

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] アウドラザイム点滴静注液 2.9mg
[一般名] ラロニダーゼ(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 17 年 8 月 31 日

[審議結果]

平成 18 年 8 月 24 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。また、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。

なお、医療事故防止の観点から、販売名を「アルドラザイム点滴静注液 2.9mg」から「アウドラザイム点滴静注液 2.9mg」へ変更することとされた。

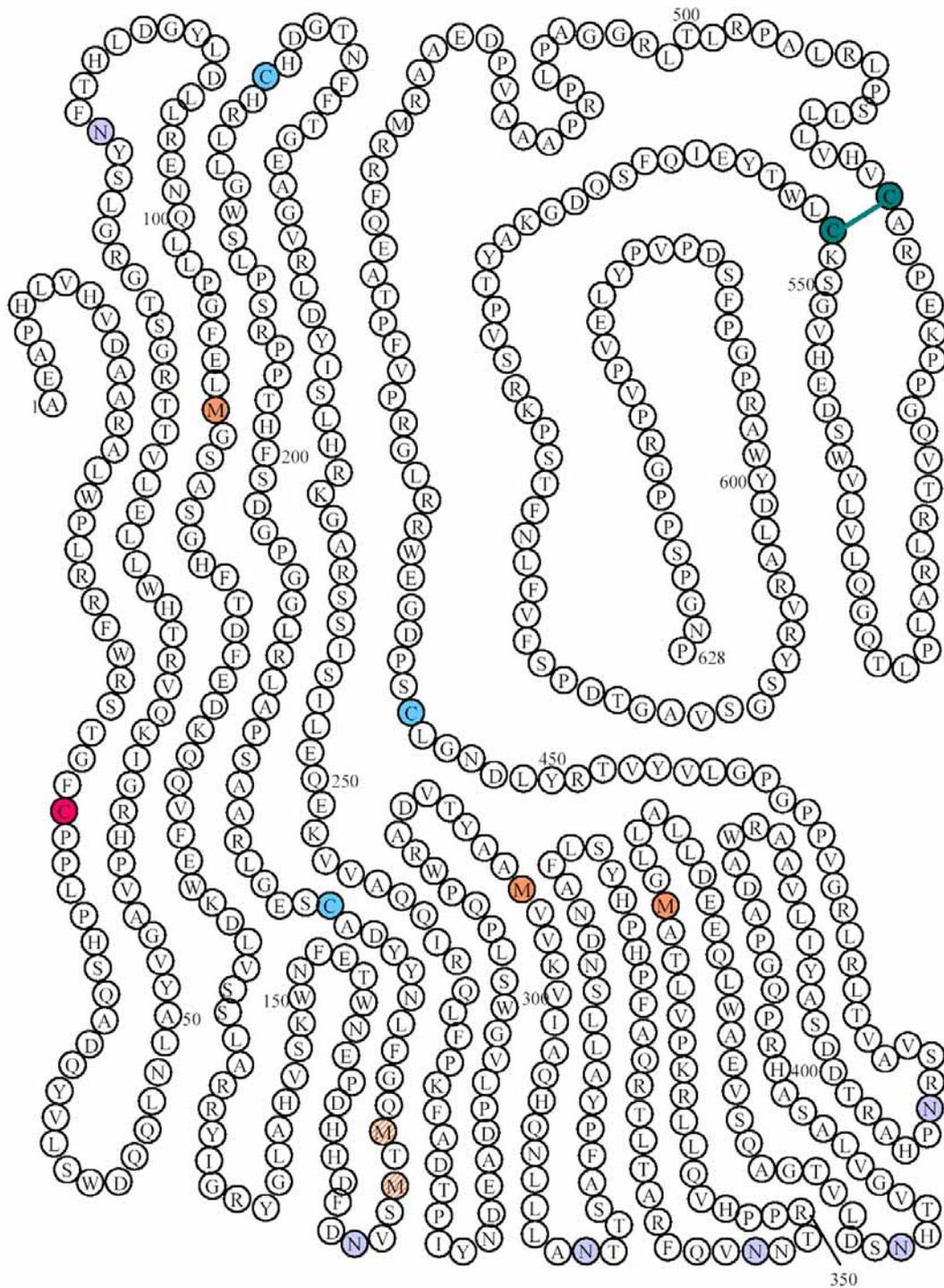
審査報告書

平成 18 年 8 月 16 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]	アルドラザイム点滴静注液 2.9mg (アウドラザイム点滴静注液 2.9mg に変更予定)
[一 般 名]	ラロニダーゼ(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 17 年 8 月 31 日
[剤型・含量]	1 バイアル 5mL 中ラロニダーゼ(遺伝子組換え)を 2.9mg 含有する点滴静脈注射用製剤
[申請区分]	医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[化学構造式]	
分子式	主成分のポリペプチド部分の分子式： $C_{3169}H_{4854}N_{901}O_{884}S_{12}$
分子量	70,100 (主成分のポリペプチド部分の理論分子量)
構造式	次頁の通り
[特記事項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第一部



rhIDU のアミノ酸配列

 ジスフィルド結合型システイン	 グリコシル化アスパラギン
 システイン残基(遊離スルフヒドリル)	 スルホキシド化メチオニン
 酸化システイン(遊離スルフヒドリル)	 推定スルホキシド化メチオニン

Asn-85, Asn-165, Asn-311, Asn-347, Asn-390 及び Asn-426 の 6 箇所 に N 結合型糖鎖を有することが確認されている。各結合部位の主な糖鎖構造は以下の通り。

rhIDU の主な糖鎖構造

糖鎖構造	推定構造組成	結合部位
コンプレックス型 テトラアンテナ型 トリアンテナ型 バイアンテナ型	GlcNAc ₆ Gal ₄ Man ₃ FucNeuAc ₂₋₄ GlcNAc ₅ Gal ₃ Man ₃ FucNeuAc ₁₋₃ GlcNAc ₄ Gal ₂ Man ₃ FucNeuAc ₀₋₂	Asn-■, Asn-■
ハイブリッド型	GlcNAc ₃ GalMan ₆ (PO ₃)NeuAc	Asn-■
ハイマンノース型	GlcNAc ₂ Man ₇₋₉	Asn-■
	GlcNAc ₂ Man ₆ (PO ₃) ₁₋₂	Asn-■, Asn-■,
	GlcNAc ₂ Man ₇ (PO ₃) ₂	Asn-■

【用法・用量】

通常、ラロニダーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重 1kg あたり 0.58mg 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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 18 年 7 月 28 日

・申請品目

[販売名]	アルドラザイム点滴静注液 2.9mg
[一般名]	ラロニダーゼ (遺伝子組換え)
[申請年月日]	平成 17 年 8 月 31 日
[申請者]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請時の効能・効果]	ムコ多糖症 型患者の諸症状の緩和
[申請時の用法・用量]	通常、ラロニダーゼ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する
[特記事項]	希少疾病用医薬品

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

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 (以下、MPS : Mucopolysaccharidosis) は、ライソゾーム内の加水分解酵素 (以下、 α -L-IDU : α -L-イズロニダーゼ) の先天的欠損により、グリコサミノグリカン (以下、GAG : Glycosaminoglycan) がライソゾーム内に蓄積するライソゾーム蓄積症である。GAGは、臓器の細胞外マトリックス及び結合組織の重要な成分であり、GAGの蓄積は、部位やその代謝速度に依存し、様々な組織で認められる。

ムコ多糖症は欠損酵素の種類により分類されているが、ムコ多糖症 型 (以下、MPS) は、GAGの一種であるデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸の末端 α -L-イズロン酸残基を加水分解する α -L-イズロニダーゼ (以下、 α -L-IDU) の欠損により、多くの組織でデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸が蓄積し、慢性進行性の障害が生じる酵素欠損症である。通常、MPS 患者は症状の種類や重症度に基づいて3つの臨床型 (ハーラー型、ハーラー・シャイエ型、シャイエ型) に分類される。ハーラー型は最も重症な臨床型、ハーラー・シャイエ型は中等症、シャイエ型は比較的軽症な臨床型として分類される (The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: 3421-3452, 2001; Hum Mutat 6: 288-302, 1995)。比較的重症なMPS の患者では生後6ヵ月～2歳の間に、鼠径ヘルニア、臍ヘルニア、肝脾腫、特異的顔貌、舌腫脹、額の隆起、骨格変形、低身長、関節拘縮、心内膜線維弾性症を伴う急性心筋症、発達遅滞とその後の進行性変性等の症状が認められ (J Pediatr Orthop 16: 731-733, 1996; Am J Cardiol 69: 1487-1489, 1992; Am J Med Genet 20: 471-481, 1985; Progress in Pediatric Radiology, : 495, 1973)、閉塞性気道疾患、呼吸器感染及び心臓合併症等により、10歳までに死亡するとされている (Australas Radiol 30: 142-149, 1986)。中等度のMPS 患者の症状としては、肝脾腫、閉塞性気道疾患、睡眠時無呼吸、再発性呼吸器感染症、拘束性肺疾患、多発性骨形成不全、低身長、特異的顔貌、角膜混濁、関節拘縮、難聴、心臓弁膜症が見られるが、知的障害はほとんど、または全く見られず、症状は3歳～8歳で発症する。通常、20歳代または30歳代で死亡するとされている (The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: 3421-3452, 2001; J Pediatr 114: 430-432, 1989; Am J Dis Child 143: 782-784, 1989)。さらに重症度が低いMPS 患者で見られる症状は、関節

動物由来原材料として、セルバンク樹立培養にウシ胎児血清（以下、FBS）（MCB：メキシコ産、WCB：米国又はカナダ産）が使用され、細胞の剥離に米国又はカナダ産のブタ膵臓由来トリプシンが使用された。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び生産培養終了時細胞（以下、EPC）についてセルラインの同定及び純度試験、MCB 及び EPC について遺伝子発現構成体の安定性試験がなされている。

MCB のセルラインの同定及び純度試験として次の試験が行われた。アイソエンザイム試験及び蛍光抗体法により、ハムスター由来細胞であることが確認された。細菌、真菌及びマイコプラズマの混入は観察されなかった。透過型電子顕微鏡で A 型及び C 型レトロウイルスが観察されたが、逆転写酵素活性試験、ミンク S⁺L⁻細胞接種によるフォーカス形成試験の結果、感染性ウイルスの混入は認められず、Vero 細胞等を用いた *in vitro* 外来性ウイルス試験（細胞変性効果、赤血球吸着及び赤血球凝集試験）、モルモット、ニワトリ受精卵等を用いた *in vivo* 外来性ウイルス試験（感染試験）、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、ウシ甲介骨細胞等を用いた *in vitro* ウシ由来ウイルス試験、ブタ睾丸細胞を用いた *in vitro* ブタ由来ウイルス試験の結果、内在性及び外来性ウイルスの混入は認められなかった。以下の WCB 及び EPC で検出項目に挙げた試験は MCB と同一の試験方法が用いられている。

WCB においては、アイソエンザイム試験により CHO 細胞由来であることが確認され、細菌、真菌及びマイコプラズマ並びに外来性ウイルスの混入は認められなかった。

EPC においては、アイソエンザイム試験により CHO 細胞由来であることが確認された。細菌、真菌及びマイコプラズマの混入は認められなかった。レトロウイルスについては、透過型電子顕微鏡では A 型及び C 型レトロウイルスが観察され、逆転写酵素活性試験では C 型ウイルスの逆転写酵素活性が観察されたが、ミンク S⁺L⁻細胞接種によるフォーカス形成試験、ミンク肺細胞共培養試験法、ヒト横紋筋肉腫共培養試験法では感染性ウイルスの混入は認められなかった。外来性ウイルスについては、MCB と同様の試験が行われたが、感染性ウイルスの混入は認められなかった。

MCB 及び EPC における遺伝子発現構成体の安定性試験について、サザンブロット分析では MCB は予想される制限酵素パターンを示し、EPC は MCB と同様の制限酵素パターンを示した。ヒト α -L-IDU cDNA の塩基配列は MCB ではオリジナルのヒト α -L-IDU の cDNA 配列と一致し、EPC では MCB の cDNA 配列と一致した。サザンブロットによる DNA コピー数は MCB で細胞当たり約 ■ コピー、EPC は細胞あたり約 ■ 又は ■ コピー（■ 検体の測定結果）であった。

MCB 及び WCB の管理方法について、MCB は ■ バイアル在庫があり、更新の予定はない。MCB 作成 ■ 年後に細胞生存率を確認しており、今後、WCB の更新時に細胞生存率を確認することとされている。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。更新時に WCB の管理試験（細胞数、生存細胞率、マイコプラズマ、無菌試験、アイソエンザイム試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験）を実施する。また、WCB の製造使用時毎に生存率試験を、培養終了時にマイコプラズマ及び *in vitro* 外来性ウイルス試験を実施する。

(3) 培養工程

バイアルの WCB から出発し、% FBS を含む増殖培養液 (g/L 培地、 g/L 、 mg/L) にて、順次スケールアップしながら種培養を行う。生産培養工程では、% FBS を含む生産培養液 (g/L 培地、 g/L 、 g/L) を用い、 L バイオリクターによるマイクロキャリアを用いた攪拌連続培養を経て【細胞増殖フェーズ】、バイオリクター中の培養液を血清フリー生産培養液 (g/L 培地、 g/L) と交換し【洗浄フェーズ】、1 日当たりバイオリクター容量の 倍以上の培養液を回収する【ハーベストフェーズ】。ハーベスト液はポリエチレンバッグに回収し、 剤 (mmol/L 、 mmol/L 溶液、 pH) を加え、 ~ に保存する。

培養工程において、ハーベスト液が重要中間体とされ、これに対し、微生物限度試験、エンドトキシン試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が工程内管理試験として設定されている。

動物由来原材料として、種培養及び生産培養において米国又はカナダ産 FBS の他、種培養において細胞の剥離に米国又はカナダ産のブタ膵臓由来トリプシンが使用された。トリプシンは米国農務省の検閲を受けた施設において採取された健康なブタ膵臓に由来し、精製後に 25kGy 以上の γ 線によるウイルス不活化処理並びにマイコプラズマ及びブタパルボウイルスの否定試験が実施されている。

(4) 精製工程

ハーベスト液を フィンバー及びポアサイズ μm のフィルターを通過させて細胞成分を除去した後【ハーベストろ過工程】、アフィニティークロマトグラフィー (A* セファロースカラム) 金属キレートアフィニティークロマトグラフィー (B* キレートセファロースカラム) で分画し、B* キレートセファロースカラム溶出液を pH 、 ~ で 時間以上保持しウイルス不活化処理を行う。その後、疎水クロマトグラフィー (C* セファロースカラム) で分画し、限外ろ過 (分画分子量 kDa) 及びダイアフィルトレーションにより濃縮し、緩衝液を置換する【カラムクロマトグラフィー精製工程】。濃縮及び緩衝液置換した液を DNA 除去フィルター及びウイルス除去を目的としたポアサイズ nm の PVDF フィルターに通した後【DNA・ウイルス除去工程】、タンパク質濃度を mg/L に調整し、添加剤としてポリソルベート 80 を最終濃度が $\mu\text{g/L}$ になるように加え、微生物除去を目的としてポアサイズ μm のフィルターを通して原薬とする。なお、200 年第 四半期からは、ウイルス除去に用いる PVDF フィルターのポアサイズを 20nm に変更する予定であり、変更によりマウス微小ウイルス (MMV) のクリアランス指数が約 log 上昇することが示されている。

精製工程において、 A* セファロースカラム溶出液、ウイルス不活化処理後の B* キレートセファロースカラム溶出液及び C* セファロースカラム溶出液が重要中間体とされ、 A* セファロースカラム溶出液及び B* キレートセファロースカラム溶出液に、rhIDU 活性、エンドトキシン試験、微生物限度試験が、 C* セファロースカラム溶出液に、タンパク質含量、エンドトキシン試験、微生物限度試験が工程内管理試験として設定されている。また、限外ろ過・ダイアフィルトレーション後に微生物限度試験が設定されている。重要中間体については、安定性確認試験の結果、保存温度及び期間 (ハーベスト液 ; ~ 、 日間、 A* セファロースカラム溶出液 ; ~ 、 日間、 B* キレートセファロースカラム溶出液 ; ~ 、 日間、 C*)

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

■セファロースカラム溶出液；■~■、■日間）が定められている。

精製工程においてウイルス除去／不活化ができることを確認するため、ゼノトロピックマウス白血病ウイルス（XMuLV）、レオウイルス 3 型（REO3）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、マウス微小ウイルス（MMV）を用いてウイルス不活化／除去効率が調べられており、その結果は以下のとおりであった。

< ウイルスクリアランス効率 >

工程 \ ウイルス	XMuLV	REO3	PRV	MMV
B [*] キレートセファロース	■*1	■ ± ■	■*2	■ ± ■
B [*] キレートセファロース RT-PCR	■ ± ■	■*3	■	■
低 pH 処理	■ ± ■	■*2	■ ± ■	■*2
C [*] セファロース	■*1	■	■*2	■ ± ■
C [*] セファロース RT-PCR	■ ± ■	■	■	■
DNA 除去フィルター	■ ± ■	■*2	■ ± ■	■*2
ナノフィルター（PVDF フィルター）	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
累積クリアランス効率 (log ₁₀)	19.1	11.5	17.4	5.0

*1 ND：RT-PCR 実験値を採用するため、累積クリアランス効率算出に採用せず

*2 ND：クリアランス効率が■以下のため、累積クリアランス効率算出に採用せず

*3 NA：実験を実施せず

2) 原薬

(1) 構造・組成

特性解析として、アミノ酸組成、タンパク質濃度、ペプチドマップ、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、等電点電気泳動（IEF）、SDS-PAGE（クーマシーブリリアントブルー（CBB）染色及び銀染色）、ウエスタンブロット（抗 rhIDU 抗体）、逆相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）、糖鎖構造解析（糖鎖標識電気泳動（FACE）、RP-HPLC/エレクトロスプレーイオン化法-質量分析（ESI-MS））、シアル酸結合量、生化学的特性解析（rhIDU 活性、rhIDU 比活性、細胞取り込み能）、変性分解物についての検討がなされている。

タンパク質の一次構造について、rhIDU をトリプシン分解後、RP-HPLC でペプチドを分離し、エレクトロスプレー質量分析（ES-MS）で各ペプチドを同定したところ、628 アミノ酸のうち■アミノ酸（■%）が rhIDU のトリプシン分解ペプチドの推定アミノ酸配列に一致した。現在のところ、■残基又は■残基の■アミノ酸がペプチドマップでは同定されていない。N 末端は、自動エドマン分解及びペプチドマップ/ES-MS により、約■残基の N 末端アミノ酸配列が rhIDU の cDNA 塩基配列から予想されるアミノ酸配列と一致した。C 末端アミノ酸配列は、rhIDU の C 末端トリプシン分解ペプチドの分子量が理論値と一致した（分子量■Da）。さらに、イオントラップ型質量分析機器による MS/MS フラグメンテーション法により、rhIDU トリプシン分解 C 末端ペプチドに■アミノ酸欠損ペプチド■型（分子量■Da）及び■アミノ酸欠損ペプチド■型（分子量■Da）が検出されたが、■型ペプチドはペプチドマップ

を示し、ロット間で大きなばらつきは観察されなかった。

変性分解物の検討では、強制酸化等の酵素変性を引き起こすと予想される条件で rhIDU の処理を行い、各試験を実施したところ、酸化及び脱アミド化はされにくかったが、酸性 (pH) 日間処理ではポリペプチド鎖の広範な切断が、アルカリ性 (pH) 日間処理、 日間及び 日間処理では若干の変性が認められた。この変化から、rhIDU の変性は rhIDU 活性、細胞取り込み能、SDS-PAGE (銀染色) RP-HPLC 及び SEC-HPLC で検出が可能であり、それらの試験を原薬及び製剤の安定性評価に含めるべきであることが示された。なお、IEF、ペプチドマップ及びタンパク質含量では、変性に伴う変化は検出されなかった。

不純物として、工程由来不純物 (ウシ血清アルブミン (以下、BSA) DNA、 、エンドトキシン、CHO 細胞由来タンパク質、) について、各重要中間体物質の不純物量の測定が実施された。原薬において、BSA は $\mu\text{g/mL}$ 未満、DNA は pg/mL 未満、 は $\mu\text{g/mL}$ 未満、エンドトキシンは EU/mL 未満、CHO 細胞由来タンパク質は $\mu\text{g/mg}$ rhIDU 未満、 は $\mu\text{g/mL}$ 未満、 は $\mu\text{g/mL}$ 、 は $\%(\text{w/v})$ 未満であった。

目的物質関連物質としては、C 末端 アミノ酸欠損型 rhIDU 及び微量の アミノ酸欠損型 rhIDU が検出された (詳細は C 末端アミノ酸配列に関する記載参照)。

目的物質由来不純物については、ウエスタンブロットにより、高分子及び低分子のバンドが観察されたものの、RP-HPLC では rhIDU 純度は $\%$ 以上であり、目的物質由来不純物はごく微量であったと評価されている。

(2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、浸透圧、ペプチドマップ、糖鎖構造確認 (FACE)、IEF、タンパク質含量、生物活性 (rhIDU 活性、細胞取り込み)、純度試験 (CHO 細胞由来タンパク質、RP-HPLC、SDS-PAGE (還元及び非還元条件下での銀染色))、シアル酸含量及びエンドトキシン試験が設定されている。なお、本薬は酵素タンパク製剤であるため、rhIDU の確認は活性試験 (酵素としての確認) 及びペプチドマップ (タンパク質としての確認) により代用できることから、確認試験は設定されていない。また、プロセスバリデーションにより、DNA の残存量は pg/mL 未満で WHO が推奨する 1 投与当たり 10ng 以下より低いこと、BSA は ng/mL 未満まで除去され恒常的に管理されることが確認されたため、これらは規格に設定されていない。

(3) 原薬の安定性

実生産スケール (製造ロット、 L スケール改良方法) の原薬 3 ロットについて、長期保存試験 (~ 、 カ月) 加速試験 (25 ± 2 、 カ月) 及び苛酷試験 (40 ± 2 、 カ月) が実施され、それぞれ性状、タンパク質含量、浸透圧、pH、rhIDU 活性、細胞取り込み能、重合体 (SEC-HPLC) SDS-PAGE (銀染色) RP-HPLC が測定された。長期保存安定性試験では、 カ月目まで安定であることが確認された。加速試験では、 カ月目のタンパク質含量において ロットが、浸透圧において 3 ロットすべてが規格値の上限を超える値を示した。苛酷試験では、 カ月目にタンパク質含量において ロットが、 カ月目にはタンパク質含量及び浸透圧において 3 ロットすべてが規格上限値以上であった。加速試験及び苛酷試験においてタンパク質含量及び浸透圧が増加した理由は、生物活性等の生化学的パラメータに有意な変化が認められな

ったことから、保存に用いたエチレン - 酢酸ビニル共重合体製バッグからの透過により水分が蒸発したことに起因するとされた。

上記の他、糖鎖構造の安定性を確認するため、実生産スケール(製造ロット、L スケール旧法 (詳細は「5) 同等性/同質性」の項を参照)。以下、 (旧法) の原薬 3 ロットについて、~ で ヲ月保存した後に FACE が行われている。 ヲ月保存後には規格の範囲内ではあるもののビス M6P 結合オリゴマンノース₇比率が低くなる傾向があったが、申請者は、 ヲ月後の試験時には標準物質の試験結果も低かったことから、許容範囲内であるものの FACE 分析法における手法上の変動に起因するとしている。

以上の結果より、原薬の貯法は~ とし、有効期間は ヲ月とされている。

3) 製剤

(1) 製剤設計

本剤は、1 バイアル 5mL 中に rhIDU を 2.9mg 含有する点滴静注用製剤であり、等張化剤として塩化ナトリウム、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム・一水和物、リン酸水素二ナトリウム・七水和物、安定化剤としてポリソルベート 80 が添加されている。37、2 ヲ月間の保存後でも変性がほとんど認められず安定であったことに基づき、剤型は液剤とされた ((4) 製剤の安定性の項参照)。

(2) 製剤化工程

原薬をポアサイズ μm の フィルターで無菌ろ過後、バイアルに分注し、ゴム栓により打栓後、アルミニウムキャップにて巻き締めする。仕込み量に関しては、容量 5mL を確実にバイアルから吸引するために mL が過剰に加えられている。工程内管理試験として、無菌ろ過工程においてフィルターの使用前後に気泡発生試験 (最小気泡発生圧力 : $\times \text{Pa}$) が、充填工程において重量による充填容量検査、全バイアル外観検査、確認試験 (ドットプロット)、純度試験 (RP-HPLC 及び SDS-PAGE)、浸透圧、ポリソルベート 80 及び容量確認が、包装・表示工程においてバイアルの目視検査 (性状、不溶性異物検査及びバイアル上の着色、傷) 並びにラベル及び包装資材外観の目視検査が設定されている。

(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、タンパク質含量、rhIDU 活性、重合体 (SEC-HPLC)、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌試験が設定されている。

(4) 製剤の安定性

実生産スケール(D* 旧法) の原薬から製造された製剤について、長期保存試験 (2~8、36 ヲ月間、倒立保存 3 ロット又は正立保存 2 ロット)、加速試験 (25 ± 2 、湿度 $60 \pm 5\%$ 、6 ヲ月、倒立保存又は正立保存それぞれ 2 ロット) 及び苛酷試験 (37 ± 2 、2 ヲ月、倒立保存又は正立保存それぞれ 2 ロット) が実施され、それぞれ性状、タンパク質含量、rhIDU 活性、細胞取り込み能、重合体 (SEC-HPLC)、SDS-PAGE (銀染色)、RP-HPLC が測定され、(長期保存試験ではそれらに加え浸透圧、pH、不溶性微粒子試験、容器密封性が測定された。)、いずれにおいても保存期間中安定であることが確認された。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

実生産スケール (■■■D*■■■製造ロット、 ■■■L スケール改良工程。以下、 ■■■D*■■■ (改良工程)) の原薬から製造された製剤については、長期保存試験 (2~8、36 ヶ月間、倒立保存 3 ロット) 加速試験 (25±2、湿度 60±5%、6 ヶ月、倒立保存 3 ロット) 及び苛酷試験 (40±2、湿度 75±5%、6 ヶ月、倒立保存 3 ロット) が実施中であり、これまでの結果では旧法で製造された製剤の成績を基に設定された規格値に適合している (長期安定性試験は各ロットそれぞれ、36 ヶ月、30 ヶ月、12 ヶ月まで実施済み)。なお、 ■■■D*■■■ (改良工程) の原薬から製造された製剤の加速及び苛酷試験においては、浸透圧及び pH も測定されることになっている。

以上の安定性試験に加え、希釈調製後の点滴バッグ内での安定性試験が実施された。0.1% ヒト血清アルブミン含有生理食塩液又は生理食塩液で 100mL 又は 250mL に希釈し、rhIDU 活性を指標として、室温 (15~25) 24 時間保存、又は冷蔵 (2~8) 48 時間保存時の安定性試験を実施したところ、いずれにおいても rhIDU 活性に変化は認められなかった。また、生理食塩液で 6 倍又は 20 倍希釈し、室温で 24 時間保存しても、rhIDU 活性、タンパク質含量、RP-HPLC、SEC-HPLC の結果に変化がないことが確認されている。

以上の結果より、製剤の貯法は 2~8 とし、有効期間は 36 ヶ月とされた。また、希釈後は点滴バッグで冷蔵保存時 24 時間、室温保存時 12 時間まで保存可能とされた。

4) 標準物質

本薬の標準物質の規格及び試験方法として、性状、pH、浸透圧、ペプチドマップ、糖鎖構造確認 (FACE)、IEF、タンパク質含量、rhIDU 活性、細胞取り込み、CHO 細胞由来タンパク質、純度試験 (RP-HPLC、SDS-PAGE)、シアル酸含量、エンドトキシン、N 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、重合体 (SEC-HPLC) 及びポリソルベート 80 濃度が設定されている。

5) 同等性/同質性

本薬の開発過程において、rhIDU 生産量向上と製品純度改善のため、製造場所、生産スケール、精製カラム等の製造方法の変更が行われた。開発当初 ■■■■■ (■■■E*■■■) (■■■L 及び ■■■L スケール) 及び ■■■F*■■■ (■■■L スケール) で製造された製品は、主に非臨床薬理試験及び第 / 相臨床試験に使用された。BioMarin 社の ■■■D*■■■ では ■■■L スケールで製造され、 ■■■D*■■■ (旧法) で製造された製剤は、工程バリデーション、第 / / 相臨床試験、毒性試験又は製造販売用製剤に使用され、 ■■■D*■■■ (改良工程) で製造された製剤は、工程バリデーション、海外の製造販売後臨床試験又は製造販売用製剤に使用された。なお、 ■■■D*■■■ (改良工程) では、生産能力の増強を目的としてバイオリアクター内の溶存酸素量、温度及び残留グルコース量の処置基準値又は設定値が変更され、また精製工程で使用する 3 種類のクロマトグラフィーカラム径のスケールアップが行われた。

■■■F*■■■ 及び ■■■D*■■■ (旧法) 製造ロット間、並びに ■■■D*■■■ (旧法) 及び (改良工程) で製造されたロット間で、品質・組成 (性状、pH、浸透圧、ポリソルベート 80)、一次構造同定 (ペプチドマップ)、糖鎖構造確認 (FACE)、含量 (タンパク質含量)、生物活性 (rhIDU 活性、細胞取り込み能)、純度 (IEF、CHO 細胞由来タンパク質、RP-HPLC、SDS-PAGE (銀染色)、シアル酸含量)、安全性 (エンドトキシン試験、微生物限度試験 (■■■D*■■■ (旧法) 及び (改良工程) 製造ロットの比較のみ)) を指標として、同等性/同質性の評価が行われ、製造方法変更により物理化学的及び生化学的特性試験について差異はなく、 ■■■D*■■■ 製造ロットは過去

の製法（**■**E***■**及び**■**F***■**）で製造された製品よりも純度が高いことが確認された。なお、**■**E***■**（**■**L スケール）製造ロットの L 及び L スケール間で、rhIDU の同定（SDS-PAGE）、生物活性（rhIDU 活性、細胞取り込み能）、定量試験（タンパク含量）及び安全性（エンドトキシン、無菌試験）について比較がなされている。また、**■**E***■**（**■**L スケール）製造ロット及び**■**F***■**製造ロット（**■**L スケール）間で、上記の試験に加え、IEF、SEC-HPLC について比較がなされている。

< 審査の概略 >

1) 生物由来原材料について

機構は、MCB 樹立培養にメキシコ産 FBS が、WCB 樹立培養、増殖培養及び生産培養に米国・カナダ産の FBS が使用されていることから、原産国の切り替えの予定について申請者に説明を求めた。

申請者は、2006 年以降の製造では増殖培養及び生産培養に使用する FBS をニュージーランド産に切り替え、200**■**年第**■**四半期から切り替え後の製剤の流通を開始する予定である。MCB は今後更新の予定はなく、20**■**年に予定される WCB の更新の際は生物由来原料基準に適合した FBS を使用すると回答した。

機構は、200**■**年第**■**四半期まで流通予定の製剤の製造に使用される米国・カナダ産の FBS のリスク評価等について、申請者に説明を求めているところである。

本薬の米国・カナダ産の FBS 使用にかかるリスク・ベネフィットの最終的な評価は専門協議の結果を踏まえて判断したい。

2) 規格について

(1) 機構は、製造場所が変更（**■**E***■**、**■**F***■**、**■**D***■**）される度に性状の規格が変更された理由について申請者に説明を求めたところ、開発初期の性状は観察結果より「無色澄明」としたが、**■**L にスケールアップした時点でより厳密な観察に基づき色調範囲を広げて「無色から微黄色の澄明な液」にし、その後のポリソルベート 80 を添加剤に追加する製剤化の変更により「又はわずかに白濁した液」を規格に追加したとの回答を得た。

機構は、白濁する原因、白濁した製剤が観察される割合及び白濁の程度の許容範囲について説明を求めているところである。

(2) 機構は、原薬の規格及び試験方法に設定されているペプチドマップの規格が「標準物質と同様のピークパターンを示す」とされているが、「クロマトグラムのパターンが標準物質と同様であること及び代表的なピークが標準物質と同一の保持時間に、同一の高さあるいは面積のピークが検出される」とするよう検討することを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ペプチドマップでは、試料調製において多くの煩雑な操作を行うため、実験操作によりある程度のばらつきが生じる。そのため、クロマトグラムの代表的なピークが標準物質のピークと同一の高さ、ピーク面積の規格設定は厳しすぎると考える。また、現行規格の試験法に記載されている 3 つの許容基準（標準物質と同様の溶出ピークを認め、異常なピークを認めない、標準溶液溶出保持時間**■**分付近に溶出する**■**ピークより大きい新規

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(異常)ピークを認めない、各基準補正ピーク面積(他の溶出ピークからの良好な分離、十分な大きさのピーク面積、クロマトグラフ像全体にわたるピーク位置及び rhIDU アミノ酸配列全体にわたるトリプシン分解ペプチド位置という観点から選択された■■(■■~■■アミノ酸)、■■(■■~■■アミノ酸)、■■(■■~■■アミノ酸)、■■(■■~■■アミノ酸)の■つの各基準ピーク面積を■■標準ピーク面積で割ったピーク面積は標準物質の■■~■■%である)に適合することを意味しており、ペプチドマップの規格として充分であると考え。

機構は、上記の規格が rhIDU 活性等の規格試験と併せて設定されること、アミノ酸配列全体から選択されたペプチド断片のピーク面積及び標準ピークの面積をもとに半定量的な解析を実施していることにより、rhIDU の一次構造の恒常性を担保することは可能と判断し、申請者の説明を了承した。

(3) 細胞取り込み能の規格値を文献データに基づき設定しているが、機構は、本薬の品質の恒常性担保の観点から、申請者が製造した原薬の試験成績に基づき規定するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。現在までに原薬■■ロットで細胞内取り込み試験を実施し、Kuptake (rhIDU 取り込み最大速度を与えときの rhIDU 濃度)の平均値±標準偏差は■■±■■nmolであった。この結果に基づき細胞内取り込み試験の規格値を設定すると「平均値±3S.D.」に相当する「■■~■■nmol」が妥当であると想定される。しかしながら、試験成績に基づいた規格値を設定するためには十分な試験成績を集める必要があることから、現時点では文献データに基づいた規格値を申請する。ただし、製造元では全試験規格について毎年見直しを行っており、細胞内取り込み試験においても今後十分な試験成績(■■ロット以上)の取得後、実測値に基づいた規格値を再評価する予定である。

細胞取り込み能の規格値の設定が妥当であるかについては、専門協議の結果を踏まえて判断したい。

(4) 原薬の規格及び試験方法に設定されている RP-HPLC の規格が■■%以上に設定されているが、機構は、1種類の夾雑物が最大■■%混入する可能性はないか、申請者に説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。現在までに製造された原薬■■ロットの RP-HPLC の成績から、不純物に相当するピークは■■%以下であり、製剤■■ロットでは■■%以下であった。製造ロットによる試験結果の傾向に基づいて、副次的ピーク(不純物ピーク)が■■%より大きい値が得られた場合は、傾向を外れた成績とみなし原因を検討し改善を行う。一方、RP-HPLC と同時に他の不純物に関する試験(CHO 細胞由来タンパク質、SDS-PAGE、SEC-HPLC)も実施し、不純タンパク質、重合体及び分解物などの夾雑物の同定及び管理が行われている。以上から、個々の副次的ピークについて規格を設定する必要はないと考える。

機構は、これまでの試験成績では RP-HPLC 及び重合体で■■%以上の値が得られていること、副次的ピークが■■%を超えたときには対応が取られ、夾雑物の量は適切に管理されることが考えられることから、申請者の説明を了承した。

3) 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、標準物質の有効期間は定めておらず、性状、rhIDU 純度 (RP-HPLC)、重合体 (SEC-HPLC)、pH (以上の試験は年■回実施)、ポリソルベート 80 及び浸透圧 (年■回実施) を再評価試験として実施し、異常な傾向があれば SDS-PAGE (銀染色)、IEF、シアル酸含量、rhIDU 活性、FACE、細胞内取り込み、タンパク質含量の測定を行い、その結果から有効期間を評価する。更新にあたっては、標準物質の規格及び試験方法に適合するロットを標準物質として認定すると回答した。

機構は申請者の説明を了承した。

4) 製剤の安定性について

申請者は原薬の製造工程改良による品質への影響は少ないと判断し、旧法で製造した原薬を用いたロットの長期安定性試験結果に基づき、製剤の有効期間を 2~8 に保存するとき 36 カ月と設定しているが、機構は、今後提出される改良方法で製造した原薬を用いたロットの試験成績も考慮して、有効期間の妥当性を判断したいと考える。なお、審査中に得られた試験結果はすべて提出するよう申請者に求めているところである。

3. 非臨床試験に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験 (試験番号 IDU-PC-002~006 及び IDU-PC-008)

本薬は、MPS 患者に対し欠損している生体内酵素である α -L-IDU を補充することにより、細胞や組織に蓄積した GAG を加水分解し除去することで、MPS が呈する種々の症状を改善することを期待して開発された薬物である。

本薬の効力を裏付ける試験では、イヌの MPS モデル (イントロン 1 のスプライドナーサイトにおけるグアニン アデニン置換に起因する mRNA の異常により α -L-IDU が産生されないモデル動物。以下、MPS イヌ) を用いて試験が実施された。MPS イヌはヒトの MPS の特徴を多く有し、特に角膜病変が極めて類似しており、進行性関節硬直、肝臓及び脾臓への GAG の蓄積、心臓弁疾患、中枢神経病変、軟骨疾患、顔貌等も類似している。しかし、ヒトに比べると骨疾患が軽度であること、臓器に被膜があるため、GAG の蓄積量の割に肝臓と脾臓が腫大しないという相違点もみられる。

各試験では、それぞれ以下の表に示す評価指標により本薬の効力が検討された。また、本薬の開発中、IDU 活性を測定するタンパク質濃度測定法が Bradford 法から分光光度法に変更されたため、本審査報告書の非臨床試験においては、すべて現行定量法である分光光度法による用量に換算して記載した [(0.1mg/kg (25,000 単位 (U)/kg) (Bradford 法) 0.116mg/kg (20U/kg) (分光光度法)]。なお、IDU-PC-007 及び IDU-PC-012 では分光光度法による測定に基づいて投与量を設定していたが、計算に使用した吸光係数が誤っていたため、再計算による実際の投与量

を記載した (0.7mg/kg (120.7U/kg) 0.58mg/kg (100U/kg))。すべての試験において、本薬は静脈内投与された。

<効力を裏付ける試験の測定項目一覧>

試験番号	組織中 GAG 濃度	尿中 GAG 濃度	組織中 IDU 活性	一般症状
IDU-PC-002				
IDU-PC-003				
IDU-PC-004				
IDU-PC-005				
IDU-PC-006				
IDU-PC-008				

短期間反復投与試験 (試験番号 IDU-PC-002 : 4.2.1.1)

本薬の短期間投与による効果を検討する目的で、重症度が軽～中等度の雄性 MPS イヌ 1 匹に、本薬 0.116mg/kg が 10 分かけて投与された。本試験は、以下のように 3 段階に分けて検討された。

1) 試験 1

本薬を 1 日おきに 7 回反復投与し、投与前、投与 3 日及び最終投与後に血液を採取し、白血球中の IDU 活性が測定された。さらに、投与前と最終投与後に肝生検を行い、肝組織中の IDU 活性測定、並びに組織学的変化が観察された。7 回目の投与時に激しいアナフィラキシー反応が認められたため、本薬の投与が中止されたが、ジフェンヒドラミンの投与により、1～2 時間後には回復した。

投与前にみられなかった白血球中及び肝組織中の IDU 活性は、投与 3 日後及び最終投与後に認められた。光学顕微鏡所見では、組織の空胞が減少し組織学的に改善がみられ、電子顕微鏡においては、Kupffer 細胞と肝細胞の正常化が観察された。

2) 試験 2

試験 1 から 2 ヶ月休薬し、アナフィラキシー反応の再現を確認するために実施された。本薬が 1 日おきに 3 回反復投与されたところ、3 回目の投与後にアナフィラキシー反応が再現した。

3) 試験 3

試験 1 及び試験 2 において認められたアナフィラキシー反応の原因を探索するために、試験 1 の最初の投与から 5 ヶ月後に、本薬を単回投与前及び投与後に採血して血清中の補体活性を検討した結果、血清中に補体消費が認められ、抗 rhIDU IgG 抗体が検出されたことから、IgG 抗体を介した反応による可能性があると考えられた。

短期間反復投与試験 (試験番号 IDU-PC-003 : 4.2.1.2)

十分な IDU 活性を組織に分布させる本薬の用量、並びに当該用量における各組織に蓄積した GAG と一般症状に対する影響を検討する目的で、重症度が中等度の雌性 MPS イヌ 1 匹を対照 (無処置) として、雄性及び雌性 MPS イヌそれぞれ各 1 匹に本薬 0.58mg/kg を 2～3 日間隔で 5 回投与する試験が実施された (1 回の投与には 1 時間以上かけた)。最終投与後に組織中 IDU 活性及び組織中 GAG 濃度が対照と比較され、尿中 GAG 濃度の測定、組織学的評価及び一般症状の観察も実施された。なお、アレルギー反応を予防するために、本薬の投与前にジフェンヒドラミン (2.2mg/kg) が投与された。

本薬投与群では対照（無処置）と比較して各臓器における IDU 活性の上昇が認められた。正常なイヌ（Biochem Mol Med 58: 156-167, 1996）と比較した場合、肝臓で 9～12 倍高く、脾臓、腎臓、肺では同等以上であったが、大脳、小脳、心臓弁、心筋、リンパ節、軟骨、膵臓、角膜等の各臓器ではより低値であった。なお、対照では IDU 活性は全く認められなかった。

組織中 GAG 濃度は、本薬を投与した雄性イヌにおいては、正常なイヌ（Biochem Mol Med 58: 156-167, 1996）と比較すると高値であったものの、対照（無処置）と比較すると、肝臓、脾臓、腎臓、大脳、小脳、心筋の各部位で GAG 濃度は低値であった。なお、本薬を投与した雌性 MPS イヌでは、組織中 GAG 濃度は測定されなかった。

尿中 GAG 濃度は、本薬の投与後に正常なイヌの尿中 GAG 濃度と同程度まで低下が認められた。

2 週間程度の短期間投与では、一般症状の改善は認められなかったが、光学顕微鏡所見では肝臓、腎臓及び膵臓が改善し、電子顕微鏡所見では肝細胞、Kupffer 細胞及び腎系球体細胞の正常化が観察された。なお、大脳の周皮細胞やニューロン及び軟骨細胞には変化はみられなかった。

13 週間反復投与試験（試験番号 IDU-PC-004：4.2.1.3）

本薬を 13 週間投与したときの効果を検討する目的で、重症度が中等度の雌性 MPS イヌ 2 匹を対照（無処置）として、雌性 MPS イヌ 3 匹（軽症 2 例及び中等度 1 例）に、本薬 0.116mg/kg を週 1 回 13 週間投与する試験が実施された（1 回の投与には 1 時間以上かけた）。なお、アレルギー反応を予防するために、本薬投与前にジフェンヒドラミン（2.2mg/kg）が投与された。

本薬投与群では各組織に IDU 活性の上昇が認められ、肝臓及び脾臓では正常イヌと同程度であった。正常イヌよりも低値であるものの腎臓及び肺においても活性がみられ、その他、大脳、小脳、心臓弁、心筋、リンパ節、軟骨及び膵臓にもわずかながら検出された。なお、対照（無処置）では IDU 活性は認められなかった。

本薬の投与により抗 rhIDU 抗体が出現し、抗体価は 1 匹で緩やかに増加したものの、2 匹では投与後約 6 週までに急速に増加し、その後は緩やかに増加した。

一般症状は対照（無処置）と比べて明らかな改善はみられなかった。光学顕微鏡所見による比較では、対照（無処置）に比較して肝臓、腎臓及び脾臓において顕著な改善が認められたが、他の器官では改善はみられなかった。電子顕微鏡所見では、対照（無処置）に比較して、肝細胞に癒着したライソゾームはみられたが、肥大したライソゾームの減少が確認され、特に腎臓の血管内皮細胞及び系球体上皮細胞で顕著な空胞化の改善が認められた。膵臓の肥大化したライソゾームも減少し、リンパ系細胞及び造血細胞も正常化した。一方、肺では IDU 活性が認められたが、組織的には著しい変化がみられなかった。なお、中枢神経系のニューロン及びグリア細胞、線維芽細胞、角膜支質、心臓弁、並びに、気管及び関節の軟骨には変化はみられなかった。

52 週間反復投与試験（試験番号 IDU-PC-005：4.2.1.4）

本薬を 13 ヶ月間投与したときの効果を検討する目的で、重症度が軽～中等度の雌性 MPS イヌ 1 匹を対照（無処置）として、軽度の雄性 MPS イヌ 1 匹を対象に、本薬 0.116mg/kg を週 1 回 52 週間投与する試験が実施された（1 回の投与には 1 時間かけた）。なお、アレルギー反応を予防するために、本薬の投与前にジフェンヒドラミン（2.2mg/kg）が投与された。

一般症状として、投与 6 ヶ月目には両例とも肢首靭帯の弛緩は進行したものの、本薬投与例では関節硬直の改善、虹彩全体の混濁の軽減及び網膜反射が見られるようになり、活動性及び外見

が向上した。投与後 13 ヶ月目には、本薬投与例で著しい体重増加がみられた。ヒトで見られるような異所性骨形成不全は両例ともみられなかった。骨減少が 2 匹ともにみられたがその程度は対照(無処置)で著しかった。心エコー検査及び心電図検査では 2 匹とも異常は認められなかった。血液検査では基準値からの逸脱が認められた項目もあったが、著しいものではなかった。尿検査においては、本薬投与例にのみタンパク尿及び白血球の増加がみられ、タンパク尿は本薬投与 3 ヶ月以降にみられた。

本薬の投与により各器官の IDU 活性の上昇が認められた。IDU 活性を正常なイヌ (Biochem Mol Med 58: 156-167, 1996) と比較すると、肝臓で約 4 倍程度の上昇がみられ、脾臓及び腎臓でそれぞれ 19%及び 6%の上昇であり、その他大脳、小脳、心臓弁及び心筋においても僅かながら IDU 活性が認められたが、軟骨及び角膜ではみられなかった。対照例では IDU 活性は認められなかった。

組織内 GAG 濃度については、本薬投与例では肝臓、脾臓、腎臓、大脳、小脳及び心筋の各組織で対照例と比較して低値であったが、正常なイヌ (Biochem Mol Med 58: 156-167, 1996) と比較するとかなり高値であった。

本薬投与例では本薬の投与 1 週間後に抗 rhIDU 抗体が出現したが、5 週時以降安定して推移した。

光学顕微鏡所見では、肝細胞、腎糸球体、腎皮質尿細管上皮細胞、脾臓動脈周囲鞘マクロファージ及び滑膜上皮における空胞が減少し、電子顕微鏡所見では、Kupffer 細胞と門脈周囲のマクロファージの肥大化したライソゾームが消失した。また、肝臓、副腎、肺、腸間膜、小腸、滑膜及び胆嚢における泡沫細胞の凝集はほとんど見られなかった。一方、気管軟骨、心臓弁、脳毛細血管周囲の外皮細胞及びニューロンについては改善がみられなかった。

74 週間投与試験 (試験番号 IDU-PC-006 : 4.2.1.5)

長期的な本薬の有効性と安全性を検討する目的で、重症度が中等～重度及び中等度の雄性 MPS イヌ各 1 匹を対象に、以下の 2 段階に分けて試験が実施された。なお、アレルギー反応を予防するために、本薬の投与前にジフェンヒドラミン (2.2mg/kg) が投与された。

) 試験 1

本薬 0.058～0.29mg/kg について、7 週間にわたり用法・用量の検討が行われた。中等度の MPS イヌに 193.7µg/kg/h で本薬を投与すると重篤なアナフィラキシーショックがみられたが、処置 (酸素吸入、生理食塩液投与及びジフェンヒドラミン投与 (いずれも静脈内投与)) により回復した。9 日後、95.7µg/kg/h で投与したが、再度重篤なアナフィラキシーショックがみられた (処置により回復)。また、中等～重度の MPS イヌに 63.8µg/kg/h で本薬を投与しても重篤なアナフィラキシーショックがみられた (処置により回復)。

いずれの動物においてもアナフィラキシーショックがみられたため、点滴速度を減速し (投与 1 時間まで : 13.9µg/kg/h、投与 1 時間以降 : 39.7～44.1µg/kg/h)、イヌ血清アルブミン (以下、CSA) を加えて投与したところアナフィラキシーショックはみられなくなった。そこでアルブミンの役割を検討するため、中等度の MPS イヌに CSA を除いて本薬を投与したところ (13.9µg/kg/h) アナフィラキシーショックが再度認められた。

再度、CSA を添加した本薬を投与してもアナフィラキシーショックはみられなかったため、投与開始速度を 13.9µg/kg/h として、用量及び投与開始 1 時間以降の投与速度を増加したが

(0.116mg/kg 及び 102.1µg/kg/h) アナフィラキシーショックはみられなかった。

) 試験 2

8 週目以降は用法・用量が変更され、74 週まで投与された。

8 週目は本薬 0.1937mg/kg を、投与開始速度 13.9µg/kg/h、投与開始 1 時間以降の投与速度 179.8µg/kg/h で投与された。8 週目ではアナフィラキシーショックがおきなかったため、9 週以降 46 週までは 8 週目と同じ用量及び投与速度で週 3 回投与された(1 週間あたり 0.58mg/kg)。47 週以降 74 週までは本薬 0.58mg/kg が、週 1 回、投与開始速度 13.9µg/kg/h、投与 1 時間以降の投与速度 283µg/kg/h で投与された。8 週以降 74 週まではいずれの動物においてもアナフィラキシーショックはみられなかった。しかし、中等～重度の MPS イヌにおいて嘔吐がみられたため、プレドニゾンが投与され、また、投与用カテーテルからの感染によると考えられる白血球の増加が認められたため、抗生物質が投与された。

一般症状としては、定量的な評価ではないが、74 週間の投与により活動性の向上が認められ、毛並みが整った。また、体重が一時的に減少したものの投与前の体重に回復した。心電図検査及び心エコー検査では、試験開始時に異常は認められなかったが、中等～重度の MPS イヌにおいて逆流弁と心機能の低下がみられた。

臨床検査値では、中等～重度の MPS イヌでクレアチニン(以下、Cr)の減少、カリウム、CPK 及び GPT の増加がみられ、肝臓に病理学的所見は認められていないものの、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ及びγ-GTP の増加が認められた。重度の MPS イヌで Cr の減少及び CPK の上昇が認められた。両例において尿中に血液及び白血球が認められた。

正常なイヌ(Biochem Mol Med 58: 156-167, 1996)との比較では、IDU 活性は肝臓で特に高く、脾臓、腎臓、肺、滑膜、リンパ節及び腸で高かったが、大脳、中脳、小脳、脳脊髄液、心臓弁、骨格筋、胸腺、甲状腺、舌及び気管軟骨においてはかなり低かった。

組織内 GAG 濃度は、正常なイヌに比べて高値であるものの、無処置の MPS イヌに比べて肝臓、脾臓及び腎臓において著しい減少が認められ、肺、心筋、大脳皮質、小脳においては無処置の MPS イヌと同程度であった。尿中 GAG 濃度については、投与 1 ヶ月以内に著しい減少が認められた。

本薬の投与期間中、抗 rhIDU 抗体の発現が認められた。

固定マクロファージと浸潤性マクロファージの改善が中枢神経系、角膜、靭帯及びその他の稠密性結合組織以外の組織で観察された。滑膜上皮細胞において明らかに空胞化が減少し、肝細胞、角膜実質細胞等で僅かに減少がみられた。軟骨細胞、神経及び椎体靭帯の線維細胞においては、空胞化が減少しなかった。

持続静脈内投与と静脈内投与の比較試験(試験番号 IDU-PC-008: 4.2.1.6)

本薬の静脈内投与と持続静脈内投与の長期投与による効果を検討する試験が実施された。持続静脈内投与としては、中等度の雌性 MPS イヌ 2 匹を対照群(無処置)として、中等度の MPS イヌ 4 匹(雄 1、雌 3)に本薬 0.58mg/kg または 2.33mg/kg が 10～17 週間持続静注され(3.48～13.9µg/kg/h)、中等度の雄性 MPS イヌ 1 匹に本薬が 0.58mg/kg(21 週間)、1.16mg/kg(8 週間)、2.33mg/kg(10 週間)と漸増して 39 週間持続静注された。静脈内投与としては、中等度の MPS イヌ 2 匹に本薬 2.33mg/kg を週 1 回、10 週間静脈内投与(投与開始速度は 55.7µg/kg/h、投与開始 1 時間以降 9 時間までの投与速度は 283µg/kg/h)された。組織中 IDU 活性及び組織中

GAG 濃度が対照と比較され、組織学的な比較及び一般症状の観察が行われた。さらに、本薬の静脈内投与と施行中 1 時間ごと及び投与終了後 240 分まで血漿中 IDU 活性が測定された。なお、静脈内投与の場合のみ、アレルギー反応を予防するために本薬の投与前にジフェンヒドラミン (2.2mg/kg) が投与された。また、静脈内投与の場合のみ、CSA が添加された。

静脈内投与の 2 匹にアナフィラキシーショックが認められたが、ジフェンヒドラミン投与及び輸液の静脈内投与と酸素吸入により回復した。本薬の用法・用量にかかわらずほとんどの MPS イヌで体重の維持または微増が認められた。また、白血球の微増減がみられたが、一定のパターンはみられなかった。BUN やアミラーゼ、血中リン及び血中カリウム等の増加もみられたが、対照群でも認められているため、MPS の影響であると考えられた。尿中に血液、タンパク及び白血球も散発的に認められた。

本薬 2.33mg/kg/週を静脈内投与した 2 匹の MPS イヌの 2 週時及び 10 週時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

< 本薬 2.33mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ >

動物個体名/ 投与期間	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	V_c (mL/kg)	Cl ($\text{mL}/\text{kg}/\text{min}$)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)
Op/2 週	1.25 ± 0.079	60.0 ± 0.0	31.002 ± 1.918	0.61 ± 0.10	59.50 ± 6.94
Ma/2 週	1.89 ± 0.102	60.0 ± 0.0	20.468 ± 1.093	0.94 ± 0.13	84.88 ± 7.95
Op/10 週	62.01 ± 7.276	59.6 ± 13.0	0.624 ± 0.073	66.22 ± 9.30	—
Ma/10 週	11.87 ± 0.71	112.0 ± 10.6	3.256 ± 0.195	23.83 ± 1.12	—

3 回測定の結果の平均値±標準偏差
分光光度法による測定法による換算値で記載

分布容積から、本薬は主に血漿中 (約 35mL/kg) に存在していることが示唆された。また、投与を継続すると、クリアランスが低下し AUC が上昇したが、この理由は不明とされており、抗 rhIDU 抗体の増加がその一因である可能性が挙げられている。

対照群では IDU 活性はほとんど認められなかったのに対し、本薬投与群では、白血球、口腔内及び各器官における IDU 活性が上昇した。IDU 活性を同一コロニーから生まれたヘテロ接合体の正常キャリアイヌと比較した場合、肝臓及び脾臓における活性はいずれの投与方法でも上回っており、静脈内投与では腎臓、リンパ節、肋軟骨、滑膜及び気管軟骨で高い IDU 活性が得られた。その他の器官ではヘテロ接合体の正常キャリアイヌに比べて低い IDU 活性ではあったが、脳や、胸腺及び角膜では IDU 活性は認められなかった。各器官の IDU 活性は持続静注よりも静脈内投与群で特に高かったが、静脈内投与群の組織サンプルは 9 時間投与終了後 48 時間後のものであるのに対し、持続静脈内投与群では、持続投与終了後 48 時間後のものであることから、血中 IDU 活性が持続静脈内投与群において低いことが原因である可能性も考えられた。

組織中 GAG 濃度は、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、脾臓及び滑膜において特に減少していたが、心臓弁ではほとんど減少せず、脳においては対照群と同程度であった。組織内 GAG 濃度の低下において、2.33mg/kg/週の用量では、静脈内投与は持続静脈内投与より効果的であった。また、尿中 GAG 濃度は投与前に比べ、いずれの用法・用量でも著しい減少が認められた。

用法・用量にかかわらず、抗 rhIDU 抗体価は投与後 1~4 週間で上昇し、プレドニゾロンの投与によりその産生を抑制することはできなかった。MPS イヌ 2 匹に本薬 2.33mg/kg 静脈内投与

10 週後に血清中補体活性の測定を行ったところ、投与終了時には投与前の 4%及び 22%であった。

組織学的所見として、リンパ節、脾臓、肝臓等の固定マクロファージの空胞化や間質性泡沫細胞が減少したが、腎盂上皮及び膀胱における空胞化は対照群と顕著な差が認められなかった。中枢神経系や稠密性結合組織は変化がみられなかった。全体として、形態学的には 2.33mg/kg 静脈内投与、次いで 2.33mg/kg 持続静脈内投与、0.58mg/kg 持続静脈内投与の順で有効であり、2.33mg/kg 静脈内投与例の組織学的所見はヘテロ接合体の正常キャリアイヌと類似していた。

(2) 安全性薬理試験 (IDU-PC-010 及び IDU-PC-012)

単回投与急性毒性試験 (試験番号 IDU-PC-010 : 4.2.3.1)

本薬の急性毒性を検討するため、イヌ (雌雄各 3 匹/群) にプラセボ及び本薬 (0.116、1.16 及び 11.6mg/kg) を 4 時間以上かけて単回投与した後、14 日間観察された。また、本薬の単回投与後の薬物動態特性についても検討された (「2) 薬物動態試験成績の概要 (1) 吸収 (血漿中濃度推移 単回投与試験」の項参照)。

プラセボ投与群では特に変化はみられなかったが、本薬投与群では嘔吐及び下痢症状が散発的にみられた。バイタルサイン、心電図、体重及び臨床検査値に変化は認められず、肝臓と腎臓の組織学的な変化も認められなかった。本薬を 11.6mg/kg を投与した 1 匹 (雌性) のみ膀胱に赤色の液体が認められた (「3) 毒性試験成績の概要 (1) 単回投与毒性試験」の項参照)。

心血管系への影響 (試験番号 IDU-PC-012 (参考資料): 4.2.3.2)

本薬の血圧、心拍数、血流に対する影響を検討するために、麻酔下の 2 匹の雌性イヌに本薬 0.58mg/kg が 4 時間かけて投与され、その 30 分後に 3.2 または 4.06mg/kg が 4 時間かけて再度投与された。

血圧及び心拍数とも微増することはあったが、特に変化はみられなかった。

< 機構における審査の概略 >

(1) 本薬の作用について

機構は、MPS では α -L-IDU の欠損により GAG (デルマトン硫酸及びヘパラン硫酸) が細胞のライソゾームに蓄積して各組織が傷害されるが、GAG が細胞に傷害を与える機序について申請者に説明を求めた。また、正常個体では α -L-IDU は細胞のライソゾーム内で α -L-イズロン酸残基を加水分解することにより GAG の蓄積を抑制するが、外部から与えた本薬が細胞内に取り込まれる機序についても申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GAG は N-アセチルガラクトサミンまたは N-アセチルグルコサミンのいずれかとグルクロン酸、イズロン酸等のウロン酸あるいはガラクトースとで構成する二糖類の反復構造により形成される直鎖のヘテロ多糖類であり、粘性が高いため関節内の滑液となり、また、細胞構造を堅牢にするなど、体内で様々な重要な機能を担っている。MPS で過剰に蓄積する GAG はデルマトン硫酸及びヘパラン硫酸であり、デルマトン硫酸は皮膚、血管、心臓弁及び角膜に、ヘパラン硫酸は基底膜及び細胞表面の構成成分として主に存在する。

MPS では α -L-IDU の欠損により GAG が過剰に蓄積しライソゾームが巨大化するため、細胞が肥大化、破綻し、機能の障害がおこる。また、ライソゾーム内の pH は 4.5 付近であることから、ライソゾームが破綻することでも細胞傷害が誘起される。ハーラー型 MPS では角膜混濁、

多発性骨形成不全、臓器肥大、心疾患、小人症、精神発達遅滞を伴って早期に死亡し、シャイエ型 MPS では標準的な知能を有するものの、角膜混濁、大動脈弁疾患、関節硬直等の症状を主に呈し、ハーラー・シャイエ型 MPS ではハーラー型とシャイエ型の中間の様相を呈する。

また、本薬の細胞内への取り込み機序については、正常個体での α -L-IDU の挙動から説明できると考える。すなわち、粗面小胞体で生成された α -L-IDU は小胞体腔からゴルジ体に到達後、マンノース-6-リン酸（以下、M6P）認識マーカ―が付加され、M6P 受容体（以下、MPR）と結合して M6P-IDU-MRP 複合体を形成し、ゴルジ体から M6P-IDU-MRP 複合体を含有するクラスリンコート小胞が出芽し、早期エンドソームに輸送される。pH の低下により、M6P-IDU-MRP 複合体が解離し α -L-IDU がライソゾームへ到達する。一方、ごく僅かの M6P-IDU はエクソサイトーシスにより細胞外に放出され、放出された M6P-IDU は細胞表面上のクラスリンコートピットの MPR と結合し、細胞内に取り込まれる。本薬も同様に MPR 受容体と結合しエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、ライソゾームに輸送され、細胞内に過剰に蓄積した GAG を加水分解することにより細胞の傷害を抑制すると考える。なお、本薬の製造においては原薬の出荷に際して *in vitro* での線維芽細胞取り込み能を検討し、線維芽細胞に取り込まれた酵素活性を測定している。

機構は、ライソゾームの巨大化による物理的影響やライソゾーム破綻により漏出する酸による傷害以外にも GAG の蓄積が細胞に傷害を与える機序がある可能性があるが、現状では GAG の蓄積がどのような機序で細胞傷害を誘起し、MPS の諸症状を引き起こしているか明確になっていないと考える。しかし、MPS イヌの各組織中に GAG が蓄積しており、組織学的検査により細胞の空胞化がみられたことから、GAG の蓄積そのものが細胞の傷害の原因である可能性は十分高く、本薬を投与することにより、一部の組織では組織中の IDU 活性の上昇（IDU-PC-003、004、005、006 及び 008）並びに組織中 GAG 濃度の低下がみられたこと（IDU-PC-003、005、006 及び 008）、組織学的検査により細胞の空胞化が減少していることから（IDU-PC-002、003、004、006 及び 008）、本薬が細胞内に移行することにより、細胞内の GAG の蓄積を抑制し、一部の組織では組織学的な改善が得られる可能性は高いと考えた。

(2) 本薬の有効性について

本薬の有効性に関して、申請者は、以下のように考察している。効力を裏付ける試験から、MPS イヌのすべての組織で測定可能な IDU 活性を得るには、0.58mg/kg 週 1 回以上の本薬投与が必要であることが示された。本薬により、特に肝臓、腎臓及び脾臓等の多くの組織で組織中 GAG 濃度が減少し、組織形態学的には細胞マクロファージの空胞化や間質性泡沫細胞の減少がみられた。しかし、心臓や脳組織ではごく僅かな酵素活性が検出されたものの、いずれの試験においても心臓や中枢神経系では組織学的な改善の兆候は認められなかった。中枢神経系においては、血液脳関門を通過できないため、組織学的な改善は見込めないと推察した。

機構は、本薬の投与により各組織の酵素活性が上昇するが、中枢神経系や軟骨、心臓弁及び結合組織では酵素活性の上昇と GAG 濃度の低下がほとんど認められていないことから、これらの組織に対する本薬の恩恵は極めて低いと考えた。しかし、肝臓や腎臓、肺及び脾臓においては酵素活性の上昇と GAG 濃度の低下がみられ、組織学的な所見の改善もみられたことから、臨床適

用した際にこれら組織の傷害が軽減する可能性はあるものと考えた。非臨床試験において、動物の個体差がかなりあるものの、活動性の向上と体重の増加、関節硬直の改善等、一般症状の改善がみられた動物も存在したことから、本薬を臨床使用した際に一部の臨床所見の改善が期待できる可能性は示唆されるところと考えた（臨床試験における有効性評価に関しては「4. 臨床試験に関する資料 2）有効性及び安全性試験成績の概要 < 提出された資料の概略 >」の項参照）。

(3) 安全性について

中枢薬理試験について

機構は、安全性薬理試験において中枢神経系に及ぼす影響を検討しなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。一般的に薬剤の分子量が 600Da 以上の場合は、血液脳関門を通過できないとされているが、それ以上の分子量の物質は特定の輸送システムが存在するもののみ血液脳関門を通過することができる。本薬は分子量が 83kDa であり、特定の輸送システムの有無についても不明であること、脳内の IDU 活性の上昇がほとんどみられないことから（IDU-PC-001、003、004、005、006 及び 008）本薬は血液脳関門を通過しないと考え、中枢神経系に関する安全性薬理試験を実施しなかった。

機構は、効力を裏付ける試験より、脳内の IDU 活性がほとんど上昇しないことから中枢移行性は乏しいと考えるため、申請者の回答を了承した。

アナフィラキシーショックについて

機構は、MPS イヌに本薬を投与した時にアナフィラキシーショックの発現が認められていることから、その発現機序と軽減するための対処方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の投与後に IgG 抗体産生及び補体消費が認められたことから（IDU-PC-002）IgG 抗体を介し補体が活性化され、アナフィラキシーショックが惹起されたと推察した。また、補体活性化によるヒスタミンの遊離も寄与していると考えられた。

一方、効力を裏付ける試験（IDU-PC-002、006 及び 008）においてアナフィラキシーショックがみられたが、本薬の投与を中止して、生理食塩液の静脈内投与、酸素吸入及び抗ヒスタミン剤の静脈内投与により回復した。

また、アナフィラキシーショックを軽減する方法については、CSA（1mg/mL）を含有したリン酸緩衝生理食塩液で本薬を希釈し、投与開始 1 時間まで緩やかな速度（13.9µg/mL/h）で投与し、投与 1 時間後から投与速度を上げる（283µg/mL/h）投与方法によりアナフィラキシーショックは発現しなかったが、投与速度を緩やかにしても、CSA を除くとアナフィラキシーショックがみられた（IDU-PC-006）。このような投与方法によりアナフィラキシーショックの発現が抑制される機序は不明であるが、CSA は本薬の微細な凝集を防ぐ界面活性剤として働いていると考えられた。なお、製剤にはヒト血清アルブミンの代わりにポリソルベート 80 を添加した。

機構は、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン）を前投与しても、本薬によりアナフィラキシーショックが発現したことから（IDU-PC-006 及び 008）、その発現機序はヒスタミンの関与する経路以外の機序も関与している可能性があると考えた。申請者が説明したように IgG 及び補体が

関与していることは示唆されるものの、それ以外の機序は明確となっていないと考える。また、予防方法も発現メカニズムから考案されたものではないが、投与速度を上げることによりアナフィラキシーショックが発現しやすい傾向にあることから、投与速度は可能な限り緩やかにする必要があると考える。ショックが発現した場合は生理食塩液の静脈内投与、酸素吸入及び抗ヒスタミン剤の静脈内投与により鎮静したことから、ある程度は対応できる可能性はあると考えた（臨床試験における対応に関しては「4. 臨床試験に関する資料 2）有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概要 >（7）安全性について 投与関連反応（IAR）について」の項参照）。今後、製造販売後調査の中で IAR の発現状況について情報を集積し、IAR の発現リスク及び対処方法について引き続き検討が必要であると考ええる。

IDU 活性が正常値を超えた場合の安全性について

機構は、MPS イヌに本薬 2.33mg/kg を週 1 回静脈内投与した場合、IDU 活性が正常キャリアよりも高い値になっているが、IDU 活性が正常値を超えた場合の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 2.33mg/kg を週 1 回静脈内投与した MPS イヌは、脾臓、肝臓、腸、腎皮質、リンパ節、肋軟骨、滑膜で IDU 活性が正常キャリアの値を上回ったものの、MPS イヌとしては正常な状態であり、投与 3 週目に過敏反応を示したことを除いて特に変化は認められず、10 週間投与を継続できた（IDU-PC-008）。また、カニクイザルにおける 26 週間反復投与と毒性試験（IDU-PC-009）では組織 IDU 活性値を測定しなかったが、本薬 16.6mg/kg まで投与しても、過敏反応が 1 匹にみられたのみで毒性を示す症状はみられなかった。したがって、IDU 活性が正常値以上になったことによる安全性上の問題はほとんどないと考えた。また、本薬はライソゾーム内のような酸性側の pH で活性化し生理的 pH では活性は低いこと、特異的な基質に対して活性を有することから、組織中の IDU 活性が高くても生体に対する影響は少ないと考えた。

機構は、IDU 活性が正常値を超えても組織に障害を与える可能性は無いとは言い切れないものの、海外臨床試験においては 6 年近くの投与実績があり、これらの症例において過剰投与による副作用と推定される症例報告がないこと、また、毒性試験において被験動物に特異な毒性を示す症状はみられなかったことも勘案し、他に MPS に対する治療薬が存在しない現状において、ヒトにおける細胞組織への蓄積状況と毒性についての評価を臨床現場で本薬を供給する前に必須とすることは必ずしも適当ではないと考える。しかし、今後、非臨床試験で特に高い移行性が認められた臓器である肝臓、脾臓等については、長期投与により rhIDU の過剰蓄積が見られないか、また、これによる毒性は見られないか検討するために、製造販売後調査における調査項目の一つとして検討することが望ましいと考える。また、本薬の適用にあたっては、長期投与による細胞組織への過剰蓄積の程度とそのリスクについてはエビデンスが不足している旨をよく理解した上で使用されることが必要であると考えるが、具体的な添付文書等への記載については専門協議の結果を踏まえて決定したい。

2) 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収（血漿中濃度推移）

単回投与急性毒性試験（試験番号：IDU-PC-010a：4.2.3.1）

単回投与急性毒性試験において、正常なイヌにプラセボ、本薬 0.116、1.16 又は 11.6mg/kg（各群 6 匹）を 4 時間かけて単回静脈内投与され、投与開始から 120 分、投与終了後 5、15、30、60、120 及び 240 分の血漿中 IDU 活性から以下の薬物動態パラメータが算定された。（安全性評価に関しては、1) 薬理試験成績の概要 (2) 安全性薬理試験 単回投与急性毒性試験の項参照）。

< 本薬の静脈内投与後の薬物動態パラメータ >

投与量 (mg/kg)	T _{max} (分)	C _{max} (µg/mL)	C _{last} (µg/mL)	AUC _{0-Tlast} (µg·min/mL)	AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	AUC _{240 min-Tlast} (µg·min/mL)	t _{1/2} (分)
1.16	120	0.41	0.11	88.3	99.7	19.1	70.9
11.6	203	16.1	0.69	3,463	3,549	753	85.9

注) プラセボ投与群及び本薬 0.116mg/kg 投与群の血漿中 IDU 活性は検出限界以下であった

プラセボ投与群で血漿中 IDU 活性が検出限界以下であったことから、本薬群で検出された酵素活性は本薬由来のものであると判断されている。本薬の用量と暴露量に線形性は見られなかったが、これは、本薬が循環血中から組織に取込まれる際に必要な M6P 受容体が飽和したためであると推察されている。

反復投与試験（試験番号：IDU-PC-001：4.3.2.1）

雌性 MPS イヌ 1 匹に本薬 0.116mg/kg が 10 分間かけて 3 日間反復静脈内投与され、1 及び 2 日目の投与終了から 2、5、10、15、30、60 および 120 分後の血漿中 IDU 活性が測定された。酵素活性は二相性 (t_{1/2α}:0.9 分及び t_{1/2β}:18.9 分) の消失パターンを示し、白血球中の IDU 活性は、本薬の投与 4 時間後にピークに達したことから、血中からの酵素活性の消失は、末梢白血球への取り込みと関連があると考察されている。一方、雄性 MPS イヌに本薬 0.116mg/kg が同様に 3 日間反復静脈内投与され、肝生検を行ったところ、正常なイヌ (Proc Natl Acad Sci USA 91:12937-12941, 1994) と比較すると、約 10 倍の IDU 活性が認められた。

また、約 9~10 ヶ月の休薬後、両 MPS イヌに再度本薬 0.1 mg/kg が単回投与され、24 時間後に組織の IDU 活性が検討された。正常なイヌ (Proc Natl Acad Sci USA 91:12937-12941, 1994) と比較すると、IDU 活性は肝臓で最も高く、肺と腎臓でも正常なイヌと同等の活性が検出された。その他の組織では、IDU 活性が認められないか極めて低かった。

反復投与毒性薬物動態試験（試験番号：IDU-PC-009b：4.4.2.1）

サル（雌雄）にプラセボ、本薬 0.166、1.66 又は 16.6mg/kg（各群 6~10 匹）が 8 時間かけて週 1 回 26 週間反復静脈内投与され、1、13 及び 26 週目に投与終了時から 2、5、10、30、60、120 及び 1,440 分後の血漿中 IDU 活性から以下の薬物動態パラメータが算定された。

< 本薬の静脈内投与後の薬物動態パラメータ >

投与量 (mg/kg)	期間 (週)	C _{max} (µg/mL)	C _{last} (µg/mL)	AUC _{2 min - Tlast} (µg・min/mL)	AUC _{2 min - ∞} (µg・min/mL)	t _{1/2} (分)
1.66	1	0.96	0.15	35.3	54.1	88.2
1.66	13	0.78	0.19	9.1	11.4	9.21
1.66	26	0.77	0.2	10.7	14.1	12.1
16.6	1	26.0	2.17	932	1,049	40.4
16.6	3	28.6	0.36	1,654	1,717	253
16.6	26	25.05	0.39	831	857	112

注) プラセボ投与群ではすべての点において検出限界以下、0.166mg/kg 投与群では投与2分時点以外は検出限界以下であった

各週で AUC を比較すると、投与群 (16.6mg/kg) では時間経過による変化はそれほど大きくはないものの、投与群 (1.66mg/kg) では1週目から13週目へ大幅に減少した。また、本薬の用量と C_{max} 及び AUC に線形性はみられなかったが、これは、本薬が循環血中から組織に取込まれる際に必要な M6P 受容体が飽和したためであると推察されている。

(2) 分布 (試験番号: IDU-PC-001、IDU-PC-003~006 及び IDU-PC-008)

(「1) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 ~ 」の項参照)

< 機構における審査の概略 >

機構は、提出された資料及び以下のような検討を行った結果、本薬の吸収及び分布に関する申請者の考察及び回答は概ね妥当であると判断した。しかしながら、本薬の代謝及び排泄については全く検討がされておらず、申請者は、本薬がヒトの生体内に存在する酵素の遺伝子組換え型であることを理由にこれらの試験の必要性を否定しているが、これらの説明は推測の域を出ないものであると考える。

(1) 本薬の分布について

機構は、本薬が臓器により分布や移行に差が認められることから、その機序について、また、分布の差が本薬の有効性に及ぼす影響について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を静脈内投与すると、肝臓、脾臓、腎臓等において高い酵素活性が認められるが、理論的に、本薬の分布は主に M6P 受容体への結合及び取り込みによって決まると考えられるため、各臓器の細胞表面に存在する M6P 受容体の量の相違により臓器ごとの分布や薬効の差が生じると考えられる。しかしながら、臓器ごとの M6P 受容体の分布は、現段階において不明である。また、本薬の組織分布の結果は、正常値よりかなり高濃度になる組織から正常値より低濃度の組織までの存在を示しているが、細胞中 GAG 蓄積を消失させ、正常に機能させるためには、正常な酵素活性値の約 1% が細胞に必要なとされている (N Engl J Med 344: 182-188, 2001) ため、細胞レベルでは酵素濃度が正常値よりも低い場合でも機能が回復する可能性があると考えられる。一方、MPS イヌを対象にした本薬の薬理試験では、関節軟骨や角膜などの無血管組織又は血液脳関門で保護されている組織には十分量の本薬が取り込まれず、組織学的検査又は組織中 GAG の測定の結果、GAG の蓄積は依然として認められた。したがって、角膜混濁、認知機能の改善 (ハーラー型) に加えて網膜損傷 (失明) や脊髄圧迫といった中枢神

経系の変化は、本薬によって改善することは期待できない。

機構は、回答を概ね了承したが、申請者が引用した文献（N Engl J Med 344: 182-188, 2001）中で「細胞中 GAG 蓄積を消失させ、正常に機能させるためには、正常な酵素活性値の約 1%が細胞に必要なとされている」としている点について、著者らは「rhIDU を投与した MPS 患者の口腔内粘膜細胞中の酵素活性が、投与前には検出できなかったのに対し、投与 7 日後には正常の 1%レベルに到達した」と述べるに留まっていることから、この論文を根拠に「正常値の 1%の酵素活性が得られれば細胞中 GAG 蓄積が消失し機能が回復する」とする申請者の考察は適切ではなく、正常値に対しどの程度の酵素活性が得られれば機能が回復するかは現在明らかではないと考える。

(2) 酵素活性のクリアランス及び AUC の変動について

機構は、MPS イヌにおける反復投与試験（IDU-PC-008）において、「酵素活性のクリアランスが 2～10 週目にかけて著しく減少していると考えられ、これに伴い AUC が増加した」とこの理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本試験では MPS イヌ 2 匹に 2.33mg/kg を投与したとき 2～10 週目の間にクリアランスの低下及び AUC の増加が見られたが、この原因は不明である。しかし、いずれのイヌにおいても 2～10 週目の間に抗 rhIDU 抗体が発現したため、抗原抗体複合体が形成され、M6P 受容体との結合が阻害され、本薬の組織への取り込みが低下した、反復投与によって M6P 受容体が飽和した、組織中の GAG の経時的な減少により標的組織に酵素を取り込む必要性が減少したことにより、本薬の細胞内への取り込み量が減少した、等の可能性が考えられた。

機構は、サルを用いた反復投与試験（IDU-PC-009b）では、本薬 1.66mg/kg を投与したとき 1～13 週目の間に AUC の減少が見られており、また、MPS 患者における第 1 相及び第 2 相試験ではクリアランスと AUC は投与期間を通して比較的安定していたことから、本薬の蓄積性には種差が大きくかわる可能性があると考えられる。なお、サルを用いた反復投与試験で本薬 1.66mg/kg 群の 1～13 週目の間に AUC の著しい減少が見られていることについても申請者に説明を求めたが、個別動物のデータを確認してもその原因は推察できなかったとの回答であった。

(3) 安全性について

機構は、イヌを用いた試験（IDU-PC-010）において、血漿中 IDU 活性が測定可能であった本薬 1.16 及び 11.6mg/kg 投与時の薬物動態パラメータから、用量と AUC との関係が非線形的であることを踏まえ、本薬を臨床で用いた場合に、個人差、病態等により予想以上に血漿及び組織中濃度が上昇する危険性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床薬物動態試験の結果より、本薬の投与量と C_{max} 及び AUC の間で線形性は認められなかったが、これは本薬が M6P 受容体を介して組織に取り込まれるためと考えられた。臨床試験では 0.58 mg/kg の用量のみが用いられたため、0.58 mg/kg 以外の投与量と薬物動態を比較することはできないが、0.58 mg/kg の用量では各患者における C_{max} が *in vitro* での MPS 患者の線維芽細胞への最大取り込み量の 50%以上であったため、M6P 受容

体が飽和状態になった可能性があると考えられる。薬物動態パラメータは患者間で変動が認められたことから、ヒトにおいても線形性がない可能性が考えられるが、薬物動態パラメータの変動の一因として、抗体の関与が考えられる。以上から、個人差や病態等により予想以上に血漿及び組織中濃度が上昇する危険性は否定できないが、点滴速度を速める各段階では患者の状況を確認しながら増加する等、投与時に慎重を期するように注意喚起する。

機構は、回答を了承し、適正に情報提供するように申請者に指示した。

3) 毒性試験成績の概要

(1) 単回投与毒性試験 (試験番号 IDU-PC-007 : 4.4.1.1 及び試験番号 IDU-PC-010 : 4.2.3.1)

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用い、静脈内投与で実施された。

ラット単回静脈内投与試験 (IDU-PC-007) ではプラセボ、本薬 0.29、0.58、5.8mg/kg (ロット) 及び 5.8mg/kg (ロット) が約 60 秒かけて投与された。死亡例は認められず、プラセボ投与群を含めたすべての群で、肝臓の単細胞壊死が認められたが、プラセボ投与群でも認められていること、また用量相関が認められないことから、自然発生的な変化と判断された。概略の致死量は 5.8mg/kg 以上と判断された。

イヌ単回静脈内投与試験 (IDU-PC-010) ではプラセボ、本薬 0.116、1.16、11.6mg/kg が 4 時間以上かけて投与された。死亡例は認められず、すべての投薬群で嘔吐、変色便又は変色無形便、粘液便、液状便などの所見が認められたが、発生率は低く、用量相関は認められず、投与後数日以降に認められ、また、イヌは一般にストレスに敏感であるため、ストレスによる可能性も考えられた。本薬 11.6mg/kg 投与群の雌 1 匹で膀胱に赤色の液体が認められたが、他の用量群には同様の所見は認められず、肝臓や腎臓に本薬投与と関連した病理組織学的検査で異常所見は認められず、本薬との因果関係は不明であった。概略の致死量は 11.6mg/kg 以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 (試験番号 IDU-PC-009 : 4.4.2.1 及び試験番号 IDU-PC-011 : 4.4.2.2)

反復投与毒性試験 (IDU-PC-009) はカニクイザルを用い、週 1 回、26 週間静脈内投与でプラセボ、本薬 0.166、1.66 及び 16.6mg/kg が約 8 時間かけて週に 1 回投与された。高用量群の雄で浮腫、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration、以下、MCHC) 及びリンパ球数の増加が、雌で白血球数、好酸球数、リンパ球、単核球数及び好塩基球の増加、脾臓重量の増加が、中用量以上の群の雄で脾臓重量の増加が、すべての投薬群の雄で前立腺重量の増加、唾液腺重量の減少が認められた。2 週間の休薬試験をプラセボ及び 16.6mg/kg/week 投与群で実施したところ、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検所見、病理組織学的検査で特記すべき所見は認められず、16.6mg/kg/week 投与群で体重がやや少なかった。すべての投薬群で抗体が産生され、用量依存的に増加したが、13 週と比較し、26 週では抗体価が低下し、抗体価の低下に用量依存性は認められなかった。白血球数などについては、変化が小さく、関連した他のパラメータに変化がなかったため、重要な変化とは判断されず、また、脾臓重量の増加について、増加程度は小さく、剖検所見、病理組織学的検査で異常が認められていない。浮腫については 16.6mg/kg/week 投与群の 5 匹中 1 匹で投与 4 週目に一過性に認められ、遺伝子組換えヒトタンパク質を投与した場合に認められる軽度な過敏反応と同じと考えられたことから毒性による変化とは判断されていない。前立腺重量、唾液腺重量については用量依存性が明らかでないことから毒性による変化と判断されず、無毒性量は 16.6mg/kg/week と判断

された。

このほか、参考資料のイヌ 8 週間反復静脈内投与試験 (IDU-PC-011) では、生理食塩液、CSA 添加生理食塩液、溶媒、本薬 1.66mg/kg (生理食塩液希釈)、1.66mg/kg (CSA 添加生理食塩液希釈) 及び 1.66mg/kg/week (溶媒希釈) が週 1 回 4 時間かけて投与された。本薬の投与の初回及び第 2 週では、投与に関連する所見は見られなかった。第 3 週には本薬の有無に関係なくすべての群で、顔面腫脹、嘔吐、粘液便及び唾液分泌過多が認められたが、投与終了後 30 分以内に消失した。これらの所見は投与第 3 週が最も重篤で、投与を継続するうちに徐々に軽くなった。粘膜の色、毛細血管再充満時間、心拍数及び脈拍により、症状が発現している間の心血管系の状態を観察したが、正常範囲内であった。また、この試験で抗体産生と補体消費について検討したが、抗体は投与 3~4 週から検出可能になり、4~8 週で最大値に達し、その後減少し、補体消費量は投与 4 週で最大となり、その後減少した。なお、本試験は探索的に実施されたため、無毒性量は求められていない。

(3) 生殖発生毒性試験 (試験番号 IDU-PC-013 : 4.4.5.1 及び試験番号 IDU-PC-014 : 4.4.5.2)

生殖発生毒性試験はラット受胎能及び着床までの初期胚発生に対する試験、ラット胚・胎児発生への影響に関する試験が実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (IDU-PC-013) はプラセボ、本薬 0.036、0.36 及び 3.6mg/kg が 1 日 1 回静脈内投与された。過敏反応をおこした動物が確認された際には、当該動物だけではなく同一群のすべての動物に、体重にあわせたジフェンヒドラミンを投与した。ジフェンヒドラミンのみを投与する対照群も設定し、ジフェンヒドラミンの投与量は雄は試験開始 9~11 日目は 5mg/kg/day 筋肉内投与、12 日目は 5mg/kg/day 腹腔内投与、13~21 日目は 5mg/kg/day 静脈内投与、22~28 日目は 2.5mg/kg/day 静脈内投与、29~35 日目は 1.25mg/kg/day 静脈内投与、雌は試験開始 8~10 日目は 5mg/kg/day 静脈内投与、11 日目~妊娠 7 日は 5.5mg/kg/day 静脈内投与した。雌親動物の 0.36mg/kg/day 群の 25 匹中 1 匹が後肢骨折により切迫殺され、3.6mg/kg/day 群の 25 匹中 1 匹が死亡し、剖検により腹部脂肪の盲腸への癒着、盲腸肥大及び緑色の液体を含んで膨張した回腸が認められたが死因は明らかではなかった。用量反応性は認められないため、本薬との関連はないと判断された。雄親動物のジフェンヒドラミン対照群で 1 例が切迫殺された。雌親動物の 3.6mg/kg/day 群で自発運動の低下、呼吸数の減少、尾部の痂皮形成、妊娠 0~8 日の体重増加抑制が、0.36mg/kg/day 以上の群で妊娠 0~8 日の摂餌量の減少が、ジフェンヒドラミン対照群で尾部の痂皮形成、妊娠 0~8 日の摂餌量の減少がそれぞれ認められ、雄親動物の 3.6mg/kg/day 群で一時的な体重増加抑制が、0.36mg/kg/day 以上の群で自発運動の低下、呼吸数の低下がそれぞれ認められた。また、用量依存性のない精巢の脂肪性腫瘍、小型化など、精巢上体の小型化、精囊の小型化が認められたが、精巢、精巢上体、精囊の器官重量、精子の運動率などについて、異常は認められなかったため、本薬との関連はないと判断された。また、腎臓の左側腎盂の中程度の拡張が 0.036、3.6mg/kg/day 群の雄で 1 匹ずつ認められたが、用量依存性が認められなかったため、本薬との関連はないと判断された。無毒性量は雌雄親動物、F1 胎児で 3.6mg/kg/day と判断された。

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験 (IDU-PC-014) ではプラセボ、本薬 0.036、0.36 及び 3.6mg/kg が 1 日 1 回静脈内投与された。過敏反応をおこした動物が確認された際には、当該動物だけではなく同一群のすべての動物にジフェンヒドラミンを投与した。ジフェンヒドラミ

ンのみ投与する対照群も設定し、ジフェンヒドラミンの投与量は 5mg/kg/day で行われた。母動物では、ジフェンヒドラミン対照群で流産が、プラセボ対照群を含めたほぼすべての群で局所性脱毛、切歯欠落・破損、赤色鼻汁、膈外口周囲の赤色分泌物、注射部位の黒色化・紫変色等が、0.036mg/kg/day 以上の投薬群で吻鼻腫脹が、0.036mg/kg/day 及び 3.6mg/kg/day 群で軟便又は液状便が、0.36mg/kg/day 群で過剰流延、曲尾、自発運動の低下、呼吸数の減少が、ジフェンヒドラミン対照群と 0.036mg/kg/day 及び 0.36mg/kg/day 群で前肢の腫脹が認められた。0.36mg/kg/day 以上の群で一過性の体重増加抑制が、0.36mg/kg/day 以上の群とジフェンヒドラミン対照群で一過性の摂餌量の減少が認められた。吻鼻腫脹以外の所見は用量依存性がないことから本薬との関連はないと判断されており、吻鼻腫脹については、カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験で認められた浮腫と同様、ヒトタンパク質を投与した場合に認められる軽度の過敏反応と同じと考えられたことから毒性と判断されず、胎児では、3.6mg/kg/day 群で第七頸椎の頸肋が認められたが、当該試験実施施設の背景データの範囲内であり、またこのような所見は同系のラットで一般的に認められる所見であることから、本薬との関連はないと判断された。無毒性量は F0 雌 0.036mg/kg/day、F1 胎児 3.6mg/kg/day と判断された。

< 機構における審査の概略 >

機構は、反復投与毒性試験がカニクイザル 26 週間静脈内投与試験に限られており、本薬が長期に投与された際のがん原性については毒性学的な検討が不十分であると考え。しかしながら、本薬が糖タンパクであること、カニクイザル 26 週間静脈内投与試験において前がん病変である増殖性変化が認められていないこと、症例数は少ないものの 6 年近くに亘る本薬の臨床投与においてがん原性を示唆する知見が認められていないことから、直ちに臨床投与において大きな問題となる可能性は低いと考える。しかし、本薬は欠損する酵素を補う療法であるため長期にわたり投与する必要があると考えられるため、今後 26 週以上のがん原性については検討する必要があると考えられる。また、生殖発生毒性試験がラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生への影響に関する試験に限られており、これらの生殖発生毒性試験において催奇形性などの生殖毒性を示唆する所見が認められていないものの、今後、他の種を用いた検討が、本来実施されることが望ましい。また、海外第 相継続試験 (ALID-006-01) で出産された女兒の追跡調査、並びに、まだ登録症例はみられないものの、授乳への影響等を検討する海外第 相試験 (ALID-018-03) を十分に検討することで、今後適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、カニクイザル 26 週間静脈内投与試験において得られた無毒性量が、臨床投与量と近似していることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。カニクイザル 26 週間静脈内投与試験の 26 週目の 16.6mg/kg 投与時の $AUC_{2\min-\infty}$ は 2.25U·h/mL であった。MPS 患者における第 / 相臨床試験では臨床投与用量 0.58mg/kg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ は 0.906U·h/mL、第 相臨床試験では 1.191U·h/mL であり、カニクイザルの AUC はそれぞれの臨床試験での AUC に対し 2.5 倍及び 1.9 倍であった。毒性試験の無毒性量で得られた曝露量と臨床試験で得られた曝露量は近似しているが、カニクイザル 26 週間静脈内投与試験において認められた変化は、軽度の白血球数などの変動に限られることから、臨床用量の投与に際して、大きな問題にはならないと考える。

機構は、提出された資料から本薬の毒性が十分に解明されたと判断できないと考える。最長期間投与された反復投与毒性試験であるカニクイザル 26 週間静脈内投与試験での無毒性量における曝露量は、臨床投与での曝露量に近似しており、ヒトでの安全性について、申請者の説明は十分とは言い難い。しかし、6 年近くの臨床での使用経験があることから、非臨床試験の実施可能性に鑑み、製造販売後の調査において十分注意し、新たな問題点が発見され次第、迅速に患者に適切な情報を提供する体制を整備することでやむを得ないものとする。

4. 臨床試験に関する資料

1) 生物薬剤学試験の成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

(1) 製剤比較試験 (試験番号 BIO7500-001 (CL-IDU-001): 5.3.4.2.1)

第 相試験で用いるための製法を変更した製剤 (D* 製剤) と変更前の製剤 (F* 製剤) の安全性及び本薬投与終了約 20 分後の血漿中 IDU 活性を比較する目的で、海外第 / 相臨床試験 (試験番号 BIO7500-001 (CL-IDU-001)) に参加し、104 週以上の投与を完了した 8 例のうち 7 例の患者 (男性 5 名、女性 2 名: 10~25 歳) を対象に、3 週間 F* 製剤を投与後に、4 週間 D* 製剤に切り替える試験が海外第 / 相臨床試験 (試験番号 BIO7500-001 (CL-IDU-001)) の投与開始から 119~130 週の間で実施された。

製剤の変更前後で、一般的所見、バイタルサイン及び臨床検査値に変化はほとんど認められなかった。本試験の開始時から 7 例全例で 52 件の有害事象が継続した。F* 製剤の投与期間中 14 件の有害事象が新たに認められたがすべて回復した。また、D* 製剤投与中に 24 件の有害事象が認められ、うち 23 件は回復したが、残り 1 例 (心房粗動) は試験中に回復しなかった。重篤な有害事象は認められなかったが、F* 製剤投与中に重度の血管障害が 1 件認められ、回復した。F* 製剤の投与中に 2 件、D* 製剤投与中に 5 件で蕁麻疹がみられたが、この 7 件すべては同一の患者で発現し、「関連あり」と判断されたが、他の有害事象はすべて「関連なし」と判断された。

投与終了約 20 分後の血漿中 IDU 活性 (平均値) は、F* 製剤投与群 (0.251U/mL) より D* 製剤投与群 (0.311U/mL) で有意に高く、平均の差は 0.060U/mL であった (Wilcoxon 符号付き順位検定: $p=0.016$)。なお、尿中 GAG 濃度については、1 例は検出限界以下であったため除外したが、製剤の変更前後の平均値の差は $-3.8\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン (Cr) であった (Wilcoxon 符号付き順位検定: $p=0.094$)。

以上の結果から、両製剤間の安全性プロファイルは類似していることが示唆された。また、投与終了 20 分後の血漿中 IDU 活性が F* 製剤群より D* 製剤群で高かった原因については不明である。

< 機構における審査の概略 >

機構は、F* 製剤と D* 製剤の比較について、投与終了 20 分後の血漿中 IDU 活性は F* 製剤群より D* 製剤群で有意に高かったが、これら製剤の血漿中濃度測定ポイントが 1 点のみである結果を以て両製剤が同等ではないとは判断できず、現時点、両製剤の生物学的同等性は不明であるとする。しかしながら、F* 製剤を用いた第 / 相臨床試験 (BIO7500-001) と D* 製剤を用

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

いた第 相臨床試験 (ALID-003-99) で、いずれの試験でも尿中 GAG 濃度の低下が認められていることから、製剤の変更により、臨床効果が大きく変動するものではないと考えられた。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

日本における MPS 患者数が非常に少ないため (2002 年厚生労働省特定疾患対策研究事業によると、本邦の患者数は 17 例)、本薬は 1999 年 8 月に希少疾病用医薬品として指定された。第 4 回未承認薬使用問題検討会議 (2005 年 4 月) において、外国臨床試験データによる承認申請を行い、審査中に国内で安全性確認試験を実施し、その成績 (中間報告) を提出することが妥当と判断されたため、国内臨床試験 (試験番号 ALID02205 : 5.3.5.4.5) を開始するとともに、海外臨床試験成績として第 / 相臨床試験及び第 / 相継続臨床試験 (試験番号 BIO7500-00 : 5.3.4.2.1 及び 5.3.5.4.1) 第 相臨床試験 (試験番号 ALID-003-99 : 5.3.5.1.1) 第 相継続臨床試験 (試験番号 ALID-006-01 : 5.3.5.2.2 及び 5.3.5.4.2) 5 歳未満児を対象とした第 相臨床試験 (試験番号 ALID-014-02 : 5.3.5.2.3) 及びレトロスペクティブ調査の 1 例の中間報告である国内臨床試験 (試験番号 ALID02205 : 5.3.5.4.5) が臨床試験に関する資料として提出された (注: 申請時には海外第 / 相臨床試験及び第 / 相継続臨床試験 (試験番号 BIO7500-00 : 288 週まで) 海外第 相臨床試験 (試験番号 ALID-003-99 : 26 週) 及び海外第 相継続臨床試験 (試験番号 ALID-006-01 : 144 週まで) が提出され、その後、海外第 相継続臨床試験 (試験番号 ALID-006-01 : 182 週まで) 海外第 相臨床試験 (試験番号 ALID-014-02 : 52 週) 及び国内臨床試験 (試験番号 ALID02205 : 26 週まで) が提出された)。

(1) 海外第 / 相臨床試験 (試験番号 BIO7500-001 (CL-IDU-001) <199 年 月 ~ 200 年 月> : 152 週)

5 歳以上の MPS 患者 (目標症例数 6 例以上) を対象に、本薬の安全性及び有効性を確認することを目的とした、非盲検非対照試験が米国 13 施設で実施された。用法・用量はジフェンヒドรามイン (静脈内投与、最高 1.25mg/kg) を前処置し、1.0mg/mL のヒト血清アルブミン (以下、HSA) を添加した生理食塩液 100 又は 250mL で希釈した本薬 100U/kg (200 年 月 日に酵素活性単位が再規定されたため、現在の単位に換算したときの値を示した。試験当時の活性単位では 125,000U/kg に相当する。以下、() 内に 200 年 月 日までの用量を示す) を 3~4 時間かけて (投与開始後 1 時間まで 2.4U/kg/h (3,000U/kg/h) とし、その後は最大 48.8U/kg/h (61,000 U/kg/h) とされた) 週 1 回、152 週間静脈内投与された。なお、本薬投与開始 6 週間まで入院管理下におき、安全性に問題がなければ退院とし、週 1 回通院にて投与が行われた。

総投与症例数 10 例 (ハーラー型 1 例、ハーラー・シャイエ型 8 例、シャイエ型 1 例 ; 5~22 歳) 全例が安全性及び有効性の評価対象であった。また、全例が 52 週間の投与を完了したが、その後 2 例が死亡したため 152 週間投与完了例は 8 例であった。

有効性の主要評価項目は、52 週時点の Magnetic Resonance Imaging (MRI) 検査による肝臓又は脾臓容積変化及び尿中 GAG 濃度変化の 3 項目とされた。

肝脾容積について、投与前値から 20%以上の肝脾容積の縮小を達成した症例の割合は肝臓では 26 週目 80% (8/10 例) 52 週目 70% (7/10 例) 104 週目 78% (7/9 例) 脾臓では 26 週目 40% (4/10 例) 及び 52 週目 60% (6/10 例) 104 週目 44% (4/9 例) であった。なお、104 週目で肝臓及び脾臓のサイズが正常範囲内まで減少した症例の割合は、それぞれ 89% (8/9 例) 及び 11%

(1/9例)であった。

尿中 GAG 濃度については、投与前値から 50%以上の GAG 濃度の低下を達成した症例の割合は、6、12 及び 26 週目で 100% (10/10 例)、52 週目で 80% (8/10 例)、104 週目で 100% (9/9 例)、152 週目で 100% (7/7 例) であり、152 週目までに全 10 例中 9 例において尿中 GAG 濃度が正常範囲付近に減少した。

有害事象は、10 例全例で 960 件が認められ、死亡例は 2 例認められた。1 例は 103 週目の投与後 4 日目にウイルス性疾患による呼吸停止で死亡し、他の 1 例は 137 週目の投与 19 日後に外科的脊椎固定術後の合併症により自発呼吸ができなくなり死亡したが、いずれも死亡と本薬との因果関係は「おそらくなし」または「なし」とされた。重篤な有害事象は、8/10 例 32 件に認められ、このうち骨障害とアレルギー反応を含む 5 例 9 件（骨障害 1 例 1 件、本薬投与に対するアレルギー反応 4 例 8 件）は本薬との因果関係は否定されなかった。

因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は、10 例全例に認められ、主な事象は、発疹（6 例）、頭痛及び蕁麻疹（各 5 例）、アレルギー反応、疼痛、無力症及び呼吸困難（各 4 例）、発熱、注射部位反応、腹痛、血管浮腫及び筋痛（各 3 例）であった。

12 週までに 10 例全例で本薬に対する IgG 抗体が発現し、ウエスタンブロット法による解析の結果、すべての患者で製剤中のタンパク質不純物に対する IgG 抗体が、10 例中 4 例で本薬特異的 IgG 抗体が発現していた。本薬の特異抗体を発現した 4 例で補体の活性化が認められたが、尿検査及び GFR の結果からは、免疫複合体病や糸球体腎炎等の免疫反応作用は認められなかった。

投与当日に発現した投与に関連する有害事象は 9/10 例に認められ、主な有害事象は、発疹 6 例 16 件、蕁麻疹 5 例 97 件、頭痛 4 例 9 件、アレルギー症状 4 例 8 件であった。また、最も多く認められた過敏反応は発疹 6 例、蕁麻疹 5 例であり、4 例には少なくとも 1 件のアレルギー症状が認められ、3 例の患者が発熱あるいは呼吸困難を少なくとも 1 件以上発現し、2 例の患者は悪寒、疼痛、腹痛、低血圧、血管拡張、そう痒感を少なくとも 1 件以上発現した。IgG 抗体価と過敏症には、明らかな関連性は認められなかった。

その他、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査では、臨床的に有意な変化は認められなかった。

本薬の薬物動態パラメータは下表の通りであった。また、口腔粘膜中の IDU 活性は投与期間中（152 週まで）、正常値の 1%を維持し、白血球中の IDU 活性は 104 週までに正常値の 35%に達した。

< 海外第 / 相臨床試験における血漿中薬物動態パラメータ >

薬物動態 パラメータ	投与回数(例数)				
	1 (8 例)	2 (10 例)	6* (2 例)	12 (10 例)	26 (9 例)
C _{max} (U/mL)	0.192 ± 0.030	0.229 ± 0.037	0.304	0.170 ± 0.058	0.264 ± 0.050
AUC _{0-∞} (U·h/mL)	0.587 ± 0.107	0.704 ± 0.173	0.652	0.437 ± 0.140	0.906 ± 0.437
CL (mL/min/kg)	2.929 ± 0.585	2.468 ± 0.478	2.625	4.219 ± 1.352	2.268 ± 0.936
t _{1/2} (h)	1.826 ± 0.280	1.941 ± 0.214	0.905	1.242 ± 0.442	1.382 ± 0.574

酵素活性単位を再評価した値（平均値 ± SD）

*評価症例数が 2 例であったことから、SD は記載していない

以上より申請者は、本薬 100U/kg (125,000U/kg) の週 1 回、152 週間投与において安全性に特に問題はなく、本薬は、MPS 患者のライソゾーム内蓄積物の低下に有効であったと説明している。

なお、本試験中(投与開始 119~130 週の間)に製剤が F* 製剤から D* 製剤に切り替えられた(「1) 生物薬剤学試験の成績の概要 (1) 製剤比較試験」の項参照)。

(2) 海外第 / 相継続臨床試験 (試験番号 BI07500-001 (CL-IDU-001A) <200 年 月 ~ 200 年 月 > : 288 週)

海外第 / 相臨床試験 (試験番号 BI07500-001 (CL-IDU-001)) (以下、CL-IDU-001 試験) の 152 週間投与を完了した 8 例の MPS 患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照の継続投与試験が実施された。

用法・用量は CL-IDU-001 試験と同様に本剤 100U/kg を 3~4 時間かけて静脈内投与とされ、投与期間は、(承認後の)市販品への切り替え時期(200 年 月 日 ~ 月 日)までの通算 269~288 週(患者により異なる)とされた。

総投与症例数 8 例全例が、安全性及び有効性の評価対象とされ、死亡した 1 例を除く 7 例が本試験を完了し、市販品へ切り替えられた。

有効性については、継続投与期間中ほとんど投与されなかった 1 症例(116 回予定中 15 回投与)を除く 7 症例(平均 114.5 回投与と予定中 101.1 回投与)で、尿中 GAG 濃度の投与前からの平均低下率は、投与 153~204 週で 66.0%、205~試験終了までで 73.3%であった。この 7 症例の尿中 GAG 濃度の平均減少率は 94.1%であり、正常上限に近い水準であった。

未投与率と尿中 GAG 濃度は必ずしもすべての症例において相関が認められたわけではないが、継続試験期間中ほとんど投与されなかった 1 症例の尿中 GAG 濃度は未投与率の変動をよく反映しており、未投与率が低かった CL-IDU-001 試験期間中(105~152 週)の尿中 GAG 濃度は本薬投与前のベースラインに比べて 68.5%減少したが、継続試験(205~288 週)では投与前に比べて 7.8%の減少であり、未投与率の上昇に伴い尿中 GAG 濃度は増加した。

有害事象は 8 例全例で 425 件が認められ、死亡例が 1 例認められた。本症例は、234 週目の投与 25 日後に僧帽弁の置換術後の合併症により死亡したが、因果関係は僧帽弁狭窄の悪化及び 3 件の重篤な有害事象も含めて否定されている。重篤な有害事象は 6 例 10 件に認められたが(気管支炎、足の痛み、頭蓋内圧上昇(2 件)、ヘルニア、胆嚢炎、僧帽弁狭窄の悪化、凝固障害、心膜滲出、心停止)、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

副作用は 4 例に認められ、頭痛、蕁麻疹、そう痒感及び顔面浮腫(各 2 例)であった。投与当日に発現した特に多く認められた副作用は、蕁麻疹 2 例 65 件、顔面浮腫 2 例 6 件、そう痒感 2 例 3 件及び頭痛 2 例 2 件であった。また、4 例に本薬投与に関連した過敏反応が認められた。6 例では本薬に対する IgG 抗体レベルが維持あるいは減少し、2 例で上昇したが、抗 rhIDU 抗体が上昇した症例では、尿検査の結果からは免疫複合体病や糸球体腎炎等の抗体反応の影響は認められなかった。

その他、バイタルサイン、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び触診では、臨床的に有意な変化は認められず、免疫複合体病、糸球体腎炎及び腎機能障害は認められなかった。

以上より申請者は、約 5 年間半の本薬 100U/kg (125,000U/kg) の週 1 回投与は、尿中 GAG 排泄量の低下効果を維持し、かつ安全性が高いことが示されたと説明した。

(3) 海外第 相臨床試験 (試験番号 ALID-003-99 < 200 年 月 ~ 200 年 月 > : 26 週)

5 歳以上の MPS 患者 (目標症例数 42 例) を対象に、本薬の有効性、薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験が 5 施設で実施された。

用法・用量は 1.0mg/mL HSA を添加した生理食塩液 100 又は 250mL で希釈し pH 5.8 に調整した本薬 100U/kg (0.58mg/kg に相当) 又はプラセボ (100mM リン酸ナトリウム、150mM 塩化ナトリウム、0.001%ポリソルベート 80 (pH 5.8 に調整)) を週 1 回、約 4 時間かけて点滴静注した (投与速度は、投与開始後 15 分間は 2U/kg/h (0.01mg/kg/h 相当) とし、忍容性を確認しながら 15 分ごとに増量し、最大 43U/kg/h (0.25mg/kg/h に相当) で全量を 4 時間程度で投与できるように調整)。総点滴容量は、体重 5 ~ 20kg の患者には 100mL、体重 21kg ~ 100kg の患者には 250mL とされた。また、点滴前に投与関連反応を抑制するために、全症例に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤が投与された。投与期間は 26 週間と設定された。

総投与症例数 45 例 (本剤群 22 例 (ハーラー・シャイエ型 18 例、シャイエ型 4 例)、プラセボ群 23 例 (ハーラー型 1 例、ハーラー・シャイエ型 19 例、シャイエ型 3 例); 6 ~ 43 歳) 全例が ITT (Intent to Treat) 及び安全性解析対象とされ、逸脱例 (特殊な治療背景 (心移植及びペースメーカー装着)、治験薬投与不良 (26 回の投与回数のうち 7 回未投与)) 2 例を除く 43 例 (本剤群 21 例、プラセボ群 22 例) が PPS (Per Protocol Set) とされた。なお、45 例全例が 26 週間の投与を完了した。

有効性の主要評価項目 (投与前、4、8、12、16、20 及び 26 週時に測定) は、努力肺活量 (FVC : Forced Vital Capacity) の予測正常値に対する割合 (%FVC) 及び 6 分間歩行距離 (m) とされた。また、二次評価項目として睡眠時無呼吸低呼吸指数 (AHI)、肝容積 (肝腫大)、機能障害指数及び肩関節屈曲の 4 項目、三次評価項目として、尿中 GAG 濃度等 12 項目が評価された。

主要評価項目の一つとして、ITT における投与 26 週後の %FVC (ベースライン時の身長に基づく) のベースラインから中央値の変化は (ベースライン 26 週) は、本薬群 (51.1% 54.2%)、プラセボ群 (53.6% 54.0%) であり、変化量 (中央値) の両群間差は 3.0% (本薬群 : 3.0%、プラセボ群 : 0.0%) であり、本薬群がプラセボ群に比べて有意に増加した (Wilcoxon 順位和検定 : $p=0.016$)。また、ベースラインから平均値の変化は (ベースライン 26 週) 本薬群 (48.4% 53.7%)、プラセボ群 (54.2% 53.6%) であり、変化量 (平均値) の両群間差が 5.9% (本薬群 : 5.3%、プラセボ群 : -0.6%) であった。検査時の身長に基づいた %FVC の変化量 (平均値) の両群間差に関しても、本薬群が有意に増加していた (Wilcoxon 順位和検定 : $p=0.028$)。なお、%FVC は試験期間中すべての時点で、プラセボ群に比べて本薬群で優っていたが、プラセボ群及び本薬群ともに 12 週、16 週及び 20 週で変化量が減少する傾向を示した。PPS においても ITT と同様の結果であった。

もう一つの主要評価項目である ITT における 6 分間歩行距離 (m) については、ベースラインから投与 26 週までの中央値の変化は (ベースライン 26 週) 本薬群 (348.5m 359.5m)、プラセボ群 (360.0m 405.0m) であり、変化量 (中央値) の両群間差は 38.5m であり (本薬群 : 27.5m、プラセボ群 : -11.0m) 統計学的有意差は認められなかったものの (Wilcoxon 順位和検定 : $p=0.066$) 本薬群で増加が認められた。また、ベースラインから投与 26 週までの平均値の変化量は (ベースライン 26 週) 本薬群 (319.1m 338.8m)、プラセボ投与群 (366.7m 348.3m) と、変化量 (平均値) の両群間差は 38.1m (本薬群 : 19.7m、プラセボ群 : -18.4m) であり、本

薬群で増加が認められた。なお、治験実施機関、性別、ベースラインにおける6分間歩行距離、身長、肝容積を共変量とした共分散分析を行った結果、変化量(中央値)において、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた($p=0.039$)。

有害事象は、プラセボ群100%(23/23例、450件)、本薬群95%(21/22例、380件)に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本薬群のみに3例7件(便秘、大動脈狭窄・心停止・肺炎・敗血症・急性腎不全、頭蓋内圧亢進)認められたが、すべて因果関係は否定され回復した。副作用は、プラセボ投与群70%(16/23例、107件)、本薬群55%(12/22例、82件)に認められ、主な事象は、潮紅9例(プラセボ群4例、本薬群5例)、頭痛8例(プラセボ群6例、本薬群2例)、関節障害6例(プラセボ群4例、本薬群2例)、発疹5例(プラセボ群2例、本薬群3例)、発熱4例(プラセボ群3例、本薬群1例)であった。本薬投与日に発現した本薬投与に関連する有害事象(Infusion-Associated Reaction、以下、IAR)は、プラセボ群48%(11/23例、82件)、本薬群32%(7/22例、66件)に認められたが、いずれも軽度~中等度であり、重度の症例はなかった。IARにより投与速度の減速又は一時中止あるいは解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤による治療を必要とした症例は8例(プラセボ群5例、本薬群3例)であった。また、中等度IARを発現した3例(プラセボ群1例、本薬群2例)に、本薬特異的IgE抗体価検査を実施したが、全例陰性であった。

平均心拍数が、プラセボ投与群でわずかに低下、本薬群でわずかに増加する傾向があったが、臨床的に重大な変化は認められないとされた。血液生化学的検査値異常が認められたプラセボ群3例のうち、1例は試験実施中に肝機能検査値の上昇が認められ、肝機能検査値は試験終了まで正常化せず、26週時ではAST及びALTがそれぞれ78 IU/L及び50 IU/Lであった。血液生化学的検査値異常が認められた本薬群4例については、試験期間中に正常化した。ベースライン時に正常値であったものが投与により異常値となった血液学的検査値で特に多く見られたのは、MCHC(プラセボ群8例、本薬群9例)、多核白血球数(プラセボ群3例、本薬群5例)、リンパ球数(プラセボ群3例、本薬群4例)であった。プラセボ群3例及び本薬群3例において、臨床的に重要であり有害事象と考えられる尿検査異常が認められた。

本薬特異的IgG抗体に関しては、全症例を対象にELISA法でスクリーニングが行われ、陽性患者については、可能な限り放射免疫沈降法(RIP)により確認を行った結果、21例(プラセボ群1例、本薬群20例)が陽性であった。

薬物動態については、2施設において23症例(プラセボ群11例、本薬群12例)を対象に、投与後1、12及び26週目で測定され、本薬群から以下のような血漿中薬物動態パラメータを得た。最初の12週間で分布容積 V_z (L/kg)が減少すること(1週目: 0.604 ± 0.172 12週目: 0.307 ± 0.143 26週目: 0.239 ± 0.128)により、 C_{max} が増加傾向(1週目: 0.197 ± 0.052 12週目: 0.210 ± 0.079 26週目: 0.302 ± 0.089)、 $t_{1/2}$ に低下傾向(1週目: 3.61 ± 0.894 12週目: 2.02 ± 1.26 26週目: 1.94 ± 1.09)が見られた。また、この分布容積の減少は抗rhIDU抗体の発現と関係していると考察されている。

薬物動態 パラメータ	週		
	1週 (例数)	12週 (例数)	26週 (例数)
C_{max} (U/mL)	0.197 ± 0.052 (12)	0.210 ± 0.079 (11)	0.302 ± 0.089 (12)
$AUC_{0-\infty}$ (U·h/mL)	0.930 ± 0.214 (10)	0.913 ± 0.445 (6)	1.191 ± 0.451 (10)
CL (mL/min/kg)	1.96 ± 0.495 (10)	2.31 ± 1.13 (6)	1.68 ± 0.763 (10)
V_z (L/kg)	0.604 ± 0.172 (10)	0.307 ± 0.143 (6)	0.239 ± 0.128 (10)
$t_{1/2}$ (h)	3.61 ± 0.894 (10)	2.02 ± 1.26 (6)	1.94 ± 1.09 (10)

平均値 ± SD

以上より申請者は、本薬 100 U/kg の週 1 回、26 週間投与による有効性が示され、安全性にも問題がないと説明した。

(4) 海外第 相継続臨床試験 (試験番号 ALID-006-01 <200█年█月~200█年█月> :182 週)

第 相臨床試験 (ALID-003-99) (以下、ALID-003-99 試験) を完了した MPS 患者 45 例を対象に、本薬の長期投与時の有効性及び安全性について検討するため、非盲検非対照の継続投与試験が実施された。用法・用量は、ALID-003-99 試験での本薬群及びプラセボ群ともに本剤が投与され (ALID-003-99 試験の本剤群の用法・用量と同様) 投与期間は、通算 208 週 (ALID-003-99 試験での本剤群、プラセボ群は 182 週) と設定された。

ALID-003-99 試験完了例 45 例 (本剤/本剤群 22 例、プラセボ/本剤群 23 例) 全例が、有効性及び安全性の評価対象とされ、プラセボ/本剤群の 5 例が有害事象、妊娠、患者の希望等で中止した。

有効性の主要評価項目も ALID-003-99 試験と同様に、FVC (12 週以降 72 週まで 12 週毎、96 週以降 144 週まで 24 週毎、182 週時に測定) と 6 分間歩行距離 (m) (12 週以降 72 週まで 12 週毎、96 週以降 144 週まで 24 週毎、182 週時に測定) としたが、FVC については、予測正常値に対する割合 (%FVC (ただし、FVC 測定時の身長に基づく)) だけでなく、FVC (L) も求めた。

また、二次評価項目として睡眠時無呼吸低呼吸指数 (AHI)、肝容積 (肝腫大)、障害指数及び尿中 GAG 濃度の 4 項目が設定された他、関節可動域 (ROM : Joint Range of Motion) 等が三次評価項目として設定された。

有効性については、ALID-003-99 試験で本薬が投与された群 (以下、本薬/本薬群) における %FVC の平均値の推移 (ALID-003-99 試験開始時 ALID-003-99 試験終了時 本試験 182 週時) は (48.4% 49.8% 47.2%) であり、一方、ALID-003-99 試験でプラセボが投与された群 (以下、プラセボ/本薬群) で (ALID-003-99 試験終了時 本試験 182 週時) は (51.1% 47.7%) であった。また、本薬/本薬群における 182 週時までの FVC (L) の平均値の推移 (ALID-003-99 試験開始時 ALID-003-99 試験終了時 本試験 182 週時) は (1.15L 1.26L 1.44L) であり、プラセボ/本薬群では (1.31L 1.48L) であった。

もう一つの主要評価項目である 6 分間歩行距離については、本薬/本薬群の 182 週時までの平均値の推移 (ALID-003-99 試験開始時 ALID-003-99 試験終了時 本試験 182 週時) は (319.0m 338.8m 358.3m) であり、プラセボ/本薬群で (ALID-003-99 試験終了時 本試験 182 週時)

は(348.3m 367.7m)であった。

有害事象は全45例に4268件(本薬/本薬群:22例2235件、プラセボ/本薬群:23例2033件)が認められ、死亡例はプラセボ/本薬群に1例認められた。本症例は、試験開始112日後(継続試験として16回の投与後)に呼吸器感染症により死亡したが、治験薬との因果関係は否定されている。試験を中止した5例のうち残りの4例は、アナフィラキシー1例、同意撤回2例及び妊娠による1例であった。なお、妊娠による投薬中止例については、その後通常分娩により■児を出産しており、■児は退院後順調に成長していると報告されている。

重篤な有害事象は、25例102件(本薬/本薬群:14例60件、プラセボ/本薬群:11例42件)に認められた。また、副作用は、29例600件(本薬/本薬群:15例486件、プラセボ/本薬群:14例114件)に認められ、主な事象は、関節痛18%、発疹16%、頭痛及び投与部位反応各13%、紅潮、背部痛、発熱、骨痛及び悪心各11%であった。IARは22例516件(本薬/本薬群:12例458件)プラセボ/本薬群:10例58件)に認められたが、ほとんど(99%)が軽微か中程度であった。

本薬に特異的なIgG抗体に関しては、全症例を対象にELISA法でスクリーニングが行われ、RIPにより確認を行った結果、ALID-003-99試験及び本試験期間中42例に検出された。また、60週時点で34例が陽性(seropositive)であり、182週時では32例が陽性(seropositive)であった。陽転化しなかった患者が少数であるため、IgG抗体陽性とIgG抗体陰性のIARについては比較評価されなかった。

以上より申請者は、本薬100U/kgを週1回、反復投与(プラセボ/本薬群182週、本薬/本薬群208週)における有効性が示され、安全性にも問題がないと説明した。

(5) 海外第 相臨床試験(試験番号ALID-014-02<200■年■月~200■年>:52週)

5歳未満のMPS患者20例(ハーラー型16例、ハーラー・シャイエ型4例)を対象、本薬の安全性及び薬物動態を調査するために、多施設共同非盲検非対照試験が4施設で実施された。

用法・用量は、解熱剤(パラセタモールあるいはイブプロフェン)と抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミンあるいはそれに同等のもの)を、本薬投与60分前に年齢相当量前投与した患者に、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ポリソルベート80を含有する注射用水で希釈した本薬100U/kg(0.58mg/kg)(pH5.5に調整)を週1回、約4時間かけて52週間点滴静注された。ただし、2004年1月1日以降に本試験に参加した患者については、投与22週時の尿中GAG濃度>200µg/mg Crの場合、26週以降に本薬の用量を倍量(200U/kg(1.16mg/kg))とし、患者の忍容性に応じて4時間から6時間かけて静脈内投与することと変更され、実際4例が増量投与された。有効性は、尿中GAG濃度や酸素飽和度と体重、肝容積等13項目の評価が行われた。

有効性について、尿中GAG濃度の変化量(ベースライン26週)は、100U/kg群で-59.1%(526.5µg/mL Cr 223.1 µg/mL Cr)、100-200U/kg群で-67.7%(670.7 µg/mL Cr 201.1 µg/mL Cr)であった。肝容積や他の評価項目を治験責任医師が総合的に評価した結果、17/18例において改善が見られ、1例が変化なしとされたが、悪化した症例はみられなかったと考察されている。

100U/kgから200U/kgに増量した4例のうち1例で尿中GAGの低下が認められたが、他の3例では増量による尿中GAG低下効果は顕著ではなく、ベースラインの尿中GAG濃度と尿中GAG濃度の低下率はいずれの用量においても相関は認められなかった。

有害事象は、全20例に認められ、そのうち15例(100U/kg群:12例、100-200U/kg群:3

例)に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象が認められた患者のうち1例(ハーラー型、100-200U/kg群、100U/kg投与時に酸素飽和度低下・頻脈・血圧上昇したが回復)を除き、因果関係は否定された。また、そのうち2例(いずれもハーラー型100U/kg投与群、心不全1例(25週時)及び呼吸不全・誤嚥の疑い1例(46週時))が死亡したが、本薬との因果関係は否定されている。発現した重篤な有害事象は死亡した2例を除き、すべて回復した。副作用は、8例(100U/kg群:5例、100-200U/kg群:3例)に認められ、主な事象は、発熱7例(100U/kg群:4例、100-200U/kg群:3例)、悪寒4例(100U/kg群:3例、100-200U/kg群:1例)であった。また、IARは、7例(100U/kg群:4例、100-200U/kg群:3例)に認められたが、すべて、軽度から中等度であった。100-200U/kg群の3例全例が、200U/kgへの増量前にIARが認められ、うち1例のみが200U/kgへ増量後にもIARが認められた。また、サブタイプ別では、ハーラー型31%(5/16例)、ハーラー・シャイエ型50%(2/4例)に認められた。

本薬特異的IgG抗体に関しては、全症例を対象にELISA法でスクリーニングが行われRIPにより確認を行った結果、全例陽性であり、抗体価が陽性化するまでの期間(25.8日±10.1日)に、サブタイプ別に差は認められなかった。IgG抗体陽性転化あるいはIgG抗体価とIARには、明らかな相関は認められなかった。なお、中等度のIARが認められた3例のうち1例については追加で免疫学的検査が実施されなかったが、残りの2例については、トリプターゼ活性、補体及びIgE抗体検査が実施され、補体の活性化が見られたものの、IgE抗体は陰性であった。臨床検査、バイタルサイン、心電図では臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態については、投与後1、13、26及び52週目で測定され、以下に薬物動態パラメータを示した。最初の12週間で分布容積Vz(L/kg)の減少が見られた。AUC(h・U/mL)は1週目に比べて52週時には増加していたが、個々の症例においては安定していた。また、この分布容積の減少は抗rhIDU抗体の発現と関係していると考察されている。

<血漿中薬物動態パラメータ>

薬物動態 パラメータ	週			
	1週(例数)	13週(例数)	26週(例数)	52週(例数)
C _{max} (U/mL)	0.325 ± 0.669 (18)	0.155 ± 0.092 (11)	0.370 ± 0.402 (16)	0.540 ± 0.882 (16)
AUC _{0-∞} (U・h/mL)	0.577 ± 0.591 (12)	0.418 ± 0.246 (9)	0.92 ± 0.68 (14)	0.94 ± 0.97 (10)
CL (mL/min/kg)	5.73 ± 3.90 (12)	5.33 ± 2.67 (8)	2.97 ± 1.87 (13)	3.20 ± 2.02 (9)
Vz (L/kg)	0.753 ± 0.497 (12)	0.299 ± 0.303 (8)	0.214 ± 0.297 (13)	0.246 ± 0.210 (9)
t _{1/2} (h)	1.55 ± 0.516 (12)	0.55 ± 0.284 (9)	0.946 ± 0.877 (14)	1.147 ± 0.87 (10)

平均値 ± SD

以上より、5歳未満のMPS患者においても新たな有害事象は認められず、本薬100及び

200U/kg 投与で、忍容性と安全性が認められ、副次目的である有効性評価 13 項目中 7 項目で、本薬治療のベネフィットが示唆されたと申請者は説明している。

(6) 国内安全性確認試験 (試験番号 ALID02205 <2005 年 月 ~ 継続中> : 2006 年 月までの中間報告 >)

国内 MPS 患者 (目標症例数 5 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、生理食塩液で希釈 (体重 < 7kg : 50mL、7kg 体重 < 20kg : 100mL、体重 20kg 超 : 250mL) した本薬 100U/kg を週 1 回、4 時間かけて点滴静脈内投与とされ、前投薬として解熱剤及び抗ヒスタミン剤が使用された。投与期間は最大 2 年間又は承認後の市販製剤への切替え時のいずれか早い日までとされ、審査中に、2005 年 月 日 ~ 2005 年 月 日 (26 週間) の治療データをレトロスペクティブに収集した 1 症例 (ハーラー型、 児、 歳) の中間報告が提出された。なお、本試験継続中の症例は、上記 1 例のほかに 1 例 (ハーラー・シャイエ型) 及び被検者候補 1 例 (シャイエ型) がいると報告されているが、試験成績は上記 1 症例のみ提出されており、他の 2 症例については提出されていない。

尿中 GAG 濃度はベースラインでは 551.0mg/g Cr であったが、26 週時では 134.0mg/g Cr となった。また、肝容積はベースラインに比べ、38.4%減少 (ベースライン時 : 593.9cm³ 26 週時 : 366.0cm³)、Desaturation Index (睡眠時間中の総動脈血酸素飽和濃度の低下回数を有効解析時間で除した値 (動脈血酸素飽和濃度が 89%以下またはベースラインから 4%低下した時間が 10 秒以上継続した場合に「低下」と計測した)) が 85.5%減少 (本薬による効果とアデノイド切除術の双方によるものと考えられている) した。なお、最大呼気の測定ができなかったため、及びベースライン時で独歩不可能であったため、%FVC 及び 6 分間歩行距離 (m) については測定されていない。治験責任医師による総合評価では、患者の身体的な発達 (独歩可能になった等) 及び精神的な経過を総合的に判断して、著明改善と判定した。

有害事象は、26 件 (主な有害事象は、気管支炎が 4 件、中耳炎、鼻炎、上気道炎が各 2 件等)、うち重篤な有害事象が 5 件 (カテーテル留置部位感染、気管支炎、RS ウイルス感染、睡眠時無呼吸症候群及び扁桃障害、すべて回復) 認められたが、すべての有害事象に関して因果関係は否定された。本薬特異的 IgG 抗体に関しては、ベースライン、第 4、20 及び 26 週において IgG 抗体検査が行われた結果、その推移は未検出 1,600titer 12,800titer 12,800titer とベースライン以降継続して検出されたが、臨床症状の悪化又は免疫複合体疾患を示唆する症状が見られなかったため、追加の検査は実施されなかった。臨床検査では、カテーテル留置部位感染及び気管支炎罹患時に白血球増多が認められた (翌日には正常値) 以外に、臨床問題となる変化は認められず、心電図検査及び心エコー図検査でも、ベースラインからの異常所見は観察されないとされた。

以上より申請者は、当該 1 例においては、本剤の投与は安全に行われたと説明した。

< 機構における審査の概略 >

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の臨床上的位置づけについて

MPS 患者の現在の治療方法について、重症患者では造血幹細胞移植が行われており、発達の低下が認められていない 2 歳未満の患者に対しては精神運動発達遅延の進行の遅延あるいは抑制が認められたとの報告も見られる。一方、本薬は非臨床試験において血液脳関門を通過しにくい

等の分布特性が認められており、海外の添付文書にも記載されているように中枢神経系への効果は期待できないことから、機構は、造血幹細胞移植を含む骨髄移植の治療実態も考慮した上で、MPS の治療に対する本薬の位置づけについて、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 の治療において、海外では対症療法、造血幹細胞移植及び酵素補充療法が行われているが、対症療法の内容については国内外で大きな差はないと考えられる。

MPS 重症患者では、GAG の脳実質への蓄積によってもたらされると考えられる進行性の精神機能低下、言語能力未発達が生後 12～24 ヶ月からみられ、また、交通性水頭症の発症をみることがあるが (The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: 3421-3452, 2001)、本薬は分子量約 83kDa の糖タンパクであることから、血液脳関門を通過し得ないことが予想され、MPS イヌを用いた本薬の体内分布に関する検討では、脳中にわずかに IDU 活性が検出された試験結果もあるが、組織中の GAG 濃度の低下は認められなかった。

一方、骨髄移植など造血幹細胞移植では精神発達遅滞の進行抑制が報告されているが、大量化学療法/放射線療法に伴うリスク、移植片対宿主反応 (GVHD) や死亡の危険性等の問題が指摘されており、近年では、特に、造血幹細胞移植の前後に酵素補充療法を行うことで移植細胞の生着性向上とドナー細胞による内因性酵素が誘導されるまでの臨床症状の安定化が図られている (N Engl J Med 350: 1932-1934, 2004)。

以上のことから、本薬は、精神発達障害のない MPS 患者だけでなく、精神発達障害を有し造血幹細胞移植の適用を考慮する MPS 患者に対しても、種々の臨床症状の原因となっている GAG の蓄積を阻害することにより症状の進行を抑制できるため、本薬の継続投与、造血幹細胞移植の施行、あるいは両療法の併用の選択を考慮できるものとする。

なお、本薬による直接的な中枢神経系症状の改善は期待できないことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」に「中枢神経系症状に対する有効性は認められていない」を追記することとする。

機構は、造血幹細胞移植が、組織適合性抗原 (以下、HLA) 適合ドナー確保等の問題により必要な患者にすぐさま実施できる状況にはないことから、MPS 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、本薬による酵素補充療法を認める意義はあると考える。しかし、非臨床試験、臨床試験成績が極端に少ないため、本薬による治療の有効性がどの程度期待できるか、現時点では明らかではないのに加え、本薬投与時に多くの症例において過敏反応が認められていることから、本薬を使用する際には、各患者に対してリスクとベネフィットを慎重に考慮して用いることが必要であると考え (対象患者については「(2) 対象患者 (ハーラー型、ハーラー・シャイエ型、シャイエ型)」の項、リスク・ベネフィットについては「(3) 疾患の重症度別リスク・ベネフィットについて」の項参照)。

(2) 対象患者 (ハーラー型、ハーラー・シャイエ型、シャイエ型) について

機構は、本薬の適用にあたって、MPS における 3 つの病型であるハーラー型、ハーラー・シャイエ型、シャイエ型のうち対象とすべき患者群及びその患者群に対する他の治療法との優先順位も含めた本薬の使用法について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はハーラー型、ハーラー・シャイエ型及びシャイエ型

のいずれにおいても第一選択として適用するべきと考える。しかし、本薬では直接的な中枢神経症状に対する改善は期待できないため、2歳未満で精神発達指数(Mental Developmental Index: MDI)が70以上の患者においては造血幹細胞移植を優先すべきと考える。ただし、その場合においても、HLA適合ドナーを得るのは非常に困難であるため、その間の治療として使用すること、また、移植細胞の生着性の向上や身体的症状の安定化を図るため本薬を使用すること、移植後もドナー細胞により内因性酵素が誘導されるまでの臨床症状の安定化のために本薬を使用することが有益と考えられる。また、造血幹細胞移植を本人又は家族が希望しない場合にも、本薬による治療が選択されると考えられる。

機構は、すべての型の患者に一元的に本薬による治療を行うべきか否かは、本薬投与のリスクとベネフィットを考慮した上で、選択される必要があると考える。特に、軽症のシャイエ型については進行が緩徐であり無治療でも症状が顕在化しにくいことから、臨床試験成績からもその臨床上的有用性を評価することは困難と考えられる。しかし、MPSの発症メカニズム及び本薬の作用機序を考慮すると、現時点で症状が顕在化していなくても、本薬投与により一部の組織における組織内GAG貯留による障害の発現を抑制できる可能性があることと推測されることから、対象患者については型を限定しないことが適当であると考え、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい(リスク・ベネフィットについては「(3)疾患の重症度別リスク・ベネフィットについて」の項参照)。

(3) 疾患の重症度別リスク・ベネフィットについて

機構は、本薬に係る有効性及び安全性に関する情報が極めて限られていることから、臨床試験及び海外の市販後調査の結果を踏まえて、MPSの重症度分類であるハーラー型、ハーラー・シャイエ型、シャイエ型における本薬治療によるリスク・ベネフィットについて申請者の見解を求めた。

申請者は、市販後において、MPSの患者の有効性及び安全性情報を収集しているが、2006年6月現在、各病型別の本薬によるリスク・ベネフィットについて結論付けるに十分なデータはまだ収集されていないことから、すでに得られている臨床試験データに基づき、以下のように説明した。

海外で実施された海外第 相臨床試験/第 相継続臨床試験(ALID-003-99/ALID-006-01)の合計45例(ハーラー型1例、ハーラー・シャイエ型37例、シャイエ型7例)の有効性及び安全性データについて検討した。

< 海外第 相臨床試験/第 相継続臨床試験における病型別の有効性評価 >

投与群	ハーラー型 n=1		ハーラー・シャイエ型 n=37		シャイエ型 n=7	
	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬
評価対象例数	1例	0例	19例	18例	3例	4例
FVC(L)	投与前*	—	1.21	1.01	2.06	1.79
	182週	—	1.40	1.28	2.08	2.14
	変化量	+0.08	+0.19	+0.27	+0.02	+0.36
%FVC(%)	投与前*	—	50.7	46.2	53.3	58.4
	182週	—	46.7	44.0	55.0	61.4
	変化量	-14.2	-4.0	-2.2	+1.7	+3.0
6分間歩行距離(m)	投与前*	—	344.5	300.4	418.7	403.0
	182週	—	346.7	333.7	522.7	469.0
	変化量	+93.0	+2.2	+33.3	+104.0	+66.0
AHI(回/時)**	投与前*	—	13.6	19.2	24.1	25.3
	182週	—	12.5	15.8	9.8	25.8
	変化量	-19.2	+0.2	-0.5	-14.3	-4.2
肝容積(mL)	投与前*	—	1368.9	1214.0	1469.7	1204.2
	182週	—	1087.5	983.2	1007.2	1110.9
	変化量	+185.7	-262.8	-230.8	-462.5	-204.5
肩関節屈曲(°)	投与前*	—	80.8	93.2	120.5	106.8
	182週	—	101.9	102.6	118.7	124.0
	変化量	+23.5	+21.2	+12.0	-1.8	+17.3
尿中 GAG (µg/mg Cr)	投与前*	—	261.6	193.0	164.9	177.8
	182週	—	60.3	59.6	21.7	60.8
	変化量	-227.1	-201.4	-133.4	-143.2	-117.0

*: 投与前のデータは、本薬/本薬群では第 相臨床試験開始時、プラセボ/本薬群では第 相継続臨床試験開始時のデータを示す。

** : 投与前に睡眠時無呼吸であった症例のみを対象とした。(したがって症例数は全体症例数と異なる。)

—: 該当なし

上表のとおり、AHI、肝容積及び肩関節屈曲の平均値では、一部で病型によって改善側と悪化側に分かれ、異なる結果が示されているものの一貫しておらず、また、特にハーラー型が1例であったため、本結果からは、病型による本薬有効性の明らかな違いはみられていないと考える。

< 海外第 相臨床試験/第 相継続臨床試験における病型別安全性評価 >

投与群	ハーラー型 n=1		ハーラー・シャイエ型 n=37		シャイエ型 n=7	
	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬	プラセボ/ 本薬	本薬/ 本薬
評価対象例数	1例	0例	19例	18例	3例	4例
有害事象発現例数 n(%)	1(100.0)	—	19(100.0)	18(100.0)	3(100.0)	4(100.0)
死亡症例数 n(%)	0	—	1(5.3)	0	0	0
有害事象による治験中止症例数 n(%)	0	—	0	0	0	0
治験薬との因果関係の否定できない 有害事象発現例数 n(%)	1(100.0)	—	12(63.2)	15(83.3)	1(33.3)	1(25.0)
重篤な有害事象発現例数 n(%)	1(100.0)	—	9(47.4)	13(72.2)	1(33.3)	3(75.0)
重症有害事象発現例数 n(%)	1(100.0)	—	12(63.2)	12(66.7)	1(33.3)	2(50.0)
IAR 発現例数 n(%)	1(100.0)	—	9(47.4)	14(77.8)	0	0

—: 該当なし

安全性については、上表のとおり有害事象はすべての病型で全例に発現したが、有害事象による治験中止例はなかった。治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、ハーラー型 100% (1/1 例)、ハーラー・シャイエ型 73.0% (27/37 例)、シャイエ型 28.6% (2/7 例) に認められた。IAR はハーラー型及びハーラー・シャイエ型では多くの症例で認められたが、シャイエ型では 7 例全例で認められなかった。シャイエ型で IAR の発症率が低いとの報告はこれまでになく、症例数が比較的少ないことによる偶然の偏りである可能性が考えられた。

本薬の薬物動態は、海外第 Ⅰ 相臨床試験 (投与 26 週間) の本薬群 12 例及び海外第 Ⅱ 相試験の全 10 症例 (投与 26 週間) の成績があり、これらの薬物動態パラメータでは病型間で明らかな差は認められなかった。

したがって、ハーラー型、ハーラー・シャイエ型及びシャイエ型に対する本薬の有効性、安全性、薬物動態は、臨床試験成績からは大きな差はないと考えられる。

機構は、MPS は患者数が少なく、更に提出された臨床試験の対象患者はハーラー・シャイエ型の患者がほとんどであったため、臨床試験結果から病型間の有効性・安全性について比較することは困難であると考えられる。しかし、特にシャイエ型においては、他の病型に比べて疾患の重症度が低いため、有害事象が発現した際に継続して治療をすべきか、休止すべきかについては有害事象の種類、頻度及び重篤度等から慎重に検討されるべきものとする。

(4) 有効性

病態及び薬物動態の民族差について

機構は、臨床データパッケージのうち、申請時に提出された資料が海外臨床試験の成績のみであったため、本薬を日本人 MPS 患者に投与した際の有効性及び安全性について、MPS 患者の民族差、本薬の薬物動態特性及びこれまでに得られた日本人 MPS 患者へ投与した成績と海外臨床試験の成績の異同を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。MPS は、 α -L-IDU の欠損により多くの臓器・組織でデルマトン硫酸及びヘパラン硫酸が蓄積し、多種多様な臨床症状を呈する疾患であり、MPS の診断基準は、() 酵素活性の著しい低下又は病因タンパクの欠損/機能異常が生化学的検査により、又は当該遺伝子の病因となる変異が遺伝子検査により確認されること、() 同疾患による症状を有するもの (厚生労働省特定疾患対策研究事業のライソゾーム病診断基準より) とされ、国内外で内容に違いはない。また、臨床症状においても、重症度の低い患者では、関節拘縮、肝脾腫、角膜混濁及び心雑音 (大動脈弁閉鎖不全) 等が、より重症な患者ではヘルニア、特異的顔貌、巨舌、関節運動障害、骨格変形、低身長、再発性呼吸器感染症及び閉塞性気道疾患等の呼吸器障害、精神運動発達障害等の症状が報告されており、民族差が示唆される報告はこれまでにない。遺伝学的には、これまでに合計 80 種以上の α -L-IDU 発現遺伝子の変異が報告されており、遺伝子変異について必ずしも民族差がないとは言いが、疾患の重症度には遺伝子変異そのものではなく残存酵素活性量が関連していることから、仮に MPS 患者の遺伝子変異に民族差があると考えた場合においても、酵素補充療法である本薬の MPS 患者に対する有効性・安全性には影響しないとする。

本薬の薬物動態については、現在までに国内での日本人患者への投与経験は 5 例あり、うち 1 例については症例報告され (症例 A、日本小児科学雑誌 110: 521-525, 2006)、もう 1 例について

症例報告が投稿中である（症例 B）。症例 A については本薬 0.58mg/kg を週 1 回、2 年 4 ヶ月で計 120 回の投与を受けており、尿中 GAG 濃度は、本薬投与開始時より 52 週で-48.0%と明らかに減少した。また、症例 B については、本薬 0.58mg/kg の週 1 回 8 ヶ月間投与を受け、尿中 GAG 量及び末梢リンパ球中 IDU 活性が測定された結果、尿中 GAG 濃度は、投与前 238 μ g/mg Cr（正常； < 50 μ g/mg Cr）であったものが、投与開始 2 週後には 56.4 μ g/mg Cr へと 76%低下した。末梢リンパ球中 IDU 活性は、投与前で 0 nmol/mg/h が、初回投与後半日で 8.05 nmol/mg/h、36 回目投与後で 6.28 nmol/mg/h と、ほぼ正常下限（正常：10.62 \pm 3.56 nmol/mg/h）にまで上昇した。

海外の臨床試験における尿中 GAG 濃度の投与前からの変化率は、海外第 1 相臨床試験（BIO7500-001）の投与 26 週で-68.7 \pm 8.19%（最小-85.1%、最大-57.5%）、海外第 2 相臨床試験（ALID-003-99）の投与 26 週で-54.1 \pm 19.49%（最小-85%、最大-5%）であり、上記の日本人 2 例の薬力学的データは、海外臨床試験成績に比較して特記すべき違いはみられなかった。なお、薬物動態データについては、症例 B では末梢リンパ球中 IDU 活性が、海外では血漿中 IDU 活性が測定されており、比較不可能であった。

臨床成績については、症例 A では、FVC 又は 6 分間歩行距離の測定は実施されていないものの、心エコーにより心弁膜症の進行停止、関節可動域の改善、肝容積の縮小、並びに関節可動域拡大や自動運動出現等の運動機能の改善がみられており、海外臨床試験で報告されている種々の身体的症状の改善のうちいくつかは本症例においてもみられた。また、症例 B では、肝脾腫の改善及び肝機能の正常化、巨舌の改善に伴う努力性呼吸の消失、皮膚の粗雑さの改善がみられ、一方、心機能及び呼吸機能に変化はみられなかった。これらの 2 例の成績では、海外臨床成績に比較して特記すべき違いはみられなかった。

機構は、病態について遺伝子的な欠損あるいは変異の形式が国内外で異なる可能性があるものの、 α -L-IDU が欠損していることが MPS を引き起こす直接の原因である点において、病態が国内外で類似していることについては了解した。しかし、他の酵素によるサルベージ回路の活性、ムコ多糖の組成比の違いの可能性については明らかになっておらず、これらの相違の総合的な結果として、 α -L-IDU の欠損による各器官の障害の現われやすさに民族差が存在する可能性は否定できないと考えられる。

また、以下に述べるように薬物動態に関する情報が不足しているため、日本人患者における本薬の有効性及び安全性が海外の試験成績からどの程度類推できるかについては、具体的な症例から類推せざるを得ないものとする。薬物動態については、申請者は尿中 GAG 濃度の低下から特記すべき差はないとしているが、GAG を分解する酵素である本薬を静脈内投与していることから尿中 GAG 濃度が低下することは当然の結果であり、尿中 GAG 濃度の低下割合に大きな差がないことを以って国内外の薬物動態の異同の説明とすることは十分とは言えず、本薬の血中濃度推移を直接比較したデータがないことから、薬物動態の観点からは、国内外の類似性について判断できないものとする。しかし、国内における本薬の使用経験が 5 例あるとされており、この 5 例のデータを集計することで、海外症例とある程度の比較は可能と考えられたことから、申請者に資料の作成を依頼したが、作業に多大な時間を要すると回答されたため、適切な審査期間において薬物動態に関する国内外の類似性の評価は困難であると判断した。

以上、機構は、本薬が患者に欠損した酵素を補充するという意味では、国内の MPS 患者に対して有効性が期待できると考えるものの、病態及び薬物動態の民族差について、評価可能なデー

タが提出されなかったため、海外と同様の用法・用量でどの程度の臨床的改善が得られるかは不明と考えるが、当該疾患には遺伝子変異そのものではなく残存酵素活性が関連すること及び日本人への適用例において海外症例と類似の臨床所見が認められることから、本薬を海外承認用量と同用量で日本人 MPS 患者に投与した場合に、臨床上的問題が生じるような大きな民族差が存在する可能性は低いものと推察した。

なお、薬物動態に係る民族差については、本薬の承認後に本薬の日本人患者への適用例のデータを集計し、海外症例と比較検討することが必要であると考え。

国内投与症例における有効性について

申請者は日本人 MPS 患者に本剤が投与された症例が 5 例あると説明しているが、試験成績として提出されたのは国内 MPS 患者を対象とした国内臨床試験 (ALID02205) の 1 症例だけであった。当該症例については海外第 Ⅲ 相試験 (ALID-003-99) の主要評価項目である %FVC 及び 6 分間歩行距離が測定されていないことから、海外第 Ⅲ 相試験 (ALID-003-99) との主要評価項目における成績比較はできなかった。

有効性評価項目について

機構は、海外第 Ⅰ 相臨床試験 (BIO7500-001) と海外第 Ⅲ 相臨床試験 (ALID-003-99) で評価項目が異なる理由も含めて、それぞれの試験における有効性評価項目の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MPS は、ライソゾーム内の加水分解酵素の欠損により GAG が様々な組織に蓄積することによって種々の臨床的症状が生じる疾患であり、死因としては、閉塞性気道疾患、呼吸性感染及び心臓合併症が最も多い (Australas Radiol 30: 142-149, 1986)。MPS の治療における真のエンドポイントは、これらの症状を改善することであるが、重症度及び徴候の範囲が広く多種多様であるため、一つのエンドポイントではこれらの MPS 患者に対する評価を適切に行えない (Expert Opin Pharmacother 6: 489-506, 2005) と考えられる。

海外第 Ⅰ 相臨床試験 (BIO7500-001) の主目的は安全性を確認し、組織中 GAG クリアランス、肝臓・脾臓容積及び尿中 GAG 濃度を測定することにより本薬の薬力学を明確にすることであったため、臨床的な有効性に関しては探索的な意味合いが強く、有効性の副次評価項目として多くの組織・臓器における変化を評価することとした。その結果、設定した用法・用量において尿中 GAG 濃度が低下し、有効性評価項目において種々の有効性が認められたため、海外第 Ⅲ 相臨床試験 (ALID-003-99) では、MPS の臨床症状のうち客観的数値として評価が可能であり、重要かつ信頼性のある値が得られる評価項目として、筋骨格系障害 (骨の変形、関節拘縮、関節硬直、及び疼痛)、ミエロパシーを伴う脊髄圧迫、心呼吸器系障害、肝腫大等の複合的な異常による運動障害を反映するパラメータとして 6 分間歩行検査、及び拘束性肺疾患と肺活量を反映するパラメータとして %FVC の 2 つを評価項目として設定した。また、副次評価項目として設定した尿中 GAG 濃度と臨床症状との関連については、尿中 GAG 濃度の低下率と臨床症状改善との相関を検討した報告はないが、尿中 GAG 濃度と臨床症状の両方を観察した報告は古くからあり、骨髄移植後に尿中 GAG 濃度と臨床症状の改善の両者が観察されている。MPS に対する酵素補充療法に関する論文において、尿中 GAG 濃度及び肝容積の低下については、骨/関節の変形及び視覚症状を除く臨床症状の改善を伴うこと (J Pediatr 144: 581-588, 2004; N Engl J Med 344: 182-188, 2001) が報告されている。

機構は、期待される効能・効果を最も的確に示唆する評価指標を有効性の評価項目として設定すべきと考えるが、本薬により期待される具体的な臨床効果についての基本的知見が不足しており、また、MPS では体内の各臓器に GAG が蓄積することにより多彩な臨床症状を呈することから、特定の臓器に着目して評価した場合に患者全体での治療効果を適正に評価しきれない可能性があること、また全般改善度のような主観的な評価指標では、感度が悪いためプラセボとの差が適正に検出できない可能性があること、現時点では当該疾患に対する確立した評価法がないことから、種々の臨床症状の指標となり得る海外第 相臨床試験で設定された主要評価項目 2 項目、副次評価項目 4 項目及び三次評価項目 12 項目を以て、本薬の有効性を評価せざるを得ないものと考ええる。

なお、MPS の発現メカニズムとして、 α -L-IDU の欠損により種々の組織に GAG が蓄積し各臓器に障害が発現することは分かっているものの、以下のような MPS の基本的病態メカニズムについての解明が望まれる。

- i) 具体的に各臓器がどのような障害を受けるのか、また、一度蓄積した GAG を除去した場合、蓄積前の状態に戻るのか、否か
- ii) α -L-IDU が欠損しているにもかかわらず、尿中に GAG が排出されることから、細胞内に蓄積した GAG を排出する機構は存在することが示唆されている。各細胞組織の GAG の排出能と障害を呈する α -L-IDU 活性の程度及びサルベージ回路の存在について

(5) 効能・効果について

申請者は、海外第 相試験 (ALID-003-99) 及びその継続試験 (ALID-006-01) において、主要評価項目である肺機能及び歩行機能の他、関節可動域、睡眠時無呼吸症候群、肝腫大、尿中 GAG 濃度に改善が認められたとして、効能・効果を「ムコ多糖症 型患者の諸症状の緩和」として申請している。

機構は、「諸症状」では改善される症状が不明確であり、現時点でどの症状にどの程度の改善が期待できるのか明確になっていないことから、本薬による治療の基本的考え方である酵素補充療法であることを主とした「ムコ多糖症 型患者」とすることが適当であると考ええる。また、非臨床試験の結果から、本薬が中枢神経系に移行しにくい特徴を示していることから、効能効果に関連する使用上の注意に「中枢神経系症状に対する有効性は認められていない」と記載することが適当であると考ええる。

(6) 用法・用量について

機構は、MPS イヌにおける試験成績をもとに臨床用量を設定したと説明していることについて、MPS イヌに対する用量と同用量を設定した理由を、本薬及び病態の種特異性と本薬の薬物動態を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験における用量・用法は、MPS イヌを用いた効力を裏づける試験の成績に基づいて設定した。MPS イヌに 0.116mg/kg を週 1 回投与した場合、肝臓等、一部組織のみで IDU 活性が正常イヌと比較して同等な値に達したが (IDU-PC-004 及び 005) 0.58mg/kg/週 (1~3 回/週) に増量するといくつかの組織で IDU 活性値が正常イヌと比較して同等以上となり (IDU-PC-006) 2.33mg/kg/週まで増量すると IDU 活性値は 0.58mg/kg/週 の投与よりも高値となったが、組織中 GAG は 0.58mg/kg/週 の投与よりもわずかに減少した程度

であったため (IDU-PC-008)、0.58mg/kg で効力が既にプラトーに達していると考えた。一方、ハーラー型の MPS 患者の線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験 (細胞内取り込み試験) においてライゾゾームへ取り込まれた本薬の酵素活性の半減期が約 5 日であったことから (Protein Expr. Purif. 5: 225-232, 1994) 臨床試験においては投与量を 0.58mg/kg とし、用法を週 1 回とした。また、MPS イヌと MPS 患者の病態は類似していること、M6P 受容体の介在する同様の取り込みメカニズムを有していることから、ヒトにおいて MPS イヌと同用量で同様の効果を発現すると考えた。

実際、海外臨床試験において、本薬 0.58mg/kg あるいはプラセボを週 1 回、点滴静脈内注射した結果、主要評価項目の一つである %FVC は、本薬群 (22 例、中央値 3.0%上昇) がプラセボ群 (23 例、中央値 0.0%減少) に比べ統計学的に有意に高く ($p=0.016$ 、Wilcoxon 順位和検定)、他の主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから投与第 26 週の平均変化値は、本薬群 (22 例、19.7m) がプラセボ群 (23 例、-18.4m) に比べ統計学的に有意に長かった ($p=0.039$ 、施設、性別、身長、肝容積、ベースライン時の 6 分間歩行距離を共変量とした共分散分析)。一方、安全性では本薬に起因して発現するアナフィラキシー反応以外では重大な問題はないと考えられ、MPS 患者に対する本薬 0.58mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与は有効でありかつ安全性に重大な問題のない用法・用量と判断したが、MPS 患者に対し至適用法・用量であるかの検討は行っていない。したがって、欧米での承認条件として付された第 相用量設定試験 (ALID-017-03) (尿中 GAG 濃度を指標とし、0.58mg/kg 及び 1.2mg/kg の週 1 回投与、並びに 1.2mg/kg 及び 1.8mg/kg の隔週投与を比較する) を実施して検討しているが、2006 年 1 月に終了し、現在結果を集計中であるため、現時点では申請用法・用量の変更を示唆する新たな情報はない。

本邦においては、症例数が極めて限られていること、MPS の臨床症状が外国における報告と相違が認められないことにより、本邦での用量設定試験は行わず、海外と同一用法・用量において海外と同様の有効性、安全性が期待できると考えたことから、海外と同じ用法・用量とした。

機構は、MPS イヌを多く確保することが困難であることは理解するものの、各試験の動物数が少なく、また用量、投与速度、投与方法について探索的に検討された試験結果が基となっていることなど、至適用量を設定するために計画的にデザインされた試験ではないため、MPS イヌにおける適正用法・用量が明確になったとはいえないと考える。しかし、0.58mg/kg の週 1 回投与により、MPS イヌにおいては一部の組織で IDU 活性が上昇し、組織 GAG 濃度も減少すること、組織学的な改善もみられることから、適切とはいえないもののある程度有効性が期待できる用量であると考えた。これを参考とした MPS 患者に対する用量設定に関する申請者の説明では不十分であると考えるが、海外での承認用量であり既に臨床使用されていること、これまでにその他の用法・用量に関する情報がないこと、用法・用量の探索のための第 相試験成績を現在解析中であることから、現時点ではやむをえないものと考え、第 相試験はできる限り速やかに集計を終え結果が明らかになった時点で公表し、本邦の用法・用量についても見直しの要否を速やかに判断する必要があると考える。このため、申請者に試験結果を入手次第、速やかに報告するよう求めた。

(7) 安全性について

特異的抗体の影響について

機構は、本薬投与により本薬に対する特異的抗体が高頻度で発現している（第 / 相臨床試験 4/10 例、第 相臨床試験 20/22 例）ことから、特異的抗体発現が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第 / 相臨床試験（BIO7500-001）及び海外第 相臨床試験（ALID-003-99 試験）における MPS 患者での抗体産生は、比較的抗体価が低く（ $< \blacksquare$ OD/ μ L）、一時的に抗体価が上昇した後低下しており、海外第 / 相臨床試験（BIO7500-001）では全例に抗体の発現を認めたが、ウエスタンブロット法により明らかに本薬に特異的な抗体が認められたのは 4/10 例であった。なお、この 4 例に関しても免疫複合体による有害事象は認められていない。さらに第 / 相臨床試験・第 / 相継続臨床試験（BIO7500-001）の 10 例中 5 例が、本薬の長期的有用性を評価するための市販後調査に移行し、うち 4 例については、6 年時の抗体レベルは検出限界以下（ $< \blacksquare$ OD/ μ L）であったこと、海外第 相臨床試験/海外第 相継続臨床試験（ALID-003-99/ALID-006-01）においても、免疫複合体疾患は認められず、長期的経過についても影響はないと考えられたことより、IgG 抗体産生は安全性に対して影響はないと考えられる。第 相臨床試験（ALID-003-99）において、他の症例に比し抗体価が外れ値的に高値を示した 3 例について有効性を検討したが、1 例は%FVC、6 分間歩行等、種々の臨床症状の改善及び肝容積の減少が認められ、他の 2 例は臨床症状に大きな変化はなかったものの肝容積の減少が認められたことより、有効性に対しても影響はないと考えられる。なお、当該試験では、遺伝子型、性別、年齢、民族性等の相違による IgG 抗体産生の有無に関する検討は実施していないため、免疫反応に対する臨床的に意義のあるリスク要因に関して結論を導き出すことは困難である。

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

機構は、本薬による IAR が多く報告されていることから、IAR のリスク回避、及び IAR と本薬による治療に対するリスク・ベネフィットについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。IAR のリスク回避のため、臨床試験においては、発現予防（投与 1 時間前の解熱剤及び抗ヒスタミン薬等の投与）及び発現時の対処法について、ガイドラインで示したとし、海外で実施された臨床試験（第 / 相臨床試験、第 相臨床試験、第 相継続臨床試験、5 歳未満対象の海外第 相臨床試験）において、投与当日に発現し本薬との関連性が否定できない IAR の多くは、重篤なアナフィラキシー様反応及び呼吸障害により本薬の投与が中止された 1 例を除き、軽度～中等度であり、投与速度の減速、一時的な投与中断あるいは投与量減量、解熱剤、抗ヒスタミン剤あるいはステロイド剤の追加投与、又は、無処置により、速やかに回復した。また、繰り返し IAR の生じた症例には、前投薬（解熱剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤）の調節により対応可能であった。

以上より、製造販売後には、すべての IAR 発現のリスクを減らすための前投与（添付文書（案）：「重要な基本的注意」に記載）や発現時の処置についてのガイドラインを提供する予定であり、アナフィラキシー反応に対しては、緊急時に備えて十分対応できるよう準備する必要があることを、添付文書の「警告」に記載する予定である。なお、臨床試験では、本薬投与により%FVC、6 分間歩行試験、組織中の GAG 蓄積量を反映すると考えられる尿中 GAG 濃度の有意な減少、心機能（NYHA スコア）、関節可動域や睡眠時無呼吸の改善、肝容積の減少等、臨床的改善が認められたことより、患者を注意深くモニターし、IAR が発現した場合には適切な処置を行う必要があるものの、本薬投与により期待されるベネフィットは大きいと考える。

機構は、第 / 相臨床試験において、繰り返し過敏反応（舌の浮腫 11 回、顔面浮腫 4 回）が発生し、最終的には低酸素脳症を生じるような徐脈が現れていながら治験継続を妥当とされた症例が認められるが、妥当と判断された理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本症例は、ベースライン時に低血圧、ジフェンヒドラミン前投与でさらに血圧が低下し、本薬投与開始後に一過性の蕁麻疹と軽度の血管浮腫が数回認められたが、患者本人及び家族が希望したため治療を継続した。過敏反応は徐々に減弱していたが、治験期間の後半では本症例のコンプライアンスは非常に悪く、治験薬の未投与がかなりの頻度で発生、第 221 週目に発現した徐脈及び低酸素脳症について、治験担当医師は治験薬との関連性はあるが治験継続は可と判断し、医学専門家（米国 BioMarin 社）は、第 221 週目投与時の徐脈は高用量ジフェンヒドラミンに起因した可能性が強く、規定していた本薬の投与回数をもう少し遵守していれば（116 回のうち 15 回しか投与を受けていない）より良好な安全性プロファイルを示した可能性が高いとした。なお、添付文書（案）において、アナフィラキシーショックが発現した場合、それ以降の本薬投与は禁忌としている（添付文書「禁忌」に記載予定）。

機構は、欧州では本薬使用中断時及び再投与時における注意喚起がされているため、本邦においても同様に注意喚起する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第 相/第 相継続試験（ALID-003-99/ALID-006-01）において、中止例は 5 例であった。そのうち 2 例は投与を再開しており、1 例は本薬を 80 回投与後、妊娠により本薬投与を中断したが、臨床症状の悪化以外に、本薬投与中止及び再開による有害事象は生じなかった症例であり、他の 1 例は、34 週目投与後呼吸困難が生じたため、35 週から 48 週目まで本薬投与中止、49 週目に本薬再投与後、62 週目にアナフィラキシー反応が生じた（その後、本薬は投与されていない）が、本薬投与中止とアナフィラキシー反応発現との関連性は不明であり、本薬再投与後 49 週目から 61 週目までの間に重大な問題がなかったため、中止によるアナフィラキシー反応への関与は少ないと思われる症例である。また、中止例については、中止後に有害事象の追加情報がないことより、本薬投与が継続できなくなった場合、並びに投与再開時に喚起すべき注意事項はないと考えられる。

機構は、低酸素脳症の症例、過敏反応及びアナフィラキシー反応を発現した症例については、本薬使用中断後に再投与されたことの影響が否定できないと考える。IAR に関しては、抗アレルギー薬の前投与、救命救急処置のできる医療機関で投与を行うことで対応が可能であり、本薬による治療が IAR のリスクを上回るとの説明は理解できるが、これまでの国内外の臨床試験のみで十分に検討することは困難であるため、特異的抗体産生の安全性及び有効性への影響を含めた IAR のリスク管理、及び本薬使用中断時及び再投与時におけるリスクについて、製造販売後に本薬を投与した全例の登録調査を実施し検討を行うことが必要と考える。その詳細については、専門協議の結果を踏まえて判断したい。

(8) 小児等への投与について

5 歳未満の MPS 患者を対象とした臨床試験が米国及び欧州における承認条件として付され、これに基づいて、52 週間の海外第 相臨床試験（ALID-014-02）が実施された（「2）有効性及び

安全性試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (5) 海外第 相臨床試験」の項参照)。

ALID-014-02 試験では、投与 22 週時に効果不十分な症例については、26 週目から承認用量の倍量に当たる 1.16mg/kg (200U/kg) が投与されている。重篤な有害事象及び因果関係が否定できない有害事象ともに高用量群 (100~200U/kg 群) において高頻度に認められたものの、全体を通じて予期しない新たな有害事象は認められず、有効性においても尿中 GAG 濃度及び肝臓容積等の評価項目で海外第 相臨床試験 (ALID-003-99) 同様の結果を示していることから、申請者は、5 歳未満の MPS 患者にも本剤は忍容性があり有効であると考察している。

機構は、MPS は先天的な酵素欠損に起因することから、可能な限り早期から治療することにより細胞組織内の GAG 蓄積による障害の発現を抑制できる可能性があると考えられ、5 歳未満の MPS 患者を対象とした臨床試験成績は重要な使用実績であると考ええる。

また、国内の本薬適用患者 5 例のうち 2 例は 5 歳未満であり、そのうち 1 例は国内安全性確認試験 (ALID02205) の症例として投与 26 週目までのレトロスペクティブな成績が報告されている。当該試験結果においては特に 5 歳未満であるために 5 歳以上の患者に比べて明らかにリスクが高くなるような兆候は認められていない(「2) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (6) 国内安全性確認試験」の項参照)。

以上の検討を踏まえ、機構は、対象年齢として 5 歳未満の小児まで本薬の適用範囲として差し支えないものとするが、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 製造販売後に行うべき課題について

機構は、当該疾患の患者は極めて少数であり特殊な疾患であることから、本薬のすべての投与症例を調査対象とし、再審査期間中全例の調査を行うことが必要であるため、承認条件にすることが適当であると考ええる。また、本薬による治療は酵素補充療法であることから長期に適用されることが予想される。MPS の確定診断及び初期治療は専門の医療機関において行われることが想定されるが、それ以降の治療においては患者の居住地近隣の医療機関で行われると考えられるため、定期的な専門医療機関での確認及び居住地近隣の医療機関と専門の医療機関との密接な連携が望まれる。このため、申請者においては、医療機関の密接な連携を可能にするための資料の提供を含めた情報提供の徹底を行う必要があると考ええる。

なお、現在進行中及び解析中の以下の臨床試験成績については、取りまとめ次第速やかに報告することが必要であると考ええる。その他必要な事項については、専門協議の結果を踏まえて判断したい。

・ 第 相用量設定試験 (ALID-017-03)

MPS 患者 ■例を対象に、0.58mg/kg/週 (100U/kg/週)、1.2mg/kg/週 (200U/kg/週)、1.2mg/kg/2 週 (200U/kg/2 週)、1.8mg/kg/2 週 (300U/kg/2 週) を 26 週間投与して用量反応性を検討する試験

・ 第 相抗体 - 尿中 GAG 相関性評価試験 (ALID02003)

MPS 患者 ■例を対象に、0.58mg/kg/週 (100U/kg/週) を 4 年間投与し、rhIDU 抗体と尿中 GAG 濃度の相関を検討する試験

・ 第 相授乳婦及び乳児に対する影響の検討試験 (ALID-018-03)

MPS 患者 ■例を対象に、0.58mg/kg/週 (100U/kg/週) を 18 ヶ月間投与し、授乳婦及び乳児に対する影響を検討する試験

・国内臨床試験（ALID02205）

国内MPS 患者■例を対象に、0.58mg/kg/週を投与し、安全性及び有効性を検討する試験（「2）有効性及び安全性試験成績の概要（6）国内安全性確認試験」の項参照）

・機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果及びGCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

なお、GCP 実地調査は実施していない。

・総合評価

MPS については、先天的な α -L-IDU 欠損のため細胞組織内に GAG が蓄積することにより種々の障害が発現するとされているものの、病態について未解明の部分が多く、また、本薬の作用機序についても欠損している酵素を補充する以上のことはわかっていない。至適用量については明らかにされていないものの、申請用量での主として海外での臨床使用実績があり、現時点においては有効性及び安全性において臨床上で特に大きな問題は認められていない。なお、欧米で実施された第 相用量設定試験（ALID-017-03）は 2006 年 1 月に終了しており、現在解析中とのことであるので、本邦の MPS 患者へ適切な用法・用量を提供するためにも、解析が終了次第速やかに試験成績の提出を求め、本邦での用法・用量について再検討する必要があると考える。

有効性については、海外第 相臨床試験（ALID-003-99）において、%FVC 及び 6 分間歩行距離の評価項目においてプラセボ群に対して有意な改善が認められており、継続試験においても効果の持続が確認されていることから、何らかの臨床的改善あるいは悪化の抑制効果は期待できるものと考えられる。しかし、非臨床試験成績において中枢神経系での酵素活性の上昇がみられないことから、中枢神経系への効果は期待できないものと考えられる。また、非臨床試験の成績から IDU 活性の増加及び組織中に蓄積した GAG の低下が期待される臓器もあるが、本薬の組織移行性について不明な点が多く、症状改善は限局的なものに留まることが推測される。

安全性については、原疾患において多くの有害事象が認められるため本薬投与期間中の有害事象件数は非常に多いものであったが、そのほとんどは因果関係が否定され、投与関連反応及び抗体産生を除き、特に大きな問題となるような有害事象は認められなかった。抗体産生と尿中 GAG 濃度の関係については米国承認時の承認条件ともなっており、製造販売後に米国の試験結果とあわせて国内症例の試験成績も踏まえ検討が必要であると考えられる。また投与関連反応については、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の事前投与に加え、必要に応じて投与速度の減速、一時的な投与中止により発現の抑制が認められていることから、本薬投与中は医師の厳重な管理下において必要に応じ適切な対応をとる必要があると考える。

適用患者については、海外臨床試験においてハーラー・シャイエ型の患者を中心に検討されているものの、より重症なハーラー型患者にはもとより、軽症のシャイエ型の患者についても早期からの酵素補充により GAG の組織内貯留による障害の発現抑制が期待できる部分もあり得るこ

とから、個々の患者においてリスク・ベネフィットが確認されることを前提に、適用範囲にはすべての MPS 患者を含めることが適当であると考えている。

効能・効果は、MPS 患者の臨床症状のうち具体的に臨床上意味がある何を改善したのかが明確になっておらず、また、個別具体的な臓器の機能改善も評価されていないことから、対象疾患のみを明確にした「ムコ多糖症 型」とするのが適当と考える。

以上、現在、MPS の治療方法は対症療法及び骨髄移植等、限られたものしか存在しないことから、不足している酵素を本薬により補充することは MPS の病態維持及び改善に何らかの寄与が期待されることから、適用例が極めて少ないため有効性及び安全性に関する情報は現段階では限定的であるものの、十分な経験を有する専門家の下で個々の患者においてリスク・ベネフィットをよく検討した上で使用することを前提として、以下の効能・効果及び用法・用量で承認することは差し支えないものとする。ただし、用法・用量については第 相用量設定試験 (ALID-017-03) の結果を踏まえて今後変更される可能性があることに留意が必要である。

【効能・効果】

ムコ多糖症 型

【用法・用量】

通常、ラロニダーゼ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する

なお、MPS は希少な疾病の中でも極端に患者数が少ないため、病態についても不明な点が多く、臨床成績は極めて限定的なものであり、非臨床試験成績も少ないことから、評価可能な情報は集約的に評価することが必要であると考えているが、迅速な審査を行うにあたって以下のような問題があったことについて、申請者に今後同様なことが起こらないよう適切な対応を講ずるよう申し入れた。

MPS 患者が国内で 20 例程度であると報告されており、国内においても極端に患者数が少ないため十分な日本人患者への適用例を集積することが困難であることは理解するが、申請者は国内で 5 例の使用症例があることを把握していたにもかかわらず、申請から 1 年近く経過してもわずか 1 例の、しかもレトロスペクティブな成績 26 週分の成績しか申請から提出されなかった。極端に患者数が少ない MPS において国内での 5 症例の使用経験は非常に貴重な情報であると考えているが、これらの症例の詳細な情報の提出を待った場合、さらに多くの時間を要するおそれがあったことから、提出された国内 1 症例の記録と文献データから、本薬の日本人における投与成績を評価せざるをえず、日本人患者に対する情報が極めて不十分となった。

本品目の審査にあたって申請者に照会した事項について、約半年経過してもほとんどが未回答であり、再度の督促と依頼により、本報告書作成直前になって散発的に提出されたことも、本品目の審査を大きく遅延させた。

申請資料の質の点においても、概要資料であるモジュール 2 の記載について、基礎資料であるモジュール 3 以降の総括報告書から適切に要約・翻訳されていたとは言えず、事実確認をするために審査に際しては原文との照合に多くの時間を費やさざるを得なかった。

審査報告(2)

平成 18 年 8 月 16 日

1. 申請品目

[販売名]	アルドラザイム点滴静注液 2.9mg (アウドラザイム点滴静注液 2.9mg に変更予定)
[一般名]	ラロニダーゼ (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 17 年 8 月 31 日

2. 審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、販売名について、医療事故防止の観点から、類似名称を有する医薬品として取り違えが生じないように販売名を改める方向で検討し、販売名を「アルドラザイム点滴静注液 2.9mg」から「アウドラザイム点滴静注液 2.9mg」に改める旨、申請者より提案され、機構はこれを了承した。

1) 対象患者について

機構は、海外臨床試験では主にハーラー・シャイエ型の患者を対象に試験が実施されており、軽症であるシャイエ型の患者を対象の範囲に含めるかどうかについては、シャイエ型では無治療でも症状が顕在化しにくい一方で、アナフィラキシーを含む IAR のリスクがあることから、本薬投与により得られる臨床上的利益は提出された資料からでは評価が困難と考えている。しかし、現在、MPS 患者に対する治療は、造血幹細胞移植及び対症療法と限られており、これら既存治療によっても十分な治療効果が必ずしも期待できないこと、酵素補充療法の性格上一般的に組織の傷害が進展する前より早期から治療を開始した方がより大きな臨床上的利益が期待できることを考慮すると、説明と同意が適切に実施されることを前提に、重症度を限定することなく、MPS 患者すべてを対象とすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

2) 有効性及び評価項目について

機構は、MPS 患者では各臓器にGAGが貯留することによる障害が発現しており、GAGの貯留、障害の発現型及び可逆性が臓器ごとに異なる可能性もあることから、評価項目を一つに限定することはできないとする申請者の主張に合理性はあると考えるものの、評価されたMPS 症状の進展抑制及び尿中GAG排泄量が、本疾患治療の真の目標である患者の発育の改善や余命の延長等にどの程度結びつくのかが現段階では明らかではないため、本薬による治療の有用性については明確にされていないと考えている。しかし、MPS 患者では既存の治療によっても十分な治療効果が必ずしも期待できないことを考慮すると、投与関連反応等の安全性上の問題が受忍できるのであれば、本薬投与をMPS 患者の治療の選択肢とすることは可能とする機構の判断は、専門協議において支持された。

3) 効能・効果について

申請効能・効果は「ムコ多糖症 型患者の諸症状の緩和」とされているが、「諸症状」では改善される症状が不明確であり、また、現時点でどの症状にどの程度の改善が期待できるのか臨床試験成績から明確になっていないことから、本薬の効能・効果について、対象疾病である「ムコ多糖症 型」とだけすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

4) 用法・用量について

機構は、申請用量は海外第 / 相試験 (BIO7500-001) 及び海外第 相試験 (ALID-003-99) の実績に基づくものとされているが、海外第 / 相試験 (BIO7500-001) 及び海外第 相試験 (ALID-003-99) での用量は非臨床試験成績を基に推定されており、臨床での用量反応性は検討されていないため、申請用量が臨床での至適用量である根拠はないと考える。しかし、国内のすべての症例を集めても数十例と推測されていることから用量反応性を国内で確認することは困難であり、また、申請用量で臨床においても尿中 GAG 濃度の低減、肝容積の減少等が認められており、海外では長期投与の経験があること (海外第 相継続試験では 208 週まで、海外第 / 相試験 (BIO7500-001 (CL-IDU-001A)) では 288 週まで) から、申請用量が必ずしも否定されるものではないとの機構の考えは専門協議において支持された。

5) 安全性について

海外第 相試験において IAR が高頻度に認められており、IAR に対して抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤の前投与、及び症状によっては本薬の減量あるいは一時休薬が必要となっている。このため申請者は、本薬投与に際してはアナフィラキシー反応等の発現に備えて患者を注意深くモニターする必要があり、IAR が発現した場合には適切な処置を行う必要があるため、添付文書等において、抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤の前投与の必要性や IAR が発現した際の処置について情報提供すると回答している。機構は、これらの措置を行うことはまず必須であるとしても、これまでに得られている国内外の臨床試験成績は限られており、本薬の安全性について十分に検討することは困難であるため、特異的抗体産生による安全性及び有効性への影響を含めた IAR のリスク管理、及び本薬使用中断時及び再投与時におけるリスクについて、製造販売後調査の中で検討することが必要と考えており、この考えは専門協議において支持された。

6) 5 歳未満の患者への適用について

5 歳未満の MPS 患者を対象とした海外第 相臨床試験 (ALID-014-02) において、尿中 GAG 濃度の低下作用は 5 歳以上を対象とした他の臨床試験と同様であったこと、国内臨床試験 (ALID02205) の症例が 5 歳であったことから、本薬を 5 歳未満の患者に適用することは可能であるとする機構の考えは、専門協議において支持された。

7) 品質について

(1) 生物由来原材料について

機構は、本薬の製造にメキシコ産、米国産及びカナダ産 FBS が用いられていることから、申請者に対し、これらの原材料を使用して製造される本薬の TSE 感染に係るリスクと臨床上のベネフ

ィットを評価して見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

TSE 感染リスクについて

平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号並びに薬食安発第 0801001 号通知別添に基づきリスク評価値は MCB、WCB 並びに増殖培養及び生産培養で使用する FBS について、それぞれ - 7、- 4、0 となり、増殖培養及び生産培養で使用する FBS（米国及びカナダ産）についてのリスク評価値が、一定の安全性を確保する目安とされている - 3 未満（使用部位・原産国規制に適合する原材料における、使用方法・製造中の処理を考慮しない場合の相対的なリスク）を満たさなかった。しかし、以下の理由によりプリオンが原薬に混入する可能性は極めて低く、本薬の投与により TSE に感染するリスクは低いと考えられる。

飼育上の管理方法について、増殖培養及び生産培養で使用する FBS は米国農務省の査察に適合したウシの胎児から採取されていることが確認されている。また、EU のガイドラインに従って適切な管理下で飼育された健康な動物由来の原材料を使用し、査察に適合した製造施設において製造されており、200 年 月 日付けで欧州薬局方委員会から 5 年間の期限付きで BSE に関する基準に合致していることを示す証明書が発行され、さらに 2005 年 月 日付けで新しい証明書が発行されている。母ウシは胎児摘出前に penetrating captive bolt gun により屠殺している。また、FBS の製造当時の記録による確認はできなかったが、通常ウシ胎児血液は母ウシから摘出直後に心臓穿刺法により採取されるため、危険部位混入の可能性は極めて低いと考えられる。なお、ウシの月齢や個体識別に関するデータは、FBS の製造当時は収集されていなかった。

本薬の製造工程におけるプリオンの不活化 / 除去について、製造元ではプリオンクリアランス試験を実施していないが、本薬製造の精製工程で採用されているナノフィルトレーション及び限外ろ過工程のプリオン除去能が複数の文献で報告されており、特に、最近、本薬の製造工程で使用しているポアサイズ 40nm の PVDF フィルター及びポアサイズ 20nm の PVDF フィルターが 1.6 ~ 3.3log のプリオン除去効率を有することが報告されている (Truchot L et al., *Biologicals*, 2006 (*in press*))。また、洗浄フェーズにおいて血清添加培養液は無血清培養液に置換され、血清中に最も大量に存在する BSA が検出限界レベルまで除去されていることは、BSA 以外のウシ由来タンパク質も同様に洗浄フェーズで除去されることを示唆している。

本薬のベネフィットについて

本薬は、致死的な疾患である MPS を適応症として海外で承認された治療薬であり、現在のところ代替薬はない。本疾患は進行性であるため、治療を行わない場合、死亡のリスクが増大することが考えられる。

機構は、米国及びカナダ産の FBS を製造工程中で使用するもののリスクについて、ウシ血清を用いて製造された既承認医薬品に関する過去の専門協議での議論を参考に考察した結果、FBS に混入した異常プリオンが宿主細胞に感染した場合、洗浄フェーズでの希釈は必ずしも TSE 感染リスクを低減することにはならず、またポアサイズ 40nm の PVDF フィルターの異常プリオン除去能は不十分である可能性が考えられた。以上を踏まえ、FBS による TSE 感染リスク及び製造工程における異常プリオン除去の可能性について、機構は専門委員に意見を求め、以下のように

整理した。

FBS の TSE 感染リスクについて

) FBS が本来有する TSE 感染リスクについて

- ・ 血液を介した TSE 感染については、BSE に感染させたヒツジの実験 (Lancet 356: 999-1000, 2000) 又はヒトにおける輸血後の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 発症 (Lancet 363: 417-422, 2004) などが報告されており、血液による TSE 感染リスクは低いもの起こりうる。
- ・ BSE については、ウシ (Vet Rec 141: 239-243, 1997) 及びウシ型のトランスジェニックマウス・モデル (J Virol 79: 8665-8668, 2005) で垂直感染 (母胎由来の感染) が認められている。
- ・ 通常は感染性が認められない血液、尿、乳腺等においても、炎症が生じた場合には異所性にプリオンが検出される場合があるとの報告が最近なされている (Science 307: 1107-1110, 2005; Nat Med 11: 1137-1138, 2005; Science 310: 324-326, 2005)。しかし、母体の状態にかかわらず、BSE の母子感染があったとしてもその頻度は極めて低く、胎生期のウシ由来の FBS へのプリオンの蓄積はほとんどない。

) 本薬に使用される FBS の採取方法等による TSE 感染リスクについて

- ・ Penetrating captive bolt gun の使用により、頸静脈中に脳組織が容易に検出されている (J Food Prot 68: 882-884, 2005) ことから、このような方法で屠殺された母ウシの血液が持つ感染性は、血液そのものが本来持つ感染性より高い可能性がある。しかし、母ウシの血液中の異常プリオンが胎児に移行するには、胎盤という物理的なフィルターが存在している。
- ・ ウシ胎児血液が母ウシから摘出直後に心臓穿刺法により採取されるとすれば、採血時の交差汚染のリスクは低いと考えられる。

製造工程におけるプリオン除去の可能性について

) 洗浄フェーズ (血清除去)

プリオンが本薬製造細胞に感染している場合には、洗浄フェーズにおけるリスク低減は期待できないが、プリオンが血清中に残留している場合には、洗浄によりリスクが低減される可能性がある。

) ナノフィルトレーション

申請者が引用した文献は、試料をポアサイズ 0.1 μ m、50nm 及び 20nm の PVDF フィルターで連続的にろ過して得た成績について述べていること、溶液組成が本薬とは異なることから、ポアサイズ 40nm の PVDF フィルターを用いている本薬の現状の製造方法に当該文献の結果を適用することは妥当ではない。ただし、ポアサイズ 20nm であれば、除去効率を考慮することは妥当である。

) 限外ろ過及びクロマトグラフィー

限外ろ過 (分画分子量 \blacksquare kDa) 工程では、分子量 30 kDa 以上と考えられる重合した異常プリオンは本薬と同じ挙動を示すと考えられ、リスクの低減は期待できない。精製工程中のクロマトグラフィーについては、異常プリオンの主要な感染力価が溶出される分画に関する知見はないと考えられるため、理論的考察や文献等による推測には限界があり、プリオンの添加実験等による実証データがない限りその除去効率は明言できないが、クロマトグラフィー工程全体を通じて

10⁻³程度の低減は見込まれる可能性がある。

以上より、機構は、米国における BSE の発生頻度と血液を介した感染性から考えると、FBS による TSE 感染の相対的リスクを完全に否定することはできないが、極めて低いと考える。母体が BSE に感染している場合は penetrating captive bolt gun による感染性の拡大の危険性も考慮すべきであるが、その場合も TSE 感染の相対的リスクは低く、しかも精製工程である程度のリスクの低減が得られる可能性があると考え。の議論のとおり、精製工程のクロマトグラフィーによる TSE 感染リスクの低減を考慮できるとすれば、リスク評価値は申請者により提示されたりリスク評価値よりある程度改善されることが想定される。また、200█年█に予定されるポアサイズ 20nm の PVDF フィルターへの変更により、さらにリスクを低下しうると考える。

機構は、本薬による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないものの、造血幹細胞移植や対症療法以外の治療方法がない MPS 患者に対する本薬治療の医療上の有用性は当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考えられることから、生物由来原料基準の第 4 の 1 の (5) に該当するものと判断し、BSE 未発生国を原産国とする FBS への切り換えがなされるまでの間承認を待つものではなく、例外的に使用が認められても差し支えないと考えた。しかし、現時点でのリスク評価値は一定の安全性を確保する目安とされている - 3 を満たしていないことを踏まえ、TSE 感染のリスクは完全には否定し得ないことを添付文書上で情報提供するとともに、本薬投与に際して患者からインフォームドコンセントを得るにあたって十分な説明を行う必要があると考え、申請者にその旨を指示した。ただし、本邦の基準に合致した製品が製造された場合には、速やかに市場製品を基準適合品に置き換えることを前提にするものである。

(2) 規格について

細胞取り込み試験について

申請者は、細胞取り込み試験の規格値について、プロセスバリデーション実施前に製造された原薬を含む原薬█ロットの試験成績からバラツキを考慮して設定した場合「█~█nmol」となるが、試験成績に基づいた規格値を設定するためには十分な試験成績を集める必要があると考え、現時点では文献データに基づいた規格値 (3.3nmol 以下) を設定すると説明した。

専門委員からは、既に原薬█ロットで試験が実施されていることから試験成績は十分であり、また、文献報告 (Cell 12:619-627, 1977) は天然型 α -L-IDU のもので、本薬の品質を担保するための規格値の設定根拠とはなり得ないと考えられることから、試験成績に基づき、より低い値に設定すべきである、との意見が出されたため、機構は、申請者に試験成績に基づいて規格値を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造元において製剤を含めた過去の製造成績及び安定性試験結果を再調査した結果、K_{uptake} 値は█nmol~█nmol の範囲 (平均値█nmol) であり、申請規格である 3.3nmol 以下はこれらの実測値と比較しても適切な規格値であると考え。また、細胞取り込み試験は、生物 (培養細

胞)を使用した試験方法であり、過去の成績からも試験のばらつきが他の規格試験方法と比較して大きいことが予想される。そのため、プロセスバリデーション実施後、現在までに \blacksquare L旧法及び改良法により製造された原薬 \blacksquare ロット(範囲 \blacksquare ~ \blacksquare nmol、平均値 \pm 標準偏差: \blacksquare nmol \pm \blacksquare nmol、CV \blacksquare %)の成績のみをもって規格設定した場合、今後製造されるロットのうち不適合となるものが現れ、安定供給に支障をきたす恐れがある。以上の理由より、現時点では \blacksquare nmol \blacksquare を規格値とし、今後、十分な成績(原薬 \blacksquare ロット以上)が得られた時点(200 \blacksquare 年以降を予定)で規格値を再検討することとしたい。なお、 \blacksquare nmolを示した製剤は臨床使用されており、安全性及び有効性について特段の問題は報告されていない。

機構は、再調査された過去の試験成績及び \blacksquare nmolを示したロットで安全性及び有効性に特段の問題は報告されていないことから暫定的に規格値を \blacksquare nmol \blacksquare とすることはやむを得ないと判断した。しかしながら、今後、原薬 \blacksquare ロットの試験成績が得られた時点で、規格値を再検討するよう指示した。

性状について

機構は、ポリソルベート80を安定化剤として添加する処方変更に伴い、性状の規格に「わずかに白濁した液」が追加されたことについて、白濁する原因、白濁した製剤が観察される割合及び白濁の程度の許容範囲について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ポリソルベート80は、液体状態におけるタンパク質分子間の重合を抑制する目的で、原薬の製剤化の際に加える添加剤である。ポリソルベート80添加後の製剤中の重合体は \blacksquare %以下であり、白濁はタンパク質の重合体によるものとは考えられない。しかしながら、ポリソルベート80の添加によってわずかな乳白色を呈し、若干澄明性が劣る可能性があるため、欧州薬局方の澄明性の規定を準用して、白濁の規定を追加した。本薬での白濁の規定は、欧州薬局方で設定されている澄明性標準よりも澄明である。したがって、実際の外観は、ロット間で相対的に不透明性を認めることがあっても、澄明性に明らかな差異が認められるわけではない。現在までの製剤の出荷試験の結果はいずれも、米国出荷製剤で「澄明である」、欧州出荷製剤で「規格に適合」と報告されている。なお、「白濁」をより適切な表現と考えられる「乳白色」に訂正する。

機構は、白濁がタンパク質の凝集によるものではないこと、白濁の程度について規定されていること及び海外でも同じ規格の製剤が既に使用されていることから、わずかに白濁することに大きな問題はないと考え、回答を了承した。機構の見解は、専門委員からも支持された。

(3) 製剤の安定性について

機構は、製造販売予定製剤である、改良方法で製造した原薬(\blacksquare Lスケール)を用いて製造した製剤について、現在までに得られた安定性試験成績の提出を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

加速試験及び苛酷試験は終了しているためすべての試験結果を提出することが可能であるが、長期保存試験は試験を実施した3ロットについて、2ロットは36ヵ月まで、残り1ロットは12

ヵ月までの試験成績を提出する。改良前の3ロットについて長期保存試験(2-8 保存)の成績から36ヵ月間安定であることが確認され、改良後では2ロットで36ヵ月までの安定性が確認された。また、工程改良後の本薬3ロットの加速試験の成績から6ヵ月間安定であり、改良前の製剤と同様の分解特性を示すことが示唆された。以上の試験結果のほか、原薬の製造工程改良による品質への影響はなく、原薬の安定性に差異は認められなかったことから、製剤の有効期間は、2~8で保存するとき36ヵ月とした。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 品質の担保について

本薬は、希少疾病用医薬品であること、本疾患の治療薬が存在しないことから、必要最小限の安全性の確認を行ったが、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、製造方法並びに規格及び試験方法等が変更された場合、国内で供給される製品の品質は、少なくとも海外の患者が使用する製品の品質に劣ることがないよう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市販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、規格及び試験法において、承認して差し支えないと判断した。

8) 製造販売後調査及び継続中の臨床試験の取り扱いについて

国内外を問わず、MPS患者は極めて少数例であること、また、本薬については非臨床及び臨床試験成績が極めて限定的なものであることから、本薬が投与される全症例を登録し、製造販売後に長期投与時の安全性及び有効性について調査を行うことが必要であるとする機構の考えは、専門協議で支持された。

また、欧米で承認条件とされている試験及び国内臨床試験のうち継続中又は取りまとめ中であるために審査中に提出されなかった以下の試験については、試験成績が取りまとめ次第提出を求め、必要に応じて承認内容の見直しをすることが必要であるとする機構の考えも専門協議において支持された。

- ・第 相用量設定試験 (ALID-017-03)
- ・第 相抗体 - 尿中 GAG 相関性評価試験 (ALID-02003)
- ・第 相授乳婦及び乳児に対する影響の検討試験 (ALID-018-03)
- ・国内臨床試験 (ALID-02205)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を以下のよう整備した上で、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であり、希少疾病用医薬品であることから、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、本薬は生物由来製品に該当し、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】

ムコ多糖症 型

【用法・用量】

通常、ラロニダーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重 1kg あたり 0.58mg 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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。