

再審査報告書

令和元年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ナグラザイム点滴静注液 5 mg
有 効 成 分 名	ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ムコ多糖症VI型
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 3 月 28 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	*平成 31 年 3 月 31 日付でアンジェス株式会社から BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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

ナグラザイム点滴静注液 5 mg (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 (長期使用に関する調査)	
目的	ムコ多糖症VI型 (以下、「MPS VI」) 患者に対する本剤の長期使用において、1) 未知の副作用、2) 本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握、3) 安全性又は有効性に影響を与えられとされる要因の把握、4) 長期使用における有効性の確認を確認する。
重点調査項目	Infusion Associated Reaction、免疫学的検査 (抗ガルスルファーゼ抗体 (以下、「ADA」))、妊娠・出産、尿中ウロン酸濃度
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が使用された全症例
実施期間	平成 20 年 3 月～平成 29 年 3 月 平成 29 年 4 月～平成 30 年 9 月 (継続調査※)
目標症例数	全症例を調査するため、調査予定症例数は設定しない
観察期間	最長 10.5 年 (登録から平成 30 年 9 月 30 又は中止時まで)
実施施設数	8 施設
収集症例数	7 例 (本調査開始前からガルスルファーゼ製剤が使用されている 3 例を含む)
安全性解析対象症例数	7 例
有効性解析対象症例数	6 例
備考	※ 当初、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の実施期間は平成 29 年 3 月までとしていたが、平成 30 年 9 月までの期間を継続調査として延長して行った。

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 (長期使用に関する調査)

4.1.1. 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 71.4% (5/7 例)、発現件数は 19 件 (うち 13 件は同一症例) 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、承認時までの海外の臨床試験における副作用発現割合 72.7% (40/55 例、臨床検査値異常を含む) を上回るものではなかった。本調査で認められたすべての副作用は表 2 のとおりであった。なお、安全性解析対象症例 7 例のうち成人 2 例 (17.5 歳及び 37.7 歳)、小児 5 例 (0.8～8.5 歳) であり、うち 5 歳未満は 3 例である。5 歳未満の症例における副作用発現割合は 66.6% (2/3 例、3 件) であり、全体の副作用発現割合と大きな差はなかった。

表 2 特定使用成績調査における副作用発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)
喘息	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)
紅斑 ^{※1}	1 (14.3)
そう痒症 ^{※1}	1 (14.3)
発疹 ^{※1}	1 (14.3)
蕁麻疹 ^{※1}	3 (42.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)
注入に伴う反応 ^{※1}	1 (14.3)
臨床検査	2 (28.6)
薬物特異性抗体陽性 ^{※1、※2}	2 (28.6)

※1 重点調査項目

MedDRA/J version 20.1

※2 投稿論文原稿から見つかった副作用

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現症例数（発現割合）は、表 2 に示したとおりであった。紅斑、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び注入に伴う反応はすべて Infusion Associated Reaction（本報告書では Infusion Reaction とし、以下、「IR」）、いずれも非重篤と判断され、アナフィラキシーに至ったものはなかった。本剤投与による免疫反応は、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬等の前投与薬により管理可能と言われている。本調査では 7 例中 5 例で前投与薬が投与されており、それぞれ、本剤投与 420 回（毎回前投与薬あり）に 13 回の IR が発現（1 例）、前投与薬なしの本剤投与 2 回目に IR が発現したので、それ以降、前投与を行い IR の発現なし（1 例）、本剤投与開始時に 3 回目まで前投与を行ったが IR が認められないため、前投与薬を中止、その後本剤投与 96 回目に IR 発現、その後も前投与薬なしで本剤を投与しているが、IR なし（1 例）、前投与するも本剤投与 8 回目に IR が発現（1 例、本剤中止例）、IR の発現はないが、疼痛管理を目的に本剤投与 379 回目から前投与を開始（1 例）である。なお、前投与されなかった 2 例には IR の発現も認められていない。IR の発現には留意すべきであり、添付文書において IR についての注意喚起を図っている。

また、ADA については、副作用として 2 例 2 件が報告されているが、投与中止例 1 例を除く全例において、本剤投与早期から陽性化し、その後維持される傾向を示した。本調査においては抗体陰性例（中止例を除く）がないことから比較はできないが、本剤注入に伴うアレルギー反応は抗体陽性化には関係なく、本剤投与時の患者状態に基づく要因が大きいと考える。なお、本調査期間中に妊娠・出産した症例はなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中及び平成 30 年 9 月 30 日まで¹⁾ に収集した重篤な副作用は 1 例 1 件（喘息）であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用であった。なお、予測できない非重篤な副作用はなく、感染症報告もなかった。

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喘息の 1 例 1 件であり、かつ軽快に至っていることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報

¹⁾ 製造販売後調査等基本計画書追加届を提出し、特定使用成績調査を平成 30 年 9 月 30 日まで延長（自主的延長）した。

収集に努めることとした。

5. 有効性

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本調査において、有効性は、主治医により、肝脾腫大、皮膚、関節及び呼吸障害の改善度、並びに全般改善度が治療開始前と比較され、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」で評価された。また、MPS VI において蓄積する細胞内グリコサミノグリカン濃度の代替指標として尿中ウロン酸濃度を測定した。有効性解析対象 6 例（患者番号 1～5 及び 7、患者番号 5 は本剤投与前に骨髄移植を施行）の各症状の改善度及び全般改善度は表 5 に示すとおりで、多くは症状の進行抑制と考えられる「不変」の評価であった。MPS VI において、有効性の指標となると考えられる尿中ウロン酸濃度の推移は図 1 のとおりであった。本剤投与早期から尿中ウロン酸濃度は低下し、本剤投与期間中はその低下が維持されていた。これは海外臨床試験の結果（投与前の尿中ウロン酸濃度：346 µg/mg クレアチニン、投与 24 週後：85 µg/mg クレアチニン）と同様であった。また、肝臓及び脾臓の腫大を経時的に測定できた 3 症例の結果は図 2 のとおりであった。乳児期及び小児期に投与開始された 2 症例（患者番号 2 及び 4）では投与開始後速やかに肝臓及び脾臓の腫大の縮小が認められたが、16 歳から投与を開始した症例（患者番号 1）では投与 7～8 年後から肝臓及び脾臓の腫大の軽微な縮小が認められた。

なお、ADA 陽性化による効果減弱の懸念については、有効性解析対象の全例が陽性化したが、これらの症例においても、有効性の指標となると考えられる尿中ウロン酸の低下が維持されていること（図 1）から、有効性への影響は少ないものと考えた。

表 5 本剤投与後の MPS VI の症状の改善度及び全般改善度

患者番号	本剤投与期間 ^{※1} (年)	改善度 ^{※2}				全般改善度 ^{※2}
		肝脾腫大	皮膚	関節	呼吸障害	
1	10.3 ^{※1}	不変	不変	不変	不変	不変
2	10.4 ^{※1}	改善	改善	改善	改善	不変
3	10.4 ^{※1}	改善	改善	改善	改善	不変
4	8.8	不変	不変	不変	不変	不変
5	6.2	不変	不変	不変	不変	不変
7	4.3	不変	不変	不変	不変	不変

^{※1} 本剤投与開始前のガルスルファーゼ製剤投与期間を除く。

^{※2} 改善度、全般改善度は「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」にて判定。

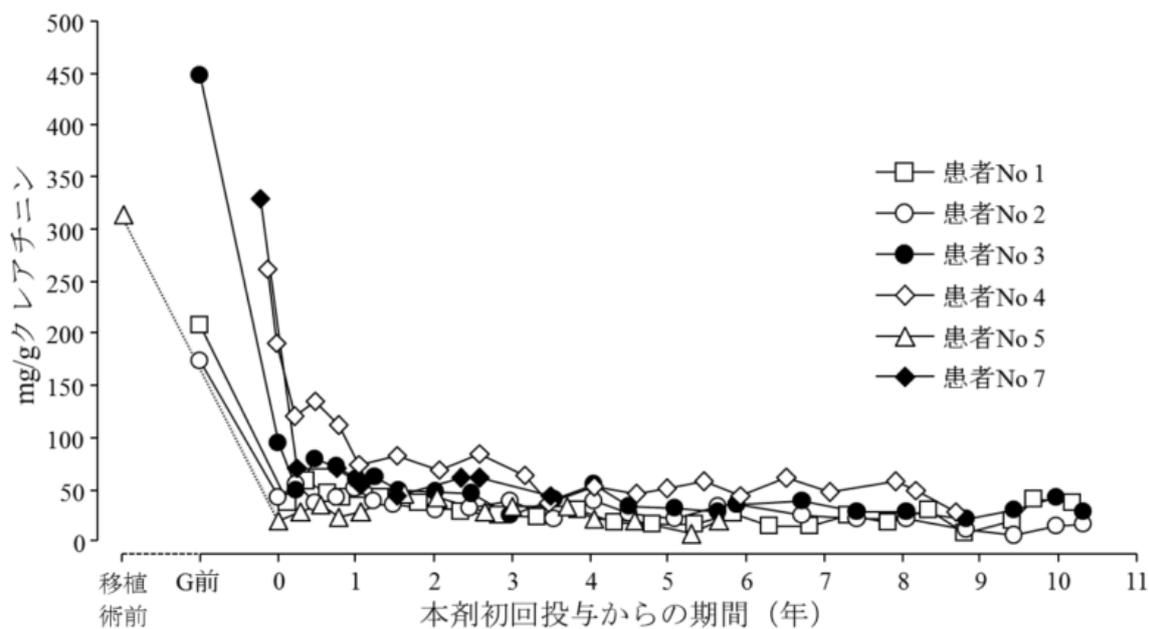


図1 尿中ウロン酸濃度の推移

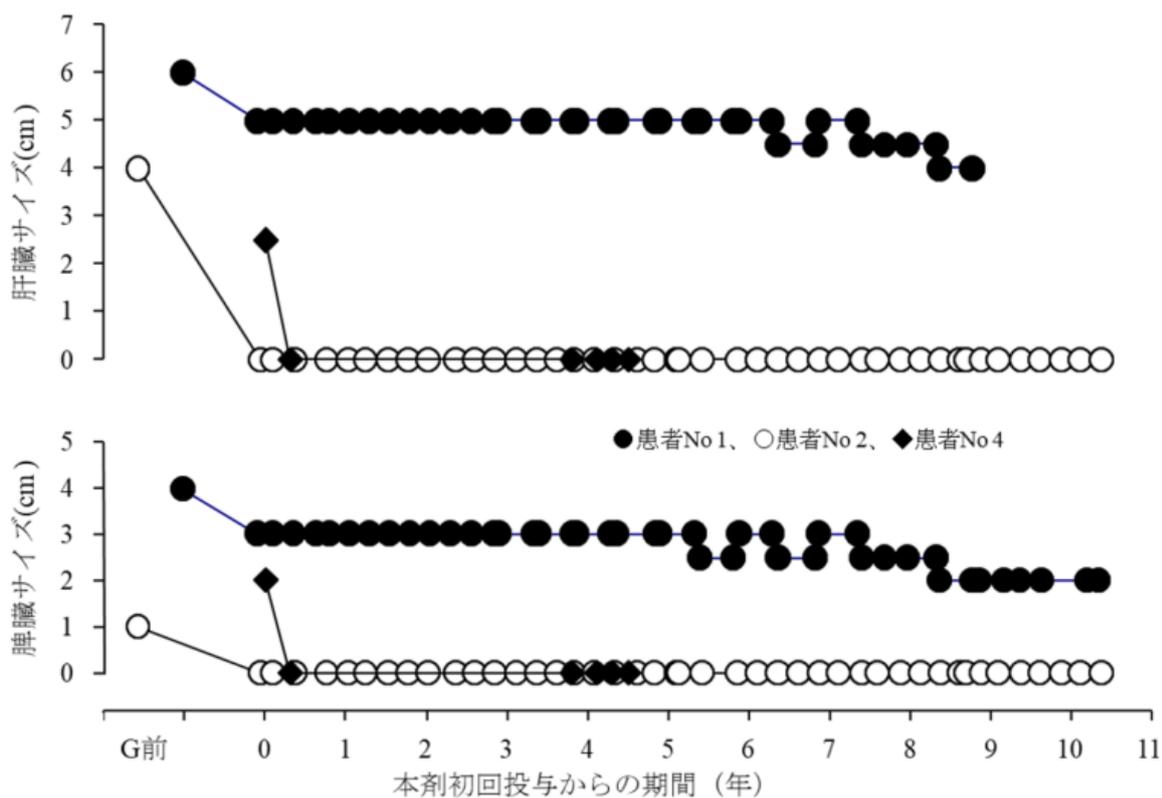


図2 肝臓及び脾臓のサイズの変化

今回の特定使用成績調査における集積症例数が7例と限られているものの、本調査において安全性及び有効性に大きな懸念は認められなかった。また、10年間の調査期間において国内で本剤が使用された7例が全例であり、国内におけるMPS VI患者が極めて少ないことも明らかとなった。海外において本剤に関するClinical Surveillance Programの調査結果の論文(J Inherit Metab Dis. 2019; 42: 519-526)が公表され、本剤の長期(10年弱、中央値)投与により、MPS VI

患者の持久力の改善、呼吸機能の維持等を示し、耐薬性は良好であったと報告されており、また、システマティックレビューを行った論文（J Inherit Metab Dis. 2019; 42: 66-76）において、本剤による治療により、患者の生存率、生活の質、呼吸機能等は向上していると報告されている。以上のことから、MPS VI 患者に対して本剤を投与する意義はあると考える。国内において新規に MPS VI として診断・治療される患者に対して、特定使用成績調査及び継続調査の結果とともに適正使用情報を提供することで、安全性及び有効性の確保をする予定である。

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。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、適応患者が少なく収集できた症例データは限られているものの、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。

以上