

メグルダーゼ投与の実際 **15** Case report シリーズ

監修 笠原 秀範 先生

(大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教[学部内講師])

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

● 紹介した症例は、臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すわけではありません。

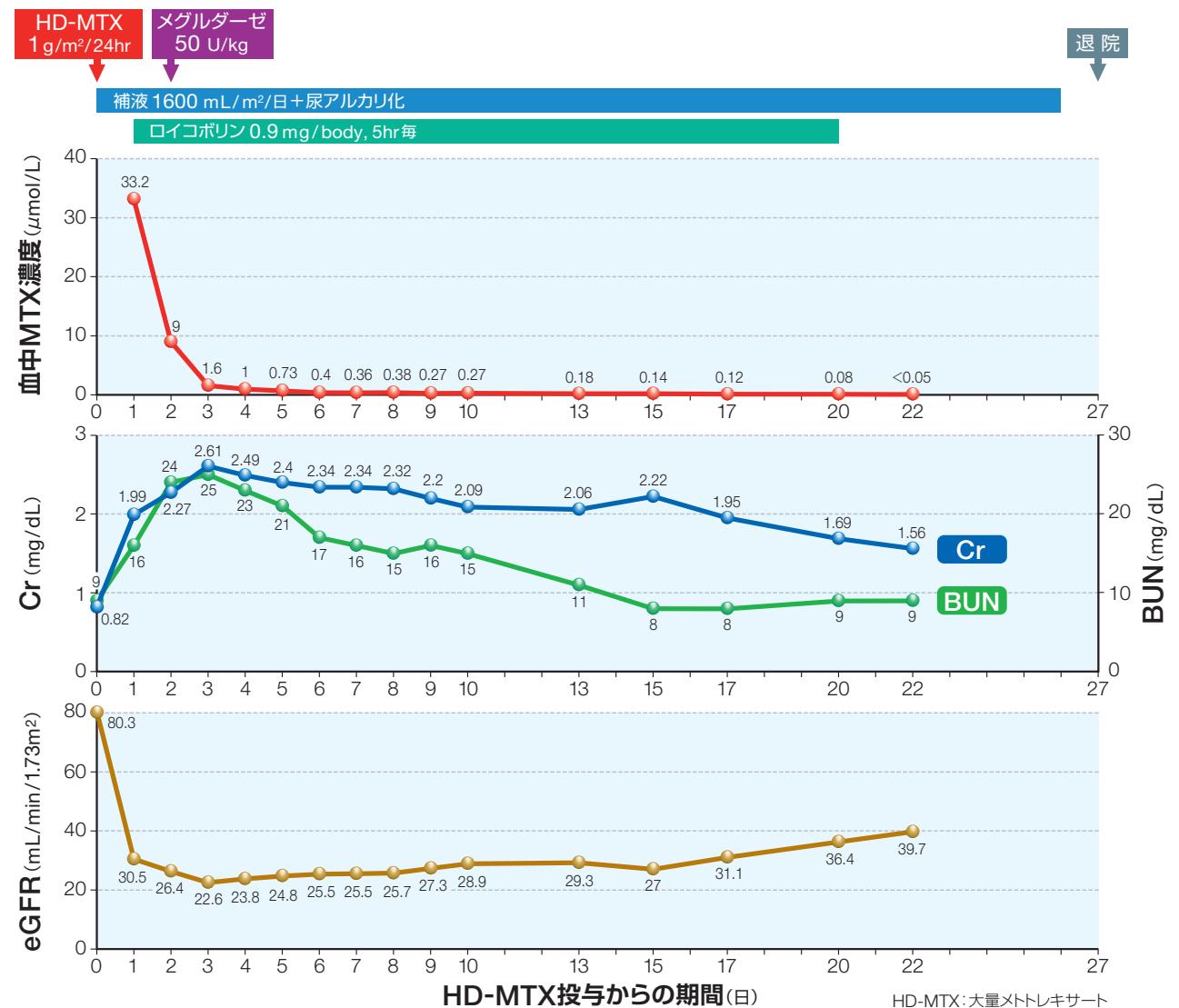
Case1 急性リンパ性白血病(ALL) (40歳代、男性)

症例提供: 笠原 秀範 先生 (大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 [学部内講師])

患者背景

年代 / 性別	40歳代 / 男性	既往歴	なし
身長 / 体重	175cm / 67kg	合併症	なし
原疾患	急性リンパ性白血病(ALL)		
原疾患への治療	Hyper-CVAD/MA療法		

投与状況と臨床経過



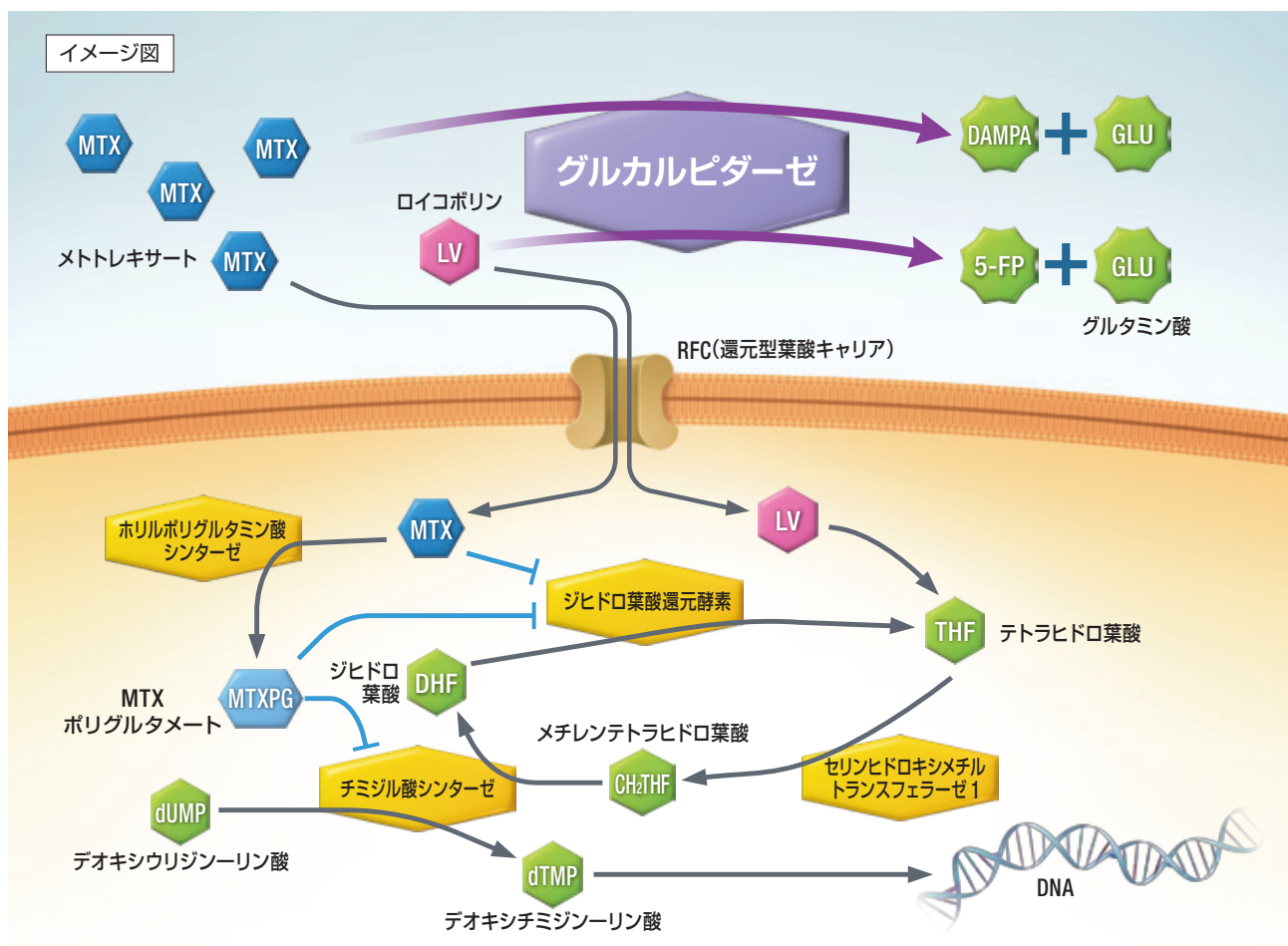
監修医コメント

40歳代、男性、ALL患者に対して、Hyper-CVAD/MA療法を実施した。MTX投与48時間後の血中MTX濃度は9 μmol/Lおよび血清Cr値上昇(0.82→2.27 mg/dL)を認め、メグルダーゼ電子添文に記載の投与基準を満たすと判断し、メグルダーゼ50 U/kgを投与した。メグルダーゼ投与24時間後の血中MTX濃度は1.6 μmol/L、投与18日後には0.1 μmol/L未満となったため、ロイコポリン投与を終了した。補液、尿のアルカリ化は退院日前日まで継続した。なお、メグルダーゼ投与に関連する有害事象は認めなかった。本症例はその後、同種造血幹細胞移植を行い、問題なく退院することができた。これはメグルダーゼによる救援の成果と考える。

本症例では、メグルダーゼ投与により速やかに血中のMTX濃度が低下することで有害事象が軽減でき、透析やロイコポリン等、他の支持療法の削減に繋がったことが示唆された。メグルダーゼが臨床で使用できるようになり、MTXの用量強度の維持や、治療の実施判断に対して積極的な方針を取りやすくなったと考える。一方で、本症例の様に、Cr値がベースラインの3倍を超えるような高度な腎障害を発症した症例においては、メグルダーゼを使用しても1回では血中濃度が消失せず、タイミングを失っていないでも腎機能障害等が完全に回復しない可能性があること、さらなる支持療法継続の必要性があることについては留意すべきである。メグルダーゼ使用後のMTXの再投与は可能な症例もあると考えるが、腎機能障害などの後遺症が残存している場合は、再度の排泄遅延を警戒して、MTXの再投与は実施せず、別治療へ移行することが望ましいと考える。

メグルダーゼ（グルカルピダーゼ）の作用機序

■メグルダーゼ（グルカルピダーゼ）は、細胞外MTXを加水分解することにより、血漿中MTX濃度を急速に低下させる^{1,2)}。



Ramsey LB, et al. Oncologist. 2018;23(1):52-61. より作成

**グルカルピダーゼは細胞外で作用し、
MTX濃度を急速に低下させる**

- MTXを、肝臓で代謝される不活性化代謝物であるDAMPAとグルタミン酸に変換する³⁾
- 細胞内には入らず、またBBBを通過しない¹⁾
- HDMTXの細胞内における抗腫瘍効果に影響しない³⁾
- HDMTX治療中の腎障害患者に、別のMTX排泄経路を提供する³⁾

ロイコボリンは細胞内で
MTXを中和する

- MTXによって減少したテトラヒドロ葉酸を供給^{1,4)}
- MTXを体外に排出する働きはない^{1,4)}
- 細胞内への輸送に対してMTXと競合する¹⁾
- MTXの濃度が高いと効果が低い¹⁾
- ロイコボリンの過剰投与は、次のHDMTXにおけるMTXの有効性に影響を与える可能性がある¹⁾

1) Ramsey LB, et al. *Oncologist*. 2018; 23(1):52-61. 2) Widemann BC, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3979-3986. 3) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_en.pdf] 4) Howard SC, et al. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482.

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

日本標準商品分類番号	
873929	
承認番号	30300AMX00455000
販売開始	2024年 1月

貯 法: 2～8℃で保存
有効期間: 5年

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)} 1,000U含有		
添加剤	1バイアル中 乳糖水和物 トロメタモール 酢酸亜鉛水和物 pH調節剤(塩酸)	10mg 0.6mg 0.002mg 適量	

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

4. 効能又は効果

メトトレキサート・ロイコポリン救療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 ロイコポリン救療療法及び支持療法(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	50μmol/L以上	
42時間	5μmol/L以上	1μmol/L以上
48時間	2μmol/L以上	0.4μmol/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50U/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1μmol/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ポリン救療療法を継続すること。また、ロイコポリン救療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 ロイコポ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 ロイコポリンの用法・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 ロイコポリン救療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。[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-N¹⁰-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]

12.2 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(1,000U)を日局生理食塩液1mLで溶解した液(濃度1,000U/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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

1 バイアル

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
TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702
URL https://www.ohara-ch.co.jp

※詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂に十分ご留意ください。2024年11月改訂(第3版)の電子添文に基づき作成