

【改訂後】（下線部：追加箇所）

6. その他の注意

本剤の投与により、アガルシダーゼアルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生され、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復がみられない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化など効果の減弱がみられた患者で、投与を継続しても効果が回復しない場合は投与を中止し、他の治療法に切り替えることを考慮すること。

【改訂前】

記載なし

機構は、添付文書中に抗体産生による効果減弱について、注意喚起を行うことは妥当であるもの、投与を継続して効果が回復するのを待つことが適当であるかどうか、アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）との使い分けにもかかわることから、専門協議の議論を踏まえ判断することとした。

(8)小児への投与について

機構は、対象疾患の性質に鑑み、本薬が小児に投与されることが考えられるものの、申請資料中の臨床試験では 18 歳以上の症例のみにて評価されているため、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。ファブリー病疾患の患者は早期から CTH の蓄積が始まっていると考えられ、ファブリー病の病因及び本薬の作用機序を考慮すると、可能な限り早期の投与開始が望ましいと考えられる。一方、本疾患の顕著な臨床症状の一つである疼痛は、多くが小児科年齢である学童期から現れ、早い場合にはたんぱく尿など腎機能障害の兆候も同時期に出現し、まれに腎機能障害が急速に進行する患者もみられる。したがって、医師や保護者の指導のもと、本薬のリスクとベネフィット等を考慮した上で、本薬の学童期における投与開始が必要と判断されるケースもあり得ると考えられる。

本薬の添付文書（案）の「使用上の注意」の項において、小児等への使用経験が少ないため「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」と注意喚起しているが、小児に対し使用禁忌とはしていない。今後は市販後調査を通じて、小児科年齢の患者における本薬の安全性情報を蓄積する予定である。

なお、現在、欧州では本薬長期投与による有効性と安全性を調査するために、患者登録システムである Fabry Outcome Survey（以下、FOS）が運営されている。FOS には、2003 年 5 月現在、欧州の 11 カ国 36 医療機関が参加し、市販後の本薬投与患者並びに非投与患者あわせて 400 例近くが登録され、この中で 18 歳以下の患者は 2003 年 1 月現在 35 名（17 例が本薬投与患者で 6～18 歳。用法用量は 19 歳以上の患者と同じ 0.2mg/kg/2 週間）であり、本薬長期投与時の有効性と安全性が調査されている。

2003 年 5 月 6 日現在までに、5 症例に 16 件の有害事象が報告されている。4 症例は投与時反応（1 件、3 件、3 件、8 件）、1 症例（患者登録番号 ████████）は腎機能低下であり、いずれも因果関係を否定できないとされている。腎機能低下の症例については、無償提供での初回投与直後の投与当日に測定した GFR の測定値（データは報告されず）から腎機能低下が報告された。しかしながら、本患者では投与前、3、6、12 カ月後の GFR は何れも 99～104 mL/min の正常範囲

内であり、詳細不明である。

機構は、小児における投与経験が非常に限られており、特に安全性については評価が不十分であるものの、現時点で特段注目すべき報告もなく、小児に対する投与を禁忌とはせずに市販後情報を集積するとの回答を了承した。なお、小児に対する市販後の情報収集については、既承認薬との関係や情報収集の実施可能性等も含めて、専門協議の議論を踏まえて判断することとした。

⑨死亡及び重篤な有害事象について

英国継続及びドイツ女性を対象とした試験において各 1 例の死亡例が認められた。英国継続試験における死亡例は、英国第Ⅱ相試験においてプラセボ投与群であり、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、腎移植後に治験責任医師により術後合併症による死亡であり治験薬との関連性はないとされている。また、ドイツ女性試験においては、前述のように大動脈弁狭窄症、心筋症と心房細動を合併していた症例が脳塞栓症を起こして死亡したものであり、本薬の投与による影響は否定的である。治験担当医師も本薬との因果関係を否定しており、特に問題にならないと機構は判断する。

重篤な有害事象は、本邦では 12 例中 2 例（17%）に 2 件発現し、海外では 65 例中 20 例（31%）に 36 件が発現した。本邦及び海外あわせて本薬が投与された 77 例のうち、22 例（29%）に 38 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な副作用は、本邦で 1 例に 1 件及び海外（米国第Ⅱ相）で 3 例に各 1 件が発現し、本邦と海外の総計で 4 例（5%）に各 1 件が発現した。この 4 例のうち、本邦の 1 例及び米国第Ⅱ相試験で発現した 3 例のうち 2 例は、投与時反応であるアレルギー反応であった。米国の 2 例は、当初 20 分間で投与を実施しており、投与時反応が発現しやすい状況にあったと考えられる。いずれも抗ヒスタミン剤及びステロイド剤等の処置により症状は消失した。投与時反応以外の米国の 1 例は発熱であった。

機構は、重篤な有害事象についても問題となるものは投与時反応であると考え、この点に関しては前述のように、適宜前処置を施すことなどにより対処できると判断している。

3. 承認審査資料適合性調査結果

1) 適合性書面調査結果

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施されたが、治験実施計画書に基づく投与時間（40 分）から逸脱している症例が複数見られ、これについて承認審査資料付録において省略している等の問題が見られたが、逸脱症例は輸液ポンプの送液誤差又はポンプの不調が原因である旨の回答がなされ、当該逸脱症例について総括報告書に追記することとされ、機構は承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において提出された資料に対して GCP 実地調査が行われたが、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4. 総合評価

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

有効性に関しては、本薬が希少疾病を対象としていることを考慮すると、血漿中及び尿沈渣中 CTH と腎組織中 CTH の変化が必ずしも一致せず、腎臓の組織形態学的な改善につながらない場合が認められたものの、全体として本薬の有効性は示唆されていると判断している。

安全性に関しては、留意する副作用として投与時反応が挙げられているが、使用上の注意において、投与時反応が認められる可能性があることを情報提供するとともに、重度の投与時反応が認められた場合には投与を中止し、投与再開に際しては抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤等を前投薬する旨を注意喚起することにより対処可能と判断した。

用法・用量については、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験において、本薬 0.2 mg/kg が 2 週間に 1 回静脈内投与され、ほぼ同様の有効性及び安全性が認められた。1 用量による臨床試験しか実施されていないため、本薬の臨床推奨用量が明確に検証されているとは言い難いものの、現時点では古典的ファブリー病症例に対して類薬 1 つしか市場にない現状に鑑み、申請用法・用量で本薬を承認し、市販後に本薬の臨床推奨用量を含めて、長期にわたる安全性及び有効性について、確認する必要があると判断する。

本薬の必要性、機構の判断の妥当性について、市販後調査の実施可能性も含めて、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 8 月 8 日作成

1. 申請品目

〔販売名〕	リプラガル点滴静注用 3.5mg (リプレガル点滴静注用 3.5mg に変更予定)
〔一般名〕	アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
〔申請年月日〕	平成 14 年 11 月 11 日
〔申請者〕	住友製薬株式会社 (現 大日本住友製薬株式会社)

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、専門協議後、平成 16 年 2 月 18 日付け薬食発第 0218004 号医薬食品局長通知を受けて、本薬の培養工程で使用されるウシ血清が米国産の γ 線非照射仔ウシ血清からニュージーランド産又はオーストラリア産の γ 線照射仔ウシ血清に変更されることとなった。今般、これに伴い品質に関する資料及び安定性に関する資料が追加提出され、機構は審査を再開した。

また、販売名について、医療事故防止の観点から、類似名称を有する医薬品として取り違えが生じないように販売名を改める方向で検討し、販売名を「リプラガル点滴静注用 3.5mg」から「リプレガル点滴静注用 3.5mg」に改める旨、申請者より提案され、機構はこれを了承した。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬の培養工程で使用されるウシ血清が米国産の γ 線非照射仔ウシ血清からニュージーランド産又はオーストラリア産の γ 線照射仔ウシ血清に変更されることとなり、これに伴い原薬の精製工程が一部変更された (E*製法及び原薬)。また、E*原薬の製造には、第二代 WCB が使用された。

第二代 WCB では、培養培地及び凍結保存培地の組成並びに細胞濃度について調製工程が若干初代から変更された。調製された第二代 WCB について管理試験が実施され、微生物及びウイルスに関する試験、細胞の性質に関する試験について許容基準に適合するとともに、細胞増殖性及び SMP-536 生産能について初代 WCB と同様であったことから、SMP-536 の製造に適切な細胞であると結論されている。

本薬製造の拡大培養及び生産培養工程で使用されていたウシ血清の上記切り替えに際し、ニュージーランド産又はオーストラリア産の γ 線照射仔ウシ血清を使用して製造された未精製バルク ■ロットについて細胞数、細胞生存率及び未加工バルクの酵素活性が米国産仔ウシ血清での実績と比較された結果、未加工バルクの単位容量あたりの酵素活性がやや低い傾向が認められたものの工程管理基準を満たしており、問題はないと判断されている。

また、 γ 線照射仔ウシ血清では γ 線照射の影響で分子量約 30kDa 付近の低分子量 BSA が増加しており、従来の精製工程では血清由来 BSA の除去が不完全となる可能性が小スケールでの検討から示唆されたことから、除去効率を高めるために精製工程の見直しが行われ、■カラム工

程の洗浄液量、■■■■カラムの洗浄液の■■■■、■■■■カラムの洗浄液の追加並びに溶出液の■■■■及び流速を変更した E*製法が確立された。

D*製法及び E*製法により製造された実生産スケールの原薬 1 ロットについて構造、物理的・化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質及び品質に関する検討が実施された。その結果、E*原薬ではグリカンマップ上でピークグループ G*（リン酸が ■■個結合した糖鎖）の含量（存在比）が D*標準品の ■■%と低い値を示したが（D*標準品では ■■■■%に対して ■■■■%）、そのほかは D*標準品と同様であった。

機構は、ピークグループ G*は本薬の細胞内への取り込みに必須のリン酸を含む糖鎖であることから、E*原薬のピークグループ G*含量が低いことについて、製法変更の影響か又は製造のバラツキによるものか、また本薬の有効性に対する影響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。現時点では E*製法で製造したロット数が少なく、製造のバラツキがどの程度であるのかは不明であるが、WCB の切り替え及び血清の変更がピークグループ G*の含量に影響を与える可能性については、これまでに製法検討を行った種々の条件の組み合わせ（初代又は 2 代目 WCB、米国又はニュージーランド産血清、γ線照射の有無及び D*又は E*製法）が異なる ■■種類のロットについて、製造スケールの類似したロットの成績を比較したところ、血清原産国の変更が影響を与えた可能性は低く、WCB の切り替え、γ線照射及び精製工程の変更が影響を与えた可能性は否定できないと考えられた。しかしながら、ピークグループ G*は含量が少ないため、元々 TKT 社の規格でも他のピークより規格幅が広く（他のピークが ■■～■■■■%であるのに対し ■■～■■■■%) E*原薬においても規格の範囲内であったこと、主要なリン酸結合糖鎖であるピークグループ H*（リン酸が ■■個結合した糖鎖）とピークグループ G*を合計した E*原薬のリン酸結合糖鎖の含量は D*標準品と C*標準品の中間であったこと、E*原薬の各ピークグループの面積百分率はピークグループ G*も含め D*原薬及び C*原薬の実績又は平均値±3SD の変動の範囲内であったこと、また細胞内取り込み活性において E*原薬は D*標準品の ■■%であり同等であることが確認されていることから、ピークグループ G*の含量が D*標準品よりも低い傾向にあるものの、本薬の有効性には影響を与えないと判断している。

機構は、安全対策のために製法を若干変更した製剤が市販用製剤となることについて、品質面での検討結果から製法改良前後の原薬にほとんど差が認められないとする点は回答を了承するが、本薬については製造販売後に全例を登録した調査が予定されており、その中で有効性及び安全性に臨床試験とは異なる傾向が認められないかについても情報を収集し、製法の変更による影響がないことを確認しておく必要があると考える。

ハ．安定性に関する資料

機構は、E*原薬及び当該原薬より製造された製剤の安定性に関する資料について提出を求めた。申請者は原薬について -65～85℃、12 カ月までの長期保存試験成績、及び 5±3℃、6 カ月保存の加速試験成績を、製剤について 5±3℃、9 カ月までの長期保存試験成績、及び 25±2℃/60±5%RH、6 カ月保存の加速試験成績を提出した。長期保存試験成績について、提出された保存期間において品質の変化を示唆する傾向は認められておらず、加速試験成績においても変化は認められていない。長期保存試験は原薬では ■■カ月まで、製剤では ■■カ月まで継続される予定である。有効期間については、今後提出される資料を見て判断したい。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

英国第Ⅱ相臨床試験を終了した欧米人男性ファブリー病患者 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 54 回静脈内投与した継続投与試験の結果が追加提出されている（追ト-2）。

27 週で 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 2 例（No.2、No.13）で、55 週後投与時（切り替え群では 28 回目、継続投与群では 40 回目投与）には、これらのパラメータが上昇・増加し回復がみられた。なお、2 例のうち 1 例は 27 週と同様に抗体検査は陽性であった。他の 6 例のうち 1 例（No.11）ではパラメータの回復はみられなかったが、5 例では回復が認められた。55 週の時点では 2 例のみ（No.3 及び 12）で血漿中濃度が測定され、1 例（No.3）では 27 週に比較してパラメータの低下・減少がみられたが、もう 1 例（No.12）では 27 週に比較して回復が認められた。また、抗体はいずれも陰性であった。

以上から、本薬を 1 年～1 年半投与した 10 例のうち全例で薬物動態パラメータの低下・減少がみられたが、8 例では投与を継続することにより回復が認められた。なお、抗体産生と薬物動態パラメータの低下・減少は必ずしも一致しなかったとされた。

ト．臨床に関する資料

専門協議において、ファブリー病に対する既存治療薬として類薬であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）があるなかで、本薬の臨床推奨用量が類薬であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）より低用量であることから、本薬の有用性について再確認したところ、① 類薬であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）で強いアレルギー反応が出た患者、② 女性でかつ症状が軽い患者に対しては、本薬を投与する意義があるとの意見が出された。

(1) 効能・効果について

本薬は、類薬であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）（販売名：ファブラザイム点滴静注用 5mg、同 35mg）と同様の作用機序及び目的で使用されるものであり、臨床現場での混乱を避けるためにも、類薬と同様に効能・効果は「ファブリー病」とすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。これに基づき、申請者は効能・効果を「ファブリー病」に改めると回答し、機構はこれを了承した。

(2) 心ファブリー病について

機構は、本薬の臨床試験では心臓への効果についても検討されているが、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患者で心臓にも症状がみられる患者を対象としており、酵素活性の低下は認められるものの他臓器に臨床所見がみられない心ファブリー病に対する効果は確認されていないと考える。また、機構は、既承認類薬であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）と異なる取扱いをすることにより臨床現場を混乱させる恐れがあること、現時点では、心ファブリー病に対する有効性及び安全性を評価するための資料が十分ではないことから、類薬と同様に添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において心ファブリー病に対する安全性及び有効性は確立していない旨を記載し、注意喚起することが適当であり、製造販売後に心ファブリー病に対する安全性及び有効性を確認する必要があると判断した。

これに基づき、申請者の見解を求めたところ、以下のように改める旨が回答され、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

ファブリー病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

さらに機構は、心ファブリー病における安全性及び有効性を確認するために、心ファブリー病患者を対象とした製造販売後臨床試験の実施可能性について申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。左室肥大を有するファブリー病患者を対象とした英国第Ⅱ相試験では本薬群 1/7 例（心臓中 CTH 減少、左室心筋重量減少又は維持、左室内径並びに心室中隔厚減少、左室拡張末期容量減少、心電図 QRS 時間短縮）、女性ファブリー病患者を対象としたドイツにおける臨床試験では 2/15 例（血漿中 CTH 量減少、左室心筋重量減少、心室中隔厚減少、左室後壁厚減少、心電図 QRS 時間短縮）が心ファブリー病患者であり、本薬の投与により心臓障害の改善がみられた。このことから、本薬が心ファブリー病患者の心臓障害に有効性を示すと考ええる。

しかしながら、本邦における臨床試験では心ファブリー病患者に対する検討がなされていないことから、製造販売後に、心ファブリー病に対する本薬の安全性及び有効性に関して更なる検討が必要であると考ええる。既承認類薬が存在すること、対象患者数及び必要症例数等から実施可能性を考慮すると、製造販売後臨床試験は困難であるため、心ファブリー病患者を対象とした特定使用成績調査（全症例対象）を実施することで、心ファブリー病患者に対する本薬の安全性及び有効性について確認する予定である。

機構は、心ファブリー病患者数は少ないとはいえないものの、罹患当初は心肥大のみで自覚症状がないため、確定診断時には病状が進行した症例、あるいは診断に至らない症例も多いことが予測されることから、治療される患者が少ない可能性があるとの専門委員の意見も踏まえ、全症例を対象とした特定使用成績調査を実施し、その中で確実に心ファブリー病に対する評価が可能となるような調査（期間、調査項目等）を設定するよう申請者に指導した。

(3) 用法・用量について

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験において投与された本薬の用量は 0.2 mg/kg であり、1 用量による臨床試験しか実施されていないため、本薬の臨床推奨用量が明確に検証されているとは言い難いが、本用量で国内外において有効性及び安全性が確認されていること、海外において市販後に用量検討のための臨床試験を実施中であること、古典的ファブリー病に対する薬剤が 1 つしか承認されていないことから、製造販売後に臨床推奨用量を確認することを前提に 0.2mg/kg を隔週投与することで止むを得ないものとする機構の考えは、専門協議において支持された。機構は、本薬の臨床推奨用量を設定するための臨床試験が本邦で実施されていないことから、製造

販売後において検討する必要があるか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国 Shire Human Genetic Therapies 社 (旧 TKT 社) は、本薬の更なる至適用法・用量の探索を行うことを目的に、臨床試験 1 としてファブリー病患者における用法・用量検討のための薬物動態並びに薬力学試験 (オープン試験) を実施し、更に臨床試験 2 としてより長期で実施計画を検討中である。臨床試験 1 において、用法・用量として、投与群 1 : 0.1mg/kg、20 分、1 回/週、10 回 9 週 (総投与量 1.0mg/kg)、投与群 2 (申請用法・用量) : 0.2mg/kg、40 分、1 回/2 週、5 回 8 週 (総投与量 1.0mg/kg)、投与群 3 : 0.2mg/kg、40 分、1 回/週、10 回 9 週 (総投与量 2.0mg/kg)、投与群 4 : 0.4mg/kg、80 分、1 回/2 週、5 回 8 週 (総投与量 2.0mg/kg)、投与群 5 : 0.4mg/kg、80 分、1 回/週、10 回 9 週 (総投与量 4.0mg/kg) が設定され、血漿中 CTH 濃度を指標として海外での承認用法・用量 (本邦での申請用法・用量と同じ) の妥当性について検討された。その結果、投与群 2 の被験者における血漿中 CTH 濃度の低下は、投与群 1、3、4 及び 5 と同様であり、安全性においても大きな差はみられなかった。以上から、いずれの用法・用量においても薬力学及び安全性の観点から同様であった。なお、臨床試験 2 については、臨床試験 1 の成績に加え、有用性の観点からも用法・用量の妥当性について確認する予定である。海外臨床試験 1 の成績から、本邦での申請用法・用量は妥当であると考えるが、臨床試験 2 の成績から新たな用法・用量が見出されたと判断された場合には、本邦において本薬が投与されている患者を対象に、新たな用法・用量に切り替えることにより、安全性評価を中心とした臨床試験を実施する予定である。代替用法・用量への切り替え前 (試験開始時) と試験終了時とで有効性の増強の有無等を評価することは可能と考えられ、この試験結果をもとに海外での臨床試験成績との整合性について考察を行う予定である。なお、この試験成績を含め総合的に検討した結果、必要と認められた場合は、用法・用量に関する一部変更申請を行う予定である。

機構は、回答を了承した。

なお、申請者は以下のように用法・用量を整備する旨回答し、機構はこれを了承した。

【用法・用量】(変更前)

アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、0.2mg を 100mL の日局生理食塩液に希釈し、2 週間に 1 回、40 分以上かけて点滴静注する。

【用法・用量】(変更後)

通常、アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 0.2mg を隔週、点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(変更後)

- (1) 投与速度 : 投与速度が速いと infusion related reaction が発現しやすいので、投与は 40 分以上かけて行うこと。
- (2) 希釈方法 : 患者の体重あたりで計算した本剤 [アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 1mg/mL の溶液] の必要量を用時にバイアルから採取し、100mL の日局生理食塩液に加えて希釈する。
- (3) 本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるため、本剤投与時には 0.2 ミクロンのインラインフィルターを通して投与すること。

(4) 抗体産生及び投与時反応、効果が減弱した場合の対応について

本薬の投与により留意する必要がある副作用として投与時反応が挙げられているが、使用上の注意において、投与時反応が認められる可能性があることを情報提供するとともに、重度の投与時反応が認められた場合には投与を中止し、投与再開に際しては抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤等を前投薬する旨を注意喚起することにより対処可能であるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

さらに機構は、先に申請者より提示された添付文書（案）において、投与時反応に関する注意喚起を警告欄にも記載するとともに、投与再開を考慮する際の基準やその方法等についても重要な基本的注意（審査報告(1)ト項参照）の中で情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、警告欄においても注意喚起するとともに、海外における臨床試験を参考に、重要な基本的注意を以下のように改めると回答し、機構はこれを了承した。

2. 重要な基本的注意

(2) 本剤の投与中又は投与終了後1時間以内に **infusion related 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 related reaction** は、通常本剤による治療開始2～4カ月で発現する。本剤投与中に **infusion related reaction** があらわれた場合には、必要に応じて投与を中断し、適切な処置（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤投与等）を行うこと。処置後は経過を観察し、投与再開に際しては以下を考慮すること。

- 1) **Infusion related reaction** が不変又は悪化した場合には、投与を再開しないこと。
Infusion related reaction に対する追加処置を考慮すること。
- 2) **Infusion related reaction** が軽快又は消失した場合、投与再開を考慮すること。再開の場合、必要に応じ、投与速度を中断前の1/2を目安として下げること。

(3) **Infusion related reaction** が発現した患者への次回投与に際しては、以下を考慮すること。

- 1) 前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を本剤投与1～3時間前に投与）の処置を行うこと。
- 2) 前投薬等の処置を行っても **infusion related reaction** が軽減しない症例において、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 related reaction** が軽減された例がある。

なお、本薬においては抗体産生により本薬投与後の C_{max} 、AUC 等が低下し、その結果、有効性を減弱させる可能性があるとしていることから、機構は、抗体産生時の対策として本薬継続投与により効果の回復を待つだけでなく、類薬への切替えも考慮に入れて考察するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿沈 CTH の減少効果が IgG 抗体の産生により減弱する症例が認められたが、ほとんどの場合は投与を継続することにより効果が回復した。しかしながら、回復しない症例も認められたことから、重要な基本的注意の項に以下のように記載することとし

た。

【6.その他の注意】（変更前）

本剤の投与により、アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生し、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復が見られない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化などの効果の減弱がみられた患者で、投与を継続しても効果が回復しない場合は投与を中止し、他の治療法に切り替えることを考慮すること。

【2. 重要な基本的注意】（変更後）

- (4) 本剤の投与により、アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生し、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復が見られない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化などの効果の減弱がみられた患者では他の治療法に切り替えることも考慮すること。【「臨床成績」の項参照】

機構は、回答を了承した。

(5) 小児への投与について

国内臨床試験では 18 歳以上の症例で評価されており、小児ファブリー病患者では実施されていない。さらに、海外データを含めても小児ファブリー病患者への使用経験が少ないため、使用上の注意において、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない」旨の注意喚起を行い、製造販売後調査において、小児に対する本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集するという機構の判断は、専門協議で支持された。これに基づき、申請者は使用上の注意について、以下のように改めると回答した。また、製造販売後調査については、長期使用に関する特定使用成績調査の中で、安全性及び有効性について確認すると回答した（製造販売後調査の項参照）。

【4.小児への投与】（変更前）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。【使用経験が少ない】

【4.小児への投与】（変更後）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。【使用経験が少ない】

機構は回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

提出された国内試験成績が極めて限られた症例によるものであることから、全投与症例を対象

とした製造販売後調査を実施し、小児及び本薬の用法・用量の確認も含めた長期使用時の安全性及び有効性に関する特定使用成績調査の実施が必要であるとする機構の判断は、専門委員に支持された。

これを受けて申請者は、製造販売後において、以下のような調査を実施する旨、回答した。小児も含めたファブリー病患者全例を対象として本剤の長期使用による安全性及び有効性を検討するために、病型等を含めた患者背景、体重や本剤投与状況等を含めた治療経過、心エコーや 12 誘導心電図等を含めた心機能、腎機能、脳血管障害、尿沈渣中 CTH、血漿中 CTH 濃度、IgG 抗体等を含めた臨床検査、及び疼痛等を含めた臨床症状などを調査項目とした、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。さらに、心ファブリー病患者全例に対する使用実態下での安全性及び有効性を検討するために、特定使用成績調査を実施する。

機構は、これを了承した。

3.総合評価

機構は、以上の審査の結果、下記のように効能・効果及び用法・用量を整備し、承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は生物由来製品に該当し、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】

ファブリー病

【用法・用量】

通常、アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 0.2mg を隔週、点滴静注する。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。