メグルダーゼ静注用 1000
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は大原薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大原薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....2
1.5.1.1 対象疾患／治療法／開発の意義.....3
1.5.2 開発の経緯.....5
1.5.2.1 品質.....8
1.5.2.2 非臨床試験.....8
1.5.2.3 国内規制当局によるガイダンス及び助言.....9
1.5.2.4 臨床試験（国内）.....10
1.5.2.5 臨床試験（国外）.....10
1.5.3 特徴及び有用性.....11
1.5.4 臨床データパッケージの概要.....11
1.5.5 申請効能又は効果，用法及び用量.....14
1.5.6 参考文献.....14

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

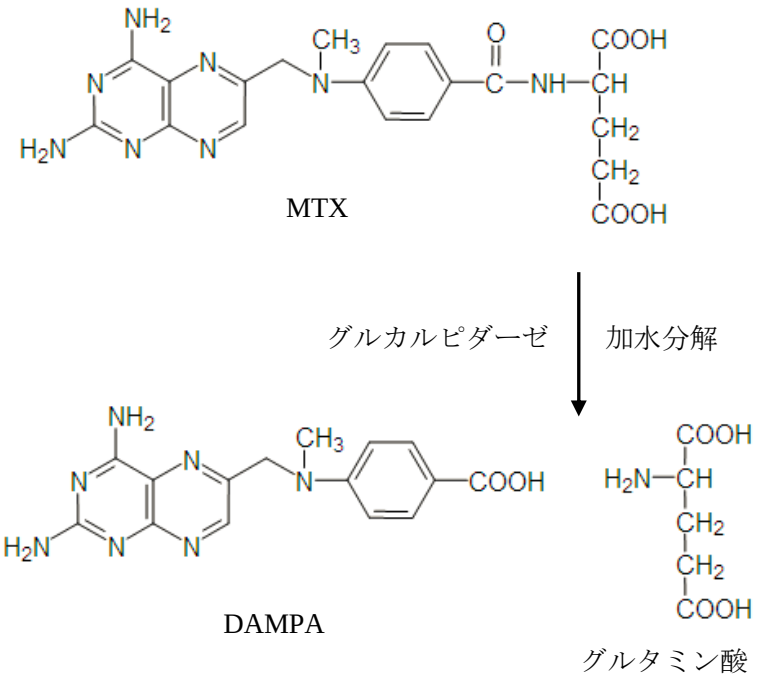
グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下，OP-07 又は本剤）は，大量メトトレキサート（以下，HD-MTX）療法に伴ってメトトレキサート（以下，MTX）排泄遅延を起こし，MTX 中毒を呈した患者に使用する解毒剤である．

HD-MTX 療法は，急性リンパ性白血病，骨肉腫，悪性リンパ腫等の腫瘍に対する標準治療として行われる[1]．HD-MTX 療法では，時に尿細管内腔に析出した MTX 及び代謝物 7-hydroxy-methotrexate（7-OH-MTX）の結晶が沈着し，結晶性腎症として腎機能障害を引き起こすことが知られている[2]．MTX は主に腎臓を介して排泄されるため，腎機能に障害が生ずると MTX の排泄が遅延し，MTX 中毒が起こる結果，様々な臓器が高濃度の MTX に長期間曝露されることになる．腎臓以外の臓器にも障害が引き起こされることにより，早期に治療介入を行わないと死に至る可能性がある．この問題を解決するために，血漿中又は血清中（以下，血中）MTX 濃度を低下させる治療方法が求められていた．

1971 年に *Pseudomonas stutzeri* [redacted] から単離された Carboxypeptidase G1（以下，CPG1）が MTX を加水分解する作用を有することが確認された[3]．その後，*Pseudomonas* sp. RS-16 株由来の酵素である Carboxypeptidase G2（以下，CPG2）を大腸菌 RV308 株で発現させたグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）が開発され，CPG2 の大量生産が可能となった．後の研究で *Pseudomonas stutzeri* [redacted] 及び *Pseudomonas* sp. RS-16 は，いずれも同じ *Variovorax paradoxus* であることが判明し，CPG1 及び CPG2 をコードする構造遺伝子の DNA 配列も同一であることが明らかになった．

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 個で構成されるタンパク質である．グルカルピダーゼは，葉酸アナログである MTX からカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解し，4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（以下，DAMPA）及びグルタミン酸を生成する作用を有することにより（図 1.5.1-1）MTX を血中から除去することができる．

図 1.5.1-1　グルカルピダーゼの作用機序



1.5.1.1　対象疾患／治療法／開発の意義

1.5.1.1.1　対象疾患

国内における HD-MTX 療法は，メソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg [4] 及び注射用メソトレキセート®50mg [5] の効能又は効果の一つである「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等），急性白血病の中枢神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解，悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」として承認されている．ロイコボリン（以下，LV）は，MTX の毒性軽減を目的に投与される．ロイコボリン®注 3mg の効能又は効果は「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」である [6] ．MTX は細胞増殖抑制作用を有するが，骨肉腫細胞等の腫瘍細胞では MTX を能動的に取り込む機構が欠落している．このため，MTX を大量に投与することによって細胞内に受動的に取り込ませる必要がある．さらに，一定時間後に MTX の解毒剤である LV を投与することで，能動的に LV を取り込むことのできる正常細胞を救援する [4,5] ．これが HD-MTX 療法（MTX・LV 救援療法）の原理である．

HD-MTX 療法では，MTX の結晶が尿細管に沈着するおそれがあるため，尿のアルカリ化と同時に十分な水分の補給（支持療法）を行って MTX の尿中排泄を促すことを考慮するように注意喚起されている．しかしながら，支持療法を施行してもなお，1～5%の患者では腎機能障害が発現し，重篤な MTX 中毒にさらされるリスクがある [1] ．上記 MTX 製剤のインタビューフォームには，中毒域について「メトトレキサートの血中濃度の危険限界は 24 時間値で 1×10^{-5} モル濃度，48 時間値で 1×10^{-6} モル濃度，72 時間値で 1×10^{-7} モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等

の処置を行うこと．」と記載されている[4,5]．このことから，上述した状態をMTX中毒であると考えた．本剤は，このようにMTX中毒を呈した患者を対象に使用される．

1.5.1.1.2　治療方法及びその課題について

MTX・LV救援療法において，LVは細胞内に取り込まれて活性型葉酸に変換されることによって細胞の核酸合成を再開させ，MTXの毒性を軽減する．LVはMTXと同じ細胞輸送系によって能動輸送されるため，細胞への取り込みではMTXと競合する．LV濃度は正常組織細胞への輸送で有利に競合できるだけの高い濃度でなければならず，血中MTX濃度が高い場合にはLVの解毒作用はそれほど強くないことが報告されている[7]．

MTX中毒が持続する場合，追加治療の候補となるのは血液浄化療法である．しかしながら，血液浄化療法によるMTXの除去に関しては，その効果を評価できるほどのデータはない[8]．また，血液浄化療法の実施時には血圧低下や血中電解質のバランス異常が生じるリスクがあることに加えて，カテーテルなどからの感染[9]，あるいは使用器材の故障などに起因する事故が生じる可能性もある．また，小児患者に血液浄化療法を実施する際にはバスキュラーアクセス，プライミングボリューム，回路内凝固，体液量のバランス，保温などに留意が必要なため[10]，小児に血液浄化療法を実施できる医療機関は限られている．

1.5.1.1.3　開発の意義

前述した背景から，上昇した血中MTX濃度を低下させる他の治療方法が求められていた．本剤は，MTXを加水分解する酵素製剤であり，静脈内投与により血中MTX濃度を速やかに低下させる効果が確認されたため，米国において2012年1月に承認された．承認時の効能又は効果は「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下した患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の治療」，用法及び用量は「50 Units/kgを5分間かけて単回静脈内投与」であった．その後，2019年8月に効能又は効果は，「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から2標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下」になった．なお，用法及び用量は変更されていない．

米国National Comprehensive Cancer Networkガイドラインでは，急性リンパ性白血病（成人[11]及び小児[12]），B細胞リンパ腫（成人[13]及び小児[14]），中枢神経系がん[15]及び骨肉腫[16]において，MTX誘発腎毒性によりMTXの排泄が遅延している患者等に本剤を使用することが推奨されている．なお，BTG International Inc.（以下，BTG社）は，2020年8月に欧州医薬品庁に申請を行っている．

本剤は「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」を予定される効能又は効果として2020年8月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（R2薬）第482号］．

これらのことから，国内においてOP-07はMTX排泄遅延によりMTX中毒を呈した患者に対して，新たな治療薬の1つとして望まれている．

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す．

図 1.5.2-1　開発の経緯図

試験項目			担当会社
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法		
	安定性試験	原薬	
		製剤	

試験項目			担当会社
非臨床*	薬理		
	吸収，分布，代謝，排泄		
	毒性	反復投与毒性	

試験項目			担当会社	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	…	2020
臨床	国外	PR001-CLN-005 試験（第 I 相）	BTG 社	7-10														
		PR001-CLN-010 試験（第 I 相，相互作用）	BTG 社			3-4												
		PR001-CLN-017 試験（第 I 相，相互作用）	BTG 社					7	7									
		PR001-CLN-006 試験（コンパッショネートユース）	BTG 社	6			4											
		PR001-CLN-016 試験（コンパッショネートユース）	BTG 社				5					6						
	国内	CPG2-PI 試験（第 I 相）	医師主導治験									1 8						
		CPG2-PII 試験（第 II 相）	医師主導治験										12			2		
		OP-07-001 試験（第 II 相）	大原薬品															3-11

＊：薬理試験のうち，「安全性薬理試験」は実施していないが，イヌ 14 日間反復投与毒性試験において心電図を測定している．薬物動態試験のうち，「分布試験」及び「代謝試験」はグルカルピダーゼがタンパク質であることから，ICH S6（R1）ガイドラインに基づき実施していない．「排泄試験」はグルカルピダーゼがタンパク質であり，推定される消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び個々のアミノ酸への代謝後に排泄される経路であるため実施していない．毒性試験のうち，「単回投与毒性試験」はラット 3 日間反復投与毒性試験及びイヌ 14 日

間反復投与毒性試験の結果から評価した．「遺伝毒性試験」及び「がん原性試験」はグルカルピダーゼがタンパク質であることから，ICH S6（R1）ガイドラインに基づき実施していない．「生殖発生毒性試験」はグルカルピダーゼが高分子のタンパク質であることや，グルカルピダーゼ投与前に投与されるメトトレキサートは催奇形性が認められていることなどから実施していない．「局所刺激性」はラット 3 日間反復投与毒性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験の結果，「免疫原性」はイヌ用量漸増忍容性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験の結果から評価した．

1.5.2.1　品質

製剤開発の経緯を 2.3.P.2 に示す．本剤の保管温度は 2～8℃で，有効期間は 4 年と設定した（2.3.P.8 参照）．

本剤の添加剤である酢酸亜鉛水和物は，新添加剤に該当する（2.3.A.3 参照）．

1.5.2.2　非臨床試験

本剤は米国で 2012 年 1 月に承認され，他の地域では named patient 方式で臨床に供されており，臨床における有効性及び薬剤プロファイルは広く知られている．そのため，国内では新たに非臨床試験を実施せず，米国での生物製剤承認申請の資料を用いた．

1.5.2.2.1　薬理試験

薬理試験については，効力を裏付ける試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施した．

効力を裏付ける試験は *in vivo* 試験にて，C57BL/6N マウス MTX 毒性量決定試験（試験番号：PR001-NCL-TX004），C57BL/6N マウス HD-MTX 療法の救援試験（LV 併用投与）（試験番号：PR001-NCL-IN001），Swiss Webster マウス HD-MTX 療法の救援試験（LV 併用投与，MTX 72 時間投与）（試験番号：PR001-NCL-PC002）及びサルのグルカルピダーゼ投与後 MTX 薬物動態試験（試験番号：PR001-NCL-PK002）の 4 試験を実施した．本剤の安全性薬理試験は実施していないが，本剤により MTX が分解された際の代謝物である DAMPA について *in vivo* 試験を 3 試験実施した．実施した試験は，ウサギにおける DAMPA 及び MTX 心血管系安全性試験（試験番号：PR001-NCL-SP001），イヌ DAMPA 忍容性及び薬物動態試験（試験番号：PR001-NCL-PK005）及びイヌにおける DAMPA 心血管系安全性試験（試験番号：PR001-NCL-PC001）である．薬力学的薬物相互作用試験は *in vitro* 試験にて，ヒト血漿中における薬力学的薬物相互作用試験（試験番号：PR001-NCL-PK008）を実施した．

1.5.2.2.2　薬物動態試験

薬物動態試験については，吸収及び薬物動態学的薬物相互作用試験を実施した．

毒性試験に組み込まれている，ラット 3 日間反復投与毒性試験（試験番号：1845/013）及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験（試験番号：PR001-NCL-TX002）のトキシコキネティクス試験にて本剤の吸収を評価した．薬物動態学的薬物相互作用試験は，*in vitro* 試験にてチトクロム P450 に対する DAMPA の誘導作用試験（試験番号：PR001-NCL-PK007）及びチトクロム P450 に対する DAMPA の阻害作用試験（試験番号：PR001-NCL-PK006），*in vivo* 試験としてウサギにおける薬物動態学的薬物相互作用試験（試験番号：PR001-NCL-PK004）を実施した．

なお，グルカルピダーゼが高分子量のタンパク質であり，細胞内へ移行せず血中で分解されると考えられるため，分布に関する試験を実施していない．同様に代謝についても，グルカルピダーゼがタンパク質であり，他のタンパク質同様，代謝は小さなペプチド及び各アミ

ノ酸への分解であると推定されるため，試験を実施していない．排泄は，グルカルピダーゼが他のタンパク質同様，推定される消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び個々のアミノ酸への代謝後に排泄される経路であるため，排泄に関する試験は必要ないと考えられた．その他の薬物動態試験は実施していない．

1.5.2.2.3 毒性試験

毒性試験の一環として，反復投与毒性試験を実施した．

反復投与毒性試験はラット 3 日間反復投与毒性試験，イヌ用量漸増忍容性試験（試験番号：PR001-NCL-TX001）及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験を実施した．なお，局所刺激性は，ラット 3 日間反復投与毒性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験の投与部位で評価した．免疫原性は，イヌ用量漸増忍容性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験の抗グルカルピダーゼ抗体分析で評価した．

単回投与毒性試験は実施していないが，ラット 3 日間反復投与毒性試験及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験の初回投与（ラットでは最大 5,000 U/kg/日，イヌでは最大 2,500 U/kg/日（MTD））から単回投与毒性を評価した．また，遺伝毒性試験は，グルカルピダーゼがタンパク質であり，デオキシリボ核酸，あるいは他の染色体物質と直接反応する可能性が極めて低いことから，「ICH S6（R1）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」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に従い，実施していない．がん原性試験は，本剤は MTX による毒性発現に対する救済処置として短期間（単回）投与することを想定しており，慢性的に使用される薬剤ではないこと，加えて，上述したように遺伝毒性の懸念がないことから，「ICH-S1A 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」（平成 9 年 4 月 14 日付け薬食審査発第 315 号）を考慮し，実施していない．生殖発生毒性試験は 2.6.6.6 に後述する理由により実施しなかった．

1.5.2.3 国内規制当局によるガイダンス及び助言

国内における本剤の開発は，2010 年 4 月に厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）の研究採択を受け，研究代表者により開始された．治験計画に関しては，研究代表者が医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）と医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を実施し，その助言内容を踏まえ，2 つの医師主導治験（CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験）が実施された．

申請者は，医師主導治験及び国外臨床試験の結果を基に本剤の承認申請を行うことは可能と考え，医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を実施したところ，PMDA から CPG2-PII 試験において，本剤による MTX の加水分解反応が停止することの確認が行われていないことから，本剤の有効性を過大評価している可能性について指摘を受けた．申請者は CPG2-PII 試験の頑健性を示すために，PMDA の意見を踏まえて追加試験の実施可能性を検討した．その結果，申請者は，血漿中 MTX 濃度測定用の血液サンプルにおける酵素活性を失活させた採取方法に変更した上で，臨床試験（OP-007-001 試験）を

実施することとした．なお，追加する臨床試験結果も含めた臨床申請データパッケージ（案）については，医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において，PMDAから同意が得られた．

1.5.2.4 臨床試験（国内）

医師主導治験として2試験が実施された．

第 I 相試験である CPG2-PI 試験は，健康成人男性を対象とし，増量デザインにて本剤20 U/kg 又は 50 U/kg を 2 回投与した．その結果，50 U/kg 投与において国外試験で得られた薬物動態パラメータと類似した値を示し，米国の承認用量と同じ 50 U/kg の用量を用いることが適切であると考えられた．

第 II 相試験である CPG2-PII 試験は，HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者を対象に本剤 50 U/kg を 1 回又は 2 回投与した．当該試験では，血漿中 MTX 濃度の低減効果を評価するため，臨床効果の代替エンドポイントである臨床的に重要な血中 MTX 濃度低下（Clinically important reduction）（以下，CIR）を主要評価項目とした．その結果，血漿中 MTX 濃度の低減効果及び有害事象は国外の臨床試験成績と同様であった．

企業治験として，1 試験を実施した．

第 II 相試験である OP-07-001 試験では，血漿中 MTX 濃度の低減効果について，CPG2-PII 試験との類似性を確認した．

当該試験は，HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者を対象に本剤 50 U/kg を 1 回投与した．その結果，血漿中 MTX 濃度の低下率は，CPG2-PII 試験と類似した結果が得られ，全例に CIR の達成が確認された．また，血液サンプル中の本剤の酵素活性を停止させた手法で得られた本試験結果は，急速に血漿中 MTX 濃度を低下させ，その後も MTX 濃度が閾値（1 μmol/L）以下を維持できた．これは，CPG2-PII 試験の血漿中 MTX 濃度（中央測定）低下率と類似しており，また，閾値以下を維持できたことから，CPG2-PII 試験での主要評価項目である CIR の結果に対する頑健性が示された．また，有害事象についても，CPG2-PII 試験や国外の臨床試験成績と同様であった．

1.5.2.5 臨床試験（国外）

コンパッショネートユース試験として PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験を実施し，臨床薬理試験として PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験を実施した．

有効性の指標は米国での承認審査の際に，米国食品医薬品局と BTG 社との協議に基づき，本剤の血中 MTX 濃度の低減効果に関する評価指標は，Rapid and Sustained Clinically Important Reduction（以下，RSCIR）を達成した被験者の割合と設定された．RSCIR は「OP-07 投与直後から 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下」と定義されている．

PR001-CLN-006 試験は，HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる被験者を対象に本剤 50 U/kg を 1 回又は 2 回静脈内投与し，有効性と安全性を評価した．

PR001-CLN-016 試験は，HD-MTX 療法後に MTX 毒性が発現した又は発現リスクがある被験者を対象に本剤 50 U/kg を静脈内投与し，安全性を評価した．

PR001-CLN-005 試験は，腎機能が正常な被験者又は重度の腎機能障害を有する被験者を対象に本剤 50 U/kg を単回静脈内投与し，薬物動態を評価した．

PR001-CLN-010 試験は，健康成人男性を対象に，本剤 50 U/kg 又はプラセボを単回静脈内投与し，LV の薬物動態に対する本剤の影響を評価した．

PR001-CLN-017 試験は，HD-MTX 療法後に LV の静脈内投与を要する被験者を対象に，本剤 50 U/kg の投与の有無による LV の薬物動態に対する影響を評価した．

1.5.3　特徴及び有用性

本剤は，がん化学療法である HD-MTX 療法において支持療法（大量補液，尿のアルカリ化等），LV 救援療法などの既存の治療法を実施してもなお MTX 排泄遅延を起こし，MTX 中毒となった際に使用する解毒剤として有用性が期待される．

1.5.4　臨床データパッケージの概要

本剤の製造販売承認申請における臨床データパッケージの概要を表 1.5.4-1 に示した．

表 1.5.4-1 臨床データパッケージの概要（次頁に続く）

試験番号 / 実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	評価／参考
CPG2-PI / 日本	安全性 薬物動態	第 I 相，非盲検，単施設	1 回目 : OP-07，20 U/kg 又は 50 U/kg を静脈内投与 2 回目 : 1 回目投与の 46～50 時間後に 1 回目と同様に投与	治験薬投与被験者数 : 16 例（各用量 8 例）	健康成人男性	評価
CPG2-PII / 日本	有効性 安全性 薬物動態	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	1 回目 : OP-07，50 U/kg を静脈内投与 2 回目 : 1 回目投与の 48 時間後の血中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以上であった場合に，1 回目と同様に投与	治験薬投与被験者数 : 15 例（同一被験者の 2 回目の登録を含む）	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者	評価
OP-07-001 / 日本	有効性 安全性 薬物動態	第 II 相，単群，非盲検，多施設共同	OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与	治験薬投与被験者数 : 4 例	HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者	評価
PR001-CLN-006 / 米国，カナダ，オーストラリア	有効性 安全性	コンパッショネートユース，単群，非盲検，多施設共同	1 回目 : OP-07，50 U/kg を静脈内投与（2005 年 11 月以降に投与を受けた被験者は，1 回当たりの投与量上限を体重に関わらず 2,000 U とした） 2 回目 : OP-07 投与直前の血漿中 MTX 濃度が 100 μmol/L を超える被験者では，1 回目投与の 48 時間後に 2 回目の投与	登録被験者数 : 184 例	HD-MTX 療法による腎毒性及び MTX 排泄遅延が認められる被験者	評価
PR001-CLN-016 / 米国	安全性	コンパッショネートユース，単群，非盲検，多施設共同	OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与	登録被験者数 : 372 例	HD-MTX 療法後に MTX 毒性が発現した又は発現リスクがある被験者	評価

表 1.5.4-1　臨床データパッケージの概要（続き）

試験番号/実施国	試験の目的	試験デザイン	治験薬，投与方法	被験者数	対象	評価／参考
PR001-CLN-005 / 米国	薬物動態	第 I 相，非盲検，単施設	OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与	治験薬投与被験者数:12 例	腎機能が正常な被験者，又は重度の腎機能障害を有する被験者	評価
PR001-CLN-010 / 英国	薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼの影響	第 I 相，無作為化，クロスオーバー，二重盲検，プラセボ対照，単施設	投与順 A : OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与（時期 1）後にプラセボを静脈内に単回投与（時期 2） 投与順 B : プラセボを単回静脈内投与（時期 1）後に OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与（時期 2） いずれの時期でも OP-07 又はプラセボの投与 2 時間後から LV を 6 時間ごとに 5 回投与	6 例 （治験薬投与：6 例，プラセボ投与：6 例）	健康成人男性	評価
PR001-CLN-017 / 米国	薬物相互作用：LV の薬物動態に対するグルカルピダーゼの影響	第 I 相，非盲検，多施設共同	OP-07，50 U/kg を静脈内に単回投与	20 例 （治験薬投与 : 11 例，治験薬非投与：9 例）	HD-MTX 療法後に LV の静脈内投与を要する被験者	評価

1.5.5 申請効能又は効果，用法及び用量

申請時の効能又は効果，用法及び用量を表 1.5.5-1 に示す.

表 1.5.5-1 製造販売承認申請の概略

申請効能又は効果	メトトレキサート中毒
申請用法及び用量	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.

1.5.6 参考文献

1）Chabner BA, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA and Longo DL. Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: principles and practice, Sixth Edition. Philadelphia, Wolters kluwer. 2019, 92-113.

2）Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol. 2010, 30, 570-581.

3）McCullough JL, Chabner BA, Bertino JR. Purification and properties of carboxypeptidase G1. J Biol Chem. 1971, 246(23), 7207-7213.

4）ファイザー株式会社. メソトレキセート® 点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 19 版）.

5）ファイザー株式会社. 注射用メソトレキセート®50mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 17 版）.

6）ファイザー株式会社. ロイコボリン®注 3mg 添付文書. 2010 年 10 月改訂（第 11 版）.

7）Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. 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.

8）澤田真理子, 藤原充弘, 島田典明, 他. メトトレキサート中毒に対し血液透析および血液吸着を施行した 12 歳男児例. 日児腎誌. 2011, 24, 74-82.

9）篠田俊雄, 萩原千鶴子. 基礎からわかる透析療法パーフェクトガイド. 学研メディカル秀潤社. 2011.

10）透析療法合同専門委員会編集. 血液浄化療法ハンドブック 2015. 協同医書出版社.

11）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2, 2020.

12）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2, 2021.

13）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 1, 2021.

14）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas, Version 2, 2020.

15）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers, Version 3, 2020.
16）National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer, Version 1, 2021.

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国における使用状況等.....2
1.6.2　米国添付文書.....3
1.6.2.1　米国添付文書の原文.....3
1.6.2.2　米国添付文書の和訳（概要）.....14

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）は，2012 年 1 月 17 日に，米国において承認された．また，欧州において 2020 年 8 月に承認申請が行われ，2021 年 2 月現在審査中である．

国外の添付文書として，米国添付文書の原文及び和訳（概要）を 1.6.2 に示す．

本剤の米国における承認内容の概要を表 1.6.1-1 に示す．

表 1.6.1-1　米国における承認内容の概要

国名	米国
会社名	BTG International Inc.
販売名	VORAXAZE (glucarpidase) for injection
承認年月日	2012 年 1 月 17 日
剤形・含量	注射剤：白色凍結乾燥粉末 1,000 Units，単回使用バイアル入り，再調製用．
効能・効果	腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下
用法・用量	本剤の推奨用量は 50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与である．投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと． 本剤投与後の最初の 48 時間： ・本剤投与前と同一用量のロイコボリンを投与すること． 本剤投与後 48 時間の経過後： ・測定したメトトレキサート濃度に基づきロイコボリンの用量を決定すること．ロイコボリン救援療法閾値未満の 1 回のメトトレキサート濃度測定値に基づきロイコボリンの投与を中止しないこと． ・メトトレキサート濃度がロイコボリン救援療法の閾値を最低 3 日間継続して下回るまではロイコボリン投与を継続すること． 指示どおりに静脈内輸液及び尿アルカリ化を継続すること． 本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は，イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい．
最新版改訂年月	2019 年 8 月

1.6.2　米国添付文書

1.6.2.1　米国添付文書の原文

米国添付文書（2019 年 8 月改訂）を次頁に示す.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VORAXAZE® safely and effectively. See full prescribing information for VORAXAZE.

VORAXAZE (glucarpidase) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2012

INDICATIONS AND USAGE

VORAXAZE is a carboxypeptidase indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per liter) in adult and pediatric patients with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations greater than 2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered) due to impaired renal function. (1)

Limitations of Use: VORAXAZE is not recommended for use in patients who exhibit the expected clearance and expected plasma methotrexate concentration. Reducing plasma methotrexate concentration in these patients may result in subtherapeutic exposure to methotrexate. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dosage of VORAXAZE is 50 Units per kilogram as a single intravenous injection over 5 minutes. (2.1).
- For the first 48 hours after the dose of VORAXAZE, administer the same leucovorin dose given prior to VORAXAZE. Administer leucovorin at least 2 hours before or 2 hours after the dose of VORAXAZE. (2.2)
- Beyond 48 hours after the dose of VORAXAZE, administer leucovorin based on the measured methotrexate concentration. Continue leucovorin until the methotrexate concentration has been maintained below the leucovorin treatment threshold for a minimum of 3 days. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 1,000 Units as a lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution (3)

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Hypersensitivity Reactions: Serious hypersensitivity reactions occurred. (5.1)
- Monitoring Methotrexate Concentration: Measure methotrexate concentrations within 48 hours following VORAXAZE administration using a chromatographic method; immunoassays are unreliable for samples collected within 48 hours following VORAXAZE administration. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common related adverse events (>1%) were paresthesia, flushing, nausea and/or vomiting, hypotension and headache. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BTG at 877-377-3784 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See Section 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Concomitant Use with Leucovorin Rescue
2.3 Preparation
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Hypersensitivity Reactions
5.2 Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate Concentration
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of VORAXAZE on Leucovorin
7.2 Effect of VORAXAZE on Measurement of Methotrexate Concentrations
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VORAXAZE is indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per liter) in adult and pediatric patients with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations greater than 2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered) due to impaired renal function.

Limitations of Use: VORAXAZE is not recommended for use in patients who exhibit the expected clearance and expected plasma methotrexate concentration. Reducing plasma methotrexate concentration in these patients may result in subtherapeutic exposure to methotrexate *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of VORAXAZE is 50 Units per kilogram (kg) as a single intravenous injection administered over 5 minutes. Flush intravenous line before and after administration.

2.2 Concomitant Use with Leucovorin Rescue

When administering VORAXAZE concomitantly with leucovorin, administer leucovorin at least 2 hours before or 2 hours after the VORAXAZE dose *[see Drug Interactions (7.1)]*.

For the first 48 hours after a dose of VORAXAZE:

- Administer the same leucovorin dosage given prior to the VORAXAZE dose.

Beyond 48 hours after a dose of VORAXAZE:

- Determine the leucovorin dosage based on the measured methotrexate concentration. Do not discontinue leucovorin based on the determination of a single methotrexate concentration below the leucovorin rescue threshold.
- Continue leucovorin until the methotrexate concentration has been maintained below the leucovorin rescue threshold for a minimum of 3 days.

Continue intravenous hydration and urinary alkalinization as indicated.

When measuring methotrexate concentrations following a VORAXAZE dose, a chromatographic method is preferred over an immunoassay *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

2.3 Preparation

Reconstitute the contents of the vial with 1 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

Roll and tilt the vial gently to mix. Do not shake.

Inspect the vial and discard VORAXAZE if the solution is not clear, colorless, and free of particulate matter.

Use reconstituted VORAXAZE immediately or store under refrigeration at 36° to 46°F (2° to 8°C) for up to 4 hours if not used immediately. VORAXAZE contains no preservative and is

supplied as a single-dose vial. Discard any unused product.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 1,000 Units as a white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions occurred in less than 1% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate

DAMPA (4-deoxy-4-amino-N^{10}- methylpteroic acid), an inactive metabolite of methotrexate formed following VORAXAZE administration, interferes with the measurement of methotrexate concentration using immunoassays. This interference results in an overestimation of the methotrexate concentration. Based on the half-life of DAMPA (about 9 hours), VORAXAZE may interfere with the measurement of methotrexate concentration for up to 48 hours following a VORAXAZE dose *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

When measuring methotrexate concentration following a VORAXAZE dose, a chromatographic method is preferred over an immunoassay.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Hypersensitivity Reactions *[Warnings and Precautions (5.1)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under controlled but widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of VORAXAZE cannot be directly compared to rates in the clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The evaluation of adverse reactions in patients who received VORAXAZE was confounded, because patients had toxic plasma methotrexate concentration due to prolonged methotrexate clearance, which is associated with myelosuppression, mucositis, acute hepatitis, and renal dysfunction and failure.

The safety of VORAXAZE is based on data from 290 patients who were enrolled in Study 1 or Study 2, two single-arm, open-label, multicenter studies conducted in patients who had markedly delayed methotrexate clearance due to impaired renal function. Patients with osteosarcoma were eligible for these studies if the plasma methotrexate concentration was >50 µmol/L at 24 hours, >5 µmol/L at 48 hours, or >2 standard deviations above the mean methotrexate elimination curve at least 12 hours after methotrexate administration; and there was a ≥2-fold increase in serum creatinine above baseline. All other patients were eligible for these studies if the plasma methotrexate concentration was >10 µmol/L more than 42 hours after the start of the methotrexate or the plasma methotrexate concentration was >2 standard deviations above the

mean methotrexate excretion curve at least 12 hours following methotrexate; and the serum creatinine was >1.5 times the upper limit of normal (ULN) or the creatinine clearance (CLcr) was <60 mL/min at least 12 hours following methotrexate administration.

Safety data was available for 149 patients enrolled in Study 1. The protocol specified that patients with pre-VORAXAZE methotrexate concentration >100 μmol/L were to receive a second VORAXAZE dose 48 hours after the first dose; that patients continue receiving intravenous hydration, urinary alkalinization and leucovorin; and that leucovorin administration be adjusted to ensure that it was not administered within 2 hours before or after a VORAXAZE dose. VORAXAZE-related adverse reactions were collected on a flow sheet with a daily log of adverse reactions characterized as "glucarpidase toxicity". Additional safety information was collected from clinical records submitted by treating physicians. This safety information was abstracted and categorized using the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3. One (n=106) or 2 (n= 30) doses of VORAXAZE were administered; the number of doses was not specified for 13 patients. Doses ranged from 18 Units/kg to 98 Units/kg, with a median dose of 49 Units/kg. The median age was 18 years (1 month to 85 years); 63% were male; and the underlying malignancies were osteosarcoma/sarcomas in 32% and leukemia or lymphoma in 63% of patients.

Safety data was available for 141 patients enrolled in Study 2. The protocol did not specify the criterion for allowing patients to receive a second VORAXAZE dose. The protocol specified that patients continue receiving intravenous hydration, urinary alkalinization and leucovorin and that leucovorin administration be adjusted to ensure that it was not administered within 2 hours before or after VORAXAZE. VORAXAZE-related adverse reactions were collected and severity was graded according to NCI CTCAE version 3. One (n=122) or 2 (n= 18) doses of VORAXAZE were administered; the number of doses was not specified for 1 patient. Doses ranged from 6 Units/kg to 189 Units/kg, with a median dose of 50 Units/kg. The median age was 17 years (6 months to 85 years); 64% were male; and the underlying malignancies were osteogenic sarcoma in 32% and leukemia or lymphoma in 62% of patients.

Among the 290 patients, 8 deaths occurred within 30 days of VORAXAZE exposure that were not related to progressive disease.

The most common adverse reactions (reported in >1%) were paresthesia, flushing, and nausea and/or vomiting. Table 1 summarizes select adverse reactions; adverse reactions likely associated with toxic methotrexate plasma concentrations, such as hematological, renal and hepatic adverse reactions, were not included in this table.

Table 1: Select Adverse Reactions Occurring in Patients Receiving VORAXAZE in Study 1 and Study 2

Adverse Reaction	VORAXAZE N= 290
	Grades 1 and 2[2] (%)
Paresthesia	2
Flushing[1,2]	2
Nausea/Vomiting	2
Headache	1
Hypotension	1
Blurred Vision	<1
Diarrhea	<1
Hypersensitivity	<1
Hypertension	<1
Rash	<1
Throat irritation/Throat tightness	<1
Tremor	<1

[1] This incidence includes the following terms: flushing, feeling hot, burning sensation.

[2] One of these reactions was classified as Grade 3.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other glucarpidase products may be misleading.

In clinical trials, 121 patients who received one (n=99), 2 (n=21), or 3 (n=1) doses of VORAXAZE were evaluated for anti-glucarpidase antibodies. Twenty-five of these 121 patients (21%) had detectable anti-glucarpidase antibodies following VORAXAZE administration, of which 19 received 1 dose of VORAXAZE and 6 received 2 doses of VORAXAZE. Antibody titers were determined using a bridging enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for anti-glucarpidase antibodies.

Neutralizing antibodies were detected in 11 of the 25 patients who tested positive for anti-glucarpidase binding antibodies. Eight of these 11 patients had received a single dose of VORAXAZE; however, the development of neutralizing antibodies may be underreported due to lack of assay sensitivity.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of VORAXAZE on Leucovorin

VORAXAZE can decrease leucovorin concentration, which may decrease the effect of leucovorin rescue unless leucovorin is dosed as recommended *[see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

VORAXAZE may also reduce the concentrations other folate analogs or folate analog metabolic inhibitors.

7.2 Effect of VORAXAZE on Measurement of Methotrexate Concentration

DAMPA (4-deoxy-4-amino-N10- methylpteroic acid), an inactive metabolite of methotrexate formed following VORAXAZE administration, interferes with the measurement of methotrexate concentration using immunoassays. This interference results in an overestimation of the methotrexate concentration. Based on the half-life of DAMPA, VORAXAZE may interfere with the measurement of methotrexate concentrations for approximately 48 hours following a VORAXAZE dose *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

When measuring methotrexate concentration following a VORAXAZE dose, a chromatographic method is preferred over an immunoassay.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on VORAXAZE use in pregnant women or animal reproduction studies to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.

VORAXAZE is administered in combination with methotrexate, which can cause embryo-fetal harm. Refer to methotrexate prescribing information for additional information.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of glucarpidase in human milk or its effects on the breastfed infant or on milk production.

VORAXAZE is administered in combination with methotrexate. Refer to methotrexate prescribing information for additional information.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VORAXAZE have been established in pediatric patients. Use of VORAXAZE for this indication is supported by evidence from a single-arm, open-label study in adult and pediatric patients 5 years of age and older with additional safety data in pediatric patients 1 to 17 years of age as described below.

Of the 22 patients in the efficacy dataset in Study 1, 12 were pediatric patients with ages ranging

from 5 years to 16 years. Three of the 6 pediatric patients with a pre-VORAXAZE methotrexate concentration of 1 μmol/L to 50 μmol/L achieved a rapid and sustained clinically important reduction (RSCIR) in plasma methotrexate concentration, while none of the 6 pediatric patients with a pre-VORAXAZE methotrexate concentration >50 μmol/L achieved a RSCIR *[see Clinical Studies (14)]*.

One-hundred forty-seven pediatric patients from 1 month to 17 years received VORAXAZE in Study 1 and Study 2 *[see Adverse Reactions (6.1)]*. No overall differences in safety were observed between these patients and adult patients.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of 290 patients in clinical studies of VORAXAZE, 15% were 65 and over, while 4% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

A study of the pharmacokinetics of glucarpidase in the absence of methotrexate in 4 subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) showed that the mean pharmacokinetic parameters were similar to those observed in healthy subjects.

On this basis, no dose adjustment of VORAXAZE is recommended for patients with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Glucarpidase is a carboxypeptidase produced by recombinant DNA technology in genetically modified *Escherichia coli.* Glucarpidase is a 390-amino acid homodimer protein with a molecular weight of 83 kDa. Each potency Unit corresponds to the enzymatic cleavage of 1 μmol/L of methotrexate per minute at 37ºC.

VORAXAZE (glucarpidase) for injection, for intravenous use is supplied as a sterile, preservative-free, white lyophilized powder in single-dose vials. Each vial contains 1,000 Units of glucarpidase, lactose monohydrate (10 mg), Tris-HCl (0.6 mg) and zinc acetate dihydrate (0.002 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Glucarpidase is a recombinant bacterial enzyme that hydrolyzes the carboxyl- terminal glutamate residue from folic acid and classical antifolates such as methotrexate.

Glucarpidase converts methotrexate to its inactive metabolites 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid (DAMPA) and glutamate. VORAXAZE provides an alternate non-renal pathway for methotrexate elimination in patients with renal dysfunction during high-dose methotrexate treatment.

12.2 Pharmacodynamics

Following administration of VORAXAZE 50 Units/kg to patients in Study 1, methotrexate concentration measured by a chromatographic method was reduced by ≥ 97% within 15 minutes in all 22 treatment-evaluable patients and was maintained at a > 95% reduction up to 8 days in 20 of the 22 patients *[see Clinical Studies (14)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of glucarpidase in the absence of methotrexate were studied in 8 healthy subjects following VORAXAZE 50 Units/kg administered as an intravenous injection over 5 minutes. Serum glucarpidase activity levels were measured by an enzymatic assay and serum total glucarpidase concentrations were measured by ELISA. The mean C_{max} was 3.3 μg/mL and the mean area under the curve ($AUC_{0\text{-}INF}$) was 23.3 μg·h/mL. The pharmacokinetic parameters derived from the serum total glucarpidase concentrations were similar to those generated by serum glucarpidase activity levels except for elimination half-life as described below.

Distribution

The mean volume of distribution (V_d) was 3.6 L.

Elimination

Serum glucarpidase activity levels declined with a mean elimination half-life ($t_{1/2}$) of 5.6 hours and serum total glucarpidase concentration declined with a mean elimination half-life of 9 hours. The mean systemic clearance (CL) was 7.5 mL/min.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of glucarpidase in the absence of methotrexate were studied in 4 subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min). Following a dose of VORAXAZE of 50 Units/kg, the mean pharmacokinetic parameters were similar to those observed in healthy subjects except for a longer half-life of 8.2 hours in subjects with severe renal impairment as compared to 5.6 hours in healthy subjects using an enzymatic assay to measure serum glucarpidase activity levels.

Drug Interaction Studies

In patients with cancer receiving high-dose methotrexate (≥1 g/m^2) and leucovorin rescue, a VORAXAZE dose of 50 Units/kg administered intravenously 2 hours before leucovorin, reduced (6S)-leucovorin $AUC_{0\text{-}3h}$ by 33% and C_{max} by 52% and reduced its active metabolite (6S)-5-methyltetrahydrofolate $AUC_{0\text{-}3h}$ by 92% and C_{max} by 93% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Glucarpidase has not been evaluated in animals for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VORAXAZE was evaluated in a subset of 22 patients enrolled in Study 1 (NCT00001298), a single-arm, open-label study in patients who had markedly delayed methotrexate clearance (defined as more than 2 standard deviations greater than the mean excretion curve for methotrexate) due to impaired renal function. All patients received VORAXAZE 50 Units/kg as an intravenous injection over 5 minutes; those patients with pre-VORAXAZE methotrexate concentration >100 μmol/L were to receive a second dose of VORAXAZE 48 hours after the first dose. The protocol specified that patients continue receiving intravenous hydration, urinary alkalinization and leucovorin and that leucovorin administration

Reference ID: 4476692

be adjusted to ensure that it was not administered within 2 hours before or after VORAXAZE. These 22 patients had a pre-VORAXAZE methotrexate concentration >1 μmol/L and both pre- and post-treatment plasma samples available for determination of methotrexate concentration by a chromatographic method. The main outcome measure was the proportion of patients who achieved a rapid and sustained clinically important reduction (RSCIR) in plasma methotrexate concentration, defined as an attainment of plasma methotrexate concentration ≤1 μmol/L at 15 minutes that was sustained for up to 8 days following the initial injection.

The median age was 15.5 years (5 to 84 years); 59% were male; and the most common underlying cancers were osteogenic sarcoma (50%) and leukemia or lymphoma (45%).

Ten of the 22 patients achieved a RSCIR [45% (95% CI: 27%, 65%)]. Of the 12 patients who failed to achieve RSCIR, 5 patients (23%) attained a transient plasma methotrexate concentration ≤1 μmol/L. In these 5 patients, the median increase of plasma methotrexate concentration from their nadir was 1.4 μmol/L (0.3 to 2.5 μmol/L).

Table 2 summarizes the results of RSCIR and exploratory analyses following the first dose of VORAXAZE. An exploratory analysis in subgroups determined by pre-VORAXAZE methotrexate concentration suggests that the likelihood of attaining a RSCIR following the first VORAXAZE dose correlates with the pre-VORAXAZE methotrexate concentration. An additional exploratory analysis showed that all 9 patients with pre-VORAXAZE methotrexate concentration >50 μmol/L achieved >95% reduction in methotrexate concentration for up to 8 days following the first VORAXAZE dose although none of them achieved a RSCIR.

Table 2: Efficacy Results Following the First VORAXAZE Dose in Study 1

Pre-VORAXAZE Methotrexate Concentration (μmol/L)	Patients n	Patients Achieving RSCIR n (%)	Patients with >95% Rapid Reduction in Methotrexate Concentration and Maintained up to 8 Days n (%)
>1	22	10 (45%)	20 (91%)
>1 to ≤50	13	10 (77%)	11 (85%)
>50 to ≤100	2	0	2 (100%)
>100	7	0	7 (100%)

RSCIR: rapid and sustained clinically important reduction in methotrexate concentration.

Lack of Efficacy with a Second Dose of VORAXAZE

Six of the 7 patients with pre-first dose VORAXAZE methotrexate concentration >100 μmol/L received a second VORAXAZE dose of 50 Units/kg administered 48 hours after the first dose. Among them, none of the 4 patients with pre-second dose VORAXAZE methotrexate concentration >1 μmol/L achieved a RSCIR. The remaining 2 patients achieved a RSCIR, but their pre-second dose VORAXAZE methotrexate concentration were already ≤1 μmol/L.

Deaths Attributable to Methotrexate Toxicity

There are no controlled trials comparing VORAXAZE and supportive care to supportive care alone in patients with toxic plasma methotrexate concentration due to impaired renal function; therefore, there are no data regarding the effect of VORAXAZE on survival or toxic deaths due to methotrexate. VORAXAZE did not prevent fatal methotrexate toxicity in 3% of patients in the safety population.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VORAXAZE (glucarpidase) for injection is supplied as a sterile, preservative-free white lyophilized powder in an individually packaged glass single-dose vial closed with a bromo butyl elastomeric stopper and blue flip-off seal.

1,000 Units of glucarpidase per vial (1 vial per carton) NDC 50633-210-11

Store VORAXAZE refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not freeze. Do not use VORAXAZE after the expiration date on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Serious Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions, including potentially serious reactions, may occur following a dose of VORAXAZE and to immediately report any signs and symptoms of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administration

Inform patients of the importance of continued monitoring of plasma methotrexate concentration and renal function at the appropriate times after discharge from the hospital *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Manufactured and distributed by:
BTG International Inc.
West Conshohocken, PA 19428



U.S. license 1861

VORAXAZE® is a registered trademark of Protherics Medicines Development Ltd. BTG and the BTG roundel logo are registered trademarks of BTG International Ltd.

P21011D

1.6.2.2　米国添付文書の和訳（概要）

米国添付文書の和訳（概要）を次頁に示す（項目番号は原文の番号に合わせた）.

添付文書重要事項

本ハイライトは，VORAXAZE（以下，本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報の全てを含むものではない．本剤の添付文書（全文）を参照すること．

VORAXAZE（グルカルピダーゼ）注射剤，静脈内投与用
米国初回承認：2012 年

----------効能・効果 ----------

本剤はカルボキシペプチダーゼであり，腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサート平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下を適応とする（1）．

使用制限：予測されるクリアランス及び予測される血漿中メトトレキサート濃度を示す患者への本剤の使用は推奨されない．これらの患者における血漿中メトトレキサート濃度の低下は，治療域以下のメトトレキサート曝露に至る可能性がある（1）．

----------用量・用法 ----------

・本剤の推奨用量は，50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与である（2.1）．
・本剤投与後の最初の 48 時間は，本剤投与前と同一用量のロイコボリンを投与すること．本剤投与前後少なくとも 2 時間の間隔をあけてロイコボリンを投与すること（2.2）．
・本剤投与後 48 時間の経過後は，メトトレキサート濃度測定値に基づきロイコボリンを投与すること．メトトレキサート濃度がロイコボリン救援療法の閾値を最低 3 日間継続して下回るまではロイコボリン投与を継続すること（2.2）．

---------- 剤形・含量 ----------

注射剤：凍結乾燥粉末 1,000 Units，単回使用バイアル入り，再調製用（3）．

---------- 禁忌 ----------

なし．

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

・重篤な過敏症反応：重篤な過敏症反応が発生している（5.1）．
・メトトレキサート濃度のモニタリング：クロマトグラフィー法により本剤投与後 48 時間以内にメトトレキサート濃度を測定すること．本剤投与後 48 時間以内に採取した検体を用いたイムノアッセイは信頼性に欠ける（5.2）．

---------- 副作用 ----------

高頻度にみられる副作用（＞1%）は，錯感覚，潮紅，悪心／嘔吐，低血圧及び頭痛である（6）．

疑わしい副作用の報告は，BTG（877-377-3784）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること．
患者カウンセリング情報は（17）参照．

改訂：2019 年 8 月

添付文書（全文）：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　推奨用量
2.2　ロイコボリン救援療法との併用
2.3　調整
3　剤形・含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　重篤な過敏症反応
5.2　イムノアッセイによるメトトレキサート濃度測定の干渉
6　副作用
6.1　臨床試験での発現
6.2　免疫原性
7　薬物相互作用
7.1　ロイコボリンに対する本剤の影響
7.2　メトトレキサート濃度の測定に対する本剤の影響
8　特別な集団における使用
8.1　妊婦
8.2　授乳婦
8.4　小児
8.5　高齢者
8.6　腎機能障害患者
11　性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性，変異原性，受胎能障害
14　臨床試験
16　包装／保管及び取扱い
17　患者カウンセリング情報

*本添付文書（全文）で省略されたセクション及びサブセクションは提示していない.

添付文書（全文）

1 効能・効果

本剤は，腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下を適応とする．

使用制限：予測されるクリアランス及び予測される血漿中メトトレキサート濃度を示す患者への本剤の使用は推奨されない．これらの患者における血漿中メトトレキサート濃度の低下は，治療域以下のメトトレキサート曝露に至る可能性がある［臨床試験（14）参照］．

2 用法・用量

2.1 推奨用量

本剤の推奨用量は 50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与である．投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと．

2.2 ロイコボリン救援療法との併用

本剤をロイコボリンと併用投与する場合は，本剤投与前後少なくとも 2 時間の間隔をあけてロイコボリンを投与すること［薬物相互作用（7.1）参照］．

本剤投与後の最初の 48 時間：

・本剤投与前と同一用量のロイコボリンを投与すること．

本剤投与後 48 時間経過後：

・測定したメトトレキサート濃度に基づきロイコボリンの用量を決定すること．ロイコボリン救援療法閾値未満の 1 回のメトトレキサート濃度測定値に基づきロイコボリンの投与を中止しないこと．

・メトトレキサート濃度がロイコボリン救援療法の閾値を最低 3 日間継続して下回るまではロイコボリンの投与を継続すること．

指示どおりに静脈内輸液及び尿アルカリ化を継続すること．

本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は，イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい［警告及び使用上の注意（5.2）参照］．

2.3 調製

米国薬局方（USP）0.9%塩化ナトリウム注射液 1 mL でバイアルの内容物を再調整すること．

バイアルを静かに回転・傾斜させて混合する．振らないこと．

バイアルを点検し，溶液に濁り，着色及び粒子状物質がある場合は本剤を廃棄すること．

再溶解した本剤は直ちに使用するか，直ちに使用しない場合は 36～46°F（2～8℃）で冷蔵保管し，最長で 4 時間以内に使用すること．本剤は防腐剤を含有せず，単回使用バイアル

として供給される．未使用残液は廃棄すること．

3 剤形・含量

注射剤：白色凍結乾燥粉末 1,000 Units，単回使用バイアル入り，再調製用．

4 禁忌

なし．

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な過敏症反応

1%未満の患者に重篤な過敏症反応が発現している［副作用（6.1）参照］

5.2 イムノアッセイによるメトトレキサート濃度測定値の干渉

本剤投与後に生成するメトトレキサートの不活性代謝物 DAMPA（4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid）は，イムノアッセイによるメトトレキサート濃度測定に干渉する．この干渉により，メトトレキサート濃度が過大評価される．DAMPA の半減期（約 9 時間）に基づき, 本剤投与後 48 時間まで本剤はメトトレキサート濃度測定に干渉する可能性がある［臨床薬理（12.1）参照］．

本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は，イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用がラベルリングの他の項目に記載されている：

・重篤な過敏症反応［警告及び使用上の注意（5.1）参照］．

6.1 臨床試験での発現

臨床試験は管理されているが多様な条件下で実施されるため，本剤の臨床試験における副作用発現割合は，他剤の臨床試験における発現割合と直接比較することは不可能であり，実際の診療での発現割合を反映していない可能性がある．

患者がメトトレキサートクリアランス低下による中毒域の血漿メトトレキサート濃度に関連する骨髄抑制，粘膜炎，急性肝炎，腎機能障害及び腎不全を示すため，本剤を投与された患者における副作用の評価は複雑である．

本剤の安全性は，腎機能障害によりメトトレキサートクリアランスが著しく低下した被験者を対象に実施した 2 つの単群非盲検多施設共同試験（試験 1 又試験 2）に登録した被験者 290 例のデータに基づいている．骨肉腫被験者は，以下の基準を満たしていれば，これらの試験に適格とみなした：血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート投与 24 時間後に 50 μmol/L を超えている，メトトレキサート投与 48 時間後に 5 μmol/L を超えている又は

メトトレキサート投与の少なくとも 12 時間後にメトトレキサート平均排泄曲線から 2 標準偏差を超えている ; かつ血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上増加している．他の全ての被験者は，以下の基準を満たしていれば，これらの試験に適格とみなした : 血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート投与 42 時間後に 10 μmol/L を超えている又は血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート投与の少なくとも 12 時間後にメトトレキサート平均排泄曲線から 2 標準偏差を超えている ; かつ血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超えている又はクレアチニンクリアランス（CLcr）がメトトレキサート投与の少なくとも 12 時間後に 60 mL/min 未満である．

試験 1 に登録した被験者 149 例から安全性データを得た．治験実施計画書で以下のように規定した：本剤投与前のメトトレキサート濃度が 100 μmol/L を超えていた被験者は本剤初回投与後 48 時間に 2 回目の本剤投与を受ける；被験者に静脈内輸液，尿アルカリ化及びロイコボリン投与を継続する；本剤投与前後 2 時間以内にはロイコボリンを投与しないよう調節する．本剤の副作用は，「グルカルピダーゼ毒性」とみなされた副作用の記録と共にフローシートに集約した．その他の安全性情報は，主治医の診療録から収集した．本安全性情報は，国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3 に従って抽出・分類した．本剤の投与回数は 1 回（n＝106）又は 2 回（n＝30）であり 13 例については投与回数が特定されなかった．用量範囲は 18～98 Units/kg であり，用量中央値は 49 Units/kg であった．年齢中央値は 18 歳（生後 1 ヵ月～85 歳）で 63%が男性であり，基礎疾患の悪性腫瘍は 32%の被験者は骨肉腫／肉腫であり 63%の被験者は白血病又はリンパ腫であった．

試験 2 に登録した被験者 141 例から安全性データを得た．治験実施計画書では，被験者への本剤の 2 回目の投与可否に関する基準を規定しなかった．治験実施計画書で以下を規定した : 被験者に静脈内輸液，尿アルカリ化及びロイコボリン投与を継続する ; 本剤投与前後 2 時間以内にはロイコボリンを投与しないように調節する．本剤の副作用を収集し，重症度を NCI CTCAE version 3 に従って分類した．本剤の投与回数は 1 回（n＝122）又は 2 回（n＝18）であり 1 例は投与回数が特定されなかった．用量範囲は 6～189 Units/kg であり，用量中央値は 50 Units/kg であった．年齢中央値は 17 歳（生後 6 ヵ月～85 歳）で 64%が男性であり，基礎疾患の悪性腫瘍は 32%の被験者は骨原性肉腫であり 62%の被験者は白血病又はリンパ腫であった．

290 例中，本剤投与後 30 日以内に 8 例が死亡し，これらの死亡は疾患進行に関連していなかった．

高頻度の副作用（1%超）は，錯感覚，潮紅及び悪心／嘔吐であった．代表的な副作用の要約を表 1 に示す．中毒域の血漿中メトトレキサート濃度に関連すると考えられる副作用（血液系，腎臓及び肝臓の副作用など）は，この表に掲載していない．

表 1：試験 1 及び試験 2 で本剤の投与を受けた被験者に発現した代表的な副作用

副作用	VORAXAZE N＝290
	Grade 1 及び 2[2]（%）
錯感覚	2
潮紅 [1,2]	2
悪心／嘔吐	2
頭痛	1
低血圧	1
霧視	＜1
下痢	＜1
過敏症	＜1
高血圧	＜1
発疹	＜1
咽喉刺激感／咽喉絞扼感	＜1
振戦	＜1

[1] 以下の用語を含む：潮紅，熱感，灼熱感.

[2] このうち 1 例は Grade 3 に分類された.

6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に，免疫原性が現れる可能性がある．抗体生成の検出はアッセイの感度及び特異性に大きく左右される．また，アッセイで検出される抗体（中和抗体を含む）陽性割合は，分析方法，検体の取扱い，検体採取のタイミング，併用薬及び基礎疾患などの様々な要因の影響を受ける可能性がある．これらの理由から，以下に示す試験における抗体の出現割合と他の試験又は他のグルカルピダーゼ製剤との比較は誤解を招く恐れがある.

臨床試験において，1 回（n＝99），2 回（n＝21）又は 3 回（n＝1）の本剤投与を受けた被験者 121 例を対象に抗グルカルピダーゼ抗体の評価を行った. これら 121 例中 25 例（21%）に本剤投与後に抗グルカルピダーゼ抗体が検出され，そのうち 19 例は 1 回，6 例は 2 回の本剤投与を受けていた. 抗グルカルピダーゼ抗体の抗体価は，ブリッジング酵素結合免疫吸着法（ELISA）によって測定した.

中和抗体が抗グルカルピダーゼ結合抗体に陽性を示した被験者 25 例中 11 例に検出された．これら 11 例中 8 例は本剤投与を 1 回受けていた．ただし，中和抗体の生成はアッセイ感度の不足により過小評価されている可能性がある.

7 薬物相互作用

7.1 ロイコボリンに対する本剤の影響

本剤はロイコボリン濃度を低下させるため，ロイコボリンを推奨どおりに投与しないとロイコボリン救援療法の効果が減弱する可能性がある［用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）参照］．

本剤は，その他の葉酸類縁体又は葉酸類縁体代謝阻害剤の濃度も低下させる可能性がある．

7.2 メトトレキサート濃度の測定に対する本剤の影響

本剤投与後に生成するメトトレキサートの不活性代謝物 DAMPA（4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid）は，イムノアッセイによるメトトレキサート濃度測定に干渉する．この干渉により，メトトレキサート濃度が過大評価される．DAMPA の半減期から本剤投与後約 48 時間までメトトレキサート濃度測定に干渉が生じる可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）参照］．

本剤投与後にメトトレキサート濃度を測定する際は，イムノアッセイよりクロマトグラフィー法のほうが望ましい．

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

主要な先天性異常，流産又は母体・胎児の有害転帰の薬剤関連リスクを評価するための妊婦への使用又は動物を用いた本剤の生殖試験データはない．

本剤は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性があるメトトレキサートと併用投与する．詳細な情報はメトトレキサートの添付文書を参照すること．

米国の一般集団において，臨床的に確認された妊婦における主要な先天性異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2～4%及び 15～20%である．

8.2 授乳婦

リスクの概要

母乳中のグルカルピダーゼの存在若しくは乳児又は乳汁産生に対するグルカルピダーゼの影響に関するデータはない．

本剤はメトトレキサートと併用投与する．詳細な情報はメトトレキサートの添付文書を参照すること．

8.4 小児

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されている．この適応への本剤の使用は，以下に述べるように成人及び小児被験者（5 歳以上）を対象とした単群非盲検試験並び

に下記の小児患者（1～17 歳）に関する追加の安全性データから得られたエビデンスによって裏付けられている．

試験 1 の有効性データセット内の被験者 22 例中 12 例が 5～16 歳の小児被験者だった．本剤投与前のメトトレキサート濃度が 1～50 μmol/L だった小児被験者 6 例中 3 例が血漿中メトトレキサート濃度の迅速で持続性の臨床的に重要な低下（RSCIR）を達成した．一方，本剤投与前のメトトレキサート濃度が 50 μmol/L を超えていた小児被験者 6 例中 RSCIR を達成した被験者はいなかった［臨床試験（14）参照］．

生後 1 ヵ月～17 歳の小児被験者 147 例が試験 1 及び 2 で本剤の投与を受けた［副作用（6.1）参照］．これらの被験者と成人被験者の間で安全性に全体的な差異は認められなかった．

8.5 高齢者

本剤の臨床試験の総被験者数 290 例中 15%が 65 歳以上であり，4%が 75 歳以上だった．これらの被験者と 65 歳未満の成人被験者の間で安全性又は有効性に全体的な差異は認められなかった．

8.6 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（CLcr＜30 mL/min）を有する被験者 4 例を対象としてメトトレキサート非併用下でグルカルピダーゼの薬物動態を検討した結果，平均薬物動態パラメータは健常被験者の数値と同程度であった．

この結果に基づき，腎機能障害患者に対する本剤の用量調節は，不要である［臨床薬理（12.3）参照］．

11 性状

グルカルピダーゼは，遺伝子的に改変した大腸菌を用いた組換え DNA 技術によって産生されるカルボキシペプチダーゼである．グルカルピダーゼは 390 のアミノ酸からなるホモ二量体タンパク質であり，分子量は 83 kDa である．1 Unit は，37℃で 1 分間にメトトレキサート 1 μmol/L を酵素的に切断する量に相当する．

本剤（グルカルピダーゼ）注射剤，静脈内投与用は，単回使用バイアル入りの無菌，防腐剤不含有の白色凍結乾燥粉末として供給される．1 バイアル中にグルカルピダーゼ 1,000 Units，ラクトース一水和物（10 mg），トリス塩酸（0.6 mg）及び酢酸亜鉛二水和物（0.002 mg）を含有する．

12 臨床薬理

12.1 作用機序

グルカルピダーゼは細菌由来の遺伝子組換え酵素であり，葉酸及び古典的葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサートなど）のカルボキシル末端グルタミン酸残基を加水分解する．

グルカルピダーゼはメトトレキサートを不活性代謝物 4-deoxy-4-amino-N^{10}methylpteroic acid（DAMPA）及びグルタミン酸に変換する．本剤は，大量メトトレキサート投与中の腎機能障害患者において腎外性経路によりメトトレキサートを除去する．

12.2 薬力学

試験 1 の被験者への本剤 50 Units/kg 投与後，クロマトグラフィー法により測定したメトトレキサート濃度は治療評価可能例 22 例全例で 15 分以内に 97%以上低下しており，22 例中 20 例は 8 日後まで 95%超の低下を維持していた［臨床試験（14）参照］．

12.3 薬物動態

本剤 50 Units/kg を 5 分間かけて静脈内投与した健常被験者 8 例を対象として，メトトレキサート非併用下でグルカルピダーゼの薬物動態を検討した．血清中グルカルピダーゼ活性レベルを酵素アッセイによって測定し，血清中総グルカルピダーゼ濃度を ELISA によって測定した．C_{max} の平均値は 3.3 μg/mL であり，平均血中濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}INF}$）は 23.3 μg·h/mL であった．血清中総グルカルピダーゼ濃度から算出した薬物動態パラメータは，以下に述べるように消失半減期を除けば血清中グルカルピダーゼ活性レベルから算出した数値と同程度であった．

分布

分布容積（Vd）の平均値は 3.6 L だった．

消失

血清中グルカルピダーゼ活性は消失半減期（$t_{1/2}$）5.6 時間（平均値）で低下し，血清中総グルカルピダーゼ濃度は消失半減期 9 時間（平均値）で低下していた．全身クリアランス（CL）の平均値は 7.5 mL/min であった．

特別な集団

腎機能障害患者

重度の腎機能障害（CLcr＜30 mL/min）を有する被験者 4 例を対象としてメトトレキサート非併用下でグルカルピダーゼの薬物動態を検討した．酵素アッセイにより測定した血清中グルカルピダーゼの半減期が健常者（5.6 時間）と比較して，腎機能障害患者（8.2 時間）において長かったことを除いて，本剤 50 Units/kg 投与後の平均薬物動態パラメータは，健常被験者の数値と同程度であった．

薬物相互作用試験

大量メトトレキサート（≧1 g/m²）投与及びロイコボリン救援療法を受けたがん被験者において，ロイコボリン投与 2 時間前に本剤 50 Units/kg を静脈内投与した結果，(6S)-ロイコボリンの $AUC_{0\text{-}3h}$ が 33%，C_{max} が 52%低下し，活性代謝物(6S)-5methyltetrahydrofolate の $AUC_{0\text{-}3h}$ が 92%，C_{max} が 93%低下した［薬物相互作用（7.1）参照］．

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

動物におけるグルカルピダーゼのがん原性，変異原性又は受胎能障害の評価は実施されていない.

14 臨床試験

腎機能障害によりメトトレキサートクリアランスが著しく低下した（メトトレキサート平均排泄曲線の 2 標準偏差を超えるメトトレキサート濃度と定義）被験者を対象とした単群非盲検試験である試験 1（NCT00001298）に登録した被験者 22 例のサブセットにおける本剤の有効性を評価した. 全ての被験者に本剤 50 Units/kg を 5 分間かけて静脈内投与した. 本剤投与前のメトトレキサート濃度が 100 μmol/L を超えていた被験者は本剤初回投与 48 時間後に 2 回目の投与を受けた. 治験実施計画書で以下のように規定した : 被験者に静脈内輸液, 尿アルカリ化及びロイコボリン投与を継続する ; 本剤投与前後 2 時間以内には決して投与しないようにロイコボリン投与を調節する．これら 22 例は本剤投与前のメトトレキサート濃度が 1 μmol/L を超えており，クロマトグラフィー法によるメトトレキサート濃度測定のための投与前後両方の血漿検体が得られた．主要評価項目は血漿中メトトレキサート濃度の迅速で持続性の臨床的に有意な低下（RSCIR）とした．RSCIR は，初回投与後 15 分の血漿中メトトレキサート濃度が 1 μmol/L 以下が，初回投与後最長 8 日間持続することと定義した.

年齢中央値は 15.5 歳（5～84 歳）であり，59%が男性，主な基礎疾患のがんは骨原性肉腫（50%）及び白血病又はリンパ腫（45%）であった.

22 例中 10 例が RSCIR を達成した［45%（95%CI : 27%，65%）］．RSCIR が達成されなかった 12 例中 5 例（23%）は一過性に血漿中メトトレキサート濃度≦1 μmol/L を達成した．これら 5 例における血漿中メトトレキサート濃度の最低値からの上昇幅中央値は 1.4 μmol/L（0.3～2.5 μmol/L）であった.

本剤初回投与後の RSCIR 及び探索的解析の結果の要約を表 2 に示す．本剤投与前のメトトレキサート濃度によって決定したサブグループの探索的解析から，本剤初回投与後に RSCIR を達成する可能性が本剤投与前のメトトレキサート濃度と相関することが示唆された．本剤投与前のメトトレキサート濃度が 50 μmol/L を超えていた被験者 9 例全員が本剤初回投与後 8 日までメトトレキサート濃度の 95%超の低下を達成したが，RSCIR を達成した被験者はいなかったことが，さらなる探索的解析により示された.

表 2：試験 1 における本剤初回投与後の有効性結果

本剤投与前のメトトレキサート濃度（μmol/L）	被験者 n	RSCIR を達成した被験者 n（%）	メトトレキサート濃度が迅速に 95%超低下し，最長 8 日間その状態を維持した被験者 n（%）
＞1	22	10（45%）	20（91%）
＞1～≦50	13	10（77%）	11（85%）
＞50～≦100	2	0	2（100%）
＞100	7	0	7（100%）

RSCIR：迅速で持続性のメトトレキサート濃度の臨床的に重要な低下.

2 回目の本剤投与での有効性の欠如

本剤初回投与前のメトトレキサート濃度が 100 μmol/L を超えていた被験者 7 例中 6 例に，初回投与後 48 時間に本剤 50 Units/kg の 2 回目を投与した．本剤の 2 回目投与前のメトトレキサート濃度が 1 μmol/L を超えていた被験者 4 例中 RSCIR を達成した被験者はいなかった．残り 2 例は RSCIR を達成したが，2 回目の本剤投与前に既にメトトレキサート濃度が 1 μmol/L 以下であった.

メトトレキサート毒性に起因する死亡

腎機能障害により中毒域の血漿中メトトレキサート濃度を示す被験者を対象として本剤及び対症療法と対症療法単独を比較した対照試験は実施していない．したがって，生存への本剤の効果又はメトトレキサートに起因する中毒死に関するデータはない．本剤は，安全性解析対象集団の被験者の 3%で致死的なメトトレキサート毒性を抑制しなかった.

16 包装／保管及び取扱い

本剤（グルカルピダーゼ）注射剤は，ブロモブチルエラストマー栓及び青色フリップオフシールで密封して個別包装したガラス製単回使用バイアル入りの無菌，防腐剤不含有の白色凍結乾燥粉末として供給される.

1 バイアル中のグルカルピダーゼ 1,000 Units（1 箱中 1 バイアル）NDC 50633-210-11

本剤は 36～46°F（2～8℃）で冷蔵保管すること．冷凍しないこと．バイアルに記した使用期限後に本剤を使用しないこと.

17 患者カウンセリング情報

重篤な過敏症反応

本剤投与後に過敏症反応（潜在的に重篤な反応を含む）が生じる可能性があることを患者に説明し，infusion reaction の徴候及び症状が現れた場合は直ちに報告するように指示する［警告及び使用上の注意（5.1）参照］.

投与

退院後の適切な時期に血漿中メトトレキサート濃度及び腎機能のモニタリングを継続することの重要性を患者に説明すること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］.

製造・販売業者：
BTG International Inc.
West Conshohocken, PA 19428
米国ライセンス番号 1861

VORAXAZE®は Protherics Medicines Development 社の登録商標です.
BTG 及び BTG 円形ロゴは BTG International 社の登録商標です.

P21011D

目次

1.7 同種同効品一覧表.....2
1.7.1 同種同効品の添付文書.....2
1.7.1.1 ロイコボリン®注 3 mg の添付文書.....2

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるメグルダーゼ静注用 1000 と同様の作用機序を有する又は同一の効能又は効果を有する国内で既承認の医薬品はない.

一方，本剤の投与目的とは異なるものの，ロイコボリン®注 3 mg も大量メトトレキサート療法におけるメトトレキサートの毒性に対処するために使用される.

そのため，参考として，ロイコボリン®注 3 mg を同種同効品とした場合の同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す.

表 1.7-1　同種同効品一覧表（グルカルピダーゼ（遺伝子組換え），ホリナートカルシウム）

販売名	メグルダーゼ静注用 1000	ロイコボリン®注 3 mg
一般名	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）	ホリナートカルシウム
会社名	大原薬品工業株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	メトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトレキサート排泄遅延時の解毒	葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減
添付文書 改訂年月	—	2010 年 10 月：第 11 版

1.7.1　同種同効品の添付文書

1.7.1.1　ロイコボリン®注 3 mg の添付文書

ロイコボリン®注 3 mg の添付文書（2010 年 10 月改訂：第 11 版）を次頁に示す.

※※2010年10月改訂（第11版）
※2010年６月改訂

抗葉酸代謝拮抗剤

処方箋医薬品注）

ロイコボリン®注3mg

LEUCOVORIN® INJECTION 3mg

ホリナートカルシウム注射剤

（別名：ロイコボリンカルシウム注射剤）

日本標準商品分類番号
８７３９２９

承認番号	21600AMY00097
薬価収載	2005年６月
販売開始	2005年６月
再審査結果	1989年12月
再評価結果	1975年12月
国際誕生	1952年６月

貯　　法：遮光保存、室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1.組成

１アンプル中：

成分＼販売名＼容量	ロイコボリン注３mg
	１mL
有効成分	日局　ホリナートカルシウム　3.24 mg ［ホリナート（ロイコボリン）として　3.0 mg］
添加物	パラオキシ安息香酸プロピル　0.2 mg パラオキシ安息香酸メチル　0.8 mg pH調節剤

2.性状

本剤は淡黄色澄明の水溶性注射液である。

pH	6.5～8.5 ［３mg/mL 水溶液］
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.1 ［３mg/mL 水溶液］

【効能・効果】

葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

【用法・用量】

※※**◇メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又はM-VAC療法：**

メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又はM-VAC療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人１回６～12 mgを６時間間隔で４回筋肉内注射する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：

通常、メトトレキサート投与終了３時間目よりロイコボリンとして１回15 mgを３時間間隔で９回静脈内注射、以後６時間間隔で８回静脈内又は筋肉内注射する。

メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして１回15 mgを６時間間隔で２～６回（メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目）静脈内又は筋肉内注射する。

メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
葉酸代謝拮抗剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤によって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

2.副作用

本剤のみで副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。

⑴重大な副作用（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症注1)	発疹、発熱、発赤
投与部位	血管痛（静脈内注射時）、一過性の疼痛（筋肉内注射時）

注1：投与を中止すること。

3.適用上の注意

⑴本剤は髄腔内投与しないこと。

⑵メトトレキサートの過量投与時は、すみやかに本剤を投与すること。メトトレキサートと本剤の投与間隔が長いほど、本剤の効果が低下することがある。

⑶メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法における本剤の投与回数は２～６回であるが、投与回数の目安は次のとおりである。

腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（６回）。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。

⑷筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

1)筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。

なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2)神経走行部位を避けるよう注意すること。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

⑸使用時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭し、カットすることが望ましい。

4. その他の注意

葉酸の投与により、ビタミンB_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

血清中濃度[1)]

健常成人に本剤5管（15 mg）を静脈内投与した時の血清中ロイコボリン濃度は投与5分後に最高値（3,548 ng/mL）に達し、半減期は5時間である。また、活性型葉酸（5-methyl tetrahydrofolate）は、1時間後に最高値（177 ng/mL）となり、半減期は2.5時間である。

【薬効薬理】

作用機序[2,3)]

ロイコボリンは、下記の機序により葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性を軽減する。

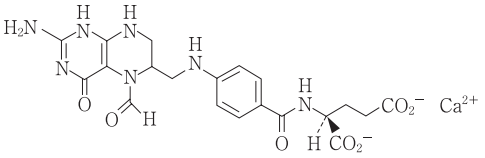
メトトレキサートは、2水素葉酸を4水素葉酸に変換させる酵素である2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンはメトトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸（5, 10-methylene tetrahydrofolate等）となり、細胞の核酸合成を再開させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリナートカルシウム（Calcium Folinate）
（別名：ロイコボリンカルシウム）

化学名：Monocalcium *N*-｛4-［(2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methylamino］benzoyl｝-L-glutamate

構造式：



分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$

分子量：511.50

性　状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。
本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【包　　装】

ロイコボリン注3 mg：10アンプル

【主要文献】

1)社内資料：ロイコボリン注3 mg 血清中濃度 [L70010000053]

2)Goldman I. D.：Cancer Treatment Reports 65(Suppl. 1)：13, 1981 [L70010000015]

3)田口博國：臨床血液 22(11)：1687, 1981 [L70010000130]

※【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

※【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

目次

1.8　添付文書 2
1.8.1　添付文書（案） 2
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 6
1.8.2.1　効能又は効果（案） 6
1.8.2.2　設定根拠 6
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 12
1.8.3.1　用法及び用量（案） 12
1.8.3.2　設定根拠 12
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 14

1.8　添付文書

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示す.

最新の添付文書を参照すること。

0000年00月 作成（第1版）

貯　　法：　2～8℃で保存
有効期間：　48箇月
未定、
処方箋医薬品[注)]

解毒剤

注射用グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤

メグルダーゼ®静注用1000

MEGLUDASE® for Intravenous Use 1000

日本標準商品分類番号
873929

承認番号	0000000000000
販売開始	0000年00月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

1U：37℃で1分間に反応液1 mL中のメトトレキサート1 μmolを加水分解する酵素量
注1）大腸菌RV308株で組換えDNA技術を用いて産生される。

3.2 製剤の性状

販 売 名	メグルダーゼ®静注用1000
剤　　形	凍結乾燥注射剤
性　　状	白色の塊又は粉末
pH	7.1～7.9[注2)]
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）[注3)]

注2）本剤1バイアルに生理食塩液1 mLを加えて溶解した液
注3）本剤1バイアルに日局生理食塩液1 mLを加えて溶解した液

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 本剤がメトトレキサートの効果を減弱させるおそれがあることから、患者の状態等を考慮して本剤投与の要否を慎重に判断すること。なお、投与にあたっては、以下の血中メトトレキサート濃度を目安とすること。

本剤投与の目安となる血中メトトレキサート濃度

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

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

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与後もロイコボリン救援療法を継続すること。また、ロイコボリン救援療法の併用にあたっては、以下の点に注意すること。

8.1.1 ロイコボリンは本剤投与の前後それぞれ2時間以上の間隔を空けて投与すること。[16.7.1参照]

8.1.2 ロイコボリンの用法・用量は、以下のとおりとすること。[12.1参照]

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（6.7%）

アナフィラキシー（頻度不明）等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	頻度不明
臨　床　検　査	血中ビリルビン増加	
腎　お　よ　び 尿　路　障　害		結晶尿

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 イムノアッセイ法による血中メトトレキサート濃度測定への干渉

本剤がメトトレキサートを分解することにより生じる4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）は、イムノアッセイ法で使用される抗メトトレキサート抗体と交差反応を示すことから、イムノアッセイ法によるメトトレキサート濃度の測定を干渉し、その結果、血中メトトレキサート濃度が過大評価される可能性がある[2)]。[8.1.2参照]

12.2 本剤の血中メトトレキサート濃度測定への影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 溶解液に濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は使用せず廃棄すること。

14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。溶解後やむをえず保存する場合は、バイアル内にて2～8℃で保存し、調製から4時間以内に投与を開始すること。

14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[3-7)]。

16. 薬物動態

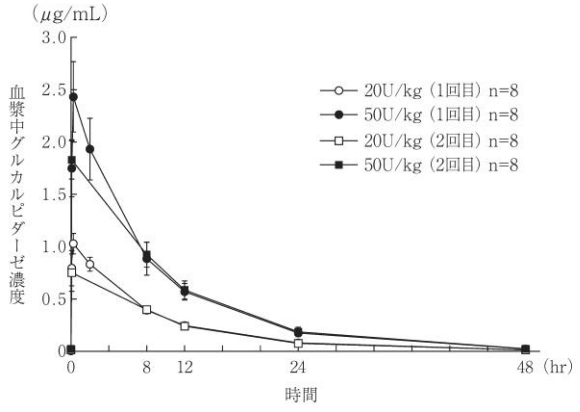
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

〈健康成人〉

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

注）本剤の承認された用量は、50 U/kgである。



血漿中グルカルピダーゼ濃度推移（平均値±SD）

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

（平均値±SD）

用量（U/kg）	投与回数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（μg・h/mL）	CL_{tot}（mL/min）	$V_{d,ss}$（mL）
20	1回目	1.03 ±0.098	7.38 ±0.47	9.74 ±0.60	4.19 ±0.40	2,270 ±240
	2回目	0.75 ±0.179	7.45 ±0.58	8.71 ±0.72	4.71 ±0.62	2,690 ±580
50	1回目	2.43 ±0.336	7.25 ±0.41	22.4 ±3.42	4.70 ±0.92	2,490 ±430
	2回目	1.83 ±0.183	7.38 ±0.46	21.2 ±2.55	4.95 ±0.91	2,790 ±390

各用量群：n=8

〈メトトレキサート排泄遅延患者〉

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

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

（薬物動態解析患者）　（平均値±SD）

患者数（n）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（μg･h/mL）	CL_{tot}（mL/min）	$V_{d,ss}$（mL）
8	2.43 ±0.794	5.60 ±0.80	15.5 ±2.79	6.49 ±1.39	2,290 ±713

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 小児等

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

グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

（薬物動態解析患者）　（平均値±SD）

患者数（n）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（μg･h/mL）	CL_{tot}（mL/min）	$V_{d,ss}$（mL）
7	2.19 ±0.342	5.62 ±0.77	16.4 ±4.16	3.20 ±1.47	1,150 ±601

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

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

[8.1.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験（CPG2-PII試験）

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

その結果、主要評価項目であるCIR（Clinically Important Reduction）（本剤投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中メトトレキサート濃度が1 μmol/L未満）達成割合［95%信頼区間］（%）は、76.9［46.2, 95.0］（10/13例）であった。
副作用は、本剤が投与された15例中2例（13.3%）に認められ、過敏症及び血中ビリルビン増加が各1例（6.7%）であった[3, 10]。［5.3参照］

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

（ｉ）本剤の投与歴がなく、次の①～⑦のいずれかを満たす患者：
①メトトレキサート投与開始22時間以降の血中メトトレキサート濃度が50 μmol/L以上。
②メトトレキサート投与開始40時間以降の血中メトトレキサート濃度が5 μmol/L以上。
③メトトレキサート投与開始46時間以降の血中メトトレキサート濃度が2 μmol/L以上。
④メトトレキサート投与開始40時間以降の血中メトトレキサート濃度が1 μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある。
⑤メトトレキサート投与開始46時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.4 μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある。
⑥メトトレキサート投与開始70時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.1 μmol/L以上（メトトレキサートの投与量が1～3.5 g/m^{2}の場合）。
⑦メトトレキサート投与開始70時間以降の血中メトトレキサート濃度が0.3 μmol/L以上（メトトレキサートの投与量が3.5 g/m^{2}超の場合）。

（ⅱ）本剤の投与歴を有し、メトトレキサート投与開始22時間以降の血中メトトレキサート濃度が50 μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候がある患者。なお、急性腎障害の徴候は、次の（a）又は（b）のいずれかを満たす場合と定義された。
（a）メトトレキサート投与開始12時間以降に血清クレアチニン値が基準値上限以上、又はクレアチニンクリアランス若しくはGFR（糸球体濾過量）が70 mL/min未満である。
（b）メトトレキサート投与前と比較して血清クレアチニン値が2倍以上増加、若しくは直近2回の採血で連続して1.5倍以上増加、かつ増加している。

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 血中メトトレキサートに対する作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）
Glucarpidase（Genetical Recombination）
分子式：$C_{3670}H_{5926}N_{1014}O_{1140}S_{12}$（2量体）
単量体　$C_{1835}H_{2963}N_{507}O_{570}S_6$
分子量：82879.21（2量体）
単量体　41439.61
本　質：グルカルピダーゼは、遺伝子組換え*Variovorax paradoxus*グルタミン酸カルボキシペプチダーゼであり、390個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成されるタンパク質である。

21. 承認条件

21.1

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書（平成26年3月）p215-219　⑥葉酸
2) Al-Turkmani MR et al.: Clin Chem, 2010; 56: 1792–1796
3) 社内資料：国内第II相試験（試験番号：CPG2-PII試験）（20YY/MM/DD承認､CTD 2.7.6.2）
4) 社内資料：国内第I相試験（試験番号：CPG2-PI試験）（20YY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.1）
5) 社内資料：海外薬物動態試験（試験番号：PR001-CLN-005試験）（20YY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.5）
6) 社内資料：海外拡大アクセス試験（試験番号：PR001-CLN-016試験）（20YY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.4）
7) 社内資料：海外第I相試験（試験番号：PR001-CLN-017試験）（20YY/MM/DD承認、CTD 2.7.6.7）
8) 社内資料：グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ（20YY/MM/DD承認、審査報告書p.16）
9) 社内資料：グルカルピダーゼの基質（20YY/MM/DD承認、CTD 2.7.2.3.3）
10) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（試験番号：CPG2-PII試験）（20YY/MM/DD承認、審査報告書p.23）
11) 社内資料：非臨床試験の概要（20YY/MM/DD承認、CTD 2.4.1）
12) 社内資料：雄性サルを用いた本剤投与後のMTX薬物動態試験（試験番号：PR001-NCL-PK002 試験）（20YY/MM/DD承認、CTD 2.6.2.2.5，2.6.3.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社　お客様相談室
〒104-6591　東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
0120-419-363　FAX 03-6740-7703
URL　https://www.ohara-ch.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121－15

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 設定根拠

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下，OP-07 又は本剤）は，葉酸アナログであるメトトレキサート（以下，MTX）を加水分解する作用を有し，大量メトトレキサート（以下，HD-MTX）療法に伴って MTX 排泄遅延が生じて MTX 中毒となった患者に使用する解毒剤である．

本剤の開発に先立ち，BTG International Inc.は血漿中又は血清中（以下，血中）MTX 濃度と MTX 毒性の発現との関連性を臨床文献[1)]から評価した．その結果，MTX 毒性の発現には，血中 MTX 濃度及び MTX 投与開始後の経過時間との間に相関性が見られ，血中 MTX 濃度が MTX 投与開始後 24 時間時点で 1×10^{-5} mol/L（10 μmol/L）以上，48 時間時点で 1×10^{-6} mol/L（1 μmol/L）以上，若しくは 72 時間時点で 1×10^{-7} mol/L（0.1 μmol/L）以上であった場合，MTX 毒性を発現している或いは毒性を発現するリスクは高いことが示された．この結果を踏まえ，MTX 排泄遅延の定義として，血中 MTX 濃度の閾値を，MTX 投与開始後 48 時間以上で 1 μmol/L 以上であるとし，これを基に代替エンドポイントとして臨床的に重要な血中メトトレキサート濃度低下（Clinically important reduction）（以下，CIR）を主要評価項目と設定し臨床試験が行われた．その後，有効性を評価した PR001-CLN-006 試験において，CIR を「本剤投与後 8 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した」とし，CIR を達成した被験者の割合を算出した．米国食品医薬品局（以下，FDA）審査の過程において，FDA は，CIR を Rapid and sustained clinically important reduction（以下，RSCIR）として評価した．米国における本剤の初回承認時の効能又は効果は「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下した患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の治療」となった．現在の効能又は効果は，「腎機能障害によりメトトレキサートのクリアランスが低下（血漿中メトトレキサート濃度がメトトレキサート用量に特異的なメトトレキサートの平均消失曲線から 2 標準偏差を超えている）した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトトレキサート濃度（＞1 μmol/L）の低下」である．

そのため, 国内の治験においても血中 MTX 濃度が MTX 投与開始後 24 時間時点で 1×10^{-5} mol/L（10 μmol/L）以上，若しくは 48 時間時点で 1×10^{-6} mol/L（1 μmol/L）以上を MTX 中毒が生じている目安と判断した．そこで，米国での治験を参考にして，これに該当する被験者を対象に，CPG2-PII 試験において，CIR 達成割合（本剤投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に低下した被験者の割合）を主要評価項目とし，OP-07-001 試験では，CIR 達成（本剤投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下した）の有無を副次評価項目として有効性を評価した．

なお，国内においても HD-MTX 療法で使用するメソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg[2)] 及び注射用メソトレキセート®50mg[3)] のインタビューフォーム「VII. 薬物

動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法　(4) 中毒域」の項に「メトトレキサートの血中濃度の危険限界は 24 時間値で 1×10^{-5} モル濃度，48 時間値で 1×10^{-6} モル濃度，72 時間値で 1×10^{-7} モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと．」と記載されている．

本剤の有効性について，米国の National Cancer Institute が Sponsor となり実施されたコンパッショネートユース試験（PR001-CLN-006 試験）及び国内で医師主導治験として実施された CPG2-PII 試験の CIR 達成割合に基づき評価した．なお，CPG2-PII 試験については，20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において，医薬品医療機器総合機構より CIR 達成割合を過大評価している可能性がある旨指摘された．この指摘を踏まえて，血液検体中の本剤の酵素活性を停止させる手法を用いて OP-07-001 試験を実施した．OP-07-001 試験の結果が，CPG2-PII 試験から期待された OP-07 投与開始後 20 分時点における血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率 99%に極めて近かったことから，CPG2-PII 試験での血漿中 MTX 濃度（中央測定）の低下率との類似性が確認された．OP-07-001 試験では，副次評価項目として CIR 達成の有無についても評価したため，下記に PR001-CLN-006 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験の有効性の結果について記載する．

PR001-CLN-006 試験では，前述したとおり FDA 審査の過程で評価項目を RSCIR 達成割合と設定し，RSCIR 達成割合は 45.5%（10/22 例，95%信頼区間：26.9, 65.3）であった．

表 1.8.2.2-1　PR001-CLN-006 試験の RSCIR 達成割合

項目	中央測定 MTX HPLC 解析集団 (n=22)
RSCIR*達成例 n（%） 95%信頼区間	 10 (45.5) (26.9, 65.3)

＊：OP-07 投与直後から 8 日後まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下
引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical Review(s)）の 6.1.4

CPG2-PII 試験における CIR の定義は，OP-07 投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に維持できた場合とした．CIR 達成割合は 76.9%（10/13 例，両側 95%信頼区間：46.2, 95.0）であった．

表 1.8.2.2-2　CPG2-PII 試験の CIR 達成割合

主解析対象集団	OP-07 投与後の MTX 濃度の最大値		CIR*達成割合（%）及び両側 95%信頼区間
	1 μmol/L 未満である被験者数	1 μmol/L 以上である被験者数	
13	10	3	76.9 (46.2, 95.0)

＊：OP-07 投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 未満に低下
引用元：5.3.5.2-1（CPG2-PII 試験_CSR_Ver.2）の表 11.4-1 から一部改変

OP-07-001 試験における CIR の定義は，OP-07 投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下である場合とした．CIR 達成の有無については，100.0%（4/4 例）であった．

表 1.8.2.2-3　OP-07-001 試験の CIR 達成の有無

有効性解析対象集団	OP-07 投与後の血漿中 MTX 濃度の最大値		CIR*達成割合（%）
	1 μmol/L 以下である被験者数	1 μmol/L より高値である被験者数	
4	4	0	100.0

＊：OP-07 投与後 4 日まで継続して血漿中 MTX 濃度が 1 μmol/L 以下に低下
引用元：5.3.5.2-4（OP-07-001 試験_CSR）の表 11.4-4 から一部改変

以上，国内外の試験共に，本剤は急速に血漿中 MTX 濃度を低下させ，その後も血漿中 MTX 濃度を中毒域である閾値（1 μmol/L）以下に維持できることが示された．

本剤の安全性は，国内試験 3 試験（CPG2-PI 試験，CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験），並びに国外試験 5 試験（PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験，PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-010 試験及び PR001-CLN-017 試験）の全 8 試験で評価し，CPG2-PI 試験で 20 U/kg 投与群が設定されたことを除いて，いずれの試験も 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与された．CPG2-PI 試験は，本剤を初めて日本人に投与する試験であったため，国外試験の約半量の投与量群を設定し，患者対象試験での用量検討の必要性を判断するための情報を収集した．

健康成人を対象とした試験（CPG2-PI 試験，PR001-CLN-005 試験及び PR001-CLN-010 試験）において，CPG2-PI 試験では，16 例中 11 例（68.8%）に有害事象がみられたが，副作用，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．PR001-CLN-005 試験では，有害事象は認められなかった．PR001-CLN-010 試験では，有害事象は 12 例中 6 例（50.0%），副作用は 2 例（16.7%）に発現した．副作用は 2 例（16.7%）とも注射部位疼痛であった．

次に，HD-MTX 療法を受けた被験者での安全性を評価した 5 試験（CPG2-PII 試験，OP-07-001 試験，PR001-CLN-006 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）における本剤の副作用発現割合とその内容について検討した．なお，対象患者は，HD-MTX 療法を受けていることから，MTX による有害事象が含まれる可能性があるため，副作用の発現割合に着目し考察した．

国内試験の内，CPG2-PII 試験では，15 例中 2 例（13.3%）に副作用（血中ビリルビン増加及び過敏症，各 1 例）が認められた．OP-07-001 試験では，4 例中 1 例（25.0%）に副作用（頭痛）が認められた．国外試験 PR001-CLN-006 試験では，149 例中 20 例（13.4%）において副作用が認められた．最も多く発現した副作用は，錯感覚（6 例，4.0%）であった．PR001-CLN-016 試験では，275 例中 17 例（6.2%）に副作用が認められた．その内，嘔吐（3 例，1.1%）が最も多くみられた．PR001-CLN-017 試験では，11 例中 1 例（9.1%）に副作用（錯感覚及び潮紅，各 1 例）が認められた．

以上の結果から，国内試験で報告された副作用の発現割合は国外の臨床試験成績と同様であり，副作用の内容についても日本人に特有の傾向は認められなかった.

したがって，MTX 中毒を呈した患者に対する有効性及び安全性が確認されたため，本剤の申請時の効能又は効果（案）を「メトトレキサート中毒」と設定した.

なお，本剤の効能又は効果については，承認審査の過程において以下の記載となった.
「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」

表 1.8.2.2-4 CPG2-PII 試験の対象

対象：
HD-MTX 施行後の MTX 排泄遅延発症症例（すなわち，MTX 濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値，若しくは MTX 濃度が通常の濃度域以上でかつ血清クレアチニン上昇がみられる）

選択基準：
以下の全ての条件を満たす者を対象とした．
(1)体表面積（m^2）あたり一度に 1 g 以上の MTX の投与後，髄液注射を除いて MTX 投与はなく，MTX 投与終了時から 15 時間以上が経過している．なお，MTX の投与にかけた時間は問わない．
(2)以下の a.，b.のいずれかを満たす．
a.OP-07 使用歴がなく以下の(a)～(g)のいずれかを満たす．
(a)MTX 開始 22 時間以降の MTX 血中濃度≧50 μmol/L
(b)MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度≧5 μmol/L
(c)MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度≧2 μmol/L
(d)MTX 開始 40 時間以降の MTX 血中濃度≧1 μmol/L，かつ，急性腎不全徴候*
(e)MTX 開始 46 時間以降の MTX 血中濃度≧0.4 μmol/L，かつ，急性腎不全徴候*
(f)MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度≧0.1 μmol/L（MTX 投与量 1～3.5 g/m^2 の時）
(g)MTX 開始 70 時間以降の MTX 血中濃度≧0.3 μmol/L（MTX 投与量＞3.5 g/m^2 の時）
b.OP-07 使用歴があり，かつ，急性腎不全徴候*があり，かつ，MTX 開始 22 時間以降の MTX 血中濃度≧50 μmol/L

＊：急性腎不全徴候とは，以下のいずれかを満たす．
i MTX 投与開始 12 時間以降に，血清クレアチニンが下表における上限値以上，若しくはクレアチニンクリアランスか糸球体濾過量（Glomerular filtration rate：GFR）（いずれも計算値か実測値かは問わない）が 70 mL/min 未満である．
ii MTX 治療開始前に比して血清クレアチニンの 2 倍以上の上昇がある，若しくは 1.5 倍以上が直近 2 回の採血で連続してみられ，かつ上昇している．

年齢	血清クレアチニン上限値	
	男性	女性
1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6
2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8
6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9
10 歳以上 13 歳未満	1.1	1
13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.2
16 歳以上	1.7	1.2

(3)本試験参加について，被験者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている．

除外基準：
以下の項目のいずれかに該当する者は除外した．
(1)HD-MTX 療法開始日以降に MTX の排泄・代謝に影響する薬剤（ペニシリン系抗生剤，セファロスポリン系抗生剤，アミノグリコシド，テトラサイクリン系抗生剤，非ステロイド抗炎症薬（Nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs），ループ利尿剤，サイアザイド系利尿剤，プロベネシドなど）を併用しており，中止することが不能である．
(2)グルカルピダーゼ若しくは添加剤（乳糖，トリス塩酸緩衝液）に過敏反応の既往がある．乳糖不耐症であるかどうかは問わない．

表 1.8.2.2-5 OP-07-001 試験の対象

対象：
選択基準の(1)かつ(2)を満たし，除外基準のいずれにも抵触しない，HD-MTX 療法時に MTX 排泄遅延を生じた日本人の患者

選択基準：
(1)本治験参加について，被験者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている
(2)MTX 投与終了時から 15 時間以上が経過しており，以下の基準 a から d のいずれかを満たしている
a MTX 投与開始 22 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 50 μmol/L より高値
b MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 5 μmol/L より高値
c MTX 投与開始 46 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 2 μmol/L より高値
d MTX 投与開始 40 時間以降において，施設測定による血中 MTX 濃度が 1 μmol/L より高値，かつ，急性腎障害徴候*がある．
＊：急性腎障害徴候の定義とは，以下の(a)～(c)のいずれかを満たす．
(a)MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，施設における基準値（小児基準値がない場合は，「小児の臨床検査値基準値ポケットガイド（田中 敏章，じほう，第 2 版）」）の上限値より高値
(b)MTX 投与開始後の血清クレアチニン値が，MTX 投与開始前より 1.5 倍以上増加
(c)48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上増加

除外基準：
以下の項目のいずれかに該当する者は除外した．
(1)添加剤（乳糖水和物，トロメタモール，酢酸亜鉛水和物及び塩酸）に過敏反応の既往がある．乳糖不耐症であるかどうかは問わない．
(2)ループ利尿薬又はマンニトールを使用しており，投与を中止できない
(3)腎障害等により，血液透析又は血漿交換を行っており，中止できない
(4)静脈内投与による HD-MTX 投与終了後に，投与経路にかかわらず MTX 投与を受けた
(5)治験薬（CPG2）の投与歴がある
(6)重篤な心疾患のある
(7)妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある，若しくは観察期間中に男女共に避妊を行えない
(8)その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した

参考文献

1）BTG International Inc. Summary of Clinical Efficacy Literature Review (Module 5.4). 2011.
2）ファイザー株式会社. メソトレキセート®点滴静注液 200mg/1000mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 19 版）.
3）ファイザー株式会社. 注射用メソトレキセート®50mg インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 17 版）.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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．

1.8.3.2 設定根拠

本剤は，国外で実施されたコンパッショネートユース試験での使用実態を踏まえて，米国で「50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」での用法及び用量で承認された．

国内においては，米国での用法及び用量を参考に，健康成人被験者を対象とした国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）を実施した．本剤を 2 用量（20 及び 50 U/kg），いずれも 5 分間かけて単回静脈内投与した際に得られた薬物動態パラメータの比較では，最高血中濃度（以下，C_{max}）及び血中濃度―時間曲線下面積（AUC）は用量に応じて増加した（低用量の約 2.3～2.4 倍）が，最高血中濃度到達時間（t_{max}），消失半減期（以下，$t_{1/2}$），全身クリアランス（以下，CL_{tot}）及び定常状態での分布容積（以下，$V_{d,ss}$）には用量依存性又は投与頻度依存性の差はほとんど認められなかった．

50 U/kg を単回静脈内投与したときのグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）の薬物動態パラメータを，日本人健康成人 8 例（CPG2-PI 試験）と外国人健康成人 8 例（PR001-CLN-005 試験）とで参考として比較した．その結果，日本人の C_{max} は外国人より約 20%低かったが，投与 0 時間から∞時間までの血中濃度―時間曲線下面積（以下，$AUC_{0-\infty}$）は同程度であった．$t_{1/2}$ は日本人でやや短かったが，体重あたりの CL_{tot} 及び $V_{d,ss}$ は，日本人と外国人で同程度であった．

HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延を有する日本人患者 15 例（CPG2-PII 試験）と日本人健康成人 8 例（CPG2-PI 試験）に本剤 50 U/kg を単回静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータを比較した．その結果，C_{max}（平均値）は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であった．一方，$AUC_{0-\infty}$は MTX 排泄遅延患者で約 30%低かった．$t_{1/2}$ は MTX 排泄遅延患者でやや短く，$V_{d,ss}$ も MTX 排泄遅延患者でやや小さかったが，体重あたりの CL_{tot} は MTX 排泄遅延患者と健康成人で同程度であった．また，OP-07-001 試験での薬物動態パラメータは，CPG2-PII 試験と同様の傾向が認められた．CPG2-PII 試験及び OP-07-001 試験における有効性の指標である CIR は，PR001-CLN-006 試験の成績と同程度の結果が得られており，MTX 排泄遅延患者において認められた曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の減少は臨床的に重要ではないと考えられた．

これらの結果より，日本人と外国人のグルカルピダーゼの薬物動態には，同様の傾向が認められ，1.8.2.2 に記載したとおり，国内外の試験共に，本剤によって急速に血漿中 MTX 濃度を低下させ，その後も血漿中 MTX 濃度が中毒域である閾値（1 μmol/L）以下を維持できたことが示された．また，本剤の安全性プロファイルにおいても国内外の試験共に同様であ

り，日本人特有の副作用は認められなかった．

なお，本剤は HD-MTX 療法が行われ，MTX 中毒を発症した患者に使用されるものであり，下記の結果からも年齢による投与制限は必要ないものと考えた．

国内外の臨床試験における投与経験としては，国内試験である CPG2-PII 試験では 1～75 歳に，OP-07-001 試験では[redacted]～7[redacted] 歳に投与された．国外試験である PR001-CLN-006 試験では 0～85 歳，PR001-CLN-016 試験では 0～85 歳に投与されていた．

国外試験の内，HD-MTX 療法を受けた被験者での安全性を評価した 2 試験（PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験）における各年齢区分における有害事象の発現例数及び割合について評価した．評価にあたり，上記 2 試験における安全性解析対象集団を併合解析した結果が記載された FDA 審査資料（Medical review(s)）を参照した（表 1.8.3.2-1）．この結果から，いずれの年齢区分においても，有害事象の発現割合は類似していた．また，PR001-CLN-006 試験で RSCIR 達成割合に年齢ごとの差は認められなかった．

表 1.8.3.2-1 PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験の各年齢区分における有害事象の発現例数及び割合

年齢	安全性解析対象集団 (n=290*)	有害事象が発現した例数及び割合（%）
1 ヵ月以上～16 歳以下	140	12（9%）
17 歳以上～65 歳以下	112	10（9%）
66 歳以上～85 歳以下	38	0

＊：PR001-CLN-006 試験における安全性解析対象集団（149 例）及び FDA 申請時に中間解析を行った PR001-CLN-016 試験における安全性解析対象集団（141 例）を併合解析した．
引用元：5.4-4（FDA 審査資料 Medical review(s)）の Table 74

CPG2-PII 試験においても，年齢区分を 17 歳未満若しくは 17 歳以上で有効性，有害事象の発現割合及び薬物動態の結果を比較した結果，いずれにおいても同様の傾向がみられた．これらの有効性，安全性及び薬物動態の結果から，本剤投与に際し年齢制限は不要と考えた．

以上のことから，本剤の申請時の用法及び用量（案）を「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．」と設定した．

なお，本剤の用法及び用量については，承認審査の過程において以下の記載となった．

「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．」

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は，グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）の国内及び国外の臨床試験の結果，非臨床試験の結果及び米国添付文書（2019 年 8 月版）を参考に設定した.

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.4-1 に示す.

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（次頁に続く）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</td><td>2.　医薬品の一般的事項として設定した.</td></tr>
<tr><td>5.　効能又は効果に関連する注意
5.1　ロイコボリン救援療法及び支持療法（尿のアルカリ化，十分な水分補給等）が実施されている患者に投与すること.

5.2　本剤がメトトレキサートの効果を減弱させるおそれがあることから，患者の状態等を考慮して本剤投与の要否を慎重に判断すること．なお，投与にあたっては，以下の血中メトトレキサート濃度を目安とすること.
本剤投与の目安となる血中メトトレキサート濃度
<table>
<tr><th>メトトレキサート
投与開始後時間</th><th>急性腎障害の徴候なし</th><th>急性腎障害の徴候あり</th></tr>
<tr><td>24 時間</td><td colspan="2">50 μmol/L 以上</td></tr>
<tr><td>42 時間</td><td>5 μmol/L 以上</td><td>1 μmol/L 以上</td></tr>
<tr><td>48 時間</td><td>2 μmol/L 以上</td><td>0.4 μmol/L 以上</td></tr>
</table>
</td><td>5.1　国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）は，ロイコボリン（LV）救援療法及び支持療法（尿のアルカリ化，十分な水分補給等）が実施されている患者が対象であったため，設定した.
5.2　本剤の投与対象となる MTX 排泄遅延と考えられる血中 MTX 濃度の目安について，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）で設定された MTX 濃度に関する基準を参考に設定した.
なお，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）では，急性腎障害の徴候の有無別で血中 MTX 濃度の基準が設定されていたことを踏まえ急性腎障害の徴候の有無別に設定した.</td></tr>
</table>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
5.3 臨床試験で組み入れられた患者の腎機能等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと．［17.1.1 参照］	5.3 5.2 項において，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）での設定を参考に，急性腎障害の徴候の有無別に本剤の投与の目安となる血中 MTX 濃度を設定していることから，「17. 臨床成績」の項に，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）における急性腎障害の徴候の定義を記載した上で，臨床試験の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤の適応となる患者の選択を行い，適正に使用するよう設定した．

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与後もロイコボリン救援療法を継続すること．また，ロイコボリン救援療法の併用にあたっては，以下の点に注意すること． 8.1.1 ロイコボリンは本剤投与の前後それぞれ 2 時間以上の間隔を空けて投与すること．［16.7.1 参照］ 8.1.2 ロイコボリンの用法・用量は，以下のとおりとすること．［12.1 参照］ ・本剤投与後 48 時間以内の投与では，本剤投与前と同一とすること． ・本剤投与後 48 時間以降の投与では，各測定時点における血中メトトレキサート濃度に基づき決定すること．	 8.1 国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）では本剤投与後もロイコボリン救援療法を継続していたことを踏まえ，設定した． 8.1.1 本剤が LV を分解し，LV の血中濃度を低下させる可能性があることを踏まえ，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）で設定された規定を設定した． 8.1.2 MTX と本剤の投与により生じる MTX の代謝物 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）は，本剤投与後しばらくはイムノアッセイ法による MTX 濃度測定に干渉する可能性がある（「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）ため，血中 MTX 濃度に基づき LV 投与量を決めることができない． 以上を踏まえ，国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）で設定された規定（本剤投与後 48 時間以内の LV の投与量は，本剤投与前と同一用量とすること．加えて，本剤投与 48 時間経過後の LV の投与量は，測定した血中 MTX 濃度に基づいて決定すること）を設定した．

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
8.1.3 ロイコボリン救援療法の継続の要否は複数回の血中メトトレキサート濃度の測定値に基づき判断すること．海外臨床試験において，本剤投与後に血中メトトレキサート濃度が低下した後，再度上昇した例が報告されている．	8.1.3 国外臨床試験において，リバウンド（MTX 濃度が 1 μmol/L 以上かつ本剤投与後に最低 2 倍以上上昇と定義）が HPLC 法による MTX 中央測定集団の 19.4%に発現しているため，米国添付文書（2.2 Concomitant Use with Leucovorin Rescue）を参考に設定した．
8.2 本剤投与後も支持療法（尿のアルカリ化，十分な水分補給等）を継続すること．	8.2 国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）では本剤投与後も支持療法（尿のアルカリ化，十分な水分補給等）を継続していたことを踏まえ，設定した．

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
9.　特定の背景を有する患者に関する注意	
9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない．本剤は薬理作用により葉酸を分解するため，本剤の投与により母体に葉酸欠乏が生じる潜在的リスクがあり，母体の葉酸が欠乏した場合，胎児に神経管閉鎖障害が生じるとの報告がある．［18.1 参照］	9.5　妊婦への使用経験はなく，動物を用いた生殖試験は実施していないため，一般的注意を記載した． また，健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験）において，本剤投与後，血清中葉酸値（平均値）が投与前と比較し，30%前後低下しており，作用機序から，本剤は葉酸を分解する可能性がある．母体の葉酸が欠乏した場合，胎児の神経管閉鎖障害や無脳症が生じるとの報告がある．そのため，胎児への悪影響に関する注意喚起を設定した．
9.6　授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること．本剤の母乳中への移行に関するデータはない．	9.6　本剤の母乳中への排泄に関するデータはないため，一般的注意を記載した．

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.　副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと.
11.1　重大な副作用
11.1.1　過敏症（6.7%）
アナフィラキシー（頻度不明）等の重篤な過敏症があらわれることがある.

11.2　その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5～10%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>臨床検査</td><td>血中ビリルビン増加</td><td></td></tr><tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td>結晶尿</td></tr></table></td><td>11.1.1　国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）において，過敏症が 1 例（6.7%）報告されており，海外の製造販売後において重篤なアナフィラキシーの報告もあるため，米国添付文書（5.1　Serious Hypersensitivity Reactions）を参考に設定した.
11.2　国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験）で発現した副作用を5～10%未満の頻度として記載した.
また，米国における 2012 年 1 月 17 日の承認後に販売開始してから 2019 年 12 月 31 日までに報告された有害事象から，本剤投与と関連おそらくなし，関連なし又は非該当と評価した有害事象及び MTX 治療において既知で MTX と関連ありそうな血液，肝臓及び腎臓における有害事象並びに「11.1　重大な副作用」の項に記載した過敏症関連の有害事象を除外した結果，抽出された「結晶尿」のみを頻度不明欄に記載した.</td></tr>
</table>

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
	なお，海外製造販売後において報告された本剤投与後の結晶尿の事例では，高分解能質量分析によりこの結晶がDAMPA の結晶であると特定されている． DAMPA は通常，ヒトにおける MTX の微量代謝物（CTD2.6.2.1 参照）であるが，本剤が MTX を加水分解することでも生じる代謝物であり，また pH 7.0 におけるDAMPA の溶解度が MTX の約 10 分の 1（DAMPA 0.85 mg/mL，MTX 9.04 mg/mL）であることから，本剤投与後に DAMPA による結晶尿が発現する可能性がある． そのため，本剤投与による血中 MTX 濃度減少後も，DAMPA による結晶尿のリスクがあることは，医療従事者が患者の状態を適切に判断するために必要な情報であると考える． 以上のことから，本剤投与後に生じる DAMPA による結晶尿を本剤の副作用と判断し，結晶尿を「11.2 その他の副作用」の項に記し，注意喚起することとした．

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
12.　臨床検査結果に及ぼす影響 12.1　イムノアッセイ法による血中メトトレキサート濃度測定への干渉 本剤がメトトレキサートを分解することにより生じる 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）は，イムノアッセイ法で使用される抗メトトレキサート抗体と交差反応を示すことから，イムノアッセイ法によるメトトレキサート濃度の測定を干渉し，その結果，血中メトトレキサート濃度が過大評価される可能性がある．［8.1.2 参照］	12.1　MTX と本剤の投与により生じる MTX の代謝物 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroic acid（DAMPA）がイムノアッセイ法による MTX 濃度測定に干渉することが報告されているため[1)]，米国添付文書（5.2　Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate）を参考に設定した． なお，米国添付文書（5.2　Interference with Immunoassay Measurements of Methotrexate）には，DAMPA の半減期（約 9 時間）に基づくと，本剤投与 48 時間後までメトトレキサート濃度の測定に干渉する可能性があると記載されている．
12.2　本剤の血中メトトレキサート濃度測定への影響 本剤投与後の血中メトトレキサート濃度を正確に測定するために，EDTA-2Na（エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム），クエン酸ナトリウム等が含まれる採血管を用いて採血すること．上記以外の採血管を用いた採血を行った場合，本剤によるメトトレキサートの加水分解反応が停止せず，血中メトトレキサート濃度が過小評価される可能性がある．	12.2　グルカルピダーゼは，亜鉛依存性ペプチダーゼであり，至適 pH は 7.5 付近であることから，亜鉛をキレートするエチレンジアミン四酢酸（EDTA）及び pH を酸性にするクエン酸を含有する FC 採血管を用いることで本剤の酵素活性を失活させることが確認されているため，国内第 II 相試験（OP-07-001 試験）での採血方法を参考に設定した．

表 1.8.4-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
14.　適用上の注意	
14.1　薬剤調製時の注意	14.1　溶解法及び溶解時の注意について，臨床試験における希釈方法，米国添付文書（2.3　Preparation）の記載を参考に設定した．
14.1.1　本剤 1 バイアル（1,000 U）を日局生理食塩液 1 mL で溶解した液（濃度 1,000 U/mL）を，適量の日局生理食塩液にて希釈して使用する．溶解の際は，静かに転倒混和し，振らないこと．	
14.1.2　溶解液に濁り，粒状物質又は着色が認められた場合は使用せず廃棄すること．	
14.1.3　溶解後は速やかに使用すること．溶解後やむをえず保存する場合は，バイアル内にて 2～8℃で保存し，調製から 4 時間以内に投与を開始すること．	
14.1.4　本剤のバイアルは 1 回使い切りである．未使用残液は，適切に廃棄すること．	
14.2　薬剤投与時の注意 本剤投与前後に静脈ラインのフラッシングを行うこと．	14.2　米国添付文書（2.1　Recommended Dosage）を参考に，設定した．

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内外の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている.	15.1.1 国内臨床試験（CPG2-PI 試験及び CPG2-PII 試験）及び国外臨床試験（PR001-CLN-005 試験，PR001-CLN-016 試験及び PR001-CLN-017 試験）において，本剤の投与後に抗グルカルピダーゼ抗体の産生が報告されているため，記載した.

参考文献

1）Al-Turkmani MR et al.:Clin Chem, 2010; 56: 1792–1796.

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....2
1.9.1　一般的名称に係る文書.....2
1.9.2　医薬品の一般的名称に係る通知.....3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称に係る文書

1.9.1.1　JAN

平成 28 年 1 月 15 日付け薬生審査発 0115 第 1 号により通知された.

（日本名）：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）

（英名）：Glucarpidase (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

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

2

Q1: 部分的ピログルタミン酸

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

単量体　$C_{1835}H_{2963}N_{507}O_{570}S_{6}$

1.9.1.2　INN

（r-INN）glucarpidase

Recommended INN List 54 : WHO Drug Information, Vol.19, No.3, 2005, p13.

1.9.2　医薬品の一般的名称に係る通知

当該医薬品の一般的名称に係る通知である「医薬品の一般的名称について」（平成 28 年 1 月 15 日付け薬生審査発 0115 第 1 号）を次頁に示す.

薬生審査発 0115 第 1 号
平 成 28 年 1 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

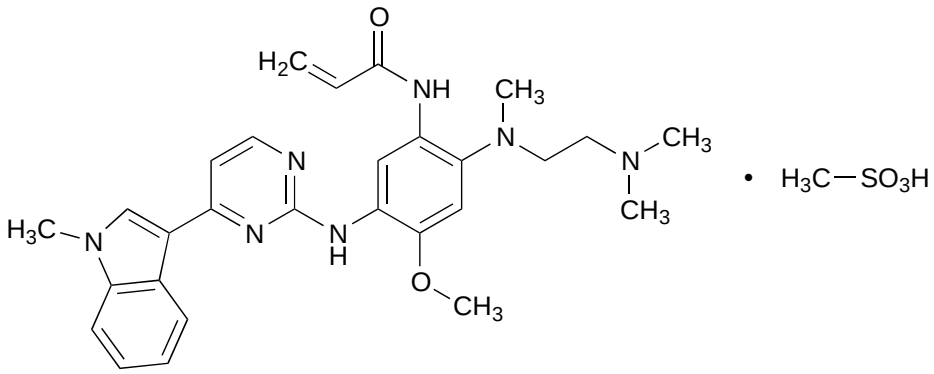
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　26-2-A6

JAN（日本名）：オシメルチニブメシル酸塩

JAN（英　名）：Osimertinib Mesilate



$C_{29}H_{37}N_7O_5S$

N-(2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-4-メトキシ-5-{[4-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)プロパ-2-エンアミド　一メタンスルホン酸塩

N-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　26-4-B7

JAN（日本名）：アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Albutrepenonacog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



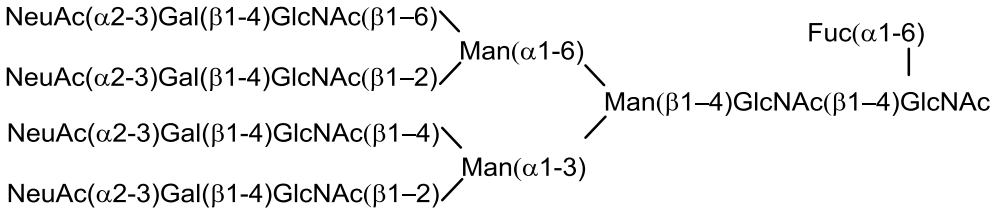
E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40：部分的 γ-カルボキシ化；

D64：部分的 β-ヒドロキシ化；Y155：部分的硫酸化；S158：部分的リン酸化；

S53, S61, N157, T159, N167, T169, T172 , T179：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

N157, N167



S53

Xyl-Xyl-Glc

S61

Fuc

GlcNAc-Fuc

Gal-GlcNAc-Fuc

NeuAc-Gal-GalNAc-Fuc

T148, T159, T163, T169 又は T172；T179



$C_{5077}H_{7846}N_{1367}O_{1588}PS_{67}$（タンパク質部分）（E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40：γ-カルボキシ化；D64：β-ヒドロキシ化；Y155：硫酸化；S158：リン酸化の場合）

アルブトレペノナコグ　アルファは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～415 番目及び 434～1,018 番目のアミノ酸配列はヒト血液凝固第 IX 因子及びヒトアルブミンに相当する．アルブトレペノナコグ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される，1,018 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 125,000）である．

Albutrepenonacog Alfa is a recombinant fusion glycoprotein whose amino acid sequences at positions 1-415 and 434-1,018 correspond human blood coagulation factor IX and human albumin, respectively. Albutrepenonacog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells, which is a glycoprotein (molecular weight: ca. 125,000) consisting of 1,018 amino acid residues.

登録番号　26-5-B6

JAN（日本名）：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Glucarpidase (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

$$\left[\begin{array}{l}
\text{QKRDNVLFQA ATDEQPAVIK TLEKLVNIET GTGDAEGIAA AGNFLEAELK} \\
\text{NLGFTVTRSK SAGLVVGDNI VGKIKGRGGK NLLLMSHMDT VYLKGILAKA} \\
\text{PFRVEGDKAY GPGIADDKGG NAVILHTLKL LKEYGVRDYG TITVLFNTDE} \\
\text{EKGSFGSRDL IQEEAKLADY VLSFEPTSAG DEKLSLGTSG IAYVQVNITG} \\
\text{KASHAGAAPE LGVNALVEAS DLVLRTMNID DKAKNLRFNW TIAKAGNVSN} \\
\text{IIPASATLNA DVRYARNEDF DAAMKTLEER AQQKKLPEAD VKVIVTRGRP} \\
\text{AFNAGEGGKK LVDKAVAYYK EAGGTLGVEE RTGGGTDAAY AALSGKPVIE} \\
\text{SLGLPGFGYH SDKAEYVDIS AIPRRLYMAA RLIMDLGAGK}
\end{array}\right]_2$$

Q1: 部分的ピログルタミン酸

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

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

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.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめの表を次頁に示す.

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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． （別名：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）及びその製剤）
構　造　式	390 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成されるタンパク質 別紙　アミノ酸配列
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 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．
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え） 製剤：メグルダーゼ静注用 1000（1 バイアル中にグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）1,000 U 含有）

毒　　性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量（U/kg/日）
ラット雌雄（1 試験）	静脈内	＞5,000
イヌ雌雄（1 試験）	静脈内	＞2,500

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（U/kg/日）	無毒性量（U/kg/日）	主な所見
ラット（1 試験）	3 日間	静脈内	0, 50，5,000	5,000	体重増加量の抑制傾向
	(1) 25 日間	静脈内（漸増）	50，500, 1,000, 2,500, 3,750（雌のみ）, 5,000（雄のみ）	2,500（最大耐量）	一般状態，血液学的及び血液生化学的パラメータの変化
イヌ（2 試験）	(2) 14 日間	静脈内	0，50, 500，2,500	50	一般状態，血液学的及び血液生化学的パラメータの変化，全投与群で投与 15 日目までに抗グルカルピダーゼ抗体の存在を確認

副　作　用	1．国内第 I 相試験（CPG2-PI 試験：医師主導治験） 副作用発現率　0／16＝0% 副作用の種類　例数 　該当なし　該当なし 臨床検査異常発現率　15／16＝93.8% 臨床検査異常の種類（尿検査項目を除く）　例数 　総蛋白減少　11 　アルブミン増加　5 　クレアチニン減少　4 　乳酸脱水素酵素減少　4 　ヘマトクリット減少　4　等 2．国内第 II 相試験（CPG2-PII 試験：医師主導治験） 副作用発現率　2／15＝13.3% 副作用の種類　例数 　血中ビリルビン増加　1 　過敏症　1 臨床検査異常発現率　15／15＝100.0% 臨床検査異常の種類　例数 　ヘモグロビン減少　15 　アルブミン減少　14 　カルシウム減少　14 　血小板数減少　13 　白血球数減少　12 　グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加　12　等

副　作　用	3．国内第 II 相試験（OP-07-001 試験） 副作用発現率　1／4＝25.0% 副作用の種類　例数 　頭痛　1 臨床検査異常発現率　4／4＝100.0% 臨床検査異常の種類　例数 　ヘモグロビン減少　4 　クロール増加　4 　白血球数減少　3 　尿素窒素減少　3 　アルブミン減少　3　等 4．海外試験（PR001-CLN-006 試験） 副作用発現率　20／149＝13.4% 副作用の種類　例数 　錯感覚　6 　潮紅　4 　血小板数減少　3 　白血球数減少　3 　ヘモグロビン減少　2　等 臨床検査異常発現率　全臨床検査異常の発現割合が集計されていないため不明 臨床検査異常の種類　例数 　ヘモグロビン減少　132 　重炭酸塩増加　110 　白血球数減少　109 　血小板数減少　104 　カリウム低下　102 　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　97　等 5．海外試験（PR001-CLN-016 試験） 副作用発現率　17／275＝6.2% 副作用の種類　例数 　嘔吐　3 　錯感覚　2 　発疹　2 　悪心　2 　疲労　2 　高血圧　2　等 臨床検査異常発現率 データを収集していないため，不明.
会　　社	大原薬品工業株式会社　製剤：輸入

別紙　アミノ酸配列

$$\left[\begin{array}{l}
\text{QKRDNVLFQA ATDEQPAVIK TLEKLVNIET GTGDAEGIAA AGNFLEAELK} \\
\text{NLGFTVTRSK SAGLVVGDNI VGKIKGRGGK NLLLMSHMDT VYLKGILAKA} \\
\text{PFRVEGDKAY GPGIADDKGG NAVILHTLKL LKEYGVRDYG TITVLFNTDE} \\
\text{EKGSFGSRDL IQEEAKLADY VLSFEPTSAG DEKLSLGTSG IAYVQVNITG} \\
\text{KASHAGAAPE LGVNALVEAS DLVLRTMNID DKAKNLRFNW TIAKAGNVSN} \\
\text{IIPASATLNA DVRYARNEDF DAAMKTLEER AQQKKLPEAD VKVIVTRGRP} \\
\text{AFNAGEGGKK LVDKAVAYYK EAGGTLGVEE RTGGGTDAAY AALSGKPVIE} \\
\text{SLGLPGFGYH SDKAEYVDIS AIPRRLYMAA RLIMDLGAGK}
\end{array}\right]_2$$