

総合製品 情報概要

遺伝子組換えムコ多糖症VI型治療剤

薬価基準収載

ナグラザイム[®] 点滴静注液5mg

Naglazyme[®] Intravenous Infusion 5mg

ガルスルファーゼ(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)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連するinfusion reactionのうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、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も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発生した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、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。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、11.1.1 参照]

CONTENTS

開発の経緯	1	薬効薬理	36
ナグラザイム®の特徴	2	作用機序.....	36
ムコ多糖症VI型について	4	非臨床試験.....	36
疾患の概要.....	4	安全性試験及び毒性試験	38
遺伝学的背景.....	5	安全性試験.....	38
病態生理学.....	5	毒性試験.....	38
臨床的特徴.....	6	有効成分に関する理化学的知見	40
診断.....	8	製剤学的事項	41
治療.....	12	製剤の安定性.....	41
ドラッグインフォメーション	16	溶解後の安定性.....	41
1. 警告.....	16	取扱い上の注意	42
2. 禁忌.....	16	規制区分.....	42
3. 組成・性状.....	16	貯法.....	42
4. 効能又は効果.....	17	有効期間.....	42
6. 用法及び用量.....	17	取扱い上の注意.....	42
7. 用法及び用量に関連する注意.....	17	包装	42
8. 重要な基本的注意.....	17	関連情報	43
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	18	承認番号.....	43
11. 副作用.....	19	承認年月日.....	43
14. 適用上の注意.....	20	国際誕生年月日.....	43
臨床成績	21	薬価収載年月日.....	43
臨床試験概要.....	21	販売開始年月日.....	43
第3相試験(海外データ).....	23	再審査期間.....	43
総合解析.....	26	製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	43
その他の臨床試験(海外データ).....	27	主要文献	44
安全性.....	31		
薬物動態	35		
吸収:血中濃度(外国人データ).....	35		
分布(参考:ネコ).....	35		
代謝.....	35		
排泄.....	35		

開発の経緯

ナグラザイム®[一般名:ガルスルファターゼ(遺伝子組換え)]は、遺伝子多型が認められているヒトN-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ(別名アリルスルファターゼB;以下ASB)の正常型であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞によって産生されたヒト型ASBを有効成分とするライソゾーム加水分解酵素である。本酵素を先天的に欠損している疾患であるムコ多糖症Ⅵ型の治療薬として米国BioMarin Pharmaceutical Inc. により開発され、2005年5月31日に米国医薬食品局(FDA)、2006年1月24日に欧州医薬品庁(EMA)で承認された。

本邦においては、2007年8月10日に製造販売承認申請を行い、2008年3月28日に承認された。なお、本剤は2007年6月5日に希少疾病医薬品に指定されている。

ムコ多糖症Ⅵ型発見に関する歴史

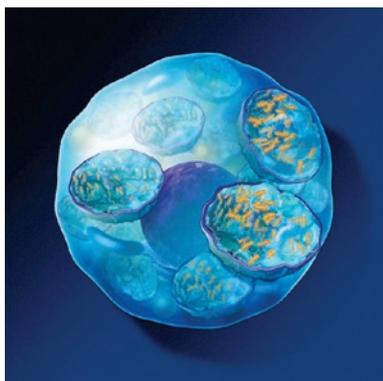
1963年 1965年	Maroteaux ら Lamy ら	ハーラー症候群(ムコ多糖症Ⅰ型)と共通の症状でありながら、尿中に多量のデルマタン硫酸を排泄する兄妹例を報告
1972年	Barton, Neufeld	ムコ多糖代謝障害を追跡し、酵素の不足が障害の原因であることを明らかにした
1973年	Stumpf ら Matalom ら	ムコ多糖症Ⅵ型におけるアリルスルファターゼB活性の欠損を明らかにした コンドロイチン-4-硫酸を基質として用い、原因酵素がN-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼであることを明らかにした
1992年	Anson ら	遺伝子組換え技術を応用してヒトN-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ産生に成功

ナグラザイム[®]の特徴

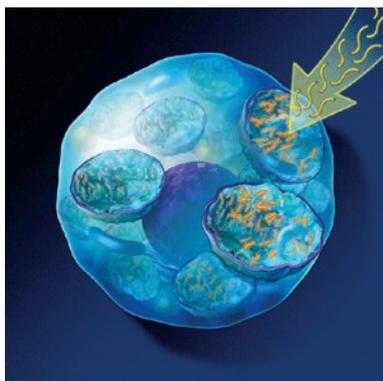
- 1 | ナグラザイム[®]はヒトアリルスルファターゼBの遺伝子組換え製剤であり、日本で初めて承認されたムコ多糖症VI型に対する酵素補充療法製剤である。
- 2 | ナグラザイム[®]を週1回点滴静注することにより、ライソゾーム内に蓄積しているグリコサミノグリカン(GAG)を分解する。
- 3 | ナグラザイム[®]の24週間の週1回点滴静注により、12分間歩行試験において、ナグラザイム[®]投与群はプラセボ投与群と比較して、歩行距離が92m増加し、有意な改善を示した($p=0.025$)。3分間階段昇段試験において、ナグラザイム[®]投与群はプラセボ投与群と比較して、昇段速度が5.7段/分改善した($p=0.053$)¹。
- 4 | 外国における臨床試験において、本剤を投与された患者54例中53例(98%)で抗ガルスルファターゼIgG抗体の発現が認められた。抗体の最初の発現時期は、ほとんどが投与4~8週後であった。なお、抗体発現と尿中GAG濃度の間に関連性は認められなかった。抗体レベルが高値であった患者5例では、薬物動態指標に顕著な差が認められた(4例でAUC低下、1例でAUC上昇)¹。
- 5 | 重大な副作用として、重度のアナフィラキシー様反応(呼吸困難等)、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)があらわれることがある。
主な副作用(5%以上)として発熱、悪寒、胸痛、注入部位疼痛、頭痛、発疹、蕁麻疹、そう痒症、丘疹、紅斑、腹痛、嘔吐、悪心、低血圧、高血圧、呼吸困難、咳嗽、結膜炎が報告された。
添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照のこと。

ナグラザイム[®]の作用メカニズム

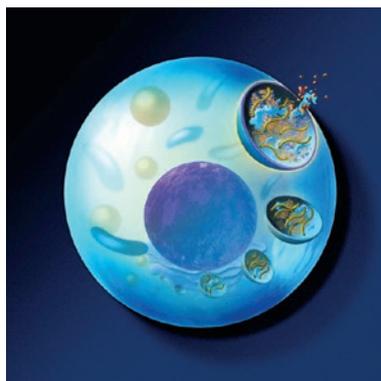
ナグラザイム[®]は、ムコ多糖症VI型の病因であるASB活性の低下を補い、GAGの蓄積を改善する。ナグラザイム[®]は、オリゴ糖鎖部分のマンノース-6-リン酸を介してマンノース-6-リン酸受容体と特異的に結合し、細胞内に取り込まれ^{1,2}、ライソゾーム内に蓄積されているGAGを分解する。



ライソゾーム内に
GAGが蓄積されている



ナグラザイム[®]投与後に
酵素活性が上昇する



GAGの分解が促進される

ムコ多糖症Ⅵ型について

疾患の概要

マロトー・ラミー症候群(ムコ多糖症Ⅵ型)は、予後不良で、進行性かつ多様な症状を特徴とする疾患であり、多臓器にわたって影響を及ぼす。ライソゾーム病の一種であり、グリコサミノグリカン(GAG)の硫酸多糖成分(デルマタン硫酸)の加水分解酵素であるアリルスルファターゼB(ASB)の酵素活性低下に起因する。GAGは、多数の細胞の機能を制御する重要な役割を果たしている。ASBの活性が低下すると、GAGが正常に分解されず、全身にGAGが蓄積する。多くの場合、出生時には症状は認められないが、GAGの蓄積によって細胞機能の低下を惹起し、以下のような多様な症状を引き起こす^{2,3}。

- 低身長
- 骨格異常
- 呼吸器系の異常
- 心疾患
- 角膜薄濁
- 聴覚障害
- 脊髄圧迫
- 持久力低下

ムコ多糖症Ⅵ型には複数のフェノタイプが存在するが、病型分類として重症な「急速進行型」と軽症の「緩徐進行型」とに大別される。急速進行型では、2～3歳までに発症が認められる。無治療だと、成人を迎えるまで生存できない患者も多い^{3,4}。一方で、緩徐進行型では10代で発症するケースが多い²。尿中GAG濃度 $>200\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチンの場合には一般的に急速進行型であり、生存期間が短い。一方で、尿中GAG濃度 $<100\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチンの場合には緩徐進行型であり、長期生存が見込める⁵。

いずれの病型においても、無治療ではいずれ進行し、骨格変形、関節症、心肺疾患、失明、脊髄圧迫などの症状がみられ、やがて車椅子や寝たきりの生活となる。また、多くの患者において、感染症、術後合併症、心肺不全などが認められる。通常では精神障害を伴わないが、身体的な制約のために学習や発達に影響を及ぼすことがある⁵。

GAGの特徴⁶

結合組織の主要な構成成分

全身に分布

皮膚、軟骨、骨の基礎物質

関節液の構成成分

細胞の機能を制御する役割

プロテオグリカンの構成成分

遺伝学的背景

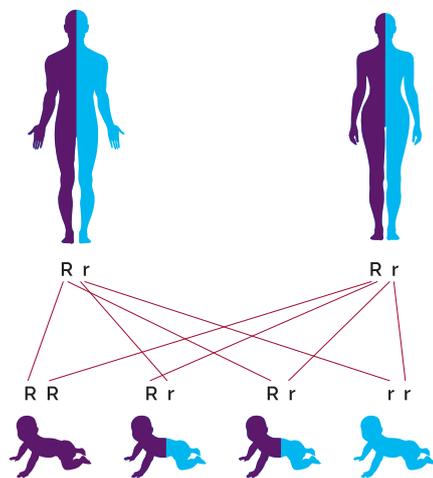
ムコ多糖症Ⅵ型は、5番染色体上の5q13-5q14に変異をきたした常染色体劣性遺伝病である。ヒト遺伝子変異データベース (Human Gene Mutation Database) に基づいて同定された133の変異の多く(100/133)がミスセンスまたはナンセンス変異であると報告されている。加えて、スプライシング変異、欠失、挿入、インデル、gross deletionなどが認められている²。

これらの変異は、ASBの酵素活性に影響を及ぼす。臨床所見は、重度の酵素活性低下(正常値の下限より10%超低下)を有する患者のみで認められる。さらに、酵素活性が全く認められない患者では、より重症の臨床所見が認められる²。

ムコ多糖症Ⅵ型は変異遺伝子のホモ接合の場合でのみ発症する。変異遺伝子と正常遺伝子のヘテロ接合の場合には、ASBの酵素活性が維持されるためムコ多糖症Ⅵ型の発症には至らない^{4,7}。

両親ともに常染色体劣性遺伝の保因者である場合、50%の確率で常染色体劣性遺伝の保因者が生まれる。また、25%の確率で変異遺伝子を有さない(正常遺伝子のみが遺伝する)が、25%の確率でムコ多糖症Ⅵ型発症に至る変異遺伝子のホモ接合が認められる⁷。

ムコ多糖症Ⅵ型の遺伝形式⁷



リスクを評価するためには、他の常染色体劣性遺伝病と同様、遺伝子カウンセリングが重要である^{4,7}。

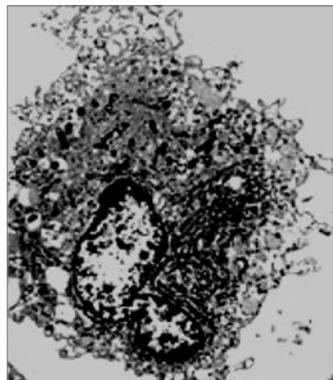
- 個人のカウンセリング(思春期より開始)
- 家族のリスクアセスメント
- 家族のスクリーニング
- 家族計画

病態生理学

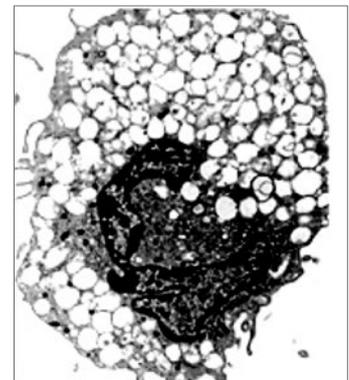
ムコ多糖症Ⅵ型患者の出生についての疫学研究は少ない。既報によると、地域差もあるが、ムコ多糖症Ⅵ型の発症率は43,261~150万人に1人であるとされる²。

5番染色体上(5q13-5q14)のアリルスルファターゼB遺伝子(ARSB)に変異をきたすとASBの酵素活性低下が生じ、細胞障害や細胞死が生じる。GAGが分解されず細胞内のライソゾームに蓄積すると、ムコ多糖症Ⅵ型を発症する²。

正常細胞とASBの酵素活性低下が生じた異常細胞⁸



細胞内のライソゾームにGAGの蓄積は認められない



細胞内のライソゾームにGAGの蓄積が認められる

臨床的特徴

ムコ多糖症VI型は、多様な臨床症状を呈する。1歳の時点で既に発症が認められるケースもあれば、進行が緩徐で長期にわたって症状が徐々に発現するケースもある。急速進行型では、1歳の時点で非特異的な症状がみられ、2～3歳で粗い顔貌、粗な毛髪、平らな鼻梁、幅広く前傾な鼻孔、厚唇、巨舌などがみられる。また、骨格や関節の変形、上気道の閉塞、反復性耳感染症、成長の鈍化などもみられる^{2,9,10}。

ムコ多糖症VI型の進行

急速進行型



新生児



2歳



6歳



10歳



16歳



26歳

緩徐進行型



7ヵ月



3歳



7歳



10歳



11歳



13歳

急速進行型と緩徐進行型は必ずしも明確に区別できるとは限らず、判断が難しい場合もある。

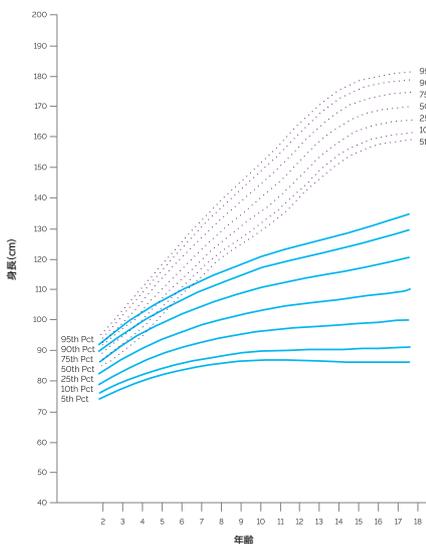
ムコ多糖症VI型の多様な症状は、QOLや幸福度の低下のみならず、生命予後の悪化も招く^{10,11}。

ムコ多糖症VI型の症状は多様かつ全身性であり、さらなる合併症を生じる場合もある^{9,10}。

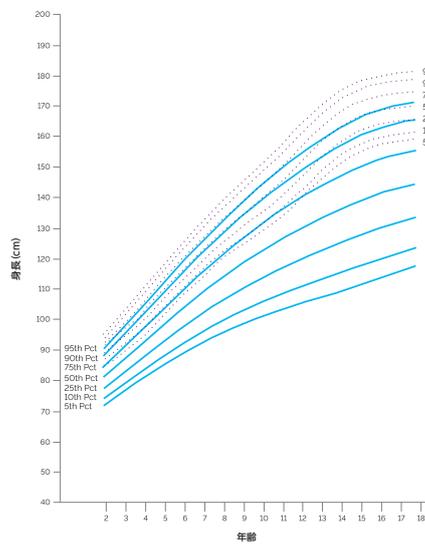
主なものとして、心肺疾患、失明、脊髄圧迫、関節疾患などがある。ムコ多糖症VI型患者の死亡原因の多くは、感染症、術後合併症、心肺疾患である¹⁰。

進行の速さにかかわらず、ムコ多糖症VI型患者の成長は年齢調整した健常者の成長よりも遅い。このような患者の成長の遅延は、二次的に栄養障害、内分泌障害、または心理社会的喪失感などの問題に関連している可能性がある¹¹。

急速進行型のムコ多糖症VI型患者と健常者の成長曲線^{11, a, c}



緩徐進行型のムコ多糖症VI型患者と健常者の成長曲線^{11, b, c}



a 尿中GAG濃度>200 μ g/mgクレアチニンのムコ多糖症VI型患者を急速進行型とした

b 尿中GAG濃度 \leq 200 μ g/mgクレアチニンのムコ多糖症VI型患者を緩徐進行型とした

c 健常者の身長は、アメリカ疾病管理予防センターのデータを年齢で調整済み

ムコ多糖症Ⅵ型の臨床所見

器官	合併症など
耳、鼻、咽頭、呼吸器	<p>中咽頭や気道でのGAGの蓄積、異形成、拘束性肺疾患が以下の症状を惹起し得る^{12,13}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鼻、唇、舌の厚み ・重度の聴覚障害 ・反復性中耳炎 ・気管狭窄、分泌物の分泌過剰・増粘度 ・閉塞性睡眠時無呼吸症候群 ・反復性肺感染症・肺炎 ・骨格異常、肺機能低下、肺活量低下 ・持続陽圧呼吸療法装置や気管挿管などの必要性
心血管系	<p>心血管系の合併症はムコ多糖症Ⅵ型患者の主要な死亡原因である^{2,10,14}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心雑音 ・僧帽弁や大動脈弁の変性 ・心電図異常 ・冠動脈疾患 ・血管収縮、高血圧 ・心筋症
骨格系	<p>骨格変形やその他の臨床所見が認められる^{2,10,13}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多発性骨端異形成症 ・脊髄または神経根障害 ・粗い顔貌 ・低身長 ・関節異常 ・胸郭制限 ・成長障害 ・重度の小人症 ・運動制限 ・鉤爪変形
眼	<p>約40%の患者で視覚障害が認められる^{2,10,15,16}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遠視 ・角膜混濁(95%以上の患者で認められる) ・網膜症 ・視神経異常 ・眼圧上昇、緑内障
歯	<p>以下のような歯の異常が認められる¹⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下顎関節突起発育不全 ・未萌出歯の位置異常 ・歯小嚢肥大 ・前側離開咬合 ・上顎狭窄 ・牛歯化
中枢神経、末梢神経	<p>中枢神経に直接的に影響しないため知能の遅れはないものの、身体的負担がある^{2,10}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・GAG蓄積による手根管症候群、頭蓋内圧亢進、進行性の圧迫性脊髄症 ・器用さの損失、屈曲拘縮 ・頸管狭窄、脊髄圧迫 ・神経や神経根の圧迫・損傷による重度の痛み
器官	<p>以下のような腹部の異常がある²</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝脾腫による隆起(鼠径ヘルニアや臍帯ヘルニアを伴うことが多い)

ムコ多糖症Ⅵ型は多くの遺伝子変異により生じるため、様々な臨床所見がみられる。全患者がこれらの症状を全て有するとは限らない。無治療だと、GAGの蓄積が進み、多様な症状が認められるようになる^{2,10}。

診断

ムコ多糖症VI型の急速進行型の患者では、通常は生後2年以内に症状の発現が認められる¹⁸。骨格所見および他の身体所見に基づいてムコ多糖症VI型を疑い、診断する必要がある。一方で、緩徐進行型の患者では、通常は10代まで症状が認められず、また症状は比較的軽度である^{2,18,19}。これらの患者では関節痛や視覚の問題が生じたとしても、リウマチ専門医や眼科専門医がムコ多糖症の可能性を考慮することはあまりない。ムコ多糖症の確定診断にあたっては、臨床検査を行った上で遺伝学的検査による評価が推奨される¹⁹。

ムコ多糖症VI型の臨床検査

ムコ多糖症VI型の確定診断は、臨床所見と臨床検査結果をあわせて行う。ムコ多糖症VI型の診断には以下が必須である²。

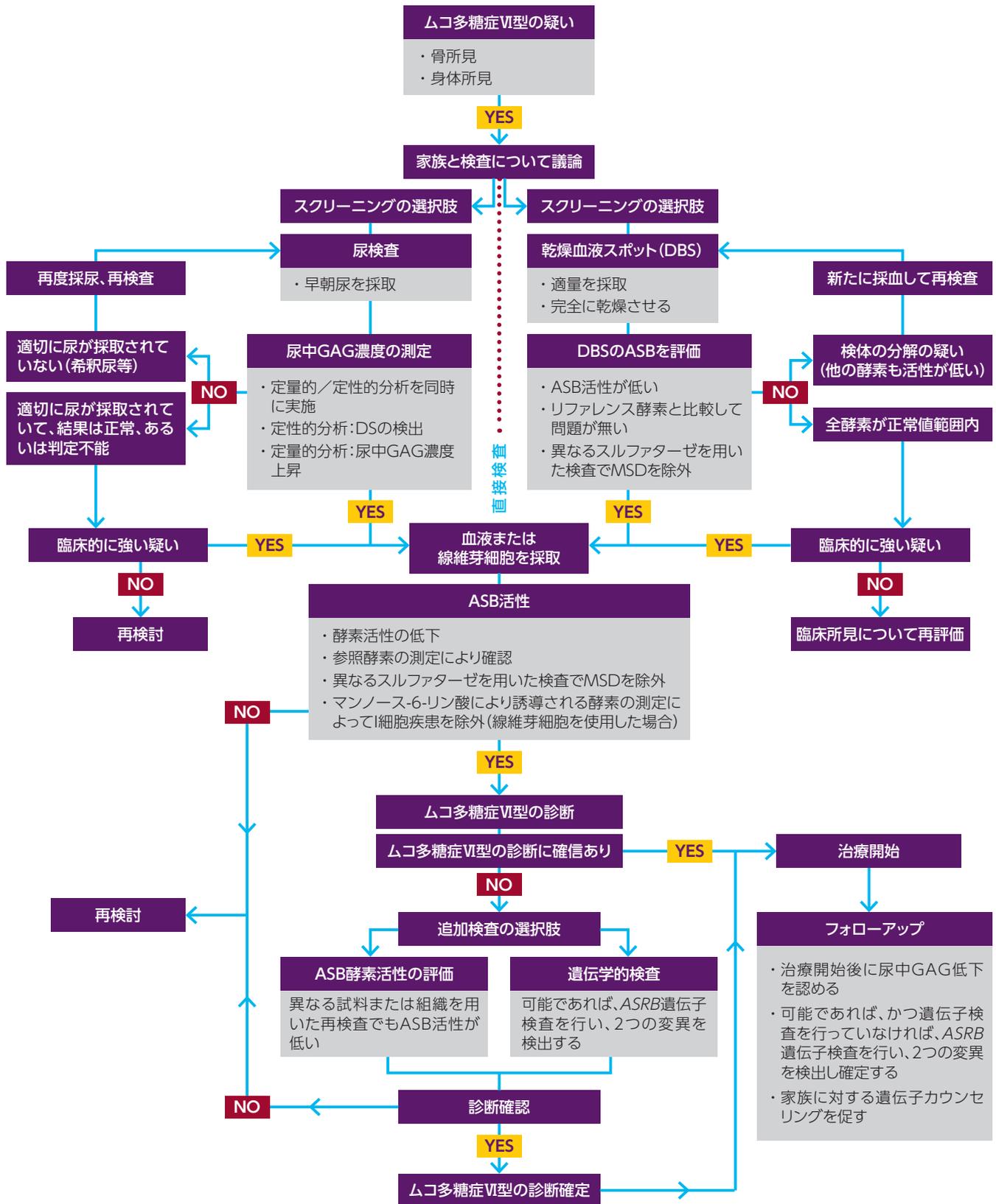
- 単離された白血球または培養皮膚線維芽細胞におけるASBの酵素活性検査により、ASBの活性が顕著に低下、または欠損していること
ムコ多糖症VI型と診断された患者におけるASB活性は、通常ではASB活性の正常値の下限の10%未満
- スルファターゼ欠損症を除外するために、異なるスルファターゼの正常な酵素活性を同定すること

ムコ多糖症VI型の診断では、補助的に以下の検査を行うことがある²。

- 臨床的なフェノタイプの確定 (例: 低身長、多発性骨端異形成症、肝脾腫、大頭症、鼠径ヘルニアまたは臍帯ヘルニア、角膜薄濁または心臓弁肥厚)
新生児、または緩徐進行型の患者では、臨床的なフェノタイプの確定は困難である
- 同一環境下において、ベースラインから酵素補充療法開始後2～3ヵ月以内の尿中GAG濃度の低下の評価
尿中GAG濃度は新生児で上昇しているが生後1年間で低下するため、尿中GAG濃度による評価は新生児に対しては有用性が低いと考えられる
- デルマトン硫酸の蓄積およびコンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸またはヒアルロン酸の薄層クロマトグラフィーまたは高分解能電気泳動分画の評価
- 両親の白血球ASB活性の評価 (保因者の確定)
- ARSB遺伝子の検査は、保因者の確認や出生前診断が必要な場合、診断が困難な場合などに考慮する

遺伝子検査では必ずしも既報の変異が検出できるとは限らず、未知の重要な突然変異が検出される可能性がある。したがって、遺伝子検査だけでは偽陰性が生じる可能性があることに留意する必要がある¹⁹。

ムコ多糖症VI型の診断のためのアルゴリズム¹⁹



診断にあたっては、医師は臨床検査技師と密にコミュニケーションをとり、診断プロセス全体を通じて誤診に注意する必要がある。一部の検査は利用困難な場合もあり、アルゴリズムをたどりながら診断を行っても、症例が見逃されてしまう可能性がある。また、尿中GAG濃度は必ずしも異常を示すとは限らず、さらに酵素活性検査においては酵素の適切な扱いに注意する。さらに、遺伝子検査においても、必ずしも既報の変異が検出できるとは限らない¹⁹。X線写真の誤った解釈、疾患に対する認識の欠如、広範な表現型の変動、他の障害との表現型の重複、および尿中GAGスクリーニングの制限などの多くの要因によって、診断の遅延や誤診が生じる可能性がある。骨形成不全が明らかであればムコ多糖症関連障害を疑うことができ、迅速で正確な診断につながるため、放射線科医の役割は重要である¹⁸。

鑑別診断

ムコ多糖症やムコリピドーシスとの鑑別診断²

- ムコ多糖症 IH型、ムコ多糖症 IS型、ムコ多糖症 IH/S型(ハーラー症候群、シャイエ症候群、ハーラー・シャイエ症候群など)
- ムコ多糖症 II型(ハンター症候群)
- ムコ多糖症 IV型(モルキオ症候群)
- ムコ多糖症 VI型(スライ症候群)
- スルファターゼ欠損症(MSD)
- ムコリピドーシスI(シアリドーシス)、II、III、IV

ムコ多糖症Ⅵ型を他のムコ多糖症やムコリピドーシスのタイプと区別するための特定の徴候²：

- **角膜混濁**—ムコ多糖症I型よりも重症ムコ多糖症Ⅵ型の疑いが強く、8歳以下であればムコ多糖症Ⅵ型の可能性は低い
- **角膜薄濁なし、かつ尿中HS濃度とDS濃度が同程度**—これらの徴候はムコ多糖症II型に特徴的、男児ではX連鎖劣性疾患の疑いあり
- **魚鱗癬、精神障害**—成長に伴ってMSDとムコ多糖症Ⅵ型を鑑別可能(両者は若年齢で類似した徴候あり)
- **子宮内または出産時に臨床的所見あり**—ムコ多糖症Ⅵ型に特徴的
- **尿中GAG濃度上昇なし**—ムコ多糖症Ⅵ型よりもムコリピドーシスI、III、IVに特徴的
- **尿中GAG濃度上昇とともに、血中βヘキソサミニダーゼ、イズロン酸スルファターゼ、アリアルスルファターゼA濃度が標準の10~20倍に上昇、線維芽細胞内の同酵素欠乏あり**—ムコリピドーシスIIに特徴的

他疾患との鑑別診断

ムコ多糖症で認められるX線画像診断像および臨床所見は他の骨格異形成症のものと類似しており、ムコ多糖症との鑑別診断を行う必要がある。小さな臨床的な疑問であっても、診断アッセイの限界や複雑さにより確定診断を困難にする恐れがある¹⁸。

主な類似疾患^{18,a}

疾患	症状
先天性脊椎・骨端異形成症	<ul style="list-style-type: none">・低身長・歩行異常・骨格異常
多発性骨端異形成症	<ul style="list-style-type: none">・低身長・関節痛、関節変形・肋骨や鎖骨の肥厚
ペルテス病	<ul style="list-style-type: none">・両側臀部の痛み・尖腹・反射異常

a 先天性脊椎・骨端異形成症、多発性骨端異形成症、Dyggve-Melchior-Clausen症候群 (Smith-McCort症候群や偽性軟骨無形成症など) が最も照会される疾患である。

治療

近年では、ムコ多糖症Ⅵ型の治療法は、フェノタイプや病勢の進行など疾患への理解が深まったことで進展がみられている。また、成人まで生存している患者を対象とした研究などにより、新たな治療法の開発が期待されている。

ムコ多糖症Ⅵ型は全身性の疾患であり、患者のケアにおいては広範にわたる疾患マネジメントが必要である。適応器具や補助器具を用いて、身体的なケアや作業療法、症状を緩和させる対症療法、外科的介入、酵素補充療法などが治療選択肢になり得る¹⁰。

酵素補充療法は、体外から酵素を補充する治療法であり、ムコ多糖症Ⅵ型を含むライソゾーム病に対して確立された治療法である。酵素補充療法は、病因である欠損酵素を補充し、GAG蓄積を改善することで、ムコ多糖症Ⅵ型を治療する²。酵素補充療法はムコ多糖症Ⅵ型の全患者に推奨される治療法であり、ムコ多糖症Ⅵ型の診断後、速やかに治療を開始すべきである^{3,14,20}。

ナグラザイム[®]を用いた酵素補充療法

ナグラザイム[®]を用いた酵素補充療法で、ムコ多糖症Ⅵ型を治療可能である¹。診断後早期にナグラザイム[®]による治療を開始することで疾患の進行や重症化を予防できる^{3,14,20}。

2000年の臨床試験以降、複数の臨床試験においてムコ多糖症Ⅵ型に対するナグラザイム[®]を用いた酵素補充療法の有効性、ならびに全患者における良好な安全性プロファイルが認められている。臨床試験では、ナグラザイム[®]により尿中GAG濃度の低下が認められ、持久力の評価に用いた歩行距離や階段昇段速度が改善することが示されている¹。詳細は臨床試験の項を参照。

耳・鼻・咽頭・呼吸器の関連症状

上気道閉塞改善のためにアデノイド口蓋扁桃摘出術などの外科的介入が行われることがある。気道の開存性を維持するために、持続陽圧呼吸療法(CPAP)が有用となる場合もある。気管切開術は、重度の閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として、またはより安全な麻酔を行うために必要となる場合がある¹⁰。

ムコ多糖症Ⅵ型患者の聴覚障害については、定期的な聴力検査を行うことによって補聴器の必要性を判断する。また耳管カテーテルの留置によって、耳の感染症のリスクの低減、難聴の予防や進行遅延が長期的に期待できる^{4,10}。

心臓の症状

循環器専門医を受診し、歯科および他の外科的処置による亜急性細菌性心内膜炎予防のために抗生物質投与を行う。また、うっ血性心不全が認められる場合には、その治療のための薬剤を処方する。ムコ多糖症Ⅵ型患者における大動脈弁と僧帽弁置換手術の成功例も報告されている¹⁰。

骨格症状

理学療法や抗炎症薬が有用な場合もある。股関節形成異常または脊柱変形に対する整形外科手術によって、運動機能を改善できる可能性がある¹⁰。

眼科的症状

補正レンズ、眼内圧上昇に対する薬物療法／手術、弱視に対するパッチング、斜視を補正するための手術などの介入が考慮される。また、視力喪失を伴う重度の角膜混濁に対しては角膜移植が選択肢となり得る¹⁰。

脳室腹腔シャント術によって視神経萎縮や視力喪失の予防が期待できる。神経外科手術による視神経の減圧を考慮する¹⁰。

中枢神経系・末梢神経系の症状

MRI画像診断により脳室拡張、ならびに頭蓋内圧の上昇が認められた場合にはシャント術を考慮する¹⁰。

外科手術によって、脊柱管狭窄や脊髄圧迫の軽減が期待できる²¹。これにより、腕や脚の脱力感、麻痺、痙攣が緩和でき、永続的な損傷の予防が期待できる²¹。

ムコ多糖症VI型の重度の合併症の一つに、脊髄／頸髄圧迫症による脊髄症がある。ナグラザイム[®]の市販後調査において、脊髄／頸髄圧迫症の新規発症・進行がみられた患者では、外科手術を必要とした。脊髄／頸髄圧迫症の徴候や症状(背部痛、手脚の麻痺、尿失禁／便失禁など)をモニタリングし、適切に処置する必要がある¹。

手根管症候群に対する外科的減圧は、特に早期に実施する場合には圧縮性脊髄症の徴候および症状を軽減し手の機能の維持が可能である¹⁰。

アセスメントのスケジュール

ムコ多糖症VI型患者の多臓器にわたる疾患の進行を評価し、疾患の潜在的な合併症を検出、治療するために、早期より定期的なアセスメントが必要である¹⁰。

以下にムコ多糖症VI型患者において推奨されるアセスメントのスケジュールを示す。

ムコ多糖症VI型患者において推奨されるアセスメントのスケジュール¹⁰

	初回アセスメント	12か月毎	症状発現時 ^a
ムコ多糖症VI型の確定診断	○		
病歴 ^b	○	○	
身体診察	○	○	
神経学的診察	○	○	
身長、体重	○	○	
頭囲	○	○ ^c	
タナー発達分類	○	○ ^d	
写真	○		○
持久力 ^e			
12分間歩行試験	○	○	
3分間階段昇段試験	○	○	
眼科検査			
視力検査	○	○	
角膜検査	○	○	
眼底鏡検査	○	○	
眼内圧検査	○	○	
屈折検査	○	○	
聴力検査	○	○	
循環器検査			
心エコー検査	○	○	
心電図検査	○	○	
血圧検査	○	○	
電気生理学的検査			
神経伝導検査 ^f	○		○
肺機能検査			
努力肺活量検査、努力呼気検査	○	○	
1秒量(最大値)			
換気量検査 ^g			
睡眠	○		○
画像検査			
ヒップフィルム ^h	○		○
骨格検査	○		○
頸椎におけるフレキシブル/エクステンションX線画像	○		○
脳および脊髄のMRI画像 ⁱ	○		○
臨床検査			
尿中GAG濃度	○	○	

a 疾患の進行や症状にもよるが、一般的に2～3年毎に行う

b 乳児に対しては頻回に行う

c 頭囲の成長が止まるまで行う

d 思春期の終了まで行う

e 酵素補充療法の開始前後にわたる持久力の変化:12分間での走行距離(またはAmerican Thoracic Societyのガイドラインに基づいた6分間歩行距離試験を行う。前回の試験と同じ時間を設定する):3分間で上った階段の段数

f 手根管症候群を評価するための神経伝導の評価

g 努力肺活量や努力呼気の1秒量(最大値)を評価

h 体軸方向、骨盤側面(フロップレグ像)

i 脳および脊髄のMRI検査時に患者の年齢や協力度合に応じて鎮静または全身麻酔を必要とすることがあるが、全身麻酔は実質的なリスクを伴う

手術時に考慮すべきこと

合併症の治療に外科的介入が必要となる場合があるが、疾患の性質上、外科的介入は複雑なものとなる。ムコ多糖症Ⅵ型患者は、呼吸容量や心血管系機能、骨格形体、気道構造の複雑さなど、手術時のリスクが高くなる要因を多数有しており、十分なモニタリングが必要である。手術や麻酔時のリスクがあり、予後を良好に保つためにも、事前のプランニングや疾患に特化した手技が必要である。これらリスク因子を勘案し、リスク・ベネフィットのバランスを考慮することが重要となる。挿管や抜管などの麻酔中の周術期の処置、手術中の神経学的モニタリングのチェックリストの使用は、外科的介入を成功させるために不可欠である。予後を長期的に良好に保つためにも、ムコ多糖症Ⅵ型治療の専門家を含むチーム医療が重要である²²。

成人期の治療への移行

ムコ多糖症Ⅵ型の患者の成長に伴って、医療チームの関わり方も変化する。成人期の治療への移行をスムーズに行うために、個々の状況に合わせたプランニングを行い、治療の中断を最小限に抑え、小児ケアや親の支援にとどまらず、より広範にわたるサポートが必要となる。また、患者がムコ多糖症Ⅵ型の治療に対して十分に理解していることを確認する必要もある²³。

成人期の治療へ移行するにあたっては、個々の患者のニーズに合わせたプランを作成し、治療を引き続き行っていく上での必要な手段を確立し、また何らかの制限が生じた場合でも十分な治療やサポートが受けられるようにしなくてはならない。治療に対する患者の理解度・受容程度についても評価を行い、また状況についてきちんと説明できるかどうかも見極める必要がある²³。

ドラッグインフォメーション

2022年7月改訂(第2版)

1. 警告

- 1.1 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連するinfusion reactionのうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、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も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発生した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、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。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ナグラザイム点滴静注液5mg
成分		1バイアル(5mL ^{注2)})中の含量
有効成分	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え) ^{注1)}	5.0mg
添加物	塩化ナトリウム	43.8mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	6.20mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	1.34mg
	ポリソルベート80	0.25mg

注1)チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。

注2)70単位(U)/mLに相当。ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)1Uは合成基質4-メチルウンベリフェリル硫酸カリウムを37℃、1分間で1 μ mol加水分解する単位。

3.2 製剤の性状

販売名	ナグラザイム点滴静注液5mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液
pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.2(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

ムコ多糖症Ⅵ型

6. 用法及び用量

通常、ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり1mg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。本剤の投与は注入ポンプを用いて、総量を4時間以上かけて投与すること。投与速度は、体重が20kg以下の患者の場合、初めの1時間は3mL/時とし忍容性が良好なら38mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。体重が20kgを超える患者の場合は、初めの1時間は6mL/時とし忍容性が良好なら80mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。[14.2.3、14.3 参照]
- 7.2** 本剤の投与によりinfusion reaction(発熱、頭痛、発疹等)が発現する可能性がある。これらの症状発現の予防及び発現時の症状を軽減させるために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又はその両方を本剤投与開始の30～60分前に前投与することが望ましい。[8.3、11.1.1 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、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.、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2** 本剤の投与によりinfusion reaction(発熱、頭痛、発疹等)が発現する可能性がある。Infusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)や緊急処置を行うこと。
- 8.3** 睡眠時無呼吸はムコ多糖症Ⅵ型患者によく認められる症状であり、抗ヒスタミン剤の前投与が無呼吸のリスクを増加させる可能性があるため、本剤の投与開始前に気道開存性の評価を行うことが望ましい。睡眠時に酸素補給又は持続的気道陽圧等の呼吸補助を実施している患者では、本剤投与中にinfusion reactionが発現した場合や抗ヒスタミン剤投与に起因する極端な傾眠状態が発現した場合に備え、これらの呼吸補助処置を直ちに実施できるように準備をしておくこと。[7.2 参照]
- 8.4** ほとんどの患者に抗ガルスルファーゼ抗体の産生が予測されるため、定期的にガルスルファーゼ(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 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者

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。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者

投与日を遅らせることを考慮すること。

9.1.3 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]

9.2 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。

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。

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 (頻度不明)

重度のアナフィラキシー様反応(呼吸困難等)を投与中に起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤や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。[1.1、1.2、2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 ネフローゼ症候群(膜性腎症等) (頻度不明)

免疫複合体を介した反応としてネフローゼ症候群(膜性腎症等)があらわれることがある。なお、投与の継続及び再投与の際はリスクとベネフィットを考慮すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	発熱、悪寒、胸痛、注入部位疼痛	顔面浮腫	
神経系障害	頭痛	振戦	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、蕁麻疹、そう痒症、丘疹、紅斑	血管神経性浮腫、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹	
胃腸障害	腹痛、嘔吐、悪心		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、靭帯弛緩	
血管障害	低血圧、高血圧	充血	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症	血小板減少症
眼障害	結膜炎		
臨床検査		ALP上昇、好中球数増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混合は行わないこと。

14.1.2 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.1.3 本剤には防腐剤が含まれていないので、希釈後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.2 薬剤調製方法に関する注意

14.2.1 患者の体重に基づいて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。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。

14.2.2 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。本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液である。微粒子の混入が認められたものや変色が見られるものは使用しないこと。

14.2.3 本剤は日局生理食塩液で希釈した後に患者に投与するため、患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液を準備する。体重が20kg以下の患者には100mLとし、体重が20kgを超える患者の場合には250mLとする。[7.1 参照]

14.2.4 体重が20kg以下の患者の場合は、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液100mLにゆっくりと添加する。体重が20kgを超える患者の場合は、日局生理食塩液250mLから本剤の必要量と等量を抜き取って廃棄した後、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液にゆっくりと添加する。

14.2.5 本剤を日局生理食塩液に添加後、穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。急激な振盪撹拌をしないこと。

14.2.6 患者に投与する前に微粒子等の混入がないか希釈液を目視にて確認する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用すること。

14.3 薬剤投与速度の注意

下表を参考に、注入ポンプを用いて4時間以上かけて投与すること。[7.1 参照]

体重が20kg以下の患者

投与総量=120mL ^{注3)}		
投与開始～60分	3mL/時 (約25 μ g/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約250分	38mL/時 (約320 μ g/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

注3) 体重が概ね20kgの場合

体重が20kgを超える患者

投与総量=250mL		
投与開始～60分	6mL/時 (約25 μ g/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約250分	80mL/時 (約320 μ g/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

臨床成績

臨床試験概要

ピボタル試験

ムコ多糖症Ⅵ型の全身性の症状に対するナグラザイム[®]の有効性を検討したピボタル試験が3報ある。これらの試験では、持久力、関節可動域、関節症状、上気道閉塞、手先の器用さ、視力などについて評価した¹。

ムコ多糖症Ⅵ型患者39例(5～29歳)を対象にナグラザイム[®]の有効性と安全性について検討した第3相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験では、大多数の患者で低身長、持久力低下、筋骨格系の症状が認められた。また、5m以上歩行可能であっても6分間で250m以上または12分間で400m以上の歩行はできなかった¹。

ナグラザイム[®]を24週間投与した結果¹、

- ・12分間歩行試験におけるナグラザイム[®]群とプラセボ群の歩行距離の差は92m(±40m)であり、ナグラザイム[®]群で有意に長かった(p=0.025)。
- ・3分間階段昇段試験において、ナグラザイム[®]群ではプラセボ群よりも昇段速度が5.7段/分速かった。
- ・尿中GAG濃度は、ナグラザイム[®]群ではプラセボ群よりも238 μ g/mg(±17.8 μ g/mg)低下した。

異なる用量について検討した第4相試験では、1歳未満のムコ多糖症Ⅵ型患者4例に対して1または2mg/kg/週投与で53～153週間に及び治療が行われた患者が含まれていた¹。詳細については第3相試験の項を参照。

臨床試験に登録された症例数が少なかったため、有害事象についてはナグラザイム[®]について検討した全臨床試験のデータを統合して検討した。その結果、全患者(59例中59例)で1件以上の有害事象が認められた¹。詳細については安全性の項を参照。

臨床試験の試験デザインと症例概要^{24,25}

試験	第1/2相試験	第2相試験	第3相試験	第4相試験
試験デザイン	二重盲検、無作為化、用量比較/非盲検継続試験	非盲検、非無作為化	二重盲検、プラセボ対照、無作為化/非盲検継続試験	非盲検、無作為化、2用量での検討、乳児を対象
試験期間有効性(安全性)	240(260)	144(214)	96(159)	52
登録症例数(試験完了)	7(5)	10(10)	39(38)	4(4)
用量	0.2mg/kg ^a または1mg/kg	1mg/kg	1mg/kg	1mg/kgまたは2mg/kg
平均年齢±SD(範囲)	12.0±3.8(7-16)	12.1±5.3(6-21)	13.7±6.47(実薬) 10.7±4.35(プラセボ) (5-29)	9.23ヵ月(3.30-12.7)
性別(男性/女性)	4/3	7/3	13/26	4/0
平均身長±SD(cm)	107.5±21.5	103.7±14.4	104.4±12.87(実薬) 100.3±13.54(プラセボ)	N/A
人種	白人6例、黒人1例	白人10例	白人24例、黒人3例、 ヒスパニック4例、 アジア人2例、その他6例	N/A
脱落数、脱落するまでの期間	1例、3週 1例、32週	0	プラセボ群1例、5週	0
ベースラインの平均尿中GAG濃度±SD(μ g/mg)	365±148	336±116	346±128(実薬) 330±114(プラセボ)	870

a 2例で、それぞれ無作為化から59週、69週時点で0.2mg/kgから1mg/kgへの増量あり

臨床試験において、ナグラザイム[®]を用いた酵素補充療法はムコ多糖症Ⅵ型の進行を抑制し、持久力の改善、尿中GAG濃度の低下、肺機能の改善に寄与した³。

2000年以降、BioMarin Pharmaceutical社の支援のもとで臨床試験が行われ、ムコ多糖症Ⅵ型患者の転帰やナグラザイム[®]の有効性と安全性について検討されてきた。

ムコ多糖症Ⅵ型に対するガルスルファーゼの臨床試験成績^{3,5,24-29}

試験	デザイン	実施時期	患者数(完了)	観察期間	文献
第1/2相 ^a	無作為化、二重盲検、 用量比較/非盲検継続	2000~2005	7(5)	240週	Harmatz et al. J Pediatr 2004 Harmatz et al. Mol Gen Metab 2008
第2相 ^a	非盲検	2002~2006	10(10)	144週	Harmatz et al. Pediatr 2005 Harmatz et al. Mol Gen Metab 2008
第3相 ^a	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照/非盲検継続	2003~2006	39(38)	96週	Harmatz et al. J Pediatr 2006 Harmatz et al. Mol Gen Metab 2008
第4相	非盲検、用量比較 (年齢:3.3~12.7ヵ月)	2012	4(4)	1~3年	Harmatz et al. J Inherit Metab Dis 2014
市販後調査	観察研究	2005~現在	132 ^b	進行中	Hendriksz et al. J Inherit Metab Dis 2011 (5-year data)
アンケート調査	横断研究	2002	121(121)	ベースライン	Swiedler et al. Am J Med Genet 2005
再アンケート調査	10年フォローアップ	2012	59(有効性解析) 117(生存解析)	10年	Giugliani et al. Am J Med Genet 2014

a 第1/2相、第2相、第3相試験では、いずれも240週間の非盲検の継続試験が行われた

b 5年追跡データの報告に基づく

第3相試験(海外データ)

Harmatz P et al. Mol Genet Metab 2008; 94(4): 469-475.
 Harmatz P et al. J Pediatr 2006; 148(4): 533-539.e6.
 Harmatz P et al. J Inherit Metab Dis 2010; 33(1): 51-60.

第3相プラセボ対照二重盲検比較試験では、ムコ多糖症VI型患者39例をナグラザイム[®]群(1mg/kg)またはプラセボ群に割り付け、24週間追跡した。その後、継続試験として72週間(計96週間)追跡した。患者の登録基準は、12分間歩行試験の距離が5~400mであることなどとした。なお、全例に対して抗ヒスタミン剤の前投与が行われた^{24,26}。

【結果】

ナグラザイム[®]により12分間歩行試験(12MWT)において持久力の改善が示された^{1,24,26}

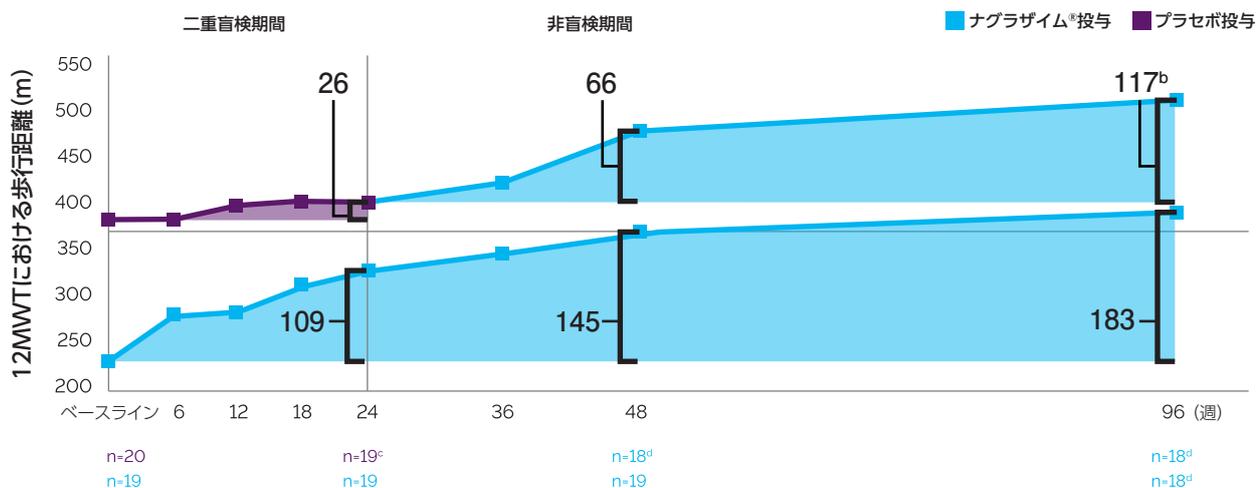
24週時: 12MWTについて、ナグラザイム[®]群はプラセボ群より持久力の有意な改善が認められた²⁶。

- 二重盲検試験期の24週時の平均歩行距離(ベースラインの値で補正)について、ナグラザイム[®]群はプラセボ群より92±40m長く、両群間で有意差が認められた($p=0.025$ 、モデルに基づく平均差)¹。

96週時: ナグラザイム[®]群で認められた12MWTの改善は、96週まで維持された²⁴。

- ナグラザイム[®]群において、96週時の歩行距離はベースラインから183±26m延長した($p<0.001$)。非盲検の延長試験開始時にナグラザイム[®]が投与された患者において、96週時の歩行距離はベースラインから117±25m延長した($p<0.001$)。

12分間歩行試験(主要評価項目)^{24,26,a}



a 補正値²⁴

b 96週までに、ナグラザイム[®]群に対してはナグラザイム[®]が96週間投与されていた一方で、プラセボ群では非盲検の延長試験開始からナグラザイム[®]が投与されたため、その投与期間は72週間であった²⁴。

c プラセボ群の1例は試験薬に関連しない理由により試験を中止した。延長試験では、プラセボ群の全患者にナグラザイム[®]が投与された²⁶。

d 1例で評価不能であった²⁴。

ナグラザイム[®]により3分間階段昇段試験において昇段速度数の改善が示された^{1,24,26}

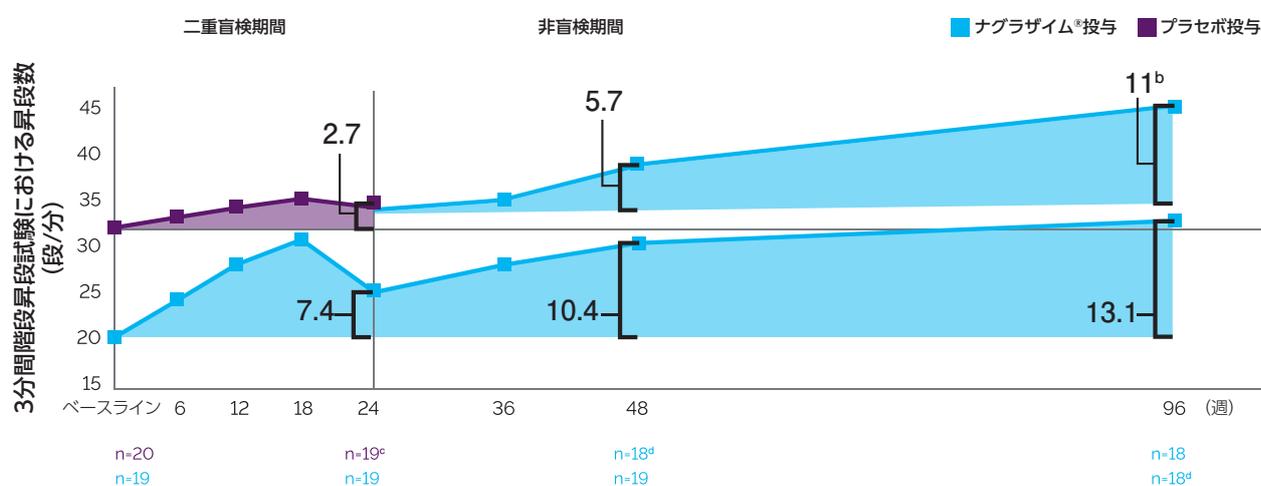
24週時：3分間階段昇段試験において、有意差は認められなかったものの、ナグラザイム[®]群ではプラセボ群よりも24週時の昇段速度の改善傾向が認められた^{1,26}。

- ナグラザイム[®]群の昇段速度は、ベースライン時は19.4±12.9段/分であり、24週時は26.9±16.8段/分であった²⁶。
- 縦断的解析の結果、ナグラザイム[®]群とプラセボ群の昇段速度の差は5.7±2.9段/分であり、両群間に有意差は認められなかった(p=0.053、モデルに基づく平均差)^{1,26}。
- プラセボ群の昇段速度は、ベースライン時は31.0±18.1段/分であり、24週時は32.6±19.6段/分であった²⁶。

96週時：3分間階段昇段試験において、96週においても昇段数の改善傾向は維持された²⁴。

- ナグラザイム[®]群における昇段数について、ベースラインから96週時までの変化量は13.1±2.0段/分であった。

3分間階段昇段試験 (副次評価項目)^{24,26,a}



a 補正值²⁴

b 96週までに、ナグラザイム[®]群に対してはナグラザイム[®]が96週間投与されていた一方で、プラセボ群では非盲検の延長試験開始からナグラザイム[®]が投与されたため、その投与期間は72週間であった²⁴。

c プラセボ群の1例は試験薬に関連しない理由により試験を中止した。延長試験では、プラセボ群の全患者にナグラザイム[®]が投与された²⁶。

d 1例で評価不能であった²⁴。

ナグラザイム[®]により尿中GAG濃度が低下した^{24,26}

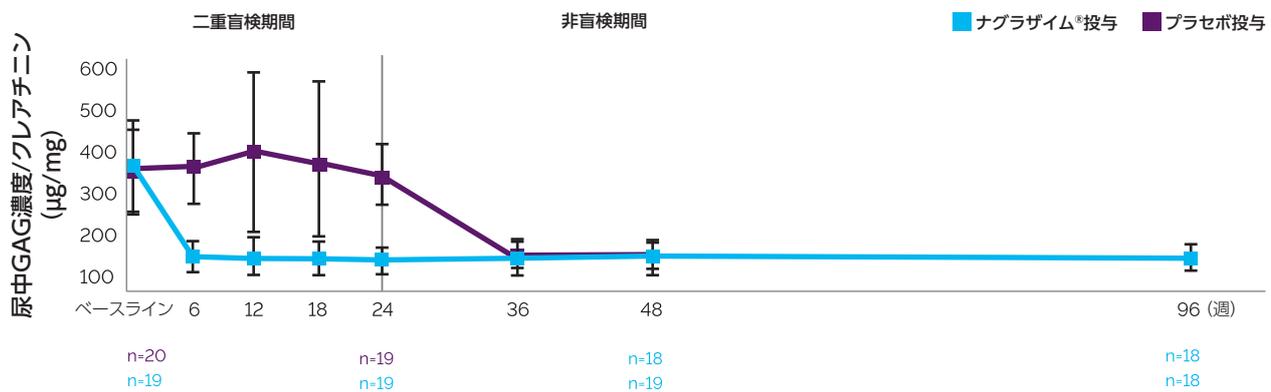
24週時：ナグラザイム[®]群の尿中GAG濃度はベースラインから24週時にかけて75%低下した ($p < 0.001$)²⁶。

尿中GAG濃度の低下は、ムコ多糖症VI型患者の細胞内ライソゾームに蓄積されたGAGが酵素補充療法によって分解されたことに起因することから、有効性の二次的指標としている。

96週時：ナグラザイム[®]群で認められた尿中GAG濃度の低下は、96週時においても維持された。ナグラザイム[®]群における48週時と96週時の尿中GAG濃度は同程度であった^{24,26}。

クロスオーバー：プラセボ群の患者には、24週以降にナグラザイム[®]が投与された。36週時におけるプラセボ群の尿中GAG濃度はナグラザイム[®]群と同程度まで低下した²⁶。

尿中GAG濃度の推移 (副次評価項目)^{24,26}

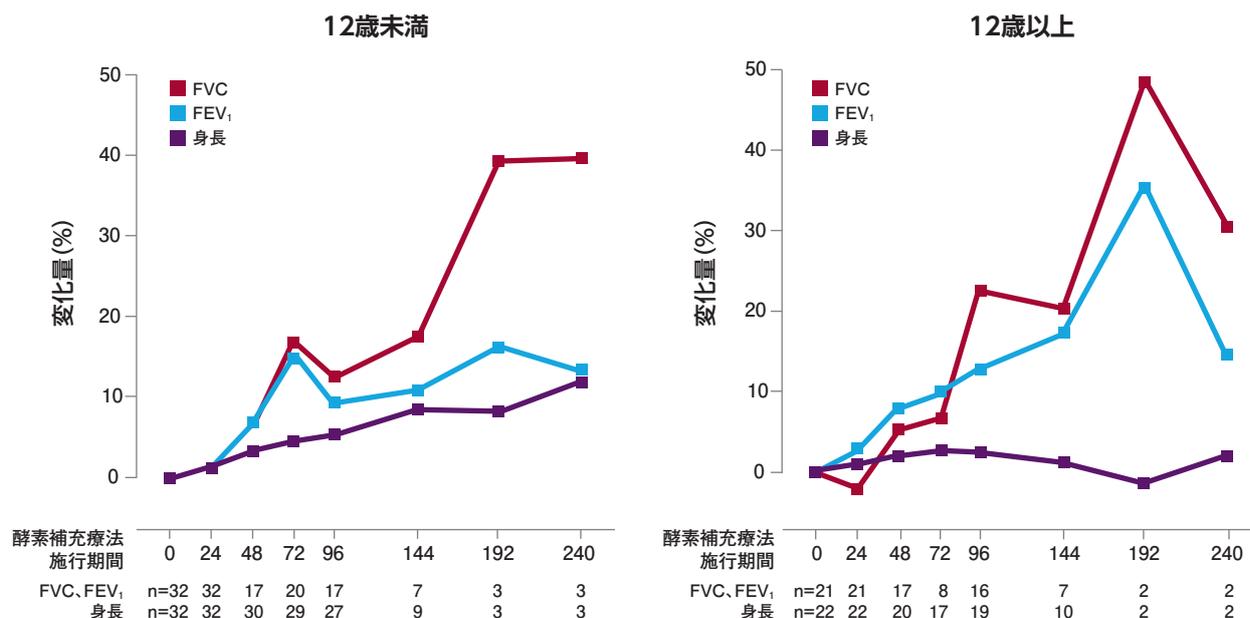


ナグラザイム[®]により96週時の肺機能の改善が認められた³⁰

12歳未満の症例：ナグラザイム[®]が投与された12歳未満のムコ多糖症VI型患者において、努力肺活量(FVC)および1秒量(FEV₁)は24週時から改善傾向がみられ、96週時ではそれぞれ13%と10%の改善傾向がみられた。

12歳以上の症例：FVCおよびFEV₁はいずれも24週時では改善がみられなかったが、それ以降には臨床的に意義のある改善がみられ、96週時ではそれぞれ23%と13%の改善がみられた³⁰。

年齢別にみた身長および肺機能のベースラインからの平均変化量³⁰



抗体反応

ナグラザイム[®]投与患者19例全例が、24週間の第三相試験中に検出可能な総抗体反応を発現した。総抗体はGAG減少率と相関しないようであった。ナグラザイム[®]投与患者のうち4例を除く全例が24週時までにIgE反応が認められた。総抗体反応またはIgE反応の発現とinfusion reactionとの間に相関は認められなかった。

副作用

2mg/kg/週群の19例中19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、腹痛9例(47%)、耳痛8例(42%)、関節痛8例(42%)、疼痛6例(32%)、結膜炎4例(21%)、呼吸困難4例(21%)、発疹4例(21%)及び悪寒4例(21%)であった。Infusion reactionは10例(53%)に認められた。

統合解析

ナグラザイム[®]の第3相試験と、第1/2相試験および第2相試験のデータを統合して検討した結果、ナグラザイム[®]の1mg/kg/週1回投与の忍容性は良好であり、尿中GAG濃度の早期低下や持久力の改善が得られることが示された。また、第3相試験の二重盲検試験期には、プラセボと比較して24週時の12分間歩行試験の結果が有意に良好であった。これらの有効性は、全試験において97週から260週にかけても維持された²⁴。

その他の臨床試験(海外データ)

ムコ多糖症Ⅵ型の病勢進行やナグラザイム[®]治療の長期的なベネフィットについて、さらなる検討が行われた。市販後調査および2つの観察研究において、ムコ多糖症Ⅵ型患者を10年間追跡した際のナグラザイム[®]の長期有効性と安全性について検討している^{3,5,27}。

市販後調査

Hendriksz CJ et al. J Inherit Metab Dis 2011; 36(2): 373-384.

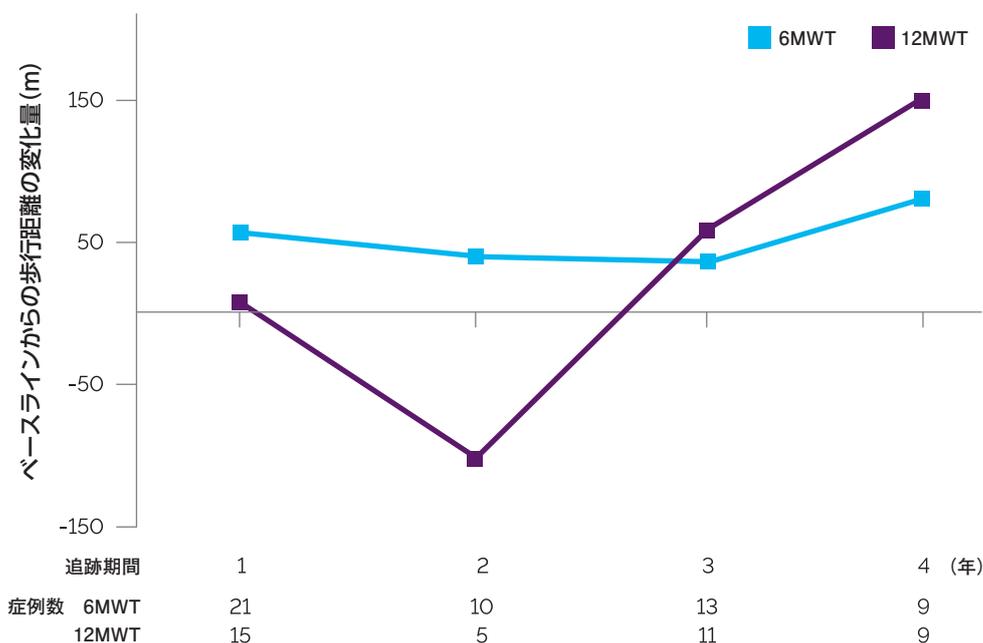
2005年9月に国際共同多施設間での市販後調査を開始し、ムコ多糖症Ⅵ型における長期的予後を検討した。本調査では、ムコ多糖症Ⅵ型患者における経過について検討するとともに、本疾患のマネジメントについて重要な情報を医師に提供することや、ナグラザイム[®]の長期有効性と安全性について評価することを目的とした。既報では、ナグラザイム[®]は忍容性良好であり、持久力、肝脾腫、肺機能などを改善し得ることが示されており、小児の早期に治療を開始することで成長を促すことができると示唆された²⁷。

【結果】

市販後調査において、ナグラザイム[®]を用いた4年間の酵素補充療法により持久力の改善が認められた²⁷

6分間歩行試験(6MWT)のデータは25例(18.9%)、12分間歩行試験のデータは17例で得られた。6MWTの歩行距離(平均値±SD)は、ベースラインでは332.6±162.1m、最終評価時点では421.4±131.8mであった。12MWTの歩行距離は、ベースラインでは750.5 ± 268.5m、最終評価時点では893.3±206.6mであった。

6MWTおよび12MWTのベースラインからの変化量(平均値)²⁷



市販後調査において、ナグラザイム®を用いた3年間の酵素補充療法により肺機能の改善傾向がみられた²⁷

ムコ多糖症VI型患者を対象とした市販後調査において、15年間に及び治療および臨床検査値のデータを評価した。2011年に報告された初回の間解析結果では、治療開始前と開始後の肺機能データが得られた患者数は28例(21.2%)で、FVCは27例、FEV₁は26例であった。3年間の追跡で得られた患者(n=11)におけるFVCおよびFEV₁は、3年間で10~30%の改善傾向がみられた。

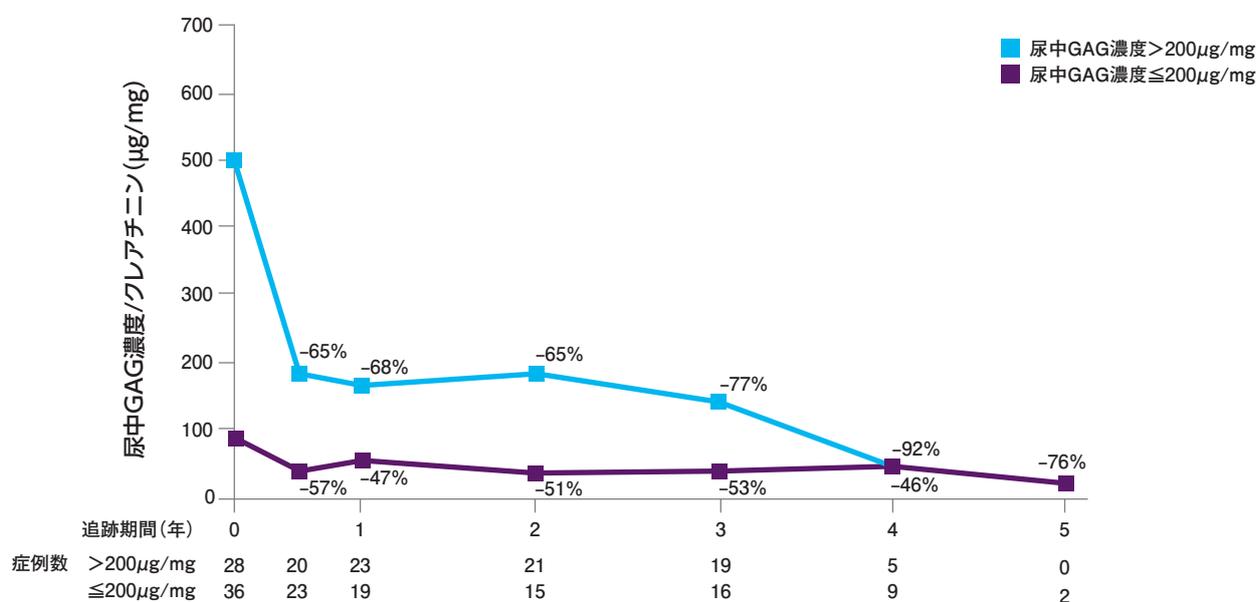
なお、他の肺機能に関するパラメータについては、一貫性のあるデータが得られておらず、十分な解析結果が得られないと考えられたため報告はされていない。

市販後調査において、尿中GAG濃度の継続的な低下が認められた²⁷

治療開始前と開始後の尿中GAG濃度データは59例(44.7%)で得られた。平均尿中GAG濃度について、ベースラインの尿中GAG濃度が200 μ g/mg超であった患者では、ベースラインから65%以上の低下が認められ、開始4年後で92%の低下が認められた。尿中GAG濃度が200 μ g/mg以下であった患者では、約50%の低下がみられた。

ベースラインからの尿中GAG濃度の最終的な平均変化量(平均値 \pm SD)は、ベースラインの尿中GAG濃度が200 μ g/mg超であった患者では-78.5 \pm 18.2%、尿中GAG濃度が200 μ g/mg以下であった患者では-53.3 \pm 41.7%であった。

ベースラインからの尿中GAG濃度の変化量(平均値)²⁷



アンケート調査

Swiedler SJ et al. Am J Med Genet A 2005; 134A(2): 144-150.

2001~2002年に、ムコ多糖症VI型患者の患者背景や病勢進行、および尿中GAG濃度との関連性について検討した国際共同多施設間でのアンケート調査が実施された^{3,5}。

【結果⁵】

- 病勢の進行がみられた患者では顕著な障害が認められた
- 心肺機能の低下や骨格形成異常など、広範囲にわたる症状が認められた
- 年齢を問わず、持久力の低下が認められた
- 6MWT試験では、年齢とともに持久力が低下することが認められた
 - GAG蓄積は、病勢の進行に関連することが示された
- 一部の患者ではGAG蓄積の上昇と病勢の進行に正の相関がみられた

再アンケート調査

Valayannopoulos V et al. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 5-20.
Giugliani R et al. Am J Med Genet A 2014; 164A(8): 1953-1964.

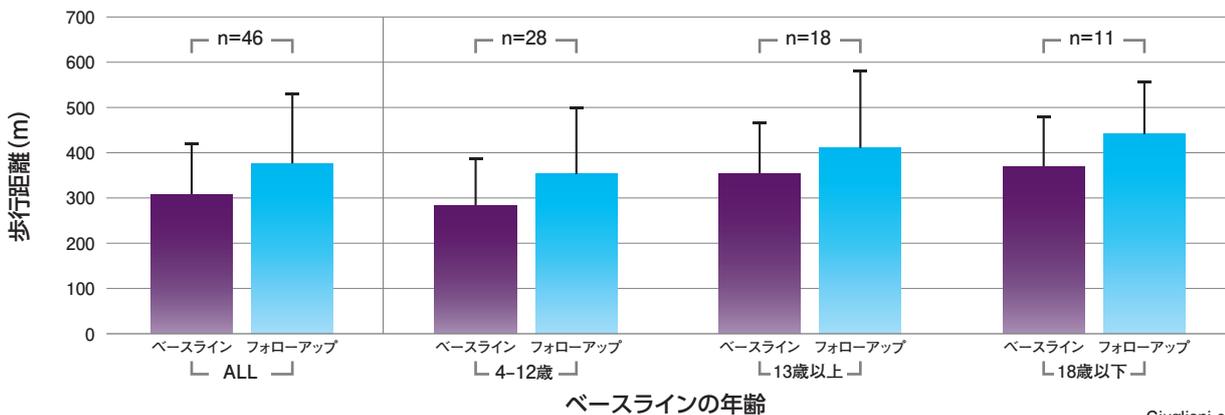
再アンケート調査は、既に行われたアンケート調査に参加したナグラザイム®治療歴のある患者とない患者(計117例)を対象に、10年間の病歴および治療歴についてフォローアップすることを目的に実施し、59例より回答を得た。平均6.8年間に及ぶ酵素補充療法を受けており、ムコ多糖症VI型患者を対象としたナグラザイム®を長期投与した臨床試験の結果と同様の結果が得られた³。

【結果】

ナグラザイム®が投与された患者では、6MWT試験で評価した持久力について10年以上にわたり持続的な改善傾向が認められた³

ナグラザイム®が投与された患者(n=54)における6MWTの歩行距離は、ベースラインは304.0±108.4m、10年後は320.4±195.7mであり、16.4±155.9mの延長傾向が認められた。歩行試験のフォローアップが不能であった患者8例(車椅子使用患者7例を含む)を除外した場合、ベースラインの歩行距離は310.4±111.8mから有意に65.7±100.6m延長が認められた(p<0.0001)。本解析結果より、ナグラザイム®を用いた酵素補充療法を継続することで、長期にわたり持続的な有効性が得られることが示唆された。

歩行能力への長期的な影響³

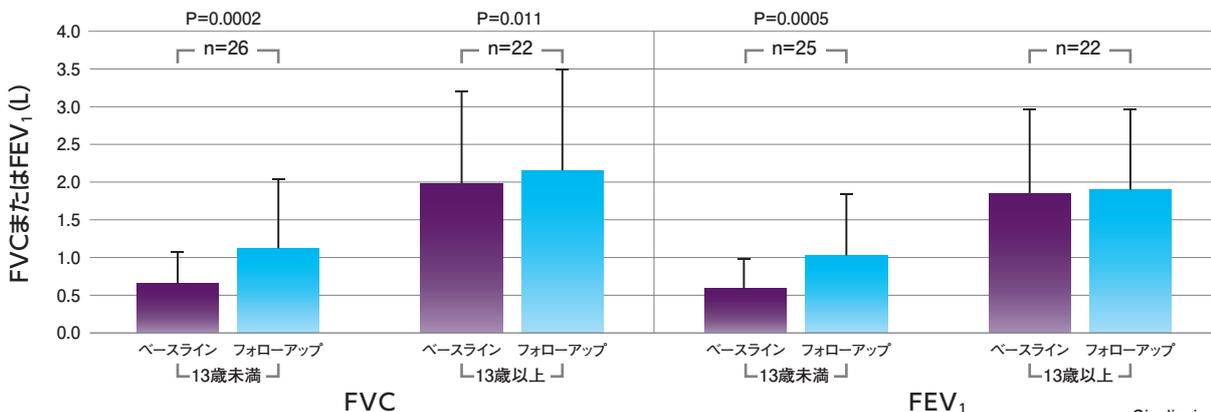


Giugliani et al. 2014.

肺機能について、ナグラザイム®が投与された患者は、無治療の患者と比べて10年以上の持続的な改善が認められた³

FVCのベースラインからの平均変化量は、ナグラザイム®が投与された患者(n=48)は0.37L(p<0.0001)、無治療の患者(n=3)では-0.70Lであった。FEV₁のベースラインからの平均変化量は、ナグラザイム®が投与された患者(n=47)は0.21L(p=0.001)、無治療の患者(n=3)では-0.60Lであった。

肺機能への長期的な影響³

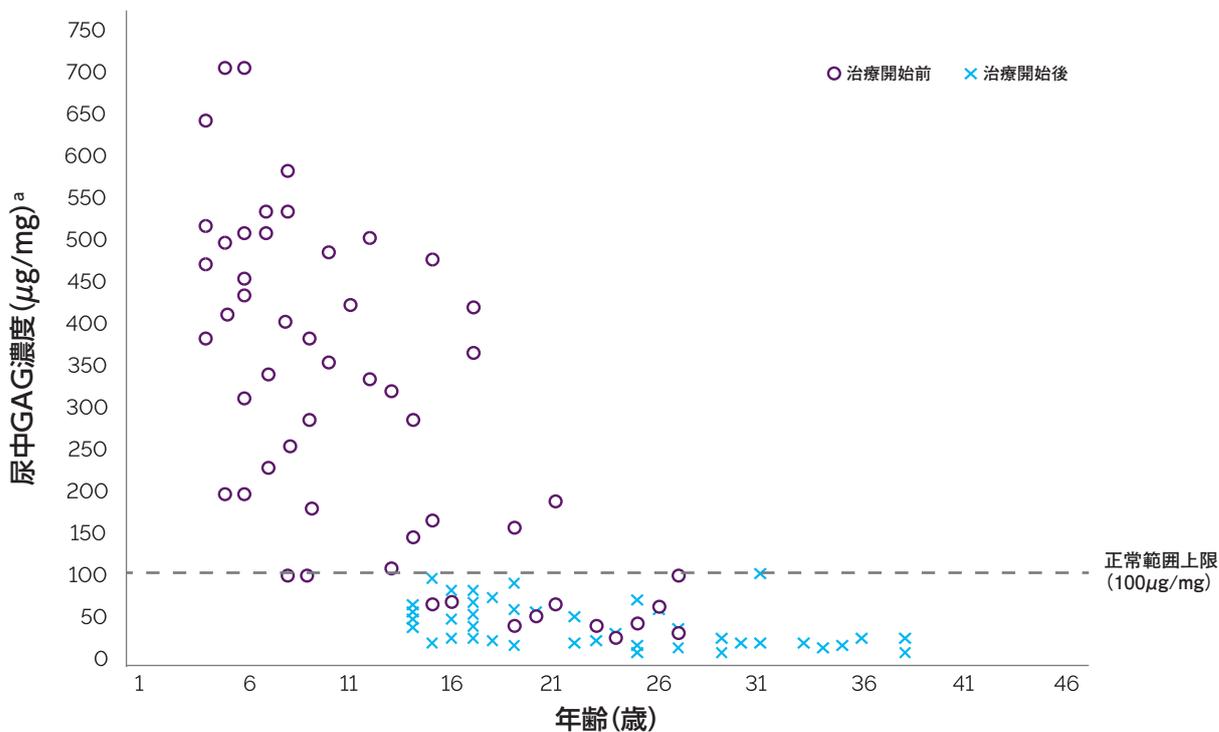


Giugliani et al. 2014.

ナグラザイム[®]が投与された患者では、無治療の患者よりも尿中GAG濃度が低下した³

ナグラザイム[®]が投与された患者55例のうち、尿中GAG濃度が200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 超であった患者は33例(60%)であった。尿中GAG濃度が低下した割合は、ナグラザイム[®]が投与された患者で87.9%、無治療の患者(n=3)で49.8%であった。

ナグラザイム[®]が投与された全患者の治療開始前および治療開始後の尿中GAG濃度³



a 尿中GAG濃度>200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ は急速進行型、
尿中GAG濃度 \leq 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ は緩徐進行型との関連性あり⁵

安全性

警告および使用上の注意^{1,31}

1. 警告

- 1.1 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連するinfusion reactionのうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、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も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発生した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、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。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、11.1.1 参照]

• 気道の開存度が低い患者の管理

気道の開存度が低い患者の治療および管理においては、抗ヒスタミン薬や鎮静を伴う薬剤の使用に際しては投与量を制限したり注意深く経過を観察したりするなどして、細心の注意を払う。状況に応じて、睡眠中の気道陽圧法および気道切開術施行を検討する。

急性発熱や呼吸器疾患を伴う患者には、本剤の投与の延期を検討する。

• Infusion reaction(IR)の管理

本剤の投与により、IRが発現する可能性がある。

臨床試験の結果によれば、患者の大半は、投与開始から4～8週で抗ガルスルファーゼIgG抗体を産生する可能性がある。

また、IRが発現した患者に対しては多くの場合、投与速度を落とす、前投薬として抗ヒスタミン薬および/または解熱薬(パラセタモールなど)を用いることで管理可能であり、投与を継続できた。

長期間中断後の治療再開に関する情報はほとんどないが、過敏症のリスク増加が想定されるため注意を要する。

前投薬として抗ヒスタミン薬および/または解熱薬を用いる場合には、本剤投与の30～60分前に投与することでIRのリスクを低減できると考えられる。

軽度～中等度のIRが認められた場合、抗ヒスタミン薬やパラセタモールの投与を考慮し、投与速度については、IRが認められた時の半分以下に落とすなどによって対応する。

重篤なIRが認められた場合、症状が治まるまで投与を中止し、抗ヒスタミン薬やパラセタモールの投与を考慮する。再投与の際には、投与速度をIRが認められた時の25～50%に落とす。

中等度のIRが再度認められた場合、または重篤なIRが認められた後に本剤を再投与する場合、前投薬(抗ヒスタミン薬、パラセタモール、コルチコステロイドなど)の使用を考慮し、かつ投与速度をIRが認められた時の25～50%に落とす。

Infusion reaction : 本剤の投与中又は投与終了後の当日の反応

他の静注の生物学的製剤と同様、重篤なアレルギー性の過敏症を引き起こす可能性がある。重篤なアレルギー性の過敏症が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。また、緊急時における医療基準を遵守する必要がある。本剤の投与中にアレルギー性の過敏症が認められた患者に対しては、本剤再投与時には注意を要する。その際には、十分なトレーニングを積んだ専門家のもとで、緊急時の蘇生処置（エピネフリンの準備など）を必要とする。

本剤は1バイアルあたり0.8mmol(18.4mg)のナトリウムを含む。投与時には、塩化ナトリウム9mg/mLを含む希釈液を用いる。したがって、ナトリウム食が制限されている患者には十分に注意する必要がある。

• 脊髄または頸髄圧迫

脊髄・頸髄圧迫は、ムコ多糖症Ⅵ型の重篤な合併症として知られる骨髄症を引き起こす可能性がある。市販後調査では、本剤の投与後、減圧手術を必要とした脊髄・頸髄圧迫を認めた患者がいた。背部痛、手足の麻痺、尿失禁や便秘などの脊髄・頸髄圧迫の徴候や症状についてモニタリングし、適切な処置を行う必要がある。

有害事象・IR¹

臨床試験に登録された症例数が少なかったため、有害事象についてはナグラザイム[®]について検討した全臨床試験のデータを統合して検討した。

59例中59例で1件以上の有害事象が認められ、大半の患者(42/59例;71%)で複数の副作用が認められた。主なものは、発熱、発疹、そう痒症、蕁麻疹、悪寒、悪心、頭痛、腹痛、嘔吐、および呼吸困難であった。重篤なものは、喉頭水腫、無呼吸、発熱、蕁麻疹、呼吸窮迫、血管浮腫、喘息、およびアナフィラキシー様反応であった。

5つの臨床試験において、本剤を投与した59例中33例(56%)でIRが認められた。IRは、早ければ投与1週後、遅いものでは146週後に認められた。また、反復投与で認められるが連続週で認められるとは限らないことが示された。IRで最も多く認められた症状は、発熱、悪寒、発疹、蕁麻疹、および呼吸困難であった。一般的な症状は、そう痒症、嘔吐、腹痛、悪心、高血圧、頭痛、胸痛、紅斑、咳嗽、低血圧、血管浮腫、呼吸窮迫、振戦、結膜炎、倦怠感、気管支攣縮、および関節痛であった。

副作用の発生頻度¹

MedDRAの器官分類	MedDRAの基本語	頻度
免疫系障害	アナフィラキシー、ショック	不明
感染症および寄生虫症	咽頭炎 ^a 、胃腸炎 ^a	最も多い
神経系障害	反射消失 ^a 、頭痛	最も多い
	振戦	多い
	錯感覚	不明
眼障害	結膜炎 ^a 、角膜混濁 ^a	最も多い
心臓障害	徐脈、頻脈、チアノーゼ	不明
耳および迷路障害	耳痛 ^a 、聴覚障害 ^a	最も多い
血管障害	高血圧 ^a	最も多い
	低血圧	多い
	蒼白	不明
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 ^a 、鼻閉 ^a	最も多い
	無呼吸 ^a 、咳嗽、呼吸窮迫、喘息、気管支攣縮	多い
	咽頭浮腫、低酸素症、頻呼吸	不明
胃腸障害	腹痛 ^a 、臍ヘルニア ^a 、嘔吐、悪心	最も多い
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫 ^a 、発疹 ^a 、蕁麻疹、そう痒症	最も多い
	紅斑	多い
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛 ^a 、胸痛 ^a 、悪寒 ^a 、倦怠感 ^a 、発熱	最も多い
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	最も多い

a 第3相二重盲検試験の39例を対象とし、プラセボ群よりも実薬群で多く認められたもの

他の副作用については、5つの臨床試験でナグラザイム[®]が投与された59例を対象。

MedDRAに基づいて集計した。

最も多い:10%以上の頻度で認められたもの

多い:1~10%の頻度で認められたもの。また症例数が少なかったため、1例以上で認められた副作用は「多い」に分類した。

記載順は副作用の重大性に準ずる。

睡眠時無呼吸は、全臨床試験の中で1例のみで認められた。

1歳未満の乳児4例で、高用量(2mg/kg/週)は推奨用量(1mg/kg/週)と比べて臨床的に意義のある違いは認められず、またナグラザイム[®]の安全性プロファイルも小児と同様であった。

特定の背景を有する患者に関する注意

- **高齢者³¹**
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³¹**
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。
- **授乳婦³¹**
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。
- **本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者³¹**
[8.1 参照]
- **腎機能に高度な障害のある患者³¹**
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。
- **肝機能に高度な障害のある患者³¹**
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。
- **小児等³¹**
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臨床試験は実施していない。
- **受精能への影響¹**
ラットやウサギを用いた生殖発生毒性試験において、少なくとも3mg/kg/日の投与量では胚・胎児発生への影響は認められなかった。

Infusion Reaction (IR)

第3相二重盲検試験において発現した全てのIRについて、その発現時期を検討したところ、本剤投与群の10例中1例、プラセボ投与群の4例中2例では投与開始後4週間以内であったが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。

IRのうち、以下のカテゴリーに一致するものをアナフィラキシー様反応と定義し、第1/2相、第2相及び第3相二重盲検試験で発現したアナフィラキシー様反応について検討した。投与第6週から55週の間に発現した事象は、発熱、悪寒、発疹、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等であった。8例中6例で副腎皮質ホルモン剤が使用され、また、8例中3例で投与が中止され、他の5例では投与の一時中止、投与速度の減速等の処置により投与継続が可能であった。

- 反復投与中に再発する
- 投与の一時中止や投与速度の減速に反応する
- 抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ホルモン剤の追加投与に反応する

IR発現の予防及び発現時の症状を軽減させるために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又はその両方を本剤投与開始30～60分前に前投与することが望ましい。

抗体産生

外国における臨床試験において、本剤を投与された患者54例中53例(98%)で抗ガルスルファールゼIgG抗体の発現が認められた。

- 抗体の最初の発現時期は、ほとんどが投与4～8週間後であった
- 抗体発現と尿中GAG濃度の間に関連性は認められなかった
- 抗体レベルが高値であった患者では、薬物動態指標に顕著な差が認められた

薬物動態

吸収:血中濃度³² (外国人データ)

血中濃度の推移

外国において、ムコ多糖症VI型患者を対象として本剤1mg/kgを24週間にわたり週1回、4時間以上かけて静脈内投与したときの第1週及び第24週の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

薬物動態指標	薬物動態パラメータ値(平均値±SD)	
	第1週	第24週
C _{max} (ng/mL)	816±216 [n=14]	2,357±1,560 [n=13]
AUC _{0-t} (ng・min/mL) ^a	132,609±36,260 [n=13]	342,448±241,294 [n=13]
V _z (mL/kg)	118±74.7 [n=11]	316±752 [n=13]
CL(mL/min/kg)	7.28±1.48 [n=11]	7.92±14.7 [n=13]
t _{1/2} (min)	11.1±5.3 [n=11]	22.8±10.7 [n=13]

a 投与開始から投与終了後60分までの血漿中ガルスルファターゼ濃度-時間曲線下面積

分布(参考:ネコ)^{33,34}

ムコ多糖症VI型モデルネコに本剤0.5~1.5mg/kgを静脈内投与したところ、肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓、皮膚、大動脈及びリンパ節において酵素活性が認められた。また、病態モデルネコに出生時から本剤を投与したところ、関節軟骨を除く全ての臓器で酵素活性が認められた。組織内半減期は肝臓、脾臓、肺、腎臓及び心臓で2~4日と推定された。

代謝

代謝に関する試験は実施していない。

本剤はヒト生体内酵素N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼの遺伝子組換えたん白質である。主にたん白質の加水分解により代謝されると考えられる。

排泄

排泄に関する試験は実施していない。

薬効薬理

作用機序³⁴

ムコ多糖症Ⅵ型はアリルスルファターゼB (ASB) の欠損又は著明減少を特徴とする疾患である。ASBは、GAGの一種であるデルマトン硫酸の非還元末端の2-O-硫酸基の加水分解酵素であり、ムコ多糖症Ⅵ型ではASBの欠損又は作用不足により、細胞内のライソゾームにデルマトン硫酸を主とするGAGが過剰に蓄積し、広範な細胞、組織及び臓器不全に至る。

本剤はヒト型ASBの遺伝子組換え (rhASB) 製剤である。本剤は糖たん白質であり、オリゴ糖鎖部分のマンノース-6-リン酸を介して、細胞膜や細胞内小器官膜上に発現しているマンノース-6-リン酸受容体と特異的に結合し、エンドサイトーシス (食作用) により細胞内及びライソゾーム内に取り込まれ、ライソゾーム内に蓄積しているGAGを分解すると考えられている。

非臨床試験

1. ムコ多糖症Ⅵ型患者由来線維芽細胞への取り込み作用³⁵

健常人及びムコ多糖症Ⅵ型患者から採取した線維芽細胞に本剤を添加し、一定時間培養後、細胞内に取り込まれたrhASBを測定した。

培養6時間では細胞内にrhASBの存在は確認できなかったが、培養24時間後では健常人、ムコ多糖症Ⅵ型患者ともrhASBの存在が確認された。また、72時間後においても酵素の存在が認められ、細胞内取り込み後のrhASBは比較的安定であることが示された。なお、これらの細胞内取り込みは、マンノース-6-リン酸 (5mmol/L) の培地への添加により完全に阻害された。

2. 組織内及び尿中GAG濃度低下作用及びムコ多糖症Ⅵ型病態進行に対する作用 (ネコ)^{33,36}

生後60時間未満のムコ多糖症Ⅵ型モデルネコに、本剤を週1回0.2mg/kg (n=1)、1.0mg/kg (n=5) 及び5.0mg/kg (n=3) の用量で点滴静注により5、6及び11ヵ月間投与した。

ライソゾームへのGAGの蓄積は0.2mg/kgにおいては肝臓のみで正常に回復したが、1.0mg/kg及び5.0mg/kgでは心臓弁、大動脈、皮膚、硬膜及び大脳の血管周皮細胞ではほぼ正常に回復したが、あるいは完全に消失したが、軟骨及び角膜では変化がなかった。尿中GAG濃度に対しては、用量依存的な低下作用を示し、5.0mg/kgではほぼ正常値となった。

本剤を1.0mg/kg及び5.0mg/kg投与した群では無処置ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコと比較して著明な体重増加が認められた。

ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコの無処置、rhASB治療及び健常ネコの体重の変化

			n	5ヵ月目 (平均±SD)	n	6ヵ月目 (平均±SD)
♂	ムコ多糖症Ⅵ型	無処置	5	2053±321	4	2211±349
♂	ムコ多糖症Ⅵ型	0.2mg/kg	1	2391	1	2657
♂	ムコ多糖症Ⅵ型	1.0mg/kg	2	2658	2	2836
♂	ムコ多糖症Ⅵ型	5.0mg/kg	3	2744±34	1	2740
♂	健常ネコ	無処置	5	2976±201	3	3279±204
♀	ムコ多糖症Ⅵ型	無処置	7	1856±355	6	2066±280
♀	ムコ多糖症Ⅵ型	1.0mg/kg	3	2241±244	3	2302±183
♀	健常ネコ	無処置	4	2439±304	3	2687±287

3. ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコにおける9ヵ月反復投与による影響³⁷

ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコに本剤を週1回2時間の点滴静注により9ヵ月間投与し、長期投与の影響を検討した。3～5ヵ月齢のムコ多糖症Ⅵ型モデルネコ(n=5)にrhASB1.0mg/kgを27週間投与した後、2.0mg/kgを10週間投与した(全投与期間37週)。

本剤投与群の尿中GAG濃度は、同齢のムコ多糖症Ⅵ型モデルネコ無処置対照群の約1/4～1/5に減少し、同齢の健常ネコ対照群の2～3倍であった。本剤1～2mg/kgを週1回9ヵ月間投与しても、臨床症状、放射線像、骨症状に大きな変化は生じなかったが、2例に後肢の神経症状の改善が、1例で麻痺症状の軽度改善が認められた。また、1例に骨密度の上昇が認められた。

4. 出生時から6ヵ月反復投与による影響³⁴

生後27時間未満のムコ多糖症Ⅵ型モデルネコに本剤1.0mg/kgを週1回2時間の点滴静注により6ヵ月間投与した場合の影響を検討した。

本剤投与による症状改善作用は投与開始3～6ヵ月後において認められた。脊髄、心臓弁の弁尖及び気管軟骨の肉眼的病状は、総体的に無処置ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコより軽度であったが、角膜混濁と関節疾患は両群間で差は認められなかった。骨格症状に関しては、本剤投与群で有意に改善していた。骨塩量は無処置ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコと健常ネコの間値まで増加した。組織分布に関しては、関節軟骨を除く全ての臓器でASB活性が認められた。また、関節軟骨及び角膜を除いた臓器でライソゾーム中のGAG蓄積量の低下あるいは消失が確認された。

安全性試験及び毒性試験

安全性試験

ビーグル犬に本剤0.2、2.0及び20.0mg/kgを点滴静注により単回投与したところ、呼吸数、体温、心拍数及び心電図所見は正常範囲内であった。20.0mg/kgを投与した雄では投与24時間後の血圧が低値を示したが、イヌの活動は正常であり、他の臨床的徴候も認められなかった。

カニクイザルに本剤1.0、3.0及び10.0mg/kgを週1回点滴静注により27週間投与したところ、試験期間を通じて呼吸数、体温、血液酸素飽和度、血圧、眼科的検査及び心電図検査において、本剤に関連した影響は認められなかった。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験³⁸

(1) ラットにおける単回投与毒性試験

SD系ラットに本剤0.1、1.0及び10.0mg/kg又は溶媒を静脈内に単回投与したところ、全例が試験期間中生存し、0.1及び1.0mg/kgにおける忍容性は良好であった。10.0mg/kgでは顔面と足で一過性の腫脹が認められ、本試験での無毒性量(NOEL)は1.0mg/kgであった。概略の致死量は10.0mg/kgを超える量であった。

(2) イヌにおける単回投与毒性試験

ビーグル犬に本剤0.2、2.0及び20.0mg/kg又は溶媒を点滴静注により単回投与したところ、全例が試験期間中生存し、毒性を示す徴候は認められなかった。対照溶媒投与群を含めた全てのイヌにおいて、投与関連反応(皮膚の発赤と顔面浮腫)が投与後に認められたが、投与終了から約5～6時間以内に消失した。溶媒対照を含めた全群で投与関連反応の発症程度は同程度であったことから、本試験では無影響量(NOEL)を求めなかった。概略の致死量は20.0mg/kgを超える量であった。

2. 反復投与毒性試験³⁸

カニクイザルに本剤1.0、3.0及び10.0mg/kg又は溶媒を約4時間の点滴静注により週1回、27週間投与したところ、10.0mg/kg/週群の雄1例が第2週に死亡した。組織学的に死因を特定できていないため、本剤投与との関連性は明らかではないが、死亡時の状況から考察すると、本動物の死亡と本剤投与との関連性は低いものと考えられた。10.0mg/kg/週投与群の雌1例で痂皮が認められ、組織学的検査においては、肝臓での胆管の過形成及び門脈周囲の炎症、副腎皮質の萎縮、皮膚での炎症性反応が観察された。これらの所見は異種たん白質への反応を示すものと考えられ、2週間の回復期間の後には消失していたか、もしくは対照群と同程度であったことから、本剤に関連した影響は可逆性であることが示された。その他、体重、呼吸数、体温、血液酸素飽和度、血圧、眼科的検査、心電図検査、臨床病理検査及び器官重量では、本剤に関連した影響は認められなかった。全用量の雌に漿液細胞性/膿疱性表皮炎が生じたことから、本試験ではNOELを求めなかった。

3. 生殖発生毒性試験³⁸

(1) ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

SD系ラットに本剤0.3、1.0及び3.0mg/kg又は溶媒を1日1回静脈内投与した。雄ラットには交配28日前から交配期間を通して(最高18日間)剖検前日まで、雌ラットには交配15日前から交配期間を通して妊娠17日まで投与を行った。3.0mg/kg/日群の雌雄において、アナフィラキシー様反応と思われる口吻の腫脹を示す動物数の増加がみられたが、それ以外の本剤に関連する変化は観察されなかった。また、親動物の生殖能及び胚・胎児発生については、本剤投与による影響は認められなかった。以上の結果から、本試験における親動物の一般毒性に対するNOAELは1.0mg/kg/日であり、生殖能及び胚・胎児発生に関するNOAELは3.0mg/kg/日であった。

(2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠したNZW系ウサギに、本剤0.3、1.0及び3.0mg/kg又は溶媒を1日1回点滴静注により妊娠7日から19日まで投与した。その結果、母動物及び胚・胎児発生のいずれにおいても本剤投与による影響は認められなかったことから、本剤の母動物への一般毒性及び胚・胎児発生に対するNOAELは3.0mg/kg/日であった。

4. その他の特殊毒性試験³⁸

(1) 変異原性

原薬(遺伝子組換えヒト糖たん白質)の構造、不純物プロファイル及び最終製剤に含まれる添加剤の種類(ポリソルベート80、リン酸ナトリウム及び塩化ナトリウム)から判断して、本剤には変異原性はないと考えられたため、実施していない。

(2) がん原性

原薬(遺伝子組換えヒト糖たん白質)の構造及び不純物プロファイルから判断して、本剤には発がん性はないと考えられたため、実施していない。

(3) 局所刺激性

本剤は希釈後に点滴静注する薬剤であり、投与部位に反応を引き起こすと考えられる刺激物及び腐食性成分を含有していない。非臨床毒性試験において、サルの反復投与毒性試験では投与部位の炎症や硬化が認められ、本剤の刺激性の可能性が示唆されるが、当該試験で認められた所見は、可逆性の概ね軽微から軽度の変化であることから、臨床での使用において問題となる可能性は低いと考えられた。また、ヒト臨床試験においても、更なる非臨床試験が必要となるような、本剤に関連する有害な事象は観察されていない。

(4) 抗体反応試験

カニクイザルにおける本剤の27週間反復投与毒性試験に付随して、週1回の点滴静注を受けたカニクイザルにおいて抗体産生と毒性及び薬物動態的な変化との関係を検討した。1.0mg/kg/週を投与した3例を除き、本剤を投与した全ての動物で第6週までにrhASBに対する抗体反応が陽性となった。残りの3例は第13週までに血清抗体反応が陽性となった。このことから、抗体反応は用量/時間依存性であることが推察された。なお、血清抗体価は2.6~5.3OD/ μ Lであった。血清抗体価と血漿中rhASB濃度又は肝臓、副腎及び皮膚で観察された組織学的所見の発現頻度と程度との間には相関関係は認められなかった。また、投与関連反応はみられなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)(JAN)

Galsulfase(Genetical Recombination)(JAN)

化学名(本質)：ヒト *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼをコードするcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される495個のアミノ酸残基

(C₂₅₂₉H₃₈₃₃N₆₈₉O₇₁₇S₁₅;分子量55841.66)からなる糖たん白質(分子量：約66000)

構造式：

(N末端) - Ala-Gly-Ala-Ser-Arg-Pro-Pro-His-Leu-Val-Phe-Leu-Leu-Ala-Asp-Asp-Leu-Gly-Trp-Asn-
Asp-Val-Gly-Phe-His-Gly-Ser-Arg-Ile-Arg-Thr-Pro-His-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Gly-
Gly-Val-Leu-Leu-Asp-Asn-Tyr-Thr-Gln-Pro-Leu-**Cys**-Thr-Pro-Ser-Arg-Ser-Gln-Leu-
Leu-Thr-Gly-Arg-Tyr-Gln-Ile-Arg-Thr-Gly-Leu-Gln-His-Gln-Ile-Ile-Trp-Pro-**Cys**-Gln-
Pro-Ser-**Cys**-Val-Pro-Leu-Asp-Glu-Lys-Leu-Leu-Pro-Gln-Leu-Leu-Lys-Glu-Ala-Gly-Tyr-
Thr-Thr-His-Met-Val-Gly-Lys-Trp-His-Leu-Gly-Met-Tyr-Arg-Lys-Glu-**Cys**-Leu-Pro-Thr-
Arg-Arg-Gly-Phe-Asp-Thr-Tyr-Phe-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Ser-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Ser-His-
Glu-Arg-**Cys**-Thr-Leu-Ile-Asp-Ala-Leu-**Asn**-Val-Thr-Arg-**Cys**-Ala-Leu-Asp-Phe-Arg-Asp-
Gly-Glu-Glu-Val-Ala-Thr-Gly-Tyr-Lys-Asn-Met-Tyr-Ser-Thr-Asn-Ile-Phe-Thr-Lys-Arg-
Ala-Ile-Ala-Leu-Ile-Thr-Asn-His-Pro-Pro-Glu-Lys-Pro-Leu-Phe-Leu-Tyr-Leu-Ala-Leu-
Gln-Ser-Val-His-Glu-Pro-Leu-Gln-Val-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu-Lys-Pro-Tyr-Asp-Phe-Ile-
Gln-Asp-Lys-Asn-Arg-His-His-Tyr-Ala-Gly-Met-Val-Ser-Leu-Met-Asp-Glu-Ala-Val-Gly-
Asn-Val-Thr-Ala-Ala-Leu-Lys-Ser-Ser-Gly-Leu-Trp-**Asn**-Asn-Thr-Val-Phe-Ile-Phe-Ser-
Thr-Asp-Asn-Gly-Gly-Gln-Thr-Leu-Ala-Gly-Gly-Asn-Asn-Trp-Pro-Leu-Arg-Gly-Arg-Lys-
Trp-Ser-Leu-Trp-Glu-Gly-Gly-Val-Arg-Gly-Val-Gly-Phe-Val-Ala-Ser-Pro-Leu-Leu-Lys-
Gln-Lys-Gly-Val-Lys-Asn-Arg-Glu-Leu-Ile-His-Ile-Ser-Asp-Trp-Leu-Pro-Thr-Leu-Val-
Lys-Leu-Ala-Arg-Gly-His-Thr-**Asn**-Gly-Thr-Lys-Pro-Leu-Asp-Gly-Phe-Asp-Val-Trp-Lys-
Thr-Ile-Ser-Glu-Gly-Ser-Pro-Ser-Pro-Arg-Ile-Glu-Leu-Leu-His-Asn-Ile-Asp-Pro-Asn-
Phe-Val-Asp-Ser-Ser-Pro-**Cys**-Pro-Arg-Asn-Ser-Met-Ala-Pro-Ala-Lys-Asp-Asp-Ser-Ser-
Leu-Pro-Glu-Tyr-Ser-Ala-Phe-**Asn**-Thr-Ser-Val-His-Ala-Ala-Ile-Arg-His-Gly-Asn-Trp-
Lys-Leu-Leu-Thr-Gly-Tyr-Pro-Gly-**Cys**-Gly-Tyr-Trp-Phe-Pro-Pro-Pro-Ser-Gln-Tyr-**Asn**-
Val-Ser-Glu-Ile-Pro-Ser-Ser-Asp-Pro-Pro-Thr-Lys-Thr-Leu-Trp-Leu-Phe-Asp-Ile-Asp-
Arg-Asp-Pro-Glu-Glu-Arg-His-Asp-Leu-Ser-Arg-Glu-Tyr-Pro-His-Ile-Val-Thr-Lys-Leu-
Leu-Ser-Arg-Leu-Gln-Phe-Tyr-His-Lys-His-Ser-Val-Pro-Val-Tyr-Phe-Pro-Ala-Gln-Asp-
Pro-Arg-**Cys**-Asp-Pro-Lys-Ala-Thr-Gly-Val-Trp-Gly-Pro-Trp-Met-(C末端)

Asn : 糖鎖結合部位

Cys : C α -ホルミルグリシン(活性中心)

製剤学的事項

製剤の安定性

試験	保存条件	容器	期間	試験結果
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル (市販用の形態)	36ヵ月	36ヵ月間安定であった。
加速試験	25±2℃	ガラスバイアル (市販用の形態)	6ヵ月	6ヵ月間安定であった。
苛酷試験	40±2℃	ガラスバイアル (市販用の形態)	6ヵ月	6ロットについて実施し、5ロットは6ヵ月間安定であったが、1ロットは6ヵ月目にSDS-PAGEのバンドパターンからの逸脱が認められた。

溶解後の安定性

希釈調製液：点滴バッグ内において、生理食塩液により希釈調製した低濃度調製試料及び高濃度調製試料

- 低濃度調製試料：0.06mg/mL(体重が15kgの患者の投与量に相当)
本剤15mL及び生理食塩液を薬液総量250mLとなるように加えて混合
- 高濃度調製試料：0.14mg/mL(体重が35kgの患者の投与量に相当)
本剤35mL及び生理食塩液を薬液総量250mLとなるように加えて混合

試験	保存条件	容器	期間	試験結果
希釈調製後の安定性	冷蔵2~8℃ + 室温15~25℃	点滴バッグ	冷蔵96時間 + 室温4時間	rhASB活性は、96時間の冷蔵保存及びそれに引き続く4時間の室温保存条件下(投与を考慮した時間)で安定であることが確認された。
	室温15~25℃	点滴バッグ	室温96時間	96時間室温保存条件下で安定であることが確認された。

取扱い上の注意

規制区分

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

貯法

凍結を避け、2～8℃保存

有効期間

有効期間：36か月

取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。

包装

1バイアル

関連情報

承認番号

22000AMX01523000

承認年月日

2008年3月28日

国際誕生年月日

2005年5月31日

薬価収載年月日

2008年4月11日

販売開始年月日

2008年4月14日

再審査期間

10年(2018年3月27日満了)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

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/>

E-mail: medinfoasia@bmrn.com

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

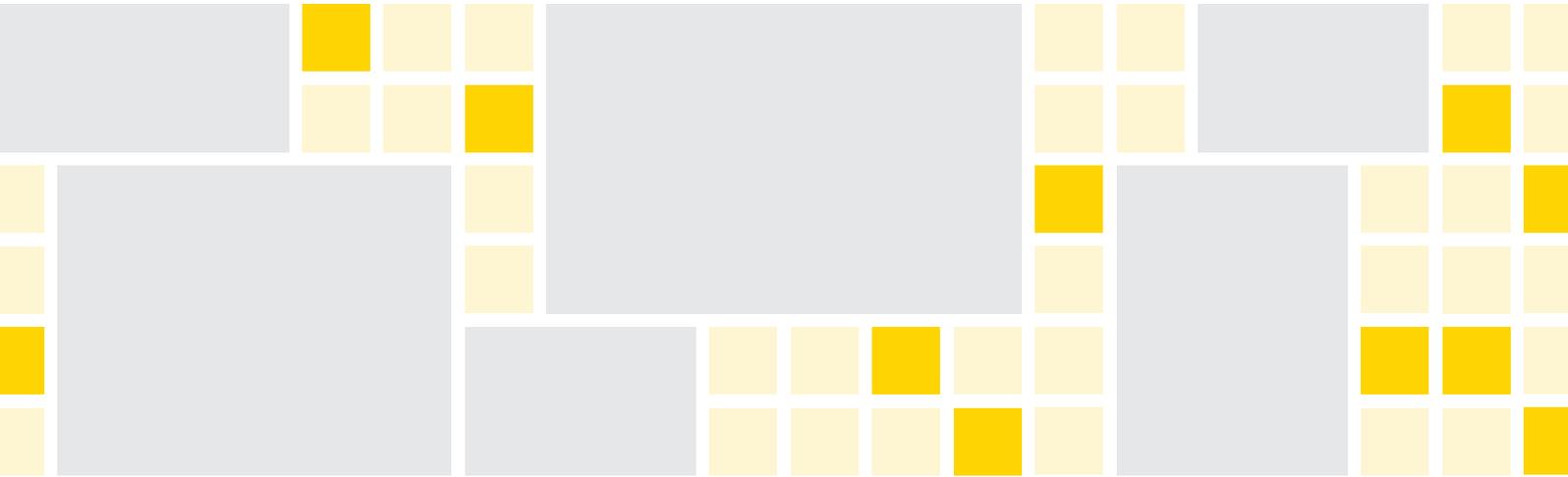
製造元

BioMarin Pharmaceutical Inc. 米国

主要文献

- 1 NAGLAZYME® Summary of Product Characteristics.
- 2 Valayannopoulos V et al. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 5–20.
- 3 Giugliani R et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome) — 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(8): 1953–1964.
- 4 Neufeld EF and Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol 3. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 2465–2494.
- 5 Swiedler SJ et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 144–150.
- 6 Islam T and Linhardt RJ. Chemistry, biochemistry, and pharmaceutical potentials of glycosaminoglycans and related saccharides. In: Wong C-H, ed. *Carbohydrate-based Drug Discovery*. Vol 1. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2003: 407–439.
- 7 National MPS Society: A Guide to Understanding MPS VI. Available at: http://mpssociety.org/wp-content/uploads/2011/07/booklet_MPS_VI_v5.pdf. Accessed February 9, 2015.
- 8 Kakkis ED. Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(5): 675–685.
- 9 Thümler A et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(6): 1071–1079.
- 10 Giugliani R et al. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120(2): 405–418.
- 11 Quartel A et al. Growth charts for individuals with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *JIMD Rep* 2015; 18: 1–11.
- 12 Lin H-Y et al. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(12): 1205–1212.
- 13 Muhlebach MS et al. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(2): 133–138.
- 14 Kampmann C et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2): 269–276.
- 15 Willoughby CE et al. Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function — a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 2–11.
- 16 Ganesh A et al. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(5): 379–388.
- 17 Kantaputra PN et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2): 263–268.
- 18 Lachman RS et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): underrecognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol* 2014; 43(3): 359–369.
- 19 Wood T et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab* 2012; 106(1): 73–82.
- 20 Braunlin E et al. MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2): 385–394.
- 21 Vougioukas VI et al. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35(1): 35–38.
- 22 Walker R et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2): 211–219.
- 23 American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011; 128(1): 182–200.

- 24 Harmatz P et al. MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008; 94(4): 469-475.
- 25 Harmatz PR et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2): 277-287.
- 26 Harmatz P et al. MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006; 148(4): 533-539.e6.
- 27 Hendriksz CJ et al. CSP Case Study Group. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis* 2011; 36(2): 373-384.
- 28 Harmatz P et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115: e681-689.
- 29 Harmatz et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004; 144: 574-580.
- 30 Harmatz P et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(1): 51-60.
- 31 製品添付文書
- 32 社内資料(第3相二重盲検試験)
- 33 Crawley AC et al. Enzyme replacement therapy in a feline model of Maroteaux-Lamy syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97(8): 1864-1873.
- 34 社内資料(ASB-PC-006試験)
- 35 Anson DS et al. Correction of human mucopolysaccharidosis type-VI fibroblasts with recombinant N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Biochem J* 1992; 284: 789-794.
- 36 Crawley AC et al. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Clin Invest* 1997; 99(4): 651-662.
- 37 社内資料(ASB-PC-005試験)
- 38 承認時評価資料: 2.6.6 毒性試験の概要文



B:OMARIN®

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

2022年7月作成
NZ-001C
APAC-NGZ-00013