

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 I 型治療剤

アウドラザイム[®] 点滴静注液 2.9mgALDURAZYME[®]

ラロニダーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

剤形	点滴静注液 2.9mg
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(5mL)中ラロニダーゼ(遺伝子組換え)を 2.9mg 含有
一般名	和名：ラロニダーゼ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Laronidase（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：2006年10月20日 薬価基準収載年月日：2006年12月1日 発売年月日：2006年12月5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：BioMarin Pharmaceutical 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。

genzyme

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	V. 治療に関する項目
1. 開発の経緯 …………… 1	1. 効能又は効果 …………… 8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1	2. 用法及び用量 …………… 8
	3. 臨床成績 …………… 8
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1. 販売名 …………… 2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 一般名 …………… 2	2. 薬理作用 …………… 12
3. 構造式又は示性式 …………… 2	
4. 分子式及び分子量 …………… 3	VII. 薬物動態に関する項目
5. 化学名（命名法）…………… 3	1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3	2. 薬物速度論的パラメータ …………… 15
7. CAS登録番号 …………… 3	3. 吸収 …………… 15
	4. 分布 …………… 15
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝 …………… 16
1. 物理化学的性質 …………… 4	6. 排泄 …………… 16
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4	7. 透析等による除去率 …………… 16
3. 有効成分の確認試験法 …………… 4	
4. 有効成分の定量法 …………… 4	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 …………… 17
IV. 製剤に関する項目	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 17
1. 剤形 …………… 5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由 …………… 17
2. 製剤の組成 …………… 5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由 …………… 18
3. 注射剤の調製法 …………… 6	5. 慎重投与内容とその理由 …………… 18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 … 6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 19
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6	7. 相互作用 …………… 20
6. 溶解後の安定性 …………… 7	8. 副作用 …………… 21
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）… 7	9. 高齢者への投与 …………… 24
8. 生物学的試験法 …………… 7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 7	11. 小児等への投与 …………… 24
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 25
11. 力価 …………… 7	13. 過量投与 …………… 25
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 7	14. 適用上の注意 …………… 25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 7	15. その他の注意 …………… 26
14. その他 …………… 7	16. その他 …………… 26

目次

IX. 非臨床試験に関する項目	XI. 文献
1. 薬理試験 …………… 27	1. 引用文献 …………… 32
2. 毒性試験 …………… 27	2. その他の参考文献 …………… 32
X. 管理的事項に関する項目	XII. 参考資料
1. 規制区分 …………… 30	1. 主な外国での発売状況 …………… 32
2. 有効期間又は使用期限 …………… 30	2. 海外における臨床支援情報 …… 32
3. 貯法・保存条件 …………… 30	
4. 薬剤取扱い上の注意点 …………… 30	XIII. 備考
5. 承認条件等 …………… 30	その他の関連資料 …………… 34
6. 包装 …………… 30	
7. 容器の材質 …………… 30	
8. 同一成分・同効薬 …………… 30	
9. 国際誕生年月日 …………… 30	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 30	
11. 薬価基準取載年月日 …………… 30	
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 …… 30	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 …………… 30	
14. 再審査期間 …………… 31	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 31	
16. 各種コード …………… 31	
17. 保険給付上の注意 …………… 31	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アウドラザイム [一般名:ラロニダーゼ (遺伝子組換え); 以下 rhIDU] は、米国 BioMarin Pharmaceutical Inc. 及び米国 Genzyme 社により、ムコ多糖症 I 型に対する治療薬として共同開発された遺伝子組換えヒト α -L-イズロニダーゼ製剤である。米国、欧州で実施された臨床試験では、肺機能及び歩行機能の改善が認められ、2003年4月に米国食品医薬品局 (FDA) で、同年6月に欧州医薬品庁 (EMA) でそれぞれ承認された。

本邦においては、1999年8月に希少疾病用医薬品に指定され、国内臨床試験が計画された。しかし、患者数が少ないことから、欧米で実施された臨床試験データを用いて申請が行われ、審査中に安全性確認試験が実施され、2006年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は α -L-イズロニダーゼの遺伝子組換え製剤であり、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞培養を用いた組換え DNA 技術により生産されたムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法製剤である。
2. 本剤の週 1 回 3～4 時間の点滴静注により、欠損している α -L-イズロニダーゼを補充し、ライゾゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカン (GAG) を加水分解する。(12頁参照)
3. 本剤の投与により肺機能の有意な改善、また歩行機能に改善が認められた。(8頁参照)
4. 本剤の投与により尿中 GAG 濃度、肝容積の有意な低下が認められた。(9頁参照)
5. 外国における第 3 相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験及び継続試験 (182 週間) では 45 例中 30 例 (67%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。(21頁参照)
6. 本剤の投与を受けたほとんどの症例では、投与開始後 12 週間でラロニダーゼに対する Ig G 抗体が発現したが、臨床効果の減弱や抗体産生による副作用等は認められていない。(9頁参照)
7. 約半数の症例において、infusion associated reaction (本剤投与当日に発現する本剤投与に関連する反応、IAR) を起こすことが報告されている。このため、緊急時十分な対応のできる準備をした上で本剤の投与を開始し、投与後も十分な観察を行う必要がある。なお、ほとんどの IAR が軽度から中等度で比較的治療の早期に発現し、IAR の発現は治療期間が長くなるにつれて減少した。(10頁参照)
8. 重大な副作用として、重篤な infusion associated reaction : 重度のアナフィラキシー様反応 (呼吸障害等) を投与中に起こすことが報告されている。(21頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アウドラザイム点滴静注液 2.9mg

(2) 洋名

Aldurazyme®

(3) 名称の由来

α -L-イズロニダーゼより引用した語幹に、継続を表す「-dura(ドラ)」、及び酵素を表す「ザイム」を付けた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラロニダーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Laronidase (Genetical Recombination) (JAN)
laronidase (INN)

(3) ステム(stem)

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

ラロニダーゼ (遺伝子組換え) は 628 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。アミノ酸の理論分子量は 70,105.76 (分子式: C₃₁₆₉H₄₈₅₇N₉₀₁O₈₈₄S₁₂) となり、分子量の実測値は約 83,000Da を示した。

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

Asn: 糖鎖結合部位

4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₁₆₉H₄₈₅₇N₉₀₁O₈₈₄S₁₂
分子量：70,105.76

5. 化学名（命名法）

〔本質〕
ヒト α -L-イズロニダーゼをコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される 628 個のアミノ酸残基 (C₃₁₆₉H₄₈₅₇N₉₀₁O₈₈₄S₁₂、分子量：70,105.76) からなる糖タンパク質 (分子量：約 83,000)

Glycoprotein (molecular weight : ca.83,000) consisting of 628 amino acid residues, (C₃₁₆₉H₄₈₅₇N₉₀₁O₈₈₄S₁₂ ; molecular weight : 70,105.76), produced in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA encoding human α -L-iduronidase

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：遺伝子組換えヒト α -L-イズロニダーゼ
記号番号：JC0498

7. CAS登録番号

210589-09-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色から微黄色の液である。

(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 : 5.2 ~ 5.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2 ~ 8℃	18 ヶ月	エチレン-酢酸ビニル共重合体製バッグ	変化なし
加速試験	25 ± 2℃	2 ヶ月	エチレン-酢酸ビニル共重合体製バッグ	2 ヶ月目にたん白質含有量及び浸透圧の上昇が認められた。
苛酷試験	40 ± 2℃	2 ヶ月	エチレン-酢酸ビニル共重合体製バッグ	2 ヶ月目にたん白質含有量及び浸透圧の上昇が認められた。

3. 有効成分の確認試験法

等電点電気泳動法、液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

- (1) 力価：蛍光強度測定法
- (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（5mL）中にラロニダーゼ（遺伝子組換え）^{注1)}を2.9mg^{注2)}含有
- 3) 性状：無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。本剤は製造工程でウシ胎児血清及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

注2) 500単位（U）に相当。ラロニダーゼ（遺伝子組換え）1Uは合成基質4-メチルウンベリフェリルイゾロニドを1分間に1 μ mol加水分解する単位。

(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：5.2～5.9
浸透圧比：1.5～1.8

(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（5mL）中ラロニダーゼ（遺伝子組換え）を2.9mg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	43.9mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物	63.5mg
リン酸一水素ナトリウム七水和物	10.7mg
ポリソルベート80	0.05mg

(3) 電解質の濃度

なし

(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。冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する（約20分間）。
- (2) 調製前に本剤の変色およびバイアル内に微粒子が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色が見られるものまたは微粒子が混入しているものは使用しないこと。
- (3) 本剤は日局生理食塩液で希釈した後に患者へ投与するため、薬液総量に相当する日局生理食塩液を準備する。患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定する。薬液総量は、体重7kg未満の患者には50mL、体重7kg以上20kg以下の患者には100mLとし、体重20kgを超える患者の場合には250mLとする。
- (4) (1)で算出した本剤の投与量の等量を(3)で決定した日局生理食塩液バックより抜き取り廃棄する。
- (5) バイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液バックにゆっくり添加し、静かに混和する。急激な振盪溶解は避けること。
- (6) 患者に投与する前に微粒子が混入していないか希釈液を目視検査する。肉眼で確認できる粒子のない無色澄明な液のみを使用すること。

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

5. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	結果
長期安定性	2～8℃	36ヵ月	36ヵ月間の安定性が確認されている。
加速試験	25±2℃ 60±5% RH	6ヵ月	6ヵ月間の安定性が確認されている。
苛酷試験	40±2℃	2ヵ月	2ヵ月間の安全性が確認されている。

6. 溶解後の安定性

希 積 調 製 液：点滴バッグ内において、生理食塩液により希釈調製した低濃度調製試料及び高濃度調製試料

低濃度調製試料：100mLの生理食塩液バッグに15mLの製剤を加えて混合
高濃度調製試料：250mLの生理食塩液バッグに100mLの製剤を加えて混合

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
希釈調製液の安定性	冷蔵 (2 ~ 8℃)	48時間	いずれの希釈調製液でも、rhIDU活性は24時間安定であることが確認された。
	室温 (15 ~ 25℃)	24時間	いずれの希釈調製液でも、rhIDU活性は24時間安定であることが確認された。

以上より、冷蔵保存では24時間、室温保存では12時間まで保存可能である。

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：蛍光強度測定法
- (2) たん白質含量：紫外可視吸光度測定法

11. 力価

70 ~ 130 U /mL

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I型

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- (1) 中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

2. 用法及び用量

通常、ラロニダーゼ (遺伝子組換え) として、1回体重1kgあたり0.58mg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採取し、体重7kg未満の患者には日局生理食塩液で希釈して50mLとし、体重7kg以上20kg以下の患者には100mLとし、体重が20kgを超える患者の場合には250mLとすること。
- (2) 投与速度：投与速度は初期値10μg/kg/時から開始し、患者の忍容性を十分確認しながら最初の1時間で15分ごとに段階的に上げ、200μg/kg/時以下で投与する。最大投与速度に達した後は、投与が完了するまでこの速度を維持し、2~3時間かけて投与すること。(「Ⅷ-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項及び「Ⅷ-14.適用上の注意」の項参照)
- (3) 本剤投与によりinfusion associated reaction (潮紅、発熱、頭痛、発疹等) が発現する可能性がある。これらの症状を軽減させるために、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤またはその両方を本剤投与開始の60分前に前投与することが望ましい。

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

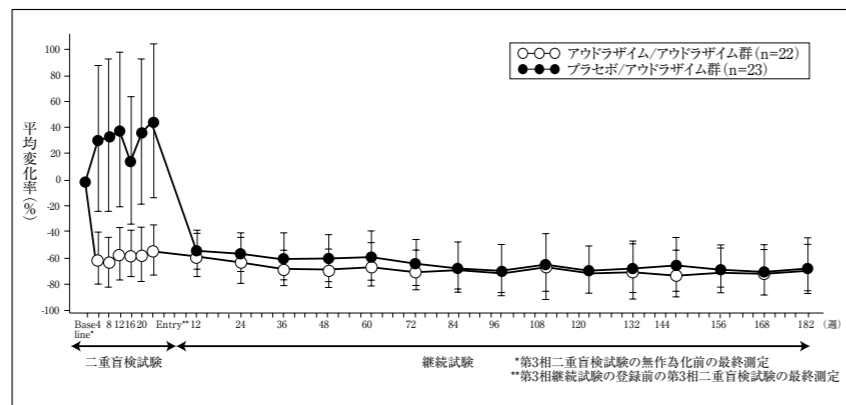
- (2) 臨床効果

1) 海外において、ムコ多糖症I型患者45例を対象として本剤の第3相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (以下、第3相二重盲検試験) を行った。本剤0.58mg/kgまたはプラセボの投与を週1回26週間行い、「努力肺活量の予測正常値に対する割合 (以下、%努力肺活量)」及び「6分間の歩行距離」を有効性の主要評価項目とし、投与前から26週後の変化量を両群で比較した。その結果、実薬群はプラセボ群に比べて、%努力肺活量で平均4.5%、6分間歩行距離で平均38.1mの改善が認められた。¹⁾

項 目	実薬 (22例)	プラセボ (23例)
%努力肺活量平均 (正常予測値に対する%)		
投与前	48.4 ± 14.85	54.2 ± 16.00
第26週	50.2 ± 17.10	51.5 ± 13.13
投与前からの変化	1.8 ± 7.70	-2.7 ± 7.12
群間差	4.5 (p=0.028*)	
6分間歩行距離平均 (m)		
投与前	319.1 ± 131.41	366.7 ± 113.68
第26週	338.8 ± 127.06	348.3 ± 128.82
投与前からの変化	19.7 ± 68.56	-18.4 ± 67.49
群間差	38.1 (p=0.066*)	

* : Wilcoxon順位和検定による

- 2) 第3相試験に参加した患者45例を対象とし、182週間の第3相非盲検継続試験（以下、第3相継続試験）において実薬0.58mg/kgを週1回投与した。%努力肺活量は、第3相二重盲検試験時に実薬群及びプラセボ群のいずれにおいても継続試験期間中に減少（実薬/実薬群：平均 $-2.6 \pm 7.08\%$ 、プラセボ/実薬群：平均 $-3.3 \pm 9.07\%$ ）したが、臨床的に有意な変化ではなかった。一方、努力肺活量（L）は、実薬/実薬群で平均 $0.18 \pm 0.28L$ 、プラセボ/実薬群で $0.16 \pm 0.38L$ と改善した。また、6分間歩行距離は、継続試験期間中に実薬/実薬群で平均 $19.5 \pm 73.48m$ 、プラセボ/実薬群で $19.4 \pm 107.36m$ の距離の延長がみられた。
- 3) 肝容積は、第3相二重盲検試験の実薬群で投与前異常値を示した18例中13例（72%）が正常化し、プラセボ群では14例中3例（21%）が正常化した。継続試験では実薬/実薬群で投与前異常であった5例中3例は正常化し、プラセボ/実薬群では9例中7例が正常化した。
- 4) 尿中グリコサミノグリカン（GAG）濃度は4週間以内に急速に低下し、低下した値はその後の試験期間を通じて維持された。継続試験第182週における実薬/実薬群の患者の尿中GAGの投与前からの低下率は66.3%であり、プラセボ/実薬群では -77.0% であった。



尿中GAG濃度変化率の推移（第3相二重盲検試験及び第3相継続試験）

- 5) 第1/2相非盲検臨床試験と第3相試験中に本剤の投与を受けた患者55例中50例（91%）においてラロニダーゼに対する抗体が生じた。ほとんどは第12週までに発現し、第1週と第12週との間に一部の患者において抗体価と比例すると考えられる本剤の血漿クリアランスの上昇が認められた。第26週にも抗体が認められ、一部の患者では抗体価が上昇していたにもかかわらず、この週における血漿クリアランスの値は第1週と同等であった。
- 6) 第3相試験及び第3相継続試験（182週間）において、中等度又は重度のinfusion associated reactionが生じた9例の患者に対し、ラロニダーゼ特異的IgE抗体及び補体活性に関する検査を行った。IgE検査はELISA法、補体活性は酵素免疫測定法により測定した。上記9例の患者のうち1例は第3相継続試験において第62週の投与開始約3時間後に呼吸障害を伴うアナフィラキシー様反応を生じ、蘇生には救急気管切開が必要であった。ラロニダーゼ特異的IgE抗体及び補体活性は陽性であった。この患者には原疾患に起因する上気道閉塞が認められており、過敏反応が重篤なものとなったと考えられた。他8例の患者のIgE検査結果は陰性であった。

- 7) 海外における5歳未満の患者20例に対する非盲検臨床試験において、本剤0.58mg/kgを週1回、計52週間投与した。そのうち、4例は第26週から1.2mg/kgの投与を受けた。第13週までに平均尿中GAG濃度は急激に低下し、以降はその濃度が維持された。尿中GAG濃度の平均減少率は61.3%であった。投与前では全患者の肝容積が異常値であったが、第52週において18例中9例の肝容積は正常値となり、他の患者の肝サイズも減少した。心エコーでは左室重量がわずかに減少（投与前に軽度の左室肥大が認められた10例中、7例が第52週で正常化）したが、正常値の範囲内で平均駆出分画も減少した。心臓弁の変化が2例で認められた。成長率（身長及び体重）は年齢及び重症度と相関した改善を示し、より若年で重症度が高いほど精神発達及び適応行動が改善した。また、ほとんどの患者で投与開始から1ヵ月以内に抗体が認められた（5歳以上の患者で平均52.6日に対し、5歳未満では平均25.8日）。ラロニダーゼに対するIgG抗体が初期に認められた患者のうち1例については、投与開始から12ヵ月を経過した時点でIgG抗体が認められなくなった。
- 8) 海外における第3相非盲検継続試験において、45例中22例（49%）にinfusion associated reaction (IAR)が発現した。主なIARは、発疹（13%）、発熱（11%）、潮紅（11%）、腹痛（9%）、頭痛（9%）、注射部位反応（9%）、体温変動感（7%）、下痢（7%）と悪心（7%）であった。第3相非盲検継続試験中に発現したほとんどのIAR（99%）は、非重篤で、重症度は軽度から中等度であった。ほとんどのIARが比較的治療の早期に発現し、IARの発現は治療期間が長くなるにつれて減少した。

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

第1/2相試験

海外において、ムコ多糖症I型患者10例を対象とし、本剤0.58mg/kgを週1回静脈内点滴投与した。患者10例が52週を終了し、10例中7例が市販品への切り替えまでの治験実施期間（最長288週）を完了した。6、12、26及び52週における尿中GAG濃度は投与開始前から有意（ $p < 0.001$ ）に低下し、52週に79.6%、104週においては98.6%の尿中GAG濃度の減少を示した。288週までで本剤の投与をほとんど受けなかった1例を除き、尿中GAG濃度の低下が維持された。²⁾

第3相試験及び第3相継続試験

尿中GAG濃度は、本剤投与開始から4週間以内に急速に低下し、その後も試験期間を通じて維持された。投与開始前から投与26週後の尿中GAG濃度の変化率には有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。また、本剤投与前から継続試験終了時における変化率では、実薬/実薬群で -66.3% 、プラセボ/実薬群で -77.0% であった。（「V-3-(2)臨床効果1）、2）、及び4）」の項参照）

5歳未満児対象臨床試験

本剤投与後、尿中GAG濃度は急激に低下し、その後も試験期間を通じてその濃度が維持された。尿中GAG濃度の平均減少率は61.3%であった。各症例の尿中GAG濃度の変化をみると、年齢の低い症例ほど、投与1年後には正常値に近づく傾向が認められた。（「V-3-(2)臨床効果7）」の項参照）

国内安全性確認試験

国内安全性確認試験において、本剤による反応性を検討した結果、治療4週間後において、尿中GAG濃度が82.5%減少し、その後の反応性はほとんど変化することなく維持された。（「V-3-(5)-3)安全性試験」の項参照）

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験

該当資料なし

(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を行っていないが、海外においてプラセボを対照とした第3相二重盲検比較臨床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

国内において、ムコ多糖症I型患者3例を対象に2006年10月まで、本剤0.58mg/kgを週1回投与した。第1症例の2005年5月から11月までの26週間の中間治療成績が得られている。投与開始前からの身体的及び精神的発達を総合的に評価し、著明改善と判断された。

4) 患者・病態別
試験

第1/2相試験

海外において、ムコ多糖症I型患者10例を対象とし、本剤0.58mg/kgを週1回静脈内点滴投与した。患者10例が52週間を終了し、10例中7例が市販品への切り替えまでの治験実施期間(最長288週)を完了した。6、12、26及び52週における尿中GAG濃度は投与開始前から有意(p<0.001)に低下し、52週に79.6%、104週においては98.6%の尿中GAG濃度の減少を示した。288週までで本剤の投与をほとんど受けなかった1例を除き、尿中GAG濃度の低下が維持された。

また、思春期前の患者6例を対象として、投与前の成長率と投与後の成長率とを比較した。体重増加率は1.65kg/年から52週では3.49kg/年に増加し(135.33%の増加、p=0.036)、身長増加率は2.80cm/年から5.32cm/年に増加した(98.67%の増加、p=0.055)。体重及び身長増加率ともに、104週終了時まで維持されるか更に改善された。

第3相継続試験(V-3-(2)臨床効果3)の項参照)

5歳未満児対象臨床試験(V-3-(2)臨床効果7)の項参照)

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した試
験の概要

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

α -L-イズロニダーゼ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用
機序

ムコ多糖症I型(以下、MPS I)は、 α -L-イズロニダーゼ(以下、 α -L-IDU)の先天性欠損により生じる致死的な進行性疾患である。 α -L-IDUは、体の主要な構成成分のひとつであるグリコサミノグリカン(以下、GAG)をライソゾーム内で加水分解する酵素のひとつであり、その欠損によりライソゾーム内にGAGが蓄積し、全身に種々の臓器障害を引き起こす。

本剤の有効成分であるラロニダーゼ(遺伝子組換え)は、細胞膜のマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内のライソゾームに取り込まれ、組織中のライソゾームに蓄積したGAGを加水分解すると考えられている。³⁾

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

MPS Iの疾患モデルであるMPS I イヌでは、 α -L-IDUが欠損しているため、ヒトMPS I患者でみられる多くの症状を発現するが、骨疾患、肝・脾肥大はヒトほど重症でなく、ヒトにおける中等症に類似する。MPS I イヌを用いて、本剤の有効成分であるラロニダーゼ(遺伝子組換え)(以下、rhIDU)による組織中IDU活性の分布並びに、組織中および尿中GAG濃度の低下作用を検討した。

1) 短期反復投与による影響

①MPS I イヌ(雄1匹)にrhIDU0.1mg/kgを1回10分間かけて、隔日に7回静脈内投与を行った結果、最終投与48時間後の肝臓におけるIDU活性が上昇し、肝細胞の空胞形成減少が認められた。

②MPS I イヌ(雌雄各1匹)にrhIDU0.5mg/kgを、2~3日間隔で5回投与した。rhIDU投与MPS I イヌにおいて、検査したすべての組織のIDU活性は、非投与対照のMPS I イヌと比較して高くなり、肝臓、脾臓、腎臓、肺では正常イヌと同程度又は高値を示した。rhIDUを投与したMPS I イヌでは、ほとんどの組織でGAG濃度は非投与対照イヌよりも低下したが、正常イヌに比べると高かった。また、投与により尿中GAG濃度は急激に減少した。

2) 3ヵ月反復投与による影響

MPS I イヌ(雌3匹)にrhIDU0.1mg/kgを3ヵ月間週1回静脈内投与したときの影響を検討した。臨床的症狀改善の徴候は認められなかったが、IDU活性は肝臓及び脾臓では正常値近くまで上昇し、肺及び腎臓でも高い活性がみられた。また組織学的検査から、これらの組織中のGAGの低下が示唆された。

3) 13ヵ月間反復投与による影響

MPS I イヌにおけるrhIDUの0.1mg/kgによる長期静脈内投与による影響を検討した。雄のMPS I イヌ1匹に同用量を週1回、52回投与した。rhIDU投与MPS I イヌにおけるIDU活性は、軟骨と角膜を除き検査したすべての組織において非投与対照MPS I イヌよりも高かった。rhIDU投与イヌの組織中GAG濃度が非投与対照のMPS I イヌに比べて減少していた。臨床的症狀として、対照のイヌと比較して体重増加、角膜混濁の減少、関節硬直の低下、毛並み、運動性、行動の改善が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

下表参照 (T_{max})

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①第1/2相試験 (海外データ)⁴⁾

5歳から22歳までのムコ多糖症 I 型患者10例に0.58mg/kgを週1回3～4時間かけて静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりである。

第1/2相試験における薬物動態パラメータ

	第1週	第2週	第6週	第12週	第26週
C _{max} (U/mL)	0.192 ± 0.030	0.229 ± 0.037	0.304 ± 0.080	0.170 ± 0.058	0.264 ± 0.050
T _{max} (時)	2.94	2.93	2.49	3.45	3.51
AUC _{0-∞} (U・時/mL)	0.587 ± 0.107	0.704 ± 0.173	0.652 ± 0.170	0.437 ± 0.140	0.906 ± 0.437
t _{1/2} (時)	1.826 ± 0.280	1.941 ± 0.214	0.905 ± 0.078	1.242 ± 0.442	1.382 ± 0.574
クリアランス (mL/min/kg)	2.929 ± 0.585	2.468 ± 0.478	2.625 ± 0.707	4.219 ± 1.352	2.268 ± 0.936

数値は平均値 ± SDを示す。ただし、T_{max}は平均値

②第3相試験 (海外データ)⁴⁾

6歳から43歳までのムコ多糖症 I 型患者12例に4時間かけて本剤0.58mg/kgを週1回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりである。

第3相試験における薬物動態パラメータ

	第1週	第12週	第26週
C _{max} (U/mL)	0.197 ± 0.052	0.210 ± 0.079	0.302 ± 0.089
T _{max} (時)	3.93	3.83	3.92
AUC _∞ (U・時/mL)	0.930 ± 0.214	0.913 ± 0.445	1.191 ± 0.451
t _{1/2} (時)	3.61 ± 0.894	2.02 ± 1.26	1.94 ± 1.09
消失速度定数 (h ⁻¹)	0.202 ± 0.046	0.773 ± 1.01	0.596 ± 0.522
クリアランス (mL/min/kg)	1.96 ± 0.495	2.31 ± 1.13	1.68 ± 0.763
分布容積 (L/kg)	0.604 ± 0.172	0.307 ± 0.143	0.239 ± 0.128

数値は平均値 ± SDを示す。ただし、T_{max}は平均値

4) 74週間反復投与による影響

MPS I イヌにrhIDU0.5mg/kgを74週間まで静脈内投与した場合、一般症状では活動性及び健康状態の改善がみられ、試験終了までに体重のわずかな増加が認められた。rhIDUは幅広く組織に取り込まれ、肝臓、腸、腎臓、肺、リンパ節、心筋層、脾臓、滑膜、肋軟骨では正常に近いかそれ以上の酵素活性が得られたが、脳、角膜、心臓弁、胸腺、甲状腺、舌、気管軟骨では酵素活性は正常よりもかなり低いか検出不能であった。組織中GAG濃度は肝臓、腎臓、脾臓において大幅に減少したが、依然として正常イヌよりも高かった。組織学的検査では、密性結合組織と中枢神経系を除くすべての組織において、固定組織マクロファージおよび分泌性マクロファージの空胞形成が減少していた。rhIDU投与開始直後に尿中GAG濃度は大幅に減少し、投与期間を通して低値を保っていた。

5) 持続静脈内投与と静脈内投与の比較

MPS I イヌを用いて、週当たり0.5mg/kg又は2.0mg/kgのrhIDUを長期持続静脈内投与と静脈内投与の有効性を比較検討した。rhIDUを投与したイヌでは、検査対象のすべての組織でIDU活性が上昇した。酵素活性は、2.0mg/kg/週で持続静注したイヌよりも、同用量の静脈内投与を受けたイヌにおいて高かった。総合的に、IDU活性は2.0mg/kg静脈内投与群で最も高く、次に2.0mg/kg持続静注群、0.5mg/kg持続静注群が続くという一貫した結果が得られた。rhIDUを投与したイヌでは、ほぼすべての組織でGAG濃度が非投与対照群よりも低下した。その傾向は特に肝臓、肺、リンパ節、脾臓及び滑膜で顕著であった。少なくとも1回投与後、心臓弁や脳以外の組織において、組織中GAG濃度が正常イヌの濃度範囲内～2倍程度にまで低下していた。

rhIDU2.0mg/kg週1回投与では、持続静注に比し、静脈内投与では、角膜、腎皮質、肝臓、心筋、脾臓、滑膜、大脳皮質及び髄質においてGAG濃度の低下が認められた。持続静注による組織中GAG濃度の低下は、滑膜、胸腺及び大脳皮質白質を除くすべての組織で用量依存的であった。リンパ節、脾臓及び肝臓中GAG濃度は、無処置MPSI対照群>0.5mg/kg持続静注群>2.0mg/kg持続静注群>2.0mg/kg静脈内投与群>正常キャリア群の順に低値となった。密性結合組織 (靭帯や軟骨、角膜、房室弁小葉) 及び中枢神経系では組織中GAG濃度に差は認められなかった。これらのことから、軟骨組織や脳組織でIDU活性が検出されたものの、rhIDUは密性結合組織や血液脳関門を通過できず脳組織中には移行できなかった可能性が考えられた。

rhIDU0.5mg/kg週1回持続静注、2.0mg/kg週1回持続静注、又は2.0mg/kg週1回静脈内投与により、尿中GAG濃度の低下が認められた。rhIDU2.0mg/kg週1回投与では、組織中のrhIDU濃度の上昇及び組織中のGAG濃度の低下において、静脈内投与は持続静注よりも高い効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

ムコ多糖症 I 型患者12例に4時間かけて本剤0.58mg/kgを週1回投与した第1週、第12週及び第26週の投与後における平均最大血漿中濃度 (C_{max}) は1.2～1.7 μg/mL、最大血中濃度到達時間 (T_{max}) は、3.93時間 (中央値)、平均消失半減期 (t_{1/2}) は1.5～3.6時間であった。(「VII-1.血中濃度の推移・測定法」の項参照)

③ 5歳未満児対象臨床試験（海外データ）⁴⁾

5歳未満のムコ多糖症Ⅰ型患者20例に0.58mg/kgを週1回約4時間かけて静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりである。

5歳未満児対象臨床試験における薬物動態パラメータ

	第1週	第13週	第26週	第52週
C _{max} (U/mL)	0.325 ± 0.669	0.155 ± 0.092	0.370 ± 0.402	0.540 ± 0.882
T _{max} (時)	4.04	4.01	4.14	3.88
AUC _∞ (U・時/mL)	0.577 ± 0.591	0.418 ± 0.246	0.92 ± 0.68	0.94 ± 0.97
t _{1/2} (時)	1.55 ± 0.516	0.55 ± 0.284	0.946 ± 0.877	1.147 ± 0.87
消失速度定数 (h ⁻¹)	0.487 ± 0.129	1.58 ± 0.846	1.25 ± 0.739	0.986 ± 0.635
クリアランス (mL/min/kg)	5.73 ± 3.90	5.33 ± 2.67	2.97 ± 1.87	3.20 ± 2.02
分布容積 (L/kg)	0.753 ± 0.497	0.299 ± 0.303	0.214 ± 0.297	0.246 ± 0.210

数値は平均値 ± SDを示す。ただし、T_{max}は平均値

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照
(5) クリアランス	「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照
(6) 分布容積	「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	第1/2相試験において、口腔粘膜中のrhIDU活性は、投与中すべての患者においてトラフで正常値の約1%を示した。これはGAG蓄積量の低下が期待される活性であった。白血球中のrhIDU活性は投与104週までに正常値の35%に達し、この活性は無症候性キャリアーで認められるものと同程度であった。 (参考) ⁵⁾ ムコ多糖症Ⅰ型のイヌに本剤0.58mg/kg/週以上を投与したところ、肝臓、腎臓、脾臓、肺、心臓、軟骨、角膜等において酵素活性を検出した。酵素活性は肝臓で最も高く、脳では低かった。

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

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rhIDU（遺伝子組換えヒトα-L-イズロニダーゼ）はヒトの生体内酵素の遺伝子組換えたん白質であるため、主にたん白分解により代謝されると考えられる。また、rhIDUは、抗体や補体と結合して免疫複合体を形成した後に細胞内皮系細胞によって取り込まれることにより、ペプチド加水分解を受けて代謝されるものと考えられる。

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

排泄に関する試験は実施していない。本剤の有効成分であるrhIDUはヒトの生体内酵素の遺伝子組換えたん白質であり、主にペプチド加水分解によって排泄されると考えられる。

- (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】

本剤の投与当日に本剤に関連する症状として発現するinfusion associated reactionのうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、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-8-(2)-1」重大な副作用と初期症状」、「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）

infusion associated reaction (IAR) とは投与当日に発現する、投与に関連する有害事象である。たん白質製剤においては過敏反応の発現が予測されることから、重篤なIARを警告欄において注意喚起した。

外国における第3相継続試験の1例は、第62週の投与3時間後に呼吸障害を伴うアナフィラキシー様反応を発現し、回復には気管切開が必要とされた。この症例のラロニダーゼ特異的IgE検査結果は陽性であった。この症例には事象発現前に原疾患による上気道閉塞が認められていたため、この事象が重篤な症状となった可能性もあるが、ムコ多糖症I型において上気道閉塞はよく見られる症状のひとつであり、本邦の製造販売後においても同様の症状が発現する可能性があるため、「警告」とした。なお、本記載は米国の添付文書に従い、「アナフィラキシー反応」とした。

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ラロニダーゼ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣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 α -L-イブロンダーゼと同じであるが、付加されている糖鎖部分はチャイニーズハムスター由来であり、ヒト由来の糖鎖構造と必ずしも同一ではないと考えられる。外国において、既述の重度のアナフィラキシー様反応を発現した特異的IgE陽性例が1例報告されていることから、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。そのため、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

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

(1) 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）

本剤の有効成分は分子量約83kDaの糖たん白質であることから、血液脳関門を通過し得ないことが予想された。MPS I病態モデル動物であるMPS Iイヌを用いた本剤の体内分布に関する検討では脳中にわずかに酵素活性が検出された結果もあったが、組織中のGAG濃度の低下は認められなかった。したがって、本剤は血液脳関門を通過し難く脳組織には移行できないと考えられ、本剤の直接的な中枢神経系症状の改善は期待できないことから、「中枢神経症状に対する有効性は認められていない」とした。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

【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採取し、体重7kg未満の患者には日局生理食塩液で希釈して50mLとし、体重7kg以上20kg以下の患者には100mLとし、体重が20kgを超える患者の場合には250mLとすること。（「VIII-14. 適用上の注意」の項参照）
- (2) 投与速度：投与速度は初期値10 μ g/kg/時から開始し、患者の忍容性を十分確認しながら最初の1時間で15分ごとに段階的に上げ、200 μ g/kg/時以下で投与する。最大投与速度に達した後は、投与が完了するまでこの速度を維持し、2～3時間かけて投与すること。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照）
- (3) 本剤投与によりinfusion associated reaction（潮紅、発熱、頭痛、発疹等）が発現する可能性がある。これらの症状を軽減させるために、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤またはその両方を本剤投与開始の60分前に前投与することが望ましい。（「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）

本剤投与に当たっての注意事項として、本剤がたん白質製剤であることから、一般に、本剤の成分に対する過敏症が発現する可能性がある。過敏症発現に対する注意事項として解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤等の前投与や投与速度の調整が必要と考えられたため、希釈方法、投与速度、及び前投与に関する注意喚起を行った。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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）
- (2) 肝・腎機能に高度な障害のある患者 [投与経験が少なく安全性が確立していない]

（解説）

本剤はたん白質製剤であることから、一般に、本剤の成分に対する過敏症が予測されることから記載した。また、これまでに実施した臨床試験では重篤な合併症を有する患者については除外としたため、十分な使用経験がないことから、「(2) 肝・腎機能に高度な障害のある患者」を記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 本剤は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。ムコ多糖症 I 型患者では冠動脈疾患の罹患率が高いことから、エピネフリンの使用を検討している場合には注意が必要である。

(解説)

現在まで IgE 抗体陽性例は、海外において重度のアナフィラキシー様反応（呼吸障害等）を発現した 1 例の報告があるのみで、この症例もショック症状は発現していないが、本剤がたん白質製剤であることから発現の可能性は否定できないため、重要な基本的事項に記載した。なお、IgE 陽性患者に関する情報は、下記を「V-3. 臨床成績」に記載した。

【臨床成績】

(6) 第 3 相試験及び第 3 相継続試験（182 週）において、中等度又は重度の infusion associated reaction が生じた 9 例の患者に対し、ラロニダーゼ特異的 IgE 抗体及び補体活性に関する検査を行った。IgE 検査は ELISA 法、補体活性は酵素免疫測定法により測定した。上記 9 例の患者のうち 1 例は第 3 相継続試験において第 62 週の投与開始約 3 時間後に呼吸障害を伴うアナフィラキシー様反応を生じ、蘇生には救急気管切開が必要であった。ラロニダーゼ特異的 IgE 抗体及び補体活性は陽性であった。この患者には原疾患に起因する上気道閉塞が認められており、過敏反応が重篤なものとなったと考えられた。他 8 例の患者の IgE 検査結果は陰性であった。

また、MPS I の患者においては、冠動脈疾患を伴うことがあり、アナフィラキシーショックの第一選択薬であるエピネフリンを使用する場合には注意を要することから、注意喚起した。

(2) 本剤投与により infusion associated reaction（潮紅、発熱、頭痛、発疹等）が発現する可能性がある。infusion associated reaction が現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、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）や緊急処置を行うこと。

(解説)

アナフィラキシー反応及び重篤な IAR について、「警告」欄を設定するとともに「重要な基本的注意」に記載した。

(3) ほとんどの患者に IgG 抗体の産生が予測されるため、定期的にラロニダーゼ（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)

第 1/2 相試験及び第 3 相試験の結果から、本剤投与により、大部分の患者 [55 例中 50 例 (91%)] で IgG 抗体が産生されており、定期的に IgG 抗体検査を行うことが望まれるため本項を設定した。

(4) 本剤は、セルバンク構築時にメキシコ、米国又はカナダ産のウシ胎児血清を使用しているが、製造工程においてウシ血清の除去処理を行っており、また、伝達性海綿状脳症（TSE）に関する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。また、投与に先立ち患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。なお、本剤投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。

(解説)

使用者に対する情報提供を行うため、ウシ由来原料に関する説明を記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当事項なし

(2) 併用注意とその理由

該当事項なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

外国における第3相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験及び継続試験(182週間)では、45例中30例(67%)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、発疹11例(24%)、関節痛9例(20%)、頭痛8例(18%)、潮紅7例(16%)、疼痛、発熱、注射部位反応各6例(13%)、悪心、腹痛、骨痛、関節障害各5例(11%)であった。[承認申請時]

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重篤なinfusion associated reaction：重度のアナフィラキシー様反応(呼吸障害等)を投与中に起こすことがあるので、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)

(3) その他の副作用

	5%以上	5%未満
一般的全身	疼痛、発熱、体温変動感	インフルエンザ様症候群、疲労、悪寒、浮腫、アナフィラキシー様反応、蒼白
中枢・末梢神経系	頭痛	浮動性めまい、反射亢進、歩行異常、錯感覚、片頭痛、異常感覚
皮膚	発疹、そう痒症	皮膚障害、蕁麻疹、多汗、脱毛症、皮膚冷湿
血管系	潮紅	静脈障害
消化器系	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、消化不良、口内乾燥、歯肉増生、変色歯
筋骨格系	関節障害、関節痛、骨痛	筋力低下
肝臓		ビリルビン血症、血清AST(GOT)増加、血清ALT(GPT)増加
心血管系	低血圧	心雑音
呼吸器系		咳嗽、呼吸困難、呼吸障害、低酸素症
心拍数・心リズム		頻脈
血液		紫斑、頸部リンパ節症
適用部位	注射部位反応	
精神系		激越、錯乱
代謝		体重増加、低カリウム血症、低マグネシウム血症
その他		溢血

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

外国の第3相二重盲検試験及び継続試験における副作用発現状況

WHO-ART 器別分類	基本語	第3相試験		第3相継続試験		第3相 試験及び 第3相 継続試験
		プラセボ群 (n=23)	アウドラ ザイム群 (n=22)	プラセボ/ アウドラ ザイム群 (n=23)	アウドラザ イム/アウド ラザイム群 (n=22)	全体 (n=45)
発現症例数 (%)		16 (69.6)	12 (54.5)	14 (60.9)	15 (68.2)	30 (66.7)
		例数 (%)				
呼吸器系障害	鼻炎	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
一般的全身 障害	低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	発熱	3 (13.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	4 (18.1)	6 (13.3)
	疼痛	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	背部痛	1 (4.3)	2 (9.1)	2 (8.7)	3 (13.6)	5 (11.1)
	体温変動感	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (8.9)
	下肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (4.4)
	インフルエンザ様 症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	疲労	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	悪寒	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	末梢性浮腫	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	浮腫	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	アナフィラキシー 様反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	ほてり	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
中枢・末梢 神経系障害	頭痛	6 (26.1)	2 (9.1)	5 (21.7)	1 (4.5)	8 (17.8)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	反射亢進	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	歩行異常	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.4)
	片頭痛	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)

消化管障害	悪心	1 (4.3)	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)
	下痢	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	嘔吐	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)	2 (9.1)	4 (8.9)
	腹痛	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (13.6)	5 (11.1)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	歯肉増生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	変色歯	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
筋・骨格系障害	鼓腸	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	1 (4.3)	1 (4.5)	5 (21.7)	3 (13.6)	9 (20.0)
	骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)
	関節障害	4 (17.4)	2 (9.1)	1 (4.3)	3 (13.6)	5 (11.1)
	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	2 (8.7)	3 (13.6)	4 (17.4)	3 (13.6)	10 (22.2)
	皮膚障害	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.5)	3 (6.7)
	紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (4.4)
	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (4.4)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	多汗	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	脱毛症	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	固定疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	皮膚冷湿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	乾癬	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位障害	注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)
二次用語	溢血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
心・血管障害(一般)	心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	低血圧	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.5)	3 (6.7)
	高血圧	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	錯乱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
代謝・栄養障害	体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
泌尿器系障害	顔面浮腫	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
肝臓・胆管系障害	ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	AST増加	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	ALT増加	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	肝腫大	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能異常	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管(心臓外)障害	静脈障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
	潮紅	4 (17.4)	5 (22.7)	1 (4.3)	4 (18.2)	7 (15.6)
血小板・出血凝血症	紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
白血球・網内系障害	頸部リンパ節症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
心拍数・心リズム障害	頻脈	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
女性生殖器障害	白帯下	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：有害事象（同一の器官別分類か基本語）を1件以上発現した患者を、当該有害事象1例と数えた。

注：発現率%は各群の患者数合計に対する割合

- (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
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

9. 高齢者への投与

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

11. 小児等への投与

該当資料なし

「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

高齢者では生理機能が低下していることが多く、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注意喚起した。

- (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）。
- (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）。

(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。
なお、非臨床試験の成績として、ラットを用いた初期胚発生に関する試験では、高用量(3.6mg/kg)群の雌において、体重増加量及び摂餌量の有意な低下が認められた。また、ラットの胚・胎児発生への影響に関する試験では、中用量(0.36mg/kg)群及び高用量(3.6mg/kg)群で体重増加量及び体重がわずかに低下し、また摂餌量の有意な低下が認められた。いずれの試験においても、0.036～3.6mg/kgの投与量の範囲では発生に関する影響は認められなかった。

外国で実施した20例の5歳未満の患者に対する非盲検臨床試験における副作用は、発熱7例(35%)、悪寒4例(20%)、高血圧3例(15%)、頻脈、酸素飽和度低下が各2例(10%)、捻髪音、呼吸窮迫、喘鳴、斑状皮疹、そう痒症、血中鉄減少、心拍数増加、振戦、蒼白が各1例(5%)であった。

(解説)
外国における5歳未満の患者20例に対する非盲検臨床試験(第4相試験)において、本剤0.58mg/kgを週1回計52週間投与した結果、本剤との因果関係を否定できない有害事象が8例に認められたが全体的には忍容性は良好と判断された。また、国内で実施された安全性確認試験で5歳未満の患者1例は26週目まで投与され、IAR及び本剤との因果関係を否定できない有害事象はなく、また有害事象による治療中止及び死亡も認められなかった。これらの結果より、5歳未満の患者で5歳以上の患者に比べて明らかにリスクが高くなるような兆候は認められなかった。

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

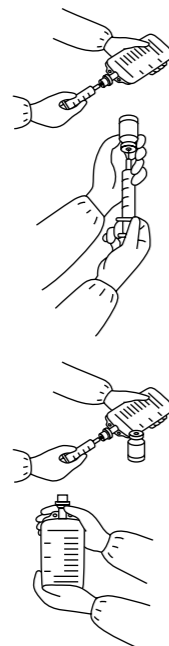
14. 適用上の注意

- (1) 他剤との混注を行わないこと。
 (2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。

(解説)

- (1) 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は行っていない。そのため、他の注射剤との混合を行わないよう、注意記載した。
 (2) 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とした。

(3) 調製方法：



- (1) 患者の体重に基づいて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。冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する（約20分間）。
 (2) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に微粒子が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるものまたは微粒子が混入しているものは使用しないこと。
 (3) 本剤は日局生理食塩液で希釈した後に患者へ投与するため、薬液総量に相当する日局生理食塩液を準備する。患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定する。薬液総量は、体重7kg未満の患者には50mL、体重7kg以上20kg以下の患者には100mLとし、体重20kgを超える患者の場合には250mLとする。
 (4) (1)で算出した本剤の投与量の等量を(3)で決定した日局生理食塩液バックより抜き取り廃棄する。
 (5) バイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液バックにゆっくり添加し、静かに混和する。急激な振盪溶解は避けること。
 (6) 患者に投与する前に微粒子が混入していないか希釈液を目視検査する。肉眼で確認できる粒子のない無色澄明な液のみを使用すること。

(解説)

- (1) 本剤は2～8℃における冷蔵保存のため、バイアルのゴム栓が冷えて硬くなり、コアリング（針を刺した際にゴム栓が削られ破片がバイアル内に混入すること）が起りやすくなる。そのため、調製開始約20分前には冷蔵庫から取り出すことが必要である。
 (2) 本剤の性状は「無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液」であることが確認されている。調製前に、変色又は微粒子が認められる場合は、使用しないこと。
 (3) 「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照
 (4) 「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照
 (5) 本剤はたん白質製剤のため、溶解時や溶解後の薬液を振盪すると浮遊物が形成されたり、酵素が失活することがあるため、注意が必要である。
 (6) 本剤の溶解後の性状は「肉眼で確認できる粒子のない無色澄明な液」であることが確認されている。溶解後、変色又は粒子が認められる場合は、使用しないこと。

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

体重7kg未満の患者

投与総量 = 50mL	
1mL/時(約10 μg/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
2mL/時(約20 μg/kg/時) × 15分	
4mL/時(約50 μg/kg/時) × 15分	
8mL/時(約100 μg/kg/時) × 15分	
16mL/時(約200 μg/kg/時) × 3時間	投与終了までこの速度で投与する。

体重7kg以上20kg以下の患者

投与総量 = 100mL	
2mL/時(約10 μg/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
4mL/時(約20 μg/kg/時) × 15分	
8mL/時(約50 μg/kg/時) × 15分	
16mL/時(約100 μg/kg/時) × 15分	
32mL/時(約200 μg/kg/時) × 3時間	投与終了までこの速度で投与する。

体重20kgを超える患者

投与総量 = 250mL	
5mL/時(約10 μg/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
10mL/時(約20 μg/kg/時) × 15分	
20mL/時(約50 μg/kg/時) × 15分	
40mL/時(約100 μg/kg/時) × 15分	
80mL/時(約200 μg/kg/時) × 3時間	投与終了までこの速度で投与する。

(解説)

- (4) 「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載した投与速度に関して、より詳細に記載した。

15. その他の注意

該当事項なし

16. その他

該当事項なし

Ⅷ. 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

イヌに本剤0.116、1.16及び11.6mg/kgを4時間をかけて静脈内単回投与し、心血管系・呼吸器系への影響を検討した結果、心拍数、血圧、心電図検査、呼吸数・体温は正常範囲内であり、投与に関連する異常所見は認められなかった。⁶⁾

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットに本剤0.29、0.58及び5.8mg/kgを静脈内に単回投与したところ、全例が試験期間中生存し、本剤投与に関連する一般観察所見、体重増加、摂餌量の変化は認められなかった。

イヌに本剤0.116、1.16及び11.6mg/kgを静脈内に単回投与したところ、全例が試験期間中生存した。嘔吐、変色便又は変色無形便、粘液便、液状便等の所見が認められたが、散発的で発現率は低く、本剤投与とは関連なしと判断された。また、投与に関連する病理組織学的検査異常所見は認められなかった。⁷⁾

単回投与毒性試験

動物種/系統	投与経路 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数(匹/群)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
SD系ラット	単回静脈内投与 (溶媒：リン酸ナトリウム/ 塩化ナトリウム/ポリソル ベート80緩衝液)	0	雄5、雌10	求められず	求められず
		0.29	雄5、雌10		
		0.58	雄5、雌5		
		5.8	雄10、雌15		
ビーグル犬	単回静脈内投与 (溶媒：リン酸ナトリウム/ 塩化ナトリウム/ポリソル ベート80緩衝液)	0	雄3、雌3	≥ 11.6	≥ 11.6
		0.116	雄3、雌3		
		1.16	雄3、雌3		
		11.6	雄3、雌3		

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルに本剤0.166、1.66及び16.6mg/kgを8時間持続静注により、週1回、26週間投与した。投与期間および回復期間において、本剤投与に関連した死亡、体重・摂餌量の変動、および一般症状所見の異常は認められなかった。遺伝子組換えヒトたん白質に対する軽度の過敏反応と考えられる浮腫が16.6mg/kg群の雄サル1匹で認められたが、その他の一般観察所見の変化はなかった。また、白血球、リンパ球数、好酸球数及び単球数の有意な増加が16.6mg/kg群の雌サルで認められたが、軽度であり、生物学的意義は低いと判断された。本剤を投与したすべてのサルに用量依存的な抗体産生が認められたが、性差はみられなかった。ムコ多糖症I型イヌにおける生体内分布試験で肝臓への取り込みが最も多かったため、肝臓中のラロニダーゼ(本剤の有効成分)活性を測定した結果、蓄積を裏付ける所見は認められなかった。以上の成績から、本試験における無影響量(no-observable-effect level: NOEL)は1.66mg/kgであり、無毒性量(no-observable-adverse-effect level: NOAEL)は16.6mg/kgと考えられた。⁷⁾

反復投与毒性試験

動物種/系統	投与経路 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数(匹/群)	無影響量(NOEL)および 無毒性量(NOAEL)
カニクイザル	持続静脈内投与(8時間) (溶媒：リン酸ナトリウム/ 塩化ナトリウム/ポリ リソルベート80緩衝液)	週1回 26週間	0	雄5、雌5	NOEL : 1.66mg/kg NOAEL : 16.6mg/kg
			0.166	雄3、雌3	
			1.66	雄3、雌3	
			16.6	雄5、雌5	

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能および着床までの初期胚発生試験

ラットにrhIDU 0(溶媒)、0.036、0.36及び3.6mg/kgを1日1回静脈内投与した。なお、本試験では0.36及び3.6mg/kg投与により過敏反応が発現したため、ジフェンヒドラミンを前投与した。雌のラットには、交配15日前から妊娠7日までrhIDUを投与し、雄のラットには交配28日前から交配7日後に屠殺するまでの間rhIDU各投与量を静脈内投与した。投与に関連した一般症状の変化や死亡は認められなかった。雌ラットにおいては体重及び摂餌量の減少が認められた。交尾行動や受胎能パラメータには影響がなく、精子パラメータや胎児パラメータ、胎児死亡に投与の影響は認められなかった。以上の結果から、本試験におけるNOAELは、雌雄動物は3.6mg/kg、胎児では3.6mg/kgであった。本剤3.6mg/kg以下で生殖毒性は認められなかった。

2) ラットにおける胚・胎児発生試験

ラットにrhIDU 0(溶媒)、0.036、0.36及び3.6mg/kgを1日1回静脈内投与した。本試験ではrhIDU 0.36mg/kg投与時に過敏反応が発現したため、ジフェンヒドラミン5.0mg/kgを静脈内投与した。雌ラットに、妊娠が推定された日より7日目から17日目までrhIDUを投与し、21日目に屠殺した。投与に関連した一般症状の変化や死亡は認められなかった。雌のラットにおいては体重及び摂餌量の減少が認められた。rhIDUのいずれの投与量においても、胎児パラメータに投与の影響は認められなかった。以上の結果から、本試験におけるNOAELは母動物では0.036mg/kg、胎児では3.6mg/kgと考えられ、本剤には催奇形性はないと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 変異原性
原薬（遺伝子組換えヒト糖たん白質）の構造、不純物特性、最終製剤に含まれる医薬品添加物（ポリソルベート80、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム）等から判断して、本剤の有効成分であるラロニダーゼには変異原性はないと考えられたため、実施していない。
- 2) がん原性
本剤の有効成分であるラロニダーゼは遺伝子組換えヒト糖たん白質であり、その構造や不純物特性から判断して、ラロニダーゼには発がん性はないと考えられたため、実施していない。
- 3) 局所刺激性
以下の理由により、実施していない。
本剤の有効成分であるラロニダーゼは希釈した後静脈内に点滴投与するものであり、注射部位に重大な反応を引き起すと考えられる刺激性物質等を含有しない。毒性試験においても、ラロニダーゼの注射・持続静注に関連した重度で有害な所見は認められなかった。また、ヒト臨床試験においても本剤投与に関連した有害事象で更に非臨床試験での検討が必要な事象は発現しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：アウドラザイム点滴静注液2.9mg 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：ラロニダーゼ（遺伝子組換え） 生物由来成分
2. 有効期間又は使用期限	使用期間：36 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℃保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	凍結、振盪を避けること。希釈後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、希釈した本剤を2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。
(1) 薬局での取り扱いについて	
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	該当事項なし
5. 承認条件等	(1) 国内での治験症例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。 (2) 本剤の適応症である「ムコ多糖症Ⅰ型」は希少疾病として指定されている。
6. 包装	アウドラザイム点滴静注液2.9mg：1バイアル
7. 容器の材質	ガラスバイアル（ホウケイ酸ガラスバイアル） クロロブチルゴム製液剤用ゴム栓
8. 同一成分・同効薬	なし
9. 国際誕生年月日	2003年4月30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：2006年10月20日 製造販売承認番号：21800AMX10867000
11. 薬価基準収載年月日	2006年12月1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（2016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
アウドラザイム 点滴静注液2.9mg	117690201	3959411A1020	620004418

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) Wraith JE, et al. J Pediatr. 2004, 144 (5) : 581-8
- 2) kakiss ED, et al. N. Engl. J. Med. 2001, 344 (3) : 182-188
- 3) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 4) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 5) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 6) ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料
- 7) 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

2009年12月現在、米国、EU 27 ヶ国を含む合計58 ヶ国で承認されている。

国名	製品名	承認年月日
米国	Aldurazyme	2003年4月30日
EU	Aldurazyme	2003年6月10日 ¹
		2004年5月1日 ²
		2007年1月1日 ³

1：ベルギー、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、オーストリア、ポルトガル、フィンランド、スウェーデン、及びイギリスを含む計15 ヶ国。

2：EU 新規加盟国:キプロス共和国、チェコ共和国、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア共和国、マルタ共和国、ポーランド、スロバキア共和国、スロベニアを含む計10 ヶ国。

3：ルーマニア、ブルガリア

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）。
- (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）。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2003年4月)
An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	B 2 (2004年5月)

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

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

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」

外国で実施した20例の5歳未満の患者に対する非盲検臨床試験における副作用は、発熱7例 (35%)、悪寒4例 (20%)、高血圧3例 (15%)、頻脈、酸素飽和度低下が各2例 (10%)、捻髪音、呼吸窮迫、喘鳴、斑状皮疹、そう痒症、血中鉄減少、心拍数増加、振戦、蒼白が各1例 (5%) であった。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2009年6月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of ALDURAZYME was assessed in a 52-week, open-label, uncontrolled clinical study in 20 patients with MPS I, ages 6 months to 5 years old, and was found to be similar to the safety and effectiveness of ALDURAZYME in pediatric patients 6 to 18 years, and adults.