

総合製品情報概要

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

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

ベストロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)

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]

目次

I. 開発の経緯	1
II. 特性	2
III. 製品情報（ドラッグインフォメーション）	3
IV. 臨床成績	6
1. 海外第 I / II 相用量設定試験（UX003-CL201試験）（海外データ）	6
2. 海外第 III 相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（UX003-CL301試験）（海外データ）	9
3. 日本人を対象とした第 II 相試験（SDG001試験）	13
4. 5 歳未満小児を対象とした海外第 II 相試験（UX003-CL203試験）（海外データ）	16
5. 海外長期継続投与試験（UX003-CL202試験）（海外データ）	19
V. 薬物動態	21
1. 血中濃度	21
2. 分布	22
3. 代謝	23
4. 排泄	23
5. 特定の背景を有する患者	24
VI. 薬効薬理	25
1. 作用機序	25
2. 非臨床試験	26
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	32
1. 安全性薬理試験	32
2. 毒性試験	32
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	36
IX. 製剤学的事項	36
1. 製剤の安定性	36
2. 溶解後の安定性	36
X. 取扱い上の注意	37
XI. 包装	37
XII. 関連情報	37
XIII. 主要文献	38
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	39

1. 開発の経緯

メプセヴィ®点滴静注液10mg（以下本剤）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（指定難病19）、ムコ多糖症VII型に対する世界初の治療薬である。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて生産される遺伝子組換えヒトGUSであり、ムコ多糖症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。

ムコ多糖症VII型（スライ症候群）は、ムコ多糖症の中でも特に発症頻度の低いものの1つであり（推定有病率は100万人当たり1人未満¹⁾）、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。ムコ多糖症VII型の疾患特性は不均一であり、臨床症状は胎児水腫として出生時に認められることもあれば、青年期又は成人になってから骨変形などの所見として現れることもある。ムコ多糖症VII型の症状には、特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、及び多発性異骨症と呼ばれる特徴的な骨変形など、他のムコ多糖症でも一般的に認められる症状を呈するが、これらの症状の有無、重症度及び経過は極めて多様であることが知られている。多くは、合併症が原因で10代又は若年の年齢で死亡する。胎児水腫のために出生後1年以内に死亡する例もある²⁾。このため、臨床開発には困難を伴ったが、疾患のアンメットメディカルニーズを満たすべく、初の治療薬として開発された。

本剤はムコ多糖症の治療薬として開発された5番目の酵素補充療法薬（ERT）であり、既に承認されたERTの知見を踏まえて臨床開発が計画された。第I/II相用量設定試験（UX003-CL201試験）、第III相無作為化試験（UX003-CL301試験）、5歳未満の患者における有用性を評価した第II相無作為化試験（UX003-CL203試験）などから得られた海外臨床試験データは、本剤が尿中グリコサミノグリカン（uGAG）排泄量を有意に減少させ、ムコ多糖症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）に関して有意な効果が検証され、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。これを受けてアミカス・セラピューティクス株式会社が2019年1月に本剤の開発意思の申し出を行った。また、国内ムコ多糖症VII型患者に対する本剤の早期開発・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（現：大阪公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。国内臨床試験（SDG001試験）の結果、主要評価項目である24週後までのuGAGの減少は3例（うち小児1例）のいずれの症例においても50%以上の減少が認められ、有効性と安全性が示唆された。

本邦では、これらの結果を踏まえて、2022年1月「ムコ多糖症VII型」の効能又は効果で承認された。その後2022年7月Ultragenyx Japan株式会社に製造販売承認が承継された。

II. 特性

1. 本剤はライソゾーム病の一つ、ムコ多糖症VII型に対する初めての酵素補充療法製剤である。
2. 本剤は、遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼであり、ライソゾーム内に取り込まれ、蓄積したグリコサミノグリカンを変化する。(25頁)
3. 本剤は海外第III相試験(UX003-CL301試験、12例うち18歳未満9例)において、有効性及び安全性が示された。(9頁)
 - ・ 主要評価項目である投与24週における尿中グリコサミノグリカン濃度のベースラインからの変化率は、 $-64.82\% \pm 2.468\%$ (最小二乗平均値 \pm 標準誤差、 $p < 0.0001$)であった。
 - ・ 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、 $20.8 \pm 16.75m$ (最小二乗平均値 \pm 標準誤差、 $n = 6$)であった。
4. 本剤は国内第II相試験(SDG001試験、3例うち小児1例)において、全例で尿中デルマトン硫酸排泄量の迅速かつ持続的な減少が認められた。(13頁)
5. 重大な副作用として、Infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれることがある。主な副作用(発現頻度10%以上)として、蕁麻疹、発疹、注入部位血管外漏出、注入部位腫脹が報告されている。詳細は、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

III. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

2022年8月改訂（第3版）の電子化された添付文書に基づき作成

1. 警告

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

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（5.0mL）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）}	10mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	15.6mg
	塩化ナトリウム	39.4mg
	L-ヒスチジン	15.5mg
	ポリソルベート20	0.5mg

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膵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1kgあたり4mg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。本剤の投与は輸液ポンプを用いて、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

か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・便秘禁等）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。

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39.4mg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℃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0.2μmインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 輸液ポンプを用いて、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。

IV. 臨床成績

1. 海外第 I / II 相用量設定試験 (UX003-CL201試験) (海外データ)³⁾

3) 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-CL201) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

【目的】ムコ多糖症VII型患者に対する、本剤投与時の安全性及び忍容性、及び総尿中グリコサミノグリカン (uGAG) 排泄量の減少に基づいて有効性を評価する。

【試験デザイン】非盲検、用量漸増

【対象】ムコ多糖症VII型患者 3 例 (5.5～25.1歳)

【方法】<第一段階>

(1) 初期投与期間 (14週間)：本剤を 2 mg/kg隔週投与で投与

(2) 本剤を 1 mg/kg隔週投与で 8 週間投与した後、4 mg/kg隔週投与で 8 週間投与し、続いて 2 mg/kg隔週投与で 8 週間投与した強制用量増減期間 (各用量 8 週間、3 用量で計24週間)

(3) 本剤を 2 mg/kg隔週投与した継続投与期間 (最長36週間)

<第二段階>

最長168週間の長期投与期で、本剤を 4 mg/kg隔週投与

図 UX003-CL201試験のデザイン



主な選択基準

- ・白血球又は線維芽細胞のグルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいてムコ多糖症VII型の診断が確定した者。
- ・尿中グリコサミノグリカン排泄量が年齢の正常値平均の2倍以上の者。
- ・5～30歳の者。

主な除外基準

- ・骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。
- ・遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ又はその賦形剤に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。
- ・スクリーニング前30日以内に治験製品 (医薬品、医療機器、コンビネーション製品) を使用した者、又は試験中のいずれかの時点で予定されているすべての試験評価を完了する前に他の治験薬を使用する必要がある者。

【評価項目】<主要評価項目>

尿中クレアチニン濃度で補正した総uGAG排泄量

<副次評価項目>

6 分間歩行試験、3 分間階段昇降試験、肺機能検査 (肺活量測定) (努力肺活量、1 秒間の努力呼気量、最大換気量)、身長及び体重の発育速度、肩関節可動域 (関節角度測定)

<薬物動態>

AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、CL、V_{ss}等

本剤の承認された用法及び用量 (2022年 8 月改訂 (第 3 版) の電子化された添付文書)

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。

<安全性>

身体的診察所見、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬、妊娠検査/パートナーの妊娠、抗遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ (rhGUS) 抗体、補体C3、C4 CH50 (又はCH100) 濃度におけるベースラインから計画された評価時点までの臨床的に重要な変化を含む、有害事象及び重篤な有害事象

【解析計画】最大の解析対象集団 (FAS) は本剤の投与を1回以上受けた全患者とした。すべての解析はFASを対象として実施した。

ベースラインからの変化量及び変化率、uGAG排泄量の正常範囲に対する倍率の変化量を、患者及び来院別の一覧にした。

uGAG排泄量が50%以上低下した患者数を投与期間及び用量別に算出した。

(2) 患者背景

25.1歳のアジア人男性、5.5歳の白人男性、及び9.4歳の白人女性3例であった。

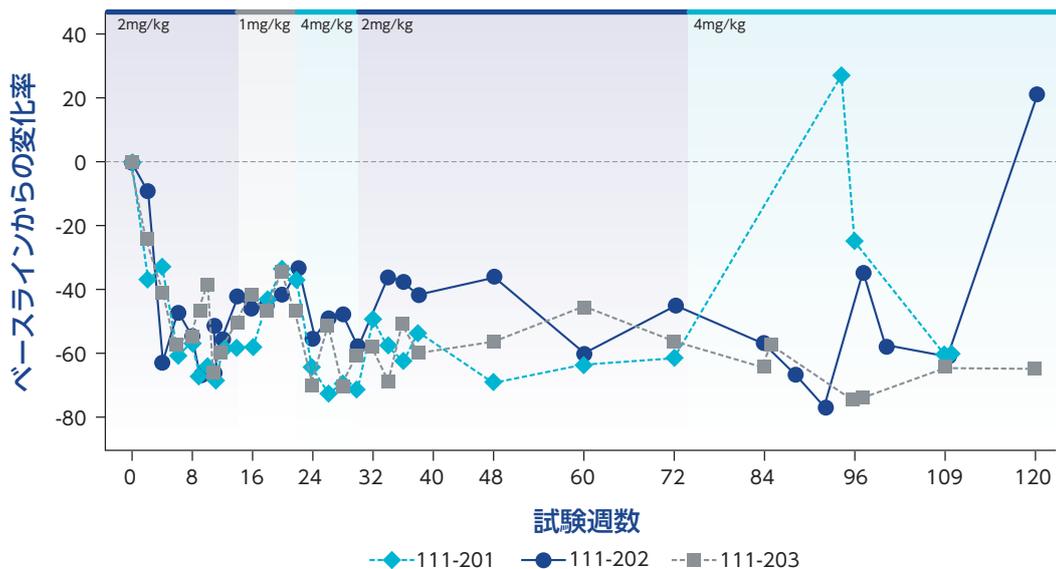
なお、診断確定時の年齢は0～5歳で、2例 (5.5歳の男性及び9.4歳の女性) は新生児の際に胎児水腫の既往歴があった。

(3) 有効性

<主要評価項目>

強制用量増減期間中にuGAGの用量依存的な変化が認められ、uGAGのベースラインからの平均減少率は1 mg/kg群で42.18%、4 mg/kg群で61.76%、及び2 mg/kg群で52.40%であった。被験者ごとの0週 (ベースライン) から120週までの尿中デルマタン硫酸 (uGAG DS) 排泄の変化率は、以下の通りであった。

図 被験者ごとの0週 (ベースライン) から120週までのuGAG DS排泄の変化率 (LC-MS/MS)



略語：LC-MS/MS=液体クロマトグラフィータンデム質量分析法

注：被験者111-201は118週まで投与を完了し、86週に不完全な投与 (2.5%完了) が、88、90及び92週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者111-202は132週まで投与を完了し、74、96、118及び122週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。被験者111-203は124週まで投与を完了し、112及び116週に未投薬があり、図に示すようにこれらに対応する時点で上昇がみられた。

<副次評価項目>

すべての被験者において、少なくとも1つの臨床的指標及び1つ以上のドメインに関する患者/医師/介護者/の評価で改善が認められた。

- ・ベースラインで肝腫大が認められた2例で肝臓サイズの正常化が認められた。
- ・肺活量測定を実施できた1例で肺機能（試験終了時点で努力肺活量の20.7%増加、最大換気量の35.5%増加）及び持久力の指標の有意な改善が認められた。
- ・ベースライン時点で肩関節の屈曲障害があった2例は治療後に年齢の正常値まで改善した。
- ・1例のBruininks-Oseretsky運動熟練度検査評価で微細運動能力の軽度の改善が認められた。
- ・2例でムコ多糖症健康評価質問票の身の回り動作及び運動の複合項目及びドメインの大半の改善が報告された。この2例では介護者の介助スコアの改善も報告された。
- ・3例全例で治験担当医師による全般改善度での持久力向上/疲労軽減が報告された。

<薬物動態>

全ての評価時点で、本剤は投与開始後最も早い評価時点（1時間）において血清中に検出され、投与終了時（4時間）前後で最高濃度に達した。投与後、本剤の血清中濃度は指数関数的に低下し、用量依存的事であることが示唆され、反復投与で蓄積の徴候はなかった。個々の用量で標準化したPKパラメータは、患者内及び患者間ともにばらつきがみられた。全来院を通して平均 $t_{1/2}$ は1.3~1.9時間であった。

表 4 mg/kg隔週で投与したときの28週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg*h/mL)	AUC _{0-∞} (µg*h/mL)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
28週	3	13.0 (29.1%)	4.2 (4.1-4.3)	1.3 (21%)	40.0 (30.8%)	42.8 (28.2%)	0.0934 (28.2%)	0.176 (42.6%)

パラメータ値は幾何平均（幾何平均CV%）。T_{max}のみ中央値（範囲）。

C_{max}：最高血中濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、AUC_{0-t}：時間0から定量可能な最終時点までのAUC、

AUC_{0-∞}：時間0から無限大時間までのAUC、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における見かけの分布容積

(4) 安全性

3例全例に少なくとも1件の有害事象が発現し、2例には本剤との因果関連ありと判断された有害事象が発現した。2例は、グレード3の有害事象を計3件（関節痛、脳室拡張、変形性関節症）、グレード4の有害事象を1件（脊髄圧迫）発現し、これらは全て重篤な有害事象であった。

グレード3及び4の本剤投与下で発現した有害事象のうち、本剤と関連ありと判断された事象はなかったが、長期継続投与期間において本剤4 mg/kg隔週の投与を受けていた1例は、グレード4の脊髄圧迫のため、投与を6週間中断した。これらは本剤の因果関係なしと判断された。長期継続投与期間において、投与中止となった患者はいなかった。死亡例はなかった。

本剤の承認された用法及び用量（2022年8月改訂（第3版）の電子化された添付文書）

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。

2. 海外第III相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 (UX003-CL301試験) (海外データ)⁴⁾

4) 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) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

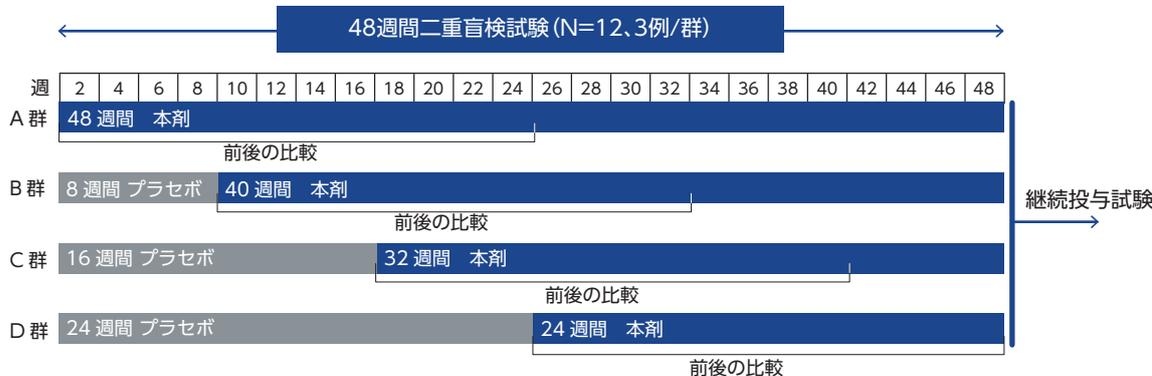
【目的】ムコ多糖症VII型患者における本剤の有効性と安全性を評価する。

【試験デザイン】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

【対象】ムコ多糖症VII型患者12例 (8.4~25.2歳)

【方法】本試験の盲検期間中、12例を1:1:1:1の4つの投与シーケンス群 (A群、B群、C群又はD群、1群当たり3例) の1つに無作為に割り付け、本剤4 mg/kg (A群) 又はプラセボのいずれかの投与を開始し、あらかじめ規定された異なる時点で本剤4 mg/kgにクロスオーバーした (B群、C群、D群)。患者には46週まで本剤を隔週投与した。すべての群に本剤を4 mg/kg隔週で最低24週間投与した。

図 UX003-CL301試験のデザイン



<p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球又は線維芽細胞のグルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいてムコ多糖症VII型の診断が確定した者。 尿中グリコサミノグリカン排泄量がスクリーニング時の年齢における正常平均値の3倍以上の者。 ライソゾーム病の明らかな臨床徴候 (肝脾腫大、関節可動域制限、気道閉塞又は肺機能障害、歩行可能であるが運動制限がある等) が認められると治験責任医師が判断した者。 5~35歳の者。 書面での同意 (又は代諾者による書面での同意) の提示の意思があり、それが可能な者。
<p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。 試験登録前の3ヵ月以内に大手術を受けた者、又は試験期間中に大手術の予定がある者。 遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ又はその賦形剤に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。

【評価項目】 <主要評価項目>

米国では、有効性の主要評価項目は設定しなかった。欧州及びその他の国々での主要評価項目は、本剤投与24週間後に液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で測定した尿中グリコサミノグリカン (uGAG) (デルマタン硫酸 [DS] 由来断片) のベースラインからの減少率であった。起床後最初の尿を用い、尿中クレアチニン濃度で補正したuGAG濃度を評価した。

<主な副次評価項目>

複合ドメイン反応指数 (MDRI) (6分間歩行試験 [6 MWT]、努力肺活量、肩関節屈曲、視力、Bruininks-Oseretsky運動熟練度検査)、疲労 (小児QoL多次元疲労スケール [PedsQL-多次元疲労スケール])、個々の患者で最も大きな影響が認められた臨床的指標、影響が認められた臨床的症状のスコア。

<薬物動態>

$AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL 、 V_{ss}

<安全性評価項目>

身体的診察所見、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬、抗遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ抗体におけるベースラインから計画された評価時点までの臨床的に重要な変化を含む、有害事象及び重篤な有害事象の発現及び発現頻度。

【解析計画】 <症例数>

開始時盲検化デザインのモデリング及びuGAG減少度に関する先行研究のデータに基づくと、症例数12例で、真の平均変化量が変化量の標準偏差と同等である時、uGAG排泄量がベースラインから変化しないという仮説を棄却する確率が88%と推定された。

<有効性評価項目の主要解析>

米国では、患者ごとの臨床データの総合評価に基づき有効性を評価した。有効性の主要評価項目は設定しなかった。欧州及びその他の国々での主要有効性解析(米国での副次有効性解析)では、uGAG排泄量(DS)のベースライン(本剤投与開始前の全測定値の平均値と定義)から投与24週間後の減少を、平均減少率を一般化推定方程式(GEE)モデリングを用いて検証した。試験群の以下の変化量を併合した。

- ・ A群：試験0週から24週までの変化量
- ・ B群：試験8週から32週までの変化量
- ・ C群：試験16週から40週までの変化量
- ・ D群：試験24週から48週までの変化量

帰無仮説を、投与24週後のuGAG(DS)平均減少率は変化なしとして検定した。第一種過誤の確率を5%として統計学的有意性を評価した。

主な副次評価項目MDRIについては、t検定を用いてMDRIの投与開始前ベースラインから投与24週間後までの平均変化量を変化なし(0)と比較した。ドメインごとの最小重要差(MID)を事前に定義した。MIDIはベネフィットの共通単位となっている。連続変数である他の副次有効性評価項目もGEEモデリングで解析した。評価項目ごとに記述統計量を求めた。

(2) 患者背景

12例のうち、4例は男性であり、8例は女性であった。年齢は8.4~25.2歳(中央値14.0歳)であり、9例は18歳未満であった。患者の大半は白人(75%)であり、50%がヒスパニック系又はラテン系であった。

試験対象集団の病態は極めて多様で、身体的及び/又は認知的障害もさまざまであった。

(3) 有効性

<主要評価項目>

すべての患者でuGAG排泄の低下が認められ、投与24週間後のDS排泄では最小二乗 (LS) 平均変化 (±SE) は-64.82% (±2.468%) (p<0.0001) であった。

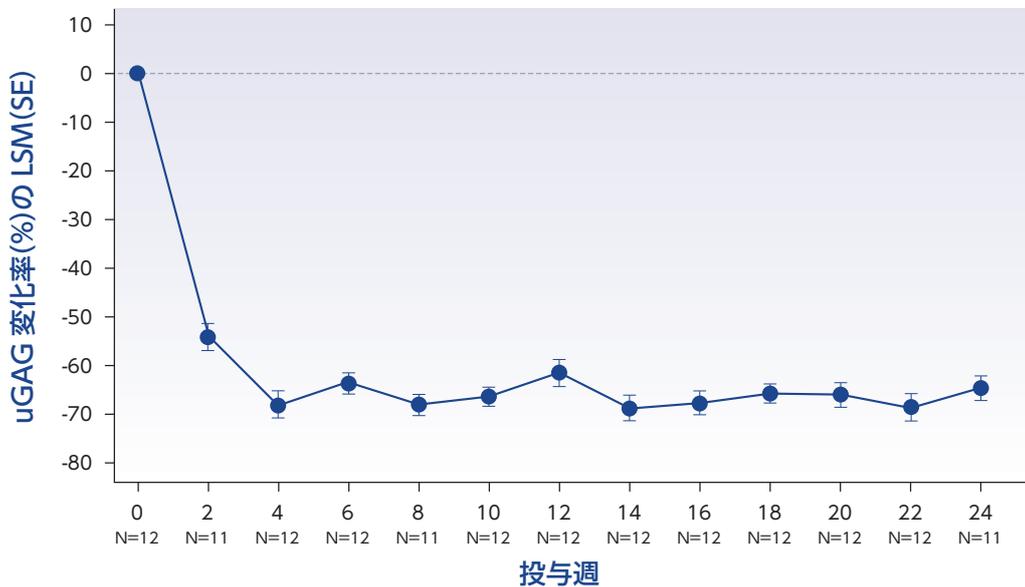
表 本剤投与24週でのuGAG DSのベースラインからの変化率 (%)

本剤投与24週の統計値	本剤 (N=12)
LS平均 (SE)	-64.82 (2.468)
95%CI	-69.66, -59.98
P値 (a)	<0.0001

略語：CI=信頼区間、uGAG DS=尿中デルマトン硫酸

a：P値はベースライン値を含む一般化推定方程式 (GEE) モデルに由来し、カテゴリ変数として本剤投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

図 本剤投与週ごとのuGAG DS排泄のベースラインからの変化率 (LC-MS/MS、GEEによる)



略語：uGAG DS=尿中デルマトン硫酸、GEE=一般化推定方程式、LC-MS/MS=液体クロマトグラフィータンデム質量分析法、LSM=最小二乗平均

推定値はベースライン値を含むGEEモデルに由来し、カテゴリ変数として本剤投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

<主な副次評価項目>

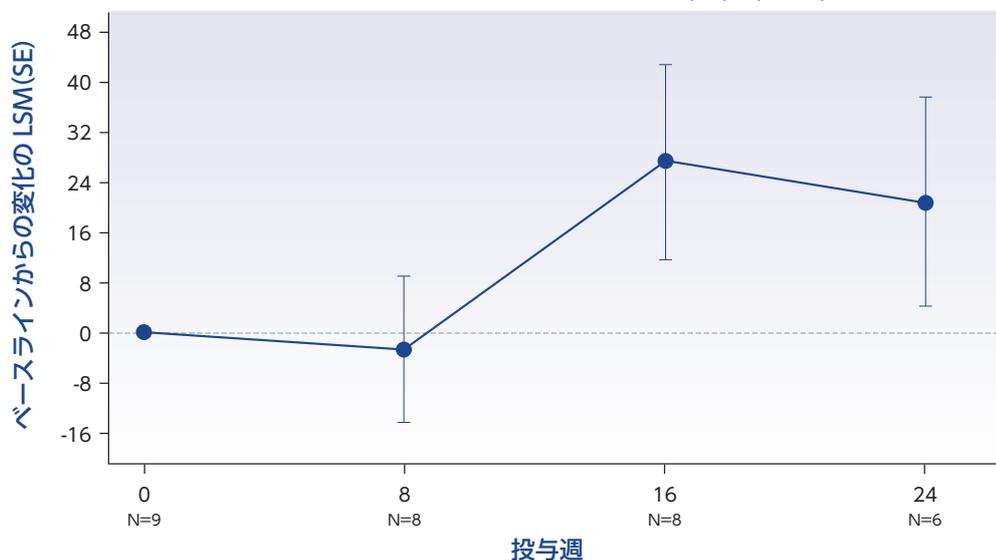
・複合ドメイン反応指数 (MDRI)

MDRIによる評価で、本剤投与24週での平均スコア (±SD) は+0.5ドメイン (±0.8) (t検定でp=0.0527) であった。12例のうち6例はMDRIスコアが+1以上であった。5例はスコアが0であり (変化がないことを示している)、ムコ多糖症VII型は進行性の疾患であるにもかかわらず、評価期間中の増悪を認めなかったことが示された。MDRIスコアが-1の1例では、本剤投与24週 (盲検は保持された状況での評価) の来院時に急性ウイルス性疾患が認められた。全体として、プラスのドメインがマイナスのドメインを3：1の比率で上回り、治療による臨床的に重要なベネフィットが一般的に認められた。

・ 6 分間歩行試験（6 MWT）

本剤投与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、 $20.8 \pm 16.75\text{m}$ （最小二乗平均値±標準誤差、 $p=0.2137$ 、 $n=6$ ）であった。

図 6 MWTでのベースラインからの変化（m）（GEE）



略語：GEE＝一般化推定方程式、LSM＝最小二乗平均

推定値はベースライン値を含むGEEモデルに由来し、カテゴリ変数として本剤投与後週数を用いた。被験者内の共分散構造は交換可能であると推定された。

<薬物動態>

「V.1.血中濃度」の項参照。

（4）安全性

プラセボ及び本剤の投与期間中に報告された有害事象のうち、グレード3の事象は重篤かつ本剤と関連ありと判断されたアナフィラキシー様反応1件であった。当該事象は投与速度が不注意により速くなった（急速静脈内投与）ためであった。有害事象により投与中止となった患者はいなかった。死亡例はなかった。

3. 日本人を対象とした第II相試験 (SDG001試験)⁵⁾

5) 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) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

【目的】日本人ムコ多糖症VII型患者における本剤の安全性、PK及び有効性を評価する。

【試験デザイン】非盲検

【対象】日本人3例

試験開始時の年齢及び性別は、4歳男性、28歳男性及び36歳女性であった。

診断時期はそれぞれ、2歳、21歳及び6歳であった。

【方法】ムコ多糖症VII型の患者に対し、本剤を4 mg/kgの用量で隔週投与した。合計26回、50週間。投与量は、最新の患者の体重 (kg) に基づいて決定した。正しい用量を投与するために算出された本剤の容量をバイアルから取り出し、生理食塩液の注入バッグに無菌状態で移した。希釈した容量の2.5%を最初の1時間かけて注入し、残りを3時間で注入した。

図 SDG001試験のデザイン
本剤 4mg/kg/回 (隔週)



主な選択基準

- 1) ムコ多糖症VII型と確定診断された者。
 - ①白血球中 β -グルクロニダーゼの活性低下を認める。
 - ②ライソゾーム病の臨床所見（肝腫大、関節拘縮、気道狭窄、呼吸機能低下等）を認める。
- 2) 年齢が4歳から40歳までの者。
- 3) 書面によるインフォームドコンセント、又は未成年の患者の場合、法的に認可された代理人による書面同意を事前に得ている者。
- 4) 妊娠可能な女性患者（男性の患者では妊娠の可能性があるパートナーがいる場合）では、試験期間中及び投与終了後30日間、「妊娠可能な女性の定義及び避妊法」に示す避妊方法に従う意思を示した者。
- 5) 妊娠の可能性のある女性患者は、スクリーニング時に妊娠検査が陰性であり、試験期間中に追加の妊娠検査に同意を得た者。

主な除外基準

- 1) 骨髄・造血幹細胞移植が成功した、或いはドナー細胞のキメリズムが確認できる者。
- 2) 試験開始3ヵ月前又は試験期間中に大手術を予定しているため安全に参加することが困難と判断される者。
- 3) 遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ又はその添加物に対する既知の過敏症を有すると判断される者。
- 4) 妊娠中あるいは授乳中の者、又は試験期間中に妊娠を予定している者。
- 5) スクリーニング前30日以内に本剤以外の試験薬（薬物やデバイス）を使用するか、予定されているすべての試験評価を完了する前に他の試験薬を必要とする者。
- 6) 試験責任医師により、痛みや重症度から外科治療や他の治療が直ちに必要、或いは試験への安全な参加が困難と判断された者。
- 7) 併存疾患や患者の状態、検査異常等により、治療の遵守が困難な者、本試験を完了することが難しい者、試験参加に非協力的な者、安全性が懸念される状態にある者と試験責任医師により判断される場合。

【評価項目】 <主要評価項目>

開始から24週後までの、個々の患者の各尿中グリコサミノグリカン (uGAGs) (コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸) 排泄量のベースラインからの減少

<副次評価項目>

- ・ 発達年齢、発達指数の初回投与時からの変化
- ・ 肝・脾臓容積の初回投与時からの変化
- ・ 心機能検査の初回投与時からの変化
- ・ 6分間歩行試験・3分間昇段試験の初回投与時からの変化
- ・ 視力検査の初回投与時からの変化
- ・ 呼吸機能検査の初回投与時からの変化
- ・ 24週以降のuGAGsの持続的低下

<薬物動態>

AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 T_{max} 、 CL 、 V_{ss}

<安全性>

安全性の解析対象集団を対象として「本剤に伴う有害事象」について以下を集計した。

- ・ 有害事象が少なくとも1件発現した被験者数及び発現割合
- ・ 各有害事象の発現者数及び発現割合
- ・ 程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

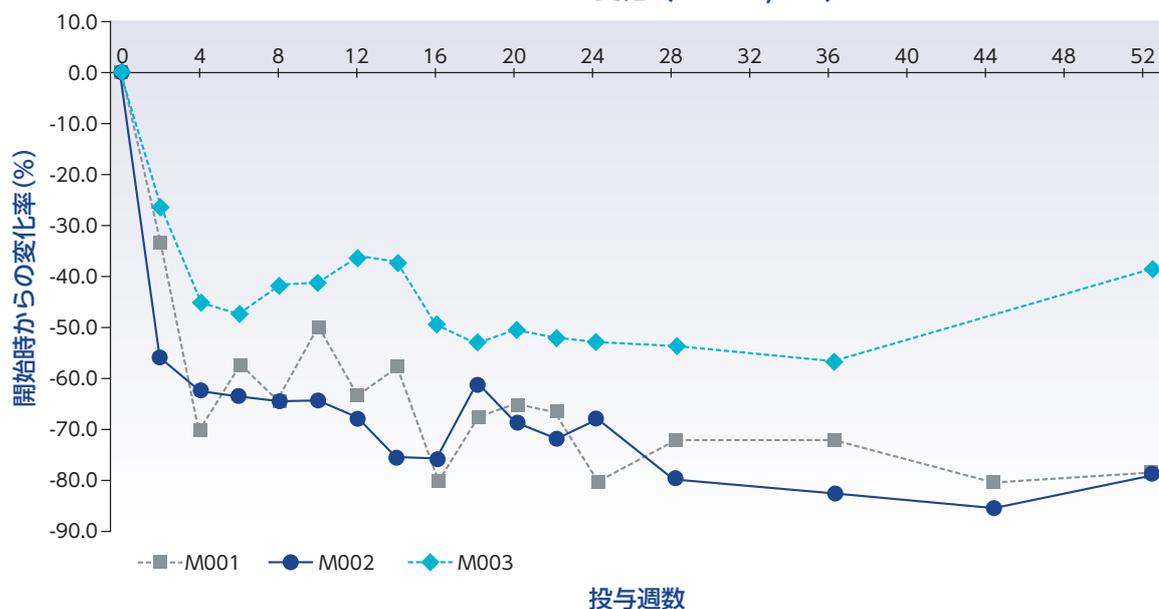
【解析計画】症例数が3例と少数であることから、有効性、薬物動態及び安全性のデータについては、全症例について記述的に解析したため、特筆すべき統計学的手法は用いなかった。

(2) 有効性

<主要評価項目>

本剤投与開始後より、全例で尿中デルマタン硫酸 (uGAG DS) 排出量減少が認められ、4週時点では概ね50%の減少を示し、その減少傾向は24週まで継続していた。24週時点では3例とも50%以上のuGAG DSの減少が認められた。

図 各被験者の本剤投与週ごとのuGAG DS排泄量における
ベースラインからの変化 (LC-MS/MS)



略語：uGAG DS=尿中デルマタン硫酸、LC-MS/MS=液体クロマトグラフィータンデム質量分析法

<副次評価項目>

- ・ 6分間歩行試験

6分間歩行試験では全症例で歩行距離の延長が認められた。各評価点ごとの6分間歩行距離及び投与開始前からの変化量は、以下の通りであった。

表 各評価点ごとの6分間歩行距離及び投与開始前からの変化量 (m)

被験者 識別コード	開始時	8週		16週		24週		36週		52週	
		変化量									
M001	224	-	-	305	81	300	76	316	92	345	121
M002	231	265	34	239	8	365	134	315	84	300	69
M003	180	175	-5	227	47	269	89	262	82	230	50

<薬物動態>

いずれの評価時点においても投与開始前の血中濃度は定量下限未満であったため、隔週反復投与時には本剤は血中に蓄積しないことが示唆された。また、各被験者での C_{max} （最高血中濃度）及び AUC_{inf} （時間0から無限大時間までのAUC）は、いずれのPK評価時点においても概ね同程度であり、本剤のPKは少なくとも24週間は投与期間に影響を受けないと考えられた。詳細は「V.1.血中濃度」の項参照。

(3) 安全性

3例中1例に有害事象を認めた。重篤な有害事象は1例で1件（発熱）報告され、重症度は中等度であった。他のすべての本剤投与下で発現した有害事象（TEAE）は軽度と判断され、重度のTEAEは報告されなかった。すべての事象は本剤との因果関係はないと判断され、TEAEのため投与中止となった被験者はいなかった。死亡例はなかった。

4. 5歳未満小児を対象とした海外第II相試験（UX003-CL203試験） （海外データ）⁶⁾

6) 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）[承認時評価資料]

（1）試験概要

【目的】 5歳未満の小児ムコ多糖症VII型患者における、本剤の安全性、忍容性、及び有効性を評価する。

【試験デザイン】 非盲検

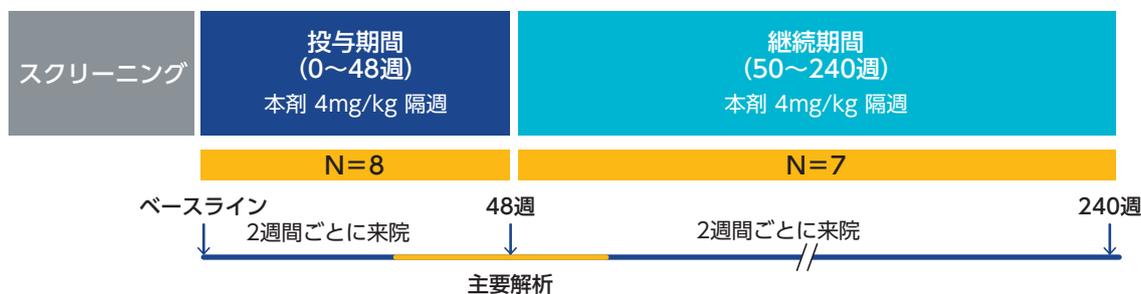
【対象】 ムコ多糖症VII型患者 8例（1.7～5.0歳）

5例が男性、3例が女性。3例は白人、2例はアジア人、1例は黒人、2例はその他の人種。

【方法】 最初の48週間、本剤を4 mg/kg隔週投与の用量で投与した。48週間の投与期間を完了した患者は、最長240週間まで継続投与を受けることができた。

なお、投与期間の中央値は95.14週間（範囲：44～136週間）で、平均投与年数は1.88年だった。

図 UX003-CL203試験デザイン



適格性の評価及び主な基準

白血球又は線維芽細胞のβ-グルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいてムコ多糖症VII型の診断が確定し、同意取得時点で5歳未満の患者を適格とした。臨床試験用の新医薬品の緊急使用下でベストロニダーゼ アルファを以前投与されたことのある患者も、治験依頼者の判断で登録可とした。骨髄移植又は幹細胞移植に奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者は不適格とした。胎児水腫の幼児の適格性を評価する際には、体液過剰のリスクを考慮した。ただし、1歳未満で死亡するリスクは水腫患者を除外するのに十分とはみなさなかった。

【評価項目】 <主要評価項目>

48週時点でのベースラインからの尿中グリコサミノグリカン(uGAG)排泄量の平均変化率(一般化推定方程式 (GEE) 分析法に基づく)

<副次評価項目>

身体測定値、肝臓及び脾臓サイズのベースラインからの変化量

<薬物動態>

遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ (rhGUS) の血漿中濃度から算出したPKパラメータのノンコンパートメント解析

<安全性>

本剤投与下で発現した有害事象、重篤な有害事象及びその発現率

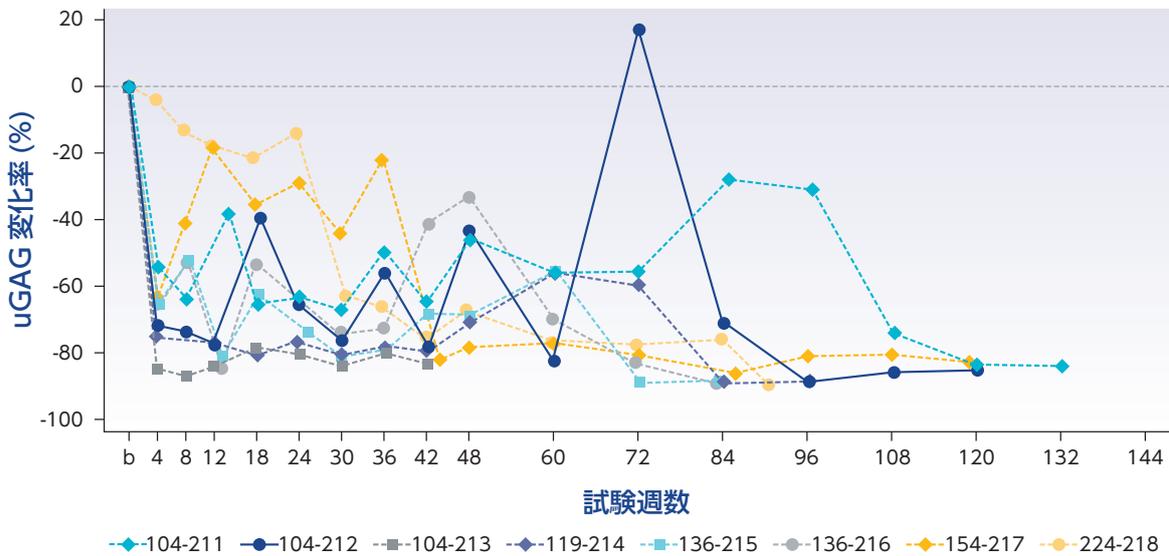
【解析計画】 統計的検定は、有意水準=0.05の両側検定とした。主要な有効性解析では、一般化推定方程式 (GEE) 分析法を用いて、48週時点でのベースラインからのuGAG排泄の平均変化率を評価した。この試験報告の中では、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) で分析されたデルマタン硫酸 (DS) を解析上の主要なuGAGとした。

(2) 有効性

<主要評価項目>

急速で持続的なuGAG排泄量のベースラインからの減少が、評価期間を通して認められた。48週までのGEEモデルでは、最初の評価時点である投与4週後に最小二乗 (LS) 平均 (SE) 値で-60% (6.6) のuGAG排泄の減少が認められ、その後も各評価時においてuGAGの統計的に有意な減少が認められた ($p < 0.0001$)。全ての患者で48週間の治療期間中にuGAGが50%以上減少した。

図 被験者ごとのuGAG排泄のベースラインからの変化率



略語：b=ベースライン

注：被験者104-213の値は、臨床試験用の新医薬品の緊急使用下の投与前値からの変化を示す。

被験者104-212は複数回の未投薬があった（16週、18週、32週、68週及び70週時）

<副次評価項目>

・発育の評価

副次的な有効性の尺度として、立位の身長/臥位の身長 (cm) と発育速度をもとに成長を評価した。ベースラインでは、8例全例で成長障害があり、平均 (SD) 立位身長zスコアは-2.630 (1.17) ($n = 8$) であった。48週時には、身長のzスコアが平均 (SD) で0.196 (0.30) ($n = 7$) 向上した。全体として、継続期間も含め身長のzスコアの増加傾向が全期間を通して認められた。

過去のデータ（2年以内）に基づく治療前の成長速度のzスコア及びベースライン後の成長速度のzスコアは、4例の被験者で利用可能であった。全体として、本剤投与開始後、成長速度の改善傾向が観察された（ベースラインでの平均 (SD) zスコア:-2.59 (1.49)、48週時の平均 (SD) zスコア:-0.39 (2.10)、 $p = 0.27$)。

・肝脾腫大

肝脾腫大は、超音波検査（超音波検査が実施できない場合には身体診察）に基づいた肝臓及び脾臓の大きさのベースラインからの変化として評価した。肝臓の超音波検査は7例の被験者で行われた。ベースラインでは、肝臓の平均 (SD) 測定値は10.70 (1.14) cm (範囲:9.20cm~12.70cm) であった。肝臓の大きさのベースラインからの有意な変化は12週時から観察され、試験期間を通して維持された。48週時には、ベースラインからのGEE LS平均 (SE) 変化は-0.98 (0.31) cm ($p = 0.0016$) であった。脾腫については、本試験に組み入れられた被験者集団では顕著ではなかった。脾臓の超

音波検査は8例すべての被験者に対して実施され、ベースラインにおける脾臓の大きさの平均 (SD) 測定値は8.17 (1.11) cm (範囲: 7.00cm~10.30cm) であった。脾臓の大きさの平均値は、ベースライン値から有意な変化は認められなかった。

<薬物動態>

本剤 4 mg/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通りであった。

表 4 mg/kg隔週で投与したときの48週時の薬物動態パラメータの要約

来院	N	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg [*] h/mL)
48週	8	8.4 (54.8%)	4.1 (1.0-5.0)	27.7 (62.1%)

パラメータ値は幾何平均 (幾何平均CV%)。T_{max}のみ中央値 (範囲)

C_{max}: 最高血中濃度、T_{max}: 最高濃度到達時間、AUC_{0-t}: 時間0から定量可能な最終時点までのAUC

(3) 安全性

被験者8例全例に少なくとも1件の本剤投与下で発現した有害事象 (TEAE) が発現した。2例にグレード3のTEAEが計7件発現した (1例でアデノイド肥大、熱性痙攣、酸素飽和度低下、脊柱管狭窄症及び脊椎不安定、1例で頸髄圧迫及び頸部脊柱管狭窄症)。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった。また、1例において、本剤の初回投与前 (試験開始18日目前) にグレード4の有害事象 (生命を脅かす事象) が報告され、重篤な有害事象と判定された。有害事象により投与中止となった被験者はいなかった。死亡例はなかった。

5. 海外長期継続投与試験（UX003-CL202試験）（海外データ）⁷⁾

7) 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-CL202）[承認時評価資料]

（1）試験概要

【目的】ムコ多糖症VII型患者における本剤の長期投与の安全性及び有効性を評価する。

【試験デザイン】非盲検長期継続投与試験（UX003-CL301試験からの継続）

【対象】ムコ多糖症VII型患者12例（9.4～26.2歳）

【方法】本試験には、UX003-CL301試験に参加し完了した被験者のうち、ベネフィット-リスクの観点から継続投与が妥当であると治験責任医師が判断した被験者が組み入れられた。被験者は本剤を4 mg/kg隔週の用量で、最長144週間本剤の投与を継続することができた。

主な選択基準

- ・白血球又は線維芽細胞のグルクロニダーゼ酵素活性測定又は遺伝子検査に基づいてムコ多糖症VII型の診断が確定した者。
- ・書面での同意（又は代諾者による書面での同意）の提示の意思があり、それが可能な者。
- ・試験手順に従う意思がある者。

主な除外基準

- ・以前の本剤の臨床試験の安全性上の懸念から、治験責任医師及び治験依頼者より本剤の治療再開は不可能であると判断された者。
- ・骨髄移植又は幹細胞移植が奏効した者、又は程度に関わらずドナー細胞の生着が認められた者。
- ・即時の外科的介入若しくは他の治療を必要とする状態又は安全に試験に参加できない可能性がある状態にある者。
- ・併存疾患又は状態のうち、患者を投薬遵守不良のリスクのある者、試験への参加を妨げる者、その他の安全性上の懸念を有する者。
- ・遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ又はその添加物に対する過敏症があり、副作用のリスクが高いと治験責任医師が判断した者。

【評価項目】＜有効性評価項目＞

尿中デルマトタン硫酸（uGAG DS）、複合ドメイン反応指数（肺機能検査、6分間歩行試験、肩関節の屈曲及び伸展時の最大可動域、視力、Bruininks-Oseretsky運動熟練度検査）、疲労、個別の患者における臨床効果、影響が認められた臨床的症状のスコア等。

＜安全性評価項目＞

本試験の0週目以降の本剤投与下で発現した有害事象、重篤な有害事象、併用薬、抗遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ抗体。身体的診察所見、バイタルサイン及び臨床検査値のUX003-CL301試験ベースラインからの臨床的に重要な変化、体重、心エコー図。

【解析計画】本試験に関する結果の記載については、「ベースライン」とは先行試験（UX003-CL301試験）のベースラインを指し、「0週目」とは継続投与試験（本試験）の初回来院日を指す。

連続変数を被験者数及び平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値によって要約した。カテゴリ変数を被験者数と被験者の割合によって要約した。統計的検定では、両側 $\alpha = 0.05$ 有意水準を使用した。

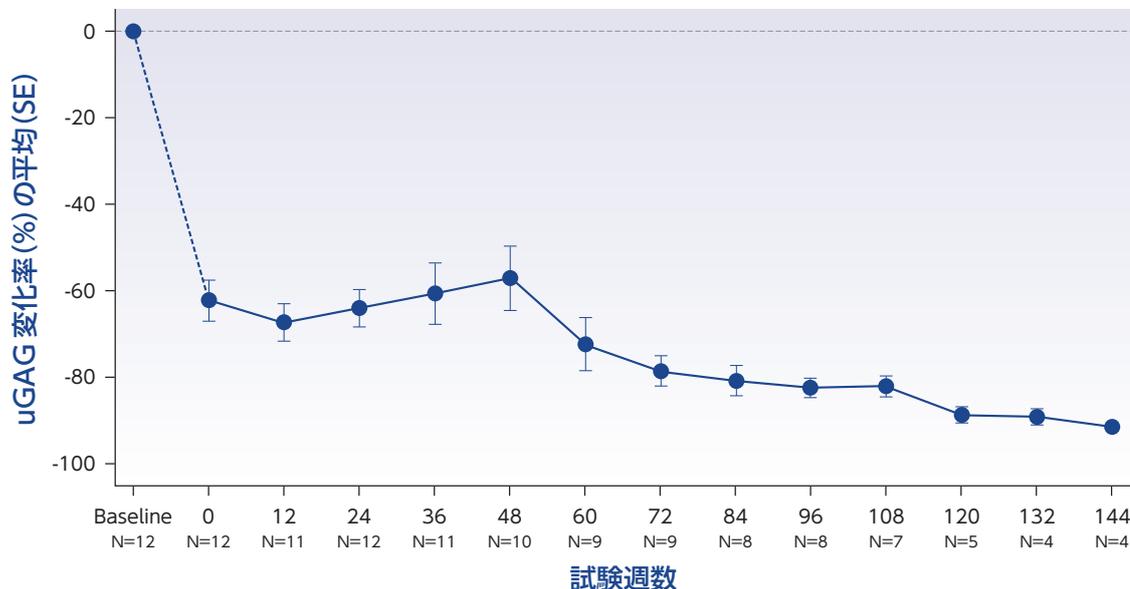
（2）曝露の範囲

本剤投与期間の中央値は107.7週間（範囲：2～147週間）で、UX003-CL301試験からの通算投与期間の中央値は140週間（範囲：51～187週間）であった。本試験中の未投与回数は中央値で2回（範囲：0～18回）であり、本剤予定投与量の合計90%が投与された。

(3) 有効性

先行試験であるUX003-CL301試験では、統計学的に有意なuGAG DSの減少が認められ、本試験でも本剤の投与継続によりその減少が維持されることが示された。48週以降、本試験の144週時点までのいずれの時点でもベースラインからの平均変化率は70%超であった。

図 最終評価時までのuGAG DS排泄のベースラインからの変化率 (LC-MS/MS)



略語：uGAG DS=尿中デルマトン硫酸、LC-MS/MS=液体クロマトグラフィータンデム質量分析法

(4) 安全性

被験者12例全員に少なくとも1件の本剤投与下で発現した有害事象 (TEAE) が発現し、グレード3のTEAEは3例、重篤な有害事象は4例に発現した。報告されたTEAEの重症度は、ほとんどがグレード1又はグレード2であり、グレード3の事象はいずれも本剤と関連なしと判断された (計9件：足部白癬、頭部損傷、関節痛、背部痛、指炎、関節可動域低下、頸髄圧迫、喘息クリーゼ、間質性肺疾患)。グレード4の事象はなかった。TEAEのため投与中止となった被験者はいなかった。死亡例はなかった。

V. 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 反復静脈内投与試験（外国人データ）⁴⁾

海外臨床試験（UX003-CL301試験）の8～25歳の外国人ムコ多糖症VII型患者12例（うち9例は18歳未満）に、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を隔週点滴静注した46週目までの平均濃度の推移及び46週時*の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

*：12例全例のPKプロファイルが測定可能であった最後の週

図 外国人ムコ多糖症VII型患者に1回体重1 kgあたり4 mgを隔週点滴静注時の平均濃度推移

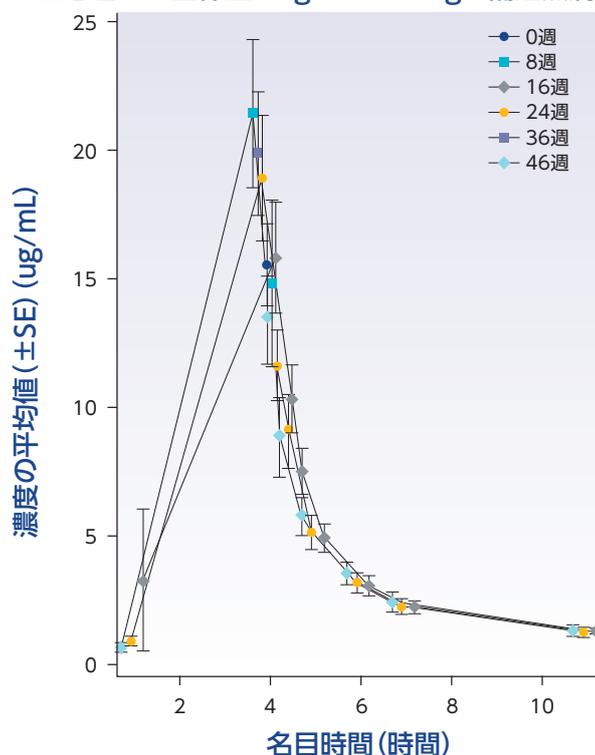


表 外国人ムコ多糖症VII型患者に1回体重1 kgあたり4 mgを隔週点滴静注時のパラメータ（反復投与46週時）（N=12）

C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^b (h)	$t_{1/2}^a$ (h)	AUC_{0-t}^a ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL^a (L/h/kg)	V_{ss}^a (L/kg)
19.0 (56.8%)	4.0 (3.9-4.2)	2.5 (36%)	52.0 (54.7%)	0.0706 (55.8%)	0.234 (56.7%)

a：幾何平均値（幾何変動係数）、b：中央値（範囲）

測定方法：各評価時点で静脈血を採取し、本剤の血清中濃度を測定した。血清検体のGUS酵素活性は蛍光法を用いて測定し、血清PKはノンコンパートメント解析により評価した。

C_{max} ：最高血中濃度、 T_{max} ：最高濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：半減期、 AUC_{0-t} ：時間0から定量可能な最終時点までのAUC、

CL：クリアランス、 V_{ss} ：定常状態における見かけの分布容積

本剤の承認された用法及び用量（2022年8月改訂（第3版）の電子化された添付文書）
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。

(2) 反復静脈内投与試験 (日本人データ)⁵⁾

国内臨床試験 (SDG001試験) の4~36歳の日本人ムコ多糖症VII型患者3例 (うち小児1例) に、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を隔週点滴静注した22週時*の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

*: PKプロファイルを評価した最後の週

表 日本人ムコ多糖症VII型患者に1回体重1kgあたり4mgを隔週点滴静注時のパラメータ (反復投与22週時) (N=3)

C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^b (h)	$t_{1/2}^a$ (h)	AUC_{0-t}^a ($\mu\text{g}^*\text{h/mL}$)	CL^a (L/h/kg)	V_{ss}^a (L/kg)
8.4 (84.4%)	4.0 (3.9-4.4)	2.0 (13.8%)	19.8 (54.6%)	0.194 (54.6%)	0.500 (55.0%)

a: 幾何平均値 (幾何変動係数)、b: 中央値 (範囲)

測定方法: 各評価時点で静脈血を採取し、本剤の血清中濃度を測定した。血清検体のGUS酵素活性は蛍光法を用いて測定し、血清PKはノンコンパートメント解析により評価した。

C_{max} : 最高血中濃度、 T_{max} : 最高濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 半減期、 AUC_{0-t} : 時間0から定量可能な最終時点までのAUC、

CL: クリアランス、 V_{ss} : 定常状態における見かけの分布容積

2. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 (マウス)⁸⁾

ムコ多糖症VII型マウス (MPS VII/E540A^{TG}マウス、6例/群、試験開始時10~12週齢、剖検時18~20週齢) において、遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ、0.1~20mg/kgの用量で週1回8週間静脈投与し、組織抽出物の酵素活性測定により評価したところ、血液脳関門の通過性が認められた。(「V.2.(3) その他の組織への移行性 (マウス)」の項参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性 (マウス)⁸⁾

ムコ多糖症VII型妊娠マウスに380,000U (3~5mg/kg) を単回静脈内投与し、rhGUSのPKプロファイル及びrhGUS-Fc融合キメラタンパク質を評価したところ、GUS-Fc (β -グルクロニダーゼ [GUS] と免疫グロブリンFc受容体の融合タンパク質) を投与した妊娠マウスに血漿中GUS活性が高い児が誕生し、遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼの胎盤通過性はキメラGUS-FcのFcタグに依存して認められると考えられた。

(3) その他の組織への移行性 (マウス)⁸⁾

ムコ多糖症VII型マウス (MPS VII/E540A^{TG}マウス、6例/群、試験開始時10~12週齢、剖検時18~20週齢) において、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ (rhGUS)、0.1~20mg/kgの用量で週1回8週間静脈投与し、組織抽出物の酵素活性測定により評価した結果を示す。ムコ多糖症VII型マウスに本剤を投与した結果、ほとんどの組織でβ-グルクロニダーゼ濃度が用量依存的に増加した。

表 ムコ多糖症VII型マウスにおけるrhGUS反復投与8週後のrhGUS活性 (U/mg)

組織	ムコ多糖症VII型マウスrhGUS 用量 (mg/kg)				WT B6 マウス
	0	1	4	20	
副腎	0.18	96	303	1131	267
肝臓	0.01	86	285	2848	221
脾臓	0.01	120	462	1948	398
脳	0.02	0.1	0.2	0.7	17
肺	0.02	5.8	17	58	61
精巣	0.02	0.6	4.4	54	81
骨	0.04	20	29	25	149
筋肉	0.00	1.0	3.5	4.2	4.39
胸腺	0.13	1.2	4.1	22	203
卵巣/子宮	0.04	2.8	4.8	52	166
甲状腺	0.07	2.0	5.1	32	64
心臓	0.14	1.9	13	63	7.0
腎臓	0.02	1.9	6.7	103	229
前立腺	0.06	0.5	3.2	11	180
血清 (u/mL)	0.35	0.7	1.9	13	45.3

測定方法：MPS VII/E540A^{TG}マウス (6例/群、試験開始時10~12週齢、剖検時18~20週齢) に、0 (溶媒対照：PBS)、0.1、0.25、4又は20mg/kgの用量でrhGUSを週1回8週間静脈内投与した (計8回投与)。最終投与から1週間後に安楽死させた。全例から採取した組織試料 (肋骨、肺、肝臓、腎臓、脳、脾臓、心臓及び四頭筋) を用いて、組織抽出物の酵素活性測定により評価した。

3. 代謝

本剤の有効成分であるベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) はヒトの生体内酵素の遺伝子組換えタンパク質であり、主にタンパク質による加水分解により代謝されると考えられる。また、本剤は内因性ヒト酵素の遺伝子組換え型であり、チトクロームP450による代謝を受けない。

4. 排泄

排泄及び排泄経路に関する試験は実施していない。

なお、本剤は分子量 (約332kDaのホモ四量体) を考えると、腎排泄の可能性は低いと考えられ、本剤の異化経路の最終代謝産物 (アミノ酸) は、内因性アミノ酸の細胞内プールに取り込まれ、一部は排泄されると考えられる。

5. 特定の背景を有する患者

(1) 小児患者 (UX003-CL203試験) (外国人データ)⁶⁾

ムコ多糖症VII型外国人小児患者 (1.7~5.0歳) 8例を対象に、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を隔週点滴静注した、48週時^{*}の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

* : PKプロファイルを評価した最後の週

表 外国人小児ムコ多糖症VII型患者に1回体重1kgあたり4mgを隔週点滴静注時のパラメータ (反復投与48週時) (N= 8 ; 1.7~5.0歳)

C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$)
8.4 (54.8%)	4.1 (1.0-5.0)	27.7 (62.1%)

幾何平均 (CV%)。 T_{max} のみ中央値 (範囲)

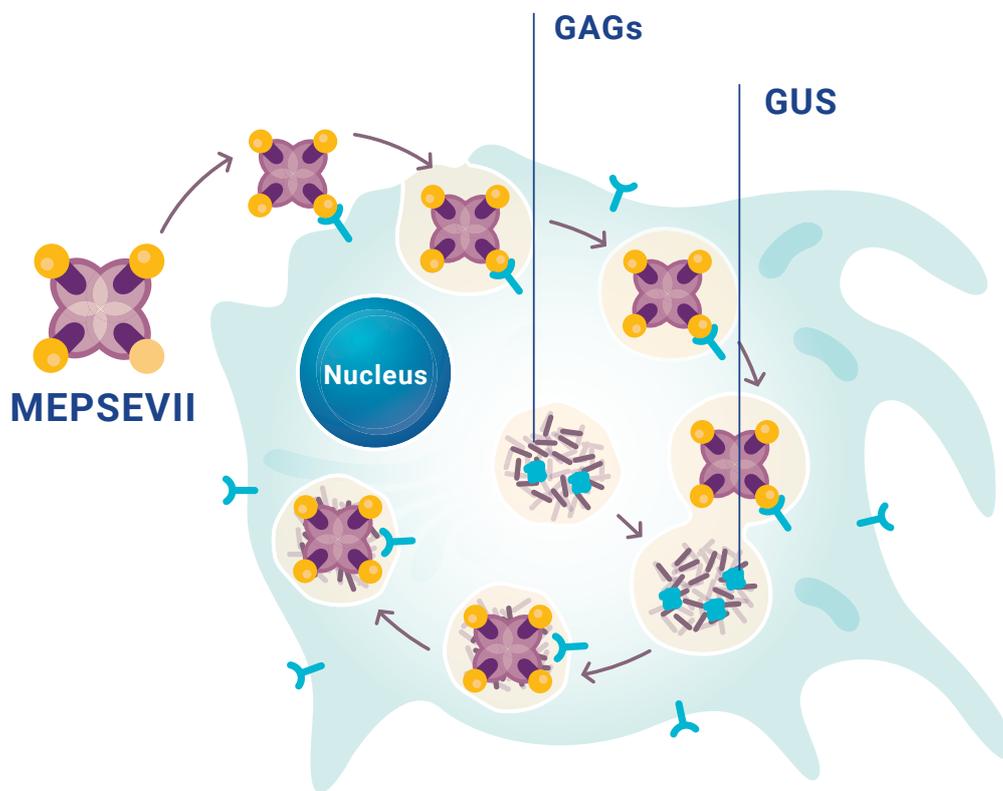
測定方法 : 各評価時点で静脈血を採取し、本剤の血清中濃度を測定した。血清検体のGUS酵素活性は蛍光法を用いて測定し、血清PKはノンコンパートメント解析により評価した。

C_{max} : 最高血中濃度、 T_{max} : 最高濃度到達時間、 AUC_{0-t} : 時間0から定量可能な最終時点までのAUC

VI. 薬効薬理

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ヘ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 (M 6 P) 部分を介して、酵素が細胞表面のM 6 P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。



2. 非臨床試験

(1) ムコ多糖症VII型患者由来ヒト線維芽細胞による遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼの取り込み作用 (*in vitro*)⁹⁾

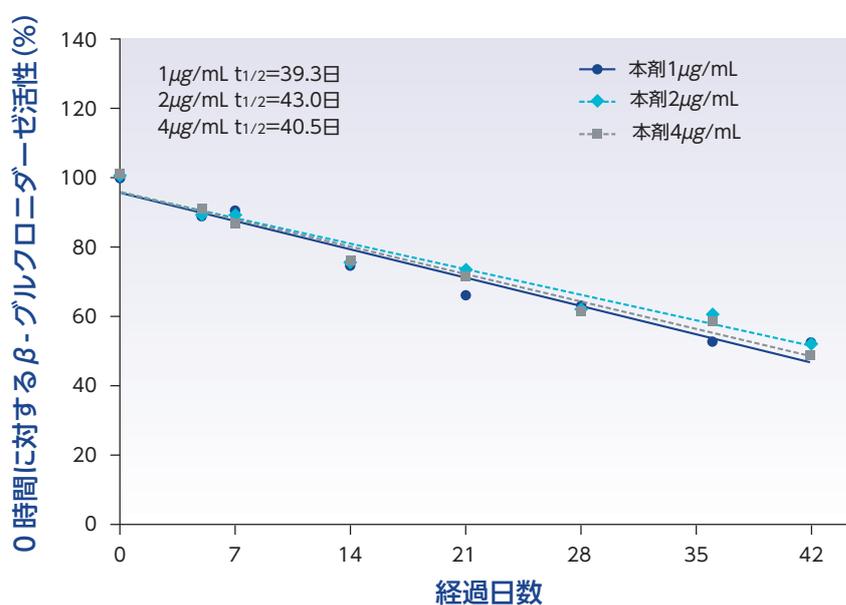
ムコ多糖症VII型患者由来のヒト線維芽細胞におけるM 6 P受容体を介した本剤の取り込み作用を測定し、その飽和曲線をMichaelis-Menten式に当てはめて分析した結果、取り込み量は本剤の濃度上昇とともに速やかに増加し飽和レベルに達することが判明し、その K_{uptake} 値は約0.8~1.8nMであった。

(2) ムコ多糖症VII型患者由来ヒト線維芽細胞に取り込まれた遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼの半減期 (*in vitro*)⁹⁾

ライソゾームに送達された遺伝子組換え酵素の安定性を推定するため、ムコ多糖症VII型患者由来ヒト線維芽細胞に取り込まれた本剤の細胞内半減期を、直線回帰方程式により求めた消失速度に基づいて算出した結果、半減期は約40日であった。

方法：MEMアール培地に培養したムコ多糖症VII型患者由来ヒト線維芽細胞GM-2784の融合性単層を、同じ培地に遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ (rhGUS) (1、2及び4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を37°Cで21時間曝露し、大量のrhGUSを導入した。その後その培地を除去し、rhGUSが存在しない培地で37°Cで培養し、4時間の回復期間ですべての酵素をライソゾームに送達させた後、35mmの二重細胞プレート上の細胞を0、5、7、14、21、28、36及び42日後に採取し、洗浄して凍結した。その後細胞を解凍し、1%デソキシコール酸ナトリウムで溶解後、人工基質に4-メチル-ウンベリフェリル β -Dグルクロニドを用いてGUS活性を測定した。測定データは、0時間時点に対する各測定時点での活性の残存率としてプロットし、直線回帰方程式にて求めた消失速度に基づいて細胞内半減期を算出した。

図 ムコ多糖症VII型患者由来ヒト線維芽細胞における本剤の半減期

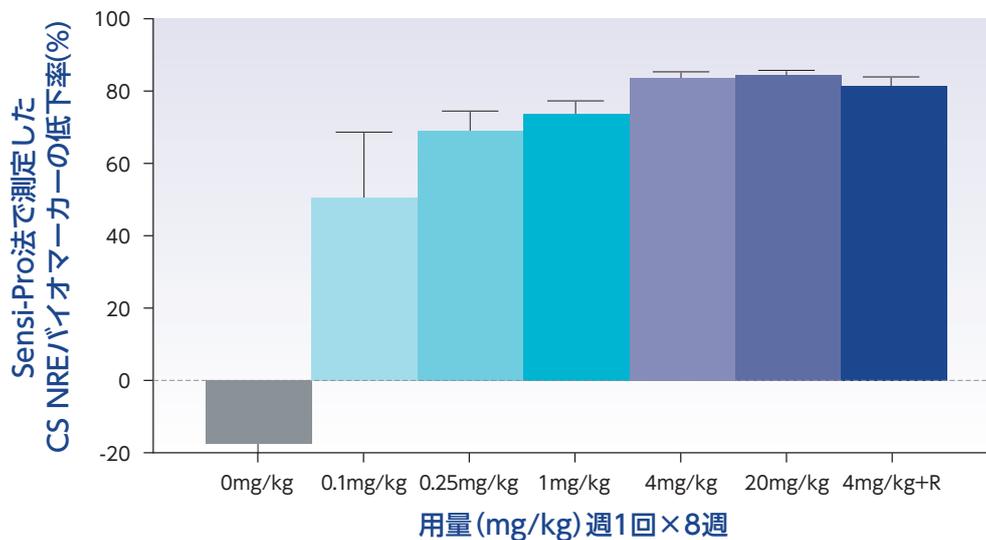


(3) 尿中グリコサミノグリカン (GAG) 及びライソゾーム内GAGの低下作用 (免疫寛容ムコ多糖症VII型マウス)¹⁰⁾

1) 尿中GAGの低下作用

免疫寛容ムコ多糖症VII型マウス (MPS VII/E540A^{TG}) 6例/群 (試験開始時10~12週齢、剖検時18~20週齢) において、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼを0.1~20mg/kgで週1回8週間静脈投与し、組織抽出物の酵素活性測定により評価したところ、尿中GAG濃度 (非還元末端 (NRE) のバイオマーカーであるCS/DSなど) の用量依存的な低下が認められた。また、4 mg/kgと20mg/kgで尿中GAG濃度が同程度に低下していたことから、4 mg/kgが有効性の限度に近いと考えられ、4 mg/kgを投与したマウスでは回復期間1週間後も尿中GAG濃度の低値が維持されていた。

図 尿中GAG濃度 (NRE法) のベースラインからの低下率 (ベースライン値に対する割合)



R: 回復期間1週間

Sensi-Pro法: ライソゾーム曝露から誘導される特定の化学的性質によりGAGから遊離したNRE (非還元末端) の二糖構造を解析するNRE法で、ライソゾーム内の異常なGAG濃度を特異的に測定できる。

2) ライソゾーム内GAGの低下作用

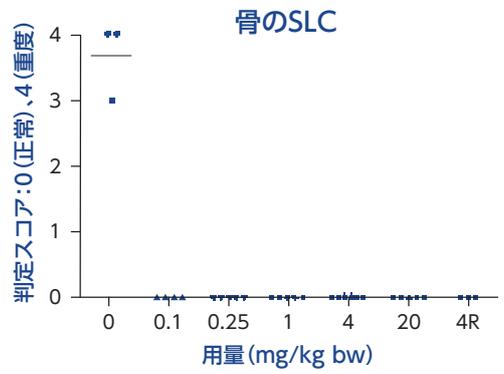
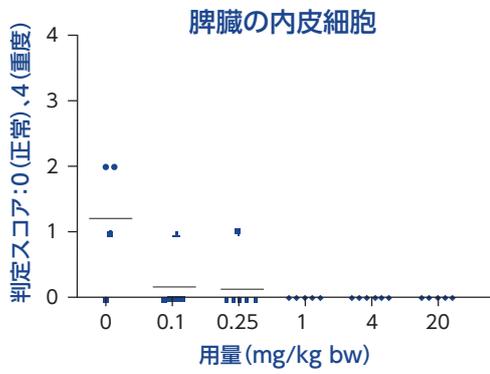
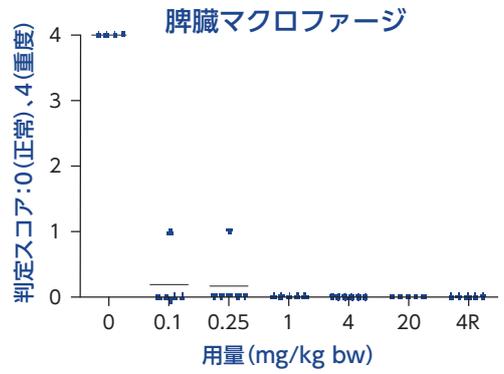
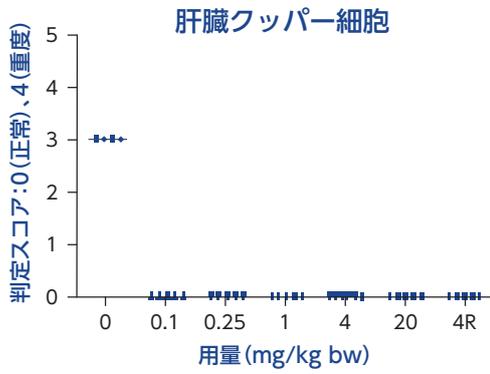
未分解GAGのライソゾーム蓄積と関連している細胞質内の空胞変性は、灌流度が豊富な臓器 (組織マクロファージ、内皮細胞など) の組織では、遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ (rhGUS) の投与を0.1mg/kg (試験した最低用量) で開始すると、多くの場合、細胞質内の空胞変性 (病理組織スコア) が用量依存的に減少した。

灌流度の低い組織 (尿細管、結合組織、ニューロンなど) の組織では、ライソゾーム内GAG蓄積を減少させるためには高用量で投与する必要があったが、細胞質内の空胞変性 (病理組織スコア) は用量依存的に低下した。

特定の種類 (脳組織細胞) を除き、組織及び組織成分で認められたほとんどの細胞質内空胞変性は、4 mg/kg投与から1週間の回復期間後も元の状態に戻っていないようであった。ムコ多糖症VII型で隔週投与を行うことの根拠となるものである。

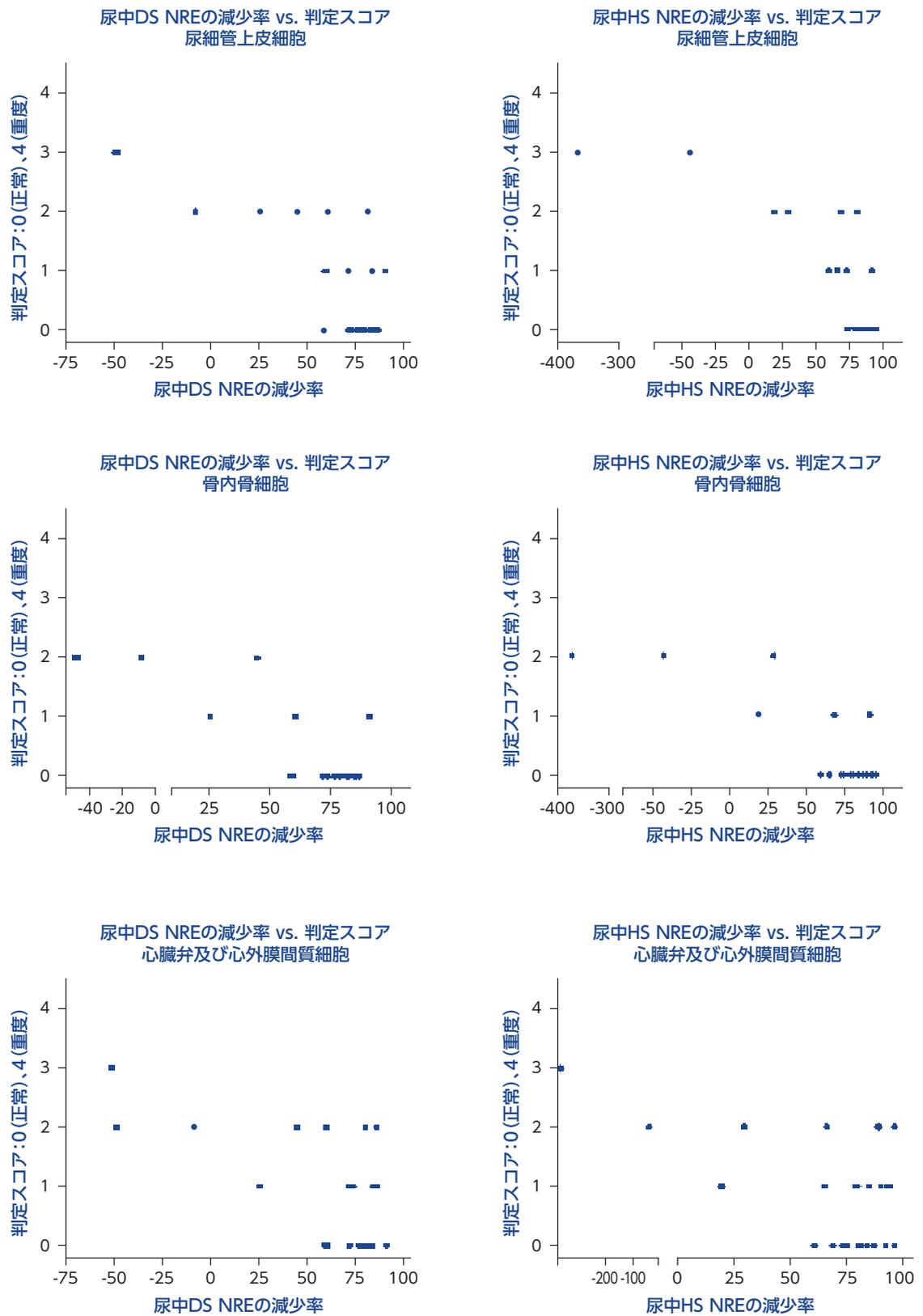
図 ムコ多糖症VII型マウスモデルによるrhGUS投与後に認められた
ライソゾーム内GAG蓄積の減少

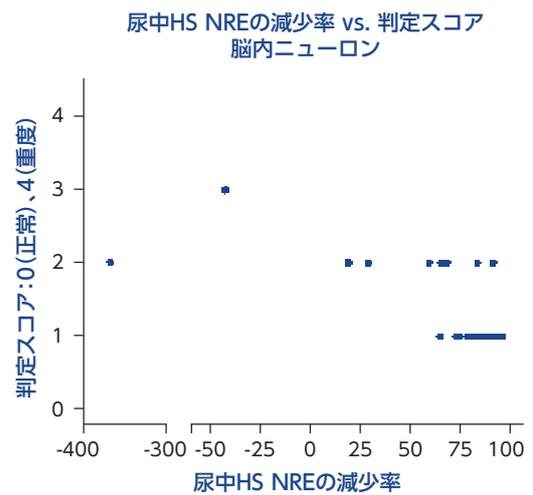
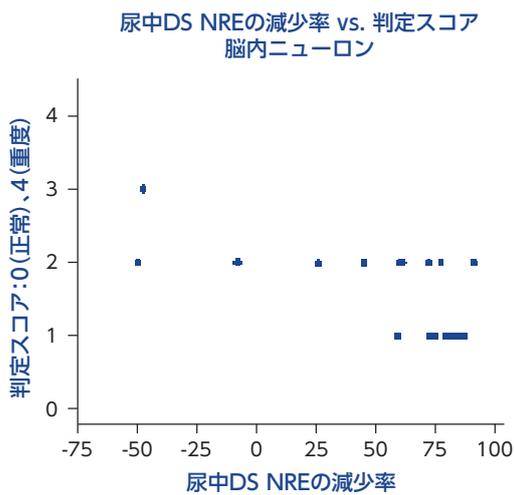
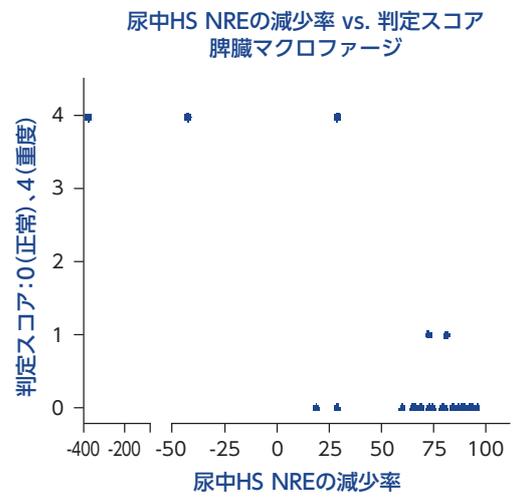
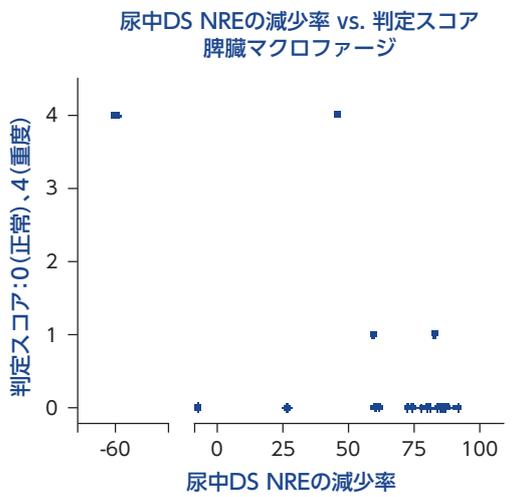
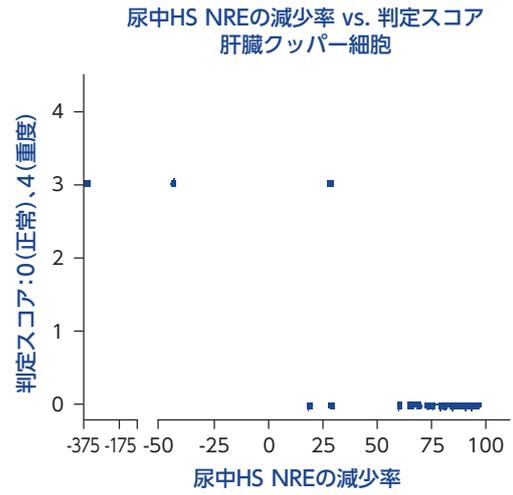
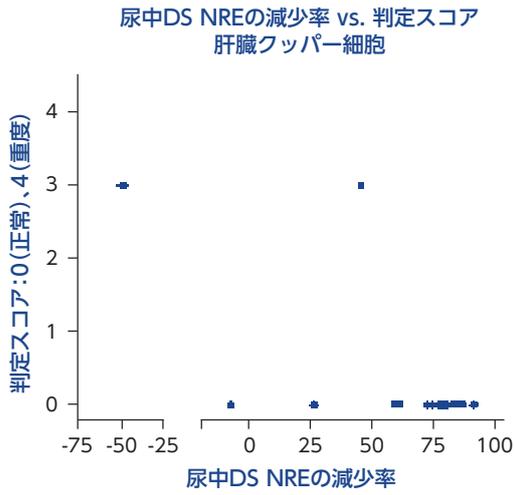
高灌流組織



略語：SLC=類洞内皮細胞

図 各用量で本剤を投与したムコ多糖症VII型マウスにおける尿中GAG濃度 (NRE : DS vs. HS) の低下と病理組織スコアの関係





開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験¹¹⁾

	試験項目	動物種/細胞種	投与経路、投与量	結果
中枢神経系	機能観察総合評価 (FOB法)	SDラット (雌雄、各n=18)	静脈内単回投与 0 (溶媒)、6、20mg/kg	変化なし
心血管系	テレメトリー法によるECG パラメータ	カニクイザル (若齢) (雌雄、各n=16)	静脈内投与 0 (溶媒)、2、6、20mg/kg 隔週1回、26週間	変化なし
呼吸器系	ヘッドアウト式プレチスモグラ フィによる換気パラメータ	SDラット (雄、n=18)	静脈内単回投与 0 (溶媒)、6、20mg/kg	変化なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹²⁾

動物種	投与経路、投与量 (mg/kg)	結果
SDラット (雌雄、各 n=12)	静脈内投与 単回2時間持続投与 0 (溶媒)、6、20mg/kg	20mg/kg投与まで、一般状態、体重などいずれのパラメータにおいても、投薬に関連する変化は認められなかった。 無毒性量は20mg/kgと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験¹³⁾

動物種	投与経路、投与期間、 投与量 (mg/kg)	主な所見等
ムコ多糖症 VII型 モデルマウス (n=10~12)	静脈内投与 週1回×3週間 (0.3、1、2.5、 5 mg/kg、n=2~3)、 週1回×13週間 (1、2、 4 mg/kg、n=4~5)、 週3回 (20、40mg/kg、 n=2)、 週1回×4週間 (20mg/kg、 n=2)	5 mg/kg、3週間投与したマウスでは、髄膜のライソゾーム中グリコサミノグリカン (GAG) 蓄積量が中程度に減少したが、新皮質ニューロンでは変化は認められなかった。 20mg/kg、週1回4週間投与したマウスでは、ニューロン、グリア及び髄膜のライソゾーム中GAG蓄積量が減少し、脳では平均2.5%の野生型ヒトβ-グルクロニダーゼ活性が認められた。臨床病理学的及び病理組織学的な有害作用は認められなかった。 5 mg/kg、3週間投与及び4 mg/kg、13週間投与ではライソゾーム中のGAG蓄積が除去されたが、有害な病理学的所見は認められないことが示された。
ムコ多糖症 VII型モデル マウス(n=6)	静脈内投与 週1回×8週間 (0、0.1、 0.25、1、4、20mg/kg)	20mg/kgまで投与に関連した変化は認められなかった。
カニクイザル (若齢) ^a (雌雄、各 n=16)	静脈内投与 0、2、6、20mg/kg 隔週1回、26週間	体重及び摂餌量、一般状態、外観及び眼科学的検査、血液学的検査、凝固機能検査、並びに尿検査において投与に関連した変化は認められなかった。 実験4日に雌でビリルビン増加が認められたが、軽度かつ一過性で可逆的であったことから、有害作用とは見なさなかった。 試験したすべての用量で標的臓器は特定されなかった。器官重量、肉眼的病理所見及び病理組織学的所見に投与に関連した変化は認められなかった。 2、6、20mg/kg群のそれぞれ3/5例、3/5例、3/7例で曝露後に抗薬物抗体産生が認められたが、試験期間中に免疫原性反応を示した動物はおらず、抗体の曝露量に対する影響は認められなかった。 隔週1回、26週間投与の忍容性は良好で、無毒性量は20mg/kgと考えられた。

a：最初の雌雄各3例/群 (受け入れ番号が早い順) を26週間投与の翌日に安楽死させ、残りのカニクイザルには投与期間終了後に4週間の回復期間を設けた。

(2) 遺伝毒性試験

本剤は分子量の大きなタンパク質分子であるため、核内に移行又はミトコンドリア膜を通過してDNA又はその他の染色体と直接相互作用することは考えにくい。また、本剤は内因性ヒトβ-グルクロニダーゼタンパク質の遺伝子組換え酵素であり、その作用機序及び部位（細胞ライソゾームにおけるグリコサミノグリカンの分解）から遺伝毒性リスクは示唆されない。そのため遺伝毒性試験は実施していない。

(3) がん原性試験

本剤は体内に内因的に存在するヒトβ-グルクロニダーゼの遺伝子組換え酵素である。したがって、がん原性は起こらないと推定されるため、がん原性試験は実施していない。

(4) 生殖発生毒性試験¹⁴⁾

試験の種類	動物種	投与経路、投与期間、投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/day)	結果
受胎能及び胚・胎児発生	妊娠SDラット (各群n=4)	静脈内投与 3日に1回投与 (妊娠6、9、12、15、18日) 0 (溶媒)、2、6、20mg/kg	20	母体毒性は認められず、胎児の肉眼的外表評価でも特記すべき所見は認められなかった。本剤の投与による子宮重量及び胎児体重への影響は認められなかった。 母動物に最大20mg/kg/dayを間欠投与しても、胎児の発育（胎児体重）及び構造（肉眼的胎児評価）に変化は認められなかった。試験期間中に母動物の死亡は認められなかった。 試験期間中に投与に関連した臨床徴候は認められなかった。 妊娠6日に本剤に対する抗体陽性反応を示したラットは妊娠21日でも同様に陽性反応を示した。本剤投与群のラットでは、妊娠21日までに全例が抗体陽性となり、妊娠21日の反応は妊娠6日目に比べ強くなっていた。さらに、母動物の同腹児でも、強い抗体陽性反応が認められた。 同腹児の生存率に投与に関連する差は認められなかった。着床前及び着床後胚損失率についても、本剤投与群が対照群を上回ることにはなかった。 最大20mg/kg/dayの投与においても同腹児の生存率への影響はなく、胎児の評価（同腹児の体重を含む肉眼的的外表観察）では、投与に関連した発生異常（奇形）を示す所見は認められなかった。

試験の種類	動物種	投与経路、投与期間、投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/day)	結果
受胎能及び胚・胎児発生	雌雄SDラット (雌雄各群 n=23、TK用雄雌各群 n=3)	静脈内投与 (交配前) 雌：週1回投与、2週間 雄：週1回投与、4週間 (交配後) 雌：3日に1回投与 (妊娠6、9、12、15、18日) 雄：週1回投与0 (溶媒)、2、6、20mg/kg	20	<p>投与開始前に本剤に対する抗体は検出されなかった。実験29日に雄ラットを対象として再度、評価を行ったところ、本剤を投与したすべての雄ラットが抗体陽性を示した。雌では、抗体の評価を3回目の投与 (非妊娠) に実施し、同じ母動物の妊娠時 (妊娠12、18及び21日) にも実施した。3回目の投与時に、非妊娠ラットで抗体陽性が認められ、その後も試験終了まで陽性のままであった。終了時 (妊娠21日)、全投与群の胎児の血清でも抗体陽性が検出された。高用量群のラット (雌雄) では、3回目の投与後に活動性低下/嗜眠が認められたが、これは免疫応答に起因するものと考えられた。高用量群の雄1例で死亡が認められ、本剤に対する免疫応答との関連が考えられた。本剤投与群と対照群で体重及び体重増加量に差が生じることはほとんどなかった。ただし、高用量群 (20mg/kg) の雄ラットでは実験7週の時点で対照群ほど体重が増加していなかった。雌ラットではこのような傾向は見られず、投与による子宮重量への影響は認められなかった。受胎能、交尾行動、受胎率 (妊娠率)、精子パラメータ (運動性、数及び形態) 及び雄の器官重量に投与による変化は認められなかった。</p> <p>同腹児の生存率に投与に関連する差は認められなかった。着床前及び着床後胚損失率、黄体数、生存着床数、総着床数及び非生存着床 (吸収) 数の平均値は全群で同様であった。</p> <p>いずれの同腹児でも死亡胎児は認められなかった。対照群で同腹児の生存データに統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>同腹児の平均体重は全群で同様であったことから、胎児の発育に投与による影響は見られなかった。胎児の評価 (同腹児の体重、並びに頭部、内臓又は骨格検査を含む肉眼的表観観察) で発生異常 (奇形) は認められなかった。</p> <p>投与に起因する有害かつ明らかな用量反応関係は胎児では認められなかった。</p>
	妊娠ウサギ (各群n=3)	静脈内投与 1日1回 (妊娠6~18日) 0 (溶媒)、2、6、20mg/kg	20	<p>妊娠29日の本剤の血中濃度は、妊娠6日の投与開始前の内因性濃度に比べ高かった。胎児の血中濃度は、投与前の母体内因性濃度に比べ低かった。妊娠29日での胎児への曝露は否定されることが示唆された。数例の母動物では対照群も含め全群でランダムに本剤に対する抗体の陽性反応が認められた。</p> <p>妊娠29日には6及び20mg/kg群で用量依存的に陽性反応が強くなり、抗体陽性反応は、6及び20mg/kg群の母動物の同腹児でも認められた。</p> <p>体重、摂餌量及び一般状態で関連した変化は認められなかった。</p> <p>全投与群 (対照群を含む) で認められた心拡大は持続投与時の投与容量に起因し、本剤に関連したものではなかった。</p> <p>黄体数、着床数及び平均同腹児数、同腹児の生存率、着床前及び着床後胚損失率などのパラメータでは、投与による影響は認められなかった。また、明らかな用量反応関係は認められなかった。肉眼的表観異常についても特記すべき点はなく、胎児はすべて正常であった。</p>

試験の種類	動物種	投与経路、投与期間、投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/day)	結果
受胎能及び胚・胎児発生	妊娠ウサギ (各群n=23、TK用各群n=3)	静脈内投与 (妊娠 6、9、12、15、18日) 0、2、6、20mg/kg	20	妊娠動物では高用量群ほどクリアランスが速くなり、妊娠期間後期にかけてC _{max} が低下した。妊娠期間後期に本剤に対する抗体が産生されており、影響した可能性が示唆された。一般状態、摂餌量、体重、子宮重量及び肉眼的剖検所見に投与に関連した所見は認められなかった。同腹児の大きさ、生存着床数、総着床数、非生存着床数及び胎児の体重は全群で同様であった。胎児検査（肉眼的な外観観察並びに骨格、内臓及び頭部検査）で明らかな催奇形性パターンは認められず、投与群の同腹児の平均体重は対照群と同様であった。
出生前・出生後の発生、母体の機能	SDラット (各群n=25、対照群n=3、TK用n=6)	静脈内投与 3日に1回投与 (妊娠 7日目～授乳期20日) 0、2、6、20/12mg/kg	雌の親動物 2 mg/kg 児動物の発達 20/12mg/kg	本剤に対する抗体は妊娠19日目及び授乳14日目の投与群の全例で認められた。雌の親動物 (F0) では、本剤投与により用量依存的なβ-グルクロニダーゼ活性の増加が認められた。児動物 (F1) では対照群と同程度の活性であった。雌の親動物 (F0) の6及び20/12mg/kg群で本剤の投与に関連すると考えられる死亡例が認められた。妊娠及び授乳期間中、2 mg/kg以上の投与で、立毛の症状が認められた。妊娠及び授乳期間中、雌の親動物の平均体重、体重増加量、摂餌量及び自然分娩及び同腹パラメータに影響を及ぼさなかった。児動物 (F1) では雌雄ともに、投与による死亡、臨床症状、肉眼的所見、平均児体重、成長、性成熟、神経行動学的機能、生殖機能に対する影響は認められなかった。

開発の経緯

特性

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

VIII. 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)

分子量：約317,000

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。

IX. 製剤学的事項

1. 製剤の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃±3℃	36ヵ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	規格内
加速試験	25℃±2℃、 60%±5%RH	6ヵ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	性状、含量、力価、純度（還元SDS-PAGE、RP-HPLC）、pH、浸透圧は規格内であった。SE-HPLCで%HMWに増加傾向が認められたが、すべての項目で規格内であった。
苛酷試験	40℃±2℃、 75%±5%RH	6ヵ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	含量、力価、pH、浸透圧は変化がなかったが、性状、純度及び不溶性微粒子に変化が認められた。
光安定性試験	120万lux・hr以上、 200W・h/m ²	3日	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	純度の低下、力価の減少及び不溶性微粒子の増加が認められた。

測定項目：性状、含量、力価、純度、pH、浸透圧、不溶性微粒子

2. 溶解後の安定性

試験	保存条件	保存期間	容器	試験結果
生理食塩液による希釈後の製剤の安定性（微生物負荷試験）	冷蔵2℃～8℃ + 室温20℃～25℃	冷蔵36時間 + 室温6時間	ガラスバイアル	36時間の冷蔵保存及びそれに続く6時間の室温保存で微生物の増加は認められず、安定であることが認められた。
使用時の安定性	冷蔵2℃～8℃ + 室温15℃～25℃	冷蔵36時間 + 室温8時間	点滴静注バッグ	36時間冷蔵保存後、8時間の室温条件下で安定であることが認められた。また未制御の室内散光下でも安定性に影響はなかった。

X. 取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：2～8℃に保存

有効期間：36ヵ月

そ の 他：凍結、振盪を避けること。開封後は遮光して保存すること。

XI. 包装

メプセヴィ®点滴静注液10mg：1バイアル



XII. 関連情報

承認番号：30400AMX00001000

承認年月：2022年1月

国際誕生年月：2017年11月

薬価基準収載年月：2022年5月

販売開始年月：2022年8月

再審査期間満了年月：2032年1月（10年）

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。

X III. 主要文献

- 1) Orphanet. 2019. Prevalence of rare diseases 2019 [cited January 2019]. Available from <http://www.orpha.net>. (アクセス日：2022年7月12日)
- 2) Montano AM, et al.: J Med Genet. 2016; 53 (6) : 403-18.
- 3) 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-CL201) [承認時評価資料]
- 4) 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) [承認時評価資料]
- 5) 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) [承認時評価資料]
- 6) 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) [承認時評価資料]
- 7) 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-CL202) [承認時評価資料]
- 8) 社内資料：薬物動態非臨床試験 [承認時評価資料]
- 9) 社内資料：in vitro薬理試験 [承認時評価資料]
- 10) 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) [承認時評価資料]
- 11) 社内資料：安全性薬理試験 [承認時評価資料]
- 12) 社内資料：単回投与毒性試験 [承認時評価資料]
- 13) 社内資料：反復投与毒性試験 [承認時評価資料]
- 14) 社内資料：生殖発生毒性試験 [承認時評価資料]

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

文献請求先及び問い合わせ先：

Ultragenyx Japan株式会社

おくすり相談窓口

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

フリーダイヤル：0120-635-111

受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

開発の経緯

特性

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

