

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（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えムコ多糖症 I 型治療剤
ラロニダーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

アウドラザイム[®] 点滴静注液 2.9mg

ALDURAZYME[®] for I.V. Infusion

剤 形	点滴静注液
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：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(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 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年（平成18年）10月20日 薬価基準収載年月日：2006年（平成18年）12月 1日 販売開始年月日：2006年（平成18年）12月 5日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2023 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。

医薬品インタビューフォーム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、I F 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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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 (<https://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I F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I F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、「I F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

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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は、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、IF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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や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IF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、IF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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム（stem）	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7

7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(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	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	11
(3) 用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	11
1) 有効性検証試験	11
2) 安全性試験	13
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	14
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	14
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	14
(7) その他	15

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	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	19
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(3) 中毒域	20
(4) 食事・併用薬の影響	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20

(2) 吸収速度定数	20
(3) 消失速度定数	20
(4) クリアランス	20
(5) 分布容積	20
(6) その他	20
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
(1) 解析方法	20
(2) パラメータ変動要因	20
4. 吸収	20
5. 分布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
(6) 血漿蛋白結合率	21
6. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	22
7. 排泄	22
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22

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	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25
(2) 腎機能障害患者	25
(3) 肝機能障害患者	25
(4) 生殖能を有する者	25
(5) 妊婦	25
(6) 授乳婦	25
(7) 小児等	26
(8) 高齢者	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	27
(1) 重大な副作用と初期症状	27
(2) その他の副作用	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 過量投与	30

11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	31
(1) 臨床使用に基づく情報	31
(2) 非臨床試験に基づく情報	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
(1) 薬効薬理試験	32
(2) 安全性薬理試験	32
(3) その他の薬理試験	32
2. 毒性試験	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 遺伝毒性試験	33
(4) がん原性試験	33
(5) 生殖発生毒性試験	33
(6) 局所刺激性試験	34
(7) その他の特殊毒性	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
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	35
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	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

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	41
(1) 粉碎	41
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	41
2. その他の関連資料	41

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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。

なお、「ムコ多糖症Ⅰ型」の再審査結果は、いずれも医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないと判断されました。再審査結果は2017年12月に公表されている。

2. 製品の治療学的特性

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. 本剤は週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。

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目－2. 薬理作用」の項参照）

3. 本剤の投与によりプラセボに対し肺機能の有意な改善（ $p=0.028$ 、Wilcoxon 順位和検定）、また歩行機能に改善が認められた。（「Ⅴ. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

4. 本剤の投与により投与前に比べ尿中 GAG 濃度（ $p<0.01$ 、分散分析）、肝容積（ $p=0.001$ 、分散分析）の有意な低下が認められた。（「Ⅴ. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

5. 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 IgG 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。

（「Ⅴ. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

6. 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〕特定使用成績調査（全例調査）では、安全性集計対象症例50例中19例（38%）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、蕁麻疹、発熱各7例（14%）、紅斑、そう痒症、発疹各3例（6%）、咳嗽、顔面浮腫、倦怠感各2例（4%）であった。

重大な副作用として、重篤な infusion reaction（呼吸障害等の重度のアナフィラキシー）を投与中に起こすことが報告されている。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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目－8. 副作用」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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Ⅰ型患者の諸症状の緩和」を予定効能・効果として、平成 11 年 8 月 25 日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 133 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

2006 年 10 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが特定使用成績調査（全例調査）の実施により国内 47 施設から 75 例が収集された。また、臨床試験等として、審査報告書 P.62 の「8）製造販売後調査及び継続中の臨床試験の取り扱いについて」における 4 試験のうち 3 試験（海外第Ⅳ相用量設定試験（ALID-017-03）、海外第Ⅳ相抗体－尿中 GAG 相関性評価試験（ALID-02003）、国内安全性確認臨床試験（ALID-02205））が再審査期間中に終了して報告書が機構に提出された。2017 年（平成 29 年）12 月 21 日再審査結果が公表され、特定使用成績調査の成績、自発報告を含めた安全性情報、臨床試験の成績等を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断された。

「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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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® for I.V. infusion

(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： $C_{3169}H_{4857}N_{901}O_{884}S_{12}$ ）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-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-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-Arg-Lys-Pro-Val-Leu-Thr-Ala-Met-Gly-Leu-Leu-Ala-Leu-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-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-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

Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子量：約 83,000

5. 化学名(命名法)又は本質

〔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 ($C_{3169}H_{4857}N_{901}O_{884}S_{12}$; 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, ($C_{3169}H_{4857}N_{901}O_{884}S_{12}$; 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

治験番号：JC0498

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

該当資料なし

(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

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ヵ月	エチレンー酢酸ビニル共重合体製バッグ	変化なし
加速試験	25±2℃	2ヵ月	エチレンー酢酸ビニル共重合体製バッグ	2ヵ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ヵ月	エチレンー酢酸ビニル共重合体製バッグ	2ヵ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、定量法

確認試験法

等電点電気泳動法、液体クロマトグラフィー

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

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
pH	5.2～5.9
浸透圧比	1.5～1.8

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2～5.9

浸透圧比：1.5～1.8

(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

成 分		1 バイアル（5mL）中の含量
有効成分	ラロニダーゼ（遺伝子組換え） ^{注1)}	2.9mg ^{注2)}
添加剤	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

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
ズロニドを1分間に1μmol 加水分解する単位。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

70～130U/mL

5. 混入する可能性のある夾雑物

異種たん白質

6. 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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

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グ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グにゆっくり添加し、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。

IV. 製剤に関する項目

溶解後の安定性

希 釈 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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

なし

(2) 包装

アウトラザイム点滴静注液 2.9mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

(解説)

本剤の有効成分は分子量約 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。MPSⅠ病態モデル動物である MPSⅠ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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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、点滴静注する。

(解説)

「4. 用法及び用量に関する注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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下表を参考に投与すること。投与速度は初期値 $10\mu\text{g/kg/時}$ 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、 $200\mu\text{g/kg/時}$ 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。[8.1、8.2 参照]

体重 7kg 未満の患者

投与総量=100mL	
1mL/時 (約 $10\mu\text{g/kg/時}$) × 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 $20\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
4mL/時 (約 $50\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
8mL/時 (約 $100\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
16mL/時 (約 $200\mu\text{g/kg/時}$) × 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 $10\mu\text{g/kg/時}$) × 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 $20\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
8mL/時 (約 $50\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
16mL/時 (約 $100\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
32mL/時 (約 $200\mu\text{g/kg/時}$) × 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 $10\mu\text{g/kg/時}$) × 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 $20\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
20mL/時 (約 $50\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
40mL/時 (約 $100\mu\text{g/kg/時}$) × 15分	
80mL/時 (約 $200\mu\text{g/kg/時}$) × 3時間	投与終了までこの速度で投与する。

- 7.2 本剤投与により infusion 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。[8.2 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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

第 1/2 相試験及び第 1/2 相継続試験

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 ($p < 0.001$ 、対応のある t-検定) 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うけなかった 1 例を除き、尿中 GAG 濃度の低下が維持された^{5,6)}。

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 ($p < 0.001$ 、分散分析)。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。

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。

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⁶⁾。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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。

(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

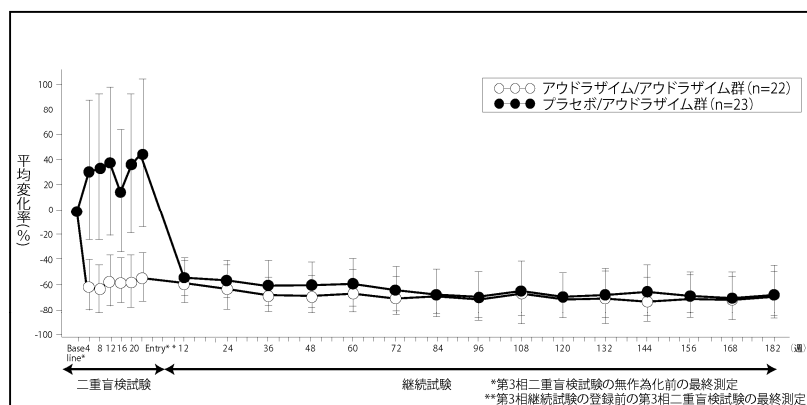
V. 治療に関する項目

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38.1 m の改善が認められた¹⁾。

(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 $0.18 \pm 0.28\text{L}$ 、プラセボ/実薬群で $0.16 \pm 0.38\text{L}$ 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 $19.5 \pm 73.48\text{m}$ 、プラセボ/実薬群で $19.4 \pm 107.36\text{m}$ の距離の延長がみられた²⁾。

(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^{1,2)}。

(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^{1,2)}。



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^{3,4)}。

(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 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

V. 治療に関する項目

イラキシ様反応を生じ、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^{2,3)}。

(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関連した改善を示し、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⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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、点滴静注する。

(8) 海外における第3相継続試験において、45例中22例（49%）に infusion reaction (IR) が発現した。主な IR 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相継続試験中に発現したほとんどの IR（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 IR が比較的治療の早期に発現し、IR の発現は治療期間が長くなるにつれて減少した²⁾。

2) 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⁷⁾。

(5) 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（ $p < 0.001$ 、対応のある t-検定）に低下し、52 週に 79.6%、104 週においては 98.6%の尿中

V. 治療に関する項目

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うけなかった 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、 $p=0.036$ 、対応のある t -検定）、身長増加率は 2.80cm/年から 5.32cm/年に増加した（98.67%の増加、 $p=0.055$ 、対応のある t -検定）。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。

(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

「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」の項参照

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

特定使用成績調査は、本剤について、使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性について確認することを目的とし、本剤承認日（平成18年10月20日）から平成27年10月19日までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として、承認条件に基づき実施され、国内47施設から75例が収集された。

<結果>

1) 安全性

安全性については、収集された75例のうち重複する24例を除いた51例を固定し、治療経過調査票全て未回収の1例を除外した50例が安全性集計対象症例とされ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は38.0%（19/50例、44件）であった。本調査において発現した主な副作用は、蕁麻疹及び発熱各14.0%（7例）、紅斑、そう痒症及び発疹各6.0%（3例）、咳嗽、顔面浮腫及び倦怠感各4.0%（2例）、膿疱性皮疹、振戦、眼瞼紅斑、潮紅、ほてり、鼻閉、喘鳴、肝機能異常、手掌紅斑、骨痛、腎機能障害、熱感、浮腫、血圧低下及び酸素飽和度低下各2.0%（1例）であった。このうち、重篤な副作用は蕁麻疹及び腎機能障害各1例の2例2件認められ、副作用発現率は4.0%（2/50例）であった。

2) 有効性

安全性解析対象症例50例のうち、利用可能な全般改善度のデータがない1例を除外した49例が解析対象とされた。有効性は、本剤投与開始から6ヵ月毎に調査担当医により報告されるムコ多糖症Ⅰ型の改善度をもとに、肝脾腫大、皮膚、関節、呼吸障害の各症状を治療前の状態と比較して評価され、「全般改善度」については、前治療歴、患者の病態、臨床症状、各症状の改善度などを考慮し、総合的な判断により、治療開始前の病態と比較し評価された。また、各時点における改善度を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」又は「判定不能」の6段階で評価し、最終評価時点の改善度が「改善」以上のものを改善例として改善率が算出された。

最終評価時点の全般改善度は、著明改善2.0%（1/49例）、改善18.4%（9/49例）、やや改善8.2%（4/49例）、不変61.2%（30/49例）、悪化4.1%（2/49例）、判定不能6.1%（3/49例）であり、改善率は20.4%（10/49例）であった。

症状毎の改善度について改善率は、肝脾腫大20.4%（10/49例）、皮膚症状18.4%（9/49例）、

V. 治療に関する項目

関節症状6.1%（3/49例）、呼吸障害12.2%（6/49例）であった。なお、症状毎の改善度についても、改善度がやや改善未満の症例のうち、不変の割合は、肝脾腫大55.1%（27/49例）、皮膚症状65.3%（32/49例）、関節症状71.4%（35/49例）、呼吸障害67.3%（33/49例）であり、やや改善以上又は不変であった肝脾腫大81.6%（40/49例）、皮膚症状85.7%（42/49例）、関節症状89.8%（44/49例）、呼吸障害85.7%（42/49例）においては原疾患の症状の進行が抑えられていたと考えられた。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）の先天的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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁸⁾

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 ヶ月反復投与による影響

MPS I イヌ（雌 3 匹）に rhIDU0.1mg/kg を 3 ヶ月間週 1 回静脈内投与したときの影響を検討した。臨床的症状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 ヶ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

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

臨床的症状として、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。

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 MPS I 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（靱帯や軟骨、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

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

①第 1/2 相試験（外国人データ）

5 歳から 22 歳までのムコ多糖症 I 型患者 10 例に本剤 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⁵⁾。

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（外国人データ）

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³⁾。

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

③5 歳未満児対象臨床試験（外国人データ）

5 歳未満のムコ多糖症 I 型患者 20 例に本剤 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⁴⁾。

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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 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⁵⁾。

<参考>

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⁹⁾。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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

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と考えられる。

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

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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

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 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 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。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

（解説）

1. Infusion reaction (IR) 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 IR 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

2. 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 [8.1、8.2 参照]

（解説）

2. 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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、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。〔1.2.7.1、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤投与により infusion reaction（潮紅、発熱、頭痛、発疹等）が発現する可能性がある。Infusion 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。〔1.2.7.1、7.2、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.3 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。
- 8.4 本剤は、マスターセルバンク構築時にメキシコ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）

- 8.1 承認時までに 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-5. 臨床成績」の項に記載した。
- 8.2 アナフィラキシー反応及び重篤な IR 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

〔8.1、8.2 参照〕

（解説）

「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(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

腎機能に障害のある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。

(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

肝機能に障害のある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。

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(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。

（解説）

妊婦、産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。

(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。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

[17.1.3 参照]

（解説）

9.7 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（第 4 相試験）⁴⁾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。本剤の副作用は、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。

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、IR 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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）

9.8 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。

7. 相互作用

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（頻度不明）

重度のアナフィラキシー（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。〔1、8.1、8.2 参照〕

（解説）

重篤な infusion reaction：重度のアナフィラキシー（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－5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
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、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 増加、血清 ALT 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	徐脈
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	

（解説）

国内臨床試験結果および海外あるいは国内市販後において認められた副作用をもとに記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

		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)	アウトラザイ ム群 (n=22)	プラセボ/アウ トラザイム群 (n=23)	アウトラザイム /アウトラザイ 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)
WHO-ART 器官別分類	基本語	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)
	低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)
一般的全身 障害	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)
	鼓腸	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋・骨格系 障害	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)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（続き）

		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 ム群 (n=22)	全体 (n=45)
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 凝血障害	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 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グ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グにゆっくり添加し、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。

14.1.2 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。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.1.5 本剤は 0.2μm のインラインフィルターを通して投与すること。

(解説)

14.1.1

- (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）が起こりやすくなる。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) 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照
- (4) 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

14.1.2 「IV.7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.1.3 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。

14.1.4 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とした。

14.1.5 インラインフィルターを通して投与する必要があることから記載した。

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

イヌに本剤 0.116、1.16 及び 11.6mg/kg を 4 時間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¹⁰⁾。

(3) 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¹¹⁾。

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¹²⁾。

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 50		
		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

カンクイザルに本剤 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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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¹³⁾。

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 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) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

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。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁴⁾

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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。

(6) 局所刺激性試験

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こ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。

(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：アウドラザイム®点滴静注液 2.9mg

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：ラロニダーゼ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

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。

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：有り

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2003 年 4 月 30 日

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アウドラザイム点滴静注液 2.9mg	2006年(平成18年) 10月20日	21800AMX10867000	2006年(平成18年) 12月1日	2006年(平成18年) 12月5日

X. 管理的事項に関する項目

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

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

再審査結果公表年月日：2017 年（平成 29 年）12 月 21 日

再審査結果内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年：2006 年（平成 18 年）10 月 20 日から 2016 年（平成 28 年）10 月 19 日（終了）

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	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アウドラザイム点滴静注液 2.9mg	3959411A1020	3959411A1020	117690202	620004418

14. 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

- [資料請求番号]
- 1) Wraith JE, et al.:J. Pediatr. 2004 ; 144(5) : 581-588 (PMID : 15126990) [AZ_0003]
 - 2) 社内資料 ; 第 3 相非盲検継続試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.6.4) [AZ-04]
 - 3) 社内資料 ; 第 3 相二重盲検プラセボ対照比較試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.2.2) [AZ-01]
 - 4) 社内資料 ; 5 歳未満児対象臨床試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.6.5) [AZ-05]
 - 5) 社内資料 ; 第 1/2 相試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.6.1) [AZ-06]
 - 6) 社内資料 ; 第 1/2 相継続試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.6.2) [AZ-07]
 - 7) 社内資料 ; 国内安全性確認試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.7.6.6) [AZ-08]
 - 8) 社内資料 ; イヌ効力試験, 2002 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.2.2) [AZ-03]
 - 9) 社内資料 ; イヌ薬物動態試験, 2001 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.4.4) [AZ-02]
 - 10) 社内資料 ; イヌ安全性薬理試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.2.4) [AZ-09]
 - 11) 社内資料 ; ラット単回投与毒性試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.6.2) [AZ-10]
 - 12) 社内資料 ; イヌ単回投与毒性試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.6.2) [AZ-11]
 - 13) 社内資料 ; カニクイザル反復投与毒性試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.6.3) [AZ-12]
 - 14) 社内資料 ; ラット生殖発生毒性試験 (2006 年 10 月 20 日承認, CTD2.6.6.3) [AZ-13]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、EU27 カ国を含む合計 58 カ国で承認されている。(2009 年 12 月時点)

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 カ国。
- 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 カ国。
- 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) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2023 年 1 月 添付文書)
---	----------------------

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation 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.

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from published case reports and postmarketing experience with ALDURAZYME use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. No evidence of fetal harm has been observed in rats when laronidase was administered during organogenesis at doses up to 6.2 times the recommended human dose (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other

XII. 参考資料

adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and embryo/fetal risk

Pregnancy can exacerbate preexisting clinical manifestations of MPS and lead to adverse pregnancy outcomes for both mother and fetus.

Data

Animal Data

When laronidase was administered to pregnant female rats during organogenesis (gestation days [GD] 7-17) at doses of 0, 0.036, 0.36 or 3.6 mg/kg/day intravenously (equivalent to 7.3, 73.1, 730.8 units/kg/day) decreased maternal body weight gains and food consumption were observed with no corresponding effects on reproductive and litter parameters including number and distribution of corpora lutea, implantations and early and late resorptions at doses up to 3.6 mg/kg/day (6.2 times the recommended human dose of 0.58 mg/kg on a mg/kg basis). Laronidase has not been evaluated for effects on embryo-fetal development in any other species.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of laronidase in human milk or the effects on milk production. No adverse effects have been reported in breastfed infants in a few postmarketing cases of laronidase use in lactating women. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ALDURAZYME and any potential adverse effects on the breastfed child from ALDURAZYME or from the underlying maternal condition.

(2019 年 12 月)

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

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。

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。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年12月)	8.4 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.
欧州の添付文書 (2023年4月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> No dose adjustment is necessary for the paediatric population.

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

[17.1.3参照]

XII. 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

特になし

