審議結果報告書

令 和 3 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　メプセヴィ点滴静注液10mg
［一　般　名］　ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　アミカス・セラピューティクス株式会社
［申請年月日］　令和２年３月 26 日

［審 議 結 果］

令和３年 11 月５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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

審査報告書

令和 3 年 10 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］　メプセヴィ点滴静注液 10 mg
［一　般　名］　ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アミカス・セラピューティクス株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 3 月 26 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）10 mg を含有する水性注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ベストロニダーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベストロニダーゼ　アルファは、629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成される糖タンパク質（分子量 : 約 317,000）である。

Vestronidase Alfa is a recombinant human β-glucuronidase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Vestronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 317,000) composed of 4 subunits consisting of 629 amino acid residues each.

［構　　造］
アミノ酸配列：

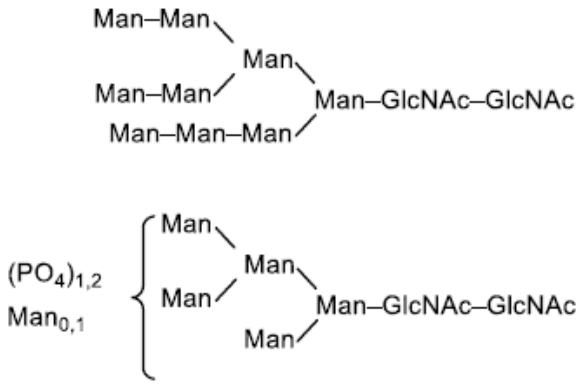
```
LQGGMLYPQE  SPSRECKELD  GLWSFRADFS  DNRRRGFEEQ  WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS  FNDISQDWRL  RHFVGWVWYE  REVILPERWT  QDLRTRVVLR
IGSAHSYAIV  WVNGVDTLEH  EGGYLPFEAD  ISNLVQVGPL  PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP  PGTIQYLTDT  SKYPKGYFVQ  NTYFDFFNYA  GLQRSVLLYT
TPTTYIDDIT  VTTSVEQDSG  LVNYQISVKG  SNLFKLEVRL  LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV  PGVSLWWPYL  MHERPAYLYS  LEVQLTAQTS  LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT  KSQFLINGKP  FYFHGVNKHE  DADIRGKGFD  WPLLVKDFNL
LRWLGANAFR  TSHYPYAEEV  MQMCDRYGIV  VIDECPGVGL  ALPQFFNNVS
LHHHMQVMEE  VVRRDKNHPA  VVMWSVANEP  ASHLESAGYY  LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV  SNSNYAADKG  APYVDVICLN  SYYSWYHDYG  HLELIQLQLA
TQFENWYKKY  QKPIIQSEYG  AETIAGFHQD  PPLMFTEEYQ  KSLLEQYHLG
LDQKRRKYVV  GELIWNFADF  MTEQSPTRVL  GNKKGIFTRQ  RQPKSAAFLL
RERYWKIANE  TRYPHSVAKS  QCLENSPFT
```

部分的プロセシング：T629

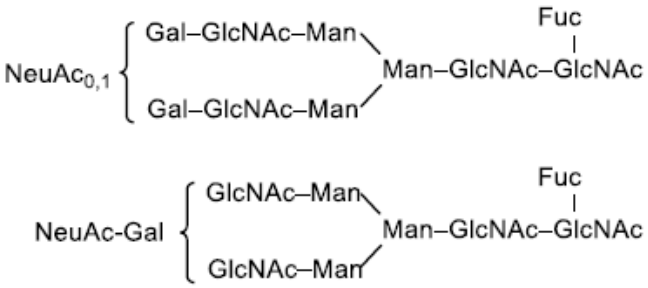
糖鎖結合：N151、N250、N398、N609

主な糖鎖構造の推定構造

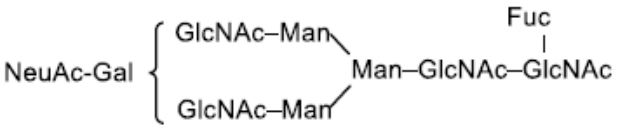
N151



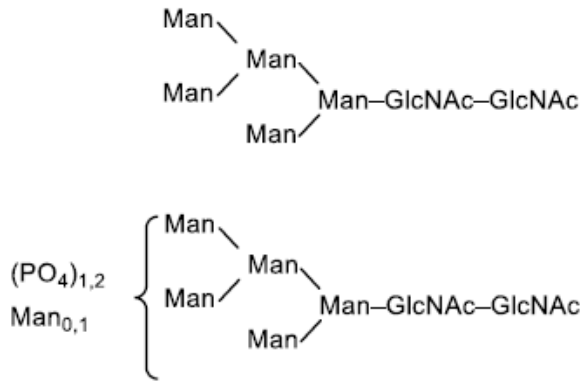
N250



N398



N609



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

分子式：$C_{13232}H_{19984}N_{3496}O_{3760}S_{64}$（タンパク質部分、4 量体）
単量体：$C_{3308}H_{4996}N_{874}O_{940}S_{16}$
ジスルフィド結合を含めない
分子量：約 317,000

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 464 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のムコ多糖症 VII 型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］

ムコ多糖症 VII 型

［用法及び用量］

通常、ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。

［承　認　条　件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 9 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　メプセヴィ点滴静注液 10 mg
［一　般　名］　ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アミカス・セラピューティクス株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 3 月 26 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）10 mg を含有する水性注射剤

［申請時の効能・効果］
ムコ多糖症 VII 型

［申請時の用法・用量］
通常、ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 17
8. 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機構の判断 36
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 36

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

本剤は、米国 Ultragenyx 社により創製された遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼ（hGUS）であるベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。

ムコ多糖症は、細胞内に取り込まれたグリコサミノグリカン（GAG）が様々な原因によってリソソーム内に過剰蓄積することにより種々の臓器障害等を発症する疾患である。このうちムコ多糖症 VII 型（MPS VII）は、細胞内に取り込まれた GAG の代謝を担うリソソーム酵素である β-グルクロニダーゼの活性低下に起因し、GAG に含まれるデルマタン硫酸（DS）、コンドロイチン硫酸（CS）及びヘパラン硫酸（HS）がリソソーム内に過剰蓄積することが原因とされる常染色体劣性遺伝性疾患である。

MPS VII では、症状は多臓器に及び、その臨床所見、重症度及び疾患進行は多様であるが（In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill; 2001. p3421-52）、主な臨床所見として、特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、多発性異骨症を含む骨格疾患等がある。多くの MPS VII 患者は、心血管系又は呼吸器系の合併症により 10 代又は若年期に死亡に至るが、胎児水腫のために生後 1 年以内の早期に死亡することもある（J Med Genet. 2016; 53: 403-18）。

MPS VII は国内外ともに極めて稀な疾患であり、推定有病率は 100 万人当たり 1 人と報告されており（Orphanet Report Series; 2019: p48）、本邦では現時点で 5 例が確認されている。

MPS VII に対する治療薬は本邦では承認されていない。本薬は、遺伝子組換え hGUS であり、マンノース-6-リン酸（M6P）受容体を介して細胞内に取り込まれた後、リソソーム内において β-グルクロニダーゼ活性を示すことが期待される ERT 薬である。本邦においては、日本先天代謝異常学会等から、本薬に関する開発要望書が提出され、2018 年 7 月に開催された第 35 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと判断された。厚生労働省により本薬の開発企業の公募を経て、申請者による本薬の開発が開始された。今般、申請者は、国内で実施された医師主導治験（SDG001 試験）等により本剤の MPS VII に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は、2017 年 11 月に米国、2018 年 8 月に欧州で承認され、2021 年 8 月現在、35 の国又は地域で承認されている。

本薬はムコ多糖症 VII 型を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2 薬）第 464 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト胎盤 cDNA ライブラリーからクローニングされた hGUS をコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は[redacted]で保管される。MCB 及び WCB[redacted]

2.1.2　製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]1、[redacted]ろ過、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[redacted]2、ポリソルベート 20 添加・最終ろ過及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞が、MCB の調製時にはブタ由来のトリプシン及び米国産ウシ胎児血清が、WCB 調製時にはブラジル及びチリ産ウシ胎児血清が、それぞれ使用されている。

MCB 調製時に使用された米国産ウシ胎児血清は、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされている。また、WCB 調製時に使用されたブラジル及びチリ産ウシ胎児血清のうち、チリ産ウシについては由来となるウシの管理に関する情報が不明であるが、「ウシ等由来原材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」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号、薬食安発第 0801001 号）に基づく培地成分の BSE リスクに対する評価値は、一定の安全性確保の目安と考えられる－3 未満であった。この点等を踏まえ、申請者は、WCB の調製時に使用されたウシ胎児血清は一定の安全性が確保されていると説明している。その他の原料等は生物由来原料基準への適合性が確認されている。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（「2.1.1　細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、バイオバーデン及びエンドトキシン試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	≧[redacted]	≧[redacted]	≧[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	≧[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	≧[redacted]	≧[redacted]	≧[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧16.56	≧21.46	≧15.08	11.67

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A 及び申請製法とする）。なお、臨床試験では製法 A 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

・　製法 A から申請製法：[redacted]、[redacted]、処方の変更等

製法 A から申請製法への製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、四次構造
物理的化学的性質	分子量（単量体及び四量体）、サイズバリアント、電荷バリアント、疎水性バリアント、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖プロファイル、M6P 含量、シアル酸含量
生物学的性質	細胞内取込み活性、酵素活性

生物学的性質について、主な検討内容は以下のとおりであった。

・　本薬の合成基質である 4-メチルウンベリフェリルグルクロニド（4-MUG）を本薬で切断して生じる 4-MU の蛍光強度を指標として検討が行われ、本薬の酵素活性が確認された。

・　β-グルクロニダーゼ欠損線維芽細胞株を用いた細胞内取込みアッセイにより、本薬の細胞内取込みが確認された。

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」における特性解析結果等に基づき不純物A*、不純物B*、　不純物C*　及び不純物D*が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質とされた分子種はない。

目的物質由来不純物のうち、不純物A*、不純物B* 及び　不純物C*　は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物D*については、これまでの製造実績及び安定性試験において十分低値であったことから、日常的な管理は設定されていない。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、不純物E*、不純物F*、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコプラズマ、ウイルス、元素不純物及び　　不純物G*　　が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去又は適切に管理されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及びバイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により、 エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、[redacted]、糖鎖プロファイル、リン酸化糖鎖の総量、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC（還元）、SDS-PAGE（還元）、HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、エンドトキシン、微生物限度、比活性、生物活性（細胞内取込み活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3　原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	[redacted]カ月	[redacted]製バッグ b)
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	

a) 申請製法で製造された原薬
b) 内層が[redacted]の多層構造のバッグ

長期保存試験では、[redacted]カ月以降、[redacted]及び[redacted]の増加が認められたものの、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。なお、[redacted]及び[redacted]の増加は、[redacted]によるものであると申請者は説明している。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化に加えて、[redacted]の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、内層が[redacted]製の多層構造のバッグを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）に、内容液量 5.0 mL あたり本薬 10 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、L-ヒスチジン、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬平衡化、混合、無菌ろ過、充てん・打栓、巻締め、目視検査及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更は、処方変更及び製造所の追加である。なお、臨床試験には変更前後の処方の製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC（還元）及び SDS-PAGE（還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性、生物活性（細胞内取込み活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5±3℃	36 カ月	ブロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	4	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	4	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux･h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2 以上		

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]における[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]（[redacted]）における[redacted]及び[redacted]の増加、[redacted]における[redacted]の増加[redacted]（[redacted]）における[redacted]の低下傾向及び[redacted]（[redacted]）の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてブロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、2～8℃で保存するとき 36 カ月とされた。

2.R　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検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤であるリン酸二水素ナトリウム水和物が含有されている。

2.R.1.1　規格及び試験方法並びに安定性について

リン酸二水素ナトリウム水和物は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2　安全性について

リン酸二水素ナトリウム水和物について、機構は、提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* において MPS VII モデルマウスを用いた GAG の蓄積量の変化、各組織に及ぼす影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　MPS VII モデルマウスにおける反復投与の検討（CTD4.2.1.1.1）

雌雄 MPS VII モデルマウス[1)]（6 例/群）に、本薬（0.1、0.25、1、4 又は 20 mg/kg）又は溶媒[2)]が週 1 回 8 週間静脈内投与され、投与 8 週後までの尿中 GAG 量が検討された。その結果、尿中 GAG 濃度[3)]は溶媒群に比較していずれの本薬群でも低値を示し、本薬の用量依存的に減少する傾向が認められた（変化量のベースラインに対する割合（平均値）は、溶媒群：＋18%、本薬 0.1、0.25、1、4 及び 20 mg/kg 群：それぞれ－50、－69、－73、－84 及び－84%）。また、各組織においても用量依存的に酵素活性の増加が認められ（「4.2　分布」の項を参照）、病理組織学的検査の結果、ほとんどの主要な組織において細胞質内の空胞変性は本薬の用量依存的に減少した。

3.2　安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 5 に示す試験が提出された。

表 5　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量（mg/kg）	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット（雌雄各 6 例/群）	FOB 法	0[a)]、6、20	静脈内	影響なし	4.2.1.3.2
呼吸系	SD ラット（雄 6 例/群）	1 回換気量、呼吸数、分時換気量	0[a)]、6、20	静脈内	影響なし	4.2.1.3.1
心血管系	カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群）	心拍数、心電図	0[a)]、2、6、20	静脈内	影響なし	4.2.1.3.3

a）20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　本薬の薬理作用について

申請者は以下のように説明している。遺伝子組換え hGUS である本薬は、標的細胞への取込み及びリソソームへの移行に必要とされる M6P 含有グリカンを有している（Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 2026- 30）。特性解析において、本薬の酵素活性は、基質である 4-MUG を用いて酸性環境下で検討されており、その結果、3.53～4.70×10^6 U/mg[4)]であった。また、MPS VII 患者由来線維芽細胞株に M6P の存在下/非存在下で本薬添加後、細胞抽出液を調製して 4-MUG を反応させ、生じた分解物の蛍光を指標に本薬の細胞内への取込みが評価された。M6P 非存在下では細胞内取込みが確認されたが、M6P 存在下では本薬の細胞内取込みが阻害されたことから、本薬の細胞内取込みは M6P 受容体を介することが確認された。以上より、本薬は、M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれた後にリソソームに移行して、リソソーム内において β-グルクロニダーゼ活性を示すと考える。

本薬を用いた薬理試験では、MPS VII モデルマウスを用いて、尿中 GAG 濃度、組織中における酵素活性、病理組織学的検査による形態学的な影響等を検討した。その結果、本薬の用量依存的な尿中 GAG 量の減少傾向、酵素活性の増加、細胞質内の空胞変性の減少が認められた。MPS VII モデルマウスでは多数の組織で細胞質内の空胞化が認められ、未分解 GAG 等の原線維顆粒状物質により膨張していると考えられていること（Am J Pathol 1990; 136: 207-17）も考慮すると、本薬の投与により各組織において GAG が減少したと考えられる。さらに、MPS VII モデルマウスに遺伝子組換え β-グルクロニダーゼを投与し

1) β-グルクロニダーゼ遺伝子の第 10 エクソンの 1-bp 欠失がホモ接合体の自然発生マウス（J Clin Invest 1989; 83: 1258-66）

2) リン酸緩衝生理食塩液

3) HS 及び DS の非還元末端に存在する遊離二糖部分を検出する非還元末端法で測定

4) 本薬が 4-MUG を基質として 4-MU と β-グルクロニダーゼに加水分解することを利用して測定された。1U は、1 時間で 1 nmol/L の 4- MUG を 4-MU に分解するために必要な酵素量と定義された。

た場合に、様々な組織で GAG が減少することが報告されている（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 14777- 82）。以上より、本薬の MPS VII に対する効力は示されているものと考える。

機構は、以下のように考える。MPS VII モデルマウスに遺伝子組換え β-グルクロニダーゼを投与した場合、様々な組織で GAG が減少することが既に報告されており、遺伝子組換え hGUS である本薬を用いた非臨床薬理試験（CTD4.2.1.1.1）においても、各組織で酵素活性が認められ、本薬を投与した際に尿中 GAG 量の減少が認められている。したがって、本薬の薬理試験成績から本薬投与により体内の GAG の蓄積を低下させる効力は示されていると考えるが、ヒトにおける本薬の有効性については、「7.R.1　有効性について」の項で議論する。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をラットに単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、サルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本薬の酵素活性は、蛍光発光合成基質（4-MUG）を用いて定量[4)]され、4-MU の定量下限は 1 μmol/L であった。血清中の抗本薬抗体は ELISA 法又は電気化学発光法で測定された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与（CTD4.2.2.2.1、4.2.2.2.3）

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの血清中 β-グルクロニダーゼ活性を指標とした薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。また、雄性ラット（5 例）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの消失半減期 $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 1.1±0.56 h であった。

表 6　本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	性別	例数	C_{max}（U/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（U･h/mL）	t_{max}（h）
0[a)]	雄	4 例	161[b)]	1360	4.00[b)]
	雌	4 例	127[b)]	1060	0.00[b)]
6	雄	4 例	82900[b)]	116000	2.03[b)]
	雌	4 例	75800[b)]	99400	2.03[b)]
20	雄	4 例	418000[b)]	534000	2.03[b)]
	雌	4 例	294000[b)]	385000	2.03[b)]

平均値
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積、
t_{max}：最高血清中濃度到達時間
a) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）
b) 2 例/時点

4.1.2　反復投与（CTD4.2.3.2.3）

雌雄サルに本薬を 1 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中 β-グルクロニダーゼ活性を指標とした薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7　本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	評価時点	性別	例数	C_{max}（U/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（U･h/mL）	t_{max}（h）
0[a)]	1 日目	雄	5 例	89.1±59.8	721±519	4.00［2.17, 10.0］
		雌	5 例	84.5±16.4	701±169	2.17［2.03, 10.0］
	169 日目	雄	5 例	77.6±39.1	617±332	2.50［2.17, 6.00］
		雌	5 例	96.4±34.4	834±313	10.0［2.03, 10.0］
2	1 日目	雄	3 例	17400±1270	33300±5720	2.03［2.03, 2.03］
		雌	3 例	23700±1050	40100±1750	2.03［2.03, 2.03］
	169 日目	雄	3 例	44000±19100	63400±33900	2.03［2.03, 2.03］
		雌	3 例	25500±9220	34700±13700	2.03［2.03, 2.03］
6	1 日目	雄	3 例	95800±22000	152000±8060	2.03［2.03, 2.17］
		雌	3 例	146000±28900	236000±54600	2.03［2.03, 2.03］
	169 日目	雄	3 例	174000±16300	278000±26200	2.03［2.03, 2.03］
		雌	3 例	256000±74800	465000±206000	2.03［2.03, 2.03］
20	1 日目	雄	5 例	1050000±119000	1810000±355000	2.03［2.03, 2.17］
		雌	5 例	910000±104000	1620000±255000	2.03［2.03, 2.03］
	169 日目	雄	5 例	1780000±168000	3980000±821000	2.03［2.03, 2.17］
		雌	5 例	1630000±131000	3460000±591000	2.03［2.03, 2.17］

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積、
t_{max}：最高血清中濃度到達時間
a) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）

4.2　分布（CTD4.2.1.1.1、4.2.3.5.2.1）

雌雄 MPS VII モデルマウス（各 6 例）に本薬を週 1 回 8 週間反復静脈内投与したときの最終投与 48 時間後及び最終投与 1 週間後、又は野生型マウスの未処置群における組織中 β-グルクロニダーゼ活性は、表 8 のとおりであった。

表 8　本薬を反復静脈内投与したときの組織中 β-グルクロニダーゼ活性

組織	MPS VII モデルマウス					野生型マウス [b)]
	最終投与 48 時間後				最終投与 1 週間後	
	0 mg/kg [a) b)]	1 mg/kg[c)]	4 mg/kg[c)]	20 mg/kg[d)]	4 mg/kg[c)]	
副腎	0.00018	0.096	0.303	1.131	0.069	0.267
肝臓	0.00001	0.086	0.285	2.848	0.181	0.221
脾臓	0.00001	0.120	0.462	1.948	0.365	0.398
脳	0.00002	0.0001	0.0002	0.0007	0.0001	0.017
肺	0.00002	0.0058	0.017	0.058	0.007	0.061
精巣	0.00002	0.0006	0.0044	0.054	0.0046	0.081
骨	0.00004	0.020	0.029	0.025	0.025	0.149
筋肉	0.00000	0.0010	0.0035	0.0042	0.0027	0.00439
胸腺	0.00013	0.0012	0.0041	0.022	0.0058	0.203
卵巣／子宮	0.00004	0.0028	0.0048	0.052	0.004	0.166
甲状腺	0.00007	0.0020	0.0051	0.032	0.0042	0.064
心臓	0.00014	0.0019	0.013	0.063	0.0045	0.0070
腎臓	0.00002	0.0019	0.0067	0.103	0.0039	0.229
前立腺	0.00006	0.0005	0.0032	0.011	0.0025	0.180
血清	0.35	0.7	1.9	13	－	45.3

平均値、単位：U/g、血清は U/mL、－：該当なし
a) リン酸緩衝生理食塩液
b) 雄 3 例、雌 3 例、c) 雄 4 例、雌 2 例、d) 雄 5 例、雌 1 例

妊娠ウサギ（妊娠 6 日目、各群 3 例）に本薬 0[5)]、2、6 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 18 日目まで反復静脈内投与したとき、母体血清中 β-グルクロニダーゼ活性（平均値、以下同様）は、投与前においてそれぞれ 516.4、427.6、528.3 又は 437.9 U/mL、妊娠 29 日目においてそれぞれ 909.2、661.5、1231.4 又は 1522.3 U/mL、妊娠 29 日目の胎児血清中 β-グルクロニダーゼ活性でそれぞれ 108.0、74.0、83.9 又は 115.0 U/mL であった。

[5)] 20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）

4.3　代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4　排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R　機構における審査の概略

4.R.1　本薬の組織分布について

申請者は、以下のように説明している。MPS VII モデルマウスを用いた試験において、遺伝子組換えβ-グルクロニダーゼの投与により β-グルクロニダーゼ活性の亢進が多くの組織で認められ、リソソーム内の GAG の蓄積を大幅に減少又は抑制することが示唆された報告がある（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 14777-82、Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 15172-7）。MPS VII モデルマウスを用いた組織分布の検討（CTD4.2.2.3.1）において、本薬反復投与時の β-グルクロニダーゼ活性は本薬最終投与 48 時間後に様々な組織で認められ、特に脾臓、肝臓及び副腎で高値であった。脾臓、肝臓及び副腎における β-グルクロニダーゼ活性は、本薬最終投与 1 週間後（回復期間）も組織内に維持されたが、その酵素活性は本薬最終投与 48 時間後と比較すると低値を示した（表 8）。

また、サルを用いた反復投与毒性試験において、20 mg/kg までの用量で 2 週間に 1 回、26 週間本薬を投与した際に、脾臓、肝臓及び副腎を含め本薬と関連性のある毒性所見は認められていない（「5.2　反復投与毒性試験」の項を参照）。したがって、本薬が主に分布する組織であると考えられる脾臓、肝臓及び副腎において、本薬が滞留又は蓄積することによる安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬の組織分布についての申請者の説明を了承するが、ヒトにおける本薬投与時の安全性については、「7.R.2　安全性について」の項で議論する。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

5.1　単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施された。また、サルを用いた反復投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。本薬の概略の致死量は、ラット及びサルともに 20 mg/kg 超と判断された。

表 9　単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	静脈内	0[a)]、6、20	毒性変化なし	＞20	4.2.3.1
雌雄カニクイザル	静脈内	0[a)]、2、6、20	急性毒性について 26 週間反復投与毒性試験にて評価 20：血中ビリルビンの高値	＞20	4.2.3.2.3

a）20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）

5.2 反復投与毒性試験

サル（1.5～2 歳齢）を用いた 26 週間反復投与毒性試験が実施された。また、げっ歯類では抗薬物抗体の産生により長期間の投与による評価が不可能であると判断され、MPS VII モデルマウスを用いた 8 週間反復投与試験における病理組織学的検査の結果から、本薬の反復投与毒性が評価された（表 10）。いずれの試験においても、本薬の投与に関連する毒性所見は認められなかった。なお、サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験での無毒性量（20 mg/kg）における C_{max}（469 μg/mL）及び AUC（1024 μg･h/mL）は、臨床用量投与時の曝露量[6)]と比較して、それぞれ 19.5 倍及び 15.8 倍であった。

表 10　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄 MPS Ⅶ モデルマウス	静脈内	8 週 （1 回/週）[a)]	0[b)]、0.1、0.25、1、4、20	死亡又は切迫屠殺：0.1（雄 1/6 例）[c)]、1（雄 1/6 例）[c)]、4（雄 1/6 例）[c)]、20（雄 3/6 例）[c)] 毒性変化なし	―	参考 4.2.3.2.1 4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル （1.5～2 歳）	静脈内	26 週 （1 回/2 週） ＋休薬 4 週	0[d)]、2、6、20	毒性変化なし	20	4.2.3.2.3

a) 4 週以降は本薬投与前に、本薬に対する免疫反応を予防する目的でシプロヘプタジンが全例に投与された。
b) リン酸緩衝生理食塩液
c) 本薬に対する免疫反応に起因するものと判断された。
d) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween 20（pH7.5）

5.3 遺伝毒性試験

本薬は hGUS の遺伝子組換えタンパクであり、その化学構造及び作用機序から DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、本薬は ERT 薬として投与される内因性 hGUS の遺伝子組換え酵素であり、サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、本薬の投与 26 週後まで増殖性又は前腫瘍性病変は観察されなかった（CTD4.2.3.2.3）ことから、本薬はがん原性を示さないと考える旨を説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する併合試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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が実施された（表 11）。

母動物の生殖能、胚・胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚･胎児に関する無毒性量（いずれも 20 mg/kg/日）における C_{max}（ラット：134 μg/mL、ウサギ：372 μg/mL）及び AUC（ラット：91.7 μg･h/mL、ウサギ：604 μg･h/mL）は、臨床用量投与時の曝露量[6)]と比較して、それぞれ C_{max} は 5.6 倍及び 15.5 倍、AUC は 1.4 倍及び 9.3 倍であった。

6) MPS VII 患者に臨床用量である本薬 4 mg/kg を 2 週間に 1 回投与したときの投与 46 週後における曝露量（C_{max}：24.0 μg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$：65 μg･h/mL）。

表 11　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
受胎能及び胚・胎児発生併合試験	雌雄ラット（SD）	静脈内	雄：交配 4 週前から週 1 回 7 回 雌：交配 2 週前から 1 回/週、交配後妊娠 6、9、12、15、18 日 帝王切開：妊娠 21 日	0[a]、0[b]、2、6、20	雄 死亡：20（1/23 例）[c] 20：活動性低下、嗜眠、体重の低値 精子パラメータ及び受胎能に影響なし 雌 着床、胚・胎児に影響なし	雌雄受胎能、初期胚発生：20 胚・胎児発生：20	4.2.3.5.1.1 4.2.3.5.1.2 4.2.3.5.1.3
胚・胎児発生試験	雌ウサギ（NZW）	静脈内	妊娠 6、9、12、15、18 日 帝王切開：妊娠 29 日	0[a]、0[b]、2、6、20	母動物、胚・胎児に影響なし	母動物（一般毒性）、胚・胎児発生：20	4.2.3.5.2.3 4.2.3.5.2.4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット（SD）	静脈内	母動物：妊娠 7 日～授乳 20 日（1 回/3 日）	0[a]、0[b]、2、6、20/12[c]	母動物： 死亡又は切迫屠殺：6（1/31 例）、20/12（15/31 例）[d] 副腎出血、肝細胞壊死、ヘモグロビン円柱を伴う尿細管変性、膵臓の間質性浮腫、腸間膜リンパ節及び膵臓のリンパ性過形成 ≧2：脱水、活動性低下、四肢蒼白、運動失調、眼瞼下垂、疲はい、冷感触感、立毛、腟周囲の赤色物質付着 20/12：緩徐呼吸 F1 出生児に影響なし	母動物（一般毒性）：2 F1 出生児の発生、生殖能：20/12	4.2.3.5.3

a）20 mmol/L リン酸ナトリウム、135 mmol/L 塩化ナトリウム、20 mmol/L L-ヒスチジン、0.01% Tween 20（pH6.0）
b）本薬に対する免疫反応を予防する目的で、溶媒投与開始約 10～15 分前にジフェンヒドラミン塩酸塩が筋肉内又は腹腔内投与された。
c）一般状態の悪化が認められたため、妊娠 19 日から 12 mg/kg に減量された。
d）本薬に対する免疫応答に起因するものと判断された。

5.6　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されておらず、ラットを用いた単回投与毒性試験及びサルを用いた反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価された。いずれの動物種においても、投与部位に本薬に起因する影響は認められず、本薬に局所刺激性はないと判断された。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえ、本薬の毒性評価に特段の問題は認められないと判断した。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の本薬の定量には、酵素活性測定法[4)]が用いられ、4-MU の定量下限は 1 μmol/L であった。血清中の抗本薬抗体は電気化学発光法、中和抗体はセルベースアッセイ法で測定された。以降においては、例えば UX003-CL201 試験を CL201 試験と記載するように、試験番号のうち「UX003-」を省略して記載する。

6.2　臨床薬理試験

評価資料として、国内 1 試験（SDG001 試験）及び海外 3 試験（CL201、CL301 及び CL203 試験）の成績が提出された。

6.2.1　患者における検討

6.2.1.1　国内臨床試験（CTD5.3.5.2.4：SDG001 試験＜2019 年 1 月～2020 年 7 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 3 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、薬物動態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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1　国内臨床試験」の項を参照）。

本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12　本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h/kg）	V_{ss}（L/kg）
初回投与時	3	13.5±6.06	25.6±9.32	4.30［3.92, 4.50］	1.88±0.172	0.178±0.079	0.427±0.149
投与 12 週時	3	9.35±3.91	24.8±11.9	3.92［3.83, 3.92］	1.91±0.107	0.186±0.089	0.472±0.244
投与 22 週時	3	9.71±5.34	21.5±10.3	4.03［3.92, 4.42］	2.02±0.277	0.212±0.110	0.549±0.299

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：分布容積

抗本薬抗体について、本剤の投与開始前から投与 52 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 2/3 例であり、中和抗体陽性例は認められなかった。

6.2.1.2　海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2：CL201 試験＜2013 年 11 月～2016 年 7 月＞）

外国人 MPS VII 患者（目標被験者数 5 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2　海外第 I/II 相試験」の項を参照）。

本剤 1、2 又は 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13　本剤 1、2 又は 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h/kg）	V_{ss}（L/kg）
1 [a)]	3	2.27±1.07	7.11±2.60	4.27［4.17, 4.28］	1.44±0.0820	0.147±0.0672	0.313±0.104
2 [b)]	3	2.22±0.554	8.17±2.12	4.13［4.03, 6.05］	1.52, 1.41 [g)]	0.297, 0.207 [g)]	0.961, 0.531 [g)]
2 [c)]	3	3.57±1.50	11.3±5.36	4.20［4.08, 4.25］	1.63±0.227	0.183±0.0785	0.520±0.293
2 [d)]	3	4.82±0.293	14.5±3.16	4.02［2.00, 4.05］	1.51±0.682	0.129±0.0276	0.232±0.0428
4 [e)]	3	13.3±4.05	41.3±12.7	4.23［4.08, 4.27］	1.32±0.258	0.0957±0.0252	0.186±0.0734
4 [f)]	2	6.77, 9.72	29.8, 27.9	4.50, 4.23	2.17, 1.66	0.126, 0.136	0.349, 0.405

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］、2 例以下は個別値

C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：分布容積

a) 投与 20 週時、b) 初回投与時、c) 投与 12 週時、d) 投与 36 週時、e) 投与 28 週時、f) 投与 84 週時

g) 2 例

抗本薬抗体について、本剤投与開始前から投与 120 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 2/3 例であり、そのうち、中和抗体陽性であった被験者は 1 例であった。

6.2.1.3　海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1.1：CL301 試験＜2014 年 12 月～2016 年 5 月＞）

外国人 MPS VII 患者（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照開始時二重盲検試験[7]が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3　海外第 III 相試験」の項を参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与することとされ、治療期のすべての期間で本剤を投与（A 群）、プラセボを 8 週間投与した後本剤を 40 週間投与（B 群）、プラセボを 16 週間投与した後本剤を 32 週間投与（C 群）及びプラセボを 24 週間投与した後本剤を 24 週間投与（D 群）とされた。

本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14　本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h/kg）	V_{ss}（L/kg）
初回投与時	12	14.5±5.05	45.8±14.9[g)]	3.92［2.33, 4.32］	3.01±0.783[g)]	0.0918±0.0441[g)]	0.280±0.0954[g)]
投与 8 週時[a)]	8	20.3±7.85	69.1±16.2[h)]	3.89［3.52, 4.00］	3.00±0.590[h)]	0.0541±0.0109[h)]	0.193±0.0483[h)]
投与 16 週[b)]	8	15.7±5.10	40.1±14.8[h)]	4.00［3.87, 4.83］	2.36±0.693[h)]	0.108±0.0600[h)]	0.333±0.119[h)]
投与 24 週[c)]	9	20.9±8.82	55.4±29.2[i)]	3.95［3.90, 4.50］	2.55±0.481[i)]	0.0869±0.0536[i)]	0.282±0.180[i)]
投与 30 週[d)]	6	20.3±9.57	75.3±23.2[j)]	3.98［3.90, 4.13］	2.98±0.0321[j)]	0.0517±0.0198[j)]	0.188±0.0642[j)]
投与 38 週[e)]	6	20.8±8.93	43.4±19.2[j)]	3.98［3.92, 4.23］	2.59±0.360[j)]	0.101±0.0525[j)]	0.330±0.152[j)]
投与 46 週[f)]	3	24.0±10.3	65±27.4	4.02［4.00, 4.08］	2.03±1.02	0.0646±0.0275	0.207±0.118

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：分布容積
a) A、B 及び C 群のデータ
b) A、B 及び D 群のデータ（D 群は本剤投与開始 12 週時の結果）
c) A、C 及び D 群のデータ（C 群は本剤投与開始 20 週時、D 群は本剤投与開始 22 週時の結果）
d) B 及び C 群のデータ（B 群は本剤投与開始 28 週時の結果）
e) A 及び B 群のデータ（A 群は本剤投与開始 36 週時の結果）
f) A 群のデータ
g) 6 例、h) 4 例、i) 6 例、j) 3 例

抗本薬抗体について、本剤投与開始前から投与後 46 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 7/12 例であり、そのうち、中和抗体陽性であった被験者は 5 例であった。

6.2.1.4　海外第 II 相試験（CTD5.3.5.2：CL203 試験＜2015 年 7 月～2019 年 3 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 15 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.5　海外第 II 相試験」の項を参照）。

本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15　本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）	t_{max}（h）
初回投与時	8	9.28±6.53	29.6±22.4	4.04［0.63, 6.00］
投与 24 週時	8	12.9±9.73	44.0±44.6	4.07［4.00, 5.50］
投与 48 週時	7	9.31±4.37	32.0±19.5	4.05［1.00, 5.00］

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
t_{max}：最高血清中濃度到達時間

7) プラセボの投与期間が異なる投与群 4 群に対して被験者を無作為に割り付け、各群においてプラセボの投与期間が満了した時点で盲検下でプラセボから本剤に切り替える試験。

抗本薬抗体について、投与開始前から投与後 48 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は 7/8 例であり、そのうち、中和抗体陽性であった被験者は 3 例であった。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　国内外の薬物動態について

申請者は、日本人及び外国人の薬物動態について、以下のように説明している。国内臨床試験（SDG001 試験）において、本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの日本人 3 例の曝露量は、表 16 のとおりであった。

表 16　日本人に本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの曝露量（SDG001 試験）

被験者番号（年齢/体重）	評価時点	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg·h/mL）
被験者 1（[redacted]歳/[redacted]2 kg）	初回投与時	7.12	15.5
	投与 12 週時	5.53	14.3
	投与 22 週時	3.59	11.6
被験者 2（[redacted]歳/[redacted]1 kg）	初回投与時	19.2	33.9
	投与 12 週時	13.3	37.7
	投与 22 週時	12.1	32.1
被験者 3（[redacted]歳/[redacted]2 kg）	初回投与時	14.2	27.4
	投与 12 週時	9.18	22.3
	投与 22 週時	13.5	20.8

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

海外臨床試験（CL203、CL201 及び CL301 試験）に組み入れられた外国人被験者における年齢及び体重、並びに本剤 4 mg/kg を反復静脈内投与したときの本薬の曝露量は、表 17 のとおりであった。

表 17　外国人に本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの曝露量（CL203、CL201、CL301 試験）

試験名	例数	年齢（歳）	体重（kg）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg·h/mL）
CL203[a)]	8	3.1［1.7, 5.0］	13.5［9.4, 17.4］	10.4［4.68, 35.7］	30.2［17.4, 153］
CL201[b)]	3	9.4［5.5, 25.1］	34.6［20.6, 78.8］	11.3［10.7, 18.0］	37.9［30.5, 55.3］
CL301[a)]	12	14.1［8.5, 25.3］	52.5［15.1, 103.4］	23.2［6.77, 32.7］	49.2［20.1, 97.0］

中央値［範囲］

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

a) 投与開始 24 週時、b) 投与開始 28 週時

CL201 及び CL301 試験に組み入れられた外国人被験者のうち、一部の低体重及び低年齢の被験者で曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が低くなる傾向が認められ、また、被験者数が少なく検討に限界はあるが、年齢及び体重が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられた。したがって、比較的年齢及び体重が近いと考えられる被験者[8)]において、本薬の曝露量を比較することで薬物動態の国内外差を検討することとした。SDG001 試験における日本人被験者 1 で得られている曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、CL203 試験における外国人被験者で認められた曝露量の下限（C_{max}：3.64 μg/mL、AUC_{0-t}：12.9 μg·h/mL）と同程度であった。また、日本人被験者 2 及び 3 で得られている曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、CL201 及び CL301 試験において外国人被験者に認められた曝露量の範囲内（C_{max}：6.56～34.9 μg/mL、AUC_{0-t}：18.8～97.0 μg· h/mL）であった。

以上より、日本人及び外国人における本剤の薬物動態について大きな違いは認められていないと考える。

8) SDG001 試験における日本人被験者 1 と CL203 試験における外国人被験者（対象：5 歳以下）、SDG001 試験における日本人被験者 2 及び 3 と CL201 及び CL301 試験における外国人被験者（対象：5 歳以上）

機構は、SDG001 試験に組み入れられた日本人被験者は 3 例と限られており、国内外での本剤の薬物動態を比較することについて一定の限界はあるものの、提出された試験成績からは、日本人と外国人の薬物動態について大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。

6.R.2　抗本薬抗体の産生が及ぼす薬物動態への影響

申請者は、以下のように説明している。SDG001 及び CL201 試験において、本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、各時点における抗本薬抗体の有無別の血清中本薬濃度の投与量あたりの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、表 18 のとおりであった。なお、薬物動態が評価された時点において中和抗体陽性例は認められなかった。

表 18　各時点における抗本薬抗体の有無別の血清中本薬濃度の投与量あたりの曝露量

試験名	評価時点	C_{max}（（μg/mL）/（mg/kg））		$AUC_{0\text{-}t}$（（μg･h/mL）/（mg/kg））	
		抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
SDG001	初回投与	3.26±1.54 （3 例）	－	6.17±2.38 （3 例）	－
	投与 12 週時	3.24 （1 例）	1.33, 2.36 （2 例）	9.16 （1 例）	3.44, 5.75 （2 例）
	投与 22 週時	3.00 （1 例）	0.89, 3.52 （2 例）	8.00 （1 例）	2.86, 5.44 （2 例）
CL201	初回投与時	1.11±0.28 （3 例）	－	4.09±1.06 （3 例）	－
	投与 12 週時	1.68, 2.58 （2 例）	1.09 （1 例）	5.06, 8.58 （2 例）	3.32 （1 例）
	投与 20 週時	2.53 （1 例）	1.09, 3.18 （2 例）	8.86 （1 例）	4.12, 8.34 （2 例）
	投与 28 週時	4.50 （1 例）	2.68, 2.83 （2 例）	13.8 （1 例）	7.63, 9.48 （2 例）
	投与 36 週時	2.44 （1 例）	2.54, 2.25 （2 例）	9.06 （1 例）	6.51, 6.18 （2 例）
	投与 84 週時	1.69 （1 例）	2.43 （1 例）	7.45 （1 例）	6.79 （1 例）

平均値±標準偏差（例数）、－：該当なし、2 例以下は個別値
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

また、CL301 及び CL203 試験において、本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、一部の被験者において中和抗体陽性例が認められた。各時点における抗本薬抗体又は中和抗体の有無別の血清中本薬濃度の投与量あたりの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、表 19 のとおりであった。

表 19　各時点における抗本薬抗体又は中和抗体の有無別の血清中本薬濃度の投与量あたりの曝露量

試験名	評価時点	C_{max}（（μg/mL）/（mg/kg））			$AUC_{0\text{-}t}$（（μg･h/mL）/（mg/kg））		
		抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性		抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	
			中和抗体陰性	中和抗体陽性		中和抗体陰性	中和抗体陽性
CL301	初回投与時	3.85±1.49 （7 例）	3.30±0.917 （5 例）	－	15.1, 13.9 （2 例）	9.93±3.67 （4 例）	－
	投与 8 週時 a)	5.93±1.80 （3 例）	4.55±2.05 （5 例）	－	14.2, 23.1 （2 例）	17.1, 14.7 （2 例）	－
	投与 16 週 b)	2.34, 4.45 （2 例）	4.54±0.820 （5 例）	1.92 （1 例）	12.0 （1 例）	10.4, 12.9 （2 例）	4.70 （1 例）
	投与 24 週 c)	3.90±2.35 （4 例）	6.28±1.56 （5 例）	－	11.4±8.02 （3 例）	16.3±7.12 （3 例）	－
	投与 30 週 d)	7.55 （1 例）	4.58±2.31 （5 例）	－	21.0 （1 例）	12.3, 23.2 （2 例）	－
	投与 38 週 e)	－	4.10±1.92 （3 例）	6.29±2.27 （3 例）	－	10.8±4.81 （3 例）	－
	投与 46 週 f)	－	8.58, 3.45 （2 例）	5.95 （1 例）	－	23.4, 9.70 （2 例）	15.7 （1 例）
CL203	初回投与時	2.48±1.69 （7 例）	1.23 （1 例）	－	7.66±5.99 （7 例）	5.63 （1 例）	－
	投与 24 週時	1.79, 1.95 （2 例）	3.75±3.01 （5 例）	3.28 （1 例）	8.45, 5.78 （2 例）	13.2±14.2 （5 例）	7.93 （1 例）
	投与 48 週時	2.60 （1 例）	2.39±1.30 （5 例）	1.77 （1 例）	10.7 （1 例）	7.96±5.68 （5 例）	5.58 （1 例）

平均値±標準偏差（例数）、－：該当なし、2 例以下は個別値
C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
a) A、B 及び C 群のデータ
b) A、B 及び D 群のデータ（D 群は本剤投与開始 12 週時の結果）
c) A、C 及び D 群のデータ（C 群は本剤投与開始 20 週時、D 群は本剤投与開始 22 週時の結果）
d) B 及び C 群のデータ（B 群は本剤投与開始 28 週時）
e) A 及び B 群のデータ（A 群は本剤投与開始 36 週時）
f) A 群のデータ

以上の結果から、評価された被験者数は限られているものの、抗本薬抗体又は中和抗体の有無別で薬物動態パラメータに大きな違いは認められないと考えられた。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験成績からは、評価された被験者数も少なく、また、抗本薬抗体陽性例かつ中和抗体陽性例であった被験者も限られることから厳密な検討は困難であるが、抗本薬抗体陽性例（中和抗体陰性例、中和抗体陽性例）において、抗本薬抗体陰性例と比較して薬物動態パラメータに大きな違いは認められていないことを確認した。抗本薬抗体産生が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、「7.R.2.2　抗体産生による影響」の項において引き続き検討する。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す 5 試験が提出された。

表20　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	SDG001	II	MPS VII 患者	3	本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態
	海外	CL201	I/II	MPS VII 患者	3	第 1 期：初期投与期では本剤 2 mg/kg、用量増減期では本剤 1、2 及び 4 mg/kg、継続投与期では本剤 2 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与 第 2 期：本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態
	海外	CL301	III	MPS VII 患者	12	プラセボ又は本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	CL202	III	CL301 試験を完了した MPS VII 患者	12	本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	安全性 有効性
	海外	CL203	II	MPS VII 患者	8	本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態

7.1　国内臨床試験（CTD5.3.5.2.4：SDG001 試験＜2019 年 1 月～2020 年 7 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 3 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.1　国内臨床試験」の項を参照）。

主な選択基準は、白血球中 β-グルクロニダーゼ酵素活性の低下が認められ、ライソゾーム病の臨床所見[9]に基づき MPS VII と診断された 4～40 歳の患者とされた。なお、骨髄移植又は造血幹細胞移植に奏効した患者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた患者は除外された。

本試験は、観察期（被験者の同意取得日から治験薬の投与開始までの期間）、治療期（52 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 4 時間かけて静脈内投与することとされた[10]。抗ヒスタミン剤の前投薬はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤やステロイド等の前投与は治験責任（分担）医師の判断により実施可能とされた。

総投与例数 3 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は認められなかった。

有効性について、個々の被験者背景は表 21、個々の被験者における有効性評価項目の結果は表 22 のとおりであった。

表 21　個々の被験者背景（SDG001 試験）

被験者番号	被験者1	被験者2	被験者3
性別	男性	男性	女性
年齢（歳）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長（cm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
体重（kg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9) 肝腫大、関節拘縮、気道狭窄、呼吸機能低下等

10) 生理食塩液で倍量に希釈し、総容量の 2.5%を最初の 1 時間かけて投与し、被験者の忍容性を確認しながら投与速度をあげ、残りを 3 時間で投与する。なお、投与速度や希釈に用いる生理食塩液の容量は IAR のリスクにより調整可能とされた。

表 22　個々の被験者における有効性評価項目の結果（SDG001 試験）

		被験者番号		
評価項目	評価時期	被験者1	被験者2	被験者3 [a)]
尿中DS濃度（g/mol Cr）	ベースライン	81.98	64.33	30.25
	投与4週	24.29（−70.4）	24.24（−62.3）	16.68（−44.9）
	投与8週	29.09（−64.5）	23.17（−64.0）	17.7（−41.5）
	投与16週	16.37（−80.0）	15.65（−75.7）	15.25（−49.6）
	投与24週	16.27（−80.2）	20.78（−67.7）	14.32（−52.7）
	投与52週	17.86（−78.2）	13.38（−79.2）	18.62（−38.4）
尿中CS濃度（g/mol Cr）	ベースライン	117.17	41.87	31.36
	投与4週	42.06（−64.1）	13.25（−68.4）	13.97（−55.5）
	投与8週	50.06（−57.3）	12.96（−69.0）	19.63（−37.4）
	投与16週	25.65（−78.1）	11.49（−72.6）	11.55（−63.2）
	投与24週	40.77（−65.2）	10.91（−73.9）	12.3（−60.8）
	投与52週	45.34（−61.3）	14.27（−65.9）	32.34（3.1）
尿中HS濃度（g/mol Cr）	ベースライン	BLQ	BLQ	0.63
	投与4週	BLQ	0.54（17.4）	0.86（36.5）
	投与8週	BLQ	0.67（45.7）	0.5（−20.6）
	投与16週	BLQ	0.49（6.5）	BLQ
	投与24週	BLQ	0.53（15.2）	0.79（25.4）
	投与52週	1.21（33.0）	BLQ	1.79（184.1）
6MWT歩行距離（m）	ベースライン	224	231	180
	投与24週	300	365	269
	投与52週	345	300	230
努力性肺活量（L）	ベースライン	−	2.77	0.62
	投与24週	−	2.43	0.64
	投与52週	−	2.54	0.62
左室駆出率（%）	ベースライン	64	60	71
	投与24週	71	69	75
	投与52週	74	75.2	70
肝臓容積（mL）	ベースライン	539.4	931.4	544.4
	投与24週	682.0（26.4）	938.5（0.8）	556.0（2.1）
	投与52週	535.1（−0.8）	904.0（−2.9）	593.1（8.9）
脾臓容積（mL）	ベースライン	123.7	180.0	34.7
	投与24週	129.0（4.3）	178.5（−0.8）	33.6（−3.2）
	投与52週	111.3（−10.0）	181.0（0.6）	39.7（14.4）

測定値（ベースラインからの変化率（%））、BLQ：定量下限未満、−：該当なし
a) 44 週以降、被験者が COVID-19 感染リスクの懸念によって来院拒否したため治験薬は投与されなかった。62 週時の評価のために来院し、当該評価結果を 52 週時の評価として扱うこととされた。

また、投与 52 週時までの尿中 GAG（DS、CS）濃度のベースラインからの変化率の推移は、図 1 及び図 2 のとおりであった。

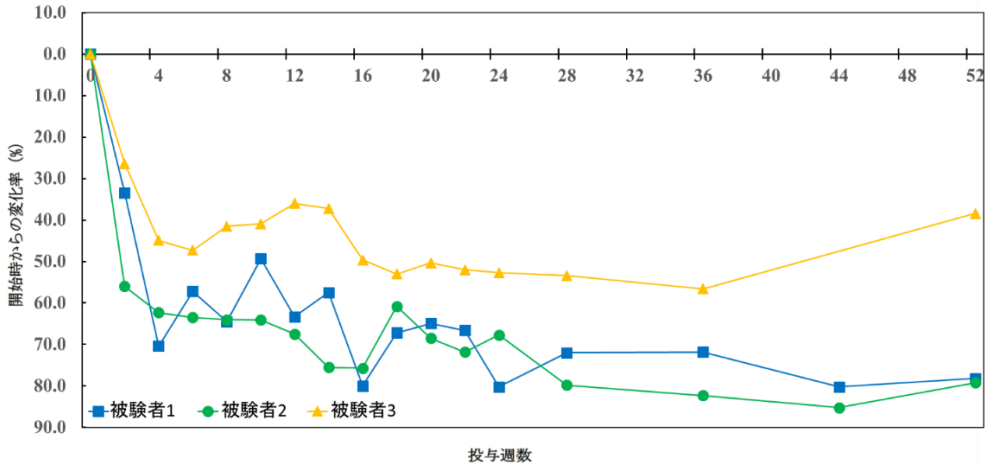


図 1　尿中 DS 濃度の変化率（SDG001 試験：FAS）

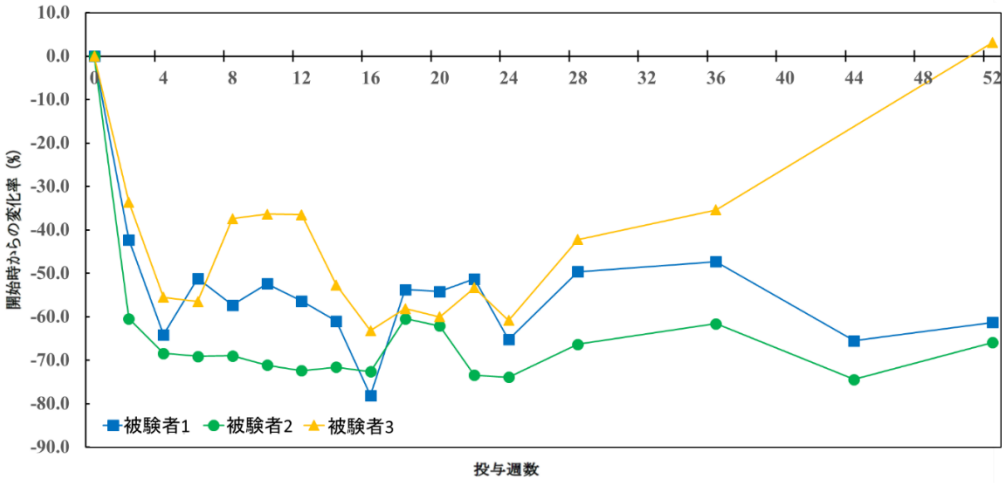


図 2　尿中 CS 濃度の変化率（SDG001 試験：FAS）

安全性について、有害事象は 1/3 例（伝染性軟属腫/上咽頭炎/咽頭炎/便秘/齲歯/悪心/咳嗽後嘔吐/湿疹/発熱/挫滅/医療機器破損）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（発熱）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2　海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2.1：CL201 試験＜2013 年 11 月～2016 年 7 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 5 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.2　海外第 I/II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、白血球又は線維芽細胞の β-グルクロニダーゼ酵素活性又は遺伝子検査に基づいて MPS VII と診断され、尿中 GAG 濃度が年齢の正常値平均の 2 倍以上である 5～30 歳の患者とされた。なお、骨髄移植又は造血幹細胞移植が奏効した患者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた患者は除外された。

本試験は、第 1 期（初期投与期（14 週間）、用量増減期（24 週間）及び継続投与期（36 週間））並びに第 2 期（長期継続投与期（最長 168 週間））から構成された。

用法・用量は、初期投与期では本剤 2 mg/kg、用量増減期では本剤 1 mg/kg を 8 週間投与した後 4 mg/kg を 8 週間投与し、さらにその後 2 mg/kg を 8 週間投与することとされ、継続投与期では本剤 2 mg/kg、第 2 期の長期継続投与期[11)]では本剤 4 mg/kg をいずれも 2 週間に 1 回、約 4 時間かけて静脈内投与することとされた[12)]。抗ヒスタミン剤の前投薬はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤やステロイド等の前投与は治験責任（分担）医師の判断により実施可能とされた。

総投与例数 3 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は認められなかった。

有効性について、個々の被験者背景は表 23、個々の被験者における有効性評価項目の結果は表 24 のとおりであった。

---

11)　用量漸増期の安全性及び有効性データの中間解析の結果から、4 mg/kg 隔週投与が推奨用量として、長期継続投与期及び以降の臨床試験の用量において選択された。

12)　生理食塩液で希釈し、最初は遅い投与速度で投与しその後速度を上げて投与された。なお、投与速度や希釈に用いる生理食塩液の容量は IAR のリスクにより調整可能とされた。

表 23　個々の被験者背景（CL201 試験）

被験者番号	被験者1	被験者2	被験者3
性別	男性	女性	男性
年齢（歳）	[redacted]5	[redacted]4	2[redacted]1
身長（cm）	1[redacted]5	1[redacted]9	1[redacted]3
体重（kg）	2[redacted]6	3[redacted]6	7[redacted]1

表 24　個々の被験者における有効性評価項目の結果（CL201 試験）

評価項目	評価時期	被験者1	被験者2	被験者3
尿中 DS 濃度（g/mol Cr）[a)]	ベースライン	214.19	164.68	135.99
	投与14週	89.42（−58.3）	94.75（−42.5）	67.28（−50.5）
	投与30週	61.43（−71.3）	68.6（−58.3）	53.28（−60.8）
	投与72週	82.49（−61.5）	90.66（−44.9）	59.62（−56.2）
	投与108週	84.11（−60.7）	63.42（−61.5）	48.45（−64.4）
尿中 CS 濃度（g/mol Cr）[a)]	ベースライン	114.13	76.82	26.72
	投与14週	46.73（−59.1）	48.61（−36.7）	10.23（−61.7）
	投与30週	37.04（−67.5）	35.95（−53.2）	10.26（−61.6）
	投与72週	32.11（−71.9）	36.1（−53.0）	14.43（−46.0）
	投与108週	44.7（−60.8）	26.97（−64.9）	10.69（−60.0）
6MWT 歩行距離（m）	ベースライン	120	391	285
	投与12週	237	360	224
	投与30週	132	360	241
	投与72週	48	377	—
	投与120週	—	410	390
努力性肺活量（L）	ベースライン	—	—	2.9
	投与12週	—	—	3.0
	投与30週	—	—	3.3
	投与72週	—	—	—
	投与120週	—	—	3.5
肝臓容積（mL）[a)]	ベースライン	918	1299	1492
	投与12週	816（−11.1）	664（−48.9）	2150（44.1）
	投与36週	697（−24.1）	606（−53.3）	2219（48.7）
脾臓容積（mL）[a)]	ベースライン	94.8	199	775
	投与12週	101（6.5）	131（−34.2）	668（−13.8）
	投与36週	68（−28.3）	106（−46.7）	670（−13.5）

a) 測定値（ベースラインからの変化率（%））、−：該当なし

また、投与 120 週までの尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率に関する個々の推移は、図 3 のとおりであった。

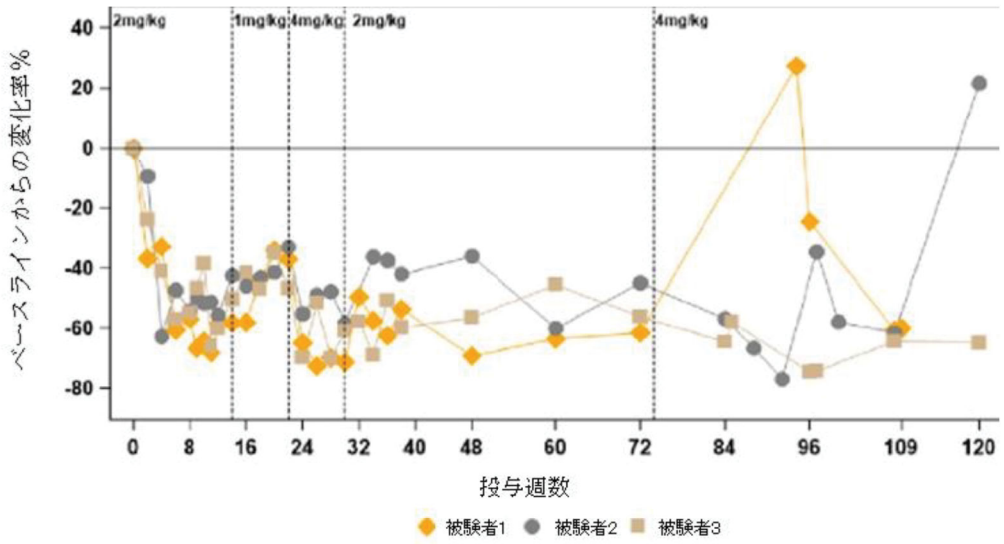


図 3　尿中 DS 濃度の変化率（CL201 試験：FAS）

安全性について、有害事象は 3 例全例に認められ、2 例以上に認められた事象は、関節痛 3 例、下痢、嘔吐、末梢性浮腫、中耳炎、咽頭炎、上気道感染、体重増加、咳嗽、アレルギー性鼻炎各 2 例であった。

副作用は 2 例（体重増加、そう痒症各 1 例）に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2 例（末梢性浮腫/鼠径ヘルニア/脊髄圧迫/脳室拡張、変形性関節症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.3　海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1.1：CL301 試験＜2014 年 12 月～2016 年 5 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 12 例[13]）を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照開始時二重盲検試験 [7]が実施された（薬物動態については、「6.2.1.3 海外第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、白血球又は線維芽細胞の β-グルクロニダーゼ酵素活性又は遺伝子検査に基づいて MPS VII と診断され、尿中 GAG 濃度がスクリーニング時の年齢における正常平均値の 3 倍以上であり、ライソゾーム病の臨床所見[14]が認められた 5～35 歳の患者とされた。なお、骨髄移植又は造血幹細胞移植が奏効した患者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）及び治療期（48 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 4 時間かけて静脈内投与することとされた [12]。治療期のすべての期間で本剤を投与（A 群）、プラセボを 8 週間投与した後本剤を 40 週間投与（B 群）、プラセボを 16 週間投与した後本剤を 32 週間投与（C 群）及びプラセボを 24 週間投与した後本剤を 24 週間投与（D 群）とされた。抗ヒスタミン剤の前投薬はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤やステロイド等の前投与は治験責任（分担）医師の判断により実施可能とされた。

総投与例数 12 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

個々の被験者背景は、表 25 のとおりであった。

表 25　個々の被験者背景（CL301 試験）

被験者番号	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6	被験者7	被験者8	被験者9	被験者10	被験者11	被験者12
性別	女性	女性	女性	女性	女性	男性	女性	女性	女性	男性	男性	男性
年齢（歳）	1[redacted]7	1[redacted]3	1[redacted]4	[redacted]4	1[redacted]7	1[redacted]4	1[redacted]3	2[redacted]6	2[redacted]4	1[redacted]1	1[redacted]4	2[redacted]2
身長（cm）	1[redacted]9	1[redacted]0	1[redacted]9	1[redacted]0	1[redacted]3	1[redacted]9	1[redacted]6	1[redacted]1	1[redacted]9	9[redacted]0	1[redacted]5	1[redacted]2
体重（kg）	5[redacted]1	5[redacted]1	5[redacted]8	1[redacted]1	2[redacted]8	7[redacted]5	4[redacted]2	7[redacted]9	5[redacted]0	1[redacted]7	4[redacted]8	1[redacted]1

有効性について、主要評価項目であるベースライン[15]から本剤投与 24 週時までの尿中 DS 濃度の変化率は表 26 のとおりであり、ベースラインと比較して投与 24 週時において有意に減少した。また、本剤投与 48 週時までの尿中 DS 及び CS 濃度のベースラインからの変化率は表 27 のとおりであり、尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率に関する個々の推移は、図 4 のとおりであった。

表 26　尿中 DS 濃度の変化率（CL301 試験：FAS）

評価時点	例数	尿中 DS 濃度（g/mol Cr）	ベースラインから本剤投与 24 週時までの変化率（%） a)	p 値 a) b)
ベースライン	12	175.2±46.7	−64.82±2.468	<0.0001
投与 24 週	11	61.5±15.8		

平均値±標準偏差、変化率：最小二乗平均値±標準誤差、a) 投与開始後の週数をカテゴリー変数とし、ベースライン値を含む GEE モデルから算出（被験者内の共分散構造は交換可能と推定）、b) 有意水準両側 5%

13) 開始時盲検化デザインのモデリング及び尿中 GAG 減少度に関する先行研究のデータに基づくと、症例数が 12 例の場合、尿中 GAG 排泄量がベースラインから変化しないという仮説に対する検出力が 88%と推定され、設定された。

14) 肝脾腫大、関節可動域制限、気道閉塞又は肺機能障害、歩行可能であるが運動制限がある等

15) 本剤投与開始時点（A 群：投与 0 週時、B 群：投与 8 週時、C 群：投与 16 週時、D 群：投与 24 週時）

表 27　尿中 DS 及び CS 濃度のベースラインからの変化率 a)（CL301 試験：FAS）

評価項目	ベースライン b)	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時
尿中 DS 濃度	175.16±46.75 （12 例）	−68.20±9.59 （12 例）	−68.49±7.03 （11 例）	−67.85±8.46 （12 例）	−64.36±8.47 （11 例）	−68.85±8.77 （3 例）
尿中 CS 濃度	73.83±27.99 （12 例）	−70.55±9.06 （12 例）	−71.31±8.45 （11 例）	−73.37±7.80 （12 例）	−69.77±10.88 （11 例）	−76.22±4.06 （3 例）

平均値±標準偏差（例数）
a) ベースラインからの変化率（単位：%）
b) 測定値（単位：g/mol Cr）

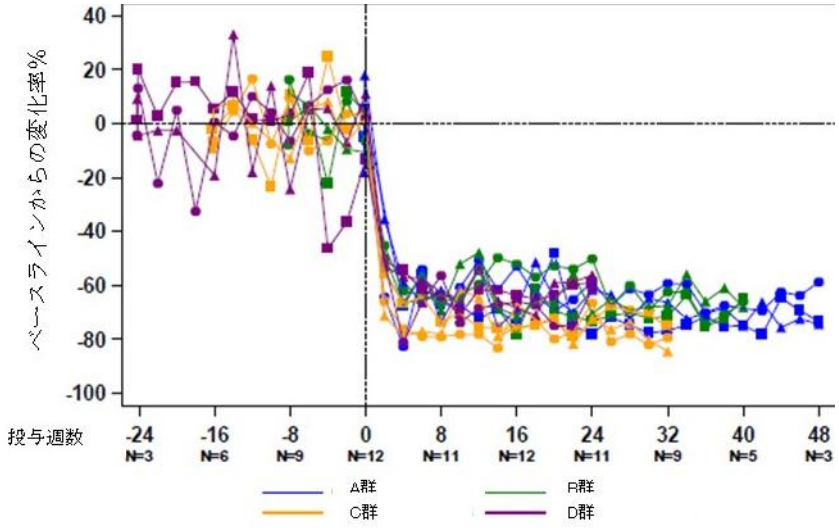


図 4　尿中 DS 濃度の変化率（CL301 試験：FAS）

副次評価項目について、MPS VII は様々な臨床症状を呈するが、認められる臨床症状は患者毎に異なるため、単一の評価項目では疾患の多様性に十分対応できない可能性を考慮して、複合ドメイン反応指数（MDRI スコア[16)]）を用いた評価が行われた。MDRI スコアに関する結果は表 28 のとおりであり、本剤投与 24 週時の複合ドメイン反応指数（MDRI スコア）が 1 以上であった患者は 6/12 例であった。また、6MWT での歩行距離におけるベースラインからの変化は図 5 のとおりであった。

表 28　本剤投与 24 週時における各臨床ドメインの最小重要差を満たした被験者割合（CL301 試験：FAS）

臨床ドメイン	最小重要差	本剤投与 24 週時に 最小重要差を満たした患者	本剤投与期間中のいずれかの時点で最小重要差を満たした患者
6MWT	ベースラインから 23 m 及び 10%の変化	3/7（42.9）	3/7（42.9）
努力性肺活量	%予測値比のベースラインから絶対値での 5%の変化又は相対値での 10%の変化	0/2	1/2（50.0）
肩関節屈曲	左右いずれかの肩関節可動域がベースラインから 20 度の変化	0/12	1/12（8.3）
BOT-2 微細運動	微細運動の精密性：ベースラインから 0.72 の変化 手指巧緻性：ベースラインから 1.47 の変化	2/11（18.2）	3/11（27.3）
BOT-2 粗大運動	平衡性：ベースラインから 0.57 の変化 ランニングスピード及び敏捷性：ベースラインから 0.59 の変化	3/6（50.0）	5/6（83.3）
視力	三桿法で片目ずつ測定した log MAR 視力が両目ともベースラインから 0.3 の改善	1/7（14.3）	1/7（14.3）
疲労	PedsQL 総合スコア a)でベースラインから 10 点の改善	4/12（33.3）	9/12（75.0）

例数/評価例数（割合%）
a) Med Care 2001; 39: 800-12

16) 異なる臓器によって影響を受ける種々の機能を評価するための 6 つの臨床ドメイン（6MWT、努力肺活量、肩関節屈曲、視力及び BOT-2（微細運動と粗大運動））の最小重要差（MID）を定義し、被験者ごとにそれぞれの評価をスコア化し（＋1 MID、−1 MID 又は 0）合計した。

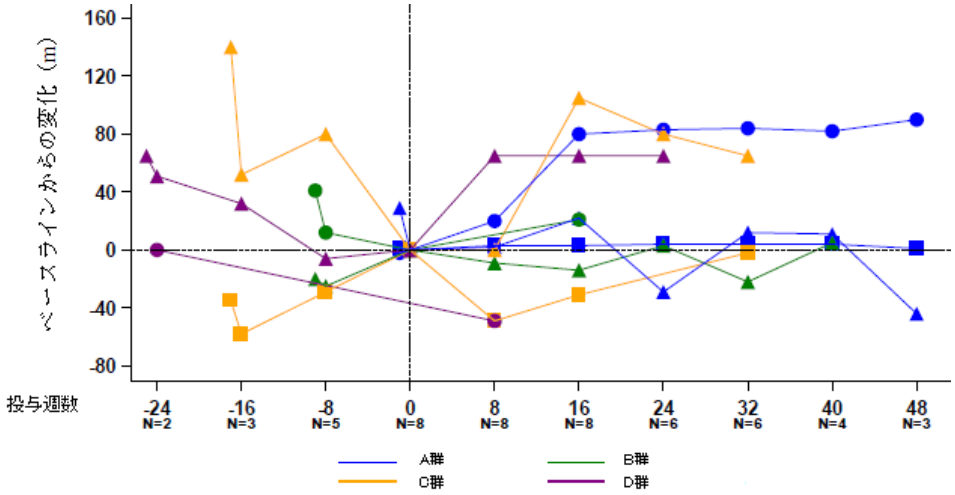


図 5　6MWT での歩行距離のベースラインからの変化（CL301 試験：FAS）

安全性について、いずれかの治験薬投与時[17]で 3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29　いずれかの治験薬投与時で 3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（CL301 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ投与時（9例）		本剤投与時（12例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100（9）	33.3（3）	100（12）	66.7（8）
上気道感染	33.3（3）	0（0）	41.7（5）	0（0）
四肢痛	33.3（3）	0（0）	33.3（4）	0（0）
注入部位血管外漏出	11.1（1）	0（0）	33.3（4）	8.3（1）
咳嗽	22.2（2）	0（0）	25.0（3）	0（0）
嘔吐	22.2（2）	0（0）	25.0（3）	0（0）
発疹	11.1（1）	0（0）	25.0（3）	8.3（1）
下痢	0（0）	0（0）	25.0（3）	8.3（1）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤投与時 2 例（アナフィラキシー様反応、頭蓋脳損傷各 1 例）に認められ、このうちアナフィラキシー様反応は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.4　海外第 III 相長期継続投与試験（CTD5.3.5.2.3：CL202 試験＜2015 年 11 月～2019 年 1 月＞）

CL301 試験を完了した MPS VII 患者を対象に、本剤長期投与時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、本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 4 時間かけて静脈内投与することとされた[12]。投与期間は最長 144 週間とされた[18]。抗ヒスタミン剤の前投薬はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤やステロイド等の前投与は治験責任（分担）医師の判断により実施可能とされた。

総投与例数 12 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。12 例のうち 10 例は CL301 試験投与終了（48 週目）から本試験の 0 週目に直接移行したが、2 例は本試験への登録遅延のため移行に際して 61 週間の未投与期間が生じた。治験中止例は 1 例（治験治療不遵守）であった。また、8 例は 144 週目以前に試験を終了した。

17) プラセボの曝露期間（中央値［範囲］）：15.9［7.4, 24.0］週間、本剤の曝露期間（中央値［範囲］）：35.9［23.9, 48.7］週間
18) CL301 試験における本剤投与開始時からの本剤の曝露期間（中央値［範囲］）は、140［51, 187］週間であった。

有効性について、尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率の推移は図 6 のとおりであった。また、6MWT での歩行距離のベースラインからの変化は図 7 のとおりであった。

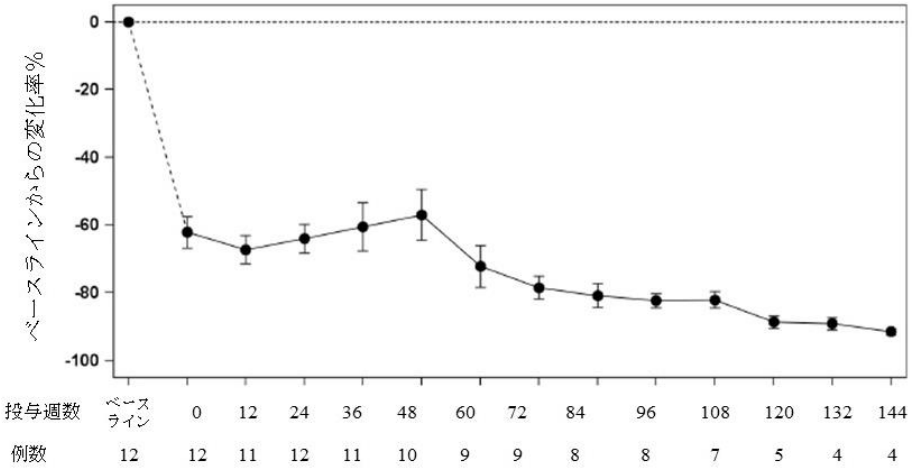


図 6　尿中 DS 濃度の変化率の推移（CL202 試験：FAS、平均値±標準誤差）

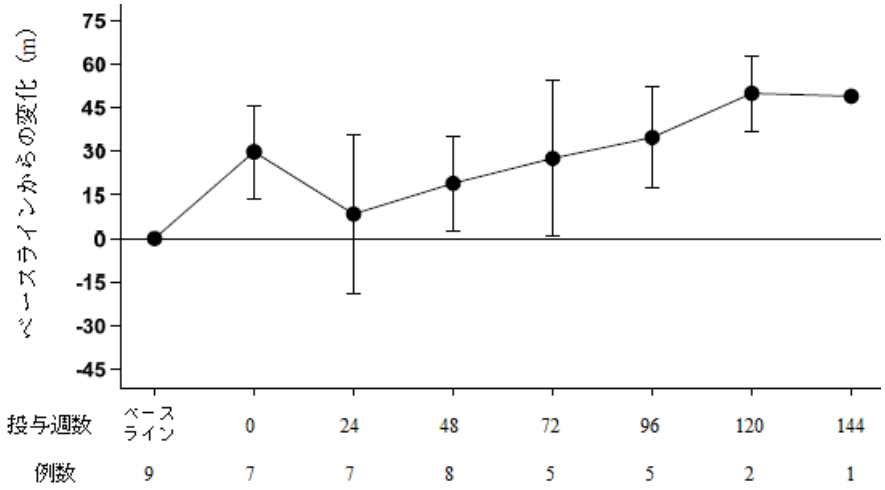


図 7　6MWT での歩行距離のベースラインからの変化（CL202 試験：FAS、平均値±標準誤差）

安全性について、3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30　3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（CL202 試験：FAS）

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	100（12）	75.0（9）
上気道感染	58.3（7）	0（0）
注入部位血管外漏出	41.7（5）	33.3（4）
蕁麻疹	41.7（5）	25.0（3）
咳嗽	33.3（4）	0（0）
嘔吐	33.3（4）	0（0）
鼻炎	25.0（3）	0（0）
鼻閉	25.0（3）	0（0）
胃食道逆流性疾患	25.0（3）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例（喘息クリーゼ/間質性肺疾患、胃腸炎/気管支痙攣/蕁麻疹、頭部損傷、頭痛各 1 例）に認められ、このうち 1 例（気管支痙攣/蕁麻疹）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった

7.5　海外第 II 相試験（CTD5.3.5.2.2：CL203 試験＜2015 年 7 月～2019 年 3 月＞）

MPS VII 患者（目標被験者数 15 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.4　海外第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、白血球又は線維芽細胞の β-グルクロニダーゼ酵素活性又は遺伝子検査に基づいて MPS VII と診断された 5 歳未満の患者とされ、治験薬である本剤が治験外で緊急使用された患者も、治験依頼者の判断で登録可とされた。なお、骨髄移植又は造血幹細胞移植が奏効した患者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）、治療期（48 週間）及び任意の継続期（最大 240 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 4 時間かけて静脈内投与することとされた[12]。抗ヒスタミン剤の前投薬はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤やステロイド等の前投与は治験責任（分担）医師の判断により実施可能とされた。

総投与例数 8 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治験中止例は 1 例（治験実施施設以外の施設への転院）であった。

個々の被験者背景は表 31 のとおりであった。

表 31　個々の被験者背景（CL203 試験）

	被験者番号							
背景	被験者1	被験者2	被験者3 a)	被験者4	被験者5	被験者6	被験者7	被験者8
性別	男性	男性	男性	男性	女性	女性	女性	男性
年齢（歳）	[redacted]9	[redacted]7	[redacted]6	[redacted]4	[redacted]9	[redacted]0	[redacted]0	[redacted]7
身長（cm）	8[redacted]	8[redacted]2	6[redacted]2	8[redacted]	9[redacted]	7[redacted]2	1[redacted]	9[redacted]
体重（kg）	1[redacted]5	1[redacted]1	[redacted]7	1[redacted]	1[redacted]4	1[redacted]	1[redacted]5	1[redacted]4

a) CL203 試験組入れ前に臨床試験用の新医薬品の緊急使用下で本剤の投与歴あり

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 48 週までの尿中 DS 濃度の変化率（GEE モデルに基づく最小二乗平均±標準誤差）は、−61.00±6.409%であった。また、投与 132 週時までの尿中 DS 濃度の変化率の推移は図 8 のとおりであった。

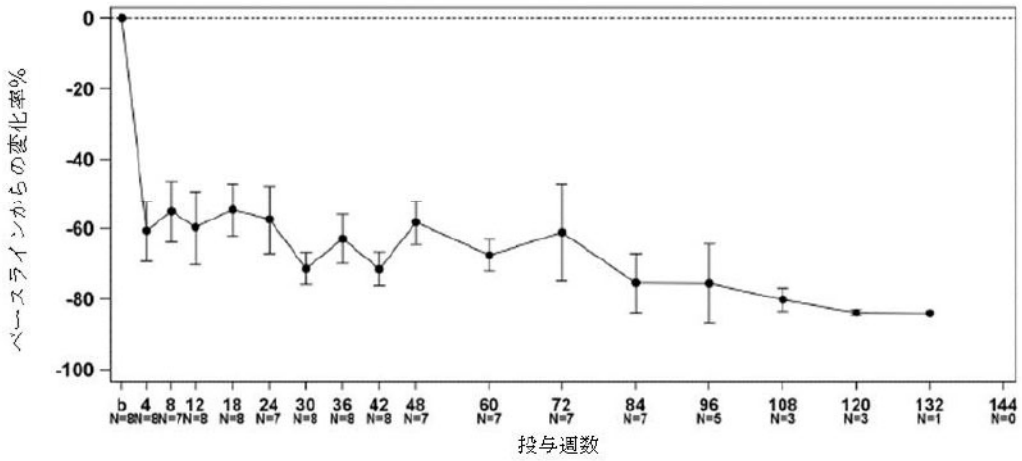


図 8　尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率（CL203 試験：FAS、平均値±標準誤差）

個々の被験者における有効性評価項目の結果は、表 32 のとおりであった。

表 32　個々の被験者における有効性評価項目の結果（CL203 試験）

評価項目	評価時期	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6	被験者7	被験者8
尿中DS濃度（g/moL Cr）	ベースライン	0.8338	2.6493	4.9027 a)	2.7890	1.6701	1.3133	1.4408	1.1393
	投与48週	0.4529（−45.7）	1.5046（−43.2）	−	0.8251（−70.4）	0.5236（−68.6）	0.8685（−33.9）	0.3114（−78.4）	0.3761（−67.0）
	最終評価時	0.0934（−88.8）	0.2814（−89.4）	0.7245（−85.2）	0.3289（−88.2）	0.1891（−88.7）	0.1320（−89.9）	0.1924（−86.6）	0.1187（−89.6）
尿中CS濃度（g/moL Cr）	ベースライン	0.8104	2.7683	8.1746 a)	1.4561	1.4926	1.0507	1.1274	1.2299
	投与48週	0.4247（−47.6）	0.6222（−77.5）	−	0.4041（−72.2）	0.2196（−85.3）	0.6200（−41.0）	0.5962（−47.1）	0.7572（−38.4）
	最終評価時	0.2510（−69.0）	0.5628（−79.7）	0.9046（−88.9）	0.5329（−63.4）	0.4688（−68.6）	0.2542（−75.8）	0.3104（−72.5）	0.3669（−70.2）
身長（cm）	ベースライン	88	85	65	89	90	79	100	96
	最終評価時	104	93.5	74	100	102.3	89	115	108
身長Zスコア	ベースライン	−1.73	−2.72	−6.07	−2.39	−2.36	−1.91	−1.72	−2.41
	最終評価時	−1.71	−3.58	−4.81	−2.22	−1.84	−2.24	−1.57	−1.97
肝臓径（cm）	ベースライン	10.4	12.7	7.6	−	10.4	9.2	10.9	10.6
	投与48週	11（5.8）	7.6（−40.2）	−	−	10（−3.8）	9.9（7.6）	10.09（−7.4）	10.5（−0.9）
	最終評価時	11.3（8.7）	8.8（−30.7）	7.2（−5.3）	9.8	10.3（−1.0）	9.1（−1.1）	9.3（−14.7）	11.2（5.7）
脾臓径（cm）	ベースライン	7.9	7.6	6.4	7	7.8	9	7.6	10.3
	投与48週	7.6（−3.8）	6.7（−11.8）	−	7.4（5.7）	8.5（9.0）	6.7（−25.6）	8（5.3）	11.2（8.7）
	最終評価時	6.3（−20.3）	6.97（−8.3）	4.8（−25.0）	7.7（10.0）	9.7（24.4）	7.9（−12.2）	8.2（7.9）	10.9（5.8）

測定値（ベースラインからの変化率（%））、−：該当なし
a) 治験外における緊急使用下でのベースライン値

安全性[19]について、3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 33 のとおりであった。

表 33　3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（CL203 試験：FAS）

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	100（8）	62.5（5）
発熱	62.5（5）	12.5（1）
中耳炎	50.0（4）	0（0）
下痢	50.0（4）	12.5（1）
嘔吐	50.0（4）	12.5（1）
胃腸炎	50.0（4）	0（0）
上気道感染	37.5（3）	0（0）
咳嗽	37.5（3）	0（0）
鼻漏	37.5（3）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（アデノイド肥大/徐脈/熱性痙攣/酸素飽和度低下/脊柱管狭窄症/脊椎不安定、頚髄圧迫/頚部脊柱管狭窄症/医療機器留め具の問題、アデノイド肥大/中耳炎）に認められ、このうち熱性痙攣は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

申請者は、以下のように説明している。CL301 試験において、主要評価項目とされたベースラインから本剤投与 24 週時までの尿中 DS 濃度の変化率は表 26 のとおりであり、ベースラインと比較して本剤投与 24 週時において有意に減少した。プラセボ又は本剤投与時の 48 週までの尿中 DS 濃度の変化率の

19)　本剤の曝露期間（中央値［範囲］）：95［44, 136］週間

推移は図 9 のとおりであり、プラセボ投与期間中は尿中 DS 濃度の値に大きな変化は認められなかったが、本剤投与開始後は速やかに尿中 DS 濃度が減少し、投与期間を通じて維持されていた[20)]。また、CL301、CL201 及び CL203 試験、並びに国内の MPS VII 患者を対象に実施された臨床試験である SDG001 試験の尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率は表 34 のとおりであり、いずれの試験においても投与 4 週後までに一定の減少が認められ、投与 48 週後でも 50%以上の減少が維持されていた。さらに、CL301 試験の長期継続投与試験である CL202 試験においても、同様に長期に亘り尿中 DS 濃度の減少効果は維持されていた（図 6）。

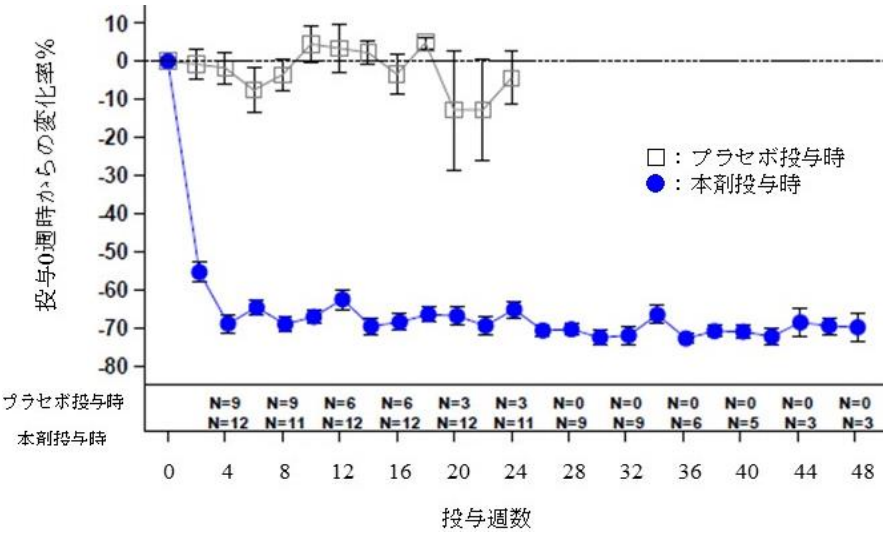


図 9　本剤又はプラセボ投与時の 48 週までの尿中 DS 濃度の変化率の推移（CL301 試験：FAS、平均値±標準誤差）

表 34　各臨床試験における尿中 DS 濃度のベースラインからの変化率（FAS）

	CL301 試験		CL201 試験		CL203 試験		SDG001 試験	
	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）
投与 4 週	12	−68.20±9.586	3	−45.57±15.49	8	−60.61±24.464	3	−59.20±13.03
投与 24 週	11	−64.36±8.468	3	−63.30±7.43	7	−57.45±25.742	3	−66.87±13.77
投与 48 週	3	−68.85±8.765	3	−53.90±16.75	7	−58.17±16.915	3	−65.27±23.27[a)]

平均値±標準偏差
a) 投与 52 週

同様に、CL301、CL201、CL203 及び SDG001 試験の尿中 CS 濃度のベースラインからの変化率は表 35 のとおりであり、いずれの試験においても投与 4 週後までに 50%以上の減少が認められ、投与 48 週後でも一定の効果が維持されていた。さらに、CL202 試験において長期に亘り尿中 CS 濃度の減少効果は維持されていた。

なお、MPS VII 患者では、DS 及び CS が血液及び尿中で基準値を著しく超えて増加し、HS の増加は軽度又は基準値内であると報告されている（PLoS One 2015; 10: e0138622）。

表 35　各臨床試験における尿中 CS 濃度のベースラインからの変化率（FAS）

	CL301 試験		CL201 試験		CL203 試験		SDG001 試験	
	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）	例数	ベースラインからの変化率（%）
投与 4 週	12	−70.55±9.057	3	−55.13±3.60	8	−67.16±11.63	3	−62.67±6.568
投与 24 週	11	−69.77±10.879	3	−63.47±10.60	7	−68.29±12.26	3	−66.63±6.667
投与 48 週	3	−76.22±4.059	3	−44.53±13.03	7	−58.46±19.26	3	−41.37±38.58[a)]

平均値±標準偏差
a) 投与 52 週

20) プラセボ投与期間の 18 週時点で 1 例において誤って本剤が 1 回投与され、尿中 DS 濃度の値は当該誤投与時に減少したものの、プラセボ投与再開後は本剤投与前と同程度の値まで増加した。

MPS VII の臨床症状に対する評価については、以下のように検討した。呼吸機能低下は、MPS において疾患進行及び死亡につながる重要な因子の一つであり、MPS の他の病型では努力性肺活量を有効性の主要な評価項目と設定して実施された試験もある（J Pediatr 2004; 144: 581-8、Genet Med2006; 8: 465-73）。CL301/CL202、CL201 及び SDG001 試験において、評価が可能であった症例における努力性肺活量の結果は、表 36 のとおりであった。CL301/CL202 試験の 2 例及び CL201 試験の 1 例において努力性肺活量の改善が認められ、長期にわたりその改善が維持された。SDG001 試験の 2 例においては、ベースライン時から投与 52 週時まで努力性肺活量は維持されていた。また、努力性肺活量の成績は得られていないが、海外の早期アクセスプログラム[21]での使用においては、2 例の患者で呼吸機能に関する改善が認められた。1 例はベースライン時点で 100%人工呼吸器に依存しており、必要な吸入酸素濃度が 35%であったが、本剤投与開始以降、1 日 9 時間、人工呼吸器からの離脱が可能となり、必要な吸入酸素濃度が 26%に低下した。また、他の 1 例は重度の気管支軟化症が認められ、持続的な機械的換気による酸素化にも関わらず蘇生を要する急性の酸素飽和度低下が頻発していたが、本剤の投与開始以降、持続的な機械的換気は引き続き必要であるものの、酸素飽和度低下が生じる間隔が数日から数週間に低下し、集中治療室を退室し長期治療施設に転院した。

表 36　個々の被験者における肺機能の改善

		CL301/CL202 試験		CL201 試験	SDG001 試験	
被験者番号		被験者 8	被験者 12	被験者 3	被験者 2	被験者 3
性別		女性	男性	男性	男性	女性
年齢		2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	2[redacted]	3[redacted]
努力性肺活量（L）	ベースライン	3.2	4.3	2.9	2.77	0.62
	投与 24 週	2.9[a)]	4.2	2.8[d)]	2.43	0.64
	投与 48 週	3.3[b)]	4.4	3.2	2.54[e)]	0.62[e)]
	投与 120 週	3.6[c)]	4.6	3.5	－	－

a) 投与 32 週、b) 投与 56 週、c) 投与 128 週、d) 投与 22 週、e) 投与 52 週

運動機能の評価については、MPS の病型によらず歩行能力の評価法として確立されており、MPS の他の病型を対象とした臨床試験でも用いられている（J Pediatr 2004; 144: 581-8、Genet Med 2006; 8: 465-73 等）6MWT で評価を行った。CL301 試験の本剤投与 24 週時における 6MWT での歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 34.3±47.55 m（6 例）であり、歩行距離の改善を示した。CL202 試験においても歩行距離の改善が持続することが示された（図 7）。

CL201 試験では、6MWT において改善が認められた症例は 1/3 例であり、当該症例における歩行距離はベースライン時と比べて投与 120 週時点で 105 m 改善した。SDG001 試験では、6MWT において改善が認められた症例は 3/3 例であり、その歩行距離はベースライン時と比べて投与 24 週時点で 76～134 m 改善した。CL203 試験では、対象集団が 5 歳未満であったため、6MWT は有効性評価項目として検討されていない。

なお、日本人における有効性について、国内 SDG001 試験と海外臨床試験の結果を比較検討したところ、努力性肺活量は国内外とも顕著な改善は認められなかったものの、尿中 DS 濃度及び 6MWT については国内外でいずれも同程度の改善が認められた。

機構は、以下のように考える。MPS VII 患者における本剤の有効性について、CL301 試験において主要評価項目とされたベースラインから本剤投与 24 週時までの尿中 DS 濃度の変化率について、本剤投与

21) 治験薬の緊急使用、人道的使用等により本剤の承認前に本剤投与を可能とする海外における制度で、海外において 5 例に投与された。

により有意な減少が認められ、国内 SDG001 試験も含め、他の臨床試験でも同程度の減少が持続的に認められた。また、CL202 試験において長期に亘り尿中 DS の減少効果が維持されていた。臨床症状に関する評価に関しては、呼吸機能の評価指標として検討された努力性肺活量は国内外の臨床試験とも顕著な改善は認められなかったが、運動機能の評価指標として検討された 6MWT では国内 SDG001 試験及び海外臨床試験ともに、同程度の改善が認められた。日本人における有効性については、日本人と外国人で薬物動態に大きな違いは認められず（「6.R.1　国内外の薬物動態について」の項を参照）、国内 SDG001 試験と海外臨床試験成績の比較検討から日本人でも同様の傾向であったことを確認した。以上を踏まえ、MPS VII 患者に対する本剤の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後も引き続き本剤投与時の有効性に関する情報収集を行う必要がある。

7.R.2　安全性について

申請者は、以下のように説明している。海外臨床試験（CL301、CL201、CL203 及び CL202 試験）及び国内臨床試験（SDG001 試験）における有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。また、CL301 若しくは CL203 試験のいずれかで 3 例以上又は CL201 若しくは SDG001 試験のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は、表 38 のとおりであり、認められた主な事象は、上気道感染等の小児領域で比較的多く報告される事象、MPS VII の症状関連の事象（四肢痛等）又は静脈カテーテル留置関連の注入部位血管外漏等であった。有害事象の発現割合は、いずれの試験でも概ね同程度であった。なお、SDG001 試験では有害事象が認められた症例は 1 例（伝染性軟属腫/上咽頭炎/咽頭炎/便秘/齲歯/悪心/咳嗽後嘔吐/湿疹/発熱/挫滅/医療機器破損）のみであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 37　各臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	CL301 試験 （本剤投与時 : 12 例）	CL202 試験 （12 例）	CL201 試験 （3 例）	CL203 試験 （8 例）	SDG001 試験 （3 例）
すべての有害事象	100（12）	100（12）	100（3）	100（8）	33.3（1）
すべての副作用	66.7（8）	75.0（9）	66.7（2）	62.5（5）	0（0）
死亡	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
重篤な有害事象	16.7（2）	33.3（4）	66.7（2）	37.5（3）	33.3（1）
Grade 3/4 の有害事象 [a)]	8.3（1）	25.0（3）	66.7（2）	25.0（2）	0（0）
投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
過敏症 [b)]	16.7（2）	8.3（1）	0（0）	12.5（1）	0（0）
IAR[c)]	66.7（8）	58.3（7）	0（0）	50.0（4）	0（0）

発現割合%（発現例数）

a) 有害事象の重症度は、CTCAE（ver.4.0）を使用し、治験担当医師により評価された。CTCAE 用語に合致しない有害事象の場合は、全般的な Grade 判定基準（Grade 1～5 : 軽度、中等度、重度、極めて重度（生命を脅かす又は活動不能とする事象）、死亡に該当）に準じて分類、判断された

b) 海外臨床試験では、SMQ の過敏症（広域）又はアナフィラキシー反応（広域）に該当する事象のうち、治験薬の投与開始から投与終了後 4 時間までに発現した事象で申請者が臨床的に重大な過敏症と判断した事象。SDG001 試験では治験責任（分担）医師により判断された有害事象。

c) 海外臨床試験では、治験薬の投与開始から投与終了後 4 時間までに発現した有害事象。SDG001 試験では治験責任（分担）医師により判断された有害事象。

表 38　CL301 試験若しくは CL203 試験のいずれかで 3 例以上又は
CL201 若しくは SDG001 試験のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	CL301 試験 （本剤投与時：12 例）	CL201 試験 （3 例）	CL203 試験 （8 例）	SDG001 試験 （3 例）
上気道感染	41.7（5）	66.7（2）	37.5（3）	0（0）
下痢	25.0（3）	66.7（2）	50.0（4）	0（0）
嘔吐	25.0（3）	66.7（2）	50.0（4）	0（0）
咳嗽	25.0（3）	66.7（2）	37.5（3）	0（0）
発熱	8.3（1）	33.3（1）	62.5（5）	33.3（1）
中耳炎	0（0）	66.7（2）	50.0（4）	0（0）
関節痛	8.3（1）	100（3）	25.0（2）	0（0）
四肢痛	33.3（4）	0（0）	25.0（2）	0（0）
注入部位血管外漏出	33.3（4）	33.3（1）	12.5（1）	0（0）
鼻漏	8.3（1）	33.3（1）	37.5（3）	0（0）
発疹	25.0（3）	33.3（1）	12.5（1）	0（0）
咽頭炎	0（0）	66.7（2）	25.0（2）	33.3（1）
胃腸炎	0（0）	0（0）	50.0（4）	0（0）
アレルギー性鼻炎	0（0）	66.7（2）	12.5（1）	0（0）
末梢性浮腫	0（0）	66.7（2）	0（0）	0（0）
体重増加	0（0）	66.7（2）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

CL301試験では、本剤とプラセボ投与時で曝露期間に差があることから、曝露期間調整後の有害事象の発現状況を検討した結果、表39のとおりであり、プラセボ投与時と本剤投与時で同程度であった。

表 39　いずれかの治験薬投与時で 3 件以上に発現した有害事象の発現状況
（CL301 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ投与時	本剤投与時
すべての事象	14.4（39）	9.5（79）
上気道感染	1.1（3）	0.7（6）
四肢痛	1.1（3）	0.6（5）
注入部位血管外漏出	0.4（1）	0.5（4）
嘔吐	1.1（3）	0.4（3）
咳嗽	0.7（2）	0.4（3）
発疹	0.7（2）	0.4（3）
下痢	0（0）	0.4（3）
カテーテル留置部位内出血	0（0）	0.4（3）

発現率%（発現件数）、MedDRA/J ver.19.0

a) 発現率%：曝露期間で調整した発現件数/人・年（プラセボ投与時の曝露期間（人・年）：2.7、本剤投与時の曝露期間（人・年）：8.3）。同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合、複数の事象として計上。

重篤な有害事象について、いずれの試験においても発現は少なく、MPS VII の合併症に関連し、ほとんどが本剤投与との因果関係は否定されている事象であった。副作用と判断された重篤な有害事象は、CL301 試験の 1 例（アナフィラキシー様反応）、CL202 試験の 1 例（蕁麻疹/気管支痙攣）及び CL203 試験の 1 例（熱性痙攣）であったが、いずれも回復した。投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

海外臨床試験（CL301、CL201、CL203 及び CL202 試験）における発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況について、特定の時期に多く発現する傾向は認められなかった。

海外の早期アクセスプログラム[21)]では 5 例の患者に本剤が投与され、投与期間の中央値［範囲］は 18.5［3.5, 38］カ月であった。有害事象は 2/5 例に認められ、死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（気管炎/大腿骨骨折、無呼吸/徐脈/低酸素症/頚髄圧迫/気管狭窄/緊張性気胸/カテーテル関連感染）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

海外の製造販売後[22)]の安全性情報について、自発報告として副作用が 27 件（重篤 9 件、非重篤 18 件）報告され、重篤な副作用は 9 件（呼吸不全 2 件、腫脹、肺炎、挫傷、頭部損傷、急性呼吸不全、息詰まり、血液量減少性ショック各 1 件）に認められた。

機構は、以下のように考える。国内外で実施された臨床試験、早期アクセスプログラム等における有害事象の発現状況等を踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、MPS VII に対する本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要があると考える（「7.R.5　製造販売後の検討事項について」の項を参照）。個別の事象については、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 項においてさらに検討した。

7.R.2.1　過敏症（アナフィラキシーを含む）及び IAR

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における過敏症[23)]の発現状況は、CL301 試験で本剤投与時に 2 例（アナフィラキシー様反応 2 例）、CL203 試験で 1 例（アナフィラキシー様反応）、CL202 試験で 1 例（蕁麻疹/気管支痙攣）に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されず、CL301 試験の 1 例（アナフィラキシー様反応）及び CL202 試験の 1 例（蕁麻疹/気管支痙攣）は重篤な事象として報告された。国内 SDG001 試験では認められなかった。重篤な有害事象として報告された CL301 試験の 1 例は、抗本薬抗体及び中和抗体のいずれも陽性の被験者であり、本剤の投与開始 1 時間後に、不注意により急速静注となって Grade 3 のアナフィラキシー様反応が発現し、本剤の投与が中断され、ステロイド等の投与により症状は消失した。同日に本剤の投与を再開したがアナフィラキシー様反応の再発は認められず、本剤の投与を完了した。CL202 試験の 1 例では、本剤の投与 186 日目に認められ、本剤の投与が中止された。当該事象の発現以後、本剤の投与時に抗ヒスタミン剤に加えステロイドも含めて前投与を行ったところ、過敏症の再発は認められなかった。

臨床試験におけるアナフィラキシー様反応以外の IAR[24)]の発現状況は、CL301 試験でプラセボ投与時に 2 例（投与部位不快感、体温上昇各 1 例）、本剤投与時に 7 例（注入部位血管外漏出 3 例、注入部位血管外漏出/そう痒症、注入部位腫脹、末梢腫脹、運動失調各 1 例）、CL203 試験で 4 例（腹痛/下痢、発熱/酸素飽和度低下/低酸素症、易刺激性、そう痒性皮疹/蕁麻疹各 1 例）、CL202 試験で 7 例（注入部位血管外漏出 2 例、注入部位血管外漏出/蕁麻疹、注入部位血管外漏出/注入部位腫脹、蕁麻疹/気管支痙攣/丘疹/斑/丘疹性皮疹/そう痒性皮疹/斑状丘疹状皮疹/紅斑、注入部位血管外漏出/注入部位腫脹/関節腫脹、蕁麻疹各 1 例）認められた。国内 SDG001 試験では認められなかった。因果関係が否定されなかった事象は CL301 試験でプラセボ投与時の 1 例（体温上昇）、本剤投与時の 5 例（注入部位血管外漏出、そう痒症、注入部位腫脹、末梢腫脹、運動失調各 1 例）、CL203 試験の 4 例（腹痛/下痢、発熱/酸素飽和度低下/低酸素症、易刺激性、そう痒性皮疹/蕁麻疹各 1 例）、CL202 試験の 6 例（注入部位血管外漏出 2 例、注入部

22) 「定期的ベネフィット・リスク評価報告書」（PBRER）（調査期間：2017 年 11 月 15 日～2020 年 11 月 14 日）において、2020 年 11 月 14 日時点で、世界で市販されている本剤の累計使用患者数（臨床試験を除く）は 27 例と推定されている。

23) 海外臨床試験では、SMQ の過敏症（広域）又はアナフィラキシー反応（広域）に該当する事象のうち、治験薬の投与開始から投与終了後 4 時間までに発現し、申請者が臨床的に重大な過敏症と判断した事象。SDG001 試験では治験責任（分担）医師により判断された有害事象。

24) 海外臨床試験では、治験薬の投与開始から投与終了後 4 時間までに発現した有害事象。SDG001 試験では治験責任（分担）医師により判断された有害事象。

位血管外漏出/蕁麻疹、蕁麻疹/気管支痙攣/丘疹/斑/丘疹性皮疹/そう痒性皮疹/斑状丘疹状皮疹/紅斑、注入部位血管外漏出/注入部位腫脹/関節腫脹、蕁麻疹各 1 例）であった。

機構は、以下のように考える。いずれの臨床試験においても IAR の発現を軽減する目的で抗ヒスタミン剤等が前投与されていたが、本剤投与により IAR やアナフィラキシーを含む過敏症の発現が認められている。アナフィラキシーを含む過敏症について、適切な処置等により管理可能であったこと、Grade 3 以上の事象は CL301 試験で認められた 1 例のみであること等を踏まえ、これらのリスクは許容可能と判断するが、本剤投与時にはアナフィラキシーを含む過敏症及び IAR の発現に対して注意を払う必要があり、添付文書において、当該事象に対する適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.2　抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。CL301 試験において、58.3%（7/12 例）に抗本薬抗体が認められた。1 例はベースライン時点から陽性であり、6 例では本剤投与 8～32 週後に陽性となったが、投与 24 週～46 週後までに抗本薬抗体の抗体価の減少傾向が認められた。また、抗本薬抗体陽性の 5/7 例で中和抗体が検出された。これらの被験者では、各評価時点で中和抗体が検出された被験者数が経時的に増加する傾向はなく、中和抗体の検出時期に明らかな規則性は認められなかった。

CL201 試験では、2/3 例に抗本薬抗体が認められ、本剤投与 8 及び 21 週後に陽性となったが、投与 94～108 週後までに抗本薬抗体の抗体価の顕著な減少が認められた。また、抗本薬抗体陽性の 1/2 例で中和抗体が検出された。

CL203 試験では、8 例全例に抗本薬抗体が認められ、本剤投与 8～132 週後に陽性となった。また、抗本薬抗体陽性の 3/8 例で中和抗体が検出された。

SDG001 試験では、2/3 例に抗本薬抗体が認められ、本剤投与 8 及び 12 週後に陽性となり、本剤投与 24 週後まで抗本薬抗体の抗体価の顕著な減少は認められなかった。中和抗体は検出されなかった。

海外の早期アクセスプログラム [21)]では、3 例に抗本薬抗体が認められた。1 例は、ベースライン時点から陽性であり、他の 2 例は本剤投与 6 週及び 36 週後に陽性となった。いずれも中和抗体は検出されなかった。

CL301、CL201、CL202 及び CL203 試験における抗本薬抗体の有無別での IAR[24)]の発現は、抗本薬抗体陽性患者で 61.1%（11/18 例）、抗本薬抗体陰性患者で 40.0%（2/5 例）に認められた。また、中和抗体の有無別での IAR の発現は、中和抗体陽性患者で 72.7%（8/11 例）、中和抗体陰性患者で 41.7%（5/12 例）に認められた。抗本薬抗体及び中和抗体とも陽性患者で IAR の発現割合が高い傾向が認められたが、例数が少ないことから、抗本薬抗体及び中和抗体が IAR の発現に及ぼす影響について結論付けることは困難である。しかしながら、認められた IAR の事象のうち Grade 3 以上の事象は、抗本薬抗体及び中和抗体のいずれも陽性の患者 1 例に認められたのみであり、当該事象は発現した当日に回復したこと、本剤の投与を継続しても再発は認められなかったことから、抗本薬抗体及び中和抗体の有無は本剤の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

CL301、CL201、CL202 及び CL203 試験の併合解析における抗本薬抗体の有無別の尿中 DS 濃度の推移を検討した結果、抗本薬抗体の有無別で尿中 DS 濃度に顕著な影響は認められず、中和抗体の有無別でも同様に尿中 DS 濃度に顕著な影響は認められなかった。また、国内 SDG001 試験でも特段の影響は認められなかった。したがって、抗本薬抗体及び中和抗体の有無は本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に抗本薬抗体や中和抗体の産生が認められ、抗本薬抗体及び中和抗体とも陽性患者で IAR の発現割合が高い傾向にあったが、症例数が限られることに加え、認められた IAR は適切な処置等により管理可能であったことを考慮すると、現時点では抗体産生による安全性上の明らかな懸念は認められていない。また、症例数は限られるが、抗体産生が本剤の有効性に対して特段の影響は認められていないことを確認した。ただし、製造販売後においても引き続き抗本薬抗体検査が実施された場合には当該検査の結果を収集するとともに、抗本薬抗体産生による安全性及び有効性への影響に関して情報収集する必要がある。

7.R.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。MPS VII は、GAG 分解酵素である β-グルクロニダーゼが欠損しているために起こる進行性かつ衰弱性の致死的なライソゾーム病であり、MPS の中でも特に発症頻度の低いものの 1 つである（Orphanet J Rare Dis 2019; 14, 254）。MPS VII の主な臨床所見として、特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、多発性異骨症を含む骨格疾患等がある。MPS VII 患者の多くは合併症が原因で 10 代又は若年期に死亡に至るが、胎児水腫のために生後 1 年以内に早期死亡することもある（J Med Genet 20116; 53: 403-18）。

本邦において、MPS VII に対して有効な治療薬は承認されておらず、対症療法及び支持療法が施行されている。また、数例の MPS VII 患者に造血幹細胞移植が施行されたことがあるものの（J Med Genet 2016; 53: 403-18）、合併症発生率及び死亡率が高いこと、骨及び結合組織には効果が乏しいことから、これが確立した MPS VII の治療法として認識されるまでには至っていない。

本薬は、遺伝子組換え hGUS であり、M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれた後、リソソーム内において β-グルクロニダーゼ活性を示すことが期待される ERT 薬として開発した（「3.R.1　本薬の薬理作用について」の項を参照）。臨床試験において、本剤投与後に尿中 DS 濃度が有意に減少し、MPS VII の種々の臨床症状に関しても本剤投与による改善が示唆され、安全性は許容可能であった。以上より、本剤は MPS VII に対する治療選択肢になると考えられ、本剤の効能・効果は「ムコ多糖症 VII 型」とすることが適切と考えた。

機構は、本剤の投与対象に関して、欧米の添付文書では中枢神経系症状に対する効果は確立していない旨等の記載があるが、本剤の中枢神経系症状に対する効果に関して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。15～16 週齢の MPS VII モデルマウスにベストロニダーゼ　アルファ 20 mg/kg を週 1 回 4 週間静脈内投与した結果、脳ホモジネートで野生型の 2.5%の酵素活性が認められ、頭頂葉及び海馬の髄膜及びニューロンにおいて GAG の蓄積に関連していると考えられる細胞質内の空胞変性の減少が認められた（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 14777-82）。また、ヒトにおける中枢神経系症状に対する有効性について、CL203 試験において Bayley-III 乳児発達検査[25)]を実施した結果、当該評価が実施された 2 例のいずれもスコアの改善が認められた。さらに、SDG001 試験では、発達年齢・発達指数が副次評価項目として設定され、新版 K 式発達検査 2001 又は Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition（WISC-IV）を用いて発達検査を実施し、知能指数及び発達指数を算出した。本剤

25) 1～42 カ月児を対象とする個別診断検査で、認知、受容コミュニケーション、表出コミュニケーション、微細運動及び粗大運動の領域について、平均値を 100 として発達プロフィールが示される。なお、全体的な発達指数及び発達年齢は算出されない。

が投与された 3 例とも本剤を 52 週間投与した結果、ベースライン時と同程度のスコアが維持された。

以上、中枢神経系症状に対する効果は他の評価項目と比べてデータが限られるが、非臨床及び臨床での試験成績を踏まえ、認知機能が改善する可能性は示唆されていると考える。したがって、本邦の添付文書において欧米のような注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。MPS VII は重篤な疾患であり、本邦には現時点では有効な治療法はない状況である。また、本剤は欠損した酵素を補充するものであり、臨床試験成績からは本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項を参照）。したがって、MPS VII に対する治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はあり、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 VII 型」とすることに大きな問題はないと考える。

中枢神経系症状に対する効果に関しては、MPS VII モデルマウスを用いた非臨床試験成績について、認められた酵素活性は十分な効果が期待されるとは言い難い。また、中枢神経系症状に対する本剤の有効性評価は極めて限られており、神経認知機能改善の可能性を示唆する兆候がみられていると判断することは困難である。したがって、本邦においても添付文書等で中枢神経系症状に対する効果は確立していない旨を注意喚起することが適切である。

7.R.4　用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本薬は遺伝子組換え hGUS であり、M6P 受容体を介して本薬が細胞内に取り込まれ、リソソーム内において活性化されて病態組織に蓄積した GAG を分解する（「3.R.1　本薬の薬理作用について」の項を参照）。他の MPS に対する ERT 薬は M6P 受容体の取込み定数の 10～30 倍の血中濃度となるような用量が投与されており、その用量であれば各組織への酵素の伝達が飽和すると考えられるが（PLoS One 2010; 5: e12194、Biochem Mol Med 1996; 58: 156-67 等）、MPS VII 患者由来線維芽細胞株を用いた *in vitro* 試験では本薬の K_{uptake} は約 0.25～0.57 μg/mL であったことから、本剤の用量は 1～4 mg/kg が必要と考える。さらに、MPS VII モデルマウスへの 4 mg/kg の β-グルクロニダーゼ単回静脈内投与では、全身の組織で β-グルクロニダーゼ活性が認められたこと（Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2616-21）から、CL201 試験では本剤の用量を 1～4 mg/kg とした。また、*in vitro* 試験で細胞内の消失半減期を検討した結果、他の MPS に対する薬剤は 2～5 日であるのに対し（Protein Expr Purif 1994: 5; 225-32 等）、本薬は約 40 日であること（CTD4.2.2.3.2）から、他の MPS に対する薬剤（週 1 回投与）より投与間隔を空けて 2 週間に 1 回投与と設定した。

CL301 試験では、CL201 試験の中間解析結果から、本剤の C_{max} は 10.7～18.0 μg/mL であり本薬の K_{uptake} を十分に上回ること、尿中 DS 濃度が本剤 2 mg/kg では 40～50%の減少だったのに対し、4 mg/kg では 60%減少することが推測されたこと、本剤 4 mg/kg が 8 週間投与された 3 例の患者において IAR が認められなかったことから、4 mg/kg を 2 週間間隔投与とすることとした。その結果、主要評価項目であるベースラインから本剤投与 24 週時の尿中 DS 濃度の変化率について、ベースラインと比較して有意に減少した（表 26）。また、同様に本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回投与とした国内 SDG001 試験においても、尿中 DS 濃度の変化率について CL301 試験と同程度の減少が認められた（表 34）。本剤 4 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した場合の安全性については許容可能と考える（「7.R.2　安全性について」の項を参照）。

以上より、本剤の臨床推奨用法・用量は 1 回 4 mg/kg を 2 週間間隔で投与とすることが適切と判断した。

機構は、本剤の用法・用量を、1 回 4 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する設定とすることに特段の問題はないと考える。

7.R.5　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された日本人症例数は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に、安全性及び有効性を検討する目的で一般使用成績調査を実施する。登録期間は本剤販売開始から 8 年間とし、調査期間は、発売後 9 年間（最終登録患者の 1 年間の観察期間終了まで)、観察期間は 1 年以上とする。本調査では、過敏症反応・IAR、長期投与時の安全性に関する情報等を収集し、また、有効性に関する事項としては、6MWT、呼吸機能、発達検査、肝臓・脾臓重量、心エコー等の情報を収集し、検討する予定である。

機構は、本剤が投与された症例数は極めて限られていること等から、長期使用時を含む本剤の安全性及び有効性情報を収集することを主な目的とし、本剤が投与された全症例を対象とした一般使用成績調査を実施するとの申請者の方針に特段の問題はないと考える。

8.　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機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.4）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MPS VII に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は MPS VII に対する効果を期待する ERT 薬であり、MPS VII における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 3 年 10 月 20 日

申請品目

［販　売　名］　メプセヴィ点滴静注液 10 mg
［一　般　名］　ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アミカス・セラピューティクス株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 3 月 26 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、以下のように考えた。CL301 試験において本剤投与により尿中 DS 濃度の有意な減少が認められ、国内 SDG001 試験も含め、他の臨床試験でも同程度の減少が持続的に認められた。また、臨床症状について、6MWT 等で改善が認められた。日本人における有効性については、日本人と外国人で薬物動態に大きな違いは認められず、国内 SDG001 試験と海外臨床試験成績の比較検討から日本人でも同様の傾向であったことを確認した。以上を踏まえ、MPS VII 患者に対する本剤の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後も引き続き本剤投与時の有効性に関する情報収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験等において認められた有害事象を踏まえ、本剤投与時に注目すべき事象として、過敏症（アナフィラキシーを含む）及び IAR、抗体産生による影響に関して個別に検討を行った結果、安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 海外の製造販売後の安全性情報において、呼吸器系の有害事象が 5 件（呼吸不全 2 件、肺炎、急性呼吸不全、息詰まり各 1 件）認められていることを踏まえ、製造販売後には呼吸器系の有害事象の発現とアナフィラキシー反応及び抗体発現との関係に注意して情報収集を行う必要がある。
- 注入部位の血管外漏出について、海外の臨床試験において一定の発現が認められることから、製造販売後に適切に情報収集を行い、必要に応じて注意喚起を検討する必要がある。

機構は、上記について製造販売後も引き続き情報収集を行い、必要に応じて注意喚起を検討することを申請者に求め、申請者は了解した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。MPS VII は重篤な疾患であり、現時点では有効な治療法はない。また、本剤は欠損した酵素を補充するものであり、臨床試験成績からは本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能である。したがって、MPS VII に対する治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はあり、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 VII 型」とすることに大きな問題はない。なお、中枢神経系症状に対する効果に関しては、非臨床試験成績及び臨床試験のいずれにおいても、神経認知機能改善の可能性を示唆する兆候がみられていると判断することは困難であることから、添付文書等で中枢神経系症状に対する効果は確立していない旨を注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、CL201 試験において 4 mg/kg では 2 mg/kg を上回る有効性が認められたこと、CL301 試験等において 4 mg/kg で尿中 DS 濃度、臨床症状等で改善傾向が認められ、安全性上の懸念は示されていないことを踏まえ、本剤の用法・用量について、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注すると設定することは可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 41 及び表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 40　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・Infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応	・免疫原性 ・脊髄/頚髄圧迫	・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

表 41　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）	・一般使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供

表 42　一般使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	MPS VII 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最大 9 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、安全性評価（有害事象等）、有効性評価（尿中 DS 濃度、尿中 CS 濃度、6MWT 歩行距離等）

2.　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する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

ムコ多糖症 VII 型

［用法・用量］

通常、ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BOT-2	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency	Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査
BSE	Bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
cDNA	Complementary DNA	相補 DNA
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
Cr	Creatinine	クレアチニン
CS	Chondroitin sulfate	コンドロイチン硫酸
DS	Dermatan sulfate	デルマタン硫酸
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EPC	End of production cells	生産終了後細胞
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hGUS	Human beta-glucuronidase	ヒト β-グルクロニダーゼ
HS	Heparan sulfate	ヘパラン硫酸
IAR	Infusion-associated reaction	投与関連反応
ICH Q5A（R1）ガイドライン	－（該当なし）	「『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」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	－（該当なし）	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
M6P	Mannose 6-phosphate	マンノース 6-リン酸
MAR	Minimum angle of resolution	最小分離視角
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MID	Minimally important difference	最小重要差
MPS	Mucopolysaccharidosis	ムコ多糖症

4-MU	4-Methylumberlliferone	4-メチルウンベリフェロン
4-MUG	4-Methylumberlliferyl-β-D-glucuronide	4-メチルウンベリフェリル-β-D-グルクロニド
6MWT	6-Minute walk test	6 分間歩行試験
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PedsQL	Pediatric quality of life	小児の生活の質
RP-HPLC	Reversed-phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprangue-Dawley	－
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	メプセヴィ点滴静注液 10 mg
本薬	－（該当なし）	ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）