

且中断し、約 5 分後に再開する投与方法で再発なく投与を終了することが可能であった。これにより、それ以降の投与は問題なく完了することができた。

本薬投与群の 14 例中 9 例で免疫沈降法において抗 α GAL 抗体が陽性となった。なお、ELISA 法により IgE 抗体が陽性となった例はみられなかった。抗体産生と投与時反応の発現には明確な関係は認められなかった。臨床検査値の異常変動は全例でみられたが、本薬との関連が否定できない異常変動はなかった。

(5) 継続投与試験 (TKT006) 添付資料ト-4

本薬の長期投与における安全性及び有効性の検討を目的として、第 II 相臨床試験 (TKT003) を終了した本薬投与群の被験者 14 例 (継続投与群) 及びプラセボ投与群の被験者 12 例中 11 例 (切り替え群) (計 25 例) に対し、本薬を第 II 相臨床試験と同様の投与方法 (投与時間は 40 分間) で 26 回 (50 週間) 投与する継続投与試験を実施した。

有効性について、主要評価項目は、左室心筋重量、糸球体ろ過率 (GFR) 及び疼痛とされた。心 MRI により測定した左室心筋重量は、終了時において第 II 相臨床試験終了時に比較して有意に減少し、心肥大の改善効果がみられた (52 週後の第 II 相試験終了時からの変化、継続投与群 -21.7 ± 4.70 、切り替え群 -27.7 ± 10.06 、それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.023$; 対応のある t 検定)。また、第 II 相臨床試験の 24 週間の本薬投与時期に GFR の有意な低下がみられたが、さらに 52 週間までの 1 年間の本薬の投与では、GFR は 1.9 mL/min の上昇であり安定していた (継続投与群 (平均値 $\pm$ SE) ; 投与前 81.0 ± 6.39 (mL/min)、第 II 相終了時 72.2 ± 4.31 、52 週後 74.1 ± 6.80 、切り替え群 ; 投与前 98.0 ± 10.80 、第 II 相終了時 78.2 ± 7.65 、52 週後 95.4 ± 10.76)。疼痛-BPI 項目 3 (最強の痛み) については第 II 相臨床試験において 1.9 ユニットの有意な疼痛軽減が認められたが、継続投与群において継続投与試験に入っても引き続き疼痛の軽減効果が持続し、計 18 ヶ月間の投与を行った 52 週後では有意ではなかったが、投与前に比べ 1.2 ユニットの疼痛スコアの低下がみられた。一方、切り替え群では、本薬を投与されて以降、27 週後から有意な改善が認められ、計 1 年間の投与を行った 52 週後では、第 II 相臨床試験終了時に比較して平均で 2.5 ユニットの有意な低下が認められた。

安全性について、本試験中に死亡した症例はなかった。

継続投与試験で新たに発現した重篤な有害事象は、8 例 (11 件) であったが、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。新たに発現した投与時反応は、切り替え群の 11 例中 2 例のみであった。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、多汗 (16 例) であり、続いて潮紅 (11 例)、運動過多 (10 例)、悪寒 (9 例)、発熱 (6 例)、背部痛 (5 例) 及び熱不耐性 (5 例) であり、他は 5 例未満の発現であった。有害事象により中止となった例はなく、全例が試験を完了した。

(6) 英国における第 II 相臨床試験 (TKT005) 添付資料ト-5

左室肥大を有する 18 歳以上の男性ファブリー病患者 15 例 (本薬投与群 7 例、プラセボ投与群 8 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 20 年 月 まで実施された。

本試験の用法・用量は、本薬を 0.2 mg/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、米国における第 II 相臨床試験において投与時間

が 20 分間の場合に投与時反応が認められたため、40 分間とされた。

主要評価項目である心臓中 CTH 量（心生検検体）は、本薬投与群で減少した（投与前値 0.712 ± 0.179 、24 週後の変化量 -0.132 ± 0.164 、(nmol/ μ g protein) 平均値 $\pm$ SE) のに対し、プラセボ群では増加（投与前値 0.581 ± 0.075 、24 週後の変化量 0.053 ± 0.084 、(nmol/ μ g protein)）が認められたが、両群に有意差は認められなかった（ $p=0.423$ ；投与前値を共変量とした共分散分析）。

心 MRI により測定した左室心筋重量の 24 週後の変化量は（平均値 $\pm$ SE）、プラセボ投与群で増加したが（ 21.82 ± 5.90 g）、本薬投与群では減少し（ -11.48 ± 11.16 g）、両群間で有意差が認められた（ $p=0.041$ ；投与前値を共変量とした共分散分析）。

GFR の変化量（24 週後の投与前値からの変化量）は、本薬群 25.4 ± 6.39 mL/min、プラセボ群 14.3 ± 8.40 mL/min に有意差は認められなかった（ $p=0.344$ ；投与前値を共変量とした共分散分析）。また、血漿中 CTH 濃度の変化は群間に有意差が認められ、プラセボ群では血漿中 CTH レベルにほとんど変化がなかったが（ -0.55 ± 0.35 nmol/mL）、本薬群では 6 ヶ月間で 6.22 nmol/mL の低下が認められた（ $p<0.001$ ；投与前値を共変量とした共分散分析）。

安全性について、重篤な有害事象が本薬群の 1 例（No.9）で発現したが、治験薬との関連性はないと判断された。死亡例あるいは有害事象の発現により試験を中止した症例はなかった。

投与時反応は認められず、また、他の有害事象においても問題になるものはみられなかった。有害事象の重症度は、両群ともほとんどが軽度又は中等度であった。当初の投与時間が 20 分間であった米国第 II 相臨床試験と異なり、本試験では投与時間を 40 分間としたことにより投与時反応が抑制されたものと考えられた。抗体については、本薬投与群 7 例中 2 例で免疫沈降法において抗 α GAL 抗体が陽性であったが、ELISA 法により IgE 抗体が陽性となった例はみられなかった。

(7) 継続投与試験 (TKT007) 添付資料トー6、追トー2

本薬の長期投与における安全性及び有効性の検討を目的として、第 II 相臨床試験 (TKT005) を終了した本薬群の被験者 7 例（継続投与群）及びプラセボ群の被験者 8 例（切り替え群）の計 15 例に、本薬 0.2 mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で静脈内投与する継続投与試験（54 回、106 週間）が実施された。

本試験において、107 週後までに 5 例が試験を中止したが、この内 3 例が被験者の都合、1 例が未入院及び 1 例が死亡によるものであった。したがって、27 週後まで投与された 13 例が有効性解析対象、全 15 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である血漿中 CTH 濃度について、切り替え群では、第 II 相臨床試験終了時 12.78 ± 1.67 nmol/mL ($n=8$)（平均値 $\pm$ SE）に比較して、継続投与試験 27 週後で第 II 相臨床試験終了時から -7.30 ± 1.10 nmol/mL の有意な変化（ $p<0.001$ ；対応のある t 検定）がみられ、その後、2 年間の投与終了時（107 週後 ($n=7$) -4.51 ± 1.48 nmol/mL）まで低下が持続した。また、継続投与群においては、第 II 相試験投与前値 12.59 ± 1.65 nmol/mL ($n=7$) と比して第 II 相臨床試験終了時に -6.22 ± 1.05 nmol/mL の有意な低下がみられ、継続投与試験の 27 週後においても有意な低下（ -7.52 ± 1.55 nmol/mL）が維持された（ $p=0.008$ ）。その後、継続投与試験 107 週後 -5.48 ± 2.73 nmol/mL ($n=3$) と低下が維持される傾向を認めた。

安全性について、死亡 1 例を含め、5 例の被験者に重篤な有害事象が発現したが、いずれも治

験薬との関連性はないと判断された。死亡例（No. 5、37 歳）は、第Ⅱ相臨床試験においてプラセボ投与例であり、開始時点で軽度の腎不全を有していた。継続投与試験移行後に末期腎不全と診断されて腹膜透析を開始した。後に腎臓移植を受け、移植自体は成功したが、手術直後急激に状態が悪化して同日に死亡した。治験責任医師より死亡は術後合併症によるものであり、治験薬との関連性はないと判断された。その他の 4 例は尿路感染、投薬過誤、フレグモーネ、睾丸痛などであった。

切り替え群の 8 例のうち 1 例において投与時反応が発現した。発現した 1 例（No. 11）は、23 週後に胸痛、咳及び潮紅、25 週後に潮紅、胸痛、咽頭部緊張及び咳を発現したが、バイタルサインに変化はなかった。27 週後は、副腎皮質ホルモンと抗ヒスタミン薬の前処置によって投与時反応は抑制され、以降のすべての投与でも前処置により抑制された。

全 15 例のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）が発現したのは 3 例（No. 9、No. 11 及び No. 15）であり、No. 9 及び No. 15 では多汗がみられ、No. 11 では悪寒、咽頭部緊張、温度感覚変化、咳、胸痛、潮紅、発熱及び疲労がみられた。

試験期間全体の抗体産生について調べるため、投与 13、27、41、55、81 及び 107 週後に採取した血清を用いて、ELISA 法（IgA、IgM、IgE 及び IgG 抗体）及び中和活性測定法の 2 種の検査法により抗 α GAL 抗体検査を実施した。14 例の被験者のうち 6 例（No.2、No.4、No.10、No.11、No.12 及び No.15）が ELISA 法及び中和活性測定法の 2 種の検査法のいずれかで抗体産生が陽性となった。ELISA 法及び中和活性測定法のいずれも陽性であったのは 2 例（No. 2 及び No. 15）であった。ELISA 法のみで陽性であったのは 1 例（No. 11）であった。中和活性測定法のみで陽性であったのは 3 例（No. 4、No. 10 及び No. 12）であった。

No. 4 は 41 週後のみが、また、No. 12 は 81 週後のみが陽性であった。ELISA 法で陽性となった被験者のいずれにおいても、IgG 抗体のみが陽性であり、IgE 抗体は検出されなかった。

臨床検査値の異常変動が認められた例があったが、いずれも本薬との関連性は否定され、多くが原疾患によるものと判断された。

(8) ドイツにおける女性患者を対象とした臨床試験（TKT014）添付資料ト－7

女性ファブリー病患者に対する本薬の反復投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的として、18 歳以上の女性ファブリー病患者 15 例に対し、本薬 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で静脈内投与した。試験期間中にドイツで承認され、各被験者は承認後投与を終了した（機構注：市販品の投与に移行したと考えられると申請者は回答しているが確認されていない）ことから、20 回以上本薬を投与された被験者は 8 例、14～18 回投与された被験者は 3 例、8～9 回投与された被験者は 4 例であった。

有効性について、尿沈渣中 CTH 量は（平均値 $\pm$ SE）、投与前 399.6 ± 111.93 nmol/24hr（n=15）から 13 週後 246.1 ± 35.91 （n=15）へと減少傾向を示した（ $p=0.077$ ；対応のある t 検定、以下同）。血漿中 CTH 濃度は投与前 5.7 ± 0.91 から 13 週後 4.8 ± 0.55 nmol/mL へと減少した（ $p=0.029$ ）。

安全性について、死亡 1 例を含め、3 例において重篤な有害事象が発現したが、いずれも本薬との関連性はなく、原疾患によるものであると判断された。

死亡例（No.2、56 歳）は、ファブリー病に加え慢性閉塞性気道疾患（以下、COPD）、COPD に伴う肺気腫、腎不全、喘息、眩暈、耳鳴、左耳難聴、頻拍性不整脈、大動脈弁狭窄（症）、心筋症及び失神を伴う心房細動を合併していた。この被験者では、重篤な有害事象が 3 件（心筋梗塞、

COPD の急性悪化及び脳塞栓症) 発現したが、このうち 43 週後の投与 7 日後にみられた脳塞栓症により痙攣及び心停止を生じ死亡した。治験責任医師により、この死亡は治験薬との関連性はなく、ファブリー病の末期症状であると判断された。有害事象は 15 例中 14 例に認められたが、そのうち治験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)は 6 例に 11 種類が認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 2 例で報告された。1 例(No.2)では重度の有害事象が 5 件発現し、最終的に脳塞栓症により死亡した。他の 1 症例(No.11)においては難聴が認められ、転帰は軽快であった。

なお、本試験では投与時反応は認められなかった。本試験の投与前、13 週後、27 週後及び 41 週後の血清サンプルによる検討では、抗体産生はみられなかった。

2) 機構における審査の概要

(1) 外国での使用状況

本薬は、ドイツ、フランスなどの EU 加盟国 (CPMP による承認)、ノルウェー、アイスランドなどの合計 34 カ国 (平成 16 年 8 月現在) で承認されており、効能・効果は「ファブリー病 (α -ガラクトシダーゼ A 欠乏) と確定診断された患者に対する長期酵素補充療法」、用法・用量は「アガルシダーゼアルファとして 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で静脈内投与する」であり本申請と同様である。なお CPMP においては本薬と類薬のアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) と本薬は同時に審議され同時に承認 (2001 年 8 月 3 日) されている。

機構は本薬とアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) の欧州における使い分けについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。詳細な情報は得られていないものの、点滴時間の違い (本薬で 40 分間、アガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) では体重 60kg で 4 時間以上)、IgG 抗体産生頻度の違い (本薬の国内臨床試験では 2/12 例、アガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) では 11/13 例) から、本薬を希望する患者もあると考える。具体例としては、欧州で平成 16 年 3 月 12 日現在までに少なくとも 8 例の患者が副作用、患者の希望などにより、アガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) から本薬に切り替えられている。

機構は、利便性等から本薬を希望する患者がいるかもしれないとの主張は理解するものの、欧州での本薬からアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) への逆の切り替え症例数、市場占有率などが明らかではなく、両薬の学会における評価も定まっていないことから、類薬との使い分けに関する情報は必ずしも十分ではないと考える。

また、米国における状況について、申請者は以下のように説明している。米国においては類薬のアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) が先に承認されており、同国のオフアンドラッグ法により、この 7 年間に同一の効能で、構造が類似していると考えられる薬物が承認を得るためには、既承認薬に対し「有効性が優り、安全性が同等以上である」、あるいは「有効性は同等であるが、安全性が優る」ことのいずれかを示すことを証明する必要があると規定されている。20 年 月 日に FDA から TKT 社に本薬とアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) が有効性と安全性の観点から異なる薬剤であることを示すためには、本薬とアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) を直接比較する臨床試験の実施が必要であるとの見解が示された。TKT 社は、FDA の回答を検討した結果、ファブリー病が希少疾病であること、及び米国ではアガルシダーゼベータ (遺伝子組換え) が承認され使用されていることから、比較試験に必要な症例数を確保することは困難と考え、申請を

取り下げた。

(2) 対象疾患について

本薬の対象疾患であるファブリー病については、同じ対象疾患に対する同様の効能・効果により平成 16 年 1 月に承認されたアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）の審査の過程で既に述べている（アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）の審査報告書（平成 15 年 11 月 13 日付け衛研発第 3739 号「ファブラザイム点滴静注用 5mg、同 35mg 審査報告書」）参照）。

アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）においては血漿 α GAL 活性 1.5 nmol/hr/mL 未満又は白血球 α GAL 活性 < 4nmol/時/mg の患者を対象にしており、実際には組み入れ患者の殆どで測定限度以下であった。これに対し本薬では組み入れ基準に活性は明記されておらず、結果的に組み入れられた患者は第Ⅱ相試験（D3101002）では健常人の基準値下限に対して $4.8 \pm 2.6\%$ であったことが示された。両薬の試験では測定機関が異なり、一般に代理基質による酵素活性測定系では低活性付近での測定の精度に問題が生じることが多いため、両試験における対象患者を一概に比較することは困難と考える。しかしながら、本邦における第Ⅱ相試験（D3101002）での α GAL 活性絶対値も上記のアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）の組み入れ基準範囲を逸脱しておらず、臨床的症状などで明らかなファブリー病の患者のみが組み入れられているため、同等の重症度を示し、酵素欠損の程度なども同様の患者群が組み入れられたと判断した。

(3) 海外試験成績と国内試験成績の比較可能性について

機構は、海外臨床試験成績を評価する上で、海外試験成績と国内試験成績の比較可能性について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。ファブリー病は α GAL 活性の欠損あるいは低下により、全身の組織に CTH を主としたスフィンゴ糖脂質が蓄積することによって発症する。病因並びに病態は、本邦及び海外の患者で同様であり、欠損あるいは低下した α GAL を補充する目的で本薬を投与した場合、本邦でも海外と同様な治療効果が期待できるものと考えられる。なお、同じリソソーム病であるゴーシェ病の酵素補充療法剤では本邦と海外の患者で成績が同様であることが確認されており、このことから本薬の本邦における治療効果が期待されると考えられる。

本疾患は希少疾病のため患者数が極めて少ないことから、可能な限り海外臨床成績と比較ができるように、薬物動態を含めて米国第Ⅱ相臨床試験とほぼ同様の方法で本邦第Ⅱ相臨床試験を実施した。

機構は、本疾患が単一の酵素活性欠損により引き起こされる機序の比較的明らかな疾患であり、国内試験がプラセボ群を設定しておらず、プラセボに対する治療効果の大きさを国内外で比較することはできないものの、本薬による血漿中 CTH 濃度低下傾向などが国内外で同様に認められたこと、特定の酵素欠損が原因であり民族的要因が影響し難い病態であることなどから、国内の症例において海外の症例と同様の効果が認められることが推測され、申請者の回答を妥当なものと判断した。

(4) 評価項目の妥当性について

希少疾病であるファブリー病を対象とする臨床試験の評価項目として何が最適であるのかはコンセンサスが得られていない。類薬のアガルシダーゼベータ では pivotal trial において腎生検組

織中の GL-3 (CTH) 減少が主要評価項目とされた。本申請では下記のように種々の項目が主要評価項目とされた(第 I 相試験 (TKT001) 及び一般臨床試験 (TKT014) は省略)。

- ト-1 尿沈渣中 CTH 量、血漿中 CTH 濃度、抗てんかん薬等非服用下での疼痛
- ト-3 抗てんかん薬等非服用下での疼痛
- ト-4 左室心筋重量 (心 MRI)、糸球体ろ過率 (GFR)、疼痛
- ト-5 心臓中 CTH 量
- ト-6 血漿中 CTH 濃度

機構は、この内 pivotal trial である米国第 II 相臨床試験 (TKT003) の疼痛、及び国内第 II 相臨床試験 (D3101002) の尿沈渣中 CTH 量 (米国第 II 相臨床試験 (TKT003) の副次評価項目でもある)、血漿中 CTH 濃度、疼痛が本申請の審査には重要と考えられ、これらの主要評価項目としての妥当性について尋ねた。

①疼痛について

申請者は以下のように回答した。抗てんかん薬等断薬時の疼痛 (BPI 項目 3) について、ファブリー病に起因する疼痛は、神経系に CTH が蓄積し、背側根神経節等が障害されることにより起こると考え、若年より発症し、極めて大きな苦痛をもたらして患者の QOL を低下させる。この疼痛には、通常の鎮痛剤は効果がなく、テグレトール等の抗てんかん薬等が使用されている。したがって、疼痛はファブリー病の主要症状の一つと位置付けられると考えられることから設定した。

機構は、疼痛の軽減は予後に直接関わるものではないが、QOL の改善に寄与するため臨床上意義の大きいエンドポイントとして妥当と考えられるため、機構はこの回答を了承した。

また、BPI (Brief pain inventory) の疼痛評価としての妥当性を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。BPI は、米国において英語版の評価が行われた後、少なくとも 7 ヶ国語に翻訳され、各国で使用されている。日本語版 BPI も、癌患者の疼痛の評価により評価が行われている (J. Pain Symptom Manage. 1998 ; 16:364-373)。本方法は、米国において 20 例の癌患者において同一被験者での繰り返し評価 (平均間隔 1.9 日) が実施され、再現性が高いことから信頼できるものであると考えられる (Pain.1983 ; 17:197-210)。また、リウマチ患者 91 例による繰り返し評価における再現性を検討した結果、BPI 項目 3 等の 11 段階評価の信頼性は、Visual Analogue Scale (VAS) と比較して同等以上であることが報告されている (J. Rheumatol.1990; 17:1022-1024.)。以上のことから、BPI によって疼痛の重症度を再現性よく評価することは可能であると考えられる。

機構はこの回答を了承した。

②尿沈渣中 CTH 量、血漿中 CTH 濃度について

尿沈渣中 CTH 量、血漿中 CTH 濃度について、申請者は以下のように回答した。ファブリー病は、先天的な α GAL 活性の欠損あるいは低下により、全身の組織に CTH を中心としたスフィンゴ糖脂質が蓄積することによって発症する。ファブリー病患者に α GAL を投与すると、肝臓組織中 CTH 量、心臓組織中及び腎臓組織中 CTH 量の減少とともに血漿中 CTH 濃度が低下することが報告されている (Am. J. Hum. Genet. 2001; 68: 711-722.)。健康人よりも高濃度であることが報告されているファブリー病患者の血漿中 CTH 濃度 (FEBS Letters. 2002; 515:171-176.) は、全

身の組織における CTH の蓄積を反映すると考えられる。ファブリー病患者の尿沈渣にみられる細胞のうち、約 80%が剥離した腎尿細管細胞であり、これらの細胞のリソソームに CTH の存在が認められることから、尿沈渣中 CTH 量は、主に腎尿細管細胞に蓄積した CTH 量を示すと考えられ、腎臓中 CTH 量の指標の一つと考えられている(Am. J. Clin. Pathol. 1984; 82: 24-28)。したがって、尿沈渣中 CTH 量が減少することは、腎尿細管細胞中の CTH 蓄積の軽減を示唆しており、腎臓組織中 CTH 量減少の指標となり得ると考えられる。

機構は、尿沈渣、血漿中の CTH 変化が組織中の CTH 変化を示唆することは認めるものの、これらの指標で改善しているにも拘らず、生検では組織学的に悪化している症例も見受けられるため説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。腎生検を実施した本邦及び米国第Ⅱ相臨床試験に関し、血漿中 CTH 濃度、腎組織中 CTH 量及び腎病理検査（正常糸球体の割合）の変化の関係を整理し、下表に示した。

本邦及び米国第Ⅱ相臨床試験における被検者ごとの血漿中、尿沈渣中及び腎組織中 CTH 量の変化と腎病理組織学的評価との関係（申請者作成、機構一部改変）

被験者番号	血漿中 CTH 濃度 (nmol/mL)	尿沈渣中 CTH 量 (nmol/g クレアチニン)	腎組織中 CTH 量 (nmol/mg タンパク)	腎組織中 CTH 量 (nmol/mg 湿重量)	正常糸球体の割合(%)
本邦第Ⅱ相臨床試験					
4	-17.3	149.67	107.0		—
6	-4.9	-2447.8	-159.4		19.4
8	-7.1	-1489.55	-609.3		2.0
12	-10.1	-2234.24	53.7		29.2
米国第Ⅱ相臨床試験（本薬群）					
2	-5.2	-1376.5		-13.5	1.0
4	-7.5	-422.0		-7.6	3.0
6	-6.2	-744.0		-12.5	22.0
8	-5.3	-1670.5		-4.1	9.0
10	-6.7	2035.5		-4.5	#
12	-3.1	-663.0		-3.6	17.0
15	-6.0	-1112.0		-7.8	17.0
19	-6.6	-551.5		-1.0	8.0
21	-6.0	-398.5		7.1	41.0
23	-6.4	803.0		-6.1	17.0
26	-6.7	-880.0			13.0
27	-5.8	-676.5		9.8	5.0

- ・ 本邦及び米国第Ⅱ相臨床試験において腎生検を実施した被験者について示した。
- ・ 血漿中 CTH 濃度、腎組織中 CTH 量及び正常糸球体の割合は、24 週後の投与前値からの変化量を示した。
- ：糸球体数が腎組織病理検査計画書の規定を満たさなかったため解析不能
- #：投与前後も正常糸球体の割合が 0%であり、変化なし

網掛けは悪化方向の変化

表に示したように評価結果が符合しなかった症例が一部に存在する。理由の一つとして CTH 蓄積が軽減されたとしても、CTH の蓄積により、すでに本薬投与前から腎組織の不可逆的な障害が進行中の場合には、これを完全に阻止することは困難であったことが考えられる。しかしながら評価結果が符合する被験者の割合の方が高いことから、血漿中及び腎組織中 CTH 量の変化は、腎病理学評価と相互に関連する可能性が高く、腎組織障害の指標となり得ると考えられた。

機構は血漿中、尿沈渣中 CTH と腎組織中の CTH の変化が必ずしも一致しないこと、また、腎組織中 CTH が低下しても組織形態学的な改善に繋がらない場合があることに注意を払いつつも、全体としては本薬の有効性が示唆されていると判断し、この回答を了承した。

(5) 効能・効果について

機構は「ファブリー病に対する長期酵素補充療法」との申請時効能・効果について臨床試験の成績を反映させた内容となっているかどうかを検討し、必要に応じて効能・効果について再度検

討することを求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験からは本薬がファブリー病の原因である CTH の蓄積を軽減することにより、死亡をもたらす腎機能障害及び心機能障害の進行が抑制されること、及び QOL を低下させる疼痛が改善されることが示唆された。このことから、本薬を長期投与することにより、ファブリー病において欠損あるいは低下した α GAL が補充され、ファブリー病に起因する臓器障害の進行の抑制、死亡時期の遅延及び QOL の向上が期待できることから、本効能・効果の設定は妥当性があるものと考えられた。

機構は、この回答内容を理解するものの、本薬が長期にわたって、欠損或いは非常に低下した酵素活性を補う目的で投与され、結果的に本疾病で問題となる臓器障害を予防することを期待して使われることから、効能・効果中に補充療法である旨を記載する必要はないと考える。更に、類薬であるアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）の効能・効果は単に「ファブリー病」とされており、同様の目的で使用されるものについて効果・効能に差異が認められるのは好ましくないことから、下記のような効能・効果が適当であると考ええる。

また、本薬の臨床試験において検証されたのは欠損或いは非常に低下した酵素活性を持つ古典的ファブリー病症例における有用性であり類薬であるアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）と同じであるため、いわゆる心ファブリー病症例については類薬と同様に取り扱うことが適当であると判断した。（アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）の公開版審査報告書（平成 15 年 11 月 13 日付け衛研発第 3739 号「ファブラザイム点滴静注用 5mg、同 35mg 審査報告書」）、p35（1）対象疾患について、p39（3）亜型患者について、p45、1）亜型ファブリー病について、2）心ファブリー病について の項参照）

【効能・効果】 ファブリー病

効能・効果に関連する使用上の注意

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

(6)用法・用量設定について

機構は、海外の用法・用量をもとに国内臨床試験を実施しているが、提出された資料からは用法・用量の設定の経緯及び根拠が不明確であることから、用法・用量の設定根拠について説明することを求めた。

申請者は以下のように回答した。第 I 相臨床試験では、最高用量 0.110mg/kg に対し、公比 1/2 で低用量側の 4 用量を設定した。最高用量である 0.110mg/kg（マウス単回投与毒性試験で薬物による影響が認められなかった最高用量 2.3mg/kg の約 1/20）は、他の酵素製剤の用量を参考に設定された。具体的には、たんぱく量として、酵素製剤である [] 及び [] の用量を参考とした。単回投与である米国第 I 相試験の用量を検討するにあたり、安全性の観点から、上記 2 剤の 1 回あたりの投与量で最も低い用量（0.1mg/kg）を参考に、最高用量を 0.110 mg/kg とした。本試験の結果、いずれの用量においても安全性に問題は認められなかった。また、0.007mg/kg～0.110mg/kg の範囲全体としては、投与前値と比較して本薬投与による有意な肝臓中蓄積 CTH 量の減少及び尿沈渣中 CTH 量の減少が認められた。第 I 相臨床試験の最高用量である 0.110mg/kg

において、安全性に問題が認められなかったことを踏まえ、目的とする臓器に対して本薬の分布量の増加が期待される第Ⅰ相臨床試験の最高用量の約 2 倍である 0.2mg/kg が米国第Ⅱ相臨床試験の用量として考えられた。0.2mg/kg の用量は、非臨床毒性試験におけるラット単回投与及びラット 3 ヶ月反復投与毒性試験（1 回/週）の無毒性量である 10mg/kg 及び 1.0mg/kg のそれぞれ 1/50 及び 1/5 である。一方、ファブリー病患者由来の線維芽細胞を用いた検討で、細胞内に取り込まれた α GAL 活性の細胞内半減期は 4 日と報告されており（Mayes JS, et al. Am. J. Hum. Genet. 1982 ; 34: 602-10）、さらに、米国第Ⅰ相臨床試験での検討結果から、ヒトでの本薬の肝臓中半減期は 1 日以上と推定されていることから、間欠投与での効果が期待できると考えられた。これらの情報を基に検討した結果、ファブリー病と同じリソソーム病であるゴーシェ病の酵素補充療法剤であるイミグルセラゼが 2 週間に 1 回の投与（Grabowski G.A. et al. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 33-39.）であることを考慮し、本薬についても患者への負担が考えられることから、2 週間に 1 回の投与頻度と設定した。

機構は、ヒトで本薬の用量設定試験を実施しておらず、提出された回答書からは本薬の用量設定根拠が明確になっているとは言い難いと考え、本薬の用法・用量の設定根拠（用法・用量の妥当性）について、申請者としての今後の方策等も含めて再度説明することを求めた。

申請者は以下のように回答した。海外及び本邦のいずれにおいても、申請用法・用量（0.2mg/kg を 2 週間に 1 回投与）以外の用法・用量で有効性及び安全性について検討していない。しかしながら、本用法・用量で実施した米国、英国、ドイツ及び本邦の臨床試験の成績から、ファブリー病に対する有効性が確認されるとともに、安全性にも大きな問題はなく、臨床的に有用なものと考えている。本薬の臨床推奨用法・用量の探索を行うことを目的として、米国 TKT 社は、ファブリー病患者における新たな用法・用量選択のための薬物動態並びに薬力学的試験（米国で実施予定）及び男性及び女性ファブリー病患者に対する 2 種類の用法・用量における無作為化比較試験（欧州で実施予定）を立案中である。申請者は、これらの試験の終了後に、その成績を基に申請用法・用量の妥当性について検討する予定である。

機構は、米国で TKT 社が承認取得を断念したことから、前者の米国での試験の実行可能性は低いと考える。また、本邦では既にアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）が承認されており、本邦におけるファブリー病患者数は少ないことに鑑み、本邦において市販後にアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）との比較対照試験等を実施し、本薬の申請用法・用量について検討することは非常に困難であると考えている。

一方、本薬の申請用法・用量について、用量設定試験を経ずに設定され、その用量が類薬であるアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）と比べて低用量である（アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）：隔週 1mg/kg に対し、本薬：隔週 0.2mg/kg）理由も明らかでないことから、臨床推奨用法・用量の妥当性について専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断することとした。

(7)抗体産生について

機構は抗体産生が安全性及び有効性に与える影響について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

①安全性に関して

本邦第Ⅱ相臨床試験及び米国第Ⅱ相臨床試験で重篤な投与時反応発現例が認められ、最も留意

する必要がある副作用と考えられた。投与時反応の発現率は、本邦第Ⅱ相臨床試験（抗体陽性例で 1/2、陰性例で 2/10）、米国第Ⅱ相試験（陽性 7/9、陰性 1/5）及び米国継続投与試験・継続投与群（陽性 8/11、陰性 1/3）で、抗体陽性例では抗体陰性例よりも高かった。一方、米国継続投与試験・切り替え群（陽性 1/6、陰性 1/5）では、発現率は両者でほぼ同様であり、英国第Ⅱ相臨床試験（陽性 0/2、陰性 0/5）及び英国継続投与試験・継続投与群（陽性 0/3、陰性 0/2）ではいずれにおいても発現はみられなかった。また、英国継続投与試験・切り替え群（陽性 0/2、陰性 1/6）では、抗体陰性例で投与時反応が発現したが、抗体陽性例では認められなかった。以上から抗体の産生が投与時反応の発現に関係する可能性は否定できないが、抗体の産生の有無にかかわらず投与時反応が発現する可能性もあると考えられた。また、抗体陽性例において投与時反応を発現した例と投与時反応がみられなかった例の抗体価の指標に明確な違いは認められなかった。

機構は、抗体産生と投与時反応の因果関係について、少ない症例数で断定することは困難であるとする。他の機序に関する考察及び高い発現頻度の患者に対する前処置等の必要性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験で認められた投与時反応は、初回投与では認められず複数回の投与で発現するが、投与中又は投与終了直後にみられること、この臨床症状として潮紅、膨疹、悪寒、呼吸困難（息苦しさ）等が発現したことなどから、Ⅰ型アレルギーとの関連が疑われる。一方、IgE、IgA、IgM 抗体の発現がみられないこと、血清トリプターゼ活性の上昇が認められないこと、血圧などのバイタルサインに異常がみられないこと、そして抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ホルモン剤による投与速度の減少により一旦中断しても投与再開が可能であったことなどから、抗体の関与するⅠ型アレルギー反応であるとは考えにくく、その発現機序については明らかではない。

投与時間を 20 分から 40 分間に変更した以降に実施した本邦第Ⅱ相、米国継続（切り替え群）、英国第Ⅱ相及び継続、並びにドイツ女性対象試験の結果をあわせると、本薬投与による投与時反応は 53 例中 6 例（11.3%）に発現した。本邦の臨床試験においては、3 例に発現したが、1 例は無処置で消失し、他の 2 例は投与中断と抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ホルモン剤処置により回復し、対処可能であった。治験責任医師の判断により投与中止に至った 1 例を除き、他の 2 例では抗ヒスタミン薬による前処置によって投与継続が可能であった。一方、海外では、前処置あるいは前処置と投与方法の変更により投与継続が可能であった。

以上から、申請用法・用量での本薬投与による投与時反応発現のリスクと、前処置による患者への負担を考慮すると、前処置は最初の投与から実施するよりもむしろ、投与時反応が発現した投与回以降に、投与を継続した時に実施することが妥当であると考えられる。このことから、本薬の添付文書（案）「使用上の注意」において、以下のような注意喚起を行っている。

「使用上の注意 1.重要な基本的注意

本剤の投与中又は投与後 1 時間以内に **infusion reaction** があらわれることがある。主な症状は悪寒と顔面潮紅であり、頭痛、呼吸困難、腹痛、嘔気、胸痛、そう痒、浮腫、蕁麻疹等のアレルギー反応を伴うこともある。**Infusion reaction** は、通常本剤による治療開始 2～4 ヶ月で発現する。本剤投与中に重度の **infusion reaction** があらわれた場合には、投与を中断し、必要に応じて適切な処置（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤投与等）を行う。経過をみながら投与再開を考慮すること。前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤を本剤投与 1～3 時間前に投与）

等の処置を行うことにより、本剤の infusion reaction は軽減される。(前投薬等の処置を行っても infusion reaction が軽減しない例において、同処置を実施した上で本剤を 1~5 分間投与して中断し、約 5 分後に投与を再開することにより infusion reaction は軽減され、投与継続が可能であった。)」

これに対し機構は以下のように考える。類薬のアガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）では本邦における第Ⅱ相試験で 85%に IgG 抗体が陽性（ファブラザイム点滴静注用 5mg、ファブラザイム点滴静注用 35mg 審査報告書 p4）、投与時反応が 10/13 例で認められたのに比べて、本薬では先の回答のように抗体陽性率及び投与時反応発現率とも低かった。特に投与時間が延長されて以降は 10%程度の投与時反応しか発生しておらず、安全性に関しては上記の使用上の注意（案）による注意喚起により、対処可能であると判断する。

②有効性に関して

申請者は以下のように回答した。抗体を産生した被験者の薬物動態は影響を受け、 C_{max} 並びに $AUC_{0-\infty}$ の減少など、薬物動態パラメータが変化する可能性があると考えられた。また、この変化は、抗体価が高いほど大きいものと考えられた。（下図、右の 2 図参照）

抗体の産生は本薬による尿沈渣中 CTH 量の減少効果を減弱させることが示唆された（下図参照）が、血漿中 CTH 濃度の低下、疼痛スコアの減少に及ぼす明確な影響は認められなかった。

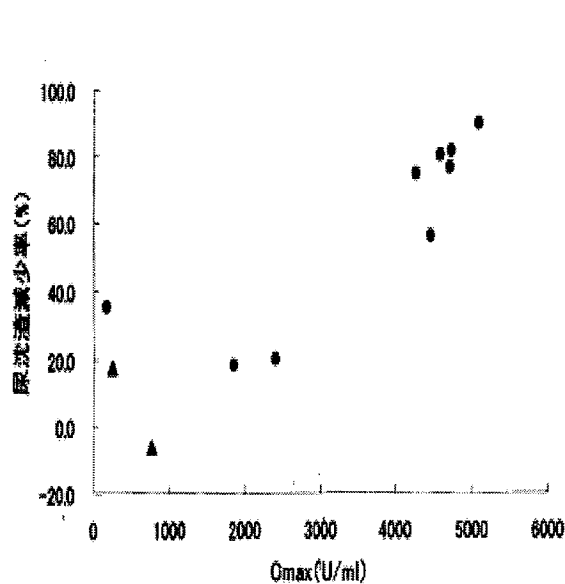


図 1 本邦第Ⅱ相臨床試験における尿沈渣中 CTH 量減少率と C_{max} の関係（申請者作成）

尿沈渣中 CTH 減少率 (%) = (投与前 - 23 週後) / 投与前 $\times 100$

● : 抗体陰性 ▲ : 抗体陽性

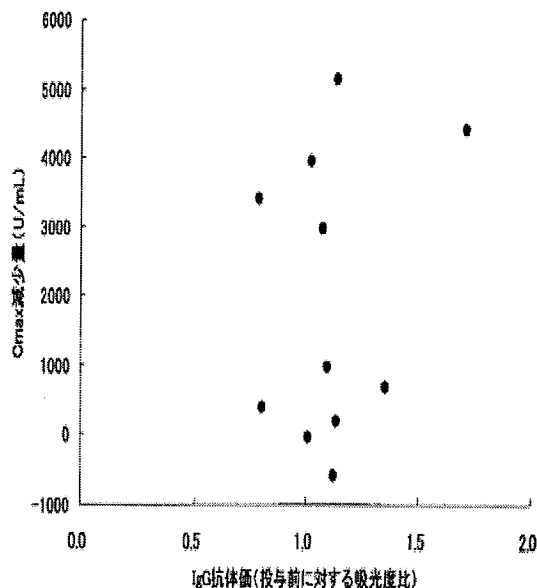
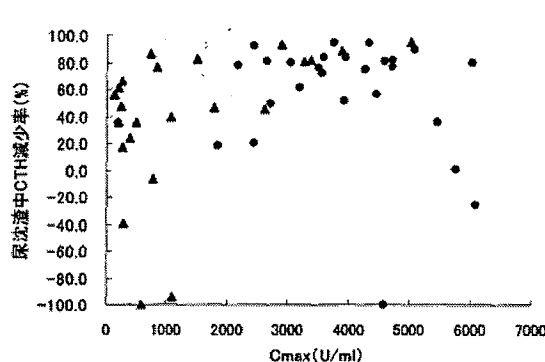


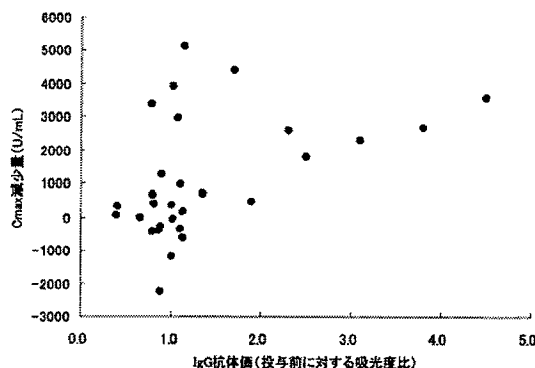
図 1 本邦第Ⅱ相臨床試験における抗体産生と C_{max} 減少量の関係（申請者作成）



本邦、米国及び英国臨床試験における尿沈渣中 CTH 減少率
と Cmax の関係

米国と英国では、第Ⅱ相と継続投与で症例が重複するため
それぞれの被験者の最終時点に表示した。

●：抗体陰性 ▲：抗体陽性



本邦第Ⅱ相、米国並びに英国継続投与試験・切
り替え群における IgG 抗体価と Cmax 減少量

機構は、以下のように考える。前掲の四つの図から、本薬においては抗体産生が C_{max} 等を低下させ、その結果、有効性を減弱させる可能性があることが示唆された。本薬においては全体の約半数の症例では(36/71 例)抗体が陰性であり、もしこのような症例において抗体が出現した場合、有効性に与える影響が懸念される。全体としては、抗体が陰性である症例の成績が抗体陽性症例の低い有効性をマスクしている可能性もあり、全体の成績の解釈にも影響を与えかねない。類薬のアガルシダーゼベータ(遺伝子組換え)では約 85%に IgG 抗体が出現しているにも拘らず腎生検組織における GL-3 の除去効果が検証され、抗体の存在は有効性に明らかな影響を与えないとされている。評価項目や方法等も異なるため一概に比較することは困難であるが、見かけ上の用量がアガルシダーゼベータ(遺伝子組換え)では 1mg/kg/2 週間と本薬の 5 倍であることにについて、この差異が関連している可能性も考えられる。機構は、ファブリー病の病変は基本的に腎機能障害など不可逆的なものであることから、本薬投与中に抗体が出現し、血中濃度が低下したような症例には漫然と本薬を投与するのではなく、類薬への変更を考慮する等の方策を取ることが望ましいと考える。この点について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の投与により抗体が産生した患者の 31%は尿沈渣中 CTH 量の減少効果の減弱はみられず、必ずしも抗体の影響を受けるわけではないと考えられた。さらに、尿沈渣中 CTH 量の減少効果が減弱した患者においても、本薬の投与を継続することにより 71%の患者で抗体価が低下または抗体が消失して効果の回復が認められた。また、24%の患者で抗体価は不変または上昇したが、効果の回復が認められ、一方、効果の回復が認められなかった患者は 6%のみであった。したがって、抗体を産生した患者において必ずしも効果の減弱が起こるわけではなく、抗体の影響を受けない患者も少なくないと考えられること、及び抗体を産生し、効果の減弱がみられた患者においても投与を継続することにより多くの場合効果の回復が期待できると考えられることから、本薬の投与継続の妥当性を判断するには、抗体産生を指標とするよりも本薬の効果の減弱及び投与継続による効果の回復を指標とする方が適切と考えられる。上記の内容を踏まえ、使用上の注意(案)を下記のように変更する。