日本標準商品分類番号 873959

# 総合製品情報概要

がん化学療法用尿酸分解酵素製剤

劇薬
処方箋医薬品注)

# ラスリテック®点滴静注用 1.5mg 7.5mg

ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）製剤　●薬価基準収載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

**1.1 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。[11.1.1 参照]**

**1.2 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。[11.1.2、11.1.3 参照]**

**1.3 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。[2.2 参照]**

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2.2** 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。］［1.3、11.1.2 参照］

サノフィ株式会社




# CONTENTS


■ 開発の経緯 …… 3
■ 特 徴 …… 4
■ 製品情報 …… 5
警告 …… 5
禁忌 …… 5
組成・性状 …… 5
効能又は効果 …… 6
効能又は効果に関連する注意 …… 6
用法及び用量 …… 6
用法及び用量に関連する注意 …… 6
重要な基本的注意 …… 7
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
副作用 …… 7
臨床検査結果に及ぼす影響 …… 8
適用上の注意 …… 9
■ 臨床成績
国内第Ⅱ相臨床試験（成人）
国内第Ⅱ相臨床試験（ARD5290試験） …… 10
有効性 …… 12
安全性 …… 13
国内第Ⅱ相臨床試験（小児）
国内第Ⅱ相臨床試験（ACT5080試験） …… 14
有効性 …… 16
安全性 …… 17

| 日本標準商品分類番号 | 873959 |
|---|---|

がん化学療法用尿酸分解酵素製剤

劇薬
処方箋医薬品注)

# ラスリテック®点滴静注用 1.5mg 7.5mg

ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）製剤　●薬価基準収載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること


海外第Ⅲ相臨床試験（小児）
海外第Ⅲ相臨床試験（EFC2975試験）［海外データ］ … 18
有効性 … 20
安全性 … 21
副作用
副作用（臨床検査値異常を含む） … 22
■ 薬物動態
血漿中濃度
単回投与（国内データ：健康成人） … 29
反復投与（国内データ：成人患者）〔ARD5290試験〕 … 30
反復投与（国内データ：小児患者）〔ACT5080試験〕 … 31
分布 … 32
代謝
肝薬物代謝酵素活性への影響
（ラット、ヒヒ） … 32
化学療法剤の代謝に対する影響（*in vitro*） … 32
排泄 … 32
■ 薬効薬理
作用機序 … 33
非臨床試験
血漿中尿酸値低下作用（ニワトリ） … 34
臨床薬理試験
アラントインの尿中排泄作用（国内データ：成人患者）
〔ARD5290試験〕 … 35
■ 安全性薬理試験及び毒性試験
安全性薬理試験
安全性薬理試験 … 36
毒性試験
単回投与毒性試験（マウス、ラット） … 36
反復投与毒性試験（ラット、ヒヒ） … 36
遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット） … 37
生殖・発生毒性試験（ラット、ウサギ） … 37
新生児毒性試験（ラット） … 37
局所刺激試験（ウサギ） … 37
抗原性試験（モルモット） … 37
溶血性試験（*in vitro*） … 37
■ 有効成分に関する理化学的知見 … 38
■ 製剤学的事項
製剤学的事項
各種条件下における安定性
①ラスリテック点滴静注用1.5mg … 39
②ラスリテック点滴静注用7.5mg … 39
③ラスリテック点滴静注用1.5mg / 7.5mg 添付溶解液 … 39
■ 取扱い上の注意 … 40
■ 包装 … 40
■ 関連情報 … 40
■ 主要文献 … 40
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 … 40

## 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、発現させた遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼである。開発は海外において1994年から開始し、非臨床試験として安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。臨床試験は、1995年5月から2007年2月まで実施した。

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。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た。日本における試験の結果により海外で実施した試験を併せて、がん化学療法に伴う高尿酸血症に有用であることが示されたため、2009年10月に製造販売承認を取得した。

## 特　徴

1. 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。（P10～21）

2. 尿酸を直接分解することができる薬剤である。（P33）

   本剤は尿酸を水溶性の高いアラントインに変換する尿酸オキシダーゼの製剤であり、尿酸を直接分解し、腎臓から容易に排出させる。

3. 初回使用（最大7日間）後の再投与の有効性及び安全性は確立していない。（P6）

   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。そのため初回使用（最大7日間）後に本剤を再度使用することは推奨しない。

4. 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報告されている。
   主な副作用は肝機能障害（AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇等）、電解質異常（Na、K、Pの異常）、アレルギー反応、発熱であった。
   電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

## 警　告

1. 警告

1.1 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。[11.1.1 参照]

1.2 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。[11.1.2、11.1.3 参照]

1.3 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。[2.2 参照]

## 禁　忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］［1.3、11.1.2 参照］

## 組成・性状

### 3.1 組成

| 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 |
|---|---|---|---|---|
| ラスリテック点滴静注用 | 有効成分 | ラスブリカーゼ（遺伝子組換え） | 1バイアル（2mL容器）中1.5mg | 1バイアル（10mL容器）中7.5mg |
| | 添加剤 | 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 |
| 添付溶解液 | 添加剤 | 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（2mL容器）1.0mL中に1.0mg含有 | 1アンプル（5mL容器）5.0mL中に5.0mg含有 |

### 3.2 製剤の性状

| 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 |
|---|---|---|---|
| ラスリテック点滴静注用 | 性状 | 本剤は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。 | |
| | pH | 7.7～8.3 | |
| | 浸透圧比 | 約1（0.9%生理食塩液に対する比） | |

## 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注意

5.1 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。
5.2 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。

## 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注意

7.1 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。
7.2 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。
7.3 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。
7.4 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。[8.2 参照]

## 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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、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。[7.4 参照]

## 特定の背景を有する患者に関する注意

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

**9.7 小児等**

低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

副作用の発現に注意し慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 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 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。[1.1 参照]

**11.1.2 溶血性貧血**（頻度不明）

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。[1.2、2.2 参照]

**11.1.3 メトヘモグロビン血症**（頻度不明）

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。[1.2 参照]

## 副作用

### 11.2 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、ALT、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、発熱 | 注射部位反応（硬結、紅斑等）、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） |

## 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。

## 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。

14.1.2 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

**14.2 薬剤投与時の注意**

14.2.1 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。

14.2.2 本剤を投与する際には、フィルターを使用しないこと。

2023年6月改訂（第1版）電子化された添付文書に基づき作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、P.5～9をご参照ください。

国内第Ⅱ相臨床試験（成人）

## 国内第Ⅱ相臨床試験（ARD5290試験）[1, 2]

### ● 試験概要

**目的及び対象**：急性高尿酸血症を有する、あるいは発症する可能性が高い、初発あるいは再発の悪性リンパ腫又は急性白血病患者50例（18歳以上75歳未満）を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

**方　　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・並行群間試験。
ラスリテック0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回5日間、30分かけて点滴静注する。

**評 価 項 目**：＜主要評価項目＞
有効性：有効率*
＊血漿中尿酸値が初回投与開始後48時間までに7.5mg/dL以下に達し、かつ5日目投与開始後24時間まで維持した患者を有効例と定義した。
安全性（NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価）
＜副次評価項目＞
有効性（血漿中尿酸値の経時推移など）、薬物動態

**解 析 計 画**：有効性及び安全性の解析は、ラスリテックを少なくとも1回投与された患者を解析対象とした。主要評価項目について、有効率並びにその95%及び90%両側信頼区間を投与群ごとに算出した。有害事象は事象の種類別及び「NCI-CTC version 2.0 日本語訳 JCOG版」に基づく重症度別に要約した。

1）承認時評価資料
2）Ishizawa, K., et al.：Cancer Sci. 100(2)：357-362, 2009
本試験はSanofiの資金提供により実施された

### ● 患者背景

| | 0.15mg/kg群(n=25) | 0.20mg/kg群(n=25) | 合計(n=50) |
|---|---|---|---|
| 年齢［歳］ | | | |
| 平均（SD） | 51.1（14.1） | 53.9（14.5） | 52.5（14.2） |
| 中央値 | 51 | 55 | 54 |
| 範囲（min - max） | 19 - 73 | 23 - 73 | 19 - 73 |
| 年齢群 | | | |
| 65歳未満 | 20（80.0%） | 18（72.0%） | 38（76.0%） |
| 65歳以上 | 5（20.0%） | 7（28.0%） | 12（24.0%） |
| 性別 | | | |
| 男性 | 11（44.0%） | 13（52.0%） | 24（48.0%） |
| 女性 | 14（56.0%） | 12（48.0%） | 26（52.0%） |
| 体重［kg］ | | | |
| 平均（SD） | 56.67（6.89） | 54.43（6.72） | 55.55（6.83） |
| 中央値 | 57.1 | 54.5 | 55.3 |
| 範囲（min - max） | 37.0 - 69.6 | 40.1 - 73.9 | 37.0 - 73.9 |
| 身長［cm］ | | | |
| 平均（SD） | 162.20（9.41） | 159.44（9.19） | 160.82（9.31） |
| 中央値 | 162.8 | 158.5 | 161.3 |
| 範囲（min - max） | 143.5 - 181.0 | 145.0 - 179.0 | 143.5 - 181.0 |
| ECOG PS | | | |
| 0 | 17（68.0%） | 17（68.0%） | 34（68.0%） |
| 1 | 3（12.0%） | 4（16.0%） | 7（14.0%） |
| 2 | 5（20.0%） | 2（8.0%） | 7（14.0%） |
| 3 | 0（0.0%） | 2（8.0%） | 2（4.0%） |
| 4 | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 投与前尿酸値 | | | |
| 8mg/dL未満 | 22（88.0%） | 23（92.0%） | 45（90.0%） |
| 8mg/dL以上 | 3（12.0%） | 2（8.0%） | 5（10.0%） |
| 診断 | | | |
| 悪性リンパ腫 | 21（84.0%） | 21（84.0%） | 42（84.0%） |
| 急性白血病 | 4（16.0%） | 4（16.0%） | 8（16.0%） |

## 国内第Ⅱ相臨床試験（成人）

| | 0.15mg/kg群(n=25) | 0.20mg/kg群(n=25) | 合計(n=50) |
|---|---|---|---|
| リンパ腫病期 | | | |
| I | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| II | 2 (8.0%) | 2 (8.0%) | 4 (8.0%) |
| III | 6 (24.0%) | 8 (32.0%) | 14 (28.0%) |
| IV | 13 (52.0%) | 11 (44.0%) | 24 (48.0%) |
| 急性リンパ性白血病 | 2 (8.0%) | 0 (0.0%) | 2 (4.0%) |
| 急性骨髄性白血病 | 2 (8.0%) | 4 (16.0%) | 6 (12.0%) |

### ● 投与状況

投与完遂率は98.0％(49/50例)であった。0.20mg/kg群の1例は、重篤な肝酵素上昇により3日目に試験を中止した。

| | 0.15mg/kg群(n=25) | 0.20mg/kg群(n=25) | 合計(n=50) |
|---|---|---|---|
| 投与日数(患者あたり) | | | |
| 平均（SD） | 5.0 (0.0) | 4.9 (0.4) | 5.0 (0.3) |
| 中央値 | 5 | 5 | 5 |
| 範囲（min - max） | 5 - 5 | 3 - 5 | 3 - 5 |
| 5日間の投与完遂 | 25 (100.0%) | 24 (96.0%) | 49 (98.0%) |

**5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)**

5.2 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。

**6. 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。

**7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)**

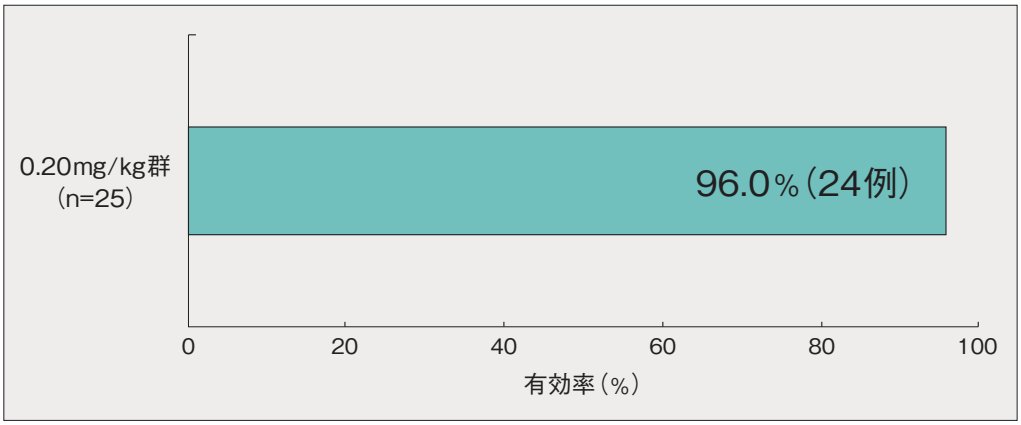
7.3 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。

## 国内第Ⅱ相臨床試験（成人）

### 有効性

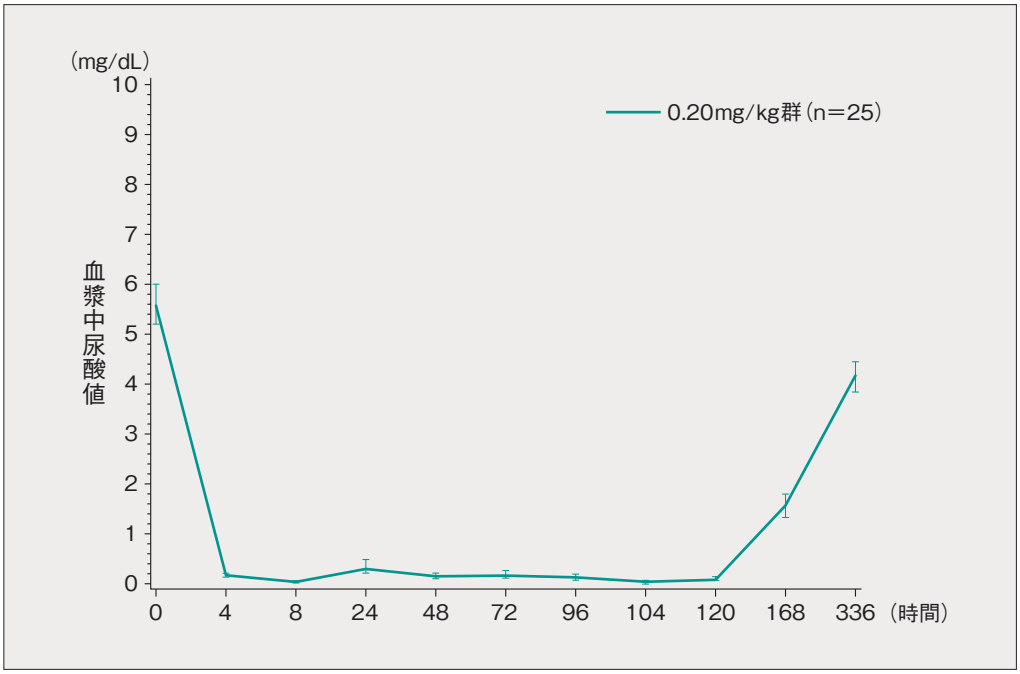
**● 有効率（主要評価項目）**

成人の悪性リンパ腫又は急性白血病患者での腫瘍崩壊症候群に伴う高尿酸血症に対するラスリテックの有効率は、0.20mg/kg群96.0%（24/25例）であった。




**● 平均血漿中尿酸値の経時推移（副次評価項目）**

初回投与後4時間での尿酸抑制率は、0.20 mg/kg群97.7%であった。血漿中尿酸値は、ラスリテック初回投与後4時間以内に急速に減少し、15日目には正常域に回復した。



国内第Ⅱ相
臨床試験
（成人）

## 安全性（主要評価項目）

50例中23例(46.0%)に副作用が認められ、その内訳は0.15mg/kg群が25例中10例(40.0%)、0.20mg/kg群が25例中13例(52.0%)であった。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。

Grade 3以上の副作用は好中球数減少、白血球数減少、肝酵素上昇、γ-GTP上昇、リンパ球減少症、過敏症、低リン酸血症及び低酸素症 各1例であった。

重篤な副作用は1例認められ、その内訳は0.20mg/kg群の肝酵素上昇1例であった。投与中止に至った副作用は1例認められ、その内訳は0.20mg/kg群の肝酵素上昇1例であった。

本試験において、ラスリテック最終投与から30日以内に死亡は報告されなかった。

### ● 副作用発現率

| | 0.15mg/kg群 (n=25) | | 0.20mg/kg群 (n=25) | | 合計(n=50) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 |
| 副作用 | 10(40.0%) | 2(8.0%) | 13(52.0%) | 4(16.0%) | 23(46.0%) | 6(12.0%) |

### ● 過敏反応

50例中11例(22.0%)に過敏反応が認められ、その内訳は0.15mg/kg群が25例中5例(20.0%)、0.20mg/kg群が25例中6例(24.0%)であった。

主な症状は過敏症、発疹及び発熱であり、Grade 3以上の過敏反応は0.20mg/kg群で25例中2例(8.0%)に認められたが(過敏症及び低酸素症)、コルチコステロイドの処方により回復した。

| | 0.15mg/kg群(n=25) | | 0.20mg/kg群(n=25) | | 合計(n=50) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 |
| 過敏反応 | 5(20.0%) | 0(0.0%) | 6(24.0%) | 2(8.0%) | 11(22.0%) | 2(4.0%) |
| 過敏症 | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 3(12.0%) | 1(4.0%) | 4(8.0%) | 1(2.0%) |
| 発熱 | 2(8.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 2(4.0%) | 0(0.0%) |
| 発疹 | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 2(4.0%) | 0(0.0%) |
| ほてり | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 1(2.0%) | 0(0.0%) |
| 低酸素症 | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(4.0%) | 1(4.0%) | 1(2.0%) | 1(2.0%) |
| 咽喉頭不快感 | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(2.0%) | 0(0.0%) |
| 蕁麻疹 | 1(4.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(2.0%) | 0(0.0%) |

### ● 抗ラスブリカーゼ抗体

ラスリテック投与後4週において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性患者は50例中5例(10.0%)に認められ、その内訳は0.15mg/kg群が25例中2例 (8.0%)、0.20mg/kg群が25例中3例 (12.0%)であった。0.20mg/kg群の陽性患者3例のうち、2例は投与後6ヵ月でも陽性であり、もう1例は陰性であった。また、投与後6ヵ月の陽性患者1例を投与後1年で評価したところ、抗ラスブリカーゼ抗体は陰性であった。

**8. 重要な基本的注意(一部抜粋)**

**8.2** 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、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。[7.4 参照]

国内第Ⅱ相
臨床試験
（小児）

## 国内第Ⅱ相臨床試験（ACT5080試験）[3, 4]

### ● 試験概要

**目的及び対象**：腫瘍崩壊症候群を起こす可能性の高い初発の造血器腫瘍患者30例（18歳未満）を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

**方　　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・並行群間試験。
ラスリテック0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回5日間、30分±5分間かけて点滴静注する。

**評 価 項 目**：＜主要評価項目＞
有効性：有効率*

＊血漿中尿酸値が初回投与開始後48時間までに、13歳以上の患者では7.5mg/dL以下、13歳未満の患者では6.5mg/dL以下に達し、かつ5日目投与開始後24時間まで維持した患者を有効例と定義した。

＜副次評価項目＞
有効性（血漿中尿酸値の経時推移など）、安全性（NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価）、薬物動態

**解 析 計 画**：有効性の解析は、ラスリテックを少なくとも1回投与された患者を解析対象とした。主要評価項目は、有効率及び95%両側信頼区間を算出した。

### ● 患者背景

| | 0.15mg/kg群(n=15) | 0.20mg/kg群(n=15) | 合計(n=30) |
|---|---|---|---|
| 年齢［歳］ | | | |
| 平均（SD） | 10.5（4.96） | 7.2（4.23） | 8.8（4.82） |
| 中央値 | 12.0 | 7.0 | 9.0 |
| 範囲（min - max） | 1 - 17 | 0 - 16 | 0 - 17 |
| 年齢群 | | | |
| 2歳未満 | 1（6.7%） | 1（6.7%） | 2（6.7%） |
| 2-5歳 | 2（13.3%） | 4（26.7%） | 6（20.0%） |
| 6-12歳 | 7（46.7%） | 9（60.0%） | 16（53.3%） |
| 13-17歳 | 5（33.3%） | 1（6.7%） | 6（20.0%） |
| 性別 | | | |
| 男性 | 9（60.0%） | 10（66.7%） | 19（63.3%） |
| 女性 | 6（40.0%） | 5（33.3%） | 11（36.7%） |
| 体重［kg］ | | | |
| 平均（SD） | 40.13（18.958） | 24.37（11.532） | 32.25（17.378） |
| 中央値 | 44.70 | 25.50 | 30.75 |
| 範囲（min - max） | 10.2 - 70.3 | 5.7 - 49.7 | 5.7 - 70.3 |
| 身長［cm］ | | | |
| 平均（SD） | 140.67（30.006） | 119.65（27.577） | 130.16（30.268） |
| 中央値 | 148.90 | 124.00 | 135.30 |
| 範囲（min - max） | 81.0 - 178.7 | 58.0 - 167.0 | 58.0 - 178.7 |
| ECOG PS | | | |
| 0 | 7（46.7%） | 5（33.3%） | 12（40.0%） |
| 1 | 5（33.3%） | 7（46.7%） | 12（40.0%） |
| 2 | 0（0%） | 3（20.0%） | 3（10.0%） |
| 3 | 3（20.0%） | 0（0%） | 3（10.0%） |
| 4 | 0（0%） | 0（0%） | 0（0%） |
| 投与前高尿酸血症 | | | |
| なし | 7（46.7%） | 10（66.7%） | 17（56.7%） |
| あり | 8（53.3%） | 5（33.3%） | 13（43.3%） |
| 診断 | | | |
| 悪性リンパ腫 | 6（40.0%） | 2（13.3%） | 8（26.7%） |
| 急性白血病 | 9（60.0%） | 13（86.7%） | 22（73.3%） |
| その他 | 0（0%） | 0（0%） | 0（0%） |

3）承認時評価資料

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

**6. 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。

## 国内第Ⅱ相臨床試験（小児）

### ● 患者背景（つづき）

| | 0.15mg/kg群(n=15) | 0.20mg/kg群(n=15) | 合計(n=30) |
|---|---|---|---|
| リンパ腫病期 | | | |
| Ⅰ | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Ⅱ | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Ⅲ | 3 (20.0%) | 1 (6.7%) | 4 (13.3%) |
| Ⅳ | 2 (13.3%) | 1 (6.7%) | 3 (10.0%) |
| 不明 | 1 (6.7%) | 0 (0%) | 1 (3.3%) |
| 急性白血病 | | | |
| リンパ性 | 5 (33.3%) | 12 (80.0%) | 17 (56.7%) |
| 骨髄性 | 4 (26.7%) | 0 (0%) | 4 (13.3%) |
| その他 | 0 (0%) | 1 (6.7%) | 1 (3.3%) |

### ● 投与状況

投与完遂率は96.7%(29/30例)であった。0.20mg/kg群の1例は、治験実施計画書違反(中止基準に合致)により1日目に試験を中止した。

| | 0.15mg/kg群(n=15) | 0.20mg/kg群(n=15) | 合計(n=30) |
|---|---|---|---|
| 投与日数（患者あたり） | | | |
| 平均（SD） | 5.0(0.00) | 4.7(1.03) | 4.9(0.73) |
| 中央値 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 範囲（min - max） | 5 - 5 | 1 - 5 | 1 - 5 |
| 5日間の投与完遂 | 15 (100%) | 14 (93.3%) | 29 (96.7%) |

**5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)**

**5.2** 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。

**6. 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。

**7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)**

**7.3** 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)**

**9.7 小児等**

低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

**14. 適用上の注意(一部抜粋)**

**14.1 薬剤調製時の注意**

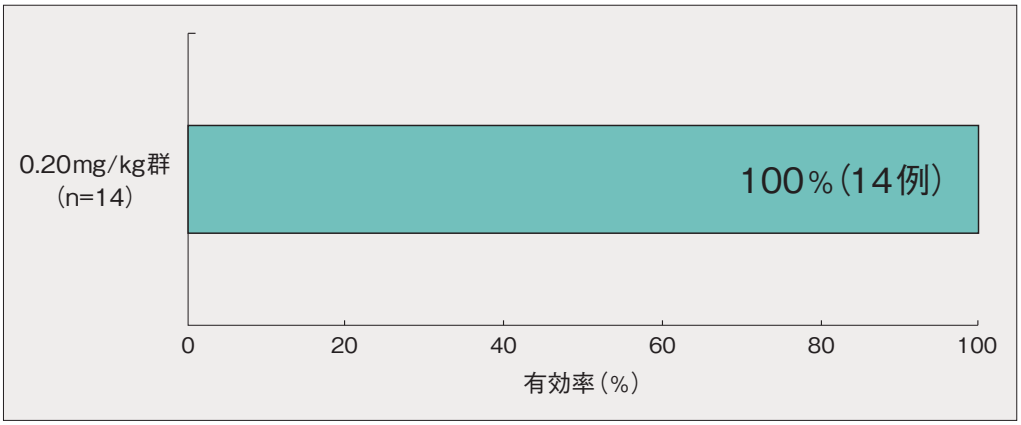
**14.1.1** 本剤1バイアルを添付溶解液1アンプルで溶解し、必要量を50mLの生理食塩液で希釈する。月齢が24ヵ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を10mLまで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないよう穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。

## 国内第Ⅱ相臨床試験（小児）

### 有効性

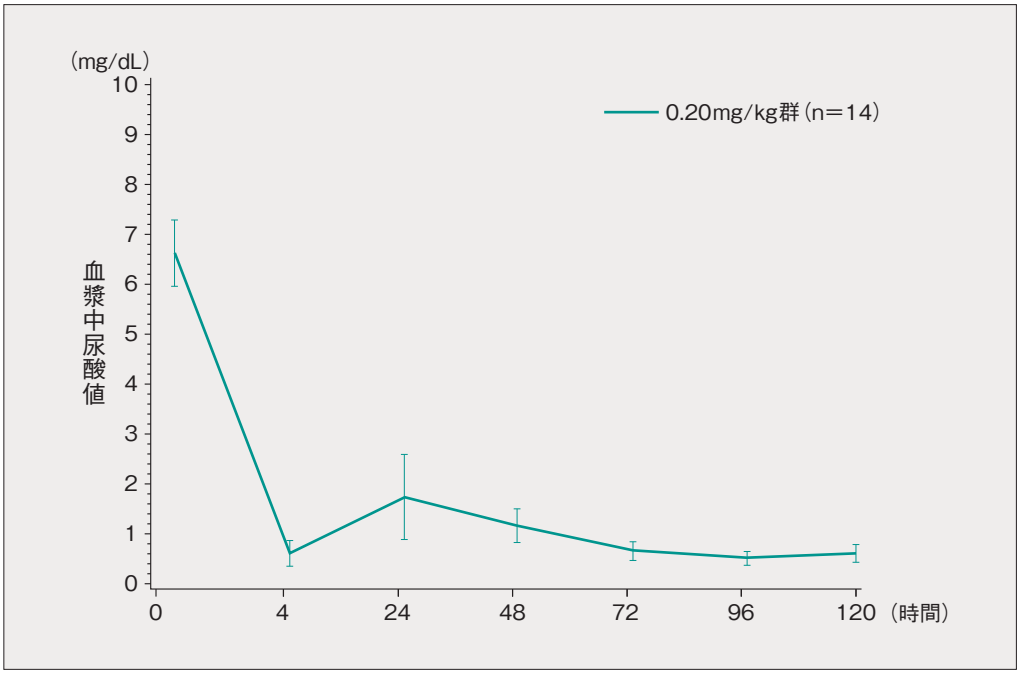
**● 有効率（主要評価項目）**

小児の造血器腫瘍患者での腫瘍崩壊症候群に伴う高尿酸血症に対するラスリテックの有効率は、0.20mg/kg群100%（14/14例）であった。




**● 平均血漿中尿酸値の経時推移（副次評価項目）**

初回投与後4時間での尿酸抑制率は、0.20mg/kg群92.86%であった。血漿中尿酸値は、ラスリテック投与により速やかに減少し、投与期間を通して低値を示した。



国内第Ⅱ相
臨床試験
（小児）

## 安全性（副次評価項目）

30例中6例(20.0％)に副作用が認められ、その内訳は0.15mg/kg群が15例中4例(26.7％)、0.20mg/kg群が15例中2例(13.3％)であった。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。

Grade 3以上の副作用は貧血、溶血、高ビリルビン血症、AST(GOT)上昇、LDH上昇、ヘモグロビン減少及び好中球数減少 各1例であった。

重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。本試験において、ラスリテック最終投与から30日以内に死亡は報告されなかった。

### ● 副作用発現率

| | 0.15mg/kg群(n=15) | | 0.20mg/kg群(n=15) | | 合計(n=30) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 | 全Grade | Grade 3/4 |
| 副作用 | 4(26.7%) | 2(13.3%) | 2(13.3%) | 1(6.7%) | 6(20.0%) | 3(10.0%) |

### ● 過敏反応

30例中2例(6.7％)に過敏反応が認められ、その内訳は0.15mg/kg群が15例中1例(6.7％)、0.20mg/kg群が15例中1例(6.7％)であった。

症状はそう痒症及び過敏症であり、Grade 3以上の過敏反応は認められなかった。

| | 0.15mg/kg群(n=15) | 0.20mg/kg群(n=15) |
|---|---|---|
| 過敏反応 | 1 (6.7%) | 1 (6.7%) |
| そう痒症 | 0 (0.0%) | 1 (6.7%) |
| 過敏症 | 1 (6.7%) | 0 (0.0%) |

### ● 溶血反応

0.20mg/kg群で15例中1例(6.7％)にGrade 3の溶血が認められたが、本患者のグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)は正常であった。また、メトヘモグロビン血症及び溶血性貧血は認められなかった。

### ● 抗ラスブリカーゼ抗体

ラスリテック投与後29日において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性患者は0.20mg/kg群で14例中1例(7.1％)に認められた。本患者では、試験期間中に注目すべき有害事象は認められず、また、投与後6ヵ月の追跡検査では、抗ラスブリカーゼ抗体は陰性であった。

**6. 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。

**8. 重要な基本的注意（一部抜粋）**
8.2 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、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。[7.4 参照]

本剤は第Ⅱ相臨床試験の成績に加え、海外での第Ⅲ相臨床試験の成績を基に承認されたため、国内での第Ⅲ相臨床試験は実施されておりません。このため、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれております。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、P.5～9をご参照ください。

## 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

### 海外第Ⅲ相臨床試験（EFC2975試験）［海外データ］[5, 6]

● 試験概要

**目的及び対象**：高尿酸血症の危険性のある白血病又は悪性リンパ腫患者52例（21歳以下）を対象に、ラスブリカーゼのアロプリノールに対する有効性を検証し、安全性を比較検討する。

**方　　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・比較試験。
ラスリテック投与群は、ラスリテック0.20mg/kgを1日1回5～7日間点滴静注し、アロプリノール投与群は、アロプリノール100～800mg/日（標準的治療法に従う）を5～7日間経口投与する。

**評 価 項 目**：＜主要評価項目＞
有効性：平均血漿中尿酸 $AUC_{0\text{-}96}$*（検証的な解析項目）
＊尿酸値を$T_{0h}$、$T_{4h}$、$T_{12h}$ならびに以降12時間ごとに測定した。
＜副次評価項目＞
有効性（血漿中尿酸値の経時推移など）、安全性（NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価）

**解 析 計 画**：有効性の解析は、治療薬を少なくとも1回投与されたすべての患者をintent-to treat（ITT）集団として解析対象とした。主要評価項目について、血漿中尿酸 $AUC_{0\text{-}96}$は一元配置分散分析を用いて投与期間で比較した。治療効果、投与前値（ベースライン）における尿酸値、並びに（治療期－投与前［ベースライン］時の尿酸値）交互作用を評価するために、二元配置分散分析を行った。

● 患者背景

| | 投与前高尿酸血症 | | 投与前非高尿酸血症 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ラスリテック投与群（n=10） | アロプリノール投与群（n=9） | ラスリテック投与群（n=17） | アロプリノール投与群（n=16） | ラスリテック投与群（n=27） | アロプリノール投与群（n=25） |
| 年齢 | | | | | | |
| 13歳未満 | 7（70.0） | 6（66.7） | 15（88.3） | 13（81.3） | 22（81.5） | 19（76.0） |
| 13歳以上 | 3（30.0） | 3（33.3） | 2（11.8） | 3（18.8） | 5（18.5） | 6（24.0） |
| 人種 | | | | | | |
| 白人 | 8（80.0） | 6（66.7） | 8（47.1） | 12（75.0） | 16（59.2） | 18（72.0） |
| その他 | 2（20.0） | 3（33.3） | 9（53.0） | 4（25.0） | 11（40.7） | 7（28.0） |
| 性別 | | | | | | |
| 男性 | 6（60.0） | 5（55.6） | 10（58.8） | 13（81.3） | 16（59.2） | 18（72.0） |
| 女性 | 4（40.0） | 4（44.4） | 7（41.2） | 3（18.8） | 11（40.7） | 7（28.0） |
| ECOG PS | | | | | | |
| 1以下 | 9（90.0） | 6（66.7） | 15（88.3） | 15（93.8） | 24（88.9） | 21（84.0） |
| 2, 3 | 1（10.0） | 3（33.3） | 2（11.8） | 1（6.3） | 3（11.1） | 4（16.0） |
| 診断 | | | | | | |
| B細胞 ALL | 7（70.0） | 6（66.7） | 10（58.8） | 8（50.0） | 17（63.0） | 14（56.0） |
| T細胞 ALL | 2（20.0） | 0 | 1（5.9） | 2（12.5） | 3（11.1） | 2（8.0） |
| リンパ腫 | 0 | 0 | 0 | 1（6.3） | 0 | 1（4.0） |
| その他 | 1（10.0） | 3（33.3） | 6（35.3） | 5（31.2） | 7（25.9） | 9（36.0） |

5）Goldman, S.C., et al.：Blood. 97(10)：2998-3003, 2001
本試験はSanofiの資金提供により実施された
6）承認時評価資料

★ アロプリノールの効能又は効果について、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」は本邦未承認である。

**本邦で承認されているアロプリノールの効能又は効果**
下記の場合における高尿酸血症の是正
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

## 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

### ● 投与状況

ラスリテック投与群では、投与前高尿酸血症患者に平均6.1回、投与前非高尿酸血症患者に平均5.6回投与された。

| | 投与前高尿酸血症 | 投与前非高尿酸血症 | 合計 |
|---|---|---|---|
| | ラスリテック投与群<br>(n=10) | ラスリテック投与群<br>(n=17) | ラスリテック投与群<br>(n=27) |
| 総投与回数 | 61 | 96 | 157 |
| 投与回数(患者あたり)<br>平均<br>中央値<br>範囲（min - max） | <br>6.10<br>6.00<br>5.00 - 7.00 | <br>5.65<br>6.00<br>4.00 - 7.00 | <br>5.8<br>6.0<br>4 - 7 |
| 累積投与量<br>(患者あたり)[mg]<br>平均（SD）<br><br>範囲（min - max） | <br>45.17<br>(26.50)<br>10.78 - 90.00 | <br>31.60<br>(22.33)<br>13.80 - 97.20 | <br>36.6<br>(24.4)<br>10.8 - 97.2 |
| 投与日数(患者あたり)<br>平均<br>中央値<br>範囲（min - max） | <br>6.10<br>6.00<br>5.00 - 7.00 | <br>5.53<br>5.00<br>4.00 - 7.00 | <br>5.7<br>6.0<br>4 - 7 |

アロプリノール群は、国内未承認の効能又は効果のため削除しています。

**5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)**
**5.2** 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。

**7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)**
**7.3** 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)**
**9.7 小児等**
低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

# 有効性

### ● 平均血漿中尿酸 $AUC_{0\text{-}96}$（主要評価項目：検証的解析結果）

小児の白血病又は悪性リンパ腫患者における投与後96時間までの血漿中尿酸 $AUC_{0\text{-}96}$（平均±SD）は、ラスリテック投与群128.1±70.3 mg･h/dLであり、ラスリテック投与群のアロプリノール投与群に対する優越性が検証された。

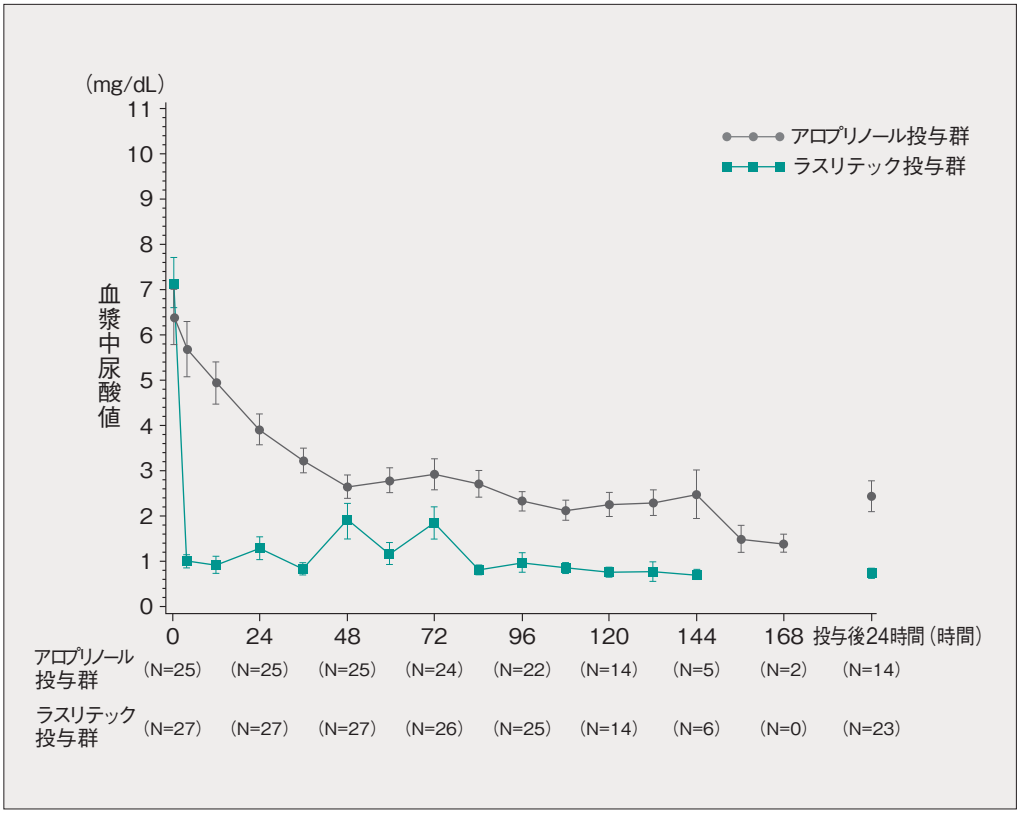
| | ラスリテック投与群（n=27） |
|---|---|
| 尿酸 $AUC_{0\text{-}96}$（mg・h/dL） | 128.1　±　70.3 |

アロプリノール群は、国内未承認の効能又は効果のため削除しています。

平均±SD

### ● 平均血漿中尿酸値の経時推移（副次評価項目）

初回投与後4時間の尿酸減少率は、ラスリテック投与群86%であった。



## 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

### 安全性（副次評価項目）

ラスリテック投与群27例中5例(18.5%)に副作用が認められた。その内訳は、頭痛2例(7.4%)、溶血、便秘、発熱、背部痛、四肢痛及び低酸素症 各1例(3.7%)であった。
Grade 3以上の副作用は低酸素症及び溶血 各1例であった。
ラスリテック投与群で重篤な有害事象は4例認められ、その内訳は嘔吐2例、下痢、口内炎、溶血、発熱、痙攣が各1例であった。投与中止に至った有害事象は1例認められ、その内訳は溶血1例であった。本試験において、ラスリテック投与群で死亡は報告されなかった。
アロプリノール群は、国内未承認の効能又は効果のため削除しています。

#### ● 副作用発現率

| | ラスリテック投与群 (n=27) |
|---|---|
| 副作用 | 5(18.5%) |

#### ● 過敏反応

ラスリテック投与群27例中2例(7.4%)に過敏反応が認められ、症状は発熱及び低酸素症で、Grade 3以上は低酸素症1例であった。

| | ラスリテック投与群 (n=27) |
|---|---|
| 過敏反応 | 2 (7.4%) |
| 低酸素症 | 1 (3.7%) |
| 発熱 | 1 (3.7%) |

#### ● 溶血反応

ラスリテック投与群27例中1例(3.7%)にGrade 3の溶血が認められ、投与中止となった。

#### ● 抗ラスブリカーゼ抗体

ラスリテック投与群において、初回投与後13～16日で抗ラスブリカーゼ抗体の発現は認められなかった。

**8. 重要な基本的注意（一部抜粋）**
**8.2** 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、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。[7.4 参照]

## 副作用

### 副作用（臨床検査値異常を含む）

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)

**● 国内外における副作用発現率**

| | 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% |

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 血液及びリンパ系障害 | 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 | 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%) |
| 耳及び迷路障害 | 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 | 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%) |

## 副作用

● 国内外における副作用発現率（つづき）

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 眼障害 | 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 | 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%) |
| 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%) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 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%) |

## 副作用

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 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 | 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%) |
| 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 | 5(6.3%) | 0(0.0%) | 5(0.8%) |
| 過敏症 | 5(6.3%) | 0(0.0%) | 5(0.8%) |
| 感染症及び寄生虫症 | 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%) |

## 副作用

● 国内外における副作用発現率（つづき）

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | 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 | 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%) |
| 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%) |
| 血中重炭酸塩減少 | 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%) |
| 代謝及び栄養障害 | 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%) |

## 副作用

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 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%) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 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%) |
| 頚部痛 | 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%) |
| 神経系障害 | 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 | 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%) |
| 腎及び尿路障害 | 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%) |

## 副作用

● 国内外における副作用発現率（つづき）

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 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%） |
| 生殖系及び乳房障害 | 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、胸郭及び縦隔障害 | 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%） |
| 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%） |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 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%） |

## 副作用

| | 国内 | 海外 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） | 発現症例数（%） |
| 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 | 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%) |

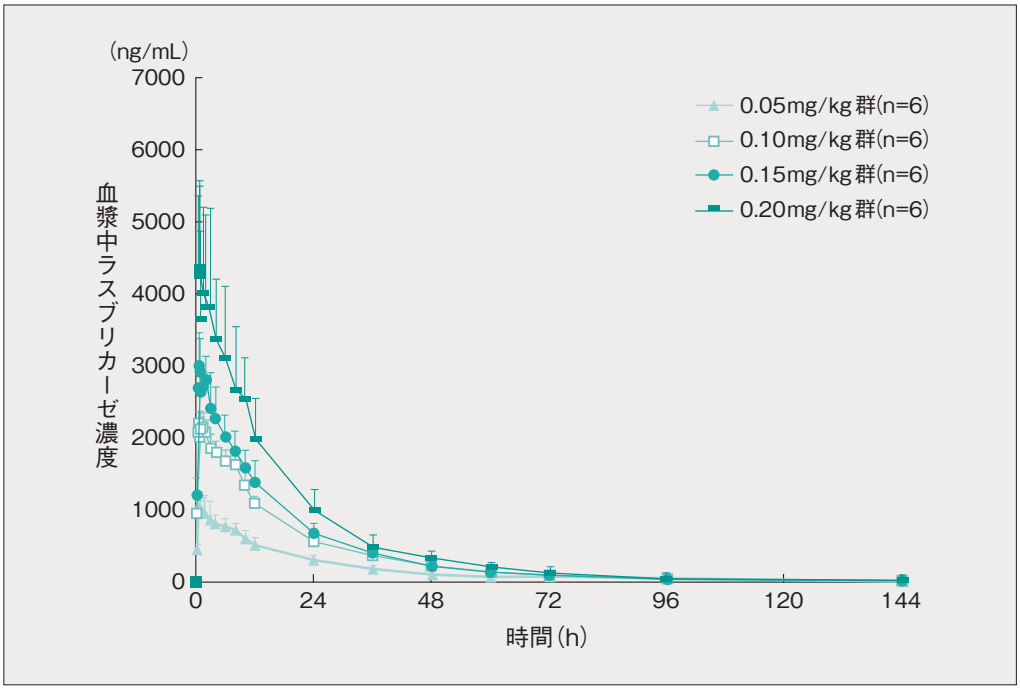
Med DRA version 10.0で集計

## 血漿中濃度

### 単回投与（国内データ：健康成人）

日本人健康成人男性にラスリテック0.05～0.20mg/kgを30分かけて単回静脈内点滴投与した結果、AUC及び$C_{max}$は用量依存的に増加したが、$t_{1/2z}$、全身クリアランス（CL）及び消失相の分布容積（$V_z$）は用量に相関するような系統的変化はみられなかった。

● 血漿中ラスブリカーゼ濃度推移（健康成人）




● 薬物動態パラメータ（健康成人）

| 投与量 (mg/kg) | 被験者数 | $C_{max}$ (μg/mL) | AUC (μg・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±SD

**対　象**：日本人健康成人男性32例

**方　法**：対象をラスリテック投与群（4用量群：0.05、0.10、0.15及び0.20mg/kg、全24例）又はプラセボ投与群（全8例）に割り付けた。薬剤は30分かけて単回静脈内点滴投与し、投与後144時間までの各時点における血漿中ラスブリカーゼ濃度を、ラジオイムノアッセイ法により測定した。

（社内資料）

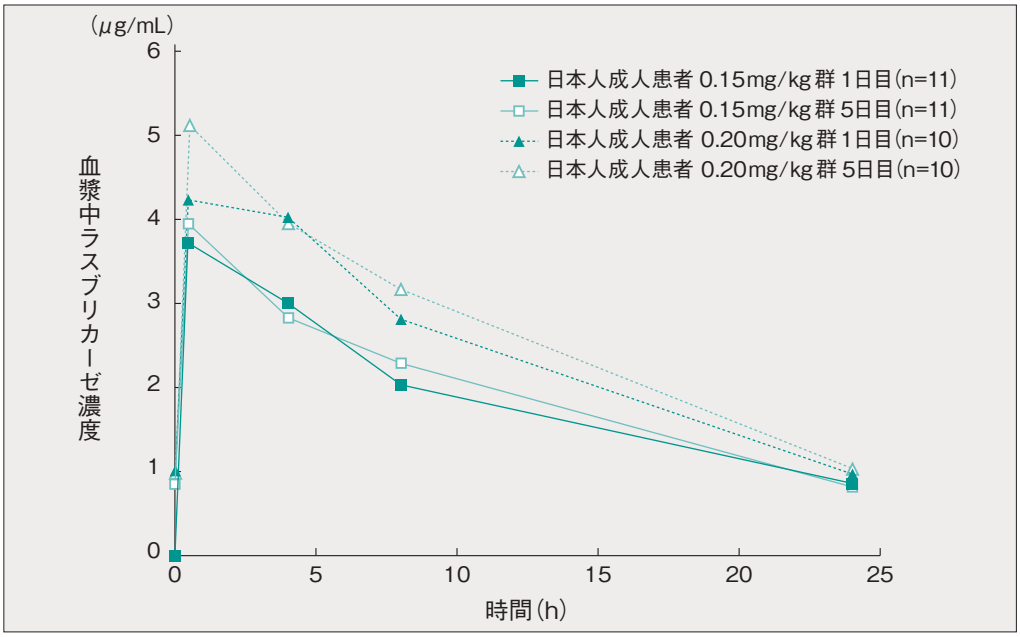
**6. 用法及び用量**
通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

## 血漿中濃度

### 反復投与（国内データ：成人患者）〔ARD5290試験〕[1)]

日本人成人患者にラスリテック0.15あるいは0.20mg/kgを1日1回5日間、30分かけて静脈内点滴投与した結果、$AUC_{0\text{-}24}$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1.07及び1.17であった。0.15mg/kg群及び0.20mg/kg群において、5日目投与時の$AUC_{0\text{-}24}$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。$AUC_{0\text{-}24}$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。

● 血漿中ラスブリカーゼ濃度推移（成人患者）




● 薬物動態パラメータ（成人患者）

| 投与量（mg/kg） | 被験者数 | Day 1 | | Day 5 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL） | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}24}$（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±SD

**対　象**：急性高尿酸血症を有する、あるいは発症する可能性が高い、初発あるいは再発の悪性リンパ腫又は急性白血病患者21例（18歳以上75歳未満）

**方　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・並行群間試験。ラスリテック0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回5日間、30分かけて静脈内点滴投与し、血漿中ラスブリカーゼ濃度を測定した。1日目の投与開始前、投与直後、投与開始後4時間、8時間、2日目～5日目の投与開始前、5日目の投与直後、投与開始後4時間、8時間、24時間、72時間後、初回投与後15日目に血液を採取し、ELISA法により血漿中ラスブリカーゼ濃度を測定した。

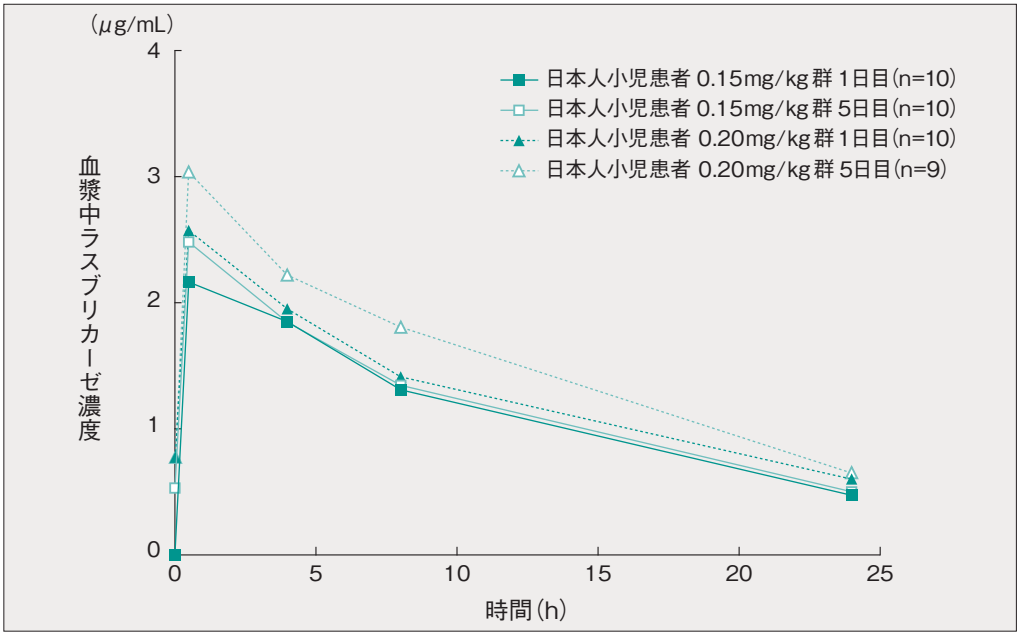
**6. 用法及び用量**
通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

## 血漿中濃度

### 反復投与（国内データ：小児患者）〔ACT5080試験〕[3)]

日本人小児患者にラスリテック0.15あるいは0.20mg/kgを1日1回5日間、30分かけて静脈内点滴投与した結果、$AUC_{0\text{-}24}$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群及び0.20mg/kg群において、5日目投与時の$AUC_{0\text{-}24}$は29.7 μg・h/mL及び38.1 μg・h/mLであり、$C_{max}$は2.49 μg/mL及び3.05 μg/mLであった。$AUC_{0\text{-}24}$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。

● 血漿中ラスブリカーゼ濃度推移（小児患者）




● 薬物動態パラメータ（小児患者）

| 投与量（mg/kg） | 被験者数 | Day 1 | | Day 5 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL） | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}24}$（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[*1] | 2.58±0.43 | 31.5±4.54 | 3.05±0.38 | 38.1±5.64 | 11.2±3.06 |

*1: Day 1の$C_{max}$は10例の平均値　　平均±SD

**対　象**：腫瘍崩壊症候群を起こす可能性の高い初発の造血器腫瘍患者20例（18歳未満）

**方　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・並行群間試験。ラスリテック0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回5日間、30分±5分間かけて静脈内点滴投与し、血漿中ラスブリカーゼ濃度を測定した。1日目の投与開始前、投与直後、投与開始後4時間、8時間、2日目の投与開始前、5日目の投与開始前、投与直後、投与開始後4時間、8時間、24時間後に血液を採取し、ELISA法により血漿中ラスブリカーゼ濃度を測定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（一部抜粋）
9.7 小児等
低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 分　布

該当資料なし

## 代　謝

### 肝薬物代謝酵素活性への影響（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、1.500 mg/kg）の肝から調製したミクロソームを用いて、CYP1A、CYP2A、CYP2B、CYP2C、CYP2E、CYP3A活性に及ぼすラスブリカーゼの影響を検討した。

### 化学療法剤の代謝に対する影響（*in vitro*）

造血器腫瘍の治療に用いられる化学療法剤及び支持療法剤（アロプリノール）に対するラスブリカーゼの作用を *in vitro* で検討した。

ラスブリカーゼの尿酸代謝活性が確認された実験条件下で、ラスブリカーゼは、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、シタラビン、メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、チオグアニン、エトポシド、ダウノルビシン、シクロホスファミドもしくはアロプリノールのいずれに対しても何ら作用を示さなかった。以上の結果及び、同条件下でラスブリカーゼが尿酸を分解したことから、ラスブリカーゼの尿酸に対する基質特異性が確認された。

**方　法：**各薬剤（アロプリノール、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、シタラビン、メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、チオグアニン、エトポシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド）7.5μMを含む混合液を37℃に加温し、ラスブリカーゼ3μg/mLを添加して30分間反応させた後、反応液中の各薬剤濃度を測定した。対照群（不活性化ラスブリカーゼと各薬剤の反応液）に対する濃度の割合を算出し、各薬剤の代謝に対するラスブリカーゼの影響を検討した。

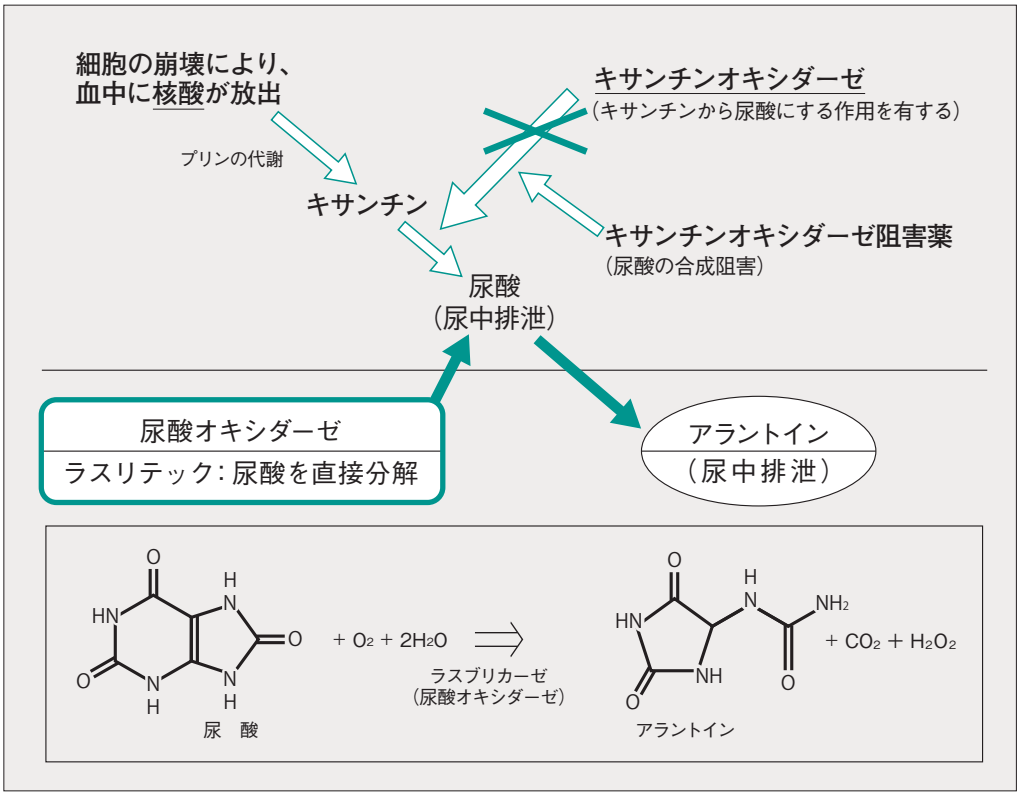
## 排　泄

該当資料なし

## 作用機序

核酸の母核構造であるプリンの代謝経路の最終産物は種によって異なり、ほとんどの動物ではこの経路の最終産物はアラントインである。しかし、鳥類及びヒトを含む類人猿では例外的に尿酸からアラントインへの酸化作用を触媒する内因性の尿酸オキシダーゼが欠損しており、尿酸からアラントインへの変換ができないため、尿酸がプリン代謝経路の最終産物となる。
尿酸オキシダーゼ製剤であるラスリテックは尿酸に直接作用する強力な尿酸酸化作用を持つため、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。

● ラスリテックの作用機序



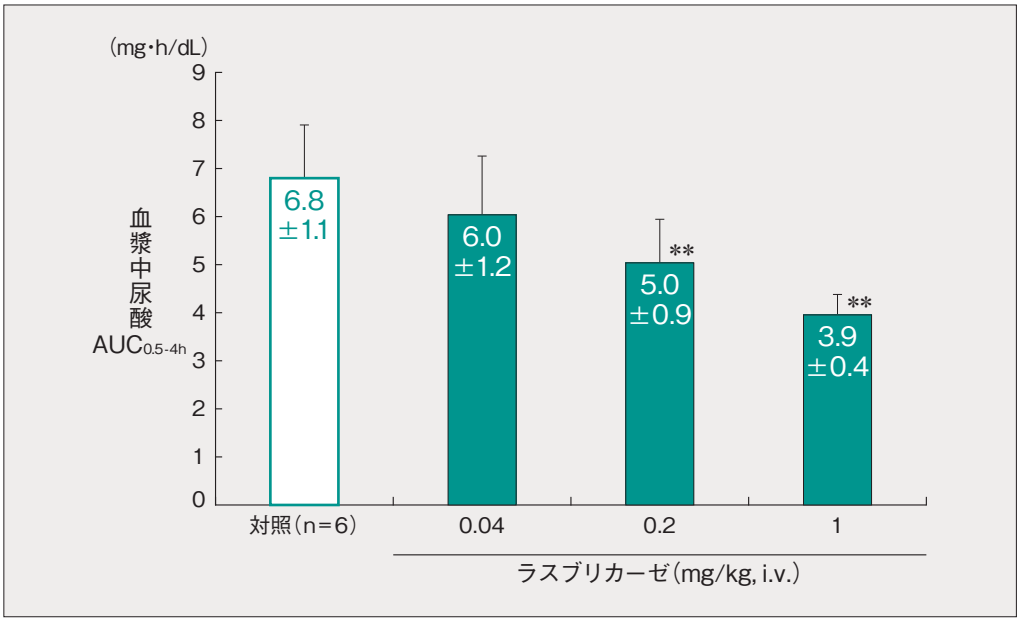

（社内資料）

非臨床試験

## 血漿中尿酸値低下作用（ニワトリ）

ニワトリにラスブリカーゼを静脈内投与した結果、投与後30分～4時間の血漿中尿酸 AUC $_{0.5\text{-}4h}$ は、対照群の6.8±1.1mg･h/dLに比べ、ラスブリカーゼ0.2mg/kg投与群では5.0±0.9mg･h/dL、1mg/kg投与群では3.9±0.4mg･h/dLとそれぞれ有意に低下した。

● ラスブリカーゼ投与量別の血漿中尿酸値 $AUC_{0.5\text{-}4h}$




**p<0.01 対照群との有意差（Dunnettの多重比較）　　平均±SD

**方　法：** ニワトリにラスブリカーゼ0.04、0.2及び1mg/kgを単回静脈内投与し、投与後0.5、1、2、4時間に血漿中尿酸値を測定した。なお、対照群はラスブリカーゼ非投与とした。
投与量は、ヒトにおける予定臨床用量の0.2mg/kgを基に、公比5で上下の量（0.04及び1mg/kg）を設定した。

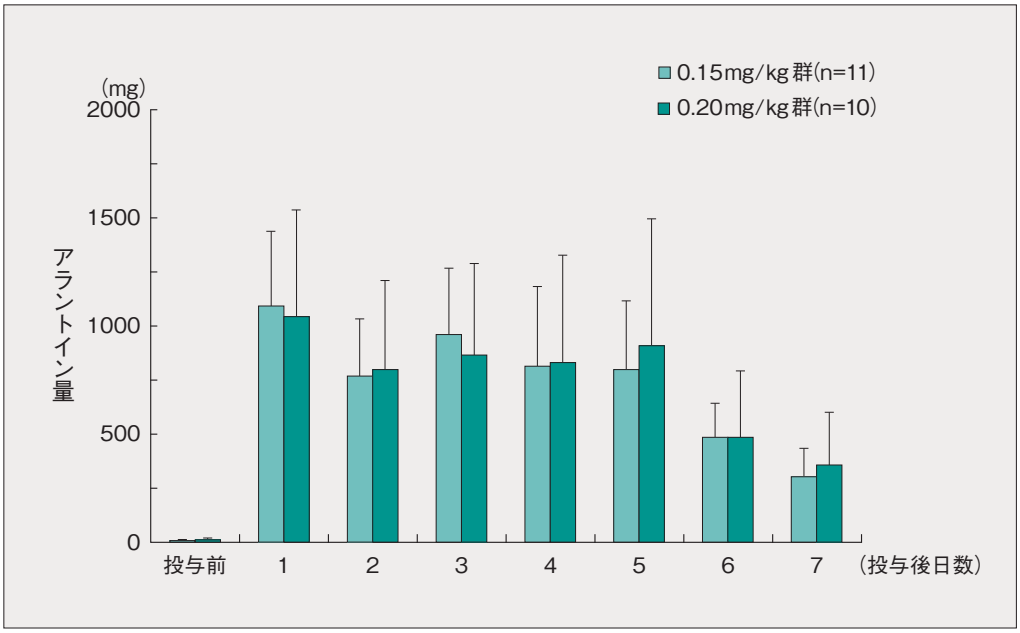
（社内資料）

## 臨床薬理試験

### アラントインの尿中排泄作用（国内データ：成人患者）〔ARD5290試験〕[1)]

ラスリテックによる尿酸代謝の産物であり、ラスリテック活性のマーカーであるアラントインは、ラスリテック投与前に比べて多量に尿中に排泄され、平均排泄量は1日目53mg/h、5日目37mg/hであった。

● 1日あたりの尿中アラントイン排泄量




**対　象**：急性高尿酸血症を有する、あるいは発症する可能性が高い、初発あるいは再発の悪性リンパ腫又は急性白血病患者21例（18歳以上75歳未満）

**方　法**：多施設共同・ランダム化・オープン・並行群間試験。ラスリテック0.15mg/kg又は0.20mg/kgを1日1回5日間、30分かけて点滴静注し、尿中アラントイン排泄量を24時間ごと8日目まで蓄尿して評価した。

6. 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。

## 安全性薬理試験

### 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物種 | 結果 |
|---|---|---|
| 中枢神経系に対する作用 | マウス | 1.5mg/kgを雄マウスに単回静脈内投与したが、行動もしくは体温について、対照群との間に相違を認めなかった。 |
| 循環器系に対する作用 | イヌ | 1.5mg/kgを麻酔した雄ビーグル犬に単回静脈内投与したが、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$dP/dt_{max}$に影響を及ぼさなかった。 |
| 腎臓／泌尿器系に対する作用 | ラット | 1.5mg/kgを雄ラットに単回静脈内投与したが、尿流量、pH、糸球体濾過速度（クレアチニンクリアランス）、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。 |
| 呼吸器系に対する作用 | マウス | 1.5mg/kgをマウスに単回静脈内投与したが呼吸異常（不規則性呼吸又はあえぎ呼吸）は観察されなかった。 |
| | ラット | 50mg/kgをラットに単回投与及び1ヵ月反復投与したが、呼吸に影響を及ぼさなかった。 |

（社内資料）

## 毒性試験

### 単回投与毒性試験（マウス、ラット）

| 動物種 | 投与経路 | 概略の致死量 |
|---|---|---|
| マウス | 静脈内投与 | ≧15mg/kg |
| ラット | 静脈内投与 | ≧50mg/kg |

（社内資料）

### 反復投与毒性試験（ラット、ヒヒ）

ラスブリカーゼ投与毒性試験において、ラットで反応性の造血亢進（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。また、ラット及びヒヒにおいて免疫原性を示した。

| 試験項目 | 動物種 | 結果 |
|---|---|---|
| 1週間反復静脈内投与 | ラット | 3mg/kg/日を投与したが、本剤に関連した影響は認められなかった。 |
| 2週間反復静脈内投与 | ラット | 10mg/kg/日まで投与したが、本剤に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。 |
| 1ヵ月間反復静脈内投与 | ラット | 20及び50mg/kg/日において、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）が認められたため、無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。 |
| 1週間反復静脈内投与 | ヒヒ | 1.5mg/kg/日を投与したが、本剤に関連した影響は認められなかった。 |
| 1ヵ月間反復静脈内投与 | ヒヒ | 1.5mg/kg/日まで投与したが、本剤に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は1.5mg/kg/日と考えられた。 |

（社内資料）

## 毒性試験

### 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）

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。（社内資料）

### 生殖・発生毒性試験（ラット、ウサギ）

雄又は雌ラットにおいて、最高用量10mg/kg/日まで生殖能、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胚数が増加し、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。

以上のことから、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。（社内資料）

### 新生児毒性試験（ラット）

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亢進を伴う貧血（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$AUC_{0\text{-}24}$は概ね用量の増加に伴い増加することが示された。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。（社内資料）

### 局所刺激試験（ウサギ）

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。更に、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。（社内資料）

### 抗原性試験（モルモット）

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。（社内資料）

### 溶血性試験（*in vitro*）

ヒト全血に対し濃度0.0817～0.30 mg/mLでは溶血性を示さなかった。（社内資料）

## 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
（Rasburicase（Genetical Recombination））

**本　　質**：*Aspergillus flavus*由来の尿酸オキシダーゼcDNAの発現により組換え体で産生される、アミノ末端がアセチル化された301個のアミノ酸残基（$C_{1523}H_{2383}N_{417}O_{462}S_7$；分子量：34,151.19）からなる同一のサブユニットの4量体タンパク質

製剤学的事項

## 各種条件下における安定性

①ラスリテック点滴静注用1.5mg

| 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℃ | 36ヵ月 | 36ヵ月間安定であった。目的物質関連物質の増加及び目的物質由来不純物のわずかな増加が認められ、目的物質含量の減少が認められたが、いずれも許容できる変化の範囲内であった。 |
| 加速試験 | | 25±2℃/60±5% RH | 6ヵ月 | 目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の増加が認められ、目的物質含量の減少が認められた。また、溶状においてわずかに着色が認められ、3ロット中1ロットで水分含量のわずかな増加が認められたが、いずれも許容できる変化の範囲内であった。 |
| 苛酷試験（曝光試験） | | 200W・hr/$m^2$、120万lx・hr | | 遮光した対照試料と比較し、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の増加が認められ、目的物質含量の減少が認められた。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ており、注射用剤が光に対して不安定であることが示された。 |

（社内資料）

②ラスリテック点滴静注用7.5mg

| 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℃ | 36ヵ月 | 36ヵ月間安定であった。目的物質関連物質の増加及び目的物質由来不純物のわずかな増加が認められ、目的物質含量の減少が認められたが、いずれも許容できる変化の範囲内であった。 |
| 加速試験 | | 25±2℃/60±5% RH | 6ヵ月 | 目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の増加が認められ、目的物質含量の減少が認められたが、いずれも許容できる変化の範囲内であった。一方、水分含量については6ヵ月間保存後の測定結果において3ロット中1ロットで規格値を上回る値を示した。 |

（社内資料）

③ラスリテック点滴静注用1.5mg/7.5mg添付溶解液

| 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 | 48ヵ月 | 48ヵ月間安定であった。 |
| 加速試験 | | 40±2℃/75% RH | 6ヵ月 | 6ヵ月後まで安定であった。 |

（社内資料）

## 取扱い上の注意

**取扱い上の注意**：外箱開封後は遮光して保存すること。
**貯　　法**：2～8℃で保存
**有 効 期 間**：主剤3年、添付溶解液4年
**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）

## 包　装

ラスリテック点滴静注用 1.5mg：3バイアル（溶解液1.0mL 3アンプル添付）
ラスリテック点滴静注用 7.5mg：1バイアル（溶解液5.0mL 1アンプル添付）

## 関連情報

●承　認　番　号：ラスリテック®点滴静注用 1.5mg：22100AMX02263
　　ラスリテック®点滴静注用 7.5mg：22100AMX02264
●承　認　年　月：2009年10月
●薬価基準収載年月：2009年12月
●販 売 開 始 年 月：2010年4月
●再審査結果公表年月：2018年12月

## 主要文献

1）国内第Ⅱ相臨床試験（ARD5290試験）（承認時評価資料）
2）Ishizawa, K., et al.：Cancer Sci. 100(2)：357-362, 2009
3）国内第Ⅱ相臨床試験（ACT5080試験）（承認時評価資料）
4）Kikuchi, A., et al.：Int. J. Hematol. 90(4)：492-500, 2009
5）Goldman, S.C., et al.：Blood. 97(10)：2998-3003, 2001
6）海外第Ⅲ相臨床試験（EFC2975試験）（承認時評価資料）

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

## 製品に関するお問い合わせ

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-109-905

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。e-MR
e-MR　検索

# RASURITEK®

2024年9月作成
MAT-JP-2004561-3.0-09/2024

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号