

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル中 ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）10mg
一般名	和名：ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Vestronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Ultragenyx Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Ultragenyx Japan 株式会社 おくすり相談窓口 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）

本 IF は 2022 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「VIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	29
2. 治療学的特性	2	2. 薬理作用	29
3. 製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	37
6. RMP の概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	38
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	38
1. 販売名	4	5. 分布	38
2. 一般名	4	6. 代謝	39
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	40
4. 分子式及び分子量	5	8. トランスポーターに関する情報	40
5. 化学名（命名法）又は本質	5	9. 透析等による除去率	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	10. 特定の背景を有する患者	40
III. 有効成分に関する項目	6	11. その他	41
1. 物理化学的性質	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	42
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	42
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	42
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 力価	8	7. 相互作用	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	10. 過量投与	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	11. 適用上の注意	49
9. 溶出性	9	12. その他の注意	50
10. 容器・包装	9	IX. 非臨床試験に関する項目	51
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	51
12. その他	9	2. 毒性試験	51
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	55
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	55
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	55
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	55
4. 用法及び用量に関連する注意	11	4. 取扱い上の注意	55
5. 臨床成績	11	5. 患者向け資材	55

6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 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	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	55
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57
XII. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	62
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

略語表

略語	略語内容
3MSCT	3 分間階段昇段試験
6MWT	6 分間歩行試験
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
ADA	抗薬物抗体
BOT-2	Bruininks-0seretsky 運動熟練度検査
CI	信頼区間
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
DS	デルマトン硫酸
eIND	臨床試験用の新医薬品の緊急使用（申請）
ERT	酵素補充療法薬
FEV1	1 秒量（1 秒間の努力呼気量）
FVC	努力肺活量
GAG	グリコサミノグリカン
GEE	一般化推定方程式
GUS	β -グルクロニダーゼ
ICR	個別の患者における臨床効果
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LS	最小二乗
LSM	最小二乗平均
M6P	マンノース 6 リン酸
MDRI	複合ドメイン反応指数
MID	最小重要差
MPS	ムコ多糖症
MPS HAQ	ムコ多糖症健康評価質問票
MVV	最大換気量
NRE	非還元末端
NOAEL	無毒性量
PD	薬力学
PGI-C	治験担当医師による全般改善度
PK	薬物動態
QOW	隔週
rhGUS	遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ

SAE	重篤な有害事象
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SLC	類洞内皮細胞
$t_{1/2}$	半減期
TEAE	本剤投与下で発現した有害事象
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高血中濃度到達時間
uGAG	尿中グリコサミノグリカン
V_{ss}	定常状態における見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メブセヴィ®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 週間までの 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。

2. 治療学的特性

- (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。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- (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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - ・主要評価項目である投与 24 週における尿中デルマタン硫酸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、 $20.8 \pm 16.75\text{m}$ （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、全例で尿中デルマタン硫酸排泄量の迅速かつ持続的な減少が認められた。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (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。

3. 製剤学的特性

本剤は、バイアルを日局生理食塩液で倍量に希釈後、患者の体重に基づく用量を輸液ポンプを用いて隔週 4 時間以上かけて点滴静注する。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がら投与速度を上げて投与する。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「ムコ多糖症 VII 型」を予定効能・効果として令和 2 年 3 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：第 464 号）を受けている。

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 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。
- 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> Infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性 脊髄／頸髄圧迫 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メプセヴィ®点滴静注液 10mg

(2) 洋名

MEPSEVIT® Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Vestronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

vestronidase alfa (INN)

(3) ステム(stem)

酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

ベストロニダーゼ アルファは糖タンパク質であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から遺伝子組換え体として産生される。精製した本剤はホモ四量体構造として存在し、各単量体は 629 個のアミノ酸からなり、理論分子量は 72,562Da である。各単量体には N151、N250、N398 及び N609 の 4 ヲ所に *N*-結合型糖鎖付加部位を持つ。Cys622 は分子間ジスルフィド結合に寄与する。

<アミノ酸配列>

LQGGMLYPQE	SPSRECKELD	GLWSFRADFS	DNRRRGFEEQ	WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS	FNDISQDWRL	RHFVGVVWYE	REVILPERWT	QDLRTRVVL
IGSAHSYAIV	WVNGVDLTLEH	EGGYLPFEAD	ISNLVQVGPL	PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP	PGTIQYLTDI	SKYPKGYFVQ	NTYFDFFNIA	GLQRSVLLYT
TPTTYIDDIT	VTTSVEQDSG	LVNYQISVKG	SNLFKLEVRL	LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV	PGVSLWWPYL	MHERPAYLYS	LEVQLTAQTS	LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT	KSQFLINGKP	FYFHGVNKHE	DADIRGKGF	WPLLVKDFNL
LRWLGANAFR	TSHYPYAEV	MQMCDRYGIV	VIDECPGVGL	ALPQFFNNVS
LHHMQVMEE	VVRRDKNHPA	VVMWSVANEP	ASHLESAGYY	LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV	SNSNYAADKG	APYVDVICLN	SYYSWYHDYG	HLELIQLQLA
TQFENWYKKY	QKPIIQSEYG	AETIAGFHQD	PPLMFTEEYQ	KSLLEQYHLG
LDQKRRKYVV	GELIWNFADE	MTEQSPTRVL	GNKKGIFTRQ	RQPKSAAFL
RERYWKIANE	TRYPHSAVKS	QCLENSPFT		

4

N151, N250, N398, N609 : 糖鎖結合 ; T629 : 部分的プロセッシング

4. 分子式及び分子量

分子量：約 317,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

その他の一般的名称：Recombinant human beta-glucuronidase (rhGUS)

記号番号（治験成分記号）：UX003

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～わずかに黄色の液体であり (<Y5)、濁りの比較液Ⅱ以下の白濁を呈する。

(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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 5.5～6.5

浸透圧 : 276～338mOsm/kg

吸光係数 : 2.12 (mg/mL)⁻¹cm⁻¹

等電点 : 6.0～7.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C±3°C	12 ヶ月	50mL Flexboy® (エチレン酢酸ビニル共重合体製) バッグ	規格内
加速試験	25°C±2°C /60%±5%RH	6 ヶ月	50mL Flexboy® (エチレン酢酸ビニル共重合体製) バッグ	規格内

測定項目：性状、含量、力価、純度、pH、浸透圧

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視分光光度法（波長：280nm、310nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧：276～338mOsm/kg

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メプセヴィ®点滴静注液 10mg	
有効成分 (1 バイアル中 ^{注1)})	ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注2)}	10mg
添加剤 (1 バイアル中 ^{注1)})	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 1) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている。バイアル 1 本あたりの目標液量は 5.4mL（ベ
ストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 10.8mg）である。

注 2) 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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C±3°C	36 ヶ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	規格内
加速試験	25°C±2°C、 60%±5%RH	6 ヶ月	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°C±2°C、 75%±5%RH	6 ヶ月	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照。

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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

メプセヴィ®点滴静注液 10mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器・施栓系	材質
バイアル	ホウケイ酸ガラス（無色）
栓	ブロモブチルゴム（フルオロポリマーコーティング）
シール	フリップオフ紫色プラスチックキャップ付きアルミニウムシール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ムコ多糖症 VII 型

2. 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ムコ多糖症 VII 型マウスを用いた薬理試験（UX003-PC001 試験）では、遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ（rhGUS）（0.1~20mg/kg）の 8 週間静脈内投与により、尿中グリコサミノグリカン（uGAG）排泄量は用量依存的に減少し、この uGAG 濃度の低下は様々な組織の細胞質の空胞変性減少とともに認められた。その効果は 4~20 mg の用量では横ばいであり、4mg/kg でほぼ最大の減少量に到達した。また、非臨床薬物動態試験及び毒性試験において、隔週 20mg/kg までの用量では、rhGUS の忍容性は良好であり、投与に関連した毒性学的に重要な所見は認められなかった。これらの非臨床試験データに基づき、5 倍の安全係数を見込んで、本剤を 4mg/kg までの用量で長期間隔週投与することが支持された。

他のムコ多糖症の酵素補充療法の用量は、組織の取り込み受容体を飽和するのに十分な血清中濃度に到達していたこと、並びに各々の動物モデルで有効性が示された用量と同等の用量であることに基づいて選択されている。ムコ多糖症 I 型、II 型、IVA 型及び VI 型の患者を対象とした臨床薬物動態データより、0.2~2mg/kg の用量は循環血中の酵素濃度を約 10~27nM に到達させるのに十分であることが示されている^{3~5)}。

ヒトムコ多糖症 VII 型線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、細胞内への最大取り込み量の 50% が得られる酵素濃度 (K_{uptake}) は約 0.8~1.8nM であることが示されており、ムコ多糖症 VII 型モデルマウスを用いた rhGUS 4mg/kg 投与時の血清中 β -グルクロニダーゼ濃度は K_{uptake} の 10 倍以上に容易に到達し、種々の重要な組織に運搬されることが示されたことから、有効用量はこの 4mg/kg 以内であることが示唆された。さらに、海外第 I / II 相臨床試験（UX003-CL201 試験）の用量増減期間中に本剤の 1、2 及び 4mg/kg の隔週投与を評価した結果、uGAG 排泄量の減少率は 4mg/kg 投与で最も大きく、いずれも認容可能な安全プロファイルが観察された。この結果に基づき、海外第 III 相試験（UX003-CL301 試験、UX003-CL202 試験）は 4mg/kg 隔週投与で行われ、有用性が確認された。また若年者については、UX003-CL201 試験で、本邦については SDG001 試験で 4mg/kg の隔週投与の有用性が示唆され、これらの臨床試験成績より設定された。

4. 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が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]

(設定根拠)

- 7.1 本剤はタンパク質製剤であるため、本剤の副作用として過敏症を含む infusion reaction が発現することが知られている。希釈法はこれらの過敏症の軽減を管理するために重要であり、臨床試験で評価された条件に従って実施するよう設定した。投与速度は、過敏症を含む infusion reaction を軽減及び管理するために重要であり、本剤の投与速度を低速から開始し、患者の忍容性に十分注意しながら投与速度を上げていくよう、臨床試験で評価された条件に従って実施するよう設定した。
- 7.2 Infusion reaction の蕁麻疹、発疹等の過敏症反応を軽減させるために、海外臨床試験で評価された、本剤投与開始30～60分前の抗ヒスタミン剤単独又は解熱鎮痛剤との併用による前投与を実施するよう推奨した。
- なお、本剤の具体的な調製方法、投与速度等の詳細については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	Phase	試験デザイン	目的	被験者数 (治験時年齢)	投与期間
UX003-CL201 試験 (海外)	I/II	非盲検、用量漸増	5～30歳のムコ多糖症 VII 型患者における安全性、有効性、用量設定及び PK/PD	3 (5.5～25.1歳)	最長 132 週間
UX003-CL301 試験 (海外)	III	無作為化、プラセボ対照、ブラインドスタート、シングルクロスオーバー	5～35歳のムコ多糖症 VII 型患者における有効性、安全性及び PK/PD	12 (8.4～25.2歳)	最長 48 週間
UX003-CL203 試験 (海外)	II	非盲検	5歳未満のムコ多糖症 VII 型患者における安全性、有効性及び PK/PD	8 (1.7～5.0歳)	最長 136 週間
UX003-CL202 試験 (海外)	III	非盲検、長期継続 (UX003-CL301 試験からの継続)	長期安全性及び有効性	12 (9.4～26.2歳)	最長 144 週間
SDG001 試験 (国内)	II	非盲検	日本人のムコ多糖症 VII 型患者における安全性、PK 及び有効性	3 (4～36歳)	50 週間

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第 I / II 相用量設定試験 (UX003-CL201 試験) ⁶⁾

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)																											
主な選択基準	<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。 uGAG 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	<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。 rhGUS 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。 																											
試験方法	<p>< 第一段階 ></p> <p>(1) 初期投与期間 (14 週間) : 本剤を 2mg/kg 隔週投与で投与</p> <p>(2) 本剤を 1mg/kg 隔週投与で 8 週間投与した後、4mg/kg 隔週投与で 8 週間投与し、続いて 2mg/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)</p> <p>(3) 本剤を 2mg/kg 隔週投与した継続投与期間 (最長 36 週間)</p> <p>< 第二段階 ></p> <p>最長 168 週間の長期投与期で、本剤を 4mg/kg 隔週投与</p> <p style="text-align: center;">表 UX003-CL201 試験の概略</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">第 1 期</th> <th colspan="2">長期継続投与期</th> </tr> <tr> <th>初期投与期間 (14 週間)</th> <th colspan="2">強制的用量増減期間 (24 週間)</th> <th>継続投与期間 (最長 36 週間)</th> <th colspan="2">長期継続投与期間 (最長 168 週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>週</td> <td>0~12</td> <td>14~20</td> <td>22~28</td> <td>30~36</td> <td>38~72</td> <td>74~240</td> </tr> <tr> <td>用量 (mg/kg) ^a</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 投与方法は、試験期間を通して静脈内隔週投与 (IV QOW) であった。</p>		第 1 期				長期継続投与期		初期投与期間 (14 週間)	強制的用量増減期間 (24 週間)		継続投与期間 (最長 36 週間)	長期継続投与期間 (最長 168 週間)		週	0~12	14~20	22~28	30~36	38~72	74~240	用量 (mg/kg) ^a	2	1	4	2	2	4
	第 1 期				長期継続投与期																							
	初期投与期間 (14 週間)	強制的用量増減期間 (24 週間)		継続投与期間 (最長 36 週間)	長期継続投与期間 (最長 168 週間)																							
週	0~12	14~20	22~28	30~36	38~72	74~240																						
用量 (mg/kg) ^a	2	1	4	2	2	4																						
評価項目	<p>< 主要評価項目 ></p> <p>尿中クレアチニン濃度で補正した総 uGAG 排泄量</p> <p>< 副次評価項目 ></p> <p>6MWT、3MSCT、肺機能検査 (肺活量測定) (FVC、FEV1、MVV)、身長及び体重の発育速度、肩関節可動域 (関節角度測定)</p> <p>< 薬物動態 ></p> <p>AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、CL、V_{ss} 等</p> <p>< 安全性 ></p> <p>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 rhGUS</p>																											

	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
統計手法	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

結果

[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。

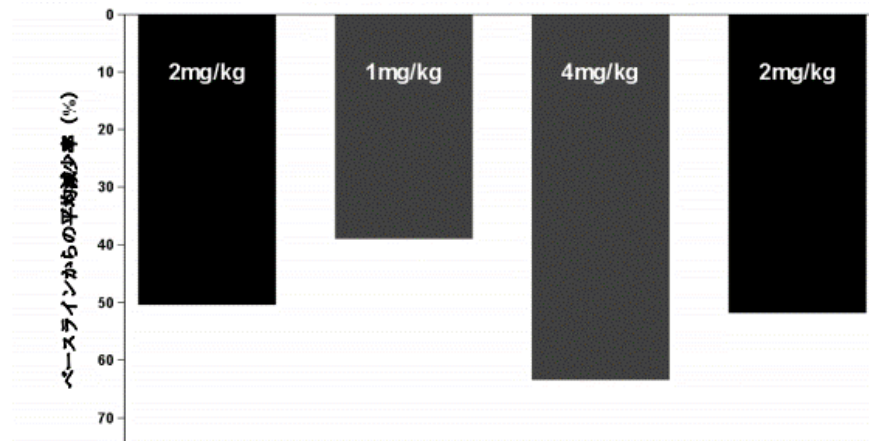
なお、診断確定時の年齢は 0～5 歳で、2 例（5.5 歳の男性及び 9.4 歳の女性）は新生児の際に胎児水腫の既往歴があった。

[有効性]

< 主要評価項目 >

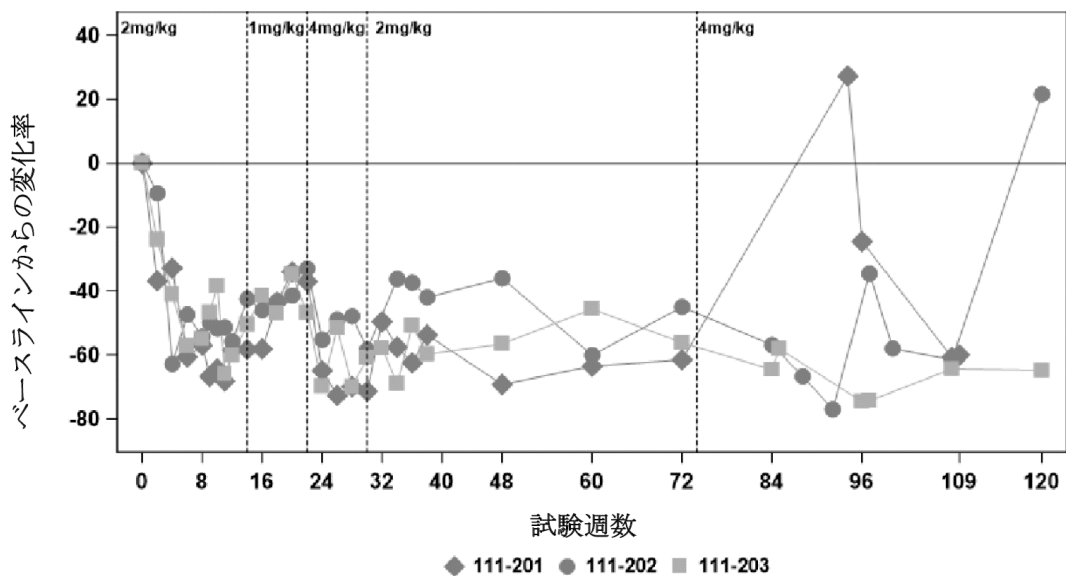
強制用量増減期間中に uGAG の用量依存的な変化が認められ、uGAG のベースラインからの平均減少率は 1mg/kg 群で 42.18%、4mg/kg 群で 61.76%、及び 2mg/kg 群で 52.40%であった。

図 各投与期の終了時点での uGAG (LC-MS/MS-DS) のベースラインからの変化率



※LC/MS-MS 法（液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）法で尿中デルマタン硫酸（DS）を測定した。

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：DS=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、uGAG=尿中グリコサミングリカン

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FVCの20.7%増加、MVV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BOT-2評価で微細運動能力の軽度の改善が認められた。
- ・2例でMPS HAQ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PGI-C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 4mg/kg QOW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} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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）。

[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SAEであった。

グレード3及び4のTEAE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4mg/kg QOW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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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) ⁷⁾

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)
主な選択基準	<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。 uGAG 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。
主な除外基準	<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 ヶ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。 rhGUS 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。
試験方法	<p>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 4mg/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 4mg/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 QOW 投与した。すべての群に本剤を 4mg/kg QOW で最低 24 週間投与した。</p> <p style="text-align: center;">図 UX003-CL301 試験のデザイン</p> <p style="text-align: center;">略語：UX003=本剤、WKS=週</p>
評価項目	<p><主要評価項目></p> <p>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 LC-MS/MS で測定した 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。</p>

	<p><主な副次評価項目></p> <p>MDRI (6MWT、FVC、肩関節屈曲、視力、Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査 [BOT-2])、疲労 (小児 QoL 多次元疲労スケール [PedsQL-多次元疲労スケール])、ICR (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。</p> <p><薬物動態></p> <p>$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_{ss}</p> <p><安全性評価項目></p> <p>身体的診察所見、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬、抗 rhGUS 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、AE 及び重篤な有害事象 (SAE) の発現及び発現頻度。</p>
統計手法	<p><症例数></p> <p>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。</p> <p><有効性評価項目の主要解析></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>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。</p> <p>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。MID 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。</p>

結果

[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。

[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。

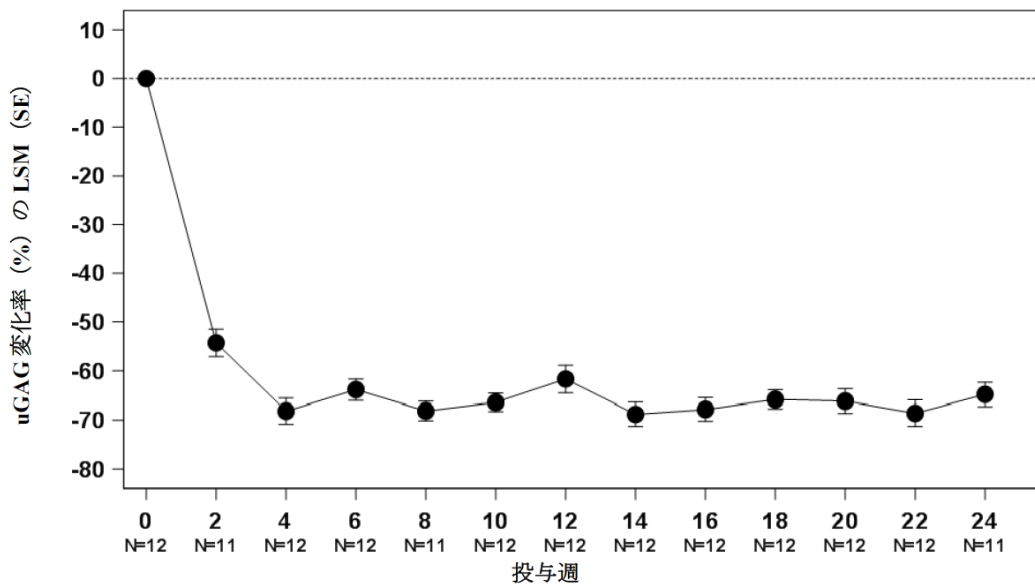
表 本剤投与 24 週での uGAG DS のベースラインからの変化率（%）

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=尿中デルマタン硫酸

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=尿中デルマタン硫酸、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）

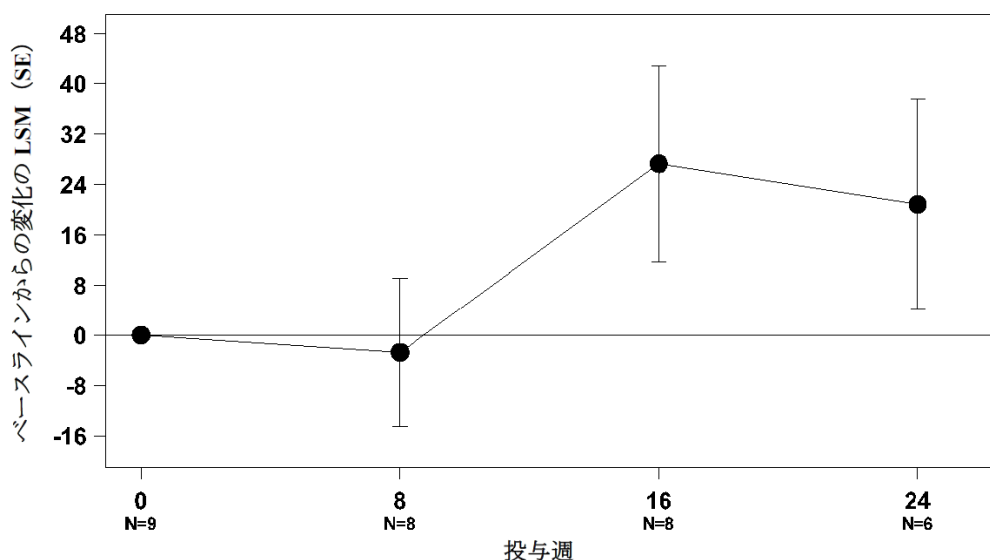
MDRI による評価で、本剤投与 24 週での平均スコア（±SD）は+0.5 ドメイン（±0.8）（t 検定で p=0.0527）であった。12 例のうち 6 例は MDRI スコアが+1 以上であった。5 例はスコアが 0 であり（変化がないことを示している）、ムコ多糖症 VII 型は進行性の疾患であるにもかかわらず、評価期間中の増悪を認めなかったことが示された。MDRI スコアが-1 の 1 例では、本剤投与 24 週

(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全般的に認められた。

・ 6 分間歩行試験 (6MWT)

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 \pm 標準誤差、 $p=0.2137$ 、 $n=6$) であった。

図 6MWT 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>

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照。

[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。

2) 安全性試験

①日本人を対象とした第Ⅱ相試験 (SDG001 試験) ⁸⁾

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。
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のあるパートナーがいる場合) では、治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、治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) 治験開始 3 ヶ月前又は治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) rhGUS 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、又は治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治験薬 (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治験薬を必要とする者。 6) 治験責任医師により、痛みや重症度から外科治療や他の治療が直ちに必要、或いは治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、本治験を完了することが難しい者、治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治験責任医師により判断される場合。
試験方法	用量：ムコ多糖症 VII 型の患者に対し、本剤を 4mg/kg の用量で隔週投与した。合計 26 回、50 週間。 投与方法：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	
	<div style="text-align: center;"> <p>UX003 4mg/kg/回 (隔週)</p> <p>UX003 4mg/kg/回 (隔週)</p> </div> <p>略語：UX003=本剤</p>
評価項目	<p><主要評価項目></p> <p>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</p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p><薬物動態></p> <p>AUC_{0-t}、C_{max}、AUC_{inf}、T_{max}、CL、V_{ss}</p> <p><安全性></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
統計手法	<p>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。</p>

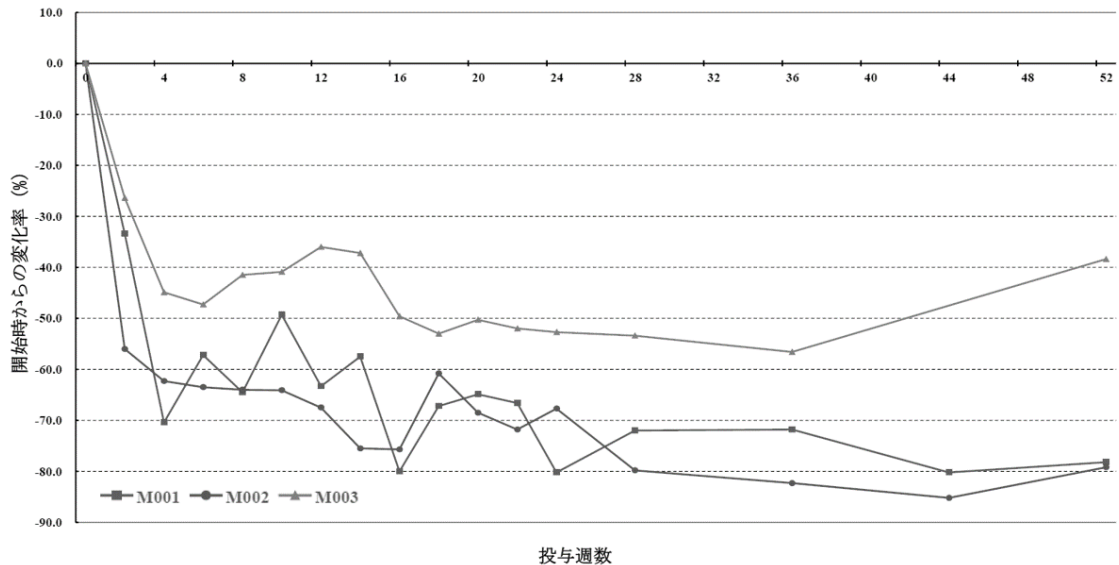
結果

[有効性]

<主要評価項目>

本剤投与開始後より、全例で 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)



<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	変化量	変化量	変化量	変化量	変化量	変化量	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} 及び AUC_{inf} 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「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照。

[安全性]

3 例中 1 例に有害事象を認めた。SAE 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 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。

②5 歳未満小児を対象とした海外第Ⅱ相試験（UX003-CL203 試験）⁹⁾

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。
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。eIND 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。骨髓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つた。
試験方法	<p>最初の 48 週間、本剤を 4mg/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。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">図 UX003-CL203 試験デザイン</p> <p style="text-align: center;">略語：UX003=本剤、BL=ベースライン、W=週、QOW=隔週、MPS：ムコ多糖症</p>
評価項目	<p><主要評価項目></p> <p>48 週時点でのベースラインからの 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）</p> <p><副次評価項目></p> <p>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</p> <p><薬物動態></p> <p>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</p> <p><安全性></p> <p>本剤投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及びその発現率</p>
統計手法	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。

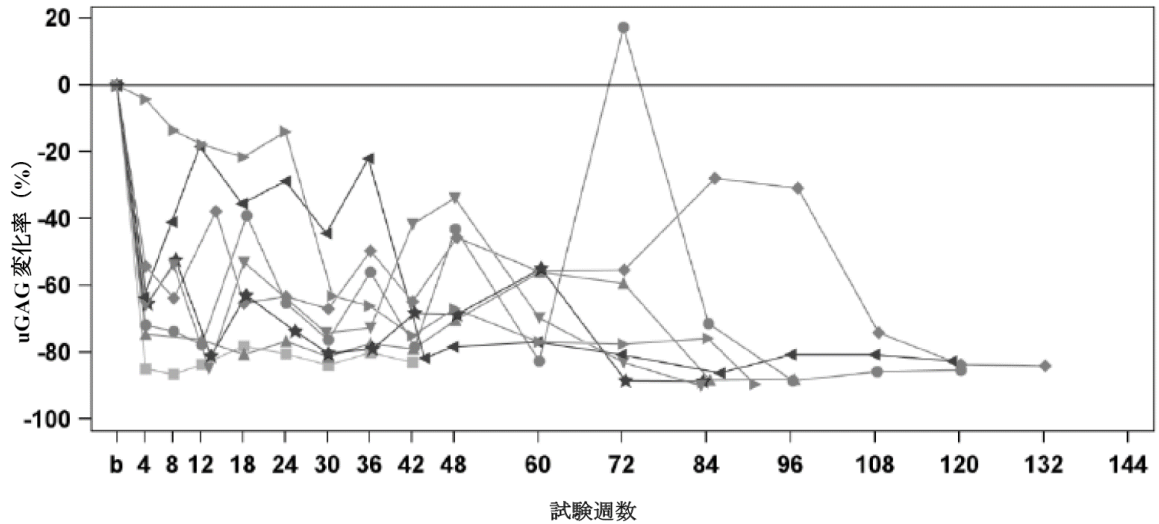
結果

[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 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 DS 排泄のベースラインからの変化率



◆ 104-211 ◆ 104-212 ■ 104-213* ▲ 119-214 ★ 136-215 ▼ 136-216 ◀ 154-217 ▶ 224-218
 略語：uGAG DS=尿中デルマトン硫酸、b=ベースライン
 注：被験者 104-213 の値は、eIND 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 週時では、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 4mg/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 4mg/kg QOW 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)

[安全性]

被験者 8 例全例に少なくとも 1 件の 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 SAE 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、SAE 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。

③海外長期継続投与試験（UX003-CL202 試験）¹⁰⁾

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）
主な選択基準	<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。 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・rhGUS 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。
試験方法	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 4mg/kg QOW 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。
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>uGAG DS、MDRI（肺機能検査、6MWT、肩関節の屈曲及び伸展時の最大可動域、視力、BOT-2）、疲労、ICR、影響が認められた臨床的症候のスコア等。</p> <p><安全性評価項目></p> <p>本試験の 0 週目以降の TEAE、SAE、併用薬、抗 rhGUS 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。</p>
統計手法	<p>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。</p> <p>連続変数を被験者数及び平均、標準偏差（SD）、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。</p>

結果

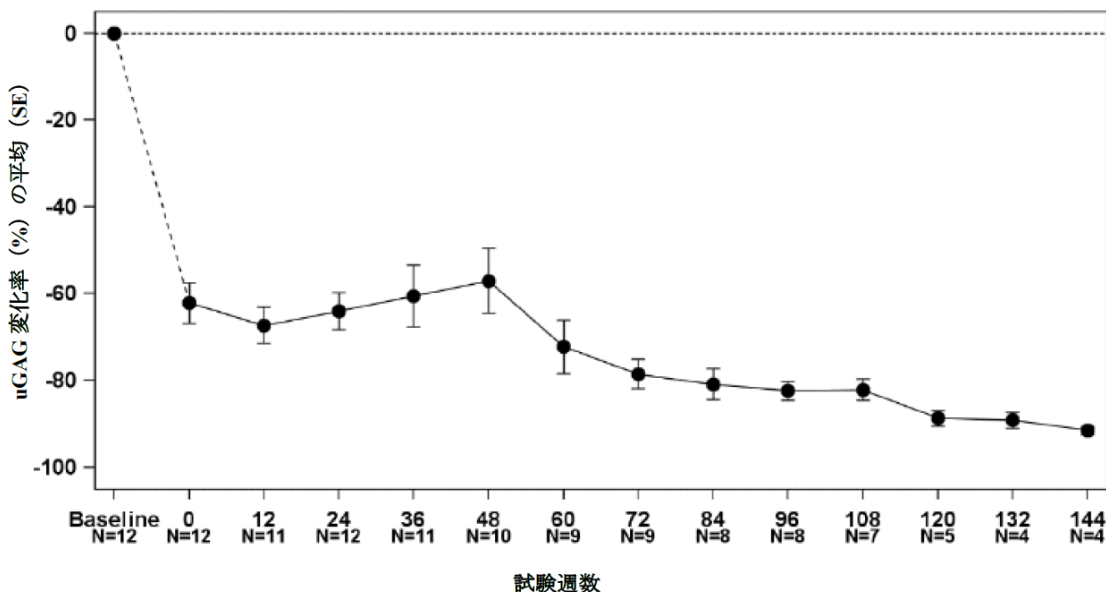
[曝露の範囲]

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。

[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)



[安全性]

被験者 12 例全員に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、グレード 3 の TEAE は 3 例、SAE 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。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

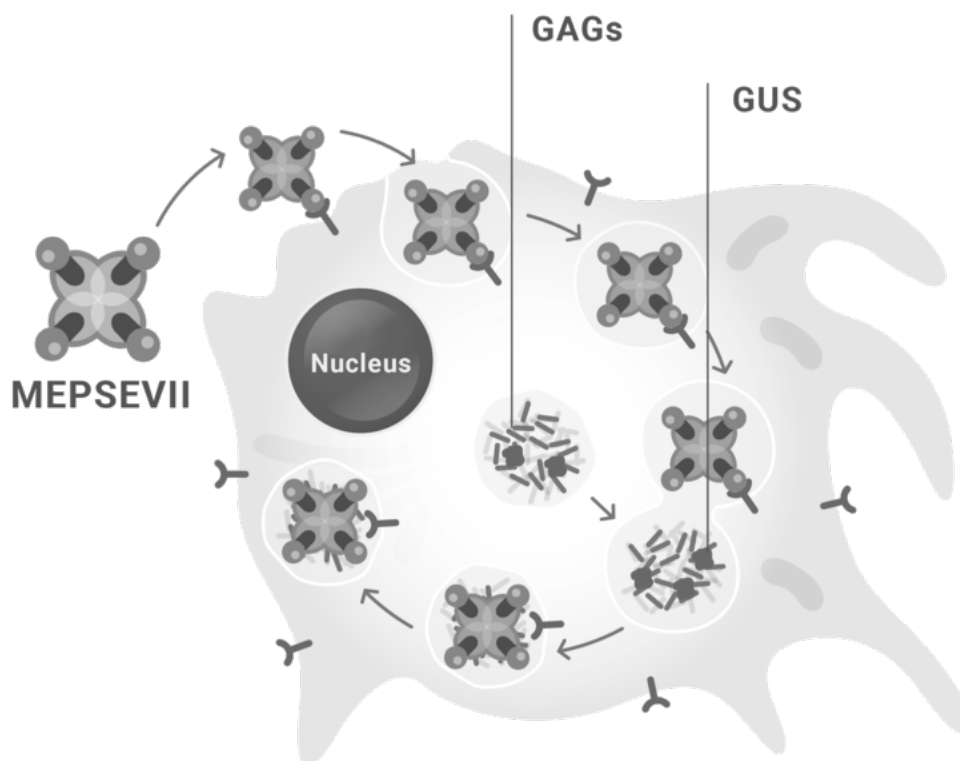
β -グルクロニダーゼ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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 (M6P) 部分を介して、酵素が細胞表面の M6P 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) 薬効を裏付ける試験成績

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 (rhGUS) の取り込み作用 (*in vitro*)¹¹⁾

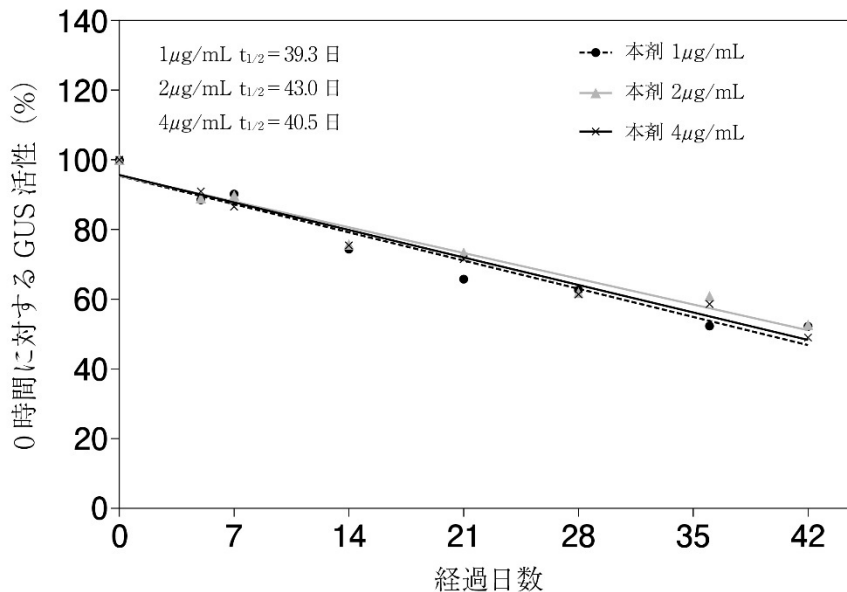
ムコ多糖症 VII 型患者由来のヒト線維芽細胞における M6P 受容体を介した本剤の取り込み作用を測定し、その飽和曲線を Michaelis-Menten 式に当てはめて分析した結果、取り込み量は本剤の濃度上昇とともに速やかに増加し飽和レベルに達することが判明し、その K_{uptake} 値は約 0.8~1.8nM であった。

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 (rhGUS) の半減期 (*in vitro*)¹¹⁾

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 rhGUS (1、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 37 $^{\circ}\text{C}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ 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

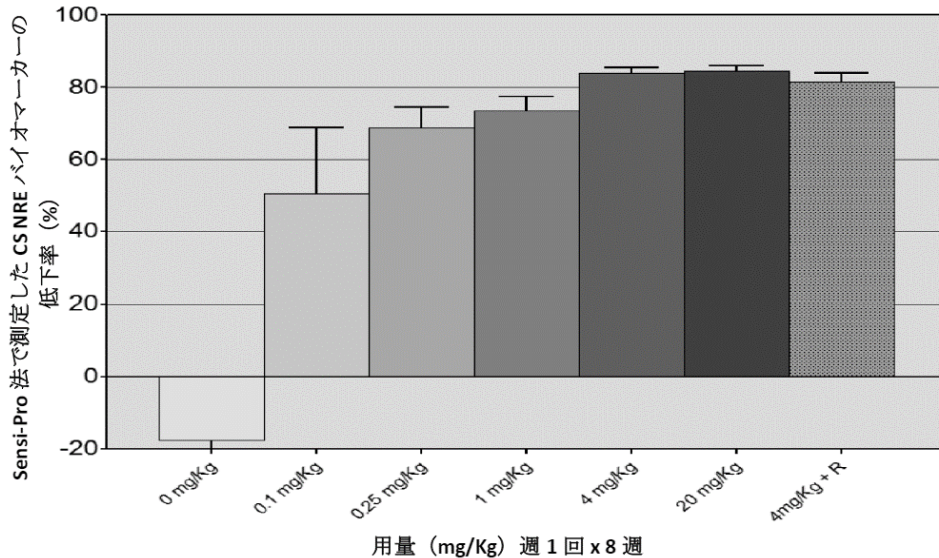


3) 尿中 GAG 及びライソゾーム内 GAG の低下作用 (免疫寛容ムコ多糖症 VII 型マウス)¹²⁾

3-1) 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 (rhGUS) 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、4mg/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、4mg/kg が有効性の限度に近いと考えられ、4mg/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。

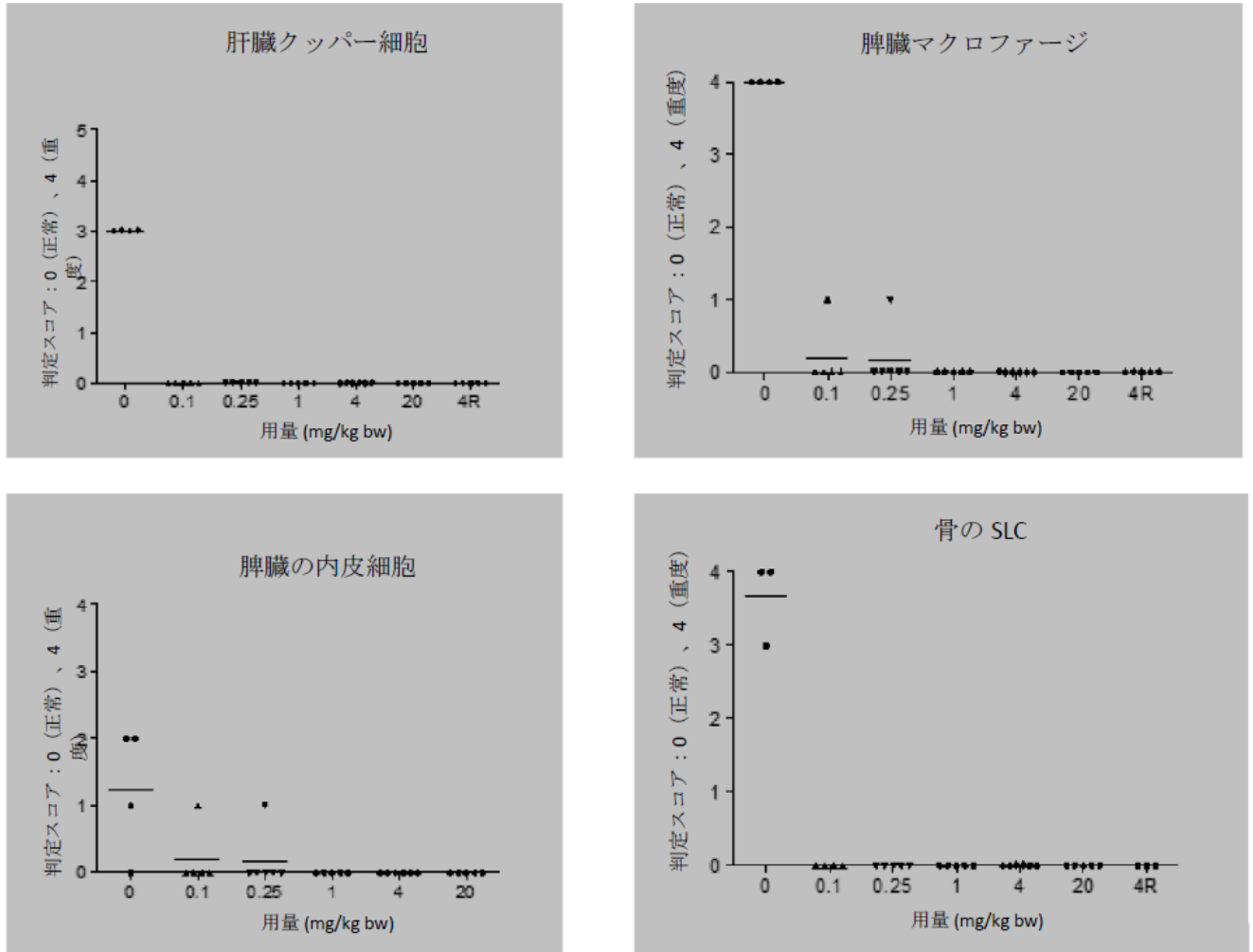
3-2) ライソゾーム内 GAG の低下作用

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。

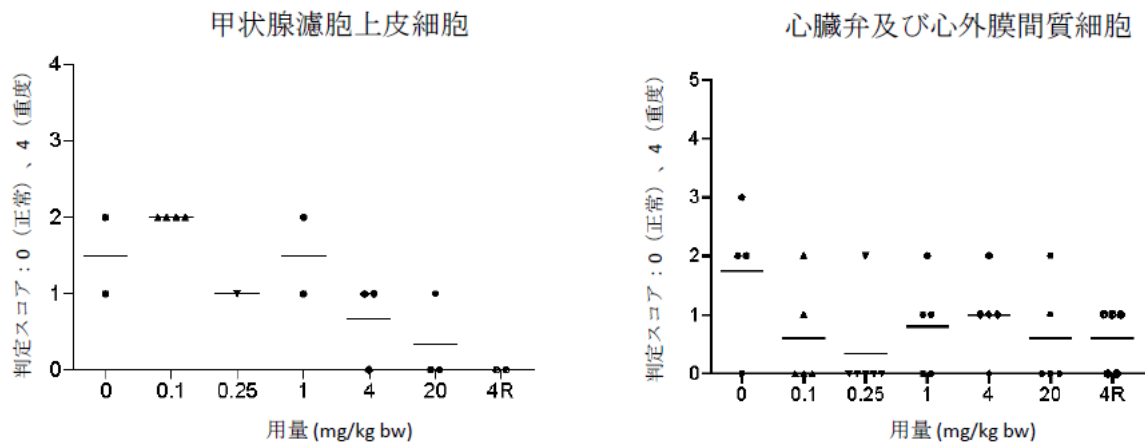
特定の種類 (脳組織細胞) を除き、組織及び組織成分で認められたほとんどの細胞質内空胞変性は、4mg/kg 投与から 1 週間の回復期間後も元の状態に戻っていないようであった。ムコ多糖症 VII 型で隔週投与を行うことの根拠となるものである。

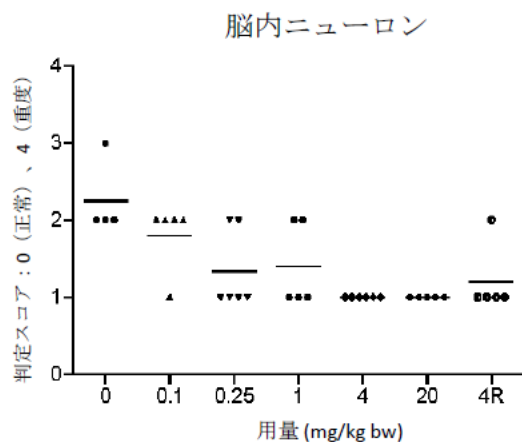
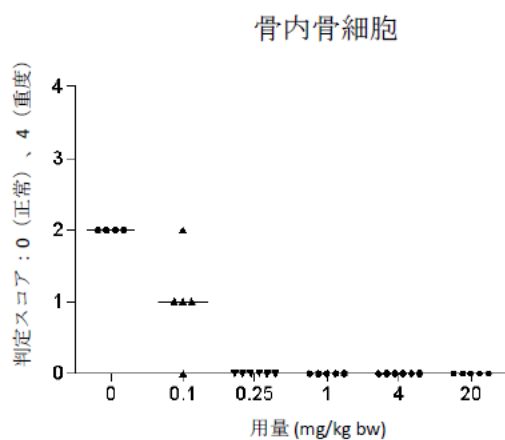
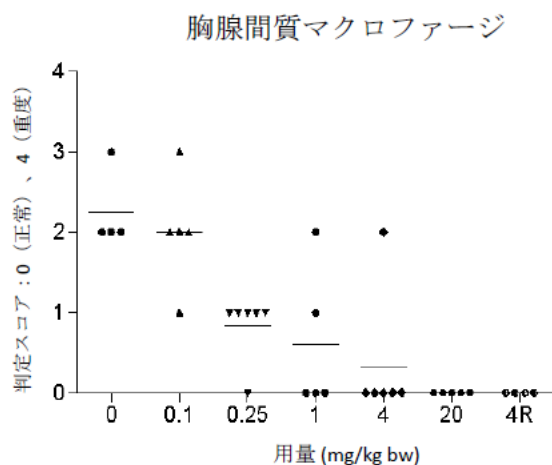
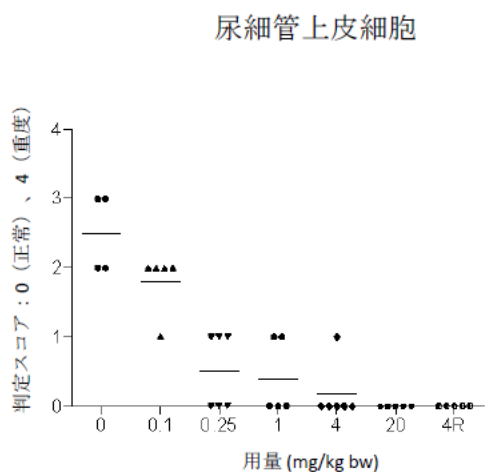
図 ムコ多糖症 VII 型マウスモデルによる rhGUS 投与後に認められた
 ライソゾーム内 GAG 蓄積の減少
 高灌流組織



略語：SLC＝類洞内皮細胞

低灌流組織



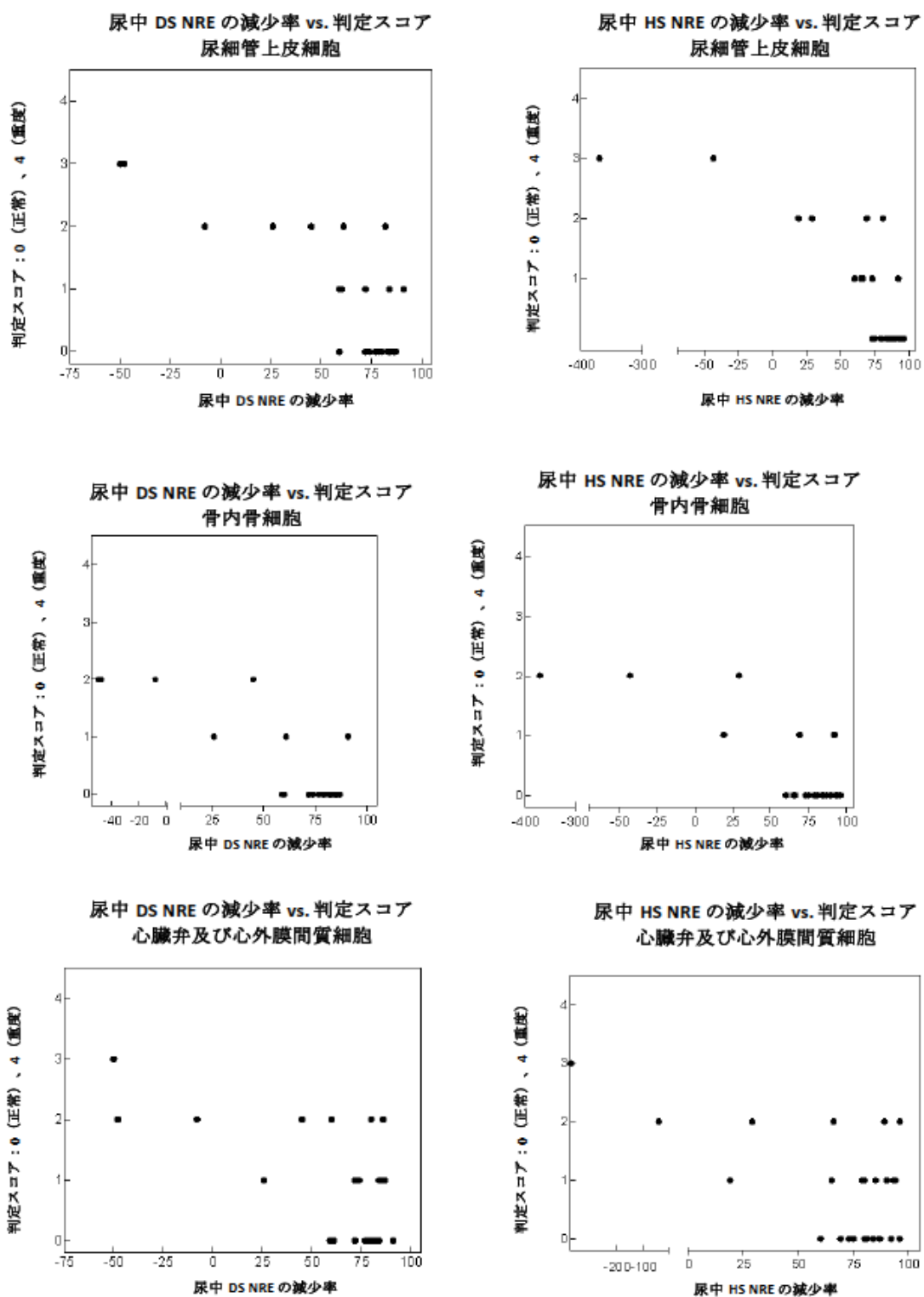


3-3) 尿中 GAG 濃度と細胞質内の空胞変性 (病理組織スコア) の関連性

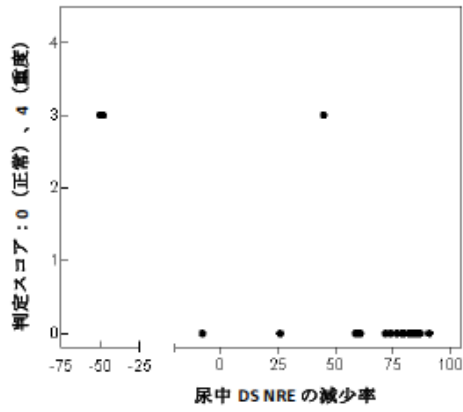
遺伝子組換えヒトβ-グルクロニダーゼ (rhGUS) の投与により、尿中 GAG の疾患特異的なバイオマーカー (DS、HS) の減少が認められ、それに比例して各組織の組織学的検査で細胞質内の空胞変性 (病理組織スコア) が減少することが認められた。判定スコアは、DS と HS 両方の尿中 GAG 濃度が低下するとスコアも低下するという一貫したパターンが認められた。

方法：NRE 法で測定した尿中 GAG 排泄量の変化から、ライソゾーム中の病理組織変化をどの程度予測できるかを評価するため、尿中の HS 及び DS の NRE (非還元末端) と病理組織スコアを比較した。

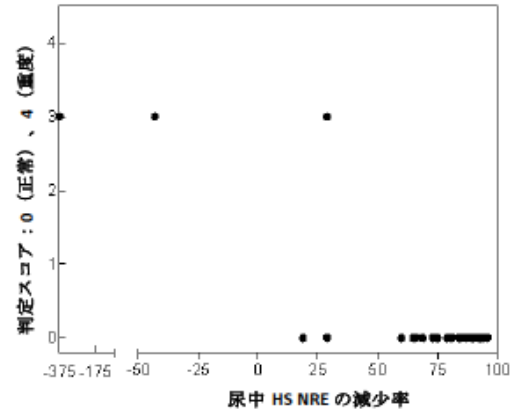
図 各用量で本剤を投与したムコ多糖症 VII 型マウスにおける尿中 GAG 濃度 (NRE : DS vs. HS) の低下と病理組織スコアの関係



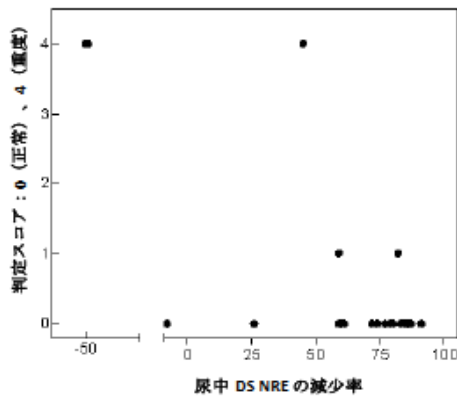
尿中 DS NRE の減少率 vs. 判定スコア
肝臓クッパー細胞



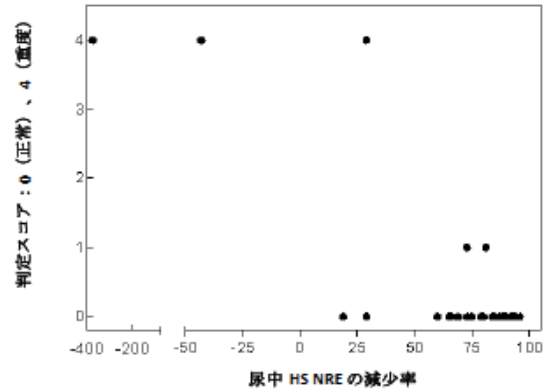
尿中 HS NRE の減少率 vs. 判定スコア
肝臓クッパー細胞



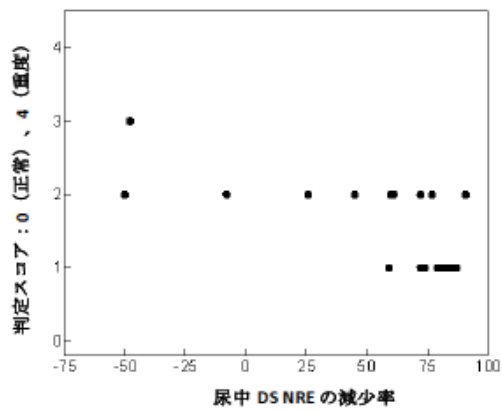
尿中 DS NRE の減少率 vs. 判定スコア
脾臓マクロファージ



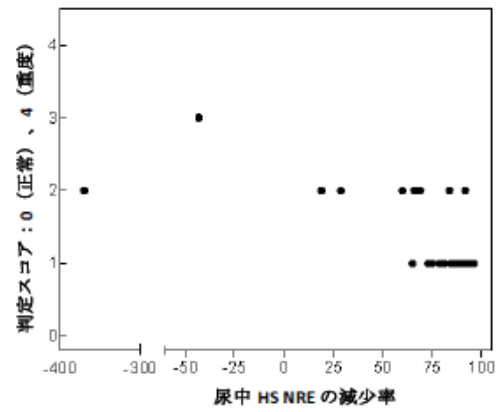
尿中 HS NRE の減少率 vs. 判定スコア
脾臓マクロファージ



尿中 DS NRE の減少率 vs. 判定スコア
脳内ニューロン



尿中 HS NRE の減少率 vs. 判定スコア
脳内ニューロン



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復静脈内投与試験（5～35歳の外国人ムコ多糖症VII型患者、46週時）⁷⁾

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1kgあたり4mg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1kgあたり4mgを隔週点滴静注時の平均濃度推移

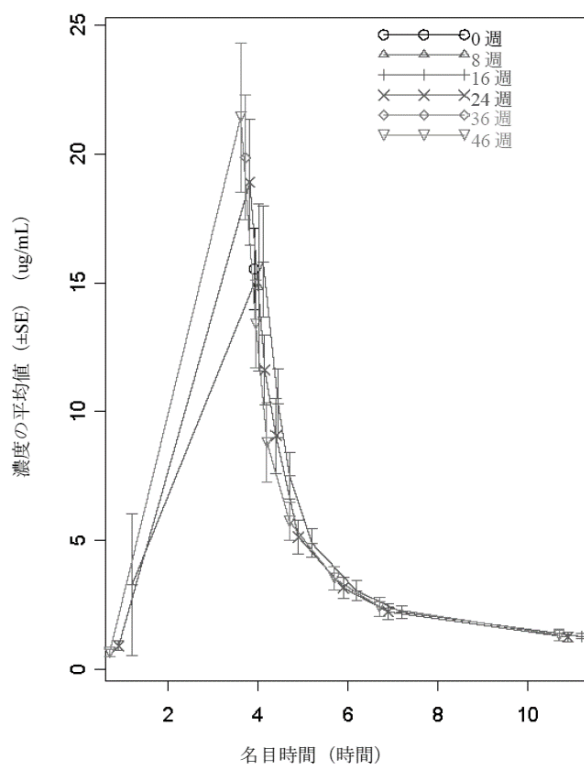


表 外国人ムコ多糖症VII型患者に1回体重1kgあたり4mgを隔週点滴静注時のパラメータ（反復投与46週時）(N=12)

C_{max}^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max}^b (h)	$t_{1/2}^a$ (h)	AUC_{0-t}^a ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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。

2) 反復静脈内投与試験（4～36歳の日本人ムコ多糖症VII型患者データ、22週時）⁸⁾

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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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1kgあたり4mgを隔週点滴静注した46週時点の薬物動態を検討した。血清 β -グルクロニダーゼ濃度は β -グルクロニダーゼ活性測定法（バリデートされた蛍光法）を用いて測定し、血清薬物動態はノンコンパートメント解析により評価した。

PKパラメータの記述統計量には、症例数（N）、平均値、標準偏差（SD）、最大値、中央値、最小値、幾何平均値、及び幾何平均値の変動係数（%）を含めた。体重に基づく相対成長率（allometric scaling）を用いた解析を実施し、対数変換値の線形回帰を用いてクリアランス（CL）及び見かけの分布容積（ V_{ss} ）を推定した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL [幾何平均値（幾何平均CV%）] は0.0706L/h/kg（55.8%）であった。（外国人データ）⁷⁾

(5) 分布容積

定常状態における V_{ss} [幾何平均値 (幾何平均 CV%)] は 0.234L/kg (56.7%) であった。(外国人データ)⁷⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性¹³⁾

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ところ、血液脳関門の通過性が認められた。(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性¹³⁾

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 (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、rhGUS 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) 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¹³⁾

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 GUS 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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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。

(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 (CPY 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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、一部は排泄されることが考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

小児患者（UX003-CL203 試験）⁹⁾

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)

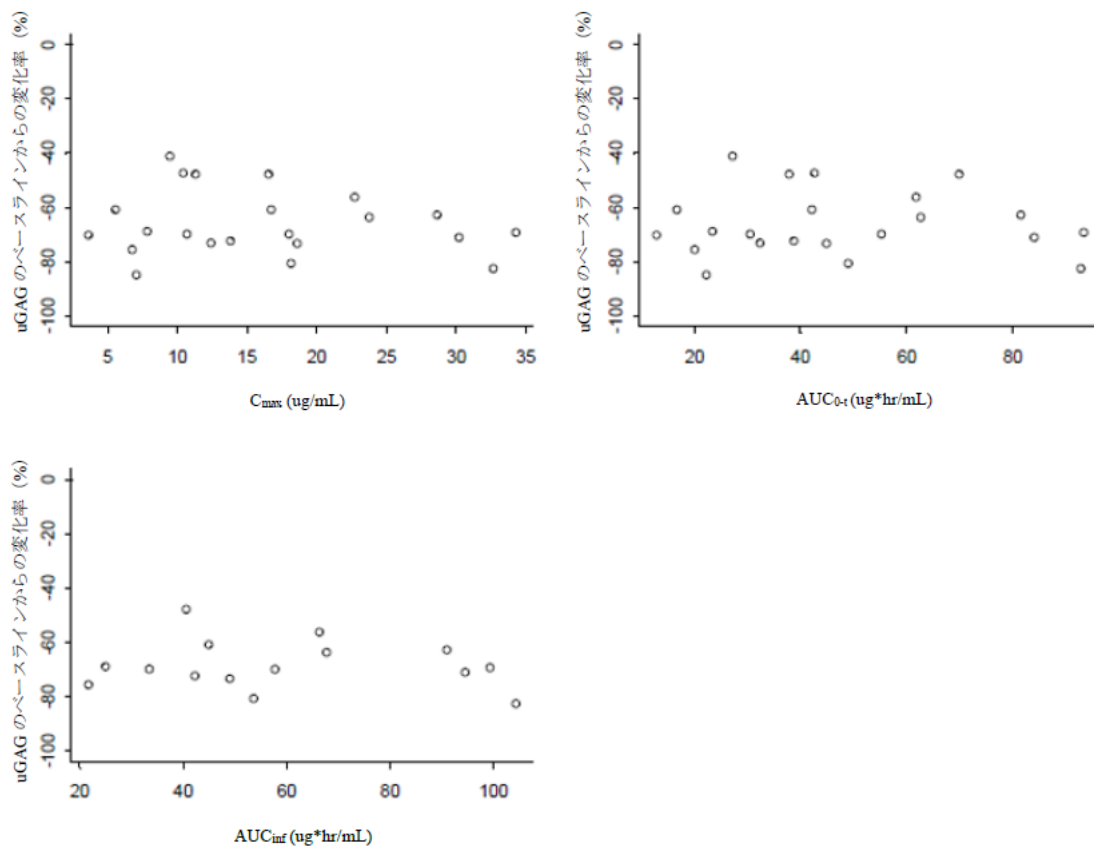
測定方法：各評価時点で静脈血を採取し、本剤の血清中濃度を測定した。血清検体の GUS 酵素活性は蛍光法を用いて測定し、血清 PK はノンコンパートメント解析により評価した。

11. その他

PK と PD の関係¹⁴⁾

海外臨床試験（UX003-CL201、UX003-CL203 及び UX003-CL301 試験）のムコ多糖症 VII 型患者 23 例について、PK と PD のマーカー[尿中グリコサミノグリカン（uGAG DS）のベースラインからの変化率（%）]との関係性を検討したところ、定常状態における本剤の曝露量^{*}と PD マーカーはフラットな相関を示した。

図 曝露量（C_{max} 及び AUC）と uGAG DS の変化率（%）との関係（外国人データ、N=23）



^{*}定常状態を示す評価時点は、UX003-CL201、UX003-CL203 及び UX003-CL301 試験においてそれぞれ 28 週、48 週及び 46 週とした。

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

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]

（設定根拠）

本剤はタンパク質製剤であり、一般的に過敏症を誘発する可能性がある。

海外の臨床試験において、本剤を投与した被験者 23 例中 13 例（56.5%）に infusion reaction（IR）が認められ、主な事象は注入部位血管外漏出、注入部位腫脹及び末梢腫脹であった（IR は、治験担当医師による本剤投与との関連に関する評価にかかわらず、投与開始から注入終了 4 時間後までに発現する全ての有害事象として広く定義した）。観察された IR の症状には、呼吸窮迫、発熱、発汗、注入部位腫脹及び浸潤、そう痒症、運動失調などがあった。したがって、「警告」及び「使用上の注意」の項には臨床試験でのアナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応の経験に関する記述を加え、重度のアレルギー性過敏症反応の推奨管理及び予防法を記載し、設定した。

IR の管理として、投与速度を下げる、一時的に投与を中断する又は抗ヒスタミン剤（場合により解熱剤を併用）を追加投与することなど、反応の重症度に基づいて実施する必要がある。重度の IR が発生した場合には、直ちに本剤の静脈内投与を中止し、適切な治療を開始する必要がある。重度の反応が確認された後の本剤の再投与は慎重に実施し、担当医が十分に観察する必要がある。

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設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

（設定根拠）

本剤はタンパク質製剤であるため、アナフィラキシー反応及び過敏症を含む重度のアレルギー反応が予測される。

海外の臨床試験でアナフィラキシー様反応が認められており、I 型アレルギー反応による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。そのため、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は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

(設定根拠)

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、一般的に過敏症を引き起こす可能性があり、アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応が海外の臨床試験で報告されている。症状を軽減する、あるいは過敏症反応の発現を防ぐために、「用法及び用量に関連する注意」に記載したように投与速度の調節を推奨している。過敏症の既往歴を有する患者に対しては、「用法及び用量に関連する注意」に記載したとおり、抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で前投与し、本剤を慎重に投与すること。
- 8.2 アナフィラキシー反応及び重篤な infusion reaction (IR) について、「警告」欄と共に本項を設定した。
- 8.3 脊髄/頸髄圧迫は、ムコ多糖症 VII 型の重篤な合併症として知られており、本剤の治療効果による頸部及び脊椎の可動改善により脊髄損傷を引き起こす可能性があるため設定した。
- 8.4 本剤のワーキングセルバンク調製時に使用したウシ胎児血清は、生物由来原料基準への適合性を確認できていないが、リスク評価から一定の安全性を確保していることを確認しており、本剤の投与により伝達性海綿状脳症 (TSE) が伝播したとの報告はない。以上のことから、ウシ胎児血清による TSE 伝播のリスクは極めて低いと考えられるが、ワーキングセルバンクの調製時に使用していることから、伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないと思われる。したがって、リスク情報提供の一環として TSE に関する注意喚起を行うこととした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 9mg/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]

(設定根拠)

- 9.1.1 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、同用量の塩化ナトリウム注射液で希釈することから、1バイアルの投与で 84.4mg のナトリウムが投与されることとなる。したがって、ナトリウムの摂取制限のある患者、ナトリウム及び水分摂取制限のあるうつ血性心不全患者に投与する際は、本剤及び希釈液のナトリウム量を考慮することが必要なため設定した。
- 9.1.2 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設定した。
- 9.1.3 本剤の投与により、過敏症の既往歴のある患者は再び過敏症が発現することがあることから、注意喚起した。

(2) 腎機能障害患者

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。

(設定根拠)

国内外の臨床試験で重度の腎機能障害患者は試験に含まれておらず、この様な患者での使用経験はないため設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。

(設定根拠)

国内外の臨床試験で重度の肝機能障害患者は試験に含まれておらず、この様な患者での使用経験はないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(設定根拠)

国内外の臨床試験で妊婦は試験から除外したため、この様な患者での使用経験はないため設定した。

(6) 授乳婦

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。

(設定根拠)

国内外の臨床試験で授乳婦は試験から除外したため、この様な患者での使用経験はないため設定した。

(7) 小児等

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。

(設定根拠)

1歳未満の患者へ本剤を投与した臨床試験の成績はない。また、1歳未満の患者に対する使用経験が少ないことから、本剤を慎重に投与することを注意喚起した。

(8) 高齢者

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。

(設定根拠)

高齢者における使用経験がないことから、本剤を慎重に投与することを喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(設定根拠)

海外の臨床試験で infusion reaction、アナフィラキシー反応が認められており、「警告」欄及び「重要な基本的注意」を設定すると共に「重大な副作用」にその初期症状も併せて記載し、注意喚起した。

(2) その他の副作用

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。

(設定根拠)

本邦及び海外臨床試験で報告された副作用に基づき設定した。

◆副作用頻度一覧表等

UX003-CL301 試験 (N=12)

器官別大分類	基本語	発現例数
副作用発現症例		8 (66.7%)
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	2 (16.7%)
神経系障害	運動失調	1 (8.3%)
胃腸障害	下痢	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1 (8.3%)
腎および尿路障害	尿失禁	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位腫脹	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位血管外漏出	1 (8.3%)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (8.3%)

UX003-CL201 試験 (N=3)

器官別大分類	基本語	発現例数
副作用発現症例		2 (66.7%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1 (33.3%)
臨床検査	体重増加	1 (33.3%)

UX003-CL203 試験 (N=8)

器官別大分類	基本語	発現例数
副作用発現症例		5 (62.5%)
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	1 (12.5%)
精神障害	易刺激性	1 (12.5%)
神経系障害	熱性痙攣	1 (12.5%)
心臓障害	頻脈	1 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	1 (12.5%)
胃腸障害	腹痛	1 (12.5%)
胃腸障害	下痢	1 (12.5%)
胃腸障害	嘔吐	1 (12.5%)
肝胆道系障害	肝腫大	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	丘疹	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	丘疹性皮疹	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	1 (12.5%)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (12.5%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	溢出	1 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	1 (12.5%)

臨床検査	血圧上昇	1 (12.5%)
臨床検査	酸素飽和度低下	1 (12.5%)

UX003-CL202 試験 (N=12)

器官別大分類	基本語	発現例数
副作用発現症例		9 (75.0%)
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症	1 (8.3%)
神経系障害	頭痛	1 (8.3%)
神経系障害	感覚障害	1 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	1 (8.3%)
胃腸障害	歯の脱落	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	紅斑	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	斑	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	丘疹	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	丘疹性皮疹	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	3 (25.0%)
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位腫脹	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位血管外漏出	4 (33.3%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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数を取り出し、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。

(設定根拠)

- 14.1.1 患者の体重に基づいて必要なバイアル数が決定されるため、その算定方法を記載した(次頁の表を参照)。
- 14.1.2 本剤は凍結を避け、2～8℃の冷蔵庫に保存される製剤であり、調整時には室温になるまで放置するよう設定した。
- 14.1.3 注射剤の一般的注意として外観を確認するよう設定した。
- 14.1.4 本剤は日局生理食塩液で倍量に希釈して使用する製剤のため、設定した。
- 14.1.5 攪拌を避けて気泡や乱流を生じないように本剤を注入するよう設定し、また泡立ちを最小限にするため調製方法に設定し、注意を促した。
- 14.1.6 本剤の安定性試験の結果を基に、希釈後にすぐに使用できない場合には2～8℃で保存し、36時間以内に使用することとした(「IV.7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)。
- 14.1.7 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は実施していないことから、他剤との混注を行わないよう設定した。
- 14.1.8 本剤は無菌製剤であり一回限りの使用とした。

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]

(設定根拠)

- 14.2.1 本剤はタンパク質製剤であり、溶解時に不溶性微粒子を生成する可能性があるため、0.2μmのインラインフィルターを通して投与することを設定した。

14.2.2 投与速度は、過敏症を含む infusion reaction を軽減及び管理するために重要であり、本剤の投与速度を低速から開始し、infusion reaction が生じないように十分注意しながら投与速度を上げていくよう、臨床試験で評価された条件に従って実施するよう設定した。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

表 投与量・投与速度一覧

患者の体重 (kg)	本剤の投与量 (mg)	本剤の容量 (概量) (mL)	必要なバイアル数	薬液総量 (mL)	最初の1時間の投与速度 (mL/時)	その後の3時間の投与速度 (mL/時)
3.5 - 5.9	14 - 23.6	10	2	20	0.5	6.5
6 - 8.4	24 - 33.6	15	3	30	0.75	9.75
8.5 - 10.9	34 - 43.6	20	4	40	1	13
11 - 13.4	44 - 53.6	25	5	50	1.25	16.25
13.5 - 15.9	54 - 63.6	30	6	60	1.5	19.5
16 - 18.4	64 - 73.6	35	7	70	1.75	22.75
18.5 - 20.9	74 - 83.6	40	8	80	2	26
21 - 23.4	84 - 93.6	45	9	90	2.25	29.25
23.5 - 25.9	94 - 103.6	50	10	100	2.5	32.5
26 - 28.4	104 - 113.6	55	11	110	2.75	35.75
28.5 - 30.9	114 - 123.6	60	12	120	3	39
31 - 33.4	124 - 133.6	65	13	130	3.25	42.25
33.5 - 35.9	134 - 143.6	70	14	140	3.5	45.5
36 - 38.4	144 - 153.6	75	15	150	3.75	48.75
38.5 - 40.9	154 - 163.6	80	16	160	4	52
41 - 43.4	164 - 173.6	85	17	170	4.25	55.25
43.5 - 45.9	174 - 183.6	90	18	180	4.5	58.5
46 - 48.4	184 - 193.6	95	19	190	4.75	61.75
48.5 - 50.9	194 - 203.6	100	20	200	5	65
51 - 53.4	204 - 213.6	105	21	210	5.25	68.25
53.5 - 55.9	214 - 223.6	110	22	220	5.5	71.5
56 - 58.4	224 - 233.6	115	23	230	5.75	74.75
58.5 - 60.9	234 - 243.6	120	24	240	6	78
61 - 63.4	244 - 253.6	125	25	250	6.25	81.25
63.5 - 65.9	254 - 263.6	130	26	260	6.5	84.5
66 - 68.4	264 - 273.6	135	27	270	6.75	87.75
68.5 - 70.9	274 - 283.6	140	28	280	7	91

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(設定根拠)

15.1 本邦及び海外臨床試験で報告された抗薬物抗体の発現状況に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁵⁾

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

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 NOAEL は 20mg/kg と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験¹⁷⁾

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、 5mg/kg、n=2~3)、 週1回×13週間 (1、2、 4mg/kg、n=4~5)、 週3回 (20、40mg/kg、n=2)、 週1回×4週間 (20mg/kg、 n=2)	5mg/kg、3 週間投与したマウスでは、髄膜のライソゾーム中 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 hGUS 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。 5mg/kg、3 週間投与及び4mg/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	静脈内投与 0、2、6、20mg/kg	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

(雌雄、各 n=16)	隔週 1 回、26 週間	<p>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ADA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NOAELは20mg/kgと考えられた。</p>
----------------	--------------	---

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、残りのカン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。

(3) 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 GUS 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 GAG 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。

(4) がん原性試験

本剤は体内に内因的に存在するヒト GUS 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。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁸⁾

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	<p>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とはなかった。 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。</p>

<p>雌雄 SD ラット (雌雄各群 n=23、TK 用雄雌各群 n=3)</p>	<p>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</p>	<p>20</p>	<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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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外表観察)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>
<p>妊娠 ウサギ (各群 n=3)</p>	<p>静脈内投与 1日1回(妊娠6 ~18日) 0(溶媒)、2、 6、20mg/kg</p>	<p>20</p>	<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。</p> <p>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。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。肉眼的的外表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>
<p>妊娠 ウサギ (各群 n=23、TK 用各群 n=3)</p>	<p>静脈内投与 (妊娠6、9、 12、15、18日) 0、2、6、 20mg/kg</p>	<p>20</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

				<p>体重は全群と同様であった。</p> <p>胎児検査（肉眼的な外表観察並びに骨格、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。</p>
<p>出生前・出生後の発生、母体の機能</p>	<p>SD ラット (各群 n=25、対照群 n=3、TK 用 n=6)</p>	<p>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</p>	<p>雌の親動物 2mg/kg 児動物の 発達 20/12mg/kg</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>妊娠及び授乳期間中、2mg/kg 以上の投与で、立毛の症状が認められた。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：メプセヴィ®点滴静注液 10mg 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

有効成分：ベストロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結、振盪を避けること。開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2017年11月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年1月20日

承認番号：30400AMX00001000

薬価基準収載年月日：2022年5月25日

販売開始年月日：

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年（2022年1月20日～2032年1月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
メプセヴィ® 点滴静注液 10mg	3959427A1020	3959427A1020		629919901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

(PMID)

- 1) Orphanet. 2019. Prevalence of rare diseases 2019 [cited January 2019]. Available from <http://www.orpha.net>. (アクセス日: 2022年1月13日)
- 2) Montano AM, et al.: J Med Genet. 2016; 53(6): 403-18. (26908836)
- 3) Kakkis ED, et al.: Protein Expr Purif. 1994; 5(3): 225-32. (7950365)
- 4) Kakkis ED, et al.: N Engl J Med. 2001; 344(3): 182-8. (11172140)
- 5) Dvorak-Ewell M, et al.: PLoS One. 2010; 5(8): e12194. (20808938)
- 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-CL201) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.2.2.1、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 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-CL301) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.2.2.2、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 8) 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) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.2.2.4、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 9) 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) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.2.2.3、2.7.2.3.1、2.7.2.4.1)
- 10) 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) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.6.4)
- 11) 社内資料: *in vitro* 薬理試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)
- 12) 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) (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.2)
- 13) 社内資料: 薬物動態非臨床試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.4)
- 14) 社内資料: PK と PD の関係 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.7.2.3.3)
- 15) 社内資料: 安全性薬理試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.2.5)
- 16) 社内資料: 単回投与毒性試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.6.2.1)
- 17) 社内資料: 反復投与毒性試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.6.3)
- 18) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (承認年月日: 2022年1月20日、CTD2.6.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2017年11月15日にムコ多糖症VII型の治療薬として米国で承認され、EUでは2018年8月23日に同様の効能又は効果で承認された。また、2018年10月15日にはブラジルでムコ多糖症VII型の治療薬として承認された。

海外における発売状況（2022年5月時点）

販売名 (承認国)	効能又は効果	用法及び用量
Mepsevii (米国)	小児及び成人ムコ多糖症VII型（スライ症候群）の治療 使用制限 中枢神経系症状に対する効果は確立していない	体重1kgあたりベストロニダーゼ アルファとして4mgを2週間の間隔で点滴静注する。 非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の30～60分前に前投薬すること。 4時間以上かけて投与すること。最初の1時間で総量2.5%を投与する。その後、投与速度を上げ、3時間以上かけて残りを投与する。
Mepsevii (EU)	ムコ多糖症VII型（スライ症候群）の非神経系症状の治療	体重1kgあたりベストロニダーゼ アルファとして4mgを2週間の間隔で点滴静注する。 過敏症反応のリスクを最小化するため、非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の30～60分前に前投薬すること。急性の発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。
Mepsevii (ブラジル)	ムコ多糖症VII型（スライ症候群）の非神経系症状の治療	体重1kgあたりベストロニダーゼ アルファとして4mgを2週間の間隔で点滴静注する。 過敏症反応のリスクを最小化するため、非鎮静性抗ヒスタミン剤を単独又は解熱剤との併用で本剤投与開始の30～60分前に前投薬すること。急性の発熱又は呼吸器疾患を合併した患者には投与しないこと。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

本邦における使用上の注意「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書及び欧州製品概要とは異なる。

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。

2) 米国添付文書（2020年12月版）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on MEPSEVII use in pregnant women to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In embryofetal development studies, vestronidase alfa-vjbc administered intravenously to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis showed, no adverse developmental outcomes at doses up to 1.6 and 10 times, respectively for rats and rabbits, the exposure at the recommended human dose. In a pre- and postnatal development study in rats, an increased number of stillbirths were observed at exposures less than the recommended human dose. The clinical relevance of these animal findings is uncertain.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryofetal development studies, vestronidase alfa-vjbc administered intravenously to pregnant rats (once a week) and rabbits (once every 3 days) during the period of organogenesis showed no adverse developmental outcomes at doses up to 20 mg/kg. The 20 mg/kg dose in rats and rabbits provides approximately 1.6 and 10 times the human exposure (AUC) of 57.9 hr*mcg/mL at the 4 mg/kg dose administered once every other week, respectively.

In a pre- and post-natal developmental study in rats, vestronidase alfa-vjbc was administered every 3 days from gestation day 7 through lactation day 20 at doses of 2 mg/kg, 6 mg/kg, and 20 mg/kg. Mortality and adverse clinical signs were observed in the maternal animals at the 20 mg/kg dose (1.6 times the human exposure (AUC) at the recommended human dose of 4 mg/kg). Subsequently, the 20 mg/kg dose was reduced to 12 mg/kg. Maternal toxicity with mortality in one animal was also observed at the 6 mg/kg dose (0.17 times the AUC at the recommended human dose of 4 mg/kg). At the 2 mg/kg dose (0.01 times the AUC at the recommended human dose of 4 mg/kg), no adverse effects were observed in the maternal animals; however, there was a statistically significant decrease in the number of live births and subsequent increase in the number of

stillbirths at this dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of vestronidase alfa-vjvk in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MEPSEVII and any potential adverse effects on the breastfed infant from vestronidase alfa-vjvk or from the underlying maternal condition.

3) 欧州製品概要 (2020年1月版)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of vestronidase alfa in pregnant women. Animal studies with vestronidase alfa do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy or embryo-foetal development.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vestronidase alfa during pregnancy, unless the potential benefit to the mother outweighs the potential theoretical risks to the foetus.

Breast-feeding

There are no data from studies in breast-feeding women. It is not known whether vestronidase alfa is excreted in human milk, but systemic exposure via breast-milk is not expected. Due to lack of human data, vestronidase alfa should only be administered to a breast-feeding woman if the potential benefit of vestronidase alfa to the mother and the benefit of breast-feeding to the infant outweighs the potential theoretical risks to the infant.

Fertility

No human data are available on the effect of vestronidase alfa on fertility. Animal studies with vestronidase alfa do not indicate any impact on male or female fertility.

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書及び欧州製品概要とは異なる。

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。

2) 米国添付文書 (2020 年 12 月版)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of MEPSEVII have been established in pediatric patients less than 18 years of age.

3) 欧州製品概要 (2020 年 1 月版)

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

The posology in the paediatric population is the same as in adults. Currently available data are described in section 4.8 and section 5.1.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし