

2021年1月改訂(第1版)

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}遺伝子組換えムコ多糖症IVA型治療剤
ビミジム[®]点滴静注液5mg
Vimizim[®] Intravenous Infusion 5mg
エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1. 1 Infusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー反応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、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8. 1、11. 1. 1 参照]
1. 2 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により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。[9. 1. 1 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8. 1、8. 2 参照]

本剤の使用により副作用が認められた場合、又は本剤使用中あるいは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ください。

目 次

はじめに	1
1. 警 告	2
2. 禁 忌	2
4. 効能又は効果	4
6. 用法及び用量	4
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	10
9.1 合併症・既往歴等のある患者	10
9.2 腎機能障害患者	10
9.3 肝機能障害患者	10
9.5 妊婦	12
9.6 授乳婦	12
9.7 小児等	12
9.8 高齢者	12
11. 副作用	14
11.1 重大な副作用	14
11.2 その他の副作用	16
14. 適用上の注意	18
■ 補足資料	20
1. 臨床成績	20
2. CTCAE v4.0-JCOG 2013年4月9日版(抜粋)	21

はじめに

ビミジム点滴静注液 5 mg（一般名 エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）：以下、本剤）は、ムコ多糖症 IVA 型（モルキオ A 症候群、MPS IVA）治療剤であり、酵素補充療法（ERT）製剤です。

本剤は BioMarin Pharmaceutical 社により開発され、国際共同治験等が実施されて、米国で 2014 年 2 月 14 日に世界で初めて承認されました。続いて EU、カナダ、オーストラリア、ブラジルでも承認され、本邦においては、BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社が、2014 年 12 月 26 日に製造販売承認を取得しました。

承認の用法及び用量は、「通常、エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 2 mg を週 1 回、点滴静注する。」です。

本邦においては承認条件により製造販売後の全投与症例における使用成績調査を 9 年間の長期に渡り実施する予定です。また海外においても市販後にグローバル長期レジストリー試験を計画しています。

本冊子では、国内外の臨床試験に基づき、ご使用に際しての注意事項を各項目に沿って解説しました。つきましては本剤のご使用に際しご精読いただき、適正使用にご留意いただきたくお願い申し上げます。

なお、本剤のご使用にあたり、添付文書、適正使用ガイド、製品情報概要、インタビューフォームもご参照いただきますようお願い申し上げます。

添付文書の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

1. 警 告

1. 警告

1. 1 Infusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー反応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、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8. 1、11. 1. 1 参照]
1. 2 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により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。[9. 1. 1 参照]

2. 禁 忌（次の患者には投与しないこと）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8. 1、8. 2 参照]

■ 解説 ■

1. VIMIZIMはたん白質製剤であり、一般的に過敏症を誘発する可能性がある。Infusion Reaction (IR)は、治験担当医師による治験薬投与との関連に関する評価にかかわらず、投与開始後及び投与終了後翌日までに発現する全ての有害事象として広く定義した。重篤なIRが重篤な有害事象(SAE) (広範なアナフィラキシー反応アルゴリズムSMQ及び広範な血管浮腫SMQを使用して特定した)として報告され、臨床試験で観察されており、この中にはアナフィラキシー、過敏症及び嘔吐が含まれていた。IRの最もよく見られる症状(VIMIZIM投与患者の10%以上で発現しており、プラセボ投与と比較して5%以上多い)は頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。被験者3例がVIMIZIM投与中に過敏症SAE(広範なアナフィラキシー反応アルゴリズムSMQ及び広範な血管浮腫SMQを利用して特定した)を発現したことが報告されている。したがって、「警告」及び「重要な基本的注意」の項には臨床試験でのアナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応の経験に関する文言が含まれており、重度のアレルギー性過敏症反応の推奨管理及び予防法が記載される。

IRの管理として、投与速度を下げる、一時的に投与を中断する又は抗ヒスタミン剤(場合により解熱剤又はコルチコステロイドを併用)を追加投与することを反応の重症度に基づいて実施する必要がある。重度のIRが発生した場合には、直ちにVIMIZIMの静脈内投与を中止し、適切な治療を開始する必要がある。重度の反応が確認された後のVIMIZIMの再投与は慎重に実施し、担当医が十分に観察する必要がある。

急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により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旨の注意喚起を記載した。

2. VIMIZIMはたん白質製剤であるため、アナフィラキシー反応及び過敏症を含む重度のアレルギー性反応が予測される。

アナフィラキシー反応及び重度の過敏症が海外の試験に参加した被験者で認められており、日本人患者も含まれていた。アナフィラキシーショックの報告はなかったが、症状の管理ができないような、生命を脅かす又は重度のアナフィラキシー反応(アナフィラキシーショック)が起こる可能性があるため、本項では、本剤又はその成分に対してアナフィラキシーショックの既往がある患者は禁忌とすることを勧告する文言を設定した。

しかしながら、一般的な過敏症の反応は含まず、これらの患者に対する代替となる治療選択肢がないことを考えると、再投与については症例毎に決定する必要がある。

4. 効能又は効果

ムコ多糖症 IVA 型

6. 用法及び用量

通常、エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1 kg あたり 2 mg を週1回、点滴静注する。

■ 解説 ■

4. 臨床第3相継続投与試験(MOR-005)で週1回投与を受けたコホートの被験者では、VIMIZIMをさらに24週間投与すると、6分間歩行試験(6MWT)及び3分間階段昇段試験(3MSCT)の継続的改善又はさらなる数値的な持久力の改善及び尿中ケラタン硫酸(KS)の継続的減少が認められた。

ムコ多糖症IVA型では病因、有病率及び臨床経過は人種を問わず一貫している。臨床第3相ピボタル試験(MOR-004)には日本人被験者6例が含まれていたが、日本人患者においても6MWT、3MSCT及び努力性肺活量(FVC)に対する同様の効果が認められた。臨床第3相継続試験(MOR-005)では日本人患者においても日本人以外の患者と同様に有効性は維持された。

以上の結果に基づき、VIMIZIMはMPS IVA患者に有効であるとの結論に基づき、適応症を「ムコ多糖症IVA型」と設定した。

6. 臨床第3相試験(MOR-004)はベースライン時の平均6MWT距離が30 m以上325 m以下である5歳以上の被験者を対象として、VIMIZIMの2 mg/kg週1回投与と2 mg/kg隔週投与の有効性及び安全性を評価することを目的としてデザインされた。そして、週1回投与レジメンはプラセボ投与と比較して6MWTにおいて統計学的に有意で臨床的に意義のある差及び許容可能な安全性プロファイルを示したこと、並びに隔週投与レジメンではプラセボ投与と識別できるほどの治療効果が見られなかったこのMOR-004試験の結果に基づいて、MPS IVA患者に対する推奨用量は2 mg/kg/週と設定した。

MOR-004試験に登録した日本人被験者6例に関して得られた有効性及び安全性データは、他の人種(被験者集団の65%超は白人であった)で得られた結果と同程度であった。被験者集団が小規模であったため、日本人被験者では追加試験も実施不可能と考えられた。また、既存の結果から、白人で認められたものと異なる有効性及び安全性の結果が得られる可能性は低いと考えられる。したがって、海外で推奨された用法及び用量と同じ用法及び用量を選択した。

以上のように、推奨する用法及び用量が適切に設定されていると考えられる。推奨する用法及び用量は「通常、エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1 kgあたり2 mgを週1回、点滴静注する。」である。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 1 日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。下表を参考に投与速度は患者の状態を確認しながら徐々に上げ、注入ポンプを用いて本剤 2 mg/kg を約 4 時間以上 (25kg 未満 : 3.6 時間以上、25kg 以上 : 4.3 時間以上) かけて静注すること。[8. 1、8. 2、14. 2. 1、14. 2. 3 参照]

体重範囲	薬液総量	投与開始～15分	15～30分	30～45分	45～60分	60～75分	75～90分	90分以降
25 kg未満	100 mL	3 mL/時	6 mL/時	12 mL/時	18 mL/時	24 mL/時	30 mL/時	36 mL/時
25 kg以上	250 mL	6 mL/時	12 mL/時	24 mL/時	36 mL/時	48 mL/時	60 mL/時	72 mL/時

7. 2 本剤の投与により infusion reaction (頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、腹痛等) が発現することがある。これらの症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始 30～60 分前に前投与すること。[11. 1. 1、17. 1. 1、17. 1. 2 参照]

■ 解説 ■

7.1 VIMIZIM がたん白質製剤であるために、一般的に、過敏症を含む Infusion Reaction (IR) の発現が予測される。推奨される投与速度及び希釈法はこれらの過敏症の軽減を管理するために必要であると考えられ、臨床試験で評価された条件に従って選択した。

7.2 VIMIZIM がたん白質製剤であるために、通常、過敏症を含む IR の発現が予測される。これらの反応を軽減させるために、抗ヒスタミン剤又は解熱剤の前投与により過敏症をさらに軽減させることが海外で実施された臨床試験で評価されている。

8. 重要な基本的注意

8. 1 本剤はたん白質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、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。[1. 1、2. 7. 1、9. 1. 2、11. 1. 1 参照]

8. 2 Infusion reaction が、本剤の投与中又は投与終了翌日までに発現することがある。臨床試験で認められた主な症状は頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。Infusion reaction が発現した場合には、その重症度により、投与速度を下げるか、投与を一旦中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与）や緊急処置を行うこと。また、重度の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。[2.、7. 1、11. 1. 1 参照]

8. 3 脊髄/頸髄圧迫はムコ多糖症 IVA 型患者に認められる重度の合併症であるため、脊髄/頸髄圧迫の徴候や症状（背部痛、圧迫レベル以下の四肢麻痺、尿失禁、便失禁等）を観察し、適切な処置を行うこと。

8. 4 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的のエロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。[17. 1. 1、17. 1. 2 参照]

■ 解説 ■

- 8.1 VIMIZIM はたん白質製剤であり、一般的に過敏症を引き起こす可能性を有し、アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応が海外の臨床試験で報告されている。症状を軽減する、あるいは過敏症反応の発現を防ぐために、「用法及び用量に関する注意」に記載したように投与速度の調節を推奨する。過敏症の既往歴を有する患者に対しては、「用法及び用量に関する注意」に記載したとおり、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で前投与し、本剤を慎重に投与する。
- 8.2 Infusion Reaction (IR) は、投与開始後から投与終了の翌日までに発生した反応として定義した。臨床試験で VIMIZIM を投与した患者に最も多く見られた副作用が IR である。IR にはアレルギー反応も含まれる。臨床試験では重篤な IR が認められており、その中には、アナフィラキシー反応、過敏症、嘔吐が含まれていた。主に確認された (VIMIZIM を投与した患者の 10% 以上に認められ、プラセボ群と比較した場合の発現率が 5% 以上高い) IR の症状は、頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。IR はおおむね軽度又は中等度であり、発生頻度は治療開始から最初の 12 週間で高く、時間経過とともに低下する傾向にあった。IR が認められた患者に対するその後の投与は投与速度を下げて継続し、抗ヒスタミン剤を追加予防投与することで管理するとともに、反応がさらに重度の場合はコルチコステロイドを追加して予防投与した。VIMIZIM による IR の可能性があるため、本剤の投与前には抗ヒスタミン剤(場合により解熱剤を併用)を投与する必要がある。IR の管理は反応の重症度に基づいて実施する必要があり、その中には、投与速度を下げる又は一時的な投与中断、若しくは抗ヒスタミン剤、解熱剤、及び/又はコルチコステロイドの追加投与、又はその両方を行うことも含まれる。重度の IR が確認された場合は直ちに VIMIZIM の投与を中止し、適切な治療を行う。重度の反応が認められた後は、VIMIZIM の再投与について治療の有益性及び危険性を考慮すること。
- 8.3 脊髄/頸髄圧迫 (SCC) は MPS IVA の重篤な合併症であることが知られており、この疾患の自然経過の一部として発症することがある。臨床試験では VIMIZIM 投与群にもプラセボ投与群にも SCC が認められたが、VIMIZIM 治療関連とはみなされなかった。MPS IVA 患者に対しては SCC の徴候又は症状(背部痛、圧迫レベル以下の四肢麻痺、尿失禁、便失禁など)について観察し、適切な治療を行うこと。
- 8.4 臨床試験で VIMIZIM を投与された患者では、日本人 6 例を含む全例で、持続性の抗エロスルファアゼアルファ抗体の産生が認められた。また、大部分の被験者では、本剤とカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体との結合に対して阻害能を示す中和抗体も発現していた。現在までに得られている本剤の曝露期間では、母集団又は本剤を投与された 6 例の日本人において抗体価が高くなっても有効性の低下は認められず、過敏症反応に対する明らかな影響も確認されていない。抗体形成の発生率が高いこと、データベースが限られている(また、曝露期間も短い)ことから、長期使用の確認のため抗体検査を定期的実施することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者

過敏症反応によって症状の急性増悪が起こる可能性がある。投与前及び投与中は患者の状態を観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、投与日を遅らせることを考慮すること。[1. 2、11. 1. 1 参照]

9. 1. 2 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[8. 1 参照]

9. 1. 3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9. 2 腎機能障害患者

9. 2. 1 腎機能に高度な障害のある患者

当該患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 肝機能に高度な障害のある患者

当該患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

■ 解説 ■

- 9.1 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により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旨の注意喚起を記載した。また、患者の状態によっては観察を継続し、投与日を遅らせることも考慮する旨も記載した。
- 9.2 海外の臨床試験では、重篤な疾患又は症状を併発している患者は試験から除外された。これらの患者で入手可能な使用経験データはない。したがって、遺伝子組換えたん白質製剤は腎臓では広範には代謝されないものの、重度な腎機能障害の患者には注意が必要である。
- 9.3 海外の臨床試験では、重篤な疾患又は症状を併発している患者は試験から除外された。これらの患者で入手可能な使用経験データはない。したがって、遺伝子組換えたん白質製剤は肝臓では広範には代謝されないものの、重度な肝機能障害の患者には注意が必要である。

9. 5 妊婦

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

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で乳汁中への移行が報告されているが、ヒト母乳中への移行は不明である。

9. 7 小児等

5 歳未満の小児を対象とした安全性及び有効性を検討した国内臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

副作用の発現に注意すること。生理機能が低下していることが多い。

■ 解説 ■

- 9.5 妊婦への VIMIZIM 投与の経験はない。したがって、本剤の妊婦への投与は、治療の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ実施すること。ラット及びウサギを用いて、ヒト用量の最大 10 倍を投与した非臨床生殖試験が実施されており、VIMIZIM による生殖能の阻害又は胎児に対する毒性所見は見られなかったことが明らかになっている。
- 9.6 授乳婦に関するデータは得られていない。動物を用いた生殖試験で入手可能なデータから、VIMIZIM の乳汁中への移行が示されている。
- 9.7 5 歳未満(9 カ月以上 5 歳未満)の小児患者 15 例を対象に VIMIZIM 2 mg/kg を週 1 回投与する非盲検試験の成績において、安全性に関する結果は 5~57 歳の患者において見られた結果と一貫性が見られ、特に注意すべき事象は見られなかった。しかし、これら 5 歳未満の小児に対する投与経験は限られている。
- 9.8 高齢患者への投与経験は非常に限られている(60 歳以上の患者への投与経験はなし)ため、患者を注意して観察し、慎重に投与することが必要である。

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 重篤な infusion reaction（本剤投与中又は投与終了翌日までに発現する反応）

（5.4%）：

重篤な infusion reaction として、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。[1. 1、7. 2、8. 1、8. 2、9. 1. 1 参照]

■ 解説 ■

- 11.1 被験者 3 例において、VIMIZIM の投与中に過敏症 SAE(広範なアナフィラキシー反応アルゴリズム SMQ 及び広範な血管浮腫 SMQ を使用して特定)の発現が報告されていることから、アナフィラキシー及び重度アレルギー反応について本項で言及する。MOR-004 試験における日本人被験者 6 例全員で AE が報告されたが、重度のものではなく、重篤とみなされるものもなかった。
- 臨床試験で VIMIZIM を投与した患者に最も多く見られた副作用は IR である。IR にはアレルギー反応も含まれている。臨床試験では重篤な IR が認められており、その中には、アナフィラキシー反応、過敏症及び嘔吐が含まれていた。最も多く見られた(VIMIZIM を投与した患者の 10%以上)に認められ、プラセボと比較した場合の発生率が 5%以上高い)IR の症状は、頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。IR はおおむね軽度又は中等度であり、発生頻度は治療開始から最初の 12 週間で高く、時間経過とともに低下する傾向にあった。IR が認められた患者に対するその後の投与は、投与速度を下げた継続し、抗ヒスタミン剤を予防投与することで管理するとともに、反応がさらに重度の場合はコルチコステロイドを予防的に追加投与した。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
免疫系障害		過敏症
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、悪寒、疲労	
神経系障害	頭痛	めまい
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、腹痛、 上部腹痛、口腔咽頭痛	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難

■ 解説 ■

11.2 BioMarin 社では重層的なアプローチを用いて、無作為化二重盲検プラセボ対照試験(MOR-004)のデータに基づき、副作用を特定した。以下に示す方法を用いて、副作用(ADR)の一覧を確定した。これらは、有害事象の発現と VIMIZIM の使用との間に因果関係ありと判断できる何らかの根拠のある有害事象である。

・ BioMarin 社は MOR-004 試験の治験総括報告書の表 14.3.1.2.3 のデータを用いて、2 mg/kg/週投与群での発現率がプラセボ群よりも 5%以上高かった有害事象の評価を行った。臨床試験に参加した患者数が少なかったことから、5%の差をカットオフ値として選択した。この手法は副作用の可能性のある事象を全て捕捉するのに十分な感度を有すると考えられた。

・ これらの事象は BioMarin 社の知見及び本剤の臨床使用経験を用いて、薬剤との間に合理的かつ臨床的に意義のある関連があるか否かを評価した。基礎疾患に起因することが分かっている事象は除外した。以上のことから、表に記載した事象のみを採用した。これらの頻度は、MOR-004 試験及び MOR-005 試験において、一貫して本剤 2 mg/kg/週投与を受けた患者集団の MOR-005 試験で 72 週まで投与された試験成績に基づいて記載した(表 1)。

表 1：その他の副作用として記載した事象の発生頻度
解析対象集団：安全性解析対象集団(MOR-004 及び MOR-005(第 72 週まで)
本剤 2 mg/kg/週投与を受けた患者集団)

事象名	発生頻度(58例)
腹痛	7 (12.1%)
上部腹痛	9 (15.5%)
悪寒	10 (17.2%)
下痢	8 (13.8%)
めまい	3 (5.2%)
呼吸困難	4 (6.9%)
疲労	9 (15.5%)
頭痛	17 (29.3%)
過敏症	2 (3.4%)
悪心	19 (32.8%)
口腔咽頭痛	6 (10.3%)
発熱	25 (43.1%)
嘔吐	22 (37.9%)

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 他の薬剤との混合は避けること。
14. 1. 2 各バイアルは一回限りの使用とすること。
14. 1. 3 本剤は保存剤を使用していないので、希釈後は直ちに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～ 8 °Cで最長24時間保存できるが、その後24時間以内に投与を終了すること。
14. 1. 4 バイアルの残液は施設の手順に従って廃棄すること。

14. 2 薬剤調製方法に関する注意

14. 2. 1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数（小数点以下は切り上げる）を決定する。
 - ・ 患者あたりの投与量 (mg) =患者の体重 (kg) × 2 mg/kg (体重あたりの投与量)
 - ・ 本剤の必要量 (mL) =患者あたりの投与量 (mg) /1 mg/mL (本剤の濃度)
 - ・ 必要なバイアル数=本剤の必要量 (mL) / 5 mL (1 バイアルの容量)[7. 1 参照]
14. 2. 2 バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。
14. 2. 3 下記に従い患者の体重に基づき薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液バッグを準備する。
 - ・ 患者の体重が25kg未満の場合には、薬液総量は100mLとする。
 - ・ 患者の体重が25kg以上の場合には、薬液総量は250mLとする。[7. 1 参照]
14. 2. 4 本剤はたん白質製剤のため、わずかな凝集（半透明の繊維状）を認めることがある。また、本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに白濁した液である。調製前に目視にて各バイアルを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。
14. 2. 5 “14. 2. 1” で算出した本剤の必要量と等量を日局生理食塩液バッグから抜き取って廃棄する。
14. 2. 6 “14. 2. 1” で算出した本剤の必要量を、バイアルからゆっくり抜き取り、“14. 2. 5” の日局生理食塩液バッグに本剤をゆっくりと注入し、攪拌はしないこと。
14. 2. 7 穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。振盪は避けること。

14. 3 薬剤投与時の注意

14. 3. 1 たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2μmインラインフィルター付き輸液セットを用いて本剤を投与すること。
14. 3. 2 他の薬剤と同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

■ 解説 ■

14. 他の注射剤と混合した際の相溶性を裏付ける入手可能なデータがないために、他の注射剤と混合しないことという使用上の注意を本項に記載する。

本剤は注射用の無菌製剤であり、防腐剤を含んでいないため、本剤は1回限りの使用とし、残った薬液は使用してはならないので、再使用を避けるためこの注意項目を記載した。

この注意項目は未使用薬液の再使用を避けるために記載した。

調製及び投与の方法を本項に詳細に記載する。投与速度については「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載した。

補足資料

1. 臨床成績

(1) 第三相国際共同臨床試験

5～57歳のムコ多糖症 IVA 型患者 176 例 [プラセボ群 59 例、本剤 2 mg/kg/週投与群 58 例(日本人：2 例)、本剤 2 mg/kg/隔週投与群 59 例(日本人：4 例)] を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。全患者が抗ヒスタミン剤の前投与を受け、必要に応じて解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤等の前投与を受けた。本剤 24 週後の 6 分間歩行試験の歩行距離について、本剤 2 mg/kg/週投与ではプラセボに対し有意な増加が認められた。

評価項目		プラセボ群 (n=59)	本剤2 mg/kg/週群 (n=58)
6分間歩行試験の 歩行距離 (m)	ベースライン	211.9±69.9	203.9±76.3
	投与24週時	225.4±83.2	243.3±83.5
	変化量	13.5±50.6	36.5±58.5
	群間差*	--	22.5 [4.0, 40.9]
3分間階段昇段試験の 昇段数 (段/min)	ベースライン	30.0±14.1	29.6±16.4 (n=58)
	投与24週時	33.6±18.4	34.9±18.4 (n=57)
	変化量	3.6±8.5	4.8±8.1 (n=57)
	群間差*	--	1.1 [-2.1, 4.4]
尿中ケラタン硫酸濃度 (µg/mg)	ベースライン	25.7±15.09 (n=58)	26.9±14.11 (n=58)
	投与24週時	24.3±13.45 (n=56)	14.2±8.38 (n=54)
	変化率	-4.4±27.03 (n=55)	-45.1±19.9 (n=54)
	群間差*	--	-40.7 [-49.0, -32.4]
最大換気量 (L/min)	ベースライン	34.8±27.3 (n=51)	28.3±16.6 (n=52)
	投与24週時	34.1±28.7 (n=54)	29.0±14.4 (n=54)
	変化率	2.4±20.7 (n=50)	10.8±25.6 (n=49)
	群間差*	--	10.3 [-1.8, 22.4]

平均値±標準偏差、調整済み平均値[95%信頼区間]

*共分散分析に基づき推定

本剤 2 mg/kg/週投与群において、第 24 週までに 58 例中 57 例(98.3%)に抗エロスルファーゼ アルファ抗体が認められ、中和抗体も 58 例中 57 例(98.3%)に認められた。また、本薬の IgE 抗体は 58 例中 5 例(8.6%)に認められた。

本剤 2 mg/kg/週群では 58 例中 42 例に副作用が認められた。2 mg/kg/週群で認められた主な副作用は、発熱 19 例 (32.8%)、嘔吐 18 例 (31.0%)、頭痛 15 例 (25.9%) 及び悪心 14 例 (24.1%) であった。Infusion reaction は 38 例 (65.5%) に認められた。

日本人患者 6 例 (2 mg/kg/週群 2 例、2 mg/kg 隔週投与群 4 例) では、6 例中 6 例に副作用が認められた。副作用の内訳は、上腹部痛、悪心、嘔吐、疲労、発熱及び頭痛であった。Infusion reaction は 6 例に認められた。(承認時) [7. 2、8. 4、17. 1. 2 参照]

(2) 長期投与試験

(1)の試験を完了し参加同意の得られた 173 例の患者に継続試験が行われた。(1)の試験で本剤群に割り付けられた被験者は、(1)の試験の用法・用量を継続することとされ、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 2 mg/kg/週又は本剤 2 mg/kg/隔週投与とされた。本剤 2 mg/kg/週投与群における 6 分間歩行試験の歩行距離のベースラインから第 72 週までの変化量は 30.1 [95%信頼区間 12.6, 47.6] m であり、有効性が維持された。本剤 2 mg/kg/週群において、第 24 週から第 72 週の間新たに 1 例に本薬の IgE 抗体が認められた。

本剤 2 mg/kg/週群では 56 例中 51 例に副作用が認められた。2 mg/kg/週群で認められた主な副作用は、発熱 27 例 (48.2%)、嘔吐 24 例 (42.0%)、頭痛 21 例 (37.5%) 及び悪心 20 例 (35.7%) であった。Infusion reaction は 56 例 (100.0%) に認められた。

日本人患者 6 例 (2 mg/kg/週群 2 例、2 mg/kg 隔週投与群 4 例) では、6 例中 6 例に副作用が認められた。副作用の内訳は、発熱、頭痛、疲労、悪心、蕁麻疹、嘔吐、咳、下痢、発疹、呼吸困難、アナフィラキシー反応及びアレルギー反応であった。Infusion reaction は 6 例に認められた。[7. 2、8. 4、17. 1. 1 参照]

2. CTCAE v4.0-JCOG

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療 (例：抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液) には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	遷延 (例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
注：薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応					
アレルギー反応	一過性の潮紅または皮疹；< 38℃ (100.4°F) の薬剤熱；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療 (例：抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤) には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	遷延 (例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症 (例：腎障害, 肺浸潤) により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
注：抗原物質への暴露により生じる局所あるいは全身の有害反応					
アナフィラキシー	—	—	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣；非経口的治療を要する；アレルギーによる浮腫/血管性浮腫；血圧低下	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
注：肥満細胞からのヒスタミンやヒスタミン様物質の放出により引き起こされる急性炎症反応を特徴とする過剰な免疫反応。臨床的には、呼吸困難、めまい、血圧低下、チアノーゼ、意識消失を呈し、死に至ることもある					

2013 年 4 月 9 日版 (抜粋)

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

2021 年 1 月作成 VM-006B
APAC/VIM/0075