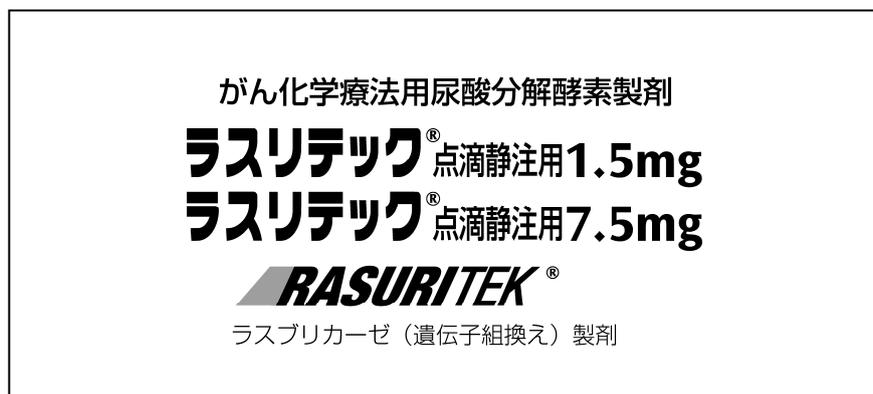


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成



剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ラスリテック [®] 点滴静注用1.5mg： 1バイアル中 ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）1.5mg ラスリテック [®] 点滴静注用7.5mg： 1バイアル中 ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）7.5mg
一般名	和名：ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Rasburicase (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2009年（平成21年）10月16日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2009年（平成21年）12月11日 発売年月日：2010年（平成22年）4月5日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2015年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名(命名法)	2	
(2) 洋名(命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) 電解質の濃度	7	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	
(5) その他	7	
3. 注射剤の調製法	7	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	
6. 溶解後の安定性	8	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	
8. 生物学的試験法	9	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	
14. その他	9	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	10	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	11	
(1) 臨床データパッケージ	11	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	13	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	14	
(5) 検証的試験	18	
1) 無作為化並行用量反応試験	18	
2) 比較試験	18	
3) 安全性試験	20	
4) 患者・病態別試験	20	
(6) 治療的使用	20	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	20	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	20	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21	
2. 薬理作用	21	
(1) 作用部位・作用機序	21	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	21	
(3) 作用発現時間・持続時間	23	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	24	
(1) 治療上有効な血中濃度	24	
(2) 最高血中濃度到達時間	24	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24	
(4) 中毒域	26	
(5) 食事・併用薬の影響	27	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	27	
2. 薬物速度論的パラメータ	27	
(1) コンパートメントモデル	27	
(2) 吸収速度定数	27	

(3) バイオアベイラビリティ	27	13. 過量投与	43
(4) 消失速度定数	27	14. 適用上の注意	44
(5) クリアランス	27	15. その他の注意	44
(6) 分布容積	27	16. その他	44
(7) 血漿蛋白結合率	27		
3. 吸収	28	IX. 非臨床試験に関する項目	
4. 分布	28	1. 薬理試験	45
(1) 血液-脳関門通過性	28	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に	
(2) 血液-胎盤関門通過性	28	関する項目」参照)	45
(3) 乳汁への移行性	28	(2) 副次的薬理試験	45
(4) 髄液への移行性	28	(3) 安全性薬理試験	45
(5) その他の組織への移行性	28	(4) その他の薬理試験	46
5. 代謝	29	2. 毒性試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	29	(1) 単回投与と毒性試験	47
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の		(2) 反復投与と毒性試験	47
分子種	29	(3) 生殖発生毒性試験	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29	(4) その他の特殊毒性	63
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29	X. 管理的事項に関する項目	
6. 排泄	29	1. 規制区分	65
(1) 排泄部位及び経路	29	2. 有効期間又は使用期限	65
(2) 排泄率	29	3. 貯法・保存条件	65
(3) 排泄速度	29	4. 薬剤取扱い上の注意点	65
7. 透析等による除去率	29	(1) 薬局での取り扱いについて	65
		(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意	
		すべき必須事項等)	65
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	65
1. 警告内容とその理由	30	6. 包装	65
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30	7. 容器の材質	65
3. 効能又は効果に関連する使用上の		8. 同一成分・同効薬	65
注意とその理由	31	9. 国際誕生年月日	66
4. 用法及び用量に関連する使用上の		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	66
注意とその理由	32	11. 薬価基準収載年月日	66
5. 慎重投与内容とその理由	32	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処		加等の年月日及びその内容	66
置方法	33	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
7. 相互作用	33	及びその内容	66
(1) 併用禁忌とその理由	33	14. 再審査期間	66
(2) 併用注意とその理由	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
8. 副作用	34	16. 各種コード	66
(1) 副作用の概要	34	17. 保険給付上の注意	66
(2) 重大な副作用と初期症状	34		
(3) その他の副作用	35	XI. 文献	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検		1. 引用文献	67
査値異常一覧	36	2. その他の参考文献	67
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手			
術の有無等背景別の副作用発現頻		XII. 参考資料	
度	41	1. 主な外国での発売状況	68
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び		2. 海外における臨床支援情報	70
試験法	41		
9. 高齢者への投与	42	XIII. 備考	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42	その他の関連資料	72
11. 小児等への投与	43		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラスリテック（一般名：ラスブリカーゼ（遺伝子組換え））は、1980年代、サノフィ社（フランス）において、*Aspergillus flavus* 由来の尿酸オキシダーゼ遺伝子を *Saccharomyces cerevisiae* 株に導入して発現させた、遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである。ラスリテックは新規の薬理作用として、尿酸を酸化し、アラントインと過酸化水素に分解することで、血中尿酸値を低下させる。海外においては、欧米を含む世界50ヵ国以上で既に承認を得ている。欧州においては2001年2月に承認を得た。また、米国においては2002年7月に小児患者に対する適応症の承認を得た。国内においては、成人及び小児の造血器腫瘍患者を対象とした臨床試験を実施し、海外臨床試験と同様の良好な血中尿酸値のコントロール（有効性）及び安全性を示す成績が得られ、造血器腫瘍患者の高尿酸血症の治療及び発症抑制に有用であることが示され、2009年10月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤は *Aspergillus flavus* 由来の尿酸オキシダーゼ遺伝子を *Saccharomyces cerevisiae* 株に導入して発現させた、遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである。分子量約34kDa の同一のサブユニット（C₁₅₂₃H₂₃₈₃N₄₁₇O₄₆₂S₇）からなる4量体のタンパクであり、各サブユニットは301個のアミノ酸残基からなる一本鎖のポリペプチドである。
- ・本剤は尿酸に直接作用する強力な尿酸酸化作用を持った新規の薬剤であり、尿酸を水溶性の高いアラントインに変換し、腎臓から容易に排泄させる。
- ・がん化学療法に伴う高尿酸血症に対して、投与後4時間で速やかに尿酸減少効果を示し、有効率は95%以上であった。
- ・本剤の投与により中和抗体が発現したとの報告があること、及び、初回使用（最大7日間）後に本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していないため、初回使用後に本剤を再度使用することは推奨しない。
- ・重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラスリテック®点滴静注用1.5mg

ラスリテック®点滴静注用7.5mg

(2) 洋名

Rasuritek® 1.5mg for I.V. Injection

Rasuritek® 7.5mg for I.V. Injection

(3) 名称の由来

一般名である Rasburicase（ラスブリカーゼ）、uric acid（尿酸）への作用、遺伝子組換えであるテクノロジー（technology）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Rasburicase（Genetical Recombination）（JAN）

rasburicase（r-INN）

(3) ステム

酵素：-ase

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

CH₃CO- Ser Ala Val Lys Ala Ala Arg Tyr Gly Lys Asp Asn Val Arg Val Tyr Lys Val His Lys 10 20
30 40
Asp Glu Lys Thr Gly Val Gln Thr Val Tyr Glu Met Thr Val Cys Val Leu Leu Glu Gly 60
50
Glu Ile Glu Thr Ser Tyr Thr Lys Ala Asp Asn Ser Val Ile Val Ala Thr Asp Ser Ile 80
70
Lys Asn Thr Ile Tyr Ile Thr Ala Lys Gln Asn Pro Val Thr Pro Pro Glu Leu Phe Gly 100
90
Ser Ile Leu Gly Thr His Phe Ile Glu Lys Tyr Asn His Ile His Ala Ala His Val Asn 120
110
Ile Val Cys His Arg Trp Thr Arg Met Asp Ile Asp Gly Lys Pro His Pro His Ser Phe 140
130
Ile Arg Asp Ser Glu Glu Lys Arg Asn Val Gln Val Asp Val Val Glu Gly Lys Gly Ile 160
150
Asp Ile Lys Ser Ser Leu Ser Gly Leu Thr Val Leu Lys Ser Thr Asn Ser Gln Phe Trp 180
170
Gly Phe Leu Arg Asp Glu Tyr Thr Thr Leu Lys Glu Thr Trp Asp Arg Ile Leu Ser Thr 200
190
Asp Val Asp Ala Thr Trp Gln Trp Lys Asn Phe Ser Gly Leu Gln Glu Val Arg Ser His 220
210
Val Pro Lys Phe Asp Ala Thr Trp Ala Thr Ala Arg Glu Val Thr Leu Lys Thr Phe Ala 240
230
Glu Asp Asn Ser Ala Ser Val Gln Ala Thr Met Tyr Lys Met Ala Glu Gln Ile Leu Ala 260
250
Arg Gln Gln Leu Ile Glu Thr Val Glu Tyr Ser Leu Pro Asn Lys His Tyr Phe Glu Ile 280
270
Asp Leu Ser Trp His Lys Gly Leu Gln Asn Thr Gly Lys Asn Ala Glu Val Phe Ala Pro 300
290
Gln Ser Asp Pro Asn Gly Leu Ile Lys Cys Thr Val Gly Arg Ser Ser Leu Lys Ser Lys
301
Leu

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅₂₃H₂₃₈₃N₄₁₇O₄₆₂S₇ (サブユニット)

分子量：34,151.19 (サブユニット)

5. 化学名(命名法)

日本名：尿酸オキシダーゼ

英名：Urate oxidase

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SR29142

7. CAS 登録番号

134774-45-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：7.7～8.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 有効成分の安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	口をシリコンシー ルしたガラス容器	5±3℃	12 ヶ月	安定であった。
加速試験		25±2℃/ 60±5%RH	6 ヶ月	目的物質関連物質及び目的 物質由来不純物の増加、目 的物質含量及び酵素活性の 減少が認められ、外観につ いても変化が認められた。
苛酷試験 (曝光試験)	ガラス製広口瓶	200 W・hr/m ² 、120 万 lx・hr		目的物質関連物質及び目的 物質由来不純物の増加、及 び目的物質含量の減少が認 められた。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

(1) ペプチドマップ法

トリプトシン分解によるペプチドマップ法

(2) 酵素活性

吸収分光光度分析法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1

剤形	用時添付溶解液で溶解して用いる凍結乾燥注射剤	
販売名	ラスリテック®点滴静注用 1.5mg	ラスリテック®点滴静注用 7.5mg
規格	1バイアル中 ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)1.5mg 含有	1バイアル中 ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)7.5mg 含有
性状	白色の凍結乾燥品であり、添付溶解液で溶解するとき、無色澄明又はわずかに混濁した液剤となる。	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：7.7～8.3（添付溶解液で溶解した液）

浸透圧比：約1（0.9%生理食塩液に対する比）

粘度：該当資料なし

比重：該当資料なし

安定な pH 域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素による置換が行われている

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ラスリテック®点滴静注用 1.5mg：1バイアル中にラスブリカーゼ（遺伝子組換え）1.5mg を含有する。

ラスリテック®点滴静注用 7.5mg：1バイアル中にラスブリカーゼ（遺伝子組換え）7.5mg を含有する。

(2) 添加物

表IV-2

	成分名	分量	
		1.5mg 製剤（3mL 容器）	7.5mg 製剤（10mL 容器）
添加物	D-マンニトール	10.6mg	53mg
	L-アラニン	15.9mg	79.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	12.6-14.3mg	63.0-71.5mg

IV. 製剤に関する項目

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

表IV－3. 添付溶解液成分・分量

	成分名	分量	
		1.5mg 製剤添付溶解液 (2mL容器)	7.5mg 製剤添付溶解液 (5mL容器)
添加物	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	1 アンプル 1.0mL 中に 1.0mg 含有	1アンプル5.0mL中に 5.0mg含有

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤 1 バイアルを添付溶解液 1 アンプルで溶解し、必要量を 50mL の生理食塩液で希釈する。月齢が 24 ヶ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を 10mL まで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないよう穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。生理食塩液と混和した後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、溶解及び希釈後にやむを得ず保存する場合には、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4. ラスリテック®点滴静注用1.5mgの安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラスバイアル + ゴム栓	5±3℃、遮光	36ヵ月	安定であった。
加速試験		25±2℃/60±5%RH 遮光	6ヵ月	安定であった。
苛酷試験 (曝光試験)		200W・hr/m ² 、120万lx・hr		目的物質由来不純物2及び目的物質 関連物質 B については、規格値の 上限を超えて増加した。

表IV-5. ラスリテック®点滴静注用7.5mgの安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラスバイアル + ゴム栓	5±3℃、遮光	36ヵ月	安定であった。
加速試験		25±2℃/60±5%RH 遮光	6ヵ月	6ヵ月目の水分含量値は、3ロット 中1ロットで規格値を上回る結果を 示した。

表IV-6. ラスリテック®点滴静注用1.5mg添付溶解液の安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラスアンプル	25±2℃/60%RH 遮光	48ヵ月	安定であった。
加速試験		40±2℃/75%RH 遮光	6ヵ月	安定であった。

表IV-7. ラスリテック®点滴静注用7.5mg添付溶解液の安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラスアンプル	25±2℃/60%RH 遮光	48ヵ月	安定であった。
加速試験		40±2℃/75%RH 遮光	6ヵ月	安定であった。

6. 溶解後の安定性

表IV-8. 溶解液及び投与液の安定性

試験溶液	保存形態	保存条件	保存期間	結果
溶解液 ¹⁾	ガラスバイアル	25℃	24時間	安定であった。
投与液 ²⁾	ポリエチレン製バッグ、又は ポリプロピレン製バッグ	5±3℃ 遮光	24時間	安定であった。

1) 溶解液：凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解した液

2) 投与液：溶解液を輸液バッグ入りの生理食塩液で希釈した液

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

なお、他の薬剤と混合して使用することは推奨できないことから、適用上の注意に設定した。

〔「Ⅷ. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照〕

【使用上の注意】抜粋

14. 適用上の注意

(1) 本剤は他の併用薬の点滴ラインとは別のラインで投与すること。なお、別のラインが使用できない場合は、本剤投与前に生理食塩液でラインを十分に洗浄すること。

(2) 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

酵素活性（吸収分光光度分析法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

がん化学療法に伴う高尿酸血症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。
2. がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

2. 用法及び用量

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

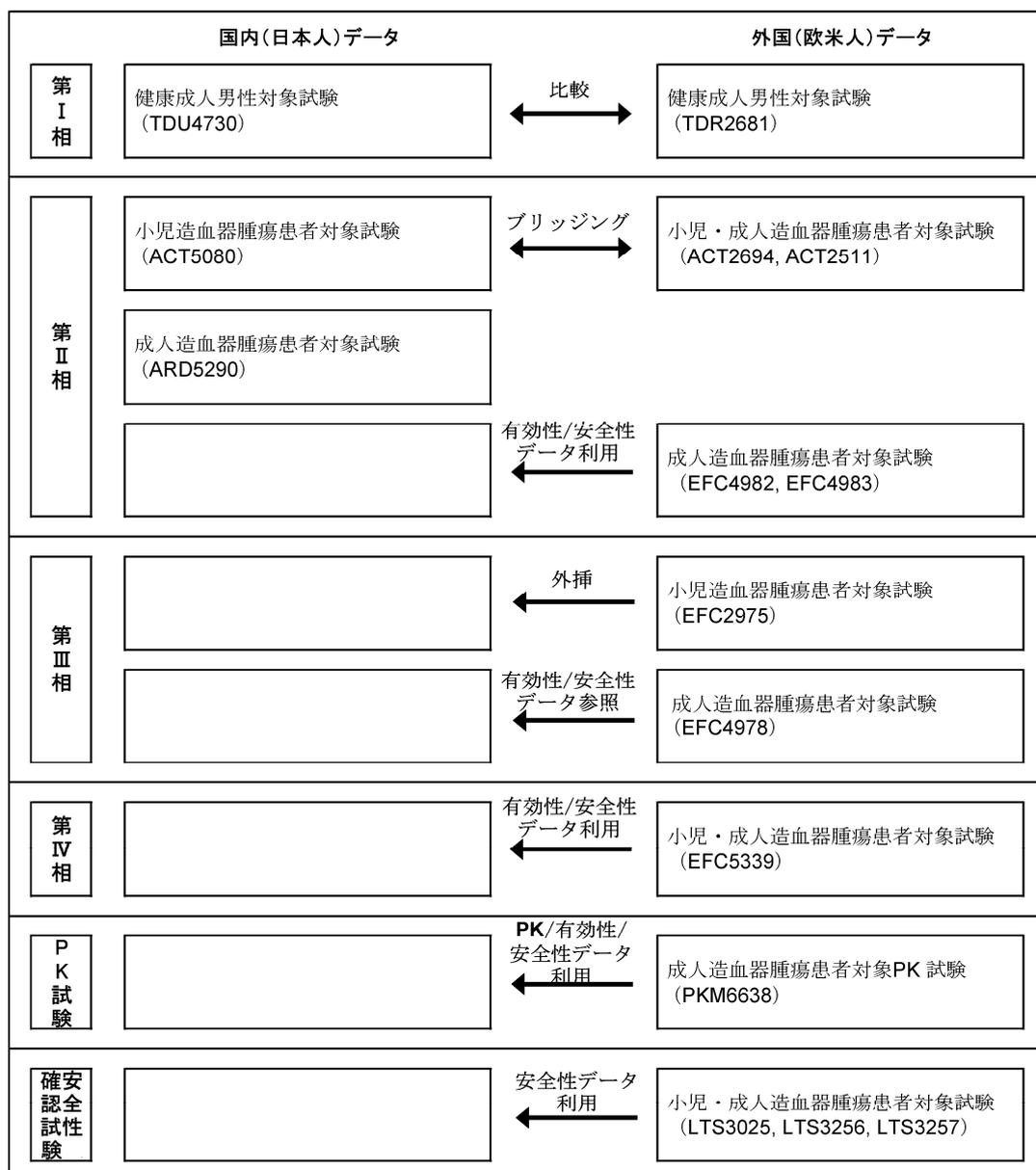
1. 本剤は、がん化学療法開始4～24時間前に投与を開始すること。
2. 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
3. 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。
4. 本剤の初回使用（最大7日間の投与）後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〔「VIII－6. 重要な基本的注意」の項参照〕〕
5. 注射液の調製法：本剤1バイアルを添付溶解液1アンプルで溶解し、必要量を50mLの生理食塩液で希釈する。月齢が24ヵ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を10mLまで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないように穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。〔「VIII－14. 適用上の注意」の項参照〕

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

今回の承認申請に用いた臨床試験データパッケージ概略図を図V-1に示す。承認申請臨床試験データパッケージには、有効性、安全性及び薬物動態の検討を行った本邦における小児患者を対象とした臨床試験（ACT5080）及び成人患者を対象とした臨床試験（ARD5290）に、海外臨床試験（ACT2694、ACT2511、EFC4982、EFC4983、EFC5339、PKM6638、LTS3025、LTS3256、LTS3257）及び薬物動態/薬力学を検討した健康成人を対象とした国内外の臨床試験（TDU4730、TDR2681）を加えた。また、本邦においては造血器腫瘍の腫瘍崩壊に伴う急性高尿酸血症の既承認治療薬剤が存在しないため、実薬を対照とした第Ⅲ相実薬対照比較試験の実施が困難であると考えたことから、海外における第Ⅲ相実薬対照比較試験（EFC2975）を外挿することとした。また、本邦での承認申請後に米国にて終了した臨床試験（EFC4978）については、申請後に追加提出した。



図V-1. 本邦における承認申請臨床試験データパッケージ概略図

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 成人患者

有効性評価試験の成人患者における有効率、投与前血漿中尿酸値、初回投与後4時間の血漿中尿酸値、初回投与後4時間の尿酸減少率を投与量別に表V-1に示す。

成人患者を対象とした臨床試験では、すべての試験において有効率が95%以上であった。

初回投与後4時間の尿酸減少率については、国内外いずれの臨床試験においても0.15mg/kg群及び0.20mg/kg群で大きな違いはなかったが、0.20mg/kg群の方がわずかに高い傾向にあった。なお、国内臨床試験(ARD5290)¹⁾において、0.20mg/kg群に無効例が1例存在したが、本症例は投与期間中に重篤な有害事象により治験を中止したため治験薬の5日間投与を満たせず、治験実施計画書の規定により無効と判定された症例であり、ラスブリカーゼ投与中の尿酸値は低値を維持していた。

表V-1. 有効性の結果(成人患者)

試験名	投与量 (mg/kg)	ポピュレーション解析	有効率 (n/N(%))	投与前血漿中 尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時 間の血漿中 尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時 間の尿酸減少 率(%)
国内データ						
ARD5290 ¹⁾	0.15	25	25/25 (100.0%)	5.20	0.33	-95.11
	0.20	25	24/25 (96.0%)	5.59	0.15	-97.65
海外データ						
ACT2511 ^{*2)}	0.15	17	16/16 (100.0%)	6.36	2.28	-77.85
ACT2694 ^{*3)}	0.20	2	1/1 (100.0%)	7.10	0.90	-86.78

[Ishizawa, K., et al. : Cancer Sci. 100(2) : 357-362, 2009]

[社内資料 : 小児・成人造血管腫瘍患者対象試験(ACT2511試験)]

[社内資料 : 小児・成人造血管腫瘍患者対象試験(ACT2694試験)]

2) 小児患者

有効性評価試験の小児患者における有効率、投与前血漿中尿酸値、初回投与後4時間の血漿中尿酸値、初回投与後4時間の尿酸減少率を投与量別に表V-2に示す。

小児患者を対象とした臨床試験では、すべての試験において有効率が90%以上であった。

なお、国内臨床試験(ACT5080)²⁾において、0.15mg/kg群に無効例が1例存在した。本症例は投与期間中に尿酸値が規定値まで下がらなかったため、治験実施計画書の規定により無効例と判定された。

初回投与後4時間の尿酸減少率は、ラスブリカーゼ0.20mg/kg群ではどの試験においても85%以上の減少を示した。国内臨床試験(ACT5080)²⁾では、0.20mg/kg群で高い傾向がみられたが、海外臨床試験では、0.15mg/kg群、0.20mg/kg群の用量群に差はなかった。また、アロプリノールとの第Ⅲ相比較対照試験(EFC2975)³⁾において、初回投与後4時間の尿酸減少率は、ラスブリカーゼ投与群で86.0%、アロプリノール投与群で11.8%であり、両群間に差がみられた。この結果は、ラスブリカーゼの作用機序から期待できる効果であり、アロプリノールと比べ、速効性のある薬剤であることが示された。

V. 治療に関する項目

表V-2. 有効性の結果（小児患者）

試験名	投与量 (mg/kg)	ポピュレーション解析	有効率 (n/N(%))	投与前血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の血漿中尿酸値 (mg/dL)	初回投与後4時間の尿酸減少率 (%)
国内データ						
ACT5080 ²⁾	0.15	15	14/15 (93.3%)	7.69	1.62	-84.79
	0.20	15	14/14 (100.0%)	6.61	0.61	-92.86
海外データ						
ACT2511 ^{*2)}	0.15	90	87/88 (98.9%)	4.60	0.48	-90.09
ACT2694 ^{*3)}	0.15	112	11/12 (91.7%)	6.94	2.23	-74.27
	0.20	117	101/106 (95.3%)	7.61	1.25	-86.00
EFC2975 ³⁾	0.20	27	21/23 (91.3%)	7.16	0.99	-86.00
	アロプリノール ^a	25	13/14 (92.9%)	6.39	5.68	-11.81
海外計	0.15	102	98/100 (98.0%)	4.88	0.70	-88.13
	0.20	144	122/129 (94.6%)	7.53	1.20	-86.00

a : アロプリノールは標準的な用量が投与された。

[Kikuchi, A., et al. : Int. J. Hematol. 90(4) : 492-500, 2009]

[Goldman, S.C., et al. : Blood 97(10) : 2998-3003, 2001]

[社内資料 : 小児・成人造血器腫瘍患者対象試験 (ACT2511試験)]

[社内資料 : 小児・成人造血器腫瘍患者対象試験 (ACT2694試験)]

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

1) 健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (TDU4730) *¹⁾

日本人国内健康成人男性を対象にラスブリカーゼを単回投与したときの安全性を検討した。ラスブリカーゼを0.05mg/kg、0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg の4用量で単回投与（30分間静脈内点滴投与）した結果、用量依存的に血漿中尿酸値の低下がみられた。いずれの用量においても忍容性は良好であった。

[社内資料 : 日本人健康成人単回静脈内投与試験 (TDU4730試験)]

2) 健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験 (TDR2681) *⁴⁾

外国人健康成人にラスブリカーゼを単回投与及び反復投与したときの安全性を検討した。単回投与期では、0.05mg/kg、0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg の4用量で、反復投与期では、0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg の3用量で1日1回、5日間、30分間静脈内点滴投与した。その結果、用量依存的に平均血漿中尿酸値の低下がみられ、高用量になると尿酸値もより早く減少した。いずれの用量においても忍容性は良好であった。

[社内資料 : 外国人健康成人被験者対象単回及び反復静脈内投与試験 (TDR2681 試験)]

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、ラスブリカーゼとして 0.2mg/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。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 成人造血管腫瘍患者対象試験（国内臨床試験 ARD5290）¹⁾

試験デザイン：多施設共同、オープン、並行群間、ランダム化試験

対象：悪性リンパ腫又は急性白血病患者

対象被験者数：50例（0.15mg/kg群：25例、0.20mg/kg群：25例）

投与期間：5日間

主な選択基準：18歳以上、75歳未満の男性又は女性、初発あるいは再発の初回寛解導入療法が予定されている患者等

主な除外基準：ラスブリカーゼ初回投与前72時間以内にアロプリノールの投与が実施又は予定されている患者等

投与方法：ラスブリカーゼ0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回、30分かけて5日間静脈内点滴投与する。初回投与後、4～24時間以内に化学療法を開始した。

主要評価項目：有効率：ラスブリカーゼを少なくとも1回投与された患者のうち、有効例であった患者の割合を百分率で算出する。

有効例とは、血漿中尿酸値が初回のラスブリカーゼ投与開始後48時間までにエンドポイント（7.5mg/dL以下）に達し、かつDay5投与開始後24時間まで維持する患者とする。なお、5日間の投与が完了しなかった患者は無効例として取り扱うこととした。

副次評価項目：血漿中尿酸濃度、血漿中尿酸AUC、腎機能、尿中アラントイン排泄量及び尿中アラントイン排泄速度

安全性評価項目：有害事象（AE）、臨床検査、バイタルサイン、心電図、抗ラスブリカーゼ抗体

結果：0.15mg/kg群、0.20mg/kg群とも急性白血病又は悪性リンパ腫患者においてラスブリカーゼは有効かつ安全であることより、治験実施計画書で定めた規定に基づき、日本人成人患者での至適用量は0.20mg/kgであると推定された。

A. 有効率

有効率は、0.15mg/kg群において100.0%（25例/25例）、0.20mg/kg群において96.0%（24例/25例）、全体で98.0%（49例/50例）であった。0.20mg/kg群において1例が重篤な有害事象（肝酵素上昇）により治験を中止し、5日間の治験薬投与を完遂できなかったため、治験実施計画書の規定により無効例と判定されたが、投与期間中は尿酸値を低値に維持していた。

B. 血漿中尿酸 AUC

血漿中尿酸 AUC₀₋₁₂₀は0.15mg/kg群では33.4mg・hr/dL、0.20mg/kg群では27.8mg・hr/dLであった。

C. 初回投与後4時間の尿酸抑制率

初回投与後4時間での尿酸抑制率は0.15mg/kg群では95.1%、0.20mg/kg群では97.7%であった。

D. 尿中アラントイン排泄量

尿中アラントイン量は投与前値と比較して著しく上昇しており、尿酸がラスブリカーゼにより分解されていることが示された。

E. 安全性

0.15mg/kg群と0.20mg/kg群とで安全性に大きな違いはみられなかった。

有害事象は、全症例において少なくとも1事象発現していた。発現頻度の高い有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症であった。有害事象により治験薬投与を中止した症例は0.20mg/kg群で1例のみであった。本症例は、重篤な有害事象（肝酵素上昇）によりラスブリカーゼ投与を中止した。重篤な有害事象は3例に発現した。1例は0.15mg/kg群で不安定狭心症、他2例は0.20mg/kg群で、1例は治験薬投与を中止した肝酵素上昇、もう1例は敗血症、敗血症性ショックがみられた。肝酵素上昇は、ラスブリカーゼとの因果関係ありと判断されたが、他の事象はラスブリカーゼとの因果関係なしと判断された。

[Ishizawa, K., et al. : Cancer Sci. 100(2) : 357-362, 2009]

V. 治療に関する項目

2) 小児造血器腫瘍患者対象試験 (国内臨床試験 ACT5080) ²⁾

試験デザイン：多施設共同、オープン、並行群間、ランダム化試験

対象：腫瘍崩壊症候群 (TLS) を起こす可能性の高い初発の造血器腫瘍患者 (小児)

対象被験者数：30例 (0.15mg/kg群：15例、0.20mg/kg群：15例)

投与期間：5日間

主な選択基準：年齢18歳未満、高尿酸血症を示す初発の造血器腫瘍患者 (尿酸値 > 7.5 mg/dL (13歳以上の患者)、尿酸値 > 6.5mg/dL (13歳未満の患者))、初回投与開始4時間後から24時間後までの間に初回寛解導入療法が予定されている患者等

主な除外基準：ラスブリカーゼ初回投与開始前72時間以内にアロプリノールの投与が実施又は予定されている患者。新生児のうち、出生体重2500g未満の低出生体重児、又は在胎期間37週未満で生まれた患者等

投与方法：ラスブリカーゼ0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回、30分±5分間かけて5日間静脈内点滴投与する。初回投与後、4～24時間以内に化学療法を開始した。

主要評価項目：有効率：ラスブリカーゼを少なくとも1回投与された患者のうち、有効例であった患者の割合を百分率で算出する。ただし、高尿酸血症以外の理由で5日間の投与を完了しなかった場合は、評価不能症例とし、有効率の算出に含めなかった。

有効例とは、血漿中尿酸値が初回のラスブリカーゼ投与開始後48時間までにエンドポイント (13歳以上の患者：≤ 7.5mg/dL、13歳未満の患者：≤ 6.5mg/dL) に達し、かつ最終投与 (Day5) 開始後24時間まで維持する患者とする。

副次評価項目：血漿中尿酸濃度、腎機能

安全性評価項目：有害事象 (AE)、臨床検査、バイタルサイン、抗ラスブリカーゼ抗体及び抗SCP抗体等

結果：日本人小児患者において推奨される用量は、0.20mg/kg であることが示された。

A. 有効率

有効率は、0.15mg/kg 群では93.3% (14例/15例)、0.20mg/kg 群では100.0% (14例/14例)、全体で96.6% (28例/29例) であった。0.15mg/kg 群において血漿中尿酸値をエンドポイント以下に抑えられず (初回投与開始後48時間までに規定値以下に下がらなかったため)、無効例となった症例が1例存在した。なお、0.20mg/kg 群において治験薬投与開始後に中止基準に合致していたことが確認され、治験中止をした症例が1例存在した。その症例は解析対象集団には含まれるが、有効率算出時には評価不能症例となった。

B. 血漿中尿酸濃度

血漿中尿酸 AUC₀₋₁₂₀ は、0.15mg/kg 群では158.996mg・hr/dL、0.20mg/kg 群では122.026mg・hr/dL であった。初回投与後4時間での尿酸抑制率は0.15mg/kg 群では84.79%、0.20mg/kg 群では92.86%であった。

C. 安全性

0.15mg/kg 群と0.20mg/kg 群とでは安全性に大きな違いはみられなかった。有害事象は、全症例において少なくとも1事象発現した。発現頻度の高い有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症、白血球数減少であった。重篤な有害事象は0.15mg/kg 群で1例発現した。脳出血、脳浮腫、脳ヘルニアがみられたが、いずれもラスブリカーゼとの因果関係なしと判断された。本症例以外に治験を中止した症例はなかった。

[Kikuchi, A., et al. : Int. J. Hematol. 90(4) : 492-500, 2009]

V. 治療に関する項目

3) 小児・成人造血管腫瘍患者対象試験 (海外臨床試験 ACT2694) *3)

試験デザイン： 多施設共同、オープン試験

対象： 小児及び成人の悪性リンパ腫又は白血病患者

対象被験者数： 131例 (用量検討期：0.15mg/kg群 12例、0.20mg/kg群 22例。

効果検討期：0.20mg/kg群 97例。)

投与期間： 5～7日間

主な選択基準： 年齢21歳以下 (性別不問)、全身腫瘍組織量が多く、化学療法により誘発される高尿酸血症の危険性のある患者等

主な除外基準： ラスブリカーゼ投与前、24時間以内にアロプリノールを投与した患者、ラスブリカーゼ投与前、7日以内にアロプリノールを3回以上投与した患者等

投与方法： ラスブリカーゼを30分かけて静脈内投与する。

用量検討期：0.15mg/kgから投与を開始し、用量選択方法 (14例連続して有効例となる前に無効例が発現した場合は用量を漸増する) に従い、0.20mg/kgさらに0.25mg/kgに段階的に増量する。

効果検討期：用量検討期に14例連続して有効例が発現した用量を用いて、5日間～7日間投与する。各患者の投与期間 (5日間、6日間及び7日間) は、患者の臨床症状により決定する。必要に応じ、初回化学療法施行後48時間以内は、12時間ごとにラスブリカーゼの追加投与も可とした。

主要評価項目： 血漿中尿酸値から評価する有効率。有効率は有効性解析対象数に対する有効例の割合を百分率で示す。以下に該当した場合、有効例とする。

- ・血漿中尿酸値が、ラスブリカーゼ初回投与後48時間±2時間までにエンドポイント (13歳未満の患者は6.5mg/dL以下、13歳以上の患者は7.5mg/dL以下) に達し、かつ最終投与開始後24時間まで維持する症例
- ・上記の基準を満たすために、他の高尿酸血症治療薬を用いない症例

副次評価項目： 投与前値 (ベースライン) 及び各測定時点における血漿尿酸値、投与後8日までの24時間蓄尿した尿中アラントイン

安全性評価項目： 有害事象 (AE)、臨床検査、バイタルサイン、抗ラスブリカーゼ抗体、尿中クレアチニン

結果：0.15mg/kg 群で無効例が存在したため、0.20mg/kg が至適用量とされた。

A. 有効率

有効率は0.15mg/kg では91.7% (11例/12例)、0.20mg/kg では95.3% (102例/107例)、全症例の有効率は95.0% (113例/119例) であった。

用量検討期0.15mg/kg 群では、有効率が91.7% (11例/12例) で、1例は無効例であった。

用量検討期0.20mg/kg 群では、有効率が95.0% (19例/20例) で、1例は無効例であったが、投与スケジュールが遵守されなかったため、当該患者を用量の検討には含めなかった。効果検討期では、有効率が95.4% (83例/87例) であった。また、4例が無効例であった。

B. 初回投与後4時間での尿酸減少率

初回投与後4時間での尿酸減少率は、0.15mg/kg 群の用量検討期では74.3%、0.20mg/kg 群の用量検討期では87.8%、0.20mg/kg 群の効果検討期では85.6%、全体では84.9%であった。

C. 尿中アラントイン量

尿中アラントイン量は投与前値に比較し、著しく上昇していた。

D. 安全性

有害事象は、131例中130例 (99.2%) に少なくとも1事象発現していた。発現頻度の高い有害事象は、嘔吐、発熱、悪心であった。有害事象により投与中止となった症例は2例であった。1例は重篤な有害事象 (呼吸停止) により死亡し、ラスブリカーゼとの因果関係なしと判断された。もう1例は気管支痙攣と安静時呼吸困難により中止され、ラスブリカーゼとの因果関係ありと判断された。重篤な有害事象は131例中58例 (44.3%) にみられた。0.15mg/kg 群では12例中5例 (41.7%) に、0.20mg/kg 群で119例中53例 (44.5%) にみられた。発現頻度の高い重篤な有害事象は、発熱であった。

[社内資料：小児・成人造血管腫瘍患者対象試験 (ACT2694試験)]

V. 治療に関する項目

4) 小児・成人造血器腫瘍患者対象試験（海外臨床試験 ACT2511）*2)

試験デザイン：多施設共同、オープン試験

対象：小児及び成人の悪性リンパ腫又は白血病患者

対象被験者数：107例（用量検討期 0.15mg/kg 20例、効果検討期 87例）

投与期間：5～7日間

主な選択基準：年齢及び性別不問、化学療法を48時間以内に受ける予定の患者等

主な除外基準：ウレートオキシダーゼを投与したことがある患者、投与前24時間以内にアロプリノールを投与された患者、投与前7日間以内にアロプリノールを3回以上投与された患者、アロプリノールを併用している患者

投与方法：ラスブリカーゼを30分かけて静脈内投与する。

用量検討期：0.15mg/kg から投与を開始し、用量選択方法（14例連続して有効例となる前に無効例が発現した場合は用量を漸増する）に従い、0.20mg/kg さらに0.25mg/kg に段階的に増量する。

効果検討期：用量検討期に14例連続して有効例が発現した用量を用いて、5日間～7日間投与する。各患者の投与期間（5日間、6日間及び7日間）は、患者の臨床症状により決定する。必要に応じ、初回化学療法施行後48時間以内は、12時間ごとにラスブリカーゼの追加投与も可とした。

主要評価項目：各施設で測定された血漿中尿酸値から評価する有効率。有効率は有効性解析対象数に対する有効例の割合を百分率で示す。以下に該当した場合、有効例とする。

- ・血漿尿酸値が、ラスブリカーゼ初回投与開始後48時間±2時間までにエンドポイント（13歳未満の患者は6.5mg/dL 以下、13歳以上の患者は7.5mg/dL 以下）に達し、かつ最終投与開始後24時間まで維持する症例
- ・上記の基準を満たすために、他の高尿酸血症薬を用いない症例

副次評価項目：投与前値（ベースライン）及び各測定時点における血漿尿酸値、投与後8日までの24時間蓄尿した尿中アラントイン

安全性評価項目：有害事象（AE）、臨床検査、バイタルサイン、抗ラスブリカーゼ抗体、尿中クレアチニン

結果：0.15mg/kg が至適用量とされた。

A. 有効率

有効率は99.0%（103例/104例）であった。ラスブリカーゼ初回投与前の尿酸値が8mg/dL以上であった投与前高尿酸血症患者の有効率は100%（11例/11例）であった。投与前非高尿酸血症患者については、有効率は98.9%（92例/93例）であった。

B. 血漿尿酸値

投与前高尿酸血症患者及び投与前非高尿酸血症患者のいずれにおいても、血漿中尿酸値の平均値はラスブリカーゼの初回投与後急速に減少し、投与前値（ベースライン）よりも数倍低い状態で最終投与後24時間まで維持している。平均（±STD）尿酸値の最高値は投与前値（ベースライン）で 4.9 ± 3.0 mg/dLであった。

ラスブリカーゼ初回投与後4時間の尿酸抑制率の平均（±STD）は、 $88 \pm 12\%$ であった（平均尿酸値は 0.77 ± 2.69 mg/dL であり、6例は投与後4時間の尿酸値データが存在しない）。平均尿酸値は、投与期間中及びそれ以降も投与前値（ベースライン）に比較して安定して減少し、平均として 2.3 mg/dL～ 4.3 mg/dL 減少した。

C. 尿中アラントイン量

尿中アラントイン量がラスブリカーゼ投与前値（用量検討期投与前で約3.4mg/day）より多く検出された。

V. 治療に関する項目

D. 安全性

有害事象は、107例中103例（96.3%）に少なくとも1事象発現していた。発現頻度の高い有害事象は、嘔吐、発熱、腹痛であった。有害事象により治験薬投与を中止した症例は3例であった。1例は重篤な有害事象（腹痛）で死亡し、本事象は責任医師により原疾患に起因する死亡と判断された。その他の中止症例は、アレルギー性皮膚炎を発現した症例（因果関係ありと判断された）と、急性腎不全を発現した症例（因果関係ありと判断された）であった。重篤な有害事象は107例中25例（23.4%）に少なくとも1事象みられた。発現頻度の高い重篤な有害事象は発熱であった。

[社内資料：小児・成人造血器腫瘍患者対象試験 (ACT2511 試験)]

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、ラスブリカーゼとして 0.2mg/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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①小児造血器腫瘍患者対象試験（海外臨床試験 EFC2975）³⁾

試験デザイン：オープン、多施設共同、ランダム化試験

対象：白血病又は悪性リンパ腫の小児患者

対象被験者数：52例（ラスブリカーゼ投与群 27例、アロプリノール投与群 25例）

投与期間：5～7日間（ラスブリカーゼ投与群、アロプリノール投与群）

主な選択基準：以下のいずれかの疾患若しくはその化学療法により誘発される高尿酸血症の危険性のある患者

- Stage III 以上の非ホジキンリンパ腫

- 白血球数 $25,000/\text{mm}^3$ 以上の急性リンパ性白血病（ALL）

- 治験薬投与前の血清中尿酸値が 8.0mg/dL 以上の悪性リンパ腫又は白血病年齢21歳以下（性別不問）、化学療法を受ける予定の患者等

主な除外基準：ウレートオキシダーゼを投与したことがある患者、アロプリノールに対する重度の反応の既往を有する患者等

投与方法：ラスブリカーゼ投与群：ラスブリカーゼ 0.20mg/kg を1日1回、30分かけて静脈内投与する。

アロプリノール投与群：標準的な治療法若しくは院内の化学療法計画に従い、毎日、経口投与する（添付文書では1日最低有効用量 100mg ～ 200mg 、1日最高推奨用量 800mg と規定）。

主要評価項目：血漿中尿酸 AUC_{0-96}

副次評価項目：初回投与後4時間における血漿中尿酸減少率、各測定時点における平均血漿中尿酸値、血漿中尿酸値 8.0mg/dL 未満にコントロールされるまでの治療期間中央値（初回投与直前に高尿酸血症を示した患者のみ）

安全性評価項目：有害事象（AE）、臨床検査、バイタルサイン、抗ラスブリカーゼ抗体

結果：

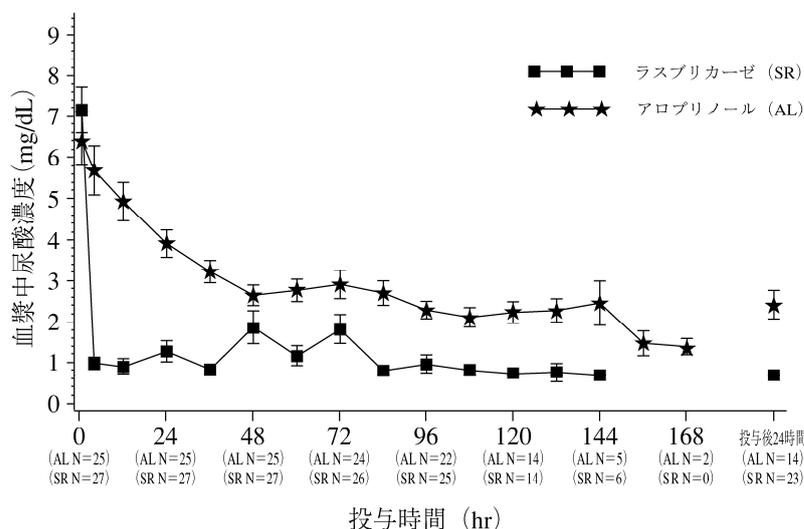
A. 血漿中尿酸 AUC_{0-96}

血漿中尿酸 AUC_{0-96} は、ラスブリカーゼ投与群で $128.1\text{mg}\cdot\text{hr/dL}$ 、アロプリノール投与群では $328.5\text{mg}\cdot\text{hr/dL}$ であり、ラスブリカーゼ投与群はアロプリノール投与群より統計学的に有意に低かった（ $p < 0.0001$ ）。

V. 治療に関する項目

B. 初回投与後4時間の尿酸抑制

治験薬投与後4時間目において、ラスブリカーゼ投与群では血漿中尿酸値が0.99mg/dL及び投与前値（ベースライン）からの減少率は86.0%であり、アロプリノール投与群では血漿中尿酸値が5.68mg/dL及び投与前値（ベースライン）からの減少率は11.8%であった。投与前値（ベースライン）からの平均減少率ではラスブリカーゼ投与群の方が統計学的に有意に低かった（ $p < 0.0001$ ）。



図V-2. ラスブリカーゼ投与群及びアロプリノール投与群の血漿中尿酸値推移

C. 安全性

有害事象は、52例中51例（98.1%）に少なくとも1事象発現していた。ラスブリカーゼ投与群で発現頻度の高い有害事象は嘔吐、発熱、悪心、アロプリノール投与群で発現頻度の高い有害事象は嘔吐、背部痛、発熱、粘膜の炎症であった。有害事象により治験を中止した症例は3例であった。1例はラスブリカーゼ投与群、他の2例はアロプリノール投与群であった。ラスブリカーゼ投与群の症例は、溶血を発現し、因果関係ありと判断された。転帰は回復であった。アロプリノール投与群では髄膜炎、敗血症、凝血異常、脳ヘルニア、脳出血、脳浮腫がみられた症例と頭蓋内出血がみられた症例が各1例であった。いずれの事象もアロプリノールとの因果関係なしと判断されたが、転帰は死亡であった。重篤な有害事象は、ラスブリカーゼ投与群で27例中4例（14.8%）、アロプリノール投与群で25例中8例（32.0%）であった。2例以上みられた重篤な有害事象は嘔吐、発熱であった。重篤な有害事象のうちラスブリカーゼ投与群の溶血は因果関係ありと判断されたが、それ以外の事象は因果関係なしと判断された。

[Goldman, S.C., et al. : Blood 97(10) : 2998-3003, 2001]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

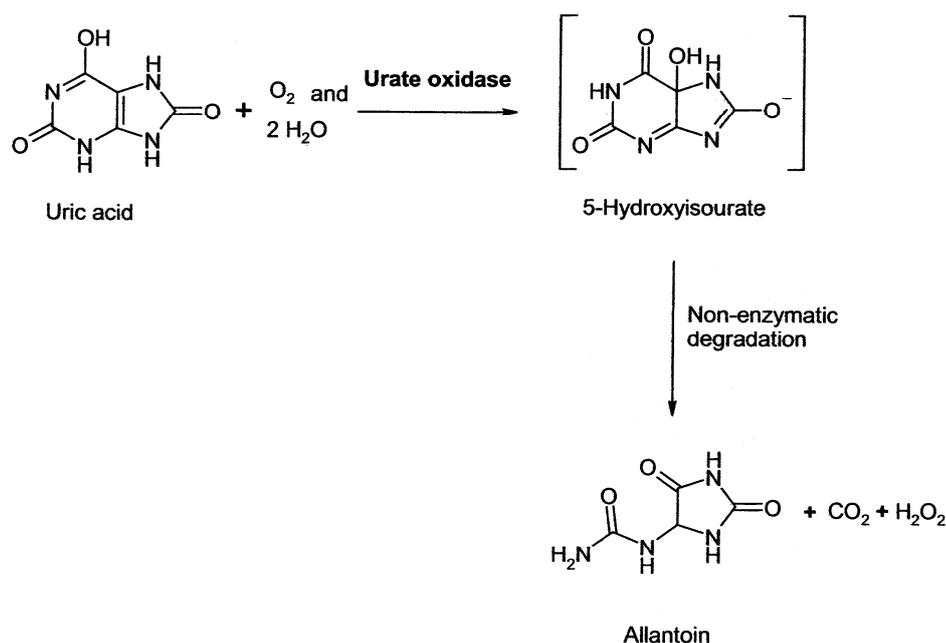
アロプリノール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラスブリカーゼは、*Aspergillus flavus* 由来の尿酸オキシダーゼ遺伝子を、*Saccharomyces cerevisiae* 株に導入し、発現させた遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである⁴⁾。

尿酸オキシダーゼの機能は主としてプリン体の異化代謝により生成される尿酸を代謝することである。図VI-1に示すように、尿酸オキシダーゼは5-hydroxyisourateを介する尿酸のアラントインへの変換を触媒する⁵⁾。この反応の副産物である過酸化水素はカタラーゼの触媒作用によって酸素と水となる。アラントインは尿酸に比べて尿への可溶性が5倍高く、容易に尿中排泄される。アラントインは大多数の哺乳動物ではプリン代謝の最終産物である。ヒト及び類人猿では、進化の過程で尿酸オキシダーゼが欠損したため、尿酸がプリン代謝の最終産物である。生成された尿酸は血漿中に存在し、尿中に排泄される。



図VI-1. 尿酸オキシダーゼによる尿酸のアラントインへの代謝

(2) 薬効を裏付ける試験成績

数種の尿酸オキシダーゼの *in vitro* 活性が研究されており、その一つに *A. flavus* 由来の天然型尿酸オキシダーゼがある。*A. flavus* の培養により生成された尿酸オキシダーゼ製剤は **Uricozyme®** の商標でフランス（1975年に上市）及びイタリア（1984年以降）において市販されている。遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼのラスブリカーゼと **Uricozyme®** 及びその他の天然型 *A. flavus* 尿酸オキシダーゼは、生化学的及び分子的に類似している⁶⁻¹²⁾。本項では、ラスブリカーゼの *in vivo* 薬理作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

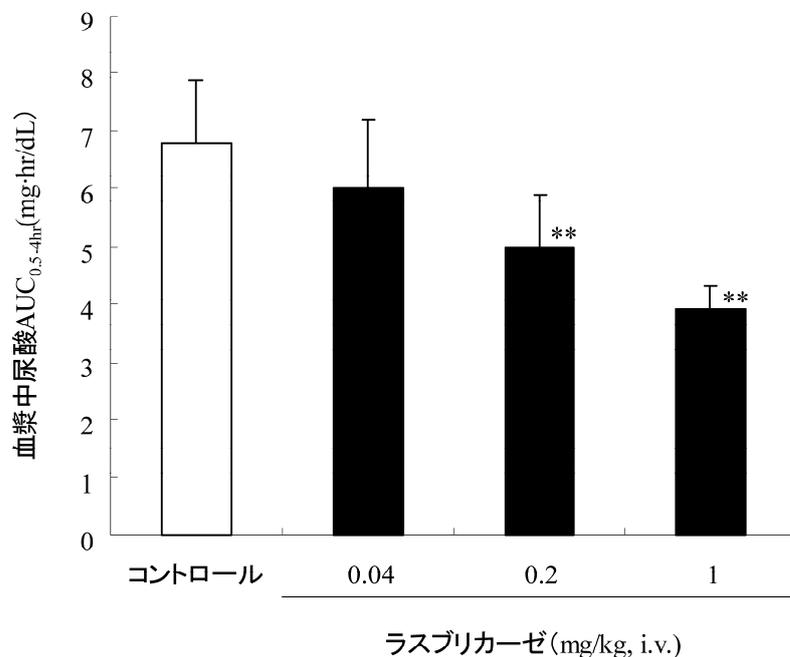
通常の実験用哺乳動物では内因性の尿酸オキシダーゼを有することから、ヒトと類似した血中尿酸値を生理条件下で示す実験モデルの確立が難しいため、ヒトと同様に、内因性尿酸オキシダーゼを欠くニワトリを用いたラスブリカーゼの *in vivo* 薬効薬理試験を実施した。

薬物投与2日前の血漿中尿酸値を基に無作為層別化により6羽/群、4群に群分けしたニワトリ（白色レグホーン、雌、体重（0.90～1.08kg））に、ラスブリカーゼの0（コントロール：溶媒投与）、0.04、0.2及び1mg/kg を翼下静脈より単回投与した。投与用量はヒトにおける予定臨床用量の0.2mg/kg を基に、公比5で上下の用量（0.04及び1mg/kg）を設定した。

投与後0.5、1、2及び4時間にニワトリの翼下静脈よりヘパリンを含んだ注射器を用いて血液を採取し、血漿中の尿酸値を HPLC-UV 分析法により定量した。

その結果、コントロール群の血漿中尿酸 $AUC_{0.5-4hr}$ ($6.8 \pm 1.1 \text{ mg} \cdot \text{hr/dL}$) に対して、ラスブリカーゼの0.2及び1mg/kg 投与群の $AUC_{0.5-4hr}$ はそれぞれ 5.0 ± 0.9 及び $3.9 \pm 0.4 \text{ mg} \cdot \text{hr/dL}$ であり、有意に低かった（図VI-2 及び表VI-1）。ラスブリカーゼの0.04mg/kg 投与群の $AUC_{0.5-4hr}$ ($6.0 \pm 1.2 \text{ mg} \cdot \text{hr/dL}$) は、コントロール群との間に有意差はなかった。

ラスブリカーゼの1mg/kg 投与群の尿酸値は、投与後0.5、1、2及び4時間においても、コントロール群に比べて有意に低かった（表VI-1）。ラスブリカーゼの0.2mg/kg 投与群の尿酸値は、投与後2及び4時間で、コントロール群と比べて有意に低かった。ラスブリカーゼの0.04 mg/kg 投与群の尿酸値は、いずれの投与後時間においても、コントロール群との間に有意差はなかった。



平均±SD、n = 6 **P<0.01 コントロール群との有意差（Dunnettの多重比較）

図VI-2. ニワトリの血漿中尿酸値に及ぼすラスブリカーゼの効果

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-1. ニワトリの血漿中尿酸値に及ぼすラスブリカーゼの効果

用量 (mg/kg)	血漿中尿酸値					
	AUC _{0.5-4hr} (mg·hr/dL)	(mg/dL)				
		投与前 (2 日前)	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr
コントロール	6.8±1.1	2.3±0.3	1.7±0.2	1.7±0.4	2.0±0.6	2.2±0.4
0.04	6.0±1.2	2.3±0.3	1.6±0.3	1.3±0.4	1.9±0.5	1.8±0.4
0.2	5.0±0.9**	2.4±0.6	1.3±0.4	1.3±0.4	1.4±0.3*	1.6±0.2**
1	3.9±0.4**	2.3±0.4	0.6±0.3**	0.6±0.4**	1.1±0.1**	1.6±0.3*

平均 ± S.D.、n = 6

*P<0.05、**P<0.01コントロール群との有意差 (Dunnett の多重比較)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

本剤は30分以上かけて静脈内点滴投与する製剤であり、投与終了直後に最高血中濃度に到達するものと考えられる。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態 (TDU4730) *1)

日本人健康成人男性に本剤0.05~0.2mg/kg を単回で30分間静脈内点滴投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。AUC 及び C_{max} は用量依存的に増加したが、 $t_{1/2z}$ 、CL 及び V_z は用量の増加に伴い増加又は減少する傾向はみられなかった。

表VII-1. 血漿中ラスブリカーゼの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
0.05	6	1.07±0.18	23.5±3.79	2.17±0.39	78.8±17.6	25.1±2.84
0.10	6	2.27±0.20	46.1±4.12	2.20±0.20	70.3±6.48	22.2±1.59
0.15	6	3.07±0.43	53.9±9.63	2.88±0.62	89.5±17.2	21.7±1.42
0.20	6	4.60±1.07	79.1±20.1	2.68±0.72	86.8±22.9	22.8±4.43

平均±S.D.

注) 本剤の承認されている用法及び用量

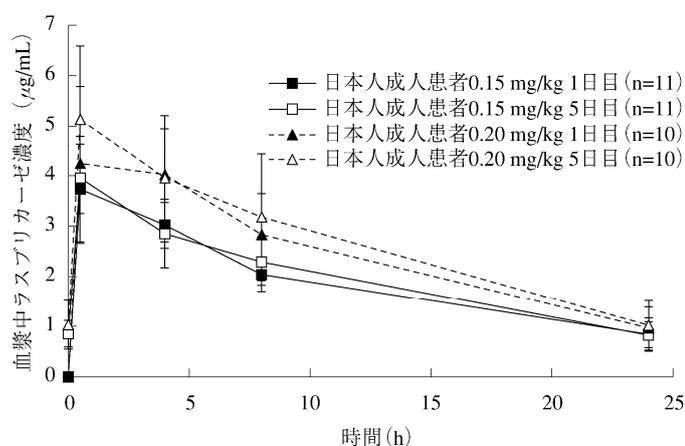
通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kg を1日1回30分以上かけて点滴静注する。

なお、投与期間は最大7日間とする。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 成人患者における薬物動態 (ARD5290)¹⁾

日本人成人患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kg を30分間静脈内点滴投与方法にて5日間反復投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。AUC₀₋₂₄及び投与終了直後の血漿中濃度 (C_{max}) について、5日間投与時と1日目投与時における比は、それぞれ1.07及び1.17であった。0.15mg/kg 投与群及び0.2mg/kg 投与群において、5日目投与時の AUC₀₋₂₄は48.2µg·h/mL 及び65.2µg·h/mL であり、C_{max}は3.95µg/mL 及び5.13µg/mL であった。AUC₀₋₂₄は及び C_{max} の個体間変動は、それぞれ22.5%及び24.5%であり、個体内変動は、それぞれ10.9%及び17.9%であった。



図VII-1. 日本人成人患者にラスブリカーゼを30分間静脈内点滴投与したときの血漿中ラスブリカーゼ濃度推移

表VII-2. 血漿中ラスブリカーゼの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		
		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2z} (h)
0.15	11	3.73 ± 1.08	45.7 ± 7.54	3.95 ± 0.71	48.2 ± 9.66	22.5 ± 5.8
0.20	10	4.24 ± 1.56	59.3 ± 15.8	5.13 ± 1.47	65.2 ± 22.7	16.1 ± 5.6

平均 ± S.D.

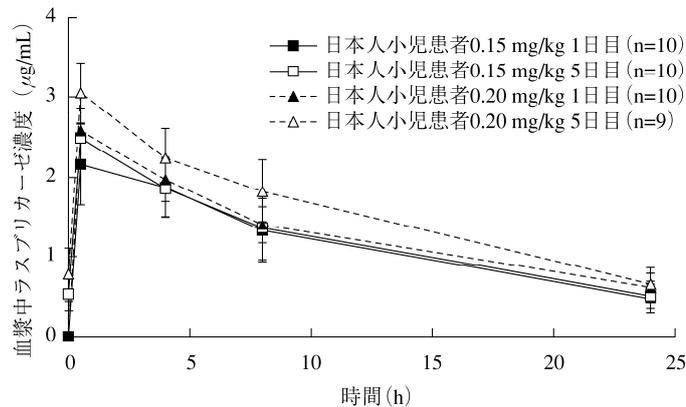
注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、ラスブリカーゼとして 0.2mg/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。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 小児患者における薬物動態 (ACT5080)²⁾

日本人小児患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kg を30分間静脈内点滴投与方法にて5日間反復投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。AUC₀₋₂₄及び投与終了直後の血漿中濃度 (C_{max}) について、5日目投与時と1日目投与時における比は、それぞれ1.13及び1.17であった。0.15mg/kg 投与群及び0.2mg/kg 投与群において、5日目投与時の AUC₀₋₂₄は29.7µg・h/mL 及び38.1µg・h/mL であり、C_{max}は2.49µg/mL 及び3.05µg/mL であった。AUC₀₋₂₄及び C_{max}の個体間変動は、それぞれ12.2%及び14.5%であり、個体内変動は、それぞれ15.3%及び11.2%であった。



図VII-2. 日本人小児患者にラスブリカーゼを30分間静脈内点滴投与したときの血漿中ラスブリカーゼ濃度推移

表VII-3. 血漿中ラスブリカーゼの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		
		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg・h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg・h/mL)	t _{1/2z} (h)
0.15	10	2.16 ± 0.51	28.2 ± 7.27	2.49 ± 0.37	29.7 ± 6.46	11.6 ± 4.96
0.20	9 ^a	2.58 ± 0.43	31.5 ± 4.54	3.05 ± 0.38	38.1 ± 5.64	11.2 ± 3.06

a : Day 1の C_{max} は10例の平均値

平均 ± S.D.

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/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。

成人及び小児の造血器腫瘍患者における両臨床試験で、本剤0.15、0.20mg/kg を5日間投与して検討したところ、1日目及び5日目の AUC₀₋₂₄及び C_{max} は2用量間で用量に伴った上昇を示し、血漿中の本剤濃度は初回投与開始後2日目にほぼ定常状態に達した。

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

静注製剤であることから、バイオアベイラビリティに関する詳細な検討を行わなかった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人健康成人男性に本剤 0.05～0.2mg/kg を単回で 30 分間静脈内点滴投与した時の平均のクリアランス (Cl) は、2.17～2.88mL/h/kg であり、用量の増加に伴いクリアランスが増加又は減少する傾向は認められなかった。

(6) 分布容積

日本人健康成人男性に本剤 0.05～0.2mg/kg を単回で 30 分間静脈内点滴投与した時の平均の分布容積 (V_z) は、70.3～89.5mL/kg であり、用量に相関するような系統的な変化はみられなかった。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(本剤の分子量はアルブミンよりも大きいため、従来の技術による血漿蛋白結合試験は困難であるため)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考資料>

ラスブリカーゼをラットに 0.3～3mg/kg 又はヒヒに 0.15～1.5mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき血漿中ラスブリカーゼ濃度は用量の増加に伴い線形的に増加した。また、ラットに 0.3～10mg/kg/日で反復静脈内投与したときも血漿中ラスブリカーゼ濃度は用量に依存した増加が認められた。ラスブリカーゼの分布容積は、ラットでは約 60～70mL/kg、ヒヒでは約 50～60mL/kg であった。また、クリアランスはラット及びヒヒで約 30 及び 10mL/h/kg であった。終末相半減期はラット及びヒヒで約 2 及び 4 時間であった。

4. 分布

該当資料なし

<参考資料>

in vitro 安定性試験により、ラット及びヒヒの血漿中においてラスブリカーゼが室温で24時間安定であることが示され、更に *Candida utilis* 由来の尿酸オキシダーゼをマウス血漿中で 37 °Cにてインキュベートしたとき24時間後でも尿酸オキシダーゼ活性の90%以上が維持されたことが報告されている¹³⁾。また、*C. utilis* 由来の尿酸オキシダーゼをリン酸緩衝液中でトリプシンとインキュベートするとウレートオキシダーゼ活性の急速な低下が観察された¹³⁾。これらの結果や知見から、ラスブリカーゼは主に血管内に分布するが、一部は組織、主として肝臓や腎臓などに取り込まれ、これらの組織中のプロテアーゼにより小さな分子に分解されて消失することが推測される。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考資料：肝薬物代謝酵素への影響（ラット、ヒヒ）＞

ラスブリカーゼを1ヵ月間反復静脈内投与後のラット及びヒヒにおいて、ラスブリカーゼは肝重量をほとんど変化させず、また、3mg/kg/日を投与した雌ラットにおいて CYP2C 活性のわずかな増加が認められたものの、ラスブリカーゼがこれらのアイソザイムの誘導及び阻害物質としてほとんど作用しないことが示唆された。

方法：ラスブリカーゼを1ヵ月間反復静脈内投与したラット（0、0.3、0.9、3mg/kg）及びヒヒ（0、0.136、0.346、1.500mg/kg）の肝から調製したミクロソームを用いて、CYP1A、2A、2C、2E、及び3A 活性に対する影響は認められなかった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤投与によりアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症が発現するおそれがあるので、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「8. 副作用 (2) 重大な副作用」の項参照]
2. 溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン血症を起こすおそれがあるので、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「8. 副作用 (2) 重大な副作用」の項参照]
3. 海外臨床試験において、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD 欠損又はその他の赤血球酵素異常の有無については、家族歴の調査等十分に問診を行うこと。[「2. 【禁忌】」の項参照]

<解説>

1. 本剤は異種蛋白であるためアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症を起こすおそれがある。また、海外臨床試験及び海外自発報告においてアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症（気管支痙攣、呼吸困難、低血圧等）が報告されているので、本剤の投与終了後も十分に観察を行なうこと。症状が発現した場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行なうこと。詳細は「8. 副作用」の項を参照。
2. 本剤を投与すると尿酸を分解すると同時に過酸化水素も発生し、ヘモグロビンを変性させるおそれがある。また、海外臨床試験及び海外自発報告において溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症が報告されているので、症状が発現した場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行なうこと。詳細は「8. 副作用」の項を参照。
3. 本剤の作用機序から、これらの赤血球酵素異常を有する患者には、本剤投与は禁忌とした。一方、現在国内において G6PD 欠損又はその他の赤血球酵素異常の簡便な検査方法は確立していないため、問診等で患者の病歴や家族歴等を調査することにより溶血性貧血を引き起こす可能性のある患者を特定することが重要であることから設定した。詳細は「2. 【禁忌】」の項の解説を参照。

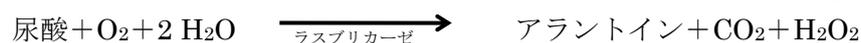
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者 [溶血性貧血を引き起こすおそれがある。
「1. 【警告】」及び「8. 副作用 (2) 重大な副作用」の項参照]

<解説>

1. 過敏症に対する一般的留意事項として設定した。
2. G6PD は五炭糖リン酸回路において NADP を NADPH へ還元し、還元型グルタチオン量を一定に保つことによって赤血球内の蛋白を酸化から防御する。ラスブリカーゼは、尿酸からアラントインへの酸化作用を触媒し、同時に過酸化水素が生じる。



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

腫瘍の崩壊に伴い大量の尿酸が産生された場合、本剤の作用により大量の過酸化水素が発生するおそれがある。G6PD 欠損患者では、過酸化水素による赤血球の酸化を防ぎきれずに溶血性貧血を起こす可能性が高くなるために禁忌に設定した。また、G6PD 欠損以外に溶血性貧血を引き起こす可能性のある赤血球酵素異常についても同様のおそれがあることから設定した。なお、G6PD 欠損は遺伝性のものであり、日本人での発現率は低いことが知られている。

<参考>

●G6PD 異常症**1)

G6PD 異常症は構造上、正常とは異なる変異酵素の産生によって起こる X 連鎖劣性遺伝性疾患である。変異酵素の性質により五炭糖リン酸回路の障害の程度は異なり、臨床症状も無症状の例から慢性溶血を呈する例まで様々だが、感染後や解熱剤、サルファ剤、マラリア治療薬などの酸化剤の服用後に急性溶血発作を起こすのが特徴である。

世界で4億人以上、すなわち世界の人口の十数人に1人が G6PD の異常遺伝子を持つと考えられ、本症は最も頻度の高い赤血球代謝異常症である。一般に熱帯・亜熱帯（アフリカ、地中海沿岸、東南アジア）で頻度が高く、北欧系の白人では稀である。わが国では G6PD 異常症の頻度は約0.1%と非常に低く、臨床症状を伴う例はさらに稀である。

●異常があると溶血性貧血を引き起こす可能性のある主な赤血球酵素**2)

- ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）
- ・ピルビン酸キナーゼ（PK）
- ・ピリミジン-5'-ヌクレオチダーゼ（P-5-N）
- ・グルコースリン酸イソメラーゼ（GPI）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

1. 本剤の投与にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。
2. がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

<解説>

1. がん化学療法時に腫瘍崩壊症候群を発症する可能性の高い患者では、既存の支持療法では尿酸値の管理が難しく、本剤の投与が必要になると考えられることから設定した。

<参考>既存の支持療法**3)

高尿酸血症の予防、治療としては十分な輸液により利尿を図るとともに、重曹などで尿をアルカリ化し尿酸塩の溶解を促進する。さらに尿酸産生阻害薬であるアロプリノールを投与する。

2. 本剤の臨床試験では、本剤投与後にごん化学療法を実施した。がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対しては使用経験がないことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

1. 本剤は、がん化学療法開始4～24時間前に投与を開始すること。
2. 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
3. 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。
4. 本剤の初回使用（最大7日間の投与）後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。「6. 重要な基本的注意」の項参照〕
5. 注射液の調製法：本剤1バイアルを添付溶解液1アンプルで溶解し、必要量を50mLの生理食塩液で希釈する。月齢が24ヵ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を10mLまで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないように穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。〔「14. 適用上の注意」の項参照〕

<解説>

1. 国内臨床試験で日本人小児患者に本剤0.15mg/kg あるいは0.20mg/kg を5日間投与したところ、投与後4時間～24時間にかけて血漿中尿酸濃度の明らかな低下が認められた。患者の血漿中尿酸値が十分低下していない状況で化学療法を実施すると、腫瘍崩壊による大量の尿酸が腎臓に大きな負担をかけるおそれがある。本剤投与後、血漿中尿酸値が十分低下した状態で化学療法を行うことが望ましいことから設定した。
2. 国内臨床試験では2試験（成人及び小児）ともに投与期間は5日間であった。海外臨床試験では7日まで投与した場合の有効性・安全性も検討されているが、それ以上の投与期間のデータはないことから設定した。
3. 本剤の効果は、疾患の種類・患者の状態・化学療法の種類等により、個人差があることから、本剤投与中は臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングすることにより、本剤の投与を必要最小限の期間にとどめるよう注意喚起した。
4. 国内臨床試験では再投与された症例はない。また、海外においても再投与された症例が少なく、データが十分でないことから設定した。
5. 本剤の調製法を記載した。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アレルギーを起こしやすい体質を有する患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕

<解説>

本剤は異種蛋白であるためアレルギー性素因のある患者では、重症の即時型アレルギー反応を起こすおそれがあるために設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設においてがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (2) 本剤の投与例に抗ラスブリカーゼ抗体（中和抗体）が発現したとの報告や^{1,2,*1)}、海外試験において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者に本剤を投与した後、重篤なアレルギー症状が発現したとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、本剤の治療歴がないことを確認して使用すること。
- (3) 本剤は臨床検査結果（尿酸値）に影響を及ぼすことがあるので、注意すること。〔「12. 臨床検査値に及ぼす影響」の項参照〕

<解説>

- (1) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用され、本治療により重篤な副作用が発現する可能性があるため、緊急時に十分対応できるよう、抗悪性腫瘍剤の一般的な注意事項に準じて、重要な基本的注意の項に設定した。
- (2) 国内外の臨床試験で本剤に対する中和抗体の産生が認められている。また、海外において抗体陽性患者に本剤を投与して重篤なアレルギー反応が発現したとの報告があることから設定した。なお、抗体の発現は本剤の投与後14日以降に確認されており、本剤の投与期間（最大7日間）中は、有効性あるいは安全性に影響を与えないと考えられる。
- (3) 血液検体を室温に放置するとラスブリカーゼによる分解反応が持続するため、実際の尿酸値より低い値を示すことにより、臨床的判断を誤らせるおそれがあることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の臨床試験において、成人では総数50例中23例（46.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6例（12.0%）、アレルギー反応4例（8.0%）、電解質異常（Na、K、Pの異常）4例（8.0%）、悪心・嘔吐3例（6.0%）、注射部位反応（紅斑、硬結等）3例（6.0%）であった。小児では総数30例中6例（20.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）2例（6.7%）、貧血2例（6.7%）であった。

海外の臨床試験において、成人では総数305例中40例（13.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐7例（2.3%）、発熱6例（2.0%）、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6例（2.0%）、腹痛6例（2.0%）、下痢6例（2.0%）、発疹6例（2.0%）であった。小児では総数275例中97例（35.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐38例（13.8%）、発熱28例（10.2%）、頭痛21例（7.6%）、下痢19例（6.9%）、感染（肺炎、敗血症等を含む）16例（5.8%）、腹痛15例（5.5%）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明※）・・・アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 溶血性貧血（頻度不明※）・・・溶血性貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、貧血症状が認められた場合は本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) メトヘモグロビン血症（頻度不明※）・・・メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合は本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

<参考>重大な副作用の初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシー：口内異常感、そう痒感、顔面や上半身の紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心、嘔吐、尿意、便意、喘鳴
- 2) 溶血性貧血：貧血症状（動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛・頭重感、顔面蒼白など）、黄疸、赤褐色尿
- 3) メトヘモグロビン血症：チアノーゼ、疲労感、脱力感、頭痛、めまい、頻脈、多呼吸

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上～10%未満	5%未満	頻度不明※
血液		白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT延長	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感	下痢、腹痛、口内炎
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		尿蛋白、排尿困難、血尿	
泌尿器		BUN上昇、尿潜血陽性	
精神神経系		頭痛、めまい	
皮膚		発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹	
呼吸器		低酸素症、胸膜炎	呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎
筋・骨格		四肢痛	背部痛、顎痛
代謝及び栄養	電解質異常（Na、K、Pの異常）	血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下	電解質異常（Ca、Mgの異常）
その他	アレルギー反応	注射部位反応（硬結、紅斑等）、発熱、倦怠感、ほてり	高血圧、徐脈、低血圧、感染（肺炎、敗血症等を含む）、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、疼痛等）

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内外臨床試験において発現した副作用を集計した。副作用発現状況の詳細を以下に示す。

表Ⅷ－1

	国内	海外	合計
調査症例	80	580	660
副作用発現症例数	29	137	166
副作用発現率	36.3%	23.6%	25.2%

分類	副作用	国内 発現症例数(%)	海外 発現症例数(%)	合計 発現症例数(%)
血液およびリンパ系障害	小計	4 (5.0%)	17 (2.9%)	21 (3.2%)
	好中球減少症	1 (1.3%)	7 (1.2%)	8 (1.2%)
	貧血	3 (3.8%)	4 (0.7%)	7 (1.1%)
	溶血	1 (1.3%)	4 (0.7%)	5 (0.8%)
	血小板減少症	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	リンパ球減少症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	凝血異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓障害	小計	0 (0.0%)	16 (2.8%)	16 (2.4%)
	徐脈	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	頻脈	0 (0.0%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
	心房細動	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	心嚢液貯留	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	心拡大	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	チアノーゼ	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	洞性不整脈	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	洞性徐脈	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	洞性頻脈	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	頻脈性不整脈	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	小計	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	耳痛	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
内分泌障害	小計	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	副腎皮質機能不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害	小計	0 (0.0%)	10 (1.7%)	10 (1.5%)
	複視	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	羞明	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	強膜出血	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	結膜炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	眼部腫脹	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	視覚障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	眼球浮腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃腸障害	小計	5 (6.3%)	69 (11.9%)	74 (11.2%)
	嘔吐	0 (0.0%)	36 (6.2%)	36 (5.5%)
	悪心	3 (3.8%)	29 (5.0%)	32 (4.8%)
	下痢	0 (0.0%)	24 (4.1%)	24 (3.6%)
	便秘	3 (3.8%)	13 (2.2%)	16 (2.4%)
	腹痛	0 (0.0%)	12 (2.1%)	12 (1.8%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	10 (1.7%)	10 (1.5%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１（つづき）

分類	副作用	国内	海外	合計
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
胃腸障害	口内炎	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	鼓腸	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	心窩部不快感	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腹部膨満	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	盲腸炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	血性下痢	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	歯肉出血	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	吐血	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	イレウス	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	食道炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	口腔内痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	耳下腺腫大	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肛門周囲痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	直腸潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	レッチング	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	舌腫脹	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	舌変色	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	舌障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肛門周囲紅斑	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
舌粘膜剥脱	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
全身障害および 投与局所様態	小計	5 (6.3%)	50 (8.6%)	55 (8.3%)
	発熱	2 (2.5%)	34 (5.9%)	36 (5.5%)
	粘膜の炎症	0 (0.0%)	12 (2.1%)	12 (1.8%)
	疲労	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	疼痛	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	胸痛	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	悪寒	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	カテーテル留置部位紅斑	1 (1.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
	倦怠感	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	易刺激性	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	末梢性浮腫	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	カテーテル留置部位出血	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	注射部位硬結	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注入部位硬結	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	形成不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	カテーテル留置部位関連 反応	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	不快感	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	顔面浮腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	治癒不良	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	浮腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	圧痕浮腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	カテーテル留置部位分泌 物	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
肝胆道系障害	小計	1 (1.3%)	6 (1.0%)	7 (1.1%)
	高ビリルビン血症	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1（つづき）

分類	副作用	国内 発現症例数(%)	海外 発現症例数(%)	合計 発現症例数(%)
肝胆道系障害	黄疸	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	肝機能異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肝嚢胞	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肝毒性	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肝細胞融解性肝炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
免疫系障害	小計	5 (6.3%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
	過敏症	5 (6.3%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
感染症および寄生虫症	小計	0 (0.0%)	18 (3.1%)	18 (2.7%)
	菌血症	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	カンジダ症	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	口腔カンジダ症	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	敗血症	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	気管支肺炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	皮膚真菌感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	せつ	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	単純ヘルペス	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	中耳炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	カテーテル留置部位蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	カテーテル留置部位感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	セラチア性菌血症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	細菌感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	モラクセラ感染	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および 処置合併症	小計	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	栄養補給管合併症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
臨床検査	小計	15 (18.8%)	28 (4.8%)	43 (6.5%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.3%)	1 (0.2%)	6 (0.9%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.8%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
	尿量減少	0 (0.0%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
	白血球数減少	3 (3.8%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	体重減少	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	血中ビリルビン増加	2 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	好中球数減少	2 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	肝酵素上昇	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	血中カルシウム減少	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	心拍数不整	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	肝機能検査異常	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1（つづき）

分類	副作用	国内	海外	合計
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	血中アミラーゼ増加	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	血中尿素増加	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿中血陽性	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ヘモグロビン減少	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	血小板数減少	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	総蛋白減少	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿蛋白	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	血中重碳酸塩減少	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	血中カリウム減少	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	血圧低下	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	心雑音	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	尿中ブドウ糖	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	酸素飽和度低下	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	呼吸数増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	小計	9 (11.3%)	30 (5.2%)	39 (5.9%)
	低カルシウム血症	0 (0.0%)	7 (1.2%)	7 (1.1%)
	低ナトリウム血症	3 (3.8%)	3 (0.5%)	6 (0.9%)
	低リン酸血症	3 (3.8%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
	低カリウム血症	1 (1.3%)	4 (0.7%)	5 (0.8%)
	高血糖	2 (2.5%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
	食欲不振	2 (2.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
	脱水	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	水分過負荷	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	高カリウム血症	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	低アルブミン血症	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	食欲減退	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	低蛋白血症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	耐糖能障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	低マグネシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	代謝性アルカローシス	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	体液平衡失調	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	水分摂取量減少	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
経口摂取減少	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
筋骨格系および結合組織障害	小計	1 (1.3%)	24 (4.1%)	25 (3.8%)
	四肢痛	1 (1.3%)	7 (1.2%)	8 (1.2%)
	顎痛	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	背部痛	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	関節痛	0 (0.0%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
	頸部痛	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	骨痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	筋痙縮	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	筋痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	骨減少症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１（つづき）

分類	副作用	国内 発現症例数 (%)	海外 発現症例数 (%)	合計 発現症例数 (%)
神経系障害	小計	2 (2.5%)	36 (6.2%)	38 (5.8%)
	頭痛	2 (2.5%)	26 (4.5%)	28 (4.2%)
	浮動性めまい	1 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
	痙攣	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	失神	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	小脳症候群	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	思考散乱	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	嗜眠	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	嗅覚錯誤	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	腓骨神経麻痺	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
精神障害	小計	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	激越	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	不安	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	気分動揺	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	落ち着きのなさ	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	異常な夢	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	小計	2 (2.5%)	14 (2.4%)	16 (2.4%)
	血尿	1 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
	糖尿	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	急性腎不全	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	排尿困難	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	頻尿	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	失禁	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	乏尿	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	腎障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	腎不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	腎腫大	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	小計	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	陰茎痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	外陰血腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	小計	3 (3.8%)	36 (6.2%)	39 (5.9%)
	呼吸困難	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	鼻出血	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	咽喉頭疼痛	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	咳嗽	0 (0.0%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
	呼吸窮迫	0 (0.0%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
	鼻漏	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	胸水	0 (0.0%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	低酸素症	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	鼻閉	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	湿性咳嗽	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	肺水腫	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	胸膜炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	気管支痙攣	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	安静時呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	しゃっくり	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	咽喉頭不快感	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性肺水腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１（つづき）

分類	副作用	国内	海外	合計
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	低換気	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	胸膜痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	ラ音	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	急性呼吸不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	小計	4 (5.0%)	30 (5.2%)	34 (5.2%)
	発疹	2 (2.5%)	12 (2.1%)	14 (2.1%)
	そう痒症	1 (1.3%)	6 (1.0%)	7 (1.1%)
	脱毛症	1 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
	蕁麻疹	1 (1.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
	紅斑性皮疹	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	おむつ皮膚炎	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	紅斑	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	多汗症	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	点状出血	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	寝汗	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	全身性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	斑状皮疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	脂漏性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	皮膚病変	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血管障害	小計	1 (1.3%)	16 (2.8%)	17 (2.6%)
	高血圧	0 (0.0%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)
	低血圧	0 (0.0%)	5 (0.9%)	5 (0.8%)
	ほてり	1 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
	潮紅	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	血腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	二次性高血圧	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【警告】

1. 本剤投与によりアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症が発現するおそれがあるので、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「8. 副作用 (2) 重大な副作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

4. 本剤の初回使用（最大7日間の投与）後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。「6. 重要な基本的注意」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アレルギーを起こしやすい体質を有する患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (2) 本剤の投与例に抗ラスブリカーゼ抗体（中和抗体）が発現したとの報告や^{1,2,*1)}、海外試験において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者に本剤を投与した後、重篤なアレルギー症状が発現したとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、本剤の治療歴がないことを確認して使用すること。

3. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）・・・アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

皮膚

5%未満：発疹、そう痒、蕁麻疹

呼吸器

頻度不明*：呼吸困難、気管支痙攣

その他

5%以上～10%未満：アレルギー反応

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。

<解説>

一般に高齢者では加齢により生理機能が低下する機会が多いことから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギではともに心臓及び血管の奇形が認められており、ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児重量の減少、並びに胎児の骨格発生への影響が認められている。〕

- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

(1) 国内外臨床試験では妊婦に投与した症例はなく、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していないことから設定した。

ラットとウサギの試験において催奇形性作用がみられている。ウサギにおいて臨床用量の10、50及び100倍以上の投与量で胎児の死亡がみられた。心臓と大血管の奇形が全ての投与量で観察された。ラットの胎児では臨床用量の250倍以上の投与量で心臓と大血管の奇形がみられた。

(2) 乳汁移行についての知見はなく、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児に対する使用経験はなく、新生児への使用経験は少ない。]

<解説>

国内外臨床試験では低出生体重児に対する使用経験はなく、新生児への使用経験は少ないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

採取した血液検体を室温に放置することにより本剤が尿酸を分解し、見かけ上の尿酸値が低くなる。正確な測定を行うためには、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後4時間以内に測定すること。

<解説>

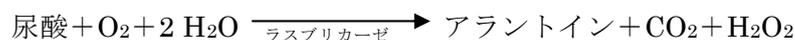
血液検体を室温に放置するとラスブリカーゼによる酵素反応が持続するため、実際の尿酸値より低い値を示し、臨床的判断を誤らせるおそれがあることから設定した。

13. 過量投与

本剤の作用機序から、過量投与により血漿中尿酸濃度の低下や、過酸化水素濃度の増加が考えられる。過量投与が疑われる患者においては溶血性貧血を起こすおそれがあるため十分に注意すること。なお、本剤に対する解毒剤はない。

<解説>

過量投与により本剤の血中濃度が増加すると、大量の尿酸が分解され、分解反応の際に生成される過酸化水素により溶血性貧血やメトヘモグロビン血症が発現するおそれがある。なお、本剤に対する解毒法（体外への除去法）は確立していない。



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

申請時までには過量投与は海外で市販後に2例報告されている。1例は生後16日の白血病の乳児で、本来0.6mg（0.2mg/kg）投与すべきところ1.2mg が1回投与されたが、副作用の発現はなかった。他の1例はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の69歳の患者で、本来10.5mg（0.15mg/kg）投与すべき患者に70mg が1回投与され、いくつかの非重篤な検査値異常が報告されたが、症状や徴候に変化は認められなかった。

14. 適用上の注意

- (1) 本剤は他の併用薬の点滴ラインとは別のラインで投与すること。なお、別のラインが使用できない場合は、本剤投与前に生理食塩液でラインを十分に洗浄すること。
- (2) 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。
- (3) 本剤を投与する際には、フィルターを使用しないこと。
- (4) 本剤を溶解する際には、振とうしないこと。なお、溶解後に著しい沈殿の認められるものは使用しないこと。
- (5) 生理食塩液と混和した後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、溶解及び希釈後にやむを得ず保存する場合には、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

<解説>

- (1) 本剤の配合変化のデータがないために、他の薬剤と混合して使用することは推奨できないことから設定した。
- (2) 一般的に蛋白質はブドウ糖と反応し、変色や変性を起こすこと（メイラード反応）が知られているが、本剤でもこの反応を起こす可能性が否定できないため設定した。
- (3) 海外の添付文書に基づきフィルターを使用しないよう設定した。なお、国内外の臨床試験、及び海外の市販製剤の使用時いずれの場合においても、フィルターは使用せず投与を行っている。
- (4) 本剤は凍結乾燥品であり、添付溶解液で溶解するとき、無色澄明又はわずかに混濁した液剤となるが、沈殿が生じる可能性が否定できないことから設定した。ただし、国内外の臨床試験及び海外の市販製剤の使用時に、本剤溶解時の著しい沈殿が認められた報告はない。
- (5) 本剤のような調製を必要とする注射製剤では、一般的に調製後微生物汚染の可能性が考えられるため、調製後は速やかに使用すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ラスブリカーゼに関して実施した安全性薬理試験を表Ⅸ-1に記載する。すべての試験においてラスブリカーゼは用量1.5mg/kg（ヒトにおける予定用量は0.2mg/kg）で単回静脈内投与した。

表Ⅸ-1. 安全性薬理試験

試験の種類	動物種	用量 (mg/kg)
Irwin 法による行動観察及び体温測定	マウス	1.5
血行動態	イヌ	1.5
尿中の水・電解質バランス	ラット	1.5

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおける Irwin 法による行動観察及び体温に対する影響

ラスブリカーゼの中枢神経系に対する影響を評価するため、マウスを用いて Irwin 法による行動観察及び体温測定を実施した。マウス（雄8匹/群）に1.5mg/kg のラスブリカーゼ又はプラセボ（アラニン、マンニトール、リン酸二ナトリウム12水塩）を単回静脈内投与した。ラスブリカーゼを投与したマウスの投与前及び投与後5、15、30、60及び120分における行動もしくは体温には、対照群との間に相違は認められなかった。

2) 循環器系に対する作用

麻酔イヌにおける血行動態

ラスブリカーゼの血行動態に及ぼす影響を評価するため、麻酔した雄ビーグル犬5匹に、ラスブリカーゼの1.5mg/kg を単回静脈内投与した。投与前及び投与後5、15、30、60、90及び120分に各パラメータを測定した。ラスブリカーゼは、平均血圧、頸部及び大腿の血流、心拍出量、大腿及び頸部の血管抵抗、総末梢血管抵抗及び dp/dt_{max} に影響は及ぼさなかった。不整脈が観察されなかったため、心電図は分析しなかった。きわめて軽微であるが統計学的に有意な心拍数の増加（投与後30、60、90及び120分以下）及びこれに関連した拍出量の減少（投与後30、60及び90分、11%以下）が認められたが、これらは、いずれもハロタン麻酔の作用に起因するものと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 腎臓/泌尿器系に対する作用

ラットにおける尿中の水・電解質バランス（生理食塩水負荷）

尿中の水・電解質バランスに対する影響を検討するために、ラット（雄10匹/群）にラスブリカーゼの1.5mg/kg 又は、プラセボ（アラニン、マンニトール、リン酸二ナトリウム12水塩）を単回静脈内投与した。ラスブリカーゼは尿流量、pH、糸球体濾過速度（クレアチンクリアランス）、水分クリアランス及び尿中の Na⁺、K⁺及び Cl⁻の濃度及び分別排泄率に影響を及ぼさなかった。

4) 呼吸器系に対する作用

呼吸器への作用に特化した試験は実施しなかった。マウスにおける Irwin 法による試験では、1.5mg/kg でラスブリカーゼを単回静脈内投与したマウスに呼吸異常（不規則性呼吸又はあえぎ呼吸）は観察されなかった。また、ラットを用いた単回投与及び1ヵ月反復投与毒性試験では、ラスブリカーゼの50mg/kg 投与においても呼吸への影響を示す所見は観察されなかった。

(4) その他の薬理試験

1) 薬力学的薬物相互作用

ラスブリカーゼは他の化学療法剤などと併用投与するため、ラスブリカーゼがこれらの薬剤に作用を及ぼす可能性がある。このため、造血器腫瘍の治療に一般的に使用される化学療法剤及びアロプリノールに対するラスブリカーゼの *in vitro* での作用を検討した。

ラスブリカーゼと薬剤を含んだ混合液を作製して反応させ、ラスブリカーゼが薬剤にどのような作用を示すかを検討した。対照として、不活性化したラスブリカーゼ（ギ酸及びメタノールを用いて変性させた）と薬剤を含んだ混合液を作製して反応させた。

薬剤（7.5µM）を含む混合液を37°C に加温し、ラスブリカーゼの3µg/mL を一定時間後に添加した。薬剤の濃度（7.5µM）は、効果を検出しやすくするために、ラスブリカーゼの酵素活性測定時に添加する尿酸値（10µM）よりも若干低い濃度を設定した。ラスブリカーゼの濃度3µg/mL は、その0.2mg/kg をヒトに反復投与した時の C_{max} 値に基づき設定した。例数は1群2～6例とし、ラスブリカーゼと薬剤を30分間反応させた後、反応液中の薬剤の濃度を測定した。対照に対する割合を算出し、ラスブリカーゼの各薬剤の濃度に対する影響を評価した。ラスブリカーゼの尿酸オキシダーゼ活性を確認するために、反応液中に尿酸を添加した実験も同時に行った。

尿酸とラスブリカーゼとの反応で、過酸化水素が生成されたことにより、この実験条件でのラスブリカーゼの活性が確認された。この条件下で、ラスブリカーゼと各薬剤との反応後の各薬剤の濃度は、不活性化したラスブリカーゼを用いた対照と比較して薬理的に意味のある顕著な差は認められなかった。このことからラスブリカーゼは、検討した薬剤（表Ⅸ-2）に作用を示さず、尿酸に特異的であることが裏付けられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-2. ラスブリカーゼ反応混合液中の薬剤濃度 (μM)

薬剤	活性ラスブリカーゼ ^a	不活性ラスブリカーゼ ^b	対照に対する割合 (%) ^c
6-メルカプトプリン ^e	7.63	7.31	104
メトトレキサート ^e	7.62	7.35	104
シタラビン ^e	7.04	7.38	95.4
メチルプレドニゾロン	7.46 ± 0.0297	7.48 ± 0.0512	99.7
ビンクリスチン	7.36 ± 0.0405	7.48 ± 0.0373	98.5
チオグアニン	7.62 ± 0.0693	7.93 ± 0.1055	96.1
アロプリノール	7.50 ± 0.129	7.47 ± 0.102	100
エトポシド	7.56 ± 0.0580	7.39 ± 0.0520	102
ダウノルビシン	7.29 ± 0.101	7.56 ± 0.107	96.4
シクロホスファミド	9.08 ^d ± 0.688	9.15 ± 0.613	99.2

a : 活性ラスブリカーゼを含有する反応混合液中の薬剤濃度 (μM, 平均値±S.D.)

b : 不活性ラスブリカーゼを含有する反応混合液中の薬剤濃度 (μM, 平均値±S.D.)

c : 活性反応混合液中の薬剤濃度の対照の不活性反応混合液中の濃度に対する比×100

d : シクロホスファミドの測定濃度は添加した濃度 (7.5μM) よりも有意に高かったが、活性ラスブリカーゼ存在下と非存在下で差が認められなかったため、結果は妥当と判断し、治験実施計画書からの逸脱を容認した。

e : n=2 のため、S.D.は算出していない。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラスブリカーゼはマウス及びラットにおいて忍容性が良好であった。マウスでは最高用量 15mg/kg (ヒト臨床用量 : 0.2mg/kg の75倍) まで、ラットでは最高用量50mg/kg (同250倍) まで、ラスブリカーゼに起因すると考えられる一般状態、体重及び剖検所見に異常は認められなかった。死亡例は観察されず、概略の致死量は、マウス、ラット共に投与した最高用量よりも高く、それぞれ15mg/kg 以上、50mg/kg 以上であった。

なお、ラットでは、10、20及び50mg/kg で、投与後1~2週間に抗ラスブリカーゼ抗体が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラスブリカーゼはラット及びヒヒにおいて忍容性が良好であった。1ヵ月反復静脈内投与毒性試験における最大用量は、ラットでは50mg/kg/日 (ヒト臨床用量 : 0.2mg/kg の250倍)、ヒヒでは1.5mg/kg/日 (同7.5倍) であった。これらの試験で認められた毒性所見は、ラット1ヵ月試験の20及び50mg/kg/日 (同100倍及び250倍) で認められた反応性の造血亢進を伴う軽度の貧血であった。脾臓及び回腸パイエル板で認められた濾胞過形成は異物蛋白であるラスブリカーゼに対する生理的反応であると判断された。ラスブリカーゼはラット及びヒヒにおいて免疫原性を示した。ラットでは0.3~50mg/kg/日、ヒヒでは0.14~1.5mg/kg/日の投与により、投与開始2~4週間後に抗ラスブリカーゼ抗体が検出された。ラットでは C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴い増加した。ヒヒでは、血漿中ラスブリカーゼ濃度にばらつきがあった。ラットでは20mg/kg/日以上で貧血が観察されたことから無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。ヒヒでは、無毒性量は1.5mg/kg/日と考えられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

<ラット>

①ラットにおける1週間（9日間）反復静脈内投与毒性試験

ラットにおける1ヵ月毒性試験に用いる用量を選定するために1週間用量設定試験を実施した。ラット（Sprague-Dawley、7週齢、雌雄各3例/群）にラスブリカーゼ（リン酸ナトリウム緩衝液）の3mg/kg/日あるいは溶媒（リン酸ナトリウム緩衝液）を9日間反復静脈内投与した。検査項目として生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検を実施した。その結果、いずれの検査項目にも本剤に関連した影響は認められなかった。

②ラットにおける2週間反復静脈内投与毒性試験

ラット（Sprague-Dawley、10週齢、雌雄各3例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロクサマー188[※]水溶液）の1、3及び10mg/kg/日あるいは溶媒（0.1%ポロクサマー188水溶液）を15日間反復静脈内投与した。なお、1、3及び10mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ5倍、15倍及び50倍に相当する。検査項目として生死、一般状態、体重及び摂餌量、剖検を実施した。また15日目の投与1時間後の血液を用いて血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体を測定した。

いずれの検査項目にも本剤に関連した影響は認められなかった。したがって、無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。

15日目にすべての用量において低レベルの抗ラスブリカーゼ抗体が観察された。血漿中ラスブリカーゼ濃度は用量依存的に増加した。抗ラスブリカーゼ抗体が産生された動物と産生されなかった動物の曝露量はほぼ同程度であった。血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の有無を表Ⅹ-3に要約した。

※ポロクサマー188：ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール

表Ⅹ-3. 血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体

用量 (mg/kg/日)	血漿中濃度 (µg/mL) ^a		抗体陽性例数 ^b	
	雄	雌	雄	雌
0	0	0	0/3	0/3
1	12.1	11.2	0/3	0/3
3	39.0	34.8	1/3	0/3
10	123.9	119.0	1/3	1/3

a：第15日の投与1時間後の平均濃度（n=3）

b：各群における抗ラスブリカーゼ抗体陽性例数；抗体価は検出限界付近

③ラットにおける1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（1回目）

ラット（Sprague-Dawley、7週齢、雌雄各10例/群）にラスブリカーゼ（注射用水/生理食塩液）の0.3、0.9及び3mg/kg/日あるいはプラセボを29～34日間反復静脈内投与した。投与用量は高用量（3mg/kg/日）で良好な忍容性が示された9日間投与の用量設定試験に基づいて選定した。なお0.3、0.9及び3mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ1.5倍、4.5倍及び15倍に相当する。検査項目として生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。トキシコキネティクス及び抗ラスブリカーゼ抗体を測定するための血液は剖検時（第29～34日）に採取した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

観察結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-4に示した。いずれの所見もラスブリカーゼに起因するものではなかった。

表Ⅸ-4. 試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：なし

一般状態、体重、摂餌量：本剤による影響は認められなかった。

眼科学的検査、心電図検査：本剤による影響は認められなかった。

尿検査：3mg/kg/日群（雄）及び0.9mg/kg/日以上（雌）でクロール値のわずかな低下。すべての変化は生理範囲内であり、毒性学的意義はないものと判断した。

血液学的検査、血液生化学的検査：本剤による影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査：対照群及び3mg/kg/日群で静脈内穿刺による軽微な局所刺激性変化。

いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから、本試験における無毒性量は3mg/kg/日と考えられた。ラットにおける血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の有無を表Ⅸ-5に要約した。

表Ⅸ-5. 血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体

用量 (mg/kg/日)	血漿中濃度 $\mu\text{g/mL}$ 及び抗体反応 (陽性(+)、陰性(-)) ^a				抗体陽性例数 ^b	
	雄		雌		雄	雌
0	ND ^c	ND ^c	ND ^c	ND ^c	0/10	0/10
0.3	0.0003(+)	4.5(-)	5.8(+)	0.001(+)	6/10	9/10
0.9	23.3(-)	4.5(+)	15.3(+)	18.8(-)	7/10	9/10
3.0	61.6(+)	65.8(+)	86.5(+)	36.5(+)	9/10	10/10

a：各時点で1群あたり雌雄ラット各2例から血漿試料を採取した。第29～34日の投与5分後の各動物における血漿中濃度

b：各群における抗ラスブリカーゼ抗体陽性例数

c：ND=検出せず

血漿中濃度のばらつきが見られる理由は明らかではなかった。抗ラスブリカーゼ抗体の存在によりラスブリカーゼの定量が干渉された可能性があるかと推定したが、抗ラスブリカーゼ抗体の有無と血漿中ラスブリカーゼ濃度の間に明確な関係は認められなかった。すなわち、低用量群（0.3mg/kg/日）のラット4例中3例が抗ラスブリカーゼ抗体陽性であり、1例が陰性であったが、抗ラスブリカーゼ抗体に関して陽性であった3例中2例では血漿中ラスブリカーゼ濃度が低く、1例では血漿中ラスブリカーゼ濃度が高かった。同様に、中用量及び高用量群でも抗ラスブリカーゼ抗体と血漿中ラスブリカーゼ濃度の間には明確な関係は認められなかった。

ラットを用いた2週間試験においても同様の検討を行ったが、抗ラスブリカーゼ抗体が認められたラットと認められなかったラットにおける血漿中ラスブリカーゼ濃度はほぼ同等であり、抗ラスブリカーゼ抗体の有無と血漿中ラスブリカーゼ濃度の関係についての結論を導くことは困難であった。

なお、より高用量のラスブリカーゼ投与時の毒性について検討するためにラットを用いた2回目の1ヵ月試験を実施した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

④ラットにおける1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（2回目）

ラット（SD、56～58日齢、雌雄各10例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロクサマー188水溶液）の10、20及び50mg/kg/日あるいは溶媒（0.1%ポロクサマー188水溶液）を28日間反復静脈内投与（緩徐な投与1～2mL/分）した。なお、10、20及び50mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ50倍、100倍及び250倍に相当する。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、骨髄塗沫、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及びトキシコキネティクス並びに抗ラスブリカーゼ抗体測定を実施した。観察結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ－6に示した。

表Ⅸ－6. 試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：対照群（雄）の1例（第23日）、10mg/kg/日群（雌雄）の各2例（第15、16及び22日）及び20mg/kg/日（雄）群の1例（第12日目）が死亡した。死亡例のうち2例については原因が不明であったが、他の死亡例は静脈内投与用の血管アクセスポートの合併症により死亡したものと考えられた。死亡例の発現と用量との関連がなく、50mg/kg/日群では死亡例がみられなかったことから、本剤の影響によるものではなく、偶発的変化と判断した。

一般状態：本剤による影響は認められなかった。すべての用量で血管アクセスポートの周辺にポートの埋め込みに起因した腫脹が認められた。

体重、摂餌量：本剤による影響は認められなかった。

眼科学的検査：本剤による影響は認められなかった。

尿検査：10、20及び50mg/kg/日群のわずかな尿量の減少とわずかな比重の増加。生理的反応であり、本剤に関連しない変化と判断した。

血液学的検査、骨髄塗沫：本剤による影響は認められなかった。

血液生化学的検査：本剤による影響は認められなかった。

臓器重量：精囊重量減少（雄10、20及び50mg/kg/日において、それぞれ10%、16%、19%）、甲状腺重量減少（雌10、20及び50mg/kg/日において、それぞれ15%、27%、31%）、唾液腺重量増加（雄20及び50mg/kg/日において、それぞれ11%、13%）。いずれも組織学的変化は認められなかったことから本剤の影響ではないと判断した。

剖検及び病理組織学的検査：本剤による影響は認められなかった。

いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから、本試験における無毒性量は50mg/kg/日と考えられた。ラットにおける血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の有無を表Ⅸ－7及び表Ⅸ－8に要約した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-7. トキシコキネティクスの要約

用量 (mg/kg/日)		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1日目	10	177	163	392	553
	20	283	411	887	1320
	50	749	859	3030	3230
28日目	10	218	173	756	1170
	20	471	361	2720	1290
	50	1030	1310	5600	5770

C_{max} 及び AUC_(0-24h) は平均値 (n=6)
有効数字は3桁とした

すべてのラットにおいてラスブリカーゼが検出された。C_{max} 及び AUC は用量の増加とともに増加した。AUC は概して1日目に比し28日目まで増加しており、蓄積性が示唆された。

表Ⅸ-8. 血漿中抗ラスブリカーゼ抗体

用量 (mg/kg/日)	測定日	例数		抗体レベル										抗体反応 陽性例数
				-		±		+		++		+++		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0	14日	10	10	9	9	1	0	0	1	0	0	0	0	2
	5週	9	10	0	0	0	0	0	0	0	0	9	10	19
10	14日	10	9	0	0	0	0	4	5	5	2	1	2	19
	5週	8	8	0	0	0	0	0	2	5	3	3	3	16
20	14日	9	10	1	0	0	1	2	4	2	4	4	1	18
	5週	9	10	0	0	0	0	2	2	3	7	4	1	19
50	14日	10	10	1	1	0	3	6	4	2	2	1	0	18
	5週	10	9	0	0	0	0	5	2	5	7	0	0	19

値は各群の抗体レベル別の例数を示す

抗体レベル (AU: 吸収単位)

- : < 0.05AU (検出限界)、± : ≥ 0.05AU かつ < 0.10AU、+ : ≥ 0.10AU かつ < 0.50AU

++ : ≥ 0.50AU かつ < 1.00AU、+++ : ≥ 1.00AU。

注: この試験は抗ラスブリカーゼ抗体の定量によるカットオフ値を設定するより前に実施された。

対照群では5週目には全例で抗ラスブリカーゼ抗体が検出されたが、14日では2例に認められたのみであった。ラスブリカーゼ投与群では14日目及び5週のいずれにおいてもほとんどのラットに抗ラスブリカーゼ抗体が検出された。用量、採血日又は性別の影響は明らかではなかった。血漿中の抗ラスブリカーゼ抗体と血漿中ラスブリカーゼ濃度の間には明白な関係は認められなかった。

なお、対照動物における抗ラスブリカーゼ抗体の存在から、ELISA 法においてラスブリカーゼ以外の物質を認識した抗体を陽性と判定した可能性が示唆されたことから、その可能性を検討するため、無処置群、ラスブリカーゼ溶媒 (0.1%ポロクサマー188水溶液) 投与群あるいは生理食塩液投与群を設定した1ヵ月間試験を実施した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

⑤ ラットにおける探索的1ヵ月反復静脈内投与試験

ラット（SD、9週齢、雌雄各5例/群）に生理食塩液又は0.1%ポロクサマー188水溶液（浸透圧を調節するために塩化ナトリウムを添加）のいずれかを28日間反復静脈内投与した（緩徐な投与、1～2mL/分）。また、他の1群（雌雄各5例/群）には何も投与しなかった（無処置群）。試験項目としては一般状態観察及び体重測定を行った。抗ラスブリカーゼ抗体の解析のために血液を採取した。

通常、抗体（ELISA）検査ではバックグラウンドの吸収シグナルを考慮するためにカットオフレベルが用いられる。カットオフレベルとは、それを超える吸光度（シグナル）は陽性反応と判定しなければならないレベルである。本試験におけるカットオフレベルは無処置ラットにおける吸光度に基づいて決定した。この値は既知の陽性の吸光度（B0）に対する試料の吸光度（B）の比として算出する。本試験におけるカットオフは15%（ $B/B0=15\%$ ）であった。このカットオフを用いることにより5例に陽性反応が観察されたが、それらはいずれも無処置群の動物であり、生理食塩液又は溶媒投与群では陽性反応は認められなかった。無処置群において陽性が観察されたことは、定量においてラスブリカーゼと関連のない物質を陽性と特定した（偽陽性）ことを示唆している。全試料の約5%（90試料中5試料）が偽陽性であった。抗ラスブリカーゼ抗体反応に関する要約を表Ⅹ-9に示した。

表Ⅹ-9. カットオフ値 $B/B0=15\%$ を用いた抗ラスブリカーゼ抗体反応

性	群	1日目		15日目		29日目	
		-	+	-	+	-	+
雄	無処置	4/5	1/5	4/5	1/5	4/5	1/5
	生理食塩液	5/5	0/5	5/5	0/5	5/5	0/5
	溶媒	5/5	0/5	5/5	0/5	5/5	0/5
雌	無処置	5/5	0/5	4/5	1/5	4/5	1/5
	生理食塩液	5/5	0/5	5/5	0/5	5/5	0/5
	溶媒	5/5	0/5	5/5	0/5	5/5	0/5

下記のカットオフ値を用いた各群の抗ラスブリカーゼ抗体反応陽性(+)又は陰性(-)の例数を示す
 カットオフ：陰性(-)は $B/B0 < 15\%$ 、陽性(+)は $B/B0 \geq 15\%$

$B = \text{①} - \text{②}$ 、 $B0 = \text{③} - \text{②}$

- ① ラスブリカーゼ固相化プレート上の血漿試料に対する測定シグナル
- ② ラスブリカーゼ固相化プレート上の測定緩衝液（血漿なし）に対する測定シグナル
- ③ ラスブリカーゼ固相化プレート上の陽性血漿試料に対する測定シグナル

追加の実験から陽性シグナルは、ラスブリカーゼを固相化していないプレート、*Saccharomyces cerevisiae* の不純物を固相化したプレートでは認められなかった。この実験では、抗ラスブリカーゼ抗体陽性反応の一部が遊離ラスブリカーゼとの競合により最大50%まで阻害されることも示された。これらのことから、本試験により抗ラスブリカーゼ抗体の分析においてラスブリカーゼ非関連物質が陽性と判定されることが明らかになった。約5%の血漿試料がラスブリカーゼ非関連物質による陽性であった。3回目のラット1ヵ月反復静脈内毒性試験はラスブリカーゼ非関連物質による陽性反応を考慮するためにカットオフ値（ $B/B0=15\%$ ）を用いて実施した。

同じ理由により、本試験以後に実施したすべての試験にカットオフを適用した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

⑥ラットにおける1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（3回目）

ラット（SD、8週齢、雌雄各10例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロキサマー188水溶液）の10、20及び50mg/kg/日あるいは溶媒（浸透圧調節のため塩化ナトリウムを添加した0.1%ポロキサマー188水溶液）を28日間反復静脈内投与（緩徐な投与、1～2mL/分）した。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、骨髄塗抹、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。抗ラスブリカーゼ抗体測定のために血液を採取した。また、トキシコキネティクスのため別の群のラット（雌雄各6例/群）に同用量を投与した。観察結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-10に示した。

表Ⅸ-10. 試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：なし。

一般状態、体重、摂餌量：本剤による影響は認められなかった。

眼科学的検査：本剤による影響は認められなかった。

尿検査：すべての投与群（雌雄）でクロールの低下。軽度の変化であり、血漿中クロールに著明な変化がないことから、毒性学的意義はないものと判断した。

血液学的検査：20及び50mg/kg/日（雄）の赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少。
20及び50mg/kg/日（雌）のヘモグロビン及びヘマトクリットの減少。
20mg/kg/日（雌）及び50mg/kg/日（雌雄）の網状赤血球数の増加。
これらの所見は、いずれも本剤に関連した変化と判断した。

骨髄塗抹：本剤による影響は認められなかった。

血液生化学的検査：50mg/kg/日（雌）のカリウムの増加。軽度の変化であり、腎臓に組織病理学的変化が認められなかったため、毒性学的意義はないものと判断した。

臓器重量：50mg/kg/日（雌雄）の絶対及び相対脾臓重量の増加。

剖検所見：腎臓、精巣上体、胸腺、肺、腸管膜リンパ節及び肝臓の所見。少数の動物においてのみ観察され、偶発的なものであり、本剤に関連なしと判断した。

病理組織学的検査：

脾臓：20mg/kg/日（雄）及び50mg/kg/日（雌雄）の極軽度/軽度な髄外造血像の増加。
脾臓及び回腸パイエル板の濾胞過形成。本剤に対する異物反応で毒性学的意義はないものと判断した。

20及び50mg/kg/日においてラスブリカーゼ投与により反応性の造血亢進（網状赤血球の増加及び脾臓における髄外造血）を伴う軽度の貧血（赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少）が認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。ラットにおける血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の有無を表Ⅸ-11及び表Ⅸ-12に示した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-11. トキシコキネティクスの要約

測定日	用量 (mg/kg/日)	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1日目	10	215	180	833	576
	20	408	361	1470	1210
	50	1380	1060	4620	4360
27日目	10	303	139	1080	463
	20	766	378	3270	1560
	50	1890	1330	5950	5110

C_{max} 及び AUC_(0-24h) は平均値 (n=6)、t_{max} は0.5時間
有効数字は3桁とした

すべてのラットにおいてラスブリカーゼが検出された。C_{max} 及び AUC は用量の増加とともに増加した。C_{max} 及び AUC は雌よりも雄の方がわずかに高かったが、その差は小さく、同様の変化が他の試験では観察されなかったことから、生物学的に意義のある変化とは考えなかった。AUC は概して1日目に比し27日目で増加しており、蓄積性が示唆された。

表Ⅹ-12. カットオフ値 B/B0=15%を用いた抗ラスブリカーゼ抗体反応

性	用量 (mg/kg/日)	14日		29日	
		-	+	-	+
雄	0	10/10	0/10	10/10	0/10
	10	3/10	7/10	0/10	10/10
	20	0/10	10/10	0/10	10/10
	50	4/10	6/10	1/10	9/10
雌	0	10/10	0/10	10/10	0/10
	10	1/10	9/10	0/10	10/10
	20	5/10	5/10	1/10	9/10
	50	4/10	6/10	2/10	8/10

下記のカットオフ値を用いた各群の抗ラスブリカーゼ抗体反応陽性(+)又は陰性(-)の例数を示す

カットオフ：陰性(-)は B/B0<15%、陽性(+)は B/B0 ≥15%

B=①-②、B0=③-②

- ① ラスブリカーゼ固相化プレート上の血漿試料に対する測定シグナル
- ② ラスブリカーゼ固相化プレート上の測定緩衝液（血漿なし）に対する測定シグナル
- ③ ラスブリカーゼ固相化プレート上の陽性血漿試料に対する測定シグナル

14日目までに本剤投与群の大多数に抗ラスブリカーゼ抗体が観察された。対照群に抗ラスブリカーゼ抗体反応が認められなかったのは、偽陽性を考慮するためにカットオフを適用したためと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<ヒヒ>

①ヒヒにおける1週間反復静脈内投与毒性試験

ヒヒにおける1ヵ月毒性試験に用いる用量を選定するために1週間用量設定試験を実施した。ヒヒ (*Papio ursinus*、若齢動物、体重約5~7kg、雌雄各1例/群) にラスブリカーゼ (リン酸ナトリウム緩衝液) の1.5mg/kg/日又は溶媒 (リン酸ナトリウム緩衝液) を7日間反復静脈内投与した。検査項目として生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検を実施した。その結果、いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。

②ヒヒにおける1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

雌雄ヒヒ (*Papio ursinus*、若齢動物、体重約6~10kg、雌雄各3例/群) にラスブリカーゼ (注射用水/生理食塩液) の0.136、0.346及び1.5mg/kg/日あるいはプラセボを31~32日間反復静脈内投与した。投与用量は高用量 (1.5mg/kg/日) で良好な忍容性が示された7日間投与の用量設定試験に基づいて選定した。なお最高用量の1.5mg/kg はヒト臨床用量 (0.2mg/kg) の7.5倍に相当する。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。また、抗ラスブリカーゼ抗体反応の判定 (第7、21及び29日) 並びにトキシコキネティクス測定 (第29日) のための血液を採取した。試験結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-13に示した。

表Ⅸ-13. 試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：なし。

一般状態：本剤による影響は認められなかった。

体重、摂餌量：本剤による影響は認められなかった。

眼科学的検査：本剤による影響は認められなかった。

心電図検査：本剤による影響は認められなかった。

尿検査：本剤による影響は認められなかった。

血液学的検査：本剤による影響は認められなかった。

血液生化学的検査：本剤による影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査：静脈穿刺外傷による軽度の局所刺激性が認められた。

いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから、本試験における無毒性量は1.5mg/kg/日と考えられた。ヒヒにおける血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体の有無を表Ⅸ-14に要約した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-14. 血漿中ラスブリカーゼ濃度及び抗ラスブリカーゼ抗体

用量 (mg/kg/日)	血漿中濃度 (μg/mL) ^a						抗体陽性例数 ^b	
	雄			雌			雄	雌
0	ND ^d	ND	ND	ND	ND	ND	0/3	0/3
0.136	2.9	2.1	3.4	0.08	0.5	2.2	2 ^c /3	3/3
0.346	8.3	4.1	8.7	4.4	0.04	0.01	3/3	3/3
1.5	34.0	0.4	29.4	0.01	30.0	0.05	3/3	3/3

a : 個々の動物における第29日の投与1分後の血漿中濃度

b : 各群における第29日の投与1分後の血漿中抗ラスブリカーゼ抗体陽性例数

c : 第29日の投与1.5時間及び3時間後の血漿中抗ラスブリカーゼ抗体陽性例数は3例中3例

d : ND=検出せず

注：この試験は抗ラスブリカーゼ抗体の定量におけるカットオフ値を設定するより前に実施された。

血漿中濃度はきわめてばらつきが大きかった。ラスブリカーゼを投与したすべてのヒヒに抗ラスブリカーゼ抗体が検出されたが、対照群のヒヒでは全く検出されなかった。血漿中ラスブリカーゼ濃度と抗ラスブリカーゼ抗体の間に明白な関係は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラスブリカーゼは最高用量10mg/kg/日まで、雄又は雌ラットにおける生殖能、受胎能あるいは早期（着床前）胚発生に影響を及ぼさなかった。このため、無毒性量は雌雄とも10mg/kg/日と考えられた。

ラスブリカーゼ投与によりラット及びウサギの両動物種において胚・胎児毒性が認められた。ラットではウサギに比べて認められた所見の種類は少なく、変化の程度も軽度であった。

母動物への影響は、ラットでは50mg/kg/日で一過性の体重増加量の減少がみられたのみであった。ウサギでは、すべての用量（2、10、20及び50mg/kg/日：用量設定試験も含む）で母動物の体重及び摂餌量が減少した。また、死亡あるいは瀕死の状態（安楽死）が2mg/kg/日以上で認められ、10、20又は50mg/kg/日を投与したウサギにおいて流産が認められた。

胎児への影響は、ラットでは50mg/kg/日を投与した母動物の胎児1例にのみ心臓及び血管の奇形が観察された。ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胎児数が増加し、生存胎児数及び胎児重量が減少した。また胎児の骨格発生に影響を及ぼし、2mg/kg/日以上では心臓及び大血管の奇形が認められた。

以上の事からラスブリカーゼはラット及びウサギに対して催奇形性を有するものと考えられた。ウサギはラットに比べて催奇形性に対して感受性が高かった。

ラットでは母動物毒性に対する無毒性量は50mg/kg/日、生殖発生に対する無毒性量は20mg/kg/日と判断された。ウサギでは母動物及び発生に対する無毒性量は決定できなかった。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

①ラットにおける用量設定試験

ラット（Sprague-Dawley、10週齢、雌雄各6例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロクサマー188水溶液）の1、3、10mg/kg/日又は溶媒（0.1%ポロクサマー188水溶液）を1日1回静脈内投与した。ラットに交配前15日から、雄には交配期を経て第43日まで、雌には交尾後第7日まで投与した。用量及び投与期間はラットにおける2週間及び1ヵ月間反復静脈内投

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

与毒性試験に基づいて決定した。すなわちラスブリカーゼの1、3又は10mg/kg/日（2週間投与）あるいは0.3、0.9又は3mg/kg/日（4週間）を反復静脈内投与した結果、忍容性が良好であった。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、授受胎能、出生児、流産あるいは全胚吸収母動物数、臓器重量及び剖検を実施した。

ラスブリカーゼは、検討したすべての用量で忍容性が良好であった。交尾能、授受胎能（雄又は雌）又は初期胚発生に対するラスブリカーゼの影響は認められなかった。したがって、当該試験と同一の用量を生殖能に関する本試験に設定した。

②ラットにおける本試験

ラット（Sprague-Dawley、8～10週齢、雌雄各24例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロクサマー188水溶液）の1、3及び10mg/kg/日あるいは溶媒（0.1%ポロクサマー188水溶液）を静脈内投与した。なお、1、3及び10mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ5、15及び50倍に相当する。雄には交配前29日から交配期間を経て安楽死前日まで（計62～64日間）投与し、雌には交配前15日から交尾後第7日まで（計23～33日間）投与した。なお、用量3mg/kg/日までの1ヵ月毒性試験における病理組織学的検査で精巣に関する所見を含めて本剤の影響は認められなかったことから、雄に対する交配前投与は29日間とした。交尾が成立しなかった雌は交配期間の7日後に安楽死させた。交尾した雌は妊娠15日に安楽死させた。雄は交配期間から15日後に安楽死させた。検査項目としては、生死、一般状態、体重増加量、摂餌量、発情周期、交尾所要期間、交尾率、受胎率、着床前及び着床後胚損失率、出生児の平均体重、精子検査、臓器重量及び剖検を含めた。親動物への影響に関する試験結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-15に示した。

表Ⅸ-15. 親動物試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：なし。

一般状態、体重増加量、摂餌量：本剤による影響は認められなかった。

発情周期、交尾所要期間：本剤による影響は認められなかった。

交尾率及び授受胎率：本剤による影響は認められなかった。

雌動物の剖検、臓器重量：本剤による影響は認められなかった。

雄動物の剖検、臓器重量：精巣、精巣上体に本剤による影響は認められなかった。

精子検査：精子生存性、精子数に本剤による影響は認められなかった。

いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。

生殖能への影響に関する試験結果の要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-16に示した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-16. 生殖能に関する結果の要約

受胎率：本剤による影響は認められなかった。
黄体数、着床数：本剤による影響は認められなかった。
着床前胚損失率：本剤による影響は認められなかった。
生存胎児数：本剤による影響は認められなかった。
着床後胚損失率：本剤による影響は認められなかった。
出生児の平均体重：本剤による影響は認められなかった。

いずれの検査項目においても、本剤の毒性を示唆する所見は認められなかった。
以上のことから、親動物の一般毒性、交尾能、授受胎能（雌雄）及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも10mg/kg/日（投与した最高用量）と考えられた。

2) 胚胎児毒性試験

① ラットにおける本試験

ラット（Sprague-Dawley、約84日齢、雌24例/群）に妊娠第6日から第17日まで毎日緩徐な投与（1～2mL/分）でラスブリカーゼの10、20及び50mg/kg/日（0.1%ポロクサマー188水溶液）あるいは溶媒（0.9%塩化ナトリウム添加0.1%ポロクサマー188水溶液）を12日間反復静脈内投与した。これらの用量は成熟ラットにおける1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験と同一の用量になるように選択した。なお、10、20及び50mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ50、100及び250倍に相当する。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、生殖能に関する項目、胎盤、胎児に関する項目、トキシコキネティクス及び抗ラスブリカーゼ抗体測定を実施した。母動物への影響に関する要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-17に示した。

表Ⅸ-17. 母動物試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡：20mg/kg/日群の1例が妊娠19日に死亡（死亡前に立毛）。50mg/kg/日群では死亡動物がなかったことから、この死亡は本剤に関連がないと判断した。
一般状態：本剤による影響は認められなかった。
体重：50mg/kg/日群で妊娠6～7日に体重増加量の一過性の低下（対照群と比較して57%）がみられたが、その後は対照群を上回る増加を示し、また、剖検時の体重にも本剤による影響は認められなかった。
摂餌量：本剤による影響は認められなかった。
妊娠子宮重量（妊娠21日目）：本剤による影響は認められなかった。
剖検：本剤による影響は認められなかった。
生殖に関する項目：本剤による影響は認められなかった。
胎盤検査：本剤による影響は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

胎児への影響に関する要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-18に示した。

表Ⅸ-18. 胎児試験結果の要約及び特記すべき所見

着床前及び着床後胚損失率	本剤による影響は認められなかった。
生存胎児数	本剤による影響は認められなかった。
死亡胎児数	本剤による影響は認められなかった。
吸収胚数	本剤による影響は認められなかった。
胎児重量 (平均値)	本剤による影響は認められなかった。
外表奇形	本剤による影響は認められなかった。
内臓奇形	50mg/kg/日群の胎児1例で肺動脈幹の偏位、下行大動脈閉鎖、大動脈弓欠損、動脈管欠損、心室狭小、筋性心室中隔欠損、肺動脈の右側偏位、内臓逆位症（腹部及び胸部）。
骨奇形	本剤による影響は認められなかった。

以上のことから、本試験における母動物に対する無毒性量は50mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は、50mg/kg/日で心臓奇形が観察されたことから20mg/kg/日と考えられた。投与したすべてのラットは本剤に曝露されたが、妊娠6日（投与第1日）から妊娠17日の間に蓄積性は認められなかった。用量の増加に伴い血漿中ラスブリカーゼ濃度が増加した。トキシコキネティクスパラメータを表Ⅸ-19に要約した。

表Ⅸ-19. トキシコキネティクスの要約

測定日	用量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
妊娠6日	10	132	477
	20	275	1180
	50	873	3510
妊娠17日	10	105	364
	20	205	845
	50	768	2800

有効数字は3桁とした

C_{max} 及び AUC_(0-24h)は平均値 (n=6)

ラスブリカーゼは免疫原性を示し、抗ラスブリカーゼ抗体は妊娠5日（投与開始前）、妊娠14日及び妊娠20日のラット血漿中に検出された。すなわち妊娠14日までに、89%以上の動物（すべての用量）で抗ラスブリカーゼ抗体が検出され、妊娠20日までに100%の動物で抗ラスブリカーゼ抗体が認められた。結果を表Ⅸ-20に要約した。

表Ⅸ-20. 血漿中抗ラスブリカーゼ抗体

測定日	用量 (mg/kg/日)			
	0	10	20	50
妊娠5日	1/6	0/6	1/6	0/6
妊娠14日	1/6	5/6	6/6	5/6
妊娠20日	1/6	6/6	6/6	6/6

各群における抗ラスブリカーゼ抗体反応陽性例数

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

②ウサギにおける用量設定試験

ウサギ（New Zealand White、5～6ヵ月齢、雌6例/群）にラスブリカーゼの10、20及び50mg/kg/日（0.1%ポロクサマー188水溶液）あるいは溶媒（0.9%塩化ナトリウム添加0.1%ポロクサマー188水溶液）を妊娠6日から妊娠19日まで毎日緩徐な投与（1～2mL/分）で14日間反復静脈内投与した。これらの用量は2回目及び3回目の1ヵ月ラット反復静脈内投与毒性試験と同一になるように選択した。なお、10、20及び50mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ50、100及び250倍に相当する。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、生殖能に関する項目、胎盤検査、胎児に関する項目、トキシコキネティクス及び抗ラスブリカーゼ抗体測定を実施した。

妊娠期間中、母動物1例が死亡し、1例は瀕死状態のため安楽死させた。また4例が流産したため安楽死させた。死亡が発生した用量及び本剤との関連性について要約を表Ⅸ-21に示した。

表Ⅸ-21. 死亡に関する要約

用量 (mg/kg/日)	例数 (妊娠日)	本剤との関連性
20	1 (妊娠17日) ^a	あり
50	1 (妊娠14日) ^b	あり
	1 (妊娠17日) ^c	あり
	3 (妊娠21,27,29日) ^a	あり

a : 流産のため安楽死

b : 死亡

c : 瀕死状態のため安楽死

すべての用量群で体重増加量の減少、体重減少、摂餌量減少が認められた。剖検時体重には影響は見られなかった。

20mg/kg/日群では妊娠子宮重量が対照と比較して19.6%減少した。剖検及び胎盤検査において本剤による影響は認められなかった。病理組織学的検査において腎糸球体炎が観察された。この炎症は免疫複合体の形成に関連があると考えられた。

胎児検査では、すべての用量群でラスブリカーゼに関連した変化が認められた。すなわち着床後胚損失率及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児重量の減少がみられた。また、胎児の骨格発生に影響がみられ、頭骨及び胸骨分節の不完全な骨化が観察された。

血漿中のラスブリカーゼ濃度測定において、妊娠6日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量の増加に伴い増加した。一方、妊娠19日では、10及び20mg/kg/日群は定量限界以下で、50mg/kg/日群は妊娠6日目に比し低値であった。これはウサギ血漿に抗ラスブリカーゼ抗体が存在することに起因するものと考えられた。結果を表Ⅸ-22に要約した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-22. トキシコキネティクスの要約

測定日	用量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
妊娠6日	10	201	1140
	20	408	2870
	50	970	9650
妊娠19日	50	421	1590

有効数字は3桁とした

C_{max} 及び AUC_(0-24h) は平均値 (n=3)

抗ラスブリカーゼ抗体測定では、投与前（妊娠5日）において10mg/kg/日群の1例に抗ラスブリカーゼ抗体が検出されたが、同時に測定した対照試料の少数例でも抗ラスブリカーゼ抗体が検出された。このような結果は過去の試験においても観察されており、ELISA 法ではラスブリカーゼ非関連物質を陽性として判定することに関連がある可能性が考えられた。妊娠18日までにラスブリカーゼを投与したすべての群の100%に陽性反応がみられた（対照群では33%が陽性反応を示した）。結果を表Ⅸ-23に要約した。

表Ⅸ-23. 血漿中抗ラスブリカーゼ抗体

測定日	用量 (mg/kg/日)			
	0	10	20	50
妊娠5日	0/6	1/6	0/6	0/6
妊娠18日	2/6	6/6	5/5	4/4
妊娠28日	5/6	6/6	5/5	2/2

各群における抗ラスブリカーゼ抗体反応陽性例数

③ウサギにおける本試験

ウサギ（New Zealand White、5～6ヵ月齢、雌22～23例/群）にラスブリカーゼ（0.1%ポロクサマー188水溶液）の2、10及び20mg/kg/日あるいは溶媒（0.9%塩化ナトリウム添加0.1%ポロクサマー188水溶液）を妊娠6日から妊娠19日まで毎日緩徐な投与（1～2mL/分）で14日間反復静脈内投与した。これらの用量は、50mg/kg/日の用量で死亡及び流産などの重篤な毒性が観察された用量設定試験に基づき選択し、最高用量は20mg/kg/日とした。なお、2、10及び20mg/kg はヒト臨床用量（0.2mg/kg）のそれぞれ10、50及び100倍に相当する。検査項目として、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、生殖能に関する項目、胎盤検査、胎児に関する項目、トキシコキネティクス及び抗ラスブリカーゼ抗体測定を実施した。母動物に対する影響に関する要約及び特記すべき所見を表Ⅸ-24に示した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-24. 母動物試験結果の要約及び特記すべき所見

死亡及び流産：2mg/kg/日群で1例死亡（妊娠13日）。死因は不明であった。
10mg/kg/日群では死亡例なし。
20mg/kg/日群では1例が死亡（妊娠14日）、2例は瀕死状態のため安楽死（それぞれ妊娠18日及び22日）。本剤に関連した変化と判断した。

一般状態：2mg/kg/日以上：立毛、会陰部の汚れ、軟便、ケージ内の赤色物質の付着
10mg/kg/日以上：無便
20mg/kg/日：尿中の赤色物質、頭部振戦、耳の位置の異常

流産：2mg/kg/日群：なし。
10mg/kg/日群：2例（妊娠16及び18日）。
20mg/kg/日群：3例（妊娠20日、21日及び23日）。
いずれも本剤に関連した変化と判断した。

体重増加量：2mg/kg/日以上：体重増加量の減少。
10mg/kg/日以上：体重減少。
いずれも本剤に関連した変化と判断した。

摂餌量：すべての用量で減少（2mg/kg/日群：-11%、10mg/kg/日群：-44%、20mg/kg/日群：-64%減少（妊娠14～17日に最大の低下））。
いずれも本剤に関連した変化と判断した。

妊娠子宮重量^a：10mg/kg/日以上で減少（10mg/kg/日群：-15%、20mg/kg/日群：-25%）。
いずれも本剤に関連した変化と判断した。

剖検及び胎盤検査：本剤による影響は認められなかった。

a：値は最小二乗平均値データに基づく

胎児への影響に関する特記すべき所見の要約を表Ⅹ-25に示した。

表Ⅹ-25. 胎児試験結果の要約及び特記すべき所見

着床後胚損失率：10及び20mg/kg/日群の増加（それぞれ19%及び31%）。
本剤に関連した変化と判断した。

生存胎児数：10及び20mg/kg/日群の減少（対照群8.1例に対しそれぞれ6.6例及び6.1例）。
本剤に関連した変化と判断した。

死亡胎児数：10及び20mg/kg/日群の増加（対照群0例に対してそれぞれ3例及び1例）。
本剤に関連した変化と判断した。

吸収胚数：10及び20mg/kg/日群の増加（対照群0.6例に対しそれぞれ1.3例及び2.6例）。
本剤に関連した変化と判断した。

吸収胚を1以上認めた母動物の割合：10及び20mg/kg/日群の増加（対照群42%に対してそれぞれ50%及び75%）。本剤に関連した変化と判断した。

胎児重量（平均値）：2、10及び20mg/kg/日群の減少（対照群43g に対しそれぞれ41g、38g 及び31g）。本剤に関連した変化と判断した。

外表奇形：本剤による影響は認められなかった。

内臓奇形：本剤全群で、大動脈弓の拡張/狭窄、大動脈半月弁歪曲、上行大動脈の閉鎖、拡張/狭窄、心房拡大、心拡大、三腔心、右胸心、動脈管の欠損/拡張、心臓の歪曲、僧帽弁の欠損/拡張、筋性心室中隔欠損、大動脈騎乗、乳頭筋肥大、総動脈幹遺残、肺動脈の欠損/拡張/狭窄、肺動脈半月弁歪曲、肺動脈幹の閉鎖/狭窄、鎖骨下血管の欠損、三尖弁の欠損/拡張、心室欠損/狭小/拡張、心室壁拡張。
これらの胎児奇形の発生率は2mg/kg/日群で4例/183例、10mg/kg/日群で11例/131例、20mg/kg/日群で12例/98例であった。本剤に関連した変化と判断した。

骨奇形：2及び20mg/kg/日群の頭蓋骨の化骨遅延。本剤に関連した変化と判断した。
20mg/kg/日群の距骨の化骨遅延、大泉門の拡張。本剤に関連した変化と判断した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

本試験の条件下で母動物毒性及び胎児毒性のいずれに対しても無毒性量は決定されなかった。検討したすべての用量段階において心臓及び大血管の奇形が観察されたことに基づき、ラスブリカーゼは催奇形性を有すると判断された。

血漿中のラスブリカーゼ濃度測定において、妊娠6日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量の増加に伴い増加した。一方、妊娠19日目はいずれも定量限界以下であった。これはウサギ血漿中に抗ラスブリカーゼ抗体が存在することに起因するものと考えられた。結果を表Ⅸ-26に要約した。

表Ⅸ-26. トキシコキネティクスの要約

測定日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
妊娠6日	2	28.7	183
	10	153	902
	20	364	1890

有効数字は3桁とした

C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ は平均値

抗ラスブリカーゼ抗体測定では、投与前（妊娠5日）において各群の少数例に抗ラスブリカーゼ抗体が検出されたが、同時に測定した対照試料の1例でも抗ラスブリカーゼ抗体が検出された。これは非特異的反応に起因したものと考えられた。妊娠18日までにラスブリカーゼを投与したすべての群の100%に陽性反応がみられた。結果を表Ⅸ-27に要約した。

表Ⅸ-27. 血漿中抗ラスブリカーゼ抗体

測定日	用量 (mg/kg/日)			
	0	2	10	20
妊娠5日	1/6	2/6	1/6	2/6
妊娠18日	0/5 ^a	6/6	6/6	4/4
妊娠28日	0/6	6/6	6/6	4/4

各群における抗ラスブリカーゼ抗体反応陽性例数

a : n=5 (血液凝固のため)

(4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験

ラスブリカーゼは細菌を用いた変異原性を評価する Ames 試験、哺乳類細胞の遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ）、不定期 DNA 合成試験（ラット肝細胞）、*in vitro* 染色体異常試験（ヒトリンパ球）、又は *in vivo* 染色体異常試験（ラット小核試験）において遺伝毒性を示さなかった。

② 新生児毒性試験

ラスブリカーゼは新生児ラットにおいて忍容性が良好であった。1ヵ月間反復静脈内投与における最高用量は、50mg/kg/日（ヒト臨床用量：0.2mg/kg の250倍）であった。新生児に観察された毒性所見は、20及び50mg/kg/日における反応性の造血充進を伴う貧血（成熟ラットにおいて認められた影響とほぼ同等）であった。50mg/kg/日を投与した雄で体重及び体重増加量が減少した。トキシコキネティクスデータから、明らかな性差はなく C_{max} 及び

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

AUC₀₋₂₄は概ね用量の増加に伴い増加することが示された。ラスブリカーゼは新生児ラットにおいては極軽度の免疫原性を示したのみであった。これは新生児ラットの免疫系が未熟であることに起因するものと考えられた。

20mg/kg/日以上で貧血に関連した所見が認められたことから、無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。

③局所刺激性試験

ラスブリカーゼはウサギを用いた静脈内投与、動脈内投与、及び静脈周囲投与の投与経路において局所忍容性が良好であった。さらにウサギ皮膚及び眼に対する刺激性はないことが確認された。

④その他の毒性試験

ラスブリカーゼはモルモットにおいて抗原性を示し、能動全身性アナフィラキシー及び受動皮膚アナフィラキシーが認められた。

ラスブリカーゼは濃度0.0817～0.30mg/mLではヒト全血に対し溶血性を示さなかった。

⑤がん原性試験

遺伝毒性試験において遺伝毒性が認められていないこと、並びに本剤の臨床使用期間は最大7日間であることからがん原性試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

2～8℃に遮光して保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ラスリテック®点滴静注用 1.5mg×3バイアル (溶解液添付)

ラスリテック®点滴静注用 7.5mg×1バイアル (溶解液添付)

7. 容器の材質

ラスリテック®点滴静注用 1.5mg 及び7.5mg：ガラスバイアル、クロロブチル製ゴム栓、
アルミニウムキャップ

ラスリテック®点滴静注用 1.5mg 及び7.5mg 添付溶解液：ガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

なし

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

2001年2月23日 欧州（中央審査方式）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ラスリテック®点滴静注用1.5mg	2009年（平成21年）10月16日	22100AMX02263000
ラスリテック®点滴静注用7.5mg	2009年（平成21年）10月16日	22100AMX02264000

11. 薬価基準収載年月日

2009年（平成21年）12月11日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年：2009年（平成21年）10月16日～2017年（平成29年）10月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ラスリテック®点滴静注用1.5mg	119697901	3959415F1025	621969701
ラスリテック®点滴静注用7.5mg	119698601	3959415F2021	621969801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Ishizawa, K., et al. : Cancer Sci. 100 (2) : 357-362, 2009 | [RAS0001] |
| 2) Kikuchi, A., et al. : Int. J. Hematol. 90 (4) : 492-500, 2009 | [RAS0002] |
| 3) Goldman, S.C., et al. : Blood 97 (10) : 2998-3003, 2001 | [RAS0003] |
| 4) Leplatois P., et al. : Gene 122 (1) : 139-145, 1992 | [RAS0004] |
| 5) Kahn K., et al. : Biochemistry 37 (33) : 11651-11659, 1998 | [RAS0005] |
| 6) Bayol A., et al. : Biophy. Chem. 54 (3) : 229-235, 1995 | [RAS0006] |
| 7) Laboureur P., et al. : Bull. Soc. Chim. Biol. 50 (4) : 811-825, 1968 | [RAS0007] |
| 8) Conley T. G., et al. : Biochem. J. 187 (3) : 727-732, 1980 | [RAS0008] |
| 9) Laboureur P., et al. : Bull. Soc. Chim. Biol. 50 (4) : 827-841, 1968 | [RAS0009] |
| 10) Colloc'h N., et al. : Nat. Struct. Biol. 4 (11) : 947-952, 1997 | [RAS0010] |
| 11) Legoux R., et al. : J. Biol. Chem. 267 (12) : 8565-8570, 1992 | [RAS0011] |
| 12) Bayol A., et al. : Biotechnol. Appl. Biochem. 36 (Pt 1) : 21-31, 2002 | [RAS0012] |
| 13) Yasuda Y. et al. : Chem. Pharm. Bull. 38 (7) : 2053-2056, 1990 | [RAS0013] |

2. その他の参考文献

- **1) 「赤血球」医学書院 : 195-212, 1998
- **2) 「内科学」(第7版) 朝倉書店 : 1661-1668, 1999
- **3) 「内科学」(第7版) 朝倉書店 : 1285-1286, 1999

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ラスブリカーゼは2001年2月に欧州において中央審査方式により初めて承認された。その後、2009年6月までに55カ国で承認され、米国、欧州等35カ国で市販されている。

米国の添付文書（2011年1月）

販売名	ELITEK®
承認年月日	2002年7月12日
剤形・含量	1.5mg/vial、7.5mg/vial
効能・効果	抗がん剤による化学療法を受けている白血病、悪性リンパ腫、及び固形悪性腫瘍の小児及び成人で、治療による腫瘍崩壊及びそれに続く血漿中尿酸値上昇が予想される患者における血漿中尿酸値の初期管理。 使用上の制限：本剤による治療は1コースのみとする。
用法・用量	用量 本剤の推奨用量は0.2mg/kg を1日1回、30分以上かけて点滴静注し、最長5日間まで投与する。5日間を超える投与、あるいは2コース以上の投与は推奨しない。 溶解手順 ・本剤は添付溶解液を用いて溶解すること。 ・本剤1.5mg バイアルは1mL の希釈液で混和する。本剤7.5mg バイアルは5mL の希釈液で混和する。緩やかに回転させて混和すること。振とうしたり、ボルテックスで攪拌しないこと。 ・投与前に溶解した本剤を目視で検査し、不溶性微粒子や変色がないことを確認すること。目視で不溶性微粒子が確認された場合や、変色がみられた場合は溶液を廃棄すること。 希釈及び投与 ・ボラス投与はしないこと。 ・最終投与量が50mL になるように殺菌生理食塩液入りの輸液バックに本剤の必要量を注入する。 ・独立ラインから30分以上かけて注入する。あるいは別のラインが使えない場合、本剤注入前後に15mL 以上の生理食塩水で洗浄する。 ・本剤を溶解又は注入する際にフィルターを使用しないこと。 ・溶解液又は希釈液は2～8℃で保管すること。 ・溶解後24時間経過した未使用溶液は廃棄すること。

XII. 参考資料

欧州の SPC (2012年5月)

販売名	FASTURTEC®
承認年月日	2001年2月23日
剤形・含量	1.5mg/vial、7.5mg/vial
効能・効果	全身腫瘍組織量が多く、化学療法開始時の急激な腫瘍崩壊、縮小の危険性がある悪性血液腫瘍患者における、急性腎不全の予防を目的とした急性高尿酸血症の治療と予防。
用法・用量	<p>本剤は今のところ複数回の治療コースを推奨できる十分なデータがないので、化学療法の直前及び実施期間中のみ使用する。</p> <p>本剤の推奨用量は0.20mg/kg/日である。本剤は生理食塩液50mL を用いて1日1回30分間をかけて静脈内に投与される。（「廃棄と他の取扱いに関する特別な注意」の項参照）</p> <p>本剤の治療期間は最高でも7日間であり、実際の投与期間は血漿中尿酸濃度の十分なモニタリングと臨床的判断に基づくこと。</p> <p>小児患者 推奨用量は0.20mg/kg/日であり、用量調節は必要としない。</p> <p>特別な患者 腎障害あるいは肝障害患者：用量調節は必要としない。</p> <p>本剤は悪性血液腫瘍の化学療法の経験を積んだ医師の監督の下で投与すること。 本剤の投与は細胞縮小化学療法開始のタイミングや予定に影響しない。 本剤は30分以上かけて注入すること。本剤は他剤との配合変化を防ぐために化学療法剤の注入に使用するラインとは異なるラインを用いて投与すること。別のラインが使用できない場合は、化学療法剤の注入と本剤の注入の間に生理食塩液で洗浄すること。使用に関する説明は「廃棄と他の取扱いに関する特別な注意」の項参照。 本剤は <i>in vitro</i> で尿酸を分解するので、血漿中尿酸測定のためにサンプルの取扱いに対し、特別な注意を払わなくてはならない。「廃棄と他の取扱いに関する特別な注意」の項参照。</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	がん化学療法に伴う高尿酸血症
用法及び用量	通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/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。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

FDA: Pregnancy Category	C（2011年1月添付文書）
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2（2010年8月添付文書）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギではともに心臓及び血管の奇形が認められており、ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児重量の減少、並びに胎児の骨格発生への影響が認められている。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国、欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国 (2011年1月 添付文書)	Pediatric Use The safety and efficacy of Elitek was studied in 246 pediatric patients ranging in age from 1 month to 17 years. There were insufficient numbers of patients between 0 and 6 months (n=7) to determine whether they respond differently from older children. Mean uric acid AUC _{0-96 hr} was higher in children <2 years of age (n=24; 150 ± s.e. 16 mg hr/dL) than those age 2 to 17 years (n=222; 108 ± s.e. 4 mg hr/dL). Children <2 years of age had a lower rate of achieving normal uric acid concentration by 48 hours [83% (95% CI: 62, 95)] than those 2 to 17 years [93% (95% CI: 89, 95)].
欧州 (2012年5月 SPC)	Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> As no adjustment is necessary, the recommended dose is 0.20 mg/kg/day.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 [低出生体重児に対する使用経験はなく、新生児への使用経験は少ない。]

XII. 備 考

その他の関連資料

社内資料引用一覧

- *1) 日本人健康成人単回静脈内投与試験 (TDU4730試験) [RAS-01]
- *2) 小児・成人造血器腫瘍患者対象試験 (ACT2511試験) [RAS-02]
- *3) 小児・成人造血器腫瘍患者対象試験 (ACT2694試験) [RAS-03]
- *4) 外国人健康成人被験者対象単回及び反復静脈内投与試験 (TDR2681試験) [RAS-04]

