

<提出された資料の概略>

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

(1) 吸収 (4.2.2.2)

1) 単回投与試験

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

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

2) 反復投与試験

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

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

(2) 分布

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

(3) 代謝、排泄

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

(4) その他の薬物動態試験

1) シアル酸の薬物動態に対する影響

① 第 I/II 相用製剤ロット及び研究用ロット

①-1 薬物動態パラメータに及ぼす影響

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

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

①-2 組織中濃度に及ぼす影響

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

①-3 グリコサミノグリカン（GAG）濃度に及ぼす影響

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

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

② 第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用開発ロット

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

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

2) 製造工程及び製造スケールの異なるロット間の比較

① 第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット

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

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

ト (LN009*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 5 回反復静脈内投与したとき、組織中 GAG 濃度は、肝臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、0.25 mg/kg でも野生型マウスと同程度まで減少した。脾臓では、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、第 II/III 相用原薬ロットで用量依存性がみられた。腎臓では、第 I/II 相用製剤ロット 0.25 mg/kg を除いて、溶媒対照に対して有意に減少し、両ロットとも用量依存性がみられた。心臓では第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれの用量においても溶媒対照に対して有意に減少し、両ロットとも用量依存性がみられた。尿中 GAG 濃度は、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロットのいずれも用量依存的な減少がみられた。第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では 2 回目投与後では野生型マウスと同程度まで減少したが、0.25 mg/kg では溶媒対照と野生型マウスの中間の値で推移した。組織中及び尿中 GAG 濃度は、第 I/II 相用製剤ロット及び第 II/III 相用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.5: TKT-720-1I0-03-444 (42))。

② 第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット

雄性 IKO マウス (6 匹/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 0.25 及び 1 mg/kg を週 1 回計 5 回反復静脈内投与したとき、1 mg/kg では両ロットともに肝臓、脾臓、腎臓及び心臓のいずれの組織でも GAG 濃度が有意に減少した。肝臓では 0.25 mg/kg でも 1 mg/kg と同程度の減少がみられた。腎臓では、第 II/III 相用原薬ロット 0.25 mg/kg で有意な減少はみられなかったものの、用量依存的な減少が認められた。脾臓及び心臓では両ロットとも 0.25 mg/kg で有意に減少した。尿中 GAG 濃度は、第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間に大きな差はなく、1 mg/kg では初回投与後に野生型マウスと同程度まで減少し、この減少は試験期間中継続した。組織中及び尿中 GAG 濃度は第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.6: TKT-720-1I0-04-607 (48))。

雄性 IKO マウス (3 匹/時点/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 0.1 及び 1 mg/kg を単回、週 1 回計 3 又は 5 回反復静脈内投与したとき、肝臓及び脾臓中 GAG 濃度は第 II/III 相用原薬ロット及び市販用原薬ロット間で同様であり、薬理作用は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.8: TKT-720-1I0-04-609 (50))。

雌性マウス (6 匹/群) に第 II/III 相用原薬ロット (LN011*) 及び市販用原薬ロット (LN020*) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間の回収率 (%投与量) は、肝臓でそれぞれ 36.5 ± 6.0 及び 30.2 ± 3.0 %、脾臓で 0.69 ± 0.15 及び 0.62 ± 0.14 %、腎臓で 0.56 ± 0.07 及び 0.67 ± 0.10 % 及び心臓で 0.09 ± 0.01 及び 0.10 ± 0.02 % であり、組織分布は両ロット間で類似していると考えられた (4.3.7.10: TKT-720-1I0-04-606 (47))。

③ 第 II/III 相用製剤ロット及び市販用製剤ロット

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

雄性サル (16 匹、薬物動態評価除外 1 例を含む) に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット (LN019*) 及び市販用製剤ロット (LN021*) 1 mg/kg をクロスオーバー法にて単回静脈内投与したとき、血清中 idursulfase 濃度はいずれのロットにおいても 2 相性に消失し、同様に推移した。血清中 idursulfase 濃度は投与後 24 時間までに全ての個体で定量下限未満まで減少した。 C_0 (C_{max} を時間 0 まで外挿したときの血清中濃度) は第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット及び市販用製剤ロットでそれぞれ 26.4 ± 3.4 及び 27.5 ± 5.4 µg/mL、 AUC_{0-1} は $1,376 \pm 226$ 及び $1,398 \pm 251$ µg min/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は $1,418 \pm 226$ 及び $1,436 \pm 255$ µg min/mL、 $t_{1/2(z)}$ は 187 ± 42 及び 177 ± 41 分、CL は 0.75 ± 0.14 及び 0.75 ± 0.17 mL/min/kg、 V_{ss} は 7.3 ± 1.4 及び 6.7 ± 1.3 % 体重であり、両ロット間の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。また、投与量で標準化した C_0 、 AUC_{0-1} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用いて両ロット間の生物学的同等性を米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス** に準じて評価した。標準化した C_0 、 AUC_{0-1} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (市販用製剤ロット/第Ⅱ/Ⅲ相用製剤ロット) (90 %信頼区間) はそれぞれ 1.04 [0.98, 1.10]、1.02 [0.98, 1.06] 及び 1.02 [0.98, 1.07] であり、いずれも同等性基準の範囲内であった (4.3.7.12 : TKT-II0-05-002)。

<審査の概略>

シアル酸の薬物動態への影響について

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

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

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

布量が異なることを踏まえて、市販用製剤の規格管理と組織分布及び薬理作用の変動について申請者に説明を求めた。

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

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

(iii) 毒性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

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

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

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

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

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

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

(3) 遺伝毒性試験、がん原性試験

実施されていない。

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

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

(5) 局所刺激試験

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

<審査の概略>

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

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

機構は、ヒトタンパク製剤を動物に投与し、製剤固有の毒性を検出できる可能性について限界があることは理解するが、提出された資料については試験目的や用量設定根拠、所見の評価について不適切な箇所が認められると考えている。しかしながら、追加試験等の実施について

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

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

本剤は静注用のタンパク製剤であることから、ヒトを対象とした生物学的同等性試験及び生物学的利用能試験、並びに代謝及び薬物相互作用 (*in vitro* を含む) に関する試験は実施されていない。血清中 idursulfase 濃度は ELISA 法 (定量下限: ■■■ 又は ■■■ µg/mL)、idursulfase 活性は、4-MUF sulfate 法 (定量下限: ■■■ mU/mL)、及び尿中 GAG 濃度はジメチルメチレンブルー一色素結合法 (定量下限: ■■■ µg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。血清中抗 idursulfase 抗体 (IgG、IgE、IgM 及び IgA) は ELISA 法、コンホメーション特異的抗体定量法、放射性免疫沈降法及び中和抗体測定法により評価された。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された資料の概略>

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

(1) 海外第 I/II 相試験 (5.3.5.1.1: TKT008)

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

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

が示唆された。0.15 mg/kg 群では血清中濃度の変動が大きく、多くのデータが定量下限付近又は未満であったことから、AUC や $t_{1/2 (0-2)}$ などその他の薬物動態パラメータを算出することができなかった。血清中 idursulfase 濃度は 2 相性で消失し、 $t_{1/2 (0-2)}$ は 0.5 及び 1.5 mg/kg 群でそれぞれ 135 ± 18 及び 293 ± 163 分、体重あたりの CL は 0.73 ± 0.15 及び 0.51 ± 0.12 mL/min/kg、 V_{ss} は 10.1 ± 3.1 及び 12.7 ± 4.5 %体重であった。なお、本試験では、試験組み入れ時に疾患重症度及び他の人口統計学的特性に基づく層別化を実施していないため、群間で年齢、体重、身長その他、呼吸機能、肝機能、運動能力等に差がみられた。

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

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 TKT008 試験及び TKT018 試験における薬物動態パラメータ

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

平均値 ± SD

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

 C_{max} ：最高血清中濃度； $t_{1/2}$ (λz)：終末消失半減期； V_{ss} ：見かけの定常状態分布容積； V_{ss} (%BW)：体重で補正した V_{ss} ；MRT：平均残留時間；AUC：無限大時間に外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；SD：標準偏差；NA：点滴静注時間が異なるためデータを示さず。^a 点滴静注時間が1時間の被験者のみ計算。^b これらの被験者では、酵素活性値が定量限界以下のため、PKパラメータは計算できなかった。^c n=3：██████は投与前のIdursulfase濃度が高値のため、正確にPKパラメータを算出できないので除外した。

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: TKT024)

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

は 30 分～3.5 時間であった。血清中 idursulfase 濃度は点滴静注終了後（3 時間後）に C_{max} に達し、1 及び 27 週目（投与頻度は問わない）でそれぞれ 1.64 ± 0.55 及び $1.17 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 234 ± 82 及び $165 \pm 48 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(\alpha_2)}$ は 50 ± 36 及び 39 ± 17 分、体重あたりの CL は 2.44 ± 0.97 及び $3.45 \pm 1.03 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 19.2 ± 7.5 及び 23.3 ± 10.8 %体重であり、薬物動態は反復投与により変化しないことが示唆された。また、27 週目のデータを用いて毎週群と隔週群の薬物動態パラメータを比較したとき、 C_{max} は毎週及び隔週投与でそれぞれ 1.23 ± 0.47 及び $1.12 \pm 0.35 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 175 ± 54 及び $154 \pm 41 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(\alpha_2)}$ は 45 ± 18 及び 32 ± 12 分、体重あたりの CL は 3.27 ± 0.96 及び $3.64 \pm 1.11 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 23.6 ± 8.1 及び 23.1 ± 13.2 %体重であり、毎週群と隔週群で大きな差は認められなかった。本剤初回投与後 24 時間及び 27 週目投与前の血清中には idursulfase が全く検出されないか、又は少量しか検出されなかったことから、本剤は毎週及び隔週投与では血清中に蓄積しないと考えられた。ELISA による測定値が解析に必要な濃度範囲を下回っていた被験者がみられたことから、試料中に ELISA に対して競合的に干渉する抗体の発現が示唆された。日本人 4 例は、本剤 0.5 mg/kg 隔週群に 2 例及びプラセボ群に 2 例割り付けられた。日本人症例 1 例の C_{max} ($2.75 \mu\text{g/mL}$) が、非日本人症例の平均 ($1.61 \mu\text{g/mL}$) より高値を示したものの、反復投与時には大きな差は認められなかった。これ以外に薬物動態で日本人/非日本人症例で明らかな差はみられなかった。なお、本試験では、試験組み入れ時に年齢及び疾患重症度に基づく層別化を行っている。

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

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（TKT024 試験）の最終評価を終了した 94 例（日本人 4 例は 19～23 週目まで参加）を対象に、0.5 mg/kg を 1 週間に 1 回（毎週）最長 2 年間反復静脈内投与（3 時間点滴静注）し、1 及び 18 週目の血清中 idursulfase 濃度及び酵素活性が評価された（薬物動態評価例数 86 例）。本試験 1 週目の投与には、第Ⅱ/Ⅲ相用製剤（LN018*、LN019*）及び市販用製剤（LN021*）が使用された。個々の被験者において、血清中 idursulfase 濃度と酵素活性の推移は類似していた。TKT024 試験 1 週目及び 27 週目、並びに本試験 1 週目のいずれにも血清中 idursulfase 濃度データが得られている 21 例（TKT024 試験における投与群は問わない）を解析対象としたとき、本試験 1 週目の C_{max} は $1.23 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $198 \pm 74 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(\alpha_2)}$ は 56 ± 13 分、体重あたりの CL は $2.84 \pm 0.87 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 21.6 ± 5.9 %体重であり、TKT024 試験の 1 及び 27 週目と比較して大きな差は認められなかった。また、TKT024 試験からの本剤を継続している症例（44 例）における本試験 1 週目の C_{max} は $1.20 \pm 0.65 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $192 \pm 70 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2(\alpha_2)}$ は 60 ± 16 分、体重あたりの CL は $2.95 \pm 0.93 \text{ mL/min/kg}$ 、 V_{ss} は 24.3 ± 12.3 %体重であり、TKT024 試験の 1 及び 27 週目（投与群は問わない、それぞれ 28 及び 30 例）と比較して大きな差は認められなかった。一方、TKT024 試験でプラセボ群であった被験者には本試験で初めて本剤が投与され、18 例に第Ⅱ/Ⅲ相用製剤（1 例は低値により解析不可）及び 11 例に市販用製剤が投与された。両製剤投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（市販用製剤/第Ⅱ/Ⅲ相用製剤）と 90 %信頼区間はそれぞれ、 $1.02 [0.86, 1.22]$ 及び $1.06 [0.87, 1.28]$ であり、 $AUC_{0-\infty}$ では 90 %信頼区間が生物同等性基準である 0.80～1.25 の範囲外であったが、本試験のように症例数が十分でない上に、並行群間による比較では、本剤投与後の薬物動

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

<審査の概略>

抗体発現による薬物動態への影響について

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

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

機構は、個々の被験者により本薬の薬物動態にはばらつきが認められており、提出されたデータでは、抗体発現の前後や抗体価変動の前後における薬物動態及び抗体価の特に高い患者の薬物動態に関するデータが十分ではないため、薬物動態に対する抗体の影響は明確ではないと考える。したがって、本薬の投与による抗体発現の影響に関しては、臨床試験及び市販後の有効性及び安全性の観点からも判断する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

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