

再審査報告書

平成 29 年 10 月 17 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	アウドラザイム点滴静注液 2.9mg
有効成分名	ラロニダーゼ（遺伝子組換え）
申請者名	サノフィ株式会社
承認の 効能・効果	ムコ多糖症 I 型
承認の 用法・用量	通常、ラロニダーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する。
承認年月日	平成 18 年 10 月 20 日
再審査期間	10 年
備考	サノフィ株式会社とジェンザイム・ジャパン株式会社の合併に伴い、平成 28 年 7 月 1 日付けで本品はジェンザイム・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社へ承継された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、アウドラザイム点滴静注液 2.9mg（以下、「本剤」）について、使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性について確認することを目的とし、本剤承認日（平成 18 年 10 月 20 日）から平成 28 年 10 月 19 日までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として、承認条件*に基づき実施された。国内 47 施設から 75 例が収集された。

また、臨床試験等として、審査報告書 P.62 の「8）製造販売後調査及び継続中の臨床試験の取り扱いについて」における 4 試験のうち 3 試験（海外第 IV 相用量設定試験（ALID-017-03）、海外第 IV 相抗体一尿中 GAG 相関性評価試験（ALID-02003）、国内安全性確認臨床試験（ALID-02205））が再審査期間中に終了して報告書が機構に提出された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

*承認条件：「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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 75 例のうち重複する 24 例を除いた 51 例を固定し、治療経過調査票全て未回収の 1 例を除外した 50 例が安全性集計対象症例とされ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 38.0%（19/50 例、44 件）であった。なお、承認時までには得られたのは国内治験の 1 症例のデータのみであるため、副作用発現率について、承認時までの調査結果との比較は行っていない。本調査において発現した主な副作用は、蕁麻疹及び発熱各 14.0%（7 例）、紅斑、そう痒症及び発疹各 6.0%（3 例）、咳嗽、顔面浮腫及び倦怠感各 4.0%（2 例）、膿疱性皮疹、振戦、眼瞼紅斑、潮紅、ほてり、鼻閉、喘鳴、肝機能異常、手掌紅斑、骨痛、腎機能障害、熱感、浮腫、

血圧低下及び酸素飽和度低下各 2.0% (1 例) であった。このうち、重篤な副作用は蕁麻疹及び腎機能障害各 1 例の 2 例 2 件認められ、副作用発現率は 4.0% (2/50 例) であった。蕁麻疹の症例では、本剤投与開始約 3 ヶ月後 (本剤投与終了 72 時間後) に重篤な全身性蕁麻疹が発現し、ステロイド処置により発現から 12 日後に回復した。蕁麻疹は使用上の注意の「副作用」の項において、5%未満の頻度で生じる副作用としてすでに注意喚起されているものであり、本調査からは副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められなかった。腎機能障害の症例では、本剤投与前より血尿、蛋白尿、BUN、クレアチニン上昇が認められていた。腎機能障害は使用上の注意から予測できない副作用であるが、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないことから、現時点では特別な措置を講じないが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

安全性に影響を及ぼす背景因子¹⁾ について検討したところ、副作用発現率に差が認められた因子はなく、特段の傾向は認められなかったため、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。したがって、本剤の安全性について、使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 50 例のうち、利用可能な全般改善度のデータがない 1 例を除外した 49 例が解析対象とされた。有効性は、本剤投与開始から 6 カ月毎に調査担当医により報告されるムコ多糖症 I 型の改善度をもとに、肝脾腫大、皮膚、関節、呼吸障害の各症状を治療前の状態と比較して評価され、「全般改善度」については、前治療歴、患者の病態、臨床症状、各症状の改善度などを考慮し、総合的な判断により、治療開始前の病態と比較し評価された。また、各時点における改善度を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」又は「判定不能」の 6 段階で評価し、最終評価時点の改善度が「改善」以上のものを改善例として改善率が算出された。

最終評価時点の全般改善度は、著明改善 2.0% (1/49 例)、改善 18.4% (9/49 例)、やや改善 8.2% (4/49 例)、不変 61.2% (30/49 例)、悪化 4.1% (2/49 例)、判定不能 6.1% (3/49 例) であり、改善率は 20.4% (10/49 例) であった。

症状毎の改善度について改善率は、肝脾腫大 20.4% (10/49 例)、皮膚症状 18.4% (9/49 例)、関節症状 6.1% (3/49 例)、呼吸障害 12.2% (6/49 例) であった。なお、症状毎の改善度についても、改善度がやや改善未満の症例のうち、不変の割合は、肝脾腫大 55.1% (27/49 例)、皮膚症状 65.3% (32/49 例)、関節症状 71.4% (35/49 例)、呼吸障害 67.3% (33/49 例) であり、やや改善以上又は不変であった肝脾腫大 81.6% (40/49 例)、皮膚症状 85.7% (42/49 例)、関節症状 89.8% (44/49 例)、呼吸障害 85.7% (42/49 例) においては原疾患の症状の進行が抑えられていたと考えられた。

なお、承認時までには得られたのは国内治験の 1 症例のデータのみであるため、有効率について、

¹⁾ 患者背景因子として、性別、年齢、発症年齢、病型、症状発現から治療開始までの期間、確定診断から治療開始までの期間、アウドラザイムの治療歴、身長、体重、開始時用量、既往歴の有無、合併症の有無、手術歴の有無、造血幹細胞移植 (HSCT) の有無、投与開始時点の治療薬剤の有無、投与開始時点の併用療法の有無、 α -L-イブロンダーゼ酵素活性値、尿中ウロン酸濃度について検討した。

承認時までの調査結果との比較は行っていない。

有効性に影響を及ぼす背景因子¹⁾について検討したところ、有効率に差が認められた因子はなく、特段の傾向は認められなかったため、本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者（小児、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われた。

小児（15歳未満）：安全性集計対象症例 50 例中、小児症例は 20 例収集された。副作用発現率は小児症例 40.0%（8/20 例）、小児以外 37.9%（11/29 例）と差が認められず、安全対策上追加で特記すべき事項はないと考えられた。また、小児での有効性に関して、有効性解析対象症例 49 例中、小児症例は 19 例収集され、改善率は小児 36.8%（7/19 例）、小児以外 10.3%（3/29 例）であり、小児症例の改善率が高い傾向にあった。これは、ムコ多糖症 I 型の病型別内訳で、小児症例はハーラー型 73.7%（14/19 例）、ハーラー・シャイエ型 15.8%（3/19 例）、シャイエ型 10.5%（2/19 例）に対して、小児以外の症例ではハーラー・シャイエ型 20.7%（6/29 例）、シャイエ型 79.3%（23/29 例）であり、小児症例で重症型の割合が高かったことによるものと推測された。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 50 例中、腎機能障害を有する患者は 2 例が収集された。副作用発現率は「あり」100.0%（2/2 例）、「なし」35.4%（17/48 例）であった。腎機能障害「あり」群で認められた副作用は、振戦、腎機能障害及び発熱各 1 例であり、腎機能障害は重篤で転帰は未回復であったが、その他の副作用は全て重篤でなく、転帰は回復であった。以上より、安全対策上追加で特記すべき事項はないと考えられた。また、有効性に関して、腎機能障害「あり」群が 2 例と少なかったため明確な検討ができなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 50 例中、肝機能障害を有する患者は 5 例が収集された。副作用発現率は「あり」100.0%（5/5 例）、「なし」31.1%（14/45 例）と差が認められたものの、肝機能障害「あり」群で認められた副作用は振戦及び腎機能障害各 1 例であり、振戦は非重篤で転帰は回復、腎機能障害は重篤で転帰は未回復であったが肝機能障害と副作用発現の関連を明確にすることはできず、現時点で問題となる事項はないと考えられた。また、肝機能障害を有する患者の有効性に関して、改善率は肝機能障害「あり」群 20.0%（1/5 例）、「なし」群 20.5%（9/44 例）であった。

以上より、これらの特別な背景を有する患者の安全性及び有効性に関し、問題はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-4. 長期投与

投与開始後 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年及び 9 年での累積の副作用発現率は、投与開始後 1 年で 23.2%であり、その後ほぼ一定の割合で副作用が発生する傾向がみられた（2 年 31.0%、3 年 33.6%、4 年 36.4%、5 年 39.2%、6 年 43.0%、7 年 43.0%、8 年 49.3%、9 年 49.3%）。また、本剤投与開始から 1 年以内では発現せず、1 年経過後から 9 年以内に発現した副作用は、膿疱性皮疹、振戦、骨痛及び腎機能障害各 1 例であり、腎機能障害は重篤で転帰は回復であったが、その他の副作用は全て非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

以上より、重篤な腎機能障害が 1 例認められたものの、他に本剤の長期投与時に問題となるような遅発性の副作用は認められず、安全対策上特記すべき事項はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期投与に関して安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-5. 重点調査項目 (IgG 抗体産生と過敏反応)

本剤投与による IgG 抗体産生と副作用発現との関係について、抗体検査を実施した症例の IgG 抗体産生と副作用発現率は、IgG 抗体産生「なし」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「あり」44.7% (17/38 例) であった。本剤投与による IgG 抗体産生と過敏反応の副作用発現との関係について、抗体検査を実施した症例の IgG 抗体産生と過敏反応の副作用発現率は、IgG 抗体産生「なし」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「あり」31.6% (12/38 例) であった。過敏反応の副作用とは別に、本剤投与当日に発現した副作用を投与関連反応 (Infusion-Associated Reaction : IAR) の副作用と定義して検討を行った。抗体検査を実施した症例の IgG 抗体産生と IAR の副作用発現率は、IgG 抗体産生「なし」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「あり」39.5% (15/38 例) であった。

いずれも IgG 抗体産生「なし」が 2 例と少なかったため明確な検討ができず、本剤投与による IgG 抗体産生に関して、安全対策上追加で特記すべき事項は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の IgG 抗体産生と過敏反応について、現時点で特段の措置を講じるべき事項はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験等の概要

海外第 IV 相用量設定試験 (ALID-017-03) では、ムコ多糖症 I 型 (MPS I) 患者にて本薬の承認用量 (0.58mg/kg (100U/kg) 週 1 回) 及び他の 3 用量 (1.2mg/kg (200U/kg) 週 1 回、1.2mg/kg (200U/kg) 2 週に 1 回、1.8mg/kg (300U/kg) 2 週に 1 回) における有効性・安全性が 2004 年 12 月～2006 年 1 月にカナダ及びブラジルにて検討された。有効性について、ベースライン時から投与 26 週時までの尿中 GAG 濃度の変化率及び肝容積の減少率を指標として検討され、4 つの用量群にて反応レベルは同程度であった (尿中 GAG 濃度変化率はそれぞれ 57.6%、66.6%、66.2%、63.1%、肝容積減少率はそれぞれ 26.3%、30.7%、30.7%、32.1%)。また、安全性について、承認用量における薬剤関連有害事象の発現割合は 38% (3/8 例) と、他の 3 用量よりも低く (それぞれ 75% (6/8 例)、63% (5/8 例)、67% (6/9 例))、IAR の発現割合も承認用量では 25% (2/8 例) と、他の 3 用量に比して高くなかった (それぞれ 63% (5/8 例)、25% (2/8 例)、44% (4/9 例))。以上のとおり、承認用量における有効性及び安全性について特段の問題は認められなかった。

海外第 IV 相抗体—尿中 GAG 相関性評価試験 (ALID-02003) では、ラロニダーゼによる治療歴を有する 6 例の MPS I 患者 (ハーラー型 4 例、ハーラー・シャイエ型 1 例、シャイエ型 1 例) において、抗ラロニダーゼ IgG 抗体レベルと尿中 GAG 濃度のベースラインからの変化率との相関性について 2004 年 7 月～2014 年 5 月に米国 3 施設にて検討された。抗ラロニダーゼ IgG 抗体の陽性転化は全ての患者でみられ、陽性転化までの期間は 1～26 週であった。また、尿中 GAG 濃度のベースライン時からの減少率は投与 26 週後で 55～60%と全ての患者で投与 26 週時に減少が認められた。本試験成績のみでは尿中 GAG 濃度と抗ラロニダーゼ IgG 抗体価の間に負の相関性は確認できなかった。しかし、4 年間のラロニダーゼ治療歴を有する MPS I 患者 73 例のメタ解析では、尿中 GAG 濃度と抗ラロニダーゼ抗体価の間に負の相関性が認められており、一方で、抗ラロニダーゼ IgG 抗体の発現がラロニダーゼの臨床薬理作用に対して影響を及ぼさないことが示された。

国内安全性確認試験 (ALID-02205) では、MPS I 患者 3 例 (それぞれハーラー型、ハーラー・シャイエ型及びシャイエ型) に対するラロニダーゼの安全性及び有効性の検討が 2005 年 12 月～2006 年 10 月に国内 2 施設にて非盲検非対照臨床試験として行われた。安全性について、本剤による投与期間中に 80 件の有害事象が認められたが、いずれも本剤投与との因果関係はないと判定された。有効性について、治療開始 4 週後の尿中 GAG 濃度は、治療開始前より平均で 68.0%減少しており、本剤による酵素補充療法への反応性が示された。この治療開始初期段階における反応性は、ほとんど変動することなく投与期間を通じて維持された。いずれの被験者も尿中 GAG 濃度は 50%以上減少したが、ベースライン時の尿中 GAG 濃度が最も高値であった被験者で最も顕著な反応性を示すとともに、尿中 GAG 濃度の正常化は投与期間の長さに相関した。以上のとおり、本邦の 3 例の病型の異なる MPS I 患者において本剤は良好な認容性を示し、安全であった。

なお、現在継続中の授乳婦及び乳児に対する影響の検討にかかる臨床試験 (ALID-018-03) に関しては、試験成績が取りまとめ次第、機構に報告するとともに内容を検討し、新たな対応が必要な場合には速やかに対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の措置を講じるべき事項はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、4 例 4 件であった。そのうち、使用上の注意から予測できる既知のものは 1 例 1 件 (蕁麻疹) であったが、副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められず、現時点で使用上の注意改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

また、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 3 例 3 件 (鼻咽頭炎、心臓弁膜疾患、腎機能障害各 1 例 1 件) であった。鼻咽頭炎については感冒が発現した症例であり偶発症と考えられた。心臓弁膜疾患については原疾患の症状であると考えられた。腎機能障害については本剤投与前から血尿、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇が認められていた。以上より、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないことから、現時点で使用上の注意の改訂等特別な措置を講じる必要はないが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に収集した相互作用の症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 8 月現在、米国及び欧州諸国をはじめ 70 カ国以上で承認・市販されている。再審査期間中に提出された外国の措置報告は、安全性に関する措置 2 件及び品質に関する措置 1 件であった。安全性に関する措置報告 2 件は、いずれも企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂及び米国添付文書の改訂であった。CCDS の改訂は、3 歳児においてアナフィラキシー反応と呼吸停止が発現した症例が記載され、急性疾患のある患者では IAR のリスクが高い可能性があるため慎重に観察する旨が記載される等の変更・追記であった。米国添付文書の改訂については、CCDS の改訂に基づき Boxed Warning にアナフィラキシーのリスクが追加され、Warning にアナフィラキシーとアレルギー反応等が追記されたものであった。なお、アナフィラキシー、IAR に関しては、使用上の注意の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等に記載し、注意喚起している。

品質に関する措置報告 1 件は、米国工場での全数目視検査の検出レベルが低いことから、不溶性異物の混入した製品が米国市場に流通している可能性が高いと考えられたため、米国において目視検査の実施やフィルター使用等の適正使用についての注意喚起がなされたものであった。当該工場で製造された製品は、製造元において全数外観検査を実施し、本邦へ輸入した後も再度、国内製造所においてラベルを貼付する前に全数外観検査を実施していることから、国内において異物が混入した製品の市場への流通の可能性はほとんどないものとするため、自主回収は行っていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において、以下の承認条件が付されている。

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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本

剤の適正使用に必要な措置を講じること。

機構は、以上の特定使用成績調査の成績、自発報告を含めた安全性情報、臨床試験の成績等を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上