目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）（以下，グルカルピダーゼ）は，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り，葉酸アナログであるメトトレキサート（以下，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（DAMPA）及びグルタミン酸を生成する作用を有する．グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）製剤（以下，本剤）は，凍結乾燥注射剤であり，1 バイアル中にグルカルピダーゼを 1,000 U 含有する．なお，1 U は，37℃で 1 分間に反応液 1 mL 中の MTX 1 μmol を加水分解する酵素量として定義される．

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 を細胞内に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，一定時間後に MTX の解毒剤であるロイコボリン（以下，LV）を投与し，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．これが大量メトトレキサート（以下，HD-MTX）療法（MTX・LV 救援療法）の原理であり，低用量 MTX では効果のみられなかった腫瘍に対しても高い抗腫瘍効果が得られるがん化学療法である．HD-MTX 療法は，国内では 1984 年に「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」の効能又は効果で承認されている．また，LV の効能又は効果は「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」である．なお，LV の一般名はホリナートカルシウム（別名：ロイコボリンカルシウム）である．

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．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．これによって腎臓以外の臓器にも障害が引き起こされる．MTX 中毒の発現割合はそれほど高くないものの，急性腎不全，骨髄抑制，劇症肝炎，肝不全など重篤になる場合は生命に重大な影響を及ぼし，早期に治療介入を行わないと死に至る可能性がある．また，MTX による急性腎障害は，慢性腎臓病や末期腎不全のリスクが増すだけでなく，腎機能低下により抗がん剤投与量調節が必要になり，続いて実施する次の抗がん剤投与に支障をきたすことも問題となる．MTX 中毒の対処法として，支持療法（大量輸液，尿アルカリ化），LV 救援療法，血液浄化療法が行われる．しかし，これらを施行してもなお，HD-MTX 療法に伴う重篤で致死的な MTX 中毒が発現することがあり，血中 MTX 濃度を低下させる他の治療方法が求められている．

本剤について米国では，BTG International Inc.が 2012 年 1 月 17 日に承認を取得し，Voraxaze®の販売名で発売している．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，用法及び用量は「50 Units/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与」である．

国内では医師主導治験 2 試験が実施され，第 I 相試験である CPG2-PI 試験は，健康成人男性を対象とし，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とした．しかしながら，CPG2-PII 試験での主要評価項目を過大評価している旨の指摘を医薬品医療機器総合機構から受けたため，申請者は CPG2-PII 試験の結果の頑健性を確認するため，CPG2-PII 試験と同様の対象である HD-MTX 療法後に MTX 排泄遅延が認められる被験者を対象に OP-07-001 試験（第 II 相試験）を実施した．

今般，国内において，HD-MTX 療法に伴う MTX 中毒に対して本剤の一定の有効性及び安全性が確認されたことから，以下の効能又は効果，用法及び用量にて製造販売承認申請を行うこととした．

申請時の効能又は効果：

メトトレキサート中毒

申請時の用法及び用量：

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．