

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36ヵ月

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤

イデュルスルファーゼ（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：注意—医師等の処方箋により使用すること

エラプレース[®] 点滴静注液 6mg**ELAPRASE**[®] for I.V. Infusion

承認番号	21900AMX01739
販売開始	2007年10月

D0359906

SANOFI

本剤は、セルバンク調製時に米国産のウシ胎児血清を、また、製造工程の細胞培養段階で米国産ウシ血清を用いて製造されたものである。本剤投与による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたっては疾病の治療上の必要性を考慮の上、本剤を投与すること。

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。[7.、9.1.2.、11.1.1 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]

3. 組成・性状**3.1 組成（1バイアル（3mL）中）**

成分	1バイアル中の含量
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を、製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来のトリプシンを使用している。また、本剤の製造工程の一部であるアフィニティーク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。

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明又はわずかに乳白色の液体
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1

4. 効能又は効果

ムコ多糖症Ⅱ型

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。

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。

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
8 mL/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。

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。
- 8.4 本剤は、セルバンク調製時の培養液に米国産のウシ胎児血清を使用している。また、培養工程においてウシ血清を使用しており、その原産国として米国が含まれる。なお、製造工程の一部であるアフィニティーク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、米国産ウシ脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋由来成分を使用している。当該ウシ原材料は欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合していることが証明されている。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクを完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

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 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]

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。

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。

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。

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。

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ため、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]

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、胸部および縦隔	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	

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚および皮下組織	発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮膚疹、紅斑	斑状皮膚疹、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、頸部痛、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	

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ムコ多糖症Ⅱ型患者12例を対象とした臨床第1/2相試験において本剤の薬物動態を検討した。血清中イデュルスルファーゼ濃度はELISA法により測定した。本剤0.15、0.5及び1.5mg/kgを1時間の点滴静注にて単回投与したとき、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増量比率以上に増加した（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

本剤の推奨用法・用量（本剤0.5mg/kgを毎週1回3時間の点滴静注にて投与）の薬物動態パラメータを、臨床第2/3相試験で本剤0.5mg/kgを毎週1回又は2週間に1回あるいはプラセ

ボを週に1回52週間、ムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人患者4例を含む）に反復投与し、投与1週目及び27週目に測定した（表）。投与1週目及び27週目のパラメータに顕著な差は認められなかった¹⁾。

薬物動態パラメータ（平均値（SD））

薬物動態パラメータ	0.5mg/kg、毎週3時間点滴投与	
	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)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第2/3相試験

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）を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験²⁾を行い、本剤の安全性ならびに有効性を評価した。本試験の対象患者は、努力肺活量の予測値に対する百分率（%FVC）が80%未満で、イブロン酸-2-スルファターゼの酵素活性が認められない5～31歳の男性とし、肺機能検査を行うことができない患者、又は治験実施計画書を遵守できない患者は除外した。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%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、順位を合計したスコアとした。本スコアに3群間で統計的有意差が見られ、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）。本スコアを構成する個々の項目の変化量を比較したところ、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35m増加していた。%FVCでは、両群の変化量に有意差はなかった（下表）。なお、中枢神経系症状の改善については評価していない。全被験者のベースライン時の尿中GAG濃度は異常高値を示していた。プラセボ群では、尿中GAG濃度は低下せず、治験期間中、基本的に変化はなかった。一方、本剤毎週投与群では、53週目の平均尿中GAG濃度は正常範囲の上限値付近まで著明に低下した。肝臓及び脾臓容積はプラセボ群と比較して、本

剤毎週投与群では53週間をとおして減少した（p<0.0001）が、プラセボ群では変化がみられなかった。

副作用は、本剤毎週群（32例）で23例（71.9%）、本剤隔週群（32例）で24例（75.0%）及びプラセボ群（32例）で23例（71.9%）認められた。本剤毎週群の主な副作用は、頭痛9例（28.1%）、発熱7例（21.9%）、そう痒症7例（21.9%）、高血圧6例（18.8%）、蕁麻疹5例（15.6%）及び発疹5例（15.6%）であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 特定使用調査

安全性解析対象症例172例中83例に副作用が認められた。主な副作用は蕁麻疹35例（20.3%）、発熱20例（11.6%）、発疹19例（11.0%）、喘鳴10例（5.8%）、紅斑8例（4.7%）であった。このうち、小児症例102例中56例に副作用が認められ、小児のみで複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー、腫脹及び注入に伴う反応各3例（2.9%）、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例（2.0%）であった。

17.3 その他

17.3.1 抗体産生

海外におけるプラセボ対照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³⁾中47例（50.0%）に抗イデュルスルファターゼ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。

注）プラセボ対照試験で死亡した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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型はリソソーム酵素であるイブロン酸-2-スルファターゼが不足することで生じるX染色体劣性遺伝病である。この酵素はGAGのデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の2-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型ではイブロン酸-2-スルファターゼが欠損、又は欠乏しているため、GAGが複数

臨床試験結果

	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 変化量の差
	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	
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。

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。ムコ多糖症Ⅱ型患者に本剤を投与することで、細胞内のリソソームに酵素を取り込むことが可能となる。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、酵素が細胞表面の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)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）

Idursulfase (Genetical Recombination) (rINN)

構造式(本質)：ヒトイブロン酸-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(C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃; 分子量：59,274.99) からなる糖タンパク質 (分子量：約76,000)

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。

22. 包装

3 mL×1 バイアル

23. 主要文献

- 1)社内資料：第2/3相プラセボ対照二重盲検比較試験 [EL-01]
- 2)Muenzer J. et al.: Genet Med. 2006; 8(8): 465-473 [EL_0002]
- 3)Ghosh P. et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 2003; 4(3): 202-212 [EL_0003]
- 4)Kornfeld S. et al.: Annu Rev Cell Biol. 1989; 5: 483-525 [EL_0004]
- 5)Griffiths G. et al.: Cell. 1988; 52(3): 329-341 [EL_0005]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 製造元

Shire Human Genetic Therapies, Inc., 米国