

再審査報告書

平成 30 年 12 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ラスリテック点滴静注用 1.5 mg ラスリテック点滴静注用 7.5 mg
有 効 成 分 名	ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	がん化学療法に伴う高尿酸血症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、ラスブリカーゼとして 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大 7 日間とする。
承 認 年 月 日	平成 21 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ラスリテック点滴静注用 1.5 mg 及び同点滴静注用 7.5 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発現状況の把握 (3) 安全性に影響を与えと考えられる要因
調査方法	連続調査方式
対象患者	がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して、本剤を使用した患者
実施期間	平成 22 年 7 月～平成 25 年 7 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 200 例
観察期間	本剤投与終了後 1 カ月まで
実施施設数	67 施設
収集症例数	230 例
安全性解析対象症例数	230 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

安全性解析対象症例 230 例中、副作用は 6 例（7 件）に発現し、副作用発現割合は 2.6%（6/230 例）であり、承認時までの臨床試験の 36.3%（29/80 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、悪心、嘔吐、黄疸、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）異常及び γ -GTP 増加（各 1 件）であり、いずれの副作用も非重篤で、未回復の γ -GTP 増加以外の副作用の転帰はいずれも回復であった。

本調査において、再投与例が 7 例、本剤投与期間が 8 日以上症例が 3 例（11 日間、12 日間及び 14 日間投与）収集されたが、いずれの症例にも副作用は認められなかった。再投与の理由は、再発のため腫瘍崩壊症候群（TLS）のリスクが高い等、いずれも医学的に本剤投与が必要と考えられた上での再投与であった。また、本剤投与時に注意すべき副作用である溶血性貧血、メトヘモグロビン血症及び溶血の副作用は認められなかったが、有害事象としてメトヘモグロビン血症 1 例が報告され、当該症例のグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）遺伝子欠損の有無は「無」で

あった。なお、がん化学療法施行患者で血中尿酸値を管理することの臨床上的真の目的は、TLSに伴う急性腎不全の発症予防であるため、血液透析を要する腎機能障害（急性腎不全、慢性腎臓病、腎血管障害等）の回避に関する情報を収集したが、血液透析を要する腎機能障害に関する副作用は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は10例（10件）であり、その内訳は、溶血性貧血及びアナフィラキシーショック（各2件）、低リン酸血症、ショック、呼吸困難、肺胞出血、肝機能異常及び肝障害（各1件）であり、いずれも自発報告からの情報であった。これらの副作用のうち、既知・重篤な副作用は8例8件、未知・重篤な副作用は2例2件（呼吸困難¹⁾、肺胞出血）であった。なお、再審査期間中に感染症症例はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は5例6件であった（表2）。いずれも件数が少なく、本剤との関連が疑われる症例の集積はないことから、現時点で使用上の注意の改訂等の措置は講じないが、今後も同様の副作用情報の収集に努めることとする。

表2 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	5	6	2	2	3	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	2	2	0	0
呼吸困難	1	1	1	1	0	0
肺胞出血	1	1	1	1	0	0
肝胆道系傷害	1	1	0	0	1	1
黄疸	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	2	0	0	1	2
関節痛	1	2	0	0	1	2
腎および尿路傷害	1	1	0	0	1	1
尿異常	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の使用成績調査は、使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集することを目的に実施しており、本剤の有効性については、調査の目的及び集計又は解析を行う項目に設定されていない。しかし、臨床検査値として収集した血清尿酸値について、本剤投与開始前、投与3日前後及び投与7日前後の値を表3に示す。表3に示すように本剤投与後に血清尿酸値の低下が認められた。

以上のように、本剤投与後に血清尿酸値の低下が確認されたこと、文献報告により高尿酸血症やTLSの予防又は治療に関する本剤の有効性が報告されていること²⁾、再審査期間中に、有効性

¹⁾ 呼吸困難は使用上の注意に記載はあるが、重篤性より未知と評価

²⁾ Usami M, et al., *Mol Clin Oncol*. 6: 955-959, 2017、小林俊介ら、*癌と化学療法*、45(5): 879-881, 2018 等

に関する措置が必要な情報は得られなかったことから、製造販売後の本剤の有効性に特段の懸念はないと考える。

表3 本剤の使用成績調査より収集された血清尿酸値の推移

項目		検査実施症例数	平均 ± 標準偏差
血清尿酸値 (mg/dL)	投与開始前	229	7.98 ± 3.95
	投与 3 日前後	170	0.48 ± 1.05
	投与 7 日前後	59	0.36 ± 1.25
血清尿酸値 (mg/dL) (冷却あり ³⁾)	投与開始前	2	5.35 ± 1.20
	投与 3 日前後	85	0.37 ± 0.65
	投与 7 日前後	25	0.27 ± 0.53

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、機構に報告した措置報告は安全性に関する 1 件、研究報告は安全性に関する 1 件であったが（表 4）、アナフィラキシー関連事象に関する注意については、本邦の添付文書の「警告」、「重大な副作用」の項等に記載済みである。また、再審査申請時点で対応中の事案はなく、現時点で新たな対応が必要な事案はない。

表4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国添付文書が改訂され、「BOXED WARNING」及び「WARNING AND PRECAUTIONS」の Anaphylaxis が Hypersensitivity Reactions に変更され、致死性転帰が追加されたとの情報（平成 28 年 7 月）
研究報告	米国において、本剤複数回投与により 6/97 例にアナフィラキシーが発現したとの情報（平成 25 年 3 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

³⁾ 血液検体を予め冷却した試験管に入れ、氷浴等にて速やかに冷却して測定した場合