

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ラスリテック点滴静注用 1.5mg 及び同点滴静注用 7.5mg

〔一 般 名〕 ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 サノフィ・アベンティス株式会社

〔申請年月日〕 平成 20 年 2 月 26 日

〔審 議 結 果〕

平成 21 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成21年8月19日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] ラスリテック点滴静注用1.5mg、同7.5mg

[一 般 名] ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社

[申 請 年 月 日] 平成20年2月26日

[剤 型 ・ 含 量] 1バイアル中にラスブリカーゼ（遺伝子組換え）を1.5又は7.5mg含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

CH ₃ CO-	Ser	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Asp	Asn	Val	Arg	Val	Tyr	Lys	Val	His	Lys	10	20
	Asp	Glu	Lys	Thr	Gly	Val	Gln	Thr	Val	Tyr	Glu	Met	Thr	Val	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Gly	30	40
	Glu	Ile	Glu	Thr	Ser	Tyr	Thr	Lys	Ala	Asp	Asn	Ser	Val	Ile	Val	Ala	Thr	Asp	Ser	Ile	50	60
	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Ile	Thr	Ala	Lys	Gln	Asn	Pro	Val	Thr	Pro	Pro	Glu	Leu	Phe	Gly	70	80
	Ser	Ile	Leu	Gly	Thr	His	Phe	Ile	Glu	Lys	Tyr	Asn	His	Ile	His	Ala	Ala	His	Val	Asn	90	100
	Ile	Val	Cys	His	Arg	Trp	Thr	Arg	Met	Asp	Ile	Asp	Gly	Lys	Pro	His	Pro	His	Ser	Phe	110	120
	Ile	Arg	Asp	Ser	Glu	Glu	Lys	Arg	Asn	Val	Gln	Val	Asp	Val	Val	Glu	Gly	Lys	Gly	Ile	130	140
	Asp	Ile	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Lys	Ser	Thr	Asn	Ser	Glu	Phe	150	160	
	Gly	Phe	Leu	Arg	Asp	Glu	Tyr	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Thr	Trp	Asp	Arg	Ile	Leu	Ser	Thr	170	180
	Asp	Val	Asp	Ala	Thr	Trp	Gln	Trp	Lys	Asn	Phe	Ser	Gly	Leu	Glu	Glu	Val	Arg	Ser	His	190	200
	Val	Pro	Lys	Phe	Asp	Ala	Thr	Trp	Ala	Thr	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Ala	210	220
	Glu	Asp	Asn	Ser	Ala	Ser	Val	Glu	Ala	Thr	Met	Tyr	Lys	Met	Ala	Glu	Glu	Ile	Leu	Ala	230	240
	Arg	Gln	Gln	Leu	Ile	Glu	Thr	Val	Glu	Tyr	Ser	Leu	Pro	Asn	Lys	His	Tyr	Phe	Glu	Ile	250	260
	Asp	Leu	Ser	Trp	His	Lys	Gly	Leu	Gln	Asn	Thr	Gly	Lys	Asn	Ala	Glu	Val	Phe	Ala	Pro	270	280
	Gln	Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Lys	Cys	Thr	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Lys	290	300
	Leu																				301	

分子式：C₆₀₉₂H₉₅₂₃N₁₆₆₈O₁₈₄₈S₂₈

分子量：136,605

化学名： *Aspergillus flavus* 由来の尿酸オキシダーゼ cDNA の発現により、*Saccharomyces cerevisiae* 株で産生されるアミノ末端がアセチル化された301個のアミノ酸残基 (C₁₅₂₃H₂₃₈₃N₄₁₇O₄₆₂S₇；分子量：34,151.19) 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 (分子量：136,605)

[特 記 事 項] なし

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年8月19日作成

[販 売 名] ラスリテック点滴静注用1.5mg、同7.5mg
[一 般 名] ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成20年2月26日

審査結果

提出された資料から、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

がん化学療法に伴う高尿酸血症

[用法・用量]

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

審査報告 (1)

平成21年7月17日

I. 品目の概要

- [販 売 名] ラスリテック 静注用1.5mg、同7.5mg
[一 般 名] ラスブリカーゼ (遺伝子組換え)
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成20年2月26日
[剤型・含量] 1バイアル中にラスブリカーゼ (遺伝子組換え) を1.5又は7.5mg含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
造血器腫瘍の治療に伴う、急性高尿酸血症の治療及び発症抑制
[申請時の用法・用量]
通常、成人及び小児にはラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて静脈内点滴投与する。なお、投与期間は原則として5日間とする。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

ラスブリカーゼ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、*Aspergillus flavus*由来の尿酸オキシダーゼ遺伝子を*Saccharomyces cerevisiae*株に導入し、発現させた301個のアミノ酸残基をサブユニットとする四量体の遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである。本薬は、尿酸を水溶性の高いアラントインに変換し、腎臓から排泄させることにより高尿酸血症を改善すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外では、1995年5月より健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (TDR2681試験) が実施された。その後、1996年3月より悪性リンパ腫患者又は白血病患者を対象とした第Ⅱ相試験 (ACT2694試験 (小児及び成人)、ACT2511試験 (小児及び成人)) が開始され、1996年11月より小児の悪性リンパ腫患者又は白血病患者を対象としたアロプリノール対照の第Ⅲ相ランダム化比較試験 (EFC2975試験) が実施された。

本薬は、EFC2975試験を主要な試験として海外で承認申請が行われ、EUでは2001年2月 (中央審査方式)、米国では2002年7月にそれぞれ承認されている。承認時点での効能・効果は、EUでは「Treatment and prophylaxis of acute hyperuricaemia, in order to prevent acute renal failure, in patients with haematological malignancy with a high tumour burden and at risk of a rapid tumour lysis or shrinkage at initiation of chemotherapy.」、米国では「ELITEK is indicated for the initial management of plasma uric acid levels in pediatric patients with leukemia, lymphoma, and solid tumor malignancies who are receiving anti-cancer therapy expected to result in tumor lysis and subsequent elevation of plasma uric acid.」である。

用法・用量は、EUでは1日1回0.20mg/kgを5～7日間投与、米国では1日1回0.15又は0.20mg/kgを5日間投与することとされた。なお、EUでは、2006年8月に投与期間の規定が「5～7日間」から「最高7日間」に変更されている。

2008年12月に、米国では成人の白血病患者、悪性リンパ腫患者又は固形癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EFC4978試験) の成績に基づき、成人に対する適応拡大を目的とした承認

申請がなされ、現在審査中である。2009年6月時点では、本薬は欧米を含む55の国又は地域で承認されている。

国内では、EUにて本薬が承認された後の20■年■月より健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（TDU4730試験）が実施された。当該試験終了後の20■年■月より成人の悪性リンパ腫患者又は白血病患者を対象とした第Ⅱ相試験（ARD5290試験）、20■年■月より小児の造血器腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験（ACT5080試験）が各々実施されている。

今般、申請者は、国内ACT5080試験をブリッジング試験、海外ACT2694試験及びACT2511試験をブリッジング対象試験と位置付け、これらの試験によりブリッジングが成立したと判断し、海外第Ⅲ相試験であるEFC2975試験を主要な臨床試験成績として外挿する臨床データパッケージにて、本薬の承認申請がなされた。

本薬の販売名は「ラスリテック静注用1.5mg」及び「ラスリテック静注用7.5mg」として承認申請されたが、申請者は医療事故防止の観点から「ラスリテック点滴静注用1.5mg」及び「ラスリテック点滴静注用7.5mg」に変更するとしている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、*A. flavus*由来の尿酸オキシダーゼをコードするcDNAを導入した酵母（*S. cerevisiae*）から産生され、アミノ末端がアセチル化された301個のアミノ酸残基（ $C_{1523}H_{2383}N_{417}O_{462}S_7$ ；34151.19Da）をサブユニットとする四量体の遺伝子組換えタンパク質である。分子間ジスルフィド結合は有しない。

1) 原薬の製造方法

(1) セルバンクシステムの構築

尿酸オキシダーゼ発現条件下（尿酸添加培地）で培養した*A. flavus*から作製した完全長の尿酸オキシダーゼ遺伝子を含む■遺伝子を、酵母と大腸菌のシャトルベクター■から作製した■に挿入して、酵母及び大腸菌のDNA複製機構を有するシャトルベクター■が作製された。

ATCC標準菌株■から内因性尿酸オキシダーゼを産生しない■（■）株を作製した後、発現ベクター■で■原栄養性株に形質転換させ、単一コロニー（■株）を選択し、■株からマスターセルバンク（MCB）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（WCB）が調製された。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCBは樹立時に特性解析試験が実施されている（下表参照）。MCBは、■施設において■で保存されている。不測の事態が発生した場合には、その時点の■をMCBとして特性解析試験を実施し、適合することが確認された後、当該MCBから新たにWCBを調製することが予定されている。MCBの安定性は、WCB更新時に実施される特性解析試験により確認される。

WCBの更新の際には、MCBから現行のWCBと同様の方法で調製後、特性解析試験を実施し（下表）、適合することを確認する。WCBは■で保存される。WCBの保存中の安定性は、生細胞数、顕鏡観察、並びにプラスミドの制限酵素分解パターン及び脱落率により評価され、■年間の安定性が確認されている。

*in vitro*細胞齢の上限を超えて培養（■世代追加培養）したラスブリカーゼ生産株（以下、CAL）についても検討が行われ、発現系の安定性が確認された（下表参照）。

セルバンク及び CAL における試験項目並びに試験結果

試験項目	判定基準	MCB	WCB	CAL
外観	約 1 mL の 〇〇〇〇 を含む、〇〇〇〇 で密栓された 〇〇〇 製の 〇〇〇 チューブである	適合	適合	未設定
微生物学的純度	微生物の 〇〇〇 が認められない	適合	適合	適合
生細胞数 (CFU/mL)	WCB : 10 ⁶ CFU/mL 以上	〇〇 × 10 ⁶	〇〇 × 10 ⁶	〇〇 × 10 ⁶
顕鏡観察	〇〇〇 の酵母集団である	適合	適合	適合
〇〇〇 要求性	細胞は 〇〇〇 要求性である	適合	適合	適合
タンパク質分解酵素陰性コロニー (%)	WCB、CAL 〇〇%以上	> 〇〇	> 〇〇	> 〇〇
接合型	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇
プラスミドの制限酵素分解パターン	MCB : 〇〇〇〇〇 は 〇〇〇〇 の ± 〇% の範囲 WCB、CAL : 〇〇〇〇〇 が MCB と一致	適合	適合	適合
プラスミド DNA 配列	MCB : 〇〇〇〇〇〇 と一致*1 CAL : MCB と一致	一致	—*2	一致
プラスミド脱落率 (%)	WCB、CAL : 〇%以下	< 〇	< 〇	〇
プラスミドコピー数	〇〇〇	〇〇	—*2	〇〇
ラスブリカーゼ産生	MCB : 尿酸オキシダーゼ活性を検出	検出	未設定	未設定
内容物の平均質量	WCB : 〇〇 チューブ 〇 本の内容物の平均質量は 〇〇 ~ 〇〇 g の範囲である	未設定	〇〇 g	未設定
内容物の質量偏差	WCB : 適合*3	未設定	適合	未設定
酵素活性 (EAU/mL) *4	〇〇〇	未設定	未設定	〇〇
培養液の濁度	CAL : 〇〇 以上 (〇〇〇〇)	未設定	未設定	〇〇
〇〇〇 原栄養性復帰突然変異*5	〇〇〇	未設定	未設定	< 〇/〇〇 × 10 ⁶

*1 : 〇〇〇 における、アミノ酸残基の変異を生じる箇所を含む 〇〇 箇所の 〇〇〇 の 〇〇 を考慮する。

*2 : CAL において、遺伝子の安定性が示されているため実施しない。

*3 : ① 内容物の平均質量試験で、個々の内容物の質量が平均質量の 〇〇 ~ 〇〇 % の範囲にある。若しくは、② ①を満たさない検体が 〇 のみであり、かつ平均質量 〇〇 ~ 〇〇 % の範囲にある時、さらに 〇 本の 〇〇 チューブを追加し平均質量試験を繰り返す。この時、個々の内容物質量が平均質量の 〇〇 ~ 〇〇 % の範囲を超える検体は 〇 以下であり、かつ平均質量の 〇〇 ~ 〇〇 % の範囲を超えた 〇〇 チューブはない。

*4 : 1EAU は、〇〇〇 緩衝液 (pH 〇. 〇 °C) 中で 1 分間あたり 1 μmol の尿酸をアラントインに転換する酵素量に相当する。

*5 : 〇〇〇 要求性試験と同様の試験方法。〇〇〇 を含まない最少培地 (寒天培地) を使用し、検体 1 mL に含まれる細胞のうち突然変異により 〇〇〇 原栄養性を回復した細胞の割合を求める。

(3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

ワーキングセルバンク (WCB)

WCB ■ バイアルを用いる。

細胞培養工程

■ 工程

培養スケール：■ L

培地：■ 用培地

工程内管理試験 1
(■)

・生菌数試験

工程内管理試験 2
(■)

・吸光度 (■ nm)
・微生物学的純度
・顕鏡観察

■ 工程

■ の培養は■ 培養槽で■ して行う。

培養スケール：■ L (培養工程終了時：■ L)

工程内管理試験 3
(■)

・生菌数試験



工程内管理試験 4
(■)

・生菌数試験

工程内管理試験 5
(■)

・吸光度 (■ nm)
・微生物学的純度
・顕鏡観察
・ウラシル要求性
・プラスミド脱落率

抽出工程

■ 工程

■ (■) を使用した■

■ 工程

■ (■ ± ■)

■ 工程

■ (■) を使用した■

■ 工程

■ (■、■ 及び ■)

工程内管理試験 6

・酵素活性量
・生物量あたりの酵素活性量

工程内管理試験 7

・ラスブリカーゼ量

精製工程

ステップ 1 ■ 工程

■ (■)

ステップ 2 ■ クロマトグラフィー工程

■ カラム

工程内管理試験 8
(■)

・電気伝導度

ステップ 3 ■ 工程

■ (■)

工程内管理試験 9

・電気伝導度

ステップ 4 ■ クロマトグラフィー工程

■ カラム

工程内管理試験 10

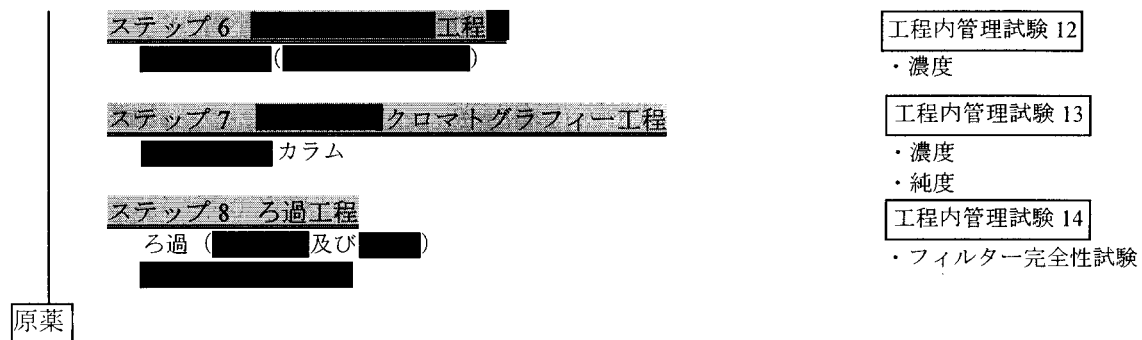
・純度

ステップ 5 ■ クロマトグラフィー工程

■ カラム

工程内管理試験 11

・電気伝導度



保存温度：5±3℃、有効期間：12 カ月

■L ■ガラス製容器（一次包装）及び ■製容器（二次包装）にて遮光保存

■は重要工程を示す。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、以下の点について確認された。

細胞培養工程では、工程内管理試験 1～5 について評価がなされ、各パラメータが工程内管理値内であることが確認された。また、細胞培養時の増殖曲線に、ロット間で顕著な差がないことが確認された。

抽出工程及び精製工程では、工程内管理試験 6～14 について評価がなされ、各パラメータは工程内管理値内であり、本製造工程が頑健であることが示された。なお、ステップ 8 のろ過工程で用いられる ■膜については、小スケールにおいて細菌負荷試験（■、■×10⁴ CFU）が実施され、膜の性能が確認されている。

精製工程でのろ過膜の再使用回数は、ろ過膜の ■、 ■、 ■の粗抽出物及び溶液の ■のモニタリング、並びに工程内管理試験により、カラム樹脂の再使用回数は、各工程における社内工程内管理（ ■の ■率、 ■測定及び ■係数）により担保されている。

製造工程由来不純物の酵母由来タンパク質（以下、SCP）は、主に ■クロマトグラフィー工程（ステップ ■）、 ■クロマトグラフィー（ ■）工程（ステップ ■）及び ■クロマトグラフィー工程（ステップ ■）により、酵母由来 DNA は、主に ■クロマトグラフィー工程（ステップ ■）により除去されることが示された。また、精製工程において、*工程由来不純物A及び*工程由来不純物Bが除去されることが確認された。

抽出工程で得られた粗抽出物及び各精製工程（ステップ 1～7）の中間体の安定性が確認され、いずれも ■℃で ■日間安定であった。

(4) 外来性感染性物質の安全性評価

MCB 調製時の培地成分にバクトペプトン（フランス産又はアルゼンチン、ブラジル等の南米産ウシ由来ゼラチン（骨、結合組織及び皮）であり、ゼラチンの消化酵素としてブタ膵臓由来消化酵素を使用）が含まれている。これらは健康な動物に由来する原材料が使用されており、ウシ由来原材料に関しては、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付事務連絡）の条件を満たしていることが確認されている。

MCB 調製用培地は、使用前にオートクレーブ（ ■℃、 ■分間）により、ウイルス感染のリスクが低減されている。なお、WCB の調製及びそれ以降の製造工程において、ヒト又は動物由来原材料は使用されていない。

(5) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

開発初期の原薬は、 ■工場（ ■）で製造され、実生産スケール原薬ロットが毒性試験及び臨床試験に使用された。原薬 ■のために製造所が ■工場から ■工場（ ■）に変更され、WCB の ■、細胞培養工程（ ■・ ■工程）の ■、抽出工程の ■、 ■及び ■、精製工程の ■及び ■、並びに ■の ■が ■された。両製造所で製造さ

* 新薬承認情報提供時に置き換え

れた原薬は、細胞の増殖曲線、細胞中の遺伝子の安定性 (■■■■、■■■■■■■■■■)、物理的・化学的性質 (一次・高次構造)、工程内管理試験、ロット分析及び安定性試験の比較により、同等／同質であることが確認されている。

2) 原薬

(1) 構造・組成

特性解析として、以下の試験が行われた。

i) 物理的・化学的性質

(i) サブユニットの分子量 (SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) 及びエレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI))

- ・ SDS-PAGE (還元、非還元) により、サブユニットの理論分子量に近似したバンドが確認され、分子間ジスルフィド結合が存在しないことが示された。
- ・ ESI の結果、サブユニットの分子量は理論分子量と一致した。

(ii) アミノ酸配列 (N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、全アミノ酸配列、システイン残基及び翻訳後修飾)

- ・ エドマン分解が出来なかったこと及び N 末端質量分析により、N 末端がアセチル化されていることが示された。
- ・ カルボキシペプチダーゼ P による加水分解により、C 末端アミノ酸配列が確認された。
- ・ トリプシン分解後、逆相クロマトグラフィー (RPC) によりペプチド断片を分離し、アミノ酸組成分析、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI 法) 及びアミノ酸配列分析 (エドマン分解法) を行い、一次構造が確認された。
- ・ 臭化シアン分解後、ペプチドマップを行い、一次構造が確認された。
- ・ エルマンの比色法及びトリプシン又は臭化シアン分解後のアミノ酸配列分析により、サブユニット中に 3 つのシステイン残基 (35、103 及び 290 番目) が存在し、いずれも分子内ジスルフィド結合を形成していないことが確認された。

(iii) 分子構造 (X 線結晶構造解析、エレクトロスプレーイオン化／飛行時間型質量分析 (ESI/TOFMS) 及びサイズ排除クロマトグラフィー (SEC))

- ・ X 線結晶構造解析により、本薬の立体構造は、天然型尿酸オキシダーゼのサブユニットと同様、2 つの二量体が向かい合った四量体構造であることが示された。また、天然型尿酸オキシダーゼには分子内ジスルフィド結合が形成されているが、本薬には分子内ジスルフィド結合が形成されていないことが確認された。
- ・ ESI/TOFMS 及び SEC の結果、分子量は四量体の理論分子量と一致した。

(iv) その他の物理的・化学的性質

- ・ 紫外可視吸収スペクトルにより、■■■■nm 付近にタンパク質特有の吸収が示された。
- ・ 等電点電気泳動 (IEF) の結果、主バンドの等電点 (pI) は理論値 (pI : 7.6) と一致し、3 つのマイナーバンド (pI : 7.7、7.3 及び 7.2) の存在が確認された。主バンド及びマイナーバンドのザイモグラフィー分析及び質量分析の結果、4 つのバンドの比活性及び分子量は同程度であった。

ii) 生物活性 (酵素活性)

- ・ 酵素活性は、尿酸の減少量を指標として測定された。平均 K_m は ■■■■ $\mu\text{mol/L}$ 、平均 V_{\max} は ■■■■ $\mu\text{mol/L/min}$ 、平均比活性は ■■■■EAU/mg であった。

(2) 目的物質関連物質

- ・ IEC の相対保持時間により ■■■ 分画されたピークは、主ピークに対する相対保持時間から、目的物質関連物質 1 (相対保持時間が ■■■■■ のピーク ■■■■■)、同 2 (相対保持時間が約 ■■■ のピーク) 及び同 3 (相対保持時間が目的物質関連物質 ■■■ の相対保持時間を ■■■ ピーク ■■■■■) に分類された。
- ・ IEC により ■■■ 分画されたピークについて SEC による分析を行ったところ、いずれも四量体の分子量であり、比活性は ■■■~■■■EAU/mg であった。

- ・ IEC により ■ 分画されたピークについて IEF を行ったところ、目的物質関連物質 1、同 2 及び同 3 の pI は各々■■■～■■■、■■■～■■■及び■■■～■■■であった。
- ・ IEC により ■ 分画されたピークは、RPC/MS により、主ピークに相当する分子量若しくはこれに近い分子量であることが確認された。
- ・ IEC により ■ 分画されたピークについて放射免疫測定法（IRMA 法）を行ったところ、各分画の免疫学的性質は同程度であった。
- ・ SEC により、■量体の理論分子量に近い値を示すピークが確認され、目的物質と同程度の酵素活性（■■■ EAU/mg）を示したことから、当該ピーク（■量体）は目的物質関連物質 B とされた。

(3) 不純物

i) 製造工程由来不純物

- ・ SCP、酵母由来 DNA 及び培養・抽出・精製工程由来不純物（*工程由来不純物A、*工程由来不純物B）が確認された。

ii) 目的物質由来不純物

- ・ RPC の相対保持時間により、5 つのマイナーピークが確認された。RPC から、目的物質由来不純物 1、2、4 及び 5 は■■■%以下、目的物質由来不純物 3 は■■■～■■■%程度含まれることが確認された。
- ・ SDS-PAGE により、62kDa 付近に僅かに■■■が確認された。
- ・ SEC により、■量体より大きい高分子量タンパク質が確認された。

(4) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ、酵素活性）、pH、純度試験（溶状、SDS-PAGE（■量体を含む目的物質由来不純物）、IEC（主ピーク、目的物質関連物質 1～3）、SEC（目的物質関連物質 B、高分子量タンパク質）、RPC（目的物質由来不純物 1～5、目的物質由来不純物の総量）及び SCP（酵素免疫測定法）、バイオバーデン、エンドトキシン、比活性及び定量法（SEC）が設定されている。

(5) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬 3 ロットを用いて長期保存試験（5±3℃、12 カ月、ガラス容器、シリコーンシール及びプラスチックキャップ）及び加速試験（25±2℃/60±5%RH、6 カ月、ガラス容器、シリコーンシール及びプラスチックキャップ）が実施された。また、原薬 ■ ロットをガラス製広口瓶に入れ、苛酷試験として光安定性試験（200W・h/m²、120 万 lx・h）が実施された。測定項目は、性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ、酵素活性、IEC 及び SEC）、pH、純度試験（溶状、SDS-PAGE、IEC、SEC 及び RPC）、バイオバーデン、エンドトキシン、酵素活性、比活性、定量法（SEC）及びリークテストであった（光安定性試験では性状、確認試験、バイオバーデン、エンドトキシン及びリークテストは未設定）。

長期保存試験の結果、主ピークの最大■■■%の減少、目的物質関連物質 1、2、3 及び目的物質由来不純物 3 のそれぞれ最大■■■%、■■■%、■■■%及び■■■%の増加が認められた。その他の項目には顕著な変化は認められなかった。また、25±2℃で 6 カ月間保存したところ、■カ月経過後に主ピークは大幅に減少し、目的物質関連物質 2、3 及び目的物質由来不純物 3 は■カ月経過後からの増加を認めた。光安定性試験では、主ピークの大幅な減少、並びに目的物質関連物質 2、3、B 及び目的物質由来不純物 1、3 の増加を認めた。

以上より、原薬の有効期間は、ガラス容器、シリコーンシール及びプラスチックキャップを用いて、「5±3℃、遮光」で保存するとき、「12 カ月」とされた。

3) 製剤

(1) 製剤設計

製剤（1.5mg 製剤、7.5mg 製剤）は、ガラス製バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤である。

1.5mg 製剤は、1 バイアルに有効成分としてラスブリカーゼ 1.5mg、安定化剤として L-アラニン 15.9mg 及び D-マンニトール 10.6mg、並びに緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物 12.6～14.3mg を含有する。また、ガラス製アンプルに充てんされた添付溶解液（1mL）

が添付されており、1 アンプルに、溶解補助剤としてポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール 1.0mg 及び溶剤として注射用水を適量含有する。

7.5mg 製剤は、1.5mg 製剤と充てん量のみが異なる容れ目違い製剤である。1 バイアルにラスブリカーゼ 7.5mg、安定化剤として L-アラニン 79.5mg 及び D-マンニトール 53.0mg 並びに緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物 63.0～71.5mg を含有する。添付溶解液 (5mL) は、溶解補助剤としてポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール 5.0mg 及び溶剤として注射用水を適量含有する。

なお、1.5mg 製剤 1 バイアル及び添付溶解液 (1mL) 1 アンプルにはそれぞれ 10% 及び 25%、7.5mg 製剤 1 バイアル及び添付溶解液 (5mL) 1 アンプルにはそれぞれ 3% 及び 8% 過量充てんされている。

(2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

薬液調製工程：[] に [] を加え、攪拌・溶解した ([]) 後、[] を [] に移す。[] の [] に [] 及び [] を追加・攪拌した ([]) 後、[] を加え攪拌する。[] に移した [] を添加・攪拌した後、 \pm ℃に [] し [] とする。

プレろ過工程：[] を μ m メンブランフィルターを用いて [] ろ過する。

無菌ろ過工程：[] μ m メンブランフィルターを用いてろ過する。

バイアル充てん工程：無菌ろ過した [] をガラス製バイアルに充てんし、クロロブチル製ゴム栓で半打栓する。

凍結乾燥工程：半打栓したバイアルを凍結乾燥し、全打栓を行う。

巻き締め工程：アルミニウムキャップを用いて巻き締めする。

表示及び包装工程：バイアルにラベルを添付し、添付溶解液とともに包装する。

製剤の製造工程における重要工程は、無菌ろ過工程、バイアル充てん工程及び凍結乾燥工程であり、工程内管理項目として、薬液調製工程では、[] における []、[] の [] 及びバイオバーデンが、プレろ過工程では、フィルター完全性試験 (ろ過前後)、[] 及びバイオバーデンが、無菌ろ過工程では、フィルター完全性試験 (ろ過前後) が、バイアル充てん工程では [] が、凍結乾燥工程では [] ([]、[]、[] 及び []) が、巻き締め工程では、[] 及び外観検査 ([]) が設定されている。

添付溶解液の製造方法は、以下のとおりである。

薬液調製工程：注射用水にポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールを加え溶解し、[] を調製する。

無菌ろ過工程：[] を μ m メンブランフィルターを用いてろ過する。

アンフル充てん工程：ガラス製アンフルに充てんし、[] で [] する。

滅菌工程：[] 後のアンフルをオートクレーブにて滅菌する。

表示及び包装工程：ラベルを添付し、製剤とともに包装する。

添付溶解液の製造工程における重要工程は、アンフル充てん工程及び滅菌工程であり、工程内管理項目として、薬液調製工程では攪拌 [] が、無菌ろ過工程では、フィルター完全性試験 (ろ過前後) が、アンフル充てん工程では充てん [] が、滅菌工程では、オートクレーブパラメーター ([]、[])、滅菌工程終了後のリークテスト及び外観検査 ([]) が設定されている。

(3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (酵素活性)、pH、純度試験 (溶状、SDS-PAGE (二量体を含む目的物質由来不純物)、IEC (主ピーク、目的物質関連物質 1

～3)、SEC (目的物質関連物質 B、高分子量タンパク質) 及び RPC (目的物質由来不純物 1～5、目的物質由来不純物の総量))、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、溶解時間 (肉眼観察)、酵素活性及び定量法 (SEC) が設定されている。

添付溶解液の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (溶解補助剤の定性反応)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌試験が設定されている。

(4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された 1.5mg 製剤及び 7.5mg 製剤各 3 ロットを用いて長期保存試験 (5±3℃、36 カ月、ガラスバイアル及びゴム栓) 及び加速試験 (25±2℃/60±5%RH、6 カ月、ガラスバイアル及びゴム栓) が実施された。また、1.5mg 製剤 1 ロットを用いて苛酷試験として光安定性試験 (200W・h/m²、120 万 lx・h、ガラスバイアル及びゴム栓) が実施された。製剤の測定項目は、性状 (外観)、確認試験 (酵素活性、IEC 及び SEC)、pH、純度試験 (溶状、SDS-PAGE、IEC、SEC 及び RPC)、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、溶解時間、酵素活性、定量法 (SEC) 及びリークテストであった (光安定性試験では性状、確認試験、水分、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌試験、溶解時間及びリークテストは未設定)。

長期保存試験の結果、1.5mg 製剤では主ピークの最大 ■■■% の減少、目的物質関連物質 2、3 及び目的物質由来不純物 3 のそれぞれ最大 ■■■%、■■■% 及び ■■■% の増加が認められ、7.5mg 製剤では主ピークの最大 ■■■% の減少、目的物質関連物質 2、3 の最大 ■■■% 及び ■■■% の増加が認められた。その他の項目に、顕著な変化は認められなかった。また、25±2℃で 6 カ月間保存したところ、1.5mg 製剤及び 7.5mg 製剤ともに、主ピークの減少、目的物質関連物質 2、3、B 及び目的物質由来不純物 3 の増加が認められた。光安定性試験では、目的物質関連物質 B の大幅な増加を認めた。

また、1.5mg 製剤及び 7.5mg 製剤用添付溶解液各 3 ロットを用いて長期保存試験 (25±2℃/60%RH、48 カ月、ガラスアンプル) 及び加速試験 (40±2℃/75%RH、6 カ月、ガラスアンプル) が実施された。添付溶解液の測定項目は、性状、溶状、確認試験 (溶解補助剤の定性反応)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験及びリークテストであった (加速試験ではエンドトキシン、不溶性微粒子及び無菌試験は未設定)。添付溶解液は、保存期間中、測定項目に変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びゴム栓を用いて、「5±3℃、遮光」で保存するとき「36 カ月」、添付溶解液の有効期間は、「室温」で保存するとき「48 カ月」とされた。

4) 標準物質

一次標準物質は、■■■と同様に製造された後、さらに、■■■、■■■、■■■、■■■及び■■■により精製した後、■■■℃以下で保存し、■■■年毎にリテストする。常用標準物質は、■■■と同様に製造され、■■■液によりラスブリカーゼ濃度を ■■■～■■■mg/mL に調製した後、■■■℃以下で保存し、■■■年毎にリテストする。

SEC 用標準物質は、原薬を■■■℃で保存し、目的物質関連物質 B の含量を ■■■～■■■% (原薬の規格値上限の ■■■～■■■倍) まで増加させた試料から、IEC 用標準物質は、原薬を ■■■℃で保存し劣化させた試料から、それぞれ調製され、いずれも ■■■℃以下で保存される。リテスト期間は ■■■年である。

一次標準物質、常用標準物質、SEC 用標準物質及び IEC 用標準物質の規格及び試験方法は下表のとおりである。

一次、常用、SEC 用及び IEC 用標準物質の規格及び試験方法

	一次標準物質	常用標準物質	SEC 用標準物質	IEC 用標準物質
規 格 及 び 試 験 方 法	性状	性状	性状	性状
	確認試験 ・ 酵素活性	確認試験 ・ 酵素活性 ・ ペプチドマップ ・ IEC ・ SEC	確認試験 ・ SEC	確認試験 ・ IEC ・ SEC
	—	pH	—	—
	純度試験 ・ SDS-PAGE 目的物質由来不純物 (■量体 含) ・ IEC 主ピーク 目的物質関連物質 1~3 ・ SEC 目的物質関連物質 B 高分子量タンパク質 ・ RPC 目的物質由来不純物 1~5 目的物質由来不純物の総量	純度試験 ・ 溶状 ・ SDS-PAGE 目的物質由来不純物 (■量体 含) ・ IEC 主ピーク 目的物質関連物質 1~3 ・ SEC 目的物質関連物質 B 高分子量タンパク質 ・ RPC 目的物質由来不純物 1~5 目的物質由来不純物の総量	純度試験 ・ SEC 目的物質関連物質 B 高分子量タンパク質	純度試験 ・ IEC 主ピーク 目的物質関連物質 1 ~3
	定量法 ・ タンパク質含量 ・ 酵素活性 ・ 比活性	定量法 ・ ラスプリカーゼ含量	定量法 ・ ラスプリカーゼ含量	定量法 ・ ラスプリカーゼ含量
	—	酵素活性	—	—
	—	比活性	—	—

*: 未設定

<機構における審査の概要>

機構は、以下の検討を行った結果、市販用製剤の品質は適切に管理されているのもと判断した。

1) ■量体 (目的物質関連物質 B) について

機構は、■量体について、抗原性を含めた安全性及び目的物質関連物質に分類した理由を説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

■量体は目的物質と同等の酵素活性を有していることから、目的物質関連物質とした。■量体単独で抗原性は検討していないが、■量体は目的物質である四量体から形成されており、四量体はモルモットでは受動皮膚アナフィラキシー反応及び能動全身アナフィラキシー反応に陽性を示したことから、■量体が抗原性を示す可能性は否定できない。しかし、四量体のラット反復投与毒性試験から得られた無毒性量 (10mg/kg/日) における■量体の含有量は予定臨床用量 (0.2mg/kg/日) の約 ■ 倍であることから、安全性は確認されている。

機構は、■量体は目的物質と同等の酵素活性を有していることから目的物質関連物質とみなされているものの、規格により■量体の含量が管理されていることから、回答を了承した。

2) 原薬の規格について

(1) SCP の規格について

SCP 含量は、ほとんどの原薬ロットにおいて ■ppm 前後である。

機構は、臨床試験で使用された原薬ロットの SCP 含量と有害事象等の安全性評価結果及び製造実績を踏まえ、SCP 含量の規格値 (■ppm) をより低く設定する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験用製剤に使用された原薬の SCP 含量は ■~■ppm である。患者を対象とした臨床試験 (ACT5080 試験、ARD5290 試験、ACT2511 試験、ACT2694 試験、EFC2975 試験及び PKM6638 試験) では、本薬の安全性上注意すべき有害事象であるアレルギー反応 (過敏症) の発現率及び重症度に関して、SCP 含量との関連性は認められなかった。また、ACT5080 試験では、投与前に抗 SCP 抗体が検出された被験者 (30 例中 1 例) に本薬が投与されたが、試験期間中、過敏症に関連した事象は認められなかった。

また、■■■■ 工場で 19■■ 年から 20■■ 年に製造された原薬 ■■■ ロットの SCP 含量の範囲

は■～■ppmであり、平均値+3σの値は■ppmであったことから、規格値を■ppm以下と設定することは妥当であり、SCP含量の規格値をより低く設定する必要はない。

機構は、規格上限値(■ppm)を含有する原薬は臨床試験に用いられていないものの、SCP含量が■～■ppmである原薬から製造された製剤を用いた臨床試験においては、アレルギー反応(過敏症)の発現率及び重症度に関して、SCP含量との関連性は認められなかったこと及びこれまでの製造実績を踏まえ、回答を了承した。なお、Periodic Safety Update Report (PSUR)の調査期間(2001年2月23日～2007年8月31日)では、本薬に曝露された推定患者(小児26041人、成人24779人)のうち、アナフィラキシー関連の有害事象は22件報告されているが、添付文書案の警告欄にはアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症の発現についての注意喚起がなされており、適切な対応がなされているものと判断した。

(2) ■量体について

純度試験のSDS-PAGEにおいて、メイン及びオリゴマー位置(メインバンドの整数倍の分子量の位置)以外のバンドが目的物質由来不純物とされている。

機構は、オリゴマー位置のバンドを目的物質由来不純物と見なさない理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

SDS-PAGEで確認された■量体位置のバンドは、目的物質由来不純物に分類していなかったが、酵素活性が確認されていないことから、目的物質由来不純物と見なすこととした。また、原薬の長期保存試験及び加速試験でのSDS-PAGEの結果を再検討した結果、長期保存試験において■量体が検出されており、加速試験では僅かな増加が認められていたことから、SDS-PAGEで検出される■量体を規格に設定し、管理することとした。したがって、原薬及び製剤の規格及び試験方法の純度試験に限度試験(■量体含量は■%以下)として追加設定する。

機構は、回答を了承した。

3) 原薬及び製剤の規格設定並びに有効期間について

機構は、原薬及び製剤の長期保存試験において、IEC(主ピーク、目的物質関連物質2及び3)及びRPC(目的物質由来不純物3、目的物質由来不純物の総量)の値が大きく変化しているにもかかわらず、その変化を許容するように規格値が設定されている理由、並びに原薬及び製剤の有効期間をそれぞれ12カ月及び36カ月と設定した理由を、いずれの変化も許容できる範囲と判断した根拠を示した上で、臨床試験結果及び海外での製造実績を踏まえ、説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

- ① 原薬及び製剤の規格については、原薬100ロット(■工場)及び製剤20ロット(■工場(■)、1.5mg製剤)の出荷試験結果及び長期保存試験結果(原薬:12カ月間、製剤:36カ月間)から得られた変化量を考慮して、「平均値+3σ+変化量」(主ピークのみ「平均値-3σ+変化量」)を用いて規格値を設定した。
- ② ・臨床試験用製剤(ARD5290試験、ACT5080試験、ACT2511試験、ACT2694試験、EFC2975試験及びPKM6638試験)に使用された原薬ロットには、IECの主ピークが■～■%、目的物質関連物質1、2、3及びBがそれぞれ、■～■%、■～■%、■～■%及び■%未満、目的物質由来不純物2及び3がそれぞれ、■未満～■%及び■～■%、並びに目的物質由来不純物の総量が■～■%含まれていた。また、これらの原薬ロットを用いて製造した製剤ロットには、主ピークが■～■%、目的物質関連物質1、2、3及びBがそれぞれ、■～■%、■～■%、■～■%及び■～■%、目的物質由来不純物2及び3がそれぞれ■未満～■%及び■～■%、並びに目的物質由来不純物の総量が■～■%含まれていた。これらの臨床試験における、有効率(血漿中尿酸値がコントロールされた症例(有効例)の割合)及び投与開始後4時間の尿酸減少率は、試験間において差は認められず、また、いずれの試験においても重度な過敏症は認められなかった。
 - ・EFC2975試験で使用された製剤は、製造後12カ月間保存した原薬から製造されたが、当該試験において、有効性及び安全性に問題は認められなかった。
 - ・有効期間である36カ月間保存した製剤を用いた臨床試験は実施されていないが、ACT2511試験では最長30カ月間保存した製剤が使用されたが、有効性及び安全性に問題は認められなかった。

以上より、原薬12カ月及び製剤36カ月の保存後におけるそれぞれの最大変化量である、主ピーク（原薬：■%の減少、製剤：■%の減少）、目的物質関連物質2（原薬：■%の増加、製剤：■%の増加）及び3（原薬：■%の増加、製剤：■%の増加）並びに目的物質由来不純物3（原薬：■%の増加、製剤：■%の増加）及び目的物質由来不純物の総量（原薬：■%の増加、製剤：■%の増加）は、許容できる範囲であると判断した。

- ③ ラット反復投与毒性試験の無毒性量10mg/kg/日における各目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量は、予定臨床用量（規格上限値）と比較すると約■～■倍であり、安全性は確認されている。

機構は、原薬及び製剤の保存中に IEC の主ピーク、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量が大きく変化するものの、製造後 12 カ月間保存した原薬が使用された製剤及び最長 30 カ月間保存した製剤を用いた臨床試験において、有効性及び安全性に問題が認められなかったこと、各目的物質関連物質及び目的物質由来不純物含量の規格値上限の安全性がラット反復投与毒性試験より確認されていることから、規格値の設定は問題ないと判断した。また、原薬及び製剤の有効期間を 12 カ月及び 36 カ月と設定することを了承した。

4) 7.5mg 製剤の規格について

7.5mg 製剤の純度試験（IEC）の目的物質関連物質 3、並びに純度試験（SEC）の目的物質関連物質 B 及び高分子量タンパク質の規格は、1.5mg 製剤と比較して広く設定されている。機構は、上記の設定根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ロット分析結果及び安定性試験結果を再検討した結果、両製剤の規格を同一とすべきと判断し、7.5mg 製剤の規格値を 1.5mg 製剤と同じ規格値にする。

機構は、回答を了承した。なお、7.5mg 製剤の規格変更に伴う有効期間（36 カ月）の変更はない。

3. 非臨床試験に関する資料

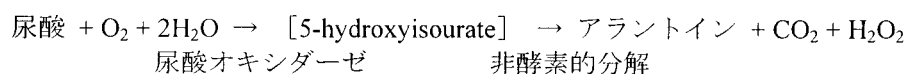
3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験に関する評価資料及び参考資料として、各々1つの報告書が提出された。また、安全性薬理試験及びその他の試験に関して、各々3つの報告書が評価資料として提出された。

1) 効力を裏付ける試験

本薬（尿酸オキシダーゼ）は、尿酸の酸化を触媒し、最終的にアラントイン及び過酸化水素（H₂O₂）に変換する酵素である。



(1) 生化学的性質の検討

本薬の生化学的性質及び尿酸分解活性作用（「2. <提出された資料の概略> 2) 原薬 (1) 構造・組成」の項参照）について、*A. flavus*由来の天然型尿酸オキシダーゼ（ベーリンガー・マンハイム社製）の文献値（Biochem J 1980;187:727-32）との比較が行われた（下表）。その結果、生化学的パラメータについて、本薬の実測値は天然型尿酸オキシダーゼの文献値と若干の差異が認められた。

本薬と天然型尿酸オキシダーゼとの比較

生化学パラメータ	天然型尿酸オキシダーゼ (文献値)	本薬
酵素形態	四量体	四量体
分子量 (kDa)	130	136.7
単量体の分子量 (kDa)	32	34.2

比活性 (EAU/mg)	16.9	
等電点	NA	7.6
K _m (μmol/L)	NA	[95%CI]
V _{max} (μmol/L/min)	NA	[95%CI]

NA : not available、95%CI : 95%信頼区間

また、本薬の尿酸分解作用は、他の天然型尿酸オキシターゼと同様、尿酸に構造が類似した8-アザキサンチンにより競合的に阻害される (Biophy Chem 1995;54:229-35)。

(2) 本薬の血漿中尿酸値低下作用 (報告書083005Z)

本薬の効力を裏付ける *in vivo* 薬理試験は、天然型尿酸オキシダーゼ (販売名 : Uricozyme、Sanofi-Synthelabo 社製) や *Candida utilis* 由来尿酸オキシダーゼによる血漿中尿酸値低下作用が確認されているニワトリ (J Pharmacol Exp Ther 1981; 219: 352-4、J Pharm Pharmacol 1984; 36: 354-5) を用いて実施された。

雌ニワトリ (各群6羽) に本薬0.04、0.2又は1mg/kgを静脈内単回投与し、投与前及び投与後0.5、1、2、4時間における血漿中尿酸値が検討された (下表)。

血漿中尿酸AUC_{0.5-4h}は0.2及び1mg/kg群で、溶媒対照に比して有意に減少した。また、血漿中尿酸値は0.2mg/kg群では投与2及び4時間後、1mg/kg群では投与後の各時点で有意に減少した。予定臨床用量と大きく乖離しない用量で、*in vivo*での本薬の血漿中尿酸値低下作用が示された、と申請者は説明している。

本薬のニワトリ血漿中尿酸値に及ぼす効果

用量 (mg/kg)	血漿中尿酸 AUC _{0.5-4h} (mg·h/dL)	血漿中尿酸値 (mg/dL)				
		投与前	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
溶媒	6.8±1.1	2.3±0.3	1.7±0.2	1.7±0.4	2.0±0.6	2.2±0.4
0.04	6.0±1.2	2.3±0.3	1.6±0.3	1.3±0.4	1.9±0.5	1.8±0.4
0.2	5.0±0.9**	2.4±0.6	1.3±0.4	1.3±0.4	1.4±0.3*	1.6±0.2**
1	3.9±0.4**	2.3±0.4	0.6±0.3**	0.6±0.4**	1.1±0.1**	1.6±0.3*

平均値±標準偏差 (SD)、* : $p<0.05$ 、** : $p<0.01$ (溶媒対照群との有意差、Dunnnettの検定 (有意差水準両側5%))

2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験における本薬の用量は予定臨床用量の約7倍となる1.5mg/kgとされた。

(1) 中枢神経系に対する作用 (報告書SNX0070)

雄マウス (各群8匹) に本薬1.5mg/kg又はプラセボ (アラニン、マンニトール及びリン酸二ナトリウム12水和塩) を単回静脈内投与し、一般症状・行動 (Irwin法) 及び体温に及ぼす影響が検討された。本薬投与後5、15、30、60及び120分では、プラセボ群と比較して特記する所見は認められなかった。

(2) 循環器系に関する作用 (報告書CVR0135)

麻酔下の雄ビーグル犬 (5匹) に本薬1.5mg/kgを単回静脈内投与し、投与前及び投与後5、15、30、60、90及び120分における、平均血圧、頸部及び大腿血流と血管抵抗、心拍出量、総末梢血管抵抗、並びにdP/dt_{max}が測定された。投与前値に比して、軽微な心拍数の増加 (投与後90及び120分に最大12%増加) 及びこれに関連した拍出量の減少 (投与後90分に最大11%低下) が認められた。これらの変化について、麻酔に使用したハロタンは血管拡張作用に伴う心拍数増加が報告されていることから (Circ Res 1974; 34: 155-67)、本薬投与に起因する変化ではない、と申請者は考察している。

(3) 腎臓／泌尿器系に対する作用（報告書ION0365）

生理食塩水を負荷した雄ラット（各群10匹）に本薬1.5mg/kg又はプラセボ（アラニン、マンニトール及びリン酸二ナトリウム12水和塩）を単回静脈内投与し、尿量、尿中電解質等が測定された。本薬は、尿流量、pH、糸球体濾過速度（クレアチニンクリアランス）、水分クリアランス、並びに尿中のNa⁺、K⁺及びCl⁻濃度及び分別排泄率に影響を及ぼさなかった。

(4) 呼吸器系に対する作用

呼吸器への影響は検討されていないが、マウスの一般症状・行動に及ぼす影響の検討では呼吸異常（不規則性呼吸又はあえぎ呼吸）の所見は認められず、またラットを用いた単回投与及び1カ月反復投与毒性試験では、本薬50mg/kg投与においても呼吸への影響は観察されなかった。

3) その他（報告書MIH0050、MIH0081、MIH0082）

臨床使用では、本薬投与中又は投与後に抗悪性腫瘍剤が使用されることから、造血器腫瘍の治療に用いられる抗悪性腫瘍剤及び支持療法での使用が想定されるアロプリノールに及ぼす本薬の影響が*in vitro*で検討された。

各併用薬剤（7.5μmol/L）を含む反応液に、本薬（3μg/mL）又は対照（不活化された本薬）を添加し、37℃で30分間反応させた後に各薬剤の濃度がHPLC-UV法、HPLC-FLUO法若しくはLC-MS/MS法で測定された。反応後の対照添加群の平均薬剤濃度に対する本薬添加群の平均薬剤濃度の比を算出した結果（下表）、反応後の各薬剤濃度は対照と比較して大きな差は認められなかったことから、本薬は検討した薬剤の濃度に対して影響を及ぼさないことが示された、と申請者は説明している。

本薬が抗悪性腫瘍剤濃度に及ぼす影響

薬剤	対照に対する濃度比 (%) *1
6-メルカプトプリン*2	104
メトトレキサート*2	104
シタラビン*2	95.4
メチルプレドニゾン*3	99.7
ビンクリスチン*3	98.5
チオグアニン*3	96.1
アロプリノール*3	100
エトポシド*3	102
ダウノルビシン*3	96.4
シクロホスファミド*4	99.2

*1：（本薬添加群の薬剤濃度の平均値／対照添加群の薬剤濃度の平均値）×100、*2：n=2、*3：n=6、*4：本薬添加群はn=6、対照添加群はn=5

<機構における審査の概要>

機構は、以下の検討の結果、非臨床試験では本薬のPKと薬力学（PD）である血漿中尿酸値との関係は検討されておらず、臨床使用での当該関係を推察することは難しいものの、本薬は生体内でも尿酸分解作用を有していることは示されていると判断した。

また、安全性薬理試験で認められた心臓関連の所見については、臨床試験において、頻脈、うっ血性心不全等の心臓関連事象も認められていることから、本薬投与に際して注意が必要と考える。

1) *in vivo*における薬理試験について

承認申請時には、効力を裏付ける試験として本薬ではなく天然型尿酸オキシターゼを用いた*in vivo*薬理試験に関する公表論文のみが参考資料として提出された。

機構は、本薬ではなく天然型尿酸オキシターゼの薬理試験成績を本薬に外挿可能と判断した理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬の生化学的性質は、製造工程の影響から天然型尿酸オキシダーゼと完全に一致していないため、*in vivo*でも本薬の薬理作用を確認する必要があると判断し、ニワトリを用いた新たに薬理試験を実施した。当該試験成績を評価資料として提出する（「＜提出された資料の概略＞ 1）効力を裏付ける試験（2）本薬の血漿中尿酸値低下作用（報告書083005Z）」の項参照）。

機構は、承認申請後に新たに提出された*in vivo*における効力を裏付ける試験の成績から、本薬は天然型尿酸オキシダーゼと二次構造や比活性は完全に一致していないものの、生体内でも酵素活性を有することを確認した。なお、薬理試験の試験計画では、他の尿酸オキシダーゼやアロプリノールとの効力比較が可能な計画とすることが望ましかったと考える。

3.2 薬物動態に関する資料

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（PK）及び薬物代謝酵素に及ぼす影響はラット及びヒヒにおいて、また製剤処方上の差異がPKに及ぼす影響はヒヒにおいて検討された。

1) 分析法

ラット及びヒヒにおける血漿中本薬濃度は、固相化したマウス抗ラスブリカーゼ抗体と¹²⁵I標識されたマウス抗ラスブリカーゼ抗体を用いたサンドイッチ型放射性免疫測定法（IRMA法）により検討された。

また、ラットにおける抗ラスブリカーゼ抗体は、固相化した本薬とペルオキシダーゼ標識された抗ラット免疫グロブリン抗体を用いた酵素免疫測定法（ELISA法）により検討された。

2) 吸収

(1) 単回投与

雌雄ラットに本薬0.3、0.9又は3mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与直後の血漿中本薬濃度（C₀）及びAUCは用量に比例して上昇し、CL及びVdは用量に関わらずほぼ一定であった。また、PKに性差は認められなかった。

ラットに本薬を単回静脈内投与した時のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	性	C ₀ ^{*1} (µg/mL)	C ₁ ^{*2} (µg/mL)	AUC ₀₋₁ (µg·h/mL)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
0.3	雄	5.42	2.61±0.38	10.6	1.61	28	66
	雌	6.55	2.84±0.16	11.7	1.57	26	58
0.9	雄	13.0	8.67±0.10	33.4	1.86	27	72
	雌	16.5	8.32±0.45	33.7	1.85	27	71
3	雄	58.2	35.3±2.50	144	1.87	21	56
	雌	48.4	29.3±0.45	119	1.83	25	67

平均値±SD、採血時点あたり3匹、*1：外挿値、*2：投与1時間後の血漿中本薬濃度

雄ヒヒに本薬0.15、0.45及び1.5mg/kgを4日間隔で順次に静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討した用量範囲において本薬のPKは線形性を示した、と申請者は説明している。

ヒヒに本薬を単回静脈内投与した時のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	C ₀ [*] (µg/mL)	AUC ₀₋₁ (µg·h/mL)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
0.15	2.61±0.60	15.3±3.47	3.40±0.63	10±2	50±16
0.45	9.88±1.26	45.0±8.94	3.31±0.13	10±2	49±13
1.5	24.8±4.15	129±21.8	3.70±0.98	12±2	62±9

平均値±SD、n=3

(2) 反復投与

雌雄ラットに本薬0.3、0.9又は3mg/kg/日を29～34日間反復静脈内投与し、最終投与日のPKが検討された（下表）。血漿中本薬濃度は大きな個体間変動が観察されたものの、 C_0 及び AUC_{0-24} は投与量に依存して上昇した。また、PKパラメータに著明な性差は認められなかった、と申請者は説明している。

ラットに本薬を1か月間反復静脈内投与した時の最終投与日におけるPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性	C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
0.3	雄	2.82	8.91
	雌	3.09	8.08
0.9	雄	18.2	41.9
	雌	18.4	36.7
3	雄	61.1	210
	雌	71.9	147

採血時点あたり2匹

なお、抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬0.3、0.9及び3mg/kg群でそれぞれ15/20匹、16/20匹及び19/20匹認められた。投与量又は血漿中本薬濃度と抗ラスブリカーゼ抗体の抗体価との間に明確な関係は認められなかったが、抗ラスブリカーゼ抗体により血漿中本薬濃度が影響を受けた可能性は否定できない、と申請者は考察している。

雌雄ラットに本薬1、3又は10mg/kg/日を2週間反復静脈内投与した場合、最終投与日における血漿中本薬濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の出現割合は下表のとおりであった。血漿中本薬濃度は用量に比例して増加し、性差は認められなかった。3mg/kg群の血漿中本薬濃度は単回投与時と同程度であることから、検討した用量範囲（1～10mg/kg）では繰返し投与に伴う蓄積性はなく、また抗ラスブリカーゼ抗体の有無で血漿中本薬濃度に明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

ラットに本薬を2週間静脈内投与した時の投与最終日における血漿中本薬濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の出現割合

投与量 (mg/kg/日)	0	1	3	10
投与終了から1時間後の血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)				
雄	0	12.1 \pm 1.27	39.0 \pm 1.95	124 \pm 7.34
雌	0	11.2 \pm 0.95	34.8 \pm 5.18	119 \pm 31.9
抗ラスブリカーゼ抗体の出現割合*				
雄	0/3 (ND)	0/3 (ND)	1/3 (1/650)	1/3 (1/450)
雌	0/3 (ND)	1/3 (1/250)	0/3 (ND)	1/3 (1/140)

平均値 \pm SD、n=3、*：括弧内は抗体出現時の抗体価

3) 分布

本薬の組織分布は検討されていない。申請者は、以下の理由により、本薬の組織分布を検討する意義は低いと説明している。

①「標識タンパク質を用いた際に、臓器中の放射活性濃度及びオートラジオグラフィーのデータの解釈は、*in vivo*での代謝が速いことや放射標識結合が不安定なことから困難なこともある。また、特定のアミノ酸残基を置換した放射性トレーサーを用いた試験結果を解釈する際には、このアミノ酸が薬物と無関係のタンパク質やペプチドに再利用され取り込まれることがあるため、注意を要する。」（「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」（平成12年2月22日付医薬審第326号））ことから、本薬の標識体を用いた組織分布の結果を適切に評価することは困難と考えたこと。

②毒性試験で使用したマウス、ラット及びヒヒは先天的に尿酸オキシダーゼ活性を保持していることから、酵素活性を指標とした本薬の組織内分布は検討できないこと。

4) 代謝及び排泄

本薬の代謝に関する検討について、申請者は、「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」（平成12年2月22日付医薬審第326号）を参考として、検討を省略することは可能である旨を説明している。

なお、*in vitro*では、ラット及びヒヒ血漿中に本薬を1、5又は10 μ g/Lを添加した場合、本薬は室温で24時間安定であったことから、ラット及びヒヒ血漿中では本薬は分解しないことが示唆された、と申請者は説明している。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 肝薬物代謝酵素活性への影響

本薬を1カ月間反復静脈内投与したラット（0.3、0.9又は3mg/kg/日）及びヒヒ（0.136、0.346又は1.500mg/kg/日）の肝臓から調製したミクロソームを用いて、ラットCYP1A、2B、2C、2E及び3A活性、並びにヒヒCYP1A、2A、2C、2E及び3A活性が検討された。ラットでは本薬3mg/kg群の雌ラットでCYP2C活性のみわずかな上昇が認められたものの、ヒヒでは肝CYPアイソザイムに対する影響は認められなかった。また、本薬反復投与により、ラット及びヒヒの肝重量はほとんど変化しなかった。

(2) 他の薬剤の代謝に対する影響

抗悪性腫瘍剤の代謝に及ぼす本薬の影響が検討された（「3.1 <提出された資料の概略> 3) その他」の項参照）。

6) 相対的バイオアベイラビリティ試験

一部の非臨床試験では、臨床試験用及び市販用製剤に溶解剤として含まれているポロクサマー188を含有しない製剤が用いられている。

雄ヒヒに本薬1.5mg/kgをクロスオーバーデザインで単回静脈内投与（休薬期間14日間）し、ポロクサマー188添加の有無のPKに及ぼす影響が検討された（下表）。クロスオーバーANOVA解析の結果、投与順序、投与時期、試験動物及び製剤によるAUC_{inf}への影響は認められず、また両製剤のAUC_{inf}の比の90%CIは0.92～1.12で0.8～1.25の範囲内にあったことから、両製剤のBAは等しい、と申請者は説明している。

ヒヒにポロクサマー188非含有又は含有製剤（本薬1.5mg/kg）を単回静脈内投与した時のPKパラメータ

PK パラメータ	ポロクサマー188 非含有 (注射用水)	ポロクサマー188 含有 (0.1%ポロクサマー溶液)
C ₀ (μ g/mL)	36.1 \pm 5.14	32.3 \pm 3.35
AUC _{inf} (μ g \cdot h/mL)	186 \pm 13.0	190 \pm 27.8
t _{1/2β} (h)	3.88 \pm 0.68	3.18 \pm 0.84
CL (L/h/kg)	0.008 \pm 0.001	0.008 \pm 0.001
Vd (L/kg)	0.046 \pm 0.011	0.036 \pm 0.005

平均値 \pm SD、n=4

7) 申請者による考察

ラット及びヒヒにおける本薬のVdは、ラットでは約60～70mL/kg、ヒヒでは約50～60mL/kgと小さく、ヒトで認められたV_Z（70.3～89.5mL/kg）（「4.2 <提出された資料の概略> 1) 健康成人」の項参照）とほぼ同じであった。また、本薬のVdはラットでは血漿容積の約2倍、ヒヒでは血漿容積とほぼ同じであり、血管内容積と同程度であったことから、本薬は高分子量（約136kDa）であるために、その分布はほぼ血管内に限られている、と申請者は考察している。

本薬とは異なる尿酸オキシダーゼである、³H標識した*Candida utilis*由来の尿酸オキシダーゼをマウスに静脈内投与した公表論文（Bioconjug Chem 1999; 10: 638-46）では、放射能は主に肝臓、腎臓及び肺に分布したと報告されている。また、*in vitro*では、本薬はラット及びヒ

ヒの血漿中で安定であることが示されているが（「3.2 <提出された資料の概略>（4）代謝及び排泄」の項参照）、本薬とは異なる尿酸オキシダーゼである、*C. utilis*由来の尿酸オキシダーゼも37℃のラット血漿中で24時間インキュベートしたとき、尿酸オキシダーゼ活性は90%以上維持されたと報告されている（Chem Pharm Bull 1990; 38: 2053-6）。

本薬の分布、代謝及び排泄に関する検討は未実施であるが、以上の結果及び知見から、本薬は主に血管内に分布し、一部は肝臓、腎臓等の組織に取り込まれ、プロテアーゼにより分解されて消失することが推測される、と申請者は考察している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

1) 本薬の組織分布を検討しなかった理由について

申請者は、本薬の組織分布を検討しなかった理由の1つとして、標識体を用いて得られた結果を適切に評価することは困難との旨を説明している（「<提出された資料の概略> 3）分布」の項参照）。機構は、当該判断に至った具体的な検討内容を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

遺伝子組換えタンパク質である本薬の $t_{1/2\beta}$ はラット及びヒヒで約2時間及び約4時間であり、速やかな消失を示した。したがって、本薬は、他のタンパク質と同様、体内で加水分解されて小さなペプチドやアミノ酸に分解される可能性が高いと考えられた。このため、標識アミノ酸が内因性物質に取り込まれる可能性があり、得られた結果を解釈することが困難になると考えた。なお、①ラット及びヒヒにおける本薬の分布容積は血漿容積とほぼ同じであること（「<提出された資料の概略> 7）申請者による考察」の項参照）、及び本薬は大きな分子量を有していることから、その分布はほぼ血管内に限られ、他の組織へ分布する程度は低いと考えられたこと、②本薬の薬理学的な標的部位は血液（血中尿酸）であること、③毒性試験において、特定の臓器・組織に関連した本薬の重篤な毒性が認められていないことも考慮し、本薬の組織分布を検討しなかった。

機構は、適切な動物種における組織分布の検討結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等に有用であると考えるが、本薬は主に血管内に分布すると考えられることから、現時点においては本薬の組織分布の検討は必須ではないと考え、回答を了承した。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにそれぞれ最高用量として本薬15mg/kg及び50mg/kg（予定臨床用量0.2mg/kgの75倍及び250倍）が単回静脈内投与された。死亡例や一般状態、体重及び剖検所見に異常は認められず、概略の致死量はマウスで15mg/kg以上、ラットで50mg/kg以上と判定された。なお、ラットでは10、20及び50mg/kg群で投与後1～2週間に抗ラスブリカーゼ抗体が認められた。

2) 反復投与毒性試験

ラット及びヒヒにそれぞれ最高用量として本薬50mg/kg/日及び1.5mg/kg/日（予定臨床用量0.2mg/kgの250倍及び7.5倍）が1カ月間反復静脈内投与された。毒性所見として、ラットの20及び50mg/kg/日群（同100倍及び250倍）で造血亢進を伴う軽度の貧血が認められ、無毒性量はラットでは10mg/kg/日、ヒヒでは1.5mg/kg/日とされた。また、脾臓及び回腸パイエル板での濾胞過形成は異種タンパク質に対する生理的反応であると判断された。本薬はラット及びヒヒにおいて免疫原性を示し、それぞれ0.3～50mg/kg/日群及び0.14～1.5mg/kg/日群で、投与開始後2～4週間に抗ラスブリカーゼ抗体が検出された。なお、本薬の臨床での投与期

重及び摂餌量が減少した。死亡又は瀕死の状態（安楽死）が2mg/kg/日以上で認められ、10、20又は50mg/kg/日を投与したウサギにおいて流産が認められた。

胚・胎児への影響は、ラットでは50mg/kg/日群の胎児1例に心臓及び血管の奇形が観察されたのみであった。一方、ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胚数が増加し、生存胎児数及び胎児重量が減少した。また胎児の骨格発生に影響を及ぼし、2mg/kg/日以上では心臓及び大血管の奇形が認められた。

以上の結果から、申請者は以下の旨を説明している。

本薬はラット及びウサギに対して催奇形性を有すると考えられた。しかし、本薬は悪性腫瘍に起因する高尿酸血症の治療に使用され、対象となる患者では細胞毒性型の抗悪性腫瘍剤が投与されており、これらの薬剤の多くは胚・胎児毒性／催奇形性を有することから、ウサギ及びラットにおいて観察された本薬投与による胚・胎児毒性／催奇形性は、本薬の臨床使用に影響を及ぼすものではないと考える。

なお、本薬の添付文書（案）「使用上の注意」の「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。」と記載し、注意喚起を行う予定である。

5) 新生児毒性試験

本薬は新生児ラットにおいて忍容性が良好であった。1カ月間反復静脈内投与における最高用量は50mg/kg/日（予定臨床用量0.2mg/kgの250倍）であった。新生児ラットで観察された毒性所見は、20及び50mg/kg/日における造血亢進を伴う貧血であり、また雌ラットでは50mg/kg/日で脾臓重量の増加（約39%）が認められたことから、無毒性量は10mg/kg/日とされた。成熟ラットにおいて認められた影響とほぼ同様であった。50mg/kg/日群の雄で体重減少（最大9%）及び体重増加量の減少が認められたが、PKには明らかな性差は認められなかった。本薬の免疫原性は、成熟ラットとは異なり、新生児ラットでは極めて軽度であったが、これは新生児ラットの免疫系が未熟であることに起因すると考えられた（Environ Health Perspect 2003; 111: 579-83、Br Defects Res 2003; B.68: 321-34）。

また申請者は、以下の旨を説明している。

新生児ラットにおける毒性プロファイルは成熟ラットと類似し、小児患者で新たな毒性が認められる可能性は低いと考えられる。また、小児の臨床用量における曝露量と新生児ラットの無毒性量（10mg/kg）での曝露量を比較した場合、新生児ラットのAUC（975 μ g \cdot h/mL以上）は小児患者（31.5 μ g \cdot h/mL）の31倍以上であった。

6) 局所刺激性試験

本薬をウサギに静脈内投与、動脈内投与及び静脈周囲投与した際の局所忍容性は良好であり、皮膚及び眼に対する刺激性も認められていない。

7) 抗原性試験

本薬はラット（成獣及び新生児）、ウサギ、ヒヒ及びモルモットにおいて免疫原性を示した。ラット、ウサギ及びヒヒでは血漿中に抗ラスブリカーゼ抗体が産生され、モルモットでは能動的全身性アナフィラキシー及び受動的皮膚アナフィラキシーが認められている。

本薬はヒト由来タンパク質ではないことから、ヒトにおいても過敏症を引き起こす可能性がある。したがって、アレルギー反応の可能性に対する予防として、患者には治療を1クール（5日間反復投与）のみ施行することが推奨される、と申請者は説明している。

8) 溶血性試験

本薬は0.0817～0.30mg/mLでは、ヒト全血に対して溶血性を示さなかった。

9) がん原性試験

遺伝毒性が陰性であること及び臨床投与期間が7日を超えないことから、実施されていない。

<機構における審査の概要>

1) 単回投与毒性試験の投与量について

機構は、ラット単回投与毒性試験 (TXA0857試験) における最高用量 (50mg/kg) の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TXA0857試験以前に、本薬15mg/kg (予定臨床用量0.2mg/kgの75倍) でラット単回投与毒性試験 (TXA313試験) を実施した。しかし、当該試験では明確な毒性が検出できなかったことから、TXA0857試験では10、20及び50mg/kg (同50、100及び250倍) を設定した。

TXA0857試験で本薬50mg/kgを投与した時の曝露量 (AUC_{0-24}) は、3800~4040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。0.2mg/kgを日本人成人患者 (ADR5290試験) 及び日本人小児患者 (ACT5080試験) に投与した時の AUC_{0-24} は、それぞれ59.3~65.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び31.5~38.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であったことから、ラットに対して本薬50mg/kgを投与した時の AUC_{0-24} は、日本人成人患者の58倍及び日本人小児患者の100倍に相当する。以上より、TXA0857試験の50mg/kg群では、予定臨床用量の50倍以上高い全身曝露が得られていることから、単回投与毒性試験としては妥当な用量であったと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 抗ラスブリカーゼ抗体について

ラット1カ月間反復投与毒性試験 (TSA1178試験) では、対照群においても5週目の血漿中抗ラスブリカーゼ抗体は19/20例で1.00AU (AU:吸収単位) 以上の強陽性が認められている。追加試験 (DIV0902試験) では、カットオフ値を15% ($B/B_0=15\%$ 、 B_0 : 既知の陽性の吸光度、 B : 試料の吸光度) と設定し、陽性例は認められていないことから、TSA1178試験の対照群での陽性は擬陽性と考えられる旨を、申請者は説明している。

機構は、TSA1178試験において対照群で抗ラスブリカーゼ抗体が検出された理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TSA1178試験の対照群19/20例で抗ラスブリカーゼ抗体が強陽性を示した原因について調査・検討した結果、実験手技の過誤 (対照群への本薬の誤投与や血漿サンプルの取り違い) による可能性は認められなかった。ELISAによる抗体測定では擬陽性反応を検出することが知られており、抗ラスブリカーゼ抗体の測定法を検討した追加試験 (DIV0902試験) では、擬陽性反応を検出することが確認された。以上のことから、TSA1178試験の対照群でみられた抗ラスブリカーゼ抗体陽性は擬陽性反応と判断した。

しかしながら、TSA1178試験では対照群で抗ラスブリカーゼ抗体が認められ、その明確な原因が不明であったこと、及び静脈投与用アクセスポート装着に起因した種々の変化がみられたことから、ラット1カ月間反復投与毒性試験 (TSA1220試験) を新たに実施した。TSA1220試験では上述のカットオフ値を採用したところ、対照群で抗体陽性例はみられなかったことから、当該試験においてヒトに対する安全域 (曝露量) を評価することは可能であると判断した。

機構は、TSA1178試験の対照群で抗ラスブリカーゼ抗体の陽性例が認められた原因は不明であるが、TSA1220試験では対照群での抗ラスブリカーゼ抗体の産生は再現されていないことから、TSA1220試験においてヒトに対する安全域 (曝露量) を評価することは可能とする申請者の回答を了承した。

以上の検討より、機構は、本薬は*A. flavus*由来の尿酸オキシダーゼ遺伝子を*S. cerevisiae*株に導入し、発現させた遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼであり、ヒトにおいて免疫原性が

予測され、本薬投与によりアレルギー反応を引き起こす可能性があり、医療現場に対してはアナフィラキシーショック等の潜在的リスクについて十分な注意喚起が必要であると考えられる。

また、ラット及びウサギにおいて胚・胎児毒性、心臓及び関連の血管系の奇形が観察されているが、本薬は生命に重篤な影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍患者に対して使用される薬剤であり、妊娠中には母体に対して本薬の使用で得られるメリットが胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合にのみの使用に限定した場合には、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して本薬を使用することは差し支えないと判断した。

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 分析法

(1) 本薬の定量法

ヒト血漿中の本薬の定量は、RIA法（DOH0017法及びDOH0089法）又はELISA法により行われた。RIA法では、固相化したマウス抗ラスブリカーゼ抗体と¹²⁵I標識されたマウス抗ラスブリカーゼ抗体、またELISA法では、プローブとしてHorse Radish Peroxidase（HRP）が用いられた。

(2) 尿中アラントインの定量法

尿中アラントインは、LC-MS/MS法にて分離定量された。

(3) 抗ラスブリカーゼ抗体の検出法

ヒト血漿中の抗ラスブリカーゼ抗体は、固相化した本薬とペルオキシダーゼ標識された抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いたELISA法により、定性的（0、+、++又は+++）に評価された。また、抗ラスブリカーゼ抗体の存在が本薬の尿酸分解活性に及ぼす影響が検討された。

(4) 血漿中尿酸値の定量法

血漿中尿酸量は、海外第Ⅰ相試験（TDR2681試験）では、尿酸を本薬で分解した際に生じる過酸化水素を指標として、ハイドロゲンペルオキシダーゼが介するキノニンミン色原体の生成量を測定する方法が採用されたが、他の臨床試験では、実施施設における臨床検査値が用いられた。医療施設における一般的な測定法で得られた血漿中尿酸値について、日米で整合性を検討した結果、両国で用いられた尿酸測定法は同等であると判断されることから、血漿中尿酸値を国内外で比較可能と考える、と申請者は説明している。

(5) 血清中抗SCP抗体の定量法

血清中抗SCP抗体は、市販キット「QUANTA Lite® ASCA（*S. cerevisiae*） IgG ELISA」を用いて定量された。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPK及びPD（血漿中尿酸値の推移及びアラントインの尿中排泄量）に関する検討は、健康成人、小児及び成人の造血器腫瘍患者を対象に実施された。

なお、すべての試験で本薬は30分間（又は25～35分）かけて静脈内投与することとされた。

1) 健康成人

(1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号 TDU4730、実施期間：20■年■月～■月）

健康成人男性 32 例を対象に、プラセボ若しくは本薬 0.05、0.10、0.15 又は 0.20mg/kg を

単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値、尿中アラントイン値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された（下表）。パワーモデルに基づく検討の結果、 C_{max} と用量には比例関係が認められたが、 AUC_{inf} は用量比を若干下回って上昇した。一方、 $t_{1/2}$ 及び V_z は用量の影響は認められなかった。また、CL に対する用量の影響は統計学的に有意であったものの、用量の増加に伴い CL が増加又は減少する傾向は認められなかった、と申請者は説明している。

日本人健康成人に本薬を単回投与したときのPKパラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
0.05	1070±177	23500±3790	2.17±0.392	78.8±17.6	25.1±2.84
0.10	2270±204	46100±4120	2.20±0.205	70.3±6.48	22.2±1.59
0.15	3070±434	53900±9630	2.88±0.619	89.5±17.2	21.7±1.42
0.20	4600±1070	79100±20100	2.68±0.724	86.8±22.9	22.8±4.43

平均値±SD、n=6

血漿中尿酸値は、本薬用量に依存して速やかに低下し、0.15mg/kg 以上では投与後 4～24 時間の血漿中尿酸値は投与前値の 5%以下で維持された。また、用量の増加に伴い、血漿中尿酸値が投与前値付近に上昇するまでの時間は延長した。

尿中アラントイン排泄速度は、本薬投与全群で投与後 0～8 時間で最大であった。

抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬投与後 30 日で 10/24 例に認められた。このうち 0.20mg/kg 群の 1 例は投与後 6 カ月でも抗体反応が陽性であったものの、投与後 1 年時点では陰性を示した。

(2) 海外第 I 相試験（試験番号 TDR2681、実施期間：19■■年■■月～■■月）

健康成人男性 28 例を対象に、本薬 0.05、0.10、0.15 又は 0.20mg/kg を単回静脈内投与、若しくは本薬 0.10、0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された（下表）。単回投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} 、並びに反復投与 5 日目の AUC_{0-24} 及び C_{max} はほぼ用量比で増大し、用量比例性が示唆された。 V_z は循環血流量と同程度の値を示した。単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与 5 日目の AUC_{0-24} は同様の値を示したことから、投与 5 日目には定常状態に達していることが示唆された。反復投与による CL の変化は認められなかった。検討した用量範囲において、本薬の PK は線形性を示す、と申請者は考察している。

外国人健康成人に本薬を単回又は反復投与したときのPKパラメータ

	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与	0.05	964±60.2	13100±1470	22200±4630	2.31±0.399	59.3±6.04	18.1±2.36
	0.10	1690±383	17700±3690	27300±5770	3.81±0.945	103±29.9	18.6±1.41
	0.15	2600±223	31200±1920	47800±5850	3.17±0.409	86.7±9.02	19.0±1.30
	0.20	3580±363	47000±3750	69500±3650	2.88±0.154	75.4±4.76	18.1±0.519
反復投与							
投与 1 日目	0.10	2240±273	26500±4180	NA	NA	NA	NA
	0.15	3620±456	37200±5450	NA	NA	NA	NA
	0.20	3680±1530	43900±14500	NA	NA	NA	NA
投与 5 日目	0.10	2760±383	29300±4080	NA	3.47±0.499	95.3±33.0	18.7±4.25
	0.15	4840±635	47700±8290	NA	3.21±0.553	89.1±15.8	19.3±2.12
	0.20	6010±663	65000±7420	NA	3.11±0.392	78.7±31.1	17.2±5.26

平均値±SD、NA：算出せず、n=4

単回投与後の血漿中尿酸値は、本薬用量に依存して速やかに低下し、0.15mg/kg 以上では投与後 4 時間以内に定量下限値 (0.5mg/dL) 未満に低下し、投与後 24 時間まで維持された。また、反復投与期間中の血漿中尿酸値も定量下限値未満に維持された。

抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬投与後 43 日までに 19/28 例 (単回投与：9/16 例、反復投与：10/12 例) に認められ、反復投与後の抗ラスブリカーゼ抗体の発現率は単回投与に比べて高かった。本薬投与後 43 日では、18/28 例 (単回投与：10 例、反復投与：8 例) に尿酸分解活性阻害 (阻害率：7.5～45%) が認められ、このうち 15/18 例は抗ラスブリカーゼ抗体も同時に陽性を示した。なお、投与後 16 カ月時点では 15 例のうち 12 例について抗ラスブリカーゼ抗体が検討され、1 例のみが抗体陽性を示し、当該症例は酵素活性阻害も陽性を示した。

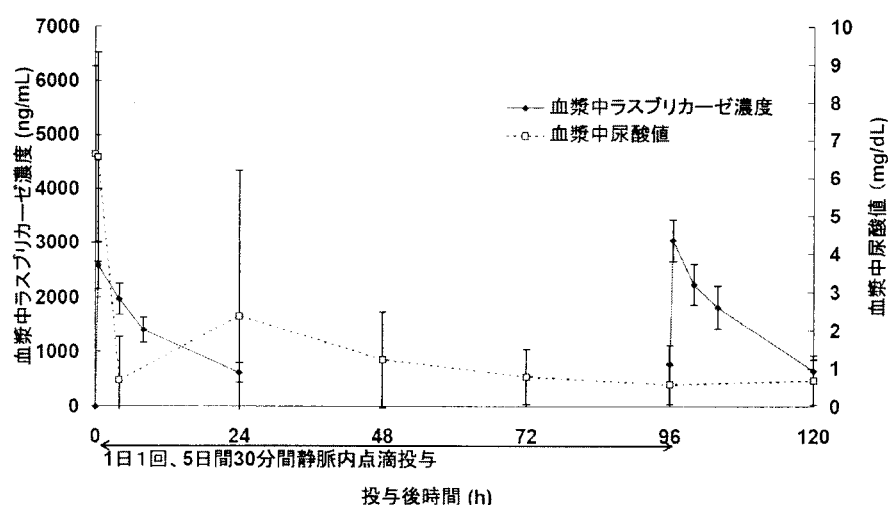
2) 小児がん患者

(1) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 ACT5080、実施期間：20 年 月～20 年 月)

初発の小児造血器腫瘍患者 30 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された (本試験を含めたがん患者を対象とした試験の PK パラメータは、「4) 日本人と外国人の PK 及び PD に関する考察」の項に記載した。)

本薬の PK と血漿中尿酸値は下図のとおりであった。0.15 及び 0.20mg/kg 群ともに、血漿中尿酸値は本薬投与後速やかに低下し、最終投与後 24 時間まで低値を維持した。

抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬投与後 1 カ月時点では 28/30 例で検討され、1 例が陽性を示したものの、投与後 6 カ月では消失した。



日本人小児患者に本薬 (0.20mg/kg) を投与したときの血漿中本薬濃度及び血漿中尿酸値の推移

(2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 ACT2694、実施期間：1996 年 3 月～1997 年 10 月)

小児の白血病又は悪性リンパ腫患者 133 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5～7 日間静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値、尿中アラントイン値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された。

本薬の PK について、投与 2 日目に対する 5 日目のトラフ値 (C_{min}) の比から、2 日目には定常状態に達している、と申請者は考察している。

本薬の PD について、血漿中尿酸値は、0.15 及び 0.20mg/kg 群ともに本薬投与後速やかに低下し、最終投与後 24 時間まで低値を維持した。また、尿中アラントインは本薬投与前に比べて本薬投与後には多量に排泄された、と申請者は説明している。

抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬投与後 28 日までに 121/133 例で検討され、本薬 0.15 及び 0.20mg/kg 群でそれぞれ 2/12 例及び 15/109 例が陽性を示した。

(3) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 ACT2511、実施期間：19■年■月～19■年■月）

小児及び成人の白血病又は悪性リンパ腫患者 107 例（PK 解析対象は小児患者 10 例）を対象に、本薬 0.15mg/kg を 1 日 1 回 5～7 日間静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値、尿中アラントイン値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された。

本薬の PD について、血漿中尿酸値及び尿中アラントインの推移は、ACT2694 試験と同様であった、と申請者は説明している。

抗ラスブリカーゼ抗体は、本薬投与後 28 日までに 97/107 例で検討され、7 例が陽性を示した。

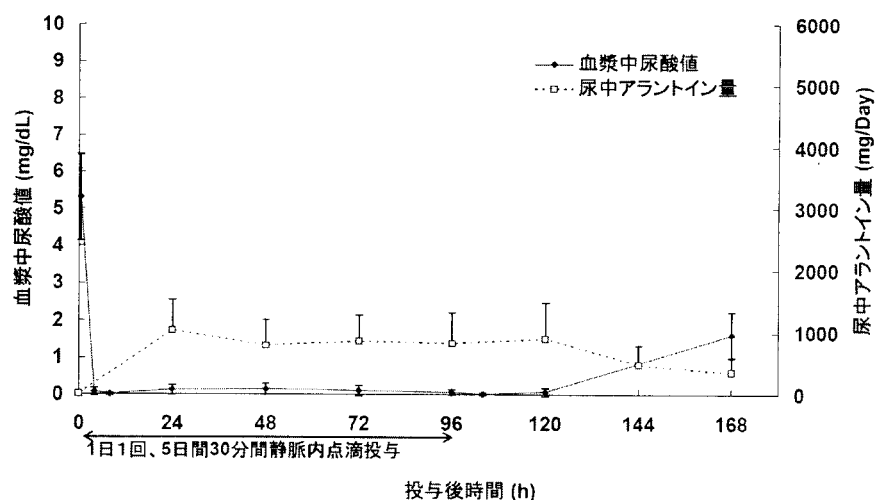
3) 成人がん患者

(1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 ARD5290、実施期間：20■年■月～20■年■月）

成人の白血病又は悪性リンパ腫患者 50 例（PK 解析対象は 21 例）を対象に、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、血漿中本薬濃度、血漿中尿酸値、尿中アラントイン値及び抗ラスブリカーゼ抗体の発現が検討された。

本薬の PK について、投与 2 日目から 5 日目のトラフ値（ C_{min} ）から、2 日目には定常状態に達している、と申請者は考察している。

本薬の PD について、血漿中尿酸値は、0.15 及び 0.20mg/kg 群ともに本薬投与開始後 4 時間には低下し、最終投与後 24 時間まで低値を維持した。また、血漿中尿酸値と尿中アラントインの推移は下図のとおりであり、尿中アラントインは本薬投与前値に比べて本薬投与後には多量に排泄された、と申請者は説明している。



日本人成人患者に本薬（0.20mg/kg）を5日間投与したときの血漿中尿酸値及び尿中アラントイン排泄量の推移

抗ラスブリカーゼ抗体の陽性例は、投与開始後 8 日目では 0.15mg/kg 群で 0/25 例、0.20mg/kg 群で 0/24 例であり、また 29 日目では 0.15mg/kg 群で 2/25 例、0.20mg/kg 群で 3/25 例であった。投与開始後 6 カ月目では、29 日目で陽性を示した 0.15mg/kg 群の 2 例及び 0.20mg/kg 群の 3 例のうち、0.20mg/kg 群の 2 例で抗体が認められたが、1 年後には 1 例で抗体は消失し、もう 1 例は追跡できなかった。

(2) 海外 PK 試験 (試験番号 PKM6638、実施期間：20■年■月～20■年■月)

成人の白血病又は悪性リンパ腫患者 25 例を対象に、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 5 日間反復投与し、血漿中本薬濃度及び血漿中尿酸値の発現が検討された。

本薬の PD について、血漿中尿酸値は、0.15 及び 0.20mg/kg 群ともに本薬投与後速やかに低下し、最終投与後 24 時間まで低値を維持した、と申請者は説明している。

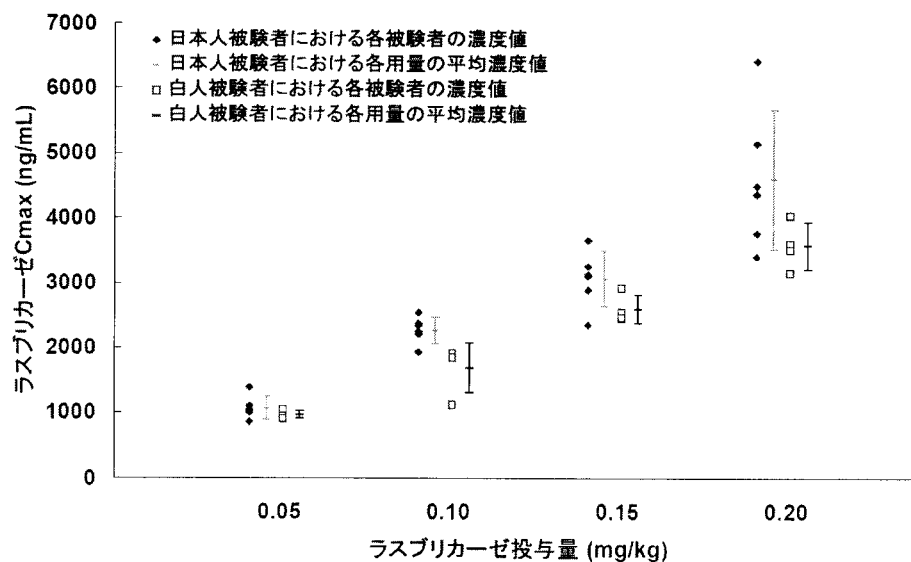
(3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 EFC4978、実施期間：20■年■月～20■年■月)

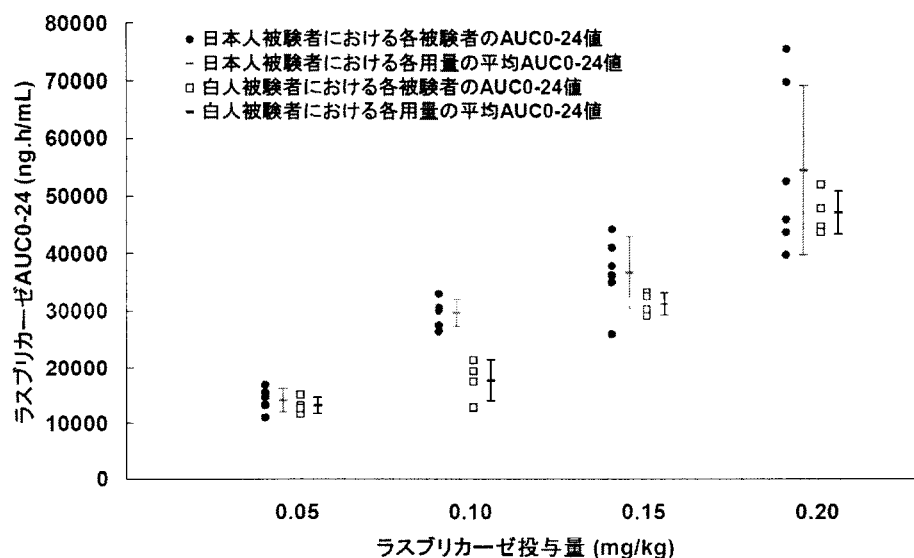
成人の白血病、悪性リンパ腫又は固形腫瘍患者を対象に、①本薬 0.20mg/kg を 5 日間反復投与 (本薬群)、②本薬 0.20mg/kg を 1～3 日目及びアロプリノール 300mg を 3～5 日目に経口投与 (本薬／アロプリノール群)、及び③アロプリノール 300mg を 5 日間反復経口投与 (アロプリノール群) することとされ、①群の 8 例を対象に本薬の PK が検討された。

4) 日本人と外国人の PK 及び PD に関する考察

(1) 健康成人

日本人及び外国人健康成人において、本薬単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に依存して増加した (下図)。





日本人及び外国人健康成人に本薬を単回投与したときの C_{\max} (上) 及び AUC_{0-24} (下) と用量との関係

本薬の PK パラメータの日本人と外国人との比は、下表のとおりであった。 C_{\max} 、 $t_{1/2}$ 、 0.10mg/kg の AUC_{inf} 及び AUC_{0-24} は日本人で高値を示したものの、 0.10mg/kg 以外の用量の AUC_{inf} 、 AUC_{0-24} 及び CL については日本人と外国人との差は小さいことから、PK パラメータに認められた人種間の違いに臨床的な意味は小さい、と申請者は考察している。

日本人及び外国人に本薬を単回投与したときのPKパラメータ				
用量 (mg/kg)	日本人／外国人比 [90%CI]			
	0.05	0.10	0.15	0.20
C_{\max}^{*1}	1.22 [1.12, 1.33]			
AUC_{inf}^{*2}	1.06 [0.87, 1.29]	1.71 [1.41, 2.09]	1.12 [0.92, 1.36]	1.11 [0.91, 1.35]
AUC_{0-24}^{*2}	1.07 [0.89, 1.29]	1.69 [1.41, 2.03]	1.16 [0.97, 1.39]	1.13 [0.94, 1.35]
$t_{1/2}^{*1}$	1.24 [1.16, 1.32]			
V_z^{*2}	1.31 [1.07, 1.60]	0.70 [0.57, 0.86]	1.02 [0.83, 1.25]	1.12 [0.91, 1.37]
CL^{*2}	0.94 [0.77, 1.15]	0.59 [0.48, 0.72]	0.90 [0.74, 1.09]	0.90 [0.74, 1.10]

*1：用量・人種交互作用が有意ではないため、全用量群を合わせて解析

*2：用量・人種交互作用が有意（二元配置分散分析、 $p<0.05$ ）、日本人：n=6、外国人：n=4

(2) がん患者

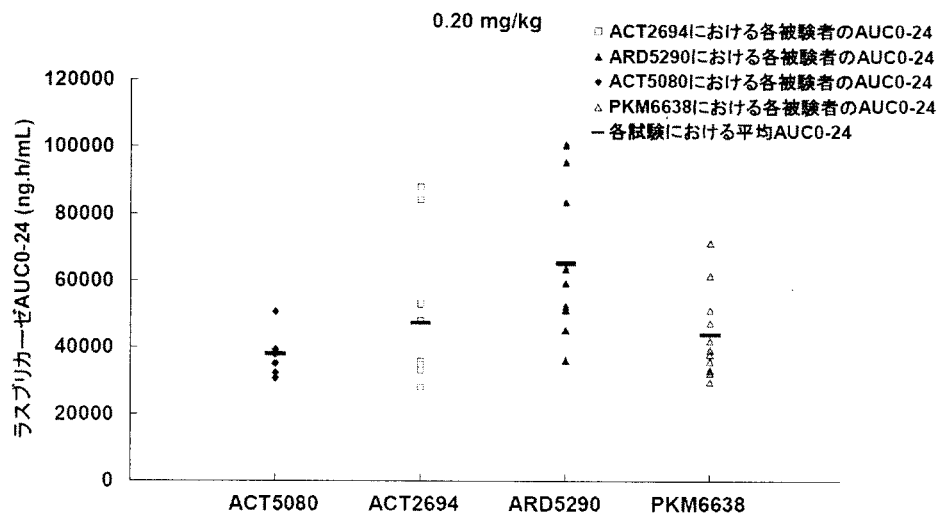
日本人及び外国人造血器腫瘍患者において、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5 日間投与した時の PK パラメータ及び AUC_{0-24} の分布、並びに血漿中尿酸値の推移は以下のとおりであった。 AUC_{0-24} 及び血漿中尿酸値の推移の結果から、日本人及び外国人患者における本薬の PK 及び PD はほぼ同様であることが示された、と申請者は考察している。

日本人及び外国人患者に本薬 0.15mg/kg 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの PK パラメータ（日本人小児：ACT5080試験、日本人成人：ARDS290試験、外国人小児：ACT2511試験及びACT2694試験、外国人成人：PKM6638試験）

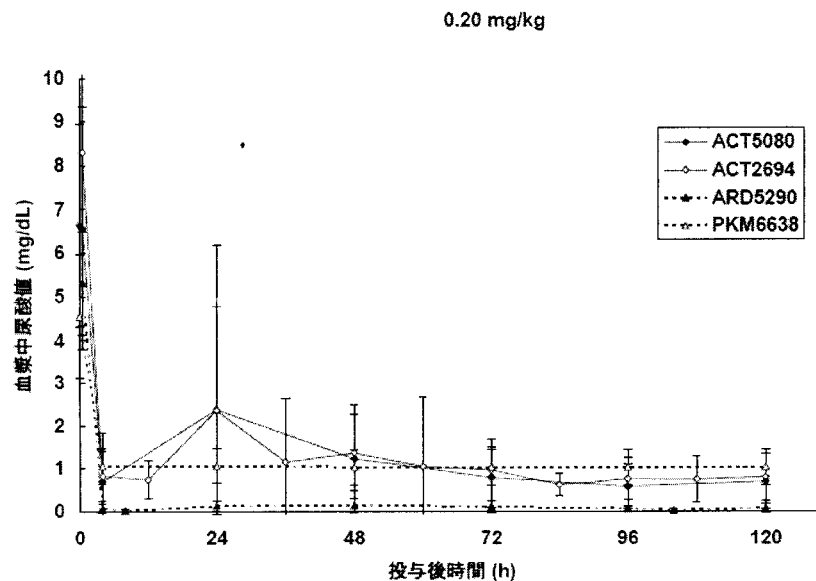
試験名	投与量 (mg/kg)	投与 1 日目		投与 5 日目		$t_{1/2}$ (h)
		C_{con} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{con} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	
ACT5080	0.15 (n)	2160 ± 512 (10)	28200 ± 7270 (10)	2490 ± 373 (10)	29700 ± 6460 (10)	$11.6 \pm 4.96^{*1}$ (10)

ACT2694	0.20	2580±432	31500±4540	3050±383	38100±5640	11.2±3.06 ^{*1}
	(n)	(10)	(9)	(9)	(9)	(9)
	0.15	3130±787	32900±8540	3360±390	34400±9050	16.0±6.34 ^{*2}
ACT2511	(n)	(11)	(11)	(10)	(9)	(8)
	0.20	3880±1020	45200±18900	4500±1150	47300±21700	21.1±12.0 ^{*2}
	(n)	(19)	(18)	(15)	(10)	(14)
ARD5290	0.15	2790±729	28000±7520	3500±792	31700±6630	17.4±3.95 ^{*2}
	(n)	(10)	(9)	(10)	(10)	(7)
	0.15	3734±1081	45653±7544	3948±710	48210±9660	22.5±5.8 ^{*1}
PKM6638	(n)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
	0.20	4239±1556	59333±15849	5126±1468	65154±22713	16.1±5.6 ^{*1}
	(n)	(10)	(10)	(9)	(9)	(9)
PKM6638	0.15	2280±652	30700±10900	2200±815	33400±10100	15.7±6.71 ^{*1}
	(n)	(13)	(12)	(9)	(9)	(9)
	0.20	2630±1200	39300±9840	3100±970	43800±13000	19.7±5.37 ^{*1}
	(n)	(12)	(12)	(11)	(11)	(11)

平均値±SD、C_{cut}：投与終了直後の血漿中濃度、*1：5日目の値、*2：5、6又は7日目の値



日本人及び外国人患者に本薬（0.20mg/kg）を1日1回5日間投与したときの5日目のAUC₀₋₂₄分布（日本人小児：ACT5080試験、日本人成人：ARD5290試験、外国人小児：ACT2694試験、外国人成人：PKM6638試験）



日本人及び外国人患者に本薬（0.20mg/kg）を1日1回5日間投与したときの血漿中尿酸値の推移（日本人小児：ACT5080試験、日本人成人：ARD5290試験、外国人小児：ACT2694試験、外国人成人：PKM6638試験）

5) 本薬のPKと背景因子に関する申請者の考察

造血器腫瘍患者を対象とした国内外の臨床試験（ACT5080 試験、ARD5290 試験、ACT2511 試験、ACT2694 試験及び PKM6638 試験）成績に基づき、本薬の PK に及ぼす背景因子の影響が検討された。その結果、年齢、体重、性別、腎機能及び肝機能検査異常の背景因子による PK パラメータ（ AUC_{0-24} ）への明らかな影響は認められなかったことから、当該因子に基づく用量調節は必要ないと申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

1) 国内外における本薬の PK 及び PD について

申請者は、日本人と外国人における本薬の PK パラメータ及び PD はほぼ同様である旨を説明している（「<提出された資料の概略> 4）日本人と外国人の PK 及び PD に関する考察」の項参照）。

機構は、日本人と外国人における本薬の PK と PD（血漿中尿酸値の推移）について、以下のように考える。

小児では、日本人及び外国人がん患者の AUC_{0-24} に明らかな差異は認められておらず、また血漿中尿酸値は日本人と外国人で同様に推移している。

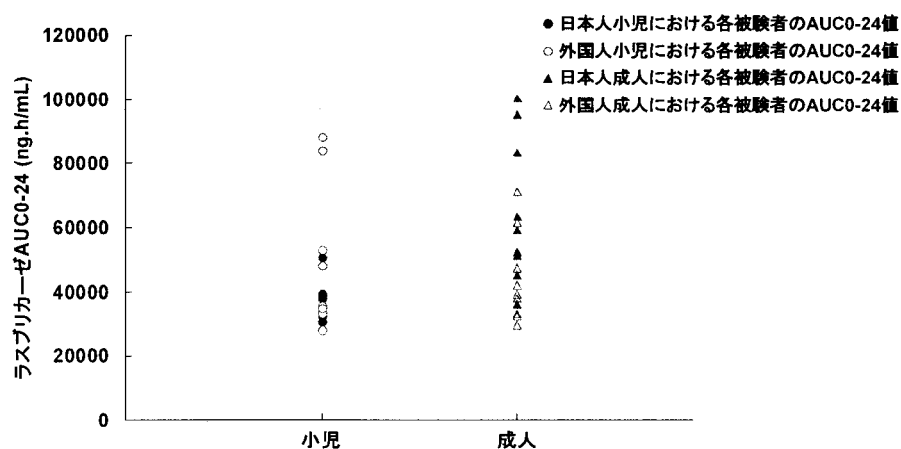
成人では、がん患者においては、日本人の AUC_{0-24} は外国人より高い傾向が認められている。血漿中尿酸値の推移は、 AUC_{0-24} が高い傾向が認められた日本人では投与期間中にわたり外国人に比してより低く推移しているものの、日本人と外国人ともに臨床試験で使用された有効性の判定基準を大きく下回る低値で維持されている。また健康成人では、0.10mg/kg 群で日本人の AUC_{inf} が外国人より高い傾向が認められているものの、他の用量群（0.05、0.15、0.20mg/kg）で同様の傾向は一貫して認められていないことから、日本人と外国人で明らかな差異はないと考える。以上から、本薬の PK 及び PD については、小児及び成人ともに日本人と外国人との著しい差を示す結果は得られていないと考える。

2) 小児と成人における本薬の PK 及び PD について

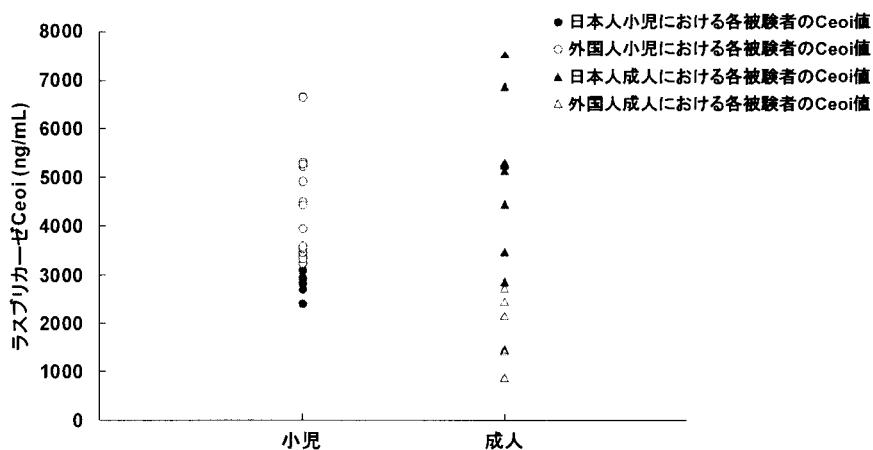
小児及び成人における本薬の PK の比較考察は、 AUC_{0-24} にのみ基づき行われている。

機構は、小児と成人の PK 及び PD の差異について、 AUC_{0-24} 以外の PK パラメータ及び血漿中尿酸値の推移等の比較結果も踏まえて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

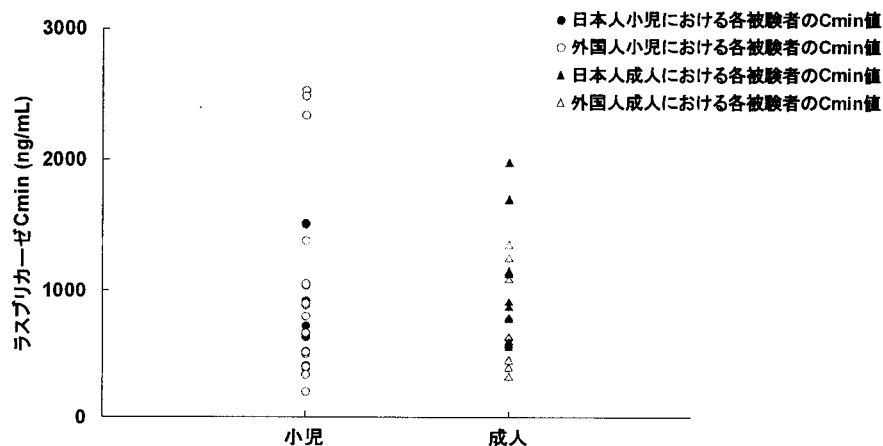
ACT5080 試験（日本人小児）、ARD5290 試験（日本人成人）、ACT2694 試験（外国人小児）、並びに PKM6638 試験（外国人成人）の結果に基づき、定常状態と考えられる投与 5 日目の AUC_{0-24} 、 C_{eoi} 及び C_{min} の分布を比較した（下図）。その結果、各 PK パラメータの分布は、小児と成人で同程度の変動幅であった。また、個別症例における血漿中本薬濃度推移についても、小児及び成人ともに投与終了後から緩やかに消失する同様の推移を示していた。



小児及び成人における投与5日目（本薬0.20mg/kg）の AUC_{0-24}



小児及び成人における投与5日目（本薬0.20mg/kg）の C_{eoi}



小児及び成人における投与5日目（本薬0.20mg/kg）のC_{min}

一方、PD の指標である血漿中尿酸値については、「＜提出された資料の概略＞ 4）日本人と外国人の PK 及び PD に関する考察（2）がん患者」の項に示した図において、日本人成人（ARD5290 試験）の 0.20mg/kg 群では他の試験よりやや低く推移しているが、小児及び成人ともに血漿中尿酸値は初回投与開始後 4 時間から最終投与（5 日目）後 24 時間まで低値を維持していた。

以上より、小児と成人の PK 及び PD に差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

外国人では、小児及び成人がん患者の PK 及び PD（血漿中尿酸値の推移）に明らかな差異は認められていないと考える。日本人では、成人の AUC₀₋₂₄ が小児に対して高い傾向が認められている。血漿中尿酸値の推移は、成人では投与期間中にわたり小児に比してより低く推移しているものの、小児と成人ともに臨床試験で使用された有効性の判定基準を大きく下回る低値で維持されている。以上から、本薬の PK 及び PD については、日本人及び外国人ともに小児と成人との著しい差を示す結果は得られていないと考える。

なお、小児と成人における本薬の PK 及び PD については、現時点では限られた症例数での比較検討であることから、今後も公表論文等を含め情報収集を行い、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要もあると考える。

3) 抗ラスブリカーゼ抗体の PK に及ぼす影響について

PKM6638試験及びEFC4978試験では、抗ラスブリカーゼ抗体の定量的測定法の確立後に、抗体測定が行われることとされていた。承認申請後に提出された当該試験の抗ラスブリカーゼ抗体の測定結果は、以下のとおりであった。

PKM6638 試験では、0.15 及び 0.20mg/kg 群の各 12 例を対象に、本薬投与後 6 カ月までの抗ラスブリカーゼ抗体の発現が評価された。0.15mg/kg 群では抗ラスブリカーゼ抗体も認められなかった。0.20mg/kg 群では IgG 抗体及び中和抗体がそれぞれ 2 例及び 1 例認められた。また、EFC4978 試験では、本薬群、本薬／アロプリノール群及びアロプリノール群のそれぞれ 91 例、91 例及び 90 例を対象に、本薬投与後 18 カ月までの抗ラスブリカーゼ抗体の発現が評価された。本薬群では中和抗体が 2 例、本薬／アロプリノール群では IgG 抗体及び中和抗体がそれぞれ 8 例及び 3 例、アロプリノール群では IgG 抗体及び中和抗体が各 2 例認められた。

機構は、抗ラスブリカーゼ抗体が本薬の PK に影響する可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与開始から 1 週間以内に抗ラスブリカーゼ抗体が評価された試験は、健康成人を対象とした国内 TDU4730 試験及び海外 TDR2681 試験（反復投与）並びに日本人成人患者を対象とした ARD5290 試験であり、本薬投与開始から 1 週間以内の抗体陽性例はそれぞれ 0/24 例、1/12 例及び 0/49 例であった。また、健康成人及び患者を対象としたその他の試験も含め、抗ラスブリカーゼ抗体が認められたのは、本薬投与開始から約 2 週間後以降であった。さらに、PKM6638 試験及び EFC4978 試験の 26 例について、抗ラスブリカーゼ抗体陽性例（定量的陽性 2 例、定性的陽性 2 例）と陰性例（22 例）の CL_{SS} が比較されたが、 CL_{SS} の分布は両集団で同様であった。以上より、本薬投与期間中（約 5 日間）に抗ラスブリカーゼ抗体が本薬の PK に影響する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

PK 評価期間中に抗ラスブリカーゼ抗体を発現した症例は限られていることから、提出された試験成績からは、抗ラスブリカーゼ抗体と本薬の PK との関係は明確にはされていないと考える。臨床においては、抗ラスブリカーゼ抗体の発現が比較的多く報告されている初回投与 2 週間以降に本薬が再投与される可能性があると考えことから、本薬を再投与する場合には、抗ラスブリカーゼ抗体の有無も考慮して患者選択を行うことが望ましいと考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 3 試験、及び海外臨床試験 11 試験の計 14 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 1 試験が提出された。

臨床試験一覧

区分*	有効性	安全性	地域	試験名	相	対象	年齢	投与 例数† (例)	用法・用量	主な評価項目
—	○	○	国内	TDU4730	I	健康成人男性	20 歳以上 35 歳以下	32	プラセボ又は本薬 0.05、0.10、0.15、0.20mg/kg 単回投与	安全性、PK、 抗体、尿酸分 解活性
○	○	○		ACT5080	II	TLS を起こす可能性の高い初発の造血器腫瘍	18 歳未満	30	0.15 又は 0.20mg/kg、1 日 1 回、5 日間	有効性、安全性、PK、抗体
○	○	○		ARD5290	II	初発あるいは再発の悪性リンパ腫又は急性白血病	18 歳以上 75 歳未満	50	0.15 又は 0.20mg/kg、1 日 1 回、5 日間	有効性、安全性、PK、抗体
—	○	○	海外	TDR2681	I	健康成人男性	18 歳以上 35 歳以下	28	単回投与：0.05、0.10、0.15、0.20mg/kg 反復投与：0.10、0.15、0.20mg/kg、1 日 1 回、5 日間	安全性、PK、 抗体
○	○	○		ACT2694	II	悪性リンパ腫又は白血病	21 歳以下	131	用量検討期：0.15、0.20、0.25mg/kg へ段階的に増量 効果検討期：用量検討期で 14 例連続して有効であった用量（必要な場合、化学療法開始後 48 時間までは 12 時間毎に投与可能）、5～7 日間	有効性、安全性、PK、抗体

○	○	ACT2511	Ⅱ	悪性リンパ腫又は白血病	制限なし	107	用量検討期：0.15、0.20、0.25mg/kg へ段階的に増量 効果検討期：用量検討期で14例連続して有効であった用量（必要な場合、化学療法開始後48時間までは12時間毎に投与可能）、5～7日間	有効性、安全性、PK、抗体
○	○	EFC2975	Ⅲ	悪性リンパ腫又は白血病	21歳以下	52	本薬：0.20mg/kg、1日1回、5～7日間（高尿酸血症が継続している場合又はTLSの危険性が継続している場合は、化学療法開始後48時間から72時間までは12時間毎に投与可能） アロプリノール：100～800mg（標準的治療法に従う）、経口投与、5～7日間	有効性、安全性、抗体
△	○	EFC4982	Ⅱ	未治療の非ホジキンリンパ腫	18歳以上80歳未満	100	0.20mg/kg、1日1回、3～7日間（高尿酸血症が継続している場合又はTLSの危険性が継続している場合は、化学療法開始後72時間までは12時間毎に投与可能）	有効性、安全性、抗体
△	○	EFC4983	Ⅱ	再発の非ホジキンリンパ腫	18歳以上	33	0.20mg/kg、1日1回、4～7日間（免疫療法「リツキシマブ」との併用を問わず、化学療法開始までの24時間以内に本薬を投与し、少なくとも化学療法実施の最初の3日間（全4日間）は継続投与する。）	有効性、安全性、抗体
△	○	EFC5339	Ⅳ	初回再発あるいは難治性の、悪性リンパ腫又は白血病若しくは固形腫瘍	制限なし	94	0.20mg/kg、1日1回、5日間	有効性、安全性、抗体
△	○	PKM6638	PK試験	白血病又は悪性リンパ腫	18歳以上	25	0.15又は0.20mg/kg、1日1回、5日間	有効性、安全性、PK、抗体
—	○	LTS3025	Ⅱ	悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫又は巨大腫瘍塊を伴う固形腫瘍	制限なし	82	0.20mg/kg、1日1回、1～7日間（高尿酸血症が継続している場合又はTLSの危険性が継続している場合は、化学療法開始後72時間までは12時間毎に投与可能）	安全性、抗体
—	○	LTS3256	安全性確認試験			278		
—	○	LTS3257	(compassionate use)			1069		
△	△	EFC4978	Ⅲ	高尿酸血症及びTLSのリスクがある白血病、悪性リンパ腫又は悪性固形腫瘍	18歳以上	275	本薬群：0.20mg/kg 1日1回、5日間 アロプリノール群：300mgの経口投与 5日間 本薬／アロプリノール群：本薬を1～3日目、アロプリノールを3～5日目に投与	有効性、安全性、PK、抗体

*：○評価資料、△参考資料、†：治験薬が1回以上投与された症例数、TLS：腫瘍崩壊症候群

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象」の項に、また PK 及び PD に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

<国内臨床試験>

1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号 TDU4730、公表論文：記載なし、実施期間：20■年■月～■月）

20～35歳の健康成人男性を対象（目標症例数32例）に、本薬を単回投与した際の PK、PD、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.05、0.10、0.15又は0.20mg/kgを30分間かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 32 例（プラセボ群 8 例、0.05mg/kg 群、0.10mg/kg 群、0.15mg/kg 群、0.20mg/kg 群各 6 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は報告されなかった。

安全性の検討結果より、日本人健康成人男性被験者に本薬を 0.05～0.20mg/kg 単回投与（30 分間静脈内点滴投与）したときの忍容性は認められると結論された。

2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 ACT5080、公表論文：記載なし、実施期間：2005 年 6 月～2006 年 4 月）

18 歳未満の高尿酸血症（13 歳以上：7.5mg/dL 超、13 歳未満：6.5mg/dL 超）を示す初発の造血管腫瘍患者又は初発の全身腫瘍量の多い造血管腫瘍患者^{注1}を対象（目標症例数 30 例）に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回、25～35 分かけて 5 日間静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 31 例のうち、選択基準に合致しなかった 1 例を除く 30 例がランダム割り付け後に本薬が投与され（各群 15 例）、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、本薬を 1 回以上投与された症例に対する有効例の割合（有効率）とされ、「有効例」の定義は、血漿中尿酸値が本薬初回投与開始後 48 時間までに基準値（13 歳以上の患者：7.5mg/dL 以下、13 歳未満の患者：6.5mg/dL 以下）に達し、かつ最終投与開始 24 時間後まで基準値が維持される症例とされた。なお、高尿酸血症以外の理由で 5 日間の投与を完了しなかった場合は、評価不能症例とし、有効率の算出に含められなかった。

有効率は、0.15mg/kg 群では 93.3%（14/15 例）[95% CI；68.1, 99.8]、0.20mg/kg 群では 100%（14/14 例）[95% CI；76.8, 100.0] であった。なお、0.20mg/kg 群の 1 例が、初回投与後に中止基準（投与前の白血球数が選択基準範囲外であったことが投与後に発覚）に合致して治験を中止したため、評価不能例とされた。

安全性について、治験期間中（本薬最終投与から 33 日以内）の死亡は報告されなかった。なお、治験中止後に 0.15mg/kg 群の 1 例が死亡した。当該症例は 15 歳の急性白血病患者で、本薬投与開始後 3 日目に脳ヘルニア、脳浮腫及び脳出血を発症した。本薬 5 日間投与完了後 3 日目に倫理的配慮（脳幹反射消失を確認）から治験が中止され、その 6 日後（本薬投与開始後 14 日目）に死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注 1：①臨床病期Ⅳ（Murphy 分類からの改編）の非ホジキンリンパ腫（NHL）、②少なくとも一つのリンパ節性腫脹又は腫瘍が径 5cm を超える、若しくは LDH が基準域上限の 3 倍以上の臨床病期Ⅲ（Murphy 分類からの改編）の NHL、③末梢血の白血球数が 50,000/mm³ 以上又は LDH が基準域上限の 3 倍以上の急性白血病

3) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 ARD5290、公表論文：記載なし、実施期間：2003 年 4 月～2004 年 6 月）

18 歳以上 75 歳未満の初発又は再発の、悪性リンパ腫若しくは急性白血病患者^{注2}を対象（目標症例数 50 例）に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化試験が国内 8 施設で実施された。なお、本試験では、血漿中尿酸値 8.0mg/dL 以上が高尿酸血症と定義された。

用法・用量は、本薬 0.15 又は 0.20mg/kg を 1 日 1 回、30 分かけて、5 日間静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 50 例全例がランダム割り付け後に本薬が投与され（各群 25 例）、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、国内 ACT5080 試験と同様に定義された有効率とされた。なお、5 日間の投与を完了しなかった場合は、無効例として取り扱うこととされた。

有効率は、0.15mg/kg 群では 100% (25/25 例) [95% CI; 86.3, 100.0]、0.20mg/kg 群では 96.0% (24/25 例) [95% CI; 79.6, 99.9] であった。なお、0.20mg/kg 群の 1 例は、重篤な有害事象（肝酵素上昇）の発現により 5 日間の投与を完遂せずに治験が中止されたため、無効例とされた。

安全性について、治験期間中（本薬最終投与から 33 日以内）の死亡は報告されなかった。

注 2：①末梢血の白血球数が $20,000/\text{mm}^3$ 以上の急性白血病、②臨床病期Ⅲ（「Ann Arbor 臨床病期分類」及び「Cotswolds 修正分類」）以上の悪性リンパ腫又は bulky 病変（最大径が 10cm 以上のリンパ節性腫瘍、又は胸椎 5/6 のレベルで胸郭径の 3 分の 1 を超える縦隔腫瘍）を有する臨床病期Ⅱ以上の悪性リンパ腫、③分類や形態に関係なく、尿酸値 8.0mg/dL 以上で、LDH が正常域上限の値の 2 倍以上である悪性リンパ腫又は急性白血病

<海外臨床試験>

1) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 TDR2681、公表論文：Proc Am Assoc Cancer Res 1996; 37: 214 [abstract]、実施期間：1996 年 10 月～1997 年 1 月）

本試験に登録された外国人健康成人男性 28 例（単回投与 16 例、反復投与 12 例）全例に本薬が投与され、治験期間中の死亡は報告されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 ACT2694、公表論文：Blood 1998; 92 (Supple 1) : 1998、実施期間：1996 年 3 月～1997 年 10 月）

21 歳以下の、全身腫瘍組織量が多く、かつ疾患又はその化学療法により誘発される高尿酸血症の危険性のある白血病及び悪性リンパ腫の患者^{注 3}を対象（目標症例数 90 例以上（用量検討期 14 例以上、効果検討期 76 例以上））に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が海外 22 施設で実施された。なお、本試験では、血清中又は血漿中尿酸値 8mg/dL 超が高尿酸血症と定義された。

用法は、本薬を 30 分かけて 5～7 日間静脈内投与することとされた。用量は、用量検討期には、0.15mg/kg から開始し、用量選択方法（14 例連続して「有効例」となる前に無効例が発現した場合は用量を漸増する）に従い、0.20mg/kg、0.25mg/kg と段階的に増量することとされた。効果検討期の用量は、用量検討期に 14 例連続して有効例が認められた用量とされた。投与期間は、各患者の臨床状態により決定することとされた。なお、必要に応じて、初回化学療法施行後 48 時間以内は、12 時間毎に本薬の追加投与も可能とされた。

用量検討期の 0.15mg/kg 群では 12 例に本薬が投与された。無効例が 1 例認められたため、用量選択方法に従って 0.20mg/kg への増量がなされた。0.20mg/kg 群では、登録された全 22 例に本薬が投与された。本薬初回投与後に有害事象（本薬との因果関係を否定できない気管支痙攣及び呼吸困難）により治験が中止された 1 例及び本薬 5 日間投与後に死亡した（呼吸抑制：本薬との因果関係は否定）1 例を除く 20 例が解析対象とされ、0.20mg/kg が有効な用量と判定された。また、効果検討期には 98 例が登録され、評価不能例 11 例を除く 87 例が解析対象とされた。

有効性について、「有効例」は、血漿中尿酸値が本薬初回投与開始後 48 時間 \pm 2 時間までにエンドポイント（13 歳未満の患者は 6.5mg/dL 以下、13 歳以上の患者は 7.5mg/dL 以下）に達し、かつ最終投与開始 24 時間後まで維持されることに加え、当該基準を満たすために他の高尿酸血症治療薬を用いない症例とされ、主要評価項目は血漿中尿酸値から評価する有効率（有効性解析対象数に対する有効例の割合）とされた。有効性の結果は下表のとおりであった。

有効性の結果		
	用量	有効率 [n/N (%)]
用量検討期	0.15mg/kg	11/12 (91.7)
	0.20mg/kg	19/20 (95.0)
効果検討期	0.20mg/kg	83/87 (95.4)

安全性について、治験期間中（本薬投与開始から28日以内）に2例の死亡（呼吸抑制、真菌性肺炎各1例）が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注3: ①臨床病期Ⅲ以上の小細胞、非分割細胞（バーキット又は非バーキット）のNHL、②FAB分類でL3形態を伴うバーキット型のB細胞白血病、③白血球数50,000/mm³以上の急性リンパ性白血病（ALL）、④白血球数にかかわらず、全身腫瘍組織量が多いことに関する臨床、放射線、臨床検査上の根拠があり、治験責任医師により腫瘍崩壊中に重大な高尿酸血症を生じる可能性があるとして判断されたALL、⑤全身腫瘍組織量が多いことに関する臨床、放射線、臨床検査上の根拠があり、治験責任医師により腫瘍崩壊中に重大な高尿酸血症を生じる可能性があるとして判断された臨床病期Ⅲ以上のリンパ芽球性リンパ腫、⑥分類及び形態に関係なく、尿酸値が8.0mg/dL以上、かつクレアチニン又はLDHの値が基準域上限の2倍以上の悪性リンパ腫又は白血病

3) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 ACT2511、公表論文: Proc Am Assoc Cancer Res 1997; 38: 223、実施期間：1997年11月～1997年12月）

疾患（①臨床病期Ⅲ以上の非ホジキンリンパ腫（NHL）、②LDHが基準値上限の2倍以上又は腫瘍径が10cm以上の腫瘍塊を伴う臨床病期Ⅱ以上のNHL、③急性リンパ性白血病（ALL）、④急性非リンパ性白血病）又はその化学療法により誘発される高尿酸血症の危険性のある患者を対象（目標症例数90例（用量検討期14例、効果検討期76例））に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が海外12施設で実施された。

用法・用量は、ACT2694 試験と同一の設定とされた。

用量検討期における用量選択方法も ACT2694 試験と同一に設定された。用量検討期に登録された全 20 例に 0.15mg/kg が投与され、全例が有効例であったため、効果検討期の用量は 0.15mg/kg とされた。また、効果検討期では、登録された 88 例中 87 例に本薬が 1 回以上投与され、評価不能例を除外した 84 例が有効率の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は血漿中尿酸値から評価する有効率（有効性解析対象数に対する有効例の割合、有効例の定義は ACT2694 試験と同一）とされ、結果は下表のとおりであった。なお、評価不能例 3 例が除外されている。

有効性の結果		
	用量群	有効率 [n/N (%)]
用量検討期	0.15mg/kg	20/20 (100)
効果検討期	0.15mg/kg	83/84 (98.8)
合計		103/104 (99.0)

安全性について、治験期間中（本薬投与開始から28日以内）に3例の死亡（肺炎、急性腎不全／肺水腫、腹痛各1例）が報告された。急性腎不全／肺浮腫の1例のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験（試験番号EFC2975、公表論文: Blood 1998; 92 (Supple 1) : 680a. Abstract 2801、実施期間：1996年11月～1997年12月）

21 歳以下の白血病又は悪性リンパ腫の患者（①臨床病期Ⅲ以上の NHL、②白血球数25,000/mm³以上の ALL、③治験薬投与前の血清中尿酸値が 8.0mg/dL 以上の白血病又は悪性リンパ腫）を対象（目標症例数 50 例（本薬群、アロプリノール群各 25 例））に、本薬の有

効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化非盲検比較試験が海外6施設で実施された。なお、本試験では、血清中又は血漿中尿酸値 8.0mg/dL 以上が高尿酸血症と定義された。

各群の用法・用量は、本薬群では、本薬 0.20mg/kg を 1 日 1 回、30 分かけて静脈内投与、アロプリノール群では、アロプリノールを標準的な治療法若しくは院内の化学療法計画に従い連日経口投与（米国添付文書では 1 日最低有効用量 100～200mg、1 日最高推奨用量 800mg と規定）とされ、投与期間はいずれの群も 5～7 日間とされた。

本試験に登録された 52 例（本薬群 27 例、アロプリノール群 25 例）が、intent-to treat (ITT) 集団として有効性解析対象集団とされた。また、52 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた血漿中尿酸 AUC₀₋₉₆（治験薬投与後 96 時間までの血漿中尿酸濃度-時間曲線下面積）は、本薬群で 128.1±70.3mg・h/dL、アロプリノール群では 328.5±129.3mg・h/dL であった（一元配置分散分析、 $p < 0.0001$ ）。

安全性について、治験期間中（本薬投与開始から 14 日以内）にアロプリノール群で 2 例（髄膜炎／敗血症／脳出血／凝固障害／脳ヘルニア／脳浮腫、頭蓋内出血各 1 例）が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EFC4982、公表論文：J Clin Oncol 2003; 21: 4402-6、実施期間：2001 年 5 月～2002 年■月）

18歳以上80歳未満の、未治療のaggressive NHL（びまん性大細胞型B細胞性、末梢T細胞性、免疫芽球性、バーキット型、未分化大細胞型リンパ腫、低悪性度リンパ腫の形質転換を含む）で高尿酸血症のリスクが高い患者を対象（目標症例数100例）に、本薬の有効性（腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）による高尿酸血症の予防及び治療、並びに腎機能の保護）及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が海外14施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.20mg/kg を 1 日 1 回、30 分以上かけて 3～7 日間静脈内投与することとされた。

本試験には 100 例が登録され、6 例（有害事象 3 例、死亡、プロトコル違反、その他各 1 例）を除く 94 例が規定された投与を完了した。100 例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、投与前高尿酸血症患者を含む全例で血漿中尿酸値が正常化した（下表）。

		尿酸コントロールの結果			
		投与前高尿酸血症 [n/10 (%)]	投与前非高尿酸血症 [n/88 (%)]	不明 [n/2 (%)]	全症例 [n/100 (%)]
尿酸値が正常化 (8.0mg/dL 未満)した症例	全症例	10 (100)	88 (100)	2 (100)	100 (100)
	本薬を 3 日間 以上投与された症例	9 (90.0)	85 (96.6)	1 (50.0)	95 (95)

尿酸、クレアチニン、カリウム及びリンの値が正常に回復した場合が「有効」と定義され、また、血漿中尿酸値は正常に回復したが他の生化学的検査項目が不変又は悪化した場合が「やや有効」と定義された。95.0% (95/100例の患者に有効性が認められ、内訳は91.0% (91/100例) が「有効」、4.0% (4/100例) が「やや有効」であった。ただし、治験責任医師の臨床的な判断に基づいて、いくつかの生化学的検査項目は異常であっても血漿中尿酸値が正常であれば、「有効」と判定されている。

安全性について、治験期間中（本薬最終投与から4週間以内）の死亡は3例認められ、本薬投与期間中に1例（胃腸出血）、フォローアップ期間中（最終投与後4週間以内）に2例（呼吸不全／虚脱、心不全／骨髄低形成各1例）が死亡した。また、フォローアップ期間後に8例（敗血症性ショック1例を除いて、死因は不明）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との

因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EFC4983、公表論文：記載なし、実施期間：2002 年 7 月～2005 年 1 月）

高尿酸血症（血漿中尿酸値が8mg/dL以上）又はbulky病変（直径5cm超）の少なくとも一方を有するTLSリスクがある、18歳以上の再発進行性NHL患者を対象（目標症例数100例）に、尿酸分解薬の投与経験の有無別（Pre-treated群及びNaive群）に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が海外14施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.20mg/kg を 1 日 1 回、30 分以上かけて 4～7 日間静脈内投与することとされた。

本試験では、登録された 33 例（Pre-treated 群 10 例、Naive 群 23 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本薬投与中に血漿中尿酸値が正常範囲（8mg/dL 未満）に低下し、連続 4 日間以上又は投与終了まで維持していた場合に「有効例」と判定された。Pretreated 群では 100%（10/10 例）が、Naive 群では 87.0%（20/23 例）が有効と判定された。Naive 群の無効例 1 例は、血漿中尿酸値（411μmol/L から 0μmol/L に減少）では有効と判断されるが、クレアチニン上昇がみられたため無効と判断された。別の 1 例は、本薬 3 日間投与後、臨床上有意味のある血漿中尿酸値の低下（375μmol/L から 12μmol/L に減少）を示したが、その後追跡できなかったため無効例とされた。また、治験中止による判定不能例が 1 例認められた。

安全性について、治験期間中（フォローアップ期間後も含む）の死亡は、Pre-treated 群で 1 例、Naive 群で 6 例に認められた。フォローアップ期間中（最終投与後 4 週間以内）に Pre-treated 群及び Naive 群で各 1 例（それぞれ肺胞出血及び疾患進行）認められ、いずれも原疾患の悪化によるものと報告された。また、Naive 群ではフォローアップ期間後に 5 例（心停止、原疾患の進行各 1 例、不明 3 例）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

なお、本試験は、欧州医薬品庁（EMA）との Post-marketing commitment に基づいて実施されたが、登録目標は各群 50 例とされたものの、29 カ月間の登録期間（2002 年 7 月～2005 年 12 月）で症例集積が完了せず、主な安全性上の問題及び効果の減弱が見出されなかったことが考慮され、2005 年 12 月 15 日付けで、EMA との合意を得て当該臨床試験を中止した、と申請者は説明している。

7) 海外第Ⅳ相試験（試験番号 EFC5339、公表論文：記載なし、実施期間：2004 年 3 月～2006 年 7 月）

初回再発又は難治性のリンパ腫／白血病／固形腫瘍患者を対象（目標症例数 170 例）に、尿酸分解薬の投与経験の有無別の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が海外 16 施設で実施された。

本試験では、試験開始時の対象患者は成人患者（18 歳以上）に限定されていたが、試験開始後 1 回目のプロトコル改訂の際（2005 年 12 月 15 日）に、小児を対象患者に含むこととされ、年齢に関する選択基準が改訂された。

用法・用量は、本薬 0.20mg/kg を 1 日 1 回、30 分かけて 5 日間静脈内投与することとされた。なお、5 日間投与後、血漿中尿酸値が 7.5mg/dL を超えている場合は、最大 7 日間まで投与を延長可能とされた。

本試験では、登録された 94 例（Pre-treated 群 9 例、Naive 群 85 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本薬初回投与後 48 時間までに血漿中尿酸値が 7.5mg/dL 以下に低下し、最終投与後 48 時間後まで維持された場合、「有効例」と定義され、その割合（有効率）が主要評価項目とされた。

有効率 (mITT 集団*)

	Pre-treated 群			Naive 群		
	小児 (N=6)	成人 (N=3)	合計 (N=9)	小児 (N=10)	成人 (N=75)	合計 (N=85)
有効例 (有効率、 n (%) [95%CI])	5 (83.3) [35.9, 99.6]	3 (100) [29.2, 100.0]	8 (88.9) [51.7, 99.7]	10 (100) [69.1, 100.0]	67 (89.3) [80.0, 95.3]	77 (90.6) [82.3, 95.8]

*: 治験薬を1回以上投与された症例

安全性について、治験期間中（本薬最終投与から 30 日以内）及びフォローアップ期間中の死亡は 59 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち、本薬最終投与後 30 日以内の死亡は成人のみ 8 例に報告された。死因は、原疾患の悪化 3 例、敗血症、好中球減少性敗血症、肺炎／低酸素症、呼吸不全に至る好中球減少性感染、静脈閉塞性疾患各 1 例であった。

なお、本試験は、米国医薬食品局（FDA）との Post-marketing commitment に基づいて実施されたが、28 カ月間の登録期間（20 年 月～20 年 月）で 85 例目標登録数とした Pre-treated 群の症例が集積されず、主な安全性上の問題及び効果の減弱が見出されなかったことが考慮され、20 年 月 日付けで、独立データモニタリング委員会及び申請者の要請に基づき、FDA との合意を得て当該臨床試験を中止した、と申請者は説明している。

8) 海外 PK 試験（試験番号 PKM6638、公表論文：記載なし、実施期間：20 年 月～20 年 月）

治験期間中（フォローアップ期間後も含む）の死亡は、0.15mg/kg 群で 3 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち、本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 2 例（原疾患の悪化、肺浸潤（lung infiltration）各 1 例）に認められた。

9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 LTS3025、公表論文：Med Ped Oncol 1998; 31: 274、実施期間：19 年 月～19 年 月）

治験期間中（本薬最終投与から 1 週間以内）に 3/82 例（急性腎不全／低血圧、呼吸不全、心停止各 1 例）が死亡した。呼吸不全以外の死因は、治験薬との因果関係は否定された。

10) 海外安全性確認試験（試験番号 LTS3256、公表論文：ASCO 2002, Abstract 2187、実施期間：19 年 月～20 年 月）

治験期間中（フォローアップ期間後も含む）に 19/278 例（6.8%）の死亡が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。このうち本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 17 例に認められた。

11) 海外安全性確認試験（試験番号 LTS3257、公表論文：Leukemia 2005; 19: 34-38 等、実施期間：1999 年 1 月～2002 年 9 月）

治験期間中（フォローアップ期間後も含む）に 79/1069 例（7.4%）の死亡が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

12) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 EFC4978、公表論文：記載なし、実施期間：2004 年 4 月～2007 年 12 月）

2002 年 7 月の米国での承認時に、成人患者を対象とした、本薬単独投与、アロプリノール単独投与及び本薬／アロプリノール逐次投与の有効性及び安全性の比較を目的とした Post-marketing commitment study の実施を FDA から要求された。本試験は、この要求を踏まえ、また米国における成人患者に対する適応追加のために実施された試験である。

18 歳以上の白血病、悪性リンパ腫又は悪性固形腫瘍で、高尿酸血症及び TLS のリスクがある患者を対象（目標症例数各群 92 例、計 276 例）に、血漿中尿酸の管理及び安全性プロファイルを比較することを目的として、本薬単独投与（本薬群）、アロプリノール単独投与

(アロプリノール群)、及び本薬投与後にアロプリノールを投与する逐次投与（本薬／アロプリノール群）の3群で多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験が海外18施設で実施された。

各群の用法・用量は、本薬群では、1日1回0.20mg/kgを30分間静脈内投与5日間、アロプリノール群では、1日300mgを経口投与5日間とされた。また、本薬／アロプリノール群では、両薬剤の用量は単独投与群とそれぞれ同一とされ、投与期間は本薬1～3日目投与及びアロプリノール3～5日目投与とされた。

本試験では、280例（本薬群94例、本薬／アロプリノール群93例、アロプリノール群93例）がランダム化されITT集団とされた。このうち、治験薬が投与された275例（本薬群92例、本薬／アロプリノール群92例、アロプリノール群91例）がmITT集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効例は、治験薬の初回投与後48時間後から最終投与48時間後までの血漿中尿酸値が7.5mg/dL以下であった症例とされ、有効性の主要評価項目は有効率とされた。本薬群とアロプリノール群の有効率の差[95.305%CI]は21.0[8.6, 32.7]で、97.65%片側信頼区間下限値が事前に設定された0よりも大きく、優越性が示された。有効率の結果は下表のとおりであった。

有効率の結果 (mITT 集団)			
	本薬群 (N=92)	アロプリノール群 (N=91)	本薬／アロプリノール群 (N=92)
有効例 n (%) [95%CI]	80 (87.0) [78.3, 93.1]	60 (65.9) [55.2, 75.5]	72 (78.3) [68.4, 86.2]
無効例 n (%)	12 (13.0)	31 (34.1)	20 (21.7)
Failed to control uric acid	0	10 (11.0)	0
Anti-hyperuricemic treatment extended beyond 5 days	0	4 (4.4)	6 (6.5)
Missing uric acid samples	12 (13.0)	17 (18.7)	14 (15.2)
Estimated difference in Response Rate [95.305%CI] (%) [95.305%CI]、p-value	21.0 [8.6, 32.7]、p=0.0009	—	—
	—	12.3 [-0.9, 25.0]、p=0.0632	—

安全性について、治験期間中（フォローアップ期間後も含む）に112例（本薬群38/94例、本薬／アロプリノール群36/93例、アロプリノール群38/93例）が死亡した。治験薬最終投与後30日以内の死亡例は30例（本薬群13/92例、本薬／アロプリノール群7/92例、アロプリノール群10/91例）で、いずれも治験薬との因果関係は否定された（機構注：治験期間中の死亡はITT集団を対象に、治験薬最終投与後30日以内の死亡はmITT集団を対象にそれぞれ集計された。）。

治験薬最終投与後30日以内の死亡例の内訳			
	本薬群 (N=92) [n (%)]	本薬／アロプリノール群 (N=92) [n (%)]	アロプリノール群 (N=91) [n (%)]
全死亡	13 (14.1)	7 (7.6)	10* (11.0)
好中球減少性敗血症 (neutropenic sepsis)	4 (4.3)	1 (1.1)	3 (3.3)
多臓器不全	2 (2.2)	0	1 (1.1)
呼吸不全	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
急性骨髄性白血病 (疾患進行)	1 (1.1)	0	0
副作用 (adverse drug reaction)	1 (1.1)	0	0
心筋梗塞	1 (1.1)	0	0
好中球減少性感染症 (neutropenic infection)	1 (1.1)	0	0
硬膜下出血	1 (1.1)	0	0
全身性真菌症 (systemic mycosis)	1 (1.1)	0	0
肺出血	0	2 (2.2)	0
疾患進行	0	1 (1.1)	1 (1.1)
死亡 (死因その他・不明)	0	1 (1.1)	0
硬膜下血腫	0	1 (1.1)	0

心肺停止	0	0	1 (1.1)
自殺既遂	0	0	1 (1.1)
大葉性肺炎	0	0	1 (1.1)
敗血症	0	0	1 (1.1)
TLS	0	0	1 (1.1)

*：転帰が死亡であった有害事象として、同一症例で「多臓器不全」及び「TLS」が記録されていた。

<機構における審査の概要>

1) 審査の方針について

申請者は、本薬の国内臨床開発及び承認申請の方針について、以下の旨を説明している。本薬の国内臨床開発は、ブリッジングによる海外臨床試験の利用を前提として計画・実施した。また、国内第Ⅱ相試験 (ACT5080 試験) をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験 (ACT2694 試験及び ACT2511 試験) をブリッジング対象試験と位置付けて、海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験) を含む臨床データパッケージにて申請した。ただし、本薬の 1 日投与回数及び投与日数は、ブリッジング試験とブリッジング対象試験で完全には一致していなかったため、ブリッジング対象試験の症例のうち、国内 ACT5080 試験の投与規定 (1 日 1 回 5 日間投与) に合致しない症例を除いて、国内外の臨床試験成績の類似性を検討している。

ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の有効性解析対象例数とブリッジング解析対象例数の乖離

実施地域	試験	用量 (mg/kg)	有効性解析対象例数	ブリッジングの解析対象集団
国内	ACT5080	0.15	15	15
		0.20	15	15
海外	ACT2511	0.15	107 (用量検討期：20、効果検討期：87)	37
	ACT2694	0.20	119 (用量検討期：22、効果検討期：97)	63

機構は、上記の本薬の承認申請方針について、以下のように考える。

本薬の 1 日投与回数、投与日数、選択・除外基準等の多くの相違点が認められたため、海外臨床試験に登録された一部の症例のみを抽出して、国内外の臨床試験成績の類似性が比較・検討された点は適切とは考え難い。しかしながら、提出された臨床試験成績等から以下の点が確認され、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号) に基づいて、本薬は民族的要因による影響を受けにくい薬剤と判断できたことから、海外第Ⅲ相試験を含む提出された資料に基づき審査を行うこととした。

- ① 本薬の作用機序を踏まえると、薬効を予測・期待する上で重要と考えられる本薬の PK 及び PD について、国内外で明らかな差異は認められていないと判断していること (「4.2 <機構における審査の概要> 1) 国内外における本薬の PK 及び PD について」の項参照)
- ② 本薬の有効性については、国内外の臨床試験で同様の結果が示唆されており (「2) 有効性について」の項参照)、安全性についても、日本人に特有の有害事象は認められていないと考えること (「3) 安全性について」の項参照)

以上の審査方針については、専門協議で議論したい。

2) 有効性について

機構は、以下のように血漿中尿酸値の推移、有効率、腎機能障害の発症抑制及び TLS の発症抑制について評価した結果、本薬の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 評価項目について

TLS に対しては、発症リスクの把握及び予防が重要とされており (Harrison's Principles of

Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill Professional, 2008)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)、その対症療法の中でも、高尿酸血症の管理は TLS に伴う急性腎不全の発症予防に中心的な役割を担っている (DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008))。高尿酸血症の管理を適切に行うことにより、その後のがん化学療法の遂行が可能になると考えられるため、血中尿酸値の十分な低下が得られることを有効性の評価指標とすることは適切と考える。ただし、血中尿酸値を管理することの臨床上的目的は、TLS に伴う急性腎不全の発症予防であることから、腎機能障害等から本薬の有効性を評価することは重要と考える。

(2) 血漿中尿酸値の推移について

海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験) では、有効性の主要評価項目とされた血漿中尿酸 AUC_{0-96} は、本薬 0.20mg/kg 群はアロプリノール群に比べて有意に低かった ($p<0.0001$)。また、他の試験も含めた血漿中尿酸値の本薬初回投与 4 時間における減少率は下表のとおりであった。

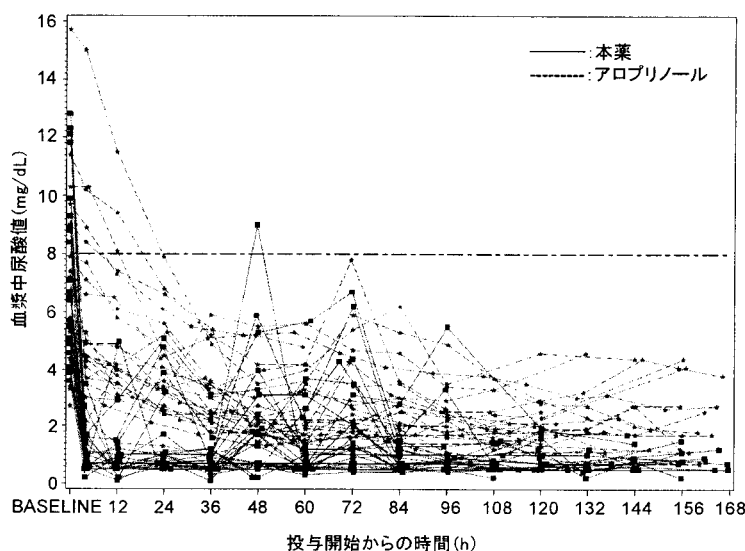
血漿中尿酸値の要約 (小児患者)

試験		用量 (mg/kg)	解析対象例数 (例)	投与前血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の尿酸減少率 (%)
国内	ACT5080	0.15	15	7.69	1.62	-84.79
		0.20	15	6.61	0.61	-92.86
海外	ACT2511	0.15	90	4.60	0.48	-90.09
	ACT2694	0.15	12	6.94	2.23	-74.27
		0.20	117	7.61	1.25	-86.00
	EFC2975	0.20	27	7.16	0.99	-86.00
		アロプリノール	25	6.39	5.68	-11.81
			102	4.88	0.70	-88.13
海外試験合計		0.15	102	4.88	0.70	-88.13
		0.20	144	7.53	1.20	-86.00

血漿中尿酸値の要約 (成人患者)

試験		用量 (mg/kg)	解析対象例数 (例)	投与前血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の尿酸減少率 (%)
国内	ARD5290	0.15	25	5.20	0.33	-95.11
		0.20	25	5.59	0.15	-97.65
海外	ACT2511	0.15	17	6.36	2.28	-77.85
	ACT2694	0.20	2	7.10	0.90	-86.78
		0.20	92	5.67	0.64	-88.12
	EFC4978	0.20／アロプリノール	92	5.42	0.69	-87.62
		アロプリノール	91	6.01	5.32	-13.70

また、EFC2975 試験の症例毎の血漿中尿酸値の推移は下図のとおりであった。



初回投与開始後 168 時間の血漿中尿酸値の推移 (EFC2975 試験)

以上から、本薬は、①ヒト生体内で尿酸分解作用が期待できること、②アロプリノールに比して、投与初期に血漿中尿酸値を速やかに低下させ、低値に維持させること、③0.15mg/kgと0.20mg/kgで同程度の血漿中尿酸値低下効果が認められること、を機構は確認した。

(3) 有効率について

国内外の臨床試験における「有効例」は、下表のように定義された。なお、申請者は、海外臨床試験のみ、有効例の定義として他の高尿酸血症治療薬の使用に関する基準が設定されており、国内臨床試験では他の高尿酸血症治療薬が併用禁止薬とされていたことから、有効性評価期間中の他の高尿酸血症治療薬に関する規定は国内外で同一であると説明している。

国内外の臨床試験における有効例の定義

試験	対象患者	有効例の定義
ACT5080	日本人小児	血漿中尿酸値が本薬初回投与開始後 48 時間までにエンドポイント (13 歳以上の患者：7.5mg/dL 以下、13 歳未満の患者：6.5mg/dL 以下) に達し、かつ最終投与 (5 日目) 開始後 24 時間まで維持する症例
ARD5290	日本人成人	血漿中尿酸値が本薬初回投与開始後 48 時間までにエンドポイント (7.5mg/dL 以下) に達し、かつ最終投与 (5 日目) 開始後 24 時間まで維持する症例
ACT2694 ACT2511	外国人小児 及び成人	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中尿酸値が本薬初回投与開始後 48±2 時間までにエンドポイント (13 歳以上の患者：7.5mg/dL 以下、13 歳未満の患者：6.5mg/dL 以下) に達し、かつ最終投与開始後 24 時間まで維持する症例 上記の基準を満たすために、他の高尿酸血症治療薬を用いない症例
EFC2975	外国人小児	評価項目として設定されていなかったが、本項では、ACT2694 試験及び ACT2511 試験と同一の定義にて解析された。
EFC4978	外国人成人	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中尿酸値が 3 日目から 7 日目までエンドポイント (7.5mg/dL 以下) を維持する症例 上記の基準を満たすために、5 日間を超えて、他の高尿酸血症治療薬を用いない症例

各試験における有効率は、下表のとおりであった。EFC4978 試験の有効率が他の試験と比べて低い理由について、申請者は、当該試験における有効例の定義として、血漿中尿酸

値の維持期間を「最終投与開始後 48 時間」と他の試験より 24 時間長く規定したこと、及び無効例の定義を他の試験より厳しく規定したこと（連続した欠測値を有する症例は無効例とすること等）による、と説明している。

有効率の要約（小児患者）

	試験	用量 (mg/kg)	解析対象例数 (例)	有効率 [n/N (%)]
国内	ACT5080	0.15	15	14/15 (93.3)
		0.20	15	14/14 (100)
	ACT2511	0.15	90	87/88 (98.9)
海外	ACT2694	0.15	12	11/12 (91.7)
		0.20	117	101/106 (95.3)
	EFC2975	0.20	27	21/23 (91.3)
		アロプリノール	25	13/14 (92.9)
	海外試験合計	0.15	102	98/100 (98.0)
		0.20	144	122/129 (94.6)

有効率の要約（成人患者）

	試験	用量 (mg/kg)	解析対象例数 (例)	有効率 [n/N (%)]
国内	ARD5290	0.15	25	25/25 (100)
		0.20	25	24/25 (96.0)
	ACT2511	0.15	17	16/16 (100)
海外	ACT2694	0.20	2	1/1 (100)
	EFC4978	0.20	92	80/92 (87.0)
		0.20/アロプリノール	92	72/92 (78.3)
		アロプリノール	91	60/91 (65.9)

機構は、有効率の算出に関係する「評価不能例」の定義や解析時の取扱いが試験間で同一ではないため、試験間の比較には留意が必要であるものの、各試験における有効率は、EFC4978 試験を除き、小児・成人、国内外を問わず、0.15 及び 0.20mg/kg とともに同程度の良好な結果が得られていることを確認した。また、EFC4978 試験の本薬群の有効率はアロプリノール群より高い傾向が示唆されていることも踏まえ、当該試験においても本薬の有効性は認められると考える。

一方、有効性評価を主目的とした臨床試験の本薬群では、無効例が計 11 例（ACT2694 試験で 6 例（0.15mg/kg 群 1 例、0.20mg/kg 群 5 例）、ACT2511 試験で 1 例（0.15mg/kg 群）、EFC2975 試験で 2 例（0.20mg/kg 群）、ACT5080 試験で 1 例（0.15mg/kg 群）、ARD5290 試験で 1 例（0.20mg/kg 群））認められた。

申請者は、無効例について以下のように説明した。

投与期間中に発現した重篤な有害事象（肝酵素上昇）により治験を中止した国内ARD5290試験の1例を除き、他の10例は、①投与前血漿中尿酸値が高く、本薬投与後から血漿中尿酸値の低下は認められるものの、本薬投与後48時間までに血漿中尿酸値が基準値以下に低下しなかった症例、又は②投与前血漿中尿酸値に関わらず、本薬投与後から十分な血漿中尿酸値の低下が認められたものの、本薬投与後48時間以降に血漿中尿酸値が基準値を超えて上昇した症例であった。

機構は、「無効」と判定された症例では、血漿中尿酸値が一時的に上昇した症例や、投与終了後 144 時間を超えて再度上昇した症例が認められたが、全ての無効例において、本薬投与後一定期間は血漿中尿酸値が低下傾向にあることを確認した。

（4）腎機能異常の発症抑制について

血漿中尿酸値が急激に上昇すると、尿酸が腎臓の尿細管に析出して急性腎不全になることがある。また、細胞溶解により発生する細胞内リン酸に起因するリン酸カルシウムの析出により、腎障害が更に悪化することがある。

海外第Ⅲ相試験（EFC2975試験）では、腎機能障害に関連した有害事象・臨床検査値関連の代謝異常（高カリウム血症、血中クレアチニン増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿量減少等）及びTLS関連有害事象（高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症、高カルシウム血症、アシドーシス）について（下表）、因果関係ありと判定された事象、腎機能障害に関連した有害事象のうち重篤なもの及び本薬の中止・休薬に至った事象は、いずれの群でも認められなかった。なお、当該試験では、アロプリノール群の1/25例に血液透析を要した急性腎不全が報告されたが、本薬群には急性腎不全及び血液透析施行例は認められなかった。

腎機能障害関連有害事象及び TLS 関連有害事象（EFC2975 試験）

	本薬 0.20mg/kg 群 (N=27) [n (%)]	アロプリノール群 (N=25) [n (%)]
腎機能障害関連有害事象	10 (37.0)	7 (28.0)
血尿	5 (18.5)	2 (8.0)
乏尿	3 (11.1)	1 (4.0)
腎障害	1 (3.7)	0
急性腎不全	0	1 (4.0)
無尿	0	1 (4.0)
TLS 関連有害事象	13 (48.1)	12 (48.0)
TLS	1 (3.7)	3 (12.0)
高カルシウム血症	0	1 (4.0)

また、EFC4978 試験で血液透析が実施された症例は、本薬群、本薬／アロプリノール群、アロプリノール群で各 2 例（2.2%）計 6 例認められた。

腎機能障害関連有害事象及び TLS 関連有害事象（EFC4978 試験）

	本薬 0.20mg/kg 群 (N=92) [n (%)]		本薬／アロプリノール群 (n=92) [n (%)]		アロプリノール群 (N=91) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
腎機能障害関連有害事象	24 (26.1)	5 (5.4)	25 (27.2)	8 (8.7)	18 (19.8)	2 (2.2)
血中クレアチニン増加	7 (7.6)	1 (1.1)	8 (8.7)	0	9 (9.9)	0
高カリウム血症	7 (7.6)	1 (1.1)	5 (5.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.1)
蛋白尿	6 (6.5)	0	7 (7.6)	0	8 (8.8)	0
急性腎不全	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.4)	5 (5.4)	2 (2.2)	2 (2.2)
腎不全	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
乏尿	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
血中尿素窒素／クレアチニン 比増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
尿流量減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0
TLS 関連有害事象	11 (12.0)	4 (4.3)	6 (6.5)	3 (3.3)	11 (12.1)	4 (4.4)
高カリウム血症	7 (7.6)	1 (1.1)	5 (5.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.1)
アシドーシス	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	2 (2.2)	0
高カルシウム血症	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0
TLS	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.5)	4 (4.4)

申請者は、本薬投与後の腎機能障害について、以下のように説明している。

EFC2975 試験及び EFC4978 試験の結果、Grade 3 以上の事象又は重篤な事象に関しては、アロプリノール群に比べ本薬群でわずかに少なかったものの、腎機能障害に関連した有害事象、TLS 関連有害事象及び透析施行状況について、本薬群とアロプリノール群で大きな違いはなかった。しかしながら、両薬剤は作用機序が異なり、本薬はアロプリノールに比べ血中尿酸値を速やかに低下させることにより、急性腎不全等の腎機能障害の発症抑制及び透析回避の可能性が高いと考える。

機構は、本薬により血中尿酸値が管理可能であることから、TLSに伴う急性腎不全等の腎機能障害の発症抑制及び透析回避は期待できるものの、申請者の主張する血中尿酸値の低下速度（速やかに低下させること）の臨床的意義は不明であり、提出された資料からは、アロプリノールとの差異は明確ではないと考える。また、血中尿酸値を管理することの臨床上的目的は TLS に伴う急性腎不全の発症予防であると考えことから、製造販売後に腎機能障害の発症抑制に関する情報を引き続き収集する必要があると考える。

(5) TLSの発症抑制について

提出された臨床試験では、プロトコルにおいて有害事象としての TLS は定義されておらず、有害事象としての TLS 発症は、患者の症状や臨床検査値に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により判断された。

TLSの発症例は、小児を対象としたEFC2975試験では計4例（本薬群1/27例（3.7%）、アロプリノール群3/25例（12.0%））、成人を対象としたEFC4978試験では計7例（本薬群1/92例（1.1%）、本薬／アロプリノール群1/92例（1.1%）、アロプリノール群5/91例（5.5%））であり、小児と成人でTLSの発症率に大きな差異を認めなかった。

EFC2975試験において、TLSに伴う代謝異常（血清カルシウム、重炭酸塩、リン、尿酸、カリウム及びクレアチニン：いずれも予め異常値を設定）が確認されたが（下表）、TLSを示唆する代謝異常が認められた症例は、治験薬投与前はアロプリノール群に比べ本薬群に多く、治験薬投与開始後はアロプリノール群に比べ本薬群に少ない傾向があるものの、群間に大きな差異はなかった。

また、EFC4978 試験でも、TLS 発症について群間で大きな差異を認めなかった（下表）。

代謝異常の要約（EFC2975試験）

事象名	プロトコル で規定され た判定基準	投与群	ベー スラ イン	n(%)						最終投 与後 24～48 時間	最終 投与 以降	全期間	全期間 (ベー スラ イン を除く)
				投与日									
				1	2	3	4	5	6				
血清カル シウム減 少	<1.75mmol/L あるいは <7.0mg/dL	本薬群	0	2 (8.7)	2 (8.0)	2 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (5.0)	1 (3.8)	6 (22.2)	6 (22.2)
		アロプリノール群	0	3 (13.0)	2 (9.1)	6 (25.0)	4 (18.2)	4 (21.1)	1 (10.0)	0	1 (4.5)	6 (24.0)	6 (24.0)
血清重炭 酸塩増加	>30mEq/L	本薬群	3 (11.1)	5 (21.7)	8 (33.3)	5 (19.2)	6 (28.6)	0	0	0	2 (8.0)	12 (44.4)	12 (44.4)
		アロプリノール群	2 (8.0)	7 (30.4)	8 (34.8)	6 (25.0)	3 (13.6)	1 (5.3)	1 (10.0)	0	2 (9.1)	12 (48.0)	12 (48.0)
血清リン 増加	>6.5mg/dL あるいは >2.1mmol/L	本薬群	1 (3.8)	2 (8.7)	1 (4.0)	5 (18.5)	0	0	1 (16.7)	0	0	9 (33.3)	9 (33.3)
		アロプリノール群	0	0	3 (13.0)	5 (21.7)	4 (19.0)	2 (10.5)	2 (20.0)	0	1 (4.5)	7 (28.0)	7 (28.0)
血清尿酸 増加	>8mg/dL あるいは >475.84 μmol/L	本薬群	10 (37.0)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	10 (37.0)	1 (3.7)
		アロプリノール群	7 (28.0)	5 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	7 (28.0)	5 (20.0)
血清カリ ウム増加	>6.5mEq/L	本薬群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アロプリノール群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血清クレ アチニン 増加	>3 x ULN	本薬群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アロプリノール群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全事象（血清重炭酸塩異常を除く）		本薬群	11 (40.7)	4 (14.8)	3 (11.1)	7 (25.9)	0	1 (4.3)	1 (10.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	17 (63.0)	14 (51.9)
		アロプリノール群	7 (28.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	7 (28.0)	5 (21.7)	5 (22.7)	2 (18.2)	0	2 (8.3)	12 (48.0)	11 (44.0)
全事象		本薬群	14 (51.9)	8 (29.8)	10 (37.0)	9 (33.3)	6 (22.2)	1 (4.3)	1 (10.0)	1 (4.0)	3 (11.1)	21 (77.8)	20 (74.1)
		アロプリノール群	8 (32.0)	11 (44.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	8 (34.8)	5 (22.7)	2 (18.2)	0	3 (12.5)	16 (64.0)	15 (60.0)

TLS 及び腎臓関連有害事象の要約* (EFC4978 試験)

	本薬 0.20mg/kg 群 (N=92) [n (%)]		本薬/アロプリノール群 (N=92) [n (%)]		アロプリノール群 (N=91) [n (%)]	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
TLS 関連有害事象	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.5)	4 (4.4)
TLS	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.5)	4 (4.4)
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
腎臓関連有害事象	16 (17.4)	4 (4.3)	23 (25.0)	7 (7.6)	17 (18.7)	2 (2.2)
血中クレアチン増加†	7 (7.6)	1 (1.1)	9 (9.8)	0	9 (9.9)	0
蛋白尿	6 (6.5)	0	7 (7.6)	0	8 (8.8)	0
腎不全/腎障害‡	4 (4.3)	4 (4.3)	8 (8.7)	7 (7.6)	2 (2.2)	2 (2.2)
血中尿素増加 (Blood urea increased)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
乏尿	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
血中尿素窒素/クレアチニン比増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0

*: 各症例において最も Grade の高い事象が集計された

†: 「Blood creatine increased」及び「Blood creatinine increased」を含む

‡: 「Renal failure acute」、「Renal failure」、「Renal impairment」及び「Renal injury」を含む

機構は、本薬の薬理作用から腫瘍崩壊に伴う高尿酸血症の治療及び発症抑制は期待できると考える。しかし、TLS に特徴的な代謝異常に対して影響を及ぼさないことが示唆されており、TLS の発症抑制に関して、本薬とアロプリノールとの差異は明確ではないと考える。

3) 安全性について

機構は、本薬により注意すべき特有の有害事象は過敏症及び溶血反応があり、注意を要するが、緊急時に対応できる医療機関において、がん化学療法の知識・経験を有する医師の管理下であれば、忍容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 用量間の安全性の差異について

機構は、本薬 0.15mg/kg と 0.20mg/kg との安全性の差異について説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 (ACT5080 試験、ARD5290 試験) 及び海外臨床試験 (ACT2694 試験、ACT2511 試験、LTS3025 試験、EFC2975 試験、EFC4982 試験、EFC4983 試験、EFC5339 試験、PKM6638 試験、LTS3256 試験、LST3257 試験) の計 12 試験について、小児患者、成人患者毎に併合解析した結果を提示し (下表)、本薬の安全性は用量間で大きな違いはないと説明した。なお、LTS3256 試験及び LST3257 試験については、compassionate use を目的とした試験であったため、信頼できる安全性データとして重篤な有害事象のみ集計に用いられている。

機構は、小児での Grade 3/4 の有害事象は 0.15mg/kg 群に比べて 0.20mg/kg 群で多い傾向があるものの、重篤な有害事象には用量間で差異は認められず、申請者の回答を概ね了承した。

小児患者における用量別安全性の要約

	国内		海外		合計	
	0.15mg/kg 群 (N=15) [n (%)]	0.20mg/kg 群 (N=15) [n (%)]	0.15mg/kg 群 (N=102) [n (%)]	0.20mg/kg 群 (N=173) [n (%)]	0.15mg/kg 群 (N=117) [n (%)]	0.20mg/kg 群 (N=188) [n (%)]
全有害事象	15 (100)	15 (100)	98 (96.1)	171 (98.8)	113 (96.6)	186 (98.9)
Grade 3/4 の有害事象	15 (100)	15 (100)	29 (28.4)	107 (61.8)	44 (37.6)	122 (64.9)
副作用	4 (26.7)	2 (13.3)	8 (7.8)	12 (6.9)	12 (10.3)	14 (7.4)
Grade 3/4 の副作用	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (2.9)	4 (2.3)	5 (4.3)	5 (2.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	2 (1.2)	1 (0.9)	2 (1.1)

死亡* 0 0 1 (1.0) 2 (1.2) 1 (0.9) 2 (1.1)

*: 最終投与後 30 日以内の死亡

小児患者における重篤な有害事象

	国内		海外		合計	
	0.15mg/kg 群 (N=15)	0.20mg/kg 群 (N=15)	0.15mg/kg 群 (N=102)	0.20mg/kg 群 (N=1021)	0.15mg/kg 群 (N=117)	0.20mg/kg 群 (N=1036)
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
重篤な有害事象	1 (6.7)	0	21 (20.6)	249 (24.4)	22 (18.8)	249 (24.0)

成人患者における用量別安全性の要約

	国内		海外		合計	
	0.15mg/kg 群 (N=25)	0.20mg/kg 群 (N=25)	0.15mg/kg 群 (N=30)	0.20mg/kg 群 (N=275)	0.15mg/kg 群 (N=55)	0.20mg/kg 群 (N=300)
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
全有害事象	25 (100)	25 (100)	29 (96.7)	264 (96.0)	54 (98.2)	289 (96.3)
Grade 3/4 の有害事象	25 (100)	24 (96.0)	24 (80.0)	199 (72.4)	49 (89.1)	223 (74.3)
副作用	10 (40.0)	13 (52.0)	4 (13.3)	20 (7.3)	14 (25.5)	33 (11.0)
Grade 3/4 の副作用	2 (8.0)	4 (16.0)	1 (3.3)	11 (4.0)	3 (5.5)	15 (5.0)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.0)	2 (6.7)	10 (3.6)	2 (3.6)	11 (3.7)
死亡*	0	0	4 (13.3)	15 (5.5)	4 (7.3)	15 (5.0)

*: 最終投与後 30 日以内の死亡

成人患者における重篤な有害事象

	国内		海外		合計	
	0.15mg/kg 群 (N=25)	0.20mg/kg 群 (N=25)	0.15mg/kg 群 (N=30)	0.20mg/kg 群 (N=774)	0.15mg/kg 群 (N=55)	0.20mg/kg 群 (N=799)
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
重篤な有害事象	1 (4.0)	2 (8.0)	16 (53.3)	173 (22.4)	17 (30.9)	175 (21.9)

(2) アロプリノールとの安全性の差異について

海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験) 及び成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC4978 試験) の安全性の要約は下表のとおりである。

機構は、本薬群とアロプリノール群の安全性プロファイル (「4.4 臨床試験において認められた有害事象」の項参照) を確認し、大きな差異はないと判断した。

EFC2975 試験の安全性の要約

	本薬 0.20mg/kg 群 (N=27) [n (%)]	アロプリノール群 (N=25) [n (%)]
有害事象	26 (96.3)	25 (100)
Grade 3/4 の有害事象	15 (55.6)	18 (72.0)
副作用	5 (18.5)	1 (4.0)
死亡	0	2 (8.0)
重篤な有害事象	4 (14.8)	8 (32.0)
中止に至った有害事象	1 (3.7)	2 (4.0)

EFC4978 試験の安全性の要約

	本薬 0.20mg/kg 群 (N=92) [n (%)]	本薬 0.20mg/kg / アロプリノール群 (N=92) [n (%)]	アロプリノール群 (N=91) [n (%)]
有害事象	92 (100)	92 (100)	90 (98.9)
Grade 3/4 の有害事象	85 (92.4)	86 (93.5)	87 (95.6)
副作用	4 (4.3)	5 (5.4)	1 (1.1)
Grade 3/4 の副作用	2 (2.2)	3 (3.3)	0
重篤な有害事象	36 (39.1)	32 (34.8)	29 (31.9)
中止に至った有害事象	1 (1.1)	5 (5.4)	2 (2.2)

(3) 過敏症について

本薬は、遺伝子組換え技術を用いて酵母 (*S. cerevisiae*) を宿主として製造されるタンパク製剤であることから、本薬又は宿主由来タンパクに対する抗体の発現や、それに伴う過敏症のリスクが懸念される。また、国際的に標準とされている教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill Professional, 2008)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)) においても、本薬の副作用として、気管支痙攣、低酸素血症又は低血圧等の過敏症が記載されている。

小児を対象とした国内 ACT5080 試験において、0.15mg/kg 群の 9/15 例 (60.0%) 及び 0.20mg/kg 群 12/15 例 (80.0%) に、成人を対象とした国内 ARD5290 試験において、0.15mg/kg 群の 17/25 例 (68.0%) 及び 0.20mg/kg 群 20/25 例 (80.0%) に、過敏症反応が報告された。

海外試験では、小児患者 (ACT2511 試験、ACT2694 試験、EFC2975 試験、LTS3025 試験、EFC5339 試験) において、0.15mg/kg 群 49/102 例 (48.0%) 及び 0.20mg/kg 群 112/173 例 (64.7%) に、また海外成人患者 (ACT2511 試験、ACT2694 試験、LTS3025 試験、EFC4982 試験、EFC4983 試験、EFC5339 試験、PKM6638 試験) では、0.15mg/kg 群 19/30 例 (63.3%) 及び 0.20mg/kg 群 149/275 例 (54.2%) に、過敏症反応が認められた。

機構は、①compassionate use を目的とした LTS3256 試験及び LTS3257 試験では、海外小児患者 37/848 例 (4.4%) に、重篤な過敏症反応が認められていること、②定期的安全性最新報告 (PSUR) 12 報 (報告対象期間：2001 年 2 月 23 日～2007 年 8 月 31 日) において、重篤な有害事象として、アナフィラキシー反応 14 例、気管支痙攣 9 例、アナフィラキシーショック 6 例及び過敏症 2 例が報告され、死亡に至った気管支痙攣も 1 例報告されていること、③重篤ではないものの過敏症反応が高頻度で発現していることから、本薬使用時には過敏症反応に留意し、適切な処置・管理が必要であると考えます。

機構は、本薬による過敏症に対する前処置の必要性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

国内外の臨床試験 (ACT5080 試験、ARD5290 試験、ACT2694 試験、ACT2511 試験、EFC2975 試験、LTS3025 試験、EFC4982 試験、EFC4983 試験、EFC5339 試験、PKM6638 試験、LTS3256 試験、LTS3257 試験) について、重篤な有害事象として報告された過敏症及びアナフィラキシーショックの発現例数を検討した結果、小児患者 1,153 例 (0.15mg/kg 群 117 例、0.20mg/kg 群 1036 例) では、過敏症、アナフィラキシーショック各 1 例、成人患者 854 例 (0.15mg/kg 群 55 例、0.20mg/kg 群 799 例) では、過敏症 1 例と極めて少なく、いずれの症例もジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン又はパラセタモールの投与、酸素吸入等により回復した。上記に加え、本薬はがん化学療法施行時に入院管理下で十分な監視の下に投与されることから、過敏症を考慮した前処置は必要ないと考えます。なお、欧米の添付文書でも、本薬の過敏症に対する前処置が必要である旨の注意喚起はなされていない。

機構は、回答を了承した。

(4) 溶血反応について

申請資料では、溶血、メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血が「溶血反応」と定義された。

本薬による溶血反応の機序について、申請者は以下のように説明している。

本薬は尿酸をアラントインに変換する際に、過酸化水素を産生する。過酸化水素は鉄によって極めて反応性の高いヒドロキシラジカルに変換され、脂質 (脂質過酸化)、タンパク質、及び核酸に対する酸化的傷害を引き起こし、脂質過酸化反応により赤血球膜に損傷を与え溶血が発症すると考えられる (Am J Surg 1991; 161: 488-503)。本薬による尿酸分解の結果、過酸化水素濃度が内因性除去機構の除去能を超えて上昇すると、過酸化水素を除去する酵素が遺伝的に欠損している場合 (ヒトでは G6PD 欠損例等) には、溶血が発症する可能性

が高くなると考えられる。

臨床試験における溶血反応の発現状況は、下表のとおりであった。

国内臨床試験（ACT5080 試験、ARD5290 試験）では小児 1 例に、海外臨床試験（ACT2511 試験、ACT2694 試験、EFC2975 試験、EFC4982 試験、EFC4983 試験、LTS3025 試験、EFC5339 試験、PKM6638 試験、LTS3256 試験、LTS3257 試験）では、小児 6 例及び成人 2 例に溶血反応が認められた。

また、EFC4978 試験では溶血例及びメトヘモグロビン血症の報告はなかった。

溶血反応の要約

試験	年齢 (歳)	用量 (mg/kg)	有害事象	Grade	重篤度	因果関係	発現日 *	発現期間 (日間)	転帰	G6PD 欠損
ACT5080	7	0.20	溶血	3	非重篤	Yes	2 日目	5	回復	No
ACT2511	8	0.15	溶血	3	重篤	likely	2 日目	3	回復	Yes
ACT2694	14	0.20	溶血	4	非重篤	unlikely	6 日目	unknown	継続	unknown
EFC2975	11	0.20	溶血	4	重篤	unknown	5 日目	2	回復	No
	0.4	0.20	メトヘモグロビン血症	4	重篤	no	15 日目	2	回復	not performed
LTS3257 [†]	0.3	0.20	メトヘモグロビン血症	4	重篤	likely	5 日目	2	回復	No
	7	0.20	溶血性貧血	3	重篤	likely	3 日目	2	回復	Yes
EFC5339	55	0.20	溶血	3	重篤	Yes	2 日目	7	回復	Yes
LTS3257 [†]	45	0.20	溶血性貧血	3	重篤	unknown	3 日目	6	回復	Yes

*1：重篤な有害事象のみ集計、*2：本薬投与開始日を 1 日目とする

機構は、国際的に標準とされている教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill Professional, 2008)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)）において、本薬はG6PD欠損患者には禁忌であると記載されていることから、G6PD欠損患者は海外と同様に禁忌に設定する必要があると思われるが、日本人ではG6PD欠損患者は約0.1%で、症候性の症例はさらに少なく、非常に稀であること（内科学 第9版（朝倉書店、2007））から、本薬投与前にG6PD欠損の有無を確認することを必須とする必要性は低いと考える。したがって、本邦においても禁忌として添付文書に記載する必要性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、溶血反応はG6PD非欠損例でも認められており、PSUR（12報、報告対象期間：2001年2月23日～2007年8月31日）では、重篤なメトヘモグロビン血症が8例、死亡に至ったメトヘモグロビン血症が1例報告されていることから、本薬投与時には溶血反応に注意し、適切に対応する必要があると考える。

4) 抗ラスブリカーゼ抗体について

国内外の臨床試験における抗ラスブリカーゼ抗体の発現状況は、以下のとおりであった。

国内第 I 相試験（TDU4730 試験）では、本薬投与 30 日後に 10/24 例（42%：0.05、0.10、0.15 及び 0.20mg/kg 群でそれぞれ 3/6、3/6、2/6 及び 2/6 例）で抗ラスブリカーゼ抗体が陽性であった。投与後 6 カ月でも陽性を示した症例は 0.20mg/kg 群の 1 例のみであり、投与 1 年後には陽性例は認められなかった。用量と抗体発現例数との間、及び抗ラスブリカーゼ抗体の検出と有害事象との間に関連は認められなかった。

国内 ACT5080 試験において、本薬投与後 4 週の検査で抗ラスブリカーゼ抗体が陽性であった 0.20mg/kg 群の 1 例は、治験期間中に過敏症に関連した有害事象は認められず、投与後 6 カ月の追跡検査では陰性であった。また、国内 ARD5290 試験では、本薬投与後 4 週の抗ラスブリカーゼ抗体検査で陽性であった症例のうち、0.20mg/kg 群の 2/3 例は投与後 6 カ月でも陽性であった。観察期間中に重度の過敏症反応又は特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

海外第 I 相試験 (TDR2681 試験) では、本薬投与後 6 週間までに、19/28 例 (単回投与 : 9/16 例 (56.3%)、反復投与 : 10/12 例 (83.3%)) で抗ラスブリカーゼ抗体が陽性であった。患者における抗ラスブリカーゼ抗体の発現状況は下表のとおりであった。

患者における抗ラスブリカーゼ抗体の要約

	用量 (mg/kg)	本薬投与前	抗ラスブリカーゼ抗体の発現率 [n/N (%) [95%CI]]			
			投与 4 週後	投与 3 カ月後	投与 6 カ月後	投与 1 年後
小児	国内*	0.15	0/15 (0) [0.0, 21.8]	0/14 (0) [0.0, 23.2]	—	—
		0.20	0/15 (0) [0.0, 21.8]	1/14 (7.1) [0.2, 33.9]	—	—
	海外†	0.15	0/97 (0) [0.0, 3.7]	8/76 (10.5) [4.7, 19.7]	—	—
		0.20	0/135 (0) [0.0, 2.7]	12/102 (11.8) [6.2, 19.6]	—	—
成人	国内‡	0.15	0/25 (0) [0.0, 13.7]	2/25 (8.0) [1.0, 26.0]	0/2 (8.0) [0.0, 84.2]	0/0
		0.20	0/25 (0) [0.0, 13.7]	3/25 (12.0) [2.5, 31.2]	3/3 (100) [29.2, 100.0]	2/3 (66.7) [9.4, 99.2]
	海外¶	0.15	0/16 (0) [0.0, 20.6]	1/13 (7.7) [0.2, 36.0]	—	—
		0.20	0/109 (0) [0.0, 3.3]	0/1 (0) [0.0, 97.5]	0/92 (0) [0.0, 3.9]	—

* : ACT5080 試験、† : ACT2511 試験、ACT2694 試験、EFC2975 試験及び LTS3025 試験、‡ : ARDS290 試験、¶ : ACT2511 試験、ACT2694 試験、LTS3025 試験、EFC4982 試験及び EFC4983 試験

なお、国内 ACT5080 試験では、抗 SCP 抗体が本薬投与前に測定され、0.20mg/kg 群の 1 例が陽性であったが、当該症例には過敏症に関連した有害事象は報告されなかった。他の臨床試験では抗 SCP 抗体検査は実施されなかった。

申請者は、本薬の免疫原性について、以下のように説明した。

尿酸分解薬の投与歴の有無別に本薬の有効性及び安全性が検討された海外第 IV 相試験 (EFC5339 試験) において、本薬投与後に抗ラスブリカーゼ抗体 (IgG、IgE 及び中和抗体) を測定した結果、抗体発現率は定性的及び定量的測定のいずれでも 0~14.3% (1/7 例) であり、国内外の他の臨床試験と同様であった。また、上記の 3 種類の抗体のいずれかが陽性であった症例、又は Grade 3 以上の過敏症の認められた症例において、抗ラスブリカーゼ抗体発現が直接起因すると考えられる安全性の問題は認められなかった。

さらに、尿酸分解活性に影響すると考えられる中和抗体と有効性との関連について、EFC5339 試験、EFC4978 試験及び PKM6638 試験を併合して評価した (※試験開始より 4 年 5 ヶ月の時点でカットオフ)。358/394 例で中和抗体の測定が行われ、EFC4978 試験のアロプリノール群 81 例を除いた本薬投与例 277 例のうち 21 例 (7.6%) で陽性 (9 例 (3.2%) が定量的、12 例 (4.3%) が定性的) であった。このうち本薬投与歴のない成人患者では 21/260 例 (8.1%) で陽性 (9 例 (3.5%) が定量的、12 例 (4.6%) が定性的) であった。中和抗体陽性例 19/21 例 (90.5%) が「有効」と判定され、残りの 2 例は高尿酸血症治療が規定日数を超えて行われたため無効例と判定されたが、いずれも血漿中尿酸値は低値に維持されていた。したがって、中和抗体の発現は本薬の有効性に影響を及ぼさないと考えられる。また、PK についても、IgG 抗体陽性例のクリアランスは陰性例のクリアランスの個体間変動範囲内であり、抗ラスブリカーゼ抗体発現の殆どが本薬投与開始後 2 週間以降であることから (機構注 : 「4.2 < 機構における審査の概要 > 4) 抗ラスブリカーゼ抗体の PK に及ぼす影響について」の項参照)、投与期間 (約 5 日間) を考慮すると本薬の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

以上より、抗ラスブリカーゼ抗体の発現が本薬の有効性、安全性及び PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

機構は、抗ラスブリカーゼ抗体の発現と安全性との関係は見い出せていないことから、抗体の発現が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の回答は了承可能と考える。しかし、発現した抗ラスブリカーゼ抗体の一部が中和抗体であることを考えると、抗ラスブリカーゼ抗体発現例への再投与では、本薬の有効性が減弱する懸念があると考えられる (「6」用法・用量 (6) 2 コース以上の投与について」の項参照)。また、抗ラスブリ

カーゼ抗体によって本薬のPKが影響を受ける可能性は否定できないと考える（「4.2 <機構における審査の概要> 4)抗ラスブリカーゼ抗体のPKに及ぼす影響について」の項参照）。

5) 臨床的位置付けについて

本邦では、TLSに伴う高尿酸血症に対して、輸液、尿のアルカリ化及びアロプリノール投与による支持療法が行われている。

また、臨床試験では、血漿中尿酸値、癌腫（病期・病型）、腫瘍量、白血球数等に基づいて TLS リスク（High 又は Potential リスク）が定義されている。

機構は、TLSに伴う高尿酸血症に対する既存の支持療法と本薬との使い分けについて説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

現時点の本邦における高尿酸血症の支持療法では、高尿酸血症を十分管理できない場合があり、本薬は尿酸を直接分解する作用機序から、既存の支持療法に比べて血中尿酸値を速やかに低下させることができる。

臨床試験実施時点では TLS リスク分類として確立された一般的な定義はなかったが、一般の申請後に、TLS リスク分類に基づく TLS の管理に関するガイドライン（以下、TLS ガイドライン）（J Clin Oncol. 2008; 26: 2767-78）が提唱された。TLS ガイドラインも踏まえ、①化学療法開始前に高尿酸血症を呈している症例では輸液療法と本薬を用いた初期管理が、②化学療法開始前に高尿酸血症ではない症例では、TLS ガイドラインに基づき、TLS リスク分類の High リスクの小児及び成人患者並びに Intermediate リスクの小児患者では本薬が、Intermediate リスクの成人患者並びに Low リスクの小児及び成人患者ではアロプリノールが、それぞれ推奨されると考える。ただし、Intermediate 及び Low リスクの患者のうち、①経口摂取が困難でアロプリノールが服薬できない患者、②既存の支持療法で尿酸が低下しない患者、③腎機能障害を有する患者では、本薬の投与を検討する必要があると考える。

機構は、国際的に標準とされている内科学の教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. (McGraw-Hill Professional, 2008)）には、TLS に対してアロプリノール、輸液療法、尿のアルカリ化からなる標準的支持療法によっても十分な効果が得られないような症例では本薬が有効となりうる旨が記載されていることを確認した。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

提出された資料からは、アロプリノールと本薬との有効性の差異は明確ではないと考えるが、少なくとも血中尿酸値については、アロプリノールと同程度の症例で管理が可能であったこと及び本薬の作用機序は既存の支持療法とは異なることから、本薬は TLS リスクが高く既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる症例において使用が推奨される薬剤としての位置付けであると考ええる。

しかしながら、TLS 発症のリスク因子として、①bulky 病変（リンパ節腫大も含む）、肝脾腫、白血球数高値（50,000/mL 以上）、治療前 LDH 高値（正常上限値の 2～5 倍以上）、②治療前尿酸高値、③腎機能障害、④腎毒性を有する薬剤での治療歴（DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008) 等が挙げられてはいるものの、TLS は造血器腫瘍のみならず、固形腫瘍を含めた多くの癌腫で発症することが報告されており、腫瘍量や化学療法に対する感受性にも影響されることから、TLS 発症を確実に予測することは困難と考える。また、TLS ガイドラインに基づく本薬と既存の支持療法との使い分けに関する申請者の説明内容は理解できるものの、今後新たに得られる知見及び科学の進歩による治療ガイドラインの変遷や TLS リスク分類の判断基準の改訂等によって、推奨される TLS の管理方法は変更される可能性があると考ええる。

したがって、本薬の適応患者については、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、提出された臨床試験の対象、並びに本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、

TLS の治療ガイドライン等の最新情報も参考に、本薬の投与が適切と判断される症例のみを選択する必要があると考える。

なお、高尿酸血症に伴う血液透析を要する腎機能障害の回避に関する結果も含めて、臨床試験成績を適切に情報提供する必要があると考える。

6) 効能・効果について

申請効能・効果は、「造血器腫瘍の治療に伴う、急性高尿酸血症の治療及び発症抑制」と設定されていた。

機構は、「2) 有効性について」及び「5) 臨床的位置付けについて」における検討結果に加え、以下の検討内容を踏まえ、本薬の効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として、「本薬の投与を行う場合には、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して、適応患者の選択を行うこと。」の旨を設定した上で、適切な情報提供用資材を用いて、本薬の適応患者の選択にあたって有用と考えられる情報を詳細に提供することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

機構における検討内容は、以下のとおりである。

(1) 投与対象について

i) 投与対象の原疾患について

申請者は、申請効能・効果において、投与対象の原疾患として「造血器腫瘍」のみを設定した理由について、以下の旨を説明した。

TLS は各種悪性腫瘍で認められるが、その発症率は固形腫瘍と比べて造血器腫瘍で高いこと（日本臨床 1996; 54: 167-71）を踏まえ、国内外の臨床試験では、主に造血器腫瘍患者（特に急性白血病、悪性リンパ腫）を対象とした。その結果、造血器腫瘍患者において高尿酸血症に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、投与対象の原疾患として「造血器腫瘍」のみを設定した。

しかしながら、機構が、TLS（高尿酸血症）に対する本薬の有効性及び安全性と原疾患との関係について見解を示すよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬は血中の尿酸に直接作用して水溶性の高いアラントインに変換し、腎臓から排泄させることにより血中尿酸値を低下させるが、この作用機序は原疾患やその治療に使用される化学療法の影響を受けないため、TLS に伴う高尿酸血症に対する本薬の有効性及び安全性は、原疾患により異なるとは考えていない（下表）。

疾患別有効率*（18 歳未満）

	ACT5080 [n/N (%)]		海外試験 (ACT2511、ACT2694、EFC2975)		EFC2975
	0.15mg/kg (n=15)	0.20mg/kg (n=15†)	0.15mg/kg (n=102‡)	0.20mg/kg (n=144**)	アロプリノール (n=25††)
白血病	9/9 (100)	12/12 (100)	85/85 (100)	95/101 (94.1)	8/9 (88.9)
悪性リンパ腫	5/6 (83.3)	2/2 (100)	13/15 (86.7)	27/28 (96.4)	5/5 (100)
その他	—	—	—	—	—

*：血漿中尿酸値が、本薬初回投与後 48 時間までにエンドポイント（13 歳未満の患者は 6.5mg/dL 以下、13 歳以上の患者は 7.5mg/dL 以下）に達し、かつ最終投与開始後 24 時間まで維持する症例を有効例とし、有効性解析対象数から評価不能例を除いた症例数に対する有効例の割合として算出された。

†：評価不能例 1 例、‡：評価不能例 2 例（いずれも ACT2511 試験）、**：評価不能例 15 例（ACT2694 試験 11 例、EFC2975 試験 4 例）、††：評価不能例 11 例

疾患別有効率*（18 歳以上）

	ARD5290 [n/N (%)]		ACT2511 [n/N (%)]	ACT2694 [n/N (%)]
	0.15mg/kg (n=25)	0.20mg/kg (n=25)	0.15mg/kg (n=17)	0.20mg/kg (n=2)
白血病	4/4 (100)	4/4 (100)	15/15† (100)	1/1‡ (100)

悪性リンパ腫	21/21 (100)	20/21 (95.2)	1/1 (100)	—
その他	—	—	—	—

*：血漿中尿酸値が、本薬初回投与後 48 時間までにエンドポイント（7.5mg/dL 以下）に達し、かつ最終投与開始後 24 時間まで維持する症例で、当該基準を満たすために、他の高尿酸血症治療薬を用いない症例を有効例とし、有効性解析対象数から評価不能例を除いた症例数に対する有効例の割合として算出された。

†：評価不能例 1 例、‡：評価不能例 1 例

また、①LTS3025 試験では成人患者 16 例、LTS3256 試験では小児患者 5 例、LTS3257 試験では小児患者 32 例及び成人患者 4 例が固形腫瘍患者であり、公表論文（Cancer Chemother Pharmacol 2003; 51: 187-92）においても固形腫瘍患者での TLS が報告されていること、②TLS の発症率は原疾患によって異なるものの、TLS の発症機序及び病態は原疾患によらず同じであること、③本薬の作用機序から、本薬の有効性は原疾患の影響を受けないと考えられることから、本薬の投与対象として固形腫瘍を含めることは、臨床上一定の意義を有すると考える。

したがって、本薬の投与対象の原疾患は、「造血器腫瘍及び固形腫瘍」であると考ええる。

機構は、固形腫瘍患者における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第Ⅱ相試験（LTS3025 試験）及び compassionate use を目的とした臨床試験（LTS3256 試験及び LTS3257 試験）の固形腫瘍患者うち、血中尿酸値データの得られていた 57 例について有効性を事後的に算出した。有効例を、投与前高尿酸血症の患者では「血中尿酸値が正常化した症例」、投与前非高尿酸血症の患者では「投与後の評価時まで正常な血中尿酸値が維持された症例」として検討した結果、固形腫瘍患者での有効例は 43/57 例（75.4%）（14 例は評価不能例）であった。以上より、固形腫瘍でも本薬の有効性が期待できると考えられる。なお、EFC5339 試験には、固形腫瘍患者は含まれていなかった。

また、機構は、固形腫瘍患者と血液腫瘍患者における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

固形腫瘍患者を試験対象に含めた臨床試験（LTS3025 試験、LTS3256 試験及び LTS3257 試験）では、固形腫瘍患者の全例に本薬 0.20mg/kg が投与されたため、同一用量の造血器腫瘍患者の成績と比較した。小児・成人ともに固形腫瘍患者と造血器腫瘍患者で発現した重篤な有害事象の多くは、原疾患又は化学療法に伴ってよく認められる事象であった。全ての重篤な有害事象の発現率については、小児では造血器腫瘍患者に比べて固形腫瘍患者の方が高い傾向（それぞれ 234/992 例（23.6%）、12/37 例（32.4%））が認められ、成人では同程度（それぞれ 166/752 例（22.1%）、5/20 例（25.0%））であった。小児・成人ともに固形腫瘍の症例は少なく、各事象の発現例数も限られているが、固形腫瘍患者で発現した重篤な有害事象のほとんどは造血器腫瘍患者でみられた事象であることから、小児・成人ともに固形腫瘍患者と造血器腫瘍患者で重篤な有害事象について大きな違いはないと考える。

機構は、投与対象の原疾患について、以下のように考える。

本薬の有効性が検討された主な臨床試験である、国内第Ⅱ相試験（ACT5080 試験、ARD5290 試験）、海外第Ⅱ相試験（ACT2694 試験、ACT2511 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC2975 試験）では、造血器腫瘍患者が対象とされており、当該患者に対して本薬の使用は推奨されると考える。しかしながら、①固形腫瘍（小細胞肺癌、神経芽腫等）においても TLS の発症は報告されており（Clin Oncol 2006; 18: 773-80）、TLS ガイドラインでも、化学療法の効果が高い（薬剤感受性の高い）固形腫瘍患者では TLS の発症リスクを有することが記載されていること、②固形腫瘍患者における本薬の有効性データは限定的ではあるものの、薬理学的には、原疾患が本薬の血中尿酸値低下効果に影響する可能性は低いと考えられ、固形腫瘍患者の TLS に対しても本薬の効果は期待できると考えること、③固形腫瘍患者においてのみ認められた特異的な有害事象はなく、本薬の安全性も原疾患によつ

て影響されるものではないと考えることから、効能・効果において、投与対象の原疾患を「造血器腫瘍」に限定する必要はないと判断した。

ii) 投与対象の年齢について

機構は、投与対象の年齢について、以下のように考える。

①本薬の PK と血漿中尿酸値の推移には、小児と成人に大きな差異は認められていないこと（「4.2 <機構における審査の概要> 2) 小児と成人における本薬の PK 及び PD について」の項参照）、②小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC2975 試験）において、有効率は本薬群（21/23 例、91.3%）とアロプリノール群（13/14 例、92.9%）に大きな差異はなく、参考資料として提出された成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC4978 試験）においても、有効率に関して本薬群（80/92 例、87.0%）はアロプリノール群（60/91 例、65.9%）と有意差が認められていること（「2) 有効性について」の項参照）、③薬理学的観点からも、本薬の血中尿酸値低下効果は年齢によらないと考えられること、④成人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ARD5290 試験）において、一定の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、年齢によって本薬の投与対象を制限する必要はないと判断した。

(2) 高尿酸血症の治療及び発症抑制について

申請者は、申請効能・効果に、高尿酸血症の「治療及び発症抑制」を含めた理由について、以下のように説明した。

TLS の発症はリスク因子によってある程度予測可能であるが、患者毎に腫瘍量や化学療法感受性が異なることから、TLS 発症の時期や重症度を正確に予測することは困難である（日本臨床 1996; 54: 167-71、臨床医 2000; 26: 660-2）。しかしながら、TLS が発症すると血中尿酸値は急激に上昇し、急性腎不全や致死的な経過に至る可能性があるため、TLS 発症を未然に防ぐことが臨床上重要である（小児内科 2000; 32: 917-20、日本臨床 1996; 54: 167-71）。本薬の投与対象である、TLS を引き起こすおそれのある患者では、TLS 発症を抑制することが最善の対処方法である。

また、本薬投与前に高尿酸血症を呈していた患者の有効率は、成人患者の 0.15mg/kg 群で 100%（3/3 例）、0.20mg/kg 群で 100%（3/3 例）、小児患者の 0.15mg/kg 群で 87.5%（7/8 例）、0.20mg/kg 群で 100%（5/5 例）と高く、投与開始 4 時間後までに急激な血漿中尿酸値の低下がみられたことから、本薬による高尿酸血症の治療効果が認められたと判断した。

以上より、効能・効果に「治療及び発症抑制」を含めて申請した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、本薬はがん化学療法に先立って投与が開始されており、がん化学療法に伴う高尿酸血症の治療効果は検討されていないため、効能・効果において、がん化学療法に伴う高尿酸血症の「治療」を含めないことが適切と判断した。また、提出された資料からは、TLS や急性腎不全の発症抑制効果は確認されていないため、効能・効果では、症状名として「腫瘍崩壊症候群」や「急性腎不全」は設定せず、「高尿酸血症」のみを設定することが適切と考える。さらに、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」と設定することで、急性の高尿酸血症であることは示されていると考え、「急性」の表記は不要と考える。

上記 (1) 及び (2) の検討結果より、本薬の効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」とすることが適切と判断した。また、適正使用のための情報提供用資材を用いて、提出された臨床試験の選択・除外基準や試験成績等、本薬の適応患者の選択にあたって有用と考えられる情報を詳細に提供すべきと考える。

7) 用法・用量について

申請用法・用量は、「通常、成人及び小児にはラスブリカーゼとして 0.2mg/kg を 1 日 1 回

30分以上かけて静脈内点滴投与する。なお、投与期間は原則として5日間とする。」と設定されていた。

機構は、以下の検討結果から、用法・用量は「通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、投与期間は最大7日間とする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 本薬の投与は、臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、血中尿酸濃度の管理上必要な最小限の期間に留めること。
- 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。
- 本薬を再投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の初回投与後4時間以上24時間以内に化学療法を開始すること。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

機構における検討内容は、以下のとおりである。

(I) 1回投与量について

申請者は、申請用量の設定根拠について、以下のように説明した。

国内第Ⅰ相試験結果、海外臨床試験の検討用量及び海外承認用量を踏まえ、国内第Ⅱ相試験（ACT5290試験、ACT5080試験）では、0.15mg/kg及び0.20mg/kgの有効性及び安全性が検討された。その結果、成人を対象としたACT5290試験では、2用量間で有効性及び安全性に大きな違いは認めなかった（「2）有効性について」、「3）安全性について」の項参照）。しかしながら、小児患者を対象としたACT5080試験では、安全性には2用量間で大きな違いはない（「3）安全性について」の項参照）ものの、0.15mg/kgで効果が十分得られない症例が1/15例みられた（「2）有効性について」の項参照）。また、海外第Ⅱ相試験（ACT2694試験）でも0.15mg/kgで効果が十分得られない症例が1/12例認められたことから、以降の海外臨床試験は全て0.20mg/kgを用いて実施された。本薬の投与対象である、化学療法により急激に血中尿酸値が高値となり、急性腎不全等の重篤な症状を引き起こすリスクが高い症例に対しては、確実な効果が期待できる用量が必要である。したがって、迅速かつ確実に血漿中尿酸値を低下させることが示唆された0.20mg/kgが適切であると考ええる。

しかしながら、申請者は、リスク分類に基づくTLSガイドライン（J Clin Oncol. 2008; 26: 2767-78）が申請後に公表されたことを受け、患者の病態に応じて0.15mg/kgと0.20mg/kgの2用量を、以下のように使い分ける必要があると説明した。

国内外の臨床試験におけるリスク・ベネフィットを検討した結果、いずれの用量も有用であると考ええるが、投与前高尿酸血症患者におけるサブグループ解析の結果、初回投与後4時間の尿酸減少率は0.15mg/kg群に比べて0.20mg/kg群で高く（下表）、0.20mg/kg投与ではより速やかに尿酸を減少させることが示唆された。また、投与前高尿酸血症を有する国内小児患者（ACT5080試験）で血漿中尿酸値が十分低下しないために無効となった症例が0.15mg/kg群に1例認められた。

投与群別有効性の結果の要約

			症例数	投与前高尿酸血症 (13歳以上 >7.5 mg/dL、13歳未満 >6.5mg/dL)	有効率* (%)	ベースライン 時の平均血漿 中尿酸値 (mg/dL)	投与4時間後 の平均血漿中 尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4 時間の尿酸減 少率 (%)
小 児	国内 (ACT5080)	0.15mg/kg	15	Yes	8	7/8 (87.5)	10.11	2.75
				No	7	7/7 (100)	4.91	0.33

成人	海外合計 (ACT2511、 ACT2694、EFC2975)	0.20mg/kg	15	Yes	5	5/5 (100)	9.12	1.08	-90.44
				No	10	9/9 (100)	5.36	0.34	-94.2
		0.15mg/kg	102	Yes	14	13/14 (92.9)	10.03	2.57	-77.34
				No	88	85/86 (98.8)	4.06	0.41	-89.81
		0.20mg/kg	144	Yes	60	43/49 (87.8)	11.61	2.11	-83.84
				No	84	79/80 (98.8)	4.62	0.56	-87.54
	国内 (ARD5290)	0.15mg/kg	25	Yes	3	3/3 (100)	8.80	0.93	-89.40
				No	22	22/22 (100)	4.71	0.25	-95.88
		0.20mg/kg	25	Yes	3	3/3 (100)	9.53	0.33	-96.74
				No	22	21/22 (95.5)	5.05	0.12	-97.77
		0.15mg/kg	17	Yes	2	1/1 (100)	22.36	13.69	-59.32
				No	15	15/15 (100)	4.23	0.65	-80.49
	海外合計 (ACT2511、 ACT2694)	0.20mg/kg	2	Yes	1	0/0 (-)	10.70	1.30	-87.85
				No	1	1/1 (100)	3.50	0.50	-85.71

*: 有効性解析対象症例から評価不能例をのぞいた症例数で除した値を百分率として計算しており、評価不能例は分母に含まれない。なお、評価不能例とは、血漿中尿酸値の一部が欠測等の理由により、有効例又は無効例のいずれとも判定できなかった症例とされた。

以上に加え、血中に存在する大量の尿酸を速やかに減少させることが患者の予後に重要であることを考慮すると、本薬の投与対象のうち、化学療法開始前に高尿酸血症である患者、及び化学療法開始前に高尿酸血症でない TLS リスクが High リスクの患者には 0.20mg/kg を、化学療法開始前に高尿酸血症でない TLS リスクが Intermediate リスクの患者には 0.15mg/kg を投与すべきと考える。

また、上記に伴い、用法・用量における 1 回投与量として、0.20mg/kg に 0.15mg/kg を追加し、①本薬投与前に高尿酸血症を発症している患者又は TLS の発症リスクが高いと考えられる患者には 0.20mg/kg を投与すること、②本薬投与前に高尿酸血症を発症していない患者には 0.15mg/kg を投与すること、の旨を注意喚起することとする。

機構は、1 回投与量について以下のように考える。

提出された資料からは、本薬の有効性及び安全性について、0.15mg/kg と 0.20mg/kg の差異は必ずしも明確ではなく、当該 2 用量の使い分けに関する申請者の主張は探索的な検討に基づく考察であり、参考情報に留まるものと考ええる。

一方、海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験) では 1 回投与量は 0.20mg/kg と設定され、主要評価項目である血漿中尿酸 AUC_{0-96} についてアロプリノールとの有意差が確認されたことを踏まえると、本薬の 1 回投与量は 0.20mg/kg と設定することが適切と判断した。

ただし、用量の最適化については製造販売後の課題と考えることから、製造販売後調査によって得られる情報を速やかに解析するとともに、必要に応じて、用量の更なる最適化のための臨床開発の実施についても検討する必要があると考える。

(2) 投与期間について

申請者は、申請用法として、本薬の投与期間を「原則として 5 日間」と設定した根拠について、以下のように説明した。

造血器腫瘍患者に対する化学療法剤の使用日数は 5 日間前後が多く、化学療法剤による TLS は治療開始後 48～72 時間に発症頻度が高いとの報告 (Seminars in Oncology vol.27 No.3: 322-34 2000) があること、海外臨床試験において平均投与日数が 5 日間であったこと、並びに欧州 (5～7 日間) 及び米国 (5 日間) で承認された投与期間 (機構注: 欧州では現在、最大 7 日間投与とする旨に変更されている。) を踏まえ、日本人においても投与期間を 5 日間とすることが妥当であると考え、国内第Ⅱ相試験 (ARD5290 試験、ACT5080 試験) は 5 日間投与と設定した。ARD5290 試験の結果、尿中アラントイン量から、投与開始後 4～5 日も腫瘍崩壊に伴う尿酸の生成が多いと考えられたこと、及び本薬の血漿中半減期が約 22 時間であることを考慮すると、本薬の投与期間として 5 日間は必要であると考えられる。しかし、高尿酸血症の重症度は患者により異なり、海外では 5 日間未満の投与で血中尿酸値

が管理できた症例が存在したため、日本でも 5 日間未満の投与で血中尿酸値が管理可能な患者が存在すると想定される。

以上より、日本での推奨投与期間は、国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された 5 日間であるが、医師の判断で投与期間が調整される場合を考慮し、「原則として 5 日間」と設定した。なお、固形腫瘍患者を対象として主に有効性を検討した臨床試験成績はないが、造血器腫瘍患者を対象とした臨床試験において血中尿酸値が管理可能であったことから、固形腫瘍患者に対しても、造血器腫瘍患者と同様の投与期間が推奨されると考える。

機構は、プロトコルで本薬の投与期間が最大 7 日と規定されていた海外臨床試験 (ACT2511 試験、ACT2694 試験及び EFC2975 試験) において、5 日間を超えて投与された 97/265 例の有効性及び安全性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬が 5 日間を超えて投与された 2/97 例が無効例であった。この 2 例は、本薬 5 日間投与後、スケジュールどおりに本薬を投与できなかったため、6 又は 7 日目に血中尿酸値が上昇し、無効例とされた。有効率は、小児患者では 0.15mg/kg 群 97.9% (46/47 例)、0.20mg/kg 群 85.7% (36/42 例)、成人患者では 0.15mg/kg 群 100% (7/7 例) であった。また、安全性については、5 日間を超えて投与された患者における有害事象の発現率 (下表) や種類が、5 日間以内の投与例における試験成績と大きな違いがないことから、5 日間を超える投与での安全性に大きな問題はないと考える。なお、海外臨床試験では国籍や人種を特定できる情報を収集しなかったため、5 日間を超える投与例に日本人又は東アジア人が含まれていたか否かは不明である。

5 日間を超えて投与された症例の有害事象

	小児 0.15mg/kg (N=47) [n (%)]		0.20mg/kg (N=43) [n (%)]		成人 0.15mg/kg (N=7) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
有害事象	46 (97.9)	10 (21.3)	42 (97.7)	25 (58.1)	7 (100)	6 (85.7)
重篤な有害事象	9 (19.1)	6 (12.8)	16 (37.2)	11 (25.6)	3 (42.9)	3 (42.9)

機構は、投与期間について以下のように考える。

本薬が「5 日間投与」と規定された国内臨床試験 (ACT5080 試験、ARD5290 試験) 成績を参考に、5 日間を目安として投与することは理解できる。しかしながら、①日本人症例では 5 日間を超える投与経験はないものの、主要な臨床試験である海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験) では最大 7 日間投与での安全性に特段の問題は示されていないこと、②本薬の投与期間は各患者の血中尿酸値等の臨床症状に基づいて判断されと考えることから、投与期間については上限である「最大 7 日間」のみ設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬の投与は、臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、血中尿酸濃度の管理上必要な最小限の期間に留めること。」、及び「投与期間が 7 日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない (投与経験がない)」の旨を記載する必要があると判断した。さらに、適正使用のための情報提供用資材を用いて、臨床試験等における本薬の投与期間に関する情報を詳細に提供すべきと考える。

(3) 投与速度について

臨床試験における本薬の投与時間は、国内第Ⅰ相試験、国内第Ⅱ相試験 (ARD5290 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (EFC2975 試験、EFC4978 試験) では 30 分、国内第Ⅱ相試験 (ACT5080 試験) では 25～35 分とされていた。

機構は、本薬が 30 分未満の時間で投与された症例の有無、及び本薬の投与速度と安全性の関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の有効性を主に評価した臨床試験 (ACT5080 試験、ARD5290 試験、ACT2694 試験、ACT2511 試験、EFC2975 試験) では、本薬が 30 分未満で投与された症例は 81 例 (計 123

回)認められ、ほとんど(102/123回)は25分以上30分未満であった。20分以下の時間で投与された11例(0.15mg/kg群7例及び0.20mg/kg群4例)の有効性については、有効9例、無効、評価不能例各1例であった。無効例の1例は0.20mg/kg群で、3及び5日目の投与時間が20分であり、4日目のみ血中尿酸値が基準値を超えた(6.7mg/dL)ため無効と判定された。投与時間が短い場合でも、投与終了時の血中本薬濃度には大きな違いはないと予想されることから、投与時間が短かったことが当該症例の無効の原因とは考えにくい。また、安全性について、重篤な有害事象は11例中3例で4件(TLS、気胸、シュードモナス性敗血症、肺炎)発現したが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

また、機構は、急速投与時の安全性上の懸念、及び誤用(急速投与、過量投与等)を回避するための方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

急速投与時の安全性上の懸念については、外来タンパク質が急速に体内に入ることにより過敏症反応を発現し易くなる可能性、及び血中本薬濃度が急激に上昇することで短時間に大量の尿酸が分解され、副次的に生成される過酸化水素により溶血性貧血やメトヘモグロビン血症の発現が高まる可能性が考えられる。しかし、20分以下の投与がなされた前述の11例では、重篤な有害事象として、アナフィラキシー等の過敏性反応、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症は認められなかった。また、単位体重あたりの投与速度(単位体重あたりの投与量(mg/kg)/投与時間(min))が速い(>0.008mg/kg/min)8例(投与時間は最短15分)について、投与速度が速かった投与日以降に発現した重篤な有害事象は2例で4件(シュードモナス性敗血症、肺炎、カテーテル関連感染、菌血症)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。以上より、現在得られている試験成績は限定的であるが、投与時間が15～30分の範囲では、投与速度に起因すると考えられる安全性上の大きな懸念はないと考える。

また、急速投与を回避する方策として、販売名を申請時の「ラスリテック静注用」から「ラスリテック点滴静注用」に変更すること、過量投与を含む誤使用に対しては、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向けに適正使用のための資材を作成・配布することを予定している。

機構は、以上の回答を了承し、用法・用量において、30分以上かけて点滴静脈内投与する旨を設定することが妥当と判断した。

(4) 月齢が24カ月以下の患者での希釈液量について

国内ACT5080試験では、月齢が24カ月以下の症例の場合、治験責任医師又は分担医師の判断によって、希釈に用いる生理食塩液を10mLまで減らすことが可能とされた。当該試験には、月齢が24カ月以下の症例が2例(0.15mg/kg群、0.20mg/kg群各1例、体重はそれぞれ10.2kg、5.7kg)含まれており、いずれの症例も本薬は10mLの生理食塩液で希釈され、投与液濃度はそれぞれ0.15mg/mL、0.11mg/mLであった。

申請者は、月齢が24カ月以下の患者に対して、希釈に用いる生理食塩液を減量した際の投与液濃度について、以下のように説明している。

1回投与量を0.20mg/kgとし、新生児(体重3kg)及び1歳程度(10kg)には生理食塩水10mLで、12歳程度(40kg)及び成人(60kg)には生理食塩水50mLで希釈した場合、投与液濃度は各々0.06mg/dL、0.18mg/dL、0.14mg/dL、0.21mg/dLと大きな違いがなく、24カ月齢以下の患者でも、本薬の投与液が高濃度になるわけではない。なお、月齢24カ月以下と24カ月起～17歳以下の小児患者での全有害事象及び過敏症反応を検討した結果、月齢・年齢間で安全性に大きな違いはないと考える。

年齢別有害事象及び過敏症反応の要約
(ACT2511 試験、ACT2694 試験、EFC5339 試験、LTS3025 試験、ACT5080 試験、EFC2975 試験)

年齢	24 カ月齢以下		24 カ月齢超 17 歳以下		合計	
用量群 (mg/kg)	0.15 (n=8)	0.20 (n=21)	0.15 (n=109)	0.20 (n=167)	0.15 (n=117)	0.20 (n=188)
過敏症反応有害事象発現例数 (%)	3 (37.5)	16 (76.2)	55 (50.5)	108 (64.7)	58 (49.6)	124 (66.0)
全有害事象発現例数 (%)	8 (100)	21 (100)	105 (96.3)	165 (98.8)	113 (96.6)	186 (98.9)
器官別有害事象						
胃腸障害	4 (50.0)	19 (90.5)	99 (90.8)	144 (86.2)	103 (88.0)	163 (86.7)
全身障害及び投与局所様態	5 (62.5)	14 (66.7)	59 (54.1)	111 (66.5)	64 (54.7)	125 (66.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	8 (38.1)	23 (21.1)	74 (44.3)	23 (19.7)	82 (43.6)
代謝及び栄養障害	2 (25.0)	8 (38.1)	16 (14.7)	69 (41.3)	18 (15.4)	77 (41.0)
皮膚及び皮下組織障害	4 (50.0)	14 (66.7)	35 (32.1)	61 (36.5)	39 (33.3)	75 (39.9)
筋骨格系及び結合組織障害	0	1 (4.8)	43 (39.4)	72 (43.1)	43 (36.8)	73 (38.8)
感染症及び寄生虫症	3 (37.5)	12 (57.1)	27 (24.8)	55 (32.9)	30 (25.6)	67 (35.6)
血液及びリンパ系障害	0	7 (33.3)	20 (18.3)	59 (35.3)	20 (17.1)	66 (35.1)
臨床検査	2 (25.0)	3 (14.3)	25 (22.9)	63 (37.7)	27 (23.1)	66 (35.1)
神経系障害	0	2 (9.5)	47 (43.1)	63 (37.7)	47 (40.2)	65 (34.6)
血管障害	1 (12.5)	5 (23.8)	7 (6.4)	42 (25.1)	8 (6.8)	47 (25.0)
腎及び尿路障害	0	2 (9.5)	4 (3.7)	33 (19.8)	4 (3.4)	35 (18.6)
精神障害	0	2 (9.5)	6 (5.5)	25 (15.0)	6 (5.1)	27 (14.4)
心臓障害	1 (12.5)	5 (23.8)	7 (6.4)	21 (12.6)	8 (6.8)	26 (13.8)
眼障害	0	4 (19.0)	2 (1.8)	22 (13.2)	2 (1.7)	26 (13.8)
傷害、中毒及び処置合併症	2 (25.0)	3 (14.3)	6 (5.5)	19 (11.4)	8 (6.8)	22 (11.7)
肝胆道系障害	0	0	6 (5.5)	11 (6.6)	6 (5.1)	11 (5.9)
内分泌障害	0	2 (9.5)	2 (1.8)	7 (4.2)	2 (1.7)	9 (4.8)
耳及び迷路障害	0	0	0	7 (4.2)	0	7 (3.7)
生殖系及び乳房障害	0	1 (4.8)	2 (1.8)	6 (3.6)	2 (1.7)	7 (3.7)
免疫系障害	0	0	2 (1.8)	4 (2.4)	2 (1.7)	4 (2.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	1 (4.8)	3 (2.8)	3 (1.8)	3 (2.6)	4 (2.1)
外科及び内科処置	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (0.5)

機構は、①小児は一般に成人に比して体重あたりの総水分量は多く、細胞内液に比して細胞外液の割合が大きい一方で、細胞外液量の絶対量が少なく、輸液に対する安全域が狭いため、成人と同様の調製方法（投与液量）での安全性の懸念は理解できること、②臨床試験における規定内容では他の年齢の症例に比べて投与液が高濃度となる可能性は示唆されていないこと、及び③臨床試験において希釈液量を 10mL まで減量した 24 カ月齢以下の症例は極めて限られているものの、現時点で安全性上の問題は認められていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項及び適用上の注意の項に本薬の調製方法を記載し、24 カ月齢以下の患者では、希釈に用いる生理食塩液を 10mL まで減量できる旨を設定することは可能と判断した。

(5) 化学療法開始時間について

申請者は、本薬の投与開始と化学療法の開始時間との関係について、以下のように説明した。

一般に化学療法を予定している造血器腫瘍及び固形腫瘍患者では、TLS 発症を予防することが临床上重要である。化学療法による TLS が発症する時期は化学療法開始後 2～4 日目で

あり (Contrib Nephrol 2005; 147: 61-8 他)、TLS が発症する可能性の高い期間に本薬を投与する必要があることから、本薬投与開始後 24 時間以内に化学療法を施行するよう設定することで、TLS を発症する可能性が高い時期が本薬投与期間中に含まれることになると考える。また、患者の血中尿酸値が十分低下していない状況で化学療法を開始すると、腫瘍崩壊により生じた大量の尿酸が腎臓へ大きな負担をかける可能性が高いため、臨床試験と同様に、本薬初回投与後 4 時間の血中尿酸値が低値を示していることを確認した後、化学療法を実施することを推奨する。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬の初回投与後 4 時間以上 24 時間以内に化学療法を実施すること。」の旨を記載する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 2 コース以上の投与について

機構は、本薬投与時の抗ラスブリカーゼ抗体の発現を踏まえ (「4) 抗ラスブリカーゼ抗体について」の項参照)、本薬を 2 コース以上投与 (以下、再投与) した場合に懸念される事項について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第 II 相試験 (EFC4983 試験、EFC5339 試験) を統合した報告書において、他の尿酸分解薬投与歴のある患者 (Pre-treated 群、成人 13 例及び小児 6 例) における有害事象の発現率及び重症度、並びに重篤な有害事象は、本薬を初めて投与された患者 (Naïve 群、成人 98 例及び小児 10 例) と類似しており、過敏症反応、溶血反応を含む有害事象も増加傾向はなかった (「3) 安全性について」の項参照)。また、EFC4983 試験の全患者及び EFC5339 試験の約 90% の患者は有効例と判定され、Pre-treated 群と Naïve 群の有効率は同様であり (下表)、Pre-treated 群で本薬の有効性は減弱されなかった。ただし、再投与患者は 19 例と少数であったため、本薬の再投与時の安全性及び有効性が確認されたとは言い難く、本薬の再投与は推奨できないと考える。

初回及び再投与患者における有効性の結果

	EFC4983			EFC5339				
	Pretreated	Naïve	小児	Pretreated 成人	合計	小児	Naïve 成人	合計
有効例 [(n/N) (%)]	10/10 (100)	23/23 (100)	5/6 (83.3)	3/3 (100)	8/9 (88.9)	10/10 (100)	67/75 (89.3)	77/85 (90.6)

機構は、本薬が再投与された症例での有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験における本薬 (他の尿酸分解薬は含まない) の再投与例は、海外臨床試験 (LTS3025 試験、LTS3256 試験、LTS3257 試験) で 83 例認められた。有効性については、血中尿酸値データが収集されていた一部の症例 (LTS3025 試験及び LTS3256 試験の 9 例) のみを対象に事後的に検討した結果、いずれも有効例であった。また、安全性に関しては、重篤な有害事象 (下表) のうち、因果関係が否定されなかった事象は「過敏症」(1 コース目 0 例、2 コース目 1/83 例 (1.2%)、3 コース以上 2/19 例 (10.5%)) のみであり、抗ラスブリカーゼ抗体が本薬初回投与後 14 日目以降に発現する可能性も考え合わせると、本薬の再投与は安全性の面から推奨できない。

再投与例における重篤な有害事象 (LTS3025 試験、LTS3256 試験及び LTS3257 試験)

事象名	1 コース目 (n=83)		2 コース目 (n=83)		3 コース以上 (n=19)	
	全 Grade {n (%)}	Grade 3/4 {n (%)}	全 Grade {n (%)}	Grade 3/4 {n (%)}	全 Grade {n (%)}	Grade 3/4 {n (%)}
重篤な有害事象	10 (12.0)	10 (12.0)	17 (20.5)	16 (19.3)	5 (26.3)	3 (15.8)
発熱性好中球減少症	4 (4.8)	4 (4.8)	0	0	0	0
呼吸窮迫	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
好中球減少性敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
疾患進行	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.0)	4 (4.8)	2 (10.5)	2 (10.5)

腎不全	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
帯状疱疹	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
発熱	1 (1.2)	0	0	0	0	0
盲腸炎	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディ フィシル大腸炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
胃腸出血	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
過敏症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (10.5)	0
関節痛	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
急性腎不全	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
血胸	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
血小板減少症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
呼吸停止	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
呼吸不全	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0
TLS	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
心停止	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0
心不全	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
多臓器不全	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
頭蓋内出血	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
肺炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
貧血	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
腹水	0	0	0	0	1 (5.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (5.3)	0
良性頭蓋内圧亢進	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)

機構は、抗ラスブリカーゼ抗体の発現例に本薬を投与した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

LTS3257 試験における本薬再投与例で、再投与前後の両時点で抗ラスブリカーゼ抗体測定結果の得られている 42 例のうち、6 例（15%）が再投与前に陽性であった。この 6 例中 4 例で再投与時の有効性は判定されていないが、安全性については、4 例中 2 例で重篤なアレルギー反応が認められ、発現した有害事象は本薬と因果関係ありと判定された。他の 2 例の詳細は不明であった。

また機構は、転院等により本薬の投与歴が不明な症例の場合に対する、本薬投与の適否の判断・対応について見解を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬はがん化学療法実施時に用いられるため、仮に患者が転院した場合でも、転院先の医療機関での問診時（患者又は代諾者）に転院元の医療機関での治療内容を確認でき、化学療法施行例の場合には、転院元の医療機関への問合せにより、本薬の治療歴はほとんど確認できると考える。本薬の適用が必要と判断されるにもかかわらず投与歴が確認できない場合には、本薬が再投与される可能性は否定できないが、過敏症反応の発症等のリスク及び速やかな血中尿酸値の低下によるベネフィットを考慮した上で、担当医が使用の適否を判断することとなる。

機構は、やむを得ず本薬の再投与が必要となる症例や、転院等によって投与歴が不明となる症例も存在することから、当該症例に対する本薬の使用を一律に制限することは適切ではないと考えるものの、現時点では、①本薬が再投与された症例数は限定的であること、②本薬投与後に認められた抗ラスブリカーゼ抗体の一部は中和抗体であるため有効性に懸念があること、③抗ラスブリカーゼ抗体陽性例に再投与した際、重篤な有害事象が認められているため安全性に懸念があることから、少なくとも抗体発現の有無が確認できない状況下では、再投与は推奨できないと考える。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「本薬を再投与した際の実効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起するとともに、本薬再投与患者における抗体発現状況等について、製造販売後に引き

続き情報収集する必要があると考える。

なお、機構は、上記のような症例に対しては、臨床上、抗ラスブリカーゼ抗体の検査が必要となる場合があると考えるが、臨床現場において抗ラスブリカーゼ抗体検査が必要とされた時の申請者の対応について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

抗ラスブリカーゼ抗体の発現と過敏症反応等の有害事象との関連性が認められていないため、当該抗体の測定は臨床的意義に乏しく、本邦での抗体測定の開発計画はないこと、また緊急性を要する測定依頼が想定されるが、結果が得られるまでに時間を要することなどから、抗体測定を希望する医療機関に対しては、これらの状況を十分に説明し、抗体測定の希望には応じられない旨を伝える。

機構は、製造販売後の使用状況に応じて、抗ラスブリカーゼ抗体測定方法の開発を検討する必要があると考えるが、この点については専門協議で議論したい。

(7) アロプリノールとの併用について

国内第Ⅱ相試験（ACT5080 試験、ARDS290 試験）では、アロプリノールは併用禁止とされていた。

申請者は、本薬とアロプリノールの併用について、以下のように説明した。

本薬とアロプリノールの同時併用では、各薬剤の作用機序の特長が生かされないこと等から、両剤が同時併用される可能性はないと考える。また、アロプリノールが有効でなかった場合、アロプリノールの治療に耐えられない場合又は化学療法開始後に予期せず血中尿酸値が急激に上昇した場合には、本薬による血中尿酸値の管理を必要とし、アロプリノールに続き本薬を併用せざるを得ない状況であり、当該使用方法について、数件の症例報告（Pharmacotherapy 2006; 26: 806-12）もある。さらに、EFC4978 試験で設定された、本薬及びアロプリノールの逐次併用を含め、医療現場では患者の状態に応じて、医師の判断により本薬とアロプリノールを組み合わせ投与する可能性は否定できない。

機構は、本薬とアロプリノールがやむを得ず併用される可能性は理解するものの、併用時の安全性情報は乏しいため、両剤の併用は推奨できないと考える。ただし、製造販売後には、EFC4978 試験で検討されたレジメン等で両剤が併用される可能性もあることから、アロプリノール併用例での安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(8) 化学療法開始後の予期せぬ急激な血中尿酸値の上昇に対する治療的投与について

機構は、化学療法前に本薬が投与されず、化学療法期間中に血中尿酸値が急激に上昇した患者へ本薬が投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

医療現場では、化学療法開始前に血中尿酸値を管理する必要があると判断された患者でも、化学療法開始後に予期せぬ急激な血中尿酸値の上昇を経験する可能性がある。このような患者に対する投与（以下、救済投与）においても、本薬は速やかな血中尿酸値の低下が期待できると考えるが、当該治療目的で本薬を使用した経験は臨床試験には存在せず、海外製造販売後の安全性情報からも確認できないことから、有効性及び安全性は不明である。以上より、本薬は化学療法開始前の使用が推奨されるが、作用機序及び臨床試験における血中尿酸値の低下効果から、救済投与が必要な患者に対しては、リスク・ベネフィットを考慮し、慎重に投与することは可能と考える。

機構は、本薬の救済投与としての情報がないため、救済目的の使用は推奨できないと考える。ただし、TLS の発症は必ずしも的確に予測できないため、製造販売後に救済投与された症例があれば情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(9) 過量投与について

海外での製造販売後の事例として報告された 2 例の過量投与例について、申請者は以下のように説明した。

当該症例では、いずれも偶発的に過量投与された。1例は生後16日の白血病の乳児で、0.60mg (0.20mg/kg) 投与すべきところ、1.2mg が1回投与されたが、副作用の発現はなかった。また、他の1例はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の69歳で、10.5mg (0.15mg/kg) 投与すべきであったが、70mg が1回投与され、非重篤な検査値異常が複数報告されたものの、過量投与による症状や徴候の報告はなかった。

機構は、本薬の過量投与により、過酸化水素濃度の上昇を介した溶血反応を惹起するおそれがあることから、適正使用を徹底する必要があると考える。また、申請者が作成・配布を予定している、医療従事者向けの適正使用のための資材等を用いて適切に注意喚起すべきと考える。

8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の重要なリスクは、①アナフィラキシーショックを含む過敏症の発現リスクがあること、②G6PD欠損患者では溶血性貧血を引き起こし易く、メトヘモグロビン血症又は溶血性貧血の発現リスクがあること、③国内臨床試験では再投与例はなく、また海外でも再投与例は少ないため、本薬再投与時のデータが十分ではないことである、と説明している。

機構は、製造販売後の調査計画を示すよう求め、申請者は以下のように説明した。

調査項目として、①患者背景(溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例のみ、G6PD欠損症の有無)、②本薬使用直前・直後の悪性腫瘍に対する治療内容、③本薬及び併用薬剤の投与状況、④臨床検査値及び有害事象を設定し、観察期間を最終投与後1カ月まで、調査予定期間を3年間とする連続調査方式の使用成績調査を実施する。また、本邦におけるG6PD欠損症の発症率、並びにメトヘモグロビン血症及び溶血性貧血の発現率は極めて低いこと、また本薬の投与対象患者が少ないことから、調査予定症例数の設定にあたっては実施可能性も考慮し、国内臨床試験におけるGrade3以上の過敏症反応の発現率(2.5%)と同一頻度で発現する副作用を95%の確率で1例検出するために必要な症例数(120例)を基に、安全性解析対象症例として200例と設定した。

なお、使用成績調査期間終了後に、全納入施設に対して再投与例の有無を確認し、再投与が確認された場合には、本薬の投与状況及び過敏症反応を中心とした有害事象の発現状況について、レトロスペクティブに調査を行う。ただし、使用成績調査期間中に再投与例が確認された場合は、随時詳細に調査する。また、妊産婦への投与及び放射線療法に伴う高尿酸血症に対する本薬の使用例が確認された場合も、可能な限り詳細に調査し、当該症例における本薬の安全性を検討する。

機構は、本薬の日本人患者での情報は限られていることから、製造販売後調査では、申請者の提示した調査項目に加え、①血液透析を要する腎機能障害の回避に関する情報を収集すること、②メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血が認められた場合には、過酸化水素の内因性除去機構であるG6PDやグルタチオンペルオキシダーゼの遺伝的欠損等の有無を確認すること、③本薬が救済投与された症例の情報収集を行い、適切に情報提供すること、④本薬の再投与例における抗ラスブリカーゼ抗体発現状況を確認すること、が必要と考える。また、アロプリノールとの併用や本薬の用量の情報を収集し、更なる最適化のための臨床開発の必要性を検討すべきと考える。

調査項目、症例数等の調査計画については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象

安全性評価のために提出された資料における国内及び海外臨床試験のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、それ以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

なお、有害事象の因果関係が「likely」、「unlikely」、「no」又は「unknown」のいずれかで

評価された TDR2681 試験、ACT2694 試験、ACT2511 試験、EFC2975 試験、LTS3025 試験、LTS3256 試験及び LTS3257 試験については、「likely」、「unlikely」及び「unknown」と判断されたものを因果関係が否定できない有害事象として集計した。

1) 国内第 I 相試験 (試験番号 TDU4730)

本薬 0.05mg/kg 群 0/6 例 (0%)、0.10mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、0.15mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、0.20mg/kg 群 1/6 例 (16.7%)、プラセボ群 1/8 例 (12.5%) に有害事象が発現した。2 例以上に認められた有害事象は、0.10mg/kg 群の頭痛 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験 (試験番号 ACT5080)

本薬 0.15mg/kg 群 15/15 例 (100%)、0.20mg/kg 群 15/15 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率20%以上)

有害事象名	0.15mg/kg 群 (N=15) [n (%)]		0.20mg/kg 群 (N=15) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
ALT増加	14 (93.3)	10 (66.7)	14 (93.3)	11 (73.3)
脱毛症	13 (86.7)	0	14 (93.3)	0
リンパ球数減少	13 (86.7)	12 (80.0)	13 (86.7)	12 (80.0)
白血球数減少	14 (93.3)	13 (86.7)	13 (86.7)	13 (86.7)
AST増加	14 (93.3)	5 (33.3)	12 (80.0)	7 (46.7)
好中球数減少	14 (93.3)	14 (93.3)	12 (80.0)	11 (73.3)
悪心	11 (73.3)	0	11 (73.3)	0
γ-GTP増加	12 (80.0)	2 (13.3)	10 (66.7)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	7 (46.7)	1 (6.7)	10 (66.7)	3 (20.0)
嘔吐	10 (66.7)	0	10 (66.7)	0
血中アルブミン減少	6 (40.0)	0	9 (60.0)	0
便秘	8 (53.3)	0	8 (53.3)	0
アンチトロンビンⅢ減少	5 (33.3)	0	7 (46.7)	1 (6.7)
血中ナトリウム減少	4 (26.7)	1 (6.7)	7 (46.7)	0
血中尿素増加	3 (20.0)	0	7 (46.7)	0
食欲不振	5 (33.3)	2 (13.3)	7 (46.7)	2 (13.3)
血中LDH増加	7 (46.7)	2 (13.3)	6 (40.0)	1 (6.7)
発熱	6 (40.0)	0	6 (40.0)	0
腹痛	4 (26.7)	1 (6.7)	6 (40.0)	0
血小板数減少	10 (66.7)	7 (46.7)	5 (33.3)	3 (20.0)
口内炎	6 (40.0)	1 (6.7)	5 (33.3)	0
頭痛	3 (20.0)	0	5 (33.3)	0
ヘモグロビン減少	5 (33.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	4 (26.7)
下痢	8 (53.3)	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (6.7)
感染	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (13.3)
血中カリウム減少	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	0
血中フィブリノゲン減少	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (26.7)	3 (20.0)
背部痛	4 (26.7)	0	4 (26.7)	0
クッシング様	1 (6.7)	0	3 (20.0)	0
好中球数増加	0	0	3 (20.0)	0
穿刺部位疼痛	1 (6.7)	0	3 (20.0)	0
総蛋白減少	1 (6.7)	0	3 (20.0)	0
注射部位血管外漏出	0	0	3 (20.0)	0
播種性血管内凝固	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
鼻出血	5 (33.3)	0	3 (20.0)	1 (6.7)

貧血	7 (46.7)	6 (40.0)	3 (20.0)	2 (13.3)
蕁麻疹	3 (20.0)	0	3 (20.0)	0
血中カルシウム減少	3 (20.0)	0	2 (13.3)	0
倦怠感	3 (20.0)	0	2 (13.3)	0
低ナトリウム血症	4 (26.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)
発熱性好中球減少症	4 (26.7)	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
血中カリウム増加	3 (20.0)	0	1 (6.7)	0
血中リン増加	3 (20.0)	0	1 (6.7)	0
高ビリルビン血症	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
体重減少	5 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	0
低アルブミン血症	4 (26.7)	0	1 (6.7)	0
リンパ球数増加	3 (20.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、0.15mg/kg 群では 1/15 例 (6.7%) に認められ、内訳は脳ヘルニア、脳出血及び脳浮腫であった。これらすべての事象について、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬初回投与から初回化学療法実施前に発現した有害事象は、0.15mg/kg 群で 4/15 例 (26.7%)、0.20mg/kg 群で 6/15 例 (40.0%) に認められた。このうち、2 例以上に認められた有害事象は、0.20mg/kg 群の好中球数減少 2 例 (13.3%) であった。

3) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 ARD5290)

本薬 0.15mg/kg 群 25/25 例 (100%)、0.20mg/kg 群 25/25 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象 (発現率 20%以上)			
	0.15mg/kg 群 (N=25) [n (%)]		0.20mg/kg 群 (N=25) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	25 (100)	25 (100)	25 (100)	24 (96.0)
白血球数減少	24 (96.0)	22 (88.0)	22 (88.0)	21 (84.0)
好中球数減少	22 (88.0)	22 (88.0)	19 (76.0)	19 (76.0)
リンパ球数減少	16 (64.0)	15 (60.0)	18 (72.0)	15 (60.0)
脱毛症	20 (80.0)	0	18 (72.0)	0
悪心	12 (48.0)	0	15 (60.0)	1 (4.0)
AST増加	6 (24.0)	0	11 (44.0)	1 (4.0)
便秘	10 (40.0)	4 (16.0)	11 (44.0)	3 (12.0)
血小板数減少	8 (32.0)	4 (16.0)	9 (36.0)	3 (12.0)
嘔吐	6 (24.0)	0	9 (36.0)	0
ALT増加	7 (28.0)	1 (4.0)	8 (32.0)	1 (4.0)
倦怠感	7 (28.0)	0	8 (32.0)	0
口内炎	3 (12.0)	0	8 (32.0)	1 (4.0)
食欲不振	7 (28.0)	1 (4.0)	8 (32.0)	1 (4.0)
ヘモグロビン減少	11 (44.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	0
発熱	4 (16.0)	0	6 (24.0)	1 (4.0)
血中ALP増加	4 (16.0)	0	5 (20.0)	0
血中LDH増加	5 (20.0)	0	5 (20.0)	1 (4.0)
高血糖	6 (24.0)	2 (8.0)	5 (20.0)	1 (4.0)
貧血	4 (16.0)	2 (8.0)	5 (20.0)	3 (12.0)
下痢	8 (32.0)	0	4 (16.0)	0
浮腫	5 (20.0)	0	4 (16.0)	0
血中ビリルビン増加	7 (28.0)	0	3 (12.0)	0
低カリウム血症	5 (20.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)

発疹	5 (20.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	0
頭痛	5 (20.0)	0	2 (8.0)	0
不眠症	5 (20.0)	0	2 (8.0)	0

重篤な有害事象は、0.15mg/kg 群では 1/25 例 (4.0%) に認められ、不安定狭心症であった。0.20mg/kg 群では 2/25 例 (8.0%) に認められ、内訳は肝酵素上昇、敗血症／敗血症性ショックが各 1 例 (4.0%) であった。このうち、0.20mg/kg 群の肝酵素上昇は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、0.20mg/kg 群で 1/25 例 (4.0%) に認められ、肝酵素上昇及び血中 LDH 増加であった。

本薬初回投与から初回化学療法実施前に発現した有害事象は、0.15mg/kg 群で 2/25 例 (8.0%)、0.20mg/kg 群で 6/25 例 (24.0%) に認められた。このうち、2 例以上に認められた有害事象は、0.20mg/kg 群の過敏症及び発疹が各 2 例 (8.0%) であった。

4) 海外第 I 相試験 (試験番号 TDR2681)

本薬単回投与 (0.05mg/kg 群、0.10mg/kg 群、0.15mg/kg 群、0.20mg/kg 群) では有害事象は認められなかった。反復投与では、0.10mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、0.15mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、0.20mg/kg 群 0/4 例 (0%) に有害事象が発現した。

重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 海外第 II 相試験 (試験番号 ACT2694)

本薬 0.15mg/kg 群 11/12 例 (91.7%)、0.20mg/kg 群 119 例/119 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20% 以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象 (発現率 20% 以上)			
	0.15mg/kg 群 (N=12) [n (%)]		0.20mg/kg 群 (N=119) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	11 (91.7)	8 (66.7)	119 (100)	74 (62.2)
嘔吐	8 (66.7)	0	72 (60.5)	3 (2.5)
発熱	6 (50.0)	2 (16.7)	52 (43.7)	8 (6.7)
悪心	5 (41.7)	0	44 (37.0)	3 (2.5)
下痢	2 (16.7)	0	40 (33.6)	1 (0.8)
頭痛	6 (50.0)	0	26 (21.8)	0
粘膜の炎症	3 (25.0)	1 (8.3)	26 (21.8)	11 (9.2)
腹痛	2 (16.7)	0	26 (21.8)	3 (2.5)
便秘	2 (16.7)	0	25 (21.0)	1 (0.8)
発疹	3 (25.0)	1 (8.3)	16 (13.4)	1 (0.8)
脱毛症	4 (33.3)	0	7 (5.9)	0
体重減少	3 (25.0)	0	3 (2.5)	2 (1.7)
口腔内痛	3 (25.0)	0	0	0

重篤な有害事象 (同一患者に同一事象が複数回発現した場合、最初に発現した事象のみで集計された。) は、0.15mg/kg 群では 5/12 例 (41.7%) に認められ、内訳は発熱及び細菌性敗血症が各 2 例 (16.7%)、敗血症、腹痛及び糖尿病が各 1 例 (8.3%) であった。0.20mg/kg 群では 53/119 例 (44.5%) に認められ、内訳は発熱が 23 例 (19.3%)、粘膜の炎症が 7 例 (5.9%)、好中球減少症が 6 例 (5.0%)、敗血症が 6 例 (5.0%)、菌血症が 3 例 (2.5%) 等であった。このうち、0.15mg/kg 群の発熱及び糖尿病 (各 1 例、8.3%)、0.20mg/kg 群の発熱 (8 例、6.7%)、好中球減少症 (5 例、4.2%)、菌血症、粘膜の炎症、敗血症 (各 2 例、1.7%) 等は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は 0.20mg/kg 群で 1/119 例 (0.8%) に認められ、安静時呼吸困難及び気管支痙攣であった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 ACT2511)

本薬 0.15mg/kg 群 103/107 例 (96.3%) に有害事象が発現した。発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	0.15mg/kg 群 (N=107) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	103 (96.3)	34 (31.8)
嘔吐	45 (42.1)	0
発熱	41 (38.3)	8 (7.5)
腹痛	37 (34.6)	4 (3.7)
頭痛	33 (30.8)	1 (0.9)
便秘	26 (24.3)	1 (0.9)

重篤な有害事象は、25/107 例 (23.4%) に認められ、内訳は発熱が 9 例 (8.4%)、急性腎不全が 3 例 (2.8%)、好中球減少症が 3 例 (2.8%)、腫瘍崩壊症候群が 2 例 (1.9%)、頻脈性不整脈が 2 例 (1.9%) 等であった。このうち、急性腎不全 (2 例、1.9%)、急性肺水腫、呼吸困難、腎炎、頻脈性不整脈及び溶血 (各 1 例、0.9%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は 2/107 例 (1.9%) に認められ、内訳はアレルギー性皮膚炎及び急性腎不全が各 1 例 (0.9%) であった。

7) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 EFC2975)

本薬 0.20mg/kg 群 26 例/27 例 (96.3%)、アロプリノール群 25 例/25 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	本薬群 (N=27) [n (%)]		アロプリノール群 (N=25) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	26 (96.3)	15 (55.6)	25 (100.0)	18 (72.0)
嘔吐	15 (55.6)	1 (3.7)	9 (36.0)	1 (4.0)
発熱	11 (40.7)	0	8 (32.0)	1 (4.0)
悪心	9 (33.3)	1 (3.7)	6 (24.0)	2 (8.0)
下痢	8 (29.6)	0	4 (16.0)	1 (4.0)
背部痛	8 (29.6)	0	8 (32.0)	0
頭痛	7 (25.9)	0	3 (12.0)	0
易刺激性	5 (18.5)	0	5 (20.0)	0
粘膜の炎症	3 (11.1)	0	8 (32.0)	3 (12.0)
鼻出血	3 (11.1)	0	6 (24.0)	0

重篤な有害事象は、本薬群では 4/27 例 (14.8%) に認められ、内訳は嘔吐が 2 例 (7.4%)、下痢、口内炎、発熱、溶血及び痙攣が各 1 例 (3.7%) であった。アロプリノール群では 8/25 例 (32.0%) に認められ、内訳は発熱が 2 例 (8.0%)、嘔吐、シェードモナス性敗血症、凝血異常、口腔内出血、喉頭痙攣、好中球減少症、高血糖、髄膜炎、脱水、低血圧、頭蓋内出血、脳ヘルニア、脳出血、脳浮腫及び敗血症が各 1 例 (4.0%) であった。このうち、本薬群の溶血、嘔吐及び痙攣 (各 1 例、3.7%)、アロプリノール群の嘔吐、脱水及び低血圧 (各

1 例、3.7%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本薬群で 1/27 例 (3.7%) に認められ、溶血であった。

8) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 EFC4982)

本薬 0.20mg/kg 群 100/100 例 (100%) に有害事象が発現した。発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象 (発現率 20%以上)	
	0.15mg/kg 群	
	(N=100) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	100 (100)	88 (88.0)
ヘモグロビン	94 (94.0)	37 (37.0)
血中LDH	86 (86.0)	9 (9.0)
血中リン	76 (76.0)	16 (16.0)
好中球数	65 (65.0)	53 (53.0)
血小板数	52 (52.0)	17 (17.0)
血中カリウム	52 (52.0)	11 (11.0)
悪心	47 (47.0)	3 (3.0)
好中球減少症	42 (42.0)	42 (42.0)
頭痛	40 (40.0)	2 (2.0)
発熱	40 (40.0)	5 (5.0)
好中球減少性感染	39 (39.0)	29 (29.0)
嘔吐	33 (33.0)	4 (4.0)
貧血	29 (29.0)	29 (29.0)
白血球数	27 (27.0)	20 (20.0)
脱毛症	25 (25.0)	2 (2.0)
無力症	24 (24.0)	9 (9.0)
下痢	20 (20.0)	4 (4.0)
血中カルシウム	20 (20.0)	1 (1.0)
心血管障害	20 (20.0)	10 (10.0)

重篤な有害事象は、42/100 例 (42.0%) に認められ、内訳は有熱性骨髄無形成が 14 例 (14.0%)、発熱性好中球減少症が 11 例 (11.0%)、貧血が 10 例 (10.0%)、無力症が 6 例 (6.0%)、発熱が 5 例 (5.0%) 等であった。このうち、肝機能異常、肝酵素上昇、血中 LDH 増加、心房細動及び二次性高血圧 (各 1 例、1.0%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、4/100 例 (4.0%) に認められ、内訳は肝酵素上昇が 2 例 (2.0%)、AST 増加、胃腸出血、下部消化管出血、肝機能異常、肝機能検査異常及び血中 LDH 増加が各 1 例 (1.0%) であった。

9) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 EFC4983)

Pre-treated 群 10/10 例 (100%) に、Naive 群 20/23 例 (87.0%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象 (発現率 20%以上)	
	Pre-treated 群	
	(N=10) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	10 (100)	8 (80.0)
血小板減少症	4 (40.0)	4 (40.0)
高リン酸塩血症	3 (30.0)	0
血中LDH増加	1 (10.0)	1 (10.0)
貧血	7 (70.0)	6 (60.0)

有害事象名	Naive 群	
	(N=23) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	20 (87.0)	18 (78.3)
血小板減少症	9 (39.1)	8 (34.8)
高リン酸塩血症	8 (34.8)	1 (4.3)
血中LDH増加	7 (30.4)	3 (13.0)
貧血	7 (30.4)	4 (17.4)

血中ALP増加	0	0	5 (21.7)	0
白血球減少症	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (21.7)	5 (21.7)
低ナトリウム血症	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (17.4)	2 (8.7)
高窒素血症	2 (20.0)	0	3 (13.0)	0
低カリウム血症	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (13.0)	0
低カルシウム血症	4 (40.0)	0	3 (13.0)	0
発熱性好中球減少症	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (13.0)	3 (13.0)
無力症	2 (20.0)	0	3 (13.0)	1 (4.3)
AST増加	2 (20.0)	0	2 (8.7)	0
高血糖	3 (30.0)	0	2 (8.7)	1 (4.3)
便秘	2 (20.0)	0	2 (8.7)	1 (4.3)
血中クレアチニン増加	2 (20.0)	0	1 (4.3)	0
呼吸困難	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (4.3)	1 (4.3)
低蛋白血症	2 (20.0)	0	1 (4.3)	0
粘膜の炎症	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0

重篤な有害事象は、Pre-treated 群では 4/10 例 (40.0%) に認められ、内訳は血小板減少症が 2 例 (20.0%) 等であった。Naive 群では 8/23 例 (34.8%) に認められ、内訳は血小板減少症が 2 例 (8.7%)、好中球減少性感染が 2 例 (8.7%)、発熱性好中球減少症が 2 例 (8.7%) 等であった。これらすべての事象について、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Naive 群では認められなかった。Pre-treated 群の 1 例は、本薬の過量投与により治験が中止されたが、過量投与に関連する有害事象の発現は報告されなかった。

10) 海外第IV相試験 (試験番号 EFC5339)

Pre-treated 群 9/9 例 (100%)、Naive 群の 85/85 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	Pre-treated 群		Naive 群	
	(N=9) [n (%)]		(N=85) [n (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	9 (100)	9 (100)	85 (100)	81 (95.3)
悪心	2 (22.2)	0	51 (60.0)	0
血小板減少症	8 (88.9)	7 (77.8)	51 (60.0)	51 (60.0)
貧血	7 (77.8)	6 (66.7)	51 (60.0)	42 (49.4)
好中球減少症	6 (66.7)	5 (55.6)	48 (56.5)	46 (54.1)
下痢	4 (44.4)	0	42 (49.4)	1 (1.2)
高血糖	4 (44.4)	2 (22.2)	38 (44.7)	7 (8.2)
低カリウム血症	6 (66.7)	4 (44.4)	37 (43.5)	15 (17.6)
疲労	2 (22.2)	0	36 (42.4)	4 (4.7)
発熱	3 (33.3)	0	35 (41.2)	3 (3.5)
嘔吐	2 (22.2)	0	35 (41.2)	1 (1.2)
低カルシウム血症	3 (33.3)	0	33 (38.8)	9 (10.6)
末梢性浮腫	0	0	32 (37.6)	3 (3.5)
粘膜の炎症	1 (11.1)	0	30 (35.3)	0
便秘	2 (22.2)	0	29 (34.1)	0
低アルブミン血症	0	0	27 (31.8)	4 (4.7)
頻脈	3 (33.3)	0	26 (30.6)	0
頭痛	2 (22.2)	1 (11.1)	24 (28.2)	0
発疹	2 (22.2)	0	23 (27.1)	2 (2.4)
AST増加	4 (44.4)	0	22 (25.9)	6 (7.1)
ALT増加	3 (33.3)	1 (11.1)	22 (25.9)	5 (5.9)
低血圧	2 (22.2)	0	21 (24.7)	4 (4.7)

カテーテル留置部位疼痛	0	0	20 (23.5)	0
低ナトリウム血症	2 (22.2)	1 (11.1)	20 (23.5)	2 (2.4)
低リン酸血症	2 (22.2)	1 (11.1)	20 (23.5)	8 (9.4)
不眠症	0	0	20 (23.5)	0
悪寒	0	0	19 (22.4)	0
食欲不振	3 (33.3)	1 (11.1)	19 (22.4)	0
低マグネシウム血症	1 (11.1)	0	18 (21.2)	1 (1.2)
敗血症	0	0	18 (21.2)	16 (18.8)
脱毛症	0	0	17 (20.0)	1 (1.2)
発熱性好中球減少症	2 (22.2)	2 (22.2)	17 (20.0)	12 (14.1)
腹痛	3 (33.3)	0	17 (20.0)	2 (2.4)
不安	3 (33.3)	0	16 (18.8)	0
四肢痛	2 (22.2)	1 (11.1)	9 (10.6)	1 (1.2)

重篤な有害事象は、Pre-treated 群では 6/10 例 (60.0%) に認められた。Naive 群では 33/85 例 (38.8%) に認められ、内訳は好中球減少性感染が 6 例 (7.1%)、発熱性好中球減少症が 6 例 (7.1%)、左室機能不全が 3 例 (3.5%)、血中ビリルビン増加が 2 例 (2.4%)、好中球減少性敗血症が 2 例 (2.4%)、敗血症が 2 例 (2.4%) 等であった。このうち、Naive 群の AST 増加、腫瘍崩壊症候群、溶血及び痙攣 (各 1 例、1.2%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、Naive 群では 5/85 例 (5.9%) に認められ、内訳は AST 増加、パニック発作、骨痛、徐脈及び痙攣が各 1 例 (1.2%) であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、Naive 群では 1/85 例 (1.2%) に認められ、内訳は血中ビリルビン増加及び溶血が 1 例 (1.2%) であった。

11) 海外 PK 試験 (試験番号 PKM6638)

本薬 0.15mg/kg 群の 13/13 例 (100%)、0.20mg/kg 群 12/12 例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象 (発現率 20%以上)			
	0.15mg/kg 群 (N=13) [n (%)]		0.20mg/kg 群 (N=12) [n (%)]	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	13 (100)	11 (84.6)	12 (100)	7 (58.3)
悪心	5 (38.5)	0	6 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	5 (38.5)	4 (30.8)	6 (50.0)	6 (50.0)
便秘	6 (46.2)	0	5 (41.7)	0
好中球減少症	2 (15.4)	2 (15.4)	4 (33.3)	4 (33.3)
下痢	4 (30.8)	0	3 (25.0)	0
頭痛	2 (15.4)	0	3 (25.0)	0
発熱	0	0	3 (25.0)	0
嘔吐	3 (23.1)	0	3 (25.0)	0
血小板減少症	3 (23.1)	3 (23.1)	2 (16.7)	2 (16.7)
発疹	3 (23.1)	0	2 (16.7)	0
呼吸困難	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
貧血	4 (30.8)	3 (23.1)	0	0

重篤な有害事象は、0.15mg/kg 群では 7/13 例 (53.8%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症が 3 例 (23.1%)、憩室炎、呼吸不全及び肺浸潤が各 1 例 (7.7%) であった。0.20mg/kg 群では 1/12 例 (8.3%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症であった。これらすべての事象について、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の中止に至った有害事象は、0.15mg/kg 群で 1/13 例 (7.7%) に認められ、内訳は肺

浸潤であった。

12) 海外安全性確認試験（試験番号 LTS3025）

本薬 0.20mg/kg 群 23/82 例（89.0%）に有害事象が発現した。発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	0.20mg/kg 群 (N=82) [n (%)]	
	全Grade	全Grade
全有害事象	73 (89.0)	23 (28.0)
悪心	33 (40.2)	2 (2.4)
嘔吐	23 (28.0)	1 (1.2)
発熱	17 (20.7)	2 (2.4)

重篤な有害事象は 16/82 例（19.5%）に認められ、内訳は発熱が 3 例（3.7%）、呼吸困難が 2 例（2.4%）、好中球減少症が 2 例（2.4%）、低血圧が 2 例（2.4%）等であった。このうち、呼吸困難（2 例、2.4%）、ほてり、チアノーゼ、悪寒、下痢、咳嗽、急性呼吸窮迫症候群、胸痛、心房細動、頭痛、鼻漏及び頻脈（1 例、1.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は 1/82 例（1.2%）に認められ、内訳はほてり、悪寒、咳嗽、胸痛、呼吸困難、頭痛及び鼻漏であった。

13) 海外安全性確認試験（試験番号 LTS3256）

本薬 0.20mg/kg 群 59/278 例（21.2%）に重篤な有害事象が発現した。内訳は好中球減少性敗血症が 16 例（5.8%）、発熱性好中球減少症が 11 例（4.0%）、疾患進行が 5 例（1.8%）、敗血症性ショックが 5 例（1.8%）等であった。このうち、好中球減少性敗血症（5 例、1.8%）、発熱性好中球減少症（3 例、1.1%）、敗血症性ショック（2 例、0.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

14) 海外安全性確認試験（試験番号 LTS3257）

本薬 0.20mg/kg 群 206/1069 例（19.3%）に重篤な有害事象が発現した。内訳は発熱性好中球減少症が 43 例（4.0%）、疾患進行が 36 例（3.4%）、発熱が 20 例（1.9%）、好中球減少症が 17 例（1.6%）等であった。このうち、発熱性好中球減少症（11 例、1.0%）、疾患進行（5 例、0.5%）、好中球減少性敗血症及び心停止（各 4 例、0.4%）、貧血及び痙攣（各 3 例、0.3%）、血小板減少症、呼吸停止、好中球減少症、腫瘍崩壊症候群、発熱、溶血性貧血（各 2 例、0.2%）等は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

15) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 EFC4978）

本薬 0.20mg/kg 群 92/92 例（100%）、本薬／アロプリノール群 92/92 例（100%）、アロプリノール群 90/91 例（98.9%）に有害事象が発現した。いずれかの投与群で発現率が 20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	有害事象（発現率 20%以上）					
	本薬群 (N=92) [n (%)]		本薬／アロプリノール群 (N=92) [n (%)]		アロプリノール群 (N=91) [n (%)]	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	92 (100)	85 (92.4)	92 (100)	86 (93.5)	90 (98.9)	87 (95.6)
悪心	53 (57.6)	1 (1.1)	56 (60.9)	1 (1.1)	50 (54.9)	2 (2.2)
下痢	52 (56.5)	0	52 (56.5)	4 (4.3)	51 (56.0)	3 (3.3)
血小板減少症	52 (56.5)	50 (54.3)	49 (53.3)	48 (52.2)	48 (52.7)	45 (49.5)

好中球減少症	50 (54.3)	50 (54.3)	45 (48.9)	41 (44.6)	45 (49.5)	43 (47.3)
発熱	46 (50.0)	5 (5.4)	56 (60.9)	3 (3.3)	51 (56.0)	2 (2.2)
末梢性浮腫	46 (50.0)	2 (2.2)	40 (43.5)	3 (3.3)	39 (42.9)	6 (6.6)
低カリウム血症	35 (38.0)	8 (8.7)	32 (34.8)	9 (9.8)	36 (39.6)	9 (9.9)
嘔吐	35 (38.0)	1 (1.1)	34 (37.0)	0	28 (30.8)	1 (1.1)
低カルシウム血症	31 (33.7)	9 (9.8)	41 (44.6)	10 (10.9)	44 (48.4)	14 (15.4)
貧血	31 (33.7)	25 (27.2)	31 (33.7)	19 (20.7)	43 (47.3)	31 (34.1)
高血糖	27 (29.3)	8 (8.7)	34 (37.0)	13 (14.1)	35 (38.5)	10 (11.0)
低血圧	27 (29.3)	4 (4.3)	24 (26.1)	4 (4.3)	23 (25.3)	5 (5.5)
悪寒	26 (28.3)	0	33 (35.9)	0	33 (36.3)	1 (1.1)
発疹	26 (28.3)	1 (1.1)	31 (33.7)	1 (1.1)	30 (33.0)	1 (1.1)
低アルブミン血症	25 (27.2)	6 (6.5)	24 (26.1)	1 (1.1)	27 (29.7)	2 (2.2)
低ナトリウム血症	25 (27.2)	5 (5.4)	22 (23.9)	5 (5.4)	23 (25.3)	4 (4.4)
頭痛	25 (27.2)	1 (1.1)	31 (33.7)	0	33 (36.3)	1 (1.1)
便秘	25 (27.2)	1 (1.1)	26 (28.3)	0	31 (34.1)	0
粘膜の炎症	23 (25.0)	3 (3.3)	25 (27.2)	2 (2.2)	24 (26.4)	0
発熱性好中球減少症	23 (25.0)	17 (18.5)	24 (26.1)	19 (20.7)	26 (28.6)	23 (25.3)
不安	22 (23.9)	3 (3.3)	16 (17.4)	0	16 (17.6)	0
呼吸困難	20 (21.7)	3 (3.3)	18 (19.6)	1 (1.1)	18 (19.8)	6 (6.6)
食欲不振	20 (21.7)	2 (2.2)	23 (25.0)	4 (4.3)	25 (27.5)	2 (2.2)
頻脈	20 (21.7)	1 (1.1)	23 (25.0)	0	22 (24.2)	1 (1.1)
腹痛	20 (21.7)	3 (3.3)	31 (33.7)	4 (4.3)	23 (25.3)	2 (2.2)
疲労	19 (20.7)	1 (1.1)	28 (30.4)	4 (4.3)	34 (37.4)	2 (2.2)
不眠症	17 (18.5)	0	27 (29.3)	0	34 (37.4)	0
低リン酸血症	16 (17.4)	4 (4.3)	21 (22.8)	6 (6.5)	15 (16.5)	6 (6.6)
鼻出血	16 (17.4)	1 (1.1)	15 (16.3)	2 (2.2)	20 (22.0)	0
AST増加	15 (16.3)	0	22 (23.9)	3 (3.3)	20 (22.0)	4 (4.4)
浮動性めまい	14 (15.2)	0	17 (18.5)	0	19 (20.9)	0
咽喉頭疼痛	13 (14.1)	1 (1.1)	19 (20.7)	0	9 (9.9)	0
無力症	12 (13.0)	1 (1.1)	12 (13.0)	0	19 (20.9)	2 (2.2)
ALT増加	10 (10.9)	3 (3.3)	25 (27.2)	4 (4.3)	16 (17.6)	2 (2.2)

重篤な有害事象は、本薬群では 36/92 例 (39.1%) に認められ、内訳は好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症が各 5 例 (5.4%)、発熱性好中球減少症が 4 例 (4.3%)、血小板減少症、呼吸窮迫、呼吸不全、心房細動、多臓器不全、発熱及び腹痛が各 2 例 (2.2%) 等であった。本薬／アロプリノール群では 32/92 例 (34.8%) に認められ、内訳は好中球減少性感染が 4 例 (4.3%)、発熱性好中球減少症、呼吸不全及び肺出血が各 3 例 (3.3%)、多臓器不全が 2 例 (2.2%) 等であった。アロプリノール群では 29/91 例 (31.9%) に認められ、内訳は好中球減少性感染が 8 例 (8.8%)、発熱性好中球減少症が 5 例 (5.5%)、好中球減少性敗血症及び腫瘍崩壊症候群が 3 例 (3.3%)、多臓器不全が 2 例 (2.2%) 等であった。このうち、本薬群の過敏症 (1 例、1.1%)、本薬／アロプリノール群の肝機能検査異常及び薬物過敏症 (各 1 例、1.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では 1/92 例 (1.1%) に認められ、好中球減少性敗血症及び高ビリルビン血症であった。本薬／アロプリノール群では 5/92 例 (5.4%) に認められ、内訳は呼吸不全、錯乱状態、肺出血、頻脈及び薬物過敏症が各 1 例 (1.1%) であった。アロプリノール群では 2/91 例 (2.2%) に認められ、内訳は腫瘍崩壊症候群が 2 例 (2.2%)、多臓器不全が 1 例 (1.1%) であった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審

査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1,5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営が手順書に従って実施されていない事例（治験依頼者から通知された重篤で予測できない副作用等に係る報告にかかる治験継続の適否に関する調査審議、治験実施計画書の改訂並びに当該事項が治験継続に関する被験者の意思に影響を与えらるゝとして同意説明文書を改訂することの適否に関する調査審議、治験責任医師等が審議採決に参加していたこと等）、一部の文書（治験責任医師が治験実施計画書に合意したことを証する文書）が保存されていないこと、治験責任医師が既に治験に参加していた被験者に対して上記の改訂された同意説明文書を用いて文書による再同意を取得していなかったこと等が認められた。治験依頼者において上記の治験審査委員会の運営の不備に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であったが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 本薬の臨床的位置付けについて
- ・ 本薬の効能・効果について
- ・ 本薬の用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 19 日作成

I. 申請品目

[販 売 名] ラスリテック点滴静注用 1.5mg、同 7.5mg
[一 般 名] ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 審査方針について

申請者は、本薬の承認申請について、国内第Ⅱ相試験（ACT5080 試験）をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験（ACT2694 試験及び ACT2511 試験）をブリッジング対象試験と位置付けて、海外第Ⅲ相試験（EFC2975 試験）等の海外臨床試験成績を外挿して臨床データパッケージを構築した旨を説明している。しかしながら、上記の国内外の第Ⅱ相試験には本薬の 1 日投与回数、投与日数、選択・除外基準等について多くの相違点があったため、申請者はブリッジング対象試験に登録された一部の症例の成績のみを抽出して、国内外の臨床試験成績の類似性について比較・検討を行っていた。

機構は、ブリッジング対象試験に登録された症例のうちブリッジング試験の条件に一致する一部症例の成績のみを抽出して国内外の臨床試験成績の類似性について考察することは適切ではないと考えるが、提出された臨床試験成績等により、本薬は民族的要因による影響を受け難い薬剤と判断できたことから、本申請において海外臨床試験の利用は可能と判断し、提出された国内外の臨床試験成績に基づき審査を行った。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。なお、今回のブリッジングに関する留意事項として、専門委員から以下の意見が出された。

- ブリッジング試験として計画された国内第Ⅱ相試験の用法・用量は固定されているのに対して、ブリッジング対象の海外第Ⅱ相試験は個々の患者の状態に応じて用法・用量が変更可能な設定とされているため、一般的には海外第Ⅱ相試験に登録された症例のうち国内第Ⅱ相試験で設定された用法・用量に合致する一部の症例のみを抽出することによるバイアスの影響は避けられず、二つの試験で得られた用量反応性についての確な比較検討が行えない可能性がある。しかしながら、本薬ではいずれの用量でも、血中尿酸値が管理可能であり、海外臨床試験を利用可能とする判断は結果的に許容されるものとする。

2) 有効性について

機構は、がん化学療法に伴う高尿酸血症の適切な管理により、がん化学療法の遂行が可能になると考えられるため、血中尿酸値の十分な低下が得られることを本薬の有効性の評価指標とすることは適切と判断し、当該指標を基に評価を行った。その結果、海外第Ⅲ相試験（EFC2975 試験）における血漿中尿酸 AUC_{0-96} 及び国内外の第Ⅱ相試験（ACT5080 試験、ARD5290 試験、ACT2694 試験及び ACT2511 試験）における血漿中尿酸値に基づく有

効率の結果から、本薬の有効性は示されたと判断した。

また、がん化学療法施行患者で血中尿酸値を管理することの臨床上の真の目的は、腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）に伴う急性腎不全の発症予防であることから、腎機能障害等の発症に関しても評価したが、TLSに伴う急性腎不全等の腎機能障害の発症抑制及び透析の回避は、本薬でも血中尿酸値低下作用から期待できるものの、アロプリノールとの差異は明確ではないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 既存の支持療法では高尿酸血症に対する効果が不十分な症例も存在すること、また本薬は新規作用機序を有し、アロプリノールとは異なり静脈内投与が可能であることから、本薬は新たな治療選択肢として有用と考えられる。
- 腎機能障害の回避については既存の支持療法との差異がなく、安全性及び利便性の面でも明らかなメリットがないのであれば、新規作用機序であることのみを以って、既存の支持療法に比して著しく画期的の高い薬剤とは判断できないため、過大評価・期待とならないよう、適切な情報提供が必要である。
- TLSに伴う血液透析を必要とする急性腎不全の発症頻度等は、原疾患又は治療に伴う尿酸以外の電解質異常や代謝異常、原疾患に伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）等の要因が複雑に関与した結果であるため、尿酸値のみへの作用が期待される本薬の薬効を判断する際の主要評価項目としては適切ではない。
- 異種タンパクである本薬はアナフィラキシーショック等の重篤なリスクが存在することから、本薬と既存の治療法のリスク・ベネフィットを評価するためには、TLSに伴う血液透析を必要とする急性腎不全の発症抑制等を真のエンドポイントとして評価を行うことが適切と考える。しかし、がん化学療法によって TLSに伴う血液透析を必要とする急性腎不全を発症する症例は稀であり、真のエンドポイントを用いて薬剤の有効性を検証する臨床試験の実施可能性を考慮すると、代替エンドポイントを用いた評価は止むを得ないと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬は、TLSの中でも、腫瘍崩壊に伴う急性高尿酸血症の治療及び発症抑制を目的として開発されており、尿酸に対してのみ作用すると期待されることから、血中尿酸値の管理を本薬の有効性の指標として評価することは可能と考え、提出された臨床試験成績から本薬の有効性は示されたと判断した。ただし、TLSの結果として発症する急性腎不全に対する影響については、現時点では明確な情報は得られていない。したがって、TLSの発症抑制並びに TLSに伴う急性腎不全等の腎機能障害の発症抑制及び透析回避に関しては、本薬と既存の治療法であるアロプリノールとの差異が明確ではない旨を、情報提供する必要があると判断した。

機構は、当該内容について、資材等を用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者は了承した。

3) 安全性について

機構は、本薬で注意すべき特有の有害事象として、過敏症及び溶血反応（溶血、メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血）があり、これらの事象に対しては注意を要するものの、緊急時に対応できる医療機関において、がん化学療法の知識・経験を有する医師の管理下であれば忍容可能と判断した。また、本薬の溶血反応の発現機序を考慮し、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損患者に対する十分な注意喚起が必要と考え、海外と同様に本邦においても当該患者を禁忌とする必要があると思われるが、日本人では当該患者の割合は約 0.1%と極めて低く、症候性の症例はさらに少なく非常に稀であることから（内科学

第9版（朝倉書店、2007））、本薬投与前に G6PD 欠損の有無を確定診断するための検査を必須とする必要性は低いと考えた。

専門協議において、上記の機構の判断に対して専門委員から以下の意見が出された。

- 国内試験（ACT5080 試験、ARD5290 試験）では、過敏症が比較的高頻度に認められており、国内外の臨床試験における重篤な有害事象として、1/1,153 例にアナフィラキシーショックが発現している。アナフィラキシーは直接の死因になり得ることを踏まえ、決して低頻度とは言えないことから、アナフィラキシーに関しては重大な問題として捉える必要があり、海外での製造販売後の情報をさらに詳細に解析する必要がある。
- 臨床試験及び安全性薬理試験の結果から、本薬の使用においては心臓関連事象について注意が必要である。
- メトヘモグロビン血症は稀な病態であるため、発現時の臨床症状や検査値異常、その対処法等については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- G6PD 欠損患者は、海外と同様に禁忌とすることが適切である。
- 投与開始前に確定診断のために G6PD 欠損の有無を検査することは現実的ではない。過敏症及び溶血反応の発現率は低いため、十分な注意喚起を行い、当該事象発現時に対応可能な施設においてのみ本薬が使用されるのであれば、G6PD 欠損患者を禁忌とする必要性は低い。
- 事前に G6PD 欠損と診断されている患者は禁忌と考えるが、特に溶血の既往がなく、確定診断されていない患者も存在することから、本薬投与前に、溶血及びヘモグロビン尿の有無、並びに既往歴に関する十分な問診を行う旨を適切に注意喚起し、その結果、G6PD 欠損の疑われる患者では確定診断を行う等の対応が現実的と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下の検討を行った。

(1) 過敏症について

機構は、海外製造販売後のアナフィラキシー反応に関する情報を基に、国内でのアナフィラキシー反応に対する注意喚起の方策について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の製造販売後（2001 年 2 月 23 日～2009 年 7 月 31 日）ではアナフィラキシー関連事象が 23 例（アナフィラキシーショック 9 例、アナフィラキシー反応 14 例）で報告されているが、全例が回復した。また、本薬はがん化学療法の際に、入院管理下で十分な監視のもとに投与されるため、早期発見及び適切な処置が可能と考える。アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症の発現については、添付文書の「警告」の項等において、投与後の十分な観察及び適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、回答を了承した。

(2) G6PD 欠損について

機構は、海外における本薬投与前の G6PD 欠損検査の実施状況、及び本邦での G6PD 欠損検査の実施可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

米国、欧州ともに、本薬の作用機序から G6PD 異常例では溶血性貧血等が生じ易いことが考えられたため、G6PD 欠損例等は禁忌とされた。しかしながら、①一般的に G6PD 欠損は大部分の民族集団で頻度が低く、欠損頻度が比較的高いとされるアフリカ又は地中海沿岸部の出身者でも、通常は本人又は家族の病歴等の確認により G6PD 欠損を予測できる場合が多いこと、②対象患者の原疾患に対する治療を考えると、本薬投与前に G6PD 欠損の有無を確認するための検査を行う時間的余裕がない場合があること、③溶血性貧血等を発現しても管理可能である場合が多いことを考慮して、海外の医療現場では本薬投与前

に G6PD 欠損検査を行うことは必須とされていないと考える。

本邦では、通常、G6PD 欠損検査は各医療機関で通常検査として実施できないため、検査機関に依頼すると考えられるが、検査に要する時間も考慮すると、海外と同様に、本薬投与前に G6PD 欠損検査を行う時間的余裕がないと考える。また、G6PD 以外に本薬投与後の溶血に関与すると考えられる、グルタチオン還元酵素、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタミルシステイン合成酵素、グルタチオン合成酵素の異常については、本邦では日常診療下で測定できない状況である。

以上より、本薬による溶血性貧血のリスクが高い集団に対する注意喚起として、海外と同様、当該酵素の異常例を禁忌に設定する必要があると考えるものの、本薬は溶血性貧血等を発現した場合でも管理可能な医療機関で使用されることが考えられることから、本薬投与前の当該酵素の欠損検査は必須ではないと考える。

機構は、G6PD 等の欠損例に対する注意喚起について、以下のように考える。

本薬の作用機序から、G6PD 等の過酸化水素の内因性除去機構に関する酵素の欠損例では溶血性貧血等が生じ易いことから、当該酵素の欠損が既知の患者に対して本薬は禁忌と考える。一方、本薬投与による溶血性貧血等の事象は G6PD 欠損例以外でも認められていること、及び当該検査は日常診療で実施されていないことを踏まえると、溶血性貧血等については十分に注意喚起し、当該酵素の欠損が未知の患者に対しては、当該事象発現時に対応可能な施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師の管理下で、既往歴、家族歴等を含めた十分な問診を行った上で、リスク・ベネフィットのバランスを勘案して、本薬を慎重に使用する必要がある。したがって、当該事象発現時に対応可能な施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師の管理下であれば、G6PD 等の欠損状況が不明な患者に対して、海外と同様、現時点では、本薬投与前に G6PD 等の欠損検査をすべての患者に対して必須とする必要性は低いと判断した。

以上から、添付文書において、G6PD 欠損患者に対する注意喚起は、以下のように記載することが適切と判断し、申請者にその旨を指示した。

禁忌：

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者〔溶血性貧血を引き起こすおそれがある〕

警告：

海外臨床試験において、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者に本薬を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD 欠損又はその他の赤血球酵素異常の有無については、家族歴の調査等十分に問診を行うこと。

また、機構は、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症が発現した場合の症状について、資料等を用いて詳細に情報提供するよう指示し、申請者は了承した。

（3）心臓関連事象について

機構は、心臓関連事象に対する注意喚起について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の心機能に及ぼす影響を評価するため、心臓関連の有害事象のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象について検討した結果、いずれも発現頻度が低く（下表）、発現した事象にも一貫した傾向は認められなかった。

心臓関連の Grade3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度

	小児 [n/N (%)]		成人 [n/N (%)]	
	0.15mg/kg	0.20mg/kg	0.15mg/kg	0.20mg/kg
心臓関連の Grade3 又は 4 の有害事象	0/117* (0)	12/188* (6.4)	4/55† (7.3)	26/300‡ (8.7)
心臓関連の重篤な有害事象	0/117† (0)	6/1036† (0.6)	3/55** (5.5)	26/799** (3.3)

* : ACT5080、ACT2511、ACT2694、EFC2975、LTS3025、EFC5339

† : ACT5080、ACT2511、ACT2694、EFC2975、LTS3025、EFC5339、LTS3256、LTS3257

‡ : ARD5290、ACT2511、ACT2694、LTS3025、EFC4982、EFC4983、EFC5339、PKM6638

** : ARD5290、ACT2511、ACT2694、LTS3025、EFC4982、EFC4983、EFC5339、PKM6638、LTS3256、LTS3257

また、イヌの安全性薬理試験で認められた心拍数の増加及び拍出量の減少はハロタン麻酔に起因すると考えられたこと、及び臨床試験で本薬との因果関係ありと判断された心臓関連の有害事象は心房細動、二次性高血圧の各 1 例（いずれも成人 0.20mg/kg 群）であったことに加え、本薬はがん化学療法施行例で用いられることも勘案すると、当該有害事象が本薬に起因するとは考え難い。したがって、現時点で本薬の心機能に及ぼす影響を注意喚起する必要はないと考える。

機構は、イヌの安全性薬理試験で認められた事象がハロタン麻酔に起因するとの考察、及び臨床使用において本薬と因果関係ありと判断された事象が認められたにもかかわらず、本薬に起因するとは考え難いとする申請者の説明根拠は不明であると考ええる。しかしながら、本薬はがん化学療法の際に使用されるため、入院管理下で十分な監視のもとに投与されること、及び本薬の心臓関連の有害事象は、臨床試験成績に基づいて、添付文書に記載され情報提供されることから、現時点では、更なる注意喚起の必要はないと考える。ただし、製造販売後には心臓関連事象の発現状況に対して注意し、更なる注意喚起の必要性について検討すべきと考える。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考えた（審査報告 (1) 「4.3 <機構における審査の概要> 5) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

提出された資料からは、アロプリノールと本薬との有効性の差異は明確ではないが、少なくとも血漿中尿酸値の初期管理は、アロプリノールと同程度の割合の症例で可能であったこと、及び本薬の作用機序は既存の支持療法とは異なることから、本薬は TLS リスクが高いと予想され、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる症例において使用が推奨される薬剤として位置付けられる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

また、機構は、本薬の投与対象の選択について、以下のように考えた（審査報告 (1) 「4.3 <機構における審査の概要> 5) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

本薬の投与対象は、上記のとおり、TLS リスクの高い患者であると考ええるものの、TLS の発症リスクは、腫瘍量や化学療法に対する感受性にも影響されることから、TLS 発症を確実に予測することは困難と考える。また、公表論文 (J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78) に基づいて、本薬を使用すべき患者を選択するという申請者の説明は理解できるものの、今後治療ガイドラインの変遷や TLS リスク分類の判断基準の改訂等によって、推奨される TLS の管理方法は変更される可能性がある。したがって、本薬の適応患者については、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、提出された臨床試験の対象、並びに本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療ガイドライン等の最新情報も参考に、本薬の投与が適切と判断される症例のみを選択する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

5) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) 「4.3 <機構における審査の概要> 6) (1) 投与対象について」の項における検討の結果、本薬の投与対象を原疾患及び年齢によって制限する必要はないと判断した。また、提出された臨床試験では、本薬はがん化学療法に先立って投与が開始されており、がん化学療法の実施に伴って発現する高尿酸血症の「発症抑制」については検討されているが、がん化学療法開始後に、予想外に発症した高尿酸血症の患者に対して対症療法として救済目的で本薬を投与した場合の「治療効果」は検討されていないため、効能・効果において、がん化学療法に伴う高尿酸血症に至った症例を対象として、高尿酸血症の「治療」を設定しないことが適切と考えた。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本薬の投与を行う場合には、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して、適応患者の選択を行うこと。」の旨を設定することが適切と判断した。また、適正使用のための情報提供用資材において、提出された臨床試験の選択・除外基準や試験成績等、本薬の適応患者の選択にあたって有用と考えられる情報を詳細に提供すべきと考えた。

専門協議において、以上の機構の判断に対して専門委員から以下の意見が出された。

- がん化学療法開始前に既に尿酸値が高値になっている場合も少なくないため、「発症抑制」という表記では、実際の投与対象が明確にならない。
- TLS ガイドライン (J Clin Oncol. 2008; 26: 2767-78) では、アロプリノールでは尿酸値が管理できない場合に本薬を検討する旨が示されていること、及び本薬の薬理作用から治療的な効果も期待できることから、本薬の使用には「発症抑制」に限定せず、「治療」を含めることも可能と考える。
- 固形腫瘍を効能・効果に含めることは可能と考えるが、本薬は TLS リスクが高く既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる症例において使用が推奨される薬剤であることから、効能・効果に「発症抑制」という表記を付すことによって、多くの固形腫瘍患者等の TLS 発症リスクが低く本薬が不必要な患者においても投与されることが懸念される。がん化学療法と本薬の投与時期を明確に示した上であれば、効能・効果に「治療」や「発症抑制」を明示せず、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」と設定することで、医療現場において本薬の使用方法が誤解されることはないと考ええる。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項には、「既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合に使用を検討する」旨を記載すべきである。
- 本薬は、TLS の予防及び治療において、十分な補液療法、代謝性アシドーシス及び腎不全の管理を行っても効果が乏しく、尿酸値が高いときに用いられるべきであり、アナフィラキシー反応等の異種免疫反応の危険性を軽視して、本薬を安易に使用することは問題である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、がん化学療法開始後の高尿酸血症に対する本薬の治療効果は検討されていない旨、臨床試験の対象患者、及びがん化学療法と本薬の投与時期 (「6) 用法・用量について」の項参照) を適切に注意喚起し、情報提供した上であれば、効能・効果において「発症抑制」を明示せずとも、臨床試験成績に基づく本薬の適正使用は可能と判断した。したがって、効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の投与にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。

- がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本薬の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を上記の内容に設定するよう指示し、申請者は了解した。また、機構は、適正使用のための情報提供用資材において、提出された臨床試験の患者の選択・除外基準や試験成績等、本薬の適応患者の選択にあたって有用と考えられる情報を詳細に医療現場に提供するよう指示し、申請者は了承した。

6) 用法・用量について

機構は、審査報告（I）の検討から、本薬の用法・用量については「通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、投与期間は最大7日間とする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 本薬の投与は、臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、血中尿酸濃度の管理上必要な最小限の期間に留めること。
- 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。
- 本薬を再投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の初回投与後4時間以上24時間以内に化学療法を開始すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から概ね支持された。しかしながら、投与期間に関する注意喚起の内容について、専門委員から以下の意見が出された。

- 用法・用量において、投与期間として5日間を明示しないことは理解できる。ただし、添付文書の臨床成績の項等においては、臨床試験で検討された投与期間を明記すべきである。
- 投与前から抗ラスブリカーゼ抗体を有する場合には、短時間に抗体産生が上昇し、アナフィラキシー反応が生じる可能性もあるため、投与期間を7日間まで延長する必要はない。
- 採取した血液検体を室温に放置することにより、本薬が尿酸を分解し、尿酸値が見かけ上の低値を示すことから、投与を早期に終了することになりかねない。したがって、添付文書等において、検体の取扱い方法等を適切に情報提供し、十分な注意喚起を行う必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

用法・用量：

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

用法・用量に関連する使用上の注意：

- 本薬は、がん化学療法開始4～24時間前に投与を開始すること。
- 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。
- 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本薬の投与を血中尿酸濃度の管理上必要な最小限の期間に留めること。
- 本薬の初回使用（最大7日間の投与）後に、本薬を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

また、①添付文書の臨床成績の項や適正使用のための情報提供用資材等において、国内外の臨床試験における投与方法（投与期間、1日投与回数の規定等）を情報提供すること、②血中尿酸濃度モニタリング用の血液検体の取扱いについて、添付文書に加え、適正使用のための情報提供用資材等も用いて、医療従事者に確実に周知されるよう情報提供することを指示し、申請者は了承した。

7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に連続調査方式の使用成績調査（目標症例数：200例、観察期間：最終投与後1カ月まで、調査予定期間：3年間）を実施し、本薬の使用実態下における安全性に関する情報収集を行うことを計画している。調査項目としては、①患者背景（溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例のみ、G6PD欠損の有無）、②本薬使用直後の悪性腫瘍に対する治療内容、③がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する投与が行われた場合は、本薬使用直前の悪性腫瘍に対する治療内容、④本薬及び併用薬剤の投与状況、⑤臨床検査値及び有害事象、が設定されており、また、本薬の再投与、妊産婦への投与及び放射線療法施行に伴う投与例が確認された場合には、詳細に調査を行う旨が説明されている。

機構は、製造販売後調査の調査項目では、以下の点についても情報収集し、得られた結果を考察する必要があると考えた。

- 本薬投与後の血液透析を要する腎機能障害の回避に関する情報
- 溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例においては、G6PDだけでなく、他の過酸化水素の内因性除去機構であるグルタチオンペルオキシダーゼの欠損の有無
- がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対して本薬が投与された症例に関しては、本薬使用直前の悪性腫瘍に対する治療内容以外の詳細情報
- 本薬の再投与例における抗ラスブリカーゼ抗体発現状況

また、アロプリノールとの併用や本薬の用量に関する調査結果に基づき、用法・用量の更なる最適化のための臨床開発の実施を検討する必要があると考えた。

さらに、本薬の再投与は推奨されないが、やむを得ず本薬の再投与が必要となる症例や転院等によって投与歴が不明となる症例も存在すると考えられること、また、本薬投与後に認められた抗ラスブリカーゼ抗体の一部は中和抗体であり、抗ラスブリカーゼ抗体陽性例に投与した際に重篤な有害事象が認められていることから、上記のような症例に対して本薬の再投与を検討する際には、抗ラスブリカーゼ抗体の検査が必要と考えており、製造販売後には、抗ラスブリカーゼ抗体測定に対する医療現場からの要望についても調査を行い、必要時には、検査法の開発等について検討を行う必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、検討項目の内容、検討意義、検討時の注意点等、上記の調査事項に加え、専門委員から以下の意見が出された。

- アナフィラキシーを含め、蕁麻疹、発熱、喘息等のアレルギー反応を詳細に調査するとともに、投与前後の抗体を測定すべきである。
- G6PDやグルタチオンペルオキシダーゼの測定結果が医療現場においてどのように活用されるのか明確ではなく、検討する意義は高くないと考える。
- 溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例のみ、G6PD欠損の有無を検討することは、実施可能性の面から止むを得ないと考えるが、本邦におけるG6PD欠損頻度に関する明確な情報が得られていない場合には、調査結果の解釈は困難になると考える。
- 抗ラスブリカーゼ抗体の発現と過敏症反応等の有害事象との関連性が認められていない、と申請者は説明しているが、抗ラスブリカーゼ抗体が再投与前に陽性であった

6 例中、データのある 2/4 例で重篤なアレルギー反応（因果関係あり）が認められており、申請者の主張は不適切と考える。

- 抗ラスブリカーゼ抗体の検査方法を開発する場合には、当該検査の感度・特異度も確認しておく必要がある。
- TLS 発症リスクを考慮すると、本薬は主に化学療法の初回治療時に使用されると予想されること、また、再発・再燃時には、入院及び外来において十分な経過観察を行っているため、TLS リスクの高い患者となるような状況は通常想定できないことから、本薬の再投与が検討される機会は少ないと予想される。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、以下の検討を行った。

機構は、製造販売後調査において、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例のみ、G6PD 欠損の有無を測定した結果をどのように解釈し、医療現場に情報提供する予定であるのかを詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

使用成績調査では、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例の既往歴（溶血性貧血、黄疸等）、家族歴や当該事象の前駆症状又は初期症状等について、可能な限り詳細な情報を入手し、担当医の判断で G6PD 欠損検査が実施された場合のみ当該検査結果も収集する予定である。ただし、当該検査は日常診療で実施されていないため、使用成績調査で得られる情報の多くは問診等に基づく内容と考えており、医療現場には主に G6PD 欠損検査の情報を除く当該内容を提供することになるものと考えている。

また、G6PD 以外の過酸化水素の内因性除去機構の欠損検査は、現時点の本邦では実施困難である。さらに、本薬の主な投与対象である造血器腫瘍患者には輸血施行例が多く、患者自身の G6PD 等の欠損を正確に評価するには、輸血数カ月後の試料が必要である。以上の状況を踏まえると、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例において、G6PD 等の欠損検査の実施は必ずしも有用とはいえないことから、G6PD 等の欠損の検討を目的とした臨床試験を実施する予定はない。ただし、G6PD 欠損以外での溶血性貧血の発現が日本人に多い等の情報が得られた場合には、更なる情報収集、調査等の必要性を検討する。

機構は、製造販売後における溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例での G6PD 等の欠損検査の実施について、以下のように考える。

本邦における G6PD 欠損例の割合は必ずしも正確に把握されていないこと、及び G6PD 欠損例以外でも溶血性貧血が発現していることから、G6PD を含む過酸化水素の除去に関与する酵素異常の検討には一定の意義があると考ええる。一方、①本邦における G6PD 等の検査体制は十分でなく、当該検査は日常診療で実施されていないこと、②現時点では、本薬投与前に当該検査をすべての患者に対して必須とする必要性は低いと考えること（「3）安全性について」の項参照）、③TLS 発症リスクに基づいて投与対象が適切に選択される場合、本薬が再投与される機会は少ないと想定され、本薬投与後に発現した溶血性貧血等の原因究明を目的とした当該検査は実施されない可能性があることも勘案し、溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症の発現例における G6PD 等の欠損状況については、使用実態下において当該検査結果が得られた患者についてのみ情報収集し、更なる調査等の必要性を検討する計画とすることはやむを得ないと判断した。

機構は、以上の議論等を踏まえ、使用成績調査では、血液透析を要する腎機能障害の回避に関する情報及び本薬が救済投与された症例に関する情報も収集可能な計画とするよう指示し、申請者は以下のように対応する旨を回答した。

使用成績調査では、腎機能に関して以下の情報を収集可能な調査票を作成して、腎機能障害の回避に関する情報を入手する。

- 腎疾患（腎機能障害、腎不全、腎機能検査値（血清クレアチニン値）異常、乏尿症、

透析等)の既往歴及び合併症の有無

- 電解質異常(高リン血症、低カルシウム血症、高カリウム血症等)の既往歴及び合併症の有無
- 臨床検査値:本薬投与前後の血清クレアチニン値、Na 値、K 値、Ca 値、P 値等
- 有害事象:有害事象名、発現日、重篤性、処置(透析等)、転帰、因果関係、他に考えられる要因(併用薬、合併症等)等

また、本薬が救済投与された症例については、調査票の本薬使用理由の欄に「がん化学療法に伴う高尿酸血症の救済投与」を追加することで該当する症例が把握できると考える。

また、機構は、抗ラスブリカーゼ抗体測定について、以下のように考える。

本薬の2コース以上の投与は推奨できないが、臨床上の必要性から、本薬の2コース以上の投与が実施された場合には情報収集し、製造販売後の使用状況等によっては、抗ラスブリカーゼ抗体測定方法の開発を検討する必要があると考える。

なお、申請者は、抗ラスブリカーゼ抗体測定について、本薬の製造販売後の使用状況及び医療現場からの測定ニーズの変化等を踏まえ、アナフィラキシーショックの発現件数の著しい増加等、抗体産生に係わると考えられる安全性上の重大な懸念が認められた場合、抗体測定方法の開発について検討する旨を回答し、機構は了承した。

Ⅲ. 総合評価

本薬は、尿酸を水溶性の高いアラントインに変換する遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである。TLSの発症抑制・腎機能障害の防止に関して、本薬の効果は明確ではなく、またアロプリノールとの効果の差異も明確ではないと考えるものの、少なくとも血中尿酸値の初期管理については、アロプリノールと同程度の割合の症例で可能であり、血中尿酸値低下効果は認められると判断できる。高尿酸血症に対する支持療法(アロプリノール、尿アルカリ化、輸液等)は存在するものの、本薬の作用機序は既存の支持療法とは異なる。以上のことから、本薬はTLSリスクが高いと予想され、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる症例においてのみ使用が推奨される薬剤であると考ええる。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を8年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

がん化学療法に伴う高尿酸血症

[用法・用量]

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

[警告]

1. 本剤投与によりアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症が発現するおそれがあるので、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
2. 溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン血症を起こすおそれがあるので、症状が発現

した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

3. 海外臨床試験において、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD 欠損又はその他の赤血球酵素異常の有無については、家族歴の調査等十分に問診を行うこと。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者〔溶血性貧血を引き起こすおそれがある〕

[効能又は効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の投与にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。
2. がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤は、がん化学療法開始 4～24 時間前に投与を開始すること。
2. 投与期間が 7 日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。
3. 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。
4. 本剤の初回使用（最大 7 日間の投与）後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない（使用投験が少ない）。
5. 注射液の調製方法:本剤 1 バイアルを添付溶解液 1 アンプルで溶解し、必要量を 50mL の生理食塩液で希釈する。月齢が 24 ヶ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を 10mL まで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないよう穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。