

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビミジム点滴静注液5 mg
[一 般 名] エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 21 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。

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

[承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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

平成 26 年 10 月 31 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]	ビミジム点滴静注液 5 mg
[一 般 名]	エロスルファターゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 3 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル (5 mL) 中にエロスルファターゼ アルファ (遺伝子組換え) 5 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	
(日 本 名)	エロスルファターゼ アルファは、遺伝子組換えヒト <i>N</i> -アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。エロスルファターゼ アルファは、496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 113,000~114,000) である。
(英 名)	Elosulfase alfa is a recombinant human <i>N</i> -acetylgalactosamine-6-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Elosulfase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca.113,000-114,000) composed of 2 subunits consisting of 496 amino acid residues each.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 295 号、平成 24 年 12 月 11 日付 薬食審査発 1211 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第一部

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

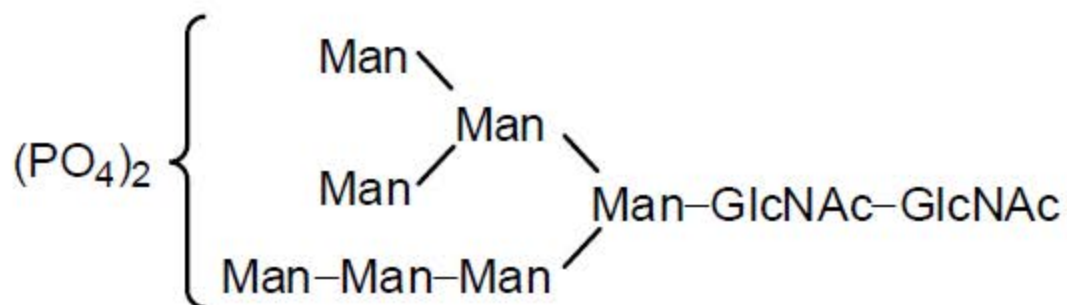
APQPPNILLL	LMDDMGWDDL	GVYGEPsRET	PNLDRMAAEG	LLFPNFYSAN
PLCSPSRAAL	LTGRLPIRNG	FYTTNAHARN	AYTPQEIVGG	IPDSEQLLPE
LLKKAGYVSK	IVGKWHLGHR	PQFHPLKHGF	DEWFGSPNCH	FGPYDNKARP
NIPVYRDWEM	VGRYYEFPPI	NLKTGEANLT	QIYLQEALDF	IKRQARHHPF
FLYWAVDATH	APVYASKPFL	GTSQRGRYGD	AVREIDDSIG	KILELLQDLH
VADNTFVFFT	SDNGAALISA	PEQGGsNGPF	LCGKQTFEG	GMREPALAWW
PGHVTAGQVS	HQLGSIMDLF	TTSALAGLT	PPSDRAIDGL	NLLPTLLQGR
LMDRPIFYR	GDTLMAATLG	QHKAHFWTWT	NSWENFRQGI	DFCPGQNVSG
VTTHNLEDHT	KLPLIFHLGR	DPGERFPLSF	ASAEYQEALS	RITSVVQQHQ
EALVPAQPQL	NVCNWAVMNW	APPGCEKLGK	CLTPPESIPK	KCLWSH

2

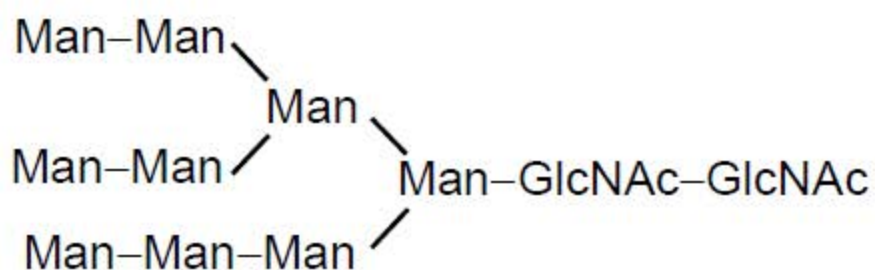
C-C：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造：

C53：ホルミルグリシン；N178, N397：糖鎖結合
N178



N397



GlcNAc : N-アセチルグルコサミン
Man : マンノース
PO₄ : リン酸

分子式：

C₅₀₂₀H₇₅₇₂N₁₃₆₄O₁₄₂₀S₃₂ : 110,776.28 (タンパク質部分、2 量体)

単量体 C₂₅₁₀H₃₇₈₆N₆₈₂O₇₁₀S₁₆ : 55,388.14

審査結果

平成 26 年 10 月 31 日

[販 売 名] ビミジム点滴静注液 5 mg
[一 般 名] エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のムコ多糖症 IVA 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。なお、過敏症、infusion associated reaction に係る安全性、抗体産生の影響、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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した。

[効能・効果] ムコ多糖症 IVA 型
[用法・用量] 通常、エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 2 mg を週 1 回、点滴静注する。
[承認条件] ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 ・ 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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビミジム点滴静注液 5 mg
[一 般 名]	エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 26 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5 mL) 中にエロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え) 5 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	ムコ多糖症 IVA 型
[申請時用法・用量]	通常、エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 2 mg を週 1 回、点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

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

ビミジム点滴静注液 5 mg (以下、「本剤」) は、米国 BioMarin Pharmaceutical Inc. 社により開発されたエロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤である。

ムコ多糖症 IVA 型 (モルキオ A 症候群) はケラタン硫酸やコンドロイチン-6-硫酸等のグリコサミノグリカン分解するライソゾーム酵素 N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (以下、「GALNS」) をコードする遺伝子の変異により GALNS の活性が低下する常染色体劣性遺伝疾患である¹。ムコ多糖症 IVA 型では、GALNS の活性低下によりグリコサミノグリカンが広範な組織に進行性に蓄積することで、骨格形成不全、筋骨格障害又は呼吸機能不全を呈する²。疾患の進行速度にかかわらず呼吸循環器系又は神経系の合併症 (脊髄・頸髄圧迫)、致死性の肺炎や呼吸不全を併発しやすいとされ、進行が速い患者の場合は 10~20 歳で死亡に至るが、進行が緩徐で 60 歳以上まで生存した症例もごく少数ながら報告されている³。

2008 年に行われた日本の疫学調査とその後の調査⁴において、ムコ多糖症 IVA 型の確定診断例として 21 例、疑い例として 6 例が特定されている。また、本邦でのムコ多糖症 IVA 型の発病率は出生児

¹ Matalon R, *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1974; 61(2): 759-65

² Montano AM, *et al.*, *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30(2): 165-74. 、Harmatz P, *et al.*, *Mol Genet Metab*, 2013; 109(1):54-61

³ Neufeld E, *et al.*, In: *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed., ed. by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, 1995; 2465-93、Kakkis ED, *et al.*, In: *Principles of Child Neurology*, ed. by Berg BO, New York, 1996; 1141-65、Hendriksz CJ, *et al.*, *J inherit Metab Dis*, 2013; 36(2): 309-22

⁴ 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立に関する研究 平成 21 年度 (2009 年度) 報告書

約 625,000 人あたり 1 人と推定されている⁵。本剤は「ムコ多糖症 IVA 型」を予定する効能・効果として 2012 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（24 薬）第 295 号）。

ムコ多糖症 IVA 型の治療について、有効な治療薬は本邦では承認されておらず、疼痛や感染症に対する薬物療法、頸椎固定術、頸椎減圧術、下肢伸展を目的とする大腿骨骨切り術及び重度の外反膝変形に対する膝の矯正手術等の外科的治療が行われているが、いずれも対症療法に留まる。

本薬は、GALNS に高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を付加させた糖タンパク質であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体を介して標的細胞に取り込まれライソゾームに移行し、ライソゾーム内に蓄積したケラタン硫酸及びコンドロイチン-6-硫酸等のグリコサミノグリカンの異化を亢進し、排出を促進する。

今般、申請者は、国際共同第 III 相試験（MOR-004 試験）等により本剤のムコ多糖症 IVA 型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。

本剤は、2014 年 2 月に米国、2014 年 4 月に欧州で承認され、2014 年 8 月現在世界 30 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ遺伝子断片と [REDACTED] 因子 [REDACTED] 遺伝子断片を別々の発現プラスミドに導入し、2 つの遺伝子発現構成体が構築された。これらの遺伝子発現構成体を、チャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞に導入し、原薬産生に最適なクローン株が選択された。当該細胞株を起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（以下、「CAL」）について特性解析（アイソザイム解析、cDNA 塩基配列、遺伝子コピー数分析、制限酵素マップ分析）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB、WCB 及び CAL に対して純度試験（*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、マイコプラズマ試験、無菌試験、透過型電子顕微鏡検査、逆転写酵素活性試験、拡張 S⁺L⁻フォーカスアッセイ、*Mus dummi* 細胞との共培養後上清を用いた逆転写酵素活性試験及び S⁺L⁻フォーカスアッセイ、定量 PCR 法によるマウス微小ウイルス否定試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、*in vitro* ウシウイルス試験及び *in vitro* ブタウイルス試験）が実施された。げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は-100℃未満で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

⁵ Tomatsu S, et al., *Curr Pharm Biotechnol*, 2011; 12(6), 931-45

ラシアル化、コアフコシル化) 及び A2FF (ジシアル化、コアフコシル化、分枝フコシル化) が確認された。

- 未処理の試料並びにトリプシン消化及び PNGaseF 処理した試料を RP-HPLC で分離後、ESI-TOF-MS により測定した結果、178 番目の Asn 残基はリン酸化オリゴマンノース型の糖鎖修飾 (主な糖鎖修飾は BisP-Man6 及び BisP-Man7) を、397 番目の Asn 残基は中性高マンノース型の糖鎖修飾 (主な糖鎖修飾は Man8 及び Man9) を、それぞれ受けていることが確認された。
- シアル酸分析により、本薬 1 mol あたりのシアル酸含量は 0.1 mol 以下であった。

②物理的化学的性質

i) 分子量

- 多角度レーザー光散乱検出器を備えたサイズ排除液体クロマトグラフィー (以下、「SEC-MALLS」) により、溶液中の平均分子量は 119,200 であり、二量体であることが確認された。
- 沈降速度法による超遠心分析 (以下、「SVAUC」) による推定分子量は約 110,000 であり、二量体の分子量と一致した。

ii) 電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) の結果、非還元条件では、単量体の主バンドの他に、二量体、断片体及び CHO 細胞由来の [REDACTED] のバンドが確認された。還元条件では、単量体の主バンドの他に、断片体及び CHO 細胞由来の [REDACTED] のバンドが確認された。断片体及び CHO 細胞由来の [REDACTED] の含量は還元条件、非還元条件のいずれも [REDACTED] %未満であった。
- 抗 hGALNS 抗体を用いたウエスタンブロットの結果、単量体の主バンド、二量体、多量体及び断片体のバンドが確認された。抗 CHO 細胞由来タンパク質抗体を用いたウエスタンブロットの結果、CHO 細胞由来の GALNS 及びカテプシン Z のバンドが確認された。hGALNS と CHO 細胞由来 GALNS で異なる配列を参考にペプチドマップを解析した結果、本薬中に含まれる CHO 細胞由来の GALNS 含量は [REDACTED] ~ [REDACTED] %と推定された。
- SDS-キャピラリーゲル電気泳動 (以下、「SDS-CGE」) の結果、完全長の分子の割合は非還元条件では [REDACTED] ~ [REDACTED] %、還元条件では [REDACTED] ~ [REDACTED] %であることが確認された。

iii) 液体クロマトグラフィー

- サイズ排除液体クロマトグラフィー (以下、「SEC-HPLC」) の結果、主ピーク (二量体) の他に、断片体及び凝集物のピークが確認された。
- [REDACTED] クロマトグラフィー (以下、「[REDACTED]-HPLC」) の結果、[REDACTED] つのピークが確認された。[REDACTED] 処理した試料の [REDACTED]-HPLC の結果、荷電状態の異なるこれら [REDACTED] つのピークは糖鎖の脱リン酸化に起因することが確認された。
- RP-HPLC により、hGALNS に相当する主ピークの他に、断片体、酸化体及び立体配座異性体に相当するピークが確認された。

iv) その他

- 動的光散乱分析の結果、本薬二量体の直径は■～■nmであることが確認された。
- SVAUCの結果、主ピーク（二量体）の他に断片体及び凝集物のピークが確認された。
- 吸光係数（280nm）は■(mg/mL)⁻¹(cm)⁻¹であった。

③生物学的性質

- 酵素活性の1単位（U）は、■℃で■分間に■μmolのD-ガラクトピラノシド-6-硫酸（以下、「Gal-6S」）を分解しガラクトースを生成させる酵素量と定義された。本薬の比活性は■～■U/mgの範囲に管理され、Gal-6Sを基質としたとき Michaelis-Menten 式によるミカエリス定数（K_m）は■mmol/L、分子活性（k_{cat}）は■/sであった。
- GALNS 活性が欠損したムコ多糖症 IVA 型患者より単離したヒト患者由来*線維芽細胞を用いて細胞内取込み能を測定した結果、本薬はカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体を介して細胞に取り込まれることが示された。

④目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はなかった。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物B*、亜鉛、エンドトキシン、バイオバーデン、CHO 細胞由来の GALNS、不純物C* 及び不純物D* 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されることが確認されている。HCP、エンドトキシン及びバイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により管理される。なお、CHO 細胞由来の GALNS、不純物C* 及び不純物D* は HCP として管理される。

ii) 目的物質由来不純物

hGALNS Cys53 未変化体、糖鎖の脱リン酸化体、凝集物、単量体、酸化体、立体配座異性体、断片体（■kDa、■kDa、■kDa、■kDa、■kDa）が目的物質由来不純物とされた。これらは原薬の規格及び試験方法により管理される。

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）、浸透圧、pH、純度試験（RP-HPLC、SEC-HPLC、SDS-CGE（非還元及び還元）、RP-HPLC（ホルミルグリシンの割合）、■-HPLC 及び ELISA（HCP））、微生物限度試験、エンドトキシン、力価試験（比活性）、糖鎖構造確認（CE）、*in vitro* 細胞内取込み、分子量（SEC-HPLC）、ポリソルベート 20 及び定量法（総タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV 法」）））が設定されている。

⑦原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要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℃	■ヵ月 ^{b)}	多層性バッグ
加速試験	3	25±2℃、60±5%RH	■ヵ月	
苛酷試験	3	40±2℃、75±5%RH	■ヵ月	
光安定性試験	3	積算照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 180 W・h/m ²	■時間	遮光なし及び遮光あり (アルミホイル)

a) 申請製法

b) ■ロットは■ヵ月までの試験成績が提出されており、■ヵ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、■ヵ月以降で、蒸発損失の影響による総タンパク質含量及び浸透圧の増加が認められたが、■ヵ月までは品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、総タンパク質含量及び浸透圧の増加、並びに比活性及び RP-HPLC における主ピークの低下が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料では比活性の低下が認められたが、遮光した試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、多層性バッグで 5±3℃の遮光下で保存するとき、■ヵ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (5 mL) あたり本薬 5 mg を含有する注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、L-アルギニン塩酸塩、ソルビトール及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。一次容器はガラスバイアル及びゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入れ、■、ろ過滅菌、充てん、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、■とされている。

また、製剤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た。

3) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

製剤の開発段階において、製剤の製造所及び製造スケールの変更が行われた。これらの変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤同等性/同質性が確認された。

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 (ドットブロット)、浸透圧、pH、純度試験 (RP-HPLC、SEC-HPLC 及び SDS-CGE (非還元及び還元))、無菌、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、力価試験 (比活性)、糖鎖構造確認 (CE)、ポリソルベート 20 及び定量法 (総タンパク質含量 (UV 法)) が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の製造方法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法B	4	5±3℃	36ヵ月	ガラスバイアル
	申請製法	4		■ヵ月 ^{b)}	
加速試験	申請製法	4	25±2℃、60±5%RH	6ヵ月	
苛酷試験	申請製法	4	40±2℃、75±5%RH	6ヵ月	

a) 製剤の製造方法は申請製法である。

b) 安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じ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、比活性の経時的な低下が認められた。

苛酷試験では、比活性及び RP-HPLC における主ピークの経時的な低下、並びに不溶性微粒子の増加が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルで 5±3℃の遮光下で保存するとき、36ヵ月とされた。

(3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され、■℃で保存される。一次標準物質及び常用標準物質の安定性は現時点で ■ヵ月まで確認されており、保存中の安定性はそれぞれ ■ヵ月及び ■ヵ月ごとに確認される。一次標準物質及び常用標準物質の規格及び試験方法は、分子量 (SEC-HPLC) を除き原薬の規格及び試験方法と同じ方法が設定されている。また、特性解析として、一次標準物質についてはトリプシン消化ペプチドマップ分析、SDS-PAGE (非還元及び還元 (銀染色))、抗hGALNS抗体及び抗 CHO 抗体を用いたウエスタンブロット、酵素キネティック試験、動的光散乱分析、分子量 (SEC-MALLS、ESI-TOF-MS)、N末端アミノ酸配列分析及びジスルフィド結合が、常用標準物質については酵素キネティック試験、N末端アミノ酸配列分析及びジスルフィド結合がそれぞれ実施される。

<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。

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一水和物が含有されている。機構は、提出された資料から、本製剤における上記添加剤の使用について特段の問題はないと判断した。

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一水和物については、米国薬局方に基づき、規格及び試験方法が設定された。機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、リン酸二水素ナトリウム水和物について、提出された資料から、臨床使用において安全性上の問題は無いものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* での検討が実施され、*in vivo* 試験は適切なモデル動物がないことから実施されなかった⁶。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。安全性薬理試験として、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響が検討された。中枢神経系に及ぼす影響については単回投与毒性試験の中で評価された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 線維芽細胞株における検討 (4.2.1.1-04、4.2.1.1-05)

N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (以下、「GALNS」) の活性が低下しているヒトムコ多糖症 IVA 型患者由来の線維芽細胞株 (患者由来*細胞) を用いて、本薬 (0.78~25 nM) 処置後に細胞内に取り込まれた本薬濃度が測定された。本薬濃度は、細胞を溶解後、酵素免疫測定 (ELISA) 法により測定された (以下同様に測定)。その結果、 K_{uptake} ⁷ は 2.5 ± 0.6 nM であった。

患者由来*細胞を用いて、本薬 (2.5 nM) をマンノース 6 リン酸 (12.5~400 μ M) と共存させ、細胞内に取り込まれた本薬濃度が測定された結果、マンノース 6 リン酸の濃度依存的に本薬の取込みが阻害され、阻害定数 (K_i) は約 \blacksquare μ M であった。また、患者由来*細胞を用いて、本薬 (2.5 nM) を高親和性のカチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体 (以下、「CI-M6PR」) リガンドである BPM7 (bis-phosphorylated oligomannose-7) を含むライソゾーム酵素の ASB (arylsulfatase B、 \blacksquare ~ \blacksquare nM) と共存させ、細胞内に取り込まれた本薬濃度が測定された結果、ASB の濃度依存的に本薬の取込みが阻害され、 K_i 値は約 1 nM であった。

患者由来*細胞を用いて、本薬 (25~100 nM) 処置後に細胞内に取り込まれた本薬濃度が経時的 (1、3、4、5、7 及び 12 日目) に測定された結果、取込み量は経時的に減少し、半減期は約 5~7 日と推定された。

患者由来*細胞、ヒト線維芽細胞株 \blacksquare 細胞及びウサギ \blacksquare 細胞を用いて、本薬 (0.78~25 nM) 処置後に細胞内に取り込まれた本薬濃度が測定された結果、 K_{uptake} はそれぞれ 2.83 ± 0.15 、 2.80^8 及び 9.0 ± 0.4 nM であった。

2) 各動物種における GALNS 及び CI-M6PR の相同性の検討 (4.2.1.1-02、4.2.1.1-03)

⁶ 報告されているトランスジェニックマウスでは骨格系の表現型が正常型であると言われている (Tomatsu S, *et al.*, *Hum Mol Genet*, 2003; 12(24): 3349-58, Tomatsu S, *et al.*, *Hum Mutat*, 2005; 26(6): 500-12, Tomatsu S, *et al.*, *Mol Genet Metab*, 2007; 91(3): 251-8)。これは小型げっ歯類では軟骨型であるケラタン硫酸 II が欠損していることに起因すると考えられている (Venn G, *et al.*, *Biochem J*, 1985; 228(2): 443-50)。

⁷ 細胞内本薬濃度が半飽和となる培地中本薬濃度。 K_{uptake} はミカエリス-メンテン式の K_m 値と類似しており、ここでは GALNS を基質とし、細胞表面のマンノース 6-リン酸受容体を酵素とし、内在化された GALNS を生成物としている。

⁸ 2 回の測定結果から平均値が算出された (個々の結果は 2.6 nM 及び 3.0 nM)。

ウサギ及びカニクイザルの GALNS 及び CI-M6PR の cDNA 配列が決定された。マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルにおけるヒトの GALNS とのアミノ酸配列の相同性は、それぞれ 84、84、85 及び 97%であった。GALNS の受容体である CI-M6PR ではそれぞれ 81、80、79 及び 94%であった。

3) ヒト軟骨前駆細胞における検討 (4.2.1.1-01)

単層培養として、正常ヒト膝軟骨前駆細胞及びムコ多糖症 IVA 型患者 2 例の腸骨稜から分離した軟骨前駆細胞を 24 時間前培養後、本薬 10 nM 処置又は未処置で 3 日間培養された (A 培養) アルギン酸ビーズで懸濁⁹した培養として、正常ヒト膝軟骨前駆細胞及びムコ多糖症 IVA 型患者 2 例の腸骨稜から分離した軟骨前駆細胞を 24 時間前培養後、本薬 1 若しくは 10 nM 処置又は未処置で 6 週間培養された (B 培養)。また、正常ヒト膝軟骨前駆細胞及びムコ多糖症 IVA 型患者 2 例の軟骨前駆細胞を 6 週間前培養後、本薬 10 nM 処置又は未処置で 9 週間培養された (C 培養：前培養期間を含む培養期間は計 15 週間)。

結果は、以下のとおりであった。

① GALNS 活性

細胞溶解液の GALNS 活性が ELISA 法により測定された。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞を 3 日間単層培養 (A 培養)、アルギン酸ビーズで 6 週間培養 (B 培養) 及びアルギン酸ビーズで 15 週間培養 (C 培養) したとき (以下同順)¹⁰、本薬未処置ではいずれの培養法でも GALNS 活性 (活性酵素量 (ng) /タンパク質量 (μg)、平均値±標準誤差) は認められなかったが、本薬 10 nM 処置では 2.2±0.18、0.8 及び 1.5 ng/μg protein といずれの培養法においても活性が認められた。正常ヒト軟骨前駆細胞においては¹⁰、本薬未処置では 0.1±0.003、0.21 及び 0.3 ng/μg protein と活性が認められ、本薬 10 nM 処置でも 2.2±0.03、0.7 及び 1.6 ng/μg protein と活性が認められた。

② ライソゾームへの取込み

本薬のライソゾームへの取込みが、本薬及びライソゾームマーカーであるライソゾーム膜タンパク質-1 (以下、「LAMP-1」) の抗体である抗 GALNS 抗体及び抗 LAMP-1 抗体、並びに共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫細胞化学法により検討された。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞を 3 日間単層培養 (A 培養) したとき、本薬未処置では内因性 GALNS の発現は認められなかったが、本薬 10 nM 処置では抗 GALNS 抗体による本薬の染色は抗 LAMP-1 抗体による染色と共局在化したことから、本薬が細胞内に取り込まれた後ライソゾームへ輸送されたことが示唆された。正常ヒト軟骨前駆細胞を 3 日間単層培養 (A 培養) したとき、本薬未処置では内因性 GALNS のわずかな発現が認められ、本薬 10 nM 処置では本薬と LAMP-1 の共局在化が認められた。

ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで 6 週間培養したとき (B 培養)、本薬 1 又は 10 nM 処置では本薬のライソゾームへの取込みは本薬 1 nM と比べて 10 nM で多かった。

ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで 6 週間培養後、本薬 10 nM 処置又は未

⁹ 軟骨前駆細胞を単層培養すると線維芽細胞様細胞に脱分化し、軟骨細胞のマーカーとされているコラーゲン II 等を産生しなくなることが知られていることから、軟骨細胞の表現型を保持させるためアルギン酸ビーズ懸濁液培養が行われた。軟骨細胞の表現型は細胞外マトリックスの産生 (アルシアンブルー染色) 並びにコラーゲン II 及びアグリガンの発現 (RT-PCR) により確認された。

¹⁰ 3 日間単層培養では n=3、アルギン酸ビーズの 6 週間培養及び 15 週間培養では n=1 で検討された。

処置で9週間培養したとき（C培養）、本薬未処置では内因性 GALNS の発現が認められなかったのに対し、本薬処置ではいずれの本薬処置期間（3、4、5及び9週間）においても本薬のライゾゾームへの局在が認められた。

③ ケラタン硫酸蓄積量

本薬処置によるケラタン硫酸蓄積量への影響が、抗ケラタン硫酸抗体及び共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫細胞化学法により検討された。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養したとき（B培養）、本薬1又は10 nM 処置ではいずれの濃度においても細胞内ケラタン硫酸の減少が認められたが、細胞に近接する細胞外ケラタン硫酸には影響がみられなかった。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養後、本薬10 nM 処置で9週間培養したとき（C培養）、いずれの本薬処置期間（3、4、5及び9週間）においてもケラタン硫酸の減少が認められた。

また、本薬処置によるケラタン硫酸蓄積量への影響が、ケラタナーゼ II で分解後キャピラリー電気泳動法により検討された。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞及び正常ヒト軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養したとき（B培養）、細胞溶解液には2種類の二糖類のピークが検出された。培養後のムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞では Gal(6S) β 1-4GlcNAc(6S)のピーク高が正常ヒト軟骨細胞と比べて11.5倍、Gal β 1-4GlcNAc(6S)のピーク高が5.4倍であり、ムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞にケラタン硫酸が蓄積していることが確認された。ムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞では本薬（1又は10 nM）処置により、Gal(6S) β 1-4GlcNAc(6S)及び Gal β 1-4GlcNAc(6S)のピーク高が本薬未処置と比べて抑制され、抑制率は約80～100%であった。

④ 遺伝子発現

ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞及び正常ヒト軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養したとき（B培養）、培養後のムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞では正常ヒト軟骨細胞と比べて軟骨細胞分化の後期マーカーであるマトリックスメタロプロテアーゼ 13¹¹（MMP-13）は1700倍、コラーゲン X（COL10A1）は350倍、コラーゲン I（COL1A1）は50倍増加し、軟骨細胞分化の初期マーカーである Sox9¹²は1/6に減少していた¹³。

ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養したとき（B培養）、本薬10 nM 処置では未処置と比べてコラーゲン II の遺伝子発現量が増加した。ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞をアルギン酸ビーズで6週間培養後、本薬10 nM 処置又は未処置で5週間培養したとき（C培養）、コラーゲン II、コラーゲン X 及び Sox9 の遺伝子発現量は未処置と比べて増加したが、コラーゲン I の遺伝子発現量は減少した。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系（4.2.3.1-01）

¹¹ 軟骨細胞分化の後期マーカーであるマトリックスメタロプロテアーゼ 13（MMP-13）は後期肥大化部位において産生され、この部位では軟骨細胞は分化後期にあり増殖停止していることが報告されている（Goldring MB, *et al.*, *J Cell Biochem*, 2006; 97(1): 33-44）。

¹² 軟骨細胞分化の初期マーカーであり、マスター転写因子である Sox9 は間葉系前駆細胞を軟骨形成細胞系へと分化させるが、Sox9 の不活化により軟骨異形成に類似した表現型が得られることが報告されている（Wagner T, *et al.*, *Cell*, 1994; 79(6), 1111-20）。

¹³ 遺伝子発現プロファイルの解析結果は、ムコ多糖症 IVA 型軟骨前駆細胞では軟骨細胞分化経路が阻害されていることを示している可能性があると申請者は説明している。

雌雄ラット（各群雌雄 6 例¹⁴）に溶媒¹⁵、本薬 1、6 又は 20 mg/kg をボーラス静脈内投与（約 2 分）にて単回投与され、Irwin 変法により中枢神経系への影響が検討された。その結果、投与前及び投与後 0.25、2、6 及び 24 時間のいずれの時点においても特記すべき臨床徴候又は体重増減は認められなかった。

なお、ラットに本薬 20 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は 354.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 10348 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であり、ムコ多糖症 IVA 型患者への臨床推奨用量（2 mg/kg/週）投与時¹⁶の約 88 倍及び約 18 倍であった。

2) 呼吸器系 (4.2.1.3-02)

雄性ラット（各群 8 例）に溶媒¹⁵、本薬 1、6 又は 20 mg/kg がボーラス静脈内投与（約 2 分）にて単回投与され、プレチスモグラフィを用いて呼吸器系への影響が検討された。その結果、投与前、投与後 0.5、1、2、4、6 及び 24 時間のいずれの時点においても特記すべき臨床徴候又は呼吸器パラメータ異常は認められなかった。

3) 心血管系 (4.2.1.3-03)

無麻酔下雄性サル（8 例）にラテン方格交差試験デザインに基づき、1、3、5 及び 8 日目に溶媒¹⁵、本薬 1、6 又は 20 mg/kg が 4 時間かけて持続静脈内投与され、投与開始 90 分以上前から投与開始後最低 7 時間まで連続して、7 時間以降は投与終了 24 時間後まで毎時少なくとも 15 分間データが収集された。また、投与前及び投与 8 日後に本薬に対する抗体が測定された。その結果、血圧、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 又は QTc 間隔¹⁷）の変化は認められなかった。本薬の総抗体価は検出限界未満であった。

なお、サルに本薬 20 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は 51.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 8610 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であり¹⁸、ムコ多糖症 IVA 型患者への臨床推奨用量投与時の曝露量¹⁶の約 13 倍及び約 15 倍であった。

<審査の概略>

本薬の作用機序について

機構は、本薬の構造及びヒト GALNS との相違点を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ムコ多糖症 IVA 型は、ライソゾーム酵素である GALNS をコードする遺伝子の変異により生じる常染色体劣性遺伝性疾患である。GALNS はケラタン硫酸又はコンドロイチン-6-硫酸の硫酸基を分解する。基質であるケラタン硫酸及びコンドロイチン-6-硫酸は、全身のプロテオグリカン組成中、軟骨、心臓弁、角膜、歯、子宮内膜、気管等に存在する。GALNS はケラタン硫酸の分解に必要な酵素であるが、コンドロイチン-6-硫酸は GALNS 以外の他

¹⁴ 各用量群において別動物でトキシコキネティクスも検討された。

¹⁵ ■ mM ■■■■■、■ mM ■■■■■、■■■ mM ■■■、■ % ■■■■■ を含む溶液 (pH ■■■)

¹⁶ MOR-004 試験における第 22 週の曝露量 (C_{max} : 4.036 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} : 577.4 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)

¹⁷ Bazett 法により補正

¹⁸ サルを用いた 52 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-02) における本薬 20 mg/kg 投与時の第 1 日目の曝露量

のヘキサミンニダーゼによっても異化されるため、ケラタン硫酸と同程度には蓄積しない。

ケラタン硫酸はI（角膜型）、II（軟骨型）、III（脳型）に分類されるが、Iは軟骨を含むその他の組織、IIは心臓弁、肺、歯でも発現が認められている。顕著な成長/身長の異常があるムコ多糖症 IVA 型患者では一般的にケラタン硫酸の排泄が多いことが報告されているが¹⁹、ムコ多糖症 IVA 型の発症時期及び障害の程度にケラタン硫酸 I、II 及び III の組織分布が関係するとの報告はない。

本薬は、遺伝子組換えのヒト GALNS であり、同定されたアミノ酸配列及び N-結合型糖鎖付加部位は内在性の GALNS と同一である。本薬はライソゾームへの輸送に非常に重要とされている 2 ヶ所のアスパラギン残基（N178、N397）にマンノース-6-リン酸を含むオリゴ糖が付加されていることにより、CI-M6PR に結合して細胞内に取り込まれ、ライソゾームに移行すると推測される²⁰⁻²¹。本薬は生理的 pH では酵素活性を持たないが、ライソゾーム内のような酸性環境下では酵素活性を有するため²²、ライソゾームに取り込まれた本薬は罹患組織中でグリコサミノグリカン（ケラタン硫酸及びコンドロイチン-6-硫酸）の異化を亢進し、ケラタン硫酸の進行性の蓄積を抑制すると考える。

GALNS のアミノ酸配列のヒトとの相同性はマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルで 84、84、85 及び 97% と類似しており、受容体である CI-M6PR のヒトとの相同性もそれぞれ 81、80、79 及び 94% であることから²⁰（4.2.1.1-02、4.2.1.1-03）、本薬の活性及びライソゾームへの本薬の輸送は、動物種間で保存されているものと推測される。

ヒトムコ多糖症 IVA 型線維芽細胞において本薬の細胞内取込みが確認され、 K_{uptake} 値は約 2.5 nM、同一細胞株における細胞内 $t_{1/2}$ は 5~7 日と推定された（4.2.1.1-04、4.2.1.1-05）。また、ヒトムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞において、本薬がライソゾームに取り込まれ、ライソゾームでの GALNS の活性化が確認された。また、本薬処置によりライソゾーム内に蓄積されたケラタン硫酸の排泄が認められ、Sox9 等の軟骨形成細胞の遺伝子発現プロファイルが正常に回復した。細胞外ケラタン硫酸は本薬との混合培養による影響を受けなかったことから、本薬の活性は酸性 pH 環境であるライソゾーム内に限られることが確認された²²（4.2.1.1-01）。

以上より、ヒトムコ多糖症 IVA 型軟骨細胞において、本薬により、GALNS 活性が正常化され、ライソゾーム内に蓄積されたケラタン硫酸が除去されて、軟骨細胞の間葉系分化及び軟骨細胞機能に関する主要遺伝子の発現が回復すると推測される。本薬の活性はライソゾーム中の酸性 pH を必要とし、ライソゾーム以外では活性を生じないことから、期待される治療標的以外では本薬の作用が生じないことが期待される。

機構は、本薬投与により CI-M6PR に結合する他のタンパク質の輸送及び機能に影響する可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CI-M6PR は細胞表面側にある 3 つの M6P 及び IGF-II 結合ドメインを介し、約 50 種類のライソゾーム酵素を含むマンノース-6-リン酸化タンパク質、IGF-II、

¹⁹ Harmatz P, et al., *Mol Gene Metab*, 2013; 109: 54-61、Dung VC, et al., *Mol Gene Metab*, 2013; 110: 129-38、Montano AM, et al., *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30(2): 165-74

²⁰ CI-M6PR 発現は動物種間及び細胞株間で保存されていることが報告されている（Ballesteros M, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 1990; 172(2): 775-9、Wenk J, et al., *Biochem Int*; 1991; 23(4): 723-31）。

²¹ El-Shewy HM, et al., *Vitam Horm*, 2009; 80: 667-97

²² Masue M, et al., *J Biochem (Tokyo)*, 1991; 110(6): 965-70

及びレチノイン酸等の多くのリガンドと結合することが報告されている²³。しかしながら、CI-M6PR の細胞表面での代謝回転時間は短いこと（約 5 分）²⁴、本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群の血漿中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が 7.5～35.9 分程度と比較的短いことから（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）、本薬が CI-M6PR の輸送や他のタンパク質の機能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬をラット及びサルに単回及び反復投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中濃度は電気化学発光免疫測定法で測定され、ラット、サル及びウサギ血漿における定量下限はそれぞれ 100、50 及び 75 ng/mL であった。抗エロスルファアーゼ アルファ抗体は電気化学発光免疫測定法で測定され、ラット、サル及びウサギ血清における検出限界はそれぞれ 0.640、5 及び 1.15 ng/mL であった。本薬中和抗体はウシ CI-M6PR の可溶性ドメインを用いた ELISA 法で測定され、ラット及びサル血清における検出限界はそれぞれ 8 及び 30 µg/mL であった。以下に主な試験の成績を記述する。なお、本薬は組換え酵素製剤であり、ペプチドやアミノ酸に異化されると考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されなかった。

(1) 吸収 (4.2.3.1-01、4.2.3.2-01、4.2.3.2-02)

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。AUC_{0-∞}は用量比を上回って上昇し、消失半減期は用量の増加に伴い延長する傾向が認められたことから、高用量では本薬のプロテアーゼによる分解又は CI-M6PR を介した細胞内への取込み等のクリアランス機構が飽和した可能性が示唆された。

表 4 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	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	t _{1/2} (min)
1	雄	13.0	81	2.01
	雌	14.2	65	1.81
6	雄	118.9	1653	7.16
	雌	170.2	1447	6.81
20	雄	323.5	9644	6.43
	雌	404.4	11059	7.76

平均値 (3 例/時点)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期

雌雄ラットに本薬を週 1 回 26 週間、雌雄サルに本薬を週 1 回 52 週間²⁵反復静脈内投与したときの初回投与後及び最終投与後における薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。なお、サル

²³ Bohnsack RN, et al., *J Biol Chem*, 2009; 284: 35215-26、Gary-Bobo M, et al., *Curr Med Chem*, 2007; 14: 2945-53

²⁴ Sly WS, et al., *J Cell Biochem*, 1982; 18: 67-85

²⁵ 本試験は 39 週間反復投与毒性試験として開始されたが、投与終了時に一部の個体で注射針が外れていたことが確認されたため、本薬群の全個体において投与回数が必ず 39 回以上となるように、投与期間が 52 週間に延長された。

反復投与試験では、本薬群の各投与前に採取した血漿の一部で微量の本薬（0.030～0.105 µg/mL）が検出され、この傾向は投与回数及び用量の増加に伴い顕著であった。

ラット反復投与試験において抗体測定が行われ、抗エロスルファーゼ アルファ抗体及び中和抗体は本薬反復投与後に各群のほぼ全例で認められた。サル反復投与試験において抗体測定が行われ、抗エロスルファーゼ アルファ抗体及び中和抗体は本薬反復投与後に各群の全例で認められた。

表5 本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₄ (µg·min/mL)		t _{1/2} (min)	
			初回投与	最終投与 ^{a)}	初回投与	最終投与 ^{a)}	初回投与	最終投与 ^{a)}
ラット	1	雄	20.5	— ^{b)}	97	— ^{b)}	1.91	— ^{b)}
		雌	19.8	— ^{b)}	97	— ^{b)}	1.62	— ^{b)}
	6	雄	93.8	25.0	1320	420	4.77	14.29
		雌	164.8	124.6	1632	1515	4.23	10.46
	20	雄	545.2	658.3	7666	28349	11.23	29.26
		雌	413.3	683.3	6537	19606	9.72	21.07
サル ^{c)}	1	雄	0.560, 0.548 ^{d)}	0.518±0.356 ^{e)}	124, 118 ^{d)}	87±65 ^{e)}	— ^{d), f)}	43.15±24.04 ^{e)}
		雌	0.449±0.120	0.345, 0.315 ^{d)}	93±27	48, 42 ^{d)}	10.15 ^{e)}	22.20, 11.23 ^{d)}
	6	雄	3.707±1.155 ^{e)}	8.763±7.213	745±202 ^{e)}	1230±1112	10.08±3.90 ^{e)}	36.20±8.36
		雌	1.543±0.402	6.808±6.935	360±90	1069±1002	9.82±0.73	36.94±16.33
	20	雄	56.556±28.384 ^{h)}	183.43±8.136 ^{e)}	9446±3547 ^{h)}	31134±15306 ^{e)}	11.63±3.48 ^{h)}	88.02±32.10 ^{e)}
		雌	43.463±13.850 ⁱ⁾	128.55±9.106 ^{j)}	7355±2043 ⁱ⁾	20451±14871 ^{j)}	8.99±1.50 ⁱ⁾	101.57±57.50 ^{j)}

ラット：平均値（3例/時点）、サル：平均値±標準偏差（1及び6 mg/kg 群：各4例、20 mg/kg 群：7例）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC₀₋₄：投与後0時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

a) ラットでは26週、サルでは52週

b) 多くのサンプルにおいて血漿中本薬濃度が定量下限値（30 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

c) 同一個体で他の週に比べて著しく低い曝露が認められた場合、注射針が外れた可能性がある個体として、薬物動態解析対象から除外された。

d) 2例（個別値を示す）、e) 3例

f) いずれの個体においても消失相が明確ではなく、t_{1/2}を算出できなかった。

g) 1例を除いて消失相が明確ではなく、t_{1/2}を算出できなかった。

h) 6例、i) 4例、j) 5例

(2) 分布 (4.2.2.3-01、4.2.3.5.2-01、4.2.3.5.3-01)

雌性マウス（2例以上/時点）に蛍光色素（Alexa 488）で標識した本薬（10 mg/kg）を1日おきに5回反復静脈内投与し、最終投与後2、4及び8時間における大腿骨、心臓及び肝臓への分布が検討された。その結果、大腿骨の成長板（休止層及び肥大層）、関節軟骨、骨質及び骨髄、心臓（僧帽弁、心房及び中隔）、並びに肝臓の類洞細胞及びクッパー細胞において蛍光が検出された。蛍光強度は、僧帽弁では投与後2時間に、肥大層及び骨髄では投与後4時間に、休止層では投与後8時間にそれぞれ最高値を示し、肝臓では投与後2～8時間ではほぼ一定であった。また、僧帽弁における蛍光局在部位はライソゾームマーカーであるLAMP-1と同様であり、共局在化した。

妊娠ウサギ（妊娠7日目、各群3例）に本薬1、6及び20 mg/kgを1日1回14日間（妊娠20日目まで）反復静脈内投与したとき、最終投与後15分の胎児血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、1及び6 mg/kg 群では定量下限（75 ng/mL）未満であり、20 mg/kg 群では94±122 ng/mLであった²⁶。

妊娠中ラット（妊娠7日目、各群5例）に本薬1、6及び20 mg/kgを1日1回、産後20日目まで反復静脈内投与したとき、産後14日目の投与後30分において、6 mg/kg 群の1/5例及び20 mg/kg 群の4/5例で乳汁中本薬濃度が定量下限（60 ng/mL）以上であった。

²⁶ 投与13日目（妊娠19日目）において、20 mg/kg 群の母胎における投与15分後の血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差）は26.229±7.010 µg/mLであった。

(3) 製剤間の薬物動態の比較 (4.2.3.2-03)

雌雄サル（各群雌雄 4 例）に第 I/II 相臨床試験製剤²⁷及び第 III 相臨床試験製剤²⁸20 mg/kg を週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、第 III 相臨床試験製剤における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} は第 I/II 相臨床試験製剤と比べてそれぞれ 1.23～2.53 倍及び 1.19～2.00 倍高値を示した。また、いずれの製剤においても、抗エロスルファーゼ アルファ抗体は本薬反復投与後に全例で認められた。

<審査の概略>

機構は、サルにおいて投与回数及び用量の増加に伴い本薬の各投与前に血漿中に本薬が認められていることについて、ヒトにおいて本薬が血中に滞留し、安全性に影響を及ぼす可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。サル反復投与試験において、本薬群の各投与前に採取した血漿の一部で微量の本薬が検出され、その傾向は投与回数及び用量の増加に伴い顕著になった（「<提出された資料の概略> (1) 吸収」の項を参照）。サル反復投与試験で認められた本薬の消失半減期（平均値）は最も長い投与群（20 mg/kg 群（雌））で約 102 分であり（表 5）、投与間隔（1 週間）に比べて短いことから、当該試験で血漿中から検出された微量の本薬は、反復投与に伴う本薬の蓄積によるものではないと考える。一方、当該試験では対照（溶媒）群でも血漿から微量の本薬が検出されたこと、また、ライソゾームではライソゾーム小胞が細胞膜と融合し、ライソゾーム酵素が細胞外へ放出されることが報告されていること²⁹から、内因性 GALNS 又は本薬が細胞外へ放出され、それらが微量の本薬として検出された可能性があると考えられる。

以上の点、及び健康被験者の血中から微量の内因性 GALNS が検出されることが報告されていること³⁰を踏まえると、ヒトにおいてもサルと同様に本薬が血中に滞留する可能性はあると考える。臨床試験においては、海外第 I/II 相試験（MOR-002 試験）及び国際共同第 III 相試験（MOR-004 試験）で血漿中本薬濃度が測定された 85 例³¹のうち 2 例では本薬投与前の血漿から微量の本薬が検出された（MOR-004 試験の本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群 1 例（第 22 週の投与前、32.8 ng/mL）及び本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群 1 例（第 0 週の投与前、24.1 ng/mL））。しかしながら、投与前の血漿から本薬が検出された症例は 2 例と少数であり、当該 2 例で認められた本薬濃度は MOR-004 試験の本剤投与群における C_{max} の平均値（本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群では第 0 週及び第 22 週で 1494 及び 4036 ng/mL、本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群では 1438 及び 2616 ng/mL）と比べて極めて低かった。また、MOR-004 試験及び国際共同長期投与試験（MOR-005 試験）において投与期間の長期化に伴う有害事象の増加も認められなかった。したがって、本薬の血中への滞留に起因する安全性上の大きな問題はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

²⁷ LOT 番号 [] ([] mM []、 [] mM []、 [] mM []、 [] % [] を含む溶液 (pH [])

²⁸ LOT 番号 []、 [] (20 mM 酢酸ナトリウム、50 mM リン酸ナトリウム、30 mM 塩酸 L-アルギニン、2%ソルビトール、0.01%ポリソルベート 20 を含む溶液 (pH 5.4))

²⁹ Andrews NW, *Trends Cell Biol*, 2000; 10: 316-21

³⁰ Parkinson-Lawrence EJ, *et al.*, *Clin Chim Acta*, 2007; 377: 88-91、Camelier MV, *et al.*, *Clin Chim Acta*, 2011; 412: 1805-8

³¹ MOR-004 試験におけるプラセボ群 17 例を含む。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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の成績が提出された³²。非 GLP 下で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-01)

雌雄 SD ラットに溶媒¹⁵、本薬 1、6 又は 20 mg/kg を単回静脈内ボラス投与する試験が実施された。その結果、本薬投与による影響は認められず、概略の致死量はラットで 20 mg/kg 超と判断された。非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、本薬の急性毒性は、カニクイザルを用いた 28 日間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験及び幼若サルを用いた 52 週間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験の中で評価され、本薬投与による影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラット (26 週間) 及びカニクイザル (28 日間、52 週間) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施され、いずれの試験においても毒性学的意義のある所見は認められなかった。なお、ラット (26 週間) 及びサル (52 週間) における無毒性量 (ラット: 20 mg/kg/週、サル: 20 mg/kg/週) での曝露量 (AUC₀₋₄) は、臨床推奨用量投与時¹⁶と比較して、ラットで約 12 倍、サルで約 15 倍であった。

1) ラットを用いた 26 週間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-01)

雌雄 SD ラットに溶媒¹⁵、ジフェンヒドラミン³³ (以下、「DPH」)、本薬 1、6 又は 20 mg/kg/週が週 1 回 26 週間静脈内ボラス投与された。その結果、6 mg/kg/週群の雄で投与 15 日目に本薬投与による死亡 (2/10 例) が認められ、本薬に対するアナフィラキシー様反応によるものと申請者は判断している。DPH 投与群と比べて本薬 1 mg/kg/週以上の群で、アナフィラキシー様反応 (自発運動の低下、努力性呼吸、発赤、瞳孔散大)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 活性の増加、尿 pH の上昇、6 mg/kg/週以上の群で、尿量の増加、尿比重の減少等が認められた。本薬投与によるアナフィラキシー様反応は、異種 (ヒト) タンパク質に対する反応と考えられ、その他の所見についても病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、20 mg/kg/週と判断された。

2) サルを用いた 28 日間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-03)

異なる製造工程で製造された本薬 (第 I/II 相臨床試験製剤²⁷、第 III 相臨床試験製剤²⁸) を用いて、雌雄カニクイザルに溶媒³⁴又は本薬 20 mg/kg/週が週 1 回 28 日間点滴静脈内投与された。その

³² ICH S6(R1)ガイドラインを踏まえ、本薬の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

³³ 本薬群で投与第 3 週にアナフィラキシー様反応を示した動物が認められたため、当該動物に DPH 4 mg/kg/週が静脈内又は皮下投与され、投与第 4 週から投与期間終了時まで本薬群全例に本薬投与前に DPH 2 mg/kg/週が経口投与された。DPH 投与群について、全例に投与第 4 週から投与期間終了時まで DPH 2 mg/kg/週が経口投与された。本試験成績を踏まえ、本薬のラットを用いた毒性試験では、本薬投与前に DPH が前投与された。

³⁴ 20 mM 酢酸ナトリウム、50 mM リン酸ナトリウム、30 mM 塩酸 L-アルギニン、2%ソルビトール、0.01%ポリソルベート 20 を含む溶液 (pH 5.4)

結果、第 I/II 相臨床試験製剤群で精巣重量の増加、第 III 相臨床試験製剤群で脳重量の減少が認められたが、一般状態及び病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、これらの毒性学的意義は低いと申請者は判断している。

3) 幼若サルを用いた 52 週間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-02)

雌雄の幼若カニクイザル³⁵に溶媒¹⁵、本薬 1、6 又は 20 mg/kg/週が週 1 回 52 週間点滴静脈内投与された³⁶。その結果、本薬投与により毒性学的に意義のある所見は認められなかった。無毒性量は、20 mg/kg/週と判断された。

(3) 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。胚・胎児発生に関する試験では、本薬投与による催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。なお、胚・胎児発生に関する試験の無毒性量 (ラット：20 mg/kg/日、ウサギ：10 mg/kg/日) における曝露量 (AUC_{0-t} 又は C_{max}) は、臨床推奨用量投与時¹⁶と比較して、ラットで約 39 倍、ウサギで約 3 倍である³⁷。なお、ウサギで胎盤通過性及びラットで乳汁移行性が示された。

1) ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.1-01)

雌雄 SD ラットに雄は交配 15 日前から剖検前日まで、雌は交配 15 日前から妊娠 20 日まで、溶媒³⁴、DPH、本薬 1、6 又は 20 mg/kg/日が 1 日 1 回静脈内ボラス投与された³⁸。その結果、親動物では、雌で死亡 (1 mg/kg/日：1/25 例、6 mg/kg/日：1/25 例、20 mg/kg/日：1/25 例) が認められ、DPH 投与群と比べて 6 mg/kg/日以上以上の群の雄で体重減少、雌雄で自発運動の低下、脱水等が認められた。胎児では、DPH 投与群で吸収胚数及び着床後死亡率の増加、体重減少、外表異常 (短肢、短指等) 並びに骨格異常 (足根骨の未骨化等) が認められたが、本薬群では DPH 投与群と比べて本薬投与に関連する所見は認められなかった。無毒性量は、親動物について雄で 1 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について 20 mg/kg/日と判断された。

2) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 (参考資料、4.2.3.5.2-01)

妊娠 NZW ウサギに妊娠 7~20 日まで溶媒³⁴、本薬 1、6 又は 20 mg/kg/日が 1 日 1 回点滴静脈内投与された。その結果、母動物では、6 mg/kg/日以上以上の群で肝臓に黄褐色部及び陥凹部、20 mg/kg/日群で早産、体重及び摂餌量の減少が認められた。いずれの本薬群でも血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び ALP への影響は認められず、肝臓での所見は、本薬の連日投与によるタンパク質の過剰な曝露に起因すると申請者は判断している。胎児では、20 mg/kg/日群で体重減少が認められた。

³⁵ 性成熟に達していない春機発動周期の動物が使用された。

³⁶ 本試験は 39 週間 (週 1 回) 静脈内投与毒性試験として計画されたが、本薬投与中に注射針が外れる個体が認められたことから、投与期間が 52 週間に延長された。本試験では、本薬群の 3 例 (6 mg/kg：雌雄各 1/4 例、20 mg/kg：雌 1/7 例) について、39 回以上の本薬投与が確認されていない。なお、ICH S6(R1)ガイドラインでは、反復投与毒性試験の投与期間は 6 ヶ月で十分とされている。

³⁷ ラットでは AUC_{0-t}、ウサギでは C_{max} に基づき算出された。

³⁸ DPH 投与群及び本薬群において、本薬又は溶媒投与前に DPH 10 mg/kg/日が腹腔内投与された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-02)

妊娠 NZW ウサギに妊娠 7~20 日まで溶媒³⁴、本薬 1、3 又は 10 mg/kg/日が 1 日 1 回点滴静脈内投与された。その結果、母動物では、3 mg/kg/日群で斑状肝、10 mg/kg/日群で肝臓に隆起部及び陥凹部が認められた。胎児では、本薬投与に起因する変化は認められなかった。無毒性量は、母動物について 1 mg/kg/日、胚・胎児発生について 10 mg/kg/日と判断された。

4) 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 (4.2.3.5.3-01)

妊娠 SD ラットに妊娠 7 日から分娩後 20 日まで溶媒³⁴、DPH、本薬 1、6 又は 20 mg/kg/日が 1 日 1 回静脈内ボラス投与された³⁸。その結果、母動物では 6 mg/kg/日群で流産、6 mg/kg/日以上群で死亡 (6 mg/kg/日 : 4/25 例、20 mg/kg/日 : 2/22 例) が認められた。F₁ 出生児では、DPH 投与群と比べて 20 mg/kg/日群で死産率の増加、胎児生存率の減少が認められたが、成熟、記憶、学習能、生殖能等への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物について 1 mg/kg/日、F₁ 出生児の発育について 6 mg/kg/日、F₁ 出生児の機能発達及び生殖能について 20 mg/kg/日と判断された。

(4) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は単回及び反復投与毒性試験の中で評価され、いずれの試験でも本薬による投与部位での刺激性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、ラットで惹起されたアナフィラキシー様反応は、異種 (ヒト) タンパク質に対する反応であり、ヒトへの安全性上の懸念を示唆するものでないこと、また、本薬投与による毒性学的意義のある所見は認められないことから、提出された資料について、毒性学的観点から特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

臨床開発では第 III 相臨床試験製剤及び第 I/II 相臨床試験製剤が使用された。国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) 及びその継続試験 (MOR-005 試験)、海外第 II 相試験 (MOR-007 試験、MOR-008 試験) では第 III 相臨床試験製剤が使用された。また、海外第 I/II 相試験 (MOR-002 試験) では第 I/II 相臨床試験製剤が、MOR-002 試験の継続試験 (MOR-100 試験) では両製剤が使用された。なお、第 III 相臨床試験製剤と申請製剤は同等性/同質性が確認されている (「2.品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 原薬 4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項を参照)。

ヒト血漿中本薬濃度は電気化学発光免疫測定法により測定され、定量下限は 15.6 ng/mL であった。ヒト血清中の抗エロスルファーズ アルファ抗体は電気化学発光免疫測定法により測定され、検出限界は 1.59 ng/mL であった。ヒト血清中の本薬中和抗体はウシカチオン非依存性マンノース 6 リン酸

受容体（以下、「CI-M6PR」）の可溶性ドメイン³⁹を用いた酵素免疫測定（ELISA）法により測定され、検出限界は 2.16 µg/mL であった。ヒト血清中の本薬特異的 IgE 抗体は放射免疫測定法により測定された。ヒト尿中ケラタン硫酸濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定された⁴⁰。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国際共同第 III 相試験（MOR-004 試験）及び海外第 I/II 相試験（MOR-002 試験）の成績が提出された。

(1) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 試験（5.3.5.1-01：MOR-004 試験<2011 年 2 月～2012 年 8 月>）

日本人及び外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性については「(iii) 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>（1）ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群 23 例⁴¹（うち日本人 2 例）及び本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群 24 例（うち日本人 4 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復静脈内投与時の各評価時期における薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤反復静脈内投与時の各評価時期における薬物動態パラメータ（MOR-004 試験 全集団）

投与群	評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (µg・min/mL)	AUC _{0-∞} (µg・min/mL)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (min)
本剤 2.0 mg/kg 毎週 投与群	第 0 週 (n=22)	1494±534	237.9±100.3	231.1±103.2 ^{a)}	10.0±3.7 ^{a)}	395.7±315.6 ^{b)}	7.5±5.5 ^{a)}
	第 22 週 (n=22)	4036±3237	577.4±416.3	619.1±422.0 ^{c)}	7.1±13.0 ^{c)}	649.7±1841.7 ^{c)}	35.9±21.5 ^{c)}
本剤 2.0 mg/kg 隔週 投与群	第 0 週 (n=24)	1438±435	248.8±97.1	287.6±96.4 ^{b)}	7.5±2.0 ^{b)}	219.4±95.5 ^{d)}	6.6±3.1 ^{b)}
	第 22 週 (n=23)	2616±2702	411.7±420.3	463.4±491.4 ^{e)}	6.5±2.9 ^{e)}	245.2±273.2 ^{d)}	19.3±19.2 ^{e)}

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC₀₋₄：投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-∞}：投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、Vd_{ss}：定常状態分布容積、

t_{1/2}：消失半減期

a) 15 例、b) 14 例、c) 20 例、d) 12 例、e) 19 例、f) 17 例

(2) 外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした第 I/II 相試験（5.3.5.2-01：MOR-002 試験<2009 年 4 月～2011 年 2 月>）

外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象に、本剤の有効性、安全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、有効性及び安全性については「(iii) 有効性及

³⁹ ウシ CI-M6PR のアミノ酸配列は、ヒト CI-M6PR と 80%の相同性を有することが報告されている（Morgan DO, *et al.*, *Nature*, 1987; 329(6137): 301-7）。

⁴⁰ ケラタン硫酸をケラターゼ II で処理し、生成する二糖類である Gal(6S)β1-4GlcNAc(6S)及び Galβ1-4GlcNAc(6S)が LC-MS/MS 法で測定され、Gal(6S)β1-4GlcNAc(6S)及び Galβ1-4GlcNAc(6S)のピーク面積を併合し、ケラタン硫酸濃度が算出された。

⁴¹ 第 0 週投与前の薬物動態サンプルのみが得られた本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群の外国人被験者 1 例は、薬物動態解析対象から除外された。

び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした第 I/II 相試験」の項を参照)。

18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復静脈内投与時の各評価時期における薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。C_{max} 及び AUC₀₋₄ は用量比を上回って上昇し、本剤の薬物動態は非線形性を示す傾向が認められたことから、高用量では、本薬のプロテアーゼによる分解又は CI-M6PR を介した細胞内への取込み等のクリアランス機構が飽和した可能性が示唆された。

表 7 本剤反復静脈内投与時の各評価時期における薬物動態パラメータ (MOR-002 試験)

	第 1 週	第 12 週	第 24 週	第 36 週
	0.1 mg/kg/週投与	0.1 mg/kg/週投与	1.0 mg/kg/週投与	2.0 mg/kg/週投与
例数	17	8	17	18
C _{max} (ng/mL)	34±15	26±8	503±208	2023±2056
AUC ₀₋₄ (µg·min/mL)	5.6±2.2 ^{a)}	3.6±0.8 ^{b)}	89.4±42.6	335.8±233.1 ^{c)}
AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	— ^{d)}	— ^{d)}	119.1±51.7 ^{e)}	409.4±267.5 ^{d)}
CL (mL/min/kg)	— ^{d)}	— ^{d)}	10.2±5.6 ^{e)}	7.5±5.4 ^{d)}
Vdss (mL/kg)	— ^{d)}	— ^{d)}	1047.3±874.7 ^{e)}	642.8±852.3 ^{d)}
t _{1/2} (min)	— ^{d)}	— ^{d)}	43.7±21.8 ^{e)}	35.1±25.0 ^{d)}

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC₀₋₄ : 投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-∞} : 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、

Vdss : 定常状態分布容積、t_{1/2} : 消失半減期

a) 10 例、b) 7 例、c) 16 例、d) 0 例、e) 7 例、f) 11 例

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における薬物動態について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の類似性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。MOR-004 試験の日本人集団及び外国人集団における各評価時期の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 各評価時期の薬物動態パラメータ (MOR-004 試験 日本人集団及び外国人集団)

	第 0 週		第 22 週			
	(本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群及び本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群併合)		本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群		本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
例数	6	40	2	20	4	19
C _{max} (ng/mL)	1960±628	1390±415	1773	4263±3267	3058±1852	2523±2881
AUC ₀₋₄ (µg·min/mL)	354.5±151.3	226.9±76.8	411.4	594.0±413.3	458.3±298.8	401.9±447.7
AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	355.2±151.0	233.1±70.1 ^{b)}	824.7 ^{b)}	608.3±430.8 ^{c)}	459.9±300.3	464.4±539.6 ^{d)}
CL (mL/min/kg)	6.5±2.6	9.4±3.1 ^{a)}	2.4 ^{b)}	7.3±13.3 ^{c)}	6.0±3.4	6.6±2.9 ^{d)}
Vdss (mL/kg)	256.0±82.3	331.9±284.3 ^{e)}	444.7 ^{b)}	660.5±1891.5 ^{c)}	471.2±512.2	175.6±107.8 ^{d)}
t _{1/2} (min)	6.8±1.3	7.1±5.0 ^{b)}	50.0 ^{b)}	35.1±21.8 ^{c)}	16.6±17.9	19.9±20.1 ^{d)}

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値、2 例の場合は平均値のみを示す)

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC₀₋₄ : 投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-∞} : 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、Vdss : 定常状態分布容積、t_{1/2} : 消失半減期

a) 23 例、b) 1 例、c) 19 例、d) 15 例、e) 20 例、f) 13 例

第 0 週では、外国人と比べて日本人で C_{max} 及び AUC は高値を示した。これは高齢の日本人被験者 2 例⁴²⁾で曝露量が高かった⁴³⁾ためであるが、第 0 週では外国人でも高齢の被験者でクリアランスが低い傾向が認められていることから、当該 2 例における曝露量の高値は年齢に起因する可能性がある。

⁴²⁾ 1 例 (被験者 1) は 4 歳、もう 1 例 (被験者 4) は 4 歳。なお、他の日本人被験者はすべて 1 歳未満であった。

⁴³⁾ 被験者 1 の第 0 週における C_{max}、AUC₀₋₄ 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 2740 ng/mL、523.6 µg·min/mL 及び 523.9 µg·min/mL、被験者 4 ではそれぞれ 2710 ng/mL、556.1 µg·min/mL 及び 556.6 µg·min/mL であった。

ると考える。なお、当該2例では重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。

定常状態と考えられる第22週では、本剤2.0 mg/kg 隔週投与群においては日本人と外国人の C_{max} 及びAUCに明らかな差異は認められなかった。一方、本剤2.0 mg/kg 毎週投与群では外国人に比べて日本人で曝露量は低値を示した。これは日本人被験者2例のうち1例で曝露量が低かった⁴⁴ためであるが、当該被験者の第0週における曝露量は他の被験者に比べて高く、第22週で低値を示した理由は不明である。なお、当該被験者における有効性について、第24週において、6分間歩行試験（以下、「6MWT」）の歩行距離及び3分間階段昇段試験（以下、「3MSCT」）の昇段数についてベースライン（第0週）からの改善が認められており、また、尿中ケラタン硫酸濃度のベースラインからの変化率は54.5%であり、本剤2.0 mg/kg 毎週投与群の全集団（45.1%）と同様であった。本剤2.0 mg/kg 毎週投与群のもう1例の日本人の曝露量⁴⁵は外国人と同程度であった。

以上より、本剤初回投与時においては曝露量が高値を示す日本人被験者も認められたものの、定常状態の薬物動態については、日本人と外国人で概ね類似していると考ええる。

機構は以下のように考える。MOR-004試験における日本人被験者数はいずれの投与群においても極めて少数であることから、日本人と外国人との薬物動態の差異について明確に結論付けることは困難であると考えられるものの、第22週では、曝露量が低値を示した日本人被験者1例を除いて、日本人と外国人の曝露量に顕著な差異は認められないことから、定常状態の薬物動態は日本人と外国人で概ね類似しているとの申請者の見解に大きな問題はないと考え、申請者の回答を了承した。

(2) 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。国際共同 MOR-004/MOR-005 試験⁴⁶における抗エロスルファーゼ アルファ抗体陽性の被験者の割合と総抗体価の推移は、表9及び表10のとおりであった。総抗体について、本剤群ではいずれの投与群においても第24週までに全例で陽性となった。

⁴⁴ 当該被験者（被験者1）の第22週における C_{max} 及び AUC_{0-1} はそれぞれ36.2 ng/mL及び2.7 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。

⁴⁵ 当該被験者（被験者2）の第22週における C_{max} 、 AUC_{0-1} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ3510 ng/mL、820.1 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 及び824.7 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。

⁴⁶ MOR-004試験とMOR-005試験パート1及び2を含む2013年9月3日データカットオフデータ。当該データ（n=173）における治験薬投与期間（MOR-004試験の期間を含む \bar{x} ：平均値 \pm 標準偏差）は本剤毎週投与継続群（n=56）で71.19 \pm 8.159週、本剤隔週投与継続群（n=59）で72.53 \pm 5.032週、プラセボ/本剤毎週投与群（n=29）で71.92 \pm 7.147週、プラセボ/本剤隔週投与群（n=29）で72.79 \pm 2.361週であった。

表9 抗エロスルファーズ アルファ抗体陽性の被験者の割合の推移 (MOR-004及びMOR-005試験パート1及び2 全集団)

評価項目	投与群	MOR-004					MOR-005		
		ベースライン	第2週	第4週	第12週	第24週	第36週	第48週	第72週
総抗体	プラセボ群 (n=59)	20.3 (12/59)	11.9 (7/59)	22.4 (13/58)	23.7 (14/59)	13.6 (8/59)	—	—	—
	本剤毎週投与群 (n=58)	15.5 (9/58)	64.3 (36/56)	100.0 (56/56)	100.0 (56/56)	98.2 (54/55)	100.0 (55/55)	100.0 (54/54)	100.0 (48/48)
	本剤隔週投与群 (n=59)	25.4 (15/59)	31.0 (18/58)	72.9 (43/59)	98.3 (57/58)	100.0 (59/59)	100.0 (58/58)	100.0 (58/58)	100.0 (56/56)
中和抗体	プラセボ群 (n=59)	0.0 (0/59)	0.0 (0/59)	0.0 (0/58)	5.1 (3/59)	3.4 (2/59)	—	—	—
	本剤毎週投与群 (n=58)	0.0 (0/58)	12.5 (7/56)	76.8 (43/56)	87.5 (49/56)	87.3 (48/55)	90.9 (50/55)	77.8 (42/54)	72.9 (35/48)
	本剤隔週投与群 (n=59)	0.0 (0/59)	6.9 (4/58)	20.3 (12/59)	82.8 (48/58)	79.7 (47/59)	81.0 (47/58)	75.9 (44/58)	71.4 (40/56)
IgE抗体	プラセボ群 (n=59)	0.7 (1/59)	0.0 (0/59)	0.0 (0/58)	0.0 (0/59)	0.0 (0/58)	—	—	—
	本剤毎週投与群 (n=58)	3.4 (2/58)	0.0 (0/55)	0.0 (0/56)	1.8 (1/57)	3.6 (2/55)	0.0 (0/54)	1.9 (1/53)	0.0 (0/48)
	本剤隔週投与群 (n=59)	0.0 (0/59)	1.7 (1/59)	1.7 (1/58)	0.0 (0/58)	0.0 (0/58)	0.0 (0/57)	1.8 (1/57)	3.6 (2/56)

割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当せず

表10 総抗体価の推移 (MOR-004/MOR-005試験)

	評価時期	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群
MOR-004	ベースライン	4±13 0	8±37 0	14±50 0
	第2週	3±12 0	272±1,026 30	29±116 0
	第4週	4±9 0	22,093±40,466 7,290	1734±5575 10
	第12週	374±2,851 0	94,734±134,115 65,600	117,229±251,549 65,600
	第24週	16±106 0	167,737±398,717 65,600	190,901±343,722 65,600
MOR-005	第36週	—	301,955±443,745 197,000	214,960±404,743 65,600
	第48週	—	637,422±1,329,600 197,000	232,300±353,248 197,000
	第72週	—	1,789,835±6,408,249 590,000	349,112±483,202 197,000

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値、—: 該当せず

薬物動態に及ぼす影響について、抗エロスルファーズ アルファ抗体は MOR-004 試験の第 24 週、薬物動態パラメータは第 22 週の結果から考察した⁴⁷。本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群 (19 例) 及び本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群 (19 例) のいずれにおいても、総抗体価と本剤のクリアランスとの間に明確な関連は認められなかった。本薬中和抗体の産生と本剤のクリアランスとの関連について、本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群では中和抗体陽性例 (15 例) 及び陰性例 (4 例) におけるクリアランス (平均値、以下同様) は 6.4 及び 6.8 mL/min/kg と同程度であったが、本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群では中和抗体陽性例 (17 例) 及び陰性例 (2 例) で 3.8 及び 7.5 mL/min/kg⁴⁸と、陽性例で低値を示した。また、本薬中和抗体の産生と曝露量との関連について、本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群では中和抗体陽性例及び陰性例における C_{max} は 3172 及び 1999 ng/mL、AUC_{0-t} は 480.6 及び 348.0 µg・min/mL、本剤 2.0 mg/kg

⁴⁷ 本剤のクリアランス値、抗エロスルファーズ アルファ抗体の総抗体価及び中和抗体の結果が得られている症例のうち、クリアランス値が外れ値と判断された本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群 1 例 (総抗体及び中和抗体陽性) を除く本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群 19 例、本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群の 19 例の結果を用いて検討された。

⁴⁸ 中和抗体陰性例 2 例における個別値は 5.7 及び 9.2 mL/min/kg であった。

毎週投与群では中和抗体陽性例及び陰性例における C_{max} は 4779 及び 1510 ng/mL⁴⁹、 AUC_{0-t} は 681.7 及び 282.5 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ ⁵⁰と、本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群では陽性例で高値を示した。

MOR-004 試験における第 24 週の曝露量 (C_{max} 、 AUC_{0-t}) と有効性 (ベースラインから第 24 週までの 6MWT 歩行距離の変化量) 及び安全性 (発現割合が 10%以上の有害事象の発現件数) の関係を検討した結果、関連は認められなかった。

機構は、以下のように考える。MOR-004 試験の第 24 週では全例で総抗体が陽性となり、中和抗体陰性例については本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群で 4 例、本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群で 2 例と極めて限られていること等から、総抗体価や本薬中和抗体の産生による薬物動態への影響を検討するには限界があると考えられる。MOR-004 試験において本剤 2.0 mg/kg 隔週投与群では本薬中和抗体とクリアランスに関連性は認められていないものの、本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群では中和抗体陽性例でクリアランスが低値を示し、中和抗体陽性例では陰性例と比べて曝露量の高値が認められている。したがって、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、臨床の項において検討したいと考える (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 3) 抗体産生による影響」の項を参照)。

(iii) 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>

評価資料として、日本人ムコ多糖症 IVA 型患者を含む国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) 及びその継続試験 (MOR-005 試験)、外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした第 I/II 相試験 (MOR-002 試験) の成績が提出された。参考資料として、現在実施中の海外 MOR-002 試験の継続試験 (MOR-100⁵¹試験)、海外第 II 相試験 (MOR-007⁵²及び MOR-008⁵³試験) 及びムコ多糖症 IVA 型患者の自然経過観察試験 (MOR-001⁵⁴試験) の成績が提出された⁵⁵。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1-01 : MOR-004 試験<2011

⁴⁹ 中和抗体陰性例 2 例における個別値は 1220 及び 1800 ng/mL であった。

⁵⁰ 中和抗体陰性例 2 例における個別値は 216.7 及び 348.2 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。

⁵¹ MOR-100 試験 : MOR-002 試験に参加した 17 例の被験者を対象に本剤 2.0 mg/kg を週一回点滴静脈内投与したときの長期の安全性及び有効性を検討する非盲検試験。試験期間は最長 240 週間であり、現在実施中である。本申請には 2012 年 7 月 19 日データカットオフの 17 例のデータが用いられた。

⁵² MOR-007 試験 : 5 歳未満の外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象に本剤 2.0 mg/kg を週一回点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検試験。52 週間の評価期間後に継続投与期間が設定され、継続投与期間を含めた試験期間は最長 209 週間であり、現在実施中である。本申請には第 52 週のデータカットオフの 15 例のデータが用いられた。

⁵³ MOR-008 試験 : 歩行能力の制限が軽度な (6MWT 歩行距離が 200m 以上) 7 歳以上の外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象に本剤 2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg を週一回点滴静脈内投与したときの安全性及び有効性を検討する無作為化二重盲検比較試験。27 週間の評価期間後に継続投与期間が設定され、継続投与期間を含めた試験期間は最長 157 週間であり、現在実施中である。2012 年 9 月 14 日データカットオフの 25 例のデータが用いられた。

⁵⁴ MOR-001 試験 (Morquio Clinical Assessment Program (MorCAP)) : 10 カ国 (米国、カナダ、アルゼンチン、ブラジル、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、英国、台湾) からの 1~66 歳の被験者 325 例の自然経過 (持久力、呼吸機能の定量化、臨床症状及び生化学的異常の経時的な変動範囲) を最長 10 年間観察する試験であり、現在進行中である。試験対象集団には世界のムコ多糖症 IVA 型患者集団の約 10%が含まれると推定される。本申請には得られている初回来院データのみが提出されており、79%が 18 歳以下の被験者 (平均年齢 14.5 歳) である。

⁵⁵ 他の臨床試験として、MOR-006 試験が実施中であるが、現在患者登録中であるため提出資料とされていない。MOR-006 試験は、歩行能力が重度に制限された (6MWT 歩行距離が 30m 以下) 5 歳以上の外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象に本剤 2.0 mg/kg を週一回 48 週間点滴静脈内投与したときの安全性及び有効性を検討する非盲検試験。MOR-006 試験では歩行能力が重度に制限された患者を対象としていることから本剤投与後の 6MWT は実施されていない。

年 2 月～2012 年 8 月>)

日本人及び外国⁵⁶人ムコ多糖症 IVA 型患者⁵⁷ (目標被験者数 162 例 (そのうち日本人は 4～8 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。(薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>

(1) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤 2.0 mg/kg を週 1 回、本剤 2.0 mg/kg を 2 週間に 1 回 (本剤投与のない週はプラセボ)、又はプラセボ⁵⁸を週 1 回、24 週間点滴静脈内投与とされた。投与する治験薬の総容量が 5 mL 以上 50 mL 未満の場合は点滴液の全量が 100 mL、総容量が 50 mL 以上 200 mL 以下の場合は点滴液の全量が 250 mL になるように調製された。点滴速度について、点滴液が 100 mL の場合は、投与初期は 3 mL/h とし、被験者の忍容性を確認しながら 15 分後に 6 mL/h、その後 15 分毎に 6 mL/h ずつ上げ、最大 36 mL/h まで上げることを目安とされた。点滴液が 250 mL の場合は、投与初期は 6 mL/h とし、被験者の忍容性を確認しながら 15 分後に 12 mL/h、その後 15 分毎に 12 mL/h ずつ上げ、最大 72 mL/h まで上げることを目安とされた。なお、点滴速度や希釈に用いる生理食塩液の容量は infusion associated reaction⁵⁹ (以下、「IAR」) のリスクにより調整可能とされた。抗ヒスタミン剤の前投与はすべての被験者に対して行い、解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤等の前投与は治験責任 (担当) 医師の判断により実施可能とされた。

無作為割り付けされた被験者 177 例のうち、選択基準不適合⁶⁰により治験薬投与前に中止された 1 例 (プラセボ群) を除く総投与例数 176 例 (本剤毎週投与群 58 例 (うち日本人 2 例)、本剤隔週投与群 59 例 (うち日本人 4 例)、プラセボ群 59 例) 全例が安全性解析対象集団及び ITT (Intent-to-treat) 集団とされ、ITT 集団が有効性の解析対象集団とされた。完了例は 175 例 (本剤毎週投与群 57 例 (うち日本人 2 例)、本剤隔週投与群 59 例 (うち日本人 4 例)、プラセボ群 59 例) であり、中止例は本剤毎週投与群の 1 例 (同意撤回) であった。

有効性について、主要評価項目とされた全集団における第 24 週の 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量は、表 11 のとおりであり、本剤毎週投与群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた一方、本剤隔週投与群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった (それぞれ $p=0.0174$ 、 $p=0.9542$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5%、Hochberg の方法により検定の多重性を調整)。

⁵⁶ 米国、カナダ、アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、ポルトガル、オランダ、英国、カタール、サウジアラビア、大韓民国、台湾

⁵⁷ 主な選択・除外基準：臨床徴候及び症状に基づきムコ多糖症 IVA 型と診断され線維芽細胞の減少若しくは白血球の N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼの酵素活性の低下が認められている、又は遺伝子検査でムコ多糖症 IVA 型と診断された 5 歳以上の患者で、スクリーニング時の 6MWT 歩行距離が 30 m 以上 325 m 以下であり、過去に造血幹細胞移植を受けたことがなく、治験登録前 3 ヶ月以内に大きな手術を受けていない者。

⁵⁸ 本剤と同一の溶媒及び添加剤を組成として作製された。

⁵⁹ 被験薬投与との関連性に関する治験責任 (担当) 医師の評価にかかわらず、点滴開始から点滴終了の翌日までに発現したすべての有害事象と定義された。

⁶⁰ 確定診断が得られなかったため。

表 11 主要評価項目とされた第 24 週の 6MWT 歩行距離^{a)}のベースラインからの変化量 (MOR-004 試験 全集団)

投与群	ベースライン	第 24 週 ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	変化量のプラセボ群との群間差 ^{c)}	p 値 ^{d),e)}
プラセボ群 (n=59)	211.9±69.9 228.9	225.4±83.2 229.4	13.5±50.6 9.9	—	—
本剤毎週投与群 (n=58)	203.9±76.3 216.5	243.3±83.5 251.0	36.5±58.5 20.0	22.5 [4.0, 40.9]	0.0174
本剤隔週投与群 (n=59)	205.7±81.2 218.0	220.5±88.2 238.1	14.9±40.8 16.1	0.5 [-17.8, 18.9]	0.9542

単位：m、上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、—：該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) 本剤毎週投与群は n=57、本剤隔週投与群は n=58

c) 調整済み平均値 [95%信頼区間]、投与群、年齢、ベースラインの 6MWT 歩行距離を共変量とした共分散分析モデルにより算出。Multiple Imputation 法により欠測値を考慮した。

d) 有意水準両側 5%、Hochberg の方法により検定の多重性を調整

全集団における副次評価項目及び他の評価項目の結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 副次評価項目 (3MSCT 昇段数、尿中ケラタン硫酸濃度) 及び他の評価項目 (最大換気量) の結果 (MOR-004 試験 全集団)

	投与群	ベースライン	第 24 週	ベースラインからの変化 ^{c)}	プラセボ群との群間差 ^{d)}
3MSCT 昇段数 ^{a)} (段/min)	プラセボ群 (n=59)	n=59	n=59	n=59	—
		30.0±14.1 30.8	33.6±18.4 32.0	3.6±8.5 0.9	
	本剤毎週投与群 (n=58)	n=58	n=57	n=57	n=58
		29.6±16.4 30.5	34.9±18.4 34.7	4.8±8.1 4.3	1.1 [-2.1, 4.4]
	本剤隔週投与群 (n=59)	n=59	n=58	n=58	n=59
		27.1±15.8 25.5	30.6±17.9 28.6	3.4±10.2 1.6	-0.5 [-3.7, 2.8]
尿中ケラタン硫酸濃度 ^{b)} (µg/mg)	プラセボ群 (n=59)	n=58	n=56	n=55	—
		25.7±15.1 26.7	24.3±13.4 25.5	-4.4±27.0 -12.3	
	本剤毎週投与群 (n=58)	n=58	n=54	n=54	n=58
		26.9±14.1 24.1	14.2±8.4 13.6	-45.1±19.9 -50.8	-40.7 [-49.0, -32.4]
	本剤隔週投与群 (n=59)	n=59	n=57	n=57	n=59
		28.6±21.2 27.4	16.4±10.0 14.6	-35.2±20.7 -35.8	-30.2 [-38.5, -22.0]
最大換気量 (L/min)	プラセボ群 (n=59)	n=51	n=54	n=50	—
		34.8±27.3 27.0	34.1±28.7 24.5	2.4±20.7 0.5	
	本剤毎週投与群 (n=58)	n=52	n=54	n=49	n=58
		28.3±16.6 25.0	29.0±14.4 25.1	10.8±25.6 7.2	10.3 [-1.8, 22.4]
	本剤隔週投与群 (n=59)	n=53	n=56	n=52	n=59
		32.8±20.0 26.8	33.4±21.0 26.0	6.1±23.8 3.5	3.4 [-9.9, 16.6]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、—：該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) 早期第一尿を採取し測定された尿中硫酸ケラタン濃度が尿中クレアチニン濃度で補正された。

c) 3MSCT 昇段数は変化量、尿中ケラタン硫酸濃度及び最大換気量は変化率

d) 調整済み平均値 [95%信頼区間]、投与群、年齢、ベースラインの 6MWT 歩行距離を共変量とした共分散分析モデルにより算出

日本人集団における個々の被験者背景は表 13、個々の被験者の主要評価項目、副次評価項目及び他の評価項目の結果は表 14 のとおりであった。

表 13 個々の被験者背景^{a)} (MOR-004 試験 日本人集団)

投与群	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
性別	男性	女性	男性	男性	男性	男性
年齢 (歳)	4 ■	1 ■	1 ■	4 ■	1 ■	1 ■
診断から投与までの期間 (年)	4.6	6.3	9.6	0.9	1.7	6.3
診断時の年齢 (歳)	3 ■	1 ■	■	4 ■	1 ■	■

a) スクリーニング時 (治験薬投与開始日から 14 日前以内)

表 14 個々の被験者における主要評価項目、副次評価項目及び他の評価項目の結果 (MOR-004 試験 日本人集団)

評価項目		被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
		毎週投与	毎週投与	隔週投与	隔週投与	隔週投与	隔週投与
6MWT歩行距離 ^{a)} (m)	ベースライン	238.8	221.8	319.6	205.1	161.7	232.7
	第12週	296.5	260.0	361.2	206.0	59.2	236.9
	第24週	254.3	236.0	321.1	244.8	55.8	263.0
3MSCT昇段数 ^{a)} (段/min)	ベースライン	30.7	45.7	42.2	43.2	4.0	35.2
	第12週	33.5	53.2	44.8	44.3	0.5	42.8
	第24週	33.5	54.2	40.7	44.0	0.2	36.3
尿中ケラタン 硫酸濃度 ^{b)} (µg/mg)	ベースライン	8.86	14.27	29.86	3.92	42.62	43.25
	第12週	3.91	5.14	16.72	2.68	37.29	22.28
	第24週	4.03	5.24	17.19	2.79	29.01	22.52
最大換気量 (L/min)	ベースライン	14.9	29.4	16.8	48.2	16.1	26.8
	第24週	17.1	29.4	17.0	54.1	12.9	25.1

a) いずれの時点も2回の測定 (次回測定までに1日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) 早朝第一尿を採取し測定された尿中硫酸ケラタン濃度が尿中クレアチニン濃度で補正された。

安全性について、全集団における有害事象⁶¹及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は、プラセボ群 96.6% (57/59 例) 及び 61.0% (36/59 例)、本剤毎週投与群 96.6% (56/58 例) 及び 72.4% (42/58 例)、本剤隔週投与群 100.0% (59/59 例) 及び 71.2% (42/59 例) であり、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。日本人集団における有害事象及び副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (MOR-004 試験 全集団)

	プラセボ群 (n=59)		本剤毎週投与群 (n=58)		本剤隔週投与群 (n=59)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	57 (96.6)	36 (61.0)	56 (96.6)	42 (72.4)	59 (100.0)	42 (71.2)
嘔吐	21 (35.6)	4 (6.8)	26 (44.8)	18 (31.0)	21 (35.6)	7 (11.9)
発熱	17 (28.8)	8 (13.6)	25 (43.1)	19 (32.8)	22 (37.3)	8 (13.6)
頭痛	21 (35.6)	9 (15.3)	24 (41.4)	15 (25.9)	24 (40.7)	8 (13.6)
悪心	12 (20.3)	4 (6.8)	18 (31.0)	14 (24.1)	14 (23.7)	7 (11.9)
咳嗽	21 (35.6)	0 (0.0)	16 (27.6)	1 (1.7)	17 (28.8)	1 (1.7)
腹痛	5 (8.5)	1 (1.7)	14 (24.1)	6 (10.3)	8 (13.6)	1 (1.7)
下痢	7 (11.9)	3 (5.1)	12 (20.7)	3 (5.2)	12 (20.3)	2 (3.4)
口腔咽頭痛	7 (11.9)	0 (0.0)	12 (20.7)	4 (6.9)	9 (15.3)	0 (0.0)
関節痛	17 (28.8)	3 (5.1)	10 (17.2)	2 (3.4)	9 (15.3)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	9 (15.3)	0 (0.0)	10 (17.2)	2 (3.4)	12 (20.3)	0 (0.0)
上気道感染	9 (15.3)	0 (0.0)	10 (17.2)	0 (0.0)	10 (16.9)	0 (0.0)
疲労	15 (25.4)	2 (3.4)	9 (15.5)	6 (10.3)	8 (13.6)	1 (1.7)
四肢痛	9 (15.3)	0 (0.0)	9 (15.5)	0 (0.0)	14 (23.7)	3 (5.1)
中耳炎	4 (6.8)	0 (0.0)	9 (15.5)	0 (0.0)	5 (8.5)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (8.5)	0 (0.0)	9 (15.5)	7 (12.1)	4 (6.8)	0 (0.0)
背部痛	6 (10.2)	1 (1.7)	7 (12.1)	0 (0.0)	10 (16.9)	1 (1.7)
胃腸炎	4 (6.8)	0 (0.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	8 (13.6)	1 (1.7)
呼吸困難	3 (5.1)	1 (1.7)	7 (12.1)	2 (3.4)	6 (10.2)	6 (10.2)
浮動性めまい	3 (5.1)	2 (3.4)	7 (12.1)	2 (3.4)	4 (6.8)	1 (1.7)
酸素飽和度低下	6 (10.2)	0 (0.0)	6 (10.3)	0 (0.0)	7 (11.9)	0 (0.0)
発疹	5 (8.5)	2 (3.4)	6 (10.3)	3 (5.2)	6 (10.2)	3 (5.1)
悪寒	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (10.3)	6 (10.3)	6 (10.2)	4 (6.8)
鼻炎	6 (10.2)	0 (0.0)	5 (8.6)	1 (1.7)	4 (6.8)	0 (0.0)
咽頭炎	7 (11.9)	0 (0.0)	4 (6.9)	1 (1.7)	3 (5.1)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	3 (5.1)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	7 (11.9)	0 (0.0)
頬脈	6 (10.2)	4 (6.8)	3 (5.2)	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
耳痛	5 (8.5)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	8 (13.6)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	6 (10.2)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

⁶¹ 試験での最初の投与から最終来院日 (最終投与から1週間以内) までに生じた有害事象

表 16 有害事象及び副作用の発現状況 (MOR-004 試験 日本人集団)

	本剤毎週投与群 (n=2)		本剤隔週投与群 (n=4)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
疲労	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
低血圧	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
鼻咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗腺障害	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
回転性めまい	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
ケトン尿	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
耳チューブ挿入	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
注入部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

全集団において死亡例は認められなかった。全集団において重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (難聴、頸髄圧迫)、本剤毎週投与群 9 例 (肺炎 2 例、過敏症、注入部位疼痛、胸部感染、中耳炎、蕁麻疹、ウイルス性上気道感染、嘔吐)、本剤隔週投与群 4 例 (デング熱、中耳炎、抜糸、アナフィラキシー反応) 認められ、本剤毎週投与群の過敏症、嘔吐、本剤隔週投与群のアナフィラキシー反応は副作用と判断された。日本人被験者では重篤な有害事象は認められなかった。全集団において投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、全集団においてプラセボ群では 16 例 (27.1%)、本剤毎週投与群及び本剤隔週投与群では全例 (100.0%) で第 24 週までに抗エロスルファーゼ アルファ抗体⁶²陽性となり、そのうちプラセボ群では 4 例 (6.8%)、本剤毎週投与群では 57 例 (98.3%)、本剤隔週投与群では 57 例 (96.6%) が本薬中和抗体⁶³陽性であった。日本人被験者について、試験期間中 6 例全例で本薬中和抗体陽性であったが、第 24 週では 2 例が陰性になった。全集団において本薬特異的 IgE 抗体陽性⁶⁴となったのは、プラセボ群 1 例、本剤毎週投与群 5 例、本剤隔週投与群 4 例であった。日本人被験者では本薬特異的 IgE 抗体陽性の被験者は認められなかった。

⁶² 抗エロスルファーゼ アルファ抗体の測定法では複数の亜型 (IgM、IgG、IgA、IgE) が測定される。総抗体はすべての臨床試験で測定された。

⁶³ 本薬中和抗体の測定法では CI-M6PR に対する結合を阻害する抗体を検出できるが、本薬はライソゾーム内の低い pH 環境に達した時点で活性化するものの、循環血中に存在している間は活性型に変化しないため、酵素活性を阻害する中和抗体は本試験では測定していない。MOR-007 以外のすべての臨床試験で測定され、総抗体が陰性の場合には本薬中和抗体の測定は実施されていない。

⁶⁴ すべての試験において、総 IgE 抗体及び薬物特異的 IgE 抗体については点滴の中断若しくは中止を必要とする IAR 又は重度の IAR を発現した被験者に対して測定された。

バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

(2) ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした国際共同第 III 相試験の継続試験 (5.3.5.2-02 : MOR-005 試験<2011年7月～継続中 (2013年1月4日データカットオフ)>)

MOR-004 試験を完了し継続試験への参加に同意した被験者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、継続試験が実施された (パート 1 では二重盲検試験、パート 2 では非盲検試験)。なお、MOR-004 試験の有効性及び安全性の最終解析が行われ、データモニタリング委員会 (DMC) の勧告に基づき推奨用法・用量が決定された後にパート 1 を終了し、パート 2⁶⁵を行うこととされた。パート 2 は現在継続中である⁶⁶。

用法・用量は、パート 1 では MOR-004 試験で本剤群に割り付けられた被験者は、MOR-004 試験での用法・用量を継続することとされ、MOR-004 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 2.0 mg/kg を週 1 回又は本剤 2.0 mg/kg を 2 週間に 1 回 (本剤投与のない週はプラセボ) 点滴静脈内投与とされた (1 : 1 で割付け)。パート 2 ではすべての被験者に本剤 2.0 mg/kg を週 1 回点滴静脈内投与とされた。

パート 1 について、MOR-004 試験を完了した 175 例のうち MOR-005 試験への参加の同意が得られた 173 例 (本剤毎週投与継続群 56 例 (うち日本人 2 例)、本剤隔週投与継続群 59 例 (うち日本人 4 例)、プラセボ/本剤毎週投与群 29 例、プラセボ/本剤隔週投与群 29 例) 全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の解析対象集団とされた。パート 1 を完了した 172 例のうちパート 2 に移行したのは 169 例であった⁶⁷。パート 1 の中止例は 1 例 (本剤毎週投与群の日本人被験者) であり、中止理由は同意撤回であった。パート 2 の中止例はなかった。パート 1 で第 12 週 (MOR-004 試験を含めた場合は第 36 週) を完了した被験者は、本剤毎週投与継続群 55 例 (うち日本人 1 例)、本剤隔週投与継続群 58 例 (うち日本人 4 例)、プラセボ/本剤毎週投与群 28 例、プラセボ/本剤隔週投与群 28 例であった。第 24 週 (MOR-004 試験を含めた場合は第 48 週) を完了した被験者は、本剤毎週投与継続群 26 例 (日本人 0 例)、本剤隔週投与継続群 26 例 (日本人 0 例)、プラセボ/本剤毎週投与群 12 例、プラセボ/本剤隔週投与群 14 例であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、全集団における副次評価項目の結果は、表 17 のとおりであった。

⁶⁵ MOR-005 試験のパート 2 開始時 (2012 年 12 月 1 日) に、本剤隔週投与継続群の被験者は用量を 2.0 mg/kg 毎週投与に切り替えているが、各被験者の切り替え時期は第 36 週～第 72 週までの範囲で、各被験者の試験登録日によって異なる。

⁶⁶ MOR-005 試験の試験期間は最長 240 週間とされ、2017 年 3 月まで継続される予定である。

⁶⁷ 3 例は居住地の治験実施医療機関が開設されるのを待っており、治験薬は投与されていない。

表 17 副次評価項目の結果 (MOR-004 試験と MOR-005 試験パート 1 全集団)

評価項目	投与群		ベースライン	第 24 週	第 36 週	第 48 週	
6MWT 歩行距離 ^{a)} (m)	本剤毎週投 与継続群 (n=58)	例数	n=58	n=57	n=54	n=26	
		各時点 での値	203.9±76.3 216.5	243.3±83.5 251.0	253.0±80.8 253.8	243.9±96.4 254.8	
		変化量	—	36.5±58.5 20.0	42.2±52.1 41.7	33.4±64.9 32.3	
	本剤隔週投 与継続群 (n=59)	例数	n=59	n=58	n=58	n=26	
		各時点 での値	205.7±81.2 218.0	220.5±88.2 238.1	227.4±88.8 244.9	203.7±105.1 222.4	
		変化量	—	14.9±40.8 16.1	23.1±48.7 18.8	3.7±68.5 13.5	
	プラセボ/本 剤毎週投与 群 ^{o)} (n=29)	例数	n=29	n=29	n=28	n=12	
		各時点 での値	207.2±64.9 217.2	212.2±66.3 225.4	210.4±83.4 225.4	213.6±83.7 215.1	
	プラセボ/本 剤隔週投与 群 ^{o)} (n=29)	例数	n=29	n=29	n=28	n=13	
		各時点 での値	219.7±74.2 239.5	243.5±93.2 252.1	254.7±97.2 278.4	264.0±127.7 310.8	
	3MSCT 昇段数 ^{a)} (段 /min)	本剤毎週投 与継続群 (n=58)	例数	n=58	n=57	n=54	n=26
			各時点 での値	29.6±16.4 30.5	34.9±18.4 34.7	35.9±19.0 33.6	37.1±21.0 37.5
変化量			—	4.8±8.1 4.3	5.9±8.4 4.4	7.3±10.0 4.4	
本剤隔週投 与継続群 (n=59)		例数	n=59	n=58	n=58	n=26	
		各時点 での値	27.1±15.8 25.5	30.6±17.9 28.6	31.2±18.1 29.5	27.9±19.4 24.2	
		変化量	—	3.4±10.3 1.6	4.4±11.8 3.6	4.3±15.6 2.0	
プラセボ/本 剤毎週投与 群 ^{o)} (n=29)		例数	n=29	n=29	n=28	n=12	
		各時点 での値	26.9±12.1 29.0	29.8±15.2 28.8	28.9±17.9 26.5	33.1±18.5 30.4	
プラセボ/本 剤隔週投与 群 ^{o)} (n=29)		例数	n=29	n=29	n=28	n=13	
		各時点 での値	33.1±15.6 33.0	37.7±20.8 35.5	40.9±21.9 39.1	43.2±37.8 33.5	
尿中ケラ タン 硫酸濃度 ^{b)} (µg/mg)		本剤毎週投 与継続群 (n=58)	例数	n=58	n=54	n=48	n=25
			各時点 での値	26.9±14.1 24.1	14.2±8.4 13.6	12.9±6.8 11.9	14.4±6.8 15.7
	変化率 (%)		—	-45.1±19.9 -50.8	-47.1±17.8 -51.4	-46.5±17.0 -51.8	
	本剤隔週投 与継続群 (n=59)	例数	n=59	n=57	n=54	n=26	
		各時点 での値	28.6±21.2 27.4	16.4±10.0 14.6	16.6±10.1 15.3	14.0±8.0 15.8	
		変化率 (%)	—	-35.2±20.7 -35.8	-36.0±21.9 -38.5	-33.0±22.9 -32.9	
	プラセボ/本 剤毎週投与 群 ^{o)} (n=29)	例数	n=29	n=28	n=28	n=12	
		各時点 での値	28.5±14.9 30.3	25.2±13.1 26.4	14.0±7.1 14.0	17.1±9.8 18.4	
	プラセボ/本 剤隔週投与 群 ^{o)} (n=29)	例数	n=28	n=27	n=28	n=13	
		各時点 での値	22.7±15.3 25.0	23.5±14.2 26.0	13.6±8.7 12.2	15.0±10.5 19.0	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、—：該当せず

ベースライン：MOR-004 試験の開始時、第 24 週：MOR-005 試験開始時、第 36 週：MOR-005 試験の第 12 週、第 48 週：MOR-005 試験の第 24 週

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) 早期第一尿を採取し測定された尿中硫酸ケラタン濃度が尿中クレアチニン濃度で補正された。

c) プラセボ/本剤毎週投与群及びプラセボ/本剤隔週投与群は第 24 週が本剤の投与開始時である。なお、プラセボ群が投与されていた被験者について、年齢及び 6MWT 歩行距離の層別化を実施せずに MOR-005 試験で無作為に割り付けられたため、群間において年齢、6MWT 歩行距離に不均衡が生じていたことから、比較結果の解釈には限界がある。

日本人集団における個々の被験者の結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 個々の被験者における結果 (MOR-004 試験と MOR-005 試験パート1 日本人集団)

評価項目		被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
		毎週投与継続	毎週投与継続	隔週投与継続	隔週投与継続	隔週投与継続	隔週投与継続
6MWT 歩行距離 ^{a)} (m)	ベースライン	238.8	221.8	319.6	205.1	161.7	232.7
	第12週	296.5	260.0	361.2	206.0	59.2	236.9
	第24週	254.3	236.0	321.1	244.8	55.8	263.0
	第36週	295.4	—	342.7	251.8	68.2	260.1
	第48週	—	—	—	—	—	—
3MSCT 昇段数 ^{a)} (段/min)	ベースライン	30.7	45.7	42.2	43.2	4.0	35.2
	第12週	33.5	53.2	44.8	44.3	0.5	42.8
	第24週	33.5	54.2	40.7	44.0	0.2	36.3
	第36週	32.0	—	43.5	47.0	0.5	41.8
	第48週	—	—	—	—	—	—
尿中 ケラタン 硫酸濃度 ^{b)} (µg/mg)	ベースライン	8.86	14.27	29.86	3.92	42.62	43.25
	第12週	3.91	5.14	16.72	2.68	37.29	22.28
	第24週	4.03	5.24	17.19	2.79	29.01	22.52
	第36週	4.23	—	18.42	3.37	36.32	35.84
	第48週	—	—	—	—	—	—

— : 該当せず

ベースライン : MOR-004 試験の開始時、第12週 : MOR-004 試験の第12週、第24週 : MOR-005 試験開始時、第36週 : MOR-005 試験の第12週、第48週 : MOR-005 試験の第24週

a) いずれの時点も2回の測定 (次回測定までに1日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) 早朝第一尿を採取し測定された尿中硫酸ケラタン濃度が尿中クレアチニン濃度で補正された。

安全性について、パート1までの全集団における有害事象⁶¹及び副作用の発現割合は、本剤毎週投与継続群 87.5% (49/56例) 及び 51.8% (29/56例)、本剤隔週投与継続群 96.6% (57/59例) 及び 37.3% (22/59例)、プラセボ/本剤毎週投与群 82.8% (24/29例) 及び 51.7% (15/29例)、プラセボ/本剤隔週投与群 100.0% (29/29例) 及び 62.1% (18/29例) であり、本剤毎週投与継続群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表19のとおりであった。日本人集団における有害事象及び副作用の発現状況は、表20のとおりであった。

表 19 本剤毎週投与継続群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (MOR-005 試験パート1 全集団)

	本剤毎週投与継続群 (n=56)		本剤隔週投与継続群 (n=59)		プラセボ/本剤毎週投与 群 (n=29)		プラセボ/本剤隔週投与群 (n=29)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	49 (87.5)	29 (51.8)	57 (96.6)	22 (37.3)	24 (82.8)	15 (51.7)	29 (100.0)	18 (62.1)
発熱	20 (35.7)	10 (17.9)	11 (18.6)	1 (1.7)	8 (27.6)	5 (17.2)	11 (37.9)	4 (13.8)
頭痛	19 (33.9)	7 (12.5)	21 (35.6)	5 (8.5)	9 (31.0)	4 (13.8)	10 (34.5)	4 (13.8)
嘔吐	18 (32.1)	9 (16.1)	10 (16.9)	4 (6.8)	7 (24.1)	3 (10.3)	12 (41.4)	4 (13.8)
四肢痛	16 (28.6)	4 (7.1)	6 (10.2)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
関節痛	12 (21.4)	2 (3.6)	10 (16.9)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	9 (31.0)	0 (0.0)
悪心	12 (21.4)	7 (12.5)	8 (13.6)	3 (5.1)	7 (24.1)	4 (13.8)	6 (20.7)	5 (17.2)
上気道感染	12 (21.4)	0 (0.0)	12 (20.3)	1 (1.7)	5 (17.2)	0 (0.0)	6 (20.7)	0 (0.0)
咳嗽	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (16.9)	0 (0.0)	4 (13.8)	1 (3.4)	7 (24.1)	2 (6.9)
疲労	8 (14.3)	3 (5.4)	6 (10.2)	4 (6.8)	3 (10.3)	1 (3.4)	3 (10.3)	3 (10.3)
口腔咽頭痛	8 (14.3)	2 (3.6)	5 (8.5)	1 (1.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
下痢	7 (12.5)	5 (8.9)	10 (16.9)	1 (1.7)	5 (17.2)	2 (6.9)	5 (17.2)	1 (3.4)
鼻閉	7 (12.5)	1 (1.8)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
発疹	7 (12.5)	3 (5.4)	6 (10.2)	2 (3.4)	4 (13.8)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)
鼻漏	7 (12.5)	0 (0.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腹痛	6 (10.7)	0 (0.0)	9 (15.3)	2 (3.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	6 (20.7)	3 (10.3)
上腹部痛	6 (10.7)	5 (8.9)	3 (5.1)	0 (0.0)	4 (13.8)	1 (3.4)	5 (17.2)	4 (13.8)
耳感染	6 (10.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
筋骨格痛	6 (10.7)	1 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
鼻咽頭炎	6 (10.7)	1 (1.8)	9 (15.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
そう痒症	6 (10.7)	2 (3.6)	4 (6.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	2 (6.9)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

表 20 有害事象及び副作用の発現状況 (MOR-005 試験パート1 日本人集団)

	本剤毎週投与継続群 (n=2)		本剤隔週投与継続群 (n=4)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)
頭痛	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
発熱	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
悪心	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
口内炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

パート1までの全集団において死亡例は認められなかった。パート1までの全集団において重篤な有害事象は、本剤毎週投与継続群7例(中心静脈カテーテル留置、感染性嚢腫、関節不安定、膝関節変形、医療機器除去、静脈穿刺不良、脊椎圧迫/喘息発作重積)、本剤隔週投与継続群13例(中心静脈カテーテル留置、膝関節変形、静脈穿刺不良、背部痛、心肺停止/喘息/関節脱臼/医療機器閉塞、児童虐待、憩室炎/気管支肺症、医療機器埋込み、骨端症、直腸出血、皮膚潰瘍/脊髄除圧/中心静脈カテーテル留置、睡眠時無呼吸症候群、気管狭窄/鼠径ヘルニア)、プラセボ/本剤毎週投与群7例(膝関節変形2例、痙攣/膝関節変形/関節脱臼、骨端手術、下肢骨折、四肢麻痺、斜視)、プラセボ/本剤隔週投与群8例(膝関節変形3例、アナフィラキシー反応、股関節形成不全、下気道感染、中耳滲出液、単核細胞症候群/慢性中耳炎)認められ、プラセボ/本剤隔週投与群のアナフィラキシー反応は副作用と判断された。日本人被験者では重篤な有害事象は認められなかった。パート1までの全集団において投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、全集団において全例(100.0%)で抗エロスルファーゼ アルファ抗体陽性となった。全集団において本薬中和抗体が陽性の被験者の割合は経時的に上昇し、継続投与群では約80%の被験者で陽性であり、その割合が持続した。日本人被験者について、MOR-004試験の期間中に6例全例に本薬中和抗体が検出され、そのうち2例はMOR-004試験の第24週までに中和抗体陰性となったが、MOR-005試験でも陰性が維持された。パート1までの全集団においてMOR-005試験では1例(プラセボ/本剤毎週投与群1例の第36週)で本薬特異的IgE抗体陽性であったが、重度の過敏症が発現することはなく、投与中止にも至らなかった。日本人被験者では本薬特異的IgE抗体陽性の被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。データカットオフ日の時点で12誘導心電図のデータは得られなかった。

(3) 外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした第 I/II 相試験 (5.3.5.2-01 : MOR-002 試験<2009 年 4 月~2011 年 2 月>)

外国人ムコ多糖症 IVA 型患者⁶⁸ (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤の有効性、安全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「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした第 I/II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、第 1 週から 12 週までは 0.1 mg/kg、第 13 週から 24 週までは 1.0 mg/kg、第 25 週から 36 週までは 2.0 mg/kg に漸増して週 1 回点滴静脈内投与とされた。36 週間の用量漸増期完了後、治験薬の継続投与を希望した被験者に対し継続治療期 (第 37 週以降) に本剤 1.0 mg/kg を週 1 回点滴静脈内投与とされた⁶⁹。投与する治験薬の総容量が 10 mL 未満の場合は点滴液の全量が 50 mL、総容量が 10 mL 以上 50 mL 以下の場合は点滴液の全量が 100 mL、総容量が 50 mL 以上の場合は点滴液の全量が 250 mL になるように調製した。点滴速度について、点滴液が 50 mL の場合は、投与初期は 1.5 mL/h とし、被験者の忍容性を確認しながら 15 分後に 3 mL/h、その後 15 分毎に 3 mL/h ずつ上げ、最大 15 mL/h まで上げることを目安とされた。点滴液が 100 mL の場合は、投与初期は 3 mL/h とし、被験者の忍容性を確認しながら 15 分後に 6 mL/h、その後 15 分毎に 6 mL/h ずつ上げ、最大 36 mL/h まで上げることを目安とされた。点滴液が 250 mL の場合は、投与初期は 6 mL/h とし、被験者の忍容性を確認しながら 15 分後に 12 mL/h、その後 15 分毎に 12 mL/h ずつ上げ、最大 72 mL/h まで上げることを目安とされた。なお、点滴速度は IAR⁵⁹ のリスクにより調整可能とされた。継続治療期には IAR がなく忍容性がある場合は、投与初期の点滴速度を変更しないこと、最初の 1 時間の点滴量を全容量の 10%以内とすること、及び点滴時間は少なくとも 4 時間以上とすることを前提とすれば、点滴速度は調整可能とされた。試験開始時には抗ヒスタミン剤の前投与は実施されていなかったが、治験中に重篤な過敏症が認められたことから、その後抗ヒスタミン剤の前投与を必須とし、治験責任 (担当) 医師の判断で解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤等を前投与可能とするよう治験実施計画書が改訂された。

総投与例数 20 例全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (有害事象、同意撤回) であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、各評価項目の結果は、表 21 のとおりであった。

⁶⁸ 主な選択・除外基準 : N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ酵素活性低下の確定診断を受けている、又は分子遺伝学的検査でムコ多糖症 IVA 型の確定診断を受けているが、過去に造血幹細胞移植を受けたことのない 5~18 歳のムコ多糖症 IVA 型患者。

⁶⁹ 各用量において 1 例目で本剤を週 1 回 2 週間投与し安全性が確認された後、2 例目に初回投与を実施し、2 例目の初回投与時の安全性が確認された後、3 例目に初回投与を実施することとされた。また、用量を漸増する前に安全性を確認することとされた。

表 21 有効性の各評価項目の結果 (MOR-002 試験)

評価項目		ベースライン	第 12 週	第 24 週	第 36 週	第 48 週	第 72 週
			0.1 mg/kg/週	1.0 mg/kg/週	2.0 mg/kg/週	1.0 mg/kg/週	1.0 mg/kg/週
6MWT 歩行距離 (m)	例数	n=20	n=19	n=17	n=17	n=17	n=17
	各時点の値	266.9±137.39 257.7	250.8±130.14 256.2	261.8±130.74 276.2	259.3±134.38 276.0	240.7±133.46 258.0	249.5±143.68 246.0
	変化量 ^{a)}	—	-20.7±85.95 -0.7	16.3±71.74 34.3	13.8±63.25 18.0	-4.8±64.70 0.0	4.0±87.24 0.5
3MSCT 昇段数 (段 /min)	例数	n=20	n=19	n=17	n=17	n=17	n=17
	各時点の値	38.9±25.39 32.6	39.3±24.15 35.0	39.6±23.94 34.6	41.4±23.88 39.4	43.2±26.30 45.7	43.2±24.61 48.8
	変化量 ^{a)}	—	0.3±14.07 0.3	6.1±8.66 2.3	7.8±13.69 5.5	9.7±14.42 6.3	9.7±13.91 2.4
尿中ケラ タン硫酸 濃度 (µg/mg)	例数	n=20	n=19	n=18	n=18	n=18	n=17
	各時点の値	26.4±12.04 26.7	20.3±7.63 20.9	19.6±5.40 20.1	15.7±4.10 15.7	17.5±4.46 17.9	18.7±5.63 18.6
	変化率 ^{a)} (%)	—	-23.2±19.04 -25.3	-27.9±17.92 -31.3	-40.6±20.16 -47.1	-35.9±13.09 -37.3	-32.2±17.10 -33.0
最大 換気量 (L/min)	例数	n=16	n=14	n=13	n=14	n=12	n=14
	各時点の値	31.7±30.45 20.8	28.7±31.55 20.4	20.7±7.42 20.4	22.7±9.42 21.7	23.2±11.90 20.4	23.6±14.27 23.1
	変化率 ^{a)} (%)	—	9.9±21.29 14.3	11.0±21.48 6.4	10.5±17.43 10.0	18.1±23.54 23.2	18.4±20.77 16.9

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、—：該当せず

a) ベースラインからの変化

安全性について、全期間における有害事象⁶¹及び副作用の発現割合は 100.0% (20/20 例) 及び 70.0% (14/20 例) であり、全期間に 15%以上に発現した有害事象は表 22、全期間に 10%以上に発現した副作用は表 23 のとおりであった。

表 22 全期間に 15%以上に発現した有害事象 (MOR-002 試験)

	全期間	用量漸増期			継続期
	本剤群 (n=20)	0.1 mg/kg/週 (n=20)	1.0 mg/kg/週 (n=18)	2.0 mg/kg/週 (n=18)	1.0 mg/kg/週 (n=18)
すべての事象	20 (100.0)	18 (90.0)	18 (100.0)	17 (94.4)	17 (94.4)
発熱	14 (70.0)	6 (30.0)	9 (50.0)	5 (27.8)	10 (55.6)
嘔吐	13 (65.0)	2 (10.0)	7 (38.9)	4 (22.2)	12 (66.7)
咳嗽	13 (65.0)	1 (5.0)	5 (27.8)	3 (16.7)	10 (55.6)
四肢痛	11 (55.0)	4 (20.0)	3 (16.7)	1 (5.6)	5 (27.8)
頭痛	9 (45.0)	4 (20.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	6 (33.3)
関節痛	8 (40.0)	3 (15.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	4 (22.2)
上腹部痛	8 (40.0)	4 (20.0)	1 (5.6)	3 (16.7)	4 (22.2)
鼻咽頭炎	8 (40.0)	2 (10.0)	3 (16.7)	1 (5.6)	4 (22.2)
下痢	6 (30.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.6)
口腔咽頭痛	6 (30.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (22.2)
核磁気共鳴画像	6 (30.0)	1 (5.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	4 (22.2)
膝関節変形	5 (25.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (11.1)
耳感染	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (16.7)
耳痛	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (27.8)
転倒	5 (25.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)
静脈穿刺不良	5 (25.0)	3 (15.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
背部痛	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)
腹痛	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
歯痛	4 (20.0)	1 (5.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
頭部損傷	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
発疹	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (16.7)
運動性低下	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
便秘	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
悪心	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.1)
カテーテル留置部位疼痛	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)
鼻閉	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
全身性皮疹	3 (15.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.1)
そう痒性皮疹	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)

表 22 全期間に 15%以上に発現した有害事象 (MOR-002 試験) (続き)

	全期間	用量漸増期			継続期
	本剤群 (n=20)	0.1 mg/kg/週 (n=20)	1.0 mg/kg/週 (n=18)	2.0 mg/kg/週 (n=18)	1.0 mg/kg/週 (n=18)
潮紅	3 (15.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
静脈カテーテル留置	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.12.0

表 23 全期間に 10%以上に発現した副作用 (MOR-002 試験)

	全期間	用量漸増期			継続期
	本剤群 (n=20)	0.1 mg/kg/週 (n=20)	1.0 mg/kg/週 (n=18)	2.0 mg/kg/週 (n=18)	1.0 mg/kg/週 (n=18)
すべての事象	14 (70.0)	12 (60.0)	10 (55.6)	7 (38.9)	8 (44.4)
発熱	5 (25.0)	2 (10.0)	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (11.1)
頭痛	5 (25.0)	2 (10.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (16.7)
嘔吐	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
そう痒性皮疹	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
発疹	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
腹痛	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
便秘	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
四肢痛	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.12.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、用量漸増期の 0.1 mg/kg 投与時に 6 例 (静脈穿刺不良/中耳炎 2 例、I 型過敏症、静脈穿刺不良、膝関節変形、腹部膿瘍/膿瘍ドレナージ)、1.0 mg/kg 投与時に 2 例 (四肢膿瘍/膿瘍ドレナージ、肺炎)、2.0 mg/kg 投与時に 8 例 (静脈カテーテル留置、膝関節変形、各 2 例、静脈穿刺不良、下気道感染/歩行障害、注入に伴う反応、静脈カテーテル留置/埋込み部位感染)、継続期の 1.0 mg/kg 投与時に 6 例 (交通事故、四肢痛、膝関節変形、静脈穿刺不良、下気道感染、薬疹/全身性皮疹/斑状丘疹状皮疹/注入に伴う反応/膝関節変形) 認められ、用量漸増期の 0.1 mg/kg 投与時の I 型過敏症、用量漸増期の 2.0 mg/kg 投与時の注入に伴う反応、継続期の 1.0 mg/kg 投与時の薬疹/全身性皮疹/斑状丘疹状皮疹/注入に伴う反応/膝関節変形は副作用と判断された。このうち 0.1 mg/kg 投与時の I 型過敏症は投与中止に至った。

投与中止に至った有害事象は 1 例 (I 型過敏症) 認められた。

抗体について、抗エロスルファーゼ アルファ抗体は第 6 週に 16 例 (80.0%) で陽性となり、第 18 週には全例 (100.0%) で陽性となり、第 72 週まで陽性のままであった。総抗体陽性の被験者のうち、約半数の被験者で本薬中和抗体陽性であった (第 6 週で 50% (8/16 例)、第 72 週で 44.4% (8/18 例))。試験期間中に本薬特異的 IgE 抗体陽性となったのは 2 例であり、そのうち 1 例は I 型過敏症が発現した症例であった⁷⁰。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

⁷⁰ 当該被験者の事象は抗ヒスタミン剤の前投与を必須とする以前に発現した事象であり、それ以降、MOR-002 試験及び以降に実施されたすべての臨床試験の治験実施計画書において抗ヒスタミン剤の前投与が必須とされた。

申請者は、以下のように説明している。ムコ多糖症 IVA 型はライソゾーム酵素である N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（以下、「GALNS」）遺伝子の変異により、GALNS の活性が低下する常染色体劣性遺伝疾患である¹。進行が速い患者の場合は 10～20 歳で死亡に至るが、進行が緩徐で 60 歳以上まで生存した症例もごく少数ながら報告されている³。主な臨床所見としては、進行性の骨格形成不全、頻繁な外科的処置を要する筋骨格障害又は呼吸機能不全を呈し²、多くの患者では 10 代で車椅子又は他の装置を使用する必要が生じる。その他、難聴、白内障、角膜混濁及び心臓弁膜症等が合併するおそれがある一方、知能は正常とされている⁷¹。

ムコ多糖症 IVA 型の治療について、有効な治療薬は本邦では承認されておらず、疼痛や感染症に対する薬物療法や外科的処置が行われている。関節痛に対して非ステロイド性抗炎症薬、肺感染症に対して抗生物質、肺機能障害及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対して酸素補給等が行われており、外科的処置としては、頸椎固定術及び頸椎減圧術、下肢伸展を目的とする大腿骨骨切り術、重度の外反膝変形に対する膝の矯正手術等が行われている。骨髄移植も治療法の一つとされているが、現時点までに臨床症状が改善したという報告はない。

本剤は、GALNS に高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を付加させることにより、CI-M6PR を介して標的細胞に取り込まれライソゾームに移行し、ライソゾーム内に蓄積したケラタン硫酸及びコンドロイチン-6-硫酸等のグリコサミノグリカンの異化を亢進させ排出を促進する糖タンパク質である。本剤は欠損している GALNS を補充することにより、ライソゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカンを減少させ、ムコ多糖症 IVA 型の症状を改善する酵素製剤である。

以上より、ムコ多糖症 IVA 型の治療として有効な治療薬は承認されていないことから、本剤を医療現場に供する意義は大きいと考える。

機構は、以下のように考える。ムコ多糖症 IVA 型は極めて稀で重篤な疾患であり、現時点では有効な治療薬がない。本剤は欠損した酵素を補充するものであり、ムコ多糖症 IVA 型患者の症状を改善させるための治療選択肢として、医療現場に供する意義はあると考える。

(2) 有効性について

機構は、ムコ多糖症 IVA 型の希少性及び重篤性等を勘案し、海外臨床試験も含めて本剤の有効性を検討した。また、日本人が参加した国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) とその継続試験 (MOR-005 試験) について、日本人症例数は 6 例と少なく、プラセボ群に組み入れられていないことから⁷²、全集団において本剤の有効性を検討することとし、日本人被験者の有効性については個別症例毎に検討することとした。

1) MOR-004 試験における有効性

⁷¹ Neufeld E, *et al.*, In: *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed., ed. by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, 1995: 2465-93, Kakkis ED, *et al.*, In: *Principles of Child Neurology*, ed. by Berg BO, New York, 1996: 1141-65, Northover H, *et al.*, *J Inherit Metab Dis*, 1996; 19(3): 357-65

⁷² 「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号) では、国際共同治験として実施する場合の症例数の設定及び日本人の割合として、約 15～20%程度の症例数が参考として提示されているが、本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点から日本人症例数は計画されていない。

申請者は、以下のように説明している。MOR-004 試験において、主要評価項目とされた第 24 週の 6MWT 歩行距離の変化量について、本剤毎週投与群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められたが、本剤隔週投与群ではプラセボ群と比べて有意な改善は認められなかった（表 11）。臨床試験において組み入れられた被験者集団のベースラインの年齢（最小値 5 歳、最大値 57 歳、中央値 11.9 歳）及び重症度（6MWT 歩行距離：最小値 36 m、最大値 322 m、中央値 217.6 m）の範囲が非常に広いことから、ベースラインの年齢（5～11 歳、12～18 歳、19 歳以上）及び 6MWT 歩行距離（200 m 以下及び 200 m 超）によりサブグループ解析を実施した（表 24）。その結果、いずれの年齢層でも本剤毎週投与群では本剤隔週投与群と比べてベースラインからの 6MWT 歩行距離の変化量が大きかった。また、ベースラインの 6MWT 歩行距離の長短に関わらず本剤毎週投与群では本剤隔週投与群と比べてベースラインからの 6MWT 歩行距離の変化量が大きかった。

表 24 各背景因子によるベースラインから第 24 週までの 6MWT 歩行距離の結果（MOR-004 試験 全集団）

背景因子			プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群
年齢	5～11 歳	ベースライン	238.4±56.43 (n=30)	228.9±67.12 (n=32)	218.7±81.84 (n=31)
		変化量	20.7 [1.0, 40.4]	34.7 [15.6, 53.8]	9.3 [-10.0, 28.7]
		群間差 ^{a)}	—	13.76 [-11.54, 39.07]	-11.67 [-37.19, 13.85]
	12～18 歳	ベースライン	196.2±77.23 (n=15)	187.3±67.86 (n=16)	199.6±89.25 (n=16)
		変化量	-5.7 [-33.6, 22.2]	42.9 [15.9, 69.9]	18.5 [-8.5, 45.5]
		群間差 ^{a)}	—	48.22 [12.44, 84.01]	23.77 [-12.01, 59.56]
	19 歳以上	ベースライン	171.8±67.97 (n=14)	150.7±88.57 (n=12)	180.1±66.21 (n=10)
		変化量	18.6 [0.9, 36.3]	29.3 [8.4, 50.3]	21.0 [1.9, 40.2]
		群間差 ^{a)}	—	10.43 [-30.94, 51.80]	2.34 [-36.83, 41.50]
ベースラインの 6MWT 歩行距離	200 m 以下	ベースライン	136.9±37.63 (n=23)	126.1±53.32 (n=23)	123.1±50.70 (n=24)
		変化量	13.1 [-8.4, 34.5]	53.3 [31.8, 74.8]	18.0 [-3.0, 39.1]
		群間差 ^{a)}	—	40.38 [11.00, 69.76]	5.03 [-23.97, 34.04]
	200 m 超	ベースライン	259.8±33.79 (n=36)	255.1±33.56 (n=35)	262.3±37.38 (n=35)
		変化量	13.8 [-2.4, 30.0]	24.7 [8.2, 41.1]	11.6 [-4.8, 28.0]
		群間差 ^{a)}	—	10.84 [-12.76, 34.44]	-2.19 [-25.79, 21.41]

平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]、—：該当せず

a) 投与群、年齢、ベースラインの 6MWT 歩行距離、投与群と各サブグループ（年齢別のサブグループ解析の場合は年齢、ベースラインの 6MWT 歩行距離別のサブグループ解析の場合はベースラインの 6MWT 歩行距離）の交互作用項を共変量とした共分散分析モデル

副次評価項目（表 12）について、3MSCT 昇段数は、本剤毎週投与群及び本剤隔週投与群のいずれもプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められなかったが、3MSCT では 6MWT より負荷が大きいため、改善が認められるにはより長期の期間が必要となる可能性があると考えられる。尿中ケラタン硫酸濃度は、本剤毎週投与群及び本剤隔週投与群のいずれにおいてもプラセボ群に比べて低下したが、本剤毎週投与群では本剤隔週投与群と比べて低下量が大きかった。他の評価項目について、最大換気量は本剤毎週投与群では本剤隔週投与群と比べて増加量が大きかった。

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者背景の違い並びに日本人における有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦と海外において診断方法に違いはなく、初期徴候及び初期症状は患者によって大きく異なり、単独又は複合して発現する等様々とされているが、国内外での違いは報告されていない⁷³。薬物動態について、日本人と外国人において大きな違いは認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 日本人と外国人における薬物動態について」の項を参照）。試験に組み入れられた被験者背景について、ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は全集団 14.5±10.16 歳（n=176）、日本人集団 24.0±16.91 歳（n=6）であり、日本人集

⁷³ Wood TC, et al., *J Inherit Metab Dis*, 2013; 36: 293-307

団で高かった。また、ベースラインの 6MWT 歩行距離について、全集団 207.2±75.58 m (n=176)、日本人集団 229.9±51.89 m (n=6) であり、日本人集団でわずかに高かった。

日本人被験者における有効性について、表 14 に示すように、本剤毎週投与群 2 例のいずれの被験者も 6MWT 歩行距離及び 3MSCT 昇段数が増加し、尿中ケラタン硫酸濃度の低下が認められた。本剤隔週投与群については、4 例中 3 例で第 24 週に 6MWT 歩行距離の増加が認められたが、1 例（被験者 5）では第 12 週以降悪化が認められた。3MSCT 昇段数は 4 例のいずれも改善が認められなかった。6MWT 歩行距離の悪化がみられた被験者（被験者 5）は複数の既往歴（外反膝、膝蓋骨脱臼、膝屈曲拘縮）を有しており、第 24 週の尿中ケラタン硫酸濃度はベースラインから低下(31.9%)していたものの、6MWT 歩行距離の悪化の原因は不明であった。

以上より、全集団の本剤毎週投与群においてプラセボ群に対する優越性が認められ、日本人においても本剤毎週投与群で改善傾向が認められていることから、本剤毎週投与における有効性は示されていると考える。

2) 長期投与時の有効性

申請者は、以下のように説明している。ムコ多糖症 IVA 型は慢性かつ進行性の遺伝性疾患であることから、生涯にわたって本剤の投与を必要とする可能性が高い。

MOR-004/MOR-005 試験⁴⁶における 6MWT 歩行距離の推移は、図 1 のとおりであり、本剤毎週投与群では有効性が維持された。MOR-004/MOR-005 試験の本剤投与継続群における各評価項目の結果は、表 25 のとおりであった。いずれの評価項目においても本剤毎週投与継続群では MOR-004 試験終了時(第 24 週)の有効性が MOR-005 試験を通して概ね維持された。第 48 週に有効性(6MWT 歩行距離及び 3MSCT 昇段数)の低下が認められたが、MOR-005 試験のパート 2 では第 48 週に持久力の評価(6MWT 及び 3MSCT)を実施しなかったためパート 1 で第 48 週まで完了した被験者しか含まれておらず少数であったこと、第 48 週以降では整形外科術を施行した集団が含まれていたことが関係していると考えられる。

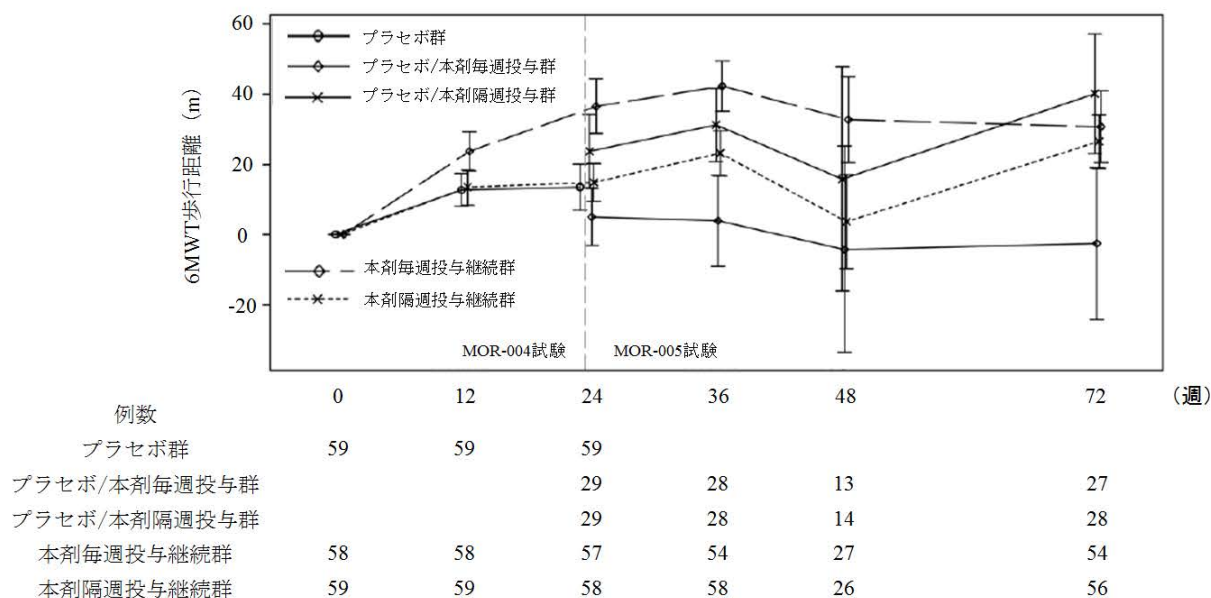


図 1 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量の推移
(MOR-004 及び MOR-005 試験パート 1 及び 2 : ITT、調整済み平均値±標準誤差)

表 25 長期投与時の有効性の結果 (MOR-004 及び MOR-005 試験パート 1 及び 2 : ITT)

評価項目	投与群	MOR-004			MOR-005 ^{a)}		
		ベースライン ^{b)}	第 24 週 ^{c)}	第 36 週	第 48 週	第 72 週	
6MWT 歩行距離 (m)	本剤毎週投与継続群	評価例数	58	57	54	27	54
		各時点の値	203.1±10.0	240.2±8.6	244.7±8.8	232.6±12.1	233.6±11.1
		変化量	—	36.4 [23.3, 49.4]	40.9 [27.8, 54.0]	29.1 [8.5, 49.7]	30.1 [12.6, 47.6]
	本剤隔週投与継続群	評価例数	59	58	58	26	56
		各時点の値	206.5±9.9	221.6±8.5	230.2±8.6	218.5±12.1	233.7±10.9
		変化量	—	14.1 [1.2, 27.0]	22.7 [9.8, 35.5]	11.0 [-9.6, 31.7]	26.3 [9.1, 43.5]
3MSCT 昇段数 (段/min)	本剤毎週投与継続群	評価例数	58	57	54	26	54
		各時点の値	29.4±2.1	33.0±1.2	34.1±1.4	35.2±2.0	33.6±1.5
		変化量	—	4.7 [2.3, 7.1]	5.8 [3.0, 8.5]	6.9 [3.0, 10.8]	5.3 [2.3, 8.2]
	本剤隔週投与継続群	評価例数	59	58	58	26	56
		各時点の値	27.3±2.0	31.6±1.2	32.4±1.4	31.2±1.9	33.3±1.5
		変化量	—	3.3 [0.9, 5.7]	4.1 [1.4, 6.8]	2.9 [-0.9, 6.8]	5.0 [2.1, 7.9]
尿中ケラタン硫酸濃度 (µg/mg)	本剤毎週投与継続群	評価例数	58	54	50	51	46
		各時点の値	26.5±1.9	14.4±0.7	13.0±0.8	12.8±0.6	12.0±0.7
		変化率	—	-45.5 [-49.9, -41.2]	-49.0 [-53.6, -44.3]	-51.5 [-55.7, -47.3]	-54.3 [-58.3, -50.3]
	本剤隔週投与継続群	評価例数	59	57	56	57	55
		各時点の値	29.0±1.9	16.4±0.7	16.2±0.8	13.2±0.6	12.0±0.6
		変化率	—	-34.6 [-38.8, -30.3]	-35.4 [-39.9, -30.9]	-45.0 [-49.0, -41.1]	-53.8 [-57.4, -50.1]

調整済み平均値±標準誤差、調整済み平均値 [95%信頼区間]、—：該当せず

投与群、時点、時点と投与群の交互作用項、年齢、ベースラインの 6MWT 歩行距離を共変量とした反復測定共分散分析モデル (時点間に Unstructured な共分散構造を仮定。3MSCT 昇段数の解析では共変量としてベースラインの 3MSCT 昇段数も含めて解析を実施。)

a) MOR-005 試験のパート 2 開始時 (2012 年 12 月 1 日) に、本剤隔週投与継続群の被験者は用量を 2.0 mg/kg 毎週投与に切り替えているが、各被験者の切り替え時期は第 36 週～第 72 週までの範囲で、各被験者の試験登録日によって異なる。

b) MOR-004 試験のベースライン

c) MOR-005 試験のベースライン

海外継続試験 (MOR-100 試験⁵¹) について、先行する MOR-002 試験を完了し MOR-100 試験に参加した被験者は 17 例であった。MOR-100 試験では、MOR-002 試験成績に基づき用法・用量は本剤 2.0 mg/kg を週 1 回点滴静脈内投与とされた。MOR-100 試験において 17 例全例に本剤が 74～87 週間投与され、MOR-002 及び MOR-100 試験を合わせた投与期間 (平均値±標準偏差) は 140.03±51.52 週 (n=20) であった。MOR-002/MOR-100 試験の長期投与時の有効性の結果は、表 26 のとおりであった。被験者背景について、MOR-002 試験でのベースラインの年齢 (中央値 (最小値, 最大値)) は 7.9 (4.9, 16.1) 歳であった。MOR-002 試験完了後に MOR-100 試験において本剤が 84 週間投与された被験者 8 例では、6MWT 歩行距離、3MSCT 昇段数のいずれも MOR-002 試験終了時の有効性が維持された。なお、MOR-100 試験の第 72 週において 6MWT 歩行距離及び 3MSCT 昇段数の低下が認められたが、第 72 週の評価前 4 週間以内に整形外科手術を受けた被験者 (4 例) が影響していると考えられた。当該被験者 4 例を除いた場合では、第 72 週の 6MWT 歩行距離及び MSCT 昇段数の変化量 (平均値±標準偏差) は -6.0±110.27 (n=13) 及び 4.1±19.76 (n=13) と、低下の程度が小さかった。尿中ケラタン硫酸濃度について、MOR-100 試験の第 72 週⁷⁴では MOR-100 試験のベースラインと同程度の低下が認められた。

⁷⁴ データカットオフ時点において、投与 84 週の尿中ケラタン硫酸濃度データは得られていない。

表 26 長期投与時の有効性の結果（海外 MOR-002/MOR-100 試験：ITT）

評価項目		MOR-002		MOR-100			
		ベースライン ^{a)}	第 72 週 ^{b)}	第 24 週	第 48 週	第 72 週	第 84 週
6MWT 歩行距離 (m)	評価例数	20	16	16	16	17	8
	各時点の値	266.9±137.39	271.2±144.46	280.1±144.41	273.6±137.18	198.5±133.37	289.5±140.66
	変化量	—	15.6±88.84	24.5±101.23	6.8±98.66	-52.7±133.78	13.9±116.44
3MSCT 昇段数 (段/min)	評価例数	20	16	16	16	17	8
	各時点の値	38.9±25.39	47.5±25.06	48.2±26.08	43.5±24.92	31.4±21.56	52.5±27.95
	変化量	—	12.7±13.96	13.4±17.07	6.6±16.87	-3.3±21.97	12.3±20.59
尿中ケラタン硫酸濃度 (µg/mg)	評価例数	20	17	17	16	11	—
	各時点の値	26.4±12.04	18.9±4.95	15.3±5.25	15.4±4.00	14.7±4.76	—
	変化率	—	-30.0±19.23	-43.6±19.56	-41.9±19.29	-35.1±38.19	—

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) MOR-002 試験のベースライン

b) MOR-100 試験のベースライン

機構は、1) ~2) を踏まえ、本剤の有効性について以下のように考える。日本人患者も含めた国際共同第 III 相試験において、主要評価項目とされた全集団における第 24 週の 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量は、本剤毎週投与群においてプラセボ群に対する優越性が認められている。全集団と比較して日本人集団では年齢が高く、ベースラインの 6MWT 歩行距離が大きい被験者が多く認められたものの、日本人被験者においても本剤毎週投与群で改善傾向が認められている。また、長期投与時の有効性についても効果の維持が示されている。以上を踏まえると、本剤のムコ多糖症 IVA 型に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと考える。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。MOR-004及びMOR-005試験における有害事象の発現状況は、表27のとおりであった。MOR-004試験の全集団で発現割合が高かった有害事象は嘔吐（プラセボ群35.6%（21/59例）、本剤毎週投与群44.8%（26/58例）、本剤隔週投与群35.6%（21/59例）、以下同順）、発熱（28.8%（17/59例）、43.1%（25/58例）、37.3%（22/59例））、頭痛（35.6%（21/59例）、41.4%（24/58例）、40.7%（24/59例））、悪心（20.3%（12/59例）、31.0%（18/58例）、23.7%（14/59例））であった。日本人集団（6例）で2例以上に認められた事象は発熱、鼻咽頭炎、各3例、疲労、嘔吐、悪心、上腹部痛、各2例であった。なお、全集団で発現割合が高かった事象の多くは、IAR⁷⁵であった。

日本人集団で認められた事象の重症度⁷⁵はすべて軽度から中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。日本人集団で認められた事象は、全集団で認められた事象と同様であった。

⁷⁵ MOR-004 試験では治験責任（担当）医師の判断により有害事象の重症度を軽度（日常生活動作は制限されない）、中等度（日常生活動作がやや制限される）又は重度（日常生活動作が不能）に分類されたが、MOR-005、MOR-002/MOR-100、MOR-007 及び MOR-008 試験では治験責任（分担）医師による分類はなされず、CTCAE（v.4.0）のグレード 1～5 に従い分類された。

表 27 有害事象の発現状況 (MOR-004 及び MOR-005 試験)

	MOR-004			MOR-005			
	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群	本剤毎週投与継続群	本剤隔週投与継続群	プラセボ/本剤毎週投与群	プラセボ/本剤隔週投与群
評価例数	59	58	59	56	59	29	29
すべての有害事象	57 (96.6) 21.87	56 (96.6) 29.76	59 (100.0) 27.18	52 (92.9) 23.58	57 (96.6) 19.47	24 (82.8) 13.44	29 (100.0) 25.43
すべての副作用	36 (61.0) 4.19	42 (72.4) 11.78	42 (71.2) 5.90	34 (60.7) 8.43	24 (40.7) 4.51	15 (51.7) 2.89	19 (65.5) 6.84
重篤な有害事象	2 (3.4) 0.07	9 (15.5) 0.32	4 (6.8) 0.14	8 (14.3) 0.22	13 (22.0) 0.45	7 (24.1) 0.39	9 (31.0) 0.64
投与中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶

国内外の臨床試験の併合解析における投与期間別の有害事象の発現状況は、表28及び表29のとおりであった。本剤併合群及び臨床推奨用量である本剤2.0 mg/kg毎週投与群のいずれにおいても、有害事象及び副作用の被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶は投与期間の経過とともに減少する傾向が認められた。

表 28 本剤併合群の有害事象の発現状況 (国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別)

	0~12週	13~24週	25~36週	37~48週	48週超 ^{a)}	合計
評価例数	235	211	174	150	86	235
すべての有害事象	222 (94.5) 31.80	185 (87.7) 24.39	144 (82.8) 21.81	113 (75.3) 19.42	66 (76.7) 11.58	226 (96.2) 24.99
すべての副作用	142 (60.4) 11.01	79 (37.4) 6.34	58 (33.3) 5.95	45 (30.0) 5.40	36 (41.9) 2.95	175 (74.5) 7.89
重篤な有害事象	24 (10.2) 0.54	15 (7.1) 0.38	18 (10.3) 0.52	9 (6.0) 0.53	21 (24.4) 0.52	69 (29.4) 0.45
投与中止に至った有害事象	1 (0.4) 0.02	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (0.4) 0.02

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶

a) 49週から170週までのデータ

表 29 本剤2.0 mg/kg 毎週投与群の有害事象の発現状況 (国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別)

	0~12週	13~24週	25~36週	37~48週	48週超 ^{a)}	合計
評価例数	222	121	98	82	52	222
すべての有害事象	170 (76.6) 27.50	97 (80.2) 22.10	73 (74.5) 17.27	66 (80.5) 19.74	42 (80.8) 11.68	171 (77.0) 23.03
すべての副作用	97 (43.7) 10.91	43 (35.5) 7.13	29 (29.6) 4.92	28 (34.1) 6.29	19 (36.5) 3.79	116 (52.3) 8.79
重篤な有害事象	20 (9.0) 0.52	9 (7.4) 0.39	5 (5.1) 0.35	4 (4.9) 0.39	11 (21.2) 0.44	39 (17.6) 0.31
投与中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶

a) 49週から100週までのデータ

2014年5月13日までの海外市販後⁷⁷におけるすべての重篤及び非重篤な有害事象について、臨床試験で認められた本剤の安全性プロファイルとの相違は認められておらず、安全性に関する新たな懸念となる事象は認められなかった。

機構は、国際共同第III相試験 (MOR-004試験)、その継続試験 (MOR-005試験) 及び海外臨床試験の有害事象の発現状況並びに市販後データから、以下1) ~3) の個別の事象等についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考える。

⁷⁶ 被験者ごとに発現件数を曝露期間 (週) で除し、その値を52倍したものをその被験者あたりの年間発現件数とし、すべての被験者での平均を取るにより算出された。

⁷⁷ 2014年2月14日から2014年5月13日までのPAER (the Periodic Adverse Experience Report)

1) 過敏症

申請者は、以下のように説明している。MOR-004及びMOR-005試験における過敏症関連事象⁷⁸⁾の発現状況は、表30のとおりであった。過敏症関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。日本人集団について、MOR-004試験では3例（本剤毎週投与群1例、本剤隔週投与群2例）に7件の過敏症関連事象が認められた。いずれも重篤な事象ではなく、重症度は中等度又は軽度であり、副作用と判断されたが、自発的に回復又は併用薬の追加や点滴速度を遅くすることにより回復した。日本人集団について、MOR-005試験でも3例（本剤毎週投与継続群1例、本剤隔週投与継続群2例）に16件の過敏症関連事象が認められたが、いずれも重篤な事象ではなく、多くの事象の重症度は軽度であり、副作用と判断されたが、自発的に回復又は併用薬の追加や点滴速度を遅くすることにより回復した。

表 30 過敏症関連事象の発現状況 (MOR-004 及び MOR-005 試験 全集団)

	MOR-004			MOR-005			
	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群	本剤毎週投与継続群	本剤隔週投与継続群	プラセボ/本剤毎週投与群	プラセボ/本剤隔週投与群
評価例数	59	58	59	56	59	29	29
SMQ「過敏症」	7 (11.9) 0.35	12 (20.7) 0.67	16 (27.1) 0.84	13 (23.2) 2.61	9 (15.3) 0.89	1 (3.4) 0.06	9 (31.0) 1.43
SMQ「血管浮腫」	7 (11.9) 0.31	10 (17.2) 0.50	14 (23.7) 0.74	11 (19.6) 1.51	7 (11.9) 0.72	1 (3.4) 0.06	9 (31.0) 1.08
SMQ「アナフィラキシー反応」	1 (1.7) 0.07	3 (5.2) 0.21	2 (3.4) 0.11	3 (5.4) 1.10	4 (6.8) 0.25	0 (0.0) 0	4 (13.8) 0.43

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶⁾、MedDRA/J ver.15.0

MOR-004試験では重度の過敏症関連事象が2例に認められた。1例は本剤毎週投与群の18歳の外国人男性患者で、第4週の治験薬点滴中に過敏症が発現したため、本剤の点滴を中止した。点滴中止及び副腎皮質ホルモン剤等の治療により、事象は24時間以内に回復した。当該事象は重篤な事象及び副作用と判断された。次回以降の投与では、計画どおりに投与され、残りの治験期間を通してIAR⁵⁹⁾の発現は認められなかった。もう1例は本剤隔週投与群の6歳の外国人男児患者で、第6週の治験薬点滴中にアナフィラキシー反応が発現したため、本剤の投与速度を遅くし、副腎皮質ホルモン剤等の静脈内投与が行われ、同日中に回復した。当該事象は重篤な事象及び副作用と判断された。次回投与では、投与速度の上昇間隔を延ばして投与され、残りの治験期間を通してアナフィラキシー反応を再発することなく投与を完了した。いずれの被験者も薬物特異的IgE抗体は陰性であった。

海外MOR-002試験では重篤な過敏症関連事象が2例認められ、いずれの被験者も治験薬の投与中止に至った。1例は13歳の外国人男児患者で第11週の本剤0.1 mg/kg/週の点滴中にI型過敏症反応を発現した。MOR-002試験では抗ヒスタミン剤の前投与は規定されていなかったため、当該被験者に抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤の前投与を行っていなかった。点滴速度1.4 mL/hで本剤投与を開始し、徐々に点滴速度を上げ、点滴開始1時間後に点滴速度を上げた5分後に全身性蕁麻疹、浮腫、喘鳴を伴う呼吸困難の症状が発現した。事象発現後すぐ本剤投与を中止し、酸素吸入、ヒドロコルチゾン、アドレナリン、マレイン酸クロルフェニラミンによる治療が行われ、翌日に事象は回復した。I型

⁷⁸⁾ 過敏症関連事象は MedDRA ver. 15.0 ブロードアルゴリズム標準検索式 (SMQ)「過敏症」を用いて、基本語 (PT) でアナフィラキシー反応及び血管浮腫としてコーディングされるすべての有害事象と定義され、過敏症の可能性のある有害事象としてブロードアルゴリズム SMQ「アナフィラキシー反応」及びブロードアルゴリズム SMQ「血管浮腫」を用いて特定された。

過敏症反応発現時に測定されたトリプターゼ値及び補体値は正常であり、酸素飽和度は100%であった。I型過敏症反応発現時の採血において、本薬特異的IgE抗体は陽性であった。

本事象の発現を受け、MOR-002試験ではすべての被験者に抗ヒスタミン剤を前投与し、治験責任（担当）医師の判断で解熱鎮痛剤等を前投与可能とし、その後実施したすべての臨床試験においても抗ヒスタミン剤の前投与を必須とし、治験責任（担当）医師の判断で解熱鎮痛剤等を前投与可能とされた。

もう1例は7歳の外国人男児患者で、第27週の本剤2.0 mg/kg/週投与時に重篤なIAR（発熱、戦慄、頻脈、嘔吐）が発現し、継続治療期の第36週で本剤2.0 mg/kg/週の点滴中に過敏症反応（レッチング及び腹痛）が発現したため、第37週以降治験薬が1.0 mg/kg/週に減量された。しかしながら、第45週まで蕁麻疹、レッチング、嘔吐等のIARが繰り返し発現した。点滴速度の調節及び用量変更によりIARの再発を防ぐことができなかつたため、第45週以降治験薬の投与中止に至ったが、観察は継続された。当該被験者は第13週から第15週の本剤1.0 mg/kg/週投与時に過敏症反応を発現していたが、第28週から第35週までは過敏症反応は認められなかつた。過敏症反応発現時に2回測定したトリプターゼ値は正常であり、第39週に総IgE抗体の増加が認められたが、本薬特異的IgE抗体は陰性であった。本薬特異的IgE抗体は第48週から陽性となり、試験終了まで陽性が持続した。

国内外の臨床試験の併合解析における本剤併合群での過敏症関連事象の発現割合は27.2%（64/235例）であった。国内外の臨床試験の併合解析における投与期間別の本剤併合群及び本剤2.0 mg/kg毎週投与群の過敏症関連事象の発現状況は、表31及び表32のとおりであった。本剤併合群及び本剤2.0 mg/kg毎週投与群のいずれにおいても、各投与期間における過敏症関連事象の被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶は低く、投与期間の長期化に伴う過敏症関連事象の発現の増加は認められなかつた。

表 31 本剤併合群の過敏症関連事象の発現状況（国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別）

	0～12週	13～24週	25～36週	37～48週	48週超 ^{a)}	合計
評価例数	235	211	174	150	86	235
SMQ「過敏症」	27 (11.5) 0.88	27 (12.8) 0.92	13 (7.5) 0.97	14 (9.3) 0.80	10 (11.6) 0.32	64 (27.2) 0.92
SMQ「血管浮腫」	24 (10.2) 0.67	25 (11.8) 0.78	10 (5.7) 0.80	12 (8.0) 0.58	9 (10.5) 0.26	59 (25.1) 0.68
SMQ「アナフィラキシー反応」	7 (3.0) 0.27	4 (1.9) 0.16	3 (1.7) 0.17	4 (2.7) 0.30	1 (1.2) 0.06	15 (6.4) 0.25

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶、MedDRA/J ver.15.0

a) 49週から170週までのデータ

表 32 本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群の過敏症関連事象の発現状況（国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別）

	0～12週	13～24週	25～36週	37～48週	48週超 ^{a)}	合計
評価例数	222	121	98	82	52	222
SMQ「過敏症」	16 (7.2) 0.81	13 (10.7) 0.75	7 (7.1) 0.87	6 (7.3) 0.53	5 (9.6) 0.30	36 (16.2) 1.06
SMQ「血管浮腫」	14 (6.3) 0.60	12 (9.9) 0.61	5 (5.1) 0.69	5 (6.1) 0.37	5 (9.6) 0.30	33 (14.9) 0.71
SMQ「アナフィラキシー反応」	3 (1.4) 0.32	2 (1.7) 0.18	2 (2.0) 0.18	1 (1.2) 0.16	0 (0.0) 0	6 (2.7) 0.35

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶、MedDRA/J ver.15.0

a) 49週から100週までのデータ

機構は、MOR-002 試験における抗ヒスタミン剤前投与の実施前と実施後における過敏症関連事象及び IAR の発現状況、本剤投与前の抗ヒスタミン剤等の前投与の必要性並びに添付文書における過敏症に関する注意喚起の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MOR-002 試験において、前投与実施前の治験薬投与は 201 回、前投与実施後の治験薬投与は 1119 回であった。過敏症関連事象及び IAR の発現頻度は、前投与実施前では治験薬投与の 0.5%及び12.44%であったのに対し、前投与実施後では0.18%及び9.92%といずれの事象も前投与実施前と比べて前投与実施後に発現頻度が低下した。前投与を実施することにより、過敏症関連事象及び IAR の発現頻度の低下が認められたことから、抗ヒスタミン剤の予防的投与は推奨すべきと考える。また、臨床試験において、点滴静脈内投与速度の調整、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の併用により、本剤による重度の過敏症反応は管理可能であり、本剤はムコ多糖症 IVA 型に対する唯一の薬物治療となり得る薬剤である。したがって、過敏症のための予防措置がなされれば、リスク・ベネフィットのバランスを考慮し、重大な過敏症を発現した後においても医師の判断により本剤が投与される可能性があると考ええる。以上を踏まえ、添付文書において過敏症発現時の方策を記載する予定である。

機構は、本剤群において過敏症関連事象の発現割合が高く、抗ヒスタミン剤の前投与により過敏症関連事象及びIARの発現割合が低下していることから、抗ヒスタミン剤の予防的投与は推奨すべきと考える。また、アナフィラキシー反応の発現が認められていることについて適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症に関して情報収集する必要があると考える。

2) Infusion associated reaction

申請者は、以下のように説明している。MOR-004 及び MOR-005 試験における IAR⁵⁹ の発現状況は表 33、処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った IAR の処置方法は表 34 のとおりであった。多くの被験者で IAR が認められ、一部の被験者で処置が必要とされ点滴の中断又は中止を行ったが、IAR により治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。行われた処置の多くは抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与であった。MOR-004 試験で本剤投与を受け、処置が必要とされた 22 例中 2 例において、IAR が複数回発現した。日本人集団について、MOR-004 試験では 5 例（本剤毎週投与群 2 例、本剤隔週投与群 3 例）に 52 件の IAR が認められたが、多くは疲労、低血圧、悪心、発熱、高血圧、蕁麻疹、嘔吐であり、いずれも重篤な事象ではなかった。MOR-005 試験では 6 例全例に 44 件の IAR が認められたが、多くは頭痛、悪心、発熱、高血圧、蕁麻疹であり、いずれも重篤な事象ではなかった。いずれの試験においても、多くの事象の重症度は軽度であり、副作用と判断されたが、自発的に回復し、点滴の中断又は中止に至った事象及び処置が必要となった事象は少数であった。

表 33 IAR の発現状況 (MOR-004 及び MOR-005 試験 全集団)

	MOR-004			MOR-005			
	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群	本剤毎週投与継続群	本剤隔週投与継続群	プラセボ/本剤毎週投与群	プラセボ/本剤隔週投与群
評価例数	59	58	59	56	59	29	29
IAR	54 (91.5) 10.13	52 (89.7) 18.12	56 (94.9) 13.88	48 (85.7) 12.95	54 (91.5) 10.40	23 (79.3) 6.76	27 (93.1) 11.90
点滴中に生じた IAR	48 (81.4) 7.62	52 (89.7) 14.91	53 (89.8) 10.40	45 (80.4) 8.13	47 (79.7) 7.20	20 (69.0) 5.00	24 (82.8) 7.92
点滴中に生じた重篤な IAR	0 (0.0) 0	2 (3.4) 0.07	2 (3.4) 0.07	2 (3.6) 0.05	2 (3.4) 0.04	0 (0.0) 0	1 (3.4) 0.03
点滴の中断に至った IAR	8 (13.6) 0.45	18 (31.0) 1.91	21 (35.6) 1.34	14 (25.0) 1.37	13 (22.0) 1.05	9 (31.0) 1.16	11 (37.9) 2.08
点滴の中止に至った IAR	1 (1.7) 0.04	6 (10.3) 0.63	4 (6.8) 0.27	9 (16.1) 0.98	3 (5.1) 0.24	1 (3.4) 0.12	5 (17.2) 0.84
処置が必要とされた IAR	0 (0.0) 0	13 (22.4) 1.39	9 (15.3) 0.42	11 (19.6) 2.22	6 (10.2) 0.37	3 (10.3) 0.28	8 (27.6) 2.07

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶、MedDRA/J ver.15.0

表 34 処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った IAR の処置方法 (MOR-004 及び MOR-005 試験 全集団)

	MOR-004			MOR-005			
	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群	本剤毎週投与継続群	本剤隔週投与継続群	プラセボ/本剤毎週投与群	プラセボ/本剤隔週投与群
評価例数	59	58	59	56	59	29	29
処置が必要とされた IAR	0 (0.0)	13 (22.4)	9 (15.3)	11 (19.6)	6 (10.2)	3 (10.3)	8 (27.6)
抗ヒスタミン剤静注	0 (0.0)	10 (17.2)	5 (8.47)	9 (16.1)	3 (5.08)	2 (6.90)	5 (17.2)
副腎皮質ホルモン剤静注	0 (0.0)	6 (10.3)	6 (10.2)	5 (8.93)	4 (6.78)	1 (3.45)	4 (13.8)
輸液	0 (0.0)	5 (8.62)	1 (1.69)	2 (3.57)	1 (1.69)	0 (0.0)	1 (3.45)
酸素吸入	0 (0.0)	2 (3.45)	2 (3.39)	3 (5.36)	1 (1.69)	0 (0.0)	1 (3.45)

発現例数（発現割合%）

MOR-004試験及びMOR-005試験において、重度のIARは4例に認められ、そのうち副作用と判断されたIARは3例に認められた。1例目は本剤毎週投与群の5歳の外国人女児患者で、第11週に軽度から中等度の頭痛、上腹部痛、咽喉刺激感及び口腔咽頭痛とともに重度の悪寒を発現し、重度の悪寒は副作用と判断された。抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与が行われ、同日中に回復した。当該被験者は悪寒の発現により本剤の点滴を中断し、数時間後に点滴速度を遅くして投与を再開した。以降の来院では前投与薬に副腎皮質ホルモン剤及び解熱鎮痛剤が追加された。第12週の治験薬投与時にも非重篤なIARが発現したため点滴を中断したが、それ以降は治験終了までIARは発現しなかった。残り2例については、アナフィラキシー反応及び過敏症を発現した被験者であった（「1）過敏症」の項を参照）。

国内外の臨床試験の併合解析における本剤併合群の投与期間別のIARの発現状況は表35、処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至ったIARの処置方法は表36のとおりであった。IARは投与3ヵ月までの間に多く発現が認められ、投与期間の長期化とともに発現割合及び平均年間発現件数⁷⁶が低下する傾向が認められた。高頻度に認められた事象は、発熱、嘔吐、頭痛、悪心、疲労、咳嗽、下痢であった。処置の多くは抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与であった。処置が必要とされ点滴が中断又は中止された症例54例のうち17例において、IARが複数回発現した。

表 35 本剤併合群の IAR の発現状況（国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別）

	0～12 週	13～24 週	25～36 週	37～48 週	48 週超 ^{a)}	合計
評価例数	235	211	174	150	86	235
IAR	198 (84.3) 18.18	142 (67.3) 11.97	117 (67.2) 10.97	86 (57.3) 9.40	56 (65.1) 5.18	218 (92.8) 12.92
点滴中に生じた IAR	181 (77.0) 13.76	125 (59.2) 9.06	95 (54.6) 7.80	70 (46.7) 6.98	51 (59.3) 3.51	208 (88.5) 9.36
点滴中に生じた重篤な IAR	9 (3.8) 0.17	3 (1.4) 0.08	2 (1.1) 0.05	1 (0.7) 0.23	8 (9.3) 0.15	20 (8.5) 0.13
点滴の中断に至った IAR	56 (23.8) 2.69	35 (16.6) 1.44	20 (11.5) 1.27	12 (8.0) 1.19	7 (8.1) 0.17	93 (39.6) 1.82
点滴の中止に至った IAR	16 (6.8) 0.81	9 (4.3) 0.45	11 (6.3) 0.98	9 (6.0) 0.78	12 (14.0) 0.66	40 (17.0) 0.66
処置が必要とされた IAR	30 (12.8) 1.91	14 (6.6) 0.75	9 (5.2) 0.90	8 (5.3) 0.87	4 (4.7) 0.11	54 (23.0) 1.33

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶

a) 49週から170週までのデータ

表 36 本剤併合群の処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った IAR の処置方法（国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別）

	0～12 週	13～24 週	25～36 週	37～48 週	48 週超 ^{a)}	合計
評価例数	235	211	174	150	86	235
処置が必要とされた IAR	30 (12.8)	14 (6.6)	9 (5.2)	8 (5.3)	4 (4.7)	54 (23.0)
抗ヒスタミン剤静注	22 (9.4)	10 (4.7)	6 (3.5)	7 (4.7)	3 (3.5)	38 (16.2)
副腎皮質ホルモン剤静注	14 (6.0)	9 (4.3)	5 (2.9)	5 (3.3)	1 (1.2)	30 (12.8)
輸液	8 (3.4)	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.7)
酸素吸入	4 (1.7)	3 (1.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.8)

発現例数（発現割合%）

a) 49週から170週までのデータ

処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った回数と処置方法について、MOR-004及びMOR-005試験の結果は表37、国内外の臨床試験の併合解析における本剤併合群の投与期間別の結果は表38のとおりであった。MOR-004及びMOR-005試験において、点滴の中断又は中止に至った投与の頻度及び処置の種類に本剤の投与群間で大きな違いはなく、最も多く行われた処置は抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与であった。国内外の臨床試験の併合解析について、点滴の中断又は中止に至った投与の頻度は投与期間を通して少なかった。

表 37 処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った回数と処置方法（MOR-004 及び MOR-005 試験 全集団）

	MOR-004			MOR-005			
	プラセボ群	本剤毎週投与群	本剤隔週投与群	本剤毎週投与継続群	本剤隔週投与継続群	プラセボ/本剤毎週投与群 ^{a)}	プラセボ/本剤隔週投与群 ^{a)}
全投与回数	1407	1345	1400	1715	1781	883	906
処置による点滴の中断又は中止の回数	0 (0.0)	17 (1.26)	9 (0.64)	16 (0.93)	7 (0.39)	3 (0.34)	16 (1.77)
抗ヒスタミン剤静注	0 (0.0)	12 (0.89)	5 (0.36)	13 (0.76)	3 (0.17)	2 (0.23)	11 (1.21)
副腎皮質ホルモン剤静注	0 (0.0)	7 (0.52)	6 (0.43)	6 (0.35)	5 (0.28)	1 (0.11)	5 (0.55)
輸液	0 (0.0)	5 (0.37)	1 (0.07)	2 (0.12)	1 (0.06)	0 (0.0)	1 (0.11)
酸素吸入	0 (0.0)	2 (0.15)	2 (0.14)	3 (0.17)	1 (0.06)	0 (0.0)	2 (0.22)

発現回数（割合%）

a) 本剤投与開始時からのデータ

表 38 本剤併合群で処置が必要とされ点滴の中断又は中止に至った回数と処置方法
(国内外の臨床試験の併合解析、投与期間別)

	0~12週	13~24週	25~36週	37~48週	48週超 ^{a)}	合計
全投与回数	2718	2371	1929	1494	2727	11239
処置による点滴の中断又は中止の回数	43 (1.58)	16 (0.67)	10 (0.52)	16 (1.07)	5 (0.18)	90 (0.80)
抗ヒスタミン剤静注	29 (1.07)	10 (0.42)	7 (0.36)	13 (0.87)	4 (0.15)	63 (0.56)
副腎皮質ホルモン剤静注	16 (0.59)	10 (0.42)	5 (0.26)	11 (0.74)	1 (0.04)	43 (0.38)
輸液	9 (0.33)	3 (0.13)	2 (0.10)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.12)
酸素吸入	5 (0.18)	3 (0.13)	2 (0.10)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.09)

発現回数 (割合%)

a) 49週から170週までのデータ

以上より、多くの被験者でIARが認められ、一部の被験者で処置が必要とされ点滴の中断又は中止を行ったが、IARは全般的に軽度又は中等度であり、対症療法や静脈内投与速度の変更により管理可能であった。また、抗ヒスタミン剤の前投与を必須とされた以降の試験においてIARにより治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。したがって、IARは管理可能と考える。

機構は、IARが臨床試験で多く認められていることから、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続きIARに関して情報収集する必要があると考える。

3) 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。MOR-004/MOR-005試験⁴⁶⁾における抗エロスルファージェアルファ抗体陽性⁶²⁾の被験者の割合及び総抗体価は、表9及び表10のとおりであった(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 抗体産生による薬物動態への影響について」の項を参照)。MOR-004試験では本剤群の全例で抗エロスルファージェアルファ抗体が認められた。なお、ベースラインではプラセボ群を含むいずれの投与群でも約20%の被験者で総抗体陽性であった。総抗体価は、MOR-004試験の第24週には本剤毎週投与群と本剤隔週投与群で同程度となり、MOR-005試験を通して総抗体価は概ね維持された。

本薬中和抗体⁶³⁾について、MOR-004試験の第24週までに本剤群では約80%の被験者で中和抗体陽性となり、第24週での中和抗体陽性の被験者の割合は本剤毎週投与群と本剤隔週投与群で大きな違いはなく、第48週及び第72週(MOR-005試験の第24週及び第38週)においても同程度であった。

本薬特異的IgE抗体⁶⁴⁾について、MOR-004試験期間中、本剤毎週投与群で58例中5例(8.6%)、本剤隔週投与群で59例中4例(6.8%)が陽性となった。本剤毎週投与群の1例ではベースライン及び第8週に陽性となったが、他の被験者では投与期間中に1回のみ陽性となった。MOR-004/MOR-005試験では本剤毎週投与継続群で56例中6例(10.7%)、本剤隔週投与継続群で59例中6例(10.2%)、プラセボ/本剤毎週投与群で29例中2例(6.9%)が本薬特異的IgE抗体陽性となった。

日本人被験者について、6例中1例(本剤隔週投与群)はベースラインで総抗体が陽性であった。6例全例でMOR-004試験期間中に総抗体陽性及び本薬中和抗体陽性となったが、第24週までに6例中2例(本剤隔週投与群)が本薬中和抗体陰性となった。本薬特異的IgE抗体はMOR-004/MOR-005試験期間中6例全例で陰性であった。

抗体産生による有効性への影響について、MOR-004試験の第24週における総抗体価と6MWT歩行距離、3MSCT昇段数及び最大換気量のベースラインからの変化(6MWT歩行距離及び3MSCT昇段数:変化量、最大換気量:変化率)との相関を確認したが、明らかな関連は認められなかった。

中和抗体陽性率⁷⁹について、中和抗体陽性率と6MWT歩行距離、3MSCT及び最大換気量のベースラインからの変化（6MWT歩行距離及び3MSCT昇段数：変化量、最大換気量：変化率）との相関を確認したが、明らかな関連は認められなかった。

MOR-004試験において、ベースラインで総抗体陽性の被験者と総抗体陰性の被験者で6MWT歩行距離、3MSCT昇段数及び最大換気量のベースラインから第24週までの変化に大きな違いはなかった（表39）。総抗体陽性及び陰性のいずれの被験者でも尿中ケラタン硫酸濃度は持続的な低下が認められ、ベースラインから第24週までの変化率に大きな違いはみられなかった。

表39 ベースラインにおける総抗体陽性の有無別の有効性の検討結果（MOR-004試験 全集団）

評価項目		本剤毎週投与群		本剤隔週投与群	
		抗体陰性 (n=49)	抗体陽性 (n=9)	抗体陰性 (n=44)	抗体陽性 (n=15)
6MWT歩行距離	ベースラインから第24週までの変化量 (m)	35.7 [18.6, 52.8] (n=48)	41.0 [1.6, 80.4] (n=9)	18.7 [6.2, 31.1] (n=43)	4.1 [-17.0, 25.1] (n=15)
3MSCT昇段数	ベースラインから第24週までの変化量(段/min)	5.0 [2.6, 7.3] (n=48)	3.8 [-1.6, 9.2] (n=9)	3.9 [0.8, 7.1] (n=43)	2.0 [-3.3, 7.3] (n=15)
最大換気量	ベースラインから第24週までの変化率 (%)	8.8 [0.8, 16.8] (n=41)	21.2 [3.1, 39.4] (n=8)	7.1 [-0.6, 14.8] (n=39)	3.3 [-10.1, 16.7] (n=13)
尿中ケラタン硫酸濃度	ベースラインから第24週までの変化率 (%)	-46.0 [-51.9, -40.1] (n=46)	-39.9 [-54.1, -25.8] (n=8)	-31.4 [-37.5, -25.2] (n=42)	-46.0 [-56.2, -35.7] (n=15)

平均値 [95%信頼区間]

なお、MOR-002/MOR-100試験についても、抗体産生に対する有効性への影響を検討した結果、総抗体価と6MWT歩行距離、3MSCT昇段数又は最大換気量との間に関連は認められなかった。中和抗体陽性率と6MWT歩行距離又は3MSCT昇段数との間にも関連は認められなかったが、最大換気量については中和抗体陽性率の上昇とともに低下した。尿中ケラタン硫酸濃度についても総抗体価又は中和抗体陽性率との間に関連は認められず、総抗体価が高い及び中和抗体陽性率の高い被験者において、尿中ケラタン硫酸濃度の変化率が低下することはなかった。

抗体産生による安全性への影響について、MOR-004試験の本薬特異的IgE抗体陰性例における総抗体価及び中和抗体陽性率と過敏症関連事象の重症度に関連性は認められなかった（表40）。

表40 本薬特異的IgE抗体陰性の被験者における総抗体価及び中和抗体陽性率と過敏症関連事象の発現状況（MOR-004試験 全集団）

		総抗体価		中和抗体陽性率 (%)	
		本剤毎週投与群 (n=53)	本剤隔週投与群 (n=55)	本剤毎週投与群 (n=53)	本剤隔週投与群 (n=55)
		SMQ「過敏症」	なし	90,008	112,148
	軽度	78,288	69,281	88	58
	中等度	249,833	64,533	90	61
	重度	35,426	65,641	86	71

また、MOR-004試験における本薬特異的IgE抗体陰性例において、本剤毎週投与群と本剤隔週投与群で過敏症関連事象の重症度に違いはなく、さらに、ベースラインで総抗体陽性例は総抗体陰性例と比べて過敏症関連事象の重症度が悪化する傾向は認められなかった（表41）。

⁷⁹ 中和抗体陽性率=中和抗体陽性であった来院数÷中和抗体を検査した来院総数

表41 本薬特異的IgE抗体陰性の被験者における総抗体陽性の有無と過敏症関連事象の発現状況（MOR-004試験 全集団）

		本剤毎週投与群 (n=53)	本剤隔週投与群 (n=55)	本剤毎週投与群		本剤隔週投与群	
				総抗体陰性 (n=49)	総抗体陽性 (n=9)	総抗体陰性 (n=44)	総抗体陽性 (n=15)
SMQ 「過敏症」	なし	43 (81.1)	40 (72.7)	38 (77.6)	8 (88.9)	31 (70.5)	12 (80.0)
	軽度	6 (11.3)	10 (18.2)	7 (14.3)	0 (0.0)	8 (18.2)	3 (20.0)
	中等度	3 (5.7)	4 (7.3)	3 (6.1)	1 (11.1)	4 (9.1)	0 (0.0)
	重度	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)

例数（割合）

MOR-004試験期間中に本薬特異的IgE抗体が陽性となった被験者（本剤毎週投与群5例、本剤隔週投与群4例）について、重度の過敏症関連事象の発現はなく、過敏症関連事象による投与中断もなかった。副作用と判断された重篤な有害事象が発現した3例（過敏症、嘔吐、アナフィラキシー反応）では試験中どの時点においても本薬特異的IgE抗体は陰性であった。MOR-005試験⁴⁶において、本薬特異的IgE抗体が陽性となった被験者（本剤毎週投与継続群6例、本剤隔週投与継続群6例、プラセボ/本剤毎週投与群2例、プラセボ/本剤隔週投与群1例）について、過敏症関連事象を発現した被験者はいずれの投与群も半数であり（プラセボ/本剤隔週投与群1例も過敏症関連事象を発現）、重度の過敏症関連事象の発現はなかった。過敏症関連事象による投与中断は本剤毎週投与継続群2例、本剤隔週投与継続群2例、プラセボ/本剤隔週投与群1例であった。

MOR-002/MOR-100試験における抗体産生による安全性への影響について、総抗体価又は中和抗体陽性率と過敏症関連事象の有害事象の発現割合や重症度との間に関連は認められなかった。MOR-002試験中に、2例（10%）に本薬特異的IgE抗体陽性が認められ、当該2例では重篤な過敏症関連事象を発現し、投与中止に至った（「1）過敏症」の項を参照）。MOR-100試験ではさらに3例（17.6%）に本薬特異的IgE抗体陽性が認められたが、いずれも本薬特異的IgE抗体陽性は一過性であり、過敏症関連事象の発現との関連はなかった。

以上より、抗体産生が有効性及び安全性に及ぼす影響は現時点で認められていないと考える。

なお、市販後において、MOR-005試験の患者及び新たにムコ多糖症IVA型と診断され本剤による治療を開始するすべての患者において、本剤投与開始時に抗エロスルファーゼ アルファ抗体、本薬中和抗体及び本薬特異的IgE抗体を測定する予定である。本剤投与開始後も定期的に抗エロスルファーゼ アルファ抗体を測定し、抗エロスルファーゼ アルファ抗体が陽性の患者では中和抗体を、重度の過敏症を呈した場合は本薬特異的IgE抗体を測定する予定である。

機構は、本剤投与時に抗体産生が認められていること、国内外における臨床試験の検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本剤は欧州及び米国のいずれにおいてもムコ多糖症 IVA型に係る効能で承認されている。本邦と海外において診断方法に違いはなく、病態は遺伝子型に関わらず、ライソゾーム酵素の欠損に起因しており、国内外問わず臨床徴候及び症状は患者により大きく異なっている。また、遺伝子型について国内外の差異は報告されていない。したがって、効能・効果を「ムコ多糖症 IVA 型」とした。

機構は、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 IVA 型」とすることに特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。MOR-002 試験の第 12 週 (0.1 mg/kg/週投与時)、第 24 週 (1 mg/kg/週投与時) 及び第 36 週 (2 mg/kg/週投与時) において、尿中ケラタン硫酸濃度のベースラインからの変化率 (平均値) はそれぞれ-23.2、-27.9 及び-40.6%であった。6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ-20.7、16.3 及び 13.8 m であった。3MSCT 昇段数のベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ 0.3、6.1 及び 7.8 段/min であった。最大換気量のベースラインからの変化率 (平均値) はそれぞれ 9.9、11.0 及び 10.5%であった。MOR-002 試験はプラセボ対照群が含まれておらず、用量漸増試験であったため用量依存性の明確な評価はできないものの、2.0 mg/kg/週の方がより大きく改善する傾向が認められた。また、1.0 及び 2.0 mg/kg/週投与時の C_{max} (平均値) は 503 及び 2,023 ng/mL であり、ヒトムコ多糖症 IVA 型線維芽細胞における CI-M6PR の K_{uptake} (2.8~4 nM (154~220 ng/mL)) を上回る値がそれぞれ 5 及び 6 時間持続しており、2.0 mg/kg/週の方がより長時間持続した。以上の尿中ケラタン硫酸濃度、薬物動態、有効性指標 (6MWT 歩行距離、3MSCT 昇段数及び最大換気量) を総合的に検討した結果、第 III 相試験の検討用量として本剤 2.0 mg/kg/週の用量が選択された。

国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) では、投与頻度が少なく累積曝露量が少ない投与方法においても同程度の有効性が得られるか否かを検討するため、本剤 2.0 mg/kg の隔週投与と毎週投与を比較した。主要評価項目とされた第 24 週における 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量について、本剤毎週投与群のプラセボ群との群間差 (調整済み平均値 [95%信頼区間]) は 22.5 [4.0, 40.9] m であり、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められたが、本剤隔週投与群では 0.5 [-17.8, 18.9] m と統計学的に有意な改善は認められなかった。また、他の指標について、プラセボ、本剤毎週投与群及び本剤隔週投与群における尿中ケラタン硫酸濃度のベースラインからの変化率 (平均値) はそれぞれ-4.4、-45.1 及び-35.2%、3MSCT 昇段数のベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ 3.6、4.8 及び 3.4 段/min、最大換気量のベースラインからの変化率 (平均値) はそれぞれ 2.4、10.8 及び 6.1%であった。

臨床試験で認められた主な副作用は IAR⁵⁹ であり、管理可能と考えられた。

MOR-004 試験の日本人被験者における有効性について、本剤毎週投与群 2 例はいずれも 6MWT 歩行距離及び 3MSCT 昇段数が増加し、尿中ケラタン硫酸濃度の低下が認められた。本剤隔週投与群の 4 例については、6MWT 歩行距離の悪化が 1 例に認められ、3MSCT 昇段数は 4 例のいずれも改善がみられなかった。

以上より、MOR-004 試験ではいずれの指標においても本剤 2.0 mg/kg の毎週投与群の方が隔週投与群より良好な結果が得られたことから、推奨用量を 2.0 mg/kg/週とした。

機構は、以下のように考える。日本人における本剤の投与例数は 6 例と少なかったことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難であると考え。しかしながら、MOR-002 試験及び MOR-004 試験の結果を踏まえた申請者の説明に特段の問題はなく、本剤の用法・用量

を1回体重1kgあたり2.0mgを週1回点滴静脈内投与とすることで差し支えないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

低年齢児

申請者は、以下のように説明している。有効性について、日本人を含む国際共同第III相試験(MOR-004試験)は5歳以上の患者を対象として実施されたが、5歳未満の患者については海外MOR-007試験⁵²で検討した⁸⁰。組み入れられた被験者15例のベースラインの被験者背景(平均値±標準偏差)は、年齢3.1±1.34歳(0歳以上3歳未満:7例、3歳以上5歳未満:8例)であった。尿中ケラタン硫酸濃度は第2週以内に低下し、ベースラインからの変化率(平均値±標準偏差)は、第2週-30.2±12.68%、第13週-40.6±17.65%、第26週-39.9±24.03%、第52週-43.5±22.15%と持続的な低下が認められた。成長速度のZスコア(平均値±標準偏差)について、全体(n=15)ではベースライン-0.6±0.64、投与52週-0.4±0.53、2歳以上(n=12)ではベースライン-0.8±0.78、投与52週-0.3±0.53であり、改善傾向がみられた。

安全性について、国内外の臨床試験の併合解析における年齢別の有害事象の発現状況は表42、IARの発現状況は表43のとおりであった。5歳未満では有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、5歳以上では年齢による大きな違いはみられなかった。過敏症関連事象⁷⁸の被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶(0.49~1.16件)とIAR⁵⁹の被験者あたりの平均年間発現件数(11.19~13.57件)について、年齢の違いによる明らかな傾向は認められなかった。MOR-004試験では日本人集団は19歳以上(2例)と19歳未満(4例)であり、例数が極めて少数であることから評価に限界があるものの、いずれの被験者においても有害事象が発現し、事象の発現状況に一貫した傾向は認められなかった。

表42 本剤2.0mg/kg毎週投与群の有害事象の発現状況(国内外の臨床試験の併合解析、年齢別)

	0~4歳 (n=16)	5~11歳 (n=117)	12~18歳 (n=50)	19歳以上 (n=39)	合計 (n=222)
すべての有害事象	16 (100.0) 27.15	93 (79.5) 22.88	34 (68.0) 19.08	28 (71.8) 25.17	171 (77.0) 22.73
すべての副作用	12 (75.0) 5.11	64 (54.7) 8.30	21 (42.0) 9.51	19 (48.7) 9.45	116 (52.3) 8.54
重篤な有害事象	5 (31.3) 0.64	27 (23.1) 0.31	5 (10.0) 0.16	3 (7.7) 0.34	40 (18.0) 0.30
治験中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
SMQ「過敏症」	4 (25.0) 0.50	19 (16.2) 0.96	10 (20.0) 1.16	3 (7.7) 0.49	36 (16.2) 0.89
SMQ「血管浮腫」	4 (25.0) 0.50	17 (14.5) 0.89	9 (18.0) 0.34	3 (7.7) 0.49	33 (14.9) 0.67
SMQ「アナフィラキシー反応」	0 (0.0) 0	4 (3.4) 0.30	2 (4.0) 0.85	0 (0.0) 0	6 (2.7) 0.35

上段:発現例数(発現割合)、下段:被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶、MedDRA/J ver.15.0

⁸⁰ MOR-007試験では対象患者が5歳未満であるため6MWTは実施されていない。

表 43 本剤 2.0 mg/kg 毎週投与群の IAR の発現状況 (国内外の臨床試験の併合解析、年齢別)

	0~4 歳 (n=16)	5~11 歳 (n=117)	12~18 歳 (n=50)	19 歳以上 (n=39)	合計 (n=222)
IAR	16 (100.0) 11.90	88 (75.2) 12.71	30 (60.0) 13.57	25 (64.1) 11.19	159 (71.6) 12.58
点滴中に生じた IAR	16 (100.0) 9.55	78 (66.7) 9.11	26 (52.0) 10.43	20 (51.3) 7.43	140 (63.1) 9.15
点滴中に生じた重篤な IAR	2 (12.5) 0.13	9 (7.7) 0.10	1 (2.0) 0.02	0 (0.0) 0	12 (5.4) 0.07
点滴の中断又は中止に至った IAR	10 (62.5) 3.27	38 (32.5) 2.39	13 (26.0) 1.39	8 (20.5) 1.41	69 (31.1) 2.06
処置が必要とされた IAR	3 (18.8) 1.00	17 (14.5) 1.67	6 (12.0) 0.32	6 (15.4) 0.63	32 (14.4) 1.13

上段：発現例数（発現割合%）、下段：被験者あたりの平均年間発現件数⁷⁶

以上より、年齢の違いにより安全性に大きな違いはみられていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するものの、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き低年齢児における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 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。本剤が投与された全症例を対象に特定使用成績調査（調査期間 9 年間、観察期間は登録時から調査期間終了時）を実施する。有効性については、6MWT 歩行距離、3MSCT 昇段数、尿中ケラタン硫酸濃度、画像検査等の調査項目を設定する。安全性については、アナフィラキシー反応・重度のアレルギー反応等の infusion associated reaction (IAR)、免疫原性を重点調査項目とする。また、海外では、歩行能力が重度に制限された 5 歳以上の外国人ムコ多糖症 IVA 型患者を対象とした MOR-006 試験⁵⁵が実施中であり、重度の患者における有効性及び安全性について検討する予定である。その他、「Morquio Clinical Assessment Program (MorCAP)」として、本剤使用の有無によらずムコ多糖症 IVA 型患者を対象とし、自然経過を観察する試験⁵⁴ (MOR-001 試験、最長 10 年間) を実施中であり、当該試験において、ムコ多糖症 IVA 型の病態、自然経過、患者のモニタリングと転帰の収集、他の治療方法の収集、5 歳未満の患者における登録日から 5 年後の本剤による治療効果、本剤投与に対する免疫反応評価を実施する予定である。

機構は、申請者の予定する製造販売後調査について大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のムコ多糖症 IVA 型に対する有効性は示唆され、認められたベネフィット

トを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はムコ多糖症 IVA 型の治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考え。なお、機構は、過敏症、infusion associated reaction 及び抗体産生における安全性、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 10 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビミジム点滴静注液 5 mg
[一 般 名]	エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。日本人患者も含めた国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) において、主要評価項目とされた全集団における第 24 週の 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量について、本剤毎週投与群においてプラセボ群に対する優越性が認められている。全集団と比較して日本人集団では年齢が高く、ベースラインの 6MWT 歩行距離が大きい被験者が多く認められたが、日本人被験者においても本剤毎週投与群で改善傾向が認められている。また、MOR-004 試験及びその継続試験 (MOR-005 試験) において、長期投与時の有効性についても効果の維持が示されている。以上より、本剤のムコ多糖症 IVA 型に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験)、その継続試験 (MOR-005 試験) 及び海外臨床試験の有害事象の発現状況並びに市販後データから、個別の事象 (過敏症、infusion associated reaction 及び抗体産生による影響) についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能である。なお、過敏症、infusion associated reaction 及び抗体産生による影響について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上より、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した (製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項を参照)。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本剤は欧州及び米国のいずれにおいてもムコ多糖症 IVA 型に係る効能で承認されている。本邦と海外において診断方法に違いはなく、病態は遺伝子型に関わらず、ライソゾーム酵素の欠損に起因しており、国内外問わず臨床徴候及び症状は患者により大きく異なっている。また、遺伝子型について国内外の差異は報告されていない。したがって、本剤の効能・効果を「ムコ多糖症 IVA 型」とすることに特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。海外第 I/II 相試験 (MOR-002 試験) はプラセボ対照群が含まれておらず用量漸増試験であったため、用量依存性の明確な評価はできない。しかしながら、MOR-002 試験の第 12 週 (0.1 mg/kg/週投与時)、第 24 週 (1 mg/kg/週投与時) 及び第 36 週 (2 mg/kg/週投与時) における有効性 (尿中ケラタン硫酸濃度、6MWT 歩行距離、3MSCT 昇段数、最大換気量) において、2.0 mg/kg/週の方がより大きく改善する傾向が認められている。国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) において、本剤 2.0 mg/kg の隔週投与と毎週投与が比較され、主要評価項目とされた第 24 週における 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量について、本剤毎週投与群ではプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められているが、本剤隔週投与群では統計学的に有意な改善は認められていない。MOR-004 試験の日本人被験者における有効性について、本剤毎週投与群 2 例はいずれも 6MWT 歩行距離及び 3MSCT 昇段数が増加し、尿中ケラタン硫酸濃度の低下が認められている。本剤隔週投与群の 4 例については、6MWT 歩行距離の悪化が 1 例に認められ、3MSCT 昇段数は 4 例のいずれも改善が認められていない。臨床試験で認められた主な副作用は infusion associated reaction であり管理可能である。また、MOR-004 試験及びその継続試験 (MOR-005 試験) と同様、抗ヒスタミン剤の予防的投与は推奨すべきである。以上より、日本人における本剤の投与例数は 6 例と少なかったことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難であるが、MOR-002 試験及び MOR-004 試験の結果を踏まえ、本剤の用法・用量を 1 回体重 1 kg あたり 2.0 mg を週 1 回点滴静脈内投与とすることで差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、用法・用量に関連する使用上の注意において以下のとおり適切に記載されていることを確認した。

- ・ 本剤の投与により infusion associated reaction (頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、腹痛等) が発現することがある。これらの症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始 30~60 分前に前投与すること。

(5) 特別な患者集団について

機構は、年齢の違いにより安全性に大きな違いはみられていないとする申請者の説明を了承するものの、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き低年齢児における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された (製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項を参照)。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（7）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協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 抗エロスルファージェ アルファ抗体産生の影響
- ・ 低年齢児への投与時の安全性

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 44、表 45）及び使用成績調査計画の骨子（案）（表 46）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 44 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
・アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction	・抗エロスルファージェ アルファ抗体産生の影響	・低年齢児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期使用における有効性		

表 45 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} ・使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に MOR-005 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 46 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期使用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	本剤が投与された全症例
観察期間	登録時から調査期間終了まで（登録期間として発売時から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、併用薬剤、安全性評価（アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction 等）、有効性評価（6MWT 歩行距離、3MSCT 昇段数、尿中ケラタン硫酸濃度、呼吸機能検査等）、抗エロスルファージェ アルファ抗体産生の影響

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.2-02）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。

IV. 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。本剤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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- | | |
|---------|--|
| [効能・効果] | ムコ多糖症 IVA 型 |
| [用法・用量] | 通常、エロスルファーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kg あたり 2 mg を週1回、点滴静注する。 |
| [承認条件] | <ul style="list-style-type: none">・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・ 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。 |