

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イズカーゴ点滴静注用10 mg
[一般名] パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者名] JCRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年9月29日

[審議結果]

令和3年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。
3. 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和3年2月10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] イズカーゴ点滴静注用 10 mg
[一般名] パビナフスプ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] JCRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年9月29日
[剤形・含量] 1バイアル中にパビナフスプ アルファ (遺伝子組換え) 12.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本質] パビナフスプ アルファは、ヒト化抗ヒトトランスフェリン受容体モノクローナル抗体及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる遺伝子組換え融合糖タンパク質 (分子量: 約 300,000) である。パビナフスプ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。パビナフスプ アルファは、219 個のアミノ酸残基からなる A 鎖 2 本と、975 個のアミノ酸残基からなる B 鎖 2 本からなる。その A 鎖は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体の L 鎖 (κ 鎖) からなり、またその B 鎖の 1~448、449~450、及び 451~975 番目は、それぞれ抗ヒトトランスフェリン受容体抗体の H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖)、リンカー、及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる。

Pabinafusp Alfa is a recombinant fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 300,000) composed of humanized anti-human transferrin receptor monoclonal antibody and human iduronate-2-sulfatase. Pabinafusp Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Pabinafusp Alfa is composed of 2 A-chains consisting of 219 amino acid residues each and 2 B-chains consisting of 975 amino acid residues each. The A-chain is the L-chain (κ -chain) of the anti-human transferrin receptor antibody, and the amino acid residues at positions 1-448, 449-450, and 451-975 in the B-chain are composed of the H-chain ($\gamma 1$ -chain) of the anti-human transferrin receptor antibody, a linker, and human iduronate-2-sulfatase, respectively.

[構造]

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合:

A 鎖

DIVMTQTPLS	LSVTPGQPAS	ISCRSSQSLV	HSNGNTYLHW	YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRF	SGVPDRFSGS	GGTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHVP
WTFGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDYSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

B 鎖

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	NYWLGWVRQM	PGKGLEWMGD
IYPGGDYPTY	SEKFKVQVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYICARSG
NYDEVAYWQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	CDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGKGS
SETQANSTTD	ALNVLIIIVD	DLRPSLGCYG	DKLVRSPNID	QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA	PSRVSF LTGR	RPDTRRLYDF	NSYWRVHAGN	FSTIPQYFKE
NGYVTMSVVGK	VFHPGISSNH	TDDSPYSWSF	PPYHPSSEKY	ENTKTCRGPD
GELHANLLCP	VDVLDVPEGT	LPDKQSTEQA	IQLLEKMKTS	ASPFLLAVGY
HKPHIPFRYP	KEFQKLYPLE	NITLAPDPEV	PDGLPPVAYN	PWMDIRQRED
VQALNISVPY	GPIPVDFQRK	IRQSYFASVS	YLD TQVGRLL	SALDDLQLAN
STIIAFTSDH	GWALGEGEW	AKYSNFDVAT	HVPLIFYVPG	RTASLPEAGE
KLFYLD PFD	SASQLMEPGR	QSMDLVELVS	LFPTLAGLAG	LQVPPRC PVP
SFHVELCREG	KNLLKHFRFR	DLEEDPYLPG	NPRELIAYSQ	YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI	KIMGYSIRTI	DYRYTVWVGF	NPDEF LANFS	DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM	YNDSQGGDLF	QLLMP		

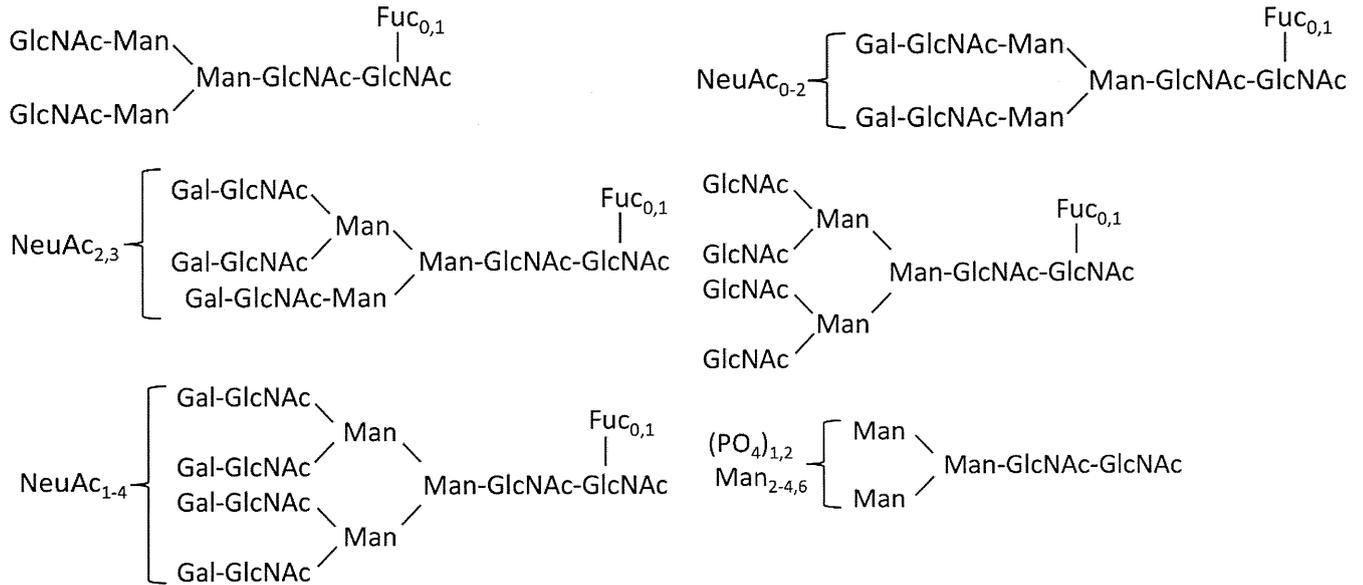
ホルミルグリシン : B鎖 C509

糖鎖結合 : B鎖 N298、B鎖 N456、B鎖 N540、B鎖 N569、B鎖 N671、B鎖 N705、B鎖 N750、B鎖 N938、B鎖 N962

鎖内ジスルフィド結合 : 実線

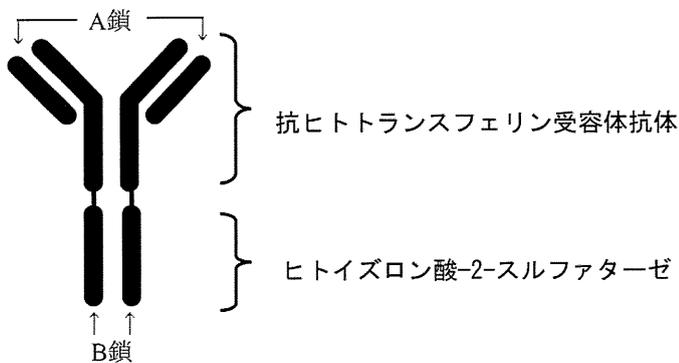
鎖間ジスルフィド結合 : A鎖 C219-B鎖 C221、B鎖 C227-B鎖 C227、B鎖 C230-B鎖 C230

主な糖鎖の推定構造 :



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

模式図 :



分子式 : C₁₁₉₀₆H₁₈₁₆₈N₃₁₂₀O₃₆₁₆S₇₀ (タンパク質部分)

分子量 : 265,110.93 (タンパク質部分)

[特記事項] 先駆け審査指定医薬品（指定番号：先駆け審査（30薬）第2号、平成30年3月27日付け薬生薬審発0327第1号）、希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第486号、令和2年9月18日付け薬生薬審発0918第6号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の長期投与時の有効性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ムコ多糖症Ⅱ型

[用法及び用量]

通常、パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり2.0mgを週1回、点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。
3. 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年1月13日

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

申請品目

[販売名] イズカーゴ点滴静注用 10 mg

[一般名] パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え)

[申請者] JCRファーマ株式会社

[申請年月日] 令和2年9月29日

[剤形・含量] 1バイアル中にパピナフスプ アルファ (遺伝子組換え) 12.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・効果]

ムコ多糖症Ⅱ型

[申請時の用法・用量]

通常、パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1 kgあたり2.0 mgを週1回、点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	44
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	44

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、JCRファーマ株式会社により創製されたヒトイズロン酸-2-スルファターゼ (hIDS) とヒト化抗 hTfR 抗体との遺伝子組換え融合タンパク質であるパピナフスプ アルファ (遺伝子組換え) を有効成分とする注射剤である。

ムコ多糖症 II 型 (MPS II) は、ハンター症候群とも呼ばれる X 連鎖劣性遺伝性疾患であり、ムコ多糖の一種であるグルコサミノグリカン (GAG) の代謝経路を担うリソソーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) の遺伝的欠損又は活性低下に起因し、GAG のうち主にヘパラン硫酸 (HS) とデルマトン硫酸 (DS) が細胞内に蓄積する。MPS II では、細胞肥大、臓器肥大、組織障害、臓器機能不全等が発現し、これらがもたらす臨床所見は患者により異なるものの、一般的には、精神運動発達の遅滞、神経退行症状、心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動域の制限、肝脾腫等の所見が認められ、徐々に進行する (ムコ多糖症 UPDATE. イーエヌメディックス; 2011: p106-10)。本邦における MPS II の推定有病率は 9 万人から 10 万人に 1 人と推定されており、海外で報告されている発症頻度 (1/92,000~1/16,200) と同程度と考えられている (Mol Genet Metab 2010; 99: 18-25)。また、2016 年に実施された全国疫学調査では MPS II の患者は 168 人確認されたと報告されている (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査」 (平成 29 年度分担研究報告書))。

現在、本邦においては、MPS II に対する治療薬として、静脈内投与による酵素補充療法に用いられるイデュルスルファターゼ (遺伝子組換え) (販売名: エラプレース点滴静注液 6 mg) が 2007 年 10 月に承認されており、有効成分は hIDS と同じアミノ酸配列である。しかしながら、IDS は血液-脳関門を通過しないことから、エラプレース点滴静注液では中枢神経症状に対する有効性は期待されない。

本剤は、静脈内投与することで末梢組織と共に中枢神経系に移行することも可能とした製剤であり、hIDS に結合したヒト化抗 hTfR 抗体が、血液-脳関門を構成する脳毛細血管内皮細胞の管腔側の細胞膜に存在する TfR に結合することで、TfR と共にトランスサイトシス (エンドサイトシスによる細胞内への取込み及びエクソサイトシスによる細胞外への放出機構) により脳毛細血管内皮細胞を通過し、さらに基底膜を透過して脳実質側の神経細胞に運搬されることが考えられている。今般、申請者は、日本人を対象とした JR-141-301 試験成績等により MPS II に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、ブラジルにおいて 2020 年 12 月に本剤の承認申請が行われ、審査中である。2020 年 12 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本剤は、「ムコ多糖症 II 型」を予定する効能・効果として、2018 年 3 月 27 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目 (指定番号: 先駆け審査 (30 薬) 第 2 号) に指定され、また、同様に「ムコ多糖症 II 型」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 486 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

hTfR で免疫したマウスの脾細胞とマウスミエロマ細胞を融合させることにより作製されたハイブリドーマから、血液-脳関門を通過し脳実質内に移行可能な抗 hTfR 抗体を発現するクローンが選択された。当該クローンから重鎖及び軽鎖の可変領域のアミノ酸配列を決定し、これを基にヒト化抗 hTfR 抗体が作製され、軽鎖及び重鎖の遺伝子断片が合成された。また、合成された hIDS 遺伝子断片に、ヒト化抗 hTfR 抗体の重鎖をコードする遺伝子断片を結合した後、発現ベクターに組み込むことにより、ヒト

化抗 hTfR 抗体の重鎖と hIDS が融合したタンパク質の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体と、別途構築されたヒト化抗 hTfR 抗体の軽鎖の遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス不活化 (XXXX 処理)、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXX、XXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去 (XXXX) 及びろ過・分注・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られた生産培養終了後の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、電子顕微鏡観察及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、生産培養終了後の未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX
ウイルス不活化 (XXXX 処理)	XXXXXX			
ウイルス除去 (XXXX)	XXXXXX			
総ウイルスクリアランス指数	≥15.15	≥10.78	≥9.14	≥5.69

a) XXXXXXXXXX

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E、製法 F、製法 G、製法 H 及び申請製法とする）。なお、国内第 I/II 相試験 (JR-141-101 試験) では、製法 D、国内第 II/III 相試験 (JR-141-301 試験) には製法 H 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 A から製法 B : ████████ の ████████ 等
- 製法 B から製法 C : ████████、██████、██████ の変更等
- 製法 B から製法 D : ████████、██████、██████ の変更等
- 製法 C から製法 E : ████████ の変更
- 製法 E から製法 F : ████████ の変更等
- 製法 F から製法 G : ████████、██████、██████ の変更等
- 製法 G から製法 H : ████████ の変更等
- 製法 H から申請製法 : ████████ の ████████ 等

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、翻訳後修飾、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、分光学的性質、電気泳動、SE-HPLC、RP-HPLC
糖鎖構造	糖組成（中性糖、アミノ糖、シアル酸、M6P）、糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物学的性質	酵素活性、M6PR 結合親和性、細胞内取込み活性
	hTfR 結合活性、hTfR 結合親和性、FcRn 結合親和性、ADCC 活性、CDC 活性

酵素活性は硫酸 4-ニトロフェニルカリウムを基質として測定され、 K_m は 32.6 mmol/L、 V_{max} は 16.9 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ であった。

hTfR 結合活性は ELISA により、hTfR 結合親和性はバイオレイヤー干渉法により、M6PR 結合親和性は SPR 法により測定され、それぞれ、3.63 ng/mL (EC_{50})、 1.22×10^{-10} mol/L (K_D) 及び 9.22×10^{-9} mol/L (K_D) であった。

細胞内取込み活性はヒト線維芽細胞を用いて測定された。本薬は濃度依存的に細胞内へ取り込まれ、その取込みは M6P 又は抗 hTfR 抗体添加により抑制されることが確認された。

ADCC 活性は、hTfR を発現するヒト血球系細胞株をターゲット細胞、Jurkat 細胞（ヒト急性 T 細胞性白血病細胞株）をエフェクター細胞とするレポーターバイオアッセイにより検討され、本薬はターゲット細胞に対する ADCC 活性を示さなかった。

CDC 活性は、ヒト血清を補体源としてヒト血球系細胞株を用いて評価され、本薬はターゲット細胞に対する CDC 活性を示さなかった。

ヒト FcRn 結合親和性は SPR 法により測定され、 K_D は、 1.80×10^{-6} mol/L であった。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき SE-HPLC の主ピーク以外のピークに含まれる分子種（不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び不純物D*）が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。目的物質関連物質は特定されていない。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K* 及び 不純物L* 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。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、XXXXXXXXXX）、糖鎖プロファイル、pH、純度試験（SE-HPLC、HCP）、エンドトキシン、シアル酸含量、M6P 含量、結合活性（ELISA）、酵素活性及び定量法（UV-Vis）が設定されている。なお、糖鎖プロファイルの中で、ビスリン酸化糖鎖ピーク群含量が管理される。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 E	3	XXXX ± XX °C	XX カ月 ^{a)}	XXXX 製キャップ及び XXXX 製容器
	申請製法	3		XX カ月 ^{a)}	
苛酷試験	製法 E	1	XX ± XX °C XX ± XX °C / XX ± XX %RH	XX カ月	
		1			

a) XX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、XXXXXXXXXX における XXXX 及び XXXX 含量の XXXX 及び XXXX 含量の XXXX、並びに XXXX の XXXX が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXX 製キャップ及び XXXX 製容器を用いて、遮光下、XX ± XX °C で保存するとき、XX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（15 mL）あたり、本薬を 12.5 mg 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、精製白糖、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、水酸化ナトリウム及び塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め・保管・試験及び包装・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程とされている。

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ている。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、[REDACTED]の変更が行われた（変更前後の製法を、それぞれ旧製法及び申請製法とする）。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SE-HPLC、[REDACTED]）、浸透圧比、pH、純度試験（溶状、SE-HPLC）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、結合活性（ELISA）、酵素活性及び定量法（UV-Vis）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 製剤の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	旧製法 ^{a)}	2	5±3℃	36カ月	ブチルゴム栓及びガラスバイアル
	申請製法 ^{b)}	1		36カ月	
加速試験	旧製法 ^{a)}	2	25±2℃/60±5%RH	6カ月	
	申請製法 ^{b)}	1		6カ月	
苛酷試験（温度）	申請製法 ^{b)}	1	40±2℃	3カ月	
苛酷試験（光）	申請製法 ^{b)}	1	25±2℃、総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		

a) 製法D及び製法Eで製造された原薬を用いて、旧製法で製造された製剤

b) 製法Eで製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

長期保存試験及び加速試験では、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。

苛酷試験（温度）の結果、[REDACTED]において[REDACTED]含量の[REDACTED]が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

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

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の規格及び試験方法におけるM6P含量について

機構は、原薬の規格及び試験方法に設定されたM6P含量について、ばらつきが大きく、また[REDACTED]の試験条件を[REDACTED]に応じて一部調整する必要があるものであったため、ばらつきを改善するための試験法の改良及び分析性能を維持するための方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。真値からのずれとばらつきを抑制するために[REDACTED]を行っているが、今後製造するロットの試験成績を集積して試験法の再評価を行うとともに、試験法の改良に関する検討を進める。また、試験条件の適格性を保証するために[REDACTED]の[REDACTED]を[REDACTED]する際の規定を定めることとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において本薬の細胞内への取込みに関する検討等、*in vivo* において MPS II のモデルマウスを用いた GAG の蓄積及び中枢神経症状に対する影響等が検討された。副次的薬理試験として、hTf の hTfR への結合に対する本薬の影響等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 TfR に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.1、3)

hTfR 又はカニクイザル TfR の細胞外ドメインと本薬の結合親和性がバイオレイヤー干渉法で検討された結果、本薬の hTfR 及びカニクイザル TfR に対する K_D (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ 0.122 ± 0.0035 及び 0.865 ± 0.049 nmol/L であった。

3.1.1.2 M6PR に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.4)

M6PR のドメイン 9 に対する本薬及びイデュルスルファーゼの結合親和性が SPR 法で検討された結果、本薬及びイデュルスルファーゼの M6PR のドメイン 9 に対する K_D (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ 9.22 ± 0.03 及び 4.08 ± 0.08 nmol/L であった。

3.1.1.3 ヒト線維芽細胞における本薬の細胞内取込み作用に関する検討 (CTD4.2.1.1.5)

本薬の M6PR 及び TfR を介した細胞内への取込みを評価するために、CCD-1076SK ヒト線維芽細胞株に M6P 又はヒト化抗 hTfR 抗体の存在下又は非存在下で本薬 (20 µg/mL) を添加し、20 時間培養した後、細胞の粗溶解物を用いて細胞内の本薬量が測定された。その結果、細胞内に取り込まれた本薬量 (平均値±標準偏差、n=3) は、M6P 及びヒト化抗 hTfR 抗体のいずれも非存在下で 1165.8 ± 99.7 ng/mg protein、M6P 存在下で 371.0 ± 31.8 ng/mg protein、ヒト化抗 hTfR 抗体存在下で 1109.2 ± 74.3 ng/mg protein、M6P 及びヒト化抗 hTfR 抗体存在下で 51.3 ± 2.3 ng/mg protein であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた 12 週間反復投与による検討 (CTD4.2.1.1.6)

hTfR KI/Ids KO マウス (雄性 5 例/群) に本薬 (0.5、1、2、5 又は 10 mg/kg)、イデュルスルファーゼ (0.5 mg/kg¹⁾) 又は溶媒²⁾が週 1 回、12 週間静脈内投与され、肝臓湿重量、末梢組織等における HS 及び DS 濃度、CSF 中及び脳中の HS 濃度等が検討された。その結果、投与開始 12 週後の末梢組織等 (尿、血清、心臓、肝臓、脾臓) における HS 及び DS 濃度は、いずれの組織等においても本薬群で溶媒群と比較して低値を示し、概ね用量依存的に低い値を示した。イデュルスルファーゼ群においても溶媒群と比較して低値を示し、その値は概ね本薬 0.5~2 mg/kg 群での値と同程度であった。また、投与開始 12 週後の CSF 中及び脳中の HS 濃度は溶媒群と比較して本薬群で低値を示し、概ね用量依存的に低い値を示し

1) 本薬 1 mg/kg とイデュルスルファーゼ 0.5 mg/kg が酵素分子として同等量となる。

2) 生理食塩水

たが、イデュルスルファーゼ群においては溶媒群と大きな差はなかった。投与開始 12 週後の体重に対する肝臓湿重量の割合はいずれの本薬群及びイデュルスルファーゼ群も溶媒群に比較して低値を示し、本薬群では概ね用量依存的に低い値を示し、イデュルスルファーゼ群の値は本薬 1~2 mg/kg 群での値と同程度であった。

3.1.2.2 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた 36 週間反復投与による検討 (CTD4.2.1.1.7)

hTfR KI/Ids KO マウス (雄性) に本薬 (2 mg/kg)、イデュルスルファーゼ (0.5 mg/kg¹⁾) 若しくは溶媒²⁾が週 1 回 (QW) 又は本薬 (4 mg/kg) が 2 週に 1 回 (Q2W)、36 週間静脈内投与され、モリス型水迷路課題の獲得能、CSF 中及び脳中の HS 濃度、肝臓湿重量、末梢組織等における HS 及び DS 濃度等が検討された。その結果、モリス型水迷路課題の獲得能について、正常対照群 (野生型マウス) と比較して hTfR KI/Ids KO マウスの溶媒群では獲得能の障害が認められた。また、イデュルスルファーゼ群 (12 例) では獲得障害の改善は認められなかった一方、本薬群 (15 例) ではいずれの投与方法でも改善が認められた。肝臓湿重量は、溶媒群、本薬群及びイデュルスルファーゼ群のいずれも同程度であった。末梢組織等 (血清、心臓、肝臓、脾臓) における HS 及び DS 濃度は本薬群及びイデュルスルファーゼ群のいずれも溶媒群に比較して減少が認められ、減少の程度は本薬群及びイデュルスルファーゼ群のいずれも同様であった。CSF 中及び脳中の HS 濃度は、本薬群では減少が認められ、4 mg/kg Q2W 投与群に比較して 2 mg/kg QW 投与群においてより減少の程度が大きい傾向が認められた一方、イデュルスルファーゼ群では減少は認められなかった。

また、脳及び末梢組織 (肝臓、脾臓、心臓) の組織学的検査では、溶媒群 (8 例) 及びイデュルスルファーゼ群 (7 例) ではいずれも全例に小脳プルキンエ細胞の空胞変性 (いずれも中等度) が認められた一方、本薬群で当該所見が認められたのは 2 mg/kg QW 投与群で 50.0% (5/10 例)、4 mg/kg Q2W 投与群で 70.0% (7/10 例) であった (いずれも軽微)。末梢組織については、溶媒群 (8 例) では、肝臓でマクロファージの腫大 (8 例、軽微~軽度) 及び脾臓でマクロファージの腫大 (8 例、中等度)、心臓で心房心筋細胞の空胞化 (8 例、中等度)、心室心筋細胞の空胞化 (8 例、軽微~軽度)、泡沫細胞及び炎症性細胞浸潤 (8 例、軽微~中等度)、線維化 (3 例、軽微~軽度)、大動脈弁間質細胞の腫大 (8 例、軽微)、肺動脈弁間質細胞の腫大 (6 例、軽微)、並びに三尖弁間質細胞及び僧帽弁間質細胞の腫大 (8 例、軽微~軽度) が認められた。本薬群では、脾臓及び心臓では異常所見は認められず、肝臓では正常対照群で認められた所見以外の異常所見は認められなかった。イデュルスルファーゼ群では、肝臓及び脾臓においては肝臓でマクロファージの腫大 (1 例、軽微) が認められたことを除いて、正常対照群で認められた所見以外の異常所見は認められず、心臓では異常所見は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 hTf の hTfR への結合に対する本薬の影響 (CTD4.2.1.2.1)

hTf の hTfR への結合に対する本薬の影響を評価するため、SPR 法により、本薬、hIgG1 (陰性対照)、又は抗 hTfR pAb (陽性対照) (いずれも 100 nmol/L) をそれぞれを添加した際の、hTf の hTfR への結合を検討した。各試験物質 (本薬、hIgG1 及び抗 hTfR pAb) の存在下と非存在下での hTf の hTfR への結合レスポンスの差 (相対結合レスポンス) を算出した結果、陰性対照である hIgG1 添加時の相対結合レスポンスに対する本薬及び抗 hTfR pAb 添加時の相対結合レスポンスの比は、それぞれ 102%及び 39.4% であり、本薬は hTf の hTfR への結合の阻害活性は認められなかった。

3.2.2 本薬の ADCC 活性及び CDC 活性の検討 (CTD4.2.1.2.2~3)

hTfR 発現細胞である CCRF-CEM 細胞 (ヒト T リンパ球性白血病由来細胞株)、K562 細胞 (ヒト骨髄性白血病由来細胞株) 及び HEL92.1.7 細胞 (ヒト赤芽球性白血病由来細胞株) をターゲット細胞とし、本薬 (0.0183~120 µg/mL) を添加後、エフェクター細胞として FcγIIIa 受容体を発現したヒト急性 T 細胞性白血病由来細胞である Jurkat 細胞を加え、6 時間培養し、レポーターバイオアッセイにより ADCC 活性が評価された。また、CCRF-CEM 細胞、K562 細胞及び HEL92.1.7 細胞に本薬 (0.0244~100 µg/mL) を添加後、補体源としてヒト血清を加えて 4 時間培養した後、培養液上清中のプロテアーゼ活性を指標として CDC 活性が評価された。その結果、ADCC 活性及び CDC 活性のいずれも認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、いずれも反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) において評価され、その結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理に関する試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の用法・用量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群)	FOB 法	0、3、10、30 mg/kg 週 1 回、4 週	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2
	カニクイザル (雌雄各 4~6 例/群)	FOB 法	0、3、10、30 mg/kg 週 1 回、26 週	静脈内		4.2.3.2.4
心血管系・呼吸系	カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群)	心電図、血圧、呼吸数、血液ガス分圧	0、3、10、30 mg/kg 週 1 回、4 週	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、ヒト化抗 hTfR 抗体に hIDS が結合した融合タンパク質である。このヒト化抗 hTfR 抗体が、血液-脳関門を構成する脳毛細血管内皮細胞の管腔側の細胞膜に存在する TfR に結合することで TfR と共に輸送され、トランスサイトーシス (エンドサイトーシスによる細胞内への取込み及びエクソサイトーシス) による細胞外への放出機構を介して脳毛細血管内皮細胞を通過し、さらに基底膜を透過して脳実質側の神経細胞に運搬されると考えられている。また、本薬は、細胞膜の M6PR に結合してエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた後、形成されたエンドソームがリソソームに融合してリソソーム内に移行すると考えられている (Mol Cell Biol 2003; 4: 202-12)。ムコ多糖症では病型によって蓄積する GAG が異なり、HS が蓄積する型で中枢神経症状が認められること (Mol Genet Metab 2018; 125: 322-31)、知的障害のある MPS II 患者では知的障害のない MPS II 患者と比較して、CSF 中の HS 濃度が高いこと (Mol Genet Metab Rep 2015; 5: 103-6、J Int Errors Metab Screen 2015; 3: e150002) 等から、HS が中枢神経症状の発症に中心的な役割を果たしていることが示唆されており、本薬の hIDS 部分により脳実質内で HS が分解されることで中枢神経症状の発症又は進展を抑制すると考えられる。本薬は M6PR 及び hTfR に対する結合親和性を有し、両受容体を介してヒト線維芽細胞株に取り込まれることが示されている。また、本薬の作用について、hTfR KI/Ids KO マウスを用いた 12 週間反復投与試験において、本薬 0.5~2 mg/kg 投与時の末梢組織での HS 及び DS 濃度の低下は、イデュルスルファーゼ 0.5 mg/kg¹投与時と大きな違いは認められなかった。中枢神経系における本薬の作用については、本薬を静脈内投与した hTfR KI/Ids KO マウスにおいて、CSF 中及び脳中の HS 濃度の減少及びモリス型水迷路課題の獲得障害の改善が認められている。以上より、MPS II 患者に本薬を投与することにより、中枢神経症状の発症又は進展が抑制される可能性が示唆された。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験のうち、hTfR KI/Ids KO マウスを用いた検討 (CTD4.2.1.1.6~7) において、末梢組織における基質濃度の検討から本薬は末梢組織においてイデュルスルファーゼと同程度の酵素活性が示されていると考える。中枢神経系への作用について、*in vitro* での検討 (CTD4.2.1.1.1、3~5) から、本薬が TfR 及び M6PR への結合親和性を有していることが示され、本薬の M6PR 及び TfR を介した細胞内への取込みを示唆する結果が得られていることから、申請者が説明するとおり、本薬を静脈内投与した場合に脳毛細血管内皮細胞の管腔側の細胞膜に存在する TfR を介して中枢組織へ移行する可能性及び細胞膜の M6PR を介して細胞に取り込まれる可能性はあると考える。また、hTfR KI/Ids KO マウスを用いた検討 (CTD4.2.1.1.6~7) では、本薬の静脈内投与により、脳内の HS 濃度の減少が認められ、脳の組織学的評価においても溶媒対照群と比較して改善が認められている。モリス型水迷路試験による検討においても本薬投与による改善傾向を示唆する結果が得られていることも踏まえると、非臨床試験においては、本薬の静脈内投与により末梢組織及び中枢神経系における本薬の薬理作用は認められているものと判断できる。ヒトにおける本薬投与時の有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬、本薬の ¹²⁵I 標識体又は IDS をマウス又はサルに単回又は反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、サルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血漿中及び組織中の本薬及び IDS 濃度並びに CSF 中本薬濃度は、ECL 法により測定され、血漿中及び組織中本薬濃度の定量下限はマウスでいずれも 0.206 ng/mL、サルでそれぞれ 1~10 及び 0.5 ng/mL、血漿中及び組織中 IDS 濃度の定量下限はマウスでいずれも 0.206 ng/mL、CSF 中本薬濃度の定量下限はサルで 1 ng/mL であった。血漿中の抗パピナフスプ アルファ抗体並びに抗パピナフスプ アルファ抗体による本薬の TfR 及び M6PR への各結合に対する阻害活性は ECL 法により測定された。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンター又は定量的全身オートラジオルミノグラフィー法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.3.3)

雄性成熟サルに本薬 1 又は 5 mg/kg を約 1 時間かけて単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)		t _{1/2} (h)
			AUC _{0-8h}	AUC _{0-24h}	
1	2	16.1, 18.0	56.7, 59.4	—	4.30, 4.54
5	4	73.8±8.17	319±18.5	541, 532 ^{a)}	6.12, 6.69 ^{a)}

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個々の値、—：該当せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-8h}：投与開始後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-24h}：投与開始後 24 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) 2 例

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.2~4)

雌雄成熟サルに本薬 3、10 又は 30 mg/kg を週 1 回、約 1 時間かけて 4 週間反復静脈内投与及び雄性幼若サルに本薬 3、10 又は 30 mg/kg を週 1 回、約 10 分間かけて反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表7 本薬を週1回4週間反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-t} (µg·h/mL)	
				1週目	4週目	1週目	4週目
成熟サル	3	雄	3	48.4±12.9	35.0±14.8	418±137	180±108
	10		3	252±66.0	161±6.43	2320±307	994±307
	30		5	784±119	662±104	9100±2130	5860±1980
	3	雌	3	45.1±10.4	33.2±6.75	317±97.1	125±53.5
	10		3	205±20.6	176±34.0	1980±332	1110±568
	30		5	699±61.3	555±97.7	6800±933	5160±1440
幼若サル	3	雄	3	51.9±1.44	34.9±4.11	212±8.19	91.2±24.1
	10		3	166±35.7	158±22.5	851±117	728±244
	30		5	518±32.0	538±31.1	3550±469	3280±546

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 投与後から最終定量時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積

雌雄成熟サルにおいて、本薬投与開始4週間後に、本薬3 mg/kg 群で6/6例、10 mg/kg 群で5/6例、30 mg/kg 群で7/10例に抗パピナフスプ アルファ抗体が認められ、当該抗体が認められた血漿では、本薬の TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性が、本薬3 mg/kg 群でそれぞれ6/6例及び5/6例、10 mg/kg 群でそれぞれ5/5例及び4/5例、30 mg/kg 群でいずれも7/7例に認められた。雄性幼若サルにおいて、本薬投与開始4週間後に、本薬3 mg/kg 群で3/3例、10 mg/kg 群で3/3例、30 mg/kg 群で3/5例に抗パピナフスプ アルファ抗体が認められ、当該抗体が認められた血漿では、本薬の TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性が、本薬3 mg/kg 群でいずれも3/3例、10 mg/kg 群でそれぞれ3/3例及び2/3例、30 mg/kg 群でそれぞれ3/3例及び2/3例に認められた。

雌雄成熟サルに本薬3、10又は30 mg/kg を週1回、約1時間かけて26週間反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

表8 本薬を週1回26週間反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)			AUC _{0-t} (µg·h/mL)		
			1週目	13週目	26週目	1週目	13週目	26週目
3	雄	4	44.5±4.92	27.6±13.8	20.7±14.0	316±56.3	115±89.4	113±133
10		4	189±24.5	104±47.8	81.9±47.4	1640±350	526±420	411±454
30		6	540±69.1	546±77.7	432±44.9	5900±824	3710±1130	3260±985
3	雌	4	42.2±5.40	24.6±9.04	9.68±3.78	256±25.6	108±100	23.5±13.0
10		4	169±16.7	130±63.8	97.1±58.3	1210±194	712±500	599±592
30		6	574±79.3	442±97.2	358±71.7	5380±990	2620±1130	1870±732

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 投与後から最終定量時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積

本薬投与開始12週間後において、本薬3 mg/kg 群で7/8例、10 mg/kg 群で8/8例、30 mg/kg 群で10/12例に抗パピナフスプ アルファ抗体が認められ、当該抗体が認められた血漿では、本薬の TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性が、本薬3 mg/kg 群でそれぞれ7/7例及び6/7例、10 mg/kg 群でそれぞれ7/8例及び7/8例、30 mg/kg 群でそれぞれ10/10例及び9/10例に認められた。本薬投与開始26週間後において、本薬3 mg/kg 群で7/8例、10 mg/kg 群で7/8例、30 mg/kg 群で9/12例に抗パピナフスプ アルファ抗体が認められ、当該抗体が認められた血漿では、本薬の TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性が、本薬3 mg/kg 群でそれぞれ7/7例及び6/7例、10 mg/kg 群でいずれも6/7例、30 mg/kg 群でいずれも9/9例に認められた。

4.2 分布 (CTD4.2.2.3.1、4.2.2.3.4、4.2.3.2.3、4.2.3.2.4)

雄性 hTfR KI/Ids KO マウス (各4例/時点) に本薬又はイデュルスルファーゼ 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中本薬及びイデュルスルファーゼ濃度は、表9のとおりであった。

表9 本薬又はイデュルスルファーゼを単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中濃度

測定対象	本薬		イデュルスルファーゼ	
	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
血漿	1.21±0.39	0.0563±0.0085	0.213±0.068	0.0262±0.0020
脳	0.539±0.015	0.333±0.011	0.00704±0.00047	0.00591±0.01183 ^{b)}
肝臓	7.88±0.67	2.85±0.33	22.7±3.0	9.44±1.00
心臓	1.02±0.08 ^{a)}	0.586±0.072	0.563±0.071	0.255±0.004
脾臓	15.2±1.5	8.03±1.75	8.40±2.62	3.29±0.32

平均値±標準偏差、4 例/時点

単位：μg/mL（血漿）、μg/g tissue（脳、肝臓、心臓、脾臓）

a) 3 例、b) 1 例のみで検出（個別値：0.0237 μg/g tissue）

雌雄成熟サル（各 1 例/時点）に本薬の ¹²⁵I 標識体 1 mg/kg を約 1 時間かけて単回静脈内投与し、血漿では投与開始 0.33、1、3、8、24、48 及び 72 時間後、並びに、各組織では投与開始 2、8、24、48 及び 72 時間後の放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は雌雄いずれも投与開始 1 時間後に最高値（13.8 及び 15.1 μg eq./mL、雄及び雌の順、以下同様）を示した。脳組織中放射能濃度は雌雄いずれも投与開始 2 時間後に最高値（0.202 及び 0.278 μg eq./mL）を示した。本薬投与 2 及び 8 時間後に大部分の組織で放射能が最高値に達し、骨髄（11.6 及び 14.3 μg eq./g）、肝臓（5.48 及び 6.76 μg eq./g）、肺（4.96 及び 5.08 μg eq./g）、脾臓（4.81 及び 5.15 μg eq./g）、副腎（2.87 及び 3.35 μg eq./g）、腎臓（2.82 及び 3.04 μg eq./g）の順に高かった。投与開始 72 時間後では脳及び眼球を除くすべての組織で放射能が検出され、血漿と比較して高い放射能濃度を示した組織は肝臓（雌のみ、1.43 倍）、脾臓（1.56 及び 1.36 倍）及び骨髄（5.49 及び 2.86 倍）であった。

妊娠サル（妊娠 139 日目、5 例）に本薬 10 mg/kg を約 1 時間かけて単回静脈内投与したところ、投与開始 8 及び 24 時間後では母体の血漿中には本薬が検出されたものの、臍帯静脈及び臍帯動脈のいずれにおいても血漿中に本薬は検出されなかった。

雌雄成熟サル（雌雄各 4 例/群）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg を週 1 回、約 1 時間かけて 26 週間反復静脈内投与、及び雄性幼若サル（各 3 例/群）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg を週 1 回、約 10 分間かけて 4 週間反復静脈内投与し、最終投与後の中枢神経系の各組織中及び CSF 中の本薬濃度を測定した。中枢神経系の各組織中及び CSF 中本薬濃度は、表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 本薬を反復静脈内投与したときの中枢神経系の各組織中の本薬濃度

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	中枢神経系の各組織中の本薬濃度 (ng/g tissue)						
				大脳皮質	海馬	小脳	延髄	頸髄	腰髄	胸髄
成熟サル	3	雄	4	11.5 ^{a)}	12.3 ^{a)}	ND	16.3 ^{a)}	16.1 ^{a)}	21.2 ^{a)}	14.1 ^{a)}
		雌	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10	雄	4	ND	ND	ND	ND	14.0	19.9	18.3
		雌	4	43.9 ^{a)}	46.8 ^{a)}	52.5 ^{a)}	51.7 ^{a)}	59.4 ^{a)}	98.3 ^{a)}	41.6 ^{a)}
	30	雄	4	55.0±38.9 ^{c)}	68.8, 70.2	60.6±50.4 ^{c)}	58.7±50.1	59.7±51.4	98.7±60.6	52.4±33.4
		雌	4	ND	ND	11.8 ^{a)}	ND	ND	10.5, 16.8 ^{b)}	ND
幼若サル	3	雄	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10		3	10.1 ^{a)}	11.5 ^{a)}	ND	13.8 ^{a)}	10.3, 17.6 ^{b)}	17.9±10.3	13.2 ^{a)}
	30		3	28.1±25.8	39.3±42.4	15.4, 36.1	41.8±32.4	51.3±27.3	52.4±34.7	35.3±26.5

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個々の値、ND：定量下限未満、最終投与開始 48 時間後に測定

a) 1 例、b) 2 例、c) 3 例

表 11 本薬を反復静脈内投与したときの CSF 中の本薬濃度

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	CSF 中の本薬濃度 (ng/mL)		
				最終投与開始 8 時間後	最終投与開始 48 時間後 ^{a)}	回復期間終了後 ^{b)c)}
成熟サル	3	雄	4	17.5 ^{d)}	2.26 ^{d)}	—
		雌	4	ND	ND	—
	10	雄	4	5.34 ^{d)}	ND	—
		雌	4	3.11, 39.0 ^{e)}	14.1 ^{d)}	—
	30	雄	6	40.7±33.4	21.4, 31.0 ^{e)}	ND
		雌	6	12.2±14.9 ^{f)}	ND	ND
幼若サル	3	雄	3	—	ND	—
	10		3	—	ND	—
	30		5	—	4.54 ^{d)}	ND

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、ND：定量下限未満、—：該当せず

- a) 測定例数は幼若サルで 3 例、成熟サルで 4 例
 b) 測定時点は幼若サルで最終投与 4 週間後、成熟サルで最終投与 8 週間後
 c) 測定例数は幼若サル及び成熟サルともに 2 例
 d) 1 例、e) 2 例、f) 3 例

4.3 代謝 (CTD4.2.2.3.5 (参考資料))

雄性成熟サル (4 例) に本薬の ¹²⁵I 標識体 1 mg/kg を約 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中には本薬の未変化体に加えその代謝物 1 種類が認められ、投与開始 8 及び 24 時間後での血漿中放射能濃度における本薬の未変化体が占める割合は 91.1 及び 82.2%、本薬の代謝物が占める割合は 9.0 及び 17.8%であった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.3.5 (参考資料))

雄性成熟サル (4 例) に本薬の ¹²⁵I 標識体 1 mg/kg を約 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、投与開始 24 時間後までに排泄された放射能は、尿中で 57.8%、糞中で 0.7% (いずれも投与放射能に対する割合) であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の分布について

申請者は、以下のように説明している。雄性 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた単回投与試験 (CTD4.2.2.3.1) において、本薬及びイデュルスルファーゼの組織分布を比較検討した結果、投与開始 8 及び 24 時間後において、イデュルスルファーゼ投与時ではほとんど脳への移行は認められなかった一方、本薬投与時では脳への移行が認められた (表 9)。また、末梢組織では、イデュルスルファーゼ投与時と比較して本薬投与時で肝臓への移行は低い傾向が、心臓及び脾臓への移行は高い傾向が認められた。当該結果について、本薬は TfR 及び M6PR を介しての細胞内に取り込まれると考えられるが、マウス肝臓における TfR (TfR1) の mRNA の発現量は他の組織と比較して相対的に低い一方で、心臓及び脾臓では TfR (TfR1) 発現量が相対的に高いとの報告がある (Blood 2001; 98: 1949-54)。また、本薬 1 分子あたりの M6P 含量は、イデュルスルファーゼ 1 分子あたりの M6P 含量より少ない。以上より、肝臓への本薬の取込みには、M6PR を介した寄与が大きく、心臓及び脾臓では TfR を介した取込みの寄与が大きかったことが、上記の結果が得られた原因と推測される。しかしながら、雄性 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた効力を裏付ける試験 (CTD4.2.1.1.6~7) から、本薬及びイデュルスルファーゼを臨床用量で投与した際の末梢組織における HS 及び DS の減少効果は同程度であり、末梢組織における本薬及びイデュルスルファーゼの分布の差異が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、サルを用いた反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.3~4) において、本薬の中樞神経系への移行を評価した結果、本薬最終投与開始 48 時間後の脳、脊髄、CSF 等の中樞神経系へ本薬が分布することが示された (表 10、表 11)。なお、回復期間終

了後（最終投与 4 週間又は 8 週間後）においては CSF 中に本薬は検出されず、本薬投与に起因する毒性所見が認められなかったことも踏まえると、中枢神経系への本薬の蓄積によるリスクは低いと考えられる。また、サルを用いた体内分布試験の結果から、骨髄、脾臓及び肝臓では投与開始 72 時間後において血漿中より高い放射能濃度を示した（CTD4.2.2.3.4～5）が、サルを用いた 4 週間又は 26 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.2～4）において、当該組織において本薬投与に起因する毒性所見は認められなかった。

機構は、以下のように考える。雄性 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた検討（CTD4.2.2.3.1）の結果、イデュルスルファーズ投与時には脳への移行はほぼ認められなかった一方で、本薬投与時には脳への移行が認められており、また、サルを用いた検討の結果（CTD4.2.3.2.3～4）においても、主に高用量投与時ではあるが本薬投与時に中枢神経系への移行が認められている。末梢組織への分布については、雄性 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた検討（CTD4.2.2.3.1）の結果、イデュルスルファーズ投与時と比較して本薬投与時で肝臓への移行が低い傾向が認められているものの、同じく雄性 hTfR KI/Ids KO マウスを用いた効力を裏付ける試験の結果も考慮すると、本薬とイデュルスルファーズとの末梢組織分布の差異は効力に影響を及ぼすほどの大きな差異ではないものと考えられる。ヒトにおける本薬の中枢神経系への移行については、「6.R.1 ヒトにおける本薬の中枢神経系への移行性について」の項で議論する。

4.R.2 性差が本薬の中枢神経系への移行に及ぼす影響について

機構は、雌雄サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.4）において、本薬 10 又は 30 mg/kg 投与時の中枢神経系における本薬濃度に性差が認められたこと（表 10）から、性差が本薬の中枢神経系への移行に及ぼす影響について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。雌雄サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.4）において、抗パビナフスプ アルファ抗体の発現状況と中枢神経系への本薬の移行性を個体毎に解析した結果、性別に関係なく TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性を持った抗パビナフスプ アルファ抗体陽性例では、中枢神経系において本薬が検出されにくい傾向が認められた（表 12）。本薬 10 mg/kg 群の雌と比較して本薬 30 mg/kg 群の雌では抗体価が著しく高い個体が多かったのに対し、本薬 10 mg/kg 群の雄と比較して本薬 30 mg/kg 群の雄では抗体価が著しく高い個体が少なかったため、当該結果が得られたと考えられる。したがって、中枢神経系における本薬濃度の差異については、本薬の薬物動態の性差に起因するものではなく、抗体価が著しく高い抗パビナフスプ アルファ抗体産生の有無に起因したと考えられる。

表 12 各個体における抗パピナフスプ アルファ抗体発現状況と中枢神経系の本薬検出組織

用量 (mg/kg)	性別	動物 番号	抗パピナフスプ アルファ抗体	TfR 結合 阻害活性	M6PR 結合 阻害活性	抗体価	本薬検出組織 ^{a)}
10	雄	21	陽性	陽性	陽性	4096	頸部脊髄 (14.0)、腰部脊髄 (19.9)、胸部脊髄 (18.3)
		22	陽性	陽性	陽性	16384	ND
		23	陽性	陽性	陽性	131072	ND
		24	陽性	陽性	陽性	131072	ND
	雌	25	陰性	—	—	—	ND
		26	陽性	陰性	陰性	4	大脳皮質 (43.9)、海馬 (46.8)、小脳 (52.5)、 延髄 (51.7)、頸部脊髄 (59.4)、腰部脊髄 (98.3)、 胸部脊髄 (41.6)
		27	陽性	陽性	陽性	8	ND
		28	陽性	陽性	陽性	32768	ND
30	雄	31	陰性	—	—	—	大脳皮質 (92.4)、海馬 (68.8)、小脳 (112)、 延髄 (111)、頸部脊髄 (121)、腰部脊髄 (160)、 胸部脊髄 (92.1)
		32	陽性	陽性	陽性	512	大脳皮質 (14.7)、小脳 (11.2)、延髄 (21.1)、 頸部脊髄 (23.2)、腰部脊髄 (118)、胸部脊髄 (37.7)
		33	陽性	陽性	陽性	4096	延髄 (10.8)、頸部脊髄 (11.8)、腰部脊髄 (15.8)、 胸部脊髄 (15.0)
		34	陰性	—	—	—	大脳皮質 (57.9)、海馬 (70.2)、小脳 (58.7)、 延髄 (91.8)、頸部脊髄 (82.9)、腰部脊髄 (101)、 胸部脊髄 (64.6)
	雌	37	陰性	—	—	—	小脳 (11.8)、腰部脊髄 (16.8)
		38	陽性	陽性	陽性	16384	ND
		39	陽性	陽性	陽性	2048	腰部脊髄 (10.5)
		40	陽性	陽性	陽性	32768	ND

—：該当せず、ND：定量下限未満

a) 本薬検出組織（本薬濃度、単位：ng/g tissue）、測定組織は大脳皮質、小脳、海馬、延髄、頸部脊髄、腰部脊髄及び胸部脊髄

機構は、雌雄サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.4）において本薬の中枢神経系への移行に雌雄で異なる傾向が認められたことについては、性差ではなく、抗パピナフスプ アルファ抗体産生の有無に起因したとする申請者の説明を了承するが、ヒトにおける抗パピナフスプ アルファ抗体産生の影響については「6.R.2 抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について」及び「7.R.2.2 抗体産生による影響」の項で議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、成熟及び幼若カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、本薬の概略の致死量は 30 mg/kg 超と判断されている（表 13）。

表 13 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル (4～8 歳齢)	静脈内	0 ^{a)} 、3、10、30	なし	>30	4.2.3.2.2
雄幼若カニクイザル (3～5 カ月齢)	静脈内	0 ^{a)} 、3、10、30	なし	>30	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル (2～4 歳齢)	静脈内	0 ^{a)} 、3、10、30	なし	>30	4.2.3.2.4

a) 生理食塩水

5.2 反復投与毒性試験

成熟及び幼若カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 14）。いずれの試験においても死亡及び本薬投与に起因する変化は認められなかった。なお、いずれの試験においても、すべての本薬投与群で抗パピナフスプ アルファ抗体の産生が認められ、ADA 陽性例のほぼ全例において本薬の TfR 及び M6PR への結合阻害活性が認められたが、抗体産生の有無にかかわらず本薬投与に関連した変化が認められなかったことから、申請者により抗体産生による毒性評価への影響はないと判断されている。

サルに本薬を 1 週間に 1 回、26 週間投与したときの無毒性量（30 mg/kg）における本薬の C_{max} は 557 $\mu\text{g/mL}$ 、及び $AUC_{0-\tau}$ は 5640 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり³⁾、ヒトに本剤の臨床最大用量（2 mg/kg）を投与した際の C_{max} （11.34 $\mu\text{g/mL}$ ）及び $AUC_{0-\tau}$ （37.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して約 49 倍及び 150 倍であった。

表 14 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル (4~8 歳齢)	静脈内	4 週 (1 回/週)	0 ^{a)} 、3、10、30	なし ^{b)}	30	4.2.3.2.2
雄 幼若カニクイザル (3~5 カ月齢)	静脈内	4 週 (1 回/週)	0 ^{a)} 、3、10、30	なし ^{c)}	30	4.2.3.2.3
雌雄 カニクイザル (2~4 歳齢)	静脈内	26 週 (1 回/週)	0 ^{a)} 、3、10、30	なし ^{d)}	30	4.2.3.2.4

a) 生理食塩水

b) 3 mg/kg 群の雄で赤血球の低値、30 mg/kg 群でヘマトクリットの低値が認められたが、いずれも軽度であり、投与量との関連性は認められず、他の赤血球パラメータの変化を伴わないことから毒性学的意義はないと判断された。

c) 30 mg/kg 群でヘモグロビン及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、網赤血球の高値が認められたが、いずれも軽度であり、他の赤血球パラメータの変化を伴わないことから毒性学的意義はないと判断された。

d) 3 mg/kg 群の雄で赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの高値、10 mg/kg 群の雄で赤血球及びヘマトクリットの高値、30 mg/kg 群の雄で赤血球の高値及び平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、30 mg/kg 群の雌でヘモグロビン、ヘマトクリットの低値が認められたが、いずれも軽度であり、他の赤血球パラメータの変化を伴わないことから毒性学的意義はないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は hIDS にヒト化抗 hTfR 抗体を結合させた融合タンパク質であり、その化学構造及び作用機序から DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考え難いことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性リスクについて、以下のように説明している。

hIDS にヒト化抗 hTfR 抗体を結合させた融合タンパク質である本薬は、M6PR 及び TfR を介して細胞内に取り込まれ、GAG である HS 及び DS における末端のイズロン酸硫酸残基の 2-硫酸エステルを加水分解するが、当該作用はがん原性と関連がない。また、本薬はヒト化抗 hTfR 抗体を構造として有するものの、本薬は Tf の TfR への結合を阻害しないこと（「3.2.1 hTf の TfR への結合に対する本薬の影響」の項を参照）、及び本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び臨床試験において赤血球パラメータや鉄代謝関連パラメータに TfR 機能阻害を示唆する変化は認められていないことから、本薬が TfR 機能阻害を介して鉄の細胞内取込みを阻害する可能性は低い。さらに、本薬のカニクイザルを用いた反

³⁾ C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は共に雌雄の平均値

復投与毒性試験及び臨床試験において、がん原性を示唆する所見は認められていない。以上を踏まえると、本薬に発がん性の懸念はないと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬の適応症である MPS II は X 染色体連鎖劣性遺伝性疾患であるため、女性患者は極めて稀であり、過去に少なくとも 18 件の症例報告が認められた程度であること（BMC Medical Genetics 2019; 20; 2-8）等も考慮の上で、本薬の生殖発生毒性リスクについて、以下のように説明している。

- 本薬は hIDS にヒト化抗 hTfR 抗体を結合させた融合タンパク質であり、M6PR 及び TfR を介して細胞内に取り込まれ、GAG である HS 及び DS における末端のイズロン酸硫酸残基の 2-硫酸エステルの加水分解する薬理作用を有するが、当該作用は内在性酵素である hIDS と同一であり、生殖発生毒性を引き起こす可能性は低い。
- IDS 製剤であるイデュルスルファーゼで実施されたラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、生殖発生に関連する所見は認められていない。
- 妊婦において Tf と TfR の結合が阻害された場合、胎盤における鉄輸送機阻害に起因した鉄欠乏性貧血の症状（母体死亡率・周産期死亡率・早産の増加、低出生体重等）を引き起こす可能性が想定されるが（Lancet Glob Health 2018; 6: e548-e554、Nutr Rev 2011; 69: S23-29 等）、本薬は TfR 機能を阻害しないこと（「3.2.1 hTf の hTfR への結合に対する本薬の影響」の項を参照）から、当該有害事象が生じるリスクは低い。
- 妊娠後期カニクイザルに本薬を単回静脈内投与した試験（CTD4.2.2.3.6）において胎盤通過性は認められなかったこと、及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（CTD4.2.3.2.2～4）において雌雄生殖器官に本薬投与に関連した所見は認められなかったことから、本薬が受胎能及び胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は低い。
- 乳汁を介した出生児への影響について、本薬はタンパクであることから、母動物へ投与した際に、仮に乳汁を介して出生児に摂取されたとしても、消化管で分解され、生物活性を保持した状態で吸収される可能性は低い。

5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与による局所刺激性は反復投与毒性試験の一部として評価され、本薬投与に起因する特段の影響は認められなかったことから、静脈内投与において本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルにおける TfR の組織発現プロファイルを、ヒト組織及びカニクイザル組織を用いた抗 hTfR モノクローナル抗体の組織交差反応性試験に基づき評価した結果、ヒト及びカニクイザル組織結合プロファイルは類似していた（CTD4.2.3.7.7.1、参考資料）。また、ヒト組織を用いた本薬の組織交差反応性試験では、本薬は大動脈内皮、骨格筋、末梢神経、甲状腺及び血液細胞を除く組織において結合を示した（CTD4.2.3.7.7.2）。さらに、過剰量の M6P 添加により本薬の TfR 特異的な結合を評価した結果、本薬の結合が認められた主な組織は、骨髄（骨髄細胞）、大脳・小脳（血管内皮）、結腸・

回腸（粘膜上皮）、眼（角膜及び結膜上皮）、乳房（腺房細胞、乳管上皮）、肺（肺胞上皮、肺泡マクロファージ）、リンパ節（マクロファージ）、脾臓（赤脾髄）、副甲状腺、胎盤（栄養膜細胞）及び子宮内膜（腺上皮）であった（CTD4.2.3.7.7.2）。当該結合プロファイルは、抗 hTfR モノクローナル抗体のヒト組織結合プロファイルと類似していたことから、本薬は TfR を発現する組織に対して結合すると判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中及び CSF 中の本薬の定量には、ECL 法が用いられ、定量下限はそれぞれ 50 及び 1 ng/mL であった。ヒト血漿中の抗パピナフスプ アルファ抗体及び抗 IDS 抗体、並びに抗体による本薬の TfR 及び M6PR への各結合並びに IDS の M6PR への結合に対する阻害活性は ECL 法で測定された。ヒト血清中、CSF 中並びに尿中の HS 及び DS 濃度は、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。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内 2 試験（JR-141-101 試験、JR-141-301 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外 1 試験（JR-141-BR21 試験）の成績が提出された。以下に、各試験の成績を記述する。なお、以降においては、例えば JR-141-101 試験を 101 試験と記載するように、試験名のうち「JR-141-」を省略して記載する。

6.2.1 国内第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2.1：101 試験＜2017 年 3 月～2017 年 10 月＞）

イデュルスルファーゼの治療歴のある MPS II 患者（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国内第 I/II 相試験」の項を参照）。

本剤 1.0 又は 2.0 mg/kg を 3 時間以上かけて週 1 回、4 週間反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。なお、本剤の最終投与終了 4～6 時間後に CSF 中の本薬を測定した結果、いずれの被験者においても本薬は検出されなかった。

表 15 本剤 1.0 又は 2.0 mg/kg を週 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	測定時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (L/h)
1.0	6	初回投与	4180±2454	14688±10504	3.083 [3.07, 5.90]	4.23, 5.56 ^{a)}	16.357±7.730 ^{c)}	3.022±1.054 ^{c)}
		投与 3 週	4072±1704	12858±7682	3.133 [3.08, 5.12]	—	4.69, 10.12 ^{a)}	2.53, 4.07 ^{a)}
2.0	6	初回投与	11338±6839	37474±13581	3.200 [3.00, 3.72]	4.099±0.513 ^{b)}	9.272±5.510 ^{d)}	1.984±0.355 ^{d)}
		投与 3 週	13083±9907	39187±19295	3.092 [3.02, 3.55]	3.71, 5.25 ^{a)}	9.416±8.937 ^{d)}	2.107±0.722 ^{d)}

平均値±標準偏差、2 例の場合は個々の値、t_{max} は中央値〔範囲〕、—：該当せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：投与後から最終定量時間 t までの血漿中濃度—時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期、V_d：分布容積、CL：クリアランス

a) 2 例、b) 3 例、c) 4 例、d) 5 例

抗パビナフスプ アルファ抗体⁴⁾及び抗 IDS 抗体が、初回投与時（本剤投与前に測定）及び投与 4 週後に測定された。第 1 期では、抗パビナフスプ アルファ抗体は初回投与時及び投与 4 週後のいずれも認められず、抗 IDS 抗体は初回投与時及び投与 4 週後ともに 1/2 例に認められたが、M6PR への結合に対する阻害活性は認められなかった。第 2 期では、抗パビナフスプ アルファ抗体及び抗 IDS 抗体は、初回投与時に 1.0 mg/kg 群で 2/6 例及び 3/6 例、2.0 mg/kg 群で 1/6 例及び 2/6 例、投与 4 週後に 1.0 mg/kg 群で 2/6 例及び 3/6 例、2.0 mg 群でそれぞれ 2/6 例に認められた。抗パビナフスプ アルファ抗体陽性であった被験者のうち、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性は、初回投与時に 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 2/2 例、2.0 mg/kg 群でそれぞれ 1/1 例、投与 4 週後に 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 2/2 例、2.0 mg/kg 群で 2/2 例及び 1/2 例に認められた。抗 IDS 抗体陽性であった被験者のうち、M6PR への結合に対する阻害活性は、初回投与時に 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群で 0/3 例及び 1/2 例、投与 4 週後に 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群で 0/3 例及び 1/2 例に認められた。

6.2.2 国内第 II/III 相試験（CTD5.3.5.2.2 : 301 試験<2018 年 10 月～2020 年 2 月>）

MPS II 型患者（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 国内第 II/III 相試験」の項を参照）。

本剤 2.0 mg/kg を週 1 回、52 週間反復静脈内投与⁵⁾したとき、投与開始後 25 週時点では 1 例（1.44 ng/mL）、52 週時点では 2 例（3.10 及び 1.47 ng/mL）の被験者で CSF 中に本薬が検出された⁶⁾。

抗 IDS 抗体が初回投与時に、抗パビナフスプ アルファ抗体が初回投与時並びに投与 4 週、12 週、25 週、38 週及び 52 週後（いずれも本剤投与前に測定）に測定された。抗パビナフスプ アルファ抗体について、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者（25 例）において、抗パビナフスプ アルファ抗体は、初回投与時に 5/25 例、投与 25 週後に 10/24 例、投与 52 週後に 10/24 例に認められた。抗パビナフスプ アルファ抗体陽性であった被験者のうち、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性は初回投与時に 5/5 例及び 2/5 例、投与 25 週後に 5/10 例及び 3/10 例、投与 52 週後に 9/10 例及び 3/10 例に認められた。また、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者（3 例）において、抗パビナフスプ アルファ抗体は、初回投与時には認められず、投与 25 週後に 2/3 例、投与 52 週後に 2/3 例に認められた。抗パビナフスプ アルファ抗体陽性であった被験者のうち、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性は、投与 25 週後に 2/2 例及び 1/2 例、投与 52 週後に 2/2 例及び 1/2 例に認められた。

抗 IDS 抗体について、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者（25 例）において、抗 IDS 抗体は初回投与時に 14/25 例に認められ、そのうち、M6PR への結合に対する阻害活性は 2/14 例に認められた。また、イデュルスルファーゼによる治療歴のない被験者（3 例）においては、初回投与時に抗 IDS 抗体は認められなかった。

⁴⁾ 301 試験のイデュルスルファーゼ未治療患者 3 例全例で投与開始前の抗パビナフスプ アルファ抗体が陽性となり、3 例すべてで抗体価が 1 であったことから、いずれの試験においても、投与開始前の抗パビナフスプ アルファ抗体が陽性とされた被験者のうち抗体価が 1 より大きい被験者を抗パビナフスプ アルファ抗体陽性例として取り扱われた。

⁵⁾ 投与速度について、初回投与時は毎時 8 mL を目安とし、投与速度を段階的に上げ、被験者の安全性を確保しながら投与された。なお、被験者の安全性が十分に確認された場合、2 回目の投与以降は一定の速度で投与可能とされた。また、101 試験で本剤の投与歴のある被験者については、初回投与から一定の速度での投与を可能とした。ただし、いずれの場合も投与速度は毎時 33 mL を超えないこととされた。

⁶⁾ 投与終了後 4 時間以内に採取された検体を用いて測定することとされた。なお、52 週時点では 5 例の被験者で CSF 中に本薬が検出されたが、このうち 3 例の被験者では、検体への血液混入が認められたため、集計からは除外された。

6.2.3 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.3 : BR21 試験<2018 年 7 月~2019 年 9 月>、参考資料)

MPS II 型患者 (目標被験者数 18 例) を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 海外第 II 相試験」の項を参照)。

本剤 1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg を約 3 時間かけて週 1 回、25 週間反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本剤 1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg を週 1 回 25 週間反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	測定時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (L/h)
1.0	2	初回投与	331, 6310	303, 25803	2.83, 3.10	—	—	—
	3	投与 25 週	3983±5434	26790±42252	3.20 [2.58, 3.33]	11.96 ^{a)}	10.90 ^{a)}	0.63 ^{a)}
2.0	2	初回投与	9400, 22300	50188, 97040	1.00, 3.50	3.16, 4.31	6.45, 11.40	1.42, 1.83
	2	投与 25 週	8920, 13800	43283, 54750	3.50, 3.77	3.64, 9.19	13.93, 27.56	2.08, 2.65
4.0	3	初回投与	26400±3989	159349±21988	4.00 [3.70, 4.02]	2.845±0.494	6.839±2.285	1.638±0.261
	3	投与 25 週	16867±8450	125726±70261	7.17 [3.80, 10.58]	7.53 ^{a)}	23.67 ^{a)}	2.18 ^{a)}

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個々の値、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 該当せず

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-t} : 投与後から最終定量時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期、V_d : 分布容積、CL : クリアランス

a) 1 例

抗 IDS 抗体がスクリーニング時に、抗パピナフスプ アルファ抗体が初回投与時並びに投与 3 週、12 週及び 25 週後 (いずれも本剤投与前に測定) に測定された。抗パピナフスプ アルファ抗体について、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者 (12 例) において、抗パピナフスプ アルファ抗体は、初回投与時に 1.0 mg/kg 群で 4/6 例、2.0 mg/kg 群で 0/4 例、4.0 mg/kg 群で 1/2 例、投与 25 週後に 1.0 mg/kg 群で 4/6 例、2.0 mg/kg 群で 1/3 例、4.0 mg/kg 群で 1/1 例に認められた。抗パピナフスプ アルファ抗体陽性例のうち、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性は、初回投与時に 1.0 mg/kg 群で 4/4 例及び 3/4 例、4.0 mg/kg 群でそれぞれ 1/1 例、投与 25 週後に 1.0 mg/kg 群で 4/4 例及び 3/4 例、2.0 mg/kg 群で 1/1 例及び 0/1 例、4.0 mg/kg 群で 1/1 例及び 0/1 例に認められた。また、イデュルスルファーゼによる治療歴のない被験者 (8 例) において、抗パピナフスプ アルファ抗体は、初回投与時にはいずれの用量群でも認められず、投与 25 週後に 1.0 mg/kg 群で 2/2 例、2.0 mg/kg 群で 0/1 例、4.0 mg/kg 群で 5/5 例に認められた。抗パピナフスプ アルファ抗体陽性であった被験者のうち、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性は、投与 25 週後に 1.0 mg/kg 群で 2/2 例及び 1/2 例、4.0 mg/kg 群で 5/5 例及び 2/5 例に認められた。

抗 IDS 抗体について、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者 (12 例) において、抗 IDS 抗体陽性例は、スクリーニング時に 8/12 例に認められた。抗 IDS 抗体陽性であった被験者のうち、M6PR への結合に対する阻害活性は初回投与時に 4/8 例に認められた。イデュルスルファーゼによる治療歴のない被験者 (8 例) において、初回投与時に抗 IDS 抗体は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ヒトにおける本薬の中樞神経系への移行性について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、脳毛細血管内皮細胞に存在する hTfR を介した輸送機構により脳実質へ移行し、その一部は脳組織間液を経て CSF へ移行すると考えられる (「3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項を参照)。hTfR KI/Ids KO マウスを用いた本薬の体内分布を検討する試験及びサルを用いた単回又は反復投与試験においては、静脈内投与された本薬は CSF を含む脳組織で検出された (「4.2 分布」の項を参照) もの、臨床試験において CSF 中に本

薬が検出された被験者は 3/42 例⁶⁾であり、また、検出された濃度は投与 52 週時で 1.47 及び 3.10 ng/mL と定量下限付近であった。その原因として、非臨床試験においても、CSF 中本薬濃度は中枢神経系の各組織中の本薬濃度と比較して低値であった(表 11)とおおり、脳実質から CSF 中に移行する本薬は微量である上に、CSF は絶えず循環し、数時間毎に入れ替わることから (Fluids Barriers CNS 2011; 8: 7)、CSF 中の本薬の検出が困難であった可能性が考えられる。一方で、301 試験の CSF 中に本薬が検出された被験者と検出されなかった被験者における CSF 中 HS 濃度は表 17 のとおりであり、CSF 中に本薬が検出されなかった被験者においても、検出された被験者と同程度の CSF 中 HS 濃度の低下が認められた。

表 17 301 試験の CSF 中に本薬が検出された被験者と検出されなかった被験者における CSF 中 HS 濃度の推移

測定時点	CSF 中に本薬が検出された症例			CSF 中に本薬が検出されなかった症例		
	例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小, 最大)	例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小, 最大)
ベースライン	3	4770±1025	4970 (3660, 5680)	25	6089±2718	5350 (2530, 15100)
投与 25 週	3	1960±416.1	2070 (1500, 2310)	24	2408±1070	2120 (1290, 5980)
投与 52 週	2	—	1805, 1750	20	2172±1011	1930 (1100, 5450)

単位: ng/mL、2 例の場合は個々の値、—: 該当せず

また、同様に 301 試験において、本剤の投与によりイデュルスルファーゼによる治療歴の有無に関わらず CSF 中の HS 濃度の低下が認められたこと、及びイデュルスルファーゼの静脈内投与のみでは CSF 中 HS 濃度の低下は期待されないことも考慮すると、ヒトにおいても本薬は中枢神経系へ移行しているものと考えた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、CSF 中に本薬が検出された被験者は 3/42 例と限られたことに関して、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者における血清中 HS 及び DS 濃度は本剤投与後も維持される傾向が認められた一方、CSF 中 HS 及び DS 濃度はイデュルスルファーゼによる治療歴の有無に関わらず低下が認められた。また、CSF 中に本薬が検出されなかった被験者においても、CSF 中 HS 濃度の低下が認められている。以上の結果に加え、本薬は脳実質に移行した後に CSF に移行すると考えられること、CSF の循環の速度及び非臨床試験においては本薬の静脈内投与による中枢神経系への移行が示されていることも踏まえると、本薬はヒトにおいても中枢神経系へ移行したものの、CSF 中では検出は困難であったとする申請者の説明について一定の理解は可能である。

6.R.2 抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について

申請者は、以下のように説明している。101 試験及び 301 試験において、抗パピナフスプ アルファ抗体又は抗 IDS 抗体が測定されている被験者を対象に、抗体産生による本薬の薬物動態及び薬力学的作用への影響を検討した。その結果、本剤 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を 1 週間に 1 回静脈内投与したときの抗パピナフスプ アルファ抗体又は抗 IDS 抗体の有無別における血漿中本薬曝露量 (C_{max}、AUC) は表 18、血清中及び CSF 中の HS 及び DS 濃度は表 19、TfR 及び M6PR への結合に対する阻害活性がある抗体の有無別における血清中及び CSF 中の HS 及び DS 濃度は表 20 のとおりであった。抗パピナフスプ アルファ抗体又は抗 IDS 抗体陽性例では、陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低値を示し、抗 IDS 抗体陽性例では、陰性例と比較して血清中 HS 及び DS 濃度が高値を示す傾向が認められた。当該傾向が認められた原因として、抗体が本薬と免疫複合体を形成することで血漿中からの本薬の消失が促進されたことが考えられる。しかしながら、抗薬物抗体産生及び抗薬物抗体の TfR 及び M6PR への結合に対する阻害の有無に関わらず、101 及び 301 試験のいずれにおいても、本剤初回投与前と比較して最終投与後

では血清中並びに CSF 中 HS 及び DS 濃度は減少又は維持されており、抗体産生による血漿中本薬濃度の推移の違いが本薬の薬力学に及ぼす影響は大きくないと考える。

表 18 抗薬物抗体の有無別^{a)}の血漿中本薬の薬物動態パラメータ (101 試験、第 2 期)

用量 (mg/kg)	パラメータ	測定時点	抗パピナフスブ アルファ抗体		抗 IDS 抗体	
			陽性	陰性	陽性	陰性
1.0	C _{max} (ng/mL)	初回投与	1180, 2700 (2)	5300.0±2151.9 (4)	3076.7±2110.4 (3)	5283.3±2635.2 (3)
		投与 3 週	2180, 2680 (2)	4892.5±1450.6 (4)	3343.3±1601.6 (3)	4800.0±1762.1 (3)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	初回投与	2711, 5807 (2)	19902.2±8574.2 (4)	12425.7±14229.5 (3)	16950.0±7614.5 (3)
		投与 3 週	4914, 5866 (2)	16591.6±6514.0 (4)	11673.2±10893.3 (3)	14042.2±4965.1 (3)
2.0	C _{max} (ng/mL)	初回投与	6080 (1)	12390.0±7082.9 (5)	6080, 12100 (2)	12462.5±8176.5 (4)
		投与 3 週	8240, 13200 (2)	14265.0±12404.9 (4)	8240, 13200 (2)	14265.0±12404.9 (4)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	初回投与	15802 (1)	41808.2±9468.3 (5)	15802, 45705 (2)	40833.9±10639.7 (4)
		投与 3 週	20577, 44763 (2)	42445.1±21921.0 (4)	20577, 44763 (2)	42445.1±21921.0 (4)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個々の値

C_{max}: 血漿中最高本薬濃度、AUC_{0-t}: 投与後から最終定量時間 t までの血漿中本薬-時間曲線下面積

a) 初回投与時は本剤初回投与前の抗体発現の有無別、それ以外の時点は試験期間を通した抗体発現の有無別 (1 度でも陽性と判断された被験者を陽性例とする) で集計されている。

表 19 抗薬物抗体の有無別^{a)}のCSF中及び血清中におけるHS及びDS濃度

試験	測定対象	用量	測定物質	測定時点	抗パピナフスプ アルファ抗体		抗IDS抗体	
					陽性	陰性	陽性	陰性
101 第2期	CSF ^{b)}	1.0	HS	初回投与	4580, 5090 (2)	4505±1990 (4)	4077±1338 (3)	5153±1848 (3)
				投与3週	3480, 4520 (2)	3080±1125 (4)	3450±1085 (3)	3323±1243 (3)
			DS	初回投与	1010, 1780 (2)	960.0±191.8 (4)	1186±528.5 (3)	1024±175.0 (3)
		投与3週		656, 948 (2)	768.3±171.4 (4)	838.0±158.8 (3)	721.0±175.1 (3)	
		2.0	HS	初回投与	3940, 5760 (2)	5380±2185 (3)	3940, 5760 (2)	5380±2185 (3)
				投与3週	2710, 4320 (2)	3338±1189 (4)	2710, 4320 (2)	3338±1189 (4)
	DS		初回投与	931, 933 (2)	947.3±362.3 (3)	931, 933 (2)	947.3±362.3 (3)	
		投与3週	659, 718 (2)	862.8±210.7 (4)	659, 718 (2)	862.8±210.7 (4)		
	血清 ^{c)}	1.0	HS	初回投与	958 (1)	425.8±157.0 (4)	342, 958 (2)	453.7±179.7 (3)
				投与4週	1100, 1110 (2)	411.3±174.7 (4)	836.3±465.4 (3)	448.7±193.3 (3)
			DS	初回投与	946, 1260 (2)	582.0±217.5 (4)	877.3±421.2 (3)	634.0±234.0 (3)
		投与4週		1500, 1770 (2)	641.3±250.7 (4)	1231±712.7 (3)	714.0±250.0 (3)	
2.0		HS	初回投与	781, 1260 (2)	589.8±298.6 (4)	781, 1260 (2)	589.8±298.6 (4)	
			投与4週	619, 837 (2)	443.5±78.81 (4)	619, 837 (2)	443.5±78.81 (4)	
	DS	初回投与	985, 1150 (2)	601.0±119.5 (4)	985, 1150 (2)	601.0±119.5 (4)		
投与4週		835, 1300 (2)	613.8±135.2 (4)	835, 1300 (2)	613.8±135.2 (4)			
301	CSF ^{d)}	2.0 既治療	HS	初回投与	5270.0±1532.0 (13)	5491.7±1948.7 (12)	5427.9±1640.8 (14)	5310.9±1875.1 (11)
				投与25週	2212.3±669.9 (13)	2039.1±552.3 (11)	2272.9±704.3 (14)	1937.0±409.4 (10)
				投与52週	2068.3±782.6 (12)	1780.0±394.2 (7)	2062.5±805.8 (12)	1790.0±307.2 (7)
			DS	初回投与	1176.5±385.9 (13)	1062.2±350.1 (12)	1123.5±356.4 (14)	1119.3±395.7 (11)
				投与25週	708.6±214.4 (13)	627.8±266.4 (11)	661.0±225.7 (14)	686.4±265.4 (10)
				投与52週	649.0±327.9 (12)	506.0±221.4 (7)	542.9±176.0 (12)	687.9±434.6 (7)
		血清 ^{e)}	HS	初回投与 ^{e)}	888.2±594.4 (13)	802.3±692.4 (12)	1109.8±736.7 (14)	512.5±175.1 (11)
				投与26週 ^{f)}	591.0±310.9 (13)	477.5±104.5 (11)	651.2±250.9 (14)	381.9±107.7 (10)
				投与52週 ^{g)}	559.8±366.3 (13)	445.0±86.0 (11)	605.3±321.0 (14)	369.9±105.1 (10)
			DS	初回投与 ^{e)}	1046.9±601.2 (13)	818.3±152.0 (12)	1131.8±514.1 (14)	689.4±166.2 (11)
				投与26週 ^{f)}	1147.6±600.4 (13)	959.5±250.2 (11)	1277.5±508.6 (14)	758.8±159.8 (10)
				投与52週 ^{g)}	1029.0±580.8 (13)	877.3±185.5 (11)	1143.1±500.2 (14)	702.3±125.8 (10)
	CSF ^{d)}	2.0 未治療	HS	初回投与	10710.0±4336.0 (3)	—	—	10710.0±4336.0 (3)
				投与25週	4156.7±1962.3 (3)	—	—	4156.7±1962.3 (3)
				投与52週	3256.7±1911.1 (3)	—	—	3256.7±1911.1 (3)
			DS	初回投与	1613.7±649.6 (3)	—	—	1613.7±649.6 (3)
				投与25週	796.3±296.2 (3)	—	—	796.3±296.2 (3)
				投与52週	575.0±160.5 (3)	—	—	575.0±160.5 (3)
		血清 ^{e)}	HS	初回投与 ^{e)}	4996.7±1765.9 (3)	—	—	4996.7±1765.9 (3)
				投与26週 ^{f)}	1101.8±527.3 (3)	—	—	1101.8±527.3 (3)
				投与52週 ^{g)}	965.0±473.4 (3)	—	—	965.0±473.4 (3)
			DS	初回投与 ^{e)}	4843.3±2140.5 (3)	—	—	4843.3±2140.5 (3)
				投与26週 ^{f)}	1669.1±892.6 (3)	—	—	1669.1±892.6 (3)
				投与52週 ^{g)}	1427.1±733.8 (3)	—	—	1427.1±733.8 (3)

平均値±標準偏差(例数)、2例以下の場合は個々の値、単位:ng/mL、—:該当せず

- a) 101試験では、初回投与時は本剤初回投与前の抗体発現の有無別、それ以外の時点は試験期間を通した抗体発現の有無別(1度でも陽性と判断された被験者を陽性例とする)で集計されている。301試験では、試験期間を通した抗体発現の有無別(1度でも陽性と判断された被験者を陽性例とする)で集計されている。
- b) 初回投与時は本剤投与前に採取、投与3週時は本剤投与後4~6時間に採取した検体より測定
- c) 本剤投与前に採取した検体より測定
- d) 初回投与時は本剤投与前に採取、投与25及び52週時は本剤投与後4時間以内に採取した検体より測定
- e) 初回投与前2、1及び0週時の血清中HS又はDS濃度の平均値±標準偏差
- f) 投与24、25及び26週時の血清中HS又はDS濃度の平均値±標準偏差
- g) 投与50、51及び52週時の血清中HS又はDS濃度の平均値±標準偏差

表 20 抗薬物抗体陽性例^{a)}のうち、TfR 又は M6PR 結合阻害活性の有無別の CSF 中及び血清中における HS 及び DS 濃度

試験	測定対象	用量 (mg/kg)	測定物質	測定時点	抗パピナフスプ アルファ抗体陽性				抗 IDS 抗体陽性	
					TfR 結合阻害活性		M6PR 結合阻害活性		M6PR 結合阻害活性	
					陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
101 第 2 期	CSF ^{b)}	1.0	HS	初回投与	4580, 5090 (2)	—	4580, 5090 (2)	—	—	4077±1338 (3)
				投与 3 週	3480, 4520 (2)	—	3480, 4520 (2)	—	—	3450±1085 (3)
			DS	初回投与	1010, 1780 (2)	—	1010, 1780 (2)	—	—	1186±528.5 (3)
		投与 3 週		656, 948 (2)	—	656, 948 (2)	—	—	838.0±158.8 (3)	
		2.0	HS	初回投与	3940, 5760 (2)	—	5760 (1)	3940 (1)	5760 (1)	3940 (1)
				投与 3 週	2710, 4320 (2)	—	4320 (1)	2710 (1)	4320 (1)	2710 (1)
	DS		初回投与	931, 933 (2)	—	933 (1)	931 (1)	933 (1)	931 (1)	
		投与 3 週	659, 718 (2)	—	718 (1)	659 (1)	718 (1)	659 (1)		
	血清 ^{c)}	1.0	HS	初回投与	958 (1)	—	958 (1)	—	—	342, 958 (2)
				投与 4 週	1100, 1110 (2)	—	1100, 1110 (2)	—	—	836.3±465.4 (3)
			DS	初回投与	946, 1260 (2)	—	946, 1260 (2)	—	—	877.3±421.2 (3)
		投与 4 週		1500, 1770 (2)	—	1500, 1770 (2)	—	—	1231±712.7 (3)	
2.0		HS	初回投与	781, 1260 (2)	—	1260 (1)	781 (1)	1260 (1)	781 (1)	
			投与 4 週	619, 837 (2)	—	837 (1)	619 (1)	837 (1)	619 (1)	
	DS	初回投与	985, 1150 (2)	—	985 (1)	1150 (1)	985 (1)	1150 (1)		
投与 4 週		835, 1300 (2)	—	835 (1)	1300 (1)	835 (1)	1300 (1)			
301	CSF ^{d)}	2.0 既治療	HS	初回投与	5133.6±1531.5 (11)	4720, 7320 (2)	4892.0±806.4 (5)	5506.3±1867.2 (8)	5350, 5470 (2)	5430.8±1783.5 (12)
				投与 25 週	2269.1±717.6 (11)	1850, 1950 (2)	2240.0±770.9 (5)	2195.0±654.9 (8)	2680, 3290 (2)	2154.2±679.5 (12)
				投与 52 週	2137.0±846.4 (10)	1670, 1780 (2)	2194.0±802.0 (5)	1978.6±819.4 (7)	2640, 3340 (2)	1877.0±732.8 (10)
			DS	初回投与	1221.1±404.1 (11)	853, 1010 (2)	1009.2±168.6 (5)	1281.1±454.5 (8)	817, 899 (2)	1167.8±367.2 (12)
				投与 25 週	724.3±204.5 (11)	382, 863 (2)	795.8±244.2 (5)	654.1±189.4 (8)	592, 1080 (2)	631.8±207.1 (12)
				投与 52 週	691.3±343.7 (10)	361, 514 (2)	830.0±435.0 (5)	519.7±155.3 (7)	575, 817 (2)	512.3±168.4 (10)
		血清 ^{e)}	HS	初回投与 ^{e)}	918.8±636.4 (11)	472, 967 (2)	1009.7±556.8 (5)	812.2±641.5 (8)	1093, 1240 (2)	1100.3±799.8 (12)
				投与 26 週 ^{f)}	615.5±331.3 (11)	357, 555 (2)	651.7±335.0 (5)	553.0±311.9 (8)	661, 807 (2)	637.3±268.3 (12)
				投与 52 週 ^{g)}	573.9±394.2 (11)	338, 627 (2)	584.7±344.7 (5)	544.3±401.7 (8)	671, 807 (2)	583.0±342.3 (12)
			DS	初回投与 ^{e)}	1086.5±646.1 (11)	669, 989 (2)	1152.3±556.4 (5)	981.0±655.6 (8)	1050, 1070 (2)	1143.7±557.9 (12)
				投与 26 週 ^{f)}	1198.8±641.0 (11)	747, 985 (2)	1347.5±542.4 (5)	1022.6±635.1 (8)	931, 1497 (2)	1288.1±538.8 (12)
				投与 52 週 ^{g)}	1070.1±623.2 (11)	656, 949 (2)	1143.3±507.8 (5)	957.5±644.7 (8)	920, 1367 (2)	1143.1±535.3 (12)
	CSF ^{d)}	2.0 未治療	HS	初回投与	10710.0±4336.0 (3)	—	10710.0±4336.0 (3)	—	—	—
				投与 25 週	4156.7±1962.3 (3)	—	4156.7±1962.3 (3)	—	—	—
				投与 52 週	3256.7±1911.1 (3)	—	3256.7±1911.1 (3)	—	—	—
			DS	初回投与	1613.7±649.6 (3)	—	1613.7±649.6 (3)	—	—	—
				投与 25 週	796.3±296.2 (3)	—	796.3±296.2 (3)	—	—	—
				投与 52 週	575.0±160.5 (3)	—	575.0±160.5 (3)	—	—	—
	血清 ^{e)}	HS	初回投与 ^{e)}	4996.7±1765.9 (3)	—	4996.7±1765.9 (3)	—	—	—	
			投与 26 週 ^{f)}	1101.8±527.3 (3)	—	1101.8±527.3 (3)	—	—	—	
			投与 52 週 ^{g)}	965.0±473.4 (3)	—	965.0±473.4 (3)	—	—	—	
		DS	初回投与 ^{e)}	4843.3±2140.5 (3)	—	4843.3±2140.5 (3)	—	—	—	
			投与 26 週 ^{f)}	1669.1±892.6 (3)	—	1669.1±892.6 (3)	—	—	—	
			投与 52 週 ^{g)}	1427.1±733.8 (3)	—	1427.1±733.8 (3)	—	—	—	

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個々の値、単位：ng/mL、—：該当せず

a) 101 試験では、初回投与時は本剤初回投与前の抗体発現の有無別、それ以外の時点は試験期間を通した抗体発現の有無別 (1 度でも陽性と判断された被験者を陽性例とする) で集計されている。301 試験では、試験期間を通した抗体発現の有無別 (1 度でも陽性と判断された被験者を陽性例とする) で集計されている。b) 初回投与時は本剤投与前に採取、投与 3 週時は本剤投与後 4~6 時間に採取した検体より測定、c) 本剤投与前に採取した検体より測定、d) 初回投与時は本剤投与前に採取、投与 25 及び 52 週時は本剤投与後 4 時間以内に採取した検体より測定、e) 初回投与前 2、1 及び 0 週時の血清中 HS 又は DS 濃度の平均値±標準偏差、f) 投与 24、25 及び 26 週時の血清中 HS 又は DS 濃度の平均値±標準偏差、g) 投与 50、51 及び 52 週時の血清中 HS 又は DS 濃度の平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。101 試験及び 301 試験において、本剤の投与による CSF 及び血清中 HS 濃度の低下又は維持傾向は、抗パピナフスプ アルファ抗体及び抗 IDS 抗体の発現に関わらず認められているものの、抗パピナフスプ アルファ抗体又は抗 IDS 抗体陽性例においては、陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低値並びに血清中 HS 及び DS 濃度が高値を示す傾向が認められた。また、301 試験において、抗パピナフスプ アルファ抗体及び抗 IDS 抗体陽性例のうち、TfR 又は M6PR への結合に対する阻害活性が陽性の被験者では、阻害活性が陰性の被験者と比較して血清中及び CSF 中の HS 及び DS 濃度が高値であることを示唆する傾向も認められた。抗パピナフスプ アルファ抗体又は抗 IDS 抗体が陽性例は限られていたことから、抗薬物抗体による本薬の薬物動態及び有効性に及ぼす影響を検討することについて一定の限界はあるものの、本剤投与に伴う抗体産生により血漿中本薬濃度並びに CSF 中及び血清中 HS 及び DS 濃度に影響を及ぼした可能性はあると考える。したがって、添付文書において、定期的に抗体を測定することが望ましい旨を注意喚起するとともに、製造販売後臨床試験等においても、抗体産生による長期投与時の有効性及び安全性への影響について情報収集することが適切である。なお、抗体産生による安全性への影響については、「7.R.2.2 抗体産生による影響」の項で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す国内臨床試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。

表21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	101	MPS II 患者	14	第1期：0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg の順に1週間に1回、それぞれ単回静脈内投与、4週間 第2期：1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を1週間に1回静脈内投与、4週間	薬物動態 有効性 安全性
	国内	301	MPS II 患者	28	2.0 mg/kg を1週間に1回静脈内投与、52週間	有効性 安全性
参考	海外	BR21	MPS II 患者	18	1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg を1週間に1回静脈内投与、25週間	薬物動態 有効性 安全性

以下に、各試験の成績を記述する。

7.1 国内第 I/II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 101 試験<2017年3月~2017年10月>)

MPS II 患者（目標被験者数 12 例（第 1 期：2 例、第 2 期：本剤 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群各 5 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1 国内第 I/II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、白血球、血漿又は培養皮膚線維芽細胞の酵素活性や遺伝子解析等により MPS II と診断された 6 歳以上の患者（第 1 期は MPS II に伴う知的障害を有さない又は軽度（自覚症状を訴えることが可能な程度）であると診断されている 16 歳以上の患者に限る）で、本剤初回投与前の 12 週間以上イデュルスルファーゼ 0.5 mg/kg が週に 1 回、継続的に静脈内投与されている患者とされた。なお、造血幹細胞移植歴のある患者は除外された。

本試験は、第 1 期及び第 2 期共に、スクリーニング期（7~28 日）及び本剤投与期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、第 1 期では、本剤 0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg の順に週 1 回の間

隔で漸増し、各用量を3時間以上かけて1回ずつ静脈内投与することとされた。第2期では、本剤1.0 mg/kg又は2.0 mg/kgを3時間以上かけて週1回4週間静脈内投与することとされた。

総投与例数14例（第1期2例、第2期1.0 mg/kg群及び2.0 mg/kg群各6例）全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち第2期に組み入れられた12例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。なお、第2期に登録された被験者12例については、16歳未満の患者のうち最初に登録された被験者は1.0 mg/kg群に割り付け、その他の被験者は1.0 mg/kg群と2.0 mg/kg群に無作為に割り付けられた。

有効性について、第2期におけるCSF中HS濃度、CSF中DS濃度、血清中HS濃度及びDS濃度並びに尿中HS濃度、DS濃度及び尿中GAG濃度は表22のとおりであった。

表22 主な有効性評価項目の結果（101試験第2期：FAS）

項目	測定時点	1.0 mg/kg 群			2.0 mg/kg 群		
		例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)	例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)
CSF 中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	4615±1559	4835 (2560, 6560)	5	5168±1698	4220 (3940, 7900)
	投与3週	6	3387±1046	3565 (1950, 4520)	6	3397±1057	2765 (2700, 5120)
CSF 中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	1105±363.1	1065 (768, 1780)	5	941.2±256.3	931.0 (626, 1340)
	投与3週	6	779.5±162.7	822.0 (519, 948)	6	804.7±187.3	725.0 (639, 1080)
血清中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	5	532.2±274.1	541.0 (247, 958)	6	733.3±354.9	750.5 (329, 1260)
	投与3週	6	933.2±844.9	770.5 (242, 2540)	6	543.5±217.1	485.5 (335, 891)
	投与4週	6	642.5±383.0	530.5 (285, 1110)	6	538.3±173.4	505.5 (359, 837)
血清中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	755.7±332.6	729.5 (426, 1260)	6	756.5±263.3	670.5 (496, 1150)
	投与3週	6	878.7±368.1	899.0 (372, 1310)	6	763.5±300.4	671.5 (459, 1180)
	投与4週	6	972.5±555.3	838.0 (423, 1770)	6	765.0±295.8	694.5 (515, 1300)
尿中 HS 濃度 (µg/mgCr)	ベースライン	6	63.97±47.76	51.15 (9.34, 141)	6	71.07±49.83	60.50 (25.0, 162)
	投与3週	6	77.80±59.13	58.45 (17.5, 167)	6	63.98±45.71	50.00 (26.4, 154)
	投与4週	6	83.17±64.07	63.50 (18.3, 195)	6	67.08±44.47	55.15 (31.6, 155)
尿中 DS 濃度 (µg/mgCr)	ベースライン	6	28.43±23.07	20.00 (3.59, 61.2)	6	28.78±17.62	26.30 (12.9, 60.0)
	投与3週	6	42.82±34.84	30.55 (8.42, 99.4)	6	34.05±24.12	24.85 (15.9, 80.6)
	投与4週	6	48.04±47.42	29.80 (9.01, 137)	6	36.12±25.56	26.70 (15.2, 84.6)
尿中 GAG 濃度 (µg/mgCr)	ベースライン	6	44.64±32.17	35.25 (6.74, 85.8)	6	39.47±20.38	42.50 (13.2, 58.9)
	投与3週	6	53.20±40.27	42.45 (10.8, 123)	6	45.38±26.45	40.30 (16.3, 92.4)
	投与4週	6	64.15±56.68	43.40 (11.3, 166)	6	42.80±26.09	38.00 (11.9, 88.9)

安全性について、有害事象及び副作用は、第1期では1/2例及び1/2例、第2期では1.0 mg/kg群で5/6例及び3/6例、2.0 mg/kg群で3/6例及び3/6例に認められた。2例以上に認められた有害事象は、上気道の炎症（第2期1.0 mg/kg群2例）、発熱（第1期1例、第2期1.0 mg/kg群1例、2.0 mg/kg群2例）であった。2例以上に認められた副作用は発熱（第1期1例、第2期2.0 mg/kg群2例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、第2期1.0 mg/kg群1例（譫妄）に認められ、副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2 国内第II/III相試験（CTD5.3.5.2.2：301試験＜2018年8月～2020年2月＞）

MPS II患者（目標被験者数20例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、白血球、血漿又は培養皮膚線維芽細胞の酵素活性や遺伝子解析等によりMPS IIと診断された患者で、イデュルスルファーゼによる治療を受けている場合は、観察期間を開始するまでに8週間以上イデュルスルファーゼを継続的に投与されている患者とされた。なお、造血幹細胞移植歴のある患者は除外された。

本試験は、観察期間（4週間、イデュルスルファーゼによる治療を受けていない場合は2週間）及び治験薬投与期（52週間）から構成された⁷⁾。

用法・用量は、本剤 2.0 mg/kg を週 1 回静脈内投与することとされた。なお、投与速度については、初回投与時は毎時 8 mL を目安に投与を開始し、毎時 33 mL を超えない範囲で、投与速度を段階的にあげることが可能とされた。

総投与例数 28 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例であり、中止理由は死亡（低酸素性虚血性脳症/急性呼吸不全）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週までの CSF 中 HS 濃度の結果は表 23 のとおりであり、初回投与時と比較して投与 52 週において有意に減少した（対応のある t 検定、 $p < 0.001$ ）。

表 23 CSF 中 HS 濃度の結果（301 試験：FAS）

評価時点	例数 ^{a)}	平均値±標準偏差
ベースライン	27	5856±2614
投与 52 週	27	2124±882.6 ^{b)}

a) FAS のうち、本剤投与後の CSF 中 HS 濃度のデータが得られなかった 1 例を除く

b) 52 週後のデータが得られなかった被験者については、52 週後に最も近いデータを 52 週後の値として補完された

主な副次評価項目について、CSF 中 HS 及び DS 濃度の結果は表 24、イデュルスルファーゼによる治療歴の有無別の血清中 HS 及び DS 濃度、尿中 HS、DS 濃度及びウロン酸濃度、肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係数、及び 6 分間歩行試験における歩行距離は表 25 のとおりであった。発達評価（新版 K 式発達検査 2001、姿勢・運動、認知・適応、言語・社会の 3 領域合計）の結果は図 1 のとおりであった。

表 24 CSF 中 HS 及び DS 濃度の推移（301 試験：FAS）

項目	測定時点	例数	平均値±標準偏差	中央値（最小、最大）
CSF 中 HS 濃度（ng/mL）	ベースライン	28	5947.9±2610.8	5315.0（2530, 15100）
	投与 25 週	27	2357.8±1023.5	2080.0（1290, 5980）
	投与 52 週	22	2138.6±968.1	1890.0（1110, 5450）
CSF 中 DS 濃度（ng/mL）	ベースライン	28	1174.4±417.6	1080.0（491, 2270）
	投与 25 週	27	685.4±241.6	697.0（284, 1080）
	投与 52 週	22	593.4±277.7	548.0（274, 1570）

⁷⁾ 301 試験を完了し、安全性の観点から問題がなく、同意が取得された患者は、継続投与試験である 302 試験に組み入れられた。

表 25 主な副次評価項目の結果 (ベースラインからの変化量、301 試験：FAS)

項目	測定時点	イデュルスルファーゼによる治療歴あり			イデュルスルファーゼによる治療歴なし		
		例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小, 最大)	例数	平均値 ±標準偏差	中央値 (最小, 最大)
血清中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン ^{a)}	25	847.0±631.1	607.7 (347, 2930)	3	4997±1766	4270 (3710, 7010)
	投与 26 週 ^{b)}	24	539.0±241.9	501.2 (220, 1290)	3	1102±527.3	1100 (575, 1630)
	投与 52 週 ^{c)}	24	507.2±276.8	438.5 (168, 1500)	3	965.0±473.4	757.7 (631, 1510)
血清中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン ^{a)}	25	937.1±452.7	821.3 (440, 2390)	3	4843±2141	4037 (3220, 7270)
	投与 26 週 ^{b)}	24	1061±473.7	958.0 (527, 2500)	3	1669±892.6	1723 (751, 2530)
	投与 52 週 ^{c)}	24	959.4±443.7	859.3 (538, 2480)	3	1427±733.8	1333 (745, 2200)
尿中 HS 濃度 (µg/mgCr)	ベースライン	25	109.5±86.9	91.90 (31.1, 414)	3	811.0±466.0	1070 (273, 1090)
	投与 25 週	24	90.6±98.6	61.80 (18.2, 451)	3	219.3±102.8	161.0 (159, 338)
	投与 52 週	24	65.73±38.5	54.30 (18.4, 171)	3	231.4±122.2	287.0 (91.3, 316)
尿中 DS 濃度 (µg/mgCr)	ベースライン	25	51.4±42.2	37.20 (14.6, 184)	3	270.0±149.2	321.0 (102, 387)
	投与 25 週	24	52.3±50.8	32.25 (12.0, 235)	3	127.4±49.1	101.0 (97.2, 184)
	投与 52 週	24	41.06±25.1	36.65 (9.3, 118)	3	131.0±75.07	129.0 (56.9, 207)
尿中 ウロン酸 濃度 (mg/gCr)	ベースライン	25	45.8±25.7	40.60 (3.2, 108)	3	288.0±31.7	300.00 (252, 312)
	投与 25 週	24	47.4±23.5	43.15 (8.6, 116)	3	90.0±54.6	59.90 (57.0, 153)
	投与 52 週	23	46.86±17.59	42.00 (21.0, 77.3)	3	117.8±70.87	86.00 (68.4, 199)
肝臓容積 (cm ³)	ベースライン	25	814.3±311.9	750.3 (372, 1893)	3	782.3±155.7	774.00 (631, 942)
	投与 25 週	24	798.9±276.7	697.1 (406, 1567)	3	603.7±26.6	616.0 (573, 622)
	投与 52 週	24	799.7±290.0	728.2 (443, 1642)	3	640.6±26.7	634.0 (618, 670)
脾臓容積 (cm ³)	ベースライン	25	141.1±66.1	129.0 (46.0, 293)	3	183.1±67.4	211.0 (106, 232)
	投与 25 週	24	145.6±64.9	128.1 (51.0, 300)	3	143.4±55.3	162.0 (81, 187)
	投与 52 週	24	142.4±68.4	117.5 (52.0, 336)	3	150.4±66.0	155.0 (82.3, 214)
左室心筋重量 係数 (g/m ²)	ベースライン	25	67.1±20.9	61.0 (43.0, 135)	3	49.0±26.4	60.1 (18.9, 68.0)
	投与 25 週	24	66.3±19.9	63.1 (43.1, 125)	3	57.1±13.5	53.6 (45.7, 72.0)
	投与 52 週	24	68.3±19.5	63.2 (41.6, 122)	3	66.8±12.6	72.4 (52.4, 75.7)
6分間歩行試験 における歩行 距離 (m)	ベースライン	14	340.1±159.2	367.5 (35.0, 590)	3	286.3±95.0	316.0 (180, 363)
	投与 25 週	14	353.9±108.1	354.0 (176, 495)	2	—	345, 367
	投与 52 週	14	354.5±136.1	335.0 (120, 544)	1	—	401

2 例以下は個々の値

a) -2、1 及び 0 週時の平均値

b) 24、25 及び 26 週時の平均値

c) 50、51 及び 52 週時の平均値

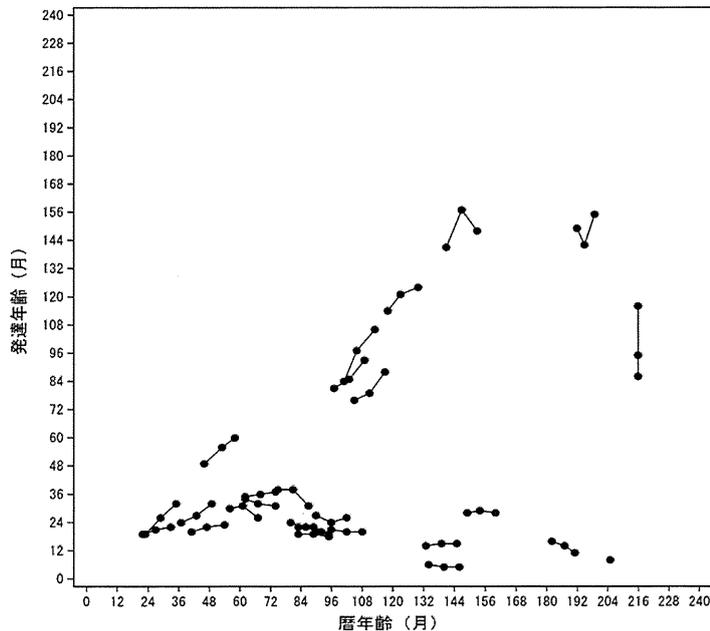


図 1 発達年齢 (3 領域合計、新版 K 式発達検査 2001) の経時推移 (FAS)

安全性について、有害事象及び副作用は 100% (28/28 例) 及び 53.6% (15/28 例) に認められた。3 例

以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。副作用は、発熱 39.3% (11/28 例)、蕁麻疹 10.7% (3/28 例)、悪寒 7.1% (2/28 例)、浮動性めまい、頭痛、失神、発疹、紅斑、疲労及び心電図 QT 延長各 3.6% (1/28 例) であった。

表 26 3 例以上に認められた有害事象 (301 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (28例)
すべての事象	100 (28)
発熱	50.0 (14)
上咽頭炎	46.4 (13)
上気道の炎症	42.9 (12)
咽頭炎	39.3 (11)
嘔吐	25.0 (7)
胃腸炎	25.0 (7)
蕁麻疹	25.0 (7)
皮膚擦過傷	21.4 (6)
アレルギー性鼻炎	17.9 (5)
気管支炎	17.9 (5)
湿疹	14.3 (4)
発疹	14.3 (4)
下痢	14.3 (4)
手足口病	14.3 (4)
挫傷	14.3 (4)
結膜炎	10.7 (3)
悪心	10.7 (3)
インフルエンザ	10.7 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は 1 例 (低酸素性虚血性脳症/急性呼吸不全) に認められた。重篤な有害事象は 5 例 (低酸素性虚血性脳症/急性呼吸不全/上気道の炎症、気管支炎 2 件/誤嚥性肺炎/てんかん重積状態、レンサ球菌性咽頭炎、硬膜下血腫、眼圧上昇、各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.3 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.3 : BR21 試験<2018 年 7 月~2019 年 9 月>、参考資料)

MPS II 患者 (目標被験者数 18 例 (1.0 mg/kg 群、2.0 mg/kg 群及び 4.0 mg/kg 群各 6 例⁸⁾) を対象に、本剤を静脈内投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「6.2.3 海外第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、白血球又は培養皮膚線維芽細胞の酵素活性測定や遺伝子解析等により MPS II と診断された 0 歳以上の患者で、MPS II に対する治療を受けていなかった患者、又はイデュルスルファーゼによる治療を受けていた患者では直近 6 カ月で安定した効果が認められている患者とされた。なお、造血幹細胞移植歴のある患者は除外された。

本試験は、観察期間 (1 週間) 及び治験薬投与期 (25 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤 1.0、2.0 又は 4.0 mg/kg を約 3 時間かけて週 1 回静脈内投与することとされた。

総投与例数 20 例 (1.0 mg/kg 群 8 例、2.0 mg/kg 群 5 例及び 4.0 mg/kg 群 7 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本剤が 1 回以上投与され、有効性が 1 回以上評価された 19 例が mITT 有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4.0 mg/kg 群の 1 例であり、中止理由は死亡 (呼吸停止) であった。

有効性について、イデュルスルファーゼによる治療歴の有無別の肝臓及び脾臓容積、左室心筋重量係

⁸⁾ 0 歳以上 4 歳未満、4 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上のそれぞれの年齢区分について各 6 例、投与群あたりそれぞれ 2 例を組み入れることとした。

数並びに尿中及び血清中の HS 及び DS 濃度は表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 イデュルスルファーゼによる治療歴がある患者における有効性の結果 (BR21 試験 : mITT 有効性解析対象集団)

項目	測定時点	1.0 mg/kg 群		2.0 mg/kg 群		4.0 mg/kg 群	
		例数	測定結果	例数	測定結果	例数	測定結果
肝臓容積 (cm ³)	ベースライン	6	752.17±208.22	4	916.75±232.87	1	1078.00
	投与 25 週	6	673.83±105.36	4	907.25±217.92	1	1153.00
脾臓容積 (cm ³)	ベースライン	6	123.77±63.04	4	188.75±54.33	1	558.00
	投与 25 週	6	125.85±52.22	4	189.25±73.38	1	784.00
左室心筋重量係数 (g/m ²)	ベースライン	6	72.83±21.77	4	86.00±40.91	1	83.00
	投与 25 週	5	91.40±42.38	4	81.48±19.60	1	103.00
尿中 HS 濃度 (mg/mgCr)	ベースライン	6	253.26±173.97	4	65.42±22.65	1	69.60
	投与 25 週	6	180.78±68.32	3	66.84±57.24	1	32.14
尿中 DS 濃度 (mg/mgCr)	ベースライン	6	117.79±61.18	4	31.38±26.62	1	41.76
	投与 25 週	6	115.42±46.72	3	29.38±17.74	1	15.82
血清中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	2282.7±1242.8	4	761.0±191.5	1	978.0
	投与 25 週	6	1484.0±436.1	3	886.7±652.9	1	563
血清中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	2261.7±958.1	4	1265.0±690.2	1	1510.0
	投与 25 週	6	2213.3±837.1	3	1303.3±433.6	1	1170.0

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値

表 28 イデュルスルファーゼによる治療歴のない患者における有効性の結果 (BR21 試験 : mITT 有効性解析対象集団)

項目	測定時点	1.0 mg/kg 群		2.0 mg/kg 群		4.0 mg/kg 群	
		例数	測定結果	例数	測定結果	例数	測定結果
肝臓容積 (cm ³)	ベースライン	2	116.00、155.00	1	922.00	5	1263.60±543.86
	投与 25 週	2	360.00、973.00	1	641.00	5	994.20±443.66
脾臓容積 (cm ³)	ベースライン	2	116.00、155.00	1	127.00	5	283.40±123.67
	投与 25 週	2	93.00、106.00	1	84.00	5	228.60±99.19
左室心筋重量係数 (g/m ²)	ベースライン	2	49.10、58.00	1	91.60	5	134.00±99.23
	投与 25 週	2	61.00、89.10	1	76.70	5	116.60±73.37
尿中 HS 濃度 (mg/mgCr)	ベースライン	1	41.66	1	1006.58	5	618.06±340.44
	投与 25 週	2	46.33、433.33	1	85.68	5	124.04±92.93
尿中 DS 濃度 (mg/mgCr)	ベースライン	1	13.46	1	508.55	5	255.93±156.61
	投与 25 週	2	22.44、247.22	1	56.74	5	61.616±49.36
血清中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	2	675.0、4940.0	1	5390.0	5	4962.0±853.0
	投与 25 週	2	662.0、2310.0	1	930	5	855.0±235.8
血清中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	2	1400.0、3280.0	1	4220.0	5	3966.0±1404.7
	投与 25 週	2	1160.0、2780.0	1	1540.0	5	1516.0±223.7

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値

CSF 中 HS 及び DS 濃度は表 29 のとおりであった。

表 29 CSF 中 HS 及び DS 濃度の結果 (BR21 試験 : mITT 有効性解析対象集団)

項目	測定時点	1.0 mg/kg 群		2.0 mg/kg 群		4.0 mg/kg 群	
		例数	測定結果	例数	測定結果	例数	測定結果
CSF 中 HS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	5120.0±2036.8	4	5227.5±1823.5	6	3774.2±2243.1
	投与 25 週	8	4288.8±1590.4	5	1623.0±862.0	6	2365.0±1603.0
CSF 中 DS 濃度 (ng/mL)	ベースライン	6	1007.0±238.6	4	1061.8±377.9	6	870.2±388.9
	投与 25 週	8	1189.6±557.5	5	458.4±196.8	6	635.5±283.7

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 1.0 mg/kg 群で 8/8 例、2.0 mg/kg 群で 5/5 例、4.0 mg/kg 群で 7/7 例に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。副作用は 1.0 mg/kg 群で 4/8 例 (悪寒/発熱/頭痛/注入に伴う反応/悪心/嘔吐、ざ瘡様皮膚炎、皮膚局面、傾眠、各 1 例)、2.0 mg/kg 群で 1/5 例 (注入に伴う反応)、4.0 mg/kg 群で 6/7 例 (疼痛/紅斑/発熱/体温上昇/悪心/多汗症、アナフィラキシー反応/発熱/悪心/体温上昇/蕁麻疹/嘔吐、蕁麻疹、発熱/振戦/蕁麻疹/嘔吐、注入に伴う反応、灼熱感/注入に伴う反応/注射部位蕁麻疹/蕁麻疹、各 1 例) に認められた。

表 30 いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象 (BR21 試験: 安全性解析対象集団)

事象例	1.0 mg/kg群 (8例)	2.0 mg/kg群 (5例)	4.0 mg/kg群 (7例)
すべての事象	100 (8)	100 (5)	100 (7)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	57.1 (4)
発熱	25.0 (2)	20.0 (1)	42.9 (3)
嘔吐	12.5 (1)	0 (0)	42.9 (3)
上気道感染	50.0 (4)	40.0 (2)	28.6 (2)
外耳炎	12.5 (1)	20.0 (1)	28.6 (2)
注入に伴う反応	12.5 (1)	20.0 (1)	28.6 (2)
下痢	12.5 (1)	20.0 (1)	28.6 (2)
悪心	12.5 (1)	20.0 (1)	28.6 (2)
喘息クリーゼ	25.0 (2)	0 (0)	28.6 (2)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
体温上昇	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
インフルエンザ	25.0 (2)	60.0 (3)	14.3 (1)
急性中耳炎	25.0 (2)	20.0 (1)	14.3 (1)
皮膚炎	37.5 (3)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は 4.0 mg/kg 群 1 例 (呼吸停止) に認められた。重篤な有害事象は 1.0 mg/kg 群 3 例 (熱性痙攣、呼吸障害、肺感染、各 1 例)、2.0 mg/kg 群 1 例 (てんかん)、4.0 mg/kg 群 3 例 (呼吸停止、嘔吐、異物誤嚥、各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 中枢神経症状に対する有効性について

7.R.1.1.1 301 試験の試験計画について

申請者は、以下のように説明している。301 試験の試験計画について、MPS II は患者背景によって症状の進行が大きく異なっており、かつ患者数が限られることから、対照との並行群間比較臨床試験を実施しても明確な有効性を示す結果は得られにくいと想定されること等を踏まえ、非盲検非対照試験として、同一被験者内での本剤投与前後のデータより有効性を評価することとした。

対象患者については、被験者数を確保するため、及び既存の酵素製剤であるイデュルスルファーゼによる治療を受けていない患者での有効性及び安全性を検討するため、イデュルスルファーゼによる治療歴の有無を問わず、全ての MPS II 型患者を対象とした。なお、中枢神経症状への効果が期待できるという本剤の臨床的意義を考慮し、中枢神経障害が顕在化していない年少の患者に対してもできる限り速やかに本剤の投与を開始することが重要と考え、301 試験では年齢の制限は設けず、また、MPS II の重症度を問わず、軽症型及び重症型のいずれも組み入れることとした。

評価項目に関して、ムコ多糖症では、HS が蓄積する I 型、II 型、III 型及び VII 型でのみ中枢神経症状が認められることから (Mol Genet Metab 2018; 125: 322-31)、脳実質に蓄積するムコ多糖類の中でも特に HS が中枢神経症状の発症において中心的な役割を果たしていると考えられる。公表文献において、CSF 中 GAG 濃度 (平均値±標準偏差) は健康成人で 50.0±15.5 ng/mL (31 例)、認知機能障害のない MPS II 患者で 373.4 ng/mL (1 例、年齢区分: 2~11 歳)、356.8 ng/mL (1 例、年齢区分: 12~18 歳)、619.3±376.2 ng/mL (4 例、年齢区分: 18 歳超)、認知機能障害のある MPS II 患者で 1540.5±859.7 ng/mL (19 例、年齢区分: 2~11 歳) であり、認知機能障害のある MPS II 患者で認知機能障害のない MPS II 患者よりも

高い傾向にあること (Mol Genet Metab Rep 2015; 5: 103-6)、CSF 中 HS 濃度について、認知機能障害のない MPS II 患者で 0.8~1.7 $\mu\text{mol/L}$ (9.57 $\mu\text{mol/L}$ であった 1 例を除く 5 例)、認知機能障害のある MPS II 患者で 2.3~4.3 $\mu\text{mol/L}$ (3 例) であり、認知機能障害のある MPS II 患者で認知機能障害のない MPS II 患者よりも高い傾向にあること (J Inborn Errors Metab Screen 2015; 1-5) が報告されている。また、MPS II 患者ではない成人 9 例において CSF 中 HS 濃度を測定した結果は $363 \pm 217 \text{ ng/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差、最小値: 77.9 ng/mL 、最大値: 745 ng/mL) であり、さらに、101 試験における知的障害の有無別のベースライン時の CSF 中 HS 濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、知的障害を有する被験者で $5895 \pm 1260 \text{ ng/mL}$ (6 例)、知的障害のない被験者で $3632 \pm 809.4 \text{ ng/mL}$ (5 例) であり、知的障害を有する被験者の方が知的障害のない被験者よりも CSF 中 HS 濃度が高い傾向が認められた。以上に加え、病態モデルマウスを用いた本薬の非臨床試験の結果、脳内に蓄積する HS 濃度と CSF 中 HS 濃度には相関が認められていること (CTD4.2.1.1.6) から、CSF 中 HS 濃度が脳内に蓄積した HS の量を評価するためのバイオマーカーとして有用であると考え、CSF 中 HS 濃度を主要評価項目として設定した。また、CSF 中 DS 濃度については、病態モデルマウスでは顕著な上昇が認められなかったものの、MPS II 患者で蓄積する基質の一つとして有効性評価項目を検討することとした。また、MPS II 患者における中枢神経症状の評価として、発達評価を副次評価項目として設定し、CSF 中 HS 濃度との関連性も含めて総合的に評価することとした。

7.R.1.1.2 中枢神経系における HS 濃度の減少について

申請者は、以下のように説明している。301 試験において、本剤投与後の CSF 中 HS 及び DS 濃度は表 23 及び表 24 のとおりであり、CSF 中 HS 濃度は全例で、CSF 中 DS 濃度は 26/27 例で減少した。

MPS II 患者を対象とした他の臨床試験において、イデュルスルファーゼを 6 カ月間静脈内投与した群では CSF 中の GAG 濃度の変化は認められなかったことが報告されている (Genet Med 2016; 18: 73-81)。また、18 歳以下の認知障害を伴う MPS II 患者を対象とした臨床試験においても、イデュルスルファーゼを 52 週間静脈内投与した群で、CSF 中総 GAG 及び HS 濃度は低下しなかったことが報告されている⁹⁾。本剤の臨床試験結果からも、イデュルスルファーゼの投与期間である本剤投与前 4 週間からベースラインまでの期間では、CSF 中 HS 及び DS 濃度は概ね一定であることが確認されている。さらに、101 試験及び 301 試験の両方に参加した被験者 10 例における CSF 中 HS 及び DS 濃度の推移は表 31 のとおりであり、いずれの試験とも本剤投与期間では減少したが、本剤を投与していない期間¹⁰⁾では増加した。以上から、既存の酵素補充療法であるイデュルスルファーゼの静脈内投与では、CSF 中の HS 及び DS を減少させる効果はなく、301 試験で認められた CSF 中 HS 及び DS 濃度の低下は本剤投与によるものと考えられる。

⁹⁾ <https://www.shiretrials.com/-/media/files/clinical%20trials/clinicaltrialsen/clinical%20study%20reports/shire-hgt-hit-094-clinical-study-report-redact.pdf>

¹⁰⁾ イデュルスルファーゼのみが投与されていた、101 試験の投与 4 週後以降 301 試験の初回投与時までの期間。平均 466 日 (範囲: 386 ~ 506 日)

表 31 101 試験及び 301 試験の両方に参加した被験者における CSF 中 HS 及び DS 濃度の推移

項目	試験	評価時点	例数	平均値±標準偏差
CSF 中 HS 濃度 (ng/mL)	101	ベースライン	9	5138.9±1588.1
		投与 4 週	10	3594.0±955.9
		投与 4 週までの変化量	9	-1447.8±818.8
	301	ベースライン	10	5798.0±1561.4
		投与 26 週	9	2285.6±579.8
		投与 26 週までの変化量	9	-3221.1±1234.2
CSF 中 DS 濃度 (ng/mL)	101	ベースライン	9	1070.9±337.8
		投与 4 週	10	825.4±156.5
		投与 4 週までの変化量	9	-273.8±359.3
	301	ベースライン	10	1185.4±323.9
		投与 26 週	9	767.3±185.5
		投与 26 週までの変化量	9	-410.9±427.0

平均値±標準偏差

301 試験における重症度別（重症型 19 例、軽症型 8 例）の有効性について、投与開始前の CSF 中 HS 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は重症型で 6626±2700 ng/mL、軽症型で 4028±1098 ng/mL、投与 52 週時は重症型で 2294±909.9 ng/mL、軽症型で 1721±707.2 ng/mL であり、52 週間の本剤投与により、重症型被験者の CSF 中 HS 濃度は軽症型被験者と同様のレベルに減少した。

イデュルスルファーゼによる治療歴の有無別（治療歴がある被験者 25 例、ない被験者 3 例）の CSF 中 HS 濃度の推移は表 32 のとおりであり、ベースライン値は治療歴がある集団で治療歴がない集団と比較して低かった。CSF 中 DS 濃度について、HS 濃度より程度は小さいもののベースラインから投与 25 週及び 52 週後にかけて減少し、酵素補充療法による治療歴の有無に関らず同様の推移を示した。イデュルスルファーゼは血液-脳関門を通過できないことから中枢神経系での基質減少は期待できないため、治療歴の有無で差異は生じないと事前には考えていたものの、ベースライン値において差異が認められた。この要因として、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者対象集団における疾患重症度の内訳は、軽症型 8 例及び重症型 17 例であった一方、治療歴がない被験者では 3 例全例が重症型であったことが影響した可能性がある。イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者のうち軽症型及び重症型の別における CSF 中 HS 濃度は、表 32 のとおりであった。以上を踏まえると、酵素補充療法による治療の有無によってベースライン時の CSF 中 HS 濃度に違いは認められたものの、酵素補充療法による治療の有無にかかわらず試験期間を通して CSF 中 HS 濃度は減少しており、中枢神経症状に対する有効性について治療歴の有無による差異はないものとする。

表 32 301 試験におけるイデュルスルファーゼによる治療の有無別の CSF 中 HS 濃度の推移

	イデュルスルファーゼによる治療歴あり (25 例)			イデュルスルファーゼによる治療歴なし (3 例) ^{a)}
	全体 (25 例)	軽症型 (8 例)	重症型 (17 例)	
ベースライン	5376±1711	4028±1098	5861±1511	10710±4336
投与 25 週	2133±612	1764±648	2318±519	4157±1962
投与 52 週	1962±668	1721±707	2114±535	3257±1911

平均値±標準偏差、単位：ng/mL

a) 全例が重症型

301 試験で得られた CSF 中 HS 濃度の値の解釈について、本試験に参加した軽症型被験者の 7/8 例は本剤投与前の時点で MPS II に伴う知的障害は有しておらず、本剤投与前の CSF 中 HS 濃度は、軽症型被験者の 5/8 例で 4000 ng/mL を下回っていたこと、重症型被験者では 20 例全員で 4000 ng/mL を上回っていたことを踏まえ、MPS II 患者では CSF 中 HS 濃度を 4000 ng/mL 未満かつ可能な限り低値に維持することが、中枢神経症状の発現及び進行を抑制するために重要である可能性が考えられる。本試験において、本剤投与 52 週後の CSF 中 HS 濃度は、1 例を除いた全員で 4000 ng/mL 未満に至っている。すなわ

ち、重症型の患者であっても、本剤投与により中枢神経症状を示さない軽症型と同程度まで CSF 中 HS 濃度が減少し、中枢神経症状の発現及び進行を抑制することが期待される。MPS II における中枢神経系の変性は進行性であり、可逆的な機能障害を経て、不可逆的な神経細胞変性や細胞死、さらには脳委縮に至る。このため、可及的速やかな診断と治療の導入によって、CSF 中 HS 濃度を低値に留め、神経変性の進行を阻止することが極めて重要である。

7.R.1.1.3 発達に対する影響について

新版 K 式発達検査 2001 に基づく発達評価について 52 週間の投与期間を通して全領域の発達年齢は数例の被験者で低下がみられたものの、概ね上昇又は維持する傾向にあった。ベースラインの疾患重症度別の結果は図 2 のとおりであり、疾患重症度が軽症型の被験者 8 例全例で発達年齢の上昇が認められた。重症型の被験者 (20 例) では発達年齢は維持傾向にあった。

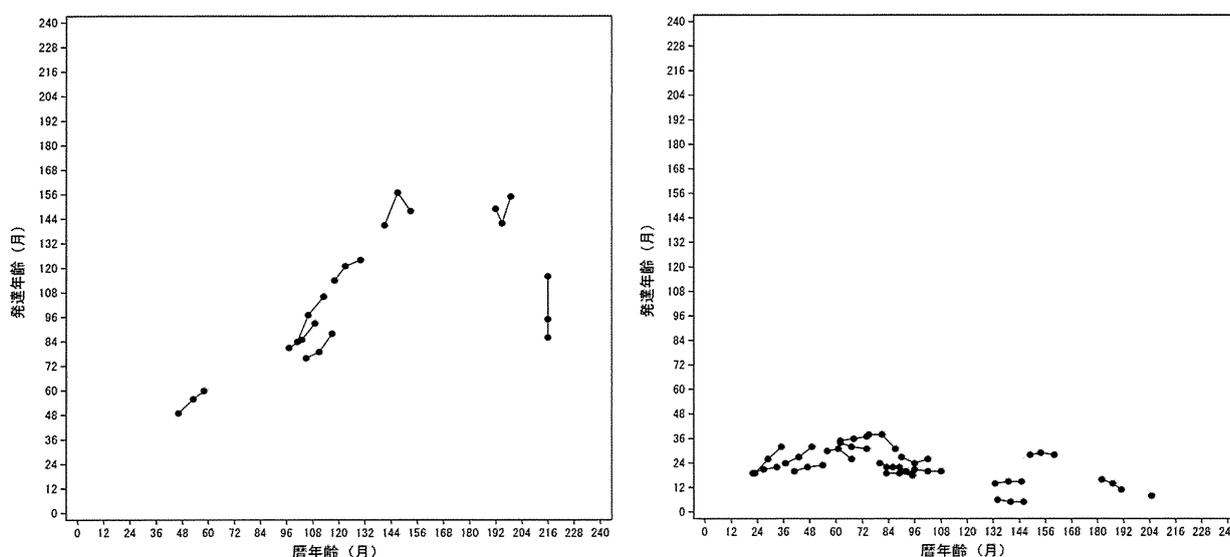


図 2 重症度別の発達年齢の被験者毎の推移 (左：軽症型、右：重症型)

重症型の被験者について、Initial phase (3 歳未満かつ新版 K 式的全領域の DQ が 80 以上)、Middle phase (Initial phase の被験者を除き、3 歳以上 8 歳以下又は新版 K 式的全領域の DQ が 20 以上)、Late Phase (Initial phase 及び Middle phase の被験者を除き、8 歳超又は新版 K 式的全領域の DQ が 20 未満) に被験者を分類し、実年齢を横軸、発達年齢を縦軸とした場合の傾き (平均値±標準誤差) を算出した。その結果、Initial phase では 0.6705 ± 0.3271 (2 例、個別の値は 1.083 及び 0.250)、Middle phase では -0.0802 ± 0.2199 (11 例)、Late Phase では -0.0904 ± 0.1879 (5 例) であり、Initial phase では上昇傾向が、Middle phase 及び Late phase では維持傾向が認められた。なお、重症型の各被験者における CSF 中 HS 濃度の変化率と発達年齢の変化率を検討した結果、発達年齢の上昇と CSF 中 HS 濃度の減少との関連について明確な結果は得られなかった。

本剤投与開始後の臨床症状 (「言語」、「運動」、「活気・表情」、「その他」) の変化を、各治験責任医師から記述形式 (症例調査票) で収集した結果、「言語」の改善は 13/26 例の被験者で報告され、これらの被験者では単語数の増加、会話数の増加、歌を歌うようになった等の変化が報告された。残り 13 例では、明らかに改善と判断可能な変化は報告されなかった。疾患重症度別では、軽症型の被験者において 1/8 例、重症型の被験者において 12/18 例 (0~2 歳で 2/2 例、3~7 歳で 6/10 例、8 歳以上で 4/6 例) で

「言語」の改善が報告された。なお、いずれの被験者も「言語」について明らかな悪化は報告されなかった。「運動」の項目では、関節が柔らかくなった、階段又は坂道を登れるようになった、長距離を歩けるようになった、力が強くなった、走るのが速くなった等の変化が報告された。「活気・表情」の改善は12/26例の被験者で報告され、これらの被験者では活発になった、表情が豊かになった等の変化が報告された。残り14例では、明らかな変化は報告されなかった。疾患重症度別では、軽症型の被験者において1/8例、重症型の被験者において11/18例（0～2歳で1/2例、3～7歳で5/10例、8歳以上で5/6例）で「活気・表情」の改善がみられた。「その他」については、1例で本剤投与開始以降排尿・排便時の困難が報告されているものの、落ち着きがみられるようになった、排尿・排便時の失敗回数が減った、睡眠状態が改善した、一人で靴の着脱ができるようになった等の変化が報告された。

イデュルスルファーゼによる治療を受けている日本人 MPS II 患者の発達年齢の経過は、遺伝子変異型とそれに伴う残存酵素活性の違いにより異なるとされているものの、生後24カ月までは、いずれの変異型においても概ね正常な発達が認められ、生後24カ月以降より徐々に正常発達からの乖離が認められる。IDSの欠損又は機能消失を生じる null mutation の患者では、生後42カ月頃に発達年齢は上限に達し、その後退行する。また、重症型患者における発達指数は、生後20カ月以降より急激に低下し、生後100カ月に達する時期には約20まで減少することが報告されている（Mol Genet Metab Rep 2020; 24: 100630）。

301試験において、生後■カ月から本剤の投与を開始した重症型患者は、1年間の本剤投与後に発達年齢は13カ月の上昇が認められ、発達指数は84から94へ上昇した。自然経過において、当該重症型患者と同じ遺伝子型（■■■■：null mutation）を有する重症患者では、生後28カ月から47カ月にかけて発達指数が86から55まで減少した結果も報告（Mol Genet Metab Rep 2020; 24: 100630）されていることを考慮すると、当該被験者は本剤投与により重症型患者の自然経過を上回る良好な発達を示したと考えられる。さらに、自然経過では発達年齢の上限に達し始めるとされる■カ月から本剤の投与を開始した重症型患者については、1年間の本剤投与後に発達年齢は8カ月の上昇が認められ、1年間の本剤投与後の発達指数は投与開始時と同値の67で維持された。自然経過では、生後20カ月から発達指数が急激に低下することを考慮すると、当該被験者で発達指数が維持されたことは、自然経過における退行の著明な改善ととらえることができると考えられる。

以上の検討を踏まえ、本剤投与により中枢神経症状に対する効果が得られるものと判断した。

なお、中枢神経症状、特に神経発達の障害に対する本剤の有効性については、301試験に組み入れられた被験者に対しては、今後実施予定の製造販売後臨床試験により長期の評価を継続するほか、本剤の投与経験がない症例に対しても別途実施予定の製造販売後臨床試験に組み入れ、中枢神経症状に対する本剤の長期的な有効性を引き続き検討する予定である。また、ブラジルで実施したBR21試験に組み入れられた患者についても継続投与試験により長期の評価を行うほか、海外においては今後イデュルスルファーゼを対照薬とした臨床試験を実施する予定である。

機構は、7.R.1.1.1～7.R.1.1.3における申請者の説明を踏まえ、本剤の中枢神経症状に対する有効性について、以下のように考える。

301試験の試験計画について、本試験計画時にはMPS IIの中枢神経症状に対する有効性が期待できる薬剤は承認されていなかったこと等を踏まえ、本邦のみで計画された301試験を非盲検非対照試験として計画、実施したことはやむを得ない。また、HSを含めたGAGの蓄積がMPS II患者の中枢神経障害

の主たる原因であるとする報告が複数なされており、非臨床試験の結果では、脳内 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度が相関することが示されていることから、CSF 中 HS 濃度を本剤投与時の治療の効果を推定する指標の一つとすることは理解できる。また、MPS II 患者数は限られていることに加え、本剤の有効性については中枢神経症状だけでなく全身症状も含めて評価する必要があること等を考慮すると、MPS II の重症度を問わず軽症型及び重症型のいずれの患者も組入れ可能な設定としたことも理解可能である。

301 試験において主要評価項目とされた CSF 中 HS 濃度は、本剤投与開始前と比べて減少が認められたことを確認した。また、101 試験及び 301 試験の両方に参加した被験者における CSF 中 HS 濃度の推移を踏まえると、本剤の投与により中枢神経系における HS 濃度の低下が期待できるものと考ええる。一方で、既存の酵素製剤を含め、MPS II 患者における CSF 中 HS 濃度を低下させる薬物療法は存在しなかったこと等から、CSF 中 HS 濃度の低下が臨床症状の改善に寄与するかは不明であり、CSF 中 HS 濃度の変化率と発達評価より得られた発達年齢の変化率の検討では、発達年齢の上昇と CSF 中 HS 濃度の減少との間に明確な関係性は認められていない。また、MPS II 患者における発達に関する自然経過等の情報も限定的であり、実施された臨床試験からは、中枢神経症状に関する明確な改善の確認には至っていない。ただし、中枢神経症状の発現は GAG の年余に亘る蓄積により生じるものと考えられ、また、当該症状の形成には患者の発達段階における教育等の影響も考慮が必要と考えられる。これらの点を踏まえると、中枢神経系における HS 濃度の低下に応じて中枢神経症状の速やかな改善を示すことは困難である可能性も推測され、301 試験の試験期間では発達の改善を示す明確な結果を得ることはできなかったものと考ええる。

以上より、実施された 301 試験に基づく本剤の中枢神経系の有効性の評価には限界はあるものの、疾患の希少性や、発達に対する影響の評価には長期に亘る検討が必要と考えられること等を踏まえると、現時点で得られている 301 試験の結果から、中枢神経症状に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、MPS II 患者の中枢神経症状に対しては早期の治療介入及び薬物治療を含む治療の継続が重要と考えられるが、301 試験では中枢神経症状に関する評価の限界があったことから、製造販売後には、引き続き本剤投与時の発達評価等の有効性に関する情報収集を行い、中枢神経症状に対する評価を継続していく必要がある（「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。

7.R.1.2 全身症状に対する有効性について

申請者は、以下のように説明している。MPS II 患者では HS 及び DS が全身の組織に蓄積し、尿中へ HS、DS 等の GAG が多く排出されることから、血清及び尿中の HS 及び DS 濃度を、また、臨床症状として肝臓容積及び脾臓容積、左室心筋重量係数、6 分間歩行試験における歩行距離等を、本剤の全身症状を検討するための評価項目として設定した。301 試験において、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者（25 例）では、本剤のベースライン、投与 26 週時点及び投与 52 週時点の血清中 HS 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 847.0 ± 631.1 、 539.0 ± 241.9 及び 507.2 ± 276.8 ng/mL であり、試験期間を通して減少がみられた。血清中 DS 濃度はそれぞれ 937.1 ± 452.7 、 1061 ± 473.7 及び 959.4 ± 443.7 ng/mL であり、試験期間を通してわずかな増加がみられたものの、いずれの被験においても顕著な変動はみられなかった。一方、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者（3 例）では、本剤のベースライン、投与 26 週時点及び投与 52 週時点の血清中 HS 濃度は 4997 ± 1766 、 1102 ± 527.3 及び 965.0 ± 473.4 ng/mL、血清中 DS 濃度は 4843 ± 2141 、 1669 ± 892.6 及び 1427 ± 733.8 ng/mL であり、いずれも大きく減少した。各被験者の体重あたりの肝臓容積及び脾臓容積は、イデュルスルファーゼによる治療歴

がある被験者では、ベースライン、投与 26 週時点及び投与 52 週時点の肝臓容積は 27.17 ± 12.04 、 25.99 ± 9.52 及び $24.99 \pm 8.62 \text{ cm}^3/\text{kg}$ 、脾臓容積は 4.56 ± 2.07 、 4.58 ± 1.57 及び $4.34 \pm 1.56 \text{ cm}^3/\text{kg}$ であり、試験期間を通して顕著な変動はみられなかった。一方、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者では、ベースライン、投与 26 週時点及び投与 52 週時点の肝臓容積は 45.97 ± 1.60 、 33.04 ± 6.77 及び $32.40 \pm 4.90 \text{ cm}^3/\text{kg}$ 、脾臓容積は 10.55 ± 2.80 、 7.39 ± 1.43 及び $7.34 \pm 2.75 \text{ cm}^3/\text{kg}$ であり、試験期間を通していずれも減少した。

また、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者において、左室心筋重量係数及び 6 分間歩行距離についてベースラインから大きな変動はみられなかったが、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者では、左室心筋重量係数の上昇が認められた。この結果は、左室心筋重量係数が大幅に上昇した被験者 1 例の結果の影響を受けたものであり、その他の被験者では顕著な変動はみられなかった。6 分間歩行距離についても、顕著な変動はみられなかった (表 25)。

101 試験及び 301 試験の両方に参加した被験者 10 例の血清中及び尿中における HS 及び DS 濃度、肝臓容積及び脾臓容積、左室心筋重量係数は表 33 のとおりであり、101 試験の投与開始時から 301 試験の投与 26 週までの間に大きな変動は認められなかった。

表 33 101 及び 301 試験の両方に参加した被験者の血清中及び尿中における HS 及び DS 濃度、肝臓容積及び脾臓容積、左室心筋重量係数の結果

項目	試験	評価時点	例数	平均値±標準偏差
血清中 HS 濃度 (ng/mL)	101	ベースライン	9	651.6 ± 314.0
		投与 4 週	10	626.1 ± 299.5
		投与 4 週までの変化量	9	-79.2 ± 187.1
	301	ベースライン	10	634.6 ± 287.7
		投与 26 週	9	414.2 ± 204.2
		投与 26 週までの変化量	9	-215.8 ± 156.9
血清中 DS 濃度 (ng/mL)	101	ベースライン	10	773.6 ± 309.0
		投与 4 週	10	890.2 ± 480.2
		投与 4 週までの変化量	10	116.6 ± 232.7
	301	ベースライン	10	831.5 ± 241.7
		投与 26 週	9	827.8 ± 335.1
		投与 26 週までの変化量	9	14.3 ± 255.5
尿中 HS 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	101	ベースライン	10	74.7 ± 47.0
		投与 4 週	10	82.1 ± 55.1
		投与 4 週までの変化量	10	7.5 ± 22.9
	301	ベースライン	10	87.7 ± 72.4
		投与 26 週	9	51.6 ± 34.4
		投与 26 週までの変化量	9	-42.4 ± 60.9
尿中 DS 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	101	ベースライン	10	30.6 ± 19.8
		投与 4 週	10	45.3 ± 39.1
		投与 4 週までの変化量	10	14.7 ± 22.9
	301	ベースライン	10	47.7 ± 40.3
		投与 26 週	9	32.5 ± 25.6
		投与 26 週までの変化量	9	-18.2 ± 37.0

表 33 101 及び 301 試験の両方に参加した被験者の血清中及び尿中における HS 及び DS 濃度、肝臓容積及び脾臓容積、左室心筋重量係数の結果 (続き)

項目	試験	評価時点	例数	平均値±標準偏差
肝臓容積 (cm ³)	101	ベースライン	10	880.7±263.9
		投与 4 週	10	806.4±227.6
		投与 4 週までの変化量	10	-74.3±98.4
	301	ベースライン	10	863.6±207.1
		投与 26 週	9	886.6±214.3
		投与 26 週までの変化量	9	38.4±93.1
脾臓容積 (cm ³)	101	ベースライン	10	168.6±80.7
		投与 4 週	10	158.0±73.4
		投与 4 週までの変化量	10	-10.7±21.2
	301	ベースライン	10	158.2±67.6
		投与 26 週	9	167.3±79.2
		投与 26 週までの変化量	9	15.9±22.6
左室心筋重量係数 (g/m ²)	101	ベースライン	10	76.71±17.77
		投与 4 週	10	76.75±16.29
		投与 4 週までの変化量	10	0.05±7.22
	301	ベースライン	10	67.76±13.27
		投与 26 週	9	72.67±15.94
		投与 26 週までの変化量	9	5.71±10.57

平均値±標準偏差

以上の結果から、本剤の投与により、中枢神経系以外の全身症状に対して既存の酵素補充療法と同程度の効果が維持され、初めて MPS II に対する治療を受けた被験者においても既存の酵素製剤と同様の有効性が認められたものと考えられる。

機構は、以下のように考える。301 試験において、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者においては、血清中 HS 濃度及び血清中 DS 濃度の低下が認められており、肝臓容積及び脾臓容積も低下する傾向が認められている。イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者では血清中 HS 濃度、血清中 DS 濃度、肝臓容積、脾臓容積等がベースライン時から維持される傾向にあり、また、101 試験及び 301 試験の両方に参加した被験者においては本剤投与時（各試験への参加期間）とイデュルスルファーゼによる治療期間（各試験の間の期間¹⁰⁾とで上記の全身症状に関する指標に大きな変動は認められていないことを確認した。非盲検非対照試験として実施された本試験から評価することに一定の限界はあるものの、以上の結果等を踏まえると、全身症状に対する本剤投与時の有効性は期待でき、その効果の大きさは既存の酵素製剤と大きくは異なるものと考えられるが、製造販売後も引き続き本剤投与時の全身症状に関する有効性の情報を収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。101 試験、301 試験及び BR21 試験における有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。死亡例は、301 試験で 1 例（低酸素性虚血性脳症/急性呼吸不全）、BR21 試験の 4.0 mg/kg 群で 1 例（呼吸停止）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析（62 例）において、10%以上に認められた有害事象は、発熱 38.7%（24 例）、上咽頭炎 25.8%（16 例）、上気道の炎症 22.6%（14 例）、蕁麻疹 21.0%（13 例）、咽頭炎、嘔吐各 17.7%（11 例）、インフルエンザ、上気道感染各 14.5%（9 例）、胃腸炎、下痢各 12.9%（8 例）、悪心 11.3%（7 例）であった。また、5%以上に認められた副作用は、発熱 29.0%（18 例）、蕁麻疹 14.5%（9 例）、注入に伴う反応 6.5%（4 例）であった。重篤な有害事象は 21.0%（13 例）に認め

られ、そのうち副作用と判断された事象は 101 試験の第 2 期 1.0 mg/kg 群において認められた 1 例（譫妄）であった。

表34 臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		101試験（14例）	301試験（28例）	BR21試験（20例）
すべての有害事象		64.3（9）	100（28）	100（20）
すべての副作用		50.0（7）	53.6（15）	55.0（11）
重篤な有害事象		7.1（1）	17.9（5）	35.0（7）
投与中止に至った有害事象		0（0）	3.6（1）	5.0（1）
重症度	軽度	42.9（6）	67.7（19）	60.0（12）
	中等度	14.3（2）	28.6（8）	35.0（7）
	重度	7.1（1）	3.6（1）	5.0（1）

発現割合%（発現例数）

101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析における発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況は表 35 のとおりであり、投与期間が長期になるにつれて大きく発現割合が変わるような事象は認められなかった。

表 35 発現時期別の有害事象の発現状況（101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析、安全性解析対象集団）

発現時期	1<=<5 週 (62 例)	5<=<9 週 (47 例)	9<=<13 週 (47 例)	13<=<26 週 (47 例)	26<=<39 週 (27 例)	39<=<53 週 (27 例)
すべての有害事象	71.0（44）	63.8（30）	46.8（22）	89.4（42）	85.2（23）	88.9（24）
すべての副作用	37.1（23）	27.7（13）	10.6（5）	14.9（7）	14.8（4）	7.4（2）

発現割合%（発現例数）

なお、301 試験の継続試験である 302 試験¹¹⁾においても、長期投与に伴う特段の安全性上の懸念は認められていない。

以上より、臨床試験において認められた有害事象は、主に MPS II 患者の疾患に起因する事象又は既存の酵素製剤投与中にみられる事象であり、本剤の安全性プロファイルは、既存の酵素製剤と大きく異なるものではないと考える。

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

7.R.2.1 注入関連反応（IAR、アナフィラキシーを含む）

申請者は、以下のように説明している。101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析¹²⁾における本剤の投与量別の IAR¹³⁾の発現状況について、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 及び 4.0 mg/kg 投与時の発現割合はそれぞれ、28.6%（4/14 例）、43.6%（17/39 例）及び 85.7%（6/7 例）であり、BR21 試験のみで設定された 4.0 mg/kg を投与した被験者において発現割合が高かった。治験中止に至った IAR はいずれの試験でも認められなかった。101 試験では投与中断かつ投与速度の減速に至った IAR が 1 例（咽喉刺激感/蕁麻疹）に認められた。301 試験では、投与中断に至った IAR が 2 例（蕁麻疹、悪寒）、投与速度の減速に至

¹¹⁾ 301 試験を完了した患者を対象に、本剤 2.0 mg/kg の週 1 回静脈内投与を継続する非盲検非対照試験。301 試験を完了した 27 例が 302 試験に移行し、2020 年 11 月現在、23 例が継続中。301 試験も含めた投与期間は平均 709.6 日（範囲：518～812 日）。

¹²⁾ 101 試験における第 1 期の 2 例を除く

¹³⁾ 本剤投与に起因して発生した生体に有害な反応（悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧等）を IAR と定義し、治験責任医師により IAR に該当すると判断された事象

った IAR が 1 例 (悪寒/発熱) に認められた。BR21 試験では、投与中断又は投与速度の減速に至った IAR を発現した症例は 5 例であり、投与中断かつ投与速度の減速に至った IAR は 3 例 (嘔吐/蕁麻疹、蕁麻疹、注入に伴う反応、いずれも 4.0 mg/kg 群)、投与中断に至った IAR は 4 例 (嘔吐/発熱、振戦/嘔吐/蕁麻疹/発熱、注入に伴う反応、注入に伴う反応/灼熱感、いずれも 4.0 mg/kg 群) であった。

アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックに関連する事象は、101 試験及び 301 試験では認められず、BR21 試験においてアナフィラキシー反応が 1 例に認められた。当該事象は、本剤 4.0 mg/kg の 9 回目の投与後に発現した。主な症状は、嘔吐、傾眠、発熱及び震えであり、処置により症状は消失し、以降の本剤投与において同様の事象は認められなかった。

以上、臨床試験において、本剤投与時に IAR 並びにアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックに関連する事象が認められたが、治験中止に至った事象はなく、いずれも適切な処置によって管理可能であった。しかしながら、アナフィラキシーを含む IAR の発現について、添付文書で注意喚起を行うとともに、引き続き製造販売後において情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。国内外で実施した臨床試験において認められたアナフィラキシーを含む過敏症関連事象については、治験中止に至った事象はなく、いずれも処置により管理可能であったことから、安全性上許容可能と考えられるものの、本剤投与時にはアナフィラキシーを含む過敏症の発現に対して注意を払う必要があり、添付文書において、当該事象に対する適切な注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集することが適切と考える。

7.R.2.2 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における抗薬物抗体産生の状況について、101 試験では、イデュルスルファーゼによる治療歴がある患者を対象としており、初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陰性であった被験者は 11 例であり、うち 1 例が投与 4 週時に陽性となった。初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体陽性であった症例は 3 例であった。

301 試験では、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者 (25 例) のうち、初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陰性であった被験者は 20 例であり、うち 6 例が投与 52 週までに陽性となった。イデュルスルファーゼによる治療歴を有し、本剤の初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陽性であった被験者は 5 例であった。イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者 (3 例) では、全例で初回投与時の抗パピナフスプ アルファ抗体は陰性であり、うち 2 例が投与 52 週までに陽性となった。

BR21 試験では、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者 (12 例) のうち、初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陰性であった被験者は 7 例であり、うち 2 例が投与 26 週までに陽性となった。イデュルスルファーゼによる治療歴を有し、本剤の初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陽性であった被験者は 5 例であった。イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者 (8 例) では、全例で初回投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体が陰性であり、うち 7 例が投与 26 週までに陽性となった。

101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析における抗パピナフスプ アルファ抗体の有無別の IAR¹³⁾の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 抗パピナフスプ アルファ抗体の有無別の IAR の発現状況
(101 試験、301 試験及び BR21 試験の併合解析、安全性解析対象集団)

	抗パピナフスプ アルファ抗体陰性	抗パピナフスプ アルファ抗体陽性 ^{a)}
全体 ^{b)}	30.8 (8/26)	55.6 (20/36)
1.0 mg/kg	20.0 (1/5)	33.3 (3/9)
2.0 mg/kg	31.6 (6/19)	55.0 (11/20)
4.0 mg/kg	— (0/0)	85.7 (6/7)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 試験期間を通して 1 度でも陽性と判断された症例

b) 101 試験の第 1 期の 2 例は全体のみ集計した。

抗パピナフスプ アルファ抗体が認められた被験者において、発現が認められなかった被験者と比較して IAR の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、本剤の投与量と IAR の発現との関連性も認められた。したがって、現時点では抗パピナフスプ アルファ抗体の発現が安全性に影響を及ぼすとは判断できないと考えた。ただし、本剤投与中に抗パピナフスプ アルファ抗体を発現する被験者に対しては、注意深く観察を行う必要があると考えることから、添付文書において本剤投与により抗体産生が予測されるため、定期的に抗薬物抗体検査を行うことが望ましい旨を注意喚起する。また、製造販売後においては抗パピナフスプ アルファ抗体の発現があった被験者における IAR の発現状況を十分注視する。

機構は、以下のように考える。実施された国内外の臨床試験において本剤投与時に抗パピナフスプ アルファ抗体の産生が認められており、また、抗パピナフスプ アルファ抗体が陽性の被験者で IAR の発現割合が高い傾向が認められている。現時点の添付文書における注意喚起として、類薬と同様に IAR に関する注意喚起を行った上で、抗体産生の可能性があることから定期的に抗薬物抗体検査を行うことが望ましい旨を記載すると申請者の方針は適切と考えるが、製造販売後においても引き続き抗薬物抗体産生による安全性及び有効性への影響に関して情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。MPS II 患者では、全身に現れる臨床症状に加えて中枢神経症状も伴う重症型が約 3 分の 2 を占めると推定されており、中枢神経症状の改善が望まれている。本邦における MPS II 患者に対する治療は、酵素補充療法又は造血幹細胞移植がある。酵素補充療法としては、イデュルスルファーゼの静脈内投与がなされ、肝脾腫等の臨床症状の改善が確認されており、比較的安価な治療であることから治療の第一選択となっている。しかしながら、既存の酵素製剤は静脈内投与しても血液-脳関門を通過せず、中枢神経症状に対する有効性が認められていない (ムコ多糖症 II 型. 先天代謝異常症候群 第 2 版 下. 日本臨牀; 2012. p533-8)。移植治療では、蓄積した GAG の減少並びに肝脾腫、関節拘縮、呼吸症状等の臨床症状の改善が認められ、移植臓器が生着した場合には効果が永続するが、治療自体のリスクが高いことや、ヒト白血球抗原適合ドナーが必要であること、中枢神経症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があることがデメリットと考えられている。そのため、MPS II の中枢神経症状に対する有効な治療法の確立が望まれている。

本剤は、血液-脳関門の通過が期待できる静脈内投与による新規の酵素製剤であり、MPS II の全身症状だけでなく中枢神経症状の進行を抑制し、改善する効果が期待される。MPS II 患者を対象とした臨床試験において CSF 中 HS 濃度を本剤の投与前後に測定した結果、101 試験では本剤の投与開始から 3 週後に、301 試験では本剤の投与開始から 52 週後にかけてそれぞれ、全被験者において CSF 中 HS 濃度の低下が確認された。中枢神経症状については、301 試験において、ベースラインから投与 52 週までに、新

版 K 式を用いた発達年齢に維持又は改善傾向が認められた。以上より、本剤は MPS II 患者の呈する多様な中枢神経症状に対して幅広く有効であると考えられる。また、本剤の全身症状に対する有効性は既存の酵素製剤と同様にその有効性が期待できると判断した。本剤の安全性プロファイルは、臨床試験の結果、既存酵素製剤と大きく異なるものではないと考えられることも踏まえ、本剤の効能・効果は「ムコ多糖症 II 型」とすることが適切と考えた。一方で、本剤の長期投与の経験は限られており、長期投与時の有効性及び安全性は現時点で不明である。本剤の継続した投与により、体内に蓄積する基質量を一定以下に抑えることで、症状の抑制効果は持続することが期待されるが、引き続き長期的な有効性及び安全性を確認する必要がある。

機構は、以下のように考える。実施された 301 試験に基づく本剤の有効性評価について一定の限界はあるものの、臨床試験成績からは、本剤の中枢神経症状及び全身症状共に一定の有効性は期待できると解釈して差し支えなく、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。静脈内投与により MPS II の全身症状だけでなく中枢神経症状も含めて改善が期待できる薬剤はないことから、MPS II 患者に対する治療選択肢の一つとして、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。また、本剤の効能・効果について「ムコ多糖症 II 型」とすることは可能と考える。なお、中枢神経症状に対する治療も必要と考えられる患者に対して本剤の投与を検討する旨を添付文書において注意喚起する必要性については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の用法・用量について、MPS II のモデルマウスを用いた非臨床試験の結果、1.0 mg/kg/週及び 2.0 mg/kg/週の投与によりイデュルスルファーゼ 0.5 mg/kg/週の投与と同程度の全身症状に対する有効性が確認され、本薬の投与により中枢神経症状に対しても有効性が示唆されたことから、101 試験においては、1.0 mg/kg/週及び 2.0 mg/kg/週の投与群を検討した。初回投与時の投与前及び 3 週後投与終了 4~6 時間後に CSF を採取した結果、両投与群でいずれの被験者でも CSF 中 HS 濃度の減少が認められ、全身症状に対する有効性についても既存酵素製剤と大きく異ならないことが示唆された。ただし、1.0 mg/kg/週群に比較して 2.0 mg/kg/週群で CSF 中 HS 濃度の減少の程度が大きい傾向が認められ、また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度値も安定して推移する傾向がみられた。安全性については、投与群間で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いがないことが確認された。以上の結果から、301 試験の用法・用量は 2.0 mg/kg/週投与とした。301 試験の結果、全症例において CSF 中 HS 濃度の低下が認められ、重症型患者においては、重症型と軽症型の境界の目安と考えた 4000 ng/mL 未満に抑えられることが確認された。また、発達評価の結果でも、全般的に発達年齢の上昇又は維持傾向が認められた。全身症状に対する有効性については、本剤が既存酵素製剤と比較して大きく異ならないことが確認された。海外第 II 相試験（BR21 試験）においては、本剤 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群に加え、4.0 mg/kg 群も設定した。その結果、CSF 中 HS 濃度の推移について、初回投与時から投与 25 週後の差（平均値±標準偏差）は、1.0 mg/kg 群で -1031.67 ± 1707.94 ng/mL（8 例）、2.0 mg/kg 群で -3287.50 ± 1567.75 ng/mL（5 例）、4.0 mg/kg 群で -1409.17 ± 1173.64 ng/mL（6 例）であった。有害事象の発現割合は表 30 のとおりであり、投与群間で大きな差異はなかったものの、副作用の発現割合は 4.0 mg/kg 群で他の投与群に比べて高かった（1.0 mg/kg 群 50.0%（4/8 例）、2.0 mg/kg 群 20.0%（1/5 例）、4.0 mg/kg 群 85.7%（6/7 例））。

以上の検討より、本剤の臨床推奨用量は 2.0 mg/kg/週と判断した。

機構は、提出された臨床試験成績における本剤投与時の有効性及び安全性の結果を踏まえ（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）、301 試験で設定された用法・用量のとおり、本剤の用法・用量を 2.0 mg/kg を週 1 回、静脈内投与することと設定することは可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された症例数は極めて限られていることから、中枢神経症状を含めた有効性及び安全性を長期的に評価することを目的とし、製造販売後臨床試験（302 試験及び 401 試験）並びに使用成績調査を実施する。製造販売後臨床試験（302 試験）は 301 試験に組み入れられた患者が本剤を長期継続投与するために移行している継続投与試験（302 試験）を引き続き実施するものであり、製造販売後臨床試験（401 試験）は新規に本剤が投与される患者を対象とする。いずれの試験においても、観察期間は各症例について組み入れ後、試験期間終了まで（最大 9 年間）とし、401 試験の登録期間は 8 年間とする。また、有効性として、新版 K 式発達検査 2001 を含む発達評価、CSF 中及び血清中の HS 及び DS 濃度、肝臓容積、脾臓容積、6 分間歩行距離等を評価し、安全性として、有害事象、抗体検査及び IAR 等を評価する。上記の製造販売後臨床試験に組み入れられなかった全例については、使用成績調査に組み入れて評価する。観察期間は各症例について組み入れ後、調査期間終了まで（最大 9 年間）とし、登録期間は 8 年間とする。安全性については有害事象、抗体検査等を評価し、有効性については、発達に関するデータ又は医師の評価、血清中 HS 及び DS 濃度、肝臓容積、脾臓容積、6 分間歩行距離等を評価する。なお、本剤が新規に投与される患者について、製造販売後臨床試験（401 試験）への参加に関して同意が得られない患者、製造販売後臨床試験の責任医師が選択及び除外基準に基づき当該試験への組入れが不可と判断した患者、医療機関の実施体制等の理由により当該試験に参加できない患者等は、使用成績調査に登録するが、可能な限り多くの患者を製造販売後臨床試験（401 試験）に組み入れることができるよう、医学専門家及び製造販売後臨床試験の責任医師候補への協力依頼等の対策を講じる。

機構は、以下のように考える。本剤が投与された症例数は極めて限られており、特に本剤を長期間投与した際の発達に関する評価は十分とは言い難い。したがって、製造販売後においても可能な限り多くの症例及び長期間の情報収集をした上で、本剤の有効性及び安全性について引き続き検討することが必要である。製造販売後の情報収集については、発達に関する評価は評価者間の変動が大きい可能性が否定できないことから、一定程度以上の水準での評価を行うために製造販売後臨床試験を実施するとの申請者の方針は適切と考える。一方で、当該評価が可能な施設で本剤が投与されるすべての患者を製造販売後臨床試験に組み入れることは実施上困難と考えられることから、製造販売後臨床試験に加え、本試験に組み入れられなかった患者全例を対象として使用成績調査も実施するとの方針は理解可能である。ただし、製造販売後臨床試験（302 試験及び 401 試験）によって主に新版 K 式発達検査 2001 等による発達年齢の評価がなされると考えられることから、本剤が投与される患者について、極力、使用成績調査ではなく製造販売後臨床試験に組み入れる方策を採ることが重要と考える。製造販売後臨床試験及び使用成績調査の実施期間、観察期間及び評価項目については概ね適切と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MPS II に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は静脈内投与により MPS II の中枢神経症状及び全身症状に対する効果を期待する酵素補充療法であり、MPS II における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年2月9日

申請品目

[販売名] イズカーゴ点滴静注用 10 mg
[一般名] パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] JCRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年9月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。MPS II の中枢神経症状に対する有効性が期待できる薬剤は承認されていないこと等を考慮して非盲検非対照試験として実施された 301 試験において、CSF 中 HS 濃度を指標に有効性が検討された結果、本剤の投与により CSF 中 HS 濃度の低下は認められているが、中枢神経症状に関する明確な改善の確認には至っていない。しかしながら、中枢神経症状の発現は GAG の年余に亘る蓄積により生じるものと考えられ、また、当該症状の形成には患者の発達段階における教育等の影響も考慮が必要である。したがって、発達に対する影響の評価にはより長期に亘る検討が必要と考えられ、さらには疾患の希少性等も踏まえると、現時点で得られている 301 試験の結果から、中枢神経症状を有する MPS II 患者に対する本剤投与時の一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。ただし、MPS II 患者の中枢神経症状に対しては早期の治療介入及び薬物治療を含む治療の継続が重要と考えられ、301 試験では中枢神経症状に関する評価の限界があったことから、製造販売後には、引き続き本剤投与時の発達評価等の有効性に関する情報収集を行い、中枢神経症状に対する評価を継続していく必要がある。また、全身症状に対する有効性について、301 試験において、イデュルスルファーゼによる治療歴がない被験者では血清中 HS 濃度、血清中 DS 濃度、肝臓容積及び脾臓容積が低下する傾向が認められており、イデュルスルファーゼによる治療歴がある被験者ではこれらの指標についてベースライン時から維持される傾向が認められたこと等を踏まえると、全身症状に対する本剤投与時の有効性は期待でき、その作用の大きさは既存の酵素製剤と大きくは異なるものとする。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、臨床試験において認められた有害事象は、主に MPS II 患者の疾患に起因する事象又は既存の酵素製剤投与中にみられる事象であり、本剤投与時に注目すべき事象として、IAR 及び抗体産生に関し

て個別に検討も行った結果、安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。実施された 301 試験に基づく本剤の有効性評価について一定の限界はあるものの、臨床試験成績からは、本剤の中樞神経症状及び全身症状共に一定の有効性は期待できると解釈して差し支えなく、安全性は許容可能である。静脈内投与により MPS II の全身症状だけでなく中樞神経症状も含めて改善が期待できる薬剤はないことから、MPS II 患者に対する治療選択肢の一つとして、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

また、本剤の効能・効果について、類薬と同様に「ムコ多糖症 II 型」とすることは可能である。添付文書の効能・効果に関連する注意として、中樞神経症状の改善が必要とされる MPS II 患者に対して投与を検討する旨を注意喚起する必要性に関して、301 試験には中樞神経症状の発現が認められない又は軽度である軽症型に分類された症例も組み入れられており、これらの症例においても安全性及び有効性が懸念される結果は得られていない。一方で、MPS II 患者のうち、医学的には必ずしも本剤の投与が必要と判断されない患者も存在すると考えられることから、医療現場における本剤とイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）製剤との使い分けを考慮すると、上記の注意喚起を行うことが適切と考える。なお、本剤の投与対象については、必ずしも中樞神経症状が顕在化している患者に限定する必要はなく、遺伝子型等から中樞神経症状に対する治療が必要と判断される場合には早期から本剤を投与することは妥当であるとする。

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

- 中樞神経症状の改善が必要とされる患者に対して投与を検討する旨の注意喚起については、本剤の投与は、MPS に関する診断及び治療に専門的な知識を有する医師が所属している医療機関に限定されると考えられ、当該施設であれば投与対象については臨床所見、酵素活性等の検査所見、遺伝子型の分析等から適切に判断されると考える。したがって、前述したような医師であれば、中樞神経症状が顕在化していない時期には投与できないと考える可能性も少ない。また、上記の注意喚起を行うことで、医学的には必ずしも本剤の投与が必要と判断されない患者への使用の頻度が増えることへの抑制にも繋がる。したがって、上記の注意喚起は必要と考える。
- 上記の注意喚起を行う場合、中樞神経症状が顕在化していない患者への投与ができないといった誤解を避けるため、中樞神経症状の顕在化や進行が生じる可能性のある患者等、これらの患者にも投与可能であることがわかるような注意喚起の文言とすることが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、申請者に効能又は効果に関連する注意について対応するよう求めたところ、申請者より、本剤の投与の対象を検討するにあたり、誤解を与えない記載とするために以下のとおり注意喚起とする旨の提案がなされ、機構はこれを了承した。

[効能又は効果に関連する注意]

中樞神経系症状の改善又は進行の抑制が必要と考えられる患者に対して投与を検討すること。

1.4 用法・用量について

機構は、101 試験においては 2.0 mg/kg 投与により 1.0 mg/kg 投与に比較して CSF 中 HS 濃度の減少の程度が大きい傾向が認められ、また、血清中及び尿中の HS 及び DS 濃度も安定して推移する結果が得られていること、BR21 試験においては 4.0 mg/kg 投与に 2.0 mg/kg 投与を上回る有用性は確認されていないことを考慮すると、301 試験で設定された用法・用量のとおり、本剤の用法・用量を 2.0 mg/kg を週 1 回、静脈内投与することと設定することは可能と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員により支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 38～41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 37 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
・過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む）	・抗体産生の影響	・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与における有効性		

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） ^{a)} ・製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） ・一般使用成績調査（全例調査）	・製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験） ^{a)} ・製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験） ・一般使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に 302 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて試験を実施

表 39 製造販売後臨床試験（JR-141-302 試験）計画の骨子（案）

目的	本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	非盲検非対照試験
対象患者	MPS II 患者
観察期間	本剤投与開始から試験期間終了まで（最長 9 年間）
予定症例数	設定なし（301 試験を完了した被験者）
主な評価項目	患者背景、本剤の投与状況、CSF 中 HS 及び DS 濃度、発達評価（新版 K 式発達検査 2001 等）、血清中 HS 及び DS 濃度、肝臓及び脾臓容積、有害事象、抗薬物抗体

表 40 製造販売後臨床試験（JR-141-401 試験）計画の骨子（案）

目的	本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	非盲検非対照試験
対象患者	MPS II 患者
観察期間	本剤投与開始から試験期間終了まで（最長 9 年間）
予定症例数	設定なし（本剤が新たに投与された症例）
主な評価項目	患者背景、本剤の投与状況、CSF 中 HS 及び DS 濃度、発達評価（新版 K 式発達検査 2001 等）、血清中 HS 及び DS 濃度、肝臓及び脾臓容積、有害事象、抗薬物抗体

表 41 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	全例調査方式（製造販売後臨床試験参加者は除く）
対象患者	MPS II 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最長 9 年間）
予定症例数	302 試験及び 401 試験に組み入れられた患者を除き、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、発達評価（新版 K 式発達検査 2001 等）、血清中 HS 及び DS 濃度、肝臓及び脾臓容積、有害事象、抗薬物抗体

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
39	表 35	46.8 (22)	48.9 (23)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ムコ多糖症 II 型

[用法・用量]

通常、パピナフスプ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 2.0mg を週 1 回、点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。
3. 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

