

メグルダーゼ投与の実際 Case report シリーズ③

監修

筑紫 聡先生

愛知県がんセンター 整形外科部 部長

荒川 歩先生

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長

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

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、DI頁をご参照ください。

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。

Case 1

骨肉腫、10歳代、女性

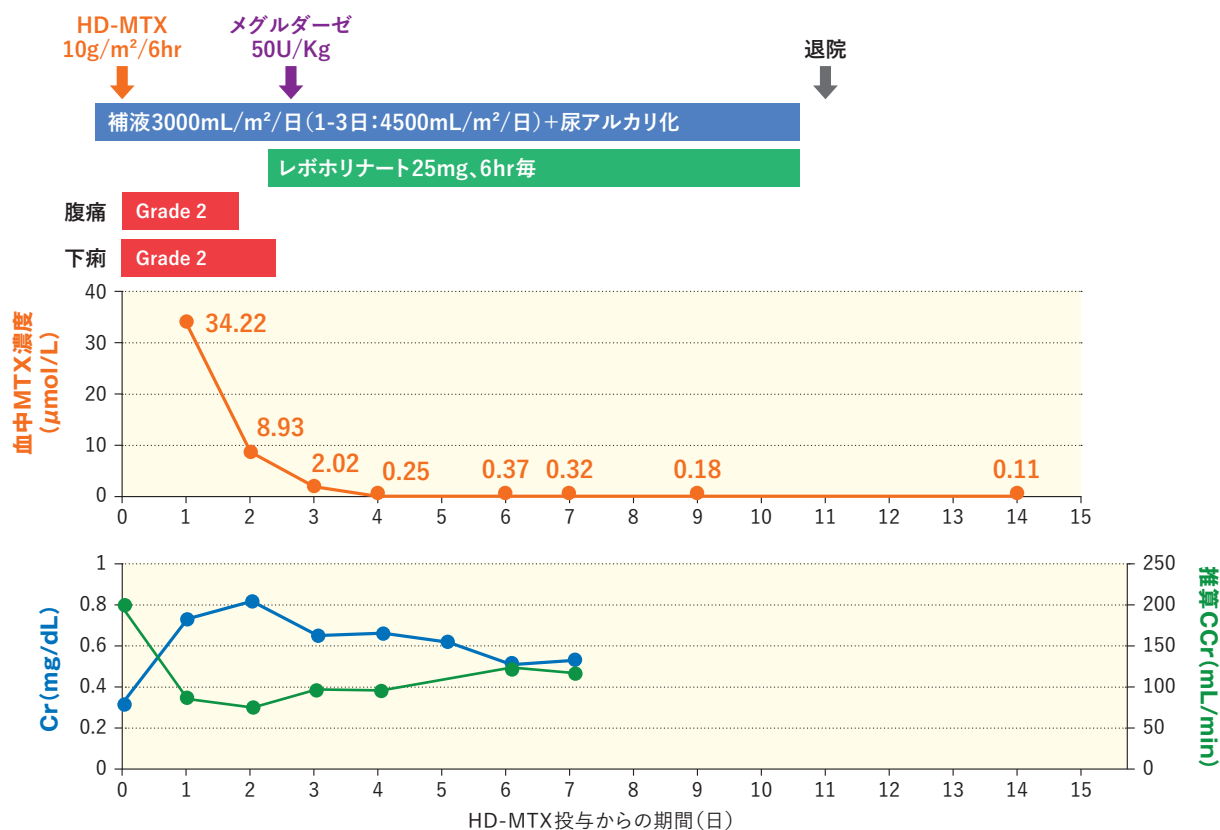
| 症例提供 | 筑紫聡先生 愛知県がんセンター 整形外科部 部長

● 患者背景

年代	10歳代	性別	女性
身長	160.0cm	体重	40.5kg
原疾患	骨肉腫		
原疾患への治療	術前化学療法として、HD-MTXを施行		
既往歴・合併症	なし		

HD-MTX療法:大量メトトレキサート

● 投与状況と臨床経過



監修医コメント

10歳代、女性、骨肉腫患者に対して、術前化学療法としてHD-MTXを投与した。サイクル3のHD-MTX投与48時間後、血中MTX濃度8.93μmol/L、Cr上昇(投与前0.31→0.82mg/dL)、推定CCr低下(投与前196.8→75.3mL/min)を認めたことから、翌日にメグルダーゼ50U/kgを投与した。血中MTX濃度は、メグルダーゼ投与2時間後で2.02μmol/L、24時間後で0.25μmol/L、11日後で0.11μmol/Lへ低下し、Cr値は、メグルダーゼ投与24時間後に0.66mg/dL、推定CCrは95.2mL/minと改善傾向を示した。本症例は、術前サイクル4のHD-MTXをスキップし、手術治療を実施した。術後のHD-MTXは、サイクル1-4では9g/m²、サイクル5-7では10g/m²を投与したが排泄遅延を認めず、スキップしたコースを追加して予定通り治療を完遂した。なお、メグルダーゼに起因する副作用は認められなかった。

本症例では、MTXの排泄遅延、ならびにCr上昇および推定CCr低下の推移から、急性腎障害も危惧されたが、メグルダーゼ投与により速やかなMTX濃度の低下が得られたため、回避することができた。MTX排泄遅延が発現した場合は、重篤な有害事象が発現する可能性があるため、メグルダーゼの早期投与を考慮すべきと考えられた。

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の電子添文をご参照ください。

Case 2

骨肉腫、10歳代、男性

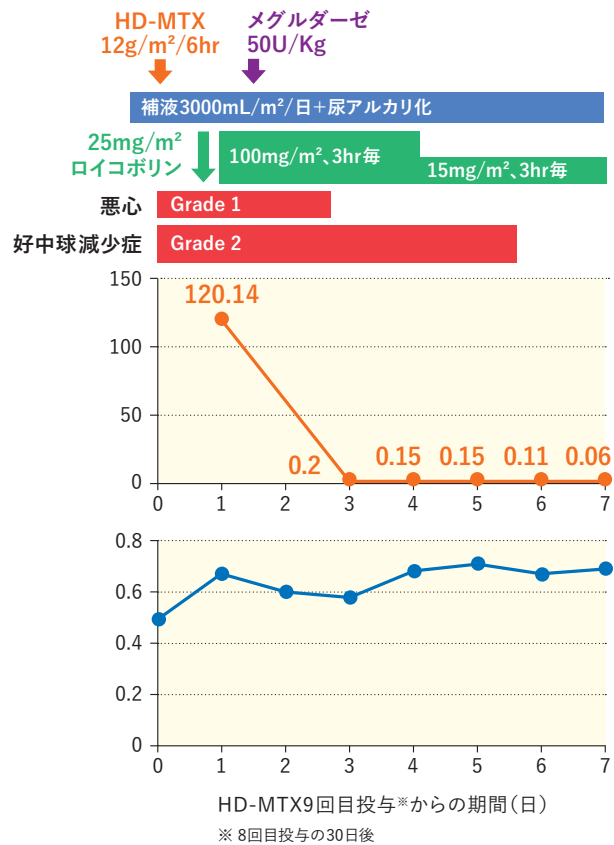
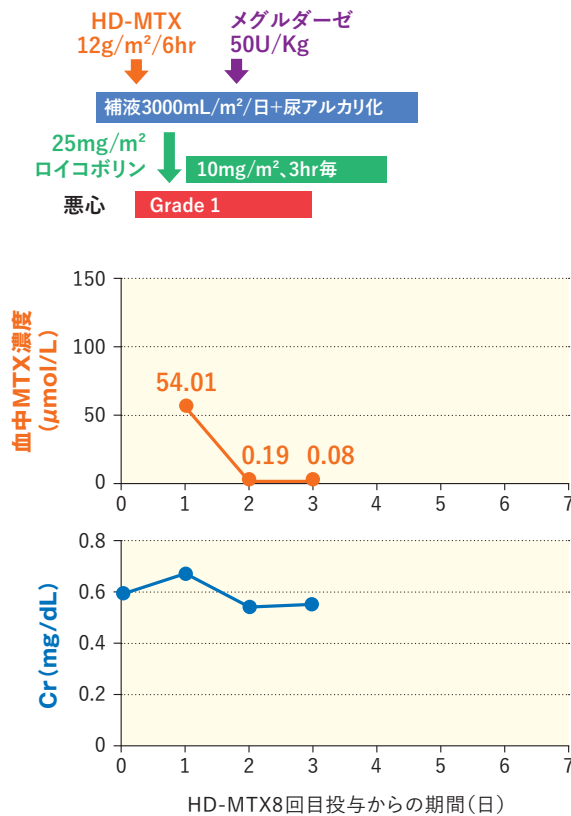
｜症例提供｜ 荒川歩先生 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長

● 患者背景

年代	10歳代	性別	男性
身長	149cm	体重	34.4kg
原疾患	骨肉腫		
原疾患への治療	人工骨頭置換術、MAP療法7サイクル施行		
既往歴	喘息	合併症	人工骨頭置換術後の歩行困難、貧血

MAP療法:大量メトトレキサート(HD-MTX)、ドキソルビン、シスプラチン

● 投与状況と臨床経過



監修医コメント

10歳代、男性、骨肉腫患者に対して、MAP療法を実施する中でHD-MTXを施行した。MTX排泄遅延は、サイクル7までは認められなかったが、サイクル8において、24時間後の血中MTX濃度が54.01μmol/Lとなったため、メグルダージェ50U/kgを投与した。メグルダージェ投与24時間後の血中MTX濃度は0.19μmol/L、48時間後には0.08μmol/Lとなったため、ロイコボリンは終了した。また、MTX排泄遅延に伴う悪心も回復した。さらに、サイクル9においても、24時間後の血中MTX濃度が120.14μmol/Lとなったため、メグルダージェ50U/kgを投与した。メグルダージェ投与48時間後の血中MTX濃度は0.20μmol/L、6日後には0.06μmol/Lとなったため、ロイコボリンは終了した。また、MTX排泄遅延に伴う悪心、好中球減少症も回復した。なお、メグルダージェに起因する副作用は認められなかった。本症例では、早期にメグルダージェを投与することで、MTX排泄遅延による重篤な有害事象や急性腎障害(AKI)の発現、透析を回避でき、次サイクルのHD-MTX継続が可能であった。また、次サイクルにおいてもメグルダージェを使用できる環境であったため、MTXを減量することなく投与した。結果的に、MTX排泄遅延が再発したが、メグルダージェの再投与により、血中MTX濃度は速やかに低下し、初回投与時同様、重篤な有害事象やAKIの発現、透析を回避できた。以降のHD-MTX投与は、2回連続でMTX排泄遅延が生じたため、投与量は12g/m²→10g/m²への減量を要したが、MAP療法で予定していたサイクル数は完遂できた。以上から、別サイクルでのメグルダージェ再投与を実施したが、メグルダージェの効果は減弱することなく血中MTX濃度は低下し、次治療の継続が可能となった。

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

貯 法: 2～8℃で保存
有効期間: 48箇月

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

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	

1 U: 37℃で1分間に反応液1mL中のメトトレキサート1μmol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	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。[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。

11.1.2 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。

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1月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成