審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ マイオザイム点滴静注用 50mg
［一　般　名］ アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］ ジェンザイム・ジャパン株式会社
［申請年月日］ 平成 18 年 6 月 30 日

［審 議 結 果］

平成 19 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 19 年 1 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

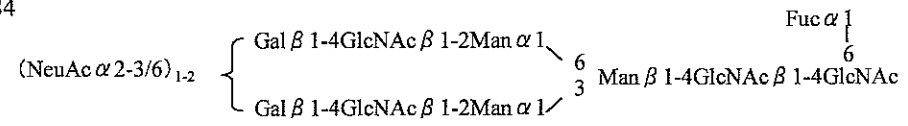
[販　売　名]	マイオザイム点滴静注用 50mg
[一　般　名]	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
[申　請　者]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）52.5 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	
構造式	別紙
化学名	
（日本名）	ヒト酸性α-グルコシダーゼをコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される 896 個のアミノ酸残基（$C_{4490}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$；分子量：99358.49）からなる糖タンパク質（分子量：約 110,000）
（英　名）	Glycoprotein (molecular weight: ca. 110,000) consisting of 896 amino acid residues ($C_{4490}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$: molecular weight: 99358.49), produced in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA encoding human acid α-glucosidase
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第三部

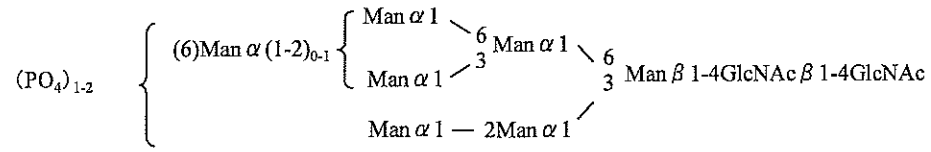
Gln*1-Gln-Gly-Ala-Ser-Arg-Pro-Gly-Pro-Arg-Asp-Ala-Gln-Ala-His-Pro-Gly-Arg-Pro-Arg-
Ala-Val-Pro-Thr-Gln-Cys-Asp-Val-Pro-Pro-Asn-Ser-Arg-Phe-Asp-Cys-Ala-Pro-Asp-Lys-
Ala-Ile-Thr-Gln-Glu-Gln-Cys-Glu-Ala-Arg-Gly-Cys-Cys-Tyr-Ile-Pro-Ala-Lys-Gln-Gly-
Leu-Gln-Gly-Ala-Gln-Met-Gly-Gln-Pro-Trp-Cys-Phe-Phe-Pro-Pro-Ser-Tyr-Pro-Ser-Tyr-
Lys-Leu-Glu-Asn*2(84)-Leu-Ser-Ser-Ser-Glu-Met-Gly-Tyr-Thr-Ala-Thr-Leu-Thr-Arg-Thr-Thr-
Pro-Thr-Phe-Phe-Pro-Lys-Asp-Ile-Leu-Thr-Leu-Arg-Leu-Asp-Val-Met-Met-Glu-Thr-Glu-
Asn-Arg-Leu-His-Phe-Thr-Ile-Lys-Asp-Pro-Ala-Asn-Arg-Arg-Tyr-Glu-Val-Pro-Leu-Glu-
Thr-Pro-Arg-Val-His-Ser-Arg-Ala-Pro-Ser-Pro-Leu-Tyr-Ser-Val-Glu-Phe-Ser-Glu-Glu-
Pro-Phe-Gly-Val-Ile-Val-His-Arg-Gln-Leu-Asp-Gly-Arg-Val-Leu-Leu-Asn*2(177)-Thr-Thr-Val-
Ala-Pro-Leu-Phe-Phe-Ala-Asp-Gln-Phe-Leu-Gln-Leu-Ser-Thr-Ser-Leu-Pro-Ser-Gln-Tyr-
Ile-Thr-Gly-Leu-Ala-Glu-His-Leu-Ser-Pro-Leu-Met-Leu-Ser-Thr-Ser-Trp-Thr-Arg-Ile-
Thr-Leu-Trp-Asn-Arg-Asp-Leu-Ala-Pro-Thr-Pro-Gly-Ala-Asn-Leu-Tyr-Gly-Ser-His-Pro-
Phe-Tyr-Leu-Ala-Leu-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Ala-His-Gly-Val-Phe-Leu-Leu-Asn-Ser-Asn-
Ala-Met-Asp-Val-Val-Leu-Gln-Pro-Ser-Pro-Ala-Leu-Ser-Trp-Arg-Ser-Thr-Gly-Gly-Ile-
Leu-Asp-Val-Tyr-Ile-Phe-Leu-Gly-Pro-Glu-Pro-Lys-Ser-Val-Val-Gln-Gln-Tyr-Leu-Asp-
Val-Val-Gly-Tyr-Pro-Phe-Met-Pro-Pro-Tyr-Trp-Gly-Leu-Gly-Phe-His-Leu-Cys-Arg-Trp-
Gly-Tyr-Ser-Ser-Thr-Ala-Ile-Thr-Arg-Gln-Val-Val-Glu-Asn*2(334)-Met-Thr-Arg-Ala-His-Phe-
Pro-Leu-Asp-Val-Gln-Trp-Asn-Asp-Leu-Asp-Tyr-Met-Asp-Ser-Arg-Arg-Asp-Phe-Thr-Phe-
Asn-Lys-Asp-Gly-Phe-Arg-Asp-Phe-Pro-Ala-Met-Val-Gln-Glu-Leu-His-Gln-Gly-Gly-Arg-
Arg-Tyr-Met-Met-Ile-Val-Asp-Pro-Ala-Ile-Ser-Ser-Ser-Gly-Pro-Ala-Gly-Ser-Tyr-Arg-
Pro-Tyr-Asp-Glu-Gly-Leu-Arg-Arg-Gly-Val-Phe-Ile-Thr-Asn*2(414)-Glu-Thr-Gly-Gln-Pro-Leu-
Ile-Gly-Lys-Val-Trp-Pro-Gly-Ser-Thr-Ala-Phe-Pro-Asp-Phe-Thr-Asn-Pro-Thr-Ala-Leu-
Ala-Trp-Trp-Glu-Asp-Met-Val-Ala-Glu-Phe-His-Asp-Gln-Val-Pro-Phe-Asp-Gly-Met-Trp-
Ile-Asp-Met-Asn-Glu-Pro-Ser-Asn-Phe-Ile-Arg-Gly-Ser-Glu-Asp-Gly-Cys-Pro-Asn-Asn-
Glu-Leu-Glu-Asn-Pro-Pro-Tyr-Val-Pro-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Thr-Leu-Gln-Ala-Ala-Thr-
Ile-Cys-Ala-Ser-Ser-His-Gln-Phe-Leu-Ser-Thr-His-Tyr-Asn-Leu-His-Asn-Leu-Tyr-Gly-
Leu-Thr-Glu-Ala-Ile-Ala-Ser-His-Arg-Ala-Leu-Val-Lys-Ala-Arg-Gly-Thr-Arg-Pro-Phe-
Val-Ile-Ser-Arg-Ser-Thr-Phe-Ala-Gly-His-Gly-Arg-Tyr-Ala-Gly-His-Trp-Thr-Gly-Asp-
Val-Trp-Ser-Ser-Trp-Glu-Gln-Leu-Ala-Ser-Ser-Val-Pro-Glu-Ile-Leu-Gln-Phe-Asn-Leu-
Leu-Gly-Val-Pro-Leu-Val-Gly-Ala-Asp-Val-Cys-Gly-Phe-Leu-Gly-Asn*2(596)-Thr-Ser-Glu-Glu-
Leu-Cys-Val-Arg-Trp-Thr-Gln-Leu-Gly-Ala-Phe-Tyr-Pro-Phe-Met-Arg-Asn-His-Asn-Ser-
Leu-Leu-Ser-Leu-Pro-Gln-Glu-Pro-Tyr-Ser-Phe-Ser-Glu-Pro-Ala-Gln-Gln-Ala-Met-Arg-
Lys-Ala-Leu-Thr-Leu-Arg-Tyr-Ala-Leu-Leu-Pro-His-Leu-Tyr-Thr-Leu-Phe-His-Gln-Ala-
His-Val-Ala-Gly-Glu-Thr-Val-Ala-Arg-Pro-Leu-Phe-Leu-Glu-Phe-Pro-Lys-Asp-Ser-Ser-
Thr-Trp-Thr-Val-Asp-His-Gln-Leu-Leu-Trp-Gly-Glu-Ala-Leu-Leu-Ile-Thr-Pro-Val-Leu-
Gln-Ala-Gly-Lys-Ala-Glu-Val-Thr-Gly-Tyr-Phe-Pro-Leu-Gly-Thr-Trp-Tyr-Asp-Leu-Gln-
Thr-Val-Pro-Ile-Glu-Ala-Leu-Gly-Ser-Leu-Pro-Pro-Pro-Pro-Ala-Ala-Pro-Arg-Glu-Pro-
Ala-Ile-His-Ser-Glu-Gly-Gln-Trp-Val-Thr-Leu-Pro-Ala-Pro-Leu-Asp-Thr-Ile-Asn-Val-
His-Leu-Arg-Ala-Gly-Tyr-Ile-Ile-Pro-Leu-Gln-Gly-Pro-Gly-Leu-Thr-Thr-Thr-Glu-Ser-
Arg-Gln-Gln-Pro-Met-Ala-Leu-Ala-Val-Ala-Leu-Thr-Lys-Gly-Gly-Glu-Ala-Arg-Gly-Glu-
Leu-Phe-Trp-Asp-Asp-Gly-Glu-Ser-Leu-Glu-Val-Leu-Glu-Arg-Gly-Ala-Tyr-Thr-Gln-Val-
Ile-Phe-Leu-Ala-Arg-Asn*2(826)-Asn-Thr-Ile-Val-Asn-Glu-Leu-Val-Arg-Val-Thr-Ser-Glu-Gly-
Ala-Gly-Leu-Gln-Leu-Gln-Lys-Val-Thr-Val-Leu-Gly-Val-Ala-Thr-Ala-Pro-Gln-Gln-Val-
Leu-Ser-Asn-Gly-Val-Pro-Val-Ser-Asn*2(869)-Phe-Thr-Tyr-Ser-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Leu-Asp-
Ile-Cys-Val-Ser-Leu-Leu-Met-Gly-Glu-Gln-Phe-Leu-Val-Ser-Trp-Cys

*1 ピログルタミン酸、*2 糖鎖結合部位

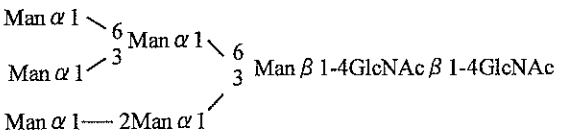
アミノ酸配列

Asn84

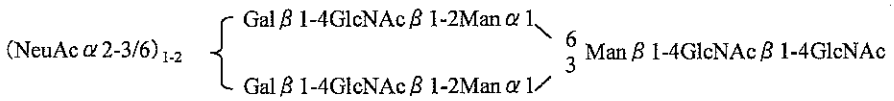




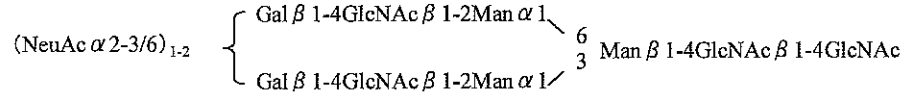
Asn177

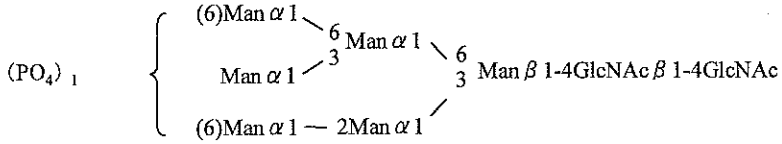


Asn334

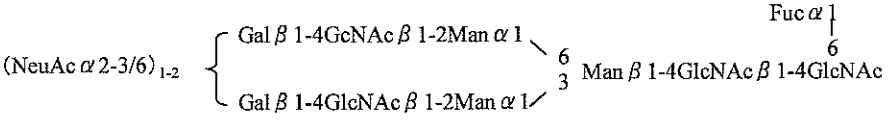


Asn414





Asn596, 826, 869



GlcNAc　：N-アセチルグルコサミン
Fuc　　：フコース
NeuAc　：N-アセチルノイラミン酸
Man　　：マンノース
Gal　　：ガラクトース
PO_4　　：リン酸基

主な糖鎖構造

審査結果

平成19年1月19日

［販　売　名］　マイオザイム点滴静注用50mg
［一　般　名］　アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンザイム・ジャパン株式会社
［申請年月日］　平成18年6月30日
［特記事項］　希少疾病用医薬品
［審査結果］

本剤の糖原病Ⅱ型に対する有効性については、AGLU01602試験及びAGLU01702試験（日本人患者1例を含む）において検討された生存率の成績等から示唆されているものと考える。安全性については、国内での検討症例が継続提供プログラム（AGLU02203-Japan、AGLU02603-Japan）による乳児型5例、成人型5例の合計10例と少なく、その評価には限界があるものと考える。特に、抗体産生が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について現時点で不明確であること、Infusion Associated Reactionが多くの症例で認められていることから、必要に応じて解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止等の措置を行うこと、本剤による治療に精通した医師もしくはその指導の下に治療が行われることが必要であると考える。なお、日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後には本剤を投与した全症例を対象に安全性及び有効性に関する調査を行い、情報を集積した上で、本剤の適正使用に係る措置を講ずる必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下のように承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】　糖原病Ⅱ型

【用法・用量】　通常、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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。

審査報告 (1)

平成 18 年 12 月 27 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	マイオザイム点滴静注用 50mg
［一　般　名］	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	ジェンザイム・ジャパン株式会社
［申請年月日］	平成 18 年 6 月 30 日
［剤型・含量］	1 バイアル中にアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）52.5 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
［申請時効能・効果］	糖原病Ⅱ型
［申請時用法・用量］	通常、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与する。症状に応じ適宜増量する。

［特記事項］　希少疾病用医薬品

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

糖原病Ⅱ型（以下、GSDⅡ〔別名；Ⅱ型糖原貯蔵障害、ポンペ病又は酸性マルターゼ欠損症〕）は、ライソゾーム中のグリコーゲン分解酵素である酸性α-グルコシダーゼ（以下、GAA：酸性マルターゼ）の先天的欠損により、組織中及び細胞中にグリコーゲンが蓄積し、心筋症、呼吸機能障害を含む進行性の筋力低下を引き起こす致死的なライソゾーム病の 1 つである。

GSDⅡは、全世界での発症率が 1/40,000（全てのサブタイプを含む）と推定される希少疾病である。発症年齢、罹患臓器の症状程度及び死亡に至る進行の速さに基づき、典型的乳児型、非典型的乳児型、小児型、若年型、成人型等のサブタイプに分類されるが、いずれの病型においても GAA の欠乏により組織の損傷が進行し、死に至る。多様なサブタイプのうち重症度が最も高いのは急速進行性の乳児型であり、文献上、典型的乳児型 GSDⅡとされ、生後 12 カ月以内に症状・兆候が発現する。心臓及び骨格筋にグリコーゲンが大量に蓄積することにより、急速に心筋症及び全身性の筋力低下、筋緊張低下を引き起こし、心不全又は呼吸不全により生後 1 年以内にほとんどの患者が死に至る。乳児型 GSDⅡのなかには発症年齢がやや遅く（ただし生後 12 カ月以内）、心筋症の進行が緩徐なタイプがあることが報告されており（Slonim AE *et al., J Pediatr* 2000; 137: 283-285）、非典型的乳児型 GSDⅡとされている。1 歳より長く生存する例もあるが、1～2 歳の間に呼吸不全を来たすことが多い。乳児型 GSDⅡ患者では、典型的、非典型的にかかわらず、GAA 活性がほとんど又は全く認められない。当該患者に対し、心臓病治療薬又は抗生物質の投与、呼吸療法及び呼吸補助、栄養補給、理学療法等の併用による治

療が施されているが、対症療法にとどまることから、大半は1歳未満で死亡し、死亡率は近年になってもほとんど変化していない。一方、成人型GSDⅡでは、小児早期から50歳代の間に兆候及び症状が発現し、骨格筋及び呼吸筋の症状が緩徐に進行する。一般に、ミオパシーが上肢帯及び下肢帯に認められ、呼吸器系の発症は様々であるが、死因としては呼吸不全が第1位を占めている。成人型GSDⅡ患者では、乳児型と比べて残存するGAA活性が高い傾向にあることが知られている。

本剤は、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rhGAA）を有効成分とする注射用凍結乾燥製剤である。GSDⅡと確定診断された患者に対する酵素補充療法治療薬として開発され、2006年3月には欧州で、また、2006年4月には米国で承認されている。

本邦においては、平成18年2月に希少疾病用医薬品として指定され、さらに第4回未承認薬使用問題検討会議（2006年4月）において、外国臨床試験成績に基づき製造販売承認申請を行うことが妥当と判断されたため、今般、製造承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

rhGAAは、ヒト酸性α-グルコシダーゼをコードするcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、CHO細胞）により産生される896アミノ酸残基（$C_{4490}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$）からなる糖タンパク質（分子量:約110,000）である。シングルペプチドの7カ所（Asn-84、Asn-177、Asn-334、Asn-414、Asn-596、Asn-826、Asn-869）にN結合型糖鎖（コンプレックス型、ハイマンノース型及びマンノース-6-リン酸結合のハイマンノース型糖鎖）を有しており、13個のCys残基のうち12残基がジスルフィド結合に関与し、Cys-318は還元型である。

なお、GAAは翻訳後、グリコシル化及びタンパク分解酵素によるプロセシングを受け成熟型になるが、成熟型は前駆体に比べ比活性が高いものの、ライソゾーム移送に必要な糖鎖構造を欠如していることから、本薬は前駆体型として開発がなされた。

1) 原薬の製造方法

(1) セルバンクシステムの構築

ヒトGAA（以下、hGAA）のcDNAは、ヒト肝細胞、リンパ球及び線維芽細胞に由来するmRNAより合成され、これをベクターpCLH3AXSV2DHFR（Reddy VB *et al., DNA*, 1987; 6: 461-472）に組み込むことにより、rhGAA発現ベクターが構築された。これをリポフェクション法によりジヒドロ葉酸還元酵素欠損CHO細胞株に導入し、メトトレキサート（以下、MTX）を用いて形質転換細胞が選択された。得られたクローンから安定したrhGAA産生能及び増殖特性を有するクローンが選択され、これからマスターセルバンク（以下、MCB）が、またこのMCBからワーキングセルバンク（以下、WCB、なお、初回WCBと新規WCBの2つのWCBが調製されている）が調製された。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び生産培養終了後の細胞（以下、EOP）について特性解析試験及び純度試験が行われている。

MCB（樹立時）、WCB 及び EOP（2000 L スケール製造時）の特性解析試験として、ゲノム DNA、DNA コピー数、hGAA cDNA 塩基配列、mRNA 分析及び rhGAA プラスミドの染色体組み込み部位（[redacted]を除く）の検討がなされた。WCB 及び EOP で遺伝子構成体の特性に差異は認められず、培養中安定であることが示唆された。また、ノーザンブロット法による rhGAA mRNA 分析により、EOP において WCB で検出されたものと同様の単一の転写産物が検出された。

MCB、WCB 及び EOP の純度試験として、CHO 細胞同定試験（蛍光抗体法、アイソエンザイム試験）、ウイルス粒子（透過電子顕微鏡観察）、細菌、真菌試験（無菌試験法）、マイコプラズマ（寒天及び Vero 細胞接種）、*in vitro* 外来性ウイルス試験（MRC-5、Vero、A9、CHO-K1、MDBK 細胞に接種）、*in vivo* 外来性ウイルス試験（成熟モルモット、成熟マウス、乳のみマウス及びニワトリ受精卵に接種）、内因性ウイルス試験（ウイルスフリーのハムスターに投与後、HANT、LCMV、MVM、EV、PVM、REO-3、SEN、SV-5 の抗体を測定）、*in vitro* ウシ由来ウイルス試験（ウシ甲介骨細胞に接種し、CPE 及び HAD 試験を行う。BVDV、Rabies、Bluetongue、BP、Reovirus、BRS、BA3、BA5 を蛍光抗体法で測定）及びレトロウイルス試験（ミンク S^+L^- 細胞接種によるフォーカス誘発試験、マウス SC-1 細胞接種による XC プラーク形成試験、Mus dunni 細胞との共培養試験、逆転写酵素活性試験）が実施され、いずれも CHO 細胞と同定され、（試験を行った範囲で検出できる）感染性物質に汚染されていないことが確認された。

WCB の更新時の管理基準として、細胞数、生存率、*in vitro* 外来性ウイルス、*in vivo* 外来性ウイルス及び CHO 細胞同定試験が設定されている。また、MCB、WCB ともに、少なくとも[redacted]年に[redacted]度、細胞密度と生存率を測定することとされている。

(3) 培養工程

[redacted]バイアルの WCB から出発し、増殖培養液（[redacted] 培地、[redacted] %ドナーウシ血清（DBS）、[redacted] %[redacted]、[redacted] μmol/L [redacted]）にて、[redacted]L バイオリアクターまで順次スケールアップしながら培養を行う。生産培養工程では、生産培養液（[redacted]培地、[redacted] %DBS、[redacted] %[redacted]）を用いた[redacted] L バイオリアクターによる攪拌連続培養を行った後【細胞増殖フェーズ】、培養液を[redacted]生産培養液と交換し【[redacted]除去フェーズ】、[redacted]生産培養液を[redacted]倍バイオリアクター容量/日の速度で加えながら、[redacted]の速度で培養液（ハーベスト液）を回収する【ハーベストフェーズ】。ハーベスト液はハーベスト回収用容器に[redacted]～[redacted]℃で保管する。

培養工程において、生産培養工程が重要工程とされ、回収ハーベスト液について工程内管理試験（マイコプラズマ、*in vitro* 外来性ウイルス試験、微生物限度試験、エンドトキシン、rhGAA 活性）が設定されている。

(4) 精製工程

ハーベスト液を[redacted]フィルトレーションシステムによりろ過した後、[redacted]ろ過による濃縮、

ダイアフィルトレーションによる緩衝液置換を行う。これを金属キレートアフィニティクロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーで分画し、溶出液を限外ろ過・ダイアフィルトレーションにより濃縮、緩衝液置換した後、[redacted]イオン交換クロマトグラフィーで分画する。溶出液を濃縮及び緩衝液置換した後、ウイルス除去を目的としたポアサイズ 20 nm の PVDF フィルターに通液し、原薬として[redacted]℃に保存する。

精製工程において、金属キレートアフィニティークロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、[redacted]イオン交換クロマトグラフィー及びウイルス除去工程が重要工程とされ、ウイルス除去工程を除くそれぞれの溶出液が重要中間体とされている。工程内管理試験として、金属キレートアフィニティークロマトグラフィー溶出液についてrhGAA[redacted]回収率及びエンドトキシンが、疎水クロマトグラフィー溶出液についてタンパク質含量回収率、エンドトキシン及び[redacted]が、イオン交換クロマトグラフィー溶出液及び[redacted]イオン交換クロマトグラフィー溶出液についてタンパク質含量回収率及びエンドトキシンが設定されている。また、ウイルス除去工程については、原薬規格試験が実施される。なお、各重要中間体の許容保管期間設定のため、安定性試験が実施され、その結果に基づき、保存条件及び保管期間（ハーベスト液：[redacted]℃＜ステンレス容器＞[redacted]日間、[redacted]キレートセファロースカラム＜金属キレートアフィニティークロマトグラフィー＞ロード液：[redacted]℃＜ポリエチレンバッグ／ステンレス容器＞[redacted]週間、[redacted]キレートセファロースカラム溶出液：[redacted]℃＜ポリエチレンバッグ／ステンレス容器＞[redacted]カ月間、[redacted]セファロースカラム＜疎水クロマトグラフィー＞溶出液：[redacted]℃＜ポリエチレンバッグ／ステンレス容器＞[redacted]週間、[redacted]セファロースカラム＜イオン交換クロマトグラフィー＞溶出液：[redacted]℃＜ポリエチレンバッグ／ステンレス容器＞[redacted]週間、[redacted]カラム＜[redacted]イオン交換クロマトグラフィー＞溶出液：[redacted]℃＜ポリエチレンバッグ＞[redacted]週間）が定められている。

生産培養工程及び精製工程について、プロセスバリデーション試験が実施されている。

精製工程各段階でのrhGAAの純度は、SDS-PAGEにより判定され、各カラムクロマトグラフィー工程において純度が上昇すること、[redacted]クロマトグラフィー工程で既に定量限界まで精製されていることが確認された。

工程由来不純タンパク質及び残存DNAは、ELISA法により判定され、いずれも精製工程において除去されることが確認された。CHO細胞由来以外の工程由来不純タンパク質としては、ウシ血清タンパク質由来のウシIgG及びBSAが選択され、精製工程における除去効果が判定された。ウシIgG特異的ELISA法を用い測定した結果、精製工程を通じてウシIgGが適切に除去されることが示された。同様に、BSA特異的ELISA法を用い原薬のBSAを測定したところ、定量限界以下であり、精製工程においてBSAが適切に除去されることが示された。[redacted]カラム由来の[redacted]及び[redacted]（細胞培養工程由来）も、精製工程において適切に除去されることが示された。[redacted]セファロース以降の各段階における重合体レベルを、HPLC-SEC（サイズ排除クロマトグラフィー）法により評価したところ、各カラム溶出液の重合体量は定量限界未満であ

り、重合体は精製工程を通じて低レベルに維持されることが示された。

精製工程における適切な微生物の管理を評価するため、精製工程の各段階で微生物限度試験及びエンドトキシン試験が実施され、精製工程を通じて微生物管理が適切であることが示された。

(5) 外来性感染性物質の安全性評価

製造工程で用いられる動物由来の原材料は、MCB、WCB 樹立及び原薬製造培養工程で使用されるニュージーランド産ウシ血清及び米国・カナダ産ブタ膵臓由来トリプシン／EDTA である。ウシ血清の製造は、欧州薬局方委員会（EDQM）で認証された施設で行われ、生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に適合するウシ血液を原料とする。トリプシン／EDTA は生物由来原料基準動物由来原料基準に定める健康な動物を原料とし、精製トリプシンはγ線照射により滅菌及びウイルス不活化される。

樹立した MCB、WCB 及び EOP の外来性及び内在性の感染性物質汚染を否定するために純度試験が実施され、全ての試験で MCB、WCB 及び EOP に外来性及び内在性の感染性物質による汚染がないことが確認されている（セルバンクの性質及び管理の項参照）。

精製工程の[redacted]キレートカラム、[redacted]セファロースカラム、[redacted]セファロースカラムクロマトグラフィー工程及びナノフィルトレーション工程においてウイルススパイク試験が実施され、ウイルスクリアランス能が評価された。マウス微小ウイルス（MMV）、マウス白血病ウイルス（XMuLV）、レオウイルス 3 型（Reo）及び仮性狂犬病ウイルス（PsR）を用いてウイルス不活化／除去効率が調べられており、その結果は以下のとおりであった。

原薬精製工程ウイルスクリアランス効率（Log_{10}）

	MMV		Reo		XMuLV		PsR	
カラム樹脂	新品	再使用後	新品	再使用後	新品	再使用後	新品	再使用後
[redacted]カラム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]セファロースカラム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]セファロースカラム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ファロースカラム（[redacted]除去）[1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]セファロースカラム PCR[2)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]不活化[3)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
ナノフィルトレーション（UF/DF[redacted]濃縮液）		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
累積クリアランス効率	13.25		≧12.03		≧19.35*		≧12.77	

nt: 試験実施せず

1)[redacted]を除去した[redacted]緩衝液[redacted]を使用した。

2) ウイルス核酸に対する定量PCR 法にて、ウイルス除去効率を測定した。累積ウイルスクリアランス効率算出には使用しなかった。

3) ウイルスを[redacted]（[redacted]%[redacted]含有）に添加した。

*: XMuLV の累積ウイルスクリアランス効率算出には[redacted]キレートカラム、[redacted]セファロースカラム、ナノフィルトレーション、[redacted]セファロースカラム（[redacted]除去）及び[redacted]不活化のクリアランス効率を使用した。他のウイルスの累積クリアランスは、[redacted]キレートカラム、[redacted]セファロースカラム、ナノフィルトレーション及び[redacted]セファロースカラムより算出された。

(6) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製品の需要拡大に対応するため、培養工程は初期のスケール（30 L/60 L）から160 Lに拡大され、次いで2000 Lに拡大された。160 Lから2000 Lへのスケールアップで最も重要な変更点は、種培養工程で[redacted] μmol/L[redacted]を添加したことである。

同様に、培養工程のスケールアップに伴う処理量の増加に対応するため、精製工程でもスケールアップが実施された。主要工程及びカラムの種類はいずれのスケールアップでも変更されていないが、処理容量を増やすために、フィルターの[redacted]及びカラムの[redacted]が拡大された。また、30 L/60 Lスケールから160 Lスケールへのスケールアップに伴い、ハーベスト液の[redacted]が[redacted]ろ過から[redacted]ろ過に変更され、限外ろ過・ダイアフィルトレーションの分画分子量が[redacted]Dから[redacted]Dに変更された。160 Lから2000 Lへのスケールアップでは、[redacted]イオン交換クロマトグラフィーの前に行われていたナノフィルトレーションが、[redacted]イオン交換クロマトグラフィーの後に行われることとなった。

各スケールで製造されたrhGAAの品質特性について、30 L/60 Lスケール及び160 Lスケール原薬の比較、並びに160 L及び2000 Lスケール原薬の比較がなされた。原薬の規格試験に加えて、rhGAAの構造（[redacted]、[redacted]、[redacted]）、分解産物（[redacted]等）及び生物学的性質（[redacted]マンノース-6-リン酸（M6P）受容体（sCIMPr）結合能、酵素反応速度、GSDⅡ線維芽細胞への取り込み等）について検討がなされた。その結果、各スケールで製造されたrhGAAの品質特性に明らかな差異は認められなかった。

非臨床薬物動態試験において、2000 L製剤と160 L製剤の薬物動態パラメータに差異が認められたことから、複数ロットにおける薬物動態の試験成績が分析された。その結果、AUCとシアル酸含量の間には相関関係があり、シアル酸含量が低いほど容易に肝臓へ移行することが示唆されたが、糖タンパク質の糖鎖末端のシアル化がAUC及びクリアランスと関連があることはよく知られていることである（Fukuda MN *et al., Blood* 1989; 73: 84-89、Webster R *et al., Xenobiotica* 1999; 29: 1141-1155）との考察がなされている。また、現在までに、2000 Lスケールで製造されたシアル酸含量は、160 Lスケールで製造されたロットの範囲内であったが、160 Lスケールロットより若干低い傾向を示したことについて、ⅰ）薬効試験では、シアル酸含量の差にかかわらず、いずれのロットでも同様のグリコーゲン低下作用が認められたこと、ⅱ）過去に臨床使用したロットのシアル酸含量範囲は、規格値範囲よりさらに広かったが、現在までにロット間で、有効性及び安全性に大きな差が認められたとの報告は出ていないことから、規格範囲内での変動であれば、本剤の有効性に大きな影響はないとの推察がなされている。

2) 原薬

(1) 構造・組成

特性解析として、ペプチドマップ及びアミノ酸配列、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、吸光係数、ジスルフィド結合、糖鎖構造（グリコペプチド分析、単糖組成、オリゴ糖プロファイル）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、マトリックス支援レーザー脱離

イオン化－飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析、等電点電気泳動（IEF）、キャピラリー電気泳動（cIEF）rhGAA 純度（SDS-PAGE）、還元・非還元 SDS-PAGE、非変性 PAGE、円偏光二色（CD）スペクトル、ウェスタンブロット解析、酵素反応速度、[redacted]M6P 受容体（sCIMPr）への結合、GSD II（糖原病 II 型）線維芽細胞への取り込み、hGAA と rhGAA の比較並びに rhGAA 強制分解試験についての検討がなされている。

- LC/MS による[redacted]分解ペプチド及びエンドプロテアーゼ[redacted]分解ペプチドの質量は cDNA 配列より推定される理論値とほぼ一致した。また、エンドプロテアーゼ分解ペプチドの LC/MS 分析により N-末端はピログルタミン酸であることが判明した。
- C 末端には欠損がなく、C 末端の Cys896 と Cys882 はジスルフィド結合していることが確認された。
- 13 個の Cys 残基のうち 12 残基がジスルフィド結合し、Cys-318 は還元型である。
- [redacted]分解ペプチドを LC/MS にて分析し、グリコシル化ペプチドの N 結合糖鎖の構造決定をしたところ、rhGAA にはハイマンノース型、マンノース-6-リン酸結合ハイマンノース型、コンプレックス型及びハイブリッド型糖鎖が結合していた。
- 等電点電気泳動の結果、pI [redacted]の間に約 11 のアイソフォームが認められた。
- SDS-PAGE を行った結果、CBB 染色では、110 kDa の単一な主バンドを示し、銀染色では、110 kDa に相当する主要バンド及びより低分子量のマイナーバンドが認められた。ウェスタンブロット解析では、110 kDa に相当する主要 rhGAA のほかに、微量の低分子 rhGAA が認められ、標準物質と同様のバンドパターンを示した。
- 酵素反応速度として、[redacted]を rhGAA の基質とし、生成物である[redacted]を測定した結果、2000 L スケール原薬[redacted]ロットの K_m 値は[redacted] U/mg、V_{max} 値は[redacted] mM であり、ロット間に顕著な差異は認められなかった。
- M6P 受容体へは rhGAA 量依存的（[redacted] μg/mL）な受容体結合曲線を示し、GSD II 線維芽細胞へは rhGAA 量依存的（[redacted] μg/mL）な取り込み曲線を示した。
- ヒト胎盤より精製された GAA（ヒト胎盤 GAA）と本品（rhGAA）の特性について、文献を用いた比較がなされている。GAA は翻訳後、グリコシル化及びタンパク分解酵素によるプロセシングを受ける（110 kD hGAA 前駆体→95 kD 型 hGAA 中間体→76 kD 型 hGAA 中間体→70 kD 型成熟 hGAA）が、ヒト胎盤 GAA はプロセシングされた低分子型（76 kD 型及び 70 kD 型）であり、rhGAA はその前駆体である 110 kD 型である。rhGAA はグリコシル化されており、ハイマンノース型、ライソゾーム移送に必要な M6P を結合したハイマンノース型及びコンプレックス型の主要糖鎖を結合しているが、ヒト胎盤 GAA は糖鎖末端のマンノース-6-リン酸やシアル酸が除去されている。ライソゾーム内の pH では、プロセシング型 GAA（95 kD 型、76 kD 型及び 70 kD 型）は 110 kD 型と比較して、より高い比活性を示すことが報告されている（Oude Elferink RP *et al.*, *Eur J Biochem* 1984; 139: 489-495、Wisselaar *et al.*, *J Biol Chem* 1993; 268: 2223-31）。しかしながら、プロセシング型 GAA はライソゾームへの移送に必要な適切な翻訳後修飾を欠如している。

・ 強制分解試験において、通常の保存条件（pH [redacted]・[redacted]℃）及びpH [redacted]・[redacted]℃ではrhGAAの分解及び変性は認められなかった。しかしpH [redacted]・[redacted]℃及び[redacted]℃では、rhGAAの脱アミド化、タンパク質分解、活性の低下、二次及び三次構造の変化が認められ、不溶性微粒子も認められた。

pH [redacted]では曝露温度に関係なく、rhGAAの分解・変性が認められ、特にタンパク質の凝集及び分解が顕著であった。また、[redacted]℃及び[redacted]℃保存下では、二次及び三次構造の変化、脱アミド化、シアル酸及びマンノース-6-リン酸含有量の減少が検出され、不溶性微粒子も認められた。

pH [redacted]では温度に関係なく、ある程度のrhGAAの分解・変性が認められた。[redacted]℃での主要な変化は凝集であり、[redacted]℃及び[redacted]℃では、脱アミド化及び二次及び三次構造の変化が認められた。また、[redacted]℃ではrhGAAの酸化レベルが若干上昇した。

不純物として、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物についての検討がなされている。rhGAA発現CHO細胞から回収されたハーベスト液には、目的物質である110 kD型rhGAA（以下、110 kD型）の他にプロセシング型rhGAA（以下、プロセシング型）も含まれている。プロセシング型は、効果的なライソゾームへの取り込みに必要な適切な翻訳後修飾を欠如していることから、本品の精製工程は110 kD型のみを精製するよう設計されている（プロセシング型は[redacted]セファロースカラムクロマグラフィー及び[redacted]セファロースカラムクロマグラフィーで顕著に除去される）。2種類のSDS-PAGE法（[redacted] kD＋[redacted] kD、[redacted] kD）により、残存プロセシング型を検出することが可能であり、現在まで得られたデータでは、[redacted] kD＋[redacted] kD rhGAAに対する[redacted] kD rhGAAの純度（相対値）は>[redacted] %であり、[redacted] kD＋[redacted] kD＋[redacted]に対する[redacted]kD＋[redacted]kD rhGAAの純度（相対値）は≧[redacted] %である。なお、原薬の規格及び試験においては双方のSDS-PAGE法が純度試験として規定されている。

原薬の精製工程は、工程由来不純タンパク質、DNA、[redacted]、[redacted]などの、製造工程由来不純物を除去するように設計されており、原薬6ロットにおける実測値から、これら不純物が適切に除去されることが確認された。なお、これら不純物は原薬の規格及び試験方法として規定されている。

(2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験、ペプチドマップ、糖鎖構造確認試験、等電点電気泳動、pH、純度試験（工程由来不純タンパク質、rhGAA純度試験、[redacted]、DNA、[redacted]、[redacted]、重合体）、[redacted]、シアル酸、エンドトキシン、定量法（タンパク質含量）及びrhGAA比活性が設定されている。

(3) 原薬の安定性

160Lスケールで製造した原薬3ロット＜ A008*、 A009* 及び A010* ＞ をポリエチレンバッグにより8±2℃で[redacted]週間まで、また2000 Lスケール原薬を[redacted]L型ステンレス製容器で2～10℃

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

の範囲内（[redacted]℃で2ロット＜ A019*、A026* ＞、[redacted]℃で3ロット＜ A021*、 A023* 及びA024*＞）で [redacted]週間まで保存したときの安定性が検討され、活性、重合体、性状、定量（タンパク質含量）、pH、純度試験、比活性、エンドトキシン及び微生物限度試験が試験項目とされた。160 Lスケール原薬3ロット中2ロット＜ A008* 及びA009* ＞で、[redacted]週目に（試験開始時から）約[redacted] %の活性の低下が認められたが、残りの1ロットでは変化は認められなかった。エンドトキシン及び微生物限度試験は、保存期間中を通じ、いずれのロットにおいても変化は認められなかった。また、8±2℃で[redacted]週間保存した2000 Lスケール原薬の2ロットについては、いずれの試験項目についても保存期間中に変化は認められなかったが、4±2℃で[redacted]週間保存した2000 Lスケール原薬3ロットでは[redacted]週間で最大[redacted]%の重合体の増加が認められた。エンドトキシン及び微生物限度試験は、保存期間中を通じ、いずれのロットにおいても変化は認められなかった。

160 L スケール原薬で[redacted]週目及び[redacted]週目に活性の低下が認められたこと、及び2000 L スケール原薬を 4 ± 2℃ で[redacted]週間保存したとき重合体の増加が認められたことから、原薬の保存期間は、ポリエチレンバッグ（160 L）又は[redacted]L 型ステンレス製容器（2000 L）で 8 ± 2℃で保存した場合、4 週間とされている。

3) 製剤

(1) 製剤設計

本剤は、有効成分である rhGAA を 50 mg 確実に採取できるよう、1 バイアルあたり 52.5 mg 相当（10.5 mL）の製剤化原薬を凍結乾燥した製剤で、10.3 mL の注射用水で溶かしたとき、5 mg/mL になるように処方されている。種々の検討の結果、緩衝液として、rhGAA が安定である 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液、pH 6.2 が選択された。剤型としては凍結乾燥が選択され、また、安定剤／賦形剤として D-マンニトールが、安定剤としてポリソルベート 80 が使用されている。

(2) 製剤化工程

原薬に、製剤化緩衝液を加え、rhGAA のタンパク質最終濃度が 5 mg/mL、ポリソルベート 80 が 0.005 %、D-マンニトールが 2 %となるよう調整した後、ポアサイズ[redacted] μm の[redacted]フィルターでろ過し、製剤化原薬として[redacted]に保存して工程内管理試験を行いプールする。プールした製剤化原薬は[redacted] μm の[redacted]フィルターでろ過後、[redacted]に保存する。この製剤化原薬をポアサイズ[redacted] μm の PVDF フィルターでろ過後、0.2 μm の PVDF フィルターで無菌ろ過し、これを洗浄・乾燥滅菌済み 20mL ガラスバイアルに充填して、シリコン処理ブチルゴム栓で半打栓する。凍結乾燥後、全打栓した後、アルミニウムクリップを巻き締め、充填製剤とする。

製剤の製造工程において、製剤化及び濃度調整工程、無菌ろ過工程、充填工程及び凍結乾燥工程が、重要工程とされている。製剤化及び濃度調整工程の工程内管理試験として、重要中間体である製剤化原薬の比活性、重合体、外観試験、エンドトキシン、微生物限度試験、タンパ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

ク質含量、D-マンニトール、浸透圧、pH、リン酸塩、ポリソルベート 80、ナトリウム塩が設定されている。また、無菌ろ過工程ではフィルター完全性が、充填工程では充填量が、凍結乾燥工程では充填製剤の確認試験、等電点電気泳動、浸透圧、酸素ヘッドスペース、SDS-PAGE（純度試験）及び溶解時間が、包蔵・表示工程ではバイアル全数外観検査並びにラベル及び包装資材の外観検査が工程内管理試験としてそれぞれ設定されている。

(3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状（溶解前、溶解後）、pH、重合体、水分、不溶性微粒子試験、エンドトキシン、無菌試験、定量法（タンパク質含量）及び比活性が設定されている。確認試験については、「比活性」試験における酵素活性試験で代用できると考えられること、含量均一性試験については、バイアルへの充填はバリデートされた充填機により充填され、工程内において重量により充填量が管理されていることから、規格として設定されていない。

(4) 製剤の安定性

重要中間体である製剤化原薬（160 L スケール 6 ロット、2000 L スケール 4 ロット）について安定性試験が実施され、各スケールでの実際の製造工程における保存条件が検討されている。160 L スケールの製剤化原薬ロット（ステンレス容器 3 ロット、ポリエチレンバック 3 ロット）及び 2000 L スケールの製剤化原薬の最初の 1 ロット（ステンレス容器）は[redacted]℃で、2000 L スケールの残りの 3 ロット（ステンレス容器、ポリエチレンバックの両方で保存）は 2～10℃（設定温度[redacted]℃）でそれぞれ 6 カ月間保存され、安定性の試験項目として rhGAA 活性、重合体、性状（外観）、定量法（タンパク質含量）、pH、純度試験、比活性、エンドトキシン及び微生物限度試験が選択された。

[redacted]℃の保存では、重合体が[redacted]カ月目で最大[redacted]%増加したものの、その他の試験項目について保存期間中に変化は認められなかった。一方、設定温度[redacted]℃における保存では、いずれのロットにおいても[redacted]カ月間の保存で重合体の増加が認められ（最大[redacted]%）、さらに1ロットで[redacted]%の活性の低下及びそれに伴う比活性[redacted]%の低下が認められた。また、純度試験及びpHについてもわずかな変化が認められた。

以上より、製剤化原薬の保存期間は、[redacted]Lステンレス容器又はポリエチレンバッグにて保存するとき、[redacted]℃保存で[redacted]カ月、[redacted]℃設定（[redacted]℃の範囲）で[redacted]週間とされた。なお、設定温度[redacted]℃における保存では重合体の増加が認められたことから、2000 Lスケールの製剤化原薬について、[redacted]℃保存時の追加安定性試験の実施が予定されている。

160 L スケール原薬より製造された製剤 6 ロット及び 2000 L スケール原薬より製造された製剤 6 ロットについて長期安定性試験（2～8℃、ロットにより保存期間は[redacted]カ月間）が実施され、rhGAA 活性、重合体、性状（外観）、エンドトキシン、タンパク質含量、[redacted]、等電点電気泳動、D-マンニトール、水分、浸透圧、酸素ヘッドスペース、不溶性微粒子、pH、リン酸塩、純度試験、溶解時間、ナトリウム、比活性、ポリソルベート 80、容器

気密性試験及び無菌試験が試験項目とされた。なお、[redacted]については、極端なpH／温度に暴露させた結果、[redacted]形成が分解経路の一つである可能性が示唆されたことから安定性試験項目に追加されている。160 L スケール製剤[redacted]カ月保存（[redacted]ロット）の結果から、2～8℃で[redacted]カ月間安定であることが示された。また、2000 L 原薬についても、最長[redacted]カ月までの試験結果及び後述の加速試験結果から、160 L スケール製剤と 2000 L スケール製剤の安定性に差があるとは考えられなかった。

また、加速試験（25 ± 2℃／60 ± 5 %RH、6 カ月保存）が行われ、rhGAA 活性、重合体、性状（外観）、タンパク質含量、[redacted]、水分、酸素ヘッドスペース、pH、純度試験、溶解時間及び比活性が試験項目とされた。その結果、製剤の一部の特性が軽微な変化を示す（酸素ヘッドスペースの若干の増大、水分の変化、活性及び比活性の低下、タンパク質含量の増加、純度の減少、pH の低下、溶解時間の延長、重合体の増加）ことが明らかになった。

以上より、製剤の有効期間は、2～8℃で保存するとき 24 カ月とされた。なお、長期保存試験は継続中である。

また、本剤の溶解後、2～8℃及び25 ± 2℃／60 ± 5 %RH 保存における安定性試験が実施され、rhGAA活性、重合体、性状（溶解後）、タンパク質含量、pH、純度試験及び比活性が試験項目とされている。その結果、2～8℃保存では96時間までいずれの試験項目についても変化は認められず規格に適合した。一方、25 ± 2℃／60 ± 5 %RHの条件下では、96時間で重合体が0.7 %まで増加したが、保存期間中いずれの試験結果も規格に適合したと申請者は説明している。以上より、申請者は本剤を注射用水10.3 mLで溶解し、冷蔵保存したとき、96時間まで保存できると結論している。しかしながら、経時的にわずかな微粒子が認められたことを考慮して、溶解後は点滴静注用に生理食塩液で直ちに希釈調製することとされた。

また、本剤を溶解後、点滴静注用に生理食塩液で希釈調製した試料（タンパク質濃度：0.5 mg/mL 及び 4 mg/mL）について、72 時間＋投与時間（6 時間を想定）まで 2～8℃又は 25 ± 2℃に保存したときの安定性試験が実施され、活性、重合体、性状（輸液バック）、タンパク質含量、純度試験、pH 及び比活性について測定がなされた。2～8℃保存において、4 mg/mL の 1 ロットで 72 時間＋6 時間後に 0.05 mg/mL のタンパク質含量の低下が認められたが、0.5 mg/mL では変化は認められなかった。また、25 ± 2℃保存においては、4 mg/mL の重合体試験で、いずれのロットにおいても、72 時間＋6 時間後に最大約 0.4 %までの増加が認められたが、0.5 mg/mL では変化は認められなかった。以上より、タンパク濃度が 0.5～4 mg/mL になるよう希釈調製したとき、2～8℃及び 25 ± 2℃で 24 時間まで保存できると結論したが、微生物学的観点から、希釈調製後は直ちに使用することとされた。

4) 標準物質

標準物質は、原薬規格試験の確認試験、ペプチドマップ試験、糖鎖構造確認試験、等電点電気泳動試験に用いられる。また、その他、標準物質との比較が必要な全ての試験において使用される。

開発初期には、30L/60L スケールで製造された原薬から調製された暫定標準物質 B001*が用いられ、当時の原薬の規格及び試験方法（性状、確認試験、pH、rhGAA 純度試験、[redacted]、DNA、[redacted]、重合体、エンドトキシン、定量法（タンパク質含量）、rhGAA 比活性及びマイコプラズマ）に適合することが確認されるとともに、特性解析がなされている。

初回標準物質 B002*は、160 L スケールで製造された原薬から調製され、原薬の規格及び試験方法に適合することが確認されるとともに、特性解析がなされている。

標準物質を更新する際には、原薬の規格及び試験方法（性状、確認試験、ペプチドマップ、糖鎖構造確認試験、等電点電気泳動、pH、工程由来不純タンパク質、rhGAA 純度試験（SDS-PAGE）、[redacted]、DNA、[redacted]、重合体、[redacted]、シアル酸含有量、エンドトキシン、タンパク質濃度及び rhGAA 比活性）及び特性解析（[redacted]、[redacted]、ハムスターGAA、[redacted]、SDS-PAGE（銀染色）、単糖組成、N-末端配列、円偏光二色性（CD）スペクトル、ウェスタンブロット、分子量、酵素反応速度、未変性 PAGE、[redacted]結合能、[redacted]定量、[redacted]含量、GSD II 線維芽細胞への取り込み/[redacted]修飾、非変性-PAGE、糖鎖構造分析及び質量分析）が実施され、標準物質が認定される。また、[redacted]再評価試験が実施されることとなっており、標準物質の使用期限は設定されていない。

＜審査の概略＞

1) 工程由来不純タンパク質について

工程由来不純タンパク質の試験方法として、主に CHO 細胞由来タンパク質を含む工程由来不純タンパク質標準物質、BSA 及びウシ IgG を抗原とし、これを[redacted]に免疫して得られた抗体を用いて、ELISA 法によりこれらを検出しているが、この方法の開発以前には、ELISA 法により個別に試験がなされていたことから、機構は、あえて BSA とウシ IgG を合わせて評価する系に変更した理由、また、BSA とウシ IgG を加えることによって、個別に評価していたときよりも感度等が低下していないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造元では、操作の簡便化のために、細胞由来不純タンパク質及び培地由来不純タンパク質を同時に検出する測定法を開発した。現行の工程由来不純タンパク質試験はバリデーション済みであり、rhGAA 存在下で微量の BSA 及びウシ IgG を特異的に検出できることが実証されているため、各不純物を個別に評価する必要性は低いと考える。なお、現行法が確立する以前に特性解析等に使用していた BSA 又はウシ IgG 特異的な ELISA 法は測定に必要な試薬が入手不可能になったため使用を中止した。

・ 既知濃度の BSA 及びウシ IgG を[redacted] μg/mL 原薬及び希釈用緩衝液で希釈し、原薬希釈液中の BSA 及び IgG のタンパク質濃度を測定し、緩衝液希釈試料中のそれらに対する回収率を求めたところ、それぞれ[redacted]～[redacted] %（BSA）、[redacted]～[redacted] %（IgG）であり、同試験法でごく微量の BSA 及び IgG が検出可能であり、rhGAA は測定の妨げにはならないことが示された。現行（申請）試験方法の開発以前には、研究用の BSA 又はウシ IgG 特異的 ELISA

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

を暫定試験法として使用していたが、その感度はBSA及びウシIgGについて、それぞれ[redacted]ng/mLであった。それに対し、申請試験方法では、BSA及びIgGの検出限界は[redacted] ng/mLであり、より高感度である。

- CHO細胞由来タンパク質だけでの回収率は測定していないが、バリデーション試験（真度試験）として、精製した原薬に、BSA、ウシIgG及びCHO細胞由来タンパク質の混合試料を添加した際の回収率を測定している。添加試料[redacted]～[redacted] ng/mLの範囲で回収率は[redacted]～[redacted] %、定量限界は[redacted] ng/mLであり、同法によりrhGAA存在下で添加試料中の不純物を高感度で特異的に検出することが確認された。なお、原薬残存不純タンパク質中、BSA及びウシIgGはng/mLオーダーと極めて微量であり、同規格試験法で検出される工程由来不純タンパク質の大部分はCHO細胞由来タンパク質であることが示唆される。

機構は、現行の試験方法はBSA及びウシIgGを特異的に検出でき、その感度は暫定法に比べ[redacted]倍程度良くなっていることが示されていること、CHO細胞由来タンパク質だけでの回収率は測定されていないが、この規格試験法で検出される工程由来不純タンパク質の大部分がCHO細胞由来タンパク質であり、BSAとウシIgGを加えることによるCHO細胞由来タンパク質の検出感度及び特異性に及ぼす影響は少ないと考えられたことから、この回答を了承した。

2) 製造方法について

(1) カラム樹脂の再使用について

機構は、ウイルスクリアランス試験において、繰り返し再使用された樹脂を用いた検討もなされていることから、各カラム樹脂の再使用の基準を説明するよう求めたところ、上限再使用回数が規定され、これを了承した。

(2) 製剤の仕込み量について

機構は、rhGAA比活性の規格値は[redacted]～[redacted] U/mgと幅があるにもかかわらず、製剤の仕込み量をタンパク質含量で規定した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は過去の臨床試験のいずれにおいても、タンパク質含量（mg/kg）で投与され、臨床試験の結果に基づき設定された申請用量も、タンパク質含量（20 mg/kg）で規定されている。加えて、実際の投与時にはタンパク質濃度に基づいて希釈調製する。過去の臨床使用実績や操作の利便性を考慮し、実生産スケールにおいても充填量をタンパク質含量で規定した。また、試験法の精度が活性法と比べ高いことからも、充填量をタンパク質含量で規定することは妥当と考える。なお、最終製剤中の有効成分（rhGAA）量の均一性を、タンパク質含量及びrhGAA比活性規格試験を実施し、規格に適合することにより確認する。

機構は、実際の投与時に活性に基づいて希釈調製することも可能であり、また試験の精度をもって説明することは適切でないと考えるが、過去の臨床使用実績に基づき規定されていること、最終製剤においてもタンパク質含量及びrhGAA比活性が規定されていることから、これ

を了承した。

3) 規格について

(1) 性状について

機構は、原薬の性状及び製剤の溶解後の性状の規格として、「澄明又はわずかに微粒子を認める液である」とされているが、わずかな微粒子の程度の許容範囲について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。微粒子の形成程度に関する規格の設定を試みたが、微粒子が均質かつ均一に分布する懸濁液が得られなかったこと、微粒子は取り扱い操作等によって、経時的にそのサイズと量が変化することから、定量、定性的な規格設定は非常に困難であった。しかし、製剤中の微粒子は力価等、製剤の品質に影響を及ぼすことなく、[redacted] μm フィルターにより除去でき（審査の概略 安定性の項（2）参照）、原薬中の微粒子も同様に、製剤製造工程における [redacted] μm フィルターでのろ過により、除去できると考える。また、過去の製剤の規格試験成績から、たとえ原薬中に微粒子が存在しても、それによる製剤の品質への影響は認められていない。以上より、微粒子の程度に関する具体的な規格は設けず、性状の規格である澄明性に影響を及ぼさない程度を可と判断している。

機構は、これら微粒子は、力価等、製剤の品質に影響を及ぼすことなく、また、[redacted] μm フィルターにより除去できることから、わずかに微粒子が認められることに大きな問題はないと考え、回答を了承した。

(2) ペプチドマップについて

機構は、原薬の規格及び試験方法に設定されているペプチドマップの規格が「標準物質と同様のクロマトグラフィーパターンを示す」とされているが、同等性について実際に確認している内容を規定するよう申請者に求めた。

申請者はクロマトグラフィーパターンの同等性の許容基準について、以下のように説明した。①標準物質と同様の溶出ピークを認め、異常なピークを認めない、② 各ピークの保持時間は標準物質と同じである、③ [redacted]から [redacted]補正ピーク面積は標準物質の [redacted]～[redacted] %及び[redacted]補正ピーク面積は[redacted]～[redacted] %であることが許容基準である。

機構は、上記の規格が活性等の規格試験と併せて設定されていること、ペプチド断片のピーク面積及び標準ピークの面積をもとに半定量的な解析を実施していることにより、一次構造の恒常性を担保することは可能と判断し、申請者の説明を了承した。

(3) 糖鎖構造確認試験について

機構は、糖鎖構造確認試験の規格は[redacted]つの基準ピークを認めることとされているが、可能な範囲で標準品と[redacted]～[redacted]の面積を規定できないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。糖鎖構造確認試験は、高 pH 陰イオン交換クロマトグラフィー（HPAEC）により rhGAA から遊離した糖鎖を分離し、パルス電流検出法（PAD）で検

出する方法を採用しているが、この方法は、ピーク面積に関し、特に検出器セル間及び機器間において、ばらつきが認められる測定法である（Ganesa C *et al.*, *BioPharm International* 2003; June: 44-52）。製造元で、rhGAA の標準ピーク[redacted]～[redacted]の糖鎖構造と類似した糖鎖のピーク面積を HPAEC-PAD 法にて測定したところ、検出器セル間におけるピーク面積の相対標準偏差は最大で約[redacted] %であり、単一の rhGAA を試料とした本法のバリデーション試験においても、検出器セル間の%ピーク面積の相対標準偏差は最大で約[redacted] %であった。したがって、異なる試料間のクロマトグラフパターンの同等性に関する規格として、標準ピーク[redacted]～[redacted]の面積を規定することは、本測定法の特性から困難であると考える。

機構は、この回答に対し、米国及びカナダでは、ピーク面積が規定されている理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。上記理由により、異なる試料間ではなく、単一試料内のピーク面積を、相対基準ピーク面積比（基準ピーク合計面積に対する各基準ピーク面積の割合）として規定することとした。本品の過去の製造ロット成績から、各基準ピークの%ピーク面積を算出し、米国及びカナダ当局に 160 L スケールでの糖鎖構造確認試験の規格として申請した。本邦では、米国において 2000 L スケールにおける本規格が確定した後、同様の規格値の相対基準ピーク面積比を本試験の規格に追加することとしたい。

機構は、2000 L スケールでの製造実績も集積していることから、単一試料内のピーク面積を、相対基準ピーク面積比として規定することを早急に検討するよう指導しているところであり、今後、米国において 2000 L スケールにおける本規格が確定した際には、本邦においても、早急に規格の変更をすることが重要と考える。

(4) マンノース-6-リン酸含量について

機構は、マンノース-6-リン酸は、本剤の細胞内及びライソゾーム内への取り込みに関与すると説明されているにもかかわらず、原薬において規定されているマンノース-6-リン酸含量の規格幅が約[redacted]倍もあることから、有効性に影響を与える可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。過去に臨床使用された全ロットのマンノース-6-リン酸含量は[redacted]～[redacted] mol/mol の範囲であり、規格値の設定に使用した[redacted]ロットのマンノース-6-リン酸含量の範囲と一致する。マンノース-6-リン酸含量の違いは、本剤の細胞内取り込みに若干の差異を示すが、この範囲での差異が直接臨床上の有効性に影響を及ぼすことは確認されておらず、現在までにロット間で臨床使用上における有効性及び安全性に大きな差が認められたとの報告はないことから、[redacted]～[redacted] mol/mol の規格値は妥当であると考える。

機構は、この規格値において、ロット間で臨床使用上の有効性及び安全性に大きな差が認められたとの報告はないことから、当面、本規格値を用いることはやむをえないものと考えるが、有効性に関係する指標であることからも、最近製造されたロットの実測値に基づき、規格値を再設定するよう引き続き検討する必要があると考える。

(5) シアル酸含量について

機構は、シアル酸含量は非臨床薬物動態試験において AUC 及び肝への取り込みに影響を与えることが示唆されていることから、原薬においてシアル酸含量の規格として設定されている N-アセチルノイラミン酸（NANA）含量の規格幅が約[redacted]倍弱であっても、本剤の有効性に影響を与えないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。rhGAA のシアル酸（NANA）含量増加による本薬の肝への取り込みの減少及びそれに伴う AUC の増加が試験成績より示唆されているが、シアル酸含量の規格内の変動による AUC 及び肝への取り込みの変化が有効性に影響を与えることは確認されていない。また、GAA ノックアウトマウスを使用し、シアル酸含量[redacted]～[redacted] mol/mol 製剤（[redacted]ロット）の有効性（組織中グリコーゲン量の減少量）を評価したが、心臓及び骨格筋におけるグリコーゲンの低下効果はいずれのロットでも同様であった。さらに、過去に臨床使用された製剤ロットのシアル酸含量は、シアル酸の規格値設定に使用された[redacted]ロットの実測値よりさらに広い範囲の[redacted]～[redacted] mol/mol であったが、現在までロット間で有効性及び安全性に大きな差が認められたとの報告はない。以上より、実測値に基づき設定したシアル酸の含量規格値 [redacted]～[redacted] mol/mol は妥当であり、有効性に影響は与えないと考える。

機構は、設定された規格値において、ロット間で臨床使用上の有効性及び安全性に大きな差が認められたとの報告はないことから、当面、本規格値を用いることはやむを得ないものと考えるが、有効性に関係する指標であることからも、最近製造されたロットの実測値に基づき、規格値を再設定するよう引き続き検討する必要があると考える。また、米国及びカナダでは、N-グリコリルノイラミン酸（NGNA）許容含量規格の設定を検討しているにもかかわらず、日本においては設定の予定がないとの説明がなされていることについては、日本においても海外と同様に、NGNA を加えた規格管理を行うよう指導した（「3. 非臨床に関する資料　(ii) 薬物動態試験成績の概要　＜審査の概略＞　(1)薬物動態に及ぼすシアル酸の影響と市販後の安全性確保について」の項参照）。

(6) 海外との規格の違いについて

機構は、原薬及び製剤の海外における規格及び試験方法（製造時及び保存時）の一覧を提出するよう求めた。申請者より欧州、米国及びカナダにおける規格及び試験項目が提示され、それに基づき、以下のような審査を行った。

① 本邦の rhGAA 純度試験（[redacted] kD + [redacted] kD）の規格値は、欧州及び米国の規格値よりも緩いことから、その理由を説明するとともに、本邦の規格を欧州及び米国の規格と同様に改めるよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦への申請（平成 18 年 6 月末）の際には、当時の欧州及び米国の申請規格と同じ「[redacted] %以上」で申請を行った。しかし、その後の海外の規制当局対応により、製造元ではより厳しい規格値「[redacted] %以上」を設定し、本邦においても、実際の製造にはこの規格が適用される予定であったことから、本邦における rhGAA 純度試験の規格値を、欧州及び米国の規格値と同様の「[redacted] %以上」と修正する。

機構は、これらの回答を了承したが、今後、規格及び試験方法等が変更された場合、本邦に

おいても海外と同様に迅速に対応する必要があると考える。

② 現在バリデーション中である原薬のアイソフォーム定量試験の試験方法の概略を示すとともに、欧州では暫定であっても当該試験を規格設定しているにもかかわらず、本邦で規格設定する必要がないと判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アイソフォーム定量試験はキャピラリー等電点電気泳動を用いて行い、マーカーpI [redacted]～[redacted]間に認められる[redacted]本の主要ピークをピーク[redacted]～[redacted]、[redacted]～[redacted]及び[redacted]～[redacted]に 3 区分し、合計ピーク面積に対するそれぞれの比率を算出することで、アイソフォームを定量化する方法である。

アイソフォーム定量試験は研究用に開発した測定法であったが、欧州での審査期間中、当局から[redacted]rhGAA アイソフォームの定量試験を、原薬の規格及び試験方法として設定することを求められた。製造元ではこの要請を受け、同試験方法のバリデーション試験を実施し、将来的に原薬の規格及び試験方法として採用することを確約し、さらにはバリデーション試験が終了していないものの同試験法による暫定規格値を設定した。しかし、その後の開発において、暫定規格値が適切でないことが判明したため、バリデーション試験が終了後、ただちにデータを取り直し、より適切な規格値を設定する予定である。また、欧州同様、本邦及び米国においても、開発終了後、同法を現行の等電点電気泳動法に代わる原薬の規格及び試験方法として申請する予定である。

機構は、以上の説明を了承した。

③ 製剤の規格として、海外で規定されているにもかかわらず、本邦で規定されていない項目について、規格設定しなくても海外と同等の品質が担保できると判断した理由を説明するとともに、必要に応じて規格設定するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外と比較し、本邦で設定していない規格試験項目は、[redacted]、等電点電気泳動、[redacted]、[redacted]、[redacted]純度試験及び[redacted]である。これらの試験については、本邦においては、凍結乾燥工程後の工程内管理試験として実施するため、海外と同等の品質は確保できると考え、規格には設定しなかった。なお、等電点電気泳動、[redacted]及び[redacted]については、申請書上で工程内管理試験として記載していないので、これらの試験を規定する。

機構は、現時点で、規格及び試験方法等が海外で使用される製品と同等の品質が担保されるように設定されたことから、これらの回答を了承したが、今後、製造方法並びに規格及び試験方法等が変更された場合、国内で供給される製品の品質は、少なくとも海外の患者が使用する製品の品質に劣ることがないよう迅速に対応する必要があると考える。

3) 安定性について

(1) 原薬及び製剤化原薬の保存温度について

機構は、原薬の長期保存試験及び製剤化原薬の安定性試験の結果、4±2℃では重合体の増加

が観察されたことから、8±2℃を推奨保存温度としているが、通常、タンパク質は高温の方が不安定であることから、8±2℃に比べ4±2℃で若干不安定であったことについて、申請者の見解を示すよう求めた。さらに、同じロットを4±2℃と8±2℃で比較したデータがあれば提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的にタンパク質はより高温で不安定になる傾向があり、rhGAAも強制分解試験の温度条件下では高温でより不安定であった。しかし、原薬の長期保存試験及び製剤化原薬の安定性試験における重合体試験の結果からは、rhGAAは8±2℃と比較し4±2℃でより不安定であることが判明した。この原因として、rhGAAは4℃より若干高い温度で熱力学的に安定する性質があり、4℃条件下では低温変性する可能性が推測された。また、設定温度4℃及び8℃における同一ロットの原薬（[redacted]週間）及び製剤化原薬（[redacted]週間）の安定性試験の結果、重合体試験以外の試験結果はいずれも同様であったが、重合体に関しては、4℃では8℃の約2倍の形成が認められ、同一ロットにおいても8℃保存がより安定であることが確認された。なお、いずれの保存条件でも、全ての試験結果は規格に適合しており、重合体も保存期間を通じて、規格範囲内（[redacted]%以下）であった。以上より、6～10℃で原薬及び製剤化原薬を保存することが適切であると判断した。

機構は、通常のタンパク質と異なり、rhGAAの原薬及び製剤化原薬が8±2℃に比べ4±2℃で若干不安定であったことについて、再現性のある結果であったこと、またロット間の違いである可能性が排除されたことから、申請者の判断どおり、原薬及び製剤化原薬の保存温度を6～10℃とすることは適切であると判断した。

(2) 取り扱い上の注意について

本剤では、溶解後及び生理食塩液希釈後に（rhGAAより構成される）白又は半透明な繊維状の粒子の形成が認められており、種々の試験より、不適切な取り扱い（過度の振とう・撹拌など）により粒子の形成が促進されることが判明している。この点につき、申請者は、製剤の溶解、希釈の際の適切な取り扱いにより粒子形成はほぼ抑制され、さらに0.2 μmのタンパク質低結合性フィルターを使用することで、製剤の力価や純度に明らかな影響を及ぼすことなく点滴バッグからこの粒子を除去することができると説明していることから、機構は、現行の添付文書案の注意喚起で問題ないか申請者の見解を示すよう求めた。また、0.2 μmのフィルターを用いることで、製剤の力値や純度に影響を及ぼすことなくこの粒子を除去できるとあるが、具体的なデータを提示するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。0.2 μmのタンパク質低結合性フィルターを使用することで、製剤の力価や純度に影響を及ぼすことなく、微粒子を除去できることを実証するため、微粒子を人為的に形成させて、0.2 μmのフィルターを通し、外観検査と微粒子測定を行ったところ、いずれの検体もフィルターの目詰まりを認めず、フィルター使用後の微粒子数は著しく低下した。また、活性、重合体、タンパク質含量、pH、比活性及び純度について、フィルターろ過前後でいずれも変化を認めなかったことから、0.2 μmのタンパク質低結合性フィルターを使用することにより、製剤の力価や純度に影響を及ぼすことなく、微粒子を除去できると判断し

た。なお、実際にインラインフィルターを使用した場合、液と接する面積が小さいために目詰まりを起こす可能性が高く、約4時間程度で必要な容量を投与するためには、液に接する面積のより大きいメンブレンフィルター（親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルター）を使用したほうがよいと考え、添付文書には下記のとおり、追記することとした。

「フラットなハウジング形状をした 0.2 μm の親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微少異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと」

機構は、以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

1) 効力を裏付ける試験

(1) 組織中グリコーゲン量低下作用の検討

① 反復投与後の用量反応性の検討（試験番号 SN-001*: 4.2.1.1、SN-002*: 4.2.1.2）

GAA ノックアウトマウス（以下、GAA KO マウス）に、本薬〔0（溶媒）、1、5 mg/kg〕を週 1 回×6 回（各群 4 匹）（4.2.1.1）、又は本薬〔0（溶媒）、20 、100mg/kg〕を週 1 回×4 回（各群 5～6 匹）（4.2.1.2）静脈内投与した。なお、本薬投与後に遺伝子組換えヒト由来たん白に対する過敏反応が発現すると予測されたため、2 回目以降の投与 20 分前にジフェンヒドラミン（以下、DPH）5 mg/kg を腹腔内投与した。生化学的測定法により、最終投与後 24 時間の各組織中のグリコーゲン量を測定したところ、本薬 100 mg/kg では心筋中グリコーゲンは検出感度以下まで減少し、溶媒投与群に対して＜2 %、骨格筋中でも約 25 %であった。また、組織形態学的測定法においても、100 mg/kg 投与群の心筋及び四頭筋においてグリコーゲン量の低下が認められた。

② 長期反復投与による効果（試験番号 SN-007*: 4.2.1.3）

GAA KO マウス（各群 4 匹）に本薬〔0（溶媒）、10、20 mg/kg〕を週 1 回 16 週間静脈内投与した結果、生化学的測定法において心筋中グリコーゲン量の用量依存的な低下が認められ、16 週での低下率は対照群に比し 10 mg/kg 投与群で 73 %、20 mg/kg 投与群で 92 %であった。骨格筋においてもグリコーゲン量の減少が認められたが、用量依存性は認められなかった。組織形態学的測定法では、心筋において 12 週までに経時的かつ用量の増加に伴うグリコーゲン量の低下が、また、四頭筋において 12 週までに経時的なグリコーゲン量の低下が認められたが、16 週では両組織中のグリコーゲン量はやや増加した。なお、本試験では異種タンパク投与に対する過敏反応と考えられる投与後の死亡が 4 匹認められており（10 mg/kg の 3 回目投与後 24 時間に 2 匹、10 mg/kg の 4 回目投与後 15 分に 1 匹、20 mg/kg の 10 回目投与後約 24 時間に 1 匹）、4～9 回目投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

③ 単回投与後のグリコーゲン低下の検討（試験番号 SN-003*: 4.2.1.4）

GAA KO マウス（各群 3 匹）に本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与し、各組織中のグリコーゲン量測定、酵素活性測定及びウェスタンブロットを実施した。その結果、組織中 GAA 活性は、四頭筋、三頭筋、腰筋に比し、心筋及び横隔膜中で増加した。また、心筋ではグリコーゲン量が経時的に低下し、14 日までに検出限界以下となり、21 日まで再蓄積は認められなかった。組織形態学的測定法でも、心筋及び四頭筋で同様の結果が得られた。本薬の組織中半減期は心筋中では約 6～8 日であり、骨格筋の約 5 日に比し長く、心筋中での組織中半減期の延長はウェスタンブロット法による結果と一致した。

④ 反復投与後の組織中グリコーゲン量の経時的変化の検討（試験番号 SN-005*: 4.2.1.5）

GAA KO マウス（各群 3 匹）に本薬 100 mg/kg を週 1 回 4 週間投与し、組織中のグリコーゲン量を測定した結果、最終投与後 3 日目に骨格筋中グリコーゲン量は三頭筋を除き検出限界以下となり、21 日目まで維持された。その後徐々に増加したが、42 日目までベースライン値以下で推移した。また、心筋中及び横隔膜中グリコーゲン量は投与後 1 日目から 42 日目まで検出限界以下であった。組織形態学的測定法では、心筋中グリコーゲン量は最終投与後に検出限界以下となり、42 日目までにやや再蓄積が認められたがベースライン値以下であった。四頭筋では 14 日目に検出限界以下となり、42 日目に再蓄積がみられた。なお、本試験では 2 回目の投与以降、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

以上より申請者は、本薬は 14 日又は 21 日の間隔で投与したときに心筋中及び骨格筋中で最も強いグリコーゲン低下作用を示すことが想定される旨を説明した。

(2) 用法・用量の検討

① 反復投与時の投与回数の検討（試験番号 SN-004*: 4.2.1.6、SN-006*: 4.2.1.11）

GAA KO マウスに本薬 100 mg/kg 若しくは溶媒を隔週 2 回若しくは隔週 4 回静脈内投与（各群 8～12 匹）（4.2.1.6）又は本薬 100 mg/kg を週 1 回×4 回静脈内投与（各群 5 匹）（4.2.1.11）し、組織中のグリコーゲン量を測定したところ、いずれの投与方法においても本薬投与群で心筋中グリコーゲン量は検出限界以下となり、骨格筋においても本薬投与群で溶媒対照群に比しグリコーゲン量の顕著な減少が認められた。また、本薬 100 mg/kg 隔週 4 回投与と週 1 回×4 回投与の同じ投与量では同程度のグリコーゲン量の低下作用が認められた。なお、本試験では 2 回目の投与から、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が投与された。

② 隔週投与時の効果（試験番号 SN-009*: 4.2.1.7）

GAA KO マウス（各 10 匹/群）に本薬 10、20 若しくは 40 mg/kg、又は溶媒を隔週×4 回静脈内投与したところ、生化学的測定法において心筋中グリコーゲン量の用量依存的な低下が認められた。骨格筋では三頭筋及び四頭筋で用量に伴うグリコーゲン量の低下傾向が認められたが、その他の組織では明らかなグリコーゲン量の低下は認められなかった。なお、本試験のグリコ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

ーゲン量低下作用（20 mg/kg 隔週×4 回投与群で 78 %）を、試験 SN-007*（20 mg/kg 週 1 回×8 回投与群で 75 %）と比較したところ、隔週投与と週 1 回投与で差は認められなかった。なお、本試験では 3 回目投与から投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

③ 長期投与時の投与方法及び投与量の検討（試験番号 SN-012*: 4.2.1.8）

GAA KO マウス（各群 5 匹、対照群各 7 匹）に本薬 10、20、40mg/kg を隔週、又は 20 mg/kg を週 1 回、15 週間静脈内投与したところ、生化学的測定法により、10、20 及び 40 mg/kg の隔週投与における心筋及び四頭筋のグリコーゲン量は用量の増加に伴い顕著に低下した。また、本薬 40 mg/kg 隔週投与及び 20 mg/kg 週 1 回投与では同程度のグリコーゲン低下効果が認められた。組織形態学的測定法においても、心筋中及び四頭筋中で生化学的測定法と同様の結果が得られた。IgG 抗体価は 4 週以降に全ての群で上昇し、最高値は 40 mg/kg 隔週投与群で、最低値は 20 mg/kg 週 1 回投与群でみられた。IgG 抗体価のグリコーゲン低下効果への明らかな影響はないと考えられた。なお、本薬投与群 20 匹中 7 匹が死亡し、うち 5 匹の死因は異種タンパクに対する過敏反応と考えられた。他の 2 匹は本薬投与 5 日後に死亡したため本薬に対する過敏反応ではないと考えられたが死因は不明であった。本試験では 2 回目の投与から、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

以上、用法・用量の検討において、総投与量が同じであれば隔週投与群と週 1 回投与群とで同程度のグリコーゲン量低下作用が認められたことから、申請者は本剤の投与間隔は隔週投与が妥当であると考えたと説明した。

(3) 投与方法の検討

①（初回高用量＋維持用量）の検討 (1)（試験番号 SN-011*: 4.2.1.9）

GAA KO マウス（各群 9 匹）に本薬 100 mg/kg を、週 1 回 2 回、週 1 回 3 回又は隔週×2 回静脈内投与し、最終投与後 3、7 及び 14 日に組織中グリコーゲン量を測定したところ、隔週×2 回投与群及び週 1 回 3 回投与群で、最終投与後 14 日までに投与後 3 日の三頭筋を除く全ての組織からグリコーゲンが顕著に低下した。なお、2 回目又は 3 回目投与以降、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

以上より申請者は、心臓及び骨格筋中に蓄積したグリコーゲンを除去するためには、本薬を 100 mg/kg を隔週×2 回以上投与する必要があると考えられると説明した。

②（初回高用量＋維持用量）の検討 (2)（試験番号 SN-014*: 4.2.1.10）

GAA KO マウス（各群 5～15 匹）に本薬の高用量（100 mg/kg）を隔週×2 回静脈内投与し、さらに初回高用量の最終投与後 14 日から 16 週間、維持用量〔0（溶媒）、5、10、20 mg/kg〕の隔週静脈内投与群と、20 mg/kg の月 1 回静脈内投与群を設定した。その結果、高用量 2 回投与群では組織中グリコーゲンの低下がみられたが、高用量 2 回＋5 mg/kg 隔週投与群、高用量 2 回＋10 mg/kg 隔週投与群でグリコーゲンの再蓄積が認められた。高用量 2 回＋20 mg/kg 隔週投与群及び高用量 2 回＋月 1 回投与群では、四頭筋、三頭筋及び腰筋中でグリコーゲンの明らか

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

な再蓄積がみられ、心筋及び横隔膜で若干の再蓄積がみられた。抗体価は全ての群で顕著に高かったが（20 週目で 3,485～50,982）、用量及び抗体価間の相関性は認められなかった。なお、2 匹（5 mg/kg 隔週投与群 1 匹、20 mg/kg 隔週投与群 1 匹）が維持用量の 4 回目投与の 2 日後及び 6 日後に死亡し、原因は不明であった。本試験では 2 回目投与以降、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

以上より申請者は、初回高用量、その後維持用量を投与する投与方法は不適切であることが示唆されたと説明した。

(4) GAA KO マウスの月齢の影響（試験番号 SN-006*: 4.2.1.11、SN-017*: 4.2.1.12）

3 カ月齢及び 12 カ月齢の GAA KO マウス（各群 5 匹）に本薬 100 mg/kg を週 1 回 4 回静脈内投与し、最終投与 7 日後の組織中グリコーゲン量が測定された。四頭筋、三頭筋及び腰筋での溶媒群に対するグリコーゲン低下率は、3 カ月齢群でそれぞれ 93 %、77 %、89 %、12 カ月齢群でそれぞれ 40 %、35 %、45 %であった。組織形態学的測定においても生化学的測定と同様の結果が得られた。また、本薬の投与により組織中 GAA 活性は全ての組織で上昇し、心筋及び横隔膜中では 12 カ月齢群、四頭筋、三頭筋及び腰筋では 3 カ月齢群の上昇が顕著であった。本試験では 3 回目投与以降、投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。なお、試験 SN-017*（4.2.1.12）においても同様の結果が認められた。

以上より申請者は、本薬による骨格筋中グリコーゲン量の低下は、12 カ月齢マウスに比し 3 カ月齢マウスで顕著であり、組織中 GAA 活性は 3 カ月齢に比し 12 カ月齢において、心臓では増加、骨格筋では低下したため、本薬の組織分布も年齢により差があると考えられたと説明した。

(5) 製剤間の薬力学比較試験

① 160 L 製造スケールの 2 ロットの有効性（試験番号 SN-016*: 4.2.1.13）

160 L 製造スケールのシアル酸分析でややシアル化のレベルが異なる 2 ロット＜ロット番号：A006* 及び A007* ＞及び中間標準品である 30 L/60 L スケールの B001* ＜ロット番号：A001*＞について比較検討された。GAA KO マウス（3～4 カ月齢、各群 6 匹）に、溶媒或いは本薬 100 mg/kg を隔週×2 回静脈内投与し、最終投与 14 日後にグリコーゲン量を測定したところ、溶媒以外の 3 群で心筋及び横隔膜中グリコーゲン量の顕著な低下が認められ、心筋、四頭筋、三頭筋、腰筋及び横隔膜のグリコーゲン量低下に 2 ロット間の差は認められなかった。本試験では第 2 回投与 20 分前に DPH 5 mg/kg が腹腔内投与された。

② 2000 L 製造スケールロットの有効性（試験番号 SN-022*: 4.2.1.14）

2000 L 製造スケールにおける細胞培養の最終相と初期相で得た本薬を比較することを目的として、GAA KO マウス（各群 4 匹）に本薬（2000 L 製造スケール 2 ロット＜ロット番号：A017* 、 A018* ＞、160 L 製造スケール 1 ロット＜ロット番号：A015* ＞）100 mg/kg 又は溶媒を週 1 回 4 回静脈内投与し、最終投与 6 日後の組織中グリコーゲン量が測定された。その結

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

果、溶媒以外の3群で同程度のグリコーゲン低下効果を示し、心筋及び筋肉中のグリコーゲン量に顕著な低下が認められた。なお、本試験では3回目投与以降、投与20分前にDPH 5 mg/kgが腹腔内投与された。

③ 2000 L製造スケールロットの有効性（試験番号SN-026*: 4.2.1.15）

2000 L製造スケール細胞培養及び精製用機器を用いた本薬の有効性を検討するため、GAA KOマウス（各群6匹）に本薬（2000 L製造スケール2ロット＜ロット番号：A022*、A025*＞、160 L製造スケール1ロット＜ロット番号：A015*＞）100 mg/kg又は溶媒を4回週1回投与し、最終投与7日後の組織中グリコーゲン量が測定された。その結果、溶媒以外の3群で同程度のグリコーゲン低下効果が認められた。なお、2000 L製造スケールロット＜ロット番号：A022*＞群の1匹が3回目の投与5日後に死亡し、死因は不明であった。本試験では3回目以降、投与20分前にDPH 5 mg/kgが腹腔内投与された。

④ 製剤間の検討（試験番号SN-023*: 4.2.1.16）

rhGAA副生成物含有製剤の効果を本薬と比較することを目的に、GAA KOマウス（5～6カ月齢、各群4～5匹）に溶媒、本薬（ロット番号：A005*）60 mg/kg又は本薬の副生成物＜ロット番号：B003*＞を週1回×4回静脈内投与し、最終投与後第7日に組織中グリコーゲン量が測定された。その結果、本薬60 mg/kg静脈内投与後のグリコーゲン低下率は、心筋で95 %、四頭筋で54 %、三頭筋で65 %、及び腰筋で47 %であり、全ての組織で顕著なグリコーゲン低下作用が認められた。一方、本薬の副生成物＜ロット番号：B003*＞のグリコーゲン低下率は、心筋26 %、四頭筋27 %、三頭筋38 %、腰筋23 %であり、本薬は副生成物に比し心筋、骨格筋において強いグリコーゲン低下作用を示した。本試験では3回目又は4回目の投与15分前にDPH 5 mg/kgが腹腔内投与された。

2) 副次的薬理試験

(1) 免疫系への影響（試験番号SN-019*: 4.2.2.1）

マウスにおける本薬投与後の免疫反応について検討された。GAA KOマウス（各群10匹）に溶媒（第1群）、本薬20 mg/kg週1回×3回（第2群）、本薬20 mg/kg週1回×8回（第3群）が投与され、血清及び血漿中のヒスタミン量、総補体価、C3a/C5a、rhGAA特異的IgG、IgG_1及びIgE抗体価が測定された。その結果、3回目投与後4匹中2匹でヒスタミン量がやや増加し、8回目投与後全ての動物でヒスタミンが上昇した。さらに、本薬特異的IgG抗体価及びIgG_1抗体価が上昇し、8回目投与後に最高値となった。IgG抗体価は3回目投与後に343～5,278、8回目投与後に9,515～30,179であった。同様にIgG_1抗体価は3回目投与後で5,000～20,000、8回目投与後は1,280,000まで上昇した。3群の1匹ではIgG及びIgG_1は検出されなかったが、原因は不明である。IgE抗体は全ての動物で検出限界以下であった。投与期間中に第3群の2匹が4回目投与1日後に死亡し、本薬投与数分後に数匹で傾眠及び低体温がみられた。これらの症状は本薬に対する過敏反応であると考えられた。本試験でみられたヒスタミン上昇及び

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

IgG 抗体価及び IgG_1 抗体価の上昇は過敏反応に関連するものと考えられた。なお、本試験において、第 1 群と第 3 群では、3～7 回目投与の 15～20 分前に DPH 5 mg/kg が投与された。

3) 安全性薬理試験

イヌ（各群 6 匹、雌雄各 3 匹/群）に本薬 0（対照）、1、10、100 mg/kg を橈側皮静脈内に単回投与し、死亡又は瀕死の確認（1 日 2 回）、一般症状の観察（投与前及び投与後 10、15、30、60 分、その後 1 日 1 回 15 日まで）、血圧、心拍数、呼吸数、体温（直腸温）（投与前、2、24 時間後、その後週 1 回）を測定したところ、投与後 60 分に 10 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹、100 mg/kg 群の雄 2 匹、雌 1 匹において振戦が観察されたが、死亡は認められず、一般症状及び行動変化において本薬投与による変化は認められなかった。

サル（雄 5 匹）に溶媒を単回静脈内投与し、3 日後に本薬（100 mg/kg）を単回静脈内投与して心血管系へ影響について検討したところ、本薬投与後において血圧、心拍数及び心電図に異常所見は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 作用機序について

機構は、本薬が筋肉細胞内へ取り込まれライソゾームに到達する過程について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は分子量 110kDa の遺伝子組換え酸性α-グルコシダーゼ（rhGAA）であり、糖鎖中にマンノース-6-リン酸（M6P）を含む。本薬は静脈内に投与された後、標的組織に到達し、組織細胞表面の M6P 受容体（MPR）と結合して細胞に取り込まれる（N. Raben *et al.*, *Mol Genet Metab* 2003; 80: 159-169）。細胞内で酵素分解され、95kDa の活性体であるマルチサブユニット複合体となり、ライソゾーム内の低い pH の環境下でグリコーゲンを分解する（Van der Ploeg *et al.*, *Pediatr Res* 1988; 24: 90-94、Moreland *et al.*, *J Biol Chem* 2005; 280: 6780-6791）。rhGAA はライソゾーム酵素であるため、一般的なライソゾーム酵素と同様の経路でライソゾームに取り込まれると考えられる。酸性α-グルコシダーゼ（GAA）は粗面小胞体で生成され、小胞体腔からゴルジ体に到達後、M6P 認識マーカーが付加される。次に、カチオン依存性 M6P 受容体（CDMPR）と結合し、CDM6P-GAA-MPR 複合体を形成する。ゴルジ体から CDM6P-GAA-MPR 複合体を含有するクラスリンコート小胞が出芽し、早期エンドソームに輸送される。pH の低下により、CDM6P-GAA-MPR 複合体は解離し、GAA がライソゾームへ到達する。また、MPR はトランスゴルジネットワーク（TGN）、又は細胞膜へ戻ることによりリサイクルされる。ごく僅かの M6P-GAA はエクソサイトーシスにより細胞外に放出される。放出された M6P-GAA は細胞表面上のクラスリンコートピットのカチオン非依存性 MPR（CIMPR）と結合し、細胞内に取り込まれる。なお、TGN で MPR と結合しなかったライソゾーム酵素はそのまま分泌される。本薬も同様に CIMPR と結合しエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、ライソゾームに輸送され、細胞内に過剰に蓄積したグリコーゲンを分解することにより細胞の傷害を抑制すると考えられる（Storch S & Braulke T, (2005) "Lysosomes,

Chapter 2 Transport of Lysozomal Enzymes", Edited by Safitg. P, p.17-23, Eurekah.com and Springer Science + Business Media)。

機構は、本薬の投与によるグリコーゲン低下作用、GAA 活性の上昇等が特に心臓において認められていること、またGAA KOマウスの月齢の違いにより、組織部位の活性に差異が認められた理由について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、次のとおり説明した。

＜本薬の投与によるグリコーゲン低下作用、GAA 活性の上昇等が特に心臓において認められている理由について＞

本薬の単回静脈内投与後、心臓では骨格筋と比べてGAA活性は高く（投与1時間後の心臓及び四頭筋における投与量に対する割合はそれぞれ0.19～0.48 %及び0.05～0.17 %）、さらに、試験SN-003*では、本薬の組織中半減期は骨格筋より心臓で長かった（それぞれ、約5日及び6～8日）。これらの試験結果より、骨格筋に比べて心臓で本薬の分布量が多いことが示唆された。試験SN-003*では、本薬20 mg/kg単回投与後のAUCは心臓、四頭筋、三頭筋、腰筋、及び横隔膜においてそれぞれ713.2、153.9、155.5、125.3、及び477.8 nmol/hr/mgであった。以上のとおり、本薬の分布量が心臓で高かったため、心臓中のグリコーゲン量が顕著に低下したと考えられる。このような曝露量の差は組織中のM6P受容体量によると考えられており、GAA KOマウスにおいて骨格筋と比べて心臓ではM6P受容体が顕著に多いとの報告がある（N. Raben *et al.*, *Mol Genet Metab* 2003; 80: 159-169)。また、骨格筋と比べて心筋は血流量が多いため、酵素が効果的に運ばれたことも一因であると考えられる。

＜GAA KOマウスの月齢の違いにより、組織部位の活性に差異が認められた理由について＞

3カ月齢及び12カ月齢のマウスにおいてrhGAA投与後の組織中GAA活性に差異が認められた理由は不明である。しかしながら、3カ月齢に比し12カ月齢のマウスにおいて細胞質中の蓄積グリコーゲン量が多く認められており、加齢に伴い骨格筋の病変が進行することが示唆された。また、Rabenら（N. Raben *et al.*, *Mol Ther* 2006; 14: 831-839）はGAA KOマウスの骨格筋、特にII型筋線維において月齢の増加に伴いオートファジー（自己貪食）能が構築されるため、エンドサイトーシスにより取り込まれたrhGAAの一部はライソゾームに到達せず、オートファジー部位に移行する可能性があると報告している。そのため、加齢による病気の進行に伴い骨格筋におけるrhGAAの取込み及び輸送が阻害される可能性が考えられる。

機構は、薬理試験において本薬の投与により組織中グリコーゲン量の低下が認められており、臨床においても本薬が糖原病II型患者に有用である可能性があること、作用機序については明らかでない部分もあるが、現時点における最新の報告を踏まえて適切に考察されているものと考え、以上について了承した。

(2) 安全性について

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、安全性薬理試験について、本薬投与後 60 分に 10 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹、100 mg/kg 群の雄 2 匹、雌 1 匹において振戦が観察されていることについて、ヒトにおける安全性に懸念がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性薬理試験からは、本薬投与後に認められた振戦と本薬との関連性は否定できないが、動物数が少なく明確な解釈が得られなかったと判断されたため、サルの反復投与毒性試験で確認した。サルに本薬 4、20 及び 100 mg/kg を 26 週間投与した結果、振戦は認められず（4.3.2.5（4.4.2.4）：6354-152）、サルに 200 mg/kg まで投与した試験においても振戦は観察されなかった（4.3.2.6（4.4.2.5）：6354-157）。一方、外国における臨床試験では AGLU01602 試験及び AGLU01702 試験において、2 例（5.1 %）に計 3 件の振戦が認められた。AGLU01702 試験で本剤 20 mg/kg を隔週投与した症例（症例番号 201405）において、14 週目に軽度の振戦が認められ、投与を中断することにより回復した。当該事象は投与当日に発現し、本剤と関連性の否定できない有害事象と判断されている。また、AGLU01602 試験で本剤 40 mg/kg を隔週投与した症例（症例番号 203318）において、27.9 週目及び 53.9 週目の投与当日に中等度の振戦が発現したことが報告されており、いずれも関連性の否定できない有害事象とされている。なお、振戦が発現した時点での血中動態は検討されていないため、血中濃度との関連性については不明である。以上、現時点において、振戦が本薬の薬理作用に起因しているか否かは不明であるが、海外の 2 臨床試験において 2 例に振戦が報告されており、本剤との関連性が否定できないことから、添付文書（案）の「3.副作用、(2)その他の副作用」に記載し注意喚起をしている。

機構は、本薬投与後に認められた振戦の発現機序は不明であるが、適切に情報提供されているものと判断し、以上について了解した。

なお、用法・用量の妥当性については、「4. 臨床に関する資料 3) ＜審査の概略＞(3) 用法・用量の妥当性について」の項参照のこと。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布及び胎盤移行性、処方及び製造スケールの異なる製剤間の薬物動態を比較した試験の結果が提出された。

生体試料中の GAA 活性は、蛍光物質である 4-メチルウンベリフェロン（4-MU）を用いた方法（4-MUG 法）で測定された。組織中グリコーゲンは、アミログルコシダーゼを用いた生化学的測定法及び画像解析システムを用いた組織形態計測法により、また、血清中抗 rhGAA IgG 抗体、抗 rhGAA IgG_1 抗体及び非特異的 IgE 抗体は、酵素免疫測定法（ELISA 法）で測定された。^{125}I 標識化合物を用いた探索的試験における生体試料中 GAA 濃度測定は、ガンマ線測定システムで測定された（バリデーション未実施）。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

① マウス単回投与試験（4.3.2.1：SN-020*）

マウス（4匹/群）に本薬10、20及び40 mg/kgを単回静脈内投与したとき、AUCと用量との間に線形性が認められた。消失半減期（$t_{1/2}$）は81.1～84.3分、クリアランス（CL）は0.64～0.83 mL/min/kgであり、血清中GAA活性は1次消失相を伴うクリアランスがみられた。

② ラット単回投与毒性試験（4.3.2.2（4.4.1.1）：6354-134）

ラット（雌雄各5匹/群）に本薬1、10及び100 mg/kgを単回静脈内投与したとき、AUCと用量との間に線形性が認められた。$t_{1/2}$は80.1～129.7分、CLは0.51～0.94 mL/min/kgであり、1次消失相を伴うクリアランスがみられた。薬物動態に性差は認められなかった。

③ イヌ単回投与毒性試験（4.3.2.3（4.4.1.2）：6354-132）

イヌ（雌雄各3匹/群）に本薬1、10及び100 mg/kgを単回静脈内投与したとき、AUCと用量との間に線形性が認められた。$t_{1/2}$は81.9～181.6分、CLは0.27～0.41 mL/min/kgであり、1次消失相を伴うクリアランスがみられた。薬物動態に性差は認められなかった。

(2) 反復投与

① ラット4週間反復投与毒性試験（4.3.2.4（4.4.2.1）：6354-133）

ラット（雌雄各5匹/群）に本薬1、10及び100 mg/kgを週1回4週間反復静脈内投与したとき、雄の1 mg/kg群において、1及び4週目の血漿中$t_{1/2}$はそれぞれ123.8 ± 22.5及び64.7 ± 35.0分であり、4週目の$t_{1/2}$は1週目と比較して有意に短縮した。一方、雌の1 mg/kg群では、1週目のGAA活性は5匹とも検出可能であり、$t_{1/2}$は114.7 ± 4.5分であったが、4週目では5匹中4匹で検出限界（[redacted] ng/mL）付近又はそれ以下まで低下した（残り1匹の$t_{1/2}$は133.0分）。また、雄の1 mg/kg群では、4週目のAUCは1週目と比較して有意に低下し、雌の10 mg/kg群では、4週目のAUCは1週目と比較して有意に増加した。これらの変化が認められた原因として抗体の影響を挙げているが、各投与群を通じて一貫したものではなく、生物学的な意義は不明であるとされている。

② サル26週間反復投与毒性試験（4.3.2.5（4.4.2.4）：6354-152）

サル（雌雄各3匹/群）に本薬4、20及び100 mg/kgを2週に1回26週間静脈内に反復持続注入（3.3 mL/kg/h、6時間）したとき、雌の血清中AUCは雄と比較して低値を示した。雄の100 mg/kg群では、85及び169日目の$t_{1/2}$は1日目と比較して有意に延長し、雌の100 mg/kg群では、85日目の$t_{1/2}$は1日目と比較して有意に延長した。雌雄ともに20 mg/kg群では、85及び169日目の$t_{1/2}$は1日目と比較して延長したものの、いずれの群間にも有意な差は認められなかった。4 mg/kg群では、$t_{1/2}$の延長はみられなかった。20及び100 mg/kg群の反復投与による$t_{1/2}$の延長は、血中の抗体又は受容体（M6P受容体）の飽和によるものと考えられている。また、雌の100 mg/kg群では、169日目の全身クリアランス（CL）及び定常状態の分布容積（V_{ss}）は1日目と比較して有意に増加し、AUCは有意に減少した。雌雄ともに4 mg/kg群における$t_{1/2}$、CL及びAUC/用量が20及び100 mg/kg群と異なった理由は、4 mg/kg群の終末相（1080及び

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

1440 分）のデータが検出限界（4.41 ng/mL）付近又はそれ以下であったことから解析対象から除外したためであり、20 及び 100 mg/kg 群との生物学的な差異によるものではないとされている。

③ サル 13 週間反復投与毒性試験（4.3.2.6（4.4.2.5）：6354-157）

サル（雌雄各 4 匹/群）に本薬 200 mg/kg を 2 週に 1 回 13 週間静脈内に反復持続注入（3.3 mL/kg/h、12 時間）したとき、雌の 1 日目の AUC は雄と比較して低値を示したが有意差はなく、85 日目の AUC に差は認められなかった。1 及び 85 日目ともに $t_{1/2}$ は雌雄間で類似していたが、85 日目では 1 日目と比較して延長し、雄では有意差が認められた。また、1 及び 85 日目の CL は類似していたが、雌では雄と比較して高値を示した。雌雄でみられた 85 日目の $t_{1/2}$ の延長は、抗体産生によるものと考えられている。

2) 分布

2 %マンニトール、0.5 %ショ糖及び 20 mmol/L リン酸ナトリウムを含む本薬をポリソルベート 80 で溶解した 30 L/60 L 製造スケールロット（A001*）、2 %マンニトール、25 mmol/L リン酸ナトリウム及び 0.005 %ポリソルベート 80 を含む本薬を注射用水で溶解した 30 L/60 L（A003*）及び 160 L（A015*） 製造スケールロット 20 mg/kg を GAA KO マウス（雄 7 匹、雌 5 匹/群）に単回静脈内投与したとき、投与 1 時間後では肝臓に 14.8～23.2 %、心臓に 0.24～0.31 %及び四頭筋に 0.05～0.07 %分布し、本薬の大部分は肝臓に分布した。処方違い及び製造スケールの異なる製剤間の生体内分布及び経時的推移に違いはないことが確認された（4.3.3.1（4.3.2.7）：SN-008*）。

シアル酸含量が異なる 160 L 製造スケール 2 ロット（A006*：*X** N-アセチルノイラミン酸（NANA）mol/mol 及び A007* ：1.446*X** NANA mol/mol）及び 30 L/60 L 製造スケールロットの標準製剤（B001*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄各 6 匹/群）に単回静脈内投与したとき、投与 1 時間後では肝臓に 29.5～46.5 %、心臓に 0.19～0.28 %、四頭筋に 0.050～0.055 %、腎臓に 0.49～1.19 %、脾臓に 0.83～0.91 %及び三頭筋に 0.016～0.022 %分布し、本薬の大部分は肝臓に分布した。160 L 製造スケール 2 ロットと 30 L/60 L 製造スケールロットの分布はほぼ同様であることが確認された（4.3.3.2（4.3.2.9）：SN-015*）。

2000 L 製造スケール 2 ロット（A017*及び A018*）及び 160 L 製造スケールロット（A015*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄合計 9 匹/群）に単回静脈内投与したとき、投与 1 時間後では肝臓に 33.8～40.7 %、心臓に 0.38～0.48 %、四頭筋に 0.06～0.08 %、脾臓に 0.91～1.30 %及び三頭筋に 0.02 %分布し、本薬の大部分は肝臓に分布した。2000 L 製造スケール 2 ロットと 30 L/60 L 製造スケールロットの分布はほぼ同様であることが確認された（4.3.3.3: SN-021*）。

2000 L 製造スケール 2 ロット（ A022* 及び A025* ）及び 160 L 製造スケールロット（ A015* ）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄合計 12 匹/群）に単回静脈内投与したとき、ロット A015* の肝臓における分布は投与 1～8 時間後で 40.0～48.7 %であったのに対して、ロット A022* 及び A025* ではそれぞれ 51.4～72.2 %及び 67.2～76.4 %と高値を示した。心臓、脾臓、四頭筋及び三頭筋への分布は測定時間によって僅かな差がみられたものの、測定時間や

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

組織ごとで一貫した変化ではなかった（4.3.3.4：SN-025*）。

シアル酸含量が同程度の 160 L 製造スケールロット（A012*： 1.383X^* NANA mol/mol）及び 2000 L 製造スケールロット（A020*：1.362X^* NANA mol/mol）20 mg/kg を GAA KO マウス（雄 14 匹、雌 4 匹/群）に単回静脈内投与したとき、ロット A012* の肝臓における分布は、投与 1～8 時間後で 28.4～58.2 %であったのに対し、ロット A020* では 40.8～71.2 %と有意に高値を示した。また、心臓において、ロット A012* では 0.33～0.60 %であったのに対し、ロット A020* では 0.24～0.37 %と有意に低値を示し、160 L と 2000 L 製造スケールロット製剤間の生体内分布に差異が確認された。なお、四頭筋において差はみられなかった（4.3.3.5：SN-029*）。

3) その他の薬物動態試験

処方及び製造スケールの異なる製剤間の薬物動態を比較した薬物動態試験（4.3.2.7（4.3.3.1）：SN-008*、4.3.2.8：SN-010*、4.3.2.9（4.3.3.2）：SN-015*、4.3.2.10：SN-024*、4.3.2.11：SN-027*、4.3.2.12：SN-028*、4.3.3.3：SN-021*、4.3.3.4：SN-025*、4.3.3.5：SN-029*）、妊娠マウスを用いた薬物動態試験（4.3.2.13（4.4.5.2.1）：6354-153）の結果が提出された。また、抗体産生下における薬物動態試験（4.3.7.1：SN-013*（参考）、4.3.7.2：SN-018*）の結果が提出された。なお、本薬の血漿タンパク結合、血球への移行、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する試験は提出されていない。

(1) 処方及び製造スケールの異なる製剤間の薬物動態

30 L/60 L 製造スケールロット（A001*及び A003*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄合計 4 匹/群）に単回静脈内投与したとき、$t_{1/2}$ はロット A003*（247.8 ± 13.1 分）に比してロット A001*（337.0 ± 26.4 分）で有意に延長したものの、AUC をはじめその他の薬物動態パラメータに差は認められなかった（4.3.2.7：SN-008*）。

30 L/60 L（A001*）及び 160 L（A015*）製造スケールロット 20 mg/kg をそれぞれ GAA KO マウス（雌雄各 4 匹/群）に単回静脈内投与したとき、薬物動態パラメータに差はなく、30 L/60 L 及び 160 L 製造スケール製剤間の類似性が確認された（4.3.2.8：SN-010*）。

シアル酸含量が異なる 160 L 製造スケールロット（A006* 及び A007*）及び 30 L/60 L の標準製剤（B001*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄各 2 匹/群）に単回静脈内投与したとき、MRT はロット A006*（97.8 ± 16.2 分）及びロット A007*（105.0 ± 7.7 分）でロット B001*（160.2 ± 42.1 分）に対して有意に低値を示したものの、これらの製剤間で AUC をはじめその他の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった（4.3.2.9：SN-015*）。また、これらの製剤間でグリコーゲン低下作用に差は認められなかった（4.2.1.13：SN-016*）。

2000 L 製造スケール 2 ロット（A017*及び A018*）及び 160 L 製造スケールロット（A015*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄各 10 匹/群）に単回静脈内投与したとき、ロット A015* の $AUC_{0-\infty}$（45724 ± 4334 μg min/mL）はロット A017*（37973 ± 3589 μg min/mL）に対して有意に高く、ロット A018*（53374 ± 5768 μg min/mL）に対して有意に低かった（4.3.2.10：SN-024*）。一方、これらの製剤間で薬力学的なグリコーゲン低下作用に差は認められなかった（4.2.1.14：SN-022*）。製剤によって暴露量の違いがみられた要因は各製剤に含まれるシアル酸含量の違い

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

であるとされている（2.4.3.2.1）。

2000 L 製造スケールロット（A022* 及び A025*）及び 160 L 製造スケールロット（A015*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄各 12 匹/群）に単回静脈内投与したとき、ロット A015* の $AUC_{0-\infty}$（38531 ± 13144 μg min/mL）はロット A022*（24165 ± 5956 μg min/mL）及びロット A025*（27633 ± 3169 μg min/mL）と比べて有意に高かった。また、ロット A015* の $t_{1/2}$（136.8 ± 39.3 分）はロット A022*（107.9 ± 17.5 分）に対して有意に延長していた（4.3.2.11 : SN-027*）。一方、これらの製剤間で薬力学的なグリコーゲン低下作用に有意差は認められなかった（4.2.1.15 : SN-026*）。

シアル酸含量が同程度の 160 L 製造スケールロット（A012*）及び 2000 L 製造スケールロット（A020*）20 mg/kg を GAA KO マウス（雌雄各 10 匹/群）に単回静脈内投与したとき、ロット A012* の $AUC_{0-\infty}$（44649 ± 10645 μg min/mL）はロット A020*（32776 ± 4810 μg min/mL）に対して有意に高かった。その他、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、MRT 及び $t_{1/2}$ においてもロット A012* で有意に高かった（4.3.2.12 : SN-028*）。

(2) 妊娠マウスにおける薬物動態

妊娠マウス（6 匹/群）に本薬 10、20 及び 40 mg/kg を単回静脈内投与したとき、AUC と用量との間に線形性が認められた。$t_{1/2}$ は 71.9～78.8 分、CL は 0.60～0.65 mL/min/kg であり、1 次消失相を伴うクリアランスがみられた。本試験で得られた薬物動態パラメータは、非妊娠マウスを用いた結果（4.3.2.1 : SN-020*）に類似していたことから、本薬投与後の薬物動態パラメータは妊娠の影響を受けないことが示唆されている。また、胎児の肝臓において微量の活性が検出されたため、本薬は僅かであるが胎盤を通過する可能性が示唆された（4.3.2.13（4.4.5.2.1）: 6354-153）。

(3) 抗体産生下における薬物動態

GAA KO マウスに溶媒対照（非感作群、雌雄各 8 匹）又は本薬 40 mg/kg（雌雄各 10 匹）を 2 週に 1 回 10 週間静脈内に反復投与したとき、感作群の抗体価は 1:36,000～1:120,000 であったが、過敏反応と考えられる症状は認められなかった。非感作群及び感作群（高抗体価 16 匹）に本薬（標識体）10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、感作群（雌雄合計 4 匹）の $t_{1/2}$、MRT 及び V_{ss} の平均値はそれぞれ 84.6 ± 16.0 分、75.0 ± 30.7 分及び 50.0 ± 25.5 mL/kg であり、非感作群（雌雄合計 4 匹）の 144.4 ± 11.8 分、150.2 ± 20.0 分及び 95.5 ± 20.3 mL/kg と比較して有意に低値を示し、感作群では本薬が速やかに除去されることが示唆された。しかしながら、AUC では両群間に差が認められなかったため、抗体による暴露量への影響はないことが示唆された。また、非感作群（雌雄合計 12 匹）と比較して感作群（雌雄合計 12 匹）では四頭筋、三頭筋及び腰筋での分布量が高値を示し、心臓及び脾臓では低値を示したが、これらの差異がグリコーゲン低下作用に及ぼす影響については不明である（4.3.7.2 : SN-018*）。

GAA KO マウスに溶媒対照（非感作群、雄 11 匹、雌 5 匹）又は本薬 1 mg/kg（感作群、雄 13 匹、雌 7 匹）を週 1 回 16 週間反復腹腔内投与した後、本薬（標識体）10 mg/kg を単回静脈内

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

投与したとき（感作群においては高抗体価 16 匹）、感作群の全てのマウスに重度の過敏反応によるとみられる冷感、努力性呼吸又は死亡（投与 1 時間以内に 8 匹）が認められたことから、薬物動態及び生体内分布の検討を行うことができなかった。なお、16 週間反復腹腔内投与後の抗体価は 1:162,000～1:7,768,000 であった（4.3.7.1：SN-013*（参考））。

＜審査の概略＞

(1) 薬物動態に及ぼすシアル酸の影響と臨床現場における安全性確保について

機構は、非臨床試験において、本邦における市販予定製剤である 2000 L スケール製剤では、多くの臨床試験で使用された 160 L スケール製剤と比べて肝臓での GAA 活性がやや高い成績が得られていることから、2000 L スケール製剤の市販後における安全性への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。一般的に、乳児型及び成人型 GSD II 患者では、原疾患として筋肉障害に起因すると考えられる ALT 及び AST の上昇がみられる。160 L スケール製剤を用いた AGLU01602 及び 01702 試験では、原疾患による ALT 及び AST の異常変動が認められたものの、本薬との関連が疑われた変動は 1 例以外にはなかった。また、2000 L スケール製剤を用いた海外製造販売後臨床試験（AGLU02804）の中間成績では、26 週間投与された 5 例の ALT 及び AST はともにベースラインと 26 週目で同様に高値であり、本薬による肝機能パラメータの変動は確認されていない。さらに、試験開始 1 年 8 ヵ月後*、定期的安全性最新報告（PSUR）においても本薬に関連した ALT や AST の異常変動は報告されていない。AGLU02804 試験で使用された 2000 L スケール製剤と AGLU01602 及び 01702 試験で使用された 160 L スケール製剤の薬物動態を比較したとき、体重のみが薬物動態に影響を与える因子であり、2000 L スケール製剤と 160 L スケール製剤の薬物動態に明らかな差異はないと考える。しかしながら、AGLU2804 試験における症例数（5 例）が限られていたことから、製造スケールの違いが薬物動態に与える影響について十分に検討されているとはいえない。

さらに機構は、シアル酸含量の規格管理に関する海外規制当局との協議内容及び日本における今後の方針について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬におけるシアル酸（N-アセチルノイラミン酸、NANA）含量の申請規格値は[redacted]～[redacted]NANA mol/mol であり、この規格値は、既に承認を取得している欧州、米国及びカナダでも同一である。一方、N-グリコリルノイラミン酸（NGNA）含量については、米国及びカナダにおいては当局からの要請に応じバリデーション試験の終了後、含量規格を設定することとしているが、欧州当局からは含量がごく微量であることから規格に設定する必要はないとの判断を得ている。本邦では、NGNA 含量について、現時点において規格設定する必要性はないと考えているが、規格設定せずとも、今後製造元において NGNA 含量規格が設定された場合は、本邦に向けた製剤についても当該規格に適合することとなる。なお、NANA 含量の申請規格値である [redacted]～[redacted] NANA mol/mol は、臨床試験で使用した 160 L スケール製剤ロットの実測値（[redacted]～[redacted] NANA mol/mol、[redacted]ロット）の平均 ± [redacted] 標準偏差に基づいている。30/60 L、160 L 及び 2000 L スケール製剤ロットの規格試験の実測値（[redacted]～[redacted] NANA

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

mol/mol、■ロット）の平均 ± ■ 標準偏差である■～■ NANA mol/mol より厳しい規格であることから、申請規格値は臨床製造実績をより適切に反映した規格であると考えている。

機構は、現在のところ、2000 L スケール製剤中のシアル酸含量と薬物動態との関係は明らかではないが、今後も両者の関係を検討できるほどのデータ収集は期待できないものと考える。これまでに原薬中の NANA で規格管理された製剤においてシアル酸含量のばらつきへの関連が懸念される安全性上の問題はないと考えるが、引き続き実施中の臨床試験及び市販後における安全性について十分に観察する必要があると考える。なお、本邦にむけた製剤が海外の規格に適合することを明確にするためにも、海外において新たに規格が確定された際には、本邦においても早急に同様の規格が設定されるべきであり、NGNA 含量について、米国及びカナダと同様に規格管理を行うよう指導した。

（iii） 毒性試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

1) 単回投与毒性試験（4.4.1.1: 6354-134、4.4.1.2 : 6354-132）

単回静脈内投与試験としてはラットとイヌを用い 0、1、10、100 mg/kg の用量で実施され、死亡例は認められず、イヌの 10 mg/kg 以上で振戦が認められた以外、一般状態、剖検における変化はなく、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断されている。

2) 反復投与毒性試験

(1) ラット 4 週間静脈内投与試験（4.4.2.1 : 6354-133）

本薬 0、1、10、100 mg/kg を週 1 回投与（1、8、15、22 日目に投与し、最終投与の翌日に解剖）で実施された。3 回目の本薬投与後に、高用量群でアナフィラキシー反応が認められたため、3 回目、4 回目に対照群を含む全群に DPH 5 mg/kg が投与された。高用量群の雄で体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/週と判断されている。また投薬全群で両足赤斑、耳赤斑、前足腫脹などの異種タンパクに対する反応が認められたが、軽度であったため毒性所見とは判断されていない。

(2) ラット 4 週間静脈内投与試験（4.4.2.2 : 6354-140）

本薬 0、1、5、10、50 mg/kg を週 1 回投与（第 1、8、15、22 日目に投与し、最終投与の翌日に解剖）で実施され、アナフィラキシー反応を予防する目的で 3 回目、4 回目の投与前に対照群を含めた全群に DPH 5 mg/kg が投与され、さらに 3 回目の本薬投与後に呼吸困難が認められた例には、追加で 2.5 mg/kg 投与された。10、50 mg/kg の雌各 1/8 例が第 3 週の投与後に、アレルギー反応に起因すると考えられる所見により死亡・切迫殺された。両動物とも胃や肺に赤色病変が認められたが、重篤度に用量依存性はなく、胃の病変は溶媒群でも認められていることから、本薬の毒性ではないと考えられた。全ての投薬群で自発運動低下、横臥、瞳孔散大、透明な眼脂、不整呼吸、皮膚蒼白、冷感などが認められ、無毒性量は求められなかった。

(3) マウス 4 週間静脈内投与試験（4.4.2.3：02009）

本薬 0、1、10、100 mg/kg を週 1 回投与（1、8、15、22 日目に投与し、最終投与の翌日に解剖）により実施され、アナフィラキシーを予防する目的で 3 回目、4 回目に対照群を含めた全群に、本薬投与前に DPH 10 mg/kg が投与された。白血球数、MCV、好酸球数、好中球数、好塩基球数の低下、グロブリンの上昇が認められたが、変動の程度が軽微であり、毒性学的に意義のあるものではないと考えられ、無毒性量は 100 mg/kg/週と判断されている。

(4) サル 26 週間持続静脈内投与試験（4.4.2.4：6354-152）

本薬 0、4、20、100 mg/kg を隔週ごとに 6 時間持続投与（1、15、29 日目のように 14 日ごとに投与し、169 日目の第 13 回投与の翌日（170 日目）に解剖し、対照群と 100 mg/kg 群はさらに 2 週間の休薬後、184 日目に解剖）で実施され、対照群を含めた全群の投与部位に炎症、線維性肥厚などの変化が認められた。また、肺重量、白血球、好中球、リンパ球、血中尿素の増加や ALT 減少が認められたが変動の程度は僅かで用量依存性もなかった。転移性血栓が心臓及び肺に認められたが、静脈カテーテルを使用した投与で通常認められるものと同様で、本薬との直接的な関連はないとされた。無毒性量は 100 mg/kg/隔週と判断されている。

(5) サル 13 週間持続静脈内投与試験（4.4.2.5：6354-157）

本薬 0、200 mg/kg を隔週ごとに 12 時間持続投与し、7 回目投与の 8 日後（第 93 日目）に対照群 1 匹、投薬群 3 匹を解剖し、7 回目投与の 22 日後（第 107 日目）に対照群 1 匹、投薬群 1 匹を解剖した。投薬群の雌 1/4 例が 5 日目に死亡し、この個体は死亡前日にうずくまり、自発運動抑制、摂餌なしなどの症状が認められ、剖検の結果、多臓器塞栓性敗血症による腎不全、心血管虚脱の併発が死因と考えられた。病理組織学的検査では肝臓の門脈周囲炎、骨格筋炎、心筋炎、腎梗塞、肺膿瘍、フィブリン血栓を伴う血管炎及び気管・気管支リンパ節における洞組織球症が認められた。また、初回投与前にこの個体は、他の動物に比べ直腸温がやや高かったことから、細菌感染が考えられた。生存例では、投与部位の線維化、肝臓での単核球浸潤、盲腸の肉芽腫性細胞浸潤が認められたが、対照群でも散発的に認められており、本薬との関連はないとされた。無毒性量は 200 mg/kg/隔週と判断されている。

3)生殖発生毒性試験

(1) マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験（4.4.5.1.1：6354-155）

本薬 0、10、20、40 mg/kg を隔日静脈内投与により、雄は交配 28 日前～9 週間、雌は交配 14 日前～妊娠第 7 日投与したところ、12 日目（7 回目）投与後の雄に自発運動抑制及び努力性呼吸等アナフィラキシー症状が認められ、そのマウスには DPH の後追い投与を行った。また、それ以外のマウスには DPH 5 mg/kg を前処置投与されている。12 日目（7 回目）以降は、本薬投与前に全動物に DPH 5 mg/kg が投与された。中用量群の雄 1/22 例が試験 7 回目の投与後 10 分以内に、雌 1/22 例が妊娠第 1 日の投与直後に死亡した。高用量群の雄 1/22 例が 53 日目に死亡し、死亡前に前屈、自発行動抑制、被毛の乱れや、投与前の数日間（49～53 日目）に体重減

少が認められ、剖検で尿管の膨張、腎表面の斑状及び粗調並びに膀胱拡大が認められたことから、アナフィラキシー反応によるものではないと考えられた。受胎率は対照群を含め全ての群で低値を示したが、原因として DPH の腹腔内投与やハンドリングによるストレスの可能性が考えられた。着床前死亡率が高用量群で高値を示したが、高用量群の動物で黄体数が多い個体がみられたため、着床数では対照と差はなかったものの、見かけ上着床前死亡率が増加したもので、本薬との直接的な関連はないと考えられた。また、精巣上体中での精子運動性が低下するなど、精子への影響が認められたが、受胎率との関連を検討した結果、精子の変化は受胎・妊娠等の機能には影響しないものと考えられた。無毒性量は、雌雄親動物の一般毒性について、うずくまり、横臥などのアレルギー反応が認められたことから 10 mg/kg/隔日未満と判断され、雌雄親動物の生殖能について、受胎率の低下が対照群を含めた全ての群で認められたことから、無毒性量は求められなかった。

(2) マウス受胎能に関する試験（4.4.5.1.2：6354-163）

対照群として無処置群、生理食塩水群、溶媒群、DPH 群を設定し、本薬 10、20、40 mg/kg を、隔日、雌を対象として静脈内投与で交配 14 日前～妊娠第 7 又は 8 日まで投与した。投与 7 回目からは投与前に DPH を 5 mg/kg 投与した。高用量群の雌 1/22 匹が 10 日目（6 回投与）投与直後に死亡したが、剖検で異常所見は認められず、アナフィラキシー反応による可能性が高いと考えられた。妊娠率、着床前死亡率などは対照群と本薬群で差は認められなかった。無毒性量は 40 mg/kg/隔日と判断されている。

(3) マウス胚・胎児発生に関する試験（4.4.5.2.1：6354-153）

本薬 0、10、20、40 mg/kg/日、妊娠第 6～15 日にわたり静脈内投与した。高用量群で着床後死亡率の増加が認められたが、高用量群の 1/25 匹で生存胎児が認められず、その個体の黄体数が 7 で着床跡数 4 であり、本薬投与前に発生した異常妊娠と考えられたことから、この個体を除外して集計した着床後の死亡率は対照群と同程度であった。また、第 14 肋骨が低用量群で増加したが、他の中、高用量群で認められず、本薬の影響の可能性は低いと考えられた。無毒性量は 40 mg/kg/日と判断されている。胎児への移行性を検討するため、母動物と胎児の肝臓及び胎盤での GAA 活性を測定したところ、母動物の肝臓及び胎盤で用量依存的な増加がみられ、胎児肝臓中に微量の GAA 活性が認められたことから、微量であるが胎盤を通過する可能性が示唆された。

4) 局所刺激性試験

刺激性単独での試験は実施されていない、反復投与毒性試験で投与部位の炎症や硬化が認められたが、その程度は溶媒対照群と差はなかったことから、本薬が局所刺激性を増強する可能性はないと判断されている。

＜審査の概略＞

(1) 毒性試験で認められたアレルギー反応について

機構は、毒性試験で認められたアレルギー反応がヒトにおいて問題となる可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。げっ歯類で認められたアレルギー反応は、異種タンパクに起因する非特異的な反応と考える。免疫系への影響を検討したマウス静脈内投与薬理試験（SN-019*）においてヒスタミン量の増加やIgG及びIgG_1抗体価の上昇が認められており、免疫原性の反応と一致している。しかし、これらの反応はヒトにおいて潜在的な抗体産生や過敏反応を予測するものではなく、ヒトでの免疫反応に外挿することは困難であると考える。一方、サルの反復投与毒性試験における本薬の持続静注では、抗rhGAA特異的IgG抗体は検出されたが、アレルギー反応は出現しなかった。また、げっ歯類では持続静注が技術的に困難なためボーラスで反復投与を行ったところ、アレルギー反応が認められた。アレルギー反応の誘発要因を急速なボーラス投与によるものと結論づけるにはデータが不十分と考えるが、サルにおいて抗rhGAA特異的IgG抗体が検出されたにもかかわらず、持続投与でアレルギー反応が認められなかったことは、ヒトへの投与においてもアレルギー反応の誘因に投与方法（注入速度）が重要な要因であると考える。

機構は、げっ歯類で認められたアレルギー反応がヒトにおいて認められる可能性について、サルの反復持続投与では抗体産生が認められたものの、アレルギー反応は認められていないことを根拠として否定していることについて、十分な実験結果に基づく証明ではないと考える。げっ歯類でのアレルギー反応をヒトに直接外挿することはできないが、臨床試験において抗rhGAA抗体が検出された患者にアレルギー反応に関連した有害事象も発現していることからも、投与速度や前処置を含めアレルギー反応の発現には十分注意が必要と考える。

(2) 最長投与期間について

機構は、反復投与毒性試験の試験期間が最長6カ月であり、がん原性の検討も行われていないことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の動物への長期投与により抗体産生が認められることから、動物で6カ月以上の試験を行うことは困難と考える。また、がん原性に関しては、本薬が組織のライソゾームに局在するグリコーゲンの分解酵素であること、細胞増殖を誘導する作用は報告されていないこと、サル26週間持続静脈内投与試験の病理組織学的検査において増殖性を示唆する所見は認められていないこと、現在まで臨床投与症例において本薬に起因したと思われる腫瘍発生に関する報告はないことから、がん原性が直ちに問題となる可能性は少ないと考える。

機構は、反復投与毒性試験の投与期間は最長26週間までであり、がん原性について十分検討されたとは言い難いと考える一方、直ちに本剤の臨床使用において大きな問題となる可能性は低いものと考える。本薬は欠損した酵素の補充療法であり、長期にわたり投与されることが想定されることから、がん原性を含め長期投与に係る安全情報については注意深く観察する必要があると考える。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(3) 生殖毒性試験の動物について

機構は、生殖発生毒性試験がマウスのみで実施されていることの妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットは反復投与で重度の過敏反応が発生し生殖能に関連する評価に適さないが、マウスは反復投与及び薬物動態試験に使用され、ヒト GSDⅡモデルである GAA KO マウスは薬効薬理試験に使用された。GAA KO マウスにおいてもヒトと同様な薬理効果が認められ、また、正常マウスは GAA KO マウスと同様の薬物動態プロファイルを示すことより、生殖毒性試験はマウス 1 種のみで評価可能と考えた。マウス生殖毒性試験の無毒性量がヒトでの曝露量よりやや多いことなどから、GSDⅡ患者で本薬による重大な生殖毒性を示す可能性は低いと考えた。しかしながら、本剤は妊婦や授乳婦における使用経験がなく、ヒトでの安全性を確立されたとは考えられないため、添付文書等でその旨を注意喚起する予定である。なお、米国での承認条件としてマウス出生前及び出生後の発生並びに母動物の生殖能に関する試験、ウサギ胚・胎児発生毒性試験の実施が求められ、現在実施中である。

機構は、提出された生殖毒性試験において、投与期間の設定や DPH の影響等に係る検討が十分になされていないと考える。しかしながら、実施された試験において明らかな生殖毒性が認められていないこと、添付文書等で注意喚起を行うと回答されていることより、臨床使用において直ちに問題となる可能性は低いと考える。なお、実施中の生殖発生毒性試験については、試験終了後速やかに結果を報告し、添付文書等に反映させるなど、適切な情報提供を行う必要があると考える。

機構は、ヒトタンパク製剤を動物に投与して製剤固有の毒性を検出できる可能性について限界があることは理解する。しかし提出された資料については試験目的や用量設定根拠、所見の評価について不適切と思われる箇所が認められ、必ずしも適切な方法で毒性評価がなされていないと考える。効能や対象患者の背景を考慮し、追加試験の実施等を現時点で求めるものではないが、製造販売後の全例調査等、臨床投与時の情報をもって安全性を確認すべきと考える。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

ヒトを対象とした生物学的同等性試験及び生物学的利用能試験は実施されていない。ヒト血漿及び骨格筋中 GAA 活性は 4-MUG 法により、骨格筋中グリコーゲン量はアミログルコシダーゼを用いた生化学的測定法（定量下限：[redacted] mg/dL 又は[redacted] mg/g 組織湿重量）及び画像解析システムを用いた組織形態計測法により、血漿中及び尿中オリゴ糖濃度は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）（定量下限：Glc_4 [redacted] μmol/L、M_4[redacted] μmol/L、Hex_4（尿中）[redacted] μmol/L）によりバリデートされた方法で測定された。血漿中抗 rhGAA 抗体は ELISA 法（定量下限：[redacted] μg/mL）により評価、測定され、放射性免疫沈降法（RIP 法）により確認された。なお、日本では 2000 L スケール製剤を市販用製剤とする予定であるが、2000 L スケー

ル製剤に関する臨床薬物動態データは成人型GSDⅡ患者を対象としたAGLU02804試験成績で得られている。

2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

乳児型患者における結果として海外臨床試験AGLU01602試験（5.3.5.1.2）及びAGLU01702試験（5.3.5.2.1）が提出された。その他、成人型患者における結果として海外臨床試験AGLU02804試験（5.3.5.2.7）が提出された。なお、日本人患者の薬物動態に関するデータは提示されていない。

(1) 薬物動態

① 海外第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験（5.3.5.1.1: AGLU01602）

初回投与時点で生後6カ月以下の外国人乳児型GSDⅡ患者18例を対象に、本剤20又は40 mg/kgが2週に1回反復静脈内投与された。最終登録症例の投与開始26週後に中間解析を行い、薬物動態は初回及び12週目で評価された（薬物動態評価例数男性10例、女性5例）。なお、本試験では160 Lスケール製剤（A011*、A012*、A013*、A014*、A015*及びA016*）が使用された。20 mg/kg群の初回及び12週目投与後のC_{max}はそれぞれ161 ± 28及び196 ± 73 μg/mL、40 mg/kg群ではそれぞれ271 ± 61及び256 ± 51 μg/mL、20 mg/kg群のAUCはそれぞれ938 ± 199及び1017 ± 262 μg·hr/mL、40 mg/kg群ではそれぞれ1884 ± 407及び1861 ± 407 μg·hr/mLであり、C_{max}及びAUCは用量の増加に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。本剤は患者により1又は2相性に消失し、$t_{1/2\ \alpha}$は0.57～0.59時間、$t_{1/2\ \beta}$は2.7～2.8時間と投与間隔（2週間）に比して十分に短かった。$t_{1/2}$、CL、中心コンパートメントの分布容積（V_1）及びV_{ss}は反復投与による影響を受けなかった。本剤の薬物動態における共変量は体重のみであった。体重はCL、V_1及びV_{ss}に影響し、体重換算後の被験者間の変動（%）はそれぞれ15、19及び11 %であった。また、抗rhGAA抗体発現が陽性であった患者数は18例中16例であり、本剤の薬物動態は抗rhGAA抗体による影響を受けなかった。本試験ではPK解析に在胎期間による補正は行われていない。

② 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: AGLU01702〔中間集計〕）

初回投与時点で生後6カ月を超え、36カ月未満の外国人乳児型GSDⅡ患者21例を対象に、本剤20 mg/kgが2週に1回反復静脈内投与された。最初に登録された15例の52週間治療終了時に中間解析を行い、薬物動態は初回及び12週目で評価された（薬物動態評価例数、初回投与後男性9例、女性5例、12週目投与後男性8例、女性4例）。なお、本試験では30 L/60 Lスケール製剤（A002*、A003*及びA004*）及び160 Lスケール製剤（A012*、A013*及びA015*）が使用された。初回及び12週目投与後のC_{max}はそれぞれ188 ± 83及び208 ± 59 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ901 ± 314及び1103 ± 278 μg·hr/mLであり、いずれも投与12週後で僅かに増加したが統計学的に有意ではなった。CL（19.5～26.1 mL/hr/kg）、終末相分布容積（V_z）（70.6～74.1 mL/kg）及びV_{ss}（75.8～84.8 mL/kg）は初回投与時と12週目でほぼ同様であった。抗rhGAA

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

抗体発現が陽性であった患者数は、検査を実施した20例中19例であり、そのうち1例はベースライン時でも陽性を示していた。本剤の薬物動態は抗 rhGAA 抗体による影響を受けなかった。本試験ではPK解析に在胎期間による補正が行われている。なお、本試験に参加していた日本人1例の薬物動態は、採血用カニューレを留置することができなかったため評価されていない。

(2) 薬力学的検討

AGLU01602試験では、骨格筋生検標本として大腿四頭筋がベースライン時、12及び52週目に採取され、GAA 活性及びグリコーゲン量が測定された。また、血漿中及び尿中オリゴ濃度がベースライン時、4、12、26、38及び52週目に測定された。ベースライン時の骨格筋中 GAA 活性は18例中15例が定量限界（[redacted] nmol/hr/g）未満、残る3例の最大値は8.8 nmol/hr/g であり、被験者の骨格筋中 GAA 活性は極めて低く、GSDⅡに特徴的な所見であった。20 mg/kg 群の12及び52週目の骨格筋中 GAA 活性はそれぞれ 101.1 ± 125.3 及び 100.3 ± 50.8 nmol/hr/g、40 mg/kg 群ではそれぞれ 342.1 ± 232.9 及び 310.1 ± 431.2 nmol/hr/g であり、本剤投与により骨格筋中 GAA 活性は上昇し、その効果は40 mg/kg 群で大きかった。なお、20及び40 mg/kg 群の骨格筋中 GAA 活性の中央値（最小値～最大値）は12週目でそれぞれ65.2（22.3～428.9）及び228.8（88.6～799.9）nmol/hr/g、52週目でそれぞれ70.1（49.0～185.8）及び137.1（55.4～1298.3）nmol/hr/g であった。生化学的測定法による骨格筋中グリコーゲン量は、20 mg/kg 群のベースライン値、12及び52週目でそれぞれ 50.9 ± 28.9、48.5 ± 28.6 及び 40.8 ± 28.2 mg glycogen/g、40 mg/kg 群でそれぞれ 62.3 ± 27.0、46.0 ± 33.0 及び 34.3 ± 37.3 mg glycogen/g であり、52週時点で18例中12例が減少（ベースライン値から20％を超える低下）、3例が不変（ベースライン値からの変化が20％以内）、2例が増加（ベースライン値から20％を超える上昇）、1例が未測定であった。一方、組織形態計測法では、20 mg/kg 群でそれぞれ 25.6 ± 12.1、27.9 ± 18.0 及び 28.1 ± 25.4 %、40 mg/kg 群でそれぞれ 30.6 ± 13.1、26.4 ± 20.1 及び 23.4 ± 28.4 %であり、52週時点で6例が減少、8例が不変、3例が増加、1例が未測定であった。2つの測定法で一致した結果が得られたのは52週のデータが得られた17例中8例であった。生化学的測定法では40 mg/kg 群のグリコーゲン量が20 mg/kg 群と比較してより大きく減少したが、組織形態計測法では両群間に大きな差は認められなかった。なお、本剤投与による骨格筋中 GAA 活性の上昇と骨格筋中グリコーゲン量の減少との間に関連は認められなかった。尿中グルコース四糖類（Hex_4）濃度は、ベースライン時に尿中 Hex_4 濃度が得られた16例全例で異常高値を示した（正常値上限、0.5歳未満 18.8、0.5～1歳 14.0、1～5歳 5.0 mmol/mol creatinine（C_r）、[redacted]大学メディカルセンター正常値参考）。20 mg/kg 群の尿中 Hex_4 濃度はベースライン時に 35.0 ± 11.4 mmol/mol C_r であり、26週目では 17.5 ± 9.8 mmol/mol C_r まで低下し、40 mg/kg 群においてもベースライン時 41.2 ± 11.3 mmol/mol C_r から26週目 15.9 ± 11.3 mmol/mol C_r まで低下した。ベースライン時及び26週目の両データが得られた15例のうち14例で尿中 Hex_4 濃度は低下し、7例では正常範囲内まで低下した。その後、52週目では20及び40 mg/kg 群でそれぞれ 39.2 ± 31.5 及び 25.6 ± 18.9 mmol/mol C_r と26週目と比較して上昇した。尿中 Hex_4 濃度は、運動機能を維持している被験

者では低下し、そのレベルは維持されたものの、運動機能の改善がみられなかった被験者では52週時の値はベースライン時と比較して上昇し、尿中 Hex_4 濃度変化に大きな個人差がみられた。20 mg/kg 群の血漿中 Hex_4 濃度はベースライン時、26 及び 52 週目でそれぞれ 2.34 ± 0.96、1.12 ± 1.05 及び 1.27 ± 1.09 mmol/mol C_r、40 mg/kg 群ではそれぞれ 2.70 ± 1.20、0.86 ± 0.47 及び 0.95 ± 0.79 mmol/mol C_r であり、いずれの用量においても 26 及び 52 週目で低下した。尿中及び血漿中 Hex_4 濃度の低下について 2 用量群間に大きな差は認められなかった（5.3.5.1.1：AGLU01602）。

AGLU01702 試験では、骨格筋生検標本として大腿四頭筋がベースライン時、12 及び 52 週目に採取され、GAA 活性及びグリコーゲン量が測定された。ベースライン時の骨格筋中 GAA 活性は 14 例中 5 例が定量限界（[redacted] nmol/hr/g）未満であり、最大値は 28.0 nmol/hr/g であった。投与 12 及び 52 週目の GAA 活性はそれぞれ 33.4～129.0（12 例）及び 44.6～153.9 nmol/h/g（9 例）であり、ベースライン値と比較して上昇した。投与 52 週目の骨格筋中グリコーゲン量はベースライン値と比較して、生化学的測定法では 9 例中 5 例が減少、3 例が不変、1 例が増加した。一方、組織形態計測法では、10 例中 1 例が減少、6 例が不変、3 例が増加した。2 つの測定法で一致した結果が得られたのは 9 例中 3 例であった。生化学的測定法及び組織形態計測法の結果における個体内及び個体間差は、採取した筋肉の部位が異なることによる組織の不均質性及び処置時の凍結組織標本の乾燥状態の違いを反映した可能性が高く、測定方法の違いにも起因していると考えられている。本試験に参加した日本人では、骨格筋中 GAA 活性はベースライン時 28.0 nmol/h/g から 52 週目に 86.5 nmol/h/g に上昇し、生化学的測定法によるグリコーゲン量は 40.1 mg glycogen/g から定量限界未満に低下した。また、組織形態計測法によるグリコーゲン量は 37.0 から 2.6 %に低下した（5.3.5.2.1：AGLU01702）。

＜審査の概略＞

(1) 薬物動態に及ぼす抗体の影響について

機構は、AGLU01602 及び AGLU01702 試験の抗体陽性被験者における抗体価と各薬物動態パラメータとの相関について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGLU01602（15 例）及び AGLU01702 試験（18 例）における抗体陽性被験者のデータを統合し、抗体価（常用対数変換値）と投与 12 週時における各薬物動態パラメータとの相関について検討したところ、Pearson 相関係数は、総全身 CL -0.30（$p = 0.12$）、V_1 -0.21（$p = 0.28$）、$AUC_{(0\text{-inf})}$ 0.33（$p = 0.08$）、V_{ss} -0.26（$p = 0.18$）、コンパートメント間 CL -0.53（$p = 0.004$）、末梢コンパートメントの分布容積 -0.51（$p = 0.006$）、C_{max} -0.04（$p = 0.86$）であり、コンパートメント間 CL 及び末梢コンパートメントの分布容積は抗体価の上昇に伴い有意に低下した。しかしながら、$AUC_{(0\text{-inf})}$、C_{max} をはじめその他のパラメータには有意な相関は認められなかったため、コンパートメント間 CL 及び末梢コンパートメントの分布容積の変化は全体の暴露量に影響を及ぼすものではないと考える。また、抗体価と各薬物動態パラメータのベースライン時から 12 週時までの変化量との相関について検討したところ、Pearson 相関係数はいずれの薬物動態パラメータにおいても有意な相関は認められていない。

機構は、米国の添付文書では、抗体の薬物動態への影響に関して、「投与 12 週目の抗体力価が 12,800 であった患者 5 例では 1 週目から 12 週目までにクリアランスが平均して 50 %上昇した。」と記載されるに至った経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。FDA における審査時には、AGLU01602 及び AGLU01702 試験成績のメタアナリシスの結果は提示していなかった。FDA は個々の治験総括報告書に基づいて、薬物動態パラメータが他の被験者と異なり、さらに抗体価が 12,800 を超えていた 5 例の患者の結果を添付文書に記載するよう指示した。今後、米国ジェンザイム社はメタアナリシスの結果を FDA に提示し、添付文書の改訂について相談する予定である。

機構は、本剤の体内動態に影響する要因として、筋肉病変の違い、筋肉内への取り込みに関与するとされるマンノース-6-リン酸受容体発現量、抗体の影響、生検サンプルの不均一性、製剤中のシアル酸含量、測定系のばらつきなどが考えられ、これらの要因が複雑に影響した結果が個体間変動として現れるものと推察している。抗体価と薬物動態パラメータとの相関解析の結果からは、抗体が個体間変動の大きな要因であるとは考えられないものの、抗体価の特に高い患者のデータが十分に得られておらず、また、その他の要因による影響については詳細な検討がなされていないことから、個体間変動の要因が明確ではない現時点においては、個々の症例解析から得られた知見も可能な限り提供しておくことが適当であり、今後、米国の状況も踏まえてさらに慎重な対応を行うことが必要と考える。

(2) 乳児以外の薬物動態について

機構は、成人型患者と乳児型患者における薬物動態の相違について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGLU01602、AGLU01702 及び AGLU02804 試験において、患者体重で薬物動態パラメータを補正したとき、被験者間のばらつきは大きく減少し、末梢コンパートメント分布容積などでは変動係数がほぼゼロ近くまで減少した。また、成人型では、乳児型のデータを利用して作成されたモデルを適用して薬物動態パラメータの推定値を算出した。乳児型患者における各パラメータの推定値を固定し、その後、体重の差異を考慮に入れて成人型患者に適用した。その結果、僅かな bow-shape がみられたものの、推定値は実測値と類似していた。したがって、患者の体重を考慮に入れた場合、成人型と乳児型の薬物動態は類似していると判断した。体重補正後の薬物動態パラメータの結果からも、同様の結論が得られた。

機構は、現在のところ、AGLU02804 試験における成人型 GSD Ⅱ 患者での薬物動態データは 5 例と少なく、成人型と乳児型患者における薬物動態を十分に比較できるだけのデータは得られていないが、得られているデータの解析結果からは、体重を考慮すると成人型患者における薬物動態は乳児型患者と比較して大きく異なるものではないと考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請における資料として、海外疫学調査 1 調査（5.3.5.4: AGLU-004-00）、海外臨床試験 5

試験〔第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験（5.3.5.2.1: AGLU01702）、第Ⅱ相非盲検延長試験（5.3.5.2.3: AGLU02003、5.3.5.2.6: AGLU02103、5.3.5.2.4: AGLU01205-02 改訂 4 及び 5、5.3.5.2.7: AGLU02804）、第Ⅱ/Ⅲ相非盲検用量設定試験（5.3.5.1.1: AGLU01602）〕、重度患者への継続提供試験 2 試験（5.3.5.2.2: AGLU02203、5.3.5.2.5: AGLU02503）の成績が提出された。また、無償提供プログラムにおける日本人のデータ（5.3.5.2.8: AGLU02203-Japan、5.3.5.2.9: AGLU02603-Japan）についても提出された。

(1) 海外乳児型 GSDⅡ患者の自然経過歴（Natural History）に関する疫学的研究（5.3.5.4.1: AGLU-004-00）

月齢 12 カ月までに症状が発現し、GAA 欠乏又は GAA 遺伝子変異が確認できる乳児型 GSDⅡ患者を対象に、乳児型 GSDⅡの自然経過歴を明らかにし、本剤の臨床試験における既存対照群に設定するため、レトロスペクティブな病歴レビュー研究が、試験期間 10 ヵ月間*に 9 カ国 32 施設で実施された。

総登録症例 300 例のうち、組み入れ基準を満たした症例は 172 例であったが、GAA による酵素補充療法実施／実施不明の 4 例を除く 168 例が解析対象とされた（典型的／非典型的乳幼児型の層別化は不可能であった）。なお、症状初発時期の年齢（中央値±標準偏差、以下同様）は生後 2.0±2.48 カ月であり、89.9 %の症例で 6 カ月以内の発症であった。また、GSDⅡ確定診断期の月齢は、生後 4.7±8.83 カ月（出生前 5.1～生後 84.2 カ月）であった。

本調査における生後 12 カ月まで生存した症例は 22.1 %(36/163 例[1])、18 カ月で 12.3 %(20/163 例)であった。また、人工呼吸補助なしで生後 12 カ月まで生存した症例は 14.5 %(24/165 例[2])、18 カ月では 6.7 %（11/165 例）であり、人工呼吸補助なしでの 50 %生存期間は生後 5.9 カ月であった。なお、人工呼吸器補助の使用歴を有する 49 例の初回の人工呼吸補助実施までの 50%期間は生後 5.9 カ月（生後 0.1～39.1 カ月）であった。

本疾患に随伴して最も高い割合でみられた症状・徴候は心拡大(91.7 %)、筋緊張低下(88.1 %)、心筋症 (87.5 %)、呼吸窮迫 (78.0 %)、筋力低下 (62.5 %)、摂食困難 (57.1 %)、成長障害 (53.0 %)及びうっ血性心不全 (50.0 %) であった。いずれの症状も初発時の年齢の中央値は生後約 4～4.5 カ月以降であった。

表　死亡時期別に分類した各患者群における死亡年齢

カテゴリー	1985 年以前	1985～1989 年	1990～1994 年	1995～1999 年	2000 年～現在
死亡患者数	15	12	27	52	33
平均死亡月齢	9.4	7.1	9.4	10.6	10.9
50 %生存期間 [95 %CI]	9.8 [7.1, 11.3]	5.9 [4.3, 7.0]	6.9 [5.6, 9.9]	8.6 [8.2, 9.0]	8.9 [7.5, 11.6]
最小、最大	3.6, 16.6	1.7, 23.9	2.8, 47.9	1.6, 56.9	2.6, 28.0

[1] 死亡時期が不明な症例を除く
[2] 死亡、人工呼吸補助を要するまでの時期が不明な症例を除く

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

以上より申請者は、乳児型 GSDⅡ患者に対する対症療法が行なわれているにもかかわらず、多くの患者が生後 12 カ月以内に死亡に至り、この数十年間における死亡年齢の中央値にほとんど変化はみられず、乳児型 GSDⅡは進行の早い致命的な疾患と考える旨を説明した。

【乳児型 GSDⅡ型対象試験】

(2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: AGLU01702＜ 3 年 10 ヵ月間投与中*〔中間集計〕 ＞）

生後 6～36 カ月の乳児型 GSDⅡと確定診断された患者を対象（目標症例数 20 例）に、本剤（rhGAA）の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、試験開始 1 年 6 ヵ月後*までの成績が提出された（薬物動態及び薬力学的試験成績については「2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項を参照）。

用法・用量は、本剤 1 回 20 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与とされ（体重変化を考慮して毎月調節）、26 週間投与した後に最大 40 mg/kg まで増量を可能とされた。なお、投与速度は 1 mg/kg/hr から開始し、Infusion Associated Reaction（IAR）の徴候が生じなければ、30 分ごとに 2 mg/kg/hr の割合で点滴速度を上げ最高 7 mg/kg/hr まで可能とされた。投与期間は 52 週とされたが、終了時に有効性を認めたと判断された患者には、要望により 52 週間単位で本剤による治療継続が可能とされた。

総投与症例数 21 例（日本人 1 例を含む）全例が安全性解析対象であり、データ打ち切り日（試験開始 1 年 6 ヵ月後*）までに 52 週間の投与が完了した 15 例（52 週未満の死亡例も含む）が有効性解析対象とされた。なお、15 例中 11 例が 52 週の投与を完了し、うち 1 例（日本人患者）が 52 週投与終了後に帰国のため本治験を終了した。また、26 週以降 52 週までに 2 例が 40 mg/kg へ増量されたが、減量された症例は認められなかった。

主要評価項目である 52 週時の生存率は 73.3 %（11/15 例）であった。また、副次的評価項目である 52 週時の人工呼吸補助なしでの生存率は 50.0 %（5/10 例[3]；日本人患者は 13 週時に 13 日間、一時的に人工呼吸補助を使用）であった。

また、心機能（左室心筋重量係数：LVMI）では、15 例中 13 例で 52 週時又は最終評価時までに LVMI 及び左室心筋重量（LVM）が低下し、PEABODY 運動発達尺度 2（PDMS-2）の評価が行なわれた 13 例中 10 例（日本人症例を含む）で 2 種類のサブテストにおいて年齢換算スコアの改善が認められた。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、21 例全例に 636 件認められた。死亡例は 6 例認められ（うち 1 例は投与開始前のベースライン時に死亡）、投与開始から 52 週までに死亡した 5 例（心肺停止、心停止・呼吸停止、不整脈・急性肺水腫・急性心不全、呼吸停止、心停止）はいずれも本剤との因果関係が否定されている。重篤な有害事象は、71.4 %（15/21 例）76 件に認められ、主な事象は、呼吸不全、呼吸窮迫（各 5 例）、肺炎、発熱（各 3 例）、急性気管支炎、カテーテル関連感染（各 2 例）であり、1 例 6 件に認められた IAR を除き、いずれも因果関係は否定されている。

---

[3] ベースライン時に侵襲的な人工呼吸補助を要さなかった症例数

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、38.1 %（8/21 例）33 件に認められ、うち IAR は 7 例であった。主な事象は、潮紅 3 例、血圧上昇、酸素飽和度低下、頻呼吸（各 2 例）であり、いずれも軽度又は中等度であった。

臨床検査の異常変動としては、生化学的検査では 42.9 %（9/21 例）に認められ、主なものとして CK-MB 上昇、AST 上昇（各 5 例）、ALT 上昇、クレアチニンキナーゼ上昇（各 4 例）であり、血液学的検査では、14.3 %（3/21 例）に白血球減少（いずれも回復）、52 週時に貧血 1 例、尿検査では軽度の一過性タンパク尿が 3 例（因果関係は否定された）に認められた。

免疫原性では、初回投与後 4 日の死亡例 1 例を除く 20 例中 19 例に抗 rhGAA IgG 抗体が認められ、大半は 4～12 週時に陽転化が認められ、うち 6 例は治験期間中に 1：10000 以上の抗体価を示した。

以上より申請者は、本剤投与により生存期間の延長が認められ、安全で有効な治療法であると考える旨を説明した。

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験（5.3.5.1.1、2: AGLU01602＜ 試験期間 2 年 1 ヵ月間* ＞）

生後 26 週以下の乳児型 GSD Ⅱ と確定診断され、人工呼吸補助を要していない患者（目標症例数 16 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された（薬物動態及び薬力学的試験成績については「2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項を参照）。

用法・用量は、本剤 1 回 20 又は 40 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与とされた。なお、投与速度は 1 mg/kg/hr から投与開始し、IAR の徴候が認められない場合、30 分ごとに 2 mg/kg/hr の割合で点滴速度を上げ、最高 7 mg/kg/hr まで可能とされた。投与期間は、最低 52 週間とされた。

総投与症例数 18 例（20 mg/kg 群 9 例、40 mg/kg 投与群 9 例）全例が、有効性及び安全性の解析対象とされ、全例が 52 週投与を完了した。なお、ベースライン時での皮膚線維芽細胞中の平均 GAA 活性は、18 例全例が正常平均値の 1 %未満であった。

主要評価項目である生後 18 カ月における侵襲的人工呼吸補助なしでのKaplan-Meier法による生存率は、20 mg/kg群で 88.9 %、40 mg/kg群で 77.8 %、本剤群全体で 83.3 %（95 % CI.［66.1 %, 100.0 %］）であり、既存対照群 61 例[4]における生後 18 カ月での生存例は 1 例（推定生存率 1.9 %）であった。

---

[4] AGLU-004-00 における乳児型 GSD Ⅱ 患者の自然経過歴から抽出された集団

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

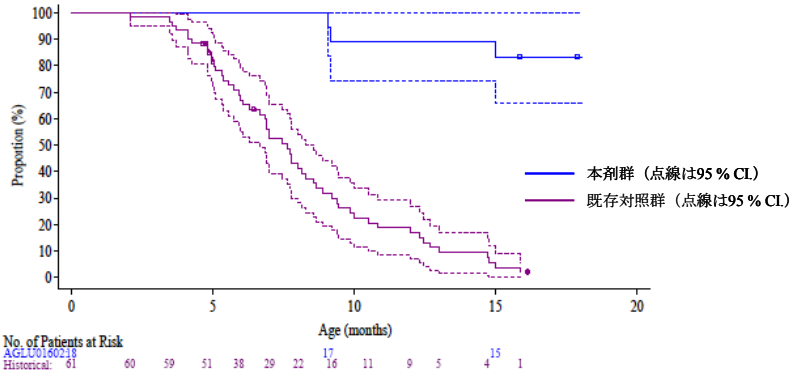


図　本剤群と既存対照群の人工呼吸補助（侵襲的）なしでの生存期間

副次評価項目である LVMI は 15 例で計測され、平均 LVMI はベースライン時 193.4 g/m^2（範囲：59.3～301.8 g/m^2）から、52 週時には 86.8 g/m^2（範囲：44.9～157.3 g/m^2）に低下した。また、機能状態（Pompe PEDI）は、投与 52 週時に独歩可能 38.9 %（7/18 例）、自力で立ち上がり、介助歩行可能 16.7 %（3/18 例）、寝返り及び坐位可能（立位は不能）16.7 %（3/18 例）であり、認知機能（BSID-Ⅱ）は 52.9 %（9/17 例）が正常範囲となった。18 カ月時において、人工呼吸補助（侵襲的又は非侵襲的）は 33.3 %（6/18 例）で必要とされた。20 mg/kg 群の 3 例では 7.8 カ月、12 カ月、13.7 カ月時に人工呼吸補助を使用し、40 mg/kg 群の 3 例では 9.1 カ月、12.0 カ月、14.8 カ月時に人工呼吸補助を使用した。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、18 例全例に 1150 件が認められた（20 mg/kg 群 480 件、40 mg/kg 群 670 件）。死亡例は、20 mg/kg 群 1 例（52 週完了例で、呼吸窮迫及び肺炎の治療で入院中に酸素飽和度低下及び徐脈のため生後 19.8 カ月（投与 61 週）に死亡した）、40 mg/kg 群 1 例（投与 108 週時に心停止となり、蘇生したが、敗血症による多臓器機能不全のため生後 31.9 カ月に死亡）の 2 例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、17/18 例に 174 件（20 mg/kg 群（8/9 例）88 件、40 mg/kg 群（9 例全例）86 件）に認められ、主な事象は、呼吸不全 7 例、肺炎、気管支肺炎、カテーテル関連感染、RS ウイルス感染（各 5 例）、細気管支炎、ウイルス感染、呼吸窮迫、嚥下性肺炎（各 4 例）であったが、40 mg/kg 群 1 例で認められた中等度の蕁麻疹及びラ音の出現以外は、いずれも因果関係が否定されている。

副作用は、12/18 例に 170 件（20 mg/kg 群（6/9 例）43 件、40 mg/kg 群（6/9 例）127 件）に認められ、うち 164/170 件（96.5 %：20 mg/kg 群（5/9 例）41 件、40 mg/kg 群（6/9 例）123 件）は IAR であった。主な副作用は、発熱 7 例、蕁麻疹 5 例、酸素飽和度低下 4 例であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の変動は 55.6 %（10/18 例）に認められ、主な事象は 20 mg/kg 群の尿潜血 7 件、血中 CK 値変動 5 件及び ALT 値変動 5 件であり、20 mg/kg 群で認められた血中カルシウム増加 1 件及び血中 CK-MB 増加 1 件以外の因果関係は否定されている。

免疫原性について、抗 rhGAA IgG 抗体は 16/18 例（88.9 %：各投与群 8 例、ELISA 法で評価し、RIP 法で確認）で陽性であった。なお、40 mg/kg 群の 1 例（症例番号 1602-303）はベースライン時で陽性を示し、交差反応性が認められた。

バイタルサインに、臨床的に意味のある変化として頻脈3例、高血圧2例、低血圧1例が認められたが、いずれもIARとされた。また、心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤投与によってGSDⅡの重度な症状の発現の防止又はその発現が遅延されたものと考える旨を説明した。

(4) 第Ⅱ相延長試験（5.3.5.2.3: AGLU02003＜　3年9ヵ月間投与中*　＞）

Synpac社が開発したCHO細胞株由来rhGAA製剤（Synpac rhGAA）で実施された臨床試験に参加した乳児型GSDⅡ患者を対象に、本剤を長期投与した時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、試験開始1年後*までの成績が提出された。

用法・用量は、本剤1回10 mg/kg/週又は20、30又は40 mg/kg/2週の静脈内投与とされ、10 mg/kg/週から40 mg/kg/2週の範囲で増減可能とされた。

総投与症例7例（典型的乳児型5例、成人型2例）全例が、安全性解析対象であり、投与16週で死亡した1例を除く6例が有効性解析対象であった。なお、52週間の投与完了例は5例であった。

典型的乳児型GSDⅡ患者5例のうち52週時に3例が生存し、人工呼吸の補助も必要としなかった。また、心機能では、LVMI及び左室後壁厚（LVPWT）が83.3 %（5/6例）で正常範囲内であるか又は減少がみられた（1例〔症例番号206〕のみ、34週時にLVMI及びLVPWTの上昇が認められた）。さらに、機能評価では、運動機能（PDMS-2）について3/5例、筋力評価（MRC）について4/4例、機能状態（PEDI）について6/6例、認知機能（BSID-II）について3/3例にスコアの改善が認められた。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、7例全例で151件に認められた。死亡例は2例（呼吸不全1例；16週（月齢33.8カ月）、心停止1例；36週（月齢32.1カ月））に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、3/7例（42.9 %）18件に認められ、いずれも軽度又は中等度で因果関係は否定されている。なお、主な事象（2例以上）は、肺炎、菌血症（各2例）であった。

副作用は、2/7例49件に認められ、主な事象はIAR 2例48件であった。いずれも軽度であり、投与速度の低減又は投与中断により対処可能であった。なお、IARに関しては1例（症例番号206）で47件と頻回に出現したが、52週間の投与期間を通じてIgE抗体は陰性、補体活性及び血清トリプターゼ値は正常範囲であった。

臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査及び12誘導心電図に臨床的に大きな問題はなく、免疫原性では、7例全例でベースライン時のIgG抗体は陽性であったが、Synpac rhGAAから本剤への移行に伴う抗体価上昇及びIgG抗体によるrhGAA阻害活性は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を長期投与した時の有効性が示され、忍容性はおおむね良好であると考える旨を説明した。

(5) 第Ⅱ相延長試験（5.3.5.2.4: AGLU1205-02〔改訂4及び5〕＜ 試験期間2年8ヵ月間* ＞）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

過去に実施された臨床試験において、Pharming rhGAA 製剤（トランスジェニックウサギの乳汁から作製）及び Synpac rhGAA 製剤が投与されていた乳児 GSDⅡ患者 1 例（女児、本試験開始時の月齢 41.0 カ月）を対象として、非盲検下で本剤 1 回 40 mg/kg（2 週間ごとに 25 回投与後、1 週間ごとに 28 回投与）を静脈内投与され、52 週間までの成績が提出された。

心エコー検査では、LVMI がベースライン時 175 g/m^2（正常値上限 98.2 g/m^2）から、48 週時 160 g/m^2（正常値上限 102.5 g/m^2）に低下し、LVPWT はベースライン時及び 48 週時ともに 6 mm（正常値上限 7.4 mm）と正常範囲内を維持していた。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、6 件認められ、うち 5 件は重篤な有害事象（嚥下性肺炎 2 件、鼻炎、尿路感染症、肺炎（各 1 件））であったが、いずれの事象も軽度であり、因果関係は否定されている。また、ベースライン時に抗 rhGAA IgG 抗体が陽性であった（それ以降検査されていない）。臨床検査値異常変動としては、生化学的検査で CK、CK-MB、ALT、AST 及び LDH の高値が認められたが、血液学的検査及び尿検査に関して臨床上問題となる所見は認められなかった。また、バイタルサインでは、本試験中に変化は認められず、理学的検査では全身性の筋緊張低下を示していた。心電図検査ではベースライン時に認められた異常所見を除き、新たな異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤投与により、心筋症の改善が維持され、忍容性も良好であると考える旨を説明した。

【成人型 GSDⅡ型対象試験】

(6) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.7: AGLU02804＜1 年 11 ヵ月間投与中*＞）

成人型 GSDⅡ患者（5 歳以上 18 歳未満）を対象に、本剤の有効性及び安全性、薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、試験開始 6 ヵ月後*の中間解析の成績が提出された。

用法・用量は、本剤 1 回 20 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与とされた。なお、投与速度は 0.2 mg/kg/hr から投与開始し、IAR の徴候を認められない場合、30 分ごとに 0.8 mg/kg/hr、3.5 mg/kg/hr に順次、速度を上げ、最高 10 mg/kg/hr まで可能とされた。投与期間は、26 週間とされた。

総投与症例 5 例全例が有効性及び安全性解析対象であり、ベースライン時は全例で白血球中 GAA 活性欠乏が認められた。

直立（坐位）位での努力性肺活量（FVC）で 3 例、徒手筋力テスト（MMT）で 4 例、ハンドヘルドダイナモメーターで 3 例に改善が認められた。また、6 分間歩行試験（6MWT）では、適度の速度での歩行距離の中央値（範囲）はベースライン時 360 m（333～412 m）から、26 週後 345 m（216～457 m）に減少したが、早い速度での歩行距離はベースライン時 468 m（344～546 m）から 520 m（368～664 m）に増加した。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、5 例全例で 33 件認められたが、いずれも軽度であった。死亡及び中止症例はなかった。なお、重篤な有害事象として 1 例に交通事故が認められたが、因果関係は否定されている。また、副作用は認められなかった。臨床検査では、血液学的検査及び尿検査で臨床的に問題となる変動は認め

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

られなかったが、生化学的検査では全例に CK、CK-MB、AST 及び ALT 値の高値が認められた。免疫原性では、本剤投与後 4 例に抗 rhGAA IgG 抗体が認められたが、10 %を超える阻害活性を示した症例はなかった。バイタルサイン（体温、心拍数、呼吸数及び血圧）では臨床的に問題となる変化はなく、心電図検査では 1 例にベースライン時に認められた伝導異常（デルタ波及び非特異的心室間伝導ブロック）が 26 週時にも認められたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、検討症例は少数であるが、成人型 GSD II 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

(7) 第 II 相延長試験（5.3.5.2.6: AGLU02103< 3 年 9 ヵ月間投与中* >）

過去に実施された臨床試験において、Pharming rhGAA 製剤及び Synpac rhGAA 製剤が投与されていた GSD II 患者 1 例（女性、20 歳）を対象として、非盲検下で本剤 1 回 30 mg/kg が 2 週間ごとに静脈内投与され、52 週間までの成績が提出された。

肺機能（% FVC、FEV1/FVC 等）、運動発達（筋力、Gross Motor Function Manual（GMFM）及び Walton & Gardner-Medwin Scale）、発育（体重及び身長）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

有害事象（臨床検査、理学的検査、心電図検査及びバイタルサイン等を含む）は、285 件認められた。重篤な有害事象は、悪心、胸部不快感、潮紅、錯感覚及び呼吸困難（各 1 件）が認められたが、いずれも中等度であり、因果関係は否定されている。なお、副作用は、IAR が 5 件（潮紅、注入部位疼痛、注入部位反応、血圧上昇及び浮動性めまい、各 1 件）認められたが、いずれも軽度であり、処置せず発現当日に消失した。臨床検査では、CK、CK-MB、ALT、AST 及び LDH の高値が認められたが、52 週時に ALT 及び LDH 値は正常化していた。また、抗 rhGAA IgG 抗体は陽性であったが、免疫複合体疾患の症状や中等度以上の IAR は認められなかった。バイタルサインでは、10 週時に軽度体温上昇（因果関係は否定）、40 週時に血圧上昇（IAR）がみられたが、いずれも処置を必要とせずに消失し、理学的検査では 48 週時に筋力低下が出現し 52 週まで継続したが、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、成人型 GSD II 患者に本剤を投与することで疾患の進行阻止の効果があり、忍容性も良好であると考える旨を説明した。

【継続提供試験】

(8) 乳児型重度患者への継続提供試験（5.3.5.2.2: AGLU02203< 3 年 1 ヵ月間投与中* >）

本剤による臨床試験の組み入れ基準を満たさない重度の障害を有し、本剤以外に治療法がない乳児型 GSD II 患者に対して、本剤の継続提供試験が行われ、26 週間投与時までの成績が提出された。

用法・用量は、本剤 1 回 20 mg/kg を 2 週間ごとに静脈内投与（忍容性に問題が生じた場合は毎週 10 mg/kg に変更可能）とされ、1 mg/kg/hr で投与開始、IAR の徴候がみられなければ、30 分ごとに 2 mg/kg/hr の割合で点滴速度を上げ、最高 7 mg/kg/hr まで可能とされた。

総投与症例 5 例における人工呼吸補助の状況（ベースライン時に全例で 24 時間の侵襲的人

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

工呼吸補助が必要）には変化がなかった。また、ベースライン時に心筋症が認められた2例は、いずれも改善傾向が認められ（26週時にLVM及びLVMIの著明な低下1例、12週時にLVM及びLVMIの低下1例）、新たな心筋症が認められた症例はなかった。さらに、機能状態（PEDI）では3例に改善が認められた。

有害事象は、4/5例（59件）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象、投与中止症例は認められなかった。副作用は、2例（26件）に認められたが、2例（24件）はIARであった。IARに対しては、必要に応じて本剤投与中又は投与前に解熱剤、抗ヒスタミン剤の投与、投与速度の低減、一時的な投与中断等の処置により、いずれも回復し、後遺症も認められなかった。

免疫原性では、5例全例で4～16週時に、本剤に対する抗rhGAA IgG抗体の陽転化が認められたが、rhGAA阻害活性は認められていない。

以上より申請者は、重度の障害を有する乳児型GSDⅡ患者に対する本剤の有効性及び忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

(9) 成人型重度患者への継続提供試験（5.3.5.2.5: AGLU02503＜ 3年2ヵ月間投与中* ＞）

重度の成人型GSDⅡ患者に対して、本剤を提供するための継続提供試験が行われ、26週間投与時までの成績が提出された。

用法・用量は、本剤1回20 mg/kgを2週間ごとに静脈内投与（忍容性に問題が生じた場合は毎週10 mg/kgに変更可能）とされ、1 mg/kg/hrで投与を開始し、IARの徴候がみられなければ、30分ごとに2 mg/kg/hrの割合で点滴速度を上げ、最高7 mg/kg/hrまで可能とされた。

総投与症例は3例であり、1例（症例番号9301）は22週時に心肺停止で死亡したが、因果関係は否定されている。他の2例については、ともに肺機能、筋力及び運動機能の改善が認められた。

有害事象は、3例中2例（29件）に認められ、1例（症例番号9401）には認められなかった。重篤な有害事象は1例2件（症例番号9301、呼吸窮迫、心肺停止）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、1例（症例番号9201）にIARが16件認められたが、いずれも軽度であり、投与6回目から抗ヒスタミン薬の前投薬、投与速度の低減、一時的な投与中断等の処置により、いずれも回復し、後遺症も認められなかった。免疫原性では、全例で抗rhGAA IgG抗体が陽性となったが、阻害抗体の産生は認められていない。

以上より申請者は、重度の成人型GSDⅡ患者に対する本剤の有効性及び忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

【国内における継続提供プログラム】

(10) 乳児型GSDⅡ患者に対するExpanded Access Program（5.3.5.2.8: AGLU02203-Japan＜2年8ヵ月間投与中* ＞）

乳児型GSDⅡの重症患者に対して本剤による酵素補充療法を行うExpanded Access Program

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

（以下、EAP）が実施され、参加した日本人患者5例[5]の試験開始1年11ヵ月後*までのデータ（投与期間38～90週）が提出された。なお、本プログラムはGCPに準拠した試験ではない。

用法・用量は、本剤1回20 mg/kgを2週間ごとに静脈内投与（忍容性に問題が生じた場合は毎週10 mg/kgに変更可能）とされ、1 mg/kg/hrで投与を開始し、IARの徴候がみられなければ、30分ごとに2 mg/kg/hrの割合で点滴速度を上げ、最高7 mg/kg/hrまで可能とされた。

登録時の5例の臨床症状は以下のとおりである。また、全例に筋緊張低下及び四肢の筋力低下が認められ、2例（症例番号58718、74735）に側彎、1例（症例番号74735）に関節拘縮が認められていた。

表　GSDⅡの臨床症状の状態

症例番号	性別	初回投与時	巨舌	呼吸窮迫	呼吸補助	心拡大	心筋症	うっ血性心不全	肝腫大	脾腫大
58718	女	3~15歳*	なし	あり	あり	あり	なし	なし	なし	なし
74735	男	1~3歳*	あり	なし	なし	あり	あり	あり	あり	なし
111727	女		なし	あり	なし	あり	あり	なし	あり	なし
144757	男	0~1歳*	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	なし
178778	女		あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	あり

本剤投与期間中に、1例（症例番号58718）で人工呼吸器補助時間の短縮が認められ、2例（症例番号111727、178778）で新たに人工呼吸器補助が必要とされ（症例番号111727；90週時 肺炎・呼吸不全、症例番号178778；12週以降 呼吸不全）、うち1例（症例番号178778）は呼吸障害が進行していた。また、心筋症が認められていた4例については、全例でLVM及びLVMI値の減少と駆出率の増加が認められ、重度の運動発達遅延を示した4例（うち2例は評価不能）のうち1例（症例番号74735）に運動能力の向上が認められたが、標準的な運動能力を有していた1例（症例番号111727）には能力低下が認められた。

有害事象は4例（45件）に認められたが、死亡及び中止症例は認められなかった。重篤な有害事象は3例（症例番号58718: 気胸及び気管支喘息、症例番号111727: 肺炎、無気肺及び呼吸不全、症例番号178778: 呼吸不全及びチアノーゼ）に認められ、気管支喘息以外の事象の因果関係は否定されている。副作用は、2例（1例8件：倦怠感（3件）、喘息、悪心、頭痛、丘疹性蕁麻疹、潮紅、1例2件：酸素飽和度低下、発熱）に認められたが、いずれも軽度で回復している。免疫原性では、5例全例が12週までに抗rhGAA IgG抗体陽性となった。また、本剤と関連のある臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査及び12誘導心電図の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、これら5例の日本人の乳児型GSDⅡ重症患者に本剤を投与した時の忍容性は良好であると考える旨を説明した。

(11) 成人型GSDⅡ患者に対するEAP（5.3.5.2.9: AGLU02603-Japan＜　1年5ヵ月間投与中*＞）

成人型GSDⅡの重症患者に対して本剤による酵素補充療法を行うEAPが実施され、参加し

[5] 1例（111727）は、海外AGLU01702試験の52週投与後に帰国し、本プログラムに参加している。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

た日本人患者5例の試験開始8ヵ月後*までのデータ（投与期間12～26週）が提出された。なお、本プログラムはGCPに準拠した試験ではない。

用法・用量は、本剤1回20 mg/kgを2週間ごとに静脈内投与（忍容性に問題が生じた場合は毎週10 mg/kgに変更可能）とされ、1 mg/kg/hrで投与を開始し、IARの徴候がみられなければ、30分ごとに2 mg/kg/hrの割合で点滴速度を上げ、最高7 mg/kg/hrまで可能とされた。

登録時の5例の臨床症状は以下のとおりである。また、全例に筋緊張低下及び四肢の筋力低下が認められたが、巨舌、慢性中耳炎、難聴、うっ血性心不全、脾腫大は認められなかった。

表　GSDⅡの臨床症状の状態

症例番号	初回投与時年齢	性別	呼吸窮迫	呼吸補助の有無	肝腫大	側彎	関節拘縮
174833	20歳～35歳*	女	あり	あり	あり	あり	なし
174834		女	あり	あり	なし	あり	あり
177830		男	あり	あり	なし	あり	なし
203844		男	あり	あり	なし	あり	あり
203845	18～20歳*	女	あり	あり	なし	なし	あり

本剤投与期間中に、5例全例で徒手筋力テスト、四肢の機能評価、身長及び体重において変化は認められず、運動機能（Walton & Gardner-Medwin Scale）において、1例（症例番号174834）に悪化が認められた。

有害事象は、3例3件に認められ、いずれもIARであり、因果関係は否定されていない。なお、死亡及び重篤な有害事象、中止症例は認められなかった。また、身体所見及びバイタルサイン、心電図検査（2例で実施）については変化が認められなかった。臨床検査の検討は行なわれていない。免疫原性では、4週から8週時に3例で抗rhGAA IgG抗体の陽転化が認められた。

以上より申請者は、これら5例の日本人の成人型GSDⅡ重症患者に本剤を投与した時の忍容性は良好であると考える旨を説明した。

＜審査の概略＞

(1) 対象患者について

GSDⅡ患者に対する治療法の現状を踏まえて、乳児型及び成人型GSDⅡ患者の臨床症状の違い等を踏まえ、本剤の臨床上の位置づけについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GSDⅡは、ライソゾーム内のGAA欠損により、グリコーゲンが細胞・組織内（特に筋肉内）へ蓄積することにより臨床症状（主として循環器機能、呼吸器機能及び運動機能の障害）が生じる。疾患の進行速度はGAAの残存活性と関連し、生後12カ月未満で発症する乳児型では進行が速く、小児早期から50歳代の間に症状が現れる成人型では緩徐に進行する。本疾患に対する治療法としては、現時点で対症療法しかないため、本剤によるGAAの補充療法は、蓄積しているグリコーゲンの低減又は蓄積を抑制することで、身体機能の改善及び進行の抑制が期待される唯一の治療方法であり、乳児型GSDⅡ患者に対する本剤の使用経験から、疾患進行の初期段階で治療を開始した場合に最大の効果が得られると考える。また、少数の使用経験ではあるが末期段階の成人型GSDⅡ患者に対しても、本剤の効

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

果があることが期待される。

機構は、成人型GSDⅡ患者を対象とした試験は海外第Ⅱ相試験（AGLU02804、非盲検試験、被験者5例）のみであること、現在プラセボを対照とした市販後臨床試験（AGLU02704）が実施中であること、欧米において成人型GSDⅡ患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨の記載がなされていることから、本邦における本剤の対象患者について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。成人型GSDⅡ患者では、比較的緩徐に臨床症状が進行していくため、出来るだけ早期に酵素補充療法を開始することで、より良好な臨床的改善が期待されると考える。欧州及び米国における承認申請時には、成人型GSDⅡを対象とする臨床試験が実施中であったことから、添付文書において成人型GSDⅡに対する有効性及び安全性は確立されていない旨が記載されているが、現在実施中のAGLU02704試験の結果に基づき添付文書の記載を変更する予定である。ただし現時点での本邦における申請では、評価資料としてALGU02804試験の中間報告、参考資料として日本人EAPデータ（AGLU02603-Japan）を提出しているが、これらの試験成績から成人型GSDⅡ患者に対する有効性及び安全性が明確になったとは言い難いことから、添付文書において成人型GSDⅡ患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

機構は、臨床試験で除外基準にあたるGSDⅡ患者（心不全症状があり駆出率が40 %未満、重要な器質性疾患、重大な先天異常を有する患者）に対しては、有効性及び安全性が確認されていないと考えることから、これらの患者に対する本剤の有用性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験の結果に影響を及ぼす交絡因子を排除するために設定された除外基準であるが、GAAの欠損によるグリコーゲンの蓄積が本疾患を引き起こす直接の原因であることから、臨床試験で除外基準にあたる患者であっても欠損する酵素を補充することでGSDⅡの進行を防止又は病状を改善させる可能性があると考える。したがって、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性については、現時点で確認していないものの、患者の状態を十分に観察しながら本剤による治療を行なうかどうかについて慎重に判断すべきであると考える。

機構は、成人型GSDⅡ患者については有効性及び安全性が確立されていない旨を注意喚起することとした申請者の見解は、妥当なものと考える。また、重篤な症状を有する患者において、本剤の投与により改善する可能性はあり得ると考えるが、現時点ではリスクとベネフィットが十分に検討されていないことから、重篤な症状を有する患者に対して本剤による治療を行うべきか否かについては、患者ごとに本剤投与のリスクとベネフィットを勘案した上で、判断する必要があると考える。また、酵素補充療法以外の治療法は対症療法のみであり（Kishnani PS *et al.*, Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006;8: 267-288）、国内にGSDⅡの治療に関するガイドラインがないことも考慮すると、今後は、GSDⅡ患者への治療が適正に行われるためのシステム作りが必要であり、将来的には学会等と協力し、診療ガイドライン等を作成していくことが望ましいと考える。

(2) 有効性について

① 病態等の国内外の差異について

機構は、国内臨床試験を実施せずに海外臨床試験成績のみを提示して申請されていることから、GSDⅡの治療等に関する国内外の差異も考慮に入れて、本剤の有効性及び安全性に国内外で違いがみられる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。厚生労働省特定疾患対策研究事業のライソゾーム病診断基準によれば、GSDⅡの診断基準は、i) 酵素活性の著しい低下又は病因となるタンパクの欠損が生化学的検査により認められる、又は当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること、ii) 同疾患による症状を有するものであり、参考として生検組織で蓄積物が生化学的検査又は形態学的検査により確認されることとされており、国内外で内容に差異はないと考える。また、臨床症状についても、日米欧ともに心筋症及び全身性の筋力低下を呈し、心不全や呼吸不全により、ほとんどの患者が死亡に至る経過を辿り、本疾患の病態として民族差が示唆された報告はこれまでにない。なお、遺伝子変異については、欧米ではIVS1-13T→G、525T欠失及びエクソン18欠失の3種類の発現頻度が高く、日本人ではS529V、R600C、D645E、S619R、R672Qの5種類の変異が確認されており（金澤直美、辻野精一、生体の科学 2005; 56: 386-387）、遺伝学的には必ずしも民族差がないとは言えないが、本疾患はGAAの欠損によるグリコーゲンの蓄積により発症し進行することから、遺伝子変異に民族差が仮にあると考えた場合でも、不足した酵素を補充する本剤のGSDⅡ患者に対する有効性及び安全性には、臨床上の大きな問題が生じる可能性は少ないものと推測する。以上のことから、GSDⅡの診断、臨床症状に民族的な差異はなく、本剤により同様の治療効果が期待できるものと考える。さらに、日本人患者における本剤の安全性について、他疾患に対する酵素補充療法において民族差が知られていないことからも、海外臨床試験成績に基づき評価できるものと考える。また、試験成績を厳密に比較することはできないが、患者背景が比較的類似しているAGLU01702とAGLU02203-Japanの成績を可能な範囲内で比較した結果、人工呼吸補助の状況について、AGLU01702では、投与開始時点で非侵襲的又は侵襲的な人工呼吸補助を必要としない症例は9例、52週時点では5例であり、AGLU02203-Japanでは、投与開始時点で5例中4例において、非侵襲的又は侵襲的な人工呼吸補助を必要としておらず、中間報告時点では5例中2例で人工呼吸補助が不要であった。左心室肥大の評価について、AGLU01702におけるLVMIは、87％の症例に減少が認められ、ベースライン時と比べ投与52週時には平均48％の低下を示し、AGLU02203-Japanでも投与前の検査結果がない1例を除いた4例においてLVMIの低下が認められた。Pompe PEDIについて、AGLU01702では大部分の症例で投与期間中に機能状態の改善が認められ、AGLU02203-Japanでは3例で著しい機能状態の改善を示したが、その他の2例では改善しなかった。身体発達（身長及び体重）について、AGLU01702では大部分の症例で維持又は改善し、AGLU02203-Japanでは1例（症例番号 178778）の身長以外に著しい改善を示した症例はいなかったものの、大部分の症例で身長及び体重の増加が認められた。さらに、安全性について、有害事象等の発現例数及び発現件数に大きな差異は認められておらず、AGLU02203-Japanで認められた副作用10件（倦怠感3件、酸素飽和度低下、喘息、悪心、発熱、頭痛、丘疹性蕁麻

疹、潮紅各1件）のうち、倦怠感、喘息、悪心以外はAGLU01702においても認められている。また、IgG抗体は、ほとんどの発現症例で投与12週までに発現している。以上より、乳児型GSDⅡ患者における有効性及び安全性について、国内外で大きな差はないものと考える。

機構は、遺伝子変異の形式が国内外で異なる可能性はあるが、本疾患に対する研究環境の違いも考慮すると、現時点で明確な結論には至らず、GAAの欠損がGSDⅡを引き起こす原因であるという点から、病態が国内外で類似していると考えることについては了解した。本剤は酵素補充療法に用いる薬剤であり、不足している酵素を補充するという意味においては国内外で違いはないものと考え、海外試験成績から本剤の有効性について評価することは可能であると判断した。

② 有効性評価項目について

機構は、海外臨床試験における有効性評価項目が試験により異なることから、臨床試験で設定された有効性評価項目と真のエンドポイントである生命予後との相関性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。設定された有効性評価項目と生存率との相関性に関する公表論文はないが、Natural History Study（AGLU-004-00）において、複数の共変量と死亡リスクについて解析を行った結果、生後6カ月以内に、心肥大、筋力低下（又は筋緊張低下）、呼吸窮迫又は成長障害が認められた症例の死亡率は、生後6カ月以降に認められた症例（不明例を含む）の死亡率に比し、死亡率の相対リスクが1.45倍から2.53倍に上昇し、これらの症状の発現が1カ月遅れることにより、死亡率の相対リスクが0.84倍から0.95倍に低下することが推察された。したがって、心肥大、筋力低下、呼吸窮迫又は成長障害の評価指標となるLVM及びLVMI（心肥大）、徒手筋力テスト・ハンドベルダイナモメーター試験及び6分間歩行試験（筋力低下又は筋緊張低下）、人工呼吸補助なしでの生存率及び努力性肺活量（呼吸機能）並びに身長・体重の変化（成長障害）が、GSDⅡ患者の生命予後を推察するうえで重要な指標になり得るものと考える。

機構は、GSDⅡではグリコーゲンが蓄積することにより多彩な臨床症状を呈し、重症度も患者により異なることから、統一した有効性評価項目の設定が困難であり、現時点では確立した評価方法もないことについては理解できる。また、対照群の設定や非盲検等の試験デザインの問題、症例数が少ないことなど制約はあるものの、AGLU01602試験において検討された生存率の成績等から、本剤の有効性は示唆されていると考える。

(3) 用法・用量の妥当性について

機構は、各臨床試験における用法・用量が異なることから、本邦における本剤の用量を20 mg/kgとした根拠及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。① 非臨床試験において、GAA KOマウスにおける反復投与時の投与量を検討したSN-009*及びSN-012*試験（4.2.1.7及び4.2.1.8）では20 mg/kg群と40 mg/kg群の間で用量の増加に応じて心臓、後足及び横隔膜中のグリコーゲン低下が認めら

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

れ、SN-012* 試験（4.2.1.8）では同用量の週 1 回投与と隔週投与で同程度の効果が認められていること、② AGLU01602 試験では、20 mg/kg 群と 40 mg/kg 群で有効性、重篤な有害事象に差異は認められなかったが、有害事象の発現件数が 40 mg/kg 群で多かったこと、③ 乳児型及び少数ではあるが成人型 GSD II 患者へ本剤 20 mg/kg を隔週投与した時に有効性及び安全性が認められたことより、本邦における用量を 20 mg/kg 隔週投与と設定した。

また、申請時には、症状により用法・用量を適宜増量することを設定していたが、臨床試験成績等から本剤の増量基準を明確にすることは困難であるため、削除することとした。なお、臨床試験成績において同一用量を投与し続けていても過量投与とされた報告がなく、現時点では用量を一定とすることが望ましいと考える。さらに、投与速度については、本邦で承認された他のライソゾーム病治療薬である遺伝子組換えヒトタンパク製剤（Cerezyme®、Aldurazyme® 及び Fabrazyme®）の使用経験に基づき設定している。

機構は、増量可能と設定された臨床試験においても明確な増量基準が定められていないこと、AGLU1702 試験において 20 mg/kg から 40 mg/kg に増量された症例は 2 例のみであり、増量可能とするだけの根拠及び意義が明確でないこと、欧米でも認められていないことから、用法・用量に適宜増量を設定しないとする申請者の見解は妥当なものと考える。一方、非臨床試験の結果については、申請者が、投与間隔が異なっていても総投与量が同じであれば標的組織からのグリコーゲン低下作用は同様であると主張する一方で（40 mg/kg 隔週投与及び 20 mg/kg 週 1 回投与の比較（試験番号 SN-012*: 4.2.1.8））、投与間隔及び総投与量が異なる場合でも心筋において同程度のグリコーゲン低下作用が認められているとも主張しており（20 mg/kg 隔週×4 回投与群（試験番号 SN-009*: 4.2.1.7）と 20 mg/kg 週 1 回 8 回投与群（試験番号 SN-007*: 4.2.1.3）の比較）、さらに異なる試験で得られた結果を一つの試験であるかのように比較考察するなど、用法・用量の設定に関する申請者の主張は一貫性を欠いているものと考える。しかしながら、GSD II は致死的な疾患であること、国内における GSD II 患者数が極めて少なく、国内における臨床試験の実施が困難であることを考慮すると、海外臨床試験の結果から、至適用量を 20 mg/kg に設定するとの申請者の主張には一定の合理性があるものと考える。

(4) 安全性について

① 特異的抗体の影響について

機構は、本剤投与により高頻度に認められる特異的抗体（抗 rhGAAIgG 抗体）が、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGLU01602 試験及び AGLU01702 試験における症例の大部分に抗 rhGAA IgG 抗体産生が認められたことから、抗 rhGAA IgG 抗体の有無と有効性及び安全性に及ぼす影響及び患者背景について検討することは困難である。臨床試験においては、投与 3 カ月以内に抗 rhGAA IgG 抗体が産生され、最大値に達した後に減少する傾向が認められ、AGLU01602 試験では、20 mg/kg 群に比し 40 mg/kg 群で高抗体価の症例（24 週までに 25,600 以上の抗体価を示した 7 例中 6 例）が認められた。また、酵素補充療法を受けているゴーシェ病患者及びファブリー病患者には自然免疫寛容がみられたとの報告（Goodnow CC *et al., Science*

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

1990; 248: 1373-9、Richards SM *Clin Appl Immun Rev* 2002; 2: 241、Richards SM *et al., Blood* 1993; 82: 1402-9）があり、抗原の連続的曝露により、免疫系が抗体産生を停止することを示唆していると考えられることから、米国ジェンザイム社では、免疫寛容を示す患者集団の特性の検討及び患者の遺伝子型とα-グルコシダーゼタンパク量、抗体の有無及びそのレベルなどの検討を目的とした試験の実施を検討中である。

機構は、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について十分な検討なされておらず、現時点で明らかになっているとは言えないと考える。今後、海外で検討中の試験を実施することで新たな情報が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査において確認する必要があるものと考える。

② 投与関連反応（Infusion-Associated Reaction：IAR）について

機構は、本剤による有害事象としてIARが多く認められていることから、IARを生じるリスクファクターと回避する方策について説明するよう求めた。また、予防的処置をとりながら、IARが繰り返し生じている症例も認められるため、本剤の治療とIARに関するリスクとベネフィットについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外乳児型GSDⅡ患者対象の2試験（AGLU01602試験：18例及びAGLU01702試験：21例）の試験開始2年1ヵ月後及び2年3ヵ月後*までのデータでは、全39例中20例（51.3％）に少なくとも1件以上のIARが認められており、初発時期は約半数の症例で15週（0～66.7週）までに発現していることから、本剤投与開始後の早い時期にIARが発現すると考える。また、心肥大を併発した患者では、本剤静脈内投与に伴う水分過負荷と関連性があると考えられる急性心肺不全が発現するリスクが高く、本剤投与時に急性疾患を有する患者では、免疫系の亢進によりIARを発現しやすくなる可能性があると考えられるため、患者の臨床状態を十分配慮する必要があると考える。リスク回避の方策としては、患者の臨床状態を十分に観察し、本剤の静注速度を低速から開始し、IARを生じないか十分に注意しながら静注速度を上げていくことが必要であり、IARを生じた患者には、症状が改善又は消失するまで点滴速度を減速又は投与を一時中止し、必要があればステロイド剤等を投与し、症状消失後の投与再開時にはIAR発現時点での1/2の静注速度で30分間投与後、15～30分ごとに50％ずつ投与速度を上げること、次回投与時以降は抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投薬を本剤投与30～60分前に行なうことが必要である。また、IARのリスク回避のため、添付文書において、IARを生じるリスクが高い患者、IARが生じた場合の対処法及び予防法、アナフィラキシーショックの発現に備えて緊急処置を取れる準備をしておくこと等の注意喚起を行なう予定である。また、GSDⅡ患者のいずれの病型においても、本剤投与により一定の酵素活性が得られるため、心臓、呼吸器及び骨格筋機能等の臨床症状の改善又は進行防止が期待され、生存期間延長につながると考えられることから、IARを繰り返す症例に対しても、DPH等の前投薬による予防、IARが生じた場合にも点滴速度の調整、本剤投与の一時中断及びステロイド剤等の投与により、本剤投与が可能であることから、本剤投与による治療のベネフィットはIARのリスクを上回ると考える。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、IARが発現した場合には、必要に応じて解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止を行うことなどが必要であり、本剤投与は医師の厳重な管理下において行われる必要があると考える。本剤投与との関連性は否定されているものの、臨床試験の中で多くの重篤な有害事象が生じていること、本剤投与は長期間にわたると考えられること、臨床試験における症例数は極めて限られていることより、IARのリスク管理、本剤使用中断、再投与及び過量投与に関しては、製造販売後調査の中で確認する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査について

機構は、国内で実施予定の製造販売後調査として、海外で実施されているGSDⅡ型患者の登録制度に参画することにより、国際的な調査の一環として実施する可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、国際プログラム「POMPE Registry」として、本剤使用の有無に係わりなく全てのGSDⅡ型患者を対象とした調査が行われており、GSDⅡの病態、経過、実施されたすべての治療法の治療効果等のデータが集積されている。また、国内の医師も「POMPE Registry」に参加登録可能であるが、製造販売後調査とは対象及び目的を異にするため、国際的な調査の一環として実施することは困難であると考える。したがって、国内では本剤を使用した全ての患者の情報を製造販売後調査で集積し、その結果を適切にフィードバックする必要があると考える。

機構は、本剤の日本人における使用経験が極めて少ないことから、本剤の使用を本疾患に精通した医師に限る必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。乳児型及び小児期に症状を発現した症例の多くは、小児科で診療されているものと考える。また、小児期以降に発症した患者では、その臨床症状により循環器科や呼吸器科も考えられるが、運動機能障害を有することから神経科及び神経内科で診療されている症例もあると考える。本剤の使用は、本疾患の治療経験を有する医師及びその指導のもとで行われるものと推察され、小児科領域においては、多くのライソゾーム病患者を治療している医師及び施設が中心となり、本疾患の治療が行われることになると考える。成人型患者においては病態の進行に伴い、自立歩行が困難の症例も多く、患者によっては本疾患の治療経験のある医師及び施設で常時治療を受けることが困難な場合も想定されることより、製造販売後には本疾患の治療経験のある医師を中心としたネットワークを作り、本剤の投与を含めた治療について適切な助言が出来るような体制を整備し、患者の負担がなく、適切な治療が受けられる体制を構築する必要があると考える。

機構は、本疾患自体の基礎的情報や国内外の差異等については現時点で不明な点が多く、さらに本邦における患者数も極めて限られていることから、本疾患自体の基礎的情報の収集及び適切な治療法を模索するためにも、国際プログラムに参画することで少しでも多くの情報を収集する必要があると考える。また、国内においても学会、企業、患者団体等で協力し、申請者が提示した本疾患の治療経験のある医師を中心としたネットワーク作りがなされ、本剤の投与を含めた本疾患の治療について適切な助言が出来るような体制の整備がなされる必要がある

と考え、以上の回答を了承した。

Ⅲ．機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果及びGCP実地調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

なお、GCP実地調査は実施していない。

Ⅳ．総合評価

本剤のGSDⅡに対する有効性については、AGLU01602試験において検討された生存率の成績等から示唆されているものと考える。また、安全性については、国内での検討症例がEAPによる乳児型5例、成人型5例の合計10例と少なく、その評価には限界があるものと考える。特に、抗体産生が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については現時点で不明確であること、IARが多くの症例で認められていることから、必要に応じて解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止等を行うことなどが必要であり、本剤投与は医師の厳重な管理下において適切に実施する必要があると考える。本剤の有効性及び安全性については、本剤を投与する全症例を登録した上で、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

GSDⅡは、希少疾病の中でも対象患者数が極めて少なく、また、致死的であるという疾患の重篤性等から、第4回未承認薬使用問題検討会議（2006年4月）において、外国臨床試験成績に基づき製造販売承認申請を行うことが妥当と判断されている。さらに、GSDⅡの既存治療法は現時点で対症療法のみであるため、患者において不足している酵素を本剤投与により補充することは、現時点で病態に即した唯一の治療法として待たれているところであり、本剤を承認する意義はあるものと考える。本剤が投与された症例は極めて少なく、有効性及び安全性に関する情報は現時点では限られていることから、本疾患の治療に精通した医師の指導のもとで個々の患者におけるリスクとベネフィットを勘案した上で使用することを前提に、本剤を承認して差し支えないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告（2）

平成19年1月19日

1. 申請品目

［販　売　名］	マイオザイム点滴静注用50mg
［一　般　名］	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	ジェンザイム・ジャパン株式会社
［申請年月日］	平成18年6月30日

2. 審査内容

糖原病Ⅱ型（以下、GSDⅡ）は進行性の疾患であること、現時点で有効な治療法がなく、根本的治療法となる本製剤の導入が強く待たれていることから、本疾患の治療に精通した医師の指導のもとで個々の患者におけるリスクとベネフィットを勘案した上で使用することとして、本剤を承認して差し支えないとした医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の判断は、専門協議において支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、他の事項も含めて追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 規格について

機構は、糖鎖構造確認試験について、米国及びカナダ同様、単一試料内のピーク面積を、相対基準ピーク面積比として規格設定することを早急に検討するよう求めていた（審査報告（1）「2. 品質に関する資料　＜審査の概略＞　3）規格について」の項参照）。

申請者は、現在までに入手可能な全製造ロット成績（160 Lスケール原薬[redacted]ロット、2000 Lスケール原薬 [redacted]ロット）から算出した許容範囲に基づき、相対基準ピーク面積比の規格値を設定すると回答した。

また、機構は、米国及びカナダにおいて規格設定を検討中とされているN-グリコリルノイラミン酸（NGNA）含量についても、本邦における同様の対応を求めていた（同上参照）。

申請者は、製造元が米国及びカナダにおいてNGNA含量の規格を設定するときには、本邦においても同様の対応をすると回答し、機構は以上について了承した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、Infusion Associated Reaction（以下、IAR）について、臨床試験の中で多く認められていること、本剤投与は長期間にわたると考えられること、臨床試験における症例数は極めて限られていることから、IARのリスク管理、IAR発現後の本剤の使用中断及び再投与に関しては、製造販売後調査の中で確認する必要があると考える。また、抗体産生が本剤の有効性及び

安全性に及ぼす影響について、現時点では情報が十分収集されておらず不明確であることから、今後、海外の試験（実施検討中）により新たな情報が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査において確認する必要があるものと考える。この機構の判断は、専門委員に支持された。さらに専門委員より、本製剤の反復投与によりアレルギー反応を引き起こす可能性があること、GSDⅡは乳児型、成人型及びその中間型である小児型の3型に分類されており、製造販売後調査を実施する際にはこれらの分類を考慮する必要があること等が指摘された。以上を踏まえ、機構は、これらの内容を加味した製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示して以下のように回答した。「IAR のリスク管理、IAR 発現後の本剤の使用中断及び再投与」については、医療機関に配布予定の調製手順書中、「IAR の管理のための手引き」として情報提供する予定である。製造販売後調査については、全症例を対象とした長期投与による安全性及び有効性を検討するための特定使用成績調査を実施する。1 症例あたりの観察期間を 1～9 年として患者背景や臨床症状等について調査し、安全性については、① 副作用・感染症の発現状況、② 安全性に影響を与えると考えられる要因（性別、病型、遺伝子型、GAA 活性、発症年齢、開始時年齢、開始時用量、併用療法等の要因別の副作用等の種類及び発現率）、③ 投与期間（投与量）と副作用発現率との関係、④ 抗体産生と IAR 発現との関係、等について検討する。また、有効性については、臨床症状と検査結果より本剤の長期使用による全般改善度を評価する。「抗体産生が有効性及び安全性に及ぼす影響」については、3 カ月ごとに本剤に対する特異的 IgG 抗体を測定し、重点的に調査する。なお、特定疾患（ライソゾーム病）の臨床調査個人票における 3 分類（乳児型、小児型及び成人型）に基づいて調査を実施する予定である。

機構は、本疾患自体の基礎的情報等については現時点で不明な点が多く、本邦における患者数も極めて限られていることから、適切な治療法を模索するためにも、製造販売後調査及び米国ジェンザイム社が統括する国際プログラム「POMPE Registry」を通して少しでも多くの情報を収集し、新たな情報が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、以上の回答を了承した。

(3) 適切な治療体制の整備について

本剤の投与を含めた本疾患の治療について、本疾患の治療経験のある医師を中心としたネットワークを作り、適切に助言できるような体制を整備する必要性については、専門委員に支持された。さらに、専門委員より、治療を継続していく上で、定期的に注射を行う必要があることから、治療を実施できる施設を限定せずに、本疾患に精通した医師の指導のもとで治療を行うことが望ましいとの意見、また、国内において多くの情報を収集し、海外との情報交換が必要であるとの意見が述べられた。

機構は、申請者の主張する「本疾患の治療経験のある医師を中心としたネットワークを作り、本剤の投与を含めた治療について適切な助言が出来るような体制」について、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本疾患の治療経験のある医師及び本疾患に精通している医師をPompe Expert Panelとして組織し、Pompe Expert Panelをコアとして本剤の投与を含めた治療について適切な助言ができる体制を構築する。Pompe Expert Panelの医師には、欧米で実施された第Ⅳ相試験成績、「Pompe Registry」の報告書、国内での製造販売後調査結果などの情報を提供し、GSDⅡの治療方針や本剤の適正使用に関する検討も依頼し、その検討結果を定期的（年[redacted]回程度）に、治療を行っている医師に報告する機会を設ける予定である。今後、当社ホームページにおいて、Pompe Expert Panelに係る情報、治療中に必要な安全性情報、酵素活性及び特異抗体測定実施先や依頼方法等に係る情報を提供することを検討している。また、医療機関には、医薬情報担当者（MR）等を通じて最新の安全性情報を提供するとともに、製品情報概要、インタビューフォーム、使用上の注意解説書、本疾患に関する解説書（酵素活性測定可能な施設及びコンタクト可能な医師のリストを含む）及び調製手順書（「IARの管理のための手引き」を含む）を作成し、情報提供する予定である。さらに、GSDⅡ患者には、患者用パンフレット（コンタクト可能な医師のリスト等を含む）で情報提供する予定である。

機構は、本剤が既承認酵素製剤と比べて投与タンパク量が多いことから、安全性についても十分に注意する必要があり、本剤による治療に精通した医師もしくはその指導のもとで治療が行われる必要があると考える。また、申請者の提示する体制の整備及び製造販売後のデータの集積は極めて重要であり、早急に適切な体制を構築するよう申請者に指示し、以上の回答を了承した。

Ⅲ．総合評価

機構は、以上の審査の結果、以下のように承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】　糖原病Ⅱ型

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

成人型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】　通常、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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。