日本標準商品分類番号	873959

総合製品情報概要

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅱ型治療剤　薬価基準収載

elaprase® (idursulfase)

エラプレース®

点滴静注液 6mg

イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

1. 警告

1.1 本剤の投与によりinfusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.、8.1、8.2、11.1.1 参照]

1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[7.、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、8.2、11.1.1 参照]

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

■開発の経緯 …… 3
■エラプレース®点滴静注液6mgの特徴 …… 4
■製品情報(ドラッグインフォメーション)
■警告・禁忌 …… 5
■組成・性状 …… 5
■効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 6
■用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 6
■重要な基本的注意 …… 7
■特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
■副作用 …… 8
■適用上の注意 …… 9
■その他の注意 …… 9
■臨床成績
■第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(海外データ) …… 10
■Hunter Outcome Survey(HOS)(海外データ) …… 18
■長期使用に関する特定使用成績調査(PMS) …… 19
■薬物動態
■血中濃度 …… 26
■分布〈参考〉 …… 28
■薬効薬理
■作用機序 …… 28
■非臨床試験 …… 29
■安全性薬理試験及び毒性試験
■安全性薬理試験(サル) …… 32
■毒性試験(ラット、サル) …… 32
■有効成分に関する理化学的知見 …… 33
■製剤学的事項
■製剤の安定性 …… 34
■取扱い上の注意 …… 34
■包装 …… 34
■関連情報 …… 35
■主要文献 …… 35
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所 …… 35

開発の経緯

エラプレース[一般名：イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)]は、米国Trans Karyotic herapies, Inc.(現Shire Human Genetic Therapies, Inc.)によりムコ多糖症Ⅱ型に対する治療薬として開発された、ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)をヒト細胞により遺伝子組換え技術を応用して生産したイデュルスルファーゼ製剤である。

2003年9月に米国において大規模な臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験)が実施され、その有効性と安全性が確認されたため、2006年7月24日に米国食品医薬品局(FDA)で、また2007年1月8日には欧州医薬品庁(EMEA)でそれぞれ承認された。

本邦においては、2006年12月に希少疾病用医薬品に指定され、患者数が非常に少ないこと、またムコ多糖症Ⅱ型は生命を脅かす疾患であり可及的速やかな保険適応が望まれることから、米国で実施された4例の日本人患者を含めた臨床試験データを基に製造販売承認申請を行い、2007年10月に承認を取得した。

1917年	HunterによりHunter症候群(ムコ多糖症Ⅱ型)を報告
1952年	ムコ多糖の単離・同定
1990年	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)の遺伝子配列の決定
2001年	ヒト細胞株からイデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)の精製に成功
2003年 9月	米国で大規模な臨床試験が実施され、有効性と安全性が確認
2006年 7月	米国食品医薬品局(FDA)にて承認・米国で発売
2006年12月	日本で希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)に指定
2007年 1月	欧州医薬品庁(EMEA)にて承認・EUで発売
	日本における承認申請
2007年10月	日本で製造販売承認を取得・同月発売

エラプレース®点滴静注液6mgの特徴

1 エラプレースは、ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)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Ⅱ型に対する酵素補充療法製剤である。

2 エラプレースは週1回1～3時間の点滴静注により、欠損しているI2Sを補充し、ライソゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカン(GAG)を分解する。(P.15、28)

3 ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、エラプレース毎週投与群ではプラセボ群と比較して尿中GAG濃度の有意な低下、肝臓、脾臓の臓器肥大及び歩行機能の有意な改善が認められた。また、エラプレース毎週投与群の肺機能(%FVC)のベースラインからの増加量は3.45%であったが、プラセボ群と比較して統計学的な有意差はみられなかった。(P.10～15)

4 ムコ多糖症Ⅱ型患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、抗イデュルスルファーゼIgG抗体陽性例は、エラプレース毎週投与群で32例中15例(46.9%)、隔週投与群※で32例中15例(46.9%)に認められた。抗体の有無別にinfusion reactionの発現例数をみると、IgG抗体陽性例ではエラプレース毎週投与群で15例中14例(93.3%)、隔週投与群で15例中11例(73.3%)、IgG抗体陰性例ではエラプレース毎週投与群で17例中8例(47.1%)、隔週投与群で17例中11例(64.7%)であった。なお、抗体産生の有無に関わらず、有害事象、infusion reaction発現は経時的に低下した。また、抗体陽性例のうち、5例に中和抗体の産生が認められた。(P.17)

※承認外用法・用量

5 重大な副作用として、重度のinfusion reaction(本剤投与中又は本剤投与開始24時間以内に発現する本剤投与と関連する反応):アナフィラキシー(呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等)を起こすことが報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。特に重度及び難治性のアナフィラキシーが発現した患者では、初回発現24時間以降にも、アナフィラキシーが発現する可能性があるので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。
主な副作用(5%以上)として、頭痛、浮動性めまい、振戦、流涙増加、高血圧、潮紅、低血圧、咳嗽、頻呼吸、喘鳴音、腹痛、悪心、下痢、舌腫脹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑、発熱、末梢性浮腫が報告されている。

安全性情報につきましては、最新の電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果(P.16～17)をご参照ください。

6.用法及び用量
通常、イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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

警告・禁忌

1. 警告

1.1 本剤の投与によりinfusion reactionのうち重篤なアナフィラキシー、ショックが発現する可能性があるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.、8.1、8.2、11.1.1 参照]

1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[7.、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、8.2、11.1.1 参照]

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成(1バイアル(3mL)中)

成分		1バイアル中の含量
有効成分	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)[注]	6.0mg
添加剤	塩化ナトリウム	24.0mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	6.75mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	2.97mg
	ポリソルベート20	0.66mg

注)ヒト培養細胞により産生。本剤はセルバンク調製時にウシ胎児血清及びウシ血清を、製造工程でウシ血清を使用している。また、本剤の製造工程の一部であるアフィニティーカラムクロマトグラフィー工程で、大腸菌により産生した遺伝子組換えたん白質を固相化した樹脂を用いているが、この原材料の製造工程で、大腸菌の培養培地成分として、ウシ組織(脂肪細胞、骨髄、結合組織、心臓及び骨格筋)由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

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

製品情報（ドラッグインフォメーション）

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

ムコ多糖症Ⅱ型

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。下の表を参考に1～3時間かけて投与すること。なお、本剤の投与開始初期の時点では、投与速度は、患者の忍容性を十分確認しながら段階的に上げ、投与することが望ましい。Infusion reactionが発現するおそれがあるため、一部の患者には長時間かけて点滴静注する必要があるが、その場合は8時間を超えないようにする。[1.1、1.2、8.2、11.1.1 参照]

3時間投与の例

投与速度	投与時間	備考
8mL/時	15分間	バイタルサインを測定し、安定していれば次の段階の速度まで上げる。
16mL/時	15分間	
24mL/時	15分間	
32mL/時	15分間	
40mL/時	2時間	投与終了までこの速度で投与する。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与により、infusion reaction(頭痛、発熱、発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、高血圧等)が発現することがある。Infusion reactionが現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。また、次回投与以降は、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。[1.1、2.、7.、9.1.1、11.1.1 参照]

8.3 IgG抗体産生が予測されるため、定期的にイデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[8.1、8.2 参照]

9.1.2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者

患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。急性呼吸器疾患のある患者のうち、発熱がみられる患者では、投与日を遅らせることを考慮すること。Infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性がある。[1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)において胎児へ移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

5歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

副作用

11. 副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度のinfusion reaction（本剤投与中又は本剤投与開始24時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸窮迫、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発作等）を起こすことがある。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。特に重度及び難治性のアナフィラキシーが発現した患者では、初回発現24時間以降にも、アナフィラキシーが発現する可能性があるので、観察期間を延長し、適切な薬剤治療を行うこと。[1.1、1.2、2.、7.、8.1、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系		貧血、リンパ節炎、血小板減少症	
精神系		不安	
神経系	頭痛、浮動性めまい、振戦	意識レベルの低下、知覚過敏	
眼	流涙増加	アレルギー性結膜炎、霧視	
耳および迷路		回転性眩暈	
心臓		不整脈、チアノーゼ、動悸	
血管	高血圧、潮紅、低血圧		
呼吸器、胸郭および縦隔	咳嗽、頻呼吸、喘鳴音	呼吸困難、鼻閉、気管支痙攣、咽頭炎、肺塞栓症、鼻漏	
胃腸	腹痛、悪心、下痢、舌腫脹	上腹部痛、胃腸炎、軟便	
皮膚および皮下組織	発疹、そう痒症、蕁麻疹、そう痒性皮疹、紅斑	斑状皮疹、湿疹、顔面浮腫	
筋骨格系および結合組織		関節痛、筋痛、筋痙攣、頚部痛、背部痛、骨痛	
腎および尿路		遺尿、夜間頻尿	
全身障害および投与局所	発熱、末梢性浮腫	悪寒、倦怠感、冷感、局所の炎症、注射部位関節腫脹、疼痛、異物感	注射部位腫脹
臨床検査		血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数減少、心拍数増加	

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法



以下の通り調製すること。

(1)患者の体重に基づいて0.5mg/kgの用量で本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。

(2)調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。本剤は無色澄明、又はわずかに乳白色の溶液である。変色の見られるものまたは異物が混入しているものは使用しないこと。本剤の急激な振盪は避けること。

(3)(1)で算出した必要数量のバイアルから、本剤の投与量を取る。

(4)本剤の全投与量を日局生理食塩液100mLで希釈する。日局生理食塩液の輸液バッグに本剤を添加し、静かに混和する。急激な振盪は避けること。

(5)必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は、施設の手順に従って廃棄すること。

14.1.2 本剤は保存剤を使用していないので、希釈液は速やかに使用すること。遅くとも希釈後8時間以内に投与を完了することとし、やむをえず保管する場合には2～8℃で24時間以内とすること。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.1.5 本剤は0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ムコ多糖症Ⅱ型はX連鎖劣性遺伝疾患であるが、稀に女性患者の報告がある。臨床試験に女性患者の参加はなく、女性における本剤の安全性は確立していない。

＊2022年7月改訂(第2版)電子添文に基づき作成

臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はP.5～9をご参照ください。

第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（国際共同試験、検証試験）[1,2]（海外データ）[承認時評価資料]

試験デザイン

目　　的：ムコ多糖症Ⅱ型の治療におけるエラプレース0.5mg/kg毎週投与の有効性を明らかにし、安全性及び忍容性を評価する。

対　　象：ムコ多糖症Ⅱ型と確定診断された日本人患者４例を含む男性患者96例
（平均年齢13.6歳：5.0～30.9歳）

試験方法：第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照二重盲検比較臨床試験

方　　法：患者をベースラインの年齢及び重症度スコアによって層別化し、エラプレース毎週投与群（n=32）、エラプレース隔週※投与群（n=32）、プラセボ投与群（n=32）の３群に1:1:1の比で無作為に割り付け、エラプレースは体重1kgあたり0.5mgを毎週または隔週※で点滴静注し、53週間投与した。
※承認外用法・用量

評価項目：<主要評価項目>
1. 6分間歩行試験（6MWT）及びFVCの予測値に対する百分率（%FVC）のベースラインから53週目までにみられた変化量を順位付けし、順位を合計した2成分合成スコア[検証的な解析項目]

<副次的評価項目>
1. 6分間歩行試験（6MWT）[18、36、53週]
2. 努力性肺活量（FVC）：%FVC及びFVC絶対容積[18、36、53週]
3. 受動関節可動域（JROM）[18、36、53週]
4. 腹部磁気共鳴画像法（MRI）によって測定した肝臓及び脾臓容積[18、36、53週]
5. 尿中グリコサミノグリカン（GAG）濃度と変化量[18、36、53週]
6. 心エコーによって測定した左室心筋重量（LVM）[18、36、53週]

<安全性評価項目>
①infusion reactionを含む有害事象　②バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温及び酸素飽和度など）　③理学的検査　④併用薬　⑤心電図　⑥臨床検査（血液生化学、血液学及び尿検査）　⑦抗体産生

解析計画：有効性の解析では、すべての群間比較に有意水準5%の両側検定を使用した。主要評価項目の主たる群間比較（毎週投与群 vs. プラセボ群）に基づきエラプレースの有効性を判定した。隔週※投与群とプラセボ群の比較、毎週群と隔週※群の比較及び全エラプレース投与例とプラセボ群の比較は補足的な比較とした。
主要、副次及び探索的評価項目で実施した投与群間の比較には、順位に基づくパラメトリック共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした。投与群間差はANCOVAモデルによる調整平均値（最小二乗平均）及び対応する95%信頼区間（CI）に基づいて求めた。パラメトリックANCOVAモデルの仮定条件からの逸脱がみられる場合は、順位に基づくノンパラメトリック法（Wilcoxon検定）を用いることとした。主要評価項目における欠損値はLast Rank Carried Forward（LRCF）、副次評価項目における欠損値はLast Observation Carried Forward（LOCF）で補完した。

利益相反：米国Shire Human Genetic Therapies, Inc., は本研究の企画に参加し、財政的支援を提供した。著者には同社社員３名が含まれる。

1）Muenzer J, et al., : Genet Med. 8 (8) : 465-473, 2006
2）社内資料 承認時評価資料（ムコ多糖症Ⅱ型患者における第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験）

患者背景：

ベースラインの患者背景		エラプレース毎週投与群	エラプレース隔週※投与群	プラセボ投与群
n		32	32	32
年齢：平均値±SE（範囲）		15.1±1.11歳（6.3～26.0）歳	14.4±1.2歳（5.4～30.9）歳	13.1±1.22歳（5.0～29.0）歳
身長：平均値±SE（cm）		128.5±2.6	128.0±2.6	124.2±2.3
体重：平均値±SE（kg）		37.8±2.3	36.7±2.3	33.6±2.3
性別（n）　男性／女性		32/0	32/0	32/0
疾患重症度スコア n（%）	スコア2 スコア3 スコア4 スコア5 スコア6	2（ 6.3） 7（21.9） 10（31.3） 10（31.3） 3（ 9.4）	2（ 6.3） 6（18.8） 11（34.4） 9（28.1） 4（12.5）	0 7（21.9） 14（43.8） 9（28.1） 2（ 6.3）

※承認外用法・用量

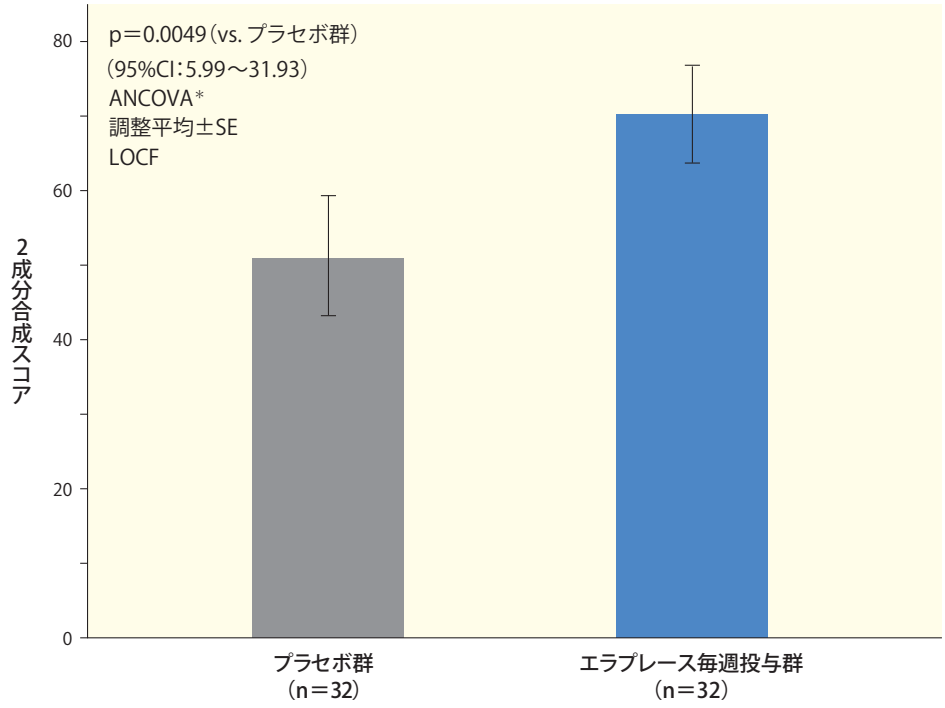
［主要評価項目］

2成分合成スコアの投与群間比較 検証的な解析結果

（6分間歩行距離及び%FVCのベースラインから53週目までの変化量の順位和の群間比較）

投与53週目における、エラプレース毎週投与群の2成分合成スコア（69.81±7.03）はプラセボ群（50.86±8.07）に対して有意に増加した（p=0.0049、ANCOVA）（検証的な解析結果）。
この結果により、ムコ多糖症Ⅱ型におけるエラプレース0.5mg/kg毎週投与群が予め定めた有効性の基準を満たすことが示された。

投与53週目における2成分合成スコアの群間比較（ITT集団）



*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

6. 用法及び用量
通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

臨床成績

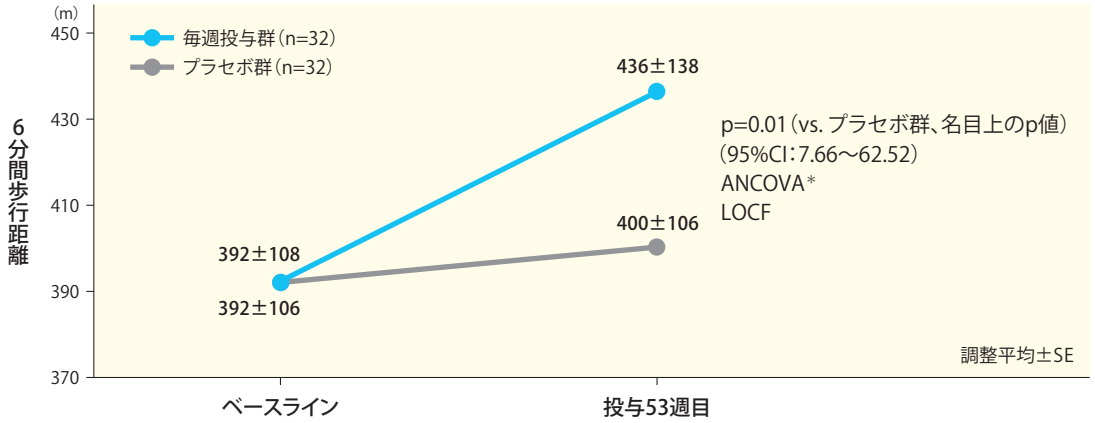
[副次的評価項目]

6分間歩行試験[1,2)]

<投与53週目の評価>

エラプレース毎週投与群の6分間歩行距離は、プラセボ群と比較して歩行距離が35m増加し、歩行距離の有意な改善が認められた(p=0.01、ANCOVA、名目上のp値)。

6分間歩行試験のプラセボ群との比較(ITT集団)[2)]

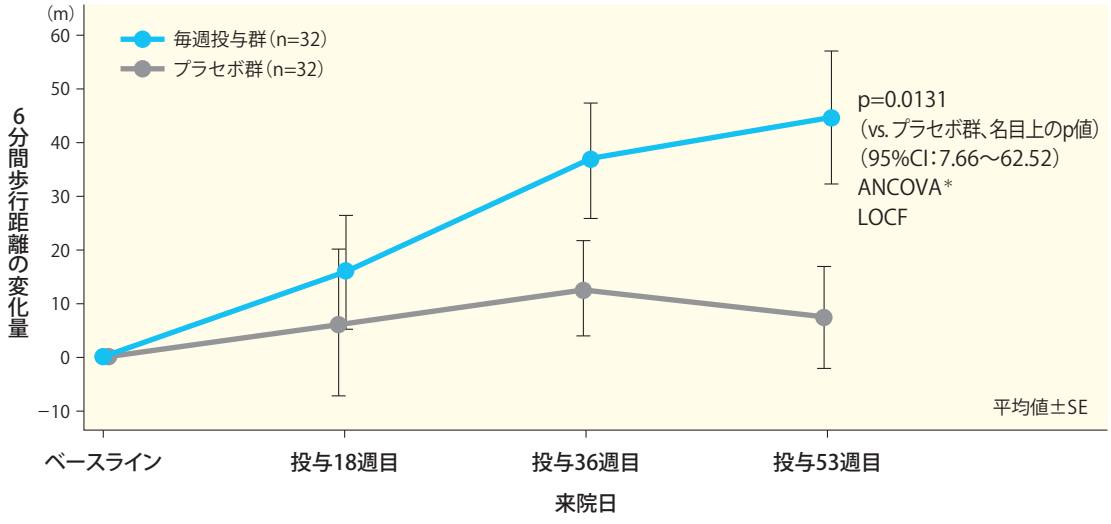


*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

<ベースラインから投与53週目までの推移>

エラプレース毎週投与群とプラセボ群とのベースラインから53週目までの6分間歩行距離の変化量の群間差は35.09mであり、有意な差が認められた(p=0.0131、ANCOVA、名目上のp値)。

6分間歩行距離のベースラインからの変化量(ITT集団)[1)]

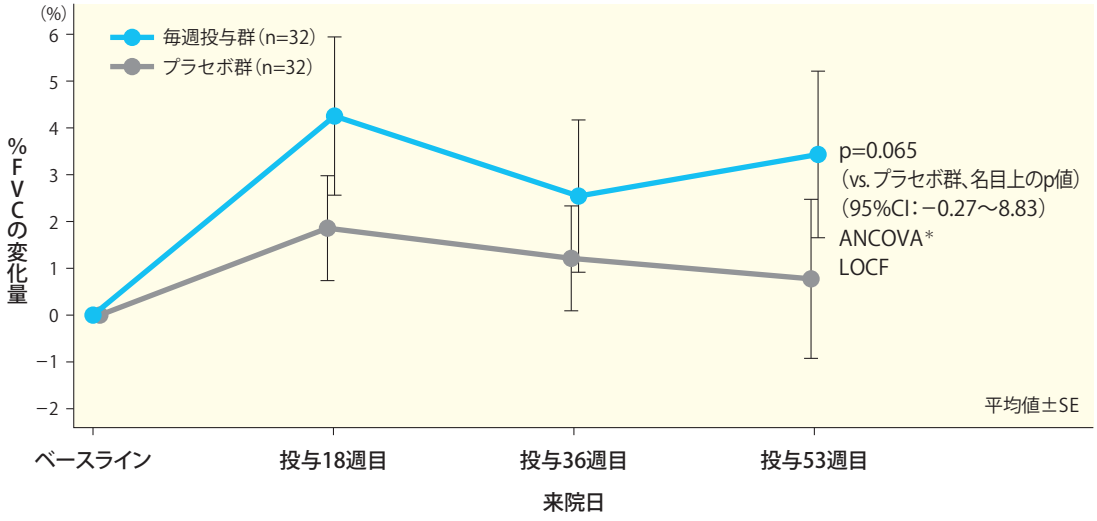


*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

FVCの予測値に対する百分率(%FVC)の推移[1,2)]

エラプレース毎週投与群の%FVCの変化量は投与53週目では、ベースラインからの増加量は3.45%であったが、プラセボ群と比較して統計学的な有意差はみられなかった(p=0.065、ANCOVA、名目上のp値)。

%FVCのベースラインからの変化量(ITT集団)

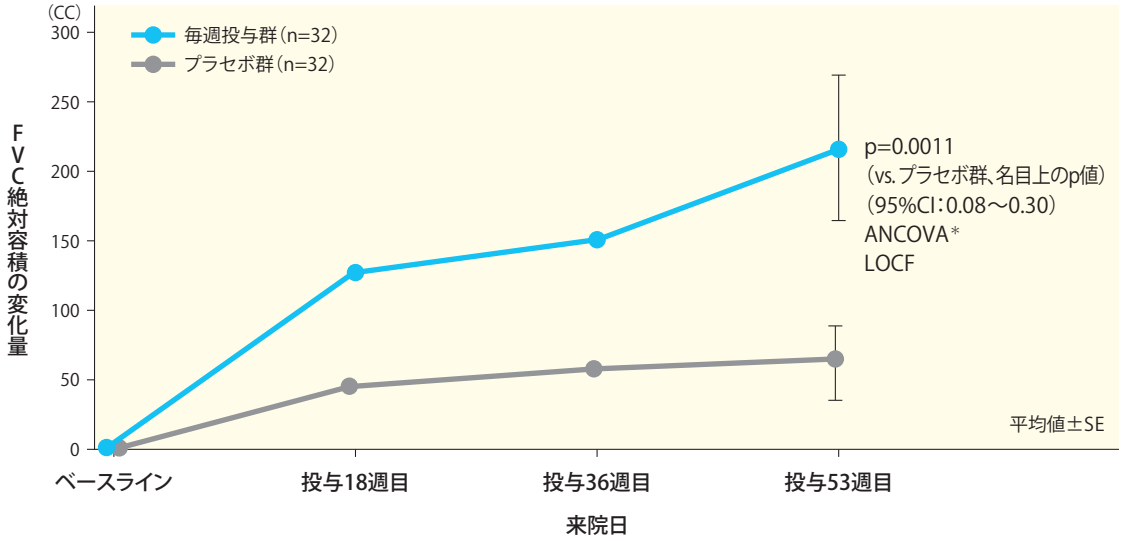


*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

FVC絶対容積[1,2)]

エラプレース毎週投与群のFVC絶対容積の53週目におけるベースラインからの増加量は220cc(16%)であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた(p=0.0011、ANCOVA、名目上のp値)。

FVC絶対容積のベースラインからの変化量(ITT集団)



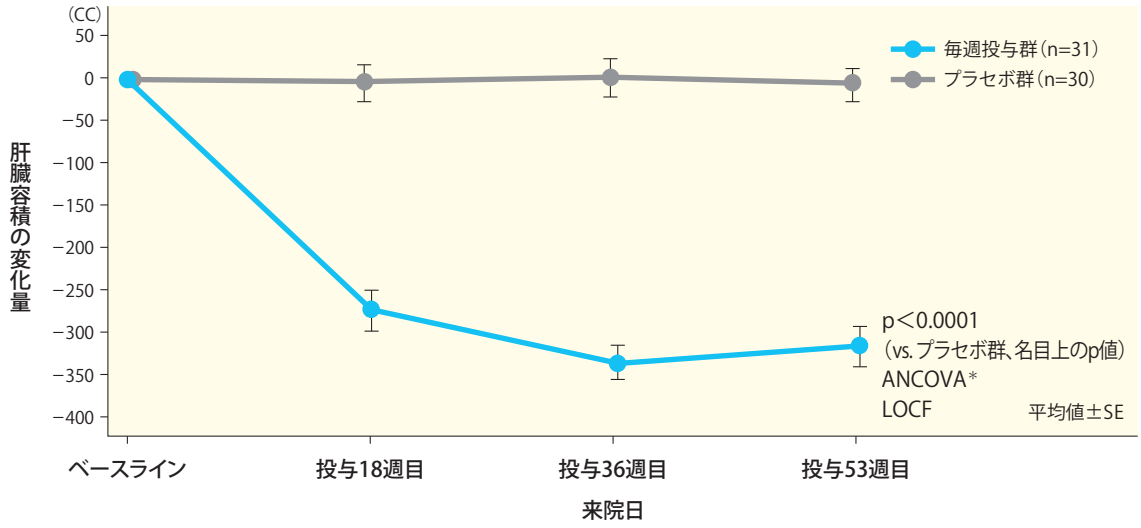
*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

臨床成績

肝臓容積の変化量の推移[2)]

エラプレース毎週投与群の投与53週目のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた(p<0.0001、ANCOVA、名目上のp値)。

肝臓容積のベースラインからの変化量(ITT集団)

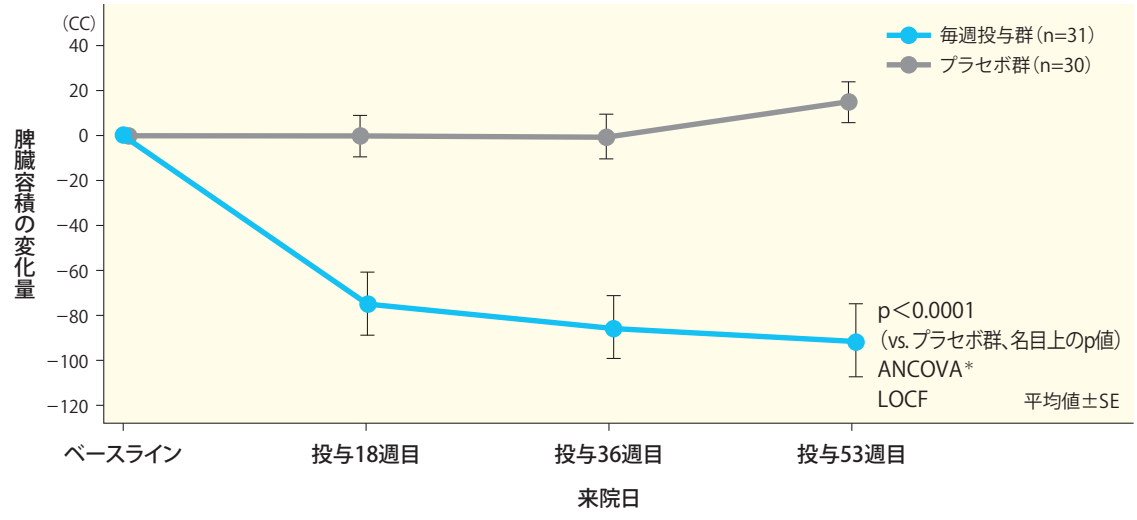


*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

脾臓容積の変化量の推移[2)]

エラプレース毎週投与群の投与53週目におけるベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、有意な減少が認められた(p<0.0001、ANCOVA、名目上のp値)。

脾臓容積のベースラインからの変化量(ITT集団)



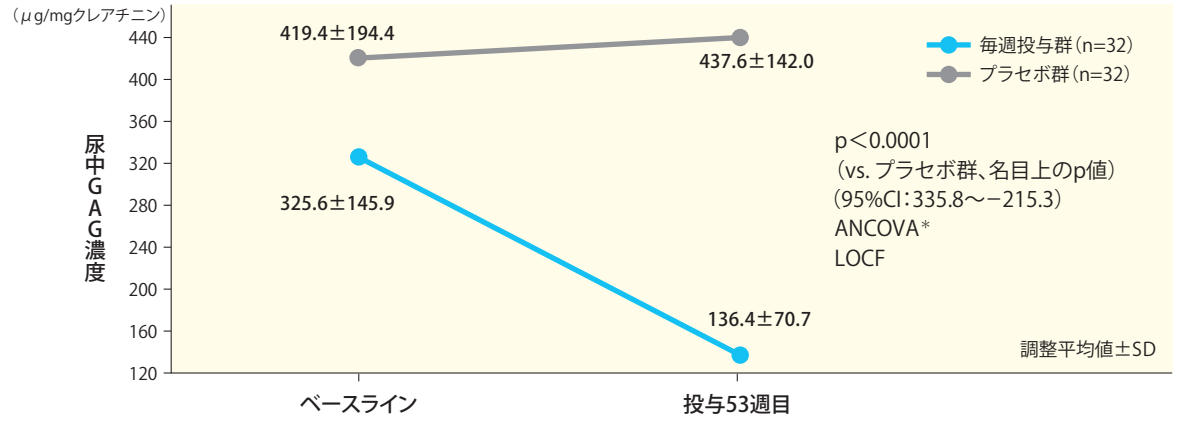
*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

尿中GAG濃度[1,2)]

<投与53週目の評価>

エラプレース投与53週目の尿中GAG濃度の変化量をプラセボ群と比較したところ、エラプレース毎週投与群は尿中GAG濃度を有意に減少させた(p<0.0001、ANCOVA、名目上のp値)。

尿中GAG濃度のプラセボ群との比較(ITT集団)

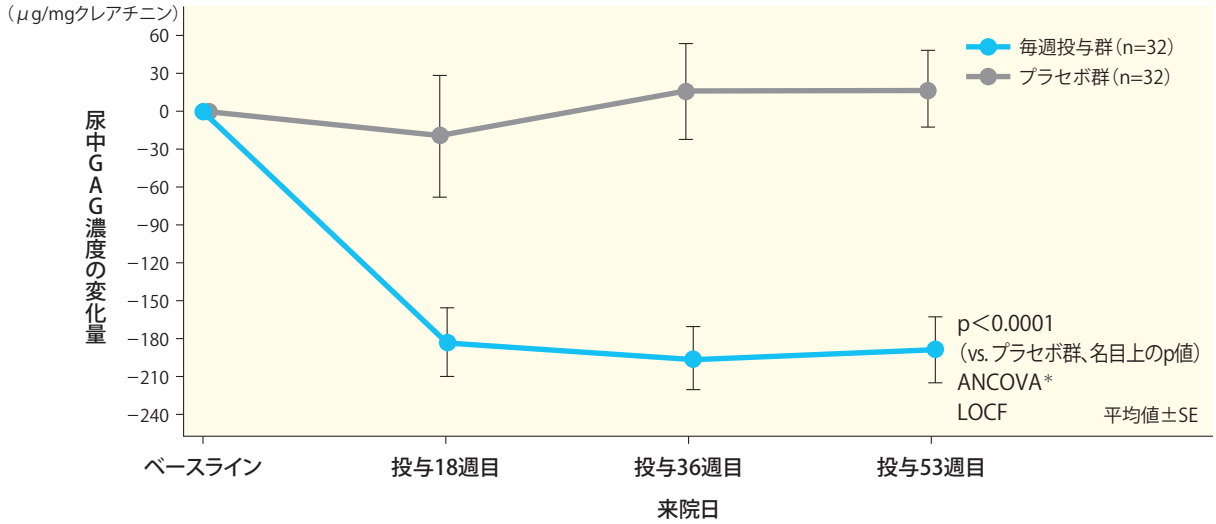


*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

<ベースラインから投与53週目までの推移>

投与53週目におけるエラプレース毎週投与群の尿中GAG濃度の変化量は、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた(p<0.0001、ANCOVA、名目上のp値)。

尿中GAG濃度のベースラインからの変化量(ITT集団)



*投与群及び地域を因子、ベースライン時の患者年齢及び疾患重症度スコアを共変量とした

臨床成績

安全性

<副作用>

エラプレース毎週投与群で32例中23例(72%)、隔週投与群※で32例中24例(75%)、プラセボ群で32例中23例(72%)に副作用が認められた。主な副作用は、エラプレース毎週投与群で頭痛9例(28%)、発熱、そう痒症各7例(22%)、高血圧6例(19%)、蕁麻疹、発疹各5例(16%)、隔週投与群※で発熱7例(22%)、発疹、頭痛各6例(19%)、潮紅5例(16%)、蕁麻疹、そう痒症、高血圧、疲労、腹痛各4例(13%)、プラセボ群で発熱、頭痛各8例(25%)、発疹、高血圧各6例(19%)、低血圧、そう痒症、潮紅、悪心各3例(9%)であった。重篤な副作用は、エラプレース毎週投与群で2例(チアノーゼ、肺塞栓症各1例)、プラセボ群で1例(発疹)に認められた。本試験中に2例が死亡し、内訳はエラプレース毎週投与群で人工呼吸を必要とした呼吸不全1例、プラセボ群で肺炎1例であったが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。これらの死亡例を除いて、投与中止に至った症例は報告されなかった。

※承認外用法・用量

副作用発現状況(安全性評価対象集団)

※承認外用法・用量

	0.5mg/kg 毎週投与群	0.5mg/kg 隔週投与群※	プラセボ群
安全性評価対象症例	32例	32例	32例
副作用発現症例(臨床検査値の異常を含む)(発現率)	23例(71.9%)	24例(75.0%)	23例(71.9%)

器官別大分類 副作用名	0.5mg/kg 毎週投与群	0.5mg/kg 隔週投与群※	プラセボ群
	例数(%)		
血液及びリンパ系障害	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)
貧血	1(3.1)	0	0
白血球減少症	0	1(3.1)	0
リンパ節炎	1(3.1)	0	0
血小板減少症	1(3.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	1(3.1)
脾腫	0	0	1(3.1)
精神障害	1(3.1)	2(6.3)	0
不安	1(3.1)	0	0
うつ病	0	1(3.1)	0
抑うつ気分	0	1(3.1)	0
神経系障害	11(34.4)	7(21.9)	10(31.3)
頭痛	9(28.1)	6(18.8)	8(25.0)
浮動性めまい	2(6.3)	1(3.1)	2(6.3)
傾眠	0	1(3.1)	1(3.1)
振戦	2(6.3)	0	0
意識レベルの低下	1(3.1)	0	0
知覚過敏	1(3.1)	0	0
錯感覚	0	0	1(3.1)
眼障害	4(12.5)	1(3.1)	2(6.3)
眼痛	0	1(3.1)	1(3.1)
霧視	1(3.1)	0	0
流涙増加	2(6.3)	0	0
アレルギー性結膜炎	1(3.1)	0	0
眼刺激	0	0	1(3.1)
耳及び迷路障害	1(3.1)	0	0
回転性眩暈	1(3.1)	0	0
心臓障害	2(6.3)	3(9.4)	3(9.4)
頻脈	0	3(9.4)	2(6.3)
不整脈	1(3.1)	0	0
チアノーゼ	1(3.1)	0	0
動悸	1(3.1)	0	0
徐脈	0	0	1(3.1)
血管障害	9(28.1)	11(34.4)	10(31.3)
高血圧	6(18.8)	4(12.5)	6(18.8)
潮紅	3(9.4)	5(15.6)	3(9.4)

器官別大分類 副作用名	0.5mg/kg 毎週投与群	0.5mg/kg 隔週投与群※	プラセボ群
	例数(%)		
低血圧	2(6.3)	2(6.3)	3(9.4)
ほてり	0	1(3.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7(21.9)	3(9.4)	4(12.5)
咳嗽	3(9.4)	1(3.1)	1(3.1)
鼻閉	1(3.1)	1(3.1)	0
咽頭炎	1(3.1)	0	0
鼻漏	1(3.1)	0	0
呼吸困難	1(3.1)	0	1(3.1)
喘鳴音	2(6.3)	1(3.1)	0
気管支痙攣	1(3.1)	0	0
頻呼吸	2(6.3)	0	1(3.1)
肺塞栓症	1(3.1)	0	0
低酸素症	0	0	1(3.1)
咽喉刺激感	0	0	1(3.1)
胃腸障害	8(25.0)	9(28.1)	7(21.9)
嘔吐	0	2(6.3)	1(3.1)
腹痛	2(6.3)	4(12.5)	2(6.3)
下痢	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)
悪心	3(9.4)	2(6.3)	3(9.4)
上腹部痛	1(3.1)	0	0
胃腸炎	1(3.1)	0	0
腹部不快感	0	1(3.1)	0
軟便	1(3.1)	0	0
舌腫脹	2(6.3)	0	0
胃不快感	0	1(3.1)	0
肝胆道系障害	0	0	1(3.1)
肝腫大	0	0	1(3.1)
皮膚及び皮下組織障害	11(34.4)	10(31.3)	9(28.1)
発疹	5(15.6)	6(18.8)	6(18.8)
そう痒症	7(21.9)	4(12.5)	3(9.4)
そう痒性皮疹	3(9.4)	3(9.4)	0
蕁麻疹	5(15.6)	4(12.5)	0
紅斑	2(6.3)	1(3.1)	0
斑状皮疹	1(3.1)	0	1(3.1)
湿疹	1(3.1)	0	0
顔面浮腫	1(3.1)	0	0

(つづく→)

	0.5mg/kg 毎週投与群	0.5mg/kg 隔週投与群※	プラセボ群
器官別大分類 副作用名	例数(%)		
全身性蕁麻疹	0	1(3.1)	0
脱毛症	0	0	1(3.1)
全身性そう痒症	0	0	1(3.1)
筋骨格系及び結合組織障害	4(12.5)	4(12.5)	2(6.3)
関節痛	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)
四肢痛	0	1(3.1)	0
背部痛	1(3.1)	0	0
筋痛	1(3.1)	2(6.3)	0
頚部痛	1(3.1)	1(3.1)	0
筋痙攣	1(3.1)	1(3.1)	0
骨痛	1(3.1)	0	0
末梢腫脹	0	0	1(3.1)
腎及び尿路障害	1(3.1)	0	0
遺尿	1(3.1)	0	0
夜間頻尿	1(3.1)	0	0
全身障害及び投与局所様態	11(34.4)	12(37.5)	10(31.3)
発熱	7(21.9)	7(21.9)	8(25.0)
疲労	0	4(12.5)	0
倦怠感	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)
悪寒	1(3.1)	3(9.4)	0
疼痛	1(3.1)	0	0
局所の炎症	1(3.1)	0	0

	0.5mg/kg 毎週投与群	0.5mg/kg 隔週投与群※	プラセボ群
器官別大分類 副作用名	例数(%)		
末梢性浮腫	2(6.3)	0	0
注射部位挫傷	0	1(3.1)	0
異物感	1(3.1)	0	0
冷感	1(3.1)	0	0
注射部位関節腫脹	1(3.1)	0	0
注入部位疼痛	0	0	1(3.1)
注射部位出血	0	0	1(3.1)
膨満感	0	0	1(3.1)
臨床検査	4(12.5)	6(18.8)	4(12.5)
血中AL-P増加	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)
血中LDH増加	1(3.1)	2(6.3)	0
心電図異常	0	1(3.1)	0
ヘモグロビン減少	1(3.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1(3.1)	0	0
血中尿酸増加	1(3.1)	0	0
血中CK増加	0	1(3.1)	0
血圧上昇	0	1(3.1)	0
心拍数減少	1(3.1)	0	0
心拍数増加	1(3.1)	0	0
ALT増加	0	0	2(6.3)
AST増加	0	0	1(3.1)
体重増加	0	0	1(3.1)

※承認外用法・用量

注：(%)は例数に対する割合。同一症例で同じ器官別大分類又は基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は、その器官別大分類又は基本語において1例と集計した
注：各器官別大分類における例数は、その分類内で少なくとも1回以上の有害事象を発現した被験者例数
注：被験者例数の割合は、各投与群集団の総数に基づく

Infusion reaction

Infusion reaction(治験薬投与開始から24時間以内に発現した副作用)は、エラプレース毎週投与群で32例中22例(68.8%)、隔週投与群※で32例中22例(68.8%)、プラセボ群で32例中21例(65.6%)に発現した。

主なinfusion reactionは、エラプレース毎週投与群で頭痛9例(28.1%)、発熱7例(21.9%)、そう痒症7例(21.9%)、高血圧6例(18.8%)、蕁麻疹5例(15.6%)、発疹5例(15.6%)、隔週投与群で発熱7例(21.9%)、発疹6例(18.8%)、頭痛6例(18.8%)、潮紅5例(15.6%)、プラセボ群で発熱8例(25.0%)、頭痛7例(21.9%)、発疹、高血圧各6例(18.8%)であった。

※承認外用法・用量

抗体産生

抗イデュルスルファーゼIgG抗体陽性例は、エラプレース毎週投与群で32例中15例(46.9%)、隔週投与群※で32例中15例(46.9%)に認められた。抗体の有無別にinfusion reactionの発現例数をみると、IgG抗体陽性例ではエラプレース毎週投与群で15例中14例(93.3%)、隔週投与群で15例中11例(73.3%)、IgG抗体陰性例ではエラプレース毎週投与群で17例中8例(47.1%)、隔週投与群で17例中11例(64.7%)であった。なお、抗体産生の有無に関わらず、有害事象、infusion reaction発現は経時的に低下した。また、抗体陽性例のうち、5例に中和抗体の産生が認められた。

※承認外用法・用量

6. 用法及び用量
通常、イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

臨床成績

Hunter Outcome Survey(HOS)[3](海外データ)

試験デザイン

目　　的：ムコ多糖症Ⅱ型患者におけるエラプレース治療による生存率を未治療患者と比較する。

対　　象：Hunter Outcome Survey(HOS)に登録された男性のムコ多糖症Ⅱ型患者1,034例

方　　法：対象患者をエラプレース治療の有無別に2群に分け、前向きに追跡調査した。

評価項目：エラプレース治療の有無別の生存率、死因など

解析計画：エラプレース治療群と未治療群における生存率の検討にはKaplan-Meier法を用いた。各群の追跡期間(誕生から記録の残る最終受診日までの期間)の中央値も推算した(本調査への登録のタイミングについては特に問わない)。

リミテーション：データはすべて日常の臨床評価中に収集されたため、フォローアップ頻度、検査内容及び収集データの標準化について施設間で差がみられた。

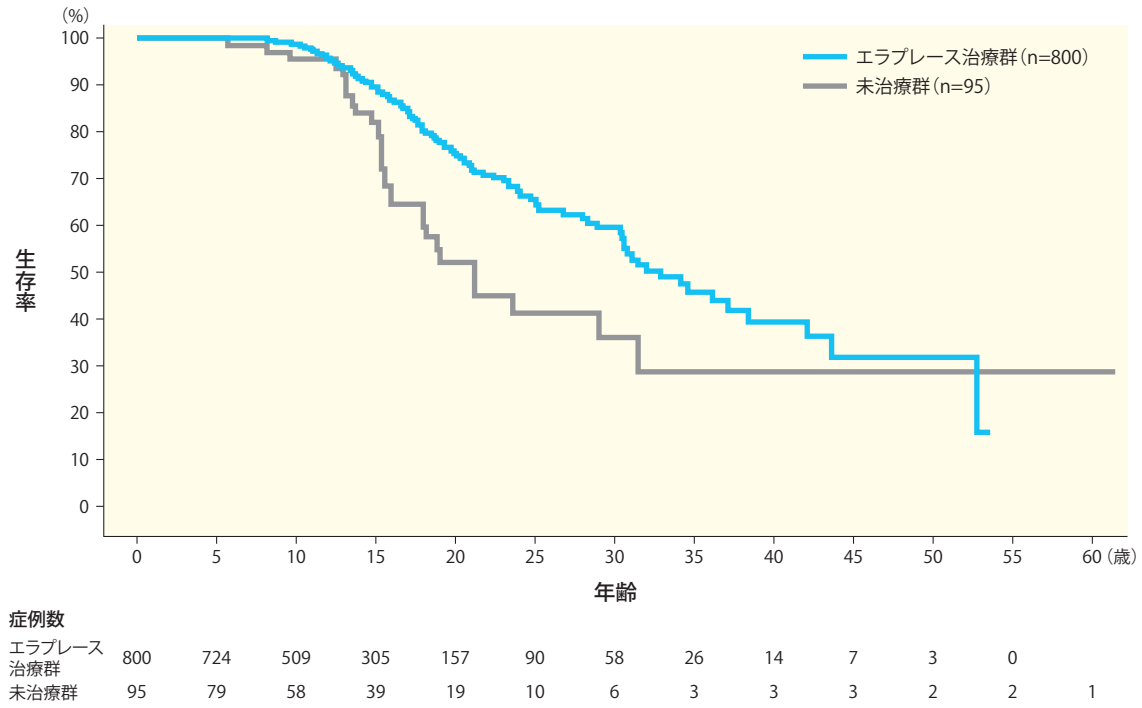
利益相反：著者には、過去に仏サノフィ社が顧問料、研究費、共同研究費等を支払った者が含まれる。

3)Burton BK. et al., : J Inherit Metab Dis. 40 (6) : 867-874, 2017

エラプレース治療の有無別の生存率

本調査における生存年齢中央値[95%CI]はエラプレース治療群で33.0歳[30.4, 38.4]、未治療群で21.1歳[16.1, 31.5]であった。

エラプレース治療の有無別の生存率(Kaplan-Meier曲線)



症例数													
エラプレース治療群	800	724	509	305	157	90	58	26	14	7	3	0	
未治療群	95	79	58	39	19	10	6	3	3	3	2	2	1

安全性

追跡調査中に、エラプレース治療群(n＝800)で124例、未治療群(n＝95)で28例の死亡が認められ、主な死因は、エラプレース治療群では、呼吸不全43例、心停止16例、肺炎11例であり、未治療群では、それぞれ10例、3例、3例であった。

長期使用に関する特定使用成績調査(PMS) [4)]

試験デザイン

目　　的：長期使用に関するPMSとして本邦のムコ多糖症Ⅱ型治療におけるエラプレース0.5mg/kg毎週投与の長期の安全性と有効性を確認する。

対　　象：ムコ多糖症Ⅱ型と診断され、2007年10月～2015年10月にエラプレース0.5mg/kgを週1回投与し、登録された患者の全例(172例)中、公表が承諾された145例

方　　法：エラプレース0.5mg/kgを週に1回、静脈内に点滴投与した。観察期間は初回投与後8年間とした。

調 査 項 目：<安全性調査項目>
有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、投与中止、死亡、全症例及び病型別(重症型又は軽症型)の生存率、免疫学的検査データ(抗イデュルスルファーゼIgG抗体の有無と副作用発現の関連)

<有効性調査項目>
臨床的改善度※、尿中ウロン酸濃度、6分間歩行距離、呼吸機能〔1秒率(FEV_1/FVC)〕

解 析 計 画：安全性調査項目はχ^2検定及びFisherの直接確率検定を用いた。試験薬の投与開始から有害事象発現までの期間について治療歴の有無により、累積発現率及び95%信頼区間(CI)並びに百分率をKaplan-Meier法により評価した。有効性調査項目は対応のあるt検定とWilcoxonの順位和検定を用いた。統計学的有意性は$p<0.05$とし、両側検定を行った。最終評価時(344週)における臨床的改善度は年齢別(15歳未満・15歳以上)の評価も行った。また、最終評価時における尿中ウロン酸濃度、6分間歩行距離、1秒率(FEV_1/FVC)は病型別(重症型・軽症型)及び治療開始時年齢別(15歳未満・15歳以上)の評価も行った。

リミテーション：観察研究デザインであり、介入群及び対照群が設定されていない。エラプレース治療歴のある患者も対象に含まれていたため、全データがエラプレース治療開始時点から収集されたわけではなかった。有害事象の報告不足の可能性がある。

利 益 相 反：本研究はサノフィ株式会社の資金により行われた。本論文の著者はサノフィ株式会社の社員である。

※臨床的改善度は全身状態、肝脾腫、皮膚の状態(水分と弾力性)、関節の可動性(硬直)、呼吸器障害(閉塞、無呼吸、気道感染症の悪化、呼吸不全の悪化を含む)において、「著明改善」「改善」「軽度改善」であった患者の割合と定義した。

4) Ueda K. et al., : Expert Opin Drug Saf. 19 (7) : 891-901, 2020

臨床成績

[安全性調査項目]

安全性

<副作用>

本調査における副作用の発現率は48.3%(70例/145例、191件)であった。主な副作用は、蕁麻疹30例(20.7%)、発熱18例(12.4%)、発疹14例(9.7%)、喘鳴9例(6.2%)、紅斑8例(5.5%)であった。

副作用発現状況(本調査期間中に2件以上報告された副作用)

	安全性解析対象　N(%)		
	全症例	15歳未満	15歳以上
全症例	145	89	52
副作用発現例	70	48	20
副作用発現件数	191件	144件	43件
副作用発現率	48.3%	53.9%	38.5%
副作用名			
感染及び感染症	6(4.1)	5(5.6)	1(1.9)
気管支炎※	3(2.1)	3(3.4)	0(0.0)
血液・リンパ系障害	4(2.8)	3(3.4)	0(0.0)
免疫系障害	4(2.8)	4(4.5)	0(0.0)
アナフィラキシー反応	3(2.1)	3(3.4)	0(0.0)
代謝・栄養障害	3(2.1)	1(1.1)	2(3.8)
精神疾患	5(3.4)	5(5.6)	0(0.0)
不眠症※	2(1.4)	2(2.2)	0(0.0)
気分変調※	2(1.4)	2(2.2)	0(0.0)
神経系障害	11(7.6)	6(6.7)	4(7.7)
てんかん※	2(1.4)	1(1.1)	1(1.9)
頭痛	2(1.4)	1(1.1)	0(0.0)
振戦	3(2.1)	2(2.2)	1(1.9)
眼障害	5(3.4)	4(4.5)	1(1.9)
瞼の紅斑	2(1.4)	1(1.1)	1(1.9)
心臓障害	4(2.8)	1(1.1)	3(5.8)
血管障害	4(2.8)	3(3.4)	1(1.9)
潮紅	3(2.1)	2(2.2)	1(1.9)

	安全性解析対象　N(%)		
	全症例	15歳未満	15歳以上
副作用名			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18(12.4)	12(13.5)	5(9.6)
咳	4(2.8)	3(3.4)	1(1.9)
呼吸困難	3(2.1)	2(2.2)	1(1.9)
呼吸器障害	2(1.4)	1(1.1)	0(0.0)
喘鳴	9(6.2)	8(9.0)	1(1.9)
上気道炎※	2(1.4)	2(2.2)	0(0.0)
胃腸障害	4(2.8)	4(4.5)	0(0.0)
下痢	2(1.4)	2(2.2)	0(0.0)
皮膚及び皮下組織障害	39(26.9)	29(32.6)	9(17.3)
紅斑	8(5.5)	6(6.7)	2(3.8)
掻痒	4(2.8)	3(3.4)	1(1.9)
発疹	14(9.7)	10(11.2)	3(5.8)
蕁麻疹	30(20.7)	25(28.1)	5(9.6)
腎及び尿路障害	2(1.4)	1(1.1)	1(1.9)
一般障害及び投与局所様態	29(20.9)	21(23.6)	7(13.5)
悪寒	3(2.1)	0(0.0)	3(5.8)
倦怠感	2(1.4)	1(1.1)	1(1.9)
発熱	18(12.4)	15(16.9)	2(3.8)
臨床検査	5(3.4)	3(3.4)	2(3.8)
損傷、中毒及び処置合併症	4(2.8)	3(3.4)	1(1.9)
投与関連反応	3(2.1)	3(3.4)	0(0.0)

※リストに掲載していなかった項目

<重篤な有害事象>

重篤な有害事象の発現率は42.8%(62/145例)であった。重篤な有害事象の中で多くみられたのは、急性呼吸不全、鼠径ヘルニア各5例(3.4%)、呼吸不全4例(2.8%)であった。

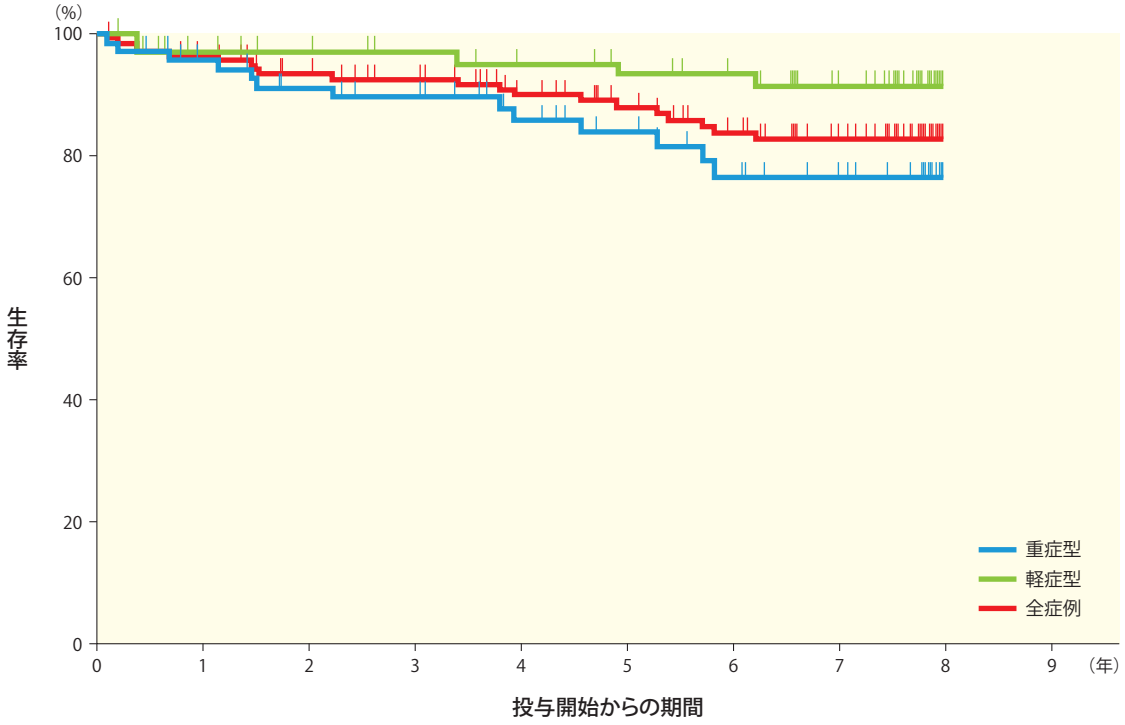
<死亡>

本調査中に計18例が死亡した(ムコ多糖症Ⅱ型 重症型:12例、軽症型:4例、不明:2例)。死亡17例の因果関係評価では、これらの事象は試験薬との因果関係は否定されたが、死亡1例では因果関係は不明と報告された。10例の死因は、原疾患の悪化(急性呼吸不全2例、誤嚥、急性腎障害、窒息、呼吸不全、呼吸停止、心不全、心停止及び原因不明の死亡各1例)として報告された。他の原因は自殺既遂、RSウイルス性肺炎、気管出血、不整脈、肺炎、敗血症各1例、原因不明死亡2例であった。

生存率

本調査における全症例の7年間の生存率は82.7%であった。病型別では、軽症型で91.2%、重症型で76.7%であった。

全症例及び病型別の生存率（Kaplan-Meier曲線）



抗イデュルスルファーゼIgG抗体産生と副作用発現の関連

免疫学的検査のデータが得られた118例において、抗イデュルスルファーゼIgG抗体陽性例と陰性例における副作用発現率はそれぞれ63.4%（52/82例）、22.2%（8/36例）で有意な差が認められた（p<0.001、名目上のp値、Fisherの直接確率検定）。抗体価別では副作用の発現率に有意な差は認められなかった。

抗イデュルスルファーゼIgG抗体産生と副作用発現の関連

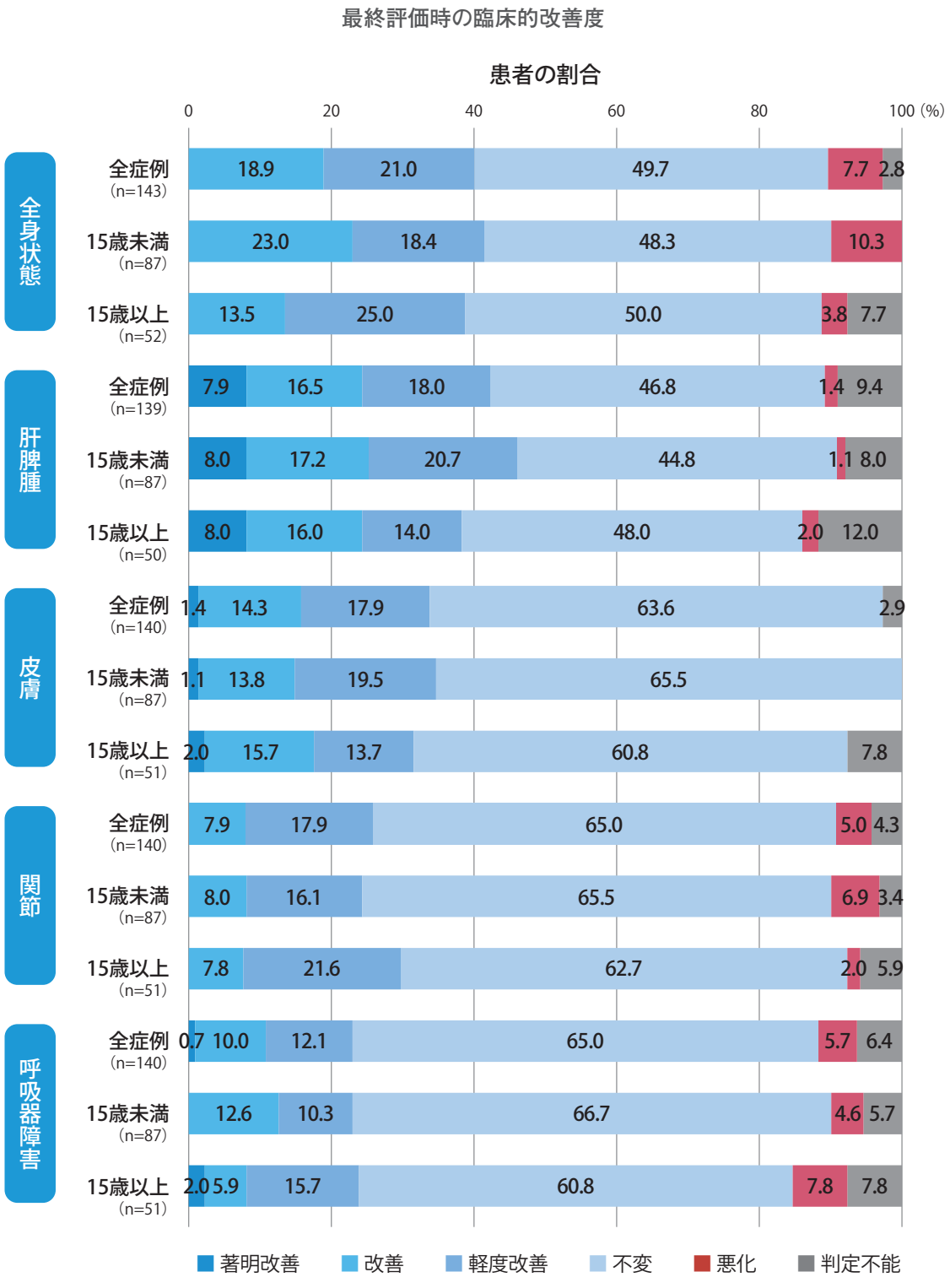
			副作用　n(%)		
		N	なし	あり	名目上のp値
抗イデュルスルファーゼIgG抗体産生	データなし	27	17(63)	10(37)	—
	データあり	118	58(49.2)	60(50.8)	
	陰性	36	28(77.8)	8(22.2)	<0.001
	陽性	82	30(36.6)	52(63.4)	
	抗体価　≦50	22	8(36.4)	14(63.6)	0.395
	>50～≦960	19	10(52.6)	9(47.4)	
	>960～≦20,480	23	7(30.4)	16(69.6)	
	>20,480	18	5(27.8)	13(72.2)	

臨床成績

［有効性調査項目］

臨床的改善度

最終評価時（344週）における全症例の全身状態は臨床的改善（軽度改善以上）が39.9%で認められ、49.7%では症状の進行が不変であった。

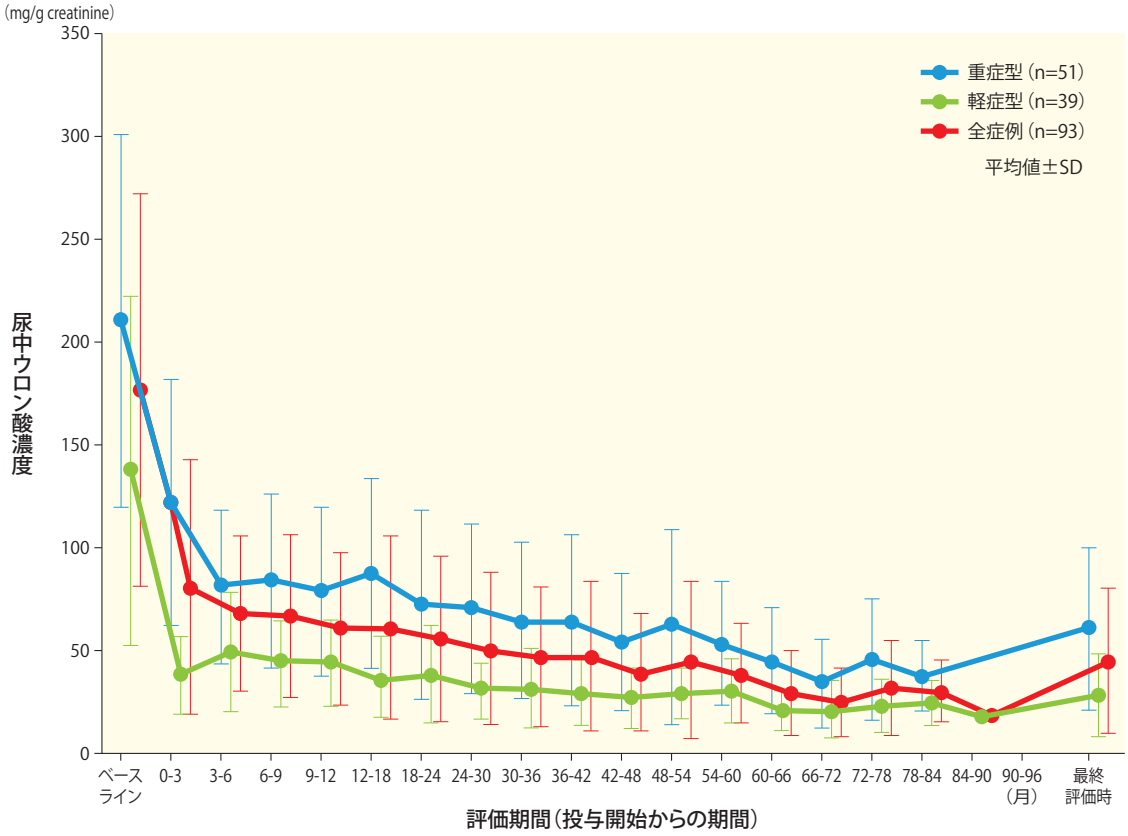


尿中ウロン酸濃度

<尿中ウロン酸濃度の推移>

最終評価時における全症例の尿中ウロン酸濃度のベースラインからの平均変化量は−128.39mg/g creatinine[95%CI：−144.58, −112.20](n=93)であった。

尿中ウロン酸濃度の推移



<病型及び治療開始時年齢別の尿中ウロン酸濃度>

尿中ウロン酸濃度のベースラインから最終評価時までの平均変化量は、治療開始時年齢別では、15歳未満の重症型−162.88mg/g creatinine(n=39)、軽症型−147.34mg/g creatinine(n=21)、15歳以上の重症型−95.06mg/g creatinine(n=12)、軽症型−69.14mg/g creatinine(n=17)であった。

ベースラインから最終評価時までの尿中ウロン酸濃度の変化

変化量(mg/g creatinine)		N	平均値	SD
重症型		51	−146.93	78.05
治療開始時年齢	15歳未満	39	−162.88	73.40
	15歳以上	12	−95.06	72.40
軽症型		39	−109.88	73.99
治療開始時年齢	15歳未満	21	−147.34	81.11
	15歳以上	17	−69.14	24.90

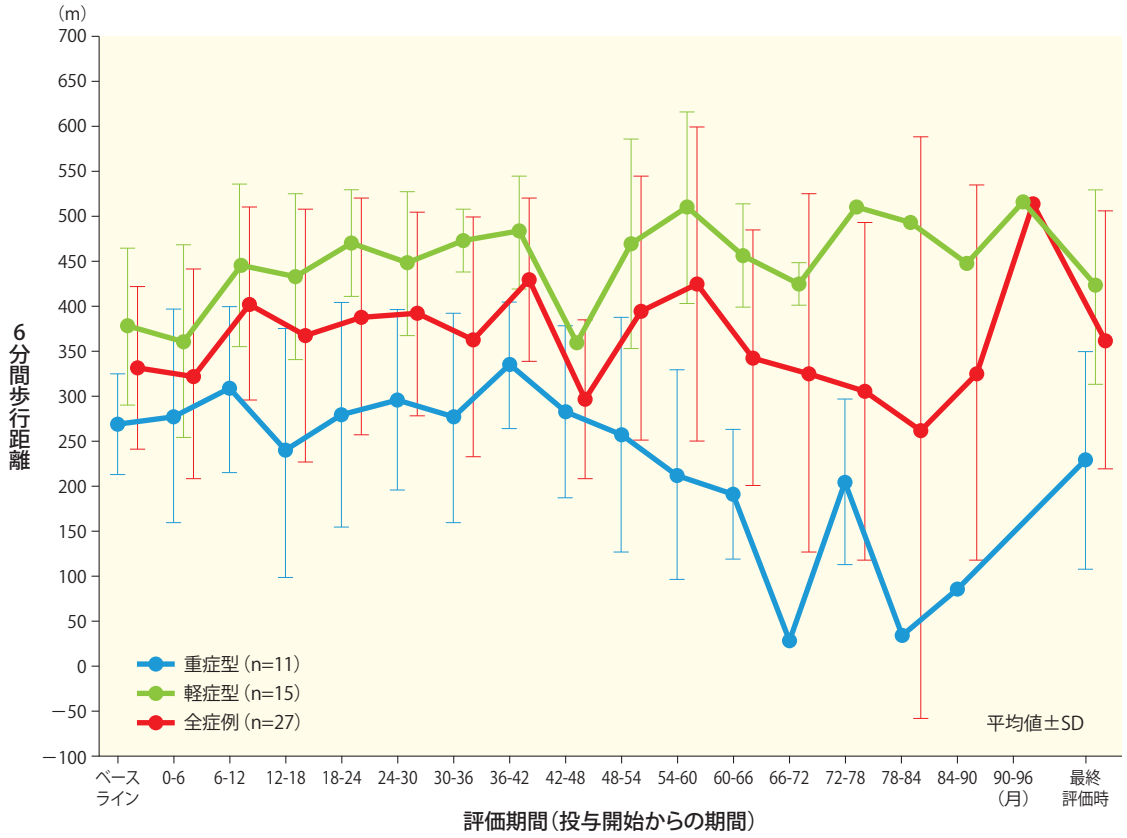
臨床成績

6分間歩行距離

<6分間歩行距離の推移>

最終評価時における全症例の6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は31.8m[95%CI：−4.1, 67.7](n=27)であった。

6分間歩行距離の推移



<病型及び治療開始時年齢別の6分間歩行距離>

6分間歩行距離のベースラインから最終評価時までの平均変化量は、治療開始時年齢別では、15歳未満の重症型−22.3m(n=10)、軽症型89.0m(n=7)、15歳以上の重症型55.0m(n=1)、軽症型27.9m(n=8)であった。

ベースラインから最終評価時までの6分間歩行距離の変化

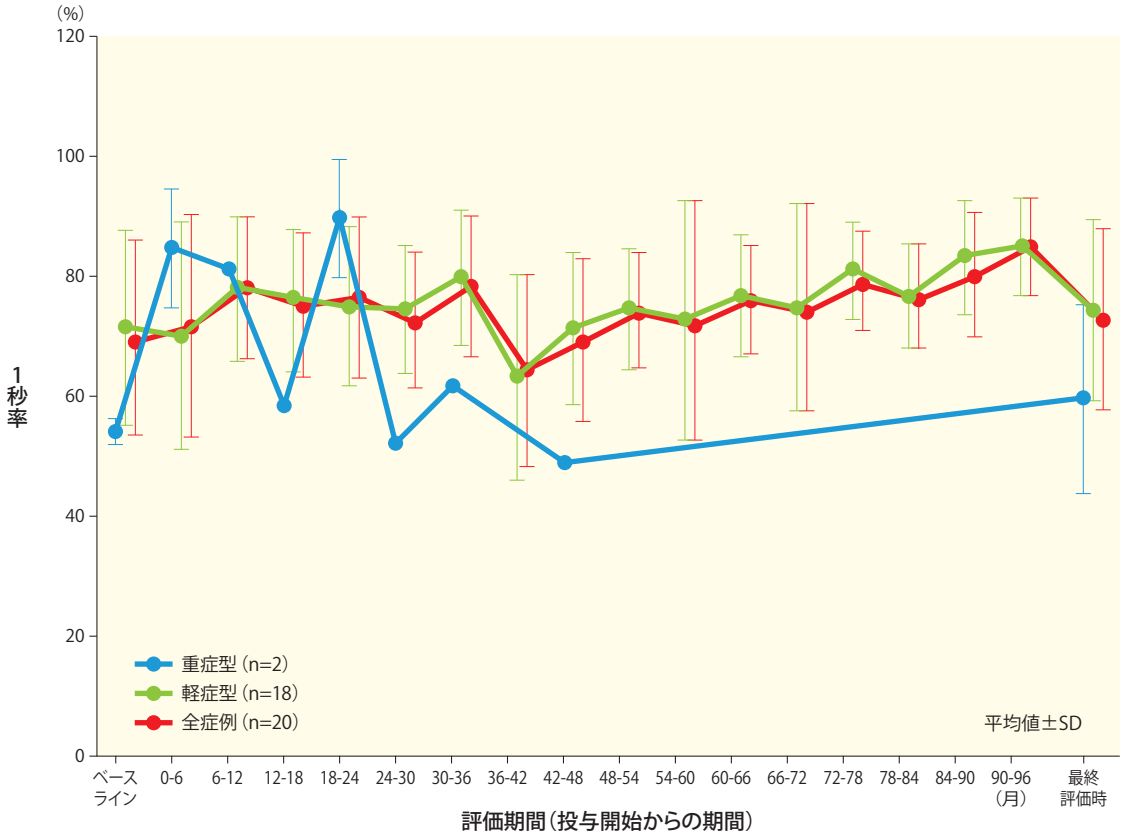
変化量(m)		N	平均値	SD
重症型		11	−15.2	98.1
治療開始時年齢	15歳未満	10	−22.3	100.5
	15歳以上	1	55.0	—
軽症型		15	56.4	66.6
治療開始時年齢	15歳未満	7	89.0	83.0
	15歳以上	8	27.9	31.2

呼吸機能

<呼吸機能の推移>

最終評価時における全症例の1秒率(FEV$_1$/FVC)のベースラインからの平均変化率は1.566%[95%CI：−6.415, 9.547](n＝20)であった。

1秒率(FEV$_1$/FVC)の推移



<病型及び治療開始時年齢別の呼吸機能>

1秒率(FEV$_1$/FVC)のベースラインから最終評価時までの平均変化率は、軽症型の治療開始時年齢別では、15歳未満2.814%(n＝5)、15歳以上1.859%(n＝12)であった。

ベースラインから最終評価時までの1秒率(FEV$_1$/FVC)の変化

変化率(%)		N	平均値	SD
重症型		2	9.470	22.387
治療開始時年齢	15歳未満	1	25.300	—
	15歳以上	1	−6.360	—
軽症型		18	0.688	16.952
治療開始時年齢	15歳未満	5	2.814	6.059
	15歳以上	12	1.859	19.283

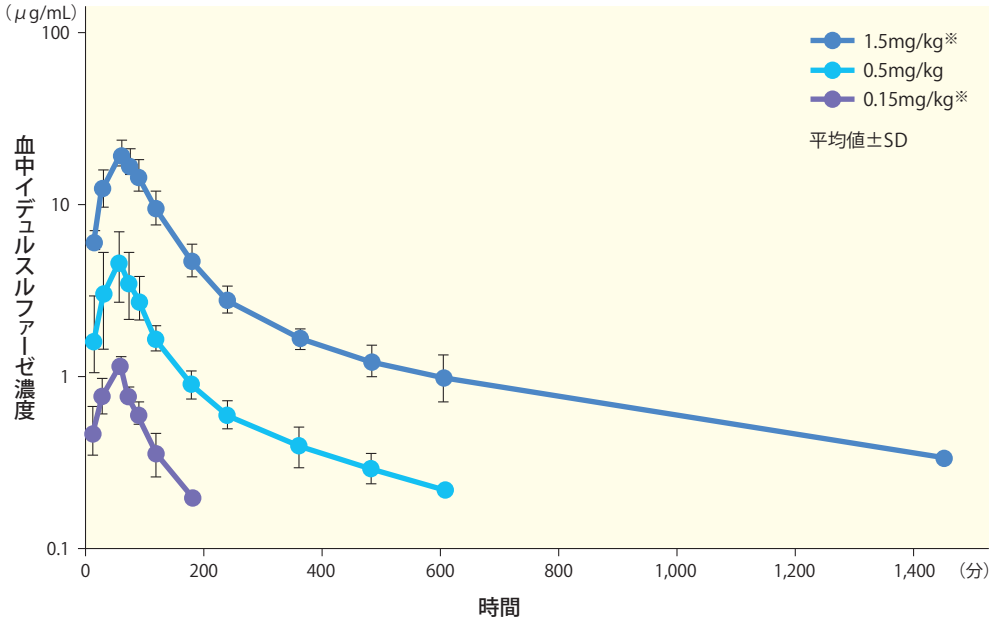
薬物動態

血中濃度

ムコ多糖症Ⅱ型患者（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験）（外国人データ）[5)]

ムコ多糖症Ⅱ型患者12例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（6ヵ月間）及びその非盲検継続試験（6ヵ月間）において、本剤0.15mg/kg※、0.5mg/kg、1.5mg/kg※を隔週※にて6ヵ月間点滴静注した場合の血中濃度を投与1週目及び25週目の点滴静注時に測定した。血中濃度は二相性の血中消失プロフィールを示した。最高血中濃度（Cmax）は用量に比例した。終末消失半減期は5時間未満であった。

イデュルスルファーゼ0.15mg/kg※、0.5mg/kg、1.5mg/kg※の点滴静注時の平均血中濃度



第Ⅰ/Ⅱ相試験1週目におけるイデュルスルファーゼの薬物動態パラメータ

パラメータ	イデュルスルファーゼ		
	0.15mg/kg※	0.5mg/kg	1.5mg/kg※
Cmax（μg/mL）	1.18 ± 0.22	5.8 ± 1.3	18.5 ± 1.8
AUC（min・μg/mL）	NA	708 ± 182	3018 ± 800
$t_{1/2}$（λz）（min）	NA	135 ± 18.2	293 ± 163
MRT（min）	NA	138 ± 29.3	276 ± 174
CL（mL/min）	NA	40.1 ± 6.9	14.9 ± 4.9
正規化CL（mL/min/kg）	NA	0.73 ± 0.15	0.51 ± 0.12
V_{ss}（L）	NA	5.50 ± 1.4	3.57 ± 0.9
V_{ss}（%BW）	NA	10.1 ± 3.1	12.7 ± 4.5

平均値±SD （n=3）
Cmax：最高血中濃度、$t_{1/2}$（λz）：終末消失半減期、V_{ss}：見かけの定常状態分布容積、V_{ss}（%BW）：体重で補正したV_{ss}、MRT：平均残留時間、AUC：無限大時間に外挿した血中濃度-時間曲線下面積、SD：標準偏差
NA：酵素活性値が定量限界以下のため、PKパラメータは計算できなかった。

対　象：ムコ多糖症Ⅱ型と確定診断された患者12例（平均年齢13.6歳：5.0～30.9歳）

方　法：イデュルスルファーゼ0.15mg/kg※、0.5mg/kg及び1.5mg/kg※を1群4例の被験者に順次、低い用量から隔週で1時間の点滴静注として投与した。各群内では3例にイデュルスルファーゼを、1例にプラセボを投与した。低い用量を3例に投与し、3例目の投与から7日間の観察が完了するまで、次の高い用量は投与しなかった。

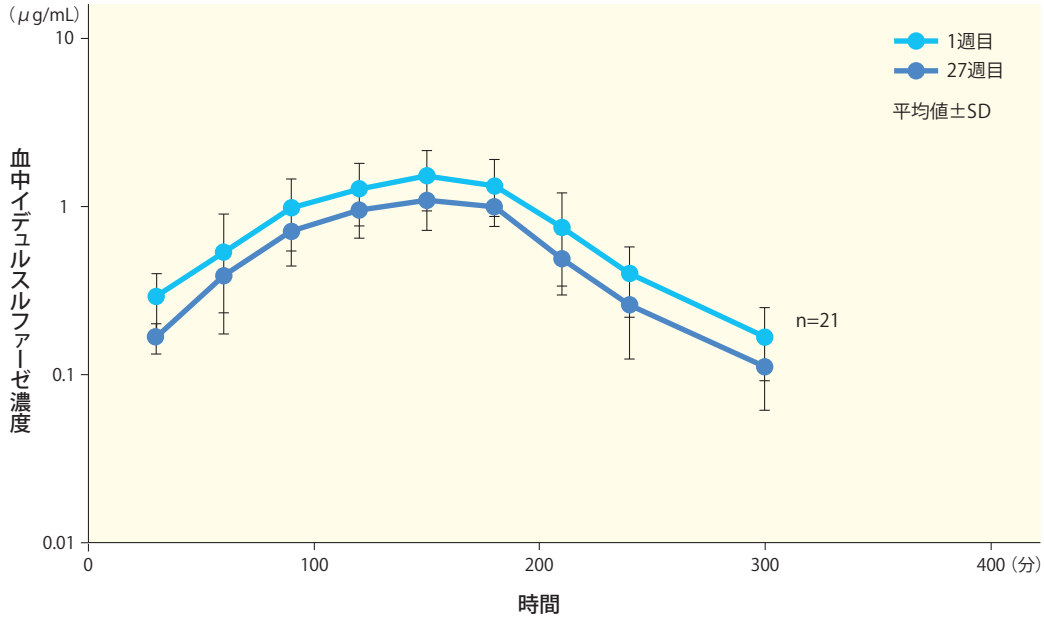
※承認外用法・用量

ムコ多糖症Ⅱ型患者（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）（外国人データ：日本人を含む）[2)]

ムコ多糖症Ⅱ型患者96例（日本人患者4例を含む）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験において、エラプレース（一般名:イデュルスルファーゼ）0.5mg/kgを投与し、投与1週目及び投与27週目に血中濃度を測定して薬物動態学的評価を行った。

単回投与後に二相性の血中消失プロフィールを示し、最高血中濃度（C_{max}）は標準点滴静注時間（3時間）の終了時に認められた。平均血中消失半減期（$t_{1/2}$）は約1時間であり、投与開始24時間後には血中に検出されなかった。27週目の投与前に採取した血液中にイデュルスルファーゼが検出されなかったことから蓄積性のないことが確認された。

イデュルスルファーゼ0.5mg/kg点滴静注時の1週目及び27週目の平均血中濃度



イデュルスルファーゼの薬物動態パラメータ（ELISA）

パラメータ	0.5mg/kg、毎週3時間点滴投与	
	初回投与時	27回目投与時
C_{max}（μg/mL）	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.3
AUC（min・μg/mL）	206 ± 87	169 ± 55
$t_{1/2}$（min）	44 ± 19	48 ± 21
CL（mL/min/kg）	3.0 ± 1.2	3.4 ± 1.0
V_{ss}（%BW）	21 ± 8	25 ± 9

平均値±SD （n=10）

対　象：ムコ多糖症Ⅱ型と確定診断された日本人患者4例を含む男性患者96例（平均年齢13.6歳：5.0～30.9歳）

方　法：エラプレース毎週投与群（n=32）、エラプレース隔週投与※群（n=32）、プラセボ投与群（n=32）の3群に無作為に割り付け、エラプレースは体重1kgあたり0.5mgを毎週または隔週で点滴静注し、53週間投与した。エラプレースの初回投与後（1週目；n=29）及び27週目（n=36）に採血を行い薬物動態を検討した。標準投与時間は3時間であった。

※承認外用法・用量

6. 用法及び用量
通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.5mgを週1回点滴静脈内投与する。

薬物動態 / 薬効薬理

分布[6)]

該当資料なし

〈参考〉組織分布(ラット)

ラットに^{125}Iで標識したイデュルスルファーゼを0.5、12.5mg/kg単回急速静脈内投与した結果、組織の放射活性の最高値は投与4時間後の肝臓で認められ、腎臓、心臓、脾臓などのその他の主要組織臓器ではそれより低い値であった。

ラットにおけるイデュルスルファーゼ の組織分布(回収率:%)

組織/器官	0.5mg/kg			12.5mg/kg		
	4時間	24時間	48時間	4時間	24時間	48時間
肝臓	11.2	3.7	2.7	8.5	2.2	0.94
腎臓	0.67	0.18	0.13	0.76	0.18	0.13
脾臓	0.27	0.07	0.04	0.24	0.08	0.04
心臓	0.11	0.02	0.01	0.14	0.02	0.01
精巣	0.44	0.07	0.04	0.52	0.08	0.03
骨(骨髄を含む)	0.25	0.06	0.03	0.23	0.07	0.03
肺	0.20	0.03	0.02	0.23	0.04	0.02

対　象:雄性Sprague-Dawley 系ラット　n=8

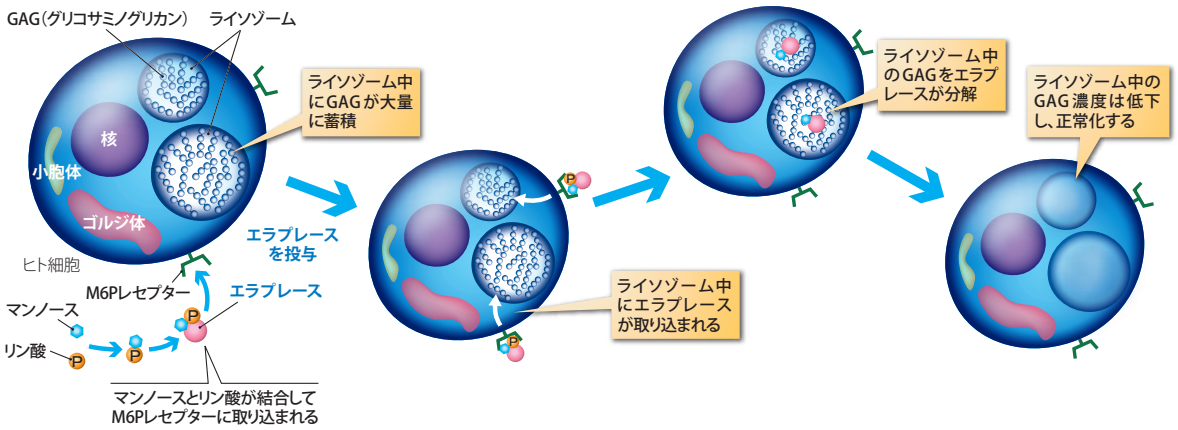
方　法:^{125}Iで標識したイデュルスルファーゼを単回急速静脈内投与し、各群4匹のラットを投与後4、24及び48時間後、血液及び尿、並びに胃腸管及びその内容物を含む広範囲の組織/器官を採取し、放射活性を測定した。さらに48時間後には肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣及び骨(骨髄を含む)を採取して組織半減期を算出した。

作用機序

ムコ多糖症Ⅱ型はライソゾーム酵素の1つであるイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)が不足することで生じるX連鎖性劣性遺伝病である。I2SはGAG(グリコサミノグリカン)のデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸から末端の2-o-硫酸を加水分解する。ムコ多糖症Ⅱ型ではI2Sが欠損または酵素活性の低下により、GAGが複数の細胞内のライソゾームに蓄積し続け、細胞肥大をはじめ、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全の原因となる[7)]。

エラプレースはヒトI2Sの遺伝子組換え製剤であり、オリゴ糖鎖上にあるマンノース-6-リン酸(M6P)部分を介して、本剤が細胞表面のM6P受容体と特異的に結合することで細胞内に取り込まれ、ライソゾームに蓄積したGAGを分解する[8,9,10)]。

〈概 念 図〉



非臨床試験[11)]

ムコ多糖症Ⅱ型病態モデル動物に対する蓄積GAG低下作用（マウス）

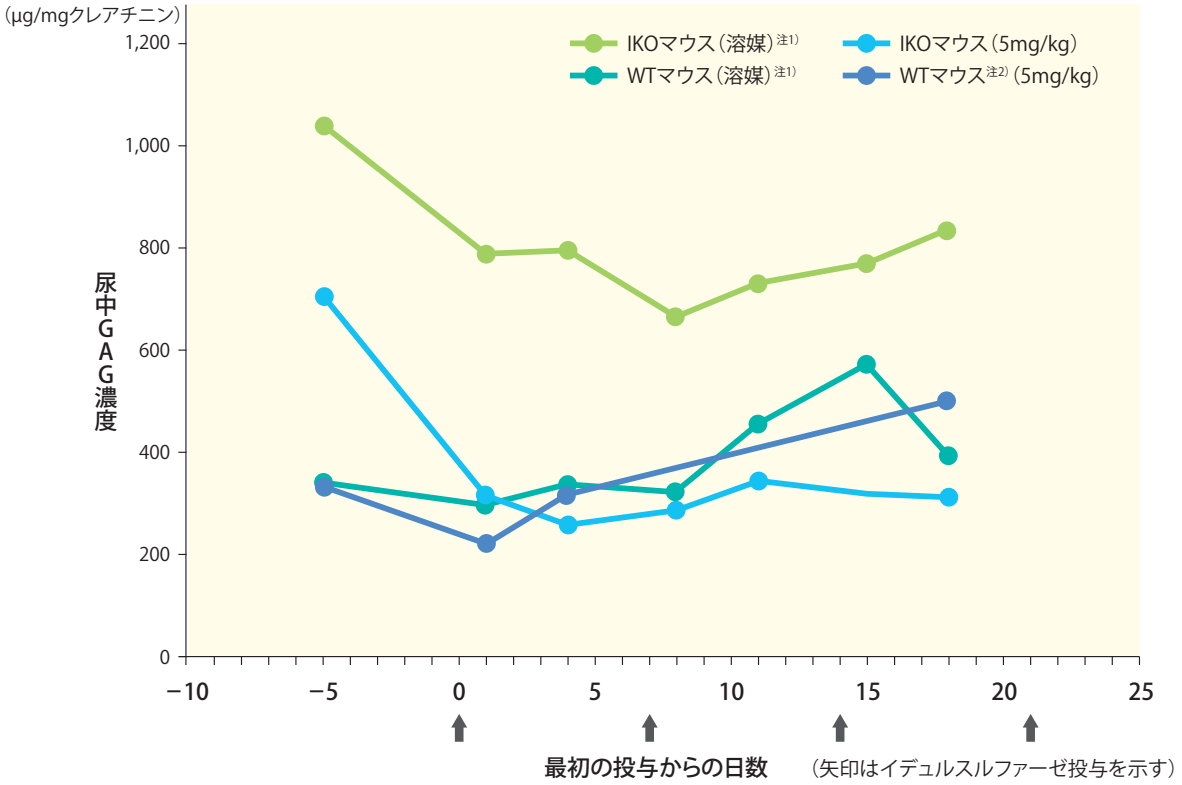
<イデュルスルファーゼ投与によるIKOマウスの尿中GAG濃度に対する影響>

IKOマウスは、ライソゾーム酵素の1つであるイズロン酸-2-スルファターゼ(I2S)が不足しているため、進行性にムコ多糖症Ⅱ型の肉眼的異常が現れ、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓を含む主要臓器で高いGAG濃度が認められるムコ多糖症Ⅱ型の疾患病態モデルである。

①イデュルスルファーゼ5mg/kgの1ヵ月反復投与による影響

IKOマウスにイデュルスルファーゼ5mg/kgを週1回の頻度で4回静脈内投与し、尿中GAG濃度を測定したところ、イデュルスルファーゼ5mg/kgの初回投与によってIKOマウスの尿中GAG濃度が著しく低下し、試験期間中も低値を持続した。一方、溶媒群のIKOマウスに尿中GAG濃度の顕著な変化は認められなかった。

イデュルスルファーゼ5mg/kg投与によるIKOマウスの尿中GAG濃度に対する影響



各群のすべてのマウスからのプール尿試料（各群2匹）について尿中GAG濃度を測定

注1）溶媒：0.02%のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液　注2）WTマウス：野生型マウス（正常マウス）

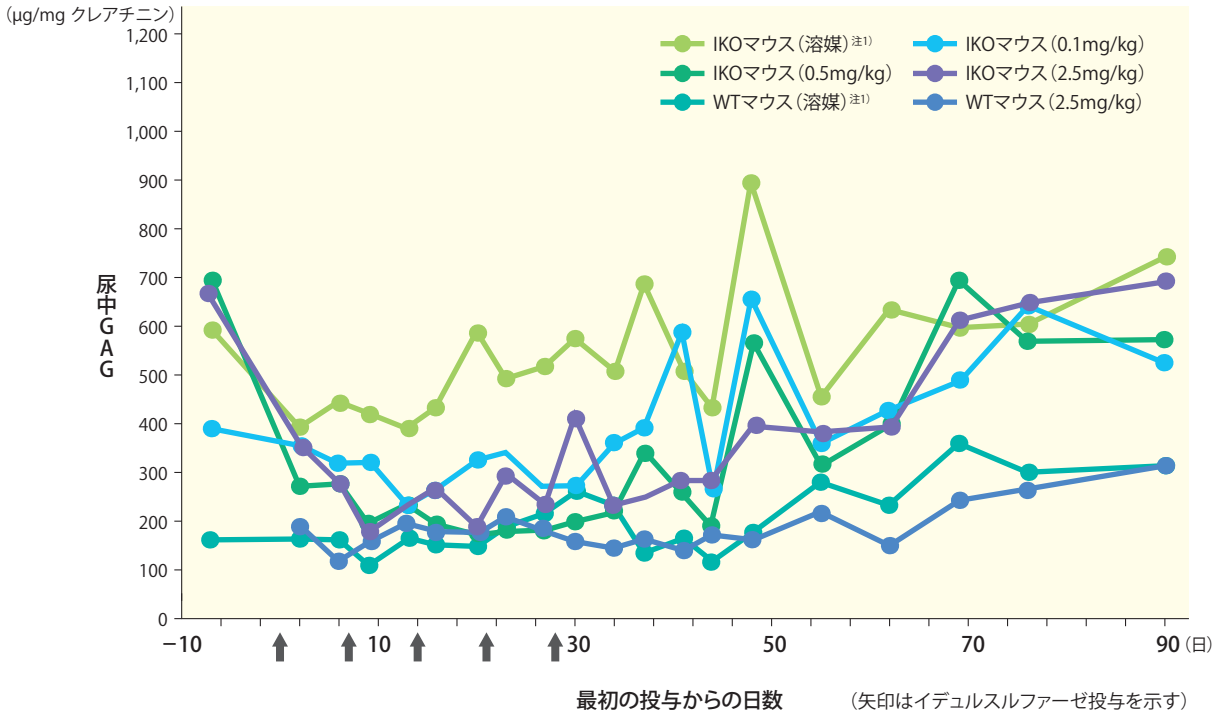
方　法：IKOマウス4匹と雄性WTマウス4匹に溶媒又は5mg/kgのイデュルスルファーゼを週1回の頻度で4回静脈内投与した。各群のすべてのマウス（2匹）について、イデュルスルファーゼ投与の5日前、最初の3回の投与の1日後及び4日後に採尿し、尿中GAG濃度を測定した。

薬効薬理

②イデュルスルファーゼの5週間反復投与による影響（投与用量別の尿中GAG濃度低下作用）

イデュルスルファーゼ0.5、2.5mg/kgの投与により、5週間の尿中GAG濃度が著しく低下し、また、投与終了後数週間の尿中GAG濃度はベースラインより低かった。

IKOマウスの尿中GAG濃度に対するイデュルスルファーゼ0.1、0.5、又は2.5mg/kg投与の影響



IKOマウスの溶媒投与群、WT（正常）マウスの本剤投与群、IKOマウスの本剤各用量投与群 n=3
対照群WT（正常）マウスの溶媒投与群 n=2
各用量群のすべてのマウスから採取したプール尿試料で尿中GAG濃度を測定

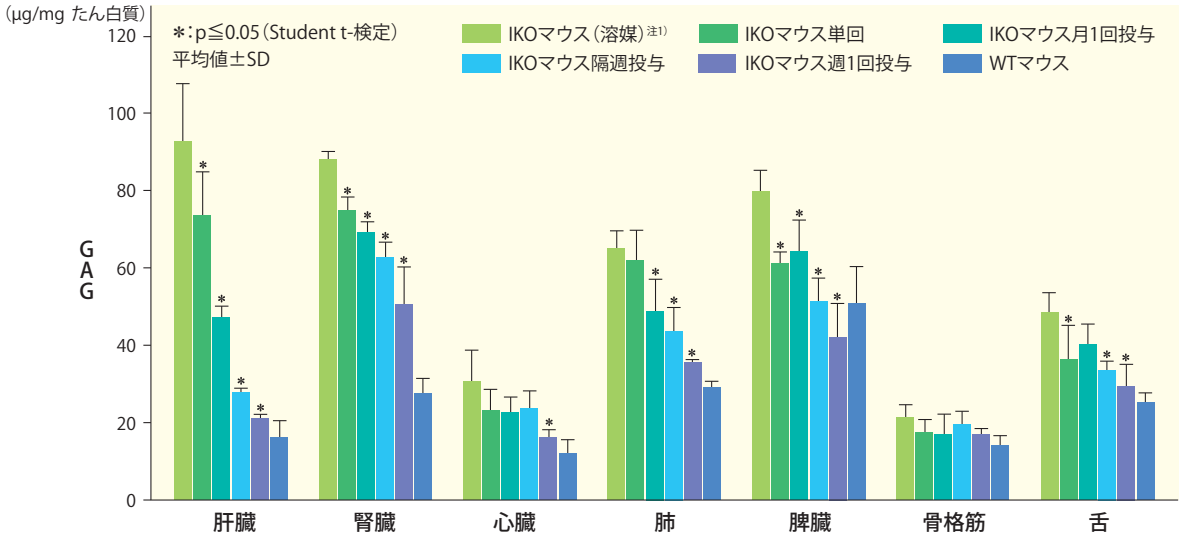
注1）溶媒：0.02%のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液

方　法：雄性IKOマウス12匹にイデュルスルファーゼ0.1、0.5、2.5mg/kgを週1回の頻度で5週間静脈内投与し、投与開始から3ヵ月間、尿中GAG濃度を測定した。各用量群のすべてのマウスについて、初回投与の7日前、並びに各投与の2日後及び6日後から投与開始後4日目までの間で採尿し、尿中GAG濃度を測定した。48日目以降は、投与開始後3ヵ月目までの間で週1回採尿した。

③8週間投与及び投与回数による影響

イデュルスルファーゼの週1回投与あるいは隔週投与により、尿中GAG濃度がWTマウスの濃度まで低下した。単回投与では投与後に正常濃度まで低下したが、4週後には試験前の濃度に戻った。月1回投与では、2回目の投与で正常濃度まで低下したが、投与4週後には投与前の濃度に戻った。また肝臓、脾臓、腎臓の組織内濃度を対照群と比べ有意に低下させた（$p \leqq 0.05$、Student t-検定）。心臓内GAG濃度の低下は週1回投与群のみ認められた。

イデュルスルファーゼ8週間投与及び投与回数による組織内GAG濃度への影響



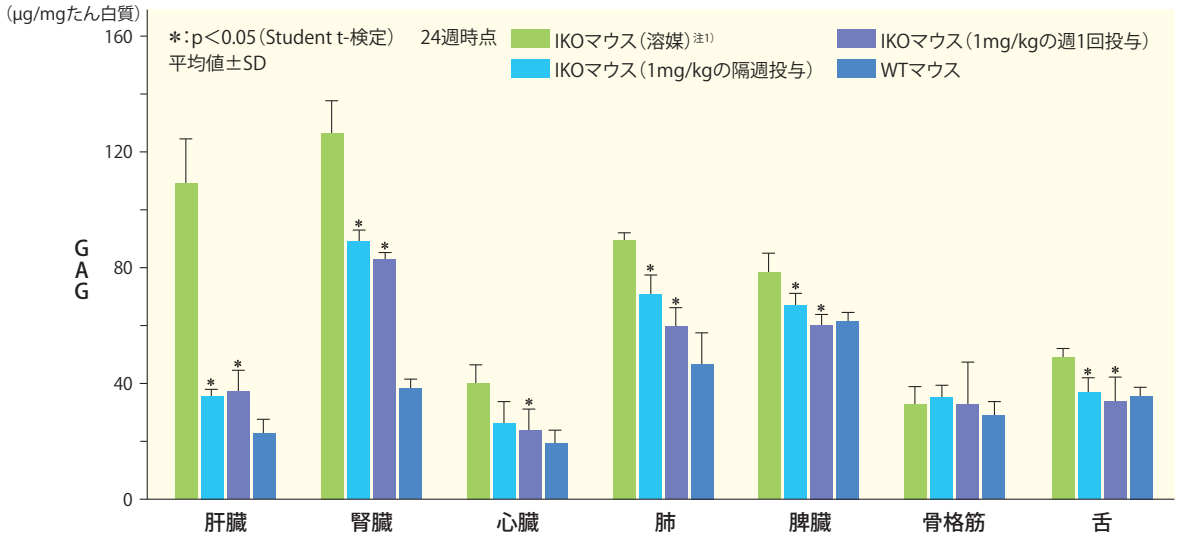
注1)溶媒:0.02%のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液

方　法:雄性IKOマウスにイデュルスルファーゼ1.0mg/kgを単回静脈内投与、月1回投与、隔週投与又は週1回投与の頻度で8週間静脈内投与し、尿中及び組織内GAG濃度をELISA法により測定した。

④24週間反復投与による影響

週1回投与群、隔週投与群において、4週間投与後の尿中GAG濃度はWTマウスの濃度まで低下した。また、両投与群では、24週間後尿中GAG濃度はWTマウスの濃度に近い値で持続低下した。さらに、検査した肝臓、腎臓、肺、脾臓、舌の組織で、24週間には組織内GAG濃度が有意に低下した(p<0.05、Student t-検定)。

イデュルスルファーゼ24週間投与による組織内GAG濃度への影響



注1)溶媒:0.02%のTween20を含む滅菌したリン酸緩衝生理食塩液

方　法:雄性IKOマウスにイデュルスルファーゼ1.0mg/kgを隔週投与、週1回投与の頻度で24週間静脈内投与し、尿中及び組織内GAG濃度を測定した。

安全性薬理試験及び毒性試験 / 有効成分に関する理化学的知見

安全性薬理試験(サル)[12)]

雄性カニクイザルに本剤0、5、10、及び20mg/kgを10mL/kgの用量で単回点滴静脈内投与し、体温、呼吸回数、心電図、血圧及び動脈血酸素飽和度を検討した。その結果、すべてのカニクイザルが、試験終了日の15日目まで生存した。また、すべての用量群で本剤と関連する体温、呼吸回数、心電図(心拍数を含む)、血圧、及び動脈血酸素飽和度に対する影響は認められなかった。

毒性試験(ラット、サル)[13)]

単回投与毒性試験(ラット、サル)

投与経路	試験の種類	動物種 (系統、匹数)	投与量 (mg/kg)	投与方法/期間 及び観察期間	試験結果 無毒性量(NOAEL)
静注	単回投与毒性試験	SD系ラット (10匹/群)	0、5、 10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL ;20mg/kg
静注	単回投与トキシコキネティクス試験	SD系ラット (8匹/群)	0、5、 10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL ;20mg/kg
静注	単回投与毒性及び安全性薬理試験	カニクイザル (4頭/群)	0、5、 10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL ;20mg/kg
静注	単回投与トキシコキネティクス試験	カニクイザル (4頭/群)	0、5、 10、20	単回投与 14日間観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL ;20mg/kg

NOAEL : No-observable-adverse-effect level ; 無毒性量

反復投与毒性試験(サル)

雄性カニクイザルに本剤(0.5、2.5及び12.5mg/kg)または溶媒を週1回、13週及び26週間静脈内投与したところ、対照群を含めた全ての群で投与部位の軽微な皮下出血と線維化が認められたほかに、26週間投与後の4週間の休薬群も含めて、死亡や毒性影響は認められなかった。なお13週時及び26週時の中用量以上の群で本薬に対するIgG抗体が検出された個体が散見され、投与85日目及び176日目の中用量以上の群でAUCが減少した個体が散見された。無毒性量(NOAEL)は12.5mg/kg/weekと判断された。

投与経路	試験の種類	動物種 (系統、匹数)	投与量 (mg/kg)	投与方法/期間 及び観察期間	試験結果 無毒性量(NOAEL)
静注	6ヵ月間反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験	カニクイザル (4～6頭/群)	0、0.5、 2.5、12.5	週1回13又は26週間投与 4週間回復観察	死亡及び投与に関連した毒性は見られなかった。 NOAEL ;12.5mg/kg

NOAEL : No-observable-adverse-effect level ; 無毒性量

生殖発生毒性試験（ラット）

雄性SD系ラットに本剤（0.5、1.5、5mg/kg）または溶媒を9週間にわたり週2回静脈内投与し、無処置の雌ラットと交配させたところ、雄ラットの受胎能に対する影響及び毒性の影響は認められず、無毒性量（NOAEL）は雄の一般毒性、受胎能について5mg/kg/回を週2回と判断された。

その他の特殊毒性試験（サル）

<遺伝毒性>

本剤は内在性ヒト糖たん白質であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。本剤の作用機序（細胞内ライソゾームに含まれるGAGの分解）から、遺伝毒性の発現は考えにくく、また分子量の大きなたん白質であり、DNA又は染色体には作用しないと推察される。

<がん原性>

本剤は既知の不純物プロファイルを有する遺伝子組換え型ヒトたん白質であることから、がん原性はないと推察された。さらに、I2Sの生化学的特性が明らかであり、DNAとの相互作用は知られていない。そのためがん原性試験を実施しなかった。

<局所刺激性>

本剤の局所刺激性試験のみ評価する試験は以下の理由により実施していない。
毒性試験では、本剤投与に関連した有害所見は認められなかった。さらに、カニクイザルにおける6ヵ月間静脈内反復投与毒性試験で得られた投与部位の病理組織学的検査では、静脈内投与に関連した静脈又は組織の局所刺激性、炎症あるいは壊死は認められなかった。さらに、雄性ラット及び雄性カニクイザルで実施した単回静脈内投与毒性試験で投与部位の局所反応がないことが判明した。ヒト臨床試験では本剤は生理食塩液で希釈後に静脈内投与されることから、投与部位に重篤な反応をもたらす刺激性を示す濃度には成りえない。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）
Idursulfase（Genetical Recombination）（rINN）

構造式（本質）：ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードするcDNAを導入したヒト線維肉腫細胞HT1080から産生される525個のアミノ酸残基（$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$；分子量：59,274.99）からなる糖タンパク質（分子量：約76,000）

製剤学的事項 / 取扱い上の注意 / 包装

製剤の安定性

製剤の各種条件下における安定性

<長期保存試験、加速試験、苛酷試験>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	製品（密封バイアル）	24ヵ月	24ヵ月間安定 36ヵ月まで継続試験中
加速試験	25±2℃		6ヵ月	分解物の増加傾向を認めた
苛酷試験	40±2℃		3ヵ月	分解物及び重合体の増加傾向を認めた

<光安定性試験>

可視光線及び近紫外線を直接製品バイアルに照射した試料においては、ペプチドマップで新規ピークが認められたが、他の項目については、全て規格範囲内であった。また、製品を2次包装資材（紙箱）中に保管した場合、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。

溶解後の安定性

希釈調製液：生理食塩液で投与濃度まで希釈

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
希釈調製液の安定性	室温［室内光及びガラス越しの自然光下保管］	点滴バッグ	8時間	8時間まで安定

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℃で保存

有効期間：36ヵ月

取扱い上の注意：凍結、振盪を避け、外箱開封後は遮光にて保存すること。

包装

3mL×1バイアル

関連情報 / 主要文献 / 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

関連情報

1. 承認年月日及び承認番号
   製造販売承認日：2007年10月4日
   承　認　番　号：21900AMX01739000
2. 薬価基準収載日：2007年10月17日
3. 販売開始年月日：2007年10月17日
4. 国際誕生年月日：2006年7月24日
5. 再審査結果公表年月日：2019年3月14日

主要文献

1) Muenzer J. et al., : Genet Med. 8 (8) ; 465-473, 2006
2) 社内資料 承認時評価資料(ムコ多糖症Ⅱ型患者における第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験)
3) Burton BK. et al., : J Inherit Metab Dis. 40 (6) ; 867-874, 2017
4) Ueda K. et al., : Expert Opin Drug Saf. 19 (7) ; 891-901, 2020
5) 社内資料 承認時評価資料(第Ⅰ/Ⅱ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)
6) 社内資料 承認時評価資料(ラットにおける組織分布)
7) Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. NY : 3421-3452, 2001
8) Ghosh P. et al., : Nat Rev Mol Cell Biol. 4 (3) ; 202-212, 2003
9) Kornfeld S. et al., : Annu Rev Cell Biol. 5 ; 483-525, 1989
10) Griffiths G. et al., : Cell. 52 (3) ; 329-341, 1988
11) 社内資料 承認時評価資料(効力を裏付ける試験)
12) 社内資料 承認時評価資料(安全性薬理試験)
13) 社内資料 承認時評価資料(毒性試験)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi

【文献請求先及び問い合わせ先】
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室　〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル：0120-109-905　FAX：03-6301-3010

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2025年9月作成
MAT-JP-2506221-1.0-09/2025