

医薬品リスク管理計画
(RMP)

市販直後調査

令和6年1月～令和6年7月

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 873929

薬価基準収載

解毒剤 注射用グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

メグルダーゼ[®] 静注用1000

MEGLUDASE[®] for Intravenous Use 1000

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

大原薬品工業株式会社

適正使用のお願い

本適正使用ガイドでは、メグルダーゼ®静注用1000[一般的名称：グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)](以下、メグルダーゼ又は本剤)の使用にあたって留意すべき点、本剤の主要試験(CPG2-PII試験及びPR001-CLN-006試験)で確認された副作用等について解説しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、電子添文並びに製品情報概要等を熟読し、個々の患者背景を十分に考慮いただいた上で、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫など悪性腫瘍の標準治療として、大量メトトレキサート(MTX)療法(HD-MTX療法)が確立されています¹⁾。投与方法や年齢、身体状況によってリスクは異なりますが、HD-MTX療法を受けた患者の1~5%程度にMTX排泄遅延が起こることが知られています。

MTX排泄遅延が起きると、骨髄機能抑制、肝機能障害、腎機能障害等の重篤な副作用が起きることがあります²⁾。

本剤は、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、葉酸及び類似体であるMTXを加水分解する活性を持っています。本剤は、血液循環中のMTXを直ちに分解することで、血中MTX濃度を低下させる解毒剤です。

本剤投与における重要な特定されたリスクとしては、過敏症が設定されています。

本剤は、2021年9月に「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

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) Allegra, C.J., Antifolates, in Cancer Chemotherapy, B.A. Chabner and J.M. Collins, Editors. 1990, Lippincott Company: Philadelphia. p. 110-153.

目次

1. メグルダーゼ投与に際しての注意事項	4
患者選択における注意事項	4
投与中及び投与後の注意事項	5
メグルダーゼ投与スケジュール	6
参考：国内第Ⅱ相臨床試験(CPG2-PⅡ試験)の治療法	7
2. 注意を要する有害事象とその対策	8
過敏症	8
3. 臨床成績	10
国内第Ⅱ相臨床試験(CPG2-PⅡ試験)	10
海外コンパッションネートユース試験(PR001-CLN-006試験)	12

1. メグルダーゼ投与に際しての注意事項

患者選択における注意事項

本剤の投与に際しては、電子添文を十分に理解した上で、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。

■ 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

- 支持療法(尿のアルカリ化、十分な水分補給等)が実施されている必要があります。
- 本剤がメトトレキサートの効果を減弱させるおそれがあることから、患者の状態等を考慮して本剤投与の可否を慎重に判断してください。

■ 本剤投与の目安となる血中メトトレキサート濃度

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

- 臨床試験で組み入れられた患者の腎機能等について、電子添文の「17. 臨床成績」の項を参照し、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ってください。

■ 禁忌

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

■ 特定の背景を有する患者に関する注意

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してください。
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してください。

投与中及び投与後の注意事項

■ 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50U/kgを5分間かけて静脈内投与してください。
 なお、初回投与48時間後の血中メトトレキサート濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合は、初回と同じ用法及び用量で追加投与することができます。

■ 本剤投与後の血中MTX濃度測定

● イムノアッセイ法による血中MTX濃度測定結果は過大評価される可能性があります。

HD-MTX療法施行時は、副作用回避のために、経時的な血中MTX濃度測定が推奨されており、一般的に、イムノアッセイを用いて測定します。

しかしながら、本剤はMTXを加水分解し、DAMPA (4-deoxy-4-amino- N^{10} -methylpteroic acid) 及びグルタミン酸を生成する作用を有しており、この反応で産生されるDAMPAは、イムノアッセイで用いる抗MTX抗体に反応します。そのため、本剤投与後のイムノアッセイを用いた血中MTX濃度測定結果は、実際の血中MTX濃度よりも過大評価された結果となる可能性があります³⁾。

イムノアッセイを用いて血中MTX濃度測定を行う場合は上記の内容に注意してください。

● EDTA-2Na、クエン酸ナトリウム等が含まれる採血管を用いて採血してください。

本剤投与後の血中MTX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してください。

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MTXの加水分解反応が停止せず、血中MTX濃度が過小評価される可能性があります。

■ 支持療法の継続

本剤投与後もロイコボリン救援療法、支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）を継続してください。

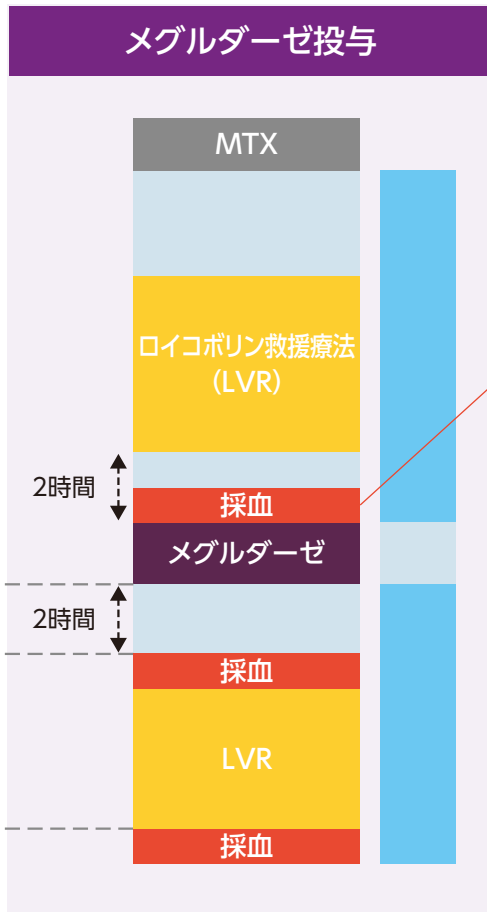
参考文献

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

1. メグルダーゼ投与に際しての注意事項

メグルダーゼ投与スケジュール

メグルダーゼ
初回投与後
の時間
(時間)

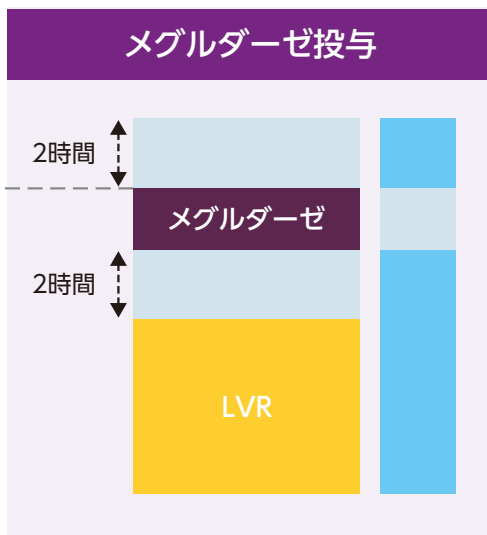


■ 支持療法 (尿のアルカリ化、十分な水分補給等)
■ 治療間隔

メグルダーゼ投与の目安となる血中MTX濃度		
MTX投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24時間	50 μ mol/L以上	
42時間	5 μ mol/L以上	1 μ mol/L以上
48時間	2 μ mol/L以上	0.4 μ mol/L以上

*電子添文「5. 効能又は効果に関連する注意」より引用。
なお、国内第II相臨床試験 (CPG2-P11試験) での患者選択基準については、本適正使用ガイドの「3. 臨床成績」をご確認ください。

メグルダーゼ投与48時間後の
血中MTX濃度が1 μ mol/L以上の場合



メグルダーゼ投与48時間後の
血中MTX濃度が1 μ mol/L未満の場合



参考：国内第Ⅱ相臨床試験（CPG2-PII試験）の治療法⁴⁾

① 支持療法（尿のアルカリ化、十分な水分補給等）について

- 本剤は、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されました。
- 125mL/m²/時間以上の輸液を行い、適宜利尿剤を用いて、100mL/m²/時間以上の尿量が得られるようにすることとされました。なお、利尿剤はアセタゾラミド以外は原則として用いないこととされ、特にループ利尿薬やマンニトールは血中MTX濃度が0.3 μmol/L以下となるまでは許容されないこととされました。また、輸液組成は指定しないが、腎機能が正常の時にはカリウムが低下することに注意することとされました。
- 腎機能低下のため、アセタゾラミドを用いても尿量を確保できない場合は、アセタゾラミドを継続投与しながら、極端に体重増加しないように時間尿量の1.2-1.3倍を目安に輸液を継続することとされました。ただし、腎不全による排尿障害、高度な浮腫の進行など、大量輸液が困難な場合は、輸液量の減弱や禁止薬であるフロセミドの使用も検討することとされました。
- 更なる腎機能低下が続く、臨床的に腎不全に進行する場合（Creの上昇が続く、乏尿が続く、電解質異常の補正困難、体重増加持続、尿毒症症状があるなど）は、透析を導入することとされました。
- 炭酸水素ナトリウムを輸液に加え、尿pHを7未満としないようにされました。なお、尿pHは12時間に1回以上確認（4-8時間に1回が目安だが、安定している場合は朝夕の2回）し、高Na血症などアルカリ化が困難な場合は休止することとされました。
- 最後（1回のみの場合は1回目、2回投与した場合は2回目）の本剤投与後48時間以降のMTX濃度が0.3 μmol/L未満となるまで継続されました。
- 本剤投与中は支持療法による輸液は一時中止され、本剤の投与終了次第再開されました。

② 本剤投与について

- 本剤の投与に際して、体重の少数点第1位を四捨五入して50を乗じた値が投与量とされました。
- 本剤は、直前のロイコボリン（LV）投与終了後2時間以上経過したのちに、採血ルート以外から5分間かけて投与されました。

③ 本剤投与後（48時間まで）の対応について

- 本剤投与2時間後、ロイコボリン救済療法（LVR）が行われました。
- LV投与については、本剤投与前の血中MTX濃度に基づいた投与量・投与法が計画され、本剤投与後48時間まで変更せず継続することとされました。ただし、血中MTX濃度によるのではなく、臨床症状等による必要性がある場合は、LVの投与量増量もしくは投与間隔短縮等の変更が可能とされました。

④ 本剤投与後（48時間）の血中MTX濃度に基づく対応について

- 本剤投与48時間後（±2時間）に血中MTX濃度が測定され、濃度に応じて、以下の対応を行いました。

【血中MTX濃度が1 μmol/L未満の場合】 LVR継続

- 本剤投与48時間後の測定による血中MTX濃度に合わせてLVの投与量・投与法が再調整されました。
- 1日に1回（ただし1回目の本剤投与6日目以降は3日に1回以上でよい）血中MTX濃度を再検し、LVの投与量・投与法を再調整しながら、血中MTX濃度が0.1 μmol/L未満となるまで継続されました。
- 治療開始後0.3 μmol/L以下になったものの、4日以上0.1 μmol/L未満にならない場合には、次に予定している抗腫瘍治療（クール）が開始可能となった場合（有害事象が消失するなど）にLVRを終了とすることも可能とされました。

【血中MTX濃度が1 μmol/L以上の場合】 メグルダーゼ再投与

- 2回目の本剤投与が、1回目の本剤投与後50時間以上52時間以内を目安に、1回目と同じ投与量・投与法で実施されました。
- 血中MTX濃度測定用採血は、1回目の本剤投与48時間後を起点に24時間後及び48時間後に実施されました。
- 2回目の本剤投与2時間後に、LVRが再開されました。
- LVRの方法は、1回目の本剤投与48時間後の血中MTX濃度に基づき決定されました。
- 1回目の本剤投与後96時間まではLVRの方法は変更しないこととされました。
- 1回目の本剤投与96時間後の採血による血中MTX濃度に合わせて、LVRが再調整されました。
- 1日に1回（ただし1回目の本剤投与6日目以降は3日に1回以上でよい）血中MTX濃度を再検し、LVの投与量・投与法を再調整しながら、血中MTX濃度が0.1 μmol/L未満となるまでLVRが継続されました。
- 以下の場合には、1回目の本剤投与後46時間以降での血中MTX濃度が1 μmol/L以上であっても、2回目の本剤投与は行わないこととされました。
 - ・1回目の本剤投与後にアナフィラキシーショックが生じた場合。
 - ・1回目の本剤投与から54時間を経過して2回目の投与ができない場合。
 - ・患者又は代諾者が本剤の投与中止を希望した場合。

参考文献

4) 承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（CPG2-PII試験）治験総括報告書

2. 注意を要する有害事象とその対策

過敏症

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれた場合には、適切な処置を行ってください。

■ 発現状況(有害事象)⁵⁾

■ 過敏症に関連する有害事象の発現状況^{*1}

試験	CPG2-PII試験 (15例)		PR001-CLN-006試験 (149例)		PR001-CLN-016試験 (112例) ^{*2}	
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上又は 重症度不明 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上又は 重症度不明 例数 (%)
発現時期 (中央値、範囲)	3.5日(1~13日)		6.6日(1~13日)		2.7日(1~5日)	
有害事象(全体) 有害事象名 (PT) (MedDRA/J ver.20.1)						
過敏症	3(20.0)	0(0.0)	8(5.4)	3(2.0)	3(2.7)	0(0.0)
顔面浮腫	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過敏症	1(6.7)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
接触皮膚炎	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	6(4.0)	2(1.3)	3(2.7)	0(0.0)
蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

CPG2-PII試験はCTCAE v4.0-JCOG、PR001-CLN-006/016試験はCTCAE v3.0

*1：国内外の臨床試験において重篤及び死亡に至った過敏症に関連する有害事象は報告されていない。

また、国内第II相臨床試験のうち、OP-07-001試験(n=4)においては、過敏症の発現が認められなかった。

*2：PR001-CLN-016試験では、試験開始から治験実施計画書の2回目の改訂までは副作用のみを収集し、2回目の改訂以降は全ての有害事象(因果関係を問わない)を収集した。

■ 発現状況(副作用)⁵⁾

■ 過敏症に関連する副作用の発現状況^{*1}

試験	CPG2-PII試験 (15例)		PR001-CLN-006試験 (149例)		PR001-CLN-016試験 (275例) ^{*2}	
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上又は 重症度不明 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上又は 重症度不明 例数 (%)
発現時期 (中央値、範囲)	4.0日(1~7日)		1.0日(1~1日)		3.0日(1~5日)	
有害事象(全体) 有害事象名 (PT) (MedDRA/J ver.20.1)						
過敏症	1(6.7)	0(0.0)	1(0.7)	3(2.0)	2(0.7)	0(0.0)
過敏症	1(6.7)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	2(0.7)	0(0.0)

CPG2-PII試験はCTCAE v4.0-JCOG、PR001-CLN-006/016試験はCTCAE v3.0

*1：国内外の臨床試験において重篤及び死亡に至った過敏症に関連する副作用は報告されていない。

また、国内第II相臨床試験のうち、OP-07-001試験(n=4)においては、過敏症の発現が認められなかった。

*2：PR001-CLN-016試験では、試験開始から治験実施計画書の2回目の改訂までは副作用のみを収集し、2回目の改訂以降は全ての有害事象(因果関係を問わない)を収集した。

参考文献

5) 承認時評価資料：個々の試験のまとめ(CTD2.7.6)

■ 海外の製造販売後における発現状況⁶⁾

海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な過敏症は3例（中毒性表皮壊死融解症（TEN）、アナフィラキシー反応、薬剤性中毒性皮膚炎（薬疹）各1例）に認められました。死亡に至った過敏症は、TEN 1例でした。

	年齢	性別	有害事象名	重症度	発現時期	重篤性	投与回数	投与量	MTXの対象疾患	患者背景	有害事象に対するその他の処置	転帰	本剤との因果関係
①	高齢者	女	TEN	不明	13日後	死亡	1回	不明	慢性骨髄単球性白血病	慢性骨髄単球性白血病、腎不全、粘膜炎、不安抑うつ症候群、HSV感染、悪心	不明	死亡	あり
②	60歳代	男	アナフィラキシー反応	Grade 4	3回目投与15分後	その他重篤	3回	1回目：2000U 2回目：2000U 3回目：2000U	中枢神経系リンパ腫	中枢神経系リンパ腫	酸素吸入、ネブライザー、アドレナリン、ジフェンヒドラミン50mg、ヒドロコルチゾン100mg、ファモチジン20mg	軽快	あり
③	50歳代	男	薬疹	不明	約2週間後	その他重篤	1回	2000U (25U/kg)	原発性中枢神経系リンパ腫	MTX毒性、中枢神経系リンパ腫、急性腎不全	局所ステロイド	回復	あり

- ① 高齢（年齢不明）女性、慢性骨髄単球性白血病、MTX投与（用量不明）後、翌日に本剤投与、13日後にTENを発症し、20日後に死亡。
他の被疑薬として、MTX、G-CSF、バラシクロビル、エポエチンアルファ、エスシタロプラム、ヘパリンカルシウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、リドカイン、アムホテリシン B、メロペナム、ヘキセチジン、パントプラゾール、シプロフロキサシン塩酸塩、フロセミド及びトラネキサム酸。
- ② 60歳代男性、HD-MTX療法毎に本剤を投与していた。3回目のHD-MTX療法施行後、翌日に本剤を投与し、本剤投与から15分後に全身そう痒が発現し、さらに数分後にGrade 4のアナフィラキシー、口唇腫脹、しびれ感/チクチク感、息切れ、咳嗽、発語困難、咽喉絞扼感及び喘鳴が発現した。
アドレナリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド等を投与し30分以内に軽快した。
- ③ 50歳代男性、原発性中枢神経系リンパ腫の患者。MTX8g/m²投与24時間後に急性腎障害が発現し、24時間後の血中MTX濃度が500μmol/Lを超えていた。LV 500mgを6時間毎に投与されていたが、48時間以内のMTX毒性のため、本剤25U/kgが投与された。本剤投与の前後6時間はLV投与を中止し、その後数日間継続した。さらに本剤投与24時間後から透析を3日間行った。2週間後、重篤な薬疹が発現し、局所の副腎皮質ステロイドで完全に回復し、3週間後に血清Crは正常化した。

参考文献

6) 審査報告書

3. 臨床成績

国内第II相臨床試験 (CPG2-PII試験)⁵⁾

HD-MTX療法後のMTX排泄遅延発症患者*を対象として、MTX排泄遅延時の高MTX血症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検試験が実施されました。

患者背景 (主解析対象集団 13例)

項目	区分	FAS (主解析)
性別	男	8 (61.5%)
	女	5 (38.5%)
初診時病理診断結果	急性リンパ性白血病	3 (23.1%)
	非ホジキンリンパ腫	0 (0.0%)
	骨肉腫	8 (61.5%)
	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (7.7%)
	小脳髄芽腫	1 (7.7%)
薬物アレルギー	無	13 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	22.7 (19.5)
	中央値 (最小-最大)	16.0 (1-75)
	Q1, Q3	14.0, 27.0
	0歳以上2歳未満	1 (7.7%)
	2歳以上10歳未満	1 (7.7%)
	10歳以上14歳未満	1 (7.7%)
14歳以上18歳未満	6 (46.2%)	
18歳以上	4 (30.8%)	
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	155.52 (27.43)
	中央値 (最小-最大)	162.00 (78.5-177.5)
	Q1, Q3	149.70, 175.10
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	49.28 (19.85)
	中央値 (最小-最大)	50.00 (10.7-78.1)
	Q1, Q3	39.80, 65.80
MTX排泄遅延診断時の血中MTX濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	平均値 (標準偏差)	89.231 (183.573)
	中央値 (最小-最大)	51.000 (3.05-692.32)
	Q1, Q3	10.280, 59.540
最終時ロイコボリン投与量 (mg/m^2)	平均値 (標準偏差)	15.7708 (9.0742)
	中央値 (最小-最大)	15.0000 (0.000-30.000)
	Q1, Q3	15.0000, 19.2000

* 次の (i) 又は (ii) のいずれかを満たす患者が対象とされた。

(i) 本剤の投与歴がなく、次の①～⑦のいずれかを満たす患者

①MTX投与開始22時間以降の血中MTX濃度が $50\mu\text{mol/L}$ 以上 ②MTX投与開始40時間以降の血中MTX濃度が $5\mu\text{mol/L}$ 以上

③MTX投与開始46時間以降の血中MTX濃度が $2\mu\text{mol/L}$ 以上 ④MTX投与開始40時間以降の血中MTX濃度が $1\mu\text{mol/L}$ 以上かつ急性腎障害の徴候がある

⑤MTX投与開始46時間以降の血中MTX濃度が $0.4\mu\text{mol/L}$ 以上かつ急性腎障害の徴候がある

⑥MTX投与開始70時間以降の血中MTX濃度が $0.1\mu\text{mol/L}$ 以上 (MTXの投与量が $1\sim 3.5\text{g/m}^2$ の場合)

⑦MTX投与開始70時間以降のMTX濃度が $0.3\mu\text{mol/L}$ 以上 (MTXの投与量が 3.5g/m^2 超の場合)

(ii) 本剤の投与歴を有し、MTX投与開始22時間以降の血中MTX濃度が $50\mu\text{mol/L}$ 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) MTX投与開始12時間以降に血清Cr値が基準値上限以上、CrCL若しくはGFRが 70mL/min 未満である。

(b) MTX投与前と比較して血清Cr値が2倍以上増加、若しくは直近2回の採血で連続して1.5倍以上増加、かつ増加している。

■ CIR* 達成割合 (主要評価項目)

本剤 50U/kg を静脈内投与した13例におけるCIR達成割合は76.9%であり、血漿中MTX濃度の低減効果が認められました。

被験者数 (n)	本剤投与後のMTX濃度の最大値		CIR達成割合 (%) (両側95%信頼区間)
	$1\mu\text{mol/L}$ 未満である被験者数	$1\mu\text{mol/L}$ 以上である被験者数	
13	10	3	76.9 (46.2-95.0)

* : CIR (Clinically important reduction) は、本剤投与後5日間 (4日後まで) 全ての時点で、中央測定による血漿中MTX濃度が $1\mu\text{mol/L}$ 未満となることと定義した。

■ 安全性(安全性解析対象集団 15例)

有害事象は15/15例 (100.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は2/15例 (13.3%) に認められました。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりでした。

器官別大分類又は基本語 (MedDRA ver.18.0)	例数(%)	
	本剤投与群 15例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	15(100.0)	13(86.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	11(73.3)	9(60.0)
発熱性好中球減少症	4(26.7)	4(26.7)
胃腸障害		
口内炎	5(33.3)	1(6.7)
嘔吐	5(33.3)	1(6.7)
下痢	4(26.7)	1(6.7)
悪心	3(20.0)	1(6.7)
便秘	3(20.0)	0(0.0)
腹痛	2(13.3)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	4(26.7)	0(0.0)
限局性浮腫	2(13.3)	0(0.0)
臨床検査		
血小板数減少	9(60.0)	6(40.0)
好中球数減少	8(53.3)	6(40.0)
白血球数減少	8(53.3)	5(33.3)
血中クレアチニン増加	5(33.3)	1(6.7)
体重減少	5(33.3)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	3(20.0)	0(0.0)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	2(13.3)	0(0.0)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	9(60.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	7(46.7)	1(6.7)
低カリウム血症	6(40.0)	4(26.7)
低カルシウム血症	5(33.3)	2(13.3)
低リン酸血症	4(26.7)	0(0.0)
高カリウム血症	2(13.3)	0(0.0)
食欲減退	2(13.3)	0(0.0)
神経系障害		
頭痛	2(13.3)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	2(13.3)	0(0.0)
咳嗽	2(13.3)	0(0.0)
鼻出血	2(13.3)	0(0.0)
血管障害		
高血圧	6(40.0)	3(20.0)

CTCAE v4.0-JCOG

■ 抗グルカルピダーゼ抗体 発現状況

時点	抗体産生		抗体産生率(%) (両側95%信頼区間)
	無	有	
投与前	13	2	13.3(1.7-40.5)
1か月後	10	5	33.3(11.8-61.6)
3か月後	13	2	13.3(1.7-40.5)
6か月後	11	2	15.4(1.9-45.4)

参考文献

5) 承認時評価資料：個々の試験のまとめ(CTD2.7.6)

3. 臨床成績

海外コンパッションネートユース試験 (PR001-CLN-006試験)⁵⁾

HD-MTX療法による腎毒性及びMTX排泄遅延が認められる患者*を対象として、本剤投与後の血漿中MTX濃度を評価し、本剤の有効性を確認する非盲検試験が実施されました。

*MTX毒性の徴候及び症状が認められ、次の①～④のいずれかを満たす患者が対象とされた。

- ①MTX投与開始24時間後の血漿中MTX濃度が $50 \mu\text{mol/L}$ 超、又はMTX投与開始48時間後の血漿中MTX濃度が $5 \mu\text{mol/L}$ 超の骨肉腫患者
- ②MTX投与開始12時間後の血漿中MTX濃度が平均消失曲線の2標準偏差を超え、かつ腎機能障害(血清CrがMTX投与前から2倍超上昇)を有する骨肉腫患者
- ③MTX投与開始42時間後の血漿中MTX濃度が $10 \mu\text{mol/L}$ 超の骨肉腫以外の患者
- ④MTX投与開始12時間後以降の血漿中MTX濃度が平均消失曲線の2標準偏差を超え、かつ腎機能障害(血清Crが基準値上限の1.5倍超又はCrCLが 60mL/min 未満)を有する骨肉腫以外の患者

■ CIR^{*1}達成割合(主要評価項目)

中央測定MTX HPLC解析集団27例中14例がCIRを達成し、CIR達成割合(95%信頼区間)は51.9%(34.0%-69.3%)でした。

項目	中央測定MTX HPLC解析集団 (n=27)
CIR達成例 n (%) 95%信頼区間*2	14 (51.9) (34.0-69.3)
血漿中MTX濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 以下になり、その後も全て $1 \mu\text{mol/L}$ 以下だった場合の $1 \mu\text{mol/L}$ 以下になるまでの初回本剤投与後の時間(時間) n 平均値(標準偏差) 中央値(最小値-最大値)	25 32.73 (53.30) 0.98 (0.3-164.9)

*1: CIR (Clinically important reduction)は、初回本剤投与8日後まで全ての時点で、中央測定による血漿中MTX濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 以下となることと定義した。

*2: Newcombe and Altman法による信頼区間

■ 安全性

有害事象は131/149例(87.9%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は20/149例(13.4%)に認められました。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりでした。

器官別大分類又は基本語 (MedDRA ver. 13.0)	例数(%)	
	本剤投与群 149例	
	全Grade	Grade 3以上又は重症度不明
全有害事象	131 (87.9)	108 (72.5)
胃腸障害		
嘔吐	44 (29.5)	15 (10.1)
悪心	44 (29.5)	13 (8.7)
口内炎	41 (27.5)	13 (8.7)
下痢	25 (16.8)	1 (0.7)
腎および尿路障害		
腎障害	58 (38.9)	40 (26.8)

CTCAE v3.0

参考文献

5) 承認時評価資料：個々の試験のまとめ(CTD2.7.6)

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) Allegra, C.J., Antifolates, in Cancer Chemotherapy, B.A. Chabner and J.M. Collins, Editors. 1990, Lippincott Company: Philadelphia. p. 110-153.
- 3) Al-Turkmani MR, et al. Clin Chem, 2010; 56: 1792-1796.
- 4) 承認時評価資料：国内第II相臨床試験 (CPG2-PII試験) 治験総括報告書
- 5) 承認時評価資料：個々の試験のまとめ (CTD2.7.6)
- 6) 審査報告書

電子化された添付文書は、専用アプリ「添文ナビ^{てんぶん}®」を利用し、
GS1バーコードを読み取ることでご覧いただくこともできます。

メグルダーゼ[®]静注用1000のGS1バーコード



(01)14987407367109