

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

解毒剤 注射用グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤 <b>メグルダーゼ® 静注用1000</b> <b>MEGLUDASE® for Intravenous Use 1000</b>
--

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	未定 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 グルカピダーゼ（遺伝子組換え） 1,000 U含有
一般名	和名：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Glucarpidase（Genetical Recombination）（JAN） glucarpidase（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7703 受付時間：9時～18時 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

本 I F は2021年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	28
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	28
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	30
1. 販売名	4	8. 副作用	30
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	31
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	32
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	33
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	33
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	36
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	36
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	36
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	36
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	36
9. 溶出性	7	11. 再審査期間	36
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	36
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	37
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	37
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	38
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	38
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	38
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	39
5. 臨床成績	10	2. 海外における臨床支援情報	40
VI. 薬効薬理に関する項目	20	XIII. 備考	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	42
2. 薬理作用	20	2. その他の関連資料	42
VII. 薬物動態に関する項目	23		
1. 血中濃度の推移	23		
2. 薬物速度論的パラメータ	24		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24		
4. 吸収	25		
5. 分布	25		
6. 代謝	25		
7. 排泄	26		
8. トランスポーターに関する情報	26		
9. 透析等による除去率	26		
10. 特定の背景を有する患者	26		
11. その他	27		

## 略語表

略語	略語内容
5-MeTHF	5-methyltetrahydrofolate
BLQ	定量下限値未満 (Below the limit of quantification)
BSA	体表面積 (Body surface area)
CIR	臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下 (Clinically Important Reduction)
CTCAE	有害事象共通用語記事準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CU	コンパッションネートユース (Compassionate Use)
CrCl	クレアチニンクリアランス (Creatinine clearance)
DAMPA	4-deoxy-4-amino-N <sup>10</sup> -methylpteroic acid
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (High-performance liquid chromatography)
LV	ロイコボリン
MedDRA	国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MTX	メトトレキサート
PPS	治験実施計画書に適合した解析集団 (Per Protocol Set)
sCr	血清クレアチニン (Serum creatinine)
グルカルピダーゼ	グルカルピダーゼ (遺伝子組換え)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

メグルダーゼ®静注用 1000 (以下、本剤) は、「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」に用いる薬剤である。メトトレキサート (以下、MTX) は、動物実験で MTX 又はその代謝物である 7-OH-MTX 等が尿細管に沈着することにより腎障害を惹起することが示されており、MTX に対するロイコボリン (以下、LV) 救援療法 (別名：ホリナート救援療法) が開発された 1970 年代の集計では治療関連死が約 6%であった。その後、LV 救援療法に加え、尿のアルカリ化、十分な輸液による利尿、血中 MTX 濃度をモニターすることにより血中 MTX 濃度に応じて LV の増量や投与期間の延長を行う方法が普及し、MTX・LV 救援療法の治療関連死は 2004 年の骨肉腫 3,887 例の集計データで 0.08%と報告されている。一方で、2004 年の集計でも Grade 2 (WHO 基準、血清クレアチニン (Serum creatinine : sCr) 基準範囲上限の 1.5~3.0 倍) 以上の腎機能障害が 68 例 (1.8%) に観察され、そのような場合の治療関連死が 4.4%と依然として高いことが報告されている<sup>1)</sup>。

本剤の有効成分であるグルカルピダーゼ (遺伝子組換え) (以下、グルカルピダーゼ) は、英国 Centre for Applied Microbiology and Research により創製された<sup>2)</sup> 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。MTX 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で、主要排泄経路 (腎臓) に依存せずに血中の MTX 濃度を低下させる<sup>3)</sup>。

海外での開発は、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) により、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者を対象としたコンパッションエートユース (Compassionate Use : CU) 試験が 1993 年 11 月から実施され、その後もドイツや米国において CU 試験が実施された<sup>4)</sup>。

これらの結果を踏まえ、英国 BTG International Inc.が、2012 年 1 月に米国で、「腎機能障害によりメトトレキサートクリアランスが低下した患者における中毒域の血漿中メトトレキサート濃度 (>1 µmol/L) の治療」の効能又は効果で承認を取得した<sup>4)</sup>。(現在の効能又は効果は「XII. 参考資料」の項参照)

日本での開発は、①国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院等及び②新潟県立がんセンター新潟病院等により、公益社団法人 日本医師会の「治験推進研究事業」として採択された厚生労働科学研究費補助金による医師主導治験として 2 試験 (CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験) が、それぞれ 2012 年 1 月及び 2012 年 12 月から実施された<sup>4)</sup>。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

その後、大原薬品工業株式会社が企業治験として 1 試験 (OP-07-001 試験) を実施し、2020 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた後、承認申請を行い、2021 年 9 月に日本で、「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」の効能又は効果で承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 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。
2. グルカルピダーゼは、MTX 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で、主要排泄経路 (腎臓) に依存せずに血中 MTX 濃度を低下させる<sup>3)</sup>。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. MTX を静脈内投与した雄性サルに本剤 1~50 U/kg を静脈内投与したところ、MTX 投与終了時の血漿中 MTX 濃度は 14.61~20.70 µmol/L であったが、本剤投与後 5 分には 0.05 µmol/L 未満 (定量下限) ~0.06 µmol/L の範囲に低下した<sup>5)</sup>。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
4. 日本において、大量メトトレキサート療法 (以下、HD-MTX 療法) 後に MTX 排泄遅延が認められた患者 15 例を対象とした非盲検単群第 II 相試験 (CPG2-PII 試験) を実施した結果、主要評価項目である臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下 (Clinically Important Reduction : CIR) (本剤投与開始 20 分後から 4 日後までの全ての採血時点で中央測定による血漿中 MTX 濃度が 1 µmol/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<sup>6)</sup>。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
5. 本剤は LV 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し、本剤投与後も LV 救援療法及び支持療法を継続すること。(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

6. LV 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。本剤が LV を分解し、LV の血中濃度を低下させる可能性がある。

また、LV の用法・用量は、次のとおりとすること。

- ・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 MTX 濃度に基づき決定すること。

MTX と本剤の投与により生じる MTX の代謝物 4-deoxy-4-amino-N<sup>10</sup>-methylpteroic acid (DAMPA) は、本剤投与後しばらくはイムノアッセイ法による MTX 濃度測定に干渉する可能性があるため、血中 MTX 濃度に基づき LV 投与量を決めることができない。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

7. 重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）を含む過敏症（6.7%）があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

また、国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）において発現した副作用は、過敏症及び血中ビリルビン増加が各 1 例（6.7%）であった<sup>6)</sup>。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料（適正使用ガイド）
最適使用推進ガイドライン		未定
保険適用上の留意事項通知		未定

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「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」が予定される効能又は効果として 2020 年 8 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第 482 号）を受けている。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 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、本剤の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。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・過敏症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メグルダーゼ®静注用 1000

#### (2) 洋名

MEGLUDASE® for Intravenous Use 1000

#### (3) 名称の由来

Me は酵素の基質であるメトトレキサート (Methotrexate)、gludase は一般名であるグルカルピダーゼ (Glucarpidase) を意味しており、両者を組み合わせた名称である。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

グルカルピダーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Glucarpidase (Genetical Recombination) (JAN)

glucarpidase (INN)

#### (3) ステム

酵素: -ase

### 3. 構造式又は示性式

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。

### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CPG2 (世界での開発コード)、OP-07 (製造販売業者での開発コード)

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）、酵素活性及び比活性

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：7.1～7.9<sup>注1)</sup>

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）<sup>注2)</sup>

注1) 本剤1バイアルに生理食塩液1 mLを加えて溶解した液

注2) 本剤1バイアルに日局生理食塩液1 mLを加えて溶解した液

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メグルダーゼ <sup>®</sup> 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） <sup>注)</sup> 1,000 U 含有
添加剤	1 バイアル中 乳糖水和物 10 mg トロメタモール 0.6 mg 酢酸亜鉛水和物 0.002 mg pH 調節剤（塩酸） 適量

注) 大腸菌 RV308 株で組換え DNA 技術を用いて産生される。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

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

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、低分子量断片等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃、遮光	プロモブチル ゴム栓 及び ガラス バイアル	48 箇月	全ての試験結果が規格に適合した。
加速試験	25±2℃、60±5%RH、 遮光		6 箇月	3 箇月保存後まではほとんど変化は認められなかったが、6 箇月まで保存した結果、不純物等の規格に不適となった。
光安定性試験	120 万 lux・hr 以上の白色蛍光 及び 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上の近紫外線		—	遮光で保存した対照製剤との間にほとんど差は認められなかった。

測定項目：性状、純度試験、タンパク質含量、酵素活性等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製法

#### 14. 適用上の注意（抜粋）

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアル（1,000 U）を日局生理食塩液 1 mL で溶解した液（濃度 1,000 U/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。

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、バイアル内にて 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。

### 溶解後の安定性

各種使用時安定性試験結果から、再溶解後 2~8℃で 4 時間までバイアル内で保管可能と考えられた。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

**(4) 容器の材質**

バイアル：ホウケイ酸ガラス（無色透明）

ゴム栓：プロモブチルゴム

キャップ：青色フリップオフシール

外箱：紙箱

**11. 別途提供される資材類**

特になし

**12. その他**

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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	50 µmol/L 以上	
42 時間	5 µmol/L 以上	1 µmol/L 以上
48 時間	2 µmol/L 以上	0.4 µmol/L 以上

5.3 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]

(解説)

5.1 国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）は、LV 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が対象であったため、設定した。

5.2 本剤の投与対象となる MTX 排泄遅延と考えられる血中 MTX 濃度の目安について、国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）で設定された MTX 濃度に関する基準を参考に設定した。

なお、国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）では、急性腎障害の徴候の有無別で血中 MTX 濃度の基準が設定されていたことを踏まえ、急性腎障害の徴候の有無別に設定した。（CPG2-II 試験における本剤の投与対象の詳細は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

5.3 5.2 項において、国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）での設定を参考に、急性腎障害の徴候の有無別に本剤の投与の目安となる血中 MTX 濃度を設定していることから、本剤の添付文書「17. 臨床成績」の項に、国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）における急性腎障害の徴候の定義を記載した上で、臨床試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の適応となる患者の選択を行い、適正に使用するよう設定した。（添付文書 17.1.1 項に記載した試験（CPG2-II 試験）の詳細は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 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 50 U/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 1 µmol/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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内第 II 相試験（CPG2-II 試験）の用法及び用量並びに米国添付文書を参考に設定した。

#### 4. 用法及び用量に関する注意

設定されていない。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示した 8 試験に基づき評価した<sup>6) ~14)</sup>。

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象患者	例数	薬剤	評価項目		
							有効性	安全性	薬物動態
国内	OP-07-001 試験	II	多施設共同 非盲検 単群試験	HD-MTX 療法後に MTX 排泄 遅延が認められる患者	4 例	本剤	◎	◎	◎
国内	CPG2-PII 試験	II	多施設共同 非盲検 単群試験	HD-MTX 療法後に MTX 排泄 遅延が認められる患者	15 例 <sup>注1)</sup>	本剤	◎	◎	◎
国内	CPG2-PI 試験	I	単施設 非盲検試験	健康成人男性	16 例	本剤		◎	◎
海外	PR001-CLN- 006 試験	CU <sup>注2)</sup>	多施設共同 非盲検 単群試験	HD-MTX 療法による腎毒性及 びMTX 排泄遅延が認められる 患者	184 例	本剤	◎	◎	
海外	PR001-CLN- 016 試験	CU <sup>注2)</sup>	多施設共同 非盲検 単群試験	HD-MTX 療法後に MTX 毒性が 発現した又は発現リスクがある 患者	372 例	本剤		◎	
海外	PR001-CLN- 005 試験	I	単施設 非盲検試験	腎機能が正常な患者又は重度の 腎機能障害を有する患者	12 例	本剤			◎
海外	PR001-CLN- 010 試験	I	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオー バー試験	健康成人男性	6 例	本剤又は プラセボ			◎
海外	PR001-CLN- 017 試験	I	多施設共同 非盲検試験	HD-MTX 療法後に LV の静脈 内投与を要する患者	20 例	本剤			◎

◎ : 評価資料

注1) 同一患者の 2 回目の登録を含む

注2) コンパッションネートユース (Compassionate Use : CU) 試験

##### (2) 臨床薬理試験

###### 国内第 I 相試験 (CPG2-PI 試験)<sup>9)</sup>

健康成人男性 16 例に対して、本剤 20 U/kg<sup>注)</sup> 又は 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与した。

その結果、本剤に対する用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) に該当する副作用は認められなかった。(詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

注) 本剤の承認された用量は、50 U/kg である。

(3) 用量反応探索試験

国内第 I 相試験 (CPG2-PI 試験)<sup>9)</sup>

目的	<p>主要目的：日本人健康成人における本剤の安全性を確認し、本剤の体内薬物動態を評価する。</p> <p>副次目的：体内葉酸の本剤による影響及び抗グルカルピダーゼ抗体の産生について評価する。</p>
試験デザイン	単施設、非盲検試験
対象	健康成人男性
主な登録基準	・20歳以上45歳以下の日本人男性。
主な除外基準	<p>・採血既往について以下のいずれかを満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング検査前1年以内に合計1200 mL以上の全血採血を行った。</li> <li>・スクリーニング検査時84日以内に合計400 mL以上の全血採血を行った。</li> <li>・スクリーニング検査時28日以内に合計200 mL以上の全血採血を行った。</li> <li>・スクリーニング検査時14日以内に成分採血を行った。</li> <li>・スクリーニング検査より後、入院時検査より前に全血採血及び成分採血を行った。</li> </ul>
試験方法	<p>8例ずつのコホートを設定し、20 U/kg、50 U/kg をそれぞれコホート1、コホート2とし、増量デザインで以下のとおり投与を行った。</p> <p>(1) 本剤 20 U/kg (コホート1) 又は 50 U/kg (コホート2) を 1 mL の生理食塩液で溶解後、生理食塩液で希釈して全量を 10 mL とし、5分 (120 mL/h) かけて静脈内投与した。</p> <p>なお、前後で生理食塩液 5 mL 以上を静脈内投与した。</p> <p>(2) 46～50 時間後にもう一度 (1) を繰り返した。</p>
主要評価項目	本剤による DLT の発現の有無
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤による有害事象プロファイル</li> <li>・グルカルピダーゼの体内薬物動態、投与量との関係</li> <li>・抗グルカルピダーゼ抗体の産生割合</li> </ul> <p>抗グルカルピダーゼ抗体の産生の有無を本剤投与 4～6 週後 (28 日を目安) に確認し、陽性の場合は 2～4 ヶ月後に追加検査を行い、再度陽性の場合は 5～7 ヶ月後に追加検査を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体内葉酸、5-methyltetrahydrofolate (5-MeTHF) の変化</li> </ul>
結果	<p>本試験には 16 例 (各コホート 8 例) が登録後、本剤が投与され、全患者が試験を完了した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量探索</li> </ul> <p>安全性の観察期間 (本剤投与日から投与終了 7～10 日後) 内に、全患者で DLT の発現は認められず、国内で実施する次相の臨床試験では米国の承認用量と同じ 50 U/kg で本剤を投与することが適切と考えられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物動態</li> </ul> <p>「VII. 1. (2) 1) 健康成人 (CPG2-PI 試験)」の項参照</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性</li> </ul> <p>非重篤な有害事象がコホート1で8例中6例 (75.0%)、コホート2で8例中5例 (62.5%) の計 16 例中 11 例 (68.8%) に認められたが、副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>2 例以上に認められた有害事象は、ヘマトクリット減少が 3 例 (コホート 1: 2 例、コホート 2: 1 例)、貧血が 3 例 (コホート 1: 3 例)、蛋白尿が 3 例 (コホート 1: 1 例、コホート 2: 2 例)、血小板数減少が 2 例 (コホート 1: 3 例)、急性腎障害が 2 例 (コホート 1: 1 例、コホート 2: 1 例) であった。有害事象の発現時期はいずれも 1 回目投与から 2～5 日目の間であった。有害事象の転帰は、ヘマトクリット減少、蛋白尿の各 2 例及び血中ビリルビン増加の 1 例が未回復、貧血、血小板数減少の各 1 例が軽快だったが、それ以外の有害事象は回復であった。背景因子別の有害事象の発現状況において、いずれの項目でも臨床的に意味のある分布の傾向は認められなかった。</p>



結果	また、抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤投与1、3及び6ヵ月後に、コホート1でそれぞれ8例中4例(50.0%)、4例中3例(75.0%)及び3例中3例(100.0%)であり、コホート2でそれぞれ8例中7例(87.5%)、7例中7例(100.0%)及び7例中6例(85.7%)であった。
----	--

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 国内第II相試験 (CPG2-P11 試験)<sup>6)</sup>

目的	<p>主要目的：日本人の小児・成人での MTX 排泄遅延時の高 MTX 血症に対する本剤の MTX 低減効果を評価する。</p> <p>副次目的：</p> <p>(1) MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対して、本剤による抑制効果を MTX 関連有害事象非発現割合にて評価する。</p> <p>(2) MTX 排泄遅延時に生じる有害事象の頻度及び程度（重症度と期間）を評価する。</p> <p>(3) MTX 排泄遅延時の小児・成人での本剤の薬物動態、MTX 及び MTX 代謝物（DAMPA）の血漿中濃度を検討する。</p> <p>(4) MTX 排泄遅延時の小児・成人での本剤投与下での LV、LV 活性代謝物（5-MeTHF）の血漿中濃度を検討する。</p> <p>(5) 本剤の安全性を評価する。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	HD-MTX 療法後の MTX 排泄遅延発症患者（MTX 濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値、若しくは MTX 濃度が通常の濃度域以上でかつ血清クレアチニン（Serum creatinine：sCr）上昇がみられる）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体表面積（Body surface area：BSA）あたり一度に1g以上のMTXの投与後、髄液注射を除いてMTX投与はなく、MTX投与終了時から15時間以上が経過している。なお、MTXの投与にかけた時間は問わない。</li> <li>・以下のa、bのいずれかを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 本剤使用歴がなく以下の(a)～(g)のいずれかを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) MTX開始22時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 50 \mu\text{mol/L}</math></li> <li>(b) MTX開始40時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 5 \mu\text{mol/L}</math></li> <li>(c) MTX開始46時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 2 \mu\text{mol/L}</math></li> <li>(d) MTX開始40時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 1 \mu\text{mol/L}</math>、かつ、急性腎不全徴候*</li> <li>(e) MTX開始46時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 0.4 \mu\text{mol/L}</math>、かつ、急性腎不全徴候*</li> <li>(f) MTX開始70時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 0.1 \mu\text{mol/L}</math>（MTX投与量<math>1\sim 3.5 \text{g/m}^2</math>の時）</li> <li>(g) MTX開始70時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 0.3 \mu\text{mol/L}</math>（MTX投与量<math>&gt;3.5 \text{g/m}^2</math>の時）</li> </ul> </li> <li>b. 本剤使用歴があり、かつ、急性腎不全徴候*があり、かつ、MTX開始22時間以降のMTX血中濃度<math>\geq 50 \mu\text{mol/L}</math></li> </ul> </li> <li>*：急性腎不全徴候とは、以下のいずれかを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>i MTX投与開始12時間以降に、sCrが下表における上限値以上、若しくはクレアチニンクリアランス（Creatinine clearance：CrCl）か糸球体濾過量（Glomerular filtration rate）（いずれも計算値か実測値かは問わない）が<math>70 \text{mL/min}</math>未満である。</li> <li>ii MTX治療開始前に比してsCrの2倍以上の上昇がある、若しくは1.5倍以上が直近2回の採血で連続して見られ、かつ上昇している。</li> </ul> </li> </ul>

主な登録基準	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th colspan="2">sCr 上限値</th> </tr> <tr> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 歳以上 2 歳未満</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 6 歳未満</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>6 歳以上 10 歳未満</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>10 歳以上 13 歳未満</td> <td>1.1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>13 歳以上 16 歳未満</td> <td>1.5</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 歳以上</td> <td>1.7</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table>			年齢	sCr 上限値		男性	女性	1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6	2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8	6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9	10 歳以上 13 歳未満	1.1	1	13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.2	16 歳以上	1.7	1.2
	年齢	sCr 上限値																								
		男性	女性																							
	1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6																							
	2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8																							
	6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9																							
	10 歳以上 13 歳未満	1.1	1																							
13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.2																								
16 歳以上	1.7	1.2																								
主な除外基準	HD-MTX 療法開始日以降に MTX の排泄・代謝に影響する薬剤（ペニシリン系抗生剤、セファロsporin系抗生剤、アミノグリコシド、テトラサイクリン系抗生剤、非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）、ループ利尿剤、サイアザイド系利尿剤、プロベネシドなど）を併用しており、中止することが不能である。																									
試験方法	MTX (1 g/m <sup>2</sup> ) 投与終了から 15 時間以上経過後かつ LV 最終投与から 2 時間以上経過後に、本剤 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与すると共に、本剤投与 2 時間後から LV の投与を開始した。また、本剤初回投与 48 時間後の治験実施施設測定による血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上の場合、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及び用量で再投与することとした。なお、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した。																									
主要評価項目	本剤投与後 5 日間（4 日後まで）全ての時点で、血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L を超えない（臨床的に重要な血漿中 MTX 濃度低下（Clinically Important Reduction : CIR））を維持できた患者の割合																									
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MTX 関連有害事象の非発現割合</li> <li>・ MTX 関連有害事象（頻度、重症度、発現タイミングと期間）</li> <li>・ グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ</li> <li>・ MTX、DAMPA、LV 及び 5-MeTHF の血漿中濃度</li> <li>・ 有害事象の発現割合、本剤関連有害事象</li> </ul>																									
結果	<p>本試験には 15 例の患者が登録後、本剤が投与され、全患者が試験を完了した。そのうちの 1 例は、再度 HD-MTX 療法を施行した結果、緊急の措置を要する明らかに高度な MTX 排泄遅延が認められたため、2 回登録された患者である。</p> <p>なお、上記の 2 回目の登録例及び本剤投与前（ベースライン）の血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満の 1 例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）及び治験実施計画書に適合した解析集団（Per Protocol Set : PPS）の主解析対象から除外した。また、2 回目の登録例については、FAS 及び PPS の副次解析及び主解析の感度分析対象から除外した。これにより、PPS と FAS は同一の解析対象集団となり、有効性の解析に用いた集団は、主解析が 13 例、副次解析及び主解析の感度分析が 14 例、副次解析の感度分析が 15 例であった。また、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は 15 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景</li> </ul>																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>例 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性</td> <td>9 (60.0)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>6 (40.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢</td> <td>0 歳以上 12 歳未満</td> <td>3 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>12 歳以上 18 歳未満</td> <td>8 (53.3)</td> </tr> <tr> <td>18 歳以上 65 歳未満</td> <td>3 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上</td> <td>1 (6.7)</td> </tr> </tbody> </table>				例 (%)	性別	男性	9 (60.0)	女性	6 (40.0)	年齢	0 歳以上 12 歳未満	3 (20.0)	12 歳以上 18 歳未満	8 (53.3)	18 歳以上 65 歳未満	3 (20.0)	65 歳以上	1 (6.7)							
		例 (%)																								
性別	男性	9 (60.0)																								
	女性	6 (40.0)																								
年齢	0 歳以上 12 歳未満	3 (20.0)																								
	12 歳以上 18 歳未満	8 (53.3)																								
	18 歳以上 65 歳未満	3 (20.0)																								
	65 歳以上	1 (6.7)																								

原疾患	骨肉腫	9 (60.0)
	急性リンパ性白血病	3 (20.0)
	非ホジキンリンパ腫	1 (6.7)
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (6.7)
	小脳髄芽腫	1 (6.7)

・薬物動態  
「VII. 1. (2) 2) メトトレキサート排泄遅延患者 (CPG2-PII 試験)」の項参照

・有効性  
主解析対象 13 例での CIR 達成割合 (両側 95%信頼区間) は 76.9% (46.2, 95.0) であった。また、感度分析 14 例を対象とした感度分析での CIR 達成割合 (95%信頼区間) は 78.6% (49.2, 95.3) であった。これらの CIR 達成割合は、海外で実施された PR001-CLN-006 試験の 45.5% (10/22 例) より高かった。  
また、副次解析対象 14 例での MTX 関連有害事象の発現割合は 14 例中 9 例 (64.3%) であり、事象別では、以下のとおりであった。

有害事象	MTX 関連有害事象の Grade 別発現例数 (発現頻度)					
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腎機能障害の進行 <sup>注)</sup>	8 (57.1%)	—				
発熱	6 (42.9%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	4 (28.6%)	0	0	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0
重症粘膜炎	2 (14.3%)	0	0	2 (14.3%)	0	0
感染および寄生虫症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	0	0

本試験は MedDRA/J ver.18.0 でコーディングしているが、上記事象名の一部は準拠していない。  
注) 腎機能障害の進行は、「合併症に『血中クレアチニン増加』と『急性腎不全』がなく、有害事象に『血中クレアチニン増加』もしくは『急性腎不全』が挙げられた」又は「合併症に『血中クレアチニン増加』もしくは『急性腎不全』があり、有害事象に『血中クレアチニン増加』『急性腎不全』『尿量減少』『高血圧』のいずれかが挙げられた」と定義した。  
また、MTX と関連ありの場合に判定され、Grade は判定されていない。

なお、安全性解析対象集団 15 例において、腎機能障害の指標である sCr (平均値±SD) は、ベースラインで 1.229±0.886 mg/dL であり、本剤投与後 4 日目に 1.869±1.784 mg/dL へ上昇後、本剤投与後 8 日目まで維持された。その後、本剤投与後 11 日目でベースライン値に戻り、それ以降は本剤投与後 21 日目までにベースライン値より低下した。

・安全性  
安全性解析対象 15 例において、有害事象は全ての患者で認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 例 (血小板数減少 3 例、低カリウム血症及び貧血各 2 例、高血圧、白血球数減少、敗血症及び好中球数減少各 1 例) で認められたが、適切な薬物治療により消失又は軽快し、本剤との因果関係はいずれも「関係ない」と判断された。  
有害事象は、貧血 11 例 (73.3%)、低アルブミン血症、血小板数減少が各 9 例 (60.0%)、好中球数減少、白血球数減少が各 8 例 (53.3%) 及び低ナトリウム血症 7 例 (46.7%) 等であった。  
副作用は、15 例中 2 例 (13.3%) で認められた。本剤との因果関係について、「明確」と判断された事象はなく、過敏症 (1 例 1 件) が「たぶん、十中八九は」、血中ビリルビン増加 (1 例 2 件) が「ありそうな」と判断された。

結果

	有害事象 例 (%)	副作用 例 (%)
全有害事象・副作用	15 (100.0)	2 (13.3)
死亡	0	0
重篤	5 (33.3)	0
Grade 3 以上	13 (86.7)	0

有害事象の重症度は、国内試験の CPG2-PII 試験では、有害事象共通用語記事準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) Ver4.0-JCOG に従って分類された。

主な有害事象 (発現割合が 10%以上の有害事象)

	有害事象 例 (%)
発現例数	15 (100.0)
貧血	11 (73.3)
血小板数減少	9 (60.0)
低アルブミン血症	9 (60.0)
白血球数減少	8 (53.3)
好中球数減少	8 (53.3)
低ナトリウム血症	7 (46.7)
低カリウム血症	6 (40.0)
高血圧	6 (40.0)
嘔吐	5 (33.3)
口内炎	5 (33.3)
血中クレアチニン増加	5 (33.3)
体重減少	5 (33.3)
低カルシウム血症	5 (33.3)
発熱性好中球減少症	4 (26.7)
下痢	4 (26.7)
発熱	4 (26.7)
低リン酸血症	4 (26.7)
悪心	3 (20.0)
便秘	3 (20.0)
血中ビリルビン増加	3 (20.0)
腹痛	2 (13.3)
限局性浮腫	2 (13.3)
尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加	2 (13.3)
食欲減退	2 (13.3)
高カリウム血症	2 (13.3)
頭痛	2 (13.3)
咳嗽	2 (13.3)
鼻出血	2 (13.3)
しゃっくり	2 (13.3)

MedDRA/J ver.18.0

また、抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤投与 1、3 及び 6 ヶ月後に、それぞれ 15 例中 2 例 (13.3%)、15 例中 5 例 (33.3%) 及び 13 例中 2 例 (15.4%) であった。

結果

## 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

海外第 I 相試験 (PR001-CLN-005 試験)<sup>12)</sup>

目的	<p>(1) 腎機能の異なる患者（腎機能が正常な患者及び重度の腎機能障害を有する患者）におけるグルカルピダーゼの薬物動態パラメータを評価する。</p> <p>(2) グルカルピダーゼが未変化体として尿中排泄されるかどうかを評価する。</p> <p>(3) グルカルピダーゼの薬物動態が腎機能障害による影響を受けるかどうかを評価する。</p> <p>(4) 本剤の安全性及び忍容性を確認する。</p>
試験デザイン	単施設、非盲検、薬物動態試験
対象	18 歳以上の男女で、腎機能が正常な（算出 CrCl が 80 mL/min を超える）患者又は重度の腎機能障害（算出 CrCl が 30 mL/min 未満）を有する患者
主な登録基準	<p>【腎機能が正常な患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>算出 CrCl が 80 mL/min を超える患者</li> </ul> <p>【腎機能障害を有する患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>算出 CrCl が 30 mL/min 未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<p>【共通】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重大な心機能障害がある（クラス 3 又は 4 の心不全、活発な不整脈、不安定冠動脈疾患、最近の心筋梗塞等）又は重大な肺機能障害がある（慢性閉塞性肺疾患、肺気腫等）患者</li> <li>細菌又はウイルスに感染している患者</li> </ul> <p>【腎機能が正常な患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能検査、腎機能検査又は血液学的検査の結果が基準値から逸脱している患者</li> <li>治験実施計画書に規定した許容される予防薬（経口避妊薬、マルチビタミン、甲状腺ホルモン補充療法、ホルモン（エストロゲン及び/又はプロゲステロン）補充療法、低用量アスピリン（心疾患の既往がない場合））以外の薬剤を使用している患者</li> </ul> <p>【腎機能障害を有する患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>米国国立がん研究所の共通毒性基準（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria : NCI-CTC）の定義に基づき、Grade 2 以上の肝機能検査結果を有する患者</li> <li>ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満（輸血による維持を要する）、白血球数が 2,500 /mm<sup>3</sup> を超える又は血小板数が基準値から逸脱している患者</li> <li>何らかの手段による透析（腹膜又は血液透析）を受けている患者</li> <li>グルカルピダーゼの腎クリアランスの評価のため、尿サンプルの適切な採取が可能となるだけの十分な尿が生成されていない患者</li> <li>重度の腎機能障害の治療又は重度の腎機能障害と一般的に関連する合併症（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症等）の治療のために長期的に用いられる薬剤以外の薬剤を使用している患者。治験実施計画書に規定した予防薬（経口避妊薬、マルチビタミン、甲状腺ホルモン補充療法、ホルモン（エストロゲン及び/又はプロゲステロン）補充療法、低用量アスピリン（心疾患の既往がない場合））については許容した。</li> </ul>
試験方法	本剤 50 U/kg を単回静脈内投与した。
主要評価項目	<p>薬物動態：酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA）を用いて血清中及び尿中グルカルピダーゼ濃度を測定し、算出された薬物動態パラメータにより、薬物動態を評価した。</p> <p>安全性：有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体検査所見、臨床検査値及び抗グルカルピダーゼ抗体により安全性を評価した。</p>

結果	腎機能が正常な患者 8 例、腎機能障害を有する患者 4 例の合計 12 例が本試験に登録し、全患者が本試験を完了した。																								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物動態 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。</li> </ul>																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬物動態パラメータ*</th> <th>腎機能障害を有する患者 (n=4)</th> <th>腎機能が正常な患者 (n=8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/mL)</td> <td>2.86 (0.828)</td> <td>3.08 (0.843)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> (h)</td> <td>0.550 (0.100, 1.00)</td> <td>0.250 (0.100, 2.00)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-tz</sub> (µg · h/mL)</td> <td>21.5 (10.49)</td> <td>20.2 (5.22)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (µg · h/mL)</td> <td>24.5 (9.43)</td> <td>23.4 (6.85)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td>9.97 (2.061)</td> <td>9.00 (3.180)</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/min/kg)</td> <td>0.0860 (0.02855)</td> <td>0.0892 (0.03018)</td> </tr> <tr> <td>V<sub>d,ss</sub> (mL/kg)</td> <td>67.9 (29.64)</td> <td>58.0 (18.08)</td> </tr> </tbody> </table>	薬物動態パラメータ*	腎機能障害を有する患者 (n=4)	腎機能が正常な患者 (n=8)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.86 (0.828)	3.08 (0.843)	t <sub>max</sub> (h)	0.550 (0.100, 1.00)	0.250 (0.100, 2.00)	AUC <sub>0-tz</sub> (µg · h/mL)	21.5 (10.49)	20.2 (5.22)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg · h/mL)	24.5 (9.43)	23.4 (6.85)	t <sub>1/2</sub> (h)	9.97 (2.061)	9.00 (3.180)	CL (mL/min/kg)	0.0860 (0.02855)	0.0892 (0.03018)	V <sub>d,ss</sub> (mL/kg)	67.9 (29.64)	58.0 (18.08)
	薬物動態パラメータ*	腎機能障害を有する患者 (n=4)	腎機能が正常な患者 (n=8)																						
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.86 (0.828)	3.08 (0.843)																						
	t <sub>max</sub> (h)	0.550 (0.100, 1.00)	0.250 (0.100, 2.00)																						
	AUC <sub>0-tz</sub> (µg · h/mL)	21.5 (10.49)	20.2 (5.22)																						
	AUC <sub>0-∞</sub> (µg · h/mL)	24.5 (9.43)	23.4 (6.85)																						
	t <sub>1/2</sub> (h)	9.97 (2.061)	9.00 (3.180)																						
	CL (mL/min/kg)	0.0860 (0.02855)	0.0892 (0.03018)																						
V <sub>d,ss</sub> (mL/kg)	67.9 (29.64)	58.0 (18.08)																							
<p>* : t<sub>max</sub>は中央値(最小値、最大値)、その他の薬物動態パラメータは平均値(標準偏差)を示した。</p> <p>薬物動態パラメータについての統計学的な比較から、腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者と比較して C<sub>max</sub> が約 7% 低く、AUC<sub>0-∞</sub> が約 4% 高いことが示された。平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80~125% の範囲外であった。しかしながら、この結果は腎機能障害を有する患者数が限られていた (n=4) ことに留意する必要がある。</p> <p>以上、本試験の結果から、グルカルピダーゼの血清中薬物動態に対する腎機能障害の影響はわずかであることが示された。</p>																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性 本試験中に有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>また、本試験中に抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった患者の割合は、腎機能障害を有する患者では 4 例中 2 例 (50.0%)、腎機能が正常な患者では 8 例中 5 例 (62.5%) で、全体では 12 例中 7 例 (58.3%) であった。いずれの患者も Day 0 及び Day 7 の時点では、抗グルカルピダーゼ抗体は陰性であった。抗グルカルピダーゼ抗体の発現には、腎機能が正常な患者と重度の腎機能障害を有する患者との間で、臨床的に重要な違いはないと考えられた。</p>																									

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、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。(「I. 5. (1) 承認条件」の項参照)

## (7) その他

### 海外 CU 試験 (PR001-CLN-006 試験)<sup>10)</sup>

目的	<p>主目的：本剤投与後の血漿中 MTX 濃度 (高速液体クロマトグラフィー (High-performance liquid chromatography : HPLC) 法を用いて測定) を評価することにより、本剤の有効性を確認すると共に、MTX の毒性が認められ、他の治療選択肢がない患者に、CU として本剤を提供すること。</p> <p>副次目的：本剤投与後に血漿中 MTX 濃度が持続的に低下することを示すこと、MTX 毒性と安全性に関してさらなるデータを収集すること及び抗グルカルピダーゼ抗体の産生について評価すること。</p>
----	--

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる患者
主な登録基準	<p>MTX 毒性の徴候及び症状が認められ、血漿中 MTX 濃度及び腎機能評価結果が以下の基準を満たす患者（年齢は問わない）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨肉腫患者については、以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. MTX 投与開始から 24 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 50 <math>\mu\text{mol/L}</math> を超える又は MTX 投与開始から 48 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 5 <math>\mu\text{mol/L}</math> を超える患者</li> <li>b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ、腎機能異常（sCr が MTX 投与前のベースライン値から 2 倍を超えて上昇することと定義）が認められる患者</li> </ul> </li> <li>・その他の患者については、以下のいずれかの条件を満たす者を対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. MTX 投与開始から 42 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が 10 <math>\mu\text{mol/L}</math> を超える患者</li> <li>b. MTX 投与開始から 12 時間後以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ、腎機能異常（sCr が基準値上限の 1.5 倍を超える又は CrCl が 60 mL/分未満であることと定義）が認められる患者</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	あらかじめ規定した除外基準はなかった。
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 <math>\mu\text{mol/L}</math> 以下の患者には、本剤を 1 回投与した。血漿中 MTX 濃度が 100 <math>\mu\text{mol/L}</math> を超える患者には、本剤初回投与の 48 時間後に 2 回目の本剤投与を行ってもよいこととした。</li> <li>・重度の肥満患者（実際の体重が理想体重よりも 30% 以上大きい患者と定義）については、以下の式により算出した除脂肪体重に基づき、本剤の投与量を決定した。  <math display="block">[\text{除脂肪体重}] = [\text{理想体重}] + 0.4 (\text{実際の体重} - \text{理想体重})</math> </li> <li>・2005 年 11 月以降は、1 回あたりの本剤の投与量の上限を体重に関わらず 2,000 U とした。患者は、本剤投与開始前から LV の静脈内投与を継続的に受けていることとした。LV の用法及び用量は、1,000 <math>\text{mg/m}^2</math> を 6 時間ごと又は試験実施国における標準的な用法及び用量のいずれかであることとした。LV は、本剤投与の 2 時間前から投与 2 時間後までは投与しないこととした。本剤投与後は、LV 250 <math>\text{mg/m}^2</math> を 6 時間ごとに合計 48 時間まで静脈内投与することとした。その後は、施設内で測定した血漿中 MTX 濃度に基づき、LV の投与量を調節可とした。</li> </ul>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性 中央検査機関において HPLC 法で測定した血漿中 MTX 濃度が、本剤初回投与 8 日後まで全ての時点で 1 <math>\mu\text{mol/L}</math> 以下の CIR を達成した患者の割合。</li> <li>・安全性 MTX 毒性（有害事象共通用語記事準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）Grade 1 以上）として収集された有害事象、本剤の毒性として収集された有害事象、その他の有害事象、バイタルサイン及び臨床検査 なお、安全性の評価における観察期間は、本剤の初回投与日から最終投与 30 日後までとした。</li> </ul>
結果	<p>本試験には合計 184 例が登録され、本剤投与を受けた又は本剤投与後の追跡記録を有する（本剤投与記録の有無は問わない）患者は 149 例（安全性解析対象集団）であった。</p> <p>当該集団 149 例中 89 例（59.7%）は MTX 排泄遅延を確認可能な血漿中 MTX 濃度データがあり、また 149 例中 139 例（93.3%）に腎機能障害が認められ、149 例中 80 例（53.7%）が MTX 排泄遅延と腎機能障害が共に認められた。</p> <p>また、149 例中 27 例（18.1%）は本剤初回投与後に少なくとも 1 回、中央検査機関で HPLC 法を用いて血漿中 MTX 濃度を測定しており（中央測定 MTX HPLC 解析集団）、149 例中 134 例（89.9%）が施設内で血漿中 MTX 濃度を測定（施設内測定 MTX 解析集団）していた。加えて、149 例中 40 例（94.0%）が本剤投与後に少なくとも 1 回は腎機能パラメータの評価を受けていた（腎機能評価可能集団）。</p>

結果	<p>・有効性 中央測定 MTX HPLC 解析集団 27 例中 14 例が CIR を達成し、CIR 達成割合（95%信頼区間）は 51.9%（34.0, 69.3）であった。</p> <p>また、ベースラインの血漿中 MTX 濃度が 1 <math>\mu\text{mol/L}</math> を超えていた患者 20 例を対象として、主要評価項目の感度分析を実施した。感度分析の結果は主解析結果と一致しており、20 例中 10 例が CIR を達成し、CIR 達成割合（95%信頼区間）は 50.0%（29.9, 70.1）であった。</p> <p>・安全性 有害事象が安全性解析対象集団 149 例中 131 例（87.9%）に認められた。最も発現割合の高かった有害事象は腎障害 58 例（38.9%）であり、次いで悪心 44 例（29.5%）、嘔吐 44 例（29.5%）、口内炎 41 例（27.5%）及び下痢 25 例（16.8%）であった。</p> <p>Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は 149 例中 108 例（72.5%）に認められた。最も発現割合の高かった重症度が Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象は腎障害 40 例（26.8%）であり、次いで嘔吐 15 例（10.1%）、悪心及び口内炎各 13 例（各 8.7%）、ALT 異常 10 例（6.7%）、貧血 9 例（6.0%）並びに好中球数異常 8 例（5.4%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は 149 例中 53 例（35.6%）に認められた。基本語別（PT）で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は腎障害 11 例（7.4%）であり、次いで好中球数異常 7 例（4.7%）、好中球減少症及び死亡<sup>注1)</sup> 各 5 例（3.4%）及び血小板障害 3 例（2.0%）であった。</p> <p>死亡は 149 例中 18 例（12.1%）で報告されたが、原資料に本剤との因果関係の記録がなく、治験依頼者により因果関係が「不明」とされたものはあったが、因果関係ありと判断された事象はなかった。なお、死亡時期は本剤投与後 1 週間以内が 4 例、本剤投与 30 日後以降が 9 例であった。</p> <p>最も発現割合が高かった腎障害は、本試験における患者の選択基準の腎機能異常に関連するものであり、その他の発現割合の高かった有害事象の大多数は、MTX 毒性として収集された有害事象であった。</p> <p>また、本剤と因果関係がある<sup>注2)</sup> 有害事象は 149 例中 20 例（13.4%）に認められた。最も発現割合の高かった本剤と因果関係がある<sup>注2)</sup> 有害事象は、錯感覚 6 例（4.0%）であり、次いで潮紅 4 例（2.7%）であった。</p> <p>本剤と因果関係がある<sup>注2)</sup> 重症度が Grade 3 以上の有害事象は 149 例中 7 例（4.7%）に認められた。最も発現割合の高かった本剤と因果関係がある<sup>注2)</sup> Grade 3 以上の有害事象は白血球数減少及びヘモグロビン減少各 2 例（各 1.3%）であった。</p> <p>本剤と因果関係がある<sup>注2)</sup> 重篤な有害事象は 149 例中 5 例（3.4%）に計 10 件認められた（患者 1：ヘモグロビン減少、血小板数減少及び白血球数減少。患者 2：ALT 増加及び AST 増加。患者 3：意識レベルの低下及び傾眠。患者 4：心室性頻脈。患者 5：血小板障害及び好中球数異常）。このうち骨髄抑制・肝機能・腎機能関連の事象は、MTX の毒性から予測されるものであった。いずれの事象も治験責任医師により本剤投与に関連あるかもしれない（原疾患、併用薬及び急性腎不全とは関連あるかもしれない又はおそらく関連あり）と判断された。</p> <p>抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった患者の割合は、本剤投与 1~2 週後、4~6 週後、2~4 ヶ月後及び 5~7 ヶ月後に、それぞれ 190 例中 16 例（8.4%）、176 例中 31 例（17.6%）、128 例中 12 例（9.4%）及び 118 例中 9 例（7.6%）であった。</p> <p>MedDRA/J ver13.0</p> <p>注 1) 事象名としての「死亡」</p> <p>注 2) 本剤の毒性として収集された有害事象を「本剤と因果関係がある有害事象」とし、MTX 毒性として収集された有害事象及びその他の有害事象については「本剤と因果関係がない有害事象」とした。</p> <p>また、本剤との因果関係は definite（明確）、probably（たぶん、十中八九は）、possible（ありそうな）、unrelated（関係ない）又は unknown（不明）のいずれかで評価され、definite（明確）、probably（たぶん、十中八九は）、possible（ありそうな）と評価された事象を「本剤と因果関係がある有害事象」とした。</p>
----	---



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸代謝拮抗剤

一般名：メトトレキサート

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

抗葉酸代謝拮抗剤

一般名：ホリナートカルシウム（別名：ロイコボリンカルシウム）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

グルカルピダーゼは、MTX のカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解し、4-deoxy-4-amino-N<sup>10</sup>-methylpteroic acid (DAMPA) 及びグルタミン酸を生成することで、主要排泄経路（腎臓）に依存せずに血中MTX濃度を低下させる<sup>3)</sup>。

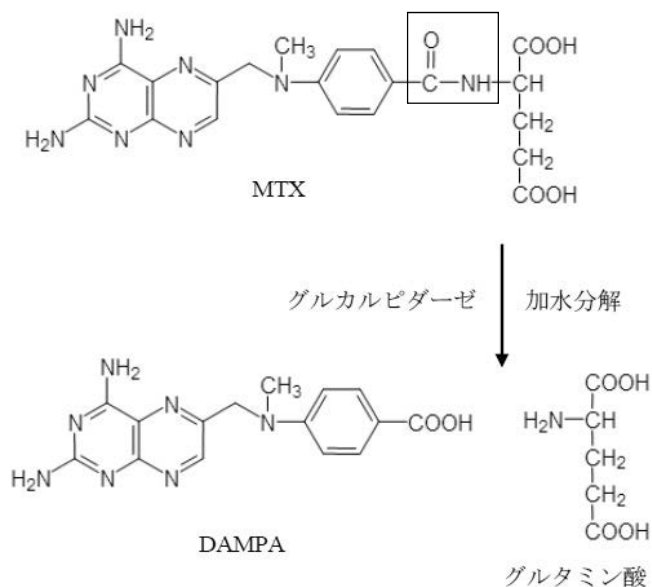


図1 グルカルピダーゼの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) C57BL/6N マウスを用いた HD-MTX 療法の救援作用<sup>15)</sup>

以下のとおり、5～6週齢の雌の C57BL/6N マウスを4群及び2つのサブグループに振分け、リン酸緩衝生理食塩液、MTX、LV 又はグルカルピダーゼを投与した。

表 1 各投与群の例数並びに投与薬の用法及び用量

群	例数	MTX	LV	グルカルピダーゼ
1	20	— <sup>注1)</sup>	—	—
2	20	500 mg/kg/日 4日間連日 腹腔内投与	—	—
3A	15		6.75 mg/kg/回 MTX 投与後 6 及び 18 時間に 腹腔内投与	—
3B	10			—
4A	15			50 U/kg 最終 MTX 投与後 30 分に 静脈内投与
4B	10			

—：該当なし

試験項目：(共通) 死亡又は瀕死、一般状態、体重

(第 3B 及び 4B 群を除く) 肉眼的観察、病理組織学的検査、骨髄検査、血液学的検査

(第 3B 及び 4B 群のみ) MTX 濃度、DAMPA 濃度

注 1) MTX の代わりにリン酸緩衝生理食塩液を腹腔内投与。

その結果、死亡及び瀕死例が、第 2 群 (5 例) と比較して第 3A 群 (1 例) 及び第 4A 群 (1 例) では減少し、肉眼的所見 (消化管の拡張) が認められた例数は、第 2 群 (9 例) 及び第 3A 群 (6 例) と比較して第 4A 群 (1 例) では減少した。しかし、体重の減少において、明らかな改善は認められなかった。

なお、MTX 投与後 15 分 (第 4B 群ではグルカルピダーゼ投与前) 及び 45 分 (第 4B 群ではグルカルピダーゼ投与後 15 分) の血漿中 MTX 濃度は、第 3B 群がそれぞれ 37.1～956 µmol/L (投与 1 日目) 及び 61.2～2,000 µmol/L (投与 4 日目) だったが、第 4B 群はそれぞれ 71.7～2,950 µmol/L (投与 4 日目) 及び 1.19～7.27 µmol/L (投与 4 日目) とグルカルピダーゼ投与後は低下した。また、第 4B 群の血漿中 DAMPA 濃度は、それぞれ 0.211～0.607 µmol/L (投与 4 日目) 及び 3.35～57.1 µmol/L (投与 4 日目) とグルカルピダーゼ投与後に増加した。

表 2 血漿中 MTX 及び DAMPA 濃度

群	血漿中 MTX 濃度 (µmol/L)		血漿中 DAMPA 濃度 (µmol/L)	
	グルカルピダーゼ 投与前 <sup>注2)</sup> (n=5)	グルカルピダーゼ 投与後 <sup>注3)</sup> (n=5)	グルカルピダーゼ 投与前 <sup>注2)</sup> (n=5)	グルカルピダーゼ 投与後 <sup>注3)</sup> (n=5)
3B	37.1～956	61.2～2,000	BLQ～0.114	0.135～0.335 <sup>注4)</sup>
4B	71.7～2,950	1.19～7.27	0.211～0.607	3.35～57.1

BLQ：定量下限値未満 (Below the limit of quantification) (<0.1 µmol/L)

注 2) 第 3B 群は投与 1 日目、第 4B 群は投与 4 日目の MTX 投与後 15 分 (第 4B 群ではグルカルピダーゼ投与前) に検体を採取した。

注 3) 第 3B 群及び第 4B 群共に、投与 4 日目の MTX 投与後 45 分 (第 4B 群ではグルカルピダーゼ投与後) に検体を採取した。

注 4) n=4

2) アカゲザルを用いた MTX 濃度の低下作用<sup>5)</sup>

11～16 年齢の雄のアカゲザル (1～3 例/群) に、MTX 25 mg/kg/h を 1 時間かけて静脈内投与し、5 mg/kg/h を 4 時間かけて静脈内投与した後、グルカルピダーゼ 1 U/kg (3 例)、5 U/kg (1 例) 又は 15 U/kg (1 例) を約 1 分かけて、50 U/kg (1 例) を約 5 分間かけて静脈内投与した。加えて、全例に、MTX 投与開始から 24 時間後に LV 50 mg を筋肉内注射し、その後は 12 時間毎に 4 回反復投与した。

その結果、血漿中の MTX 及び DAMPA 濃度が HPLC 法で測定され、グルカルピダーゼ 1 U/kg 投与群の 3 例中 2 例で投与後 5 分の時点で低濃度の MTX が検出されたが、それを除くとグルカルピダーゼの投与後は、全ての用量及び時間帯で定量下限値未満 (Below the limit of quantification : BLQ) (<0.05 µmol/L) であった。

表 3 血漿中 MTX 及び DAMPA 濃度

測定時点	血漿中 MTX 濃度 (µmol/L)					
	本剤 1 U/kg	本剤 1 U/kg	本剤 1 U/kg <sup>注1)</sup>	本剤 5 U/kg	本剤 15 U/kg	本剤 50 U/kg
MTX 投与前	BLQ	BLQ	BLQ	—	BLQ	BLQ
MTX 投与 2 時間後	25.35	19.63	17.24	28.09	22.51	27.79
MTX 投与 3 時間後	19.87	19.75	15.70	25.35	24.71	22.48
MTX 投与 5 時間後 (MTX 投与終了)	15.29	16.95	16.20	19.87	14.61	20.70
本剤投与 5 分後	0.05	BLQ	0.06	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 15 分後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 30 分後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 45 分後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 1 時間後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 2 時間後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 3 時間後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

測定時点	血漿中 DAMPA 濃度 (µmol/L)					
	本剤 1 U/kg	本剤 1 U/kg	本剤 1 U/kg <sup>注1)</sup>	本剤 5 U/kg	本剤 15 U/kg	本剤 50 U/kg
MTX 投与前	BLQ	BLQ	BLQ	—	BLQ	BLQ
MTX 投与 2 時間後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
MTX 投与 3 時間後	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
MTX 投与 5 時間後 (MTX 投与終了)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
本剤投与 5 分後	4.9	9.6	4.4	3.0	3.2	10.8
本剤投与 15 分後	2.8	5.0	2.7	1.3 <sup>注2)</sup>	2.0	5.0 <sup>注3)</sup>
本剤投与 30 分後	1.4	3.7	1.5	1.6 <sup>注4)</sup>	0.9	5.1
本剤投与 45 分後	0.9	2.7	1.8	1.2	0.9	3.6
本剤投与 1 時間後	0.7	2.3	0.9	0.8	0.6	3.7
本剤投与 2 時間後	0.2	0.9	0.4	0.4	0.3	1.0
本剤投与 3 時間後	0.1	BLQ	0.2	BLQ	0.2	0.8

— : 実施せず (検体紛失)

注 1) MTX の投与速度が異なり、30 分で投与が終了した。

注 2) 本剤投与 24 分後

注 3) 本剤投与 27 分後

注 4) 本剤投与 36 分後

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人 (CPG2-PI 試験)<sup>9)</sup>

日本人健康成人 16 例に本剤 20<sup>注)</sup> 又は 50 U/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。(試験の詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

注) 本剤の承認された用量は、50 U/kg である。

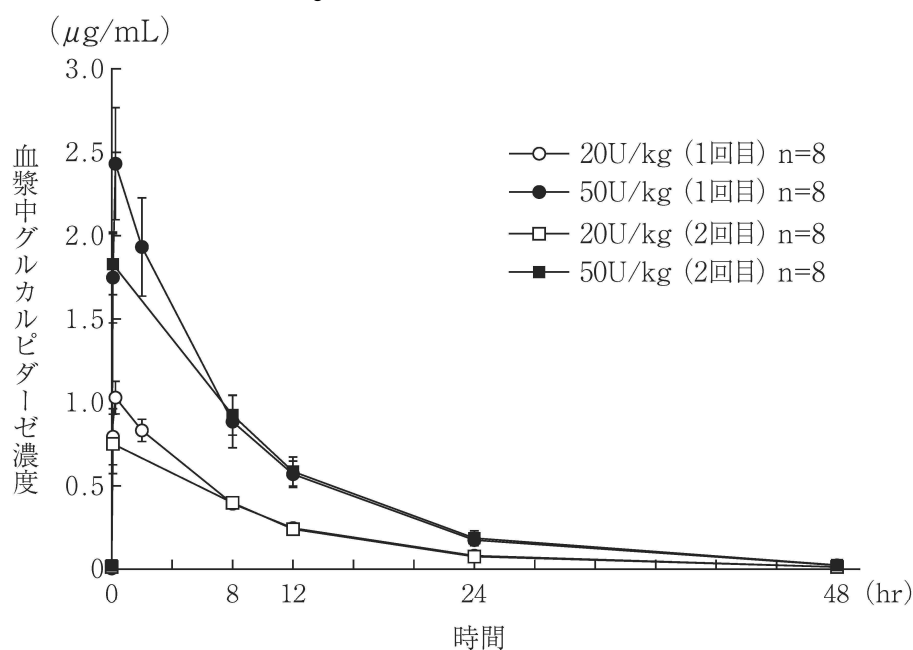


図 1 血漿中グルカルピダーゼ濃度推移 (平均値±SD)

表 1 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 <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg · h/mL)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>d,ss</sub> (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

## 2) メトトレキサート排泄遅延患者 (CPG2-PII 試験)<sup>6)</sup>

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 50 U/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。(試験の詳細は「V. 5. (4) 有効性検証試験」の項参照)

表 2 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 <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (μg · h/mL)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>d,ss</sub> (mL)
8	2.43 ±0.794	5.60 ±0.80	15.5 ±2.79	6.49 ±1.39	2,290 ±713

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

国内第 II 相試験 (CPG2-PII 試験) の HD-MTX 施行後の MTX 排泄遅延発症患者 15 例から本剤 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与後の血中濃度測定データ 7 点を収集し、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を Phoenix 64 NLME 7.0 を用いて行った<sup>6)</sup>。(試験の詳細は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

0.1236 hr<sup>-1</sup>

### (4) クリアランス

4.95±2.19 mL/min (平均値±SD)

### (5) 分布容積

1,760 mL

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effect Model)

## (2) パラメータ変動要因

国内第 I 相試験 (CPG2-PI 試験) で本剤 20 又は 50 U/kg の投与を受けた健康成人男性 16 例 (各用量群 8 例)、国内第 II 相試験 (CPG2-PHII 試験) で本剤 50 U/kg の投与を受けた HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を認めた患者 15 例の血漿中グルカルピダーゼ濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

CPG2-PI 試験では、CL 及び  $V_{d,ss}$  に対する共変量として、CL 及び  $V_{d,ss}$  それぞれに身長、体重及び体表面積 (Body surface area : BSA) を、CPG2-PHII 試験では、CL 及び  $V_{d,ss}$  に対する共変量として、CL 及び  $V_{d,ss}$  それぞれに身長、体重、BSA 及び年齢をモデルに組み込んだ。両試験の最終モデルは、いずれも点滴静注 1 コンパートメントモデルであり、CL 及び  $V_{d,ss}$  のそれぞれに対する共変量として BSA が特定された。

また、算出された最終モデルによる母集団薬物動態パラメータは、CPG2-PI 試験は CL (L/h) :  $0.0589 \times BSA^{3.23}$  (CV 3.15%)、 $V_{d,ss}$  (L) :  $0.957 \times BSA^{2.25}$  (CV 6.38%)、CPG2-PHII 試験は CL (L/h) :  $0.238 \times BSA^{1.44}$  (CV 17.4%)、 $V_{d,ss}$  (L) :  $1.20 \times BSA^{1.56}$  (CV 22.1%) であった。なお、Visual Predictive Check によるモデルバリデーションの結果、両モデルは実測値を適切に反映していた<sup>16)</sup>。

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

分布試験は実施していない。

本剤は高分子量のタンパク質であり、細胞内へ移行せず血中で分解され则认为<sup>17)</sup>。

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

代謝試験は実施していない。

本剤はタンパク質であり、他のタンパク質と同様に、代謝は低分子ペプチド及び各アミノ酸への分解であると推定される<sup>18)</sup>。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

排泄試験は実施していない。

本剤はタンパク質であり、他のタンパク質と同様に、消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び各アミノ酸への代謝後に排泄される経路であると推定される<sup>19)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害患者

外国で実施した腎機能が正常（CrCl >80 mL/min）な男女計 8 名及び重度の腎機能障害（CrCl <30 mL/min）を有する男女計 4 名に、本剤 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与し、血清中及び尿中グルカルピダーゼ濃度を測定した際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<sup>12)</sup>。（試験の詳細は「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

表 3 薬物動態パラメータ（平均値±SD）

薬物動態パラメータ*	腎機能障害を有する患者 (n=4)	腎機能が正常な患者 (n=8)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.86 (0.828)	3.08 (0.843)
t <sub>max</sub> (h)	0.550 (0.100、1.00)	0.250 (0.100、2.00)
AUC <sub>0-tz</sub> (µg・h/mL)	21.5 (10.49)	20.2 (5.22)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg・h/mL)	24.5 (9.43)	23.4 (6.85)
t <sub>1/2</sub> (h)	9.97 (2.061)	9.00 (3.180)
CL (mL/min/kg)	0.0860 (0.02855)	0.0892 (0.03018)
V <sub>d,ss</sub> (mL/kg)	67.9 (29.64)	58.0 (18.08)

\*：t<sub>max</sub>は中央値（最小値、最大値）、その他の薬物動態パラメータは平均値（標準偏差）を示した。

腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者と比較してC<sub>max</sub>が約7%低く、AUC<sub>0-∞</sub>が約4%高かった。なお、t<sub>1/2</sub>は腎機能が正常な患者と腎機能障害を有する患者で差は認められなかった。

グルカルピダーゼの薬物動態に対する腎機能障害の影響はわずかであることが示された。また、グルカルピダーゼ未変化体の尿中への排泄は認められなかった<sup>12)</sup>。

## 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 50 U/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<sup>6)</sup>。（試験の詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

表 4 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 <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (μg · h/mL)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>d,ss</sub> (mL)
7	2.19 ±0.342	5.62 ±0.77	16.4 ±4.16	3.20 ±1.47	1,150 ±601

## 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

（解説）

医薬品の一般的事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.1.1 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]

8.1.2 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。

8.1.3 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。

8.2 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。

（解説）

8.1 国内第Ⅱ相試験（CPG2-PII試験）では本剤投与後もLV救援療法を継続していたことを踏まえ、設定した。

8.1.1 本剤がLVを分解し、LVの血中濃度を低下させる可能性があることを踏まえ、国内第Ⅱ相試験（CPG2-PII試験）で設定された規定を設定した。

8.1.2 MTXと本剤の投与により生じるMTXの代謝物4-deoxy-4-amino-N<sup>10</sup>-methylpteroic acid（DAMPA）は、本剤投与後しばらくはイムノアッセイ法によるMTX濃度測定に干渉する可能性がある（添付文書「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）ため、血中MTX濃度に基づきLV投与量を決めることができない。

以上を踏まえ、国内第Ⅱ相試験（CPG2-PII試験）で設定された規定（本剤投与後48時間以内のLVの投与量は、本剤投与前と同一用量とすること。加えて、本剤投与48時間経過後のLVの投与量は、測定した血中MTX濃度に基づいて決定すること）を設定した。

8.1.3 海外臨床試験において、リバウンド（MTX 濃度が 1  $\mu\text{mol/L}$  以上かつ本剤投与後に最低 2 倍以上上昇と定義）が HPLC 法による MTX 中央測定集団の 19.4%に発現しているため、米国添付文書（2.2 Concomitant Use with Leucovorin Rescue）を参考に設定した。

8.2 国内第 II 相試験（CPG2-P II 試験）では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）を継続していたことを踏まえ、設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

### (5) 妊婦

#### 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。[18.1 参照]

(解説)

9.5 妊婦への使用経験はなく、動物を用いた生殖試験は実施していないため、一般的注意を記載した。

また、健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）において、本剤投与後、血清中葉酸値（平均値）が投与前と比較し、30%前後低下しており、作用機序から、本剤は葉酸を分解する可能性がある。母体の葉酸が欠乏した場合、胎児の神経管閉鎖障害や無脳症が生じるとの報告がある<sup>20)</sup>。そのため、胎児への悪影響に関する注意喚起を設定した。（CPG2-PI 試験の詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

### (6) 授乳婦

#### 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。

(解説)

9.6 本剤の母乳中への排泄に関するデータはないため、一般的注意を記載した。

### (7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

設定されていない。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1.1 国内第II相試験 (CPG2-PII 試験) において、過敏症が1例 (6.7%) 報告されており、海外の製造販売後において重篤なアナフィラキシーの報告もあるため、米国添付文書 (5.1 Serious Hypersensitivity Reactions) を参考に設定した。

(2) その他の副作用

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

(解説)

11.2 国内第II相試験 (CPG2-PII 試験) で発現した副作用を5~10%未満の頻度として記載した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

また、米国における2012年1月17日の承認後に販売開始してから2019年12月31日までに報告された有害事象から、本剤投与と関連おそくなし、関連なし又は非該当と評価した有害事象及びMTX治療において既知でMTXと関連ありそうな血液、肝臓及び腎臓における有害事象並びに添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載した過敏症関連の有害事象を除外した結果、抽出された「結晶尿」のみを頻度不明欄に記載した。

なお、この「結晶尿」の事例は、高分解能質量分析によりこの結晶がDAMPAの結晶であると特定されている。DAMPAは通常、ヒトにおけるMTXの微量代謝物 (CTD2.6.2.1 参照) であるが、本剤がMTXを加水分解することでも生じる代謝物であり、またpH7.0におけるDAMPAの溶解度がMTXの約10分の1 (DAMPA 0.85 mg/mL、MTX 9.04 mg/mL) であることから、本剤投与後にDAMPAによる結晶尿が発現する可能性がある。

MedDRA/JはVer23.1を使用した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査値に及ぼす影響

#### 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-N<sup>10</sup>-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。[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。

(解説)

12.1 MTX と本剤の投与により生じる MTX の代謝物 DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度測定に干渉することが報告されているため<sup>21)</sup>、米国添付文書 (5.2 Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate) を参考に設定した。

なお、米国添付文書 (5.2 Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate) には、DAMPA の半減期 (約 9 時間) に基づくと、本剤投与 48 時間後まで MTX 濃度の測定に干渉する可能性があるとして記載されている。(国内の血液検査用メトトレキサートキットの最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdSearch/>) 参照)

12.2 グルカルピダーゼは、亜鉛依存性ペプチダーゼであり、至適 pH は 7.5 付近であることから、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るよう設定した。

## 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアル (1,000 U) を日局生理食塩液 1 mL で溶解した液 (濃度 1,000 U/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。

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、バイアル内にて 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。

(解説)

14.1 溶解法及び溶解時の注意について、臨床試験における希釈方法、米国添付文書 (2.3 Preparation) の記載を参考に設定した。

14.2 米国添付文書 (2.1 Recommended Dosage) を参考に設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

(解説)

15.1 国内臨床試験 (CPG2-PI 試験及び CPG2-P II 試験) 及び海外臨床試験 (PR001-CLN-005 試験、PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験) において、本剤の投与後に抗グルカルピダーゼ抗体の産生が報告されているため、記載した。(詳細は「V. 5. 臨床成績」の項参照)

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにおける3日間反復投与毒性試験において、グルカルピダーゼ50又は5,000 U/kg投与による一般状態等に及ぼす影響が検討されたが、グルカルピダーゼ投与による影響は認められなかった<sup>22)</sup>。また、イヌにおける14日間反復投与毒性試験において、グルカルピダーゼ50、500又は2,500 U/kg投与による一般状態等に及ぼす影響が検討され、全投与群で運動失調、500及び2,500 U/kg投与群で軟便、虚脱、嘔吐、流涎増加等が認められた<sup>23)</sup>。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

##### 2) 心血管系に及ぼす影響

イヌにおける14日間反復投与毒性試験において、グルカルピダーゼ50、500又は2,500 U/kg投与による心電図に及ぼす影響が検討されたが、グルカルピダーゼ投与による影響は認められなかった<sup>23)</sup>。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

##### 3) 呼吸系に及ぼす影響

ラットにおける3日間反復投与毒性試験において、グルカルピダーゼ50又は5,000 U/kg投与による呼吸機能等に及ぼす影響が検討されたが、グルカルピダーゼ投与による影響は認められなかった<sup>22)</sup>。また、イヌにおける14日間反復投与毒性試験において、グルカルピダーゼ50、500又は2,500 U/kg投与による呼吸機能等に及ぼす影響が検討され、500及び2,500 U/kg群で努力性呼吸が認められた<sup>23)</sup>。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

#### [参考] DAMPAの安全性薬理試験<sup>24)</sup>

ウサギの摘出心におけるDAMPA心血管系安全性試験において、雌性ウサギから摘出した心臓をDAMPA 0、2.5、50、100及び250 µmol/Lに各濃度約15分ずつ低濃度から段階的に暴露させたが、全体として血行動態、心電図及び電気生理学的パラメータに対する有害作用は認められなかった。

また、イヌにおけるDAMPA心血管系安全性試験において、イヌ雌雄各2例に、腎臓保護するために水分補給及びアルカリ化並びに食事療法を行った上で、DAMPA 0<sup>注)</sup>、15、30及び60 mg/kgを1回あたり約20分間かけて週1回4週間漸増静脈内投与した。その結果、一般状態はDAMPA 15及び60 mg/kg投与時に変化が認められた。DAMPA 15 mg/kg投与時には投与後0.5時間に4例全てで粘膜退色が認められたが、DAMPA 30及び60 mg/kg投与時では認められなかったことから、DAMPAによる影響である可能性は低いと考えられた。DAMPA 60 mg/kg投与時には、DAMPA投与後0.5時間以降に主に眼、鼻口部、耳又はそれらの周辺部で軽度から高度な赤変色が認められた。特に両眼又は片眼の強膜の赤変色は4例全てで認められた。また雄1例で右目の強膜の赤変色が投与後2日間持続した。他には雌2例に眼、鼻口部及び周辺の腫脹、その内1例に呼吸数増加などが認められた。血圧、心拍数及び心電図に関しては、有意な変化が認められたものの一過性又は明確な用量依存性がなかったため、DAMPAが影響する可能性は低いと考えられた。血漿中のDAMPA濃度は、DAMPA投与完了後2時間では用量増加に伴って増加した。

注) 溶媒の0.1 mol/L水酸化ナトリウムを投与。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施していないが、ラットにおける3日間反復投与毒性試験及びイヌにおける14日間反復投与毒性試験の初回投与「ラットでは最大5,000 U/kg/日、イヌでは最大2,500 U/kg/日 (Maximum Tolerated Dose : MTD)」で評価し、概略の致死量はラットで5,000 U/kg/日超、イヌで2,500 U/kg/日超と考えられた<sup>25)</sup>。(詳細は「IX. 2.

(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける3日間反復投与毒性試験及びイヌにおける14日間反復投与毒性試験を実施した<sup>22)・23)</sup>。

その結果、無毒性量はそれぞれ5,000 U/kg/日及び50 U/kg/日と判断された。

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (U/kg/日)	投与期間	無毒性量 (U/kg/日)	特記すべき所見
ラット (本試験： 雌雄各10例/群 回復試験： 雌雄各5例/群 <sup>注1)</sup> Toxicokinetics (TK) 評価： 雌雄各10例/群 <sup>注2)</sup> )	静脈内 投与	0 <sup>注3)</sup> 、50、 5,000 <sup>注4)</sup>	投与期間：3日間 (1日1回連日投与) + 回復期間：10日間	5,000	0 U/kg/日群で、網膜の杆状体錘状体層細胞破砕物(雄)が認められた。 ≥50 U/kg/日群で、体重増加量抑制(雄)、肺異物性肉芽腫(雌雄)が認められた。 5,000 U/kg/日群で、網膜の杆状体錘状体層細胞破砕物増加(雄)が認められた。 なお、全般的に回復性が認められた。
イヌ (本試験： 雌雄各3例/群)	静脈内 投与	0 <sup>注3)</sup> 、50、 500及び 2,500	投与期間：14日間 (1日1回隔日投与) <sup>注5)</sup>	50	死亡例は、500 U/kg/日群で雄1/3例、雌3/3例であり、2,500 U/kg/日群で雄2/3例、雌1/3例であった。 そのうち、500 U/kg/日群で嘔吐、運動失調(雌)が認められた。≥500 U/kg/日群で皮膚赤色化(耳・全身)、虚脱、耳・投与部位の変色、消化管 <sup>注6)</sup> 粘膜赤色化・うっ血/出血、肺・胆嚢・リンパ節・耳・投与部位のうっ血/出血(雌雄)、軟便、嘔吐、肛門部位赤色分泌物、努力性呼吸、流涎、血小板数・好中球数減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中総ビリルビン・ALT・AST・ALP・GGT・尿素窒素・Cr・トリグリセリド高値、肺・胆嚢変色(雄)、耳・投与部位炎症(雌)が認められた。 2,500 U/kg/日群で眼充血、運動失調、耳・投与部位炎症(雄)、軟便(雌)が認められた。 生存例では、0 U/kg/日群で皮膚赤色化(耳)、投与部位炎症・出血(雌雄)が認められた。50 U/kg/日群で投与部位炎症(雌雄)、皮膚赤色化(耳)、大腸・胆嚢出血(雄)、投与部位出血(雌)が認められた。≥50 U/kg/日群で血小板数低値(雄)、運動失調、大腸・胆嚢出血(雌)が認められた。500 U/kg/日群で運動失調、胆嚢出血、肝臓の慢性炎症、リンパ節出血(雄)が認められた。≥500 U/kg/日群で皮膚赤色化(耳・全身)(雌雄)、嘔吐、血中ALT・AST・ALP高値(雄)が認められた。2,500 U/kg/日群で嘔吐、水様便、血中ALT高値(雌)が認められた。

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (U/kg/日)	投与期間	無毒性量 (U/kg/日)	特記すべき所見
					なお、抗グルカルピダーゼ抗体産生が、投与 8 日目に 50 U/kg/日群 (雄 1/3 例)、500 U/kg/日群 (雄 1/3 例)、2,500 U/kg/日群 (雄 2/3 例) で、投与 15 日目に $\geq$ 50 U/kg/日群の全例で認められた。

注 1) 50 U/kg/日群を除く。

注 2) 本試験動物と同一の条件で飼育し、処置したサテライト群で行った。

注 3) 生理食塩液。

注 4) 50 U/kg/日及び 5,000 U/kg/日は、それぞれ臨床用量 (50 U/kg/日) の 1 倍及び 100 倍。

注 5) 500 及び 2,500 U/kg 群の雌では第 11 日目の投与が行われなかった。また、同群の雄では第 13 日目の投与が行われず、血漿検体は採取されなかった。

注 6) 胃・小腸・大腸

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

グルカルピダーゼは催奇形性が認められている MTX を大量に投与し、その結果、予後不良で生命を脅かす疾患かつ重篤な死亡リスクがある中毒症状を示した患者に使用されることから、生殖発生毒性試験は実施していない。

ただし、グルカルピダーゼは薬理作用により葉酸を分解し、葉酸欠乏を生じる可能性があり、母体の葉酸が欠乏した場合、胎児の神経管閉鎖障害や無脳症が生じるとの報告がある。葉酸欠乏による受胎能や胎児への有害作用についての文献は多く存在し、葉酸欠乏のリスクを評価するための十分な情報があると考えられる<sup>26)</sup>。(臨床試験での血清中葉酸値の低下については「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)

### (6) 局所刺激性試験

ラットにおける 3 日間反復投与毒性試験及びイヌにおける 14 日間反復投与毒性試験の結果から、グルカルピダーゼの局所刺激性はないと考えられた<sup>27)</sup>。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 免疫原性試験

イヌにおける 14 日間反復投与毒性試験の結果から、複数回投与以降には全例でグルカルピダーゼの免疫原性が認められた。(詳細は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：メグルダーゼ®静注用 1000

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：グルカルビダーゼ（遺伝子組換え）

劇薬

### 2. 有効期間

48 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない。

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：(作成予定)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ロイコポリン®注 3 mg (MTX・LV 救援療法における MTX の毒性に対処するために使用する医薬品として)

### 7. 国際誕生年月日

2012 年 1 月 17 日 (Voraxaze®の米国承認日)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メグルダーゼ®静注用 1000	2021 年 9 月 27 日	30300AMX00455000	薬価基準未収載	

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10 年：2021 年 9 月 27 日～2031 年 9 月 26 日 (希少疾病用医薬品)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メグルダーゼ®静注用 1000				

**14. 保険給付上の注意**

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版. 46p.
- 2) 本剤の概要 (2021年9月27日承認、審査報告書 1.1)
- 3) 社内資料：非臨床試験の概要 (2021年9月27日承認、CTD 2.4.1)
- 4) 開発の経緯等 (2021年9月27日承認、審査報告書 1.2)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 社内資料：臨床データパッケージ (2021年9月27日承認、CTD 1.5.4)
- 8) 社内資料：国内第II相試験 (試験番号：OP-07-001 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.8)
- 9) 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)
- 10) 社内資料：海外CU試験 (試験番号：PR001-CLN-006 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.3)
- 11) 社内資料：海外CU試験 (試験番号：PR001-CLN-016 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.4)
- 12) 社内資料：海外第I相試験 (試験番号：PR001-CLN-005 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.5)
- 13) 社内資料：海外第I相試験 (試験番号：PR001-CLN-010 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.6)
- 14) 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)
- 15) 社内資料：マウスを用いた HD-MTX 療法に対する本剤の救援療法試験 (PR01-NCL-IN001 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 16) 社内資料：母集団解析 (2021年9月27日承認、CTD 2.7.2.3.5)
- 17) 社内資料：分布 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.4.4)
- 18) 社内資料：代謝 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.4.5)
- 19) 社内資料：排泄 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.4.6)
- 20) 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) p215-219⑥葉酸
- 21) Al-Turkmani MR et al.: Clin Chem, 2010; 56: 1792-1796 (PMID : 21119035)
- 22) 社内資料：ラットを用いた反復投与毒性試験 (試験番号：1845/013 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.3.1)
- 23) 社内資料：イヌを用いた反復投与毒性試験 (試験番号：PR001-NCL-TX002 試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.3.3)
- 24) 社内資料：DAMPA の安全性薬理試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.4)
- 25) 社内資料：単回投与毒性 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.2)
- 26) 社内資料：生殖発生毒性 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.6)
- 27) 社内資料：局所刺激性 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.7)

### 2. その他の参考文献

該当なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2021年9月1日時点において、本剤は米国（2012年1月承認）で販売されている。

なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 外国における承認状況

国名	米国
会社名	BTG International Inc.
販売名	VORAXAZE® (glucarpidase) for injection
承認年月日	2012年1月17日
剤形・含量	注射剤：白色凍結乾燥粉末 1,000 Units、単回使用バイアル入り、再溶解用。
効能又は効果	腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度 (>1 µmol/L) の低下
用法及び用量	<p>本剤の推奨用量は 50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与である。投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと。</p> <p><u>本剤投与後の最初の 48 時間：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与前と同一用量のロイコボリンを投与すること。</li> </ul> <p><u>本剤投与後 48 時間の経過後：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・測定したメトトレキサート濃度に基づきロイコボリンの用量を決定すること。ロイコボリン救援療法閾値未満の 1 回のメトトレキサート濃度測定値に基づきロイコボリンの投与を中止しないこと。</li> <li>・メトトレキサート濃度がロイコボリン救援療法の閾値を最低 3 日間継続して下回るまではロイコボリン投与を継続すること。</li> </ul> <p>指示どおりに静脈内輸液及び尿アルカリ化を継続すること。</p> <p>本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は、イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい。</p>

(2021年9月1日時点)

#### 日本における承認状況

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
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 50 U/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 1 µmol/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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。  
なお、日本の添付文書に「9.4 生殖能を有する者」の記載はない。

日本における記載状況

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。[18.1 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p>
--

国名	添付文書の記載内容
米国	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> There are no available data on VORAXAZE use in pregnant women or animal reproduction studies to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. VORAXAZE is administered in combination with methotrexate, which can cause embryo-fetal harm. Refer to methotrexate prescribing information for additional information. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of glucarpidase in human milk or its effects on the breastfed infant or on milk production. VORAXAZE is administered in combination with methotrexate. Refer to methotrexate prescribing information for additional information.</p> <p>(和訳)</p> <p><b>8.1 妊婦</b> <u>リスクの概要</u> 主要な先天性異常、流産又は母体・胎児の有害転帰の薬剤関連リスクを評価するための妊婦への使用又は動物を用いた本剤の生殖試験データはない。 本剤は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性があるメトトレキサートと併用投与する。詳細な情報はメトトレキサートの添付文書を参照すること。 米国の一般集団において、臨床的に確認された妊婦における主要な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。</p>

国名	添付文書の記載内容
米国	<p><b>8.2 授乳婦</b></p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>母乳中のグルカルピダーゼの存在若しくは乳児又は乳汁産生に対するグルカルピダーゼの影響に関するデータはない。</p> <p>本剤はメトトレキサートと併用投与する。詳細な情報はメトトレキサートの添付文書を参照すること。</p>

(2021年9月1日時点)

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書に「9.7 小児」の記載はない。

国名	添付文書の記載内容
米国	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of VORAXAZE have been established in pediatric patients. Use of VORAXAZE for this indication is supported by evidence from a single-arm, open-label study in adult and pediatric patients 5 years of age and older with additional safety data in pediatric patients 1 to 17 years of age as described below.</p> <p>Of the 22 patients in the efficacy dataset in Study 1, 12 were pediatric patients with ages ranging from 5 years to 16 years. Three of the 6 pediatric patients with a pre-VORAXAZE methotrexate concentration of 1 µmol/L to 50 µmol/L achieved a rapid and sustained clinically important reduction (RSCIR) in plasma methotrexate concentration, while none of the 6 pediatric patients with a pre-VORAXAZE methotrexate concentration &gt;50 µmol/L achieved a RSCIR [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>One-hundred forty-seven pediatric patients from 1 month to 17 years received VORAXAZE in Study 1 and Study 2 [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. No overall differences in safety were observed between these patients and adult patients.</p> <p>(和訳)</p> <p><b>8.4 小児</b></p> <p>小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されている。この適応への本剤の使用は、以下に述べるように成人及び小児患者（5歳以上）を対象とした単群非盲検試験並びに下記の小児患者（1～17歳）に関する追加の安全性データから得られたエビデンスによって裏付けられている。</p> <p>試験1の有効性データセット内の患者22例中12例が5～16歳の小児患者だった。本剤投与前のメトトレキサート濃度が1～50 µmol/Lだった小児患者6例中3例が血漿中メトトレキサート濃度の迅速で持続性の臨床的に重要な低下（RSCIR）を達成した。一方、本剤投与前のメトトレキサート濃度が50 µmol/Lを超えていた小児患者6例中RSCIRを達成した患者はいなかった [臨床試験 (14) 参照]。</p> <p>生後1ヵ月～17歳の小児患者147例が試験1及び2で本剤の投与を受けた [副作用 (6.1) 参照]。これらの患者と成人患者の間で安全性に全体的な差異は認められなかった。</p>

(2021年9月1日時点)

## **XIII. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

＜追加のリスク最小化活動として作成されている資料＞

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

