

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤

生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

エラプレース 点滴静注液 6mg

elaprase[™]

(idursulfase-rhu)

イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

ジェンザイム・ジャパン株式会社

【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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

【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（「重要な基本的注意」の項参照）

本剤の使用により副作用が認められた場合、または本剤使用中・使用後に妊娠した症例があった場合には、できるだけ速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡下さい。

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

医薬情報担当者連絡先：TEL. 03-3230-8281 FAX. 03-3230-8398

genzyme

ジェンザイム・ジャパン株式会社
〒102-0073 東京都千代田区九段北四丁目2番1号

2007年10月作成 EL100A

製造販売元 ジェンザイム・ジャパン株式会社

…………… はじめに ……………

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)] はムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ、Hunter 症候群とも呼ばれる) の治療を目的として、米国TKT (Trans Karyotic Therapies, Inc)、現Shire Human Genetic Therapies, Inc (英国) で開発された酵素補充療法剤です。

ムコ多糖症Ⅱ型はイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) の欠損または酵素活性の低下によって引き起こされるリソソーム病でX連鎖性劣性遺伝形式をとります。この酵素はデルマトン硫酸およびヘパラン硫酸と呼ばれる2種のGAG (ムコ多糖) を分解します。I2Sの欠損又は不足により、このGAGが進行性に蓄積し、精神発達の遅延、舌の肥大、異常顔貌、難聴、歯列異常、拘束性肺疾患、肝脾腫大、心臓弁膜症、関節可動域の制限、骨格変形および高度の低身長のほか、重度の気道閉塞が発現し、さらに肺機能低下および睡眠時無呼吸が引き起こされ、QOLの低下も問題となってきます。患者は一般に20代から30代で死亡し、最も多い死因は呼吸不全や心不全です。

イデュルスルファーゼは、ヒト細胞株において遺伝子組換え技術により製造され、内在性のヒトI2Sと同じアミノ酸配列を有しています。本品は遺伝子組換え型I2Sであり、ムコ多糖症Ⅱ型患者の治療薬として開発されました。

エラプレース点滴静注液6mgは、米国では2006年7月、欧州では2007年1月に、承認を取得しています。本邦においては、患者数が非常に少ないこと、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、日本人患者4名を含む海外臨床試験データを基に承認申請を行い、2007年10月に製造承認を取得しました。

本解説は、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

…………… 目 次 ……………

はじめに……………	1
効能・効果……………	3
効能・効果に関連する使用上の注意……………	3
用法・用量……………	3
用法・用量に関連する使用上の注意……………	3
警 告 ……………	5
禁 忌 (次の患者には投与しないこと) ……………	5
使用上の注意……………	7
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) ……………	7
2. 重要な基本的注意……………	9
3. 副作用……………	13
(1) 重大な副作用 ……………	17
(2) その他の副作用 ……………	17
4. 高齢者への投与……………	19
5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与……………	19
6. 小児への投与……………	19
7. 適用上の注意……………	21
8. その他の注意……………	21

効能・効果

ムコ多糖症Ⅱ型

効能・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。

用法・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・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。
〔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。〔重要な基本的注意〕、〔適用上の注意〕および〔取扱い上の注意〕の項参照

解説

⇒ 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）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（以下、第Ⅱ/Ⅲ相試験）を行い、本剤0.5mg/kgを毎週および隔週、並びにプラセボのいずれかが53週間投与されました。その結果、有効性の主要評価〔6分間歩行試験（6MWT）および%FVCの2つの指標の合計スコア〕において、本剤の毎週投与はプラセボ投与と比較して統計的に有意に優れていました（ $p=0.0049$ ）。日本人患者の臨床薬理、有効性および安全性は外国人患者と比較して特に著しい差がなかったことから、本邦における効能・効果を「ムコ多糖症Ⅱ型」と設定しました。

⇒ 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およ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、本剤の添付文書の「効能・効果」の欄に効能・効果に関連する使用上の注意として、「中枢神経系症状に対する有効性は認められていない」を記載しました。

⇒ 海外においてムコ多糖症Ⅱ型患者（日本人4例を含む）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験で、本剤0.5 mg/kgの毎週投与はプラセボ投与と比較して統計的に有意に優れていたこと、日本人と外国人患者で臨床的に意義のある差はなかったことより、本剤の用法・用量については、海外臨床試験で設定した臨床至適用量の「1回体重1kgあたり0.5 mgを週1回点滴静脈内投与する」と設定しました。

⇒ (1)(2) 海外の添付文書を参考に設定しました。

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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

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（「重要な基本的注意」の項参照）

解説

- ⇒ (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ことから、注意喚起しました。
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」としての報告は受けていませんが、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、呼吸器または心血管の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%）の投与時に発現しました。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ませんでした。
- ⇒ (2) ムコ多糖症Ⅱ型患者は主に筋骨格病変により進行性の拘束性肺疾患を発症し、さらに口腔咽頭および呼吸器へのGAGの付着による重度の気道閉塞を合併します。海外における臨床試験では、3例が呼吸器系に関連する有害事象の発現後に死亡しました。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ましたが、重症な呼吸器不全また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、設定しました。

- ⇒ 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です。たん白部分のアミノ酸組成は、ヒトの体内で産生されるイズロン酸-2-スルファターゼと同じですが、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ます。海外における臨床試験では、「アナフィラキシーショック」の報告またはIgE抗体陽性被験者の報告はありませんが、本剤はたん白製剤であり、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、禁忌としました。
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、禁忌としました。

使用上の注意

1. 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（「重要な基本的注意」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に設定しました。
なお、過敏症発現に関する注意事項としては、「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」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、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、投与は慎重に行ってください。

使用上の注意

2. 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。

(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。

(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、投与速度の減速または投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤または抗炎症剤等）、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。

(4) 重症な呼吸不全また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

⇒ (1) 現在まで「アナフィラキシーショック」の報告およびIgE抗体陽性例は報告されていませんが、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%）の投与時に発現しました。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、重要な基本的事項に設定しました。

⇒ (2) 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、処置により回復しましたが、その24時間以降にも、アナフィラキシー様反応の症状および兆候が発現しました。初回に発現したアナフィラキシー様反応が重度または難治性の場合には、観察期間を延長することが望ましいため、設定しました。

⇒ (3) 海外での臨床試験において、本剤投与によりinfusion associated reactionが発現したため、infusion associated reactionが発現した際の一般的対応方法について記載しました。

⇒ (4) 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の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できません。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、infusion associated reaction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を喚起しました。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ます。

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(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。

(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、骨髄、結合組織、心臓およ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

⇒ (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抗体が認められました。したがって定期的にIgG抗体検査を行うことが望ましいため、設定しました。

なお、IgG抗体陽性患者におけるinfusion associated reaction発現の状況については、臨床成績の項に次のとおり記載しました。

【臨床成績】

(2) 海外におけるプラセボ対照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。

*プラセボ対照試験で死亡した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。

⇒ (6) 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おり、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）が使用されています。

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ます。さらに、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ます。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ありません。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ますが、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れます。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ました。

使用上の注意

3. 副作用

日本人4名を含む外国における第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

海外での主要な臨床試験における副作用発現状況についての概要を記載しました[†]。なお、器官別大分類で認められた副作用を以下に表形式で示します。

[†]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。

	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							
感染症および寄生虫症	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)
血液およびリンパ系障害	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
代謝および栄養障害	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)

*承認外用法・用量

(つづく)

解説

(つづく)

	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						
耳および迷路障害	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)
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、胸郭および縦隔障害	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

*承認外用法・用量

(つづく)

使用上の注意

3. 副作用

(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			
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
皮膚および皮下組織障害	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)
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
筋骨格系および結合組織障害	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)
顎痛	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(1.1)
腎および尿路障害	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
生殖系および乳房障害	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)
全身障害および投与局所様態	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)

*承認外用法・用量

(つづく)

解説

(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			
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
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、中毒および処置合併症	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)

*承認外用法・用量

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

使用上の注意

3. 副作用

(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と関連する反応）：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。（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（毎週投与群）において報告された副作用

	5%以上	5%未満
血液およびリンパ系		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
耳および迷路		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、胸郭および縦隔	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
皮膚および皮下組織	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
筋骨格系および結合組織		関節痛、筋痛、筋痙攣、頸部痛、背部痛、骨痛
腎および尿路		遺尿、夜間頻尿
全身障害および投与局所	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

⇒ (1) 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、発作等が発現する可能性があることから注意喚起しました。

⇒ (2) 海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験において本剤の毎週投与群に認められた副作用を記載しました。

使用上の注意

4. 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）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(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（妊婦におけ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）。

6. 小児への投与

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）。

解説

⇒ 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、また高齢者における使用経験がないため、本剤を高齢者に使用する場合は、副作用発現に特に注意し、慎重に投与してください。

⇒ 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、注意喚起の記載を行いました。

⇒ 5歳未満の小児へ本剤を投与した臨床試験の成績がなく、市販後においても5歳未満の小児に対する使用経験が少ないことから、本剤を慎重に投与していただくために記載しました。

使用上の注意

7. 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。

(3) 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	

8. 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

⇒ (1) 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ました。

⇒ (2) 本剤は無菌製剤のため一回限りの使用としてください。

⇒ (3) ①「用法・用量に関連する使用上の注意」をご参照ください。
②本剤の性状は、無色澄明又はわずかに乳白色の液です。調製前に変色又は異物などが認められた場合は使用しないでください。

⇒ (4) 本剤による有害事象としてinfusion associated reactionが認められています。Infusion associated reaction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、infusion associated reaction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ります。

⇒ ムコ多糖症Ⅱ型はX連鎖性劣性遺伝疾患であり、主に男性の疾患ですが、稀に女性患者も報告されています。しかし、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ました。