈内投与したとき、腎機能が正常な被験者 (8例) に対する重度 (クレアチニンクリアランスが30mL/min未満) の腎機能障害患者 (4例) のグルカルピダーゼのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗平均値の比は、それぞれ0.931及び1.04であった。また、尿中に未変化体はほとんど検出されなかった⁵⁾ (外国人データ)。

16.6.2 小児等

日本人のメトトレキサート・ロイコボリン救援療法の施行によりメトトレキサート排泄遅延が認められた小児患者 (15歳未満) 7例に、本剤50U/kgを5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{3), 8)}。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(6S)-ロイコボリン、(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸 (ロイコボリンの活性代謝物) 及びベメトレキセドはグルカルピダーゼの基質であることが示された⁹⁾ (*in vitro*)。[8.1.1 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CPG2-PⅡ試験)

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法の施行によりメトトレキサート排泄遅延が認められた成人及び小児患者^[注1] 15例 (有効性の解析対象13例) を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験を実施した。用法・用量は、メトトレキサート (1g/m²以上) 投与終了から15時間以上経過後かつロイコボリン最終投与から2時間以上経過後に、本剤50U/kgを5分間かけて静脈内投与し、本剤投与2時間後からロイコボリンの投与^[注2]を開始し、初回投与後48時間の血中メトトレキサート濃度が1μmol/L以上の場合に、本剤初回投与50～52時間後を目安に、本剤を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与した^[注3]。

その結果、主要評価項目であるCIR (Clinically Important Reduction) (本剤投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中メトトレキサート濃度が1μmol/L未満) 達成割合 [95%信頼区間] (%) は、76.9 [46.2, 95.0] (10/13例) であった。

副作用は、本剤が投与された15例中2例 (13.3%) に認められ、過敏症及び血中ビリルビン増加が各1例 (6.7%) であった^{3), 10)}。

[5.3 参照]

注1) 次の (i) 又は (ii) のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法の標準的な管理手順として、メトトレキサート投与開始24、42、48及び72時間後の血中メトトレキサート濃度を基にロイコボリンの投与量が決定されることを踏まえ、CPG2-PⅡ試験では、採血時点が2時間早く設定された。

(i) 本剤の投与歴がなく、次の①～⑦のいずれかを満たす患者:

- ①メトトレキサート投与開始22時間以降の血中メトトレキサート濃度が50μmol/L以上。
- ②メトトレキサート投与開始40時間以降の血中メトトレキサート濃度が5μmol/L以上。
- ③メトトレキサート投与開始46時間以降の血中メトトレキサート濃度が2μmol/L以上。
- ④メトトレキサート投与開始40時間以降の血中メトトレキサート濃度が1μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある。
- ⑤メトトレキサート投与開始46時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.4μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある。
- ⑥メトトレキサート投与開始70時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.1μmol/L以上 (メトトレキサートの投与量が1～3.5g/m²の場合)。
- ⑦メトトレキサート投与開始70時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.3μmol/L以上 (メトトレキサートの投与量が3.5g/m²超の場合)。

(ii) 本剤の投与歴を有し、メトトレキサート投与開始22時間以降の血中メトトレキサート濃度が50μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある患者。なお、急性腎障害の徴候は、次の (a) 又は (b) のいずれかを満たす場合と定義された。

- (a) メトトレキサート投与開始12時間以降に血清クレアチニン値が基準値上限以上、又はクレアチニンクリアランス若しくはGFR (糸球体濾過量) が70mL/min未満である。
- (b) メトトレキサート投与前と比較して血清クレアチニン値が2倍以上増加、若しくは直近2回の採血で連続して1.5倍以上増加、かつ増加している。

注2) ロイコボリンの用法・用量は、本剤投与48時間までは本剤投与前の血中メトトレキサート濃度に基づき決定した用法・用量を継続することとされ、本剤投与48時間以降は、本剤投与後の各測定時点における血中メトトレキサート濃度に基づき決定することとされた。

注3) 大量補液、尿のアルカリ化、利尿剤の投与等の支持療法を実施することとされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グルカルピダーゼは、メトトレキサートのカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解することにより、血中のメトトレキサート濃度を低下させると考えられている¹¹⁾。[9.5 参照]

18.2 血中メトトレキサートに対する作用

メトトレキサートを静脈内投与したアカゲザルにおいて、グルカルピダーゼを静脈内投与することにより、血漿中のメトトレキサート濃度の低下が認められた¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）

Glucarpidase (Genetical Recombination)

分子式： $C_{3670}H_{5926}N_{1014}O_{1140}S_{12}$ （2量体）

単量体 $C_{1835}H_{2963}N_{507}O_{570}S_6$

分子量：82879.21（2量体）

単量体 41439.61

本質：グルカルピダーゼは、遺伝子組換え *Variovorax paradoxus* グルタミン酸カルボキシペプチダーゼであり、390個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成されるタンパク質である。

21. 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書（平成26年3月）p215-219 ⑥葉酸
- 2) Al-Turkmani MR et al. : Clin Chem, 2010 ; 56 : 1792-1796
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（試験番号：CPG2-PⅡ試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.2）
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（試験番号：CPG2-PⅠ試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1）
- 5) 社内資料：海外薬物動態試験（試験番号：PR001-CLN-005試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.5）
- 6) 社内資料：海外拡大アクセス試験（試験番号：PR001-CLN-016試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.4）
- 7) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（試験番号：PR001-CLN-017試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.7）
- 8) 社内資料：グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ（2021年9月27日承認、審査報告書p.16）
- 9) 社内資料：グルカルピダーゼの基質（2021年9月27日承認、CTD 2.7.2.3.3）
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（試験番号：CPG2-PⅡ試験）（2021年9月27日承認、審査報告書p.23）
- 11) 社内資料：非臨床試験の概要（2021年9月27日承認、CTD 2.4.1）
- 12) 社内資料：雄性サルを用いた本剤投与後のMTX薬物動態試験（試験番号：PR001-NCL-PK002試験）（2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.5, 2.6.3.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社 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 03-6740-7703
URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 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