

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2018（一部2019年更新版）に準拠

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	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
------------------------	--

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル(5 mL)中の含量： 有効成分：エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え） 5 mg
一般名	和名：エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：Elosulfase Alfa (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 販売年月日：2015年4月23日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 メディカルインフォメーション 〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号 JR 新宿ミライナタワー TEL: 03-4578-0638 https://www.bmrn.co.jp/

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I

Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

略語表	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	10
I. 概要に関する項目		7. 調製法及び溶解後の安定性	10
1. 開発の経緯	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
2. 製品の治療学的特性	3	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	3	10. 容器・包装	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(2) 包装	10
(1) 承認条件	4	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(4) 容器の材質	10
6. RMP の概要	4	11. 別途提供される資材類	10
II. 名称に関する項目		12. その他	10
1. 販売名	5	V. 治療に関する項目	
(1) 和名	5	1. 効能又は効果	11
(2) 洋名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(3) 名称の由来	5	3. 用法及び用量	11
2. 一般名	5	(1) 用法及び用量の解説	11
(1) 和名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(2) 洋名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(3) ステム	5	5. 臨床成績	12
3. 構造式又は示性式	5	(1) 臨床データパッケージ	12
4. 分子式及び分子量	7	(2) 臨床薬理試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	7	(3) 用量反応探索試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	(4) 検証的試験	15
III. 有効成分に関する項目		1) 有効性検証試験	15
1. 物理化学的性質	8	2) 安全性試験	17
(1) 外観・性状	8	(5) 患者・病態別試験	17
(2) 溶解性	8	(6) 治療的使用	18
(3) 吸湿性	8	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調 査）、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	8	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	18
(5) 酸塩基解離定数	8	(7) その他	18
(6) 分配係数	8		
(7) その他の主な示性値	8		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8		
IV. 製剤に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 剤形	9	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
(1) 剤形の区別	9	2. 薬理作用	19
(2) 製剤の外観及び性状	9	(1) 作用部位・作用機序	19
(3) 識別コード	9	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(4) 製剤の物性	9	(3) 作用発現時間・持続時間	19
(5) その他	9	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 製剤の組成	9	1. 血中濃度の推移	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	9	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(2) 電解質等の濃度	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(3) 熱量	9	(3) 中毒域	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	(4) 食事・併用薬の影響	21
4. 力価	9	2. 薬物速度論的パラメータ	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	(1) 解析方法	21

(2) 吸収速度定数	21	12. その他の注意	33
(3) 消失速度定数	21	(1) 臨床使用に基づく情報	33
(4) クリアランス	21	(2) 非臨床試験に基づく情報	33
(5) 分布容積	21		
(6) その他	22	IX. 非臨床試験に関する項目	
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22	1. 薬理試験	34
(1) 解析方法	22	(1) 薬効薬理試験	34
(2) パラメータ変動要因	22	(2) 安全性薬理試験	34
4. 吸収	22	(3) その他の薬理試験	34
5. 分布	22	2. 毒性試験	35
(1) 血液－脳関門通過性	22	(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 血液－胎盤関門通過性	22	(2) 反復投与毒性試験	35
(3) 乳汁への移行性	22	(3) 遺伝毒性試験	36
(4) 髄液への移行性	22	(4) がん原性試験	36
(5) その他の組織への移行性	22	(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 血漿蛋白結合率	22	(6) 局所刺激性試験	37
6. 代謝	22	(7) その他の特殊毒性	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	23	X. 管理的事項に関する項目	
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	23	1. 規制区分	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	2. 有効期間	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	23	3. 包装状態での貯法	38
7. 排泄	23	4. 取扱い上の注意	38
8. トランスポーターに関する情報	23	5. 患者向け資材	38
9. 透析等による除去率	23	6. 同一成分・同効薬	38
10. 特定の背景を有する患者	23	7. 国際誕生年月日	38
11. その他	23	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		9. 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	38
1. 警告内容とその理由	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
2. 禁忌内容とその理由	24	11. 再審査期間	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25	12. 投薬期間制限に関する情報	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25	13. 各種コード	39
5. 重要な基本的注意とその理由	25	14. 保険給付上の注意	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26	XI. 文献	
(1) 合併症・既往歴等のある患者	26	1. 引用文献	40
(2) 腎機能障害患者	27	2. その他の参考文献	40
(3) 肝機能障害患者	27	XII. 参考資料	
(4) 生殖能を有する者	27	1. 主な外国での発売（承認）状況	41
(5) 妊婦	27	2. 海外における臨床支援情報	41
(6) 授乳婦	28	XIII. 備考	
(7) 小児等	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	42
(8) 高齢者	28	(1) 粉砕	42
7. 相互作用	28	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	42
(1) 併用禁忌とその理由	28	2. その他の関連資料	42
(2) 併用注意とその理由	28		
8. 副作用	28		
(1) 重大な副作用と初期症状	29		
(2) その他の副作用	29		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32		
10. 過量投与	32		
11. 適用上の注意	32		

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビミジム点滴静注液（ビミジム）は BioMarin Pharmaceutical Inc.（以下、BioMarin 社）が開発した遺伝子組換え型のヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（rhGALNS）であり、アミノ酸配列及び N-結合型糖鎖付加部位に関して、天然で生成されるヒトライソゾーム酵素と同一の組成である。

1929 年、Morquio¹⁾と Brailsford²⁾は家族性軟骨発育不全症の一病型を個別に報告した。一般的にモルキオ症候群と呼ばれる本疾患は、グリコサミノグリカン（GAG、以前はムコ多糖類として知られていた）の一種であるケラタン硫酸を患者の尿中に認めることからムコ多糖症 IV 型（MPS IV）として分類される。MPS IV には、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）が欠損する MPS IVA と β -ガラクトシダーゼが欠損する MPS IVB がある。

本剤の効能・効果である MPS IVA には、現在、有効な承認薬は存在せず、疼痛や感染症に対する対症療法や矯正手術が行われているが、矯正手術は頻繁な施術が必要であり成功率にバラツキがある。MPS IVA の治療法の一つである骨髄移植（BMT）は、適合ドナーの不足から一般的に適用できるものではなく、生着不全や移植片対宿主病により罹患率や死亡率を上昇させるリスクを伴う。現時点において MPS IVA そのものの予防、治療又は治癒を目的とした薬物はない。

本剤の非臨床研究は 2007 年より開始され、薬理作用、薬物動態及び毒性が *in vitro* 試験 5 試験及び *in vivo* 試験 11 試験で検討された。MPS IVA 患者由来のヒト線維芽細胞における K_{uptake} 値は約 2.5 nM、細胞内半減期 ($t_{1/2}$) は 5～7 日であった。これらのヒト細胞を用いた *in vitro* 試験で得られた細胞内半減期は、臨床第 3 相試験で用いた隔週及び週 1 回投与方法を決定する一つの根拠となった。マウスを用いた分布試験において、ビミジムの分布を共焦点顕微鏡により観察したところ、MPS IVA の標的組織である成長板、肝臓及び心臓弁のライソゾーム区画への分布が確認された。ラットでの反復投与毒性試験での主な毒性所見はアナフィラキシー反応であり、3 回目の投与後にはこれらの所見が全ての用量群で観察された。その後のビミジム投与では、ジフェンヒドラミン（DPH）の前投与によりアナフィラキシー反応は概ね抑制された。一般状態などのパラメータにはビミジムに関連した変化は認められず、投与部位反応も観察されなかった。中和抗体を含む抗ビミジム抗体が検出された。ラットでの無毒性量（NOAEL）は 20 mg/kg/週であった。サルでの反復投与毒性試験ではアナフィラキシー反応及びその他の異常所見は認められなかった。サルでの NOAEL は 20 mg/kg/週であった。非臨床研究の結果、ビミジムの有効性及び安全性が確認され、第 1/2 相臨床試験の用量は 0.1～2.0 mg/kg 毎週が適切であると考えられた。

ビミジムは 2012 年 12 月に「ムコ多糖症 IVA 型」を予定適応として希少疾病用医薬品に指定された。国内患者数は推定で 27 人である。

本剤の臨床開発は 2009 年より開始され、本邦での製造販売承認申請には 6 本の国内外臨床試験が含まれた。これら 6 試験には合計 235 例の患者が組込まれ、投与期間は、174 例が 25 週間以上、86 例が 48 週間以上であった。日本人患者としては臨床第 3 相国際共同試験（MOR-004）及びその継続試験（MOR-005）に 6 例が参加した。MOR-004 試験では 5～57 歳の MPS IVA 被験者 176 例に、二重盲検にてビミジム（2.0 mg/kg）又はプラセボを隔週若しくは週 1 回、24 週間投与した。その結果、週 1 回投与群ではプラセボ群よりも有意に優れた有効性が認められたが、隔週投与では明確な治療効果は見られなかった。この結果に基づき、MPS IVA 患者に対する申請用量を 2.0 mg/kg 毎週に決定した。また、日本人被験者 6 例から得られた有効性及び安全性の成績は白人被験者の結果と同様であった。

以上の結果をもって、BioMarin 社は 2014 年 3 月 26 日に本剤の製造販売承認申請を行い、2014 年 12 月 26 日に承認を取得した。なお、本剤は 2014 年 2 月 14 日に FDA より、及び 2014 年 4 月 28 日に欧州医薬品庁（EMA）より承認を取得している。

2. 製品の治療学的特性

(1) エロスルファーズ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される遺伝子組換えヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり、ムコ多糖症 IVA 型の治療に用いる酵素補充療法剤である。ヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (rhGALNS) の遺伝子組換え体は、アミノ酸配列及び N-結合型糖鎖付加部位において天然に存在するヒトライソゾーム酵素と同一の組成を有する。ビミジムは、外因性 GALNS を補充することによりライソゾーム内に取り込まれグリコサミノグリカン [GAG] (ケラタン硫酸 [KS] 及びコンドロイチン 6 硫酸 [C6S]) の異化を亢進することを目的としている。

(8, 20 頁)

(2) 通常、エロスルファーズ 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。本剤の投与は注入ポンプを用いて約 4 時間以上かける。

(12 頁)

(3) 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。

(16～17 頁)

(4) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした臨床第 3 相国際共同試験 (MOR-004) (5～57 歳) において、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 associated reaction は 38 例 (65.5%) に認められた。

(17 頁)

(5) 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。

(26 頁)

(6) 重大な副作用として重篤な 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%) があらわれることがある。主な副作用 (10%以上) として、発熱、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、上部腹痛、口腔咽頭痛が報告されている。
添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	医療従事者に対する資料(適正使用ガイド)の情報提供 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「ムコ多糖症 IVA 型」を予定効能・効果として 2012 年 12 月に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号: 第 295 号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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、再審査期間中の全投与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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
アナフィラキシー反応及び重度のアレルギーマニフェストを含む Infusion Associated Reaction (IAR)	抗エロスルファールファ抗体産生の影響	低年齢児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期使用における有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床成績 ・市販直後調査 ・使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験 ・使用成績調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者に対する資料(適正使用ガイド)の情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビミジム点滴静注液 5 mg

(2) 洋名

Vimizim Intravenous Infusion 5mg

(3) 名称の由来

遺伝子組換えヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エロスルファアーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Elosulfase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

elosulfase alfa (INN)

(3) ステム

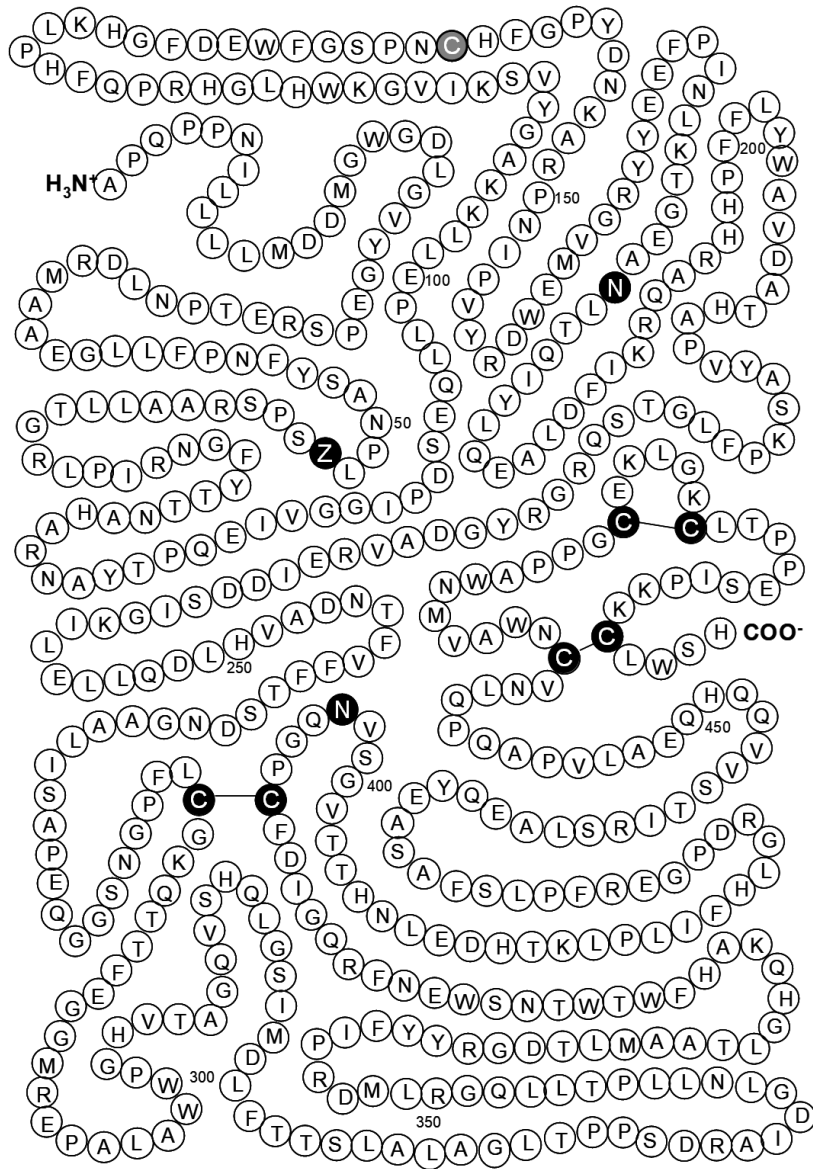
-ase（酵素）

3. 構造式又は示性式

496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質である。（図 II-1）



C-C：ジスルフィド結合



記号： ○ 遊離システイン ● ジスルフィド結合中のシステイン ○ ホルミルグリシン ● N-グリコシル化部位

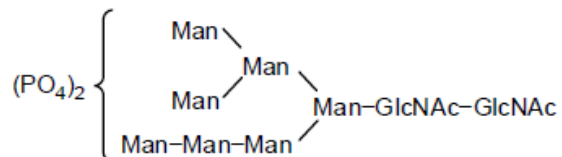
図 II-1. エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）の一次アミノ酸配列及び重要なアミノ酸残基の概略図

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

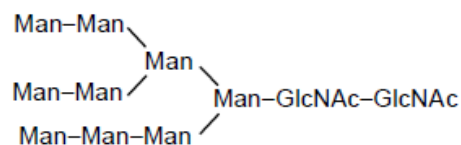
C53：ホルミルグリシン； N178, N397：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：

N178



N397



4. 分子式及び分子量

C₅₀₂₀H₇₅₇₂N₁₃₆₄O₁₄₂₀S₃₂：110,776.28（たん白質部分、二量体）

C₂₅₁₀H₃₇₈₆N₆₈₂O₇₁₀S₁₆：55,388.14（単量体）

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名（本質）：エロスルファーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。エロスルファーゼ アルファは、496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BMN 110

原 薬：rhGALNS

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液

(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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

280 nm 付近に極大吸収を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、性状、総たん白質含量、生物活性等について検討した結果、変化は認められていない。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

定量法

総たん白質含量（UV 吸光光度法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形の区別：注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0~5.8

浸透圧比：270~330 mOsM （生理食塩液：308 mOsM）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル（5 mL）中にエロスルファージェ アルファ（遺伝子組換え）を 5 mg 含有

成分		1 バイアル(5 mL)中の含量
有効成分	エロスルファージェ アルファ（遺伝子組換え） ^{注1)}	5 mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	13.6 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	34.5 mg
	L-アルギニン塩酸塩	31.6 mg
	ソルビトール	100 mg
	ポリソルベート 20	0.5 mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

表 IV-1. 製剤の安定性データ

製剤	安定性データ (ヵ月)			有効期間 (ヵ月) 2~8°C
	長期保存試験 5 ± 3°C	加速試験 25 ± 2°C 60 ± 5%RH	苛酷試験 40 ± 2°C 75 ± 5%RH	
市販用製剤 (臨床第3相試験用ロットを含む)	36	6	6	36

試験項目：性状、比活性、糖鎖構造確認、細胞取り込み、たん白質濃度、完全長たん白質の割合、浸透圧、pH、RP-HPLC、SEC-HPLC

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

日局生理食塩液にて希釈すること。

他の薬剤等との混合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ビミジム点滴静注液 5 mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル	外箱	容器	栓	圧着シール
	紙	ホウケイ酸ガラス	ブチルゴム	アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ムコ多糖症 IVA 型

(解説)

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、本剤をさらに 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、本剤は 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。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

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、本剤の 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。

4. 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	25 kg 未満	25 kg 以上
薬液総量	100 mL	250 mL
投与開始～15 分	3 mL/時	6 mL/時
15～30 分	6 mL/時	12 mL/時
30～45 分	12 mL/時	24 mL/時
45～60 分	18 mL/時	36 mL/時
60～75 分	24 mL/時	48 mL/時
75～90 分	30 mL/時	60 mL/時
90 分以降	36 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 本剤は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 本剤は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た条件により推奨されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の製造販売承認申請資料として 6 試験の臨床試験を含めた。効能効果及び用法用量を支持するデータの評価資料は無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相 MOR-004 試験及びその長期継続試験 (MOR-005 試験) 並びに第 1/2 相 MOR-002 試験、参考資料は MOR-002 試験の長期継続試験 (MOR-100 試験) 及び第 2 相試験 (MOR-007 及び MOR-008 試験) とされた。

表 V-1. 臨床試験一覧（承認申請時）

試験名	試験デザイン	実施国・地域	主要目的	用量	治療期間	被験者
MOR-004 (評価資料)	第3相無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポルトガル、カタール、サウジアラビア、大韓民国、台湾、オランダ、英国及び米国	ムコ多糖症 (MPS) IV 型患者に、ビミジムを 2.0 mg/kg 毎週又は 2.0 mg/kg 隔週 (qow) の用量で投与し、持久力向上効果をプラセボと比較して評価する (持久力向上効果は 6 分間歩行試験 (6MWT) の歩行距離のベースライン時から第 24 週までの変化量を測定した)	プラセボ、 ビミジム 2.0 mg/kg 毎週、 又は BMN 110 2.0 mg/kg 隔週	24 週間	162 例 (計画) 177 例 (無作為化) 175 例 (完了) 日本人 6 例
MOR-005 (評価資料)	MOR-004 試験の継続試験	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポルトガル、カタール、サウジアラビア、大韓民国、台湾、オランダ、ノルウェー、トルコ、英国及び米国	MPS IVA 患者を対象に、ビミジムを 2.0 mg/kg 毎週又は 2.0 mg/kg 隔週の用量で投与し、長期投与の安全性及び有効性を評価する	BMN 110 2.0 mg/kg 毎週、 又は BMN 110 2.0 mg/kg 隔週	240 週間	175 例 (計画) 173 例 (登録) 172 例 (完了 [パート 1]) 日本人 6 例
MOR-002 (評価資料)	第 1/2 相多施設共同非盲検用量漸増試験	英国 (20 例)	MPS IVA と診断された患者にビミジムを毎週 1 回漸増投与し、安全性を評価する	0.1 mg/kg 毎週から 1.0 mg/kg 毎週、2.0 mg/kg 毎週と漸増する。 第 36 週後： 1.0 mg/kg 毎週の用量で投与継続することが可能	84 週 (36 週 + 36 週/48 週 [継続試験] ; 完了)	20 例 (計画) 20 例 (登録) 18 例 (完了)
MOR-100 (参考資料)	MOR-002 の非盲検継続試験	英国 (17 例)	ムコ多糖症 (MPS) IVA 型患者に、ビミジム 2.0 mg/kg を毎週 1 回投与し、長期投与の安全性及び有効性を評価する	2.0 mg/kg 毎週	240 週	100 例 (計画) 17 例 (登録) 17 例 (投与継続)
MOR-007 (参考資料)	第 2 相非盲検多施設共同試験	イタリア、英国及び米国	5 歳未満の MPS IVA 患者に、ビミジム 2.0 mg/kg 毎週を 52 週間投与し、安全性及び忍容性を評価する	2.0 mg/kg 毎週	208 週 (52 週 + 156 週 [継続試験])	15 例 (計画) 15 例 (登録) 15 例 (投与継続)
MOR-008 (参考資料)	第 2 相無作為化二重盲検多施設共同試験	カナダ、ドイツ、英国及び米国	ビミジムを 2.0 mg/kg 毎週及び 4.0 mg/kg 毎週の用量で 27 週間投与し、安全性を評価する	2.0 mg/kg 毎週及び 4.0 mg/kg 毎週	157 週 (27 週 + 130 週 [継続試験])	25 例 (計画) 25 例 (登録) 25 例 (投与継続)

MOR-007 のデータは中間解析の治験総括報告書に基づく（データカットオフは 2012 年 9 月 28 日）。

(2) 臨床薬理試験

臨床データパッケージの6臨床試験中、薬物動態（PK）の結果は2試験（MOR-004及びMOR-002）で、PD特性については5試験（MOR-004、MOR-005、MOR-002、MOR-100及びMOR-007）で、免疫原性についてはすべての試験で検討した。

表V-2. 免疫原性、PK、PDを評価した臨床試験

臨床試験	相	PK	免疫原性評価 ^a	PDマーカー評価
MOR-002	第1/2相	あり	TAb、NAb、IgE	尿中・血漿中KS
MOR-100	第1/2相継続	なし	TAb、NAb、IgE	尿中KS
MOR-004	第3相	あり	TAb、NAb、IgE	尿中KS
MOR-005	第3相継続	あり ^b	TAb、NAb、IgE	尿中KS
MOR-007	第2相	なし	TAb、IgE	尿中・血漿中KS ^c
MOR-008 ^d	第2相	あり	TAb、NAb、IgE	尿中・血漿中KS

IgE=免疫グロブリンE、KS=ケラタン硫酸、NAb=中和抗体、PD=薬力学、PK=薬物動態、TAAb=総抗体

MOR-007のデータは中間解析の治験総括報告書に基づく（データカットオフは2012年9月28日）。

^a 本製造販売承認申請のためのデータカットオフ時点でMOR-007及びMOR-008の入手できた免疫原性データが限られていたため、免疫原性については完了した試験（MOR-004及びMOR-002）並びに対応する継続試験（それぞれMOR-005及びMOR-100）で収集したデータを中心に評価した。

^b PK評価は日本人被験者6例でのみ行い、製造販売承認申請のためのデータカットオフ時点では結果は入手できていなかった。

^c 製造販売承認申請のためのデータカットオフ時点では本試験の血漿KSデータは入手できていなかった。

^d 製造販売承認申請のためのデータカットオフ時点では本試験のPK及びPDデータは入手できていなかった。

1. 免疫原性

本剤を投与した被験者では普遍的に抗ビミジム抗体が生じ、総抗ビミジム抗体（TAAb）価レベルが投与期間全体にわたって維持されていた。本剤のカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-M6PR）への結合を阻害する中和抗体（NAb）はすべての試験を通じて投与被験者で検出された（MOR-007では小児被験者の血液量に制限があるため評価していない）。すべての試験を通じ、最大10%の被験者で抗ビミジムIgEが陽性であった。

2. 尿中ケラタン硫酸（KS）

尿中KSは本剤の投与開始後速やかに減少し、この減少は各試験でデータカットオフ日までの全期間を通じて維持された（MOR-004/005では24～48週間、MOR-007では26週間及びMOR-002/100では156週間）。この結果は、本剤が蓄積したKSを分解することを一貫して示すものであった。

3. 薬物動態（PK）

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照

(3) 用量反応探索試験

無作為化並行用量反応試験 (MOR-002 試験) (海外データ)

MOR-002 試験 (第 1/2 相多施設共同非盲検用量漸増試験 : n=20) では、本剤を 0.1 mg/kg 毎週から 1.0 mg/kg 毎週、2.0 mg/kg 毎週と漸増して用量-反応関係を検討した。その結果、尿中 KS 減少、6 分間歩行試験 (6MWT) 及び 3 分間階段昇段試験 (3MSCT) に用量依存性の増加を認めた。本試験のデザインにはプラセボ対照が含まれておらず、用量漸増試験であったため用量依存性作用の明確な評価はできなかったが、PK、PD (尿中 KS) 及び予備的有効性 (6MWT、3MSCT 及び最大換気量) データから、本剤の 2.0 mg/kg 毎週の投与期間中が最も有効性が高いことが示唆された。

表 V-3. MPS IVA 患者での本剤の用量-反応関係 (MOR-002 試験)

投与量	週	尿中 KS 変化率 (%)	6MWT 変化量 (メートル)	3MSCT 変化量 (段/分)	MVV 変化率 (%)
0.1 mg/kg 毎週	12	-23.2 (19, 19.04)	-20.7 (19, 85.95)	0.3 (19, 14.07)	9.9 (14, 21.29)
1.0 mg/kg 毎週	24	-27.9 (18, 17.92)	16.3 (17, 71.74)	6.1 (17, 8.66)	11.0 (13, 21.48)
2.0 mg/kg 毎週	36	-40.6 (18, 20.16)	13.8 (17, 63.25)	7.8 (17, 13.69)	10.5 (14, 17.43)

6MWT : 6 分間歩行試験、3MSCT : 3 分間階段昇段試験、MVV : 最大換気量

SD=標準偏差

注 : 結果は平均 (n, SD) で示した。n は被験者数である

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相国際共同二重盲検比較試験 (ピボタル MOR-004 試験) (海外データ)

5~57 歳のムコ多糖症 IV A 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。

表 V-4. 国際共同二重盲検比較試験の成績

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
	投与24 週時	225.4 ± 83.2
	変化量	13.5 ± 50.6
	群間差*	--
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
	投与24 週時	33.6 ± 18.4
	変化量	3.6 ± 8.5
	群間差*	--
尿中ケラタン硫酸濃度 (µg/mg)	ベースライン	25.7 ± 15.09 (n=58)
	投与24 週時	24.3 ± 13.45 (n=56)
	変化率	-4.4 ± 27.03 (n=55)
	群間差*	--
最大換気量 (L/min)	ベースライン	34.8 ± 27.3 (n=51)
	投与24 週時	34.1 ± 28.7 (n=54)
	変化率	2.4 ± 20.7 (n=50)
	群間差*	--

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

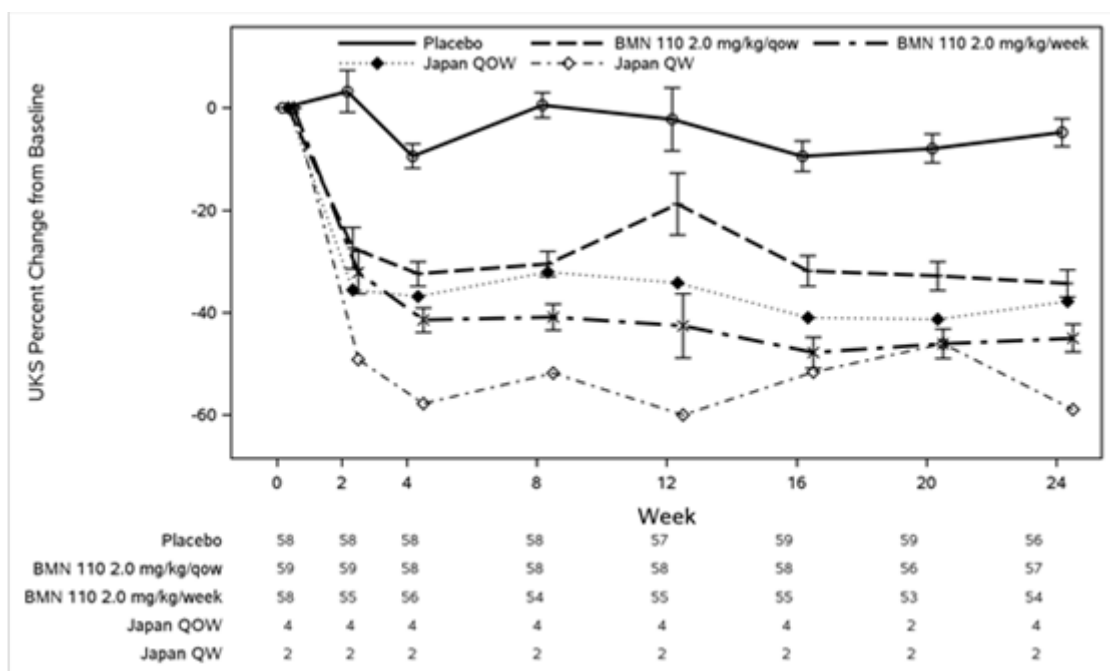
¶ : P<0.05 で有意差あり

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ズ 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)³⁾

いずれの本剤投与群においても本剤の投与により、尿中 KS の速やかかつ持続的な減少が認められた。プラセボ群と比較した時の第 24 週時点でのビミジムによる推定治療効果は 2.0 mg/kg 毎週投与群が -40.7% (CI₉₅: -49.0, -32.4; p < 0.0001)、2.0 mg/kg 隔週投与群が -30.2% (CI₉₅: -38.5, -22.0; p < 0.0001) であった。ベースライン時と比べて、第 24 週時点では日本人被験者 6 例全例で尿中 KS が減少し、第 36 週時点でも試験を継続している日本人被験者 5 例全例で減少していた。



qow : 隔週 ; uKS : 尿中ケラタン硫酸
 エラーバーはベースライン時からの変化 (最小二乗平均) の標準誤差を表す。

図 V-1. MOR-004 における正規化した尿中ケラタン硫酸のモデルベースの平均変化率

2) 安全性試験

国際共同長期投与試験 (MOR-004 試験の継続) (海外データ)

上記 MOR-004 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。MOR-004 試験で本剤群に割り付けられた被験者は、MOR-004 試験の用法・用量を継続することとし、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/隔週投与とした。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 m [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 (42.9%)、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。⁴⁾

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

承認条件として「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、再審査期間中の全投与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。」が付されているため、再審査期間中に全例調査を予定している。

(7) その他

該当資料なし

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

N-アセチルガラクトサミン 6-スルファターゼ (ライソゾーム酵素)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ムコ多糖症 IVA 型はライソゾーム酵素である N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (GALNS) の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。GALNS 活性が低下することにより、グリコサミノグリカン (ケラタン硫酸及びコンドロイチン-6-硫酸等) が蓄積し、骨格形成不全、筋骨格障害又は呼吸機能不全を呈する。本剤は GALNS に高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を付加させた糖たん白質であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体を介してライソゾーム内に取り込まれ、ライソゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカン (KS 及び C6S) の異化を亢進し、蓄積を減少させる⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro 薬理試験

MPS IVA のヒト線維芽細胞株におけるビミジムの細胞取り込み及び細胞内半減期を調査し、MPS IVA のヒト軟骨細胞におけるビミジムの薬理活性を確認した。その結果、本細胞株での K_{uptake} (細胞培養におけるビミジム細胞内含有量の半飽和濃度) の算定値は約 2.5 nM、細胞内における $t_{1/2}$ は約 5 日から 7 日であった。

MPS IVA の 2 症例の腸骨稜から分離した MPS IVA のヒト軟骨細胞についても、ビミジムの細胞取り込みとその後のライソゾーム区画への輸送を確認した。その結果、MPS IVA のヒト軟骨細胞とビミジムの混合培養すると、ビミジムが取り込まれ、ライソゾーム区画中で GALNS が活性化した。以上のことから、MPS IVA のヒト線維芽細胞株を用いた試験によってビミジムの細胞取り込み及びライソゾームへの輸送が確認された。

ビミジムとの混合培養後のケラタン硫酸の細胞内クリアランスについては、免疫蛍光法及びキャピラリー電気泳動法を用いて確認した。細胞外ケラタン硫酸はビミジムとの混合培養による影響を受けなかったことから、ビミジムの活性は、必要な酸性 pH 環境が提供されるライソゾーム区画に限られることが確認された。すなわち、ビミジムは生理的 pH 下で酵素活性を失う⁶⁾ことが確認された。

MPS IVA のヒト軟骨細胞とビミジムの混合培養することによって、正常軟骨細胞の遺伝子発現プロファイルが回復した。軟骨形成系列のマスター転写因子である Sox9、II 型及び X 型コラーゲン並びにアグリカンなどを含め、軟骨の腫瘍マーカーの産生増加が認められた。ビミジムとの混合培養により、I 型コラーゲンの異常発現の減少が示された。以上のことから、MPS IVA のヒト軟骨細胞とビミジムの混合培養することによって、GALNS 活性が正常化され、ライソゾーム中に蓄積されたケラタン硫酸が除去されて、軟骨細胞の間葉系分化及び軟骨細胞機能に關与する主要遺伝子の発現が回復した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

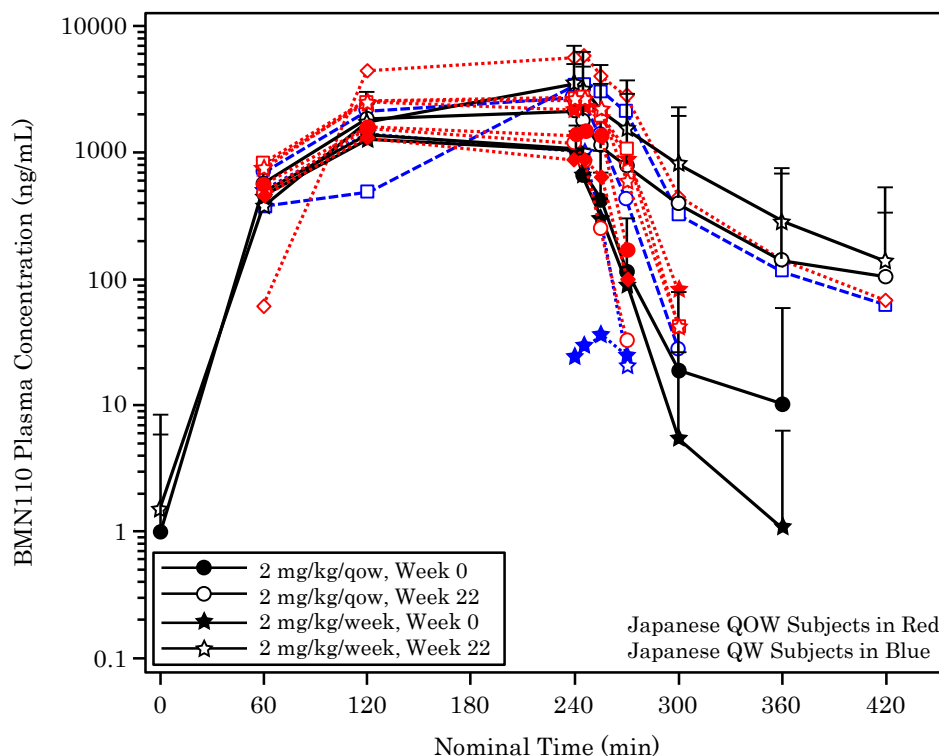
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (MOR-004 試験) (外国人のデータ)

5~41 歳のムコ多糖症 IV A 型患者 23 例 (日本人: 2 例) に本剤 2 mg/kg/週を約 4 時間かけて静注したときの投与開始日及び第 22 週における薬物動態パラメータを表 VII-1 に、本薬の経時的平均血漿中濃度を図 VII-1 に示した。

表 VII-1. 薬物動態パラメータ: 本剤 2 mg/kg/週を約 4 時間かけて静注

薬物動態パラメータ	投与開始日 (単回投与)	第 22 週 (反復投与)
AUC _{0-t} (min· µg/mL)	238 ± 100 (n=22)	577 ± 416 (n=22)
C _{max} (µg/mL)	1.49 ± 0.534 (n=22)	4.04 ± 3.24 (n=22)
T _{max} (min)	172 ± 75.3 (n=22)	202 ± 90.8 (n=22)
CL (mL/min/kg)	10.0 ± 3.73 (n=15)	7.08 ± 13.0 (n=20)
Vd _{ss} (mL/kg)	396 ± 316 (n=14)	650 ± 1842 (n=20)
t _{1/2} (min)	7.52 ± 5.48 (n=15)	35.9 ± 21.5 (n=20)

平均値±標準偏差



qow=隔週投与

図 VII-1. 本薬の経時的平均血漿中濃度 (MOR-004 試験)

日本人被験者 6 例のデータの個別の解析では主な PK パラメータ (C_{max} 及び AUC) 及びこれらの PK パラメータの被験者間変動 (SD により評価) は全 PK 集団に類似していた。第 22 週時の PK 集団における C_{max} の平均値 \pm SD は 2.0 mg/kg 隔週投与の被験者 (n=23) で 2616 ± 2702.1 ng/mL であり、2.0 mg/kg 毎週投与の被験者 (n=22) で 4036 ± 3237.1 ng/mL であった。これに相当する第 22 週時の日本人被験者の C_{max} の平均値 \pm SD はそれぞれ 3057.5 ± 1852.1 ng/mL (n=4) 及び 1773.1 ± 2456.3 ng/mL (n=2) であった。PK 集団における AUC_{0-t} の平均値 \pm SD は 2.0 mg/kg 隔週で投与を受けていた被験者 (n=23) で 411687 ± 420279.7 min*ng/mL であり、2.0 mg/kg 毎週投与の被験者 (n=22) で 577371 ± 416316.6 min*ng/mL であった。これに相当する日本人被験者の AUC_{0-t} の平均値 \pm SD はそれぞれ 458315.0 ± 298775.7 min*ng/mL (n=4) 及び 411430.0 ± 578001.8 min*ng/mL (n=2) であった。これらの結果から、日本人被験者におけるビミジムの代謝及び排泄は全体の PK 解析集団と同様であることが示唆された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス (外国人のデータ)

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

本剤 2 mg/kg/週を約 4 時間かけて静注した時のクリアランス (CL) は単回投与時で 10.0 ± 3.73 mL/min/kg、反復投与時 (第 22 週) で 7.08 ± 13.0 mL/min/kg であった。

(5) 分布容積 (外国人のデータ)

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

本剤 2 mg/kg/週を約 4 時間かけて静注した時の分布容積 (Vd) は単回投与時で 396 ± 316 mL/kg、反復投与時 (第 22 週) で 650 ± 1842 mL/kg であったことから、本薬が細胞内にまで分布していることが示唆された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当しない

5. 分 布

(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

マウスに蛍光標識したビミジム（10 mg/kg）を反復静脈内投与したとき、大腿骨の成長板、心臓の僧帽弁、肝臓の類洞細胞及びクッパー細胞等において蛍光が認められた。僧帽弁では蛍光はライソゾーム区画中に認められた⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

本薬は、高分子たん白質製剤であること、ペプチドの加水分解によって活性代謝物ではないと考えられるアミノ酸に異化され、排泄は尿排泄ではなく、ペプチドの加水分解を介して行われると予想されることから、特別な代謝試験は実施しなかった。

(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（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

本薬は、高分子たん白質製剤であること、ペプチドの加水分解によって活性代謝物ではないと考えられるアミノ酸に異化され、排泄は尿排泄ではなく、ペプチドの加水分解を介して行われると予想されることから、特別な排泄試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

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]

（解説）

本剤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 (本剤投与患者の 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 例が本剤投与中に過敏症 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記述を加え、重度のアレルギー性過敏症反応の推奨管理及び予防法を記載した。

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など、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、直ちに本剤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本剤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. 禁忌内容とその理由

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）

本剤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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

本剤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があり、アナフィラキシー反応及び高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している。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こと。

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]

(解説)

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。臨床試験で本剤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、嘔吐があった。主に確認された（本剤を投与した患者の 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、抗ヒスタミン剤を予防的に追加投与することで防止するとともに、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する。

本剤による IR の発現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る。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などが含まれる。重度の IR が確認された場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。重度の反応が認められた後の本剤の再投与については、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。

(解説)

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現することがある。臨床試験では本剤投与群にもプラセボ投与群にも SCC が認められたが、本剤投与に関連する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 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にもエロスルファーゼ 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)

臨床試験で本剤を投与された患者では、日本人 6 例を含む全例で、持続性の抗ビミジム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内では、抗体価が高かった被験者（本剤を投与された 6 例の日本人患者を含む）において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なかった。臨床試験における抗体形成率が高いこと及び症例数が限られている（また、曝露期間も短い）ことから、長期使用時には抗体検査を定期的実施することが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

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。

(2) 腎機能障害患者

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。

(解説)

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。

(3) 肝機能障害患者

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)

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊婦への本剤投与の経験はない。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、ビミジム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。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

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、ビミジムの乳汁中への移行が示されている。

(7) 小児等

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。

(解説)

5歳未満(9カ月以上5歳未満)の小児患者15例を対象に本剤2mg/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、小児において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。

(8) 高齢者

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)

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。

7. 相互作用

薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施されていない。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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)

被験者 3 例において、本剤の投与中に過敏症 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記載した。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、重篤とみなされるあるいは重度のものもなかった。

臨床試験で本剤を投与した患者に最も多く見られた副作用は IR で、それにはアレルギー反応も含まれていた。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 (本剤を投与した患者の 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再投与は、投与速度を下げた後、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。

(2) その他の副作用

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)

BioMarin 社は重層的なアプローチを用いて、MOR-004 試験のデータ (毎週投与群) に基づき、副作用を特定した。これらは、本剤との因果関係が「あり」と判断された有害事象である。

- ・ BioMarin 社は MOR-004 試験のデータを用いて、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。
- ・ これらの事象は医師の評価、BioMarin 社の知見及び本剤の臨床使用経験に基づいて、本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。この際、基礎疾患に起因した事象は除外した。

この副作用プロファイルは MOR-004 及び 005 試験に参加した 6 例の日本人被験者でも共通して認められた。過敏症反応は日本人被験者 6 例中 2 例に発現したが、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

表 VIII-1 に示した事象は、3 例以上の被験者で認められ、治験責任医師によって「薬剤と関連あり」と判断されたものである。しかし、これらの事象は、これまでの項に記載した基準に基づき、BioMarin 社によって薬剤と関連はないと判定されたため、添付文書の一覧には副作用として含めていない。これらの事象は、基礎疾患に伴って起こることがわかっているか、あるいは副作用一覧表にすでに説明されているアナフィラキシー反応の症状である。治験責任医師によって「薬剤と関連あり」と判断されたこれらの事象を記載対象から除外した根拠を次の表に示す。

表 VIII-1. 治験責任医師によって「薬剤と関連あり」と判断されたが、添付文書に記載されなかった有害事象

有害事象	プラセボ群 (59 例)	ビミジム 2 mg/kg/隔週 (59 例)	ビミジム 2 mg/kg/週 (58 例)	事象を記載対象から除外した根拠
潮紅	0	1 (1.7%)	5 (8.6%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連での潮紅であれば起こり得ると考えられる。
そう痒症	1 (1.7%)	2 (3.4%)	4 (6.9%)	アナフィラキシー反応との関連でいえば、本事象は本剤と関連のある想定される事象の 1 つと考えられる。
激越	0	0	3 (5.2%)	本剤によって激越が起こることを説明できる生物学的に妥当な機序が見当たらない。
体温上昇	1 (1.7%)	0	3 (5.2%)	発熱は予測される事象であるため、本事象も起こり得ると考えられる。体温上昇は発熱よりも重症度が低いが同義語である。
胸部不快感	0	1 (1.7%)	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応との関連でいえば、胸部不快感は本剤と関連のある想定される事象の 1 つと考えられる。アナフィラキシー反応と関係なく、独立に発現する胸痛は本剤との関連はないと考える。
低血圧	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応との関連でいえば、本事象も起こり得ると考えられる。
発疹	2 (3.4%)	3 (5.1%)	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応との関連でいえば、本事象は本剤と関連のある、想定される事象の 1 つと考えられる。
咽喉刺激感	0	0	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応との関連でいえば、咽喉刺激感は想定される事象の 1 つと考えられる。アナフィラキシー反応と関係なく独立に発現する咽喉刺激感には、本剤との関連はないと考える。
蕁麻疹	0	3 (5.1%)	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連でいえば、本事象は本剤と関連のある想定される事象の 1 つと考えられる。

ある特定の MedDRA 基本語に属する有害事象が複数発現した被験者は、当該基本語について 1 回と計数した。

マッピングは MedDRA バージョン 15.0 に基づく。

表は MedDRA (医薬品規制用語集) の基本語別を示し、ビミジム 2 mg/kg/週投与群の列における発現率が高い順に記載した。

表 VIII-2 に BioMarin 社によって薬剤と関連がないと判定され、添付文書に記載しなかった有害事象と、判定の根拠を示す。

表 VIII-2. 薬剤と関連がないと判定され、添付文書に記載されなかった有害事象

有害事象	プラセボ群 (59例)	ビミジム 2 mg/kg/隔週 (59例)	ビミジム 2 mg/kg/週 (58例)	事象を記載対象から除外した根拠
中耳炎	4 (6.8%)	5 (8.5%)	9 (15.5%)	中耳炎は基礎疾患であるMPS IVAに伴って起こることが知られており、通常、細菌感染によって発症する。本事象を本剤と関連ありとする生物学的に妥当な説明付けはできない。
胃腸炎	4 (6.8%)	8 (13.6%)	7 (12.1%)	胃腸炎はウイルス、細菌又は寄生虫によって引き起こされる腸管内側の炎症であり、汚染された食物や水の摂取及び感染者との接触を通じて広がる。本事象の病因に基づいて判断すると、本剤が胃腸炎の発症に関与する可能性はない。
角膜混濁	1 (1.7%)	0	5 (8.6%)	本剤によって角膜混濁が起こることを説明できる生物学的に妥当な機序が見当たらない。角膜混濁はMPS IVAに伴って起こることが知られている。
耳感染	1 (1.7%)	2 (3.4%)	5 (8.6%)	耳感染は感染性微生物に起因する疾患であり、本剤と関連を有する可能性はない。
潮紅	0	1 (1.7%)	5 (8.6%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連での潮紅であれば起こり得ると考えられる。
頸部痛	0	3 (5.1%)	5 (8.6%)	本剤を発症因子と関係ありとみなせる生物学的に妥当な機序が見当たらない。疼痛はMPS IVAに伴って起こることが知られている。
注入部位疼痛	0	4 (6.8%)	4 (6.9%)	注入部位疼痛は点滴を受ける過程で引き起こされる結果であって、本剤との関連はない。
蕁麻疹	0	4 (6.8%)	4 (6.9%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連でいえば、本事象は本剤と関連のある、想定される事象の1つと考えられる。
激越	0	2 (3.4%)	3 (5.2%)	本剤によって激越が起こることを説明できる生物学的に妥当な機序が見当たらない。
胸部不快感	0	1 (1.7%)	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連でいえば、胸部不快感は本剤と関連のある想定される事象の1つと考えられる。アナフィラキシー反応と関係なく独立に発現する胸痛は本剤との関連はないと考える。
錯感覚	0	0	3 (5.2%)	本剤を発症因子と関係ありとみなせる生物学的に妥当な機序は見当たらない。錯感覚は、MPS IVAに付随して起こることが知られている脊髄圧迫と関連している可能性がある。
傾眠	0	0	3 (5.2%)	本剤を発症因子と関係ありとみなせる生物学的に妥当な機序は見当たらない。傾眠はMPS IVAに伴って起こることが知られている。
咽喉刺激感	0	0	3 (5.2%)	アナフィラキシー反応又は過敏症反応との関連でいえば、咽喉刺激感の本剤と関連のある事象とみなせる可能性がある。アナフィラキシー反応と関係なく独立に発現する咽喉刺激感には、本剤との関連はないと考える。

ある特定のMedDRA基本語に属する有害事象が複数発現した被験者は、当該基本語について1回と計数した。マッピングはMedDRAバージョン15.0に基づく。表はMedDRA（医薬品規制用語集）の基本語別に示し、ビミジム 2 mg/kg/週投与群の列における発現率が高い順に記載した。

以上のことから、添付文書の表に記載した事象のみを採用した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

MOR-004 試験及びその継続である MOR-005 試験において、一貫して本剤 2 mg/kg/週投与を 72 週まで受けた患者でのその他の副作用を表 VIII-3 に示す。

表 VIII-3. 本剤 2 mg/kg/週投与を 72 週まで受けた患者でのその他の副作用

大器官分類	事象名	発生頻度(58 例)
免疫系障害	過敏症	2 (3.4%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	発熱	25 (43.1%)
	悪寒	10 (17.2%)
	疲労	9 (15.5%)
神経系障害	頭痛	17 (29.3%)
	めまい	3 (5.2%)
胃腸障害	嘔吐	22 (37.9%)
	悪心	19 (32.8%)
	下痢	8 (13.8%)
	腹痛	7 (12.1%)
	上部腹痛	9 (15.5%)
	口腔咽頭痛	6 (10.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	4 (6.9%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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℃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)

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した。

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した。投与速度については「用法及び用量に関連する注意」に記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系

雌雄ラット（各群雌雄6匹）に溶媒、本薬1、6又は20 mg/kg を静脈内ボラス投与（約2分）にて単回投与した時の、中枢神経系への影響を Irwin 変法により検討した。その結果、投与前及び投与後0.25、2、6及び24時間のいずれの時点においても特記すべき臨床的徴候又は体重変動は認められなかった。

なお、ラットに本薬20 mg/kgを投与した時の血漿中薬物濃度の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）は354.4 g/mL及び10348 g・min/mLであり、ムコ多糖症IVA型患者への臨床推奨用量（2 mg/kg/週）投与時の約88倍及び18倍であった。

2) 呼吸器系

雄性ラット（各群8匹）に溶媒、本薬1、6又は20 mg/kgを静脈内ボラス投与（約2分）にて単回投与し呼吸器系への影響をプレチスモグラフィを用いて検討した。その結果、投与前、投与後0.5、1、2、4、6及び24時間のいずれの時点においても特記すべき臨床的徴候又は呼吸器パラメータの異常は認められなかった。

3) 心血管系

無麻酔下雄性サル（8頭）にラテン方格交差試験デザインに基づき、1、3、5、及び8日目に溶媒、本薬1、6又は20 mg/kgを4時間かけて持続静脈内投与し、投与開始の90分以上前から投与開始後7時間後まで連続して、7時間以降は投与終了24時間後まで毎時少なくとも15分間でデータを収集した。また、投与前及び投与8日後に本薬に対する抗体を測定した。その結果、血圧、心拍数及び心電図（PR間隔、QRS間隔、QT又はQTc間隔）の変化は認められなかった。本薬の総抗体価は検出限界以下であった。

なお、サルに本薬20 mg/kg投与した時の血漿中薬物濃度の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）は51.3 g/mL及び8610 g・min/mLであり、ムコ多糖症IVA型患者への臨床推奨用量を投した与時の曝露量の約13倍及び15倍であった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

本薬は、CI-M6PRを特異的な標的とする高分子たん白質であり、細胞に取り込まれたビミジムはそのオリゴ糖鎖の末端にあるマンノース-6-リン酸がカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-M6PR）に結合して活性部位であるライソゾームに内在し、マクロファージ、硝子軟骨及び他の結合組織を含む患部組織中でケラタン硫酸の異化作用を促進する。ビミジムの活性はライソゾーム中の酸性pHに依存しており、ライソゾーム区画以外では活性を生じない。以上のことから、治療標的以外ではビミジムの作用が生じないと考えられる。ラット及びサルを用いた反復投与慢性毒性試験では、標的

外の所見は認められなかった。

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

ビミジムの異化作用（通常のタンパク質の分解による）が他の薬剤又は疾患によって影響されるとは考えられない。ビミジムの血漿中 $t_{1/2}$ は 1.5 時間未満と短く、ペプチド加水分解によるビミジムの薬物代謝が他の薬剤に影響を及ぼす可能性は極めて低い。さらに、ライソゾームへの取込みを変化させるカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (CI-M6PR) の発現又は活性に影響する薬剤は今までのところ知られていない。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 1、6 又は 20 mg/kg を単回静脈内ボラス投与した。その結果、本薬投与による影響は認められず、概略の致死量はラットで 20 mg/kg 超と判断された。非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施しなかったが、本薬の急性毒性は、カニクイザルを用いた 28 日間（週 1 回）静脈内投与毒性試験及び幼若サルを用いた 52 週間（週 1 回）静脈内投与毒性試験で評価されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラット（26 週間投与）及びカニクイザル（28 日間及び 52 週間投与）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施され、いずれの試験においても毒性学的に問題となる所見は認められなかった。なお、ラット（26 週間）及びサル（52 週間）における無毒性量（ラット：20 mg/kg/週、サル：20 mg/kg/週）での曝露量（ AUC_{0-t} ）は、臨床推奨用量投与時と比較して、ラットで約 12 倍、サルで約 15 倍であった。

1) ラットを用いた 26 週間（週 1 回投与）静脈内投与毒性試験

雌雄 SD ラットに溶媒、ジフェンヒドラミン（以下、「DPH」）、本薬 1、6 又は 20 mg/kg を週 1 回、26 週間静脈内ボラス投与した。その結果、6 mg/kg/週群の雄で投与 15 日目に死亡（2/10 例）が認められ、本薬に対するアナフィラキシー様反応によるものと判断された。DPH 投与群と比べて本薬 1 mg/kg/週以上の群で、アナフィラキシー様反応（自発運動の低下、努力性呼吸、発赤、瞳孔散大）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）活性の増加、尿 pH の上昇、6 mg/kg/週以上の群で、尿量の増加、尿比重の減少等が認められた。本薬投与によるアナフィラキシー様反応は、異種（ヒト）タンパク質に対する反応と考えられ、その他の所見についても病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、20 mg/kg/週であった。

2) サルを用いた 28 日間（週 1 回投与）静脈内投与毒性試験

異なる製造工程で製造された本薬（第 I/II 相臨床試験製剤、第 III 相臨床試験製剤）を雌雄カニクイザルに、溶媒又は本薬 20 mg/kg を週 1 回、28 日間点滴静脈内投与した。その結果、第 I/II 相臨床試験製剤群で精巣重量の増加、第 III 相臨床試験製剤群で脳重量の減少が認められたが、一般

状態及び病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、これらの毒性学的意義は低いと判断した。

3) 幼若サルを用いた 52 週間（週 1 回投与）静脈内投与毒性試験

雌雄の幼若カニクイザルに溶媒、本薬 1、6 又は 20 mg/kg を週 1 回、52 週間点滴静脈内投与した。その結果、本薬投与により毒性学的に問題となる所見は認められなかった。無毒性量は、20 mg/kg/週であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

胚・胎児発生に関する試験では、本薬投与による催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。なお、胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：20 mg/kg/日、ウサギ：10 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-t} 又は C_{max}）は、臨床推奨用量投与時と比較して、ラットで約 39 倍、ウサギで約 3 倍であった。なお、ウサギでは胎盤通過性、ならびにラットでは乳汁移行性が示された。

1) ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

雌雄 SD ラットに、雄は交配 15 日前から剖検前日まで、雌は交配 15 日前から妊娠 20 日まで、溶媒、DPH、あるいは本薬 1、6 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内ボラス投与した。その結果、親動物では、雌で死亡（1 mg/kg/日：1/25 匹、6 mg/kg/日：1/25 匹、20 mg/kg/日：1/25 匹）が認められ、DPH 投与群と比べて 6 mg/kg/日以上以上の群の雄で体重減少、雌雄で自発運動の低下、脱水等が認められた。胎児では、DPH 投与群で吸収胚数及び着床後死亡率の増加、体重減少、外表異常（短肢、短指等）並びに骨格異常（足根骨の未骨化等）が認められたが、本薬投与群では DPH 投与群と比べて本薬投与に関連する所見は認められなかった。無毒性量は、親動物について雄で 1 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について 20 mg/kg/日であった。

2) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

妊娠 NZW ウサギに妊娠 7～20 日まで溶媒あるいは本薬 1、6 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回点滴静脈内投与した。その結果、母動物では、6 mg/kg/日以上以上の群で肝臓に黄褐色部及び陥凹部、20 mg/kg/日群で早産、体重及び摂餌量の減少が認められた。いずれの本薬投与群でも血中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び ALP への影響は認められず、肝臓での所見は、本薬の連日投与によるタンパク質の過剰な曝露に起因すると判断された。胎児では、20 mg/kg/日群で体重減少が認められた。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠 NZW ウサギに妊娠 7~20 日まで溶媒もしくは本薬 1、3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回点滴静脈内投与した。その結果、母動物では 3 mg/kg/日群で斑状肝、10 mg/kg/日群で肝臓に隆起部及び陥凹部が認められた。胎児では、本薬投与に起因する変化は認められなかった。無毒性量は、母動物について 1 mg/kg/日、胚・胎児発生について 10 mg/kg/日であった。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠 SD ラットに妊娠 7 日から分娩後 20 日まで溶媒もしくは DPH、本薬 1、6 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内ボラス投与した。その結果、母動物では 6 mg/kg/日群で流産、6 mg/kg/日以上群で死亡 (6 mg/kg/日 : 4/25 匹、20 mg/kg/日 : 2/22 匹) が認められた。F1 出生児では、DPH 投与群と比べて 20 mg/kg/日群で死産率の増加、胎児生存率の減少が認められたが、成熟、記憶、学習能、生殖能等への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物について 1 mg/kg/日、F1 出生児の発育について 6 mg/kg/日、F1 出生児の機能発達及び生殖能について 20 mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は単回及び反復投与毒性試験の中で評価され、いずれの試験でも本薬による投与部位での刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期限：36 か月（安定性試験結果に基づく）

包装に表示されている期限内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて、2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。遮光すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

本剤と同じ治療メカニズム及び効能・効果を有する既承認の医薬品はない。

7. 国際誕生年月日

2014年2月14日

米国

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2014年12月26日

承認番号：22600AMX01393000

薬価基準収載年月日：2015年2月24日

販売開始年月日：2015年4月23日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年（2024年12月25日満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医療品コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 システム用コード
ビミジム [®] 点滴 静注液 5mg	3959417A1027	3959417A1027	1240498010101	622404901

14. 保険給付上の注意

ムコ多糖症 IVA 型は、指定難病（ライソゾーム病）及び小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）に指定されている。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Morquio, L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale Arch Med Enfants. 32: 129-40, 1929
- 2) Brailsford, JF. Chondro-osteo-dystrophy, roengenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae. Am. J. Surg. 7: 404-10, 1929 (PMID: 770041)
- 3) C. J. Hendriksz. et al. Journal of Inherited Metabolic Disease. 37: 979-90, 2014 (PMID: 24810369)
- 4) C. J. Hendriksz. et al. Molecular Genetics and Metabolism. 119: 131-43, 2016 (PMID: 27380995)
- 5) Wood, TC. et al. Journal of Inherited Metabolic Disease. 36: 293-307, 2013 (PMID: 23371450)
- 6) Masue, M. et al. The Journal of Biochemistry. 110: 965-70, 1991 (PMID:1794986)
- 7) 社内資料: 第3 相臨床試験 MOR-004 (2014年12月26日承認、CTD 2.7.2.1.1)
- 8) 社内資料: マウスにおける分布試験 0110-08-041 (2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売（承認）状況

米国、EU、カナダ、オーストラリア、ブラジル等、32の国あるいは地域で承認されている。
主な外国での承認状況（2020年8月31日現在）は下表の通り。

国名	製品名	承認年月
米国	Vimizim	2014年2月
EU（英国含む）	Vimizim	2014年4月
オーストラリア	Vimizim	2014年12月
ブラジル	Vimizim	2014年12月
カナダ	Vimizim	2014年7月
韓国	Vimizim	2015年2月
台湾	Vimizim	2017年1月
中国	Vimizim	2019年5月

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

適正使用ガイド

URL <http://www.bmrn.co.jp/patients-physicians/vimizim.html>

資料請求・問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 メディカルインフォメーション
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目 1 番 6 号
JR 新宿ミライナタワー
TEL : 03-4578-0638
<https://www.bmrn.co.jp/>
e-mail : medinfoasia@bmrn.com

2022 年 7 月作成 VM-004C

APAC-VIM-00020