

3) 重篤な症状を有する患者について

① 年齢と重症度

機構は、臨床試験における年齢及び重症度と有効性の関係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。海外ヒボタル試験である TKT024 試験における有効性の主要評価項目である 2 成分合成スコアについて、ベースライン疾患重症度の 3 カテゴリー別 (スコア 2、スコア 3 又は 4、スコア 5 又は 6) 及びベースライン年齢の 3 カテゴリー別 (5~11 歳、12~18 歳、19~25 歳) に検討した結果は、下表のとおりであり、本剤毎週群、隔週群及び全例群において、2 成分合計スコアはいずれのベースライン疾患重症度及び年齢カテゴリーにおいてもプラセボ群より大きく、本剤の有効性がプラセボを上回ることが示された。また、2 成分合成スコアの個別成分 (6MWT、%FVC) 及び FVC 絶対容積の結果からも、MPS II 患者における本剤 0.5 mg/kg 毎週投与の有効性が示された。さらに、年齢が低い患者及び疾患重症度の軽い患者で有益な臨床反応が認められる傾向があった。

表 ベースライン疾患重症度及び年齢カテゴリー別の 2 成分合成スコア : TKT024 試験

	ベースライン疾患重症度			ベースライン年齢カテゴリー (歳)		
	2	3、4	5、6	5~11	12~18	19~25
毎週群 症例数	2	17	13	14	10	8
平均値 (SE)	83.00 (21.00)	82.29 (7.64)	61.08 (7.97)	78.75 (8.81)	79.15 (9.00)	58.13 (10.51)
中央値	83.00	92.00	62.50	86.50	85.75	66.25
最小、最大	62.0, 104.0	14.5, 123.0	6.0, 102.0	14.5, 123.0	36.0, 116.0	6.0, 97.0
プラセボ群 症例数	0	21	11	15	10	7
平均値 (SE)		61.95 (4.86)	45.45 (6.85)	62.73 (6.86)	50.55 (6.78)	50.64 (6.65)
中央値		59.00	41.50	59.00	55.25	48.00
最小、最大		22.5, 112.0	15.0, 87.0	15.0, 112.0	15.5, 80.5	27.5, 77.0
毎週群 症例数	2	17	13	14	10	8
平均値 (SE)	79.00 (25.00)	79.00 (7.93)	58.27 (8.06)	75.21 (9.17)	77.00 (9.24)	54.44 (10.33)
中央値	79.00	87.00	54.00	81.00	83.00	61.00
最小、最大	54.0, 104.0	13.0, 123.0	5.0, 103.0	13.0, 123.0	37.0, 117.0	5.0, 95.0
隔週群 症例数	2	17	13	14	9	9
平均値 (SE)	33.75 (6.25)	64.24 (7.17)	57.08 (6.77)	63.07 (7.82)	57.44 (10.88)	55.72 (6.44)
中央値	33.75	55.00	55.00	56.75	55.00	50.00
最小、最大	27.5, 40.0	21.0, 110.0	18.0, 90.0	27.5, 110.0	18.0, 109.0	30.5, 89.0

なお、2 成分合成スコアの個別成分 (6MWT、%FVC) 及び FVC 絶対容積の結果からも、MPS II 患者における本剤 0.5 mg/kg 毎週投与の有効性が示されていると考える。

② 心不全

機構は、MPS II の主要な死因の一つである心不全に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。MPS II 患者では、心臓弁膜症、肥大型心筋症及び肺高血圧等の様々な原因で心不全が発現する可能性がある。TKT024 試験では、肥大型心筋症の前兆となる左室肥大 (LVH) について、心エコー検査で指標とされる左室心筋重量 (LVM) を副次評価項目として評価した結果、試験組み入れ時に LVH を有していた患者 33/96 例におけるベースラインから 53 週目までの体表面積で補正した LVM の変化率 (平均値±標準誤差) は、プラ

セボ群 (9 例) $4.3 \pm 8.83\%$ に対して毎週群 (15 例) $-14.1 \pm 4.46\%$ ($p=0.152$)、隔週群 (9 例) $-9.6 \pm 5.85\%$ ($p=0.289$) であり、本剤群で減少する傾向はあるものの、有意差は認められなかった。また、毎週群 6/15 例は 53 週目までに正常な LVM に回復し、隔週群 4/9 例は回復したが、プラセボ群では 2/9 例のみであり、ベースラインの LVM が正常であった本剤投与例 33/38 例では 53 週目まで正常値に維持された。これらの結果から、本剤は MPS II による LVH を軽減することが示されたと考える。

③ 呼吸器機能

機構は、呼吸器機能低下がみられる重症患者への本剤の投与について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。TKT008 試験及び TKT024 試験において、補助換気 (CPAP 又は BiPAP) 管理されていた被験者は 13 例であったが、患者数が少なく、毎週投与された患者が 1 例のみであったことから、これらの患者群に対する本剤の効果を判定するのは困難であった。一方、TKT024 試験において、本剤 0.5 mg/kg を毎週投与されていた %FVC の低い患者における治療効果について検討したところ、ベースラインと 53 週後の %FVC の変化に相関関係は認められなかった。個々の症例では、%FVC が 30 %未満であった 3 例に変化はなかったが、拘束性障害が重度である 40~50 %の患者では 6/9 例、中等度である 50~60 %の患者では 6/6 例に改善が認められた。また、6MWT 歩行距離においてもベースラインと 53 週目では相関関係は認めず、歩行距離 320 m 未満 (健常成人の正常値下限) の被験者 5/9 例で改善を認め、2 例は不変、2 例は低下していた。以上の結果より、重度の呼吸機能障害又は運動機能障害を伴う MPS II 患者に対しても、本剤の治療効果が示唆されている。

機構は、少数例での検討であり、各患者集団に対する評価には限りがあるが、本剤投与により各評価パラメータの改善が認められた患者が存在していること、当該症例で特段に安全性が他の集団に比べ劣る傾向も認められていないことから、当該集団の患者層も適応に含めた上で、投与された症例について、製造販売後に情報を集積していく必要があると考える。

(3) 有効性について

1) 有効性評価項目について

機構は、臨床試験で設定された有効性評価項目と、MPS II に対する治療の真のエンドポイントと考えられる生命予後との関係について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。症例研究によれば、MPS II 患者は心肺合併症により死亡するとされているが、MPS II 患者数は限られていること及び疾患の進行が遅いことより、真のエンドポイントである生存期間を主要評価項目とした厳密な臨床試験の実施は困難である。TKT024 試験は、投与期間が 52 週間と長期間であるが、延命効果の検討が目的ではなく、本剤の機能的ベネフィットを 6MWT 及び %FVC からなる 2 成分合成スコアにより証明するように設計した。6MWT の歩行距離は、うっ血性心不全及び原発性肺高血圧症の罹患及び死亡の強力な予測因子であり、末梢動脈閉塞性疾患患者の機能並びに血行動態重症度との相関性が認められている。6MWT の歩行距離の変化は MPS II における生存の予測因子ではないが、総合的な介入治療の効果について臨床的に意義のある機能的情報が得られると考える。歩行距離の短縮は、

MPS II 患者における肺、筋骨格系及び心血管系の終末器官不全に関連しており、これら全てが患者の生存期間に影響を与えると思われる。また、FVC の予測値に対する百分率 (%FVC) は、拘束性肺疾患の重症度を計る指数として肺機能の測定に広く使用されており、肺機能の低下は呼吸器系疾患と相関し、心又は肺疾患患者の死亡率の予測因子であると考えられる。

機構は、6MWT の歩行距離と %FVC 変化量の 2 成分合成スコアを TKT024 試験における主要評価項目とした妥当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。上下気道閉塞、反復する感染症及び肺活量を低下させる原因となる拘束性肺疾患等による呼吸機能不全は、MPS II 患者の病的状態及び死亡の主な原因であるが、FVC は肺機能の測定値であり様々な呼吸器疾患の状態を監視するのに広く使われている。一方、MPS II 患者の症状である歩行困難は身体障害及び QOL の低下をもたらすが、その原因は多様で、心肺機能の障害、関節症状（硬直、拘縮及び疼痛など）等を含んでいるため、6MWT 歩行距離は複数の要因を反映していることになる。また、これらの測定値には再現性があることから標準的なデータと比較可能であり、疾患重症度と対応していることも利点である。これら 2 つの機能測定項目を併せた 2 成分合成スコアは、単一の評価項目における群間平均変化の評価と比べ、多様で多臓器不全を伴う患者における広範囲の治療効果を高感度で示すと考えた。

機構は、2 成分合成スコアと真のエンドポイントである生存期間との関係は不明確であると考えられる。しかしながら、MPS II では GAG が多臓器に蓄積することにより多彩な臨床症状を呈し、重症度も患者により異なることから、統一した有効性評価項目の設定が困難であり、現時点では確立した評価方法もないことについては理解する。6MWT 及び %FVC については、日常生活活動能力等を反映している指標として考えられることから、本疾患に対する本剤の有効性をこれらの 2 成分合成スコアで評価することについては臨床的意義があるものと考えられる。

2) 国内外の差異について

機構は、国内臨床試験を実施せずに海外臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性について説明されていることから、MPS II の病態等に関する国内外の差異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。MPS II の発症率は欧米で 1/162,000（オーストラリア及びニュージーランド）、日本で 1/100,000（出生男児）である。MPS の病型については、欧米では MPS 全体の中で MPS I の割合が高く、日本では MPS II の割合が高いのが特徴であるが、病因であるイズロン酸-2-スルファターゼ (I2S) の欠損により各臓器・組織にデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸が蓄積することについては同様であり、多種多様な臨床症状が日米欧とも報告され、本疾患の病態として民族間に類似性が認められている。MPS II の遺伝子変異はきわめて多様であり、サザンブロットで確認できる rearrangement は欧米患者 267 例中 35 例であり (Bunge S *et al.*, *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1871)、また、日本人重症型患者 52 例では 13 例で rearrangement が確認されている (Yamada Y *et al.*, *Hum Genet* 1993; 92: 110) が、ほとんどの MPS II の変異は点変異、微小欠失又は挿入であり好発変異はない。また、遺伝子変異から MPS II の臨床症状が予想できるわけではない。また、I2S はすべての民族に存在する酵素であるため、代謝経路、作用機序から考えても、その遺伝子組み換え型 I2S である本剤の作用は民族的要因による影響を受けに

くいと考える。

機構は、TKT024 試験、TKT024EXT 試験及び TKT031NPU 試験に参加した日本人症例 4 例においては申請用法・用量に準じた投与が比較的短期間であることから、提示された試験成績を日本人 MPSⅡ患者全体に一般化することについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。TKT024 試験では 2 例に 0.5 mg/kg 隔週 12 カ月間投与、TKT024EXT 試験では 4 例全例が 0.5 mg/kg 毎週 4 カ月間投与、また TKT031NPU 試験では 4 例が 0.5 mg/kg 毎週 9 カ月間投与とされており、限られてはいるがこれらのデータにおいて日本人の薬物動態、薬力学活性、有効性及び安全性は試験全体の成績に類似していると考ええる。

機構は、I2S 欠損が MPSⅡの病因であるという点を考慮すると、病態が国内外で類似していると考えることについては了解した。本剤は酵素補充療法に用いる薬剤であり、不足している酵素を補充するという点では国内外で大きな違いはないものと考え、海外試験成績から本剤の有効性及び安全性について評価することは可能であると判断した。しかしながら、日本人における本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後調査において、本剤の安全性及び有効性について検討する必要があると考える。なお、本疾患のように患者数が極めて限られていることを考慮すると、国際共同治験のような形式で早期より国内においても臨床試験が実施されることが望ましかったと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の用量を 0.5 mg/kg と設定した根拠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。用量設定試験 (TKT008 試験) において、本剤 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg の 24 週目の最終評価時の尿中 GAG 濃度の減少率は、0.15 mg/kg 群で 40 %であったのに対し、0.5 mg/kg 群で 53 %、1.5 mg/kg 群で 57 %と上回っていた。さらに、肝臓容積について 0.15 mg/kg 群では明らかな効果が認められず、脾臓容積については 0.5 mg/kg 群で最も減少した (0.15 mg/kg 群 11 %、0.5 mg/kg 群 22 %、1.5 mg/kg 群 9 %)。肺機能検査では、0.5 mg/kg 群より 1.5 mg/kg 群で改善傾向がみられたが、用量依存性は不明であった。以上のことから、0.5 及び 1.5 mg/kg の有効性は同程度であり、低用量の 0.15 mg/kg より有効であることが示唆されたが、高用量の 1.5 mg/kg には一貫した利点が認められないことから、本剤の臨床用量として 0.5 mg/kg を選択した。さらに、TKT018 試験において、0.15 mg/kg から 0.5 mg/kg に切り替えた際に IRAR 増加を示唆する明らかな所見は認められなかったこと、1.5 mg/kg 投与では 0.5 mg/kg 投与より IRAR 及びアレルギー反応が多く発現したこと等から、0.5 mg/kg の忍容性が良好であると判断した。

機構は、臨床試験に組み込まれた症例が限られていることから、0.5 mg/kg が至適用量であることが明確になっているとは言い難いと考ええるものの、現時点で検討された 3 用量のうち 0.5 mg/kg を選択したことについては理解する。製造販売後において、実臨床下での使用時における安全性及び有効性について検討する必要があると考える。

(5) 抗体産生と Infusion-related adverse reaction (IRAR) について

機構は、臨床試験結果より IRAR 発現のリスクファクター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。TKT008 試験において、プラセボ群 2 例 2 件及び 0.15mg/kg 群 2 例 3 件、0.5mg/kg 群では 3 例全例に 29 件、1.5mg/kg 群では、2 例に 40 件の IRAR が認められ、高用量で IRAR 発現のリスクが高まる可能性が示唆された。TKT024 試験における IRAR の発現頻度は、毎週群で 68.8 % (22/32 例 202 件)、隔週群で 68.8 % (22/32 例 145 件)、プラセボ群で 65.6 % (21/32 例 128 件) であり、発現頻度は時間とともに減少しており、発現時期は、全投与群で試験開始後 3~6 カ月以内に多く発現していた。TKT024EXT 試験では、IRAR は毎週群で 38.7 % (12/31 例 114 件)、隔週群で 40.6 % (13/32 例 79 件) 認められ、発現頻度は試験の継続に伴い経時的に減少した。以上より、投与間隔は IRAR 発現リスクには関与しないと考える。抗体産生について、TKT024 試験では、毎週群及び隔週群において、抗 Idursulfase 抗体が各々 46.9 % (15/32 例) 産生された。抗 Idursulfase IgG 抗体陽性例の 83.3 % (25/30 例) 232 件、抗体陰性例の 55.9 % (19/34 例) 115 件で IRAR が認められ、抗体陽性例における投与群別 IRAR 発現率は、毎週群 93.3 % (14/15 例)、隔週群 73.3 % (11/15 例) と、投与群によらず高頻度であった。TKT024EXT 試験では、試験開始以降試験開始1年6ヵ月後*までの期間において、IRAR は IgG 抗体陽性例 53.2 % (25/47 例) 177 件認められた。TKT024 試験時の投与群別では、毎週群 46.7 % (7/15 例 39 件)、隔週群 40.0 % (6/15 例 13 件)、プラセボ群 (TKT024EXT 試験で初めて本薬投与) 70.6 % (12/17 例 125 件) であった。IgG 抗体陰性例では 48.9 % (23/47 例) 207 件の IRAR が認められ、TKT024 試験時の投与群別では、毎週群 31.2 % (5/16 例 75 件)、隔週群 41.2 % (7/17 例 66 件)、プラセボ群 78.6 % (11/14 例 66 件) であった。IRAR の発現率は、抗体産生の有無に関わらず経時的に減少した。本剤での治療に 1 年目は、抗 Idursulfase IgG 抗体陽性であることが IRAR 発現のリスクを上昇させるが、抗体陰性例でも IRAR の発現が認められていることから、抗体産生の状況が唯一のリスクとはならないことを示唆していた。中和抗体について、TKT024 試験及び TKT024EXT 試験において抗 Idursulfase IgG 抗体陽性であった 47 例中 10 例 (21.3 %) が中和抗体陽性であった。TKT024EXT 試験の期間中、中和抗体陽性例のうち IRAR は 60.0 % (6/10 例) 71 件認められたが、この 6 例のうち、IRAR が発現した時点で中和抗体が認められた被験者は 3 例のみであった。抗 Idursulfase IgG 抗体陽性で中和抗体陰性例のうち IRAR は 51.3 % (19/37 例) 106 件認められた。中和抗体が認められた被験者は少数であったが、中和抗体の存在は IRAR の発現リスクを増加させていないと考える。

機構は、重度の IRAR に対する対処も含め、IRAR に対する方策について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TKT008 試験では、抗体陽性例で発現した 63 件の IRAR の重症度の内訳は、軽度 57 件、中等度 4 件、重度 2 件 (同一被験者で発現時期の異なる 2 件の低酸素血症)、抗体陰性例で発現した 11 例はすべて軽度であった。TKT024 試験では抗体陽性例で発現した 232 件の IRAR のうち、中等度 47 件、重度 2 件 (頻脈及び肺塞栓症)、抗体陰性例では 243 件のうち中等度 39 件、重度は認められず、いずれの試験においても重度の IRAR は抗体陽性例のみに発現していた。重度の IRAR について、臨床試験では、重度の IRAR 発現症例に対し、本剤投与を早い段階で中断し、またその後の投与では投与前又は投与中に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の使用、投与速度の減速等が実施されたため、IRAR のために治療を中止した患者はいなかった。しかしながら、重度の呼吸不全や急性呼吸器疾患を合併した

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

患者では、IRAR により生命に危険を及ぼす重篤な合併症を発現する可能性が高いため、これらの患者に対しては、本剤投与日の延期を考慮する必要があると考える。IRAR に対する方策について、緊急時に酸素吸入等も含め十分な対応の出来る準備をした上で本剤を投与し、重篤な症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与中止を考慮し、適切な治療を開始する必要がある。また、海外の市販後において、本剤投与中にアナフィラキシー様反応を発現し、治療回復の約 24 時間後に遅発型のアナフィラキシー様反応が 2 例に発現していることから、投与開始時に重症又は難治性のアナフィラキシー様反応が認められた患者では投与後の観察期間を延長する必要がある。さらに、一般に IRAR は点滴速度に関連すると考えられるため、通常は本剤の総投与量を 1～3 時間で点滴静脈内投与するが、IRAR が発現した場合には投与時間の延長を考慮する。また、IRAR が発現した症例では、次回以降の本剤投与時に前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤等）の投与を考慮するべきである。なお、酵素補充療法によるアレルギー反応の多くは、抗体と抗原の免疫複合体によるⅢ型アレルギー反応によるものとする。TKT024 試験では抗 IgG 抗体陽性例のうち 2 例で抗 IgM 抗体陽性であったが、抗 IgM 抗体は半減期も約 5 日と短く、IgG 抗体が作られる時期になると産生量が低下し、産生量も抗 IgG 抗体と比較すると低値であり、抗原感作後、比較的短期間で増加することから、抗 IgM 抗体を測定するよりも IgG 抗体を定期的にモニターすることにより、患者の免疫原性を検査し、IRAR の発現リスクを管理することができると考える。したがって、製造販売後においても、定期的な IgG 抗体検査が実施されるよう注意喚起を行う予定である。

機構は、IRAR について、現時点で考えられるリスク及びその管理に関する申請者の説明は妥当なものであると考える。しかしながら、日本人における投与経験が極めて限られており、現時点で十分な情報が得られているとは言い難いことから、今後、海外で検討中の試験も含め、新たな情報が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。また、IRAR が発現した場合には、必要に応じて適切かつ迅速な対応ができるよう、本剤投与は医師の監視下において行われる必要があると考える。本剤投与との関連性は否定されているものの、臨床試験の中で多くの重篤な有害事象が生じていること、本剤投与は長期間にわたると考えられること、臨床試験における症例数は極めて限られていることより、IRAR の発現、そのリスク管理、本剤使用中断、再投与及び過量投与に関しても、製造販売後調査の中で確認する必要があると考える。

（6）製造販売後調査について

機構は、海外で実施されている MPSⅡ 患者の国際共同長期観察調査（Hunter Outcome Survey : HOS）の最新の状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。HOS の最新のデータ締切日である 20■年■月■日現在、15 カ国の 41 施設から 237 名の患者が HOS に参加している。HOS 参加医師から選出された Advisory Board により、蓄積されたデータは随時解析・発表されており、すでに 7 つの発表が行われている。20■年末には、HOS Advisory Board により、HOS の目的及び初期臨床データが報告される予定である。

機構は、製造販売後にどのような調査を実施することを考えているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は長期間投与されることが考えられることから、製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性について、抗体産生と IRAR との関係等を含め、長期使用に関する特定使用成績調査のなかで検討する予定である。

機構は、本疾患自体の基礎的情報や国内外の差異等について現時点で不明な点が多く、さらに本邦における患者数も極めて限られていることから、国内で実施予定の製造販売後調査として、HOS 等の国際プログラムに参画することで、少しでも多くの情報を収集する必要があると考える。

(7) 適切な治療体制の整備について

機構は、本疾患が希少疾病であり、本剤により IRAR のような生命に関わる有害事象も発現する可能性があることから、製造販売後には本疾患に精通した専門医及び専門医と連携を取り得る医師による治療が望ましいと考える。本剤の製造販売後の専門医による治療の必要性及び専門医と連携を取れるようなシステムについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本疾患の専門医を Advisory Board (仮称) として組織し、Advisory Board を中心に、本剤の投与を含めた治療について適切な助言ができる体制を構築する予定である。本剤の製造販売後に際しては、類薬と同様、ホームページにおいて情報提供することを検討しており、その中で、Advisory Board のメンバーを、診断・治療方針についての相談が可能な専門医として掲載する予定である。また、市販直後調査、海外情報及び文献情報、並びに全例を対象とした特定使用成績調査により得られた安全性情報について、取り扱いを検討し、実際に治療されている医師に報告あるいは情報提供する予定である。

機構は、本剤の日本人における使用経験が極めて少ないことから、本疾患の治療体制について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MPSⅡは特定疾患に指定されており、確定診断するためには専門医による診療が必要となる。しかしながら、先天性代謝異常疾患に専門性を有する医師は限られており、本剤が長期間投与される薬剤であることを考慮すると、専門医のいない施設で本剤投与が必要となる場合もあることが予測される。実際、一旦専門医により診断された症例は、各施設のチーム医療による対症療法が行われていることから、有害事象発現時に対応可能な医療施設であれば、本剤の投与は可能であると考ええる。

機構は、国内においても学会、企業、患者団体等で協力し、申請者が提示した本疾患の治療経験のある医師を中心としたネットワーク作りがなされ、本剤の投与を含めた本疾患の治療について適切な助言が出来るような体制の整備がなされる必要があると考える。さらに、本剤が投与された症例は極めて少なく、日本人における有効性及び安全性に関する情報は現時点では限られていることから、本疾患の治療に精通した医師の指導のもとで個々の患者におけるリスクとベネフィットを勘案した上で使用する必要があると考える。

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判断

1. 適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の結果、大きな

問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても調査が実施され、重大な問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のムコ多糖症Ⅱ型に対する有効性について、日本人患者を含む海外臨床試験結果から、本疾患において意義があるとされる 6MWT の歩行距離と%FVC 変化量の 2 成分合成スコアにおいて効果が認められており、本剤の有効性は示されていると判断する。また、安全性については、大きな問題は認められていないと考える。しかしながら、日本人での検討症例が極めて限られており、その評価には限界があるものとする。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は現時点では不明確であること、IRAR が多くの症例で認められていることから、必要に応じて抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の事前投与、投与速度の減速、一時的な投与中止等を行うことが必要であり、本剤投与は原則として本疾患に精通した医師により行われる必要があるものとする。さらに、真のエンドポイントである生存期間の延長、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等については、十分に検討されていないことから、本剤の安全性及び有効性については、承認後に本剤を投与する全症例を登録した上で、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

ムコ多糖症Ⅱ型は、希少疾病であり日本人患者数が非常に少ないこと、生命を脅かす疾患であること等から、第 10 回未承認薬使用問題検討会議（2006 年 10 月）において、日本人患者 4 名を含む海外臨床試験成績による可及的すみやかな承認申請を行うことが倫理上妥当であると判断されている。さらに、本疾患の既存治療法は対症療法や造血幹細胞移植等であり、患者において不足している酵素を本剤投与により補充することは、現時点で病態に即した唯一の治療法として待たれているところであり、本剤を承認する意義はあるものと考えている。

以上より、本剤を承認して差し支えないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 8 月 21 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	エラブレース点滴静注液 6 m g
〔一 般 名〕	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	ジェンザイム・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 1 月 31 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 8 月 21 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）品質について

1) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造工程の一工程であるアフィニティーカラムの担体に用いられている遺伝子組換え 不純物FF* が生物由来原料基準に適合しているか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。不純物FF* は大腸菌由来の遺伝子組換えたん白質である。大腸菌の培養に用いる培地成分として、トリプティック大豆寒天、トリプティック大豆ブロス、トリプトン、LB 寒天及びトリプトン血液寒天基礎培地が使用されている。トリプトン血液寒天基礎培地は、EDQM（European Directorate for the Quality of Medicines）で認証された施設でオーストラリア又は米国産の健康なウシから生物由来原料基準・反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中に混入しないよう採取したウシ由来成分を原料とする（ウシ脂肪組織、ウシ骨髄、ウシ結合組織、ウシ心臓、ウシ骨格筋）。トリプトン血液寒天基礎培地のウシ由来成分は、原産国に米国が含まれるため、反芻動物由来原料基準に適合していない。平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号「ウシ等由来原料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」に基づき牛海綿状脳症（BSE）リスク評価を行ったところ、BSE リスク値は-2 であった。本剤とプリオンの等電点の差を考慮すると、伝播性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは本剤の製造工程の一部であるイオン交換クロマトグラフィーにより低減される可能性が考えられる。したがって、本剤の TSE 伝播リスクは、一定の安全性を確保する目安とされる「-3 未満」を下回り、TSE 伝播リスクは極めて低いものと考えられる。なお、本剤の安全性についてさらに確認するため、不純物FF*

の製造元を通し、培地及びその原材料の製造元に対し、可能な限り品質及び安全性の確保に必要な情報を求める予定である。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、不純物FF* を製造する際、培地成分に使用される米国産ウシ原材料に由来する TSE の伝播リスクはその製造工程で低減されており、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いとする申請者の見解は妥当であると考ええる。しかしながら、理論的リスクを完全に否定することはできないため、添付文書の重要な基本的な注意において、TSE 伝播のリスクに関して患者へ説明することを考慮すること等、適切に情報提供するように申請者に指示した。

申請者は、必要な情報を適切に提供する旨を回答した。

2) 酵素速度論（分子活性）について

機構の求めに応じ、申請者より本剤の基質特異性に関して、第Ⅱ/Ⅲ相スケール製剤及び市販スケール製剤それぞれ3ロットの酵素速度論（分子活性）の試験成績が提示され、第Ⅱ/Ⅲ相スケール製剤及び市販スケール製剤の K_m 値の平均値±標準偏差が、それぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ mM 及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ mM であること、また、ターンオーバー率の平均値±標準偏差がそれぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ min⁻¹ 及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ min⁻¹ であることが確認された。2 製剤スケール間で基質特異性に若干の差異は認められるものの、原薬における比活性はそれぞれ $\blacksquare \pm \blacksquare$ U/mg 及び $\blacksquare \pm \blacksquare$ U/mg で、規格幅 ($\blacksquare \sim \blacksquare$ U/mg) に比べ近似した値であることから、機構は、これらの違いは有効性及び安全性に影響を与えるものではないと判断した。

3) 原薬及び製剤の規格について

機構は、ホルミルグリシン含有率及び細胞内取込み試験については、規格値の再検討を求めている。また、欧州と米国及び本邦とで規格（原薬：ホルミルグリシン含有率、シアル酸含量、細胞内取込み試験、比活性、製剤：比活性）が異なることについて、その理由及び本邦において設定された規格値の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の米国における製造販売承認は2006年7月であったが、欧州における承認はそれより遅く、米国承認後に得られた追加ロットの成績も考慮して規格値が設定されたため、上記項目で米国、欧州間に若干の相違が生じた。本邦における製造販売承認申請資料は、欧州における本剤の承認（2007年1月）以前に作成したことから、米国承認規格を申請規格とした。また、欧米向け原薬及び製剤の製造（培養工程）には米国産ウシ血清が用いられているが、本邦向け原薬及び製剤の製造にはニュージーランド産ウシ血清が用いられている。米国産ウシ血清を用いて製造した原薬は $\blacksquare$ ロットあり、これら原薬及び製剤の測定結果に基づき欧州規格が設定された。一方、ニュージーランド産ウシ血清が用いられた原薬は現時点において $\blacksquare$ ロットのみで、当該ロットについては、原薬、製剤とも欧州規格に適合したが、現時点において、本邦においても欧州規格を採用することが適切であるかについては不明である。現在、本邦に向け設定されている規格は米国の承認規格と同一であり、欧州規格と異なることで有効性及び安全性に影響を与えるものではなく、妥当であるものと考えている。したがって、ホルミルグリシン含有率の規格値については、米国承認規格と同一 ($\blacksquare \sim \blacksquare$ %) としたい。細胞内取込み試験の規格値については、規格の上限値として設定した値 ($\blacksquare$ %) を示すロットを使用した臨床試験成績がないことから、現在までに海外で市販（臨床使用）された $\blacksquare$ ロットの実測値を参考に、上限を $\blacksquare$ % (平均値+ $\blacksquare$ ×標準偏差) に変更する。また、下

*:新薬承認情報提供時に置き換えた。

限については、有効性に関連することから、実際に臨床使用されたロットの下限に基づいた値（■%）とする。本規格値は、欧州規格と同一である。なお、製造元の Shire HGT 社では、■年全てのロットデータの傾向を分析し、規格を再検討し、必要があれば規格を改定している。次回の検討は、20■年■月迄に行われる予定である。

機構は、本邦の規格において欧州規格よりも広く設定されている項目があることについて、設定の経緯から、現時点においては差し支えないものと判断する。なお、欧州と同等の規格値となるよう今後も定期的な規格値の検討が必要であるとする。

4) 製剤の有効期間について

機構は、製剤の長期保存試験について、実生産スケールの試験成績を提出するよう求めたところ、申請者は、パイロットスケール2ロット及び実生産スケール4ロットの24カ月目までの長期保存試験（暗所、 $5\pm3^{\circ}\text{C}$ ）成績を提出した。

機構は、提出された結果を確認し、製剤の有効期間を、遮光、 $5\pm3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき24カ月とすることについて妥当であると判断した。

(2) 中枢神経症状を有するムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）患者に対する適応について

機構は、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おらず、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情報提供が必要であると考える。この機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、このことを添付文書等で情報提供するように申請者に求めた。

申請者は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、中枢神経症状に対する有効性は認められていないことを注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 製造販売後調査について

機構は、本剤については、日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要があるものとする。この機構の判断は、専門委員に支持された。さらに専門委員より、本剤のようなたん白質製剤においては、アナフィラキシー等のアレルギー反応の発生が危惧されること、特にイデュルスルファーゼを体内に持たないムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）患者では、本剤の反復投与により抗体が産生され、アナフィラキシー反応が起こる危険性が高くなる可能性があることが指摘された。また、既承認たん白質製剤であるアウドラザイム点滴静注液 2.9mg と同程度の製造販売後調査を実施することが適当であり、実施可能性や本剤の対象疾患の特徴（症状等）を考慮し、適切な評価項目を設定する必要があること、さらに調査項目によっては評価可能な期間も異なることから、適切な観察頻度を設定する必要があることが述べられた。以上を踏まえ、機構は、これらの内容及び海外で実施されている国際共同長期観察調査

(Hunter Outcome Survey : HOS) も加味した製造販売後調査実施計画書(案)を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書(案)を提示して以下のように回答した。アナフィラキシー反応等が起こる可能性については、添付文書の警告欄及び重要な基本的注意の項で注意喚起する。さらに、Infusion-related adverse reaction (IRAR) のリスク管理については、添付文書の警告、慎重投与及び重要な基本的注意の項で注意喚起するとともに、医療機関に配布予定の調製投与手順書等により情報提供する予定である。製造販売後調査については、全症例を対象とした長期投与による安全性及び有効性を検討するための特定使用成績調査を実施する。抗体産生と IRAR 発現との関係及び有害事象を重点調査項目として、MPSⅡの症状及び重症度、肝脾腫大、尿中ウロン酸濃度、白血球中 I2S 酵素活性等も含めて検討する予定である。本疾患の特徴を踏まえた各検査項目及びその調査頻度については、HOS の調査項目及び収集頻度等についても考慮する。なお、HOS では、本剤の有無によらず全ての MPSⅡ患者を対象に、その病態、経過、行われた全ての療法に対する治療効果等の情報を収集していることから、本剤の製造販売後調査とは対象及び目的を異にしている。また本邦では、同一患者が治療実施施設と検査実施施設の両方に通院し、複数の医師が各検査の情報を入力することが想定される。これらのことから、製造販売後調査を国際的な調査の一環として実施することは困難である。以上を踏まえ、本邦で実施予定の長期投与にかかる特定使用成績調査では、本剤を使用したすべての患者を調査対象とし、既承認酵素製剤であるアウドラザイム点滴静注液 2.9mg の特定使用成績調査と同様に、製造販売後調査契約に際し治療実施施設と検査等実施施設との相互情報提供についての承諾を得ることとし、特定使用成績調査票にて収集した情報は、個別症例毎に集計を行い、当該症例調査担当医師にフィードバックする予定である。

機構は、本疾患自体の基礎的情報等については現時点で不明な点が多く、本邦における患者数も極めて限られていることから、適切な治療法を模索するためにも、製造販売後調査等を通じて少しでも多くの情報を収集し、新たな情報が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、以上の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下に示す効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を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該当することから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】 ムコ多糖症Ⅱ型

<効能・効果に関連する使用上の注意>

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

【用法・用量】 通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kg あたり 0.5 mg を週 1 回点滴静脈内投与する。

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。