2022 年 7 月改訂（第 10 版）

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 873959 |

# 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Ⅱ型治療剤

**エラプレース®** 点滴静注液 6mg

ELAPRASE® for I.V. infusion

イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

| | |
| --- | --- |
| 剤形 | 点滴静注液 |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬<br>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（3mL）中イデュルスルファーゼ<br>（遺伝子組換え）6.0mg含有 |
| 一般名 | 和名：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（JAN）<br>洋名：Idursulfase（Genetical Recombination）（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2007年（平成19年）10月 4日<br>薬価基準収載年月日：2007年（平成19年）10月17日<br>販売開始年月日：2007年（平成19年）10月17日 |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販売会社名 | 製造販売：サノフィ株式会社<br>製造元：Shire Human Genetic Therapies, Inc.,米国 |
| 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<br>医療関係者向け製品Q＆A、Webフォームによる問い合わせ<br>SANOFI MEDICAL INFORMATION<br>医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00）<br>TEL：0120－109－905<br>医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR<br>https://e-mr.sanofi.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。

# 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、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（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 1
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 7
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（物理化学的変化） 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 9
5．臨床成績 10
(1) 臨床データパッケージ 10
(2) 臨床薬理試験 10
(3) 用量反応探索試験 10
(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 13
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 13
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 13
(7) その他 14

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 15
2．薬理作用 15
(1) 作用部位・作用機序 15
(2) 薬効を裏付ける試験成績 15
(3) 作用発現時間・持続時間 17

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 18
(1) 治療上有効な血中濃度 18
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 18
(3) 中毒域 19
(4) 食事・併用薬の影響 19
2．薬物速度論的パラメータ 19
(1) 解析方法 19

(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 20
(1) 血液－脳関門通過性 20
(2) 血液－胎盤関門通過性 20
(3) 乳汁への移行性 20
(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 21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 21
7．排泄 21
8．トランスポーターに関する情報 21
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 24
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 26
(1) 重大な副作用と初期症状 26
(2) その他の副作用 27
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
12．その他の注意 33
(1) 臨床使用に基づく情報 33
(2) 非臨床試験に基づく情報 33

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 34
(1) 薬効薬理試験 34
(2) 安全性薬理試験 34
(3) その他の薬理試験 34
2．毒性試験 34
(1) 単回投与毒性試験 34
(2) 反復投与毒性試験 34
(3) 遺伝毒性試験 34
(4) がん原性試験 35
(5) 生殖発生毒性試験 35
(6) 局所刺激性試験 35
(7) その他の特殊毒性 35

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 36
2．有効期間 36
3．包装状態での貯法 36
4．取扱い上の注意 36
5．患者向け資材 36
6．同一成分・同効薬 36
7．国際誕生年月日 36
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 36
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 37
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
11．再審査期間 37
12．投薬期間制限に関する情報 37
13．各種コード 37
14．保険給付上の注意 37

Ⅺ．文献
1．引用文献 38
2．その他の参考文献 38

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 39
2．海外における臨床支援情報 39

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) 粉砕 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

この部分に記載されていない略語に関しては、個別に各項目において解説する。

| 略語 | 略語内容 | 英文 |
|---|---|---|
| AL-P | アルカリホスファターゼ | alkaline phosphatase |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ | alanine aminotransferase |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ | aspartate aminotransferase |
| ANCOVA | 共分散分析 | analysis of covariance |
| CK | クレアチンキナーゼ | creatinine kinase |
| ELISA | 試料中に含まれる抗体あるいは抗原の濃度を検出･定量する際に用いられる方法 | enzyme-linked immunosorbent assay |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 | lactate dehydrogenase |

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

エラプレース［一般名：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）］は、米国 Trans Karyotic Therapies, Inc.（現 Shire Human Genetic Therapies, Inc.）によりムコ多糖症Ⅱ型に対する治療薬として開発された、ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（I2S）をヒト細胞により遺伝子組換え技術を応用して生産したイデュルスルファーゼ製剤である。2003 年 9 月に米国において大規模な臨床試験が実施され、その有効性と安全性が確認されたため、2006 年 7 月 24 日に米国食品医薬品局（FDA）で、また 2007 年 1 月 8 日には欧州医薬品庁（EMEA）でそれぞれ承認された。

本邦においては、2006 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定され、患者数が非常に少ないこと、またムコ多糖症Ⅱ型は生命を脅かす疾患であり可及的速やかな保険適応が望まれることから、米国で実施された 4 例の日本人患者を含めた臨床試験データを基に製造販売承認申請を行い、2007 年 10 月に承認を取得した。

なお、本剤のムコ多糖症Ⅱ型の再審査結果は、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断された。再審査結果は 2019 年 3 月 14 日に公表されている。

## ２．製品の治療学的特性

1. 本剤は、ヒト I2S の遺伝子組換え製剤であり、日本で初めて承認されたムコ多糖症Ⅱ型に対する酵素補充療法製剤である。
2. 本剤は週 1 回 1～3 時間の点滴静注により、欠損している I2S を補充し、リソソーム内に蓄積したグリコサミノグリカン（GAG）を分解する。
3. 本剤の投与により、尿中 GAG 濃度、肝臓及び脾臓容積の有意な低下が認められた。また、歩行機能の有意な改善、心肥大、肺機能に改善が認められた。（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）
4. 本剤の投与を受けた被験者の 50.0%に抗イデュルスルファーゼ IgG 抗体が発現したが、本剤の有効性に与える影響は不明である。その発現頻度は本剤の継続投与に伴って経時的に減少した。（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）
5. 5%以上発現した副作用は次の通りである：頭痛、浮動性めまい、振戦、流涙増加、高血圧、潮紅、低血圧、咳嗽、頻呼吸、喘鳴音、腹痛、悪心、下痢、舌腫脹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑、発熱、末梢性浮腫。（「Ⅷ．８．副作用」の項参照）
6. 重大な副作用として、重度の infusion reaction（IR）（本剤投与中又は本剤投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）：アナフィラキシー（呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等）を起こすことが報告されている。（「Ⅷ．８．副作用」の項参照）

## ３．製品の製剤学的特性

特になし

# Ⅰ．概要に関する項目

## 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Ⅱ型」を予定効能・効果として 2006 年 12 月 14 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：（18 薬）第 194 号）を受けている（薬食審査発第 1214005 号）。

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

機構は、承認条件「日本人での投与経験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。」については、調査が適切に実施されており、承認条件は満たされたものと判断した。

### (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

エラプレース®点滴静注液 6mg

### (2) 洋名

ELAPRASE® for I.V. infusion

### (3) 名称の由来

酵素補充療法（Enzyme Replacement Therapy）から発音しやすい接頭語 Elap を選び、遺伝子組換え（Genetical recombination）の r と酵素を表わす-ase を続けて命名した。

## ２．一般名

### (1) 和名（命名法）

イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（JAN）

### (2) 洋名（命名法）

Idursulfase（Genetical Recombination）（JAN）

Idursulfase（INN）

### (3) ステム（stem）

酵素：-ase

## ３．構造式又は示性式

イデュルスルファーゼは、525 個のアミノ酸からなるシングルポリペプチドである。コンプレックス型、ハイブリッド型、又はハイマンノース型からなる N-結合型糖鎖の付加部位を 8 ヵ所有する。

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

Asn- N結合型糖鎖付加部位を示す。　* Cys- ホルミルグリシンへの修飾部位

# Ⅱ．名称に関する項目

## ４．分子式及び分子量

分子量：約 76,000（質量分析）

## ５．化学名（命名法）又は本質

（本質）

ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードする cDNA を導入したヒト繊維肉腫細胞 HT1080 から産生される 525 個のアミノ酸残基（$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$；分子量：59,274.99）からなる糖タンパク質（分子量：約 76,000）

Glycoprotein（molecular weight: ca. 76,000）consisting of 525 amino acid residues（$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$; molecular weight: 59,274.99）, produced in HT1080 human fibrosarcoma cells transfected with cDNA encoding human iduronate-2-sulfatase

## ６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

# Ⅲ．有効成分に関する項目

## １．物理化学的性質

### (1) 外観・性状

無色澄明の液

### (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

該当資料なし

### (7) その他の主な示性値

pH：5.7～6.3、浸透圧比：約 1

## 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

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|---|---|---|
| －75±10℃ | 36 ヵ月 | ポリエステル製バイアル | 36 ヵ月間安定 |

## 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

糖鎖構造確認試験

定量法

(1)力価：比活性（液体クロマトグラフィー）

(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

### (2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明又はわずかに乳白色の液体

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：約 1

### (5) その他

該当資料なし

## 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（3mL）中の含量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）注) | 6.0mg |
| 添加剤 | 塩化ナトリウム | 24.0mg |
| | リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 6.75mg |
| | リン酸一水素ナトリウム七水和物 | 2.97mg |
| | ポリソルベート 20 | 0.66mg |

注）ヒト培養細胞により産生。本剤はセルバンク調製時にウシ胎児血清及びウシ血清を、製造工程でウシ血清を使用している。また、本剤の製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で、大腸菌の培養培地成分として、ウシ組織（脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋）由来成分を使用している。

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

# Ⅳ．製剤に関する項目

## ３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## ４．力価

41～77U/mg

## 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

1)長期保存試験、加速試験、苛酷試験

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | 製品（密封バイアル） | 36ヵ月 | 36ヵ月間安定 |
| 加速試験 | 25±2℃ | | 6ヵ月 | 分解物の増加傾向を認めた |
| 苛酷試験 | 40±2℃ | | 3ヵ月 | 分解物及び重合体の増加傾向を認めた |

2)光安定性試験

可視光線及び近紫外線を直接製品バイアルに照射した試料においては、ペプチドマップで新規ピークが認められたが、他の項目については、全て規格範囲内であった。また、製品を 2 次包装資材(紙箱)に保管した場合、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。

## 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 0.5mg/kg の用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

② 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。

③ ①で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

④ 本剤の全投与量を日局生理食塩液 100mL で希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

⑤ 必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

溶解後の安定性

希釈調製液：生理食塩液で投与濃度まで希釈

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 希釈調製液の安定性 | 室温<br>（室内光及びガラス越しの自然光下保管） | 点滴バッグ | 8時間 | 8時間まで安定 |

## 8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

該当しない

### (2) 包装

エラプレース点滴静注液 6mg：3mL × 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：ホウケイ酸ガラス製

ゴム栓：ブチルゴム製

カバーシール：アルミニウム製、プラスチック製フリップオフキャップ付き

## 11．別途提供される資材類

該当しない

## 12．その他

特になし

# Ⅴ．治療に関する項目

## １．効能又は効果

ムコ多糖症Ⅱ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）

本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）が、他の酵素と同様の機序により血液脳関門を通過する可能性等を否定する情報及び中枢神経系に及ぼす影響についての詳細は不明確であり、かつ、本剤の中枢神経系への有効性について評価されていないことから、添付文書の「効能又は効果」の欄に効能又は効果に関連する使用上の注意として記載した。

## 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、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg あたり0.5mg を週1回点滴静脈内投与する。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ．５．(3)用量反応探索試験」の項参照

## 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**

日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。下の表を参考に 1～3 時間かけて投与すること。なお、本剤の投与開始初期の時点では、投与速度は、患者の忍容性を十分確認しながら段階的に上げ、投与することが望ましい。Infusion reaction が発現するおそれがあるため、一部の患者には長時間かけて点滴静注する必要があるが、その場合は 8 時間を超えないようにする。［1.1、1.2、8.2、11.1.1 参照）］

3 時間投与の例

| 投与速度 | 投与時間 | 備　　考 |
|---|---|---|
| 8mL/時 | 15分間 | バイタルサインを測定し、安定していれば次の段階の速度まで上げる。 |
| 16mL/時 | 15分間 | |
| 24mL/時 | 15分間 | |
| 32mL/時 | 15分間 | |
| 40mL/時 | 2時間 | 投与終了までこの速度で投与する。 |

（解説）

本剤による有害事象として infusion reaction（IR）が認められている。IR が生じるリスクを回避

する方策として、患者の臨床症状を十分に観察し、本剤の投与速度を低速から開始し、IR が生じないように十分注意しながら投与速度を上げていく必要がある。

## ５．臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

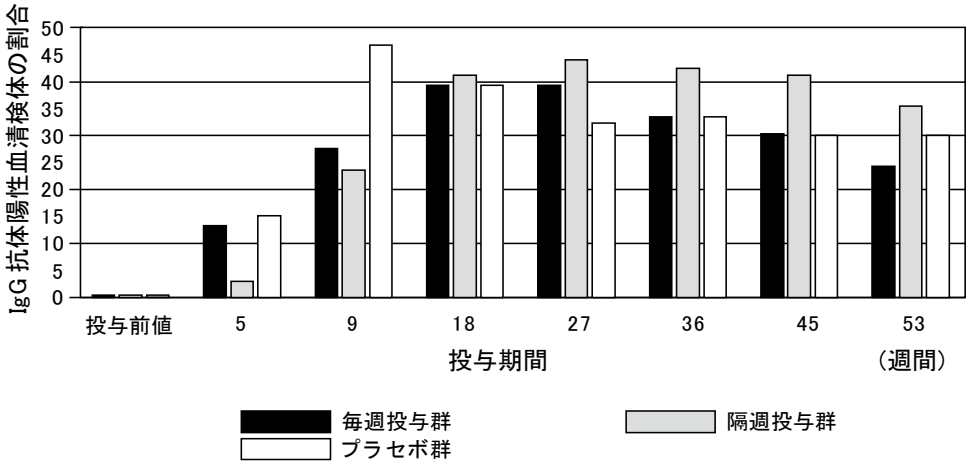
### (2) 臨床薬理試験

第 1/2 相試験及び継続試験

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者 12 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（6 ヵ月間）及びその非盲検継続試験において、尿中 GAG 濃度は 6 ヵ月間でベースラインと比べ 48.8%低下し（p<0.001、ANOVA）、30 ヵ月後においても 59.8%（p<0.001、ANOVA）と低下を維持した。

第 2/3 相試験及び継続試験

尿中 GAG 濃度は、本剤毎週投与開始から 5 週間以内に正常値の上限まで低下し、隔週投与群あるいはプラセボ群では低下しなかった症例においても毎週投与により著明に低下し、継続試験終了時まで安定して推移した。また、本剤毎週投与群では、投与開始 27 週間後に抗体陽性率のピークに達し、その後は試験終了まで陽性率が次第に低下した。長期投与により本剤に対する忍容性が改善することが示された。




第 2/3 相試験及び継続試験における IgG 抗体陽性血清検体の割合の推移

### (3) 用量反応探索試験

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者 12 例を対象とした第 1/2 相試験において、本剤 0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg を隔週にて 6 ヵ月間点滴静注した場合の安全性及び有効性を検討した。その結果、GAG 濃度の減少率は、0.5mg/kg 群で 54%、1.5mg/kg 群で 58%であり 0.15mg/kg 群の 41%よりも大きく、24 週間一貫して維持された。肝臓容積は 0.5mg/kg 群で 42%、1.5mg/kg 群で 21%減少したが、0.15mg/kg 群では効果が認められなかった。脾臓容積は 0.5mg/kg 群で最も減少した。0.5mg/kg 及び 1.5mg/kg の有効性は同程度であり、高用量で一貫した利点が認

められなかった。また、たん白濃度が高くなればinfusion reaction（IR）が発現しやすいことから、推奨投与量は0.5mg/kgを選択した。

また､海外における本剤の第2/3相試験において､本剤0.5mg/kgを毎週(n=32)又は隔週(n=32)にて53週間投与し、有効性プロファイルを検討した。その結果、毎週投与群で、隔週投与群より優れた有用性と安全性を示した。

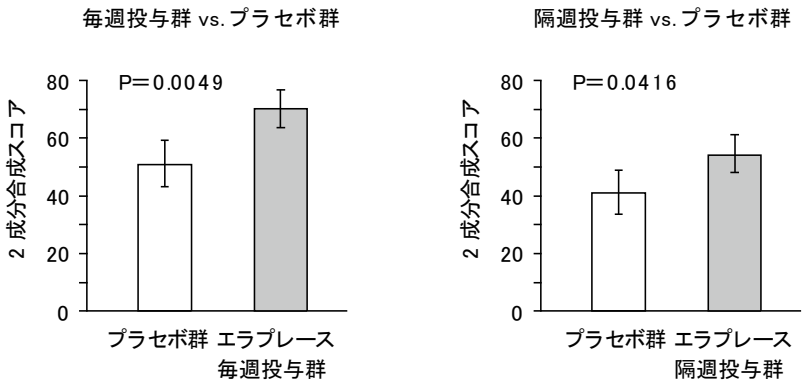
これらの試験結果から、本剤の推奨用法・用量は、0.5mg/kgの毎週投与と結論した。

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。
通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験[1)]

海外において、ムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人4例を含む）を対象として本剤の第2/3相試験を行った。本剤0.5mg/kg を毎週（n=32）又は隔週（n=32）、あるいはプラセボ（n=32）のいずれかを53週間投与した。有効性の主要評価項目は、6分間歩行試験（6MWT）及び努力肺活量の予測値に対する百分率（%FVC）におけるベースラインから53週目までにみられた変化量を順位付けし、順位を合計した2成分合成スコアとした。その結果、2成分合成スコアで、プラセボ群と本剤毎週投与群との差が最大であった（本剤毎週投与群対プラセボ群：p=0.0049）。6MWTでは、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて歩行距離が平均35m有意に増加した（p=0.01）。%FVCでは、本剤毎週投与群でベースラインに比べて3.4%の改善がみられたが、両群の変化量に有意差はなかった。尿中GAG濃度では、プラセボ群では治療期間中変化はみられなかったが、本剤毎週投与群はプラセボ群に比べて有意な尿中 GAG 値の低下が認められ（p<0.0001）、正常範囲の上限値付近まで著明に低下した。




2成分合成スコアの比較（ITT集団）

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。
通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

主な臨床試験成績

| | 本剤毎週群 n=32[a] | | | プラセボ群 n=32[a] | | | 本剤毎週群 － プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ベースライン | 53 週目 | 変化量[b] | ベースライン | 53 週目 | 変化量[b] | 変化量の差 |
| **6 分間歩行試験結果（6MWT、m）** | | | | | | | |
| 平均±SD | 392±108 | 436±138 | 44±70 (19, 69) | 392±106 | 400±106 | 7±54 (−12, 27) | 37±16 (6 ~ 68)[c] 35±14 (7.66 ~ 62.52) (p=0.01)[d] |
| 中央値 | 397 | 429 | 31 | 403 | 412 | −4 | |
| 分位点(25,75) | 317, 486 | 369, 533 | 1, 94 | 341, 469 | 362, 459 | −30, 30 | |
| **努力肺活量試験結果（%FVC、%）** | | | | | | | |
| 平均±SD | 55.3±15.9 | 58.7±19.3 | 3.4±10.0 (−0.2, 7.1) | 55.6±12.3 | 56.3±15.7 | 0.8±9.6 (−2.7, 4.2) | 2.7±2.5 (−2.2 ~ 7.6)[c] 4.3±2.3 (−0.27 ~ 8.83) (p=0.07)[e] |
| 中央値 | 54.9 | 59.2 | 2.1 | 57.4 | 54.6 | −2.5 | |
| 分位点(25,75) | 43.6, 69.3 | 44.4, 70.7 | −0.8, 9.5 | 46.9, 64.4 | 43.8, 67.5 | −5.4, 5.0 | |
| **尿中 GAG 濃度測定結果（μg/mg creatinine）** | | | | | | | |
| 平均±SD | 325.6±145.9 | 136.4±70.7 | −189.2±145.7 (−241.8, −136.7) | 419.4±194.4 | 437.6±142.0 | 18.2±169.4 (−42.9, 79.2) | −207.4±39.5 (−286.3 ~ −128.4)[c] −275.5±30.1 (−335.8 ~ −215.3) (p<0.0001)[f] |
| 中央値 | 301.4 | 111.1 | −158.9 | 405.8 | 412.4 | 30.2 | |
| 分位点(25,75) | 208.4, 420.9 | 84.4, 178.1 | −256.6, −92.7 | 308.6, 529.5 | 360.1, 530.7 | −88.0, 94.8 | |

[a] プラセボ群で 1 例、本剤投与群で 1 例が 53 週目までに死亡。欠測値は直前の値を繰り越して補完。intent-to-treat 解析。
[b] 53 週目の値からベースラインの値を引いた値（95%信頼区間）。
[c] 平均±標準誤差（95%信頼区間）。
[d] 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び 6MWT 重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及び p 値。
[e] 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び FVC 重症度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及び p 値。
[f] 投与群、地域、ベースライン時の年齢及び尿中 GAG 濃度で補正した共分散分析モデルに基づく投与群間差の調整平均±標準誤差（95%信頼区間）及び p 値。

海外における本剤の第 2/3 相試験において、肝臓及び脾臓容積はプラセボ群に比べ有意に減少した（p<0.0001、ANCOVA）。プラセボ群では変化はみられなかった。

海外における本剤の第 2/3 相試験において、肘関節の屈曲/伸展は毎週群はプラセボ群と比べ有意に改善した（p=0.0476、ANCOVA）。

海外における第 2/3 相試験及びその非盲検継続試験では、本剤の投与を受けた被験者 94 例*中 47 例（50.0%）に抗イデュルスルファーゼ IgG 抗体が発現した。IgG 抗体陽性被験者では陰性被験者に比べ尿中 GAG 濃度の減少効果は弱かったが、本剤の有効性に与える抗体産生の影響は不明である。また、抗体陽性被験者では、陰性被験者に比べ infusion reaction が発現しやすい傾向にあったが、抗体産生に関わらず、全体的な発現頻度は、本剤の投与継続に伴って、経時的に減少した。プラセボ対照試験では、抗体陽性被験者のうち、5 例に中和抗体の産生が認められた。

*第 2/3 相試験で死亡した 2 例（本剤を 1 回のみ投与した毎週投与群の 1 例、いずれの時点でも実薬を投与しなかったプラセボ群の 1 例）を除外した。

2）安全性試験

第1/2相継続試験、第2/3相継続試験で長期投与における安全性が認められている。

(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

「Ⅴ．５．(6) 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」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

＜概要＞

以下の表に示す特定使用成績調査が実施された。

特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査 | |
|---|---|
| 目的 | ムコ多糖症Ⅱ型患者に対する本剤製造販売後の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。 |
| 重点調査項目 | 本剤に対するIgG抗体産生が注入に伴う反応（infusion reaction：以下「IR」）に影響を与える因子であるかどうかの検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式による全例調査 |
| 対象患者 | ムコ多糖症Ⅱ型患者 |
| 実施期間 | 平成19年10月～平成27年10月 |
| 観察期間 | 1年以上の長期継続使用 |
| 実施施設数 | 130施設 |
| 収集症例数 | 172例 |
| 安全性解析対象症例数 | 172例 |
| 有効性解析対象症例数 | 170例 |

本特定使用成績調査におけるIRの定義：本剤投与当日に発現した副作用

＜結果＞

1）安全性

安全性解析対象症例172例中83例に224件の副作用が発現し、副作用発現割合は48.3%（83/172例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は、承認時の外国における臨床試験での副作用発現割合（臨床検査値異常も含む）、毎週群71.9%（23/32例）及び隔週群75.0%（24/32例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例の性別は、男性168例、女性1例及び不明3例で、女性では副作用は報告されていない。また、小児症例は102例収集され、小児でのみ複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー様反応、腫脹及び注入に伴う反応各2.9%（3/102例）、血小板減少症、不眠症、気分変化、上気道の炎症及び下痢各2.0%（2/102例）であった。

2）重点調査項目

本剤投与によるIgG抗体産生と副作用発現との関係については、抗体陰性例22.7%（10/44例）、抗体陽性例64.4%（58/90例）であり、抗体陽性例の副作用発現割合は、抗体陰性例に比べ高かった。四分位数別に分類した抗体価による副作用発現割合には、明らかな差は認められなかった。

本剤投与による IgG 抗体産生と過敏反応（調査担当医師により過敏反応と判定された副作用）の発現との関係については、抗体陰性例で11.4%（5/44例）、抗体陽性例で50.0%（45/90例）であり、抗体陽性例で過敏反応の発現割合が高かった。なお、四分位数別に分類した抗体価による過敏反応の発現割合には明らかな差は認められなかった。

本剤投与による IgG 抗体産生と IR の発現とには関連は認められず、四分位数別に分類した抗体価による IR の発現割合にも差は認められなかった。

3）有効性

終評価時点での尿中ウロン酸濃度、6分間歩行検査及び肺機能検査のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、尿中ウロン酸濃度（105例）－132.4±88.3（95%信頼区間：[－149.5,－115.3]）mg/g creatinine、6分間歩行検査における歩行距離（32例）30.1±87.9（95%信頼区間：[－1.5, 61.8]）m、努力肺活量（FVC）（25例）0.13±0.89（95%信頼区間：[－0.23, 0.50]）L、1秒量（FEV1）（25例）0.10±0.81（95%信頼区間：[－0.23, 0.43]）L、1秒率（FEV1%）（23例）4.8±21.8（95%信頼区間：[－4.6, 14.3]）%であった。

評価症例数が限られているため、尿中ウロン酸濃度は最終評価時点で低下傾向を示していたと考えられたが、6分間歩行検査及び肺機能検査については、明確な変化は認められなかった。

調査担当医師により、全般改善度（「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」又は「判定不能」の6 区分）で評価され、最終評価時点の改善度が「やや改善」以上を改善例として改善率を算出した。有効性解析対象症例170例における、最終評価時点（評価期間の中央値：342.8週）の全般改善度は、「著明改善」0%（0/170例）、「改善」17.6%（30/170例）、「やや改善」21.2%（36/170例）、「不変」50.6%（86/170例）、「悪化」7.6%（13/170例）、「判定不能」2.9%（5/170例）であり、改善率は38.8%（66/170例）であった。また、症状毎の改善度は、肝脾腫大39.9%（67/168例）、皮膚30.8%（52/169例）、関節25.6%（43/168例）、呼吸障害21.4%（36/168例）であった。なお、中枢神経症状に対する有効性については評価されなかった。

## (7) その他

該当しない

# 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

イデュルスルファーゼ

## ２．薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型はリソソーム酵素の 1 つであるイズロン酸-2-スルファターゼ（I2S）が不足することで生じる X 染色体劣性遺伝病である。I2S は GAG のデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の 2-*o*-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型では I2S の欠損または酵素活性の低下により、GAG が複数の細胞内のリソソームに蓄積し続け、細胞肥大をはじめ、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全の原因となる[2)]。

本剤はヒト I2S の遺伝子組換え製剤であり、オリゴ糖鎖上にあるマンノース-6-リン酸（M6P）部分を介して、本剤が細胞表面の M6P 受容体と特異的に結合することで細胞内に取り込まれ、リソソームに蓄積した GAG を分解する[3,4,5)]。

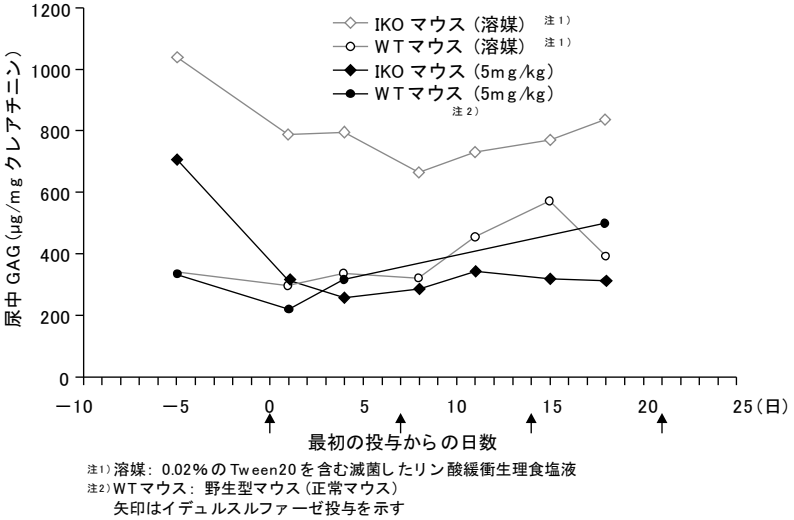
### (2) 薬効を裏付ける試験成績[6)]

ムコ多糖症Ⅱ型の疾患病態モデルである IKO マウスは、リソソーム酵素の 1 つである I2S が不足しているため、進行性にムコ多糖症Ⅱ型の肉眼的異常が現れ、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓を含む主要臓器で高い GAG 濃度が認められる。IKO マウスを用いて、本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）による組織内及び尿中 GAG 濃度の低下作用を検討した。

1) 蓄積 GAG 低下作用の検討

①1 ヵ月反復投与による影響

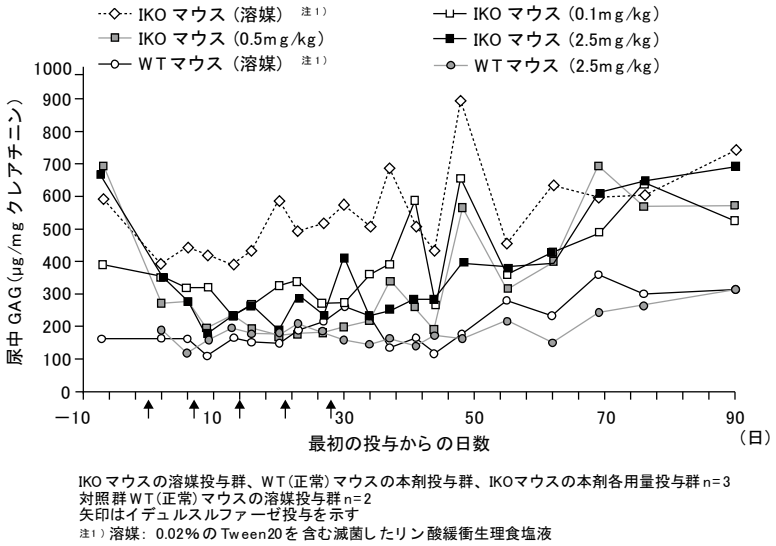
IKO マウス 4 匹にイデュルスルファーゼ 5mg/kg を週 1 回の頻度で 4 回静脈内投与し、尿中 GAG 濃度を測定した。その結果、イデュルスルファーゼ 5mg/kg の初回投与によって IKO マウスの尿中 GAG 濃度が著しく低下し、試験期間中も低値を持続した。一方、溶媒群の IKO マウスに尿中 GAG 濃度の顕著な変化は認められなかった。




IKO マウスにおける尿中 GAG 濃度に対するイデュルスルファーゼ 5mg/kg 投与の影響

②5 週間反復投与による影響

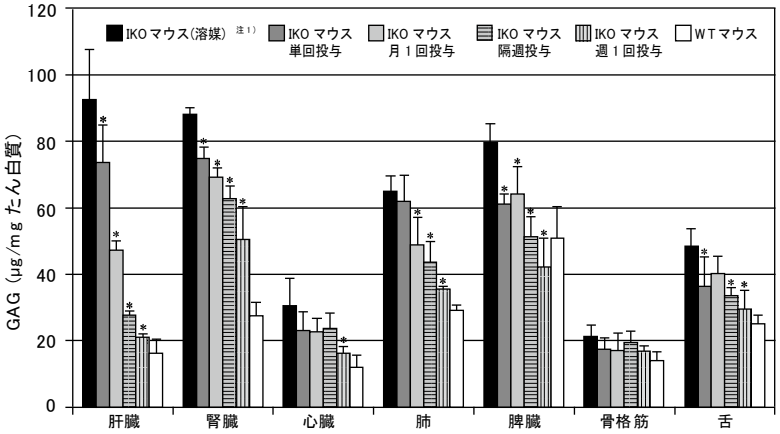
雄性 IKO マウス 12 匹にイデュルスルファーゼ 0.1、0.5、2.5mg/kg を週 1 回の頻度で 5 週間静脈内投与し、投与開始から 3 ヵ月間、尿中 GAG 濃度を測定した。その結果、イデュルスルファーゼ 0.5、2.5mg/kg の投与によって 5 週間の尿中 GAG 濃度が著しく低下し、また投与終了後数週間の尿中 GAG 濃度はベースラインより低かった。




IKO マウスの尿中 GAG 濃度に対するイデュルスルファーゼ 0.1、0.5、又は 2.5mg/kg 投与の影響

③8 週間投与及び投与回数による影響

IKO マウスにイデュルスルファーゼ 1.0mg/kg を単回投与、月 1 回投与、隔週投与、週 1 回投与の頻度で 8 週間静脈内投与し、尿中及び組織内 GAG 濃度を ELISA 法により測定した。その結果、イデュルスルファーゼの週 1 回投与あるいは隔週投与により、尿中 GAG 濃度が WT マウスの濃度まで低下した。単回投与では投与後に正常濃度まで低下したが、4 週後には試験前の濃度に戻った。月 1 回投与では、2 回目の投与で正常濃度まで低下したが、投与 4 週後には投与前の濃度に戻った。また肝臓、脾臓、腎臓の組織内濃度を対照群と比べ有意に低下させた（$p \leqq 0.05$）。心臓内 GAG 濃度の低下は週 1 回投与群のみ認められた。

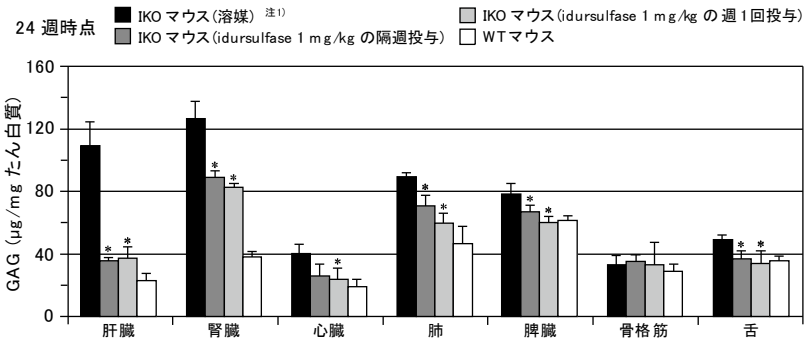



*p ≦0.05 (Student t-検定)
平均値 ±SD
注1) 溶媒: 0.02% のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液

8 週間投与及び投与回数による組織内 GAG 濃度への影響

④24 週間反復投与による影響

雄性 IKO マウスにイデュルスルファーゼ 1.0mg/kg を隔週投与、週 1 回投与の頻度で 24 週間静脈内投与し、尿中及び組織内 GAG 濃度を測定した。その結果、週 1 回投与群、隔週投与群において、4 週間投与後の尿中 GAG 濃度は WT マウスの濃度まで低下した。また、両投与群では、24 週間後尿中 GAG 濃度は WT マウスの濃度に近い値で持続低下した。さらに、検査したほとんどの組織で、24 週間には組織内 GAG 濃度が有意に低下した（p≦0.05）。




*p ≦0.05 (Student t-検定)
平均値 ±SD
注1) 溶媒: 0.02% のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液

24 週間投与による組織内 GAG 濃度への影響

## (3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ－１．血中濃度の推移・測定法」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

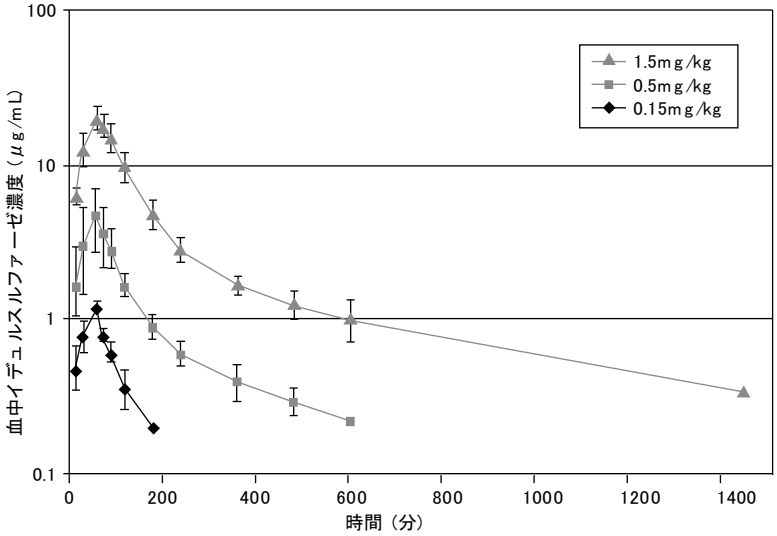
### (2) 臨床試験で確認された血中濃度[7)]

①第 1/2 相試験及び継続試験（外国人データ）

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者 12 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（6 ヵ月間）及びその非盲検継続試験において、本剤 0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg を隔週にて 6 ヵ月間点滴静注した場合の血中濃度を投与 1 週目及び 25 週目の点滴静注時に測定した。

血中濃度は二相性の血中消失プロフィールを示した。最高血中濃度（$C_{max}$）は用量に比例した。

終末消失半減期は 5 時間未満であった。




第Ⅰ/Ⅱ相試験のイデュルスルファーゼ投与群各 3 例 及び継続試験でイデュルスルファーゼを初めて投与したプラセボ群 3 例 の濃度 -時間曲線
平均値 ±SD

**イデュルスルファーゼ 0.15mg/kg、0.5mg/kg、1.5mg/kg の点滴静注時の平均血中濃度**

**第 1/2 相試験 1 週目における薬物動態パラメータ**

| パラメータ | イデュルスルファーゼ | | |
|---|---|---|---|
| | 0.15mg/kg | 0.5mg/kg | 1.5mg/kg |
| $C_{max}$（μg/mL） | 1.18±0.22 | 5.8±1.3 | 18.5±1.8 |
| AUC（min・μg/mL） | NA | 708±182 | 3018±800 |
| $t_{1/2}$（λz）（min） | NA | 135±18.2 | 293±163 |
| MRT（min） | NA | 138±29.3 | 276±174 |
| CL（mL/min） | NA | 40.1±6.9 | 14.9±4.9 |
| 正規化 CL（mL/min/kg） | NA | 0.73±0.15 | 0.51±0.12 |
| $V_{ss}$（L） | NA | 5.50±1.4 | 3.57±0.9 |
| $V_{ss}$（%BW） | NA | 10.1±3.1 | 12.7±4.5 |

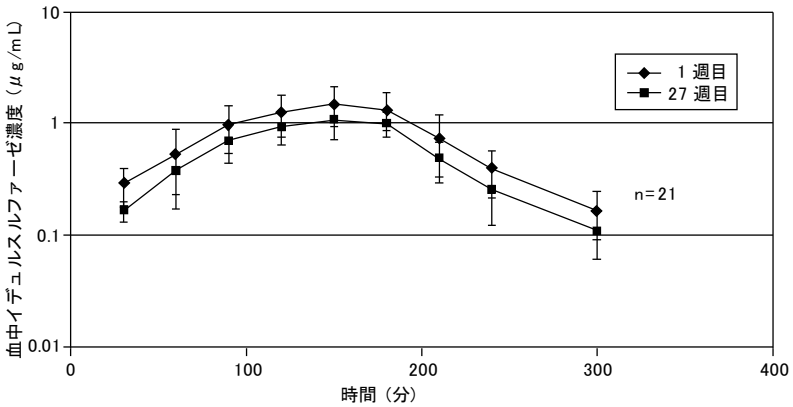
平均値±SD　　(n=3)

$C_{max}$：最高血中濃度、$t_{1/2}$（λz）：終末消失半減期、$V_{ss}$：見かけの定常状態分布容積、
$V_{ss}$（%BW）：体重で補正した $V_{ss}$、MRT：平均残留時間、CL：クリアランス
AUC：無限大時間に外挿した血中濃度-時間曲線下面積、SD：標準偏差
NA：酵素活性値が定量限界以下のため、PK パラメータは計算できなかった。

②第 2/3 相試験（海外データ）

海外におけるムコ多糖症Ⅱ型患者 96 例（日本人 4 例を含む）を対象とした第 2/3 相試験において、本剤 0.5mg/kg 投与時の血中濃度を投与 1 週目及び 27 週目の点滴静注時に測定した。標準投与時間は 3 時間であった。

血中濃度は点滴静注終了後に最高血中濃度（$C_{max}$）となり、二相性の血中消失プロフィールを示した。平均血中消失半減期（$t_{1/2}$）は約 1 時間であり、投与開始 24 時間後には本剤は検出されなかった。27 週目の投与前に採取した血液には本剤は検出されなかったことから蓄積性がないことが確認された。




**イデュルスルファーゼ 0.5mg/kg、1 週目および 27 週目の点滴静注時の平均血中濃度**

**第 2/3 相試験 1 週目と 27 週目における薬物動態パラメータ（ELISA）**

| | 0.5mg/kg、毎週 3 時間点滴投与 | |
|---|---|---|
| パラメータ | 初回投与時 | 27 回目投与時 |
| $C_{max}$（μg/mL） | 1.5（0.6） | 1.1（0.3） |
| AUC（min･μg/mL） | 206（87） | 169（55） |
| $t_{1/2}$（min） | 44（19） | 48（21） |
| CL（mL/min/kg） | 3.0（1.2） | 3.4（1.0） |
| $V_{ss}$（%BW） | 21（8） | 25（9） |

平均値（SD）　（n=10）

### (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

該当資料なし

### (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

該当しない

## 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

## ５．分布

該当資料なし

### (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イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）はヒトの生体内酵素イズロン酸-2-スルファターゼの遺伝子組換えたん白質である。主にたん白質による加水分解により代謝されると考えられる。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(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

排泄及び排泄経路に関する試験は実施していない。

## ８．トランスポーターに関する情報

該当情報なし

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 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

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. 本剤の投与により infusion reaction のうち重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるので、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。［7.、8.1、8.2、11.1.1 参照］

1.2. 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reaction によって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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。［7.、9.1.2、11.1.1 参照）］

（解説）

1.1 Infusion reaction（IR）とは、本剤投与中または本剤投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応のことである。たん白質製剤においては過敏反応の発現が予測され、本剤の投与により、IR のうち重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があることから注意喚起した。

海外における臨床試験（日本人 4 名を含む）では即時型の「アナフィラキシーショック」は報告されていないが、アナフィラキシーを発現した可能性のある有害事象（投与中または投与開始から 24 時間以内に皮膚、呼吸器又は心血管の 3 器官系のうち 2 つ以上の有害事象）は、108 例中 11 例（10.2%）、8,274 回中 19 回（0.2%）の投与時に発現した。いずれの事象も投与の一時的中断、その回の投与の中止、投与速度の減速、治療薬投与により対処でき、また抗イデュルスルファーゼ IgE 抗体陽性被験者はいなかった。

1.2 ムコ多糖症Ⅱ型患者は主に筋骨格病変による進行性の拘束性肺疾患を発症し、更に口腔咽頭及び呼吸器への GAG の付着による重度の気道閉塞を合併する。海外における臨床試験で、3 例が呼吸器系に関連する有害事象の発現後に死亡したとの報告がある。いずれの被験者における死亡も、ムコ多糖症Ⅱ型に関連する呼吸器疾患に起因すると考えられ、本剤との関連なしと判定されたが、重症な呼吸器不全又は急性呼吸器疾患のある患者において、IR の発現により急性増悪が起こる可能性は否定できないため、設定した。また、酸素吸入を要する患者へ投与する場合は、投与中も酸素吸入を行えるよう準備し、投与することが望まれる。

## 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、11.1.1 参照］

（解説）

本剤の有効成分であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）は、ヒト培養細胞で産生される糖たん白質である。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イズロン酸-2-スルファターゼと同じであるが、付加されている糖鎖部分はヒト培養細胞由来であり、ヒトの体内の糖鎖構造と必ずしも同一ではないと考えられる。海外における臨床試験では、「アナフィラキシーショック」の報告又は IgE 抗体陽性被験者の報告はないが、本剤はたん白質製剤であり、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられることから、本剤の成分

に対するショックの既往歴のある患者は、禁忌とした。
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い、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。

## 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。［1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与により、infusion reaction（頭痛、発熱、発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、高血圧等）が発現することがある。Infusion reaction が現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、次回投与以降は、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。［1.1、2.、7.、9.1.1、11.1.1 参照］

8.3 IgG 抗体産生が予測されるため、定期的にイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体検査を行うことが望ましい。

（解説）

8.1 現在まで「アナフィラキシーショック」の報告及び IgE 抗体陽性例は報告されていないが、海外での臨床試験において、アナフィラキシーの可能性のある有害事象は 108 例中 11 例（10.2%）、8,274 回中 19 回（0.2%）の投与時に発現した。
本剤はたん白質製剤であることから、アナフィラキシーショックが発現する可能性は否定できないため、設定した。

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

8.3 海外での第 2/3 相試験及びその継続試験において、94 例中 47 例（50.0%）に抗イデュルスルファーゼ抗体（以下、IgG 抗体）が認められた。よって定期的に IgG 抗体検査を行うことが望ましいため、設定した。

# 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］

**9.1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者**

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。急性呼吸器疾患のある患者のうち、発熱がみられる患者では、投与日を遅らせることを考慮すること。Infusion reaction によって症状の急性増悪が起こる可能性がある。［1.2 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の投与により、過敏症の既往歴のある患者は再び過敏症が発現することがあることから、注意喚起した。

9.1.2 本剤の投与により、重度の infusion reaction であるアナフィラキシーの症状として、呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等が発現することがあることから、注意喚起した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (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。動物実験（ラット）において胎児へ移行することが報告されている。

（解説）

妊婦、産婦、授乳婦への投与については使用経験がないため、上記の注意喚起の記載を行った。

### (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（ラット）において乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）

妊婦、産婦、授乳婦への投与については使用経験がないため、上記の注意喚起の記載を行った。

### (7) 小児等

9.7 小児等

5 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

5 歳未満の小児へ本剤を投与した臨床試験の成績はない。また、5 歳未満の小児に対する使用経験が少ないことから、本剤を慎重に投与することを注意喚起した。

### (8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、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）

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

## 8．副作用

11.副作用

以下のような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 重度の infusion reaction（本剤投与中又は本剤投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等）を起こすことがある。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。特に重度及び難治性のアナフィラキシーが発現した患者では、初回発現 24 時間以降にも、アナフィラキシーが発現する可能性があるので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。［1.1、1.2、2.、7.、8.1、8.2 参照］

（解説）

米国における市販後に、2 例において初回のアナフィラキシーが発現し、処置により回復したが、その 24 時間以降にもアナフィラキシーの症状及び兆候が発現した。初回に発現したアナフィラキシーが重度又は難治性の場合は、観察期間を延長することが望ましいため、設定した。

### (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 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系 | | 貧血、リンパ節炎、血小板減少症 | |
| 精神系 | | 不安 | |
| 神経系 | 頭痛、浮動性めまい、振戦 | 意識レベルの低下、知覚過敏 | |
| 眼 | 流涙増加 | アレルギー性結膜炎、霧視 | |
| 耳および迷路 | | 回転性眩暈 | |
| 心臓 | | 不整脈、チアノーゼ、動悸 | |
| 血管 | 高血圧、潮紅、低血圧 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔 | 咳嗽、頻呼吸、喘鳴音 | 呼吸困難、鼻閉、気管支痙攣、咽頭炎、肺塞栓症、鼻漏 | |
| 胃腸 | 腹痛、悪心、下痢、舌腫脹 | 上腹部痛、胃腸炎、軟便 | |
| 皮膚および皮下組織 | 発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑 | 斑状皮疹、湿疹、顔面浮腫 | |
| 筋骨格系および結合組織 | | 関節痛、筋痛、筋痙攣、頚部痛、背部痛、骨痛 | |
| 腎および尿路 | | 遺尿、夜間頻尿 | |
| 全身障害および投与局所 | 発熱、末梢性浮腫 | 悪寒、倦怠感、冷感、局所の炎症、注射部位関節腫脹、疼痛、異物感 | 注射部位腫脹 |
| 臨床検査 | | 血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数減少、心拍数増加 | |

（解説）

海外における第 2/3 相試験において認められた副作用を記載しているが、「注射部位腫脹」については、再審査期間中に収集された副作用であることから「頻度不明」に記載した。

# Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)海外における第 2/3 相試験及び継続試験（0.5mg/kg 隔週投与群、プラセボ群は、0.5mg/kg 毎週投与群として継続投与した）におけるデータを集計した。

**海外における第 2/3 相試験及び継続試験において報告された副作用発現状況**

| | 第 2/3 相試験 | | | 第 2/3 相継続試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=31) | 全症例 (n=94) |
| | | | | →0.5mg/kg 毎週 | | | |
| 副作用発現症例数 (%) | 23 (71.9) | 24 (75.0) | 23 (71.9) | 14 (45.2) | 15 (46.9) | 23 (74.2) | 52 (55.3) |
| 器官別大分類<br>基本語 | 例数 (%) | | | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 菌血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 血液及びリンパ系障害 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 2 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節炎 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 汎血球減少症 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾腫 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3) | 0 | 2 (2.1) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 精神障害 | 1 (3.1) | 2 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 不安 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| うつ病 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 11 (34.4) | 7 (21.9) | 10 (31.3) | 5 (16.1) | 6 (18.8) | 10 (32.3) | 21 (22.3) |
| 頭痛 | 9 (28.1) | 6 (18.8) | 8 (25.0) | 5 (16.1) | 5 (15.6) | 6 (19.4) | 16 (17.0) |
| 浮動性めまい | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 2 (6.3) | 3 (9.7) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 6 (6.4) |
| 感覚減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 傾眠 | 0 | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 2 (6.3) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 1 (3.2) | 2 (2.1) |
| 痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 意識レベルの低下 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 眼障害 | 4 (12.5) | 1 (3.1) | 2 (6.3) | 3 (9.7) | 1 (3.1) | 0 | 4 (4.3) |
| 眼痛 | 0 | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 霧視 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 2 (6.3) | 0 | 0 | 2 (6.5) | 0 | 0 | 2 (2.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 眼球浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 眼の充血 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 耳及び迷路障害 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 3 (3.2) |
| 回転性眩暈 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 耳不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 心臓障害 | 2 (6.3) | 3 (9.4) | 3 (9.4) | 2 (6.5) | 3 (9.4) | 4 (12.9) | 9 (9.6) |
| 頻脈 | 0 | 3 (9.4) | 2 (6.3) | 0 | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 3 (3.2) |
| 不整脈 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| チアノーゼ | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心室肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 第一度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.1) |
| 心房拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 伝導障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |

海外における第 2/3 相試験及び継続試験において報告された副作用発現状況（続き）

| | 第 2/3 相試験 | | | 第 2/3 相継続試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=31) | 全症例 (n=94) |
| | | | | →0.5mg/kg 毎週 | | | |
| 血管障害 | 9 (28.1) | 11 (34.4) | 10 (31.3) | 5 (16.1) | 2 (6.3) | 7 (22.6) | 14 (14.9) |
| 高血圧 | 6 (18.8) | 4 (12.5) | 6 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 3 (9.4) | 5 (15.6) | 3 (9.4) | 1 (3.2) | 2 (6.3) | 4 (12.9) | 7 (7.4) |
| 低血圧 | 2 (6.3) | 2 (6.3) | 3 (9.4) | 3 (9.7) | 0 | 2 (6.5) | 5 (5.3) |
| ほてり | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈穿刺不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 末梢冷感 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 7 (21.9) | 3 (9.4) | 4 (12.5) | 4 (12.9) | 3 (9.4) | 6 (19.4) | 13 (13.8) |
| 咳嗽 | 3 (9.4) | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 0 | 1 (3.2) | 2 (2.1) |
| 鼻閉 | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 咽頭炎 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.1) |
| 鼻漏 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.1) |
| 呼吸困難 | 1 (3.1) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (2.1) |
| 喘鳴音 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 気管支痙攣 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 低音性連続性ラ音 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 咽喉乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 鼻道刺激感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻呼吸 | 2 (6.3) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| しゃっくり | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 呼吸異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 咽喉絞扼感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 肺塞栓症 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 8 (25.0) | 9 (28.1) | 7 (21.9) | 5 (16.1) | 5 (15.6) | 9 (29.0) | 19 (20.2) |
| 嘔吐 | 0 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 1 (3.1) | 3 (9.7) | 6 (6.4) |
| 腹痛 | 2 (6.3) | 4 (12.5) | 2 (6.3) | 1 (3.2) | 2 (6.3) | 3 (9.7) | 6 (6.4) |
| 下痢 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 3 (9.4) | 1 (3.2) | 6 (6.4) |
| 悪心 | 3 (9.4) | 2 (6.3) | 3 (9.4) | 2 (6.5) | 2 (6.3) | 2 (6.5) | 6 (6.4) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.1) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 上腹部痛 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟便 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 口唇水疱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.1) |
| 舌腫脹 | 2 (6.3) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 胃不快感 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 11 (34.4) | 10 (31.3) | 9 (28.1) | 3 (9.7) | 4 (12.5) | 14 (45.2) | 21 (22.3) |
| 発疹 | 5 (15.6) | 6 (18.8) | 6 (18.8) | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 3 (9.7) | 5 (5.3) |
| そう痒症 | 7 (21.9) | 4 (12.5) | 3 (9.4) | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 4 (12.9) | 6 (6.4) |
| そう痒性皮疹 | 3 (9.4) | 3 (9.4) | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 4 (4.3) |
| 蕁麻疹 | 5 (15.6) | 4 (12.5) | 0 | 1 (3.2) | 2 (6.3) | 6 (19.4) | 9 (9.6) |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 紅斑 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 5 (16.1) | 7 (7.4) |
| 斑状皮疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 1 (3.1) | 2 (6.5) | 5 (5.3) |
| 湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 丘疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 1 (3.2) | 2 (2.1) |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 1 (3.2) | 2 (2.1) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.1) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 0 | 1 (3.2) | 2 (2.1) |

海外における第 2/3 相試験及び継続試験において報告された副作用発現状況（続き）

| | 第 2/3 相試験 | | | 第 2/3 相継続試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=31) | 全症例 (n=94) |
| | | | | →0.5mg/kg 毎週 | | | |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 顔面浮腫 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 水疱性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 全身紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 頭皮障害 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 皮膚小結節 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 皮膚緊張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 全身性蕁麻疹 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 4（12.5） | 4（12.5） | 2（6.3） | 3（9.7） | 1（3.1） | 4（12.9） | 8（8.5） |
| 関節痛 | 1（3.1） | 1（3.1） | 1（3.1） | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 四肢痛 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（3.2） | 0 | 1（3.2） | 2（2.1） |
| 背部痛 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痛 | 1（3.1） | 2（6.3） | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 頚部痛 | 1（3.1） | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙攣 | 1（3.1） | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（3.1） | 0 | 2（2.1） |
| 腋窩腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 骨痛 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 項部硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 顎痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 腎及び尿路障害 | 1（3.1） | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 遺尿 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系及び乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 乳頭腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 全身障害及び投与局所様態 | 11（34.4） | 12（37.5） | 10（31.3） | 5（16.1） | 5（16.1） | 9（29.0） | 19（20.2） |
| 発熱 | 7（21.9） | 7（21.9） | 8（25.0） | 3（9.7） | 2（6.3） | 4（12.9） | 9（9.6） |
| 疲労 | 0 | 4（12.5） | 0 | 0 | 1（3.1） | 2（6.5） | 3（3.2） |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 倦怠感 | 1（3.1） | 1（3.1） | 1（3.1） | 0 | 0 | 2（6.5） | 2（2.1） |
| 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 悪寒 | 1（3.1） | 3（9.4） | 0 | 2（6.5） | 0 | 2（6.5） | 4（4.3） |
| 注入部位疼痛 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歩行異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 注入部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 注入部位浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 局所の炎症 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 2（6.3） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 投与部位紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 注射部位挫傷 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異物感 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膨満感 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷感 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位関節腫脹 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4（12.5） | 6（18.8） | 4（12.5） | 2（6.5） | 4（12.5） | 3（9.7） | 9（9.6） |
| 血中 AL-P 増加 | 1（3.1） | 1（3.1） | 1（3.1） | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| ALT 増加 | 0 | 0 | 2（6.3） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中 LDH 増加 | 1（3.1） | 2（6.3） | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 心電図異常 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**海外における第 2/3 相試験及び継続試験において報告された副作用発現状況（続き）**

| | 第 2/3 相試験 | | | 第 2/3 相継続試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=32) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=32) | 0.5mg/kg 毎週投与群 (n=31) | 0.5mg/kg 隔週投与群 (n=32) | プラセボ群 (n=31) | 全症例 (n=94) |
| | | | | →0.5mg/kg 毎週 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中重炭酸塩減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 血中ビリルビン増加 | 1（3.1） | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 最高血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 血中尿酸減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 血中尿酸増加 | 1（3.1） | 0 | 0 | 1（3.2） | 0 | 0 | 1（1.1） |
| 血中 CK 増加 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 補体成分 C4 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 心電図異常 T 波 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 心拍数減少 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| 白血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 1（3.2） | 2（2.1） |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.1） | 0 | 1（1.1） |
| サンバーン | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1（3.2） | 1（1.1） |

注：（%）は例数に対する割合。同一症例で同じ器官別大分類又は基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は、その器官別大分類又は基本語において 1 例と集計した
注：各器官別大分類における例数は、その分類内で少なくとも 1 回以上の有害事象を発現した被験者例数
注：被験者例数の割合は、各投与群集団の総数に基づく

2) 市販直後調査で収集した副作用を集計した。
調査対象医療機関数：80 施設
収集した副作用状況：23 例 55 件の副作用を収集

**市販直後調査において報告された副作用状況**

| 器官分類 | 基本語 | 重篤性 | 因果関係 | 転帰 | 件数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 下痢 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 1 |
| | *便秘 | 重篤でない | 未記載 | 回復 | 1 |
| | *流涎過多 | 重篤 | 確実 | 回復 | 1 |
| 眼障害 | *眼充血 | 重篤でない | 可能性小 | 回復 | 1 |
| | 眼瞼炎 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 1 |
| 血管障害 | 潮紅 | 重篤でない | 可能性小 | 回復 | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 咳嗽 | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| | *呼吸不全 | 重篤 | 可能性小 | 死亡 | 1 |
| | 喘鳴 | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| 心臓障害 | *心不全 | 重篤 | 可能性小 | 死亡 | 1 |
| | 動悸 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 1 |
| 神経系障害 | *血管迷走神経性失神 | 重篤 | 可能性大 | 回復 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 遺尿 | 重篤でない | 可能性大 | 未回復 | 1 |
| 精神障害 | *不機嫌 | 重篤 | 確実 | 回復 | 1 |
| 全身障害および投与局所様態 | 悪寒 | 重篤でない | 可能性小 | 回復 | 2 |
| | 倦怠感 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 2 |
| | 腫脹 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 1 |
| | 注射部位腫脹 | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| | 発熱 | 重篤でない | 可能性大 | 回復 | 1 |
| | | | 不明 | 回復 | 2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 重篤 | 確実 | 回復 | 1 |
| | | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| | 紅斑 | 重篤 | 確実 | 回復 | 1 |
| | | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| | | | 不明 | 回復 | 5 |

市販直後調査において報告された副作用状況（続き）

| 器官分類 | 基本語 | 重篤性 | 因果関係 | 転帰 | 件数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 発疹 | 重篤でない | 可能性大 | 回復 | 2 |
| | | | 確実 | 回復 | 3 |
| | | | 不明 | 回復 | 1 |
| | 皮膚炎 | 重篤でない | 不明 | 回復 | 1 |
| | 蕁麻疹 | 重篤 | 確実 | 回復 | 1 |
| | | 重篤でない | 可能性大 | 回復 | 3 |
| | | | 確実 | 回復 | 7 |
| 臨床検査 | *$PO_2$低下 | 重篤でない | 確実 | 回復 | 1 |
| | 血圧低下 | 重篤でない | 確実 | 回復 | 2 |
| | *好酸球数増加 | 重篤でない | 可能性大 | 回復 | 1 |
| | *白血球数増加 | 重篤でない | 可能性小 | 死亡 | 1 |

注）MedDRA ver.10.1
＊）未知の副作用

## 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 調製方法**

以下の通り調製すること。

(1) 患者の体重に基づいて 0.5mg/kg の用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

(2) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。

(3) (1) で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

(4) 本剤の全投与量を日局生理食塩液 100mL で希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

(5) 必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

14.1.2 本剤は保存剤を使用していないので、希釈液は速やかに使用すること。遅くとも希釈後 8 時間以内に投与を完了することとし、やむをえず保管する場合には 2～8℃で 24 時間以内とすること。

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、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実施していないことから、他剤との混注を行わないよう記載した。

14.1.4 本剤は無菌製剤のため一回限りの使用とした。

14.1.5 これまで調製手順書でインラインフィルターを通して投与するように案内していたが、添付文書においてもインラインフィルターを通して投与することを明記した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

| |
|---|
| 15.1 臨床使用に基づく情報<br>ムコ多糖症Ⅱ型はX連鎖劣性遺伝疾患であるが、稀に女性患者の報告がある。臨床試験に女性患者の参加はなく、女性における本剤の安全性は確立していない。 |

（解説）

X連鎖劣性遺伝疾患であるムコ多糖症Ⅱ型は、主に男性の疾患である。しかしながら、稀に女性患者も報告されている。現在までにムコ多糖症Ⅱ型女性への本剤使用経験はほとんどないため、安全性が確立していないことから設定した。

### (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

雄性カニクイザルに本剤 5、10 及び 20mg/kg を 10mL/kg の用量で単回静脈内投与し、体温、呼吸数、心電図、血圧及び動脈血酸素飽和度を検討した。

その結果、すべてのカニクイザルが、試験終了日の 15 日目まで生存した。

また、本剤と関連する体温、呼吸数、心電図（心拍数を含む）、血圧及び動脈血酸素飽和度に対する影響は認められなかった[8)]。

### (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

1) 雄性 SD 系ラットに本剤（5、10 及び 20mg/kg）または溶媒を単回静脈内投与し、14 日間観察した。本剤投与による死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。本剤の単回静脈内投与による無毒性量（NOAEL）は、少なくとも 20mg/kg と考えられた[9)]。

2) カニクイザルに本剤（5、10 及び 20mg/kg）または溶媒を単回静脈内投与し、14 日間観察した。本剤投与による死亡及び投与に関連した毒性はみられなかった。本剤の単回静脈内投与による無毒性量（NOAEL）は、少なくとも 20mg/kg と考えられた[10)]。

### (2) 反復投与毒性試験

雄性カニクイザルに本剤（0.5、2.5 及び 12.5mg/kg）または溶媒を週 1 回、13 週及び 26 週間静脈内投与したところ、対照群を含めた全ての群で投与部位の軽微な皮下出血と線維化が認められたほかに、26 週間投与後の 4 週間の休薬群も含めて、死亡や毒性影響は認められなかった。なお 13 週時及び 26 週時の中用量以上の群で本薬に対する IgG 抗体が検出された個体が散見され、投与 85 日目及び 176 日目の中用量以上の群で AUC が減少した個体が散見された。無毒性量（NOAEL）は 12.5mg/kg/week と判断された[11)]。

### (3) 遺伝毒性試験

本剤は内在性ヒトたん白質であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。本剤の作用機序（細胞内リソソームに含まれる GAG の分解）から、遺伝毒性の発現は考えにくく、また分子量の大きなたん白質であり、DNA 又は染色体には作用しないと推察される。

### (4) がん原性試験

本剤は既知の不純物プロファイルを有する遺伝子組換え型ヒトたん白質であることから、がん原性はないと推察された。さらに、I2S の生化学的特性が明らかであり、DNA との相互作用は知られていない。そのためがん原性試験を実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

雄性 SD 系ラットに本剤（0.5、1.5、5mg/kg）または溶媒を 9 週間にわたり週 2 回静脈内投与し、無処置の雌ラットと交配させたところ、雄ラットの受胎能に対する影響及び毒性の影響は認められず、無毒性量（NOAEL）は雄の一般毒性、受胎能について 5mg/kg/回を週 2 回と判断された[12)]。

### (6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性試験のみ評価する試験は以下の理由により実施していない。

毒性試験では、本剤投与に関連した有害所見は認められなかった。さらに、カニクイザルにおける 6 ヵ月間静脈内反復投与毒性試験で得られた投与部位の病理組織学的検査では、静脈内投与に関連した静脈又は組織の局所刺激性、炎症あるいは壊死は認められなかった。さらに、雄性ラット及び雄性カニクイザルで実施した単回静脈内投与毒性試験で投与部位の局所反応がないことが判明した。ヒト臨床試験では本剤は生理食塩液で希釈後に静脈内投与されることから、投与部位に重篤な反応をもたらす刺激性を示す濃度には成りえない[9,10)]。

### (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：エラプレース®点滴静注液 6mg

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：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）

劇薬

## ２．有効期間

有効期間：36 ヵ月

## 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、外箱開封後は遮光にて保存すること。

## 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：有り

## ６．同一成分・同効薬

なし

## ７．国際誕生年月日

2006 年 7 月 24 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 |
|---|---|---|---|---|
| エラプレース点滴静注液6mg | 2007年（平成19年）10月4日 | 21900AMX01739000 | 2007年（平成19年）10月17日 | 2007年（平成19年）10月17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

2016 年（平成 28 年）10 月 17 日

有効期間の変更：「24 ヵ月」から「36 ヵ月」

## 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：2019 年（平成 31 年）3 月 14 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：2007 年（平成 19 年）10 月 4 日から 2017 年（平成 29 年）10 月 3 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 |
|---|---|---|---|---|
| エラプレース点滴静注液6mg | 3959413A1029 | 3959413A1029 | 118195102 | 620005835 |

## 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）Muenzer J., et al.：Genet. Med. 2006；8(8)：465-473（PMID：16912578）［EL_0002］

2）Neufeld E.F., et al.：The Mucopolysaccharidoses. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. NY 2001；3421-3452［EL_0180］

3）Ghosh P., et al.：Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003；4(3)：202-212（PMID：12612639）［EL_0003］

4）Kornfeld S., et al.：Annu. Rev. Cell Biol. 1989；5：483-525（PMID：2557062）［EL_0004］

5）Griffiths G., et al.：Cell 1988；52(3)：329-341（PMID：2964276）［EL_0005］

6）社内資料；マウス薬理試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.2.2）［EL-02］

7）社内資料；第 1/2 相試験及び継続試験、第 2/3 相試験（薬物動態）（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.7.2.2）［EL-03］

8）社内資料；サル安全性薬理試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.2.2、2.6.2.3、2.6.2.4、2.6.2.5、2.6.2.6）［EL-04］

9）社内資料；ラット単回投与毒性試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.6.2）［EL-05］

10）社内資料；サル単回投与毒性試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.6.2）［EL-06］

11）社内資料；サル反復投与毒性試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.6.3、2.6.6.4）［EL-07］

12）社内資料；ラット生殖発生毒性試験（2007 年 10 月 4 日承認，CTD 2.6.6.1）［EL-08］


## 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

本剤は 2006 年 7 月に米国で承認、2007 年 1 月に欧州で承認されている。本剤は 2009 年 1 月現在、欧州連合（27 ヵ国）及び米国、カナダ、スイス、アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインなどを含む計 42 ヵ国で承認されている。

| 国または地域 | 承認日 |
|---|---|
| 米国 | 2006 年 7 月 24 日 |
| EU | 2007 年 1 月 8 日 |
| スイス | 2007 年 3 月 20 日 |
| カナダ | 2007 年 6 月 13 日 |

## 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（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

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。動物実験（ラット）において胎児へ移行することが報告されている。

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（ラット）において乳汁中へ移行することが報告されている。

| オーストラリア分類<br>(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | B2（2020 年 12 月） |
|---|---|

＜参考＞

オーストラリア分類の概要

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

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

米国添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with ELAPRASE use in pregnant women. Available data from a small number of postmarketing cases with ELAPRASE use in pregnancy are insufficient to

inform drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In an animal reproduction study, no evidence of adverse effects on pre- and post-natal development was observed with twice weekly intravenous administration of idursulfase to pregnant rats from gestation day 6 through lactation day 19 at about 4 times the recommended human weekly dose of 0.5 mg/kg based on body surface area (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 defect, loss, or other 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.
Data
Animal Data In a pre- and post-natal development study, idursulfase was administered to pregnant rats twice weekly, intravenously, from gestation day 6 through lactation day 19. No significant adverse effects on pre- and post-natal development of the offspring were observed at twice weekly intravenous doses up to 12.5 mg/kg (about 4 times the recommended human weekly dose of 0.5 mg/kg based on body surface area).
**8.2 Lactation**
Risk Summary
There are no data on the presence of idursulfase in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Idursulfase was excreted in breast milk of lactating rats (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ELAPRASE and any potential adverse effects on the breastfed child from ELAPRASE or from the underlying maternal condition.
Data
Idursulfase was excreted in breast milk of lactating rats at a concentration higher (4- to 5-fold) than the maximum blood concentration, when administered as a single intravenous dose up to 2.5 mg/kg. The concentration of drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

（2018 年 11 月）

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する海外情報（米国添付文書）

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等
5歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>（2018年11月） | **8.4 Pediatric**<br>Use Clinical trials with ELAPRASE were conducted in 96 patients with Hunter syndrome, ages 5 to 31 years old, with the majority of the patients in the pediatric age group (median age 15 years old). In addition, an open-label, uncontrolled clinical trial was conducted in 28 patients with Hunter syndrome, ages 16 months to 7.5 years old. Patients 16 months to 5 years of age demonstrated reduction in spleen volume that was similar to that of adults and children 5 years and older. However, there are no data to support improvement in disease-related symptoms or long term clinical outcome in patients 16 months to 5 years of age.<br>The safety and effectiveness of ELAPRASE have not been established in pediatric patients less than 16 months of age. |

# 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) 粉砕

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

該当資料なし