

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 10 月 27 日

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 医薬品名   | イデュルスルファターゼ（米国での販売名：Elaprase） |
| 概要   | 酵素製剤（注射剤）                     |
| 対象疾病   | ムコ多糖症Ⅱ型                       |
| 外国承認状況   | 米国（ムコ多糖症Ⅱ型（ハンター症候群））          |
| <p>〔対象疾病について〕</p> <p>ムコ多糖症Ⅱ型（ハンター症候群）は、ライソゾーム酵素のひとつであるイズロン酸-2-スルファターゼ（I2S）の先天性欠損により、全身の細胞のライソゾーム内に分解できないムコ多糖が蓄積し、細胞障害・臓器障害をきたすX染色体劣性遺伝病であり、原則的には男児にのみ発症する。症状は、精神運動発達遅滞、舌の肥大、難聴、呼吸不全、閉塞性無呼吸、肝脾腫大、心臓弁膜症、関節可動域の制限、骨格変形および高度の低身長などである。2-4歳ごろまでに典型的な症状が出現し、多くの患者は20歳前に死亡する。ムコ多糖症は7病型に分類されるが、日本ではムコ多糖症Ⅱ型が最も頻度が高く、患者数は、推定100-150名である。治療は、個々の症状に即した対症療法が主であるが、病態の進行を止めることはできない。根治的な治癒を目指して、骨髄移植などの造血幹細胞移植が欠損酵素であるI2Sを体内に補充する目的で試みられているが、治療成績にはばらつきがあり、重篤な副作用により死亡することもまれではない。</p> <p>〔本剤の医療上の有用性について〕</p> <p>本剤は、遺伝子組み換えの手法によりヒト線維芽細胞に産生させた I2S 蛋白である。ゴーシェ病、ファブリー病、MPSⅠ型および、MPSⅥ型および糖原病Ⅱ型に次ぐライソゾーム病の酵素補充療法製剤である。</p> <p>主要試験（TKT024）は、欧米を中心に行われた無作為化二重盲検プラセボ対照多施設多国籍共同第Ⅱ/Ⅲ相試験であり、本試験成績等に基づき、本年7月に米国で承認された。対象は、努力肺活量の予測値に対する百分率（%FVC）が80%未満のハンター症候群患者96例（年齢5-31歳）である。本剤0.5mg/kg毎週（n=32）、隔週（n=32）、または、プラセボ（n=32）のいずれかが投与された。試験期間は53週である。有効性の主要評価項目は、6分間歩行試験（6-MWT）の歩行距離および%FVCのベースラインから53週目までの変化量をスコア化した2成分合成スコアであり、3群間で統計的有意差が見られた。この差はプラセボ群と本剤毎週投与群との間で最大であり、プラセボ群の50.86±8.07に対して本剤毎週投与群で69.81±7.03、調整後群間差は18.96±6.47（p=0.0049；95%CI[5.99、31.93]）であった。個別評価では、6-MWTで共分散分析モデルに基づいた平均値で35mの増加（変化量の差）が見られたが、%FVCの変化には有意差がなかった。しかし、FVCの絶対値は、有意な改善を認めた。また、尿中グリコサミノグリカン濃度の低下、およびMRIにより測定された肝臓・脾臓の容積の減少も著明であり、肝腫大の見られた実薬投与群50例中40例は53週目までに肝容積が正常に回復した。</p> <p>TKT024試験中に出現した主な有害事象のほとんどは原疾患に関連する、あるいは一般小児集団でも予測される事象であり、毎週投与群での主な有害事象は、発熱（63%）、頭痛（59%）、関節痛（31%）、四肢痛（28%）、掻痒症（28%）、視覚障害</p> |                               |

(22%)等であった。本試験中 15 例から高度の有害事象が報告されたが、このうち実薬投与群で治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不整脈、肺塞栓症、頸部痛、ビリルビン増加(各 1 例)であった。

さらに、本試験およびその非盲検継続試験において、本剤投与群 63 例中 32 例(51%)で、抗イデュルスルファーゼ IgG 抗体が陽性となり、32 例中 4 例に中和抗体の発現を認めた。IgG 抗体が出現した患者では IR の発現頻度が高く、尿中 GAG 濃度の低下も少ないことも認められた。

米国での申請資料に含まれた TKT024 試験を含む臨床試験における本剤投与例で経験した主な投与関連反応(IR)は、頭痛、発熱、皮膚障害(発疹、掻痒など)および高血圧であったが、投与を続けるうちに発現頻度は低下した。なお、呼吸窮迫、低酸素症、低血圧などの重篤な過敏反応が 108 例中 11 例(8274 回中 19 回:0.2%)で出現したが、投与前、投与中の抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の使用、本剤の投与時間の延長、重篤な症状が認められた際の早期の投与中止などの対応により、その後の治験の継続が可能であった。

#### [検討結果]

本剤は、これまで有効な治療法の無かったムコ多糖症Ⅱ型の諸症状を改善し、さらにその進行も抑制すると考えられる唯一の治療法である。重篤な過敏反応に対する注意を払う必要があるものの、造血幹細胞移植に比してはるかに安全性の高い治療法といえる。また、今回米国で承認された治験データには、日本人患者 4 名が含まれており、同薬剤の開発に貢献していることも特記すべきことである。日本人患者を含む欧米での臨床試験データをもって承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。疾患は重篤であるだけでなく、早期の治療開始が予後を大きく左右する可能性があるため、迅速な審査による早期の承認を期待する。

また、製薬企業に対しては、人道的倫理的見地から、審査期間中であっても、治験や学会等の研究組織による治療研究を通じて、国内患者に対する本剤の供給を希望するとともに、研究・治療にあたる医師においては、本剤の治療経過(とくに安全性面)を科学的に分析し学術誌等に報告することが望ましいと考える。

(注) 第 10 回未承認薬使用問題検討会議(平成 18 年 10 月 27 日)における検討等を踏まえ、当日の配付資料から赤字部分等を修正しています。