

衛研発第3739号
平成15年11月13日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] ファブラザイム点滴静注用 5mg、ファブラザイム点滴静注用 35mg
 [一般名] アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）
 [申請年月日] 平成 14 年 8 月 2 日
 [申請者] ジェンザイム・ジャパン株式会社
 [申請区分] 新有効成分含有医薬品（1）
 [化学構造式]
 構造式

アミノ酸配列

1	LDNGL	ARTPT	11	MGWLH	WERFM	21	CNLDC	QEEPD	31	SCISE	KLFME
41	MAELM	VSEGW	51	KDAGY	EYLCI	61	DDCWM	APQRD	71	SEGRL	QADPQ
81	RFPHG	IRQLA	91	NYVHS	KGLKL	101	GIYAD	VG NKT	111	CAGFP	GSFGY
121	YDIDA	QTFAD	131	WGVDL	LKFDG	141	CYCDS	LENLA	151	DGYKH	MSLAL
161	N RTRGR	SIVYS	171	CEWPL	YMWPF	181	QKPNY	TEIRQ	191	YCNHW	RNFAD
201	IDDSW	KSIKS	211	ILDWT	SFNQE	221	RIVDV	AGPGG	231	WNDPD	MLVIG
241	NFGLS	WNQQV	251	TQMAL	WAIMA	261	APLFM	SNDLR	271	HIS PQ	AKALL
281	QDKDV	IAINQ	291	DPLGK	QGYQL	301	RQGDN	FEVWE	311	RPLSG	LAWAV
321	AMINR	QEIGG	331	PRSYT	IAVAS	341	LGKGV	ACNPA	351	CFITQ	LLPVK
361	RKLGf	YEWTS	371	RLRSH	INPTG	381	TVLLQ	LENTM	391	QMSLK	DLL

N太字は糖鎖結合部位

主要な糖鎖構造

Asn108 部位糖鎖構造

組成	構造
GlcNAc ₄ Man ₃ Gal ₂ Fuc ₁ NeuAc ₂	コンプレックス型
GlcNAc ₄ Man ₃ Gal ₂ Fuc ₁ NeuAc	コンプレックス型
GlcNAc ₅ Man ₃ Gal ₃ Fuc ₁ NeuAc ₂	コンプレックス型
GlcNAc ₅ Man ₃ Gal ₃ Fuc ₁ NeuAc ₃	コンプレックス型

Asn161 部位糖鎖構造

組成	構造
GlcNAc ₂ Man ₇ (PO ₃)	ハイマンノース型
GlcNAc ₄ Man ₃ Gal ₂ NeuAc ₂	コンプレックス型
GlcNAc ₃ Man ₆ Gal ₁ (PO ₃) NeuAc	ハイブリッド型
GlcNAc ₂ Man ₆ (PO ₃)	ハイマンノース型

Asn184 部位糖鎖構造

組成	構造
GlcNAc ₂ Man ₇ (PO ₃) ₂	ハイマンノース型
GlcNAc ₂ Man ₅ (PO ₃)	ハイマンノース型
GlcNAc ₃ Man ₆ Gal ₁ (PO ₃) NeuAc	ハイブリッド型
GlcNAc ₂ Man ₆ (PO ₃) ₂	ハイマンノース型
GlcNAc ₂ Man ₆ (PO ₃)	ハイマンノース型

GlcNAc : N-アセチルグルコサミン
 Fuc : フコース
 NeuAc : N-アセチルノイラミン酸
 Man : マンノース
 Gal : ガラクトース
 PO₃ : リン酸基

本質

- (日本名) ヒト線維芽細胞の mRNA に由来するヒト α -ガラクトシダーゼ A cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 398 個のアミノ酸残基 (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇; 分子量: 45,351.21) からなる同一の糖たん白質 (分子量: 約 51,000) をサブユニットとする二量体
- (英名) Homodimer consisting of two identical glycoprotein subunits (molecular weight: ca. 51,000) consisting of 398 amino acid residues (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇; molecular weight: 45,351.21), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human alpha galactosidase A-cDNA derived from human fibroblasts-mRNA

[特記事項] 希少疾病用医薬品
 [審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 11 月 13 日作成

[販 売 名] ファブラザイム点滴静注用 5 m g、同 3 5 m g
[一 般 名] アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）
[申請年月日] 平成 14 年 8 月 2 日
[申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社

[審 査 結 果]

有効性について

男性ファブリー病患者を対象とした国内第 相臨床試験（多施設オープン（非盲検非対照）試験、隔週 20 週間投与）において、本薬 1 mg/kg により、腎臓組織標本中の毛細血管内皮細胞及び皮膚の毛細血管内皮細胞におけるグロボトリアオシルセラミド（GL-3）蓄積なしの比率は、投与前と 20 週目との間に有意な差が認められた。また、ELISA 法により測定した腎臓組織中 GL-3 及び血漿中 GL-3 濃度は、投与前と比較して 20 週目に有意な低下を示した。ファブリー病患者を対象とした海外における第 相臨床試験（多施設、無作為割り付けプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、隔週 20 週間）において、腎毛細血管内皮細胞、皮膚毛細血管内皮細胞及び心毛細血管内皮細胞における GL-3 蓄積について、本薬 1 mg/kg 投与群とプラセボ群との間に有意な GL-3 除去効果が認められ、ファブリー病に有用であると判断した。

心臓に病変が限局する遅発型の亜型の一つとされる心ファブリー病については、臨床試験の対象となった古典的ファブリー病とは病態に差異があることから、市販後に臨床試験を実施し、有効性及び安全性を確認することとした。

本剤の投与により組織中の GL-3 抑制効果は認められたものの、臨床症状の改善効果については確認されていないことから、全投与症例を対象とした市販後調査、長期投与による特別調査により情報を収集することとした。

小児への投与については、本邦における使用経験がないこと、現時点では海外における臨床成績が限られていることから、添付文書において注意喚起するとともに、市販後調査により情報を収集することとした。

安全性について

IgG 抗体産生率は、本邦における第 相試験では 85%、海外における第 二重盲検比較試験では 83%と国内外共に高頻度で産生が認められた。さらに、少数の症例ではあるが IgE が発現し臨床試験から脱落した症例が認められていることから、抗体産生について市販後調査により情報を収集することとした。

本邦における第 相臨床試験において、投与時反応が 13 例中 10 例と高頻度で認められたが、重篤なものはなく、その殆どが投与速度の調整や抗ヒスタミン剤などの前投与で対処可能な範囲であった。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果に関連する使用上の

注意、用法・用量に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

ファブリー病

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)として、1回体重1 kgあたり1 mgを隔週、点滴静注する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 投与速度:投与関連反応が発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分(15mg/時)以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は0.5mg/分を超えないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 溶解及び希釈方法:用時1バイアルを35mg製剤は日局注射用水7.2mLで、5mg製剤は日局注射用水1.1mLでそれぞれ溶解し、アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)として5mg/mLの溶液とする。患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して500mLとする。

【承認条件】

- (1) 可能な限り全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。
- (2) 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。
- (3) 本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

審査報告(1)

平成 15 年 10 月 10 日

・申請品目

- [販 売 名] ファブラザイム注射用 5mg、ファブラザイム注射用 35mg
- [一 般 名] アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)
- [申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 8 月 2 日(輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル 1.1 mL 中にアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え) 5.5 mg
または 7.4 mL 中にアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え) 37.0 mg を
含む凍結乾燥注射剤
- [申請時効能・効果] ファブリー病の酵素補充療法で、組織中に蓄積しているグロボトリアオ
シルセラミド(GL-3)を除去する。
- [申請時用法・用量] 通常、アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)として、1 回体重 1kg
あたり 0.9~1.1mg を隔週、点滴静注する。患者の臨床症状により適宜増
減する。初回投与速度は 0.25mg/分(15mg/時)を越えないこと。
投与に当たっては、用時 1 バイアルを 35mg 製剤は注射用水 7.2mL で、
5mg 製剤は注射用水 1.1mL で溶解し、それぞれ 7.0mL、1.0mL を採取
する。必要な薬液量を生理食塩液で希釈し、最終容量は 500mL とする。
溶解後の各バイアルは無色澄明の 5.0mg/mL 溶液となる。
- [特記事項] 希少疾病用医薬品

・提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ファブリー病はリソソームの加水分解酵素である β -ガラクトシダーゼ A(以下 GAL)の活性が正常以下又は欠損していることを特徴とする X 染色体劣性の先天性代謝異常である。GAL が欠乏すると、血管の内皮細胞、外膜及び中膜平滑筋のリソソーム中にスフィンゴ糖脂質、主にグロボトリアオシルセラミド(GL-3)が進行性に蓄積する。GL-3 の蓄積は、自律神経節細胞、心筋細胞、糸球体上皮細胞、尿細管及び角膜等で生じる。GAL をコードする遺伝子は X 染色体上にあるため、ライオニゼーション(X 染色体不活性化)により一部のヘテロ接合体の女性も発症するが、患者のほとんどはヘミ接合体の男性である。

典型的(古典的)ファブリー病男性患者(ホモ接合体)では GAL 活性がほぼ完全に欠損し、幼少時から四肢の激痛(先端異常感覚)の散発的な発症、特徴的な皮膚病変の出現、発汗低下、特徴的な角膜及び水晶体の混濁などの症状が出現し、やがて臓器の機能不全へと進行する。肥大型心筋症、弁膜異常及び心筋梗塞が 20 代以降に認められ、30 代以降に腎機能低下が起こり、透析や移植を必要とする末期腎不全に進行する。さらに、30 代以降に脳血管合併症をきたすこともあり、疾患の経過を通じて異常な自律神経反応を呈する。加齢とともに腎不全、心臓疾患又は脳血管障害を生じて死亡する。ヘテロ接合体の女性では、X 染色体の一方がライオニゼーションにより胎生期にランダムに不活化されるため、個々の細胞での GAL 活性は正常か欠損かのいずれ

かとなる。このため、ヘテロ接合体の女性の GAL 活性は低値を示すものから正常域のものにまで及び、臨床症状も無症状のものから重症のものまで様々である。これに対し、典型的な症状を欠き病変が心臓に局限している非典型的ファブリー病として心ファブリー病が報告されている。心ファブリー病男性患者では、通常 40 歳以降の中高齢で発症し、心肥大を主症状とし進行性に増悪して、多くは 60 歳以降に心不全や不整脈により死亡する。女性のファブリー病患者では、病状は男性と比べ通常軽く、進行も比較的遅い。

本邦では 1994 年に実施された調査（大和田、平成 8 年度オーファンドラッグ開発研究報告書 1997、123-127）においてファブリー病患者 138 名が報告されている。

現在の治療方法として、ファブリー病の原因の軽減ないし進行の抑制を期待できる確立した方法はなく対症療法が行われており、疼痛や持続的な不快感を軽減するための疼痛管理が主な薬物治療である。また、透析と腎移植が末期腎不全に対する治療の選択肢である。

本薬は、ファブリー病の酵素補充療法を目的として開発され、ヒト 線維芽細胞の mRNA に由来するヒト GAL の相補的 DNA を、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）に組み込んで産生される、 GAL である。

2001 年 8 月に EU、2003 年 4 月に米国、その他 13 カ国で 35mg 製剤が承認されている（2003 年 7 月現在）。

2. 品質に関する資料

本薬（r-h GAL）は、ヒト 線維芽細胞の mRNA に由来するヒト -ガラクトシダーゼ A（h GAL）の相補的 DNA を、遺伝子組換え技術により CHO 細胞に組み込んで産生される、糖タンパク質である。

(1) 原薬

原薬の製造について

原薬は米国 Genzyme 社の 施設で製造される。

製造工程は細胞培養工程と精製工程により構成され、細胞培養工程ではワーキングセルバンク（MWCB）から順次スケールアップし、細胞増殖、 及びハーベストフェーズを経て r-h GAL を含む培養上清が得られる。精製工程では、マイクロフィルトレーション後、 クロマトグラフィー、 イオン交換クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、 イオン交換クロマトグラフィー及びナノフィルトレーション工程を経て原液（注：溶液であるため原液と記載する）が調製される。

r-h GAL 製造のための h GAL 発現ベクター は、ヒト gt11 ライブラリよりクローニングした遺伝子をプラスミド に組み込んで構築された。宿主細胞としてジヒドロ葉酸還元酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株 CHO DU KX（Urlaub G and Chasin LA. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 4216-4220）を使用し、カルシウム沈殿法の変法により h GAL 発現ベクターが導入された。選択培養を行い樹立したクローン よりマスターセルバンク（MCB）が、MCB より MWCB が調製された。MCB、MWCB 及び生産培養終了後の細胞（EOP）について、遺伝子発現構成体解析（ゲノム DNA、DNA コピー数、r-h GAL コード及び制御コード配列、mRNA 分析）及び細胞特性解析（細胞同定試験、ウイルス粒子観察、細菌・真菌・ウイルス等に関する試験）が実施され、遺伝子発現構成体は培養期間を通

じて遺伝的に安定であり、培養工程中で汚染が認められないことが確認された。

MCB 再調製時の規格として、細胞数、生存細胞率、マイコプラズマ、無菌試験（細菌、真菌）、外来性因子試験（レトロウイルス、*in vitro* 外来性ウイルス試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験）、内因性ウイルス、*in vitro* ウシ由来ウイルス試験、CHO 細胞同定試験、特性解析（ゲノム DNA、DNA コピー数、r-h GAL コード及び制御コード配列、mRNA 分析）が設定されている。また、MWCB 再調製時の規格として、細胞数、生存細胞率、マイコプラズマ、無菌試験、レトロウイルス試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、*in vitro* ウシ由来ウイルス試験、CHO 細胞同定試験が設定されている。申請者は次回の MWCB 調製時には培養のスケールアップを予定しており、その際にはセルバンクの品質を確認するために遺伝的性質決定試験を追加実施することも含めた、製造方法の一部変更承認申請を行うとしている。

製造工程における重要中間体として、培養工程の最終段階であるハーベスト及び精製工程の各カラム溶出液について、試験項目及び規格が設定されている。各重要中間体については、保存条件及び安定期間が設定されている。

培養及び精製工程についてバリデーションが実施され、細胞密度及び細胞生存率の検討、並びに精製工程における不純物除去効率等について検討されている。

開発の過程で、バイオリアクターによる培養スケールが、及び L へと変更された。

L への変更では、培養スケールのほか、の変更、の変更等、精製工程の一部も変更された。、及び L スケールで製造された原液について、物理的・化学的性質及び不純物含量などが比較検討されており、電気泳動、クロマトグラフィー等によって解析される目的物質の物理的・化学的性質（糖鎖構造を含めて）及び生物学的性質は同等であり、不純物である C 末端欠落型の含量がスケールアップ及び工程の変更により減少していた。米国第 / 相臨床試験及び非臨床試験（単回投与試験）では及び L スケールで製造された原液が使用され、米国及び欧州第 相試験及び国内臨床試験並びに非臨床試験（反復投与試験）では L スケールで製造された原液が使用されたが、第 / 相及び第 相臨床試験結果の比較より、スケールの違いによる薬物動態の差異は認められないと結論された。また、本検討後、r-h GAL の製造工程で動物由来原料を使用していることから、確実なウイルス除去を目的として精製の最終工程にナノフィルトレーション（ポアサイズ nm）が追加された。ナノフィルトレーション工程を追加して製造した原液について、特性解析、規格試験及び安定性試験が実施され、本工程の追加により品質には影響がないことが確認された。

r-h GAL はほ乳類細胞を宿主細胞として製造されており、製造工程中でも動物由来原材料が使用されていることから、外来性感染性物質に関する安全性評価が実施された。

MCB、MWCB 及び EOP について細胞の同定及びウイルス等に対する外因性・内因性因子試験等が実施され、管理規格が設けられている。また、製造工程中で MCB、MWCB 及び原液の調製時にドナー子ウシ血清を、MCB 及び MWCB の調製時にはブタトリプシンを、MCB 調製時にはウシ胎児血清を使用しているが、ウシ由来原材料については生産国及び使用部位等がウシ等由来成分を原料として製造される医薬品等に係る通知（平成 13 年 10 月 2 日付医薬発第 1069 号）に適合するものを使用していること、ブタトリプシンについては原料の管理が適切になされていることが説明され、申請書にも記載されている。さらに、製造工程のウイルス除去・不活化能についても検討された。4 つのクロマトグラフィー工程について異種指向性マウスレトロウイルス、仮性狂犬病ウイルス、ヒトアデノウイルス、ポリオウイルスについて除去・不活化能力が評価さ

れ、これら 4 種のウイルスについて十分な除去能力を有することが示された。また、異種指向性マウスレトロウイルス、ポリオウイルス及びマウス微小ウイルスについてナノフィルトレーションによる除去効率が評価され、微小なウイルスに対する除去効果があることが確認された。

審査センターは、原薬の製造に関し、MCB 及び MWCBC の規格試験について申請書に具体的な記載を求め、適切に修正されたことからこれを了承した。

原薬の特性について

r-h GAL の構造について、タンパク質の一次構造（N 末端及び C 末端分析、ペプチドの高速液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS））、分子量、糖鎖構造（ペプチドの LC/MS による構造解析、マンノース-6-リン酸（M6P）含量、
含量）及びジスルフィド結合に関する分析が実施され、原薬の特性解析として免疫学的同定試験、一次構造分析、電気泳動的特性、
含量、質量分析、
含量、オリゴ糖マップ、単糖分析、
含量、円偏光二色性スペクトル、酵素速度論的解析等が実施された。

タンパク質の一次構造について、N 末端は h GAL の cDNA からの推定アミノ酸配列に一致したが、C 末端には不均一性が認められた。C 末端の欠落した分子種は逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）により分離したピーク（イソ型ピーク）として検出されており、主として C 末端の残基が欠落したピーク A 及び主として残基が欠落したピーク C の含量（面積比）は合計約 %、欠落のない分子種の含量は約 %であった。欠落型のうち %は末端のアミノ酸 個が欠落していることが LC/MS により確認されている。これら C 末端の欠落した分子種について生物活性に差は認められなかったことから、目的物質関連物質と位置付けられている。

マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析により、分子量として約 51,500 のメインピークの他約 47,600 のピークが検出され、ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）においても、約 50kDa の主バンドのほか低分子量側にマイナーバンドが検出された。SDS-PAGE 上のバンドの MALDI-TOF 質量分析及び糖鎖切り出し後の SDS-PAGE から、マイナーバンドは主として糖鎖の違いに基づくが、C 末端欠落型も一部含まれると考察された。なお、分子量約 51,500 は、ヒト組織由来 h GAL の分子量として報告されている値（SDS-PAGE により、脾臓由来ⁱⁱ⁾：49.8kDa、胎盤由来ⁱⁱⁱ⁾：57.7kDa と低分子量バンド）と差異を認めなかったとされた。また、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）のレーザー光散乱測定による r-h GAL の見かけの分子量（ホモ二量体として）は約 100kDa であり、これもヒト脾臓、胎盤及び肝臓由来の h GAL について報告されている 101-104kDa と差異を認めなかったとされたⁱⁱ⁻ⁱⁱⁱ⁾。

糖鎖構造について、108 位、161 位及び 184 位の 3 カ所のアスパラギン残基に N 結合型糖鎖が確認され、質量分析により、主な糖鎖は 108 位ではトリ又はバイアンテナ型フコース結合複合型糖鎖、161 位ではモノ M6P 結合オリゴマンノース型又はハイブリッド型、184 位ではモノ又はジ M6P 結合オリゴマンノース型と同定された。なお、ヒト組織由来 h GAL の糖鎖構造については複合型及びオリゴマンノース型を有するとの報告はあるものの、詳細な構造についてこれまで報告されておらず、また由来臓器により異なることも報告されているⁱⁱ⁾。

r-h GAL の細胞内への取り込みに重要であるとされる M6P は、r-h GAL 1moL あたり約 moL であった。NeuNAc は r-h GAL 1moL あたり moL であり、これは報告されているヒト血漿由来 h GAL より少なくヒト胎盤由来 h GAL より多いⁱⁱ⁾。

ジスルフィド結合は分子内に5カ所存在し、遊離のシステイン残基は2個存在することが推定されたものの、ジスルフィド結合の位置は確認されていない。二量体間にはジスルフィド結合は形成されていない。

等電点電気泳動(IEF)ではpI の間に幅広い複数のバンドを認め、糖鎖のばらつき及びC末端欠落に基づくと推察された。なお、ヒト組織由来h GALについては、pI 4.2-5.1と報告されている^{i),ii),iv)}。

原液について、pH及び温度を変化させたときの安定性及び変性分解物が検討されている。pH3.5、6.5及び8.0に調製した原液について、4℃、室温、40℃及び60℃で週間保存したときのタンパク質一次・二次構造、糖鎖構造及び生物活性の変化が測定された。pH3.5ではいずれの温度でも比活性の低下、重合体の形成、低分子量分解物の生成等の劣化が認められ、pH8.0では40℃以上でほとんどの測定項目に変化が認められ、室温以下でもN末端及びIEF等に変化が認められた。pH6.5では、40℃以上で脱アミド化とN末端の脱離等が、室温ではRP-HPLCで変化が認められ、4℃保存ではいずれの測定項目にも変化は認められなかった。

工程由来不純物として、CHO細胞由来タンパク質、ドナー子ウシ血清由来タンパク質、残存DNA及びハムスターガラクトシダーゼ(h GAL)について精製工程のバリデーションが実施された。ハムスター GALについては、CHO細胞が産生する内因性のGALがr-h GAL製造工程で混入する可能性があることから、内因性のGAL活性及び精製工程におけるハムスター GALの除去効率が検討された。内因性GAL活性並びにクロマトグラフィー及びクロマトグラフィー工程の除去効率より、ハムスター GALの原液中への混入量はr-h GAL 1mgあたり ngと推測された。

臨床試験において本薬の反復投与により抗体(IgG)の発現が高頻度で認められていることを考慮し、抗体産生に対する工程由来不純タンパク質の関与が検討されている。第Ⅰ相試験で抗体産生が見られた患者についてハムスター GALに対する交差反応性を調べたところ、高い反応性を示した患者は認められなかった。また、抗体産生が見られた患者について、本薬と、

本薬とは異なる製造方法により得られる遺伝子組換え型h GAL(

)に対する抗体価を比較したところ、両者は同等の抗体価を示したことから、本薬の製造工程由来不純物に対する抗体発現はないと考察された。この他、製造工程由来不純物としては、残留溶媒について原液中の残存量が検討された。

目的物質由来不純物としては、目的物質関連物質と位置付けられたC末端欠落型その他、N末端が酸化された酸化体が %検出され、アミド分解物は %以下であった。

医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)は、r-h GALとヒト組織由来h GALの構造の類似性若しくは差異について尋ね、さらに臨床試験においてr-h GALに対する抗体が高頻度で産生されたことについて、遺伝子組換え型である本薬の構造に由来する問題とは考えられないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。現在、安全性の制約からヒト組織から分離精製された天然型のGALは供給されておらず、天然型GALとの直接比較による生化学的及び構造化学的研究は行っていない。現在までに行われた天然型GALの研究において、ヒト組織由来のh GALは由来する組織(肝、血漿、脾臓及び胎盤)により免疫原性は同じであるものの分子量及び薬物動態に差があることが報告されており^{i),iii),v)}、比較検討を複雑にしている。薬物動態が異なる原因は糖鎖構造の違いによるものであることが示唆されているが、その構造は決定されていない。ま

た、天然の環境から酵素を単離すると二次構造及び三次構造の変化が起こることがあり、*in vitro*の実験結果は天然環境における実際の構造を必ずしも反映しない可能性がある。したがって、天然型と組換え品の二次及び三次構造の比較を実施しても、両者間の類似性又は差異は*in vivo*におけるそれを反映しないと思われる。一方、r-h GALの供給経路（静脈内供給 細胞内取りこみ）は、天然型の酵素供給経路（細胞内産生）とは異なることから、いかなる糖鎖構造が組換え型酵素の有効性及び安全性に関連するかは不明であると考える。

r-h GAL に対する抗体産生については、抗体がポリペプチド部分に対するものであるかを検討するため、r-h GAL の調製を試みたが、このタンパク質が であるため実施できなかった。しかしながら、患者で産生された抗体はハムスター GAL との交差試験では反応を示さなかったことから、同じハムスター細胞に由来する 2 者の糖鎖構造に有意な違いはないと思われるため、r-h GAL の糖鎖構造は患者に対して主要な抗原性を示すものではないことを示唆しているものと考える。ファブリー病患者（古典型）は天然型の酵素を持たないため r-h GAL が外来抗原となり、抗体が高頻度で産生する可能性が考えられる。第 相臨床試験における二例のヘテロ接合体女性患者では、低濃度の天然型酵素を持っているため一例では全く抗体は発現されず、別の一例では一時非常に低レベルの抗体がみられたものの、以後免疫トレランスとなり抗体は検出されていない。したがって、r-h GAL による抗体産生は天然型との構造の違いが原因ではなく、ファブリー病患者（古典型）にとっては、GAL そのものが外来抗原（未認識抗原）であるためと考える。

なお、r-h GAL では、ヒトにおける免疫原性の糖残基と考えられる N-グリコシルノイラミン酸は検出されておらず、由来の との糖鎖構造の比較では、存在比は異なるものの主要な糖鎖構造は同一であることが示された。

審査センターは、以上の回答を了承した。

C 末端を欠落した分子種について、*in vitro*での酵素活性には完全型と同等であったため目的物質関連物質としたとされていることについて、審査センターは、C 末端欠落型の体内動態における同等性について検討はなされているか、申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。カルボキシペプチダーゼ処理により C 末端を切断した r-h GAL について *in vitro*での検討、並びに異なる含量の C 末端欠落を含む製剤ロットについてヒト又は動物における *in vivo*での同等性を比較する試験は実施していない。しかしながら、ファブリー病患者の繊維芽細胞を用いた細胞内取りこみ試験により %及び %の C 末端欠落型を含む 2 ロットについて、製剤の添加量と細胞 1mg 当たりの取りこみ量の関係を調べたところ、いずれのロットも同様の取り込み曲線を示し、C 末端欠落は細胞への取りこみには影響しないことが示唆された。

また、由来の は明らかに本薬とは C 末端欠落の状況が異なっているが、ヒトでの半減期に差異はなく（本薬：80-120 分、：108 ± 17 分）C 末端欠落型は、*in vivo*においても完全型と差異はないと考えている。

審査センターは回答を了承した。

- i) Bishop DF and Desnick RJ. J Biol Chem 1981; 256: 1307-1316
- ii) Kusiak J, et al. J Biol Chem 1978; 253: 184-190
- iii) Dean KJ and Sweeley CC. J Biol Chem 1979; 254: 9994-10000

製剤は、原液に安定剤を添加して凍結乾燥したもので、注射用水に溶解して用いる用時溶解型注射用製剤である。r-h GAL の投与量が体重あたりで規定されることから、5mg と 35mg の 2 種類が申請されている。

製剤化原液は、原液製造と同じ施設で原液に を添加することにより調製される。
μm のフィルターでろ過後 Genzyme 社の 施設に輸送され、
フィルター及び μm フィルターでろ過滅菌後、ガラスバイアルに充填して凍結乾燥し、シリコン処理ブチルゴム栓及びアルミシールで密封して製剤が製造される。5mg 製剤では製剤化原液を 1.1mL (r-h GAL 5.5mg)、35mg 製剤では 7.4mL (r-h GAL 37mg) 無菌充填することにより、用時、それぞれを 1.1mL 及び 7.2mL の注射用水に溶解したときに 5mg 及び 35mg の採取が可能となるように設計されている。製剤化原液の出荷、製剤化、充填、キャッピング及び凍結乾燥・無菌ろ過工程についてバリデーションが実施され、添加物濃度、充填量等について検討されている。製剤化原液は 10℃ 以下の保存で 12 カ月間の安定性が確認されている。重要中間体である製剤化原液については、工程管理試験として r-h GAL タンパク質含量、同定試験、含量、比活性、純度試験 (SEC、RP-HPLC)、エンドトキシン、バイオバーデン及び無菌試験が設定されている。

製剤の管理について

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状 (溶解前、溶解後)、水分、定量試験、比活性、重合体試験、pH のほか、注射剤の製剤試験が設定されている。

静注用製剤であることから、審査センターはエンドトキシン試験を設定することを求め、設定されたのでこれを了承した。

製剤の安定性について

製剤の安定性試験として、長期保存試験 (5±3% RH、36 カ月 (現在継続中))、加速試験 (25±2℃、60±5%RH、6 カ月) が実施されている。ナノフィルター処理原液より調製した製剤について、申請時には、長期保存試験は 35mg 製剤については 18 カ月目 (2 ロット) 及び 24 カ月 (1 ロット) まで、5mg 製剤については 9 カ月 (2 ロット) 及び 18 カ月 (1 ロット) までのデータが提出されている。35mg 製剤について、長期保存試験 18 カ月の時点で重合体の増加 (~ %) と比活性の低下傾向 (~ %) が認められている (注: 活性試験の室内再現精度の変動係数は % であった)。5mg 製剤については、9 カ月の時点で特に変化は認められていない。加速試験では、ナノフィルター処理原液より調製した 35mg 製剤について重合体の増加 (~ %) が、5mg 製剤については重合体の増加 (~ %) が認められている。

申請後、35mg 製剤について、長期保存試験は 30 カ月目 (2 ロット) 及び 24 カ月 (1 ロット) までのデータが、5mg 製剤について 18 カ月 (2 ロット) 及び 24 カ月 (1 ロット) までのデータが提出された。35mg 製剤について、長期保存試験 24 カ月の時点で重合体の増加 (~ %) と比活性の低下傾向 (~ %) が認められている。5mg 製剤については、18 カ月の時点で比活性の低下傾向 (~ %) が認められている。

なお、光に対する安定性について申請者は、製剤が紙箱で包装され冷蔵庫保存されることから光の照射を受けることは考えにくい、異常な取扱い時の安定性確認のため今後実施する予定であるとされている。

申請者は、以上の成績に基づいて製剤の有効期間を、2-8 で保存するとき 35mg 製剤は 24 カ月、5mg 製剤は 18 カ月としている。審査センターは、光に対する安定性が不明であれば貯法を遮光とせざるを得ないが、有効期間の設定については妥当と判断している。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

リソソームにある加水分解酵素（ヒドロラーゼ）である α -ガラクトシダーゼ（ GAL）は ガラクトシル基を有する中性スフィンゴ糖脂質から末端のガラクトースを外す反応を触媒するとされており、主な基質はグロボトリアオシルセラミド（GL-3）である。ファブリー病は、 GAL の活性が正常以下又は欠損していることを特徴とする、X 染色体性先天性代謝異常である。 GAL が欠損すると、血管の内皮、外皮及び平滑筋細胞のリソソーム内にスフィンゴ糖脂質、特に GL-3 が進行性に蓄積する。GL-3 の蓄積は、自律神経節細胞、心筋細胞、腎糸球体及び尿細管上皮細胞、角膜上皮細胞等で起こる。内因性のヒト糖たん白質である GAL と同等の組み換え体である遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼ A（r-h GAL、本薬）は組織に蓄積した GL-3 を減少させ、最終的には GL-3 蓄積による臨床症状を改善することを期待して開発された。

1) ファブリー病の動物モデルの妥当性について

r-h GAL の作用を検討するために、ファブリー病の動物モデルとして、 GAL 遺伝子を破壊することにより内因性の GAL 活性をなくした GAL SV129 ノックアウトマウスが開発された。このマウスには GAL 活性がなく、各組織に GL-3 が蓄積することから（Wang AM et al., Am J Hum Genet. 1996; 59:A208、Ziegler RJ, et al., Hum Gene Ther 1999; 10: 1667-1682）、GL-3 の減少や組織への分布を評価するには有用であるが、病態生理学的にはヒトでの症状と一致しないことから、ファブリー病の臨床モデルとはならないとされた。

2) 効力を裏付ける試験

GAL SV129 ノックアウトマウスに r-h GAL（0.07～2.2mg/kg）を単回又は反復（隔日投与×8回）静脈内ボラス投与した。肝臓、心臓、腎臓及び脾臓は試験開始 2 週後に、皮膚は投与終了 1～2 日後に摘出した。0.22～2.2mg/kg の r-h GAL を単回又は反復投与すると、血漿中 GL-3 濃度の有意な低下が認められた。0.66 mg/kg 以上の用量で 6～10 日後に血漿中 GL-3 濃度が最も低下し、投与後の濃度は投与前の 10%に低下した。

r-h GAL の反復投与（隔日投与×8回）が GAL SV129 ノックアウトマウスの臓器中 GL-3 の減少に及ぼす効果について検討された。肝臓では r-h GAL を 0.07 mg/kg（ 1.5×10^4 U/匹）投与することにより GL-3 が検出限界以下に低下したのに対し、心臓及び脾臓で検出限界以下に低下させるためには 5.6mg/kg（ 1.2×10^6 U/匹）以上を必要とした。なお、本薬 0.07 mg/kg の投与により、心臓では約 20%、脾臓では約 50%に低下した。腎臓及び皮膚でも、それぞれ 2.2 mg/kg × 8 回及び 0.7 mg/kg × 8 回で約 60%減少した。皮膚ではペロ毒素サブユニット B（VTB）反応物（GL-3 と別の中性スフィンゴ糖脂質）の低下も認められた。r-h GAL の単回投与（0.7mg/kg）では、肝臓、心臓、脾臓及び血漿の GL-3 が 8～30 日に有意に減少し、GL-3 の再蓄積はほとんど

認められなかった。

r-h GAL (0.03、0.1、0.3 又は 3.0mg/kg) を GAL SV129 ノックアウトマウス (16~18 週齢) に単回静脈内ボラス投与した時の組織中 GL-3 濃度が ELISA 法により測定された。(審査センター注: 本試験結果については例数が少ないことによると思われるが、統計学的検討を行っていない。)なお、血清及び脳標本については、予備試験の結果で GL-3 濃度が検出限界(0.01mg/g wet weight) 以下であったことから測定していない。

GAL SV129 ノックアウトマウスにおける r-h GAL 投与前の各組織内 GL-3 濃度は、肝臓では 0.13 ± 0.02 (平均値 \pm S.D.) mg/g wet weight、心臓では 0.29 ± 0.06 mg/g wet weight、皮膚では 0.25 ± 0.08 mg/g wet weight、肺では 0.70 ± 0.14 mg/g wet weight、脾臓では 1.43 ± 0.87 mg/g wet weight、腎臓では 1.01 ± 0.16 mg/g wet weight であった。

r-h GAL (3mg/kg) を単回投与した時の影響について以下に示す。肝臓中 GL-3 濃度は、投与後 1, 2, 4 週で検出限界以下 (< 0.01 mg/g wet weight) に低下した。6 週後も 0.01 ± 0.003 mg/g wet weight と非投与対照より低下していたが、8 週後 (0.03 ± 0.02 mg/g wet weight) には GL-3 濃度が上昇し、12 週後には 0.09 ± 0.04 mg/g wet weight であった。

心臓では、2 週後の GL-3 は検出限界以下 (< 0.01 mg/g) に低下し、4 週後 (0.03 ± 0.01 mg/g wet weight) も対照の約 20% に低下していたが、その後は徐々に上昇した(12 週: 0.23 ± 0.06 mg/g wet weight)。

皮膚では、2 週後の GL-3 は 0.06 ± 0.02 mg/g に低下し(対照より 77%低下) 4 週後には 0.04 ± 0.005 mg/g wet weight (84%低下) に低下したが、その後徐々に再蓄積が認められた(12 週: 0.43 ± 0.17 mg/g wet weight)。

肺では、2 週後の GL-3 は 0.33 ± 0.03 mg/g に低下し(53%低下) その後徐々に再蓄積が認められた(12 週: 0.64 ± 0.10 mg/g wet weight)。

脾臓では、2 週後の GL-3 濃度は 0.24 ± 0.05 mg/g に低下し(83%低下) その後徐々に再蓄積が認められ、12 週後には 1.15 ± 0.61 mg/g wet weight となり対照の 80% に達した。

腎臓では、1 週後及び 2 週後の GL-3 濃度は 0.76 ± 0.15 mg/g wet weight 及び 0.99 ± 0.08 mg/g wet weight に低下した(24%低下) その後徐々に再蓄積が認められ、6 週後 (1.05 ± 0.16 mg/g wet weight) に対照値に戻り、12 週後では 1.21 ± 0.27 mg/g wet weight となった。

以上のことから、r-h GAL の単回静脈内投与により、組織中 GL-3 濃度が低下した。対照群と比較して GL-3 濃度が最も低下した時点は、r-h GAL (3mg/kg) 投与から 1~2 週後であった。

r-h GAL (0.03、0.1、0.3 又は 3.0mg/kg) を GAL SV129 ノックアウトマウス (16~18 週齢) に単回静脈内投与した時の GL-3 の組織学的分布に及ぼす影響について検討するために、脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓及び皮膚について、スフィンゴ糖脂質(主に GL-3) の組織沈着をベロ毒素による免疫組織化学(IHC) 法により染色した。なお、組織切片の評価は、組織のベロ毒素染色域の相対面積、染色の強度及び特定の視野当たりのベロ毒素で染色された部位の数を基準として行った。

脳以外の組織でベロ毒素に対する免疫反応性の低下が認められ、最も低下した時点は r-h GAL 投与から約 1~2 週後であった。

腎臓について、ベロ毒素の免疫反応性が最大であった濃染部は皮質に認められ、髄質はこれよ

り淡染であった。光学顕微鏡による観察でも糸球体以外で局在が認められた。定性的分析では、3mg/kgの単回静脈内投与により時間とともに染色の相対強度が低下し、約2週後に最も低下し、その後は再蓄積が認められた。

心臓について、心室、心房及び弁を含む心臓の全部分で染色が認められた。心室では大脈管系が最も濃染していたが、心筋細胞内には認められなかった。1視野(×400)当りの染色された間質中の血管又は部位の数では、非投与対照群の平均数は80.8個であった。r-h GAL 3mg/kgを単回静脈内投与すると、1日後に24.1個と有意に約70%低下し、2週後には約96%(3.2個)低下したが、16週後(39.7個)には再蓄積が認められた。

肝臓について、ペロ毒素染色は肝細胞、洞様毛細血管内皮細胞(内皮細胞、クッパー細胞)及び血管(終末肝細静脈、肝門静脈、肝動脈)ならびに胆管に集中していた。r-h GAL 3mg/kgの単回投与後、染色の低下が肝細胞、終末肝細静脈、肝臓の門脈、肝動脈及び胆管で認められ、投与1日後にほぼ検出不能となり、8週後まで低下していた。

脾臓において、無投与群ではペロ毒素染色部は主に赤脾髄に分布し、白脾髄はほとんど染色されなかった。r-h GAL(3 mg/kg)投与群の脾組織では、白脾髄のペロ毒素免疫反応性が強く、赤脾髄の染色は低下した。脾臓内の特異的濃染部は、脾動脈又は細動脈、動脈周囲リンパ鞘のほか、被膜、血管周囲支持鞘、細網などの脾臓の支持組織であった。r-h GAL投与から約2週後に最も低下し、4週後に再蓄積が開始された。

肺において、肺胞上皮、肺胞間質、外膜、支持組織及び大血管の中膜が染色された。本薬単回投与(3mg/kg)後は、肺胞上皮及び細気管支の染色が低下し、再蓄積が4週後に認められた。

脳において、非投与対照群及びr-h GAL投与群のGAL SV129ノックアウトマウスの脳組織は、血管並びに髄膜等でペロ毒素に対する免疫反応性が認められた。

以上のことから、各投与量によるr-h GALの単回静脈内ボラス投与が、脳以外のすべての標的組織で経時的にGL-3の沈着を低下させることが示唆された。

3) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。なお、申請者は以下の点を説明している。

一般症状及び行動についてはラット及びサルでの反復投与毒性試験とイヌの安全性薬理試験で一般症状を観察した。

r-h GALの呼吸・循環器系に及ぼす影響はイヌの安全性薬理試験で検討した。水及び電解質代謝に及ぼす影響はラット及びサルの反復投与毒性試験で尿検査により検討した。

中枢神経系に及ぼす影響は、r-h GALがたん白質であることから、一般的には血液脳関門を通過しないと予想されるため実施していない。体内分布試験でも、r-h GALは脳組織からは検出されなかった。r-h GALは天然由来の酵素を元に製造され、その特性が解析されている酵素であるため、自律神経系及び平滑筋に対する影響は考えにくい。r-h GALのアミノ酸配列及びヌクレオチド配列は天然のGALと同等であることが明らかになっている。また、r-h GALの蓄積性によれば、標的となる受容体は消化器系には局在していないとして、消化器系に対するr-h GALの影響は検討されていない。

4) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として提出された資料はイヌの単回投与毒性試験と同じであり、詳細は省略す

る（毒性試験成績参照）。なお、心機能及び呼吸器に対して潜在的な安全性薬理学的問題点は認められなかったとされた。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、ヒトにおけるファブリー病と GAL ノックアウトマウスでの病態が異なっていた理由について、公表文献等も引用し具体的な GL-3 蓄積組織の差を示し、詳細に考察するよう求めた。また、これをもとに臨床試験で評価した組織での結果と比較し、本薬がヒトにおけるファブリー病の臨床症状を改善できる可能性について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。ファブリー病の病理は GAL ノックアウトマウスとヒトとは異なっている。 GAL ノックアウトマウスでは GL-3 が蓄積する主要部位は肝臓及び腎臓の尿細管であるが、ファブリー病患者では糸球体等の組織においても顕著な GL-3 の蓄積が認められている。ジェンザイム社が従来の手法に従いエポン包埋組織をヘマトキシレン/エオシン液、メチレンブルー/アズール II により染色し、GL-3 の特異的、免疫学的局在性の評価を行った。 GAL ノックアウトマウスのメサングウム細胞や糸球体上皮細胞では GL-3 の蓄積がほとんど認められなかったが、ヒトでは GL-3 の蓄積が認められた。また、 GAL ノックアウトマウスの遠位尿細管の皮質に軽度から中等度の GL-3 蓄積が認められたが、ヒトでは毛細血管や細動脈の内皮細胞及び細動脈平滑筋細胞に少量認められたに過ぎなかった。

心臓においては、ファブリー病患者とは異なり、 GAL ノックアウトマウスの心筋細胞に GL-3 は認められず、毛細血管や細動脈の内皮細胞でも GL-3 はほとんど確認できなかった。細動脈の平滑筋細胞には若干の蓄積が、マクロファージについては時折多数の封入体がわずかに認められた。

皮膚では腎臓及び内皮細胞と同様、皮膚血管には GL-3 の蓄積が認められなかった。皮膚で最も蓄積が多かったのは真皮線維芽細胞であった。

GAL ノックアウトマウスの GL-3 蓄積パターンはヒトと相違するものの、GL-3 蓄積の減少作用を確認するには有用である。しかし、ノックアウトマウスは GAL が存在しないにもかかわらず腎不全や心血管障害などのファブリー病特有の症状を発現しないことから、臨床的パラメータや転帰を比較することはできない。

審査センターは、 GAL ノックアウトマウスがファブリー病の臨床症状を反映したモデルではないという回答を了承した。ヒトによる GL-3 の蓄積について種による違いがある可能性もあるが、本薬による GL-3 蓄積の減少作用を確認することは可能であると考えている。

審査センターは、*in vitro* で本薬の酵素活性を確認した資料があれば提示することを求めたところ、申請者は予備的な *in vitro* 試験の報告を提示した(Mayes J.S. et al., Am J Hum Genet. 1982, 34: 602-610, Hasholt L. and Sorensen S.A., Exp Cell Res. 1983, 148: 405-411, Hasholt L. and Sorensen S.A., Clin Chim Acta. 1984, 142: 257-261)。ヒト由来の部分精製 GAL を用いた試験で、ファブリー病のヘミ接合体由来の培養皮膚線維芽細胞による酵素の取り込みと蓄積した GL-3 の代謝が示された。また、r-h GAL の酵素特性は、人工基質 p-ニトロフェニル-β-ガラクトピラノシドに対して、 K_m は 7.3 mmol/L、 V_{max} は 88.9 μ mol/分/mg であったとされた。

審査センターは、必ずしも十分な検討がなされているとは考え難いものの、回答を了承した。

審査センターは、 GAL SV129 ノックアウトマウスへ 0.7 mg/kg 単回投与すると心臓及び脾臓の GL-3 が有意に減少したのに対し、反復投与では 10 倍の用量を必要とした理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

r-hαGALの反復投与によるαGAL SV129 ノックアウトマウスの組織における GL-3 減少効果を検討したところ、累積用量 0.5～0.6 mg/kg (0.065～0.07 mg/kg×8、隔日) では 16 日投与終了後約 1～2 日で肝臓の GL-3 がほぼ完全に消失したが、心臓及び脾臓で同様の効果を得るには累積用量 5～6 mg/kg が必要であった。累積用量 0.5～0.6 mg/kg 反復投与後の心臓における GL-3 減少率は、0.7 mg/kg 単回投与 15 日後と類似していた。累積用量 0.5～0.6 mg/kg 反復投与後の脾臓における GL-3 減少率についてはデータがない。また、腎臓及び皮膚では有意な GL-3 の減少が認められた。他の試験において 0.7 mg/kg 単回投与後には、肝臓、心臓、脾臓及び血漿の GL-3 の有意な減少が認められ、再蓄積を示すデータは投与後 30 日までほとんど得られなかった。

審査センターは、本回答は試験結果を述べただけのものであり、十分な回答であるとは言い難いと考えているが、単回投与による抑制作用は少なくとも 1 週間持続しているにもかかわらず反復投与の間隔は隔日であり、臨床使用時の投与方法も反映していないことや抗体産生の可能性もあることから、その意味するところも不明確とならざるを得ないと考えている。

審査センターは、本薬をノックアウトマウスに単回投与することにより、GL-3 量が低下した後再蓄積が認められ、組織によっては投与前よりも GL-3 量が増えているように見受けられることから、ヒトにおいても同様の現象が認められる可能性がないか申請者に照会中である。また、各試験で死亡例が認められていないか(あった場合にはその詳細)照会中である。

審査センターは、提出された薬理に関する資料において、得られた結果を考察する上で試験系やデータ集計が妥当であるとは言い難い部分も見受けられると考えている。

4-1*試験は 9 つの試験群から成り立っているが、組織摘出時期が実験番号や組織によって異なっており、異なった条件から得られたデータを集計して解析している可能性がある。さらに、反復投与の投与間隔が臨床使用時と異なっており、単回投与時の作用が少なくとも 1 週間持続することを考慮すると、妥当な投与方法で試験が実施されたとは言い難いと思われる。さらに 4-2*試験では、野生型マウスにおける GL-3 値との比較を行っておらず、各時点における正常値と比較することができない。また、ノックアウトマウスにおける無処置対照群を各時点で設定していないことから、マウスの週齢の違いにより GL-3 量が増える可能性を否定することができない。

GAL SV129 ノックアウトマウスはファブリー病の臨床症状を反映している動物モデルではなく、薬理試験において本薬の効力を評価することには限界がある。しかしながら、本薬を GAL SV129 ノックアウトマウスに投与することにより、程度の差はあるが GL-3 値が低下する作用は確認できると考えている。

審査センターは、安全性薬理試験について十分な検討がなされているとは言い難いと考えているが、本薬が酵素補充療法に用いる薬物であることや毒性試験において確認された内容もあること等を考慮して、提出された資料で評価することとした。なお、実使用時の安全性については臨床の項を参照のこと。

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

(2) 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

動物における本薬の薬物動態については、ラット及びイヌにおける単回投与薬物動態試験、ラット及びサルにおける反復投与薬物動態試験、マウス及びラットにおける体内分布試験並びにラット及びサルにおける蓄積性試験の結果が提出されている。

1) 吸収

単回投与

雄ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与した時、血清中 r-h GAL 濃度（酵素活性から算出、以下同じ）は 10 及び 30mg/kg では 2 相性に、3mg/kg では 1 相性に消失し、血清中 r-h GAL 濃度が閾値(50 µg/mL)以下に低下した場合にはクリアランスは速くなった。3、10 及び 30 mg/kg 投与後の r-h GAL の平均滞留時間（MRT）は、それぞれ 23、37 及び 67 分と算出された。評価された用量範囲では薬物動態は非線形であった。

雌雄イヌに本薬 3、9 及び 27 mg/kg を単回静脈内投与した時、血清中 r-h GAL 濃度は 9 及び 27mg/kg では 2 相性に、3mg/kg では 1 相性に消失し、血清中 r-h GAL 濃度が閾値(100 µg/mL)以下に低下した場合にクリアランスは速くなり、9 及び 27mg/kg 投与における初期消失過程では 60 分以上のプラトー相が認められた。3、9 及び 27 mg/kg 投与後の r-h GAL の MRT は、それぞれ 51、82 及び 245 分と算出された。評価された用量範囲では薬物動態は非線形であった。また、薬物動態の雌雄差は認められなかった。

反復投与

雌雄ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を週 1 回 26 週間反復静脈内投与した時、初回投与後と 26 週間後の r-h GAL 濃度を比較すると、全ての雄及び 30 mg/kg 投与群の雌において、投与 5 分後及び 60 分後での血清中 r-h GAL 濃度が有意に上昇した。申請者は、第 1 日及び第 26 週の投与前値はすべて測定法の検出限界（< 3 ng/mL）以下であること及び増加した濃度時間曲線が平行であることから、26 週目における血清中濃度の上昇はクリアランスに対する反復投与の直接的な影響というよりは、動物の齢または体重の増加に関連していると考察している。

雌雄サルに本薬 3、12 及び 48 mg/kg を隔週で 25 週間反復点滴静注投与した時、投与 5 分後及び 60 分後での血清中 r-h GAL 濃度は、用量及び投与回数に依存して増加傾向を示した。12mg/kg 投与群では 25 週目において、48mg/kg 投与群においては 13 週目以降で、AUC、 $T_{1/2}$ 及び MRT が増大しており、r-h GAL が体内に貯留することが示されたとされている。6 時間の点滴静注後の血清中 r-h GAL 濃度の消失は 1 相性であった。

2) 分布

雌マウスに本薬 5、10 及び 20 µg/匹（約 0.25、0.5 及び 1mg/kg）を単回静脈内投与し、投与 1 時間後の組織中濃度が検討されている。投与 1 時間後では大部分（94～98%）が肝臓に局在し、少量が脾臓（1～2%）、腎臓（1～4%）に分布していた。心臓から検出された r-h GAL は 1%未満であり、脳、肺からはほとんど検出されなかった。

雌マウスに本薬 20、48 μ g/匹 (約 1~2mg/kg) を単回静脈内投与し、投与 1 時間後の酵素活性の体内分布が組織化学的染色により検討されている。その結果、肝臓が最も濃く染色し、次が腎臓、脾臓、次いで心臓、肺であった。また、顕微鏡による観察によると肝臓、脾臓、心臓、肺の染色は均一であった。腎臓では、糸球体より尿細管の方が濃く染まる傾向がみられた。皮膚では、染色パターンから r-h GAL は表面、毛包、皮脂腺上皮細胞に分布することが示唆された。

雄 GAL ノックアウトマウスに本薬 3mg/kg を単回静脈内投与し、組織中の r-h GAL 活性が検討されている。投与 1 及び 4 時間後に投与量の約 40~44%が検出され、そのうち 37~41%が肝臓で認められた。脾臓及び腎臓からは投与量の約 0.4~0.6%が検出され、肺及び心臓では投与量の 0.1%以下であった。肝臓及び脾臓では、投与 28 日後でも投与 1 時間後の r-h GAL 活性の約 1%が認められた。腎臓では、初期には脾臓と同程度の量が検出されたが、脾臓と異なり、投与 2 日後までしか r-h GAL 活性が検出されなかった。心臓及び肺では、それぞれ投与後 3 日及び 0.33 日まで r-h GAL 活性が検出された。肺、脳、皮膚及び血清のデータは、大部分が検出限界以下であった。本試験における r-h GAL の MRT は、組織全体で 4.60 日であった。各組織の MRT は、1.08 日~8.27 日の範囲であった。活性が最も長く持続した組織は脾臓及び肝臓であり、心臓ではこれより短く、腎臓からは比較的速く消失した。

雄ラットに本薬 3mg/kg を単回静脈内投与し、投与開始 3 時間後の組織中 r-h GAL 活性が検討されている。静脈内ボラス投与及び 2 時間の持続静注の場合とで、r-h GAL 活性の組織分布に有意な差は認められなかった。肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳及び皮膚から検出された r-h GAL 活性は、投与量の 32.5%~47%の範囲であり、大部分は肝臓から検出された。

雌雄ラットに本薬 30mg/kg を週 1 回 27 週間反復静脈内投与した時、初回投与後の肝臓からは投与量の 35%が検出されたのに対し、週 1 回 27 週間投与後の肝臓では投与量の 73%が検出され、反復投与による蓄積が示唆された。なお、この蓄積による組織病理学的な変化または肝酵素の変化は認められなかった。

雌雄サルに本薬 3、12 及び 48mg/kg を隔週 25 週間反復持続静脈内投与した時、最終投与 1 日後の肝臓では r-h GAL 活性が検出されなかった。

3) その他

本申請においては、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは本薬の代謝及び排泄に関する試験を実施しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

健常人では、GAL などのリソソーム酵素は、粗面小胞体で合成され、糖鎖付加などの修飾を受けた後、レセプターと結合しリソソームに運ばれる。また、その分解・排泄過程は、リソソーム内の酵素により低分子ペプチド、更にはアミノ酸に分解される。本薬も同様に、レセプターと結合し細胞内のリソソームに運ばれるものと考えられ、その後、同様の過程で分解されるものと考えられる。従って、本剤の吸収・分布・代謝・排泄については、ラット・イヌ・サルを用いた血中薬物動態の検討、マウス・ラット・サルを用いた体内分布及び GAL ノックアウトマウスを用いた組織内平均滞留時間の検討を行うことにより、r-h GAL の体内動態は評価し得るものと

考えた。

審査センターは、本薬が細胞内への蓄積を目的とした補充療法であることも勘案し、これらの資料を省略することは理解できるものの、本薬の細胞内への移行、本薬の細胞内での代謝（分解）過程及び投与された本薬がどの程度組織に取り込まれずに排泄されるかについては情報を集積すべきではなかったかと考える。

(3) 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施されている。ラット単回投与試験は尾静脈内ボラス投与で r-h GAL の投与量を、0（溶媒）、3、10 及び 30mg/kg と設定した。r-h GAL を溶媒に溶解し 21 mg/mL の濃度としたところ、溶液に濁りがあり、投与前に希釈及び濾過する必要があった。検体の残りを解析した結果、実際の投与量は 0（溶媒）、2、7 及び 17mg/kg であった。最高用量の 17 mg/kg は、第 1 相臨床試験での最高用量 3 mg/kg の約 6 倍、第 2 相臨床試験及び国内での第 3 相臨床試験での用量 1 mg/kg の 17 倍であった。r-h GAL の単回静脈内投与による毒性は認められず、無毒性量（NOAEL）は 17mg/kg 以上と判定されている。そのため、再度単回投与毒性試験を行い投与量は、0（溶媒）、3、10 及び 30mg/kg と設定した。しかし、本薬を溶媒中に 10mg/mL ではなく 9mg/mL に溶解したため、予定設定濃度より約 10%低くなり、実際の投与量は 0、3、9 及び 27 mg/kg であった。死亡動物や一般症状に投与に起因した変化はなく NOAEL は 27mg/kg 以上と判定されている。

イヌの単回投与試験は一般状態の観察の他、急性心機能試験を行っている。雌雄各 3 匹のビーグル犬に麻酔下で 2 本のカテーテルを、1 本は収縮期動脈圧（SAP）、拡張期大動脈圧（DAP）及び心拍数（HR）を測定するため頸動脈から後大動脈に、他 1 本は中心静脈圧（CVP）を測定するため大静脈に挿管している。静脈内ボラス投与による投与量は、0（溶媒）、3、10 及び 30mg/kg と予定したが 10mg/mL の溶媒に希釈溶解するところ 9mg/mL に溶解し調製したため、予定より 10%低く実際の投与量は 0（溶媒）、3、9 及び 27 mg/kg であった。死亡動物や一般状態に異常は認められず、急性心機能試験で最高投与量である 27 mg/kg で、雄 3 匹中 3 匹及び雌 3 匹中 2 匹に、投与直後の著しい一過性の動脈圧低下（30～40mmHg の低下）が認められているが HR、RR 及び CVP に著しい影響はなかった。また動脈圧低下は回復（投与後 40 分以内）性を示し全パラメータが正常に復している。最高投与用量は臨床用法・用量の投与量の 27 倍であり、ヒトにおいては 2 時間以上の緩速静注であることより心機能及び血行動態パラメータへの影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。本試験での NOAEL は 9mg/kg と判断されている。

反復投与毒性試験はラットとサルで行われている。

ラットでは r-h GAL を週 1 回、尾静脈内ボラス投与により 0、3、10 及び 30 mg/kg/回を 27 週間投与している。投与量や雌雄に関連なく散発的に活動低下やチアノーゼ及び四肢の腫脹が認められているが、死亡動物は対照群の雌でのみ認められている。活動低下やチアノーゼ及び四肢の腫脹などは明らかなアナフィラキシー反応であり反復投与期間中、過敏症様の反応により試験終了予定まで投与が継続できないことが予想されたため、ジフェンヒドラミン（DPH; 5mg/mL）

2mL/kg (10mg/kg) (途中で用量調整) を全例に対し、週 1 回の r-h GAL 投与の約 15 ~ 30 分前に投与している。一般症状や体重、摂餌量、臓器重量や病理組織学的に投与に起因すると思われる変化は認められていない。第 14 週の間中検査及び第 27 週に、対照群を含む処置群で注射部位の炎症性反応が認められ、慢性炎症反応は第 14 週では、30mg/kg 投与群の 6 匹、対照群の 2 匹、第 27 週では、30mg/kg 群の 4 匹、対照群の 6 匹でみられた。このことから、注射部位の炎症反応は反復投与によるもので r-h GAL に起因するものではないと考えられている。ラットにおける DPH 前投与での GAL の NOAEL は、30mg/kg/週を超える用量であると判断されている。

サルに r-h GAL を 3、12 及び 48 mg/kg の用量で 25 週間にわたり隔週、頸静脈より 6 時間緩速投与したが、体重変化や毒性徴候は認められず、サルにおける NOAEL は 48 mg/kg とされている。

生殖発生に関する試験としてラット胚及び胎児発生に対する r-h GAL の影響を検討するセグメント試験が行われている。10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日が投与された親動物の肝臓に、投与に関連する所見が認められ、剖検の結果、中用量 (10mg/kg) 群の 1 匹と高用量 (30mg/kg) 群の 5 匹で肝臓に黄変領域が認められた。これら肝臓の組織学的所見では、混合型の炎症性細胞浸潤を伴う肝細胞壊死が斑状に観察された。さらに中用量群の 1 匹では、右側腎臓に黄変領域と左側腎臓の腎盂に軽度な拡張が認められた。剖検時にその他の病変は認められていない。これらの所見は高用量を連日投与した場合に被験物質の蓄積によって認められた所見と同様であった。最高用量の 30 mg/kg/日を投与しても、胚吸収や、死亡胎児も認められていない。さらに胎児での臓器あるいは骨格での所見に異常は認められなかった。肝臓に病理学的変化が見られたことから、母動物に対する r-h GAL の NOAEL は 3mg/kg/日と判断されている。また、胚及び胎児発生への影響に関する NOAEL は 30mg/kg/日を超える量であるとされている。

r-h GAL はヒトたん白質由来の遺伝子組換え品であり、その不純物の特性から、毒性の高い化合物の存在を直接的に示すことはないと考えられる。

胚及び胎児発生に関する試験結果より、r-h GAL は胎児発生には影響を及ぼさないことが示された。しかしながらヒトへの投与では、妊娠中又は授乳中の女性に対しては臨床的に有益であると判断された場合のみ r-h GAL を投与するべきであると申請者は判断している。

その他の生殖発生毒性試験は実施されていない。

抗体産生は、反復投与毒性試験に使用した動物、Sprague-Dawley ラットとカニクイザルで検討されている。大部分のラットとサルで r-h GAL に対する免疫反応が確認されているが、数匹のラットでは抗体が検出されなくなり、反復投与により r-h GAL に対し免疫寛容が生じた可能性が推察された。抗体産生に用量反応性はみられていない。

遺伝毒性に関する試験は行われていない。申請者は、r-h GAL は遺伝子組換えヒト糖たん白質で、不純物に関するプロフィール及び最終製品の添加物等 (マンニトール、リン酸ナトリウム) から、変異原性を疑わせる懸念はないと考えている。

がん原性試験については、r-h GAL は 6 カ月以上長期投与されるが、GAL の生化学的特性は十分に検討されており、DNA との相互作用は認められないとして行われていない。

局所刺激性については、r-h GAL は静脈注射により投与されるが、非臨床毒性試験で r-h GAL の投与に起因する注射部位の異常は認められていない。さらに重篤な反応を引き起こす可能性が懸念されるような濃度の刺激性又は腐食性成分は含まれていないとして、試験は行われていない。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターでは、本薬は遺伝子組換えヒト GAL であり、正常ヒト保有のヒト GAL と一致したアミノ酸配列を持つ糖タンパク質であることから、動物においては異種タンパクとして認識され接種による抗体産生が予測される。したがって通常の毒性試験で適切な評価に限界があると考えた。しかしながら、ラット単回投与毒性試験における設定濃度と実際に投与された濃度との乖離や希釈における誤操作がみられるなど、配慮を欠いていたと思われる。一般毒性としての薬物投与による変化は、異種蛋白の摂取に起因するアナフィラキシー様症状以外認められていない。生殖発生毒性試験はラットの器官形成期投与試験のみで評価され、必ずしも十分とは言い難い。催奇形性は認められていないが、親動物に肝臓の壊死性病変が認められたことについて、申請者は r-h GAL ノックアウトマウスの肝臓での r-h GAL の組織内半減期が約 3.6 日間、平均滞留時間が約 4.6 日であることから、肝細胞へ大量のタンパク質が蓄積したことによる障害性変化と説明している。本薬の対象疾患は X 染色体性劣性の先天性代謝異常であり、対象患者の女性では原因遺伝子がヘテロで存在し、妊娠中の胎児が男児であれば将来必ず発症し、女児であれば通常ヘテロで保持し未発症あるいは軽症と思われる。いずれにせよ母体血清中の GL-3 異常高値を正常レベルに維持することに大きな問題はないと考える。提出された資料では異種タンパク質による変化以外の毒性は見いだせなかった。

4. 臨床に関する資料

本申請にあたり、国内における第 Ⅰ 相試験 (AGAL-007-99)、海外における第 Ⅰ / Ⅱ 相試験 (FB9702-01)、第 Ⅱ 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)、オープン継続試験 (AGAL-005-99) の 4 試験が評価資料として提出された。

< 提出された臨床試験成績の概略 >

(1) 臨床薬理試験成績の概要

欧米人ファブリー病患者 15 例を対象に、本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を隔週 5 回静脈内投与並びに本薬 1 及び 3mg/kg を隔日 5 回静脈内投与した試験 (FB9702-01 試験、添付資料 M5 3.4.2) において、酵素活性から算出した 5 回目投与後の血漿中濃度推移における AUC₀₋ はそれぞれの用法・用量において、74、466 及び 4327 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ *並びに 453 及び 1827 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ *、C_{max} はそれぞれ 0.55、4.74 及び 19.77 $\mu\text{g}/\text{mL}$ *並びに 4.54 及び 10.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ *、T_{1/2} はそれぞれ 78、45 及び 87 並びに 67 及び 55 分、全身クリアランス (CL) はそれぞれ 4.61、3.22 及び 0.78 mL/min/kg 並びに 2.62 及び 1.64 mL/min/kg、MRT はそれぞれ 82、68 及び 211 分並びに 58 及

* 新薬承認情報提供時に修正。

び 154 分であった。消失は隔週及び隔日の投与群すべてで 2 相性であり各群で類似していた。検討した用量範囲では本薬の薬物動態は非線形であった。また、5 回目の投与後の動態は初回投与時の動態とほぼ一致しており、5 回反復投与では蓄積性は確認できなかった。

日本人ファブリー病患者 13 例を対象に、本薬 1mg/kg を隔週 11 回静脈内投与した試験 (AGAL-007-99 試験、添付資料 M5 3.5.2) において、初回投与時における AUC_0 は 362213 ng·min/mL*、CL は 3.0 mL/min/kg、分布容積 (V_z) は 0.42L/kg、 $T_{1/2}$ は 96.7 分、MRT は 61.3 分であったのに対し、11 回目投与後における AUC_0 は 571290 ng·min/mL*、CL は 3.6 mL/min/kg、 V_z は 0.50L/kg、 $T_{1/2}$ は 142 分、MRT は 155 分であった。すなわち、1mg/kg を隔週 20 週間静脈内投与した後は、 AUC_0 は増加、CL は減少し、 $T_{1/2}$ 及び MRT は延長した。

欧米人ファブリー病患者 11 例を対象に、本薬 1mg/kg を隔週投与した試験 (AGAL-1-002-98 試験、添付資料 M5 3.5.1) において、初回投与時、7 回目投与後及び 11 回目投与後の AUC_0 はそれぞれ 648917、372235 及び 784134 ng·min/mL*、CL はそれぞれ 1.75、4.87 及び 2.30 mL/min/kg、 V_z はそれぞれ 0.23、0.49 及び 0.30 L/kg、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 88.6、82.3 及び 119 分並びに MRT はそれぞれ 66.4、105 及び 156 分であった。また、同試験において、本薬の白血球への取り込みが検討されている。本薬の投与により、白血球内酵素濃度は投与前と比較して 3~7.5 倍に上昇し、反復投与により取り込みが増加する傾向が認められた。

以上の 3 試験より、日本人と欧米人での本薬の薬物動態を比較すると、初回投与における AUC と CL 値において統計学的な有意差が認められたが、この差は体重、性別あるいは年齢のいずれによっても説明できなかった。欧米人症例よりも日本人症例で AUC_0 は低く、CL と V_z は欧米人症例よりも日本人症例で高い傾向にあったが、 $T_{1/2}$ はいずれの人種においても差がなかった。また、反復投与に伴う本薬の薬物動態の変化は、CL の減少とそれに伴う AUC と $T_{1/2}$ 増加であったがいずれの人種でも同様の傾向にあった。

(2)有効性及び安全性試験成績の概要

1) 国内第 相試験 (添付資料 M5.3.5.2、(有効性についてのまとめ M2.7.3.1.2) 治験 No. AGAL-007-99)

国内のファブリー病患者における r-h GAL の有効性と安全性を評価することを目的として、
年 月から 年 月までの間、多施設オープン (非盲検非対照) 試験が実施された。16 才以上の男性で血漿 GAL 活性 < 1.5nmol/時/mL、又は白血球 GAL 活性 < 4nmol/時/mg の記録及び症状を有し、ファブリー病の診断を受けている 13 例が組み入れられた。なお、血清クレアチニン > 2.2mg/dL の腎不全や透析療法を受けている患者、心駆出率 < 20% などの末期心臓病患者などは除外された。

用法・用量については、本薬 (r-h GAL) 約 1mg/kg (0.9~1.1mg/kg) が投与速度 0.25mg/分以下、隔週で 20 週間 (合計 11 回) 静脈内投与された。また、過敏症発現の予防のためアセトアミノフェン (500mg 以下) 又はイブプロフェン (200mg 以下) 及びヒドロキシジン (30mg 以下、経口) が治験薬投与の約 1 時間前に投与された。

また、皮膚、腎臓及び心臓 (心臓に異常のあるもののみ) の生検については、観察期間中と 11

回目来院時（140±3日目）に行われた。

本試験においては、日本人と欧米人の間で有効性と安全性について比較することも目的とされており、有効性と安全性の両方について全ての臨床的なエンドポイントを評価するように計画され、主要エンドポイント、副次的エンドポイント等に分類はされなかった。

本試験に組み入れられた13例全員が試験を完了しITT（Intent-To-Treat）集団とされた。また、腎生検を治験担当医師以外の医師が実施した症例B11*の1例がPPS（Per-Protocol-Set）集団から除外され、12例とされた。

ベースライン時（初回投与前）における患者背景因子については、年齢26.6±5.5（平均値±SD、以下略）歳（13例）、全員男性で体重59.1±8.0kg（13例）、発症後20±5年（12例）、血漿Gal活性は全員0.77nmol/時間/mL未満の定量限界以下であった。

各部位における蓄積GL-3の除去効果は、3名の病理学者による盲検下での光学顕微鏡検査によって評価された。

腎臓病理については、腎臓組織標本中の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコア（0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度）で評価され、13例中10例がベースラインのスコア1から11回目投与後（第20週目）に0へ、残る3例のベースラインはスコア2であったが、内2例が0へ、1例が1へ減少し、ベースラインと20週目でのスコア0の比率には有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、Exact Binomial Matched Pairs Procedure）。腎系球体毛細血管内皮細胞及び間質非毛細血管内皮細胞については全例で20週目にスコア0へ変化した。

皮膚病理については、皮膚の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアも同様に1例がスコア1から0へ、スコア2であった7例の内6例が0へ、1例が1へ減少、残りの5例がスコア3から0へ減少し、ベースラインと20週目とのスコア0の比率には有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、Exact Binomial Matched Pairs Procedure）。

心臓病理については、心臓生検において左心室後壁厚が13mm以上などの異常基準に合致した1例にのみで実施され、スコアは1から0へ減少した。

その他の評価としてELISA法により測定した腎組織中GL-3はベースラインの2972±1529ng/mg（平均値±SD、以下略）から20週目には1668±1760ng/mgと46.2±38.6%に低下し、中央値についても3149 1182（ng/mg）と51.9%の有意な低下を示した（ $p=0.003$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。血漿中GL-3濃度はベースラインの3.9±2.7ng/μLから20週目には0.2±0.8 ng/μLへ平均89.4%低下し、中央値についても3.6 0（ng/μL）と有意な低下を示した（ $p<0.001$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。

McGill疼痛簡易質問票スコアは何れの項目においても11回目投与後（第20週）までにわずかに改善する傾向にあり、感覚及び感情スコアをあわせた全体評価スコアにおいても3.5±3.9から2.2±3.8と、統計学的に有意な差は認められず（ $p=0.22$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。VAS（視覚的アナログスケール）も1.4±1.6から1.0±1.7と有意差を認めなかった（ $p=0.47$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。

クレアチニン・クリアランスは、ベースラインで127±42mL/分（中央値126mL/分）、11回目投与後（20週目）は115±30mL/分（中央値120mL/分）であり有意な変化は認められなかった。

* 新薬承認情報提供時に修正。

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

($p=0.22$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)

安全性については、本試験中に 13 症例全例が少なくとも 1 件の有害事象を報告した。尿たん白の検出あるいはその悪化 (WHO-ART 基本語;「蛋白尿」) が最も多く報告されたが、蛋白尿が認められた 11 例中 7 例 (64%) は病歴に蛋白尿が報告されていた。なお、蛋白尿が認められた 11 例中 10 例 (91%) は軽度で、3 症例 (症例 B 06*、B 11* 及び B 12*) は、因果関係が「おそらく関連なし」とされた。

血尿の報告は定性的評価に基づくもので、血尿が報告された 4 例中 1 例は中等度、他は軽度と評価された。また、4 例中 2 例は血尿の病歴があった。この血尿と腎生検との因果関係を示唆する情報は得られていない。

徐脈 (<60bpm) は 9 例で報告され、いずれも軽度であった。うち 3 例については徐脈の病歴が報告されていた。

3 例で血清クレアチニン値の上昇が認められたが、医学的に有意な上昇を認めたのは 3 例中 1 例のみである。症例 B 10* のベースライン時における血清クレアチニン値は 1.7mg/dL で、その後試験期間を通して上昇し、6 回目来院時までには 1.9mg/dL、11 回目来院時には 2.1mg/dL に達した。この血清クレアチニン値の上昇と r-h GAL 投与との因果関係は「関連なし」と評価された。

血液尿素窒素 (BUN) 上昇については 2 例で報告され、全例軽度とみなされた。両例とも 20.8mg/dL まで上昇したが、この値は正常範囲の上限からわずかに外れている程度であった (正常範囲=6~20mg/dL)。

発熱及び悪寒 (“さむけ” 又は “悪寒・戦慄”) については多くの場合、投与に伴う有害事象として報告された。発熱は 8 例に認められ、その重症度は 6 例が軽度、2 例においては中等度と評価された。悪寒は 5 例で報告され、その重症度は 3 例が軽度、2 例が中等度であった。これらの事象は、投与速度を 1/4 もしくは 1/2 に低減すると同時に、抗ヒスタミン剤 (例; マレイン酸ク rolフェニラミン) 及び解熱剤 (例; イブプロフェン) を投与することにより管理でき、症状は軽減した (詳細については照会中)。

有害事象の多くは、軽度と分類されたものの、症例 B 11* の 1 例で、重症の四肢痛として報告された重症の疼痛が認められたが、本薬との因果関係はないと判定された。

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査を、ベースライン時、3 回目、6 回目、9 回目及び 11 回目来院時 (20 週目) に行い、個別パラメータの平均変化を各検査ポイントで検討したが、臨床的に問題となる持続性変化は認められなかった。

抗体産生については、13 例中 11 例 (85%) で IgG 抗体が産生され、10 回来院時までには認められた。なお、IgG 抗体陽性例で認められた主な有害事象は尿蛋白 9 例、徐脈 8 例、発熱 7 例、鼻炎 6 例、悪寒 5 例であった。また、13 例中 10 例において投与当日に、投与に伴う有害事象が認められ、その内 7 例について IgE 及び補体活性化試験を実施したが、IgE 抗体陽性の症例は認められなかった。

本試験で死亡例は認められなかったが、2 例が 7 件の重篤な有害事象を発現した。症例番号 B 01* の症例は 9 回目の本薬投与時に発熱、鼻炎、倦怠感、疼痛を認め経過観察のため一晩入院したのち回復した。試験担当医によりおそらく関連ありとされた。症例番号 B 11* の症例は胃腸炎、疼痛、C-反応性たん白陽性を発現したが、本薬との関連は否定されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

2) 海外における第 / 相試験 (添付資料 M5.3.4.2、(有効性についてのまとめ M2.7.3.1.1)、 治験 No. FB9702-01)

男性ファブリー病患者を対象とした r-h GAL 補充療法の薬物動態的及び薬力学的評価を目的に Mount Sinai School of Medicine, New York, NY の単一施設、オープン (非盲検) 反復投与試験が実施された。選択基準は血漿中 GAL 活性低下に加えて血漿中 GL-3 濃度上昇 (5.0 ng/ μ L) が必要とされたこと、除外基準は腎不全の判断基準が異なること (血清クレアチニン > 2.5 mg/dL) を除いて国内第 相試験とほぼ同様であった。

用法・用量については、本薬 0.3mg/kg 隔週、1mg/kg 隔週、3mg/kg 隔週、1mg/kg 隔日、3mg/kg 隔日の 5 用法・用量群について 3 例ずつ計 15 例、それぞれ 5 回静脈内投与された (薬物動態に関しては(1) 臨床薬理試験成績の概要の項参照のこと)。なお、各用法・用量群への割り付けにあたって無作為化は行われていない。

ベースライン時 (初回投与前) における患者背景因子については、年齢は 34.4 ± 7.3 (平均値 \pm SD、以下略) 歳、体重は 71.0 ± 10.8 kg で全員男性、血漿中 GAL 濃度は全員検出レベル以下 (< 55 ng/ μ L) であった。(審査センター註: 組み入れ基準である GAL 活性 < 1.5nmol/時/mL は別途確認されているが活性絶対値についての記載はなく、本測定方法との換算法もない。)

有効性について検討したすべての用量と投与間隔において、血漿中 GL-3 は検出限界以下となった。全 15 症例のベースライン時での GL-3 は高値であり、その平均濃度は 17.1 ± 12.8 (平均値 \pm SD、以下略) ng/ μ L (範囲は 2.0 ~ 53.9ng/ μ L) であったが、5 回目の投与後、血漿中 GL-3 平均濃度は 3.3 ± 4.4 ng/ μ L (範囲は検出不可 ~ 13.0ng/ μ L) へ減少した。なお、0.3mg/kg 用量では、3 回目あるいは 4 回目の投与まで循環血中 GL-3 濃度は最小値に達しなかった。隔週投与では、1 及び 3mg/kg 用量の両投与群で 2 回目の投与までに GL-3 濃度は最小値に達し、投与期間中その濃度が維持された。また、1 及び 3mg/kg 用量で隔日投与を行った場合、4 回目の投与後には最大の反応が得られ、循環血中から GL-3 が除去された。

初回投与前と 5 回目の投与後に生検試料を肝臓、皮膚、心臓 (任意) 及び腎臓 (任意) より採取し、GL-3 を生検試料より抽出後、ELISA 法により肝臓、皮膚、心臓及び腎臓の組織抽出液中の GL-3 を定量した。データが取得できたすべての肝臓試料 (13 例) で GL-3 の明らかな減少が示された (24% ~ 100% 減少、平均 84% 減少)。皮膚 (14 例) では 0.3mg/kg を隔週投与で生検された 3 例中 1 例と 1mg/kg を隔日の 3 例中 2 例の計 3 例が増加を示した (11 ~ 45% 増加) 以外は減少を示し、1mg/kg 及び 3mg/kg の隔週投与群では全例で GL-3 量の低下が認められた (7 ~ 92% 減少)。腎臓 (5 例) では 3mg/kg を隔日の 1 例が増加を示した (203% 増加) が、それ以外の 3mg/kg の隔週の 2 例、1mg/kg を隔日の 2 例では減少した (58 ~ 97% 減少)。

組織学的評価として病理学者による組織標本の評価は光学顕微鏡と電子顕微鏡の両方を用い、脂質蓄積の程度と範囲を評価するポイント制のスコアシステムに基づいて行った (0=正常範囲内、1=軽度の GL-3 蓄積、2=中等度の GL-3 蓄積、3=重度の GL-3 蓄積)。

皮膚標本においては、被角血管腫のある組織では GL-3 蓄積が著しいため、6 段階評価 (0 ~ 5) とした。また、肝臓については、洞様血管及び門脈路の特異的形態を考慮して、各葉当たりの GL-3 の状態に基づく 5 段階評価 (0 ~ 4) を行った。

* 新薬承認情報提供時に修正。

皮膚について投与前後で評価し得る標本は、光学顕微鏡観察による毛細血管内皮に関して7例のみから得られ、全例でスコア2~4から0へ減少した。

肝臓における組織染色は、光学顕微鏡観察によって背景から糖脂質含有物を識別するのに十分な感度を有していなかった。

投与前後に心臓の評価を行った症例7例では、全症例でスコアが低下した。心臓生検試料は3mg/kg隔週投与(3例)、1mg/kg(3例)及び3mg/kg(1例)の隔日投与の症例のみで得られ、3mg/kg隔週投与で血管内皮のスコアは約半分に低下した。隔日投与群では減少は認められたものの、3mg/kg投与群については不完全なデータセットしか得られなかった。また、腎臓でも投与前後で対応する評価可能な試料が少なく、用量相関性について検討できなかった。

安全性について、本薬投与症例(全用量群)でもっとも多く認められた有害事象は、軽度~中等度の一過性血圧上昇(WHO-ART用語:高血圧)であり、5用量群すべての症例において報告された。全症例において、比較的多くみられた他の有害事象はアレルギー反応4例7件、疼痛4例4件、頭痛4例5件、発熱3例3件及び腹痛3例5件であったが、用法・用量に関連した傾向は認められなかった。

有害事象の大部分(70件中44件、62.9%)は軽度であった。1例が肺塞栓症を発現し、重症と判定された。報告した医師は、本薬との因果関係の可能性を否定しなかった。この他に重症の有害事象報告はなかった。

有害事象の多くは(70件中52件、74.3%)被験薬投与との因果関係を「関連の可能性あり」と評価された。また、70件中6件(8.6%)の有害事象は被験薬投与との因果関係を「おそらく関連あり」と評価された。高血圧は14例中13例において、被験薬投与に起因するとされた。アレルギー反応、頭痛及び発熱の報告はすべて、被験薬と「関連の可能性あり」か「おそらく関連あり」と考えられた。

本試験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は2例に認められ、いずれも因果関係はおそらくありとされた。肺塞栓症の1例(症例A14*)については、もともと深部静脈血栓症(DVT)の既往歴があつてワーファリンにより維持されていたものの、本試験の開始前にワーファリン投与を中断していた症例である。もう一例(症例A5*)は4回目の投与中に腹部不快感及び嘔気を発現し、前頭部及び顔面に発汗するようになり、頸部及び胸部にそう痒感が認められた。ヒドロコルチゾン100mgを静脈内投与など医学的な介入が必要とされたため、本症例は重篤な有害事象として報告された。

全試験期間を通じて、臨床検査パラメータはベースラインから有意な変化は認められなかった。また、生化学検査項目及び血液学的検査項目についても安定していた。同様に、心電図でもベースラインから臨床的に意義のある変化が認められなかった。

抗体産生については15例中8例が本薬に特異なIgG抗体を発現した。さらに、これら8例中4例は過敏症型反応の疑いを示唆する症状を発現した。過敏症型反応を示唆する症状を発現した患者4例のうち、3例は3.0mg/kg隔週投与群で、1例は1.0mg/kg隔日投与群であった。投与に伴う有害事象の示唆する症状を発現した症例4例中3例(症例A5*、A7*、A8*)では血漿試料を検査したところ、IgE抗体陰性であることが認められた。

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

3) 海外における第 相試験(添付資料 M5.3.5.1、(有効性についてのまとめ M2.7.3.1.3) 治験 No. AGAL-1-002-98)

ファブリー病患者の治療における r-h GAL の安全性及び有効性をプラセボとの比較において評価することを目的とした多国間、多施設、無作為割り付けプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が 年 月から 年 月までの間、実施された。無作為化された 58 例(本薬群 29 例、プラセボ群 29 例)が ITT(Intent-to-Treat)集団及び As Treated 集団(後述)とされ、約 1 mg/kg (0.9~1.1mg/kg)の本薬又はプラセボを隔週 20 週間(患者来院 11 回)合計 11 回投与された。なお、来院 11 回目(第 20 週)の最終安全性・有効性検査の一部については 28 日間の猶予を認め、患者が本試験に組み入れられる全期間は、初回投与から 168 日間までであった。組み入れ基準、除外基準は妊娠を否定された女性の組み入れが認められたことを除いて国内第 相試験と同様であった。

無作為割り付け例は 58 例(本薬群 29 例、プラセボ群 29 例)であったが、被験薬投与の誤りが 6 例発生し、4 例(症例 C44*、C48*、C49*及び C51*)では無作為割り付けされた投与群とは逆の薬剤が投与され、2 例(症例 C35*及び C36*)では割り付け通りの投与が 3 回連続で実施された後、逆の投与群の薬剤が 8 回投与された。その結果設定された"As Treated"集団の場合、4 例(症例 C44*、C48*、C49*及び C51*)は、実際に投与された薬剤に基づいて逆の投与群に分類され、他の 2 例(症例 C35*及び C36*)についてはより長期間(すなわち後半 8 回の投与)に受けた薬剤の投与群に分類された。投与ミス 2 例、ベースライン時スコア欠測 1 例、来院 11 回目のデータ欠測 1 例の計 4 例を除いた PPS(Per Protocol Set)集団は 54 例(本薬群 26 例、プラセボ群 28 例)となった。As Treated 集団での年齢は、本薬群 32.0 ± 9.6 (平均値 \pm SD、以下略)歳、プラセボ群 28.4 ± 10.8 歳であり、体重は本薬群 66.5 ± 10.4 kg、プラセボ群 70.4 ± 12.8 kg であった。本薬群に 2 例の女性が組み入れられた以外は全て男性であり、血漿中内因性 GAL 活性は全例検出限界以下であった。なお、血漿中内因性 GL-3 濃度は本薬群 14.5 ± 10.5 ng/ μ L、プラセボ群 14.6 ± 9.6 ng/ μ L であり、最大でも 36ng/ μ L であった。

有効性について、主要評価項目である 20 週間投与後の、腎臓毛細血管内皮の GL-3 蓄積に関する形態学的評価は、3 名の独立した病理学者が盲検下で、なし-軽度-中等度-重度の評価尺度(0~3)で光学顕微鏡検査により分類した。ITT 集団では、スコア 0 と評価された症例は本薬群 29 例中 18 例(62%)に対し、プラセボ群 29 例中 2 例(7%)であり、プラセボ群に対する本薬群のオッズ比は 0.045 (95%信頼区間(CI); [0.01, 0.23])であった ($p < 0.001$ 、²検定)。プラセボ群でスコア 0 と評価された 2 例(症例 C48*及び症例 C49*)は、プラセボ群に割り付けられたが実際には本薬が投与されていた。また、As Treated 集団の解析から、プラセボ群 29 例中、腎血管内皮から GL-3 が完全除去された例は認められなかった。

皮膚毛細血管内皮細胞については以下の通りであり、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、²検定)。

皮膚毛細血管内皮細胞における GL-3 蓄積の

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

11 回目投与後（20 週目）の投与群間比較（光学顕微鏡検査）

集団	投与群	組織の GL-3 の状態			
		スコア 0	スコア 1 以上	オッズ比	² 検定
Intent-To-Treat	r-hαGAL n = 29	27 (93%)	2 (7%)	0.009	p<0.001
	プラセボ n = 29	3 (10%)	26 (90%)		
As Treated	r-hαGAL n = 29	29 (100%)	0 (0%)	0.001	p<0.001
	プラセボ n = 29	1 (3%)	28 (97%)		

心組織について GL-3 蓄積スコアの解析の結果は以下の通りであり、投与群間に有意差が示された（ $p < 0.01$ 、² 検定）

心毛細血管内皮細胞における GL-3 蓄積の

11 回目投与後（20 週目）の投与群間比較（光学顕微鏡検査）

集団	投与群	組織中 GL-3 蓄積状態			
		スコア 0	スコア 1 以上	オッズ比	² 検定
Intent-To-Treat	r-hαGAL n = 29	21 (72%)	8 (28%)	0.014	p < 0.001
	プラセボ n = 29	1 (3%)	28 (97%)		
As Treated	r-hαGAL n = 29	21 (72%)	8 (28%)	0.014	p < 0.001
	プラセボ n = 29	1 (3%)	28 (97%)		

As Treated 集団でベースライン時における血漿中 GL-3 は、本薬群 $14.5 \pm 10.5 \text{ng}/\mu\text{L}^*$ （平均値 \pm SD、以下略）及びプラセボ群 $14.6 \pm 9.6 \text{ng}/\mu\text{L}^*$ でほぼ同じであったが、ベースライン時から 11 回目投与後（20 週目）までの血漿中 GL-3 の変化率はそれぞれ、 -81.2 ± 53.3 及び $4.5 \pm 65.5\%$ であり、本薬群ではプラセボ群に比して有意に低下した（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。

腎組織中 GL-3 濃度の変化率の中央値は、それぞれ -34.1% 及び -6.2% であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.256$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。

ITT 集団で糸球体ろ過速度（GFR）のベースラインは本薬群の平均値 $83.0 \pm 22.0 \text{mL}/\text{時}$ の方がプラセボ投与群の平均値 $96.6 \pm 35.3 \text{mL}/\text{時}$ より僅かに低値であった。ベースラインから 11 回目投与後（20 週目）の間に、両投与群とも GFR 平均値に上昇（それぞれベースライン時からの変化率 17.8 ± 34.15 、 $10.8 \pm 37.84\%$ ）が認められたが有意差は認められなかった（ $p = 0.524$ 、分散分析）。

McGill 疼痛簡易質問票のベースライン値は投与群間で類似し、比較的低い（すなわち、軽度ないし中等度の疼痛）傾向を示した。いずれの項目においても各投与群内でベースラインからの変化について統計学的有意差が認められたが（ $p < 0.05$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）来院 11 回目（第 20 週）で全体評価における平均値の群間差は 0.72 （本薬群 - プラセボ群、95%CI； $[-3.74, 5.19]$ ）であり、変化率について両群間に有意差は認められなかった（ $p = 0.747$ 、対応のない t 検

* 新薬承認情報提供時に修正。

定)。

安全性について各投与群の患者はすべて、本試験中に少なくとも 1 件の有害事象を報告した。また、悪寒 (本薬群 15/29 例 (52%)、プラセボ群 4/29 例 (14%); $p = 0.004$ 、Fisher の直接確率法、以下略) 発熱 (本薬群 14/29 例 (48%)、プラセボ群 5/29 例 (17%); $p = 0.024$) 及び骨痛 (本薬群 6/29 例 (21%)、プラセボ群 0/29 例 (0%); $p = 0.023$) については、プラセボ群に比して本薬群で有意に多く認められた。

被験薬の投与に関連する反応を評価するために、投与当日に発現した有害事象については r-h GAL 投与患者 29 例中 19 例 (66%) が、投与に関連する有害事象を発現した。これら有害事象はすべて、薬剤前投与及び投与速度の低下による処置で管理された。15 例が発熱反応 (発熱、さむけ) を発現し、4 例が 1 種類以上の過敏症症状 (呼吸困難、咽頭部緊張、胸部逼迫、潮紅、そう痒、蕁麻疹、鼻炎) を発現し、3 例が 1 種類以上の心血管症状 (高血圧、頻脈、心悸亢進) を発現し、3 例が 1 種類以上の胃腸症状 (腹痛、嘔気、嘔吐) を発現し、4 例が投与に関連する疼痛 (ファブリー疼痛、筋痛) を発現し、4 例が頭痛を発現した。

投与に伴う有害事象を発現した 19 例中 12 例が、反応中又は反応直後に本薬に対する IgG 抗体産生及び / 又は補体活性化に関連していたが、12 例全例で IgE 抗体陰性が確認されていた。また、12 例中 11 例では IgG 抗体の陽性が認められた。

また、死亡例は 1 例もなく、有害事象のために本試験から中止脱落した患者も 1 例もなかった。重篤な有害事象の発現は各群において 5 例に認められたが、いずれも被験薬投与と関連なしとみなされた。

本試験中に IgG 陽転化が認められた症例は本薬群で 24 例 (83%)、プラセボ群では 1 例 (3%) (症例 C16*) であり、IgE 抗体陽性は認められなかった。また、陽転化は 11 回目来院時まで認められ、最も早い症例では 3 回目の来院時に認められた。抗体陽転化までの平均日数は、初回本薬投与時点から 57 日 (ほぼ来院 5 回目に相当) であった。なお、プラセボ群に割り当てられた症例 C16* については、5 回目の来院時に IgG 抗体陽性となり、その後の全血清試料でも抗体陽性が認められた。症例 C16* は投与に伴う有害事象を示唆する症状を発現しておらず、被験薬の投与速度の調整を必要としたこともなかった。これらの結果から本症例は 4 回目の投与と 5 回目の投与の間に抗体が陽転化したことを示唆している。保存されている被験薬の検査により、バイアルには確かにプラセボ (% マンニトール、 mmol リン酸ナトリウム緩衝液 (pH)) が入っていたことが確認されている。さらに、本薬群で 11 回 (隔週) の投与期間中に抗体が陽転化しなかった症例は、5 例だけであった。また、大部分 (8 回投与) でプラセボ投与を受け、As Treated 集団による解析においてプラセボ投与群に割り当てられた症例 C35* については、抗体の陽転化は認められなかった。

4) 一般臨床試験 (添付資料 M5.3.5.4.1、(有効性についてのまとめ M2.7.3.1.4) 治験 No. AGAL-005-99)

本薬の長期有効性及び安全性パラメータについて評価する目的で、多国間、多施設、オープン (非盲検非対照) 試験が実施された (継続中)。本試験の対象は第 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) に参加した症例が参加適格症例とされ、第 相試験に登録された症例 58 例

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

の全例がこの継続試験に参加することを選択した。症例は 年 月から約 54 カ月間、約 1mg/kg (0.9~1.1mg/kg) の本薬 (r-h GAL) を隔週投与で受ける予定である。参加した症例の大部分が第 相二重盲検比較試験の最終投与 1~2 カ月後に、この継続試験の初回投与を受けた。

第 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) でプラセボを投与し、次いで第 相オープン継続試験で本薬を投与した症例 29 例 (以下「プラセボ/ GAL 群」) では、約 18 カ月間の本薬投与期間を対象とし、第 相二重盲検比較試験で本薬を投与した症例 29 例 (「 GAL/ GAL 群」とする) では、合計約 24 カ月間の本薬投与期間を対象とした。また、ITT 及び As Treat 集団は 58 例 (プラセボ/ GAL 群 29 例、 GAL/ GAL 群 29 例) とされた。なお、中止・脱落例は 6 例で認められ、中止・脱落理由は以下の通りであった。

- 症例 C31* (プラセボ/ GAL 投与群) 及び症例 C45* (GAL/ GAL 投与群): 投与 41 回目の投与後に中止・脱落し、市販薬 Fabrazyme 投与を開始した。
- 症例 C04* (GAL/ GAL 投与群): 転院のため、23 回目の投与後中止・脱落した。
- 症例 C27* (プラセボ/ GAL 投与群): 8 回目の投与後皮膚試験陽性のため、中止・脱落した。
- 症例 C38* (プラセボ/ GAL 投与群): 18 回目の投与後ファブリー病に随伴した心不全で死亡した。
- 症例 C58* (GAL/ GAL 投与群): 36 回目の投与後皮膚試験陽性のため中止・脱落した。しかし来院 41 回目 (18 カ月目の時点) で評価を行った。

有効性について腎組織病理では、第 相オープン試験の組入れ 6 カ月目時点で本薬投与の継続により GL-3 が消失し維持されることが示された。腎臓の毛細血管内皮細胞 (第 相二重盲検比較試験の主要エンドポイント) については、プラセボ/ GAL 群では全症例でほぼ正常レベルまでの GL-3 消失が達成され、 GAL/ GAL 群では 1 例を除いて、ほぼ正常レベルの GL-3 消失がそのまま維持されるか新たに達成された。オープン試験組入れ時のスコア 0 であった症例の割合と投与 6 カ月目にスコア 0 であった症例の割合を比較すると、以下の通りであり両群とも有意な改善が認められた。

オープン試験 6 カ月後までの光学顕微鏡を用いた腎組織 GL-3 の変化 : As Treated 集団

投与群	オープン試験 組入れ時スコア	組入れ 6 カ月後の スコア		合計	p 値
		スコア 0	スコア 1 以上		
プラセボ /αGAL	スコア 0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
	スコア 1 以上	24 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	
αGAL/αGAL	スコア 0	17 (94%)	1 (6%)	18 (75%)	0.016
	スコア 1 以上	6 (100%)	0 (0%)	6 (25%)	

p 値 : Exact Binomial Matched Pairs Procedure に基づく

他の種類の腎細胞については、糸球体毛細血管内皮細胞、間質非毛細血管内皮細胞、メサンギウム細胞及び間質細胞においても、両投与群とも GL-3 の消失と維持が認められた。

皮膚組織病理については、プラセボ/ GAL 投与群において、オープン試験組入れ時から 18

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

カ月後のスコアの推移が 0 から 0 であった症例が 1/22 例、1 以上から 0 であった症例が 19/22 例であり、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$, Exact Binomial Matched Pairs Procedure)。また、 GAL/ GAL 群において、スコアの推移が 0 から 0 であった症例は 21/24 例であり、スコア 0 を維持できていた。*

また、心臓の組織中 GL-3 スコアは以下の通りであり、プラセボ/ GAL 投与群において第 相オープン継続試験組入れ後 6 カ月で中央値 0 となり、 GAL/ GAL 群においては第 相オープン継続試験組入れ後 6 カ月で心臓の組織で GL-3 のスコア中央値 0 を維持していた。

心臓における LM を用いた GL-3 評価の平均変化：As Treated 集団

投与群	統計値	AGAL-1-002-98			AGAL-005-99		
		ベースライン	11 回目投与後	変化量 (ベースライン~11 回目)	参加後 6 カ月	変化量 (ベースライン~6 カ月)	変化量 (オープン試験~6 カ月)
プラセボ / α GAL	n	29	29	29	18	18	18
	平均値 \pm SD	0.9 \pm 0.53	1.2 \pm 0.60	0.2 \pm 0.79	0.3 \pm 0.46	-0.6 \pm 0.62	-0.8 \pm 0.55
	中央値	1.0	1.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0
	最小値/最大値	0/2	0/3	-2/2	0/1	-1/1	-2/0
α GAL / α GAL	n	29	29	29	22	22	22
	平均値 \pm SD	0.9 \pm 0.44	0.3 \pm 0.54	-0.6 \pm 0.74	0.1 \pm 0.35	-0.7 \pm 0.55	-0.1 \pm 0.43
	中央値	1.0	0.0	-1.0	0.0	-1.0	0.0
	最小値/最大値	0/2	0/2	-2/1	0/1	-2/0	-1/1

他の有効性測定項目については、McGill 疼痛簡易質問票、SF-36 健康調査、医師によるファブリー症状評価及び血漿 GL-3 濃度にも改善が認められた。

GFR で測定された腎機能の変化については、第 相二重盲検比較試験における GFR の平均ベースライン値はどちらの投与群も正常に近く、本薬群の平均値 (82.3mL/分/1.73m²*) はプラセボ群 (97.4mL/分/1.73m²*) よりもやや低かった。本薬を投与したオープン試験の最初の 18 カ月後で、プラセボ/ GAL 群の平均値 GFR は 107.9mL/分/1.73m² で、 GAL/ GAL 群で 80.0mL/分/1.73m² であり、第 相二重盲検比較試験のベースラインからオープン試験の 18 カ月後までの GFR の平均変化率は、 GAL/ GAL 群 6.5%上昇、プラセボ/ GAL 群不変であり、両群とも GFR は安定していた。

安全性については 18 カ月間のオープン投与期間中、すべての対象症例が有害事象を少なくとも 1 件報告した。

因果関係や重症度に関わらず最も多く認められた有害事象は「鼻炎」41/58 例 (71%) であり、各群における発現率は、プラセボ/ GAL 投与群 19/29 例 (66%)、 GAL/ GAL 投与群 22/29 例 (76%) であった。

「悪寒」の発現率は 34/58 例 (59%) (プラセボ/ GAL 投与群 18/29 例 (62%)、 GAL/ GAL 投与群 16/29 例 (55%)) であり、報告された多くは“さむけ”、“ふるえ”及び“戦慄”であった。

「蛋白尿」は、尿蛋白増加として報告される臨床検査値異常であり、ほとんどの蛋白尿の症例が本薬との因果関係について関連性は疑われていない。「蛋白尿」の発現率は 28/58 例 (48%) (プ

* 新薬承認情報提供時に修正。

ラセボ/ GAL 投与群 15/29 例 (52%)、GAL/ GAL 投与群 13/29 例 (45%)) であった。

「発熱」の発現率は 27/58 例 (47%) (プラセボ/ GAL 投与群 15/29 例 (52%)、GAL/ GAL 投与群 12/29 例 (41%)) であった。なお、因果関係が疑われるとされた 14 例中 11 例については重症度判定で軽度とみなされた。

「疼痛」は主に足、手又は肘の疼痛の非特異的なものとして示された。「ファブリー痛」は特にファブリー病に起因する疼痛を表現するために新設された二次用語で、プラセボ/ GAL 投与群で 9/29 例 (31%)、GAL/ GAL 投与群で 6/29 例 (21%) と報告された。

有害事象のほとんどは軽度と判定され、2 例以上で重症と判定された事象は、悪寒 (3 例)、発熱 (2 例)、疼痛 (3 例)、嘔吐 (2 例)、胸痛 (3 例)、ファブリー痛 (3 例)、異常感覚 (3 例)、背痛 (4 例)、頭痛 (3 例)、無力症 (2 例)、腹痛 (2 例) であった。

また、本薬との因果関係が疑われる有害事象の多くは、重症度が軽度～中等度と判定された。悪寒、温度感覚変化 (冷感)、鼻炎 (鼻充血)、発熱などの有害事象は、投与に伴う有害事象として報告の多いものであった。傾眠は、主に前投与薬の抗ヒスタミン剤投与に起因していた。

死亡例については 年 月 日までに、1 例の死亡例が認められた。症例番号：C38* (第相オープン継続試験 (AGAL-005-99) のプラセボ/ GAL 群) 4 歳の男性で、3 歳時の心臓発作、心不全、心悸亢進、不整脈、末梢性浮腫、心電図異常 (非特異的 ST 波異常) 及び心エコー異常 (心室肥大、弁逆流) があった。18 回目の投与 5 日後、自宅で虚脱状態となり、救急治療室へ搬送され、心拍出を伴わない徐脈が認められ一時的ペースメーカーを挿入したところ、意識を回復した。別の病院に転院し、そこで恒久的ペースメーカーを留置した。29 回目の投与から 10 日後、自宅で再び虚脱状態となり、ただちに救急治療室へ搬送された。心拍出は認められず、蘇生の試みも成功せず、死亡が確認された。治験責任医師は、ファブリー病の心病変のあるこの症例では、心臓内の GL-3 蓄積の除去により心血行動態の変化がもたらされ、これが先在する不整脈の悪化を引き起こした可能性があるとの可能性があるので、本事象と被験薬との因果関係の可能性があると指摘した。

重篤な有害事象については 年 月 日までに、23 例の症例で合計 55 件報告された。うち報告者により因果関係を否定されなかったのは上述の死亡例のほか、高血圧、蕁麻疹、咽頭部緊張、血管浮腫、腹痛、皮疹などの投与に伴う反応と考えられた有害事象であった。脳卒中の一例 (症例 C33*) も関連を否定されていない。

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査が、第相オープン継続試験への組み入れ時、組み入れ 6 カ月目、12 カ月目、18 カ月目に実施された。これまでに、r-h GAL の直接的な毒性を示唆するような臨床検査パラメータの変化は認められていない。

抗体産生について、r-h GAL を最高 24 カ月間投与した第相オープン継続試験対象症例 57 例 (1 例 (症例 C27*) は第相オープン継続試験に参加後 14 週間で試験から中止・脱落) において検討したところ、6 例で抗体が陽転化していない状態 (IgG 抗体陰性) が続いていることが認められた。抗体陽転化 (IgG 抗体陽性) が認められた 51 例のうち 8 例は、低免疫反応例 (IgG 抗体価が 800 以下) とみなされた。また、3 例 (症例 C03*、C07*、C16*) の現時点での抗体価最高値は直近の来院時のものであった。これらの症例の有害事象プロファイルを検討すると、軽度の温度感覚変化及び息切れの報告に加えて、引き続き主に軽度の発熱反応 (発熱、さむけ等) が

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

認められていた。抗体価の増加にもかかわらず、有効性の低下は認められなかった。これらの症例において、血清クレアチニン値で示される腎機能パラメータも安定していた。残りの IgG 抗体陽性症例 40 例のうち 28 例（70%）において、直近の検査時まで抗体価が最高値から 4 倍以上減少したことが認められ、抗体価の低下傾向を示した。40 例中残りの 12 例（30%）は抗体価がプラトーに達したことが認められた。

< 審査センターにおける審査の概略 >

(1) 対象疾患について

審査センターは、本薬の効能が組織中に蓄積した GL-3 を除くこととされているため、一般に知られているファブリー病における GL-3 蓄積の分布のデータを示すことを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

GL-3 は、体内のあらゆる組織・細胞に蓄積する。特に血管の内皮・外膜・平滑筋細胞に蓄積し、やや蓄積量は少ないが結合組織にも蓄積する。また、角膜上皮、糸球体上皮、尿細管上皮、心筋細胞、自律神経細胞にも著明に蓄積する。肝臓では、類洞の内皮細胞やクッパー細胞には蓄積するが、肝細胞には蓄積しない（Desnick RJ et al., alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001, 3733-3774）。

審査センターは血管内皮、心筋細胞などに蓄積する GL-3 が主に臨床的に問題となると理解しており、本申請資料中でもそれらの生検組織にて除去効果が検討されていることからこの回答を了承した。

審査センターは、臨床症状を発現していない症例への本薬投与について、申請者の見解を述べることを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

臨床症状を発現していない症例の酵素補充療法については、検討していない。Desnick らは、Brady らのグループとともに、病歴や病態が多岐にわたるファブリー病の診断や管理方法及び酵素補充療法の開始時期などに関するパネルディスカッションを行い、その検討結果を報告した（Desnick RJ et al., *Ann Intern Med*. 2003, 138: 338-346）。それによると、今後も用量及び長期有効性等の課題が未だ残されているものの、全ての患者が早期の酵素補充療法を受けるべきで、痛みや等張尿などの臨床徴候及び症状が認められたら、治療を開始すべきであると述べており、また、症状がない間の定期的な管理方法についても検討されている。

審査センターはこの報告内容が確立したものではなく、第一報的性格のものであり、また申請者の海外法人から助成金を受けて発表されたものであることに注意を払いつつも多くの臨床家が最初に目を通すであろうものであることから、本薬の位置付けの理解の一助とする目的で引用することは了承する。しかしながら、「全ての患者が早期の酵素補充療法を受けるべき」との記載は正確ではなく、下記のような表現に留まっている。

「recombinant human -galactosidase A replacement therapy—the only disease-specific therapy currently available for Fabry disease—. Enzyme replacement therapy in all males with Fabry disease (including those with end-stage renal disease) and female carriers with substantial disease manifestations should be initiated as early as possible. Additional

experience is needed before more specific recommendations can be made on optimal dosing regimens for reversal; maintenance; and prevention of disease manifestations in affected males, symptomatic carrier females, children, and patients with compromised renal function.

(以下審査センター訳： ガラクトシダーゼAの補充は蓄積した基質を除去し得る唯一の特異的治療である。男性のファブリー病患者と相当程度の症状が出ている女性保因者は出来るだけ早くこの治療を開始すべきである。至適用法・用量は未だ確立していない。)

審査センターは、本薬の投与は症状を有するファブリー病患者に限るべきであると考えます。

審査センターは、申請時の添付文書(案)における【効能又は効果に関連する使用上の注意】では「本剤はファブリー病と診断された患者にのみ使用すること」とされているが対象患者が必ずしも明らかでないため、ファブリー病の臨床病型と GAL 残存活性について臨床症状の現れる閾値や残存活性と症状の関連等について説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

古典型ファブリー病では初期に四肢末端の疼痛、知覚異常を発症し、年齢に応じて角膜混濁、低汗症及び被角血管腫を認める。さらに心、腎不全及び脳血管障害を起こし、これらが死因となる。一方、亜型ファブリーは知覚異常や被角血管腫等の症状は示さず、腎不全だけを発現する腎臓型、軽症で発症年齢が遅く主に心障害だけを示す心臓型がある。

古典型ファブリー病では、ほぼ完全に GAL 活性が欠損しているが、亜型ファブリー病では正常の数%の活性が認められ、この残存活性が臨床症状の軽減に影響しさまざまな臨床症状及び経過を示すと考えられる。また、ヘテロ接合体(女性)においては胎生早期に生じるライオンゼーションにより、2本のX染色体の一方がランダムに不活化されるため、個々の細胞レベルで正常か欠損かのいずれかの状態になる。Brantonらの報告(Branton MH et al., *Medicine(Baltimore)*, 2002, 81:122-381)では、比較的残存 GAL 活性のある患者では腎障害の進行速度が遅いことが示された。1970~2000年の医療記録から105例のファブリー病患者の臨床経過を検討したところ、白血球中の残存 GAL 活性が検出不能な患者群では、活性がわずかでも残存している患者(正常の1%)よりも有意に早期に腎機能不全を呈した。しかし、他のファブリー病患者の主要な死因である脳血管及び心血管疾患が、残留 GAL 活性濃度の高い患者で軽度なものであるか否かは報告されていない。

審査センターは、GAL 活性の僅かな残存でも腎障害の発現が有意に遅くなること、また本申請の臨床試験は全例 GAL 活性が欠損している患者で検討されたことから、活性の残存する亜型の患者において、本薬の申請用法・用量でのリスクとベネフィットを検討することは不可能であると考え(亜型患者の項参照)が、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

(2) 海外試験成績と国内試験成績の比較可能性について

審査センターは、海外試験成績を評価する上で海外試験成績と国内試験成績の比較可能性について申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

日本人と欧米人ファブリー病患者における薬物動態では、日本人の AUC が小さく、クリアランスが速いことが示され、その原因としては、レセプターによる取り込みの差が推察された。

本邦における第 Ⅰ 相試験及び欧米における第 Ⅰ 相試験の結果を比較したところ、腎臓、皮膚及び心臓の各細胞中の蓄積 GL-3 除去効果は、遠位尿管/集合管において日本人患者の方が良好

な結果を示した以外ほとんど同様であった。さらに、ファブリー病が加齢に伴い進行することが知られていることから、第 相試験の欧米人患者と第 相試験の日本人患者の同年齢層の男性患者（部分集団）で人種間の比較を行ったところ、毛細血管内皮細胞での GL-3 除去効果がより近いものとなった。

安全性については、第 相試験 / 第 相試験で認められた主な関連性の否定できない有害事象は、軽度～中等度の悪寒と発熱であり、日本人特有の有害事象はなかったこと、これらの所見は、IgG 抗体産生 / 補体活性化によるものと思われ、投与速度の調節や前投薬により管理可能であったこと、IgG 抗体産生率も本邦における第 相試験で 85%、欧米における第 相二重盲検比較試験で 83%と同程度であったことから、日本と欧米のファブリー病患者で差異はないと考えられた。

審査センターは本疾患が単一の酵素活性欠損により引き起こされる、機序の比較的明らかな疾患であり、民族的要因が影響し難い病態であること、本薬の治療効果の比較については国内試験がプラセボ群を置いていないなどの海外試験との違いはあるものの、組織中の GL-3 低下傾向が同様に認められたことなどから、国内の症例において海外の症例と同様の効果が認められることが推測され、申請者の回答を了承した。

(3) 評価項目の妥当性について

審査センターは、提出された資料ではファブリー病患者の組織中に蓄積した GL-3 の除去効果について検討されているが、ファブリー病の臨床症状に対する改善効果については明確に示されていないため、評価項目の妥当性について説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎不全はファブリー病の進行及び死亡の主な原因の 1 つである。しかし、腎機能が正常な患者集団について腎機能の維持をエンドポイントとする試験を実施するには、多数の患者を対象とした長期間の試験が必要である。患者数が極めて少ない本疾患において臨床的有効性をエンドポイントとした臨床試験を実施することは困難と考えられた。また今回実施した試験では、疼痛の改善を副次的エンドポイントに設定したが、疼痛は主観的ではらつきがあり、ファブリー病の疼痛のほとんどはカルバマゼピン等によりコントロール可能であることから主要エンドポイントとはしなかった。海外第 相試験の実施にあたっては、腎血管内皮細胞からの蓄積 GL-3 のほぼ正常レベルまでの除去という代替エンドポイントを主要エンドポイントとすることで、米国 Food and Drug Administration (FDA) との間で合意に至った。

この主要エンドポイントで合意に至った理由は以下の通りである。

- 腎不全はファブリー病で最も共通した症状である。
- ファブリー病における糸球体硬化症の主要原因は腎血管内皮細胞への GL-3 蓄積による血管障害にある。
- このエンドポイントは合理的な期間内に評価可能である。
- このエンドポイントに対する統計学的検出力の算定より、患者数の極めて少ない本疾患でも適切な患者数の試験が実施可能である。
- FDA 及び当該分野の専門家との協議により、腎毛細血管内皮細胞からの GL-3 のほぼ正常レベルまでの除去は臨床上重要であり、機能の正常化及び臨床効果を予測し得ると考えられた。
- ファブリー病による腎不全では、治療が必要となるまで明確な臨床症状が現れないため、組織学的診断が疾患の程度及び治療の客観的指標であることが少なくない。

審査センターは、症例数の少ない本疾患で比較的短期間の試験により判定し得る客観的な評価項目として腎生検組織における GL-3 の除去を代理エンドポイントとして選定した理由と経緯の説明を了承した。

審査センターは、GL-3 低下作用が明確ではなかった組織(特に腎糸球体上皮細胞及び心筋細胞)において、長期投与時に効果が期待できるか、またその根拠について説明することを求めたところ、以下のように回答した。

糸球体上皮細胞は、足突起により基底膜に接する。基底膜は、糸球体毛細血管をとりまき、分子量約 69,000 以上のたんぱく質をろ過する。したがって、r-h GAL の分布としては、基底膜のろ過の下流に位置しており、r-h GAL の糸球体上皮細胞へ到達する量は限られている。また、糸球体上皮細胞は、細胞分裂しにくい細胞であることが知られており、そのターンオーバーは、きわめて長く、長期にわたり GL-3 が蓄積している。以上の理由より、約 5 カ月間の酵素補充療法では、糸球体上皮細胞の効率的な GL-3 低減は認めることができなかった。心筋細胞も膜に覆われているため、r-h GAL が心筋細胞に到達するのは困難であり、細胞のターンオーバーは期待できない。そのため酵素補充療法による GL-3 低減はそれほど効果的でないと予想される。

審査センターは、分布、ターンオーバーの問題からこれらの細胞での GL-3 除去が他の細胞と比較して効率が劣ることを理解しこの回答を了承した。その上で腎機能及び心機能等をエンドポイントとして臨床試験を実施することについて、申請者の見解と市販後の調査の予定を示すことを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

現在、多施設、無作為割付プラセボ対照二重盲検の第 Ⅲ 相試験 (AGAL-008-00) を海外で実施中である。この試験は、3 年間に重症なファブリー病患者における腎疾患、心疾患、脳血管障害の総合的な進行に重大な転帰が見られるまであるいは死亡までの時間をエンドポイントとしている。重大な転帰とは、血清クレアチニンの 33% 上昇又は腎疾患の最終段階 (慢性透析又は腎移植が必要な状態) への進行と定義している。

年 月現在、最初の患者への投与を開始してから約 21 カ月になる。世界で 施設、 例以上の患者が治験に同意し、スクリーニングを受けた。 例が選択基準に適合し、無作為割付及び投与を行っており、本試験は 年に終了する予定である。

国内の市販後においてもファブリー病患者でデータを収集・解析することは重要な課題であり、本疾患において、市販後に腎機能及び心機能などの臨床症状に対する治療効果を評価するために、以下の特定の患者集団を対象に評価することが妥当であると考える。

亜型 (心臓型) 患者を対象として、心機能悪化の進行抑制に対する本薬の使用情報の収集を目的とした調査を行う。

末期腎不全患者を対象として、腎機能悪化の進行抑制に対するデータの収集を目的とした調査を行う。

いずれの患者集団も、種々の合併症や病態のばらつきが予想され、本邦の患者集団における自然経過など試験設定に必要な情報は限られており、特定のエンドポイントを想定した試験の設定は現時点では困難である。また、日本での現在の患者数 (200 名以上) の内、さらに上記のように対象を絞った患者集団で、市販後にプラセボ対照試験を実施し、患者を臓器の不可逆的な損傷の危険にさらしながら臨床上の重大な転帰をエンドポイントとして試験を行うことは倫理上問題がある。したがって、第一段階として日常診療下において行われる範囲の検査や評価を依頼し、

調査に適した妥当な数の施設及び患者を対象として特別調査を実施することが現実的かつ効率的と考えられる。次に、得られた調査結果と 年以降に入手予定である海外第 相臨床試験で得られた結果とを合わせて評価し、必要に応じてこの患者集団に対して有効性・安全性評価を行う予定である。

審査センターでは、海外で進行中の第 相試験、国内での腎不全を有する患者の調査計画については本薬の長期的有用性を示すデータとして重要と考え、回答のこの部分に関して了承した。

(3) 亜型患者について

審査センターは、市販後に亜型（心臓型）患者を対象として本薬の使用情報の収集を目的とした調査を行うことに関しては本申請で検討されている適応対象症例とは考えられず、またそのような症例に対しての有用性については全く検討されていないため、その真意について尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

ファブリー病の諸症状の原因となるのは、組織における GL-3 の蓄積であり、現に女性患者、心ファブリー病患者のように GAL 活性の低下がなくても、組織中に GL-3 の蓄積が認められる患者もおり、本酵素補充療法の治療対象となるべきである。心臓の血管内皮細胞中の GL-3 は酵素補充療法によって効果的に除去されることが示されており、このことより、腎臓や心臓の血行動態が改善し、徐々にではあるが糸球体上皮細胞や心筋細胞中の GL-3 が除去し得ることが期待される。病理所見により蓄積物は、亜型も含む全てのファブリー病患者に共通して定義されている所見であるので、本品の適応から除外されるべきものではない。

審査センターは、この申請者の主張は推測に過ぎず、「対象疾患について」の項でも述べたように亜型の患者において申請用法・用量でのリスクベネフィットは明らかではないため適応とはならず、市販後調査にて検討するとすることは不相当であると考え。亜型患者に対する有用性を評価するためには適切な臨床試験が新たに必要と考えるが、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(4) 抗体産生について

審査センターは、本薬投与患者には IgG の産生が高頻度に確認されており、IgE の産生も確認されていることから、抗体産生に関して以下の点について説明することを求めたところ、申請者は以下 1)～3)のように回答した。

1) IgG の産生が薬物動態や長期投与時の有効性に与える影響について

第 相オープン継続試験の 18 カ月評価によれば、58 例の患者中 52 例（90%）につき IgG 抗体が陽転している。これら 52 例中、44 例（85%）は r-h GAL 投与開始後 3 カ月以内に抗体が陽転している。早期の IgG 抗体陽転率が高いにもかかわらず、組織学的有効性パラメータ（腎臓、心臓、皮膚の内皮エンドポイント）では、投与された r-h GAL の活性を、免疫反応が抑制又は中和したという結果は示されていない。特に、第 相二重盲検比較試験で r-h GAL を投与した患者 28 例の腎臓、心臓、皮膚の毛細血管内皮*における GL-3 の平均スコアは第 20 週に大きく低下した。

以上の回答について、審査センターは殆どの症例に IgG 抗体が発現しているためそうでない症

* 新薬承認情報提供時に修正。

例との比較が困難であると考え。しかしながら結果的には現在の用法・用量での GL-3 除去効果が示されており有効性に関して特に問題にならないと判断する。

2) IgE が発現した後再投与された症例の詳細について

現在まで、第 相オープン継続試験及び第 相試験において、プロトコルに従って血清中に IgE 抗体が検出されたことを理由に脱落した者は 2 例、皮膚試験で陽性となったために脱落した者は 3 例であり、アナフィラキシー反応が発生したとの報告はない。ファブリー病は進行性の疾患で、腎不全、心不全及び脳卒中となることが少なくなく、罹患率及び死亡率は高い。IgE 陽性及び皮膚試験陽性患者において r-h GAL を慎重に投与することにより、リスクよりも疾患の進行を抑制あるいは改善させる本治療による潜在的な有益性のほうが大きくなると考えられる。

以上の回答について、審査センターは少数の症例ではあるが IgE が発現し臨床試験から脱落したことは注目に値すると考えている。リスクベネフィットの観点は申請者の回答が妥当であり、市販後調査にて確認する必要があると判断する。

3) 本薬により IgG が高頻度に産生されることについて(遺伝子組換え型医薬品であっても必ずしも高頻度に IgG が産生されるわけではない)

本邦における第 相試験及び第 相二重盲検比較試験、第 相オープン継続試験を通じ、いずれも約 80~90%の患者において本薬に対する IgG 抗体産生が認められている。しかし、他の遺伝子組換え型医薬品の例(イミグルセラゼ、フィルグラスチム、エポエチンアルファ、アルテプラゼ他)では、抗体産生率はほとんど 20%以下(米国添付文書より)であり、本薬の抗体産生はこれらと比べると高頻度である。-GAL 活性が欠損している古典型ファブリー患者について、免疫反応(ロケット電気泳動, ELISA)により交差反応物を検討したところ、多くの古典型ファブリー患者では酵素活性と共にたん白抗原もほとんど欠損していることが示唆された(Desnick RJ et al., -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York: 2001, 3733-3774)。現在までに、日本人では機能不全型酵素の変異は少なく、ほとんどの古典型ファブリー病では活性と同様に酵素たん白も存在しない不安定型変異酵素であることが推測された。したがって、多くの古典型ファブリーでは自己抗原として認識するたん白を持たないため、高い割合で抗体を産生する可能性があると考えられ、さらに、産生される殆どの抗体は活性に影響しない部位を認識することが推測された。一方、少量の活性を持つ亜型ファブリー病患者では自己抗原として認識する -GAL たん白が存在するため、抗体の産生は極めて少ないと考えられる。現在までに治験外提供で使用されている亜型の患者からの抗体産生の報告はない。

以上の回答について、審査センターはこの回答を了承した。

(5) 用量設定について

審査センターは、用量に「0.9~1.1mg/kg」と幅を持たせていること及び適宜増減としていることについて、その設定根拠を示すと共に具体的な増減の目安について説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

用量を「0.9~1.1mg/kg」と設定した根拠は、治験時に本薬の投薬液調製に多少誤差が生ずることが予測されたため、用量を 0.9~1.1mg/kg 体重と設定したことに由来する。

審査センターは、この幅記載については調剤時誤差によるものであり科学的根拠がなく 1.0 mg/kg として読み込み可能な範囲と考えるため、訂正を求める予定である。

審査センターは、「適宜増減」の妥当性について説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

欧米における用法用量の設定根拠について、GAL 欠損マウスを用いて組織中の GL-3 除去効果を検討した動物試験において、0.3～3.0mg/kg の r-h GAL を投与したマウスで各種臓器の GL-3 蓄積の減少が投与後 1～2 週後に認められたことから、第 1 相試験の用量は 0.3～3.0mg/kg、隔日又は隔週とされた。米国における第 1 相試験の結果、1mg/kg と 3mg/kg の用量でみられた組織中 GL-3 の消失効果にほぼ差がなかったことから、その後の試験では低い方の用量である 1mg/kg が選択された。

欧米では、第 1 相オープン継続試験で本用量のまま最長 24 カ月の投与データが得られている。また、r-h GAL が到達しにくい糸球体上皮細胞、メサンギウム・マトリックス、心筋細胞では、GL-3 の除去効果が少ないことが確認され、これらの細胞は、蛋白尿、腎臓の過機能あるいは心機能と直接関連する細胞であることから投与量の増加あるいは長期の継続投与が必要と考えられた。一方、過敏反応が予測される症例においては、用量や投与速度を下げることも考慮すべきと思われる。以上のことから、「患者の臨床症状により適宜増減する」とした。

審査センターは、心筋細胞などの GL-3 が除去されにくい組織での除去を促進する目的で本薬を増量することは有効性について現段階では不明確であり、増量の根拠はないと考える。申請者は過敏反応が予測される症例でも抗ヒスタミン剤などの前投与にて対処が可能としているが、この点に関しても減量に関する理論的根拠を欠くと考えることから、適宜増減との用法について再考を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

投与量を増加することによりこれらの細胞での GL-3 除去効果が改善することを示すデータは、国内外において現在まで得られていない。しかし、投与された r-h GAL は血流によって運ばれ、主に肝臓及び血管内皮細胞にマンノース、マンノース-6-リン酸、アシアロ糖たん白に対するレセプターを介して取り込まれる。また、抗体との免疫複合体の一部は、Fc レセプターを介して白血球に取り込まれる。血管内皮細胞に取り込まれなかった r-h GAL は、拡散により間質に移行し、線維芽細胞、メサンギウム細胞、間質細胞、糸球体上皮細胞に取り込まれる。また、さらに下流にある細胞として、血管平滑筋細胞、血管外膜細胞、心筋細胞及び足突起が損傷した糸球体上皮細胞があり、これらの細胞では、投与した r-h GAL と接触する機会が乏しいため、臨床試験成績においてこれらの細胞中の GL-3 除去効果は良好ではなかった。このような体内動態から、投与量を増加させることにより r-h GAL が下流の細胞に到達する機会が増えると推察した。

市販後において多くの症例で本薬が使用された場合、投与関連反応の程度や投与速度を下げることなどの処置に対する反応性に個体差があることが予測され、投与速度の調節や前投薬では管理し得ない症例については、投与量を減らし、投与関連反応の発現前に投与を終了することも考慮すべきと考えた。

審査センターは、いずれの回答も推測に過ぎず、「適宜増減」とする根拠が明確になっておらず削除することが妥当であると考え、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 用法について

審査センターは、95 分という短い半減期の薬の投与方法として 2 週に 1 回を選択した根拠が不明確であるので、説明することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

動物における薬力学的プロファイル

GL-3の減少を調べるため、GAL SV129 ノックアウト・マウスにr-h GALを投与した(4-1*)。また、別の試験ではマウスにr-h GALの0.7mg/kgを単回投与したところ、肝臓、心臓、脾臓、及び血漿中のGL-3は各試験時点で(投与後8~30日)有意に低下し、投与30日後まで再蓄積はほとんど認められなかった。他の2つの薬力学的試験では、GAL SV129 ノックアウト・マウスに単回静脈内投与したr-h GALが組織GL-3減少に及ぼす影響をELISA(4-2*)及び免疫組織化学検査(4-3*)によって評価した。肝臓、脾臓、心臓、肺、及び腎臓のGL-3はr-h GAL 0.3~3.0mg/kg投与後1~2週で対照群に比べ最大の減少を示した。

ファブリー病患者の薬力学的プロファイル

薬力学的パラメータとして、血漿及び組織からのGL-3の除去を調べた。投与後、GL-3の血漿濃度は一般に最大用量3.0mg/kgで最大の減少を、また最小用量0.3 mg/kgでやや減少を示した。一方、用量0.3mg/kg隔週3~4回投与後にGL-3の最小血漿濃度に到達したが、用量1.0mg/kg又は3.0mg/kgの初回投与後にも最小血漿濃度に到達した。第Ⅰ相試験の1.0mg/kgと3.0mg/kgの間にGL-3の組織からの除去にほとんど差がなかったため、以後の試験ではより低用量の1.0mg/kgを用いることに決定した。さらに、患者に対する長期静脈内投与の負担を軽減するために、投与頻度を隔週に設定することに決定した。

審査センターは、本薬の薬物動態と薬力学に乖離があることを了承するものの、患者における第Ⅰ相試験の用法・用量の比較については各群の症例数が元々少ないことに加えて、組織によっては評価に耐える生検材料が得られなかったものもあり、特に隔日投与と隔週投与の比較については必ずしも十分ではないと考える。しかしながら、希少疾病用医薬品という位置付けと結果的に1.0mg/kg隔週投与によって有用性が示されていることから、本用法・用量にて承認可能と判断する。

(7) 安全性について

1) 死亡及び重篤な有害事象

申請者は、第Ⅰ相オープン継続試験において認められた死亡例について以下のように説明した。
死亡

第Ⅰ相オープン継続試験(AGAL-005-99)において、年月日までに1例の死亡例(症例C38*)が認められた。

治験責任医師は、ファブリー病の心病変のあるこの症例では、心臓内のGL-3蓄積の除去により心行動態の変化がもたらされ、これが潜在する不整脈の悪化を引き起こした可能性があるとの、本事象と被験薬との因果関係の可能性があると指摘した。一方、Genzyme社所属の循環器専門医は、徐脈はおそらく既存の重症冠動脈疾患によるもので、心組織中のGL-3蓄積の変化が徐脈を引き起こすことはおそくないと指摘した。

審査センターは、2回目の虚脱については心拍リズムに関する情報がないため死因について特定は困難と考える。しかしながら、提出された資料からは3歳時の心臓発作の既往、ペースメーカー植え込みを必要とするような徐脈の発現など、ファブリー病の心臓合併症の進行した時期にあった本症例が致死的不整脈などによって突然死した可能性は十分にあると考えられるため、

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

特に現時点で本薬による死亡を疑わせるものではないと判断している。

申請者は、臨床試験で認められた重篤な有害事象について以下のように説明した。

重篤な有害事象

報告医と申請者の因果関係認定が異なっていた症例

第 / 相試験 (FB9702-01) 中、重篤な有害事象を発現した 2 例中 1 例 (症例 A14*) については、もともと深部静脈血栓症 (DVT) の既往歴がありワーファリンにより維持されていたものの、本試験の開始前にワーファリン投与を中断していた症例であり、Genzyme 本社は重篤な有害事象として認められた肺塞栓症と r-h GAL との因果関係はないものと考えている。

本邦における第 相試験結果 (AGAL-007-99) において、症例 2 例が 7 件の重篤な有害事象を発現し、うち 1 例のみおそらく関係ありとされている。

第 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) 中に、10 例で 12 件の重篤な有害事象発現報告があり、これら 10 例、それぞれの投与群で 5 例ずつの症例に、合計 19 種の重篤な有害事象が認められた。これらの事象は主に、試験で規定されている生検手技によるものか、あるいは基礎疾患や試験外で起こった偶発的な事故によるものであった。治験責任医師の報告により、被験薬との因果関係が疑われると判断された症例はなく、Genzyme 社による因果関係評価も、治験責任医師の判断に合意している。

第 相オープン継続試験 (AGAL-005-99) では、2002 年 2 月 28 日までに 23 例の症例で合計 55 件の重篤な有害事象が報告された。Genzyme 社は、症例 C33* と C38* (上記死亡例) を除く全事象について治験責任医師の因果関係評価に合意している。これら 2 例の症例報告において、報告された事象と r-h GAL との因果関係がおそらくないと判断するのに十分な根拠があると考えている。

症例番号：C33*の詳細について

(WHO-ART 用語): 脳血管障害

症例は 4 歳の男性で、特記すべき既往歴として、数回 (10 回以上) の卒中発作 (初回発作は 1 歳時) があった。現在も不全失語症及び右上下肢の脱力を認めていた。32 回目の r-h GAL 投与から数日後に重症の頭痛を認め、続いて右側顔面神経麻痺及び以前より認められていた不全失語症が悪化した。症例は入院し、翌日退院したが、後遺症 (不全失語症の悪化及び顔面神経麻痺) が残った。r-h GAL 投与について何ら変更処置は行われなかった。治験責任医師の意見によると、本事象の原因はファブリー病であると思われるが、r-h GAL との因果関係の可能性も除外できないと報告された。

審査センターは、因果関係の判定について申請者と治験担当医師の意見が異なっている重篤な有害事象について以上のような経緯を確認した。前項の死亡例も含めて申請者の主張するように本薬とこれらの有害事象に強い因果関係は疑われないと判断している。

(8) 投与時反応について

審査センターは、本薬で高頻度に認められた投与時反応についての考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え。

本薬はたん白質製剤であり、たん白質製剤の投与を受けた症例が免疫反応を起こすことはよく知られている。そのため、過敏型反応と考えられる症状の対処方法はあらかじめ治験実施計画書に記載しており、また抗体試験についても同様であった。

第 1 相試験 (FB9702-01)

本試験では投与中に 4 例 (隔週投与群 9 例中) で投与当日に本薬と因果関係の否定できない有害事象が発現した。これらの有害事象には抗ヒスタミン剤やステロイド剤の投与が有効であった。4 例全例とも IgG 抗体が陽性であり、3 例は IgE 抗体検査も実施したが陰性であった。また、そのうち 2 例は皮膚試験も実施したが陰性であった。

本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99)

本試験では r-h GAL 投与症例 13 例中、投与当日に本薬と因果関係の否定できない有害事象を発現した症例数は 10 例であった。これらの有害事象は、投与速度の低下や投薬により管理が可能であった。11 回投与終了までに、その 10 例中 8 例 (80%) で IgG 抗体が陽性となった。7 例は IgE 抗体検査も実施したが陰性であった。

第 2 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)

本試験では r-h GAL 投与症例 29 例中、投与当日に本薬と因果関係の疑われる有害事象を発現した症例数は 19 例であり、これら 19 例中 16 例は IgG 抗体が認められた。12 例は IgE 抗体検査も実施したが陰性であった。本試験においてもそれらの症状は投与速度の低下や投薬により管理可能で、脱落した症例はなく、第 2 相オープン継続試験 (AGAL-005-99) に組み入れられた。

第 2 相オープン継続試験 (AGAL-005-99)

24 カ月時点の評価において投与当日に本薬と因果関係の疑われる有害事象発生頻度は、実薬/実薬群とプラセボ/実薬群でほぼ同様であった。ごく少数例で I 型過敏反応を示唆する事象が発現したが、標準的な治療で管理が可能であった。

54 回目の投与 (24 カ月) までに、IgG 陽性症例のほとんどが、投与当日に本薬と関連の疑われる有害事象を少なくとも 1 回は発現しており、そのほとんどが抗体陽転の認められた時点で最初の有害事象を発現している。投与当日に発現する有害事象は時間と共に減少する傾向にあり、第 2 相試験中に実薬群であってもプラセボ群であっても同様であった。さらに、約 50% の抗体陽性症例で 4 倍以上抗体価が減少しており、IgG 抗体価は経時的に減少傾向にあるといえる。24 カ月時点で抗体陽性症例 52 例中 7 例 (13.5%) が、確認のために実施した放射免疫沈降法 (RIP) で 2 回とも抗体陰性となり、免疫寛容状態に達したと考えられている。

以上の回答について、審査センターは本薬による投与時反応が高頻度である一方、そのほとんどが投与速度の調整や、抗ヒスタミン剤などの前投与で対処可能な範囲のものであることから、本薬のベネフィットを考えるとその投与を妨げる程のものではないと判断する。

(9) 小児への投与に関して

審査センターは、ファブリー病は小児期より発症する例があることから、小児等への本薬の使用について、申請者の見解を述べることを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ファブリー病が進行性疾患であることを考慮すれば、四肢の痛みなどが激しい小児患者は当然のことながら、比較的軽度の小児患者でも重度の症状発現の前にはできるかぎり早く酵素補充療法を開始することが必要である。疾患が進行した高齢患者では、治療目的は原疾患と二次的な臓器機能不全の改善あるいは進行を抑制することであるが、若年患者においては、酵素補充療

法の目的は疾患進行予防である。

欧米における本薬の小児患者の使用に関する取扱いとして、欧米で行われた臨床試験（第 Ⅰ 相試験及び第 Ⅱ 相二重盲検比較試験）とも、16 歳以上の患者が対象となっていたことから、それぞれの添付文書では次のような注意喚起がなされている。

欧州 SmPC (2002 年 8 月 1 日 CPMP 承認勧告)	米国添付文書 (2003 年 4 月 24 日承認)
4.2 用法用量 16 歳未満の小児及び 65 歳以上の患者における Fabrazyme の安全性及び有効性は確立されていないため、今のところこれらの患者で推奨できる投与方法はない。	小児への使用 小児患者における Fabrazyme® の安全性及び有効性は確立されていない。

米国の承認における承認条件のひとつに、小児患者における試験の実施が挙げられているが、欧州で既に同様の試験が計画（AGAL-016-01）されており、現在患者登録中である。

以上のことから、本邦においても、小児ファブリー病患者を対象患者に含めることは、将来の症状の進行抑制のためにも必要と考えられる。しかしながら、現時点では海外における臨床成績及び非臨床成績が限られているため、本薬の投与によるリスクとベネフィットのバランスから使用を勧案するしかない。そのため、添付文書において、【使用上の注意】の項に『小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。』と記載している。

なお、欧米で今後実施される小児患者を対象とした臨床試験については、随時結果を入手し次第安全性定期報告の中で本邦でも当局に報告していく予定である。

審査センターは回答を基本的に了承した。本邦においても小児症例に対する臨床試験を求めることが必要かどうかは専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(10) 妊婦・産婦・授乳婦に対する投与について

審査センターは、女性を対象患者に含む場合の安全性について考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本邦においては避妊を条件にして女性症例を治験に組み入れることが認められていないことから、本邦における第 Ⅰ 相試験の対象から女性は除外されていた。欧米で行われた第 Ⅱ 相二重盲検比較試験では、女性症例に投与する場合は適切と考えられる避妊を行うことを条件とし、患者の選択基準から女性を除外しなかったが、結果的に 58 例の投与例中 2 例、女性の登録があり、2 例とも実薬群に割り当てられ、意義のある比較を行うことができなかった。現在欧米で実施中の第 Ⅱ 相臨床試験（AGAL-008-00）では、投与患者 82 例中女性が 9 例含まれている。欧州及び米国

でも、現在までに入手されたデータに基づき、本薬の投与によるリスクとベネフィットのバランスを勘案し使用できるよう注意喚起を行うことで女性患者は対象から除外されていない。本邦においても、女性ファブリー病患者を対象患者に含めることは、病態及び将来の症状の進行抑制のためにも必要と考えられる。したがって、添付文書にて『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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。』、『授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを

得ず投与する場合には授乳を避けさせること(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)』と注意喚起を行いつつ女性患者への投与を認めることとした。

審査センターは、r-h GAL では雌受胎能試験が実施されていないことから、安全性を考慮して女性症例が治験に組み込まれなかったが、欧米におけるこれまでの安全性情報に基づき注意喚起を行った上で使用を可とすることを了承した。

・医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1. 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼす事項は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。ただし、調査が実施された資料については、平成 年 月 日付けで承認申請された折に適合性書面調査が実施されており、申請者はそれをもとに資料を訂正して再提出していることから、当該訂正部分に係る根拠資料についてのみ調査が実施された。

2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、数例の併用制限薬違反とモニタリングの不備が指摘されているものの大きな問題は認められていないことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと審査センターは判断した。

・総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、以下の結論に達した。

本薬が症例の少ない希少疾病を対象にしているため、腎不全の進行抑制等、真のエンドポイントを主要評価項目として試験を実施する事が困難であったことを了承し、代理エンドポイントに組織(腎臓の毛細血管内皮)中の GL-3 除去を選定したことも FDA との協議の経緯に鑑みると是認される。

安全性に関しては、抗体産生と投与時反応が高率に認められるものの投与速度の調整、抗ヒスタミン薬などの前投薬で制御可能な程度のものであり対象症例におけるリスク/ベネフィットを考慮すると大きな問題にはならないと判断した。

用法・用量に関しては、症例数が少ないものの国内第 相試験及び海外第 相試験において 1mg/kg の用量で実施され、ほぼ同様の有効性及び安全性が認められた。しかし、選択された用法・用量が長期的に安全性を保ちつつ真のエンドポイントを改善させるかどうかはまだ明らかではない。特に GAL 活性が残存している亜型のファブリー病症例に関しては当該用法・用量が代理エンドポイントを改善するかどうかを検証されていない。したがって、現時点では病態に即した唯一の治療法として待たれている古典的ファブリー病症例(GAL 活性が完全に欠損)に対してのみ現在の用法・用量での本薬の投与を承認し、市販後に真のエンドポイントに対する有効性、長期にわたる安全性を確認する必要があると審査センターは判断する。亜型のファブリー病については今回の申請の対象となっていないと判断し、その適応については別途適切な臨床試験が必要

と考えている。

審査報告(2)

平成 15 年 11 月 13 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] : ファブラザイム点滴静注用 5 m g、ファブラザイム点滴静注用 3 5 m g
[一 般 名] : アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
[申 請 年 月 日] : 平成 14 年 8 月 2 日
[申 請 者] : ジェンザイム・ジャパン株式会社

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 品質に関する資料

1) 原薬の管理について

審査センターは、ハムスター GAL の原液中への混入量は製造工程における除去効率の測定の結果 r-h GAL 1mg あたり ng とされたにもかかわらず、ロット分析ではほとんどのロットからそれ以上の量が検出され、規格値も ng/mg* 以下と設定されていることについて、その理由を尋ねた。申請者は、規格試験法はハムスター GAL を直接測定する ELISA 法であるが、除去効率の測定時にはまだ ELISA 法が確立されておらず GAL の活性測定法を用いたために生じた差と考えるとし、規格値は ELISA 法により得られた実測値に基づいて設定したと回答した。審査センターは回答を了承した。

このほか、原液の規格及び試験法について、酸化アミノ酸含量、比活性等の規格値の再検討に基づき規格値が整備され、また新たに設定された規格試験法についてのバリデーションデータが示された。これらより、原液の規格及び試験方法が適切に設定されたことを確認した。

2) 製剤の安定性について

製剤の長期保存試験について、35mg 製剤の長期保存試験について 36 カ月目(2ロット)及び 30 カ月(1ロット)までのデータが、5mg 製剤について 30 カ月(1ロット)及び 24 カ月(2ロット)までのデータが提出された。35mg 製剤について、長期保存試験 30 カ月の時点で重合体の増加(~ %)と比活性の低下傾向(~ %)が認められている。5mg 製剤については、24 カ月の時点で重合体の増加(~ %)と の増加(~ %)が認められている。

申請者は、以上の成績に基づいて製剤の有効期間を、2-8 で保存するとき 35mg 及び 5mg 製剤について 24 カ月としている。審査センターは、有効期間の設定については妥当と判断した。なお、長期保存試験について、36 カ月まで継続して実施中である。

また、製剤は用時溶解、希釈して使用されるため、注射用水での溶解後及び生理食塩液での希釈

* 新薬承認情報提供時に修正。

後の安定性が検討された。溶解後については、2-8 及び $25 \pm 2 / 60 \pm 5\%RH$ における安定性が検討された。2-8 では 24 時間後には品質の変化はほとんど認められず、96 時間後には重合体の増加（ロット中最大 %）が認められたほかはほとんど変化は認められなかった。25 では重合体含量の経時的な増加（時間後にロット中最大 %）が認められたほか、イソ体ピークの増加傾向も認められた。希釈後については、2-8 における安定性が検討され、72 時間後までほとんど変化は認められなかった。申請者はこの試験結果を踏まえ、添付文書の適用上の注意の項に、調製後はなるべく速やかに使用することと保存の際には 2-8 に保存することを記載している。審査センターはこの対応を妥当と判断した。

(2) 薬理に関する資料

審査センターは、本薬をノックアウトマウスに単回投与することにより、GL-3 量が低下した後再蓄積が認められ、組織によっては投与前よりも GL-3 量が増えているように見受けられることから、ヒトにおいても同様の現象が認められる可能性がないか申請者に説明を求めた。また、各試験で死亡例が認められていないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の単回投与により GL-3 の再蓄積が認められる可能性について、少数例での試験結果であり個体差の可能性はあるが、本薬は酵素補充療法に用いる薬剤であることから、本薬の投与を中止すれば再蓄積の可能性もあると考えられる。なお、ヒトにおいてリバウンドが起こる可能性については薬理試験の結果からは不明である。また、薬効薬理試験において死亡例が 2 例あったが、用量依存性は認められなかった。

審査センターは回答を了承した。

(3) 臨床に関する資料

1) 亜型ファブリー病について

臨床試験に含まれていない亜型のファブリー病患者（GAL 活性が残存）に対する本薬の使用について、専門委員より現在の測定法では GAL 活性の測定は特に 10%以下の低い領域では再現性に問題があることから、残存活性の程度のみをもって古典的ファブリー病と亜型ファブリー病とを明確に区別するのは困難であること、また、ファブリー病の診断に際しては、活性の欠損又は減弱のみならず臨床症状により主に判断されていることについて意見が出された。さらに、明確に区別することができない亜型患者を適応から除外する必要はないのではないかとの意見も出された。

審査センターはこれらの意見を踏まえて典型的な臨床症状を呈する亜型ファブリー病患者を適応から除外しないものの、いわゆる心ファブリー病（次項参照）については更なる議論が必要と考え、専門委員からも同意を得た。

2) 心ファブリー病について

心臓に病変が限局する遅発型の亜型の一種とされる心ファブリー病については、ファブリー病、他の亜型ファブリー病とは異なる病態、患者集団と考えられることから、審査センターは申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

文献報告によると、心ファブリー病については正常人の数%から数十%の酵素活性があり、被角血管腫などの典型的臨床症状をほとんどあるいは全く有しない。GL-3 の蓄積は主に心筋に限局

しており、その結果肥大型心筋症を示唆する広範囲な心筋の肥厚や心電図の異常が見られる。

審査センターは、心ファブリー病についてはまだ明らかでない部分が多いが、報告されている発見年齢も 46-69 歳（竹中ら、鹿児島大学医学雑誌 48: 147-157, 1996）など明らかに古典的ファブリー病より高齢であり、予後は比較的良好であると推測する。これらのことから、心ファブリー病について、臨床試験が実施された古典型ファブリー病と同じく酵素活性の低下が認められるものの、病態に差異があることから、市販後に心ファブリー病に対する有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。効能効果については以下のような記載とすることが適当と考え申請者もこれに同意した。

【効能・効果】

ファブリー病

効能・効果に関連する使用上の注意

- 1) 本剤の適用にあたってはファブリー病と確定診断された患者を対象とすること。
- 2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。

さらに、審査センターは心ファブリー病における有用性を評価する方法として心ファブリー病を対象とした市販後臨床試験の実施可能性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、心ファブリー病に対する有効性及び安全性を評価するための市販後臨床試験を実施する旨、回答した。

審査センターは、回答を了承した。

3) 市販後調査について

審査センターは、専門協議における議論を踏まえ市販後調査の骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

市販後調査について、本剤の長期使用による有効性及び安全性を検討するための特別調査（目標症例 例）、可能な限り全例（特別調査の対象患者を除く）を対象とした調査期間 年間の使用成績調査及び心ファブリー病に対する有効性及び安全性を評価するための市販後臨床試験を実施する。

審査センターは、回答を了承した。

なお、本剤の申請時の販売名は『ファブラザイム注射用 5 mg、同 3.5 mg』とされていたが、点滴静注用として使用するものであることから、申請者より『ファブラザイム点滴静注用 5 mg、同 3.5 mg』に改めるとされ、審査センターは了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、下記の効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議

されることが適当であると判断した。

なお、本薬は希少疾病用医薬品であり、再審査期間は10年が適当であると考え。また、生物由来製品に該当し、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。

【効能・効果】

ファブリー病

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり1mgを隔週、点滴静注する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 投与速度:投与関連反応が発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分(15mg/時)以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は0.5mg/分を超えないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 溶解及び希釈方法:用時1バイアルを35mg製剤は日局注射用水7.2mLで、5mg製剤は日局注射用水1.1mLでそれぞれ溶解し、アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)として5mg/mLの溶液とする。患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して500mLとする。

【承認条件】

- (1) 可能な限り全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。
- (2) 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。
- (3) 本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。