

ビミジム[®] 点滴静注液5mgの紹介



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

日本標準商品分類番号

873959

薬価基準収載

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]

VIMIZIM[®]
(elosulfase alfa)

ムコ多糖症IVA型(モルキオ症候群A型)は、 アンメット・メディカル・ニーズの高い進行性多臓器疾患です^{1,2}

- グリコサミノグリカンの構成成分であるケラタン硫酸およびコンドロイチン硫酸の代謝酵素N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ(GALNS)が先天的に欠損または活性低下しているために起こる疾患です。¹⁻³

耳、鼻、および咽喉⁴

伝音性難聴および感覚神経性難聴、
気道閉塞

神経²

歯突起形成不全、頸部脊髄症、
頸椎不安定症、四肢麻痺

消化管^{4,5}

軽度の肝脾腫、ヘルニア、軟便、下痢、
便秘、腹痛

骨格²

骨変形、低身長、異常歩行、
関節の弛緩、拘縮および亜脱臼、
多発性骨形成不全症

眼^{6,7}

びまん性角膜混濁、白内障、視力低下

歯⁸

象牙質形成不全症、歯数不足、
咬頭先鋭、スぺード型の切歯、
エナメル質の非薄化、頬面の異常

心臓⁹⁻¹¹

僧帽弁および大動脈弁の狭窄および
逆流、三尖弁逆流、心肥大

肺^{2,9}

閉塞性睡眠時無呼吸症、呼吸器感染症、
呼吸不全



進行性の臓器障害は持久力の低下をもたらし、
早期の死亡につながる可能性があります⁹

心合併症^{2,9,12}

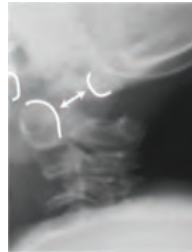


僧帽弁の弁尖 および腱索の肥厚¹⁰

- 弁の肥厚
- 弁の逆流
- 弁の狭窄
- 心筋肥大
- 冠動脈の筋内膜肥厚
- 心肥大
- 肺高血圧
- 肺性心

写真提供: Elizabeth Braunlin, MD, PhD

筋骨格合併症^{2,9}



歯突起形成不全および 頸椎(C1-C2)不安定¹⁵

- 骨異形成症
 - 低身長
 - 関節亜脱臼
 - 関節不安定
 - 関節変性
 - 鳩胸
 - 股関節形成不全
 - 外反膝
 - 足関節外反
- 脊椎異常
 - 脊椎不安定
 - 脊髄圧迫

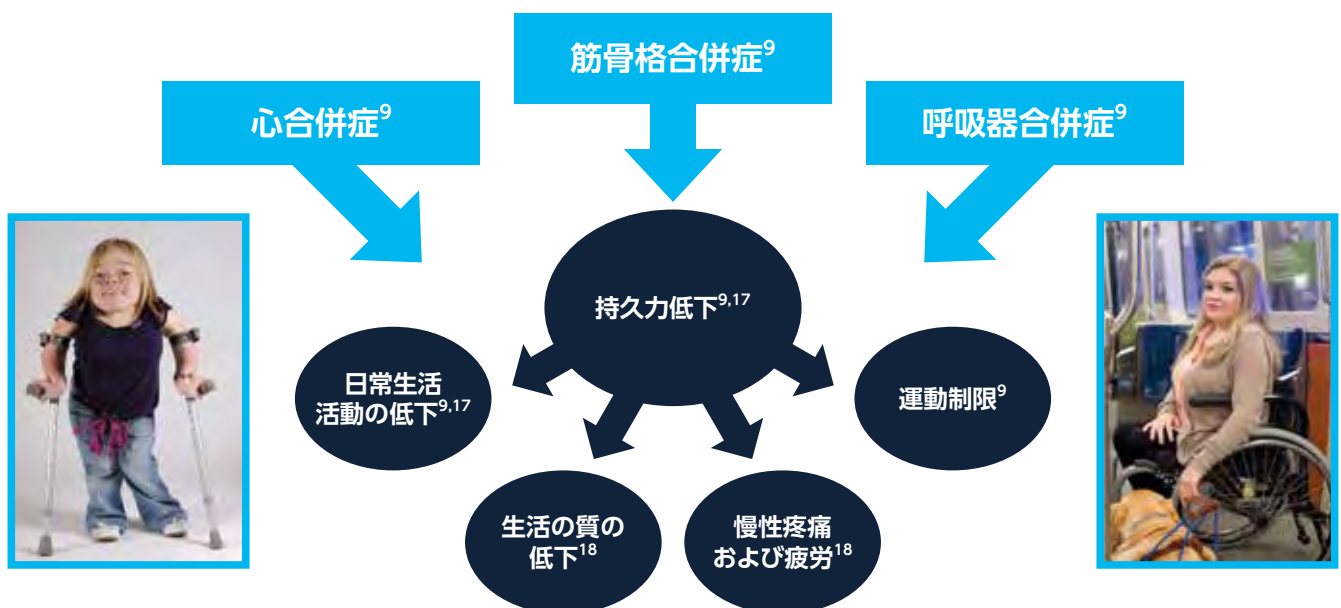
呼吸器合併症^{2,9,13,14}



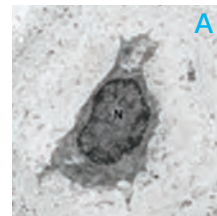
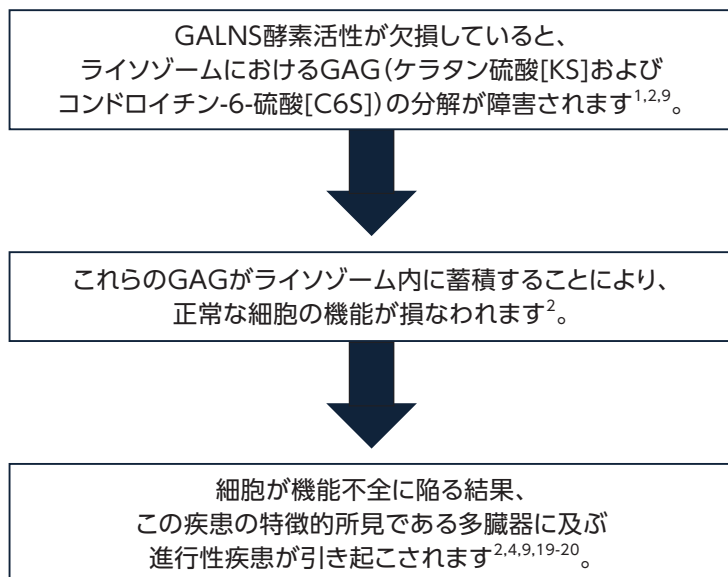
気道の閉塞 または狭窄¹⁶

- 閉塞性気道疾患
- 拘束性気道疾患
- 睡眠呼吸障害
- 扁桃肥大およびアデノイド肥大
- 気管狭小
- 分泌過多および粘性の高い分泌物
- 反復性肺感染症
- 肺機能低下
- 呼吸機能低下
- 呼吸不全

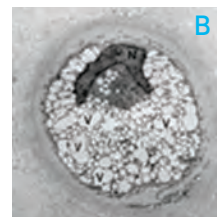
モルキオ症候群A型のあらゆる全身性合併症が、
持久力低下の原因となります⁹



酵素活性の欠損はグリコサミノグリカン(GAG)の蓄積を引き起こし、
広範囲の細胞、組織および臓器が機能不全に陥ります^{1,2}



ライソゾーム内にGAGの蓄積がない正常細胞



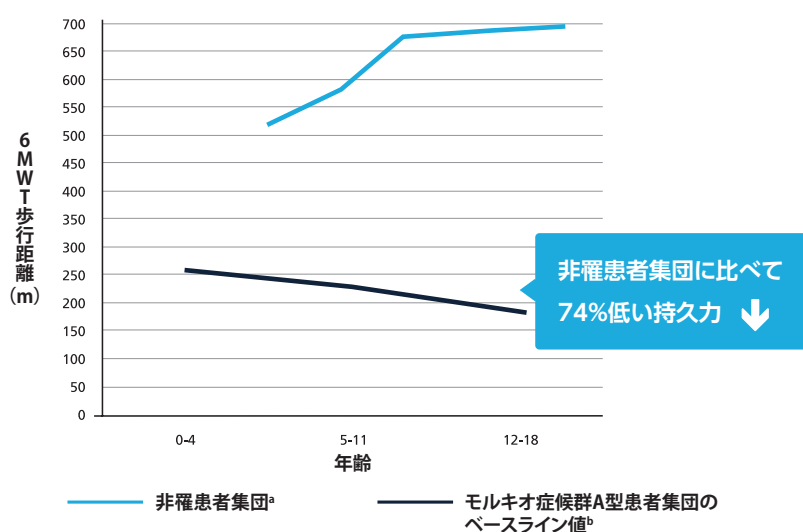
ライソゾーム内にGAGが蓄積した
モルキオ症候群A型患者の細胞

モルキオ症候群A型の自然経過に関する研究において、
持久力低下の進行が認められました⁹

6分間歩行テスト(6MWT)で観察された臨床的評価における持久力の低下は、モルキオ症候群A型に伴う多臓器性の病変が患者の機能にいかにか大きな影響を及ぼすのかを示しています⁹。

- モルキオ症候群A型患者では非罹患者集団に比べ、多臓器の進行性障害の影響によって18歳になる前に持久力が急激に低下します^{2,9,21}。
- 12~18歳のモルキオ症候群A型患者と非罹患者を比較すると、6MWTにおける持久力は、モルキオ症候群A型集団で非罹患者集団に比べて74%低い値を示しています(687.7mに対して181.2m)^{9,21}。
- モルキオ症候群A型患者集団内では、5~11歳の患者集団(n=127)と12~18歳の患者集団(n=84)の6MWTの平均値に22%の差(-51.3m)が認められ、この疾患が進行性であることが示されています⁹。

MorCAP試験における6分間歩行テストのベースラインデータと健常者の基準値との比較^{9,21}



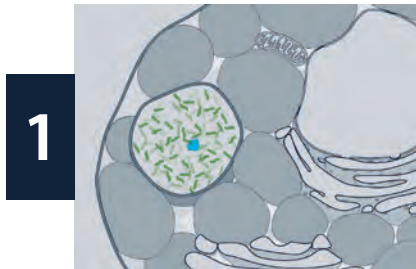
6MWTにおける有意な変化は、心臓系、呼吸器系および筋骨格系の機能の改善または低下、ならびに疾患の進行の変化を反映しています^{16,22}。

^a 3~18歳の健康な小児および青年528例に限定した人口統計学的データに基づく基準値を示したGeigerらの研究より引用。

^b モルキオ症候群A型患者325例を対象とした多国籍多施設共同の横断的、縦断的試験であるMorCAP試験におけるベースラインデータ。

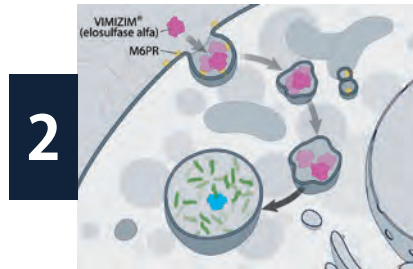
ビミジム® 点滴静注液5mgは、進行性多臓器障害の原因となる酵素 (GALNS) の欠損を補充する薬剤です²³

モルキオ症候群A型における酵素補充療法 (ERT) の目的は、細胞機能を回復させるために GAG の蓄積を軽減することです²³。



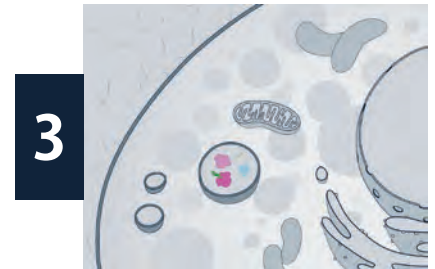
1

細胞レベルでは、ライソゾーム内にGAGが蓄積し、次第に細胞質の広い領域を占めるようになります。このために、細胞の正常な機能が損なわれ、二次的にさまざまな障害が起こります²³。



2

ビミジム®は、欠損酵素である GALNS を補充する遺伝子組換え型のヒト酵素製剤です^{4,25}。

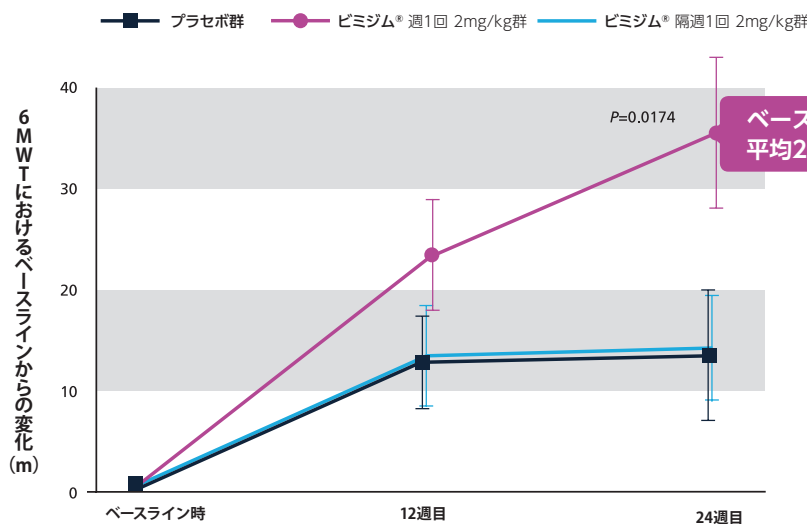


3

ビミジム®がライソゾームにおけるGAG (KSおよびC6S) の異化を促進し、細胞機能が回復します^{23,24}。

警告・禁忌を含む使用上の注意は添付文書をご参照ください。

ビミジム® の投与により6MWTにおける能力の改善がみられ、本薬がモルキオ症候群A型患者の持久力を向上させます²³



ベースライン時より平均23.9%増加 ↑

- ビミジム® 2mg/kgを週1回投与した患者群では、6MWTにおいて24週目にもみプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善 (22.5m [14.9%]) が認められました (P=0.0174)²³。
- ビミジム® 週1回投与群の患者群では、24週目にはベースライン時に比べて6MWTにおける歩行距離が増加し、ベースライン時からの増加の平均値は23.9%でした¹⁶。

6MWTは、肺および心血管系、体循環、末梢循環、血液、神経筋、および筋肉代謝における全体的かつ統合的な反応を評価することができる有効な持久力の評価基準です^{17,22}。

安全性および忍容性

ビミジム [®] (週1回2mg/kg) を投与された患者の10%以上で報告され、なおかつ発現率がプラセボ群よりも高値を示した副作用 ²⁶		
副作用	ビミジム [®] 週1回 2 MG/KG群 N=58 n(%)	プラセボ群 N=59 n(%)
発熱	19 (33%)	8 (14%)
嘔吐	18 (31%)	4 (7%)
頭痛	15 (26%)	9 (15%)
悪心	14 (24%)	4 (7%)
腹痛	12 (21%)	1 (1.7%)
悪寒	6 (10.3%)	1 (1.7%)
疲労	6 (10.3%)	2 (3.4%)

- この24週間第3相ピボタル試験には、5～57歳の患者176例が登録されました。
 - アナフィラキシーショック1例 (隔週1回投与群) : 治療および投与速度の減速により同日中に消失。
 - 過敏症1例 (週1回投与群) : 全身薬物療法および投与中止により24時間以内に消失。
 - 重度の嘔吐1例 (週1回投与群) : 薬物療法を行うことなく同日中に消失。
- 最も多くみられた副作用は、発熱、嘔吐、頭痛、悪心、腹痛、悪寒、および疲労でした²³。
- 治療介入を要する急性反応は、以下の処置により管理されました。
 - 投与の一時中断または中止²³
 - 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²³

上記のいずれの有害事象も試験中止には至りませんでした。
また、試験中に、死亡例は認められていません²³。

ビミジム[®]は、モルキオ症候群A型(MPS IVA)患者に対する、より包括的な治療方法です²³

ビミジム[®]は、モルキオ症候群A型の根本的な原因を治療するための唯一の酵素補充療法製剤です²³。



- ビミジム[®]は、細胞、組織、および臓器の機能不全の原因となる酵素(GALNS)の欠損を補充します²³。
- ビミジム[®]の投与により6MWTにおける能力の改善がみられたことから、本薬がモルキオ症候群A型患者の持久力を有意に向上させることが証明されています(P=0.0174)²³。
- 6MWTは、肺および心血管系、体循環、末梢循環、血液、神経筋、および筋肉代謝における全体的かつ統合的な反応を評価することができる有効な持久力の評価基準です^{17,22}。

添付の全処方情報をご参照ください。
医療情報:+800 7424 6627

さらに詳しい情報は:
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/>

詳細については、以下のウェブサイトをご参照ください。
www.morquioanswers.com

*2022年7月改訂（第2版）
2021年1月改訂（第1版、再審査結果）

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
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

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

日本標準商品分類番号

873959

承認番号 22600AMX01393000

販売開始 2015年 4月

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（5 mL）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、観察を十分にを行い、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、定期的なエロスルファーゼ 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)
V _{dss} (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

参考文献

- Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(3):357-365.
- Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment: a special review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(6):931-945. doi:1389-2010/11.
- Singh J, Di Ferrante N, Niebes P, Tavella D. N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase in man. *J Clin Invest.* 1976;57(4):1036-1040.
- Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):309-322. doi:10.1007/s10545-012-9459-0.
- Shunji Tomatsu; International Morquio Organization. Mucopolysaccharidosis type IVA: Morquio A syndrome. <http://www.arianascure.com/edcd.pdf>. Published 2005. Accessed November 14, 2013.
- Danes BS. Corneal clouding in the genetic mucopolysaccharidoses: a cell culture study. *Clin Genet.* 1973;4(1):1-7.
- Leslie T, Siddiqui MAR, Aitken DA, Kirkness CM, Lee WR, Fern AI. Morquio syndrome: electron microscopic findings. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:917-929.
- Kinirons MJ, Nelson J. Dental findings in mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio's disease type A). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(2):176-179.
- Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et al. The Morquio A clinical assessment program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):54-61. doi:10.1016/j.ymgme.2013.01.021.
- Ireland MA, Rowlands DB. Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J.* 1981;46(1):113-115.
- John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):746-749.
- McLaughlin AM, Farooq M, Donnelly MB, Foley K. Anaesthetic considerations of adults with Morquio's syndrome—a case report. *BMC Anesthesiol.* 2010;10:2. <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/10/2>. Accessed November 14,
- Peters ME, Arya S, Langer LO, Gilbert EF, Carlson R, Adkins W. Narrow trachea in mucopolysaccharidoses. *Pediatr Radiol.* 1985;15(4):225-228.
- Pelley CJ, Kwo J, Hess DR. Tracheomalacia in an adult with respiratory failure and Morquio syndrome. *Respir Care.* 2007;52(3):278-282.
- White KK, Steinman S, Mubarak SJ. Cervical stenosis and spastic quadriplegia in Morquio disease (MPS IV): a case report with a twenty-six-year follow-up. *J Bone Joint Surg.* 2009;91(2):438-442. doi:10.2106/JBJS.H.00148
- Data on file. BioMarin Pharmaceutical Inc.
- American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/rccm.166/1/111.
- Hendriksz C, Lavery C, Lampe C et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;9:32
- Bank RA, Groener JEM, van Gemund JJ, et al. Deficiency in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase results in collagen perturbations in cartilage of Morquio syndrome A patients. *Mol Genet Metab.* 2009;97(3):196-201. doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.008.
- Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):165-174. doi:10.1007/s10545-007-0529-7.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(4):395-399. doi:10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
- McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehab Med.* 2010;119-127. doi:10.3233/PRM-2010-0114.
- Hendriksz C et al. 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. *J Inherit Metab Dis.* DOI 10.1007/s10545-014-9175-6
- Wood TC, Harvey K, Beck M, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):293-307. doi:10.1007/s10545-013-9587-1.
- Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int.* 2012;2012:471325. doi:10.1155/2012/471325.
- Sanford, Mark; Lo, Jin. Elosulfase alfa: First Global Approval. *Drugs*; v:74 i:6 p:713-718; 4/2014 Springer International Publishing.