

再審査報告書

令和7年12月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビミジム点滴静注液 5mg
有 効 成 分 名	エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ムコ多糖症 IVA 型
承 認 の 用 法 ・ 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 2 mg を週 1 回、点滴静注する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 12 月 26 日
再 審 査 期 間	10 年（平成 26 年 12 月 26 日～令和 6 年 12 月 25 日）
承 認 条 件	<ul style="list-style-type: none">・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、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。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件である全例調査については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、いずれの承認条件も満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビミジム点滴静注液 5mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・使用成績調査	・医療従事者に対する資料（適正使用ガイド及び用法用量ガイド）の情報提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

ビミジム点滴静注液 5 mg 使用成績調査	
目的	ビミジム点滴静注液 5 mg はムコ多糖症（MPS）IVA 型患者における酵素補充療法として、通常長期投与される薬剤であるため、以下の点を調査し、製造販売後の使用実態下における長期使用の有効性及び安全を検討する。 (1) 未知の副作用及び未知の発生傾向 (2) 本剤使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握 (4) 長期使用における有効性の確認
安全性検討事項	アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction (IAR)、抗エロスルファーゼ アルファ抗体産生の影響、低年齢児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	全例調査
対象患者	MPS IVA 型患者 (製造販売後、本剤が使用されている全症例を調査の対象とする。また、契約締結日より前に本剤が施設に納入され、投与開始されている患者についても本調査の対象とする。)
実施期間	平成 27 年 4 月～令和 6 年 4 月
目標症例数	本剤が使用された全症例
観察期間	登録時から調査期間終了まで
実施施設数	33 施設
収集症例数	29 例
安全性解析対象症例数	29 例
有効性解析対象症例数	29 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資料の概要

医療従事者に対する資料（適正使用ガイド及び用法用量ガイド）の情報提供	
目的	特に、IARの発生状況に関する情報等、本剤の安全性に関する包括的な情報のほか、早期発見及び適切な診断及び治療に関する情報を提供する。
安全性検討事項	アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction (IAR)、抗エロスルファーズ アルファ抗体産生の影響
具体的な方法	医薬情報担当者が医療従事者に情報提供する。
実施期間	発売開始（平成27年4月23日）から実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査における副作用の発現割合は48.3%（14/29例）であり、直接の比較は困難であるものの、国際共同第Ⅲ相試験（MOR-004試験）の本剤2mg/kg/週投与群及びその継続試験（MOR-005試験）の本剤2mg/kg/隔週投与群における副作用発現割合（それぞれ100%（2/2例）及び100%（4/4例））に比べ低かった。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含むIAR」の発現割合は31.0%（9/29例）で、重篤10.3%（3/29例）、非重篤24.1%（7/29例）であり、転帰は全て回復であった。なお、当該副作用については、添付文書にて注意喚起済みである。重要な潜在的リスクである「抗エロスルファーズ アルファ抗体産生の影響」について、中和抗体が「陽性」症例の副作用発現割合は53.3%（8/15例）、中和抗体が「陰性」症例の副作用発現割合は54.5%（6/11例）であり、陽性・陰性別で特徴的な傾向は認められなかった。重要な不足情報である「低年齢児への投与時の安全性」について、低年齢児（5歳未満）は5例登録されたが、副作用の報告はなかった。なお、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を患者背景／要因別の副作用の種類及び発現割合、抗体産生状況別の副作用発現状況により検討したが、要因の特定は困難であり、特定の傾向は認められなかった。

以上から新たな懸念は認められず、製造販売後の使用実態下での安全性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は20例64件（重篤3例4件、非重篤17例60件）であり、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数3件以上又は重篤1件以上）は表5のとおりであった。同一症例で複数回発現した事象が多く、特に「紅斑」12件については同一症例で9件発現した。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明

確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	20	64	3	4	17	60
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	10	1	1	3	9
呼吸不全	1	1	1	1	0	0
喘鳴	2	3	0	0	2	3
胃腸障害	2	4	0	0	2	4
軟便	1	3	0	0	1	3
皮膚および皮下組織障害	4	18	0	0	4	18
紅斑	2	12	0	0	2	12
そう痒症	1	3	0	0	1	3
筋骨格系および結合組織障害	4	5	1	1	3	4
脊柱管狭窄症	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7	9	0	0	7	9
倦怠感	2	3	0	0	2	3
疲労	3	3	0	0	3	3
臨床検査	3	10	1	2	2	8
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1	2	1	2	0	0
血圧低下	2	3	0	0	2	3

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性について、有効性評価対象症例は29例であり、前治療歴、患者の病態、臨床症状及び各症状の改善度などを考慮し、医師の総合的な判断により全般改善度を4段階（改善、やや改善、不変、悪化）で評価し、症例数に対する「改善」と「やや改善」の合計数の割合を改善率とした。最終評価時の全般改善度の結果は表6のとおりであった。全期間を通じて「不変」の症例が最も多かったが、本疾患は進行性であり全身機能の経年的な低下を踏まえると、全体的には本剤を投与しない場合に比べ、進行を抑制していると考えられる。

EQ-5D-5L 試験では最終評価時のスコア分布は Baseline 時と比較して明らかな変化が認められなかった。6分間歩行試験又は3分間階段昇試験では、2回以上試験を実施した症例が5例と少なく明確な傾向の評価に至らなかった。また、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を尿中ケラタン硫酸濃度、患者背景別全般改善度、抗体産生状況を基に検討したが、有効性プロファイルに影響を及ぼす特筆すべきものは認められなかった。

以上から製造販売後の使用実態下での長期使用時の有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表6 本剤の全般改善度（最終評価時）

対象症例数	改善	やや改善	不変	悪化	改善率
29例	1例 (3.4%)	3例 (10.3%)	22例 (75.9%)	3例 (10.3%)	4/29例 13.8%

最終評価時では以下の本剤投与後経過年次の改善度評価が集計対象となった。
9年経過例：6例、7年経過例：3例、6年経過例：3例、5年経過例：2例、
4年経過例：3例、3年経過例：2例、2年経過例：6例、1年経過例：4例

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件、研究報告はなく、概要は表7のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、遺伝性果糖不耐症に関する情報を「使用上の注意」に追記し（平成31年3月）、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	EUにおいて製品特性概要（SPC）の改訂に伴う、各バイアルに含まれるソルビトールの量や遺伝性果糖不耐症等に関する情報を、使用上の注意に追記された報告（平成31年4月）
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件である全例調査については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、いずれの承認条件も満たされたものと判断した。

以上