

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エラブレース点滴静注液 6mg
[一 般 名] イデュルスルファーゼ (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 19 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 8 月 29 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。

審査報告書

平成 19 年 8 月 21 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]	エラプレース点滴静注液 6 m g
[一 般 名]	イデュルスルファーゼ (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 19 年 1 月 31 日
[剤型・含量]	1 パリアル中にイデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) を 6.0 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)	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼをコードする cDNA を導入したヒト繊維肉腫細胞 HT1080 から産生される 525 個のアミノ酸残基 (C ₂₆₈₉ H ₄₀₅₁ N ₆₉₉ O ₇₉₃ S ₁₃ ; 分子量: 59,274.99) からなる糖タンパク質 (分子量: 約 76,000)
(英 名)	Glycoprotein (molecular weight: ca. 76,000) consisting of 525 amino acid residues (C ₂₆₈₉ H ₄₀₅₁ N ₆₉₉ O ₇₉₃ S ₁₃ ; molecular weight: 59,274.99), produced in HT1080 human fibrosarcoma cells transfected with cDNA encoding human iduronate-2-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

アミノ酸配列

Ser-Glu-Thr-Gln-Ala-Asn⁶*¹-Ser-Thr-Thr-Asp-Ala-Leu-Asn-Val-Leu-Leu-Ile-Ile-Val-Asp-
 Asp-Leu-Arg-Pro-Ser-Leu-Gly-Cys-Tyr-Gly-Asp-Lys-Leu-Val-Arg-Ser-Pro-Asn-Ile-Asp-
 Gln-Leu-Ala-Ser-His-Ser-Leu-Leu-Phe-Gln-Asn-Ala-Phe-Ala-Gln-Gln-Ala-Val-Cys*²-Ala-
 Pro-Ser-Arg-Val-Ser-Phe-Leu-Thr-Gly-Arg-Arg-Pro-Asp-Thr-Thr-Arg-Leu-Tyr-Asp-Phe-
 Asn-Ser-Tyr-Trp-Arg-Val-His-Ala-Gly-Asn⁹⁰*¹-Phe-Ser-Thr-Ile-Pro-Gln-Tyr-Phe-Lys-Glu-
 Asn-Gly-Tyr-Val-Thr-Met-Ser-Val-Gly-Lys-Val-Phe-His-Pro-Gly-Ile-Ser-Ser-Asn¹¹⁹*¹-His-
 Thr-Asp-Asp-Ser-Pro-Tyr-Ser-Trp-Ser-Phe-Pro-Pro-Tyr-His-Pro-Ser-Ser-Glu-Lys-Tyr-
 Glu-Asn-Thr-Lys-Thr-Cys-Arg-Gly-Pro-Asp-Gly-Glu-Leu-His-Ala-Asn-Leu-Leu-Cys-Pro-
 Val-Asp-Val-Leu-Asp-Val-Pro-Glu-Gly-Thr-Leu-Pro-Asp-Lys-Gln-Ser-Thr-Glu-Gln-Ala-
 Ile-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Met-Lys-Thr-Ser-Ala-Ser-Pro-Phe-Phe-Leu-Ala-Val-Gly-Tyr-
 His-Lys-Pro-His-Ile-Pro-Phe-Arg-Tyr-Pro-Lys-Glu-Phe-Gln-Lys-Leu-Tyr-Pro-Leu-Glu-
 Asn²²¹*¹-Ile-Thr-Leu-Ala-Pro-Asp-Pro-Glu-Val-Pro-Asp-Gly-Leu-Pro-Pro-Val-Ala-Tyr-Asn-
 Pro-Trp-Met-Asp-Ile-Arg-Gln-Arg-Glu-Asp-Val-Gln-Ala-Leu-Asn²⁵⁵*¹-Ile-Ser-Val-Pro-Tyr-
 Gly-Pro-Ile-Pro-Val-Asp-Phe-Gln-Arg-Lys-Ile-Arg-Gln-Ser-Tyr-Phe-Ala-Ser-Val-Ser-
 Tyr-Leu-Asp-Thr-Gln-Val-Gly-Arg-Leu-Leu-Ser-Ala-Leu-Asp-Asp-Leu-Gln-Leu-Ala-Asn³⁰⁰*¹-
 Ser-Thr-Ile-Ile-Ala-Phe-Thr-Ser-Asp-His-Gly-Trp-Ala-Leu-Gly-Glu-His-Gly-Glu-Trp-
 Ala-Lys-Tyr-Ser-Asn-Phe-Asp-Val-Ala-Thr-His-Val-Pro-Leu-Ile-Phe-Tyr-Val-Pro-Gly-
 Arg-Thr-Ala-Ser-Leu-Pro-Glu-Ala-Gly-Glu-Lys-Leu-Phe-Pro-Tyr-Leu-Asp-Pro-Phe-Asp-
 Ser-Ala-Ser-Gln-Leu-Met-Glu-Pro-Gly-Arg-Gln-Ser-Met-Asp-Leu-Val-Glu-Leu-Val-Ser-
 Leu-Phe-Pro-Thr-Leu-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Leu-Gln-Val-Pro-Pro-Arg-Cys-Pro-Val-Pro-
 Ser-Phe-His-Val-Glu-Leu-Cys-Arg-Glu-Gly-Lys-Asn-Leu-Leu-Lys-His-Phe-Arg-Phe-Arg-
 Asp-Leu-Glu-Glu-Asp-Pro-Tyr-Leu-Pro-Gly-Asn-Pro-Arg-Glu-Leu-Ile-Ala-Tyr-Ser-Gln-
 Tyr-Pro-Arg-Pro-Ser-Asp-Ile-Pro-Gln-Trp-Asn-Ser-Asp-Lys-Pro-Ser-Leu-Lys-Asp-Ile-
 Lys-Ile-Met-Gly-Tyr-Ser-Ile-Arg-Thr-Ile-Asp-Tyr-Arg-Tyr-Thr-Val-Trp-Val-Gly-Phe-
 Asn-Pro-Asp-Glu-Phe-Leu-Ala-Asn⁴⁸⁸*¹-Phe-Ser-Asp-Ile-His-Ala-Gly-Glu-Leu-Tyr-Phe-Val-
 Asp-Ser-Asp-Pro-Leu-Gln-Asp-His-Asn-Met-Tyr-Asn⁵¹²*¹-Asp-Ser-Gln-Gly-Gly-Asp-Leu-Phe-
 Gln-Leu-Leu-Met-Pro

*¹ 糖鎖結合部位 *² ホルミルグリシン

審査結果

平成 19 年 8 月 21 日

[販 売 名] エラプレース点滴静注液 6 m g
[一 般 名] イデュルスルファーゼ（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 19 年 1 月 31 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Ⅱ型（MPSⅡ）に対する有効性については、本剤が希少疾病用医薬品に指定されており、対象疾患の患者数が極めて限られていることから、一定の限界はあるものの、TKT008 試験及び TKT024 試験（日本人患者 4 例を含む）において検討された尿中グリコサミノグリカン濃度の変化量及び 2 成分合成スコア（6 分間歩行試験の歩行距離及び%FVC のベースラインから 53 週時の変化量の順位和から構成される）等の成績から示唆されているものと考ええる。また、安全性については、提出された資料からは大きな問題はないものと考ええる。ただし、海外の治験症例数も多くないこと、国内での検診症例が、継続提供試験（TKT031NPU 試験）による 4 例及び倫理供給プログラムにおける医師主導による臨床研究（Japan Elaprase Treatment-Idursulfase 酵素補充療法）による 7 例の合計 11 例と極めて少ないことから、その評価には限界があるものと考ええる。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-related adverse reaction（IRAR）*が多くの症例で認められているが、重篤な IRAR の頻度等に関する情報が少ないことから、本剤投与は原則として本疾患に精通した医師により行われ、必要に応じて抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止等を行うことが必要であるものと考ええる。また、真のエンドポイントである生存期間の延長、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等については、十分に検討されていないことから、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。

MPSⅡは、希少疾病であり日本人患者数が非常に少ないこと、生命を脅かす疾患であること等から、第 10 回未承認薬使用問題検討会議（2006 年 10 月）において、日本人患者 4 名を含む海外臨床試験成績による可及的すみやかな承認申請を行うことが妥当であると判断されている。さらに、本疾患の既存治療法は対症療法や造血幹細胞移植等であり、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、以下に示す効能・

* 本報告書及び申請資料では Infusion-related adverse reaction（IRAR）、添付文書では Infusion associated reaction（IAR）であり、同義に使用されている。

効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 ムコ多糖症Ⅱ型

<効能・効果に関連する使用上の注意>

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

【用法・用量】 通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kg あたり 0.5 mg を週1回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 (I)

平成 19 年 8 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エラプレース点滴静注液 6 m g
[一 般 名]	イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 1 月 31 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にイデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) を 6.0 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 II 型
[申請時用法・用量]	通常、イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 0.5 mg を週 1 回点滴静脈内投与する。
[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 II 型 (MPS II) は、ハンター病とも呼ばれる X 連鎖性劣性遺伝性の疾患であり、本疾患患者においては、グリコサミノグリカン (GAG) に属するヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸の非還元末端 2-スルホ-イズロン酸の硫酸基を分解するリソソーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ (iduronate-2-sulfatase, I2S) が欠損又は酵素活性が低下していることにより、ヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸が体内のリソソームに蓄積し、細胞腫脹、臓器肥大、細胞死、細胞破壊及びその他臓器機能障害が発現する。また、ほぼ全器官及び身体組織に GAG が進行性に蓄積するため、全身性機能不全を生ずる。その症状は、成長とともに進行し重症化するため、患者の寿命は短い。本疾患の発症率は、出生児 162,000 人に 1 人程度と推定されている。

MPS II の臨床症状は個人差が極めて大きく、初期の臨床像や、临床上、最も大きな問題となる機能障害を生じる器官、病態の進行は患者により様々である。その徴候又は症状は通常 2.5 ~ 4.5 歳で発現し、より重篤な臨床経過を辿ることが多いとされている。最も一般的な徴候及び症状は精神発達の遅延、舌の肥大、異常顔貌、難聴、歯列異常、拘束性肺疾患、肝脾腫大、心臓弁膜症、関節可動域の制限、骨格変形及び高度の低身長、重度の気道閉塞であり、さらに肺機能低下及び睡眠時無呼吸が引き起こされる。また、骨疾患、呼吸機能低下及び睡眠時無呼吸が合併し、時に心機能低下が加わると、慢性的な重度の持久力低下をきたし、若齢で完全な介護が必要となる。疾患の後期には GAG の持続的な蓄積により、進行性の機能不全を生ずる。中枢神経系の組織に GAG が蓄積した場合には、重度の精神発達遅延及び進行性の神経機能衰退が発現し、交通性水頭症及び頭蓋内圧の上昇によってさらに増悪することが多い。患者は、呼吸不全や心不全などにより、20~30 歳代で死亡するとされている。

MPS II の現在の主な治療法は対症療法であり、臨床症状の改善に焦点が置かれている。I2S

発現能を有するドナー細胞の供給法として、造血幹細胞移植（HSCT）が考えられているが、治療成績にばらつきがあり、危険性は高いとされている。また、長期的追跡調査の報告は少なく、通常の治療には推奨されない状況である。

エラブレース点滴静注液 6 mg（以下、本剤）は、有効成分としてヒト I2S と同じアミノ酸配列を有するイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を含有する点滴静注用注射剤であり、米国において、Trans Karyotic Therapies, Inc.（マサチューセッツ州、TKT 社）、現 Shire Human Genetic Therapies, Inc.（英国、Shire HGT 社）により、MPSⅡ治療薬として開発された。2001年11月28日に米国で、また、2001年12月11日にEUで希少疾病用医薬品に指定されている。その後、米国で2004年7月14日に優先承認審査薬に指定され、2006年7月24日に承認されたのを始め、2007年7月現在、EU、スイス及びカナダで承認されている。

今般、申請者は、日本人患者数が非常に少なく、当該疾患が生命を脅かす疾患であり、可及的速やかな保険適用が望まれることから、2006年10月27日に開催された第10回未承認薬使用問題検討会議において、日本人患者4名を含む海外臨床試験成績による承認申請を行うことが倫理上妥当であるとする検討結果が示されたこと、2006年12月に希少疾病用医薬品に指定されたことを踏まえ、2007年1月、MPSⅡに対する治療薬として製造販売承認申請を行った。なお、欧米諸国ではShire HGT社が製造・販売し、本邦ではジェンザイム・ジャパン株式会社が輸入及び販売を行うこととされている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒト Iduronate-2-sulfatase (I2S) をコードする cDNA を遺伝子導入したヒト線維肉腫細胞 (HT1080細胞株) で産生される 525 個のアミノ酸 ($C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$, 59,274.99Da) からなる糖たん白質 (約 76,000Da) である。シングルペプチドの 8カ所 (Asn-6、Asn-90、Asn-119、Asn-221、Asn-255、Asn-300、Asn-488、Asn-512) に N 結合型糖鎖 (高マンノース型、複合型又は混成型) を有しており、マンノース-6-リン酸 (M6P) は Asn-221 及び Asn-255 に認められる。また、6 個の Cys 残基のうち、Cys-146 と Cys-159 及び Cys-397 と Cys-407 がジスルフィド結合し、Cys-28 及び Cys-59 はフリーであるが、Cys-59 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

I2S の cDNA は、ヒト [] cDNA ライブラリーからクローニングされた。これを、[] cDNA [] を除去した [] に組み入れることにより、ヒト I2S 発現ベクター ([]) が構築された。[] は、エレクトロポレーション法により HT1080 細胞株に導入され、[] ([]) を用いた選択を経て、形質転換細胞 ([]) が樹立された。これよりマスターセルバンク (MCB) が調製され、また、この MCB から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

研究用セルバンク (RCB)、MCB、WCB 及び生産培養終了後細胞 (EPC) について特性解析及び純度試験が行われている。

RCB、MCB、WCB 及び EPC の特性解析として、ゲノム DNA (サザンブロットハイブリダイゼーション)、I2S 遺伝子コピー数 (サザンブロットハイブリダイゼーション)、I2S cDNA 配列 ()、I2S mRNA 解析 (ノザンブロット)、ヒト細胞同定、 細胞株同定、Idursulfase 活性、生育能について検討がなされた。サザンブロットハイブリダイゼーションの結果、RCB のゲノム DNA より、発現プラスミドもしくは内在性 I2S 遺伝子に由来すると思われる予期されたバンドが検出され、MCB、WCB 及び EPC のそのパターンは RCB と同じであり、RCB の I2S 遺伝子コピー数は約 コピーであった。MCB、WCB 及び EPC の I2S cDNA 配列は遺伝子導入した I2S cDNA と同一であり、MCB の I2S mRNA を解析した結果、予想される位置に単一のバンドが検出された。MCB、WCB 及び EPC のアイソザイム分析の結果、いずれもヒト細胞であり、また、細胞株同定の結果、 細胞株であることが確認された。Idursulfase 活性は EPC で、生育能は MCB 及び WCB でのみ評価された。

MCB、WCB 及び EPC の純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験 (培養法、DNA 染色法)、レトロウイルス (定量的透過電顕法、生成物増強逆転写酵素法 (PERT)、ヒト細胞との共培養)、外来性感感染性物質 *in vitro* 試験 (MRC-5、Vero、HeLa 及び HT1080 細胞株に接種)、外来性感感染性物質 *in vivo* 試験 (授乳マウス、モルモット及び胚含有鶏卵に接種) が実施され、EPC については、微生物限度試験も実施された。また、MCB では、ウシウイルス (ウシ由来ウイルス^{*1})、ブタウイルス (ブタ由来ウイルス^{*2}、ブタパルボウイルス (PPV))、ヒトウイルス (ヒトアデノ関連ウイルス、ヒトアデノウイルス、エプスタインバーウイルス、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6、-7、-8、ヒト免疫不全ウイルス、HIV-1、-2、ヒト乳頭腫ウイルス、ヒトパルボウイルス B19、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型及び II 型)、サルウイルス (サル免疫不全ウイルス、サルスプマウイルス (泡沫状)、リスザルレトロウイルス、サル T 細胞白血病ウイルス) について、WCB では、ウシウイルス (ウシ由来ウイルス^{*1}) について、EPC でウシウイルス (ウシ由来ウイルス^{*1}、ウシポリオーマウイルス)、ブタウイルス (ブタ由来ウイルス^{*2}) について、いずれも試験を行った範囲で検出可能な感染性物質に汚染されていないことが確認されている。

WCB の更新は、現行のセルバンク () と同様の調製法、規格及び試験方法に準じる。セルバンクの保存中の品質確認として、 年ごとに MCB 及び WCB の生存率及び増殖能を評価し、加えて 年ごとに MCB の cDNA 塩基配列を評価する。なお、MCB パイアルから 年間の製造を賄う WCB の製造が可能であり、MCB の保存は、危険分散のために 力所の施設に保存している。MCB の更新をする予定はなく、更新方法は規定されていない。

3) 培養工程

^{*1} ウシ由来ウイルス (9CFR Part 113.53 に従い評価した。評価ウイルス：ウシウイルス性下痢症ウイルス (BVDV)、ウシパルボウイルス (BPV)、ウシアデノウイルス (BAV)、ウシブルータングウイルス (BTV)、ウシ呼吸器合胞体ウイルス (BRSV)、レオウイルス (Reo3)、狂犬病ウイルス)

^{*2} ブタ由来ウイルス (9CFR Part 113.53 に従い評価した。評価可能ウイルス：ブタエンテロウイルス、仮性狂犬病ウイルス (PRV)、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス (TGE)、水泡性口内炎ウイルス (VSV)、ワクシニアウイルス、レオウイルス、アデノウイルス、コクサッキー B ウイルス)

WCB ■ バイアルを融解後、増殖培養液 (■ g/L DMEM 培地、■ g/L 重炭酸ナトリウム、■ % ウシ血清) で種培養及び拡大培養を行う。拡大培養工程では、■ L ローラーボトルの本数を ■ 段階で増加させる。

生産培養では、増殖培養液を除去したのち生産培養液 (■ g/L DMEM/ ■ 培地、■ g/L 重炭酸ナトリウム、■ % ウシ血清) を添加し、■ L ローラーボトル最大 ■ 本で ■ ~ ■ 日間培養して、その培養液を回収する (ハーベスト液)。生産培養液添加及びハーベスト液の回収は、最大で ■ 回行う。ハーベスト液は、孔径 ■ μm でろ過後、分画分子量 ■ kDa で限外ろ過し濃縮した後 (ハーベスト工程)、ポリエチレンバックに収集し、未精製原薬とする。なお、未精製原薬の有効期間は、■ ± ■ 日で ■ カ月とされた (凍結工程)。

重要工程は、種培養工程、拡大培養工程、生産培養工程及びハーベスト工程とされた。工程内管理試験として、種培養工程では、■ バイアルに対し細胞数試験及び生存率が、細胞懸濁液に対しローラーボトルあたりの ■ が設定されている。拡大培養工程では、■ に対し外観試験が、細胞懸濁液に対し細胞数試験が設定され、生産培養工程では、増殖培養液 ■ のローラーボトルに対し外観試験が設定されている。ハーベスト工程では、ハーベスト液 ■ ローラーボトルに対し外観試験及び ■ ローラーボトル数が、ハーベスト液に対し微生物限度試験及び Idursulfase 活性測定が、ハーベスト工程最終日ハーベスト液に対しマイコプラズマ否定試験、逆転写酵素活性試験、ウシ由来ウイルス*¹ 否定試験及び *in vitro* 外来性感染性物質試験 (細胞変性効果、赤血球吸着、赤血球凝集)、■ に対してフィルター完全性試験が設定され、■ の未精製原薬に対し Idursulfase 活性及び微生物限度試験が設定されている。

培養工程のプロセス評価として、連続した ■ ロットの各培養ステップにおいて、細胞生存率、総細胞数及び微生物汚染の有無について評価がなされている。生産培養工程では、ハーベスト液について、マイコプラズマ及びウイルス (ウシ由来ウイルス*¹、*in vitro* 外来性ウイルス及び逆転写酵素活性) 汚染が無いことが確認されている。また、ハーベスト工程のプロセス評価として、未精製原薬について、Idursulfase 活性、微生物限度試験、■ の Idursulfase 活性及びたん白質濃度の評価がなされている。

4) 精製工程

凍結した未精製原薬を ■ ± ■ °C で融解し、プールする。■ mol/L 酢酸ナトリウム (pH ■) で pH ■ ± ■ に調整しろ過した後、■ mol/L 塩化ナトリウムを添加する (最終濃度: ■ mol/L)。これを ■ イオン交換カラム、■ カラム、アフィニティーカラムで順次精製し、その回収液を分画分子量 ■ kDa の限外ろ過・ダイアフィルトレーションにより濃縮後ろ過する。これを ■ イオン交換カラム、疎水性カラムで精製後、pH を ■ 以上に調整し、限外ろ過 (分画分子量 ■ kDa) により濃縮後、ろ過する。さらに、サイズ排除 (SEC) カラムで精製し、ろ過後、孔径 ■ nm のウイルス除去フィルターに通液し、リン酸ナトリウム緩衝液 (■ mol/L リン酸ナトリウム、■ mol/L ■、pH ■) でたん白質濃度を ■ ~ ■ mg/mL に希釈したのち、■ % ポリソルベート 20 を添加 (最終濃度 ■ vol%) し、ろ過したものを原薬とし、■ (■) 製保管容器 (■ L) に充填する。原薬は、-75 ± 10 °C

で保存する。なお、本剤の製造には[]は想定されていない。

重要工程は、[]イオン交換カラム工程、[]カラム工程、アフィニティーカラム工程、[]イオン交換カラム工程、疎水性カラム工程、SEC カラム工程、ウイルス除去工程及びその後の濃度調整、[]%ポリソルベート 20 添加工程並びに原薬充填工程とされた。工程内管理試験として、陰イオン交換カラム工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量、Idursulfase 活性、微生物限度試験及びエンドトキシンが設定されている。[]カラム工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量及び微生物限度試験が設定されている。アフィニティーカラム工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量及び微生物限度試験が、[]イオン交換カラム工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量及び微生物限度試験が、疎水性カラム工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量及び SDS-PAGE（銀染色）が、SEC カラム工程では、総たん白質回収率、[]量、微生物限度試験及びエンドトキシンが、ウイルス除去フィルター（孔径 [] nm）通液及び原薬調製の工程では、総たん白質回収率、総たん白質含量及びフィルター完全性試験が、原薬の充填工程では、フィルター完全性試験及び Idursulfase 活性回収率が設定されている。

また、カラム樹脂の寿命及び再使用バリデーションについて、たん白質回収率を基に検討がなされ、[]イオン交換カラム樹脂、[]カラム樹脂、アフィニティーカラム樹脂、[]イオン交換カラム樹脂、疎水性カラム樹脂及び SEC カラム樹脂の再使用回数上限が定められた。[]回目の再使用カラムを用いて製造した原薬は、規格に適合した。さらに、新規及び使用済み樹脂間で、ウイルスクリアランス効率に顕著な差は認められていない（5）外来性感染性物質の安全性評価の項参照）。

精製工程のプロセス評価として、連続した原薬 []ロットにおいて、①精製工程のバリデーション、②中間体の微生物学的完全性に関するバリデーション及び③原薬充填工程のバリデーションについて、以下のような評価がなされている。

①全工程で不純物CC*、不純物EE*、不純物DD*、不純物AA*、不純物BB*

が評価され、各カラム工程（[]イオン交換カラム、[]カラム、アフィニティーカラム、[]イオン交換カラム、疎水性カラム、SEC カラム）についてたん白質回収率及びそれらのカラム回収液について回収液量が評価された。さらに、精製工程中間体について、[]±℃及び []±℃保存条件下での、力価、純度、含量及びその他の品質特性を評価することにより、中間体の安定性保持可能時間が定められた。

②[]イオン交換カラム溶出液、[]作用カラム溶出液、アフィニティーカラム回収流出液、[]イオン交換カラム回収流出液、疎水性カラム溶出回収液及び SEC カラム溶出回収液を []±℃で []日間保存して微生物限度試験を行ったところ、微生物は検出されなかった。

③原薬充填工程のプロセス評価として、充填後原薬の総たん白質含量及び []濃度の均一性を評価したところ、充填開始時の試料中の []濃度が、原薬規格試験の規格値より []値であり、ろ過フィルターに吸着した可能性が考えられたことから、フィルターを事前に洗浄して検証した。その結果を踏まえ、原薬のろ過前に []緩衝液によるフィルターの事前洗浄を実施することとされた。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

5) 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 及び WCB 調製時にウシ胎児血清 (FBS) (米国) を、生産培養細胞培養工程にウシ血清 (ニュージーランド) を使用している。FBS は使用前に 56℃、30 分間処理し、ウシ血清は供給元で γ 線照射されている。

細胞剥離のためにブタ膵臓由来トリプシン (MCB 及び WCB 調製時は米国、カナダ又はデンマーク産、生産培養 (種培養及び拡大培養) 時は米国又はカナダ産) が使用されているが、いずれも生物由来原料基準に適合しており、乳糖と混合後、25 kGy 以上の γ 線照射が行われる。

精製工程の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) に従い、スパイクしたウイルスの力価を測定することにより、表に示す 3 工程が評価された。また、カラムクロマトグラフィー工程では、新規及び使用済み樹脂でのウイルスクリアランス能が評価された。

以上、可能な限りウイルスフリーが確認されたセルバンク及び原材料を使用していること並びに原薬精製工程のウイルスクリアランス効率から、最終製剤がウイルスに汚染されるリスクは極めて低いとされた。

表 実生産原薬精製工程ウイルスクリアランス効率 (Log₁₀)

		Log ₁₀ クリアランス (±95 %信頼区間)				
		A-MuLV	BVDV	PPV	PRV	Reo3
イオン相互作用カラム	新規樹脂	ND	ND	ND	ND	ND ^a
	使用済み樹脂 (サイクル)	ND	ND	ND	ND	ND ^a
疎水性カラム	新規樹脂	ND	ND	ND ^a	ND	ND
	使用済み樹脂 (サイクル)	ND	ND	ND ^a	ND	ND
ウイルス除去フィルター	初回試験	ND	ND	ND	ND	ND
累積クリアランス効率 ^a		>12	10	>5.5	>10	>11

ND: 試験を実施せず

A-MuLV: 両指向性マウス白血病ウイルス、BVDV: ウシウイルス性下痢症ウイルス、PPV: ブタパルボウイルス、PRV: 仮性狂犬病ウイルス、Reo3: レオウイルス

^aLRV<1 は、累積クリアランス効率の算出には使用しない。

太字の数値を累積クリアランス効率の算出に使用した。

6) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

本剤は希少疾病用医薬品であるため、比較的小規模のスケールで開発されたが (I/II 相スケール)、製品の需要拡大に対応するために、製造規模が計 3 回拡大された (II/III 相スケール、実生産スケール)。

各スケールで製造した本薬について、製造工程間の同等性を検討するため、品質特性試験 (構造特性解析の他、II/III 相スケール製造時の原薬の規格試験及び追加特性解析) 及び非臨床試験が実施され、II/III 相及び実生産スケール工程間では、薬物動態学的パラメータに関する臨床的評価も併せて行なわれた。

I/II相スケールからII/III相スケールへの移行における主要な変更点は、①培養規模の拡大（ローラーボトルからローラーボトル）、②WCBの採用（セルバンクシステムの導入）、③増殖培養液に放射線照射ウシ血清の使用、④血清濃度の低下（%から%）であり、精製工程では、⑤イオン交換及びカラムのカラム容量の増大、⑥カラム工程と濃縮工程のの最適化、⑦原薬及び濃度の最適化及び⑧原薬温度の変更であった。

本薬の触媒活性に必須なホルミルグリシンの含有率は、II/III相スケールロットでは%であり、I/II相スケールロット（%）より高く、また、比活性は倍程度上昇していた。他の試験結果についてはI/II相スケールロットと同様であった。I/II相製剤及びII/III相原薬を使用したマウスでの本薬の組織分布又薬理的性質（組織蓄積GAGクリアランス能）は同様であったことから、比活性の差異は、本薬の生体内作用には顕著な影響を及ぼさないとされた。その他の品質特性及び非臨床比較試験の結果、II/III相スケールへの製造変更は、本薬の安全性及び生物学的活性に関する品質特性には顕著な影響を及ぼさなかったと判断されている。

II/III相スケールから実生産スケールに移行する際の主要変更点は、①培養規模の拡大（ローラーボトルから最大ローラーボトル）及び②ハーベスト工程の工程の削除であり、精製工程では、③各カラムの増大及びカラム工程のの最適化、④中間体のにおける保持時間の、未精製原薬の℃での融解が可能な工程の変更、⑤原薬の及びへの工程（ μm ）の追加であった。実生産スケールロットは、II/III相臨床試験用原薬と同様の構造特性、純度及び力価を有することが示された。II/III相及び実生産スケール間で製剤の製造工程に変更はなかったため、製剤の規格試験のみ評価された。また、長期保存試験、加速及び苛酷試験が実施され、結果よりII/III相及び実生産スケールロットは同等・同質であり、安定性プロファイルに変化が無いことが確認された。

（2）原薬

1）構造・組成

特性解析として、一次構造（アミノ酸組成、N末端及びC末端の配列、ペプチドマップ）、二次及び三次構造（遊離チオール及びジスルフィド含量、CDスペクトル、示差走査熱量測定計（DSC））、他の生物物理学的特性（UVスペクトル、吸光係数）、糖鎖構造（シアル酸含量、M6P含量、単糖組成、高速陰イオン交換クロマトグラフィーパルスアンペロメトリー検出法（HPAEC-PAD）による糖鎖構造解析、部位特異的糖鎖構造）、電荷分布（等電点電気泳動、強陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー（SAX））、分子量（SDS-PAGE（銀染色）、ウエスタンブロットティング、SEC-HPLC、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析（MALDI-TOF MS）、超遠心分離）、生物活性（ホルミルグリシン比率及び比活性、ヒト線維芽細胞 細胞内取り込み、線維芽細胞GAGクリアランス）について検討された。また、切断型Idursulfase及び強制分解試験（凝集、酸化、脱アミド化、光分解、分解（pH、℃への暴露）、糖鎖構造安定性）についても検討されている。不純物としては、目的物質関連物質（切断型Idursulfase）、目的物質由来不純物（不活性型、その他の目的物質由来不純物）、工程由来不純物（宿主細胞由来不純物（不純物AA*、不純物BB*）、ウシ血清由来不純物（不純物CC*、不純物DD*

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

、不純物EE*) 及び精製工程由来不純物 (不純物FF*) について検討された。

① 一次構造

アミノ酸組成は、Ser及びThrは酸加水分解で部分分解されるため、理論値と実測値に差が生じたが、その他のアミノ酸のモル%は理論値と一致した。N末端アミノ酸配列について不均一性は認められず、予想される配列と一致しており、C末端アミノ酸配列については、■■■■又は■■■■アミノ酸欠損ペプチドは、いずれも完全長のC末端ペプチドの■■■■%未満であった。また、ペプチドマップによりアミノ酸配列が確認された。

② 二次及び三次構造

Cys6残基のうち4残基 (2組) がジスルフィド結合していること、また、Cys-28及びCys-59が遊離チオール基であることが確認された。Cys-59の一部はホルミルグリシン型であった。CDスペクトルより、 α -ヘリックス (■■■■%)、 β -シート/ β -ターン (■■■■%) 及びランダムコイル (■■■■%) から構成されることが示唆された。また、熱変性プロファイルをDSCにより測定した結果、単一の融解温度 (T_m : ■■■■±■■■■°C) を示した。

③ その他の生物物理学的特性

UVスペクトルは、■■■■nm付近で最大吸収を示した。吸光係数は、■■■■ (L/(g·cm)) であった。本薬のCys-59のホルミルグリシン比率は、■■■■~■■■■% (II/III相スケール臨床ロット) 及び■■■■~■■■■% (実生産スケールロット) であった。

④ 糖鎖構造

II/III相スケール及び実生産スケール原薬のシアル酸含量は、約■■■■~■■■■ mol/mol Idursulfase、M6P含量は、■■■■~■■■■ mol/mol Idursulfaseと算出された。実生産スケール原薬の単糖組成の平均値は、GlcNAc、Man、Fuc、Gal、M6Pがそれぞれ、■■■■ mol/mol Idursulfase、■■■■ mol/mol Idursulfase、■■■■ mol/mol Idursulfase、■■■■ mol/mol Idursulfase、■■■■ mol/mol Idursulfaseであった。

糖鎖構造について、本薬をPNGase F処理後HPAE-PADで溶出ピークを測定し、不純物DD*

の糖鎖標準物質と比較したところ、本薬のN型結合型糖鎖は、中性、1電荷、2電荷、3電荷及び4電荷を有することが確認された。また、脱シアル化酵素処理により、1電荷及び3電荷を有するものは、それぞれモノシアル酸結合糖鎖及び単糖組成の異なるトリシアル酸結合糖鎖であることが確認された。2電荷は、ジシアル酸結合糖鎖であり、キャップ型リン酸基又は脱リン酸化酵素が作用し難い位置に1リン酸基を結合したモノ結合糖鎖を含むとされた。また、4電荷は、テトラシアル酸結合糖鎖であり、モノシアルモノリン酸化糖鎖やジM6P結合糖鎖を含むとされた。

各Asn部位の糖鎖結合率はほぼ■■■■%とされた。推定糖鎖構造は、Asn-6にテトラアンテナ複合型フコース結合 (■■■■-4 Gal、1-4 NeuAc)、Asn-90にバイ/トリアンテナ複合型フコース結合 (0-3 Gal、■■■■-3 NeuAc)、モノアンテナ混成型フコース結合又は未結合、Asn-119にモノ/バイ/トリ/■■■■アンテナ複合型フコース結合又は未結合 (■■■■-4 Gal、■■■■-4 NeuAc)、Asn-221にジM6P結合オリゴマンノース7、Asn-255に■■■■%のジM6P結合オリゴマンノース7及び■■■■%のモノリン酸結合モノアンテナ混成型フコース結合、Asn-300にテトラアンテナ複合型 (1-4 Gal、■■■■-4 NeuAc)、Asn-488にテトラアンテナ複合型フコース結合 (■■■■-4 Gal、1-4 NeuAc)、Asn-512にテトラアンテナ複合型フコース結合+■■■■Da (未同定)■■■■であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑤ 荷電分布

IEFの結果、pI [] ~ [] の範囲に複数のバンドからなるブロードなバンドパターンが認められたが、[] 酵素及び [] 酵素の共処理により、アイソフォームがほぼ消失したことから、糖鎖構造の多様性による電荷の差異であるとされた。SAXにより、最低 [] 種のピーク群が認められ、[] 性から [] 側へとピーク群の面積は減少し、後期では [] 結合糖鎖の比率が高い傾向が見られた。しかし、各グループ群間で比活性に顕著な差は認められず、同様の細胞内取り込みを示したことから、同法で観察される電荷の違いは、本薬の生物活性に関しては、大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

⑥ 分子量

SDS-PAGE（銀染色）及びウエスタンブロッティングでは、約 [] ~ [] kDaに [] 本の主バンドが認められた。また、SEC-HPLCを行ったのち [] 光散乱法を行なった結果及びMALDI-TOF MSの結果から、本薬単量体の分子量は約 [] kDaとされた。SEC-HPLC及び超速心分離により本薬重合体が検出されたが、その量は非常に低レベルであるとされた。

結合糖鎖の質量は、[] 処理しMALDI-TOF MSで測定した結果、[] kDa以上であった。

⑦ 生物活性

本薬の酵素活性は、触媒部位であるCys-59のホルミルグリシンへの翻訳後修飾が必須であり、酵素活性とホルミルグリシン修飾には強い正の相関が認められた。

発色合成基質（ [] ）を用いた蛍光光度測定法、及び天然基質 [] [] を用いた液体* クロマトグラフィー法により求めた実生産スケール原薬（LN020*）の比活性は、それぞれ [] U/mg（蛍光測定法）及び [] U/mg（液体* クロマトグラフィー法）であり、この時の、ホルミルグリシンの割合は [] %であった。液体* クロマトグラフィー法による比活性の方が、蛍光測定法より優れているため、規格及び試験方法では、イオンクロマトグラフィー法がIdursulfase活性測定法に適用された。

本薬は受容体を介して細胞内に取り込まれた後、リソソームに到達し、蓄積GAGを分解することから、ヒト線維芽細胞に取り込まれた本薬の量がELISA法により測定された。また、本薬の細胞内での活性については、[] 患者由来の線維芽細胞（ [] 線維芽細胞）に蓄積したGAGのクリアランス能が測定された。（3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概略 1）本薬の細胞内取り込み 及び 2） [] 線維芽細胞のGAGクリアランス の項参照）

⑧ 不純物

i) 目的物質関連物質

切断型Idursulfaseとして、SDS-PAGE上、約 [] 及び [] kDaにバンドが検出され、トリプシン様のプロテアーゼにより、Arg- [] とAsp- [] 間で分解されることが示唆された。また、切断型IdursulfaseのSEC-HPLC溶出パターン及びCDスペクトルは、完全長Idursulfase（単量体）と同様のパターンを示したことから、溶液中では両分子は解離しないことが確認された。切断型Idursulfaseの活性及び細胞内への取り込みは、完全長Idursulfaseと差異はなく、また構造的にも完全長のそれと同様であった。なお、実生産製造では、工程は連続的に実施され、また必要な場合は、中間体は [] ± [] °Cで保存されるため、切断型はほとんど認められない（0.2 %未満）。

（「2. 品質に関する資料（1）原薬の製造方法 4）精製工程」の項参照）

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

ii) 目的物質由来不純物

目的物質由来不純物として、本薬の重合体及び分解物はそれぞれ、0.3 %未満及び0.2 %であることが確認された。

本薬の不活性型は、酵素活性の触媒部位であるCys-59のホルミルグリシンへの翻訳後修飾を受けていないが、活性型と同様の構造特性を有する。このため、精製工程で両者を分離することは不可能であるが、ホルミルグリシン比率を規格に設定することで管理可能である。

iii) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物として、不純物AA*及び不純物BB* が、ウシ血清由来不純物として不純物CC*、不純物DD*及び不純物EE* が、その他クロマトグラフィー充填剤として用いられている不純物FF* が測定された。DNA量は1投与中900 pg未満であった。その他、測定項目の値は、定量限界値未満であり、不純物CC*については定量限界値付近であった。

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、ホルミルグリシン、糖鎖プロファイル）、pH、純度試験（不純物DD*、不純物EE*、不純物AA*、不純物BB*

、Idursulfase 純度 1 (SAX)、Idursulfase 純度 2 (SDS-PAGE (銀染色))、単量体、ポリソルベート 20、シアル酸含量、エンドトキシン、微生物限度試験、細胞内取り込み、力価（比活性）及び定量法（たん白質含量）が設定された。

3) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、II/III相スケール原薬3ロット、パイロットスケール2ロット及び実生産スケール原薬4ロットを用いて実施され、スモールサイズ () 製蓋付き、 mL PETGバイアルに () mL 充てん) で保存した試料について、性状、ペプチドマップ、SEC-HPLC、SAX、SDS-PAGE (クマシー染色)、比活性、たん白質含量、pHが測定された。

苛酷試験 (± °C、3カ月) では、() カ月後に、SDS-PAGEにおいて約 () kDaのマイナーバンド強度の増大が認められ、ペプチドマップにおいても微量の新規ピークが認められたが、長期保存試験 (-75±10°C、36カ月) では、保存期間中に顕著な変化は認められなかった。また、加速試験 (± °C、() カ月) では、SEC-HPLCの結果、単量体%に緩やかな減少が観察された。

長期保存試験の結果、II/III相臨床ロットについて36カ月安定であることが確認されたが、実生産スケールについては、24カ月までの安定性につき確認されていることから、原薬の有効期間は、-75±10°Cで保存するとき、24カ月は安定とされた。なお、長期保存試験は、計画に従い、36カ月まで継続実施中である。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は、有効成分イデュルスルファーズ（遺伝子組換え）を1バイアル（3.0 mL）中に6.0 mg含有する水性注射剤で、等張化剤として塩化ナトリウム（8.0 mg/mL）、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム一水和物（2.25 mg/mL）及びリン酸水素ナトリウム七水和物（0.99 mg/mL）、

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

としてポリソルベート 20 (0.22 mg/mL) が添加剤として使用され、溶剤は注射用水である。本剤 I バイアルあたりの容量は 3.0 mL とされているが、3.0 mL 採取できるよう、1 バイアルあたりの充填量は約 mL である。なお、I/II 相スケール製剤の製剤処方は、本薬濃度 mg/mL、pH、 mmol/L リン酸緩衝液、 mmol/L 塩化ナトリウム及び vol% ポリソルベート 20 であった。II/III 相スケール製剤の製剤処方は実生産製剤の申請処方と同一である。

2) 製剤化工程

凍結原薬を融解後、PVDF フィルター (孔径 μm) で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに充填する。その後、ゴム栓を打栓し、アルミニウムクリップで巻き締めしてバイアルを密封する。ゴム栓は、洗浄及び発熱物質除去処理されており、ガラスバイアルは、日本薬局方 注射剤用ガラス容器試験法に適合する。

無菌ろ過工程及び充填工程が重要工程とされ、工程内管理試験として、無菌ろ過工程では、フィルター使用のフィルター完全性試験、ろ過原薬に対する微生物限度試験、ろ過原薬に対する無菌試験が設定されている。また、充填工程では、充填容量検査、全数外観試験、確認試験 (ウエスタンブロッティング)、 (吸光度)、浸透圧試験、ペプチドマップ、ホルミルグリシン、糖鎖構造確認試験、Idursulfase 純度 1 (SAX)、還元及び非還元 SDS-PAGE (クマシー染色) が設定されている。

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、pH、単量体試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子試験、無菌試験、力価 (比活性) 及び定量法 (たん白質含量) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、II/III 相スケール 3 ロット、パイロットスケール 2 ロット及び実生産スケール 4 ロットを用いて実施され、性状、ペプチドマップ、SEC-HPLC、イオン交換 HPLC、SDS-PAGE (クマシー染色)、比活性、糖鎖構造、たん白質含量、色素浸漬試験、pH について検討された。なお、評価されたロット及び測定項目は、色素浸漬試験を除いて製剤に関する安定性各試験で共通である。

長期保存試験 (5±3°C) において、SDS-PAGE、イオン交換 HPLC 及びペプチドマップ試験では、いずれの試料も保存期間中、変化は認められなかった。また、性状、pH 及び比活性についても、保存期間を通じて、顕著な変化は認められなかった。SEC-HPLC で、経時的に本薬単量体含量の比率が徐々に減少し、本薬単量体より高分子の成分 (分 SEC ピーク) が、経時的に増大したが、約 1 % 程度までであった。現在までに II/III 相臨床ロットで 36 カ月、パイロットスケール 2 ロットで少なくとも 24 カ月、実生産スケール 4 ロットで 18 カ月まで安定であることが確認されている。

加速試験 (25±2°C、6 カ月) では、長期保存試験 (SEC-HPLC) で観察された、分 SEC ピークの形成が、更に早く進行した。また、SDS-PAGE で観察される約 kDa のマイナーバンドの強度が増大した (6 カ月で % 以下)。さらに、ペプチドマップでも微量の新規ピークが認めら

理由、また、工程ごとに管理試験を設定しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。疎水性カラムクロマトグラフィー工程の工程内管理試験のSDS-PAGEは、目的物質由来関連物質である██████████ldursulfaseの検出を目的としており、本薬のシアル化の程度は評価していない。本薬のシアル化の度合いについては原薬規格試験（シアル酸含量）で管理している。██████████ldursulfaseの██████████の程度については、原薬の精製工程の工程内管理試験として各カラム工程に紫外吸光度測定法（A280）による総たん白質含量及び総たん白質回収率試験を設定することで、クロマトグラフィーカラムの一貫した処理能力を担保している。さらに、工程操作に関する管理手順を適切に規定、実践しており、工程由来不純物の確実な除去をはじめとする工程の頑健性は、バリデーション試験により実証済みである。加えて、本剤の精製工程は連続工程として実施され、いずれの工程も██████████を想定していないため、各工程の目的に基づいた、より特異的な工程内管理試験の付加価値は低く、新たな工程内管理試験の実施により、精製工程の██████████時間が延長されると、例えば本薬の██████████が進行する等、品質に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。以上より、工程の目的に基づいた、新たな工程内管理試験の設置の必要性は低いと考える。なお、不純物CC*、不純物EE*等の血清由来不純物及び不純物BB* はバリデーション試験により、適切に除去されることが実証済みであり、原薬規格試験においても管理される。

機構は、本剤の製造工程について適切にバリデーションが行われ、本剤の有効性及び安全性に係る評価項目については、規格及び試験方法で評価しているとされたことから、以上の回答を了承した。

（2）特性解析について

機構は、本剤の特性解析（生物学的性質）について、基質特異性等が不明であったことから、その試験成績を示すよう求めた。

申請者は、比活性試験の基質である██████████（██████████）における本薬の作用部位について検討し、██████████上の2-硫酸エステル結合であることを特定したことを説明した。また、酵素速度論（分子活性）について、第II/III相スケール製剤及び市販スケール製剤それぞれロットの K_m 平均値は約██████████mMであり、ターンオーバー率（ K_{cat} ）の平均値は約██████████ min^{-1} であったことが説明されたが、試験方法等や各ロットの試験成績等の詳細については現在確認中である。

（3）糖鎖と生物活性の関係について

機構は、リン酸化糖鎖とシアル糖鎖が本剤の活性に重要であるにもかかわらず、SAXで分画した各グループ間の比活性に顕著な差が認められなかった理由、また本薬はM6P受容体を介して細胞内に取り込まれるとされているにもかかわらず、本薬の細胞内取込みに重要と考えられるM6P量を測定していない理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。通常、糖鎖のリン酸化（M6P）やシアル化は、細胞内取り込みや、薬物動態には影響するが、酵素活性そのものには影響しない。そのため、分画試料間で比活性に顕著な差は認められないと考えた。なお、分画試料間でリン酸化状態に若干の相

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

違が認められたが、細胞内取り込みに影響を及ぼすものではなかった。また、分画試料間のシアル化の相違も微小なものであり、薬物動態には影響しないと予想される。また、M6P量を測定しなかった理由は、糖鎖構造確認試験で本薬の細胞内取り込みに重要な結合糖鎖から構成されるピーク群の面積を原薬の規格及び試験方法に規定しているからである。さらに、全ピークの標準物質に対する結合糖鎖を含むピーク群の相対面積も規定されている。一方、標準物質（LN001*）のM6P含量は、その特性解析において、HPAE-PAD、キャピラリー電気泳動及び部位特異的糖鎖構造分析により解析されており、約～mol/molであることが確認されている。以上のことから、原薬のM6P含量は管理できると考える。

機構は、糖鎖と生物活性の関係について、以上の回答を了承した。

（4）ホルミルグリシン含有率について

機構は、ホルミルグリシン含有率が本剤の効果に大きな影響を与えるとされているので、ホルミルグリシン含量の異なる試料を用いてヒトに投与した場合、有害事象が認められなかったか、また有効性に差がなかったか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ホルミルグリシン含有率の規格値は～%であり、第Ⅱ/Ⅲ相試験には、ホルミルグリシン含量率が～%の製剤を使用した。現在までに製剤間の安全性又は有効性に差が認められたとの報告はない。

機構は、これまでの臨床試験で使用されたロットのホルミルグリシン含有率より規格値が高く設定されており、ホルミルグリシン含有率の高い製剤の安全性については不明であることから、規格値上限付近のロットにおいて臨床使用上問題が生じていないか説明を求めているところである。また、規格上限付近のロットの試験成績が無い場合には、これまでの製造実績から規格値を再検討するよう求めているところである。

（5）細胞内取り込み試験の規格値について

機構は、細胞内取り込み試験の規格において上限値が高く設定されていることから、高い細胞内取り込み活性のロットを使用しても、安全性に問題は生じないか、これまでのヒトへの投与経験を踏まえ規格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。臨床試験TKT024及びTKT024EXTで使用した製剤の原薬ロットの細胞内取り込み活性は～%であったが、現在までロット間の有効性及び安全性に差が認められたとの報告はなく、申請規格は適切であると考えている。

機構は、細胞内取り込み試験の規格値が～%であるのに対して、これまでの臨床試験に用いられたロットの値は～%であり、市販スケールにおいても最大～%であることから、規格値の上限の細胞内取り込みを示す製剤を投与した時の安全性について説明し、必要があればこれまでの製造実績を踏まえ規格値を再検討するよう求めているところである。

（6）製剤の有効期間について

機構は、製剤の有効期間が5±3℃で24カ月とされていることについて、申請時には長期安定性試験としてはパイロットスケールの2ロットの24カ月目までの試験成績及び実生産スケール4

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

ロットの18カ月目までの試験成績のみが提出されていたが、20●●年●●月現在、実生産スケール4ロットの24カ月目の試験成績が得られていることが判明したことから、提出するよう求めているところである。その結果を確認したうえで本剤の有効期間の妥当性を判断したい。

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>

(1) 作用機序

MPS IIでは、グリコサミノグリカン (GAG) であるヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸が体内の細胞内リソソームに進行性の蓄積を示し、細胞腫脹、臓器肥大、細胞壊死、組織障害による機能不全が起こることが知られている。本薬の薬理作用はリソソームへの取り込みに依存するものと考えられる。本薬は、オリゴ糖鎖上のマンノース-6-リン酸 (M6P) 残基が細胞表面に存在する M6P 受容体に特異的に結合することにより細胞内に取り込まれ、その後、細胞内リソソームへ選択的に輸送される (Ghosh P. *et al.*, *Natl Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 202-12)。なお、本薬はシアル化されていることから、肝臓アシアロ糖たん白質受容体による取り込みは少ないものと考えられる。申請者は、本薬の静脈内投与による MPS II 患者の治療では、本酵素が細胞内リソソームに取り込まれ、蓄積した過量のデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸を分解する旨説明している。

(2) 効力を裏付ける試験

1) 本薬の細胞内取り込み

本薬の細胞内取り込みについて、ヒト線維芽細胞を用いて酵素免疫測定法 (ELISA) により検討された。培地に本薬添加後、経時的に細胞総抽出液を調製し、抽出液中の本薬含量を定量した。その結果、本薬の細胞内取り込みは約●●時間後には飽和状態に達することが明らかとなった。また、飽和状態での本薬の取り込み量 (～●● ng/mL 又は ●●～●● ng/mg 細胞抽出液) は、GAG クリアランス試験 (後述) での用量反応曲線の EC₅₀ 値 (●●～●● ng/mL) をはるかに超えており、GAG クリアランス効果の点でも十分な量であった。また、M6P を培地に添加すると、本薬の細胞内取り込みが >●● % 阻害されたことから、本薬の細胞内取り込みは M6P 受容体を介することが確認された。

2) ●●●●線維芽細胞の GAG クリアランス

本薬の細胞内での活性について、●●●●患者由来の線維芽細胞 (●●●●線維芽細胞) に蓄積した GAG のクリアランス能として測定された。³⁵S-硫酸添加培地で●●●●線維芽細胞を培養し、細胞内の蓄積 GAG を ³⁵S 標識する。その後、本薬を培地に添加し、細胞の ³⁵S 放射活性を測定することにより、細胞内に取り込まれた本薬の GAG クリアランス能を定量化した。その結果、原薬ロットの用量反応曲線の EC₅₀ は ●● ng/mL であり、培地に M6P を添加することにより、細胞内からの GAG クリアランスは完全に抑制された。

3) IKO マウスにおける本薬の薬理作用の予備的評価

MPS II は X 連鎖性劣性遺伝性の疾患であることから、以下の動物を用いた薬理試験は雄性動物で実施された。MPS II の病態モデルとして開発された I2S ノックアウト (IKO) マウスは、被毛粗剛及び散発的脱毛、並びに後肢関節の可動性の抑制 (関節強直) を伴う脊柱後湾、四肢及び指の肥厚、骨格障害等を示し、GAG 濃度上昇が尿及び全身の組織で認められ、広範な細胞空胞化が病理組織学的検査で認められている。投与経路は、特に記載のない限り静脈内投与により実施された。

IKO マウス及び野生型 (WT) マウス (2 匹/群) に溶媒又は 5 mg/kg の本薬を週 1 回 4 週間投与したところ、IKO マウスの本薬投与群では、初回投与後より尿中 GAG 濃度は著しく低下し、試験期間中、低値が持続した。WT マウスでは、溶媒群或いは本薬群いずれも、試験期間中、低値が持続した。一方、IKO マウスの溶媒投与群では尿中 GAG 濃度の顕著な変化は認められなかった。また、本薬を 4 週間投与した IKO マウスの肝臓 GAG 濃度は、IKO マウス溶媒投与群で検出された GAG 濃度の約 19 % であり、WT マウス (IKO マウス溶媒群の肝臓 GAG 濃度の 12 %) と同様に低値を示した。さらに、病理組織学的検査により、IKO マウス本薬投与群では IKO マウス溶媒群と比較して肝臓、腎臓、心臓、皮膚及び脾臓の GAG 濃度の著しい減少が認められたが、WT マウスでは変化は認められなかった。脳内 GAG 濃度については、WT 及び IKO マウスとも変化は認められなかった。

IKO マウスに本薬 0.1、0.5、2.5 mg/kg 又は溶媒 (3 匹/群)、WT マウスに本薬 2.5 mg/kg (3 匹) 又は溶媒 (2 匹) を週 1 回、5 週間投与し、尿中 GAG 濃度を測定したところ、本薬 0.5 又は 2.5 mg/kg 投与群では、投与期間中を通じて尿中 GAG 濃度の著しい低下が認められ、本薬投与終了後、数週間は IKO マウス溶媒投与群の尿中 GAG 濃度ベースラインより低値を示した。

IKO マウス (15 匹) に本薬 0.1 (4 匹)、0.25 (2 匹)、0.5 (3 匹) 又は 1.0 mg/kg (3 匹) あるいは溶媒 (3 匹)、WT マウス (4 匹) に溶媒を、それぞれ週 1 回 5 週間投与したところ、本薬 0.5 及び 1.0 mg/kg 投与群で著しい尿中 GAG 濃度の減少が認められ、本薬 2 回目又は 3 回目投与後には、WT マウスの GAG 濃度に近い値まで低下した。また、すべての用量 (0.1~1.0 mg/kg) で肝臓、脾臓及び心臓の組織内 GAG 濃度が IKO マウス溶媒群と比較して有意に低下した。腎臓では 1.0 mg/kg 群で IKO マウス溶媒群と比較して有意な低下が認められた。さらに、肝臓、心臓及び脾臓の GAG 濃度は WT マウスと同程度の濃度まで低下した。

4) IKO マウスにおける本薬の用法・用量の影響

IKO マウスに本薬 1.0 mg/kg 単回投与、月 1 回 (計 2 回) 投与、隔週 (計 4 回) 投与又は週 1 回 (計 8 回) 投与により、8 週間の投与期間における種々の投与回数による尿中及び組織内 GAG 濃度の減少について検討したところ、本薬の週 1 回又は隔週投与により、試験期間中において WT マウス (無処置) 群と同程度まで低下した。単回投与又は月 1 回投与群の尿中 GAG 濃度は 1 回の投与後に WT マウス (無処置) 群と同程度まで低下したが、投与から 4 週後には投与前の濃度まで増加し、月 1 回投与群の 2 回目の本薬投与 4 日後に尿中 GAG 濃度は WT マウスと同程度まで低下したが、投与 4 週後までには試験前の濃度まで増加した。また、8 週後にマウ

スを屠殺（本薬の最終投与日から屠殺日までの経過日数は異なる）し、組織内 GAG 濃度を測定したところ、すべての投与方法において IKO マウス溶媒群と比較して、肝臓、脾臓及び腎臓の組織内 GAG 濃度が有意に低下しており、心臓では週 1 回投与群でのみ有意な低下が認められた。検討したほぼすべての組織において、本薬の月 1 回投与は、週 1 回及び隔週投与より各組織内 GAG 濃度の減少効果が低い傾向が認められた。

IKO マウスに本薬 1.0 mg/kg を週 1 回又は隔週で、溶媒を隔週で 24 週間投与したところ、本薬投与群は両群とも 4 週間投与後から 24 週間の試験期間中、尿中 GAG 濃度は WT マウス（無処置）群と同程度まで低下した。また、検査したほとんどの組織において、12 及び 24 週時点において本薬の週 1 回及び隔週群の組織内 GAG 濃度は有意に低下した。さらに、IKO マウスにおいて本薬 24 週間投与後に溶媒対照群に比べて脾臓重量の減少はみられなかったが、肝臓重量は有意に減少した。

IKO マウスに本薬 0.15 又は 1.0 mg/kg を週 1 回、或いは溶媒を隔週で 5 週間投与した後、0.15 mg/kg を投与した群は 0.15 mg/kg を週 1 回、1.0 mg/kg を投与した群は 1.0 mg/kg を週 1 回又は月 1 回或いは 0.15 mg/kg を月 1 回、溶媒を投与した群は溶媒を隔週投与により、いずれの群も 24 週まで投与したところ、尿中 GAG 濃度は本薬 1.0 mg/kg 週 1 回投与により WT マウス（無処置群）と同程度まで減少した。他の本薬投与群の尿中 GAG 濃度は、全般的に IKO マウス溶媒投与群の値より低かったが、WT マウスより高値を示した。本薬 1.0 mg/kg、週 1 回投与の IKO マウス群では、IKO マウス溶媒投与群と比較して、肝臓、腎臓、心臓、肺及び脾臓の GAG 濃度が有意に低下し、本薬 0.15 及び 1.0 mg/kg、月 1 回投与では、肝臓及び脾臓で GAG 濃度が有意に低下したが、腎臓、肺及び心臓では維持されず GAG の再蓄積が認められた。肝臓重量はすべての IKO マウス本薬群で溶媒対照群と比較して有意に低かったが、脾臓重量には有意な変化は認められなかった。

5) IKO マウス新生児における薬理作用

新生児に本薬投与した場合の骨格形態への影響について検討された。新生児マウスでは静脈内投与が技術的に困難であることから、幼齢期のマウス（4 及び 11 日齢）には本薬 5 mg/kg が腹腔内投与され、4 週齢の時点で 1 mg/kg の静脈内投与に切り換えられた。当該試験では、本薬投与群の一部の新生児マウスに有害反応（歩行失調、呼吸困難及び体温低下）が反復投与後（腹腔内投与後に静脈内投与）に現れ、28 匹中 3 匹が、3～5 回の静脈内投与後に死亡した。予想に反する有害反応が認められたとして、本試験は中止された。

(3) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

(4) 安全性薬理試験

雄性カニクイザルに本薬 0、5、10 及び 20 mg/kg で点滴静脈内投与したところ、すべてのカニクイザルが試験終了日の 15 日目まで生存し、また全ての用量群で、投与と関連する体温、呼吸回数、心電図（心拍数を含む）、血圧及び動脈血酸素飽和度に対する影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の中枢神経系に及ぼす影響について

機構は、本薬の中枢神経系に及ぼす影響について非臨床及び臨床の両面から考察するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Shire HGT 社により行われた非臨床の組織分布試験では、本薬の脳への分布はほとんど認められていないことから (TKT-110-99-010 報告書)、臨床試験では中枢神経系に対する効果は評価していない。外来性のリソソーム酵素が脳に十分取り込まれない理由は、これまで、同酵素が比較的大きいため、拡散が限られること、及び血液脳関門での M6P 受容体が不足しているため標的細胞への輸送が限られることであると考えられてきた。しかし、昨今のリソソーム蓄積症の動物モデルを用いた複数の試験から、これらの見解は打ち消されている。すなわち、MPSVII型マウスでは、遺伝子組換え β -グルクロニダーゼを静脈内投与した場合、生後 2 週間までは脳に取り込まれるが、その後は取り込まれなくなることが示されており (Vogler C *et al.*, *Pediatr Res* 1999; 45: 838-44)、加齢に伴い取り込まれる酵素量が減少する理由は、血液脳関門の成熟と M6P 受容体のダウンレギュレーションと考えられている。出生直後より連続 6 週間の β -グルクロニダーゼ点滴静脈内投与を受けた MPSVII型マウスでは、同型の未治療のマウスと比べて記憶、学習、聴覚に改善が認められた (O'Connor LH *et al.*, *J Clin Invest* 1998; 101: 1394-400)。その後、Vogler らは、トランスジェニック技術を利用して免疫寛容状態とした MPSVII型の成長したマウスに、高用量 (4~20 mg/kg) を数週間にわたって反復静脈内投与した場合に、酵素が脳に取り込まれたことを示した (Vogler C *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14777-82)。酵素の取り込みに伴い、神経細胞、グリア細胞、髄膜細胞での蓄積量が減少した。 β -グルクロニダーゼを効率よく脳に取り込ませるには、血液脳関門で M6P 受容体と酵素の結合を阻害するおそれのある抗体を減少させることに加え、用量を増加させることが必要であった。また、高用量の遺伝子組換え α -L-イゾロニダーゼを免疫寛容状態にした MPS I 型イヌに静脈内投与したところ、正常な脳に存在する量の 2 %が脳に取り込まれたことが報告されている (Dickson P *et al.*, Oral presentation at the International MPS and Related Disorders Meeting, 2006)。このときに投与された酵素量は、MPS I 型患者への承認用量の 4 倍であった。13 週間の投与により、GAG の脳内での総蓄積量を減少させたほか、ニューロン内の蓄積量も組織学的にほぼ通常レベルまで減少させることができた。一方、免疫寛容のないイヌに対して実施した試験では、脳への取り込みが軽微あるいは全くなく、組織学的な改善や脳内での GAG 総蓄積量の減少も認められなかった。以上より、脳への効率的な酵素の取り込みは酵素投与量と酵素に対する免疫反応の双方により左右されることが示唆され、免疫反応は酵素の血液脳関門通過を阻害することが予測された。

機構は、本薬が他の酵素と同様の機序により血液脳関門を通過する可能性、免疫寛容状態における効果を全面的に否定するものではないが、本薬に係る知見からの考察でないこと、血液脳関門を通過するのに必要とされる投与量については不明確であることから、本薬の中枢神経系に及ぼす影響についての詳細は不明確であり、本薬の中枢神経系への有効性について判断できるだけの情報が得られていないものとする。

(2) IKO マウス新生児において認められた有害事象について

機構は、IKO マウス新生児の試験において歩行失調、呼吸困難、体温低下及び死亡が認められ、当該試験が中止されていることから、本剤の投与対象となりうる若齢患者における安全性について、申請者に考察し説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験においては、新生児マウス（4日及び11日齢）への静脈内投与が技術的に困難であるため腹腔内投与とし、用量は5 mg/kg 開始とした。この用量は、Shire HGT 社で実施された多くの IKO マウス試験の静脈内投与に用いられた用量の5倍であった。なお、動物が4週齢になった時点で、静脈内投与、用量1 mg/kg に変更した。当該試験で認められた異常所見は、高用量を腹腔内投与したことから、薬剤の免疫系への暴露が多くなったことに起因しており、本薬に対する抗体産生が関与しているものと考えられる。また、本薬の静脈内投与については、IKO マウス及びカニクイザルに対し安全かつ忍容性があることが示されていることから、今般認められた有害事象には腹腔内投与が関与している可能性が推察された。さらに、臨床試験成績との関連に関して、米国で実施された臨床試験では、TKT024EXT 試験[†]で「運動失調」が1件、「呼吸困難」が多数報告されたが、若齢患者のみの発症ではなかったこと、また、軽度で定型的であり、死亡にも至っていないことから、これらの所見は、当該試験結果と関連性はないものと判断している。TKT024 試験^{*}では、患者96例中72例が登録時に■～1■歳（うち■～1■歳が43例）であり、小児に対する安全性についても検討されていると考えている。また、現在のところ米国で市販の本剤治療を受けている患者167例中24例が■歳未満であり、これらの小児患者集団には、出生直後に MPS II 疾患と特定された2例の乳児が含まれており、現時点において、安全性に関する異常所見等の問題は報告されていない。なお、■歳以下の患者30例に対する本剤の安全性及び有効性を評価する臨床試験を計画中であり、20■年■月以降に患者登録が開始される予定である。さらに、■歳未満の患者に対する本剤の安全性及び有効性については、市販後調査においても報告される予定である。

機構は、マウス新生児試験において認められた有害事象を、投与経路 (i.p.) に関連する異常所見であり、本薬に対する抗体産生に関連すると結論づけることについては、不明確な点も多く、根拠も十分でないと考えられる。しかしながら、臨床試験において5歳以上の幼児が含まれており、現在治療を受けている小児患者集団には乳児も含まれていること、さらに、5歳以下の患者を対象とする臨床試験の実施が計画されていることから、若齢患者について、注意深く観察しつつ、本薬の投与対象患者とすることを否定するものではないと考える。

以上、機構は、本薬が M6P 受容体との特異的な結合を介して細胞内に取り込まれることが示され、モデル動物を用いた薬理試験において本薬投与により尿中及び組織内 GAG 濃度の減少が認められたことから、上述のように不明確な点も残されているが、本薬の有効性について期待できるものと考えられる。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

[†] 「4. 臨床に関する資料」参照

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びサルにおける吸収及び分布に関する試験、製造工程及び製造スケールの異なる製剤間の薬理作用、組織分布及び薬物動態を比較した試験、トキシコキネティクスに関する試験の結果が提出された。生体試料中 idursulfase 濃度は、酵素免疫測定法 (ELISA 法) (定量下限: [] 又は [] $\mu\text{g/mL}$) により測定され、idursulfase 活性は、蛍光発生基質である [] ([] (定量下限: [] mU/mL) †) を用いて測定された。 ^{125}I 標識化合物を用いた試験における生体試料中放射活性の測定は、液体シンチレーションカウンタで測定された (定量下限: バックグラウンド値の [] 倍)。非臨床薬物動態試験においては製造工程及び製造スケールの異なる研究用ロット、第 I/II 相用ロット、第 II/III 相用ロット又は市販用ロットが使用された。本疾患は X 連鎖性劣性遺伝性疾患であることから、試験には主に雄性が使用された。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 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 吸収 (4.2.2.2)

1) 単回投与試験

雄性ラット (5 匹/群) に本剤 (研究用ロット LN002*) 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中 idursulfase 濃度はいずれの用量においても 2 相性に消失し、投与後 24 時間では最高濃度 (C_{max}) の 1.0% 未満まで減少した。 C_{max} (モデル解析により算出、以下同様) は用量に比例して増加したが、AUC は用量比よりも僅かに大きく増加した。全身クリアランス (CL) はそれぞれの用量で 0.53 ± 0.16 、 0.41 ± 0.05 及び 0.24 ± 0.02 mL/min/kg であった。分布相の消失半減期 ($t_{1/2(\alpha)}$) は 19、47 及び 52 分と用量の増加とともに延長し、見かけの分布容積 (V_{ss}) は 156、104 及び 52.9 mL/kg と用量の増加とともに減少した。消失相の消失半減期 ($t_{1/2(\beta)}$) は 3~6 時間であり、用量と相関はみられなかった (4.3.2.1: TKT-II0-99-009)。

雌性サル (2 匹/群) に本剤 (第 I/II 相用製剤ロット LN006*) 0.1、0.3、0.5 及び 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中 idursulfase 濃度はいずれの用量においても 2 相性に消失し、投与後 10 時間には大部分が消失した。 C_{max} は用量に比例して増加したが、AUC は用量比よりも大きく増加した。CL は各用量で 1.03 ± 0.10 、 1.18 ± 0.13 、 0.58 ± 0.26 及び 0.49 ± 0.05 mL/min/kg であった。 $t_{1/2(\alpha)}$ は 0.1、0.3 及び 0.5 mg/kg 群 (1.5 mg/kg 群についてはノンコンパートメント解析されたことから未算出) でそれぞれ 4.2、8.3 及び 22.9 分と用量の増加とともに延長し、 V_{ss} は 13.0、8.4、11.8 及び 7.1 %体重と用量との相関はみられなかった。 $t_{1/2(\beta)}$ 又は終末相の消失半減期 ($t_{1/2(\beta)}$) は 1~4 時間であり、用量と相関はみられなかった (4.3.2.2: TKT-II0-00-009)。

2) 反復投与試験

雄性サル (4 又は 6 匹/群) に本剤 (研究用ロット LN002* 、 LN003*) 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg を週 1 回 6 カ月間反復静脈内投与したとき、初回投与後では血清中 idursulfase 濃度は 0.5 及び 2.5 mg/kg 群では 2 相性に、12.5 mg/kg 群では直線的に消失した。投与後 24 時間では C_{max} の 1.0% 以下まで減少した。 C_{max} は用量に比例して増加したが、AUC は用量比よりも大きく増

† 1U は 37°C で 1 分間に [] μmol の [] を [] に変換するために必要な idursulfase 量とした。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

加した。CLはそれぞれの用量で 0.51 ± 0.09 、 0.29 ± 0.03 及び 0.16 ± 0.03 mL/min/kgであった。 $t_{1/2(\alpha)}$ は21、71及び88分と用量の増加とともに延長し、 V_{ss} は9.3、9.2及び4.7%体重と用量の増加とともに減少した。 $t_{1/2(\beta)}$ は3~9時間であり、用量との相関はみられなかった。反復投与によって薬物動態は大きく変化せず、蓄積性も認められなかった(4.3.2.3(4.4.2.1): TKT-II0-99-011)。

(2) 分布

雄性ラット(4匹/時点/群)に本剤(^{125}I 標識体、研究用ロット LN002*) 0.5及び12.5 mg/kgを単回静脈内投与し、投与後4、24及び48時間(主要組織のみ)における組織中放射能濃度を測定した。組織中放射能濃度は甲状腺(上皮小体を含む)を除いて投与後4時間に最高値を示し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺及び骨では投与後48時間でも放射能が検出された。投与後4時間において、回収率(%投与量)が最も高かった組織は肝臓であり、0.5及び12.5 mg/kg投与群でそれぞれ11.2及び8.5%であった。その他、腎臓、脾臓、心臓、精巣、骨(骨髄を含む)及び肺における回収率は0.1~0.8%であった(4.3.3.3: TKT-II0-99-010)。

(3) 代謝、排泄

本薬は、細胞表面のM6P受容体を介して細胞内へ取り込まれ、細胞内リソソームへ輸送された後、リソソーム内の加水分解酵素によりペプチドとアミノ酸に分解されることから、本申請においては、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

(4) その他の薬物動態試験

1) シアル酸の薬物動態に対する影響

① 第I/II相用製剤ロット及び研究用ロット

①-1 薬物動態パラメータに及ぼす影響

本剤の研究用ロット(LN005*)を0.25、0.5、0.75及び1M塩化ナトリウムで溶出したとき、シアル酸含量の異なる4つの分画(それぞれ \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare mol/mol Idursulfase)が得られた。雄性ラット(4匹/時点/群)にこれらの分画2.5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、 C_{max} は52.7~74.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 V_{ss} は6.1~7.1%体重の範囲であり、シアル酸の影響はほとんど認められなかったが、CLはシアル酸含量の低下に伴って0.57 mL/min/kgから2.23 mL/min/kgに増加した(4.3.7.1: TKT-690-II0-02-371)。

サル(雌雄各2匹)に第I/II相用製剤ロット(LN007*、シアル酸含量: \blacksquare mol/mol Idursulfase)及び研究用ロット(LN004*、シアル酸含量: \blacksquare mol/mol Idursulfase) 1 mg/kgをクロスオーバー法にて単回静脈内投与したとき、CLはそれぞれ0.56及び0.70 mL/min/kgであり、研究用ロットで25%高値を示したが有意差は認められなかった。AUC/投与量はそれぞれ1.85及び1.50 ($\mu\text{g min/mL}$) / ($\mu\text{g/kg}$)、幾何平均の比(研究用ロット/第I/II相用製剤ロット)(90%信頼区間)は0.81 [0.69~0.94]であり、両ロット間の生物学的同等性は認められなかった。なお、薬物動態に性差は認められなかった(4.3.7.2: TKT-II0-02-002)。

①-2 組織中濃度に及ぼす影響

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

雌性マウス（4匹/群）に第I/II相用製剤ロット（LN006*、シアル酸含量: [] mol/mol Idursulfase）及び研究用ロット（LN005*）のシアル酸含量の異なる2つの分画（シアル酸含量: [] 及び [] mol/mol Idursulfase）1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後2時間の組織中濃度から算出した回収率（%投与量）は、肝臓で最も高値（37～43%）を示し、続いて脾臓（0.61～1.37%）、腎臓（0.35～0.88%）、肺（0.07～0.30%）及び心臓（0.04～0.12%）の順であった。なお、肝臓における回収率はいずれの群間にも有意差は認められなかった。一方、腎臓、肺及び心臓における回収率はシアル酸含量が低いほど低く、シアル酸含量 [] mol/mol Idursulfaseの研究用ロットは腎臓を除いて、第I/II相用製剤ロット及びシアル酸含量 [] mol/mol Idursulfaseの研究用ロットに比べて有意に低かった。これに対して、脾臓における回収率はシアル酸含量が低いほど高く、シアル酸含量 [] mol/mol Idursulfaseの研究用ロットは第I/II相用製剤ロット及びシアル酸含量 [] mol/mol Idursulfaseの研究用ロットに対して有意に高かった（4.3.7.3（4.3.3.1）: TKT-720-110-03-441（[]34））。

第I/II相用製剤ロット（LN006*、シアル酸含量: [] mol/mol Idursulfase）及び研究用ロット（LN004*、シアル酸含量: [] mol/mol Idursulfase）0.25及び1 mg/kg、並びに研究用ロット（LN005*）のシアル酸含量の異なる2つの分画（シアル酸含量: [] 及び [] mol/mol Idursulfase）1 mg/kgを雄性I2Sノックアウト（IKO）マウス（4匹/群）に週1回計6回反復静脈内投与したとき、第I/II相用製剤ロット及び研究用ロット（LN005*）の2つの分画1 mg/kg最終投与後の組織分布は雌性マウスと同様であった。一方、研究用ロット（LN004*）0.25又は1 mg/kg投与後の組織分布においても、肝臓で最も高く（それぞれ51.7及び45.8%）、続いて脾臓（0.71及び0.92%）、腎臓（0.56及び0.75%）、心臓（0.08及び0.12%）の順であった。1 mg/kg投与後の腎臓及び脾臓において研究用ロット（LN004*）の回収率は第I/II相用製剤ロットより有意に高かったが、0.25 mg/kg投与後では有意差は認められなかった（4.3.7.3（4.3.3.1）: TKT-720-110-03-441（[]40））。

①-3 グリコサミノグリカン（GAG）濃度に及ぼす影響

第I/II相用製剤ロット（LN006*）及び研究用ロット（LN004*）0.25及び1 mg/kg、並びに研究用ロット（LN005*）のシアル酸含量の異なる2つの分画（シアル酸含量: [] 及び [] mol/mol Idursulfase）1 mg/kgを雄性I2Sノックアウト（IKO）マウス（4匹/群）に週1回計6回反復静脈内投与したとき、肝臓中GAG濃度は、いずれの製剤及び用量においても溶媒対照（127.0 µg/mg protein）に比して有意に減少し（25.1～31.7 µg/mg protein）、野生型マウス（25.9 µg/mg protein）と同程度であった。脾臓中GAG濃度も同様に溶媒対照（67.3 µg/mg protein）に比して有意に減少し（44.7～52.5 µg/mg protein）、野生型マウス（43.3 µg/mg protein）と同程度又はその付近まで減少した。腎臓中GAG濃度は、1 mg/kgではいずれの製剤も溶媒対照（89.8 µg/mg protein）に対して有意に減少したものの（52.4～73.4 µg/mg protein）、野生型マウス（28.2 µg/mg protein）と同程度までは減少せず、0.25 mg/kg（研究用ロットLN004*、第I/II相用製剤ロット）では有意な減少はみられなかった（それぞれ82.9及び81.9 µg/mg protein）。一方、心臓では第I/II相用製剤ロット0.25 mg/kg及び研究用ロットLN004* 1 mg/kg投与後で溶媒対照（39.5 µg/mg protein）に対して有意な減少が認められた（28.1及び29.1 µg/mg protein）。尿中GAG濃度は、いずれの製剤及び用量においても投与開始6日目（2回目投与前日）までに減少し、この減少は試験期

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

間中継続した (4.3.7.3 (4.3.3.1) : TKT-720-II0-03-441 (40))。

② 第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロット

雌性マウス (3 匹/時点/群) に第 I/II 相用製剤ロット (LN006*、シアル酸含量: mol/mol Idursulfase) 及び第 II/III 相用開発ロット (LN008*、シアル酸含量: mol/mol Idursulfase) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓で最も高値 (それぞれ 33.6 及び 37.3 %) を示し、続いて、血清 (7.0 及び 1.6 %)、脾臓 (1.4 及び 1.3 %)、腎臓 (0.65 及び 0.55 %)、肺 (0.22 及び 0.12 %)、心臓 (0.10 及び 0.08 %) 及び脳 (0.01 及び 0.01 %) の順であった。なお、血清においてのみ両ロット間で有意差が認められた。投与後 24 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓で高値 (それぞれ 9.9 及び 14.1 %) を示し、血清 (0.1 % 及び 定量下限未満)、脾臓 (0.58 及び 0.55 %)、腎臓 (0.06 及び 0.10 %)、肺 (0.02 及び 0.02 %)、心臓 (いずれも 0.01 %) 及び脳 (いずれも 定量下限未満) であった。肝臓及び腎臓において両ロット間で有意差が認められたものの、シアル酸含量 mol/mol Idursulfase の差は主要な組織における分布に大きく影響しないとされた (4.3.7.4 (4.3.3.2) : TKT-720-II0-03-443 (26))。

雄性 IKO マウス (4 匹/群) に第 I/II 相用製剤ロット (LN006*) 及び第 II/III 相用開発ロット (LN008*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 4 回反復静脈内投与したとき、肝臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロット 0.25 mg/kg 投与後の GAG 濃度は、それぞれ 32.3 及び 36.7 µg/mg protein、1 mg/kg 投与後では 21.9 及び 25.8 µg/mg protein であり、溶媒対照 (137.7 µg/mg protein) に対して有意に減少した (野生型マウスでは 16.9 µg/mg protein)。脾臓では、いずれも溶媒対照よりも低値を示したが、有意な差はみられなかった。腎臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロットともに 0.25 mg/kg では有意な減少はみられず、1 mg/kg のみ溶媒対照に対して有意に減少した。心臓では第 I/II 相用製剤ロット 0.25 mg/kg を除いて、いずれも溶媒対照に対して有意に減少した。肺及び脳ではいずれも溶媒対照に対して有意な差はみられなかった。第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロット間ではいずれの用量及び組織においても有意な差は認められなかった。尿中 GAG 濃度は、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロットのいずれも用量依存的な減少がみられた。第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では 2 回目投与後では野生型マウスと同程度まで減少したが、0.25 mg/kg では溶媒対照と野生型マウスの中間の値で推移した (4.3.7.4 (4.3.3.2) : TKT-720-II0-03-443 (27))。

2) 製造工程及び製造スケールの異なるロット間の比較

① 第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット

雌性マウス (6 匹/群) に第 I/II 相用製剤ロット (LN007*) 及び第 II/III 相用原薬ロット (LN009*) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓でそれぞれ 32.8 ± 2.5 及び 30.0 ± 4.5 %、脾臓で 0.90 ± 0.18 及び 0.61 ± 0.08 %、腎臓で 0.59 ± 0.06 及び 0.48 ± 0.08 % 及び心臓で 0.12 ± 0.02 及び 0.09 ± 0.01 % であり、組織分布は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.5 : TKT-720-II0-03-444 (41))。

雄性 IKO マウス (6 匹/群) に第 I/II 相用製剤ロット (LN007*) 及び第 II/III 相用原薬ロツ

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

ト(LN009*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 5 回反復静脈内投与したとき、組織中 GAG 濃度は、肝臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、0.25 mg/kg でも野生型マウスと同程度まで減少した。脾臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、第 II/III 相用原薬ロットで用量依存性がみられた。腎臓では、第 I/II 相用製剤ロット 0.25 mg/kg を除いて、溶媒対照に対して有意に減少し、両ロットとも用量依存性がみられた。心臓では第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、両ロットとも用量依存性がみられた。尿中 GAG 濃度は、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれも用量依存的な減少がみられた。第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では 2 回目投与後では野生型マウスと同程度まで減少したが、0.25 mg/kg では溶媒対照と野生型マウスの中間の値で推移した。組織中及び尿中 GAG 濃度は、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた(4.3.7.5:TKT-720-110-03-444 (■42))。

② 第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット

雄性 IKO マウス (6 匹/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 5 回反復静脈内投与したとき、1 mg/kg では両ロットともに肝臓、脾臓、腎臓及び心臓のいずれの組織でも GAG 濃度が有意に減少した。肝臓では 0.25 mg/kg でも 1 mg/kg と同程度の減少がみられた。腎臓では、第 II/III 相用原薬ロット 0.25 mg/kg で有意な減少はみられなかったものの、用量依存的な減少が認められた。脾臓及び心臓では両ロットとも 0.25 mg/kg で有意に減少した。尿中 GAG 濃度は、第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では初回投与後に野生型マウスと同程度まで減少し、この減少は試験期間中継続した。組織中及び尿中 GAG 濃度は第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた(4.3.7.6:TKT-720-110-04-607 (■48))。

雄性 IKO マウス (3 匹/時点/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 0.1 及び 1 mg/kg を単回、週 1 回計 3 又は 5 回反復静脈内投与したとき、肝臓及び脾臓中 GAG 濃度は第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた(4.3.7.8:TKT-720-110-04-609 (■50))。

雌性マウス (6 匹/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓でそれぞれ 36.5 ± 6.0 及び 30.2 ± 3.0 %、脾臓で 0.69 ± 0.15 及び 0.62 ± 0.14 %、腎臓で 0.56 ± 0.07 及び 0.67 ± 0.10 % 及び心臓で 0.09 ± 0.01 及び 0.10 ± 0.02 % であり、組織分布は両ロット間で類似していると考えられた(4.3.7.10:TKT-720-110-04-606 (■47))。

③ 第 II/III 相用製剤ロット及び市販用製剤ロット

雄性 IKO マウス (5~6 匹/群) に第 II/III 相用製剤ロット (LN018*) 及び市販用製剤ロット (LN021*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 5 回反復静脈内投与したとき、両ロットともに 0.25 及び 1 mg/kg で肝臓、脾臓、腎臓及び心臓のいずれの組織でも GAG 濃度が有意に減少した。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

また、腎臓では用量依存的な減少が認められた。尿中 GAG 濃度は、第Ⅱ/Ⅲ相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では初回投与後に野生型マウスと同程度まで減少し、試験期間中継続した。0.25 mg/kg では1 mg/kg ほどの減少はみられなかった。組織中及び尿中 GAG 濃度は第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット及び市販用製剤ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.7: TKT-720-II0-04-634 (52))。

雄性 IKO マウス (8 匹/群) に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット (LN018*) 及び市販用製剤ロット (LN021*) 1 mg/kg を週 1 回反復静脈内投与したとき、尿中 GAG 濃度は溶媒対照で 600~1200 µg/mg creatinine、野生型マウスで 300~480 µg/mg creatinine で推移した。第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット及び市販用製剤ロットの尿中 GAG 濃度は初回投与後から速やかに減少し、両ロット間で平行に減少した。2 回目投与後に野生型マウスと有意差がみられなくなり、この減少は最終投与後 3 週間まで持続した。尿中 GAG 濃度は、第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット及び市販用製剤ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.9: TKT-720-II0-05-635 (53))。

雌性マウス (6 匹/群) に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット (LN018*) 及び市販用製剤ロット (LN021*) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓でそれぞれ 31.3 ± 3.0 及び 31.4 ± 3.3 %、脾臓で 0.82 ± 0.08 及び 0.76 ± 0.19 %、腎臓で 0.64 ± 0.14 及び 0.88 ± 0.17 % 及び心臓で 0.11 ± 0.02 及び 0.12 ± 0.01 % であった。腎臓では回収率がやや異なったものの、組織分布は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.11: TKT-720-II0-04-633 (51))。

雄性サル (16 匹、薬物動態評価除外 1 例を含む) に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット (LN019*) 及び市販用製剤ロット (LN021*) 1 mg/kg をクロスオーバー法にて単回静脈内投与したとき、血清中 idursulfase 濃度はいずれのロットにおいても 2 相性に消失し、同様に推移した。血清中 idursulfase 濃度は投与後 24 時間までに全ての個体で定量下限未満まで減少した。C₀ (C_{max} を時間 0 まで外挿したときの血清中濃度) は第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット及び市販用製剤ロットでそれぞれ 26.4 ± 3.4 及び 27.5 ± 5.4 µg/mL、AUC₀₋₁ は 1,376 ± 226 及び 1,398 ± 251 µg min/mL、AUC_{0-∞} は 1,418 ± 226 及び 1,436 ± 255 µg min/mL、t_{1/2(αZ)} は 187 ± 42 及び 177 ± 41 分、CL は 0.75 ± 0.14 及び 0.75 ± 0.17 mL/min/kg、V_{ss} は 7.3 ± 1.4 及び 6.7 ± 1.3 % 体重であり、両ロット間の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。また、投与量で標準化した C₀、AUC₀₋₁ 及び AUC_{0-∞} を用いて両ロット間の生物学的同等性を米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス** に準じて評価した。標準化した C₀、AUC₀₋₁ 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (市販用製剤ロット/第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット) (90 % 信頼区間) はそれぞれ 1.04 [0.98, 1.10]、1.02 [0.98, 1.06] 及び 1.02 [0.98, 1.07] であり、いずれも同等性基準の範囲内であった (4.3.7.12: TKT-II0-05-002)。

<審査の概略>

シアル酸の薬物動態への影響について

機構は、製剤中のシアル酸含量により脾臓、腎臓、心臓などの組織における idursulfase の分

** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. January 2001.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

布量が異なることを踏まえて、市販用製剤の規格管理と組織分布及び薬理作用の変動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。組織分布の観点からは、シアル酸含量に■■■■~■■■■ mol/mol Idursulfase の差があっても肝臓での分布には影響しなかったが、脾臓、腎臓及び心臓では、シアル酸含量の差が大きい場合に組織分布に影響すると考えられた。idursulfase のシアル酸含量の変動に応じた組織への取り込みの違いには、各臓器を構成する組織の形態及び機能の違い、各臓器への血流量の違い、M6P 受容体を発現する細胞の種類及び数の違いなど、多くの要因が寄与していると考えられているが、現在のところ詳細については不明である。一方、薬理作用の観点からは、尿中 GAG の低下を指標とした場合、シアル酸含量の違い (■■■■、■■■■ 及び ■■■■ mol/mol Idursulfase) による製剤間の差は認められなかったが、組織中の GAG の低下を指標とした場合には、■■■■ mol/mol Idursulfase の研究用ロットは ■■■■ 及び ■■■■ mol/mol Idursulfase の研究用ロットと比較して腎臓において GAG 値を有意に低下させた。肝臓、脾臓及び心臓における GAG の減少に有意差は認められなかった。以上の結果から、シアル酸含量の僅かな差の組織分布や薬理作用への影響は小さく、組織中 GAG 濃度の減少に差が検出されるにはシアル酸含量に ■■■■ mol/mol Idursulfase 程度の大きな差が必要であると推察された。したがって、原薬中のシアル酸含量が規格管理値の範囲内 (■■■■~■■■■ mol/mol Idursulfase) であれば、適切な組織分布や薬理活性を示すものとする。

機構は、非臨床試験において、シアル酸含量の違いは、臓器により組織分布に影響を及ぼしたが、GAG 濃度を指標とする薬理作用には必ずしも反映されていないことから、現時点において原薬中のシアル酸含量を、検討された範囲より狭められた規格値内で管理することについて大きな問題はないと考える。しかしながら、MPS II 患者では、肝臓や脾臓などのほか、頭頸部や中枢神経、骨、関節など全身のあらゆる組織、器官に GAG が蓄積することも考慮し、シアル酸含量の有効性及び安全性に及ぼす影響については、引き続き情報収集に努めることが適切であるとする。

(iii) 毒性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

MPS II では女性の患者が極めて少ないことから、各種毒性試験は雄のみを用いて実施され、生殖発生毒性試験については、雄の授胎能に関する試験のみが実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.4.1.1 : ■■■■6354-160、4.4.1.3 : ■■■■6354-159)

ラット及びサルに 0、5、10、20 mg/kg を単回静脈内投与した試験では、いずれも死亡や毒性影響は認められず、概略の致死量は 20 mg/kg 以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 (4.4.2.1; TKT-110-99-011)

サルに 0、0.5、2.5、12.5 mg/kg を週 1 回 13 週及び 26 週間静脈内投与したところ、対照群を含めた全ての群で投与部位の軽微な皮下出血と線維化が認められたほか、26 週間投与後の 4 週間の休薬群も含めて、死亡や毒性影響は認められなかった。なお、13 週時及び 26 週時の中

用量以上の群で本薬に対する IgG 抗体が検出された個体が散見され、投与 85 日目及び 176 日目の中用量以上の群で AUC が減少した個体が散見された。無毒性量は 12.5 mg/kg/week と判断された。

(3) 遺伝毒性試験、がん原性試験

実施されていない。

(4) 生殖発生毒性試験 (4.4.5.1.1; TKT-110-04-010)

雄ラットに 0、0.5、1.5、5.0 mg/kg を 9 週間（交配前 4 週間、交配期間及び交配後から剖検時まで）週 2 回の頻度で静脈内投与し、無処置の雌ラットと交配させたところ、雄ラットの授胎能に対する影響及び毒性の影響は認められず、無毒性量は雄の一般毒性、授胎能について 5 mg/kg/回を週 2 回と判断された。

(5) 局所刺激試験

ラット及びサル単回投与毒性試験においては、投与部位に変化は認められず、これらの結果から、本薬の局所刺激性を示唆する所見はないと判断された。また、サル 26 週間静脈内投与毒性試験において、媒体群を含めて投与部位に軽微な皮下出血及び線維化が認められたが、本薬の局所刺激性を示すものではないと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績で本薬の毒性について把握できたとする根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、体内で産生されるイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) と同様の酵素であり、年齢や性差により異なる毒性を示すということは考え難い。したがって、幼若動物や雌性動物の毒性評価は成熟の雄性動物と同様の評価になると考えられ、これらの試験は実施しなかった。反復投与毒性試験で設定した最高用量 (12.5 mg/kg) は予想された臨床推奨用量 (0.5 mg/kg) の 25 倍であり、かなりの高用量域での安全性が検討されたと考ええる。事実、臨床試験 (TKT024) の 0.5 mg/kg 週 1 回投与群の PK データの平均値 (1 週目、27 週目に測定) の C_{max} は約 1.405 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は約 199.5 $\text{min}\cdot\mu\text{g/mL}$ であり、反復投与毒性試験の同用量の PK データの平均値 (1、8、85 及び 176 日目に測定) の C_{max} は約 18.8 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は約 1,072 $\text{min}\cdot\mu\text{g/mL}$ であったことから、反復投与毒性試験での曝露量はヒトのそれより大きく、反復投与毒性試験において忍容性が認められていることから、ヒトへの本剤投与について、安全上の大きな問題はないと考える。なお、生殖毒性に関しては、市販後調査の一環として、雌性ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (Segment III) を実施中であり、20██年██月に試験結果を提出できる予定である。

機構は、ヒトタンパク製剤を動物に投与し、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が、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な箇所が認められると考えている。しかしながら、追加試験等の実施について

は、サル反復投与毒性試験の 12.5 mg/kg の 26 週間投与時に得られた AUC (82,775 min·µg/mL)、 C_{max} (397 µg/mL) とヒト臨床試験の 1.5 mg/kg 投与で得られた AUC (TKT018 試験の 25 週目、3,177 min·µg/mL)、 C_{max} (TKT008 試験の 1 週目、18.5 µg/mL) を比較すると、AUC は約 26 倍、 C_{max} は約 21 倍であり、毒性試験がかなり高用量曝露で行われていることから、本疾患の重篤性を考慮すると承認の遅延は回避すべきと考えるため、不要と考える。なお、市販後の全例調査等、臨床投与時の情報は、安全性の確認に有用であると考え。また、現在実施中の生殖毒性試験については、試験終了後、速やかに結果を報告し、状況に応じて添付文書に反映させるなど、適切な情報提供を行う必要があると考える。

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>

本剤は静注用のタンパク製剤であることから、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、並びに代謝及び薬物相互作用 (*in vitro* を含む) に関する試験は実施されていない。血清中 idursulfase 濃度は ELISA 法 (定量下限: ■■■ 又は ■■■ µg/mL)、idursulfase 活性は、4-MUF sulfate 法 (定量下限: ■■■ mU/mL)、及び尿中 GAG 濃度はジメチルメチレンブルー色素結合法 (定量下限: ■■■ µg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。血清中抗 idursulfase 抗体 (IgG、IgE、IgM 及び IgA) は ELISA 法、コンホメーション特異的抗体定量法、放射性免疫沈降法及び中和抗体測定法により評価された。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された資料の概略>

MPS II 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 TKT008 試験 (5.3.5.1.1) 及びその継続投与試験 TKT018 試験 (5.3.5.2.1、5.3.5.3.1)、並びに海外第 II/III 相試験 TKT024 試験 (5.3.5.1.2) 及びその継続投与試験 TKT024EXT 試験 (5.3.5.2.2) の成績が提出された。なお、日本人患者は TKT024 試験に 4 例 (本剤隔週投与群及びプラセボ群各 2 例) 含まれており、これらの日本人患者全例が TKT024 試験終了後、TKT024EXT 試験に 19~23 週間参加した。

(1) 海外第 I/II 相試験 (5.3.5.1.1: TKT008)

5 歳以上の MPS II 男性患者 12 例 (本剤 3 例、プラセボ 1 例/群) を対象に、本剤 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg を漸増法にて 2 週間に 1 回 (隔週) 26 週間反復静脈内投与 (1 時間点滴静注) し、1 週目の血清中 idursulfase 濃度及び酵素活性が評価された (薬物動態評価例数 9 例)。本試験では、第 I/II 相用製剤 (LN006*) が使用された。個々の被験者において、血清中 idursulfase 濃度と酵素活性の推移は類似していた。血清中 idursulfase 濃度は、点滴静注終了後 (1 時間後) に C_{max} に達し、0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg 群でそれぞれ 1.2 ± 0.2 、 5.8 ± 1.3 及び 18.5 ± 1.8 µg/mL、酵素活性はそれぞれ 2.9 ± 0.7 、 10.3 ± 2.6 及び 32.0 ± 2.1 mU/mL であり、用量に比例して増加した。AUC_{0-∞} は 0.5 及び 1.5 mg/kg 群でそれぞれ 708 ± 182 及び 3018 ± 800 µg·min/mL であり、用量に比例しなかったことから、idursulfase のクリアランスは 1.5 mg/kg までに飽和に達すること

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

が示唆された。0.15 mg/kg 群では血清中濃度の変動が大きく、多くのデータが定量下限付近又は未満であったことから、AUC や $t_{1/2 (0.2)}$ などその他の薬物動態パラメータを算出することができなかった。血清中 idursulfase 濃度は 2 相性で消失し、 $t_{1/2 (0.2)}$ は 0.5 及び 1.5 mg/kg 群でそれぞれ 135 ± 18 及び 293 ± 163 分、体重あたりの CL は 0.73 ± 0.15 及び 0.51 ± 0.12 mL/min/kg、 V_{ss} は 10.1 ± 3.1 及び 12.7 ± 4.5 % 体重であった。なお、本試験では、試験組み入れ時に疾患重症度及び他の人口統計学的特性に基づく層別化を実施していないため、群間で年齢、体重、身長その他、呼吸機能、肝機能、運動能力等に差がみられた。

(2) 海外第 I/II 相継続投与試験 (5.3.5.2.1、5.3.5.3.1: TKT018)

海外第 I/II 相試験 (TKT008 試験) の最終評価を終了した全例 (12 例) を対象に、TKT008 試験の投与群 (プラセボ投与例を含む) に基づき本剤 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg を 2 週間に 1 回 (隔週) 反復静脈内投与し、1 及び 25 週目投与時の血清中 idursulfase 濃度及び酵素活性が評価された (薬物動態評価例数 12 例)。点滴静注時間は 1~3 時間とし、TKT008 又は本試験で Infusion-related adverse reaction (IRAR) がみられた場合には 3 時間又はそれ以上まで延長することが可能であった。本試験では、第 I/II 相用製剤 (LN006*、LN007*)、第 II/III 相用製剤 (LN012*、LN013*、LN014*、LN015*、LN017*、LN018*、LN019*)、市販用製剤 (LN021*) が使用された。個々の被験者において、血清中 idursulfase 濃度と酵素活性の推移は類似していた。血清中 idursulfase 濃度に基づいて算出された薬物動態パラメータは次ページ表のとおりであった。また、本剤投与後 24 時間の血清中には idursulfase が全く検出されないか、少量しか検出されなかった。これらの結果から、本剤は隔週投与では血清中に蓄積せず、薬物動態は反復投与により変化しないことが示唆された。なお、本試験では、試験期間中に 0.15 及び 1.5 mg/kg 群の被験者に対して投与量が 0.5 mg/kg に切り替えられたが、薬物動態は変更前に検討された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 TKT008 試験及び TKT018 試験における薬物動態パラメータ

PKパラメータ	Idursulfase群		
	0.15 mg/kg	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg
C_{max} (µg/mL)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	1.18 ± 0.22	5.8 ± 1.3	18.5 ± 1.8
TKT018試験の1週目 (n=4)	1.17 ± 0.31	NA ^a	NA ^a
TKT018試験の25週目 (n=4)	1.36 ± 0.45	NA ^a	NA ^a
AUC (min · µg/mL)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	708 ± 182	3018 ± 800
TKT018試験の1週目 (n=4)	245 ± 156 ^c	512 ± 416	2679 ± 1494
TKT018試験の25週目 (n=4)	210 ± 75 ^c	560 ± 453	3177 ± 1446
$t_{1/2}$ (λz) (min)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	135 ± 18.2	293 ± 163
TKT018試験の1週目 (n=4)	280 ± 340 ^c	151 ± 116	198 ± 198
TKT018試験の25週目 (n=4)	146 ± 67 ^c	109 ± 95	233 ± 150
MRT (min)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	138 ± 29.3	276 ± 174
TKT018試験の1週目 (n=4)	353 ± 444 ^c	160 ± 84	181 ± 102
TKT018試験の25週目 (n=4)	160 ± 74 ^c	137 ± 45	196 ± 78
Cl (mL/min)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	40.1 ± 6.9	14.9 ± 4.9
TKT018試験の1週目 (n=4)	33.6 ± 23.2 ^c	73.2 ± 63.3	20.8 ± 5.3
TKT018試験の25週目 (n=4)	32.0 ± 13.3 ^c	65.1 ± 46.4	18.2 ± 6.2
正規化Cl (mL/min/kg)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	0.73 ± 0.15	0.51 ± 0.12
TKT018試験の1週目 (n=4)	0.75 ± 0.42 ^c	1.69 ± 1.50	0.67 ± 0.33
TKT018試験の25週目 (n=4)	0.75 ± 0.24 ^c	1.56 ± 1.22	0.54 ± 0.28
V_{ss} (L)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	5.50 ± 1.4	3.57 ± 0.9
TKT018試験の1週目 (n=4)	5.6 ± 2.2 ^c	8.9 ± 3.3	3.4 ± 1.1
TKT018試験の25週目 (n=4)	4.6 ± 1.2 ^c	8.4 ± 5.6	3.3 ± 0.8
V_{ss} (%BW)			
TKT008試験の1週目 (n=3)	NA ^b	10.1 ± 3.1%	12.7 ± 4.5%
TKT018試験の1週目 (n=4)	15.7 ± 11.3% ^c	20.4 ± 11.2%	9.9 ± 2.2%
TKT018試験の25週目 (n=4)	10.8 ± 1.8% ^c	19.0 ± 13.9%	9.4 ± 2.2%

平均値 ± SD

被験者集団：薬物動態集団-Idursulfaseを1回でも投与した無作為割付け例全例

C_{max} ：最高血清中濃度； $t_{1/2}$ (λz)：終末消失半減期； V_{ss} ：見かけの定常状態分布容積； V_{ss} (%BW)：体重で補正した V_{ss} ；MRT：平均残留時間；AUC：無限大時間に外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；SD：標準偏差；NA：点滴静注時間が異なるためデータを示さず。

^a 点滴静注時間が1時間の被験者のみ計算。

^b これらの被験者では、酵素活性値が定量限界以下のため、PKパラメータは計算できなかった。

^c n=3：██████は投与前のIdursulfase濃度が高値のため、正確にPKパラメータを算出できないので除外した。

(3) 海外第II/III相試験 (5.3.5.1.2: TKT024)

■~2■歳のMPS II男性患者96例(32例/群、日本人4例を含む)を対象に、本剤0.5 mg/kgを1週間に1回(毎週)又は2週間に1回(隔週)(本剤の投与のない週にプラセボを投与)、あるいはプラセボを1週間に1回52週間反復静脈内投与(3時間点滴静注)し、1及び27週目の血清中 idursulfase 濃度及び酵素活性が評価された(薬物動態評価例数8~21例/時点/群)。本試験では、第II/III相用製剤(LN014^{*}、LN015^{*}、LN016^{*}、LN017^{*}、LN018^{*})が使用された。個々の被験者において、血清中 idursulfase 濃度と酵素活性の推移は類似していた。1週目(初回)投与後、血清中 idursulfase 濃度は2相性に消失し、個々の被験者における $t_{1/2}$ (λz)

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

は 30 分～3.5 時間であった。血清中 idursulfase 濃度は点滴静注終了後 (3 時間後) に C_{max} に達し、1 及び 27 週目 (投与頻度は問わない) でそれぞれ 1.64 ± 0.55 及び $1.17 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 234 ± 82 及び $165 \pm 48 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(0-2)}$ は 50 ± 36 及び 39 ± 17 分、体重あたりの CL は 2.44 ± 0.97 及び $3.45 \pm 1.03 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 19.2 ± 7.5 及び 23.3 ± 10.8 %体重であり、薬物動態は反復投与により変化しないことが示唆された。また、27 週目のデータを用いて毎週群と隔週群の薬物動態パラメータを比較したとき、 C_{max} は毎週及び隔週投与でそれぞれ 1.23 ± 0.47 及び $1.12 \pm 0.35 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 175 ± 54 及び $154 \pm 41 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(0-2)}$ は 45 ± 18 及び 32 ± 12 分、体重あたりの CL は 3.27 ± 0.96 及び $3.64 \pm 1.11 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 23.6 ± 8.1 及び 23.1 ± 13.2 %体重であり、毎週群と隔週群で大きな差は認められなかった。本剤初回投与後 24 時間及び 27 週目投与前の血清中には idursulfase が全く検出されないか、又は少量しか検出されなかったことから、本剤は毎週及び隔週投与では血清中に蓄積しないと考えられた。ELISA による測定値が解析に必要な濃度範囲を下回っていた被験者がみられたことから、試料中に ELISA に対して競合的に干渉する抗体の発現が示唆された。日本人 4 例は、本剤 0.5 mg/kg 隔週群に 2 例及びプラセボ群に 2 例割り付けられた。日本人症例 1 例の C_{max} ($2.75 \mu\text{g/mL}$) が、非日本人症例の平均 ($1.61 \mu\text{g/mL}$) より高値を示したものの、反復投与時には大きな差は認められなかった。これ以外に薬物動態で日本人/非日本人症例で明らかな差はみられなかった。なお、本試験では、試験組み入れ時に年齢及び疾患重症度に基づく層別化を行っている。

(4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2.2: TKT024EXT [中間集計])

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (TKT024 試験) の最終評価を終了した 94 例 (日本人 4 例は 19～23 週目まで参加) を対象に、 0.5 mg/kg を 1 週間に 1 回 (毎週) 最長 2 年間反復静脈内投与 (3 時間点滴静注) し、1 及び 18 週目の血清中 idursulfase 濃度及び酵素活性が評価された (薬物動態評価例数 86 例)。本試験 1 週目の投与には、第Ⅱ/Ⅲ相用製剤 (LN018*、LN019*) 及び市販用製剤 (LN021*) が使用された。個々の被験者において、血清中 idursulfase 濃度と酵素活性の推移は類似していた。TKT024 試験 1 週目及び 27 週目、並びに本試験 1 週目のいずれにも血清中 idursulfase 濃度データが得られている 21 例 (TKT024 試験における投与群は問わない) を解析対象としたとき、本試験 1 週目の C_{max} は $1.23 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $198 \pm 74 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(0-2)}$ は 56 ± 13 分、体重あたりの CL は $2.84 \pm 0.87 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 21.6 ± 5.9 %体重であり、TKT024 試験の 1 及び 27 週目と比較して大きな差は認められなかった。また、TKT024 試験からの本剤を継続している症例 (44 例) における本試験 1 週目の C_{max} は $1.20 \pm 0.65 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $192 \pm 70 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(0-2)}$ は 60 ± 16 分、体重あたりの CL は $2.95 \pm 0.93 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 24.3 ± 12.3 %体重であり、TKT024 試験の 1 及び 27 週目 (投与群は問わない、それぞれ 28 及び 30 例) と比較して大きな差は認められなかった。一方、TKT024 試験でプラセボ群であった被験者には本試験で初めて本剤が投与され、18 例に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤 (1 例は低値により解析不可) 及び 11 例に市販用製剤が投与された。両製剤投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (市販用製剤/第Ⅱ/Ⅲ相用製剤) と 90 %信頼区間はそれぞれ、 $1.02 [0.86, 1.22]$ 及び $1.06 [0.87, 1.28]$ であり、 $AUC_{0-\infty}$ では 90 %信頼区間が生物同等性基準である $0.80 \sim 1.25$ の範囲外であったが、本試験のように症例数が十分でない上に、並行群間による比較では、本剤投与後の薬物動

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

態の個体間変動が大きく、厳密な生物学的同等性を示すことができなかつたと考えられている。TKT024 試験 1 週目から本試験 18 週目にかけて、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2(0-z)}$ 及び CL に関して、抗体発現に伴う明白な変化はないと考えられている。

<審査の概略>

抗体発現による薬物動態への影響について

機構は、抗 idursulfase 抗体発現による薬物動態パラメータ及び尿中 GAG 濃度の変化について解析可能な症例を収集し、検討した結果を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TKT024 試験 (5.3.5.1.2) において、本剤投与 1 週目及び 27 週目のいずれにも血清試料を採取できた 23 例を対象に、抗体発現と薬物動態との関連について評価した。投与 27 週目において抗体陽性であった 8 例の C_{max} は、投与 1 週目と比較して 27 週目に $0.69 \mu\text{g/mL}$ (40.4%) 減少し、抗体陰性例 15 例の C_{max} は $0.47 \mu\text{g/mL}$ (28.5%) 減少した。また、 $AUC_{0-\infty}$ の減少は C_{max} と同様であり、抗体陽性例で $90.4 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (38.5%)、抗体陰性例で $65.6 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (27.8%) 減少した。体重あたりの CL は抗体陽性例で 1.47 mL/min/kg 、抗体陰性例で 0.71 mL/min/kg 増加した。 $t_{1/2}$ は抗体陽性例で 15.8 分、抗体陰性例で 0.1 分短縮した。これらの結果から、本剤投与 1 週目から 27 週目にみられた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の減少は、抗体発現の有無にかかわらず緩やかであったものの、抗体陰性例と比較して抗体陽性例における低下の方がやや大きかった。抗体陽性例の 27 週目における抗体価は 50~200 であり、この範囲において抗体価の高い被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が明らかに減少する傾向は認められなかった。また、53 週目 (TKT024EXT 試験 1 週目) には抗体発現の有無にかかわらず、薬物動態パラメータは同様の値を示した。53 週目 (TKT024EXT 試験 1 週目) に抗体価が 800 と 1,600 であった被験者がみられたが、薬物動態パラメータは得られていないため、抗体価と薬物動態との関連について明確にすることはできなかった。一方、投与 27 週目における尿中 GAG 濃度は、抗体陽性例と比較して抗体陰性例でより大きく減少したが、有意差は認められなかった。

機構は、個々の被験者により本薬の薬物動態には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データが十分ではないため、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、本薬の投与による抗体発現の影響に関しては、臨床試験及び市販後の有効性及び安全性の観点からも判断する必要があると考える。

(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 2 試験 (5.3.5.1.1 : TKT008、5.3.5.2.1 : TKT018 の中間報告)、海外第 II/III 相試験 (5.3.5.1.2 : TKT024) 及び海外長期投与試験 (5.3.5.2.2 : TKT024EXT の中間報告)、参考資料として日本人におけるデータとして Named Patient Use 試験 (TKT03INPU) に参加した日本人被験者 4 例の中間報告 (5.3.5.4.4、5.3.5.4.5)、本邦における使用状況である Japan Elaprase Treatment (JET) の中間報告 (5.3.5.4.7) が提出された。

(1) 海外第 I/II 相試験 (5.3.5.1: TKT008< 試験期間: 11ヵ月間* >)

外国人 MPSII 患者 (目標症例数 1 群 3 例、計 12 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照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 (0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg) 又はプラセボを生理食塩液で 100 mL に希釈し、本剤群は 0.15 mg/kg より投与を開始し、投与後 7 日間の安全性を確認した後に順次 0.5 及び 1.5 mg/kg がそれぞれ、2 週間ごとに 1 時間かけて点滴静脈内投与とされ、投与期間は 24 週間とされた。(薬物動態については「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項を参照のこと)。

総投与症例 12 例 (各群 3 例) 全例が、安全性及び有効性の解析対象とされた。なお、全例が本試験の投与を完了した。

主要評価項目である尿中グリコサミノグリカン (GAG) 濃度のベースラインから 24 週時までの変化量 (平均値±標準偏差; µg/mg creatinine) は、0.15 mg/kg 群-171.0±50.59、0.5 mg/kg 群-181.5±50.21、1.5 mg/kg 群-260.2±97.47、プラセボ群 4.4±74.63 であった。

副次評価項目である MRI で測定した肝臓容積のベースラインから 24 週後の変化率 (平均値±標準偏差) は、0.15 mg/kg 群 18.4±46.57%、0.5 mg/kg 群-42.0±4.83%、1.5 mg/kg 群-20.8±12.41%、プラセボ群-9.4±6.78% であり、0.15 mg/kg 群のみ増加した。脾臓容積は、0.15 mg/kg 群-10.6±20.57%、0.5 mg/kg 群-22.3±6.69%、1.5 mg/kg 群-9.0±15.60%、プラセボ群 0.9±11.93% であった。肺機能検査%FVC の 24 週間投与後の変化量 (平均値±標準偏差; %) は、0.15 mg/kg 群-9.3±7.37、0.5 mg/kg 群-1.0±6.08、1.5 mg/kg 群 4.7±4.62、プラセボ群-8.7±8.74 であった。なお、6 分間歩行試験 (6MWT) での歩行距離の 24 週間投与後の変化量 (平均値±標準偏差) は、0.15 mg/kg 群-28.7±38.03 m、0.5 mg/kg 群 8.0±64.21 m、1.5 mg/kg 群 28.0±74.00 m、プラセボ群 2.7±92.34 m であり、本剤の歩行能力に対する影響は明らかにできなかったとされた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全 12 例で認められたが、中止例及び死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.15 mg/kg 群 1 例 (肺炎)、0.5 mg/kg 群 2 例 (低酸素症・呼吸不全、悪寒・顔面浮腫・蕁麻疹・潮紅) の 3 例で 8 件が認められ、肺炎及び呼吸不全以外は因果関係が否定されていないが、いずれも処置なし又は処置及び薬物療法により改善した。因果関係の否定できない有害事象 (以下、副作用) (臨床検査値異常を含む) は、本剤群で 88.9% (8/9 例 73 件<0.15 mg/kg 群 3/3 例 4 件、0.5 mg/kg 群 3/3 例 29 件、1.5 mg/kg 群 2/3 例 40 件>) 認められ、主な事象は、以下のとおりであった。

	0.15 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.5 mg/kg 群	本剤群合計	プラセボ群
潮紅		3 例 5 件	2 例 3 件	5 例 (55.6%) 8 件	
発熱	1 例 1 件		2 例 9 件	3 例 (33.3%) 10 件	
蕁麻疹		1 例 1 件	2 例 8 件	3 例 (33.3%) 9 件	
悪寒		1 例 1 件	2 例 7 件	3 例 (33.3%) 8 件	
浮動性めまい		3 例 7 件		3 例 (33.3%) 7 件	
頭痛		2 例 4 件	1 例 2 件	3 例 (33.3%) 6 件	
血清総タンパク減少					1 例 1 件
好中球数減少					1 例 1 件

バイタルサインの変動について、0.5 mg/kg 群 1 例に重度の低酸素症が認められたが、回復した。投与部位反応 (Infusion-related adverse reaction; 以下 IRAR) は、75% (9/12 例 74 件) (0.15 mg/kg 群 2/3 例 3 件、0.5 mg/kg 群 3/3 例 29 件、1.5 mg/kg 群 2/3 例 40 件、プラセボ群 2/2 例 2 件) に

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

認められ、1例(0.5 mg/kg 群1例)に重度の事象が認められたが、その他は軽度又は中等度であり、前投薬や投与速度の減速により管理可能であったとされた。

本剤に対するIgG抗体陽性例(ELISA又はCSA定量法)は、0.5 mg/kg 群2例、1.5 mg/kg 群3例であり、IgE抗体陽性例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤0.5及び1.5 mg/kg 投与群は0.15 mg/kg 群よりも有効性が高く、良好な忍容性を示した旨を説明した。

(2) 海外第I/II相継続試験(5.3.5.2:TKT018< 試験期間:5年10ヵ月間* >)

TKT008 試験に組み入れられたMPSⅡ患者(目標症例数12例)を対象に、本剤(0.15、0.5及び1.5 mg/kg)の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態について検討するため、非盲検試験が実施され、中間集計のデータが提出された。

用法・用量は、TKT008 試験の投与群に基づき、本剤0.15 mg/kg、0.5 mg/kg 又は1.5 mg/kg を生理食塩水で希釈し100mLとして隔週に1~3時間かけて点滴静脈内投与とされた。試験開始12~13ヵ月後* にかけて0.15 mg/kg 及び1.5 mg/kg 群の投与量を0.5 mg/kg に切り替え、現在は全例に本剤0.5 mg/kg の隔週継続投与が行なわれている(薬物動態については「(ii)薬物動態試験成績の概要」の項を参照のこと)。

総投与症例数12例(0.15/0.5 mg/kg、0.5 mg/kg 及び1.5/0.5 mg/kg 群各4例)全例が、安全性及び有効性解析対象とされた。

主要評価項目(試験開始3年6ヵ月後* データカットオフ)であるTKT008 試験ベースライン時から本剤投与30ヵ月後(TKT008 試験6ヵ月及びTKT018 試験24ヵ月)の尿中GAG濃度の変化量(平均値±標準偏差;µg/mg creatinine)は、0.15/0.5 mg/kg 群-266.8±112.05、0.5 mg/kg 群-197.4±55.99、1.5/0.5 mg/kg 群-272.9±68.67であった。

副次評価項目(試験開始2年5ヵ月後* データカットオフ)である肝臓容積のベースライン時から本剤投与30ヵ月後の変化率(平均値±標準偏差)は、0.15/0.5 mg/kg 群-28.6±4.94%、0.5 mg/kg 群-39.6±4.36%、1.5/0.5 mg/kg 群-34.9±8.13%であり、脾臓容積では、0.15/0.5 mg/kg 群-37.8±10.72%、0.5 mg/kg 群-32.7±10.32%、1.5/0.5 mg/kg 群-42.1±7.05%であった。また、%FVC変化量(平均値±標準偏差;%)は、0.15/0.5 mg/kg 群-7.7±3.06、0.5 mg/kg 群-2.0±1.00、1.5/0.5 mg/kg 群10.5±12.02であった。また、6MWTにおける歩行距離の30ヵ月投与後の変化量(平均値±標準偏差)は0.15/0.5 mg/kg 群13.0±62.75 m、0.5 mg/kg 群35.7±34.65 m、1.5/0.5 mg/kg 群57.7±99.81 mであり、各群に改善が認められた。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は(試験開始4年5ヵ月後* データカットオフ)、12例全例に認められた。死亡例が0.5 mg/kg 群に1例認められ、原疾患に起因する重度の気管軟化症及び主幹気管支閉塞を合併し、初回投与から約4年後に呼吸不全により死亡し、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、0.15/0.5 mg/kg 群1例(関節拘縮・水分過負荷;0.5 mg/kg 切替え後)、0.5 mg/kg 群4例(呼吸窮迫・呼吸不全、呼吸不全、呼吸窮迫、頭痛)、1.5/0.5 mg/kg 群3例(脊髄圧迫・呼吸不全・肺塞栓症、脱水・脳室拡張、呼吸窮迫・呼吸困難・肺炎;3例とも0.5 mg/kg 切替え後)に認められ、0.5 mg/kg 群の呼吸窮迫2例(生命を脅かす程度又は重度、いずれも回復)を除き、因果関係は否定されている。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、0.15/0.5 mg/kg 群 4 例 11 件、0.5 mg/kg 群 4 例 48 件、1.5/0.5 mg/kg 群 3 例 19 件に認められ、主な事象は、以下のとおりであった。

	0.15/0.5 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.5/0.5 mg/kg 群	合計
発熱	2 例 3 件	2 例 10 件	2 例 5 件	6 例 (50.0%) 18 件
潮紅	1 例 3 件	1 例 3 件	1 例 1 件	3 例 (25.0%) 7 件
悪寒	0 例 0 件	3 例 8 件	2 例 2 件	5 例 (41.7%) 10 件
頭痛	2 例 2 件	2 例 3 件	0 例 0 件	4 例 (8.3%) 5 件
呼吸困難	0 例 0 件	2 例 4 件	1 例 1 件	3 例 (25.0%) 5 件

IRAR は、0.15/0.5 mg/kg 群 4 例 10 件、0.5 mg/kg 群 4 例 46 件、1.5/0.5 mg/kg 群 2 例 16 件に認められたが、多くの事象は軽度又は中等度であり、前投薬投与や投与速度の減速により管理可能であった。

本剤に対する IgG 抗体陽性例（ELISA 又は CSA 定量法）は、0.5 mg/kg 群 3 例、1.5/0.5 mg/kg 群 3 例であり、IgE 抗体陽性症例は認められなかった。

バイタルサインの変動の多くは IRAR と判定され、理学的検査で安全性に問題は認められないとされた。

以上より申請者は、本剤の忍容性は良好であり、MPS II 型に対して有効な治療法であると考えられる旨を説明した。

(3) 海外第 II/III 相試験 (5.3.5.1 : TKT024 <試験期間 1 年 6 ヶ月間* >)

MPS II 患者（目標症例数 1 群 30 例、計 90 例）を対象に、本剤 0.5 mg/kg を毎週又は隔週投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、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。なお、本試験に日本人患者 4 例が渡米し参加している。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg 又はプラセボを生理食塩液で 100 mL に希釈し、週に 1 回、3 時間かけて点滴静脈内投与とされ、投与期間は 52 週間とされた。なお、本剤隔週群は本剤及びプラセボを交互に投与された（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力学試験成績の概要」の項を参照）。

総投与症例数 96 例（毎週群 32 例、隔週群 32 例、プラセボ群 32 例）全例が安全性及び有効性の解析対象であった。中止例は毎週群 1 例（初回投与 12 日後に呼吸不全により死亡）、プラセボ群 1 例（34 週目投与後 10 日後に肺炎球菌性肺炎により死亡）の計 2 例であった。

主要評価項目である 6MWT の歩行距離及び%FVC のベースラインから 53 週時の変化量の順位和から構成される 2 成分合成スコア（平均値±標準誤差）は、毎週群 69.8 ± 7.03、隔週群 54.5 ± 6.77、プラセボ群 50.9 ± 8.07 であり、毎週群及び隔週群とプラセボ群との差と 95%信頼区間は（主解析は毎週群とプラセボ群の比較であり、隔週群は探索的に実施）、それぞれ 19.0 ± 6.47 [5.99, 31.93] 及び 12.9 ± 6.17 [0.51, 25.22] であり、有意な差が認められた（投与群、地域、ベースライン時の年齢及び重症度スコアを因子とした ANCOVA、p=0.005 及び p=0.042）が、毎週群と隔週群との間には有意な差は認められなかった（p=0.133）。

副次評価項目である肝脾総容積のベースラインから 53 週目までの変化率は毎週群 -25.7 ± 1.67% とプラセボ群 0.6 ± 1.68% の差は -26.4 ± 2.24% (95%信頼区間: [-30.85, -21.85])、隔週群 -24.3 ± 1.72% とプラセボ群 -0.04 ± 1.70% の差は -24.3 ± 2.34% (95%信頼区間: [-29.00,

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

-19.59])と有意に減少した(投与群、地域、ベースライン時の年齢、疾患重症度スコア及び肝脾総容積を因子とした ANCOVA、それぞれ $p < 0.001$) が、毎週群と隔週群間には有意な差は認められなかった。

尿中 GAG 濃度(クレアチニン補正)の変化量(調整変化量平均値±標準誤差 $\mu\text{g}/\text{mg creatinine}$)については、毎週群 -224.9 ± 22.10 とプラセボ群 50.6 ± 21.29 の差は -275.5 ± 30.10 (95%信頼区間: $[-335.82, 215.25]$)、隔週群 -166.6 ± 20.79 とプラセボ群 45.4 ± 20.77 の差は -212.1 ± 28.82 (95%信頼区間: $[-269.80, -154.32]$) と有意に減少(投与群、地域、ベースライン時の年齢、疾患重症度スコア及び GAG 濃度を因子とした ANCOVA、それぞれ $p < 0.001$) し、また毎週群 -209.1 ± 16.47 と隔週群 -162.5 ± 15.95 の差は -46.6 ± 22.08 (95%信頼区間: $[-90.79, -2.35]$) と統計学的に有意な減少を認めた ($p=0.039$)。

有害事象(臨床検査値異常も含む)は、各群全例で認められた。死亡例が 2 例(毎週群: 初回投与後 1 例<呼吸不全>、プラセボ群: 34 週後 1 例<レンサ球菌性肺炎>)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、毎週群 9 例(感染性毛巣洞、呼吸不全・死亡、関節痛・大動脈弁閉鎖不全、気管支攣縮、チアノーゼ、耳の障害・耳漏、静脈穿刺不良、肺塞栓症・心房頻脈、静脈穿刺不良・手根管症候群)、隔週群 8 例(不整脈・限局性感染・起立性低血圧・悪心、アデノイド肥大・扁桃肥大、麻酔挿管時の合併症・臍ヘルニア、齲歯・恐怖症・医療用具合併症、滲出性中耳炎・静脈穿刺不良、発熱・気管支炎、静脈穿刺不良)、プラセボ群 9 例(鼻出血、聴覚障害・心弁閉鎖不全、急性膵炎・頭痛・抑うつ気分を伴う適応障害、静脈穿刺不良、レンサ球菌性肺炎・死亡、発疹・ヘルニア・慢性中耳炎、虫垂炎、慢性中耳炎・大動脈弁閉鎖不全症・ブドウ球菌性創感染、静脈穿刺不良・血中二酸化炭素増加・気管支攣縮)に認められ、毎週群のチアノーゼ 1 例及び肺塞栓症 1 例、プラセボ群の発疹 1 例以外の因果関係は、いずれも否定されている。

副作用(臨床検査値異常も含む)は、毎週群 71.9% (23/32 例)、隔週群 75% (24/32 例)、プラセボ群 71.9% (23/32 例)に認められ、主な事象は下表のとおりである。

有害事象	毎週群	隔週群	プラセボ群
頭痛	9 例 14 件	6 例 17 件	8 例 12 件
発熱	7 例 35 件	7 例 19 件	8 例 24 件
そう痒症	7 例 12 件	4 例 7 件	3 例 6 件
高血圧	6 例 19 件	4 例 5 件	6 例 8 件
蕁麻疹	5 例 10 件	4 例 8 件	0 例 0 件
発疹	5 例 8 件	6 例 21 件	6 例 23 件

IRAR は、毎週群 68.8% (22/32 例 202 件)、隔週群 68.8% (22/32 例 145 件)、プラセボ群 65.5% (21/32 例)に認められたが、その多くは軽度又は中等度であり前投薬により管理可能であったとされた。

臨床検査値異常は毎週群 21.9% (7/32 例 13 件)、隔週群 28.1% (9/32 例 10 件)、プラセボ群 34.4% (11/32 例 32 件)に認められた。因果関係の否定できない臨床検査値異常は、毎週群 12.5% (4/32 例 7 件)、隔週群 15.6% (5/32 例 6 件)に認められ、重度と判定されたのは血中ビリルビン増加 1 件であり、寛解した。その他はすべて軽度であった。

本剤投与群における本剤に対する IgG 抗体陽性例(ELISA 又は CSA 定量法)は、毎週群 46.9% (15/32 例)、隔週群 46.9% (15/32 例)であり、IgE 抗体陽性症例は認められなかった。

バイタルサイン、理学的検査及び心電図には臨床的に意義のある変動は認められなかったとされた。

以上より申請者は、本剤 0.5 mg/kg は良好な忍容性を示し、隔週投与に比し毎週投与の方が高い有効性を示した旨を説明した。

(4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2.2: TKT024EXT< 試験期間: 3年11ヵ月間* >)

TKT024 試験に組み入れられた MPSⅡ患者 (目標症例数 94 例) を対象に、本剤 0.5mg/kg を 1 回/週、2 年間投与した時の有効性及び安全性及びを評価するため、非盲検非対照試験が実施されており、中間集計のデータが提出された。なお、日本人患者 4 例が、渡米し TKT024 試験に参加し、引き続き TKT024EXT 試験に参加している。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg を生理食塩液で 100 mL に希釈し、3 時間かけて 1 回/週、点滴静脈内投与とされた。なお、18 週目までは TKT024 試験と同じ施設で投与、それ以降は被験者の自宅近くの医療機関で投与できるとされ、本試験開始後 1 年間の投与終了まで、被験者、家族、治験責任医師及び治験スタッフ全員に TKT024 試験での投与量を知らせず、安全性及び有効性評価のバイアスを回避したとされた。なお、日本人 4 症例については、19~23 週目まで TKT024 試験と同じ施設で投与され、その後、日本において TKT031NPU 試験に移行された (薬物動態については「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項を参照のこと)。

総投与症例数 94 例 (TKT024 試験: 毎週群 31 例、隔週群 32 例及びプラセボ群 31 例) の全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。

試験開始10ヵ月後* にデータカットオフされた 36 週目までの尿中 GAG 濃度 (クレアチニン補正) の推移は、下図のとおりであった。

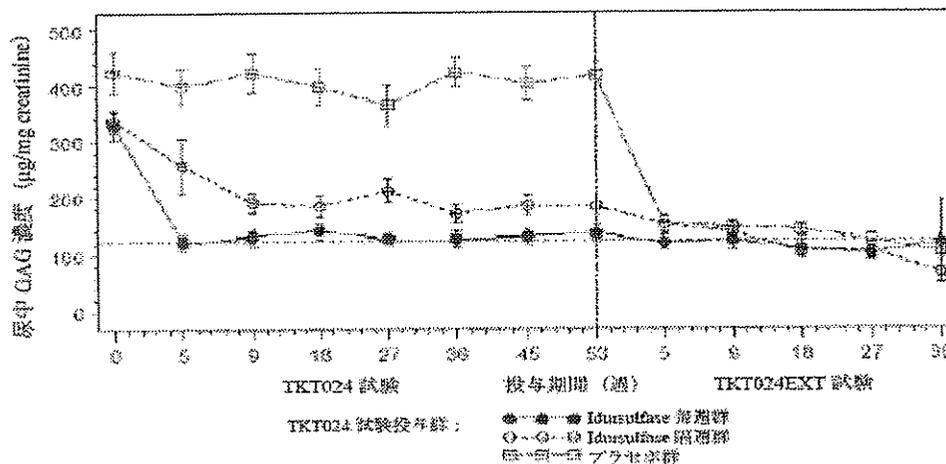


図 尿中 GAG 濃度の経時的推移 (TKT024 及び TKT024EXT 試験より)

有害事象 (臨床検査値異常も含む) は (試験開始1年6ヵ月後*データカットオフ)、94 例全例で認められた (TKT024 試験: 毎週群 31/31 例 776 件、隔週群 32/32 例 871 件、プラセボ群 31/31 例 841 件)。死亡例が 1 例 (隔週群) に認められ、本剤 8 回投与後閉塞性気道疾患により死亡したが、因果関係は否定されている。死亡例を含む重篤な有害事象は、毎週群 9 例 (静脈穿刺

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

不良 3 例、関節拘縮、臍ヘルニア・静脈穿刺不良・手根管症候群・神経鞘腫、臍ヘルニア・手根管症候群、脊髄圧迫・斑状皮疹、嘔吐・カテーテル合併症・鼻出血、静脈穿刺不良・酸素飽和度低下 2 件・大葉性肺炎）、隔週群 8 例（脊髄圧迫・静脈穿刺不良・軟部組織感染、腹部絞扼性ヘルニア・心身症・不整脈・感覚減退・骨壊死・気管狭窄、閉塞性気道疾患、静脈穿刺不良、手根管症候群、慢性滲出性中耳炎・慢性中耳炎、気道感染、喘息増悪・腹部ヘルニア・閉塞性気道疾患）、プラセボ群 10 例（心嚢液貯留、鼠径ヘルニア、頭痛・腹痛・腹部絞扼性ヘルニア・呼吸窮迫、鼓膜障害、菌血症、腱障害、慢性中耳炎、尿閉・上室性頻脈、静脈穿刺不良、左室不全）であり、斑状皮疹（毎週群）、菌血症及び静脈穿刺不良（プラセボ群）の 3 例以外の事象の因果関係は、いずれも否定されている。

副作用（臨床検査値異常も含む）は、毎週群 14/31 例 131 件、隔週群 15/32 例 101 件、プラセボ群 23/31 例 202 件に認められ、主な事象は、プラセボ群で、蕁麻疹 6 例 15 件、頭痛 6 例 12 件、紅斑 5 例 22 件、潮紅 4 例 22 件、そう痒症 4 例 8 件、毎週群で頭痛 5 例 8 件、発熱 3 例 8 件、低血圧 3 例 4 件、浮動性めまい 3 例 3 件、隔週群で頭痛 5 例 11 件、下痢 3 例 4 件であった。

IRAR は、毎週群 12/31 例 114 件、隔週群 13/32 例 79 件、プラセボ群 23/31 例 191 件に認められた。

TKT024 試験及び TKT024EXT を通じて本剤に対する IgG 抗体陽性例（ELISA 又は CSA 定量法）は、毎週群 15/31 例、隔週群 15/32 例 プラセボ群 17/31 例であり、IgE 抗体陽性例は認められなかった。

バイタルサインでは、頻脈 3 例 14 件（隔週群 1 例 1 件、プラセボ群 2 例 13 件）、低血圧 5 例 6 件（毎週群 3 例 4 件、プラセボ群 2 例 2 件）、呼吸異常 1 例 1 件（プラセボ群）、発熱 9 例 28 件（毎週群 3 例 8 件、隔週群 2 例 9 件、プラセボ群 4 例 11 件）、最高血圧上昇 1 例 1 件（毎週群）、酸素飽和度低下 1 例 1 件（プラセボ群）が認められ、いずれも軽度又は中等度であったが、因果関係が否定されておらず、毎週群に発現した発熱 1 件以外は、すべて IRAR と判定されている。また、心電図所見では、伝導障害、心房拡張、心電図異常 T 波各 1 例 1 件が認められ、因果関係が否定されず、いずれも IRAR と判定されている。その他、安全性上問題となる理学検査以上は認められていない。

以上より申請者は、本剤 0.5 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与は、安全で有効であると考えられる旨を説明した。

（5）本邦における使用状況 <参考資料>

1) TKT024 試験からの継続提供試験 (5.3.5.4.4、5.3.5.4.5.) : Named Patient Use 試験 (TKT031NPU 試験) < 試験期間：2年間*（データカットオフ日；有効性 試験開始1年6ヵ月後*、安全性 試験開始10ヵ月後*の中間報告）>

TKT024 試験に参加した 4 例の日本人患者に対して、本剤の継続提供試験（GCP に準拠していない）が行われ、試験開始1年6ヵ月後*までの調査データ（投与期間は1年6ヵ月）が提出された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg/kg を毎週 1 回 3 時間かけて点滴静脈内投与とされた。TKT024 試験登録時の 4 例の背景は以下の通りである。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 TKT024 試験登録時の日本人患者背景

被検者番号	投与群	性別	年齢	体重	身長	疾患重症度 スコア [§]	%FVC 重症度 スコア ^{**}	6MWT 重症度 スコア ^{††}
No. A*	プラセボ	男	21.8歳	■■■kg	■■■cm	3	2	1
No. B*	隔週	男	11.8歳	■■■kg	■■■cm	6	3	3
No. C*	隔週	男	11.4歳	■■■kg	■■■cm	4	2	2
No. D*	プラセボ	男	11.3歳	■■■kg	■■■cm	4	2	2

20■■年■■月のTKT024試験開始時から1年11ヵ月後*までの有効性について、FVCはTKT024試験においてプラセボ投与であった2例(No. A* 及び No. D*)では変化がみられず、隔週投与であった2例(No. B* 及び No. C*)では増加が認められた。6MWT歩行距離は、プラセボ投与であった2症例で減少又は変化がみられなかったが、隔週投与であった2症例ではいずれも延長した。なお、肝臓及び脾臓容積は4例全例で減少した。

安全性について、本試験期間中に発現した有害事象は、TKT024試験においてプラセボ投与であったNo. A*で1件(膿痂疹)、隔週投与であったNo. B*で2件(下痢及び急性中耳炎)認められたが、いずれも軽度で回復した。重篤な有害事象及びIRARは認められなかった。

以上より申請者は、これら4例の日本人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。

2) 倫理供給プログラムにおける医師主導による臨床研究 (5.3.5.4.7: Japan Elaprase Treatment-Idursulfase 酵素補充療法< 試験期間: 6ヵ月間* (データカットオフ日; 試験開始3ヵ月後* の中間報告) >)

MPS II患者に対して本剤0.5 mg/kgを毎週1回3時間かけて点滴静脈内投与により酵素補充療法を行う倫理提供プログラム(GCPに準拠していない)が実施され、参加した日本人患者7例の試験開始3ヵ月後*までのデータ[投与期間2~15週間]が提出された。

7例の背景は次頁表の通りである。

§ %FVC重症度スコアと6MWT重症度スコアの和

** FVCの予測値に対し1=70%以上80%未満; 2=50%以上70%未満; 3=50%未満

†† 6分間の歩行距離が1=500m以上; 2=300m以上500m未満; 2=300m未満

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 7例の日本人患者背景

登録番号	性別	年齢	体重 (kg)	身長 (cm)	発症時年齢	診断時年齢	病型	12S 酵素活性値*	疾患重症度スコア ^{††}	%FVC (重症度スコア ^{§§})	6MWT (重症度スコア ^{***})
No.1 [redacted]	男	21	[redacted]	[redacted]	0	3	軽症型	0.9 以下	6	17% (3)	45m (3)
No.2 [redacted]	男	30歳*	[redacted]	[redacted]	6歳*	8歳*	軽症型		5	27% (3)	350m (2)
No.3 [redacted]	男		[redacted]	[redacted]			軽症型	0.8	6	32.5% (3)	163m (3)
No.4 [redacted]	男		[redacted]	[redacted]			軽症型	0.06	3	79.9% (1)	323m (2)
No.5 [redacted]	男		[redacted]	[redacted]			軽症型	0.9 以下	6	47% (3)	279m (3)
No.6 [redacted]	男		[redacted]	[redacted]			軽症型	0.7 未満	5	42.8% (3)	468m (2)
No.7 [redacted]	男		[redacted]	[redacted]			軽症型	-	-	19.4% (3)	

*イゾン酸-2-スルファターゼ酵素活性値 (nmol/mg protein/4hr)

投与前後のデータのある 4 例中 3 例で身体所見の改善 (No.3<[redacted]> : 頭部隆起改善、No.5<[redacted]> : 皮膚炎改善傾向、No.1<[redacted]> : 肝臓縮小・膈ヘルニア改善) が認められた。%FVC は増加 1 例 (No.6<[redacted]>)、不変 1 例 (No.1<[redacted]>)、減少 2 例 (No.3 及び No.5<[redacted]>) 認められ、6MWT 歩行距離は増加 2 例 (No.3 及び No.1<[redacted]>)、減少 2 例 (No.5 及び No.6<[redacted]>) であった。肝臓容積は 4 例全例で減少、脾臓容積は 1 例 (No.3<[redacted]>) で不変、他の 3 例で減少した。

本試験期間中に発現した有害事象は 2/4 例 3 件であり、No.5<[redacted]> に 2 件 (動悸及び不整脈)、No.6<[redacted]> に 1 件 (腹痛) 認められたが、いずれも軽度で回復した。重篤な有害事象及び IRAR はみられなかったが、データ締切日以降に投与開始直後のショックが 1 例 (No.8<[redacted]>) 認められ回復したが、因果関係ありと判定された。また、本剤に対する IgG 抗体は 4 例全例で陰性であった。

以上より申請者は、これら 4 例の日本人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) 臨床上の位置づけについて

機構は、国内外における MPS II 患者に対する現在の治療法及び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。待期療法としては、投薬 (鎮痛剤、抗菌薬、気管支拡張薬、酸素等)、器具 (眼鏡、補聴器、持続的気道陽圧法<CPAP>、杖、車椅子等)、外科的インプラント (脳室腹腔短絡術、心臓弁置換術、T チューブの挿入等)、外科的処置 (脊髄減圧術、扁桃摘出術、アデノイドの除去、ヘルニア修復術、腱切離、脊椎固定術、骨端線ステープリング等) 及び発育/教育援助 (理学療法、作業療法、言語療法、特殊学級の設定等) 等がある。

^{††} %FVC 重症度スコアと 6MWT 重症度スコアの和

^{§§} FVC の予測値に対し 1=70%以上 80%未満; 2=50%以上 70%未満; 3=50%未満

^{***} 6 分間の歩行距離が 1=500m 以上; 2=300m 以上 500m 未満; 2=300m 未満

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

MPS II 患者では、気道閉塞や手術及び処置のための麻酔中に重度の肺水腫が発現するリスクが高く、また外科的処置及び投薬は症状を一時的に緩和できるが、疾患の進行を止めることはできない。造血幹細胞移植 (HSCT) は中枢神経症状の悪化を予防できず、合併症の発症率及び死亡率が高いとされている (Shapiro EG *et al.*, *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413-29、Hoogerbrugge PM *et al.*, *The Lancet* 1995; 345: 1398-1402、McKinnis JR *et al.*, *J Pediatr* 1996; 129: 145-8、Vellodi A *et al.*, *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 638-648)。代謝蓄積障害の HSCT に関連する死亡率は、HLA 適合率の程度によるが約 10~25% であり、重大な合併症として生着不全、宿主移植片反応、感染及び自己免疫性溶血性貧血等があげられる (Hoogerbrugge PM *et al.*, 1995、奥山虎之, *小児科* 2005; 46: 2003-2009、Vellodi A *et al.*, 1999)。有効性としては、身体的特徴及びリソソームの蓄積における改善の報告があり、粗野な顔貌の緩和、関節可動の向上、肝臓・脾臓容積の減少及び尿中 GAG 排出量の正常値付近までの減少などが認められているが、これらの症例集積研究では中枢神経症状において一貫した改善は認められていない (Hoogerbrugge PM *et al.*, 1995、McKinnis JR *et al.*, 1996、Mullen CA *et al.*, *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 1093-99)。本邦では、欧米と比し、MPS II 患者に対する HSCT が多数行われてきたが、現在では、軽症型 (すなわち進行性の神経衰退症状が認められない) で且つ HLA タイプが一致の同胞がいる場合、又は重症型 (すなわち進行性の神経衰退を伴う) で家族の強い希望がある場合に行われている。欧米では、HSCT は MPS I 及び VI 型では適応とされているが、中枢神経症状に対する効果が認められないことから、II 型では適応とされていない。酵素補充療法 (ERT) は、HSCT とは異なりドナーの必要がないが、脳に対する効果は期待できないと考える。

機構は、HSCT が HLA 適合ドナー確保等の問題によりすぐさま実施できる状況にはないこと、さらに、本剤と HSCT との相対的評価は現時点では困難であるが、HSCT による重大な合併症のリスク増加を勘案すると、本剤については、海外臨床試験において有効性が示されていること、安全性に特段の問題が認められていないことから、MPS II 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、本剤による酵素補充療法を認める意義はあるものとする。

(2) 対象患者について

1) 中枢神経症状を有する MPS II 患者に対する適応について

機構は、本剤の中枢神経系への有効性について説明した上で、中枢神経症状を有する患者に対する本剤の適応について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。TKT024 試験において、試験への協力が可能な場合には、中枢神経系の症状を有する患者を組み入れたが、Shire HGT 社により行われた非臨床の組織分布試験では、脳への分布がほとんど認められていないことから、当該試験では神経学的発達に対する本剤の有効性については評価していないが、中枢神経症状を有する患者であっても身体症状に対する有効性は期待できると考えることから、中枢神経障害を有する患者を適応から除外すべきではないと考える。

機構は、MPS II における中枢神経症状は重要な症状の一つであるにもかかわらず、非臨床試験において本剤は脳への分布が殆ど認められていないことから、中枢神経症状に対する有効性について臨床試験では評価されていないため、本剤の使用にあたっては、本剤の中枢神経症状

に対する有効性については示されていないことを添付文書等で情報提供する必要があると考える。

2) 女性及び小児の MPS II 患者について

機構は、臨床試験が男性 MPS II 患者のみで検討されていることから、本剤の女性患者への有効性及び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。X連鎖性遺伝疾患である MPS II は、主に男性にみられる疾患であるが、1977年の報告 (Neufeld *et al.*, *Am J Hum Genet* 1977; 29: 455-61) 以来、30年間で10数例の女性患者についても報告されている。これらの女性患者では、男性症例同様、早期死亡例を含めた MPS II の多様で重度な臨床症状が認められたが、症例数が極めて限られていることから、女性患者を対象とする臨床試験の実施は困難であると考えた。したがって、Shire 社は、MPS II 患者の国際共同長期観察調査である Hunter Outcome Survey (HOS) において、女性における MPS II の発症率及び疾患特性について検討することを計画している。本剤の基質及び標的リソソームは性別によって異なるものではなく、本剤の薬力学的作用は性別による影響を受けないと考えられること、本剤の分布、代謝及び排泄は性別による影響を受けないと考えられることから、酵素補充療法である本剤の安全性及び有効性に性差はないと考える。MPS II の男性患者と女性患者に重症度の違いがないことを考慮すると、本剤は男性患者と同様に女性患者に対しても有効性を示すと推察される。なお、女性患者については、2例 (英国及びアイルランド各1例) が本剤の投与を開始しており、HOS の英国 ██████████ の施設が追跡調査中である。20██年██月██日現在、両患者は、各2回点滴静脈内投与されているが、耐容性は良好で副作用も報告されていない。なお、両患者ともに██代で生化学的に確認された I2S 欠乏、特有で粗野な顔つき、中等度の低身長、軽度の肝腫大並びに多発性骨形成不全及び神経障害が認められている。

機構は、5歳未満の小児への投与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。米国において本剤の市販後に本剤による治療を受けている患者167名のうち5歳未満の24名 (うち2名は乳児) については、現在のところ安全性に関する問題は認められていない。また、5歳未満の小児患者へ本剤を投与した臨床試験成績はないことから、海外において5歳未満の小児患者30例を投与対象とした安全性と有効性を確認する臨床試験 (HGT-ELA-038、20██年██~██月登録開始予定) 実施する計画である。また、5歳未満の小児患者についても、市販後の HOS において有効性・安全性の観察データを収集する予定である。以上を踏まえ、5歳未満の小児に対する安全性は確立していないことを添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、女性患者及び5歳未満小児患者について、本剤の安全性及び有効性は現時点では不明である旨を注意喚起するとして申請者の回答は妥当なものとする。また、海外で実施予定の臨床試験成績や HOS において収集された情報及び本邦においても女性及び██歳未満の小児については製造販売後に安全性及び有効性を確認し、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると考える。

3) 重篤な症状を有する患者について

① 年齢と重症度

機構は、臨床試験における年齢及び重症度と有効性の関係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。海外ピボタル試験である TKT024 試験における有効性の主要評価項目である 2 成分合成スコアについて、ベースライン疾患重症度の 3 カテゴリー別 (スコア 2、スコア 3 又は 4、スコア 5 又は 6) 及びベースライン年齢の 3 カテゴリー別 (5~11 歳、12~18 歳、19~25 歳) に検討した結果は、下表のとおりであり、本剤毎週群、隔週群及び全例群において、2 成分合計スコアはいずれのベースライン疾患重症度及び年齢カテゴリーにおいてもプラセボ群より大きく、本剤の有効性がプラセボを上回ることが示された。また、2 成分合成スコアの個別成分 (6MWT、%FVC) 及び FVC 絶対容積の結果からも、MPS II 患者における本剤 0.5 mg/kg 毎週投与の有効性が示された。さらに、年齢が低い患者及び疾患重症度の軽い患者で有益な臨床反応が認められる傾向があった。

表 ベースライン疾患重症度及び年齢カテゴリー別の 2 成分合成スコア : TKT024 試験

	ベースライン疾患重症度			ベースライン年齢カテゴリー (歳)		
	2	3, 4	5, 6	5~11	12~18	19~25
毎週群 症例数	2	17	13	14	10	8
平均値 (SE)	83.00 (21.00)	82.29 (7.64)	61.08 (7.97)	78.75 (8.81)	79.15 (9.00)	58.13 (10.51)
中央値	83.00	92.00	62.50	86.50	85.75	66.25
最小、最大	62.0, 104.0	14.5, 123.0	6.0, 102.0	14.5, 123.0	36.0, 116.0	6.0, 97.0
プラセボ群 症例数	0	21	11	15	10	7
平均値 (SE)		61.95 (4.86)	45.45 (6.85)	62.73 (6.86)	50.55 (6.78)	50.64 (6.65)
中央値		59.00	41.50	59.00	55.25	48.00
最小、最大		22.5, 112.0	15.0, 87.0	15.0, 112.0	15.5, 80.5	27.5, 77.0
毎週群 症例数	2	17	13	14	10	8
平均値 (SE)	79.00 (25.00)	79.00 (7.93)	58.27 (8.06)	75.21 (9.17)	77.00 (9.24)	54.44 (10.33)
中央値	79.00	87.00	54.00	81.00	83.00	61.00
最小、最大	54.0, 104.0	13.0, 123.0	5.0, 103.0	13.0, 123.0	37.0, 117.0	5.0, 95.0
隔週群 症例数	2	17	13	14	9	9
平均値 (SE)	33.75 (6.25)	64.24 (7.17)	57.08 (6.77)	63.07 (7.82)	57.44 (10.88)	55.72 (6.44)
中央値	33.75	55.00	55.00	56.75	55.00	50.00
最小、最大	27.5, 40.0	21.0, 110.0	18.0, 90.0	27.5, 110.0	18.0, 109.0	30.5, 89.0

なお、2 成分合成スコアの個別成分 (6MWT、%FVC) 及び FVC 絶対容積の結果からも、MPS II 患者における本剤 0.5 mg/kg 毎週投与の有効性が示されていると考える。

② 心不全

機構は、MPS II の主要な死因の一つである心不全に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。MPS II 患者では、心臓弁膜症、肥大型心筋症及び肺高血圧等の様々な原因で心不全が発現する可能性がある。TKT024 試験では、肥大型心筋症の前兆となる左室肥大 (LVH) について、心エコー検査で指標とされる左室心筋重量 (LVM) を副次評価項目として評価した結果、試験組み入れ時に LVH を有していた患者 33/96 例におけるベースラインから 53 週目までの体表面積で補正した LVM の変化率 (平均値±標準誤差) は、プラ

セボ群 (9 例) $4.3 \pm 8.83\%$ に対して毎週群 (15 例) $-14.1 \pm 4.46\%$ ($p=0.152$)、隔週群 (9 例) $-9.6 \pm 5.85\%$ ($p=0.289$) であり、本剤群で減少する傾向はあるものの、有意差は認められなかった。また、毎週群 6/15 例は 53 週目までに正常な LVM に回復し、隔週群 4/9 例は回復したが、プラセボ群では 2/9 例のみであり、ベースラインの LVM が正常であった本剤投与例 33/38 例では 53 週目まで正常値に維持された。これらの結果から、本剤は MPS II による LVH を軽減することが示されたと考える。

③ 呼吸器機能

機構は、呼吸器機能低下がみられる重症患者への本剤の投与について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。TKT008 試験及び TKT024 試験において、補助換気 (CPAP 又は BiPAP) 管理されていた被験者は 13 例であったが、患者数が少なく、毎週投与された患者が 1 例のみであったことから、これらの患者群に対する本剤の効果を判定するのは困難であった。一方、TKT024 試験において、本剤 0.5 mg/kg を毎週投与されていた %FVC の低い患者における治療効果について検討したところ、ベースラインと 53 週後の %FVC の変化に相関関係は認められなかった。個々の症例では、%FVC が 30 %未満であった 3 例に変化はなかったが、拘束性障害が重度である 40~50% の患者では 6/9 例、中等度である 50~60% の患者では 6/6 例に改善が認められた。また、6MWT 歩行距離においてもベースラインと 53 週目では相関関係は認めず、歩行距離 320 m 未満 (健常成人の正常値下限) の被験者 5/9 例で改善を認め、2 例は不変、2 例は低下していた。以上の結果より、重度の呼吸機能障害又は運動機能障害を伴う MPS II 患者に対しても、本剤の治療効果が示唆されている。

機構は、少数例での検討であり、各患者集団に対する評価には限りがあるが、本剤投与により各評価パラメータの改善が認められた患者が存在していること、当該症例で特段に安全性が他の集団に比べ劣る傾向も認められていないことから、当該集団の患者層も適応に含めた上で、投与された症例について、製造販売後に情報を集積していく必要があると考える。

(3) 有効性について

1) 有効性評価項目について

機構は、臨床試験で設定された有効性評価項目と、MPS II に対する治療の真のエンドポイントと考えられる生命予後との関係について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。症例研究によれば、MPS II 患者は心肺合併症により死亡するとされているが、MPS II 患者数は限られていること及び疾患の進行が遅いことより、真のエンドポイントである生存期間を主要評価項目とした厳密な臨床試験の実施は困難である。TKT024 試験は、投与期間が 52 週間と長期間であるが、延命効果の検討が目的ではなく、本剤の機能的ベネフィットを 6MWT 及び %FVC からなる 2 成分合成スコアにより証明するように設計した。6MWT の歩行距離は、うっ血性心不全及び原発性肺高血圧症の罹患及び死亡の強力な予測因子であり、末梢動脈閉塞性疾患患者の機能並びに血行動態重症度との相関性が認められている。6MWT の歩行距離の変化は MPS II における生存の予測因子ではないが、総合的な介入治療の効果について臨床的に意義のある機能的情報が得られると考える。歩行距離の短縮は、

MPS II 患者における肺、筋骨格系及び心血管系の終末器官不全に関連しており、これら全てが患者の生存期間に影響を与えると思われる。また、FVC の予測値に対する百分率 (%FVC) は、拘束性肺疾患の重症度を計る指数として肺機能の測定に広く使用されており、肺機能の低下は呼吸器系疾患と相関し、心又は肺疾患患者の死亡率の予測因子であると考えられる。

機構は、6MWT の歩行距離と %FVC 変化量の 2 成分合成スコアを TKT024 試験における主要評価項目とした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。上下気道閉塞、反復する感染症及び肺活量を低下させる原因となる拘束性肺疾患等による呼吸機能不全は、MPS II 患者の病的状態及び死亡の主な原因であるが、FVC は肺機能の測定値であり様々な呼吸器疾患の状態を監視するのに広く使われている。一方、MPS II 患者の症状である歩行困難は身体障害及び QOL の低下をもたらすが、その原因は多様で、心肺機能の障害、関節症状（硬直、拘縮及び疼痛など）等を含んでいるため、6MWT 歩行距離は複数の要因を反映していることになる。また、これらの測定値には再現性があることから標準的なデータと比較可能であり、疾患重症度と対応していることも利点である。これら 2 つの機能測定項目を併せた 2 成分合成スコアは、単一の評価項目における群間平均変化の評価と比べ、多様で多臓器不全を伴う患者における広範囲の治療効果を高感度で示すと考えた。

機構は、2 成分合成スコアと真のエンドポイントである生存期間との関係は不明確であると考えられる。しかしながら、MPS II では GAG が多臓器に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する。6MWT 及び %FVC については、日常生活活動能力等を反映している指標として考えられることから、本疾患に対する本剤の有効性をこれらの 2 成分合成スコアで評価することについては臨床的意義があるものと考えられる。

2) 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から本剤の有効性及び安全性について説明されていることから、MPS II の病態等に関する国内外の差異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。MPS II の発症率は欧米で 1/162,000（オーストラリア及びニュージーランド）、日本で 1/100,000（出生男児）である。MPS の病型については、欧米では MPS 全体の中で MPS I の割合が高く、日本では MPS II の割合が高いのが特徴であるが、病因であるイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) の欠損により各臓器・組織にデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸が蓄積することについては同様であり、多種多様な臨床症状が日米欧とも報告され、本疾患の病態として民族間に類似性が認められている。MPS II の遺伝子変異はきわめて多様であり、サザンブロットで確認できる rearrangement は欧米患者 267 例中 35 例であり (Bunge S *et al.*, *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1871)、また、日本人重症型患者 52 例では 13 例で rearrangement が確認されている (Yamada Y *et al.*, *Hum Genet* 1993; 92: 110) が、ほとんどの MPS II の変異は点変異、微小欠失又は挿入であり好発変異はない。また、遺伝子変異から MPS II の臨床症状が予想できるわけではない。また、I2S はすべての民族に存在する酵素であるため、代謝経路、作用機序から考えても、その遺伝子組み換え型 I2S である本剤の作用は民族的要因による影響を受け

くいと考える。

機構は、TKT024 試験、TKT024EXT 試験及び TKT03INPU 試験に参加した日本人症例 4 例においては申請用法・用量に準じた投与が比較的短期間であることから、提示された試験成績を日本人 MPSⅡ 患者全体に一般化することについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。TKT024 試験では 2 例に 0.5 mg/kg 隔週 12 カ月間投与、TKT024EXT 試験では 4 例全例が 0.5 mg/kg 毎週 4 カ月間投与、また TKT03INPU 試験では 4 例が 0.5 mg/kg 毎週 9 カ月間投与とされており、限られてはいるがこれらのデータにおいて日本人の薬物動態、薬力学活性、有効性及び安全性は試験全体の成績に類似していると考ええる。

機構は、I2S 欠損が MPSⅡ の病因であるという点を考慮すると、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点では国内外で大きな違いはないものと考え、海外試験成績から本剤の有効性及び安全性について評価することは可能であると判断した。しかしながら、日本人における本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後調査において、本剤の安全性及び有効性について検討する必要があると考える。なお、本疾患のように患者数が極めて限られていることを考慮すると、国際共同治験のような形式で早期より国内においても臨床試験が実施されることが望ましかったと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の用量を 0.5 mg/kg と設定した根拠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。用量設定試験 (TKT008 試験) において、本剤 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg の 24 週目の最終評価時の尿中 GAG 濃度の減少率は、0.15 mg/kg 群で 40 %であったのに対し、0.5 mg/kg 群で 53 %、1.5 mg/kg 群で 57 %と上回っていた。さらに、肝臓容積について 0.15 mg/kg 群では明らかな効果が認められず、脾臓容積については 0.5 mg/kg 群で最も減少した (0.15 mg/kg 群 11 %、0.5 mg/kg 群 22 %、1.5 mg/kg 群 9 %)。肺機能検査では、0.5 mg/kg 群より 1.5 mg/kg 群で改善傾向がみられたが、用量依存性は不明であった。以上のことから、0.5 及び 1.5 mg/kg の有効性は同程度であり、低用量の 0.15 mg/kg より有効であることが示唆されたが、高用量の 1.5 mg/kg には一貫した利点が認められないことから、本剤の臨床用量として 0.5 mg/kg を選択した。さらに、TKT018 試験において、0.15 mg/kg から 0.5 mg/kg に切り替えた際に IRAR 増加を示唆する明らかな所見は認められなかったこと、1.5 mg/kg 投与では 0.5 mg/kg 投与より IRAR 及びアレルギー反応が多く発現したこと等から、0.5 mg/kg の忍容性が良好であると判断した。

機構は、臨床試験に組み込まれた症例が限られていることから、0.5 mg/kg が至適用量であることが明確になっているとは言い難いと考ええるものの、現時点で検討された 3 用量のうち 0.5 mg/kg を選択したことについては理解する。製造販売後において、実臨床下での使用時における安全性及び有効性について検討する必要があると考える。

(5) 抗体産生と Infusion-related adverse reaction (IRAR) について

機構は、臨床試験結果より IRAR 発現のリスクファクター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。TKT008 試験において、プラセボ群 2 例 2 件及び 0.15mg/kg 群 2 例 3 件、0.5mg/kg 群では 3 例全例に 29 件、1.5mg/kg 群では、2 例に 40 件の IRAR が認められ、高用量で IRAR 発現のリスクが高まる可能性が示唆された。TKT024 試験における IRAR の発現頻度は、毎週群で 68.8% (22/32 例 202 件)、隔週群で 68.8% (22/32 例 145 件)、プラセボ群で 65.6% (21/32 例 128 件) であり、発現頻度は時間とともに減少しており、発現時期は、全投与群で試験開始後 3~6 カ月以内に多く発現していた。TKT024EXT 試験では、IRAR は毎週群で 38.7% (12/31 例 114 件)、隔週群で 40.6% (13/32 例 79 件) 認められ、発現頻度は試験の継続に伴い経時的に減少した。以上より、投与間隔は IRAR 発現リスクには関与しないと考える。抗体産生について、TKT024 試験では、毎週群及び隔週群において、抗 Idursulfase 抗体が各々 46.9% (15/32 例) 産生された。抗 Idursulfase IgG 抗体陽性例の 83.3% (25/30 例) 232 件、抗体陰性例の 55.9% (19/34 例) 115 件で IRAR が認められ、抗体陽性例における投与群別 IRAR 発現率は、毎週群 93.3% (14/15 例)、隔週群 73.3% (11/15 例) と、投与群によらず高頻度であった。TKT024EXT 試験では、試験開始以降試験開始1年6ヵ月後*までの期間において、IRAR は IgG 抗体陽性例 53.2% (25/47 例) 177 件認められた。TKT024 試験時の投与群別では、毎週群 46.7% (7/15 例 39 件)、隔週群 40.0% (6/15 例 13 件)、プラセボ群 (TKT024EXT 試験で初めて本薬投与) 70.6% (12/17 例 125 件) であった。IgG 抗体陰性例では 48.9% (23/47 例) 207 件の IRAR が認められ、TKT024 試験時の投与群別では、毎週群 31.2% (5/16 例 75 件)、隔週群 41.2% (7/17 例 66 件)、プラセボ群 78.6% (11/14 例 66 件) であった。IRAR の発現率は、抗体産生の有無に関わらず経時的に減少した。本剤での治療に 1 年目は、抗 Idursulfase IgG 抗体陽性であることが IRAR 発現のリスクを上昇させるが、抗体陰性例でも IRAR の発現が認められていることから、抗体産生の状況が唯一のリスクとはならないことを示唆していた。中和抗体について、TKT024 試験及び TKT024EXT 試験において抗 Idursulfase IgG 抗体陽性であった 47 例中 10 例 (21.3%) が中和抗体陽性であった。TKT024EXT 試験の期間中、中和抗体陽性例のうち IRAR は 60.0% (6/10 例) 71 件認められたが、この 6 例のうち、IRAR が発現した時点で中和抗体が認められた被験者は 3 例のみであった。抗 Idursulfase IgG 抗体陽性で中和抗体陰性例のうち IRAR は 51.3% (19/37 例) 106 件認められた。中和抗体が認められた被験者は少数であったが、中和抗体の存在は IRAR の発現リスクを増加させていないと考える。

機構は、重度の IRAR に対する対処も含め、IRAR に対する方策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。TKT008 試験では、抗体陽性例で発現した 63 件の IRAR の重症度の内訳は、軽度 57 件、中等度 4 件、重度 2 件 (同一被験者で発現時期の異なる 2 件の低酸素血症)、抗体陰性例で発現した 11 例はすべて軽度であった。TKT024 試験では抗体陽性例で発現した 232 件の IRAR のうち、中等度 47 件、重度 2 件 (頻脈及び肺塞栓症)、抗体陰性例では 243 件のうち中等度 39 件、重度は認められず、いずれの試験においても重度の IRAR は抗体陽性例のみに発現していた。重度の IRAR について、臨床試験では、重度の IRAR 発現症例に対し、本剤投与を早い段階で中断し、またその後の投与では投与前又は投与中に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の使用、投与速度の減速等が実施されたため、IRAR のために治療を中止した患者はいなかった。しかしながら、重度の呼吸不全や急性呼吸器疾患を合併した

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

患者では、IRAR により生命に危険を及ぼす重篤な合併症を発現する可能性が高いため、これらの患者に対しては、本剤投与日の延期を考慮する必要があると考える。IRAR に対する方策について、緊急時に酸素吸入等も含め十分な対応の出来る準備をした上で本剤を投与し、重篤な症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与中止を考慮し、適切な治療を開始する必要がある。また、海外の市販後において、本剤投与中にアナフィラキシー様反応を発現し、治療回復の約 24 時間後に遅発型のアナフィラキシー様反応が 2 例に発現していることから、投与開始時に重症又は難治性のアナフィラキシー様反応が認められた患者では投与後の観察期間を延長する必要がある。さらに、一般に IRAR は点滴速度に関連すると考えられるため、通常は本剤の総投与量を 1~3 時間で点滴静脈内投与するが、IRAR が発現した場合には投与時間の延長を考慮する。また、IRAR が発現した症例では、次回以降の本剤投与時に前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤等）の投与を考慮するべきである。なお、酵素補充療法によるアレルギー反応の多くは、抗体と抗原の免疫複合体による III 型アレルギー反応によるものとする。TKT024 試験では抗 IgG 抗体陽性例のうち 2 例で抗 IgM 抗体陽性であったが、抗 IgM 抗体は半減期も約 5 日と短く、IgG 抗体が作られる時期になると産生量が低下し、産生量も抗 IgG 抗体と比較すると低値であり、抗原感作後、比較的短期間で増加することから、抗 IgM 抗体を測定するよりも IgG 抗体を定期的にモニターすることにより、患者の免疫原性を検査し、IRAR の発現リスクを管理することができると考える。したがって、製造販売後においても、定期的な IgG 抗体検査が実施されるよう注意喚起を行う予定である。

機構は、IRAR について、現時点で考えられるリスク及びその管理に関する申請者の説明は妥当なものとする。しかしながら、日本人における投与経験が極めて限られており、現時点で十分な情報が得られているとは言い難いことから、今後、海外で検討中の試験も含め、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必要があると考える。また、IRAR が発現した場合には、必要に応じて適切かつ迅速な対応ができるよう、本剤投与は医師の監視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、IRAR の発現、そのリスク管理、本剤使用中断、再投与及び過量投与に関しても、製造販売後調査の中で確認する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査について

機構は、海外で実施されている MPS II 患者の国際共同長期観察調査 (Hunter Outcome Survey : HOS) の最新の状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。HOS の最新のデータ締切日である 20■年■月■日現在、15 カ国の 41 施設から 237 名の患者が HOS に参加している。HOS 参加医師から選出された Advisory Board により、蓄積されたデータは随時解析・発表されており、すでに 7 つの発表が行われている。20■年末には、HOS Advisory Board により、HOS の目的及び初期臨床データが報告される予定である。

機構は、製造販売後にどのような調査を実施することを考えているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は長期間投与されることが考えられることから、製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性について、抗体産生と IRAR との関係等を含め、長期使用に関する特定使用成績調査のなかで検討する予定である。

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、国内で実施予定の製造販売後調査として、HOS 等の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。

(7) 適切な治療体制の整備について

機構は、本疾患が希少疾病であり、本剤により IRAR のような生命に関わる有害事象も発現する可能性があることから、製造販売後には本疾患に精通した専門医及び専門医と連携を取り得る医師による治療が望ましいと考える。本剤の製造販売後の専門医による治療の必要性及び専門医と連携を取れるようなシステムについて、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。本疾患の専門医を Advisory Board (仮称) として組織し、Advisory Board を中心に、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予定である。本剤の製造販売後に際しては、類薬と同様、ホームページにおいて情報提供することを検討しており、その中で、Advisory Board のメンバーを、診断・治療方針についての相談が可能な専門医として掲載する予定である。また、市販直後調査、海外情報及び文献情報、並びに全例を対象とした特定使用成績調査により得られた安全性情報について、取り扱いを検討し、実際に治療されている医師に報告あるいは情報提供する予定である。

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、本疾患の治療体制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。MPS II は特定疾患に指定されており、確定診断するためには専門医による診療が必要となる。しかしながら、先天性代謝異常疾患に専門性を有する医師は限られており、本剤が長期間投与される薬剤であることを考慮すると、専門医のいない施設で本剤投与が必要となる場合もあることが予測される。実際、一旦専門医により診断された症例は、各施設のチーム医療による対症療法が行われていることから、有害事象発現時に対応可能な医療施設であれば、本剤の投与は可能であると考ええる。

機構は、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る。さらに、本剤が投与された症例は極めて少なく、日本人における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

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

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、大きな

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調査が実施され、重大な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Ⅱ型に対する有効性について、日本人患者を含む海外臨床試験結果から、本疾患において意義があるとされる 6MWT の歩行距離と%FVC 変化量の 2 成分合成スコアにおいて効果が認められており、本剤の有効性は示されていると判断する。また、安全性については、大きな問題は認められていないと考える。しかしながら、日本人での検討症例が極めて限られており、その評価には限界があるものとする。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は現時点では不明確であること、IRAR が多くの症例で認められていることから、必要に応じて抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止等を行うことが必要であり、本剤投与は原則として本疾患に精通した医師により行われる必要があるものとする。さらに、真のエンドポイントである生存期間の延長、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等については、十分に検討されていないことから、本剤の安全性及び有効性については、承認後に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。

ムコ多糖症Ⅱ型は、希少疾病であり日本人患者数が非常に少ないこと、生命を脅かす疾患であること等から、第 10 回未承認薬使用問題検討会議（2006 年 10 月）において、日本人患者 4 名を含む海外臨床試験成績による可及的すみやかな承認申請を行うことが倫理上妥当であると判断されている。さらに、本疾患の既存治療法は対症療法や造血幹細胞移植等であり、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ている。

以上より、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 8 月 21 日作成

1. 申請品目

〔販売名〕	エラブレース点滴静注液 6 mg
〔一般名〕	イデュルスルファーゼ (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 19 年 1 月 31 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 1 月 31 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、本剤の製造工程の一工程であるアフィニティーカラムの担体に用いられている遺伝子組換え 不純物FF* が生物由来原料基準に適合しているか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。不純物FF* は大腸菌由来の遺伝子組換えたん白質である。大腸菌の培養に用いる培地成分として、トリプティック大豆寒天、トリプティック大豆ブロス、トリプトン、LB 寒天及びトリプトン血液寒天基礎培地が使用されている。トリプトン血液寒天基礎培地は、EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) で認証された施設でオーストラリア又は米国産の健康なウシから生物由来原料基準・反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中に混入しないよう採取したウシ由来成分を原料とする (ウシ脂肪組織、ウシ骨髄、ウシ結合組織、ウシ心臓、ウシ骨格筋)。トリプトン血液寒天基礎培地のウシ由来成分は、原産国に米国が含まれるため、反芻動物由来原料基準に適合していない。平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号「ウシ等由来原料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」に基づき牛海綿状脳症 (BSE) リスク評価を行ったところ、BSE リスク値は-2 であった。本剤とプリオンの等電点の差を考慮すると、伝播性海綿状脳症 (TSE) 伝播のリスクは本剤の製造工程の一部であるイオン交換クロマトグラフィーにより低減される可能性が考えられる。したがって、本剤の TSE 伝播リスクは、一定の安全性を確保する目安とされる「-3 未満」を下回り、TSE 伝播リスクは極めて低いものと考えられる。なお、本剤の安全性についてさらに確認するため、不純物FF*

の製造元を通し、培地及びその原材料の製造元に対し、可能な限り品質及び安全性の確保に必要な情報を求める予定である。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、不純物FF*を製造する際、培地成分に使用される米国産ウシ原材料に由来するTSEの伝播リスクはその製造工程で低減されており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いとする申請者の見解は妥当であると考える。しかしながら、理論的リスクを完全に否定することはできないため、添付文書の重要な基本的な注意において、TSE伝播のリスクに関して患者へ説明することを考慮すること等、適切に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、必要な情報を適切に提供する旨を回答した。

2) 酵素速度論 (分子活性) について

機構の求めに応じ、申請者より本剤の基質特異性に関して、第II/III相スケール製剤及び市販スケール製剤それぞれ3ロットの酵素速度論 (分子活性) の試験成績が提示され、第II/III相スケール製剤及び市販スケール製剤の K_m 値の平均値±標準偏差が、それぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ mM及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ mMであること、また、ターンオーバー率の平均値±標準偏差がそれぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ min⁻¹及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ min⁻¹であることが確認された。2製剤スケール間で基質特異性に若干の差異は認められるものの、原薬における比活性はそれぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ U/mg及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ U/mgで、規格幅($\blacksquare \sim \blacksquare$ U/mg)に比べ近似した値であることから、機構は、これらの違いは有効性及び安全性に影響を与えるものではないと判断した。

3) 原薬及び製剤の規格について

機構は、ホルミルグリシン含有率及び細胞内取込み試験については、規格値の再検討を求めている。また、欧州と米国及び本邦とで規格 (原薬:ホルミルグリシン含有率、シアル酸含量、細胞内取込み試験、比活性、製剤:比活性) が異なることについて、その理由及び本邦において設定された規格値の妥当性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。本剤の米国における製造販売承認は2006年7月であったが、欧州における承認はそれより遅く、米国承認後に得られた追加ロットの成績も考慮して規格値が設定されたため、上記項目で米国、欧州間に若干の相違が生じた。本邦における製造販売承認申請資料は、欧州における本剤の承認 (2007年1月) 以前に作成したことから、米国承認規格を申請規格とした。また、欧米向け原薬及び製剤の製造 (培養工程) には米国産ウシ血清が用いられているが、本邦向け原薬及び製剤の製造にはニュージーランド産ウシ血清が用いられている。米国産ウシ血清を用いて製造した原薬は \blacksquare ロットあり、これら原薬及び製剤の測定結果に基づき欧州規格が設定された。一方、ニュージーランド産ウシ血清が用いられた原薬は現時点において \blacksquare ロットのみで、当該ロットについては、原薬、製剤とも欧州規格に適合したが、現時点において、本邦においても欧州規格を採用することが適切であるかについては不明である。現在、本邦に向け設定されている規格は米国の承認規格と同一であり、欧州規格と異なることで有効性及び安全性に影響を与えるものではなく、妥当であるものと考えている。したがって、ホルミルグリシン含有率の規格値については、米国承認規格と同一 ($\blacksquare \sim \blacksquare$ %) としたい。細胞内取込み試験の規格値については、規格の上限値として設定した値 (\blacksquare %) を示すロットを使用した臨床試験成績がないことから、現在までに海外で市販 (臨床使用) された \blacksquare ロットの実測値を参考に、上限を \blacksquare % (平均値 $\pm \blacksquare \times$ 標準偏差) に変更する。また、下

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

限については、有効性に関連することから、実際に臨床使用されたロットの下限に基づいた値(■%)とする。本規格値は、欧州規格と同一である。なお、製造元の Shire HGT 社では、■年全てのロットデータの傾向を分析し、規格を再検討し、必要があれば規格を改定している。次回の検討は、20■年■月迄に行われる予定である。

機構は、本邦の規格において欧州規格よりも広く設定されている項目があることについて、設定の経緯から、現時点においては差し支えないものと判断する。なお、欧州と同等の規格値となるよう今後も定期的な規格値の検討が必要であると考えます。

4) 製剤の有効期間について

機構は、製剤の長期保存試験について、実生産スケールの試験成績を提出するよう求めたところ、申請者は、パイロットスケール2ロット及び実生産スケール4ロットの24カ月目までの長期保存試験(暗所、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$)成績を提出した。

機構は、提出された結果を確認し、製剤の有効期間を、遮光、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき24カ月とすることについて妥当であると判断した。

(2) 中枢神経症状を有するムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)患者に対する適応について

機構は、非臨床試験において本薬は脳への分布が殆ど認められていないことから、中枢神経症状に対する有効性について臨床試験では評価されておらず、本剤の使用にあたっては、本剤の中枢神経症状に対する有効性については示されていないことを情報提供が必要であると考える。この機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、このことを添付文書等で情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、中枢神経症状に対する有効性は認められていないことを注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 製造販売後調査について

機構は、本剤については、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、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必要があるものとする。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、本剤のようなたん白質製剤においては、アナフィラキシー等のアレルギー反応の発生が危惧されること、特にイデュルスルファーゼを体内に持たないムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)患者では、本剤の反復投与により抗体が産生され、アナフィラキシー反応が起こる危険性が高くなる可能性があることが指摘された。また、既承認たん白製剤であるアウドラザイム点滴静注液2.9mgと同程度の製造販売後調査を実施することが適当であり、実施可能性や本剤の対象疾患の特徴(症状等)を考慮し、適切な評価項目を設定する必要があること、さらに調査項目によっては評価可能な期間も異なることから、適切な観察頻度を設定する必要があることが述べられた。以上を踏まえ、機構は、これらの内容及び海外で実施されている国際共同長期観察調査

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

【用法・用量】 通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kgあたり0.5 mgを週1回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。