

M2 5 臨床に関する概括評価

目 次

略 語 表.....	289
M2 5.1 製品開発の根拠.....	291
M2 5.1.1 疾患の概要.....	291
M2 5.1.1.1 ファブリー病の臨床病型と残存α-GAL 活性.....	292
M2 5.1.1.2 古典型ファブリー病の臨床経過.....	293
M2 5.1.1.3 亜型ファブリー病の臨床症状.....	302
M2 5.1.1.4 ファブリー病の遺伝子型.....	302
M2 5.1.1.5 ファブリー病の診断.....	304
M2 5.1.1.6 ファブリー病の現行の治療方法.....	308
M2 5.1.2 臨床開発計画の科学的背景（エンドポイントの選択）.....	308
M2 5.1.3 臨床開発の経緯.....	309
M2 5.1.3.1 米国・欧州における臨床開発の経緯.....	313
M2 5.1.3.2 本邦における臨床開発の経緯.....	315
M2 5.1.3.3 米国及び欧州における審査、承認状況.....	316
M2 5.1.3.4 本邦における市販後の予定.....	321
M2 5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	323
M2 5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	324
M2 5.3.1 予備的な in vitro 試験及び in vivo 試験.....	324
M2 5.3.2 r-hαGAL 臨床試験.....	324
M2 5.3.2.1 薬物動態学的検討.....	324
M2 5.3.2.2 薬力学的検討.....	327
M2 5.3.2.3 薬物動態/薬力学モデル.....	330
M2 5.3.2.4 人種差が薬物動態/薬力学に与える影響.....	331
M2 5.4 有効性の概括評価.....	332
M2 5.4.1 患者集団.....	332
M2 5.4.2 有効性評価結果.....	332
M2 5.4.2.1 組織病理学的評価の結果.....	332
M2 5.4.2.2 非病理エンドポイントの比較.....	335
M2 5.4.2.3 IgG 抗体産生.....	337
M2 5.4.3 有効性の長期維持.....	337
M2 5.4.4 推奨する用法・用量.....	338
M2 5.5 安全性の概括評価.....	340

M2 5.5.1	死亡	340
M2 5.5.2	重篤な有害事象	340
M2 5.5.3	因果関係のある有害事象	341
M2 5.5.4	抗体産生	344
M2 5.5.5	抗体産生と遺伝子型の関連について	344
M2 5.5.6	安全性プロファイルの比較	344
M2 5.5.7	長期投与時の安全性	345
M2 5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	346
M2 5.6.1	現状の治療方法の問題点	346
M2 5.6.2	r-hαGAL 治療のベネフィットとリスクに関する分析	346
M2 5.6.2.1	ベネフィット	346
M2 5.6.2.2	リスク	348
M2 5.6.2.3	結論	350
M2 5.7	参考文献	351

略 語 表

略語	正式名	
	英語	日本語
α GAL	α -galactosidase α -galactosidase A	α -ガラクトシダーゼ A
AUC $_{\infty}$	area under the curve extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間まで外挿した濃度時間曲線下面積
BLA	Biologic Licence Application	生物製剤承認申請 (米国)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
EMA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品審査庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局 (米国)
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験実施基準
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GL-3	globotriaosylceramide	グロボトリアオシルセラミド
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
LM	light microscopy	光学顕微鏡
MRT	mean residence time	平均滞留時間
r-h α GAL	recombinant human α -galactosidase (algalsidase beta)	遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼ
SD	standard deviation	標準偏差
T $_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V $_z$	volume of distribution	分布容積

M2 5.1 製品開発の根拠

M2 5.1.1 疾患の概要

ファブリー病は、リソソームの加水分解酵素である -ガラクトシダーゼ A (α -D-galactosidase A, EC 3.2.1.22; 以下 α 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症である。 GAL は、細胞膜の代謝過程においてその中間産物であるグロボトリアオシルセラミド (globotriaosylceramide ; 以下 GL-3) 等を分解する酵素で (図 M2 5.1-1)、 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、主に GL-3 が進行性に蓄積する。GL-3 の蓄積は、自律神経系の神経節細胞、心臓の心筋細胞、腎臓の糸球体上皮細胞及び尿管、角膜、その他多くの組織の細胞系でも生じる (Desnick, 2002)。米国では約 2000 名の男性患者がおり¹、本邦における患者数は 200 名以上と推定される²。

ファブリー病は X 染色体性の疾患で、 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 (1 本の X 染色体の無作為不活化) 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 (Lyon, 1961 ; Desnick, 1987)。

-
- 1 文献による出現頻度は 1:40,000 (Desnick, 2002、第 5 部 M5 4.6 の No.18) であることから、米国での推定患者数は約 3,500 名、欧州では 4,700 名となる。
 - 2 本邦では 1994 年に実施された調査 (大和田, 1997) においてファブリー病患者 138 名が報告されており、また最近の調査によれば男性の血液透析患者の 1.2% に (中尾, 1996 ; 児玉, 1996 ; 児玉, 1996)、左室肥大を有する男性患者の 3% にファブリー病が見られた (Nakao, 1995)。ファブリー病患者の総数は 200 名以上と推定される。

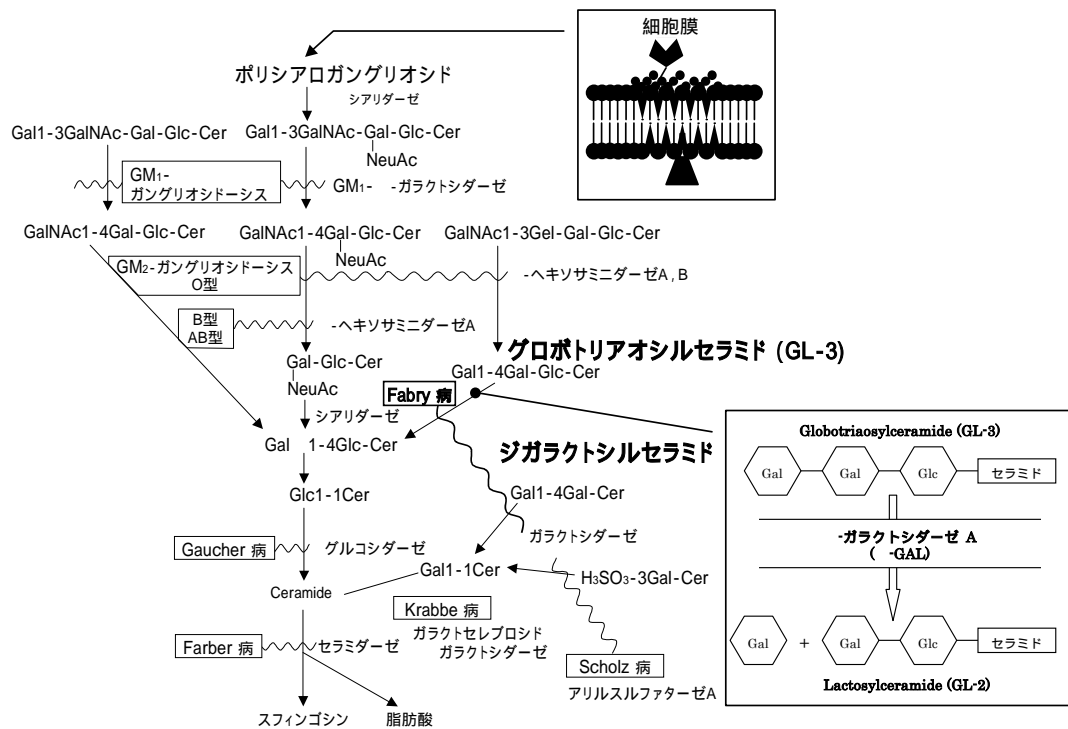


図 M2 5.1-1
糖脂質の分解経路と分解酵素欠損
(宮谷, 1982; Desnick, 2002)

M2 5.1.1.1 ファブリー病の臨床病型と残存α-GAL 活性

ファブリー病はX染色体性劣性遺伝でありヘミ接合体の男性では、その臨床像から典型的な経過をたどる古典型ファブリーと、古典型ファブリー病の多くの症状を呈さず壮年期以後に主に心筋及び腎障害の症状を示す亜型ファブリーがある (M2 5.1.1.3)。

古典型ファブリーでは、ほぼ完全に GAL 活性が欠損しているが、亜型ファブリーでは正常の数%の活性が認められ (表 M2 5.1-1)、この残存酵素活性は臨床症状の重症度と直接的な関係があり (奥宮, 1997 ; 児玉, 1996)、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。罹患したヘテロ接合体の女性患者では、GAL 活性のばらつきは大きく、そのため患者は亜型から古典型まで広い範囲の臨床病型を示す (奥宮, 1997)。

ヘテロ接合体 (女性) においては胎生早期に生じるライオニゼーションにより、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は正常か欠損かのいずれかの状態になる。従って、これらの細胞が集合した組織レベルでは、正常の GAL 活性をもつ細胞の比率が総 GAL 活性を規定し、それが各臓器や組織内における生体内基質の分解効率を決めるものと考えられる。そのため、女性は無症状から古典型のような重症

までの幅広い症状を示すと考えられる。しかしながら、これらの症状の有無・程度を決めるのは各臓器における残存 GAL 活性であり、報告にあるような白血球、培養繊維芽細胞や血漿中の残存 GAL 活性とは関連していない。

表 M2 5.1-1
ファブリー病患者における GAL 活性 (奥宮, 1997)

試料	正常人	ヘテロ接合体	古典型	亜型
血漿 (nmol/時/mL)	7.6 ± 2.5 (43)	2.4 ± 1.3 (12)	0.2 ± 0.2 (18)	0.9 ± 0.5 (4)
白血球 (nmol/時/mg)	98.6 ± 27.3 (37)	49.8 ± 29.0 (18)	0.4 ± 0.4 (29)	7.8 ± 6.0 (7)
培養リンパ芽球 (nmol/時/mg)	87.1 ± 23.1 (24)	57.2 ± 29.1 (13)	0.4 ± 0.2 (21)	5.3 ± 3.5 (7)

平均 ± SD (n)

Branton らの報告では¹、比較的残存αGAL 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αGAL 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（図 M2 5.1-2、M2 5.1.1.2）。しかし、ファブリー病患者の別の主要な死因である脳血管及び心血管疾患が、残留αGAL 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。

従って、ファブリー病患者の現在の残存活性のみでは、将来の臨床症状の発症（心、腎または脳血管障害等）を予測することはできない。

ヘテロ接合体、古典型あるいは亜型のすべての臨床病型は日本人と欧米人のファブリー病患者に共通して認められ、人種間差は認められていない（Desnick, 2002；奥宮, 1997；児玉, 1996；石井, 1996；中尾, 1996；Altarescu, 2001；Ashley, 2001；Eng, 1994；Topaloglu, 1999；Rosenberg, 2000；Germain, 1999）。

M2 5.1.1.2 古典型ファブリー病の臨床経過

ファブリー病の臨床経過は非常に多様であるが、通常は小児期又は青年期に臨床症状が発現する。初期には、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（広汎性な体幹の被角血管腫）の出現、発汗低下、特徴的な角膜及び水晶体の混濁などがあり（Sheth, 1983；Garcia-Consuegra, 1990；Gordon, 1995）、やがて臓器の機能不全へと進行する。10～20代に、腎臓の血管及び糸球体にすでにGL-3の蓄積が認められ（Gubler, 1978；Desnick, 2002）、30代以降に腎機能低下が発症し、透析や移植を必要とする末期腎

1 Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81: 122-38.

不全に進行する (Tsakiris, 1996 ; Meroni, 1997)。これらの進行性の変化は、血管内皮への GL-3 沈着による虚血性の血管障害のためと考えられている (Gubler, 1978; Desnick, 2002)。

肥大型心筋症 (心筋細胞の障害による)、弁膜異常 (弁膜の線維芽細胞及び内皮の障害による) 及び心筋梗塞 (内皮機能不全及び小血管の閉塞による) が 20 代以降に認められる (Ferrans, 1969; Bass, 1980; Goldman, 1986; Yanagawa, 1988)。さらに、30 代以降に脳血管合併症をきたすこともあり (Mitsia, 1996 ; Crutchfield, 1998)、疾患の経過を通じて異常な自律神経反応を呈する。ファブリー病に関連する典型的な死因は、腎不全、心臓疾患又は脳血管障害によるもので (Desnick, 2002; Tsakiris, 1996)、これらの進行はやがて生命を脅かす。したがってファブリー病は治療をしなければ通常は致命的である。

ファブリー病患者の腎機能の経過

腎機能の低下は生涯にわたり線型に進行するのではなく、非線型に、次第に速度を増す。Branton らは、1970～2000 年の医療記録を調査し、105 例のファブリー病患者の臨床経過を検討した。その結果、ファブリー病患者が血清クレアチニンの異常値で定義される腎機能不全は 30 歳代になるまで通常見られないが、30～40 歳代で過半数が腎機能不全に達する。またその後の腎機能の悪化は速く、特に白血球中の残存αGAL 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 (図 M2 5.1-2、詳細は M2 7.3.1.5.1 に記載)。

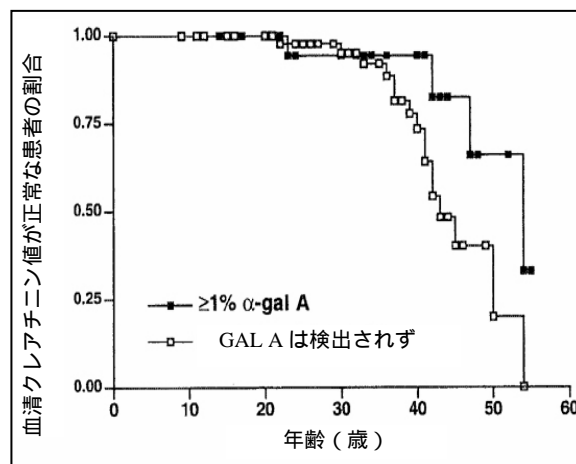


図 M2 5.1-2

ファブリー病患者の腎機能に対する ガラクトシダーゼ A 活性の影響

(Branton, 2002)

海外ファブリー病患者の自然経過に関する病歴調査

Genzyme Corporation (以下 Genzyme 社) はファブリー病の自然経過のプロスペクティブな病歴調査を行っている。この試験は、多国のファブリー病患者集団を対象とした国際多

施設試験である(詳細は M2 7.3.1.5.2 ファブリー病患者の自然経過に関する病歴調査 (第 5 部 M5 3.5.4.3 AGAL-014-01))。210 例のファブリー病患者の医療記録を調査し、評価可能な 43 例を検討した中間集計によると、平均年齢 40.4 歳、平均血清クレアチニン値 1.6mg/dL の患者の 40%において、2 年以内に血清クレアチニン値が 33%上昇すると予測された。

ファブリー病の死亡リスク

ファブリー病による死亡リスクについては多くの報告がある。

MacDermot らが英国で実施した調査によると、透析や腎移植にもかかわらず男性¹の累積生存率中央値は 50 歳 (追加図-1)、女性²は 70 歳であった (追加図-2)。すなわち、ファブリー病男性の平均余命は約 20 歳一般男性よりも短く、女性保因者では約 15 歳短かった。Branton が米国国立衛生研究所で実施した調査³によると、ファブリー病患者の平均死亡年齢は 50±8 歳であった (追加図-3)。55 歳までに 50%が死亡し、60 歳までには全員が死亡していた。透析及び腎移植が普及する以前、1967 年の Colombi らの報告⁴によると、死因として最も多いものは尿毒症で、平均死亡年齢は 41 歳であった。

透析母集団の中で調査した別の報告によると、ファブリー病患者の生存率は一般に他の腎疾患による透析を行っている対照群よりも低かった。Thadhani による米国腎疾患患者データベースを用いた調査⁵によると、ファブリー病患者の 3 年生存率が 63%であったのに対し、非糖尿病対照群では 74% (p=0.03) 糖尿病対照群では 53% (p=0.01) であった (追加図-4)。Tsakiris が欧州腎臓協会-透析・腎移植協会のデータベースを用いた調査⁶によると、透析中の患者の 5 年生存率 41%に対し標準的原発性腎障害患者では 68%であった (図 5)。

Ojo ら⁷は、古典的ファブリー病の最大死因は腎不全であるため、透析または移植によって延命が可能であり、ファブリー病における腎移植後の転帰について肯定的な評価をしている。しかし移植された腎臓は疾患のない状態で維持されるが⁶、他の臓器、特に心臓及び脳血管の疾患は引き続き進行する⁸。

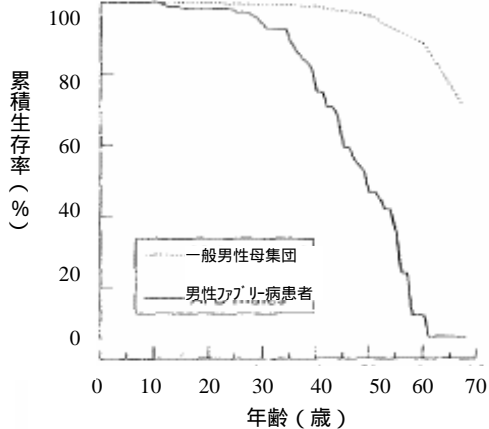
したがって腎移植にもかかわらず、ファブリー病男性の早期死亡率は高い。重篤化する時期及び進行にはきわめて大きな較差がある。女性保因者にも同様の傾向が見られたが、症状はより高齢で発症し、同様に余命を縮めていた。

以上のことから、ファブリー病では、以前は腎障害が余命に影響を与えていたが、歴史的に腎移植や透析の普及により死亡リスクは若干軽減された。しかし、これら腎障害に対する治療は行っても他の臓器の機能低下は進行する。酵素補充療法は全ての臓器における疾患進行を抑制し得ると考えられるので、結果としてファブリー病患者のさらなる死亡リスクの軽減に貢献できるものと考えられる。

- 1 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38:750-60.
- 2 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females [Letter]. *J Med Genet.* 2001;38:769-75.
- 3 Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002;81: 122-38.
- 4 Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Thölen H. Angiokeratoma corporis diffusum—Fabry's disease. *Helv Med Acta.* 1967;34:67-83.
- 5 Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002;61: 249-255.
- 6 Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 7:4-20.
- 7 Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, et al. Excellent Outcome of Renal Transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation.* 2000;69:2337-2339.
- 8 Kramer W, Thormann J, Mueller K, Frenzel H. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Int J Cardiol.* 1985;7:72-5.

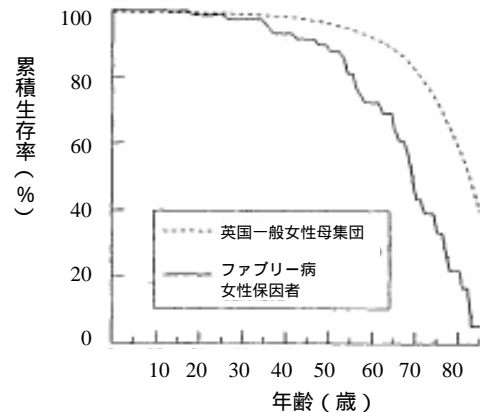
追加表 - 1 ファブリー病による死亡リスクについての報告

調査対象	死亡リスク	出典
ファブリー患者一般		
ヘミ接合体男性患者 98 名 過去 15 年間治療を受けたファブリー病登録患者（英国）	累積生存期間中央値は 50 歳（一般母集団より 20 歳短い）図 1 参照。 通常死因は複数あり、主に腎不全 / 心血管発作である。	MacDermot KD, 2001 ¹
女性保因者 60 名 ファブリー病登録患者（英国）	累積生存期間中央値 70 歳（一般母集団より 15 年短い） 35 歳から明確な減少傾向にある。 図 2 参照。 28% が脳血管発作により 56 ~ 83 歳で死亡、4 名が癌により死亡した。	MacDermot KD, 2001 ²
男性ファブリー病患者 105 名 1970 ~ 2000 年に NIH で評価を受けた患者	患者 18 名が死亡。平均死亡年令は 50±8 歳であった。55 歳までに 50% が死亡、また 60 歳までに全員が死亡した。図 3 参照。	Branton, 2002 ³
透析あるいは腎不全患者群におけるファブリー病患者		
1985 ~ 1993 年に透析を開始したファブリー病患者 95 名 （生存率調査） 1995 年 4 月 ~ 1998 年 7 月の間に透析を開始したファブリー病患者 42 名 （米国腎疾患患者データベース）	3 年生存率は、ファブリー病患者で 63% であり、非糖尿病対照群 74%（ $p=0.03$ ）は低く、糖尿病対照群 53%（ $p=0.01$ 、図 4）よりは高かった。 3 年以内の腎移植施行率は、ファブリー病患者で 42%、非糖尿病及び糖尿病対照群ではそれぞれ 29%、13% であった 図 4 参照。	Thadhani R, 2002 ⁵
ファブリー病患者 83 名 （1993 年 12 月 31 日までの欧州腎臓協会-透析・腎移植協会データベース登録患者 440,665 名中） 男性 87%、女性 12%	透析 1 年、3 年、5 年での生存率は 86%、60%、41% であった（他の腎症による透析患者集団では 1、3、5 年で 92%、78%、68% である）。図 5 参照。 移植から 1 年及び 3 年後の生存率は他の腎症による透析患者集団の 80% 及び 60% に対し 78% 及び 72% であった。 初回腎移植から 1 年及び 3 年後の患者生存率は標準の 93% 及び 87% に対し 91% 及び 84% であった。 主たる死因：心血管合併症 48% 悪液質 17%	Tsakiris D, 1996 ⁶
ファブリー病患者 93 名 米国腎疾患患者データベース登録患者で、1988 ~ 1998 年に腎移植を受けた	5 年生存率 83%（対照群 82%） 移植 5 年後の生存率 75%（対照群 67%） ファブリー病患者と移植患者対照群との間に患者及び移植生存率において統計的差はなかった。	Ojo A, 2000 ⁷



男性ファブリー病患者の累積生存期間中央値は 50 歳であり、一般母集団より約 20 歳短い。男性ファブリー病患者の死亡曲線は 35 歳以降急落する。

生存期間：Kaplan-Meier 曲線
中央値：70 歳 (25 ~ 75 パーセンタイル 57 ~ 78 歳)



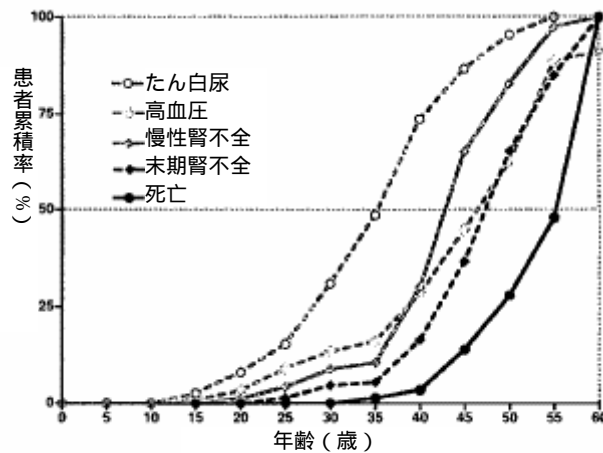
累積生存期間が 70 歳であり一般母集団より約 15 歳短い。35 歳以降は女性保因者の曲線が明らかに下降している。

追加図-1

Kaplan-Meier 生存表を用いて計算した A 男性ファブリー病患者の累積生存率¹

追加図-2

Kaplan-Meier 表を用いて計算した女性ファブリー病保因者の累積生存確率²

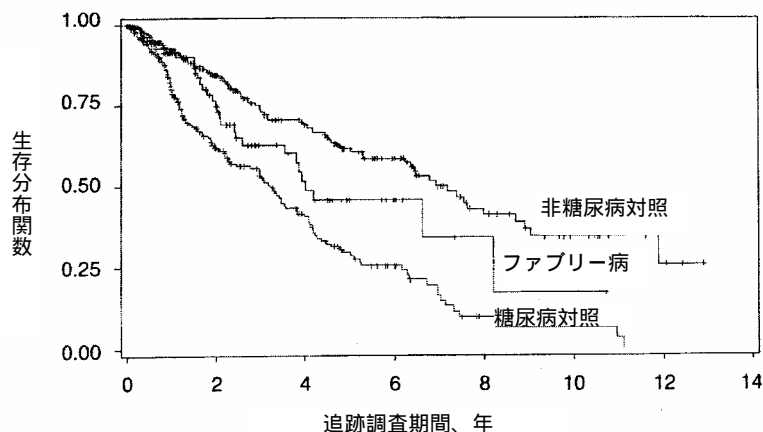


対象とした患者の総数：たん白尿 80 名、高血圧 105 名、慢性腎不全 82 名、末期腎疾患 82 名、死亡 105 名。

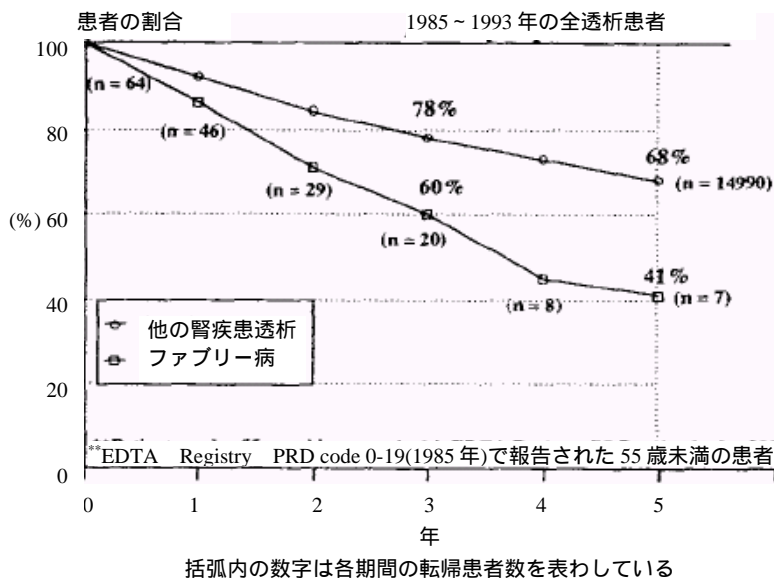
患者 25 名が 50 歳まで 12 名が 55 歳まで生存したが 60 歳以上生存した患者はいなかった。35 歳までに患者の 50% が非腎性たん白尿を、ほぼ 20% が早期腎不全を発症した。生存患者の 50% が 42 歳までに腎不全を発症し、50% が 47 歳までに末期腎疾患に進行した。全患者の 23% が最終的に末期腎疾患を発症した。患者の 18% が腎性たん白尿を、30% が高血圧を発症した。

追加図-3

各種腎症候、高血圧、及び死亡例の累積率³



追加図-4
ファブリー病、糖尿病及び非糖尿病対照透析患者の1985～1993年までの生存曲線⁵



追加図-5
1985～1993年の
ファブリー病患者及び他の腎障害による透析患者と比較した血液透析患者の生存率⁶

日本人ファブリー病患者の疫学調査

1996年に行われた日本人ファブリー病の疫学調査で、39例の男性患者の臨床的特徴が明らかにされたが、30歳代以降に腎障害、心不全が出現し、血清クレアチニン値は30歳代を越えると年齢とともに上昇していた（[図 M2 5.1-3](#)）（第5部 M5 3.5.4.8 大和田ら、2001）。

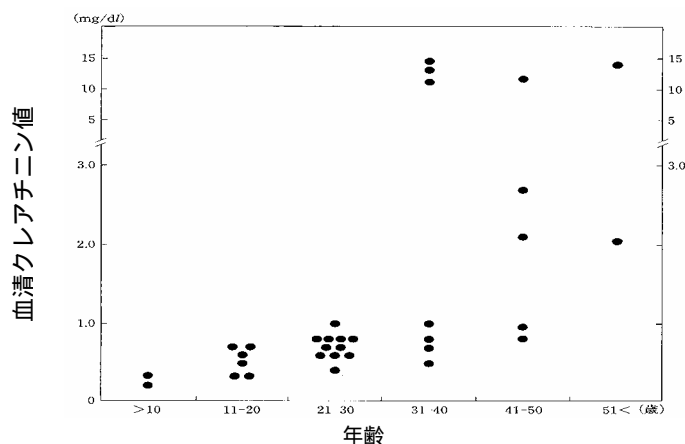


図 M2 5.1-3
日本人ファブリー病患者の血清クレアチニン値
(大和田, 2001)

このように日本人と欧米人のファブリー病患者における腎機能低下の経過に大きな差がないことが示唆された。

日本人及び欧米人の糸球体の追加病理評価

本邦における第2相試験の患者13例（全例男性）と、欧米で行った第3相二重盲検比較試験の同年齢層（35歳未満）の男性患者32例の間で、ベースライン時の腎臓病理所見の比較を全糸球体総数に対する巣状分節状糸球体硬化及び全節状糸球体硬化を示す糸球体数の割合に着目して行った（それぞれ[図 M2 5.1-4](#) 及び [図 2 5.1-5](#)。詳細は [M2 7.3.3.3.1](#) 部分集団の有効性エンドポイントの結論：第3相二重盲検比較試験及び本邦における第2相試験第5部 M5 3.5.3.1）。

結果は、年齢が高いほど疾患の進行が示唆された。年長の患者でベースライン時に、より多くの腎臓の病変が認められたことは、年長の患者ほど残存腎機能がより低く、腎不全に至る閾値に近づいていると考えられる。

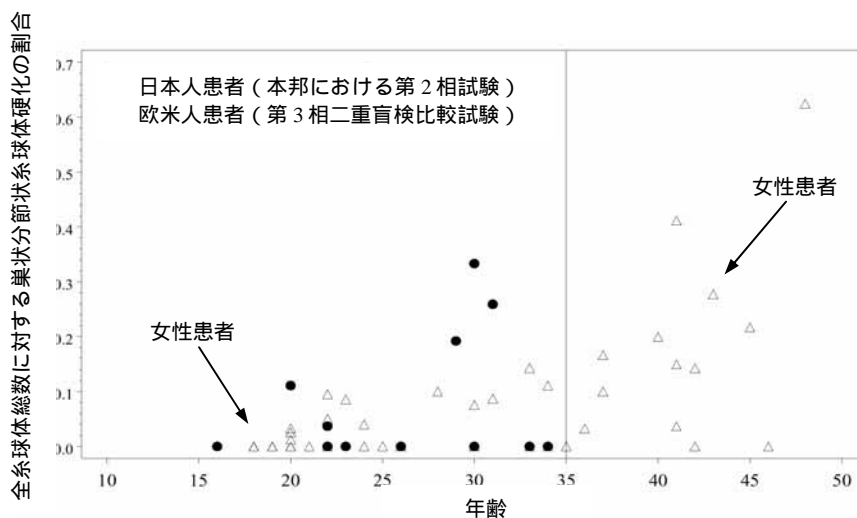


図 M2 5.1-4
ファブリー病患者のベースライン時における
巢状分節状系球体硬化を示す系球体数の割合の年齢による変化

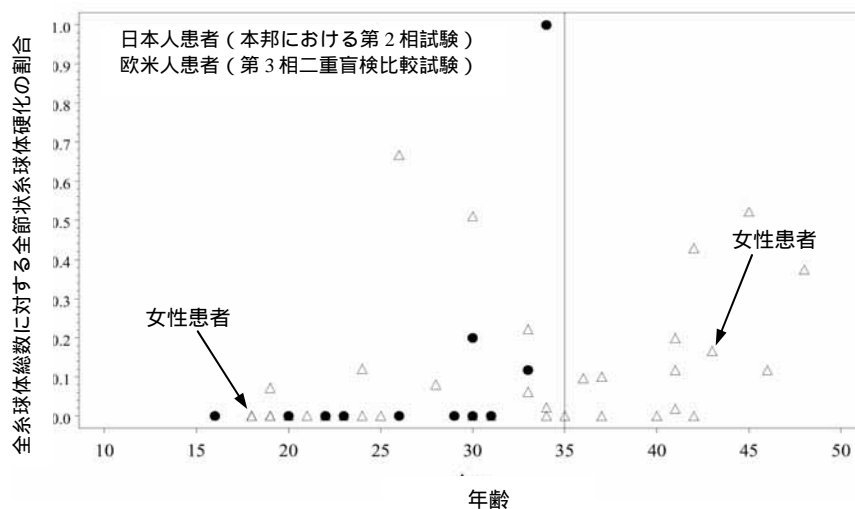


図 M2 5.1-5
ファブリー病患者のベースライン時における
全節状系球体硬化を示す系球体数の割合の年齢による変化

(本邦における第 2 相試験の Intent-to-Treat 集団及び第 3 相二重盲検比較試験の As Treated 集団)
(第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Figure 2.1-1 ~ 2)

M2 5.1.1.3 亜型ファブリー病の臨床症状

ヘミ接合体とは対照的に、心臓型ファブリー病は遅発性の心症状又は心肺症状を発現する。これらの患者の初期症状はほとんど無症候であり、先端異常感覚、被角血管腫、角膜混濁・水晶体混濁及び発汗低下等の症状を発現しない。これらの患者は一般に左室壁及び心室中隔の肥大及び心筋症を示し、心筋梗塞を発現する患者もいる (Desnick, 2002)。

同様にヘテロ接合体女性も、ヘミ接合体の男性患者では重度の腎病変や心病変を有する成年期にもほとんど障害を発現することはない。しかし、加齢に伴い、約 30% が単発的皮膚病変を発現し、約 10% に先端異常感覚、約 70% に渦巻状角膜混濁を認め、他に四肢の断続的な痛み及び浮腫も発現する。ヘテロ接合体の中にはまれに (推定 < 1%)、高齢で心不全を発現する場合もあり、ヘミ接合体男性と同様に重症な女性患者も存在することが報告されている (Desnick, 2002)。

Genzyme 社では、欧米において女性患者の病歴調査 (AGAL-018-01) を実施した。本調査では 61 名の患者情報を収集し、200 年 月に終了した。この調査の結果、女性ファブリー病患者の基準データを得た。

本試験は女性のヘテロ接合体ファブリー病患者の病態を調査するために米国国立衛生試験所 (NIH) で行われた。対象は以前に酵素補充療法を受けておらず、ファブリー病の徴候や症状を示す 18 歳以上の女性患者で、登録患者 61 例中 57 例で既知のファブリー病遺伝子型が確認されたので、これをファブリー病患者集団として集計対象とした。この集団は、平均年齢 43 ± 11.7 (平均 \pm 標準偏差、以下同) 歳 (範囲 19.2 ~ 72.4 歳)、ほとんどが白人であった。血清クレアチニンは 0.8 ± 0.2 mg/dL であり、推定糸球体ろ過速度 (GFR) は 93.2 ± 24.1 mL/分/1.73 m² であった。57 例中 24 例 (42%) の患者が 90 mL/分/1.73 m² 未満で推定 GFR が低下していた。皮膚の毛細血管内皮細胞は 1 例のみが軽度の GL-3 蓄積を示し、概して GL-3 蓄積はなかった。眼の所見で最も一般的なのは角膜上皮症 (83%) で、次に網膜静脈蛇行 (14%) であった。神経の異常は感覚異常 (53%) と次に脳神経の異常 (28%) で、57 例中 10 例 (18%) の患者が異常 MRI 所見を示した。心エコーの異常で最も一般的なのは軽度の三尖弁逆流 (75%) と次に軽度の僧帽弁逆流 (72%) であった。4 例の患者が左室肥大であった。

女性例では一般に無症候や軽度であるといわれており、発症例も男性に比べて少ない。臓器障害の進行はファブリー病男性患者よりも遅いが、徴候及び症状の重症度は多様であり、心臓や脳血管障害を来す患者も見られることから、治療の対象とすべきである。

M2 5.1.1.4 ファブリー病の遺伝子型

GAL をコードする遺伝子は X 染色体の長腕 Xq21.33-q22 に位置し、7 個のエクソンと 6 個のイントロンで構成され、全長は約 12kb である。ファブリー病における遺伝子変異は極めて多彩であり、現在までに世界中で約 250 種類の変異が報告され、日本人では 32 種類

報告されている (児玉, 1996; 石井, 1996; 奥宮, 2001; 中尾, 1996)。変異の種類は今後さらに増えると予想される。現在までに確認された日本人の古典型及び亜型ファブリー病の遺伝子変異は、遺伝子の部分欠損 (7例)、スプライシングドナー又はアクセプター領域の異常 (4例)、点突然変異であるナンセンス変異 (4例) 及びミスセンス変異 (17例) で (奥宮, 2001)、これらの日本人における変異タイプの割合は世界中で報告された成績と差異がない (図 M2 5.1-6, 表 M2 5.1-2)。

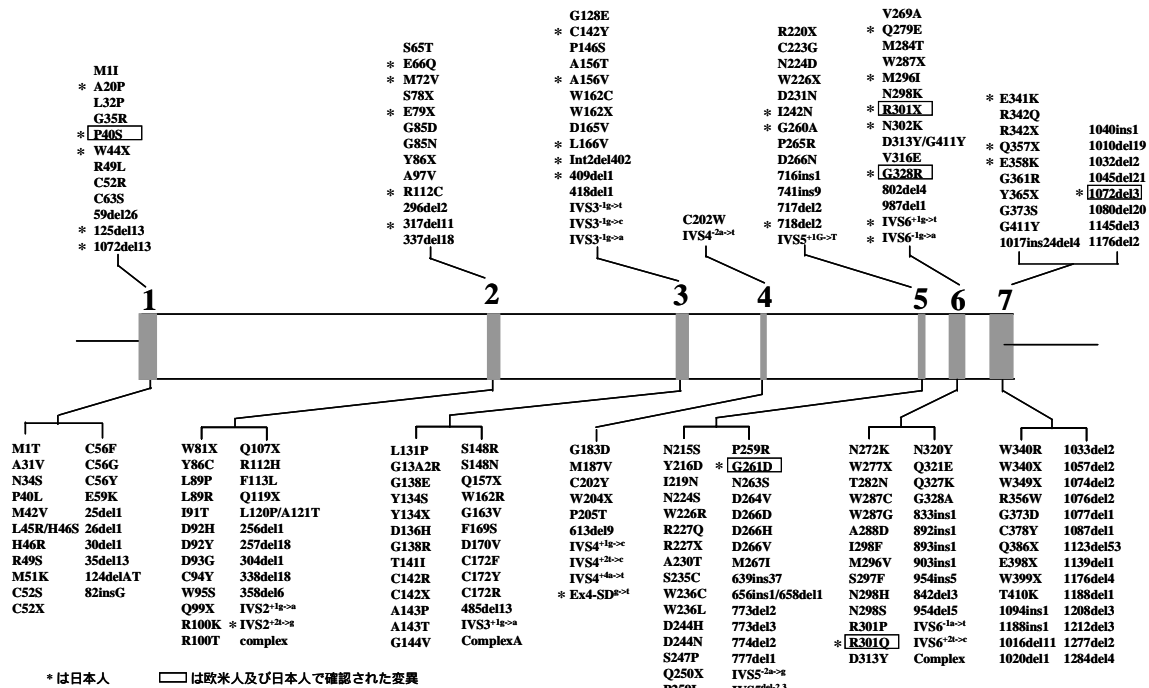


図 M2 5.1-6
報告されたファブリー病の遺伝子変異

(第5部 M5 3.5.4.9 Clinical Phenotypes and Genotypes of Fabry’s Disease (参考資料), Figure 2)

表 M2 5.1-2
遺伝子変異タイプの比較

変異タイプ	部分欠損・挿入	スプライシング変異	ナンセンス変異	ミスセンス変異
日本人	22%	13%	13%	53%
全世界	26%	7%	11%	56%

(第5部 M5 3.5.4.9, Clinical Phenotypes and Genotypes of Fabry’s Disease (参考資料), Figure 2, Table 2)

M2 5.1.1.5 ファブリー病の診断

ファブリー病は血漿、末梢白血球、培養リンパ芽球、培養線維芽細胞中あるいは生検試料中の GAL 活性の低下か欠損を確認して診断される。女性患者はαGAL 活性が正常の場合もあるため、遺伝子解析で確定診断が行われる。

本邦においては、特発性心筋症に関する調査研究班が定めたファブリー病の診断基準¹が存在する（追加表 - 2）が、現在ファブリー病は追加表 - 3 に示すライソゾーム病の診断基準に包括されている。この診断基準においても、酵素活性の欠損と組織評価による蓄積物の確認は必須事項として挙げられている。他のリソゾーム蓄積症と同様、本疾患に関する知見は限られているため、国内外の情報は互いに共有化されている。酵素診断と遺伝子解析、家族歴や他の診断を組み合わせたファブリー病の診断方法は、海外でも共通したものである。

ファブリー病の経過は多様であり、同じ変異のある家族の中でも異なるといわれているので、ファブリー病の診断を受けても、その後の経過、発症の時期などを予測することは困難である。従って酵素補充療法によって最良の転帰を得るためには早期に診断し、何らかの臨床症状が発現したら速やかに治療を開始することが非常に重要である。

ファブリー病は X 染色体の伴性劣性遺伝であるため、多くの場合は家族歴にファブリー病患者が存在する。古典型ファブリー病では低汗症や四肢の疼痛は学童期から認められることが多く、家族歴と併せると早期の同定（診断）が可能である。

また、心症状が主な兆候と異なる亜型、及び GAL 活性のある程度残存する女性患者においても、家族歴による疑いのある場合は、GAL 活性の測定または遺伝子解析により発症以前にファブリー病の同定は可能であり、定期的な検診により起こりうる障害の初期段階での発見が可能であろう。

家族歴のない患者の検出については、現在までにファブリー病をスクリーニングする方法は確立していない。また、肥大型心筋症の患者あるいは腎不全の患者について GAL 活性を測定することも重要と考える。

¹ 特発性心筋症に関する調査研究班, 44. ファブリー (Fabry) 病. 難病の診断と治療指針. 疾病対策研究会編. 六法出版社. 2001;463-468

追加表 - 2 特発性心筋症に関する調査研究班によるファブリー病の診断基準

- (1) 主要症状及び臨床所見
以下 ~ の症状が少なくとも1つ以上ある。
被角血管腫
臀部・外陰部に好発し、自覚症状を伴わない暗赤紫の小丘疹。
四肢末端痛
発熱などの体温上昇時に四肢の激痛を生じやすく、carbamazepine が著効する。20 歳以降になると軽快することが多い。
低汗症
発汗試験で明らかになる。体温上昇をきたしやすい。
角膜混濁
細隙灯 (slit lamp) 検査により確認できる渦巻き状・放射状の特徴的角膜混濁で、視力障害などの自覚症状はない。
脳血管障害
多発性小梗塞 (ラクナ) が特徴的。
腎障害
尿蛋白・血尿を認め、進行して腎不全になる。
心障害
右室肥大を伴いやすく、左室肥大様式も全周性、非対称性など多様である。進行性に肥大するが、更に進行すると収縮力低下、特に左室後壁基部の菲薄化を伴う運動低下を生じやすい。洞不全や房室ブロックなどの刺激伝導障害や不整脈を合併しやすい。
- (2) 血漿もしくは白血球等の α -gal A 活性の欠損 (活性 0 もしくは測定感度以下) 又は低下 (正常平均値の20% 未満)。
- (3) 皮膚小血管、汗腺、腎臓、神経もしくは心筋の電顕病理検査により、細胞のライソゾーム内にFabry 病に特徴的形態を呈する蓄積物の所見。
- (4) α -gal A 遺伝子異常の同定。すなわち、 α -gal A 遺伝子の点変異、欠失、重複、スプライシング変異もしくはメッセンジャーRNA の低下、等を認める。
- (5) 確診例とは、下記 ~ のいずれかに該当する症例とする。
診断基準の(1)~(3)の項目すべてを満たすもの。
診断基準(1)主要症状及び臨床所見のみ認め、診断基準(2)及び(3)において心筋の病理所見を認める場合は、心Fabry 病と診断する。
女性患者で、
(a) 診断基準(1)と(3)を満たすが、(2)の活性が正常を示す場合は、(4)を満たす必要がある。
(b) 父親がFabry 病と確定している場合は、診断基準(1)と(3)を満たせばよい。

追加表 - 3 ライソゾーム病の診断基準

【主要項目】

(1) 理学所見

身体奇形，皮膚所見，心雑音，肝脾腫，角膜混濁，関節拘縮などに注意する。
神経学的診察では知能，眼底所見，眼球運動，筋萎縮，錐体路徴候，錐体外路徴候，小脳失調などに注意する。

(2) 血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿，細胞，組織中に確認する。末梢血リンパ球の空胞化，尿沈渣の異染性物質，骨髓中の Gaucher 細胞や泡沫細胞（Niemann-Pick 細胞），尿中オリゴ糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血白血球や培養繊維芽細胞を用いて酵素活性を測定し，酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため，活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。酵素機能低下を確認するためには，培養細胞では天然基質の分解を測定する負荷試験が必要となる。出生前診断については，羊水細胞を用いた酵素分析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ，ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし発端者の遺伝子診断にはその原因遺伝子全体を調べる必要があり，かなりの労力を要する。更にその遺伝子変異が酵素機能障害を引き起こすことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば，同じ家系の保因者診断や出生前などは容易である。

(3) 画像所見

頭部 MRI 検査が有用である。異染性白質ジストロフィーや Krabbe 病では大脳白質の T₂ 延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状 T₁，T₂ 延長病変がみられることがある。

(4) 鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症，先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症，運動ニューロン疾患，精神疾患との鑑別が問題になる。

(5) 合併症

重症例での栄養障害，肺炎などの感染症，褥創などが問題となる。

(6) 診断基準

酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損 / 機能異常が，生化学的検査により，または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお，Fabry 病のような X 連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し，酵素活性低下が確認されず，遺伝子変異の同定が不明な場合は，家族歴（父親，息子，兄弟）から確認すること。

生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。

尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること（ライソゾーム病の中でも Gaucher 病のように，尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある）。

を満たし，同疾患による症状を有する*と認められるものを特定疾患治療研究事業の対象とする。この際， の所見の有無を確定診断のための参考とする。

*ライソゾーム病臨床調査個人票の臨床所見，検査所見，画像所見，鑑別診断を参照のこと。

【参考事項】

(1) 症状

ライソゾーム病には約 30 種類の疾患が含まれ，同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが，成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。ガルゴイリズム，骨変形などはムコ多糖症によくみられるが，GM1 ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の

蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫瘍が Fabry 病，ガラクトシアリドーシス，マンノシドーシスにみられる。肝脾腫は Gaucher 病，Niemann-Pick 病，GM1 ガングリオシドーシス，ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞，退行，痙攣，痙性麻痺などがみられ，成人発症例では痴呆，精神症状，痙性麻痺，パーキンソンニズム，不随意運動，運動失調，神経原性筋萎縮などがみられる。

(2) 重症度基準

乳幼児型

Stage 1：身体的異常*はあるが，ほぼ月齢（年齢）相当の活動が可能である。

Stage 2：身体的異常*または運動（知的）障害のため月齢（年齢）に比較し軽度の遅れを認める。

Stage 3：身体的異常*または運動（知的）障害のため中等度の遅れを認める。（DQ=35～50）

Stage 4：身体的障害または運動（知的）障害のため高度の遅れを認める。（DQ<35）

Stage 5：寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

*身体的異常：哺乳障害，刺激過敏，痙攣，視力障害，ガルゴイリズム，関節拘縮，骨格変形，肝脾腫，心不全症状など。

【特定疾患治療研究事業の対象範囲について】

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

Gaucher 病	Niemann-Pick 病 A, B 型
Niemann-Pick 病 C 型	GM1 ガングリオシドーシス
GM2 ガングリオシドーシス	Krabbe 病
Tay-Sachs 病, Sandhoff 病, AB 型	
異染性白質ジストロフィー	マルチプルサルファターゼ欠損症
Farber 病	Hurler / Schei 症候群
Hunter 症候群	Sanfilippo 症候群
Morquio 症候群	Maroteaux-Lamy 症候群
Sly 病	ヒアルロニダーゼ欠損症
シアリドーシス	ガラクトシアリドーシス
I-cell 病 ムコリピドーシス 型	-マンノシドーシス
・ -マンノシドーシス	・ フコシドーシス
・ アスパルチルグルコサミン尿症	・ Schindler 病 / 神崎病
・ Pompe 病	・ Wolman 病
・ Danon 病	・ 遊離シアル酸蓄積症
・ セロイドリポフスチノーシス	・ Fabry 病

M2 5.1.1.6 ファブリー病の現行の治療方法

現在のところ、ファブリー病の病因の軽減ないし進行の抑制を期待できる確立した治療法はなく、対症療法のみが存在する。

透析と腎移植が末期腎不全に対する有効な治療の選択肢であるが、透析患者の死亡率上昇は文献で詳細に報告されている (Sarnak, 2000; Herzog, 1998; Ma, 1992)。性別、人種、糖尿病に関して層別しても、透析患者では心臓血管疾患率が約 15 倍高い (Sarnak, 2000)。さらに、挿入口部感染症や血栓症は透析患者固有の危険を有している。また、腎臓移植においては移植手技、免疫抑制療法に伴う危険性や移植片拒絶の可能性が挙げられる。

抗凝固剤や抗血小板製剤が脳卒中傾向のある患者には推奨されているが、どちらの薬物療法も加齢による脳血管系の症状の進行に影響を及ぼす。耐えがたい疼痛及び持続的な不快感を軽減するための疼痛管理がファブリー病の主要な薬物治療である。これまでに麻薬性製剤、ジフェニルヒダントイン、カルバマゼピン及びガバペンチンが用いられているが、その効果は様々である (Lockman, 1973; Lenoir, 1977; Filling-Katz, 1989; Inagaki, 1992; Desnick, 2002; Peters, 1997)。

M2 5.1.2 臨床開発計画の科学的背景 (エンドポイントの選択)

ファブリー病は遺伝子変異により加水分解酵素の活性の低下あるいは欠損することにより発症する。この欠損した酵素を遺伝子組換え技術により生産し、静脈内投与することにより、酵素は細胞にとりこまれる。したがって、ファブリー病患者に対する遺伝子組換え型酵素すなわち遺伝子組換え型ヒトガラクトシダーゼ (r-h GAL) の投与が、ファブリー病の有望な治療法になり得ると考えられた。有効性のエンドポイントとしては、腎臓、心臓及び皮膚組織中に蓄積した GL-3 の除去が評価され、特に欧米で行われた第 3 相二重盲検比較試験では腎血管内皮細胞における GL-3 の消失が主要エンドポイントとされた。

GL-3 とファブリー病の臨床症状との関係

ヘテロ接合体の女性患者及び亜型ファブリー病患者は、古典型ファブリー病より α GAL 活性が残存しており血漿中と組織中の GL-3 蓄積の程度は少ない (Johnson, 1975; Desnick, 2002; Vance, 1969)。亜型ファブリー病では腎・心合併症を伴うことはまれで生命への影響は通常ないが、酵素欠損の程度に依存して臨床症状が発現する。その程度、種類及び発現時期も欠損の程度によるが、40 歳代以降となることが多い。また、正常人、古典型ファブリー病、亜型ファブリー病を比較すると GL-3 蓄積が多いほどファブリー病の臨床経過は重症となる (Elleder, 1994; Ogawa, 1990; Scheidt, 1991)。さらに、ファブリー病患者の腎移植成功例では、血漿中の α GAL 活性が上昇し、GL-3 の蓄積も低下して臨床症状が改善した報告もある (Desnick, 1971; Philippart, 1972)。このように GL-3 の蓄積の程度は臨床症状の進行や重症度と相関があるので、酵素補充療法により GL-3 の蓄積を除去することが臨床症状の軽減ないしは進行の抑制につながるものと予測できる。

腎血管内皮細胞の重要性

腎毛細血管内皮細胞が第3相二重盲検比較試験で主要エンドポイントとされたのは、ファブリー病患者では、この細胞で特に GL-3 が蓄積しており、かつ腎機能に密接な関係があるからである。腎血管内皮細胞への GL-3 の蓄積は糸球体内の血管狭窄、腎皮質及び髄質全体にわたる血管炎や血栓につながり、腎障害及び腎不全の一因となる (Takano, 1995, Savage, 1994, Stewart, 1994, Nangaku, 1998)。さらには GL-3 蓄積に起因して血管内皮の病理的变化はアテローム性動脈硬化及び血栓塞栓症といった合併症の一因となる (Utsumi, 1997)。血管障害によりネフロンが失われると、残存するネフロンにかかる負担が増え、そのために腎機能の悪化がさらに加速されることも示唆されている (Branton, 2002)。

その他腎組織・細胞の評価

GL-3 が蓄積している全ての細胞がこの酵素補充療法の標的細胞である。特に糸球体上皮細胞に GL-3 が多量に蓄積していることが知られており、蛋白尿の原因となり得る。また、メサングウム細胞、メサングウムマトリックスへの GL-3 蓄積により糸球体ろ過作用が損傷され糸球体硬化の原因となる (第5部 M5 3.5.4.7 Rennke ら, 2002 Genzyme 社社内資料 (参考資料))。

エンドポイントの妥当性確認

このように、酵素補充療法により蓄積した GL-3 が除去されることによって、GL-3 の蓄積に伴う病理学的障害の進行も抑制あるいは停止させることが期待され、本剤の有効性評価に代替エンドポイントとして GL-3 除去が用いられた。これは FDA の迅速承認制度 (21 CFR 601.41) に基づく措置でもあった。この制度に基づき当該製剤の臨床効果を確認する試験を行うことが条件とされているが、そのためには比較対照臨床試験で、疫学的、治療上、病態生理的または他の根拠により代替エンドポイントが臨床効果を予測することを立証するか、あるいは生存率または不可逆的症候以外の効果を提示しなくてはならない。そこで現在海外で多国間多施設無作為割付けプラセボ対照二重盲検比較試験 (第4相試験) が進行中である。本試験の最終報告書を入手次第、本邦でも提出する予定である (詳細は M2 5.1.3.3.2 米国における審査状況参照)。

M2 5.1.3 臨床開発の経緯

GCP を遵守して行われた r-h GAL の主要な臨床試験は以下の3試験があり、有効性、安全性及び薬物動態の評価 (第1/2相試験については薬力学的評価も含む) を行った。これらの試験で合計86例の患者が r-h GAL の治療を受け、15例は米国における第1/2相試験、13例は本邦における第2相試験及び58例は欧米で行われた第3相二重盲検比較試験並びにその継続試験に参加した。

- ・第1/2相試験 (FB9702-01 : 第5部 M5 3.4.2) (GCP 準拠) : 終了。

- ・本邦における第2相試験 (AGAL-007-99: 第5部 M5 3.5.2) (GCP 準拠): 終了。
- ・第3相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98: 第5部 M5 3.5.1) (GCP 準拠): 終了。

進行中の試験として、第3相二重盲検比較試験のオープン継続試験を実施中であり、18カ月のオープン継続投与にほぼ相当する42回目の投与時まで安全性情報を入手した。重篤有害事象の報告は、200 年 月 日までの報告を含む。

- ・第3相オープン継続試験 (AGAL-005-99: 有効性データは第5部 M5 3.5.4.1 及び安全性データは第5部 M5 3.5.4.2): 進行中。(GCP 準拠) (EMEA の承認条件により行われている重症患者に対する試験)

さらに、将来、以下の進行中の試験から患者データを入手する予定である。

- ・第4相二重盲検比較試験 (AGAL-008-00) (GCP 準拠): 米国及び欧州で実施中。
(FDA の迅速承認制度及び EMEA の承認条件により実施する重症患者に対する試験)
- ・ファブリー病患者の病歴調査 (AGAL-014-01: 中間報告は第5部 M5 3.5.4.3): 米国、カナダ及び欧州で実施中。(患者に r-h GAL 投与はしない)
- ・欧州における小児を対象とした市販後臨床試験 (AGAL-016-01): 欧州で実施中。

上記以外の進行中の臨床試験、治験外提供使用、及び市販後の自発報告の情報は、2002年2月28日までに報告された重篤な有害事象を入手して本資料に記載した。

- ・第1/2相オープン継続試験 (AGAL-006-99): 進行中。(GCP 準拠)
- ・本邦における第2相試験の継続提供使用 (AGAL-012-01): 進行中。(GCP 非準拠)
- ・治験外提供使用及び特別提供使用プログラム
 - ・本邦における治験外提供使用 (AGAL-011-00): 進行中。
 - ・米国における治験外提供使用 (AGAL-010-00): 終了。
 - ・欧州における治験外提供使用: 進行中。
 - ・カナダ特別提供プログラム: 進行中。
 - ・オーストラリア特別提供プログラム: 進行中。
 - ・フランス特別提供プログラム: 終了。
 - ・医師による試験 オランダ
Fabrazyme™ と Replagal™ 0.2 mg/kg の比較試験。
 - ・市販後自発報告

なお、本申請後、入手した情報に基づき、平成 年 月 日現在の国内外で終了、実施中、実施予定の臨床試験のリストは M1 5.2.5 臨床開発の経緯に記載した。

表 M2 5.1-3
r-h GAL 臨床試験
(申請時：平成 14 年 8 月現在)

プロトコール No.	治験デザイン	主なエンドポイント	投与量 (点滴静注)	投与期間	組み入れ/評価可能患者数	年齢平均±標準偏差/範囲(歳)
完了した試験						
FB9702-01 第 1/2 相試験 M5 3.4.2 最終報告書	オープン 非無作為化 用量決定 ファブリー病の診断を受けている 16 歳以上の男性	臨床薬理、 薬物動態 及び安全性	治験薬： 0.3mg/kg 隔週 × 5 回 1.0mg/kg 隔週 × 5 回 3.0mg/kg 隔週 × 5 回 1.0mg/kg 隔日 × 5 回 3.0mg/kg 隔日 × 5 回 点滴容量：100mL 点滴速度：0.83mL/分以下 投与時間；2 時間	10 週間 10 日間	15/15 (男 15) (n=3/群)	34.4±7.3 (18 ~ 45)
AGAL-007-99 本邦における 第 2 相試験 M5 3.5.2 最終報告書	多施設(日本) オープン 非無作為化 ファブリー病の診断を受けている 16 歳以上の男性	被験薬を 20 週間投与した後の、腎臓の毛細血管内皮の GL-3 蓄積の形態学的評価	1mg/kg (0.9 ~ 1.1mg/kg) 隔週 × 11 回 ^b 点滴容量：500mL 点滴速度：0.25 mg/分 投与時間；約 6 時間	20 週間	13/13 (男 13)	26.6±5.5 (16 ~ 34)
AGAL-1-002-98 第 3 相 二重盲検 比較試験 M5 3.5.1 最終報告書	多施設(米国、イギリス、フランス、オランダ) 無作為化 二重盲検比較 プラセボ対照 対照群 ファブリー病の診断を受けている 16 歳以上の男性又は女性	被験薬を 20 週間投与した後の、腎臓の毛細血管内皮の GL-3 蓄積の形態学的評価	治験薬： 1mg/kg (0.9 ~ 1.1mg/kg) 隔週 × 11 回 ^b 点滴容量：500mL 点滴速度：0.25 mg/分 投与時間；約 6 時間	20 週間	29/29 (男 27、女 2)	32.0±9.4 (16 ~ 48) ^c
			プラセボ： 隔週 × 11 回 点滴容量：500mL 点滴速度：0.25 mg/分 投与時間；約 6 時間	20 週間	29/29 (男 29)	28.4±11.0 (17 ~ 61)
進行中の継続試験						
AGAL-006-99 第 1/2 相 継続試験 ^a	オープン継続試験 (FB9702-01 から継続した患者)	進行中 第 1/2 相試験の安全性・有効性評価	1mg/kg (0.9 ~ 1.1mg/kg) 隔週 × 11 回 ^b 点滴容量：500mL 点滴速度：250mL/時以下 投与時間；2 時間以内	承認まで	15/15	進行中
AGAL-012-01 本邦における 継続投与	オープン継続試験 (AGAL-007-99 から継続した患者)	進行中 オープン非無作為化試験における安全性、有効性の評価	1mg/kg (0.9 ~ 1.1mg/kg) 隔週 ^b 点滴容量：500mL 点滴速度：0.25 mg/分以下 投与時間；約 6 時間	承認まで	13/13	26.6±5.5 (16 ~ 34)

プロトコール No.	治験デザイン	主なエンドポイント	投与量 (点滴静注)	投与期間	組み入れ/評価可能患者数	年齢平均±標準偏差/範囲(歳)
AGAL-005-99 第3相 オープン 継続試験 有効性データは M5 3.5.4.1 安全性データは M5 3.5.4.2	オープン継続試験 (AGAL-1-002-98 から継続した患者)	進行中 第3相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) における安全性、有効性パラメータの評価	αGAL/αGAL、プラセボ/αGAL 投与群とも 1mg/kg (0.9~1.1mg/kg) 隔週 ^b 点滴容量:500mL 点滴速度:250mL/時以下 投与時間:2時間以上	αGAL/αGAL 及びプラセボ/αGAL 投与群: 54 カ月	αGAL/αGAL 投与群:29/29 (男27、女2) プラセボ/αGAL 投与群:29/29 (男29)	αGAL/αGAL 投与群: 32.0±9.4 (16~48) ^c プラセボ/αGAL 投与群: 28.4±11.0 (17~61)
今後データ入手予定の試験						
AGAL-008-00 第4相試験	多施設: (米国、英国、オランダ、カナダ、チェコ、ポーランド、ウルグアイ、オーストラリア、ハンガリー) 無作為割付プラセボ対照二重盲検比較試験 16歳以上の男女 ファブリー病の診断を受けている ファブリー病を示す臨床症状がある	進行したファブリー病患者において腎疾患、心疾患、脳血管疾患の複合的転帰に臨床的に重大な進行が見られるまでの時間及び/又は死亡までの時間	r-h GAL 又はプラセボ 1mg/kg (0.9~1.1mg/kg) 点滴容量:500mL 点滴速度:250mL/時以下 投与時間:2時間以上	約35ヵ月又は 臨床的重大事象が統計学的に検出されるまで	例 (200年 月日現在) (無作為割付は、実薬:プラセボ=2:1)	43.4±10.0 (21~68) (200年 月日現在)
AGAL-014-01 ファブリー病患者の 病歴調査 M5 3.5.4.3 中間報告	ファブリー病患者の医療記録によるプロスペクティブな病歴の調査と検討	進行したファブリー病患者において、腎疾患、心疾患、脳血管疾患の複合的転帰に臨床的に重大な進行が見られるまでの時間及び/又は死亡までの時間	投与は行わない	投与は行わない	例 (200年 月日現在)	選定患者の基準評価時 38.0±10.5 (16~64) (n=) 全患者の基準評価時 26.4±15.1 (0~68) (n=) 200年 月日現在
AGAL-016-01 市販後欧州 小児試験	市販後臨床試験	小児ファブリー病患者における、安全性、有効性、体内動態の評価	r-h GAL 又はプラセボ 1mg/kg (0.9~1.1mg/kg) 点滴容量:500mL 点滴速度:250mL/時以下 投与時間:2時間以上	48週		

a. 第1/2相試験は、主として臨床薬理、薬物動態及び安全性の試験

b. 使用実態を考慮し、0.9 mg/kg ~ 1.1 mg/kg の用量範囲を許容した

c. As Treated 集団に基づく。

M2 5.1.3.1 米国・欧州における臨床開発の経緯

1988年1月、r-hαGALは米国でオーファンドラッグに指定され、欧州でも2000年8月にオーファンドラッグに指定された。また、米国では1990年1月に治験が開始され、同年12月優先審査の指定を受けた。

M2 5.1.3.1.1 第1/2相試験

米国で実施された第1/2相試験 (FB9702-01) は、ファブリー病と診断された15例の患者を対象として、安全性、用量設定ならびに薬物動態及び薬力学的パラメータを評価することを目的とした。第1/2相試験では、複数の動物実験の結果に基づいて最大用量を3mg/kgとし、投与頻度は隔日又は隔週とした。薬物動態パラメータは、初回と5回目の投与後の血漿中のr-hαGAL濃度を酵素活性分析法を用いて測定し、算出した。薬力学的評価 (代替エンドポイント) として、血漿中GL-3の定量、尿沈渣検査及び各臓器から得た生検組織中のGL-3の組織学的評価が行われた (M2 7.2 及び M2 7.3)。安全性評価は試験全体にわたり行った。

前臨床及び第1/2相試験の結果から、本剤は細胞で取りこまれて組織中に蓄積したGL-3を除去することが示された。特に、血管の内皮細胞に蓄積したGL-3をほぼ正常なレベルにまで除去した。第1/2相試験の結果は、1mg/kgの隔週投与が患者の安全性を損なうことなくGL-3を除去するには、最も良好であることが示唆された。

M2 5.1.3.1.2 第3相二重盲検比較試験

試験デザインに関するFDAとの議論

有効性のエンドポイントは、専門家及びFDAと討議の結果、腎毛細血管内皮細胞からのGL-3蓄積がほぼ正常レベルまで除去すること (以下スコア0。定義 M2 7.3.3.2.2 参照) を代替エンドポイントとすることで合意した (M2 5.1.2 臨床開発計画の科学的背景参照)。

ファブリー病の重大な転帰は、腎臓、心臓及び神経系などの終末器官の損傷であるが、腎不全は20代~40代で発症し、進行すると生命にも影響する。このような腎疾患の臨床病理所見に基づき、本疾患の有効性のエンドポイントは腎機能の維持と合併症に重点をおくべきである。

ところが、腎不全は数年にわたって進行するため、血清クレアチニン値又は糸球体ろ過速度による腎機能の変化を、腎機能が正常な患者で維持を実証するには、糖尿病の臨床的効果と同様、数百例もの患者で数年間にわたって検討しなければならない。一方、既に相当な腎障害が生じて腎機能が悪化した患者では末期腎疾患までの進行を抑制するのは難しく、その改善をエンドポイントとすることは試験として適当でないと判断した。

一方、腎毛細血管内皮細胞の GL-3 蓄積の評価は、組織病理所見を評価するのに光学顕微鏡を用いることによって、短期間の治療でも GL-3 除去が検出可能であり、妥当と考えられた。光学顕微鏡による病理組織評価には、プロスペクティブに決められたスコアリングシステムを使用した。この評価方法は、Genzyme 社と FDA 及び

() に所属する病理学者 3 名 (検査対象とした組織の専門家) により作成された (腎臓 M2 7.3.3.2.3 及び M2 7.3.3.2.4、皮膚 M2 7.3.3.2.16 及び M2 7.3.3.2.17、心臓 M2 7.3.3.2.21) 。

副次的エンドポイントは光学顕微鏡検査による腎、心臓及び皮膚の内皮細胞における GL-3 減少、腎及び尿中の ELISA 測定による GL-3 減少、並びに疼痛軽減であった。糸球体濾過率及び SF-36 健康調査により評価する QOL をはじめ、数多くの三次的エンドポイントも検討した。

ファブリー病患者に生ずる重度の疼痛及び不快感という臨床症状を考慮して、疼痛に関連した主要エンドポイントも議論に挙がったが、FDA との討議の中で、疼痛改善は最終的に副次的エンドポイントとして採用したものの、次の理由で主要エンドポイントとして選択しなかった。疼痛は自覚的であるため、定量測定が難しく、ファブリー病による疼痛は現行の治療薬によって管理可能である。疼痛試験においてしばしば認められるプラセボ効果を考慮すると、主要エンドポイントとして疼痛改善に重点をおく試験では、薬剤投与を受けている重度の疼痛があるファブリー病患者が 100 例以上必要になると思われたが、本患者集団の患者数がきわめて少ないことから実行不可能と考えられた。

第 3 相二重盲検比較試験の結果

米国及び欧州において第 3 相多施設無作為割付け二重盲検プラセボ対照比較試験 (AGAL-1-002-98) が実施された (M2 7.3) 。

その結果、主要エンドポイントである光学顕微鏡による腎臓の毛細血管内皮における GL-3 消失は、r-h GAL とプラセボで統計学的有意差 ($p < 0.001$) が認められた。さらに、副次的エンドポイントの 3 項目中 2 項目、すなわち ELISA 法で測定した腎及び尿中の GL-3 の合計スコア、腎、皮膚及び心の血管内皮細胞中の GL-3 の合計スコアの変化において、統計学的有意差が認められた (M2 7.3) 。

第 3 相二重盲検比較試験の完了後、米国では 200 年 月 FDA に新薬承認申請 (BLA: Biologics License Application) を提出し、欧州では 200 年 月に販売承認申請 (MAA: Marketing Authorization Application) を提出した。

M2 5.1.3.1.3 海外で進行中の継続試験

さらに 199 年 月、第 3 相オープン継続試験 (AGAL-005-99) が開始された。この試験は本剤の長期投与における有効性及び安全性を評価することを目的とした。第 3 相二重

盲検比較試験に登録した 58 例全例が、第 3 相オープン継続試験に参加した。患者は約 1 mg/kg (0.9 ~ 1.1 mg/kg) の r-h GAL の隔週投与を約 54 週間受ける予定である。継続試験では、第 3 相二重盲検比較試験におけるプラセボ群の患者は、r-h GAL 投与に移行し、全例で長期安全性及び有効性を評価することを目的としている。また、免疫反応を評価しながら投与速度を調節して投与時間を短縮すること、患者が地元の治療施設に移動することも可能としている。有効性パラメータは第 3 相オープン継続試験期間 6、12 及び 18 カ月目に測定された (M2 7.3.5 効果の持続、耐薬性)。

第 1/2 相試験を完了した 15 例にも再び r-h GAL 投与を開始し、200 年 月より第 1/2 相試験オープン継続試験として、長期安全性及び有効性の評価も行っている。本試験は進行中であり、データはまだ解析していない。

M2 5.1.3.2 本邦における臨床開発の経緯

1999 年 8 月 25 日、本剤は希少疾病用医薬品の指定を受けた。治験届は、200 年 月 日提出し、200 年 月に治験開始が了承された。

200 年 月 日に行われた医薬品機構調査指導部との相談では、本剤の臨床開発は、米国及び欧州の臨床成績との比較を目的とした臨床試験計画をたてることが検討された。本邦における第 2 相試験の目的は、日本人ファブリー病患者における r-h GAL の有効性及び安全性の根拠を示すことであった。

選択した有効性エンドポイントは海外での試験、特に米国及び欧州で実施された第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) で使用したエンドポイントと同一とした。第 2 相試験で評価された有効性エンドポイントとしては、光学顕微鏡検査 (LM) による腎臓、心臓及び皮膚からの GL-3 消失、SF-36 健康調査スコア、医師によるファブリー病症状の評価、McGill 疼痛簡易質問票、ELISA 法により測定した尿、血漿及び腎組織からの GL-3 減少、腎機能改善等であった。患者の選択、用量、投与頻度 (1 mg/kg 隔週投与) 及び 20 週間の投与期間は、第 3 相二重盲検比較試験と同様とした。

生検により採取した組織の病理学的評価を含み、限られた施設で適切に実施することが必要と考えられた。対象患者は、血漿 GAL 活性 < 1.5nmol/時/mL 又は白血球中 GAL 活性 4nmol/時/mg で病状が進行していないファブリー病患者と規定し、目標症例数を 12 ~ 15 症例とした。本試験 (AGAL-007-99) は 200 年 月に開始され、200 年 月に終了した。その後、全ての症例が治験薬の継続提供を受けている。

なお、日本人患者での用量設定試験は、複数の投与群を設けて実施するだけの十分な患者数を確保することは困難と考えられた。しかし、当該第 2 相試験により欧米の第 3 相二重盲検比較試験結果と同様の有効性と安全性が確認されれば、欧米の臨床試験成績と併せて本剤の有効性・安全性を評価し得るものと考えた。その理由は、日本人ファブリー病患者と欧米の患者とで、遺伝子変異、臨床症状、診断及び治療に差異はないと考えられたこ

と (M2 5.1.1.3 ~ M2 5.1.1.6) 及び推察される吸収・分布・代謝・排泄過程より GAL に対する受容体以外評価に大きく影響すると考えられる因子がないことから、人種間の差は少ないと考えられた。なお、ファブリー病の標準的な治療指針や治療方法は、確立していない。現在行われている治療は、疼痛、腎不全、心不全等ファブリー病の進行に伴い発現する症状の重症度に応じた対症療法であり、病因の軽減ないし進行の抑制を期待できるものではない。

M2 5.1.3.3 米国及び欧州における審査、承認状況

M2 5.1.3.3.1 欧州における承認

2001年3月にEU医薬品委員会(CPMP)から本剤の承認に関して条件付きの肯定的見解が出されたのを受け、欧州委員会では2001年8月に欧州連合での医薬品販売承認を勧告した。承認条件の内訳は、小児を対象とした臨床試験の実施、維持用量を評価する臨床試験の実施、第3相二重盲検比較試験対象患者の5年以上の追跡調査、より重度の患者集団におけるr-h GALの有用性を評価する試験の実施である。承認までの過程及び欧州当局との重要な通信記録は、第5部に添付しているCPMP評価報告書及び最終委員会決定文書に掲載されている(第5部 M5 4.4 CPMP Assessment Report 及び M5 4.5 Commission Decision of / /0)。

M2 5.1.3.3.2 米国における審査状況

第4相二重盲検比較試験の実施

米国の迅速承認制度(21 CFR 601.41)に基づき、r-h GALは代替エンドポイントを用いた第3相二重盲検比較試験により評価されている。迅速承認制度に基づき、FDAは以下の根拠があれば販売承認を与えることができる。すなわち、比較対照臨床試験で、代替エンドポイントの妥当性を示すか、あるいは生存率又は臨床的なエンドポイントでの効果を示すことである。迅速承認制度では当該製剤の臨床効果を確認する試験を行うことが条件とされており、通常既に開始されている臨床試験を市販後臨床試験とする。なお、試験は比較対照試験でなければならない。そのため、多国間多施設無作為割付けプラセボ対照二重盲検比較試験(AGAL-008-00)が進行中である。本試験では、表M2 5.1-3に記載したように、酵素補充療法の治療歴のない進行したファブリー病患者を対象として、腎疾患、心疾患、脳血管障害の転帰に重大な進行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。登録は200 年 月に開始した。本試験はFDAの迅速承認制度の条件に基づき、第3相二重盲検比較試験で用いられた代替エンドポイントを検証するため、r-h

GAL の臨床効果を提示する目的で、米国 FDA との協議の上試験デザインが組み立てられている。

本試験は、比較的臨床経過の進んだファブリー病症例に対する有効性を評価することを目的のひとつにしている。これは、欧州当局から出された承認条件にも対応している。

試験計画は、腎障害、心血管障害、脳血管障害の進展または死亡を引き起こす、ファブリー病による広範な臓器障害を有する患者を対象とし、r-h GAL による酵素補充療法の効果をプラセボと比較して評価することを目的としている。今回の試験 (AGAL-008-00) は、GL-3 が腎、皮膚、心といった標的組織の内皮から除去されることを示した第 3 相試験 (AGAL-1-002-98) の臨床データを補完すること、及び血管内皮からの GL-3 の除去として観察された病理学的な改善が、患者の臨床的な改善につながることを確認するように計画されている。本試験は、実薬投与群とプラセボ投与群間で意味のある統計学的比較が可能となるよう対象患者はより臨床経過のすすんだ患者を選択している。試験計画は追加表 - 4 のとおりである。

200 年 月 日現在の進捗状況によると、最初の患者の投与は 200 年 月 日に開始された。200 年 月 日現在、米国、カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、英国及びウルグアイの 31 の施設が AGAL-008-00 試験に参加しており、うち 25 施設で投与が行われている。

合計 例の患者が本治験への参加に同意し、登録のためのスクリーニングテストを受け、 例が除外され (不採用 %)、82 例に投与され、 例が投与前に治験を中止した。投与開始した 82 例のうち、19 名の患者がエンドポイント (腎事象 11 例、心事象 6 例 [1 例死亡、2 例投与中止]、脳血管事象 2 例 [内 1 例死亡]) に到達したことが独立評価委員会によって確認された。さらに 1 例 (患者 D14^{*}) は IgE 陽性のため、1 例 (患者 D50^{*}) は皮膚試験陽性のため、別の 1 例 (患者 D21^{*}) は皮膚試験陽性の判定保留でそれぞれ投与を中止した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

追加表 - 4 欧米で実施中の第 4 相二重盲検比較試験 (AGAL-008-00) の試験計画概要

試験計画	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験
主要エンドポイント	臨床症状の進行したファブリー病患者の腎障害、心疾患、脳血管障害又は死亡からなる複合転帰が臨床的に有意に増悪するまでの時間に関する r-h GAL の有効性を、プラセボと比較して評価すること
投与量 投与期間等	<p>治験薬またはプラセボ 1 mg/kg (0.9 ~ 1.1mg/kg)</p> <p>点滴容量 : 500mL</p> <p>点滴速度 : 250mL/時間を超えないか、投与時間 2 時間以上</p> <p>約 35 ヶ月又は所要数の臨床事象が統計学的有意に達するまで</p>
症例数	組み入れ / 評価可能 (実薬 : プラセボ = 2:1 で無作為割付)
選定基準	<p>実施されるいかなる試験関連手順においても、あらかじめ患者から文書によるインフォームド・コンセントを得ていること。</p> <p>患者は 16 歳以上であること。</p> <p>患者はファブリー病と現在診断されていること。</p> <p>患者はこれまでにファブリー病の治療を目的とした酵素補充療法を受けていないこと。</p> <p>患者の血漿 ガラクトシダーゼ A (GAL) 活性が 1.5 nmol/hr/mL 未満であるか、白血球 GAL 活性が 4 nmol/hr/mg 未満であることが記録されていること。</p> <p>患者はファブリー病に適合する臨床所見 (例えば、被角血管腫、ファブリー痛、発汗低下、角膜混濁など) を有すること。</p> <p>患者は以下の事象を 1 つ以上有すること :</p> <p>血清クレアチニン値が 1.2 ~ 3 mg/dL (106.1 ~ 265.2 μ mol/L) (2 回の連続するスクリーニング検査で、各々が 1.2 ~ 3 mg/dL (106.1 ~ 265.2 μ mol/L)、もしくは</p> <p>患者の血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 未満の場合に限り、推定クレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満 (スクリーニング期の無作為化時点の平均血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 式でクレアチンクリアランスを推定する場合)。</p> <p>妊孕性のある女性患者の場合には、妊娠検査が陰性であること。更に、妊孕性のある全ての女性患者は、試験期間を通じて医学的に認められた何らかの避妊法を使用すること。</p> <p>患者はプロトコルの要件を遵守する能力を有すること。</p>
除外基準	<p>腎移植を施行されたか現在計画中あるいは現在透析実施中の患者。</p> <p>急性腎不全患者。</p> <p>ファブリー病と確定診断されていない患者。</p> <p>GAL 活性が正常の患者。</p> <p>以下を満たす患者 :</p> <p>推定クレアチンクリアランスが 80 mL / 分未満ではない場合は、血清クレアチニン 1.2 mg/dL 未満 (106.1 μ mol/L 未満) (スクリーニング期間中の測定値) の患者。</p> <p>もしくは</p> <p>試験参加前 3 ヶ月以内に、明らかな神経学的障害により記録された一過性虚血性発作 (TIA) または虚血性卒中の病歴を有する患者。</p> <p>その患者の診療に従事する神経内科医及び / または主治験責任医師により、その存在が新規の事象の検出に支障をきたすと判定された、高度の神経系後遺障害を有する患者。</p> <p>ファブリー病を対象とする酵素補充療法を受けたことのある患者。</p> <p>本治験参加開始前 30 日以内に何らかの治験薬を使用する試験に参加した患者。</p> <p>糖尿病又は紛らわしい腎疾患を有する患者</p> <p>現在重症の冠動脈疾患 (現在不安定な狭心症又は 3 ヶ月以内に心筋梗塞が発生した) を有する患者。</p> <p>ニューヨーク心臓協会分類による評価で、クラス IV と判定される状態 (ファブリー病によるもの) を有する患者。</p> <p>1 治験責任医師が治験参加に支障ありとみなした、臨床的に有意な器質的疾患または不安的な状況を有する患者。</p> <p>妊娠中または授乳中の患者。</p> <p>本プロトコル要件の遵守に消極的な患者。</p> <p>予定された全ての経過観察も含め、試験へのコンプライアンスを有意に低下させる可能性のある、医学的状況、重篤な併発疾患、もしくはやむをえぬ事情を有する患者。</p>

FDA における審査経緯

200 年 月、Genzyme 社は追加情報を要求する FDA からの書簡を受領した。FDA は品質、非臨床及び臨床に関する資料上の不備を指摘した。これを受けて、品質に関する追加データを提出した。また ICH S5A 要件を満たすために、ラットを対象とした SegII 試験（遺伝子組換えヒト -ガラクトシダーゼのラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験）及び雌雄サルを対象とした反復投与毒性試験の一部として行う生殖臓器及び精子分析（遺伝子組換えヒト -ガラクトシダーゼの 25 週間静脈内投与試験）を実施することを確約した。有害事象、免疫反応、追加評価の細胞型に関する組織学的検査結果及び市販後臨床試験（AGAL-008-00）計画も提出した。

200 年 月、BLA 資料の修正に続いて、FDA は 2 回目の書簡を発行し、200 年 月の質問への回答にさらなる要請をした。これらは追加の細胞型の病理組織評価方法の説明、特定の報告有害事象に関する説明及び特定時点での免疫反応データの提示等であった。

200 年 月、Genzyme 社は書簡に対する回答案及び第 4 相試験（AGAL-008-00）の試験計画に関する以下の懸念を FDA に説明した。

1. 最大の努力を払っても、本剤の市販後の環境において、プラセボ対照第 4 相二重盲検比較試験の患者が参加を継続し、試験が維持できるかどうかわからない。
2. 試験を継続するうちに、特にプラセボ投与群の患者で、臓器機能が悪化し、不可逆になる危険性が増していくという事実は、倫理的に問題がある。
3. 第 4 相試験の計画は、本剤の臨床的利益を適切な試験期間内に実証できるよう、ベースラインで臨床的に明らかな腎不全のあるファブリー病患者を選択した。このことにより、患者のスクリーニングの結果、採用基準を満たす患者の割合は低かった（65%）。このことは、この試験の対象集団は、ファブリー病の全体母集団を十分代表していないかもしれない。
4. この特定の患者部分集団は腎疾患がきわめて進行しているため臨床経過を劇的に変えるには至らないかもしれない。

Genzyme 社は、進行の遅い稀少疾患で長期的利益を試験的に立証することの困難さを避けるため、以下の 2 点を提案した。

- （1）第 4 相二重盲検比較試験 AGAL-008-00 を対照病歴調査に変更する試験計画変更
ファブリー病患者 ~ 名の患者情報を収集する自然経過調査（Genzyme Study AGAL-014-01）の患者データベースの集計をプロスペクティブに完了しておき、その患者データベースを比較対照とし、現行のプラセボ対照第 4 相試験を実薬投与とし、既存対照試験デザインに切り換えたいこと。
- （2）その変更を裏付けるファブリー病患者のレトロスペクティブな病歴調査（AGAL-014-01）の中間報告の提出

2ヶ国 15 施設の医療記録から収集した 200 年 月 日現在の患者 名のデータが集計され、これは世界のファブリー病母集団の約 %を占める患者数であった。この時点で、第 4 相試験 (Genzyme Study AGAL-008-00) とこの病歴調査の中間報告で収集された母集団とを比較したところ、このデータベースは第 4 相試験の比較対象として有効と考えられた。データの間中検討において望ましい結果が得られたため、本調査は終了までに患者データの量をほぼ 2 倍にし、集計する予定である。

この提案は 2003 年 1 月 23 日の諮問委員会で討議されたが、結論として、200 年 月 日付で出された本剤の FDA 承認を通知する書簡 (参考資料) にあるように、第 4 相試験は計画を変更せず継続するよう承認条件が出された。第 4 相試験は 200 年 月 日に終了し、最終報告書は 200 年 月に FDA に提出される予定である。FDA は本剤の承認後もプラセボ対照試験を継続することが困難であり、患者が早期に試験を終了する可能性もあることを認識し、さらに 18 ヶ月間患者を追跡調査するための第 4 相継続試験を提案した。その結果、Genzyme 社と FDA は回答の骨子と回答提出予定について合意に至った。組織学的所見、有害事象及び免疫反応についての質問に対する回答は、200 年 月 日に、残りの第 4 相二重盲検比較試験 (AGAL-008-00) に関する質問への回答は 200 年 月 日に FDA に提出した。200 年 月に FDA と討議した内容通り、主要な回答内容は以下のとおりである。

- (1) 確認臨床試験 AGAL-008-00 を対照病歴調査に変更する第 4 相二重盲検比較試験計画の変更
- (2) その変更を裏づけるファブリー病患者のレトロスペクティブな病歴調査 (AGAL-014-01) の中間報告
- (3) 進行中の第 3 相オープン継続試験の結果と対照病歴調査結果を比較検討する提案、
- (4) 治療の如何にかかわらず、世界中のファブリー病患者のデータ収集及び分析を目的とした包括的 Fabry Registry プログラムの計画等。

申請後の米国承認追加情報

2003 年 1 月 13 日、FDA の諮問委員会で本剤の承認の可能性が議論された。ここでは、GL-3 除去エンドポイントは、今後行われる確認試験において示される臨床的利益を合理的に予測させる可能性が高いとして、14 対 1 で認められた。

(http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Endocrinologic+and+Metabolic+Drugs/011303_Fabrazyme/011303_FabrazymeR.htm) 。

その委員会の決定を受けて、2003 年 4 月 24 日、本剤は米国における販売承認を取得した。本承認に際しての、承認条件及び添付文書案を参考資料にそれぞれ添付する。

FDA 承認条件の中で、Genzyme 社 は代用エンドポイント (組織中の GL-3 の除去) によ

る臨床評価を申請の根拠データとした代わりに、臨床的有用性の検証のため、以下の試験の実施を確約している。

1. 第 4 相プラセボ対照二重盲検試験 (200 年 月終了、最終報告書同年 月 FDA 提出予定)。82 名の患者登録が終了しており、腎機能、心機能及び脳血管系の臨床症状への影響を評価する。
2. 第 4 相延長試験 (クレアチニンの経時変化の検討、試験・解析計画 200 年 月 FDA 提出、患者登録開始 200 年 月、試験終了 200 年 月、最終報告書 200 年 月 FDA 提出予定)
3. ファブリー登録プログラムの実施 (ファブリー病患者の 15 年間臨床状態調査)

M2 5.1.3.4 本邦における市販後の予定

本邦における第 2 相試験においても、限られた試験期間では腎機能や心機能などの臨床症状の治療効果について十分な評価はできず、海外第 3 相二重盲検比較試験と同様に組織中の GL-3 の除去を主要エンドポイントとした評価を行い、日本人と欧米人との間で、各種組織における GL-3 除去効果はほぼ同じであることが確認された。

また、組織中の GL-3 蓄積は、ヘテロ接合体女性患者及び亜型 (心臓型) 患者においても組織病理学的に共通の現象である。

以上の結果から、今回提出した資料により、本剤は申請した用法・用量ですべてのファブリー病患者の治療に寄与できるものであると考えている。

しかし、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るので、国内で確認されている患者数 (約 200 名) で、特定のエンドポイントをあらかじめ想定して有効性を立証する臨床試験の設定は現時点では非常に困難である。また、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、患者を疾患の進行のリスクにさらしながら臨床上的重大な転帰をエンドポイントとして試験を行うことも倫理上問題がある。

従って、第一段階としては日常診療下において行われる、ファブリー病患者の病態を知るのに適切な範囲の検査や評価を依頼して広く患者の初期値及び背景データを収集し、投与後は安全性と疾患の進行の度合いを追跡することを主眼に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、200 年以降に入手予定である海外第 4 相臨床試験で得られた結果と、国内で得られた患者の背景データ及び投与成績を合わせて検討し、本邦の患者集団に対して必要でかつ可能な検討課題を設定したいと考えている。

しかしながら、海外と同様、申請時の臨床試験では国内の症例数にも観察期間にも限りがあり、腎機能及び心機能等本疾患の重要な臨床症状に対する治療効果に関する十分な情報を収集することが困難であったため、市販後も継続して国内のファブリー病患者の使用成績を収集・解析することは重要な課題である。

市販後調査計画（案）としては、本剤を投与した症例において日常診療下において行われる、ファブリー病患者の病態を知るのに適切な範囲の検査や評価を依頼して広く患者の初期値及び背景データを収集し、投与後は安全性と疾患の進行の度合いを追跡することを主眼に市販後調査を行うこととした。

なお、200 年以降に入手予定である海外第 4 相臨床試験で得られた結果と、国内で得られた患者の背景データ及び投与成績を合わせて検討し、必要に応じ、以下の特定の患者集団を対象とした調査の実施を検討する。

ヘテロ接合体女性患者及び亜型（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、循環障害等ファブリー病に併発する事象の進行抑制に関するデータの収集を目的とした調査を行う。（これらの患者群では、腎機能悪化の進行抑制に対する効果は期待できない）

市販後調査の基本計画書案を M1 11 に示しているように、下記の 2 種類の調査を予定している。

特別調査：長期使用に関する調査

目的：本剤の有効性（臨床症状、腎機能、心機能など）及び安全性（有害事象、必要に応じ抗体検査を含む）の検討

調査方法：

調査期間：承認後 年間（登録期間：承認後 年間）

観察期間： 年以上

対象患者：承認後の新規使用患者

目標症例数： 例

使用成績調査

目的：本剤の安全性（未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況などを把握するための有害事象の調査）の検討

調査期間：承認後 年間（登録期間：承認後 年間）

対象患者：特別調査に参加しない可能な限り全例

なお、必要に応じ特別な患者背景を有する患者（

等）については、背景因子として層別し検討を実施する。

また、心ファブリー病患者については、本剤の有効性を示す成績は現在のところ十分に確認されているものではないため、心ファブリー病に対する有効性評価を市販後臨床試験として実施することは、必要と考える。しかしながら、対象患者、目標症例数、試験期間、評価項目等は、今後心ファブリー病の臨床経験を有する医師と調整していくこととなる。

M2 5.2 生物薬剤学に関する概括評価

治験で使用した製剤処方申請する製剤処方と同じであり、pH の mmol/L リン酸ナトリウム及び %マンニトール (w/w) 中に、r-h GAL 5 mg/mL を含有する。第 1/2 相試験で使用した治験薬は、本処方を 5 mL バイアル中に 3.2 mL を充填して製造した 15 mg 製剤で、その後の治験では投与量 1 mg/kg に対応して容量増量し、20 mL バイアル中に 7.4 mL を充填した 35 mg 製剤で治験が行われた。また、体重による投与量調整に無駄がない様に少量の投与単位 (5 mg 製剤) も開発した。日本では、35 mg 製剤及び 5 mg 製剤を申請する。

治験では、生産規模が異なる 3 種類の r-h GAL が使用された。第 1/2 相試験では、L または L のバイオリアクターで製造した製品を用いた。その後の全ての治験では L バイオリアクターで製造した製品を用いた。

L、L 及び L 生産規模で製造した r-h GAL 原液の試料について、規格試験に加えて特性解析も実施し、規模拡大による製品への影響が無いことを確認した。これら 3 つの生産規模の原液について、同定試験、糖たん白特性試験、一次構造分析、二次 / 三次構造分析、生物学的性質及び不純物について解析した。

さらに L、L 及び L の生産規模で製造した製剤試料について、ロット分析を実施した。試験は溶解後の確認試験、定量試験、純度 / 不純物試験、安全性 / 無菌試験及び物理化学的試験の他、溶解前の凍結乾燥品に関する試験も行った。

これらの試験により、3 種類の規模 (L、L 及び L) で生産した治験薬は、すべて活性、純度及び同定試験の上で差異がないことが示された。

この生産規模拡大を通じ、重要なパラメータ (例えば細胞株、培地、精製手順、製剤処方) は一定に保たれており、全ての治験と市販製品は同等な製品が提供される。この同等性は物理化学的性質や特性解析評価で示されたが、第 1/2 相試験で L 及び L 製品を用いたとき及び第 3 相二重盲検比較試験で L 製品を用いたときの間で薬物動態データと患者の抗体反応の結果が類似していたことから裏付けられた。

なお、精製工程の最終段階にナノフィルターろ過が追加されている。ナノフィルターろ過の導入によりウイルス除去効率が増強され、製品の有効性を損なうことなく安全性を向上させることが期待できる。ナノフィルター処理した製品は、未処理の製品と同等であることが示されている。市販予定製品はナノフィルター処理である。

M2 5.3 臨床薬理に関する概括評価

M2 5.3.1 予備的な in vitro 試験及び in vivo 試験

in vitro 試験

イチジク (Dawson, 1973)、コーヒー豆 (Osada, 1987) 及びヒト (Mayes, 1982; Hasholt, 1983; Hasholt 及び Sorenson, 1984) 由来の部分精製ガラクトシダーゼを用いた試験で、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。これらの試験結果は酵素補充療法がファブリー病患者における脂質代謝を正常化できることを示すものであった。

Genzyme 社が製造した r-h GAL (チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞中で生産した遺伝子組み換え -ガラクトシダーゼ) の酵素特性は、人工基質 p-ニトロフェニル-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。

in vivo 試験

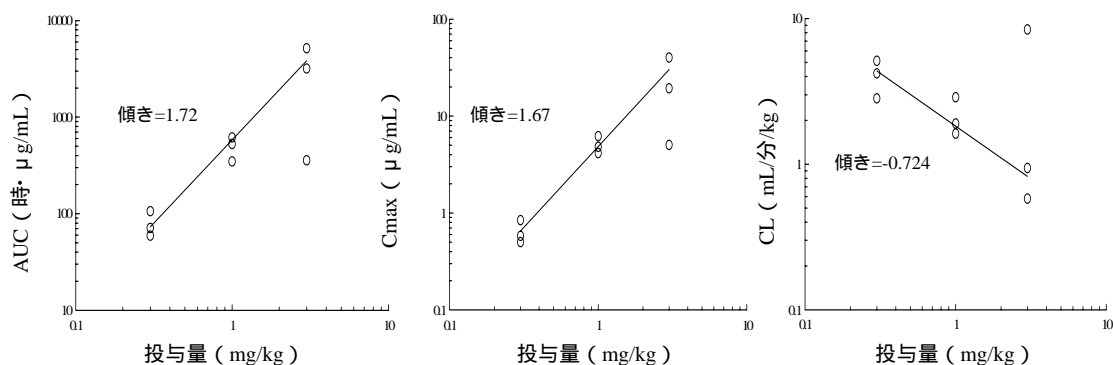
ファブリー病患者における GL-3 代謝に対する酵素補充療法の効果を確認するため、新鮮な血漿、部分精製したヒト胎盤酵素 (Brady ら、1973) 及び部分精製ヒト脾臓由来と血漿由来 (Desnick, 1979) を用いて患者への投与が研究的に試みられ、GL-3 代謝に対する酵素補充療法の効果が示唆された。またヒト皮膚線維芽細胞の形質転換によって生産した別の遺伝子組換え GAL の反復投与臨床試験では、10 例中 9 例の患者の肝臓中の GL-3 濃度と尿沈渣中に検出される腎尿細管細胞がいずれも有意に低下した (Schiffman, 2000)。

M2 5.3.2 r-h GAL 臨床試験

3 件の臨床試験で r-h GAL の薬理的評価が行われた。これらは、米国で行われた第 1/2 相試験 (FB9702-01)、欧米で行われた第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) 及び本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99) である。

M2 5.3.2.1 薬物動態学的検討

欧米で行われた第 1/2 相試験によると、AUC 値は用量に比例したが、MRT 値は用量が 1 mg/kg から 3 mg/kg へ増加するにつれて約 1 時間から約 2 時間に増加し、CL は用量の増加に伴い 4.05 ± 1.15 mL/分/kg から 0.76 ± 0.26 mL/分/kg に低下した。患者数が少なかったが、この分析は本剤の薬物動態が非線形であることを示した (図 M2 5.3-1)。



○ = 各患者の値
- = 平均値に基づく回帰曲線

図 M2 5.3-1

r-h GAL の初回投与後の用量及び AUC , Cmax 及び CL との関係 (FB9702-01)

(第5部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Figure 1.1-2 ~ 1-4)

日本人及び欧米人集団の初回投与における AUC と CL 値の分布には多数の重複があったが、人種間に統計学的な有意差が認められた。欧米人患者よりも日本人患者で AUC は低く、CL と V_z は欧米人患者よりも日本人患者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。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。しかし反復投与した後は、人種間の薬物動態パラメータに統計学的な差はなかった。

表 M2 5.3-1

日本人及び欧米人のファブリー病患者における r-h GAL の平均薬物動態パラメータ

パラメータ ¹	日本人患者 (AGAL-007-98) 患者全体	欧米人患者 (AGAL-1-002-98) 薬物動態解析集団 (n=11)	p 値 ²	35 歳未満 ³ の 欧米人患者 (AGAL-1-002-98) (n=6)	p 値 ⁴
体重 (kg)	59.1±8.0	65.6±10.5	NA	65.0±13.3	NA
年齢 (歳)	26.7±5.5	34.5±8.7		28±6	
初回投与					
AUC _∞ (分・ng/mL)	362,213±107,244	648,917±225,925	0.004	613,571±224,742	0.023
CL					
(mL/分/kg)	3.0±0.9	1.8±0.8	0.002	1.8±0.8	0.018
(mL/分)	179±61	120±63	0.006	125±63	0.03
V _z					
(L/kg)	0.42±0.15	0.23±0.14	0.003	0.22±0.12	0.018
(L)	25.1±10.3	16.1±11.5	0.014	15.1±9.0	0.038
V _{ss}					
(L/kg)	0.19±0.06	0.12±0.08	0.008	0.1±0.1	0.115
(L)	11.0±4.0	8.3±5.9	0.028	10.0±7.4	0.237
T _{1/2} (分)	96.7±24.7	88.6±20.2	0.227	81.3±13.3	0.115

参照：第 5 部 M5 3.5.2 本邦における第 2 相試験(AGAL-007-99)、表 14.1-2、表 14.1-11、表 14.2.9-4 及び表 14.2.9-6

¹平均 ± 標準偏差

²欧米人患者群全体のデータと日本人のデータを比較する Wilcoxon 順位検定による p 値

³患者 C32*、C42*、C45*、C48*、C53*及び C58*

⁴35 歳未満の欧米人患者のデータと日本人のデータを比較する Wilcoxon 順位検定による p 値

r-h GAL の反復投与後、両人種ともに抗体価に対し同じ傾向が認められた。中等度の抗体価では AUC の増加傾向が認められ、より高い抗体価では AUC は減少した。日本人患者は低抗体価の患者が多いので、中等度の抗体価が多い欧米人患者よりも AUC が低くなる傾向があった。両人種において一部の患者で抗体産生が認められると、それぞれの患者群内の患者間差は初回投与時よりも大きくなり、投与 11 回目では両人種間に統計学的有意差はなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

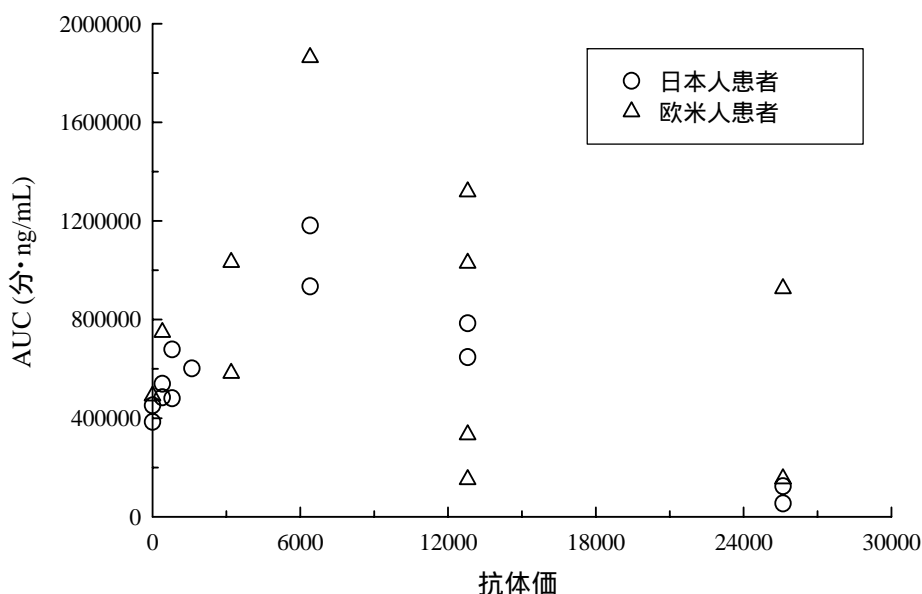


図 M2 5.3-2

日本人及び欧米人患者の 11 回目の投与後の抗体価と AUC の関係

(第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Figure 1.3-2)

M2 5.3.2.2 薬力学的検討

組織中の GL-3 蓄積の除去

第 1/2 相試験の主要な薬力学的所見として、臨床的に問題となる 3 つの臓器、腎臓、心臓及び皮膚の毛細血管内皮中の GL-3 は、r-h GAL の投与によって急速かつ顕著に低下することが示された。さらに、腎臓の大きな血管の内皮と皮膚に関しては、肝臓の類洞血管腔の内皮と同様、GL-3 の低下は顕著ではなかった。組織における蓄積 GL-3 に対する酵素投与の反応は血管より変動が大きかった。透過電顕観察による検討では、肝臓における主要な GL-3 貯蔵部位である類洞血管の内皮細胞とクッパー細胞でほぼ完全に糖脂質が消失していた。このように肝臓からの GL-3 クリアランスが一貫して高率であることは、ELISA 法による定量で肝臓からの GL-3 クリアランスの平均が 84% を超えることでも確認された。

本試験では腎生検と心生検は任意としたため、特定の用量群でしか実施されなかったため、投与前後で対応する試料数が限られていた。r-h GAL はすべての臓器の毛細血管内皮から GL-3 を非常に効果的に除去したが、その他の蓄積部位(皮膚血管平滑筋細胞、心筋細胞、糸球体上皮細胞)での GL-3 クリアランスはそれほど効果的ではなかった。これら部位での蓄積の除去は時間がかかり、より長期の投与期間が必要と考えられる。投与した r-h

GALは血管内で最高濃度となり血管内皮に容易に接触する。しかし、実質細胞などその他の細胞構造における生物学的利用は酵素が到達するまでの構造的障害によって妨げられる。たとえば泌尿路腔へ到達するにはボーマン嚢を通過する必要がある、心筋細胞に到達するには内皮を通過して細胞内へ到達する必要がある。したがって r-h GALは他の細胞より接触がはるかに容易な血管内皮からまず糖脂質貯蔵物を消失させる。r-h GAL投与後、GL-3は内皮細胞から効率よく消失したが、糸球体上皮細胞ではGL-3の減少は見られたものの完全には除去されなかった。(M2 5.3.2.3 薬物動態/薬力学モデル)

血漿中 GL-3 減少の用量相関性

r-h GALは用量依存的に血漿からGL-3を急速に消失した。隔週投与では、1.0 mg/kg 投与群及び3.0 mg/kg 投与群の両群では、2回目の投与によりGL-3は最小濃度まで低下し、試験期間を通じて維持した。0.3 mg/kg 投与群では、3~4回目の投与まで血中GL-3は最小濃度に達しなかった。隔日投与では、GL-3消失は投与群によって一貫性がなかったが、全体的に4回目の投与(8日目)より最小濃度に達した。(図 M2 5.3-3)

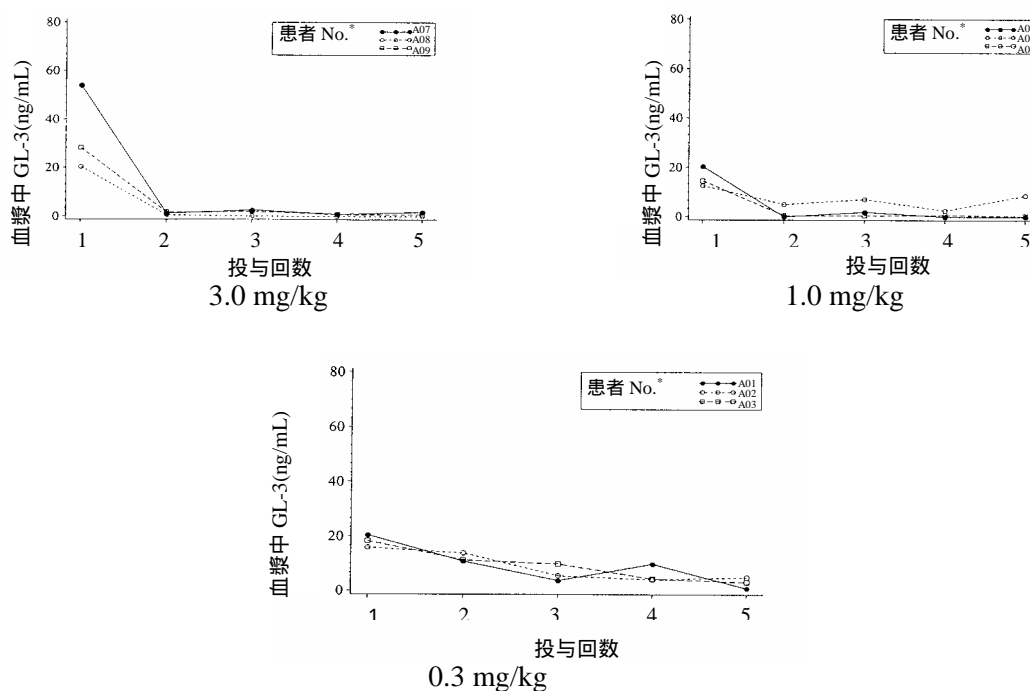


図 M2 5.3-3

隔週投与時の血漿中 GL-3 の消失

(第5部 M5 3.4.2 第1/2相試験 (FB9702-01)、Figure 11 - 6 ~ 8)

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

白血球への r-h GAL の取り込み

酵素取り込みの代用指標として r-h GAL の白血球への取り込みを、薬物動態学的検討のために採取した血液試料で測定した。r-h GAL の反復投与により r-h GAL 投与患者のほとんどで白血球への r-h GAL 取り込みの増加が認められた。反復投与時の白血球取り込みの連続的な増加は、抗体産生による酵素取り込みに対する作用の結果と考えられる。しかし、抗体価と白血球への取り込みの間に直接的な相関は認められなかった。

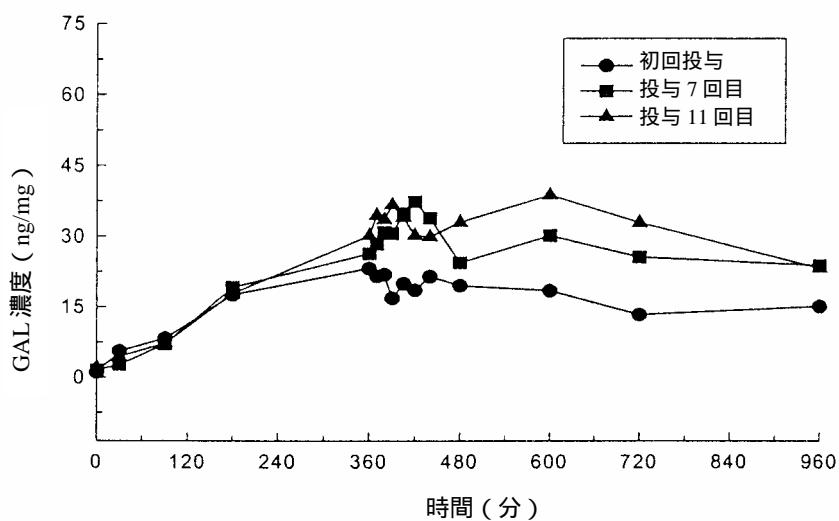


図 M2 5.3-4

初回投与、7 回目及び 11 回目における白血球中の r-hαGAL 濃度の比較

(第 5 部 M5 3.5.1 第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)、Figure 11-6)

M2 5.3.2.3 薬物動態/薬力学モデル

静脈内投与された糖たん白動態の一般的な理解に従うと、循環系からのマンノースとマンノース-6-リン酸残基に富む糖たん白質である r-h GAL の動態は、種々の糖たん白質受容体、主にマンノース、マンノース-6-リン酸及びアシアロ糖たん白受容体によって媒介されると考えられる。血流によって運ばれる r-h GAL は主に3つの機序によって取り込まれる。すなわち、受容体を介した種々の臓器や組織への取り込み、抗体への結合、そしてこの疾病によって損傷を受けた腎臓からのたん白の損失である。

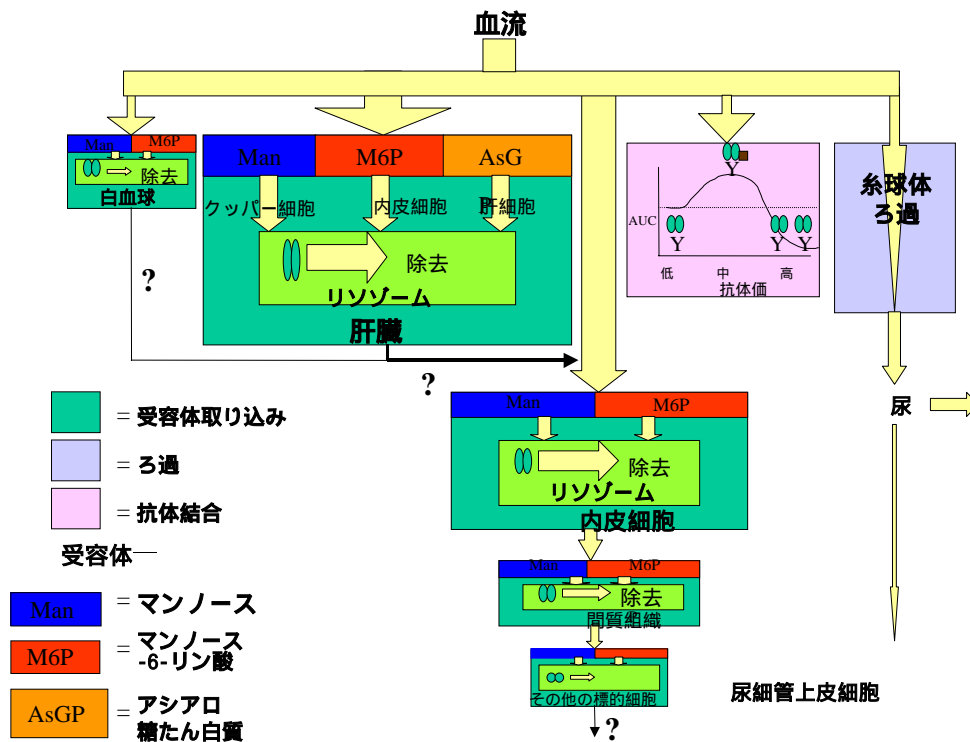


図 M2 5.3-5

静脈内投与後の r-h GAL 分布、薬力学及び消失経路

(第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Figure 4.1-2 及び第 2 部 M2 7.2.5.2, 図 M2 7.2.5.2-2)

このモデルは免疫複合体の産生による影響及び系球体ろ過の損失とともに、受容体を介する組織・細胞への取り込みを示す。

血管内皮は、r-h GAL に容易に接触できる大きな細胞部位であり、r-h GAL 療法の重要な標的細胞の一つである。内皮に取り込まれなかった酵素は拡散により間質に移動するが、そこには線維芽細胞、メサンギウム細胞、間質細胞及び系球体上皮細胞（足突起が系球体毛細血管に接触している）など種々のタイプの細胞の受容体により取り込まれる。足

突起が損傷した糸球体上皮細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞及び血管外膜細胞など拡散勾配の最も下流にある細胞ほど r-h GAL が到達しにくい。

M2 5.3.2.4 人種差が薬物動態 / 薬力学に与える影響

低分子量の薬物と異なり、本剤はたんぱく質分解経路で除去されると考えられる。上述した r-h GAL の薬物動態機序に基づくと、重要なクリアランス経路は受容体による取り込みとリソソーム分解経路による消失過程である。人種間で受容体密度に差のあることは示されていないが、日本人と欧米人の間での受容体能力に差がある可能性は排除できない。この経路では食事、生活環境などの外因性因子による作用は小さいと思われる。

今回の試験では、日本人と欧米人の患者集団について初回投与に AUC と CL の値に統計学的な有意差が認められたが、これら 2 つの集団間で実測値の分布の重複も認められた。欧米人患者よりも日本人患者で AUC が低くなり、CL と V_z が高くなる傾向がある。しかし、反復投与後に認められた全般的な傾向は、薬物動態的な挙動あるいは血漿中 r-h GAL に対して最も大きな影響を有する因子は抗体価であるというものであった。両人種において一部の患者で抗体産生が認められると、初回投与時に認められた人種間の差よりも症例毎の差が大きくなり、投与 11 回目では両人種間に統計学的有意差はなかった。

上述したように、人種の異なる患者集団間に薬物動態パラメータに有意差が認められたが、r-h GAL の至適 pH は、4.5 付近であり、血中では作用せず、細胞のリソソームに取り込まれて作用する酸性加水分解酵素であること、リソソーム内での滞留時間は、血中に比べ長時間であることが示唆されており、同一用量において日本人ファブリー病患者で欧米の患者同様、組織・細胞中の GL-3 除去効果が確認されれば、人種間で用量を調整する必要がないと考えた。

M2 5.4 有効性の概括評価

M2 5.4.1 患者集団

第 1/2 相試験で得られた予備的な有効性評価結果は [M2 7.2.2.1 第 1/2 相試験 \(FB9702-01\)](#) で記載した。主要な有効性評価結果の比較は、欧米で行われた第 3 相二重盲検比較試験の As Treated 集団と、本邦における第 2 相試験の Intent-to-Treat 集団の間で行われた。患者の選定基準、ベースライン時の人口統計学的特性データ及びファブリー病の病歴等は、年齢と人種を除き 2 試験間で類似していた ([M2 7.3.3.1.2 参照](#))。

M2 5.4.2 有効性評価結果

M2 5.4.2.1 組織病理学的評価の結果

[表 M2 5.4-1](#) 及び [表 M2 5.4-2](#) は本邦における第 2 相試験と第 3 相二重盲検比較試験の全例及び同年齢・性別で層別した患者集団との比較一覧である。なお、スコア 0 は、GL-3 がほぼ正常の組織所見を表す ([M2 7.3.3.2.3](#), [M2 7.3.3.2.4](#), [M2 7.3.3.2.16-17](#), [M2 7.3.3.2.21 参照](#))。

表 M2 5.4-1

本邦における第 2 相試験及び第 3 相二重盲検比較試験の比較
同年齢層、男性の部分集団で行った腎臓病理の比較

-第 3 相二重盲検比較試験で r-h GAL 群/プラセボ群間で有意差のあった項目-

有効性 エンドポイント	第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)			本邦の第 2 相試験 (AGAL-005-99)	第 3 相二重盲検 比較試験 (AGAL-1-002-98)
	r-h GAL 投与群全患者 (As Treated 集団)			全患者 (Intent-to-Treat 集団)	r-h GAL 投与群中、 16~34 歳の男性患者 (As Treated 集団)
	r-hαGAL 群	プラセボ群	p 値		
試験終了時のスコア 0 を達成した患者%					
腎臓病理					
毛細血管内皮細胞	69% (N=29)	0% (N=29)	p<0.001	92% (N=13)	80% (N=15)
糸球体毛細血管 内皮細胞	100% (N=21)	0% (N=18)	p<0.001	100% (N=11)	100% (N=8)
間質非毛細血管内 皮細胞	87% (N=23)	0% (N=23)	p<0.001	100% (N=12)	83% (N=12)
間質細胞	71% (N=24)	0% (N=24)	p<0.001	77% (N=13)	62% (N=13)
メサングウム細胞	100% (N=21)	0% (N=18)	p<0.001	82% (N=11)	100% (N=8)
皮膚病理					
毛細血管内皮細胞	100% (N=29)	3% (N=29)	p<0.001	92% (N=13)	100% (N=16)
深部毛細血管内皮 細胞	85% (N=26)	8% (N=26)	p<0.001	83% (N=12)	86% (N=14)
心臓病理					
毛細血管内皮細胞	72% (N=29)	3% (N=29)	p<0.001	100% (N=1)	64% (N=16)
第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Table 2.1-1					

表 M2 5.4-2

本邦における第 2 相試験及び第 3 相二重盲検比較試験の比較

同年齢層、男性の部分集団で行った腎臓病理の比較

-第 3 相二重盲検比較試験で r-h GAL 群/プラセボ群間で有意差のなかった項目-

有効性 エンドポイント		第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)		本邦の第 2 相試験 (AGAL-005-99)		第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98)	
		r-h GAL 投与群全患者 (As Treated 集団)		全患者 (Intent-to-Treat 集団)		r-h GAL 投与群中、 16~34 歳の男性患者 (As Treated 集団)	
		r-hαGAL 群	プラセボ群	r-hαGAL 群	N	r-hαGAL 群	N
腎臓病理							
メサンギウム・ マトリックス	平均 変化率	0% (N=19)	0% (N=16)	0%	11	0%	8
糸球体上皮細胞	ゼロ スコア 達成率	5% (N=19)	0% (N=16)	18%	11	0%	8
遠位尿細管/集 合管	減少率	25% (N=24)	4% (N=24)	77%	13	15%	13
間質非毛細血管 平滑筋 細胞	ゼロ スコア 達成率	10% (N=21)	0% (N=22)	0%	12	8%	12
皮膚病理							
深部血管平滑筋 細胞	減少率	33% (N=3)	0% (N=1)	N/A	0	50%	2
神経周膜	減少率	43% (N=23)	29% (N=24)	33%	12	42%	12

第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Table 2.1-1

第 3 相二重盲検比較試験では、11 回目投与後 (20 週目)、毛細血管内皮細胞、糸球体内皮細胞、腎間質非毛細血管内皮細胞、間質細胞、メサンギウム細胞、皮膚毛細血管内皮細胞、皮膚深部毛細血管内皮細胞、心毛細血管内皮細胞でのスコア 0 の比率には、r-h GAL 投与群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた。本邦における第 2 相試験ではプラセボ群が設定されていないので、GL-3 の除去は第 3 相二重盲検比較試験の r-h GAL 群の結果との類似性を示した。第 3 相二重盲検比較試験の r-h GAL 投与群と、本邦における第 2 相試験の結果は類似していたが、第 3 相二重盲検比較試験の患者を同年齢層の男性に限定した部分集団と比較すると、腎の毛細血管内皮細胞の結果はより近いものになった。

第 3 相二重盲検比較試験では、11 回目投与後 (20 週目)、メサンギウムマトリックス、糸球体上皮細胞、遠位尿細管/集合管、腎間質非毛細血管平滑筋細胞、皮膚深部血管平滑筋細胞及び神経周膜の結果には、投与群間の統計学的有意差がみられなかった。これらの結果を第 3 相二重盲検比較試験と本邦における第 2 相試験で直接比較すると、日本人の方が若干良好な GL-3 の除去効果を示した。

M2 5.4.2.1.1 日本人患者と欧米第3相二重盲検比較試験の同年齢の男性患者間の評価

日本人患者の病理及び治療効果を東京慈恵会医科大学病院病理部で検討した。日本人患者の腎組織で行った同一視点評価結果は、異なるスコアリングシステムにも関わらず、3人の病理学者が試験計画書に従って行った結果とほぼ同様であった。また、r-h GAL投与前のGL-3の蓄積の程度は、間質線維芽細胞以外欧米の症例とほぼ同様であった（第5部 M5 3.5.3.2 酵素補充療法による腎及び皮膚組織中のスフィンゴ糖脂質除去効果の病理組織学的検討）。

M2 5.4.2.2 非病理エンドポイントの比較

腎組織、尿中及び血漿中のGL-3測定並びにMcGill疼痛簡易質問票、腎機能及び医師によるファブリー病症状の評価について表 M2 5.4-3 及び M2 5.4-4 に示す。

第3相二重盲検比較試験では、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及び尿中GL-3の低下は試験群間で統計学的に有意であった（血漿中GL-3は $p < 0.001$ 、尿中GL-3は $p < 0.005$ ）。r-h GAL投与群は血漿中GL-3が中央値で100%低下し、尿中GL-3は23.3%低下した。同様に本邦における第2相試験ではベースライン時に比べて血漿GL-3は100%、尿中GL-3は55.4%低下した。

ELISA法で測定した腎組織中GL-3は、第3相二重盲検比較試験では統計学的な有意差を示さなかったが、プラセボ群で中央値が6.2%低下したのに対してr-h GAL投与群では中央値が34.1%低下した。本邦における第2相試験では51.9%低下した。

腎機能は、第3相二重盲検比較試験では糸球体ろ過速度（GFR）で、本邦における第2相試験はクレアチニン・クリアランスで評価された。第3相二重盲検比較試験での試験群間の違いはわずかであり、本邦における第2相試験でもベースライン時に比べてクレアチニン・クリアランスは平均値で4.2%の低下にすぎなかった。同様にMcGill疼痛簡易質問票及び医師によるファブリー病症状の評価でも、いずれの試験でも有意な改善所見は得られなかった。

表 M2 5.4-3

本邦における第 2 相試験及び第 3 相二重盲検比較試験の比較

-第 3 相二重盲検比較試験で r-h GAL 群/プラセボ群間で有意差のあった非病理検査項目

有効性 エンドポイント	第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) (As Treated 集団)			本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99) (Intent-to-Treat 集団)	
	r-h GAL 群とプラセボ群との差			11 回目投与後 (20 週目) までの変化	
	中央値の変化%			中央値の変化%	
	r-hαGAL 群	プラセボ群	p 値*	r-hαGAL 群	N
血漿中 GL-3	-100	-16.5	p <0.001	-100	13
尿中 GL-3	-23.3	42.8	p <0.005	-55.4	13

* p 値 = Wilcoxon の符号付順位検定に基づく。

第 5 部 M5 3.5.1 第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98): Table 14.2.9-1, 14.2.5-2 ;

第 5 部 M5 3.5.2 本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99): Table 14.2.7-1, 14.2.3-4

第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients: Table 2.1-3

表 M2.5 4-4

本邦における第 2 相試験及び第 3 相二重盲検比較試験の比較

-第 3 相二重盲検比較試験で r-h GAL 群/プラセボ群間で有意差のなかった
非病理検査項目-

有効性 エンドポイント	第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) (As Treated 集団)				本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99) (Intent-to-Treat 集団)	
	αGAL 群とプラセボ群との差				11 回目投与後 (20 週目) までの変化	
	r-h GAL 群	プラセボ群	N		r-hαGAL 群	N
腎組織中 GL-3	中央値変化%	-34.1	-6.2	45	-51.9	13
腎機能*	平均値変化%	17.8	10.8	44	-4.2	13
McGill 疼痛簡易 質問票	全項目について両投与群とも同様な平均値 の変化				全項目についてベースライン値 から有意な変化はない	
医師によるファブ リー病症状の評価	各パラメータの改善なし				各パラメータの改善なし	

*腎機能は、第 3 相二重盲検比較試験では GFR、本邦における第 2 相試験ではクレアチニンクリアランスで評価した

第 5 部 M5 3.5.1 第 3 相二重盲検比較試験(AGAL-1-002-98): Table 14.2.5-2, 14.2.6-11

第 5 部 M5 3.5.2 本邦における第 2 相試験(AGAL-007-99): Table 14.2.3-4 , 14.2.7-2

第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients: Table 2.1-4

M2 5.4.2.3 IgG 抗体産生

多くの他のたん白製剤で、投与患者で酵素活性を妨げる可能性のある中和抗体が産生され、有効性が低下する可能性があることが報告されている (Ponce, 1997; Rosenberg, 1999)。第3相二重盲検比較試験及び本邦における第2相試験で、IgG 抗体産生は、腎臓の血管内皮からの GL-3 の除去に影響を与えていなかった (M2 7.3.3.3.4 腎臓病理：毛細血管内皮細胞の GL-3 除去に対する IgG 抗体産生の影響)。

M2 5.4.3 有効性の長期維持

有効性の維持は第3相オープン継続試験における6、12及び18カ月時点で評価された。腎組織病理については、第3相オープン継続試験6カ月目における結果は r-h GAL 投与 (GAL 投与群又は GAL と表記する) を継続することで GL-3 が除去され、その除去は種々の細胞で維持されることが示された。腎臓の毛細血管内皮細胞 (第3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 投与群患者全例が正常に近いレベルの GL-3 除去を達成し、 GAL / GAL 投与群患者は1例を除き全例が正常に近いレベルの GL-3 除去を達成あるいは維持した。両投与群については、オープン継続試験開始時と6カ月後とを比較したスコア0患者の割合に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、プラセボ/ GAL ; $p = 0.016$ 、 GAL / GAL)。

腎臓のその他の細胞、つまり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ついて、正常に近いレベルまでの GL-3 除去が確認された。腎間質非毛細血管平滑筋細胞、遠位尿細管/集合管、糸球体上皮細胞は程度は低い GL-3 の低下がみられた。ファブリー病において、糸球体上皮細胞は GL-3 の多量の蓄積により、蛋白尿の原因となり得る。また、メサンギウム細胞、メサンギウムマトリックスへの GL-3 蓄積により糸球体ろ過作用が損なわれ糸球体硬化の原因となる。したがってこれらの細胞における GL-3 消失も、臨床効果につながるものが強く示唆される (第5部 M5 3.5.4.7 Rennke ら, 2002, Genzyme 社社内資料 (参考資料))。

第3相オープン継続試験18カ月目の皮膚生検を受けた患者46例中41例 (89%) で毛細血管内皮細胞のスコア0が維持された。残りの5例 (11%) では皮膚スコアが増加したが、一部の患者で軽度の GL-3 再蓄積が認められたものの、これらの患者でも他の臨床パラメータ (血清クレアチニン値等) は安定していた。

その他の有効性測定においても、McGill 疼痛簡易質問票、SF-36 健康調査、振動覚検査、ファブリー病症状の医師評価及び血漿中 GL-3 (オープン投与12カ月までのデータ) に改善傾向が認められた。腎機能の変化はなかった。

M2 5.4.4 推奨する用法・用量

r-h GAL は、ファブリー病の確定診断を受けた患者における長期酵素補充療法としての使用を適応とする。推奨する用法・用量は、1回 1 mg/kg (0.9 ~ 1.1 mg/kg)、隔週の静脈内投与である。

第 1/2 相試験で行われた組織中及び血漿中の GL-3 減少に関する予備的な有効性の検討結果から、血漿中の GL-3 減少については、隔週で 1 mg/kg 及び 3 mg/kg の投与を行ったときにほぼ同じ結果であったため、より少ない用量を選択し 1 mg/kg が選択された。また、隔週の投与頻度は、組織中の半減期が比較的長いこと及び 1 回の投与時間が 4 ~ 6 時間要するため来院回数を減らせるように設定した。従って、Genzyme 社はその後の試験に隔週 1 mg/kg の用量を使用することにした。

隔週 1 mg/kg という投与法の選択が適切であるかを、本邦における第 2 相試験及び第 3 相二重盲検比較試験において検討した。第 3 相二重盲検比較試験では、実際の使用実態を考慮して用量の許容範囲を 0.9 ~ 1.1 mg/kg とした。また、予測された投与関連反応を防止し、盲検が破られないようにするため、希釈率を高くし、投与速度を低くすることにした。500 mL の最終容量は、0.25 mg/分の投与速度で約 6 時間かけて投与することから設定された。

本邦における第 2 相試験と欧米の第 3 相二重盲検比較試験の両方において、有効性及び安全性の結果から、隔週 1 mg/kg という投与法はファブリー病患者の治療において妥当であることが確認された。r-h GAL 投与 (隔週 0.9 ~ 1.1 mg/kg) に対する毛細血管内皮細胞の反応は劇的であり、細胞内の GL-3 蓄積はほぼ正常レベルに戻った。さらに、ファブリー病の臨床経過や転帰を決定する他の数種類の細胞においても GL-3 の蓄積の低下が認められ、正常又はほぼ正常なレベルとなった。さらに、細胞 GL-3 負荷の副次的マーカーである血漿中 GL-3 濃度も正常又はほぼ正常な濃度まで低下した。このような有効性が得られると共に、安全性プロファイルは特に問題なく、投与に伴う過敏反応はいずれの症例においても抗ヒスタミン薬等の投与及び点滴速度の低下により管理可能であった。

第 3 相二重盲検比較試験後に投与を継続した第 3 相オープン継続試験 (AGAL-005-99) では 6 カ月後の腎の病理所見、18 カ月後の皮膚の病理所見で GL-3 除去効果が認められたが、糸球体上皮細胞、血管平滑筋細胞や神経周膜ではより長期の投与が必要であることが示唆された。他の有効性測定項目については、最長 18 カ月までの評価で McGill 疼痛簡易質問票、SF-36 健康調査、振動覚及び血漿中 GL-3 濃度にも改善が認められた。GFR で測定された腎機能及び血清クレアチニン値は正常範囲を維持した。

IgG 抗体産生は隔週約 1 mg/kg の用量における r-h GAL の投与の妨げとはなっていない。IgG 抗体産生率は、本邦における第 2 相試験の患者 (85%) と第 3 相二重盲検比較試験の r-h GAL 投与群の患者 (83%) でほぼ同様であった。これまでにデータが得られた日本人の IgG 陽性患者の抗体価を見ると、患者 4 例において抗体価が 1/4 未満に低下していたことから、抗体価は低下傾向にある。第 3 相二重盲検比較試験の IgG 陽性患者のうち、第 3

相オープン継続試験の 18 カ月間で約半数の患者で抗体価の低下傾向が見られた。抗体が認められても有効性に明らかな低下は生じていない。また、投与に伴う反応を発現した患者数は次第に減少している。さらに、継続投与の間に患者は、投与速度の暫時上昇に忍容性を示し、58 例中 50 例 (86%) の患者で 2.5 時間以内、58 例中 35 例 (60%) の患者で 2.0 時間以内で投与が可能となった。

抗体産生率は日本人と欧米人でほぼ同等であり、IgG 抗体産生及び補体活性化の影響に人種間の差はないと思われる。欧米人患者における長期投与と同じように、日本人患者においても長期投与に投与関係事象の発生数は減少することが期待される。

以上のことより、本剤の日本人ファブリ病患者での用法・用量は、欧米同様「隔週 1 mg/kg を 1 回静脈内に点滴投与する。投与速度は、0.25mg/分を超えないこと」と設定することが妥当と考えられた。

しかしながら、酵素補充療法の治療に抵抗性を示す患者や臨床状態が悪化している患者の場合には投与法の調整が必要になる可能性がある。追加評価した細胞のうち一部の細胞では (系球体上皮細胞等)、r-h GAL 投与 6 カ月目及び 12 カ月目における除去の程度にばらつきが見られた。このばらつきは、GL-3 蓄積の度合い、r-h GAL 取り込み能及び細胞代謝率が細胞型によって異なるためであると思われる。たとえば、心筋細胞及び系球体上皮細胞に蓄積された GL-3 に対しては、有意な減少及び臨床的改善に到達するにはより長期の r-h GAL 投与が必要になるとと思われる。

以上のことより、r-h GAL による現時点で得られた臨床データに基づき、有効な最小用量として隔週 1 mg/kg という投与法を、できるだけ早く若年齢から開始することを推奨する。患者の状態、医師の裁量により用量の調整が必要である ([M2 7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析](#))。

M2 5.5 安全性の概括評価

3 試験における 86 例の対象患者から得た安全性データより、r-h GAL の長期使用の忍容性が示唆された。大多数の患者が投与初期に r-h GAL 抗体を発現するものの、これは r-h GAL の継続投与を妨げなかった。

上記以外の進行中の臨床試験、治験外提供使用、及び市販後の自発報告の情報は、2002 年 月 日までに報告された重篤な有害事象を入手して本資料に記載した。

M2 5.5.1 死亡

第 3 相オープン継続試験では、広範な心疾患を有する 1 例が、徐脈、心不全及び心停止を発現し、死に至った。その他の進行中の継続試験、治験外提供使用、特別提供プログラム又は承認後自発報告において、2002 年 月 日現在、6 例の死亡が報告されており、申請後入手した情報を加えると、2002 年 月 日までに報告された死亡例は 13 例であった。

しかしながら、r-h GAL 投与との因果関係が疑われた死亡例はない。

M2 5.5.2 重篤な有害事象

第 1/2 相試験 (FB9702-1) における重篤な有害事象としては、1 例で投与に伴う有害事象 (腹部不快感、蕁麻疹、そう痒、嘔吐) が認められ、別の 1 例で肺塞栓症が認められた (M2 7.4.2.1.3.1)。

本邦における第 2 相試験 (AGAL-007-99) で認められた重篤な有害事象としては、1 例が投与に伴う有害事象 (発熱、疼痛、倦怠、鼻炎) を発現し、別の 1 例が r-h GAL 投与と因果関係ないと判断された胃腸炎、疼痛及び CRP 上昇を発現した (M2 7.4.2.1.3.2)。

第 3 相二重盲検比較試験 (AGAL-1-002-98) では、対象患者 58 例のうち、各投与群 5 例、計 10 例 (17%) で重篤な有害事象が認められた。これらの事象は主に、プロトコールに定める生検の手技に起因するものや、基礎疾患又は試験外で生じた偶発的な事故によるものであり、r-hαGAL 投与との因果関係が疑われると判断された症例はなかった (M2 7.4.2.1.3.3)。

第 3 相オープン継続試験 (AGAL-005-99) では、18 カ月間の r-h GAL オープン投与期間中に、23 例の患者で重篤な有害事象が認められた。これら 23 例のうち 8 例の重篤な有害事象について、r-h GAL との因果関係が疑われるとみなされた。また、因果関係が疑われた重篤な有害事象のうち 6 例は、頻脈、高血圧、蕁麻疹、腹痛、発疹、胸部ひっ迫及び咽頭部緊張、浮腫、発熱及び悪寒などの、r-h GAL 投与に伴う有害事象であった。その他の事象として皮膚発赤、嘔気及び嘔吐が認められた (M2 7.4.2.1.3.4)。

その他の進行中の試験や特別提供プログラムにおいて、第 1/2 相オープン継続試験 (AGAL-006-99) から 5 例、第 4 相試験 (AGAL-008-00) から 15 例の報告を始め、重篤有害事象が報告されており、M2 7.4.2.1.3.5 に記載している。

M2 5.5.3 因果関係のある有害事象

第 1/2 相試験中にもっとも多く報告された有害事象は一過性血圧上昇で、値としては高いものではなく、持続性でもなかった。

本邦の第 2 相試験において、r-h GAL との因果関係が疑われるとみなされた有害事象は、第 3 相二重盲検比較試験及び第 3 相オープン継続試験における r-h GAL 投与群で認められたものと共通している。

悪寒、発熱、頭痛、冷感及び鼻炎などの投与に伴う有害事象がもっとも多く報告されていた。これらの事象の多くは IgG 抗体産生に関連していると考えられ、遺伝子組換えたん白製剤の治療においてはある程度予想された反応である。

抗体試験及び過敏型反応を示唆する症状の管理方法は試験計画書で規定した。IgG 介在性免疫反応及び補体活性化の影響が、発熱及び悪寒等数多く認められる症状の原因と考えられる。投与中に認められた症状は、ヒスタミン、炎症性サイトカイン類、プロスタグランジン類の放出又は補体活性化に関連した周知の病態生理的变化に基づく。毛細血管透過性の変化、血管拡張及び平滑筋収縮は多種多様な臨床像を示す場合があり、蕁麻疹、そう痒、潮紅、喘鳴、消化管症状及び発熱が挙げられる (Murrant, 2000; Weiss, 1992)。管理は、抗ヒスタミン剤及びステロイド剤を主体とした。

臨床検査結果も両試験において類似しており、r-hαGAL 投与が毒性作用を及ぼさないことが認められている。これは、眼科的検査、心電図及び心エコー所見からも裏づけられた。

表 M2 5.5-1
患者の 5%以上で発現した因果関係が疑われた有害事象の発現率 (全体)

器官分類 / 基本語	第 3 相二重盲検比較試験 及び継続試験	本邦における第 2 相試験	全体
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与患者総数	58	13	71
有害事象発現患者合計	58 (100)	13 (100)	71 (100)
一般的全身障害	42 (72)	6 (46)	48 (68)
悪寒	34 (59)	5 (38)	39 (55)
発熱	17 (29)	4 (31)	21 (30)
温度感覚変化 (冷感)	20 (34)	0	20 (28)
胸痛	10 (17)	1 (8)	11 (15)
疼痛	6 (10)	1 (8)	7 (10)
疲労	5 (9)	0	5 (7)
下肢痛	5 (9)	0	5 (7)
倦怠	2 (3)	2 (15)	4 (6)
無力症	4 (7)	0	4 (6)
心・血管障害 (一般)	26 (45)	2 (15)	28 (39)
高血圧	6 (10)	2 (15)	8 (11)
心疾患	6 (10)	0	6 (8)
二次性浮腫	5 (9)	0	5 (7)
心弁膜障害	5 (9)	0	5 (7)
心不全	5 (9)	0	5 (7)
中枢・末梢神経系障害	26 (45)	0	26 (37)
頭痛	16 (28)	0	16 (23)
振戦	6 (10)	0	6 (8)
異常感覚	6 (10)	0	6 (8)
めまい	4 (7)	0	4 (6)
消化管障害	22 (38)	1 (8)	23 (32)
嘔気	14 (24)	0	14 (20)
腹痛	7 (12)	0	7 (10)
嘔吐	7 (12)	0	7 (10)
心拍数・心リズム障害	12 (21)	1 (8)	13 (18)
頻脈	6 (10)	0	6 (8)
徐脈	4 (7)	1 (8)	5 (7)

表 M2 5.5-1
患者の 5%以上で発現した因果関係が疑われた有害事象の発現率 (全体)

器官分類 / 基本語	第 3 相二重盲検比較試験 及び継続試験	本邦における第 2 相試験	全体
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
筋・骨格系障害	11 (19)	0	11 (15)
筋痛	9 (16)	0	9 (13)
精神障害	11 (19)	0	11 (15)
傾眠	8 (14)	0	8 (11)
赤血球障害	4 (7)	0	4 (6)
貧血	4 (7)	0	4 (6)
呼吸器系障害	19 (33)	4 (31)	23 (32)
鼻炎	9 (16)	2 (15)	11 (15)
呼吸困難	8 (14)	2 (15)	10 (14)
気管支痙攣	4 (7)	0	4 (6)
咽頭部緊張	4 (7)	0	4 (6)
二次用語	13 (22)	0	13 (18)
ファブリー痛	11 (19)	0	11 (15)
皮膚・皮膚付属器障害	11 (19)	0	11 (15)
そう痒	7 (12)	0	7 (10)
泌尿器系障害	10 (17)	0	10 (14)
腎機能異常	4 (7)	0	4 (6)
血管 (心臓外) 障害	11 (19)	0	11 (15)
潮紅	8 (14)	0	8 (11)
視覚障害	7 (12)	1 (8)	8 (11)
流涙異常	3 (5)	1 (8)	4 (6)

参照：表 M2 7.4.2-33

第 5 部 M5 3.5.3.1 Reports of Analyses of Data from r-hαGAL clinical studies of Japanese and non-Japanese patients, Table 3.1-1

注：As Treated 集団-患者 C35*及び C36*は投与の大部分で受けた治療を示す投与群に割り当てた。

注：百分率は試験に組み入れた患者総数に基づく。ある器官又は基本語内の有害事象を複数発現した患者はその器官又は基本語内で 1 回だけ数える。患者がある有害事象を複数回発現した場合、もっとも関連があると報告された事象の発現のみを数える。

注：関連ありの内訳は関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連あり及び不明である。

注：第 3 相二重盲検比較試験及びオープン継続試験では、継続投与の 42 回目の投与までに発現した有害事象を示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

M2 5.5.4 抗体産生

IgG 抗体を産生した患者の比率は、本邦における第 2 相試験（85%）と第 3 相二重盲検比較試験の r-h GAL 投与患者（83%）と比較し、ほぼ同様である。しかし、IgG 抗体の産生は、r-hαGAL の継続投与を妨げるものではない。

第 3 相二重盲検比較試験で IgG 抗体陽性が確認された患者では、第 3 相オープン継続試験で r-h GAL 投与 41 回目までの抗体価データが追跡調査されており、約半数の患者が継続投与に伴って抗体価の減少傾向を示していた。

血清 IgE 抗体陽性あるいは皮膚試験陽性として 5 例が臨床試験を中止・脱落した。血清 IgE 抗体陽性が認められた患者 1 例は、プレドニゾン、ヒドロキシジン及びパラセタモールの前投与により、本剤の再投与に成功し、投与を継続している。

M2 5.5.5 抗体産生と遺伝子型の関連について

ファブリー病における抗体産生の要因について、認識抗原であるαGALのたん白合成と遺伝子型との関連について考察した。αGAL 活性が欠損している古典型ファブリーについて、免疫反応（ロケット電気泳動，ELISA 法）により交差反応物を検討したところ、殆どの家系で検出されず、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, 2002）。

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。

これらの報告は、酵素たん白を持たない多くの古典型ファブリー病では、抗体が産生されやすく、また、酵素たん白が残存したとしてもミスセンス変異の部位によっては、そこをエピトープとする抗体産生の可能性があることを示唆した（第 5 部 M5 3.5.4.9 Clinical Phenotypes and Genotypes of Fabry's Disease, Genzyme 社社内資料（参考資料））。

M2 5.5.6 安全性プロファイルの比較

症例数や投与期間が異なることから、両試験間において統計解析を用いた比較は行っていないが、r-hαGAL との因果関係が疑われる有害事象について、日本人と欧米人の間にいくつかの共通点が認められた。

欧米人も日本人も、投与に伴う有害事象として最も多く認められるものは、悪寒及び発熱であった。これらの所見は、事象発現時の IgG 抗体産生や補体活性化に起因した事象であることから予測されたもので、ほとんどの事象は軽度から中等度であった。IgG 抗体産生率もほぼ同一である。投与に伴う事象に対する治療方法（点滴速度の減速や前投与薬の変更）の効果もほぼ同様であり、患者は r-hαGAL 投与を継続できた。本邦における第 2 相試験で、特異的又は予測できなかった有害事象は認められなかった。

従って、日本人患者における長期投与時の有害事象のプロファイルも第3相オープン継続試験（現在、最長で2年間の投与）のプロファイルと類似することが期待される。

M2 5.5.7 長期投与時の安全性

欧米人患者と日本人患者において、IgG抗体の陽転率はほぼ同じであり、IgG抗体及び補体活性化の影響もほぼ同様と考えられた。本邦の第2相試験でIgG抗体陽性が確認された患者におけるIgG抗体価について、2002年 月現在、4例の患者で抗体価減少が認められ、抗体価低下傾向を示していることが確認されている。欧米人患者の長期投与データで示されるように、日本人患者においても、投与に伴う有害事象の発現率は今後減少傾向となることが予想される。また、日本人に特異的な新規の有害事象は確認されていない。臨床検査、エコー及び心電図においても両患者群で特に問題となるような相違点はなかった。

長期使用時の安全性については、2002年 月時点では欧米の最長24カ月間のデータを入手し得た。有害事象のほとんどがIgG抗体産生や補体活性化に起因した事象であることから予測された軽度から中等度の事象であり、添付文書案に記載している管理方法で管理可能であった。より長期の使用時の安全性データについては、欧米で実施されている第3相オープン継続試験及び第4相二重盲検比較試験で収集しており、これらの最終報告書は入手次第、提出する予定である。

表 M2 5.5-2
被験薬投与当日に発現し、被験薬との因果関係が疑われる（社内定義）
有害事象が認められた患者数
（AGAL-1-002-98 及び AGAL-005-99）

	第3相試験 (AGAL-1-002-98)		第3相オープン継続試験 (AGAL-005-99)					
	ベースライン 来院11回目		組み入れ 6カ月目		7カ月 12カ月		13カ月 - 18カ月	
投与群	プラセボ	α-GAL	プラセボ/ α-GAL	α-GAL/ α-GAL	プラセボ/ α-GAL	α-GAL/ α-GAL	プラセボ/ α-GAL	α-GAL/ α-GAL
r-hαGAL 投与期間	0	5	6	12	12	18	18	24
投与に伴う有 害事象を発現 した総患者数	8	19	18	16	12	14	9	6
悪寒	0	14	14	12	2	8	4	2
傾眠	4	2	3	1	5	3	1	0
発熱	0	7	5	5	1	3	2	0
温度感覚 変化	0	3	10	8	1	5	1	0

第5部 M5 3.5.4.2 2002年4月19日安全性最新報告、Table M14.3.1-18
臨床検査用試料は投与前に採取したため、臨床検査値異常と分類される有害事象は本表に含まない。

M2 5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

M2 5.6.1 現状の治療方法の問題点

M2 5.1.1.2 で記載したように、ファブリー病は臓器の機能不全へと進行し重大な臨床経過に至り、疾患の進行はやがて生命に影響する。ファブリー病に関連する典型的な死因は、腎不全、心臓疾患又は脳血管障害によるものである (Desnick, 2002; Tsakiris, 1996)。ファブリー病には原因療法はなく、現在可能な治療方法は対症療法であり、それら対症療法 (抗てんかん薬による疼痛管理、腎透析及び腎移植) は、疾患の進行を抑制するものではない。

M2 5.6.2 r-hαGAL 治療のベネフィットとリスクに関する分析

M2 5.6.2.1 ベネフィット

海外における第 1/2 相試験、本邦における第 2 相試験及び海外における第 3 相二重盲検比較試験及びその継続試験の結果から、r-h GAL は、血管内皮細胞に蓄積した GL-3 を正常に近いレベルまで除去することが示された。糸球体上皮細胞等では、GL-3 の除去効果が少なく、さらに長期の治療が必要と考えられた。組織から GL-3 が除去されることで、ファブリー病に関連する臓器の障害の進行を抑制すると考えられ、また障害を受けた細胞から GL-3 が除去されることにより、ファブリー病患者の臨床経過は長期的に改善するものと考えられた。

第 3 相オープン継続試験で、最長 18 カ月までの腎臓及び皮膚の病理組織評価では、GL-3 の低下の維持、あるいはさらなる除去が多くの種類の細胞で観察された。他の有効性測定項目については、最長 18 カ月までの評価で McGill 疼痛簡易質問票、SF-36 健康調査、振動覚及び血漿 GL-3 濃度にも改善が認められた。GFR で測定された腎機能及び血清クレアチニン値は正常範囲を維持した。

臨床症状は若年では発現しなくても、やがて重大な転帰を招く心筋細胞や糸球体上皮細胞等の標的細胞の GL-3 蓄積や内皮細胞を介した障害はファブリー病患者の生涯にわたって進行する。r-h GAL の早期治療は、GL-3 の異常蓄積を防止することができる。より若く、進行がより軽度な患者では、1 mg/kg、隔週投与により良好に反応することが期待される。

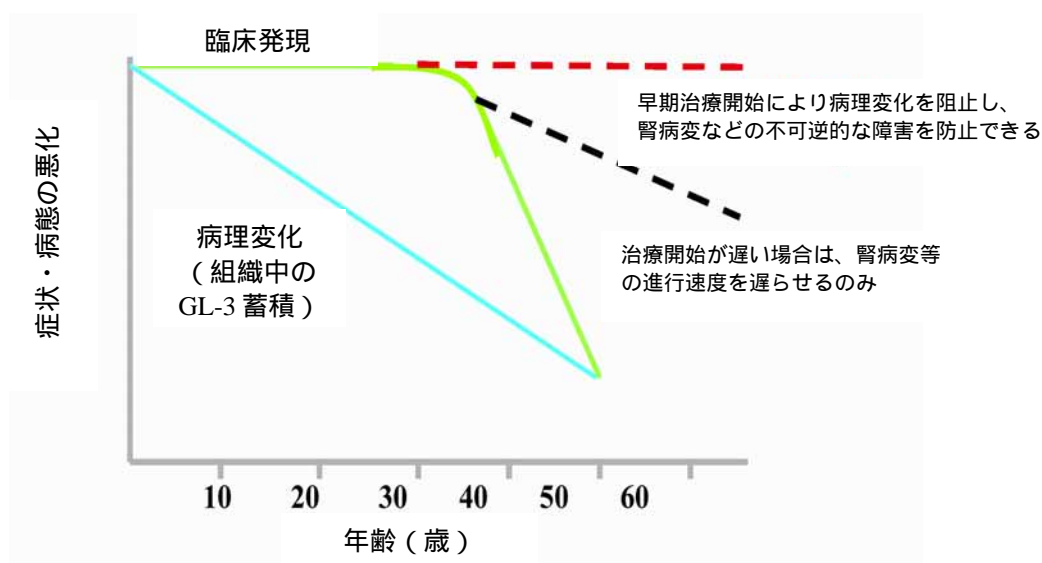


図 2 5.6-1

投与開始時期による期待される潜在的な効果発現の可能性

従って、今後、酵素補充療法によって本症の予後を効果的に改善するには、早期診断・早期治療の方法を確立することが重要である。患者は、ファブリー病の診断を受けたら、その疾患状態や治療計画に係りなく、古典的ファブリー病患者について行われるのと同様に完全なベースライン評価を行うべきである。腎臓、心臓及び脳血管の機能は潜在的に低下するため、その後は少なくとも年1回は定期的に完全な追跡調査を行い、何らかの臨床症状が現れたら酵素補充療法を開始することが望ましいと考えられた。

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、検討されていない。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¹。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。

¹ Desnick, RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, et al, Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003;138:338-346.

また、現在厚生科学研究補助金による特定疾患対策研究事業の衛藤研究班により、簡便なスクリーニング法¹が開発されつつあり、将来には全国的に普及することも考えられる。

より鋭敏で簡便なスクリーニング法により、無症候な患者が多く診断されることが予想され、将来は一貫した診断・患者管理・治療システムが構築されることが望まれる。

M2 5.6.2.2 リスク

主要な 3 件の試験による 86 例の患者データから、本剤は長期投与し得る薬剤であることが示された。

実施された海外と本邦の試験でそれぞれ約 90%の患者に酵素たん白に対する IgG 抗体が産生した。しかしほとんどの患者が治療を継続し、GL-3 除去効果は維持された。IgG 抗体産生によりこれまでの経過から、ファブリー病の酵素補充療法の治療効果を中和したり減弱させることはなかった。最長 18 カ月までの治療で、抗体価は低下しており、多くの患者で免疫寛容が示唆された。

IgE 抗体検査では陽性となった患者はきわめて少なく、血清中に IgE 抗体が検出されたか、あるいは皮膚試験陽性により、試験計画書に従い中止・脱落した患者は 5 例であった。

古典的ファブリー病が進行性疾患であるため、腎不全、心不全又は脳卒中となり、20～40 歳代で死にも至ることがある。そのため、潜在的に病態を改善させる可能性のある本剤は、抗体産生した患者でも r-h GAL の慎重な投与によってそのリスクが最小になれば、有益性が優るようになる。この考えに従い、ジェンザイム社は再投与試験を実施している。この試験は、IgE 抗体陽性あるいは皮膚試験陽性により r-h GAL 投与を一時中断した患者を対象として、r-h GAL の投与を低用量から開始し、治療用量に達するまで一定の間隔で増量するものである。現在のところ、皮膚試験が陽性であった患者 2 例と血清中 IgE が陽性であった患者 1 例を対象に、この試験実施計画書に従って再投与が試みられ、うち 2 例が問題なく投与を継続している。

r-h GAL の酵素補充療法における免疫反応の機序とその管理方法は確立しており、抗体産生は本剤の安全な長期投与を妨げるものではない。

免疫反応に関する使用上の注意や、過敏症状が発現したときの管理方法は下記のとおり添付文書に記載する予定である。

1 北川照男、大和田操、鈴木健、大橋十也、衛藤義勝。リソゾーム病のスクリーニング法の開発に関する研究。ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究（平成 13 年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業））研究報告書 平成 14 年 3 月, 18-23, 2002

【警告】

本剤投与により重篤なアナフィラキシー様症状が発現する可能性があるため、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な投与関連反応が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

【用法及び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/kg/分を超えないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

【使用上の注意】**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 本剤の成分又は他の -ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は蛋白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないので、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。
- (2) 本剤投与により投与関連反応が発現する可能性がある。投与関連反応が現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤）や緊急処置を行うこと。

なお、次回投与に際しては、下表を参考とすること。

投与関連反応の重症度及び頻度	軽度～中等度の投与関連反応の初回又は再発	重度の投与関連反応の初回又は再発
前投薬	投与開始 1 時間前 ・ 抗ヒスタミン剤 ・ 解熱鎮痛剤 / 抗炎症剤	投与開始約 12 時間、6 時間及び 1 時間前 ・ 副腎皮質ホルモン剤 ・ 投与開始 1 時間前 ・ 抗ヒスタミン剤 ・ 解熱鎮痛剤 / 抗炎症剤
投与速度	0.15 mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に 0.25 mg/分まで投与速度を上げる。	

- (3) 投与関連反応の発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)に対する IgG 抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者で IgG 抗体産生が予想され、そのような患者は投与関連反応を発現しやすいと考えられる。

M2 5.6.2.2.1 特殊な患者

以下の患者や状況におけるリスクは不明であり、効果に関する記載を添付文書に記載する予定である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 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）。

(2) 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）。

6. 小児等への投与

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）。

M2 5.6.2.3 結論

用量反応も検討した第 1/2 相試験の後、安全性を損なうことなく GL-3 の除去が得られる最小の投与量として、1 mg/kg、隔週の用法・用量が提案された。この投与量の妥当性は第 3 相二重盲検比較試験と継続試験等で確認されている。欧米人と日本人の間では同様の安全性及び有効性のプロファイルが得られた。

ほとんどの患者が本剤の治療を長期に続けている。r-h GAL は遺伝子組換えによるたん白製剤であるので、抗体産生が予想されたが、抗体産生は長期投与による安全性と有効性を妨げなかった。これまでの多くの臨床試験の結果より、r-h GAL のリスク・ベネフィットのバランスは良好である。その有用性はこの疾患の代謝的な病因を解決しない現行の対症療法をはるかに上回っている。有効性及び安全性の結果から、隔週 1 mg/kg という投与法はファブリー病治療において患者にとって妥当であると考えられた。

M2 5.7 参考文献

- Altarescu GM, et al: Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. *Clinical Genetics*. 2001; 60: 46-51.
- Ashley GA, et al: Fabry disease: twenty novel α -galactosidase A mutations causing the classical phenotype. *Jpn Soc Hum Genet and Spriger-Verlag*. 2001; 46:192-196.
- Bass JL, et al: The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1980; 100(6 Pt 1): 807-812
- Branton M, et al: Influence of α -Galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*. 2002; 81(2): 122-138.
- Crutchfield KE, et al: Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology*. 1998; 50:1746-9.
- Dawson G, et al: Correction of the enzymic defect in cultured fibroblasts from patients with Fabry's disease: treatment with purified alpha-galactosidase from ficin. *Pediatr Res*. 1973; 7:684-90.
- Desnick RJ, et al: Treatment of Fabry's disease: correction of the enzymatic deficiency by renal transplantation. *J Lab Clin Med* 1971; 78(6): 989-90
- Desnick RJ, et al: Fabry disease: molecular diagnosis of hemizygoties and heterozygoties. *Enzyme*. 1987; 38(1-4): 54-64.
- Desnick RJ, et al: Enzyme replacement therapy for Fabry disease, an inherited nephropathy. *Clin Nephrol*. 2002; 57(1): 1-8.
- Elleder, M, et al: Leptomeningeal lipid storage patterns in Fabry disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*1994; 88:579-582
- Eng CM, et al: Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the α -galactosidase A gene. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(10): 1795-1799.
- Ferrans VJ, et al: The heart in Fabry's disease. A historical and electron microscope study. *Am J Cardiol*. 1969; 24(1): 95-110.
- Filling-Katz MR, et al: Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology*. 1989; 39(4): 598-600.
- Garcia-Consuegra, J, et al: Priapism and Fabry disease: a case report. *Eur J Pediatr*. 1990; 149(7): 500-501.
- Germain DP, et al: Fabry Disease: Identification of novel α -galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257:708-712.
- Goldman ME, et al: Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7(5): 1157-1161.

- Gordon KE, et al: Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol.* 1995; 12(3): 250-251.
- Gubler MC, et al: Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int.* 1978; 13(3): 223-235.
- Hasholt L, et al: Lysosomal alpha-galactosidase in endothelial cell cultures established from a Fabry hemizygous and normal umbilical veins. *Hum Genet.* 1986; 72:72-6.
- Hasholt L, et al: A microtechnique for quantitative measurements of acid hydrolases in fibroblasts. Its application in diagnosis of Fabry disease and enzyme replacement studies. *Clin Chim Acta.* 1984; 142:257-261.
- Herzog CA, et al: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Eng J Med.* 1998; 339(12): 799-805.
- Inagaki M, et al: Relative hypoxia of the extremities in Fabry disease. *Brain Dev.* 1992; 14(5): 328-333.
- 石井 達 : 心筋型ファブリー病の発症機序 - 変異 -ガラクトシダーゼの細胞内活性低下機構の解明 - 上原記念生命科学財団研究報告集 1996; 10: 76-79
- Johnson, DL, et al: Fabry disease: diagnosis of hemizygotes and heterozygotes by a-galactosidase A activity in tears. *Clin. Chim. Acta,* 1975; 63:81-90
- 児玉 千早 : 慢性透析男性患者における Fabry 病の臨床像と遺伝子異常について 鹿児島大学医学雑誌 1996;48(3):297-308.
- 児玉 千早他 : ファブリー病は稀な疾患か? 慢性透析男性患者におけるファブリー病のスクリーニングとその臨床像について 特発性心筋症調査研究班 平成 6 年度研究報告集 1996; 41-46.
- Lenoir G, et al: Fabry's disease: Carbamazepine therapy in acrodyniform syndrome. *Arch Fr Pediatr.* 1977; 34(8): 704-716.
- Lockman LA, et al: Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1973; 23(8): 871-875.
- Lyon M: Gene action in the x-chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*). *Nature.*1961; 190:372-373.
- Ma KW, et al: Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis.* Jun 1992; 19(6): 505-513
- Mayes JS, et al: Endocytosis of lysosomal alpha-galactosidase A by cultured fibroblasts from patients with Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1982; 34:602-10.
- Meroni M, et al: Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol.* 1997; 122:178-184.
- Mitsias P, et al: Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(1): 8-17.
- 宮谷信行他 : リピドーシスの臨床と生化学 , 神経精神薬理 1982;4(11): 729-760

- Murrant T, et al: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *IJCP*. 2000; 54:322-328.
- Nakao S, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med*. 1995; 333: 283-293.
- 中尾 正一郎他：左室肥大を主症状とする心 Fabry 病の遺伝子異常 心筋の構造と代謝
1996;18:217-221
- Nangaku M, et al: A new model of renal microvascular injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998; 7:457-462.
- Ogawa, K, et al: Restricted accumulation of globotriaosylceramide in hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum. Pathol*. 1990; 21: 1067-1073
- 奥宮 敏可他：遺伝性糖脂質代謝異常の遺伝子診断および発症機序の解析 ファブリー病（ α -Galactosidase 欠損症）を中心として 臨床病理 1997; 45: 127-135.
- 奥宮 敏可他：Fabry 病 日本臨床 2001; 59: 313-316
- 大和田 操他：ゴーシェ病の疫学に関する研究 ゴーシェ病治療薬の開発研究 平成 8 年度オーファンドラッグ開発研究報告書 1997;123-127
- 大和田 操他：リソソーム蓄積症（リソソーム病）日本臨床 2001; 59(S8): 317-327.
- Osada T, et al: Endocytotic internalization of alpha-2-macroglobulin: alpha- galactosidase conjugate by cultured fibroblasts derived from Fabry hemizygote. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 142:100-6.
- Peters FP, et al: Fabry's disease: a multidisciplinary disorder. *Postgrad Med J*. 1997; 73(865): 710-712.
- Philippart, M, et al: Reversal of an inborn sphingolipidosis (Fabry's disease) by kidney transplantation. *Ann Intern Med* 1972; 77: 195-200.
- Ponce E, et al: Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: Effect of neutralizing antibodies to acid beta-glucosidase. *Blood*. 1997; 90(1): 43-48.
- Rosenberg M, et al: Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher patients: Induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. *Blood*. 1999; 93(6):2081-2088.
- Rosenberg KM, et al: Five novel mutations in 14 patients with Fabry disease. *Hum Mutat*. 2000; 15:207-208.
- Sarnak MJ, et al: Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000; 58(4): 1758-1764.
- Savage C: The biology of the glomerulus: Endothelial cells. *Kidney Int*. 1994; 45: 314-319.
- Sheth KJ, et al: Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis*. 1983; 2(6): 651-654.
- Schiffmann R, et al: Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 365-70.

-
- Stewart R, et al: Vascular endothelial cell activation in models of vascular and glomerular injury. *Kidney Int Suppl.* 1994; 45(45): 37-44.
- Takano T, et al: The endothelium in glomerular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995; 4:277-286.
- Topaloglu AK, et al: Twenty Novel Mutations in the α -Galactosidase A Gene Causing Fabry Disease. *Mol Med.* 1999, 5: 806-811.
- Tsakiris D: Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Trans.* 1996; 11:4-20.
- Utsumi K, et al: High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Intern Med.* 1997; 36(5): 327-329.
- Vance, DE, et al: Concentrations of glycosyl ceramides in plasma and red cells in Fabry's disease. *J. Lipid Res.* 10:188-192, 1969
- von Scheidt, W, et al: An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *New Eng. J. Med.* 1991; 324: 395-399.
- Weiss M: Drug Allergy. *Clinical Allergy.* 1992; 76(4): 857-882.
- Yanagawa Y, et al: Cardiovascular manifestations in Fabry's disease – age-related changes in hemizygotes and heterozygotes. *Acta Pediatr Jpn.* 1988; 30(1): 38-48.