

総合製品情報概要

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
遺伝子組換えムコ多糖症 I 型治療剤

薬価基準収載

ALDURAZYME[®]
(LARONIDASE)

アウドラザイム[®] 点滴静注液 2.9mg

ラロニダーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

1. 警告

本剤の投与当日に本剤に関連する症状として発現するinfusion 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、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、8.2 参照]

CONTENTS

■開発の経緯	3
■アウドラザイム® 点滴静注液 2.9mgの特徴	4
■製品情報(ドラッグインフォメーション)	
■警告・禁忌	5
■組成・性状	5
■効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	6
■用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	6
■重要な基本的注意	7
■特定の背景を有する患者に関する注意	7
■副作用	8
■適用上の注意	9
■臨床成績	
■海外第Ⅲ相二重盲検比較試験・海外第Ⅲ相継続試験(海外データ)	10
■5歳未満患者に対する非盲検臨床試験(海外データ)	20
■薬物動態	
■血中濃度	22
■分布	24
■薬効薬理	
■作用機序	25
■非臨床試験	25
■安全性薬理試験及び毒性試験	
■安全性薬理試験(イヌ)	28
■毒性試験(ラット、イヌ、サル)	28
■有効成分に関する理化学的知見	29
■製剤学的事項	
■製剤の安定性	30
■取扱い上の注意	30
■包装	30
■関連情報	31
■主要文献	31
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所	31

開発の経緯

アウドラザイム[一般名：ラロニダーゼ(遺伝子組換え)]は、米国BioMarin Pharmaceutical Inc.及び米国Genzyme社(現：Sanofi)により、ムコ多糖症I型に対する治療薬として共同開発された、遺伝子組換えヒト α -L-イズロニダーゼ製剤である。

米国、欧州で実施された臨床試験(海外第Ⅲ相二重盲検比較試験)において、その有効性と安全性が確認された結果、2003年4月に米国食品医薬品局(FDA)で、また同年6月に欧州医薬品審査庁(EMA)でそれぞれ承認された。

本邦においては、1999年8月に希少疾病用医薬品に指定され、患者数が少ないこと、生命を脅かす進行性疾患であることから、欧米で実施された臨床試験データを用いて申請が行われ、審査中に安全性確認試験が実施され、2006年10月に承認、12月に発売された。

1919年	HurlerがHurler症候群(ムコ多糖症I型)を初めて報告
1952年	Hurler症候群患者の肝からムコ多糖を単離・同定
1957年	Hurler症候群患者の尿からムコ多糖(デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸)の排泄を確認
1962年	ScheieがScheie症候群を報告
1972年	MatalonらがHurler症候群とScheie症候群の欠損酵素が同じ α -L-イズロニダーゼであることを確認
1991～1992年	Scottらが病因となる酵素 α -L-イズロニダーゼcDNAの単離、遺伝子配座を特定
1994年	CHO由来遺伝子組換え α -L-イズロニダーゼの産生に成功
1997年 11月	米国で遺伝子組換えラロニダーゼによる第I/II相の臨床試験開始
1999年 8月	日本で希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)に指定
2003年 4月	米国食品医薬品局(FDA)にて承認・米国で発売
2003年 6月	欧州医薬品審査庁(EMA)にて承認・EUで発売
2006年 10月	日本で承認
2006年 12月	日本で薬価収載・発売

アウドラザイム[®] 点滴静注液 2.9mg の特徴

- 1** アウドラザイム[一般名：ラロニダーゼ(遺伝子組換え)]は α -L-イズロニダーゼの遺伝子組換え製剤であり、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞培養を用いた組換えDNA技術により生産されたムコ多糖症I型に対する酵素補充療法製剤である。
- 2** アウドラザイムは週1回3～4時間の点滴静注により、欠損している α -L-イズロニダーゼを補充し、ライソゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカン(GAG)を加水分解する。(P.16、21、25)
- 3** ムコ多糖症I型患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、努力肺活量(FVC)の予測正常値に対する割合(%FVC)の有意な改善(主要評価項目、検証的な解析項目)、尿中GAG濃度及び肝容積の有意な低下が認められたが、6分間歩行距離の有意な改善は認められなかった(主要評価項目、検証的な解析項目)。(P.10～16)
- 4** 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本剤を投与した22例中20例(91%)、海外第Ⅲ相継続試験において、本剤を投与した45例中42例(93%)でラロニダーゼに対するIgG抗体が発現した。本剤を投与した90%以上の症例でIgG抗体が発現したため、抗体の陽性例と陰性例での治験薬との因果関係が否定できない有害事象及びInfusion reactionに対する比較を行うことができなかった。(P.19)
- 5** 主な副作用(5%以上)として、疼痛、発熱、体温変動感、頭痛、発疹、そう痒症、潮紅、悪心、腹痛、嘔吐、関節障害、関節痛、骨痛、低血圧、注射部位反応が報告されている。
重大な副作用として、重篤なinfusion reaction(呼吸障害などの重度のアナフィラキシー様反応)を投与中に起こすことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、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。
安全性情報につきましては、最新の電子化された添付文書及び臨床成績の安全性情報(P.17～18、21)をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

警告・禁忌

1. 警告

本剤の投与当日に本剤に関連する症状として発現するinfusion 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、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1、8.2 参照]

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1バイアル(5mL)中の含量
有効成分	ラロニダーゼ(遺伝子組換え) ^{注1)}	2.9 mg ^{注2)}
添加剤	塩化ナトリウム	43.9 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	63.5 mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	10.7 mg
	ポリソルベート80	0.05 mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。本剤は製造工程でウシ胎児血清を使用している。

注2) 500単位(U)に相当。ラロニダーゼ(遺伝子組換え)1Uは合成基質4-メチルウンベリフェリルイズロニドを1分間に1 μ mol加水分解する単位。

3.2 製剤の性状

性 状	pH	浸透圧比
無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液	5.2～5.9	1.5～1.8

製品情報(ドラッグインフォメーション)

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

ムコ多糖症I型

5. 効能又は効果に関連する注意

中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、ラロニダーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり0.58mgを週1回、点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 日局生理食塩液で希釈した後に下表を参考に投与すること。投与速度は初期値10 μ g/kg/時から開始し、患者の忍容性を十分確認しながら最初の1時間で15分ごとに段階的に上げ、200 μ g/kg/時以下で投与する。最大投与速度に達した後は、投与が完了するまでこの速度を維持し、2～3時間かけて投与すること。[8.1、8.2 参照]

体重 7kg 未満の患者

投与総量 = 50 mL	
1 mL/時 (約 10 μ g/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
2 mL/時 (約 20 μ g/kg/時) × 15分	
4 mL/時 (約 50 μ g/kg/時) × 15分	
8 mL/時 (約 100 μ g/kg/時) × 15分	
16 mL/時 (約 200 μ g/kg/時) × 3時間	
投与終了までこの速度で投与する。	

体重 7kg 以上 20kg 以下の患者

投与総量 = 100 mL	
2 mL/時 (約 10 μ g/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
4 mL/時 (約 20 μ g/kg/時) × 15分	
8 mL/時 (約 50 μ g/kg/時) × 15分	
16 mL/時 (約 100 μ g/kg/時) × 15分	
32 mL/時 (約 200 μ g/kg/時) × 3時間	
投与終了までこの速度で投与する。	

体重 20kg を超える患者

投与総量 = 250 mL	
5 mL/時 (約 10 μ g/kg/時) × 15分	バイタルサインを測定し、安定していれば次段階の速度にまで上げる。
10 mL/時 (約 20 μ g/kg/時) × 15分	
20 mL/時 (約 50 μ g/kg/時) × 15分	
40 mL/時 (約 100 μ g/kg/時) × 15分	
80 mL/時 (約 200 μ g/kg/時) × 3時間	
投与終了までこの速度で投与する。	

7.2 本剤投与によりinfusion reaction(潮紅、発熱、頭痛、発疹等)が発現する可能性がある。これらの症状を軽減させるために、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤またはその両方を本剤投与開始の60分前に前投与することが望ましい。[8.2 参照]

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。ムコ多糖症I型患者では冠動脈疾患の罹患率が高いことから、エピネフリンの使用を検討している場合には注意が必要である。[1.、2.、7.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与によりinfusion reaction(潮紅、発熱、頭痛、発疹等)が発現する可能性がある。Infusion reactionが現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等)や緊急処置を行うこと。[1.、2.、7.1、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 ほとんどの患者にIgG抗体の産生が予測されるため、定期的にラロニダーゼ(遺伝子組換え)に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。
- 8.4 本剤は、マスターセルバンク構築時にメキシコ産のウシ胎児血清を使用しているが、製造工程においてウシ血清の除去処理を行っており、また、伝達性海綿状脳症(TSE)に関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。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。また、投与に先立ち患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。なお、本剤投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[8.1、8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に高度な障害のある患者

腎機能に障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能に高度な障害のある患者

肝機能に障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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。

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。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

9.7 小児等

[17.1.3 参照]

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤なinfusion reaction(頻度不明)

重度のアナフィラキシー(呼吸障害等)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には直ちに投与を中止し、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.、8.1、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
一般的全身	疼痛、発熱、体温変動感	インフルエンザ様症候群、疲労、悪寒、浮腫、アナフィラキシー、蒼白	
中枢・末梢神経系	頭痛	浮動性めまい、反射亢進、歩行異常、錯感覚、片頭痛、異常感覚	
皮膚	発疹、そう痒症	皮膚障害、蕁麻疹、多汗、脱毛症、皮膚冷湿	
血管系	潮紅	静脈障害	
消化器系	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、消化不良、口内乾燥、歯肉増生、変色歯	
筋骨格系	関節障害、関節痛、骨痛	筋力低下	
肝臓		ビリルビン血症、血清AST増加、血清ALT増加	
心血管系	低血圧	心雑音	
呼吸器系		咳嗽、呼吸困難、呼吸障害、低酸素症	
心拍数・心リズム		頻脈	徐脈
血液		紫斑、頸部リンパ節症	
適用部位	注射部位反応		
精神系		激越、錯乱	
代謝		体重増加、低カリウム血症、低マグネシウム血症	
その他		溢血	

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 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。冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する(約20分間)。
- (2) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に微粒子が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるものまたは微粒子が混入してい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に患者へ投与するため、薬液総量に相当する日局生理食塩液を準備する。患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定する。薬液総量は、体重7kg未満の患者には50mL、体重7kg以上20kg以下の患者には100mLとし、体重20kgを超える患者の場合には250mLとする。
- (4) (1)で算出した本剤の投与量の等量を(3)で決定した日局生理食塩液バッグより抜き取り廃棄する。
- (5) バイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液バッグにゆっくり添加し、静かに混和する。急激な振盪溶解は避けること。
- (6) 患者に投与する前に微粒子が混入していないか希釈液を目視検査する。肉眼で確認できる粒子のない無色澄明な液のみを使用すること。

14.1.2 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、希釈した本剤を2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.1.5 本剤は0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験・海外第Ⅲ相継続試験 (国際共同試験、検証試験^{*)}^{1,2)} (海外データ) [承認時評価資料]

※海外第Ⅲ相二重盲検比較試験のみ該当

試験デザイン

<海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験)>

目的：ムコ多糖症I型症例におけるアウドラザイム0.5mg/kg毎週投与の有効性及び安全性を評価する。

対象：5歳以上のムコ多糖症I型患者45例(男性22例、女性23例)

試験方法：第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

方法：アウドラザイム投与群(n=22)またはプラセボ群(n=23)に無作為に割り付け、アウドラザイムは体重1kgあたり0.58mgまたはプラセボを1週間に1回点滴静注し、26週間投与した。

評価項目：<主要評価項目>

努力肺活量(FVC)の予測正常値に対する割合(%FVC)[検証的な解析項目]、6分間歩行距離[検証的な解析項目]

<副次評価項目>

肝容積(肝腫大)、睡眠時無呼吸低呼吸指数(AHI)、本人質問表[小児健康調査票(CHAQ)、健康認識調査票(HAQ)]による障害指数、関節可動域(ROM)(肩関節屈曲)

<三次評価項目>

尿中グリコサミノグリカン(GAG)濃度、睡眠時総合呼吸イベント指数、CHAQ/HAQによる疼痛スケール、ROM(肩関節伸展、膝関節伸展、膝関節屈曲)、生活の質(QOL)、思春期前の患者における成長速度(身長)、眼科検査、心機能、治験担当医師による総合評価、一秒量(FEV₁)、全肺気量(TLC)、肺拡散能(D_L)、資源利用、心拍数、呼吸数及び酸素飽和度

<安全性評価項目>

有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、身体的検査、免疫原性試験、脳/頭蓋頸椎関節MRI、バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数、呼吸数)

<海外第Ⅲ相継続試験>

目的：ムコ多糖症I型症例におけるアウドラザイム0.5mg/kg毎週投与の長期投与における有効性及び安全性を評価する。

対象：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験に参加した45例

試験方法：第Ⅲ相多施設共同非盲検継続投与試験

方法：二重盲検比較試験完了後、プラセボ群を含む全例にアウドラザイム体重1kgあたり0.58mgを1週間に1回点滴静注し、144週間投与した。

評価項目：<主要評価項目>

%FVC、6分間歩行距離

<副次評価項目>

肝容積(肝腫大)*、AHI*、尿中GAG濃度

<三次評価項目>

ROM(肩関節屈曲、肩関節伸展、膝関節伸展、膝関節屈曲)

<安全性評価項目>

有害事象、臨床検査、免疫原性試験、バイタルサイン、理学的所見

*第120週で評価した

1) Wraith JE. et al., J Pediatr. 144 (5) : 581-588, 2004

2) 社内資料 承認時評価資料(海外第Ⅲ相二重盲検比較試験・海外第Ⅲ相継続試験)

解析計画：〈海外第Ⅲ相二重盲検比較試験〉

有効性解析対象はIntent to Treat (ITT) 集団及びPer Protocol Set (PPS) 集団とした。主要評価項目の%FVC及び6分間歩行距離について、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の変化量の中央値の差をWilcoxon順位和検定、さらに、投与26週値について共変量を用いたANCOVA分析を実施した。%FVCでは治験実施医療機関、ベースラインのFVC、AHI、TLC、肝容積及び尿中GAG濃度を共変量とし、6分間歩行距離では治験実施医療機関、性別、ベースラインの6分間歩行距離、身長及び肝容積を共変量とした。副次評価項目について、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の変化量の差をANOVAにより検定した。三次評価項目について、ベースラインと投与26週後の変化量の群間の差をANOVAにより検定した。p値が ≤ 0.050 であれば統計学的有意性があると判断した。

〈海外第Ⅲ相継続試験〉

主要評価項目の%FVC及び6分間歩行距離、副次評価項目、三次評価項目について、ベースライン及び登録時から、海外第Ⅲ相継続試験の開始から第144週までの変化を算定し、アウドラザイム継続投与群とプラセボ→アウドラザイム投与群について記述的にまとめた。両群のいずれもがアウドラザイムによる酵素補充療法を受けたため、仮説検定は行わなかった。

利益相反：米国BioMarin Pharmaceutical Inc.及び米国Genzyme社(現：Sanofi)は本研究の企画に参加し、財政的支援を提供した。

患者背景：

ベースラインの患者背景	アウドラザイム投与群	プラセボ群
n (男性/女性)	22 (11/11)	23 (11/12)
年齢：平均値 (範囲)	15.6 (7~43) 歳	15.4 (6~39) 歳
身長：平均値±SD (cm)	133.5±16.07	137.2±12.05
体重：平均値±SD (kg)	35.3±12.45	40.3±13.04
病型：n (%)		
Hurler症候群	0 (0)	1 (4)
Scheie症候群	18 (82)	19 (83)
Hurler・Scheie症候群	4 (18)	3 (13)

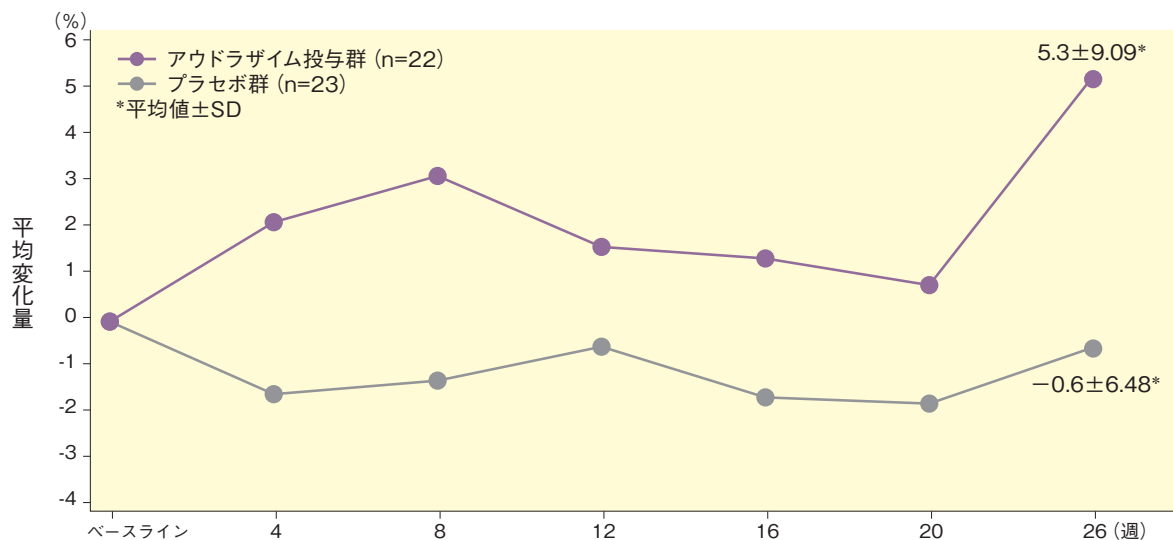
臨床成績

FVCの予測正常値に対する割合(%FVC)のベースラインからの変化量^{1,2)}

<海外第Ⅲ相二重盲検比較試験> [主要評価項目] 検証的な解析結果

%FVCについて、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の平均変化量はそれぞれ5.3%、-0.6%であり、変化量の中央値の差は3.0%であった。%FVC (検証的な解析項目) において、アウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意な差が認められた (p=0.016、Wilcoxon順位和検定、検証的解析のp値)。なお、PPS集団での解析結果もITT集団と同様であった。また、治験実施医療機関、ベースラインのFVC、AHI、TLC、肝容積及び尿中GAG濃度を共変量としたANCOVA分析においても、変化量 (中央値) でアウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意な差が認められた (p=0.040、ANCOVA分析、検証的解析のp値)。

図1 %FVCのベースラインからの変化量 (ITT集団)

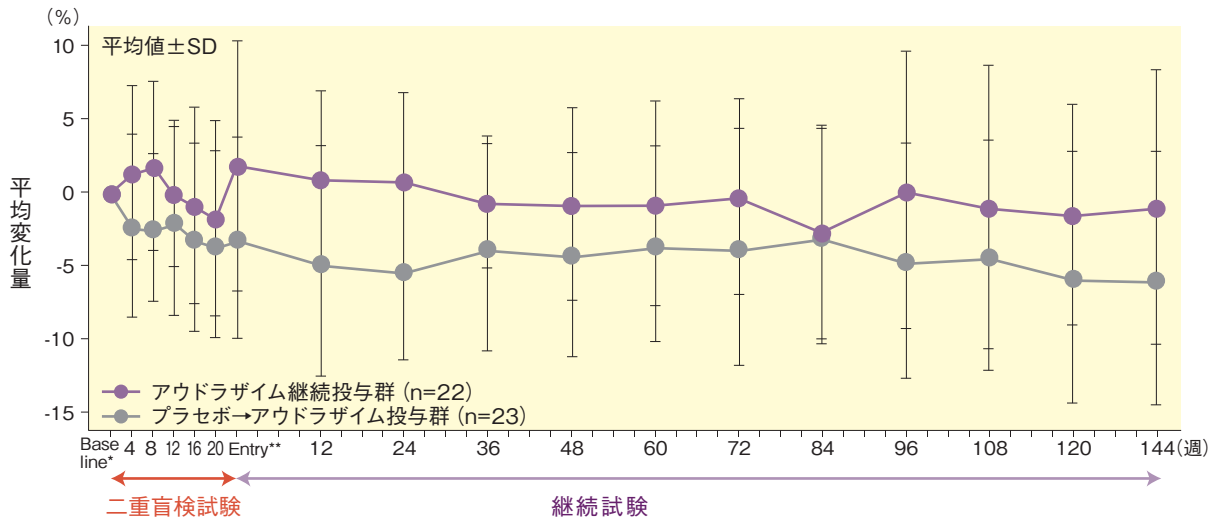


継続試験における%FVCのベースラインからの変化量^{1,2)}

<海外第Ⅲ相継続試験> [主要評価項目]

アウドラザイム継続投与群及びプラセボ→アウドラザイム投与群の%FVC平均変化量は図2のように推移した。

図2 継続試験における%FVCのベースラインからの変化量 (ITT集団)



*海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の無作為化前の最終測定
 **海外第Ⅲ相継続試験登録前の海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の最終測定

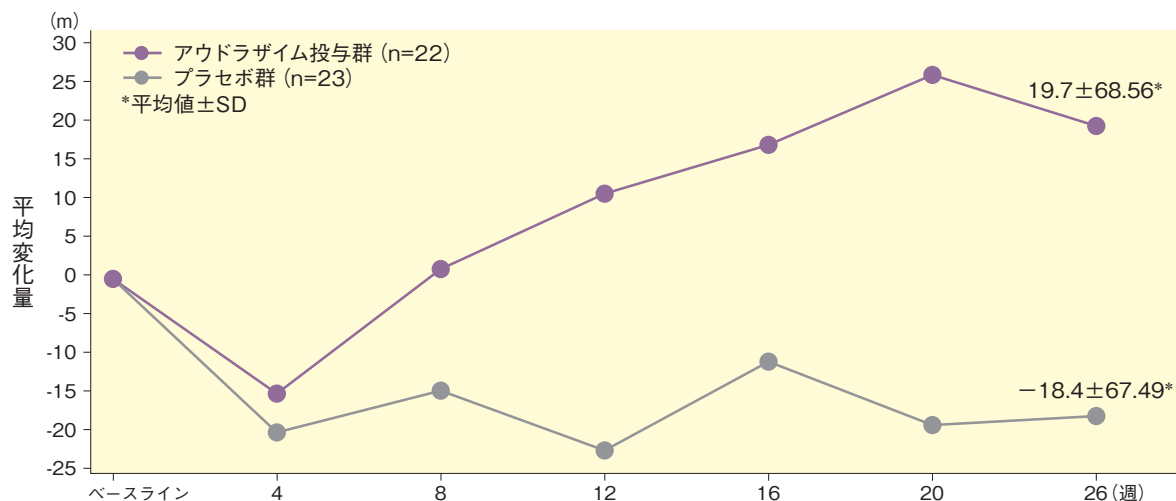
臨床成績

6分間歩行距離のベースラインからの変化量^{1,2)}

<海外第Ⅲ相二重盲検比較試験> [主要評価項目] 検証的な解析結果

6分間歩行距離 (m) について、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の平均変化量はそれぞれ19.7m、-18.4mで群間差は38.1mであり、変化量の中央値の差は38.5mであった。6分間歩行距離 (検証的な解析項目) において、アウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった ($p=0.066$, Wilcoxon順位和検定, 検証的解析のp値)。一方、治験実施医療機関、性別、ベースラインの6分間歩行距離、身長及び肝容積を共変量としたANCOVA分析では、変化量 (中央値) において、アウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意な差が認められた ($p=0.039$, ANCOVA分析, 検証的解析のp値)。

図3 6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (ITT集団)

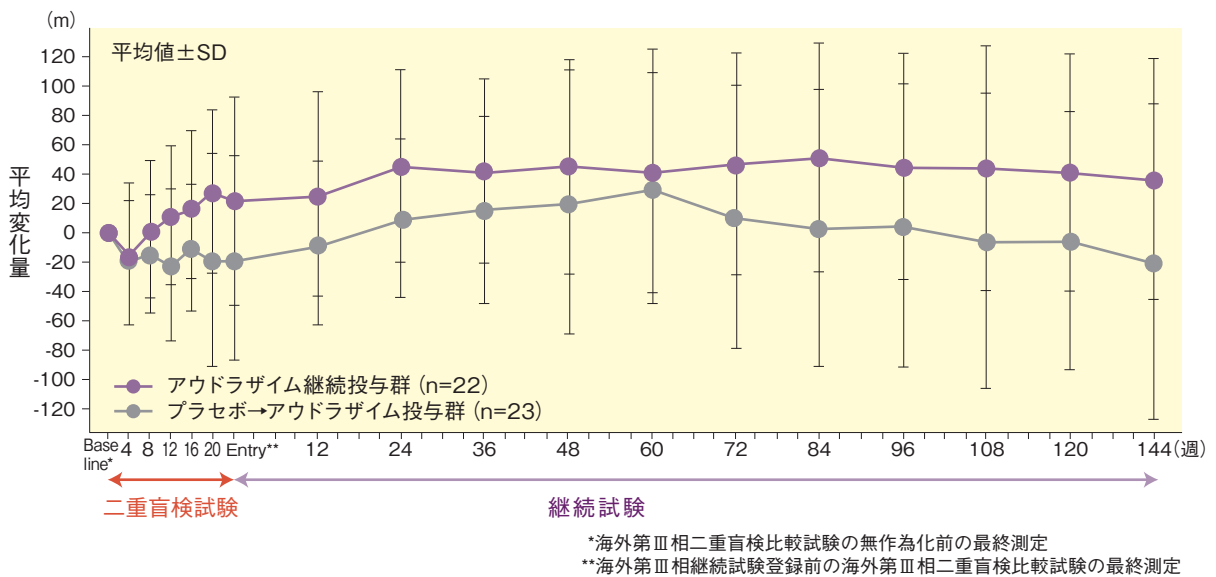


継続試験における6分間歩行距離の継続試験終了時までの変化量^{1,2)}

<海外第Ⅲ相継続試験> [主要評価項目]

アウドラザイム継続投与群及びプラセボ→アウドラザイム投与群の6分間歩行距離の平均変化量は図4のように推移した。

図4 6分間歩行距離の継続試験終了時までの変化量 (ITT 集団)

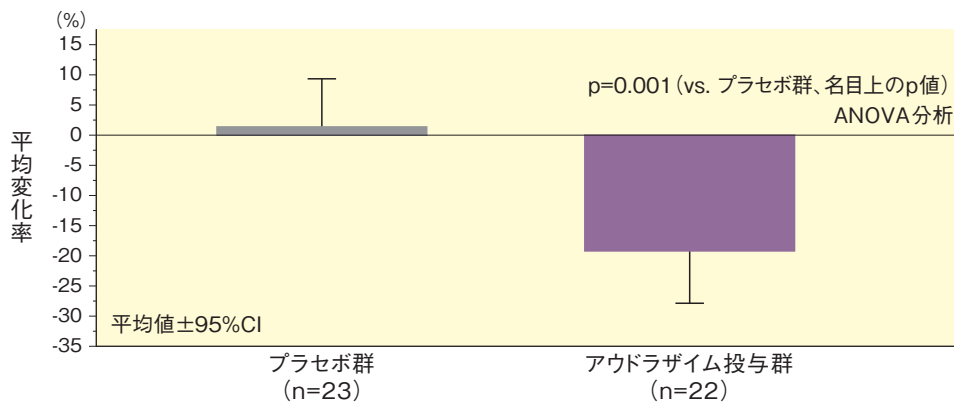


肝容積のベースラインからの変化率²⁾

<海外第Ⅲ相二重盲検比較試験> [副次評価項目]

肝容積について、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の平均変化率はそれぞれ-18.9%、1.3%であり、群間差は20%であった。肝容積において、アウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意な差が認められた (p=0.001、ANOVA分析、名目上のp値)。

図5 肝容積のベースラインからの変化率 (ITT 集団)



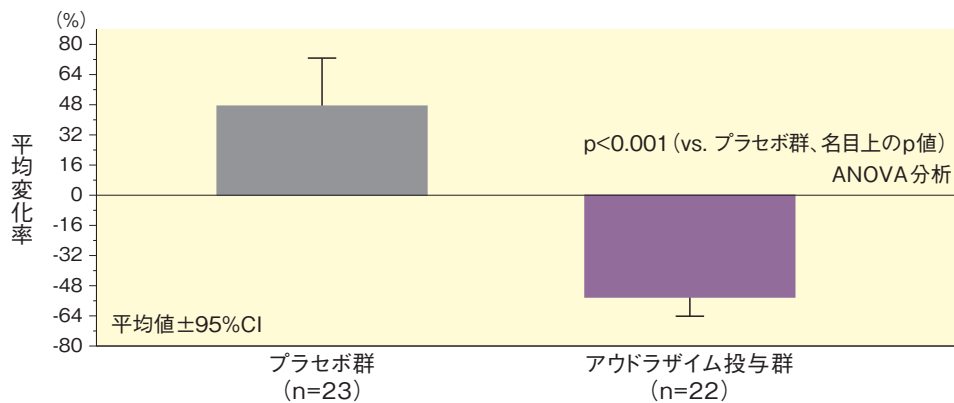
臨床成績

尿中GAG濃度のベースラインからの変化率²⁾

<海外第Ⅲ相二重盲検比較試験> [三次評価項目]

尿中GAG濃度について、アウドラザイム投与群とプラセボ群におけるベースラインから投与26週後の平均変化率はそれぞれ-54.1%、47.3%であり、群間差は101%であった。尿中GAG濃度において、アウドラザイム投与群とプラセボ群の間に有意な差が認められた($p < 0.001$ 、ANOVA分析、名目上のp値)。

図6 尿中GAG濃度のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

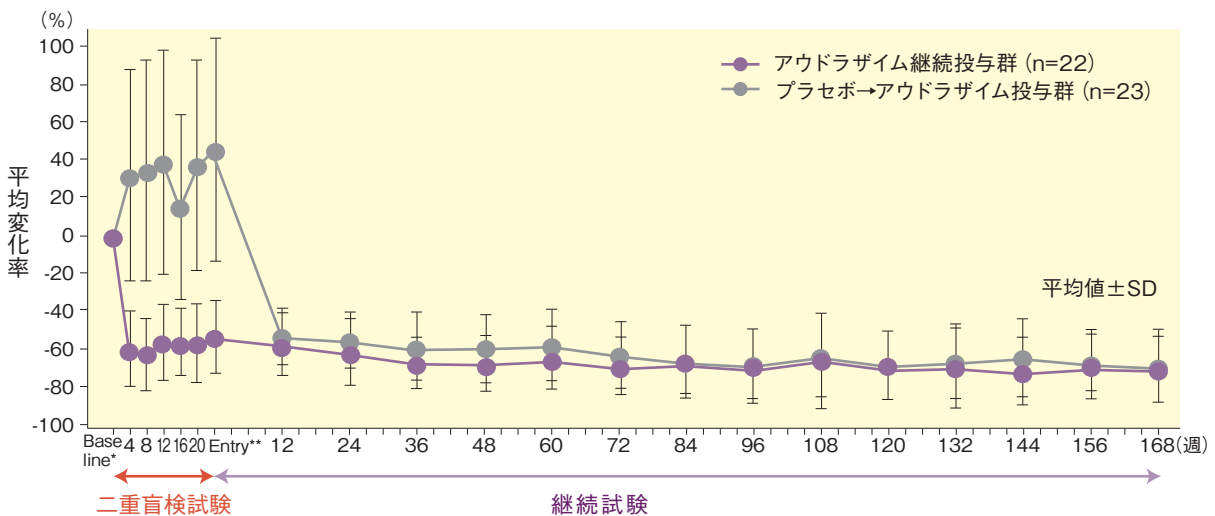


継続試験における尿中GAG濃度のベースラインからの変化率の推移²⁾

<海外第Ⅲ相継続試験> [副次評価項目]

アウドラザイム継続投与群及びプラセボ→アウドラザイム投与群の尿中GAG濃度の平均変化率は図7のように推移した。

図7 尿中GAG濃度のベースラインからの変化率の推移 (ITT 集団)



*海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の無作為化前の最終測定
 **海外第Ⅲ相継続試験登録前の海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の最終測定

安全性

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、アウドラザイム投与群22例中12例(55%)、プラセボ群23例中16例(70%)に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。主なものはアウドラザイム投与群では潮紅5例(23%)、発疹3例(14%)、プラセボ群では頭痛6例(26%)、潮紅、関節障害各4例(17%)及び発熱3例(13%)等であった。重篤な有害事象はアウドラザイム投与群の3例(便秘・大動脈弁狭窄・心停止、肺炎・敗血症・急性腎不全、頭蓋内圧亢進各1例)にみられたが、いずれも本剤との関連性は否定された。投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相継続試験ではアウドラザイムを投与した45例中29例(64%)に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められ、主なものは関節痛8例(18%)、発疹7例(16%)、頭痛、注射部位反応各6例(13%)、潮紅、背部痛、発熱、骨痛及び悪心各5例(11%)であった。重篤な有害事象は3例に認められ、内訳は腹痛・背部痛・発熱・低血圧・嘔吐、アナフィラキシー様反応・呼吸困難・呼吸障害、静脈障害各1例であった。1例で重篤な有害事象により投与を中止した。この症例はプラセボ→アウドラザイム投与群の16歳男性で、62週目において、重度のアナフィラキシー反応と呼吸障害(アナフィラキシーのため気道が閉塞し緊急気管切開を要した)のため投与を中止した。継続投与試験中に本剤と関連のない有害事象により1例が死亡した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現状況(安全性評価対象集団)

	二重盲検比較試験	継続試験	
	アウドラザイム投与群	プラセボ→アウドラザイム投与群	アウドラザイム継続投与群
安全性評価対象症例	22例	23例	22例
発現症例(臨床検査値の異常を含む)(発現率)	12例(54.5%)	14例(60.9%)	15例(68.2%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の項目別発現状況(安全性評価対象集団)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象		二重盲検比較試験	継続試験	
		アウドラザイム投与群 (n=22)	プラセボ→アウドラザイム投与群 (n=23)	アウドラザイム継続投与群 (n=22)
呼吸器系障害	咳嗽	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸困難	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
	呼吸障害	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
	低酸素症	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
一般的全身障害	発熱	1(4.5)	1(4.3)	4(18.1)
	疼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)
	背部痛	2(9.1)	2(8.7)	3(13.6)
	体温変動感	1(4.5)	2(8.7)	2(9.1)
	下肢痛	0(0.0)	2(8.7)	0(0.0)
	インフルエンザ様症候群	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
	疲労	0(0.0)	1(4.3)	1(4.5)
	悪寒	0(0.0)	1(4.3)	1(4.5)
	末梢性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)
	浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)
	アナフィラキシー様反応	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
	蒼白	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)
	末梢・中枢	頭痛	2(9.1)	5(21.7)
神経系障害	浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)
	反射亢進	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
	歩行異常	0(0.0)	1(4.3)	1(4.5)
	錯感覚	1(4.5)	1(4.3)	0(0.0)

(つづく→)

臨床成績

治験薬との因果関係が否定できない有害事象		二重盲検比較試験	継続試験	
		アウドラザイム投与群 (n=22)	プラセボ→ アウドラザイム投与群 (n=23)	アウドラザイム 継続投与群 (n=22)
神経系障害	片頭痛	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)
	異常感覚	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
消化管障害	悪心	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (4.5)
	下痢	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)
	嘔吐	1 (4.5)	1 (4.3)	2 (9.1)
	腹痛	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (13.6)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	歯肉増生	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	変色歯	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋・骨格系障害	関節痛	1 (4.5)	5 (21.7)	3 (13.6)
	骨痛	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (4.5)
	関節障害	2 (9.1)	1 (4.3)	3 (13.6)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
皮膚・皮膚 付属器障害	発疹	3 (13.6)	4 (17.4)	3 (13.6)
	皮膚障害	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)
	そう痒症	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.5)
	紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)
	多汗	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	固定疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚冷湿	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	
適用部位障害	注射部位反応	0 (0.0)	4 (17.4)	2 (9.1)
二次用語	溢血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
心・血管障害(一般)	心雑音	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)
	低血圧	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.5)
精神障害	激越	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
	錯乱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
代謝・栄養障害	体重増加	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.5)
	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
泌尿器系障害	顔面浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)
肝臓・胆管系障害	ビリルビン血症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AST増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ALT増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管(心臓外)障害	静脈障害	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
	潮紅	5 (22.7)	1 (4.3)	4 (18.2)
血小板・出血凝血障害	紫斑	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
白血球・網内系障害	頸部リンパ節症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数・心リズム障害	頻脈	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：(%)は例数に対する割合。同一症例で同じ器官別大分類又は基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は、その器官別大分類又は基本語において1例と集計した。
注：各器官別大分類における例数は、その分類内で少なくとも1回以上の有害事象を発現した被験者例数。
注：被験者例数の割合は、各投与群集団の総数に基づく。

Infusion reaction²⁾

1. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、Infusion reaction(本剤投与開始から24時間以内に発現した本剤との関連が否定できない有害事象)は、本剤を投与した22例中7例(32%)に発現した。主なInfusion reactionは、潮紅5例(23%)、頭痛2例(9%)であった。Infusion reactionの多くは軽度～中等度であり、重度と報告された症例はなかった。本剤投与群の3例では、Infusion reactionに対する処置のために本剤の投与方法の変更(投与速度を下げる、投与の中断)、薬剤治療(解熱剤、抗ヒスタミン剤)のどちらか、あるいは両方を必要とした。
2. 海外第Ⅲ相継続試験において、本剤を投与した45例中22例(49%)にInfusion reactionが発現した[アウドラザイム継続投与群22例中12例(55%)、プラセボ→アウドラザイム投与群23例中10例(43%)]。主なInfusion reactionは、発疹6例(13%)、発熱5例(11%)、潮紅5例(11%)、腹痛4例(9%)、頭痛4例(9%)、注射部位反応4例(9%)、体温変動感3例(7%)、下痢3例(7%)と悪心3例(7%)であった。ほとんどのInfusion reactionが比較的治療の早期に発現し、Infusion reactionの発現は治療期間が長くなるにつれて減少した。Infusion reactionの多くは軽度から中等度であったが、1例で呼吸困難、低酸素症、アナフィラキシー様反応と呼吸障害の重度のInfusion reactionを発現した。
3. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び海外第Ⅲ相継続試験において、中等度または重度のInfusion reactionが発現した9例で、ラロニダーゼ特異的IgE抗体検査を実施した。1例において投与37週、50週、51週と60週目にIgE抗体検査が陽性であった。この症例は投与62週目において呼吸器障害を伴うアナフィラキシー反応を生じる重度のInfusion reactionを発現した。その他の8例のIgE抗体検査は陰性であった。

抗体産生²⁾

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本剤を投与した22例中20例(91%)、海外第Ⅲ相継続試験において、本剤を投与した45例中42例(93%)でラロニダーゼに対するIgG抗体が発現した。本剤を投与した90%以上の症例でIgG抗体が発現したため、抗体の陽性例と陰性例での治験薬との因果関係が否定できない有害事象及びInfusion reactionに対する比較を行うことができなかった。

臨床成績

アウドラザイムは海外で実施された臨床試験に基づき審査・評価されました。本試験は、海外第Ⅳ相試験として、5歳未満の患者における安全性・薬物動態及び有効性を検討することを試験目的として行われ、一部承認外(アウドラザイム1.2mg/kg投与)の成績が含まれていますが、本臨床成績では安全性以外は承認外のデータを除いています。

5歳未満患者に対する非盲検臨床試験(国際共同試験)³⁾ (海外データ) [承認時評価資料]

試験デザイン

目的：5歳未満のムコ多糖症I型症例におけるアウドラザイムの安全性、薬物動態及び有効性を評価する。

対象：5歳未満のムコ多糖症I型患者20例(男性12例、女性8例)

試験方法：多施設非盲検試験

方法：アウドラザイム体重1kgあたり0.58mgを1週間に1回点滴静注し、52週間投与した。尿中GAG濃度が200 μ g/mg・クレアチニンを超えた4例では26週目からアウドラザイム体重1kgあたり1.2mgに増量し投与した。

評価項目：<有効性評価項目>

尿中GAG濃度、酸素飽和度及び体重、心エコー図、肝容積、聴力検査、眼科的検査、上部呼吸器ケアの必要度、睡眠時検査、発育速度(身長及び体重)、治験責任医師の総合評価、精神発達検査

<安全性評価項目>

有害事象、身体的検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査(血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、免疫原性試験

解析計画：各評価項目の測定値について記述統計量を求めた。

利益相反：米国BioMarin Pharmaceutical Inc.及び米国Genzyme社(現：Sanofi)は本研究の企画に参加し、財政的支援を提供した。

患者背景：

ベースラインの患者背景		
性別：n(%)	男性	12(60)
	女性	8(40)
年齢：平均値(範囲)		2.9(0.5~5.1)歳
身長：平均値 \pm SD(cm)		86.0 \pm 8.30
体重：平均値 \pm SD(kg)		14.3 \pm 3.44
病型：n(%)	Hurler症候群	16(80)
	Hurler・Scheie症候群	4(20)
	Scheie症候群	0

3) 社内資料 承認時評価資料(5歳未満児対象臨床試験)

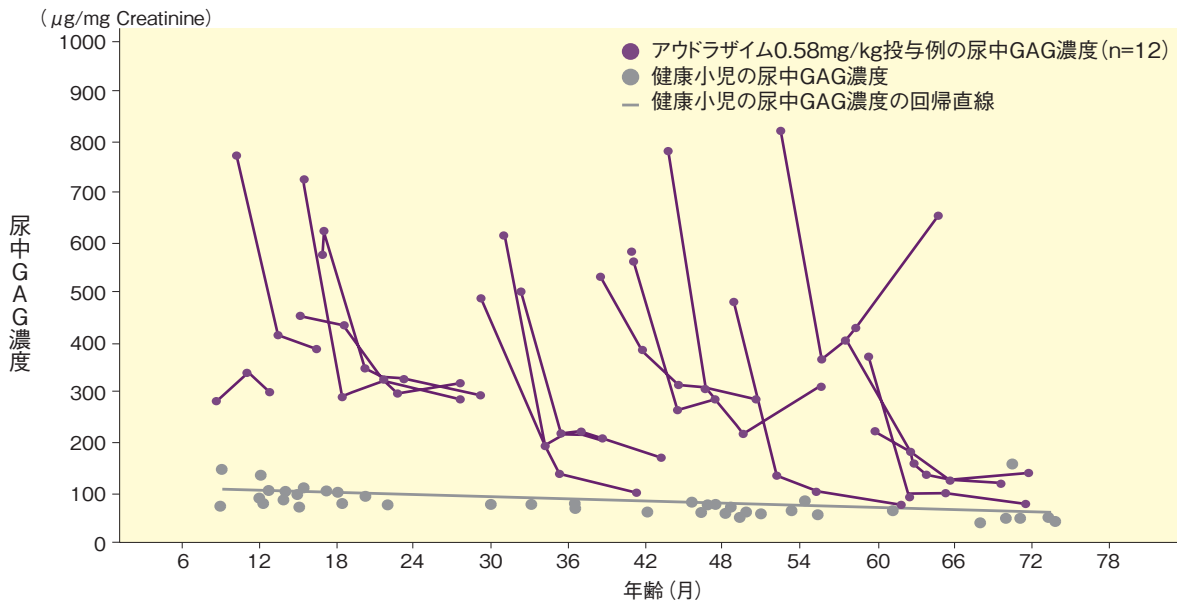
アウドラザイムの用法及び用量

通常、ラロニダーゼ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり0.58mgを週1回、点滴静注する。

尿中GAG濃度³⁾

アウドラザイム0.58mg/kgを投与した12例では、投与52週後における尿中GAG濃度のベースラインからの平均減少量は59.1%であった。

図8 患者ごとの尿中GAG濃度のベースラインから投与52週目までの推移



安全性

20例*中8例(40%)に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められ、主なものは発熱7例(35%)、悪寒4例(20%)であった。Infusion reactionは20例中7例(35%)でみられ、主なInfusion reactionは、発熱6例(30%)、悪寒4例(20%)であった。Infusion reactionがみられた1例で重篤な有害事象(血圧上昇、酸素飽和度低下、頻脈)が発現した。本試験中に本剤と関連のない有害事象により2例が死亡した。これらの死亡例を除いて、投与中止に至った症例は報告されなかった。

*アウドラザイムを26週目から1.2mg/kg投与した4症例を含む

薬物動態

血中濃度

ムコ多糖症 I 型患者 (海外第 I / II 相試験) (外国人データ)⁴⁾

5歳以上のムコ多糖症 I 型患者 10 例を対象とした海外第 I / II 相試験において、アウドラザイム (一般名: ラロニダーゼ) 0.58mg/kg を週 1 回 3~4 時間かけて投与し、第 1 週、2 週、6 週、12 週及び 26 週に血液を採取し、薬物動態学的評価を行った。

血漿中ラロニダーゼは投与終了直後に 0.170~0.304U/mL の最高血中濃度に達し、投与終了後は急速に下降し、投与終了後 4 時間では検出可能であったが低値となった。ラロニダーゼの平均消失半減期は、1 週と 2 週では約 1.8~1.9 時間、12 週と 26 週では 1.2~1.4 時間であり、投与を継続するにつれて患者間のばらつきが大きくなった。

表 1 第 I / II 相試験におけるラロニダーゼの薬物動態パラメータ

	第 1 週 (n=8)	第 2 週 (n=10)	第 6 週 (n=2)	第 12 週 (n=10)	第 26 週 (n=9)
C _{max} (U/mL)	0.192±0.030	0.229±0.037	0.304±0.080	0.170±0.058	0.264±0.050
T _{max} (h)	2.94	2.93	2.49	3.45	3.51
AUC _{0-∞} (U·h/mL)	0.587±0.107	0.704±0.173	0.652±0.170	0.437±0.140	0.906±0.437
CL (mL/min/kg)	2.929±0.585	2.468±0.478	2.625±0.707	4.219±1.352	2.268±0.936
V _{ss} (L/kg)	0.387±0.056	0.342±0.052	0.170±0.020	0.312±0.079	0.251±0.084
t _{1/2} (h)	1.826±0.280	1.941±0.214	0.905±0.078	1.242±0.442	1.382±0.574
MRT (h)	2.231±0.271	2.338±0.240	1.100±0.170	1.284±0.302	2.000±0.677

平均値±SD、T_{max}のみ平均値

C_{max}: 最高血中濃度、T_{max}: 最高血中濃度到達時間、AUC_{0-∞}: 無限大時間に外挿した血中濃度-時間曲線下面積、V_{ss}: 定常状態における分布容積、t_{1/2}: 消失半減期、MRT: 平均残留時間

対 象: ムコ多糖症 I 型と確定診断された患者 10 例 (男性 6 例、女性 4 例、平均年齢 13.6 歳: 5.0~30.9 歳)

方 法: ラロニダーゼ 0.58mg/kg を週 1 回 3~4 時間かけて投与し 152 週間投与した。初回投与後 (1 週目、2 週目、6 週目、12 週目及び 26 週目) に採血を行い薬物動態を検討した。

ムコ多糖症 I 型患者 (海外第 III 相試験) (外国人データ)²⁾

ムコ多糖症 I 型患者 45 例を対象とした海外第 III 相二重盲検比較試験におけるアウドラザイム投与群 22 例中 12 例を対象に薬物動態学的評価を行った。アウドラザイム (一般名: ラロニダーゼ) は 0.58mg/kg を週 1 回 3~4 時間かけて投与し、第 1 週、12 週及び 26 週に血液を採取した。投与終了後の最高血中濃度 (C_{max}) 到達時間は約 4 時間であった。12 週目以降において、分布容積の低下が認められ、その結果 C_{max} の増加傾向、消失半減期の低下傾向がみられた。このような分布容積の低下は、ラロニダーゼに対する IgG 抗体の発現に関係していると考えられたが、クリアランスについては、投与期間中に影響がみられなかった。

表 2 第 III 相試験におけるラロニダーゼの薬物動態パラメータ

	第 1 週 (n)	第 12 週 (n)	第 26 週 (n)
C _{max} (U/mL)	0.197±0.05 (12)	0.210±0.079 (11)	0.302±0.089 (12)
T _{max} (h)	3.93 (12)	3.83 (11)	3.92 (12)
AUC _{0-∞} (U·h/mL)	0.930±0.214 (10)	0.913±0.445 (6)	1.191±0.451 (10)
CL (mL/min/kg)	1.96±0.495 (10)	2.31±1.13 (6)	1.68±0.763 (10)
V _z (L/kg)	0.604±0.172	0.307±0.143	0.239±0.128
V _{ss} (L/kg)	0.440±0.125 (10)	0.252±0.079 (6)	0.217±0.081 (10)
t _{1/2} (h)	3.61±0.894 (10)	2.02±1.26 (6)	1.94±1.09 (10)
MRT (h)	3.83±1.04 (10)	2.23±1.21 (6)	2.36±0.830 (10)

平均値±SD、T_{max}のみ中央値

C_{max}: 最高血中濃度、T_{max}: 最高血中濃度到達時間、AUC_{0-∞}: 無限大時間に外挿した血中濃度-時間曲線下面積、V_z: 分布容積、V_{ss}: 定常状態における分布容積、t_{1/2}: 消失半減期、MRT: 平均残留時間

対 象：ムコ多糖症 I 型と確定診断された 12 例*

*二重盲検比較試験を実施した 5 施設中 2 施設において実施した全例である 23 例 (アウドラザイム投与群 12 例、プラセボ投与群 11 例) のうちアウドラザイム投与群

方 法：ラロニダーゼ 0.58mg/kg を週 1 回 3 ～ 4 時間かけて投与し 26 週間投与した。初回投与後 (1 週目)、12 週目及び 26 週目に採血を行い薬物動態を検討した。

5 歳未満のムコ多糖症 I 型患者 (海外非盲検臨床試験) (小児・外国人データ)³⁾

5 歳未満のムコ多糖症 I 型患者 20 例を対象とした海外における非盲検臨床試験において、アウドラザイム (一般名：ラロニダーゼ) 0.58mg/kg を週 1 回 3 ～ 4 時間かけて投与し、第 1 週、13 週、26 週及び 52 週に血液を採取し、薬物動態学的評価を行った。

投与開始から 4 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) に達した。AUC_∞、クリアランス、定常状態における分布容積及び半減期 ($t_{1/2}$) は、例数及び個体差を考慮すると、投与 1 週、13 週、26 週及び 52 週で差は認められなかった。分布容積は投与 13 週目以降低下が認められ、反復投与によるラロニダーゼに対する IgG 抗体価の増加に関連していると考えられた。

表 3 5 歳未満患者対象臨床試験におけるラロニダーゼの薬物動態パラメータ

	第 1 週 (n)	第 13 週 (n)	第 26 週 (n)	第 52 週 (n)
C_{max} (U/mL)	0.325±0.669 (18)	0.155±0.092 (11)	0.370±0.402 (16)	0.540±0.882 (16)
T_{max} (h)	4.04 (12)	4.01 (9)	4.14 (14)	3.88 (10)
AUC _∞ (U·h/mL)	0.577±0.591 (12)	0.418±0.246 (9)	0.92±0.68 (14)	0.94±0.97 (10)
λ_z (h ⁻¹)	0.487±0.129	1.58±0.846	1.25±0.739	0.986±0.635
$t_{1/2}$ (h)	1.55±0.516 (12)	0.55±0.284 (9)	0.946±0.877 (14)	1.147±0.87 (10)
CL (mL/min/kg)	5.73±3.90 (12)	5.33±2.67 (8)	2.97±1.87 (13)	3.20±2.02 (9)
V_z (L/kg)	0.753±0.497 (12)	0.299±0.303 (8)	0.214±0.297 (13)	0.246±0.210 (9)
V_{ss} (L/kg)	0.887±0.694 (12)	0.695±0.396 (8)	0.415±0.280 (13)	0.483±0.306 (9)

平均値±SD、 T_{max} のみ中央値

C_{max} ：最高血中濃度、 T_{max} ：最高血中濃度到達時間、AUC_∞：無限大時間に外挿した血中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 λ_z ：最終消失速度定数、 V_z ：分布容積、 V_{ss} ：定常状態における分布容積

対 象：5 歳未満のムコ多糖症 I 型と確定診断された患者 20 例 (男性 12 例、女性 8 例、平均年齢 2.9 歳：0.5 ～ 5.1 歳)

方 法：ラロニダーゼ 0.58mg/kg を週 1 回 3 ～ 4 時間かけて投与し 52 週間投与した。初回投与後 (1 週目)、13 週目、26 週目及び 52 週目に採血を行い薬物動態を検討した。22 週目において尿中 GAG 濃度が 200 μg/mg・クレアチニンを超えた 4 例では 26 週目からラロニダーゼ 1.2mg/kg* に増量し投与した。

※承認外用量

アウドラザイムの用法及び用量

通常、ラロニダーゼ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する。

薬物動態

分布

ムコ多糖症I型患者における口腔粘膜及び白血球への分布(外国人データ)⁴⁾

ムコ多糖症I型患者10例を対象とした海外第I/II相試験において、アウドラザイム(一般名:ラロニダーゼ)0.58mg/kgを週1回3~4時間かけて投与し、口腔粘膜及び白血球中の α -L-イズロニダーゼ(α -L-IDU)量を測定した。

試験開始前には口腔粘膜及び白血球には α -L-IDUはほとんど、あるいは全く検出されなかった。投与開始2週目以降の口腔粘膜における α -L-IDU量の投与直前値は全ての患者で正常値*の1%を示した。また、白血球中の α -L-IDU量は、正常値(約33.3U/mg)に対して、26週では平均17.9%、52週では12.2%、104週では35.2%であった。

*12例の健康成人男女の口腔粘膜における α -L-IDU量の平均値を正常値として用いた

対 象:ムコ多糖症I型と確定診断された患者10例(男性6例、女性4例、平均年齢13.6歳:5.0~30.9歳)

方 法:ラロニダーゼ0.58mg/kgを週1回3~4時間かけて投与し152週間投与した。口腔粘膜の α -L-IDU量は6週目までは毎週、26週目までは隔週、52週目までは4週ごと、104週目までは12週ごとに測定し、白血球中の α -L-IDU量は投与開始前、2週、6週、12週及び26週目に測定した。

<参考>組織移行性(イヌ)⁵⁾

ラロニダーゼ0.58mg/kgをイヌに2~3日間隔で5回投与した結果、検査の対象とした全組織(肝臓、脾臓、肺、腎臓、大脳、心臓弁、心筋層、リンパ節、角膜)でラロニダーゼ活性が検出され、肝臓では特に高い活性が認められた。

対 象:ムコ多糖症I型病態モデルのイヌ(n=2)

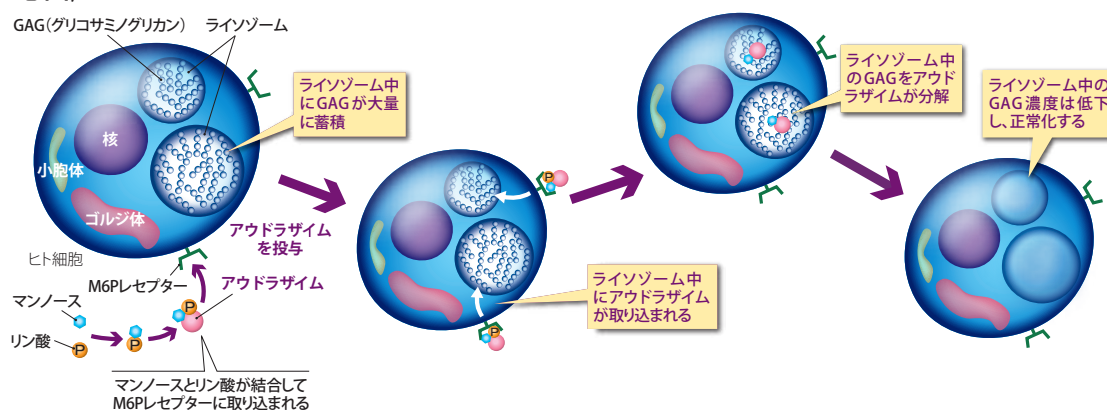
方 法:ムコ多糖症I型病態モデルのイヌにラロニダーゼ0.58mg/kgを1時間かけて静脈内投与し、2~3日間隔に計5回投与した。最終投与から48時間後に組織を採取し、ラロニダーゼ活性を測定した。

作用機序

ムコ多糖症 I 型では、ライソゾーム酵素の1つである α -L-イズロニダーゼ(α -L-IDU)活性が欠損または低下していることにより、ヘパラン硫酸やデルマタン硫酸などのグリコサミノグリカン(GAG)が組織中のライソゾーム内に進行性に蓄積する。

アウドラザイムの有効成分であるラロニダーゼ(遺伝子組換えヒト α -L-イズロニダーゼ)は、細胞膜のマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内のライソゾームに取り込まれ、組織中のライソゾームに蓄積したGAGを加水分解する。

〈概念図〉



非臨床試験

ムコ多糖症 I 型病態モデル動物に対する蓄積 GAG 低下作用(イヌ)^{6,7)}

〈ラロニダーゼ投与によるムコ多糖症 I 型病態モデルイヌの組織 GAG 濃度に対する影響〉

ムコ多糖症 I 型病態モデルイヌ(MPS I イヌ)は、ライソゾーム酵素の1つである α -L-イズロニダーゼ(α -L-IDU)が欠損しているため、組織において異常なGAGの蓄積が起こり、角膜病変、進行性関節硬直、肝臓及び脾臓腫大、ヘルニア、心弁膜疾患、中枢神経系病変等の多くのムコ多糖症 I 型の臨床症状を発現し、ヒトにおける中等症に類似する疾患病態モデルである。

①ラロニダーゼの短期反復投与による影響

MPS I イヌ1匹にラロニダーゼ0.58mg/kgを2～3日間隔で5回投与し、最終投与後に組織中GAG濃度を測定し、無処置のMPS I イヌを対照として比較した。ラロニダーゼを投与したイヌの組織中GAG濃度は正常イヌと比較して高値であったものの、対照と比較すると、肝臓、脾臓、腎臓、大脳、心筋層の各部におけるGAG濃度は低値であった。

薬効薬理

表4 MPSIイヌの組織中GAG濃度に対するラロニダーゼ投与の影響

組織	組織中GAG濃度(μg/mg組織重量)		
	ラロニダーゼ投与MPSIイヌ	対照MPSIイヌ	正常イヌ ¹
肝臓	8.78	28.4	1.53
脾臓	10.6	14.7	0.33
腎臓	27.2	55.6	1.52
大脳	12.6	22.0	ND
小脳	12.6	13.4	ND
心筋層	1.57	3.44	0.79

ND：実施せず

1. Kakkisらの報告による(Kakkis et al, 1996, Biochem Mol Med)

方 法：MPSIイヌ(雄雌各1匹)にラロニダーゼ0.58mg/kgを2～3日間隔で5回静脈内投与した。最終投与から48時間後(投与開始後12日)に組織を採取し、組織中GAG濃度を測定した。ラロニダーゼ非投与の雌のMPSIイヌ1匹を対照とした。

②ラロニダーゼの74週間反復投与による影響

MPSIイヌにラロニダーゼ0.58mg/kgを74週間投与し、最終投与後に組織中GAG濃度を測定し、無処置のMPSIイヌを対照として比較した。ラロニダーゼを投与したイヌの組織中GAG濃度は対照と比べて、肝臓、脾臓、腎臓において減少が認められた。また、尿中GAG濃度は投与1ヵ月以内に減少が認められ、投与中低値で推移した。

表5 ラロニダーゼ74週間投与によるMPSIイヌの組織中GAG濃度に対する影響

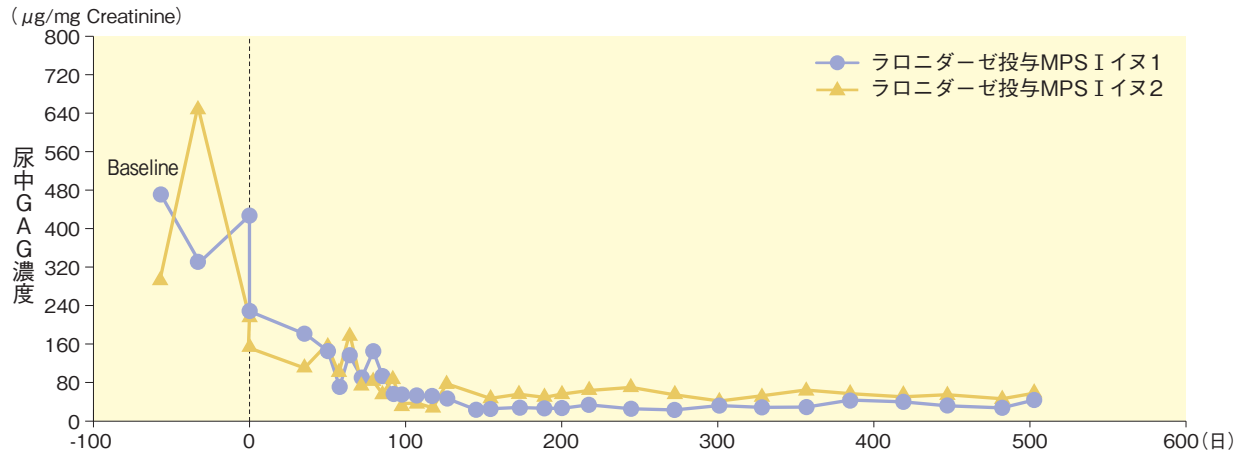
組織	組織中GAG濃度(μg/mg組織乾燥重量)				正常イヌ ^a
	ラロニダーゼ投与MPSIイヌ1	ラロニダーゼ投与MPSIイヌ2	対照		
			MPSIイヌA	MPSIイヌB	
肝臓	2.56	9.17	32.7	28.4	1.53
腎臓皮質	6.14	13.82	40.4	55.6	1.52
腎臓髄質	9.92	17.51			
脾臓	5.10	3.79	13.9	14.7	0.33
肺	9.95	6.65	ND	ND	ND
心筋層	2.13	3.79	2.10	3.44	0.79
大脳皮質(灰質)-1 ^b	13.01	19.66	12.9	22.0	ND
大脳皮質(灰質)-2 ^b	11.04	32.06			ND
大脳皮質(灰質)-3 ^b	13.71	N/A			ND
大脳皮質(白質)-1 ^b	15.24	9.59			ND
大脳皮質(白質)-2 ^b	12.39	9.08			ND
髄質/中脳-1 ^b	12.67	10.76	ND	ND	ND
髄質/中脳-2 ^b	7.27	10.66	ND	ND	ND
小脳-1	9.72	24.31	15.0	13.4	ND
小脳-2	12.50	16.53			ND
腸 - 空腸	8.01	8.58	ND	ND	ND
腸 - 結腸	7.03	6.39	ND	ND	ND
角膜	3.89	15.14	ND	ND	ND
髄膜	N/A	33.79	ND	ND	ND
肋軟骨	59.74	53.35	ND	ND	ND
気管軟骨	31.39	55.4	ND	ND	ND
舌	4.21	3.59	ND	ND	ND
リンパ節	6.96	8.21	ND	ND	ND
甲状腺	3.13	3.71	ND	ND	ND
骨格筋	0.52	1.73	ND	ND	ND
胸腺	4.88	8.07	ND	ND	ND

ND：実施せず、N/A：データなし

a Kakkisらの報告による(Kakkis et al., 1996, Biochem Mol Med)

b 複数の組織検体を個別に分析した。

図9 ラロニダーゼ74週間投与によるMPSIイヌの尿中GAG濃度に対する影響



方 法 : MPSIイヌ(雄2匹)に1～7週はラロニダーゼ0.058～0.193mg/kgを投与して投与方法を検討し、用量・用法を決定した後、8～46週は0.193mg/kgを週3回反復投与、47～74週は0.58mg/kgを週1回静脈内投与し、尿中GAG濃度の測定及び最終投与から48時間後に組織を採取し組織中GAG濃度を測定した。ラロニダーゼ非投与のMPSIイヌ(雌2匹)を対照とした。

安全性薬理試験及び毒性試験 / 有効成分に関する理化学的知見

安全性薬理試験(イヌ)⁸⁾

イヌに本剤0.116、1.16及び11.6mg/kgを単回静脈内投与し、血圧、呼吸数、体温、心拍数、心電図(投与終了2時間後と24時間後)を測定した。その結果、すべてのイヌにおいて血圧、呼吸数、体温、心拍数及び心電図は正常な範囲であり、本剤に関連する異常は認められなかった。

毒性試験(ラット、イヌ、サル)⁹⁾

単回投与毒性試験(ラット、イヌ)

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg)	性別及び匹数	投与方法/期間 及び観察期間	試験結果
静注	SD系ラット	0	雄5、雌10	単回投与 14日間観察	死亡及び本剤の投与に関連する毒性所見は認められなかった。
		0.29	雄5、雌10		
		0.58	雄5、雌5		
		5.8	雄10、雌15		
静注	ビーグル犬	0	雄3、雌3	単回投与 14日間観察	死亡及び本剤の投与に関連する毒性所見は認められなかった。 最大非致死量 \geq 11.6mg/kg
		0.116	雄3、雌3		
		1.16	雄3、雌3		
		11.6	雄3、雌3		

反復投与毒性試験(サル)

カニクイザルに本剤 (0.166、1.66及び16.6mg/kg) または溶媒を週1回8時間持続静注し、26週間投与した結果、投与期間中及び2週間の回復期間に本剤投与による死亡や毒性所見は認められなかった。4週時に16.6mg/kg群の1例で遺伝子組換えヒトたん白質に対する軽度の過敏反応と考えられる浮腫が認められた。本剤を投与したすべての個体においてIgG抗体産生が認められたが、抗体産生に伴う他の項目の変化は認められなかった。肝臓中ラロニダーゼ活性を測定した結果、26週ではラロニダーゼ活性が検出されたが、回復期間では溶媒群と同程度の活性となり、蓄積性は認められなかった。無影響量(NOEL)は1.66mg/kgであり、無毒性量(NOAEL)は16.6mg/kgと判断された。

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg)	性別及び匹数	投与方法/期間 及び観察期間	試験結果
静注	カニクイザル	0	雄5、雌5	週1回 26週間投与 2週間回復観察	死亡及び本剤の投与に関連する毒性所見は認められなかった。 NOAEL : 16.6mg/kg
		0.166	雄3、雌3		
		1.66	雄3、雌3		
		16.6	雄5、雌5		

生殖発生毒性試験(ラット)

<受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験>

雌雄SD系ラットに本剤(0.036、0.36、3.6mg/kg)または溶媒を1日1回静脈内投与した。雄ラットは本剤を28日間投与した後、雌ラットと交配させ、一方、雌ラットは15日間本剤を投与した後、雄ラットと交配させ、妊娠7日まで投与したところ、雌雄ラットの受胎能に対する影響は認められず、無毒性量(NOEL)は3.6mg/kgと判断された。

<胚・胎児発生への影響に関する試験>

雌性SD系ラットに本剤(0.036、0.36、3.6mg/kg)または溶媒を妊娠7日から17日まで1日1回静脈内投与したところ、雌ラット及び胎児に死亡及び毒性の影響は認められなかったが、雌ラットにおいて体重及び摂餌量の減少が認められた。無毒性量(NOEL)は雌ラットでは0.036mg/kg、胎児では3.6mg/kgと判断された。

その他の特殊毒性試験

<遺伝毒性>

本剤の原薬(遺伝子組換えヒト糖たん白質)の構造、不純物特性、最終製剤に含まれる医薬品添加物(ポリソルベート80、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム)等から判断して、本剤の有効成分であるラロニダーゼには変異原性はないと考えられたため、実施していない。

<がん原性>

本剤の有効成分であるラロニダーゼは遺伝子組換えヒト糖たん白質であり、その構造や不純物特性から判断して、ラロニダーゼには発がん性はないと考えられたため、実施していない。

<局所刺激性>

以下の理由により、実施していない。

本剤の有効成分であるラロニダーゼは希釈した後、静脈内に点滴投与するものであり、注射部位に重大な反応を引き起こすと考えられる刺激性物質等を含有しない。毒性試験においても、ラロニダーゼの注射・持続静注に関連した重度で有害な所見は認められなかった。また、ヒト臨床試験において本剤投与に関連した有害事象で更に非臨床試験での検討が必要な事象は発現しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラロニダーゼ(遺伝子組換え)

Laronidase(Genetical Recombination)

化学名(本質)：ヒト α -L-イズロニダーゼをコードする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628個のアミノ酸残基(C₃₁₆₉H₄₈₅₇N₉₀₁O₈₈₄S₁₂；分子量：70,105.76)からなる糖タンパク質(分子量：約83,000)

製剤学的事項 / 取扱い上の注意 / 包装

製剤の安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存形態	保存期間	結果
長期安定性	2~8℃	製品 (密封バイアル)	36ヵ月	36ヵ月間の安定性が確認されている。
加速試験	25±2℃ 60±5%RH		6ヵ月	6ヵ月間の安定性が確認されている。
苛酷試験	40±2℃		2ヵ月	2ヵ月間の安定性が確認されている。

溶解後の安定性

臨床において実施される可能性が高い本剤の希釈倍率の範囲で、低濃度及び高濃度調製試料について安定性試験を実施した結果、いずれの希釈調製液でも、各保存温度で24時間安定であることが示されたことから、点滴バッグ内での調製後、冷蔵保存では24時間、室温保存では12時間まで保存可能とした。

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：100mLの生理食塩液バッグに15mLの製剤を加えて混合

高濃度調製試料：250mLの生理食塩液バッグに100mLの製剤を加えて混合

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
希釈調製液の 安定性	冷蔵 (2~8℃)	点滴バッグ	48時間	各希釈調製液において、24時間安定であることが確認された。
	室温 (15~25℃)		24時間	各希釈調製液において、24時間安定であることが確認された。

取扱い上の注意

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

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36ヵ月

取扱い上の注意：凍結、振盪を避けること。

包装

5mL×1バイアル

関連情報 / 主要文献 / 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

関連情報

承認年月日及び承認番号

製造販売承認日：2006年10月20日

承認番号：21800AMX10867000

薬価基準収載日：2006年12月1日

販売開始年月日：2006年12月5日

国際誕生年月日：2003年4月30日

再審査期間満了年月：2016年10月(10年)

再審査結果公表年月日：2017年12月21日

主要文献

- 1) Wraith JE. et al., : J Pediatr. 144 (5) : 581-588, 2004
- 2) 社内資料 承認時評価資料(海外第Ⅲ相二重盲検比較試験・海外第Ⅲ相継続試験)
- 3) 社内資料 承認時評価資料(5歳未満児対象臨床試験)
- 4) 社内資料 承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)
- 5) 社内資料 承認時評価資料(イヌにおける組織分布)
- 6) Kakkis ED. et al., : Biochem Mol Med. 58 : 156-167, 1996
- 7) 社内資料 承認時評価資料(効力を裏付ける試験)
- 8) 社内資料 承認時評価資料(安全性薬理試験)
- 9) 社内資料 承認時評価資料(非臨床毒性試験)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi

【文献請求先及び問い合わせ先】

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル：0120-109-905

FAX：03-6301-3010

sanofi

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号