

(1)非臨床薬物動態試験成績

①吸収

i)単回投与

雌雄ラットに本薬 0.0625、0.25 及び 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与直後の血清中 α GAL 活性 ($C_{\max}$) は雄ではそれぞれ 2,381、11,843 及び 39,939 U/mL、雌ではそれぞれ 932、5,527 及び 33,458 U/mL、血清中 α GAL 活性の $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ は雄ではそれぞれ 446、2,042 及び 11,081 U·hr/mL、雌ではそれぞれ 283、1,633 及び 8,795 U·hr/mL であり、投与量の増加に伴ってほぼ直線的に上昇した。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ の増加率は、雄の $C_{\max}$ を除いて投与量の増加率よりもやや大きく、これに関して申請者は、投与量の増加に伴い組織への取り込み等の消失経路が飽和している可能性も示唆されるが、雄における 0.25mg/kg 投与及び 1mg/kg 投与での CL 値を 0.0625mg/kg 投与と比較すると、それぞれ 95%及び 71%であり、非線形の程度は顕著なものではないと考察している（雌ではデータ不十分のため 0.0625mg/kg 投与での CL が算出できなかった）。また、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ は雄が雌よりも高い傾向を示したが、 V_{ss} 及び CL に性差は認められなかった。

雄イヌに本薬 0.0625、0.25 及び 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $C_{\max}$ はそれぞれ 1,767、10,492 及び 43,605 U·hr/mL、血清中 α GAL 活性の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 231、1,554 及び 9,508 U·hr/mL であった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加率は、投与量の増加率よりも大きく、0.25mg/kg 投与及び 1mg/kg 投与での CL 値を 0.0625mg/kg 投与と比較すると、それぞれ 62%及び 38%と低下しており、申請者は、投与量の増加に伴い組織への取り込み等の消失経路が飽和している可能性が示唆されると考察している。

雄サルに本薬 0.063、0.25 及び 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $C_{\max}$ はそれぞれ 3,191、15,756 及び 27,905 U/mL、血清中 α GAL 活性の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 451、3,147 及び 12,822 U·hr/mL であり、サルの体内動態は非線形である傾向が示唆された。0.25mg/kg 投与及び 1mg/kg 投与での CL 値を 0.0625mg/kg 投与と比較すると、それぞれ 64%及び 60%と低下しており、申請者は、投与量の増加に伴い組織への取り込み等の消失経路が飽和している可能性が示唆されると考察している。

雌雄サルに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血清中 α GAL 活性の動態パラメータには明確な性差は認められなかった。

ii)反復投与

雌雄ラットに本薬 0.0625、0.25 及び 1mg/kg を 1 週間に 1 回 13 週間反復静脈内投与した時、単回投与後と反復最終投与後の $C_{\max}$ 及びその $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ に差はなく、雌雄ともに反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

雄イヌに本薬 1mg/kg を 1 週間 1 回 4 週間反復静脈内投与した時、4 週間反復投与後では単回投与後と比べて $C_{\max}$ は 67%に減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は 209%に増加し、見掛けの消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 18 倍に延長した。この結果に関して申請者は、血液学的、血液生化学的検査の結果及び病理組織学的検査の結果から、血中ヒスタミン濃度の上昇、抗体の産生が観測されており、イヌにおいては強くアナフィラキシー反応が認められたこと、また、単回投与試験に比べて例数が不足していることから、イヌを用いた反復投与試験では本薬の蓄積性について適切に評価できていないと考察している。

雄サルに本薬 0.063、0.25 及び 1mg/kg を 1 週間 1 回 13 週間反復静脈内投与した時、単回投与後と反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に差はなく、反復投与による蓄積は認められなかった。

②分布

雄ラットに、ポリソルベート 20 を含まない処方で $[^{125}I]$ 標識した本薬 0.13 及び 1.28 mg/kg を単回静脈内投与した時、放射能分布は、投与後 4 時間では甲状腺（血漿の 420～510 倍）及び肝臓（血漿の 8～10 倍）で高く、脾臓、骨髄及び胃においても血漿より高濃度の放射能が認められた。投与後 24 時間では、甲状腺を除くすべての組織で、放射能は投与後 4 時間に比べて低下した。投与後 4 時間において、甲状腺、肝臓、脾臓、骨髄及び副腎に分布した放射能は、その 70% 以上が、組織ホモジネートを TCA で処理した場合の TCA 沈殿画分に存在することから、たんぱく質として存在しているものと考えられた。

雄ラットに、ポリソルベート 20 を含む処方で、 $[^{125}I]$ 標識した本薬 1.41～1.49mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 4、24 及び 48 時間の組織中放射能分布は、ポリソルベート 20 を含まない処方と比較して差は認められなかった。また、投与後 48 時間においても甲状腺、腎臓及び肝臓には比較的高濃度の放射能が認められた。

③ 代謝

本申請においては、代謝に関する試験は実施されていない。

④ 排泄

雄ラットに、ポリソルベート 20 を含まない処方で $[^{125}I]$ 標識した本薬 0.13 及び 1.28mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 24 時間までに投与放射能の 61.6～78.8% が尿中に排泄された。なお、投与後 24 時間の肝臓に投与放射能の 18～37% が分布していた。

雄ラットに、ポリソルベート 20 を含む処方で $[^{125}I]$ 標識した本薬 1.41mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 48 時間までに投与放射能の 65.9% が尿中に排泄された。なお、投与後 48 時間の肝臓及び甲状腺にそれぞれ投与放射能の 7% が分布していた。

(2)臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において 18 歳以上の男性ファブリー病患者を対象に、外国において男女ファブリー病患者を対象に検討された。

①本邦における第 II 相試験（D3101002 試験、添付資料ト・1）

日本人男性ファブリー病患者 12 例を対象に、本薬 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で 12 回静脈内投与した国内第 II 相試験において、初回投与時での血漿中 α GAL 活性の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ /投与活性（以下、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值）及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 5,169 U/mL、364,277 min·U/mL、0.52 及び 56 min であり、12 回目投与時（1 例脱落し 11 例）での血漿中 α GAL 活性の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 3,030 U/mL、334,225 min·U/mL、0.48 及び 134 min であった。12 回目投与時では、初回投与時と比較して C_{max} の平均値の低下、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の平均値の減少及び $t_{1/2}$ の平均値の延長が認められた。被験者別では、5 例（No.1、3、4、9 及び 10）で C_{max} が低下し、このうち 4 例では $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值

の減少もみられた。この5例のうち、2例（No.3及び4）では、ELISA法により測定した血清中抗 α GAL IgG抗体が8週後で陽性（初回投与前の吸光度の2倍以上の上昇）であった。その後、No.3の抗体価はやや低下したが、16週後及び23週後においても初回投与前の1.7倍程度であった。一方、No.4では、抗体価は16週後及び23週後においてほぼ初回投与前値まで低下した。他の3例（No.1、9及び10）は、試験期間を通して抗体の産生はみられなかった。以上から、申請者は、抗体の産生と当該パラメータの低下あるいは減少が時期的に一致していると考えられるのは、該当する5例のうちNo.3の1例のみであり、薬物動態パラメータの変化は必ずしも抗体の産生と一致しなかったと説明している。

②海外における第I相試験（TKT001試験、添付資料ト-2）

欧米人男性ファブリー病患者10例を対象に、遺伝子組換え法によって製造した α GAL 0.007、0.014、0.028、0.056及び0.110 mg/kg（各2例）を20分間で静脈内投与した米国第I相試験において、いずれの用量でも活性はほぼ投与終了時の20～24分で最大となった後、低下し、8時間後にはほぼ消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与酵素活性（U/kg）の増加に伴って直線的に増加した。また、本試験においては、投与前及び投与後44時間に実施した肝バイオプシーによって得られた検体中の α GAL活性を測定し、肝臓中の薬物動態が検討されている。肝臓に対する分布率は、投与量の増加に応じて減少する傾向がみられた。肝臓への分布率が44時間後においても25%を超える例が認められることから、申請者は、肝臓中の半減期は24時間以上であると考察している。また、投与後の α GAL活性の濃度は、0.056mg/kgと0.110mg/kgでほぼ同様であり、申請者は、肝臓への取り込みは飽和していると考察している。さらに、抗ヒト α GAL抗体を用いた免疫組織学的染色により、肝臓への分布を検討したところ、投与後の標本でクッパー細胞及び洞様内皮細胞の染色がみられ、肝実質細胞では細胞膜近傍の細胞内小器官に染色が認められた。

③米国における継続投与試験（TKT006試験、添付資料ト-4）

米国第II相試験を終了した欧米人男性ファブリー病患者23例（プラセボ又は本薬0.2mg/kgを2週間に1回12回静脈内投与）を対象に、本薬0.2mg/kgを2週間に1回26回静脈内投与した継続投与試験において、継続投与試験初回投与時（プラセボからの切り替え群では1回目、継続投与群では13回目投与）及び51週投与時（切り替え群では26回目、継続投与群では38回目投与）の投与後24時間までの血漿中薬物濃度が測定されている。切り替え群の初回投与時における C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ3,386 U/mL、241,104 U $\cdot$ min/mL、0.40及び108 minであり、いずれのパラメータも被験者間の変動は少なかったが、51週の時点でのパラメータは被験者間で変動がみられた。10例のうち3例（No.1、14及び22）で初回投与時に比較して、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の明らかな低下・減少がみられ、4例（No.11、13、17及び25）では不変であり、3例（No.3、7及び9）では増加がみられた。パラメータの値の低下・減少がみられた3例のうち2例は本試験52週時で抗体が陽性であり、不変及び増加の7例では陰性であったことから、申請者は、パラメータの値の低下・減少に抗体産生が関与していると考えられている。継続投与群の初回投与では、13例のうち8例（No.2、10、16、18、19、21、23及び27）で、初回投与時の切り替え群に比較して明らかな C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の低値が認められた。この8例は、第II相終了時でいずれも抗体が陽性であったが、残りの5

例中 4 例で陰性であり、申請者は、パラメータの値の低下・減少に抗体産生が関与していると考えしている。さらに 51 週の時点では、継続投与群の被験者の大部分でパラメータの変化がみられた。初回投与時に当該パラメータの明らかな低値を示した 8 例のうち 4 例 (No.2、18、21 及び 27) では上昇・増加が、また、2 例では低下・減少 (No.16 及び 19) がみられた。また、1 例 (No.10) では不変であった (No.23 は実施せず)。残りの 5 例では、上昇・増加したものが 2 例 (No.8 及び 12)、不変が 1 例 (No.6) 及び低下・減少が 1 例 (No.4) であった (No.15 は実施せず)。初回投与時に明らかな低値を示し、51 週時にパラメータ値の上昇・増加が認められた 4 例のうち 3 例は、第 II 相終了時ではいずれも抗体が陽性であったが、本試験 52 週時においては陰性となっており、申請者は、抗体陰性になったことによってパラメータ値の低下・減少が回復したものと考察している。

④英国における継続投与試験 (27 週までの途中結果) (TKT007 試験、添付資料ト-6)

英国第 II 相試験を終了した欧米人ファブリー病患者 15 例 (プラセボ又は本薬 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回 12 回静脈内投与) を対象に、本薬 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与を行っている継続投与試験において、継続投与試験初回投与時 (プラセボからの切り替え群では 1 回目、継続投与群では 13 回目投与) 及び 27 週投与時 (切り替え群では 14 回目、継続投与群では 26 回目投与) の投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度が測定されている。切り替え群の初回投与時における C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 4,115 U/mL、276,775 U·min/mL、0.46 及び 117 min であったが、27 週の時点でのパラメータに被験者間で変動がみられた。初回投与に比較して 2 例 (No.2 及び 13) で C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の著明な低下・減少がみられた。このうち No.2 は抗体検査が陽性であったが、No.13 は陰性であった。継続投与群の初回投与では、同時期の切り替え群に比較して 2 例 (No.6 及び 15) で C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の明らかな低値を示した。この 2 例は、いずれも第 II 相終了時では抗体が陽性であるが、他の 5 例はいずれも陰性であることから、申請者は、抗体産生とパラメータの減少には関連があると考えしている。本試験 27 週時には、継続投与群の 5 例について測定が実施され、第 II 相終了時の抗体陽性及び陰性の判定は 27 週時においても変化はなかったが、初回投与時に薬物動態パラメータの低値を示した 2 例のうち 1 例 (No.15) では、上昇・増加する傾向が認められた。

⑤ドイツにおける女性患者を対象とした試験 (TKT014 試験、添付資料ト-7)

欧米人 (ドイツ) 女性ファブリー病患者 15 例を対象に、本薬 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で静脈内投与したとき、初回投与時における C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 5,014 U/mL、336,736 U·min/mL、0.51 及び 89 min であった。

⑥本邦における成績と海外における成績の比較 (添付資料ト-1、4、6、7)

国内第 II 相試験と海外 3 試験 (米国継続試験、英国継続試験及びドイツ女性対象試験) における初回投与時の血漿中薬物動態パラメータを比較したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、国内第 II 相試験及びドイツ女性対象試験で米国継続試験及び英国継続試験と比較して高い傾向が認められたが、申請者は、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值の値には大きな差は認められなかったことから日本人と欧米人では本薬の薬物動態に大きな差はないと判断している。また、 $t_{1/2}$ の平均値は国内第 II 相試験が最も小さい値に算出されたが、申請者は、この違いは本邦と海外において血漿中 α GAL 活性の測定下限値

が異なることにより生じたものであると考察している。

⑦異なる施設で製造された製剤の比較（追へ-2）

健康成人男性 40 例を対象に C*製剤及び D*製剤について 2×2 クロスオーバー試験を実施した結果、AUC_{last} 補正值及び C_{max}/投与活性（以下、C_{max} 補正值）の比（D*製剤/C*製剤）の幾何平均は 0.90（90%信頼区間：[0.88, 0.93]）及び 1.01（90%信頼区間：[0.99, 1.04]）であり、90%信頼区間は生物学的同等性試験の基準を満たした。

2) 機構における審査の概略

機構は主として以下の点について審査を行った。

(1) 本薬の体内動態の性差について

機構は、雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与した際に、C_{max} 及び AUC_{0-tlast} に性差が認められたことについて申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。13 週間反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータも含めて、AUC_{0-tlast} について同一投与量及び同一測定週毎に雌雄ラットで比較したとき、雄/雌の比は 0.68～1.6 倍の範囲であり、若干のばらつきは認められたものの、一定の傾向はなく、本質的な雌雄差がある可能性は低いと考えられる。一方、C_{max} について同一投与量及び同一測定週毎に雌雄ラットで比較すると、雄/雌の比は 0.22～2.6 倍の範囲であり、ばらつきも大きく、投与量及び測定週により大きな差が認められる場合があったが、性差に関する一定の傾向は認められなかった。C_{max} は投与後 5 分及び 10 分の血清中 α GAL 活性値から投与直後の値として外挿して算出しており、実測値の個体差が増幅されることから、個体差及び計算上の要因によるところが大きく、本質的な性差が存在する可能性は小さいと考えられる。

機構は本回答を妥当と判断した。

(2) 本薬との薬物相互作用について

機構は、α GAL 活性阻害作用を有する薬物と本薬との相互作用について申請者に説明を求めた。これに対し申請者は以下のように回答した。

EU の添付文書の「使用上の注意・薬物相互作用」には、「クロロキン、アミオダロン、ベノキン、ゲンタマイシンは細胞内 α GAL 活性を阻害するので併用してはならない。」と記載されている。該当する 4 薬剤のうち、α GAL 活性を阻害すると報告されているのはクロロキンのみであり（Experimental Cell Research, 1981;136: 327-333）、アミオダロンとベノキンはファブリー病でみられる眼科的所見と同様の症状が現れること（Arch. Ophthalmol.,1981;99: 257-261, Int. Ophthalmol.,1981;4 (1-2): 67-76, Annals of Ophthalmology,1984;16 (8): 762-766, Can. J. Ophthalmol.,1982; 17(3): 96-99, Arch. Ophthalmol.,1983;101(1): 64-68）、ゲンタマイシンは尿中に α GAL が排泄されることが報告されている（Schweiz Med. Wochenschr. 108(40): 1541-1545; 1978）。しかし、EU 当局より、クロロキン以外の薬剤についても α GAL 活性を阻害する可能性を排除できないとして 4 薬剤の記載を勧告された。一方、アミオダロンに関しては α GAL 活性を阻害しないことが報告されており（JAMA 249(16): 2177-2178; 1983）、また、この他本邦において医薬品として承認され現在使用されている薬剤で α GAL 活性を阻害すると報告

されている薬剤は見出せなかった。したがって本邦の添付文書には α GAL 活性を阻害する薬剤に関する記載は不要としたが、添付文書への記載の必要性を判断するため α GAL 活性を阻害し、臨床的に影響する薬剤に関しては今後も調査を継続する。

機構は、海外における相互作用に関する注意喚起等を参考に、本邦の添付文書（案）を見直す必要があると考える。

(3) 人種間における薬物動態の比較について

機構は、 $AUC_{0-\infty}$ を投与活性で割った値（ $AUC_{0-\infty}$ 補正值）を比較に用いる理由及び日本人と欧米人の薬物動態の差について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は酵素製剤であり、製剤ロットごとに α GAL の 1mg あたりの酵素活性が異なるため、海外データとの比較にあたり投与活性による $AUC_{0-\infty}$ を補正した値を用いることが適切と考えられる。また、日本人と欧米人の初回投与時における薬物動態パラメータの差については、国内及び海外で実施された臨床試験における本薬の酵素活性が試験毎に異なるため、 $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び C_{max} 補正值を求め、各試験の成績について比較したとき、国内第Ⅱ相試験、英国継続投与試験及びドイツ女性試験における両パラメータはほぼ同様であったことから、日本人と欧米人の間に大きな差はないと考えられた（機構注釈：英国継続投与試験における薬物動態パラメータは、国内第Ⅱ相試験及びドイツ女性試験の成績よりも低い傾向がみられる）。一方、米国継続試験では他の試験に比較して低下する傾向を示したが、原因の一つとして少数例のために個体差による偏りが考えられたが、明確な原因は分からなかった。

国内第Ⅱ相試験、米国継続投与試験及び英国継続投与試験における反復投与時の薬物動態パラメータの変動の程度差について、 C_{max} 補正值変動（初回投与－複数回投与）及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值変動（初回投与－複数回投与）により検討したとき、国内第Ⅱ相試験及び英国継続試験における $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び C_{max} 補正值の変動はほぼ同様であった。米国継続試験では他の試験に比較して低い値の範囲に分布したが、当該試験では他の 2 試験の約 2 倍の投与回数の後の測定であったことが偏りの原因の一つである可能性はあると考えるが、原因は不明である。また、抗体の産生により $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が影響を受けて減少する傾向があることから、被験者ごとに IgG 抗体価と $AUC_{0-\infty}$ 補正值または C_{max} 補正值について検討を行ったが、全体として一定の関係はみられなかったため、抗体価の違いによる分布の偏りを説明することは出来なかった。しかしながら、ほぼ同一の投与回数で検討された国内第Ⅱ相試験及び英国継続試験における $AUC_{0-\infty}$ 補正值及び C_{max} 補正值の分布はほぼ同様であったことから日本人と欧米人の間に大きな差はないと考える。

機構は、各試験における初回投与時の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の値は大きな差はないとされているが、国内第Ⅱ相試験及びドイツ女性対象試験におけるパラメータ値が米国継続投与試験及び英国継続投与試験よりも高めとなる傾向がみられることから、この差について体格に関連する背景因子等を踏まえた説明を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。体格に関連する背景因子である体重及び体表面積と当該の各試験の初回投与時における C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ 補正值の関係について検討したとき、体重の平均値が高い試験、または体表面積の平均値が高い試験ほど薬物動態パラメータ値の平均値が低い傾向がみられた。しかし、薬物動態パラメータ値と体重、または薬物動態パラメータ値と体表面積の間に一定の関係がみられなかった。したがって、体重の違い、体表面積の違いにより、国内第Ⅱ相試験及びドイツ女性対象試験におけるパラメータ値が米国継続投与試験及び英国継続

投与試験よりも高めとなる傾向を説明することは困難であると述べた。

機構は、各試験における症例数が少なかったことから、人種間における薬物動態パラメータ値の差についての説明が出来なかったものと考えている。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 提出された臨床試験成績の概要

本邦における第Ⅱ相試験 (D3101002、ト・1)・継続投与試験 (D3101003、追ト・1)、米国における第Ⅰ相臨床試験 (TKT001、ト・2)・第Ⅱ相臨床試験 (TKT003、ト・3)・継続投与試験 (TKT006、ト・4)、英国における第Ⅱ相臨床試験 (TKT005、ト・5)・継続投与試験 (TKT007、ト・6 及び追ト・2)、ドイツにおける女性患者を対象とした臨床試験 (TKT014、ト・7) の 8 試験が評価資料として提出された。

(1) 本邦における第Ⅱ相試験 (D3101002) 添付資料トー1

本薬の有効性と安全性を検討する目的で、18 歳以上の日本人男性ファブリー病患者 12 例を対象としたオープン (非盲検非対照) 試験が 20 年 月 から 20 年 月 まで実施された (薬物動態についてはへ項を参照)。

本試験における用法・用量は、米国及び英国における第Ⅱ相臨床試験 (TKT003、TKT005) と同様に、本薬 0.2mg/kg を、2 週間に 1 回の頻度で 12 回 (22 週間) 静脈内投与 (投与時間も海外と同様に 40 分間) とされた。

本試験に登録された 12 例全例に治験薬が投与されたが、そのうち 1 例 (No.11) について、4 回目投与中に投与時反応が発現し、治験責任医師の判断で試験が中止された。この被験者は 4 回目投与を完了しなかったことから、治験実施計画書の規定 (有効性解析対象は治験薬を 4 回以上投与された症例) に従い有効性解析対象から除外され、11 例が有効性解析対象とされた。安全性については治験薬が投与された 12 例全例が解析対象とされた。

被験者は全 12 例男性であり、年齢は 28.5 ± 7.9 (歳) (平均値 $\pm$ SD)、 α GAL 活性 (健常人の基準値下限に対する%) は、 $4.8 \pm 2.6\%$ であった。活性絶対値については、1 例は血漿中活性で 0.20 nmol/hr/mL (基準値 $10.0 \sim 30.0$)、残り 11 例は白血球中活性で、内 7 例が外部検査機関で測定され $0.90 \sim 3.30 \text{ nmol/hr/mg protein}$ (基準値 $49.8 \sim 116.4$) であり、4 例は 3 つの医療機関にて測定され $0.16 \sim 3.20 \text{ nmol/hr/mg protein}$ (基準値 $19.7 \sim 38.0$, $21.2 \sim 53.1$, $30.8 \sim 39.6$) であった。また、本疾患に伴う疼痛の鎮痛剤である抗てんかん薬は 1 例を除いて全例が服用していた。

有効性については、血漿中 CTH 濃度・尿沈渣中 CTH 量・抗てんかん薬等非服用下での疼痛が主要評価項目とされた。血漿中 CTH 濃度については、投与前値から 23 週後にかけて有効性解析対象の全 11 例で低下し、平均値についても統計学的に有意な低下が認められた ($13.9 \pm 5.7 \rightarrow 6.8 \pm 2.2 \text{ (nmol/mL)}$) (平均値 $\pm$ SD、以下同)、 $p=0.001$; Wilcoxon の符号付順位和検定、以下同)。また、尿沈渣中 CTH 量については、11 例中 10 例で減少し、平均値についても有意な減少が認められた ($3217.2 \pm 1804.9 \rightarrow 1714.3 \pm 1525.4 \text{ (nmol/g クレアチニン)}$)、 $p=0.002$ 。次に、鎮痛目的の抗てんかん薬等非服用下における BPI [簡易疼痛調査用紙 (縮小版)] 項目 3 (最強の痛み、0 から 10 の 11 段階) については、統計学的な有意差は認められなかったが、11 例中 7 例で改善した ($6.6 \pm 2.2 \rightarrow 5.5 \pm 2.3 \text{ (ユニット)}$)、 $p=0.25$ 。

副次評価項目について、疼痛重症度は、11 例中 9 例でスコアが低下し 22 または 23 (22/23)

週後の投与前値からの変化量は -1.4 ± 1.9 と、統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.031$; Wilcoxon の符号付順位和検定、以下同)。また、疼痛による生活妨害度は 11 例中 8 例で低下し、22/23 週後の投与前値からの変化量は -2.2 ± 2.5 と、有意な改善が認められた ($p=0.024$)。

心 MRI で測定した左室心筋重量は、心 MRI 解析対象 6 例中 5 例で維持あるいは減少したが、有意差は認められなかった (211.97 ± 101.59 (投与前値) $\rightarrow 203.59 \pm 116.00$ g (23 週後)、 $p=0.438$)。また、クレアチニンクリアランスは、投与前後で変化が認められなかった (11 例、 102.15 ± 22.57 (投与前値) $\rightarrow 102.52 \pm 33.00$ mL/min (23 週後)、 $p=0.831$)。腎組織病理検査では、3 例 (4 例が対象とされたが、1 例は糸球体数が規定に達せず除外) 中 2 例で正常糸球体の割合が増加あるいは維持された。また、腎組織中 CTH 量は 4 例で 491.42 ± 297.14 (投与前値) $\rightarrow 339.42 \pm 149.60$ nmol/mg protein (23 週後) と変化した。

抗 α GAL IgG 抗体は 2 例が 8 週後に陽性となったが、その後抗体価は低下し陰性化した。抗体が陽性となった 2 例のうち 1 例で投与時反応が発現したが、他の 1 例では投与時反応は発現せず、投与時反応との関連は不明であった。また、血清中抗 α GAL IgE 抗体は全例陰性であった。

安全性については、治験薬が投与された 12 例全例に有害事象が認められた。そのうち因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は、12 例中 9 例 (75.0%) に 26 種類が認められた。主なものは、発熱、倦怠 (感)、四肢疼痛、悪寒、呼吸困難及びクレアチンフォスフォキナーゼ上昇であった。重篤な有害事象として 12 例中 1 例 (No.11) に、投与中のアレルギー反応 (呼吸困難、膨疹及びそう痒 (症)) が認められ、投与中止後ステロイド剤の処置により消失したが、経過観察のため入院した。治験は中止され、因果関係は「関連あり」と判定された。上記のアレルギー反応発現例以外に、膨疹、そう痒 (症) などの投与時反応が 2 例で発現したが、抗ヒスタミン剤の前処置により投与継続可能であった。

臨床検査値は、実施医療機関における基準値からの逸脱が散見されたが、異常変動ありと判定されたものは、好酸球増多 1 例、血清 GOT 上昇 1 例、 γ -GTP 上昇 1 例、LDH 上昇 1 例、尿たんぱくの増加 2 例及びクレアチンフォスフォキナーゼ上昇 2 例であった。クレアチンフォスフォキナーゼの上昇については、1 例は過度な運動による可能性、他の 1 例は筋肉由来であることが示唆された。なお、 γ -GTP 上昇 1 例及び尿たんぱくの増加 2 例については、治験薬との因果関係はないと判断された。

(2) 本邦における継続投与試験 (D3101003) 添付資料追トー1

本邦における第Ⅱ相臨床試験 (D3101002) を終了した被験者を対象として、長期投与における安全性と有効性を検討することを目的に、第Ⅱ相試験と同一の投与方法で 26 回投与 (約 1 年間) の継続投与試験が実施された。なお、さらに本試験を終了した被験者を対象として、本試験と同一の投与方法で 52 回投与 (約 2 年間) の再継続投与試験を実施中である。

本継続試験においては、第Ⅱ相臨床試験における投与及び 23 週後の検査を完了した 11 例のうち、本治験では治験参加に同意した 9 例に治験薬が投与された。このうち、1 例 (No.6) は被験者の都合により治験の継続が困難となり、治験薬の 4 回目投与後に中止した。この被験者は、治験実施計画書の規定 (有効性解析対象は本治験において治験薬を 6 回以上投与された症例) に従い有効性解析対象から除外し、残り 8 例が有効性解析対象とされた。安全性解析対象例は治験薬が投与された 9 例全例とされた。また、第Ⅱ相臨床試験で実施された被験者で、本治験で同意が得られた場合に行う心 MRI は 5 例で実施された。

有効性について、血漿中 CTH 濃度は、第Ⅱ相試験終了時 7.4 ± 2.3 (nmol/mL) (n=8、平均値 $\pm$ SD、以下同)、継続 51 週後における変化量は、 -0.1 ± 0.8 (nmol/mL) であり、尿沈渣中 CTH 量は、第Ⅱ相試験終了時 2175.8 ± 1553.8 (nmol/g クレアチニン)、継続 51 週後における変化量は -571.2 ± 1089.4 (nmol/g クレアチニン) であった。抗てんかん薬等非服用下における BPI による疼痛の生活妨害度の平均値は第Ⅱ相試験終了時 3.04 ± 1.65 であり、継続 51 週後の第Ⅱ相試験終了時からの変化量は -0.34 ± 1.78 であった。心 MRI における左室心筋重量の平均値は第Ⅱ相試験終了時 223.79 ± 117.30 g (n=5) であり、継続 51 週後の第Ⅱ相試験終了時からの変化量は 38.68 ± 113.54 g であった。クレアチニークリアランスの平均値は第Ⅱ相試験終了時 96.75 ± 35.07 mL/min (n=8) であり、継続 51 週後の第Ⅱ相試験終了時からの変化量は 2.34 ± 15.84 mL/min であった。

安全性については、治験薬が投与された 9 例全例に有害事象が認められた。そのうち因果関係の否定できない有害事象（副作用）は 9 例中 6 例（66.7%）に 11 種類が認められ、発熱、熱感、悪寒、倦怠（感）が各 2 例に、血中クレアチニン上昇、胸部圧迫感、微熱、下腿浮腫、口渇、耳鳴、顔面皮疹が各 1 例に認められた。副作用の重症度は 1 種類（血中クレアチニン上昇）が中等度で、その他は軽度であった。これらのうち、第Ⅱ相臨床試験ではみられず、本試験で認められた副作用は、血中クレアチニン上昇、微熱、耳鳴及び顔面皮疹であり、各 1 例の発現であった。

投与時反応は、3 例に認められた。1 例目では、第Ⅱ相臨床試験において投与時反応が発現したが（7、8、10、11 回目に一時的な軽度の胸部圧迫感または呼吸困難の発現）、抗ヒスタミン剤の前処置を実施した 12 回目投与では投与時反応が発現しなかったため、本試験においても継続して同前処置を実施していたが、7 回目及び 8 回目投与時に胸部圧迫感が発現した。9 回目投与以降抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモンの前処置を実施したところ、10 回目投与時以降は発現しなかった。2 例目では、本治験の初回投与時に悪寒、発熱が発現し抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモンの前処置に強力ネオミノファーゲンシーを追加し、投与時間を 60 分として試験を継続したが、5、13、18 回目投与時にも悪寒、発熱が発現した。しかし、いずれも軽度であり、他の投与時には認められず、試験を完了した。3 例目では、2 回目及び 4 回目投与時に悪寒、発熱が発現した。最終的に抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモンの前処置に加え、投与方法を一旦中断後再投与する方法に変更した後投与時反応は発現しなかった。なお、投与時反応が発現した 3 例の血清中抗 α GALIgE 抗体はいずれも陰性で、IgG 抗体は 3 例中 2 例が陽性であった。

継続投与 12 週後、26 週後、38 週後及び 51 週後の血清サンプルを用いて測定した血清中抗 α GALIgG 抗体は、2 例が陽性となった。1 例は、第Ⅱ相臨床試験の投与 8 週後に陽性となり、終了時には陰性となったが、本試験の 12 週後に再度陽性となった。他の 1 例は、第Ⅱ相臨床試験の 8 週後に陽性となったが、終了時には陰性であった。本試験の 12 週後で再度陽性となったが、26 週後以降はいずれも陰性であった。この 2 例では、いずれも投与時反応が発現した。

臨床検査値の基準値からの逸脱のうち、異常変動ありと判定されたものは、好酸球上昇 1 例、クレアチニン上昇 1 例、アルブミン低下 1 例、尿たんぱく異常 1 例であった。好酸球上昇は偶発的感冒によるもの、アルブミン低下及び尿たんぱく異常は原疾患によるもので、いずれも因果関係は否定された。クレアチニン上昇については、経時的に上昇し、因果関係は不明と判断された。

(3) 米国における第Ⅰ相臨床試験 (TKT001) 添付資料ト-2

18 歳以上の欧米人男性ファブリー病患者 10 例を対象に、遺伝子組換え法によって製造した α

GAL の 5 用量（各 2 例、0.007、0.014、0.028、0.056 及び 0.110 mg/kg）の単回静脈内投与試験が実施された（薬物動態についてはへ項を参照）。

薬力学的効果については、投与前及び投与後 44 時間の肝生検検体において肝臓中 CTH が 7.86 ± 6.85 から 5.46 ± 4.36 (nmol/mg たんぱく) (平均値 $\pm$ SD、以下同) に減少した ($p < 0.05$; Wilcoxon の符号付き順位和検定、以下同)。投与前及び投与 28 日後における 24 時間尿の沈渣中 CTH 量は 1555 ± 590 から 964 ± 475 (nmol/g クレアチニン) に減少した ($p < 0.01$)。また、血漿中 CTH 濃度は、投与前後で変化は認められなかった。

安全性について、総数 18 件の有害事象が 9 例の被験者で認められたが、発現頻度と投与量には関係はみられなかった。発現頻度が高かったものとしては、注射部反応（肝生検に伴う穿刺部位の反応）（3 例）、疼痛（2 例）、頭痛（2 例）及び発熱（2 例）があった。腎結石（1 例）及び咽頭炎・肺うっ血（1 例）を除き、すべての有害事象は試験終了までに消失した。

重篤な有害事象に関しては、発熱が 1 件認められた。本被験者は、投与 28 日後に歯科医により治療を受けた後、発熱して 1 晩入院した。発現時にアモキシリンを予防的に服用していたことから、これによる過敏反応と考えられ、試験薬との関連性は「関連なし」と判断された。投与 28 日後までの検査において、いずれの被験者においても抗 α GAL 抗体は検出されなかった。また、本試験中に死亡した症例は認められなかった。

(4) 米国における第 II 相臨床試験 (TKT003) 添付資料ト-3

18 歳以上の男性ファブリー病患者 26 例（本薬投与群 14 例、プラセボ投与群 12 例）を対象とした、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が 19 年 月 から 19 年 月 まで実施された。

本試験の用法・用量は本薬を 0.2mg/kg あるいはプラセボを 2 週間に 1 回の頻度で 12 回（22 週間）静脈内投与とされた。なお、投与時間は当初 20 分間であったが、投与時反応が発現したため、途中から 40 分間に変更された。

プラセボ群の一例 (No.20) が 21 週時の投与後に同意を撤回した以外、他の症例は全例本試験を完了した。本試験においては、すべての症例を有効性及び安全性の解析対象とした。年齢は本薬群、プラセボ群それぞれ 34.0 ± 2.2 、 34.4 ± 2.2 (歳) (平均値 $\pm$ SE、以下同) であった。血漿中 CTH 濃度 (nmol/mL) は本薬群 12.14 ± 0.907 、プラセボ群 10.96 ± 1.087 であった。 α GAL 活性は血漿中、白血球中とも収集されていない。ファブリー病の神経疼痛の鎮痛目的での抗てんかん薬等の服用は、プラセボ群ではすべての被験者が服用しているのに対し、本薬群では 4 例 (29%) の被験者が服用していなかった。最強の痛みについては、抗てんかん薬服用下、非服用下のいずれにおいても、本薬群に比べプラセボ群で高いスコアであった（服用下本薬群 4.2 ± 0.54 、プラセボ群 6.3 ± 0.74 ）。同様に、生活妨害度及び疼痛重症度についても、本薬群に比べプラセボ群で高かった。

有効性について、主要評価項目である抗てんかん薬非服用下での BPI 項目 3（最強の痛み）のスコアの低下は、本薬群 6.2 ± 0.46 （投与前）（平均値 $\pm$ SE、以下同） $\rightarrow 4.3 \pm 0.73$ （23/24 週後）、プラセボ群 $7.3 \pm 0.63 \rightarrow 6.8 \pm 0.64$ であり、スコアの変化の AUC は、本薬群 22.4 ± 9.37 、プラセボ群 1.0 ± 13.49 と統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.195$; 2 標本 t 検定)。

二次評価項目である抗てんかん薬非服用下での BPI による疼痛重症度 [BPI における項目 3～6（最強の痛み、最弱の痛み、平均の痛み、現在の痛み）の平均値] について、23/24 週後の投与前値からの変化については、本薬群 -1.1 ± 0.32 、プラセボ群 -0.7 ± 0.60 であった ($p = 0.015$; 反復

測定分散分析、 $p=0.402$ ；投与前値を共変量とした共分散分析（事後解析）。また、抗てんかん薬非服用下での BPI による疼痛の生活妨害度〔項目 9A～G（生活全般、気分、歩行機能、通常の歩行、他人との関係、睡眠、生活での喜びのそれぞれが痛みによりどれだけ妨げられたか）の平均値〕の 23/24 週後の投与前値からの変化は、本薬群・ 1.1 ± 0.49 、プラセボ群・ 0.6 ± 0.55 とプラセボ群に比べ経時的なスコアの低下が大きかった（ $p=0.051$ ；反復測定分散分析、 $p=0.215$ ；投与前値を共変量とした共分散分析（事後解析））。抗てんかん薬等の服用を中止することができた期間は、本薬群では治験期間のほぼ半分の期間に相当する 93.5 日であるのに対し、プラセボ群では 25.4 日であり、有意差が認められた（ $p=0.013$ 、2 標本 t 検定）。

プラセボ群においては 19.7 mL/min のクレアチニンクリアランスの低下が認められた（投与前 $107.3 \pm 12.22 \text{ mL/min}$ 、24 週後の変化 -19.7 ± 9.09 ）が、本薬群ではほとんど変化がなかった（投与前 $103.1 \pm 7.64 \text{ mL/min}$ 、24 週後の変化 -0.1 ± 5.87 ）。

腎組織病理検査にて正常糸球体の割合は、本薬群で 8.2%の増加があったのに対し、プラセボ群では 15.9%減少しており、群間に有意差が認められた（ $p=0.012$ ；投与前値を共変量とした共分散分析、以下同）。メサンギウム肥厚糸球体の割合は、本薬群で 12.5%の減少、プラセボ群で 16.5%の増加となり、群間に有意差が認められた（ $p=0.010$ ）。

尿沈渣中 CTH は 24 週後においては、プラセボ群が $228.8 \text{ (nmol/g クレアチニン)}$ 増加したのに対し、本薬群では $749.3 \text{ (nmol/g クレアチニン)}$ 減少した。腎生検サンプルによる腎組織中 CTH 量の変化において、群間に差は認められなかった。各評価時期における血漿中 CTH 濃度は、プラセボ群では変化が少ないのに対し、本薬群では $5.8 \sim 6.6 \text{ nmol/mL}$ の低下が認められた（本薬群投与前 $12.141 \pm 0.907 \text{ nmol/mL}$ 、24 週後の変化 -6.953 ± 0.779 、プラセボ群それぞれ 10.962 ± 1.087 、 -0.576 ± 0.659 ）。反復測定分散分析の結果、投与群と時間の交互作用が有意であったため（ $p<0.001$ ）、評価時期ごとに比較を行った。その結果、血漿中 CTH 濃度の変化量はいずれの評価時期においても有意差が認められた（ $p<0.005$ ；一元配置分散分析）。心 MRI 法においては、左室心筋重量の変化に有意差は認められなかった（本薬群 $226.1 \pm 17.41 \rightarrow 23$ 週後 $229.6 \pm 16.97 \text{ g}$ 、プラセボ群 $211.8 \pm 12.5 \rightarrow 215.9 \pm 11.20$ 、 $p=0.930$ ；投与前値を共変量とした共分散分析）。

安全性について、死亡例あるいは有害事象の発現により試験を中止した例はなかった。

本薬投与群で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象のうち、最も発現例数が多かったのは、アレルギー反応（6 例）であり、続いて悪寒（5 例）、さらに発熱、めまい、紅斑性発疹、潮紅（いずれも 3 例）の順であった。本薬投与群における重篤な有害事象は 7 件であった。これらのうち本薬と関連性あり、あるいは否定できないと判断されたものは、投与時反応（アレルギー反応）2 件及び投与後の発熱 1 件の計 3 件であり、いずれも入院あるいは入院の延長が必要であった。

本薬投与群 14 例中 8 例において 4 回目以降の投与時あるいは投与終了直後に、悪寒、顔面潮紅、末梢性浮腫などの投与時反応が発現した。これらの症状は、バイタルサインの変化を伴わず、投与の中断あるいは副腎皮質ホルモン及び抗ヒスタミン剤の投与で症状は消失した。投与時反応の発現により実施計画書が改訂されて、治験薬の投与時間が 20 分間から 40 分間に延長され、この反応が起こった被験者に対しては、予防措置として、投与に際し副腎皮質ホルモン及び抗ヒスタミン剤を前処置することとした。これにより、6 例では発現が抑えられた。残る 2 例（No.16 及び 18）では、前処置を行っても再発を防止できなかったが、本薬の投与を 1～5 分間投与後一