

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] メグルダーゼ静注用1000
[一般名] グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
[申請者名] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日

[審議結果]

令和3年9月6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報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

令和3年8月26日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] メグルダーゼ静注用 1000
[一般名] グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
[申請者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日

令和3年8月17日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後		修正前	
		長期保存試験	ロット数	長期保存試験	ロット数
5	表3		<u>3</u>		<u>2</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和3年8月17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] メグルダーゼ静注用 1000
- [一般名] グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
- [申請者] 大原薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和3年3月29日
- [剤形・含量] 1バイアル中にグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）1,000 U を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本質] グルカルピダーゼは、遺伝子組換え *Variovorax paradoxus* グルタミン酸カルボキシペプチダーゼであり、390 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成されるタンパク質である。
- Glucarpidase is a recombinant *Variovorax paradoxus* glutamate carboxypeptidase composed of 2 subunits containing of 390 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

```
QKRDNVLFQA ATDEQPAVIK TLEKLVNIET GTGDAEGIAA AGNFLEAELK
NLGFTVTRSK SAGLVVGDNI VGKIKGRGGK NLLLSHMDT VYLKILAKA
PFRVEGDKAY GPGIADDKGG NAVILHTLKL LKEYGVRDYG TITVLFNTDE
EKGSFGSRDL IQEEAKLADY VLSFEPTSAG DEKLSLGTSG IAYVQVNITG
KASHAGAAPE LGVNALVEAS DLVLRMTNID DKAKNLRFNW TIAKAGNVSN
IIPASATLNA DVRYARNEDF DAAMKTLEER AQQKKLPEAD VKVIVTRGRP
AFNAGEGGKK LVDKAVAYYK EAGGTLGVEE RTGGGTDAAY AALSGKPVIE
SLGLPGFGYH SDKAEYVDIS AIPRRLYMAA RLIMDLGAGK
```

2

部分的ピログルタミン酸：Q1

分子式：C₃₆₇₀H₅₉₂₆N₁₀₁₄O₁₁₄₀S₁₂ (2 量体)

単量体 C₁₈₃₅H₂₉₆₃N₅₀₇O₅₇₀S₆

分子量：82879.21 (2 量体)

単量体 41439.61

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R2 薬) 第 482 号、令和 2 年 8 月 17 日付け薬生薬
審発 0817 第 5 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のメトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、過敏症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

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

[承認条件]

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

審査報告(1)

令和3年7月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	メグルダーゼ静注用 1000
[一般名]	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
[申請者]	大原薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和3年3月29日
[剤形・含量]	1バイアル中にグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）1,000 U を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	メトトレキサート中毒
[申請時の用法・用量]	通常、グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	41
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

MTX・LV 救援療法では、大量の MTX 投与により腎機能障害が発現し、MTX の排泄が遅延することで重篤な MTX 中毒が発現する可能性がある (Semin Nephrol 2010; 30: 570-81、Cancer Treat Rep 1977; 61: 779-83)。

本薬は、英国 Centre for Applied Microbiology and Research により創製された、MTX のカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解する遺伝子組換えタンパクであり、MTX を加水分解することにより、血中の MTX 濃度を低下させると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 NCI により、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者を対象とした CU 試験 (002 試験) が 1993 年 11 月から実施された。その後、①ドイツ GPOH、②ドイツ GMALL 及び③米国 NCI により、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者を対象とした CU 試験である①003 試験、②PR001-CLN-001 試験及び③006 試験が、それぞれ①1997 年 3 月、②2000 年 1 月及び③2004 年 6 月から実施された。

米国では、PR001-CLN-001 試験、002 試験、003 試験及び 006 試験を主要な試験成績として、2008 年 11 月に MTX 排泄遅延時の解毒に関する申請が行われ、2012 年 1 月に「VORAXAZE (glucarpidase) is indicated for the treatment of toxic plasma methotrexate concentrations (>1 micromole per liter) in patients with delayed methotrexate clearance due to impaired renal function.」を効能・効果として承認された。EU では、PR001-CLN-001 試験、002 試験及び 006 試験を主要な試験成績として、2005 年 7 月に MTX 排泄遅延時の解毒に関する申請が行われ、EMA より、追加資料¹⁾の提出が求められたものの、提出期限内に当該資料を提出できなかったことから、2007 年 5 月に取り下げられた。その後、2020 年 8 月に再申請され、現在審査中である。

なお、2021 年 5 月時点において、本薬は、MTX 排泄遅延時の解毒に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、①国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院等及び②新潟県立がんセンター新潟病院等により、厚生労働科学研究費補助金 (治験推進研究事業) による医師主導治験として、①健康成人を対象とした第 I 相試験 (CPG2-P I 試験) 及び②MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者を対象とした第 II 相試験 (CPG2-P II 試験) が、それぞれ①2012 年 1 月及び②2012 年 12 月から実施された。

今般、CPG2-P II 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 8 月に「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R2 薬) 第 482 号)。

¹⁾ ①本薬の製造移管に関する成績、②原薬の分析方法に関する資料及び③本薬が MTX 救援療法剤であるフォリン酸を加水分解する可能性があるため、フォリン酸の効力低下による有効性結果の解釈に関する資料の提出が求められた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

Variovorax paradoxus から分離されたグルカルピダーゼ構造遺伝子（*cpg* 遺伝子）をプラスミドベクターに挿入することにより遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体が大腸菌株に導入し、得られた細胞株からグルカルピダーゼの製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素（気相）で保存される。MCB [REDACTED]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、前培養、生産培養、菌体回収、菌抽出、[REDACTED]・抽出・[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]及び[REDACTED]・[REDACTED]・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

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ている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、MCB 保存時に用いる培地にウシ乳由来のトリプトン、及び生産培養工程で用いる培地にウシ乳由来のカザミノ酸が使用されており、いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

本申請において提出された臨床試験で用いられた原薬の開発過程において、品質に影響を及ぼす変更は行われていない。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列（ペプチドマップ、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列）、アミノ酸組成、二次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
生物学的性質	酵素活性（活性、比活性）、ミカエリス定数及び反応速度定数

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析 (2.1.5.1 参照) の結果等に基づき、関連物質A* 及び 関連物質B* (本薬及び 関連物質A* の ████████ が異なるもの) が目的物質関連物質とされた。また、低分子量断片、不純物A* 及び凝集体が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、不純物B* 及び 不純物C* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、原薬の規格及び試験方法により管理され、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (██████████ 及び ██████████ ██████████)、pH、ミカエリス定数及び反応速度定数、電荷不均一性、純度試験 (SEC-HPLC、RP-HPLC 及び SDS-PAGE)、エンドトキシン、微生物限度、████ (████) 並びに定量法 (タンパク質含量 (紫外可視吸光度測定法)、酵素活性及び比活性) が設定されている。また、審査の過程において、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、不純物B* 及び 不純物C* が設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	████ ±██℃	█ カ月	████ を接触層及び外層、██████████
加速試験	3	█ ±██℃	█ カ月	██████████ をガスバリア層とする多層バッグ
苛酷試験 (温度)	1	█ ±██℃、█ ±██%RH	█ カ月	████ を接触層、██████████
長期保存試験	5	████ ±██℃	█ カ月	██████████ をガスバリア層、█
加速試験	5	█ ±██℃	█ カ月	██████████ を外層とする多層バッグ
苛酷試験 (温度)	1	█ ±██℃、█ ±██%RH	█ カ月	

長期保存試験では、█ カ月の保存期間において、██████ における 関連物質B* の ████████ の変化及びそれに伴う ████████ の低下が認められたものの、規格値の範囲内であった。なお、██████ が変化した 関連物質B* は、原薬の ████████ や ████████ に影響を及ぼさないことから、██████ とされている。力価に関する ████████、██████████ 及び ██████████ を含むその他の試験項目は、█ カ月まで変化が認められなかった。また、いずれの ████████ でも結果は同様であった。

加速試験では、上記の変化に加え、██████ における 関連物質A* の増加及び ████████ の減少が認められた。

苛酷試験 (██℃) では、上記の変化に加え、██████████ 及び ██████████ の低下、██████ における ████████ の増加、並びに更なる 関連物質B* の ████████ の変化が認められた。

また、特性解析として、ICH Q1B ガイドラインを参考に実施された光による強制分解試験において、曝光により ████████ が低下した。

以上より、原薬の有効期間は、① ████████ を接触層及び外層、██████████ をガスバリア層とする多層バッグ、又は② ████████ を接触層、██████████ をガスバ

リア層、XXXXXXXXXXを外層とする多層バッグを用いて、XXXXXX、XXXXXX±XXXX°Cで保存するとき、XXカ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり原薬 1,000 U²⁾ を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、乳糖水和物、トロメタモール、酢酸亜鉛水和物及び塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻き締め、試験及び表示・包装・保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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ている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、製造所変更及びそれに伴う軽微な製法変更である。製造所変更前後の同等性/同質性は確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（キャピラリー電気泳動）、電荷不均一性（キャピラリー電気泳動）、純度試験（溶状、SEC-HPLC 及び RP-HPLC）、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）及び酵素活性）が設定されている。また、審査の過程において pH、再調整時間、ミカエリス定数、反応速度定数及び定量法（比活性）が設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	9	5±3°C	48 カ月	プロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	3	25±2°C、60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、最初のXX～XXカ月でXXXXXXの増加が認められたが、その後は 48 カ月までほとんど変化はなく規格に適合した。力価に関するXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXは保存期間を通じて、変化が認められなかった。

加速試験では、XXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXの増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は 1 次容器としてプロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、5±3°C で保存するとき、48 カ月とされた。

²⁾ 1 U は、37°C で 1 分間あたり MTX 1 µmol/mL を加水分解させる酵素量。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える量の酢酸亜鉛水和物が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する酢酸亜鉛水和物は医薬品添加物規格適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、酢酸亜鉛水和物について、提出された資料から、申請された製剤での使用量及び使用投与経路において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 酵素活性 (CTD 3.2.S.3.1-1)

本薬の酵素活性として、MTX に対する本薬の加水分解作用が、紫外可視吸光度測定法により検討され、本薬の比活性値³⁾は 475~498 U/mg であった。

3.1.2 血中 MTX に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

MTX 500 mg/kg を 4 日間連日腹腔内投与したマウス (5 例/群) を用いて、血中 MTX に対する LV 単独又は本薬/LV の作用が検討された。MTX の初回投与日を試験開始日 (第 1 日) とし、第 2 日目以降の MTX 投与 6 及び 18 時間後に LV 6.75 mg/kg が腹腔内投与、第 4 日目の MTX 投与 30 分後に本薬 50 U/kg が単回静脈内投与され、第 4 日目に血漿中の MTX 及び MTX の代謝物である DAMPA 濃度が、HPLC 法により測定された (表 4)。

表 4 マウスにおける血中 MTX に対する LV 単独又は本薬/LV の作用

		MTX 濃度 (µmol/L)	DAMPA 濃度 (µmol/L)
LV 単独	MTX 投与 15 分後*1	251.96±394.22	0.104±0.006*2
	MTX 投与 45 分後	752.20±840.24	0.233±0.101*3
本薬/LV	MTX 投与 15 分後	1,629.14±1433.28	0.355±0.196
	MTX 投与 45 分後	3.57±2.35	30.0±19.5

平均値±標準偏差、*1: 第 1 日目の MTX 投与 15 分後の結果、*2: 3/5 例は定量下限 (0.1 µmol/L) 未満であったため、0.0999 µmol/L として算出された、*3: n=4

³⁾ プロセスバリデーションに使用した原薬 3 ロット (それぞれ 2.1、2.1 及び 1.9 mg/mL) における比活性値 (U/mg)。

アカゲザル（6例）を用いて、血中 MTX に対する本薬⁴⁾の作用が検討された。MTX を静脈内投与⁵⁾した5時間後に本薬 1、5、15 又は 50 U/kg が単回静脈内投与され、血漿中の MTX 及び DAMPA 濃度が、HPLC 法により測定された（表 5）。

表 5 アカゲザルにおける血中 MTX に対する本薬の作用

測定時点	MTX 濃度 (μmol/L)					
	①本薬 1 U/kg	②本薬 1 U/kg	③本薬 1 U/kg ^{*1}	④本薬 5 U/kg	⑤本薬 15 U/kg	⑥本薬 50 U/kg
MTX 投与前	<0.05	<0.05	<0.05	—	<0.05	<0.05
MTX 投与 2 時間後	25.35	19.63	17.24	28.09	22.51	27.79
MTX 投与 3 時間後	19.87	19.75	15.70	25.35	24.71	22.48
MTX 投与 5 時間後	15.29	16.95	16.20	19.87	14.61	20.70
本薬投与 5 分後	0.05	<0.05	0.06	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 15 分後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 30 分後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 45 分後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 1 時間後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 2 時間後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
本薬投与 3 時間後	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

測定時点	DAMPA 濃度 (μmol/L)					
	①本薬 1 U/kg	②本薬 1 U/kg	③本薬 1 U/kg ^{*1}	④本薬 5 U/kg	⑤本薬 15 U/kg	⑥本薬 50 U/kg
MTX 投与前	<0.1	<0.1	<0.1	—	<0.1	<0.1
MTX 投与 2 時間後	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
MTX 投与 3 時間後	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
MTX 投与 5 時間後	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
本薬投与 5 分後	4.9	9.6	4.4	3.0	3.2	10.8
本薬投与 15 分後	2.8	5.0	2.7	1.3 ^{*2}	2.0	5.0 ^{*3}
本薬投与 30 分後	1.4	3.7	1.5	1.6 ^{*4}	0.9	5.1
本薬投与 45 分後	0.9	2.7	1.8	1.2	0.9	3.6
本薬投与 1 時間後	0.7	2.3	0.9	0.8	0.6	3.7
本薬投与 2 時間後	0.2	0.9	0.4	0.4	0.3	1.0
本薬投与 3 時間後	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.2	0.8

—: 測定できず、*1: MTX の投与速度が 50 mL/h ではなく 60 mL/h であったため、投与が 30 分早く終了した、*2: 本薬投与 24 分後、*3: 本薬投与 27 分後、*4: 本薬投与 36 分後

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 3 日間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 50 又は 5,000 U/kg 投与による一般状態等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌを用いた 14 日間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 50、500 又は 2,500 U/kg 投与による一般状態等に及ぼす影響が検討された。その結果、すべての本薬群で運動失調、本薬 500 及び 2,500 U/kg 群で軟便、虚脱、嘔吐、流涎増加等が認められた。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

イヌを用いた 14 日間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 50、500 又は 2,500 U/kg 投与による心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

⁴⁾ 使用された製剤に用いられた原薬の製法は申請製法とは異なるが、申請製法の原薬と同等性/同質性が確認されている。

⁵⁾ MTX 25 mg/kg を 1 時間かけて投与後、MTX 5 mg/kg を 4 時間かけて投与した。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

ラットを用いた3日間反復静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬50又は5,000 U/kg投与による呼吸機能等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌを用いた14日間反復静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬50、500又は2,500 U/kg投与による呼吸機能等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬500及び2,500 U/kg群で努力性呼吸が認められた。

3.3 薬力学的薬物相互作用試験(CTD 4.2.1.4-1)

本薬の酵素活性に対する影響等について、以下の検討等が行われた。

- ヒト血漿を用いて、硫酸亜鉛1.8 µmol/L添加による、MTX 100 µmol/Lに対する本薬15 U/Lの酵素活性への影響が、MTX及びDAMPA濃度を指標に、HPLC法により検討された。その結果、本薬の酵素活性に対する硫酸亜鉛による影響は認められなかった。
- ヒト血漿を用いて、塩酸1 mol/L添加による、MTX 1、10、100又は1,000 µmol/Lに対する本薬500 U/Lの酵素活性への影響が、MTX濃度を指標に、HPLC法により検討された。その結果、塩酸添加により、本薬の酵素活性に対する阻害作用が認められた。
- ヒト血漿を用いて、塩酸1 mol/L及び2 w/v%アスコルビン酸添加による、MTX 50 µmol/Lに対する本薬500 U/Lの酵素活性への影響が、MTX及びDAMPA濃度を指標に、HPLC法により検討された。その結果、塩酸及びアスコルビン酸添加により、本薬の酵素活性に対する阻害作用が認められた。
- ヒト血漿を用いて、LVの立体異性体である(6R)-LV若しくは(6S)-LV 50 µmol/L又はLVの活性代謝物である(6S)-5-MeTHF 100 µmol/Lに対する本薬5、15、50、150又は500 U/Lの加水分解作用が、LV又は5-MeTHF濃度を指標に、HPLC法により検討された。その結果、(6S)-LV及び(6S)-5-MeTHFに対する本薬の加水分解作用が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性(MTX排泄遅延時の解毒作用)について、以下のように説明している。

葉酸代謝拮抗剤であるMTXは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に変換させるDHFRの機能を阻害し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害することにより、肉腫、急性白血病細胞等に対して増殖抑制作用を示すと考えられている(「注射用メソトレキセート50 mg 添付文書」及び「メソトレキセート点滴静注液200 mg、同点滴静注液1000 mg 添付文書」参照)。

抗葉酸代謝拮抗剤であるLVは、細胞に取り込まれると活性型葉酸となり、細胞の核酸合成を再開させることにより、MTXの毒性を軽減すると考えられている(「ロイコボリン注3 mg 添付文書」参照)。

MTX・LV救援療法の施行によりMTXの排泄遅延が認められた患者では、LV等によるMTXの毒性軽減作用を上回る濃度のMTXが生体内に残存することでMTX中毒となり、重篤な毒性が発現するこ

とが報告されている（Oncologist 2018; 23: 52-61 等）。

本薬は、MTX のカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解する遺伝子組換えタンパクであり、MTX を加水分解することにより（3.1.1 参照）、血中の MTX 濃度を低下させる（3.1.2 参照）と考えられている。以上より、MTX・LV 救援療法の施行により MTX の排泄遅延が認められた患者において MTX による毒性の軽減に繋がることを期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を用いた MTX 排泄遅延時の MTX による毒性の軽減に係る検討は実施されていないものの、本薬の作用機序に加えて、MTX 排泄遅延患者での毒性発現機序等を考慮すると、本薬の有効性（MTX 排泄遅延時の解毒作用）が期待できる旨の申請者の説明について一定の理解は可能と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、グルカルピダーゼ活性値を指標として、イヌ等において検討された。

4.1 分析法

4.1.1 グルカルピダーゼ活性値の測定法

イヌ血漿中の本薬の定量は、イヌ血漿と MTX を反応させた後に吸光度（320 nm）を経時的に測定することにより行われた。

4.1.2 抗グルカルピダーゼ抗体の測定法

イヌ血清中の抗グルカルピダーゼ抗体の検出は、固相化した本薬、ビオチン化したプロテイン A 及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

雌雄イヌに本薬 50、500 及び 2,500 U/kg を隔日静脈内投与⁶⁾し、血漿中グルカルピダーゼ活性値が検討された（表 6）。グルカルピダーゼ活性値の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。グルカルピダーゼ活性値の C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方で、AUC_{48h} は用量比を上回って増加した。グルカルピダーゼ活性値の AUC_{48h} が用量比を上回って増加した理由について、50 U/kg 群において本薬投与後の比較的早い測定時点で血漿中グルカルピダーゼ活性値が定量下限値（0.131 U/mL）未満となったことに起因したと考える、と申請者は説明している。

抗グルカルピダーゼ抗体は全例で検出された。

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

表6 グルカルピダージェ活性値のPKパラメータ（雌雄イヌ、14日間反復静脈内投与）

測定日 (日)	投与量 (U/kg)	性別	n	C _{max} (U/mL)	AUC _{48h} (U・h/mL)	t _{1/2} (h)
1	50	雄	3	0.910±0.0715	1.73±0.357	—
		雌	3	0.855±0.0760	1.09±0.192	—
	500	雄	3	8.68±1.56	39.5±3.23	4.56±1.00
		雌	3	10.2±1.28	41.5±6.97	4.33±0.260
	2,500	雄	3	42.3±4.14	200±41.2	6.01±0.126
		雌	3	43.2±4.04	224±43.3	5.34±1.64
13	50	雄	1	0.569	0.654	—
		雌	3	0.629±0.190	1.35、1.59	—
	500	雌	3	5.30±4.91	—	—
	2,500	雌	3	42.2±5.27	283、336	4.99、5.31

平均値±標準偏差（n=1又は2の場合は個別値）、—：算出せず

4.3 分布

臨床試験における本薬のV_{d,ss}（6.2.1参照）、ヒトの血漿量（3,000 mL、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）等を考慮すると、本薬は主に血漿中へ分布すると考えることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、本薬はタンパク製剤であること等を考慮すると、本薬が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性は低い、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、本薬はタンパク製剤であること等を考慮すると、本薬が乳汁中に排泄される可能性は低い、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、MTX以外の本薬の基質となる薬剤と本薬との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等に基づき、(6S)-LV及びLVの活性代謝物である(6S)-5-MeTHF、並びにペメトレキセドが本薬の基質となることが示された。

- ヒト血漿と(6S)-LV（50 µmol/L）又は(6S)-5-MeTHF（100 µmol/L）を、本薬（5～500 U/L）存在下でインキュベートした結果、(6S)-LV及び(6S)-5-MeTHF濃度の低下が認められた。
- 本薬（21.5 ng/mL）とペメトレキセド（4～40 µmol/L）を、硫酸亜鉛存在下でインキュベートした結果、ミカエリス定数は25.4 µmol/Lであった。

また、葉酸代謝拮抗剤であるプララトレキサートについては、本薬の基質となる旨の報告はないものの、カルボキシ末端のグルタミン酸残基を有することから、プララトレキサートも本薬の基質となる可

能性がある。しかしながら、ペメトレキセド及びプララトレキサートが、臨床において本薬と併用される可能性は低いことから、当該薬剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。なお、本薬併用投与時における(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK については、「6.2.2.2 海外第 I 相試験」の項に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MTX 以外の本薬の基質となる薬剤と本薬との薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、本薬のラットを用いた 3 日間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1) 及びイヌを用いた 14 日間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) により、静脈内経路における急性毒性が評価された。ラットでは、最大投与量まで死亡例及び急性症状は認められず、概略の致死量は 5,000 U/kg/日超であった。イヌでは、最大投与量まで死亡例は認められず、概略の致死量は 2,500 U/kg/日超であった。

5.2 反復投与毒性試験

本薬のラットを用いた反復静脈内投与試験が実施された (表 7)。ラット 3 日間静脈内投与における無毒性量は、5,000 U/kg/日 (雌雄) であった。本薬投与時の主な異常所見として、表 7 に示す所見が認められたが、投与手技に関連する変化であったこと、関連する他の異常所見が認められなかったこと等から、有害性は低い、と申請者は説明している。

本薬のイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施され (表 7)、本薬投与時の主な異常所見として、皮膚赤色化、流涎、血小板・好中球の減少、赤血球系パラメータの高値、肝・胆道・腎機能系・脂質代謝パラメータ異常、消化管・肺・胆嚢等のうっ血又は出血性変化及び一般状態悪化に伴う死亡例が認められた。500 U/kg/日以上投与群で認められた死亡を毒性と判断し、無毒性量は 50 U/kg/日 (雌雄) と判断された。

表7 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (U/kg/日)	主な所見	無毒性量 (U/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	3日間 (QD) + 回復10日間	0 ^{b)} 、50、5,000	0: 網膜の杆状体錐状体層細胞破砕物 (雄) ≥50: 体重増加量抑制 (雄)、肺異物性肉芽腫 (雌雄) 5,000: 網膜の杆状体錐状体層細胞破砕物の増加 (雄) 回復性: あり	5,000	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	14日間 (隔日 ^{a)})	0 ^{b)} 、50、500、2,500	死亡例: 500 (雄 1/3 例、雌 3/3 例) 及び 2,500 (雄 2/3 例、雌 1/3 例) 500: 嘔吐、運動失調 (雌) ≥500: 皮膚赤色化 (耳・全身)、虚脱、耳・投与部位の変色、消化管 ^{c)} 粘膜赤色化・うっ血/出血、肺・胆嚢・リンパ節・耳・投与部位のうっ血/出血 (雌雄)、軟便、嘔吐、肛門部位赤色分泌物、努力性呼吸、流涎、血小板数・好中球数減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中総ビリルビン・ALT・AST・ALP・GGT・尿素窒素・Cr・トリグリセリド高値、肺・胆嚢変色 (雄)、耳・投与部位炎症 (雌) 2,500: 眼充血、運動失調、耳・投与部位炎症 (雄)、軟便 (雌) 生存例 0: 皮膚赤色化 (耳)、投与部位炎症・出血 (雌雄) 50: 投与部位炎症 (雌雄)、皮膚赤色化 (耳)、大腸・胆嚢出血 (雄)、投与部位出血 (雌) ≥50: 血小板数低値 (雄)、運動失調、大腸・胆嚢出血 (雌) 500: 運動失調、胆嚢出血、肝臓の慢性炎症、リンパ節出血 (雄) ≥500: 皮膚赤色化 (耳・全身) (雌雄)、嘔吐、血中 ALT・AST・ALP 高値、(雄) 2,500: 嘔吐、水様便、血中 ALT 高値 (雌) 抗グルカルピダーゼ抗体産生 投与 8 日目 50 (雄 1/3 例)、500 (雄 1/3 例)、2,500 (雄 2/3 例) 投与 15 日目 ≥50: 全例	50	4.2.3.2-3

a) 500 及び 2,500 U/kg 群の雌では第 11 日目の投与が行われなかった。また、同群の雄では第 13 日目の投与が行われず、血漿検体は採取されなかった、b) 生理食塩液 (0.9% 塩化ナトリウム)、c) 胃・小腸・大腸

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え酵素製剤であり、細胞膜を通過せず、DNA 及び他の染色体成分に対して直接作用又は相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者に対して投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。しかしながら、①本薬は MTX・LV 救援療法の施行により MTX⁷⁾ 排泄遅延が認められた進行がん患者に対して投与されること、②イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、雌雄生殖器に異常所見は認められていないものの、本薬の生殖発生毒性に関して以下の知見が得られていること等を考慮すると、本薬の生殖発生毒性試験を実施する意義は低い、と申請者は説明している。

- 本薬は、葉酸を分解することにより葉酸欠乏を発現させる可能性があること。
- 母体の葉酸欠乏については、雌性生殖器 (J Nutr 1982; 112: 1565-76) 及び催奇形性の誘発も含む胚・胎児発育 (「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 平成 26 年 3 月 (厚生労働省)、Nutr Res 1988; 8: 1151-60 等) への有害性に関する知見が報告されていること。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬の局所刺激性が評価された。投与部位に炎症反応等が認められたものの、対照群と本薬群との間で明らかな差異は認められなかったことから、本薬投与による局所刺激性の懸念は低い、と申請者は説明している。

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫原性試験

イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬の免疫原性が評価され、イヌへの反復投与により、抗グルカルピダーゼ抗体が産生されることが確認された。

当該試験において投与 8 日目以降に認められた皮膚赤色化 (耳・全身) 及び流涎等の一般状態の変化、並びに一般状態悪化に伴う臨床検査値の異常は、以下の点から、抗グルカルピダーゼ抗体による免疫反応に起因する可能性が高いと考えるものの、臨床試験において、抗グルカルピダーゼ抗体が陽性となった患者で過敏症の発現は認められなかったこと等を考慮すると、当該異常所見のヒトへの外挿性は低い、と申請者は説明している。

- 一般に、抗薬物抗体の発現に起因する有害事象には I 型及び III 型アレルギー反応の関与が報告 (Nat Biotechnol 2015; 33: 334-6) されているため、投与 8 日目以降に認められた皮膚赤色化及び流涎は I 型及び III 型アレルギー反応の初期反応と考えられること。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

5.R.1 葉酸欠乏の影響について

申請者は、本薬投与による葉酸欠乏の影響について、以下のように説明している。

本薬は、MTX だけではなく葉酸も加水分解する可能性がある (Eur J Biochem 1985; 148: 447-53)。葉酸欠乏の主な症状は貧血 (Br J Hematol 1969; 16: 193-5) であるが、本薬の反復投与毒性試験において、貧血に関連した異常所見、及び葉酸欠乏に基づく明確な全身毒性又は異常所見は認められていない (5.2

⁷⁾ 動物実験 (マウス、ラット及びウサギ) で催奇形作用が報告されている (「注射用メソトレキセート 50 mg 添付文書」及び「メソトレキセート点滴静注液 200 mg、同点滴静注液 1000 mg 添付文書」参照)。

参照)。また、国内第 I 相試験 (CPG2-P I 試験) において、本薬投与後に血清葉酸値の低下が認められたことから、本薬は葉酸欠乏の潜在的なリスクを有すると考えるものの、①本薬の投与回数は原則として単回であり、葉酸欠乏を生じさせるとしても一時的なものと考えられること、②MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者に対する本薬投与時には、LV による還元型葉酸の補充が行われること等を考慮すると、本薬の臨床使用時に葉酸欠乏による問題が生じる可能性は低いと考える。

なお、本薬投与による葉酸欠乏が生殖発生に及ぼす影響については、「5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について」の項に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は葉酸欠乏に関する潜在的なリスクを有するものの、非臨床安全性評価では明確なリスクは認められていないこと等を考慮すると、本薬の毒性試験成績から、当該リスクに対するヒトへの安全性を評価することは困難であると考え。また、本薬は原則として単回投与される薬剤であること、及び MTX・LV 救援療法施行時には LV による還元型葉酸の補充が行われることを考慮すると、進行がん患者における葉酸欠乏に関連した貧血等のリスクは軽減されると考えるものの、本薬の臨床使用時の安全性については、臨床試験における葉酸欠乏に関連する貧血等も含む有害事象の発現状況を踏まえて判断することが適切と考える (7.R.3 参照)。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施しておらず、妊婦に対する本薬の使用経験はないことから、本薬の妊娠、胎児又は出生児への影響について明確に結論付けることは困難であるが、①本薬は葉酸欠乏の潜在的リスクを有すること (5.R.1 参照)、②母体の葉酸欠乏による生殖発生毒性が報告されていること (5.5 参照) 等を考慮すると、本薬は胎児へ悪影響を及ぼす潜在的リスクを有すると考える。しかしながら、本薬の投与対象は、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた進行がん患者であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて医師及び患者が十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容されると考える。以上より、上記の内容について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血漿、血清及び尿中の本薬の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた⁸⁾。

① 固相化したヤギ抗グルカルピダーゼ抗体、ウサギ抗グルカルピダーゼ抗体及び HRP 標識したヤギ

⁸⁾ 上記①の測定法を用いて、血漿検体と血清検体との間で定量値に明確な差異はないことが確認されている。

抗ウサギ IgG 抗体を用いた ELISA 法（血漿及び尿検体における定量下限値：いずれも 1 ng/mL）⁹⁾。

- ② 固相化したヤギ抗ウサギ IgG 抗体、ウサギ抗グルカルピダーゼ抗体、ビオチン化した本薬及び ALP 標識したストレプトアビジンを用いた競合的 ELISA 法（血清及び尿検体における定量下限値：それぞれ 75 及び 12 ng/mL）¹⁰⁾。

6.1.1.2 抗グルカルピダーゼ抗体の測定法

ヒト①血漿又は②血清中の抗グルカルピダーゼ抗体の検出は、以下の①又は②を用いた ELISA 法により行われた。

- ① 固相化した本薬、ビオチン化した本薬及び HRP 標識したアビジン¹¹⁾。
② 固相化した本薬、ビオチン化した本薬及びペルオキシダーゼ標識したストレプトアビジン（検出感度：0.5～31.1 ng/mL）¹²⁾。

ヒト血清中の抗グルカルピダーゼ中和抗体の検出は、ヒト血清と本薬及び MTX を反応させた後に吸光度（320 nm）を経時的に測定することにより行われた（検出感度：7.5 µg/mL）¹³⁾。

6.1.1.3 MTX の測定法

ヒト血漿中の MTX の定量（中央測定）は、①LC-MS/MS 法¹⁴⁾ 又は②HPLC 法¹⁵⁾ により行われた（定量下限値：①0.5 ng/mL 及び②0.05 µmol/L）。

6.1.1.4 DAMPA の測定法

ヒト血漿中の DAMPA の定量は、①LC-MS/MS 法¹⁴⁾ 又は②HPLC 法¹⁵⁾ により行われた（定量下限値：①0.5 ng/mL 及び②0.1 µmol/L）。

6.1.2 開発過程における製剤の製造工程の変更

臨床試験において使用された製剤は、製剤の製造所の変更があったものの、すべて申請製法で製造された原薬を用いて製剤化されたものである。なお、製剤の製造所の変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後の製剤は同等/同質であることが確認されている（2.2.3 参照）。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、並びに本薬、MTX 及び LV の併用投与時について検討された。また、(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK は、LV 及び MTX 併用投与時、本薬、MTX 及び LV の併用投与時等について検討された。

⁹⁾ CPG2-P I 試験、CPG2-P II 試験及び 001 試験の血漿及び尿検体が測定された。

¹⁰⁾ 005 試験の血清及び尿検体が測定された。

¹¹⁾ CPG2-P I 試験及び CPG2-P II 試験の血漿検体が測定された。

¹²⁾ 016 試験及び 017 試験の血清検体が測定された。

¹³⁾ 016 試験の血清検体が測定された。

¹⁴⁾ CPG2-P II 試験及び 001 試験の血漿検体が測定された。

¹⁵⁾ 006 試験の血漿検体が測定された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : CPG2-P I 試験<2012 年 1 月~8 月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 20 又は 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与し、46~50 時間後に、初回投与時と同一用量の本薬を 5 分間かけて静脈内投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。また、投与 24 時間後までの尿中に未変化体は検出されなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ

用量 (U/kg)	投与回数 (回目)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
20	1	1.03±0.0980	9.74±0.60	7.38±0.47	4.19±0.40	2,270±240
	2	0.748±0.179	8.71±0.72	7.45±0.58	4.71±0.62	2,690±580
50	1	2.43±0.336	22.4±3.42	7.25±0.41	4.70±0.92	2,490±430
	2	1.83±0.183	21.2±2.55	7.38±0.46	4.95±0.91	2,790±390

平均値±標準偏差、n=8

6.2.1.2 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : CPG2-P II 試験<2012 年 12 月~2016 年 2 月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、MTX (1 g/m² 以上) 投与終了から 15 時間以上経過後かつ LV 最終投与から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間後から LV の投与¹⁶⁾を開始し、本薬初回投与 48 時間後の治験実施施設測定による血中 MTX 濃度が 1 µmol/L 以上の場合には、本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することとされ、本薬、MTX 及び DAMPA の血漿中濃度等が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。15 歳以上の患者と 15 歳未満の患者との間で、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった。

表 9 本薬の PK パラメータ

年齢区分	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
15 歳以上	8	2.43±0.794	15.5±2.79	5.60±0.80	6.49±1.39	2,290±713
15 歳未満	7	2.19±0.342	16.4±4.16	5.62±0.77	3.20±1.47	1,150±601
全体	15	2.32±0.617	15.9±3.40	5.61±0.76	4.95±2.19	1,760±870

平均値±標準偏差

また、血漿中 MTX 濃度 (中央測定) 及び血漿中 DAMPA 濃度は表 10 のとおりであった。

¹⁶⁾ LV の用法・用量は、本薬投与 48 時間までは本薬投与前の血中 MTX 濃度 (治験実施施設測定)、それ以降は、各測定時点における血中 MTX 濃度 (治験実施施設測定) に基づき決定することとされた。

表 10 血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度

測定時点	n	MTX 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	n	DAMPA 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
本薬初回投与前	15	59.8 \pm 121	1	0.364
本薬初回投与 20 分後	15	0.574 \pm 1.29	15	56.5 \pm 143
本薬初回投与 2 時間後	15	0.486 \pm 1.17	15	32.5 \pm 90.4
本薬初回投与 5~8 時間後	14	0.477 \pm 1.22	14	21.7 \pm 64.9
本薬初回投与 20~26 時間後	15	0.247 \pm 0.683	15	2.99 \pm 8.06
本薬初回投与 48 時間後	15	0.437 \pm 0.606	15	1.26 \pm 3.46
本薬初回投与 72 時間後	15	0.337 \pm 0.415	15	0.577 \pm 1.41
本薬初回投与 96 時間後	15	0.369 \pm 0.415	15	0.329 \pm 0.780

平均値 \pm 標準偏差 (n=1 の場合は個別値)

6.2.1.3 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 001 試験<2020 年 3 月~11 月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、MTX 投与終了から 15 時間以上後かつ LV 最終投与から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間以上経過後から LV の投与¹⁷⁾を開始することとされ、本薬、MTX 及び DAMPA の血漿中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本薬の PK パラメータ

C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
1.91 \pm 0.610	13.6 \pm 5.88	5.72 \pm 0.70	5.27 \pm 4.54	2,290 \pm 1,820

平均値 \pm 標準偏差、n=4

また、血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度は表 12 のとおりであった。

表 12 血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度

測定時点	MTX 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	DAMPA 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
本薬投与前	2.03 \pm 0.536	0.0587*
本薬投与 20 分後	0.0224 \pm 0.00319	1.15 \pm 0.615
本薬投与 2 時間後	0.0194 \pm 0.00272	0.743 \pm 0.472
本薬投与 8 時間後	0.0184 \pm 0.00792	0.412 \pm 0.290
本薬投与 24 時間後	0.0422 \pm 0.0242	0.187 \pm 0.166
本薬投与 48 時間後	0.0819 \pm 0.0263	0.110 \pm 0.156
本薬投与 72 時間後	0.128 \pm 0.0584	0.0311 \pm 0.0423
本薬投与 96 時間後	0.158 \pm 0.102	0.0162 \pm 0.0241

平均値 \pm 標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、n=4、* : n=1

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外 CU 試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 006 試験<2004 年 6 月~2007 年 4 月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者 184 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、MTX の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、MTX 投与終了後かつ LV 最終投与¹⁸⁾から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg¹⁹⁾を 5 分間かけて

¹⁷⁾ LV の用法・用量は、各治験実施施設の基準に従って決定することとされた。

¹⁸⁾ 本薬投与前における LV の用法・用量は、LV 1,000 mg/m²を 6 時間間隔で静脈内投与又は各治験実施施設の基準に従って決定することとされた。

¹⁹⁾ 試験実施途中の 2005 年 11 月以降は、本薬の投与量の上限は 2,000 U とされた。

静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間後から LV 250 mg/m² を 6 時間間隔で静脈内投与²⁰⁾ することとされ、MTX 及び DAMPA の血漿中濃度が検討された。なお、本薬初回投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L 超の場合には、本薬初回投与 48 時間後に本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することが可能とされた。

血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度は表 13 のとおりであった。

表 13 血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度

測定時点	n	MTX 濃度 (μmol/L)	DAMPA 濃度 (μmol/L)
本薬投与前	24	140±224	0.298±0.543
本薬投与 15 分後	16	0.644±1.05	67.0±143
本薬投与 30 分後	6	1.13±1.35	181±217
本薬投与 1 時間後	22	0.882±1.63	121±201
本薬投与 2 時間後	23	0.639±1.31	84.2±169
本薬投与 4 時間後	2	BQL、0.124	BQL、5.48
本薬投与 24 時間後	21	0.526±1.17	23.9±54.0
本薬投与 48 時間後	22	0.664±1.00	10.4±21.2
本薬投与 72 時間後	17	0.605±0.743	0.988±3.50
本薬投与 96 時間後	15	0.594±0.636	0.457±1.38

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：017 試験<2008 年 7 月～2009 年 7 月>）

MTX・LV 救援療法（MTX 1 g/m² 以上が静脈内投与された）が施行された悪性腫瘍患者（Arm A：腎機能障害²¹⁾ を有し、かつ MTX 排泄遅延が認められた患者、Arm B：腎機能が正常かつ MTX 排泄遅延のない患者）20 例（PK 解析対象は 17 例）²²⁾ を対象に、(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、Arm A では本薬投与後の LV 初回静脈内投与時²³⁾、Arm B では MTX 投与後の LV 初回静脈内投与時における(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の血漿中濃度等が検討された。なお、Arm A では、本薬投与 48 時間後までは本薬投与前の血漿中 MTX 濃度に基づき LV の用量が決定され、本薬の投与前後 2～4 時間を避けて LV を投与することとされた。

- Arm A：MTX 投与終了後に LV 15 mg 又は 10 mg/m² 以上を投与²⁴⁾ するとともに、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与。
- Arm B：MTX 投与終了後に LV 15 mg 又は 10 mg/m² 以上 25 mg/m² 以下を投与²⁴⁾。

(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

²⁰⁾ 合計 48 時間まで 6 時間間隔で投与し、その後は血漿中 MTX 濃度（治験実施施設測定）に基づき LV の用量を調節することとされた。

²¹⁾ 骨肉腫患者では血清 Cr 値が MTX 投与前から 2 倍超上昇した患者、その他の患者では MTX 投与 12 時間以降に血清 Cr 値が基準値上限の 1.5 倍を超えた、又は CrCL が 60 mL/min 未満の患者とされた。

²²⁾ Arm A 及び B でそれぞれ 11 及び 9 例（PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 9 例）が対象とされた。

²³⁾ 本薬投与後の LV 初回投与時における LV の投与回数（中央値（範囲））は 15.5（5～49）回であった。

²⁴⁾ LV の用法・用量は、LV の米国添付文書に従って決定することとされた。

表 14 (6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK パラメータ*1

Arm	LV 用量*2 (mg/m ²)	測定対象	n	C _{max} (µmol/L)	AUC _{3h} (µmol·h/L)	C ₀ *3 (µmol/L)
A	89.9 (7.08, 195)	(6S)-LV	8	13.3±15.2	8.70±5.56	0.08±0.13
		(6S)-5-MeTHF	8	0.29±0.26	0.68±0.63	0.13±0.11
B	13.5 (10.2, 15.2)	(6S)-LV	9	2.48±1.41	1.31±0.78	BQL
		(6S)-5-MeTHF	9	0.34±0.11	0.73±0.26	0.01±0.01

平均値±標準偏差、*1：検討された用量範囲において線形性が確認できていないことから、用量で補正していない PK パラメータを記載した、*2：本薬 (Arm A) 又は MTX (Arm B) 投与後の LV 初回投与時の用量 (中央値 (最小値, 最大値))、*3：本薬 (Arm A) 又は MTX (Arm B) 投与後の LV 初回投与前の濃度

申請者は、017 試験における検体の採取及び処理方法が(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の PK 評価に及ぼす影響、並びに当該影響を踏まえた 017 試験の結果について、以下のように説明している。

017 試験では、ヘパリンリチウム採血管を用いて得られた検体を速やかに氷冷した後、約 4°C で 10 分間遠心分離し、得られた血漿に 20 w/v% アスコルビン酸含有 1 mol/L 塩酸を速やかに添加することとされた。アスコルビン酸及び塩酸の添加によって本薬の酵素反応が停止することが確認された (3.3 参照) もの、採血からアスコルビン酸及び塩酸の添加までの間に(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF が加水分解された可能性があることから、Arm A における(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の曝露量は過小評価された可能性がある。しかしながら、Arm A において(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の曝露が認められたこと等から、本薬投与前の血漿中 MTX 濃度に基づき LV の用量を調節し、本薬の投与前後 2~4 時間を避けて LV を投与することにより、(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF を加水分解する本薬を投与した後でも、(6S)-LV 及び(6S)-5-MeTHF の曝露が確認できたと考える。

6.2.3 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 005 試験<2004 年 7 月~10 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) 及び重度の腎機能障害 (CrCL が 30 mL/min 未満) を有する患者 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与することとされ、血清及び尿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。健康成人に対する重度の腎機能障害を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.931 [0.673, 1.29] 及び 1.04 [0.718, 1.50] であった。また、重度の腎機能障害を有する患者 1 例において尿中に本薬が検出され²⁵⁾、その他の被験者における尿中本薬濃度は BLQ であった。以上より、腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表 15 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _{d,ss} (L)
正常	8	3.08±0.843	23.4±6.85	9.00±3.18	7.51±1.57	5.01±1.33
重度	4	2.86±0.828	24.5±9.43	9.97±2.06	7.68±2.62	6.14±3.12

平均値±標準偏差

6.2.4 PPK 解析

国内第 II 相試験 (CPG2-P II 試験) で得られた本薬の PK データ (15 例、103 測定時点) に基づき、非

²⁵⁾ 尿中に本薬が検出された患者における、投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率は 0.000568% であった。

線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 7.0）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として、身長、体重、体表面積及び年齢が検討された。その結果、CL 及び $V_{d,ss}$ に対する共変量として体表面積が選択された。当該共変量が本薬の曝露量（AUC）に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬はタンパク製剤であり、アミノ酸及び低分子のペプチドに分解されることにより消失することから、肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 国内第 II 相試験（CPG2-P II 試験）の結果に基づき、本薬投与前の血中アルブミン濃度、総ビリルビン濃度、ALT 濃度及び AST 濃度と本薬の AUC_{inf} との関連について検討した結果、上記の肝機能指標と本薬の AUC_{inf} との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.6 本薬の PK の国内外差

国内第 I 相試験（CPG2-P I 試験）及び海外第 I 相試験（005 試験）において、健康成人に本薬 50 U/kg を静脈内投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.3 参照）から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 検体中の DAMPA が MTX 濃度の測定に及ぼす影響について

申請者は、本薬によって MTX が加水分解されることで生成する DAMPA が、イムノアッセイ法で使用される抗 MTX 抗体と交差反応性を示し、本薬を投与された患者の MTX 濃度が正確に測定できなくなる可能性があることから、DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に及ぼす影響、及び当該影響に関する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験（CPG2-P II 試験²⁶⁾ 及び 001 試験）における血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血中 MTX 濃度（治験実施施設測定²⁷⁾）は、表 16 のとおりであった。本薬投与後の MTX 濃度は中央測定値と比較して治験実施施設測定値で高値を示す傾向が認められたことから、DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に影響を及ぼす可能性が示唆された。

²⁶⁾ 本薬初回投与 48 時間後に本薬が追加投与された 4 例を除く。

²⁷⁾ ヒト血漿又は血清中の MTX の定量（治験実施施設測定）は、各施設で任意のイムノアッセイ法により行われた。

表 16 血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血中 MTX 濃度（治験実施施設測定）

測定時点	CPG2-P II 試験			001 試験		
	n	中央測定濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	施設測定濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	n	中央測定濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	施設測定濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
本薬投与前*1	11	25.9 \pm 28.0 22.8 (4.57, 33.6)	39.4 \pm 42.3 21.8 (5.62, 56.8)	4	2.03 \pm 0.536 1.94 (1.73, 2.24)	2.65 \pm 0.345 2.60 (2.46, 2.79)
本薬投与 24 時間後	11	0.0408 \pm 0.0370*2 0.0320 (0.0127, 0.0491)	0.616 \pm 0.410*3,4 0.535 (0.305, 0.950)	4	0.0422 \pm 0.0242 0.0341 (0.0306, 0.0457)	0.250 \pm 0.240 0.135 (0.128, 0.258)
本薬投与 48 時間後	11	0.227 \pm 0.281 0.106 (0.0503, 0.323)	0.432 \pm 0.341 0.220 (0.150, 0.705)	4	0.0819 \pm 0.0263 0.0832 (0.0613, 0.104)	0.175 \pm 0.204 0.0850 (0.0725, 0.188)
本薬投与 72 時間後	11	0.385 \pm 0.457 0.151 (0.102, 0.595)	0.483 \pm 0.487*4 0.235 (0.153, 0.728)	4	0.128 \pm 0.0584 0.118 (0.102, 0.144)	0.183 \pm 0.199 0.0900 (0.0700, 0.203)
本薬投与 96 時間後	11	0.350 \pm 0.421 0.133 (0.0749, 0.477)	0.376 \pm 0.397*4 0.200 (0.110, 0.473)	4	0.158 \pm 0.102 0.132 (0.0938, 0.195)	0.178 \pm 0.166 0.115 (0.0750, 0.218)

上段：平均値 \pm 標準偏差、下段：中央値（第 1 四分位、第 3 四分位）、*1：中央測定では本薬投与直前の血漿中濃度、治験実施施設測定では同意取得前の血漿又は血清中濃度、*2：本薬投与 20~26 時間後、*3：本薬投与 14~20 時間後、*4：n=10

また、血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度の和に対する血漿中 DAMPA 濃度の比が 0.5 未満の場合は、DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に及ぼす影響は小さいと考えることから、CPG2-P II 試験²⁶⁾ 及び 001 試験の各患者における、血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度の和に対する血漿中 DAMPA 濃度の比を算出した。その結果、血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度の和に対する血漿中 DAMPA 濃度の比が 0.5 未満となった患者は、本薬投与 48 時間後では 7/15 例、72 時間後では 1/15 例であった。

以上より、本薬投与 48 時間後までは DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に影響を及ぼす可能性があることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPG2-P II 試験及び 001 試験において DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に影響を及ぼす可能性が示されたこと等から、当該内容については添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。ただし、血漿中 MTX 濃度（中央測定）及び血漿中 DAMPA 濃度の和に対する血漿中 DAMPA 濃度の比と交差反応性との関連は明確でないこと等を考慮すると、DAMPA がイムノアッセイ法による MTX 濃度の測定に影響を及ぼす可能性がある期間（本薬投与 48 時間後まで）について結論付けることは困難であることから、当該期間に係る注意喚起は不要と判断した。

6.R.2 抗グルカルピダーゼ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗グルカルピダーゼ抗体の発現状況及び当該抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗グルカルピダーゼ抗体の発現状況は、国内第 I 相試験（CPG2-P I 試験）、国内第 II 相試験（CPG2-P II 試験）、海外第 I 相試験（017 試験）及び海外 CU 試験（016 試験）において検討された。本薬投与後に評価された患者のうち、抗グルカルピダーゼ抗体が検出された患者は、CPG2-P I 試験では 11/16 例（68.8%）、CPG2-P II 試験では 6/15 例（40.0%）、017 試験では 1/9 例（11.1%）、016 試験では 43/205 例（21.0%）に認められた。抗グルカルピダーゼ中和抗体の発現状況は 016 試験において検討され、22/205 例（10.7%）で中和抗体が検出された。

しかしながら、本薬の $t_{1/2}$ （6.2.1 参照）、並びに CPG2-P I 試験及び CPG2-P II 試験における抗グルカルピダーゼ抗体評価時点は本薬投与 1 カ月以降であることから、抗グルカルピダーゼ抗体が評価された時

点における血漿中本薬濃度は極めて低値であると予想されること等を考慮すると、現時点において、抗グルカルピダーゼ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であるとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗グルカルピダーゼ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表17に示す国内第I相試験1試験、国内第II相試験2試験、海外第I相試験3試験及び海外CU試験2試験が提出された。

表17 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CPG2-P I 試験	I	健康成人	16	本薬 20 又は 50 U/kg を静脈内投与し、投与 46～50 時間後に本薬を追加投与	安全性 PK
		CPG2-P II 試験	II	MTX 排泄遅延患者	15	本薬 50 U/kg を静脈内投与（本薬投与 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上の場合には投与 50～52 時間後を目安に本薬を追加投与） ²⁸⁾	有効性 安全性 PK
		001 試験	II	MTX 排泄遅延患者	4	本薬 50 U/kg を単回静脈内投与 ²⁸⁾	有効性 安全性 PK
	海外	005 試験	I	健康成人又は腎機能障害患者	12	本薬 50 U/kg を単回静脈内投与	PK
		010 試験	I	健康成人	6	本薬又はプラセボをクロスオーバーし単回静脈内投与 ²⁸⁾	PK
		017 試験	I	①腎機能障害を有する MTX 排泄遅延患者又は②腎機能が正常で MTX 排泄遅延のない患者	20 ①11 ②9	①本薬 50 U/kg を単回静脈内投与 ²⁸⁾ ②本薬を非投与 ²⁸⁾	PK
		006 試験	CU	MTX 排泄遅延患者	184	本薬 50 U/kg を静脈内投与（本薬投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L 超の場合は投与 48 時間後に本薬を追加投与） ²⁸⁾	有効性 安全性
		016 試験	CU	MTX 排泄遅延患者	372	本薬 50 U/kg を単回静脈内投与 ²⁸⁾	安全性

各試験の概略は以下のとおりであった。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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する臨床試験は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人又は MTX 排泄遅延患者を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験が提出された（6.2 参照）。当該試験において、試験期間中の死亡は認められなかった²⁹⁾。

²⁸⁾ LV を各試験の治験実施計画書の規定に従い投与することとされた。

²⁹⁾ 017 試験において、重篤な有害事象の収集期間終了後である本薬投与 39 日後に Grade 5 の肝不全が 1 例に認められ、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : CPG2-PI 試験<2012 年 1 月~8 月>)

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 005 試験<2004 年 7 月~10 月>)

7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 010 試験<2006 年 3 月~4 月>)

7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 017 試験<2008 年 7 月~2009 年 7 月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : CPG2-P II 試験<2012 年 12 月~2016 年 2 月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者³⁰⁾ (目標症例数: 18 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、MTX (1 g/m² 以上) 投与終了から 15 時間以上経過後かつ LV 最終投与から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間後から LV の投与¹⁶⁾ を開始し、本薬初回投与 48 時間後の治験実施施設測定による血中 MTX 濃度が 1 µmol/L 以上の場合には、本薬初回投与 50~52 時間後を目安に、本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することとされた³¹⁾。

本試験に登録された 15 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本試験に再登録された 1 例³²⁾ 及び本薬投与前の中央測定による血漿中 MTX 濃度が 1 µmol/L 未満であった 1 例を除く 13 例が有効性の解析対象とされた。なお、本試験では、試験の実施途中で早期の承認申請の可能性等を検討することを目的として、10 例の登録後に治験実施計画書に規定されていない有効性に係る解析が実施された³³⁾。その後、症例の登録は継続されたものの、登録された 15 例の観察期間終了後 (目標症例数に到達する前) に症例登録が終了された。

有効性について、主要評価項目とされた CIR (本薬投与開始 20 分後から 4 日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中 MTX 濃度が 1 µmol/L 未満) 達成割合 [95%CI] (%) は 76.9 [46.2, 95.0] (10/13 例)³⁴⁾ であった。

³⁰⁾ 次の (i) 又は (ii) のいずれかを満たす患者が対象とされた。(i) 本薬の投与歴がなく、次の①~⑦のいずれかを満たす患者: ①MTX 投与開始 22 時間以降の血中 MTX 濃度が 50 µmol/L 以上、②MTX 投与開始 40 時間以降の血中 MTX 濃度が 5 µmol/L 以上、③MTX 投与開始 46 時間以降の血中 MTX 濃度が 2 µmol/L 以上、④MTX 投与開始 40 時間以降の血中 MTX 濃度が 1 µmol/L 以上かつ急性腎不全の徴候がある、⑤MTX 投与開始 46 時間以降の血中 MTX 濃度が 0.4 µmol/L 以上かつ急性腎不全の徴候がある、⑥MTX 投与開始 70 時間以降の血中 MTX 濃度が 0.1 µmol/L 以上 (MTX の投与量が 1~3.5 g/m² の場合)、⑦MTX 投与開始 70 時間以降の血中 MTX 濃度が 0.3 µmol/L 以上 (MTX の投与量が 3.5 g/m² 超の場合)、(ii) 本薬の投与歴を有し、MTX 投与開始 22 時間以降の血中 MTX 濃度が 50 µmol/L 以上かつ急性腎不全の徴候がある患者。なお、急性腎不全の徴候は、(a) MTX 投与開始 12 時間以降に血清 Cr 値が基準値上限以上、又は CrCL 若しくは GFR が 70 mL/min 未満である、又は (b) MTX 投与前と比較して血清 Cr 値が 2 倍以上増加、若しくは直近 2 回の採血で連続して 1.5 倍以上増加、かつ増加している、のいずれかを満たす場合と定義された。

³¹⁾ 大量補液、尿のアルカリ化、利尿剤の投与等の支持療法を実施することとされた。

³²⁾ 本試験に参加した被験者が再度 MTX・LV 救援療法を施行した結果、緊急の措置を要する明らかに高度な MTX 排泄遅延が認められた場合には本試験への再登録が可能とされた。

³³⁾ 試験の実施途中で実施された解析 (20██年██月██日データカットオフ) では、8 例が有効性の解析対象とされた。当該解析時点での CIR 達成割合 [95%CI] (%) は 62.5 [24.5, 91.5] (5/8 例) であった。なお、当該解析対象の血漿中 MTX 濃度に基づき算出された閾値は 41% であった。

³⁴⁾ 本試験の CIR 達成割合の閾値については、本薬投与前の中央測定による血漿中 MTX 濃度が 100 µmol/L 超及び 100 µmol/L 以下の患者における閾値をそれぞれ 15 及び 45% と設定した上で、実際に登録された各患者の血漿中 MTX 濃度に基づき両者の重み付き平均として算出することとされた。有効性の解析対象集団において、血漿中 MTX 濃度が 100 µmol/L 超及び 100 µmol/L 以下の患者はそれぞれ 1 及び 12 例であり、当該閾値は 42.7% と算出された。

安全性について、本薬投与期間中又は観察期間終了³⁵⁾ までの死亡は認められなかった。

7.1.2.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 001 試験<2020年3月~11月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者³⁶⁾ (目標症例数:3 例以上) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、MTX 投与終了から 15 時間以上経過後かつ LV 最終投与から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間以上経過後から LV の投与¹⁷⁾ を開始することとされた。

本試験に登録された 4 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、主要評価項目とされた本薬投与開始 20 分後時点における、中央測定による血漿中 MTX 濃度の低下率³⁷⁾ (平均値 [80%CI]) (%) は 98.85 [98.62, 99.08]³⁸⁾ であった。

安全性について、本薬投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外 CU 試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 006 試験<2004年6月~2007年4月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者³⁹⁾ (目標症例数は設定されず) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 133 施設で実施された。

用法・用量は、MTX 投与終了後かつ LV 最終投与¹⁸⁾ から 2 時間以上経過後に、本薬 50 U/kg¹⁹⁾ を 5 分間かけて静脈内投与するとともに、本薬投与 2 時間後から LV 250 mg/m² を 6 時間間隔で静脈内投与²⁰⁾ することとされ、本薬初回投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 µmol/L 超の場合には、本薬初回投与 48 時間後に本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することが可能とされた³¹⁾。

本試験に登録された 184 例のうち、本薬の投与記録を有する患者又は本薬投与後の追跡記録を有する (本薬の投与記録の有無を問わない) 患者 149 例が安全性の解析対象とされた。また、中央測定により血漿中 MTX 濃度が測定された 27 例が有効性の解析対象とされた。

³⁵⁾ 試験治療 (本薬及び LV 投与、並びに LV 以外の支持療法) 終了後、①原疾患に対する次コースの抗悪性腫瘍剤の投与が可能と判断された、②Grade 2 の有害事象が認められない (脱毛、検査値異常を除く)、③治験期間中に発現した Grade 3 の有害事象が Grade 2 以下に回復し、かつ 3 日以上変化しない、又は④死亡、のいずれか早い時点を観察期間終了とされた。なお、治験薬との因果関係が疑われる有害事象 (脱毛を除く) が認められた場合には、Grade を問わず症状若しくは検査値が回復又は変化がないと判断できるまで観察期間を延長することとされた。

³⁶⁾ 次の①~④のいずれかを満たす患者が対象とされた。①MTX 投与開始 22 時間以降の血中 MTX 濃度が 50 µmol/L 超、②MTX 投与開始 40 時間以降の血中 MTX 濃度が 5 µmol/L 超、③MTX 投与開始 46 時間以降の血中 MTX 濃度が 2 µmol/L 超、④MTX 投与開始 40 時間以降の血中 MTX 濃度が 1 µmol/L 超かつ急性腎不全の徴候がある場合。なお、急性腎不全の徴候は、次の (i) ~ (iii) のいずれかを満たす場合とされた。(i) MTX 投与開始後の血清 Cr 値が施設基準値上限より高値、(ii) MTX 投与開始前より血清 Cr 値が 1.5 倍以上増加、(iii) MTX 投与後 48 時間以内に血清 Cr 値が 0.3 mg/dL 以上増加。

³⁷⁾ (本薬投与直前の血漿中 MTX 濃度 - 本薬投与 20 分後の血漿中 MTX 濃度) / 本薬投与直前の血漿中 MTX 濃度 × 100 (%)

³⁸⁾ CPG2-PⅡ試験の結果を基に、本薬投与 20 分後における血漿中 MTX 濃度低下率の閾値は 98.5% と設定された。

³⁹⁾ MTX 毒性の徴候及び症状が認められ、次の①~④のいずれかを満たす患者が対象とされた。①MTX 投与開始 24 時間後の血漿中 MTX 濃度が 50 µmol/L 超、又は MTX 投与開始 48 時間後の血漿中 MTX 濃度が 5 µmol/L 超の骨肉腫患者、②MTX 投与開始 12 時間以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ腎機能障害 (血清 Cr が MTX 投与前から 2 倍超上昇) を有する骨肉腫患者、③MTX 投与開始 42 時間以降の血漿中 MTX 濃度が 10 µmol/L 超の骨肉腫以外の患者、④MTX 投与開始 12 時間以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ腎機能障害 (血清 Cr が基準値上限の 1.5 倍超又は CrCL が 60 mL/min 未満) を有する骨肉腫以外の患者。

有効性について、主要評価項目とされた CIR（本薬投与 8 日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 以下）達成割合 [95%CI] (%) は 51.9 [34.0, 69.3] (14/27 例) であった。

安全性について、本薬投与終了後 30 日以内の死亡は、7/149 例 (4.7%) に認められた。死因は、死亡 3 例、多臓器機能不全症候群、エンテロコッカス検査陽性/好中球減少性敗血症、呼吸性アシドーシス/悪性新生物進行/死亡及び急性心筋梗塞/うっ血性心不全/敗血症/腎障害各 1 例であった。本薬との因果関係が不明⁴⁰⁾ とされた死亡 2 例、エンテロコッカス検査陽性/好中球減少性敗血症⁴¹⁾ 及び急性心筋梗塞/うっ血性心不全/敗血症/腎障害⁴²⁾ 各 1 例以外は、本薬との因果関係が否定された。

7.1.3.2 海外 CU 試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 016 試験<2007 年 5 月~2012 年 6 月>)

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者⁴³⁾ (目標症例数は設定されず) を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 101 施設で実施された。

用法・用量は、MTX (1 g/m^2 以上) 投与終了後かつ LV 最終投与から 2~4 時間後に、本薬 50 U/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与するとともに、本薬投与 2~4 時間後から LV の投与⁴⁴⁾ を開始することとされた³¹⁾、⁴⁵⁾。

本試験に登録された 372 例のうち、本薬の投与記録を有する 275 例⁴⁶⁾ が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与終了後 30 日以内の死亡は、19/275 例 (6.9%) に認められた。疾患進行 1 例以外の死因は、死因不明 5 例、リンパ腫 3 例、多臓器機能不全症候群及び急性腎障害各 2 例、各種物質毒性、細菌性敗血症、好中球減少性敗血症、神経系障害、頭蓋内出血及び中枢神経系非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍各 1 例であった。死因不明 5 例以外は、本薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、MTX・LV 救援療法により MTX 排泄遅延が認められた患者を対象とした国内第 II 相試験 (CPG2-P II 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

⁴⁰⁾ 本薬との因果関係に関する記録がない場合、本薬との因果関係は不明とされた。

⁴¹⁾ エンテロコッカス検査陽性については、本薬との因果関係が否定された。

⁴²⁾ 腎障害については、本薬との因果関係が否定された。

⁴³⁾ (i) MTX 毒性が発現した、又は (ii) MTX 毒性の発現のリスクを有し、かつ次の①~④のいずれかを満たす患者が対象とされた。①MTX 投与開始 24 時間後の血漿中 MTX 濃度が 50 $\mu\text{mol/L}$ 超、又は MTX 投与開始 48 時間後の血漿中 MTX 濃度が 5 $\mu\text{mol/L}$ 超の骨肉腫患者、②連続で測定した血漿中 MTX 濃度により、MTX 投与開始 12 時間以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ腎機能障害 (血清 Cr が MTX 投与前から 2 倍超上昇) を有する骨肉腫患者、③MTX 投与開始 42 時間以降の血漿中 MTX 濃度が 10 $\mu\text{mol/L}$ 超の骨肉腫以外の患者、④連続で測定した血漿中 MTX 濃度により、MTX 投与開始後 12 時間以降の血漿中 MTX 濃度が平均消失曲線の 2 標準偏差を超え、かつ腎機能障害 (血清 Cr が基準値上限の 1.5 倍超又は CrCL が 60 mL/min 未満) を有する骨肉腫以外の患者。なお、米国での承認に伴い試験実施途中の 2012 年 2 月 1 日付で治験実施計画書が改訂 (改訂第 3 版) され、腎機能障害により MTX 排泄遅延が認められ、血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ より高値の患者が対象とされた。

⁴⁴⁾ LV の用法・用量は、少なくとも本薬投与 48 時間後までは本薬投与前の血漿中 MTX 濃度 (治験実施施設測定)、それ以降は、各測定時点における血漿中 MTX 濃度 (治験実施施設測定) に基づき決定することとされた。

⁴⁵⁾ 2010 年 9 月 16 日付け治験実施計画書の改訂 (改訂第 2 版) 以降は、LV の投与は本薬の投与前後 2 時間空けることとされた。

⁴⁶⁾ 2010 年 9 月 16 日付け治験実施計画書の改訂 (改訂第 2 版) 以前に登録された 163 例では、有害事象として、本薬との因果関係が否定できない有害事象のみが収集され、改訂後に登録された 112 例では、本薬との因果関係を問わないすべての有害事象が収集された。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MTX・LV 救援療法による MTX 排泄遅延患者に対して本薬の有効性は期待でき、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.2.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び悪性腫瘍の代表的な教科書における本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン⁴⁷⁾ :
 - ALL (成人及び小児)、小児アグレッシブ成熟 B 細胞性リンパ腫：顕著な腎機能障害及び MTX 排泄遅延 (MTX の投与量に応じた MTX の平均消失曲線の 2 標準偏差より高値) により血漿中 MTX 濃度が中毒域の患者に対しては、本薬の投与を考慮すること (Category 2A⁴⁸⁾)。
 - 骨肉腫：HD-MTX 療法が施行された患者において、腎機能障害に伴い MTX 排泄遅延が認められた場合には、本薬の投与が強く推奨される (Category 2A⁴⁸⁾)。
 - 中枢神経系がん：HD-MTX 療法が施行された患者において、MTX 誘発性の腎毒性により MTX 排泄遅延が認められた場合には、本薬の投与を考慮すること (Category 2A⁴⁸⁾)。
 - B 細胞性リンパ腫：HD-MTX 療法において、顕著な腎機能障害及び血中 MTX 濃度が 42~48 時間を超えて 10 µmol/L より高値の場合には、本薬の投与を考慮すること (Category 2A⁴⁸⁾)。
- Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance (Oncologist 2018; 23: 52-61) : HD-MTX 療法により急性腎障害が起こることがあるため、腎障害を認め、MTX 排泄遅延がある患者においては本薬の投与が推奨される。生命を脅かすような重度の MTX 毒性を予防できなくなる可能性があるため、本薬投与は HD-MTX 療法の開始から 48~60 時間以内に行うことが推奨される。

<教科書>

- Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: principles and practice, 6th edition (Wolters Kluwer. 2019, USA) : HD-MTX療法施行後のリスクの高い患者 (腎機能障害を有し、MTX投与24~48時間後の血中MTX濃度が1 µmol/L以上) に対する救援治療として、本薬の有効性及び安全性が確立されている。
- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies. 2016, USA) : 極度の腎不全でMTX濃度が10 µmol/Lの範囲の場合、LVは効果的ではない。このような場合には、血液透析により一定レベルへのMTX濃度の低減を維持できる可能性があるが、効果的な代替手段として、本薬を投与すること。
- Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents (Springer Nature Switzerland AG. 2021, Switzerland) : 骨肉腫に対するHD-MTX療法施行により生命を脅かすようなMTX中毒が生じた場合、LVの大量投与又は特定の場合には本薬の投与が必要になることがある。

⁴⁷⁾ ALL (v1.2021)、小児 ALL (v2.2021)、B 細胞性リンパ腫 (v4.2021)、小児アグレッシブ成熟 B 細胞性リンパ腫 (v2.2020)、中枢神経系がん (v5.2020) 及び骨肉腫 (v1.2021)。

⁴⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

- Pediatric Oncology, 8th Edition (Wolters Kluwer, 2021, USA) : 本薬はMTXを分解することによりMTXに伴う腎毒性を発現した患者を救援する。本薬は忍容性が高く、数分以内で血漿中MTX濃度を95.6～99.6%減少させる。本薬は透析と異なり、本薬投与後の血漿中MTX濃度のリバウンドが少ない。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

HD-MTX療法は、骨肉腫やALL患者等に対して実施される治療法である。当該療法では、MTXの大量投与により、腎機能障害が発現し、MTXの排泄が遅延することで重篤なMTX中毒が発現する可能性があることから、MTXの毒性軽減を目的としたLVの投与や、MTXの排泄促進を目的とした大量輸液、尿のアルカリ化、利尿剤の投与等の支持療法が実施されている。しかしながら、これらの治療が実施された場合であっても、血中MTX濃度の低下が不十分な場合があり、重篤なMTXによる毒性が発現するリスクがある (Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: principles and practice, 6th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA) 等)。なお、LVによる救援療法や支持療法を実施しても血中MTX濃度の低下が不十分な場合には、血中MTXの除去を目的とした血液浄化療法の実施が検討されているものの、血液浄化療法はMTXの除去に長時間を要する等の問題がある (Ann Hematol 2014; 93: 1053-5, Clin Adv Hematol Oncol 2013; 11: 322-3等)。以上より、MTX排泄遅延が認められた患者に対する新たな治療選択肢が求められている。

以上のような状況において、CPG2-P II 試験の結果等から、MTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから (7.R.2.2及び7.R.3参照)、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者に対する治療選択肢は極めて限られていること等を考慮すると、CPG2-P II 試験等で認められた有効性及び安全性の結果には臨床的意義があり (7.R.2.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は MTX 排泄遅延患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

CPG2-P II 試験において、有効性の解析対象とされた患者 (13 例) における、主要評価項目とされた CIR (本薬投与開始 20 分後から 4 日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 未満) 達成割合 [95%CI] (%) は 76.9 [46.2, 95.0] (10/13 例) であった (7.1.2.1 参照)。なお、当該試験では、試験の実施途中に治験実施計画書に規定されていない有効性に係る解析が実施され³³⁾、その後試験は継続されたものの、目標症例数 (18 例) に到達する前に症例登録が終了された⁴⁹⁾。

また、CPG2-P II 試験において、成人患者 (15 歳以上) 及び小児患者 (15 歳未満) における CIR 達成割合 [95%CI] (%) は、それぞれ 75.0 [34.9, 96.8] (6/8 例) 及び 80.0 [28.4, 99.5] (4/5 例) であった。

⁴⁹⁾ 目標症例数 (18 例) に対して不足分の症例 (5 例) を CIR 非達成と取り扱った場合の CIR 達成割合 [95%CI] (%) は 55.6 [30.8, 78.5] (10/18 例) であった。

CPG2-P II 試験において副次評価項目とされた、MTX 関連有害事象（腎機能障害の進行、重症粘膜炎、発熱性好中球減少、発熱、並びに感染及び寄生虫症）の発現割合 [95%CI] (%) は、64.3 [35.1, 87.2] (9/14 例) であった⁵⁰⁾。

申請者は、CPG2-P II 試験において主要評価項目とされた CIR 達成割合について、以下のように説明している。

下記の点等から、本薬投与 20 分後から 4 日後までのすべての採血時点で血漿中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 未満 (CIR) を達成することには臨床的意義があると考え、CPG2-P II 試験における主要評価項目を CIR 達成割合と設定した。

- 本薬は、LV 等の支持療法に加えて投与される薬剤であり、血中 MTX 濃度を 1 $\mu\text{mol/L}$ まで低下させることで標準的用量の LV 及び支持療法により MTX 毒性を管理することが可能と考えることから、MTX 排泄遅延患者において本薬投与により血中 MTX 濃度を 1 $\mu\text{mol/L}$ まで低下させることには臨床的意義があると考えたこと。
- ①血中 MTX 濃度を速やかに低下させ、かつ当該 MTX 濃度の低下を一定期間維持することが臨床的に重要と考えたこと、②本薬の $t_{1/2}$ を考慮すると、本薬投与後 96 時間以降は血中に本薬が殆ど残存していないと考えたこと等から、本薬投与後の血漿中 MTX 濃度の評価期間として、本薬投与開始 20 分後から 4 日後までと設定することが適切と考えたこと。

機構は、CPG2-P II 試験における検体の採取及び処理方法が MTX 濃度の測定に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CPG2-P II 試験では、ヘパリンナトリウムを添加した真空採血管を用いて得られた血液検体を 4°C で保存後、1 時間以内に遠心分離することとされていた。CPG2-P II 試験の実施途中で実施された *in vitro* での検討において、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムが用いられたヒト血漿と MTX を、本薬存在下において 4°C で 15 分間保存したところ、MTX 濃度の低下が認められた。以上より、CPG2-P II 試験で用いた血液検体処理法では MTX の加水分解反応は停止されないことから、当該試験の結果は本薬の有効性を過大評価している可能性が考えられる。

しかしながら、下記の点を考慮すると、生体内における本薬による MTX の加水分解反応は、CPG2-P II 試験における本薬投与後の初回検体採取時点（本薬投与 20 分後）には終了していた可能性が高く、CPG2-P II 試験での検体の採取及び処理方法が MTX 濃度の測定に影響を及ぼした可能性は低いことから、CPG2-P II 試験の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と考える。

- 本薬は亜鉛要求性の酵素である旨が報告されていること (Ther Clin Risk Manag 2012; 8: 403-13)、及び酸性条件下では本薬による MTX の分解反応が停止すること (3.3 参照) を踏まえ、*in vitro* において、EDTA-2Na、クエン酸ナトリウム等を添加した採血管を用いて採取したヒト血漿と MTX を、本薬存在下において氷冷で 24 時間保存した結果、MTX 濃度の低下は認められなかったこと。
- 上記の検討結果に基づき、検体の採取及び処理方法を変更した上で、CPG2-P II 試験における検体の採取及び処理方法が MTX 濃度の測定に及ぼす影響を検討することを目的とした 001 試験を実施した。その結果、001 試験での、本薬投与 20 分後から 96 時間後までにおける血漿中 MTX 濃度 (中央測定) の本薬投与前値からの低下率 (%) は、CPG2-P II 試験の結果と同様であったこと (表 18)。

⁵⁰⁾ 腎機能障害の進行 8 例、重症粘膜炎 2 例、発熱性好中球減少 4 例、発熱 6 例、並びに感染及び寄生虫症 1 例 (重複あり)。

表 18 血漿中 MTX 濃度（中央測定）の本薬投与直前値からの低下率（001 試験及び CPG2-P II 試験）

測定時点	001 試験		CPG2-P II 試験	
	n	低下率 (%)	n	低下率 (%)
本薬初回投与 20 分後	4	98.85±0.28	13	99.08±0.25
本薬初回投与 2 時間後	4	98.99±0.34	13	99.24±0.26
本薬初回投与 8 時間後	4	99.06±0.45	12	99.38±0.26
本薬初回投与 24 時間後	4	97.82±1.41	13	99.53±0.43
本薬初回投与 48 時間後	4	95.91±1.13	13	97.83±2.26
本薬初回投与 72 時間後	4	93.67±2.05	13	97.08±4.01
本薬初回投与 96 時間後	4	92.34±3.83	13	96.89±4.52

平均値±標準偏差

- *in vitro* において、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムが用いられたヒト血漿と MTX（20、100 及び 1,000 $\mu\text{mol/L}$ ）を、本薬（500 及び 2,000 U/L）存在下において 37°C でインキュベートした結果、インキュベート開始から 5 分後までに MTX は概ね分解されたこと（初期濃度に対する残存率は 2% 程度）。

上記の検討に加え、001 試験における CIR 達成割合 [95%CI] (%) は 100 [39.8, 100] であったこと等も考慮すると、CPG2-P II 試験等の結果から、本薬の一定の有効性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPG2-P II 試験の有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

本薬の有効性について、①CPG2-P II 試験で用いられた血液検体処理法では MTX の加水分解反応が完全に停止されないこと、②CPG2-P II 試験における本薬投与直前の血漿中 MTX 濃度は、001 試験と比較して高かったこと⁵¹⁾等を考慮すると、CPG2-P II 試験において、本薬の有効性を過大評価している可能性は否定できない。しかしながら、下記の点等を考慮すると、CPG2-P II 試験における検体の採取及び処理方法が MTX 濃度の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える旨の申請者の説明について、一定の理解は可能である。

- 001 試験での検討例数は極めて限られているものの、当該試験では本薬投与により血中 MTX 濃度が低下した患者が認められたこと。
- 本薬は、MTX に対する加水分解作用を有する遺伝子組換えタンパクであること（3.R.1 参照）。
- 本薬は、静脈内投与製剤であり、血中の MTX と直接反応すると考えられること。
- 本薬の投与量（比活性）は、HD-MTX 療法で想定される MTX 濃度を減少させるために必要な量として十分な量と考えられること。

また、CPG2-P II 試験では、①試験の実施途中に治験実施計画書に規定されていない有効性に係る解析が実施され、有効性の評価が行われたこと、②目標症例数（18 例）に到達する前に症例登録が終了されたこと（7.1.2.1 参照）等を考慮すると、CPG2-P II 試験の主解析の結果を統計学的に解釈することには限界があると考える。

⁵¹⁾ ①CPG2-P II 試験（有効性解析対象）及び②001 試験における本薬投与直前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）の中央値（範囲）（ $\mu\text{mol/L}$ ）は、それぞれ①26.1（1.81～486）及び②1.94（1.48～2.75）であった。

しかしながら、CPG2-P II 試験、001試験等の臨床試験において、血中MTX濃度に対する一定の低減効果が認められたことに加えて、海外の診療ガイドライン等における記載状況等も考慮すると、MTX排泄遅延患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は過敏症であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考えるが、当該有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の投与は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CPG2-P II 試験及び 006 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要（CPG2-P II 試験及び 006 試験）

	例数 (%)	
	CPG2-P II 試験 15 例	006 試験 149 例
全有害事象	15 (100)	131 (87.9)
Grade 3 以上の有害事象*	13 (86.7)	108 (72.5)
死亡に至った有害事象	0	7 (4.7)
重篤な有害事象	5 (33.3)	53 (35.6)

*：006 試験では、重症度不明の事象は Grade 3 以上の事象として集計された

CPG2-P II 試験及び 006 試験のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象（CPG2-P II 試験及び 006 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	CPG2-P II 試験 15 例		006 試験 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上*
全有害事象	15 (100)	13 (86.7)	131 (87.9)	108 (72.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	11 (73.3)	9 (60.0)	14 (9.4)	9 (6.0)
発熱性好中球減少症	4 (26.7)	4 (26.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
胃腸障害				
口内炎	5 (33.3)	1 (6.7)	41 (27.5)	13 (8.7)
嘔吐	5 (33.3)	1 (6.7)	44 (29.5)	15 (10.1)
下痢	4 (26.7)	1 (6.7)	25 (16.8)	1 (0.7)
悪心	3 (20.0)	1 (6.7)	44 (29.5)	13 (8.7)
便秘	3 (20.0)	0	4 (2.7)	0
腎及び尿路障害				
腎障害	0	0	58 (38.9)	40 (26.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	4 (26.7)	0	9 (6.0)	5 (3.4)
臨床検査				
血小板数減少	9 (60.0)	6 (40.0)	7 (4.7)	2 (1.3)
好中球数減少	8 (53.3)	6 (40.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
白血球数減少	8 (53.3)	5 (33.3)	5 (3.4)	3 (2.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	CPG2-P II 試験 15 例		006 試験 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上*
血中 Cr 増加	5 (33.3)	1 (6.7)	11 (7.4)	5 (3.4)
体重減少	5 (33.3)	0	1 (0.7)	0
血中ビリルビン増加	3 (20.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
代謝及び栄養障害				
低アルブミン血症	9 (60.0)	0	4 (2.7)	0
低ナトリウム血症	7 (46.7)	1 (6.7)	4 (2.7)	1 (0.7)
低カリウム血症	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (6.7)	6 (4.0)
低カルシウム血症	5 (33.3)	2 (13.3)	7 (4.7)	3 (2.0)
低リン血症	4 (26.7)	0	2 (1.3)	0
血管障害				
高血圧	6 (40.0)	3 (20.0)	14 (9.4)	7 (4.7)

*：重症度不明の事象は Grade 3 以上の事象として集計された

CPG2-P II 試験において、重篤な有害事象は、血小板数減少 3 例 (20.0%)、貧血及び低カリウム血症各 2 例 (13.3%)、敗血症、好中球数減少、白血球数減少及び高血圧各 1 例 (6.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

006試験において、3例以上に認められた重篤な有害事象は、腎障害11例 (7.4%)、好中球数異常7例 (4.7%)、好中球減少症及び死亡各5例 (3.4%)、血小板障害3例 (2.0%) であり、うち、好中球数異常及び血小板障害各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

申請者は、CPG2-P II 試験及び006試験の安全性情報を基に、成人患者 (15歳以上) と小児患者 (15歳未満) との間における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

CPG2-P II 試験の成人患者と比較して、小児患者で発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、貧血 (小児患者: 6例 (85.7%)、成人患者: 5例 (62.5%)、以下、同順)、発熱性好中球減少症 (3例 (42.9%)、1例 (12.5%))、低カリウム血症 (4例 (57.1%)、2例 (25.0%))、高血圧 (4例 (57.1%)、2例 (25.0%))、低リン血症 (3例 (42.9%)、1例 (12.5%))、食欲減退 (2例 (28.6%)、0例)、限局性浮腫 (2例 (28.6%)、0例) であった。同様に、発現率が20%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血 (6例 (85.7%)、3例 (37.5%))、発熱性好中球減少症 (3例 (42.9%)、1例 (12.5%))、低カリウム血症 (3例 (42.9%)、1例 (12.5%))。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象、及び発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

006試験の成人患者と比較して、小児患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、高血圧 (10例 (18.2%)、4例 (4.3%)) であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上又は重症度不明の有害事象は、血小板障害 (4例 (7.3%)、2例 (2.1%))、悪心 (7例 (12.7%)、6例 (6.4%))、嘔吐 (8例 (14.5%)、7例 (7.4%))、疲労 (3例 (5.5%)、0例)、好中球数異常 (5例 (9.1%)、3例 (3.2%)) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は、好中球数異常 (5例 (9.1%)、2例 (2.1%))、血小板障害 (3例 (5.5%)、0例)、好中球減少症 (2例 (3.6%)、3例 (3.2%))、白血球障害 (2例 (3.6%)、0例)、骨髄抑制 (2例 (3.6%)、0例) であった。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

006 試験と比較して CPG2-P II 試験で、発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人患者：11 例（73.3%）、外国人患者：14 例（9.4%）、以下、同順）、低アルブミン血症（9 例（60.0%）、4 例（2.7%））、血小板数減少（9 例（60.0%）、7 例（4.7%））、好中球数減少（8 例（53.3%）、1 例（0.7%））、白血球数減少（8 例（53.3%）、5 例（3.4%））、低ナトリウム血症（7 例（46.7%）、4 例（2.7%））、低カリウム血症（6 例（40.0%）、10 例（6.7%））、高血圧（6 例（40.0%）、14 例（9.4%））、体重減少（5 例（33.3%）、1 例（0.7%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象⁵²⁾は、貧血（9 例（60.0%）、9 例（6.0%））、好中球数減少（6 例（40.0%）、1 例（0.7%））、血小板数減少（6 例（40.0%）、2 例（1.3%））、白血球数減少（5 例（33.3%）、3 例（2.0%））、発熱性好中球減少症（4 例（26.7%）、3 例（2.0%））及び低カリウム血症（4 例（26.7%）、6 例（4.0%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、血小板数減少（3 例（20.0%）、2 例（1.3%））、貧血（2 例（13.3%）、1 例（0.7%））及び低カリウム血症（2 例（13.3%）、2 例（1.3%））であった。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は MTX・LV 救援療法により MTX 排泄遅延が認められた患者に対して投与されており、当該療法により発現した有害事象を含めて評価していること等から、CPG2-P II 試験及び 006 試験の結果に基づき本薬の安全性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、①当該試験において認められた有害事象の多くは MTX に起因すると考えられる事象であること、②本薬との因果関係が否定されない有害事象は概ね Grade 3 以下の事象であったこと等を考慮すると、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、CPG2-P II 試験で検討された日本人患者数は限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象はいずれも MTX に起因すると考えられる事象であること等を考慮すると、日本人患者に対して本薬は忍容可能であると判断した。

機構は、以下の項では、本薬の米国の添付文書で注意喚起されている過敏症に着目して検討を行った。

7.R.3.2 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する事象として、MedDRA SMQ の「過敏症（SMQ 狭域）」に該当する PT を集計した。

CPG2-P II 試験において、全 Grade の過敏症は 3 例（20.0%：顔面浮腫、過敏症、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、過敏症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の過敏症、死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった。

001 試験において、過敏症は認められなかった。

006 試験において、全 Grade の過敏症は 8 例（5.4%：発疹 6 例、過敏症及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、うち、過敏症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上又は重症度不明の過敏症は 3 例（2.0%：発疹 2 例及び蕁麻疹 1 例）に認められ、本薬との因果関係は不明であった。死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった。

⁵²⁾ 006 試験は Grade 3 以上又は重症度不明の有害事象。

016 試験において、全 Grade の過敏症は 4 例⁵³⁾ (1.5% : 発疹 4 例) に認められ、うち、発疹 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の過敏症、死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった。

海外の製造販売後において、Grade 3 以上又は重症度不明の過敏症は 5 例 (TEN、アナフィラキシー反応、過敏症、薬疹及び皮膚反応各 1 例) に認められた。死亡に至った過敏症は、TEN 1 例⁵⁴⁾ に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡以外の重篤な過敏症は、アナフィラキシー反応、過敏症及び薬疹各 1 例に認められ、うち、アナフィラキシー反応⁵⁵⁾ 及び薬疹⁵⁶⁾ 各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において本薬との因果関係が否定できない過敏症が認められていること、海外の製造販売後において、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における過敏症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「メトトレキサート中毒」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- MTX・LV 救援療法において、血中 MTX 濃度が MTX 投与開始後 24 時間 10 $\mu\text{mol/L}$ 又は 48 時間 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合、本薬の投与を考慮すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」と設定することが適切であると判断した。

- LV 救援療法及び支持療法 (尿のアルカリ化、十分な水分補給等) が実施されている患者に投与すること。

⁵³⁾ ①2010年9月16日付けの治験実施計画書の改訂 (改訂第2版) 以前に登録された患者 (163例 : 有害事象として、本薬との因果関係が否定できない有害事象のみが収集) 及び②当該改訂以降に登録された患者 (112例 : 有害事象として、本薬との因果関係を問わない有害事象を収集) の合計の例数。なお、全Gradeの過敏症が認められた4例のうち、①は1例 (0.6%)、②は3例 (2.7%) であった。

⁵⁴⁾ 高齢 (年齢不明) 女性、慢性骨髄単球性白血病、MTX 投与 (用量不明) 翌日に本薬を投与し、本薬投与 13 日後に TEN を発症し、20 日後に死亡。他の被疑薬として、MTX、G-CSF、パラシクロピル、オンダンセトロン、エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エスタシロプラム、ヘパリンカルシウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、リドカイン、アムホテリシン B、メロペネム、hexetidine (本邦未承認)、pantoprazole (本邦未承認)、シプロフロキサシン塩酸塩、フロセミド及びトラネキサム酸。

⁵⁵⁾ 6 歳男性、HD-MTX 療法毎に本薬を投与していた。3 回目の HD-MTX 療法施行後、翌日に本薬投与し、本薬投与から 15 分後に全身そう痒が発現し、さらに数分後に Grade 4 のアナフィラキシー、口唇腫脹、しびれ感/チクチク感、息切れ、咳嗽、発語困難、咽喉絞扼感及び喘鳴が発現した。アドレナリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド等を投与し 30 分以内に軽快した。

⁵⁶⁾ 3 歳、男性、原発性中枢神経系リンパ腫の患者。MTX 8 g/m^2 投与 24 時間後に急性腎不全が発現し、24 時間後の血中 MTX 濃度が 500 $\mu\text{mol/L}$ を超えていた。LV 500 mg を 6 時間毎に投与されていたが、48 時間以内の MTX 毒性のため、本薬 25 U/kg が投与された。本薬投与の前後 6 時間は中止し、その後 LV 投与を数日間継続した。さらに本薬投与 24 時間後から透析を 3 日間行った。2 週間後、重篤な薬剤性中毒性皮膚炎 (薬疹) が発現し、局所の副腎皮質ステロイドで完全に回復した。3 週間後に血清 Cr は正常化した。

- 以下の血中 MTX 濃度を目安とし、患者の状態等を考慮して本薬投与の要否を判断すること。

本薬投与の目安となる血中 MTX 濃度

MTX 投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24 時間	50 $\mu\text{mol/L}$ 以上	
42 時間	5 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上
48 時間	2 $\mu\text{mol/L}$ 以上	0.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上

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

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた成人及び小児患者を対象とした CPG2-P II 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験成績に基づき、本薬の効能・効果を「メトトレキサート中毒」と設定した。

また、本薬の投与対象となる血中 MTX 濃度の基準について、複数の公表論文（Cancer Treat Rep 1977; 61: 779-83 等）に基づく検討により、MTX 投与開始 24、48 又は 72 時間後の血中 MTX 濃度がそれぞれ 10、1 又は 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合に、MTX による毒性が発現している、又は発現するリスクが高いと考えた。この点を踏まえ、本薬の臨床試験では、HD-MTX 療法後に重度又は生命を脅かす毒性の発現リスクが高い患者に対する本薬の血中 MTX 濃度の低減効果を適切に評価するために、上記で検討した血中 MTX 濃度よりも高い値を設定し、006 試験が実施された（7.1.3.1 参照）。CPG2-P II 試験では、006 試験等を参考に、下記①～④のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、MTX・LV 救援療法の標準的な管理手順として、MTX 投与開始 24、42、48 及び 72 時間後の血中 MTX 濃度を基に LV の投与量が決定されることを踏まえ、CPG2-P II 試験では採血時間を 2 時間早め、MTX 投与開始 22、40、46 及び 70 時間後と設定した。

- ① MTX 投与開始 22 時間以降の血中 MTX 濃度が 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上
- ② MTX 投与開始 40 時間以降の血中 MTX 濃度が 5 $\mu\text{mol/L}$ 以上（急性腎不全の徴候⁵⁷⁾がある場合は 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上)
- ③ MTX 投与開始 46 時間以降の血中 MTX 濃度が 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上（急性腎不全の徴候⁵⁷⁾がある場合は 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上)
- ④ MTX 投与開始 70 時間以降の血中 MTX 濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上（MTX 投与量が 1~3.5 g/m^2 の場合）又は 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 以上（MTX 投与量が 3.5 g/m^2 超の場合）

一方、下記の点等を考慮すると、本薬の投与対象となる血中 MTX 濃度の基準は、MTX 投与開始 24 時間後で 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上、MTX 投与開始 48 時間後で 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上と設定することが適切と考えることから、当該内容を添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- MTX の添付文書において、血中 MTX 濃度が、24 時間後で 10 $\mu\text{mol/L}$ 、48 時間後で 1 $\mu\text{mol/L}$ 、72 時間後で 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合には、LV の増量投与、LV 投与期間の延長等を行う旨が注意喚起され

⁵⁷⁾ 急性腎不全の徴候は、①MTX 投与開始 12 時間以降に血清 Cr 値が基準値上限以上、又は CrCL 若しくは GFR が 70 mL/min 未満である、又は②MTX 投与前と比較して血清 Cr 値が 2 倍以上増加、若しくは直近 2 回の採血で連続して 1.5 倍以上増加、かつ増加している、のいずれかを満たす場合と定義された。

ていること（「注射用メソトレキセート 50 mg 添付文書」及び「メソトレキセート点滴静注液 200 mg、同点滴静注液 1000 mg 添付文書」参照）。

- 本薬のコンセンサスガイドライン（Oncologist 2018; 23: 52-61）において、致死的な毒性を予防するために、本薬は MTX 投与開始 60 時間後までに投与することが適切である旨が記載されていることから、MTX 投与開始 72 時間以降の血中 MTX 濃度の基準は設定不要と考えること。
- CPG2-P II 試験では、急性腎不全の徴候に係る基準が設定されており、また、本薬のコンセンサスガイドライン（Oncologist 2018; 23: 52-61）でも本薬の投与に際して血清 Cr 値の上昇も確認することとされている。しかしながら、①当該ガイドラインでは、血清 Cr の上昇と腎障害の発現時期に顕著な差異があることから、血清 Cr は急性腎障害のバイオマーカーとして最適でない旨が記載されていること、及び②複数の公表論文（Cancer Treat Rep 1977; 61: 779-83 等）に基づく検討を踏まえると、血中 MTX 濃度をモニタリングすることで急性腎不全の徴候を推測することは可能と考えることから、急性腎不全の徴候に係る基準は設定不要と考えること。
- 本薬のコンセンサスガイドライン（Oncologist 2018; 23: 52-61）では、本薬の投与が推奨される患者の血中 MTX 濃度は、MTX 投与開始 24 時間後（MTX の投与時間が 6 時間以下の場合）で 50 $\mu\text{mol/L}$ 、48 時間後で 5 $\mu\text{mol/L}$ を超えた場合とされているものの、当該血中 MTX 濃度の基準値以下の患者でも MTX による毒性を発現する旨が報告されていること（Ann Intensive Care 2020; 10: 1-5 等）を考慮すると、血中 MTX 濃度が当該ガイドラインで示された基準値以下の患者に対しても、本薬の投与は許容可能と考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①CPG2-P II 試験の対象患者は、MTX・LV 救援療法の施行により MTX 排泄遅延が認められた患者であること、②CPG2-P II 試験では、MTX による中毒症状の有無を問わない MTX 排泄遅延が認められた患者が対象とされていたこと、③CPG2-P II 試験では、LV 救援療法及び支持療法が実施されている患者が対象とされていたこと等を考慮すると、本薬の効能・効果を「メソトレキセート・ロイコボリン救援療法によるメソトレキセート排泄遅延時の解毒」と設定するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、本薬は LV 救援療法及び支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）が実施されている患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、効能・効果に関連する注意の項で設定された、本薬の投与対象となる患者の血中 MTX 濃度の基準（MTX 投与開始 24 時間後で 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上、又は MTX 投与開始 48 時間後で 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上）について、下記の点等を考慮すると、当該基準の設定根拠は薄弱であり、CPG2-P II 試験で設定された MTX 濃度に関する基準を参考に、本薬の投与が推奨される MTX 排泄遅延患者の基準を設定することが適切であると判断した。

- 上記の基準を満たす患者を「MTX 排泄遅延患者」と定義して本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
- 上記の基準は、LV 投与の増量及び投与期間の延長を考慮する基準であること。
- 本薬は、投与後に血中 MTX 濃度を速やかに低下させるため、特に MTX 投与初期に本薬を投与することにより MTX の有効性（腫瘍増殖抑制作用）を減弱させる可能性が考えられること。

ただし、血中 MTX 濃度が CPG2-P II 試験で設定された基準値以下の場合であっても、患者の状態等によっては MTX による毒性が認められる可能性があること等を考慮すると、血中 MTX 濃度に加えて、患

者の状態等も考慮した上で本薬の投与の要否を判断することが適切であり、MTX 排泄遅延が考えられる血中 MTX 濃度については、CPG2-P II 試験での設定に準じた基準を目安として設定することが適切であるとする。

以上に加えて、MTX・LV 救援療法はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により実施される治療であり、本薬投与の可否も当該医師により判断されること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に CPG2-P II 試験で規定された急性腎障害の徴候の定義を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- LV 救援療法及び支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）が実施されている患者に投与すること。
- 以下の血中 MTX 濃度を目安とし、患者の状態等を考慮して本薬投与の要否を判断すること。

本薬投与の目安となる血中 MTX 濃度

MTX 投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24 時間	50 µmol/L 以上	
42 時間	5 µmol/L 以上	1 µmol/L 以上
48 時間	2 µmol/L 以上	0.4 µmol/L 以上

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

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- MTX 排泄遅延により、本薬の投与が必要と判断された場合、速やかに投与すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する注意の項については設定不要と判断した。

<用法・用量>

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

米国において、006 試験等の成績に基づき本薬が承認されていることを踏まえ、本邦では、米国での承認用法・用量を参考に、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（CPG2-P I 試験）における本薬の用法・用量を 20 又は 50 U/kg と設定した。①CPG2-P I 試験の結果から日本人と外国人との間で本薬 50 U/kg 投

与時の PK に明確な差異は認められなかったこと（6.2.6 参照）、②成人及び小児患者を対象とした 006 試験等の結果より、成人と小児との間で本薬の有効性及び安全性に明らかな差異は認められないと考えたこと、③本薬はタンパク製剤であり、成人と小児との間で本薬の PK に差異が生じる可能性は低いと考えたこと等から、CPG2-P II 試験の本薬の用法・用量は、006 試験と同様に、成人及び小児のいずれに対しても本薬 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与すると設定された。当該設定により実施された CPG2-P II 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、本薬は MTX 排泄遅延により本薬の投与が必要と判断された場合に速やかに投与することで、MTX 排泄遅延状態からの改善が期待されると考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することとした。

機構は、CPG2-P II 試験及び 006 試験では、本薬初回投与後に追加投与の基準を満たす場合に、初回と同量で本薬を追加投与することとされていたこと、MTX・LV 救援療法では MTX の投与が数コース繰り返されることを踏まえ、①MTX・LV 救援療法の同一コース内における本薬の追加投与、及び②MTX・LV 救援療法の次コース以降における本薬の再投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① MTX・LV 救援療法の同一コース内における本薬の追加投与について：

CPG-P II 試験では、本薬初回投与 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 µmol/L 以上の場合には、本薬初回投与 50～52 時間後を目安に、本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することとされ、4/15 例で本薬の追加投与が実施された。また、006 試験では、本薬初回投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 µmol/L 超の場合には、本薬初回投与 48 時間後に本薬を初回投与時と同じ用法・用量で追加投与することが可能とされ、30/149 例で本薬の追加投与が確認された⁵⁸⁾。臨床試験で本薬が追加投与された患者数は限られているものの、(i) 本薬が追加投与された患者において、本薬の追加投与後に血漿中 MTX 濃度の低下⁵⁹⁾が認められたこと、(ii) 本薬が追加投与された患者において本薬は忍容可能であったこと等を考慮すると、当該追加投与は許容されると考える。

② MTX・LV 救援療法の次コース以降における本薬の再投与について：

CPG2-P II 試験では 1/14 例、016 試験では 5/275 例で MTX・LV 療法の次コース以降に本薬の再投与が実施された。また、海外の製造販売後の安全性情報において、臨床経過から抽出できた患者 8 例で本薬の再投与が確認された。

MTX・LV 救援療法の次コース以降の本薬の再投与時の有効性について、CPG2-P II 試験で再投与された患者 1 例では、本薬の再投与により初回コースの本薬投与時と同様に CIR を達成した。016 試験では、中央測定による血中 MTX 濃度は測定されていないものの、治験実施施設測定による血中 MTX 濃度の測定結果が収集された患者 3 例全例で、本薬の再投与により初回コースの本薬投与時と同様の血中 MTX 濃度の低下が認められた。海外の製造販売後において、再投与が確認された患者 8 例のうち、本薬投与

⁵⁸⁾ 006 試験の安全性解析対象 149 例のうち、13 例が本薬の投与回数が不明であった。

⁵⁹⁾ CPG2-P II 試験において、本薬の追加投与後の最初の測定時点における、追加投与直前値からの血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率の平均値±標準偏差（%）は 77.56±15.75 であった。また、006 試験の有効性解析対象集団（27 例）において、本薬が追加投与された 6 例のうち、本薬 2 回目投与直前の血漿中 MTX 濃度（中央測定）が 1 µmol/L 超であった 4 例全例で血漿中 MTX 濃度の低下が認められた（血漿中 MTX 濃度の低下率の範囲は 14.7～41.7%）。

前後の血中 MTX 濃度の採血時点及び測定結果が確認できた患者 3 例全例で血中 MTX 濃度の低下が認められた。

MTX・LV 救援療法の次コース以降の本薬の再投与時の安全性について、CPG2-P II 試験では、本薬が再投与された患者 1 例で低カリウム血症、好中球数減少、貧血及び血小板数減少が認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。016 試験では、本薬が再投与された患者 5 例のうち 2 例について、本薬の再投与後に有害事象が認められた。認められた有害事象は、ヘモグロビン減少、リンパ球減少症、好中球減少症、白血球数減少、粘膜の炎症、発疹、血小板減少症及び高ナトリウム血症各 1 例であり、うち、発疹 (Grade 1) は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、Grade 3 以上の事象は認められなかった。海外の製造販売後において、本薬が再投与された患者 8 例全例で、本薬の再投与後に有害事象が認められた。認められた有害事象は、ALT 増加 2 例、アナフィラキシー反応、尿閉、腎臓痛、注入に伴う反応、尿路感染、GGT 増加、胸水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細菌性敗血症、体重増加、血中 Cr 増加、発熱性好中球減少症、敗血症、AST 増加及び脳血管発作各 1 例が認められた。Grade 3 以上の有害事象は、アナフィラキシー反応、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細菌性敗血症、発熱性好中球減少症、敗血症、AST 増加及び脳血管発作が各 1 例であり、うち、アナフィラキシー反応 (Grade 4)⁶⁰⁾ 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、MTX・LV 救援療法の次コース以降における本薬の再投与に関する情報は極めて限られているものの、(i) 本薬の再投与により血中 MTX 濃度の低下が認められていること、(ii) 現時点で本薬の再投与による安全性上の懸念は認められていないこと等を考慮すると、当該再投与は許容されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPG2-P II 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の設定に基づき、本薬の用法・用量を設定することが適切であると判断した。なお、CPG2-P II 試験では、本薬投与 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった場合には、本薬を初回と同じ用法・用量で追加投与することとされていたこと等を考慮すると、当該内容を用法・用量で明確に記載することが適切であると判断した。

なお、用法・用量に関連する注意の項に設定された、本薬の投与が必要と判断された場合に速やかに投与する旨の注意喚起については、MTX・LV 救援療法はがん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師により実施される治療であり、本薬投与の可否も当該医師により判断されること等を考慮すると、当該注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

以上より、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する注意の項は設定不要と判断した。

<用法・用量>

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

⁶⁰⁾ 3 回目の本薬投与直後にアナフィラキシー反応 (Grade 4、重篤) が認められたが、適切な処置を行うことにより 30 分以内に軽快した。

また、MTX・LV 救援療法の次コース以降における本薬の再投与について、現時点で当該投与に関する情報は極めて限られているものの、上記の申請者の説明に加え、現時点において MTX・LV 救援療法により MTX 排泄遅延が認められた患者に対する治療選択肢が極めて限られていること（7.R.2 参照）等を考慮すると、当該投与を制限する必要性は低いと考える。ただし、MTX・LV 救援療法の次コース以降における本薬の再投与に関する情報は限られていることから、製造販売後において新たな情報が得られた場合には、適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、CPG2-P II 試験及び海外の製造販売後における発現状況（7.R.3 参照）等を踏まえ、過敏症と設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する過敏症の CPG2-P II 試験における発現率等を考慮し、50 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する過敏症の CPG2-P II 試験における発現時期を考慮し、本薬投与後 30 日間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性及び有効性に係る情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

7.2.1 国内第 I 相試験（CPG2-P I 試験）

有害事象は、①コホート 1（本薬 20 U/kg）で 6/8 例（75.0%）、②コホート 2（本薬 50 U/kg）で 5/8 例（62.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

認められた有害事象は、①で貧血 3 例（37.5%）、ヘマトクリット減少及び血小板数減少各 2 例（25.0%）、白血球数減少、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、蛋白尿及び急性腎障害各 1 例（12.5%）、②で蛋白尿 2 例（25.0%）、血中ビリルビン増加、ヘマトクリット減少、高カリウム血症及び急性腎障害各 1 例（12.5%）であった。

重篤な有害事象はいずれのコホートにおいても認められなかった。

7.2.2 国内第 II 相試験（CPG2-P II 試験）

有害事象は 15/15 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/15 例（13.3%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、貧血 11 例 (73.3%)、血小板数減少及び低アルブミン血症各 9 例 (60.0%)、好中球数減少及び白血球数減少各 8 例 (53.3%)、低ナトリウム血症 7 例 (46.7%)、低カリウム血症及び高血圧各 6 例 (40.0%)、口内炎、嘔吐、血中 Cr 増加、体重減少及び低カルシウム血症各 5 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 5/15 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 3 例 (20.0%)、貧血及び低カリウム血症各 2 例 (13.3%)、敗血症、好中球数減少、白血球数減少及び高血圧各 1 例 (6.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.3 国内第Ⅱ相試験 (001 試験)

有害事象は 4/4 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/4 例 (25.0%) に認められた。

認められた有害事象は、発熱、好中球数減少及び白血球数減少各 2 例 (50.0%)、貧血、高尿酸血症、低カリウム血症、不眠症、頭痛、口唇炎、下痢、口腔障害及び血小板数減少各 1 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.4 海外第Ⅰ相試験 (005 試験)

有害事象は認められなかった。

7.2.5 海外第Ⅰ相試験 (010 試験)

有害事象は、①本薬投与時で 3/6 例 (50.0%)、②本薬非投与時で 3/6 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/6 例 (16.7%) に認められた (②は該当なし)。

認められた有害事象は、①で味覚異常 2 例 (33.3%)、注射部位疼痛 1 例 (16.7%)、②で味覚異常 2 例 (33.3%)、疲労、注射部位知覚異常及び注射部位疼痛各 1 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.2.6 海外第Ⅰ相試験 (017 試験)

有害事象は、Arm A (本薬投与時) で 7/11 例 (63.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/11 例 (9.1%) に認められた (Arm B (本薬非投与時) では有害事象は認められなかった)。

認められた有害事象は、好中球減少症 4 例 (36.4%)、白血球減少症及び高血圧各 3 例 (27.3%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症、粘膜の炎症、ヘモグロビン減少、低カルシウム血症及び低カリウム血症各 2 例 (18.2%) であった。

重篤な有害事象は、Arm A で 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び腎不全各 1 例 (9.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.7 海外 CU 試験 (006 試験)

有害事象は 131/149 例 (87.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/149 例 (13.4%) に認められた。

発現率が 5%以上の有害事象は、腎障害 58 例 (38.9%)、悪心及び嘔吐各 44 例 (29.5%)、口内炎 41 例 (27.5%)、下痢 25 例 (16.8%)、貧血及び高血圧各 14 例 (9.4%)、粘膜の炎症 13 例 (8.7%)、ALT 異常 12 例 (8.1%)、AST 異常、血中 Cr 異常、血中 Cr 増加、血小板障害及び神経系障害各 11 例 (7.4%)、

腹痛及び低カリウム血症各 10 例 (6.7%)、好中球数異常及び発熱各 9 例 (6.0%)、好中球減少症及び血小板減少症各 8 例 (5.4%) であった。

重篤な有害事象は 53/149 例 (35.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腎障害 11 例 (7.4%)、好中球数異常 7 例 (4.7%)、好中球減少症及び死亡各 5 例 (3.4%)、血小板障害 3 例 (2.0%)、ALT 異常、血小板数減少、白血球数減少、白血球減少症、白血球障害、骨髄抑制、神経系障害、傾眠、高尿酸血症、低カリウム血症、口内炎及び低血圧各 2 例 (1.3%) であり、うち、血小板数減少、白血球数減少、傾眠、血小板障害及び好中球数異常各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.8 海外 CU 試験 (016 試験)

有害事象は 66/112 例 (58.9%)⁶¹⁾ に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/275 例 (6.2%) に認められた。

発現率が 5%以上の有害事象⁶¹⁾は、低カリウム血症 11 例 (9.8%)、発熱、貧血及び高血圧各 10 例 (8.9%)、高血糖 9 例 (8.0%)、嘔吐及び血小板減少症各 8 例 (7.1%)、低マグネシウム血症、粘膜の炎症、白血球減少症及び好中球減少症各 7 例 (6.3%)、低アルブミン血症、ALT 増加、ヘモグロビン減少及び血小板数減少各 6 例 (5.4%) であった。

重篤な有害事象⁶¹⁾は 19/112 例 (17.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、痙攣発作 3 例 (2.7%)、リンパ腫及び呼吸不全各 2 例 (1.8%) であり、うち、痙攣発作及び呼吸不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MTX・LV 救援療法による MTX 排泄遅延時の解毒に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、MTX を加水分解することにより、血中の MTX 濃度を低下させると考えられている新有効成分含有医薬品であり、MTX・LV 救援療法による MTX 排泄遅延時の解毒に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義がある

⁶¹⁾ 試験開始時は、有害事象として、本薬との因果関係が否定できない有害事象のみが収集されていたが、2010年9月16日付けの治験実施計画書の改訂 (改訂第2版) 以降は、本薬との因果関係を問わない有害事象を収集することとされていたことから、改訂後に登録された112例の結果を示した。なお、安全性の解析対象集団 (275例) において、発現率が2%以上の本薬との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

と考える。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年8月17日

申請品目

[販売名] メグルダーゼ静注用 1000
[一般名] グルカルピダーゼ (遺伝子組換え)
[申請者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、MTX・LV 救援療法により MTX 排泄遅延が認められた患者に対する治療の現状に加えて、当該患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(CPG2-PⅡ試験)等で認められた有効性及び安全性の結果を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、CPG2-PⅡ試験の試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、CPG2-PⅡ試験、001試験等の臨床試験において、血中 MTX 濃度に対する一定の低減効果が認められたことに加えて、海外の診療ガイドライン等における記載状況等も考慮すると、MTX 排泄遅延患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、過敏症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、当該有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、CPG2-PⅡ試験で規定された急性腎障害の徴候の定義等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- LV 救援療法及び支持療法(尿のアルカリ化、十分な水分補給等)が実施されている患者に投与すること。
- 以下の血中 MTX 濃度を目安とし、患者の状態等を考慮して本薬投与の可否を判断すること。

本薬投与の目安となる血中 MTX 濃度

MTX 投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24 時間	50 $\mu\text{mol/L}$ 以上	
42 時間	5 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上
48 時間	2 $\mu\text{mol/L}$ 以上	0.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上

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

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬投与の目安となる血中 MTX 濃度に関する機構の判断は妥当であるが、本薬が MTX の有効性を減弱させるおそれがあることも踏まえ、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項のうち、患者の状態等を考慮して本薬投与の可否を判断する旨の注意喚起については、下記のように変更し設定することが適切であると判断した。

- 本薬が MTX の効果を減弱させるおそれがあることから、患者の状態等を考慮して本薬投与の可否を慎重に判断すること。なお、投与にあたっては、以下の血中 MTX 濃度を目安とすること。

本薬投与の目安となる血中 MTX 濃度

MTX 投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24 時間	50 $\mu\text{mol/L}$ 以上	
42 時間	5 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上
48 時間	2 $\mu\text{mol/L}$ 以上	0.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する注意の項については、設定不要と判断した。

<用法・用量>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を過敏症、調査予定症例数を 50 例、観察期間を本薬投与後 30 日間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画について、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 22 及び表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 23 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬投与後 30 日間
調査予定症例数	50 例
主な調査項目	安全性検討事項：過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、性別、原疾患名、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、MTX・LV 救援療法の実施状況、血中 MTX 濃度、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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るのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

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

[承認条件]

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

[禁 忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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

本剤投与の目安となる血中メトトレキサート濃度

メトトレキサート 投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24 時間	50 $\mu\text{mol/L}$ 以上	
42 時間	5 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1 $\mu\text{mol/L}$ 以上
48 時間	2 $\mu\text{mol/L}$ 以上	0.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CIR	clinically important reduction	臨床的に重要な血中 MTX 濃度低下
cpg	carboxypeptidase	カルボキシペプチダーゼ
Cr	creatinine	クレアチニン
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CU	compassionate use	
DAMPA	4-deoxy-4-amino-N ¹⁰ -methylpterotic acid	4-デオキシ-4-アミノ-N ¹⁰ -メチルプテロイン酸
DHFR	dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EDTA-2Na	ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EVA	ethylene vinyl acetate	エチレン・酢酸ビニル共重合体
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GMALL	German Multicenter Study Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia	
GPOH	German Society of Pediatric Oncology and Hematology	
HD-MTX	high-dose methotrexate	高用量 MTX
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1B ガイドライン		「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日付け薬審第422号)
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構

		成体の分析について」(平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン		「「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」(平成12年7月14日付け医薬審第873号)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LV	calcium folinate (leucovorin calcium)	ホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MTX・LV 救援療法		MTX 及び LV 救援療法
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI	National Cancer Institute	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RP-HPLC	reverse phase high performance liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
U	unit	単位
ULDPE	ultra-low density polyethylene	超低密度ポリエチレン
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
5-MeTHF	5-methyltetrahydrofolic acid	5-メチルテトラヒドロ葉酸
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血中 MTX 濃度		血漿又は血清中 MTX 濃度
001 試験		OP-07-001 試験
002 試験		PR001-CLN-002 試験
003 試験		PR001-CLN-003 試験
005 試験		PR001-CLN-005 試験
006 試験		PR001-CLN-006 試験
010 試験		PR001-CLN-010 試験
016 試験		PR001-CLN-016 試験
017 試験		PR001-CLN-017 試験
申請		製造販売承認申請

ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
本薬		グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
本薬/LV		本薬とLVとの併用