

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 薬価基準収載

貯法：遮光し、凍結を避けて、2～8℃保存 有効期間：36か月

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]

医薬品リスク管理計画対象製品

目次

開発の経緯	1
製品の特徴	2
ムコ多糖症IVA型(MPS IVA)の概要	3
製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	23
臨床成績	28
薬物動態	36
薬効薬理	37
毒性試験	38
有効成分に関する理化学的知見	39
製剤学的事項	39
取扱い上の注意	39
包装	39
用語集	40
主要文献	41
関連情報	45
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	45

開発の経緯

ムコ多糖症IVA型はモルキオ症候群A型(MPS IVA)とも呼ばれ(以下、「MPS IVA」という)、常染色体劣性遺伝による希少な進行性多臓器疾患である^{1,2}。最近まで、MPS IVA患者のケアは苦痛緩和ケアであったが、ビミジム[®](エロスルファーゼ アルファ)による酵素補充療法(ERT)が、2014年2月14日に米国 FDA、2014年7月2日にカナダ保健省により承認されたことで、MPS IVAの根底にある酵素欠損症に対応する治療的介入の提供により、この疾患の原因に取り組むことができるようになった^{3,4}。ビミジム[®]は、週1回の静脈内注入によりMPS IVAの原因である欠損酵素を補充する³。ビミジム[®]は1歳未満～57歳の患者235例を対象とした6件の臨床試験により広範に研究されている^{3,5,6}。ビミジム[®]のピボタル第3相試験が最大の前向き試験であり(患者年齢5～57歳)、すべてのムコ多糖症(MPS)疾患を対象としてERTの有効性と安全性が検討された^{3,6}。

ビミジム(遺伝子組換えヒトGALNS; rhGALNS)原体は、ヒトGALNSタンパク質の全部をコードするcDNAを発現している遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巢突然変異細胞株の細胞培養により製造される。前臨床試験及び第1/2相臨床試験用の治験薬は、バイオマリンにて開発されたオリジナルのBMN 100製造工程により製造された。その後、製造の簡略化、分子の完全性および安定性の改善、収量増加、製品需要増加への対応のため、工程の最適化が導入された。rhGALNSを生産する細胞株と、薬剤がクリニックで投与される際の注入条件は、臨床開発期間全体にわたり不変である。

分析的特性評価では、すべての製造ロットが規格に適合し、歴史的トレンドに一致することが認められたことから、同等であると判定された。また、第1/2相及び第3相臨床試験の際に行われた特性評価分析と同等性試験から、臨床試験用の製造工程と商業用製造工程の同等性と整合性が認められている。

第1/2相延長試験(MOR-100)では、全被験者について第1/2相用の治験薬処方から第3相用の治験薬処方への移行が行われた。この移行の際、薬力学(PD)(生物学的効果のマーカーである尿中KSにより評価)や安全性(注入関連反応(IR)の発現率、回数又は重症度を目安とした)に対する特筆すべき影響は何ら認められなかった。

本概要は、ビミジム[®]の投与を受けるMPS IVA患者の管理に関する包括的なリソースを提供することを目的とする。また、MPS IVAの遺伝、病態生理、診断、治療法の簡潔な概要を提供することにより、「International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome(モルキオ症候群A型の管理と治療に関する国際ガイドライン)」⁷にも従って、この疾患の診断と治療を促進することも目的とする。

製品の特徴

1. エロスルファーズ アルファは、チャイニーズハムスター卵巢細胞由来の遺伝子組換えヒトN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (rhGALNS) であり、ムコ多糖症IVA型の治療のための酵素補充療法薬である。アミノ酸配列およびN結合グリコシル化部位に関して、組換え型ヒトN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (rhGALNS) は、天然由来のヒトライソゾーム酵素と同一である。BMN 110は、ライソゾームに取り込まれる外因性のGALNSを提供し、GAG基質のケラタン硫酸 (KS) およびコンドロイチン-6-硫酸 (C6S) の異化を増加させることを目的とする。 (P.37,39)
2. 通常、エロスルファーズ アルファ (遺伝子組換え) として、1回に体重1kgあたり2mgを週1回点滴静注する。点滴静注に際しては注入ポンプを用いて約4時間かけて投与する。 (P.24)
3. ムコ多糖症IVA型患者176例 (プラセボ投与群59例、ビミジム[®] 2mg/kg/週 投与群58例 [日本人2例]、ビミジム[®] 2mg/kg/隔週 投与群59例 [日本人4例]) を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 (年齢範囲: 5~57歳) を実施した。全患者に対して抗ヒスタミン薬を前投与した。必要に応じて、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤を投与した。ビミジム[®] 2mg/kg/週 投与群では、24週目にプラセボ群と比較して6分間歩行試験 (6MWT) の歩行距離に有意な改善が認められた。 (P.32)
4. 5~57歳のムコ多糖症IVA型患者を対象とした第3相臨床試験 (MOR-004試験) において、ビミジム[®] 2mg/kg/週 投与群では58例中42例に副作用が認められた。2mg/kg/週 投与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%)、悪心14例 (24.1%) であった。Infusion reaction は38例 (65.5%) に認められた。 (P.35)
5. 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。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。 (P.25)
6. 重大な副作用として重篤な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%) があらわれることがある。主な副作用 (10%以上) として発熱、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、上部腹痛、口腔咽頭痛が報告されている。
添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性を参照すること。

ムコ多糖症IVA型 (MPS IVA) の概要

概要

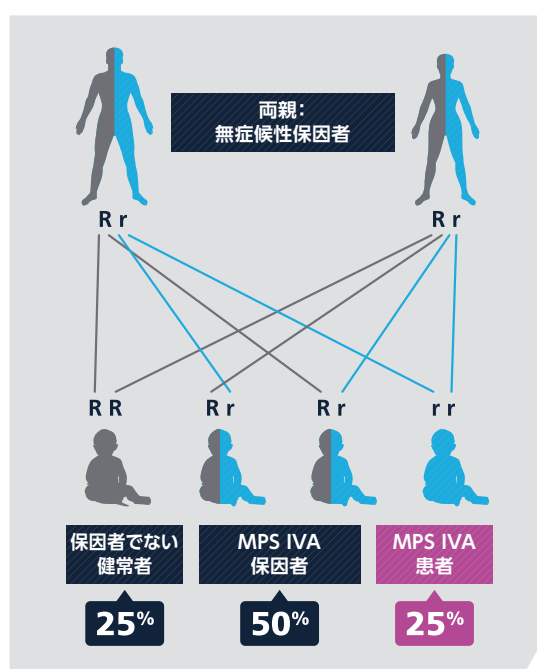
MPS IVAは常染色体劣性遺伝による進行性多臓器疾患であり、疾患自体の認知度が低いこと、また、治療・管理に関するガイドラインがないことから、その医療ニーズは満たされていない。MPS IVAはムコ多糖症 (MPS) 疾患という疾患グループに属する。さらに、MPS疾患はライソゾーム蓄積障害 (LSD) という、より大きな疾患グループに属する^{1,2}。MPS IVAの根本原因は、グリコサミノグリカン (GAG) の異化に関与する重要なライソゾーム酵素であるN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (GALNS) という酵素の遺伝的欠損である^{1,2}。

GALNSの酵素活性欠損の影響は、進行性・全身性で生涯にわたるが、精神機能は維持される^{1,2,8}。MPS IVA患者のQOLは、疾患進行の徴候により大きな影響を受け、日常生活動作が損なわれる場合もある。MPS IVAは重い病状と若年での死亡をもたらす。病状悪化の危険因子には、以下のようなものがある^{2,9}。

- 骨格異形成
- 胃腸障害
- 視力/聴力低下
- 持久力、可動性
- 脊髄圧迫
- 手術回数
- 身長・首が短い
- 手術回数の増加
- 呼吸器障害
- 心臓障害

MPS IVA患者の大多数は20～30歳までしか生きられず²、主な死因は呼吸不全(63%)、手術の合併症(13%)、心不全(11%)である¹⁰。進行性の心血管系合併症が過小評価されており、弁逆流と弁狭窄がすべての年齢で報告されている¹¹。致死的な場合もある周術期合併症も、MPS IVA患者に報告されている¹²。

図1：MPS IVAは劣性遺伝疾患である^{1,13}。



遺伝

MPS IVAは単一遺伝子による常染色体劣性遺伝疾患であり、男女等しく罹患する。ほとんどの場合、患児の両親が無症候性保因者である(図1)。両親が機能していない遺伝子(r)のキャリアである場合、子がMPS IVA患者となる確率は4分の1である^{1,13}。

MPS IVAは予測不可能であり、臨床的多様性を示す^{2,14}。MPS IVAに関連する遺伝子異常は16q24.3にマッピングされている⁴。マッピングされた領域には14個のエクソンがあり、1566-ヌクレオチド mRNAを産生する^{4,15}。現在までにGALNS遺伝子で特定された220種類以上の変異が、遺伝子型・表現型の幅広い多様性を生み出している^{7,11}。特定された変異には、ミスセンス、ナンセンス、スプライシング、小挿入、小欠失、複雑な再構成などがある(表1)^{4,15}。表現型としては、その他のMPS疾患と同様にMPS IVAも著しく多様であり、幅広い症状が認められている。MPS IVA患者はそれぞれ病状が異なり、疾患進行の速さや臓器障害がさまざまであるため、集学的管理と患者別治療計画が有益である。

表1: Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org) ^{4,16} により報告されている GALNS 変異	
変異の種類	固有の変異数
ミスセンス	120
小欠失	18
スプライシング	14
ナンセンス	11
大欠失	4
小挿入	3
複雑な再構成	2
大挿入 / 重複	2
小挿入欠失	1

その他の常染色体劣性疾患と同様に、遺伝カウンセリングが家族性リスク評価の重要な要素となる可能性があり、下記が含まれる場合がある。

- 個人・家族のリスク評価
- 家族スクリーニング
- 家族計画

病態生理

MPS IVAは、特定されている40種類以上のLSDの一つであり¹⁷、LSD全体としては生児出生5000件あたり約1件に発生する¹⁸。すべてのLSDは、細胞内ライソゾームの機能欠損を原因とする^{19,20}。ライソゾームとは、複雑な廃棄物の分子を消化・分解する特定の酵素を含む細胞小器官である(図2)¹⁹。ほとんどのLSDでは、1又は複数のライソゾーム酵素が欠損し、又は機能していないため、廃棄物を適切に異化することができない¹⁹。

LSDのサブセットがMPS疾患であり、各MPS疾患はグリコサミノグリカン(GAG)を分解する酵素の欠損を原因とする^{17,19}。GAG(ムコ多糖とも呼ばれる。表2)は多糖鎖であり、通常はライソゾームにより分解される複雑な炭水化物の一種である²¹。MPS疾患では、ライソゾームに未分解又は部分的に分解されたGAGが充満する²。ライソゾームは大きくなり、数も増え、細胞を貪食し、最終的には正常な細胞機能を妨げる^{22,23}。

図2：正常なライソゾーム酵素の機能¹⁹

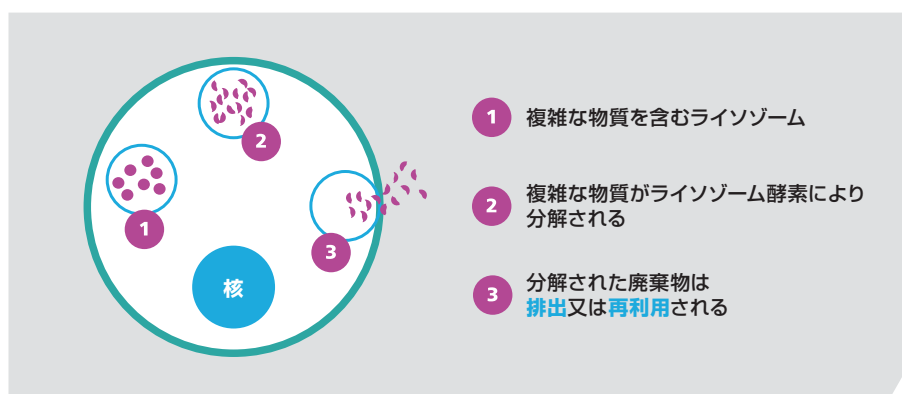


表 2：GAG の特徴²¹

結合組織の重要な成分
身体全体に広く分布
皮膚、軟骨、骨の基本物質
関節の滑液の成分
多数の細胞過程の調節に関与
プロテオグリカンの成分

特にMPS IVAの場合、根本原因はGALNS酵素の遺伝的欠損である(図3)²。この欠損の結果、多数の代謝障害が生じる(表3)。中でも注目すべきは、GAG基質であるケラタン硫酸(KS)とコンドロイチン6硫酸(C6S)が全身のライソゾームに蓄積することであり²、これにより広範な細胞・組織・臓器の機能障害が生じる^{1,2}。

図3：MPS IVAの病態生理

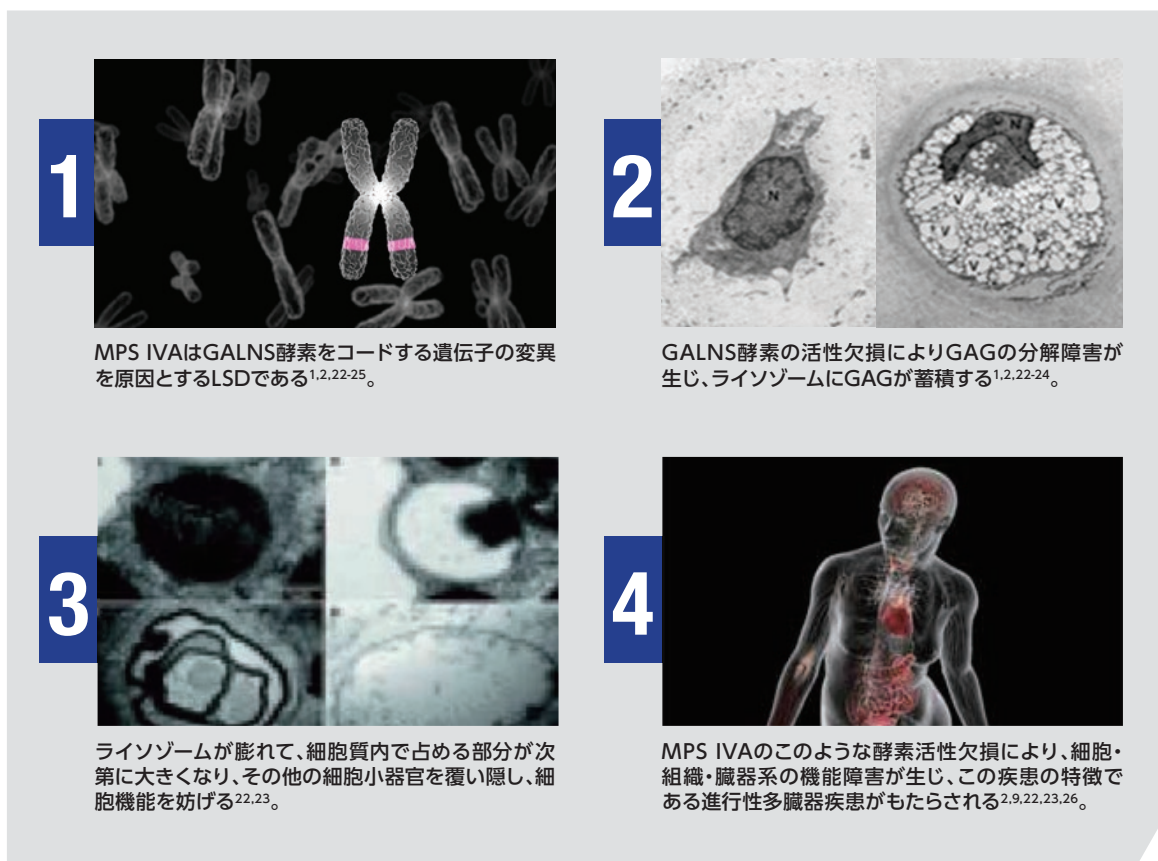


表3：GALNSの不活性／活性欠損に関連する代謝障害

多臓器に及ぶGAG種(KS、C6Sなど)の蓄積増加 ^{1,9}
細胞外マトリックスの崩壊による多臓器系への影響 ²⁷
内因性コラーゲンの異常による心血管系・肺機能への影響 ^{24,27-29}
現在評価中のその他の病的影響(例：コラーゲン遺伝子発現の調節) ²⁴

臨床症状

臓器系障害

MPS IVAは長い期間をかけて次第に身体を侵していく(図4)²。MPS IVAでは全身でGALNS酵素活性がないことから、進行性の末端器官障害が生じる結果、生活の変化を強いられ生命に関わるおそれもある結果を伴う複雑な全身症状が生じる(表4)^{1,2}。MPS IVAの初期兆候は筋骨格系の合併症が通常であるが、進行性の全身症状により、心血管系、呼吸器系、神経系、リウマチ科、眼科、耳鼻咽喉科、肝/腹部、歯科に関する重度の影響がもたらされるおそれがある^{2,7,9,11,23,30-41}。

図4：MPS IVAの進行²

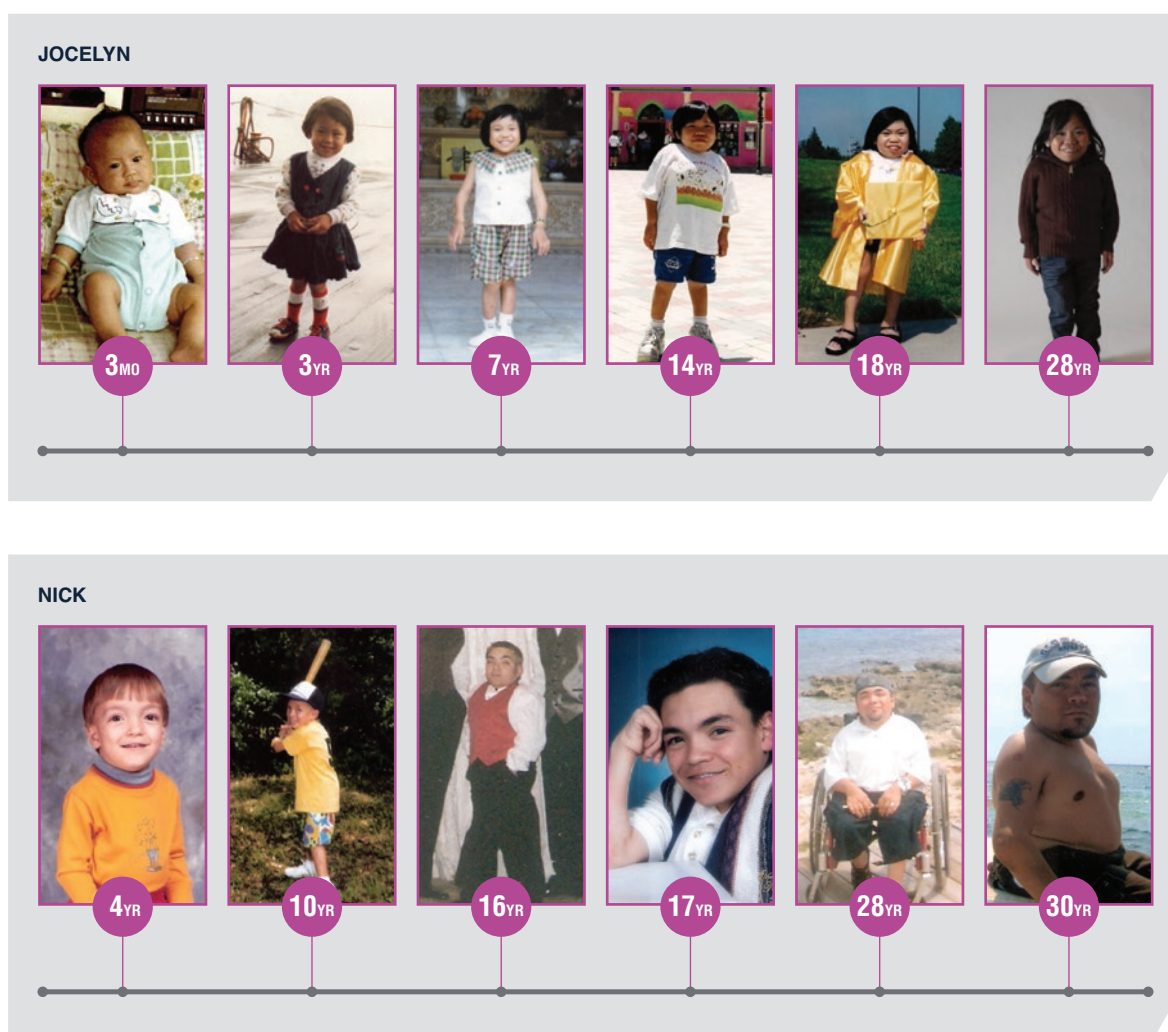


表4：MPS IVAの臨床症状

臓器系	合併症
心血管系 ^{7,11,30,31}	僧帽弁・大動脈弁の重度肥厚がよく見られ、下記がもたらされる。 - 弁逆流 - 弁狭窄 - 左室肥大 - 死亡 心拍出量の低下と心拍数の増加を伴う小心臓 (small heart) もよく見られる。
呼吸器系 ^{2,7,11,32-34}	気道全体への著しいGAG蓄積、上下気道閉塞/狭窄、胸壁の拘束、呼吸筋力低下、頸髄症の結果として多因子的病因が生じ、下記をもたらす。 - 睡眠呼吸障害 (例：閉塞性睡眠時無呼吸) - 上気道虚脱 - 呼吸不全 - 反復性呼吸器感染 - 死亡
神経系 ^{2,35}	軟組織肥厚と歯突起低形成による重度の上部頸髄圧迫がよく見られ、下記がもたらされる。 - 頸髄症 - 死亡 - 四肢麻痺
筋骨格系 ^{2,7}	十分に特徴が明らかにされている著しい骨格・結合組織障害により、下記がもたらされる。 - 短い体幹と頸部を伴う小人症 - 鳩胸 (胸部・胸郭の突出) と肋骨の異常 - 脊髄の異常 (歯突起低形成、頸部の不安定性、脊柱後弯症/突背、脊柱管狭窄、脊髄圧迫) - 股関節異形成・亜脱臼 - X脚 (外反膝) - 骨変形 - 足関節外反 - 多発異骨症 - 関節の異常 (関節弛緩症、関節の硬直、疼痛、亜脱臼、脱臼) - 歯突起低形成 - 異常歩行 - 筋力低下
リウマチ科 ^{9,36}	下記などの多数のリウマチ症状 - 関節の過可動性 - 結合組織の崩壊 - 握力低下、着衣・個人衛生・書字の進行性困難
眼科 ^{7,37-40}	角膜実質細胞・角膜内皮細胞へのGAGと脂質の蓄積により、下記がもたらされる。 - びまん性の角膜混濁 - 白内障 - 視力低下 - 屈折異常
耳鼻咽喉科 ^{7,23}	感覚神経へのGAG蓄積、反復性上気道感染、耳小骨の変形により、下記がもたらされる。 - 混合性難聴 (伝音性及び/又は感音性) 20歳までに重度の進行性難聴
腹部 ^{7,36}	- 肝腫大 - 脾腫 - ヘルニア
歯科 ^{2,41}	重度の歯科兆候・症状 - 歯列不良 - すきっ歯 - 齲歯 - 破折リスク - 異常に薄いエナメル質

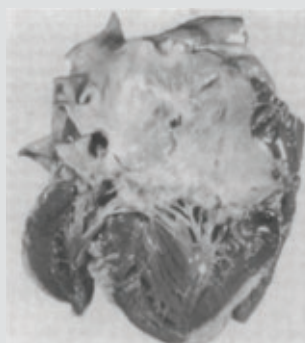
MPS IVA患者には多臓器疾患が見られる

2008年に、自然経過の研究であるMorquio A Clinical Assessment Program(MorCAP)が開始されたことにより、MPS IVAの進行に伴い発生する病的状態と死亡を臨床的に調査できるようになった。MorCAPは、MPS IVA患者母集団の大きな標本を直接評価する進行中の多施設共同・多国間研究である。ベースラインの結果は、10ヵ国にある約15施設の1～65歳(平均年齢14.5歳、年齢の中央値11.6歳)の患者から、グローバルな標本として抽出した325例のMPS IVA患者に基づいて確定された^{6,11}。

- 低身長は母集団全体で明らかに見られ、成人の大多数が身長120 cm未満である¹¹。
- 58%の患者に呼吸器疾患があり、小児・成人とも呼吸機能の重度低下が肺機能検査により認められた¹¹。
- 心エコー図から、すべての年齢集団で逆流と狭窄が認められ、頻繁な評価の必要性が裏づけられた¹¹。
- 骨格系以外の合併症が母集団全体に明らかに見られ、眼疾患(79%)、耳・迷路疾患(77%)、歯科疾患(69%)、肝腫大その他の内分泌疾患(26%)、脾腫(17%)、消化管疾患(15%)などがあった¹¹。

MPS IVAで見られる進行性臓器障害により、患者の身体能力が重度に低下し、持久力の低下がもたらされ、生命に関わるおそれのある合併症が引き起こされる可能性がある(図5)^{11,42}。

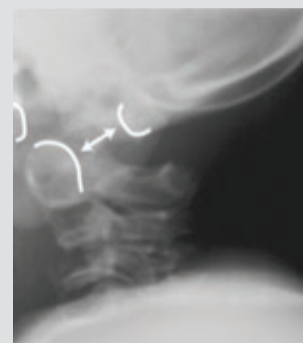
図5: MPS IVAでは、生命に関わるおそれのある全身臓器障害により持久力が低下する可能性がある^{30,43,44}。



肥厚した僧帽弁の先端と腱索
(Ireland 1981)



主要な肺血管の影と扁平な椎骨
を伴う心肥大(Hope 1969)



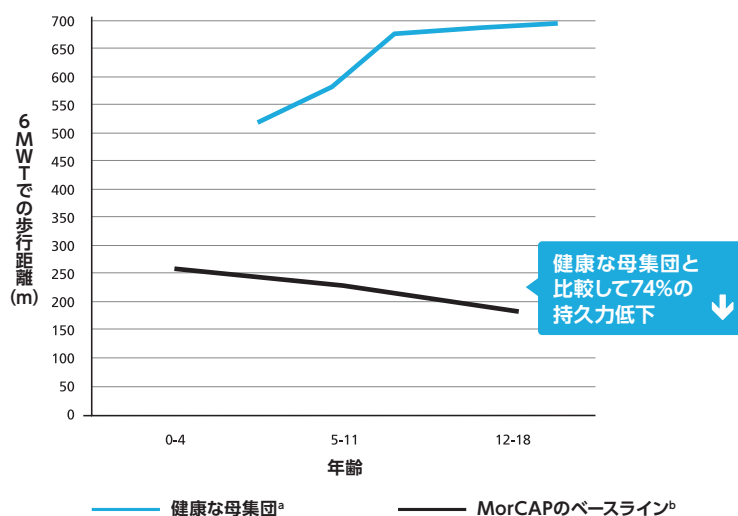
歯突起低形成と第1-2頸椎間の
不安定性(White 2009)

6分間歩行試験(6MWT)により示される持久力は多臓器疾患により継続的に低下する

MorCAP研究のベースラインデータを、健常者の6MWTの基準値(3~18歳の健康な白人の小児・青少年層のみ)と比較すると、MPS IVA患者の持久力は年齢と相関的に低下している(図6)^{11,45}。6MWTはMPS IVA患者に最適な持久力テストであることが認められている⁷。

- 健康な母集団と比較して、MPS IVA患者は進行性多臓器疾患の影響により18歳までに持久力が急激に低下する^{2,11,45}。
- 12~18歳のMPS IVA患者と健常者を比較すると、6MWTにより示される持久力はMPS IVA患者の方が最大で74%低い(181.2メートル vs 687.7メートル)^{11,45}。
- MPS IVA患者母集団内では、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(-51.3メートル)があり、進行性の疾患であることが示された¹¹。

図6：MorCAPで得られた6MWTのベースラインデータと健常者の基準値の比較^{11,45}

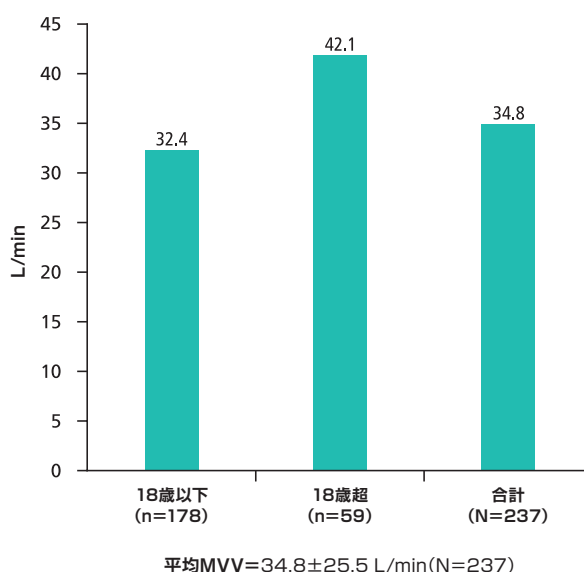


^a 出典: Geiger et al., この研究は3~18歳の小児・青少年528例のみに基づく6MWTの基準値を報告している。

^b MPS IVA患者325例を対象とする多施設共同、多国間、横断的・経時的研究であるMorCAPのベースラインデータ。

呼吸機能(努力肺活量と最大随意換気量(MVV)により評価)にも重度(その他のMPS疾患と同程度)の低下が認められた¹¹。MPS IVA患者集団に見られたMVVの低下は、肺容量の減少のみならず、正常に呼吸する能力の低下も示している(図7)¹¹。

図7：平均MVV(P<0.0001)¹¹



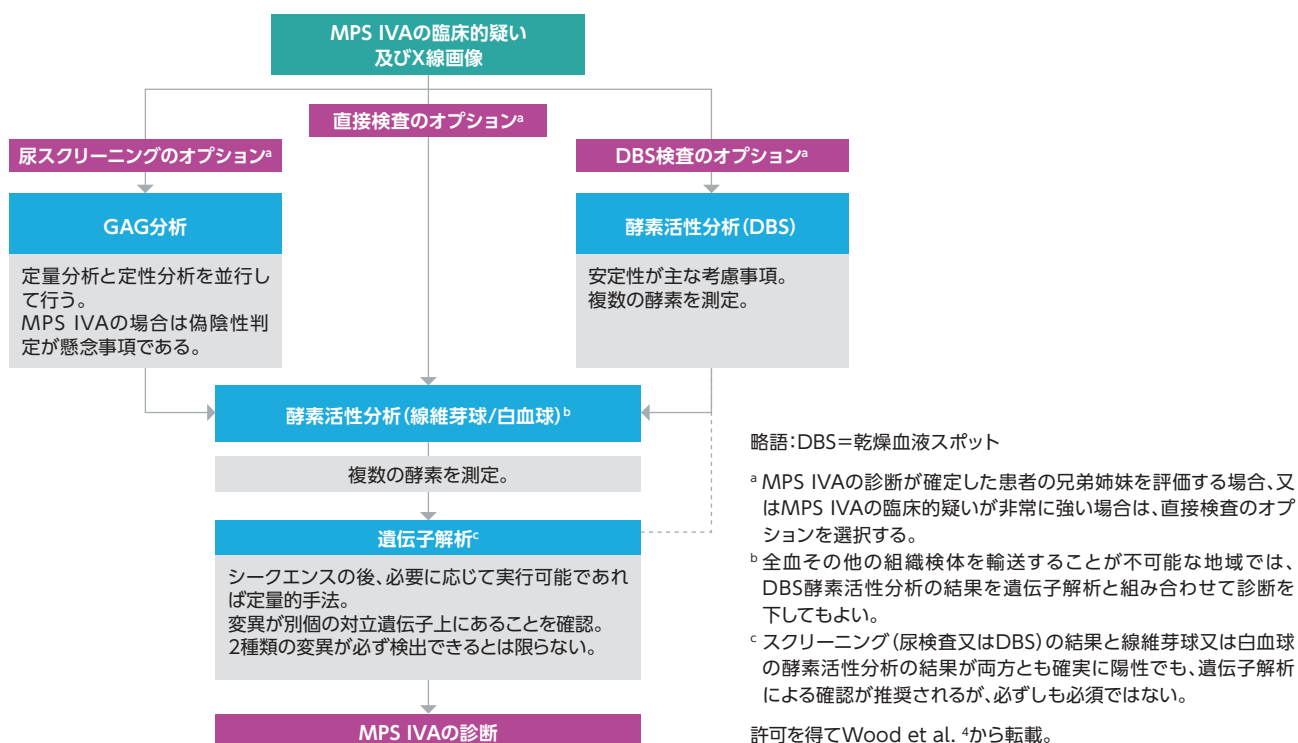
診断

MPS IVAの診断は困難な場合がある。MPS IVAは稀少であり、他のLSDや骨格異形成と類似点がある場合があり、表現型の現れ方や疾患進行に大きな幅がある^{2,4}。しかし、MPS IVAにERTを利用できることに鑑みると、正しい診断は必須である⁷。MPS IVAを疑わせる主要要素は、(一群の進行性多臓器所見により)臨床的疑いが強いこと、及びX線画像であるが、所見は多様であり、わずかなものである場合もある。研究によると、最初の症状の発現から診断までの期間は、平均2年余りであることが明らかになっている⁹。しかし、MPS IVAは進行性であると同時に生命に関わるおそれもあることから、早期診断・評価により、迅速な疾患特異的介入が可能となる。このことは、合併症の予防に役立つとともに、臨床医が患者の全生存期間を通じて専門家の間で適切かつ有効にケアを調整することを可能にする^{2,46}。[International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome]は、診断が行われ次第、直ちにERTを開始することを推奨している⁷。

診断アルゴリズム

MPS IVAの診断に携わる生化学・遺伝学検査室と臨床医が、診断プロセスを明らかにすることを目標として、MPS IVA診断アルゴリズムを作成するために協力している(図8)⁴。このアルゴリズムは、確定診断への道の次のステップを判断する上で有用となりうる。MPS IVAの疑いは、尿中GAG分析や、乾燥血液スポット(DBS)の酵素活性検査により見つかることがあるが、確定診断は白血球又は線維芽球のGALNS酵素活性低下の所見に依拠するのが通常である。診断をさらに確認するため、遺伝子解析を行うこともありうる⁷。酵素活性検査はMPS IVAの診断を確認するために必須であるが、尿中KSの測定はMPS IVA患者の確定診断に用いるべきではないことに留意したい⁴。

図8：MPS IVAの検査・診断のアルゴリズム⁴



臨床的疑い

MPS IVAの一般的な症状の特徴が見られる場合は、臨床的疑いが生じることが多い(表5)。MPS IVAの最も一般的な/よく見られる兆候は、骨格異常及び/又は関節異常であることに留意すること⁷。重度の患者は生後1年以内に兆候・症状を呈することも少なくないが、それほど重度ではない病型の患者は、その後の小児期まで、あるいは青少年期まで、兆候・症状を呈さない場合もある^{4,9}。典型的な初期兆候(脊柱後弯症など)を示さない患者では、診断が遅れる場合もある⁷。さらに軽い疾患経過をたどる患者では、その他の兆候(股関節硬直・疼痛など)が初期に見られる場合もある⁷。

表5：MPS IVAの最も一般的な症状の特徴²

骨異形成	● 低身長（脊柱後弯症、側弯症など） ● 多発性異骨症 ● 異常歩行 ● 疼痛 ● その他の骨変形（突背、歯突起低形成、鳩胸、側弯症など）
関節疾患	● 靱帯の弛緩による過可動関節
視聴覚疾患	● 難聴 ● 中耳炎 ● 角膜混濁 ● 右眼又は左眼の視力低下 ● 中等度の視力喪失
歯科疾患	● すきっ歯を伴う齲歯・歯牙破折
脊髄圧迫	● 頸髄症 ● 腸・膀胱機能障害
閉塞性気道疾患	● 睡眠時無呼吸 ● 肺感染 ● 高い手術リスク
心血管系疾患 ^{11,30,31}	● 僧帽弁逆流 ● 弁肥厚

診断ツール

臨床的疑いが確認されたら、MPS IVAの診断を確定するため、臨床診断、放射線診断、臨床検査診断のためのツールを併用することができる(表6)^{9,47}。酵素活性検査はMPS IVAの診断に必須である。新規の治療法との関係で必須であるMPS IVAとムコ多糖症IVB型(MPS IVB)の鑑別は、生化学的所見により可能であることに留意すること⁴⁷。診断が確認されたら総合評価を行う必要がある。早期評価・早期発見によって迅速な介入が可能となり、不可逆的損傷の予防に役立つ⁷。

表6：MPS IVAの確定診断には、臨床的測定・放射線学的測定・臨床検査測定を併用する必要がある^{9,47}。

臨床 / 放射線	- 初期兆候は非常にわずかな場合も多く、特に、病型スペクトルの中で最も軽度な表現型に属するものではそうである。 70%以上の患者が2～3歳までに特異な骨格の特徴を呈する。骨格異常は臨床観察及び/又は骨格X線検査により確認できる⁹。 - X線所見は多様であり、わずかな場合もある⁴。 - 多数の領域を撮影すること⁴。 - MPS疾患に共通する随伴症状を伴う多発性異骨症がある場合は、MPS IVAを検討する価値がある^{1,47}。
臨床検査	- 尿中GAG測定ではMPS IVAを確定できない^{1,47}。 - 尿検査の陰性判定のみをもってMPS IVAを除外することはできないため、尿スクリーニングは慎重に用いる必要がある^{1,47}。 - 酵素活性分析。推奨される検体の種類は線維芽細胞と白血球である⁴。 - 診断のスタンダード^{4,48} - GALNS遺伝子の分子配列決定によりMPS IVAを確定できる⁴⁹。 - 遺伝子検査の陽性判定によりMPS IVAを確定できるが、この疾患に伴う変異は多様であることから、陰性判定であってもMPS IVAを除外することはできない⁴⁹。 - 遺伝子検査が陰性判定の場合は、酵素検査を行った上でMPS IVAを除外する⁴⁹。

鑑別診断

MPS IVAの鑑別診断リストを表7に示す。特に留意すべきことは、適切な臨床検査(表6で示したもの)によって誤診を回避できる場合が少なくないことである。他の多くの骨格異常は臨床的証拠のみに基づいて診断されるのに対し、MPS IVAは臨床検査により確定又は除外できるからである。このため、MPS IVAが鑑別診断に挙がっている場合は、臨床検査が強く推奨される。また、骨格以外の異常の存在からも、MPS IVAの臨床診断にあたり重要な手掛かりが得られる場合がある⁴。

その他のLSD(特に、その他のMPS疾患)との鑑別においては、MPS IVAでは正常な知能が維持されることを念頭に置くことが有益である^{1,2}。

表7：MPS IVAに症状が類似した疾患^{4,7}

多発性異骨症以外の 骨疾患	• 先天性 SED（脊椎・骨端異形成症） • 偽軟骨無形成症 • Dyggve-Melchior-Clausen 症候群 • Smith-McCort 症候群 • Maroteaux 型 SED • X 連鎖性遅発性 SED • 常染色体劣性遅発性 SED • 短体幹症 • 多発性骨端異形成症 • Legg-Calve-Perthes 病
その他の LSD	• すべての MPS 疾患で類似の臨床症状が見られる。

疾患管理

国際ガイドライン

MPS IVAは稀少疾患であるため、ほとんどの臨床医はMPS IVA患者の特別なニーズを熟知していないことから、最近、管理・治療ガイドラインが策定された。このガイドラインは、2013年後半に開催された2回の専門家会議の結果に基づくものである。これらの会議では、MPS IVAの経験を有する小児科、遺伝科、整形外科、呼吸器科、心臓科、麻酔科の専門家26名からなる国際パネルにより、発表文献や臨床データが検討された⁷。本セクションでは、このガイドラインによる推奨事項を簡潔に要約する。

MPS IVAは予測不可能で多臓器に障害をもたらす性質があるため、臓器障害の兆候を特定し、最善の患者転帰を確保するには、協調的なケアチーム(理想的には、LSD患者を担当した経験を有する医師をリーダーとする)による定期的・集学的・包括的な評価/治療が必要である^{1,7,23}。また、進行中の研究によって新たなデータや見識が継続的に生み出されつつあり、疾患の特徴と患者管理を変容させつつある²。例えば、遺伝子変異が臨床症状に及ぼす影響に関する新たな理解により、遺伝専門家の専門知識にはますます磨きがかかっている。

診断を確定し、ERTを処方するには遺伝科医が必要である。ガイドラインは、診断が確定したら直ちにビミジム[®](エロスルファーゼ アルファ)を開始し、総合評価を行うことを推奨している(評価の全リストについては表8参照)⁷。この新たに進化した治療パラダイムにおける遺伝科医の中心的役割に鑑みると、遺伝科医は調整医師の役割を務める有力候補である。調整医師は病状を継続的にモニターし、必要に応じて他の専門医を紹介し、集学的チームによるケアの調整を支援し、患者のメディカルホームの役割を果たす必要がある⁷。また、MPS IVAの分野でERT(ビミジム[®])を利用できるようになったことは、この疾患の根本原因の治療を初めて可能ならしめたことであり、大きな進歩である。ビミジム[®]を用いたERTは、MPS IVAの治療を対症的管理から根本にある代謝障害に対応する治療的介入に移行させるものである³。(ビミジム[®]に関する詳細は本概要のP.23~39にある。)上記のような進展をMPS IVAに適用することにより、医師は患者ケアと(より重要なこととして)転帰の向上を目標に、この疾患への新たなアプローチを推進させることができる。

評価スケジュール

MPS IVA患者では、頸椎不安定症や心肺機能障害などの重篤で生命に関わるおそれのある合併症を発見して治療するため、多臓器系における疾患進行を評価する早期評価・定期評価が必要である。診断時には、病歴聴取、診察、上肢機能・持久力・疾病負荷の評価、股関節・下肢・脊椎・心機能・呼吸機能・神経機能・眼科機能・聴覚の異常の評価、歯科評価、身体測定を含む総合評価を行う必要がある。疾病負荷と合併症を評価し、適切な介入を行うには、幅広い分野の専門家が必要である。協調的なケアチームによる早期評価・継続的評価により、患者転帰を向上させることができ、不可逆的損傷の予防にも役立つことがある⁷。患者を定期的に評価することが強く推奨される^{1,23}。表8に専門分野別の簡潔な評価スケジュールを示す。

表8：MPS IVA患者の推奨される評価スケジュール⁷

評価	診断時	経過観察の頻度	臨床的 必要に応じて	ベースライン時 ^a
病歴聴取	X	毎来院時		
診察	X	毎来院時		X
上肢機能 ・標準化された上肢機能 検査股関節・下肢	X	年1回		X
股関節・下肢 ・股関節/骨盤：AP 骨盤 X線撮影 ・下肢： 立位 AP X線撮影	X X		X X	
脊椎/脊髄圧迫 ・脊髄単純X線撮影 ・脊椎MRI ・対象神経領域のCT	X X	1～3年 年1回	X ^b	
心機能 ・ECG ^c ・心エコー検査 ・心拍数	X X X	1～3年毎 ^d 2～3年毎 ^d 年1回 ^e	X ^b X ^b	X
呼吸機能 ・FVC ・MVV ・呼吸数 ・酸素飽和度 ^g ・一晚睡眠検査	X X X X X	年1回 ^f 年1回 ^f 年1回 ^e 年1回 ^e 年1回 ^h		X X X
神経機能 ・神経学的検査	X	毎来院時 (最低6ヵ月毎)		

表8：MPS IVA患者の推奨される評価スケジュール（続き）⁷

評価	診断時	経過観察の頻度	臨床的に必要に応じて	ベースライン時 ^a
歯科評価 ・ 歯科医による口腔衛生の評価	X	年 1 回		
持久力 ・ 6MWT、T25FW ^e	X	年 1 回	X ⁱ	X
成長 ・ 身長、体長 ・ 体重 ・ 頭囲 (2 歳以下の小児) ・ 思春期段階 (9 歳から成熟まで。 自己申告式)	X X X X	毎来院時 毎来院時 毎来院時 毎来院時		X X X
疾病負荷 ・ 疼痛評価 ・ QOL 質問票 ・ 機能検査 / ADL 質問票	X X X	6 ヶ月毎 年 1 回 年 1 回	X	X X X
理学療法士による評価	X	年 1 回	X ⁱ	

略語：6MWT=6分間歩行試験、ADL=日常生活動作、AP=前後、CT=コンピュータ断層撮影法、ECG=心電図、FVC=努力肺活量、GAG=グリコサミノグリカン、MRI=磁気共鳴画像法、MVV=最大随意換気量、QOL=Quality of Life、T25FW=25フィート歩行時間検査。

^a 3～6ヵ月以内に行われなかった場合は、ERTによる治療の開始前に行う必要がある。

^b 例：術前計画

^c 症状のある患者（例：疑わしいECG）又は思春期後の患者では、長時間ECG（通常の運動を含む5～7日のホルター心電図検査）を診断時及び1～3年毎に専門施設で行う。

^d ECGと心エコー検査を診断時及び1年後に行い、心疾患の兆候がない場合は3年毎に再評価、その他の場合は標準治療に従い専門施設で経過観察。

^e 心拍数、呼吸数、動脈血酸素飽和度は各持久力検査の前後に測定する。持久力の尺度は患者の身体能力・発育能力によって選択する（6MWTの場合は一貫して同じ廊下を用いる）。

^f 年1回の経過観察は、小児の成長が止まるまで又は患者が治療を受けている期間のみ必要。成長が止まったら、呼吸器症状に変化がない限り、検査頻度を2～3年毎に落とすことができる。

^g 酸素飽和度はパルスオキシメーター又は動脈血ガス分析のいずれで測定してもよい。

^h スクリーニング検査は年1回自宅で行う。終夜睡眠ポリグラフィー検査を診断時に専門施設で行い、その後は臨床的に必要がある場合（又は大手術の前）を除き3年毎に行う。陽性判定を受けた患者及び人工呼吸器を要する患者は睡眠専門医による評価を要する。

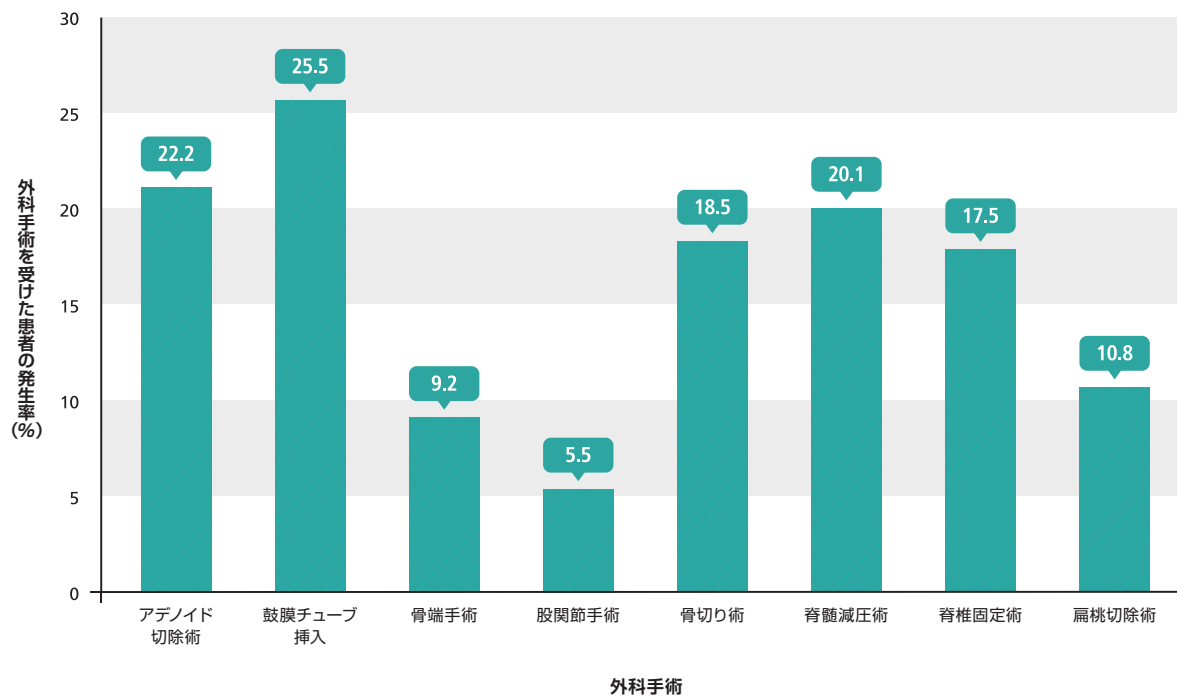
ⁱ 例：術前・術後許可を得てHendriksz et al.⁷から転載。

許可を得てHendriksz et al.⁷から転載。

治療選択肢

現在はERTもMPS IVA患者の治療選択肢であるが、これまで(現在もなお)、この疾患の生命に関わるおそれもあり生活の変化を強いる影響への対応には支持・対症療法が用いられてきた(表9)⁷。支持療法には服薬と外科的介入の両方が含まれる。関節痛には非ステロイド性抗炎症薬、肺感染症には抗生物質、肺機能低下や閉塞性睡眠時無呼吸には酸素補給が用いられている。外科的介入には、頸椎固定/減圧術、脚の矯正のための大腿骨骨切り術、重度のX脚変形に対する膝矯正手術などがある(図9)^{2,9}。

図9：MPS IVA患者における一般的な外科手術の発生率¹¹



許可を得てHarmatz et al.¹¹から転載。

表9：MPS IVAの治療選択肢⁷

全身的治療 (欠損酵素GALNSの補充)	
ビミジム [®] (エロスルファーゼ アルファ) によるERT (詳細は本概要のP.23～39参照)	
全身的介入	
筋骨格系症状	- 股関節亜脱臼に対する骨盤・大腿骨骨切り術、自家寛骨臼形成術、完全股関節形成術 - 成長期の小児の外反膝に対する成長誘導 (8プレート半骨端固定術) (後年の股関節疾患/足関節外反の予防にもなりうる) - 膝骨切り術/膝関節形成術 (より年長の患者) - 足関節外反に対する矯正。外科的整復 (例：成長誘導又は骨切り術) を要する場合あり - 脊髄圧迫に対する脊髄減圧術、固定術又はその併用 - 理学療法 - 鎮痛薬 - 可動性と疼痛改善のための歩行器/車椅子
心血管系症状	- 頻脈に対するβ遮断薬は避ける - ACE阻害薬は慎重に使用 - 重度の大動脈弁又は僧帽弁疾患に対する弁置換術
眼科的症状	- 視力障害のある患者に対する屈折矯正又は低視力補助器具 - 光過敏症を管理する遮光眼鏡/帽子 - 角膜混濁に対する角膜移植 - 白内障患者に対する白内障手術
聴覚症状	- 中耳貯留液による伝音性難聴に対する換気チューブ - 聴覚に対する進行性の感覚神経的要素がある場合は、耳かけ型補聴器 - 麻酔リスク及び中耳液の再発リスクに鑑み、最初は持続期間がより長い換気チューブであるTチューブの使用が望ましい
腹部症状	ヘルニア修復のためのヘルニア縫合術
歯の異常	齲歯予防のためのフッ化物補給、歯の裂溝のシーリング

外科的考慮事項

MPS IVA患者は、筋骨格系その他の多臓器に及ぶ合併症に対応するため、頻繁な外科的介入を要することが少なくない^{9,11}。MPS IVA患者に対するこのような外科的ケアは、この疾患の性質により複雑化される^{2,12}。MPS IVA患者は、外科的リスクを激増させ、モニタリングを要する可能性のある数多くの因子(呼吸容量の低下、心血管機能障害、骨格形態、頸椎不安定症、複雑な気道構造など)を抱えている^{12,50}。これらの因子は外科的・麻酔科的ケアを複雑化し、事前計画を要するとともに、最善の転帰を目指す疾患特異的な技法を必要とする(表10)^{12,50}。外科的介入を成功させるには、麻酔中の特殊な周術期処置(挿管、抜管など)のほか、術中神経モニタリングのチェックリストを用いることが必須である^{12,50}。良好な持続的転帰のためには、MPSの専門家から構成される総合的な外科チームが必須である⁷。

表10：MPS IVA患者の外科的考慮事項^{7,46}

術前	周術期	術後	集中治療
手術チームメンバー 整形外科(小児)医、神経外科医、呼吸器科医、心臓科医、耳鼻咽喉科医、放射線科医、麻酔医	手術チームメンバー 整形外科(小児)医、神経外科医、麻酔医、耳鼻咽喉科医(必要に応じ)	手術チームメンバー 整形外科(小児)医、神経外科医、麻酔医、耳鼻咽喉科医(必要に応じ)	手術チームメンバー 必要に応じ
呼吸器系相談—胸部CTを含む場合あり	患者管理はMPS IVAを熟知している施設の経験豊富な麻酔医が行う。 揮発性麻酔薬による体性感覚誘発電位(SSEP)の用量依存性変化を考慮して、完全静脈麻酔を検討する。	通常は自発呼吸が始まるまで患者を手術室で待機させてから、神経学的状態の初期評価及び挿管による気道腫脹の軽減のため、その場で抜管する。	抜管を遅らせ、集中治療室で行ってもよい。抜管戦略は、患者の自発呼吸維持能力及び気道に影響を及ぼしうるすべての要因(最初の挿管に伴う問題、周術期の経過、既存の呼吸器疾患、既存の脊髄症、ハローリング装着など)を考慮したものとする。
術中の気管支痙攣及び粘膜腫脹を軽減するため、メチルプレドニゾロンの予防的投与1回を検討する。	MPS IVA患者の正しい位置決めには、頸部が中間位置となるように乳様突起を鎖骨と慎重に合わせる必要がある。	抜管は患者が完全に覚醒し、神経筋遮断薬を拮抗させてから行い、その後は抜管後の上気道閉塞や酸素飽和度低下の早期兆候について注意深くモニタリングする。	患者を集中治療室に搬入し次第、麻酔医と担当医の間で気道管理に関する完全かつ詳細なコミュニケーションが必要。
MRI又はCT検査は患者の覚醒中に行う。	麻酔導入中に上気道閉塞の評価を行う。2名体制でのマスク換気が必要な場合もある。	麻薬性鎮痛薬を使用する場合は、呼吸状況の慎重なモニタリングが必須である。	再挿管が必要となることも予想し、気道虚脱を予防するため迅速に行う。
GAG蓄積による気道狭窄のため換気・挿管が困難な場合もある。 術前に反応性気道疾患を積極的に治療する。	挿管時にはビデオ咽頭鏡の単独使用又は光ファイバー気管支鏡との併用が推奨される。		腹臥位のため、術後の頬粘膜・口唇腫脹がよく見られるが、これらの部位へのステロイドクリーム塗布により軽減しうる。

成人ケアへの移行

MPS IVA患者が成人期まで生存した場合は、患者と医療チームの関係が変化する。小児・青少年期の患者の場合は、両親が医療チームとコミュニケーションを行うのが通常であるが、患者自身が成人となった場合は、患者が直接の連絡窓口となる。患者が両親からの独立度を高めていくにつれ、自分自身の医療を管理するようになる⁷。

このような時期の患者を支援するには、正式な移行戦略を策定することが必須である。これは個人管理計画の一部とすべきである。この移行に関する留意事項には、小児科医と成人ケアをコーディネートする医師とが同席する来院を2～3年行うことが含まれる。このような移行は、ケアの連続性を維持し、この疾患の管理を将来的に成功させるために必須である⁷。

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

製品情報（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 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5mg
成 分		1バイアル(5mL)中の含量
有効成分	エロスルファージェ アルファ(遺伝子組換え) ^{注)}	5mg
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5mg
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1kgあたり2mg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2mg/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	3mL/時	6mL/時
15～30分	6mL/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)×2mg/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)/1mg/mL(本剤の濃度)
- ・必要なバイアル数=本剤の必要量(mL)/5mL(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。

臨床成績

表 11：ビミジム[®]（エロスルファーゼ アルファ）の臨床試験^{5,6}

MOR-002	MPS IVA患者におけるビミジム [®] の安全性、忍容性、有効性を評価する第1/2相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験(n=20) ^a
MOR-100	MPS IVA患者におけるビミジム [®] の長期有効性・安全性を評価するMOR-002の患者を登録した多施設共同、多国間、非盲検延長試験(n=17) ^a
MOR-004	MPS IVA患者におけるビミジム [®] 2mg/kg/週及び2mg/kg/隔週の有効性と安全性を評価する第3相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多国間臨床試験(n=176) ^{a,b}
MOR-005	MPS IVA患者におけるビミジム [®] の長期有効性・安全性を評価する多施設共同、多国間延長試験(n=173) ^a
MOR-007	5歳未満のMPS IVA小児患者におけるビミジム [®] の安全性と有効性を評価する第2相、非盲検、多国間臨床試験(n=15) ^a
MOR-008	MPS IVA患者における2用量のビミジム [®] の安全性と生理的影響に関する第2相、無作為化、二重盲検パイロット試験(n=25) ^a

^a n = 最大時の登録数

^b ビミジム[®] 群の1例が1回の投与後に脱落した。

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法・用量外のデータが含まれています。

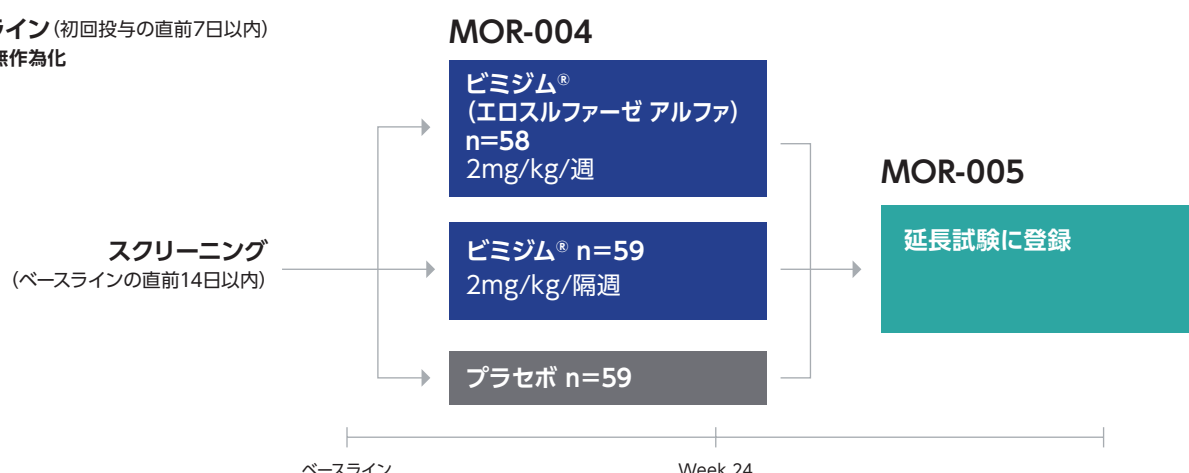
デザイン

ビミジム[®] (エロスルファーゼ アルファ) のピボタル第3相試験であるMOR-004は、MPS疾患におけるERTの有効性と安全性を評価する現在までで最大の前向き試験である³。MOR-005は、MPS IVA 患者におけるビミジム[®] の長期有効性・安全性を評価する延長試験であった (図10)。

患者の持久力の改善は、6MWTにより評価された。このテストはMPS IVA患者の最適な持久力テストであることが認められている⁷。

図10: MOR-004/005試験のデザイン^{3,5,6}

ベースライン (初回投与の直前7日以内)
1:1:1の無作為化



MOR-004

この無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相臨床試験では、MPS IVA患者176例を対象として、ビミジム[®]の安全性と有効性が評価された (図10)^{3,6}。

主要:

- MPS IVA患者における持久力 (6MWTにより評価) の改善について、ビミジム[®]をプラセボと比較評価する^{3,6}。

副次:

- 3分間階段昇段試験 (3MSCT) における1分当たりの上昇階段数について、ビミジム[®]をプラセボと比較評価する^{3,6}。
- 尿中KS濃度の低下について、ビミジム[®]をプラセボと比較評価する^{3,6}。

三次:

- 静脈内投与されたビミジム[®]の薬物動態パラメータを測定する^{3,6}。
- MPS IVA患者の呼吸機能 (肺機能検査値のベースラインと比較したWeek 24の上昇率により評価) を改善する作用について、ビミジム[®]をプラセボと比較評価する^{3,6}。

MOR-005

MOR-005では、合計173例がこの延長試験に登録し、2mg/kg/週又は2mg/kg/隔週のビミジム[®]の投与を受けた。MOR-004のWeek 24の結果が入手され次第、全例が2mg/kg/週に切り替えられた^{3,5}。

主要:

- MPS IVA患者における2mg/kg/週及び2mg/kg/隔週のビミジム[®]投与の長期安全性・有効性を評価すること^{3,5}。

探索的:

- 炎症と骨・軟骨代謝の生化学的マーカーに対する上記用量のビミジム[®]投与の長期的影響を評価すること^{3,5}。
- 上記2用量のビミジム[®]投与時の障害と改善の患者による認識を評価すること^{3,5}。

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1kgあたり2mgを週1回、点滴静注する。

ベースライン時に6MWTで30m～325mを歩行することができた患者が試験に登録された^{3,a}。ビミジム[®] (エロスルファーゼ アルファ) のピボタル試験の患者176例中、82% (n=145) に筋骨格系疾患の病歴があった。52% (n=91) に膝の変形、31% (n=54) に脊柱後弯症、22% (n=38) に股関節異形成、22% (n=39) に過去の脊髄手術、20% (n=35) に関節痛があった。患者は3つの投与群に(1:1:1で) 無作為化された³。

^a 健常者における正常6MWTの下限: 4～16才の健常者は470～664m, 健常成人は500～580m

1. ビミジム[®] 2mg/kg/週 (n=58)
2. ビミジム[®] 2mg/kg/隔週、隔週でプラセボ注入 (n=59)
3. 連続24週間プラセボ (n=59)

主要評価項目は、Week 24における6MWTの歩行距離のベースラインからの変化をプラセボと比較したものであった。副次的評価項目は、Week 24における3MSCTと尿中KS濃度のベースラインからの変化であった^{3,6}。

試験期間は最長27週間であり、そのうち3週間までがスクリーニングとベースライン評価、24週間が投与であった。患者、治験責任医師、実施施設職員は、試験の全期間にわたり、最終解析が完了するまで、投与群への割り当てについて盲検化されていた。抗ヒスタミン薬の前投薬が全例に対して行われた。解熱薬の前投薬は治験責任医師の裁量により許可された^{3,5,6}。

診察と持久力テスト(6MWTと3MSCT、2回ずつ)が、スクリーニング及び/又はベースライン時と、Week 12、Week 24 (又は早期脱落時の来院 [ETV] から1週間以内) に行われた。尿中KSとクレアチニン検査用の尿検体と、免疫原性検査用の血液検体が、ベースライン、Week 2、Week 4及びその後4週間毎 (又はETVから1週間以内) に採取された。呼吸機能もベースライン、Week 24及び早期脱落后1週間以内に評価された^{3,6}。

すべての結果はITT集団について表12に示す。

ベースラインの人口統計学的特性/治験実施計画書遵守

この試験では、ビミジム[®]の安全性と有効性が幅広い人口統計学的特性を有する集団で評価され、患者の年齢は5～57歳の範囲であった(表12)³。ベースラインの人口統計学的特性やその他の特徴には、投与群間で意味のある不均衡はなかった⁶。病歴聴取の結果は投与群間で同様に分布し、MPS IVA患者が経験する重篤な病的状態を反映していた。すべての投与群が類似の高い服薬遵守率平均値を達成した(範囲: 96.8%～99.2%)。この試験は有効性データの欠損値がわずかしく、適正に実施された厳密な無作為化二重盲検臨床試験である⁶。

投与群はバランスが取れ、広範な集団を反映するものである

表12：ベースラインの人口統計学的特性 (ITT 集団)^{5,6}

	プラセボ (n=59)	ビミジム [®] (エロスルファーゼ アルファ) 2.0mg/kg/qow (n=59)	ビミジム [®] 2.0mg/kg/週 (n=58)
登録時の年齢 (歳)			
平均値 (SD)	15.0 (11.3)	15.3 (10.8)	13.1 (8.1)
中央値	11.9	12.0	11.1
最小値、最大値	5, 57	5, 49	5, 42
年齢集団 (歳)^a			
5-11	30 (50.8%)	31 (52.5%)	32 (55.2%)
12-18	15 (25.4%)	16 (27.1%)	16 (27.6%)
≥19	14 (23.7%)	12 (20.3%)	10 (17.2%)
性別			
女	32 (54.2%)	25 (42.4%)	32 (55.2%)
男	27 (45.8%)	34 (57.6%)	26 (44.8%)
人種			
アジア系	11 (18.6%)	15 (25.4%)	14 (24.1%)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	0 (0%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)
白人	44 (74.6%)	35 (59.3%)	36 (62.1%)
その他	4 (6.8%)	7 (11.9%)	6 (10.3%)
民族			
ヒスパニック系又は ラテン系	13 (22.0%)	16 (27.1%)	9 (15.5%)
ヒスパニック系又は ラテン系以外	46 (78.0%)	43 (72.9%)	49 (84.5%)

略語：qow=隔週、SD=標準偏差

^a層別因子

有効性の結果

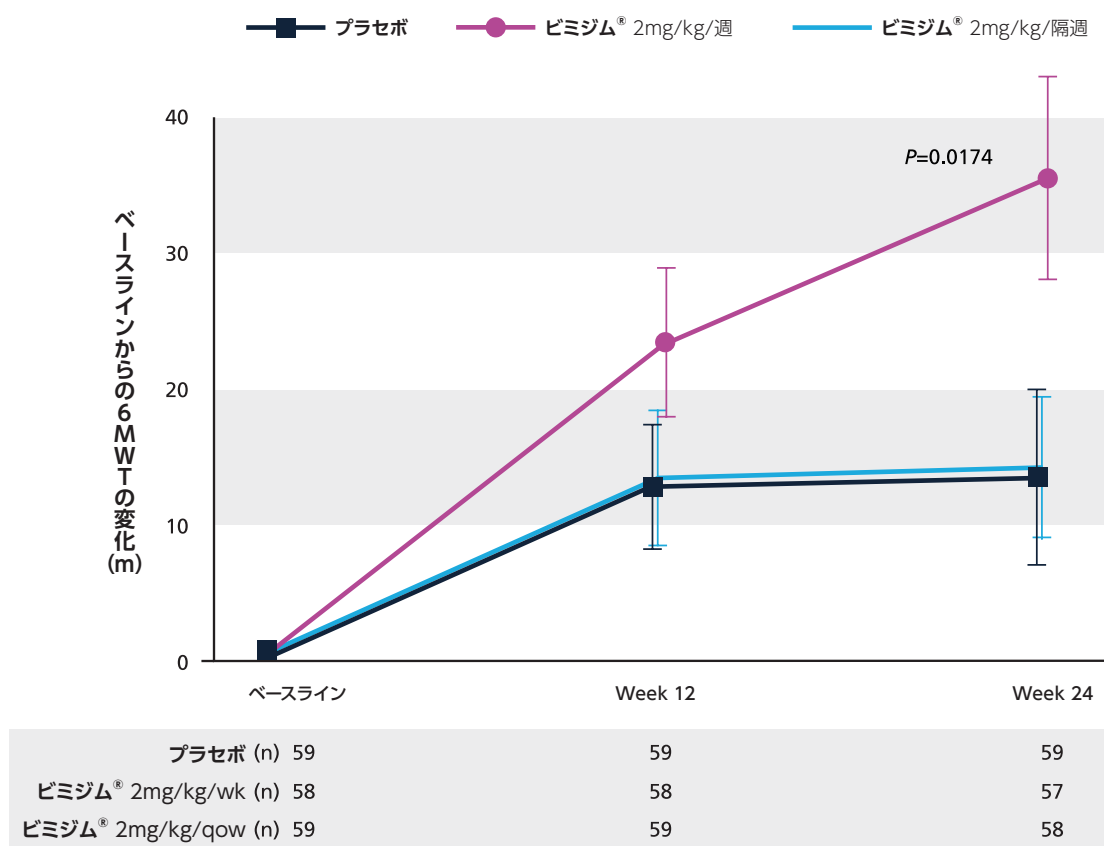
主要評価項目：6分間歩行試験(6MWT)

この試験では、患者の持久力の改善が6MWTにより評価された。6MWTは、心血管系、呼吸器系又は筋骨格系の機能的予備能を評価するものであり、臨床の場での持久力の尺度として確認されている⁵¹。MPS IVAの先天的影響により、健常集団と比較して持久力の固有の低下がもたらされるため、MPS IVA患者では、6MWTにおける歩行距離のわずかな変化でさえも臨床的に有意となりうる^{51,52}。

プラセボ群の患者と比較して、MOR-004においてビミジム®(エロスルファーゼ アルファ)の週1回投与を受けた患者には、2mg/kg/週の投与を24週間受けただけで、22.5 m($P=0.0174$)の改善が認められた(図11)³。

ITT群の176例中、175例(99.4%)が試験を終了し、1例(0.6%)だけが1回の投与後に脱落した³。

図11：6MWT:プラセボと比較して統計的に有意なビミジム®による改善^{3,b}



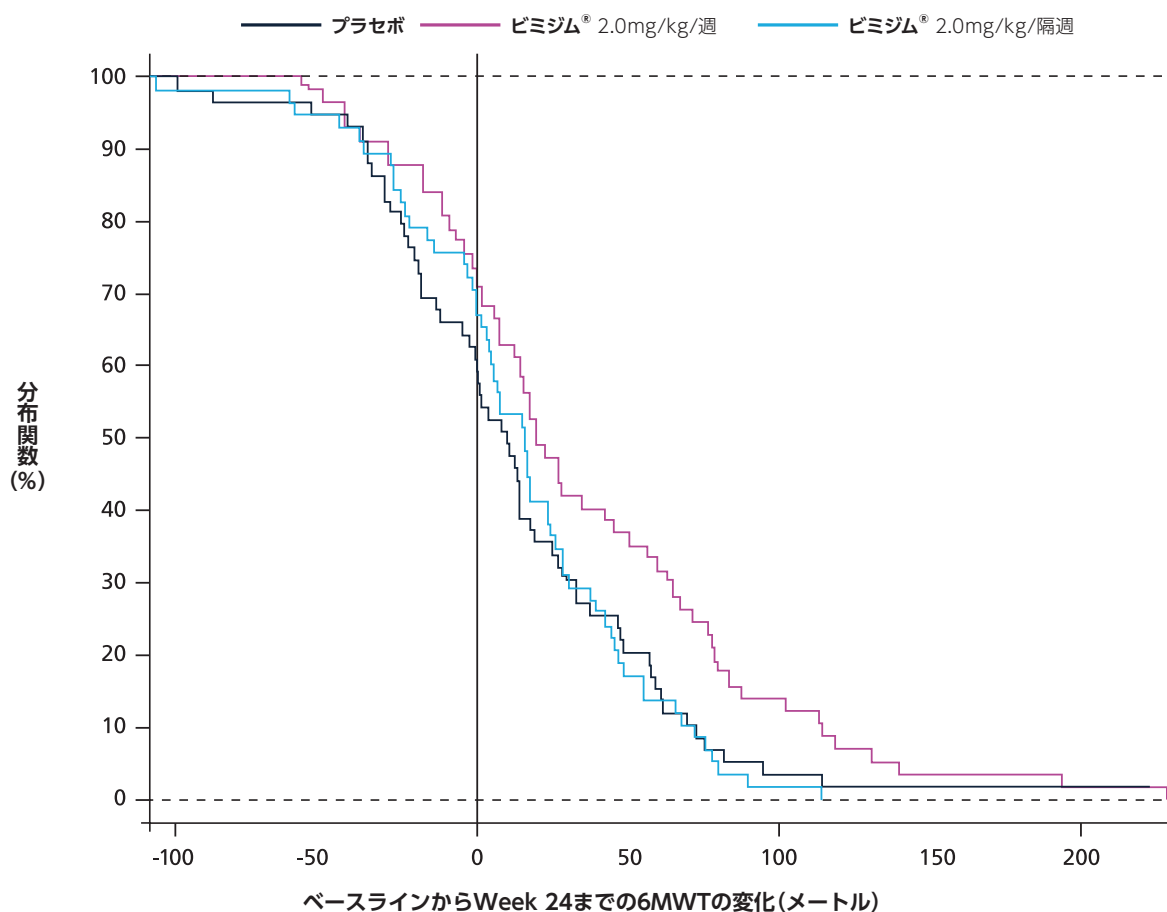
^b ビミジム® 2mg/kg/隔週投与群には統計的に有意な改善は認められず、結果はプラセボ群と類似していた。

ビミジム®週1回投与群では、Week 24における6MWTの歩行距離がベースラインより延長し、ベースラインと比較した改善率の平均値は23.9%であった(図11)^{3,5}。

延長試験でビミジム®の投与を継続した患者では、Week 24以降の歩行能力は安定化した^{3,5}。

ビミジム[®](エロスルファーゼ アルファ)の投与を受けたMPS IVA患者は6分間歩行試験(6MWT)が改善した

図12: 6MWTの歩行距離のレスポンス解析—ベースラインからWeek 24までの変化の累積的分布 (ITT集団—MOR-004)^{5,6}



ベースラインからWeek 24までの6MWTの変化の累積的分布関数分析では、ビミジム[®](エロスルファーゼ アルファ) 2mg/kg/週群に、反応の全レベルでプラセボからの明確な分離が認められた(図12)^{5,6}。

副次的評価項目: 3分間階段昇段試験(3MSCT)

ビミジム[®] 2mg/kg/週の投与により、Week 24でプラセボと比較して3MSCTの成績に数的改善がもたらされたが、統計的有意には達しなかった。Week 24におけるプラセボと比較した2mg/kg/週投与の治療効果の推定値は、1.1段/分であった(95%CI, 2.1~44;P=0.4935)⁶。

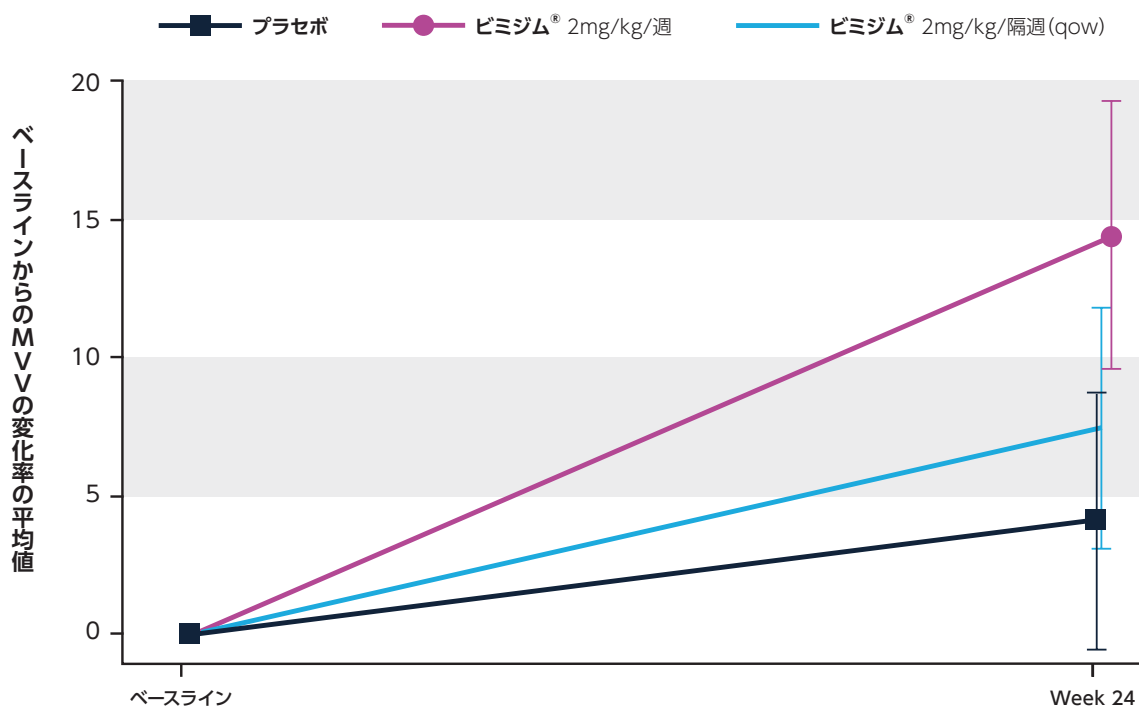
副次的評価項目: 尿中ケラタン硫酸(KS)濃度

ビミジム[®]投与によりKSの異化と細胞内ライソゾームへの輸送の増加が促進され、その結果として多数の組織でKSの蓄積が減少することが予想される^{3,4}。薬力学的効果の尺度である尿中KS濃度のベースラインからの低下は、ビミジム[®]群の方がプラセボ群より大きかった。尿中KSと臨床反応のその他の尺度との関連性は確立されていない³。

三次評価項目：最大換気量(MVV)

Week 24で、ビミジム®(エロスルファーゼ アルファ) 2mg/kg/週群にはプラセボと比較してベースラインからのMVVの変化率に改善の傾向が認められた(図13)が、統計的有意には達しなかった⁶。この検査は、患者が12～15秒間、できるだけ深く、すばやく呼吸し、所定の時間制限内に可能な限り多量の空気を動かすもので、拘束性肺疾患の改善の評価に用いられる⁵。

図13：ベースラインからの最大換気量(MVV)の変化率^{5,a}

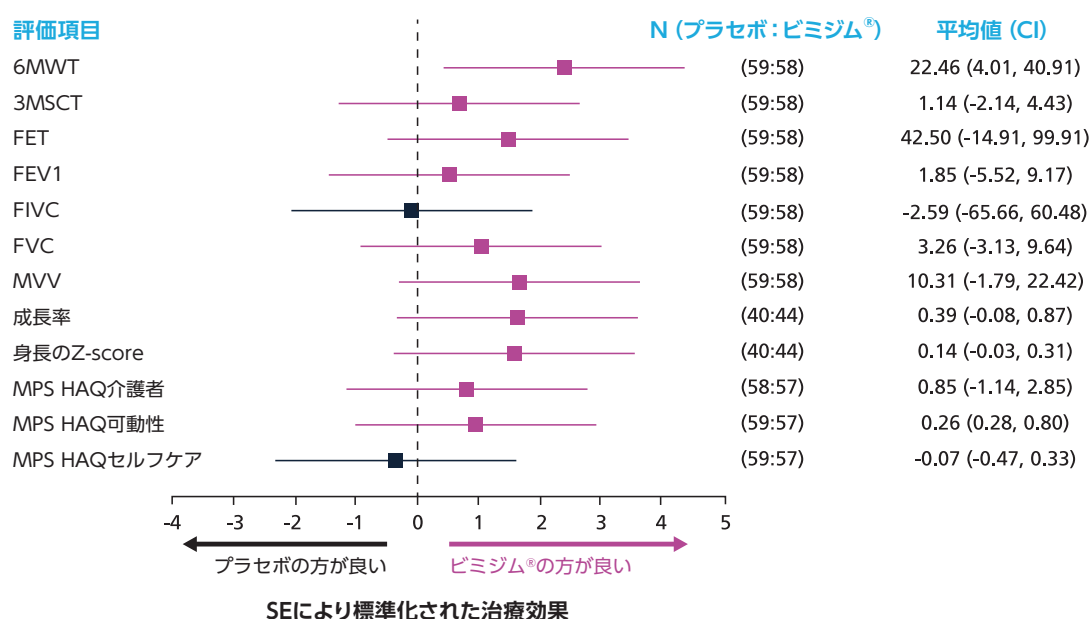


プラセボ	59	59
ビミジム® 2 mg/kg/wk	58	58
ビミジム® 2 mg/kg/qow	59	59

- ビミジム® 2mg/kg/週群はプラセボ群と比較してMVVの変化率が大きかった⁶。
- Week 24で、ビミジム® 2mg/kg/週群のMVVはベースライン値より12.4%大きかった⁵。

全般的治療効果

図14：下記の(主要・探索的)有効性評価項目に対するビミジム[®](エロスルファーゼ アルファ)の影響の要約^{5,6}



略語:FET=努力呼吸時間、FEV1=1秒間努力呼気量、FIVC=努力吸気肺活量、FVC=努力肺活量、HAQ=健康評価質問票

統計的有意性は6MWTの成績にしか認められなかったが、ビミジム[®]の第3相臨床試験で用いられた探索的有効性評価項目の大半で望ましい改善が見られた^{5,6}。

- いずれも統計的有意には達しなかったが、ほとんどの副次・三次評価項目でプラセボを上回る望ましい改善が見られたことは、患者集団全体に対するビミジム[®]の全般的治療効果を示している^{5,6}。

安全性の結果

本剤2mg/kg/週群では58例中42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、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。

薬物動態

薬物動態パラメータは、ビミジム® 2mg/kg/週を22週間投与されたMPS IVA患者23例の臨床試験において評価された(表13)³。患者の年齢は5～41歳の範囲であった(5～11歳11例、12～17歳6例、18～41歳6例)³。

この薬物動態試験の主要な結果は下記のとおりである³。

- AUC_{0-t} 及び C_{max} の平均値は、Week 22をベースラインと比較して、それぞれ2.8倍、2.9倍に増加した。
- 半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は、ベースラインの7.52分からWeek 22の35.9分に延長した。

表 13：薬物動態パラメータ³

薬物動態パラメータ	Week 0 ^a 平均値 (SD)	Week 22 ^a 平均値 (SD)
AUC_{0-t} (min $\times$ μ g/mL) ^b	238 (100) (N=22)	577 (416) (N=22)
C_{max} (μ g/mL) ^c	1.49 (0.534) (N=22)	4.04 (3.24) (N=22)
CL (mL/min/kg) ^d	10.0 (3.73) (N=22)	7.08 (13.0) ^e (N=22)
$t_{1/2}$ (min) ^f	7.52 (5.48) (N=15)	35.9 (21.5) ^e (N=15)
T_{max} (min) ^g	172 (75.3) (N=15)	202 (90.8) (N=20)
V_{dss} (mL/kg) ^h	396 (316) ⁱ (N=14)	650 (1842) ^e (N=20)

^a エロスルファーズ アルファの薬物動態パラメータは患者23例を対象として評価された。しかし、1例はベースラインで検査を受けず、別の1例はWeek 22で検査を受けなかった。

^b AUC_{0-t} =時間0から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

^c C_{max} =実測最高血漿中濃度

^d CL=静脈内投与後の本剤の全身クリアランス

^e N=20

^f $t_{1/2}$ =消失半減期

^g T_{max} =時間0から最高血漿中濃度までの時間

^h V_{dss} =定常状態における見かけ上の分布容積

ⁱ N=14

薬効薬理

作用機序

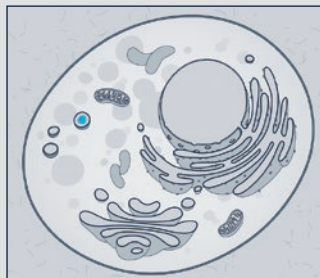
MPS IVAは、GAGの異化に関与する重要なライソゾーム酵素であるGALNS酵素の遺伝的欠損の結果として生じる²。MPS IVAでは、GALNS酵素の欠損のため、GAGの基質であるKSとC6Sが全身の細胞のライソゾームコンパートメントに蓄積する²。この蓄積により、広範な細胞・組織・臓器の機能障害がもたらされる²。MPS IVAの根底にある生化学的メカニズムに関する詳細については、本概要のP.3～22に示す。

ビミジム[®] (エロスルファーゼ アルファ) は、ライソゾームに取り込まれる外因性のGALNS酵素を提供し、GAG基質のKSとC6Sの異化を増加させることを目的とする(図15)³。細胞のライソゾームへのエロスルファーゼ アルファの取り込みは、エロスルファーゼ アルファのマンノース-6-リン酸末端オリゴ糖鎖がマンノース-6-リン酸受容体に結合することにより仲介される³。

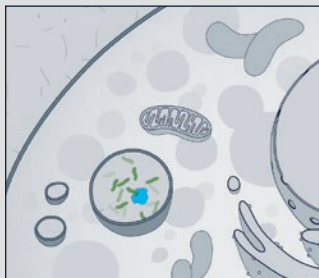
ヒトの疾患の表現型を反復する動物疾患モデルがないため、エロスルファーゼ アルファの薬理活性は2例のMPS IVA患者から採取したヒト初代軟骨細胞を用いて評価された。MPS IVA患者の軟骨細胞にエロスルファーゼ アルファを投与すると、ライソゾームの貯蔵KSの軟骨細胞からのクリアランスが誘発された³。

ビミジム®(エロスルファーゼ アルファ)はMPS IVAにおける細胞機能障害に対処する。

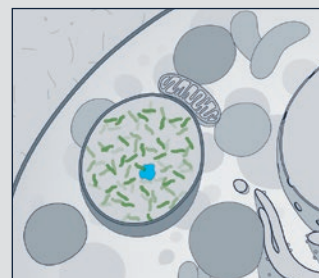
図15: ビミジム®の作用機序³



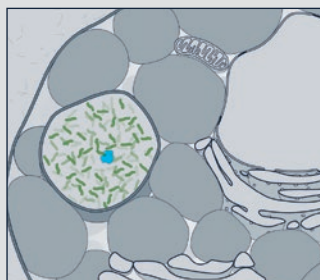
MPS IVAの原因は、重要なライソゾーム酵素であるN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ(GALNS)の遺伝的欠損である。



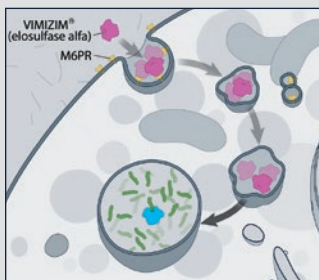
GALNSはGAGの異化に関与する。



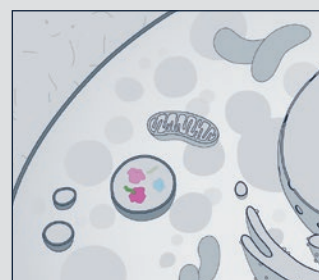
MPS IVAでは、GALNSの酵素活性欠損のため、全身でライソゾームにGAGが蓄積し、細胞・臓器系の機能障害がもたらされる。



細胞レベルでは、GAGの蓄積によりライソゾームの膨れ、細胞質内の小器官密集が生じ、細胞機能が著しく妨げられ、二次的な発病カスケードが活性化される。



ビミジム®(エロスルファーゼ アルファ)は外因性遺伝子組換えヒトGALNS酵素であり、マンノース-6-リン酸受容体への結合を介してライソゾームに取り込まれる。



ライソゾーム内で、ビミジム®はGAGの異化を増加させ、細胞機能を回復させる。

薬力学

ビミジム®(エロスルファーゼ アルファ)の薬力学的作用は、尿中KS濃度の低下により評価された。尿中KSと臨床反応のその他の尺度との関連性は確立されていない³。

毒性試験

発癌性、変異原性、生殖能力の低下：エロスルファーゼ アルファについては、発癌性を評価する長期動物試験や変異原性を評価する試験は行われていない。作用機序に基づき、エロスルファーゼ アルファが発癌性を有するとは考えられない。ラットに最高20mg/kg(雌性ラットにおいて、ヒトの週1回投与の推奨用量によるヒトの定常状態AUCの33倍)の用量でエロスルファーゼ アルファを1日1回静脈内投与した場合、生殖能力・繁殖成績に影響はなかった³。

有効成分に関する理化学的知見

一般名称：エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)

エロスルファーゼ アルファ(Genetical Recombination)

分子量：約113,000～114,000

化学名(本質)：エロスルファーゼ 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。エロスルファーゼ 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。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性データ				
	安定性データ(ヵ月)			有効期間 (ヵ月) 2～8℃
製剤	長期保存試験 5±3℃	加速試験 25±2℃ 60±5%RH	過酷試験 40±2℃ 75±5%RH	
市販用製剤 (臨床第3相試験用ロットを含む)	36	6	6	36

試験項目:性状、比活性、糖鎖構造確認、細胞取り込み、たん白質濃度、完全長たん白質の割合、浸透圧、pH、RP-HPLC、SEC-HPLC

取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。遮光すること。

包装

1バイアル

用語集

常染色体劣性—形質、障害又は疾患(MPS IVAなどの)が家族間で遺伝する形式の一つ。常染色体劣性疾患が発現するには、異常な遺伝子のコピーが2つ存在しなければならない。

コンドロイチン6硫酸(C6S)—GAGの一種で、未治療のMPS IVA患者に蓄積するGAGの一つ。

酵素補充療法(ERT)—MPS IVAなどの疾患の治療法の一つで、その疾患に見られる酵素欠損を、欠損している酵素の静脈内注入により補正/一部補正するもの。ビミジム®(エロスルファーズ アルファ)はMPS IVAで利用できる唯一のERTである³。

グリコサミノグリカン(GAG)—ムコ多糖とも呼ばれ、二糖単位反復により構成される長い直鎖多糖である。MPS IVAでは、健常者と異なり細胞内でGAGが異化されないため蓄積し、細胞・組織・臓器レベルで損傷をもたらす。

ケラタン硫酸(KS)—GAGの一種で、未治療のMPS IVA患者に蓄積するGAGの一つ。

ライソゾーム酵素—細胞のライソゾーム内にあり、複雑な廃棄物分子の消化/分解に関与する酵素。MPS IVAなどの疾患はライソゾーム酵素の機能異常を原因とする。

ライソゾーム蓄積障害(LSD)—ライソゾーム機能の欠陥を原因とする一群(約40種類)の希少な遺伝性代謝障害。MPS IVAはLSDである。

ライソゾーム—廃棄物や細胞残屑を分解する酵素を含む細胞小器官。

モルキオ症候群A型—ムコ多糖症IVA型(MPS IVA)とも呼ばれる、常染色体劣性遺伝による進行性多臓器疾患。ライソゾーム酵素であるN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼが正しく機能しないことによる。MPS IVAはMPS疾患に分類され、さらに広い分類としてはLSDに分類される。MPS IVA患者はビミジム®を用いたERTを利用することができる³。

ムコ多糖症(MPS)疾患—GAGの分解に必要なライソゾーム酵素が不足し、又は全くないことによる一群の疾患。MPS IVAはMPS疾患に分類される。

N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ(GALNS)—MPS IVA患者で不足し、又は全くない特異的ライソゾーム酵素。

6分間歩行試験(6MWT)—被験者が6分間で歩行できる距離。患者の機能的な能力/状態を評価する代用マーカーとして用いられる。6MWTはビミジム®のピボタル第3相試験の主要有効性評価項目であった。

3分間階段昇段試験(3MSCT)—被験者が3分間で上昇できる階段の段数。6MWTと同様に、このテストも患者の機能的な能力/状態を評価する。3MSCTはビミジム®のピボタル第3相試験の副次的有効性評価項目であった。

尿中ケラタン硫酸(KS)—尿中KSの臨床的尺度。尿中KS濃度はビミジム®のピボタル第3相試験の副次的有効性評価項目であった。

ビミジム®(エロスルファーズ アルファ)—MPS IVA患者に適応がある全身的ERT。ビミジム®は欠損しているGALNS活性を補充し、GAGの蓄積量を臨床的に減少させて疾患の影響を最小限に抑えることにより、疾患の進行を抑えることができる³。

参考文献

1. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis*. 1996;19(3):357-365.
2. 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.
3. ビミジム[®] 点滴静注液5mg 添付文書 BioMarin Pharmaceutical Japan(株)
4. 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.
5. Data on file, BioMarin Pharmaceutical Inc.
6. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (エロスルファーゼ アルファ) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study [published online May 9, 2014]. *J Inherit Metab Dis*. doi:10.1007/s10545-014-9715-6.
7. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet*. In press.
8. Singh J, Di Ferrante N, Niebes P, Tavella D. N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase in man. *J Clin Invest*. 1976;57(4):1036-1040.
9. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orie 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.
10. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with Morquio syndrome A [published online April 10, 2014]. *J Inherit Metab Dis Rep*. doi:10.1007/8904_2014_298.
11. 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.
12. Theroux MC, Nerker T, Ditro C, Mackenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(9):901-907. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03904.x.
13. US National Library of Medicine National Institutes of Health. MedlinePlus. Morquio syndrome. <http://www.nlm.gov/medlineplus/ency/article/001206.htm>. Updated May 15, 2005. Accessed August 2022.

14. Beck M, Glössl J, Grubisic A, Spranger J. Heterogeneity of Morquio disease. *Clin Genet*. 1986;29(4):325-331.
15. Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat*. 2005;26(6):500-512.
16. The Human Gene Mutation Database. GALNS mutations. www.hgmd.org. Accessed August 2022.
17. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr*. 2004;144(suppl 5):S3-S14.
18. Fisher A, Fox J. Newborn screening for lysosomal storage disorders [fact sheet]. National MPS Society, Inc. 2004. <http://www.mppsociety.org/lib-factsheet.html>. Accessed August 2022.
19. Heese BA. Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(3):119-126.
20. Mickle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):307-317.
21. Islam T, 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. doi:10.1002/3527602437.ch15.
22. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325. doi:10.1155/2012/471325.
23. 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.
24. Dvorak-Ewell M, Wendt D, Hague C, et al. Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice. *PLoS One*. 2010;5(8):e12194. doi:10.1371/journal.pone.0012194.
25. Fukuda S, Tomatsu S, Masue M, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase exonic point mutations in classical Morquio and mild cases. *J Clin Invest*. 1992;90(3):1049-1053.
26. Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(1):73-79. doi:10.1001/archoto.2008.515.

27. 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.
28. Barry MO, Beardslee MA, Braverman AC. Morquio syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(6):839-842.
29. De Franceschi L, Roseti L, Desando G, Facchini A. A molecular and histological characterization of cartilage from patients with Morquio syndrome. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(11):1311-1317. doi:10.1016/j.joca.2007.04.008.
30. Ireland MA, Rowlands DB. Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J*. 1981;46(1):113-115.
31. John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(7):746-749.
32. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine*. 1988;67(4):209-219.
33. Pelley CJ, Kwo J, Hess DR. Tracheomalacia in an adult with respiratory failure and Morquio syndrome. *Respir Care*. 2007;52(3):278-282.
34. Pritzker MR, King RA, Kronenberg RS. Upper airway obstruction during head flexion in Morquio's disease. *Am J Med*. 1980;69(3):467-470.
35. Gulati MS, Agin MA. Morquio syndrome: a rehabilitation perspective. *J Spinal Cord Med*. 1996;19(1):12-16. doi:10.1159/000202621.
36. Holzgreve W, Gröbe H, von Figura K, Kresse H, Beck H, Mattei JF. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet*. 1981;57(4):360-365.
37. Danes BS. Corneal clouding in the genetic mucopolysaccharidoses: a cell culture study. *Clin Genet*. 1973;4(1):1-7.
38. Leslie T, Siddiqui MAR, Aitken DA, Kirkness CM, Lee WR, Fern AI. Morquio syndrome: electron microscopic findings. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:917-929.
39. Couprie J, Denis P, Guffon N, Reynes N, Masset H, Beby F. Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV). *J Fr Ophtalmol*. 2010;33(9):617-622. doi:10.1016/j.jfo.2010.09.008.
40. Cahane M, Treister G, Abraham FA, Melamed S. Glaucoma in siblings with Morquio syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(6):382-383.

41. 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.
42. Algahim M, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:45-53. doi:10.2147/TCRM.S24771.
43. Hope EOS, Farebrother MJB, Bainbridge D. Some aspects of respiratory function in three siblings with Morquio-Brailsford disease. *Thorax.* 1969;28:335-341.
44. White KK, Steinman S, Mubarak SJ. Cervical stenosis and spastic quadriparesis in Morquio disease (MPS IV). *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:438-442.
45. Geiger R, Strasak A, Treml 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.
46. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):339-355. doi:10.1007/s10545-013-9586-2.
47. Palandurkar K, Thakur S, Agrawal U, Goyal MM, Basak A. The diagnosis of Morquio disease correlating the clinical, radiological and biochemical findings: a case series. *J Clin Diagn Res.* 2011;5(8):1641-1645.
48. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011;50 (suppl 5):v41-v48.
49. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;181(2):677-683.
50. Bartz H-J, Wiesner L, Wappler F. Anaesthetic management of patients with mucopolysaccharidosis IV presenting for major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(6):679-683.
51. 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.
52. 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;3(2):119-127. doi:10.3233/PRM-2010-0114.

関連情報

1. 承認番号

22600AMX01393000

2. 承認年月

2014年12月

3. 薬価基準収載年月

2015年2月

4. 販売開始年月

2015年4月

5. 承認条件

- ・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。

6. 保険給付上の注意

ムコ多糖症IVA型は、特定疾患治療対象疾患(ライソゾーム等)及び小児慢性特定疾患(先天性代謝異常)に指定されている。

7. 再審査期間

10年間(満了年月：2024年12月)

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

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/>

製造販売業者等

製造販売元

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号

製造元

BioMarin Pharmaceutical Inc. 米国

VIMIZIM®

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
VM-005C
APAC-VIM-00021