

総合製品情報概要

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

◆ 目次

I. 開発の経緯	4
II. 特性	5
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	7
5. 効能又は効果に関する注意	7
6. 用法及び用量	7
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
11. 副作用	8
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	8
14. 適用上の注意	9
15. その他の注意	9
IV. 臨床成績	10
1. 国内第Ⅱ相試験(CPG2-PⅡ試験)	10
2. 国内第Ⅱ相試験(OP-07-001試験)	15
3. 海外コンパッショネートユース試験(PR001-CLN-006試験)	18

V. 薬物動態	26
1. 血中濃度	26
2. 特定の背景を有する患者	28
3. 薬物相互作用	29
VI. 薬効薬理	30
1. 作用機序	30
2. 非臨床試験	31
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	32
1. 安全性薬理試験	32
2. 毒性試験	33
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	35
IX. 製剤学的事項	35
X. 取扱い上の注意	36
XI. 包装	36
XII. 関連情報	36
XIII. 主要文献	37
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	38
XV. 略語等一覧	39

I. 開発の経緯

メグルダーゼ[®] [一般的名称: グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)]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る。グルカルピダーゼ(遺伝子組換え) [以下、グルカルピダーゼ] は葉酸アナログであるメトレキサート(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-N¹⁰-methylpteroic acid(DAMPA) 及びグルタミン酸を生成する作用を有する。

骨肉腫細胞等の腫瘍細胞では細胞増殖抑制作用を有するMTXを細胞内に能動的に取り込む機構が欠落している。メトレキサート・ロイコボリン救援療法(MTX・LV救援療法)は、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れ、一定時間後にMTXの解毒剤であるロイコボリン(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。このMTX・LV救援療法では、低用量MTXでは効果のみられなかつた腫瘍に対しても高い抗腫瘍効果が得られる。

MTX・LV救援療法では、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。その結果、様々な臓器が高濃度のMTXに長期間曝露されることにより腎臓以外の臓器にも障害が引き起こされる。

MTX中毒の対処法には支持療法(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、MTX・LV救援療法に伴う重篤で致死的なMTX中毒が発現することがある。また、LV濃度は正常組織細胞への輸送でMTXより有利に競合できるだけの高い濃度でなければならず、血中MTX濃度が高い場合にはLVの解毒作用は強くない¹⁾ことや血液浄化療法によるMTXの除去に関する効果を評価するデータがない²⁾ことから、上昇した血中MTX濃度を低下させる対処法が求められていた。

メグルダーゼ[®]はMTXを加水分解する酵素製剤であり、海外コンパッショネットユース試験(PR001-CLN-006試験)では、静脈内投与により血中MTX濃度を速やかに低下させる効果が確認されたため、米国でBTG International Inc.により承認申請が行われ、2012年1月に承認された。現在の効能又は効果は「腎機能障害によりメトレキサートのクリアランスが低下(血漿中メトレキサート濃度がメトレキサート用量に特異的なメトレキサートの平均消失曲線から2標準偏差を超えて)した成人及び小児患者の中毒域の血漿中メトレキサート濃度(>1μmol/L)の低下」である。

国内では医師主導治験2試験が実施され、国内第I相試験(CPG2-PI試験)では健康成人男性を対象として安全性及び薬物動態を評価した。国内第II相試験(CPG2-PⅡ試験)は、MTX・LV救援療法後にMTX排泄遅延が認められる患者を対象としてMTX低減効果を評価した。更に、CPG2-PⅡ試験の結果の類似性を確認するため、CPG2-PⅡ試験と同様の対象を患者として国内第II相試験(OP-07-001試験)を実施した。

以上の臨床試験データに基づき、製造販売承認申請を行い、2021年9月、以下の内容にて承認された。

メグルダーゼ[®] 静注用1000

4. 効能又は効果 : メトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトレキサート排泄遅延時の解毒

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。

II. 特性

- 1 メグルダーゼ®[一般的な名称: グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)]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個から構成されるタンパク質である。

2 グルカルピダーゼは、MTXのカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解することにより、血中のMTX濃度を低下させると考えられている(p.30,31)。

3 MTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた成人及び小児患者15例を対象とした国内第Ⅱ相試験(CPG2-PⅡ試験)において、主解析対象集団13例の主要評価項目であるCIR(Clinically Important Reduction) *1達成割合(95%CI)は76.9(46.2-95.0)%であった(p.10~14)。

*1 CPG2-PⅡ試験におけるCIRの定義: メグルダーゼ®投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L未満

4 CPG2-PⅡ試験の血漿中MTX濃度低下率との類似性を確認するため、MTX・LV救援療法施行後にMTX排泄遅延が認められた患者4例を対象とした国内第Ⅱ相試験(OP-07-001試験)において、主要評価項目であるメグルダーゼ®投与開始後20分の血漿中MTX濃度(中央測定)の低下率(平均値±S.D.)は98.85±0.28%であった(p.15~17)。

5 MTX・LV救援療法による腎毒性及びMTX排泄遅延が認められた患者149例を対象とした海外コンパッショネットユース試験(PR001-CLN-006試験)において、血漿中MTX濃度を中央測定した27例の主要評価項目であるCIR*2達成割合(95%CI)は51.9(34.0-69.3)%であった(p.18~24)。

*2 PR001-CLN-006試験におけるCIRの定義: メグルダーゼ®投与8日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L以下

※特性5の臨床成績には一部国内で承認されている用法及び用量とは異なる成績が含まれる。

6 重大な副作用としてアナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。主な副作用は、血中ビリルビン増加である。詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

メグルダーゼ®静注用1000

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 $1\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上の中は、初回と同じ用法及び用量で追加投与することができる。

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年11月改訂(第3版)の電子添文に基づき作成

2. 禁忌

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 10mg トロメタモール 0.6mg 酢酸亜鉛水和物 0.002mg pH調節剤(塩酸) 適量	

1U:37°C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技術を用いて產生される。

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バイアルに臼局生理食塩液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. 効能又は効果に関する注意

- 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。
- 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

- 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。[IV. 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

- 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。
 - 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]
 - 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。
 - 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。
- 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。

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊娠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³⁾。[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レキサート濃度測定への干渉

本剤がメ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レキサート濃度の測定を干渉し、その結果、血中メトレキサート濃度が過大評価される可能性がある⁴⁾。[8.1.2 参照]

12.2 本剤の血中メトレキサート濃度測定への影響

本剤投与後の血中メ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、本剤によるメトレキサートの加水分解反応が停止せず、血中メ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°C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產生が報告されている⁵⁻⁹⁾。

V. 臨床成績

1. 国内第Ⅱ相試験(CPG2-PⅡ試験) (単群、非盲検、多施設共同試験、2012-2016年)⁵⁾

5) 承認時評価資料：国内第Ⅱ相試験(CPG2-PⅡ試験)

【目 的】 日本人の小児・成人でのMTX排泄遅延時の高MTX血症に対するメグルダーゼ[®]のMTX低減効果を評価する。

【対 象】 MTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた成人及び小児患者15例
 ・最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)：主解析対象集団13例⁶⁾、副次解析対象集団14例⁶⁾
 ・薬物動態解析対象集団：15例 ・安全性解析対象集団：15例

*1 副次解析対象集団では2回の登録が行われた同一患者の2回目の1例が除外され、主解析対象集団では更にメグルダーゼ[®]投与前のベースラインでの血漿中MTX濃度が1μmol/L未満の1例が除外された

【方 法】 MTX²⁾投与終了から15時間以上経過後かつLV最終投与から2時間以上経過後に、メグルダーゼ[®]50U/kgを5分間かけて静脈内投与した。メグルダーゼ[®]投与2時間後からLVの投与³⁾を開始し、メグルダーゼ[®]初回投与後48時間の血中MTX濃度が1μmol/L以上の場合、初回投与50~52時間後を目安に、メグルダーゼ[®]を初回投与時と同じ用法及び用量で追加投与した⁴⁾。

*2 1g/m²以上

*3 LVの用法及び用量は、メグルダーゼ[®]投与48時間まではメグルダーゼ[®]投与前の血中MTX濃度に基づき決定した用法及び用量を継続することとされ、メグルダーゼ[®]投与48時間以降は、メグルダーゼ[®]投与後の各測定時点における血中MTX濃度に基づき決定することとされた

*4 大量補液、尿のアルカリ化、利尿剤の投与等の支持療法を実施することとされた



*5 体重の小数点1桁を四捨五入して50を乗じた値を投与量とし、1バイアル1,000Uを1mLの生理食塩水で溶解した後に投与量調整を行った

選択基準

・体表面積あたり一度に1g以上のMTXの投与後、髓液注射を除いてMTX投与はなく、MTX投与終了時から15時間以上が経過している。なお、MTXの投与にかけた時間は問わない。

・次のa.又はb.のいずれかを満たす患者が対象とされた。

なお、MTX・LV救援療法の標準的な管理手順として、MTX投与開始24、42、48及び72時間後の血中MTX濃度を基にLVの投与量が決定されることを踏まえ、CPG2-PⅡ試験では、採血時点が2時間早く設定された。

a. メグルダーゼ[®]の投与歴がなく、血中MTX濃度が次の①~④のいずれかを満たす患者：

- ① MTX投与開始22時間以降：50μmol/L以上
- ② MTX投与開始40時間以降：5μmol/L以上 or 1μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候あり
- ③ MTX投与開始46時間以降：2μmol/L以上 or 0.4μmol/L以上かつ急性腎障害の徴候あり
- ④ MTX投与開始70時間以降：0.1μmol/L以上 (MTX投与量：1~3.5g/m²の場合)
or 0.3μmol/L以上 (MTX投与量：3.5g/m²超の場合)

b. メグルダーゼ[®]の投与歴を有し、MTX投与開始22時間以降の血中MTX濃度が50μmol/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①又は②のいずれかを満たす場合と定義された。

① MTX投与開始12時間以降に血清クレアチニン値が右表における基準値上限以上、又はクレアチニンクリアランス若しくはGFR(糸球体濾過量)が70mL/min未満である。

② MTX投与前と比較して血清クレアチニン値が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。

・本試験参加について、患者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている

年齢	血清クレアチニン上限値	
	男性	女性
1歳以上2歳未満	0.6	0.6
2歳以上6歳未満	0.8	0.8
6歳以上10歳未満	0.9	0.9
10歳以上13歳未満	1.1	1
13歳以上16歳未満	1.5	1.2
16歳以上	1.7	1.2

除外基準

・MTX・LV救援療法開始日以降にMTXの排泄・代謝に影響する薬剤⁶⁾を併用しており、中止することが不能である

*6 ペニシリン系抗生剤、セファロス派リン系抗生剤、アミノグリコシド、テトラサイクリン系抗生剤、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)、ループ利尿剤、サイアザイド系利尿剤、プロペネシドなど

・グルカルピダーゼ若しくは添加剤(乳糖・トリス塩酸緩衝液)に過敏反応の既往あり。乳糖不耐症であるかどうかは問わない

【評価項目】 主要評価項目 : CIR(Clinically important reduction)*⁷達成割合

副次評価項目 : MTX関連有害事象*⁸の非発現割合、MTX関連有害事象(頻度、重症度など)、MTX-4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid(DAMPA)の血漿中濃度、有害事象の発現割合、副作用 など

*⁷ CIR : メグルダーゼ[®]投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L未満

*⁸ MTX関連有害事象 : 腎機能障害の進行、重症粘膜炎、発熱性好中球減少症、発熱、感染および寄生虫症

【解析計画】 有効性の解析はFASを対象に実施し、有害事象及び副作用の発現割合の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。主要評価項目については、ベースラインであるメグルダーゼ[®]投与前の直近の血漿中MTX濃度が1μmol/L以上の患者を対象として、メグルダーゼ[®]投与後のCIR達成割合を求めた。区間推定は、二項分布に基づく正確な方法を用いて、両側95%CIを算出した。なお、サブグループ解析である成人患者及び小児患者でのCIR達成割合は事前に規定されていた。

●患者背景、安全性解析対象集団

安全性解析対象集団のベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目		安全性解析対象集団(n=15)*
性別	男性	9 (60.0%)
	女性	6 (40.0%)
原疾患	骨肉腫	9 (60.0%)
	急性リンパ性白血病	3 (20.0%)
	非ホジキンリンパ腫	1 (6.7%)
	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (6.7%)
	小脳髄芽腫	1 (6.7%)
薬物アレルギー	なし	15 (100.0%)
年齢中央値、歳[範囲]		16.0 [1-75]
身長中央値、cm[範囲]		156.0 [78.5-177.5]
体重中央値、kg[範囲]		47.0 [10.7-78.1]
MTX排泄遅延診断時の血漿中MTX濃度中央値、μmol/L[範囲]		51.0 [1.02-692.3]
メグルダーゼ [®] 投与前の最終LV投与量中央値、mg/m ² [範囲]		15.5 [0.0-30.0]

* 副次解析対象集団では2回の登録が行われた同一患者の2回目の1例が除外され、主解析対象集団では更にメグルダーゼ[®]投与前のベースラインでの血漿中MTX濃度が1μmol/L未満の1例が除外された

IV. 臨床成績

● 有効性

■ CIR(Clinically important reduction)*1達成割合【主要評価項目、FAS：主解析対象集団】、成人患者及び小児患者でのCIR達成割合【サブグループ解析、FAS：主解析対象集団】

CIR達成割合(両側95%CI)は76.9(46.2-95.0)%であった。

また、成人患者及び小児患者それぞれにおけるCIR達成割合は以下の通りであった。

対象患者数 (n)	メグルダーゼ®投与後のMTX濃度の最大値		CIR達成割合(%) (両側95%CI)	閾値*2 (%, moving target design)
	1μmol/L未満 である患者数	1μmol/L以上 である患者数		
13*3	10	3	76.9 (46.2-95.0)	42.7
成人患者(サブグループ解析)				
5	5	0	—	—
小児患者(サブグループ解析)				
8	5	3	—	—

*1 CIR：メグルダーゼ®投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点による血漿中MTX濃度が1μmol/L未満

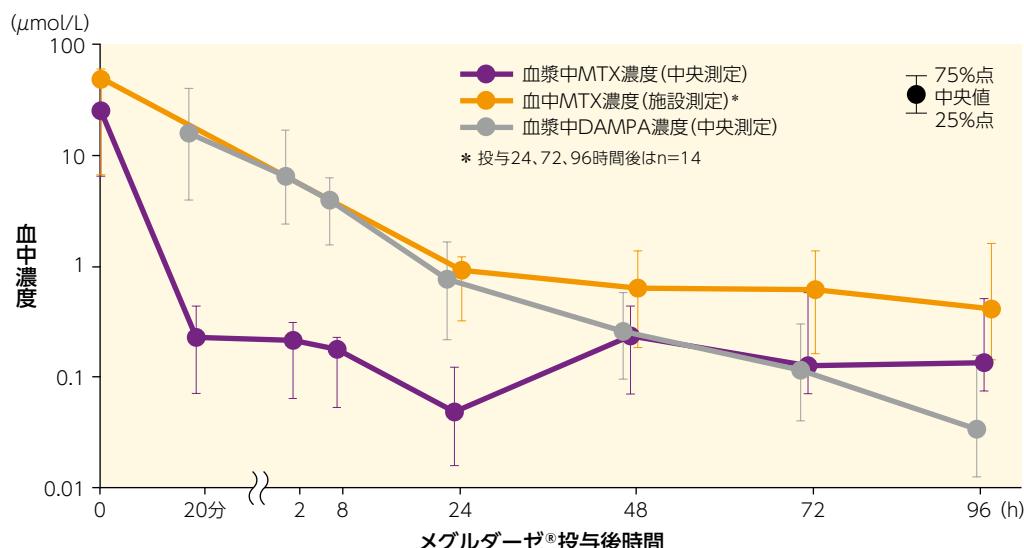
*2 メグルダーゼ®投与前の血漿中MTX濃度(中央測定)が100μmol/Lより高値の患者の閾値を15%、100μmol/L以下の患者の閾値を45%とし、実際にメグルダーゼ®を投与された患者におけるメグルダーゼ®投与前の血漿中MTX濃度(中央測定)を基に算出した併合閾値

*3 登録例15例から、2回の登録が行われた同一患者の2回目の1例及びメグルダーゼ®投与前のベースラインでの血漿中MTX濃度が1μmol/L未満の1例がそれぞれ除外された13例

● MTXとその代謝物(DAMPA)の薬物動態

■ 血漿中MTX濃度(中央測定)、血中MTX濃度(施設測定)*及び血漿中DAMPA濃度(中央測定) 【副次評価項目、薬物動態解析対象集団】

薬物動態解析対象集団15例において、メグルダーゼ®投与20分後の中央測定の血漿中MTX濃度中央値は1μmol/Lを下回った。メグルダーゼ®投与24時間後の中央測定の血漿中MTX濃度中央値は0.0485μmol/L、施設測定の血中MTX濃度中央値は0.940μmol/Lであった。



注) 施設測定(イムノアッセイ法)の血中MTX濃度にはDAMPAが干渉し、血中MTX濃度が過大評価される場合がある⁴⁾

メグルダーゼ®静注用1000電子添文(第3版) : 12. 臨床検査結果に及ぼす影響(一部抜粋)

12.1 イムノアッセイ法による血中メトレキサート濃度測定への干渉

本剤がメ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レキサート濃度の測定を干渉し、その結果、血中メトレキサート濃度が過大評価される可能性がある⁴⁾。[8. 1. 2 参照]

●抗体産生

■免疫原性評価(抗グルカルピダーゼ抗体)【安全性解析対象集団】

メグルダーゼ[®]投与前、投与1、3、及び6ヵ月後のグルカルピダーゼに対する抗体産生率は以下の通りであった。

グルカルピダーゼに対する抗体産生の有無

時点	抗体産生		抗体産生率、%(95%CI)
	なし	あり	
投与前	13	2	13.3 (1.7-40.5)
1ヵ月	10	5	33.3 (11.8-61.6)
3ヵ月	13	2	13.3 (1.7-40.5)
6ヵ月	11	2	15.4 (1.9-45.4)

●安全性

■MTX関連有害事象の非発現割合【副次評価項目、FAS：副次解析対象集団】

MTX関連有害事象(腎機能障害の進行、重症粘膜炎、発熱性好中球減少症、発熱、感染および寄生虫症)の非発現割合は14例中5例(35.7%)であった。

■MTX関連有害事象(頻度、重症度)【副次評価項目、FAS：副次解析対象集団】

MTX関連有害事象の発現割合は14例中9例(64.3%)であった。また、事象別MTX関連有害事象の発現状況は、以下の通りであった。

事象	有害事象 発現患者数	MTXと関連		MTXと関連のある有害事象の発現例数				
		なし	あり	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腎機能障害の進行*	8	—	8	—	—	—	—	—
重症粘膜炎	2	0	2	0	0	2	0	0
発熱性好中球減少症	4	0	4	0	0	3	1	0
発熱	6	0	6	3	3	0	0	0
感染および寄生虫症	1	0	1	1	0	0	0	0

* 腎機能障害の進行は、MTX関連ありの場合に判定され、また、Gradeが判定されない

MedDRA/J ver. 18.0、CTCAE v4.0-JCOG

IV. 臨床成績

● 安全性(続き)

■ 有害事象

有害事象は安全性解析対象集団15例中15例に計181件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は5例(33.3%、11件、内訳：血小板数減少3例、低カリウム血症2例、貧血2例、高血圧1例、白血球数減少1例、敗血症1例、好中球数減少1例[重複例あり])で、いずれもメグルダーゼ®との因果関係はないと判断された。投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

■ 主な有害事象(全Gradeで10%以上に発現した有害事象)

事象名	安全性解析対象集団(n=15)		事象名	安全性解析対象集団(n=15)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数	15 (100.0%)	13 (86.7%)	下痢	4 (26.7%)	1 (6.7%)
貧血	11 (73.3%)	9 (60.0%)	発熱	4 (26.7%)	0 (0.0%)
血小板数減少	9 (60.0%)	6 (40.0%)	低リン酸血症	4 (26.7%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	9 (60.0%)	0 (0.0%)	悪心	3 (20.0%)	1 (6.7%)
好中球数減少	8 (53.3%)	6 (40.0%)	便秘	3 (20.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	8 (53.3%)	5 (33.3%)	血中ビリルビン増加	3 (20.0%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	7 (46.7%)	1 (6.7%)	腹痛	2 (13.3%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	6 (40.0%)	4 (26.7%)	限局性浮腫	2 (13.3%)	0 (0.0%)
高血圧	6 (40.0%)	3 (20.0%)	尿中β2ミクログロブリン増加	2 (13.3%)	0 (0.0%)
嘔吐	5 (33.3%)	1 (6.7%)	食欲減退	2 (13.3%)	0 (0.0%)
口内炎	5 (33.3%)	1 (6.7%)	高カリウム血症	2 (13.3%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	5 (33.3%)	1 (6.7%)	頭痛	2 (13.3%)	0 (0.0%)
低カルシウム血症	5 (33.3%)	2 (13.3%)	咳嗽	2 (13.3%)	0 (0.0%)
体重減少	5 (33.3%)	0 (0.0%)	鼻出血	2 (13.3%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少症	4 (26.7%)	4 (26.7%)	しゃっくり	2 (13.3%)	0 (0.0%)

MedDRA/J ver. 18.0、CTCAE v4.0-JCOG

■ 副作用

副作用は、メグルダーゼ®が投与された15例中2例(13.3%)に認められ、過敏症及び血中ビリルビン増加が各1例(6.7%)であった。

2. 国内第II相試験(OP-07-001試験) (単群、非盲検、多施設共同試験、2020年)¹⁰⁾

10) 承認時評価資料: 国内第II相試験(OP-07-001試験)

【目的】 急性リンパ性白血病、骨肉腫、悪性リンパ腫等の治療において、MTX・LV救援療法時にMTXの排泄遅延が認められた患者を対象として、先行臨床試験(CPG2-II試験)の血漿中MTX濃度低下率との類似性を確認する。

【対象】 MTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた患者4例

- ・有効性解析対象集団 : 4例
- ・安全性解析対象集団 : 4例
- ・薬物動態解析対象集団 : 4例

【方法】 LV投与開始後2時間以上経過していることを確認し、メグルダーゼ[®]50U/kgを5分間かけて静脈内投与した。

<試験デザイン>

MTX・LV救援療法の施行により
MTX排泄遅延が認められた患者4例 → メグルダーゼ[®] 50U/kg
静脈内投与

選択基準

- ・本試験参加について、患者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている
- ・CPG2-II試験の選択基準を参考に設定した。

なお、MTX投与終了時から15時間以上が経過しており、施設測定による血中MTX濃度が次の基準①～④のいずれかを満たす患者が対象とされた。

- ① MTX投与開始22時間以降 : 50μmol/Lより高値
- ② MTX投与開始40時間以降 : 5μmol/Lより高値
- ③ MTX投与開始46時間以降 : 2μmol/Lより高値
- ④ MTX投与開始40時間以降 : 1μmol/Lより高値
かつ急性腎障害徵候^{*1}あり

*1 急性腎障害徵候とは、以下のいずれかを満たす

- ・MTX投与開始後の血清クレアチニン値が、施設における基準値の上限値より高値
- ・MTX投与開始後の血清クレアチニン値が、MTX投与開始前より1.5倍以上増加
- ・48時間以内に血清クレアチニン値が0.3mg/dL以上増加

除外基準

- ・添加剤(乳糖水和物、トロメタモール、酢酸亜鉛水和物及び塩酸)に過敏反応の既往あり。乳糖不耐症であるかどうかは問わない
- ・ループ利尿薬又はマンニトールを使用しており、投与中止不可
- ・腎障害等により、血液透析又は血漿交換を行っており、中止不可
- ・静脈内投与による大量MTX投与終了後に、投与経路に関わらずMTX投与歴あり
- ・メグルダーゼ[®]の投与歴あり
- ・重篤な心疾患あり
- ・妊娠、授乳婦、妊娠している可能性あり。若しくは観察期間中に男女共に避妊を行えない
- ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した

【評価項目】 主要評価項目 : メグルダーゼ[®]投与開始後20分の血漿中MTX濃度(中央測定)のメグルダーゼ[®]投与直前値からの低下率

副次評価項目 : メグルダーゼ[®]投与開始後2時間から96時間までの血漿中MTX濃度(中央測定)のメグルダーゼ[®]投与直前値からの低下率、血漿中MTX濃度の閾値(1μmol/L)まで低下する時間、CIR(Clinically important reduction)^{*2}達成の有無、血漿中4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpterioic acid(DAMPA)濃度の推移及び血中MTX濃度(施設測定及び中央測定)の推移

*2 CIR : メグルダーゼ[®]投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L以下

【解析計画】 主要評価項目は、有効性解析対象集団を対象に、メグルダーゼ[®]投与開始後20分の血漿中MTX濃度(中央測定)の低下率(片側90%CIの下限)を算出した。

IV. 臨床成績

●患者背景、安全性解析対象集団

安全性解析対象集団のベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目		解析対象集団(n=4)
性別	男性	3
	女性	1
診断名	急性リンパ性白血病	3
	非ホジキンリンパ腫	1
薬物アレルギー	なし	4
年齢中央値、歳		9.5
身長中央値、cm		127.1
体重中央値、kg		33.9
MTX排泄遅延診断時血中MTX濃度(施設内測定)、 $\mu\text{mol/L}$		2.6

●有効性

■メグルダーゼ[®]投与開始後20分の血漿中MTX濃度(中央測定)の メグルダーゼ[®]投与直前値からの低下率【主要評価項目、有効性解析対象集団】

血漿中MTX濃度の低下率は以下の通りであり、片側90%CIの下限値は98.62%であった。

患者数 (n)	血漿中MTX濃度の平均低下率、 %(平均値 \pm S.D.)	片側90%CIの下限値
4	98.85 \pm 0.28	98.62

■メグルダーゼ[®]投与開始後2時間から96時間までの血漿中MTX濃度(中央測定)の メグルダーゼ[®]投与直前値からの低下率【副次評価項目、有効性解析対象集団】

血漿中MTX濃度の低下率の推移は以下の通りであった。

投与開始後	血漿中MTX濃度の平均低下率、 %(平均値 \pm S.D.)	投与開始後	血漿中MTX濃度の平均低下率、 %(平均値 \pm S.D.)
2時間	98.99 \pm 0.34	48時間	95.91 \pm 1.13
8時間	99.06 \pm 0.45	72時間	93.67 \pm 2.05
24時間	97.82 \pm 1.41	96時間	92.34 \pm 3.83

■血漿中MTX濃度(中央測定)が閾値(1 $\mu\text{mol/L}$)まで低下する時間 【副次評価項目、有効性解析対象集団】

投与時刻から、血漿中MTX濃度が閾値(1 $\mu\text{mol/L}$)以下に低下するまでの推定時間の中央値[範囲]は、6.0 [5-12]分であった。

■CIR*達成の有無【副次評価項目、有効性解析対象集団】

メグルダーゼ[®]投与後の規定されている全ての採血時点(投与開始後20分、2、8、24、48、72及び96時間)において、4例中4例でCIRを達成した。

* CIR: メグルダーゼ[®]投与開始20分後から4日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1 $\mu\text{mol/L}$ 以下

患者数 (n)	メグルダーゼ [®] 投与後のMTX濃度の最大値	
	1 $\mu\text{mol/L}$ 以下である患者数	1 $\mu\text{mol/L}$ 超である患者数
4	4	0

●安全性

■有害事象

安全性解析対象集団4例中4例に計15件の有害事象が認められた。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

■主な有害事象

事象名	安全性解析対象集団(n=4)	
	全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数	4	4
好中球数減少	2	2
白血球数減少	2	1
発熱	2	0
貧血	1	1
低カリウム血症	1	1
高尿酸血症	1	0
不眠症	1	0
頭痛	1	0
口唇炎	1	0
下痢	1	0
口腔障害	1	0
血小板数減少	1	0

MedDRA/J ver. 22.1、CTCAE v5.0-JCOG

V. 臨床成績

海外コンパッショネットユース試験(PR001-CLN-006試験)は一部国内で承認されている用法及び用量とは異なる成績が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載します。

3. 海外コンパッショネットユース試験(PR001-CLN-006試験)

(単群、非盲検、多施設共同、コンパッショネットユース試験、海外データ、2004-2007年)¹¹⁾

11)承認時評価資料：海外コンパッショネットユース試験(PR001-CLN-006試験)

【目的】 メグルダーゼ[®]投与後の血漿中MTX濃度を評価することにより、有効性を確認するとともに、MTXの毒性が認められ、他の治療選択肢がない患者に、コンパッショネットユースとしてメグルダーゼ[®]を提供する。

【対象】 MTX・LV救援療法により腎毒性及びMTX排泄遅延が認められた患者149例

- ・中央測定MTX HPLC解析集団：27例
- ・施設内測定MTX解析集団：134例
- ・安全性解析対象集団：149例

【方法】 メグルダーゼ[®]投与直前の血漿中MTX濃度が100μmol/L以下の患者には、メグルダーゼ[®]を1回投与した。血漿中MTX濃度が100μmol/Lを超える患者には、メグルダーゼ[®]初回投与開始48時間後に2回目のメグルダーゼ[®]投与を行ってもよいこととした。なお、メグルダーゼ[®]の投与は50U/kgを5分間かけて静脈内投与した。



*1 患者は、メグルダーゼ[®]投与開始前からLVの静脈内投与を継続的に受けていることとした。LVの用法及び用量は、1,000mg/m²を6時間ごと、又は試験実施国における標準的な用法及び用量のいずれかであることとした。LVは、メグルダーゼ[®]投与の2時間前から投与2時間後までは投与しないこととした。メグルダーゼ[®]投与後は、LV 250mg/m²を6時間ごとに48時間まで静脈内投与することとした。その後は、施設内で測定した血漿中MTX濃度に基づき、LVの投与量を調節可とした

*2 2005年11月以降は、1回あたりのメグルダーゼ[®]の投与量の上限を体重に関わらず2,000Uとした

選択基準

MTX毒性の徴候及び症状が認められ、血漿中MTX濃度及び腎機能評価結果が以下の基準を満たす患者

・骨肉腫患者で、血漿中MTX濃度が次の①、②のいずれかを満たす患者：

- ① MTX投与開始から24時間後以降：50μmol/Lより高値
又はMTX投与開始から48時間後以降：5μmol/Lより高値
- ② MTX投与開始から12時間後以降：平均消失曲線の2標準偏差より高値かつ腎機能異常^{*3}あり

*3 血清クレアチニン(sCr)がMTX投与前のベースライン値から2倍を超えて上昇することと定義

・その他の患者で、血漿中MTX濃度が次の①、②のいずれかを満たす患者：

- ① MTX投与開始から42時間後以降：10μmol/Lより高値
- ② MTX投与開始から12時間後以降：平均消失曲線の2標準偏差より高値かつ腎機能異常^{*4}あり

*4 sCrが基準値上限の1.5倍を超える、又はクレアチニクリアランス(CrCl)が60mL/分未満であることと定義

除外基準 あらかじめ規定された除外基準はなし

※国内におけるメグルダーゼ[®]静注用1000の承認された用法及び用量は「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。」です。

※国内におけるロイコボリン[®]注3mgのメトトレキサート・ロイコボリン救援療法に対して承認された用法及び用量(抜粋)は「△メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりロイコボリンとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。【2024年11月現在】

【評価項目】 主要評価項目 : CIR(Clinically important reduction)^{*5}達成割合(中央測定)

副次評価項目 : 血漿中MTX濃度におけるベースラインからの変化率(中央測定、施設内測定)、2回目のメグルダーゼ[®]投与が血漿中MTX濃度に及ぼす効果(中央測定、施設内測定)、血漿中MTX濃度のリバウンド^{*6}(中央測定)、CIR達成割合(施設内測定)、メグルダーゼ[®]投与1日後又は2日後以降の血漿中MTX濃度が1μmol/L以下であった患者の割合(施設内測定)など

*5 CIR : メグルダーゼ[®]投与8日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L以下

*6 リバウンドの定義 : メグルダーゼ[®]投与後に血漿中MTX濃度が低下した後、ある時点の濃度が最低濃度の2倍を超えて上昇し、当該時点の濃度と最低濃度との差が1μmol/Lを超えること

【解析計画】 主要評価項目及び全ての副次評価項目について、記述統計量を算出した。主要評価項目である中央測定に基づくCIR達成割合については、CIRを達成した患者数、並びにCIR達成割合及びその95%CI(Newcombe and Altman法によるCI)を用いて要約した。中央測定 MTX HPLC解析集団での血漿中MTX濃度のリバウンドは、記述統計量を用いて要約した。また、施設内測定に基づくCIR達成割合を算出した。施設測定MTX解析集団でのメグルダーゼ[®]初回投与1日後以降及び2日後以降の血漿中MTX濃度が全て1μmol/L以下であった患者の割合を算出した。施設測定MTX解析集団での血漿中MTX濃度のベースラインからの変化率の経時的推移についても要約した。

IV. 臨床成績

●患者背景、安全性解析対象集団/中央測定MTX HPLC解析集団

安全性解析対象集団、中央測定MTX HPLC解析集団のベースライン時における患者背景は以下の通りであった。

項目	安全性解析対象集団 (n=149)	中央測定MTX HPLC解析集団 (n=27)
年齢中央値、歳[範囲]	18.0 [0-85]	16.0 [5-84]
年齢層、歳	12歳未満	3 (11.1%)
	12歳以上18歳未満	11 (40.7%)
	18歳以上65歳未満	9 (33.3%)
	65歳以上	4 (14.8%)
性別	男性	17 (63.0%)
	女性	10 (37.0%)
	不明	0
体重中央値、kg[範囲]	68.20 [3.5-155.4]	67.30 [24.8-119.0]
体表面積*1中央値、m ² [範囲]	1.78 [0.25-2.70]	1.76 [0.94-2.45]
診断名	骨肉腫	12 (44.4%)
	急性リンパ性白血病	3 (11.1%)
	非ホジキンリンパ腫	6 (22.2%)
	原発性中枢神経系リンパ腫	4 (14.8%)
	その他	2 (7.4%)
	不明	0
MTX	投与量中央値、g/m ²	5.00
	投与時間中央値、時間	4.0
	ベースラインの血漿中濃度 中央値、μmol/L(中央測定)	n=24
		37.09
	ベースラインの血漿中濃度 中央値、μmol/L(施設測定)	n=133
		27.30
LV投与*2	1日以上	n=114
		82 (71.9%)
	2日以上	n=93
		57 (61.3%)
救援療法を実施した患者	35 (23.5%)	8 (29.6%)
	血液透析	21 (14.1%)
	血液濾過	3 (2.0%)
	薬物治療	15 (10.1%)
	その他	1 (0.7%)

*1 体表面積の報告値が欠測していた場合は、Mosteller式を用いて算出した

*2 1日投与量1,200mg以上

メグルダーゼ®初回投与から3日以内の期間中、少なくとも1日又は2日分のLV投与データを有する患者を含む

●有効性

中央測定MTX HPLC解析集団27例における結果

■CIR^{*1}達成割合【主要評価項目】

27例中14例がCIRを達成し、CIR達成割合(95%CI^{*2})は51.9(34.0-69.3)%であった。

CIR達成例	中央測定MTX HPLC解析集団(n=27)
n(%[95%CI])	14(51.9[34.0-69.3]%)

*1 CIR: メグルダーゼ[®]投与8日後までのすべての採血時点で中央測定による血漿中MTX濃度が1μmol/L以下

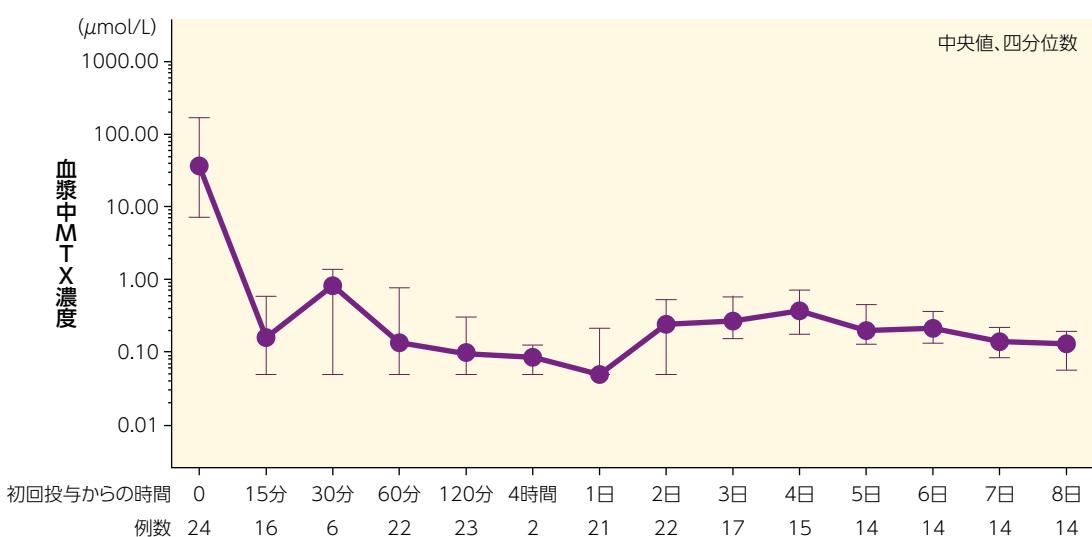
*2 Newcombe and Altman法によるCI

■血漿中MTX濃度におけるベースラインからの変化【副次評価項目】

血漿中MTX濃度(中央値、四分位数)の経時的推移は以下の通りであった。

ベースラインの中央値(37.09μmol/L)から初回投与15分後の中央値は0.16μmol/Lであり、血漿中MTX濃度のベースラインからの低下率(MTX低下率)の中央値は99.30%であった。

投与15分後以降(投与30分後から8日後まで)の全ての評価時点において、血漿中MTX濃度の中央値は1μmol/L未満であり、MTX低下率の中央値は97.34%以上であった。



V. 臨床成績

■ 血漿中MTX濃度のリバウンド^{*1}【副次評価項目】

27例中4例(14.8%)に血漿中MTX濃度のリバウンドが認められ、その詳細は以下の通りであった。

項目	中央測定MTX HPLC解析集団 (n=27)
リバウンドが認められた患者	4 (14.8%)
血漿中MTX濃度の最低値からの変化量 ^{*2} 中央値、 $\mu\text{mol}/\text{L}$ [範囲]	1.67 [1.439-2.492]
1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えて2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の患者	3 (11.1%)
2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えて5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の患者	1 (3.7%)
リバウンドまでの時間 ^{*3} の中央値、時間 [範囲]	56.13 [48.75-72.08]

*1 リバウンドの定義：メグルダーゼ[®]投与後に血漿中MTX濃度が低下した後、ある時点の濃度が最低濃度の2倍を超えて上昇し、当該時点の濃度と最低濃度との差が1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えること

*2 変化量は、メグルダーゼ[®]投与後の最低血漿中MTX濃度からの最高上昇量とした

*3 リバウンドまでの時間は、メグルダーゼ[®]初回投与からリバウンド基準に該当する血漿中MTX濃度が最初に認められるまでの時間とした

■ 2回目のメグルダーゼ[®]投与が血漿中MTX濃度に及ぼす効果【副次評価項目】

メグルダーゼ[®]投与直前の血漿中MTX濃度が100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ より高値だった患者のうち追加投与された6例を対象として、メグルダーゼ[®]初回投与48～49.5時間後に2回目の投与を行った。6例中4例(下表A～Dの患者)では2回目投与直前の血漿中MTX濃度が1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ より高値(範囲：2.025～3.295 $\mu\text{mol}/\text{L}$)であり、2回目のメグルダーゼ[®]投与による効果を評価することが可能であった。2回目投与後の初回評価時点でのMTX低下率の範囲は14.7～41.7%であったが、4例のいずれも、血漿中MTX濃度は依然として1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えていた。

患者	2回目の メグルダーゼ [®] 投与時間 ^{*1} (時間)	2回目投与前の 血漿中MTX濃度 ^{*2} ($\mu\text{mol}/\text{L}$) [測定から2回目投与までの時間 (時間)]	2回目投与後の 血漿中MTX濃度 ^{*3} ($\mu\text{mol}/\text{L}$) [2回目投与から測定までの時間 (時間)]	血漿中MTX濃度 の変化率(%)
A	49.5	3.288 [0.75]	1.883 [22.83]	-41.7
B	48.02	2.334 [23.65]	1.75 [0.18]	-25.0
C	48.3	2.025 [0.50]	1.643 [1.00]	-18.9
D	48.17	3.295 [0.25]	2.81 [0.33]	-14.7
E	48.23	<0.05 [0.00]	<0.05 [1.08]	0.0
F	48.0	0.406 [0.00]	0.476 [0.25]	+17.2

*1 メグルダーゼ[®]初回投与からの時間

*2 2回目のメグルダーゼ[®]投与前に測定された最後の血漿中MTX濃度

*3 2回目のメグルダーゼ[®]投与後に測定された最初の血漿中MTX濃度

施設内測定MTX解析集団134例における結果

■ CIR^{*1}達成割合【副次評価項目】

134例中62例がCIRを達成し、CIR達成割合(95%CI^{*2})は46.3(38.1-54.7)%であった。

CIR達成例	施設内測定MTX解析集団 (n=134)
n(%[95%CI])	62(46.3[38.1-54.7]%)

*1 CIR：メグルダーゼ[®]初回投与後の血漿中MTX濃度がすべて1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下

*2 Newcombe and Altman法によるCI

■メグルダーゼ[®]投与1日後又は2日後以降 血漿中MTX濃度が1μmol/L以下であった患者の割合【副次評価項目】

メグルダーゼ[®]投与後の施設内臨床検査室におけるMTX濃度測定はDAMPA*による干渉を受けることが予測されたため、メグルダーゼ[®]投与1日後以降の施設内測定による血漿中MTX濃度、並びにメグルダーゼ[®]投与2日後以降の施設内測定による血漿中MTX濃度が、全て1μmol/L以下であった患者の割合についても更に評価を実施した。

血漿中MTX濃度が1μmol/L以下であった患者	施設内測定MTX解析集団 (n=134)
メグルダーゼ [®] 投与1日後以降、n(%[95%CI])	70(52.2[43.8-60.5]%)
メグルダーゼ [®] 投与2日後以降、n(%[95%CI])	74(55.2[46.7-63.4]%)

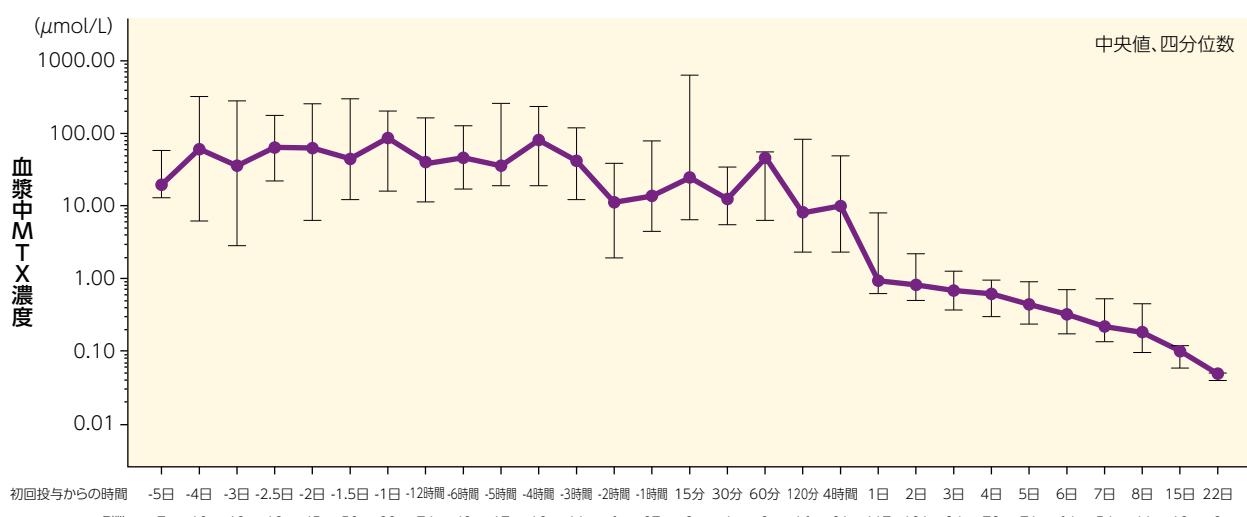
* DAMPA : 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid(MTX代謝物)

■血漿中MTX濃度におけるベースラインからの変化【副次評価項目】

血漿中MTX濃度(中央値、四分位数)の経時的推移は以下の通りであった。

ベースラインの中央値(27.30μmol/L)からメグルダーゼ[®]初回投与15分後、30分後、60分後、120分後及び4時間後の血漿中MTX濃度の中央値はそれぞれ25.00、12.63、44.90、8.15、9.79 μmol/Lであり、MTX低下率の中央値はそれぞれ70.45、0.00、64.49、78.57、86.19%であった。

初回投与1日後及び2日後の血漿中MTX濃度(施設内測定)^{注)}の中央値は1μmol/L未満であり、MTX低下率の中央値はそれぞれ92.19%、95.21%であった。その後の初回投与22日後までの全ての評価時点においても、血漿中MTX濃度(施設内測定)の中央値は1μmol/L未満に維持された。



注) 施設内測定(イムノアッセイ法)の血中MTX濃度にはDAMPAが干渉し、血中MTX濃度が過大評価される場合がある⁴⁾

■2回目のメグルダーゼ[®]投与が血漿中MTX濃度に及ぼす効果【副次評価項目】

施設内測定MTX解析集団において、2回目のメグルダーゼ[®]投与を受けた患者は29例であり、このうち26例では2回目投与前の血漿中MTX濃度が1μmol/Lを超えていた[範囲：2.1-1,205μmol/L]。

26例中25例では2回目投与後の初回評価時点で血漿中MTX濃度の低下が認められ、MTX低下率の範囲は2.0～91.7%であったが、25例中23例の血漿中MTX濃度は依然として1μmol/Lを超えていた。

メグルダーゼ[®]静注用1000電子添文(第3版)：12. 臨床検査結果に及ぼす影響(一部抜粋)

12.1 イムノアッセイ法による血中メトレキサート濃度測定への干渉

本剤がメ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レキサート濃度の測定を干渉し、その結果、血中メトレキサート濃度が過大評価される可能性がある⁴⁾。[8. 1. 2 参照]

V. 臨床成績

● 安全性

■ 有害事象

有害事象は安全性解析対象集団149例中131例(87.9%)に、Grade 3以上の事象は108例(72.5%)に発現した。重篤な有害事象は53例(35.6%)に認められ、投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象による死亡は18例(12.1%)に認められた。

■ 主な有害事象(全Grade、10%以上に認められた事象)

事象名	安全性解析対象集団(n=149)
	全Grade
有害事象発現例数	131 (87.9%)
腎障害	58 (38.9%)
嘔吐	44 (29.5%)
悪心	44 (29.5%)
口内炎	41 (27.5%)
下痢	25 (16.8%)

MedDRA ver. 13.0

■ 主なGrade 3以上の有害事象(5%以上に認められた事象)

事象名	安全性解析対象集団(n=149)
	Grade 3以上
有害事象発現例数	108 (72.5%)
腎障害	40 (26.8%)
嘔吐	15 (10.1%)
悪心	13 (8.7%)
口内炎	13 (8.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	10 (6.7%)
貧血	9 (6.0%)
好中球数異常	8 (5.4%)

MedDRA ver. 13.0, CTCAE v3.0

■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象

	安全性解析対象集団(n=149)
重篤な有害事象	腎障害11例、好中球数異常7例、好中球減少症5例、死亡5例、血小板障害3例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常2例、血小板数減少2例、白血球数減少2例、白血球減少症2例、白血球障害2例、神経系障害2例、傾眠2例、高尿酸血症2例、低カリウム血症2例、口内炎2例、低血压2例
投与中止に至った有害事象	なし
死亡に至った有害事象	死亡11例、悪性新生物進行3例、多臓器不全1例、エンテロコッカス検査陽性1例、好中球減少性敗血症1例、呼吸性アシドーシス1例、急性心筋梗塞1例、うつ血性心不全1例、敗血症1例、腎障害1例、限局性感染1例、骨髄毒性1例、粘膜の炎症1例、肺毒性1例、皮膚毒性1例

MedDRA ver. 13.0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

有効成分に関する
理化學的知見

製劑学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

又は販売業者の氏名
及び住所

略語等一覧

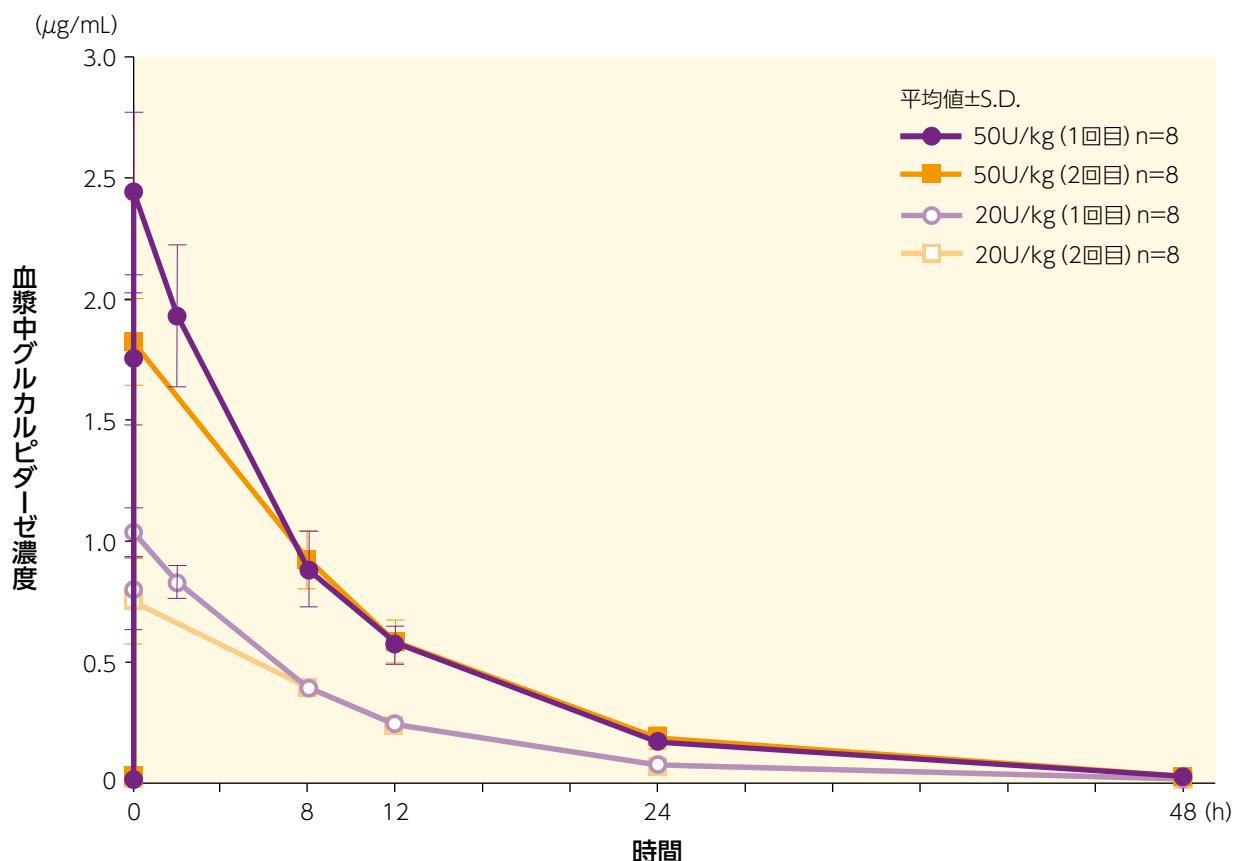
V. 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人⁶⁾

日本人健康成人16例にメグルダーゼ[®]20又は50U/kgを5分間かけて静脈内投与し、初回投与46～50時間後に、初回投与時と同一用量のメグルダーゼ[®]を5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

■ 血漿中グルカルピダーゼ濃度推移



■ グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

用量 (U/kg)	投与回数	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (μ g·h/mL)	CL_{tot} (mL/min)	$V_{d,ss}$ (mL)
50	1回目	2.43±0.336	7.25±0.41	22.4±3.42	4.70±0.92	2,490±430
	2回目	1.83±0.183	7.38±0.46	21.2±2.55	4.95±0.91	2,790±390
20	1回目	1.03±0.098	7.38±0.47	9.74±0.60	4.19±0.40	2,270±240
	2回目	0.75±0.179	7.45±0.58	8.71±0.72	4.71±0.62	2,690±580

平均値±S.D.

C_{max} ：最高血中濃度、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 AUC_{inf} ：投与から∞時間までの血中濃度一時間曲線下面積、

CL_{tot} ：全身クリアランス、 $V_{d,ss}$ ：定常状態での分布容積

※国内におけるメグルダーゼ[®]静注用1000の承認された用法及び用量は「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、初回と同じ用法及び用量で追加投与することができる。」です。

(2) MTX排泄遅延患者^{5,12)}

日本人のMTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた成人患者(15歳以上)8例に、メグルダーゼ[®]50U/kgを5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

■グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ(薬物動態解析患者)

患者数 (n)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (μ g·h/mL)	CL_{tot} (mL/min)	$V_{d,ss}$ (mL)
8	2.43±0.794	5.60±0.80	15.5±2.79	6.49±1.39	2,290±713

平均値±S.D.

V. 薬物動態

2. 特定の背景を有する患者

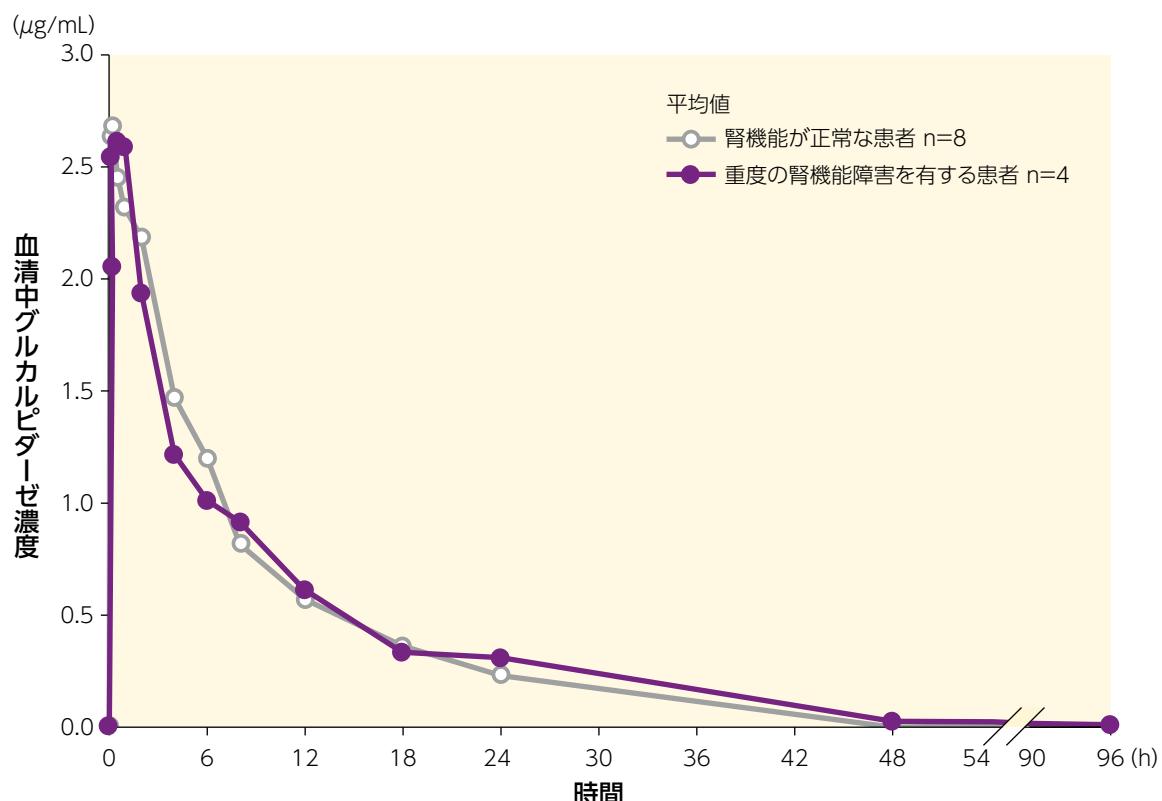
(1) 腎機能障害患者における成績(外国人データ)⁷⁾

メグルダーゼ[®]50U/kgを5分間かけて静脈内投与したとき、腎機能が正常^{*1}な患者(8例)に対する重度^{*2}の腎機能障害患者(4例)のグルカルピダーゼのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗平均値の比は、それぞれ0.931及び1.04であった。また、尿中に未変化体はほとんど検出されなかった。

*1 クレアチニクリアランス>80 mL/min

*2 クレアチニクリアランス<30 mL/min

■ 血清中グルカルピダーゼ濃度の推移(ELISA法)



■ グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ

患者数 (n)		C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
腎機能が正常な患者	8	3.08±0.843	9.00±3.180	23.4±6.85	7.51±1.57*	5.01±1.33*
重度の腎機能障害を有する患者	4	2.86±0.828	9.97±2.061	24.5±9.43	7.68±2.62*	6.14±3.12*

平均値±S.D.

C_{max}: 最高血中濃度、t_{1/2}: 消失半減期、AUC_{inf}: 投与から∞時間までの血中濃度一時間曲線下面積、CL_{tot}: 全身クリアランス

V_{d,ss}: 定常状態での分布容積

* CL_{tot}(mL/min/kg)及びV_{d,ss}(mL/kg)を各患者の体重で補正することにより算出

(2) 小児等における成績^{5,12)}

日本人のMTX・LV救援療法の施行によりMTX排泄遅延が認められた小児患者(15歳未満)7例に、メグルダーゼ[®]50U/kgを5分間かけて静脈内投与したときのグルカルピダーゼの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

■ グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ(薬物動態解析患者)

患者数(n)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{d,ss} (mL)
7	2.19±0.342	5.62±0.77	16.4±4.16	3.20±1.47	1,150±601

平均値±S.D.

3. 薬物相互作用¹³⁾

(6S)-LV、(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MeTHF)^{*1}及びプララトレキセート^{*2}はグルカルピダーゼの基質であることが示された。

■ (6S)-LV、5-MeTHF<in vitro>

MTX・LV療法の救援療法として使用されるLV及び代謝物である5-MeTHFは、グルカルピダーゼの競合的基質である(K_m^{*3}=120μM)^{14,15)}。ヒト血漿を用いた一連のin-vitro酵素反応試験でLV及び5-MeTHFの生物学的活性を有するS異性体の加水分解についての検討が行われた(PR001-NCL-PK008)。一連の試験で推定された比活性は、値の大きさの順序としては(6R)-LV<(6S)-LV<(6) L/S-5-MeTHF<MTXであった。

■ プララトレキセート<in vitro>

2005年4月に実施したPR001-CMC-rpt001試験において、K_mの平均値は25.4μmol/L、k_{cat}は1,808/秒であり、プララトレキセートはグルカルピダーゼの良好な基質である可能性が示された。しかしながら、MTX及びプララトレキセートはいずれも同様の作用機序を有するため、通常はメグルダーゼ[®]の投与を受けている患者に、プララトレキセートを併用しないと考えられる。

*1 LVの活性代謝物

*2 ペメトレキセドは葉酸代謝拮抗剤であり、シスプラチニとの併用による胸膜中皮腫の治療薬及び非小細胞肺癌の2次治療薬として承認されている

*3 K_m：ミカエリス定数

メグルダーゼ[®]静注用1000電子添文(第3版)：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。

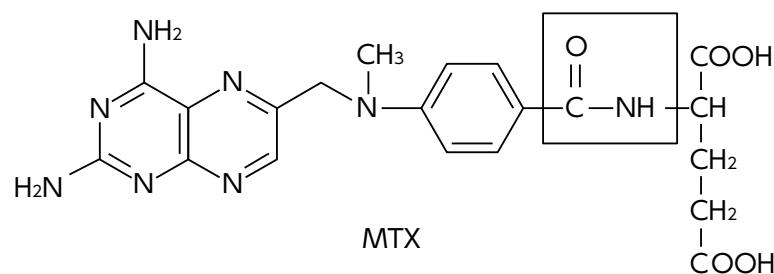
8.1.3 ロイコボリン救援療法の継続の要否は複数回の血中メトレキサート濃度の測定値に基づき判断すること。海外臨床試験において、本剤投与後に血中メトレキサート濃度が低下した後、再度上昇した例が報告されている。

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。

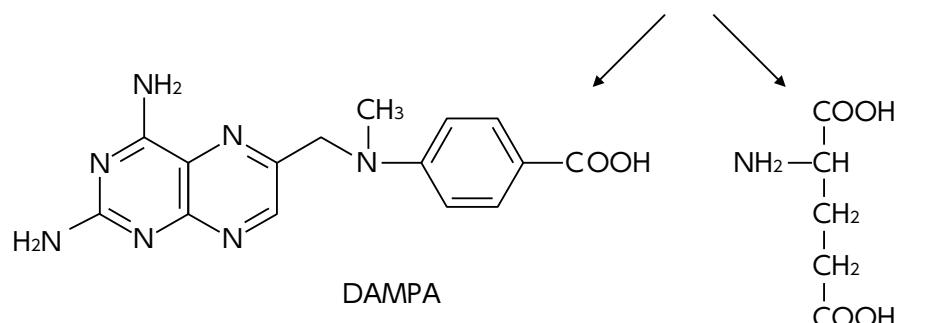
VI. 薬効薬理

1. 作用機序

グルカルピダーゼは、MTXのカルボキシ末端のグルタミン酸残基を加水分解することにより、血中のMTX濃度を低下させると考えられている¹⁶⁾。



グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)による加水分解



DAMPA : 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid (MTX代謝物)

2. 非臨床試験

■ 血中MTXに対する作用<サル>¹⁷⁾

MTXを静脈内投与したアカゲサルにおいて、グルカルピダーゼを静脈内投与することにより、血漿中のMTX濃度の低下が認められた。グルカルピダーゼ投与後15分までに全投与群で定量下限値未満(BLQ)となり、その後、グルカルピダーゼ投与後3時間までBLQであった。

■ グルカルピダーゼ投与前及び投与後3時間までの血漿中MTX濃度<サル>

測定時点	グルカルピダーゼ用量(U/kg)					
	1	1	1*1	5	15	50*2
	MTX濃度(μmol/L)					
MTX投与前	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ
MTX投与後2時間	25.35	19.63	17.24	28.09	22.51	27.79
MTX投与後3時間	19.87	19.75	15.70	25.35	24.71	22.48
MTX投与後5時間(MTX投与終了)	15.29	16.95	16.20	19.87	14.61	20.70
グルカルピダーゼ投与後5分	0.05	BLQ	0.06	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後15分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後30分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後45分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後1時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後2時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
グルカルピダーゼ投与後3時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

NA: 実施せず、BLQ: 定量下限値未満(<0.05 μmol/L)

*1 MTX投与速度が50mL/hではなく60mL/hであったため、投与が30分早く終了

*2 グルカルピダーゼ投与後14分で所見が認められた。

所見の詳細: 50U/kg投与群はグルカルピダーゼ投与後14分に反応がなくなり、散瞳が認められた。ラクトリングル液を投与したところ、直ちに反応性が回復したが、グルカルピダーゼ投与後1~2時間に症状が再発した。デキサメタゾン(0.5mg/kg)を静脈内投与したところ、不整脈が認められた。電解質の分析によりカルシウムの低値が確認されたため、カルシウムを静脈内投与した。翌朝には一般状態は正常に戻った。これらの状態変化がグルカルピダーゼ、MTX又はDAMPAのいずれによるものかの判定は困難であった。

方法: 雄性アカゲサル(11~16年齢、n=6)にMTX25mg/kg/hを1時間かけて静脈内投与し、その後5mg/kg/hを4時間かけて静脈内投与した。MTX投与終了後、グルカルピダーゼ1U/kg(3例)、5U/kg(1例)、又は15U/kg(1例)を約1分間かけて、さらに50U/kg(1例)を約5分間かけてそれぞれ静脈内投与した。

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験¹⁸⁾

(1) MTX又はDAMPAによる心血管系に及ぼす影響<ウサギ、イヌ>

動物種/系統	投与方法	投与量	被験物質	特記すべき所見
New Zealand Whiteウサギの摘出心 (雌7例/群)	ex vivo	0~250 $\mu\text{mol/L}$	DAMPA 及びMTX	DAMPAの血行動態パラメータについては、250 $\mu\text{mol/L}$ の曝露(15分、以下同様)により左室拡張期圧、左室収縮期圧、左室拡張末期圧の軽度な減少傾向が認められた。心電図及び電気生理学的パラメータについては0 $\mu\text{mol/L}$ と比較して、DAMPA 100~250 $\mu\text{mol/L}$ の曝露によりMAPD ₃₀ 、100 $\mu\text{mol/L}$ の曝露によりMAPD ₅₀ が軽度ではあるが有意に延長した($p<0.05$ 、Dunnett法)。なお、250 $\mu\text{mol/L}$ の灌流液中で沈殿が生じていた可能性があった。 MTXの血行動態パラメータについては、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上に曝露させた1例で心機能の低下が認められた。心電図及び電気生理学的パラメータについては、0 $\mu\text{mol/L}$ と比較して、MTX 100~250 $\mu\text{mol/L}$ の曝露によりQT間隔、250 $\mu\text{mol/L}$ の曝露によりMAPD ₉₀ が有意に短縮した($p<0.05$ 、Dunnett法)。 また、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上に曝露させた少数例で房室解離が認められた。
ビーグル犬 (雄2例、雌2例)	漸増静脈内	0、15、 30、60 mg/kg	DAMPA	一般状態は、DAMPA 15mg/kg投与時には投与後0.5時間に4例全てで粘膜退色が認められたが、30及び60mg/kg投与時では認められなかった。60mg/kg投与時には、投与後0.5時間以降に主に眼、鼻口部、耳又はそれらの周辺部で軽度から高度な赤変化が認められた。特に両眼又は片眼の強膜の赤変化は4例全てで認められた。また雄1例で右目の強膜の赤変化が投与後2日間持続した。他には雌2例に眼、鼻口部及び周辺の腫脹、その内1例に呼吸数増加などが認められた。血圧、心拍数及び心電図に関しては、有意な変化が認められたものの一過性又は明確な用量相関性が認められない変化であった。DAMPA濃度は、DAMPA投与完了後2時間では用量増加に伴って濃度が増加した。

DAMPA : 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid、MAPD_X : X%単相性活動電位持続時間

イヌを用いた14日間反復静脈内投与毒性試験において、メグルダーゼ[®]50、500又は2,500U/kg投与による心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、メグルダーゼ[®]投与による影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<ラット、イヌ>¹⁹⁾

単回投与毒性試験は実施していないが、ラット3日間反復投与毒性試験及びイヌ14日間反復投与毒性試験の初回投与の結果から、概略の致死量はラットで5,000U/kg/日超、イヌで2,500U/kg/日超と考えられた。

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量 (U/kg/日)	最大耐量(MTD)、所見
Crl:WI (GLX/BRL/Han) IGSBラット (雄雌各10例/群)	静脈内	初回投与	0.50、 5,000	MTD : >5,000U/kg/日 死亡例は認められなかった
ビーグル犬 (雄雌各3例/群)	静脈内	初回投与	0.50, 500、 2,500	MTD : >2,500U/kg/日 死亡例は認められなかった

(2) 反復投与毒性試験<ラット、イヌ>¹⁹⁾

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量 (U/kg/日)	無毒性量(NOAEL)又は 最大耐量(MTD)、所見
Crl:WI (GLX/BRL/Han) IGSBラット (雄雌各10例/群)	静脈内	3日間(1日1回) +10日間(回復期間)	0.50、 5,000	NOAEL : >5,000U/kg/日 死亡例は認められなかった 対照群と比較して投与4日目(投与初日を1日目とする)の50U/kg/日及び5,000U/kg/日の雄に体重増加量の抑制傾向
ビーグル犬 (雄雌各3例/群)	静脈内	間歇的に14日間(1日1回) 1、3、5、7、9、11、13日目 (500及び2,500U/kg/日は、雌の11日目と雄の13日目を除く)	0.50, 500、 2,500	NOAEL : >50U/kg/日 ・ 500U/kg/日 : 濕死が雄1例、雌3例 ・ 2,500U/kg/日 : 死亡が雄1例、 瀕死が雄雌各1例 【一般状態の変化】 赤変化(耳、腹部又は全身)、運動失調、 努力性呼吸、軟便又は水様便、肛門 部位からの赤い分泌物、虚脱、嘔吐、 流涎増加又は過剰な流涎

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施していない。グルカルピダーゼは組換えタンパク質であり、デオキシリボ核酸(DNA)、あるいは他の染色体物質と直接反応する可能性が極めて低いと考えられる。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない。グルカルピダーゼはMTXによる毒性発現に対する救済処置として短期間(単回)投与することを想定しており、慢性的に使用される薬剤でない。加えて、組換えタンパク質であり、遺伝毒性の懸念がないと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

グルカルピダーゼは催奇形性が認められているMTXを大量に投与し、その結果、予後不良で生命を脅かす疾患、且つ重篤な死亡リスクがある中毒症状を示した患者に使用されることから、生殖発生毒性試験は実施していない。

グルカルピダーゼによる生殖器への影響に関しては、ラット3日間反復投与毒性試験及びイヌ14日間反復投与毒性試験において、影響は認められないと考えられた¹⁹⁾。

ただし、グルカルピダーゼは薬理作用により葉酸を分解し、葉酸欠乏を生じる可能性があり、母体の葉酸が欠乏した場合、胎児の神経管閉鎖障害や無脳症が生じるとの報告がある³⁾。

(6) 局所刺激性試験<ラット、イヌ>¹⁹⁾

局所刺激性は、ラット3日間反復投与毒性試験及びイヌ14日間反復投与毒性試験の結果から評価した。ラット(50及び5,000U/kg/日)及びイヌ(50、500及び2,500U/kg/日)で、投与部位に認められた病理組織学的所見(炎症反応)は、対照群と全投与群との間に差が認められなかった。

以上から、グルカルピダーゼの局所刺激性はないと考えられた。

(7) その他の毒性試験

免疫原性試験<イヌ>¹⁹⁾

免疫原性は、イヌ用量漸増忍容性試験及びイヌ14日間反復投与毒性試験の結果から評価した。

イヌ用量漸増忍容性試験では、5回目投与後にあたる、投与17日目(雄)及び投与23日目(雌)に採取した標本で抗グルカルピダーゼ抗体陽性が認められた。同様に、イヌ14日間反復投与毒性試験でも、4回目投与の翌日にあたる投与8日目で少数に抗グルカルピダーゼ抗体の存在が認められ始め、6回目(500及び2,500U/kg/日)又は7回目(50U/kg/日)投与後にあたる投与15日目までに、グルカルピダーゼを投与した全例で抗グルカルピダーゼ抗体の存在が認められた。

以上から、複数回投与以降には、2試験の全例でグルカルピダーゼの免疫原性が認められた。

メグルダーゼ[®]静注用1000電子添文(第3版) : 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊娠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³⁾。

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。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見／IX. 製剤学的事項

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グルカルピダーゼ(遺伝子組換え)

Glucarpidase (Genetical Recombination)

分子式: C₃₆₇₀H₅₉₂₆N₁₀₁₄O₁₁₄₀S₁₂(2量体)

单量体 C₁₈₃₅H₂₉₆₃N₅₀₇O₅₇₀S₆

分子量: 82879.21(2量体)

单量体 41439.61

本質: 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個から構成されるタンパク質である。

IX. 製剤学的事項

製剤の安定性

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C、遮光	プロモブチルゴム栓及びガラスバイアル	60箇月	全ての試験結果が規格に適合した。
加速試験	25±2°C、60±5%RH、遮光		6箇月	6箇月まで保存した結果、不純物等の規格に不適となった。
光安定性試験	120万lx·hr以上の白色蛍光 及び 200W·hr/m ² 以上の近紫外線		—	遮光で保存した対照製剤と同様であった。

測定項目: 性状、純度試験、タンパク質含量、酵素活性等

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

理化的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

又は製造業者の氏名

略語等一覧

X. 取扱い上の注意／XI. 包装／XII. 関連情報

X. 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：2~8°Cで保存

有効期間：5年

XI. 包装

メグルダーゼ®静注用1000:1バイアル



(実寸大)

XII. 関連情報

承 認 番 号: 30300AMX00455000

承 認 年 月: 2021年9月

薬価基準収載年月: 2023年11月

販 売 開 始 年 月: 2024年1月

再審査期間満了年月: 2031年9月

- 承 認 条 件:
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。
 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。

XIII. 主要文献

XIII. 主要文献

- 1) Ramsey LB, et al. Oncologist. 2018; 23: 52-61.
- 2) 澤田真理子 他. 日児腎誌. 2011; 24: 74-82.
- 3) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書. 2014; 215-219.
- 4) Al-Turkmani MR, et al. Clin Chem. 2010; 56: 1792-1796.
- 5) 承認時評価資料：国内第II相試験(CPG2-PII試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.2)
- 6) 承認時評価資料：国内第I相試験(CPG2-PI試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1)
- 7) 承認時評価資料：海外薬物動態試験(PR001-CLN-005試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.5)
- 8) 承認時評価資料：海外拡大アクセス試験(PR001-CLN-016試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.4)
- 9) 承認時評価資料：海外第I相試験(PR001-CLN-017試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.7)
- 10) 承認時評価資料：国内第II相試験(OP-07-001試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.8)
- 11) 承認時評価資料：海外コンパッショネートユース試験(PR001-CLN-006試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.3)
- 12) 承認時評価資料：グルカルピダーゼの薬物動態パラメータ (2021年9月27日承認、審査報告書p.16)
- 13) 社内資料：グルカルピダーゼの基質 (2021年9月27日承認、CTD 2.7.2.3.3)
- 14) Sherwood RF, et al. Eur.J Biochem. 1985; 148: 447-453.
- 15) Widemann BC, et al. Oncologist. 2006; 11: 694-703.
- 16) 社内資料：非臨床試験の概要 (2021年9月27日承認、CTD 2.4.1)
- 17) 社内資料：雄性サルを用いた本剤投与後のMTX薬物動態試験(PR001-NCL-PK002試験) (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2.5,2.6.3.2)
- 18) 社内資料：DAMPAの安全性薬理試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.4)
- 19) 社内資料：毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性薬理試験

理化的性質の知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

又は販売業者の氏名

略語等一覧

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

大原薬品工業株式会社

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

電話：0120-419-363 FAX：03-6740-7702

URL : <https://www.ohara-ch.co.jp>

XV. 略語等一覧

XV. 略語等一覧

略語	英語	日本語
(6) L/S-5-MeTHF	L stereoisomer of 5-methyltetrahydrofolate	(6S)-5-メチルテトラヒドロ葉酸(ロイコボリンの活性代謝物)
(6R)-LV	D stereoisomer of leucovorin	ロイコボリンのD-立体異性体(ロイコボリンの不活性体)
(6S)-LV	L stereoisomer of leucovorin	ロイコボリンのL-立体異性体(ロイコボリンの活性体)
5-MeTHF	5-methyltetrahydrofolate	5-メチルテトラヒドロ葉酸(ロイコボリン活性代謝物)
7-OH-MTX	7-hydroxy-methotrexate	7-ヒドロキシ-メトトレキサート
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与から∞時間までの血中濃度一時間曲線下面積
AUC _{X-Y}	Area under the concentration-time curve from X to Y	投与X時間からY時間までの血中濃度一時間曲線下面積
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限値未満
CI	Confidence interval	信頼区間
CIR	Clinically important reduction	臨床的に重要な血漿中MTX濃度低下
CL	Clearance	クリアランス
CL _{tot}	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CPG2	Carboxypeptidase-G2	カルボキシペプチダーゼG2
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCAE vX.X-JCOG	Common Terminology Criteria for Adverse Events version X.X by Japan Clinical Oncology Group	有害事象共通用語規準 vX.X 日本語訳JCOG版
DAMPA	4-deoxy-4-amino-N ¹⁰ -methylpteroic acid	4-デオキシ-4-アミノ-N ¹⁰ -メチルピテロイン酸 (グルカルピダーゼによるメトトレキサート代謝物)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Km値	Michaelis constant	ミカエリス定数
LV	Leucovorin	ロイコボリン (一般名ホリナートカルシウム、別名ロイコボリンカルシウム)
MAPD _X	Monophasic action potential duration X%	X%単相性活動電位持続時間
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NA	Not applicable	該当せず
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
sCr	Serum creatinine	血清クレアチニン
S.D.	Standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	Time to half-life	消失半減期
V _{d,ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

MEGLUDASE®
for Intravenous Use 1000

URL : <https://megludase.jp>



大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15