

メプセヴィ点滴静注液 10mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアミカス・セラピューティクス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アミカス・セラピューティクス株式会社

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部 (モジュール1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アミカス・セラピューティクス株式会社

ムコ多糖症 (MPS) VII 型は、グリコサミノグリカン (GAG) の分解酵素である β -グルクロニダーゼ (GUS) が遺伝的に欠損しているために引き起こされるライソゾーム病であり (指定難病 19)、MPS の中でも特に発症頻度の低いものの 1 つである (推定有病率は 100 万人当たり 1 人未満。2021 年 10 月時点で本邦での生存患者数は 5 名)。GAG の分解が妨げられることにより長年にわたって全身の細胞に GAG が蓄積し、組織の損傷、臓器・器官系の機能障害及び機能不全をもたらす、進行性かつ衰弱性で生命を脅かす疾患である。

MPS VII 型に対する治療は、通常、対症療法及び支持療法で構成される。幹細胞又は骨髄移植はこれまで数例の MPS VII 型患者に実施されたことがあるが、合併症発生率及び死亡率が高い上に、骨及び結合組織には効果が比較的乏しく、MPS VII 型の治療法として確立したものではない。したがって、ほぼすべての MPS VII 型患者には治療法が存在しない。

UX003 (ベストロニダーゼ アルファ) は遺伝子組換えヒト GUS であり、MPS VII 型患者における内因性 GUS の活性低下又は欠損を補うことを目的とした酵素補充療法製剤である。海外臨床試験より、UX003 が MPS VII 型患者に安全に投与できること、及び UX003 が尿中 GAG 排泄量を有意に減少させ、MPS VII 型の種々の臨床症状 (歩行、運動機能、肝腫大、疲労/活力低下、呼吸、心機能など) に関して臨床的意義のある改善をもたらすことが示されたことから、UX003 は MPS VII 型に対する酵素補充療法として、2017 年 11 月に米国で、2018 年 8 月に欧州でそれぞれ承認された。

本邦においては、日本先天代謝異常学会及びムコ多糖症患者家族の会から、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して本剤の開発要望書が提出され、当該小児ワーキンググループにおいて「医療上の必要性に係る基準」である「適応疾病の重篤性 (病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患)」並びに「医療上の有用性 (既存の療法が国内にない)」に該当すると判断され、2018 年 7 月に開催された第 35 回検討会議に報告された結果、医療上の必要性が高いという評価を得た。その後、本剤は開発企業の募集を行った医薬品のリストに掲載された。これを受けて、申請者は 2019 年 1 月に本剤の開発意思の申し出を行った。

また、MPS VII 型患者に対する UX003 の早期開発・早期承認が切望されていることを踏まえ、大阪市立大学医学部附属病院において医師主導治験の準備が行われ、2019 年 1 月より国内臨床試験が開始された。当該試験において、投与 24 週間の時点で、日本人 MPS VII 型患者における安全性及び有効性が確認された。

したがって、治療法の存在しない進行性かつ致死性の遺伝性疾患である MPS VII 型患者にとって、本剤は有効な治療選択肢になるものと考え、本邦においても医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお、本剤は 2020 年 2 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会において、希少疾病用医薬品の指定の 3 要件を満たしていることから、希少疾病用医薬品として指定することを可とされた。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1) 項の記述をもとに、当該内容を主に第 2 部 (5) に記載した。当該内容の記載場所を表 1.5-1 に、開発経緯を表 1.5-2 にそれぞれ示す。

表 1.5 -1 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部 (5) に関する内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯、開発の経緯、治験相談、申請に至った経緯、開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

表 1.5 -2 開発の経緯

試験の相	試験番号	国内試験/海外試験	'13	'14	'15	'16	'17	'18	'19	'20
第 1/2 相	UX003-CL201	海外試験	11 ←			7 →				
第 2 相	UX003-CL203				7 ←				3 →	
第 3 相	UX003-CL301			12 ←		5 →				
第 3 相	UX003-CL202					11 ←			1 →	
第 2 相	SDG001	国内試験							1 ←	→ 継続中

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

1.6. 外国における使用状況等.....	1
1.6.1 外国の添付文書等の概要.....	2
1.6.2 欧州製品概要（2020年1月版）.....	3
1.6.2.1 欧州製品概要（2020年1月版）（日本語訳）.....	29
1.6.3 米国添付文書（2020年12月版）.....	41
1.6.3.1 米国添付文書（2020年12月版）（日本語訳）.....	54
1.6.4 企業中核データシート（2019年9月版）.....	65

1.6. 外国における使用状況等

メプセヴィの外国における承認状況を表1.6.1.に示す。

メプセヴィは、2017年11月15日にムコ多糖症VII型の治療薬として米国で承認され、EUでは2018年8月23日に同様の効能・効果で承認された。

また、2018年10月15日にはブラジルでムコ多糖症VII型の治療薬として承認された。

2021年8月末時点で、35カ国で承認されている。

表 1.6.1. 海外における承認状況 (2019年11月)

販売名 (承認国)	効能・効果	用法・用量
Mepsevii (米国)	小児及び成人ムコ多糖症 VII 型 (スライ症候群) の治療 <u>使用制限</u> 中枢神経系症状に対する効果は 確立していない。	体重 1 kg あたりベストロニダーゼ アルファとして 4 mg を 2 週間の間隔で点滴静注する。 非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の 30～60 分前に前投薬すること。 4 時間以上かけて投与すること。最初の 1 時間で総量の 2.5% を投与する。その後、投与速度を上げ、3 時間以上かけて残りを投与する。
Mepsevii (EU)	ムコ多糖症 VII 型 (スライ症候群) の非神経系症状の治療	体重 1 kg あたりベストロニダーゼ アルファとして 4 mg を 2 週間の間隔で点滴静注する。 過敏症反応のリスクを最小化するため、非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の 30～60 分前に前投薬すること。急性の発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。
Mepsevii (ブラジル)	ムコ多糖症 VII 型 (スライ症候群) の非神経系症状の治療	体重 1 kg あたりベストロニダーゼ アルファとして 4 mg を 2 週間の間隔で点滴静注する。 過敏症反応のリスクを最小化するため、非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の 30～60 分前に前投薬すること。急性の発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。

1.6.1 外国の添付文書等の概要

欧州製品概要（2020年1月版）及びその日本語訳、米国添付文書（2020年12月版）及びその日本語訳並びに企業中核データシート（2019年9月版）を以下に添付する。

1.6.2 欧州製品概要 (2020年1月版)

次頁参照。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mepsevii 2 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of concentrate contains 2 mg vestronidase alfa*. Each vial of 5 mL concentrate contains 10 mg vestronidase alfa.

*Vestronidase alfa is a recombinant form of human beta-glucuronidase (rhGUS) and is produced in Chinese Hamster Ovary cell culture by recombinant DNA technology.

Excipient(s) with known effect

Each vial contains 17.8 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).
Colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Mepsevii is indicated for the treatment of non-neurological manifestations of Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly syndrome).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be supervised by a healthcare professional experienced in the management of patients with MPS VII or other inherited metabolic disorders. Administration of vestronidase alfa should be carried out by an appropriately trained healthcare professional with the ability to manage medical emergencies.

Posology

The recommended dose of vestronidase alfa is 4 mg/kg of body weight administered by intravenous infusion every two weeks.

To minimise the risk of hypersensitivity reactions, a non-sedating antihistamine with or without an antipyretic medicinal product should be administered 30-60 minutes prior to the start of the infusion (see section 4.4). Infusion should be avoided if the patient has an acute febrile or respiratory illness at the time.

Special populations

Elderly

The safety and efficacy of vestronidase alfa in patients older than 65 years have not been established. No alternative dose regimen is recommended in these patients (see section 5.1).

Renal and hepatic impairment

The safety and efficacy of vestronidase alfa in patients with renal or hepatic impairment have not been evaluated. No alternative dose regimen is recommended in these patients.

Paediatric population

The posology in the paediatric population is the same as in adults. Currently available data are described in section 4.8 and section 5.1.

Method of administration

For intravenous use only.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

The total diluted volume of the solution for infusion should be administered with a rate titration regimen over approximately 4 hours.

The rate of infusion should be as follows: in the first hour, 2.5% of the total volume will be infused, with the balance infused over the subsequent three hours. Any dead space in the lines should be accounted for to ensure 2.5% of the total infusion volume is delivered into the patient's bloodstream during the first hour of infusion. The lowest rate administered to a patient in the clinical development program was 0.5 mL/hour during the first 30 minutes of infusion, followed by 1 mL/hour over the next 30 minutes, equalling 0.75 mL as the lowest total volume infused during the first hour.

Do not flush the line containing vestronidase alfa to avoid a rapid bolus of infused enzyme. Due to the low infusion rate, additional sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion may be added through a separate line (piggyback or Y tube) to maintain sufficient intravenous flow. After the first hour, the rate can be increased to infuse the remainder of the solution for infusion over 3 hours as tolerated according to the recommended rate guidelines in Table 2.

The infusion rate may be slowed, temporarily interrupted or discontinued in the event of hypersensitivity reactions (see section 4.4).

Do not infuse Mepsevii with other medicinal products in the infusion tubing. Compatibility with other medicinal products has not been evaluated.

4.3 Contraindications

Life-threatening hypersensitivity (anaphylactic reaction) to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

The effects of treatment with vestronidase alfa should be periodically evaluated and discontinuation of treatment should be considered in cases where clear benefits (including stabilisation of disease manifestations) are not observed.

As end organ damage progresses over time, it is more difficult for the treatment to reverse the damage or to show improvements. It should be considered by the treating physician that the administration of vestronidase alfa does not affect the irreversible complications (e.g. skeletal deformities).

Vestronidase alfa, at the exposure observed in humans, is not expected to cross the blood-brain-barrier and therefore it is not likely to impact the neurological manifestations of the disease.

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with vestronidase alfa; therefore, appropriate medical support should be readily available when vestronidase alfa is administered.

Infusion should be avoided if the patient has an acute febrile or respiratory illness at the time.

It is recommended that premedication with non-sedating antihistamines with or without antipyretics be administered 30-60 minutes prior to the start of the infusion (see section 4.2).

It is important to administer vestronidase alfa according to the recommended infusion rate schedule (see Table 2 in section 6.6).

If severe hypersensitivity reactions occur, immediately stop the infusion of vestronidase alfa and initiate appropriate treatment. Management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction and include temporary interruption or discontinuation of the infusion and/or administration of additional antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids for mild to moderate reactions. Consider rapid sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion for decreased blood pressure and oxygen for hypoxia. Patients should be observed for a minimum of 60 minutes after completing the infusion of vestronidase alfa.

Patients should be informed of the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and instructed to seek immediate medical care should such signs and symptoms occur. The risks and benefits of re-administering vestronidase alfa should be considered following a severe hypersensitivity reaction.

Spinal/Cervical cord compression

Spinal or cervical cord compression is a known and serious complication of MPS VII. During enzyme replacement therapy, spinal cord injury can occur due to improved neck and spine mobility. Patients with MPS VII receiving vestronidase alfa should be monitored for signs and symptoms of spinal cord compression or neck instability including neck or back pain, weakness of limbs, changes in reflexes or urinary and faecal incontinence. Appropriate clinical treatment should be immediately sought.

Sodium restricted diet

This medicinal product contains 17.8 mg sodium per vial and is administered in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion (see section 6.6). For each vial dosed, including the corresponding diluent volume, the sodium intake is 35.5 mg sodium. This amount is equivalent to 1.8% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium (2 g). Mepsevii is considered high in sodium. This should be taken into consideration during dilution of the medicinal product for patients on a controlled sodium diet or for those patients with congestive heart failure needing to restrict sodium and total water intake.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. Because it is a recombinant human protein and its enzyme action is within the lysosome, vestronidase alfa is not expected to interact with other medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of vestronidase alfa in pregnant women. Animal studies with vestronidase alfa do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy or embryo-foetal development (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vestronidase alfa during pregnancy, unless the potential benefit to the mother outweighs the potential theoretical risks to the foetus.

Breast-feeding

There are no data from studies in breast-feeding women. It is not known whether vestronidase alfa is excreted in human milk, but systemic exposure via breast-milk is not expected. Due to lack of human data, vestronidase alfa should only be administered to a breast-feeding woman if the potential benefit of vestronidase alfa to the mother and the benefit of breast-feeding to the infant outweighs the potential theoretical risks to the infant.

Fertility

No human data are available on the effect of vestronidase alfa on fertility. Animal studies with vestronidase alfa do not indicate any impact on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Mepsevii has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The assessment of adverse reactions was based on the exposure of 23 patients from 4 clinical trials, aged 5 months to 25 years, who received vestronidase alfa at doses up to 4 mg/kg once every two weeks for up to 132 weeks. Nineteen patients were younger than 18 years of age.

The most common adverse reactions from 4 clinical trials in 23 patients treated with vestronidase alfa were anaphylactoid reaction (13%), urticaria (13%), infusion site swelling (13%), infusion site extravasation (8.7%), pruritus (8.7%), diarrhoea (8.7%) and rash (8.7%). Most adverse reactions were mild to moderate in severity. There was a single adverse reaction of febrile convulsion observed in one patient (4.3%); the patient recovered without sequelae.

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 lists the adverse reactions reported from 4 clinical trials in 23 patients treated with Mepsevii. Adverse reactions are presented by System Organ Class and frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), and very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Adverse reactions reported in patients treated with Mepsevii

MedDRA System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Frequency
Immune system disorders	Anaphylactoid reaction	Very common
Nervous system disorders	Febrile convulsion*	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria	Very common
	Rash	Common
	Pruritus	Common

General disorders and administration site conditions	Infusion site swelling** Infusion site extravasation	Very common Common
--	---	-----------------------

*Refer to description of selected adverse reactions for details on the febrile convulsion reported in 1 of 23 trial patients.

**One adverse reaction of Peripheral swelling is included within the frequency of Infusion site swelling as the event is classified as intravenous catheter issue.

Description of selected adverse reactions

Febrile Convulsion

One patient receiving a vestronidase alfa dose of 4 mg/kg experienced a febrile convulsion during treatment at the week 66, within 3 days of diphtheria, tetanus, pertussis vaccination. The infusion was stopped, the patient received anticonvulsants, antipyretics and antibiotics, and the febrile convulsion resolved. The patient subsequently was re-challenged without recurrence and continued on vestronidase alfa treatment. This event was assessed as possibly related to vestronidase alfa due to the temporal association with the infusion.

Immunogenicity

Sixteen out of 23 patients (70%) from 4 clinical trials developed anti-recombinant human beta-glucuronidase (rhGUS) antibodies (ADA), nine of whom further developed neutralizing antibodies (NAb) on at least one occasion, but not consistently over time. There is no definitive correlation between the antibody titre and neutralizing antibody development. In most patients, a pattern of attenuated immunogenicity with chronic exposure was suggested by declining antibody titres over time on continuous treatment. The presence of ADA (non-NAb and NAb) does not appear to affect reduction in the pharmacodynamic marker, urinary glycosaminoglycans (uGAGs).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no experience with overdoses of vestronidase alfa. For the management of adverse reactions, see sections 4.4 and 4.8.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, enzymes, ATC code: A16AB18

Mechanism of action

Mucopolysaccharidosis VII is a lysosomal storage disorder characterized by the deficiency of beta-glucuronidase (GUS) that results in glycosaminoglycans (GAGs) accumulation in cells throughout the body leading to multisystem tissue and organ damage.

Vestronidase alfa is a recombinant form of human GUS and is intended to provide exogenous GUS enzyme for uptake into cellular lysosomes and subsequent catabolism of accumulated GAGs in affected tissues.

Clinical efficacy and safety

The clinical program for vestronidase alfa included 23 treatment naïve patients with MPS VII from 4 clinical trials, aged 5 months to 25 years, who received vestronidase alfa at doses up to 4 mg/kg once every two weeks for up to 132 weeks. Nineteen patients were younger than 18 years of age.

Studies 301 and 202

In a multi-centre, randomized, placebo-controlled, Blind-Start, single-crossover Phase 3 trial (Study UX003-CL301, referred to as Study 301), 12 patients with MPS VII received vestronidase alfa 4 mg/kg every two weeks for 24 to 48 weeks. The patients were randomized in a blinded manner into 4 groups: 3 patients received vestronidase alfa immediately for 48 weeks (Group A), 3 patients received placebo for 8 weeks then vestronidase alfa for 40 weeks (Group B), 3 patients received placebo for 16 weeks then vestronidase alfa for 32 weeks (Group C), and 3 patients received placebo for 24 weeks then vestronidase alfa for 24 weeks (Group D). Patients who were enrolled in Study 301 were eligible to roll over to Study UX003-CL202 (referred to as Study 202), an open-label extension trial in which patients received additional doses of vestronidase alfa at 4 mg/kg intravenously every other week for up to 144 weeks.

Of the 12 patients enrolled in the UX003-CL301, 4 were male and 8 were female and ranged in ages from 8 to 25 years (median 14 years). Nine patients were younger than 18 years of age. MPS VII diagnosis was confirmed by GUS enzyme activity assay for 5 patients, by genotyping for 3 patients, and via both enzyme assay and genotyping for 4 patients. Patients with MPS VII who received Hematopoietic Stem Cell Transplant therapy were excluded in this study. The extremely small population of patients with MPS VII globally necessitated the enrolment of all patients able to participate in this clinical trial, resulting in a highly variable group. Clinical endpoints were not assessable in some patients due to their extent of disease, age or level of cognition (23 out of 72 assessments [$\sim 32\%$] in 6 domains for 12 patients were non-assessable at baseline).

The primary endpoint was the percent reduction in urinary GAG excretion (Dermatan Sulfate, DS) before and after 24 weeks of treatment with vestronidase alfa. The key secondary endpoint was the multi-domain clinical responder index (MDRI) score consisting of six domains [six-minute walk test (6MWT), forced vital capacity (FVC), shoulder flexion, visual acuity, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) fine motor and gross motor function] after 24 weeks of treatment and fatigue total score as measured by the Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Minimal important differences (MIDs) were pre-specified for the six MDRI domains plus fatigue, which are: 6MWT (≥ 23 meters and $\geq 10\%$ change from baseline), FVC (5% absolute change or 10% relative change from baseline in FVC%pred), shoulder flexion (20 degree change of both shoulder range of motion), visual acuity (3 lines (corrected, both eyes), BOT-2 fine motor (fine motor precision: change of 0.72, and manual dexterity: change of 1.47), BOT-2 gross motor (balance: 0.57, and running speed and agility: 0.59), and fatigue (10 points of total score).

Primary Endpoint

After 24 weeks of treatment with vestronidase alfa, a rapid and sustained, highly significant reduction in uGAG (DS) excretion was achieved with a LS mean (\pm SE) percentage change of -64.82% ($\pm 2.468\%$) ($p < 0.0001$). All 12 patients were responders, pre-specified as $\geq 50\%$ reduction in uGAG on at least one visit during the first 24 weeks of treatment. In addition, uGAG response (% change from study week 0) shows a similar magnitude of reduction in uGAG in all groups after crossover to active treatment.

Key Secondary Endpoint: Multi-Domain Clinical Responder Index (MDRI)

For the clinical (secondary) endpoints, beneficial responses were observed although not in all patients. After 24 weeks of vestronidase alfa treatment, the overall MDRI results, both pre-specified and

post-hoc (6 MDRI domains plus fatigue domain) analyses, were positive with an increase of +0.5 domains ($p=0.0527$) and +0.8 domains ($p=0.0433$) including fatigue, respectively (t-test).

Other Investigations

Study UX003-CL201 (referred to as Study 201) was a single arm, open-label, dose exploration trial that enrolled three MPS VII patients, ranging in age from 5 years to 25 years. After 120 weeks of exposure to vestronidase alfa, one patient demonstrated a 21% improvement over baseline in forced vital capacity (FVC% predicted) on pulmonary function testing in addition to a 105 meter improvement in the 6MWT. Two other patients with baseline hepatosplenomegaly had reduction in liver volume (24% and 53%) and spleen volume (28% and 47%) after 36 weeks of treatment.

Study UX003-CL203 (referred to as Study 203) is an ongoing open-label, uncontrolled single arm study that enrolled eight patients less than 5 years of age at a dose of 4 mg/kg vestronidase alfa every two weeks for 48 weeks of treatment period and additional weeks during optional continuation period to evaluate reduction of urinary GAG excretion, growth velocity and hepatosplenomegaly.

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease, it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of vestronidase alfa were evaluated in a total of 19 MPS VII patients including 15 paediatric patients and 4 adults from 3 clinical trials. After repeated dosing of 4 mg/kg every other week, the maximal serum concentration (C_{max}) was $20.0 \pm 8.1 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm s.d.; range: 6.6 to $34.9 \mu\text{g/mL}$) and the area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) was $57.4 \pm 23.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (mean \pm s.d.; range: 18.8 to $97.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). The pharmacokinetics of vestronidase alfa are time independent with repeat dosing. The limited pharmacokinetic data at steady state suggest dose proportional increase in exposure of vestronidase alfa over the dose range of 1 - 4 mg/kg every other week.

Distribution

After repeated dosing of 4 mg/kg every other week in MPS VII patients, the mean \pm standard deviation the total volume of distribution (V_{ss}) was $0.26 \pm 0.13 \text{ L/kg}$ (range: 0.10 to 0.60 L/kg).

Biotransformation

Vestronidase alfa is a recombinant human enzyme and is therefore eliminated by proteolytic degradation into small peptides and amino acids.

Elimination

After repeated dosing of 4 mg/kg every other week in MPS VII patients, the mean \pm standard deviation of the total clearance (CL) was $0.079 \pm 0.045 \text{ L/h/kg}$ (range: 0.038 to 0.20 L/h/kg); the mean \pm standard deviation of the elimination half-life ($t_{1/2}$) was 2.6 ± 0.6 hours (range: 0.9 to 3.6 hours).

Excretion

No excretion studies have been conducted in humans. Vestronidase alfa is not expected to be eliminated through renal or faecal excretion.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single-dose toxicity in rats, repeated dose toxicity in MPS VII mice and juvenile

monkeys, fertility and embryo-foetal development in rats or rabbits, and pre- and postnatal development in rats.

Genotoxicity studies and carcinogenicity studies have not been performed with vestronidase alfa. Based on mechanism of action, rhGUS is not expected to be tumorigenic.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Histidine
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

36 months

After dilution: Chemical and physical in-use stability of the diluted medicinal product has been demonstrated for up to 36 hours under refrigeration at 2°C – 8°C followed by up to 6 hours at room temperature up to a maximum of 25°C.

From a microbiological safety point of view, the diluted product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user, but should normally not be longer than 36 hours at 2°C – 8°C followed by up to 6 hours at room temperature up to a maximum of 25°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Colourless glass vial (Ph. Eur. Type I) with a rubber stopper with fluoro-resin coating, and an aluminium over seal with a plastic flip-off cap.

Pack size: 1 vial containing 5 mL of concentrate for solution for infusion.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each vial of Mepsevii is intended for single use only. Mepsevii must be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection using aseptic technique according to the steps described below. The diluted solution for infusion should be administered to patients using a low-protein binding infusion bag and set (a non di (2-ethylhexyl) phthalate [DEHP] bag could be used) and the application of an infusion set equipped with an in-line, low-protein binding 0.2 µm filter is recommended.

1. Determine the number of vials to be diluted based on the patient's actual weight and the recommended dose of 4 mg/kg, using the following calculations (a-b):
 - a. Total dose (mg) = Patient's weight (kg) x 4 mg/kg (recommended dose)
 - b. Total number of vials = Total dose (mg) divided by 10 mg/vial
2. Round to the next whole vial and remove the required number of vials (refer to Table 2) from the refrigerator to allow them to reach room temperature up to a maximum of 25°C. Do not heat, microwave or shake vials.
 - a. Volume (mL) of calculated dose = Total dose (mg) divided by the 2 mg/mL concentration
3. Dilute the calculated dose 1:1 using equal volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection for intravenous infusion. The total infusion volume is based on the total Mepsevii dose and volume (refer to Table 2). The above calculated dose diluted 1:1 in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be added to a new empty infusion bag. Dilution preparation should be done at room temperature.
4. Prior to withdrawing Mepsevii from the vial, visually inspect for particulate matter and discoloration. The Mepsevii concentrate solution for infusion should be colourless to slightly yellow. Do not use if the solution is discoloured or if there is particulate matter in the solution.
5. Slowly withdraw Mepsevii from the appropriate number of vials using caution to avoid excessive agitation and any air or frothing. A sufficiently large needle (18 gauge) should be used to minimise bubbles in the solution.
6. Slowly add Mepsevii to the infusion bag using care to avoid agitation, ensuring liquid to liquid contact without generating bubbles or turbulence.
7. Gently rock the infusion bag to ensure proper distribution of Mepsevii. Do not shake the solution.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Table 2. Recommended infusion rate schedule by patient weight for administration of Mepsevii at recommended dose of 4 mg/kg

Patient Weight Range (kg)	Total Mepsevii Dose Range (mg)	Total Mepsevii Volume (rounded) (mL)	Total Number of Mepsevii Vials	Total Infusion Volume (infused over 4 hours) (mL)	Infusion Rate for 1 st Hour (2.5%) (mL/h)	Infusion Rate for Subsequent 3 Hours (97.5%/3) (mL/h)
3.5-5.9	14-23.6	10	2	20	0.5	6.5
6-8.4	24-33.6	15	3	30	0.75	9.75
8.5-10.9	34-43.6	20	4	40	1	13
11-13.4	44-53.6	25	5	50	1.25	16.25
13.5-15.9	54-63.6	30	6	60	1.5	19.5
16-18.4	64-73.6	35	7	70	1.75	22.75
18.5-20.9	74-83.6	40	8	80	2	26
21-23.4	84-93.6	45	9	90	2.25	29.25
23.5-25.9	94-103.6	50	10	100	2.5	32.5
26-28.4	104-113.6	55	11	110	2.75	35.75
28.5-30.9	114-123.6	60	12	120	3	39
31-33.4	124-133.6	65	13	130	3.25	42.25
33.5-35.9	134-143.6	70	14	140	3.5	45.5
36-38.4	144-153.6	75	15	150	3.75	48.75
38.5-40.9	154-163.6	80	16	160	4	52
41-43.4	164-173.6	85	17	170	4.25	55.25
43.5-45.9	174-183.6	90	18	180	4.5	58.5
46-48.4	184-193.6	95	19	190	4.75	61.75

Patient Weight Range (kg)	Total Mepsevii Dose Range (mg)	Total Mepsevii Volume (rounded) (mL)	Total Number of Mepsevii Vials	Total Infusion Volume (infused over 4 hours) (mL)	Infusion Rate for 1st Hour (2.5%) (mL/h)	Infusion Rate for Subsequent 3 Hours (97.5%/3) (mL/h)
48.5-50.9	194-203.6	100	20	200	5	65
51-53.4	204-213.6	105	21	210	5.25	68.25
53.5-55.9	214-223.6	110	22	220	5.5	71.5
56-58.4	224-233.6	115	23	230	5.75	74.75
58.5-60.9	234-243.6	120	24	240	6	78
61-63.4	244-253.6	125	25	250	6.25	81.25
63.5-65.9	254-263.6	130	26	260	6.5	84.5
66-68.4	264-273.6	135	27	270	6.75	87.75
68.5-70.9	274-283.6	140	28	280	7	91

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ultragenyx Germany GmbH
Friedrichstr. 191
10117 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1301/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 August 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germany

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
The Netherlands

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

This being a marketing authorisation under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to obtain long-term data on effectiveness and safety of treatment with Mepsevii and to characterize the entire mucopolysaccharidosis VII, including variability of clinical manifestation, progression and natural history, the MAH is requested to submit the results of a study based on adequate source of data deriving from a Disease Monitoring Program of patients with mucopolysaccharidosis VII.	Reports to be submitted as part of the annual re-assessment

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mepsevii 2 mg/mL concentrate for solution for infusion
vestronidase alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of sterile concentrate contains 2 mg vestronidase alfa. Each vial of 5 mL concentrate contains 10 mg vestronidase alfa (10 mg/ 5 mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Histidine
Polysorbate 20
Water for injections
Contains sodium, see package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial (5 mL)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Intravenous use after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ultragenyx Germany GmbH
Friedrichstr. 191
10117 Berlin
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1301/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

5 mL VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Mepsevii 2 mg/mL sterile concentrate
vestronidase alfa
IV use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mg/5 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Mepsevii 2 mg/mL concentrate for solution for infusion vestronidase alfa

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet (see section 4).

What is in this leaflet

1. What Mepsevii is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Mepsevii
3. How Mepsevii is given
4. Possible side effects
5. How to store Mepsevii
6. Contents of the pack and other information

1. What Mepsevii is and what it is used for

What Mepsevii is

Mepsevii contains an enzyme called vestronidase alfa. This belongs to a group of medicines called enzyme replacement therapies. It is used in adults and children of all ages with MPS VII to treat non-neurological manifestations of the disease (mucopolysaccharidosis VII, also known as Sly Syndrome).

What is MPS VII

MPS VII is an illness that runs in families, where the body does not produce enough of an enzyme called beta-glucuronidase.

- This enzyme helps to break down sugars in the body called mucopolysaccharides.
- Mucopolysaccharides are made in the body and they help build bones, cartilage, skin, and tendons.
- These sugars are re-cycled all the time – new ones are made and old ones are broken down.
- Without enough beta-glucuronidase, parts of these sugars build up in cells, leading to damage in the body.

How Mepsevii works

This medicine replaces beta-glucuronidase – this helps to break down the sugars that collect in the tissues of people with MPS VII.

- Treatment may improve various signs and symptoms of illness, like walking difficulties and tiredness.

Starting treatment early in children may stop the illness getting worse and reduce permanent damage.

2. What you need to know before you are given Mepsevii

You must not be given Mepsevii:

- If you have ever had a severe allergic reaction to vestronidase alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor before you are given Mepsevii.

The effects of treatment with vestronidase alfa should be periodically evaluated and discontinuation of treatment should be considered in cases where clear benefits (including stabilisation of disease manifestations) are not observed.

It should be considered that the administration of vestronidase alfa does not affect the irreversible complications (e.g. skeletal deformities).

Look out for side effects

- You may have side effects while you are being given Mepsevii or for up to a day afterwards. These side effects are called infusion reactions because they are caused by the infusion (drip) of the medicine. They may include an allergic reaction (see section 4). If you have an infusion reaction, **tell your doctor straight away**.
- If you have an allergic reaction during your infusion your doctor may slow down, or stop your infusion. Your doctor may also give (or have given) you other medicines to manage the allergic reaction such as an antihistamine or corticosteroid or an antipyretic, a medicine to reduce fever.

Other symptoms to look out for

- If you have neck or back pain, feel numb in your arms or legs, or experience lack of control over passing water (urine) or stools, **tell your doctor straight away**. These problems can be signs of the illness and may be caused by pressure on your spinal cord.

Other medicines and Mepsevii

Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

You will not be given Mepsevii if you are pregnant unless treatment is clearly necessary. Discuss with your doctor if the benefits of using Mepsevii are greater than the possible risks to your unborn baby. This is because there is no experience on the use of Mepsevii during pregnancy.

It is not known whether Mepsevii passes into breast milk, but transfer of the medication to your baby is not expected. Discuss with your doctor if the benefits of using Mepsevii are greater than the potential risk to your baby while breast-feeding.

Driving and using machines

Mepsevii is not likely to affect you being able to drive or use machines.

Mepsevii contains sodium

This medicine contains 17.8 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each 5-mL vial, and is administered with sodium chloride 9 mg/mL as a diluent. Each vial dosed is therefore equivalent to 1.8% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult. Take this into account if you are on a controlled sodium diet.

3. How Mepsevii is given

Treatment with Mepsevii should be started and monitored by your doctor.

- Your doctor or nurse will give Mepsevii to you by an infusion (drip) into a vein.
- The medicine has to be diluted before being given.
- Your doctor may give (or have given) you some medicines to manage the allergic reaction such as an antihistamine or corticosteroid or an antipyretic, a medicine to reduce fever.

Dose

The dose you will receive is based on how much you weigh.

- The recommended dose is 4 mg for each kg of body weight.
- The dose is given every two weeks through a drip into a vein (intra-venous infusion).
- Each infusion will be given over about 4 hours.

If you are given more Mepsevii than you should

Mepsevii is given to you and monitored by your doctor. He or she will check that the correct dose has been given and take action as needed.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Side effects were mainly seen while patients were being given the medicine or within a day after the infusion (infusion reactions).

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Severe allergic reaction (anaphylactoid reaction) – Symptoms of severe allergic reaction may include shortness of breath, wheezing, difficulty breathing, and swelling of the face and tongue. Your doctor may give (or have given) you other medicines to manage the allergic reaction such as an antihistamine or corticosteroid or an antipyretic, a medicine to reduce fever.
- Hives (urticaria)
- Swelling at the infusion site including leaking into the tissue around the vein (infusion site swelling or infusion site extravasation)

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Itching of the skin (pruritus)
- Loose stools (diarrhoea)
- Rash
- Fever with involuntary contractions of muscles of face or limbs (febrile convulsion)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Mepsevii

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vials:

- Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
- Do not freeze.
- Store in the original package in order to protect from light.
- Do not use this medicine if you notice particles.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Mepsevii contains

- The active substance is vestronidase alfa. Each mL of concentrate contains 2 mg vestronidase alfa. Each vial of 5 mL concentrate contains 10 mg vestronidase alfa.
- The other ingredients are: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, histidine, polysorbate 20, and water for injections (for sodium, see section 2 under “Mepsevii contains sodium”).

What Mepsevii looks like and contents of the pack

Mepsevii is supplied as a concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). The colourless to slightly yellow concentrate must be free of visible particles. It is supplied in a clear glass vial with a rubber stopper and an aluminium seal with a plastic cap.

Pack size: 1 vial of 5 mL

Marketing Authorisation Holder

Ultragenyx Germany GmbH
Friedrichstr. 191
10117 Berlin
Germany

Manufacturer

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
The Netherlands

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

This medicine has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that because of the rarity of this disease, it has been impossible to get complete information on this medicine.

The European Medicines Agency will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

1.6.2.1 欧州製品概要 (2020年1月版) (日本語訳)

次頁参照。

1. 販売名

Mepsevii 2 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. 成分及び含量

1 mLあたりベストロニダーゼ アルファ※2 mgを含有する。1バイアルあたり5 mL、ベストロニダーゼ アルファ10 mgを含有する。

※ ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトβグルクロニダーゼ (rhGUS) であり、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞培養により作成される。

添加剤

1バイアルあたりナトリウム17.8 mgを含む (全添加物のリストは6.1章参照)。

3. 剤形

注射用濃縮液 (滅菌濃縮液)

無色から微黄色の澄明の液

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

ムコ多糖症VII型 (スライ症候群) の非神経系症状の治療

4.2 用法及び用量

本剤による治療は、ムコ多糖症VII型又は他の先天性代謝性疾患の治療経験のある医師の管理指導のもとで行うこと。ベストロニダーゼ アルファの投与は、緊急時の対応が可能な適切な訓練を受けた医師が行うこと。

用量

推奨用量は、体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファとして4 mgを2週間の間隔で点滴静脈する。

過敏症反応のリスクを最小化するため、非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の30～60分前に前投薬すること (4.4章参照)。急性の発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。

特殊な集団

高齢者

65歳以上の患者でのベストロニダーゼ アルファの安全性及び有効性は確立していない。これらの患者に対する投与は推奨されない (5.1章参照)。

腎・肝機能障害

腎機能又は肝機能障害患者に対するベストロニダーゼ アルファの安全性及び有効性は評価されていない。これらの患者に対する投与は推奨されない。

小児

小児での用量は成人と同様である。現在利用可能なデータは4.8章及び5.1章に記載した。

投与方法

静脈内投与すること。

投与前の本剤の希釈方法は6.6章を参照。

希釈した注射用液全量を注射ポンプを用いて4時間以上かけて投与すること。

投与速度は以下の通り：最初の1時間で総量の2.5%を投与するよう調整し、その後、3時間以上かけて残りを投与する。薬液を含まない投薬チューブ内の溶液も最初の1時間に投与する2.5%の液量にカウントすること。臨床試験における最遅投与速度は、最初の30分間は0.5 mL/時、その後の30分間は0.75 mL/時であった。

ベストロニダーゼ アルファの急速静注を避けるため、投薬チューブの溶液を急速に投与しないこと。本剤の投与速度は遅く、十分な血流を維持するため、別ルート（ピギーバック方式やYチューブ）の生理食塩液に加える方法を考慮する。最初の1時間の後、投与速度を段階的に上げ、表2のガイドラインにしたがって3時間以上かけて投与する。

過敏症反応がみられた場合、投与速度を下げるか、一旦投与を中断する又は投与を中止する（4.4章参照）。

Mepseviiは他剤と混注しないこと。他剤との相溶性は検討されていない。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1章に記載の添加物対して生命を脅かす過敏症（アナフィラキシー様反応）の既往を有する患者（4.4章参照）

4.4 警告及び使用上の注意

ベストロニダーゼ アルファの治療効果を定期的に確認し、明確なベネフィット（疾患の症状の安定化を含む）がみられない場合、治療中止を検討する。

器官の損傷が進行するにつれて、治療による損傷の回復又は改善が困難となる。ベストロニダーゼ アルファは不可逆的合併症（骨変形）に効果がないことを考慮すること。

ベストロニダーゼ アルファはヒトで血液脳関門の通過は期待できず、神経学的症状に効果がないと考えられる。

アナフィラキシーを含む過敏症反応

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されているので、ベストロニダーゼ アルファの投与時には適切な処置が可能になるよう準備すること。

急性発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。

本剤投与開始の30～60分前に非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で前投薬することが推奨される（4.2章参照）。

ベストロニダーゼ アルファの投与には、投与速度に従った方法が重要である（6.6章表2参照）。

重度の過敏症反応があらわれた場合、ベストロニダーゼ アルファの投与を直ちに中止し、適切な対応を行うこと。過敏症反応の対応は、過敏症の重症度に基づき、軽度から中等度の場合、一旦投与を中断又は中止し、必要に応じて抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドの投与を行うこと。血圧低下がみられた場合は直ちに生理食塩液の投与、低酸素症がみられた場合は直ちに酸素投与を検討すること。ベストロニダーゼ アルファの投与終了後、少なくとも60分は患者を観察すること。

患者に過敏症反応の徴候や症状を伝え、これらの徴候や症状を医療関係者に直ちに連絡するよう指導すること。重度の過敏症反応がみられた後、ベストロニダーゼ アルファの再投与のリスク・ベネフィットを検討すること。

脊髄/頸髄圧迫

脊髄/頸髄圧迫は、ムコ多糖症VII型の重篤な合併症として知られている。酵素補充療法において、頸部及び脊椎の可動改善により、脊髄損傷を引き起こす可能性がある。ベストロニダーゼ アルファで治療を受けたムコ多糖症VII型の患者の脊髄圧迫や頸部不安定の徴候や症状（頸部痛、背部痛、四肢脱力、反射の変化、尿失禁、便失禁等）を観察すること。直ちに適切な処置を行うこと。

ナトリウム摂取制限

本剤は、1バイアルあたり17.8 mgの塩化ナトリウムを含有し、投与時は9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液が用いられる（6.6章参照）。本剤は同用量で希釈されるため、1バイアルの投与で35.5 mgのナトリウムが投与されることになる。これは世界保健機構の1日の推奨摂取量（2 g）の1.8%に相当する。Mepseviiは高用量のナトリウムを含有する。したがって、ナトリウムの摂取制限のある患者、ナトリウム及び水分摂取制限のあるうっ血性心不全患者に投与する際は、本剤及び希釈液のナトリウム量も考慮すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施していない。本剤は遺伝子組換えヒトたん白質であり、酵素はリソソーム内で作用するため、ベストロニダーゼ アルファは他の薬剤と相互作用はないと考えられる。

4.6 受胎能への影響、妊娠中及び授乳期の使用

妊婦

妊婦でのベストロニダーゼ アルファの使用のデータはない。動物実験において、ベストロニダーゼ アルファの妊娠や胚・胎児の発達に関する直接的又は間接的な悪影響はみられていない（5.3章参照）。

予防措置として、母体の潜在的有益性が胎児の潜在的理論的危険性を上回らない限り、妊娠中のベストロニダーゼ アルファの投与は避けること。

授乳

臨床試験において、授乳婦のデータはない。ベストロニダーゼがヒト母乳中に分泌されるか否か不明であるが、母乳を介した全身曝露は予測されない。ヒトでのデータが不足しているため、ベストロニダーゼ アルファの母体の潜在的有益性と乳児の母乳栄養の有益性が乳児の潜在的理論的危険性を上回る場合のみ、授乳婦にベストロニダーゼ アルファを投与すること。

受胎能

受胎能に対するベストロニダーゼ アルファの影響に関するヒトのデータはない。動物実験において、ベストロニダーゼ アルファの雄性又は雌性受胎能に対する影響はみられていない（5.3章参照）。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Mepseviiの運転及び機械操作能力への影響はない又はあってもごく小さいものである。

4.8 望ましくない作用

安全性の要約

副作用の評価は4試験、23例に基づいて行った。患者は5ヵ月～25歳で、ベストロニダーゼ アルファを体重1 kgあたり4 mgで2週間に1回、最大132週の投与を受けた。19例が18歳未満であった。

4試験でベストロニダーゼ アルファで治療を受けた23例において、高頻度に報告された副作用はアナフィラキシー様反応（13%）、蕁麻疹（13%）、注射部位腫脹（13%）、注射部位血管外漏出（8.7%）、そう痒症（8.7%）、下痢（8.7%）及び発疹（8.7%）であった。ほとんどの副作用の重症度は軽度から中等度であった。熱性痙攣が1例1件（4.3%）みられ、後遺症なしに回復した。

副作用の一覧

4試験でMepseviiで治療を受けた23例で報告された副作用を器官別大分類別に表1に示す。頻度は次のように定義した：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 < 1/100$ ）、稀（ $\geq 1/10,000 < 1/1,000$ ）極めて稀（ $< 1/10,000$ ）

表 1 Mepsevii 投与患者で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	頻度
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	極めて高頻度
神経系障害	熱性痙攣 [※]	高頻度
胃腸障害	下痢	高頻度
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	極めて高頻度
	発疹	高頻度
	そう痒症	高頻度

一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位腫脹** 注入部位血管外漏出	極めて高頻度 高頻度
-------------------	-----------------------	---------------

※ 臨床試験で23例中1例で報告された熱性痙攣の詳細は副作用の詳述を参照。

*** 末梢性浮腫1件を静注カテーテルの問題のため、注入部位腫脹に加えている。

副作用の詳述

熱性痙攣

ベストロニダーゼ アルファを体重1 kgあたり4 mgで投与された患者1例で、投与66週目、ジフテリア、破傷風、百日咳ワクチン接種3日以内に熱性痙攣が発現した。本剤の投与は中止し、抗痙攣剤、解熱剤及び抗生物質の投与により、熱性痙攣は回復した。その後、ベストロニダーゼ アルファが再投与され、再発なく治療は継続された。当該事象は、ベストロニダーゼ アルファの投与との時間的関連から関連あるかもしれないと判断された。

免疫原性

4試験の23例中、16例で抗遺伝子組換えヒトβグルクロニダーゼ (rhGUS) 抗体の産生がみられ、その内9例に持続性ではないが少なくとも1回中和抗体が認められた。抗体力価と中和抗体産生に決定的な相関はみられていない。ほとんどの患者で長期使用により免疫原性の低下が示唆された。抗体 (rhGUS及び中和抗体) 産生による薬力学マーカーや尿中グルコサミノグリカン低下の影響は認められなかった。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いのある事例を報告することは重要である。これは、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングを可能にする。医療従事者は、「付録V」に記載されている各国の報告システムを介してあらゆる疑わしい副作用を報告することが求められている。

4.9 過量投与

ベストロニダーゼ アルファの過量投与の経験はない。副作用の対応は4.4章及び4.8章を参照のこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：その他消化管及び代謝性製品、酵素、ATCコード：A16AB18

作用機序

ムコ多糖症VII型はβグルクロニダーゼ欠損によるライソゾーム内蓄積性疾患であり、全身の細胞内のグルコサミノグリカンの蓄積により多系統の組織及び臓器に障害を引き起こす。

ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトβグルクロニダーゼであり、細胞内ライソゾームに取り込まれ、その後、組織に影響を与える蓄積したグルコサミノグリカンを変化する目的で投与される外因性βグルクロニダーゼ酵素である。

臨床効果及び安全性

ベストロニダーゼの臨床開発には4試験、23例の未治療のムコ多糖症VII型の患者（5ヵ月～25歳）が含まれ、体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgを2週間の間隔で最大132週間の投与を受けた。19例が18歳未満であった。

301 試験及び 202 試験

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、盲検で開始するシングル・クロスオーバー、第III相試験（UX003-CL301、301試験参照）において、12例のムコ多糖症VII型の患者が体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgを2週間の間隔で24～48週間の投与を受けた。患者は盲検で4群に無作為化された。最初からベストロニダーゼ アルファを48週間投与される3例（A群）、8週間のプラセボの後、40週間ベストロニダーゼ アルファが投与される3例（B群）、16週間のプラセボの後、32週間ベストロニダーゼ アルファが投与される3例（C群）、24週間のプラセボの後、24週間ベストロニダーゼ アルファが投与される3例（D群）。301試験に参加する患者は、UX003-CL202（202試験）に移行可能で、非盲検、延長試験で体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgを2週間の間隔で最大144週間の静脈内投与を受ける。

301試験に参加した12例は、男性4例、女性8例で、年齢は8歳～25歳（中央値14歳）であった。9例は18歳未満であった。ムコ多糖症VII型と確定診断は、5例でβグルクロニダーゼ酵素活性分析で、3例は遺伝子型で、4例は酵素活性分析及び遺伝子型の両方で実施された。造血幹細胞移植の既往を有するムコ多糖症VII型患者は当該試験から除外されている。ムコ多糖症VII型の患者数は世界的に極めて少なく、当該試験に参加可能な全ての患者を登録したため、非常に可変的な群となった。臨床評価項目は、患者の疾患進行、年齢又は認知レベルにより評価できなかった（12例の患者において6ドメイン72項目中23項目（約32%）でベースラインの評価不能）。

主要評価項目は、ベストロニダーゼ アルファの治療前と治療開始24週後の尿中グルコサミノグリカン排出（デルマタン硫酸）の低下率であった。主な副次的評価項目は24週間後の6ドメインの複合ドメイン反応指数（MDRI）スコア〔6分間歩行テスト（6MWT）、努力肺活量（FVC）、肩関節屈曲、視力、微細運動能及び粗大運動能の運動熟練度のBruininks-Oseretsky運動熟練度検査（BOT-2）〕及び小児QOL多次元疲労スケール（PedsQL）を用いた疲労総合スコアであった。

意義のある最小変化量（MID）は、6ドメインのMDRI及び疲労と事前に設定し、6MWT（23m以上又はベースラインから10%以上の変化）、FVC（5%の絶対値の変化又はベースラインからの相対的10%の変化）、肩関節屈曲（両肩関節運動域20度の変化）、視力（両眼矯正で3段階）、微細運動能力BOT-2（微細運動精度：0.72の変化、手指巧緻性：1.47の変化）、粗大運動能力BOT-2（バランス：0.57、走る速さ及び敏捷性：0.59）及び疲労スコア（総合スコアで10ポイント）とした。

主要評価項目

ベストロニダーゼ アルファの治療開始24週後、急速かつ持続的な尿中グルコサミノグリカン排出の有意な減少がみられ、最小二乗平均 (±標準誤差) の%変化は-64.82% (±2.468%) であった ($p<0.0001$)。12例全員がレスポナー (事前に設定した治療開始から24週間以内の少なくとも1回、50%以上の尿中グルコサミノグリカン排出の減少) であった。また、クロスオーバー後のいずれの群においても、尿中グルコサミノグリカンの反応 (0週からの%変化量) は、尿中グルコサミノグリカン排出の減少と同様に大きな変化であった。

主な副次的評価項目：複合ドメイン反応指数 (MDRI)

主な副次的評価項目に関し、全例ではないが、有益な反応がみられた。ベストロニダーゼ アルファの治療開始24週間後、事前設定及び事後の解析 (6ドメインのMDRI及び疲労) の両方で総括的なMDRIの結果は、+0.5ドメイン ($p=0.0527$)、+0.8ドメイン ($p=0.0433$) と良好であった (t検定)。

その他の所見

UX003-CL201試験 (201試験参照) は、単一群、非盲検、用量探索試験で、5歳から25歳のムコ多糖症VII型患者3例が参加した。ベストロニダーゼ アルファの投与開始120週間後、1例で呼吸機能試験の努力性肺活量 (FVC) でベースラインから21%の改善がみられ、6分間歩行試験 (6MWT) で105 mの改善が認められた。肝脾腫大を有する他の2例において、治療開始36週間後に肝体積の減少 (24%及び53%) 及び脾臓体積の減少 (28%及び47%) がみられた。

UX003-CL203試験 (203試験参照) は、継続中の非盲検、一般単一群試験で、5歳未満の8例が参加している。体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgを2週間の間隔で48週間の投与を受け、その後は尿中グルコサミノグリカン排泄の減少、成長速度及び肝脾腫大を評価する任意の継続期間を設けた。

本剤は、“exceptional circumstances” の元で承認された。これは疾患の希少性によるものであり、医薬品に関する完全な情報を得ることは不可能であった。

欧州医薬品庁は、毎年得られた新たな情報を評価し、必要に応じてSmPCが改訂される。

5.2 薬物動態学的特性

ベストロニダーゼ アルファの薬物動態は、3試験の19例 (小児15例、成人4例) のムコ多糖症VII型患者で検討した。体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgを2週間の間隔で反復投与した後の最高血清中濃度 (C_{max}) は $20.0 \pm 8.1 \mu\text{g/mL}$ (平均±標準偏差; 範囲6.6~34.9 $\mu\text{g/mL}$)、0時間から最終測定値の濃度曲線下面積 (AUC_{0-t}) は $57.4 \pm 23.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均±標準偏差; 範囲18.8~97.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) であった。反復投与時のベストロニダーゼ アルファの薬物動態は時間非依存であった。定常状態の薬物動態データは限られているが、体重1 kgあたり1~4 mgの投与量を超えるベストロニダーゼ アルファの曝露では用量比例的増加が示唆される。

分布

ムコ多糖VII型患者に対し、体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgの2週間間隔の反復投与において、総分布容積 (V_{ss}) は $0.26 \pm 0.13 \text{ L/kg}$ (平均±標準偏差; 範囲0.10~0.60 L/kg) であった。

生体内変化

ベストロニダーゼ アルファは遺伝子組換えヒト酵素であり、たんぱく質分解で小さなペプチド及びアミノ酸になり排泄される。

排出

ムコ多糖VII型患者に対し、体重1 kgあたりベストロニダーゼ アルファ4 mgの2週間間隔の反復投与において、総クリアランスは 0.079 ± 0.045 L/h/kg（平均±標準偏差；範囲0.038～0.20 L/h/kg）、排出半減期（ $t_{1/2}$ ）は 2.6 ± 0.6 時間（平均±標準偏差；範囲0.9～3.6時間）であった。

排泄

ヒトでの排泄試験は実施していない。ベストロニダーゼ アルファは腎又は糞便排泄は予測されない。

5.3 非臨床安全性データ

通常非臨床試験（安全性薬理学試験、ラットでの単回投与毒性試験、ムコ多糖症VII型マウス及び幼若サルを用いた反復投与毒性試験、ラット又はウサギを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験）に基づき明らかになったヒトに対する特別な危険性はなかった。

出産前及び出産後の発達試験は実施されていない。

遺伝毒性試験及び癌原性試験は実施されていない。

作用機序から、遺伝子組換えヒト β グルクロニダーゼに発癌性は予測されない。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物

リン酸一ナトリウム二水和物

塩化ナトリウム

ヒスチジン

ポリソルベート20

注射用水

6.2 配合禁忌

本剤は、6.6章に記載の薬剤を除き、他剤と混合してはいけない。

6.3 有効期間

36ヵ月

希釈後：希釈した本剤の化学的及び物理的な使用中の安定性は、 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ の冷蔵下で36時間、その後、最高 25°C までの室温で6時間保証されている。

微生物学的安全性の観点から、希釈した本剤は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、使用中の保存時間及び使用前の条件は使用者の責任である。通常、 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ で36時間、その後の 25°C までの室温で6時間以内に使用すること。

6.4 保存時に関する注意

冷蔵保存（2°C～8°C）

凍結禁止

遮光のため製品パッケージに入れたまま保存

本剤の希釈後の保存条件は6.3章を参照

6.5 容器・包装

フッ素樹脂でコーティングしたゴムストッパー付で、プラスチックのフリップキャップ付のアルミニウムで封印した無色ガラスバイアル（Ph. Eur. Type I）

パックサイズ：1バイアル中5 mLの濃縮注射溶液を含む

6.6 使用及び取扱い上の注意

各バイアルは一回限りの使用とすること。本剤は以下の手順に従い、無菌法で9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液で希釈すること。希釈した注射用液を低たん白結合注射用バッグ（非DEHP（フタル酸ジエチルヘキシル）バッグは使用可）を用いて投与すること。投与の際には低たん白結合0.2 µmフィルタの使用が推奨される。

1. 患者の体重及び推奨用量（体重1 kgあたり4 mg）に基づき、以下の計算式（a及びb）に従いバイアル数を決定し、希釈する。
 - a. 必要な投与量（mg）＝患者の体重（kg）×4 mg/kg（推奨用量）
 - b. 必要なバイアル数＝必要な投与量（mg）÷10 mg
2. 必要な数のバイアル（表2参照）を冷蔵庫から取り出し、25°C以下の室温になるまで放置する。電子レンジの使用は不可で、バイアルを振らないこと。
 - a. 必要な投与量の容量（mL）＝必要な投与量（mg）÷2 mg/mL
3. 静脈内注射用の9 mg/mLの塩化ナトリウム溶液を用いて、必要な投与量を1：1の割合で希釈する。薬液総量は本剤の投与量に基づく（表2参照）。必要な投与量を新しい空の注射用バッグに9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液で1：1に希釈する。希釈作業は室温で行うこと。
4. 本剤をバイアルから抜き取る前に、微粒子の存在や変色がないか目視で確認する。本剤は無色から微黄色の澄明の液である。変色が見られるものや微粒子の混入が認められたものは使用しないこと。
5. 本剤の必要量を、攪拌せず気泡や泡立ちを避けてバイアルから注意深く、ゆっくり抜き取る。泡立ちを最小限にするため、十分な太さのシリンジ（18G）を用いること。
6. 注射用バッグに攪拌を避け、気泡や乱流を生じないように本剤を注入する。
7. 本剤が適切に拡散するよう注射用バッグをやさしく揺り動かす。バッグを振らないこと。未使用の製品又は使用済み器具の廃棄は、現地の規制に従うこと。

表 2 本剤の推奨用量（体重 1 kg あたり 4 mg）での患者の体重別の推奨投与速度と用量

患者の体重 (kg)	本剤の投与量 範囲 (mg)	本剤の容量 (mL)	必要な バイアル 数	薬液 総量 (mL)	最初の 1 時間 の投与速度 (mL/h)	その後の 3 時 間の投与速度 (mL/h)
3.5-5.9	14-23.6	10	2	20	0.5	6.5
6-8.4	24-33.6	15	3	30	0.75	9.75
8.5-10.9	34-43.6	20	4	40	1	13
11-13.4	44-53.6	25	5	50	1.25	16.25
13.5-15.9	54-63.6	30	6	60	1.5	19.5
16-18.4	64-73.6	35	7	70	1.75	22.75
18.5-20.9	74-83.6	40	8	80	2	26
21-23.4	94-93.6	45	9	90	2.25	29.25
23.5-25.9	94-103.6	50	10	100	2.5	32.5
26-28.4	104-113.6	55	11	110	2.75	35.75
28.5-30.9	114-123.6	60	12	120	3	39
31-33.4	124-133.6	65	13	130	3.25	42.25
33.5-35.9	134-143.6	70	14	140	3.5	45.5
36-38.4	144-153.6	75	15	150	3.75	48.75
38.5-40.9	154-163.6	80	16	160	4	52
41-43.4	164-173.6	85	17	170	4.25	55.25
43.5-45.9	174-183.6	90	18	180	4.5	58.5
46-48.4	184-193.6	95	19	190	4.75	61.75
48.5-50.9	194-203.6	100	20	200	5	65
51-53.4	204-213.6	105	21	210	5.25	68.25
53.5-55.9	214-223.6	110	22	220	5.5	71.5
56-58.4	224-233.6	115	2	230	5.75	74.75
58.5-60.9	234-243.6	120	24	240	6	78
61-63.4	244-253.6	125	25	250	6.25	81.25
63.5-65.9	254-263.6	130	26	260	6.5	84.5
66-68.4	264-273.6	135	27	270	6.75	87.75
68.5-70.9	274-283.6	140	28	280	7	91

7. 販売許可保有業者

Ultragenyx Germany GmbH

Friedrichstr. 191
10117 Berlin
Germany

8. 販売承認番号

EU/1/18/1301/001

9. 初回承認取得日/許可更新日

Date of first authorisation: 23 August 2018

10. 添付文書改訂日

{MM/YYYY}

本医薬品に関する詳細情報はEuropean Medicines Agencyのウェブサイト
(<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である

1.6.3 米国添付文書 (2020 年 12 月版)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MEPSEVII safely and effectively. See full prescribing information for MEPSEVII.

MEPSEVII® (vestronidase alfa-vjok) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: ANAPHYLAXIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Anaphylaxis has occurred with MEPSEVII administration, as early as the first dose (5.1), therefore appropriate medical support should be readily available when MEPSEVII is administered.
- Closely observe patients during and for 60 minutes after MEPSEVII infusion (2.2, 5.1).
- Immediately discontinue the MEPSEVII infusion if the patient experiences anaphylaxis (2.2, 5.1).

INDICATIONS AND USAGE

MEPSEVII is a recombinant human lysosomal beta glucuronidase indicated in pediatric and adult patients for the treatment of Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII, Sly syndrome).

Limitations of Use

The effect of MEPSEVII on the central nervous system manifestations of MPS VII has not been determined. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dosage is 4 mg/kg administered every two weeks as an intravenous infusion. (2.1)

- Premedication with a non-sedating antihistamine with or without an anti-pyretic is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of the infusion. (2.2, 5.1)
- Administer the infusion over approximately 4 hours. In the first hour of infusion, infuse 2.5% of the total volume. After the first hour, the rate can be increased to infuse the remainder of the volume over 3 hours as tolerated. See Table 1 in the full prescribing information for the rate of infusion by dose and body weight. (2.4)
- For additional information on preparation, administration, and storage see the full prescribing information. (2.3, 2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/5 mL (2 mg/mL) in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥1 patient) are: Infusion site extravasation, diarrhea, rash, anaphylaxis, infusion site swelling, peripheral swelling and pruritus. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact **Ultragenyx at 1-888-756-8657** or **FDA at 1-800-FDA-1088** or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ANAPHYLAXIS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Premedication

2.3 Preparation Instructions

2.4 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ANAPHYLAXIS

- **Anaphylaxis** has occurred with MEPSEVII administration, as early as the first dose [see *Warnings and Precautions (5.1)*], therefore appropriate medical support should be readily available when MEPSEVII is administered.
- **Closely observe patients during and for 60 minutes after MEPSEVII infusion** [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Warnings and Precautions (5.1)*].
- **Immediately discontinue the MEPSEVII infusion if the patient experiences anaphylaxis** [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Warnings and Precautions (5.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

MEPSEVII is indicated in pediatric and adult patients for the treatment of Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII, Sly syndrome).

Limitations of Use

The effect of MEPSEVII on the central nervous system manifestations of MPS VII has not been determined.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

MEPSEVII should be administered under the supervision of a healthcare professional with the capability to manage anaphylaxis. Premedication is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of the infusion [see *Dosage and Administration (2.2)*].

The recommended dosage of MEPSEVII is 4 mg/kg administered by intravenous infusion every two weeks.

Administer the infusion over approximately 4 hours. Infuse the first 2.5% of the total volume over the first hour. After the first hour, increase the infusion rate as tolerated in order to complete infusion over the following 3 hours according to the recommended rate guidelines in Table 1 [see *Dosage and Administration (2.4)*].

2.2 Premedication

- Administration of a non-sedating antihistamine with or without an anti-pyretic medication is recommended 30 to 60 minutes prior to the start of the infusion for patient comfort.

- Follow the instructions in Table 1 for the rate of MEPSEVII infusion [see *Dosage and Administration (2.4)*].
- Observe patients closely during the infusion and following the infusion for a minimum of 60 minutes for the development of anaphylaxis [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Discontinue the infusion immediately if the patient experiences a severe systemic reaction, including anaphylaxis [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.3 Preparation Instructions

Prepare MEPSEVII according to the following steps using aseptic technique:

1. Determine the number of vials to be diluted based on the patient's actual weight and the recommended dose of 4 mg/kg, using the following calculations (a-b):
 - a. Total dose (mg) = Patient's weight (kg) x 4 mg/kg (recommended dose)
 - b. Total number of vials = Total dose (mg) divided by 10 mg/vial
2. Round to the next whole vial and remove the required number of vials from the refrigerator to allow them to reach room temperature. Do not heat, microwave or shake vials.
 - a. Volume (mL) of calculated dose = Total dose (mg) divided by the 2 mg/mL concentration
3. The final solution will be a 1:1 dilution of MEPSEVII with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. More than 1:1 dilution may be used if the patient can tolerate additional infusion volume, taking into consideration cardiac function and fluid status.
4. For a 1:1 dilution, prepare the solution at room temperature, as follows:
 - a. Select an empty infusion bag, sized upon the total volume of the final solution.
 - b. Prior to withdrawing MEPSEVII from the vial, visually inspect the solution for particulate matter and discoloration. Because this is a protein solution, slight flocculation (thin translucent fibers) may occur. The MEPSEVII solution should be colorless to slightly yellow. Discard if the solution is discolored or if there is particulate matter in the solution.
 - c. Slowly withdraw the volume of the calculated MEPSEVII dose from the appropriate number of vials (step 2a) using caution to avoid excessive agitation and any air or frothing. Use a sufficiently large needle (18 gauge) to minimize bubbles in the solution.
 - d. Slowly add MEPSEVII to the infusion bag using care to avoid agitation, ensuring liquid to liquid contact without generating bubbles or turbulence.
 - e. Add 0.9% Sodium Chloride Injection, USP equal to the volume of MEPSEVII to the infusion bag.
 - f. Gently rock the infusion bag to ensure proper distribution of MEPSEVII. **Do not shake the solution.**

2.4 Administration Instructions

Administer MEPSEVII as follows:

1. The rate of infusion: In the first hour infuse 2.5% of the total volume, and infuse the remaining volume over the subsequent three hours (see Table 1). Account for any dead space in the lines to ensure 2.5% of the total infusion volume is delivered into the patient's bloodstream during the first hour of infusion.
2. Use an infusion set equipped with an in-line, low-protein binding 0.2 micron filter to administer the diluted MEPSEVII solution.
3. Do not flush the line containing MEPSEVII to avoid a rapid bolus of infused enzyme. Due to the low infusion rate, additional saline may be added through a separate line (piggyback or Y tube) to maintain sufficient intravenous flow to prevent clotting or line blockage.
4. Do not infuse with other products in the infusion tubing. Compatibility with other products has not been evaluated.
5. Use MEPSEVII immediately after dilution and complete the infusion within 42 hours from the time of dilution. Discard any unused product.

Stability

If immediate use is not possible, the diluted solution may be stored up to 36 hours under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) followed by up to 6 hours at room temperature up to a maximum of 25°C (77°F).

Table 1. Recommended Infusion Rate Schedule by Patient Weight for Administration of MEPSEVII at Recommended Dose of 4 mg/kg

Patient Weight Range (kg)	Total MEPSEVII Dose Range (mg)	Total MEPSEVII Volume (rounded) (mL)	Total Infusion Volume of Drug and diluent (infused over 4 hours) (mL)	Infusion Rate for 1 st Hour (2.5%) (mL/h)	Infusion Rate per Hour for Subsequent 3 Hours (97.5%/3) (mL/h)
3.5-5.9	14-23.6	10	20	0.5	6.5
6-8.4	24-33.6	15	30	0.8	9.8
8.5-10.9	34-43.6	20	40	1	13
11-13.4	44-53.6	25	50	1.3	16.3
13.5-15.9	54-63.6	30	60	1.5	19.5
16-18.4	64-73.6	35	70	1.8	22.8
18.5-20.9	74-83.6	40	80	2	26
21-23.4	84-93.6	45	90	2.3	29.3
23.5-25.9	94-103.6	50	100	2.5	32.5
26-28.4	104-113.6	55	110	2.8	35.8
28.5-30.9	114-123.6	60	120	3	39
31-33.4	124-133.6	65	130	3.3	42.3
33.5-35.9	134-143.6	70	140	3.5	45.5
36-38.4	144-153.6	75	150	3.8	48.8
38.5-40.9	154-163.6	80	160	4	52
41-43.4	164-173.6	85	170	4.3	55.3
43.5-45.9	174-183.6	90	180	4.5	58.5
46-48.4	184-193.6	95	190	4.8	61.8
48.5-50.9	194-203.6	100	200	5	65
51-53.4	204-213.6	105	210	5.3	68.3
53.5-55.9	214-223.6	110	220	5.5	71.5
56-58.4	224-233.6	115	230	5.8	74.8
58.5-60.9	234-243.6	120	240	6	78
61-63.4	244-253.6	125	250	6.3	81.3
63.5-65.9	254-263.6	130	260	6.5	84.5
66-68.4	264-273.6	135	270	6.8	87.8
68.5-70.9	274-283.6	140	280	7	91

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/5 mL (2 mg/mL) as a colorless to slightly yellow liquid in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis

Anaphylaxis to MEPSEVII was reported in 2 of 20 patients in the clinical program [see *Adverse Reactions (6.1)*]. These reactions occurred during MEPSEVII infusion and were observed as early as the first dose of MEPSEVII for one patient. Manifestations included respiratory distress, cyanosis, decreased oxygen saturation, and hypotension. The two patients with anaphylaxis to MEPSEVII during the clinical trials had one occurrence each and tolerated subsequent infusions of MEPSEVII, without recurrence.

Anaphylaxis can be life-threatening. MEPSEVII should be administered under the supervision of a healthcare professional with the capability to manage anaphylaxis. Patients should be observed for 60 minutes after MEPSEVII administration. If severe systemic reactions occur, including anaphylaxis, immediately discontinue the MEPSEVII infusion and provide appropriate medical treatment. Prior to discharge, inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and instruct them to seek immediate medical care if symptoms occur. Consider the risks and benefits of re-administering MEPSEVII following anaphylaxis.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Anaphylaxis [see *Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The MEPSEVII clinical program included 23 patients aged 5 months to 25 years who received treatment with MEPSEVII at doses up to 4 mg/kg once every two weeks for up to 187 weeks. Nineteen patients were younger than 18 years of age.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred in Study 301, a randomized start trial in 12 patients with MPS VII between the ages of 8 and 25 years [see *Clinical Studies (14)*].

Adverse reactions in Table 2 occurred in one or more patients treated with MEPSEVII at a dosage of 4 mg/kg at a higher patient frequency than placebo. Adverse reaction incidence rates are presented in the table below to account for the different duration of exposure to active treatment vs. placebo.

Table 2. Adverse Reactions in Patients with MPS VII in Study 301

Adverse Reaction	MEPSEVII N =12 n (Incidence Rate*)	Placebo N=9 n (Incidence Rate*)
Infusion site extravasation	4 (0.5)	1 (0.4)
Diarrhea	3 (0.4)	0 (0.0)
Rash	3 (0.4)	2 (0.7)
Anaphylaxis	2 (0.2)	0 (0.0)
Infusion site swelling	1 (0.1)	0 (0.0)
Peripheral swelling	1 (0.1)	0 (0.0)
Pruritus	1 (0.1)	0 (0.0)

n = number of reactions *Adverse reaction incidence rates calculated per 8.3 patient years for exposure to MEPSEVII, and 2.7 years of exposure for placebo

Febrile Convulsion

One patient receiving a dose of 4 mg/kg experienced a febrile convulsion during MEPSEVII treatment at Week 66. The infusion was stopped, the patient received anticonvulsants, antipyretics and antibiotics, and the adverse reaction resolved. The patient subsequently was re-challenged without recurrence and continued on treatment.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies to other vestronidase alfa products may be misleading.

Immunogenicity data were available from 23 patients who received MEPSEVII for up to 187 weeks of treatment. Eighteen out of 23 (78%) patients developed anti-vestronidase alfa-vjbc antibodies (ADA). Ten of the 18 (55.6%) ADA-positive patients were tested positive for neutralizing antibodies (NAb). There is no correlation between ADA titer and NAb development.

Six treatment-naïve patients had pre-existing ADA titers at baseline. ADAs were detected in five of these six patients post-treatment. The post-treatment ADA titers were the same as or below the baseline ADA titer values in two patients, but one of these two patients was positive for NAb. ADA titer values after treatment increased 64-fold, 128-fold, and 364-fold, respectively, in the other three patients.

The presence of ADA titer did not appear to affect reduction in urinary glycosaminoglycans (uGAGs).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on MEPSEVII use in pregnant women to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In embryofetal development studies, vestronidase alfa-vjvk administered intravenously to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis showed no adverse developmental outcomes at doses up to 1.6 and 10 times, respectively for rats and rabbits, the exposure at the recommended human dose. In a pre- and post-natal development study in rats, an increased number of stillbirths were observed at exposures less than the recommended human dose (see *Data*). The clinical relevance of these animal findings is uncertain.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryofetal development studies, vestronidase alfa-vjvk administered intravenously to pregnant rats (once a week) and rabbits (once every 3 days) during the period of organogenesis showed no adverse developmental outcomes at doses up to 20 mg/kg. The 20 mg/kg dose in rats and rabbits provides approximately 1.6 and 10 times the human exposure (AUC) of 57.9 hr*mcg/mL at the 4 mg/kg dose administered once every other week, respectively.

In a pre- and post-natal developmental study in rats, vestronidase alfa-vjvk was administered every 3 days from gestation day 7 through lactation day 20 at doses of 2 mg/kg, 6 mg/kg, and 20 mg/kg. Mortality and adverse clinical signs were observed in the maternal animals at the 20 mg/kg dose (1.6 times the human exposure (AUC) at the recommended human dose of 4 mg/kg). Subsequently, the 20 mg/kg dose was reduced to 12 mg/kg. Maternal toxicity with mortality in one animal was also observed at the 6 mg/kg dose (0.17 times the AUC at the recommended human dose of 4 mg/kg). At the 2 mg/kg dose (0.01 times the AUC at the recommended human dose of 4 mg/kg), no adverse effects were observed in the maternal animals; however, there was a statistically significant decrease in the number of live births and subsequent increase in the number of stillbirths at this dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of vestronidase alfa-vjvk in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MEPSEVII and any potential adverse effects on the breastfed infant from vestronidase alfa-vjvk or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of MEPSEVII have been established in pediatric patients less than 18 years of age [see *Adverse Reactions (6)*, *Clinical Studies (14)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of MEPSEVII did not include any patients aged 65 and over. It is not known whether elderly patients respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Vestronidase alfa-vjbk is a recombinant human lysosomal beta glucuronidase which is a purified human enzyme produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary cell line.

Purified vestronidase alfa-vjbk exists as a homotetramer, with each monomer consisting of 629 amino acids. The calculated isotope average molecular mass of each non-glycosylated peptide chain is 72,562 Da.

The amino acid sequence for vestronidase alfa-vjbk is the same as the amino acid sequence for human beta-glucuronidase (GUS).

MEPSEVII (vestronidase alfa-vjbk) injection for intravenous infusion is a sterile, preservative-free, non-pyrogenic, colorless to slightly yellow liquid supplied in a single-dose vial. Each mL of solution contains vestronidase alfa-vjbk (2 mg), L-histidine (3.1 mg), polysorbate 20 (0.1 mg), sodium chloride (7.88 mg) and sodium phosphate monobasic dihydrate (3.12 mg). The pH of the solution is 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII or Sly syndrome) is a lysosomal disorder characterized by the deficiency of GUS that results in GAG accumulation in cells throughout the body leading to multisystem tissue and organ damage.

Vestronidase alfa-vjbk is a recombinant form of human GUS and is intended to provide exogenous GUS enzyme for uptake into cellular lysosomes. Mannose-6-phosphate (M6P) residues on the oligosaccharide chains allow binding of the enzyme to cell surface receptors, leading to cellular uptake of the enzyme, targeting to lysosomes and subsequent catabolism of accumulated GAGs in affected tissues.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies, MEPSEVII treatment resulted in sustained reduction of urinary excretion of GAGs during long-term treatment [see *Clinical Studies* (14)].

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of vestronidase alfa-vjbk were evaluated in a total of 23 MPS VII patients including 19 pediatric patients and 4 adults. Serum exposures of vestronidase alfa-vjbk appeared to increase approximately proportionally from 1 mg/kg (0.25 times the approved recommended dosage) to 2 mg/kg (0.5 times the approved recommended dosage), and 4 mg/kg (the recommended dosage). After repeated dosing of 4 mg/kg every other week, the mean \pm standard deviation of maximal concentration (C_{max}) was 17.3 ± 9.6 mcg/mL (range: 4.7 to 35.7 mcg/mL); and the mean \pm standard

deviation of area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) was 50.9 ± 32.2 mcg*hr/mL (range: 17.4 to 153 mcg*hr/mL).

Vestronidase alfa-vjvk concentrations in pediatric patients less than 5 years of age were similar to the concentrations in older children and adults.

Distribution

After repeated dosing of 4 mg/kg every other week in MPS VII patients, the mean \pm standard deviation of the total volume of distribution (V_{ss}) was 251 ± 140 mL/kg (range: 97 to 598 mL/kg).

Elimination

After repeated dosing of 4 mg/kg every other week in MPS VII patients, the mean \pm standard deviation of the total clearance (CL) was 83.6 ± 43.2 mL/hr/kg (range: 38.3 to 184mL/hr/kg); the mean \pm standard deviation of the elimination half-life ($t_{1/2}$) was 2.33 ± 0.75 hours (range: 0.86 to 3.03 hours). The inter-subject variability (coefficient of variation) in total clearance (CL) was 52%.

Metabolism

Vestronidase alfa-vjvk is a recombinant human enzyme and is therefore eliminated by proteolytic degradation into small peptides and amino acids.

Excretion

No excretion studies have been conducted in humans. Vestronidase alfa-vjvk is not expected to be eliminated through renal or fecal excretion.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or studies to evaluate the mutagenic potential have not been performed with vestronidase alfa-vjvk.

Vestronidase alfa-vjvk at intravenous doses up to 20 mg/kg administered weekly to rats prior to mating and after mating on gestation days 6, 9, 12, 15 and 18 (females), [approximately up to 4.5 times (male rats) and 1.6 times (female rats) the human AUC_{0-t} of 3440 mcg*min/mL at the 4 mg/kg dose administered once every other week] was found to have no adverse effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

14 CLINICAL STUDIES

The clinical program for MEPSEVII included 23 patients with MPS VII, 17 of whom were evaluable for efficacy, 20 for safety, and 23 for immunogenicity. Patients were enrolled in clinical trials and expanded access protocols receiving treatment at doses up to 4 mg/kg once every two weeks for up to 187 weeks. The patients ranged in age from 5 months to 25 years. Sixteen patients were younger than 18 years of age.

Studies 301 and 202

Study UX003-CL301 (referred to as Study 301, NCT02230566) was a randomized start trial of MEPSEVII 4 mg/kg every two weeks in patients with MPS VII. Twelve patients were randomized to one of four placebo durations before crossing over to active treatment. Three patients received MEPSEVII immediately for a duration of 48 weeks, 3 patients received placebo for 8 weeks then MEPSEVII for 40 weeks, 3 patients received placebo for 16 weeks then MEPSEVII for 32 weeks, and 3 patients received placebo for 24 weeks then MEPSEVII for 24 weeks. Of the 12 patients enrolled in the trial, 4 were male and 8 were female and ranged in age from 8 to 25 years (median 14 years). Nine patients were younger than 18 years of age. The majority of the patients were white (75%), with 50% of Hispanic or Latino ethnicity. Patients who were enrolled in Study 301 were eligible to roll over to Study UX003-CL202 (referred to as Study 202, NCT02432144), an open-label extension trial in which patients received additional doses of MEPSEVII at 4 mg/kg intravenously every other week for up to 144 weeks. Ten patients rolled over directly from the end of Study to Week 0 of Study 202, while 2 patients (17%) had treatment gaps before enrolling in Study 202.

In Study 301, motor function, forced vital capacity, and visual acuity were assessed after 24 weeks of MEPSEVII treatment and measured against pre-specified minimal important differences. The extremely small population of patients with MPS VII globally necessitated the enrollment of all patients able to participate resulting in a highly heterogeneous group. Clinical endpoints were not assessable in some patients due to their extent of disease, age or level of cognition. Repeated assessments of the six minute walk test (6MWT) were feasible in ten of 12 patients and are described further below. Of the three patients who improved on their 6MWT (Figure 1, left panel), two also were noted to have improvement in balance and gross motor proficiency as assessed by the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2).

In this trial, the mean difference in 6MWT distance between MEPSEVII and placebo treatment periods in patients able to perform the test at baseline and subsequent visits through Week 24 is shown in Table 3. The mean difference in 6MWT distance increases with increased treatment duration, however, due to the small size of the trial, standard errors are large.

Table 3. Mean Difference in 6MWT Distance (meters) Between MEPSEVII and Placebo Treatment (Study 301) in Patients with MPS VII

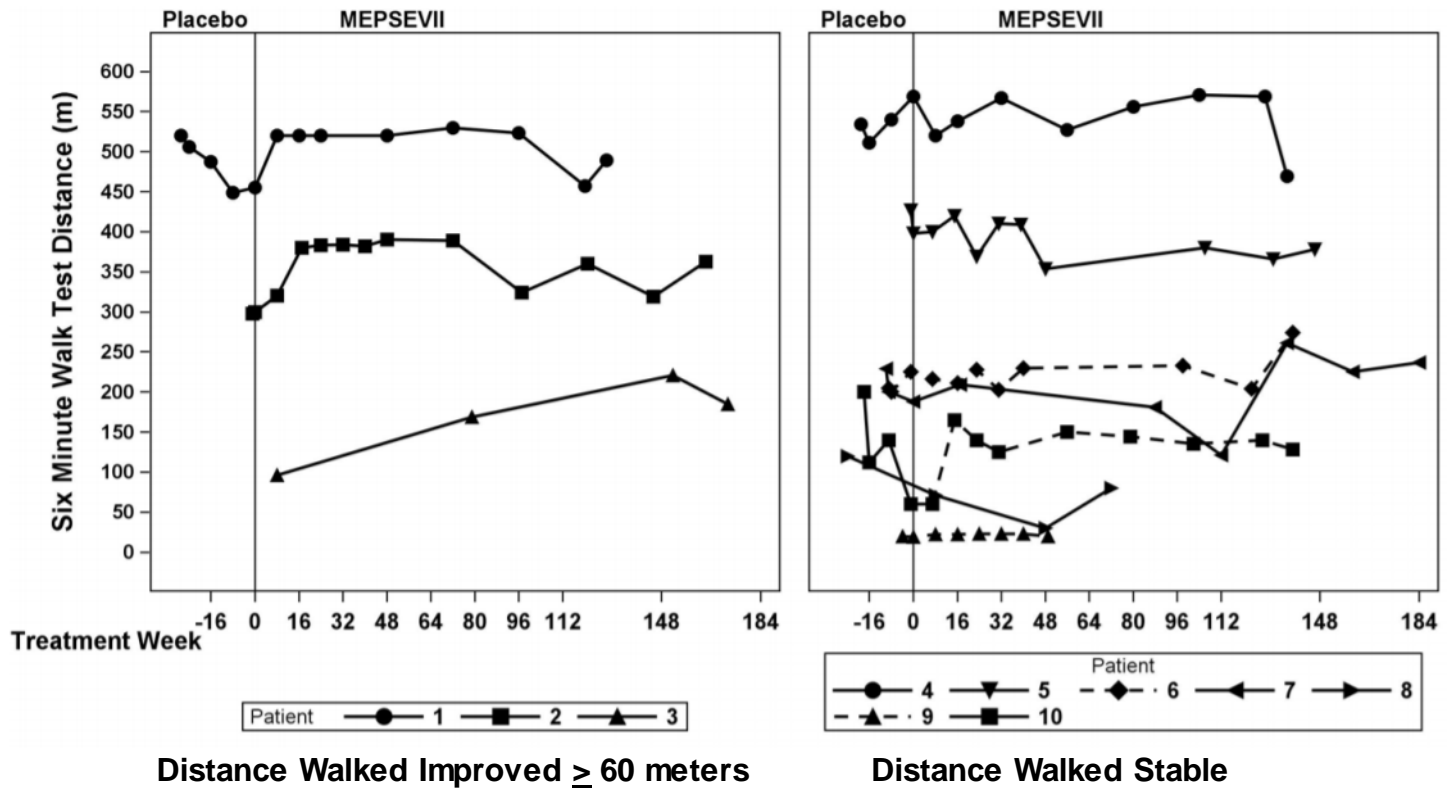
Duration of MEPSEVII Treatment	LS mean 6MWT (meters) (\pm Standard Error)*	Number and Treatment Assignment of Patients Included in Analysis**
8 weeks	-11 (\pm 24)	5 placebo period; 8 MEPSEVII period
16 weeks	13 (\pm 32)	5 placebo period; 8 MEPSEVII period
24 weeks	18 (\pm 33)	5 placebo period; 8 MEPSEVII period

*ANCOVA analysis of change from baseline in least squares (LS) mean between placebo and MEPSEVII for different periods, after adjusting for study cohort, age, and baseline 6MWT distance. Patients who used assistive devices were imputed as zeros in the analysis.

**Number and treatment assignment of patients included in the analysis was based upon a randomized start trial design and patient ability to complete testing. Due to no placebo period for the three patients who received 48 weeks of MEPSEVII in the first cohort of the randomized start design, more data were available for analyses during the treatment period (n=8) than during the placebo period (n=5). While data from 8 participants were available at each time point, due to missing observations, the 8 participants were not the same across all time points.

The observed individual 6MWT distances for the 10 patients who could perform the test in Study 301 and Study 202 through Week 184 are presented in Figure 1. The course of three patients with improvement in distance walked of at least 60 meters during the 301 Study compared to the start of MEPSEVII treatment (Week 0) is shown in the left panel; the relatively stable course in the remaining seven patients, including those who used assistive devices, is shown in the right panel.

Figure 1. 6MWT Distance for MPS VII Patients in Studies 301 and 202



Patient 10 did not use an assistive device at baseline but started using an assistive device post-baseline from Treatment Week 8. Patients 6 and 9 consistently used an assistive device at all visits. A solid line indicates the unassisted assessments and a dotted line indicates the assisted assessments.

Liver and Spleen Volume

In Study 301, imaging by MRI or ultrasound to assess liver and spleen volume was performed in seven of the 12 patients. Most liver volumes were normal or below normal size at baseline (mean 1,591 mL, range 742 to 2,207 mL), and on average were unchanged after treatment (mean 1,459 mL, range 876 to 1,851 mL).

Spleen volumes generally were normal or below normal size at baseline (mean 325 mL, range 131 to 491 mL) and on average were unchanged after treatment (mean 360 mL, range 200 to 582 mL).

Study 203

UX003-CL203 (referred to as Study 203; NCT 02418455) was an open-label, uncontrolled single arm study that enrolled 8 patients less than 5 years of age who received MEPSEVII at a dose of 4 mg/kg every two weeks for 48 weeks of treatment and up to an additional 240 weeks during an optional continuation period. The study evaluated urinary GAG excretion, growth and hepatosplenomegaly. With long-term treatment, urinary GAG levels remained decreased upon exposure to MEPSEVII. At baseline, all 8 patients had impaired growth, and height remained near the 5th percentile relative to

age-matched gender norms throughout the trial. No significant changes in hepatosplenomegaly were observed.

Other Investigations

Study UX003-CL201 (referred to as Study 201, NCT01856218) was a single arm, open-label, dose exploration trial completed outside the United States that enrolled three MPS VII patients, ranging in age from 5 years to 25 years. Two patients were male; two patients were white and one was Asian. After 120 weeks of exposure to MEPSEVII, one patient demonstrated a 21% improvement over baseline in forced vital capacity (FVC% predicted) on pulmonary function testing in addition to a 105 meter improvement in the 6MWT. Two other patients with baseline hepatosplenomegaly had reduction in liver volume (24% and 53%) and spleen volume (28% and 47%) after 36 weeks of MEPSEVII treatment.

Expanded access to MEPSEVII treatment was provided to a pediatric patient with MPS VII who required continuous ventilatory support at the start of treatment and was subsequently able to tolerate 9 hours daily off ventilator support after 164 weeks of MEPSEVII treatment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MEPSEVII (vestronidase alfa-vjvk) injection is a colorless to slightly yellow liquid supplied as a carton containing one 10 mg/5 mL (2 mg/mL) single-dose vial (NDC 69794-001-01).

Store under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze or shake. Protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Anaphylaxis

Advise patients and caregivers that anaphylaxis has occurred with MEPSEVII administration. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis, and have them seek immediate medical care should signs and symptoms occur [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Manufactured by:
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949
U.S. License No. 2040

1.6.3.1 米国添付文書 (2020 年 12 月版) (日本語訳)

次頁参照。

警告：アナフィラキシー

- MEPSEVII の初回投与直後にアナフィラキシーが発現することがある [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。したがって、MEPSEVII を投与する際には適切な処置が取れるよう準備すること。
- MEPSEVII 投与中から投与後 60 分間、患者を注意深く観察すること [用量及び投与方法 (2.2)、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 患者にアナフィラキシーがあらわれた場合、直ちに MEPSEVII の投与を中止すること [用量及び投与方法 (2.2)、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

1. 適応症及び使用

MEPSEVII は、小児及び成人のムコ多糖症 VII 型 (MPS VII、スライ症候群) 患者の治療を適応とする。

使用の制限

ムコ多糖症 VII 型の中樞神経系症状に対する MEPSEVII の効果は確認されていない。

2. 用量及び投与方法

2.1 推奨用量

MEPSEVII は、アナフィラキシーの管理が可能な医療従事者の監督のもと投与すること。注射開始の 30～60 分前の前投薬が推奨される (用量及び投与方法 (2.2) 参照)。

MEPSEVII の推奨用量は、体重 1 kg あたり 4 mg を 2 週間の間隔で静脈内投与する。

投与は 4 時間以上かけて行うこと。最初、総量の 2.5% を 1 時間以上かけて行う。その後、投与量を増加し、Table 1 の推奨投与速度ガイドラインに従い、3 時間以上かけて投与する [用量及び投与方法 (2.4)]。

2.2 前投薬

- 本剤投与開始の 30～60 分前に非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で前投薬することが推奨される。
- MEPSEVII の投与速度は、Table 1 の指示に従うこと [用量及び投与方法 (2.4) 参照]。
- アナフィラキシー発現のため、投与開始から少なくとも 60 分間患者を注意深く観察すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 患者にアナフィラキシー等の重度の全身性の反応がみられた場合、直ちに投与を中止すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

2.3 調整方法

MEPSEVII は、以下のステップに従って無菌的に調整する。

1. 患者の体重及び推奨用量 (体重 1 kg あたり 4 mg) に基づき、以下の計算式 (a 及び b) に従いバイアル数を決定し、希釈する。

- a. 必要な投与量 (mg) = 患者の体重 (kg) × 4 mg/kg (推奨用量)
 - b. 必要なバイアル数 = 必要な投与量 (mg) ÷ 10 mg
2. 小数点以下を切り上げて、必要な数のバイアルを冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。温めたり、電子レンジの使用は不可で、バイアルを振らないこと。
 - a. 必要な投与量の容量 (mL) = 必要な投与量 (mg) ÷ 2 mg/mL
 3. 最終溶液は、MEPSEVII を 0.9%の塩化ナトリウム注射液を用いて 1:1 で希釈する。患者の心機能や体液状態を考慮し、投与溶液量の増加が認容可能であれば、1:1 以上の希釈を行うことも許容される。
 4. 1:1 の希釈の際、室温で溶液を以下の通り準備する。
 - a. 最終溶液の容量を考慮し、空の注射用バッグを準備する。
 - b. MEPSEVII をバイアルから抜き取る前に、微粒子の存在や変色がないか目視で確認する。本剤は、たん白質溶液であり綿状沈殿物（うすい半透明の繊維）ができる可能性がある。MEPSEVII の溶液は、無色から微黄色の澄明の液である。変色が見られるものや微粒子の混入が認められたものは破棄すること。
 - c. MEPSEVII の必要量（ステップ 2a）を、過度に攪拌せず気泡や泡立ちを避けてバイアルから注意深く、ゆっくり抜き取る。泡立ちを最小限にするため、十分な太さのシリンジ（18G）を用いること。
 - d. 攪拌を避け、気泡や乱流を生じないように注射用バッグに MEPSEVII をゆっくり注入する。
 - e. MEPSEVII と同容量の 0.9%塩化ナトリウム注射液を注射用バッグに加える。
 - f. MEPSEVII が適切に拡散するよう注射用バッグをやさしく揺り動かす。バッグを振らないこと。

2.4 投与方法

MEPSEVII は以下の通り投与すること。

1. 投与速度：最初の 1 時間で総量の 2.5%を投与し、その後、3 時間以上かけて残りを投与する（Table 1 参照）。薬液を含まない投薬チューブ内のスペースを考慮のうえ、薬液の 2.5%が最初の 1 時間に患者に投与されるようにすること。
2. MEPSEVII の希釈溶液の投与には、0.2 ミクロンフィルタを接続した低たん白質 in-line 注射セット装置を使用する。
3. 酵素の急速静注を避けるため、MEPSEVII を含むチューブの溶液を急速に投与しないこと。本剤の投与速度は遅く、凝血やチューブの詰まりを防止し、十分な血流を維持するため、別ルート（ピギーバック方式や Y チューブ）の生理食塩液に加える方法を考慮する。
4. 投薬チューブに他の薬剤と混注しないこと。他剤との相溶性は検討されていない。
5. MEPSEVII は希釈後、直ちに使用し、希釈 42 時間後までに投与を完了すること。未使用の製品は破棄すること。

安定性

直ちに使用することができない場合、希釈液は 2°C~8°C (36°F~46°F) の冷蔵下で 36 時間、その後、最高 25°C (77°F) までの室温で 6 時間保存できる。

Table 1 本剤の推奨用量（体重 1 kg あたり 4 mg）での患者の体重別の推奨投与速度

患者の体重 (kg)	本剤の投与量範囲 (mg)	本剤の容量 (mL)	薬液総量 (mL)	最初の 1 時間の投与速度 (mL/h)	その後の 3 時間の投与速度 (mL/h)
3.5-5.9	14-23.6	10	20	0.5	6.5
6-8.4	24-33.6	15	30	0.8	9.8
8.5-10.9	34-43.6	20	40	1	13
11-13.4	44-53.6	25	50	1.3	16.3
13.5-15.9	54-63.6	30	60	1.5	19.5
16-18.4	64-73.6	35	70	1.8	22.8
18.5-20.9	74-83.6	40	80	2	26
21-23.4	94-93.6	45	90	2.3	29.3
23.5-25.9	94-103.6	50	100	2.5	32.5
26-28.4	104-113.6	55	110	2.8	35.8
28.5-30.9	114-123.6	60	120	3	39
31-33.4	124-133.6	65	130	3.3	42.3
33.5-35.9	134-143.6	70	140	3.5	45.5
36-38.4	144-153.6	75	150	3.8	48.8
38.5-40.9	154-163.6	80	160	4	52
41-43.4	164-173.6	85	170	4.3	55.3
43.5-45.9	174-183.6	90	180	4.5	58.5
46-48.4	184-193.6	95	190	4.8	61.8
48.5-50.9	194-203.6	100	200	5	65
51-53.4	204-213.6	105	210	5.3	68.3
53.5-55.9	214-223.6	110	220	5.5	71.5
56-58.4	224-233.6	115	230	5.8	74.8
58.5-60.9	234-243.6	120	240	6	78
61-63.4	244-253.6	125	250	6.3	81.3
63.5-65.9	254-263.6	130	260	6.5	84.5
66-68.4	264-273.6	135	270	6.8	87.8
68.5-70.9	274-283.6	140	280	7	91

3. 剤型及び性状

注射剤：10 mg/ 5 mL（2 mg/mL）無色から微黄色の澄明の液、使い捨てバイアル

4. 禁忌

なし

5. 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシー

臨床試験において、20 例中 2 例で MEPSEVII に対するアナフィラキシーが報告されている。〔副作用（6.1）参照〕。これらの反応は、MEPSEVII 投与中に発現した。1 例は MEPSEVII の初回投与の直後に発現した。症状は、呼吸窮迫、チアノーゼ、酸素飽和度低下、低血圧等であった。

臨床試験でアナフィラキシーが発現した 2 例において、発現は 1 回であり、MEPSEVII のその後の投与で再発はみられなかった。

アナフィラキシーは生命を脅かすことがある。MEPSEVII は、アナフィラキシーの管理が可能な医療従事者の監督のもと投与すること。MEPSEVII の投与後 60 分間、患者を注意深く観察すること。アナフィラキシー等の重度の全身性の反応がみられた場合、直ちに MEPSEVII の投与を中止し、適切な処置を行うこと。退院前に、アナフィラキシーの徴候又は症状を患者に伝え、もしその症状が起きた場合、直ちに医療関係者に連絡するよう指導すること。アナフィラキシー発現後は MEPSEVII 再投与のリスク・ベネフィットを検討すること。

6. 副作用

以下の重篤な副作用は添付文書の他の章にも記載されている。

- アナフィラキシー [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件下で行われるため、臨床試験でみられた副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない場合がある。

MEPSEVII の臨床試験には 23 例の患者が含まれ、年齢は 5 ヶ月～25 歳、MEPSEVII を体重 1 kg あたり最大 4 mg で 2 週間間隔で最大 187 週投与した。19 例が 18 歳未満であった。

8 歳～25 歳のムコ多糖症 VII 型患者 12 例が組み入れられた無作為化試験 (301 試験) における副作用を Table 2 に示した [臨床試験 (14) 参照]。

Table 2 は、MEPSEVII 4 mg/kg の投与患者で発現し、プラセボより高頻度に発現した副作用を示す。表中の副作用発生率は、MEPSEVII とプラセボの曝露期間を考慮して算出した。

Table 2 301 試験におけるムコ多糖症 VII 型患者での副作用

副作用	MEPSEVII N=12 n (発生率*)	プラセボ N=9 n (発生率*)
注入部位血管外漏出	4 (0.5)	1 (0.4)
下痢	3 (0.4)	0 (0.0)
発疹	3 (0.4)	2 (0.7)
アナフィラキシー	2 (0.2)	0 (0.0)
注入部位腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)

n = 事象数

* 副作用発生率は、MEPSEVII の曝露期間 8.3 患者・年、プラセボの曝露期間 2.7 患者・年で除して計算した。

熱性痙攣

MEPSEVII を体重 1 kg あたり 4 mg で投与された患者 1 例で、投与 66 週目に熱性痙攣が発現した。本剤の投与は中止し、抗痙攣剤、解熱剤及び抗生物質の投与により、熱性痙攣は回復した。その後、MEPSEVII が再投与され、再発なく治療は継続された。

6.2 免疫原性

全てのたん白質製剤に免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は、分析の感受性や特異性に大きく依存している。また、分析の抗体（中和抗体を含む）陽性率は、分析方法、サンプリング手法、サンプリング時間、併用薬、基礎疾患等の多くの要因に影響を受ける。これらの理由により、下記の試験の抗体産生率と他のベストロニダーゼ α 製剤の試験の抗体産生率の比較は誤解を招く可能性がある。

免疫原性のデータは 187 週までの MEPSEVII 治療を受けた 23 例で評価可能であり、18 例（78%）で抗ベストロニダーゼ α -vjbk 抗体（ADA）がみられた。ADA 陽性 18 例中 10 例（55.6%）で中和抗体（NAb）陽性が認められた。ADA 力価と NAb 産生に相関はみられなかった。

6 例の未治療患者でベースライン時に ADA 力価が検出された。これら 6 例中 5 例で本剤治療後も ADA が認められた。2 例において、投与後の ADA 力価がベースライン時と同等又は低値であったが、2 例中 1 例で NAb が陽性であった。投与後の ADA 力価は、別の 3 例でそれぞれ 64 倍、128 倍、364 倍に増加した。

ADA 力価による尿中グリコサミドグリカン（uGAGs）低下への影響は認められなかった。

8. 特別な集団での使用

8.1 妊娠

リスクの要約

発生転帰の薬剤関連リスクを決定できる妊婦における MEPSEVII 使用のデータはない。胚胎児発生試験において、期間形成期の雌性ラット及び雌性ウサギへのベストロニダーゼ α -vjbk の静脈内投与（ラットでヒトの推奨用量の 1.6 倍、ウサギで 10 倍までの投与量）による発生転帰への悪影響はみられなかった。ラットでの出生前及び出生後の発達試験において、ヒトの推奨用量以下で死産数の増加がみられた。これら動物での所見の臨床的関連性は不明である。

適応疾患における主要先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠には先天性欠損、流産又は他の好ましくない転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において、主要先天性疾患及び自然流産の推定背景リスクは、臨床的に認識された妊娠のそれぞれ 2~4% 及び 15~20% である。

データ

動物試験

胚胎児発生試験において、器官形成期にベストロニダーゼ α -vjbk を静脈内投与した妊娠ラット（1 週間に 1 回）及び妊娠ウサギ（3 日に 1 回）で 20 mg/kg までの投与量で発生転帰への悪影響はみられなかった。ラット及びウサギでの 20 mg/kg の投与量は、ヒトの 4 mg/kg での 2 週間に 1 回の曝露量（AUC : 57.9 hr* μ g/mL）のそれぞれ約 1.6 倍及び約 10 倍に相当する。

ラットでの出生前及び出生後の発達試験において、ウサギへのベストロニダーゼ α -vjbk を 3 日に 1 回、妊娠 7 日目から授乳 20 日目まで 2 mg/kg、6 mg/kg、20 mg/kg 投与した。死亡及び有害な

臨床徴候が 20 mg/kg 投与（ヒトの推奨用量 4 mg/kg の AUC の 1.6 倍の曝露量）の母動物で観察された。その後、投与量を 12 mg/kg に減じた。母動物の死亡が 6 mg/kg（ヒトの推奨用量 4 mg/kg の AUC の 0.17 倍の曝露量）投与の 1 例にみられた。2 mg/kg（ヒトの推奨用量 4 mg/kg の AUC の 0.01 倍の曝露量）投与で母動物に有害事象はみられなかったが、生産児数の減少及びその後の死産数の増加に統計学的有意差が認められた。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト及び動物の母乳へのベストロニダーゼ α -vjbk の移行、授乳児への影響及び母乳産生の影響のデータはない。授乳の発達及び健康ベネフィットは、母親の MEPSEVII の臨床的必要性、及び授乳児のベストロニダーゼ α -vjbk の悪影響や母体の基礎疾患の影響に伴う潜在的有害事象を考慮すること。

8.4 小児への使用

18 歳未満の小児の安全性及び有効性が確立している [副作用 (6)、臨床試験 (14) 参照]。

8.5 高齢者への使用

65 歳以上の患者は MEPSEVII の臨床試験に含まれていない。高齢者の反応がそれより若い患者と異なるか否か不明である。

11. 記述

ベストロニダーゼ α -vjbk は、遺伝子組換えヒトリソソーム β グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞株で遺伝子組換え DNA 技術により産生した精製抗体である。

精製ベストロニダーゼ α -vjbk はホモ四量体で、各単量体は 629 のアミノ酸から成る。非グリコシル化ペプチド鎖の同位体平均分子量は、それぞれ 72,562 Da と算出される。

ベストロニダーゼ α -vjbk のアミノ酸配列は、ヒト β グルクロニダーゼ (GUS) の配列と同じである。

MEPSEVII (ベストロニダーゼ α -vjbk) 静注液は、使い捨てバイアルを使用した滅菌、防腐剤無添加、非発熱性、無色～微黄色の液体である。溶液にはベストロニダーゼ α -vjbk (2 mg)、L-ヒスチジン (3.1 mg)、ポリソルベート 20 (0.1 mg)、塩化ナトリウム (7.88 mg) 及びリン酸一ナトリウム二水和物 (3.12 mg) を含む。溶液の pH は 6.0 である。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ムコ多糖症 VII 型 (Sly 症候群) は、GUS 欠損により全身の細胞内に GAG が蓄積し、多系統の組織及び臓器に障害を引き起こすライソゾーム病である。

ベストロニダーゼ α -vjbk は、遺伝子組換えヒト GUS で細胞内リソゾームに取り込まれることを意図した外因性 GUS 酵素である。オリゴ糖鎖のマンノース-6-リン酸 (M6P) 残基により、酵素

と細胞表面が結合し、酵素が細胞内に取り込まれ、リソソームに到達した後、影響を受けた細胞に蓄積された GAG が異化される。

12.2 薬力学

臨床試験では、MEPSEVII の治療により長期の治療の間 GAGs の尿中排泄に持続的な減少がみられた。（「14. 臨床試験」参照）

12.3 薬物動態

ベストロニダーゼ α -vjbk の薬物動態は、ムコ多糖症 VII 型患者 23 例（小児 19 例、成人 4 例）で評価した。ベストロニダーゼ α -vjbk の血清中曝露は、相対的に約 1 mg/kg（推奨用量の 0.25 倍）から 2 mg/kg（推奨用量の 0.5 倍）及び 4 mg/kg（推奨用量）に増加した。4 mg/kg の 2 週間間隔の反復投与後の最高血清中濃度（ C_{max} ）は $17.3 \pm 9.6 \mu\text{g/mL}$ （平均 \pm 標準偏差；範囲 4.7～35.7 $\mu\text{g/mL}$ ）、0 時間から最終測定値の濃度曲線下面積（ AUC_{0-t} ）は $50.9 \pm 32.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ （平均 \pm 標準偏差；範囲 17.4～153 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）であった。5 歳未満の小児におけるベストロニダーゼ α -vjbk の血中濃度は、5 歳以上の小児及び成人と同様であった。

分布

ムコ多糖症 VII 型患者に対し、4 mg/kg の 2 週間間隔の反復投与において、総分布容積（ V_{ss} ）は $251 \pm 140 \text{mL/kg}$ （平均 \pm 標準偏差；範囲 97～598 mL/kg）であった。

排出

ムコ多糖症 VII 型患者に対し、4 mg/kg の 2 週間間隔の反復投与において、総クリアランス（CL）は $83.6 \pm 43.2 \text{mL/hr/kg}$ （平均 \pm 標準偏差；範囲 38.3～184 mL/hr/kg）、排出半減期（ $t_{1/2}$ ）は 2.33 ± 0.75 時間（平均 \pm 標準偏差；範囲 0.86～3.03 時間）であった。CL における外因性の被験者のばらつき（変動係数）は、52%であった。

代謝

ベストロニダーゼ α -vjbk は、遺伝子組換えヒト酵素であるため、蛋白質分解により小さなペプチド及びアミノ酸に分解され排出される。

排泄

ヒトでの排泄試験は実施していない。ベストロニダーゼ α -vjbk は腎又は糞便排泄は予測されない。

13. 非臨床毒性

13.1 癌原性、変異原性、生殖障害

潜在的癌原性を評価する長期の動物試験及び潜在の変異原性を評価するベストロニダーゼ α -vjbk を用いた試験は実施していない。

ラットの交配前にベストロニダーゼ α -vjbk 20 mg/kg までを週 1 回、静脈内投与し、交配前、交配後 6 日目、9 日目、12 日目、15 日目及び 18 日目に雌性ラットに投与下した [ヒトの推奨用量 4 mg/kg 隔週投与の AUC_{0-t} 3440 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ の約 4.5 倍（雄）及び 1.6 倍（雌）の曝露量] 結果、雌雄ラットで受胎能及び生殖能力に悪影響は認められなかった。

14. 臨床試験

MEPSEVII の臨床プログラムにはムコ多糖症 VII 型患者が 23 例含まれる。そのうち 17 例で有効性、20 例で安全性、23 例で免疫原性が評価された、臨床試験に組み入れられた患者は、拡大アクセスプロトコルで 4 mg/kg、2 週間間隔の投与を最大 187 週受けた。患者の年齢は 5 ヶ月から 25 歳であった。16 例は 18 歳未満であった。

301 試験及び 202 試験

UX003-CL301 試験（以下、301 試験、NCT02230566）は、ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした MEPSEVII 4 mg/kg、2 週間間隔の開始時無作為化試験である。12 例の患者は、クロスオーバーの実薬投与の前に、4 種の異なるプラセボ投与期間の 1 つに無作為化された。3 例は直ちに 48 週間の MEPSEVII の投与を受け、別の 3 例は 8 週間のプラセボ投与期間の後、40 週間の MEPSEVII の投与、別の 3 例は 16 週間のプラセボ投与期間の後、32 週間の MEPSEVII の投与、残る 3 例は 24 週間のプラセボ投与の後、24 週間の MEPSEVII の投与を受けた。12 例は、男性 4 例、女性 8 例、8～25 歳（中央値 14 歳）であった。9 例は 18 歳未満であった。患者の大部分（75%）は白人で、ヒスパニック又はラテン系が 50%であった。301 試験に参加した患者は、MEPSEVII 4 mg/kg、2 週間間隔で 144 週間までの非盲検、継続試験である UX301-CL202 試験（以下、202 試験、NCT02432144）に移行可能であった。10 人の患者が試験の終わりから 202 試験の第 0 週に直接移行し、2 人の患者（17%）は 202 試験に登録する前に治療の間隔があった。

301 試験において、MEPSEVII の投与 24 週後の運動機能、努力肺活量及び視力を評価し、事前に設定した最小変化量を測定した。ムコ多糖症 VII 型の患者数は世界的に極めて少なく、当該試験に参加可能な全ての患者を登録したため、非常に不均一な群となった。疾患進行、年齢、認知レベルのため臨床評価項目を評価できなかった患者もいた。

6 分間歩行テスト（6MWT）の反復評価は 12 例中 10 例で実施可能で、後述する。6MWT で改善がみられた 3 例（Figure 1、左側）のうち、2 例では平衡及び粗大運動能の運動熟練度の Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査（BOT-2）でも改善がみられた。

ベースラインとその後 24 週までのテストが実施できた患者における、MEPSEVII とプラセボの 6MWT 距離の平均変化を Table 3 に示した。6MWT 距離の平均変化は治療期間に伴い増加したが、試験のサイズが小さく、標準誤差が大きかった。

Table 3 ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした 301 試験における MEPSEVII とプラセボとの間の 6MWT 距離の平均変化

MEPSEVII の治療期間	6MWT の最小二乗平均 (m) (±標準誤差)*	解析に使用した患者数と治療**
8 週間	-11 (±24)	プラセボ期 5 例；MEPSEVII 期 8 例
16 週間	13 (±32)	プラセボ期 5 例；MEPSEVII 期 8 例
24 週間	18 (±33)	プラセボ期 5 例；MEPSEVII 期 8 例

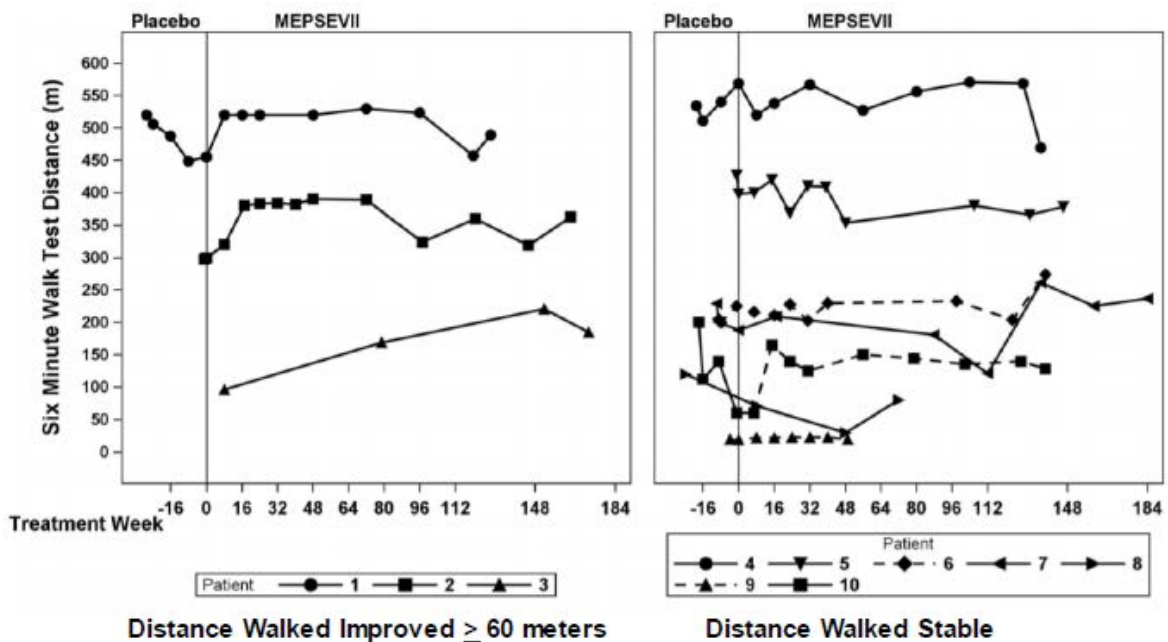
* プラセボと MEPSEVII との間のベースラインからの変化の最小二乗平均の共分散分析（ANCOVA）で、試験コホート、年齢及びベースラインの 6MWT 距離を調整。補助器具を使用した患者は 0 m として処理。

** 解析に使用した患者の例数及び投与群であり、試験デザインと患者の試験遂行能力による。3 例はプラセボ投与期間のない MEPSEVII 48 週間の投与のため、プラセボ期（5 例）より MEPSEVII 期（8

例) の数が多い。各評価時点では 8 例分のデータが得られていたが、欠測があったことから、各評価時点での 8 例は同じ 8 例でのデータではない。

301 試験及び 202 試験の 184 週までの 6MWT を実施した 10 例の距離を Figure 1 に示した。301 試験中に歩行距離が MEPSEVII 投与開始 (Week 0) から 60 m 以上改善した 3 例の経過を左側に示した。補助器具使用した患者を含む比較的变化が少なかった残り 7 例を右側に示した。

Figure 1 301 試験及び 202 試験のムコ多糖症 VII 型患者の 6MWT 距離



患者 10 はベースライン時点では補助器具を使用していなかったが、ベースライン後から 8 週までに補助器具の使用を開始した。患者 6 と患者 9 は、毎回の評価で補助器具を使用した。実線は補助器具を使用しない評価を示し、点線は補助器具を使用した評価を示している。

肝臓及び脾臓容量

301 試験において、12 例中 7 例で MRI 又は超音波により肝臓及び脾臓容量を評価した。ほとんどの患者で肝臓容量はベースラインで正常か正常サイズより小さく (平均 1,591 mL、範囲 742~2,207 mL)、治療後も平均値に変化はなかった (平均 1,459 mL、範囲 876~1,851 mL)。

脾臓容量はベースラインで全般的に正常か正常サイズより小さく (平均 325 mL、範囲 131~491 mL)、治療後も平均値に変化はなかった (平均 360 mL、範囲 200~582 mL)。

203 試験

UX003-CL203 (以下 203 試験、NCT02418455) は、5 歳未満の 8 人の患者を組み入れた非盲検の非対照単群試験である。2 週間ごとに 4mg/kg の用量で 48 週間、及びオプションで最大 240 週間の治療継続期間に MEPSEVII を投与した。この試験では、尿中 GAG の排泄、成長、肝脾腫を評

価した。長期治療では、MEPSEVII への曝露時の尿中 GAG 値は減少を維持した。ベースラインでは 8 人の患者全員が成長障害を持っており、試験全体を通して、身長は性別・年齢に応じた基準と比較して 5 パーセント近くにとどまった。肝脾腫の有意な変化はみられなかった。

その他の観察項目

UX003-201 試験（以下 201 試験、NCT01856218）は、5 歳～25 歳の 3 例のムコ多糖症 VII 型患者を組み入れた単群、非盲検、用量探索、米国以外で実施した試験である。男性 2 例、2 例が白人で 1 例はアジア系であった。MEPSEVII の投与 120 週後、1 例に努力肺活量（予測 FVC%）がベースラインから 21%改善し、6MWT で 105 m の改善がみられた。残る 2 例はベースラインで肝脾腫がみられ、MEPSEVII の投与 36 週後に肝臓容量（24%及び 53%）及び脾臓容量（28%及び 47%）にそれぞれ改善がみられた。

治療開始時点で呼吸補助具が継続的に必要であった小児ムコ多糖症 VII 型患者には拡大アクセス下で MEPSEVII を提供した。MEPSEVII 投与 164 週後に呼吸補助具を 1 日 9 時間外すことができた。

16. 提供方法／保存方法及び取り扱い

MEPSEVII（ベストロニダーゼ α -vjbk）注射液は、無色から微黄色の澄明の液体で、1 カートンに使い捨てバイアル（NDC 69794-001-01）1 本（10 mg/5 mL ; 2 mg/mL）入っている。

2°C～8°C（36°F～46°F）の冷蔵庫で保存。凍結又は振盪を避けること。遮光保存。

17. 患者カウンセリング情報

患者及び介護者へのアナフィラキシーの指導：MEPSEVII の投与によりアナフィラキシーが起こることがある。アナフィラキシーの徴候及び症状を患者に伝え、その徴候又は症状がみられた際は直ちに医療関係者に連絡すること [警告及び使用上の注意（5.1）参照]。

Manufactured by:

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Novato, CA 94949

U.S. License No. 2040

1.6.4 企業中核データシート (2019年9月版)

次頁参照。

MEPSEVII™ (vestronidase alfa)
COMPANY CORE DATA SHEET



*Page 2からPage11は非公表のため省略

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部 (モジュール1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

アミカス・セラピューティクス株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本邦において、ムコ多糖症 VII 型の効能又は効果を有する薬剤はなく、同種同効品はない。

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書 (案)

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

1.8.1. 添付文書 (案)	3
1.8.2. 効能又は効果 (案) 及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1 効能又は効果 (案)	7
1.8.2.1.1 設定根拠.....	7
1.8.2.2 効能又は効果 (案) に関連する注意	7
1.8.2.2.1 設定根拠.....	7
1.8.3. 用法及び用量 (案) 及びその設定根拠.....	8
1.8.3.1 用法及び用量 (案)	8
1.8.3.1.1 設定根拠.....	8
1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意.....	8
1.8.3.2.1 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....	8
1.8.4. 使用上の注意及びその設定根拠.....	8
1.8.4.1 警告.....	8
1.8.4.1.1 警告の設定根拠.....	8
1.8.4.2 禁忌.....	9
1.8.4.2.1 禁忌の設定根拠.....	9
1.8.4.3 重要な基本的注意.....	10
1.8.4.3.1 重要な基本的注意の設定根拠.....	10
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意.....	11
1.8.4.4.1 合併症・既往歴等のある患者.....	11
1.8.4.4.1.1 合併症・既往歴等のある患者の設定根拠.....	11
1.8.4.4.2 腎機能障害患者.....	11
1.8.4.4.2.1 腎機能障害患者の設定根拠.....	11
1.8.4.4.3 肝機能障害患者.....	11
1.8.4.4.3.1 肝機能障害患者の設定根拠.....	11
1.8.4.4.4 妊婦.....	12

1.8.4.4.4.1 妊婦の設定根拠.....	12
1.8.4.4.5 授乳婦	12
1.8.4.4.5.1 授乳婦の設定根拠.....	12
1.8.4.4.6 小児等	12
1.8.4.4.6.1 小児等の設定根拠.....	12
1.8.4.4.7 高齢者	12
1.8.4.4.7.1 高齢者の設定根拠.....	12

1.8.1. 添付文書 (案)

以下に添付文書 (案) を示す。

*最新の添付文書を参照すること。

20XX年XX月作成（第1版）

貯法：2～8℃に保存
有効期間：36ヵ月
生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

遺伝子組換えムコ多糖症 VII 型治療剤
ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

メプセヴィ®点滴静注液 10mg

MEPSEVII® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	
販売開始	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 Infusion reaction、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成（1バイアル（5.0 mL）中）

成分		1バイアル中の含量
有効成分	ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注)}	10 mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	15.6 mg
	塩化ナトリウム	39.4 mg
	L-ヒスチジン	15.5 mg
	ポリソルベート 20	0.5 mg

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。本剤はセルバンク調製時にウシ胎児血清及びブタ臓臓由来トリプシンを使用している。

3.2 製剤の性状

性状	pH	浸透圧比
無色から微黄色の澄明の液であり、わずかに白濁を呈する	5.5～6.5	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

ムコ多糖症 VII 型

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

6. 用法及び用量

通常、ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤の投与は注入ポンプを用いて、総量を4時間以上かけて投与すること。初めの1時間で総量の2.5%を投与し、その後、患者の忍容性を十分確認しながら投与速度を上げて投与すること。[8.1、8.2、14.2.2 参照]
- 7.2 本剤の投与により infusion reaction（蕁麻疹、発疹等）が発現することがある。これらの症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始30～60分前に前投与すること。[8.2、11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.1、2、7.1、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により infusion reaction（蕁麻疹、発疹等）が発現する可能性がある。infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。[1.1、7.1、7.2、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 脊髄/頸髄圧迫はムコ多糖症 VII 型患者に認められる重篤な合併症であり、本剤の投与により頸部及び脊椎の可動が改善した場合に脊髄損傷を引き起こす可能性がある。脊髄圧迫又は頸部不安定の徴候や症状（頸部痛、背部痛、四肢脱力、反射の変化、尿・便失禁等）を観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤のワーキングセルバンク調製時に使用されたウシ胎児血清について、由来するウシの管理に関する情報が適及不能であるが、伝達性海綿状脳症（TSE）に対する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。また、本剤の投与により TSE が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、疾患の治療上の必要性を十分に検討した上で、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨を患者及びその家族に説明することを考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナトリウム摂取制限をしている患者

本剤は、1バイアルあたり 39.4 mg の塩化ナトリウムを含有し、投与時は 9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液を用いて倍量に調製されるので、ナトリウム摂取制限の必要な患者に投与する場合は注意すること。

9.1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者

投与前及び投与中は患者の状態を観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、投与日を遅らせることを考慮すること。過敏症反応によって症状の急性増悪が起こる可能性がある。[1.2 参照]

9.1.3 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
[8.1、8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行に関するデータはない。

9.7 小児等

1歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (8.7%)、アナフィラキシー (4.3%)
呼吸窮迫、チアノーゼ、酸素飽和度低下、血圧低下等が認められた場合には投与を中止し、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。[1.1、2、7.2、8.1、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
胃腸		下痢
皮膚および皮下組織	蕁麻疹、発疹	そう痒症
一般・全身	注入部位血管外漏出、注入部位腫脹	

注) 副作用発現頻度は、海外臨床試験 UX003-CL301、CL201、CL203及びCL202試験に基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 調製前に目視にてバイアルを確認し、変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤は日局生理食塩液で倍量に希釈した後に患者に投与するため、本剤の投与量と同容量の日局生理食塩液を準備すること。

14.1.5 本剤の必要量をバイアルから抜き取り、必要量の日局生理食塩液が入った点滴バッグにゆっくり添加し、静かに混和すること。急激な振盪は避けること。

14.1.6 本剤には防腐剤が含まれていないので、希釈後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2~8°Cで保存し、36時間以内に使用すること。

14.1.7 他剤との混合を行わないこと。

14.1.8 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい 0.2 μm インラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 注入ポンプを用いて、総量を4時間以上かけて投与すること。初めの1時間で総量の2.5%を投与し、その後、投与速度を上げて投与すること。[7.1 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。海外臨床試験において23例中18例、国内臨床試験において3例中2例に抗ベストロニダーゼアルファ抗体の産生が認められた。中和抗体は海外臨床試験の11例に認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

ムコ多糖症VII型患者(8~25歳)に、本剤4mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾(外国人データ)。

表1 本剤4mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの血清中の本薬の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1日目 (n=12)	8週目 (n=8)
C _{max} (μg/mL)	14.5±5.05	20.3±7.85
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	45.8±14.9 ^{a)}	69.1±16.2 ^{b)}
t _{max} (h)	3.92 [2.33, 4.32]	3.89 [3.52, 4.00]
t _{1/2} (h)	3.01±0.783 ^{a)}	3.00±0.590 ^{b)}
CL (L/h/kg)	0.0918±0.0441 ^{a)}	0.0541±0.0109 ^{b)}
V _{ss} (L/kg)	0.280±0.0954 ^{a)}	0.193±0.0483 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 6例、b) 4例

ムコ多糖症VII型患者(1~5歳)に、本剤4mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾(外国人データ)

表2 本剤4mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの血清中の本薬の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1日目 (n=8)	24週目 (n=8)	48週目 (n=7)
C _{max} (μg/mL)	9.28±6.53	12.9±9.73	9.31±4.37
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	29.6±22.4	44.0±44.6	32.0±19.5
t _{max} (h)	4.04 [0.63, 6.00]	4.07 [4.00, 5.50]	4.05 [1.00, 5.00]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

ムコ多糖症VII型患者(3例、4~36歳)を対象とした非盲検非対照試験において、本剤の安全性及び有効性を検討した。本剤4mg/kgを隔週で52週間点滴静脈内投与した結果、被験者ごとの尿中デルマトン硫酸濃度、6分間歩行試験の歩行距離及び努力性肺活量の推移は、表3のとおりであった。

表3 本剤投与後の尿中デルマトン硫酸濃度、6分間歩行試験の歩行距離及び努力性肺活量の推移

	開始時	24 週目	52 週目
尿中 DS 濃度 (g/mol クレアチニン)			
被験者 1	81.98	16.27	17.86
被験者 2	64.33	20.78	13.38
被験者 3	30.25	14.32	18.62
6 分間歩行試験の歩行距離 (m)			
被験者 1	224	300	345
被験者 2	224	300	345
被験者 3	180	269	230
努力性肺活量 (L)			
被験者 1	—	—	—
被験者 2	2.77	2.43	2.54
被験者 3	0.62	0.64	0.62

副作用は認められなかった³⁾。

17.1.2 海外第 III 相無作為化試験

ムコ多糖症 VII 型患者 (12 例、8~25 歳) を対象に、プラセボ対照開始時二重盲検試験²⁾において、本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤 4 mg/kg を隔週で 48 週間点滴静脈内投与を行った。主要評価項目である投与 24 週における尿中デルマトン硫酸濃度のベースラインからの変化率は、表 4 のとおりであった。

表 4 ベースラインから本剤投与 24 週までの尿中デルマトン硫酸濃度の変化率

測定時点	平均値±標準偏差	ベースラインから投与24週までの変化率 (%)
尿中デルマトン硫酸濃度 (g/mol クレアチニン)		
ベースライン (n=12)	175.2±46.7	-64.82±2.468 p<0.0001
投与24週 (n=11)	61.5±15.8	

また、副次評価項目である投与 24 週における 6 分間歩行試験の歩行距離のベースラインからの変化量は、20.8 ± 16.75 m (幾何平均値±標準誤差、n=6) であった。

副作用の発現頻度は 66.7% (8/12 例) であった。主な副作用 (2 例以上に発現) は、アナフィラキシー様反応 16.7% (2/12 例) であった¹⁾。

注) プラセボの投与期間が異なる投与群が 4 群 (①本剤を 48 週間投与、②プラセボを 8 週間投与後に本剤を 40 週間投与、③プラセボを 16 週間投与後に本剤を 32 週間投与、④プラセボを 24 週間投与後に本剤を 24 週間投与) 設定され、それぞれに対して被験者を無作為に割り付け、各群においてプラセボの投与期間が満了した時点で盲検下でプラセボから本剤に切り替える試験。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ムコ多糖症 VII 型は、ライソゾーム酵素である β-グルクロニダーゼ (GUS) の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。GUS はグリコサミノグリカン (GAG) のデルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸及びへパラン硫酸のグルクロニダーゼ残基を加水分解するが、ムコ多糖症 VII 型では GUS が欠損あるいは欠乏しているため、GAG が蓄積し、胎児水腫、骨変形等を呈する。遺伝子組換え GUS 製剤である本剤をムコ多糖症 VII 型患者に投与すると、オリゴ糖鎖上にあるマンノース-

6-リン酸 (M6P) 部分を介して、酵素が細胞表面の M6P 受容体と特異的に結合して細胞内に取り込まれ、蓄積した GAG を分解する。

18.2 薬理作用

ムコ多糖症 VII 型モデルマウスに反復静脈内投与した結果、肝臓、脾臓、副腎、腎臓等において GUS 酵素活性が認められた。また、尿中 GAG の減少が認められた⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

Vestronidase Alfa (Genetical Recombination)

本質：ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベストロニダーゼ アルファは、629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 分子から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 317,000) である。

20. 取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

メブセヴィ®点滴静注液 10mg : 1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：外国人ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした臨床試験 (UX003-CL301) (承認年月日：20xx 年 xx 月 xx 日、CTD2.7.2.2.2、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 2) 社内資料：外国人ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした臨床試験 (UX003-CL203) (承認年月日：20xx 年 xx 月 xx 日、CTD2.7.2.2.3、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 3) 社内資料：日本人ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした臨床試験 (SDG001) (承認年月日：20xx 年 xx 月 xx 日、CTD2.7.2.2.4、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 4) 社内資料：ムコ多糖症 VII 型モデルマウスにおける薬理試験 (UX003-PC001) (承認年月日：20xx 年 xx 月 xx 日、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アミカス・セラピューティクス株式会社

コールセンター

〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 2 号

新丸の内センタービルディング 19 階

フリーダイヤル：0120-907-477

受付時間：9:00~17:00 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者

26.1 製造販売元

アミカス・セラピューティクス株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 2 号

新丸の内センタービルディング 19 階

1.8.2. 効能又は効果 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果 (案)

ムコ多糖症 VII 型

1.8.2.1.1 設定根拠

本剤の効能・効果は、ムコ多糖症 VII 型患者を対象とした国内第 II 相試験 (SDG001) 及び海外第 III 相試験 (UX003-CL301) における有効性及び安全性の結果に基づき設定した。表 1.8-1 に、これら試験のデザインの概要を示す。

表 1.8-1 効能・効果を裏付ける臨床試験

試験番号	試験デザイン	投与レジメン	被験者及び投与例数 (日本人)
SDG-001	対照群のない 52 週間の非盲検試験	体重 1 kg あたり本剤 4 mg を隔週 52 週間投与する。	ムコ多糖症 VII 型患者 N = 3 (3)
UX003-CL301	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、開始時盲検化、シングルクロスオーバー試験	試験開始時に無作為に以下の 4 群に分け、本剤は、体重 1 kg あたり本剤 4 mg を隔週 24~48 週間投与投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ投与なく、本剤を 48 週間投与 ● プラセボ 8 週間投与後、本剤を 40 週間投与 ● プラセボ 16 週間投与後、本剤を 32 週間投与 ● プラセボ 24 週間投与後、本剤を 24 週間投与 	ムコ多糖症 VII 型患者 N = 12 (0)

SDG001 試験において、ムコ多糖症 VII 型患者 3 例 (うち小児 1 例) に本剤が投与され、全例で尿中グリコサミノグリカン (GAG) 排泄量の迅速かつ持続的な減少が認められ、投与 24 週後のデルマタン硫酸 (DS) 排泄量は全例で 50%以上の減少が認められた。副作用はみられなかった。

UX003-CL301 試験は、ムコ多糖症 VII 型患者 12 例 (うち 9 例が 18 歳未満) を無作為に 4 群に分け、本剤投与開始時と、本剤投与開始 24 週間後の尿中 GAG 及び DS 排泄量の減少率を評価した。その結果、全例で尿中 GAG 排泄量の迅速かつ持続的で有意な減少が認められ、投与 24 週後の DS 排泄量の LS 平均変化 (\pm 標準誤差) は -64.82% ($\pm 2.468\%$) ($p < 0.0001$) であった。副作用は 8 例 (66.7%) にみられ、主な副作用は、アナフィラキシー様反応 2 例 (16.7%) 等であった。

以上のことから、ムコ多糖症 VII 型患者において、本剤の有効性が確認され、安全性の問題は認められなかった。したがって、「ムコ多糖症 VII 型」を本剤の効能・効果とすることは適切であると考ええる。

1.8.2.2 効能又は効果 (案) に関連する注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

1.8.2.2.1 設定根拠

臨床試験において、中枢神経系症状に対する効果を評価した臨床データは限られており、明確な

有効性が認められていないことから設定した。

1.8.3. 用法及び用量 (案) 及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量 (案)

通常、ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。

1.8.3.1.1 設定根拠

本剤の用法・用量は、海外第 I/II 相試験及び第 III 相無作為化試験、並びに本邦における臨床試験の結果から設定した。

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意

<用法・用量に関連する注意>

- 7.1 日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤の投与は注入ポンプを用いて、総量を 4 時間以上かけて投与すること。初めの 1 時間で総量の 2.5% を投与し、その後、患者の忍容性を十分確認しながら投与速度を上げて投与すること。[8.1、8.2、14.2.2 参照]
- 7.2 本剤の投与により infusion reaction (蕁麻疹、発疹等) が発現することがある。これらの症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で本剤投与開始 30~60 分前に前投与すること。[8.2、11.1.1 参照]

1.8.3.2.1 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

- 7.1 本剤はタンパク質製剤であるため、一般的に、過敏症を含む infusion reaction の発現が予測される。推奨される投与速度及び希釈法はこれらの過敏症の軽減を管理するために必要であると考えられ、臨床試験で評価された条件に従って選択した。
- 7.2 本剤はタンパク質製剤であるため、通常、過敏症を含む infusion reaction の発現が予測される。これらの反応を軽減させるために、抗ヒスタミン剤又は解熱剤の前投与により過敏症を軽減させることが海外で実施された臨床試験で評価された条件により推奨されている。

1.8.4. 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

- 1.1 Infusion reaction、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与中及び投与終了後は十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

1.8.4.1.1 警告の設定根拠

本剤はタンパク質製剤であり、一般的に過敏症を誘発する可能性がある。

本邦における臨床試験では報告されていないが、海外の臨床試験において、本剤を投与した被験者 23 例中 13 例 (56.5%) に infusion reaction (IR) が認められ、主な事象は注入部位血管外漏出、注入部位腫脹及び末梢腫脹であった (IR は、治験担当医師による治験薬投与との関連に関する評価にかかわらず、投与開始から注入終了 4 時間後までに発現する全ての有害事象として広く定義した)。また、観察された IR の症状には、呼吸窮迫、発熱、発汗、注入部位腫脹及び浸潤、そう痒症、運動失調などがあった。したがって、「警告」及び「使用上の注意」の項には臨床試験でのアナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応の経験に関する記述を加え、重度のアレルギー性過敏症反応の推奨管理及び予防法を記載した。

IAR の管理として、投与速度を下げる、一時的に投与を中断する又は抗ヒスタミン剤 (場合により解熱剤を併用) を追加投与することなど、反応の重症度に基づいて実施する必要がある。重度の IAR が発生した場合には、直ちに本剤の静脈内投与を中止し、適切な治療を開始する必要がある。重度の反応が確認された後の本剤の再投与は慎重に実施し、担当医が十分に観察する必要がある。

急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため記載した。

1.8.4.2 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8.1、11.1.1 参照]

1.8.4.2.1 禁忌の設定根拠

本剤はタンパク質製剤であるため、アナフィラキシー反応及び過敏症を含む重度のアレルギー反応が予測される。

本邦における臨床試験ではみられなかったが、海外の臨床試験でアナフィラキシー様反応が認められており、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられる。そのため、本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者は禁忌とした。

しかしながら、一般的な過敏症の反応は含まず、これらの患者に対する代替となる治療選択肢がないことを考えると、再投与については症例毎に決定する必要がある。

1.8.4.3 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.1、2、7.1、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により infusion reaction (蕁麻疹、発疹等) が発現する可能性がある。infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療 (抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等) や緊急処置を行うこと。[1.1、7.1、7.2、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 脊髄/頸髄圧迫はムコ多糖症 VII 型患者に認められる重篤な合併症であり、本剤の投与により頸部及び脊椎の可動が改善した場合に脊髄損傷を引き起こす可能性がある。脊髄圧迫又は頸部不安定の徴候や症状 (頸部痛、背部痛、四肢脱力、反射の変化、尿・便失禁等) を観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤のワーキングセルバンク調製時に使用されたウシ胎児血清について、由来するウシの管理に関する情報が遡及不能であるが、伝達性海綿状脳症 (TSE) に対する理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。また、本剤の投与により TSE が伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、疾患の治療上の必要性を十分に検討した上で、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨を患者及びその家族に説明することを考慮すること。

1.8.4.3.1 重要な基本的注意の設定根拠

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、一般的に過敏症を引き起こす可能性があり、アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応が海外の臨床試験で報告されている。症状を軽減する、あるいは過敏症反応の発現を防ぐために、「用法・用量に関する使用上の注意」に記載したように投与速度の調節を推奨している。過敏症の既往歴を有する患者に対しては、「用法・用量に関する使用上の注意」に記載したとおり、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で前投与し、本剤を慎重に投与すること。
- 8.2 アナフィラキシー反応及び重篤な infusion associated reaction (IAR) について、「警告」欄を設定すると共に「重要な基本的注意」に記載した。
- 8.3 脊髄/頸髄圧迫は、ムコ多糖症 VII 型の重篤な合併症として知られており、本剤の治療効果による頸部及び脊椎の可動改善により脊髄損傷を引き起こす可能性があるため記載した。
- 8.4 本剤のワーキングセルバンク調製時に使用したウシ胎児血清は、生物由来原料基準への適合性を確認できていないが、リスク評価から一定の安全性を確保していることを確認しており、本剤の投与により伝達性海綿状脳症 (TSE) が伝播したとの報告はない。以上のことから、ウシ胎児血清による TSE 伝播のリスクは極めて低いと考えられるが、ワーキングセルバンクの調製時に使用していることから、伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないと思われる。従って、リスク情報提供の一環として TSE に関する注意喚起を行うこととした。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナトリウム摂取制限をしている患者

本剤は、1バイアルあたり 39.4 mg の塩化ナトリウムを含有し、投与時は 9 mg/mL (0.9%) の塩化ナトリウム注射液を用いて倍量に調製されるので、ナトリウム摂取制限の必要な患者に投与する場合は注意すること。

9.1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者

投与前及び投与中は患者の状態を観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、投与日を遅らせることを考慮すること。過敏症反応によって症状の急性増悪が起こる可能性がある。[1.2 参照]

9.1.3 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[8.1、8.2 参照]

1.8.4.4.1.1 合併症・既往歴等のある患者の設定根拠

9.1.1 ナトリウム摂取制限をしている患者

本剤は1バイアルあたり 39.4 mg の塩化ナトリウムを含有し、同用量の塩化ナトリウム注射液で希釈されるため、1バイアルの投与で 84.4 mg のナトリウムが投与されることとなる。したがって、ナトリウムの摂取制限のある患者、ナトリウム及び水分摂取制限のあるうっ血性心不全患者に投与する際は、本剤及び希釈液のナトリウム量を考慮することが必要なため設定した。

9.1.2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者

急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため記載した。

9.1.3 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

本剤の投与により、過敏症の既往歴のある患者は再び過敏症が発現することがあることから、注意喚起した。

1.8.4.4.2 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.2.1 腎機能障害患者の設定根拠

国内外の臨床試験で重度の腎機能障害患者は試験に含まれておらず、この様な患者での使用経験はないため設定した。

1.8.4.4.3 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.3.1 肝機能障害患者の設定根拠

国内外の臨床試験で重度の肝機能障害患者は試験に含まれておらず、この様な患者での使用経験はないため設定した。

1.8.4.4.4 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

1.8.4.4.4.1 妊婦の設定根拠

国内外の臨床試験で妊婦は試験から除外したため、この様な患者での使用経験はないため設定した。

1.8.4.4.5 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行に関するデータはない。

1.8.4.4.5.1 授乳婦の設定根拠

国内外の臨床試験で授乳婦は試験から除外したため、この様な患者での使用経験はないため設定した。

1.8.4.4.6 小児等

9.7 小児等

1歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.6.1 小児等の設定根拠

1歳未満の患者へ本剤を投与した臨床試験の成績はない。また、1歳未満の患者に対する使用経験が少ないことから、本剤を慎重に投与することを注意喚起した。

1.8.4.4.7 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

1.8.4.4.7.1 高齢者の設定根拠

高齢者における使用経験がないことから、本剤を慎重に投与することを喚起した。

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

1.9.1	医薬品一般的名称.....	2
1.9.2	INN 収載名称.....	4

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称

令和2年11月9日付けにて以下の通り登録されている（登録番号 301 - 5 - B2）。

日本名： ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

英名： Vestronidase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：

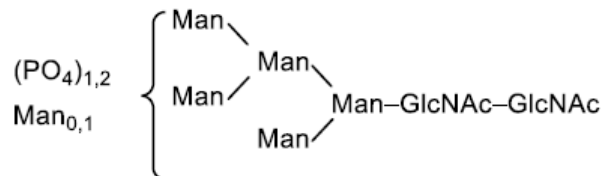
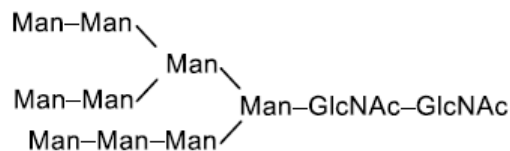
LQGGMLYPQE	SPSRECKELD	GLWSFRADFS	DNRRRGFEEQ	WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS	FNDISQDWRL	RHFVGVVWYE	REVILPERWT	QDLRTRVVL
IGSAHSYAI	VWNGVDLLEH	EGGYLPFEAD	ISNLVQVGPL	PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP	PGTIQYLTD	SKYPKGYFVQ	NTYFDFFN	GLQRSVLLYT
TPTTYIDDI	VTTSVEQDSG	LVNYQISVKG	SNLFLKLEVRL	LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV	PGVSLWPPYL	MHERPAYLYS	LEVQLTAQTS	LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT	KSQFLINGKP	FYFHGVNKHE	DADIRGKGF	WPLLKDFNL
LRWLGANAFR	TSHYPYAEV	MQMCDRYGIV	VIDECPGVGL	ALPQFFNNVS
LHHMQVMEE	VVRRDKNHPA	VVMWSVANEP	ASHLESAGYY	LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV	SNSNYAADKG	APYVDVICLN	SYYSWYHDYG	HLELIQLQLA
TQFENWYKKY	QKPIIQSEYG	AETIAGFHQD	PPLMFTEEYQ	KSLLQYHLG
LDQKRRKYVV	GELIWNFADF	MTEQSPTRVL	GNKKGIFTRQ	RQPKSAAFL
RERYWKIANE	TRYPHSVAKS	QCLENSPFT		

4

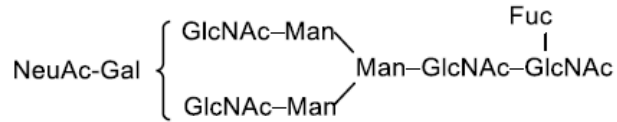
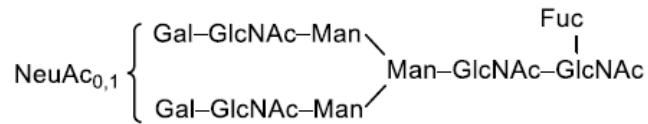
N151, N250, N398, N609 : 糖鎖結合 ; T629 : 部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造

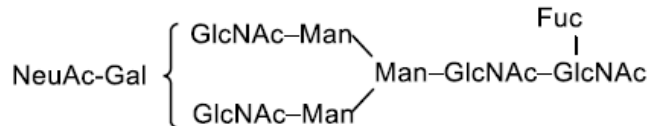
N151



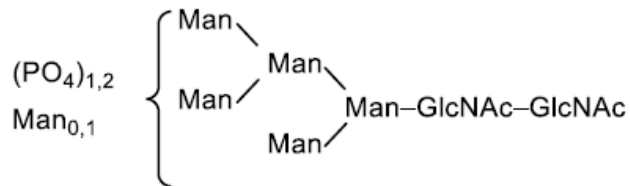
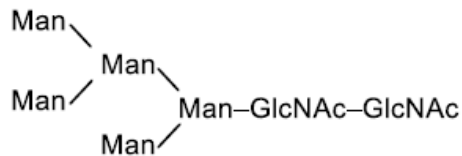
N250



N398



N609

C₁₃₂₃₂H₁₉₉₈₄N₃₄₉₆O₃₇₆₀S₆₄ (タンパク質部分, 4 量体)単量体 C₃₃₀₈H₄₉₉₆N₈₇₄O₉₄₀S₁₆

ジスルフィド結合を含めない

ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベストロニダーゼ アルファは、629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 317,000) である。

Vestronidase Alfa is a recombinant human β-glucuronidase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Vestronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 317,000) composed of 4 subunits consisting of 629 amino acid residues each.

1.9.2 INN 収載名称

vestronidase alfa

Recommended INN: List 77

WHO Drug Information, Vol. 31, No. 1, 2017

vestronidasum alfa

vestronidase alfa

human β -glucuronidase, natural Leu⁶²⁷>Pro variant, homotetramer, produced in Chinese hamster ovary cells (CHO), glycoform alfa

vestronidase alfa

β -glucuronidase humaine, variant naturel Leu⁶²⁷>Pro, homotétramère, produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), glycoforme alfa

vestronidasa alfa

β -glucuronidasa humana, variante natural Leu⁶²⁷>Pro, homotetramero, producido en células de ovario de hamster chino (CHO), glicofoma alfa

Monomer / Monomère / Monómero

```

LQGGMLYPQE SPSRECKELD GLWSFRAEDS DNRRRGFEEQ WYR3PLWESG 50
PTVDMVPVSS FNDISQDWRL RHFVGWVWYE REVILPERWT QDLRTRVWLR 100
IGSAHSYAIV WVNGVDTLEH EGGYLPFEAD ISNLVQVGPL PSRLRIITIAI 150
MNTLTPTTLP PGTIQYLTDI SKYPRGYFVQ NTYFDFFNYA GLQRSVLLYT 200
TFTTYIDDIT VTTSVEQDSG LVNYQISVKG SNLFRLEVRL LDAENKVVAN 250
GTGTQGGQKLV FGV3LWVWYF MHERPAYLYS LEVQLTAQTS LGEVSDFYTL 300
PVGIRTVAVT KSQFLINGKP FYFHGVNKHE DADIRGKGFQ WPLLVKDFNL 350
LRWLGANAFR TSHYPYAEV MCMCDRYGIV VIDECPGVGL ALPQFFNNVS 400
LHHHMQVMEE VVRRDKNHFA VVMWSVANEP ASHLESAGY LKMVIARTKS 450
LDPSRPVTFV SNSNYAADKG APYVDVICLN SYYSWYHDYG HLELIQLQLA 500
TQFENWYKKY QKPIIQSEYG AETIAGFHQD PPLMFTEEYQ KSLLEQYHLG 550
LDQKRRKYVV GELIWNFADF MTEQSPTRVL GNKKGIFTRQ RQPKSAAPFL 600
RERYWKIANE TRYPHSVAKS QLENSPFT 629

```

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-151 Asn-250 Asn-398 Asn-609

Disulfide bridges (C)

inter-chain 622-622' 622"-622'''
 intra-chain not determined

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アミカス・セラピューティクス株式会社

目次

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品に係る指定審査資料	5

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	一般的名称：ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 本質：ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベストロニダーゼ アルファは、629個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成される糖タンパク質（分子量：約317,000）である。						
構造式	別紙のとおり						
効能又は効果	ムコ多糖症VII型						
用法及び用量	通常、ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり4mgを隔週点滴静注する。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 製剤：メプセヴィ点滴静注液10mg						
毒性	単回投与						
	動物種		投与経路		性		LD ₅₀ (mg/kg)
	ラット		静脈内		♂ ♀		♂ ♀ >20
	反復投与						
	動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき異常所見
	サル	隔週 26週間	静脈内	♂ ♀	2, 6, 20	20	特になし
副作用	・海外臨床試験3試験（CL301/CL201/CL203）を通して2例以上の被験者に認められた副作用 副作用発現率：15/23 = 62.2%						
	副作用の種類			件数/評価例数		発現率 (%)	
	アナフィラキシー様反応			3/23		13.0	
	下痢			2/23		8.7	
	そう痒症			2/23		8.7	
	・海外臨床試験（UX003-202試験）で2例以上の被験者で認められた副作用 副作用発現率：9/12 = 75.0%						
副作用の種類			件数/評価例数		発現率 (%)		
注入部位血管外漏出			4/12		33.3		
蕁麻疹			3/12		25.0		
会社名	アミカス・セラピューティクス株式会社						製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列：

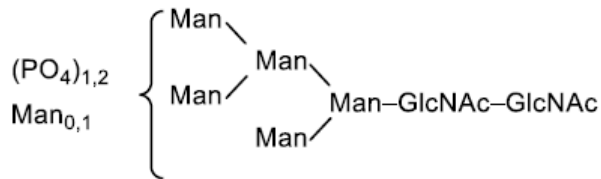
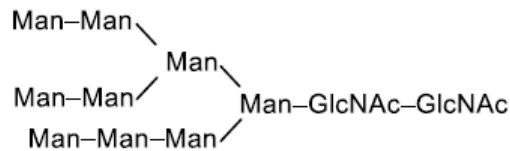
LQGGMLYPQE	SPSRECKELD	GLWSFRADFS	DNRRRGFEEQ	WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS	FNDISQDWRL	RHFVGVWVWE	REVILPERWT	QDLRTRVVL
IGSAHSYAIV	WVNGVDLLEH	EGGYLPFEAD	ISNLVQVGPL	PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP	PGTIQYLTD	SKYPKGYFVQ	NTYFDFFNIA	GLQRSVLLYT
TPTTYIDDIT	VTTSVEQDSG	LVNYQISVKG	SNLFFKLEVRL	LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV	PGVSLWVWVYL	MHERPAYLYS	LEVQLTAQTS	LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT	KSQFLINGKP	FYFHGVNKHE	DADIRGKGF	WPLLKDFNL
LRWLGANAFR	TSHYPYAEV	MQMCDRYGIV	VIDECPGVGL	ALPQFFNNVS
LHHHMQVMEE	VVRRDKNHPA	VVMWSVANEP	ASHLESAGYY	LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV	SNSNYAADKG	APYVDVICLN	SYYSWYHDYG	HLELIQLQLA
TQFENWYKKY	QKPIIQSEYG	AETIAGFHQD	PPLMFTEEQ	KSLLEQYHLG
LDQKRRKYVV	GELIWNFADF	MTEQSPTRVL	GNKKGIFTRQ	RQPKSAAFLL
RERYWKIANE	TRYPHSAK	QCLENSPFT		

4

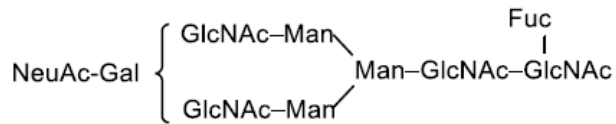
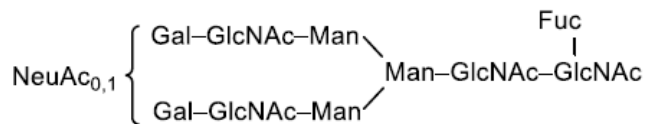
N151, N250, N398, N609 : 糖鎖結合 ; T629 : 部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造

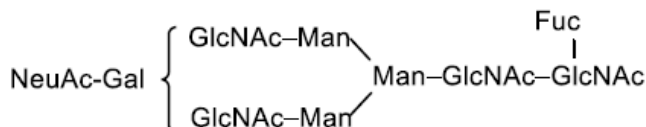
N151



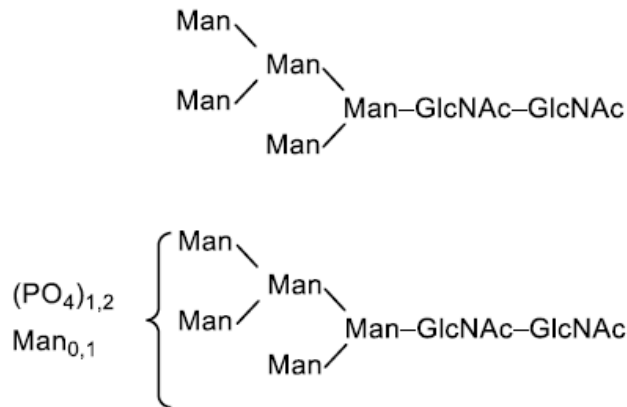
N250



N398



N609

C₁₃₂₃₂H₁₉₉₈₄N₃₄₉₆O₃₇₆₀S₆₄ (タンパク質部分, 4 量体)単量体 C₃₃₀₈H₄₉₉₆N₈₇₄O₉₄₀S₁₆

ジスルフィド結合を含めない

ベストロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベストロニダーゼ アルファは、629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 317,000) である。

Vestronidase Alfa is a recombinant human β-glucuronidase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Vestronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 317,000) composed of 4 subunits consisting of 629 amino acid residues each.

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品に係る指定審査資料

生物由来製品又は特定生物由来製品
に係る指定審査資料

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	メプセヴィ点滴静注液 10mg
申請者：	アミカス・セラピューティクス株式会社
効能・効果：	ムコ多糖症 VII 型
用法・用量：	通常、ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重 1kg あたり 4mg を隔週点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO-K1 細胞、トリプシン、ウシ胎児血清
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（容器製造時に塗布）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	CHO-K1 細胞 (チャイニーズハムスター、卵巣細胞)
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	チャイニーズハムスター卵巣宿主細胞株CHO-K1 (ATCC®CCL61™) は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (ATCC、米国バージニア州Manassas) から入手しており、セルバンクの調製においてウイルス感染リスクの検証、品質及び安全性確保上必要な情報の管理を実施していることから、本邦生物由来原料基準に適合していると考えます。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン（ブタ、豚液）
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	マスターセルバンクの調製時に使用されたブタ豚臓由来のトリプシンについて、原料における管理（ブタパルボウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験及び無菌試験）並びにセルバンクの純度試験及び製造工程のウイルスクリアランス試験により、ウイルス安全性が確保されており、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	トリプシンのウイルス等の不活化及び除去処理等の内容については不明である。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

別紙様式2

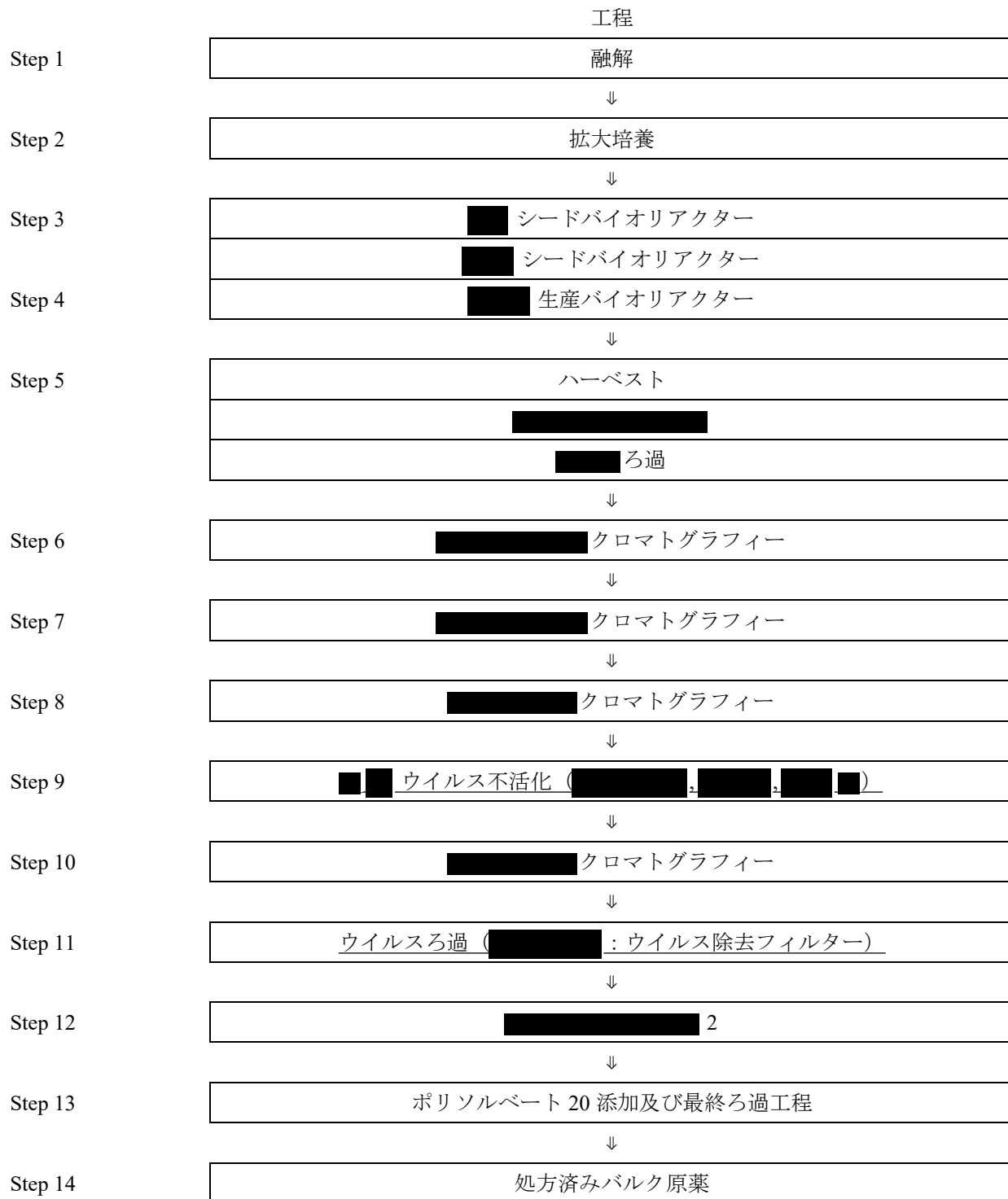
使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清（ウシ、血清）
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	<p>ウシの胎児から採取した血液から得られる血清である。マスターセルバンク（MCB）調製時に使用されたFBSは、米国を起源とする健康なウシ胎児血液から製造、供給された。MCBは2002年に調製されたことから、米国がOIEにおいてBSE発生リスクに係る清浄国として認定された日（2013年5月9日）以前に採取されたウシ由来原材料を使用している。MCBの調製に使用されたFBSについてCPMP/BWP/1793/02に従って以下のウイルス試験を実施し、ウイルスが存在しないことを確認している。ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ブルータンウイルス、ウシウイルス下痢症、細胞変性効果、血球吸着、狂犬病ウイルス、レオウイルス及びウシ呼吸器合胞体ウイルス</p> <p>また、MCBに対する純度試験において、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物の試験を実施し、否定されている。これらのことから、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成21年3月27日付け事務連絡）の記の1(1)～(6)を満たすことを確認している。</p> <p>ワーキングセルバンク（WCB）に使用されたFBSは、ブラジル又はチリを起源とするウシ胎児血液から製造、供給された。ブラジル産に関しては、EDQMの証明を受理しており、健康なウシ胎児血液から製造し、本邦生物由来原料基準に適合している原料を使用していると考えられる。WCB調製時、チリはBSEが無視できるGBRレベルIの国に分類されていたが、本邦生物由来原料基準への適合性は確認できていない。これらのことから、「ウシ等由来原材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」（平成15年8月1日付け薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号）に従ったリスク評</p>

	<p>価を実施し、安全性確保の目安に達していることを確認している。</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>FBSのウイルス等の不活化及び除去処理等の内容は不明である。</p> <p>WCBに対する純度試験において、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物の試験を実施し、否定されている。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート）</p> <p>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）</p>	<p>別添1参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>別添2参照</p>

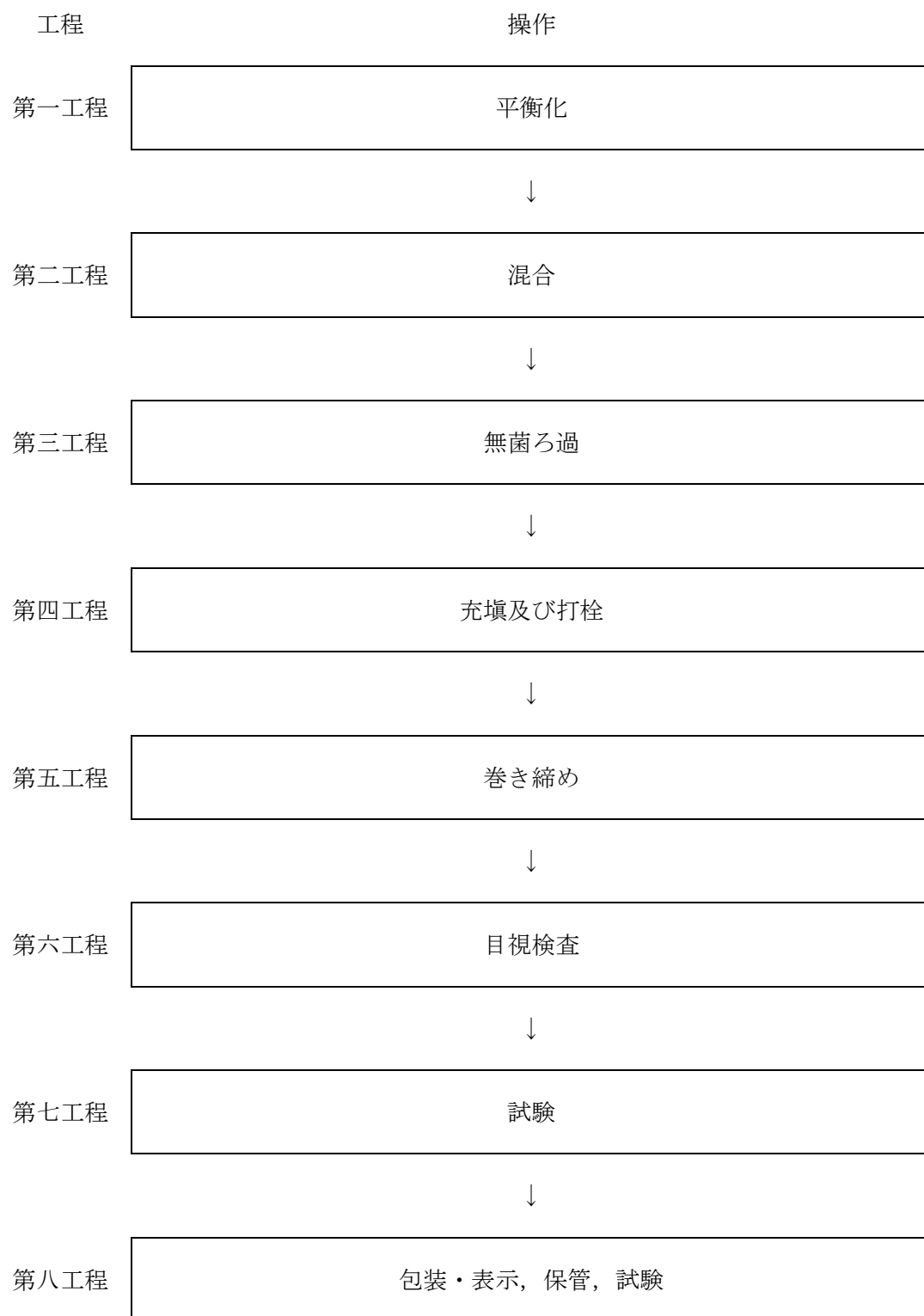
生物由来製品又は特定生物由来製品
に係る指定審査資料 別添

別添 1

原薬製造工程のフロー図



製剤製造工程のフロー図



別添 2

ウイルスクリアランス試験

製造工程には、異なる機序により潜在的な外来性ウイルスを除去又は不活化する 3 つのバリデーション済みの工程がある。これらは、**■ ■ ■ ■**によるウイルス不活化工程、**■ ■ ■ ■**クロマトグラフィー工程及び**■ ■ ■ ■**によるウイルス除去ろ過工程である。バリデーション済みのスケールダウンモデルを用いてウイルスクリアランスを評価した。

このウイルスクリアランス試験により、**■ ■ ■ ■**クロマトグラフィー工程、ウイルス不活化工程及びウイルス除去ろ過工程によって 4 種類のモデルウイルスが安全なレベルにまで効果的に除去されることが示された (表 1)。

これまで製造した未処理バルクハーベストはいずれもウイルス様粒子 (VLP) が **■ ■ ■ ■** 個/mL 未満であった。未処理バルクハーベストの VLP 数を **■ ■ ■ ■** 個/mL とすると、1 回投与量にウイルス 1 個が含まれる可能性は **■ ■ ■ ■** である。したがって理論的な Worst Case を想定した場合、**■ ■ ■ ■** 回の投与に 1 回のみウイルス 1 個が混入する計算となる。

異種指向性マウス白血病ウイルス (X-MuLV) については、3 つの工程の総ウイルスクリアランス指数は $16 \log_{10}$ よりも高く、安全係数は **■ ■ ■ ■** \log_{10} と計算される。2 つ目のエンベロープウイルスモデルである仮性狂犬病ウイルス (PRV) も 3 工程で効果的に除去され、その総ウイルスクリアランス指数は **■ ■ ■ ■** \log_{10} 以上である。

小型無エンベロープウイルスであるマウス微小ウイルス (MMV) 及びレオウイルス 3 型 (Reo3) も 2 つの異なる工程 (**■ ■ ■ ■**クロマトグラフィー工程及びウイルス除去ろ過工程) で効果的に除去され、それぞれの総ウイルスクリアランス指数は $11.67 \log_{10}$ 及び $15.08 \log_{10}$ 以上である。

表 1 ウイルスの総ウイルスクリアランス指数

	X-MuLV Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	PRV Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	Reo-3 Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	MVM Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a
■ ■ ■ ■ chromatography Product pool (eluate)	$\geq \text{■} \pm \text{■} /$ $\geq \text{■} \pm \text{■}$ $\geq \text{■} \pm \text{■}$	$\geq \text{■} \pm \text{■} /$ $\geq \text{■} \pm \text{■}$ $\geq \text{■} \pm \text{■}$	$\geq \text{■} \pm \text{■} /$ $\geq \text{■} \pm \text{■}$ $\text{■} \pm \text{■}$	$\text{■} \pm \text{■} /$ $\text{■} \pm \text{■}$ $\text{■} \pm \text{■}$
■ ■ ■ ■ treatment ■ ■ ■ ■	$\text{■} \pm \text{■} /$ $\text{■} \pm \text{■}$	$\geq \text{■} \pm \text{■} /$ $\text{■} \pm \text{■}$	Not tested	Not tested

	X-MuLV Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	PRV Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	Reo-3 Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a	MVM Run 1/Run 2 Run 3 (used resin) ^a
█ Virus filtration Combined filtrate fraction	$\geq \text{█} \pm \text{█} /$ $\geq \text{█} \pm 0 \text{█}$	$\geq \text{█} \pm \text{█} /$ $\geq \text{█} \pm \text{█}$	$\geq \text{█} \pm \text{█} /$ $\geq \text{█} \pm \text{█}$	$\text{█} \pm \text{█} /$ $\geq \text{█} \pm \text{█}$
Overall reduction ^b	$\geq 16.56 \pm 0.52$	$\geq 21.46 \pm 0.47$	$\geq 15.08 \pm 0.37$	11.67 ± 0.57
Theoretical viral load per dose	$< \text{█}$	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Safety margin	$\geq \text{█} \pm \text{█}$	Not applicable	Not applicable	Not applicable

^a: 3rd run for █ step only

^b: Calculated from the lower value of the duplicate runs.

メプセヴィ点滴静注液 10mg

第1部 (モジュール1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

アミカス・セラピューティクス株式会社

第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書 添付資料一覧

モジュール	項名	資料名	評価/参考
3.2.S	原薬 (UX003、 [REDACTED])		
3.2.S.1	一般情報 (UX003、 [REDACTED])		
3.2.S.1.1	名称 (UX003、 [REDACTED])	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	構造 (UX003、 [REDACTED])	Structure	評価
3.2.S.1.3	一般特性 (UX003、 [REDACTED])	General Properties	評価
3.2.S.2	製造 (UX003、 [REDACTED])		
3.2.S.2.1	製造業者 (UX003、 [REDACTED])	Manufacturer(s)	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (UX003、 [REDACTED])	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
		RL-Protocol-02900: Protocol for Reprocessing of intermediates in process steps [REDACTED] and [REDACTED], Rev 1	評価
		RL-Protocol-02901: Protocol for Additional Filtration or Refiltration of Intermediates, Rev 1	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理 (UX003、 [REDACTED])	Control of Materials	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED] Medium Powder	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED] Powder	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED] Powder	評価
		Certificate of Analysis - Triton X-100	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED]	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED] Media	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED]	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED]	評価
		Certificate of Analysis - [REDACTED]	評価
Certificate of Analysis - [REDACTED]	評価		
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (UX003、 [REDACTED])	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (UX003、 [REDACTED])	Process Validation and/or Evaluation	評価
		Downstream Process Validation Protocol - UGA GPD2 DSP PVP v2.0	評価
		Upstream Process Validation Protocol - UGA GPU2 USP PVP v1.0	評価
		Interim Upstream Process Validation Report - RL-Report-05878 Rev 2	評価

モジュール		項名	資料名	評価/参考	
3.2.S	3.2.S.2	3.2.S.2.5	Interim Downstream Process Validation Report - RL-Report-05964 Rev 1	評価	
			Final Process Performance Qualification for the Manufacturing of GUSB (Upstream Process) RL-Report-06216, Rev 1	評価	
			Final Process Validation Report for the Manufacturing of GUSB (Downstream Process) RL-Report-06133, Rev 1	評価	
		3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (UX003、 [REDACTED])	Manufacturing Process Development	評価
3.2.S.3	特性 (UX003、Rentschler Biopharma SE)				
	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (UX003、 [REDACTED])	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価	
	3.2.S.3.2	不純物 (UX003、 [REDACTED])	Impurities	評価	
3.2.S.4	原薬の管理 (UX003、 [REDACTED])				
	3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (UX003、 [REDACTED])	Specification	評価	
	3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (UX003、 [REDACTED])	Analytical Procedures	評価	
	3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (UX003、 [REDACTED])	Validation of Analytical Procedures	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL1 Bioburden MVR v5.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL1 Endotoxins MVR v4.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL3 UGA-QC-025 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQA UGA-QC-028 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL3 UGA-QC-027 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL3 UGA-QC-026 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL3 UGA-QC-023 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL3 UGA-QC-024 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL4 UGA-QC-020 MVR v1.0	評価	
		Method Validation Report - UGA GQL2 UGA-QC-016 MVR v1.0	評価		

モジュール		項名	資料名	評価/参考	
3.2.S	3.2.S.4	3.2.S.4.3	Method Validation Report - UGA GQL2 UGA-QC-018 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQL2 UGA-QC-017 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA GQB UGA-QC-021 MVR v1.0	評価	
			Method Validation Report - UGA Phytos Polysorbate 20 MVR v01	評価	
			Non-GMP Test Report - 2D-gel and western-blotting analysis of HCP-pattern in DSP	評価	
			HCP Report - Computerized Analysis of Polypeptides Resolved	評価	
			Kendrick Report 1 - Computerized Analysis of Polypeptides sample 0001083	評価	
			Kendrick Report 2 - Computerized Analysis of Polypeptides sample 0001083	評価	
			Method Prevalidation Report - UGA GQB UGA-QC-013 MPVR v1.0	評価	
	3.2.S.4.4	ロット分析 (UX003、)	Batch Analyses Data	評価	
			Certificate of Analysis - Drug Substance, Batch No. 1036489	評価	
			Certificate of Analysis - Drug Substance, Batch No. 1036490	評価	
			Isoelectric Focusing	評価	
	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (UX003、)	Justification of Specification	評価	
	3.2.S.5	標準品又は標準物質 (UX003、)	Reference Standards or Materials	評価	
			Certificate of Analysis - Reference Standard Lot SR-991PI.1	評価	
	3.2.S.6	容器及び施栓系 (UX003、)	Container Closure System	評価	
			Certificate of Release - 12A05516	評価	
	3.2.S.7	安定性 (UX003、)	安定性のまとめ及び結論 (UX003、)	Stability Summary and Conclusions	評価
			承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (UX003、)	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
安定性データ (UX003、)			Stability Data	評価	
安定性データ (UX003、)			Stability-data (SEQ0155)	評価	

モジュール	項名	資料名	評価/参考	
3.2.P	製剤 (UX003、注射剤)			
3.2.P.1	製剤及び処方 (UX003、注射剤)		評価	
		Description and Composition of the Drug Product		
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (UX003、注射剤)		評価	
		Pharmaceutical Development		
3.2.P.3	製造 (UX003、注射剤)			
	3.2.P.3.1	製造者 (UX003、注射剤溶剤)	Manufacturers	評価
	3.2.P.3.2	製造処方 (UX003、注射剤)	Batch Formula	評価
	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (UX003、注射剤)	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (UX003、注射剤)	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (UX003、注射剤)	Process Validation and/or Evaluation	評価
			Process Validation Protocol - UGA GAI UX003 PVP v1.0	評価
			Process Validation Report - RL-Report-05620 Rev 2	評価
process-validation-report-ir02-ppq1			評価	
3.2.P.4	添加剤の管理 (UX003、注射剤)			
	3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (UX003、注射剤)	Specifications	評価
	3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法) (UX003、注射剤)	Analytical Procedures	評価
	3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (UX003、注射剤)	Validation of Analytical Procedures	評価
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (UX003、注射剤)	Justification of Specifications	評価
	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (UX003、注射剤)	Excipients of Human or Animal Origin	評価
	3.2.P.4.6	新規添加剤 (UX003、注射剤)	Novel Excipients	評価

モジュール	項名	資料名	評価/参考
3.2.P	3.2.P.5	製剤の管理 (UX003、注射剤)	
	3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (UX003、注射剤)	Specifications 評価
	3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (UX003、注射剤)	Analytical Procedures 評価
	3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (UX003、注射剤)	Validation of Analytical Procedures 評価
			Method Validation Report - UGA GQL1 Sterility MVR v3.0 評価
	3.2.P.5.4	ロット分析 (UX003、注射剤)	Batch Analyses Data 評価
			Description of Western Blot Method 評価
			Certificate of Analysis - Drug Product Batch No. 1032013 評価
			Certificate of Analysis - Drug Product Batch No. 1032014 評価
			Certificate of Analysis - Drug Product Batch No. 1032015 評価
			EMA batch-analyses SEQ0059 評価
	3.2.P.5.5	不純物の特性 (UX003、注射剤)	Characterisation of Impurities 評価
	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (UX003、注射剤)	Justification of Specifications 評価
	3.2.P.6	標準品又は標準物質 (UX003、注射剤)	
			Reference Standards or Materials 評価
	3.2.P.7	容器及び施栓系 (UX003、注射剤)	
			Container Closure System 評価
			Certificate of Analysis - Vial 評価
			Certificate of Analysis - Rubber Stopper 評価
	3.2.P.8	安定性 (UX003、注射剤)	
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (UX003、注射剤)	Stability Summary and Conclusion 評価	
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (UX003、注射剤)	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 評価	
3.2.P.8.3	安定性データ (UX003、)	Stability Data 評価	
	安定性データ (UX003、)	Stability data for ER, PPQ1 and PPQ2 dated 18 Aug 2021 評価	

モジュール	項名	資料名	評価/参考
3.2.A	その他		
3.2.A.1	製造施設及び設備 (UX003、 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX)		
	3.1.A.1 製造施設及び設備 (XXXXXXXXXX)	3.2.a.1-Facilities and Equipment XXXXXXXXXX	評価
	3.1.A.1.4 製造施設及び設備 (XXXX)	3.2.a.1.4 Facilities and Equipment XXXX	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 (UX003、注射剤、 XXXXXXXXXX)		
		Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
		Virus Validation Report - UGA GPD1 Virus02 VVR v1.0	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.003800.BSV - Presence Viral Contaminants	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.005002GMP.BSV - Presence Inapparent Viruses	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.009001GMP.BSV - Detection of Murine Retroviruses	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.013013GMP.BUK - Detection Viruses, Fungi, Yeasts, Bacteria and Mycoplasmas	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.032901GMP.BSV - In Vitro Assay for the Presence of Bovine Viruses	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.033901HEVGMP.BSV - In Vitro Assay for the Presence of Porcine Viruses	評価
		Certificate of Analysis AE75VN.105726.BSV - Detection of Murine Minute Virus (MMV) DNA	評価
		Certificate of Analysis AE75LH.003800.BSV - In Vitro Assay Presence of Viral Contaminants, CHO HBG 5-6 WCB	評価
		Certificate of Analysis WCB1UGA - In Vitro Detection of Bovine Viruses in Nonadherent Cells	評価
		Final Study Report AE75VN.011200.BSV - Test article cells with Mus Dumni Cells	評価
		Final Study Report AE75VN.105252.BSV - Qualitative Real-Time PCR Assay for the Detection of Bovine Polyoma Virus	評価
		Final Study Report AA91JR.002000.BSV - Retroviral Reverse Transcriptase Activity	評価

3.2.A	3.2.A.2	モジュール	項名	資料名	評価/参考
				Final Study Report AA91JR.003000.BSV - In Vitro Assay Presence of Viral Contaminants	評価
				Final Study Report AA91JR.004000.BSV - Mouse Antibody Production (MAP) Test	評価
				Final Study Report AA91JR.004005.BSV - In Vivo Tests Presence of Viral Contaminants Hamster Antibody Production Test	評価
				Final Study Report AA91JR.005002.BSV - Test Presence of Inapparent Viruses	評価
				Final Study Report AA91JR.009001.BSV - Detection of Murine Retroviruses By Extended Mink S+L- Focus Assay	評価
				Final Study Report AA91JR.013000.PAI - Transmission Electron Microscopic Evaluation of Cultured Cells	評価
				Final Study Report AA91JR.032901.BSV - In Vitro Assay Presence of Bovine Viruses according to Modified 9 CFR	評価
				Final Study Report AA91JR.033901.BSV - In Vitro Assay Presence of Porcine Viruses According to Modified 9 CFR	評価
				Virus Validation Report UGA EBD Virus01 VVR v1.0 - Assessing the Capability of the UGA (GUSB) Process to Inactivate/Remove Viruses (X- MuLV/MVM)	評価
				Certificate of Analysis - Trypsin (Gibco, Lot 1149208)	評価
				Certificate of Analysis - Bacto- Tryptone (Difco, Lot 6060103)	評価
				Certificate of Analysis - Fetal Bovine Serum (Gibco, Lot 1021742)	評価
				Certificate of Analysis - Cryotubes (Corning, Lot 24112009)	評価
				Certificate of Analysis - Tynsin (Biowhittaker, Lot 1M0254)	評価
				Certificate of Analysis - Fetal Bovine Serum (Hyclone, Lot AKK12651)	評価

モジュール	項名	資料名	評価/参考
3.2.A	3.2.A.2	Certificate of Suitability - Fetal Bovine Serum (Hyclone, R0-CEP 2000-076-Rev 01)	評価
		Certificate of Analysis - Fetal Bovine Serum (PAA, Lot A51211-2174)	評価
		Certificate of Suitability - Fetal Bovine Serum (PAA, R1-CEP 2001-083-Rev 01)	評価
		BSE/TSE Statement - ████████ Bags	評価
		BSE/TSE Statement - Raw Materials (Including Excipients) and Primary Packaging	評価
	3.2.A.3	添加剤	
		Excipient Information	評価
3.2.R	各極の要求資料		
		Regional Information	評価

3.3	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Decontamination of prions in a plasma product manufacturing environment	Bellon A, Transfusion 2014; 54: 1028-1036
	Toxicity studies on Reactive Blue-2 leached from affinity material exposed to extreme chemical condition	Bertrand O, Bioseparation 1994; 4: 299-309, 199
	Identification of N-Glycans Displaying Mannose-6-Phosphate and their Site of Attachment on Therapeutic Enzymes for Lysosomal Storage Disorder Treatment	Bones J, Anal. Chem. 2011; 83(13): 5344-5352
	"Modern SterileProduct Manufacture - Exploring Best Practices and Seeking New Approaches", Low Endotoxin Recovery (LER) in Common Biologics Products	Chen J, PDA Annual Meeting 17 April, 2013
	Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices	Fichet G, Lancet 2004; 374: 521-526
	Biochemical properties of recombinant human p-glucuronidase synthesized in baby hamster kidney cells	Gehrmann M, Biochem. J. 1994; 301: 821-828
	Specificity and sensitivity of Salmonella typhimurium YG1041 and YG1042 strains possessing elevated levels of both nitroreductase and acetyltransferase activity	Hagiwara Y, Mutat. Res. 1993; 291: 171-180
	High Resolution Crystal Structure of Human b-Glucuronidase Reveals Structural Basis of Lysosome Targeting	Hassan I, PLoS ONE. 2013; 8(11): e79687. doi:10.1371/journal.pone.0079687
	Human p-glucuronidase. Studies on the effects of pH and bile acids in regard to its role in the pathogenesis of cholelithiasis	Kang-JeyHo, Biochimica et Biophysica Acta, 1985; 827, 197-206
	Structure of human B-glucuronidase reveals candidate lysosomal targeting and active-site motifs	Jain S, Nat. Struct. Mol. Biol. 1996; 3: 375-381
	Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts	Kaplan A, PNAS 1977; 74: 22026-2030
	Genotoxicological assessment of two reactive dyes extracted from cotton fibers using artificial sweat	Leme D, Toxicology in Vitro 2014; 28, 31-38
	The Mucopolysaccharides	Neufeld E, Lysosomal Disorders, 2001; part 16, p 3421-3452
	Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human ,3-glucuronidase	Oshima A, PNAS 1987; 84: 685-689
	Recognition and Receptor-Mediated Uptake of a Lysosomal Enzyme, a-L-Iduronidase, by Cultured Human Fibroblasts	Sando G, Cell 1977; 12: 619-627
	Chondroitin 6-Sulfate as a Novel Biomarker for Mucopolysaccharidosis IVA and VII	Shimada T, JIMD Rep. 2014;16:15-24.
	The Role of Glycosylation and Phosphorylation in the Expression of Active Human ,8-Glucuronidase	Shiplely JM, J Bio. Chem. 1993; 268: 12193-12198
	Beta glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic, and In'ochemical features a new mucopolysaccharidosis	Sly W, J. Pediatr. 1973; 82: 249-257
	Enzyme therapy in mannose receptor-null mucopolysaccharidosis VII mice defines roles for the mannose 6-phosphate and mannose receptors	Sly W, PNAS 2006; 103: 15172-15177
	Interindividual Variability in Expression and Activity of Human b -Glucuronidase in Liver and Kidney: Consequences for Drug Metabolism	Sperke RB,J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281: 914-920
	MUTAGENICITY OF ANTHRAQUINONE AND AZO DYES IN AMES' Salmonella typbimurium TEST	Venturini S, Mutat. Res. 1978; 68: 307-312
	Mucopolysaccharidosis VII: Postmorten1 Biochemical and Pathological Findings in a Young Adult with ,8-glucuronidase Deficiency.	Vogler C, Mod. Path. 1994; 7: 132-137

第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書 添付資料一覧

モジュール	項名	資料名	評価/参考
4.2.1	薬理試験		
4.2.1.1	効力を裏付ける試験		
4.2.1.1.1		UX003-PC001: Biodistribution Study to Confirm the Relationship between Urinary GAG Substrate and Tissue Pathology after Intravenous Administration of UX003 for 8 weeks in MPS VII Mice (██████20██)	評価
4.2.1.1.2		20026311: Blinded Histopathological Assessment of MPS VII Mouse Tissues Following 8 Weekly IV Doses of rh-β-Glucuronidase up to 20 mg/kg (██████20██)	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験		
4.2.1.3.1		UX003-PC004: A Pharmacological Assessment of the Effect of UX003 on the Respiratory System of the Sprague Dawley Rat following Intravenous Administration (██████20██)	評価
4.2.1.3.2		UX003-PC002: A Single-dose Toxicity, Toxicokinetic and CNS Safety Pharmacology Study of UX003 by Intravenous Administration in Sprague Dawley Rats (██████20██)	評価
4.2.1.3.3		UX003-PC003: A 26-Week Toxicity, Toxicology and Cardiovascular Safety Study of UX003 by Intravenous Infusion Administration in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 4 Week Recovery Period (██████20██)	評価
4.2.2	薬物動態試験		
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1.1		CB-000786: Method Validation Report, Qualitative Detection of Antibodies to Recombinant Human β-Glucuronidase (rhGUS) in Cynomolgus Monkey Serum for Sponsor 169 (██████20██)	評価
4.2.2.1.2		CB-000675: Method Validation Report, Beta-Glucuronidase Activity in Monkey, Rat, and Human Serum Validation (██████20██)	評価

モジュール	項名	資料名	評価/参考	
4.2.2	4.2.2.1	4.2.2.1.3	CB-001662: Qualitative Detection of Antibodies to Recombinant Human BetaGlucuronidase (rhGUS) in Rabbit and Rat Serum for Sponsor 169 Pre-validation Report (██████20██)	評価
		4.2.2.1.4	BAL-14-139-029-REP: Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of AntiUX003 (rhGUS) Antibodies in Rat Serum (██████20██)	評価
		4.2.2.1.5	BAL-14-139-027-REP: Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of AntiUX003 (rhGUS) Antibodies in Rabbit Serum (██████20██)	評価
		4.2.2.1.6	CB-000668: Determination of Protein Concentration by A280 Method Validation Report (██████20██)	評価
		4.2.2.1.7	UX003-PC001: Biodistribution Study to Confirm the Relationship between Urinary GAG Substrate and Tissue Pathology after Intravenous Administration of UX003 for 8 weeks in MPS VII Mice (██████20██)	評価
		4.2.2.1.8	NON-GLP FINAL REPORT: Blinded Histopathological Assessment of MPS VII Mouse Tissues Following 8 Weekly IV Doses of rh-β-Glucuronidase up to 20 mg/kg	評価
	4.2.2.2	吸収		
		4.2.2.2.1	UX003-PC002: A Single-dose Toxicity, Toxicokinetic and CNS Safety Pharmacology Study of UX003 by Intravenous Administration in Sprague Dawley Rats (██████20██)	評価
	4.2.2.2.2	UX003-PC003: A 26-Week Toxicity, Toxicology and Cardiovascular Safety Study of UX003 by Intravenous Infusion Administration in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 4 Week Recovery Period (██████20██)	評価	

モジュール	項名	資料名	評価/参考	
4.2.2	4.2.2.2	4.2.2.2.3	UX003-PC005: Pharmacokinetics of UX003 in Male Sprague Dawley Rats after Administration via a Single Two Hour Intravenous Infusion (nonGLP) (██████20██)	評価
		4.2.2.2.4	UX003-PC006: Range-Finding Intravenous Developmental Toxicity Study of UX003 in Rabbits (██████20██)	評価
		4.2.2.2.5	UX003-PC007: Range-Finding Intravenous Developmental Toxicity Study of UX003 in Rats (██████20██)	評価
		4.2.2.2.6	UX003-PC008: Combined Intravenous Fertility and Developmental Toxicity Study (Segment I and II) of UX003 in Rats (██████20██)	評価
		4.2.2.2.7	UX003-PC009: Definitive Intravenous Developmental Toxicity Study (Seg II) of UX003 in Rabbits (██████20██)	評価
4.2.2.3	分布			
	4.2.2.3.1	UX003-PC001: Biodistribution Study to Confirm the Relationship between Urinary GAG Substrate and Tissue Pathology after Intravenous Administration of UX003 for 8 weeks in MPS VII Mice (██████20██)	評価	
	4.2.2.3.2	UGNX-013: Half-life of UX003 After Uptake By MPS7 Fibroblasts (nonGLP) (██████20██)	評価	
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験			
		UX003-PC002: A Single-dose Toxicity, Toxicokinetic and CNS Safety Pharmacology Study of UX003 by Intravenous Administration in Sprague Dawley Rats (██████20██)	評価	
4.2.3.2	反復投与毒性試験			
	4.2.3.2.1	NON-GLP FINAL REPORT: Blinded Histopathological Assessment of MPS VII Mouse Tissues Following 8 Weekly IV Doses of rh-β-Glucuronidase up to 20 mg/kg	参考	

モジュール	項名	資料名	評価/参考	
4.2.3	4.2.3.2	4.2.3.2.2	UX003-PC001: Biodistribution Study to Confirm the Relationship between Urinary GAG Substrate and Tissue Pathology after Intravenous Administration of UX003 for 8 weeks in MPS VII Mice (██████20██)	参考
		4.2.3.2.3	UX003-PC003: A 26-Week Toxicity, Toxicology and Cardiovascular Safety Study of UX003 by Intravenous Infusion Administration in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 4 Week Recovery Period (██████20██)	評価
		4.2.3.2.4	Vogler 2005: Overcoming the blood-brain barrier with highdose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII	参考
		4.2.3.2.5	20022037-1: Blinded Histopathological Assessment of MPS VII Mouse Tissues Following 3 Weekly IV Doses of rh-β Glucuronidase up to 5 mg/kg (██████20██)	参考
		4.2.3.2.6	20022037-2: Blinded Histopathological Assessment of MPS VII Mouse Tissues Following 13 Weekly IV Doses of rh-β Glucuronidase up to 4 mg/kg (██████20██)	参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験			
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
		4.2.3.5.1.1	UX003-PC008: Combined Intravenous Fertility and Developmental Toxicity Study (Segment I and II) of UX003 in Rats (██████20██)	評価
		4.2.3.5.1.2	UX003-PC008: Erratum to the Toxicokinetic Report for Combined Intravenous Fertility and Developmental Toxicity Study (Segment I and II) of UX003 in Rats, Version 1 (██████20██)	評価

Module		項名	資料名	評価/参考
4.2.3	4.2.3.5	4.2.3.5.1	4.2.3.5.1.3 UX003-PC008: Note to Study File, Experiment Study File 15817 (██████20██)	評価
		4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	
		4.2.3.5.2.1	UX003-PC006: Range-Finding Intravenous Developmental Toxicity Study of UX003 in Rabbits (██████20██)	参考
		4.2.3.5.2.2	UX003-PC007: Range-Finding Intravenous Developmental Toxicity Study of UX003 in Rats (██████20██)	参考
		4.2.3.5.2.3	UX003-PC009: Definitive Intravenous Developmental Toxicity Study (Seg II) of UX003 in Rabbits (██████20██)	評価
		4.2.3.5.2.4	UX003-PC009: Note to Study File, Experiment Study File 15816 (██████20██)	評価
		4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	
			UX003-PC010: A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of UX003 by Intravenous Infusion in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	評価

4.3	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Prescribing information ALDURAZYME	USPI 2013
	The role of ureagenesis in pH homeostasis	Atkinson D, Trends Biochem Sci, 1984; July 297-300
	Intracellular Localization of Exogenous B-Glucuronidase in Cultured Skin Fibroblasts	Bach G, Eur. J.Biochem, 1979; 96, 613-619
	Metabolic Control of Recombinant Protein N -Glycan Processing in NS0 and CHO Cells	Baker K, Biotechnol Bioeng, 2001; 188-202
	Developmental regulation of insulin-like growth factor-II/mannose 6-phosphate receptor mRNA in the rat.	Ballesteros M, Biochem.Biophys.Res Commun, 1990; 172 (2): 775-779
	Advantages of Using Same Species Enzyme for Replacement Therapy in a Feline Model of Mucopolysaccharidosis Type VI	Bielicki J, J Biol Chem, 1999; 274 (51):36335-36343
	Murine mucopolysaccharidosis type VII. Characterization of a mouse with beta-glucuronidase deficiency.	Birkenmeier EH, J.Clin.Invest, 1989; 83(4):1258-1266
	Interpretation of Skeletal Variations for Human Risk Assessment: Delayed Ossification and Wavy Ribs	Carney E, Birth Defects Res, 2007; 80, 473-496
	Effect of Surfactant Pluronic F-68 on CHO Cell Growth, Metabolism, Production, and Glycosylation of Human Recombinant IFN-gamma in Mild Operating Conditions	Clincke MF, Biotechnol. Prog., 2011; 27(1), 181-190
	Mannose 6-Phosphate Receptors and Lysosomal Enzyme Targeting	Dahms N, J Biol Chem, 1989; 264(21), 12115-12118
	Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I	Dickson P, J Clin Invest, 2008; 118 (8):2868-2876
	Prescribing information ELAPRASE	USPI 2013
	Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits	Ema M, Congenital Anomalies, 2012; 52, 155-161
	Human B-Glucuronidase. I. Recognition and Uptake by Animal Fibroblasts Suggests Animal Models for Enzyme Replacement Studies	Frankel H, Pediat Res, 1977; 11, 811-816
	Feline Mucopolysaccharidosis VII Due to B-glucuronidase Deficiency	Gitzelmann R, Vet Pathol, 1994; 31 (4):435-43
	Chemically modified B -glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII	Grubb JH, PNAS, 2008; 105 (7):2616-2621
	Infused Fc-tagged B-glucuronidase crosses the placenta and produces clearance of storage <i>in utero</i> in mucopolysaccharidosis VII mice	Grubb JH, PNAS, 2008; 105 (24):8375-8380
	Animal Model of Human Disease Mucopolysaccharidosis Type VII (Sly Syndrome): Beta-glucuronidase-Deficient Mucopolysaccharidosis in the Dog	Haskins ME, Am J Pathol, 1991; 138 (6):1553-5
	Eosinophilic Crystalline Pneumonia as a Major Cause of Death in 129S4/SvJae Mice	Hoenerhoff MJ, Vet Pathol 2006; 43(5):682-8
	Characterization of the Human QT Interval: Novel Distribution-Based Assessment of the Repolarization Effects of Moxifloxacin	Holzgreffe H, J Clin Pharmacol, 2012; 52, 1222-1239.

4.3	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	N-Glycans of Recombinant Human Interferon- γ Change During Batch Culture of Chinese Hamster Ovary Cells	Hooker A, Biotech and Bioengineering, 1995; 48, 639-648
	C-terminal Processing of Human B-Glucuronidase	Islam M, J Biol Chem, 1993; 268(30), 22627-22633
	Overexpression of the Human Lysosomal Enzyme α -L-Iduronidase in Chinese Hamster Ovary Cells	Kakkis ED, Protein Expr Purif, 1994; 5 (3):225-232
	Enzyme Replacemet Therapy in Feline Mucopolysaccharoidsis I	Kakkis ED, Molec Genet Metab, 2001; 72, 199-208
	Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts	Kaplan A, PNAS, 1977; 74 (5):2026-2030
	"Wavy ribs" A reversible pathologic finding in rat fetuses	Kast A, Exp Toxicol Pathol, 1994; 46(3):203-210
	Maternal Toxicity: A Possible Etiological Factor in Embryo-Fetal Deaths and Fetal Malformations of Rodent-Rabbit Species	Khera, KS, Teratology, 1995; 31:129-153
	A Comparison of the Contributions of the Frontal and Parietal Association Cortex to Spatial Localization in Rats	Kolb B, Behav. Neurosci, 1983; 97 (1):13-27
	Trafficking of lysosomal enzymes	Kornfeld S, Trafficking of lysosomal enzymes. FASEB J, 1987; 1 (6):462-468
	Lysosomal enzyme targeting	Kornfeld S, Biochem Soc Trans, 1990; 18 (3):367-374
	Disease-Specific Non-Reducing End Carbohydrate Biomarkers for Mucopolysaccharidoses	Lawrence R, Nat Chem Biol, 2012; 8 (2):197-204
	Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII)	Montano AM, J Med Genet, 2016; 53 (6):403-418
	Acidophilic Macrophage Pneumonia in Laboratory Mice	Murray A, Vet Pathol, 1990; July;27(4):274-281
	Evolution of Mannose 6-Phosphate Receptors (MPR300 and 46): Lysosomal Enzyme Sorting Proteins	Nadimpalli SK, Current Protein Peptide Sci, 2010; 11, 68-90
	Prescribing information NAGLAZYME- galsulfase solution : WARNINGS AND PRECAUTIONS	USPI 2013
	The Mucopolysaccharidoses	Neufeld EF, In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly and D Valle, 2001; 3421-3452. New York: McGraw-Hill
	Enzyme Replacement Therapy for Murine Mucopolysaccharidosis Type VII Leads to Improvements in Behavior and Auditory Function	O'Connor LH, J.Clin.Invest, 1998; 101 (7):1394-1400
	Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases	2016; Orphanet Report Series; Rare Disease Collection (1).

4.3	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human β -glucuronidase	Oshima A, PNAS, 1987; 84, 685-689
	A single-base-pair deletion in the β -glucuronidase gene accounts for the phenotype of murine mucopolysaccharidosis type VII	Sands MS, PNAS, 1993 90 (14):6567-6571
	Enzyme Replacement Therapy for Murine Mucopolysaccharidosis Type VII	Sands MS, J.Clin.Invest, 1994; 93 (6):2324-2331
	Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Long Term Therapeutic Effects of Enzyme Replacement and Enzyme Replacement Followed by Bone Marrow Transplantation	Sands MS, J.Clin.Invest, 1997; 99 (7):1596-1605
	Biodistribution, Kinetics, and Efficacy of Highly Phosphorylated and Non-phosphorylated α -Glucuronidase in the Murine Model of Mucopolysaccharidosis VII	Sands MS, J.Biol.Chem., 2001; 276 (46):43160-43165
	Recommendations For The Validation Of Immunoassays Used For Detection Of Host Antibodies Against Biotechnology Products	Shankar G, J Pharm Biomed Anal, 2008; 48, 1267-1281
	Active site mutant transgene confers tolerance to human β -glucuronidase without affecting the phenotype of MPS VII mice	Sly WS, PNAS, 2001; 98 (5):2205-2210
	Enzyme therapy in mannosase receptor-null mucopolysaccharidosis VII mice defines roles for the mannosase 6-phosphate and mannosase receptors	Sly W, PNAS, 2006; 103: 15172-15177
	Effects of Glycosylation on the Stability of Protein Pharmaceuticals	Sola R, J Pharm Sci., 2009; 98(4), 1223-1245
	Prescribing information VIMIZIM- elosulfase alfa injection, solution, concentrate	USPI 2014
	Enzyme Replacement with Recombinant, β -Glucuronidase in the Newborn Mucopolysaccharidosis Type VII Mouse	Vogler C, Pediatr Res, 1993; 34 (6):837-40
	Enzyme Replacement with Recombinant [β]-Glucuronidase in Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Impact of Therapy during the First Six Weeks of Life on Subsequent Lysosomal Storage, Growth, and Survival	Vogler C, Pediatr.Res., 1996; 39 (6):1050-1054
	Murine mucopolysaccharidosis type VII: The impact of therapies on the clinical course and pathology in a murine model of lysosomal storage disease	Vogler C, J Inher. Metab. Dis., 1998; 21, 575-586
	Enzyme Replacement in Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Neuronal and Glial Response to β -Glucuronidase Requires Early Initiation of Enzyme Replacement Therapy	Vogler C, Pediatr Res, 1999; 45 (6):838-844
	Murine Mucopolysaccharidosis VII: Impact of Therapies on the Phenotype, Clinical Course, and Pathology in a Model of a Lysosomal Storage Disease	Vogler C, Pediatr Dev Pathol, 2001; 4 (5):421-433
	Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII	Vogler C, PNAS, 2005; 102 (41):14777-14782
	Proposal for a new protein therapeutic immunogenicity titer assay cutpoint	Wakshull E, Bioanalysis, 2011; 3(23), 2627-2636
	Influence of the Carbohydrate Moiety on the Stability of Glycoproteins	Wang C, Biochem, 1996; 35(23), 7299-7307
	Quantitation of mr 46000 and mr 300000 mannosase 6-phosphate receptors in human cells and tissues	Wenk J, Biochem.Int., 1991 23 (4):723-731
	Overexpression Rescues the Mutant Phenotype of L176F Mutation Causing β -Glucuronidase Deficiency Mucopolysaccharidosis in Two Mennonite Sibling	Wu B, J Biol Chem, 1994; 269(38), 23681-23688

4.3	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development	Zoetis T, Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2003; 68 (2):111-120
	Species Comparison of Lung Development	Zoetis T, Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2003; 68 (2):121-124
	Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development	Zoetis T, Birth Defects Res B Dev.Reprod.Toxicol., 2003; 68 (2):86-110

第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書 添付資料一覧

モジュール	項目	資料名	評価/参照
5.2	臨床試験一覧表	臨床試験一覧表	参考
5.3	試験報告及び関連情報		
5.3.1	生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4.1		MPSVII-BAMV-Report01: Validation Report for SensiPro Assay MPS VII	評価
5.3.1.4.2		SensiPro Assay MPS VII (NRE Method) Methodology Details	評価
5.3.1.4.3		-03-3405: Quantitative Total Urine Mucopolysaccharides - Glycosaminoglycans/GAGs: Spectrophotometric Method	評価
5.3.1.4.4		-VAL-AS-3507: Creatinine Roche Cobas c501 Validation	評価
5.3.1.4.5		ULGX-GAG-01: LC/MS-MS uGAG assay final validation report: Validation of a quantitative method for the measurement of urine heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate by UPLC-MS/MS	評価
5.3.1.4.6		ULGX-GAG-01: Validation of a Quantitative Method for the Measurement of Urine Heparan Sulfate, Dermatan Sulfate and Chondroitin Sulfate by UPLC-MS/MS (Original)	評価
5.3.1.4.7		B-7730: Urine Creatinine Assay Procedure	評価
5.3.1.4.8		F-023172: Glycosaminoglycans, Urine (#80903): Method modification - TECAN automation of pre-analytic specimen preparation replacement for RA-1000	評価
5.3.1.4.9		-000675: Method Validation Report, Beta-Glucuronidase Activity in Monkey, Rat, and Human Serum Validation	評価
5.3.1.4.10		-000148: SOP Beta Glucuronidase Activity in Monkey, Rat, Rabbit, and Human Serum, and Buffer for Sponsor 169A	評価
5.3.1.4.11		-15-139-MTH-001-00: Detection of Anti-UX003 (antiGUS) Antibodies in Human Serum Samples	評価
5.3.1.4.12		-14-139-024-REP: Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-GUS Antibodies in Human Serum	評価
5.3.1.4.13		-15-139-MTH-002-00: Detection of Neutralizing Antibodies to Recombinant Human (3-Glucuronidase (UX003) Using a Cellbased Enzyme Uptake Assay	評価
5.3.1.4.14		-14-139-016-REP: Validation of an Assay to Detect Neutralizing Antibodies to Recombinant Human Pgiucuronidase (rhGUS) by Determining the Uptake and Activity of rhGUS in a GUS deficient Cell Line	評価

モジュール	項目	資料名	評価/参照
5.3	5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	
	5.3.4.2.1	UX003-PK/PD: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of UX003 rhGUS, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS 7 (17July2019)	評価
	5.3.4.2.2	UX003-POP-PK Study 3106-0014: Population Pharmacokinetic Analyses for UX003 (rhGUS), An Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis 7 (Sly Syndrome) (14Feb2018)	評価
5.3.5		有効性及び安全性試験報告書	
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	
	5.3.5.1.1	UX003-CL301試験	
		Synopsis	評価
		Report Body	評価
		Clinical Evaluator User Manual V2 (23Mar2015)	評価
		PRO User Manual/Scoring System - Peds QL	評価
		PRO User Manual/Scoring System - MPS HAQ	評価
		PRO User Manual/Scoring System - CHAQ	評価
		PRO User Manual/Scoring System - PROMIS HAQ	評価
		PRO Instruments - Peds QL	評価
		PRO Instruments - MPS HAQ	評価
		PRO Instruments - CHAQ	評価
		PRO Instruments - PROMIS HAQ	評価
		PRO Instruments - CGI and CPE	評価
		16.1.1 Protocol and Protocol Amendments	評価
		16.1.2 Sample Case Report Form	評価
		16.1.3 List of IECs or IRBs	評価
		16.1.4 Description of Investigators and Sites	評価
		16.1.5 Signatures of Principal or Coordinating Investigator(s) or Sponsor's Responsible Officer	評価
		16.1.6 Listing of Patients Receiving Test Drug(s) from Specified Batch	評価
		16.1.7 Randomisation Scheme	評価
		16.1.8 Audit Certificates or Similar Documentation	評価
		16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Interim Analysis Plans	評価
		16.1.10 Documentation of Inter-laboratory Standardization Methods and Quality Assurance or Similar Documentation	評価
		16.1.11 Publications Based on the Study	評価
		16.1.12 Publications Referenced in the Study Report	評価
		16.2.1 Discontinued Patients Listing	評価
		16.2.2 Protocol Deviation Listing	評価
		16.2.3 Patients Excluded from Efficacy Analysis Listing	評価
		16.2.4 Demographic Data Listing	評価

モジュール			項目	資料名	評価/参照
5.3	5.3.5	5.3.5.1		16.2.5 Compliance and/or Drug Concentration Data Listing	評価
				16.2.6 Individual Efficacy Response Data Listing	評価
				16.2.7 Adverse Event Listings	評価
				16.2.8 Individual Laboratory Measurements Listed by Patient	評価
				16.3 Case Report Form Table of Contents	評価
				Subject 143-302	評価
				Subject 143-305	評価
				UX003-CL301-LCMS-GAG (Amend 1): Incurred Sample Reanalysis (ISR) for Urine Dermatan Sulfate and Chondroitin Sulfate By UPLC-MS/MS (12Mar2018)	評価
	5.3.5.2	非対照試験報告書			
		5.3.5.2.1	UX003-CL201試験	2 SYNOPSIS	評価
				An Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS 7	評価
				16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Site Communication Plans	評価
				16.1.2 Sample Case Report Forms	評価
				16.1.3 List of IECs or IRBs, Representative Written Information for Patient, and Sample Consent Form	評価
				16.1.4.1 Lists of Investigators and Other Important Participants	評価
				16.1.5 Signatures of Principal Investigators and Sponsor's Responsible Medical Officer	評価
				16.1.6 Listing of Patients Receiving Test Drug(s)/Investigational Product(s) from Specific Batches, Where More Than One Batch was Used	評価
				16.1.7 Randomisation Scheme and Codes	評価
				16.1.8 Audit Certificates	評価
				16.1.9.1 Statistical Analysis Plans	評価
			16.1.10 Documentation of Inter-Laboratory Standardisation Methods and Quality Assurance Procedures if Used	評価	
			16.1.11 Publications Based on the Study	評価	
			16.1.12 Important Publications Referenced in the Report	評価	
			16.2.1 Discontinued Patients	評価	
			16.2.2 Protocol Deviations	評価	
			16.2.3 Patients Excluded from the Efficacy Analysis	評価	
			16.2.4 Demographic, Medical History, and Physical Examination Pregnancy Testing Data, and Concomitant Medications	評価	
			16.2.5 Compliance and Drug Administration Data	評価	
			16.2.6 Individual Efficacy Response Data	評価	
			16.2.7 Adverse Event Listings	評価	

モジュール				項目	資料名	評価/参照	
5.3	5.3.5	5.3.5.2	5.3.5.2.1		16.2.8 Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	評価	
					16.3 Case Report Forms – List of CRFs to include in CSR	評価	
					[UX003-CL201].[111].[111-201] - INDIVIDUAL PATIENT PROFILE	評価	
					[UX003-CL201].[111].[111-203] - INDIVIDUAL PATIENT PROFILE	評価	
					[UX003-CL201].[153].[111-203] - INDIVIDUAL PATIENT PROFILE	評価	
					[UX003-CL201].[154].[111-201] - INDIVIDUAL PATIENT PROFILE	評価	
		5.3.5.2.2	UX003-CL203試験			2 SYNOPSIS	評価
						An Open-label Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in MPS 7 Patients Less than 5 Years Old	評価
						16.1.1 Protocol and Protocol Amendments	評価
						16.1.2 Sample Case Report Form	評価
						16.1.3 List of IECs or IRBs, Representative Written Information for Patient, and Sample Consent Form	評価
						16.1.4.1 Lists of Investigators and Other Important Participants	評価
						16.1.5 Signatures of Principal Investigators and Sponsor's Responsible Medical Officer	評価
						16.1.6 Listing of Patients Receiving Test Drug(s)/Investigational Product(s) from Specific Batches, Where More Than One Batch was Used	評価
						16.1.7 Randomisation Scheme and Codes	評価
						16.1.8 Audit Certificates	評価
						16.1.9.1 Statistical Analysis Plans	評価
						16.1.10 Documentation of Inter-Laboratory Standardisation Methods and Quality Assurance Procedures if Used	評価
						16.1.11 Publications Based on the Study	評価
						16.1.12 Important Publications Referenced in the Report	評価
						16.2.1 Discontinued Patients	評価
						16.2.2 Protocol Deviations	評価
						16.2.3 Patients Excluded from the Efficacy Analysis	評価
						16.2.4 Demographic, Medical History, and Physical Examination Pregnancy Testing Data, and Concomitant Medications	評価
						16.2.5 Compliance and Drug Administration Data	評価
						16.2.6 Individual Efficacy Response Data	評価
						16.2.7 Adverse Event Listings	評価
16.2.8 Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	評価						
16.3.1 Case report forms of deaths, other serious adverse events (SAE) and withdrawals for adverse events	評価						

モジュール				項目	資料名	評価/参照
5.3	5.3.5	5.3.5.2	5.3.5.2.3	UX003-CL202試験	2. SYNOPSIS	評価
					A Long-Term, Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7	評価
					16.1-1. Protocol and amendments	評価
					16.1-2. Sample case report forms	評価
					16.1-3. List of IECS or IRBS, Representative written information for patient, and sample consent form	評価
					16.1-4. List and description of investigators and other important participants in the study	評価
					16.1-5. Signatures of principal or coordinating investigator(s) or sponsor's responsible medical officer	評価
					16.1-6. Listing of patients receiving test drug(s)/investigational product(s) from specific batches, where more than one batch was used	評価
					16.1-7. Randomization scheme and codes (patient Identification and treatment assigned)	評価
					16.1-8. Audit certificates	評価
					16.1-9. Documentation of statistical methods	評価
					16.1-10. Documentation of inter-laboratory standardization methods and quality assurance procedures if used	評価
					16.1-11. Publications based on the study	評価
					16.1-12. Important publications referenced in the report	評価
					16.2-1. Discontinued patients	評価
					16.2-2. Protocol deviations	評価
					16.2-3. Patients excluded from the efficacy analysis	評価
					16.2-4. Demographic data	評価
					16.2-5. Compliance and/or drug concentration data	評価
					16.2-6. Individual efficacy response data	評価
				16.2-7. Adverse event listings	評価	
				16.2-8. Listing of individual laboratory measurements by patient	評価	
				16.3-1. CRFs for deaths, other serious adverse events, and withdrawals for adverse events	評価	

モジュール		項目	資料名	評価/参照		
5.3	5.3.5	5.3.5.2	5.3.5.2.4	SDG001試験	治験総括報告書 ムコ多糖症VII型 (Sly病) を対象としたbeta-glucuronidase補充療法の効果・安全性評価のための医師主導治験	評価
					16. 付録	評価
					治験総括報告書 (第2.0版) ムコ多糖症VII型 (Sly病) を対象としたbeta-glucuronidase補充療法の効果・安全性評価のための医師主導治験	評価
	5.3.5.4	その他の臨床試験報告書				
		5.3.5.4.1	UX003-CL001試験	UX003-CL001: A Retrospective Chart Review to Evaluate the Relationship between Urinary GAG Excretion and Clinical Measures or Outcomes in Patients with Mucopolysaccharidoses (MPS) types 1, 2 and 6 Treated Long-term with Enzyme Replacement Therapy	参考	
						5.3.5.4.2
		5.3.5.4.3	UX003-CL401試験	UX003-CL401 Final Protocol Amendment 3 (22May2018)	参考	
				UX003-CL401 Final Protocol Amendment 3 - Redline (22May2018)	参考	
		5.3.5.4.4	その他の臨床試験	Urinary GAG as a Biochemical Endpoint - Data to Support the Predictive Value in Dose and Efficacy Determination, and in the Long-term Clinical Outcomes of Patients with MPS Disease	参考	
					eIND 119935: Early Access Patient	参考
					eIND 123764: Early Access Patient	参考
					UX003-CUP004: Early Access Patient	参考
					UX003-NPP001: Early Access Patient	参考
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書					
	5.3.6.1		PBRER for Mepsevii (vestronidase alfa) Reporting interval: ██████████	参考		
					5.3.6.2	
	5.3.6.3		PBRER for Mepsevii (vestronidase alfa) Reporting interval: ██████████	参考		
					5.3.6.4	
	5.3.6.5		PBRER for Mepsevii (vestronidase alfa) Reporting interval: ██████████	参考		

5.4 参考文献	
文献名	著者名・掲載誌
Hydrops Fetalis: A Retrospective Review of Cases Reported to a Large National Database and Identification of Risk Factors Associated With Death.	Matthew E Abrams, et al. Pediatrics. 2007; 120(1): 84-89.
Twelve novel GUSB Mutations and genotype-phenotype correlation in Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) patients.	Abu Ali, et al. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening [ICIEM Abstract 599]. 2017; 270-271.
Two simple, reliable and valid tests of proximal muscle function, and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis.	Agarwal S, et al. Rheumatology. 2006; 45: 874-879.
Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study.	Aldenhoven M, et al. Blood. 2015; 125(13): 2164-2173.
Aldurazyme Prescribing Information.	Genzyme Corporation; 2013
Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses.	Andrade F, et al. Clinica Chimica Acta. 2008; 388: 73-77.
Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin.	Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol. 1999; 117: 1329-1345.
ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.	American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(4): 111-117.
ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing.	American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 518-624.
The MPS health assessment questionnaire: preliminary normative and validity data.	Batson AK, et al. Mol Genet Metab. 2014; 111(2): S63.
Bayley-Scales of Infant and Toddler Development.	Bayley N. 3rd ed. San Antonio: Pearson; 2014
Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency.	Arthur L Beaudet, et al. J Pediatr. 1975; 86(3): 388-394.
The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry.	Beck M, et al. Genet Med. 2014; 16(10): 759-765.
Cough Peak Flows: Standard Values for Children and Adolescents.	Bianchi C, et al. Am J Phys Med Rehabil. 2008; 87(6): 461-467.
Impulse Oscillometry: Interpretation and Practical Applications.	Bickel S, et al. Chest. 2014; 146(3): 841-847.
Advantages of Using Same Species Enzyme for Replacement Therapy in a Feline Model of Mucopolysaccharidosis Type VI.	Bielicki J, et al. J Biol Chem. 1999; 274(51): 36335-36343.
Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome).	BioMarin. Briefing Document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. ADVISORY COMMITTEE BRIEFING MATERIALS: AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE: 19 November 2013.
Murine Mucopolysaccharidosis Type VII. Characterization of a Mouse with beta-Glucuronidase Deficiency.	Birkenmeier EH, et al. J Clin Invest. 1989; 83(4): 1258-1266.
Normal Range of Motion of Joints in Male Subjects.	Boone DC, et al. J Bone Joint Surg Am. 1979; 61(5): 756-759.
Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI.	Brands MMMG, et al. J Inher Metab Dis. 2013; 36(2): 227-234.
Cardiac Findings After Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type I.	Braunlin EA, et al. Am J Cardiol. 2006; 98(3): 416-418.
Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management.	Braunlin EA, et al. J Inher Metab Dis. 2011; 34(6): 1183-1197.
The Health Assessment Questionnaire (HAQ).	Bruce B, et al. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(S39): S14-S18.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency 2nd edition manual.	Bruininks RH, et al. 2ed. Minneapolis: AGS Publishing; 2005.
	Home infusion therapy is safe and enhances compliance in patients with mucopolysaccharidoses.	Burton BJ, et al. Mol Genet Metab. 2009; 97(3): 234-236.
	Effect of Enzyme Replacement Therapy on Bone Formation in a Feline Model of Mucopolysaccharidosis Type VI.	Byers S, et al. Bone. 1997; 21(5): 425-431.
	Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients.	Campbell RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(3): 748-752.
	Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I.	Clarke LA, et al. Pediatrics. 2009; 123(1): 229-240.
	Longitudinal observations of serum heparin cofactor II-thrombin complex in treated Mucopolysaccharidosis I and II patients.	Clarke LA, et al. J Inher Metab Dis. 2012; 35: 355-362.
	The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders.	Clarke LA, et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29(2): 219-235.
	Long-term Outcomes With rhGUS in a Phase 1/2 Clinical Trial in MPS VII.	Coker M, et al. Society for the study of inborn errors of metabolism, Rome, Italy; 08-Sep-2016.
	Assessing Responders for Aldurazyme in MPS I - Gerry Cox discussed the application of MID's to the analysis of Phase 3 Aldurazyme data using a multidomain assessment of outcome rather than a single domain outcome.	Cox G, et al. Rare disease workshop series - Improving the Clinical Development Process. 2011.
	Enzyme Replacement Therapy in a Feline Model of Maroteaux-Lamy Syndrome.	Crawley AC, et al. J Clin Invest. 1996; 97(8): 1864-1873.
	Enzyme Replacement Therapy from Birth in a Feline Model of Mucopolysaccharidosis Type VI.	Crawley AC, et al. J Clin Invest. 1997; 99(4): 651-662.
	Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology.	D'Alto M, et al. Int J Cardiol. 2012; 155(3): 378-382.
	Fatigue in Adolescents With Cancer Compared to Healthy Adolescents.	Daniel LC, et al. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(11): 1902-1907.
	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans.	Davies B, et al. Pharm Res. 1993; 10(7): 1093-1095.
	Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses.	de Jong JGN, et al. Clin Chem. 1989; 35(7): 1472-1477.
	Measuring Urinary Glycosaminoglycans in the Presence of Protein: An Improved Screening Procedure for Mucopolysaccharidoses Based on Dimethylmethylene Blue.	de Jong JGN, et al. Clin Chem. 1992; 38(6): 803-807.
	Mucopolysaccharidosis Type VII (beta-Glucuronidase Deficiency): A Chronic Variant With an Oligosymptomatic Severe Skeletal Dysplasia.	de Kremer RD, et al. Am J Med Genet. 1992; 44(2): 145-152.
	Normal Values of Liver and Spleen Size by Ultrasonography in Indian Children.	Dhingra B, et al. Indian Prdiatr. 2010; 47: 487-492.
	Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I.	Dickson P, et al. J Clin Invest. 2008; 118(8): 2868-2876.
	Specific antibody titer alters the effectiveness of intrathecal enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I.	Dickson PI, et al. Mol Genet Metab. 2012; 106(1): 68-72.
	Replacing the Enzyme α -L-Iduronidase at Birth Ameliorates Symptoms in the Brain and Periphery of Dogs with Mucopolysaccharidosis Type I	Dierenfeld AD, et al. Sci Transl Med. 2010 Dec 1;2(60): 60ra89.
	Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Test Validation and Minimal Clinically Important Difference.	du Bois RM, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(9): 1231-1237
	Early hematopoietic stem cell transplantation in a MPS type VII boy.	Dubot T, et al. 21st European Study Group on Lysosomal Diseases Workshop, Ecully (Luon), France. 14-17Sep2017
	Mucopolysaccharidosis IVA: Correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels.	Dung VC, et al. Mol Genet Metab. 2013; 110: 129-138.
	Enzyme Replacement in a Human Model of Mucopolysaccharidosis IVA In Vitro and Its Biodistribution in the Cartilage of Wild Type Mice	Dvorak-Ewell M, et al. PLoS One. 2010; 5(8): e12194.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Spirometric Pulmonary Function in Healthy Preschool Children.	Eigen H, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(3 Pt 1): 619-623.
	Elaprase Prescribing Information.	Shire US Manufacturing Inc; 2013
	Orally Inhaled and Intranasal Corticosteroids: Evaluation of the Effects on Growth in Children.	FDA Guidance for Industry. CDER; 2007
	FDA Mepsevii BLA Approval Letter (Ref ID: 4181463).	FDA Mepsevii BLA Approval Letter (Ref ID: 4181463). 15Nov2017.
	New visual acuity charts for clinical research.	Ferris FL, et al. Am J Ophthalmol. 1982; 94(1): 91-96.
	Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process.	Fleming TR. Health Aff. 2005; 24(1): 67-78.
	The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome.	Forkmann T, et al. BMC Psychiatry. 2011; 11:83-1189.
	Recombinant Human Beta-Glucuronidase Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type 7: Report of the First Patient Treated.	Fox JE, et al. Mol Genet Metab World Symposium Abstract. 2014.
	First Human Treatment With Investigational rhGUS Enzyme Replacement Therapy in an Advanced Stage MPS VII Patient.	Fox JE, et al. Mol Genet Metab. 2015; 114(2): 203-208.
	Cough peak flow in preschoolers: success rate and test-retest reproducibility.	Franca DC, et al. Fisioter Pesq. 2015; 22(3): 275-279.
	The Dimensions of Health Outcomes: The Health Assessment Questionnaire, Disability and Pain Scales.	Fries JF, et al. J Rheumatol. 1982; 9(5): 789-793.
	Enzyme-Replacement Therapy in a 5-Month-Old Boy With Attenuated Presymptomatic MPS I: 5-Year Follow-up.	Gabielli O, et al. Pediatrics. 2010; 125(1): e183-e187.
	12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. BMC Med Genet. 2016; 17: 19-26.	Gabielli O, et al. BMC Med Genet. 2016; 17: 19-26.
	Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Healthy Subjects and in Patients with Mucopolysaccharidoses.	Gallegos-Arreola MP, et al. Arch Med Res. 2000; 31(5): 505-510.
	Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II.	Garcia AR, et al. Mol Genet Metab. 2007; 91(2): 183-190.
	Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion.	Garcia-Arieta A, et al. AAPS J. 2012; 14(4): 738-748.
	Biochemical properties of recombinant human beta-glucuronidase synthesized in baby hamster kidney cells.	Gehrmann MC, et al. Biochem J. 1994; 301(Pt 3): 821-828.
	Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents.	Geiger R, et al. J Pediatr. 2007; 150(4): 395-399.
	Reference Values for a Multiple Repetition 6-Minute Walk Test in Healthy Adults Older Than 20 Years.	Gibbons WJ, et al. J Cardiopulm Rehabil. 2001; 21(2): 87-93.
	Construct Validity of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire across Informal Caregivers of Chronically Ill Older Patients.	Giovannetti WR, et al. Value Health. 2009; 12(6): 1011-1017.
	Unusually mild course of beta-glucuronidase deficiency in two brothers (Mucopolysaccharidosis VII).	Gitzelmann R, et al. Helv Paediatr Acta. 1978; 33(4-5): 413-428.
	Feline Mucopolysaccharidosis VII Due to beta-glucuronidase Deficiency.	Gitzelmann R, et al. Vet Pathol. 1994; 31(4): 435-443.
	A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I.	Giugliani R, et al. Mol Genet Metab. 2009; 96(1): 13-19.
	Natural History and Galsulfase Treatment in Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy Syndrome) - 10-Year Follow-Up of Patients who Previously.	Giugliani R, et al. Am J Med Genet A. 2014; 164A(8): 1953-1964.
	Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome).	Gniadek TJ, et al. Cardiovasc Pathol. 2015; 24(5): 322-326.
	Chemically modified beta-glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII.	Grubb JH, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(7): 2616-2621.
	Infused Fc-tagged beta-glucuronidase crosses the placenta and produces clearance of storage in utero in mucopolysaccharidosis VII mice.	Grubb JH, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(24): 2616-2621.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis.	Guo L, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18(5): 638-645.
	The Clinical Global Impression Scale.	Guy, W. 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised. United States.
	Individual Heat Map Assessments Demonstrate ERT Treatment Response in Highly Heterogeneous MPS VII Study Population.	Haller C, et al. Abstracts presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - ICIEM 2017; 268-269.
	Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population.	Hankinson JL, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159(1): 179-187.
	Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation.	Hanley JA, et al. Am J Epidemiol. 2003; 157(4): 364-375.
	Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome).	Harmatz P, et al. J Pediatr. 2004; 144(5): 574-580.
	Direct Comparison of Measures of Endurance, Mobility, and Joint Function During Enzyme-Replacement Therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results After 48 Weeks in a Phase 2 Open-Label Clinical Study.	Harmatz P, et al. Pediatrics. 2005; 115(6): e681-e689.
	Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study.	Harmatz P, et al. J Pediatr. 2006; 148(4): 533-539.
	Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase.	Harmatz P, et al. Mol Genet Metab. 2008; 94(4): 469-475.
	Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase.	Harmatz P, et al. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(1): 51-60.
	The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects.	Harmatz P, et al. Mol Genet Metab. 2013; 109(1): 54-61.
	A Novel, Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single-Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS VII.	Harmatz P, et al. Mol. Genit. Metab. 2017;120: S63.
	Animal Model of Human Disease: Mucopolysaccharidosis Type VII (Sly Syndrome). Beta-Glucuronidase-Deficient Mucopolysaccharidosis in the Dog.	Haskins ME, et al. Am J Pathol. 1991; 138(6): 1553-1555.
	Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study.	Hendriksz CJ, et al. J Inherit Metab Dis. 2014; 37(6): 979-990.
	Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial.	Hendriksz CJ, et al. Mol. Genet. Metab. 2015; 114(2): 178-185.
	Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues.	Hendriksz CJ, et al. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11(1): 119.
	Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).	Herdman M, et al. Qual Life Res. 2011; 20(10): 1727-1736.
	A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure.	Holm S. Scand J Statist. 1979; 6: 65-70.
	Statistical methods for active extension trials.	Hu Z, et al. Statist Med. 2007; 26: 2433-2448.
	Prognostic Factors and Clinical Features in Liveborn Neonates with Hydrops Fetalis.	Huang HR, et al. Am J Perinatol. 2007; 24(1): 33-38.
	An open-label, multicentre pilot study of bosentan in pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease.	Ibrahim R, et al. Can Respir J. 2006; 13(8): 415-420.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Pharmacokinetics of Mirabegron, a beta3-Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy Japanese Male Subjects: Results from Single- and Multiple-Dose Studies.	Iitsuka H, et al. Clin Drug Investig. 2014; 34(1): 27-35.
	C-terminal processing of human beta-glucuronidase. The propeptide is required for full expression of catalytic activity, intracellular retention, and proper phosphorylation.	Islam MR, et al. J Biol Chem. 1993; 268(30): 22627-22633.
	Beta-Glucuronidase P408S, P415L mutations: evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients.	Islam MR, et al. Hum Genet. 1996; 98(3): 281-284.
	Clinical Summary Report: An Open-Label Treatment Protocol With UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy For An Advanced Stage MPS 7 Patient; 2014	Fox J. Clinical Summary Report. 2014.
	Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y.	Jones SA, et al. Pediatr Res. 2015; 78(6): 717-722.
	Beta-Glucuronidase Deficiency as a Cause of Fatal Hydrops.	Kagie MJ, et al. Am J Med Genet. 1992; 42(5): 693-695.
	Overexpression of the Human Lysosomal Enzyme alpha-L-Iduronidase in Chinese Hamster Ovary Cells.	Kakkis ED, et al. Protein Expr Purif. 1994; 5(3): 225-232.
	The Mucopolysaccharidoses.	Kakkis ED, et al. McGraw-Hill. 1996; 1141-1166.
	Long-Term and High-Dose Trials of Enzyme Replacement Therapy in the Canine Model of Mucopolysaccharidosis I.	Kakkis ED, et al. Biochem Mol Med. 1996; 58(2): 156-167.
	Enzyme Replacement Therapy in Feline Mucopolysaccharidosis I.	Kakkis ED, et al. Mol Genet Metab. 2001; 72(3): 199-208.
	Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I.	Kakkis ED, et al. N Engl J Med. 2001; 344(3): 182-188.
	Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders.	Kakkis ED. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(5): 675-685.
	The Randomized Blind Start Trial: A new study design to assess clinical outcomes in rare, heterogeneous patient populations.	Kakkis ED, et al. Abstracts of ICIEM 2013, the 12th ICIEM. Barcelona, Spain.
	Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts.	Kaplan A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1977; 74(5): 2026-2030.
	Early initiation of investigational enzyme replacement therapy in a nine-month-old infant with mucopolysaccharidosis type VII.	Karaoglu A, et al. Abstracts of SSIEM 2016 Annual Symposium. Rome, Italy.
	A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings.	Keats MR, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2008; 30(4): 272-280.
	Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo.	Kim C, et al. J Hum Genet. 2017; 62(2): 167-174.
	A Comparison of the Contributions of the Frontal and Parietal Association Cortex to Spatial Localization in Rats.	Kolb B, et al. Behav Neurosci. 1983; 97(1): 13-27.
	Trafficking of lysosomal enzymes.	Kornfeld S. The FASEB Journal. 1987; 1(6): 462-468.
	Lysosomal enzyme targeting.	Kornfeld S. Biochem Soc Trans. 1990; 18(3): 367-374.
	Non-invasive pulmonary function test on Morquio Patients.	Kubaski F, et al. Mol Genet Metab. 2015; 115(4): 186-192.
	Addressing the challenges of biomarker calibration standards in ligand-binding assays: a European Bioanalysis Forum perspective.	Kunz U, et al. Bioanalysis. 2017; 9(19): 1493-1508.
	Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases	LaHue SC, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020; 7(4): e769
	A Multiplex Assay for the Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses.	Langereis E, et al. PLoS One. 2015; 10(9): e0138622.
	Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings.	Laraway S, et al. Mol Genet Metab. 2013; 109(3): 315-316.
	Enzyme Replacement Therapy With Investigational rhGUS (UX003) in an Infant With Non-immune Hydrops Fetalis (NIHF) and Mucopolysaccharidosis Type VII (MPS VII).	Lau HA, et al. Poster of WORLD Symposium 2016.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Disease-Specific Non-Reducing End Carbohydrate Biomarkers for Mucopolysaccharidoses.	Lawrence R, et al. Nat Chem Biol. 2012; 8(2): 197-204.
	Glycan-based biomarkers for mucopolysaccharidoses.	Lawrence R, et al. Mol Genet Metab. 2014; 111(2):73-83.
	A breach in the blood-brain barrier.	LeBowitz JH. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(41): 14485-14486.
	Beta-Glucuronidase Deficiency: A Heterogeneous Mucopolysaccharidosis.	Lee JES, et al. Am J Dis Child. 1985; 139(1): 57-59.
	Beta-glucuronidase deficiency as a cause of prenatally diagnosed non-immune hydrops fetalis.	Lissens W, et al. Prenat Diagn. 1991; 11(6): 405-410.
	Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis.	Loprinzi Brauer CE, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4(6): 1220-1226.
	Requirements for upper extremity motions during activities of daily living.	Magermans DJ, et al. Clin Biomech. 2005; 20(6): 591-599.
	The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Mahmoud K, et al. Clin Med. 2016; 16(5): 419-422.
	Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status.	Marucha J, et al. Acta Paediatr. 2012; 101(4): e183-188.
	The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.	Mathai SC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186(5): 428-433.
	Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development	Matro R, et al. Gastroenterology. 2018; 155: 696-704
	Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome).	McDonald A, et al. J Pediatr Rehabil Med. 2010; 3(2): 119-127.
	Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study.	McGill JJ, et al. Clin Genet. 2010; 77(5): 492-498.
	Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples.	Michaut L, et al. Bioanalysis. 2014; 6(10): 1395-1407.
	International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease.	Montano AM, et al. J Inherit Metab Dis. 2007; 30(2): 165-174.
	Natural history of MPS 7 patients. Summary of interviews.	Montano AM, et al. Ultragenyx Report; 2013
	Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII).	Montano AM, et al. J Med Genet. 2016; 53(6): 403-418.
	A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).	Muenzer J, et al. Genet Med. 2006; 8(8): 465-473.
	A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).	Muenzer J, et al. Mol Genet Metab. 2007; 90(3): 329-337.
	Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome.	Muenzer J, et al. Genet Med. 2011; 13(2): 95-101.
	Overview of the mucopolysaccharidoses.	Muenzer J. Rheumatology. 2011; 50(S5): v4-v12.
	Evaluating change in clinical status: Reliability and measures of agreement for the assessment of glenohumeral range of motion.	Muir SW, et al. N Am J Sports Phys Ther. 2010; 5(3): 98-110.
	Naglazyme FDA Med Review. 2005.	Naglazyme FDA Med Review. 2005.
	BioMarin Pharmaceutical Inc. Naglazyme Prescribing Information. 2003.	BioMarin Pharmaceutical Inc. 2003.
	Foamy changes of placental cells in probable beta-glucuronidase deficiency associated with hydrops fetalis.	Nelson J, et al. J Clin Pathol. 1993; 46(4): 370-371.
	The Mucopolysaccharidoses.	Neufeld EF, et al. In: Scriver CR et al. editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
	National Organization for Rare Disorders; 2011.	National Organization for Rare Disorders; 2011.
	Enzyme Replacement Therapy for Murine Mucopolysaccharidosis Type VII Leads to Improvements in Behavior and Auditory Function.	O'Connor LH, et al. J Clin Invest. 1998; 101(7): 1394-1400.

5.4 参考文献	
文献名	著者名・掲載誌
Japan Elaprase Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II).	Okuyama T, et al. Mol Genet Metab. 2010; 99(1): 18-25.
Orphanet Report Series; 2019	Orphanet Report Series; 2019
Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human, beta-glucuronidase.	Oshima A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1987; 84(3): 685-689.
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in Sickle Cell Disease: Feasibility, Reliability and Validity.	Panepinto JA, et al. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(1): 171-177.
Simple spectrophotometric quantification of urinary excretion of glycosaminoglycan sulfates.	Panin G, et al. Clin Chem. 1986; 32(11): 2073-2076.
Beta-Glucuronidase Deficiency in a Girl with Unusual Clinical Features.	Pfeiffer RA, et al. Eur J Pediatr. 1977; 126(3): 155-161.
Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples.	Piraud M, et al. Clin Chim Acta. 1993; 221(1-2): 171-181.
Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD.	Puhan MA, et al. Eur Respir J. 2008;32(3):637-643.
The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life.	Raluy-Callado M, et al. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 101.
Heparin cofactor II-thrombin complex in MPS I: A biomarker of MPS disease.	Randall DR, et al. Mol Genet Metab. 2006; 88(3): 235-243.
Pharmacokinetics of Clinafloxacin after Single and Multiple Doses.	Randinitis EJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(9): 2529-2535.
Interpreting Small Differences in Functional Status: The Six Minute Walk Test In Chronic Lung Disease Patients.	Redelmeier DA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(4): 1278-1282.
Reliability of high- and low-contrast letter charts.	Reeves BC, et al. Ophthalmic Physiol Opt. 1993; 13(1): 17-26.
The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument.	Reilly MC, et al. Pharmacoeconomics. 1993; 4(5): 353-365.
ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007.	Richards CS, et al. Genet Med. 2008; 10(4): 294-300.
Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents.	Rogol AD, et al. J Pediatr. 2014; 164(5 Suppl): S1-S14.
The Energy Expenditure Index: A Method to Quantitate and Compare Walking Energy Expenditure for Children and Adolescents.	Rose J, et al. J Pediatr Orthop. 1991; 11(5): 571-578.
Normal Functional Range of Motion of Upper Limb Joints During Performance of Three Feeding Activities.	Safae-Rad R, et al. Arch Phys Med Rehabil. 1990; 71(7): 505-509.
Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.	Sampson HA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2): 391-397.
A single-base-pair deletion in the beta-glucuronidase gene accounts for the phenotype of murine mucopolysaccharidosis type VII.Sands MS, et al.	Sands MS, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90(14): 6567-6571.
Enzyme Replacement Therapy for Murine ucopolysaccharidosis Type VII.	Sands MS, et al. J Clin Invest. 1994; 93(6): 2324-2331.
Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Long Term Therapeutic Effects of Enzyme Replacement and Enzyme Replacement Followed by Bone Marrow Transplantation.	Sands MS, et al. J Clin Invest. 1997; 99(7): 1596-1605.
Biodistribution, Kinetics, and Efficacy of Highly Phosphorylated and Non-phosphorylated beta-Glucuronidase in the Murine Model of Mucopolysaccharidosis VII.	Sands MS, et al. J Biol.Chem. 2001; 276(46): 43160-43165.
Molecular Genetics of Mucopolysaccharidosis Type I: Diagnostic, Clinical, and Biological Implications.	Scott HS, et al. Hum Mutat. 1995; 6(4): 288-302.
Using N-of-1 Trials to Improve Patient Management and Save Costs.	Scuffham PA, et al. J Gen Intern Med. 2010; 25(9): 906-913.
Gene expression signatures of human cell and tissue longevity.	Seim I, et al. NPJ Aging Mech Dis. 2016; 2: 16014.
Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a report of a new case and a survey of those in the literature.	Sewell AC, et al. Clin Genet. 1982; 21(6): 366-373.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of Therapeutic Proteins and Peptides - Harmonized Terminology and Tactical Recommendations.	Shankar G, et al. AAPS J. 2014; 16(4): 658-673.
	Evaluation of Food Effect on Pharmacokinetics of Vismodegib in Advanced Solid Tumor Patients.	Sharma MR, et al. Clin Cancer Res. 2013; 19(11): 3059-3067.
	The Role of Glycosylation and Phosphorylation in the Expression of Active Human beta-Glucuronidase.	Shipley JM, et al. J Biol Chem. 1993; 268(16): 12193-12198.
	Enzyme replacement in a canine model of Hurler syndrome.	Shull RM, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91(26): 12937-12941.
	A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years.	Sifuentes M, et al. Mol Genet Metab. 2007; 90(2): 171-180.
	Statistical Analyses for Multi-Domain Outcomes.	Signorovitch J. Rare disease workshop series; 2011.
	Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis.	Singh G, et al. Arthritis Rheum. 1994; 37(12): 1761-1769.
	Rationale and Development of a Functional Disability Outcomes Measure for MPS I.	Skrinar AM, et al. Am J Hum Genet. 2002; 71(4 Suppl.): 586.
	Beta glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis.	Sly WS, et al. J Pediatr. 1973; 82(2): 249-257.
	Active site mutant transgene confers tolerance to human beta-glucuronidase without affecting the phenotype of MPS VII mice.	Sly WS, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(5): 2205-2210.
	Enzyme therapy in mannosase receptor-null mucopolysaccharidosis VII mice defines roles for the mannosase 6-phosphate and mannosase receptors.	Sly WS, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103(41): 15172-15177.
	Clinical practice: The approach to the deaf or hard-of-hearing paediatric patient.	Smeijers AS, et al. Eur J Pediatr. 2011; 170(11): 1359-1363.
	Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives.	Solomon M, et al. Adv Drug Deliv Rev. 2017; 118: 109-134.
	A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain.	Solway S, et al. Chest. 2001; 119(1): 256-270.
	Mucopolysaccharidosis VII as Cause of Fetal Hydrops in Early Pregnancy.	Stangenberg M, et al. Am J Med Genet. 1992; 44(2): 142-144.
	Biomarkers of Bone Remodeling in Children with Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI.	Stevenson DA, et al. J Pediatr Rehabil Med. 2014; 7(2): 159-165.
	Pharmacokinetics of Solithromycin (CEM-101) after Single or Multiple Oral Doses and Effects of Food on Single-Dose Bioavailability in Healthy Adult Subjects.	Still JG, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(5): 1997-2003.
	Mutational analysis in longest known survivor of mucopolysaccharidosis type VII.	Storch S, et al. Hum Genet. 2003; 112(2): 190-194.
	Swiedler S, et al. Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). Am J Med Genet A. 2005; 134A(2): 144-150.	Swiedler S, et al. Am J Med Genet A. 2005; 134A(2): 144-150.
	Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study.	Tan WC, et al. Thorax. 2012; 67(8): 718-726.
	Development and Testing of New Screening Method for Keratan Sulfate in Mucopolysaccharidosis IVA.	Tomatsu S, et al. Pediatr Res. 2004; 55(4): 592-597.
	Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome).	Tomatsu S, et al. Hum.Mutat. 2009; 30(4): 511-519.
	Establishment of glycosaminoglycan assays for mucopolysaccharidoses.	Tomatsu S, et al. Metabolites. 2014; 4(3): 655-679.
	Measures of bronchodilator response of FEV1, FVC and SVC in a Swedish general population sample aged 50-64 years, the SCAPIS Pilot Study.	Toren K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 973-980.
	Urinary GAG as a Biomarker Endpoint.	Ultragenyx Pharmaceutical; 2014

5.4 参考文献	
文献名	著者名・掲載誌
Developmentally regulated mannose 6-phosphate receptor-mediated transport of a lysosomal enzyme across the blood-brain barrier.	Urayama A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(34): 12658-12663.
UX003 Global Regulatory Interactions; 2012	UX003 Global Regulatory Interactions; 2012
Mucopolysaccharidosis VI.	Valayannopoulos V, et al. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 5.
Therapy for the mucopolysaccharidoses.	Valayannopoulos V, et al. Rheumatology. 2011; 50(suppl 5): v49-v59.
Non-immune hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency (mucopolysaccharidosis VII). Study of a family with 3 affected siblings.	Van Dorpe J, et al. Genet Couns. 1996; 7(2): 105-112.
Beta-glucuronidase deficiency as cause of recurrent hydrops fetalis: the first early prenatal diagnosis by chorionic villus sampling.	Van Eyndhoven HW, et al. Prenat Diagn. 1998; 18(9): 959-962.
The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory.	Varni JW, et al. Med Care. 1999; 37(2): 126-139.
PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations.	Varni JW, et al. Med Care 2001; 39(8): 800-812.
The PedsQL in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module.	Varni JW, et al. Cancer. 2002; 94(7): 2090-2106.
The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: Reliability and validity.	Varni JW, et al. J Rheumatol. 2004; 31(12): 2494-2500.
The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in young adults: feasibility, reliability and validity in a University student population.	Varni JW, et al. Qual Life Res. 2008; 17(1): 105-114.
The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity.	Varni JW, et al. Pediatr Diabetes. 2009; 10(5): 321-328.
The PedsQL multidimensional fatigue scale in pediatric obesity: feasibility, reliability and validity.	Varni JW, et al. Int J Pediatr Obes. 2010; 5(1): 34-42.
Assessment of Fatigue in Pediatric Patients With Short Stature Utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale.	Varni JW, et al. Children's Health Care. 2012; 41(2): 162-181.
Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: a multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale.	Varni JW, et al. Qual Life Res. 2013; 22(9): 2581-2594.
Molecular analysis of patients with beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII.	Vervoort R, et al. Am J Hum Genet. 1996; 58(3): 457-471.
Vimizim (elosulfase alfa) Package Insert.	BioMarin. 2014
Enzyme Replacement with Recombinant beta-Glucuronidase in the Newborn Mucopolysaccharidosis Type VII Mouse.	Vogler C, et al. Pediatr Res. 1993; 34(6): 837-840.
Enzyme Replacement with Recombinant [beta]-Glucuronidase in Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Impact of Therapy during the First Six Weeks of Life on Subsequent Lysosomal Storage, Growth, and Survival.	Vogler C, et al. Pediatr Res. 1996; 39(6): 1050-1054.
Enzyme Replacement in Murine Mucopolysaccharidosis Type VII: Neuronal and Glial Response to beta-Glucuronidase Requires Early Initiation of Enzyme Replacement Therapy.	Vogler C, et al. Pediatr Res. 1999; 45(6): 838-844.
Murine Mucopolysaccharidosis VII: Impact of Therapies on the Phenotype, Clinical Course, and Pathology in a Model of a Lysosomal Storage Disease.	Vogler C, et al. Pediatr Dev Pathol. 2001; 4(5): 421-433.
Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII.	Vogler C, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(41): 14777-14782.
Organisation of newborn hearing screening programmes in the European Union: widely implemented, differently performed.	Vos B, et al. Eur J Public Health. 2016; 26(3): 505-510.
Nonimmune Hydrops fetalis: Fetal and Neonatal Outcome during 1983-1992.	Wafelman LS, et al. Biol Neonate. 1999; 75(2): 73-81.
Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children.	Walker RWM, et al. Anaesthesia. 1994; 49(12): 1078-1084.
Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis.	Walker R, et al. J Inher Metab Dis. 2013;36(2):211-219.

5.4	参考文献	
	文献名	著者名・掲載誌
	Degeneration of speech, language, and hearing in a patient with mucopolysaccharidosis VII.	Wallace SP, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1990; 19(2): 97-107.
	A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as non immune hydrops fetalis.	Walter-Nicolet E, et al. Eur J Pediatr. 2003; 162(7-8): 520-521.
	Pulmonary Funrntion Growth Velocity in Children 6 to 18 Years of Age.	Wang X, et al. Am Rev Respir Dis. 1993; 148(6 Pt 1): 1502-1508.
	Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion.	Whitley CB, et al. Clin Chem. 1989; 35(3): 374-349.
	Effects of Guided Care on Family Caregivers.	Wolff JL, et al. Gerontologist. 2010; 50(4): 459-470.
	Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase).	Wraith JE, et al. J Pediatr. 2004; 144(5): 581-588.
	Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human alpha-L-Iduronidase (Laronidase).	Wraith JE, et al. Pediatrics. 2007; 120(1): e37-e46.
	Overexpression Rescues the Mutant Phenotype of L176F Mutation Causing beta-Glucuronidase Deficiency Mucopolysaccharidosis in Two Mennonite Siblings.	Wu BM, et al. J Biol Chem. 1994; 269(38): 23681-23688.
	Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability.	Wuang YP, et al. Res Dev Disabil. 2009; 30(5): 847-855.
	Identification and molecular characterization of alfa-L-iduronidase mutations present in mucopolysaccharidosis type I patients undergoing enzyme replacement therapy.	Yogalingam G, et al. Hum Mutat. 2004; 24(3): 199-207.
	Functional Muscle Power Testing in Young, Middle-Aged, and Community-Dwelling Nonfrail and Prefrail Older Adults.	Zech A, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2011; 92(6): 967-971.
	A straightforward, quantitative ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate in urine: An improved clinical screening test for the mucopolysaccharidoses.	Zhang H, et al. Mol Genet Metab. 2015; 114(2): 123-128.
	Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis.	Zielonka M, et al. Genet Med. 2017; 19(9): 983-988.
	ムコ多糖症が疑われた場合の検索法. ムコ多糖症UPDATE.	折居忠夫. 田中あけみ 編. イーエヌメディックス 2011