

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

遺伝子組換えムコ多糖症VI型治療剤

# ナグラザイム 点滴静注液 5mg

Naglazyme®

ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

剤 形	注射液
製剤の規制区分	生物由来製品・劇薬・処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注) -医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	ナグラザイム点滴静注液 5mg 1バイアル(5mL)中にガルスルファーゼ(遺伝子組換え)5.0mgを含有
一般名	和名：ガルスルファーゼ(遺伝子組換え) (JAN) 洋名：Galsulfase (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月28日 薬価基準収載年月日：2008年4月11日 発売年月日：2008年4月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：アンジェス MG 株式会社 製造元：BioMarin Pharmaceutical Inc.(米国)
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アンジェス MG 株式会社 営業企画部 電話：03-5730-2481、FAX：03-5730-2635

本 IF は 2010 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとす。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

# 目 次

<b>I.概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	1	(4) 添付溶解液の組成及び容量	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	(5) その他	5
		3. 注射剤の調製法	5
		4. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意	6
<b>II.名称に関する項目</b>		5. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 販売名		6. 溶解後の安定性	6
(1) 和名	2	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
(2) 洋名	2	8. 生物学的試験法	7
(3) 名称の由来	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
2. 一般名		10. 製剤中の有効成分の定量法	7
(1) 和名（命名法）	2	11. 力価	7
(2) 洋名（命名法）	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
(3) ステム	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
3. 構造式又は示性式	2	14. その他	7
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名（命名法）	3		
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3		
7. CAS 登録番号	3		
		<b>V.治療に関する項目</b>	
<b>III.有効成分に関する項目</b>		1. 効能又は効果	8
1. 物理化学的性質		2. 用法及び用量	8
(1) 外観・性状	4	3. 臨床成績	
(2) 溶解性	4	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) 吸湿性	4	(2) 臨床効果	9
(4) 融点（分解点），沸点，凝固点	4	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(5) 酸塩基解離定数	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	11
(6) 分配係数	4	(5) 検証的試験	
(7) その他の主な示性値	4	1) 無作為化並行用量反応試験	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2) 比較試験	11
3. 有効成分の確認試験法	4	3) 安全性試験	11
4. 有効成分の定量法	4	4) 患者・病態別試験	11
(1) たん白質含量	4	(6) 治療的使用	
(2) 力価（rhASB 活性）	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	11
(3) 細胞取り込み	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	11
<b>IV.製剤に関する項目</b>		<b>VI.薬効薬理に関する項目</b>	
1. 剤形		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(1) 剤形の区別，規格及び性状	5	2. 薬理作用	
(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等	5	(1) 作用部位・作用機序	12
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
2. 製剤の組成		(3) 作用発現時間・持続時間	13
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5		
(2) 添加物	5		
(3) 電解質の濃度	5		

## VII.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
(1) 治療上有効な血中濃度	14	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
(2) 最高血中濃度到達時間	14	5. 慎重投与内容とその理由	19
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
(4) 中毒域	15	7. 相互作用	
(5) 食事・併用薬の影響	15	(1) 併用禁忌とその理由	20
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	15	(2) 併用注意とその理由	20
2. 薬物速度論的パラメータ		8. 副作用	
(1) コンパートメントモデル	15	(1) 副作用の概要	21
(2) 吸収速度定数	15	(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) バイオアベイラビリティ	15	(3) その他の副作用	21
(4) 消失速度定数	15	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(5) クリアランス	15	(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	23
(6) 分布容積	16	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
(7) 血漿蛋白結合率	16	9. 高齢者への投与	24
3. 吸収	16	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	24
4. 分布		11. 小児等への投与	24
(1) 血液－脳関門通過性	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	16	13. 過量投与	24
(3) 乳汁への移行性	16	14. 適用上の注意	25
(4) 髄液への移行性	16	15. その他の注意	26
(5) その他の組織への移行性	16	16. その他	26
5. 代謝			
(1) 代謝部位及び代謝経路	16		
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	16		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17		
6. 排泄			
(1) 排泄部位及び経路	17		
(2) 排泄率	17		
(3) 排泄速度	17		
7. 透析等による除去率	17		

## VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18

## IX.非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	
（「IV.薬効薬理に関する項目」参照）	
(2) 副次的薬理試験	27
(3) 安全性薬理試験	27
(4) その他の薬理試験	27
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) その他の特殊毒性	28

## X.管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29

3. 貯法・保存条件	29	14. 再審査期間	30
4. 薬剤取扱い上の注意点		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
(1) 薬局での取り扱いについて	29		30
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	29	16. 各種コード	30
5. 承認条件等	29	17. 保険給付上の注意	30
6. 包装	29	<b>XI.文 献</b>	
7. 容器の材質	29	1. 引用文献	31
8. 同一成分・同効薬	30	2. その他の参考文献	31
9. 国際誕生年月日	30	<b>XII.参考資料</b>	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30	1. 主な外国での発売状況	32
11. 薬価基準収載年月日	30	2. 海外における臨床支援情報	32
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30	<b>XIII.備 考</b>	
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	30	1. その他の関連資料	33

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ナグラザイム [一般名：ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)] は、遺伝子多型が認められているヒト *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ(別名 アリルスルファターゼ B：以下 ASB)の正常型であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞によって産生されるヒト型 ASB(recombinant human ASB：以下 rhASB)を有効成分とするライソゾーム加水分解酵素である。本酵素を先天的に欠損している疾患であるムコ多糖症VI型(以降、MPS VI)の治療薬として米国 BioMarin Pharmaceutical Inc.により開発され、2005年5月31日に米国医薬食品局(FDA)、2006年1月24日に欧州医薬品庁(EMA)で承認されたのをはじめとして、2010年1月現在、世界約40カ国で承認されている。

本邦においては、対象疾患の希少性及び重篤性、治療薬がないことから、2005年10月31日に開催された第6回未承認薬使用問題検討会議の見解をもとに、欧米での臨床試験データを用いて2007年8月10日に製造販売承認申請を行い、2008年3月28日に承認された。なお、本剤は2007年6月5日に希少疾病医薬品に指定されている<sup>1)</sup>。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ムコ多糖症は生体構成成分であるグリコサミノグリカン(以下、GAG)の代謝に必要なとされる特異的ライソゾーム酵素欠損が原因となって発症する。そのうち MPS VI(マロトー・ラミー症候群)は ASB の欠損又は著明減少を特徴とする常染色体劣性遺伝性の疾患である。ASB の作用不足のために GAG の一種であるデルマタン硫酸の不完全代謝物が全身の細胞へ過剰に蓄積し、進行性に広範な組織及び臓器障害をきたし、重症型の場合は 20 歳までに死亡することが多いといわれている<sup>2)</sup>。

本剤は細胞内のライソゾームに取り込まれることにより、デルマタン硫酸の代謝を亢進させ、種々の臓器障害を改善及び病態の進行を抑制することを目的として使用される。

- (1) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した、rhASB を有効成分とする遺伝子組換え製剤である。
- (2) 本剤は MPS VI 患者で欠損している ASB の酵素補充療法剤である。週 1 回の点滴静注により欠損酵素を補充し、ライソゾーム内に蓄積した GAG の分解を目的とする。
- (3) 外国における臨床試験において、12 分間歩行試験、3 分間階段昇段試験にて持久力の改善が認められた。また、病態の指標である尿中 GAG 濃度の著明な低下が観察された。
- (4) 外国における臨床試験において本剤の投与を受けた 54 例中 53 例(98%)で抗ガルスルファーゼ IgG 抗体が発現し、その最初の発現時期は、ほとんどが投与 4~8 週後であった。なお、抗体発現と本剤の効果の指標である尿中 GAG 濃度、及び有害事象の発生頻度や重症度等のプロファイルとの間に関連性は認められなかった。
- (5) 外国における臨床試験において本剤の投与を受けた 55 例中 30 例に infusion associated reaction(本剤の投与中又は投与終了後の当日に発現する、本剤の投与に関連する有害事象：以降 IAR)が発現した。重症症状としては血管神経性浮腫、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣、呼吸窮迫、無呼吸及び蕁麻疹があった。これら IAR の症状は、投与速度の減速又は投与の一時的中止、又は抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の追加投与や時には副腎皮質ホルモン剤を投与することによりコントロール可能であり、ほとんどの患者は投与を完了した。なお、重症の肺疾患合併患者では IAR により症状の急性増悪の可能性が否定できないため、緊急時に十分な対応可能な準備をした上で本剤の投与を開始し、投与中及び投与終了後も十分な観察を行う必要がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名：ナグラザイム点滴静注液 5mg
- (2) 洋名：Naglazyme®
- (3) 名称の由来：有効成分の化学名である **N-acetylgalactosamine-4-sulfatase** 及び酵素を表す **-zyme** より命名

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：ガルスルファーゼ (遺伝子組換え) (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Galsulfase (Genetical Recombination) (JAN)  
galsulfase (INN)
- (3) ステム：-ase：酵素

### 3. 構造式又は示性式

構造式：ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)は495個のアミノ酸残基からなり、6カ所のアスパラギン残基(Asn)にアスパラギン結合型の糖鎖結合部位を有する糖たん白質である。

(N末端)- Ala-Gly-Ala-Ser-Arg-Pro-Pro-His-Leu-Val<sup>10</sup>-Phe-Leu-Leu-Ala-Asp-Asp-Leu-Gly-Trp-Asn<sup>20</sup>  
Asp-Val-Gly-Phe-His-Gly-Ser-Arg-Ile-Arg<sup>30</sup>-Thr-Pro-His-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Gly<sup>40</sup>  
Gly-Val-Leu-Leu-Asp-Asn-Tyr-Tyr-Thr-Gln<sup>50</sup>-Pro-Leu-Cys<sup>60</sup>-Thr-Pro-Ser-Arg-Ser-Gln-Leu<sup>70</sup>  
Leu-Thr-Gly-Arg-Tyr-Gln-Ile-Arg-Thr-Gly-Leu-Gln-His-Gln-Ile-Ile-Trp-Pro-Cys<sup>80</sup>  
Pro-Ser-Cys<sup>90</sup>-Val-Pro-Leu-Asp-Glu-Lys-Leu-Leu-Pro-Gln-Leu-Leu-Lys-Glu-Ala-Gly-Tyr<sup>100</sup>  
Thr-Thr-His-Met-Val-Gly-Lys-Trp-His-Leu-Gly-Met-Tyr-Arg-Lys-Glu-Cys<sup>110</sup>-Leu-Pro-Thr<sup>120</sup>  
Arg-Arg-Gly-Phe-Asp-Thr-Tyr-Phe-Gly-Tyr<sup>130</sup>-Leu-Leu-Gly-Ser-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Ser-His<sup>140</sup>  
Glu-Arg-Cys<sup>150</sup>-Thr-Leu-Ile-Asp-Ala-Leu-Asn<sup>160</sup>-Val-Thr-Arg-Cys<sup>170</sup>-Ala-Leu-Asp-Phe-Arg-Asp<sup>180</sup>  
Gly-Glu-Glu-Val-Ala-Thr-Gly-Tyr-Lys-Asn-Met-Tyr-Ser-Thr-Asn-Ile-Phe-Thr-Lys-Arg<sup>190</sup>  
Ala-Ile-Ala-Leu-Ile-Thr-Asn-His-Pro-Pro-Glu-Lys-Pro-Leu-Phe-Leu-Tyr-Leu-Ala-Leu<sup>200</sup>  
Gln-Ser-Val-His-Glu-Pro-Leu-Gln-Val-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu-Lys-Pro-Tyr-Asp-Phe-Ile<sup>210</sup>  
Gln-Asp-Lys-Asn-Arg-His-His-Tyr-Ala-Gly<sup>220</sup>-Met-Val-Ser-Leu-Met-Asp-Glu-Ala-Val-Gly<sup>230</sup>  
Asn<sup>240</sup>-Val-Thr-Ala-Ala-Leu-Lys-Ser-Ser-Gly-Leu-Trp-Asn<sup>250</sup>-Asn-Thr-Val-Phe-Ile-Phe-Ser<sup>260</sup>  
Thr-Asp-Asn-Gly-Gly-Gln-Thr-Leu-Ala-Gly<sup>270</sup>-Gly-Asn-Asn-Trp-Pro-Leu-Arg-Gly-Arg-Lys<sup>280</sup>  
Trp-Ser-Leu-Trp-Glu-Gly-Gly-Val-Arg-Gly<sup>290</sup>-Val-Gly-Phe-Val-Ala-Ser-Pro-Leu-Leu-Lys<sup>300</sup>  
Gln-Lys-Gly-Val-Lys-Asn-Arg-Glu-Leu-Ile<sup>310</sup>-His-Ile-Ser-Asp-Trp-Leu-Pro-Thr-Leu-Val<sup>320</sup>  
Lys-Leu-Ala-Arg-Gly-His-Thr-Asn<sup>330</sup>-Gly-Thr-Lys-Pro-Leu-Asp-Gly-Phe-Asp-Val-Trp-Lys<sup>340</sup>  
Thr-Ile-Ser-Glu-Gly-Ser-Pro-Ser-Pro-Arg<sup>350</sup>-Ile-Glu-Leu-Leu-His-Asn-Ile-Asp-Pro-Asn<sup>360</sup>  
Phe-Val-Asp-Ser-Ser-Pro-Cys<sup>370</sup>-Pro-Arg-Asn-Ser-Met-Ala-Pro-Ala-Lys-Asp-Asp-Ser-Ser<sup>380</sup>  
Leu-Pro-Glu-Tyr-Ser-Ala-Phe-Asn<sup>390</sup>-Thr-Ser-Val-His-Ala-Ala-Ile-Arg-His-Gly-Asn-Trp<sup>400</sup>  
Lys-Leu-Leu-Thr-Gly-Tyr-Pro-Gly-Cys<sup>410</sup>-Gly-Tyr-Trp-Phe-Pro-Pro-Pro-Ser-Gln-Tyr-Asn<sup>420</sup>  
Val-Ser-Glu-Ile-Pro-Ser-Ser-Asp-Pro-Pro-Thr-Lys-Thr-Leu-Trp-Leu-Phe-Asp-Ile-Asp<sup>430</sup>  
Arg-Asp-Pro-Glu-Glu-Arg-His-Asp-Leu-Ser-Arg-Glu-Tyr-Pro-His-Ile-Val-Thr-Lys-Leu<sup>440</sup>  
Leu-Ser-Arg-Leu-Gln-Phe-Tyr-His-Lys-His-Ser-Val-Pro-Val-Tyr-Phe-Pro-Ala-Gln-Asp<sup>450</sup>  
Pro-Arg-Cys<sup>460</sup>-Asp-Pro-Lys-Ala-Thr-Gly-Val-Trp-Gly-Pro-Trp-Met-(C末端)<sup>495</sup>

Asn：糖鎖結合部位

Cys：C $\alpha$ -ホルミルグリシン(活性中心)

4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>2529</sub> H<sub>3833</sub> N<sub>689</sub> O<sub>717</sub> S<sub>15</sub>

分子量：55,841.66 (理論値)

5. 化学名 (命名法)

*N*-acetylgalactosamine-4-sulfatase

(本質) ヒト *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼをコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される 495 個のアミノ酸残基 (C<sub>2529</sub>H<sub>3833</sub>N<sub>689</sub>O<sub>717</sub>S<sub>15</sub>; 分子量：55,841.66) からなる糖たん白質 (分子量：約 66,000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：arylsulfatase B, 略号：ASB

別 名：chondroitin-4-sulfatase

7. CAS 登録番号

552858-79-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液
- (2) 溶解性：該当しない
- (3) 吸湿性：該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点：該当しない
- (5) 酸塩基解離定数：該当しない
- (6) 分配係数：該当しない
- (7) その他の主な示性値
  - 1) pH：約 5.8(5.5～6.1)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>3)</sup>

試験	保存条件	容器	期間	試験結果
長期保存試験	2～8℃	エチレン酢酸ビニル 共重合体製バッグ	18 ヶ月間	18 ヶ月間安定であった。
加速試験	25±2℃	エチレン酢酸ビニル 共重合体製バッグ	6 ヶ月間	6 ヶ月間安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

- ・ ペプチドマップ

#### 4. 有効成分の定量法

- (1) たん白質含量
  - ・ 紫外可視吸光度測定法
- (2) 力価(rhASB 活性)
  - ・ 蛍光強度測定法
- (3) 細胞取り込み

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別、規格及び性状
  - 1) 剤形の区別：溶液
  - 2) 規格：1バイアル(5mL)中にガルスルファアーゼ(遺伝子組換え)<sup>注1)</sup> 5.0mg<sup>注2)</sup>を含有
  - 3) 性状：無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。

注2) 70単位(U)に相当。ガルスルファアーゼ(遺伝子組換え)1Uは合成基質4-メチルウンベリフェリル硫酸を37℃、1分間で1 $\mu$ mol加水分解する単位。

- (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等
  - 1) 浸透圧比：0.9～1.2(生理食塩液に対する比)
  - 2) pH：約5.8(5.5～6.1)
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類  
該当しない

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分の)含量  
1バイアル(5mL)中にガルスルファアーゼ(遺伝子組換え)5.0mgを含有
- (2) 添加物  
1バイアル(5mL)中に下記の添加物を含有  
塩化ナトリウム：43.8mg  
リン酸二水素一ナトリウム一水和物：6.20mg  
リン酸一水素二ナトリウム七水和物：1.34mg  
ポリソルベート80：0.25mg
- (3) 電解質の濃度  
該当しない
- (4) 添付溶解液の組成及び容量  
該当しない
- (5) その他

### 3. 注射剤の調製法

- (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。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。
- (2) 調製前に、微粒子の存在や変色がないか、各バイアルを目視にて観察すること。本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液である。微粒子の混入が認められたものや変色が見られるものは使用しないこと。
- (3) 本剤は日局生理食塩液で希釈した後患者に投与するため、患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液を準備する。体重が20kg以下の患者には

#### IV. 製剤に関する項目

100mL とし、体重が 20kg を超える患者の場合には 250mL とする。

- (4) 体重が 20kg 以下の患者の場合は、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液 100mL にゆっくりと添加する。体重が 20kg を超える患者の場合は、日局生理食塩液 250mL から本剤の必要量と等量を抜き取って廃棄した後、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液にゆっくりと添加する。
- (5) 本剤を日局生理食塩液に添加後、穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。急激な振盪攪拌をしないこと。
- (6) 患者に投与する前に微粒子等の混入がないか希釈液を目視にて確認する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用すること。

#### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 5. 製剤の各種条件下における安定性<sup>3)</sup>

試 験	保存条件	容 器	期 間	試 験 結 果
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル <sup>注3)</sup> (市販用の形態)	36 ヶ月間	36 ヶ月間安定であった。
加 速 試 験	25±2℃	ガラスバイアル <sup>注3)</sup> (市販用の形態)	6 ヶ月間	6 ヶ月間安定であった。
苛 酷 試 験	40±2℃	ガラスバイアル <sup>注3)</sup> (市販用の形態)	6 ヶ月間	6 ロットについて実施し、5 ロットは 6 ヶ月間安定であったが、1 ロットは、6 ヶ月目に SDS-PAGE のバンドパターンからの逸脱が認められた。

注 3) ガラスバイアルの構成

バイアル：ホウケイ酸ガラスバイアル

栓：クロロブチルゴム製液剤用ゴム栓

圧着シール：ポリプロピレン製フリップオフ付アルミニウムシール

#### 6. 溶解後の安定性<sup>3)</sup>

希釈調製液：点滴バッグ内において、生理食塩液により希釈調製した低濃度調製試料及び高濃度調製試料

低濃度調製試料：0.06mg/mL(体重 15kg の患者の投与量に相当)

本剤 15mL 及び生理食塩液を薬液総量 250mL となるように加えて混合

高濃度調製試料：0.14mg/mL(体重 35kg の患者の投与量に相当)

本剤 35mL 及び生理食塩液を薬液総量 250mL となるように加えて混合

試 験	保存条件	容 器	保存時間	試 験 結 果
希 釈 調 製 液 の 安 定 性	冷蔵 2~8℃	点滴バッグ	冷蔵 96 時間	rhASB 活性は 96 時間の冷蔵保存及びそれに引き続く 4 時間の保存条件下（投与を考慮した時間）で安定であることが確認された。
	+		室温 4 時間	
	室温 15~25℃	点滴バッグ	室温 96 時間	rhASB 活性は 96 時間の室温保存条件下で安定であることが確認された。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ドットブロット法

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) たん白質含量

・ 紫外可視吸光度測定法

(2) 力価(rhASB 活性)

・ 蛍光強度測定法

11. 力価

1 バイアル当たり (ガルスルファーゼ (遺伝子組換え) 5mg 含有) :

70 単位 (U) に相当。ガルスルファーゼ (遺伝子組換え) 1U は合成基質 4-メチルウンベリフェリル硫酸を 37°C、1 分間で 1  $\mu$  mol 加水分解する単位。

12. 混入する可能性のある夾雑物

異種たん白質

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

ムコ多糖症 VI 型

### 2. 用法及び用量

通常、ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重 1kg あたり 1mg を週 1 回、点滴静注する。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した必要量を取り、体重が 20kg 以下の患者には日局生理食塩液 100mL で希釈する。体重が 20kg を超える患者には薬液総量が 250mL となるよう希釈すること。
- (2) 投与速度：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。投与速度は、体重が 20kg 以下の患者の場合、初めの 1 時間は 3mL/時とし忍容性が良好なら 38mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。体重が 20kg を超える患者の場合は、初めの 1 時間は 6mL/時とし忍容性が良好なら 80mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。（「重要な基本的注意」、「適用上の注意」の項参照）
- (3) 本剤の投与により infusion associated reaction (発熱、頭痛、発疹等) が発現する可能性がある。これらの症状発現の予防及び発現時の症状を軽減させるために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又はその両方を本剤投与開始の 30～60 分前に前投与することが望ましい。

#### [設定理由]

- (1) 本剤は体重あたりで用量が設定されている薬剤であり、その調製法について記載した。
- (2) 本剤投与による過敏症を含む IAR のリスク低減のため、投与速度に関する注意喚起を行った。
- (3) 本剤はたん白質製剤であることから、本剤の成分に対する過敏症発現の予防及び発現時の症状の軽減のため記載した。

## 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ  
該当しない

## (2) 臨床効果

- 1) 外国において、MPS VI 患者 39 例を対象とした本剤の第 3 相プラセボ対照二重盲検試験<sup>4)</sup> (以下、第 3 相試験)を行い、本剤 1mg/kg 又はプラセボを 24 週間にわたって週 1 回投与した。「12 分間歩行試験での歩行距離」を主要有効性評価項目、「3 分間階段昇段試験での昇段速度」及び「尿中グリコサミノグリカン(GAG)濃度」を副次的有効性評価項目とし、投与前から 24 週後のそれぞれの評価項目の変化量を本剤群とプラセボ群で比較した。その結果、本剤群はプラセボ群に比べて、12 分間歩行試験で平均 92m、3 分間階段昇段試験で平均 5.7 段/分の改善が認められ、尿中 GAG 濃度は平均 227 µg/mg クレアチニンの低下が認められた。

項目	本剤群 (19 例)	プラセボ群 (20 例)
12 分間歩行試験結果 (m) (平均値±SD)		
投与前	227±170	381±202
投与 24 週後	336±227	399±217* <sup>1</sup>
投与前からの変化	109±154	26±122
群間差	92±40* <sup>2</sup> (p = 0.025) * <sup>3</sup>	
3 分間階段昇段試験結果 (段/分) (平均値±SD)		
投与前	19.4±12.9	31.0±18.1
投与 24 週後	26.9±16.8	32.6±19.6* <sup>1</sup>
投与前からの変化	7.4±9.9	2.7±6.9
群間差	5.7±2.9* <sup>2</sup> (p = 0.053) * <sup>3</sup>	
尿中グリコサミノグリカン濃度 (µg/mg クレアチニン) (平均値±SD)		
投与前	346±128	330±114
投与 24 週後	85±36	317±80* <sup>1</sup>
群間差	-227±18* <sup>2</sup> (p < 0.001) * <sup>3</sup>	

\*1 プラセボ群で患者 1 例が第 24 週以前に脱落

\*2 ベースライン値で補正した第 24 週の平均値±標準誤差

\*3 モデル・ベース平均値の差に基づく p 値

- 2) 第 3 相試験に参加した患者 39 例中 38 例を対象とした第 3 相非盲検継続試験<sup>5)</sup> (以下、第 3 相継続試験)において本剤 1mg/kg を週 1 回投与した。「12 分間歩行試験」はベースライン時 (二重盲検試験開始時) から本剤/本剤群で平均 183±26m、プラセボ/本剤群で平均 141±25m の距離の延長が認められ、「3 分間階段昇段試験」は本剤/本剤群で平均 13.1±2.0 段/分、プラセボ/本剤群で平均 13.7±1.7 段/分の改善が認められた。「尿中 GAG 濃度」は本剤/本剤群では二重盲検終了時の値を維持しており、プラセボ/本剤群では二重盲検終了時から 96 週にかけて 224±19 µg/mg クレアチニンの低下が認められた。また、第 1/2 相試験及び第 2 相試験に参加し、168 週以上投与を継続した患者 14 例においても尿中 GAG 濃度の低下は継続していた<sup>4)</sup>。
- 3) 肺機能について、最大随意換気量は、第 3 相試験の本剤群で投与前から 24 週後の差が 2.5 ±1.9L/分と改善を認めたが、プラセボ群では 0.0±1.5L/分と変化はなかった。第 3 相継続試験では本剤/本剤群はベースライン時から 96 週後の差が 6.0±1.9L/分で二重盲検終了時よりも改善し、プラセボ/本剤群でも 2.8±1.5L/分へと改善が認められた。また、努力肺活量及び 1 秒量もベースライン時から 96 週間で改善が認められた<sup>6)</sup>。

## V. 治療に関する項目

4) 外国における臨床試験において、本剤を投与された患者 54 例中 53 例 (98%) で抗ガルスルファーゼ IgG 抗体の発現が認められた。抗体の最初の発現時期は、ほとんどが投与 4~8 週間後であった。なお、抗体発現と尿中 GAG 濃度の間に関連性は認められなかった。抗体レベルが高値であった患者 5 例では、薬物動態指標に顕著な差が認められた (4 例で AUC 低下、1 例で AUC 上昇)。1 例の患者の抗体の中和作用について分析したところ、ガルスルファーゼ活性の *in vitro* における阻害作用が認められたが、1 例のみの患者試料であり、中和抗体については不明である。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

#### 1) 第 1/2 相試験<sup>7)</sup>及び第 1/2 相継続試験<sup>8)</sup>

MPS VI 患者 7 例を対象とし、投与 24 週まで投与量 0.2mg/kg (4 例) 及び 1.0mg/kg (3 例)、週 1 回投与の二重盲検比較後、全症例 1.0mg/kg の継続投与試験 (144 週間以上、最長 260 週) を実施した。試験期間中の投与機会は 524 回であったが、そのうち 512 回 (98%) で rhASB の投与が行われており、コンプライアンスは非常に良好であった。

144 週間の投与の終了した 5 例は、MPS VI の生化学的指標の改善を示す尿中 GAG 濃度の大幅な低下が全患者で認められた。これらの低下は試験の残りの期間を通じて継続しており、患者はスクリーニングのレベルから 62%~88% の尿中 GAG 濃度の低下を示した。

この期間中、全例で少なくとも 1 回の有害事象がみられた。多くの有害事象は投与日以外に発生しており (81%)、そのほとんどは治験薬との因果関係なしと判定され (98%)、患者の重症の基礎疾患を反映していたものであった。なお、治験薬と関連すると判定された、全 6 件の有害事象は重症度において軽度と評価された。

#### 2) 第 2 相試験<sup>9)</sup>

MPS VI 患者 10 例を対象とし、投与量 1.0mg/kg、週 1 回投与にて長期投与試験 (144 週間以上、最長 214 週) を実施した。試験期間中の平均投与回数は  $178.1 \pm 13.8$  回で、最低投与回数は 157 回、最大投与回数は 210 回であった。本試験では全投与期間を通じて有害事象による死亡例や投与中止例はなかった。

全例で、投与開始後第 6 週までに尿中 GAG 濃度がベースライン時よりも 50% 以上低下した (ベースラインからの平均減少は 70.6%)。尿中 GAG 濃度の低下は試験期間を通じて維持され、第 144 週ではベースラインから平均 75.2% の減少が認められた。

全例が 1 件以上の有害事象を経験し、その多くは (88%) は本剤との因果関係がなく基礎疾患によるとされた。8 例で本剤との関連がある有害事象が 100 件認められ、その多くは (n=80) 軽度から中等度であった。このうち最も多くみられたのは発疹と発熱であった。全例で 20 件の重症な有害事象が認められ、そのうち 5 件は本剤と関連ありとされた。6 例で 83 件の infusion associated reactions (IAR) が認められ、2 例はアナフィラキシー様反応を示唆する IAR であった。5 例で 29 件の重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象のうち 4 件は本剤との関連の可能性ありもしくは関連ありであった (喉頭浮腫、アナフィラキシー様反応、血管神経性浮腫、喘息)。

#### 3) 第 3 相試験<sup>4)</sup>及び第 3 相継続試験<sup>5)</sup>

MPS VI 患者 39 例を対象とし、投与 24 週まで本剤 1.0mg/kg (19 例) 及びプラセボ (20 例)、週 1 回投与の二重盲検比較後、全症例 1.0mg/kg の継続投与試験 (96 週間以上、最長 135 週) を実施した。二重盲検試験中のプラセボ群で 1 例が投与 5 週目 (プラセボ投与時) 以降の試験の継続を撤回したが、継続試験に移行した 38 症例の平均の投与回数は  $102 \pm 17.0$  回で、最低投与回数は 72 回、最高投与回数は 131 回であった。患者に投与された平均総酵素量は  $103.3 \pm 17.4$  mg/kg で、週 1 回 1.0mg/kg 投与の妥当性を裏付けており、試験期間を通じて

のコンプライアンスは良好であった。継続試験期間中での、有害事象による死亡例や投与中止例はなかった。

尿中 GAG 濃度は本剤投与直後から著しい低下を認め、本剤/本剤群では 96 週までその低下効果は維持された。少なくとも 50%以上の尿中 GAG 濃度の低下が 95%の患者で、本剤治療の 72 週後に認められた。

本試験中の両群(本剤/本剤群とプラセボ/本剤群)の全症例で 1 回以上の有害事象を経験した。両群の有害事象の件数は同程度で(各々942 件と 884 件)、大部分は治験薬との関連はなく、基礎疾患によるものと判定された。本剤/本剤群の患者の方がプラセボ/本剤群より、試験薬と関連があると判定された有害事象が多かった(本剤を投与された 14 例で 233 件; プラセボを投与された 10 例で 62 件)が、重度の有害事象の発現率及び発現頻度は両群で同等であった。

本剤/本剤群の 11 例とプラセボ/本剤群の 8 例で IAR が認められた。そのうち 6 例が、アナフィラキシー様反応と考えられる IAR のパターンを示したが、そのほとんどは、軽度で、重度なものはない。アナフィラキシー様反応は通常、投与の一時中断、投与速度の減速、及び/又は抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の追加投与によって管理が可能であった。

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

外国における第 1/2 相試験<sup>7)</sup>の二重盲検比較対照部分(最初の 24 週間)において本剤の投与量 0.2mg/kg 及び 1.0mg/kg にて、週 1 回投与の効果の評価した。両投与量群ともに、尿中 GAG 濃度及びデルマタン硫酸濃度の大幅な低下がみられたが、全尿中 GAG 濃度において、1.0 mg/kg 投与群は 0.2 mg/kg 投与群よりも第 24 週における平均低下率が高く、短時間で低下した(尿中 GAG 濃度の平均低下率はそれぞれ 70%と 55%)。また、比較対照試験終了後の 25 週目以降 0.2 mg/kg 投与から 1.0 mg/kg 投与に移行した患者 2 例では尿中 GAG 濃度に直ちに影響が現れ、投与量の増量から 1 週間以内に予想を上回る総 GAG 濃度の低下が認められ、蓄積した GAG の除去には 1.0mg/kg の本剤がより効果的であることが裏付けられた。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

「V-3. (2) 臨床効果」の項参照

##### 3) 安全性試験

「V-3. (3) 臨床薬理試験：忍容性試験」の項参照

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

##### 2) 承認条件としての実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、本剤を使用した全症例を対象にした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ガルスルファーゼ

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

MPS VI は ASB の欠損又は著明減少を特徴とする疾患である。ASB は、GAG の一種であるデルマタン硫酸の非還元末端の 2-O-硫酸基の加水分解酵素であり、MPS VI では ASB の欠損又は作用不足により、細胞内のライソゾームにデルマタン硫酸を主とする GAG が過剰に蓄積し、広範な細胞、組織及び臓器不全に至る。

本剤はヒト型 ASB の遺伝子組換え (rhASB) 製剤である。本剤は糖たん白であり、オリゴ糖鎖部分のマンノース-6-リン酸を介して、細胞膜や細胞内小器官膜上に発現しているマンノース-6-リン酸受容体と特異的に結合し、エンドサイトーシス (食作用) により細胞内及びライソゾーム内に取り込まれ、ライソゾーム内に蓄積している GAG を分解すると考えられている<sup>10)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) MPS VI 患者由来線維芽細胞への取り込み作用<sup>11)</sup>

健常人及び MPS VI 患者から採取した線維芽細胞に本剤を添加し、一定時間培養後、細胞内に取り込まれた rhASB を測定した。

培養 6 時間では細胞内に rhASB の存在は確認できなかったが、培養 24 時間後では健常人、MPS VI 患者とも rhASB の存在が確認された。また、72 時間後においても酵素の存在が認められ、細胞内取り込み後の rhASB は比較的安定であることが示された。なお、これらの細胞内取り込みは、マンノース-6-リン酸 (5mmol/L) の培地への添加により完全に阻害された。

##### 2) 組織内及び尿中 GAG 濃度低下作用及び MPS VI 病態進行に対する作用<sup>12,13)</sup>

生後 60 時間未満の MPS VI モデルネコに、本剤を週 1 回 0.2 mg/kg (n=1)、1.0 mg/kg (n=5) 及び 5.0 mg/kg (n=3) の用量で点滴静注により 5、6 及び 11 ヶ月間投与した。

ライソゾームへの GAG の蓄積は 0.2 mg/kg においては肝臓のみで正常に回復したが、1.0mg/kg 及び 5.0mg/kg では心臓弁、大動脈、皮膚、硬膜及び大脳の血管周皮細胞ではほぼ正常に回復したか、あるいは完全に消失したが、軟骨及び角膜では変化がなかった。尿中 GAG 濃度に対しては、用量依存的な低下作用を示し、5.0mg/kg ではほぼ正常値となった。

本剤を 1.0mg/kg 及び 5.0 mg/kg 投与した群では無処置 MPS VI モデルネコと比較して著明な体重増加が認められた (表 1)。

表 1 MPS VI モデルネコの無処置、rhASB 治療及び健常ネコの体重の変化

	n	5 ヶ月目 (平均±SD)	n	6 ヶ月目 (平均±SD)
♂ MPS VI 無処置	5	2053±321	4	2211±349
MPS VI 0.2mg/kg	1	2391	1	2657
MPS VI 1.0mg/kg	2	2658	2	2836
MPS VI 5.0mg/kg	3	2744±34	1	2740
健常ネコ 無処置	5	2976±201	3	3279±204
♀ MPS VI 無処置	7	1856±355	6	2066±280
MPS VI 1.0mg/kg	3	2241±244	3	2302±183
健常ネコ 無処置	4	2439±304	3	2687±287

### 3) MPS VI モデルネコにおける 9 ヶ月反復投与による影響<sup>14)</sup>

MPS VI モデルネコに本剤を週 1 回 2 時間の点滴静注により 9 ヶ月間投与し、長期投与の影響を検討した。3~5 ヶ月齢の MPS VI モデルネコ (n=5) に rhASB 1.0 mg/kg/を 27 週間投与した後、2.0 mg/kg を 10 週間投与した (全投与期間 37 週)。

本剤投与群の尿中 GAG 濃度は、同齢の MPS VI モデルネコ無処置対照群の約 1/4~1/5 に減少し、同齢の健常ネコ対照群の 2~3 倍であった。本剤 1~2 mg/kg を週 1 回 9 ヶ月間投与しても、臨床症状、放射線像、骨症状に大きな変化は生じなかったが、2 例に後肢の神経症状の改善が、1 例で麻痺症状の軽度改善が認められた。また、1 例に骨密度の上昇が認められた。

### 4) 出生時から 6 ヶ月反復投与による影響<sup>15)</sup>

生後 27 時間未満の MPS VI モデルネコに本剤 1.0 mg/kg を週 1 回 2 時間の点滴静注により 6 ヶ月間投与した場合の影響を検討した。

本剤投与による症状改善作用は投与開始 3~6 ヶ月後において認められた。脊髄、心臓弁の弁尖及び気管軟骨の肉眼的病状は、総体的に無処置 MPS VI モデルネコより軽度であったが、角膜混濁と関節疾患は両群間で差は認められなかった。骨格症状に関しては、本剤投与群で有意に改善していた。骨塩量は無処置 MPS VI モデルネコと健常ネコの間値まで増加した。組織分布に関しては、関節軟骨を除く全ての臓器で ASB 活性が認められた。また、関節軟骨及び角膜を除いた臓器でライソゾーム中の GAG 蓄積量の低下あるいは消失が確認された。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定方法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

投与開始から 120～240 分後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>16)</sup>

① 投与 24 週目までの薬物動態パラメータ (外国データ)

外国における MPS VI 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験における投与第 1 週、第 2 週、第 12 週及び第 24 週の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

	第 1 週	第 2 週 <sup>a</sup>	第 12 週 <sup>a</sup>	第 24 週
<b>第 2 相試験</b>				
パラメータ	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	757±270	1,176±416	1,313±546	1,701±659
T <sub>max</sub> (min)	180	181	180	222
AUC <sub>0-t</sub> (ng·min/mL)	135,043±42,479	200,730±72,793	204,049±87,581	254,757±88,010
AUC <sub>∞</sub> (ng·min/mL)	137,659±41,550	207,810±74,588	205,921±87,989	274,570±94,548
CL (mL/min/kg)	7.96±2.74	5.49±2.26	6.69±5.89	3.98±1.17
V <sub>z</sub> (mL/kg)	233±223	137±94.4	163±197	94.4±50.7
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	363±148	270±107	501±665	221±60.7
t <sub>1/2</sub> (min)	19.0±17.0	16.5±6.30	15.3±10.9	17.7±9.48
MRT (min)	45.3±8.17	49.3±4.04	62.6±19.9	57.0±10.9
<b>第 3 相試験</b>				
パラメータ	(n=14) <sup>b</sup>	—	—	(n=14) <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	816±216	—	—	2,357±1,560
T <sub>max</sub> (min)	208	—	—	240
AUC <sub>0-t</sub> (ng·min/mL)	132,609±36,260	—	—	342,448±241,294
AUC <sub>∞</sub> (ng·min/mL)	142,545±29,853	—	—	351,575±251,070
CL (mL/min/kg)	7.28±1.48	—	—	7.92±14.7
V <sub>z</sub> (mL/kg)	118±74.7	—	—	316±752
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	449±356	—	—	864±1,732
t <sub>1/2</sub> (min)	11.1±5.26	—	—	22.8±10.7
MRT (min)	57.4±29.7	—	—	99.5±51.6

T<sub>max</sub> を除く全ての値は平均±標準偏差で表されている；T<sub>max</sub>は中央値

<sup>a</sup> 第 3 相試験において第 2 週及び第 12 週ではデータは収集されなかった。

<sup>b</sup> C<sub>max</sub> と T<sub>max</sub> は n=14、AUC<sub>0-t</sub> は n=13、その他のパラメータは n=11

<sup>c</sup> 値は測定可能であった 13 例

② 長期投与時の薬物動態パラメータ (外国データ)<sup>17)</sup>

治験用製造スケールから実生産スケールへのスケール変更に伴い、両薬剤の同等性確認の目的で、薬物動態パラメータを測定した。第 1/2 相試験継続試験 (投与期間 179~188 週)、第 2 相試験 (投与期間 98~117 週) における、長期投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、24 週までの結果と同等であった。

パラメータ	治験用製剤	市販用製剤	
	第 N <sup>a</sup> 週 (n=14) <sup>b</sup>	第 N <sup>a</sup> +1 週 (n=14) <sup>b</sup>	第 N <sup>a</sup> +5 週 (n=14) <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,111±479	1,138±458	1,138±674
AUC <sub>0-t</sub> (ng·min/mL)	167,805±83,701	187,162±74,937	180,273±103,921
AUC <sub>∞</sub> (ng·min/mL)	184,883±87,531	209,069±51,550	217,156±73,425
CL (mL/min/kg)	8.17±8.20	5.04±1.22	5.09±1.71
V <sub>z</sub> (mL/kg)	207±417	53.9±18.6	57.3±15.8
t <sub>1/2</sub> (min)	11.9±8.09	7.64±2.99	8.18±2.59
尿中 GAG 濃度 (μg/mg·creatinine)	77.8±34.8	77.5±40.1	91.0±59.1

<sup>a</sup> N は第 1/2 相試験の患者においては第 179 週以上、第 2 相試験の患者においては第 98 週以上。この次の週以降、投与薬剤が治験用薬剤製造施設製造品から量産施設製造品に変更された。

<sup>b</sup> 第 1/2 相試験の患者 4 例と第 2 相患者 10 例の合計。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) コンパートメントモデル

ノンコンパートメントモデルにより解析した。

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

## (5) クリアランス (CL)

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(6) 分布容積(V<sub>z</sub>)

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸 収

該当資料なし

### 4. 分 布

該当資料なし

<参考> 動物データ

MPS VI モデルネコに本剤 0.5~1.5 mg/kg/週を投与したところ、肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓、皮膚、大動脈及びリンパ節において酵素活性が認められた<sup>12)</sup>。また、病態モデルネコに出生時から本剤を投与したところ、関節軟骨を除くすべての臓器で酵素活性が認められた。組織内半減期は肝臓、脾臓、肺、腎臓及び心臓で2~4日と推定された<sup>15)</sup>。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 5. 代 謝

代謝に関する試験は実施していない。

本剤はヒト生体内酵素 *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼの遺伝子組換えたん白質である。主にたん白質の加水分解により代謝されると考えられる。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率  
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

## 6. 排泄

排泄に関する試験は実施していない。

- (1) 排泄部位及び経路  
該当資料なし
- (2) 排泄率  
該当資料なし
- (3) 排泄速度  
該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- (1) 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連する **infusion associated reaction**のうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、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も十分な観察を行うこと。また、重篤な**infusion associated reaction**が発生した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- (2) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、**infusion associated reaction**によって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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

#### [設定理由]

- (1) 本剤はたん白質製剤であり、抗原抗体反応による過敏反応の発現が予測されることから、重篤なIARの発生の可能性について警告欄に記載し、注意を喚起した。
- (2) 重症の呼吸不全又は急性呼吸器疾患がある患者において、本剤投与に伴うIARによりその症状が急性増悪する可能性が否定できないことから、「警告」として設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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(「重要な基本的注意」の項参照)

#### [設定理由]

本剤投与により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ことから、本剤の成分に対するショックの既往歴のある患者は禁忌とした。

なお、重篤な過敏反応を呈した症例を禁忌にしてしまうと、MPS VIでは代替療法がないことから、アナフィラキシーショックを発現した症例についてのみ禁忌とした。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 肝・腎機能に高度な障害のある患者(投与経験が少なく安全性が確立していない)

[設定期理由]

- (1) 本剤はたん白質製剤であることから、一般的に本剤の成分に対する過敏症が発現する可能性が予測されるため記載した。
- (2) 肝・腎機能に重篤な合併症を有する患者に対する十分な使用経験がないことから記載した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、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。
- (2) 本剤の投与によりinfusion associated reaction(発熱、頭痛、発疹等)が発現する可能性がある。Infusion associated 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。
- (3) 睡眠時無呼吸はムコ多糖症VI型患者によく認められる症状であり、抗ヒスタミン剤の前投与が無呼吸のリスクを増加させる可能性があるため、本剤の投与開始前に気道開存性の評価を行うことが望ましい。睡眠時に酸素補給又は持続的気道陽圧等の呼吸補助を実施している患者では、本剤投与中にinfusion associated reactionが発現した場合や抗ヒスタミン剤投与に起因する極端な傾眠状態が発現した場合に備え、これらの呼吸補助処置を直ちに実施できるように準備をしておくこと。
- (4) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion associated reactionによって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。また、急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者においては、投与日を遅らせることを考慮すること。
- (5) ほとんどの患者に抗ガルスルファーズ抗体の産生が予測されるため、定期的にガルスルファーズ(遺伝子組換え)に対する抗体検査を行うことが望ましい。

#### [設定理由]

- (1) 本剤はたん白質製剤であることから、ショック症状の発現の可能性が否定できないため、注意喚起を行った。
- (2) アナフィラキシー反応及び重篤なIARについて、「警告」欄を設定するとともに「重要な基本的注意」に記載した。
- (3) 抗ヒスタミン剤による極端な傾眠/睡眠状態がこれらのIARの発見の遅れや症状の重篤化を起こすことが考えられるため記載した。
- (4) MPS VIでは呼吸器系疾患の症状を有することが多く、急性増悪のリスクがあると判断されるため、注意喚起を行った。
- (5) 外国における臨床試験では、本剤の投与を受けた54例中53例(98%)に抗ガルスルファーズIgG抗体の産生を認めており、定期的に抗体検査を行うことが望まれる。

### 7. 相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施されていない。

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当事項なし
- (2) 併用注意とその理由  
該当事項なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用<sup>16)</sup>

#### (1) 副作用の概要

外国における臨床試験では、55例中40例(72.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は発疹10例(18.2%)53件、発熱9例(16.4%)34件、蕁麻疹8例(14.5%)111件、悪寒7例(12.7%)30件、呼吸困難6例(10.9%)27件であった。[承認申請時]

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

重篤な infusion associated reaction : 重度のアナフィラキシー様反応(呼吸困難等)を投与中に起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤や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。(「警告」、「重要な基本的注意」の項参照)

#### (3) その他の副作用

	5%以上	5%未満
全身障害及び投与局所様態	発熱、悪寒、胸痛、注入部位疼痛	顔面浮腫
神経系障害	頭痛	振戦
皮膚及び皮下組織障害	発疹、蕁麻疹、そう痒症、丘疹、紅斑	血管神経性浮腫、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹
胃腸障害	腹痛、嘔吐、悪心	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、靭帯弛緩
血管障害	低血圧、高血圧	充血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症
眼障害	結膜炎	
臨床検査		ALP上昇、好中球数増加

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

外国の臨床試験で発現した副作用件数まとめ

臨床試験 (投与週)	第1/2相試験 (1~260週)	第2相試験 (1~214週)	第3相試験 (1~24週)	第3相継続試験 (25~159週)	全試験合計
投与症例数	7	10	19	38	55
副作用発現症例数	6	8	11	24	40
副作用発現症例率 (%)	85.7	80.0	57.9	63.2	72.7
副作用発現件数	59	100	92	295	546
全身障害及び投与局所様態	4	44	29	12	89
発熱		26	7	1	34
悪寒		13	12	5	30
胸痛		2	4		6
疼痛			1		1
注入部位疼痛	1		1	1	3
限局性浮腫			3		3
末梢性浮腫				1	1
注入部位灼熱感				1	1
注入部位そう痒感				1	1
注射部位そう痒感	1				1
カテーテル留置部位炎症		1			1
カテーテル留置部位疼痛		1			1
倦怠感			1		1
嗜眠	2				2
疲れ		1			1
疲労				1	1
歩行異常				1	1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床試験 (投与週)	第1/2相試験 (1~260週)	第2相試験 (1~214週)	第3相試験 (1~24週)	第3相継続試験 (25~159週)	全試験合計
胃腸障害	0	5	9	18	32
腹痛		1	3	4	8
上腹部痛		1	2		5
嘔吐		1	1	6	8
悪心		2	3	5	10
歯の障害				1	1
筋骨格系及び結合組織障害	2	0	19	4	25
筋痛			17		17
四肢痛			1		1
関節痛			1	2	3
背部痛				1	1
骨痛				1	1
靭帯弛緩	2				2
神経系障害	2	3	4	14	23
頭痛	2	2	4	4	12
片頭痛		1			1
浮動性めまい				1	1
振戦				8	8
錯感覚				1	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	5	12	42	60
咳嗽			1	15	16
呼吸困難		2	7	18	27
呼吸窮迫			1	1	2
頻呼吸	1				1
扁桃肥大			1	1	2
無呼吸			1		1
気管支痙攣			1		1
喘息		1			1
喘鳴				1	1
咽喉頭疼痛		1			1
喉頭浮腫		1			1
口腔咽頭腫脹				2	2
拘束性肺疾患				1	1
アデノイド肥大				1	1
胸痛				1	1
低音性連続性ラ音				1	1
眼障害	1	0	4	1	6
結膜炎			4	1	5
視覚障害 NOS	1				1
皮膚及び皮下組織障害	32	35	10	179	256
発疹(Rash)		21	2	3	26
発疹(Exanthem)			4	16	20
発疹 NOS	7				7
蕁麻疹		5	2	83	90
蕁麻疹 NOS	13				13
皮膚刺激	1				1
そう痒症	1	1		24	26
湿疹		1			1
丘疹	1	1		10	12
丘疹状蕁麻疹	7			1	8
斑状皮疹	1	1			2
毛孔性皮疹		1			1
斑状丘疹状皮疹		1			1
そう痒性皮疹				1	1
全身性皮疹				2	2
紅斑性皮疹				22	22
紅斑		1		6	7
痒疹				1	1
アレルギー性皮膚炎		1		1	2
脂漏性皮膚炎				2	2
ばら色秕糠疹				1	1
秕糠疹				1	1
爪の障害 NOS	1				1
爪変色			1	1	2
顔面浮腫			1	2	3
血管神経性浮腫		1		2	3

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床試験 (投与週)	第1/2相試験 (1~260週)	第2相試験 (1~214週)	第3相試験 (1~24週)	第3相継続試験 (25~159週)	全試験合計
<b>血管障害</b>	11	5	3	4	23
高血圧		1	3	1	5
低血圧		3		1	4
低血圧 NOS	11				11
静脈穿刺不良		1			1
充血				2	2
<b>血液及びリンパ系障害</b>	0	0	1	6	7
貧血			1	2	3
白血球減少症				2	2
リンパ球減少症				1	1
好中球減少症				1	1
<b>精神障害</b>	0	0	1	1	2
錯乱状態			1		1
涙ぐむ				1	1
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	1	0	0	4	5
反張膝	1				1
眼外傷				1	1
転倒				2	2
凍瘡				1	1
<b>臨床検査</b>	4	1	0	8	13
体温上昇	4				4
補体因子減少		1			1
ALP増加				3	3
好中球数増加				2	2
ALT(GPT)増加				1	1
AST(GOT)増加				1	1
血中ビリルビン増加				1	1
<b>心臓障害</b>	1	0	0	1	2
心室性期外収縮	1				1
洞性不整脈				1	1
<b>肝胆道系障害</b>	0	1	0	0	1
肝腫大		1			1
<b>免疫系障害</b>	0	1	0	0	1
アナフィラキシー様反応		1			1
<b>代謝及び栄養障害</b>	0	0	0	1	1
低血糖症				1	1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(1)及び(2)の項参照

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現に注意すること。高齢者に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

[設定理由]

一般的留意事項として設定した。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)。

[設定理由]

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験がないため記載した。
- (2) 本剤の乳汁中移行性について検討していないため記載した。

### 11. 小児等への投与

5歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

[設定理由]

5歳未満の患者に対しては使用経験が乏しく、安全性が確立していないことから設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

- (1) 他剤との混合は行わないこと。
- (2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。
- (3) 調製方法：
- 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。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。
  - ② 調製前に、微粒子の存在や変色がないか、各バイアルを目視にて観察すること。本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液である。微粒子の混入が認められたものや変色が見られるものは使用しないこと。
  - ③ 本剤は日局生理食塩液で希釈した後患者に投与するため、患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液を準備する。体重が 20kg 以下の患者には 100mL とし、体重が 20kg を超える患者の場合には 250mL とする。
  - ④ 体重が 20kg 以下の患者の場合は、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液 100mL にゆっくりと添加する。体重が 20kg を超える患者の場合は、日局生理食塩液 250mL から本剤の必要量と等量を抜き取って廃棄した後、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液にゆっくりと添加する。
  - ⑤ 本剤を日局生理食塩液に添加後、穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。急激な振盪撹拌をしないこと。
  - ⑥ 患者に投与する前に微粒子等の混入がないか希釈液を目視にて確認する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用すること。
- (4) 投与速度：下表を参考に、注入ポンプを用いて 4 時間以上かけて投与すること。

体重が 20kg 以下の患者

投与総量=120mL <sup>注)</sup>		
投与開始～60 分	3mL/時 (約 25 μg/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約 250 分	38mL/時 (約 320 μg/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

注) 体重が概ね 20kg の場合

体重が 20kg を超える患者

投与総量=250mL		
投与開始～60 分	6mL/時 (約 25 μg/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約 250 分	80mL/時 (約 320 μg/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

## [設定理由]

- (1) 本剤は他の注射剤との混合時の配合変化試験を実施していないため設定した。
- (2) 本剤は無菌製剤であり、又、防腐剤は含まれていないため、使い残した薬剤は再使用しないよう、注意喚起のために設定した。
- (3) 本剤の調製法について、詳細に記載した。
- (4) 「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した投与速度に関して、より詳細に記載した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 15. その他の注意

該当事項なし

### 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当事項なし

(3) 安全性薬理試験<sup>18)</sup>

ビーグル犬に本剤 0.2、2.0 及び 20.0mg/kg を点滴静注により単回投与したところ、呼吸数、体温、心拍数及び心電図所見は正常範囲内であった。20.0mg/kg を投与した雄では投与 24 時間後の血圧が低値を示したが、イヌの活動は正常であり、他の臨床的徴候も認められなかった。

カニクイザルに本剤 1.0、3.0 及び 10.0mg/kg を週 1 回点滴静注により 27 週間投与したところ、試験期間を通じて呼吸数、体温、血液酸素飽和度、血圧、眼科的検査及び心電図検査において、本剤に関連した影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験<sup>18)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

① ラットにおける単回投与毒性試験

SD シラットに本剤 0.1、1.0 及び 10.0mg/kg 又は溶媒を静脈内に単回投与したところ、全例が試験期間中生存し、0.1 及び 1.0mg/kg における忍容性は良好であった。10.0mg/kg では顔面と足で一過性の腫脹が認められ、本試験での無毒性量 (NOAEL) は 1.0mg/kg であった。概略の致死量は 10.0mg/kg を超える量であった。

② イヌにおける単回投与毒性試験

ビーグル犬に本剤 0.2、2.0 及び 20.0mg/kg 又は溶媒を点滴静注により単回投与したところ、全例が試験期間中生存し、毒性を示す兆候は認められなかった。対照溶媒投与群を含めた全てのイヌにおいて、投与関連反応(皮膚の発赤と顔面浮腫)が投与後に認められたが、投与終了から約 5~6 時間以内に消失した。溶媒対照を含めた全群で投与関連反応の発症程度は同程度であったことから、本試験では無影響量 (NOEL) を求めなかった。概略の致死量は 20.0mg/kg を超える量であった。

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルに本剤 1.0、3.0 及び 10.0mg/kg 又は溶媒を約 4 時間の点滴静注により週 1 回、27 週間投与したところ、10.0 mg/kg/週群の雄 1 例が第 2 週に死亡した。組織学的に死因を特定できていないため、本剤投与との関連は明らかではないが、死亡時の状況から考察すると、本動物の死亡と本剤投与との関連性は低いものと考えられた。10.0mg/kg/週投与群の雌 1 例で痂皮が認められ、組織学的検査においては、肝臓での胆管の過形成及び門脈周囲の炎症、副腎皮質の萎縮、皮膚での炎症性反応が観察された。これらの所見は異種たん白質への反応を示すものと考えられ、2 週間の回復期間の後には消失していたか、もしくは対照群と同程度であったことから、本剤に関連した影響は可逆性であることが示された。その他、体重、呼吸数、体温、血液酸素飽和度、血圧、眼科的検査、心電図検査、臨床病理検査及び器官重量では、本剤に関連した影響は認められなかった。全用量の雌に漿液細胞性/膿疱性表皮炎が生じたことから、本試験では NOAEL を求めなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

#### ① ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

SD 系ラットに本剤 0.3、1.0 及び 3.0mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回静脈内投与した。雄ラットには交配 28 日前から交配期間を通して(最高 18 日間)剖検前日まで、雌ラットには交配 15 日前から交配期間を通して妊娠 17 日まで投与を行った。3.0mg/kg/日群の雌雄において、アナフィラキシー様反応と思われる口吻の腫脹を示す動物数の増加がみられたが、それ以外の本剤に関連する変化は観察されなかった。また、親動物の生殖能及び胚・胎児発生については、本剤投与による影響は認められなかった。以上の結果から、本試験における親動物の一般毒性に対する NOAEL は 1.0mg/kg/日であり、生殖能及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 3.0mg/kg/日であった。

#### ② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠した NZW 系ウサギに、本剤 0.3、1.0 及び 3.0mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回点滴静注により妊娠 7 日から 19 日まで投与した。その結果、母動物及び胚・胎児発生のいずれにおいても本剤投与による影響は認められなかったことから、本剤の母動物への一般毒性及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 3.0mg/kg/日であった。

### (4) その他の特殊毒性

#### ① 変異原性

原薬(遺伝子組換えヒト糖たん白質)の構造、不純物プロファイル及び最終製剤に含まれる添加剤の種類(ポリソルベート 80、リン酸ナトリウム及び塩化ナトリウム)から判断して、本剤には変異原性はないと考えられたため、実施していない。

#### ② がん原性

原薬(遺伝子組換えヒト糖たん白質)の構造及び不純物プロファイルから判断して、本剤には発がん性はないと考えられたため、実施していない。

#### ③ 局所刺激性

本剤は希釈後に点滴静注する薬剤であり、投与部位に反応を引き起こすと考えられる刺激物及び腐食性成分を含有していない。非臨床毒性試験において、サルの反復投与毒性試験では投与部位の炎症や硬化が認められ、本剤の刺激性の可能性が示唆されるが、当該試験で認められた所見は、可逆性の概ね軽微から軽度の変化であることから、臨床での使用において問題となる可能性は低いと考えられた。また、ヒト臨床試験においても、更なる非臨床試験が必要となるような、本剤に関連する有害な事象は観察されていない。

#### ④ 抗体反応試験

カニクイザルにおける本剤の 27 週間反復投与毒性試験(「Ⅸ-(2)反復投与毒性試験」の項参照)に付随して、週 1 回の点滴静注を受けたカニクイザルにおいて抗体産生と毒性及び薬物動態的な変化との関係を検討した。1.0mg/kg/週を投与した 3 例を除き、本剤を投与したすべての動物で第 6 週までに rhASB に対する抗体反応が陽性となった。残りの 3 例は第 13 週までに血清抗体反応が陽性となった。このことから、抗体反応は用量/時間依存性であることが推察された。なお、血清抗体価は 2.6~5.3OD/ $\mu$ L であった。血清抗体価と血漿中 rhASB 濃度又は肝臓、副腎及び皮膚で観察された組織学的所見の発現頻度と程度との間には相関関係は認められなかった。また、投与関連反応はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月(安定性試験結果に基づく)  
包装に表示されている期限内に使用すること

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

凍結や振盪を避けること。

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、24 時間以内に使用すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

該当しない

### 5. 承認条件等

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。

### 6. 包 装

ナグラザイム点滴静注液 5mg：1 バイアル

### 7. 容器の材質

	外箱	容器	栓	圧着シール	キャップ
バイアル	・紙	・ホウケイ酸 ガラス	・クロロブチル ゴム	・アルミニウム	・ポリプロピレン ・アルミニウム

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 8. 同一成分・同効薬

なし

### 9. 国際誕生年月日

2005年5月31日

米国

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月28日

製造販売承認番号：22000AMX01523000

### 11. 薬価基準収載年月日

2008年4月11日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

10年(2018年3月27日満了)

### 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ナグラザイム点滴静注液 5mg	118278101	3959414A1023	620006770

### 17. 保険給付上の注意

ムコ多糖症 VI 型は、特定疾患治療対象疾患(ライソゾーム病)及び小児慢性特定疾患(先天性代謝異常)に指定されている。

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 2) Giuliani R et al : Pediatrics, 120, 405-418 (2007)
- 3) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 4) Harmatz P et al : J Pediatr 148(4), 533-539 (2006)
- 5) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 6) Harmatz P et al : J Pediatr 148(4), 533-539 (2006) (ウェブページ [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com) に掲載)
- 7) Harmatz P et al : J Pediatr 144(5), 574-580 (2004)
- 8) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 9) Harmatz P et al : Pediatrics 115(6), e681-689 (2005)
- 10) Anson DS et al : Biochem J, 284(Pt 3), 789-794, (1992)
- 11) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 12) Crawley AC et al : J Clin Invest, 97(8), 1864-1873, (1996)
- 13) Crawley AC et al : J Clin Invest, 99(4), 651-662, (1997)
- 14) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 15) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 16) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 17) アンジェス MG 株式会社 社内資料
- 18) アンジェス MG 株式会社 社内資料

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

2010年1月現在、米国、EU(欧州連合 27カ国)を含む約40カ国で承認されている。

国名	製品名	発売年月
米国	Naglazyme	2005年 6月
EU	Naglazyme	2006年 3月

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII 備 考

---

### 1. その他の関連資料

該当資料なし



アンジェス MG 株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5 丁目 20 番 14 号