

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 10 月 31 日

医薬品名	ガルスルファターゼ（米での販売名：Naglazyme）
概要	酵素製剤（注射剤）
対象疾病	VI型ムコ多糖症
外国承認状況	米国（VI型ムコ多糖症）
<p>[対象疾病について]</p> <p>ムコ多糖症VI型は、常染色体劣性遺伝で、アリルサルファターゼ B の欠損によりデルマタンサルフェイトとコンドロイチン硫酸の蓄積をきたす。低身長、骨の変形、関節拘縮、肝脾腫、角膜混濁、心臓弁膜症、難聴、特有な顔つきなどのムコ多糖症に共通に見られる兆候を有するが、精神運動発達遅滞や退行のような中枢神経症状を有しない。既存治療は、造血幹細胞移植（BMT）のみであったが、効果は不十分で、患者は、移植をしても、関節こう縮や骨の変形により、車椅子の生活を余儀なくされている。中枢神経症状のないこと、造血幹細胞移植にはアログラフトに伴う重篤な副作用があることを考慮すると、酵素補充療法は、最も適した治療法といえる。</p> <p>日本で確認できている症例は 4 例（好中球中のアリルサルファターゼ B の測定で確定診断）で、うち 2 例は造血幹細胞移植を幼児期におこなっているが、現在 15 歳以上で 2 名とも車椅子の生活を送っている。2 名とも本剤使用の希望がある。あとの 2 名は幼児で、関節こう縮はあるが、歩行に問題はない。うち 1 例はドナー候補が見つからず、本剤使用の希望が非常に強い。専門家からも患者からも要望の高い医薬品であり、日本ムコ多糖症親の会からは今年 8 月に早期承認の要望書が厚生労働大臣宛に提出された。なお、本剤は、世界で初めて米国で本年 6 月に承認された。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は、ムコ多糖症VI型（マロトーラミー症候群；Maroteaux-Lamy Syndrome）の欠損酵素アリルサルファターゼ B の遺伝子組替え製剤である。米国での第Ⅲ相試験（EU では審査中）はプラセボ対照の二重盲検比較試験であるが、公表論文が未だないために、添付文書及びバイオマリン社からのプレスリリース資料に基づいて評価を行った。対象患者は 5 歳から 29 歳、39 名のうち 19 名が実薬 1.0 mg/kg、20 名がプラセボの週 1 回点滴投与を受け、これが 24 週継続された。その後は希望者にオープン試験を実施した。有効性については、24 週の投与で、12 分間の歩行距離の治療開始時からの変化量、階段を上る試験（1 分間に何段上がれるか）での治療開始時からの変化量、尿中ムコ多糖の減少等で有意に改善（12 分間の歩行距離の変化量の model-derived mean difference で 92+/-40 メートル、ベースラインは 227+/-170 メートル [共に mean +/- SD]）が認められた。その後のオープン試験でも、二重盲検比較試験開始時からの治療群において、さらに歩行距離が 36 +/- 97 メートル（mean +/- SD）変化した。</p> <p>第Ⅲ相試験とその後のオープン試験の結果では、安全性は高いとされている。報告頻度の高い有害事象は、頭痛、発熱、関節痛、嘔吐、上気道感染症、下痢、耳痛、咳、中耳炎等であった。Infusion-related adverse events（発熱、震え、頭痛、発疹、軽度から中等度の蕁麻疹等）の 95%以上は軽度あるいは中等度であった。血管神経性浮腫、低血圧、呼吸困難、気管攣縮、呼吸困難、無呼吸、蕁麻疹等の重篤な反応を起こした症例もあったが、全例、第Ⅲ相試験を終了し、延長試験へも参加した。ほぼ全例で抗体産生がみられたが、抗体産生と副作用の重症度や効果の間に相関はなかった。</p>	

〔検討結果〕

疾患が重篤である上に、投与対象症例数が極めて少ないことにより、欧米での臨床試験データをもって承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの間接報告を求める、あるいは製造販売後調査などで国内情報を収集する等の柔軟な対応を検討すべきである。患者数が極端に少ないために、コンパッションエートユース的に（我が国においては、学会等が研究班を組織してこれを受け皿として治療研究を行うことなど）使用している症例のデータを活用することも考慮しては如何か。現時点では、国内で申請を行う予定の製薬企業がないと聞いている。HIV薬のように、英文の海外承認申請データをそのまま承認申請に使うことを認めるなど、海外の小企業が積極的に国内での申請を行えるような策も考慮されるべきであると考えられる。