

## 審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ナグラザイム点滴静注液 5mg  
[一 般 名] ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] アンジェスMG株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 10 日

### [審 議 結 果]

平成 20 年 2 月 22 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。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

なお、審査報告書の以下の部分の記載について訂正を行うこととした。

- ・ p13、8 行目 「■■■-HPLC 及び ■■■-HPLC の結果、確認されたピークは ■ つのみであった。」を削除。
- ・ p13、17 行目 「目的物質由来関連物質に該当するものはない。」を「N 結合型糖鎖の非還元末端へのシアル酸及びリン酸の結合の不均一性に由来する IEF において ■ 種類のアイソフォームが認められた。」に訂正。
- ・ p42、4 行目 「国内での治験症例」を「日本人での投与経験」に訂正。

この訂正による審査結果の変更はない。

## 審査報告書

平成 20 年 2 月 14 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

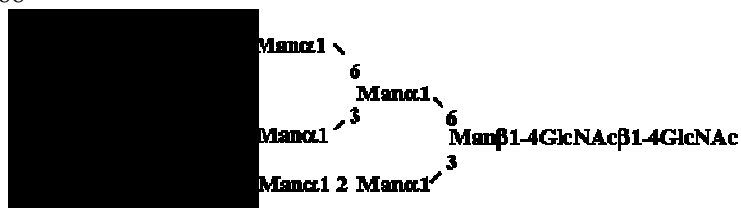
[販 売 名]	ナグラザイム点滴静注液 5 m g
[一 般 名]	ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アンジェス MG 株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 8 月 10 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にガルスルファーゼ（遺伝子組換え）を 5.0 mg 含有する点滴静注用注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	
構造式	別紙
化学名	
(日本名)	ヒト <i>N</i> -アセチルガラクトサミン- 4-スルファターゼをコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される 495 個のアミノ酸残基(C <sub>2529</sub> H <sub>3833</sub> N <sub>689</sub> O <sub>717</sub> S <sub>15</sub> ；分子量：55,841.66)からなる糖タンパク質（分子量：約 66,000）
(英 名)	Glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 495 amino acid residues (C <sub>2529</sub> H <sub>3833</sub> N <sub>689</sub> O <sub>717</sub> S <sub>15</sub> ; molecular weight: 55,841.66) produced in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA encoding human <i>N</i> -acetylgalactosamine-4-sulfatase
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第四部

AGASRPPHLV	FLLADDLGWN	DVGFHGSRIR	TPHLDALAAG	GVLLDNYYTQ	50
PLZTPSRSQL	LTGRYQIRTG	LQHQIIWPCQ	PSCVPLDEKL	LPQLLKEAGY	100
TTHMVGKWHL	GMJRKECLPT	RRGFDTYFGY	LLGSEDYYSH	ERCTLIDAL <u>N</u>	150
VTRCALDFRD	GEEVATGYKN	MYSTNIFTKR	AIALITNHPP	EKPLFLYLAL	200
QSVHEPLQVP	EEYLKPYDFI	QDKNRHHYAG	MVSLMDEAVG	<u>N</u> VTAALKSSG	250
L <u>W</u> NNTVFIFS	TDNGGQTLAG	GNNWPLRGRK	WSLWEGGVRG	VG FVASPLLK	300
QKGVKNRELI	HISDWLPTLV	KLARGHT <u>N</u> GT	KPLDGFVDVWK	TISEGSPSPR	350
IELLHNIDPN	FVDSSPCPRN	SMAPAKDDSS	LPEYSAF <u>N</u> TS	VHAAIRHGNW	400
KLLTGYPGCG	YWFPPSQ <u>Y</u> N	VSEIPSSDPP	TKTLWLFDID	RDPEERHDLS	450
REYPHIVTKL	LSRLQFYHKK	SVPVYFPAQD	PRCDPKATGV	WGPWM	

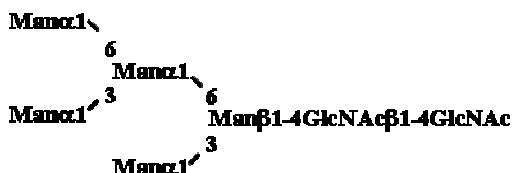
Z : ホルミルグリシン

N : 糖鎖結合部位

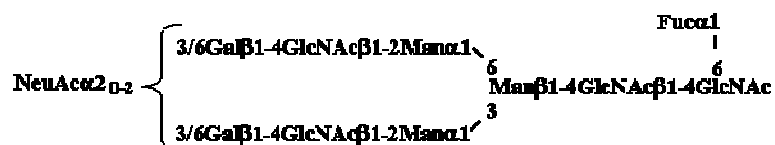
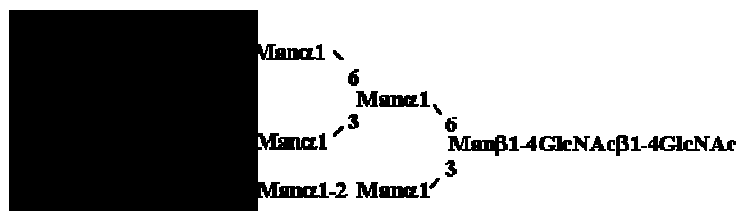
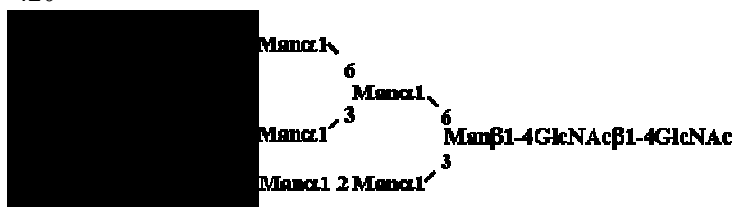
Asn150 及び 388



Asn241



Asn253, 328 及び 420



ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）の推定主要糖鎖構造

図には、各アミノ酸に結合している主要な糖鎖及び、活性に関与している糖鎖のみを示した。

図中の略号

- Man : マンノース
- GlcNAc : N-アセチルグルコサミン
- NeuAc : N-アセチルノイラミン酸
- Gal : ガラクトース
- PO<sub>4</sub> : リン酸

## 審査結果

平成 20 年 2 月 14 日

[販 売 名] ナグラザイム点滴静注液 5 m g  
[一 般 名] ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] アンジェス MG 株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 10 日  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品  
[審 査 結 果]

本剤のムコ多糖症VI型に対する有効性については、海外臨床試験において検討された 12 分間歩行テストや尿中グリコサミノグリカン濃度の成績等から示唆されているものとする。安全性については、海外臨床試験成績等から大きな問題はないと考えるが、日本人での検討症例が 3 例と少なく、その評価には限界があるものとする。特に、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が必要であるとする。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する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】 ムコ多糖症VI型

【用法・用量】 通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。

【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ずること。

## 審査報告 (1)

平成 20 年 2 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ナグラザイム点滴静注液 5 m g
[一 般 名]	ガルスルファターゼ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	アンジェス MG 株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 8 月 10 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にガルスルファターゼ (遺伝子組換え) を 5.0 mg 含有する 点滴静注用注射剤
[申請時効能・効果]	ムコ多糖症VI型
[申請時用法・用量]	通常、ガルスルファターゼ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品

### II. 提出され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」という。) における審査の概略

#### 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

ムコ多糖症VI型 (以下、「MPSVI」という。) は、マロトー・ラミー症候群とも呼ばれる常染色体劣性遺伝病の 1 つであり、グリコサミノグリカン (以下、「GAG」という。) の硫酸多糖成分 (デルマタン硫酸) の加水分解酵素である *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ (別名アシルスルファターゼ B : 以下、「ASB」という。) の欠損又は酵素活性低下により、デルマタン硫酸が細胞内のライソゾームに蓄積し、複数の臓器や組織に進行性の障害が発現する疾患である。MPSVIは、他の MPS (I ~ VII型、V型は欠番) と同様、患者の臓器障害の程度や病状進行速度の点で多様な臨床症状を示す。病型分類として、軽症型 (緩徐進行型) と重症型 (急速進行型) があり、両者の相違は病態の進行の速さであるとされている。病態が急速に進行する急速進行型では、成長遅滞、骨格変形、ガーゴイル様顔貌、上気道閉塞、再発性の呼吸器及び耳感染、関節異常がみられ、やがて車椅子や寝たきりの生活となり、10 代で死に至ることが多い。一方、病態が緩徐に進行する緩徐進行型では 40 代まで生存することがあるが、その場合も末期に著しい機能喪失をきたす。MPSVIは進行性の精神障害は伴わないが、身体的な制約のために、学習や発達に影響を及ぼすことがある。

MPS の日本での発生頻度は 4 万~5 万人に 1 人と推定されており、岐阜大学小児科において過去 20 年間に MPS と確定診断された患者 385 例のうち、MPSVIは 4 例 (約 1%) であったと報告されている。また、第 6 回未承認薬使用問題検討会議 (2005 年 10 月 31 日) において、酵素測定により確定診断された 4 例の MPSVI患者の存在が報告されている。200█年█月█日現在、国内で存在が確認されている MPSVI患者は █名である。

MPSVIの治療には、対症療法 (T チューブ挿入、アデノイド除去、角膜移植、弁置換術等) と根治的療法 (造血幹細胞移植術 (HSCT) 及び酵素補充療法 (ERT)) があり、HSCT につい

ては国内では MPS をはじめとするライソゾーム病に対して骨髄移植術 (BMT) が行われている。しかしながら、対症療法では疾患の進行を抑制することはできず、また、BMT の効果も不十分であることが多く、生着不全や移植片対宿主反応等の重篤な副作用が発現する可能性もあること等から、その適応は限定されている。

ナグラザイム点滴静注液 5 mg (以下、「本剤」という。) は、有効成分としてヒト ASB (hASB) と同じアミノ酸配列を有するガルスルファーゼ (遺伝子組換え) (rhASB) を含有する注射剤である。長期の ERT に用いる薬剤であり、MPSVI における病態の進行抑制又は好転が期待されている。

海外においては、BioMarin Pharmaceutical, Inc. により、米国で MPSVI 治療薬としての開発が行われ、1999 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定された後、2005 年 5 月に承認されている。2007 年 8 月現在、本剤は EU、オーストラリア及びクロアチアでも承認されている。

国内においては、MPSVI は患者数が極めて少ない疾患であること、生命を脅かす疾患であり本剤の可及的速やかな保険適用が望まれていること、第 6 回未承認薬使用問題検討会議において、海外臨床試験成績による承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの間接報告を求める、又は製造販売後調査などで国内情報を収集する等の柔軟な対応をすべきであるとする検討結果が示されたこと、2007 年 6 月 5 日に希少疾病用医薬品に指定されたこと等から、申請者は欧米での承認申請資料を中心に国内での承認申請資料を作成し、2007 年 8 月に本剤の製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

rhASB は、ヒト *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ (hASB) 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 (CHO) 細胞 (株) から産生される 495 個のアミノ酸残基 (C<sub>2529</sub>H<sub>3833</sub>N<sub>689</sub>O<sub>717</sub>S<sub>15</sub>; 55,841.66Da) からなる糖たん白質 (約 66,000Da) である。シングルペプチドの 6 カ所 (Asn<sup>150</sup>、Asn<sup>241</sup>、Asn<sup>253</sup>、Asn<sup>328</sup>、Asn<sup>388</sup> 及び Asn<sup>420</sup>) に N 結合型糖鎖を有しており、マンノース-6-リン酸 (M6P) が 5 カ所 (Asn<sup>150</sup>、Asn<sup>253</sup>、Asn<sup>328</sup>、Asn<sup>388</sup>、Asn<sup>420</sup>) に認められる。また、9 個の Cys 残基のうち、4 組 (Cys<sup>79</sup>-Cys<sup>483</sup>、Cys<sup>83</sup>-Cys<sup>117</sup>、Cys<sup>143</sup>-Cys<sup>154</sup>、Cys<sup>367</sup>-Cys<sup>409</sup>) がジスルフィド結合し、Cys<sup>53</sup> の一部はホルミルグリシン型である。

### (1) 原薬の製造方法

#### 1) セルバンクシステムの構築

hASB cDNA は、ヒト cDNA ライブラリーからクローニングされた。hASB cDNA を から作成した に組み込み、 が作成された。 は、電気穿孔法 (エレクトロポレーション) により CHO 細胞 (株) に導入され、 を用いて耐性クローンを選択した後、安定な株 1 株がサブクローニングされた ( )。 を増殖用培地 (改変 ) で培養することによりマスターセルバンク (MCB) が調製され、MCB を増殖用培地 (改変 ) で培養することによりワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

## 2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（CAL；MCB 融解から ■■■ 日）について特性解析試験及び純度試験が行われ（下表参照）、特性解析結果から、調製された細胞株は設計された cDNA 配列を有し、製造期間中安定して rhASB を発現することが確認された。

表 セルバンク等における特性解析試験一覧

試験項目	試験方法	結 果		
		MCB	WCB	CAL
アイソザイム分析	アイソザイムの泳動距離	ハムスター由来と一致	ハムスター由来と一致	ハムスター由来と一致
hASB DNA のゲノム構造	サザンブロット法	hASB DNA の構造から予測されたパターンが観察された	NT	MCB とハイブリダイゼーションパターンは同一であった
hASB DNA の遺伝子コピー数	サザンブロット法	■■■ コピー／細胞	NT	■■■ コピー／細胞*
hASB cDNA の配列決定	RT-PCR 法	NCBI のデータから予測された cDNA 配列と一致	NT	MCB の配列と一致

NT：実施せず

\*：本試験条件下における MCB のコピー数は ■■■ コピー／細胞

表 セルバンク等における純度試験一覧

試験項目	結 果			
	MCB	WCB	CAL	
無菌試験	増殖を認めない	増殖を認めない	NT	
マイコプラズマ	陰性	陰性	NT	
ウイルス試験	<i>In vitro</i> 試験（使用ウイルス：Parainfluenza virus 3）	外来性ウイルスを検出しない	外来性ウイルスを検出しない	NT
	<i>In vivo</i> 試験（潜在ウイルス）	ウイルス混入を認めない	ウイルス混入を認めない	ウイルス混入を認めない
	ハムスター抗体産生試験	陰性	NT	NT
	マウス抗体産生試験（16種のウイルス）	陰性	NT	NT
	透過型電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は認められなかった	NT	レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は認められなかった
	透過型電子顕微鏡観察（細胞上清）：検出されたウイルス量（プレート/mL）	NT	NT	平均：■■×■■ ワーストケース：■■×■■
	延長 S <sup>+</sup> L <sup>-</sup> 試験（ミンク S <sup>+</sup> L <sup>-</sup> 細胞）	陰性	NT	陰性
	逆転写酵素活性	タイプ ■■■ のレトロウイルス逆転写酵素活性を認めなかった	NT	NT
	ウシウイルス試験*	陰性	NT	NT
ブタウイルス試験*	陰性	NT	NT	

NT：実施せず

\*：9CFR

MCB 及び CAL において、細胞内にレトロウイルス様粒子が認められたが、細菌、真菌、マ



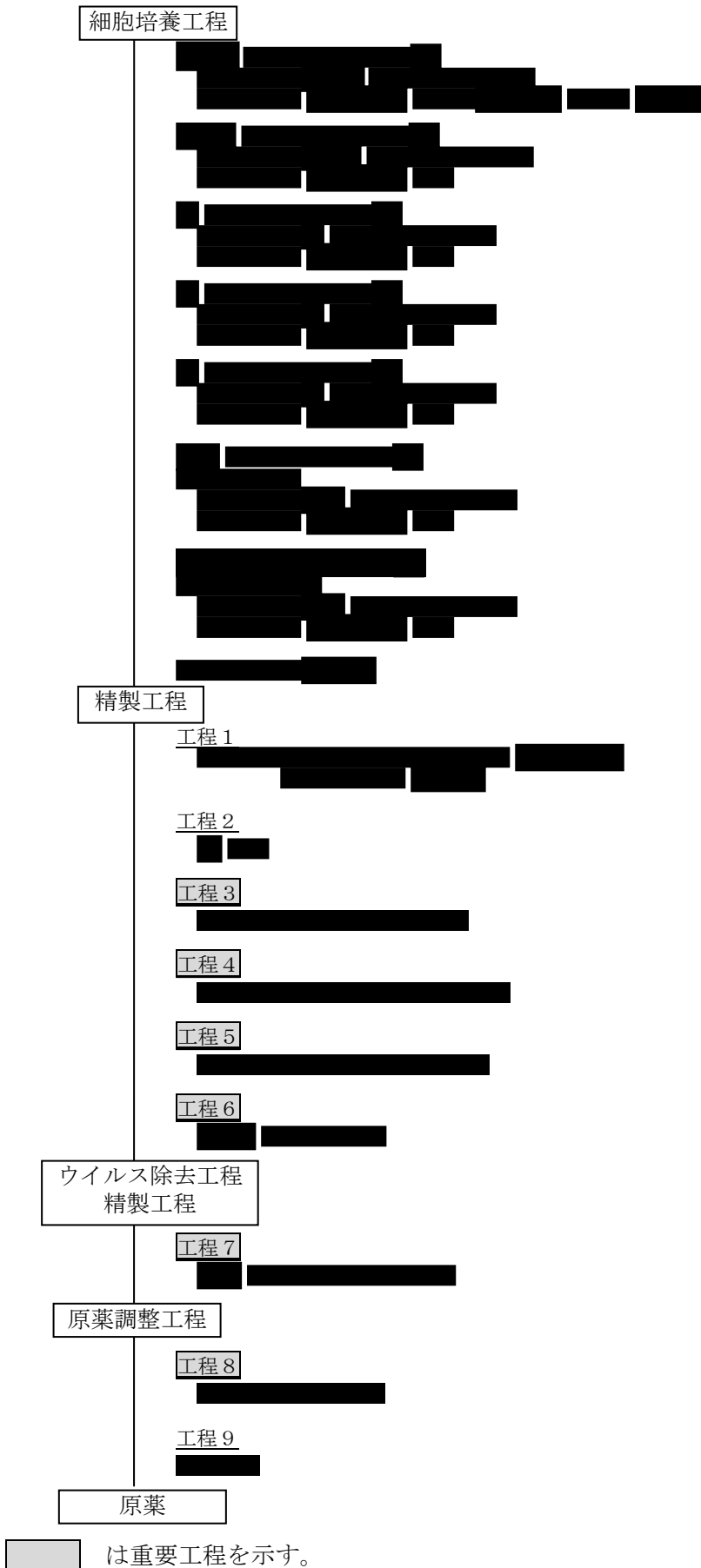
イコプラズマ及び感染性のある有害なウイルスは、試験を行った範囲では認められなかった。

セルバンクの安定性を確認するために、原薬製造などのため WCB を解凍するとき、及び WCB 更新のために MCB を解凍するとき細胞生存率を確認することとされているが、これら確認が長期間行われない場合には、少なくとも ■年に1回の頻度で細胞生存率を確認する。

MCB は更新の予定はない。WCB は、約 ■年分の製造に必要な量を保管しており、バイアルを使い切る約 ■年前に更新する予定である。更新の際には、無菌試験、アイソザイム分析、マイコプラズマ、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験に適合することを確認する。

### 3) 製造工程

rhASB の製造工程は、以下の通りである。



rhASB 原薬の製造工程については、以下のプロセスバリデーションがなされている。

培養工程については、培養開始後 ■、■、■ 日目に回収した細胞培養液を精製し、培養日数が原薬の規格試験及び CAL の特性解析結果に与える影響について検討がなされている。MCB の融解から少なくとも ■ 日目（培養開始後 ■ 日目に相当）までは、rhASB を生産可能であることが確認された。

精製工程については、宿主由来不純物である宿主由来 DNA 及び宿主由来たん白質、製造工程由来不純物である ■■■■■■■■■■、銅及びグリセロールを恒常的に一定以下に管理できることが確認されている。

各中間体の保存期間は、ハーベスト工程液（HCCF）、■ UF-HCCF、■ セファロースカラム溶出液、調整 ■ セファロースカラム溶出液、調整 ■ キレートセファロースカラム溶出液及び ■ セファロースカラム溶出液を 2~8℃で保存した場合、それぞれ ■、■、■、■、■ 及び ■ 日までは安定であるとされ、これまでの製造実績の総平均保存時間+3×標準偏差（SD）より、1 ロットの総保存時間は ■ 日を超えないこととされた。

rhASB 製造工程で設定された操作管理値の反応条件において、rhASB を恒常的に製造することが可能であることが確認されている。精製工程で使用するカラムの連続使用回数は、rhASB 活性及び総たん白質回収率を指標に評価され、■ セファロースは ■ 回、■ キレートセファロースは ■ 回及び ■ セファロースは ■ 回使用可能とされた。

#### 4) 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、MCB、WCB 調製時及び増殖/生産培養工程で用いられる ■■■■■■■■■■ 改変培地に、組換えインスリン、アミノ酸類又はビタミン類が含まれているが、組換えインスリンの製造に用いるセルバンクに、米国及びカナダ産ウシ由来原材料が使用されている。

樹立した MCB、WCB、CAL において外来性及び内在性の感染性物質に対する純度試験が実施され、宿主となる CHO 細胞の内在性レトロウイルス様粒子以外に感染性物質による汚染がないことが確認されている（「2）セルバンクの性質及び管理」参照）。また、生産培養終了時の培養液について、*in vitro* 試験（指示細胞：MRC5、Vero、CHO-K1）によるウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験が実施され、適合することが確認されている。

精製工程におけるウイルスクリアランス能は、ICH ガイドライン Q5A（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）を参考に、CHO 細胞で存在の知られているレトロウイルス様粒子のみが認められたことから、特異的モデルウイルスとして異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV：Xenotropic murine leukaemia virus）を、また、非特異的モデルウイルスとしてレオウイルス 3 型（Reo 3）、仮性狂犬病ウイルス（PRV：Pseudorabies virus）、マウス微小ウイルス（MVM：Minute virus of mice）の 3 種を選択した。各工程のウイルスクリアランス値と合計値は下表の通りである。各ウイルスのクリアランスは、TCID<sub>50</sub> 法で評価されたが、XMuLV については一部の工程で ■■■■■■■■■■ 法も用いられた。なお、外来性ウイルスの混入は、原材料のスクリーニング、生産物の保管管理、下表で評価した精製工程の頑健性で防止されている。

表 精製工程におけるウイルスクリアランス指数一覧

	ウイルス名			
	XMuLV	Reo3	PRV	MMV
ゲノム/エンベロープの有無	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■キレートセファロースカラムクロマトグラフィー	≥ ■ ■ ■ ■ (法)	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
低 pH 維持	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■セファロースカラムクロマトグラフィー	≥ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■によるろ過	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■によるろ過	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	≥ ■ ■ ■ ■
総ウイルスクリアランス指数	≥21.2	≥15.1	≥13.5	≥8.2

NT：実施せず

### 5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

第 I / II 相試験は、細胞培養方法として A\* 培養法を用いた製剤で実施された。第 II、III 相試験は、rhASB の生産性向上のため、細胞培養方法を A\* 法から B\* 培養法に変更するとともに、培地成分から ■■■■■ を除いた。培地成分から ■■■■■ を除去したため、その除去を目的とする工程 (■■■■■ クロマトグラフィー) を除いた。また、rhASB の生産性向上のため、精製工程の ■■■■■ セファロース及び ■キレートセファロースの ■■■■■ を拡大し、■■■■■ 樹脂を ■■■■■ セファロース ■ から ■■■■■ セファロース ■ に変更した。さらに、■■■■■ フィルターによる DNA 除去工程を追加するとともに、ウイルス除去フィルターの孔径を ■■■■ μm から ■■■■ μm に変更し、ウイルス除去能を強化した。これらを変更したことにより、rhASB の純度が向上した。

非臨床試験及び第 I / II 相試験の第 ■ 週までは、ポリソルベート 80 を含まない製剤が使用されている。この製剤には rhASB の凝集塊が認められたが、■■■■%ポリソルベート ■ の添加で凝集塊の形成が抑制された。その後、10mmol/L リン酸ナトリウム、150mmol/L 塩化ナトリウム (pH5.8) に添加した種々の濃度のポリソルベート 80 が B\* 培養細胞培養工程により製造した rhASB 製剤中の微粒子形成に与える影響を検討し、ポリソルベート 80 の濃度は 0.005%とされた。なお、ポリソルベート 80 の有無による rhASB の薬物動態への影響について、第 I / II 相継続試験 (ASB-00-01-PK) において検討されている (「4.臨床に関する資料」(ii) の (4) 参照)。

第 III 相試験の途中で、製造施設を ■■■■ 治験薬製造施設 (■■■■ 施設) から生産施設である ■■■■ 施設 (■■■■ 施設) に移し、併せて細胞培養時間を ■ 日から ■ 日に延長するとともに、各バイオリアクターからの回収培養液及びその濃縮液を混合して一つの製造ロットとし、一定の収量及びバイオバーデンを満たした HCCF を ■■■■ L 回収容器にまとめ精製を行うこととした。また、3 種のカラム (■■■■■ セファロース、■キレートセファロース及び ■■■■■ セファロース ■) について、溶出条件は変更せず、HCCF 処理能力改善のために ■■■■■ を大きくした。物理的・化学的特性解析、生化学的特性解析、非臨床試験及び臨床試験でのデータ解析を行い、■■■■ 施設と ■■■■ 施設の実生産スケールで製造された rhASB の同等性/同質性が確認された。

## (2) 特性

### 1) 構造

rhASB の特性解析として、アミノ酸組成、末端アミノ酸分析、ペプチドマップの検討により一次構造が決定され、N 結合型糖鎖含量 ( ) ( ) 及びシアル酸含量 (HPAEC-PAD) により糖鎖構造が推定された。また、その他の物理的化学的手法により rhASB の分子量、電荷等が解析され、生物活性が *in vitro* 試験により測定された。

#### ①アミノ酸組成

アミノ酸組成は、cDNA 配列から推定される理論値に一致した。

#### ②末端アミノ酸分析 (N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列)

N 末端アミノ酸配列については、完全長の配列の他、完全長からアミノ酸 残基又はアミノ酸残基 残基が脱落した計 種類の N 末端アミノ酸配列が確認された。完全長の存在比率は約 %、アミノ酸 残基の脱落は約 %、アミノ酸残基 残基の脱落は約 %であった。C 末端アミノ酸については、完全長の配列が約 %の存在比率で確認された他、アミノ酸 残基が脱落した配列が確認された。

#### ③ペプチドマップ

##### (i) アミノ酸配列

トリプシンで分解して生成したペプチドを LC/MS で分析したところ、495 個のアミノ酸のうち 個 ( %) が同定された。残りの 個の残基のうち 個のアミノ酸は単一の 又は 残基で、別の 個のアミノ酸には つの ペプチドが含まれていた。残りの 個のアミノ酸は ペプチドを形成し、 でトリプシンマッピングを行ったところ、ジスルフィド結合の一部として検出された。

##### (ii) ホルミルグリシンへの翻訳後修飾

トリプシンで分解して生成したペプチドを LC/MS で分析したところ、Cys53 残基が恒常的にホルミルグリシン化 (FGly53) されていることが確認された。また、以下の点から恒常的に高頻度で FGly53 が存在するとされている。

- i) 2つの標準物質 ( Lot 1\* 、 Lot 2\* ) 及び ロットで一定量の FGly53 残基が存在した。
- ii) LC/MS により標準物質 Lot 2\* に非修飾 Cys53 トリプシンペプチドは検出されなかった。
- iii) Cys53 のホルミルグリシン化がスルファターゼ酵素活性には必須であり、 ロット以上の酵素比活性が一定であった。

##### (iii) ジスルフィド結合

4つのジスルフィド結合の存在が確認された (Cys79-Cys483、Cys83-Cys117、Cys143-Cys154、Cys367-Cys409)。なお、スルフヒドリル基は存在しなかった。

#### ④糖鎖分析

N 結合型糖鎖の含量を で測定したところ、ビスマンノース-6-リン酸オリゴマンノース<sub>7</sub>が全糖鎖の約 %であることが確認された。また、 で得られたバンドの特性を解析するために各種エキソグリコシダーゼ処理した試料を電気泳動、あるいはエキソグリコシダーゼ処理又は未処理の試料を MS で分析し、その他の糖鎖構造を解析した。

シアル酸 (N-アセチル、N-グリコシル及び O-アセチルノイラミン酸) の含量は約 mol/mol

rhASBであった。

### ⑤物理的・化学的性質

等電点（等電点電気泳動：IEF）、SDS-PAGE 電気泳動パターン（還元・非還元）、液体クロマトグラフィーパターン（逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC-HPLC））、たん白質濃度（紫外吸収法）が検討された。

IEFの結果、pI■■■から■■■の間に多数のバンドが認められた。また、SDS-PAGEのバンドパターンはrhASBのバンドが■■■kDaに認められた他、■■■kDa、■■■kDa及び■■■kDaに抗rhASB抗体で検出可能なバンド、CHO細胞由来たん白質が認められた。■■■-HPLC及び■■■-HPLCの結果、確認されたピークは■つのみであった。また、紫外可視吸光度分析の結果、たん白質濃度は■■■mg/mLであった（■ロット）。

### ⑥生物学的性質

蛍光基質（4-メチルウンベルフェリル硫酸：4-MUS）を用いて酵素活性（rhASB活性）を測定した結果、比活性は■■■～■■■Units/mg（1単位：37℃で1分間4-MUS 1μmolを加水分解する）であり、線維芽細胞取り込み能（細胞取り込み）の測定結果から、 $K_{\text{uptake}}$ は■■■～■■■nmol/Lとされた（ $K_{\text{uptake}}$ ： $K_m$ の50%値）。

### ⑦目的物質関連物質

目的物質由来関連物質に該当するものはない。

## 2) 強制分解

（安定性試験での）強制分解による品質の変化を検出する条件を探索するため、種々の苛酷条件に曝露した。評価項目として、規格試験項目の他、脱アミド化を検出するためのHPLC分析及びトリプシン消化ペプチド断片の質量分析が用いられた。■■■℃、■■■日間の保存で凝集体が認められた他、酸性（pH■■■）又はアルカリ性（pH■■■）、■■■日間の保存で、ポリペプチド鎖の一部切断や凝集体の増加が認められた。白色蛍光灯への曝露（総曝露量： $1.2 \times 10^6 \text{lux} \cdot \text{hr}$ ）、凍結/融解及び振とうによっては分解されなかった。

また、これらの試験から、rhASBの品質の変化を感度良く検出することが可能な試験方法は、rhASB活性、SDS-PAGE（還元及び非還元）、RP-HPLC及びSEC-HPLCとされ、これらの試験が規格及び試験方法として設定された。ペプチドマップ及びIEFは、品質変化の検出感度が低いことから、安定性試験項目として設定されなかった。

### ①不純物

#### ①-1 目的物質由来不純物

原薬中に含まれる目的物質由来不純物として、IEFにより荷電状態の異なるrhASB異性体、RP-HPLC法により酸化体、SE-HPLC法により重合体が検出された。

#### ①-2 製造工程由来不純物

原薬中に含まれる製造工程由来不純物として、細胞基材由来不純物（CHO細胞由来たん白質、DNA）、培養工程由来不純物（グリセロール）及び精製工程由来不純物（■■■■セファロース、■■■キレートセファロース、エンドトキシン）が測定された。これらのプロセスバリデーションの結果、製造工程由来不純物は恒常的に除去されていることが確認されたことから、細胞基材由来不純物（CHO細胞由来たん白質）及び精製工程由来不純物（エンドトキシン）を

除き、原薬の規格及び試験方法に設定されていない。

### 3) 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）、pH、浸透圧、純度試験（CHO 細胞由来たん白質、IEF、糖鎖構造確認、RP-HPLC、SDS-PAGE（銀染色）、シアル酸含量）、エンドトキシン、たん白質含量、力価（rhASB 活性及び細胞取り込み）が設定されている。なお、市場への供給量を考慮して、充てんのロットサイズを大きくするため、規格に適合した原薬 ■ バッチ以上を混合して ■ ロットとしたのち、品質管理のため、rhASB 活性、たん白質含量、エンドトキシン、バイオバーデン及び pH について、混合後改めて試験が行われる。

### 4) 原薬の安定性

B\* 培養工程（■ ロット）及び実生産工程（■ ロット）で製造された原薬を、小規模のエチレン酢酸ビニルバッグ（施栓及び材質が実生産スケールでの製造工程で使用するバッグを代表）で保存し、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ （■ ヲ月）、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ （■ ヲ月）まで実施された。測定項目は、性状、pH、浸透圧、純度試験（RP-HPLC、SDS-PAGE（銀染色））、たん白質含量、力価（rhASB 活性及び細胞取り込み）であった。

$5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存したとき ■ ヲ月まで変化は認められなかった。 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で保存したとき、B\* 培養工程で製造された原薬で ■ ヲ月目からたん白質濃度及び浸透圧の上昇が認められた。この変化は、実生産スケールでは認められず、安定性試験でのみ認められたため、ポリマーバッグ膜からの溶媒の蒸発と安定性試験に用いた容器の小型化が原因とされた（実生産スケール ■ L、安定性試験 ■ mL）。

以上の結果から、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニルバッグで  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存したとき、■ ヲ月とされた。

## (3) 製剤

### 1) 製剤設計

製剤は、150mmol/L 塩化ナトリウム、10mmol/L リン酸ナトリウム及び 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$  ポリソルベート 80 に 1mg/mL rhASB を含有する液体である。

### 2) 製剤化工程

原薬を ■  $\mu\text{m}$  フィルターで ■ 回ろ過したのち、■ 処理した洗浄・滅菌済みのホウケイ酸ガラスバイアルに充てんし、滅菌済みシリコン処理したクロロブチルゴム栓で施栓したのち、アルミニウムキャップで巻き締めを行う。バイアルにラベルを貼付し、紙箱に装てんする。現時点で再加工を実施するためのバリデートされた手順は設定されていない。なお、表示量の 5.0mL に対して ■ mL 過量仕込みが設定されている。

重要工程は、ろ過及び充てん工程とされており、工程管理試験として、ろ過工程では使用前後にフィルター完全性試験、充てん工程では製剤均一性試験が設定された。

### 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、確認試験（ドットブロット試験）、pH、浸透圧、純度試験（RP-HPLC、SEC-HPLC）、エンドトキシン、無菌試験、不溶性異物、不溶性微粒子、

採取容量、たん白質含量、rhASB 活性が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

B\* 培養工程 (■ロット) 及び実生産工程 (■ロット) で製造された原薬から製造した製剤を用いて、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  (36 ヶ月)、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  (6 ヶ月) 又は  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  (3 ヶ月) で保存された。測定項目は、性状、pH、浸透圧、純度試験 (SEC-HPLC、RP-HPLC、SDS-PAGE (銀染色))、不溶性微粒子、たん白質含量、力価 (rhASB 活性及び細胞取り込み)、容器・施栓であった (実生産工程で製造された製剤は、シアル酸含量も評価された)。各試験条件で評価を行った期間、変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の有効期間は  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  で保存するとき 36 ヶ月とされた。また、製剤の出荷は ■~■ $^{\circ}\text{C}$ 、■日間で行うとされた。

また、点滴バッグ中で 0.9%NaCl で希釈したときの安定性が評価された。希釈後の濃度は、臨床で投与される最低及び最高濃度とされ (それぞれ 0.06mg/mL、0.14mg/mL)、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  及び室温で保存し、希釈後 0、6、24、48、72 及び 96 時間に評価がなされた。評価項目は、rhASB 活性、純度試験 (SEC-HPLC、RP-HPLC)、主要ピーク面積であった。 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  及び室温保存ともに、rhASB は 96 時間目まで変化は認められなかった。点滴バッグ中の希釈された製剤は医療機関で調製後 24 時間以内に使用することが推奨された。

#### (4) 標準物質

標準物質 ( Lot 2\* ) は、実生産工程で製造された原薬 ( Lot A\*、Lot B\* 及び Lot C\* ) が用いられた。標準物質は、ペプチドマップ、性状、SDS-PAGE (銀染色)、IEF、シアル酸含量、糖鎖構造確認、RP-HPLC (類縁物質)、SEC-HPLC (重合体)、rhASB 活性、細胞取り込み、たん白質含量、pH、浸透圧、ポリソルベート ■、N 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合及び遊離スルフィド基について試験がなされた。標準物質の更新は、原薬と同じ製造方法で製造され、物理的・化学的及び生化学的特性が明らかにされる。

#### <審査の概略>

##### (1) 生物由来原材料について

機構は、■改変培地に、カナダ産ウシ由来原材料を用いて製造された遺伝子組換えヒトインスリンが使用されていることから、添付文書等で適切に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、現在使用している遺伝子組換えヒトインスリンにはカナダ産ウシ由来原材料を使用していないとの情報を入手した旨を回答した。

機構は、事実確認をした上で再度回答するよう申請者に求めているところである。

##### (2) 製造方法について

各中間体の総保存時間について、実生産スケール製造ロットの最長総保存時間が ■ 日間であるにもかかわらず、総平均保存時間+3SD から、総保存時間が ■ 日を超えないと設定されて



いることについて、機構は、総保存時間は製造総平均時間の3SDで設定するのではなく、実生産スケールの製造実績から設定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。実生産スケールで製造した培養液の一部をスケールダウンして精製したとき、■日間の保存時間であっても原薬は規格に適合した。実生産スケールにおいても■日の保存時間を超えて製造した原薬ロット(Lot D\*)は規格に適合した。以上より、設定した総保存時間「■日間」は妥当であると考えた。

機構は、■日間保存した原薬は規格に適合したと回答されたが、rhASB活性の測定結果が大きく規格を下回っていることより、総保存時間の妥当性に関する申請者の見解を再度求めているところである。

### (3) 規格について

#### 1) ペプチドマップ

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、試料溶液及び標準物質の各ピークの保持時間の比較のみ設定されていることについて、ピークの高さ又は面積も規格に定めることを検討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。ペプチドマップの規格として、各ピークの保持時間に加え、標準溶液の各ピークのピーク面積に対する試料溶液のピーク面積の割合(■~■%以内)を設定する。

機構は、新たに設定された規格について了承した。

#### 2) 細胞取り込み

機構は、原薬の規格及び試験方法に設定されている細胞取り込みの規格が■ロットの試験成績に対して幅広く設定されているため、rhASBの品質の恒常性担保の観点から、これまでに得られた原薬の試験成績に基づき規定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。細胞取り込み試験の規格及び他の試験の規格は、製造実績、臨床試験成績及び分析精度のばらつきに基づいて設定している。設定した全ての規格は毎年見直しを行い、データに基づき、必要に応じて変更している。細胞取り込み試験は細胞を用いる試験であり、得られる結果は非常にばらつきが認められる。そのため、■ロットの試験結果は規格を設定するために十分な数の試験結果とは言えない。したがって、十分な製造ロットの試験結果が得られたのちに、当該規格を再評価し、必要に応じて規格を見直すこととされた。

機構は、細胞取り込み試験の試験方法及び直近の製造実績では比較的恒常性が担保されていることを考慮し、申請された規格値としても大きな問題は生じないであろうと考え、申請者の回答を了承した。

#### 3) RP-HPLC (類縁物質)

機構は、原薬の規格及び試験方法に設定されているRP-HPLCの規格は■%以上と設定されているが、■種類の夾雑物が最大■%混入する可能性はないか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。RP-HPLCにおける個々の不純物の上限値は、総ピーク面積に対し■%以下と標準操作手順書に規定している。個々の不純物量が■%以上の値となった場合は、傾向を外れたロットとして原因を検討し、改善する。

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた

機構は、個々の不純物量が■%以上となったロットそのものの取扱いについて確認しているところである。

#### (4) 標準物質について

機構は、標準物質の更新方法の詳細及び標準物質の有効期間の有無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。更新時には、標準物質は原薬と同じ製造工程で製造され、原薬の規格及び試験方法に適合する他、N 末端配列、ジスルフィド結合及び遊離スルフヒドリル基について評価される。有効期間については、現時点では設定されていない。しかし、標準物質の適格性は■ヵ月毎に評価しており、その際の評価項目は、rhASB 活性、たん白質含量、細胞取り込み、糖鎖構造確認(■)、シアル酸含量である。標準物質(ロット: Lot 2\*) について、製造後■ヵ月目まで適格性を確認している。本標準物質については、今後も前述の試験項目について評価を行い、有効期間を延長するための設定根拠とする。なお、■年に新規標準物質を製造し、標準物質としての適格性を評価したのち、現行の標準物質から引き継ぐ予定である。

機構は、回答を了承した。

#### (5) 品質の担保について

本剤は、希少疾病用医薬品であること、本疾患の治療薬が他に存在しないことから、必要最小限の品質の担保の確認を行ったが、上記の通り、改善すべき点が認められている。現時点において、規格及び試験方法等を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したが、今後、製造方法、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に迅速に対応するとともに、可能な限り品質の向上に努め、現時点で明らかではない成績等についても製造販売後に確認していくことが重要と考える。機構はこれらのことを文書で誓約するよう申請者に求め、申請者から誓約する文書が提出されたことから、機構は、現時点で本剤の品質並びに規格及び試験方法に関して、特段の問題はないと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概略

##### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* 試験、MPSVI病態モデルネコ（以下、「MPSVIモデルネコ」という。）における試験等、安全性薬理試験としてイヌにおける単回投与急性毒性試験及びサルにおける 27 週間反復投与毒性試験が実施されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) rhASB の細胞内への取り込みについて (3.2.S.4.4)

rhASB は、マンノース-6-リン酸 (M6P) 受容体を介して、健常者及び MPSVI 患者由来の初代培養線維芽細胞に効率的に取り込まれることが報告されている (Anson DS *et al.*, *Biochem J* 284: 789-94, 1992)。rhASB の細胞内への取り込みについて、内因性 ASB 活性を欠損した MPSVI 患者由来の初代培養線維芽細胞を用いて検討された。培地に rhASB を添加し、 $37^{\circ}\text{C}$  で 2 時間培養後、得られた細胞溶解液に蛍光基質である  $\text{pH}2\text{-ALP}$  (以下、「 $\text{pH}2\text{-ALP}$ 」という。) を添加し、 $\text{pH}2\text{-ALP}$  が rhASB により加水分解されることにより産生する  $\text{pH}2\text{-ALP}$  に由来する蛍光強度が測定された。原薬  $\text{pH}2\text{-ALP}$  ロットを用いた rhASB の細胞取り込み能  $K_{\text{uptake}}$  (rhASB の取り込み量が最大時の半分となる濃度) は、 $1.5 \pm 0.5$  nmol/L (平均値  $\pm$  SD) であった。

以上より、rhASB が MPSVI 患者由来の細胞内に取り込まれ、酵素活性を有することが示された。

## 2) MPSVI モデルネコにおける rhASB の薬理作用及び用法・用量の予備的検討

### ①薬理作用について (4.2.1.1-01 : ASB-PC-001)

MPSVI モデルネコ 2 例 (月齢 2 ヶ月及び 7 ヶ月) に、rhASB が静脈内投与された。その結果、いずれのモデルネコにおいても、尿中 GAG 濃度の低下、クッパー細胞、皮膚、腎臓及び結合組織におけるライソゾーム貯蔵小胞 (storage vacuoles) の減少が認められた。また、椎骨骨塩量は、無処置 MPSVI モデルネコに比べて高値を示した。さらに、月齢 7 ヶ月で投与が開始されたネコでは、当初、後肢に過緊張や麻痺が観察されていたが、可動性の改善が認められた。

以上より、rhASB による酵素補充療法は、MPSVI 患者における病態進行及び組織病変を軽減する可能性が示唆された

### ②用量について (4.2.1.1-02 : ASB-PC-002)

(i) MPSVI モデルネコ (生後 60 時間以内) に rhASB 0.2 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間 (1 例)、1 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間 (5 例)、又は 5 mg/kg が週 1 回 5 ヶ月間 (2 例) 静脈内投与 (ただし、1 mg/kg 群のうち 1 例は皮下投与) された。その結果、1 及び 5 mg/kg 群における腰椎 (L5) の骨塩量、骨形成率、腰椎 (L5) 長径及び骨表面密度は、無処置 MPSVI モデルネコ (無処置群) (10 例) よりも増加したが、健常ネコよりは少なかった。また、1 及び 5 mg/kg 群の肋骨の海綿骨における骨芽細胞及び骨細胞におけるライソゾーム GAG 蓄積 (機構注: ライソゾームの空胞化により評価されている。以下、同様。) は、無処置群より減少した。なお、腰椎 (L5) の骨塩量、骨梁の厚み及び骨表面密度は、1 mg/kg 群よりも 5 mg/kg 群で増加したが、投与開始 5~6 ヶ月後における骨形成率の改善は両群で同程度であり、皮下投与群及び 0.2 mg/kg 群における骨塩量、骨梁の厚み、骨表面密度及び骨形成率は無処置群と大きな差は認められなかった。

(ii) MPSVI モデルネコ (生後 14~58 時間未満) に rhASB 0.2 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間 (1 例)、1 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月又は 11 ヶ月間 (5 例)、5 mg/kg が週 1 回 5 ヶ月又は 11 ヶ月間 (3 例) 静脈内投与された。その結果、各群で尿中 GAG 濃度が低下し、その程度は高用量ほど大きかった。1 及び 5 mg/kg 投与群では、体重増加、頸椎の柔軟性の向上、脊髄圧迫の軽減又は消失、椎骨及び関節の形態異常等の軽減が認められた。また、ライソゾーム中の GAG 蓄積は、心臓弁、皮膚、硬膜、肝臓、脳血管周囲細胞でほぼ正常化又は消失したが、軟骨及び角膜では変化

がなかった。0.2 mg/kg 群では、肝臓クッパー細胞のライソゾーム GAG 蓄積量の減少が認められたが、症状の進行は抑制されなかったとされている。なお、5 mg/kg 群の 1 例で嘔吐、振戦、頻呼吸及び発熱、1 mg/kg 群の 1 例でアナフィラキシー様反応がみられた。抗 rhASB 抗体の抗体価は、無処置群及び健常ネコと比較して違いは認められず、腎糸球体における免疫複合体の沈着や腎機能障害の兆候はみられなかった。

以上より、薬理作用が認められる rhASB の最低投与量は 1 mg/kg (週 1 回) であることが示唆された。

### ③用法について (4.2.1.1-03 : ASB-PC-003、4.2.1.1-04 : ASB-PC-004)

#### (i) 投与間隔について (4.2.1.1-03 : ASB-PC-003)

MPSVIモデルネコ (生後 60 時間未満) に rhASB 0.5 mg/kg が週 2 回 6 ヶ月間 (3 例) 静脈内投与され、生理学的、生化学的、神経学的及び放射線学的パラメータの測定、病理組織学的評価が行われた。ASB-PC-002 試験における 1 mg/kg 群 (週 1 回投与) と結果が比較され、生理学的、生化学的、神経学的及び放射線学的パラメータについては週 1 回投与と同様の改善が認められたが、頸椎の柔軟性はわずかに悪化し、心臓弁、大動脈や皮膚等の密性結合組織におけるライソゾーム中に蓄積した GAG の減少は週 1 回投与に比べて低かった。

以上より、rhASB 0.5 mg/kg の週 2 回投与より 1 mg/kg の週 1 回投与の方が有効であると考えられた。

#### (ii) 投与速度について (4.2.1.1-04 : ASB-PC-004)

MPSVIモデルネコ (10 週齢) に、rhASB 1 mg/kg が 10 分間 (短時間群 : 2 例) 又は 2 時間かけて (長時間群 : 2 例) 週 1 回 5 週間静脈内投与された。その結果、長時間群の 1 例では短時間群と比較して肝臓、肺、腎臓、心臓、脳等における ASB 濃度が高かった。短時間群の 1 例では、軽微なアレルギー様症状が認められた。

以上より、10 分間の静脈内投与よりも 2 時間の静脈内投与の方が rhASB の組織分布が改善される可能性が示唆された。

### 3) MPSVIモデルネコにおける組換えネコ ASB (rfASB) を用いた評価 (4.2.1.1-09 : ASB-PC-009)

MPSVIモデルネコ (生後 24 時間未満) 2 例に rfASB 1 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間、2 時間かけて静脈内投与された。rfASB の忍容性は良好であり、健常ネコと同程度の体重増加がみられた。尿中 GAG 濃度はいずれも短時間に低下し、1 例は健常ネコに近い値を示し、もう 1 例は無処置 MPSVIモデルネコと健常ネコの間程度であった。骨の放射線像及び骨形態計測においては、ほぼ正常であった。ライソゾーム GAG 蓄積は、角膜実質細胞と軟骨細胞を除き検査した全組織で減少した。

#### (2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

#### (3) 安全性薬理試験 (4.2.2.2-01 : ASB-AT-001、4.2.2.2-02 : ASB-042-AT)

イヌ (雌雄各 3 例) に rhASB 0、0.2、2 又は 20 mg/kg を 4 時間かけて単回静脈内投与したと

ころ、耳内の皮膚の発赤や顔面浮腫等の投与関連反応が対照群を含めて全群で認められた。心血管系では 20 mg/kg 投与群の雄で血圧低下が認められたが、行動異常は認められなかった。また、バイタルサイン、心電図データ、体重、病理学的所見について、rhASB 投与に起因する変化は認められなかった。尿検査値も影響は認められなかった。

サルに rhASB 0、1、3 又は 10 mg/kg/週を 4 時間かけて 27 週間静脈内投与したところ (0 及び 10 mg/kg 群：雌雄各 5 例、1 及び 3 mg/kg 群：雌雄各 3 例)、呼吸、体温、眼検査、血液酸素飽和度、血圧、心電図の各パラメータに影響は認められなかった。また、対照群と rhASB 投与群との間に、病理学的所見について有意差は認められなかった。第 13 及び第 26 週では、対照群を含む全群で赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少及び網状赤血球数の増加が認められた。これらは、血液採取による影響である可能性が考えられるとされた。呼吸器系、心血管系、泌尿生殖器系、血液凝固系に対する rhASB 投与の影響は認められなかった。

### <審査の概略>

機構は、本申請において、上記の MPSVIモデルネコを用いて実施された非臨床試験成績を根拠に、臨床試験における投与量及び投与間隔が設定されたことについて、各試験における例数は極めて少なく、医薬品の開発に当たり、ヒトの用法・用量を設定するために一般に行われるほどの検討は十分に行われていないが、MPSVIの病因が、ライソゾーム酵素の一つである ASB の欠損又は酵素活性低下であることは明らかであること、rfASB を投与した MPSVIモデルネコにおいて尿中 GAG 濃度の低下、各組織におけるライソゾーム中 GAG 蓄積量の減少、骨格症状の正常化など MPSVIの症状の改善が認められていること、ヒトにおける用法・用量を設定する上で、ネコによる試験成績を参考にすることは可能と考えること、薬理試験結果をもとに設定された用法・用量により実施された臨床試験において、一定の臨床効果が認められていること、MPSVIが重篤的な疾患であり、早期に本剤を臨床現場に供することが重要と考えられること等から、更なる検討をせずとも特段大きな問題はないものとする。

### (ii) 薬物動態試験成績の概略

#### <提出された資料の概略>

非臨床薬物動態は、ラット、ウサギ、イヌ、サル、MPSVIモデルネコを対象に rhASB、N 結合型糖鎖の異なる rhASB、ポリソルベート ■ 又は同 80 含有製剤を用いて検討された。rhASB 濃度の測定には酵素免疫測定 (ELISA) 法が用いられ、定量下限はイヌ血漿中で ■ ng/mL、サル血漿中で ■ ng/mL、ラット及びウサギ血漿中で ■ ng/mL であった。rhASB に対する抗体の測定には ■ 法が用いられ、定量下限はラット及びウサギ血漿中で ■ ng/mL であった。

#### (1) 吸収 (4.2.2.3-01、4.2.2.2-01、4.2.2.2-06、4.2.2.2-06、4.2.2.2-07)

健常ネコ 7 例に rhASB を静脈内投与したとき、血漿中消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1 mg/kg 投与で 13.7±3.2 分、7.5 mg/kg 投与で約 45 分であった (ASB-PC-001)。

雌雄のイヌを対照群を含む4群(6例/群)に割り付け、rhASB 0.2、2又は20 mg/kgを4時間かけて静脈内投与したとき、0.2 mg/kg群では、ほとんどの測定時点で血漿中薬物濃度は定量下限未満であり、20 mg/kg群の $C_{max}$ 及びAUCは2 mg/kg群より用量比を超える高値を示し、投与量、 $C_{max}$ 及びAUCとの間に比例関係は認められなかった。 $t_{1/2}$ は約0.5時間であり、雌雄差はみられなかった(ASB-AT-001)。

雌雄のサルを対照群を含む4群(6~10例/群)に割り付け、rhASB 1、3又は10 mg/kg/週を4時間かけて27週間静脈内投与したとき、 $C_{max}$ 及びAUCは用量に比例せず、用量及び投与期間の増加により雌雄差が認められ、雄が雌より高い $C_{max}$ 及びAUCを示した(ASB-042-AT)。

妊娠7又は19日のウサギ5例にrhASB 3 mg/kgを4時間かけて静脈内投与したとき、両妊娠期間における曝露量に大きな差はみられなかった(0102-05-006)。

妊娠6~17日のラット10例にrhASB 3 mg/kgを急速静脈内投与したとき、投与後30分の血漿中濃度は、妊娠6日及び17日でそれぞれ1,381及び5,432 ng/mLであった(0102-05-011)。

製造工程及び製造施設の変更が薬物動態に及ぼす影響を検討するため、イヌにrhASB 2 mg/kgを4時間かけて静脈内投与し、培養期間が異なる2種類のロット(第■~■日、第■~■日)、異なる製造施設で製造された2種類のロット(治験薬製造施設、実生産施設)及び同一製造工程中の異なる2種類のロット(第■~■日、第■~■日)について、生物学的同等性が検討され、同一製造工程中の異なる2種類のロットのみ薬物動態パラメータの比の90%信頼区間の下限値が約78%であった以外、検討ロットは同等であることが示された(ASB-45-APK、ASB-46-APK、ASB-53-APK)。

## (2) 分布 (4.2.2.3-01、4.2.2.3-02、4.2.2.3-03、4.2.2.3-04、4.2.2.3-05)

健常ネコ3例にrhASB 1又は7.5 mg/kgを静脈内投与したとき、rhASBは4時間後に肝臓に局在し、肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓における $t_{1/2}$ は、1mg/kg群で2~4日であった(ASB-PC-001)。

MPSVIモデルネコ3例にrhASB 0.5~1.5 mg/kgを静脈内投与したとき、rhASBの大部分は肝臓に分布したが、健常ネコと比較して脾臓、肺、腎臓、心臓、皮膚、大動脈及びリンパ節において高い分布が認められた。また、N結合型糖鎖の異なるrhASBも同様な組織分布を示した(ASB-PC-001)。

MPSVIモデルネコ(2例/群)にrhASB1 mg/kgを10分間(短時間群)又は2時間(長時間群)かけて週1回5週間静脈内投与したとき、長時間群では短時間群と比較して肝臓、肺、腎臓、大脳及び小脳のrhASB酵素活性が上昇し、腸間膜リンパ節の活性は低下した。回収された総rhASBは、投与量の14.4~25.4%であった(ASB-PC-004)。

MPSVIモデルネコ(3~5ヵ月齢)5例にrhASB 1 mg/kg週1回を27週間、その後2 mg/kg週1回を10週間それぞれ2時間かけて静脈内投与したとき、過去の短期投与試験に比べ肝臓を除くほとんどの組織でrhASB活性が低値を示したが、抗rhASB抗体価の上昇が原因と考えられた。一方、尿中GAG濃度は、無処置群の1/4~1/5と低かった(ASB-PC-005)。

MPSVIモデルネコ(生後27時間未満)5例に、rhASB 1 mg/kgを2時間かけて週1回6ヵ月間投与したとき、関節軟骨を除く全ての組織でrhASB活性が検出された(ASB-PC-006)。

MPSVIモデルネコ(生後46時間未満)4例に、■%ポリソルベート■又はポリソルベ-

ト 80 を含む rhASB 1 mg/kg/週を 6 ヶ月間投与したとき、rhASB 活性の分布はポリソルベートを含有しない製剤と類似していた (ASB-PC-007)

なお、rhASB の蛋白結合、血球移行及び胎盤通過に関する試験は実施されていない。

### (3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

### (4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

#### < 審査の概略 >

機構は、組織中  $t_{1/2}$  と臨床での用法 (投与間隔) の関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ASB-PC-001 試験において、MPSVIモデルネコに rhASB を静脈内投与した後の肝臓、脾臓、肺、腎臓及び心臓における酵素活性を経時的に測定した結果、組織中  $t_{1/2}$  は 2~4 日、投与 7 日後では心臓では検出限界未満となり、それ以外の臓器においても検出限界濃度近くまでの低下が認められた。以上より、反復投与による組織への蓄積を考慮すると、本剤は週 1 回以上の間隔での投与が望ましいと考える。さらに、MPSVIモデルネコを用いた薬理試験の結果から、週 1 回の投与で有効性が確認されていること及びサルを用いた週 1 回 27 週間反復投与毒性試験において臨床上問題となるような毒性が認められなかったことから、臨床では週 1 回投与とすることが妥当であると考えた。

機構は、MPSVIモデルネコと健常ネコでみられた組織分布の相違について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。健常ネコでは、細胞膜 M6P 受容体を介する rhASB の血流からの取り込みが内因性ネコ ASB により競合的に阻害されることから、MPSVIモデルネコと比較して組織への rhASB の取り込みが M6P 受容体の豊富な肝臓を除いて低下した可能性が考えられる。

以上に加え、機構は、薬物動態測定値の取り扱い、雌雄差や蓄積性に関してその根拠となるデータをもとに説明を求めた結果、資料概要等の記載が改められた。

#### (iii) 毒性試験成績の概略

##### < 提出された資料の概略 >

rhASB の毒性試験として、ラット及びビヌにおける単回投与試験、サルにおける反復投与試験、ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施されている。

### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-01、4.2.2.2-01)

ラットに rhASB 0、0.1、1、10 mg/kg を単回急速静脈内投与した試験で、10 mg/kg 群において投与後 30 分以内に口、鼻及び足の腫脹がみられたが、4 時間後までには回復した。概略の致死量は 10 mg/kg 以上と判断されている。また、イヌに rhASB 0、0.2、2、20 mg/kg を 4 時間かけて単回静脈内投与した試験で、溶媒群 (0 mg/kg) を含めた全群で溶媒中のポリソルベート 80 によると考えられる耳内側の皮膚の発赤や顔面浮腫が認められたが、投与後 5~6 時間以内に回復した。概略の致死量は 20 mg/kg 以上と判断されている。なお、20 mg/kg 群における AUC は、ヒトに 1 mg/kg 投与した時の約 67 倍に相当するとされている。

### (2) 反復投与毒性試験 (4.2.2.2-02)

サルに rhASB 0、1、3、10 mg/kg を 4 時間かけて週 1 回、27 週間静脈内投与した試験で、10 mg/kg 群で皮膚痂皮形成がみられた。組織学的には 1 mg/kg 以上の群で皮膚の漿液細胞性/膿疱性表皮炎が認められ、この所見の多くは血管周囲の好酸球浸潤、リンパ球及び組織球浸潤、表皮肥厚/角化亢進を伴っていた。また、3 mg/kg 以上の用量で肝臓の胆管過形成及び門脈周囲炎、10 mg/kg 群で副腎網状帯の萎縮、投与部位に血管周囲炎が認められた。これらの変化は 2 週間の休薬によって回復性が示された。無毒性量は求められなかった。10 mg/kg 群の雄の 1/5 例が第 2 週時に死亡したが、死亡前に状態の悪化は認められず、また組織学的に死亡の原因を特定できなかったことから、rhASB 投与との関連は明らかでないとしている。1 mg/kg 群における AUC は、ヒトに 1 mg/kg 投与した時の約 0.5 倍に相当するとされている。なお、本試験では全例で抗 rhASB 抗体が検出されている。

### (3) 遺伝毒性試験、がん原性試験

原薬の構造 (組換えヒト糖たん白質)、不純物プロファイル及び最終製剤に含まれる添加剤から遺伝毒性は示唆されず、また ASB と DNA との相互作用も知られていないことから、これらの試験は実施されていない。

### (4) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.1-02)

ラットに rhASB 0、0.3、1、3 mg/kg/日を、雄に交配 28 日前から交配期間を通じて剖検前日まで (42~45 日間)、雌に交配 15 日前から交配期間中を通じて妊娠 17 日まで (33~45 日間) 静脈内投与した試験において、3 mg/kg 群の親動物で口吻の腫脹がみられた他に異常は認められず、無毒性量は親動物の一般毒性について 1 mg/kg/日、親動物の生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性について 3 mg/kg/日と判断されている。

#### 2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-05)

妊娠ウサギに rhASB 0、0.3、1、3 mg/kg/日を妊娠 7~19 日に 4 時間かけて静脈内投与した試験で、溶媒群 (0mg/kg) を含めた全ての群で発現例数に用量相関のある投与部位の紫色化、0.3 mg/kg 以上の群で耳の腫脹、3 mg/kg 群で背部の痂皮形成及び軟便がみられたが、これらは投与



手技に起因する又は重篤でない変化と考えられ、その他に異常が認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性、胎児の発生毒性のいずれについても 3 mg/kg/日と判断されている。

#### (5) 局所刺激性試験

サルに rhASB 0、1、3、10 mg/kg を 4 時間かけて週 1 回、27 週間静脈内投与した反復投与毒性試験 (4.2.2.2-02) で、投与部位に炎症性変化が認められ刺激性を有する可能性が示唆されるが、その程度は軽微から軽度で、回復性も良好であることから、臨床上問題となる可能性は低いと判断されている。

#### <審査の概略>

機構は、毒性試験に供した動物種について、rhASB の取り込みの主な受容体である M6P 受容体の発現について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。M6P 受容体はヒトを含めたさまざまな動物種で発現していることが報告されており (Killian JK *et al.*, *Mamm Genome* 12: 513-7, 2001)、取り込み能に関してはサル (Adesanya OO *et al.*, *J Clin Endocri Metab* 81: 1967-74, 1996)、ウサギ (Shepherd VL *et al.*, *J Biol Chem* 259: 2257-61, 1984) についての報告がある。毒性試験に供したいずれの動物種においても、rhASB は M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれるものとする。

機構は、抗 rhASB 抗体の産生によって rhASB の毒性発現が減弱した可能性を考慮した上で、rhASB の反復投与及び生殖発生毒性試験での抗体産生が各試験成績に及ぼす影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般にたん白製剤などのバイオ医薬品では反復投与により中和抗体の産生によって薬物血中濃度が低下することが知られている。rhASB においては、サルの反復投与毒性試験及びウサギの生殖発生毒性試験で抗 rhASB 抗体価は投与前値と比較して投与期間中又は投与終了時に高値を示したが、rhASB の AUC にほとんど差を認めず、また、ラットの生殖発生毒性試験における  $C_{max}$  は初回投与日より最終投与日で高値を示したことから、抗 rhASB 抗体の産生が各毒性試験成績に影響を及ぼした可能性はほとんどなかったものとする。

機構は、提出された資料については必ずしも rhASB の毒性プロファイルを明らかにする上で十分ではないと考える。しかしながら、毒性評価の観点から特段大きな問題はないこと、MPS VI は重篤な疾患であること、海外で既に本剤が MPS VI 治療薬として承認されていること、国内には治療薬が存在しないこと等に鑑みると、追加試験の実施は不要と判断し、回答を了承した。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

##### <提出された資料の概略>

原薬の製造方法における細胞培養方法の A\* 法から B\* 培養法への変更、ポリソルベート 80 の添加 (最終濃度 0.005%)、製造スケール拡大に伴う [ ] の増加及び

が行われたため、これら製造方法の変更が rhASB の薬物動態に与える影響を評価するため臨床試験（ASB-00-01-PK 試験）が実施されている（詳細は「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」の項を参照）。血漿中 rhASB 濃度は ELISA 法（定量下限値 ng/mL）、血漿中ガルスルファーゼ濃度は改良型 ELISA 法（定量下限値 ng/mL）、尿中 GAG 濃度は 1,9-ジメチル・メチレンブルーを用いた自動分析システム（定量下限値 µgGAG/mg クレアチニン）により測定された。抗 rhASB IgG 抗体は、ELISA 法（定量下限値 OD/µL）及び 200 年 月 日以降の検体は、総抗 rhASB 抗体測定法（定量限界濃度 ng/mL）により測定された。中和抗体については、（抑制性）抗 rhASB 抗体を陽性対照として、改良免疫原性測定法（定量下限値 µg/mL）により測定された。抗 rhASB IgE 抗体は、逆免疫測定法（抗 rhASB IgE ELISA）（定量下限値 ng/mL）により測定された。

## (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

### <提出された資料の概略>

臨床薬物動態は、臨床試験 4 試験（ASB-00-01-PK、ASB-01-04-PK、ASB-03-05-PK、ASB-XO-001 試験）において MPSVI 患者を対象に検討された。

### (1) 第 I / II 相試験 (5.3.3.2-01 : 試験番号 ASB-00-01-PK)

5 歳以上の MPSVI 患者に本剤 0.2 mg/kg 又は 1 mg/kg を 4 時間かけて週 1 回静脈内投与し、第 1、2、12 及び 24 週の薬物動態を評価した（下表参照）。

表 本剤 0.2 mg/kg 及び 1 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	第 1 週		第 2 週		第 12 週		第 24 週	
	0.2 mg/kg (n=4)	1 mg/kg (n=3/1 <sup>a</sup> )	0.2 mg/kg (n=4)	1 mg/kg (n=3/2 <sup>a</sup> )	0.2 mg/kg (n=4/2 <sup>b</sup> )	1 mg/kg (n=3)	0.2 mg/kg (n=4/2 <sup>b</sup> )	1 mg/kg (n=3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	75.1 ± 29.2	572 ± 60.2	88.2 ± 26.0	2,072 ± 2,017	86.9; 67.3 <sup>b</sup>	1,001 ± 307	94.0, 75.1 <sup>b</sup>	1,651 ± 5.07
T <sub>max</sub> (min) (中央値)	90.5	120	106	181	90.0; 90.0 <sup>b</sup>	180	245; 240 <sup>b</sup>	180
AUC <sub>0-t</sub> (min•ng/mL)	10,009 ± 5,107	94,476 ± 13,785	11,232 ± 3,914	180,909 ± 46,377	13,812; 9,230 <sup>b</sup>	157,890 ± 45,386	13,812; 9,230 <sup>b</sup>	251,907 ± 201,747
AUC <sub>∞</sub> (min•ng/mL)	c	100;280 <sup>b</sup>	c	157,720; 152,514 <sup>b</sup>	c	158,670 ± 45,789	c	255,847 ± 207,600
CL (mL/min/kg)	c	9.97 <sup>b</sup>	c	6.34; 6.56 <sup>b</sup>	c	6.70 ± 2.09	c	6.36 ± 5.07
V <sub>z</sub> (mL/kg)	c	62.0 <sup>b</sup>	c	64.0; 56.7 <sup>b</sup>	c	54.1 ± 3.73	c	71.3 ± 24.8
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	c	400 <sup>b</sup>	c	274; 319 <sup>b</sup>	c	280 ± 44.6	c	278 ± 101
t <sub>1/2</sub> (min)	c	4.31 <sup>b</sup>	c	7.00; 6.00 <sup>b</sup>	c	5.94 ± 1.79	c	14.6 ± 16.2
MRT (min)	c	40.1 <sup>b</sup>	c	43.2; 48.7 <sup>b</sup>	c	43.0 ± 6.68	c	61.5 ± 41.1

(平均値±標準偏差)

<sup>a</sup>: ASB 濃度を測定した患者数/AUC<sub>∞</sub>、CL、V<sub>z</sub>、V<sub>ss</sub>、t<sub>1/2</sub>、及び MRT を算出した患者数

<sup>b</sup>: n < 3 の場合、各患者の値を示した。

<sup>c</sup>: AUC<sub>∞</sub>、CL、V<sub>z</sub>、V<sub>ss</sub>、t<sub>1/2</sub>、及び MRT の値はこの用量では推定されなかった。

rhASB の消失は速やかで、投与終了後 10 分以内に血漿中濃度は定量下限未満となり、0.2 mg/kg 群では t<sub>1/2</sub>、CL 等は算出されなかった。患者の中には中和抗体により rhASB 濃度測定に妨害を来す例がみられた。検討した 2 用量において、AUC<sub>0-t</sub> の増加率は用量比より大きかった。

### (2) 第 II 相試験 (5.3.3.2-03 : 試験番号 ASB-01-04-PK)

MPSVI患者に本剤 1 mg/kg を 4 時間かけて週 1 回静脈内投与し、第 1、 2、 12 及び 24 週の薬物動態を評価した ((3) の表参照)。投与後の血中からの薬物の消失は速やかで、 $t_{1/2}$  (平均値) は 15.3~19.0 分であった。AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> の平均値は第 1 週から 2 週にかけて上昇したが、12 週では変化せず、24 週でわずかに上昇し、CL は低下する傾向を示した。

### (3) 第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-05 : 試験番号 ASB-03-05-PK)

7 歳以上の MPSVI 患者に本剤 1 mg/kg を 4 時間かけて週 1 回静脈内投与し、第 1 及び 24 週の薬物動態を評価した (下表参照)。AUC は 2 名の患者を除き第 1 週に比べ第 24 週の方が高く、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> の平均値は約 2 倍高かったが、個体間変動も大きかった。

表 本剤 1 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ(ASB-01-04-PK 及び ASB-03-05-PK)

パラメータ	第 1 週		第 2 週		第 12 週		第 24 週		
	第 II 相試験 (n=10)	第 III 相試験 <sup>a</sup> (n=14)	第 II 相試験 (n=10)	第 III 相試験 (n=14) <sup>b</sup>	第 II 相試験 (n=10)	第 III 相試験 (n=14) <sup>b</sup>	第 II 相試験 (n=10)	第 III 相試験 <sup>c</sup> (n=14)	第 III 相試験 <sup>d</sup> (n=13)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	757 ± 270	816 ± 216	1,176 ± 416	-	1,313 ± 546	-	1,701 ± 659	2,357 ± 1,560	2,432 ± 1,604
T <sub>max</sub> (min)	180	208	181	-	180	-	222	240	244
AUC <sub>0-t</sub> (min•ng/mL)	135,043 ± 42,479	132,609 ± 36,260	200,730 ± 72,793	-	204,049 ± 87,581	-	254,757 ± 88,010	342,448 ± 241,294	356,517 ± 246,391
AUC <sub>∞</sub> (min• ng/mL)	137,659 ± 41,550	142,545 ± 29,853	207,810 ± 74,588	-	205,921 ± 87,989	-	274,570 ± 94,548	351,575 ± 251,070	366,362 ± 256,252
CL (mL/min/kg)	7.96 ± 2.74	7.28 ± 1.48	5.49 ± 2.26	-	6.69 ± 5.89	-	3.98 ± 1.17	7.92 ± 14.7	8.11 ± 15.3
V <sub>z</sub> (mL/kg)	233 ± 223	118 ± 74.7	137 ± 94.4	-	163 ± 197	-	94.4 ± 50.7	316 ± 752	337 ± 782
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	363 ± 148	449 ± 356	270 ± 107	-	501 ± 665	-	221 ± 60.7	864 ± 1,732	913 ± 1,800
t <sub>1/2</sub> (min)	19.0 ± 17.0	11.1 ± 5.26	16.5 ± 6.30	-	15.3 ± 10.9	-	17.7 ± 9.48	22.8 ± 10.7	24.0 ± 10.1
MRT (min)	45.3 ± 8.17	57.4 ± 29.7	49.3 ± 4.04	-	62.6 ± 19.9	-	57.0 ± 10.9	99.5 ± 51.6	104 ± 51.4

T<sub>max</sub> を除く全ての値は平均±標準偏差で表されている；T<sub>max</sub> は中央値

a C<sub>max</sub> と T<sub>max</sub> は N=14、AUC(0-t) は N=13、その他のパラメータは N=11

b 第Ⅲ相試験において第 2 週及び第 12 週ではデータは収集されなかった。

c 値は測定可能であった 13 例

d 値は測定可能であった 13 例より、外れ値を示した患者番号 026-002 を除く。

a,c,d 第Ⅲ相試験において、患者番号 024-005 の静注投与時間に逸脱があったが、静注終了後の採血は適切であったため、平均値に含めた。

### (4) 第 I / II 相継続試験 (5.3.3.2-01 : ASB-00-01-PK)

第 I / II 相試験に参加した患者 5 例を対象に、第 ■ 週時点における第 I / II 相試験の使用製剤 (製造工程が A\* 法) 1mg/kg 投与時の薬物動態、引き続き第 ■ 及び ■ 週時点における第 II 及び III 相試験の使用製剤 (B\* 細胞培養法に変更され、さらに 0.005%ポリソルベート 80 を添加) 1 mg/kg 投与時の薬物動態が評価された。第 ■ 週と第 ■ 週とではそれぞれ同様の薬物動態を示すことが示唆されたが、第 ■ 週と第 ■ 週時点とでは、AUC (平均値) に約 12%増加がみられた。この点について、少数患者におけるばらつきの大きいデータであったことから、用いた 2 種類の製剤の薬物動態が異なるかどうかは本試験成績のみから判断できないと申請者は説明した。

### (5) 第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-07 : ASB-XO-001)

MPSVI 患者 (14 例) に治験用製剤 (治験薬製造施設において ■ 日間の B\* 細胞培養で生産) 及び市販用製剤 (量産施設において ■ 日間の B\* 細胞培養で生産) 1 mg/kg を 4 時間かけて静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した (下表参照)。

表 治験用製剤及び市販用製剤 1 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ及び尿中 GAG 濃度

パラメータ	製 剤		
	治験用製剤 (██████████)	市販用製剤 (██████████)	
	Week N <sup>a</sup> (n=14)	Week N+1 (n=14)	Week N+5 (n=14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,111 ± 479	1,138 ± 458	1,138 ± 674
T <sub>max</sub> (min) (中央値)	180	180	232
AUC <sub>0-t</sub> (min•ng/mL)	167,805 ± 83,701	187,162 ± 74,937	180,273 ± 103,921
AUC <sub>∞</sub> (min•ng/mL)	184,883 ± 87,531	209,069 ± 51,550	217,156 ± 73,425
CL (mL/min/kg)	8.17 ± 8.20	5.04 ± 1.22	5.09 ± 1.71
V <sub>z</sub> (mL/kg)	207 ± 417	53.9 ± 18.6	57.3 ± 15.8
t <sub>1/2</sub> (min)	11.9 ± 8.09	7.64 ± 2.99	8.18 ± 2.59
尿中 GAG 濃度 (µg/mg クレアチニン)	77.8 ± 34.8	77.5 ± 40.1	91.0 ± 59.1

(平均値±標準偏差)

<sup>a</sup> : N は ASB-00-01-PK 試験の █████ 例においては第 █████ 週以上、ASB-01-04-PK 試験の █████ 例においては第 █████ 週以上

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び尿中 GAG 濃度の幾何平均値の 90%信頼区間は 80~125%の範囲内であった。以上より、両製剤は生物学的に同等であり、尿中 GAG 濃度も同等であると考えられた。

### <審査の概略>

機構は、患者における抗体産生と血中濃度との関係及び抗体の ELISA との干渉作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。バリデーション試験結果より、rhASB 濃度測定 of ELISA 法は抗体の影響を受ける可能性が考えられた。特定の抗体濃度の上昇に伴い、血漿中 rhASB 濃度が減じて評価されることがあり、血漿中 rhASB 濃度が定量下限値付近で特に影響を受けると考えられた。抗体存在下で血漿中 ASB 濃度が減じて評価され得るが、rhASB の検出を完全に阻害することはないと考えられる。血漿中 rhASB 濃度が低かった一部の患者では、抗体と ELISA 法における固相化抗体又は酵素標識抗体エピトープが重なることにより、実際の濃度測定の際に、バリデーション時に認められたよりも大きな影響が出ることはあり得る。

機構は、個々の患者により rhASB の薬物動態にばらつきが認められており、提出されたデータでは、抗体発現の前後や抗体価変動の前後における薬物動態及び抗体価の特に高い患者の薬物動態に関する評価が十分ではなく、また、抗体産生が rhASB 濃度測定 of ELISA 法に影響を与え、血漿中 ASB 濃度が減じて評価された可能性は否定できないため、薬物動態に対する抗体の影響は明確ではないと考える。したがって、本剤投与による抗体発現の影響に関しては、臨床試験及び製造販売後のデータからも検討する必要があると考える。

以上に加え、機構は、個々の患者の血漿中濃度推移及び t<sub>1/2</sub> の算出過程、生物学的同等性の評価の詳細について説明を求めた結果、資料概要等の記載が改められた。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、海外第 I / II 相試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.1-03 : ASB-00-01)、海外第 II 相試験 (5.3.5.2-01 : ASB-01-04)、海外第 III 相試験 (5.3.5.1-04 : ASB-03-05) 及び海外長期投与試験 2 試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.1-03 : ASB-00-01 及び 5.3.5.2-02、5.3.5.2-03 :

ASB-03-06)、その他の海外試験 3 試験 (5.3.5.4-02、5.3.5.4-03 : █████ Sib-001、█████ Sib-002、2.7.6.8 : ASB-00-02)、参考資料として国内臨床研究の中間報告が提出された。

### (1) 海外臨床試験成績

#### 1) 第 I/II 相試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-03 : ASB-00-01 <2000 年 9 月~200█ 年 █ 月>)

5 歳以上の MPSVI 患者 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.2 又は 1 mg/kg を週 1 回 4 時間かけて静脈内投与とされ、24 週間の投与完了後に盲検を解除し、安全性と有効性に関するデータの中間解析が実施された。その後、全患者に 1 mg/kg を週 1 回 4 時間かけて 144 週まで投与された。

総投与症例数 7 例 (0.2 mg/kg 群 4 例、1 mg/kg 群 3 例) 全例が安全性解析対象であり、本剤 3 回投与後に治験中止となった 1 例 (0.2 mg/kg 群) を除く 6 例が有効性解析対象であった。さらに、32 週投与後に 1 例 (0.2 mg/kg 群) が効果不十分により治験中止となったため、144 週間の投与完了例は 5 例であった。

有効性の評価項目である尿中 GAG 濃度の第 24 週における平均変化率は、1 mg/kg 群では 70.0%であったのに対し、0.2 mg/kg 群では 54.7%であった。同様に 6 分間歩行テストでは、1 mg/kg 群の歩行距離の平均変化率が 83.3%であったのに対し、0.2 mg/kg 群では 10.0%であった (下表参照)。

表 尿中 GAG 濃度 (µg/mg クレアチニン) 及び 6 分間歩行テストでの歩行距離 (m)

患者	スクリーニング時		第 24 週 (変化率 <sup>°</sup> )		第 144 又は 145 週 (変化率 <sup>°</sup> )	
	尿中 GAG 濃度 <sup>f</sup>	6 分間歩行テスト <sup>g</sup>	尿中 GAG 濃度	6 分間歩行テスト	尿中 GAG 濃度	6 分間歩行テスト
A <sup>a</sup>	520.2	196.7	153.0 (-71 %)	213.0 (+8 %)	101.4 (-81 %)	288.9 (+47 %)
B <sup>b</sup>	157.8	283.1	89.5 (-43 %)	325.2 (+15 %)	56.8 (-64 %)	397.7 (+40 %)
C <sup>c</sup>	378.6	133.0	187.9 (-50 %)	142.6 (+7 %)	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
D <sup>d</sup>	217.7	388.1	105.1 (-52 %)	355.4 (-8 %)	87.8 (-60 %)	623.9 (+61 %)
E <sup>d</sup>	500.3	53.1	106.9 (-79 %)	152.4 (+187 %)	定量限界未満	175.8 (+231 %)
F <sup>d</sup>	415.8	88.7	87.9 (-79 %)	151.4 (+71 %)	56.5 (-86 %)	92.3 (+4 %)

<sup>a</sup> 0.2 mg/kg 群 : 第 69 週に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>b</sup> 0.2 mg/kg 群 : 第 59 週に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>c</sup> 0.2 mg/kg 群、

<sup>d</sup> 1 mg/kg 群、<sup>e</sup> スクリーニング時からの変化率、<sup>f</sup> スクリーニング期間中の 3 日間の平均値、<sup>g</sup> 3 回の測定値の平均値 (1 例は初回データなし)、<sup>h</sup> 第 32 週で試験を中止したためデータなし

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全例 (7 例) に 420 件認められた。死亡例が 1 例 (0.2 mg/kg 群) 認められたが、最終投与から 20 ヶ月以上経過後に死亡した症例であり、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、4 例に 17 件 (0.2 mg/kg 群 : 3 例 10 件、1 mg/kg 群 : 1 例 7 件) 認められ、そのうち蕁麻疹 (1 件) については本剤との因果関係ありと判定されたが、本剤の投与速度を低下させることで全量投与を完了した。

因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」という。) (臨床検査値異常を含む) は、0.2 mg/kg 群の 4 例に 41 件 (蕁麻疹 NOS、低血圧 NOS、発疹 NOS、丘疹状蕁麻疹、嗜眠、靱帯弛緩、反張膝、注射部位疼痛、頻呼吸、心室性期外収縮各 1 例等)、1 mg/kg 群の 2 例に 12 件 (蕁麻疹 NOS、発疹 NOS、体温上昇、靱帯弛緩、注射部位そう痒感、そう痒症、斑状皮

疹、丘疹、皮膚刺激各 1 例等) 認められたが、いずれも軽度から中等度でありその後回復した。

53 件の副作用のうち、infusion-associated reaction (IAR) は 39 件であり、23 件はアナフィラキシー様反応 (蕁麻疹、発疹、そう痒症) とされ、全般に軽度で、容易に管理可能とされた。

6 例中 5 例で rhASB 抗体陽性であったが、24 週での抗体価は 6 例中 4 例で検出不能又は低抗体価 (2.0OD/μL 未満) であった。rhASB 抗体価が低値であった 4 例は 144 週まで低値を維持し、24 週で抗体価が高値であった 2 例は 66 週までに 2.0 OD/μL へ低下した。

以上より申請者は、最初の 24 週間での用量比較の結果、1 mg/kg が本剤の至適用量であることが明らかとなり、また、本剤の忍容性は良好であると考えを説明した。

## 2) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-01 : ASB-01-04<2002 年 3 月~200 年 月>)

5 歳以上の MPSVI 患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的に非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg/kg を週 1 回 4 時間かけて静脈内投与とされ、投与期間は本剤の米国での承認時までとされていたが、200 年 月末まで継続された。(薬物動態試験成績については、「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」の項を参照)。

総投与症例数 10 例全例が安全性及び有効性の解析対象であった。全例が本剤の承認時まで投与され、投与期間は 163 週~214 週であった。

主要評価項目である尿中 GAG 濃度 (μg/mg クレアチニン) (平均値±標準偏差、以下同様) は、ベースライン (n=10) 335.6±115.7、168 週時 (n=9) 83.6±53.6 であり、平均減少率は 73.8±16.9%であった。12 分間歩行テストでの歩行距離 (m) は、ベースライン (n=10) 264.0±170.4、144 週時 (n=9) 536.9±272.8、ベースラインからの平均変化量は 254.9±191.0 であった。3 分間階段昇降テストでの昇段数 (段) は、ベースライン (n=10) 50.0±29.5、144 週時 (n=9) 124.4±70.9、ベースラインからの平均変化量は 71.2±57.7、平均変化率は 160%であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は全例 (10 例) に 868 件認められた。死亡例及び中止例はなかった。重篤な有害事象が 5 例に 29 件認められた。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、8 例に 100 件 (発熱 5 例 26 件、発疹 3 例 21 件、胸痛 2 例 2 件、頭痛 2 例 2 件、低血圧 2 例 3 件、悪心 2 例 2 件、蕁麻疹 2 例 5 件等) 認められた。重度な副作用は 3 例に 6 件 (蕁麻疹 2 件、発疹、腹痛、喉頭浮腫及び斑状皮疹各 1 件) 認められたが、その他は軽度及び中等度であった。

IAR が 6 例に 83 件認められたが、投与の一時中止や投与速度の減速、抗ヒスタミン剤や解熱剤の投与により管理可能であったとされた。

抗 rhASB 抗体価は全例で 2.0 OD/μL 以上であり、高抗体価 (3.5 OD/μL 以上) であった 3 例のうち 1 例に喉頭浮腫、血管神経性浮腫、アナフィラキシー様反応等の重篤な有害事象が認められた。

以上より申請者は、本剤 1 mg/kg 週 1 回投与によって尿中 GAG 濃度の低下及び持久力等の改善がみられたことから、尿中 GAG 濃度及び 12 分間歩行テストの有用性が確認され、また、本剤の忍容性は良好であると考えを説明した。

### 3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-04 : ASB-03-05<2003年7月~200█年█月>)

7歳以上のMPSVI患者(目標症例数36例)を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤1 mg/kg又はプラセボを週1回4時間かけて静脈内投与とされ、投与期間は24週間とされた。

総投与症例数39例(本剤群19例、プラセボ群20例)全例が安全性及び有効性解析対象であった。中止例は1例(プラセボ群:5週目投与後に同意撤回)であった。

主要評価項目であるベースライン値で調整した第24週の12分間歩行テストでの歩行距離(m)(平均値±標準誤差、以下同様)は、本剤群 $424 \pm 28$ 、プラセボ群 $332 \pm 27$ 、本剤群とプラセボ群の差は $92 \pm 40$ であり、本剤群で有意に長かった( $p=0.025$ 、ベースライン時の歩行距離、投与群、施設、測定時期(週)及び測定時期と投与群の交互作用を固定効果とした経時的線形反復測定モデル、以下同様のモデルが用いられた)。

副次評価項目であるベースライン値で調整した第24週の3分間階段昇段テストにおける昇段速度<sup>1</sup>(段/分)は、本剤群 $33.7 \pm 2.1$ 、プラセボ群 $27.9 \pm 2.0$ 、本剤群とプラセボ群の差は $5.7 \pm 2.9$ であった( $p=0.053$ )。尿中GAG濃度( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)(平均値±標準偏差)は、ベースライン時は本剤群 $346 \pm 128$ 、プラセボ群 $330 \pm 114$ 、第24週時は本剤群 $85 \pm 35$ 、プラセボ群 $317 \pm 80$ であり、ベースライン値で調整した第24週における本剤群とプラセボ群の差(平均値±標準誤差)は $227 \pm 18$ であった( $p<0.001$ 、ベースライン時の尿中GAG濃度を共変量としたANOVA)。

なお、12分間歩行テストと3分間階段昇段テストのベースライン値(平均値±標準偏差)に本剤群とプラセボ群間で不均衡が認められた(12分間歩行テスト:本剤群 $227 \pm 170$ 、プラセボ群 $381 \pm 202$ 、3分間階段昇段テスト:本剤群 $19.4 \pm 12.9$ 、プラセボ群 $31.0 \pm 18.1$ )ことに關して、申請者は以下のように述べている。本試験において、当初の選択基準は「12分間歩行テストの最初の6分間の歩行距離が、独力で5 m以上、270 m以下である患者」と設定していたが、ベースライン時の歩行距離におけるばらつきを小さくすることを期待して、「5 m以上歩くことができた患者で、6分間の歩行距離が270 m以下又は12分間に400 m以下である者」に変更した。しかし、MPSVIは世界的に患者数が少ない疾患であることから被験者の確保が極めて困難であり、当初の選択基準では統計学的に必要な例数に満たない恐れがあった。そのため、歩行距離の上限をやや超えている軽症例7例及び選択基準(7歳以上)を満たさない又は除外基準に抵触する(過去にBMTが施行された)4例の計11例が試験に組み入れられたが、無作為に割り付けられたそれらの患者のうち、歩行距離の上限を超える7例がプラセボ群に偏っており(プラセボ群:5例、本剤群:2例)、そのことが本剤群とプラセボ群間のベースライン値の不均衡の一因と考えられた。以上を踏まえ、スクリーニング時の12分間歩行テストの選択基準を満たした患者(12分間の最初の6分間の歩行距離が270m以下の患者:歩行テスト適格部分集団)及び同歩行距離が400 m以下の患者(400 m以下部分集団)の二つの部分集団について追加解析を行ったところ、ベースライン値で調整した第24週の12分間歩行テストでの歩行

<sup>1</sup> 階段の最上段に到達した患者の割合が、データ解析計画に規定した限度である10%を超えたことから、昇段数ではなく昇段速度(1分あたりの昇段数)に変更された。

距離の本剤群とプラセボ群の差（平均値±標準誤差、以下同様）は、歩行テスト適格部分集団 115 ± 47（ $p=0.016$ 、ベースライン時の歩行距離、投与群、施設、測定時期（週）及び測定時期と投与群の交互作用を固定効果とした経時的線形反復測定モデル、以下同様のモデルが用いられた）、400 m 以下部分集団 118±51（ $p=0.024$ ）であり、同様の結果は 3 分間階段昇段テストにおいても認められた。これらの部分集団解析結果から、ITT 解析の結果が裏付けられ、また、本剤投与における有効性が確認されたと考える。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は全例に 713 件（本剤群：19 例 369 件、プラセボ群：20 例 344 件）認められた。死亡例及び有害事象による中止例はなかった。重篤な有害事象は、本剤群の 3 例に 3 件（ウイルス感染、角膜病変、無呼吸各 1 件）、プラセボ群の 4 例に 12 件（肺炎 3 件、腹部絞扼性ヘルニア 2 件、うっ血性心不全、頭蓋内圧上昇、閉塞性気道障害、頭痛、腹痛、イレウス及びけいれん各 1 件）認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 11 例に 92 件、プラセボ群の 6 例に 14 件認められ、主な事象は発熱（本剤群 3 例 7 件、プラセボ群 2 例 2 件）、呼吸困難（本剤群 5 例 7 件）、悪寒（本剤群 4 例 12 件）、頭痛（本剤群 3 例 4 件、プラセボ群 1 例 1 件）、発疹（本剤群 3 例 6 件）、胸痛及び結膜炎（それぞれ本剤群 3 例 4 件）、注入部位疼痛（本剤群 1 例 1 件、プラセボ群 2 例 2 件）、腹痛及び高血圧（それぞれ本剤群 2 例 3 件）、蕁麻疹（本剤群 2 例 2 件）であった。呼吸困難、胸痛、結膜炎及び無呼吸（いずれも本剤群各 1 例）が高度と判定された以外は、軽度又は中等度であった。

IAR が本剤群の 10 例に 60 件、プラセボ群の 4 例に 6 件に認められたが、投与の一時中止や投与速度の減速、抗ヒスタミン剤、解熱剤、副腎皮質ホルモン剤の投与により管理可能であったとされた。

抗 rhASB 抗体価は本剤群の全例で 0.2 OD/ $\mu\text{L}$  以上であり、抗体価とアナフィラキシー様反応の間には相関性はみられなかったとされた。

以上より申請者は、本剤 1 mg/kg 週 1 回投与時の忍容性は良好であり、本剤のプラセボに対する有効性も示されたと考える旨を説明した。

#### 4) 長期投与試験

##### ①第 I/II 相継続試験（5.3.5.1-02、5.3.5.1-03：ASB-00-01<2000 年 9 月～200█ 年 █ 月>）

ASB-00-01 試験に組み入れられた MPSVI 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg/kg を週 1 回 4 時間かけて静脈内投与とされ、投与期間は ASB-00-01 試験終了後の第 145 週から第 260 週までとされた。

総投与症例数 5 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

有効性の評価項目である尿中 GAG 濃度（ $\mu\text{g}/\text{mg}$  クレアチニン）及び 6 分間歩行テストでの歩行距離（m）は下表の通りであった。第 234 週の尿中 GAG 濃度は、第 144 又は 145 週と同程度であり、スクリーニング時よりも低値であった。



表 尿中 GAG 濃度 (µg/mg クレアチニン)

患者	投与量 (mg/kg)	スクリーニング時 <sup>c</sup>	第 144 又は 145 週 (変化率 <sup>d</sup> )	第 234 週 (変化率 <sup>d</sup> )
A**	0.2/1	520.2	101.4 (-81%)	131.8 (-75%)
B** <sup>b</sup>	0.2/1	157.8	56.8 (-64%)	定量限界未満
D*	1	217.7	87.8 (-60%)	94.4 (-57%)
E*	1	500.3	定量限界未満	定量限界未満
F*	1	415.8	56.5 (-86%)	43.9 (-89%)

<sup>a</sup> 第 69 週に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>b</sup> 第 59 週目に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>c</sup> スクリーニング期間中の 3 日間の平均値、<sup>d</sup> スクリーニング時からの変化率

表 6 分間歩行テストでの歩行距離 (m)

患者	投与量 (mg/kg)	スクリーニング時 <sup>c</sup>	第 144 週 変化量 <sup>d</sup> (変化率 <sup>e</sup> )	第 240 週 変化量 <sup>d</sup> (変化率 <sup>e</sup> )
A**	0.2/1	196.7	92.2 (+47%)	105.9 (+54%)
B** <sup>b</sup>	0.2/1	283.1	114.6 (+40%)	80.8 (+29%)
D*	1	388.1	235.8 (+61%)	340.3 (+88%)
E*	1	53.1	122.7 (+231%)	125.8 (+237%)
F*	1	88.7	3.6 (+4%)	0.3 (+0.3%)

<sup>a</sup> 第 69 週に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>b</sup> 第 59 週目に 1 mg/kg 群へ移行、<sup>c</sup> 3 回の測定値の平均値 (1 例は初回データなし)、<sup>d</sup> スクリーニング時からの変化量、<sup>e</sup> スクリーニング時からの変化率、

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全例 (5 例) に 294 件認められた。死亡例及び有害事象による中止例はなかった。重篤な有害事象は、2 例に 2 件 (アデノウイルス性上気道感染、シェードモナス性敗血症) 認められたが、その後回復した。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、2 例に 6 件 (頭痛及び丘疹状蕁麻疹各 1 例 2 件、爪の障害 NOS 及び視覚障害 NOS 各 1 例 1 件) 認められたが、いずれも軽度であった。

IAR は 1 例に 2 件 (いずれも丘疹性蕁麻疹) 認められたが軽度であった。

抗 rhASB 抗体価は、最終測定時に全例で低値を示した。

以上より申請者は、本剤の長期投与時の忍容性は良好であり、有効性も示されたと考える旨を説明した。

## ②第Ⅲ相継続試験 (5.3.5.2-02 : ASB-03-06<200 年 月~200 年 月>)

ASB-03-05 試験に組み入れられた MPSVI 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的に非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg/kg を週 1 回 4 時間かけて静脈内投与とされ、投与期間は ASB-03-05 試験終了後の第 25 週から 135 週間とされた。

総投与症例数 38 例全例 (本剤/本剤群 19 例、プラセボ/本剤群 19 例) が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である第 24 週時と第 96 週時の 12 分間歩行テストでの歩行距離 (m) の差 (平均値 ± 標準誤差、以下同様) は、本剤/本剤群で 74 ± 26 (第 24 週時 : 323 ± 49)、プラセボ/本剤群で 117 ± 25 (第 24 週時 : 400 ± 49) であり、両群ともに第 24 週から第 96 週にかけて有意な改善を示した (それぞれ p=0.006 及び p<0.001、施設、測定時期 (週) を固定効果とした経時的線形反復測定モデル、以下同様のモデルが用いられた)。副次評価項目である第 24 週時と

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた

第 96 週時の 3 分間階段昇段テストでの昇段速度 (段/分) の差は、本剤/本剤群で  $5.6 \pm 2.0$  (第 24 週時:  $26.8 \pm 4.1$ )、プラセボ/本剤群で  $11.0 \pm 1.7$  (第 24 週時:  $32.6 \pm 4.8$ ) であり、両群ともに第 24 週から第 96 週にかけて有意な改善を示した ( $p=0.006$  及び  $p<0.001$ )。また、本剤投与開始時 (本剤/本剤群: 第 1 週、プラセボ/本剤群: 第 25 週であり、両群をまとめたデータに対して解析が行われた) から 72 週間治療後の尿中 GAG 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  クレアチニン) の変化量は  $-231 \pm 18$  であり、有意な改善を示した ( $p<0.001$ )。本剤/本剤群では、第 96 週まで低い値が維持された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全例 (38 例) に 1826 件 (本剤/本剤群 942 件、プラセボ/本剤群 884 件) 認められた。死亡例及び有害事象による中止例はなかった。重篤な有害事象は 19 例に 34 件 (本剤/本剤群: 10 例 12 件、プラセボ/本剤群: 9 例 22 件) 認められた。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、24 例に 295 件 (本剤/本剤群: 14 例 233 件、プラセボ/本剤群: 10 例 62 件) 認められた。主な事象は、本剤/本剤群では蕁麻疹 (83 件)、そう痒症 (19 件)、発疹及び呼吸困難 (各 16 件)、咳嗽 (15 件)、プラセボ/本剤群では紅斑性皮疹 (22 件)、そう痒症 (5 件)、振戦及び悪寒 (各 4 件)、丘疹及び嘔吐 (各 3 件) であった。重篤な副作用は、2 例に 2 件 (呼吸窮迫及び発熱: いずれもプラセボ/本剤群) 認められた。

IAR は 19 例 (本剤/本剤群: 11 例、プラセボ/本剤群: 8 例) に認められたが、重度なものはなく、投与の一時中止、投与速度の減速、抗ヒスタミン剤、解熱剤、副腎皮質ホルモン剤の追加投与により管理可能であったとされた。

抗 rhASB 抗体価は、2 例を除く 36 例で  $0.2 \text{ OD}/\mu\text{L}$  以上であったが、抗体産生又は抗体価と第 60 週の尿中 GAG 濃度又はベースライン時と比較した第 60 週の尿中 GAG 濃度低下率との間に一貫した関連性はみられなかったとされた。

以上より申請者は、本剤  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  週 1 回長期投与時の持久力及び尿中 GAG 濃度に対する有効性が示され、また、本剤の安全性プロファイルは良好であることが確認されたと考える旨を説明した。

## (2) 国内臨床研究 (<2.7.6.9.2: 200 年 月 ~ 継続中>) <参考資料>

本剤が無償提供された MPSVI 患者 3 例を対象に、日本ムコ多糖症研究会のムコ多糖症 VI 型治療検討班による臨床研究が行われ、200 年 月 までに得られたデータ (2 例については投与 3 ヶ月後、1 例については投与 9 ヶ月後までのデータ) が提出された。

用法・用量は、本剤  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  を週 1 回 4 時間かけて静脈内投与とされた。

臨床研究に組み込まれた 3 例の患者は、いずれも重症型であり、HSCT の施行歴はなかった。

### 1) 投与 3 ヶ月後までの成績

G\* は本臨床研究に先立ち、200 年 月 日から個人輸入により本剤での治療が行われていたため、本研究における投与 3 ヶ月後の評価は実際の投与開始日より約 5 ヶ月後時点 (投与回数 21 回) で行われた。同様に、本研究における投与 3 ヶ月後の評価は、H\* は投与回数 9 回、I\* は投与回数 15 回の時点で行われた。なお、3 例ともに投与量の変更は行われなかった。

有効性について、6 分間歩行テストは全例未実施 (G\* は年少のため完遂できず、H\*

は新生児のため、I\*（は歩行困難のため）であった。尿中 GAG 濃度は、初回評価時と比較して最終評価時には3例とも50%以下の数値となった。また、1例で多毛、もう1例では皮膚症状の改善が認められた。

有害事象は、2例に2件認められたが、いずれも軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。

副作用は、蕁麻疹が1例に1件認められ IAR とされたが、副腎皮質ホルモン剤の投与により回復し、本剤が再投与された。臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。

抗 rhASB 抗体は、2例（G\* 及び I\*）が投与3ヵ月後に陽性となった。

以上より申請者は、これら3例に対する3ヵ月間の投与において、安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

## 2) 投与9ヵ月後までの成績

G\* については、投与9ヵ月後までのデータが提出された。200█年█月までに、投与量の変更はなく本剤が44回投与された。

有効性について、6分間歩行テストは投与9ヵ月後のみに実施され、歩行距離は360mであった。尿中 GAG 濃度は、第22週以降大きな変動はなく、第30週では136.3μg/mg クレアチニンであった（以降は未測定）。臨床症状は、投与3ヵ月後に多毛、6ヵ月後に難聴、滲出性中耳炎、いびき、腹部膨隆、無呼吸が改善し、肩関節可動域の拡大がみられた。また、9ヵ月後に乾燥性皮膚炎、反復性中耳炎及び慢性鼻炎が改善した。

安全性について、初回投与時から投与9ヵ月後までに有害事象、臨床的に問題となるような臨床検査値及びバイタルサインの異常変動は認められなかった。

抗 rhASB 抗体は、投与6ヵ月後においても、陽性であった（投与9ヵ月後は未実施）。

以上より申請者は、本症例に対する9ヵ月間の投与においても安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の MPSVI 患者に対する治療法の現状について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、MPSVI に対する治療法には、対症療法と根治的療法がある。前者には反復性中耳炎に対する T チューブ挿入、角膜移植術、理学療法、酸素吸入、気管切開術、心弁膜置換術等があり、後者には造血幹細胞移植術（HSCT）及び酵素補充療法（ERT）がある。国内では、MPS 患者に対して施行される HSCT の多くは骨髄移植術（BMT）である。しかしながら、BMT は成功すれば永続的な効果が期待できるものの、HLA 型が一致するドナーが得られにくいこと、免疫抑制剤等を用いた前処置により感染症のリスクが増大すること、重篤な移植片対宿主反応の発現を完全には抑制できないこと等の問題がある。一方、本剤のような ERT 治療薬は、週1回の静脈内投与を継続しなければならないという短所があるものの、BMT と比較して重篤な有害事象の発現頻度は低く、診断直後から治療を開始できると

いう長所がある。本剤が臨床使用されている海外では、本邦と比し、MPSVI患者に対する HSCT が多く行われているわけではないが、ERT は GCP 下での臨床試験により有効性及び安全性が示されている。また一般的に ERT は中枢神経系の症状には効果が不十分であるとされているが、MPSVIは中枢神経症状（知能障害）が認められないという特徴を有する疾患であることから、MPSVIの治療法として BMT よりもリスクが低い本剤による ERT の方が適していると考えられる。BMT が成功した患者に対する本剤投与の必要性については現段階では確立されていないが、確定診断後の BMT 施行までの期間、BMT 施行後に効果が得られるまでの期間、BMT 成功後に病態が進行した場合等において、本剤が適応される可能性がある。なお、国内において存在が確認されている MPSVI患者 6 例のうち、ムコ多糖症VI型治療検討班による臨床研究に参加している 3 症例には BMT の既往はなく、その他の 3 症例には BMT の既往があることが確認されている。

機構は、BMT には免疫抑制剤等を前処置に用いたときの感染症リスク、重篤な移植片対宿主反応のリスク、骨髄が定着しないリスク等が懸念されることに鑑みると、本剤による ERT は治療に伴うリスクが BMT よりも少ないと考えられることから、MPSVI患者の症状の進展を遅延させるための治療の選択肢として、本剤を臨床現場に供する意義は大きいと考える。

## （2）有効性について

### 1) 12 分間歩行テストでの歩行距離を主要評価項目とすることの妥当性について

機構は、12 分間歩行テストと真のエンドポイントとの関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MPSVI治療における真のエンドポイントは、「疾患の進行に伴う著しい機能喪失（車椅子生活、寝たきりなど）への移行」及び「死亡」の回避であると考えられるが、MPSVIは患者数が少ない疾患であること、MPSVIの進行程度も多様であること等から、臨床試験においてこれら真のエンドポイントを評価することは困難である。したがって、現時点では 12 分間歩行テストと真のエンドポイントとの関連性は不明である。

機構は、歩行テストと MPS の病態との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。歩行テストは循環器系及び呼吸器系領域において持久力に関わる機能測定の方法として広く受け入れられており、MPS I 及び II に対する ERT 治療薬の臨床試験においても主要評価項目として用いられている。MPSVIの病態のうち、上気道閉塞、拘束性肺機能障害、心弁膜疾患、心筋症、関節の柔軟性の低下、関節可動域の縮小等は持久力と関連している。

機構は、12 分間歩行テストでの歩行距離を第Ⅲ相試験（ASB-03-05）の主要評価項目としたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。前述の情報に加え、患者の臨床症状に関して実施された調査（ASB-00-02）における 121 例のうち、32 例で心臓病治療薬、27 例で呼吸器障害に対する治療薬が投与されており、16 例で呼吸補助装置が使用されていたことなどから、MPSVIでは心肺機能障害を合併している患者が少なくない実態が明らかになった。また、同調査において 6 分間歩行テストでの歩行距離と FVC に相関関係が認められていることも考慮すれば、心肺機能や筋骨格系機能など複数の機能を反映した持久力を評価できる 12 分間歩行テストでの歩行距

離を第Ⅲ相試験の主要評価項目に設定したことは妥当であったと考える。

機構は、12 分間歩行テストでの歩行距離と真のエンドポイントとの関連性は不明確であると考ええる。しかしながら、MPSVIは GAG が多臓器に蓄積することにより多様な臨床症状を呈し、重症度も患者により異なることから、現時点では確立した評価方法がないことは理解する。特定の指標をもとに有効性を評価することには限界があり、12 分間歩行テストでの歩行距離が持久力を反映する指標の一つとして考えられることから、MPSVIに対する本剤の有効性を 12 分間歩行テストでの歩行距離で評価することは一定の臨床的意義があるものと考ええる。

## 2) 抗 rhASB 抗体産生と有効性との関連性について

機構は、抗 rhASB 抗体産生が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相試験における第 24 週の抗 rhASB 抗体価と 12 分間歩行テストでの歩行距離又は 3 分間階段昇段テスト結果との間に関連性はないと考えるが、抗 rhASB 抗体発現が本剤の有効性に与える影響について詳細に検討していないため、不明である。また、抗 rhASB 抗体価上昇と尿中 GAG 濃度との関連性について検討するため、第Ⅲ相継続試験 (ASB-03-06) において第 60 週に抗体価が 10 OD/ $\mu$ L を超えた 8 例の患者の尿中 GAG 濃度を本剤/本剤群とプラセボ/本剤群患者の平均値と比較した。その結果、抗体価が比較的高値であった患者の尿中 GAG 濃度 (131 $\mu$ g/mg クレアチニン) は全本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群患者の平均濃度 (104 及び 102 $\mu$ g/mg クレアチニン) を上回ったが、平均減少率は同程度であった (66%、71%、73%)。

機構は、抗 rhASB 抗体産生と本剤の有効性との関連性については不明確であることから、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

## (3) 安全性について

### 1) Infusion -associated reaction (IAR) について

機構は、IAR の発現時期について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相試験において発現した全ての IAR について、その発現時期を検討したところ、本剤群の 10 例中 1 例、プラセボ群の 4 例中 2 例では投与開始後 4 週以内であったが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、IAR のうち、反復投与中に再発する、投与の一時中止や投与速度の減速に反応する、抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ホルモン剤の追加投与に反応する、のカテゴリーに一致するものをアナフィラキシー様反応と定義し、ASB-00-01、ASB-01-04、ASB-03-05 試験で発現したアナフィラキシー様反応について検討した。投与第 6 週から 55 週の間発現した事象は、発熱、悪寒、発疹、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等であった。8 例中 6 例で副腎皮質ホルモン剤が使用され、また、8 例中 3 例で投与が中止され、他の 5 例では投与の一時中止、投与速度の減速等の処置により投与継続が可能であった。アナフィラキシー様反応は初回に発現後全例で複数回発現したが、その発現時期に一定の傾向は認められなかった。

### 2) 抗 rhASB 抗体について

機構は、抗 rhASB 抗体産生が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相継続試験において、アナフィラキシー様反応が発現した 6 例の 60 週間における抗体価を検討したところ、個々の患者の最高抗体価は 2.1~25.1 OD/ $\mu$ L であり、アナフィラキシー様反応の発現と抗体発現時期及び抗体価との間に関連性は認められなかった。一方、抗体が発現しなかった又は抗体価が低値でかつ IAR が発現しなかった患者 (13 例)、抗体価が高値 (>2.0 OD/ $\mu$ L 血清) であったものの IAR が発現しなかった患者 (6 例)、抗体価にかかわらず IAR が発現した患者 (20 例) の 3 群を比較検討したが、抗体価とアナフィラキシー様反応との関連性については確認できなかった。なお、いずれの患者においても投与速度の減速や副腎皮質ホルモン剤の投与等により IAR は管理可能であった。

機構は、本剤はたん白質製剤であることから、アナフィラキシー様反応が発現する可能性を念頭に置き、投与にあたって抗ヒスタミン剤や解熱剤等の前投与を行うこと、投与後は観察を十分に行うこと、アナフィラキシー様反応が発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと等、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、抗 rhASB 抗体発現と IAR との関連性は不明であることから、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

### 3) 呼吸器疾患合併患者における安全性について

機構は、第Ⅲ相継続試験において重篤な副作用が発現した 2 症例では肺疾患又は肺感染症の既往を有していたことから、呼吸器疾患合併患者に本剤を投与する場合、注意喚起の必要性がないか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相継続試験において重篤な副作用が発現した 2 例のうち、呼吸窮迫がみられた 1 例は、既往として慢性肺疾患及び閉塞性睡眠時無呼吸があり、気管切開されていた。本剤投与開始以降、高度の気道閉塞、中等度の肺炎が 2 件発現し、46 週時に低酸素血症と発熱 (40 $^{\circ}$ C) を伴う呼吸窮迫がみられた。抗菌薬投与等の処置により回復したが、肺炎の可能性が指摘された。他の 1 例は発熱がみられた症例で、気管支肺炎に対して抗菌薬投与中であつたが発熱 (37.4 $^{\circ}$ C) のため入院となり、その後回復し退院した。いずれの症例も気管支感染症が存在していた。なお、第Ⅲ相試験において、肺疾患の既往がある患者 (1 例) に重篤な副作用 (無呼吸) が発現している。既往として陽圧呼吸補助を要する睡眠時無呼吸及び拘束性肺疾患があつた。投与 18 週時の本剤投与開始約 1 時間後にチアノーゼ及び無呼吸がみられ、その後心肺停止したため心肺蘇生、気管内挿管による人工呼吸等が施行された。その後、恒久的気管切開に至ったものの回復した。胸部 X 線写真では間質性陰影が認められた。以上のような副作用発現状況を踏まえ、また、類薬の添付文書を参考に、呼吸器疾患合併患者に本剤を投与する場合は観察を十分に行うとともに、必要に応じて投与中止等の適切な処置を行う旨、添付文書等で注意喚起する。

機構は、MPSVI患者では呼吸器疾患を合併することが多いと考えられ、また、そのような患者において呼吸窮迫等の副作用が発現した場合は重篤となる可能性が懸念されること等から、添付文書等で注意喚起するという申請者の考えは妥当と判断し、回答を了承した。

#### 4) 循環器疾患合併患者における安全性について

機構は、海外 PSUR において報告されている急性冠動脈症候群、心肺停止、心房細動について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。急性冠動脈症候群例（20 歳代男性）は、本剤投与後（時期不明）に胸骨後痛（急性冠動脈症候群様）が発現したため、投与中止となった。臨床検査値から急性冠動脈症候群の診断を確認できなかったが、心電図では ST 上昇がみられた。その後軽快したが、本剤投与が関連している可能性ありと判断された。心肺停止例（年齢不明、男性）は、既往歴として拘束性心筋症、三尖弁及び僧帽弁逸脱、高度拘束性肺疾患があり、本剤投与開始後 9 ヶ月で高度心不全から心肺停止に至った。本剤との因果関係は否定された。心房細動例（50 歳代女性）は、既往歴として僧帽弁及び大動脈弁置換術、発作性心房細動等があり、本剤投与開始後約 4 ヶ月で心房細動発作が発現し、翌日心肺停止に至り死亡した。本剤との因果関係は不明とされた。なお、本症例については、追加情報により有害事象名が心房細動から心肺停止に変更されている。

機構は、前述の重篤な心疾患の発現と本剤投与が関連している可能性がある又は不明であると判断されていること、MPSVIの病態として心弁膜症等の心肺疾患の合併例が少なくないこと等に鑑みると、循環器疾患合併患者に対する本剤投与時の安全性について、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

#### 5) 腎・肝機能障害患者における安全性について

機構は、臨床試験において腎・肝機能障害を有する患者は除外されていたことから、これらの患者に本剤を投与した場合の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤はペプチドの加水分解を通じて代謝されると予想されることから、腎・肝機能障害を有する患者に対する検討は行わなかった。臨床試験での薬物動態の検討から、本剤は  $t_{1/2}$  が短く（30 分未満）、薬物動態パラメータ（ $AUC_{\infty}$ 、CL、 $V_z$  及び  $t_{1/2}$ ）は投与期間を通じてほぼ一定であり、かつ年齢又は性別が薬物動態に影響を及ぼす傾向はみられなかったことから、腎・肝機能障害を有する患者に対して投与量や投与間隔を調整する必要はないと考える。また、現在までに腎・肝機能障害に関連する重篤な有害事象は認められていない。

機構は、臨床試験において腎・肝機能障害を有する患者に対する検討が行われていないこと、製造販売後にこれらの患者に対して本剤が投与される可能性は否定できないこと等から、製造販売後に腎・肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性に係る情報を収集する必要があると考える。

#### (4) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画を提出するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内における MPSVI 患者は極めて少なく、また、本剤は長期間に亘って使用される薬剤であることから、長期使用に係る特定使用成績調査（全例対象）を実施する。調査予定期間は承認日から 9 年間とする。さらに、臨床試験では 5 歳未満の患者

が除外されていたため、当該特定使用成績調査のなかで5歳未満の患者についても詳細に調査する。

機構は、国内での本剤の投与経験は極めて限られていることから、全例を対象とした長期使用に係る特定使用成績調査を実施するとして申請者の説明は概ね妥当であると考えているが、詳細について更なる検討を求めているところである。

#### (5) その他

MPSVIは希少疾病のなかでも極めて患者数が限られている疾患であることから、評価可能な情報も限定されるため、非臨床及び臨床試験成績を集約的に評価することが必要であると考えている。しかしながら、迅速な審査を行うにあたって、申請資料の記載内容に多くの不備があったこと、申請者による回答が極めて不十分であったことから、事実確認等に多くの時間を費やさざるを得なかった。今後、申請者は、この様なことを繰り返すことがないよう、適切な対応を講ずる必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

#### 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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査の結果、特に問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても書面による調査が実施され、問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のムコ多糖症VI型に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本剤の有効性及び安全性の評価には限界があること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。



## 審査報告 (2)

平成 20 年 2 月 14 日

### 1. 申請品目

[販 売 名]           ナグラザイム点滴静注液 5 m g  
[一 般 名]           ガルスルファーゼ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]           アンジェス MG 株式会社  
[申請年月日]       平成 19 年 8 月 10 日

### 2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 品質について

##### 1) 生物由来原材料について

機構は、                     改変培地に使用されている遺伝子組換えヒトインスリンの製造工程においてカナダ産ウシ由来原材料 (ペプトン) が使用されているか否か、また、使用が禁止されている脊柱骨が含まれているか否かについて、事実確認をした上で報告するよう求めていた。

申請者は、以下のように回答した。培地販売会社及びペプトンの製造会社に確認したところ、ペプトンは米国産ウシ由来であるとの回答を入手した。併せて、遺伝子組換えヒトインスリンの製造に使用しているペプトンに関して、最新の European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) を入手し、ペプトンの製造に使用する全てのウシ由来原材料の原産国は米国であること、及び使用部位は生物由来原材料基準に適合していることを確認した。なお、今後は十分に確認した上で資料作成を行う。

機構は、培地成分として適切な原材料が使用されていることが確認できたことから、本件につき添付文書等で情報提供する必要はないものと判断した。

##### 2) 製造方法について

機構は、中間体の総保存時間を「      日間」と設定した根拠として提出された原薬の rhASB 活性が規格を大幅に下回っていたため、総保存時間の妥当性に関して、再度申請者の見解を求めた。

申請者は、提出した資料を確認したところ原薬の rhASB 活性の記載に誤りがあり、rhASB 活性は規格の範囲内であると説明した。

機構は、再提出された試験結果に基づけば、中間体の総保存時間を最長「      日間」とすることについて特に問題はないと判断し、これを了承した。

##### 3) 規格について

原薬の規格及び試験方法において純度試験（RP-HPLC）の規格は類縁物質の合計が■%以下と設定されている一方、標準操作手順書では個々の不純物量の上限が総ピーク面積に対して■%と設定されていることから、機構は、個々の不純物量が標準操作手順書における上限値を超えたロットの取扱いについて申請者に説明を求めている。

申請者は、試験において個々の不純物で■%を超える結果が得られた場合には、標準操作手順書に従いデータの再評価を行い、その結果、個々の不純物の量が■%以上との結論に至った場合には、当該ロットを不合格とし廃棄すると説明した。

機構は、回答を了承した。

## （２）製造販売後調査について

機構は、日本人での検討症例が極めて限られていることから、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、全症例を対象として製造販売後に情報を収集するとともに、慎重に検討する必要があると考える。製造販売後調査における調査項目に関して、専門委員から、基本的には他の MPS 治療薬の投与全症例を対象とする特定使用成績調査と同様とすることが望ましいが、患者が低年齢である場合は調査が困難な項目もあると考えられるため、実施可能性を考慮し、項目によって調査時期や調査頻度を考慮した方が良いと思われるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、申請者に製造販売後調査実施計画書を提示するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査基本計画書及び実施計画書を提示した上で、以下のように回答した。製造販売後調査については、本剤の長期投与による安全性及び有効性を検討するために、全症例を対象とした特定使用成績調査を実施し、最長 9 年間調査する。調査項目は、患者背景や臨床症状等に加え、安全性については、① IAR の発現状況、② 抗体産生と IAR 発現との関係、③ 安全性に影響を与えると考えられる要因、④ 5 歳未満の小児患者への使用等について検討する。また、本剤の長期使用による有効性については、臨床症状や検査結果等から検討する。なお、本疾患を啓蒙することを目的に、ホームページを利用して医療関係者向けの情報提供を行う予定であり、また、本剤の製造元である BioMarin Pharmaceutical, Inc. が全世界的に収集した新たな安全性情報を調査担当医師やムコ多糖症 VI 型治療検討班に提供する予定である。

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、製造販売後調査等を通じて少しでも情報を収集し、新たな情報が得られた際には、速やかに臨床現場に情報提供するよう申請者を指導し、回答を了承した。

## 3. 総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量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】** ムコ多糖症VI型
- 【用法・用量】** 通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを週1回、点滴静注する。
- 【承認条件】** 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。