

原著

Medicine and Drug Journal

Vol. 55 No. 1 p.115-137, 2019

ムコ多糖症 I 型患者を対象とした アウドラザイム[®]の長期使用実態下での安全性 および有効性の検討～使用成績調査の結果～

鶴崎美佐子^{*1)}・岸本 恕征^{*2)}・北郷 次郎^{**}

目的

ムコ多糖症 I 型 (MPS I) 患者を対象としたラロニダーゼ (本剤) の長期使用実態下での安全性および有効性について検討した。

方法

本剤を投与された MPS I 患者全例を対象に、特定使用成績調査を実施し、日常診療における安全性および有効性データを収集した。登録期間は 2006 年 10 月から 2016 年 4 月までとした。用法・用量に介入せず、患者の観察期間は投与開始後最長 9 年間とした。安全性については、有害事象の発現状況、安全性に影響を与えると考えられる患者背景因子、投与量および投与期間と有害事象発現率との関係、ならびに抗体産生と副作用発現の関係を評価した。また、有効性に影響を与えると考えられるこれらの要因と全般改善度 (やや改善以上) の関係についても検討した。

結果

安全性解析対象患者 40 例のうち、有害事象は 29 例 (72.5%) で認められた。主な重篤な有害事象は、てんかんおよび発熱 (各 2 例) であった。本剤との関連性が認められる、もしくは否定されない有害事象は 16 例 (40.0%) 158 件にみられた。頻度の高いものは蕁麻疹および発熱が 6 例で最も多く、紅斑およびそう痒症が各 3 例であった。腎機能障害がみられた 1 例の転帰は未回復で、その他の事象の転帰は回復または軽快であった。抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生は 34 例中 33 例にみられた。統計学的検討を行った結果、抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生の有無と副作用、過敏症 (副作用) および IAR (infusion associated reaction) の発現に有意差は認められなかった。抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 抗体産生ありの群では、過敏症 (副作用) の発現に有意差が認められたが、副作用と IAR の発現では有意差は認められなかった。最終評価時の全般改善度は改善 (著明改善, 改善, およびやや改善) 10 例 (25.6%), 不変 24 例, 悪化 3 例, および判定不能 2 例であった。全般改善度との統計的な関連性を検討した因子のうちで、年齢、拡張期血圧、投与量および投与期間は全般改善度との相関がみられた。また、 α -L-イズロニダーゼ活性、尿中ウロン酸濃度、肝臓サイズの改善傾向が認められた。

*サノフィ株式会社 サノフィジェンザイムメディカル本部 ¹⁾(つるさき・みさこ) ²⁾(きしもと・ひろゆき)

**サノフィ株式会社 メディカルアフェアーズ本部 (ほくごう・じろう)

結論

本剤との関連性が認められる、もしくは否定されない有害事象の頻度は40%で、ほとんどの副作用は非重篤で転帰は回復または軽快であった。最終評価時の全般改善度(やや改善以上)は25.6%であった。本調査では、ラロニターゼ長期(最長約9年間)投与の安全性および有効性に新たな懸念は認められなかった。

■キーワード：アウドラザイム[®]、ラロニターゼ、使用成績調査、ムコ多糖症Ⅰ型、安全性、有効性

1. はじめに

ムコ多糖症Ⅰ型(MPSⅠ)は、グリコサミノグリカン(GAG, デルマタン硫酸およびヘパラン硫酸)をリソゾーム内で加水分解する α -L-イズロニダーゼ(α -L-IDU)の欠損または低下により発症する代謝性疾患である^{1)~4)}。MPSⅠ患者は重症度によりハーラー型、ハーラー・シャイエ型およびシャイエ型の3種類に分類され、心肺機能の低下、肝脾腫、角膜混濁、脊髄圧迫などの多様な臨床症状がみられる²⁾。海外でのMPSⅠの発症頻度は、約10万人に1人と推定されている¹⁾。日本におけるMPSⅠの患者数は約70人と報告されている⁵⁾。MPSⅠの治療には対症療法と原因治療があり、後者としては造血幹細胞移植⁵⁾⁶⁾と酵素補充療法がある¹⁾⁴⁾⁵⁾。

α -L-IDUの遺伝子組換え製剤であるラロニターゼ(本剤, 商品名:アウドラザイム[®])は日本では1999年に希少疾患用医薬品に指定され、MPSⅠへの適応が2006年に承認された⁷⁾。本剤は2017年8月22日現在、米国および欧州諸国をはじめとする世界70カ国以上でMPSⅠ患者に使用されている。第Ⅰ/Ⅱ相非盲検臨床試験において、MPSⅠ患者に本剤が投与され、投与26~52週で肝脾腫、心機能、関節可動域、思春期前患者における身長および体重増加率、および気道閉塞の改善が示された⁸⁾。さらに、海外で実施されたMPSⅠ患者45例を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験では、本剤(0.58mg/kg, 週1回)の26週間投

与患者において努力肺活量(FVC: forced vital capacity)および6分間歩行距離の有意な改善が認められた⁹⁾。

本使用成績調査(以下、本調査)は、MPSⅠ患者を対象とした本剤の長期使用実態下での安全性および有効性のデータを収集し、有害事象の発現状況、全般改善度および臨床症状の改善、ならびに安全性または有効性に影響を与える要因について検討するために実施された。重点調査項目として、抗ラロニターゼ抗体(IgGおよびIgE)産生と有害事象発現の関係、患者が妊娠した場合の妊娠維持・出産および母子の安全性および α -L-IDU酵素活性を調査した。

2. 調査方法

1) 対象と調査方法

本剤を投与されたMPSⅠ患者全症例を対象に、本剤の特定使用成績調査を実施した。本調査より得られた全症例(75例)の結果のうち、調査責任医師または医療機関から調査結果の公表に承認が得られた57例の調査結果を解析に用いた。登録期間は2006年10月から2016年4月であった。本剤は希少疾患用医薬品の指定を受けており、本調査の対象となる患者数は少数で、かつ本剤の臨床試験成績が限定的なものであることから、本剤使用全症例を調査対象とし、予定症例数を設定しなかった。本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP省令)」に従って計画されたため、「人を対象とする医

MPSⅠ: ムコ多糖症Ⅰ型, α -L-IDU: α -L-イズロニダーゼ, FVC: forced vital capacity (努力肺活量)

GPSP省令: 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令

学系研究に関する倫理指針」の適用対象外となり、実施開始前に医薬品医療機器総合機構に実施計画書を提出し、調査を実施した。なお、GPSPでは患者同意が必須ではないため取得しなかった。本調査では連結不可能匿名化された情報を収集した。各調査実施施設との契約締結後に調査を実施した。

2) 用法・用量および観察期間

本調査では、用法・用量に介入せず、日常診療における患者背景および安全性・有効性データを収集した。承認されている本剤の用法・用量は、「通常、ラロニダーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg当たり0.58mgを週1回、点滴静注する」¹⁰⁾である。患者の観察期間は投与開始後最長9年間とした。継続投与症例については、調査期間が完了するまで継続して調査を実施した。

3) 調査項目

患者背景に関する項目は、性別、妊娠情報、年齢、病型（ハーラー型、ハーラー・シャイエ型およびシャイエ型）、症状発現から治療開始までの期間、発症年齢、確定診断時期、本剤による治療歴、身長、体重、血圧、既往歴の有無、合併症の有無、手術歴の有無、造血幹細胞移植歴、本剤投与開始時点の治療薬剤および併用療法の有無、 α -L-IDU 酵素活性値、尿中ウロン酸濃度、肝臓サイズ（触診）、肝腫大の有無、脾腫大の有無、FVC、6分間歩行検査、臨床検査、バイタルサイン、抗ラロニダーゼ抗体（IgGまたはIgE）検査などであった。

治療状況に関しては、本剤の総投与期間、1日平均投与量、1日平均投与時間、終了・中止理由、本剤の用法・用量遵守状況を収集した。

4) 安全性

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Ver. 19.0 の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いて分類した。有害事象のうち、「本剤と因果関係なし」と判定された有害事象以外は、すべて副作用とした。有害事象および副作用の発現状況、副作用の発現に影響を与えられ得る要因（性別、病型、 α -L-IDU 酵素活性値、尿中

ウロン酸濃度、発症年齢、開始時年齢、開始時用量、併用療法など）別の副作用の種類および発現頻度との関係、投与量および投与期間と副作用発現頻度との関係、ならびに抗体産生と副作用、過敏症（副作用のうち医師が過敏反応と判断したもの）または infusion associated reaction (IAR、投与当日に発現した薬剤との関連性が否定できない有害事象) の発現頻度との関係の評価した。さらに、臨床検査項目（血液学的検査、臨床生化学検査およびバイタルサイン）における異常変動の有無を調査し、それらの副作用発現率、重篤性および転帰を調査した。

5) 有効性

有効性評価項目として、 α -L-IDU 酵素活性値、尿中ウロン酸濃度、肝容積および肝臓サイズ（正中線上肋骨弓下および右鎖骨中線上肋骨弓下）、脾容積、%FVC および FVC (L) および 6分間歩行距離を評価した。全般改善度は前治療歴、患者の病態、臨床症状、各症状の改善度などを考慮し、主治医の総合的な判断により評価し、最終評価時には改善（著明改善、改善およびやや改善）、不変、悪化および判定不能の6段階で判定した。症状ごとの改善度は、各症状を治療前の状態と比較して主治医が評価した。また、有効性に影響を与えられ得る要因（性別、病型、 α -L-IDU 酵素活性値、尿中ウロン酸濃度、年齢、発症年齢、症状発現から治療までの期間、初診断から治療までの期間、合併症、投与量、投与期間など）と全般改善度との関係を調査した。

6) 重点評価項目

重点評価項目は以下の評価を行った。

(1) 免疫学的検査

本剤投与による抗ラロニダーゼ抗体 (IgG または IgE) 産生が副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現に影響を与えるかどうかを検討した。ベースライン時 (調査開始前) および本調査の終了まで3カ月ごとに各投与日の本剤投与前に血液を採取し、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用いて抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) を測定した。中等度または重度の過敏性反応の徴候がみ

られ抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) 検査が必要な場合には、当日の本剤投与前に血液を採取しELISA法を用いて抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) を測定した。過敏性反応の発現当日の投与前に血液を採取しなかった場合には、事象発現後3日目以降から次回投与前までに抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) を測定した。

(2) 有害事象

有害事象の有無、事象名、重症度、重篤性、本剤の各投与、処置、転帰、本剤との因果関係、本剤以外の要因および本剤との関連性に関するコメントを調査した。

(3) α -L-IDU 酵素活性

生体組織検査実施時の生検組織 (肝臓または脾臓) 中の α -L-IDU 酵素活性を測定した。

7) 統計解析

患者背景に関する項目は、カテゴリー割合および必要に応じて基礎統計量を算出した。安全性に関する事項は、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定など項目に応じた手法を用いた。有効性に関する事項は、Fisherの直接確率検定、Wilcoxon検定など項目に応じた適切な手法を用いた。いずれの検定においても、有意水準は5%とした。なお、有効性評価項目は評価時点の例数が少なかったため、有意差検定を実施しなかった。

3. 結果

1) 症例構成

国内40施設において、MPS I患者57例が登録され、全例の調査票が回収された(図1)。調査票回収症例57例のうち、重複症例16例(転院4例、併院2例および転院・併院10例)を1症例にまとめた41例を調査票固定症例とした。治療経過がすべて未回収の1例を除く40例を安全性解析対象症例数とした。さらに、全般改善度データなしの1例を除く39例を有効性解析対象症例数とした。調査中止症例数は14例で、その内訳は転院8例、有害事象発現2例、死亡2例、効果不十分1例、その他の理由3例および不明1例であった(重複回答あり)。

2) 患者背景

安全性解析対象患者40例の患者背景一覧を表1

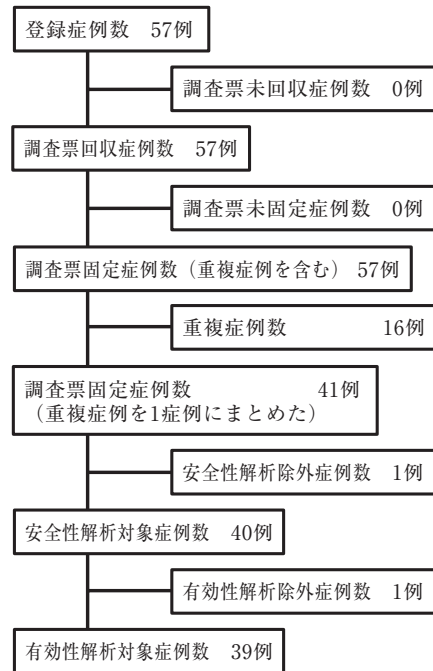


図1 症例構成

MPS I患者57例が登録され、41例を調査票固定症例数とした。治療経過がすべて未回収の1例を除く40例を安全性解析対象症例数とし、1例を除く39例を有効性解析対象症例数とした。

MPS I：ムコ多糖症I型

(筆者ら作成)

に示す。男性および女性患者は各20例であった。平均年齢は24.1歳、15歳未満の小児患者は15例(37.5%)、15歳以上60歳未満は25例(62.5%)であった。65歳以上の高齢者および妊産婦は含まれていなかった。平均発症年齢は4.8歳であった。MPS Iの病型では、ハーラー型(10例、25.0%)およびハーラー・シャイエ型(8例、20.0%)と比較して、シャイエ型(22例、55.0%)が最も多かった。症状発現から治療開始までの平均期間は108.6カ月間であった。投与開始時の本剤の平均用量は0.59mg/kg(週1回)であった。平均 α -L-IDU酵素活性値および平均尿中ウロン酸濃度はそれぞれ0.9nmol/mg protein/hrおよび100.5mg/g creatinineであった。また、平均%FVC、平均FVC(L)

表 1-1 患者特性 (安全性解析対象患者)

安全性解析対象患者 40 例の患者背景を一覧とした。有効性解析対象患者の患者背景は、安全性解析対象患者の背景データとほぼ一致していた。

項目	分類	例数 (%)
性別	男性	20 (50.0)
	女性	20 (50.0)
年齢 (歳)	例数	40
	平均値 (標準偏差)	24.1 (19.3)
	中央値 (最小値~最大値)	24.0 (0 ~ 57)
	0 以上 15 未満	15 (37.5)
	15 以上 65 未満	25 (62.5)
	65 以上	0 (0.0)
妊娠の有無	無	20 (100.0)
	有	0 (0.0)
発症年齢 (歳)	例数	17
	平均値 (標準偏差)	4.8 (9.6)
	中央値 (最小値~最大値)	0.0 (0 ~ 34)
病型	ハーラー型	10 (25.0)
	ハーラー・シャイエ型	8 (20.0)
	シャイエ型	22 (55.0)
症状発現から治療開始までの期間 (月)	例数	17
	平均値 (標準偏差)	108.6 (195.8)
	中央値 (最小値~最大値)	19.5 (0.1 ~ 627.4)
確定 (初) 診断から治療開始までの期間 (月)	例数	30
	平均値 (標準偏差)	47.2 (83.8)
	中央値 (最小値~最大値)	4.4 (0.1 ~ 275.1)
本剤の治療歴	無	32 (80.0)
	有	8 (20.0)
身長 (cm)	例数	25
	平均値 (標準偏差)	128.4 (27.0)
	中央値 (最小値~最大値)	138.0 (69.5 ~ 168.0)
体重 (kg)	例数	28
	平均値 (標準偏差)	35.1 (17.2)
	中央値 (最小値~最大値)	39.3 (3.2 ~ 64.0)
既往歴の有無	無	23 (57.5)
	有	17 (42.5)
合併症の有無	無	16 (40.0)
	有	24 (60.0)
手術歴の有無	無	13 (32.5)
	有	27 (67.5)
造血幹細胞移植歴 (HSCT) 有無	無	38 (95.0)
	有	2 (5.0)

(次頁につづく)

および平均 6 分間歩行距離は、それぞれ 61.9%, 1.7L および 262.9m であった。有効性解析対象患者の患者背景は、安全性解析対象患者の背景データとほぼ一致していた。

3) 本剤の投与量および投与期間

安全性解析対象患者における本剤の 1 日平均投与量、総投与期間および 1 日平均投与時間を表 2 に示す。本剤の 1 日平均投与量は 0.57mg/kg/日

表1-2 患者特性(安全性解析対象患者)(つづき)

安全性解析対象患者40例の患者背景を一覧とした。有効性解析対象患者の患者背景は、安全性解析対象患者の背景データとほぼ一致していた。

項目	分類	例数 (%)
開始時用量 (mg/kg)	例数	39
	平均値 (標準偏差)	0.59 (0.11)
	中央値 (最小値~最大値)	0.58 (0.26 ~ 1.09)
	0.50 未満	1 (2.6)
	0.50 以上 0.55 未満	3 (7.7)
	0.55 以上 0.60 未満	28 (71.8)
	0.60 以上 0.65 未満	2 (5.1)
	0.65 以上 未記載	5 (12.8) 1
投与開始時点の治療薬剤の有無	無	13 (32.5)
	有	27 (67.5)
投与開始時点の併用療法の有無	無	27 (67.5)
	有	13 (32.5)
収縮期血圧 (mmHg)	例数	22
	平均値 (標準偏差)	114.1 (24.4)
	中央値 (最小値~最大値)	109.0 (78 ~ 180)
拡張期血圧 (mmHg)	例数	22
	平均値 (標準偏差)	64.5 (14.7)
	中央値 (最小値~最大値)	63.5 (30 ~ 100)
α -L-イズロニダーゼ酵素活性値 (nmol/mg protein/hr)	例数	29
	平均値 (標準偏差)	0.9 (0.9)
	中央値 (最小値~最大値)	0.8 (0.0 ~ 4.0)
尿中ウロン酸濃度 (mg/g creatinine)	例数	6
	平均値 (標準偏差)	100.5 (25.6)
	中央値 (最小値~最大値)	96.3 (73.3 ~ 133.0)
肝臓サイズ (正中線上肋骨弓下 [cm])	例数	13
	平均値 (標準偏差)	3.6 (4.0)
	中央値 (最小値~最大値)	2.0 (0.0 ~ 10.0)
肝臓サイズ (右鎖骨中線上肋骨弓下 [cm])	例数	13
	平均値 (標準偏差)	3.2 (3.2)
	中央値 (最小値~最大値)	2.0 (0.0 ~ 10.0)
肝腫大 (肝容積 [cc])	例数	13
	平均値 (標準偏差)	756.6 (471.2)
	中央値 (最小値~最大値)	584.0 (161.0 ~ 1745.5)
脾腫大 (脾容積 [cc])	例数	9
	平均値 (標準偏差)	149.5 (135.0)
	中央値 (最小値~最大値)	75.0 (20.0 ~ 399.6)
努力肺活量 (FVC [L])	例数	12
	平均値 (標準偏差)	1.7 (0.7)
	中央値 (最小値~最大値)	1.7 (0.6 ~ 2.7)
努力肺活量 (%FVC [%])	例数	13
	平均値 (標準偏差)	61.9 (22.3)
	中央値 (最小値~最大値)	61.5 (31.9 ~ 96.8)
6分間歩行検査 (歩行距離 [m])	例数	9
	平均値 (標準偏差)	262.9 (79.8)
	中央値 (最小値~最大値)	286.5 (72 ~ 346)

(筆者ら作成)

表2 1日平均投与量，総投与期間および1日平均投与時間（安全性解析対象例）

有効性解析対象症例の1日平均投与量，総投与期間および1日平均投与時間は，安全性解析対象症例と同様であった。

投与状況	分類	例数 (%)	
1日平均投与量 (mg/kg/日，週1回投与)	例数	40 (100)	
	平均値 (標準偏差)	0.57 (0.05)	
	中央値 (最小値～最大値)	0.57 (0.46～0.77)	
	0.50未満	2 (5.0)	
	0.50以上0.55未満	9 (22.5)	
	0.55以上0.60未満	23 (57.5)	
	0.60以上0.65未満	3 (7.5)	
	0.65以上	3 (7.5)	
	総投与期間 (週)	例数	40 (100)
		平均値 (標準偏差)	265.6 (177.0)
中央値 (最小値～最大値)		309.2 (9.1～468.1)	
24未満		4 (10.0)	
24以上48未満		5 (12.5)	
48以上72未満		3 (7.5)	
72以上96未満		0 (0.0)	
96以上120未満		0 (0.0)	
120以上144未満		1 (2.5)	
144以上168未満		0 (0.0)	
168以上192未満		0 (0.0)	
192以上216未満		1 (2.5)	
216以上240未満		4 (10.0)	
240以上264未満		1 (2.5)	
264以上288未満		1 (2.5)	
288以上	20 (50.0)		
1日平均投与時間 (hr/日，週1回投与)	例数	40 (100)	
	平均値 (標準偏差)	3.8 (0.5)	
	中央値 (最小値～最大値)	3.8 (3.0～5.6)	
	1未満	0 (0.0)	
	1以上2未満	0 (0.0)	
	2以上3未満	0 (0.0)	
	3以上4未満	24 (60.0)	
	4以上5未満	14 (35.0)	
	5以上6未満	2 (5.0)	
	6以上	0 (0.0)	

(筆者ら作成)

(週1回投与)であった。平均投与期間は265.6週であった。総投与期間は288週以上が50.0%で最も多く，48週未満が22.5%であった。1日平均投与時間(週1回投与)は3.8時間であった。有効性

解析対象症例の1日平均投与量，総投与期間および1日平均投与時間は安全性解析対象症例と同様であった。主な併用薬剤は，ヒドロキシジンパモ酸塩，ヒドロキシジン塩酸塩，スピロノラクトン，

表3-1 有害事象の発現状況

40の調査施設で安全性解析対象症例40例のうち、有害事象は29/40例(72.5%)、303件であった。主な有害事象(3例以上)は、発熱、蕁麻疹、上気道の炎症、咽頭炎、気管支炎、鼻咽頭炎、紅斑、そう痒症および発疹であった。

項目(有害事象の内訳)	発現件数	発現症例数	発現症例率(%)
感染症および寄生虫症	39	12	30.0
気管支炎	7	3	7.5
毛包炎	1	1	2.5
胃腸炎	2	1	2.5
インフルエンザ	1	1	2.5
鼻咽頭炎	3	3	7.5
中耳炎	2	2	5.0
咽頭炎	15	4	10.0
肺炎	1	1	2.5
膿皮症	1	1	2.5
膿疱性発疹	1	1	2.5
鼻炎	1	1	2.5
敗血症	1	1	2.5
足部白癬	1	1	2.5
感染性皮膚嚢腫	2	1	2.5
血液およびリンパ系障害	1	1	2.5
貧血	1	1	2.5
免疫系障害	15	2	5.0
移植片対宿主病	2	1	2.5
季節性アレルギー	13	1	2.5
代謝および栄養障害	1	1	2.5
高尿酸血症	1	1	2.5
精神障害	7	1	2.5
不安	7	1	2.5

(次頁につづく)

フロセミド、カルボシステイン、アンブロキシオール塩酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、ワルファリンカリウム、クラリスロマイシンおよびアセトアミノフェンであった。

4) 安全性

安全性解析対象症例40例のうち、有害事象は29/40例(72.5%)303件であった。主な有害事象(3例以上)は、発熱10例、蕁麻疹6例、上気道の炎症5例、咽頭炎4例、気管支炎、鼻咽頭炎、紅斑、そう痒症および発疹が各3例であった(表3)。重篤な有害事象は12/40例(30.0%)22件で、主な重篤な有害事象(各2例)は、てんかんおよび

発熱であった(表4)。本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は16/40例(40%)158件にみられた(表5)。副作用は蕁麻疹および発熱が6例で最も多く、紅斑およびそう痒症が各3例、発疹、顔面浮腫および倦怠感が各2例であった。重篤な副作用は蕁麻疹1例(転帰:回復)および腎機能障害1例(転帰:未回復)であった。その他の副作用はすべて非重篤で、いずれの副作用も転帰は回復または軽快であった。副作用の累積発現症例数を図2に示す。投与1年以内の副作用の発現例数(26.5%)が最も多く、時間の経過に伴い副作用の発現症例数が減少した。死亡例は3

表3-2 有害事象の発現状況(つづき)

40の調査施設で安全性解析対象症例40例のうち、有害事象は29/40例(72.5%)、303件であった。主な有害事象(3例以上)は、発熱、蕁麻疹、上気道の炎症、咽頭炎、気管支炎、鼻咽頭炎、紅斑、そう痒症および発疹であった。

項目(有害事象の内訳)	発現件数	発現症例数	発現症例率(%)
神経系障害	6	5	12.5
頸髄症	1	1	2.5
浮動性めまい	1	1	2.5
てんかん	2	2	5.0
くも膜下出血	1	1	2.5
振戦	1	1	2.5
眼障害	4	2	5.0
失明	1	1	2.5
眼瞼紅斑	3	1	2.5
耳および迷路障害	2	2	5.0
耳出血	1	1	2.5
耳鳴	1	1	2.5
心臓障害	5	4	10.0
心不全	2	2	5.0
僧帽弁閉鎖不全症	2	1	2.5
洞結節機能不全	1	1	2.5
血管障害	2	2	5.0
潮紅	1	1	2.5
ほてり	1	1	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30	10	25.0
喘息	12	1	2.5
咳嗽	2	2	5.0
鼻出血	1	1	2.5
誤嚥性肺炎	1	1	2.5
肺胞出血	1	1	2.5
アレルギー性鼻炎	1	1	2.5
鼻漏	2	1	2.5
喘鳴	1	1	2.5
上気道の炎症	9	5	12.5
胃腸障害	7	7	17.5
腹部膨満	1	1	2.5
齲歯	1	1	2.5
下痢	1	1	2.5
胃潰瘍	1	1	2.5
胃炎	1	1	2.5
腸閉塞	1	1	2.5
悪心	1	1	2.5

(次頁につづく)

表3-3 有害事象の発現状況(つづき)

40の調査施設で安全性解析対象症例40例のうち、有害事象は29/40例(72.5%)、303件であった。主な有害事象(3例以上)は、発熱、蕁麻疹、上気道の炎症、咽頭炎、気管支炎、鼻咽頭炎、紅斑、そう痒症および発疹であった。

項目(有害事象の内訳)	発現件数	発現症例数	発現症例率(%)
肝胆道系障害	2	2	5.0
肝機能異常	1	1	2.5
肝障害	1	1	2.5
皮膚および皮下組織障害	133	11	27.5
おむつ皮膚炎	1	1	2.5
紅斑	32	3	7.5
多形紅斑	1	1	2.5
手掌紅斑	1	1	2.5
そう痒症	14	3	7.5
発疹	3	3	7.5
蕁麻疹	81	6	15.0
筋骨格系および結合組織障害	13	4	10.0
背部痛	10	2	5.0
骨痛	2	1	2.5
筋骨格痛	1	1	2.5
腎および尿路障害	1	1	2.5
腎機能障害	1	1	2.5
生殖系および乳房障害	1	1	2.5
卵巣嚢胞	1	1	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	27	11	27.5
胸痛	1	1	2.5
顔面浮腫	2	2	5.0
熱感	2	1	2.5
倦怠感	2	2	5.0
浮腫	3	1	2.5
発熱	17	10	25.0
臨床検査	5	3	7.5
血中クレアチニン増加	1	1	2.5
血中カリウム増加	1	1	2.5
血圧低下	1	1	2.5
血中尿素増加	1	1	2.5
血小板数減少	1	1	2.5
傷害、中毒および処置合併症	2	2	5.0
硬膜外血腫	1	1	2.5
上腕骨折	1	1	2.5

(筆者ら作成)

表4 重篤な有害事象の発現状況

40の調査施設で安全性解析対象症例40例のうち、重篤な有害事象は12/40例(30.0%)、22件で、主な重篤な有害事象はてんかんおよび発熱が各2例であった。

項目(重篤な有害事象の内訳)	発現症例数	発現症例率(%)
感染症および寄生虫症	3	7.5
肺炎	1	2.5
膿皮症	1	2.5
敗血症	1	2.5
感染性皮膚膿腫	1	2.5
神経系障害	3	7.5
頸髄症	1	2.5
てんかん	2	5.0
くも膜下出血	1	2.5
眼障害	1	2.5
失明	1	2.5
心臓障害	3	7.5
心不全	1	2.5
僧帽弁閉鎖不全症	1	2.5
洞結節機能不全	1	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	7.5
咳嗽	1	2.5
誤嚥性肺炎	1	2.5
肺胞出血	1	2.5
喘鳴	1	2.5
胃腸障害	1	2.5
悪心	1	2.5
皮膚および皮下組織障害	1	2.5
蕁麻疹	1	2.5
腎および尿路障害	1	2.5
腎機能障害	1	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	2	5.0
発熱	2	5.0
傷害、中毒および処置合併症	1	2.5
硬膜外血腫	1	2.5

(筆者ら作成)

例で、本剤の最終投与の約1カ月後、約5カ月後、約15カ月後に死亡に至った。いずれの症例も死亡原因は副作用ではなかった。

副作用発現症例率に影響を与えられ考えられる患者背景因子について検討したが、いずれの背景因子においても副作用発現症例率との有意な相関

性はみられなかった。

臨床検査の異常は、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、血圧低下、血中尿素増加および血小板数減少が各1例に認められた。いずれも、非重篤で転帰は回復または軽快であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかったのは血

表5 副作用の発現状況

40の調査施設で安全性解析対象症例40例のうち、副作用は16例(40.0%)、158件に認められた。主な副作用(2例以上)は蕁麻疹、発熱、紅斑、そう痒症、発疹、顔面浮腫および倦怠感であった。

項目(副作用の内訳)	発現件数	例数	発現症例率(%)
感染症および寄生虫症	1	1	2.5
膿疱性皮膚疹	1	1	2.5
神経系障害	1	1	2.5
振戦	1	1	2.5
眼障害	3	1	2.5
眼瞼紅斑	3	1	2.5
血管障害	2	2	5.0
潮紅	1	1	2.5
ほてり	1	1	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.5
咳嗽	1	1	2.5
肝胆道系障害	1	1	2.5
肝機能異常	1	1	2.5
皮膚および皮下組織障害	130	9	22.5
紅斑	32	3	7.5
手掌紅斑	1	1	2.5
そう痒症	14	3	7.5
発疹	2	2	5.0
蕁麻疹	81	6	15.0
筋骨格系および結合組織障害	2	1	2.5
骨痛	2	1	2.5
腎および尿路障害	1	1	2.5
腎機能障害	1	1	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	15	8	20.0
顔面浮腫	2	2	5.0
熱感	2	1	2.5
倦怠感	2	2	5.0
浮腫	3	1	2.5
発熱	6	6	15.0
臨床検査	1	1	2.5
血圧低下	1	1	2.5

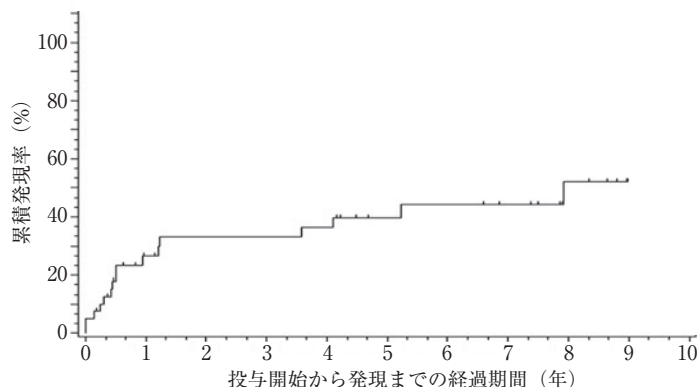
(筆者ら作成)

圧低下であった。

5) 抗ラロニダーゼ抗体産生

抗ラロニダーゼ抗体(IgG)検査を受けた34例中33例(97.1%)で抗ラロニダーゼ抗体(IgG)産

生がみられた。また、中等度または重度の過敏性反応の徴候がみられ、抗ラロニダーゼ抗体(IgE)検査を受けた患者10例中3例(30.0%)で抗ラロニダーゼ抗体(IgE)産生がみられた。



発現時期	累積発現率 (%)	95%信頼区間	at risk	期間	累積発現例数
1年	26.5	15.2 ~ 43.7	40	1年以下	10
2年	33.2	20.2 ~ 51.3	23	1年超2年以下	12
4年	36.5	22.8 ~ 54.8	20	2年超4年以下	13
5年	39.8	25.6 ~ 58.3	19	4年超5年以下	14
6年	44.1	28.9 ~ 63.0	14	5年超6年以下	15
7年	44.1	28.9 ~ 63.0	13	6年超7年以下	15
8年	52.1	33.5 ~ 73.5	11	7年超8年以下	16
9年	52.1	33.5 ~ 73.5	6	8年超9年以下	16

図2 副作用の発現時期

投与開始後1年で26.5%の症例で副作用が発現し、その後ほぼ一定の割合で副作用が発現する傾向がみられた。

(筆者ら作成)

抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生および抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) 産生の有無と副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現について Fisher の直接確率検定により関連を検討した (表6)。その結果、抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生の有無と副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現には統計学的有意差は認められなかった。抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) 産生においては、副作用および IAR の発現に有意差が認められたが、過敏症 (副作用) の発現では有意差は認められなかった。IgG 抗体産生ありの群における副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現については、仮説検定を行った。抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 抗体産生ありの群では、過敏症 (副作用) の発現に有意差が認められた ($T = 2.462 > 1.96$) が、副作用 ($T = 0.52 < 1.96$) と IAR ($T = 1.247 < 1.96$) の発現では有意差は認められなかった。

6) 有効性

有効性解析対象症例 39 例 (ハーラー型、ハーラー・シャイエ型およびシャイエ型の合計) の最終評価時の全般改善度は、改善 (著明改善 0 例、改善 7 例、やや改善 3 例) 10 例、不変 24 例、悪化 3 例、判定不能 2 例で、改善度 (やや改善以上) は 25.6% (10/39 例) であった (表7)。病型別では、ハーラー型患者の改善率 (50.0%, 5/10 例) が最も高く、ハーラー・シャイエ型およびシャイエ型はそれぞれ 14.3% (1/7 例) および 18.2% (4/22 例) であった。患者背景因子のサブ集団解析では、いずれも症例数が少なかったが、年齢、拡張期血圧、総投与回数 (回)、実投与日数 (日)、総投与期間 (週)、1日平均投与量 (mg/kg/日) および 1回平均投与量 (mg/kg/回) と全般改善度との間に相関性がみられた ($p = 0.005 \sim 0.037$) (表8)。その他の患者背景因子に影響はみられなかった。

原著

表6 抗ラロニダーゼ抗体産生と副作用、過敏症および IAR の発現との関係

抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生および抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) 産生の有無と副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現について Fisher の直接確率検定により関連を検討した。その結果、抗ラロニダーゼ抗体 (IgG) 産生と副作用、過敏症 (副作用) および IAR の発現には統計学的有意差は認められなかった。抗ラロニダーゼ抗体 (IgE) 産生においては、副作用および IAR の発現に有意差が認められたが、過敏症 (副作用) の発現では有意差は認められなかった。

a) 抗体産生 (IgG) : 総症例数 (40 例), 抗体検査総例数 (34 例), 抗体検査未実施症例数 (6 例)

項目	副作用発現		例数	Fisher の 直接確率検定	
	無	有			
副作用の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	1 (100.0)	0 (0.0)	1	p = 1.000
	有	18 (54.5)	15 (45.5)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の副作用発現		19 (57.6)	14 (42.4)	33	
過敏症 (副作用) の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	1 (100.0)	0 (0.0)	1	p = 1.000
	有	23 (69.7)	10 (30.3)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の過敏症 (副作用) 発現		24 (72.7)	9 (27.3)	33	
IAR の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	1 (100.0)	0 (0.0)	1	p = 1.000
	有	20 (60.6)	13 (39.4)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の IAR 発現		21 (63.6)	12 (36.4)	33	

b) 抗体産生 (IgE) : 総症例数 (40 例), 抗体検査総例数 (10 例), 抗体検査未実施症例数 (30 例)

項目	副作用発現		例数	Fisher の 直接確率検定	
	無	有			
副作用の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	0 (0.0)	7 (100.0)	7	p = 0.008
	有	3 (100.0)	0 (0.0)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の副作用発現		3 (100.0)	0 (0.0)	3	
過敏症 (副作用) の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	2 (28.6)	5 (71.4)	7	p = 0.167
	有	3 (100.0)	0 (0.0)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の過敏症 (副作用) 発現		3 (100.0)	0 (0.0)	3	
IAR の発現					
抗ラロニダーゼ抗体産生	無	1 (14.3)	6 (85.7)	7	p = 0.033
	有	3 (100.0)	0 (0.0)		
抗ラロニダーゼ抗体産生後の IAR 発現		3 (100.0)	0 (0.0)	3	

IAR : infusion associated reaction

(筆者ら作成)

表7 全般改善度(最終評価時)
 最終評価時の全般改善度は、改善(著明改善, 改善, やや改善) 10例, 不変 24例, 悪化 3例, 判定不能 2例で, 改善度(やや改善以上)は 25.6% (10/39例)であった。

病型	治療歴	対象例数	改善度 例数 (%)						改善度 (やや改善以上)		
			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	例数 (%)	95%信頼区間	やや改善以上の割合に対する Wilcoxon 検定
ハーラー型	無	8	0 (0.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (62.5)	24.5 ~ 91.5	p = 0.480
	有	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0 ~ 77.6	p = 0.157
	合計	10	0 (0.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	18.7 ~ 81.3	p = 1.000
ハーラー・ シャイエ型	無	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0.0 ~ 39.3	p = 0.014
	有	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	5.0 ~ 100.0	p = 0.317
	合計	7	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0.4 ~ 57.9	p = 0.059
シャイエ型	無	17	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	11 (64.7)	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (23.5)	6.8 ~ 49.9	p = 0.029
	有	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0 ~ 45.1	p = 0.025
	合計	22	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (9.1)	16 (72.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (18.2)	5.2 ~ 40.3	p = 0.003
全例	無	31	0 (0.0)	6 (19.4)	3 (9.7)	17 (54.8)	3 (9.7)	2 (6.5)	9 (29.0)	14.2 ~ 48.0	p = 0.020
	有	8	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0.3 ~ 52.7	p = 0.034
	合計	39	0 (0.0)	7 (17.9)	3 (7.7)	24 (61.5)	3 (7.7)	2 (5.1)	10 (25.6)	13.0 ~ 42.1	p = 0.002

(筆者ら作成)

表8-1 全般改善度(最終改善度)に関するサブ集団解析(有効性解析対象症例)
 患者背景因子のサブ集団解析では、年齢、拡張期血圧、総投与回数(回)、実投与日数(日)、総投与期間(週)、1日平均投与量(mg/kg/日)および1回平均投与量(mg/kg/回)と全般改善度との間に相関性がみられた。

背景因子	カテゴリ	対象例数	改善度 例数 (%)				やや改善以上		Fisherの 直接確率検定
			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
総症例数		39	0 (0.0)	7 (17.9)	3 (7.7)	24 (61.5)	2 (5.1)	10 (25.6)	p = -
年齢(歳)									p = 0.019
	0以上15未満	14	0 (0.0)	5 (35.7)	2 (14.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	7 (50.0)	
	15以上65未満	25	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	19 (76.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	
	65以上	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
拡張期血圧(mmHg)									p = 0.037
	50未満	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
	50以上80未満	14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (78.6)	1 (7.1)	2 (14.3)	
	80以上	5	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	
	未記載	18	0 (0.0)	4 (22.2)	3 (16.7)	10 (55.6)	1 (5.6)	7 (38.9)	-
総投与回数(回)									p = 0.010
	24未満	5	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	
	24以上48未満	4	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	
	48以上72未満	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
	72以上96未満	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	96以上120未満	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
	120以上144未満	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
	144以上168未満	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	168以上192未満	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
	192以上216未満	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
	216以上240未満	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	240以上264未満	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
	264以上288未満	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
	288以上	19	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	17 (89.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	
実投与日数(日)									p = 0.010
	24未満	5	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	
	24以上48未満	4	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	
	48以上72未満	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
	72以上96未満	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	96以上120未満	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
	120以上144未満	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
	144以上168未満	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	168以上192未満	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	

(次頁につづく)

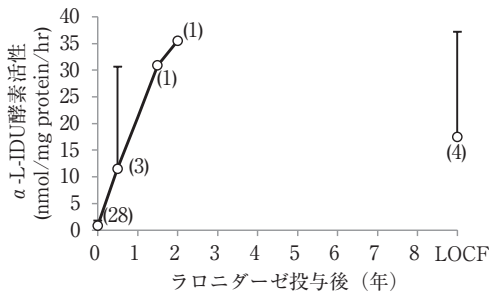
表8-2 全般改善度(最終改善度)に関するサブ集団解析(有効性解析対象症例)(つづき)

患者背景因子のサブ集団解析では、年齢、拡張期血圧、総投与回数(回)、実投与日数(日)、総投与期間(週)、1日平均投与量(mg/kg/日)および1回平均投与量(mg/kg/回)と全般改善度との間に相関性がみられた。

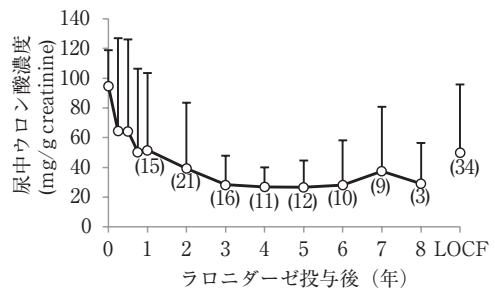
背景因子	カテゴリ	対象例数	改善度 (%)					やや改善以上		Fisherの 直接確率検定
			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	例数 (%)	
実投与日数(日)	192以上216未満	2	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	
	216以上240未満	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	240以上264未満	2	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	
	264以上288未満	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	288以上	19	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	17(89.5)	1(5.3)	0(0.0)	1(5.3)	
	総投与期間(週)									p = 0.005
1日平均投与量(mg/kg/日)	24未満	3	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	
	24以上48未満	5	0(0.0)	3(60.0)	0(0.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	
	48以上72未満	3	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	
	72以上96未満	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	96以上120未満	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	120以上144未満	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	144以上168未満	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	168以上192未満	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	192以上216未満	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	216以上240未満	4	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(25.0)	
	240以上264未満	1	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	
	264以上288未満	1	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	
	288以上	20	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	17(85.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(5.0)	
	0.50未満	2	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	p = 0.030
0.50以上0.55未満	9	0(0.0)	3(33.3)	1(11.1)	3(33.3)	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)		
0.55以上0.60未満	22	0(0.0)	1(4.5)	1(4.5)	18(81.8)	2(9.1)	0(0.0)	2(9.1)		
0.60以上0.65未満	3	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)		
0.65以上	3	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)		
1日平均投与量(mg/kg/回)									p = 0.030	
0.50未満	2	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)		
0.50以上0.55未満	9	0(0.0)	3(33.3)	1(11.1)	3(33.3)	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)		
0.55以上0.60未満	22	0(0.0)	1(4.5)	1(4.5)	18(81.8)	2(9.1)	0(0.0)	2(9.1)		
0.60以上0.65未満	3	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)		
0.65以上	3	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)		

(筆者ら作成)

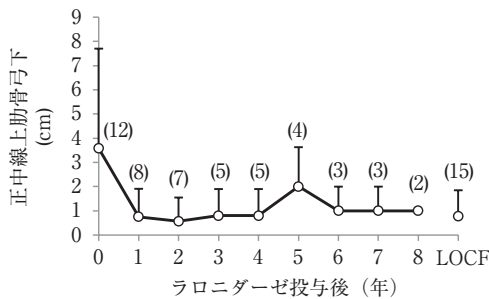
[A] α -L-IDU酵素活性



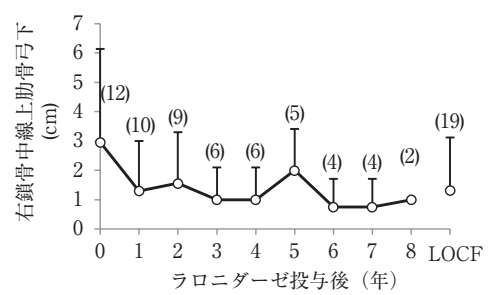
[B] 尿中ウロン酸濃度



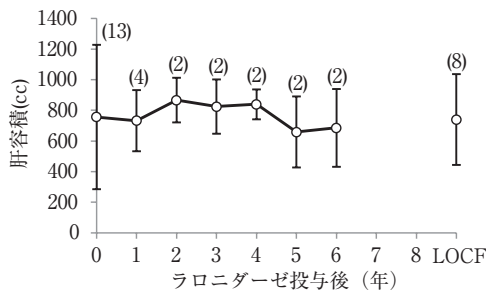
[C] 肝臓サイズ (正中線上肋骨弓下)



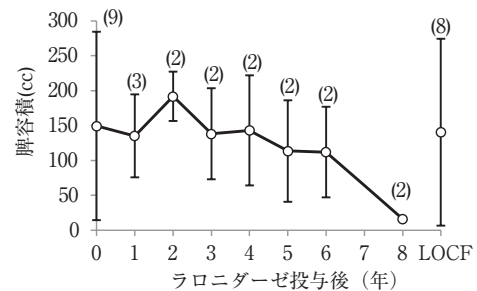
[D] 肝臓サイズ (右鎖骨中線上肋骨弓下)



[E] 肝容積



[F] 脾容積



7) 有効性評価項目

調査で実施した主な有効性評価項目の結果を、以下に示す。

(1) α -L-IDU 酵素活性値

本剤投与6カ月、18カ月、24カ月および最終評価時の α -L-IDU酵素活性値の推移を図3Aに示す。ベースライン時の α -L-IDU濃度は0.9nmol/mg protein/hrであったが、本剤投与後6カ月～最終評価時では11.6～35.5nmol/mg protein/hrまで増加した。

(2) 尿中ウロン酸濃度

第Ⅲ相二重盲検試験において、ベースライン時に検出された尿中GAGは本剤投与後に著しく低

下した⁹⁾。本調査において、本剤投与後最終評価時まで最長9年間の尿中ウロン酸濃度を測定した。ベースライン時の尿中ウロン酸濃度は94.8mg/g creatinineであった。投与1年後から最終評価時で、本剤はベースラインからのウロン酸濃度を46%から79%まで減少させた(図3B)。

(3) 肝容積、肝臓サイズおよび脾容積

海外で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験で、本剤投与後に肝臓サイズならびに肝容積および脾容積の減少傾向が認められた⁸⁾。本調査では、本剤投与後に肝容積および脾容積には影響が認められなかった。肝臓サイズの減少傾向がみられた(図3C～F)。

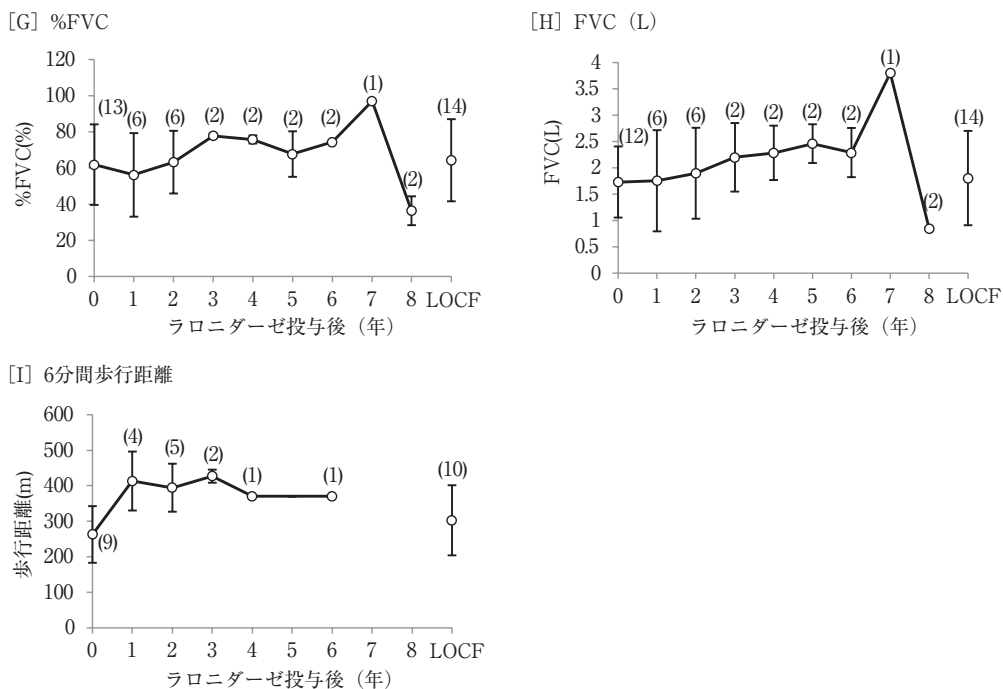


図3 アウトラザイム®(ラロニダーゼ)の有効性評価項目に対する影響

アウトラザイム®(ラロニダーゼ, 平均1日投与量0.57mg/kg, 週1回)投与により α -L-IDU酵素活性値, 尿中ウロン酸濃度, 肝臓サイズの改善傾向が認められた。

Bの例数は, n = 5 (ベースライン), n = 31 (3カ月後), n = 24 (6カ月後), n = 18 (9カ月後) 評価時点の例数が少なかったため, 有意差検定は実施しなかった。

LOCF: Last observation carried forward (最終評価時), 図中の括弧は例数

IDU: イズロニダーゼ, FVC: forced vital capacity (努力肺活量)

(筆者ら作成)

(4) %FVCおよびFVC (L)

気道閉塞による肺機能低下はMPS I患者での主な死亡原因の一つと考えられており¹¹⁾, 肺機能検査は重要な評価項目である。第Ⅲ相二重盲検試験において, 本剤投与後に%FVCの増加が認められた⁹⁾。本調査の最終評価時においては, ベースライン値と比較して悪化しておらず, 同程度の%FVCおよびFVC (L) 値であった(図3G, H)。

(5) 6分間歩行距離

第Ⅲ相二重盲検試験および第Ⅲ相継続試験において, 本剤投与後6分間歩行距離は延長していた⁹⁾¹²⁾。本調査において, 本剤投与後の6分間歩行距離の長期の改善は確認できなかった(図3I)。

8) 生存率

本剤投与(最長約9年間)の患者生存率を図4に示す。5年, 7年および9年生存率は, それぞれ97.1%, 92.4%および86.7%であり, 調査期間中高い生存率を維持していた。

9) 特別な背景を有する患者に対する調査

特別な背景を有する患者に対する調査では, 小児(15歳未満), 高齢者(65歳以上), 妊産婦, 腎機能障害を有する患者および肝機能障害を有する患者を対象として実施した(表9)。

小児(15歳未満)に対する調査では, 安全性解析対象症例40例のうち, 小児(15歳未満)の使用例は15例であった。このうち, 副作用は6例(40.0

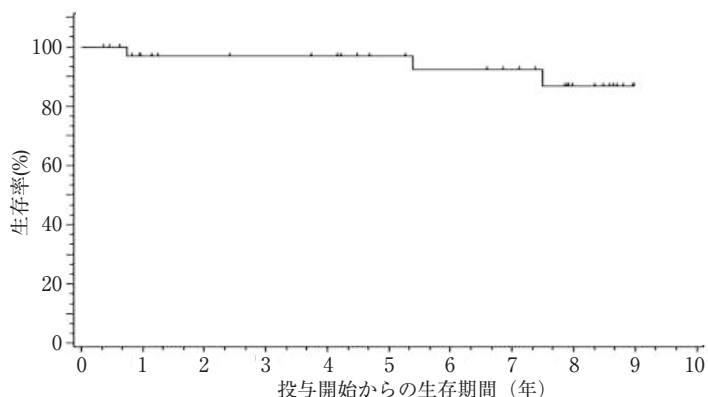


図4 生存率の経過(有効性解析対象症例)

5年, 7年および9年生存率は, それぞれ97.1%, 92.4%および86.7%であり, 調査期間中高い生存率を維持していた。

(筆者ら作成)

%)で発現しており, 発熱が3件, 咳嗽, 蕁麻疹, 眼瞼紅斑, 紅斑, 発疹, 顔面浮腫および肝機能異常が各1件に発現し, いずれも非重篤であり, 転帰は回復または軽快であった。高齢者(65歳以上)および妊産婦は調査に含まれなかった。

腎機能障害を有する患者は2例であった。副作用は2例3件(腎機能障害, 振戦および発熱が各1件)に認められた。重篤な腎機能障害は本剤投与開始4年後に57歳のハーラー・シャイエ型男性患者で発現し, 同年に腎機能障害, 敗血症によるショックおよび肺炎による呼吸不全により死亡した。本剤との因果関係は不明であった。肝機能障害を有する患者は4例であった。副作用は4例6件(発熱, 蕁麻疹が各2件, 腎機能障害, 振戦が各1件)に認められた。蕁麻疹についてはいずれも非重篤であり, 転帰は回復であった。腎機能障害は重篤で, 転帰は未回復であった。その他の副

作用はいずれも非重篤であり, 転帰は回復であった。

特別な患者背景での部分集団ごとの副作用発現率では, 肝障害症例において有意差が認められたが, 小児患者および腎障害患者では影響はみられなかった。

4. 考察

本調査は, MPS I患者を対象とした本剤の長期使用実態下での安全性および有効性データを収集することを目的として実施した。

安全性については, 安全性解析対象症例数40例のうち16例(40.0%)に158件の副作用が認められ, 主な副作用は蕁麻疹および発熱(各6例), 紅斑およびそう痒症(各3例)であり, 回復または軽快は16例中15例であった。また, 副作用は投与2年以内に12/16例で発現しており, 2年以上

表9 副作用のサブグループ解析：特別な患者背景での部分集団ごとの副作用発現率
(安全性解析対象症例)

小児の副作用として、発熱、咳嗽、蕁麻疹、眼瞼紅斑、紅斑、発疹、顔面浮腫、肝機能異常が認められた。高齢者（65歳以上）および妊産婦は対象となる症例は、調査に含まれなかった。腎機能障害を有する患者の副作用では、腎機能障害、振戦および発熱が発現した。肝機能障害を有する患者では、副作用は蕁麻疹、腎機能障害、発熱、振戦がみられた。

特別な患者背景因子	カテゴリー	対象例数	副作用				Fisherの直接確率検定
			無		有		
			例数	%	例数	%	
総症例数	-	40	24	60.0	16	40.0	-
高齢者	該当	0	0	-	0	-	p = -
	非該当	40	24	60.0	16	40.0	
小児	該当	15	9	60.0	6	40.0	p = 1.000
	非該当	25	15	60.0	10	40.0	
妊娠の有無	無	20	11	55.0	9	45.0	p = -
	有	0	0	-	0	-	
腎障害	該当	2	0	0.0	2	100.0	p = 0.154
	非該当	38	24	63.2	14	36.8	
肝障害	該当	4	0	0.0	4	100.0	p = 0.020
	非該当	36	24	66.7	12	33.3	

(筆者ら作成)

での副作用は4例であった。海外で実施された本剤の第Ⅲ相二重盲検臨床試験（26週間投与）および継続して行われた第Ⅲ相継続試験（182週間投与）では、MPS I患者45例中30例（67%）に副作用が認められた¹²⁾。主な副作用は発疹（22%）、関節痛（20%）、頭痛（18%）、潮紅（16%）、疼痛、発熱、注射部位反応（各13%）、悪心、腹痛、骨痛、関節障害（各11%）であった¹²⁾。本調査では、発疹、潮紅、発熱、骨痛など、これらの試験と同様の副作用がみられた。本調査では、安全性に影響を与えると考えられる患者背景因子、投与量および投与期間別の副作用発現症例数を検討したが、いずれの因子においても統計学的に有意な相関性はみられなかった。第Ⅰ/Ⅱ相非盲検臨床試験、第Ⅲ相二重盲検試験および第Ⅲ相継続試験中に本剤の投与を受けたそれぞれ10/10例（100%）、20/22例（91%）および42/45例（93%）の患者において、本剤に対する抗ラロニダーゼ抗体（IgG）が産生された⁸⁾⁹⁾¹²⁾。第Ⅰ/Ⅱ相非盲検臨床試験で

は、本剤投与12週までに抗ラロニダーゼ抗体（IgG）産生がみられ、投与26週後においても抗体産生が認められた⁸⁾。第Ⅲ相二重盲検試験および第Ⅲ相継続試験で、中等度または重度のIARが発現した9例に対し、抗ラロニダーゼ抗体（IgE）検査を実施した⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾。そのうち抗ラロニダーゼ抗体（IgE）陽性患者は1例であり、アナフィラキシー様反応が認められた¹²⁾。

本調査において、本剤投与後の抗ラロニダーゼ抗体（IgGおよびIgE）産生と副作用発現の関係について検討した。33/34例（97.1%）で抗ラロニダーゼ抗体（IgG）産生がみられ、3/10例（30.0%）で抗ラロニダーゼ抗体（IgE）産生がみられた。抗ラロニダーゼ抗体（IgG）産生の有無と副作用、過敏症（副作用）およびIARの発現には、有意差は認められなかった。抗ラロニダーゼ抗体（IgG）抗体産生ありの群では、過敏症（副作用）の発現に有意差が認められたが、副作用とIARの発現では有意差は認められなかった。抗ラロニダーゼ抗体

(IgE)産生の有無においては、副作用およびIARの発現に有意差が認められIgE抗体の関与が示唆されたが、過敏症(副作用)の発現では有意差は認められなかった。

有効性については、最終観察終了時における全般改善度を指標とした本剤の有効率は、25.6%であった。サブ集団解析では、年齢、拡張期血圧、投与量、および投与期間は全般改善度と相関がみられたが、その他の患者背景因子との相関は認められなかった。これらの相関性に関しては、対象症例数が少ないため、さらなる検討が必要と考えられる。本剤の有効性は、承認前に実施された第I/II相試験、第III相二重盲検試験、第III相継続試験および5歳未満での臨床試験において既に確認されている^{7)~9)12)}。海外における5歳未満の小児MPS I患者20例に対する非盲検臨床試験⁶⁾において、本剤(0.58mg/kg)投与13週までに平均尿中GAG濃度は急激に低下し、それ以降はその濃度が維持された。この試験では、投与前では全患者の肝容積は異常値であったが、投与52週において18例中9例の肝容積は正常値となり、患者の肝臓サイズは減少した。また、海外において実施されたMPS I患者45例を対象として本剤(0.58mg/kg、週1回26週間)投与した第III相二重盲検試験では、本剤群はプラセボ群に比較して、%FVCで平均5.6%、6分間歩行距離で平均38.1mの改善が認められた⁹⁾。この第III相二重盲検試験に参加した患者45例を対象とした本剤(0.58mg/kg、週1回182週間)の%FVCは、実薬群およびプラセボ群のいずれにおいても継続試験期間中に減少(実薬[第III相二重盲検試験]/実薬[第III相継続試験]群のいずれも約3%程度減少)した。しかし、FVC(L)は実薬/実薬群でいずれも約2%改善した。また、6分間歩行距離は約19mの距離延長がみられた⁷⁾¹²⁾。本調査においても、有効性評価項目として、本剤(平均1日投与量0.57mg/kg、週1回投与)における α -L-IDU酵素活性、尿中ウロン酸濃度、肝容積および肝臓サイズ、脾容積、%FVC、FVC(L)および6分間歩行距離を評価した。いずれも悪化は認められず、 α -L-IDU酵素活性、尿中ウロン酸濃度、肝臓サイズの改善傾向が認められた。 α -L-IDU酵素活性は投与6カ月の時点で増加

し、この酵素活性の増加に伴い尿中ウロン酸濃度の減少が認められた。脾容積はわずかな減少が認められたが、肝容積には影響はみられなかった。肝臓サイズはベースライン値と比較して減少傾向がみられた。また、気道閉塞による肺機能低下はMPS I患者の主な死亡原因の一つと考えられており⁸⁾¹¹⁾、%FVCおよびFVC(L)の肺機能検査は重要な評価項目である。本調査においては、%FVCおよびFVC(L)は最終評価時までベースライン値と比較して悪化が認められず、同程度の%FVCおよびFVC(L)値であった。また、本調査において、本剤投与後の6分間歩行距離の長期の改善は確認できなかった。本調査における5年および9年の生存率は97.1%および86.7%で、調査期間中高い生存率がみられた。

本調査の限界として、本調査は介入を行わない使用実態下における観察研究であり、患者選択、投与量、投与期間などに関し厳密に実施される臨床試験と比較すると、エビデンスレベルは高くない。

5. 結論

本調査では、MPS I患者を対象とした本剤の長期使用実態下での安全性および有効性のデータを収集し、薬剤の安全性および有効性を評価した。本剤の副作用発現頻度は40.0%で、ほとんどの副作用は非重篤で転帰は回復または軽快であった。最終評価時の全般改善度(やや改善以上)は25.6%であった。本調査では、ラロニターゼ長期(最長約9年間)投与の安全性および有効性に新たな懸念は認められなかった。

〔本論文に関する寄与の内容〕

本解析はシミック株式会社が実施し、データセットを作成した。サノフィ株式会社が解析に責任を有する。鶴崎、岸本、北郷はサノフィ株式会社の社員として本論文の作成を行い、内容、構成に関し、データ解析結果の検討を行った。

〔謝辞〕

本調査にご協力賜わり、貴重なデータをご提供頂いた調査担当医師の方々へ深謝申し上げます。本調査の実施、本論文作成ならびに本誌への投稿に関するすべての費用は、サノフィ株式会社が負担した。

文 献

- 1) Neufeld EF, Muenzer J : The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th Edition. Scriver C, Beaudet AL, Valle D, Sly W (Eds), McGraw-Hill, New York. p.3421-3452, 2001.
- 2) Wraith JE : The mucopolysaccharidoses : a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 72 : 263-267, 1995.
- 3) Muenzer J : Mucopolysaccharidoses. Adv Pediatr 33 : 269-302, 1986.
- 4) Whitley CB : The mucopolysaccharidoses. In : McKusick's heritable disorders of connective tissue, Beighton P (Ed), Mosby, St. Louis. p.367-499, 1993.
- 5) 小児慢性特定疾病情報センター : 小児慢性特定疾病について, 先天性代謝異常, ムコ多糖症 I 型. https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_075/ (アクセス日 : 2018 年 10 月 11 日)
- 6) Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ : The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 14 : 485-498, 2008.
- 7) アウドラザイム[®]点滴静注液 2.9mg インタビューフォーム, サノフィ株式会社. 2018 年 6 月(第 8 版). <https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/interview/aldurazyme.pdf?la=ja-JP> (アクセス日 : 2018 年 10 月 11 日)
- 8) アウドラザイム, CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600051/index.html> (アクセス日 : 2018 年 10 月 11 日)
- 9) Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al : Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I : a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr 144 : 581-588, 2004.
- 10) アウドラザイム[®]点滴静注液 2.9mg 添付文書. サノフィ株式会社. 2018 年 6 月(第 8 版). http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/780069_3959411A1020_2_02.pdf (アクセス日 : 2018 年 10 月 11 日)
- 11) Shapiro J, Strome M, Crocker AC : Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. Ann Otol Rhinol Laryngol 94 : 458-461, 1985.
- 12) Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al : Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics 123 : 229-240, 2009.



