

*2022年8月改訂（第2版）
2021年1月改訂（第1版）

貯 法：凍結を避けて、2～8℃保存
有効期間：36か月

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
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

承認番号 22600AMX01393000
販売開始 2015年4月

ビミジム[®]点滴静注液 5 mg

Vimizim[®] Intravenous Infusion 5 mg

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ため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.2 急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

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 5 mg	
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 5 mg
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1 kgあたり2 mg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2 mg/kgを約4時間以上（25kg未満：3.6時間以上、25kg以上：4.3時間以上）かけて静注すること。[8.1、8.2、14.2.1、14.2.3 参照]

体重範囲	25kg未満	25kg以上
薬液総量	100mL	250mL
投与開始～15分	3 mL/時	6 mL/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/頸髄圧迫はムコ多糖症IVA型患者に認められる重度の合併症であるため、脊髄/頸髄圧迫の徴候や症状（背部痛、圧迫レベル以下の四肢麻痺、尿失禁、便失禁等）を観察し、適切な処置を行うこと。
- 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）× 2 mg/kg（体重あたりの投与量）
- ・本剤の必要量（mL）=患者あたりの投与量（mg）/ 1 mg/mL（本剤の濃度）
- ・必要なバイアル数=本剤の必要量（mL）/ 5 mL（1バイアルの容量）
[7.1 参照]

14.2.2 バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。

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

- ・患者の体重が25kg未満の場合には、薬液総量は100mLとする。
- ・患者の体重が25kg以上の場合には、薬液総量は250mLとする。
[7.1 参照]

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

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

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

14.2.7 穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。振盪は避けること。

14.3 薬剤投与時の注意

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

14.3.2 他の薬剤と同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

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 2 mg/kg/週を約4時間かけて静注したときの投与開始日及び第22週における薬物動態パラメータ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-t} (min・μg/mL)	238±100 (n=22)	577±416 (n=22)
C _{max} (μg/mL)	1.49±0.534 (n=22)	4.04±3.24 (n=22)
T _{max} (min)	172±75.3 (n=22)	202±90.8 (n=22)
CL (mL/min/kg)	10.0±3.73 (n=15)	7.08±13.0 (n=20)
Vd _{ss} (mL/kg)	396±316 (n=14)	650±1842 (n=20)
t _{1/2} (min)	7.52±5.48 (n=15)	35.9±21.5 (n=20)

平均値±標準偏差

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

評価項目		プラセボ群 (n=59)	本剤 2 mg/kg/週群 (n=58)
6分間 歩行試験の歩行距離 (m)	ベースライン	211.9±69.9	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2 mg/kg/週投与群において、第24週までに58例中57例(98.3%)に抗エロスルファーズ アルファ抗体が認められ、中和抗体も58例中57例(98.3%)に認められた。また、本薬のIgE抗体は58例中5例(8.6%)に認められた。本剤2 mg/kg/週群では58例中42例に副作用が認められた。2 mg/kg/週群で認められた主な副作用は、発熱19例(32.8%)、嘔吐18例(31.0%)、頭痛15例(25.9%)及び悪心14例(24.1%)であった。Infusion reactionは38例(65.5%)に認められた。

日本人患者6例(2 mg/kg/週群2例、2 mg/kg隔週投与群4例)では、6例中6例に副作用が認められた。副作用の内訳は、上腹部痛、悪心、嘔吐、疲労、発熱及び頭痛であった。Infusion reactionは6例に認められた。(承認時)³⁾ [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2 mg/kg/週又は本剤2 mg/kg/隔週投与とされた。本剤2 mg/kg/週投与群における6分間歩行試験の

歩行距離のベースラインから第72週までの変化量は30.1 [95%信頼区間12.6, 47.6] mであり、有効性が維持された。本剤2 mg/kg/週群において、第24週から第72週の間に新たに1例に本薬のIgE抗体が認められた。

本剤2 mg/kg/週群では56例中51例に副作用が認められた。2 mg/kg/週群で認められた主な副作用は、発熱27例(48.2%)、嘔吐24例(42.0%)、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(2 mg/kg/週群2例、2 mg/kg隔週投与群4例)では、6例中6例に副作用が認められた。副作用の内訳は、発熱、頭痛、疲労、悪心、蕁麻疹、嘔吐、咳、下痢、発疹、呼吸困難、アナフィラキシー反応及びアレルギー反応であった。Infusion reactionは6例に認められた。⁴⁾ [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：エロスルファーズ 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)：エロスルファーズ 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。エロスルファーズ 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
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