

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：主剤3年、添付溶解液4年

がん化学療法用尿酸分解酵素製剤

ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）製剤

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

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

RASURITEK® for I.V. Infusion

	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
承認番号	22100AMX02263	22100AMX02264
販売開始	2010年4月	2010年4月

RASIELO1

RASURITEK®
sanofi

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]

3. 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アンブル （2mL容器） 1.0mL中に 1.0mg含有	1アンブル （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）	

4. 効能又は効果

がん化学療法に伴う高尿酸血症

5. 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。

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

- 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]

8. 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^{1）～3）}、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]

9. 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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]

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)

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルを添付溶解液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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤0.05～0.2mg/kg^{注1)}を単回で30分間静脈内点滴投与した時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_{1/2 α} 、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	C _{max} (μ g/mL)	AUC (μ g·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	t _{1/2α} (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

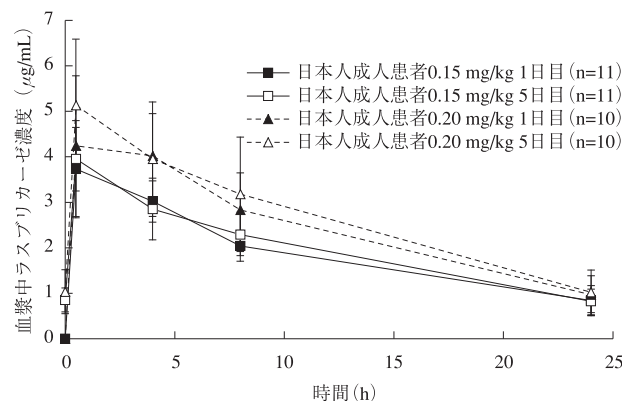
平均±S.D.

注1) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

16.1.2 反復投与

(1) 成人患者

日本人成人患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kg^{注2)}を30分間静脈内点滴投与法にて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

血漿中ラスブリカーゼの薬物動態パラメータ

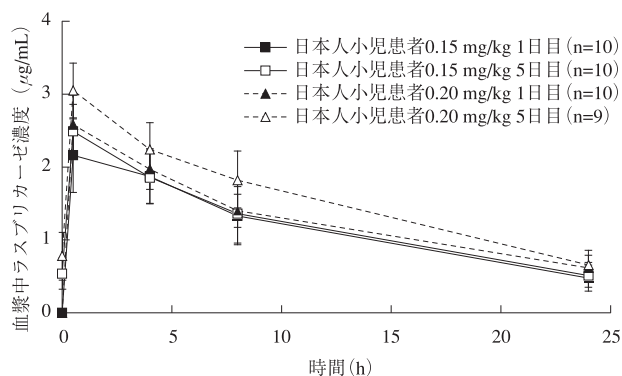
投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		
		C _{max} (μ g/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·h/mL)	C _{max} (μ g/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μ g·h/mL)	t _{1/2α} (h)
0.15	11	3.73±1.08	45.7±7.54	3.95±0.71	48.2±9.66	22.5±5.8
0.20	10	4.24±1.56	59.3±15.8	5.13±1.47	65.2±22.7	16.1±5.6

平均±S.D.

注2) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

(2) 小児患者

日本人小児患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kg^{注3)}を30分間静脈内点滴投与法にて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

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 _{1/2} (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 ^{注4)}	2.58±0.43	31.5±4.54	3.05±0.38	38.1±5.64	11.2±3.06

平均±S.D.

注3) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

注4) Day 1のC_{max}は10例の平均値

(3) 成人及び小児の造血器腫瘍患者

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^{注5)}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。

注5) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

成人の白血病又は悪性リンパ腫患者を対象とした試験では、本剤0.15mg/kg、0.2mg/kg^{注1)}が各25例に投与され、有効率^{注2)}はそれぞれ100%、96%であった¹⁾。

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。

注1) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

注2) 有効例の定義を以下に示す。

血漿中尿酸値がラスブリカーゼ初回投与開始後48時間までにエンドポイント(≤7.5mg/dL)に達し、かつ最終投与(Day 5)開始後24時間まで維持する症例

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

小児の造血器腫瘍患者を対象とした試験では、本剤0.15mg/kg、0.2mg/kg^{注3)}が各15例に投与され、有効率^{注4)}はそれぞれ93.3%、100%であった²⁾。

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上昇等)2例(6.7%)、貧血2例(6.7%)であった。

注3) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

注4) 有効例の定義を以下に示す。

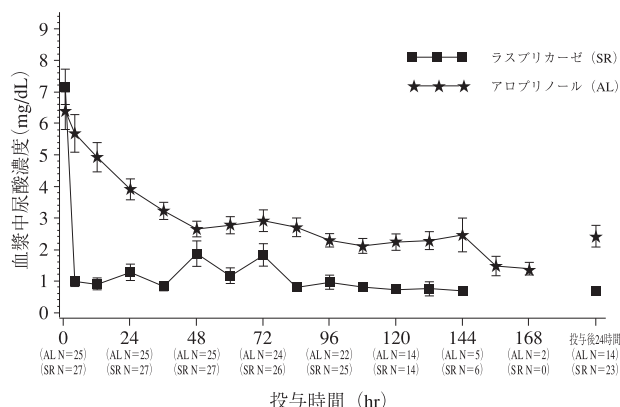
血漿中尿酸値がラスブリカーゼ初回投与開始後48時間までにエンドポイント(13歳以上の患者:≤7.5mg/dL、13歳未満の患者:≤6.5mg/dL)に達し、かつ最終投与(Day 5)

開始後24時間まで維持する症例

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

アロプリノールを対照とした第Ⅲ相比較試験(小児の白血病又は悪性リンパ腫患者)では、27例に本剤、25例にアロプリノールが投与された。投与後96時間までの尿酸AUC(平均±S.D.)を比較した結果、本剤投与群は128±70mg·h/dLであり、アロプリノール投与群の329±129mg·h/dLに比べ有意に低かった(一元配置分散分析、p<0.0001)。なお、本試験では、アロプリノールは1回あたり25~210mg(中央値100mg)の用量で、平均15.5回、6.3日間投与された⁴⁾。

本剤投与群27例中5例(18.5%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛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。



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

[参考] 臨床試験の概要

	試験番号	投与量	投与方法	投与期間
国内	ACT5080 ARD5290	0.15mg/kg又は 0.20mg/kg	1日1回30分間の静脈内点滴投与	5日間
海外	EFC2975	0.20mg/kg	1日1回30分間の静脈内点滴投与 (高尿酸血症が継続している場合又はTLSの危険性が継続している場合は、化学療法開始後72時間までは12時間ごとに投与可能)	5~7日間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、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。

19. 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(C₁₅₂₃H₂₃₈₃N₄₁₇O₄₆₂S₇; 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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 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)

23. 主要文献

- 1) Ishizawa K, et al. : Cancer Sci. 2009;100(2):357-62
- 2) Kikuchi A, et al. : Int J Hematol. 2009;90(4):492-500
- 3) 社内資料：日本人健康成人における単回投与試験（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2）
- 4) Goldman S C, et al. : Blood. 2001;97(10):2998-3003

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 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