

再審査報告書

平成 31 年 1 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エラプレース点滴静注液 6 mg
有 効 成 分 名	イデュルスルファーゼ（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Ⅱ型
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 0.5 mg を週 1 回点滴静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 10 月 4 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	* 企業合併に伴い、平成 28 年 7 月 1 日付けでジェンザイム・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目のムコ多糖症Ⅱ型について、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（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エラプレース点滴静注液 6mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	ムコ多糖症 II 型患者に対する本剤製造販売後の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。
重点調査項目	本剤に対する IgG 抗体産生が注入に伴う反応（infusion associated reaction：以下「IAR」）に影響を与える因子であるかどうかの検討
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	ムコ多糖症 II 型患者
実施期間	平成 19 年 10 月～平成 27 年 10 月
観察期間	1 年以上の長期継続使用
実施施設数	130 施設
収集症例数	172 例
安全性解析対象症例数	172 例
有効性解析対象症例数	170 例
備考	なし

本特定使用成績調査における IAR の定義：本剤投与当日に発現した副作用

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査では、安全性解析対象症例 172 例中 83 例に 224 件の副作用が発現し、副作用発現割合は 48.3%（83/172/例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現割合は、承認時の外国における臨床試験（TKT024 試験）での副作用発現割合（臨床検査値異常も含む）、毎週群 71.9%（23/32 例）及び隔週群 75.0%（24/32 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における 2 件以上の発現があった副作用は、表 2 のとおりであった。

安全性解析対象症例の性別は、男性 168 例、女性 1 例及び不明 3 例で、女性では副作用は報告されていない。また、小児症例は 102 例収集され、小児でのみ複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー様反応、腫脹及び注入に伴う反応各 2.9%（3/102 例）、血小板減少症、不眠症、気分変化、上気道の炎症及び下痢各 2.0%（2/102 例）であった。アナフィラキシー様反応 2 例、

注入に伴う反応 2 例、血小板減少症の 2 例は重篤であったが、転帰は未回復の血小板減少症 1 例を除いて回復又は軽快であり、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

表 2 特定使用成績調査における副作用発現状況

副作用・感染症名	発現症例数・件数（割合）
感染症および寄生虫症	6（3.5%）
気管支炎	3（1.7%）
血液およびリンパ系障害	5（2.9%）
血小板減少症	2（1.2%）
免疫系障害	4（2.3%）
アナフィラキシー様反応	3（1.7%）
精神障害	6（3.5%）
不眠症	2（1.2%）
気分変化	2（1.2%）
神経系障害	13（7.6%）
てんかん	2（1.2%）
頭痛	3（1.7%）
振戦	3（1.7%）
眼障害	5（2.9%）
眼瞼紅斑	2（1.2%）
血管障害	5（2.9%）
潮紅	4（2.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22（12.8%）
咳嗽	5（2.9%）
呼吸困難	3（1.7%）
呼吸障害	2（1.2%）
喘鳴	10（5.8%）
上気道の炎症	2（1.2%）
胃腸障害	5（2.9%）
下痢	2（1.2%）
皮膚および皮下組織障害	47（27.3%）
紅斑	8（4.7%）
そう痒症	4（2.3%）
発疹	19（11.0%）
蕁麻疹	35（20.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	32（18.6%）
悪寒	3（1.7%）
倦怠感	2（1.2%）
発熱	20（11.6%）
腫脹	2（1.2%）
傷害、中毒および処置合併症	4（2.3%）
注入に伴う反応	3（1.7%）

MedDRA/J version（20.0）

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目について、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は、抗体陰性例 22.7%（10/44 例）、抗体陽性例 64.4%（58/90 例）であり、抗体陽性例の副作用発現割合は、抗体陰性例に比べ高かった。抗体陰性例においても副作用発現が認められており、抗体産生の状

況が唯一のリスクとならないことが示唆されたが、抗体陽性例の副作用発現割合は、抗体陰性例に比べて高かったため、添付文書における定期的な抗体検査実施についての注意喚起を、今後も引き続き行う必要があると判断した。四分位数別に分類した抗体価による副作用発現割合には、明らかな差は認められなかった。

本剤投与による IgG 抗体産生と過敏反応（調査担当医師により過敏反応と判定された副作用）の発現との関係については、抗体陰性例で 11.4 %（5/44 例）、抗体陽性例で 50.0 %（45/90 例）であり、抗体陽性例で過敏反応の発現割合が高かった。重篤な過敏反応は、抗体陰性例では発現がなかったが、抗体陽性例では、蕁麻疹 3 例、アナフィラキシー様反応 2 例、そう痒症、アナフィラキシー反応、呼吸困難、注入に伴う反応、眼瞼浮腫、呼吸障害、全身性皮疹、流涎過多、紅斑及び陰気各 1 例が認められた。なお、四分位数別に分類した抗体価による過敏反応の発現割合には明らかな差は認められなかった。抗体陽性例の過敏反応の発現割合は高く、重篤な過敏反応は抗体陰性例では認められず、抗体陽性例においてのみ認められたことから、添付文書における定期的な抗体検査実施についての注意喚起を、今後も引き続き行う必要があると判断した。

本剤投与による IgG 抗体産生と IAR の発現とは関連は認められず、四分位数別に分類した抗体価による IAR の発現割合にも差は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に副作用・感染症症例報告を行った重篤な副作用は 29 例 70 件であり、「使用上の注意」から予測できるものは 12 例 34 件、予測できないものは 21 例 36 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 49 例 106 件であり、複数例で認められた副作用は表 3 のとおりであった。また、注射部位腫脹関連事象が（抹消腫脹、注入部位腫脹、注射部位腫脹）報告されている。注入部位腫脹関連事象については、因果関係が否定できない症例も認められているため、使用上の注意のその他の副作用の項に「注射部位腫脹」を追記する。他の事象については、いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	49	106	22	37	32	69
感染症および寄生虫症 気管支炎	2	3			2	3
精神障害 気分変化 不眠症	2 2	3 2			2 2	3 2
神経系障害 てんかん 水頭症	2 2	5 2		2	2	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害 上気道の炎症	2	7			2	7
一般・全身障害および投与部位の状態						

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
疾患進行	2	2	2	2		
注入部位血管外漏出	2	2			2	2
歩行障害	2	2			2	2
末梢腫脹	2	2			2	2

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

最終評価時点での尿中ウロン酸濃度、6 分間歩行検査及び肺機能検査のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、尿中ウロン酸濃度（105 例） -132.4 ± 88.3 （95%信頼区間： $[-149.5, -115.3]$ ）mg/g creatinine、6 分間歩行検査における歩行距離（32 例） 30.1 ± 87.9 （95%信頼区間： $[-1.5, 61.8]$ ）m、努力肺活量（FVC）（25 例） 0.13 ± 0.89 （95%信頼区間： $[-0.23, 0.50]$ ）L、1 秒量（FEV1）（25 例） 0.10 ± 0.81 （95%信頼区間： $[-0.23, 0.43]$ ）L、1 秒率（FEV1%）（23 例） 4.8 ± 21.8 （95%信頼区間： $[-4.6, 14.3]$ ）%であった。評価症例数が限れているため、尿中ウロン酸濃度は最終評価時点で低下傾向を示していたと考えられたが、6 分間歩行検査は及び肺機能検査については、明確な変化は認められなかった。

調査担当医師により、全般改善度（「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」又は「判定不能」の 6 区分）で評価され、最終評価時点の改善度が「やや改善」以上を改善例として改善率を算出した。有効性解析対象症例 170 例における、最終評価時点（評価期間の中央値：342.8 週）の全般改善度は、「著明改善」0%（0/170 例）、「改善」17.6%（30/170 例）、「やや改善」21.2%（36/170 例）、「不変」50.6%（86/170 例）、「悪化」7.6%（13/170 例）、「判定不能」2.9%（5/170 例）であり、改善率は 38.8%（66/170 例）であった。また、症状毎の改善度は、肝脾腫大 39.9%（67/168 例）、皮膚 30.8%（52/169 例）、関節 25.6%（43/168 例）、呼吸障害 21.4%（36/168 例）であった。なお、中枢神経症状に対する有効性については評価されなかった。

海外で実施されているムコ多糖症Ⅱ患者の国際共同長期観察調査（Hunter Outcome Survey: HOS）の最新の状況については、平成 29 年 1 月までの成績を含む年報を安全性定期報告に添付し提出しているが、本剤の投与を受けた 837 例の成績を 105 例の本剤未投与例と比較した成績が報告されている。それによると、本剤投与例では 136 例が死亡し、平均死亡時年齢は 18.9 歳（中央値 17.1 歳）であったのに対して、本剤未投与例では 36 例が死亡し、平均死亡時年齢は 16.0 歳（中央値 15.4 歳）であった。また、Kaplan-Meier 法で推定した本剤投与例の生存期間中央値は 33.0 歳、本剤未投与例は 21.2 歳であり、本剤投与による全生存期間の延長が示唆されている。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告は 2 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 4 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要

否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 4 主な措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国での添付文書の改訂 2 件（平成 19 年 11 月、平成 25 年 7 月） ② 企業中核データシートの改訂（平成 21 年 4 月）
研究報告	① 遺伝子全欠失/再構成変異群において、ミスセンス変異と型と比べて抗体産生の反応性、副作用発現率が高かった。（平成 24 年 8 月） ② ナンセンス変異型又はフレームシフト変異型は、ミスセンス変異と型と比べて抗体産生の反応性、副作用発現率が高かった。（平成 25 年 11 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、申請者が提案しているその他の副作用への「注射部位腫脹」の追記は差し支えなく、その他、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、調査が適切に実施されており、承認条件は満たされたものと判断した。

以上