

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

外国人 MPS II 患者 (目標症例数 1 群 3 例、計 12 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg) 又はプラセボを生理食塩液で 100 mL に希釈し、本剤群は 0.15 mg/kg より投与を開始し、投与後 7 日間の安全性を確認した後に順次 0.5 及び 1.5 mg/kg がそれぞれ、2 週間ごとに 1 時間かけて点滴静脈内投与とされ、投与期間は 24 週間とされた。(薬物動態については「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項を参照のこと)。

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

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

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

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

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

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

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

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

MPS II 患者（目標症例数 1 群 30 例、計 90 例）を対象に、本剤 0.5 mg/kg を毎週又は隔週投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本試験に日本人患者 4 例が渡米し参加している。

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

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

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

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

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

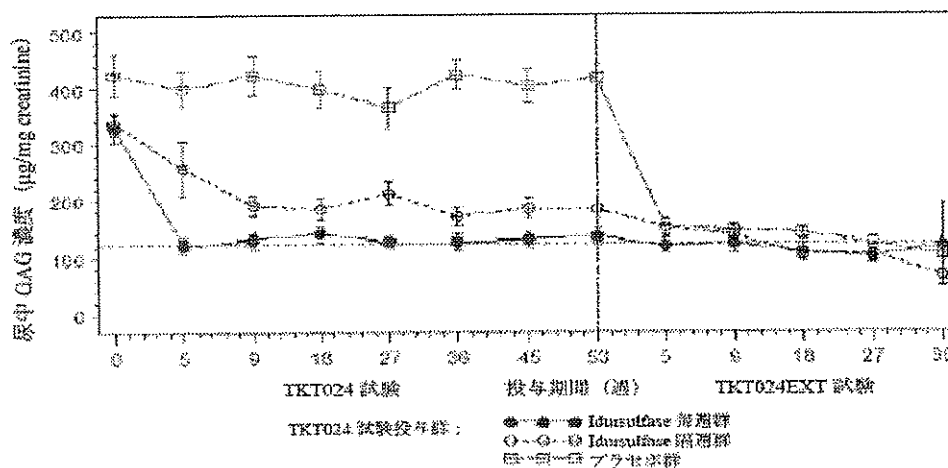


図 尿中 GAG 濃度の経時的推移 (TKT024 及び TKT024EXT 試験より)

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

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

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

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

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

（５）本邦における使用状況 ＜参考資料＞

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

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

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

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 TKT024 試験登録時の日本人患者背景

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

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

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

以上より申請者は、これら4例の日本人患者に本剤を投与した時の忍容性は良好であると考える旨を説明した。

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

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

7例の背景は次頁表の通りである。

§ %FVC 重症度スコアと 6MWT 重症度スコアの和

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

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

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 7 例の日本人患者背景

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

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

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

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

以上より申請者は、これら 4 例の日本人患者に本剤を投与した時の忍容性は良好であると考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 臨床上の位置づけについて

機構は、国内外における MPS II 患者に対する現在の治療法及び本剤の臨床上の位置づけについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。待期療法としては、投薬(鎮痛剤、抗菌薬、気管支拡張薬、酸素等)、器具(眼鏡、補聴器、持続的気道陽圧法<CPAP>、杖、車椅子等)、外科的インプラント(脳室腹腔短絡術、心臓弁置換術、T チューブの挿入等)、外科的処置(脊髄減圧術、扁桃摘出術、アデノイドの除去、ヘルニア修復術、腱切離、脊椎固定術、骨端線ステープリング等)及び発育/教育援助(理学療法、作業療法、言語療法、特殊学級の設定等)等がある。

^{††} %FVC 重症度スコアと 6MWT 重症度スコアの和

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

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

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

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

(2) 対象患者について

1) 中枢神経症状を有する MPS II 患者に対する適応について

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

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

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

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

2) 女性及び小児の MPS II 患者について

機構は、臨床試験が男性 MPS II 患者のみで検討されていることから、本剤の女性患者への有効性及び安全性について説明を求めた。

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

機構は、5 歳未満の小児への投与について説明するよう求めた。

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

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