

各 位

2021年9月27日
大原薬品工業株式会社

グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）「メグルダーゼ®」 製造販売承認取得のお知らせ

大原薬品工業株式会社（本社：滋賀県甲賀市、代表取締役社長：大原誠司、以下「当社」）は、このたび、「メグルダーゼ®静注用 1000」（一般名：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）、開発番号：OP-07、以下「メグルダーゼ」）について、2021年9月27日、「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」の治療剤として、厚生労働省より製造販売承認を取得したことをお知らせします。

今回の承認は、下記に示す医師主導治験（CPG2-PII 試験）を含む国内外の臨床試験の有効性及び安全性に関する成績に基づくものです。

なお、「メグルダーゼ」は米国においても治療薬として用いられています。また、本剤は、厚生労働省より2020年8月17日付けで希少疾病用医薬品に指定されています。

【CPG2-PII 試験について】

本試験は、公益社団法人 日本医師会から研究費を受け、医師主導治験として実施された国内第 II 相試験です。対象はメトトレキサート・ロイコボリン（以下「MTX・LV」）救援療法時に MTX 排泄遅延を生じた患者で、主要評価項目を CIR（Clinically important reduction：臨床的に重要な MTX 濃度低下）達成割合と設定し、本剤投与による MTX 排泄遅延時における血中 MTX 濃度の低減効果を評価する目的で実施されました。その結果、CIR 達成割合は 76.9%（有効性評価対象 13 例中 10 例）でした。また、本試験で認められた有害事象の多くは MTX に起因すると考えられる事象であり、2 例に本剤との因果関係が否定されない有害事象が発現し、いずれも Grade 3 以下でした。

◆本件に対するお問い合わせ先◆

大原薬品工業株式会社

担当 大森、呂

TEL：03-6740-7701 FAX：03-6740-7702

【MTX 排泄遅延について】

急性リンパ性白血病、骨肉腫、悪性リンパ腫等に対する MTX・LV 救援療法は重要な化学療法です。しかし、MTX・LV 救援療法の副作用として MTX の結晶が尿細管に沈着することで腎機能障害を起こし、MTX の排泄遅延が生じることが報告されています。MTX 排泄が遅延した結果、様々な臓器が高濃度の MTX に長期間曝露され、組織障害が生じる可能性があります。

MTX 排泄遅延の対処法として、体内中の MTX を排出することを目的とした支持療法（大量補液、尿アルカリ化及び利尿剤の投与）及び MTX の毒性軽減を目的とした LV 投与、直接血中 MTX 濃度を低下させることを目的とした血液浄化療法が行われています。しかし、これらの処置及び治療を行っても稀に致命的な転帰をたどり¹⁾、早期に治療介入を行わないと死に至る可能性があります。

【メグルダーゼについて】

メグルダーゼ（一般名：グルカルピダーゼ（遺伝子組換え））は、*Variovorax paradoxus* (*Pseudomonas* sp. RS16) 株由来の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 個から構成される分子量約 83 kDa のタンパク質です。葉酸アナログである MTX の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します。

また、メグルダーゼは米国で 2012 年 1 月に承認されており、BTG International Inc. が「Voraxaze[®]」として販売しています。現在の米国での効能又は効果は、「VORAXAZE is a carboxypeptidase indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per liter) in adult and pediatric patients with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations greater than 2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered) due to impaired renal function.」です。

当社は、本剤を開発した Protherics Medicines Development Ltd. (BTG 社が 2008 年に買収した会社) よりライセンスを受け、日本での販売を行います。

【希少疾病用医薬品とは】

希少疾病用医薬品は、国内での対象患者数が 5 万人未満で、かつ医療上特にその必要性が高いこと等が審議され、厚生労働大臣が指定する医薬品です。

【大原薬品工業株式会社について】

大原薬品工業株式会社は、オーファンドラッグとジェネリック医薬品の創薬及び育薬を事業の柱とした医薬品会社です。特に小児がん領域を中心としたオーファンドラッグの開発・製造・販売や、医療事故防止に配慮したジェネリック医薬品の開発・製造・販売に注力しています。治療成績の向上や医療環境が大きく変化している現在、治療のみならず、医療の質に影響をおよぼす予防、診断、アフターケアにもイノベーションを活かし、Total Healthcare Solution を提供できる企業をめざします。

【参考文献】

- 1) Chabner BA, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA and Longo DL. Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: principles and practice, Sixth Edition. Philadelphia: Wolters kluwer. 2019, 92-113.