

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

遺伝子組換えムコ多糖症 VI 型治療剤

ナグラザイム[®] 点滴静注液 5mg

Naglazyme[®] Intravenous Infusion 5 mg

ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

剤 形	注射液
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品 ^{注)} 注) -医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ナグラザイム点滴静注液 5mg 1 バイアル(5mL)中にガルスルファーゼ(遺伝子組換え)5.0mg を含有
一 般 名	和 名：ガルスルファーゼ(遺伝子組換え) (JAN) 洋 名：Galsulfase (Genetical Recombination) (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2008 年 3 月 28 日
薬 価 基 準 収 載 ・	薬価基準収載年月日：2008 年 4 月 11 日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日：2008 年 4 月 14 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 製 造 元：BioMarin Pharmaceutical Inc. (米国)
医療情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 メディカルインフォメーション 東京都新宿区新宿四丁目 1 番 6 号 JR 新宿ミライナタワー TEL：03-4578-0638 https://www.bmrn.co.jp/

本 IF は 2022 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

IF 利用の手引きの概要

ー 日本病院薬剤師会 ー

(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小委員会が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小委員会が、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、適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」、「XIII. 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

略語表	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
I. 概要に関する項目		7. 調製法及び溶解後の安定性	8
1. 開発の経緯	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	8
3. 製品の製剤学的特性	3	10. 容器・包装	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	（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	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	（2）包装	9
（1）承認条件	3	（3）予備容量	9
（2）流通・使用上の制限事項	3	（4）容器の材質	9
6. RMP の概要	3	11. 別途提供される資材類	9
II. 名称に関する項目		12. その他	9
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	
（1）和名	4	1. 効能又は効果	10
（2）洋名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
（3）名称の由来	4	3. 用法及び用量	10
2. 一般名	4	（1）用法及び用量の解説	10
（1）和名（命名法）	4	（2）用法及び用量の設定経緯・根拠	10
（2）洋名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	10
（3）ステム	4	5. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	4	（1）臨床データパッケージ	11
4. 分子式及び分子量	5	（2）臨床薬理試験	11
5. 化学名（命名法）又は本質	5	（3）用量反応探索試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	（4）検証的試験	12
III. 有効成分に関する項目		1）有効性検証試験	12
1. 物理化学的性質	6	2）安全性試験	12
（1）外観・性状	6	（5）患者・病態別試験	13
（2）溶解性	6	（6）治療的使用	13
（3）吸湿性	6	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	13
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点	6	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	13
（5）酸塩基解離定数	6	（7）その他	14
（6）分配係数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	
（7）その他の主な示性値	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 薬理作用	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	（1）作用部位・作用機序	15
IV. 製剤に関する項目		（2）薬効を裏付ける試験成績	15
1. 剤形	7	（3）作用発現時間・持続時間	16
（1）剤形の区別	7	VII. 薬物動態に関する項目	
（2）製剤の外観及び性状	7	1. 血中濃度の推移	17
（3）識別コード	7	（1）治療上有効な血中濃度	17
（4）製剤の物性	7	（2）臨床試験で確認された血中濃度	17
（5）その他	7	（3）中毒域	18
2. 製剤の組成	7	（4）食事・併用薬の影響	18
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	2. 薬物速度論的パラメータ	18
（2）電解質等の濃度	7	（1）解析方法	18
（3）熱量	7		
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(2) 吸収速度定数	18
(3) 消失速度定数	18
(4) クリアランス	18
(5) 分布容積	18
(6) その他	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
(1) 解析方法	19
(2) パラメータ変動要因	19
4. 吸収	19
5. 分布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
(6) 血漿蛋白結合率	19
6. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の 分子種、寄与率	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23
(2) 腎機能障害患者	23
(3) 肝機能障害患者	24
(4) 生殖能を有する者	24
(5) 妊婦	24
(6) 授乳婦	24
(7) 小児等	24
(8) 高齢者	24
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 重大な副作用と初期症状	25
(2) その他の副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28

10. 過量投与	28
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	30
(1) 臨床使用に基づく情報	30
(2) 非臨床試験に基づく情報	30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
(1) 薬効薬理試験	31
(2) 安全性薬理試験	31
(3) その他の薬理試験	31
2. 毒性試験	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 遺伝毒性試験	32
(4) がん原性試験	32
(5) 生殖発生毒性試験	32
(6) 局所刺激性試験	32
(7) その他の特殊毒性	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間	34
3. 包装状態での貯法	34
4. 取扱い上の注意	34
5. 患者向け資材	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
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	34
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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたった参考情報	38
2. その他の関連資料	38

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナグラザイム® [一般名：ガルスルファターゼ (遺伝子組換え)] は、遺伝子多型が認められているヒト *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ (別名 アリルスルファターゼ B : 以下 ASB) の正常型であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞によって産生されるヒト型 ASB (recombinant human ASB : 以下 rhASB) を有効成分とするライソゾーム加水分解酵素である。本酵素を先天的に欠損している疾患であるムコ多糖症 VI 型 (以降、MPS VI) の治療薬として米国 BioMarin Pharmaceutical Inc. により開発され、2005 年 5 月 31 日に米国医薬食品局 (FDA)、2006 年 1 月 24 日に欧州医薬品庁 (EMA) で承認されたのをはじめとして、2020 年 8 月現在、30 の国と地域で承認されている。

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

2. 製品の治療学的特性

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

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

- (1) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した、rhASB を有効成分とする遺伝子組換え製剤である。

(5 頁)

- (2) 本剤は MPS VI 患者で欠損している ASB の酵素補充療法剤である。週 1 回の点滴静注により欠損酵素を補充し、ライソゾーム内に蓄積した GAG の分解を目的とする。

(15 頁)

- (3) 外国における臨床試験において、12 分間歩行試験、3 分間階段昇段試験にて持久力の改善が認められた。また、病態の指標である尿中 GAG 濃度の低下が観察された。

(12 頁)

- (4) 外国における臨床試験において本剤の投与を受けた 19 例全例が、24 週間の第三相試験中に検出可能な総抗体反応を発現した。総抗体と GAG 減少率との間に関連性は認められなかった。また、4 例を除く全例が 24 週時までに IgE 反応が認められた。総抗体反応または IgE 反応の発現と IR との間に関連性は認められなかった。

(12 頁)

- (5) 重大な副作用として、重度のアナフィラキシー様反応 (呼吸困難等)、ネフローゼ症候群 (膜性腎症等) があらわれることがある。

主な副作用 (5%以上) として発熱、悪寒、胸痛、注入部位疼痛、頭痛、発疹、蕁麻疹、そう痒症、丘疹、紅斑、腹痛、嘔吐、悪心、低血圧、高血圧、呼吸困難、咳嗽、結膜炎が報告された。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照のこと。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	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	—

本剤はムコ多糖症VI型を予定効能・効果として 2007 年 6 月 5 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第 201 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

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

2. 一般名

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

3. 構造式又は示性式

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

(N末端)－ Ala-Gly-Ala-Ser-Arg-Pro-Pro-His-Leu-Val-Phe-Leu-Leu-Ala-Asp-Asp-Leu-Gly-Trp-Asn-
Asp-Val-Gly-Phe-His-Gly-Ser-Arg-Ile-Arg-Thr-Pro-His-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Gly-
Gly-Val-Leu-Leu-Asp-Asn-Tyr-Tyr-Thr-Gln-Pro-Leu-**Cys**-Thr-Pro-Ser-Arg-Ser-Gln-Leu-
Leu-Thr-Gly-Arg-Tyr-Gln-Ile-Arg-Thr-Gly-Leu-Gln-His-Gln-Ile-Ile-Trp-Pro-**Cys**-Gln-
Pro-Ser-**Cys**-Val-Pro-Leu-Asp-Glu-Lys-Leu-Leu-Pro-Gln-Leu-Leu-Lys-Glu-Ala-Gly-Tyr-
Thr-Thr-His-Met-Val-Gly-Lys-Trp-His-Leu-Gly-Met-Tyr-Arg-Lys-Glu-**Cys**-Leu-Pro-Thr-
Arg-Arg-Gly-Phe-Asp-Thr-Tyr-Phe-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Ser-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Ser-His-
Glu-Arg-**Cys**-Thr-Leu-Ile-Asp-Ala-Leu-**Asn**-Val-Thr-Arg-**Cys**-Ala-Leu-Asp-Phe-Arg-Asp-
Gly-Glu-Glu-Val-Ala-Thr-Gly-Tyr-Lys-Asn-Met-Tyr-Ser-Thr-Asn-Ile-Phe-Thr-Lys-Arg-
Ala-Ile-Ala-Leu-Ile-Thr-Asn-His-Pro-Pro-Glu-Lys-Pro-Leu-Phe-Leu-Tyr-Leu-Ala-Leu-
Gln-Ser-Val-His-Glu-Pro-Leu-Gln-Val-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu-Lys-Pro-Tyr-Asp-Phe-Ile-
Gln-Asp-Lys-Asn-Arg-His-His-Tyr-Ala-Gly-Met-Val-Ser-Leu-Met-Asp-Glu-Ala-Val-Gly-
Asn-Val-Thr-Ala-Ala-Leu-Lys-Ser-Ser-Gly-Leu-Trp-**Asn**-Asn-Thr-Val-Phe-Ile-Phe-Ser-
Thr-Asp-Asn-Gly-Gly-Gln-Thr-Leu-Ala-Gly-Gly-Asn-Asn-Trp-Pro-Leu-Arg-Gly-Arg-Lys-
Trp-Ser-Leu-Trp-Glu-Gly-Gly-Val-Arg-Gly-Val-Gly-Phe-Val-Ala-Ser-Pro-Leu-Leu-Lys-
Gln-Lys-Gly-Val-Lys-Asn-Arg-Glu-Leu-Ile-His-Ile-Ser-Asp-Trp-Leu-Pro-Thr-Leu-Val-
Lys-Leu-Ala-Arg-Gly-His-Thr-**Asn**-Gly-Thr-Lys-Pro-Leu-Asp-Gly-Phe-Asp-Val-Trp-Lys-
Thr-Ile-Ser-Glu-Gly-Ser-Pro-Ser-Pro-Arg-Ile-Glu-Leu-Leu-His-Asn-Ile-Asp-Pro-Asn-
Phe-Val-Asp-Ser-Ser-Pro-**Cys**-Pro-Arg-Asn-Ser-Met-Ala-Pro-Ala-Lys-Asp-Asp-Ser-Ser-
Leu-Pro-Glu-Tyr-Ser-Ala-Phe-**Asn**-Thr-Ser-Val-His-Ala-Ala-Ile-Arg-His-Gly-Asn-Trp-
Lys-Leu-Leu-Thr-Gly-Tyr-Pro-Gly-**Cys**-Gly-Tyr-Trp-Phe-Pro-Pro-Pro-Ser-Gln-Tyr-**Asn**-
Val-Ser-Glu-Ile-Pro-Ser-Ser-Asp-Pro-Pro-Thr-Lys-Thr-Leu-Trp-Leu-Phe-Asp-Ile-Asp-
Arg-Asp-Pro-Glu-Glu-Arg-His-Asp-Leu-Ser-Arg-Glu-Tyr-Pro-His-Ile-Val-Thr-Lys-Leu-
Leu-Ser-Arg-Leu-Gln-Phe-Tyr-His-Lys-His-Ser-Val-Pro-Val-Tyr-Phe-Pro-Ala-Gln-Asp-
Pro-Arg-**Cys**-Asp-Pro-Lys-Ala-Thr-Gly-Val-Trp-Gly-Pro-Trp-Met-(C末端)

Asn：糖鎖結合部位

Cys：Cα-ホルミルグリシン(活性中心)

Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{2529}H_{3833}N_{689}O_{717}S_{15}$

分子量：55,841.66 (理論値)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：arylsulfatase B, 略号：ASB

別 名：chondroitin-4-sulfatase

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

試 験	保存条件	容 器	期 間	試験結果
長期保存試験	2～8℃	エチレン酢酸ビニル 共重合体製バッグ	24 ヲ月間	24 ヲ月間安定であった。
加 速 試 験	25±2℃	エチレン酢酸ビニル 共重合体製バッグ	6 ヲ月間	6 ヲ月間安定であった。

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

定量法

たん白質含量

・紫外可視吸光度測定法

力価(rhASB 活性)

・蛍光強度測定法

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
無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
 - 1) 浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）
 - 2) pH：約 5.8（5.5～6.1）
- (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
有効成分
1 バイアル(5mL ^{注1)})中にガルスルファーゼ(遺伝子組換え) ^{注2)} 5.0mg を含有
添加剤
1 バイアル(5mL)中に下記の添加剤を含有
塩化ナトリウム：43.8mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物：6.20mg
リン酸水素二ナトリウム七水和物：1.34mg
ポリソルベート 80：0.25mg

注 1) 70 単位(U)/mL に相当。ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)1U は合成基質 4-メチルウンベリフェリル硫酸カリウムを 37℃、1 分間で 1 μ mol 加水分解する単位。
注 2) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。
- (2) 電解質等の濃度
1 バイアル(5mL)中に下記の濃度の電解質を含有
Na⁺として 0.805mEq
Cl⁻として 0.75mEq
- (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

異種たん白質

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

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

注 3) ガラスバイアルの構成

バイアル：ホウケイ酸ガラスバイアル

栓：クロロブチルゴム製液剤用ゴム栓

圧着シール：ポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミニウムシール

7. 調製法及び溶解後の安定性³⁾

調製法

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

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

低濃度調製試料：0.06mg/mL(体重 15kg の患者の投与量に相当)

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

高濃度調製試料：0.14mg/mL(体重 35kg の患者の投与量に相当)

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

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

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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
ナグラザイム®点滴静注液 5mg：1 バイアル

(3) 予備容量
該当資料なし

(4) 容器の材質

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

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 VI 型

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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。本剤の投与は注入ポンプを用いて、総量を 4 時間以上かけて投与すること。投与速度は、体重が 20kg 以下の患者の場合、初めの 1 時間は 3mL/時とし忍容性が良好なら 38mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。体重が 20kg を超える患者の場合は、初めの 1 時間は 6mL/時とし忍容性が良好なら 80mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。[14. 2. 3、14. 3 参照]
7. 2 本剤の投与により infusion reaction (発熱、頭痛、発疹等) が発現する可能性がある。これらの症状発現の予防及び発現時の症状を軽減させるために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又はその両方を本剤投与開始の 30～60 分前に前投与することが望ましい。[8. 3、11. 1. 1 参照]

[設定理由]

7. 1 本剤投与による過敏症を含む IR のリスク低減のため、投与速度に関する注意喚起を行った。
7. 2 本剤はたん白質製剤であることから、本剤の成分に対する過敏症発現の予防及び発現時の症状の軽減のため記載した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 第 1/2 相試験⁴⁾及び第 1/2 相継続試験⁵⁾

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

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

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

2) 第 2 相試験⁶⁾

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

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

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

(3) 用量反応探索試験

外国における第 1/2 相試験⁴⁾の二重盲検比較対照部分 (最初の 24 週間) において本剤の投与量 0.2mg/kg 及び 1.0mg/kg にて、週 1 回投与の効果を評価した。両投与量群ともに、尿中 GAG 濃度及びデルマタン硫酸濃度の大幅な低下がみられたが、全尿中 GAG 濃度において、1.0mg/kg 投与群は 0.2mg/kg 投与群よりも第 24 週における平均低下率が高く、短時間で低下した (尿中 GAG 濃度の平均低下率はそれぞれ 70% と 55%)。また、比較対照試験終了後の 25 週目以降 0.2mg/kg 投与から 1.0 mg/kg 投与に移行した患者 2 例では尿中 GAG 濃度に直ちに影響が現れ、投与量の増量から 1 週間以内に予想を上回る総 GAG 濃度の低下が認められ、蓄積した GAG の除去には 1.0mg/kg の本剤がより効果的であることが裏付けられた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

外国において、MPS VI 患者 39 例を対象とした本剤の第 3 相プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾ (以下、第 3 相試験)を行い、本剤 1mg/kg 又はプラセボを 24 週間にわたって週 1 回投与した。「12 分間歩行試験での歩行距離」を主要有効性評価項目、「3 分間階段昇段試験での昇段速度」及び「尿中 GAG 濃度」を副次的有効性評価項目とし、投与前から 24 週後のそれぞれの評価項目の変化量を本剤群とプラセボ群で比較した。その結果、本剤群はプラセボ群に比べて、12 分間歩行試験で平均 92m、3 分間階段昇段試験で平均 5.7 段/分の改善が認められ、尿中 GAG 濃度は平均 227 µg/mg クレアチニンの低下が認められた。

項 目	本剤群(19 例)	プラセボ群(20 例)
12 分間歩行試験結果 (m) (平均値±SD)		
投 与 前	227±170	381±202
投 与 2 4 週 後	336±227	399±217* ¹
投与前からの変化	109±154	26±122
群 間 差	92±40* ² (p = 0.025) * ³	
3 分間階段昇段試験結果(段/分) (平均値±SD)		
投 与 前	19.4±12.9	31.0±18.1
投 与 2 4 週 後	26.9±16.8	32.6±19.6* ¹
投与前からの変化	7.4±9.9	2.7±6.9
群 間 差	5.7±2.9* ² (p = 0.053) * ³	
尿中グリコサミノグリカン濃度 (μg/mg クレアチニン) (平均値±SD)		
投 与 前	346±128	330±114
投 与 2 4 週 後	85±36	317±80* ¹
群 間 差	-227±18* ² (p < 0.001) * ³	

*¹ プラセボ群で患者 1 例が第 24 週以前に脱落

*² ベースライン値で補正した第 24 週の平均値±標準誤差

*³ モデル・ベース平均値の差に基づく p 値

本剤投与患者 19 例全例が、24 週間の第三相試験中に検出可能な総抗体反応を発現した。総抗体は GAG 減少率と相関しないようであった。本剤投与患者のうち 4 例を除く全例が 24 週時まで IgE 反応が認められた。総抗体反応または IgE 反応の発現と IR との間に相関は認められなかった。

2mg/kg/週群の 19 例中 19 例に副作用が認められた。2 mg/kg/週群で認められた主な副作用は、腹痛 9 例 (47%)、耳痛 8 例 (42%)、関節痛 8 例 (42%)、疼痛 6 例 (32%)、結膜炎 4 例 (21%)、呼吸困難 4 例 (21%)、発疹 4 例 (21%) 及び悪寒 4 例 (21%) であった。IR は 10 例 (53%) に認められた。

2) 安全性試験

第 3 相試験に参加した患者 39 例中 38 例を対象とした第 3 相非盲検継続試験⁸⁾ (以下、第 3 相継続試験)において本剤 1mg/kg を週 1 回投与した。「12 分間歩行試験」はベースライン時(二重盲検試験開始時)から本剤/本剤群で平均 183±26m、プラセボ/本剤群で平均 141±25m の距離の延長が認められ、「3 分間階段昇段試験」は本剤/本剤群で平均 13.1±2.0 段/分、プラセボ/本剤群で平均 13.7±1.7 段/分の改善が認められた。「尿中 GAG 濃度」は本剤/本剤群では二重盲検終了時の値を維持しており、プラセボ/本剤群では二重盲検終了時から 96 週にかけて 224±19 µg/mg クレアチニンの低下が認められた⁸⁾。また、第 1/2 相試験及び第 2

V. 治療に関する項目

相試験に参加し、168 週以上投与を継続した患者 14 例においても尿中 GAG 濃度の低下は継続していた⁵⁾。

肺機能について、最大随意換気量は、第 3 相試験の本剤群で投与前から 24 週後の差が $2.5 \pm 1.9\text{L/分}$ と改善を認めたが、プラセボ群では $0.0 \pm 1.5\text{L/分}$ と変化はなかった。第 3 相継続試験では本剤/本剤群はベースライン時から 96 週後の差が $6.0 \pm 1.9\text{L/分}$ で二重盲検終了時よりも改善し、プラセボ/本剤群でも $2.8 \pm 1.5\text{L/分}$ へと改善が認められた。また、努力肺活量及び 1 秒量もベースライン時から 96 週間で改善が認められた⁹⁾。

本剤投与 24 週後に酵素免疫測定法で評価したところ、38 例中 1 例を除く全例に本剤に対する IgG 抗体が認められた。延長試験の 96 週目に、4 例を除く全例が総抗ガルスルファーズ抗体検査で陽性であった^{7, 8)}。

2 mg/kg/週群の 19 例中 12 例に副作用が認められた。主な副作用は、呼吸困難 3 例 (15.8%)、そう痒 4 例 (21.1%)、発疹 (丘疹性、全身性を含む) 4 例 (21.1%) 及び嘔吐 3 例 (15.8%) であった。IR は 10 例 (53%) に認められた⁸⁾。

(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

該当資料なし

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：日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施した調査：

a) 長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

目的	ムコ多糖症Ⅵ型患者に対する本剤の長期使用において、1) 未知の副作用、2) 本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握、3) 安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因の把握、4) 長期使用における有効性の確認を確認する。
調査方法	全例調査方式
収集症例数	7例（本調査開始前からガルスルファーゼ製剤が使用されている3例を含む）
実施期間	平成20年3月～平成29年3月 平成29年4月～平成30年9月（継続調査*）
重点調査項目	安全性 IR、免疫学的検査（抗ガルスルファーゼ抗体）、妊娠・出産 有効性 尿中ウロン酸濃度
主な試験結果	安全性 IRと判断された副作用は紅斑1例（14.3%）、そう痒症1例（14.3%）、発疹1例（14.3%）、蕁麻疹3例（42.9%）及び注入に伴う反応1例（14.3%）であり、いずれも非重篤と判断され、アナフィラキシーに至ったものはなかった。 抗ガルスルファーゼ抗体については、副作用として2例2件が報告されているが、投与中止例1例を除く全例において、本剤投与早期から陽性化し、その後維持される傾向を示した。 妊娠・出産した症例はなかった。 有効性 尿中ウロン酸濃度の推移は下図のとおりであった。
備考	※当初、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の実施期間は平成29年3月までとしていたが、平成30年9月までの期間を継続調査として延長して行った。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ガルスルファーゼ

注意：関連のある化合物の効能・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

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

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) MPS VI 患者由来線維芽細胞への取り込み作用¹¹⁾

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

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

2) 組織内及び尿中 GAG 濃度低下作用及び MPS VI 病態進行に対する作用^{12, 13)}

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

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

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

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

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

3) MPS VI モデルネコにおける 9 カ月反復投与による影響¹⁴⁾

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

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

4) 出生時から 6 カ月反復投与による影響¹⁵⁾

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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¹⁶⁾

① 投与 24 週目までの薬物動態パラメータ (外国人のデータ)

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

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

T_{max} を除く全ての値は平均±標準偏差で表されている；T_{max} は中央値

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

^b C_{max} と T_{max} は n=14、AUC_{0-t} は n=13、その他のパラメータは n=11

^c 値は測定可能であった 13 例

② 長期投与時の薬物動態パラメータ (外国データ)¹⁷⁾

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

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

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

^b 第 1/2 相試験の患者 4 例と第 2 相患者 10 例の合計。

(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

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

動物データ

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

代謝に関する試験は実施していない。

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

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 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

該当資料なし

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

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1. 1 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連するinfusion reactionのうち、アナフィラキシー反応があらわれる可能性があるため、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与中及び投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発生した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8. 1、11. 1. 1 参照]
1. 2 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9. 1. 1、11. 1. 1 参照]

[設定理由]

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対してアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [8. 1、11. 1. 1 参照]

[設定理由]

本剤投与によりアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられることから、本剤の成分に対するショックの既往歴のある患者は禁忌とした。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」を参照すること。

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。[1. 1、2.、9. 1. 3、11. 1. 1 参照]
8. 2 本剤の投与によりinfusion reaction（発熱、頭痛、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。
8. 3 睡眠時無呼吸はムコ多糖症VI型患者によく認められる症状であり、抗ヒスタミン剤の前投与が無呼吸のリスクを増加させる可能性があるため、本剤の投与開始前に気道開存性の評価を行うことが望ましい。睡眠時に酸素補給又は持続的気道陽圧等の呼吸補助を実施している患者では、本剤投与中にinfusion reactionが発現した場合や抗ヒスタミン剤投与に起因する極端な傾眠状態が発現した場合に備え、これらの呼吸補助処置を直ちに実施できるように準備をしておくこと。[7. 2 参照]
8. 4 ほとんどの患者に抗ガルスルファーズ抗体の産生が予測されるため、定期的にガルスルファーズ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。[17. 1. 1、17. 1. 2 参照]

[設定理由]

8. 1 本剤はたん白質製剤であることから、ショック症状の発現の可能性が否定できないため、注意喚起を行った。
8. 2 アナフィラキシー反応及び重篤な IR について、「警告」欄を設定するとともに「重要な基本的注意」に記載した。
8. 3 抗ヒスタミン剤による極端な傾眠/睡眠状態がこれらの IR の発見の遅れや症状の重篤化を起こすことが考えられるため記載した。
8. 4 外国における臨床試験では、本剤の投与を受けた 54 例中 53 例(98%)に抗ガルスルファーズ IgG 抗体の産生を認めており、定期的に抗体検査を行うことが望まれる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者

Infusion reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるので、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。[1. 2、11. 1. 1 参照]

9. 1. 2 急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者

投与日を遅らせることを考慮すること。

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 参照]

[設定理由]

9. 1. 1 「警告」の項(2)にて注意喚起をしたように、肺疾患合併患者で本剤投与との関連性が否定できない重篤な有害事象が第3相試験で1件(無呼吸)、第3相継続試験で2件(呼吸窮迫、発熱)発現している。いずれも適切な処置によって回復したが、重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者においては本剤投与に伴うIRにより、その症状が急性増悪する可能性が否定できない。ムコ多糖症VI型では呼吸器系疾患の症状を有することが多いため設定した。

9. 1. 2 急性の熱性疾患や呼吸器疾患については急性増悪のリスクがあると判断されるため、注意喚起を行った。

9. 1. 3 本剤はたん白質製剤であることから、一般的に本剤の成分に対する過敏症が発現する可能性が予測されることから記載した。なお、過敏症発現の予防又は発現時の症状軽減のため「用法及び用量に関連する注意」に記載したとおり、抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与や投与速度の調整が必要である。特に過敏症の既往歴のある患者では、投与速度を下げるなど投与に際しては慎重に行うことが望まれる。

なお、詳細は「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」の項を参照。

(2) 腎機能障害患者

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

当該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。

[設定理由]

十分な使用経験がないことから、一般的に薬物動態に強く影響を与えると考えられる腎機能に高度な障害のある患者への投与の注意を喚起するために記載した。

(3) 肝機能障害患者

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

当該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。

[設定理由]

十分な使用経験がないことから、一般的に薬物動態に強く影響を与えると考えられる肝機能に高度な障害のある患者への投与の注意を喚起するために記載した。

(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。

[設定理由]

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験がないため設定した。

(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。

[設定理由]

本剤の乳汁中移行性について検討していないため記載した。

(7) 小児等

9. 7 小児等

5歳未満の小児を対象とした安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していない。

[設定理由]

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

(8) 高齢者

9. 8 高齢者

副作用の発現に注意すること。生理機能が低下していることが多い。

[設定理由]

高齢者に対する使用経験がないことから、本剤を注意して投与することが必要と考えられるため設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施されていない。

(1) 併用禁忌とその理由
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¹⁶⁾

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 重篤な infusion reaction (頻度不明)

重度のアナフィラキシー様反応(呼吸困難等)を投与中に起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。

[1. 1、1. 2、2.、7. 2、8. 1、9. 1. 1 参照]

11. 1. 2 ネフローゼ症候群(膜性腎症等)(頻度不明)

免疫複合体を介した反応としてネフローゼ症候群(膜性腎症等)があらわれることがある。なお、投与の継続及び再投与の際はリスクとベネフィットを考慮すること。

[設定理由]

11. 1. 1 外国における第3相試験及び第3相継続試験において、重度の呼吸障害を伴うアナフィラキシー様反応が2例(無呼吸、呼吸窮迫)認められたことから、重大な副作用として記載した。
11. 1. 2 外国において因果関係を否定できない症例の報告があることから、「ネフローゼ症候群(膜性腎症等)」がCCSIに記載された。国内においても注意喚起すべきと判断し追記した。

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(2) その他の副作用

11. 2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	発熱、悪寒、胸痛、 注入部位疼痛	顔面浮腫	
神 経 系 障 害	頭痛	振戦	
皮 膚 及 び 皮 下 組 織 障 害	発疹、蕁麻疹、そう痒 症、丘疹、紅斑	血管神経性浮腫、 アレルギー性皮膚炎、 斑状皮疹	
胃 腸 障 害	腹痛、嘔吐、悪心		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、靱帯弛緩	
血 管 障 害	低血圧、高血圧	充血	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫	
血 液 及 び リ ン パ 系 障 害		貧血、白血球減少症	血小板減少症
眼 障 害	結膜炎		
臨 床 検 査		ALP 上昇、好中球数増 加	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

外国の臨床試験で発現した副作用件数まとめ

臨 床 試 験 (投与週)	第1/2相試験 (1~260 週)	第2相試験 (1~214 週)	第3相試験 (1~24 週)	第3相継続試験 (25~159 週)	全試験合計
投与症例数	7	10	19	38	55
副作用発現症例数	6	8	11	24	40
副作用発現症例率 (%)	85.7	80.0	57.9	63.2	72.7
副作用発現件数	59	100	92	295	546
全身障害及び投与局所様態	4	44	29	12	89
発 熱		26	7	1	34
悪 寒		13	12	5	30
胸 痛		2	4		6
疼 痛			1		1
注入部位疼痛	1		1	1	3
限局性浮腫			3		3
末梢性浮腫				1	1
注入部位灼熱感				1	1
注入部位そう痒感				1	1
注射部位そう痒感	1				1
カテーテル留置部位炎症		1			1
カテーテル留置部位疼痛		1			1
倦怠感			1		1
嗜 眠	2				2
疲はい		1			1
疲 労				1	1
歩行異常				1	1
胃腸障害	0	5	9	18	32
腹 痛		1	3	4	8
上腹部痛		1	2	2	5
嘔 吐		1	1	6	8
悪 心		2	3	5	10
歯の障害				1	1

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

臨床試験 (投与週)	第1/2相試験 (1~260 週)	第2相試験 (1~214 週)	第3相試験 (1~24 週)	第3相継続試験 (25~159 週)	全試験合計
筋骨格系及び結合組織障害	2	0	19	4	25
筋 痛			17		17
四肢痛			1		1
関節痛			1	2	3
背部痛				1	1
骨 痛				1	1
靱帯弛緩	2				2
神経系障害	2	3	4	14	23
頭 痛	2	2	4	4	12
片頭痛		1			1
浮動性めまい				1	1
振 戦				8	8
錯感覚				1	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	5	12	42	60
咳 嗽			1	15	16
呼吸困難		2	7	18	27
呼吸窮迫			1	1	2
頻呼吸	1				1
扁桃肥大			1	1	2
無呼吸			1		1
気管支痙攣			1		1
喘 息		1			1
喘 鳴				1	1
咽喉頭疼痛		1			1
喉頭浮腫		1			1
口腔咽頭腫脹				2	2
拘束性肺疾患				1	1
アデノイド肥大				1	1
胸 痛				1	1
低音性連続性ラ音				1	1
眼障害	1	0	4	1	6
結膜炎			4	1	5
視覚障害 NOS	1				1
皮膚及び皮下組織障害	32	35	10	179	256
発疹(Rash)		21	2	3	26
発疹(Exanthem)			4	16	20
発疹 NOS	7				7
蕁麻疹		5	2	83	90
蕁麻疹 NOS	13				13
皮膚刺激	1				1
そう痒症	1	1		24	26
湿 疹		1			1
丘 疹	1	1		10	12
丘疹状蕁麻疹	7			1	8
斑状皮疹	1	1			2
毛孔性皮疹		1			1
斑状丘疹状皮疹		1			1
そう痒性皮疹				1	1
全身性皮疹				2	2
紅斑性皮疹				22	22
紅 斑		1		6	7
痒 疹				1	1
アレルギー性皮膚炎		1		1	2

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

臨 床 試 験 (投与週)	第1/2相試験 (1～260 週)	第2相試験 (1～214 週)	第3相試験 (1～24 週)	第3相継続試験 (25～159 週)	全試験合計
脂漏性皮膚炎				2	2
ばら色秕糠疹				1	1
秕糠疹				1	1
爪の障害 NOS	1				1
爪変色			1	1	2
顔面浮腫			1	2	3
血管神経性浮腫		1		2	3
血管障害	11	5	3	4	23
高血圧		1	3	1	5
低血圧		3		1	4
低血圧 NOS	11				11
静脈穿刺不良		1			1
充 血				2	2
血液及びリンパ系障害	0	0	1	6	7
貧 血			1	2	3
白血球減少症				2	2
リンパ球減少症				1	1
好中球減少症				1	1
精神障害	0	0	1	1	2
錯乱状態			1		1
涙ぐむ				1	1
傷害、中毒及び処置合併症	1	0	0	4	5
反張膝	1				1
眼外傷				1	1
転 倒				2	2
凍 瘡				1	1
臨床検査	4	1	0	8	13
体温上昇	4				4
補体因子減少		1			1
ALP 増加				3	3
好中球数増加				2	2
ALT(GPT)増加				1	1
AST(GOT)増加				1	1
血中ビリルビン増加				1	1
心臓障害	1	0	0	1	2
心室性期外収縮	1				1
洞性不整脈				1	1
肝胆道系障害	0	1	0	0	1
肝腫大		1			1
免疫系障害	0	1	0	0	1
アナフィラキシー様反応		1			1
代謝及び栄養障害	0	0	0	1	1
低血糖症				1	1

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 他剤との混合は行わないこと。
14. 1. 2 各バイアルは一回限りの使用とすること。
14. 1. 3 本剤には防腐剤が含まれていないので、希釈後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14. 2 薬剤調製方法に関する注意

14. 2. 1 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。
14. 2. 2 調製前に、微粒子の存在や変色がないか、各バイアルを目視にて観察すること。本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液である。微粒子の混入が認められたものや変色が見られるものは使用しないこと。
14. 2. 3 本剤は日局生理食塩液で希釈した後に患者に投与するため、患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液を準備する。体重が20kg以下の患者には100mLとし、体重が20kgを超える患者の場合には250mLとする。〔7. 1参照〕
14. 2. 4 体重が20kg以下の患者の場合は、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液100mLにゆっくりと添加する。体重が20kgを超える患者の場合は、日局生理食塩液250mLから本剤の必要量と等量を抜き取って廃棄した後、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液にゆっくりと添加する。
14. 2. 5 本剤を日局生理食塩液に添加後、穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。急激な振盪撹拌をしないこと。
14. 2. 6 患者に投与する前に微粒子等の混入がないか希釈液を目視にて確認する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用すること。

14. 3 薬剤投与速度の注意

下表を参考に、注入ポンプを用いて4時間以上かけて投与すること。〔7. 1参照〕

体重が 20kg 以下の患者

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

注) 体重が概ね 20kg の場合

体重が 20kg を超える患者

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

〔設定理由〕

14. 1. 1 本剤は他の注射剤との混合時の配合変化試験を実施していないため設定した。
14. 1. 2 本剤は無菌製剤であり、又、防腐剤は含まれていないため、使い残した薬剤は再使用しないよう、注意喚起のために設定した。

- 14. 2. 1 本剤は2～8℃の冷蔵保存であり、本剤投与前に室温に放置してから薬剤調製を行うことが望まれるため、米国の添付文書の記載に準拠して設定した。
- 14. 2. 2 本剤の性状は「無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液」であり、目視にて微粒子の存在や変色が認められたものは使用しないよう記載した。
- 14. 2. 3 「用法及び用量に関連する注意」に記載した調製法について、詳細に記載した。
- 14. 2. 4 「用法及び用量に関連する注意」に記載した調製法について、詳細に記載した。
- 14. 2. 5 本剤はたん白質製剤のため、薬剤調製時や調製後の薬液を振盪・攪拌すると、浮遊物を形成したり、酵素が失活する可能性があるため注意喚起のため記載した。
- 14. 2. 6 希釈後は「肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液」となるため、目視にて粒子や変色が認められる場合には、使用しないよう記載した。
- 14. 3 「用法及び用量に関連する注意」に記載した投与速度に関して、より詳細に記載した。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (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¹⁸⁾

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

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験

① ラットにおける単回投与毒性試験

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

② イヌにおける単回投与毒性試験

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

(2) 反復投与毒性試験

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

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

(5) 生殖発生毒性試験

① ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

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

② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

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

(6) 局所刺激性試験

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

(7) その他の特殊毒性

① 変異原性

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

IX. 非臨床試験に関する項目

② 抗体反応試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ナグラザイム®点滴静注液 5 mg 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：ガルスルファーゼ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 か月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃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。

5. 患者向け資材

該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2005 年 5 月 31 日

米国

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：2008 年 3 月 28 日

承 認 番 号：22000AMX01523000

薬価基準収載年月日：2008 年 4 月 11 日

販 売 開 始 年 月 日：2008 年 4 月 14 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2019 年 9 月 19 日

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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

ムコ多糖症 VI 型 10 年：2008 年 3 月～2018 年 9 月（希少疾病用医薬品）

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 番号 (13 桁)	レセプト電算 システム用コード
ナグラザイム® 点滴静注液 5mg	3959414A1023	3959414A1023	1182781010101	620006770

14. 保険給付上の注意

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

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: 開発の経緯 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 1.5.3)
- 2) Giuliani R, et al. Pediatrics, 2007; 120: 405-18. (PMID: 17671068)
- 3) 社内資料: 安定性試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.3.P)
- 4) Harmatz P, et al. J Pediatr, 2004; 144(5): 574-80. (PMID: 15126989)
- 5) 社内資料: 第 1/2 相試験継続試験、第 2 相非盲検非対照試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.2、CTD 2.7.6.5)
- 6) Harmatz P, et al. Pediatrics, 2005; 115(6): e681-9. (PMID: 15930196)
- 7) Harmatz P, et al. J Pediatr, 2006; 148(4): 533-9. (PMID: 16647419)
- 8) 社内資料: 第 3 相非盲検継続試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.6)
- 9) Harmatz P, et al. J Pediatr, 2006; 148(4): 533-9. (ウェブページ www.jpeds.com に掲載)
- 10) Anson DS, et al. Biochem J, 1992; 284(Pt 3): 789-94. (PMID: 1320379)
- 11) 社内資料: 薬理試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 12) Crawley AC, et al. J Clin Invest, 1996; 97(8): 1864-73. (PMID: 8621770)
- 13) Crawley AC, et al. J Clin Invest, 1997; 99(4): 651-62. (PMID: 9045867)
- 14) 社内資料: ASB-PC-005 試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.5)
- 15) 社内資料: ASB-PC-006 試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.6)
- 16) 社内資料: 第 2 相試験、第 3 相試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.3、CTD 2.7.6.5)
- 17) 社内資料: 第 3 相非盲検クロスオーバー試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 18) 社内資料: 毒性試験 (2008 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.6)

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

2020 年 8 月現在、米国、EU を含む 30 の国と地域で承認されている。

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

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 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

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目 1 番 6 号
JR 新宿ミライナタワー

2022 年 7 月作成 NZ-002C
APAC-NGZ-00012