

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

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤

エラプレース

 点滴静注液6mg
elaprase[®]
 (idursulfase)

イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

剤形	点滴静注液6mg
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1バイアル(3mL)中イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)6mg含有
一般名	和名:イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Idursulfase (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2007年10月4日 薬価基準収載年月日:2007年10月17日 発売年月日:2007年10月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ジェンザイム・ジャパン株式会社 製 造 元:Shire Human Genetic Therapies, Inc.(米国)
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジェンザイム・ジャパン株式会社 マーケティング部 TEL:03-3560-4410 FAX:03-3560-4401 医療関係者向けホームページ http://www.genzyme.co.jp

本IFは2009年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。



ジェンザイム・ジャパン株式会社

〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号

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の作成の経緯

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品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 A 4 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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、該当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ねばならない。

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
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
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
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……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ……6
5. 製剤の各種条件下における安定性 ……6
6. 溶解後の安定性……………6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ……6
8. 生物学的試験法……………6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ……6
10. 製剤中の有効成分の定量法……………6
11. 力価……………6
12. 混入する可能性のある夾雑物 ……7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ……7
14. その他……………7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………9

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……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………16
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 吸収……………18
4. 分布……………18
5. 代謝……………18
6. 排泄……………19
7. 透析等による除去率……………19

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……………20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
5. 慎重投与内容とその理由……………21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………21
7. 相互作用……………23
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ……29
11. 小児等への投与……………29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30

目次

13. 過量投与……………30
14. 適用上の注意……………30
15. その他の注意……………31
16. その他……………31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………32
2. 毒性試験……………32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………35
2. 有効期間又は使用期限……………35
3. 貯法・保存条件……………35
4. 薬剤取扱い上の注意点……………35
5. 承認条件等……………35
6. 包装……………35
7. 容器の材質……………35
8. 同一成分・同効薬……………35
9. 国際誕生年月日……………35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ……35
11. 薬価基準収載年月日……………35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………36
14. 再審査期間……………36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ……36
16. 各種コード……………36
17. 保険給付上の注意……………36

XI. 文献

1. 引用文献……………37
2. その他の参考文献……………37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………37
2. 海外における臨床支援情報 ……37

XIII. 備考

- その他の関連資料……………38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エラプレース [一般名：イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え)] は、米国 Trans Karyotic Therapies, Inc. (現 Shire Human Genetic Therapies, Inc.) によりムコ多糖症Ⅱ型に対する治療薬として開発された、ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) をヒト細胞により遺伝子組換え技術を用いて生産したイデュルスルファーゼ製剤である。2003年9月に米国において大規模な臨床試験が実施され、その有効性と安全性が確認されたため、2006年7月24日に米国食品医薬品局 (FDA) で、また2007年1月8日には欧州医薬品庁 (EMA) でそれぞれ承認された。

本邦においては、2006年12月に希少疾病用医薬品に指定され、患者数が非常に少ないこと、またムコ多糖症Ⅱ型は生命を脅かす疾患であり可及的速やかな保険適応が望まれることから、米国で実施された4例の日本人患者を含めた臨床試験データを基に製造販売承認申請を行い、2007年10月に承認を取得した¹⁾。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、ヒトI2Sの遺伝子組換え製剤であり、日本で初めて承認されたムコ多糖症Ⅱ型に対する酵素補充療法製剤である。
2. 本剤は週1回1～3時間の点滴静注により、欠損しているI2Sを補充し、リソソーム内に蓄積したグリコサミノグリカン (GAG) を分解する。
3. 本剤の投与により、尿中GAG濃度、肝臓及び脾臓容積の有意な低下が認められた。また、歩行機能の有意な改善、心肥大、肺機能に改善が認められた。(9頁参照)
4. 本剤の投与を受けた被験者の50.0%に抗イデュルスルファーゼIgG抗体が発現したが、本剤の有効性に与える影響は不明である。その発現頻度は本剤の継続投与に伴って経時的に減少した。(10頁参照)
5. 日本人4名を含む海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験 (53週間) において32例中23例 (72%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。(23頁参照)
6. 重大な副作用として、重度のinfusion associated reaction (本剤投与中又は本剤投与開始24時間以内に発現する本剤投与に関連する反応) : アナフィラキシー様反応 (呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等) を起こすことが報告されている。(24頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名

エラプレース点滴静注液 6mg

(2) 洋名

Elaprase[®]

(3) 名称の由来

酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy) から発音しやすい接頭語 Elap を選び、遺伝子組換え (Genetical recombination) の r と酵素を表わす -ase を続けて命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Idursulfase (Genetical Recombination) (JAN)
idursulfase (INN)

(3) ステム (stem)

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

イデュルスルファーゼは、525個のアミノ酸からなるシングルポリペプチドである。コンプレックス型、ハイブリッド型、又はハイマンノース型からなる N-結合型糖鎖の付加部位を8カ所有する。

Ser-Glu-Thr-Gln-Ala-Asn-Ser-Thr-Thr-Asp-Ala-Leu-Asn-Val-Leu-Leu-Ile-Ile-Val-Asp-Asp-Leu-Arg-Pro-Ser-Leu-Gly-Cys-Tyr-Gly-Asp-Lys-Leu-Val-Arg-Ser-Pro-Asn-Ile-Asp-Gln-Leu-Ala-Ser-His-Ser-Leu-Leu-Phe-Gln-Asn-Ala-Phe-Ala-Gln-Gln-Ala-Val-Cys*-Ala-Pro-Ser-Arg-Val-Ser-Phe-Leu-Thr-Gly-Arg-Arg-Pro-Asp-Thr-Thr-Arg-Leu-Tyr-Asp-Phe-Asn-Ser-Tyr-Trp-Arg-Val-His-Ala-Gly-Asn-Phe-Ser-Thr-Ile-Pro-Gln-Tyr-Phe-Lys-Glu-Asn-Gly-Tyr-Val-Thr-Met-Ser-Val-Gly-Lys-Val-Phe-His-Pro-Gly-Ile-Ser-Ser-Asn-His-Thr-Asp-Asp-Ser-Pro-Tyr-Ser-Trp-Ser-Phe-Pro-Pro-Tyr-His-Pro-Ser-Ser-Glu-Lys-Tyr-Glu-Asn-Thr-Lys-Thr-Cys-Arg-Gly-Pro-Asp-Gly-Glu-Leu-His-Ala-Asn-Leu-Leu-Cys-Pro-Val-Asp-Val-Leu-Asp-Val-Pro-Glu-Gly-Thr-Leu-Pro-Asp-Lys-Gln-Ser-Thr-Glu-Gln-Ala-Ile-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Met-Lys-Thr-Ser-Ala-Ser-Pro-Phe-Phe-Leu-Ala-Val-Gly-Tyr-His-Lys-Pro-His-Ile-Pro-Phe-Arg-Tyr-Pro-Lys-Glu-Phe-Gln-Lys-Leu-Tyr-Pro-Leu-Glu-Asn-Ile-Thr-Leu-Ala-Pro-Asp-Pro-Glu-Val-Pro-Asp-Gly-Leu-Pro-Pro-Val-Ala-Tyr-Asn-Pro-Trp-Met-Asp-Ile-Arg-Gln-Arg-Glu-Asp-Val-Gln-Ala-Leu-Asn-Ile-Ser-Val-Pro-Tyr-Gly-Pro-Ile-Pro-Val-Asp-Phe-Gln-Arg-Lys-Ile-Arg-Gln-Ser-Tyr-Phe-Ala-Ser-Val-Ser-Tyr-Leu-Asp-Thr-Gln-Val-Gly-Arg-Leu-Leu-Ser-Ala-Leu-Asp-Asp-Leu-Gln-Leu-Ala-Asn-Ser-Thr-Ile-Ile-Ala-Phe-Thr-Ser-Asp-His-Gly-Trp-Ala-Leu-Gly-Glu-His-Gly-Glu-Trp-Ala-Lys-Tyr-Ser-Asn-Phe-Asp-Val-Ala-Thr-His-Val-Pro-Leu-Ile-Phe-Tyr-Val-Pro-Gly-Arg-Thr-Ala-Ser-Leu-Pro-Glu-Ala-Gly-Glu-Lys-Leu-Phe-Pro-Tyr-Leu-Asp-Pro-Phe-Asp-Ser-Ala-Ser-Gln-Leu-Met-Glu-Pro-Gly-Arg-Gln-Ser-Met-Asp-Leu-Val-Glu-Leu-Val-Ser-Leu-Phe-Pro-Thr-Leu-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Leu-Gln-Val-Pro-Pro-Arg-Cys-Pro-Val-Pro-Ser-Phe-His-Val-Glu-Leu-Cys-Arg-Glu-Gly-Lys-Asn-Leu-Leu-Lys-His-Phe-Arg-Phe-Arg-Asp-Leu-Glu-Glu-Asp-Pro-Tyr-Leu-Pro-Gly-Asn-Pro-Arg-Glu-Leu-Ile-Ala-Tyr-Ser-Gln-Tyr-Pro-Arg-Pro-Ser-Asp-Ile-Pro-Gln-Trp-Asn-Ser-Asp-Lys-Pro-Ser-Leu-Lys-Asp-Ile-Lys-Ile-Met-Gly-Tyr-Ser-Ile-Arg-Thr-Ile-Asp-Tyr-Arg-Tyr-Thr-Val-Trp-Val-Gly-Phe-Asn-Pro-Asp-Glu-Phe-Leu-Ala-Asn-Phe-Ser-Asp-Ile-His-Ala-Gly-Glu-Leu-Tyr-Phe-Val-Asp-Ser-Asp-Pro-Leu-Gln-Asp-His-Asn-Met-Tyr-Asn-Asp-Ser-Gln-Gly-Gly-Asp-Leu-Phe-Gln-Leu-Leu-Met-Pro

Asn: N結合型糖鎖付加部位を示す。 * Cys: ホルミルグリシンへの修飾部位

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃
 分子量：約 76,000 (質量分析)
 (アミノ酸部分理論値：59,274.99Da)

5. 化学名 (命名法)

(本質)
 ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードする cDNA を導入したヒト線維肉腫細胞 HT1080 から産生される 525 個のアミノ酸残基 (C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃; 分子量：59,274.99) からなる糖たん白質 (分子量：約 76,000)

Glycoprotein (molecular weight: ca. 76,000) consisting of 525 amino acid residues (C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃; molecular weight: 59,274.99), produced in HT1080 human fibrosarcoma cells transfected with cDNA encoding human iduronate-2-sulfatase

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

50936-59-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色澄明の液
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値 pH：5.7～6.3、浸透圧比：約 1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
- 75 ± 10℃	24 ヶ月	ポリエステル製バイアル	24 ヶ月間安定 36 ヶ月まで継続試験中

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ
 糖鎖構造確認試験

4. 有効成分の定量法

- (1) 力価：比活性 (液体クロマトグラフィー)
- (2) たん白質含量：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：注射剤（溶液）
- 2) 規格：1バイアル（3mL）中に有効成分イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）6.0mgを含む、液体製剤である。
- 3) 性状：無色澄明又はわずかに乳白色の液。

(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：5.7～6.3
浸透圧比：約1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル（3mL）中に有効成分イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）6.0mg含有

(2) 添加物

成分名	1バイアル中の含量
塩化ナトリウム	24.0 mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物	6.75 mg
リン酸一水素ナトリウム七水和物	2.97 mg
ポリソルベート 20	0.66 mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

なし

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法



①患者の体重に基づいて0.5mg/kgの用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

②調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。

③①で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

④本剤の全投与量を日局生理食塩液100mLで希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

⑤必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験、加速試験、苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	製品密封（バイアル）	24ヵ月	24ヵ月間安定 36ヵ月まで継続試験中
加速試験	25±2℃		6ヵ月	分解物の増加傾向を認めた
苛酷試験	40±2℃		3ヵ月	分解物及び重合体の増加傾向を認めた

2) 光安定性試験

可視光線及び近紫外線を直接製品バイアルに照射した試料においては、ペプチドマップで新規ピークが認められたが、他の項目については、全て規格範囲内であった。また、製品を2次包装資材（紙箱）に保管した場合、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

希釈調製液：生理食塩液で投与濃度まで希釈

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
希釈調製液の安定性	室温 （室内光及びガラス越しの自然光下保管）	点滴バッグ	8時間	8時間まで安定

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

ペプチドマップ
糖鎖構造確認試験

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 力価：比活性（液体クロマトグラフィー）
(2) たん白質含量：紫外可視吸光度測定法

11. 力価

41～77U/mg

12. 混入する可能性のある夾雑物	異種たん白質
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	なし
14. その他	なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ムコ多糖症Ⅱ型

【効能又は効果に関連する使用上の注意】
中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

(解説)

本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）が、他の酵素と同様の機序により血液脳関門を通過する可能性等を否定する情報及び中枢神経系に及ぼす影響についての詳細は不明確であり、かつ、本剤の中枢神経系への有効性について評価されていないことから、添付文書の「効能又は効果」の欄に効能又は効果に関連する使用上の注意として記載した。

2. 用法及び用量

通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。（「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照）
- (2) 投与速度：1～3時間かけて投与する。なお、本剤の投与開始初期の時点では、投与速度は、患者の忍容性を十分確認しながら段階的に上げ、投与することが望ましい。Infusion associated reactionが発現するおそれがあるため、一部の患者には長時間かけて点滴静注する必要があるが、その場合は8時間を超えないようにする。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-14. 適用上の注意」及び「X-4. 薬剤取扱い上の注意」の項参照）

(解説)

本剤による有害事象としてinfusion associated reaction (IAR) が認められている。IARが生じるリスクを回避する方策として、患者の臨床症状を十分に観察し、本剤の投与速度を低速から開始し、IARが生じないように十分注意しながら投与速度を上げていく必要がある。

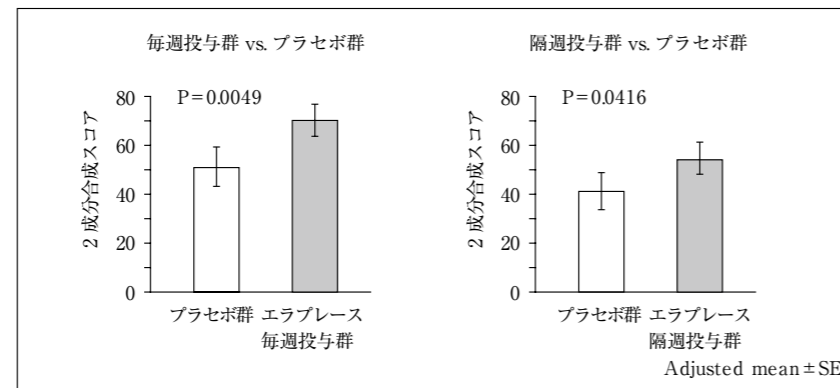
3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

1) 海外において、ムコ多糖症Ⅱ型患者 96 例 (日本人 4 例を含む) を対象として本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験²⁾を行った。本剤 0.5mg/kg を毎週 (n=32) 又は隔週 (n=32)、あるいはプラセボ (n=32) のいずれかを 53 週間投与した。有効性の主要評価項目は、6 分間歩行試験 (6MWT) 及び %FVC におけるベースラインから 53 週目までにみられた変化量を順位付けし、順位を合計した 2 成分合成スコアとした。その結果、2 成分合成スコアに 3 群間で統計的有意差が見られ、プラセボ群と本剤毎週投与群との差が最大であった (本剤毎週投与群対プラセボ群: p=0.0049)。6MWT では、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて歩行距離が平均 35m 有意に増加した (p=0.01)。%FVC では、本剤毎週投与群でベースラインに比べて 3.4% の改善がみられたが、両群の変化量に有意差はなかった。尿中 GAG 濃度では、プラセボ群では治療期間中変化はみられなかったが、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて有意な尿中 GAG 値の低下が認められ (p<0.0001)、正常範囲の上限値付近まで著明に低下した。



2 成分合成スコアの比較 (ITT 集団)

主な臨床試験成績

	本剤毎週群 n=32 ^a			プラセボ群 n=32 ^a			本剤毎週群 - プラセボ群 変化量の差
	ベースライン	53 週目	変化量 ^b	ベースライン	53 週目	変化量 ^b	
6 分間歩行試験結果 (m)							
平均 ± SD	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70 (19, 69)	392 ± 106	400 ± 106	7 ± 54 (-12, 27)	37 ± 16 (6 ~ 68) ^c
中央値	397	429	31	403	412	-4	35 ± 14 (7.66 ~ 62.52) ^d
分位点 (25, 75)	317, 486	369, 533	1, 94	341, 469	362, 459	-30, 30	(p=0.01) ^d
努力肺活量試験結果 (%FVC, %)							
平均 ± SD	55.3 ± 15.9	58.7 ± 19.3	3.4 ± 10.0 (-0.2, 7.1)	55.6 ± 12.3	56.3 ± 15.7	0.8 ± 9.6 (-2.7, 4.2)	2.7 ± 2.5 (-2.2 ~ 7.6) ^c
中央値	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	-2.5	4.3 ± 2.3 (-0.27 ~ 8.83) ^e
分位点 (25, 75)	43.6, 69.3	44.4, 70.7	-0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	-5.4, 5.0	(p=0.07) ^e
尿中 GAG 濃度測定結果 (µg/mg creatinine)							
平均 ± SD	325.6 ± 145.9	136.4 ± 70.7	-189.2 ± 145.7 (-241.8, -136.7)	419.4 ± 194.4	437.6 ± 142.0	18.2 ± 169.4 (-42.9, 79.2)	-207.4 ± 39.5 (-286.3 ~ -128.4) ^c
中央値	301.4	111.1	-158.9	405.8	412.4	30.2	-275.5 ± 30.1 (-335.8 ~ -215.3) ^f
分位点 (25, 75)	208.4, 420.9	84.4, 178.1	-256.6, -92.7	308.6, 529.5	360.1, 530.7	-88.0, 94.8	(p<0.0001) ^f

^a プラセボ群で 1 例、本剤投与群で 1 例が 53 週目までに死亡。欠測値は直前の値を繰り越して補完。intent-to-treat 解析。

^b 53 週目の値からベースラインの値を引いた値 (95% 信頼区間)。

^c 平均 ± 標準誤差 (95% 信頼区間)。

^d 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び 6MWT 重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均 ± 標準誤差 (95% 信頼区間) 及び p 値。

^e 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び FVC 重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均 ± 標準誤差 (95% 信頼区間) 及び p 値。

^f 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び尿中 GAG 濃度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均 ± 標準誤差 (95% 信頼区間) 及び p 値。

2) 海外における本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、肝臓及び脾臓容積はプラセボ群に比べ有意に減少した (p<0.0001)。プラセボ群では変化はみられなかった。肝臓容積は本剤毎週投与群で投与前に異常値を示した 25 例中 20 例が正常化し、プラセボ群では 23 例中 1 例が正常化した。脾臓容積は本剤投与群で投与前に異常値を示した 9 例中 3 例が正常化し、プラセボ群では 11 例中 2 例が正常化した。

3) 海外における本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、心肥大の指標となる LVMI (左室心筋重量係数) はベースラインと比べ毎週投与群は 53 週目までに 14.1% 減少した。これは降圧療法で臨床的に重要であるとみなされる 8 ~ 15% の範囲内であった。一方、プラセボ群では 4.3% 増加した。

4) 海外における本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、肘関節の屈曲 / 伸展は毎週群はプラセボ群と比べ有意に改善した (p=0.048)。

5) 海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその非盲検継続試験では、本剤の投与を受けた被験者 94 例*中 47 例 (50.0%) に抗イデュルスルファーゼ IgG 抗体が発現した。IgG 抗体陽性被験者では陰性被験者に比べ尿中 GAG 濃度の減少効果は弱かったが本剤の有効性に与える抗体産生の影響は不明である。また、抗体陽性被験者では、陰性被験者に比べ infusion associated reaction が発現しやすい傾向にあったが、抗体産生に関わらず全体的な発現頻度は、本剤の投与継続に伴って経時的に減少した。プラセボ対照試験では、抗体陽性被験者のうち、5 例に中和抗体の産生が認められた。
*第Ⅱ/Ⅲ相試験で死亡した 2 例 (本剤を 1 回のみ投与した毎週投与群の 1 例、いずれの時点でも実薬を投与しなかったプラセボ群の 1 例) を除外した。

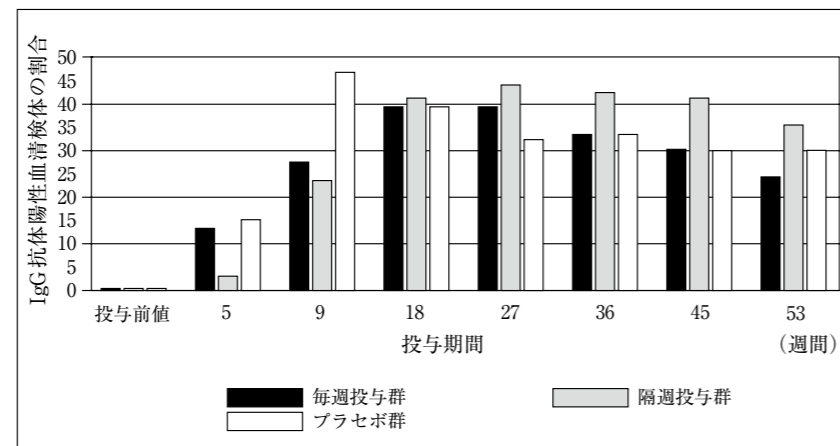
(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験

第Ⅰ/Ⅱ相試験及び継続試験

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者12例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（6ヵ月間）及びその非盲検継続試験において、尿中GAG濃度は6ヵ月間でベースラインと比べ48.8%低下し（ $p < 0.001$ ）、30ヵ月後においても59.8%（ $p < 0.001$ ）と低下を維持した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び継続試験

尿中GAG濃度は、本剤毎週投与開始から5週間以内に正常値の上限まで低下し、隔週投与群あるいはプラセボ群では低下しなかった症例においても毎週投与により著明に低下し、継続試験終了時まで安定して推移した。また、本剤毎週投与群では、投与開始27週間後に抗体陽性率のピークに達し、その後は試験終了まで陽性率が次第に低下した。長期投与により本剤に対する忍容性が改善することが示された。



第Ⅱ/Ⅲ相試験及び継続試験におけるIgG抗体陽性血清検体の割合の推移

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者12例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kgを隔週にて6ヵ月間点滴静注した場合の安全性及び有効性を検討した。その結果、GAG濃度の減少率は、0.5mg/kg群で53%、1.5mg/kg群で57%であり0.15mg/kg群の40%よりも大きく、24週間一貫して維持された。肝臓容積は0.5mg/kg群で42%、1.5mg/kg群で21%減少したが、0.15mg/kg群では効果が認められなかった。脾臓容積は0.5mg/kg群で最も減少した。0.5mg/kg及び1.5mg/kgの有効性は同程度であり、高用量で一貫した利点が認められなかった。また、たん白濃度が高くなればinfusion associated reaction (IAR)が発現しやすいことから、推奨投与量は0.5mg/kgを選択した。また、海外における本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤0.5mg/kgを毎週（ $n=32$ ）又は隔週（ $n=32$ ）にて53週間投与し、有効性プロファイルを検討した。その結果、毎週投与群で、隔週投与群より優れた有用性と安全性を示した。これらの試験結果から、本剤の推奨用法・用量は、0.5mg/kgの毎週投与と結論した。

(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

国内では該当する比較試験は行っていないが、海外においてプラセボを対照とした第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施している。（「V-3-(2)臨床効果」の項参照）

3) 安全性試験

第Ⅰ/Ⅱ相継続試験、第Ⅱ/Ⅲ相継続試験で長期投与における安全性が認められている。

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) 承認条件としての実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、本剤使用全症例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イデュルスルファーゼ

ムコ多糖症Ⅱ型はリソソーム酵素の1つであるイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) が不足することで生じる X 連鎖性劣性遺伝病である。I2S は GAG のデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の 2-O-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型では I2S の欠損または酵素活性の低下により、GAG が複数の細胞内のリソソームに蓄積し続け、細胞肥大をはじめ、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全の原因となる。³⁾

本剤はヒト I2S の遺伝子組換え製剤であり、オリゴ糖鎖上にあるマンノース-6-リン酸 (M6P) 部分を介して、本剤が細胞表面の M6P 受容体と特異的に結合することで細胞内に取り込まれ、リソソームに蓄積した GAG を分解する^{4,5,6)}。

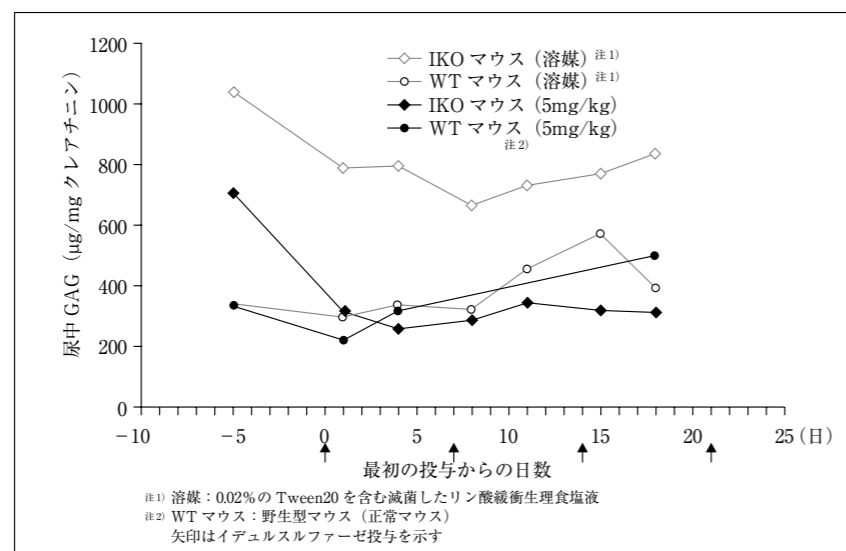
(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

ムコ多糖症Ⅱ型の疾患病態モデルである IKO マウスは、リソソーム酵素の1つである I2S が不足しているため、進行性にムコ多糖症Ⅱ型の肉眼的異常が現れ、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓を含む主要臓器で高い GAG 濃度が認められる。IKO マウスを用いて、本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) による組織内及び尿中 GAG 濃度の低下作用を検討した。

1) 蓄積 GAG 低下作用の検討

① 1 ヶ月反復投与による影響

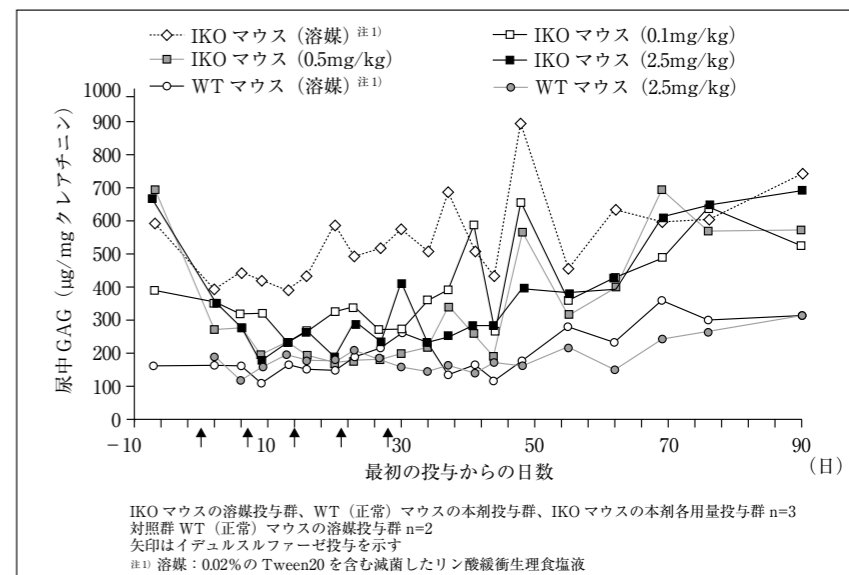
IKO マウス 4 匹にイデュルスルファーゼ 5mg/kg を週 1 回の頻度で 4 回静脈内投与し、尿中 GAG 濃度を測定した。その結果、イデュルスルファーゼ 5mg/kg の初回投与によって IKO マウスの尿中 GAG 濃度が著しく低下し、試験期間中も低値を持続した。一方、溶媒群の IKO マウスに尿中 GAG 濃度の顕著な変化は認められなかった。



IKO マウスにおける尿中 GAG 濃度に対するイデュルスルファーゼ 5mg/kg 投与の影響

② 5 週間反復投与による影響

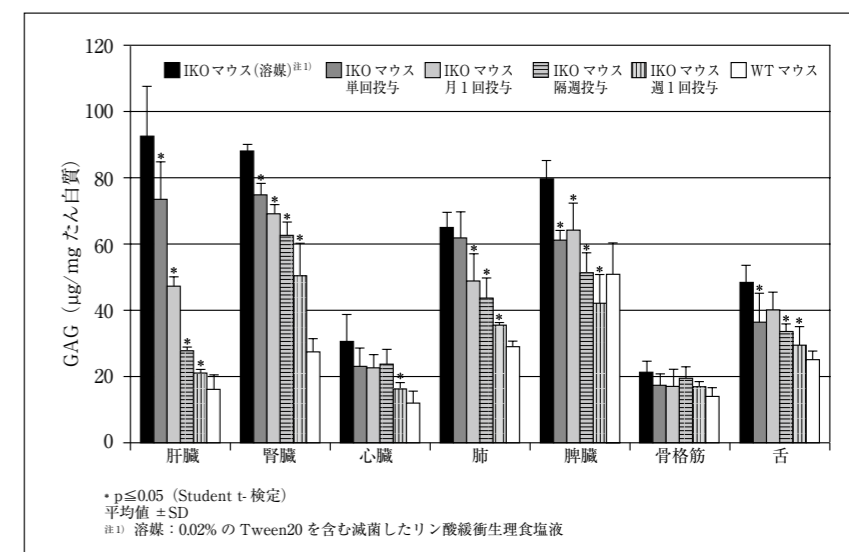
雄性 IKO マウス 12 匹にイデュルスルファーゼ 0.1、0.5、2.5mg/kg を週 1 回の頻度で 5 週間静脈内投与し、投与開始から 3 ヶ月間、尿中 GAG 濃度を測定した。その結果、イデュルスルファーゼ 0.5、2.5mg/kg の投与によって 5 週間の尿中 GAG 濃度が著しく低下し、また投与終了後数週間の尿中 GAG 濃度はベースラインより低かった。



IKO マウスの尿中 GAG 濃度に対するイデュルスルファーゼ 0.1、0.5、又は 2.5mg/kg 投与の影響

③ 8 週間投与及び投与回数による影響

IKO マウスにイデュルスルファーゼ 1.0mg/kg を単回投与、月 1 回投与、隔週投与、週 1 回投与の頻度で 8 週間静脈内投与し、尿中及び組織内 GAG 濃度を ERISA 法により測定した。その結果、イデュルスルファーゼの週 1 回投与あるいは隔週投与により、尿中 GAG 濃度が WT マウスの濃度まで低下した。単回投与では投与後に正常濃度まで低下したが、4 週後には試験前の濃度に戻った。月 1 回投与では、2 回目の投与で正常濃度まで低下したが、投与 4 週後には投与前の濃度に戻った。また肝臓、脾臓、腎臓の組織内濃度を対照群と比べ有意に低下させた ($p \leq 0.05$)。心臓内 GAG 濃度の低下は週 1 回投与群のみ認められた。

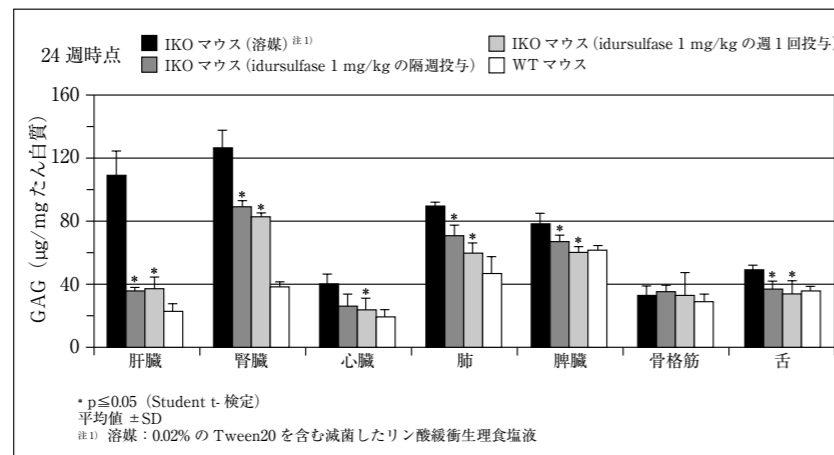


8 週間投与及び投与回数による組織内 GAG 濃度への影響

VII. 薬物動態に関する項目

④ 24 週間反復投与による影響

雄性 IKO マウスにイデュルスルファーゼ 1.0mg/kg を隔週投与、週 1 回投与の頻度で 24 週間静脈内投与し、尿中及び組織内 GAG 濃度を測定した。その結果、週 1 回投与群、隔週投与群において、4 週間投与後の尿中 GAG 濃度は WT マウスの濃度まで低下した。また、両投与群では、24 週間後尿中 GAG 濃度は WT マウスの濃度に近い値で持続低下した。さらに、検査したほとんどの組織で、24 週間には組織内 GAG 濃度が有意に低下した ($p \leq 0.05$)。



24 週間投与による組織内 GAG 濃度への影響

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII - 1. 血中濃度の推移・測定法」を参照

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

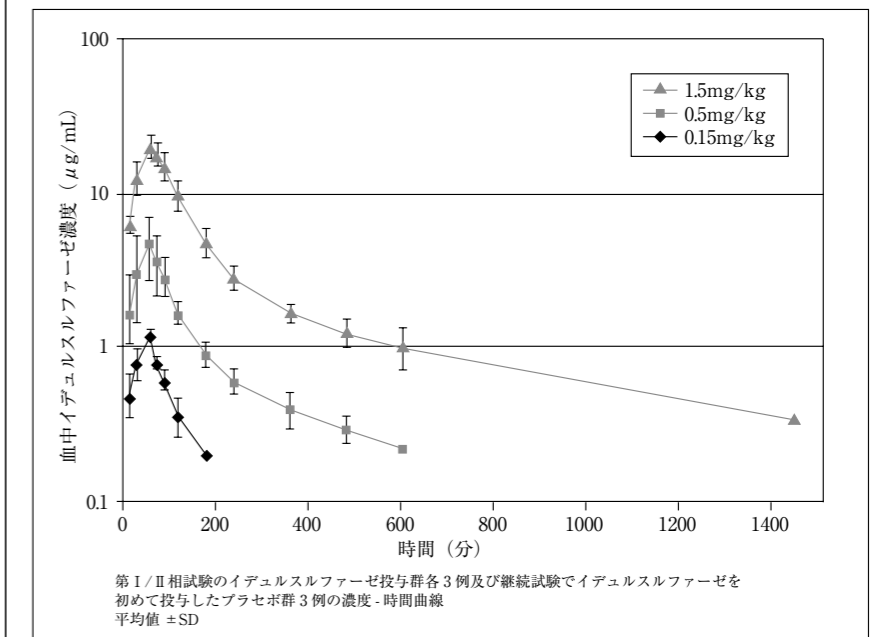
(2) 最高血中濃度到達時間

点滴静注終了直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

① 第 I / II 相試験及び継続試験 (海外データ)

海外におけるムコ多糖症 II 型患者 12 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (6 ヶ月間) 及びその非盲検継続試験において、本剤 0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg を隔週にて 6 ヶ月間点滴静注した場合の血中濃度を投与 1 週目及び 25 週目の点滴静注時に測定した。血中濃度は二相性の血中消失プロファイルを示した。最高血中濃度 (C_{max}) は用量に比例した。終末消失半減期は 5 時間未満であった。



イデュルスルファーゼ 0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg の点滴静注時の平均血中濃度

第 I / II 相試験 1 週目における薬物動態パラメータ

パラメータ	イデュルスルファーゼ		
	0.15 mg/kg	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg
C_{max} (µg/mL)	1.18 ± 0.22	5.8 ± 1.3	18.5 ± 1.8
AUC (min·µg/mL)	NA	708 ± 182	3018 ± 800
$t_{1/2}$ (λz) (min)	NA	135 ± 18.2	293 ± 163
MRT (min)	NA	138 ± 29.3	276 ± 174
CL (mL/min)	NA	40.1 ± 6.9	14.9 ± 4.9
正規化 CL (mL/min/kg)	NA	0.73 ± 0.15	0.51 ± 0.12
V_{ss} (L)	NA	5.50 ± 1.4	3.57 ± 0.9
V_{ss} (%BW)	NA	10.1 ± 3.1	12.7 ± 4.5

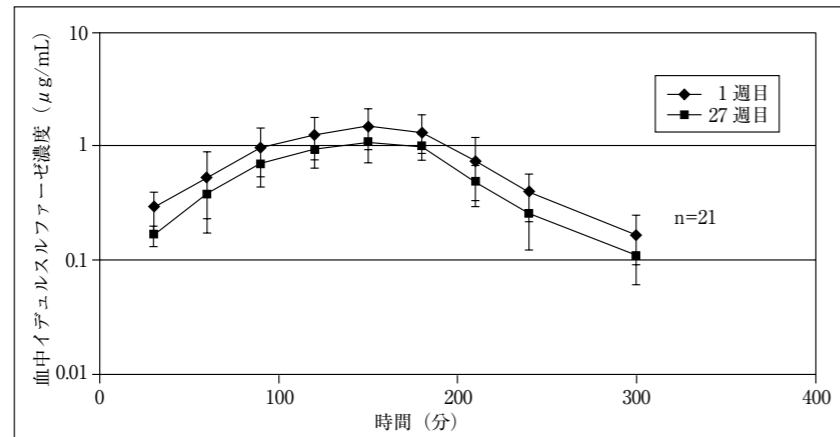
平均値 ± SD (n=3)

C_{max} : 最高血中濃度、 $t_{1/2}$ (λz): 終末消失半減期、 V_{ss} : 見かけの定常状態分布容積、 V_{ss} (%BW): 体重で補正した V_{ss} 、MRT: 平均残留時間、AUC: 無限大時間内挿した血中濃度-時間曲線下面積、SD: 標準偏差

NA: 酵素活性値が定量限界以下のため、PK パラメータは計算できなかった。

②第Ⅱ/Ⅲ相試験（海外データ）

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人4例を含む）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤0.5mg/kg投与時の血中濃度を投与1週目及び27週目の点滴静注時に測定した。標準投与時間は3時間であった。血中濃度は点滴静注終了後に最高血中濃度（ C_{max} ）となり、二相性の血中消失プロファイルを示した。平均血中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約1時間であり、投与開始24時間後には本剤は検出されなかった。27週目の投与前に採取した血液には本剤は検出されなかったことから蓄積性がないことが確認された。



イデルスルファーズ0.5mg/kg、1週目および27週目の点滴静注時の平均血中濃度

第Ⅱ/Ⅲ相試験1週目と27週目における薬物動態パラメータ（ELISA）

パラメータ	0.5mg/kg、毎週3時間点滴投与	
	初回投与時	27回目投与時
C_{max} (μg/mL)	1.5 (0.6)	1.1 (0.3)
AUC (min·μg/mL)	206 (87)	169 (55)
$t_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
CL (mL/min/kg)	3.0 (1.2)	3.4 (1.0)
V_{ss} (%BW)	21 (8)	25 (9)

平均値 (SD) (n=10)

- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (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

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
- (2) 吸収速度定数

該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし
 該当資料なし
 「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照
 「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照
 該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし
 <参考> 動物データ
 ラットに本剤0.5、2.5、12.5mg/kgを単回静脈内投与し、薬物動態パラメータを検討した結果、血中消失パターンは二相性を示し、 $t_{1/2}(a)$ は用量の増加とともに延長した。 C_{max} は用量に比例して増加したが、AUCには用量比例性はなかった。カンクイザルに本剤0.1、0.3、0.5、1.5mg/kgを単回静脈内投与した結果、血中消失パターンは二相性を示し、 C_{max} に用量比例性がみられたが、AUCにはなく、0.5mg/kg又はそれ以上の用量では代謝が飽和に達する可能性が示唆された⁹⁾。

4. 分布

該当資料なし
 <参考> 動物データ
 ラットに¹²⁵Iで標識した本剤を0.5、12.5mg/kg単回急速静脈内投与した結果、組織の放射活性の最高値は投与4時間後の肝臓で認められ、腎臓、心臓、脾臓などの他の主要組織臓器ではそれより低い値であった¹⁰⁾。

- (1) 血液-脳関門通過性
- (2) 血液-胎盤関門通過性
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性

該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし

5. 代謝

代謝に関する試験は実施していない。
 本剤の有効成分であるイデルスルファーズ（遺伝子組換え）はヒトの生体内酵素イズロン酸-2-スルファターゼの遺伝子組換えたん白質である。主にたん白質による加水分解により代謝されると考えられる。

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし

(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	排泄及び排泄経路に関する試験は実施していない。
(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	腹膜透析：該当資料なし 血液透析：該当資料なし 直接血液灌流：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) 本剤の投与により infusion associated reaction のうち重篤なアナフィラキシー反応、ショックが発現する可能性があるため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion associated reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (2) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion associated reaction によって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

（解説）

- (1) Infusion associated reaction (IAR) とは、本剤投与中または本剤投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与に関連する反応のことである。たん白質製剤においては過敏反応の発現が予測され、本剤の投与により、IAR のうち重篤なアナフィラキシー反応、ショックが発現する可能性があることから注意喚起した。
海外における臨床試験（日本人 4 名を含む）では即時型の「アナフィラキシーショック」は報告されていないが、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応を発現した可能性のある有害事象（投与中または投与開始から 24 時間以内に皮膚、呼吸器又は心血管の 3 器官系のうち 2 つ以上の有害事象）は、108 例中 11 例（10.2%）、8,274 回中 19 回（0.2%）の投与時に発現した。いずれの事象も投与の一時的中断、その回の投与の中止、投与速度の減速、治療薬投与により対処でき、また抗イデュルスルファーゼ IgE 抗体陽性被験者はいなかった。
- (2) ムコ多糖症Ⅱ型患者は主に筋骨格病変による進行性の拘束性肺疾患を発症し、更に口腔咽頭及び呼吸器への GAG の付着による重度の気道閉塞を合併する。海外における臨床試験で、3 例が呼吸器系に関連する有害事象の発現後に死亡したとの報告がある。いずれの被験者における死亡も、ムコ多糖症Ⅱ型に関連する呼吸器疾患に起因すると考えられ、本剤との関連なしと判定されたが、重症な呼吸器不全又は急性呼吸器疾患のある患者において、infusion associated reaction の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できないため、設定した。

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）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（解説）

本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）は、ヒト培養細胞で産生される糖たん白質である。たん白質部分のアミノ酸組成は、ヒトの体内で産生されるイブロン酸-2-スルファターゼと同じであるが、付加されている糖鎖部分はヒト培養細胞由来であり、ヒトの体内の糖鎖構造と必ずしも同一ではないと考えられる。海外における臨床試験では、「アナフィラキシーショック」の報告又は IgE 抗体陽性被験者の報告はないが、本剤はたん白質製剤であり、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられることから、本剤の成分に対するショックの既往歴のある患者は、禁忌とした。
また、一度重篤な症状を呈した症例では、本剤の投与が禁忌となってしまう、他の治療法もないことから、アナフィラキシーショックを発現した症例についてのみ、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意と
その理由

「V - 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意と
その理由

「V - 2. 用法及び用量」の項参照

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）
本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者（「VIII - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（解説）

本剤はたん白質製剤であることから、本剤の成分に対する過敏症が予測されるため設定した。なお、過敏症発現に関する注意事項としては、「VIII - 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」「VIII - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」に記載したとおり、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤等の前投与や投与速度の調整が必要である。特に過敏症の既往のある患者では、投与開始速度を下げるなど投与に際しては慎重に行うことが望まれる。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

(1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、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し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。

（解説）

現在まで「アナフィラキシーショック」の報告及びIgE抗体陽性例は報告されていないが、海外での臨床試験において、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応の可能性のある有害事象は108例中11例（10.2%）、8,274回中19回（0.2%）の投与時に発現した。
本剤はたん白質製剤であることから、アナフィラキシーショックが発現する可能性は否定できないため、設定した。

(2) 重度及び難治性のアナフィラキシー様反応が発現した患者は、初回発現24時間以降にも、アナフィラキシー様反応が発現する可能性があるため、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。

（解説）

米国における市販後に、2例において初回のアナフィラキシー様反応が発現し、処置により回復したが、その24時間以降にもアナフィラキシー様反応の症状及び兆候が発現した。初回に発現したアナフィラキシー様反応が重度又は難治性の場合、観察期間を延長することが望ましいため、設定した。

(3) 本剤投与により、infusion associated reaction（頭痛、発熱、発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、高血圧等）が発現することがある。Infusion associated reactionが現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、次回投与以降は、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。

（解説）

海外での臨床試験において、本剤投与によりinfusion associated reaction (IAR)が発現したため、IARが発現した際の一般的対応方法について記載した。

(4) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion associated reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、急性発熱性呼吸器疾患のある患者においては、投与日を遅らせることを考慮すること。

（解説）

警告(2)にて注意喚起したとおり、重症な呼吸器不全又は急性呼吸器疾患のある患者において、infusion associated reaction (IAR)の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できない。よって、ムコ多糖症II型患者は、一般的に呼吸器系の疾患を併発することが多いことから、これらの症状を呈した患者のうち、IARの発現により急性増悪するリスクが高いと考えられる急性呼吸器症状又は発熱を伴う患者に対して注意喚起した。また、酸素吸入を要する患者へ投与する場合は、投与中も酸素吸入を行えるよう準備し、投与することが望まれる。

(5) IgG抗体産生が予測されるため、定期的にイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。

（解説）

海外での第II/III相試験及びその継続試験において、94例中47例（50.0%）に抗イデュルスルファーゼ抗体（以下、IgG抗体）が認められた。よって定期的にIgG抗体検査を行うことが望ましいため、設定した。

(6) 本剤の製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で大腸菌の培養培地成分として、米国産ウシ脂肪細胞、骨髓、結合組織、心臓及び骨格筋由来成分を使用している。当該ウシ原材料は欧州の公的機関である欧州薬局方委員会 (EDQM) の評価に適合していることが証明されている。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症 (TSE) が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクを完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

(解説)
 本剤の精製工程で、アフィニティーカラムの担体として、大腸菌による遺伝子組換えたん白質を用いているが、このたん白質の製造工程で、大腸菌の培地添加剤として米国産のウシ組織 (低リスク部位) が使用されている。この大腸菌由来たん白質はカラム樹脂に結合しており、工程中の本剤への混入は非常に少ないと考えられる。更に、このたん白質の製造工程由来のウシ由来成分が本精製カラム中に含まれる可能性も極めて低いと考えられる。また、当該ウシ原材料は欧州薬局方委員会 (EDQM) の評価に適合していることが証明されており、本剤の投与により伝達性海綿状脳症 (TSE) が伝播したとの報告はない。以上のことから、ウシ由来成分による TSE 伝播のリスクは極めて低いと考えられるが、このたん白質が製造工程でウシ由来成分に曝露されていることを踏まえ、TSE 伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないと思われる。従って、リスク情報提供の一貫として TSE に関する注意喚起を行うこととした。

該当事項なし

該当事項なし

日本人 4 名を含む海外における第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (53 週間) において本剤を毎週投与した 32 例中 23 例 (72%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、頭痛 9 例 (28%)、発熱、そう痒症各 7 例 (22%)、高血圧 6 例 (19%)、発疹、蕁麻疹各 5 例 (16%) であった。[承認申請時]

(解説)
 承認までの臨床試験において認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用
 重度の infusion associated reaction (本剤投与中又は本剤投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与に関連する反応) : アナフィラキシー様反応 (呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等) を起こすことがある。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。(「Ⅷ - 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

(解説)
 本剤の投与により、重度の infusion associated reaction であるアナフィラキシー様反応の症状として、呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等が発現することがあることから、注意喚起した。

(3) その他の副作用

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (毎週投与群) において報告された副作用

	5% 以上	5% 未満
血液及びリンパ系		貧血、リンパ節炎、血小板減少症
精神系		不安
神経系	頭痛、浮動性めまい、振戦	意識レベルの低下、知覚過敏
眼	流涙増加	アレルギー性結膜炎、霧視
耳及び迷路		回転性眩暈
心臓		不整脈、チアノーゼ、動悸
血管	高血圧、潮紅、低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔	咳嗽、頻呼吸、喘鳴音	呼吸困難、鼻閉、気管支痙攣、咽頭炎、肺塞栓症、鼻漏
胃腸	腹痛、悪心、下痢、舌腫脹	上腹部痛、胃腸炎、軟便
皮膚及び皮下組織	発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮膚疹、紅斑	斑状皮膚疹、湿疹、顔面浮腫
筋骨格系及び結合組織		関節痛、筋痛、筋痙攣、頸部痛、背部痛、骨痛
腎及び尿路		遺尿、夜間頻尿
全身障害及び投与局所	発熱、末梢性浮腫	悪寒、倦怠感、冷感、局所の炎症、注射部位関節腫脹、疼痛、異物感
臨床検査		血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数減少、心拍数増加

(解説)
 海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験において認められた副作用を記載した。

7. 相互作用
 (1) 併用禁忌とその理由

(2) 併用注意とその理由

8. 副作用
 (1) 副作用の概要

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験及び継続試験 (0.5mg/kg 隔週投与群、プラセボ群は、0.5mg/kg 毎週投与群として継続投与した) におけるデータを集計した。

海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験及び継続試験において報告された副作用発現状況

	第Ⅱ / Ⅲ相試験			第Ⅱ / Ⅲ相継続試験			全症例 (n=94)
	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=32)	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=31)	
副作用発現症例数 (%)	23(71.9)	24(75.0)	23(71.9)	14(45.2)	15(46.9)	23(74.2)	52(55.3)
器官別大分類	例数 (%)						
基本語							
感染症及び寄生虫症	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
菌血症	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
血液及びリンパ系障害	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)	0	0	0	0
貧血	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
リンパ節炎	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
脾腫	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
血小板減少症	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	2(6.3)	0	2(2.1)
食欲減退	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
脱水	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
精神障害	1(3.1)	2(6.3)	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
不安	1(3.1)	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
うつ病	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
神経系障害	11(34.4)	7(21.9)	10(31.3)	5(16.1)	6(18.8)	10(32.3)	21(22.3)
頭痛	9(28.1)	6(18.8)	8(25.0)	5(16.1)	5(15.6)	6(19.4)	16(17.0)
浮動性めまい	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)	3(9.7)	1(3.1)	2(6.5)	6(6.4)
感覚減退	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
錯感覚	0	0	1(3.1)	1(3.2)	0	0	1(1.1)
傾眠	0	1(3.1)	1(3.1)	0	0	0	0
振戦	2(6.3)	0	0	1(3.2)	0	1(3.2)	2(2.1)
痙攣	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
意識レベルの低下	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
知覚過敏	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
眼障害	4(12.5)	1(3.1)	2(6.3)	3(9.7)	1(3.1)	0	4(4.3)
眼痛	0	1(3.1)	1(3.1)	1(3.2)	0	0	1(1.1)
霧視	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
流涙増加	2(6.3)	0	0	2(6.5)	0	0	2(2.1)
アレルギー性結膜炎	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
眼球浮腫	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
眼の充血	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
耳及び迷路障害	1(3.1)	0	0	1(3.2)	1(3.1)	1(3.2)	3(3.2)
回転性眩暈	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
耳鳴	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
耳不快感	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
心臓障害	2(6.3)	3(9.4)	3(9.4)	2(6.5)	3(9.4)	4(12.9)	9(9.6)
頻脈	0	3(9.4)	2(6.3)	0	1(3.1)	2(6.5)	3(3.2)
不整脈	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
チアノーゼ	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
動悸	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
心室肥大	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(3.2)	1(3.1)	0	2(2.1)
心房拡張	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
伝導障害	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)

(つづく)

(つづき)

	第Ⅱ / Ⅲ相試験			第Ⅱ / Ⅲ相継続試験			全症例 (n=94)
	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=32)	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=31)	
	→ 0.5mg/kg 毎週						
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
血管障害	9(28.1)	11(34.4)	10(31.3)	5(16.1)	2(6.3)	7(22.6)	14(14.9)
高血圧	6(18.8)	4(12.5)	6(18.8)	0	0	0	0
潮紅	3(9.4)	5(15.6)	3(9.4)	1(3.2)	2(6.3)	4(12.9)	7(7.4)
低血圧	2(6.3)	2(6.3)	3(9.4)	3(9.7)	0	2(6.5)	5(5.3)
ほてり	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
静脈穿刺不良	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
末梢冷感	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
点状出血	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7(21.9)	3(9.4)	4(12.5)	4(12.9)	3(9.4)	6(19.4)	13(13.8)
咳嗽	3(9.4)	1(3.1)	1(3.1)	1(3.2)	0	1(3.2)	2(2.1)
鼻閉	1(3.1)	1(3.1)	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
咽頭炎	1(3.1)	0	0	1(3.2)	1(3.1)	0	2(2.1)
鼻漏	1(3.1)	0	0	1(3.2)	1(3.1)	0	2(2.1)
呼吸困難	1(3.1)	0	1(3.1)	0	0	2(6.5)	2(2.1)
喘鳴音	2(6.3)	1(3.1)	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
喘息	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
気管支痙攣	1(3.1)	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
湿性咳嗽	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
咽喉刺激感	0	0	1(3.1)	0	1(3.1)	0	1(1.1)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
鼻道刺激感	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
低酸素症	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
頻呼吸	2(6.3)	0	1(3.1)	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
呼吸異常	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
肺塞栓症	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8(25.0)	9(28.1)	7(21.9)	5(16.1)	5(15.6)	9(29.0)	19(20.2)
嘔吐	0	2(6.3)	1(3.1)	2(6.5)	1(3.1)	3(9.7)	6(6.4)
腹痛	2(6.3)	4(12.5)	2(6.3)	1(3.2)	2(6.3)	3(9.7)	6(6.4)
下痢	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)	2(6.5)	3(9.4)	1(3.2)	6(6.4)
悪心	3(9.4)	2(6.3)	3(9.4)	2(6.5)	2(6.3)	2(6.5)	6(6.4)
便秘	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
鼓腸	0	0	0	1(3.2)	1(3.1)	0	2(2.1)
消化不良	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
上腹部痛	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
軟便	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
舌痛	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
口唇水疱	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
直腸出血	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
舌腫脹	2(6.3)	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
胃不快感	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
肝腫大	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	11(34.4)	10(31.3)	9(28.1)	3(9.7)	4(12.5)	14(45.2)	21(22.3)
発疹	5(15.6)	6(18.8)	6(18.8)	1(3.2)	1(3.1)	3(9.7)	5(5.3)
そう痒症	7(21.9)	4(12.5)	3(9.4)	1(3.2)	1(3.1)	4(12.9)	6(6.4)
そう痒性皮膚疹	3(9.4)	3(9.4)	0	1(3.2)	1(3.1)	2(6.5)	4(4.3)
蕁麻疹	5(15.6)	4(12.5)	0	1(3.2)	2(6.3)	6(19.4)	9(9.6)
ざ瘡	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
紅斑	2(6.3)	1(3.1)	0	1(3.2)	1(3.1)	5(16.1)	7(7.4)
斑状皮膚疹	1(3.1)	0	1(3.1)	2(6.5)	1(3.1)	2(6.5)	5(5.3)
湿疹	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
丘疹	0	0	0	0	1(3.1)	1(3.2)	2(2.1)

(つづく)

(つづき)

	第Ⅱ / Ⅲ相試験			第Ⅱ / Ⅲ相継続試験			
	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=32)	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=31)	全症例 (n=94)
脱毛症	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1(3.2)	0	1(3.2)	2(2.1)
全身性そう痒症	0	0	1(3.1)	0	0	1(3.2)	1(1.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	1(3.2)	0	1(3.2)	2(2.1)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
顔面浮腫	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
全身紅斑	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
頭皮障害	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
皮膚小結節	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
皮膚緊張	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
全身性蕁麻疹	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	4(12.5)	4(12.5)	2(6.3)	3(9.7)	1(3.1)	4(12.9)	8(8.5)
関節痛	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)	0	0	1(3.2)	1(1.1)
四肢痛	0	1(3.1)	0	1(3.2)	0	1(3.2)	2(2.1)
背部痛	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
筋痛	1(3.1)	2(6.3)	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
頸部痛	1(3.1)	1(3.1)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
筋痙攣	1(3.1)	1(3.1)	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
腫脹	0	0	0	1(3.2)	1(3.1)	0	2(2.1)
腋窩腫脹	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
骨痛	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
項部硬直	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
頭痛	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
腎及び尿路障害	1(3.1)	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
血尿	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
遺尿	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
乳頭腫脹	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
全身障害及び投与局所様態	11(34.4)	12(37.5)	10(31.3)	5(16.1)	5(15.6)	9(29.0)	19(20.2)
発熱	7(21.9)	7(21.9)	8(25.0)	3(9.7)	2(6.3)	4(12.9)	9(9.6)
疲労	0	4(12.5)	0	0	1(3.1)	2(6.5)	3(3.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
倦怠感	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)	0	0	2(6.5)	2(2.1)
胸痛	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
悪寒	1(3.1)	3(9.4)	0	2(6.5)	0	2(6.5)	4(4.3)
注入部位疼痛	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
疼痛	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
歩行異常	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
注入部位腫脹	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
熱感	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
注入部位浮腫	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
局所の炎症	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
末梢性浮腫	2(6.3)	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
投与部位紅斑	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
注射部位反応	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
注射部位挫傷	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
異物感	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0
膨満感	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
冷感	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
注射部位関節腫脹	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4(12.5)	6(18.8)	4(12.5)	2(6.5)	4(12.5)	3(9.7)	9(9.6)
血中ALP増加	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)	1(3.2)	0	0	1(1.1)
ALT増加	0	0	2(6.3)	0	0	0	0

(つづく)

(つづき)

	第Ⅱ / Ⅲ相試験			第Ⅱ / Ⅲ相継続試験			
	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=32)	0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31)	0.5mg/kg 隔週投与群* (n=32)	プラセボ群 (n=31)	全症例 (n=94)
AST増加	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
血中LDH増加	1(3.1)	2(6.3)	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
心電図異常	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
血中ビリルビン増加	1(3.1)	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
最高血圧上昇	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
血中尿酸減少	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
血中尿酸増加	1(3.1)	0	0	1(3.2)	0	0	1(1.1)
血中CK増加	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	1(3.1)	0	0	0	0	0
補体成分C4増加	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
心電図異常T波	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
心拍数減少	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(3.1)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
体重増加	0	0	1(3.1)	0	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	0	0	1(3.1)	1(3.2)	2(2.1)
四肢損傷	0	0	0	0	1(3.1)	0	1(1.1)
サンバーン	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)

注：(%)は例数に対する割合。同一症例で同じ器官別大分類又は基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は、その器官別大分類又は基本語において1例と集計した

注：各器官別大分類における例数は、その分類内で少なくとも1回以上の有害事象を発現した被験者例数

注：被験者例数の割合は、各投与群集団の総数に基づく

*承認外用法・用量

- 2) 市販直後調査で収集した副作用を集計した。
調査対象医療機関数：80施設
収集した副作用状況：23例55件の副作用を収集

市販直後調査において報告された副作用状況

器官分類	基本語	重篤性	因果関係	転帰	件数
胃腸障害	下痢	重篤でない	不明	回復	1
	*便秘	重篤でない	未記載	回復	1
	*流涎過多	重篤	确实	回復	1
眼障害	*眼充血	重篤でない	可能性小	回復	1
	眼瞼炎	重篤でない	不明	回復	1
血管障害	潮紅	重篤でない	可能性小	回復	1
	咳嗽	重篤でない	确实	回復	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*呼吸不全	重篤	可能性小	死亡	1
	喘鳴	重篤でない	确实	回復	1
心臓障害	*心不全	重篤	可能性小	死亡	1
	動悸	重篤でない	不明	回復	1
神経系障害	*血管迷走神経性失神	重篤	可能性大	回復	1
腎および尿路障害	遺尿	重篤でない	可能性大	未回復	1
精神障害	*不機嫌	重篤	确实	回復	1
	悪寒	重篤でない	可能性小	回復	2
全身障害および投与局所様態	倦怠感	重篤でない	不明	回復	2
	腫脹	重篤でない	不明	回復	1
	注射部位腫脹	重篤でない	确实	回復	1
	発熱	重篤でない	可能性大	回復	1
				不明	回復

(つづく)

(つづき)

器官分類	基本語	重篤性	因果関係	転帰	件数
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	重篤	确实	回復	1
		重篤でない	确实	回復	1
	紅斑	重篤	确实	回復	1
		重篤でない	确实	回復	1
			不明	回復	5
	発疹	重篤でない	可能性大	回復	2
			确实	回復	3
			不明	回復	1
	皮膚炎	重篤でない	不明	回復	1
	蕁麻疹	重篤	确实	回復	1
重篤でない		可能性大	回復	3	
		确实	回復	7	
臨床検査	*PO2低下	重篤でない	确实	回復	1
	血压低下	重篤でない	确实	回復	2
	*好酸球数増加	重篤でない	可能性大	回復	1
	*白血球数増加	重篤でない	可能性小	死亡	1

注) MedDRA ver.10.1
*) 未知の副作用

(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

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)
高齢者における使用経験がないことから、本剤を慎重に投与することを喚起した。

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患者には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。動物実験（ラット）において胎児へ移行することが報告されている）。
(2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において乳汁中へ移行することが報告されている）。

(解説)
妊婦、産婦、授乳婦への投与については使用経験がないため、上記の注意喚起の記載を行った。

11. 小児等への投与

5歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

5歳未満の小児へ本剤を投与した臨床試験の成績はない。また、5歳未満の小児に対する使用経験が少ないことから、本剤を慎重に投与することを注意喚起した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 他剤との混注を行わないこと。
- 各バイアルは一回限りの使用とすること。
- 調製方法：



①患者の体重に基づいて0.5mg/kgの用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。



②調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。



③①で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

④本剤の全投与量を日局生理食塩液100mLで希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

⑤必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

(4) 投与速度：下表を参考に、約1～3時間かけて投与すること。（「用法・用量」の項参照）

3時間投与の例

投与速度	投与時間	備考
8mL/時	15分間	バイタルサインを測定し、安定していれば次の段階の速度まで上げる。
16mL/時	15分間	
24mL/時	15分間	
32mL/時	15分間	投与終了までこの速度で投与する。
40mL/時	2時間	

(解説)

- 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は実施していないことから、他剤との混注を行わないよう記載した。
- 本剤は無菌製剤のため一回限りの使用とした。

15. その他の注意

ムコ多糖症Ⅱ型はX連鎖性劣性遺伝疾患であるが、稀に女性患者の報告がある。臨床試験に女性患者の参加はなく、女性における本剤の安全性は確立していない。

(解説)

X連鎖性劣性遺伝疾患であるムコ多糖症Ⅱ型は、主に男性の疾患である。しかしながら、稀に女性患者も報告されている。現在までにムコ多糖症Ⅱ型女性への本剤使用経験はほとんどないため、安全性が確立していないことから設定した。

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

雄性カニクイザルに本剤5、10、及び20mg/kgを10mL/kgの用量で単回静脈内投与し、体温、呼吸数、心電図、血圧及び動脈血酸素飽和度を検討した。その結果、すべてのカニクイザルが、試験終了日の15日目まで生存した。また、本剤と関連する体温、呼吸数、心電図(心拍数を含む)、血圧及び動脈血酸素飽和度に対する影響は認められなかった¹¹⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹²⁾

(1) 単回投与毒性試験

- 1) 雄性SD系ラットに本剤(5、10及び20mg/kg)または溶媒を単回静脈内投与し、14日間観察した。本剤投与による死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。本剤の単回静脈内投与による無毒性量(NOEL)は、少なくとも20mg/kgと考えられた。さらに、雄性SD系ラットに対し本剤の単回投与トキシコキネティクスを評価した結果、投与量の増加に伴い、血清クリアランスの低下及び $t_{1/2}$ の延長が見られ、10及び20mg/kg用量では代謝が飽和に達した可能性が示唆された。
- 2) カニクイザルに本剤(5、10及び20mg/kg)または溶媒を単回静脈内投与し、14日間観察した。本剤投与による死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。本剤の単回静脈内投与による無毒性量(NOEL)は、少なくとも20mg/kgと考えられた。さらに、本剤を投与したサルへのトキシコキネティクスを評価した結果、投与量の増加に伴い、血清クリアランスの低下及び $t_{1/2}$ の延長が見られ、10及び20mg/kg用量では代謝が飽和に達した可能性が示唆された。

単回投与毒性試験

投与経路	試験の種類	動物種 (系統、匹数)	投与量 (mg/kg)	投与方法/ 期間及び 観察期間	試験結果 無毒性量 (NOEL)
静注	単回投与毒性試験	SD系ラット (10匹/群)	0、5、10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。 NOEL: 20mg/kg
静注	単回投与トキシコキネティクス試験	SD系ラット (8匹/群)	0、5、10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。 NOEL: 20mg/kg
静注	単回投与毒性及び 安全性薬理試験	カニクイザル (4頭/群)	0、5、10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。 NOEL: 20mg/kg
静注	単回投与トキシコキネティクス試験	カニクイザル (4頭/群)	0、5、10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。 NOEL: 20mg/kg

NOEL: No-observable -adverse- effect level; 無毒性量

(2) 反復投与毒性試験

雄性カニクイザルに本剤（0.5、2.5及び12.5mg/kg）または溶媒を週1回投与し、6ヵ月間毒性試験において、投与3ヵ月後の中間評価、試験終了後1ヵ月間の回復期間及びトキシコキネティクス評価を実施した。その結果、本剤は26回の週1回静脈内投与で良好な忍容性を示し、投与に関連した有害所見は認められなかった。反復投与によるNOAELは雄性カニクイザルでは少なくとも12.5mg/kgと考えられた。

サル14頭に対する抗体産生の検討で、低力価（1：20希釈）の抗体反応が、中間用量（2.5mg/kg）の4頭中2頭と高用量（12.5mg/kg）の6頭中4頭に検出された。しかし、これらの6頭のいずれにもイデュルスルファーゼに対する抗体の産生による有害な影響は見られなかった。低用量（0.5mg/kg）の4頭のいずれにも抗体は検出されなかった。抗体が検出された6頭中5頭〔2.5mg/kg群（1頭）及び12.5mg/kg群（4頭）〕は投与13週間後に抗体が認められ、6頭中1頭（2.5mg/kg群）は26週目までに抗体が産生された。

反復投与毒性試験

投与経路	試験の種類	動物種 (系統、匹数)	投与量 (mg/kg)	投与方法/ 期間及び 観察期間	試験結果 無毒性量 (NOAEL)
静注	6ヵ月間反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験	カニクイザル (4～6頭/群)	0、0.5、2.5、 12.5	週1回13又は 26週間投与 4週間回復観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL：12.5mg/kg

NOAEL：No-observable -adverse- effect level：無毒性量

(3) 生殖発生毒性試験

雄性SD系ラットに本剤（0.5、1.5、5mg/kg）または溶媒を9週間にわたり週2回静脈内投与した。交配前4週間の投与後、交配は各投与群の雄1匹と未経産の無処置雌1匹とを同居させて行い、交尾が確認されるまで最高14日間同居させた。本剤最終投与から24～48時間後に、雄はすべて屠殺し、雄の授胎能に及ぼす影響を評価した。雌性ラットは交尾確認日を妊娠1日として妊娠約13日に屠殺し、妊娠率、着床数及び生存着床胚数について評価した。その結果、本剤による雄性ラットの授胎能に対する生物学的影響は認められなかった。また、本剤投与による死亡例はなく、体重に対する影響も見られなかった。いずれの投与量においても雄性生殖器の組織重量に対する影響、肉眼所見あるいは病理組織学的所見は認められなかった。交尾率と授胎率においては溶媒対照群と同等であった。さらに、雌性ラットにおいて平均黄体数、平均着床数あるいは生存着床胚率（%）に対する影響も認められなかった。

したがって、雄性ラットの授胎能のいずれの指標に対しても影響は認められなかった。これらの結果から、雄性ラットの授胎能に対する反復投与のNOAELは少なくとも5mg/kgであると考えられる。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

本剤は内在性ヒトたん白質であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。本剤の作用機序（細胞内リソソームに含まれるGAGの分解）から、遺伝毒性の発現は考えにくく、また分子量の大きなたん白質であり、DNA又は染色体には作用しないと推察される。

2) がん原性

本剤は既知の不純物プロファイルを有する遺伝子組換え型ヒトたん白質であることから、がん原性はないと推察された。さらに、I2Sの生化学的特性が明らかであり、DNAとの相互作用は知られていない。そのためがん原性試験を実施しなかった。

3) 局所刺激性

本剤の局所刺激性試験のみ評価する試験は以下の理由により実施していない。
毒性試験では、本剤投与に関連した有害所見は認められなかった。さら

に、カニクイザルにおける6ヵ月間静脈内反復投与毒性試験で得られた投与部位の病理組織学的検査では、静脈内投与に関連した静脈又は組織の局所刺激性、炎症あるいは壊死は認められなかった。さらに、雄性ラット及び雄性カニクイザルで実施した単回静脈内投与毒性試験で投与部位の局所反応がないことが判明した。ヒト臨床試験では本剤は生理食塩液で希釈後に静脈内投与されることから、投与部位に重篤な反応をもたらす刺激性を示す濃度には成りえない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：エラブレース点滴静注液 6mg 生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）生物由来成分
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：24 ヶ月 使用期限：包装に表示されている期限内に使用すること
3. 貯法・保存条件	凍結を避け 2～8℃で保存、遮光保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱いについて	凍結、振盪を避けること。本剤は保存剤を使用していないので、希釈液は速やかに使用すること。遅くとも希釈後8時間以内に投与を完了することとし、やむをえず保管する場合には2～8℃で24時間以内とすること。
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	該当事項なし
5. 承認条件等	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
6. 包装	エラブレース点滴静注液 6 mg：1 バイアル
7. 容器の材質	ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス製 ゴム栓：ブチルゴム製 カバーシール：アルミニウム製、プラスチック製フリップオフキャップ付き
8. 同一成分・同効薬	なし
9. 国際誕生年月日	2006年7月24日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2007年10月4日 製造販売承認番号：21900AMX01739000
11. 薬価基準収載年月日	2007年10月17日
12. 効能又は効果追加、用法及び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

10年（2017年10月満了予定）

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
エラブレース点滴静注液 6mg	118195101	3959413A1029	620005835

17. 保険給付上の注意

ムコ多糖症は、特定疾患治療対象疾患に指定されている。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 2) Muenzer J. et al., Genet Med. 8(8); 465-473, 2006
- 3) Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. NY : 3421-3452, 2001
- 4) Ghosh P. et al., Nat Rev Mol Cell Biol. 4(3); 202-212, 2003
- 5) Kornfeld S. et al., Annu Rev Cell Biol. 5; 483-525, 1989
- 6) Griffiths G. et al., Cell. 52(3); 329-341, 1988
- 7) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 8) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 9) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 10) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 11) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 12) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2006年7月に米国で承認、2007年1月に欧州で承認されている。本剤は2009年1月現在、欧州連合(27カ国)及び米国、カナダ、スイス、アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインなどを含む計42カ国で承認されている。

国または地域	承認日
米国	2006年7月24日
EU	2007年1月8日
スイス	2007年3月20日
カナダ	2007年6月13日

2. 海外における臨床支援情報

- 1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)
本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。米FDAとは異なる。

【使用上の注意】「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患者には、治療上の有益性が危険性を上まわ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)。動物実験(ラット)において胎児へ移行することが報告されている。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)。動物実験(ラット)において乳汁中へ移行することが報告されている。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2007年5月)
An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	B 2 (2008年11月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B 2 : 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.

- 2) 小児等に関する海外情報 (FDA)

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

5歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

出典	記載内容
米国の添付文書(2007年5月)	Patients in the clinical studies were age five and older (see CLINICAL STUDIES). Children, adolescents, and adults responded similarly to treatment with ELAPRASE. Safety and efficacy have not been established in pediatric patients less than five years of age.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし