BIOMARIN®

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

VIMIZIM®

日本標準商品分類番号	873959

遺伝子組換えムコ多糖症IVA型治療剤

ビミジム®点滴静注液 5mg

Vimizim® Intravenous Infusion 5mg

薬価基準収載

エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

生物由来製品 | 劇薬 | 処方箋医薬品注）

貯法：凍結を避けて、2～8℃保存　有効期間：36か月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

適正使用ガイド
及び 用法用量ガイド

1. 警告

1.1 Infusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるので、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、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1参照]

1.2 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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。[9.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8.1、8.2 参照]

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

CONTENTS

ご使用にあたって

ビミジム®点滴静注液5mgの投与にあたり …… 1
用法及び用量 …… 2
投与量の算出方法 …… 2
用意するもの …… 4
投与前の希釈 …… 4
投与前準備と投与手順 …… 5
薬液総量別の投与速度 …… 6

安全性

安全性情報の概要 …… 7
Infusion reaction（IR） …… 11
IRのリスク軽減と一般的推奨 …… 13
アナフィラキシー反応 …… 15
アナフィラキシーの治療手順 …… 16
免疫原性 …… 18
弛緩及び骨髄障害症状の顕在化等の脊髄／頚髄圧迫（SCC） …… 19
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 19

有効性

臨床成績 …… 20
主要評価項目 …… 22
副次的評価項目 …… 23

Drug Information …… 24

ご使用にあたって

VIMIZIM®

ビミジム®点滴静注液5mgの投与にあたり

ビミジム®点滴静注液5mgは、ムコ多糖症IVA型（モルキオ症候群A型）を効能効果とし、あらゆる年代の患者の治療に使われます。

本剤の調整、投与については次のページ以降の方法で行うことが推奨されます。

本冊子と共に添付文書を熟読のうえご使用下さい。

また、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てください。

■ 全例調査

製造販売後、発売開始から9年間全例調査による使用成績調査を実施します。添付文書に示される通り、全例調査は承認条件ですので、皆様のご協力を何卒よろしくお願いいたします。

用法及び用量

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

注意点

- 本剤は点滴静注用製剤で1バイアル5mLであり、各バイアルは一回限りの使用とすること。
- およそ4時間以上(25kg未満:3.6時間以上、25kg以上:4.3時間以上)かけて注入する。
- 本剤の投与によりinfusion reaction(頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、腹痛等)が発現する可能性があるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。

投与量の算出方法

以下の手順で患者に必要な用量(mL)を算出する。

適切な用量を算出するために患者の体重を頻繁に定期的に計測することを推奨する。特に発育段階の小児では毎月計測するようにする。

1 患者の投与量

患者の体重(kg) × 2mg/kg = 患者あたりの投与量(mg)

2 本剤の必要量(mL)

患者あたりの投与量(mg) ÷ 1mg/mL(本剤の濃度) = 本剤の必要量(mL)

3 必要なバイアル数

本剤の必要量(mL) ÷ 5mL(1バイアルの容量) = 必要なバイアル数(小数点以下は切り上げる)

本剤の必要量(mL)と注入に必要なバイアル数を把握するために下記の表中の患者体重を確認すること。

表1 患者体重、本剤の必要量(投与量)とバイアル数

患者の体重(kg)	投与量(mL)	必要なバイアル数
10 − 20	20 − 40	4 − 8
20 − 30	40 − 60	8 − 12
30 − 40	60 − 80	12 − 16
40 − 50	80 − 100	16 − 20
50 − 60	100 − 120	20 − 24
60 − 70	120 − 140	24 − 28
70 − 80	140 − 160	28 − 32

参考例：体重別投与量計算

■ 患者体重 <25kgの場合

患者の体重が25kg未満の場合には、薬液総量は100mLとする。

患者体重(16kg) × 体重当り投与量(2mg/kg) = 患者あたりの投与量(mg)

患者投与量(32mg) ÷ 1mg/mL 本剤濃度 = 本剤の必要量(mL)
本剤の必要量(mL) ÷ 5mL/バイアル = 必要なバイアル数(7)

(小数点以下、切上げ)

■ 患者体重 ≧25kgの場合

患者の体重が25kg以上の場合には、薬液総量は250mLとする。

患者体重(28kg) × 体重当り投与量(2mg/kg) = 患者あたりの投与量(mg)

患者投与量(56mg) ÷ 1mg/mL 本剤濃度 = 本剤の必要量(mL)
本剤の必要量(mL) ÷ 5mL/バイアル = 必要なバイアル数(12)

(小数点以下、切上げ)

用意するもの

- ビミジム®点滴静注液5mg、バイアル（1回かぎり使用）
- 希釈用、日局生理食塩液100mL又は250mL
- ポアサイズ0.2μmインラインフィルター付き輸液セット

投与前の希釈

本剤調整には、無菌的に取り扱うこと。

体重25kg未満の患者には薬液総量が100mLとなるようにし、体重25kg以上の患者の場合には薬液総量が250mLになるようにすること。

- 凍結、振盪を避けること。
- 遮光すること。
- 未使用残液は廃棄すること。
- 本剤は保存剤を使用していないので、希釈後は直ちに使用すること。
- 希釈後直ちに使用できない場合には、2～8℃で最長24時間保存できるが、その後24時間以内に投与を終了すること。*

* 本剤を希釈した後の安定性については、2-8℃で24時間保存後、さらに23-27℃で24時間保存した場合、安定であることが確認されている。本剤希釈後やむを得ず保存しなければならない場合は、この保存条件の範囲内で投与を終了すること。例えば2-8℃で10時間保存後に投与する場合は室温に戻す時間も含めて24時間以内に投与を終了すること。

投与前準備と投与手順

他の薬剤等との混合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

急激な振盪撹拌を避けること

1 3ページに示した方法で必要バイアル数の計算をする。

2 冷蔵庫より必要バイアルを取り出す。加熱や電子レンジにはかけないこと。

3

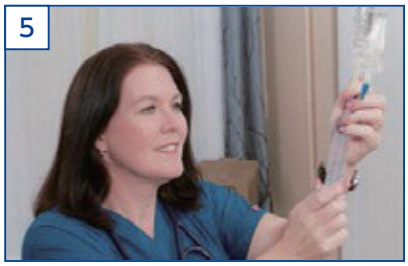
日局生理食塩液バッグを用意する。薬液総量は患者の体重から決める。

体重	薬液総量
<25kg	100mL
≥25kg	250mL

4

調製前に、微粒子の存在や変色がないか各バイアルを目視にて観察すること。本剤はたん白質製剤のため、わずかな凝集（半透明の繊維状）を認めることがある。本剤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。変色が見られるものや微粒子の混入が認められたものは使用しないこと。

5



日局生理食塩液バッグから本剤の必要量と等量の液を抜き取って廃棄する。

算出した本剤の必要量を、急激な振盪撹拌を避けながら用意したバイアルからゆっくり抜き取る。撹拌しないように注意しながら輸液バッグに本剤をゆっくりと注入する。穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。振盪撹拌をしないこと。

たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2μmインラインフィルター付き輸液セットを用いて本剤を投与する。

薬液総量別の投与速度

本剤の投与は注入ポンプを用いて4時間以上かけて静注すること。

100mLに希釈した場合：初めの投与速度は3mL/時とし、患者の状態を確認した15分後に6mL/時とし、表2に示すとおり、その後15分ごとに6mL/時ずつ上げ、投与速度を最大36mL/時まで上げていく。

250mLに希釈した場合：初めの投与速度は6mL/時とし、患者の状態を確認した15分後に12mL/時とし、表2に示すとおり、その後15分ごとに12mL/時ずつ上げ、投与速度を最大72mL/時まで上げていく。

表2 推奨する注入量と投与速度[a]

注入速度を上げる間隔	患者体重25kg未満	患者体重25kg以上
	薬液総量100mL	薬液総量250mL
投与開始 − 15分	3 mL/時	6 mL/時
15 − 30分	6 mL/時	12 mL/時
30 − 45分	12 mL/時	24 mL/時
45 − 60分	18 mL/時	36 mL/時
60 − 75分	24 mL/時	48 mL/時
75 − 90分	30 mL/時	60 mL/時
90分以降	36 mL/時	72 mL/時

a 投与速度は、患者の状態を確認しながら上げること。

安全性情報の概要：第三相臨床試験（MOR-004試験）

多施設共同国際試験／5～57歳のムコ多糖症IVA型患者を対象

＜副作用の発現状況＞

1）本剤2mg/kg/週群

- 58例中42例（72.4%）
- 主な副作用：発熱58例中19例（32.8%）、嘔吐18例（31.0%）、頭痛15例（25.9%）、悪心14例（24.1%）
- Infusion reaction（IR）：58例中38例（65.5%）
- 治験薬の投与中止又は治験中止につながった有害事象：0件

2）日本人患者（2mg/kg/週群2例、2mg/kg隔週投与群4 例）

- 6例中6例に副作用が認められた。
- 副作用の内訳：　上腹部痛、悪心、嘔吐、疲労、発熱、頭痛
- Infusion reaction：6例中6例
- 重篤な有害事象：　0件

＜投与群別：治験薬に関連した有害事象＞

（1）プラセボ群：　36/59例（61.0%）
（2）BMN110 2.0mg/kg 隔週投与群：42/59例（71.2%）
（3）BMN110 2.0mg/kg 毎週投与群：42/58例（72.4%）

＜投与群別：治験薬に関連した重篤な有害事象＞

（1）プラセボ群：　0例
（2）BMN110 2.0mg/kg 隔週投与群：1例（1.7%）
（3）BMN110 2.0mg/kg 毎週投与群：2例（3.4%）

試験中に死亡例は見られなかった。

表3 MOR-004 試験における治験薬に関連した有害事象

安全性解析対象集団

	プラセボ群 (n=59)	全被験者		日本人被験者	
		BMN110 2.0mg/kg/ 隔週投与群 (n=59)	BMN110 2.0mg/kg/ 毎週投与群 (n=58)	BMN110 2.0mg/kg/ 隔週投与群 (n=4)	BMN110 2.0mg/kg/ 毎週投与群 (n=2)
治験薬に関連した有害事象	36(61.0%)	42(71. 2%)	42(72.4%)	4(100%)	2(100%)
軽度	32(54.2%)	27(45.8%)	24(41.4%)	1(25%)	0
中等度	4(6.8%)	14(23.7%)	16(27.6%)	3(75%)	2(100%)
重度	0	1(1.7%)	2(3.4%)	0	0
治験薬に関連した重篤な有害事象	0	1(1.7%)	2(3.4%)	0	0

＜ **重症度別** ＞(MOR-004)

(プラセボ群、2.0mg/kg 隔週投与群、同毎週投与群)

- 軽度(54.2%、45.8%、41.4%)
- 中等度(6.8%、23.7%、27.6%)

多くが軽度、又は中等度であった。

■ 治験薬に関連した重篤な有害事象症例

治験薬に関連した重篤な有害事象はBMN110投与群の3例に3件が認められた。
いずれも当日中又は、24時間以内に回復した。

表4 治験薬に関連した重篤な有害事象症例

	用量	副作用	転帰	回復時期	処置
症例A	2.0mg/kg / 隔週	アナフィラキシー反応	回復	当日中	副作用治療と注入速度減速
症例B	2.0mg/kg / 隔週	過敏症反応	回復	24 時間以内	症状に対する臨床治療と投与中断
症例C	2.0mg/kg / 毎週	重度の嘔吐	回復	当日中	処置なし

■ 投与群別の主な副作用(MOR-004)

最もよく見られた治験薬に関連した副作用のうち毎週投与群で発現率が高かった事象は一般的に酵素補充療法(ERT)の投与に関連する反応と同様であった。

表5 MOR-004における投与群別の主な副作用:
BMN110投与群で発現率10%以上の事象

安全性解析対象集団

	プラセボ群 (n=59)	BMN110 2.0mg/kg 隔週投与群 (n=59)	BMN110 2.0mg/kg 毎週投与群 (n=58)
治験薬に関連したAEが1回以上報告された被験者	36(61.0%)	42(71.2%)	42(72.4%)
発熱	8(13.6%)	8(13.6%)	19(32.8%)
嘔吐	4(6.8%)	7(11.9%)	18(31.0%)
頭痛	9(15.3%)	8(13.6%)	15(25.9%)
悪心	4(6.8%)	7(11.9%)	14(24.1%)
上部腹痛	0	0	7(12.1%)
腹痛	1(1.7%)	1(1.7%)	6(10.3%)
悪寒	1(1.7%)	4(6.8%)	6(10.3%)
疲労	2(3.4%)	1(1.7%)	6(10.3%)

■ 投与期間別発現状況：治験薬に関連した有害事象

申請用量集団において

- 治験薬に関連したAEの被験者あたりの平均年間発現頻度は8.79件であった。
- 発現率（及び年率換算した年間発現頻度）別で最も多く見られた治験薬に関連したAEは発熱20.3%（0.56件）、嘔吐16.2%（0.77件）及び頭痛14.4%（1.04件）であった。

＜ 発現時期 ＞

これらのAEの被験者あたりの平均年間発現頻度は1～12週間の投与期間にやや高く、その後継時的に低下傾向であった（表6）。

表6 投与に関連した有害事象の発現率（10%以上）及び発現頻度

投与期間別（申請用量集団）

発現率：症例数（%） 年間発現頻度： 被験者あたりの 平均年間発現回数	BMN110の投与期間（週）					
	1～12 (n=222)	13～24 (n=121)	25～36 (n=98)	37～48 (n=82)	>48 (n=52)	Total (n=222)
AEが1回以上 報告された被験者	97（43.7%） 10.91	43（35.5%） 7.13	29（29.6%） 4.92	28（34.1%） 6.29	19（36.5%） 3.79	116（52.3%） 8.79
発熱	29（13.1%） 0.80	9（7.4%） 0.57	11（11.2%） 0.68	6（7.3%） 0.44	8（15.4%） 0.49	45（20.3%） 0.56
嘔吐	28（12.6%） 1.15	11（9.1%） 0.57	6（6.1%） 0.44	4（4.9%） 0.48	3（5.8%） 0.23	36（16.2%） 0.77
頭痛	25（11.3%） 1.29	12（9.9%） 0.82	6（6.1%） 0.49	4（4.9%） 0.49	4（7.7%） 0.43	32（14.4%） 1.04
悪心	25（11.3%） 0.96	8（6.6%） 0.47	5（5.1%） 0.31	5（6.1%） 0.33	1（1.9%） 0.06	31（14.0%） 0.74

各投与週の欄には同期間中に発現した事象のみが含まれる。また、48週間超（>48）の欄には第49～100週のデータが含まれる。

Infusion reaction（IR）

●本剤の投与中又は、因果関係を問わず投与終了翌日までに発現することがある。

■ 臨床試験で認められたIR

●**主な症状**：頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。
●**症状の程度**：ほとんどのIRは、軽微又は中等度であった。
●**処置**：医学的介入を要するIRは、ほとんどは投与速度の変更、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与で管理できた。
●**発現後の継続投与**：全てのIR発現患者は、その後も投与を継続して受け、投与に対して忍容であった。

表7 infusion reaction（IR）の発現状況　（因果関係なしも含む）

	プラセボ	BMN110 2.0mg/kg/ 隔週	BMN110 2.0mg/kg/ 毎週
IRが1件以上発現	54/59例 91.5%	56/59例 94.9%	52/58例 89.7%
IR処置と、投与中断もしくは中止が必要	0	0.7% (9/1400)	1.3% (17/1345)

●IR（関連なしを含まず）：58例中38例（65.5%）

■ IRに対する対応（参照：IRのリスク軽減と一般的推奨）

●**前投与**：症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。

●**発現後の対応**：その重症度により、
①投与速度を下げるか、投与を一旦中止
②適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与）
③緊急処置を行う。

■ 重度のIRが発現した場合の対応（参照：IRのリスク軽減と一般的推奨）

重度のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。

■ 過敏症

- 頻繁に見られた事象(MOR-004):
  プラセボ, 2mg/kg/隔週, 2mg/kg/毎週
  (1)蕁麻疹:0例, 4例(6.8%), 4例(6.9%)
  (2)過敏症:1例(1.7%), 4例(6.8%), 3例(5.2%)
- 重症度:ほとんど軽微又は中等度であった。
- 血管浮腫の報告はなかった。

■ 参考情報

表8 主な前投与薬

MOR-004試験で使用された主な前投与薬				
解熱、鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	糖質コルチコイド	H1受容体遮断薬	H2受容体遮断薬
アセトアミノフェン	ロラタジン	プレドニゾロン	セチリジン	ラニチジン
		ヒドロコルチゾン	レボセチリジン	
		コハク酸プレドニゾロンナトリウム		
		ベタメタゾン		

表9 CTCAE v4.0 JCOG におけるグレード表

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例:抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液)には速やかに反応する; ≦24時間の予防的投薬を要する	遷延(例:症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注:薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応					
アナフィラキシー			蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣; 非経口的治療を要する; アレルギーによる浮腫/血管性浮腫; 血圧低下	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注:肥満細胞からのヒスタミンやヒスタミン様物質の放出により引き起こされる急性炎症反応を特徴とする過剰な免疫反応。臨床的には、呼吸困難、めまい、血圧低下、チアノーゼ、意識消失を呈し、死に至ることもある					

IRのリスク軽減と一般的推奨

IRの管理法は反応の重症度に基づいて選択する必要があり、管理法としては、本剤の投与速度の減速又は一時中断、及び抗ヒスタミン剤、解熱剤、またはコルチコステロイドの追加投与がある。
重度のIRが発生した場合は、Vimizimの投与を直ちに中止し、適切な治療を開始する。
重度の反応が認められた後に再投与する場合、担当医は綿密にモニタリングを行いながら慎重投与する必要がある。
臨床試験において中断後に投与を再開する場合は、最初の投与速度をIRが発生したときの約2分の1に減速した。

- **以下は、軽度、中等度、又は重度のIRの管理法に関する一般的推奨である**
- **これらの推奨は、施設ごとのガイドライン及び手順に適合するように、必要に応じて修正する必要がある**
- **以下のガイドラインは推奨にすぎず、患者の安全及び福祉に最も適した治療に関しては、患者を担当する医師の判断を優先する必要がある**

軽度IRの管理法

所見	推奨
軽度のIR(最も多い形態) ● 潮紅 ● 発熱及び戦慄 ● 悪心 ● 易刺激性(特に低年齢小児) ● 頭痛 ● 頻脈及び頻呼吸 ● 胃腸症状、嘔吐、下痢、腹部疝痛	● 医師へ連絡 ● 投与速度の50%減速* ● 高流量酸素マスクの検討 ● 解熱剤又は抗ヒスタミン剤の経口投与 ● 薬漸増の可能性に備えて、すべての緊急用医療設備を用意 ● 症状消失後も病室又は医療施設で患者を4時間にわたり監視すること ● 発生時間、併用薬、投与速度、有害事象について詳細を漏れなく記録

* 投与速度管理の追加事項

投与速度を50%減速した後にさらに減速する場合は、最初の速度の25%に減速する。
30分後に患者に改善が認められた場合は、以前の投与速度へ戻してもよい。患者の状態は同じであるが、悪化も認められない場合は、そのままの低速で60分間継続する。患者に改善が認められた場合は、以前の投与速度へ戻す。
60分後に患者に改善が認められない場合は、追加薬剤を投与すべきかどうか、責任医師と相談する。
以前の投与速度へ戻した後に再び反応が現れた場合は、投与速度を50%減速し、50%の速度のまま投与を継続する。

中等度IRの管理法

所見	推奨
中等度のIR 新たに発生する場合もあり、また軽度の反応から悪化する場合もある。 前述の症状に加えて、以下を含む ●胸痛 ●そう痒及び隆起した蕁麻疹様皮疹 ●症候性低血圧 ●重度の頭痛	●投与を中止する ●医師へ連絡する。 ●高流量酸素マスクの検討 ●抗ヒスタミン剤の静注又は経口投与 ●低血圧であれば、静注輸液のボーラス投与 ●薬漸増の可能性に備えて、すべての緊急用医療設備を用意 ●医師又は担当医が指示する場合は、ステロイドの静注 ●医師の指示に従い他の治療を実施 ●症状消失後も病室又は医療施設で患者を少なくとも6時間監視

重度IRの管理法

所見	推奨
重度のアナフィラキシー反応 前述の症状に加えて、以下を含む ●呼吸器障害：息切れ、喘鳴、喉頭浮腫 ●呼吸不全 ●不整脈 ●低血圧と循環虚脱を伴うアナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック	●投与中止 ●医師へ連絡 ●マスク又は挿管による高流量酸素補給及び必要であれば人工呼吸器 ●エピネフリン(アドレナリン)の筋注 ●抗ヒスタミン剤の静注 ●ステロイドの静注 ●静注輸液のボーラス投与 ●医師の推奨に従い他の治療を実施 ●IR血液検査用の採血 ●入院させる。症状改善後、8時間以上は監視し、エピネフリンを投与した場合は、少なくとも24時間監視する

アナフィラキシー反応

本剤はたん白質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性がある。
本剤の投与により生命を脅かすアナフィラキシー反応が数例に発現している。

<症状と事前準備、発現後の対応>

- **症状：**
  蕁麻疹と合わせて、咳嗽、紅斑、咽喉絞扼感、蕁麻疹、潮紅、チアノーゼ、低血圧、発疹、呼吸困難、胸部不快感、消化管症状の発現が投与期間の長さに関わらず、本剤投与期間中に報告されている。

- **事前準備と観察：**
  投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。さらに、それらの症状が発現した場合に、緊急治療のできる準備をしておくこと。患者にアナフィラキシーの兆候や症状について十分説明し、患者が症状を認知したときに速やかに治療が受けられるようにしておくこと。

- **発現後の対応：**
  これらの症状が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与時に重度のアレルギー反応の既往歴のある患者には、再投与時に十分注意すること。

参照：重度IRの管理法、アナフィラキシーの治療手順

アナフィラキシーの治療手順

アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行い以下の様な手順で治療する。
A：気道、B：呼吸、C：循環、D：意識、E：脱衣

皮膚、消化器症状
- 全身紅斑、じんま疹
- 悪心、嘔吐、腹痛

→ H1受容体拮抗薬内服又は点滴

呼吸症状
- 喘鳴、嗄声

→
①
1. アドレナリン筋肉注射0.3～0.5mL（小児0.01mg/kg、最大0.3mg）
2. 酸素投与（マスク6-8/分）
3. ステロイド剤 点滴
   Hydrocortisone 100～200mg（小児：5mg/kg）又は
   Methylprednisolone 40mg（小児：1mg/kg）を6～8時間間隔
4. H1受容体拮抗薬点滴
5. ネブライザー（β2刺激薬）
6. 呼吸不全時、気管内挿管又は気管切開

循環器症状
- 動悸、冷汗
- 血圧低下、意識障害

→
①に加えて、
1. 急速輸液（最初の5分間は、生理食塩水5～10mL/kgで点滴静注）後、リンゲル液に変更。収縮期血圧90mmHgを保つようにする
2. 5～30分間隔でアドレナリン筋肉注射0.3～0.5mg又は0.1mg/mLを5分以上かけて緩徐に静注
3. ドパミン製剤（2～20μg/kg/分）

注意：β遮断薬内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン1～5mg（20～30μg/kg 5分以上）静注。
以後、5～15μg/分で持続点滴する。

ABCDEアプローチ(Primary survey)

ABCDEアプローチとは、外傷患者の生理学的徴候から迅速かつ正確に患者の生命危機を把握するための診療アプローチであり、酸素の流れに沿って評価される。

空気を吸い込む気道が開放しているかの評価が最初であり、続いて呼吸器系、循環器系、中枢神経系、体温の順で行われる。

それに伴う支持療法と合わせてPrimary surveyと呼ばれ、最優先で生命の安全を保障する。

手順としては患者接触時の「わかりますか? お名前は?」などの呼びかけとその反応から第一印象(緊急度の全体像)を把握し、続いてABCDEアプローチに移る。

さらに、Primary surveyによってバイタルサインの安定が得られたことを条件に、疾患の鑑別、確定診断に至る情報を収集し、全身の診察を系統的に行うSecondary surveyへと診療を進める。

Primary surveyにおけるABCDEの評価内容

A(Airway;気道評価)　：口腔内異物、血液等の誤嚥、口咽頭損傷、舌根沈下など気道閉塞の有無

B(Breathing;呼吸評価)　：左右の呼吸音、胸郭の動き、胸部体表の創傷、中心性チアノーゼ、SpO_2

C(Circulation;循環評価)　：蒼白、冷感、末梢チアノーゼ、出血の有無、心拍数、血圧、毛細血管再充血時間(Capillary-refilling time)、エコーによる胸腔・腹腔内出血の検索(Focused assessment with sonography for trauma;FAST)

D(Dysfunction of CNS, Disability;中枢神経障害の評価)：
意識レベル、瞳孔径、瞳孔不同、三光反射

E(Exposure & Environmental control;脱衣と体温管理)：
全身状態観察(開放創、活動性出血)のための脱衣、低体温防止のための体温測定と保温

免疫原性

多国間臨床試験の2mg/kg毎週24週間投与において、累積的に抗エロスルファーゼアルファ全抗体は58例中57例(98.3%)、同中和抗体58例中57例(98.3 %)、そしてIgE抗体は58例中5例(8.6%)に産生が見られた。

およそ20%のプラセボ群被験者が、それぞれの施設訪問時の検査で抗エロスルファーゼアルファ抗体が陽性であった。プラセボ群被験者での抗体価は低く、検査の背景時レベルに近かった。同じような結果が2mg/kg隔週投与群のベースラインで見られた。

プラセボ群での比較的高い抗体陽性率は、慎重なカットポイント設定によるものであり、それは偽陰性抗体の数を減らすために設定され、本薬投与群での陽性抗体価が最低値であっても検出されることを確保するものであった。

多くの被験者において、あるいは日本人被験者において、現在までの投与期間では、高い抗体価を示した結果と効果減弱との関連は見られず、また過敏症反応への明確な影響も示されなかった。

高い抗体産生率、限られたデータ(投与期間等)を鑑み、長期使用が可能か検証するために、患者の定期的抗体検査の実施を推奨する。

本剤の発売後、使用成績調査での全例調査を9年間実施予定であり、調査において初年度は半年おきに、2年目より毎年抗体検査を受けるよう推奨している。また安全性、有効性の観点から臨床的に必要と判断された場合にも検査を実施する予定である。

弛緩及び骨髄障害症状の顕在化等の脊髄／頚髄圧迫（SCC）

脊髄／頚髄圧迫（SCC）はムコ多糖症IVA型の既知の重篤な合併症であり、同疾患の経過の一つとして発生することがある。ムコ多糖症IVA型患者を対象とした臨床試験では、SCCは本剤投与被験者に1例、プラセボ投与被験者に1例みられたが、いずれも治験薬とは関連なしと評価された。重度な頚髄圧迫は、プラセボ投与被験者での1件であり、治療を行うことなく発現後翌日に回復している。日本人被験者ではSCCは報告されていない。

脊髄／頚髄圧迫の徴候や症状（背部痛、圧迫レベル以下の四肢麻痺、尿失禁、便失禁等）を観察し、適切な臨床的処置を行うこと。

特定の背景を有する患者に関する注意

■ 高齢者への投与

副作用の発現に注意すること。生理機能が低下していることが多い。

■ 妊婦への投与

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

■ 授乳婦への投与

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

■ 小児等への投与

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

有効性

臨床成績

(1)第三相国際共同臨床試験

5～57歳のムコ多糖症IVA型患者176例[プラセボ群59例、本剤2mg/kg/週投与群58例(日本人：2例)、本剤2mg/kg/隔週投与群59例(日本人：4例)]を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

全患者が抗ヒスタミン剤の前投与を受け、必要に応じて解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤等の前投与を受けた。本剤24週後の6分間歩行試験の歩行距離について、本剤2mg/kg/週投与ではプラセボに対し有意な増加が認められた。

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

平均値±標準偏差、調整済み平均値[95%信頼区間]

* 共分散分析に基づき推定

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

(2)長期投与試験

(1)の試験を完了し参加同意の得られた173例の患者に継続試験が行われた。

(1)の試験で本剤群に割り付けられた被験者は、(1)の試験の用法・用量を継続することとされ、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤2mg/kg/週又は本剤2mg/kg/隔週投与とされた。

本剤2mg/kg/週投与群における6分間歩行試験の歩行距離のベースラインから第72週までの変化量は30.1[95%信頼区間12.6, 47.6]mであり、有効性が維持された。

本剤2mg/kg/週群において、第24週から第72週の間に新たに1例に本薬のIgE抗体が認められた。

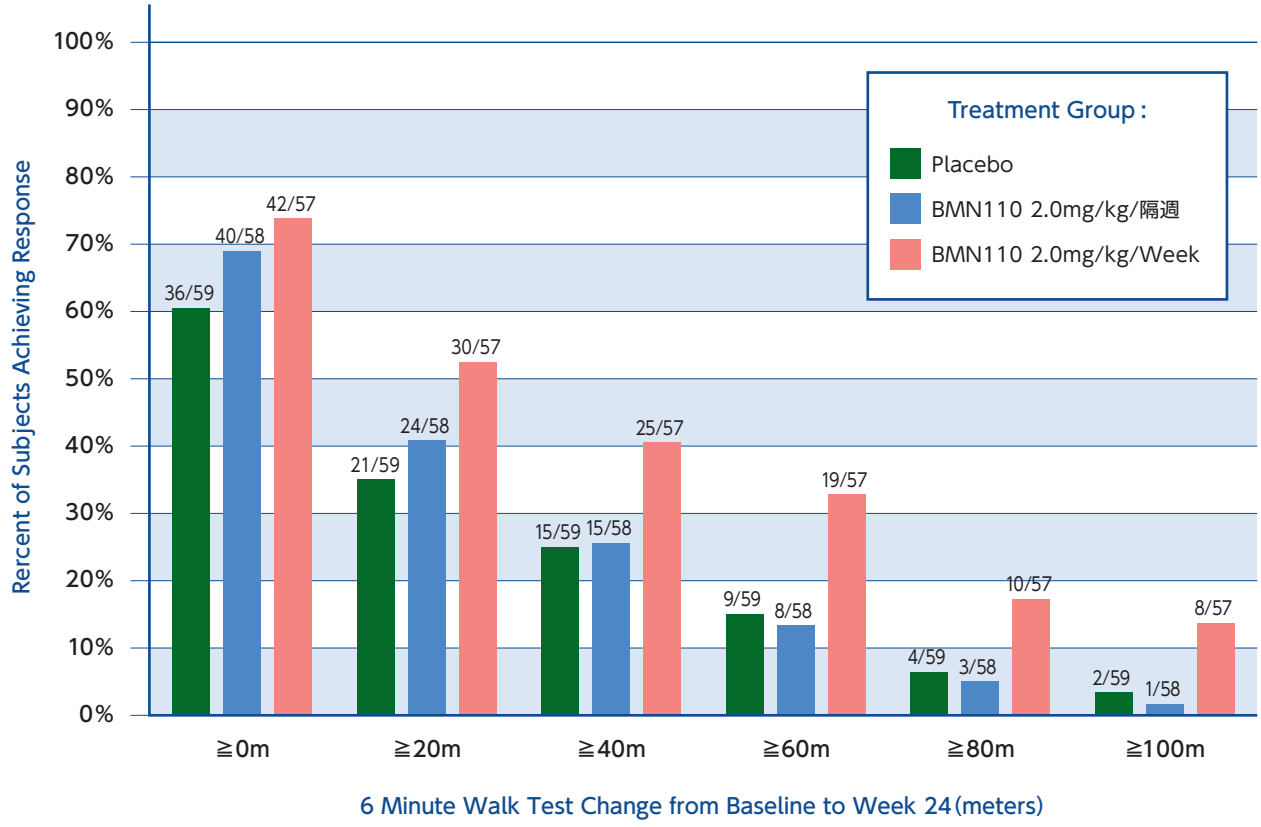
主要評価項目

■ 6分間歩行試験

MOR-004の主要評価項目の成績は試験の主要目的を満たすものであった。BMN110の2.0mg/kg毎週投与の用法・用量では第24週の6MWTによる歩行可能距離にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた(P=0.0174)。

毎週投与群では第12週の6MWTによる歩行可能距離の改善平均値が23.7mであったが、ベースラインから第24週までの平均変化は36.5mとなり、さらなる改善が認められた。隔週1回投与群ではプラセボ群と比較して6MWTの結果に有意な改善は見られなかった。第24週でプラセボ群と比較した推定治療効果は2.0mg/kg毎週投与群で22.5m(CI_{95}、4.0～40.9；P=0.0174)、2.0mg/kg隔週投与群で0.5m(CI_{95}、−17.8～18.9；P=0.9542)であった。

図1. 6分間歩行試験におけるレスポンダー解析(MOR-004のITT解析対象集団、全被験者)



度数を示す棒のすぐ上にある数字は各カテゴリーに含まれる被験者の総数を表している。第24週に観察されたデータに基づく。第24週の6MWT 測定値−ベースライン時の6MWT測定値として、変化量を算出した。

副次的評価項目

■ 3分間階段昇段試験

BMN110の2.0mg/kg毎週投与群ではベースラインから第24週までに3MSCTの改善(4.8段/min[25.7%])が見られ、プラセボ群(3.6段/min[11.4%])をわずかに上回った。BMN110の2.0mg/kg隔週投与群ではプラセボ群と比較して第24週の3MSCTに統計的に有意な差は認められなかった。第24週でプラセボと比較した推定治療効果は2.0mg/kg毎週投与群で1.1段/min(CI_{95}、-2.1～4.4；P=0.4935)、2.0mg/kg隔週投与群で-0.5段/min(CI_{95}、-3.7～2.8；P=0.7783)であった。

■ 尿中ケラタン硫酸

ムコ多糖症IVA型(モルキオ症候群A型)は、ライソゾーム酵素であるN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ(GALNS)の遺伝子突然変異による常染色体性劣性遺伝病である。

グリコサミノグリカン(ケラタン硫酸(KS)、コンドロイチン-6-硫酸(C6S))は、GALNS の活性が低下することにより蓄積し、骨格形成不全、筋骨格障害あるいは呼吸器不全が見られる。

ビミジム®は、グリコサミノグリカンの異化を促すことで、その蓄積を減少させる。

主要文献

1) Christian J. Hendriksz, et. al.; J Inherit Metab Dis Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo controlled study
2) Internal data (distribution study in mice)
3) Wood, TC, et. al.; J Inherit Metab Dis. 369 2013

＊2022年8月改訂（第2版）
2021年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号	873959

承認番号	22600AMX01393000
販売開始	2015年4月

貯　法：
凍結を避けて、2～8℃保存
有効期間：
36か月

遺伝子組換えムコ多糖症IVA型治療剤

ビミジム®点滴静注液 5mg

Vimizim® Intravenous Infusion 5mg

エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

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

1. 警告

1.1 Infusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるので、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、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]

1.2 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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。[9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8.1、8.2 参照]

3.組成・性状

3.1 組成

販　売　名		ビミジム点滴静注液5mg
成　　分		1バイアル（5mL）中の含量
有効成分	エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）注）	5 mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	13.6mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	34.5mg
	L-アルギニン塩酸塩	31.6mg
	ソルビトール	100mg
	ポリソルベート20	0.5mg

注）チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。

3.2 製剤の性状

販 売 名	ビミジム点滴静注液5mg
性　　状	無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液
pH	5.0～5.8
浸 透 圧	270～330mOsM

4. 効能又は効果

ムコ多糖症IVA型

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。下表を参考に投与速度は患者の状態を確認しながら徐々に上げ、注入ポンプを用いて本剤2mg/kgを約4時間以上（25kg未満：3.6時間以上、25kg以上：4.3時間以上）かけて静注すること。[8.1、8.2、14.2.1、14.2.3 参照]

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

7.2 本剤の投与によりinfusion reaction（頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、腹痛等）が発現することがある。これらの症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。[11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照]

8.重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.1、2、7.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 Infusion reactionが、本剤の投与中又は投与終了翌日までに発現することがある。臨床試験で認められた主な症状は頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。Infusion reactionが発現した場合には、その重症度により、投与速度を下げるか、投与を一旦中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与）や緊急処置を行うこと。また、重度のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。[2、7.1、11.1.1 参照]

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

8.4 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にエロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。[17.1.1、17.1.2 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者

過敏症反応によって症状の急性増悪が起こる可能性がある。投与前及び投与中は患者の状態を観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、投与日を遅らせることを考慮すること。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.2 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[8.1 参照]

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に高度な障害のある患者

当該患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能に高度な障害のある患者

当該患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。生理機能が低下していることが多い。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤なinfusion reaction（本剤投与中又は投与終了翌日までに発現する反応）（5.4%）：重篤なinfusion reactionとして、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。[1.1、7.2、8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

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

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の薬剤との混合は避けること。

14.1.2 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.1.3 本剤は保存剤を使用していないので、希釈後は直ちに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長24時間保存できるが、その後24時間以内に投与を終了すること。

14.1.4 バイアルの残液は施設の手順に従って廃棄すること。

14.2 薬剤調製方法に関する注意

14.2.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数（小数点以下は切り上げる）を決定する。

・患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）×2mg/kg（体重あたりの投与量）
・本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）/1mg/mL（本剤の濃度）
・必要なバイアル数＝本剤の必要量（mL）/5mL（1バイアルの容量）
[7.1 参照]

14.2.2 バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。

14.2.3 下記に従い患者の体重に基づき薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液バッグを準備する。

・患者の体重が25kg未満の場合には、薬液総量は100mLとする。

・患者の体重が25kg以上の場合には、薬液総量は250mLとする。
［7.1参照］

14.2.4 本剤はたん白質製剤のため、わずかな凝集（半透明の繊維状）を認めることがある。また、本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに白濁した液である。調製前に目視にて各バイアルを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.5 “14.2.1”で算出した本剤の必要量と等量を日局生理食塩液バッグから抜き取って廃棄する。

14.2.6 “14.2.1”で算出した本剤の必要量を、バイアルからゆっくり抜き取り、“14.2.5”の日局生理食塩液バッグに本剤をゆっくりと注入し、撹拌はしないこと。

14.2.7 穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。振盪は避けること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2μmインラインフィルター付き輸液セットを用いて本剤を投与すること。

14.3.2 他の薬剤と同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

5～41歳のムコ多糖症IVA型患者23例（日本人：2例）に本剤2mg/kg/週を約4時間かけて静注したときの投与開始日及び第22週における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。[1)]

薬物動態パラメータ	投与開始日	第22週
$AUC_{0\text{-}t}$（min･μg/mL）	238±100 （n=22）	577±416 （n=22）
C_{max}（μg/mL）	1.49±0.534 （n=22）	4.04±3.24 （n=22）
T_{max}（min）	172±75.3 （n=22）	202±90.8 （n=22）
CL（mL/min/kg）	10.0±3.73 （n=15）	7.08±13.0 （n=20）
Vdss（mL/kg）	396±316 （n=14）	650±1842 （n=20）
$t_{1/2}$（min）	7.52±5.48 （n=15）	35.9±21.5 （n=20）

平均値±標準偏差

16.3 分布

マウスに蛍光標識したエロスルファーゼ アルファ（10mg/kg）を反復静脈内投与したとき、大腿骨の成長板、心臓の僧帽弁、肝臓の類洞細胞及びクッパー細胞等において蛍光が認められた。僧帽弁では蛍光はライソゾーム区画中に認められた。[2)]

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第三相国際共同臨床試験

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

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

平均値±標準偏差、調整済み平均値［95%信頼区間］
注）共分散分析に基づき推定

本剤2mg/kg/週投与群において、第24週までに58例中57例（98.3%）に抗エロスルファーゼ アルファ抗体が認められ、中和抗体も58例中57例（98.3%）に認められた。また、本薬のIgE抗体は58例中5例（8.6%）に認められた。本剤2mg/kg/週群では58例中42例に副作用が認められた。2mg/kg/週群で認められた主な副作用は、発熱19例（32.8%）、嘔吐18例（31.0%）、頭痛15例（25.9%）及び悪心14例（24.1%）であった。Infusion reactionは38例（65.5%）に認められた。

日本人患者6例（2mg/kg/週群2例、2mg/kg隔週投与群4例）では、6例中6例に副作用が認められた。副作用の内訳は、上腹部痛、悪心、嘔吐、疲労、発熱及び頭痛であった。Infusion reactionは6例に認められた。（承認時）[3)]［7.2、8.4、17.1.2 参照］

17.1.2 長期投与試験

“17.1.1”の試験を完了し参加同意の得られた173例の患者に継続試験が行われた。“17.1.1”の試験で本剤群に割り付けられた被験者は、“17.1.1”の試験の用法･用量を継続することとされ、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤2mg/kg/週又は本剤2mg/kg/隔週投与とされた。本剤2mg/kg/週投与群における6分間歩行試験の歩行距離のベースラインから第72週までの変化量は30.1［95%信頼区間12.6, 47.6］mであり、有効性が維持された。

本剤2mg/kg/週群において、第24週から第72週の間に新たに1例に本薬のIgE抗体が認められた。

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

日本人患者6例（2mg/kg/週群2例、2mg/kg隔週投与群4例）では、6例中6例に副作用が認められた。副作用の内訳は、発熱、頭痛、疲労、悪心、蕁麻疹、嘔吐、咳、下痢、発疹、呼吸困難、アナフィラキシー反応及びアレルギー反応であった。Infusion reactionは6例に認められた。[4)]［7.2、8.4、17.1.1 参照］

18.薬効薬理

18.1 作用機序

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

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）
Elosulfase Alfa（Genetical Recombination）

分子量：約113,000～114,000

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

20.取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。遮光すること。

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22.包装

1バイアル

23.主要文献

1）社内資料：第3 相臨床試験MOR-004（2014年12月26日承認、CTD 2.7.2.1.1）
2）社内資料：マウスにおける分布試験 0110-08-041（2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4.1）
3）C. J. Hendriksz. et al.: J Inherit Metab Dis 37: 979-990, 2014
4）C. J. Hendriksz. et al.: Molecular Genetics and Metabolism 119, 131-143, 2016
5）Wood, TC, et. al.: J Inherit Metab Dis. 369, 2013

＊24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26.製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号

26.2 製造元

BioMarin Pharmaceutical Inc. 米国

VIMIZIM®

文献請求先及び問い合わせ先

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

製造販売業者等

製造販売元

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号

製造元

BioMarin Pharmaceutical Inc. 米国

BIOMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号
JR新宿ミライナタワー

2024年10月作成
VM-007C
APAC-VIM-00022