

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビプリブ点滴静注用400単位
[一 般 名] ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 10 日

[審議結果]

平成 26 年 5 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[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、再審査期間中の全投与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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
1	下 3	希少疾病用医薬品（指定番号：(23 薬) 第 243 号、 <u>平成 25 年 4 月 4 日付 薬食審査発第 0404 第 9 号</u> 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)	希少疾病用医薬品（指定番号：(23 薬) 第 243 号、 <u>平成 23 年 5 月 13 日付 薬食審査発第 0513 第 1 号</u> 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

3 (※)	上 3	<p>[構造] 主な糖鎖構造</p>	<p>[構造] 主な糖鎖構造</p>
----------	-----	------------------------	------------------------

※ 「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 5 月 29 日薬食審査発 0529 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）による本邦における医薬品一般的名称（JAN）に基づく訂正。

審査報告書

平成 26 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ビプリブ点滴静注用 400 単位
[一 般 名]	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	シャイアー・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 10 月 10 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) 440 単位を含有する用時溶解注射剤 ¹
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	
(日 本 名)	ベラグルセラゼ アルファは、遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼであり、ヒト繊維肉腫細胞 HT1080 から産生される。ベラグルセラゼ アルファは 497 個のアミノ酸からなる糖タンパク質 (分子量: 約 63,000) である。
(英 名)	Velaglucerase Alfa is a recombinant human glucocerebrosidase, which is produced in HT1080 human fibrosarcoma cells. Velaglucerase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca.63,000) consisting of 497 amino acid residues.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (23 薬) 第 243 号、平成 23 年 5 月 13 日付薬食審査発第 0513 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第一部

¹ 表示量の 10%が過量充てん量として含まれている。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

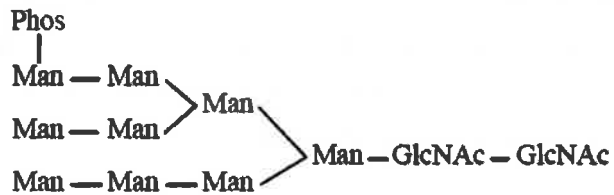
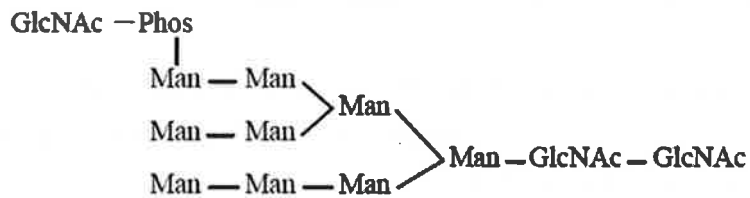
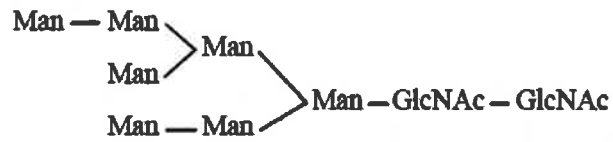
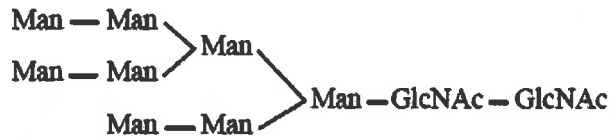
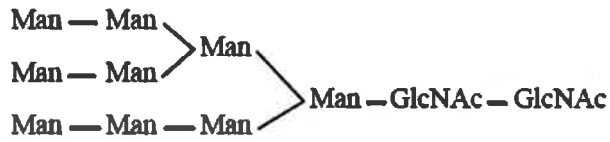
ARPCIPKSF^C YSSVVCVCNA TYCDSFD^CPPT FPALGTFSRY ESTRSGRME 50
 LSMGPIQ^NANH TGTG^CLLLLTLQ PEQKFQKVKG FGGAMTDAAA LNILALSPPA 100
 QNLLLKSYFS EEGIGYNIIR VPMASCD^CFSI RTYTYADTPD DFQLHN^NFSLP 150
 EEDTKLKIPL IHRALQLAQR PVSL^CLASPWT SPTWLKTNGA VNGKGS^CLKGQ 200
 PGDIYHQ^CTWA RYFVKFLDAY AEHKLQFWAV TAENEPSAGL LSGYPFQCLG 250
 FTPEHQ^CRDFI ARDLGPTLAN^N STHHNVRLLM LDDQRLL^CLLPH WAKVVLT^CDPE 300
 AAKYVHGIAV HWYLD^CFLAPA KATLGETHRL FPNTMLF^CASE ACVGSKFWEQ 350
 SVRLGSWDRG MQYSHSIITN LLYHVVGWTD WNLALNPEGG PNWVRNFVDS 400
 PIIVDITKDT FYKQPMFYHL GHFSKFIPEG SQRVGLVASQ KNLDLDAVALM 450
 HPDGS^CAVVVV LNRSSKDVPL TIKDPAVGFL ETISPGYSIH TYLWRRQ 497

C-C：ジスルフィド結合

N：糖鎖結合部位

主な糖鎖構造：

結合部位 N19、N59、N146、N270



GlcNAc : N-アセチルグルコサミン
Man : マンノース
Phos : リン酸

分子式：

$\text{C}_{2532}\text{H}_{3850}\text{N}_{672}\text{O}_{711}\text{S}_{16}$: 55,592.78 (タンパク質部分)

審査結果

平成 26 年 5 月 15 日

[販 売 名] ビプリブ点滴静注用 400 単位
[一 般 名] ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 10 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のゴーシェ病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、過敏症、infusion related reaction 及び抗体産生における安全性、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善
[用法・用量] 通常、ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。
[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、再審査期間中の全投与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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 27 日

I. 申請品目

[販売名]	ビプリブ点滴静注用 400 単位
[一般名]	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者]	シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 10 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) 440 単位を含有する用時溶解注射剤 ¹
[申請時効能・効果]	成人及び小児ゴーシェ病患者。他の酵素補充療法の治療経験の有無に関わらずいずれも適応とする。
[申請時用法・用量]	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 60 単位が推奨用量であり、隔週 60 分点滴静脈内投与する。用量は、達成及び維持する治療目標に基づき患者毎に調節してよい。臨床試験では隔週 15～60 U/kg の治療が評価されている。 1 バイアルに対し日局注射用水 4.3 mL で本剤を溶解し、1 バイアルにつき 4.0 mL の溶液を得る。適切な数のバイアルから、算出された容量の溶解液をとり、日局生理食塩液で 100 mL に希釈し点滴液とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビプリブ点滴静注用 400 単位 (以下、「本剤」) は、米国 Shire 社により開発されたベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤である。本薬は、糖脂質の分解に関与するライソゾーム酵素であるヒトグルコセレブロシダーゼ (以下、「GCB」) に高マンノース型糖鎖を付加させることにより、マンノース受容体を介してマクロファージに取り込まれやすくなった糖タンパク質である。

ゴーシェ病は、 β -グルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異により、GCB の活性が低下して生じる常染色体劣性遺伝疾患であり、GCB 活性の低下によりグルコセレブロシドが主にマクロファージに進行的に蓄積し、肝臓、脾臓、骨髄、骨格、肺等の組織障害をもたらす²。ゴーシェ病は 1 型、2 型及び 3 型に分類されており、1 型は中枢神経症状を伴わず、肝脾腫、貧血、血小板減少症、出血傾向、代謝亢進、骨合併症、成長遅延、肺症状等を来すとされている。2 型及び 3 型は中枢神経症状を伴うもの

¹ 表示量の 10% が過量充てん量として含まれている。

² Pastores GM, et al., *Semin Hematol*, 2004; 41: 4-14

で、重症度により2型（急速に神経症状が進行し早期に死亡）と3型（神経症状の経過が亜急性で、発症も遅く進行も緩徐）に分類されている。2003年から2006年度において医療費助成金を受給しているゴーシェ病患者は51例³、また、2008年度のゴーシェ病登録者数は43例⁴と報告されている。さらに、ゴーシェ病の発生率は40000人から60000人に1人とされていることから、本邦におけるゴーシェ病患者は約100例と推定され、本剤はゴーシェ病に対し希少疾病用医薬品に指定（指定番号（23薬）第243号）されている。なお、最も多い病型とされている1型の患者数は世界で約30000例と推定されている⁵。

今般、申請者は、国内第III相試験（HGT-GCB-087試験）等により本剤のゴーシェ病に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は、2010年2月に米国、2010年8月に欧州で承認され、2014年2月現在世界45ヵ国以上で承認されている。

なお、本邦においては、類薬であるイミグルセラゼ（遺伝子組換え）が1998年3月に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

原薬は、ヒト線維芽細胞株 HT-1080 を宿主とし、これにヒトグルコセレブロシダーゼ（以下、「GCB」）遺伝子の5'上流に遺伝子活性化配列を挿入することにより産生される。遺伝子活性化に使用する遺伝子発現構成体は、機能配列として [REDACTED]、標的配列として GCB 遺伝子の [REDACTED] により構築された。遺伝子発現構成体を宿主細胞に導入することにより、宿主細胞染色体上のヒト GCB 遺伝子座の上流で相同組換えを生じさせ、ベクター内の遺伝子活性化配列がヒト GCB 遺伝子座の上流に挿入された。原薬製造に最適な細胞株が選択され、当該細胞株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）がそれぞれ調製された。

セルバンクの特性解析試験として、MCB では細胞生存率、細胞数、サザンブロット分析、ノーザンブロット分析及び cDNA 配列解析が、WCB では細胞生存率、サザンブロット分析、ノーザンブロット分析及び cDNA 配列解析が、さらに *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）ではサザンブロット分析、ノーザンブロット分析及び cDNA 配列解析がそれぞれ実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、セルバンクの純度試験として、MCB では無菌試験、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡検査、高感度逆転写酵素活性分析、レトロウイルス共培養

³ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書

⁴ 厚生労働科学研究費補助金 こども家庭総合研究事業 法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究 平成21年度報告書

⁵ Cox TM, et al., *Baillieres Clin Haematol*, 1997; 10: 657-89

試験、*in vitro* 試験⁶、*in vivo* 試験⁷、*in vitro* ウシウイルス試験⁸、*in vitro* ブタウイルス試験⁹、PCR 法による試験¹⁰及び MRC-5 細胞との共培養によるヒト CMV 試験が実施された。WCB では無菌試験、マイコプラズマ否定試験、高感度逆転写酵素活性分析及び *in vitro* 試験⁶が、CAL では微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、高感度逆転写酵素活性分析、透過型電子顕微鏡検査、*in vitro* 試験⁶、*in vivo* 試験⁷、レトロウイルス共培養試験、*in vitro* ウシウイルス試験⁸及び *in vitro* ブタウイルス試験⁹が実施された。ウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は実施された試験項目の範囲で存在しないことが確認された。

MCB 及び WCB は液体窒素保存タンクで保管される。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化、 、 、 、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、 、ウイルス除去及び原薬充てん工程からなる。ウイルス除去で得られた工程液が原薬とされ、 製容器に分注され、-65~-85℃で保管される。 及び原薬充てん工程を除く工程が重要工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施された。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

MCB 及び WCB の調製時、並びに培養工程の培地に含まれるヒトインスリン（遺伝子組換え）（以下、「インスリン」）の製造工程で、生物由来原料基準に適合したブタ由来のトリプシンが使用されている。MCB 調製時にはウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）が使用された。BSA は米国産ウシ由来の血液から製造されており、生物由来原料基準で使用可能とされている原産国に由来するものではないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の条件を満たしていることが確認された。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され（「1）細胞基材の調製及び管理」の項を参照）、また、生産培養終了後の培養液に対し、工程内管理試験として、微生物限度試験、マイコプラズマ、外来性ウイルス及びレトロウイルスが設定されている。

製造工程のウイルスクリアランス能を評価するため、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが確認された（表 1）。

⁶ 指標細胞：MRC-5 細胞、Vero 細胞、HeLa 細胞及び HT1080 細胞

⁷ 接種対象：哺乳マウス、成体マウス、モルモット及び孵化鶏卵

⁸ 指標細胞：Bovine turbinate 細胞及び Vero 細胞

⁹ 指標細胞：Primary porcine kidney 細胞

¹⁰ 対象ウイルス：ブタパルボウイルス、ヒトアデノ関連ウイルス、アデノウイルス、EB ウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト CMV、ヒトヘルペスウイルス 6、7 及び 8、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 及び II 型、サル T 細胞白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 及び 2 型、ヒトパピローマウイルス、シミアン免疫不全ウイルス、リスザルレトロウイルス、シミアンズプマウイルス並びにパルボウイルス B19

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)					
	ウシ下痢症ウイルス	ブタパルボウイルス	仮性狂犬病ウイルス	両種指向性マウス白血病ウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	レオウイルス3型
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■
ウイルス除去	■	■	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	≥8.13	≥6.93	≥14.21	≥14.04	≥15.55	≥12.79

4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである (製法 D* 及び E* : 申請された製造方法)。

- 製法 A* から製法 B* : ■ から ■ での培養への変更
- 製法 B* から製法 C* : 動物由来成分を含まない培地への変更、■ への変更、生産スケールの変更、精製スケールの変更、精製条件の変更等
- 製法 C* から製法 D* : 精製スケールの変更、精製条件の変更、■ の変更等
- 製法 D* から製法 E* : 製造所の変更、生産スケールの変更、■ への変更、培養条件の変更等

これらの変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認された。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

アミノ酸組成分析、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及び Lys-C 消化後の液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレーイオン化質量分析 (以下、「LC-ESI-MS」) によるペプチドマップ分析の結果、シグナルペプチドが切断された均一な N 末端配列を有し、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが示された。

ii) 高次構造

- エルマン法による遊離チオール分析、Lys-C 消化後のマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析、X 線結晶構造解析の結果、Cys4-Cys16 及び Cys18-Cys23 にジスルフィド結合が形成され、Cys126、Cys248 及び Cys342 には形成されていないことが示された。
- 遠紫外円二色性スペクトル分析の結果、■～■nm の範囲に最大シグナルが示され、αヘリックスを約■%含有することが示唆された。
- 近紫外円二色性スペクトル分析の結果、■～■nm の範囲に芳香族アミノ酸及びジスルフィド結合に特徴的なシグナルが示された。
- X 線結晶構造解析の結果、3つの非隣接ドメイン (I～III) で構成され、活性部位を含むドメ

イン III は (β/α)₈ (TIM) バレル構造であること、2つのジスルフィド結合部位はドメイン I に含まれることが示された。

- 水素/重水素交換質量分析の結果、ドメイン III に存在するループは重水素の取込み率が高く、当該ループに立体構造的な柔軟性があることが示された。

iii) 糖鎖構造

- 強酸条件下で加水分解し、遊離した単糖類及びマンノース-6-リン酸（以下、「M6P」）の () 分析の結果、グルコサミン、マンノース、M6P 及び N-アセチルノイラミン酸（シアル酸）が、タンパク質 1 mol あたりそれぞれ mol、 mol、 mol 及び mol 検出された。なお、ガラクトース、フコース、グリコリルノイラミン酸及びガラクトサミンは検出 。
- N 結合型糖鎖を切断するグルコシダーゼ（PNGase F）処理後、遊離した糖鎖の 分析の結果、 つのピーク群が検出された。各ピーク群について、それぞれ α-マンノシダーゼ、ノイラミニダーゼ及びアルカリホスファターゼ処理並びに弱酸加水分解処理後に 分析を行った結果、 つのピーク群はそれぞれ中性糖鎖の高マンノース型糖鎖群、N-アセチルグルコサミンがキャップ結合した M6P を含有する高マンノース型糖鎖群、及び M6P を含有する高マンノース型糖鎖群であると推定された。
- 及び 後のペプチドマップ分析の結果、Asn19、Asn59、Asn146 及び Asn270 残基に糖鎖が結合していることが示された。
- 結合部位特異的な糖鎖構造を解析するため、 及び 後のグリコペプチドについて PNGase F 処理により遊離した糖鎖の を行った結果、主要な糖鎖構造は高マンノース型であることが示された。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（以下、「MALDI-TOF MS」）により得られた分子量は約 63.0 kDa であり、理論分子量と一致した。
- 沈降平衡超遠心分析の結果、溶液中の原薬濃度上昇に伴う分子量の増加が示され、平衡状態で 可逆的に自己会合していると推定された。

ii) 電気泳動パターン

- 未変性条件の等電点電気泳動（以下、「IEF」）の結果、等電点 ～ の範囲に つのバンド（ バンド ）が示された。
- 還元条件の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、MALDI-TOF MS により得られた分子量（約 63.0 kDa）と一致する幅広なバンドが示された。なお、 ～ kDa に断片体のバンドが示された。

iii) 液体クロマトグラフィーパターン

- 弱陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー（以下、「IEX-HPLC」）の結果、主なピークが

つ示され、**■**からピーク**■**としたとき、ピーク**■**は IEF のバンド**■**及び**■**、ピーク**■**は IEF のバンド**■**及び**■**、ピーク**■**は IEF のバンド**■**に相当することが示唆された。また、独立したピークとして採取可能なピークを逆相高速液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）及びエレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析法（ESI-TOF MS）により分析した結果、ピーク**■**、**■**、**■**及び**■**には、それぞれ**■**、**■**、**■**及び**■**個の M6P が含まれていることが示された。なお、ピーク**■**は分離不良のため、解析できなかった。

- サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（以下、「SEC-HPLC」）の結果、みかけの分子量として、**■** kDa に主ピーク、約**■** kDa にショルダーピーク及び**■** kDa に凝集分子種ピークがそれぞれ示された。主ピークが**■** kDa と MALDI-TOF MS により得られた原薬の分子量よりも小さかったことについて、ベラグルセラゼ アルファの単量体がクロマトグラフィーのカラムと相互作用したため遅く溶出されたと推察された。また、**■** kDa の凝集分子種ピークについて、みかけの分子量では三量体に相当するが、多角光散乱法分析の結果、二量体であることが示唆された。約**■** kDa のショルダーピークについて、分離能を高めた SEC-HPLC の結果、**■**が酸化された酸化体が含まれていたことから、立体構造や形状変化により早く溶出されたと推察された。なお、ショルダーピークの分画（約**■**%は凝集体から成る）は酵素活性及び細胞内取込みを示さなかった。
- RP-HPLC の結果、主ピークと**■**の**■**ピーク（ピーク**■**）が示された。ピーク**■**が主に含まれた分画の LC-ESI-MS の結果、**■**の酸化体及び**■**スクランブル体が含まれていることが示された。

iv) その他

- 近紫外スペクトル分析の結果、芳香族アミノ酸に特徴的なスペクトルが示された。
- 吸光度係数（280 nm）は、**■** (mg/mL)⁻¹ (cm)⁻¹であった。
- 示差走査熱量分析の結果、融解温度は**■** °Cであった。
- 熱等により強制劣化させた試料及びプロセスバリデーションロットについて、タンパク質 L-イソアスパルチルメチルトランスフェラーゼを用いてアスパラギン残基の脱アミド化を測定した結果、脱アミド体は検出限界以下であった。

③生物学的性質

酵素活性、レセプター結合能及び細胞内取込み能に関する特性が解析された（レセプター結合能については、「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照。）

i) 酵素活性

酵素活性の 1 単位 (U) は 37 °C で 1 分間に 1 μmol の *p*-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドを分解し、*p*-ニトロフェノールを生成させる酵素量と定義された。約 40 U/mg の比活性に品質管理され、グルコシルセラミドを基質としたとき、ある 1 ロットでの Michaelis-Menten 式によるミカエリス定数 (K_m) は**■** μmol/L、分子活性 (k_{cat}) は**■**/min であった。

ii) 細胞内取込み能

■マクロファージ細胞株**■**及び形質転換によりマクロファージに成熟させたヒト細胞

株 [] を用いて細胞内取込み能を測定した結果、マンノース受容体を介して細胞に取り込まれることが示された。

④目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はなかった。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質 (以下、「HCP」)、 []、 []、 []、 []、 []、 [] 並びにカラム樹脂及び緩衝液成分が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認された。HCP については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

ii) 目的物質由来不純物

N 末端変異体 ([])、重合体 ([])、断片体、脱アミド体並びに酸化体及びジスルフィドスクランブル体が目的物質由来不純物とされ、原薬の規格試験において、N 末端変異体はペプチドマップ、重合体は SEC-HPLC、断片体は SDS-PAGE、酸化体及びジスルフィドスクランブル体は RP-HPLC にて管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ及び糖鎖マップ)、浸透圧、pH、純度試験 (フリーチオール含量、HCP、RP-HPLC、SDS-PAGE 及び SEC-HPLC)、エンドトキシン、微生物限度試験、細胞内取込み試験、力価試験 (比活性)、ポリソルベート 20 及び定量法 ([]) が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法：ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	D* 6	-75±10℃	36 ヶ月	[]
	E* 3		[] ヶ月 ^{a)}	
加速試験	D* 6	[]℃	[] ヶ月	
	E* 3			
苛酷試験	D* 6	[]℃	[] ヶ月	
	E* 3			

a) 継続中 (36 ヶ月まで)

長期保存試験及び加速試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。苛酷試験では、 [] の低下、ピーク A* の低下、ピーク B* の低下、ピーク C* 及びピーク D* の増加が認められたが、その他の試験項目では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXXにて-65~-85℃で保存するとき、36ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり原薬XXXXmg (440 U) を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれ、ガラスバイアルに充てんされている。なお、日局注射用水 4.3 mL に溶解したときに原薬 10 mg (400 U) を含む注射液 4.0 mL を採取できるよう、10%過量に充てんされている。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め、保管・輸送及び包装・表示・保管・試験からなる。重要工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施された。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階で、製造スケールの拡大に伴い、解凍及び凍結乾燥工程における製造パラメータの変更が行われたが、プロセスバリデーションの結果を踏まえ、当該変更が品質に影響を及ぼさないことが確認された。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（力価試験（比活性））、浸透圧、pH、純度試験（RP-HPLC 及び SEC-HPLC）、水分、エンドトキシン、含量均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価試験（比活性）及び定量法（XXXXXXXXXX）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法：ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	D*：7	5±3℃	4ロット：36ヵ月	ガラスバイアル
	E*：1		3ロット： XXXX ヵ月 ^{a)}	
加速試験	D*：7	XXXX ± XXXX ℃ / XXXX ± XXXX %RH	6ロット： XXXX ヵ月	
	E*：1		1ロット： XXXX ヵ月 ^{b)}	
苛酷試験	D*：7	XXXX ± XXXX ℃ / XXXX ± XXXX %RH	XXXX ヵ月	
	E*：1			
光安定性試験	D*：1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ²	二次包装（紙箱）なし及び二次包装（紙箱）あり	

a) 継続中（36ヵ月まで）

b) 継続中（XXXXヵ月まで）

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。

加速試験では、ピークA* の減少、ピークE* の増加、ピークB* の減少及びピークC* の増加が示された。その他の試験項目では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。

苛酷試験では、ピークA* の減少、ピークE* の増加、ピークB* の減少及びピークC* の増加が認められた。その他の試験項目では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。

光安定性試験では、二次包装（紙箱）なしの試料において、XXXXXXXXXXの変化、ピークA* の減少、ピークB* の減少及びピークD* の増加が認められたが、二次包装品では品質特性に明確な変化は示されなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルにて遮光下 2~8 °C で保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(3) 標準物質

標準物質は原薬のロットから選択される。保存条件は原薬と同じである。標準物質の規格及び試験方法として、性状、ペプチドマップ、ウエスタンブロット、HCP (XXXXXXXXXX及びウエスタンブロット)、純度試験 (RP-HPLC、SDS-PAGE 及び SEC-HPLC)、力価試験 (比活性)、細胞内取込み試験、タンパク質含量、フリーチオール含量、微生物限度試験、エンドトキシン、pH、浸透圧、ポリソルベート 20、糖鎖マップ、アミノ酸分析、N 末端配列、MALDI-TOF MS、単糖組成、IEX 及び IEF が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

本薬の糖鎖プロファイルの管理について

機構は、本薬に結合している糖鎖には、中性糖鎖、M6P が結合したリン酸化型糖鎖等の種々の構造が存在していることを踏まえ、糖鎖プロファイルのロット間の差異が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。また、規格試験として 1 分子中の M6P 結合数によるプロファイルを確認できる IEX-HPLC を設定せず、本薬から遊離させた糖鎖を中性型、M6P 結合型及び N-アセチルグルコサミンがキャップ結合した M6P 結合型のピーク群として検出する XXXXXXXXXXでの糖鎖マップのみを設定することにより原薬の糖鎖プロファイルの恒常性を管理することとした妥当性についても説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の細胞内への取込みの特異性について、マンナン又は M6P の共存下で XXXXXXXXXX マクロファージ XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) を用いて検討した結果、本薬の取込みはマンナンの添加により阻害される一方、M6P の添加ではほとんど阻害されなかった。また、M6P 受容体を発現する XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) において本薬の取込みはほとんど認められず、わずかに認められた取込みはマンナン及び M6P のいずれでも阻害されなかった。以上より、本薬の細胞内への取込みは M6P 受容体を介するのではなく、マンノース受容体を介していることが確認された。

XXXXXXXXXX におけるピーク XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXXした本薬) の存在比が

■%程度異なるロットの原薬を用いて細胞内取込み能を比較した結果、認められた取込み量の差は測定のパラッキの範囲を超えるほどのものではなかった。また、■におけるピーク■の存在比が■%程度異なる原薬を使用した海外臨床試験¹¹において、全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）は同様であったことから、M6P含有糖鎖の存在比のこの程度の差異は、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないことが示唆された。

■での糖鎖マップについて、これまでに製造された 120 ロットについて各ピーク群の存在比（■ロットにおけるピーク群■、■、■の相対面積（%）の範囲はそれぞれ■～■%、■～■%、■～■%）と細胞内取込み能及び比活性の相関関係を評価した結果、中性糖鎖の高マンノース型糖鎖であるピーク群■の存在比と細胞内取込み能の間に有意な相関が認められた。以上より、糖鎖プロファイルの管理方法としては、糖鎖マップにおいて、中性糖鎖の高マンノース型糖鎖のピーク群■を有効性の観点から、及び M6P を含有する高マンノース型糖鎖のピーク群■を製造工程の一貫性を示す観点から管理することで十分であると考えた。なお、N-アセチルグルコサミンがキャップ結合した M6P を含有する高マンノース型糖鎖であるピーク群■は糖鎖マップのピーク総面積の■%未満であり、ピーク群■及び■を管理することで間接的に管理できるため、個別の規格は設定しなかった。

機構は、以下のように考える。糖鎖マップにおけるピーク群■及び■を合計した相対面積（%）は M6P 含量と相関性がある。また、中性糖鎖であるピーク群■の相対面積（%）は■のピーク■の相対面積（%）と相関性がある。さらに、糖鎖マップの測定に使用される標準物質の規格には■が設定されている。以上を踏まえ、■で原薬の糖鎖プロファイルを管理することで、間接的に M6P を含む糖鎖の本薬 1 分子あたりの結合数のプロファイルの管理も可能と判断した。また、糖鎖マップの規格は臨床試験での経験の範囲内に設定され管理されていることから、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* 試験は実施されておらず、*in vivo* での検討が実施された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。安全性薬理試験については、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付 薬食審査発 0323 第 1 号、ICH S6 ガイドライン）に基づき、一般毒性試験成績から考察された。

(1) 効力を裏付ける試験

In vivo 試験（4.2.1.1.1～3）

イミグルセラゼ（遺伝子組換え）（以下、「イミグルセラゼ」）とベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を同一の用法・用量で投与したときの効果を比較するこ

¹¹ TKT025、TKT025EXT 及び TKT032 試験

とを目的¹²に、D409V/null マウス¹³ (20 週齢、各用量群 9~14 例¹⁴) に本薬¹⁵、イミグルセラゼ (いずれも 0、5、15 及び 60 U/kg) 又は溶媒¹⁶が週 1 回 4 又は 8 週間、尾静脈に反復投与された後、肺、肝及び脾臓が摘出され、各組織におけるグルコセレブロシド量¹⁷が測定された¹⁸。また、肝組織については、脂質蓄積細胞数が大型の CD68 陽性細胞を指標に計測された。その結果、5 U/kg 投与時では 4 週間投与及び 8 週間投与のいずれにおいても本薬群及びイミグルセラゼ群で肝臓のグルコセレブロシド量が溶媒群と比較して有意に低下した。脾臓及び肺では本薬群及びイミグルセラゼ群のいずれにおいてもグルコセレブロシド量の低下は認められなかった。また、肝臓の脂質蓄積細胞数については、本薬群及びイミグルセラゼ群では溶媒群と比較して有意に減少した。いずれの組織においても本薬及びイミグルセラゼの効果は同程度であった。

15 U/kg 投与時では、4 週間投与では本薬群及びイミグルセラゼ群のいずれにおいても肝臓のグルコセレブロシド量が溶媒群と比較して有意に低下したが、8 週間投与では有意な低下は認められなかった。脾臓については、4 週間投与及び 8 週間投与のいずれにおいても本薬群及びイミグルセラゼ群ではグルコセレブロシド量が溶媒群と比較して有意に低下した。肺では本薬群及びイミグルセラゼ群のいずれにおいてもグルコセレブロシド量の低下は認められなかった。また、肝臓の脂質蓄積細胞数については、本薬及びイミグルセラゼ群では溶媒群と比較して有意に減少した。いずれの組織においても本薬及びイミグルセラゼの効果は同程度であった。

60 U/kg 投与時では、4 週間投与及び 8 週間投与のいずれにおいても本薬群及びイミグルセラゼ群で肝臓のグルコセレブロシド量が溶媒群と比較して有意に低下した。脾臓については、4 週間投与ではいずれの投与群においても溶媒群と比較してグルコセレブロシド量の有意な低下が認められなかったが、8 週間投与ではいずれの投与群においても有意に低下した。肺では本薬群及びイミグルセラゼ群のいずれにおいてもグルコセレブロシド量の低下は認められなかった。また、肝臓の脂質蓄積細胞数については、本薬群及びイミグルセラゼ群では溶媒群と比較して有意に減少した。いずれの組織においても本薬及びイミグルセラゼの効果は同程度であった。

(2) 安全性薬理試験

一般毒性試験において、中枢神経系及び呼吸器系への影響を示す所見は認められなかった。

心血管系 (4.2.3.2.3)

¹² マウスモデルの個体のバラツキにより用量反応性を評価することは困難であるため、イミグルセラゼと本薬を同一の用法・用量で投与したときの効果を比較することが目的とされた。

¹³ グルコセレブロシダーゼをコードする GBA 遺伝子の 409 位のアスパラギン酸をバリンに変異させた D409V 点変異マウスとエキソン 9~10 の遺伝子ヌクレオチド g.5330 から g.5728 を欠失させた GBA null ヘテロ接合体マウスを交配することにより作製された D409V/null 複合ヘテロ接合体 (GBA null ホモ接合体は誕生後数時間で死亡し、D409V ホモ接合体は疾患の表現型を示さないため)。D409V/null を含む生存可能なすべてのゴーシェ病マウスモデルでは、脾臓及び肝臓重量は野生型マウスと同程度の正常範囲内であり、ヒトのゴーシェ病で見られるような肝腫大や脾腫大の所見は観察されないが、組織学的分析において蓄積細胞がすべての動物の脾臓で、D409V/null (3 ヶ月齢時点) ではさらに肺や肝臓でも確認され、その他の組織 (脳、腎臓、骨髄) では確認されていない (Xu Y, et al., *Am J Pathol*, 2003; 163: 2093-101)。

¹⁴ 雌雄毎の例数は不明

¹⁵ ロット番号 FEC06-002

¹⁶ 生理食塩液

¹⁷ 液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) により測定された。

¹⁸ 本試験結果において、本薬及びイミグルセラゼ投与により肝臓のグルコセレブロシド量が正常範囲まで減少した一方、脾臓では効果が弱く、肺では効果が認められなかった理由は不明であると申請者は説明している。

覚醒アカゲザル（雌雄各 4～5 例/群）に本薬（0.84、3.4 及び 17 mg/kg）又は溶媒¹⁹が 2 週間に 1 回、6 ヶ月間（合計 13 回）静脈内ボラス投与された（中間解析群として 3 ヶ月間投与群（合計 7 回投与）、回復群として 6 ヶ月間投与後に 1 ヶ月の回復期間をおいた群（溶媒、本薬 3.4 及び 17 mg/kg 群）を含む）。その結果、試験前並びに 12、24 及び 28 週目において、本薬による心電図パラメータ（PR、QRS 及び QT 間隔）への影響は認められなかった。

<審査の概略>

本薬の作用機序及びイミグルセラゼとの相違について

機構は、本薬の構造並びにヒトグルコセレブロンダーゼ（以下、「GCB」）及びイミグルセラゼとの相違点を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト GCB は 497 個のアミノ酸残基からなり、本薬のアミノ酸配列はヒト GCB のアミノ酸配列と同一であるが、ヒト GCB は N-結合型糖鎖結合部位の 4 ヶ所にシアル酸を含有する糖鎖が結合²⁰している一方、本薬は N-結合型糖鎖結合可能部位の 5 ヶ所中 4 ヶ所（N19、N59、N146 及び N270）に高マンノース型の糖鎖を含有する。高マンノース型の N-結合型糖鎖を含有させることにより、本薬の標的であるマクロファージのマンノース受容体を介した取込み能を高めている。p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド及びグルコシルセラミド²¹を基質として、それぞれ p-ニトロフェノール及びグルコースを遊離させる本薬²²の酵素活性²³を測定した。その結果、Michaelis-Menten 式より算出されたミカエリス定数 (K_m) 及び分子活性 (k_{cat}) は、p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドを基質とした場合は 840 μmol/L 及び 2600/min、グルコシルセラミドを基質とした場合は 21 μmol/L 及び 2400/min であった (3.2.S.3.1)。受容体結合能について、単離した組換えヒトマンノース受容体を用いて本薬²⁴の速度論的結合定数²⁵を検討した結果、解離速度定数は $8.29e^{-4}$ 、結合速度定数は $3.48e^4$ 、平衡状態での結合定数（親和性: K_D ）は 23.8 nmol/L であった²⁶ (3.2.S.3.1)。標的細胞への取込み能について、 マクロファージ () を用いて、拮抗物質である可溶性高マンノース型糖鎖（マンナン）存在下又は非存在下で前処置した後、本薬（20 μg/mL から 2 倍希釈）の細胞内取込み量を測定した。また、phorbol myristate acetate（PMA）処置しマクロファージに形質転換させたヒト細胞（U937）を用いて、マンナン存在下又は非存在下における本薬（150 μg/mL から 2 倍希釈）の細胞内取込み量を測定した。その結果、いずれの細胞株においても本薬は用量依存的に細胞内に取込まれ、マンナン存在下では取込みが抑制された (3.2.S.3.1)。

¹⁹ %ソルビトール、 %ポリソルベート 20 を含む mmol/L クエン酸ナトリウム溶液（pH6.0）

²⁰ Takasaki S, et al., *J Biol Chem*, 1984; 259(16): 10112-7

²¹ 基質であるグルコシルセラミドを可溶化するために界面活性剤を測定中に用いる必要があり、脂肪酸部分の長さ（C16～C24）及び飽和度に関連する基質の構造変動を最小限にするため、C18:1 の脂肪酸のみを含有するグルコシルセラミドを合成して測定に用いた。

²² p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドを基質とした場合はロット番号 FE924-001、グルコシルセラミドを基質とした場合はロット番号 RS-EP08-007 が用いられた。本薬は約 40 U/mg の比活性になるよう調製されている。

²³ 酵素活性の 1 単位 (U) は 37 °C で 1 分間に 1 μmol の基質を分解する酵素量と定義された。

²⁴ ロット番号 EP06-003（比活性は 41 U/mg）

²⁵ リアルタイムに検出可能な Octet 計測器が用いられた。

²⁶ K_D 値は、報告されている結果（Wileman T.E., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986; 83: 2501-5、Taylor M.E., et al., *J Biol Chem*, 1992; 267: 1719-26）と同様であり、マンノース受容体への高マンノース含有リガンドの結合を示していると申請者は説明している。

本薬とイミグルセラゼの相違点について、糖鎖結合部位に違いはなく、イミグルセラゼはアミノ酸配列が1塩基(495番目のアミノ酸)異なっているものの、当該1塩基の違いによる結晶構造の違いはなく酵素活性中心の構造も同様であるが、糖鎖がイミグルセラゼではトリマンノース型である一方、本薬はマンノースをより多く含む高マンノース型となっていることが報告されている²⁷。本薬とイミグルセラゼの酵素活性を比較した結果、グルコシルセラミドを基質としたときの本薬及びイミグルセラゼの比活性²³は26及び24 U/mgと類似しており、 K_m は19及び15 $\mu\text{mol/L}$ 、 V_{max} は0.61及び0.56 $\mu\text{mol/L/min}$ 、 k_{cat} は2100/min及び1900/minであった。また、標的細胞への取込み能に関して、PMA処置してマクロファージに形質転換させたヒト細胞(U937)を用いて本薬又はイミグルセラゼ(30 nmol/Lから2倍希釈)の細胞内取込み量を比較した結果、本薬はイミグルセラゼと比較して最大約2.5倍多く取込まれ、マンナン添加により取込みが阻害された。したがって、この取込みはマクロファージのマンノース受容体(CD206)を介していることが確認された。以上より、本薬とイミグルセラゼの糖鎖の違いが*in vitro*試験における本薬の標的細胞への取込み能の増加に寄与している可能性が考えられる。

機構は、*in vitro*での取込み能の違いが*in vivo*での効果にどの程度影響するのか不明であるものの、*in vivo*での比較において本薬ではイミグルセラゼと同程度の作用が認められていることから、作用機序を含む申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の¹²⁵I標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、サルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。本薬の酵素活性は、蛍光発光合成基質(4-methylumbelliferyl- β -D-glucopyranoside)を用いて定量された²⁸。血清中の抗ベラグルセラゼアルファ抗体の検出は酵素免疫測定法(ELISA法)が用いられた。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収(4.2.2.2.1~4.2.2.2.5)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。

²⁷ Brumshtein B, et al., *Glycobiology*, 2010; 20: 24-32

²⁸ 本薬が蛍光発光合成基質(4-methylumbelliferyl- β -D-glucopyranoside)を4-methylumbelliferoneと β -D-glucopyranosideに加水分解することを利用して測定された。酵素活性1単位(U)は、37℃で1時間に1 μmol の基質を分解する酵素量と定義された。

表4 本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	性別	例数	用量 (mg/kg)	C _{max} (U/mL)	AUC _{inf} (min·U/mL)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	雄	5	0.83	41.2±5.7	135±18	2.3±0.32	13.8±2.0	45±5
		5	3.3	117±19.0	981±205	3.9±1.68	7.7±1.5	51±10
		5	17.0	579±155	8513±2968	4.9±0.4	4.7±1.6	54±17
	雄	5	0.85	88±20.3	325±74	2.5±0.89	4.5±0.9	8±2
		5	3.4	123±29.9	1144±135	3.7±0.52	5.2±0.7	34±8
		4	17.0	457±124	8166±2789	7.8±1.1	3.9±1.1	55±13
	雌	5	0.85	77±13.4	287±42	3.6±0.10	5.1±0.8	10±2
		5	3.4	115±38	781±340	2.9±0.6	8.7±4.1	35±13
		5	17.0	594±108	8957±4983	7.4±1.3	4.5±2.8	45±20
イヌ	雄	3	0.83	16.7±4.1	84.9±18.1	3.6±0.34	22.3±5.3	115±33
		3	3.3	85.8±20.0	833±207	3.9±0.1	8.9±2.1	79±16

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血清中酵素活性、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中酵素活性-時間曲線下面積、T_{1/2}: 消失半減期、

CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

雌雄サルを用いた反復経口投与毒性試験において本薬を2週間に1回、6ヵ月間静脈内投与したときの薬物動態が検討され、本薬投与1日目と169日目（最終投与日）の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。高用量（17.0 mg/kg）群において投与25日目に2/10例、86日目に4/10例に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた²⁹。

表5 本薬を2週間に1回、6ヵ月間静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	用量 (mg/kg)	C _{max} (U/mL)	AUC _{inf} (min·U/mL)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
投与1日目	8	0.84	22.5±10.2	143±48	4.7±0.93	11.6±4.5	83±46
	10	3.4	81.6±25.5	811±254	7.0±1.2	7.8±2.3	78±26
	10	17.0	412±206	6192±3133	11.0±1.2	6.6±4.3	98±66
投与169日目	4	0.84	14.8±7.6	76±35	4.0±1.1	28.5±13.1	156±63
	5	3.4	54.1±25.3	438±205	5.7±0.8	20.5±11.0	174±108
	5	17.0	226±79.6	2393±782	11.1±1.3	16.7±5.0	222±87

平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血清中酵素活性、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中酵素活性-時間曲線下面積、T_{1/2}: 消失半減期、

CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

(2) 分布 (4.2.2.3.1~2)

雄性ラット（各4~5例/時点³⁰）に本薬の¹²⁵I標識体³¹1.1及び11.1 mg/kgを単回静脈内投与したとき（放射能濃度は投与後4時間まで測定）、放射能濃度は両用量群ともに大腸、小腸、胃及び甲状腺を除くすべての組織で投与1時間後までに最高値を示した。血漿中放射能濃度より高値を示した組織は、1.1 mg/kg群では肝臓（13.83倍、血漿中放射能濃度の比³²、以下同様）、骨髄（4.89倍）、副腎（1.98倍）、大腿骨（1.20倍）で投与後20分に、腎臓（6.22倍）で投与後1時間に、肺（19.94倍）、脾臓（5.66倍）、小腸（3.96倍）で投与後2時間に、甲状腺（250.58倍）、大腸（1.88倍）で投与後4時間に最も高かった。11.1 mg/kg群では肝臓（5.40倍）、腎臓（5.39倍）、脾臓（2.33倍）、骨髄（2.30倍）、副腎（1.11倍）で投与後1時間に、肺（12.07倍）、小腸（3.08倍）で投与後2時間に、甲状腺（191.19倍）、大腸（1.53倍）で投与後4時間に最も高かった。

雌雄ラット（雌雄各3~4例/時点³³）に本薬の¹²⁵I標識体³⁴1.1及び11.1 mg/kgを単回静脈内投与し

²⁹ 投与86日目に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた4例中2例は投与25日目にも抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められている。なお、抗体が認められたときの薬物動態は検討されていない。

³⁰ 測定時点: 投与後20分、1時間、2時間及び4時間

³¹ 本薬の¹²⁵I標識体の酵素活性は本薬の77%であった。

³² 測定時点のうち血漿中に対する組織中の放射能濃度の比（組織中/血漿中）が最も高い値を示した時点での比

³³ 測定時点: 投与後4時間、24時間及び48時間

³⁴ 本薬の¹²⁵I標識体の酵素活性は本薬の74%であった。

たとき（放射能濃度は投与後 48 時間まで測定）、1.1 mg/kg 群では血漿中放射能濃度の比が大腸（雄及び雌で 2.28 倍及び 2.53 倍）及び小腸（1.80 倍及び 3.10 倍）で投与後 4 時間に、肺（11.01 倍及び 4.79 倍）、骨髄（2.51 倍及び 3.51 倍）及び副腎（1.16 倍及び 1.12 倍）で投与後 24 時間に、甲状腺（9505.92 倍及び 10213.97 倍）、肝臓（10.86 倍及び 12.36 倍）及び脾臓（5.56 倍及び 6.85 倍）で投与後 48 時間に最も高く、腎臓は雄では投与後 4 時間（2.63 倍）、雌では投与後 48 時間（5.47 倍）に最も高かった。11.1 mg/kg 群では大腸（2.37 倍及び 2.40 倍）及び小腸（3.05 倍及び 1.42 倍）で投与後 4 時間に、骨髄（1.11 倍及び 1.21 倍）で投与後 24 時間に、甲状腺（6537.41 倍及び 3249.84 倍）、肝臓（3.27 倍及び 2.97 倍）及び脾臓（1.77 倍及び 2.29 倍）で投与後 48 時間に最も高く、腎臓は雄では投与後 4 時間（2.61 倍）、雌では投与後 48 時間（2.99 倍）に最も高く、肺は雄では投与後 48 時間（7.11 倍）、雌では投与後 24 時間（11.13 倍）に最も高かった。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄 (4.2.2.5.2)

雌雄ラット（雌雄各 3～9 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識体 1.1 及び 11.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は、1.1 mg/kg 群の雄及び雌で 90.79 及び 96.52 %、11.1 mg/kg 群の雄及び雌で 96.02 及び 91.75 %であった。

(5) その他 (4.2.2.7.1～3)

本薬の製造方法の変更に伴い、薬物動態が検討された³⁵。雌性マウス（各群 3 例）に製法 A* 及び製法 B* で製造した本薬 1.6 mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、投与量に対する肝臓及び脾臓内の酵素活性の割合（平均値±標準偏差、以下同様）は、製法 A* で 27.5±10.0 及び 0.79±0.18 %、製法 B* で 41.2±11.5 及び 0.96±0.32 %であり、統計的に有意な差は認められなかった。

雄性ラット（各群 3 例）に製法 B* で製造した本薬 0.75 及び 3.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの各薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、以下同様）は、 C_{\max} が 25.7±6.8 及び 68.9±6.6 U/mL、 AUC_{inf} が 123±13 及び 765±64 min·U/mL、 $T_{1/2}$ が 2.2±0.12 及び 2.6±1.12 min、CL が 15.0±1.22 及び 8.8±0.92 mL/min/kg、 V_{ss} が 58±10 及び 66±11 mL/kg であった。

雌雄サル（雌雄各 8 例）に製法 A* で製造した本薬 2.0 mg/kg 及び製法 B* で製造した本薬 2.6 mg/kg をそれぞれクロスオーバー法で静脈内投与したとき、製法 A* の用量補正（U/kg で補正）での C_{\max} 及び AUC_{inf} （平均値±標準偏差、以下同様）は、0.0220±0.0030 U/mL 及び 0.169±0.041 min·U/mL、製法 B* の用量補正（U/kg で補正）での C_{\max} 及び AUC_{inf} は、0.0220±0.0043 U/mL 及び 0.183±0.047 min·U/mL であった。

<審査の概略>

本薬の蓄積性について

³⁵ 本薬の製造方法が製法 A* から製法 B* に変更され、マウス、ラット及びサルを用いてそれぞれの製造方法に関する薬物動態が検討された。非臨床試験では、効力を裏付ける試験、生殖発生毒性試験及び毒性発現の機序に関する試験において製法 B* で製造された本薬、その他の非臨床試験において製法 A* で製造された本薬が用いられた。

申請者は、本薬の分布試験から以下のように説明している。本薬はマンノース受容体を介して細胞内でマクロファージに取り込まれ、糖脂質を分解するライソゾーム酵素である。本薬の分布試験（4.2.2.3.1）では、投与後 20 分に肝臓で最も高い放射能濃度が認められ、投与放射能のうち 1.1 mg/kg 群では約 70 %、11.1 mg/kg 群では約 24 %が肝臓で認められた。11.1 mg/kg 群では投与放射能の約 38 %が循環血中に残存（1.1 mg/kg 群では約 6 %）していたことから、本薬のマンノース受容体に対する飽和により、肝臓で検出された放射能濃度の投与放射能に対する割合が 11.1 mg/kg 群で 1.1 mg/kg 群より低かったと考える。1.1 mg/kg 群及び 11.1 mg/kg 群において投与放射能の約 1.5 及び 1.0 %が脾臓、両用量群で投与放射能の約 3.0 %が腎臓、約 0.5 %が骨（骨髄を含む）に認められた。また、脳放射能濃度は極めて低く、両用量群において投与後 4 時間までに脳に検出された放射能濃度の投与放射能に対する割合は 0.009～0.035 %であった。したがって、静脈内投与された本薬は血液脳関門を通過する可能性が低いことが示唆された。ゴーシェ病の罹患組織である肝臓及び脾臓について、分布試験（4.2.2.3.1、4.2.2.3.2）から得られた放射能濃度から消失半減期を算出した結果、初期相の消失半減期 ($T_{1/2\alpha}$) は両組織ともに約 1 時間であり、終末相の消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) はそれぞれ約 17 及び 13 時間であった。隔週静脈内投与では消失半減期が短かったことから、本薬がこれらの組織に蓄積する可能性は低いと考える。また、本薬はタンパク質分解経路で分解されることから、隔週静脈内投与で本薬が組織に蓄積する可能性は低いと考えられる。

機構は、肝臓及び脾臓以外のゴーシェ病の罹患組織である骨髄、肺、脊髄及び骨における本薬の分布及び蓄積性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨髄の放射能濃度は肝臓の約半分、骨の放射能濃度は肝臓の約 20 %以下であった（4.2.2.3.1）。骨髄及び骨における消失は早く、いずれの組織も投与後 20 分の放射能濃度が最も高く、4 時間後にはその約 75 %が消失した。肺は分布試験におけるすべての測定時点（48 時間後まで）においてある程度の放射能濃度が測定されたことから、肺における滞留時間は予測できなかった。また、脊髄は分布試験において評価していないが、本薬の脳放射能濃度は極めて低く、血液脳関門を通過する可能性は低いことが示唆されている。なお、雌雄サルを用いた反復投与毒性試験において本薬の血清中への蓄積性は認められておらず、高用量（17 mg/kg）群においても組織学的検査で懸念となる所見は認められなかった。以上を踏まえると、ゴーシェ病の罹患組織における本薬の蓄積性に関する懸念は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（雄性ラットにおける 2 週間静脈内投与毒性試験：ヒスタミン/補体遊離に関する試験）の成績が提出された³⁶。なお、非 GLP 試験については、機構は参考資料として扱った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

³⁶ ICH S6 ガイドラインを踏まえ、本薬の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

雌雄 SD ラットに溶媒¹⁹、本薬 1.1、5.7 及び 23 mg/kg を単回静脈内ボーラス投与する試験が実施された³⁷。死亡例は認められず、概略の致死量は 23 mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラット (3 ヶ月、6 ヶ月) 及びアカゲザル (6 ヶ月) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された。ラットでは顔面及び/又は四肢の腫脹の発現頻度増加が認められたが、一過性であり体重及び摂餌量への影響も認められていないことから、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。ラット及びサルともに抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の産生が認められたが、関連する毒性所見は認められなかった。ラット (6 ヶ月) 及びサル (6 ヶ月) の無毒性量 (17 mg/kg) に対するヒト等価用量は、最大臨床推奨用量の約 1.8 倍及び 3.7 倍であった³⁸。

1) ラット 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラットに溶媒¹⁹、本薬 0.85、3.4、及び 17 mg/kg を 2 週間に 1 回、3 ヶ月間 (合計 7 回) 静脈内ボーラス投与する試験³⁹が実施された。3.4 mg/kg 以上の群で 5 回目以降の投与後に顔面及び/又は四肢の腫脹が認められた。病理組織学的所見等に異常は認められず、無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

2) ラット 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄 SD ラットに溶媒¹⁹、本薬 0.84、3.4 及び 17 mg/kg を 2 週間に 1 回、6 ヶ月間 (合計 13 回) 静脈内ボーラス投与する試験が実施された (溶媒、本薬 3.4 及び 17 mg/kg 群では 4 週間休薬による回復性評価を含む)。17 mg/kg 群⁴⁰では初回投与時から顔面及び/又は四肢の腫脹が全例 (雄 : 10/10 例、雌 : 10/10 例) に認められた。なお、これらの所見は 3 回目の投与以降に溶媒群を含むすべての群で散発的に認められた。病理組織学的所見等に異常は認められず、無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

3) サル 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄アカゲザルに溶媒¹⁹、本薬 0.84、3.4 及び 17 mg/kg を 2 週間に 1 回 3 ヶ月間 (合計 7 回) 又は 6 ヶ月間 (合計 13 回) 静脈内ボーラス投与する試験が実施された (溶媒、本薬 3.4 及び 17 mg/kg 群では 6 ヶ月間投与後、4 週間休薬による回復性評価を含む)。本薬投与による影響は認められず、無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

³⁷ 投与 2 日後及び 15 日後に剖検が実施された。

³⁸ 非臨床試験と臨床試験ではベラグルセラゼ アルファの測定方法 (非臨床試験と初期の臨床試験では本薬の酵素活性を測定しているが、基質及び酵素活性の定義が異なり、後期臨床試験では本薬のタンパク濃度を ELISA 法により測定) が異なり、ヒトと動物の AUC を直接比較することが適当でないと判断され、ヒト等価用量 (HED) による評価が行われた。

³⁹ 溶媒群と 17 mg/kg 群はすべての組織について、0.85 及び 3.4 mg/kg 群では肉眼病変部位及び投与部位のみについて病理組織学的検査が実施された。

⁴⁰ 初回投与直後に雄の 1/10 例に死亡が認められた。死因は明らかでないが、投与手技に関連する可能性が高く、本薬の直接的な影響によるものではないと申請者は説明している。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）が実施された。ラットでは反復投与毒性試験と同様に一過性の顔面及び/又は四肢の腫脹が認められたが、生殖機能等への影響はラット及びウサギともに認められなかった。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1～2）

雌雄 SD ラットに溶媒⁴¹、本薬 1.5、5 及び 17 mg/kg を週 2 回、雄では交配前 4 週間から交配後 2 週間後まで、雌では交配前 14 日から妊娠 0、3 及び 7 日目に静脈内ボラス投与する試験⁴²が実施された。5 mg/kg 以上の群では顔面及び/又は四肢の腫脹の発現頻度増加が認められたが、生殖能及び受胎能への影響は認められなかった。一般状態、生殖能及び受胎能に対する無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠 SD ラットに溶媒⁴¹、本薬 1.5、5 及び 17 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に静脈内ボラス投与する試験が実施された。母動物では、5 mg/kg 以上の群で顔面及び/又は四肢の腫脹の発現頻度増加が認められたが、胚・胎児への影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.4）

妊娠 NZW ウサギに溶媒⁴¹、本薬 1.5、10 及び 20 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6、9、12、15 及び 18 日目に静脈内ボラス投与する試験が実施され、母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 20 mg/kg と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラットに溶媒⁴¹、本薬 1.5、5 及び 17 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6、9、13、16 及び 20 日目並びに哺育 1、5、8、12、15 及び 19 日目に静脈内ボラス投与する試験が実施された。母動物では、5 mg/kg 以上の群で顔面及び/又は四肢の腫脹の発現頻度増加が認められた。出生児（F₁）では、17 mg/kg 群で振戦の発現頻度の増加傾向が認められたが、体が小さく被毛のまばらな出生児で認められたことから、寒冷による震えであり毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。母動物の一般状態及び生殖能並びに出生児に対する無毒性量は 17 mg/kg と判断された。

(4) 局所刺激性試験

ラット 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.1）、ラット 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.2）及びサル 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.3）において局所刺激性が評価された。ラット及びサルにおいて本薬群では投与部位における炎症等の発現頻度に増加傾向が認められ

⁴¹ ■%スクロース、■%ポリソルベート 20 を含む ■mmol/L クエン酸ナトリウム溶液（pH6.0）

⁴² 雄性ラットにおける評価では無処置の雌性 SD ラットと交配され、雌性ラットにおける評価では無処置の雄性 SD ラットと交配された。いずれの試験においても、雌では妊娠 13 日に子宮及び卵巣の検査が実施された。

たが、用量依存性は明らかではなく、回復性が認められたことから、本薬の局所における忍容性は良好であると判断された。

(5) その他の毒性試験

ラット 3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2) で認められた顔面及び/又は四肢の腫脹について、本薬投与とヒスタミン及び補体反応との関連性を検討する試験が実施された。

雄性ラットにおける 2 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.7.3.1 : 参考資料)

雄性 SD ラットに溶媒¹⁹、本薬 17 mg/kg 単独 (2 mL/kg/回又は 7.5 mL/kg/回)、ジフェンヒドラミン (以下、「DHP」) 5 mg/kg 単独及び DHP5 mg/kg 前処置後に本薬 17 mg/kg (2 mL/kg/回、以下、「前処置群」) を週 2 回、2 週間静脈内ボーラス投与する試験が実施された。顔面及び/又は四肢の腫脹は、初回投与時から本薬を投与した本薬単独群及び前処置群で認められ、前処置群では本薬単独群と比較して発現頻度の減少傾向が認められた。投与液量の違いによる発現頻度の違いは認められなかった。ヒスタミン濃度⁴³について、本薬単独群では初回投与時から各投与後に、前処置群では初回投与時、3 回目及び 5 回目の投与後に増加が認められた。なお、総補体価 (CH50) について、すべての群で影響は認められなかった。

<審査の概略>

顔面及び/又は四肢の腫脹について

機構は、ラットの反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1~2 及び 4.2.3.7.7.1) 及び生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1~2、4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.3.1) で認められた顔面及び/又は四肢の腫脹について、その発現機序及びヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.2) 及び雄性ラットにおける 2 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.7.7.1) において、顔面及び/又は四肢の腫脹が本薬を投与した群で初回投与時から認められたことから、抗体に関連した影響である可能性は低いと考える。また、本薬を投与した群では投与前と比較してヒスタミン濃度の増加が認められたことから、本薬投与によるヒスタミン濃度の増加を介した変化であると考えが、当該試験では本薬を投与した初回投与後からヒスタミン濃度の増加が認められているため、抗体産生に伴う免疫反応ではないと考える。ラットにおけるヒスタミン濃度の増加の機序は不明であるが、他のタンパク質製剤では、ヒトへの初回投与時に蕁麻疹、低血圧、血管浮腫等の反応が認められることがあり、当該反応はヒスタミン H₁ 又は H₂ 受容体拮抗薬の投与により管理可能であることから、ヒスタミンの関与が示唆される⁴⁴。ヒトにおける安全性について、臨床試験においてヒスタミン濃度は測定していないが、本剤を投与した被験者におけるアナフィラキシー様反応の発現例は 1 例のみであった。また、海外臨床試験 (TKT025、TKT025EXT、TKT032 及び TKT034 試験) では、試験前に酵素補充療法の経験のない患者 (新規患者) の 51.9% (28/54 例) 及び試験前にイミグルセラゼ

⁴³ 投与 15 分後の血漿中ヒスタミン濃度が測定された。

⁴⁴ Brown BA, et al., *Drug Saf*, 2011; 34(2): 117-23

による治療を受けていた患者（切替え患者）の 22.5%（9/40 例）で infusion related reaction⁴⁵が認められた。国内 HGT-GCB-087 試験（すべて切替え患者）では、16.7%（1/6 例）に悪心及び嘔吐が投与 3 週目に発現し、当該事象は infusion related reaction であると考えられた。また、海外臨床試験（TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT025EXT 試験）においてヒスタミン濃度の増加に関連する可能性のある所見（低血圧、末梢性浮腫等）が認められたものの、ほとんどの事象は軽度であった。したがって、本薬のヒトにおける安全性に大きな懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。ラット 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.2）で認められたヒスタミン濃度の増加に関連する可能性のある所見（顔面及び/又は四肢の腫脹）は、対照群においても散発的に認められていること、それらの所見は一過性で器質的な変化を伴わないこと、ウサギ及びアカゲザルでは類似の所見は認められていないことも踏まえ、毒性学的観点からは、申請者の回答を了承した。なお、ヒトへの影響については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) Infusion related reaction」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のヒト血清中の酵素活性の定量には発色合成基質（p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシド）を用いた比色法が用いられ、定量下限は 8.35 mU/mL であった。また、本薬のヒト血清中のタンパク質濃度の定量には酵素免疫測定法（ELISA 法）が用いられ、定量下限は 40 又は 62.5 ng/mL であった⁴⁶。血清中の抗イミグルセラゼ抗体、抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の検出には電気化学発光イムノアッセイ法、ELISA 法、定量的放射性免疫沈降法（RIP）又は中和抗体分析法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験（HGT-GCB-087 試験）、並びに外国人ゴーシェ病患者を対象とした第 I/II 相試験（TKT025 試験）とその継続試験（TKT025EXT 試験）及び第 III 相試験（TKT032 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.2.3、5.3.5.2.7 : HGT-GCB-087 試験<2012 年 3 月～2013 年 5 月>）

日本人ゴーシェ病患者（目標被験者数 5 例以上）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照）。

⁴⁵ 過敏症とは別に、投与開始 24（又は 12）時間以内に発現した事象（頭痛、浮動性めまい、低血圧等）と定義された。

⁴⁶ TKT032 及び TKT025EXT 試験では最初のバリデーション（バージョン 1）で測定され、定量下限は 40 ng/mL であった。その後、TKT032（再測定）及び HGT-GCB-087 試験では許容基準を満たす標準物質の最低濃度に基づいて定量下限を求めるために追加のバリデーション（バージョン 2）が実施され、定量下限は 62.5 ng/mL であった。

薬物動態について、各評価時期における薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。なお、抗バラグルセラゼ アルファ抗体は検出されなかった。

表 6 各評価時期における薬物動態パラメータ (HGT-GCB-087 試験)

評価時期	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (min・μg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
投与 1 週	7.4±3.3	440±236	47±10	10.6±3.2	4.0±1.4	54±17
投与 25 週	7.4±4.1	448±249	48±17	10.1±2.3	4.0±1.5	63±9
投与 51 週	8.0±4.3	489±288	48±12	9.6±2.0	3.9±1.7	51±9

平均値±標準偏差 (用量: 48.8~60.0 U/kg を週 1 回投与)、n=6

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

(2) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 I/II 相試験 (5.3.5.2.1 : TKT025 試験<2004 年 4 月~2005 年 4 月>)

外国人 1 型ゴーシェ病患者 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 海外コア試験 1) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 I/II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、各評価時期における薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。なお、抗バラグルセラゼ アルファ抗体は検出されなかった。

表 7 各評価時期における薬物動態パラメータ (TKT025 試験)

用量	評価時期 (例数)	C _{max} (mU/mL)	AUC _{inf} (min・mU/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
15 U/kg	投与 1 週 (各 1 例)	19.6 ^{a)}	1177 ^{a)}	60 ^{a)}	4.0 ^{a)}	12.7 ^{a)}	73 ^{a)}
		29.5 ^{b)}	1770 ^{b)}	60 ^{b)}	5.5 ^{b)}	8.5 ^{b)}	68 ^{b)}
		27.1 ^{c)}	1629 ^{c)}	60 ^{c)}	6.5 ^{c)}	9.1 ^{c)}	85 ^{c)}
30 U/kg	投与 3 又は 5 週 (各 1 例)	29.8 ^{a)}	1830 ^{a)}	60 ^{a)}	11.0 ^{a)}	16.5 ^{a)}	260 ^{a)}
		53.4 ^{b)}	3246 ^{b)}	60 ^{b)}	9.6 ^{b)}	9.6 ^{b)}	134 ^{b)}
60 U/kg	投与 5 又は 7 週 (各 1 例)	56.9 ^{a)}	3712 ^{a)}	65 ^{a)}	7.9 ^{a)}	16.6 ^{a)}	190 ^{a)}
		113 ^{b)}	6949 ^{b)}	60 ^{b)}	11.2 ^{b)}	8.9 ^{b)}	143 ^{b)}
60 U/kg	投与 1、5 又は 7 週 (11 例)	80.6±20.3	5116±1322	62±2.6	9.8±2.8	12.6±3.7	175±51
	投与 39 週 (8 例)	234±99.4	13674±5664	63±3.7	6.8±1.5	5.6±4.0	54±37

個々の被験者の値又は平均値±標準偏差

C_{max}: 最高血清中酵素活性、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中酵素活性-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血清中酵素活性到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

a) 最初の 1 例 (被験者 1) は投与 1 及び 3 週に本剤 15 U/kg、5 週に本剤 30 U/kg、7 週以降に本剤 60 U/kg が投与された。

b) 被験者 2 は投与 1 週に本剤 15 U/kg、3 週に本剤 30 U/kg、5 週以降に本剤 60 U/kg が投与された。

c) 被験者 3 は投与 1 週に本剤 15 U/kg、3 週に本剤 30 U/kg、5 週以降に本剤 60 U/kg が投与されたが、投与 3 週及び 5 週の本薬酵素活性が他の被験者と比較して高く、薬物動態パラメータの解析から除外された。

(3) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : TKT032 試験<2007 年 2 月~2009 年 4 月>)

外国人 1 型ゴーシェ病患者 (目標被験者数各群 12 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 海外コア試験 2) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、各評価時期における薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。60 U/kg 群の 1 例で投与 53 週 (試験終了時) に抗バラグルセラゼ アルファ抗体 (IgG 及び中和抗体) が

認められたが、薬物動態の評価時に抗ペラグルセラーゼ アルファ抗体陽性を示した被験者は認められなかった。

表 8 各評価時期における薬物動態パラメータ (TKT032 試験)

用量	評価時期	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (min・μg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
45 U/kg (n=13)	投与 1 週	3.4±1.3	178±62 ^{b)}	40±19	12.4±3.1 ^{b)}	7.02±2.59 ^{b)}	104±66 ^{b)}
		3.5±1.7	179±75 ^{b)}	44±18	15.5±8.6 ^{b)}	7.30±3.17 ^{b)}	112±85 ^{b)}
	投与 37 週	4.0±2.9 ^{a)}	181±92 ^{b)}	37±20 ^{a)}	11.9±5.5 ^{b)}	7.56±3.56 ^{b)}	108±59 ^{a)}
		4.1±3.0 ^{a)}	182±98 ^{b)}	37±18 ^{a)}	11.6±4.5 ^{b)}	7.82±4.04 ^{b)}	111±79 ^{a)}
60 U/kg (n=12)	投与 1 週	5.3±2.3	254±112	45±16	11.5±3.5	7.16±3.54	106±60
		5.0±2.5	235±112	45±13	12.0±4.7	7.81±3.50	115±63
	投与 37 週	5.7±2.8	268±125	44±15	11.4±3.2	6.72±2.91	82±39
		5.5±3.1	253±126	45±16	11.4±3.4	7.22±2.97	88±48

平均値±標準偏差 (上段: ELISA 法 (バージョン 1)、下段: ELISA 法 (バージョン 2))

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、

T_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

a) n=12

b) n=10

c) n=9

<審査の概略>

日本人と外国人の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (HGT-GCB-087 試験) における各被験者の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。検討例数は少ないものの、1 型ゴーシェ病患者と 3 型ゴーシェ病患者の薬物動態に大きな違いはないと考える。

表 9 各被験者の薬物動態パラメータ (HGT-GCB-087 試験)

評価時期	被験者番号 (年齢 (歳) ^{a)} 、性別)	病型	用量 (U/kg)	体重 ^{b)} (kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (min・μg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
投与 1 週	症例 A* (3, 男)	1 型	60.0	60.0	13.3	880	40	14.5	1.8	36
	症例 B* (1, 男)	1 型	60.0	60.0	7.8	397	40	9.3	4.0	34
	症例 C* (2, 男)	1 型	60.0	60.0	8.4	519	60	14.8	3.0	63
	症例 D* (1, 男)	1 型	48.8	48.8	4.6	272	40	7.3	4.7	47
	症例 E* (1, 男)	3 型	56.5	56.5	5.8	311	60	9.3	4.8	72
	症例 F* (1, 男)	3 型	57.1	57.1	4.4	259	40	8.2	5.8	72
投与 25 週	症例 A* (3, 男)	1 型	59.2	59.2	14.8	896	60	14.0	1.7	47
	症例 B* (1, 男)	1 型	59.4	59.4	7.3	426	60	10.2	3.7	69
	症例 C* (2, 男)	1 型	62.3	62.3	8.7	547	65	11.3	3.0	71
	症例 D* (1, 男)	1 型	48.9	48.9	3.5	213	20	7.8	6.1	63
	症例 E* (1, 男)	3 型	50.8	50.8	4.6	286	40	8.8	4.7	69
	症例 F* (1, 男)	3 型	56.9	56.9	5.5	318	40	8.2	4.7	61
投与 51 週	症例 A* (3, 男)	1 型	60.5	60.5	16.0	1013	60	12.4	1.6	44
	症例 B* (1, 男)	1 型	57.3	57.3	7.6	433	40	9.1	3.5	52
	症例 C* (2, 男)	1 型	62.7	62.7	8.6	582	65	11.6	2.8	61
	症例 D* (1, 男)	1 型	47.5	47.5	3.7	206	40	7.3	6.1	61
	症例 E* (1, 男)	3 型	60.7	60.7	7.2	426	40	9.6	3.8	38
	症例 F* (1, 男)	3 型	56.6	56.6	5.1	276	40	7.8	5.4	49

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{inf}: 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

a) スクリーニング時 (治験薬投与開始 29 日前から 5 日前 (Day-28~Day-4))

b) 体重の投与 1 週時のデータは、ベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日 (Day-3~Day0)) のデータ

また、当該試験における 5 例 (56.5~60.0 U/kg 投与) の結果と外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (TKT032 試験) における 12 例 (59.6~60.0 U/kg 投与) の結果を比較した。日本人及び外国人ともに、平均血中濃度の時間推移は投与 1 週と最終評価時 (HGT-GCB-087 試験):

投与 51 週、TKT032 試験：投与 37 週）で同様であり、両集団とも点滴終了時又は終了時前に C_{max} に到達し、消失は一相性を示した。日本人における T_{max} 及び $T_{1/2}$ の幾何平均値とその 90 %信頼区間は、投与 1 週では 47 [38, 58] 及び 10.9 [8.4, 14.2] min、投与 51 週では 48 [38, 60] 及び 9.9 [8.3, 11.9] min、外国人では投与 1 週では 44 [37, 51] 及び 11.1 [8.8, 14.0] min、投与 37 週では 43 [34, 52] 及び 10.9 [9.3, 12.9] min と大きな違いはなく、反復投与による蓄積もみられなかった。血清中本薬濃度はすべての時点で外国人と比べて日本人でやや高く、日本人と外国人で C_{max} では信頼区間の重複がみられたが、 AUC_{inf} に関して重複はみられなかった。曝露量が外国人と比べて日本人で高かったことについて、薬物動態における体重及び年齢の影響を検討した。HGT-GCB-087 試験（日本人）における投与 1 週の年齢（最小値～最大値（平均値±標準偏差）、以下同様）は 14～39 歳（22±11 歳）、ベースライン時の体重は 4■～6■ kg（56.1±8.0 kg）であり、TKT032 試験（外国人）における投与 1 週の年齢は 5～42 歳（21±12 歳）、ベースライン時の体重は 16.0～70.2 kg（46.7±20.4 kg）であった。両試験のベースライン（ベースライン時又は投与 1 週）における年齢又は体重と投与 1 週及び最終評価時における曝露量（ AUC_{inf} ）との関係を検討した結果、体重と曝露量との間、年齢と曝露量との間に正の相関関係（同一用量（60.0 U/kg）を投与したとき、体重が重い又は年齢が高い被験者ほど曝露量が高くなる）が示唆された。なお、性別に依存した曝露量の明確な違いは認められなかった。しかしながら、曝露量の分布において HGT-GCB-087 試験では他の被験者より曝露量が特に高い被験者が 1 例（表 9: 被験者番号 症例A*、以下「被験者 症例A*」）認められており、当該被験者を除外した場合、体重と曝露量、年齢と曝露量についても明確な相関関係は認められなくなり、日本人と外国人の C_{max} 及び AUC_{inf} の 90 %信頼区間は投与 1 週及び最終評価時ともに一部重複がみられた。また、マンノース受容体に対する飽和の可能性について、静脈内投与された本薬は、主にマンノース受容体を介して細胞内に取り込まれ、循環血中から速やかに消失する⁴⁷。そのため、本薬によりマンノース受容体が飽和すれば、本薬の全身曝露量は用量比以上に増加し、 $T_{1/2}$ が延長すると考えられるが、マンノース受容体の分布密度や結合親和性について体重又は年齢に依存した差があることを示すエビデンスは現時点で得られておらず、日本人で外国人より $T_{1/2}$ が延長する傾向もみられていない。以上より、日本人と外国人で薬物動態に大きな違いはないと考える。なお、被験者 症例A* において他の被験者より曝露量が高かった理由について、患者背景を含めて検討した。HGT-GCB-087 試験において被験者 症例A* は最も体重が重かったが、被験者 症例A* と同程度の体重で同程度の用量が投与された TKT032 試験の 5 例における曝露量は被験者 症例A* より低かった。また、被験者 症例A* は抗ペラグルセラゼ アルファ抗体が陰性であったため、抗体の産生により曝露量が増加した可能性はないと考える。以上のように、被験者 症例A* において曝露量が高かった理由は不明である。

機構は、日本人と外国人の間で薬物動態に大きな違いはないとする申請者の説明を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験（HGT-GCB-087 試験⁴⁸）、外国人

⁴⁷ Desnick RJ & Schuchman EH, *Ann Rev Genomics Hum Genet*, 2012; 13; 307-35

⁴⁸ HGT-GCB-087 試験を完了した被験者を対象に、本剤が本邦で市販されるまで継続試験（HGT-GCB-091 試験）が実施されている。

ゴーシェ病患者を対象とした海外コア試験（TKT025、TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験）、海外継続試験（TKT025EXT 及び HGT-GCB-044 試験）並びに海外 HGT-GCB-058 試験の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.2.3、5.3.5.2.7：HGT-GCB-087 試験＜2012 年 3 月～2013 年 5 月＞）

日本人ゴーシェ病患者⁴⁹（目標被験者数 5 例以上）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(1)日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照）。

用法・用量は、イミグルセラゼ（遺伝子組換え）（以下、「イミグルセラゼ」）による治療を受けていた患者（以下、「切替え患者」）では、治験薬投与開始前日までに投与されていたイミグルセラゼの 1 日量と同量の本剤、酵素補充療法の経験のない患者（以下、「新規患者」）では本剤 60 U/kg を 2 週間に 1 回、51 週間（計 26 回投与）点滴静脈内投与とされた（点滴時間は 60 分）。なお、安全性に問題のない限り減量は不可、用量判定基準⁵⁰に基づく本剤の増量は可とされたが、用量判定基準に基づき増量された被験者はいなかった。

総投与例数 6 例（いずれも切替え患者）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例はなかった。個々の被験者背景及び用法・用量は、表 10 のとおりであった。

⁴⁹ 主な選択基準：白血球中（全血のみ）又は培養皮膚線維芽細胞中のグルコセラブロンダーゼ（以下、「GCB」）活性の低下によりゴーシェ病（1 型、2 型又は 3 型）と診断された 2 歳以上の患者で以下を満たす者。連続 12 ヶ月以上イミグルセラゼ（遺伝子組換え）が投与されている患者の場合は、組入れ前 3 ヶ月間は同一用量（15～60 U/kg）で、スクリーニング時のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 超かつ血小板数が $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超。酵素補充療法の経験のない患者の場合は、組入れ前 12 ヶ月以内にゴーシェ病治療薬の投与を受けおらず、ゴーシェ病に起因する貧血（年齢及び性別による正常値下限を下回るヘモグロビン濃度）があり、以下の 3 項目のうち、1 項目以上を満たす患者（a.触診で左肋骨弓の下 2～3 cm に中等度以上の脾腫を有する、b.ゴーシェ病に起因する血小板減少症（血小板数が $120 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下）を有する、c.触診によりゴーシェ病に起因する肝腫大を有する）。

⁵⁰ 投与期間中、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について、以下の 4 つの基準のうち 2 つ以上を 2 回連続で満たした場合、15 U/kg ずつ増量が可とされた（用量の上限は 60 U/kg）。①ヘモグロビン濃度の減少がベースラインから 1 g/dL を超えた場合、②血小板数の減少がベースラインから 20 %を超えた場合、③肝容積について触診法による増加かつ磁気共鳴画像法（以下、「MRI」）でベースラインと比較して 15 %超の増加が認められた場合、④脾容積について触診法による増加かつ MRI でベースラインと比較して 15 %超の増加が認められた場合。

表 10 個々の被験者背景及び用法・用量 (HGT-GCB-087 試験)

		被験者番号					
		症例 E*	症例 F*	症例 D*	症例 B*	症例 C*	症例 A*
性別		■	■	■	■	■	■
年齢 (歳) ^{a)}		1■	1■	1■	1■	2■	3■
体重 (kg) ^{b)}		■	■	■	■	■	■
ゴーシェ病の病型		3型	3型	1型	1型	1型	1型
切替え/新規の別		切替え	切替え	切替え	切替え	切替え	切替え
イミグルセラゼの用量 (U/kg) ^{b)}		56.9	60.0	48.9	60.0	60.0	60.0
イミグルセラゼの投与期間 (年)		8.9	12.5	9.9	13.3	13.6	14.2
神経学的異常の有無 ^{b)}		あり	あり	あり	なし	なし	なし
遺伝子型 ^{c)}		■	■	■	■	■	■
本剤の 用量 (U/kg)	投与1週 (投与開始時)	56.5	57.1	48.8	60.0	60.0	60.0
	投与3週	56.5	57.1	48.8	60.0	60.0	60.0
	投与7週	56.5	57.1	48.8	60.0	60.0	60.0
	投与13週	55.2	58.2	49.4	59.8	61.3	59.1
	投与25週	50.8	56.9	48.9	59.4	62.3	59.2
	投与37週	59.8	57.0	48.8	57.1	61.2	58.1
	投与51週	60.7	56.6	47.5	57.3	62.7	60.5

a) スクリーニング時 (治験薬投与開始 29 日前から 5 日前 (Day-28~Day-4))

b) ベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日 (Day-3~Day0))

c) スクリーニング時に遺伝子型解析を実施

有効性について、主要評価項目は設定されず、主な副次評価項目⁵¹⁾の全体の結果は表 11、被験者毎の結果は表 12 のとおりであった。HGT-GCB-087 試験の小児 (スクリーニング時 15 歳以下) 患者 4 例における成長速度 (cm/年、中央値 (最小値, 最大値)) は、投与 13 週では 0.20 (-1.7, 6.9)、投与 25 週では 2.80 (1.7, 5.8)、投与 37 週では 1.85 (0.7, 4.8)、投与 51 週では 2.10 (0.6, 4.5) であった。ベースライン時に神経学的異常がみられた 3 例 (いずれも小児患者) では、投与 51 週でもベースラインと同様の異常が認められた。一方、ベースライン時に神経学的異常が認められなかった 3 例は、投与 51 週にも異常は認められなかった。

表 11 主な副次評価項目の全体の結果 (HGT-GCB-087 試験)

評価項目		ベースライン ^{a)} (n=6)	投与 13 週 (n=6)	投与 25 週 (n=6)	投与 37 週 (n=6)	投与 51 週 (n=6)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	各評価時期の値	14.25 (12.5, 14.5)	13.75 (12.3, 14.6)	14.00 (12.9, 15.8)	14.35 (12.4, 15.6)	13.80 (11.9, 15.5)
	変化量 ^{b)}	—	0.00 (-1.0, 0.1)	0.45 (-0.4, 1.4)	0.25 (-0.2, 1.1)	-0.05 (-0.7, 1.0)
	変化率 ^{b)} (%)	—	0.00 (-6.9, 0.7)	3.30 (-2.8, 9.7)	1.75 (-1.6, 7.6)	-0.30 (-5.6, 6.9)
血小板数 (10 ³ /μL)	各評価時期の値	176.7 (147, 237)	179.5 (143, 193)	201.0 (173, 224)	198.5 (170, 247)	194.5 (149, 247)
	変化量 ^{b)}	—	-6.4 (-44, 8)	22.0 (-30, 48)	16.5 (3, 34)	-6.2 (-12, 64)
	変化率 ^{b)} (%)	—	-3.95 (-18.6, 4.4)	12.20 (-12.7, 32.7)	9.90 (1.4, 21.3)	-2.70 (-7.3, 37.4)
体重補正した肝容積 (%)	各評価時期の値	1.89 (1.6, 2.5)	—	1.95 (1.5, 2.6)	—	1.99 (1.5, 2.5)
	変化量 ^{b)}	—	—	0.00 (-0.1, 0.1)	—	0.01 (-0.1, 0.3)
	変化率 ^{b)} (%)	—	—	0.05 (-6.9, 4.9)	—	0.75 (-6.9, 16.1)
体重補正した脾容積 (%)	各評価時期の値	0.39 (0.3, 0.5)	—	0.43 (0.3, 0.5)	—	0.43 (0.3, 0.6)
	変化量 ^{b)}	—	—	0.01 (0.0, 0.1)	—	0.01 (0.0, 0.1)
	変化率 ^{b)} (%)	—	—	2.10 (-3.2, 18.9)	—	2.65 (-12.1, 27.0)

中央値 (最小値, 最大値)、LOCF、— : 該当せず

a) ヘモグロビン濃度と血小板数のベースライン値はスクリーニング時 (治験薬投与開始 29 日前から 5 日前 (Day-28~Day-4)) と投与 1 日目の平均値が用いられた。他の評価項目のベースライン値はベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日 (Day-3~Day0)) のデータが用いられた。

b) ベースラインからの変化

⁵¹⁾ 肝/脾容積について、年齢間による容積の違いを考慮するため腹部 MRI で測定された容積が体重補正された (体重補正した肝/脾容積 (%) = 容積 (cc) / 体重 (g) × 100)。以下の試験においても同様に体重補正された。

表 12 主な副次評価項目の被験者毎の結果 (HGT-GCB-087 試験)

評価項目		被験者番号					
		症例 E*	症例 F*	症例 D*	症例 B*	症例 C*	症例 A*
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン ^{a)}	14.8	14.1	12.4	13.7	14.5	12.7
	投与7週	13.5	14.1	12.4	13.5	14.4	12.5
	投与13週	13.4	14.6	12.5	14.1	14.6	12.3
	投与25週	15.8	15.0	12.9	13.7	14.3	13.3
	投与37週	14.6	15.6	13.1	14.4	14.3	12.4
	投与51週	13.7	15.3	12.6	13.9	15.5	11.9
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン ^{a)}	150	177	197	255	166	163
	投与7週	173	196	248	232	166	163
	投与13週	143	191	189	193	170	152
	投与25週	195	210	224	207	173	173 ^{b)}
	投与37週	170	190	202	247	203	195
	投与51週	202	247	187	226	169	149
肝容積 (cc)	ベースライン	904.8	942.9	825.2	1001.8	1058.4	1099.4
	投与25週	936.1	960.2	837.0	1001.2	1067.7	1074.3
	投与51週	1073.3	1102.6	899.1	1027.7	1076.3	1011.1
脾容積 (cc)	ベースライン	172.9	219.1	157.7	203.3	189.9	252.2
	投与25週	190.7	251.4	164.8	203.2	182	302.9
	投与51週	210.6	273.2	176.2	199.1	161.1	316.7

a) ヘモグロビン濃度と血小板数のベースライン値はスクリーニング時 (治験薬投与開始 29 日前から 5 日前 (Day-28~Day-4)) と投与 1 日目の平均値が用いられた。他の評価項目のベースライン値はベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日 (Day-3~Day0)) のデータが用いられた。

b) 31 週

安全性について、有害事象⁵²及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は 100.0 % (6/6 例) 及び 50.0 % (3/6 例) であり、有害事象及び副作用の発現状況は表 13 のとおりであった。

⁵² 試験での最初の投与から最終投与 30 日後までに生じた有害事象

表 13 有害事象及び副作用の発現状況 (HGT-GCB-087 試験)

	本剤群 (n=6)	
	有害事象	副作用
すべての事象	6 (100.0)	3 (50.0)
網膜剥離	1 (16.7)	1 (16.7)
増殖性網膜症	1 (16.7)	1 (16.7)
視力低下	1 (16.7)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)
口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)
小腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)
末梢性浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)
顎下腫瘍	1 (16.7)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)
手足口病	1 (16.7)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (16.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (100.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (16.7)	0 (0.0)
挫傷	3 (50.0)	0 (0.0)
関節捻挫	1 (16.7)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (16.7)	0 (0.0)
関節痛	2 (33.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)
意識消失	1 (16.7)	0 (0.0)
ミオクロームス	1 (16.7)	0 (0.0)
適応障害	1 (16.7)	0 (0.0)
不規則月経	1 (16.7)	0 (0.0)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (16.7)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (16.7)	0 (0.0)
脱毛症	1 (16.7)	0 (0.0)
湿疹	1 (16.7)	1 (16.7)
蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1例 (小児の3型ゴーシェ病患者) に網膜剥離が認められ、副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベースライン時に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体陽性又は抗イミグルセラゼ抗体陽性の被験者、及び治験期間中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はなかった。臨床検査値について、異常と判断されたのは、ベースライン時に蛋白尿 (3+) が認められた1例 (小児の1型ゴーシェ病患者) の蛋白尿 (2+) のみであった。バイタルサイン及び12誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(2) 海外コア試験

1) 外国人1型ゴーシェ病患者を対象とした第I/II相試験 (5.3.5.2.1: TKT025 試験<2004年4月~2005年4月>)

外国人1型ゴーシェ病患者⁵³ (目標被験者数12例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成

⁵³ 主な選択基準: 白血球中のGCB活性の低下によりゴーシェ病に起因する貧血及び血小板減少症を有し、血小板数が正常値下限を下回り、ヘモグロビン濃度が年齢及び性別による正常値下限より1g/dL以上低下している18歳以上の1型ゴーシェ病患者。イミグルセラゼによる治療を受けていた患者の場合は、組入れの12ヵ月以上前からイミグルセラゼの投与を受けておらず、組入れ時にイミグルセラゼ抗体が陰性である者。

績の概要<提出された資料の概略> (2) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 I/II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、最初の 3 例に本剤 15、30 及び 60 U/kg を 2 週間に 1 回漸増投与した後、60 U/kg を 2 週間に 1 回 33 週間 (全用量を合わせた投与回数は計 20 回) 点滴静脈内投与とされた (点滴時間は 60 分)⁵⁴。続く 9 例には本剤 60 U/kg を 2 週間に 1 回 39 週間 (計 20 回投与) 点滴静脈内投与とされた (点滴時間は 60 分)。

総投与例数 12 例全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例 (同意撤回) であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、主な副次評価項目の結果は表 14 のとおりであった。

表 14 主な副次評価項目の結果 (TKT025 試験)

評価項目		ベースライン (n=12)	投与 13 週 (n=12)	投与 25 週 (n=12)	投与 37 週 (n=12)
ヘモグロビン濃度 ^{a)} (g/dL)	各評価時期の値	10.95 (10.0, 13.5)	12.15 (10.5, 15.6)	13.15 (11.1, 15.9)	13.05 (11.1, 16.6)
	変化量 ^{c)}	—	1.25 (-0.1, 2.8)	1.70 (0.2, 3.2)	2.05 (0.2, 3.7)
	変化率 ^{c)} (%)	—	11.16 (-0.9, 22.2)	14.63 (1.8, 25.5)	18.52 (1.8, 28.7)
血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL)	各評価時期の値	57.5 (37, 80)	67.0 (39, 100)	71.0 (32, 137)	95.4 (36, 150)
	変化量 ^{c)}	—	8.0 (-7, 27)	14.0 (-6, 72)	39.0 (-10, 85)
	変化率 ^{c)} (%)	—	15.7 (-15.42)	27.9 (-14, 111)	70.9 (-22, 167)
体重補正した肝容積 ^{b)} (%)	各評価時期の値	4.43 (2.6, 5.8)	—	3.49 (2.1, 4.6)	3.55 (2.1, 4.7)
	変化量 ^{c)}	—	—	-0.49 (-1.5, 0.4)	-0.78 (-1.5, -0.1)
	変化率 ^{c)} (%)	—	—	-18.44 (-28.7, 8.6)	-18.16 (-27.7, -4.6)
体重補正した脾容積 ^{b)} (%)	各評価時期の値	3.63 (2.2, 6.5)	—	2.05 (1.5, 4.6)	1.60 (1.2, 4.9)
	変化量 ^{c)}	—	—	-1.64 (-3.1, -0.7)	-1.63 (-3.6, -1.0)
	変化率 ^{c)} (%)	—	—	-38.78 (-55.4, -29.5)	-48.06 (-64.5, -23.8)

中央値 (最小値, 最大値)、—: 該当せず

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)

b) 体重補正した肝/脾容積について、投与 25 週及び投与 37 週は n=11

c) ベースラインからの変化

安全性について、有害事象⁵²及び副作用の発現割合は 100.0% (12/12 例) 及び 83.3% (10/12 例) であり、10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたものは表 15 のとおりであった。

⁵⁴ 最初の 1 例は、1 及び 3 週目に本剤 15 U/kg、5 週目に本剤 30 U/kg、7 週目以降に本剤 60 U/kg が投与された。

表 15 10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたもの (TKT025 試験)

	本剤群 (n=12)	
	有害事象	副作用
すべての事象	12 (100.0)	10 (83.3)
インフルエンザ ^a	3 (25.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (16.7)	0 (0.0)
上気道感染	2 (16.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (41.7)	3 (25.0)
頭痛	5 (41.7)	2 (16.7)
偏頭痛	2 (16.7)	1 (8.3)
上腹部痛	3 (25.0)	0 (0.0)
悪心	2 (16.7)	2 (16.7)
骨痛	5 (41.7)	2 (16.7)
関節痛	3 (25.0)	0 (0.0)
背部痛	3 (25.0)	2 (16.7)
四肢痛	3 (25.0)	1 (8.3)
筋骨格痛	2 (16.7)	0 (0.0)
無力症	3 (25.0)	1 (8.3)
発熱	2 (16.7)	0 (0.0)
体温上昇	2 (16.7)	2 (16.7)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験期間中に抗ペラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 外国人1型ゴーシェ病患者を対象とした第III相試験 (5.3.5.1.1: TKT032 試験<2007年2月～2009年4月>)

外国人1型ゴーシェ病患者⁵⁵ (目標被験者数: 各群12例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 外国人1型ゴーシェ病患者を対象とした第III相試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤45又は60 U/kgを2週間に1回51週間 (計26回投与) 点滴静脈内投与とされた (点滴時間は60分)。

総投与例数25例⁵⁶ (45 U/kg群13例、60 U/kg群12例) 全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目とされた60 U/kg群のベースラインから投与53週時 (最終投与の2週後) までのヘモグロビン濃度の調整済み変化量とその95%信頼区間は2.429 [1.717, 3.141] g/dLであり、統計学的に有意な増加が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のあるt検定)。また、主な副次評価項目の結果 (主要評価項目も含む) は表16のとおりであった。

⁵⁵ 主な選択基準: 遺伝子型解析又は白血球中のGCB活性の低下により1型ゴーシェ病と診断され、組入れ前30ヵ月以内にゴーシェ病治療薬の投与を受けておらず、ゴーシェ病に起因する貧血 (年齢及び性別による正常値下限を1 g/dL以上下回るヘモグロビン濃度) があり、以下の3項目のうち、1項目以上を満たす2歳以上の患者。a.触診により中等度の脾腫大 (左肋骨弓下2~3 cm) を有する、b.ゴーシェ病に起因する血小板減少症 (血小板数が $90 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満) を有する、c.触診によりゴーシェ病に起因する肝腫大を有する。

⁵⁶ TKT032試験ではGCB活性をすべての被験者で確認していなかったが、継続試験であるHGT-GCB-044試験において白血球中での酵素活性を測定した結果、2例 (60 U/kgの小児 (4歳)、45 U/kgの小児 (15歳)) について酵素活性がキャリアーレンジであり、アレル遺伝子の変異についても1変異のみであったことから、ゴーシェ病ではないと判断された。当該2例は、TKT032試験の有効性及び安全性の解析対象集団には含まれているが、HGT-GCB-044試験において治験中止となり、HGT-GCB-044試験の安全性解析対象集団には含まれているものの、有効性解析対象集団には含まれていない。

表 16 主な副次評価項目（主要評価項目も含む）の結果（TKT032 試験）

評価項目	45 U/kg 群 (n=13)	60 U/kg 群 (n=12)	
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン ^{a)}	10.723±0.354	10.688±0.367
	投与 53 週時	13.162±0.413	13.117±0.492
	ベースラインからの変化量	2.438±0.436	2.429±0.324
	ベースラインからの変化率 (%)	23.81±4.641	23.25±3.371
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン ^{a)}	84.38±19.036	107.96±31.026
	投与 53 週時	125.31±23.382	158.83±30.029
	ベースラインからの変化量	40.92±13.640	50.88±12.223
	ベースラインからの変化率 (%)	66.38±23.815	65.93±16.932
体重補正した肝容積 (%)	ベースライン	3.95±0.375	3.89±0.444
	投与 51 週時	3.65±0.369	3.05±0.179
	ベースラインからの変化量	-0.30±0.286	-0.84±0.333
	ベースラインからの変化率 (%)	-6.22±5.429	-17.02±4.538
体重補正した脾容積 (%)	ベースライン	4.05±0.979	3.40±0.692
	投与 51 週時	2.18±0.494	1.48±0.285
	ベースラインからの変化量	-1.87±0.595	-1.92±0.511
	ベースラインからの変化率 (%)	-39.88±5.513	-50.35±5.339

調整済み平均値±標準誤差、LOCF

a) ヘモグロビン濃度と血小板数のベースライン値はスクリーニング時（治験薬投与開始 22 日前から 5 日前まで（Day-21～Day-4））及びベースライン時（治験薬投与開始 4 日前から前日まで（Day-3～Day0））の平均値が用いられた。他の評価項目のベースライン値はベースライン時（治験薬投与開始 4 日前から前日まで（Day-3～Day0））のデータが用いられた。

安全性について、有害事象⁵²及び副作用の発現割合は 45 U/kg 群 84.6%（11/13 例）及び 69.2%（9/13 例）、60 U/kg 群 100%（12/12 例）及び 50.0%（6/12 例）であり、いずれかの投与群で 10% 以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたものは、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたもの (TKT032 試験)

	45 U/kg群 (n=13)		60 U/kg群 (n=12)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	11 (84.6)	9 (69.2)	12 (100.0)	6 (50.0)
鼻咽頭炎	3 (23.1)	0 (0.0)	6 (50.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
鼻炎	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
ジアルジア症	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
頭痛	7 (53.8)	2 (15.4)	5 (41.7)	2 (16.7)
浮動性めまい	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (8.3)
眼痛	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
低血圧	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
咳嗽	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
鼻閉	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
湿性咳嗽	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
鼻漏	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
嘔吐	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
下痢	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
腹痛	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
消化不良	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
発疹	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
斑状出血	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
紅斑	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
紫斑	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
関節痛	6 (46.2)	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0.0)
骨痛	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (8.3)
背部痛	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (8.3)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
四肢痛	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
無力症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
損傷	6 (46.2)	1 (7.7)	2 (16.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 60 U/kg 群の 1 例 (大発作痙攣) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。60 U/kg 群の 1 例で投与 53 週 (試験終了時) に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体 (IgG 抗体陽性及び中和抗体陽性) が認められた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3) 外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1.2 : HGT-GCB-039 試験<2008 年 1 月~2009 年 5 月>)

外国人 1 型ゴースェ病患者⁵⁷ (目標被験者数: 各群 16 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はイミグルセラゼ 60 U/kg を 2 週間に 1 回 39 週間 (計 20 回投与) 点滴静脈内投与とされた (点滴時間は 60 分)。

総投与例数 34 例 (本剤群 17 例、イミグルセラゼ群 17 例) 全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例 (追跡不能 (本剤群)、同意撤回 (イミグルセラゼ群)) であった。

有効性について、主要評価項目とされた Intent-to-Treat 集団 (以下、「ITT」) におけるベースラインから投与 41 週時 (最終投与の 2 週間後) までのヘモグロビン濃度の変化量 (調整済み平均値±標準誤差) は、本剤群 1.624±0.223 g/dL、イミグルセラゼ群 1.488±0.281 g/dL、群間差とその 97.5% 片側信頼区間は 0.135 [-0.596, inf] g/dL であり、信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値 (-1 g/dL) より大きかったことから、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示された (表 18)。また、Per Protocol 集団 (本剤群 15 例、イミグルセラゼ群 15 例) における群間差とその 97.5% 片側信頼区間は 0.157 [-0.599, inf] g/dL であり、ITT と同様の結果が得られた。

表 18 ベースラインから投与 41 週時までのヘモグロビン濃度の変化量 (HGT-GCB-039 試験、ITT)

投与群	ベースライン ^{a)}	投与 41 週時	変化量	群間差 [97.5% 片側信頼区間]
本剤群 (n=17)	11.512±0.299	13.135±0.364	1.624±0.223	0.135 [-0.596, inf]
イミグルセラゼ群 (n=17)	10.459±0.329	11.947±0.284	1.488±0.281	

単位: g/dL、調整済み平均値±標準誤差、LOCF

a) スクリーニング時 (治験薬投与開始 22 日前から 5 日前まで (Day-21~Day-4)) 及びベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日まで (Day-3~Day0)) の平均値

主な副次評価項目の結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 主な副次評価項目の結果 (HGT-GCB-039 試験)

評価項目		本剤群 (n=17 ^{b)})	イミグルセラゼ群 (n=17 ^{b)})
ヘモグロビン濃度	ベースラインからの変化率 (%)	14.29±1.988	15.28±3.185
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン ^{a)}	161.12±22.068	181.21±24.580
	投与 41 週時	271.53±32.355	325.59±31.643
	ベースラインからの変化量	110.41±17.159	144.38±22.760
	ベースラインからの変化率 (%)	77.18±10.505	110.65±23.067
体重補正した 肝容積 (%)	ベースライン	4.44±0.555	4.16±0.335
	投与 41 週時	3.13±0.260	3.06±0.192
	ベースラインからの変化量	-1.31±0.347	-1.10±0.182
	ベースラインからの変化率 (%)	-25.36±3.412	-23.45±3.432
体重補正した 脾容積 (%)	ベースライン	2.53±0.641	4.24±1.475
	投与 41 週時	1.19±0.222	1.79±0.574
	ベースラインからの変化量	-1.34±0.424	-2.46±0.966
	ベースラインからの変化率 (%)	-49.81±3.339	-46.40±7.116

調整済み平均値±標準誤差、LOCF

a) 血小板数のベースライン値はスクリーニング時 (治験薬投与開始 22 日前から 5 日前まで (Day-21~Day-4)) 及びベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日まで (Day-3~Day0)) の平均値が用いられた。他の評価項目のベースライン値はベースライン時 (治験薬投与開始 4 日前から前日まで (Day-3~Day0)) のデータが用いられた。

b) 体重補正した脾容積については n=7

安全性について、有害事象⁵² 及び副作用の発現割合は本剤群 94.1% (16/17 例) 及び 47.1% (8/17

⁵⁷ 主な選択基準: 遺伝子型解析又は白血球中の GCB 活性の低下により 1 型ゴースェ病と診断され、組入れ前 12 ヶ月以内にゴースェ病治療薬の投与を受けておらず、ゴースェ病に起因する貧血 (年齢及び性別による正常値下限を下回るヘモグロビン濃度) があり、以下の 3 項目のうち、1 項目以上を満たす 2 歳以上の患者。a. 触診により中等度の脾腫大 (左肋骨弓下 2~3 cm) を有する、b. ゴースェ病に起因する血小板減少症 (血小板数が 120×10³/μL 以下) を有する、c. 触診によりゴースェ病に起因する肝腫大を有する。

例)、イミグルセラゼ群 94.1 % (16/17 例) 及び 35.3 % (6/17 例) であり、いずれかの投与群で 10 %以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたものは表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で 10 %以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたもの (HGT-GCB-039 試験)

	本剤群 (n=17)		イミグルセラゼ群 (n=17)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	16 (94.1)	8 (47.1)	16 (94.1)	6 (35.3)
インフルエンザ	3 (17.6)	0 (0.0)	4 (23.5)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)
鼻炎	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
気管支炎	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
癢風	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (17.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (11.8)
浮動性めまい	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
錯感覚	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
咳嗽	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
鼻出血	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)
下痢	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
腹痛	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
嘔吐	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0.0)
そう痒症	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	4 (23.5)	1 (5.9)	3 (17.6)	0 (0.0)
骨痛	2 (11.8)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)
背部痛	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
頸部痛	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
発熱	4 (23.5)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.9)
末梢性浮腫	3 (17.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群の 3 例 (アレルギー性皮膚炎、血小板減少症、痙攣) に認められ、このうちアレルギー性皮膚炎は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかったが、イミグルセラゼ群の 1 例が infusion related reaction のため同意を撤回した。イミグルセラゼ群の 4 例に抗イミグルセラゼ抗体 (IgG 抗体陽性 4 例、中和抗体陽性 1 例) が認められた。このうち 1 例は抗ベラグルセラゼ アルファ抗体 (IgG 抗体陽性及び中和抗体陽性) も認められ、治験期間中に複数の infusion related reaction が認められた (前述の同意撤回例)。本剤群で治験期間中に抗イミグルセラゼ抗体及び抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

4) イミグルセラゼで治療中の外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.2.2 : TKT034 試験<2007 年 7 月~2009 年 6 月>)

イミグルセラゼで治療中の外国人 1 型ゴーシェ病患者⁵⁸ (目標被験者数 40 例) を対象に、本

⁵⁸ 主な選択基準: 遺伝子型解析又は白血球中の GCB 活性の低下により 1 型ゴーシェ病と診断され、連続 30 ヶ月以上イミグルセラゼ (15 ~ 60 U/kg を 2 週間に 1 回投与) の投与を受けており (組入れ前 6 ヶ月間は同一用量)、スクリーニング時のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 超かつ血小板数が $80 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超の 2 歳以上の患者

剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、組入れ6ヵ月前から治験薬投与開始前日までに投与されていたイミグルセラゼと同一用法・用量で本剤を2週間に1回51週間（計26回投与）点滴静脈内投与とされた。なお、安全性に問題のない限り減量は不可、用量判定基準⁵⁰に基づく増量は可とされたが、用量判定基準に基づき増量された被験者はいなかった。

総投与例数40例全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は2例（有害事象、同意撤回、各1例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、主な副次評価項目の結果は表21のとおりであった。

表21 主な副次評価項目の結果（TKT034試験）

評価項目		ベースライン ^{a)} (n=40)	投与13週 (n=40)	投与25週 (n=40)	投与37週 (n=40)	投与53週 ^{b)} (n=40)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	各評価時期の値	13.679±0.206	13.485±0.196	13.446±0.203	13.530±0.228	13.578±0.193
	変化量 ^{c)}	—	-0.194±0.086	-0.233±0.114	-0.149±0.100	-0.101±0.101
	変化率 ^{c)} (%)	—	-1.30±0.656	-1.55±0.824	-1.07±0.727	-0.57±0.752
血小板数 (10 ³ /μL)	各評価時期の値	168.756±13.067	160.175±12.183	160.600±12.244	170.513±13.105	174.713±13.354
	変化量 ^{c)}	—	-8.581±7.552	-8.156±7.754	1.756±7.384	5.956±8.141
	変化率 ^{c)} (%)	—	-1.77±3.359	-1.14±3.675	3.61±3.531	7.04±3.853
体重補正した肝容積 (%)	各評価時期の値	2.10±0.084	—	2.08±0.089	—	2.09±0.092
	変化量 ^{c)}	—	—	-0.02±0.031	—	0.00±0.034
	変化率 ^{c)} (%)	—	—	-0.74±1.610	—	-0.03±1.536
体重補正した脾容積 (%)	各評価時期の値	0.84±0.131	—	0.79±0.117	—	0.75±0.110
	変化量 ^{c)}	—	—	-0.04±0.021	—	-0.09±0.032
	変化率 ^{c)} (%)	—	—	-1.46±2.819	—	-5.56±3.086

調整済み平均値±標準誤差、LOCF、—：該当せず

- a) ヘモグロビン濃度と血小板数のベースライン値はスクリーニング時（治験薬投与開始15日前から5日前まで（Day-14～Day-4））及びベースライン時（治験薬投与開始4日前から前日まで（Day-3～Day0））の平均値が用いられた。他の評価項目のベースライン値はベースライン時（治験薬投与開始4日前から前日まで（Day-3～Day0））のデータが用いられた。
b) 体重補正した肝/脾容積については、投与51週
c) ベースラインからの変化

安全性について、有害事象⁵²及び副作用の発現割合は85.0%（34/40例）及び27.5%（11/40例）であり、10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたものは表22のとおりであった。本剤投与量により分類⁵⁹した場合の有害事象及び副作用の発現割合は、約15 U/kg 群では80.0%（12/15例）及び40.0%（6/15例）、約30 U/kg 群では91.7%（11/12例）及び25.0%（3/12例）、約45 U/kg 群では83.3%（5/6例）及び16.7%（1/6例）、約60 U/kg 群では85.7%（6/7例）及び14.3%（1/7例）であった。

⁵⁹ 実際の投与量を実際の投与回数を用いて求めた平均用量に基づき、22.5 U/kg 以下を約15 U/kg 群、22.5 U/kg 超37.5 U/kg 以下を約30 U/kg 群、37.5 U/kg 超52.5 U/kg 以下を約45 U/kg 群、52.5 U/kg 超を約60 U/kg 群に分類した。

表 22 10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされたもの (TKT034 試験)

	本剤群 (n=40)	
	有害事象	副作用
すべての事象	34 (85.0)	11 (27.5)
鼻咽頭炎	8 (20.0)	0 (0.0)
上気道感染	5 (12.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	12 (30.0)	2 (5.0)
咳嗽	6 (15.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	6 (15.0)	1 (2.5)
上腹部痛	5 (12.5)	1 (2.5)
下痢	4 (10.0)	0 (0.0)
悪心	4 (10.0)	3 (7.5)
関節痛	9 (22.5)	3 (7.5)
背部痛	7 (17.5)	1 (2.5)
筋肉痛	6 (15.0)	0 (0.0)
四肢痛	5 (12.5)	0 (0.0)
疲労	5 (12.5)	3 (7.5)
発熱	5 (12.5)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は4例に認められ、本剤投与量により分類した内訳は、15 U/kg 群1例 (アナフィラキシー様反応)、30 U/kg 群1例 (顔面腫脹/蕁麻疹) 及び45 U/kg 群2例 (薬物過敏症、関節痛) であった。このうち、アナフィラキシー様反応のみ副作用と判断され、投与中止に至った。スクリーニング時に抗イミグルセラゼ抗体陽性であった3例を含め、治験期間中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。ゴーシェ病は、 β -グルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異により、ライソゾーム酵素である GCB の活性が低下して生じる常染色体劣性遺伝疾患である。神経症状の有無及び重症度により1型、2型及び3型に分類されているが、病型を問わず肝脾腫、血小板減少症、貧血、骨症状等がみられ、重症の骨合併症、出血性合併症、感染症、肝不全、肺疾患の続発症のために死に至る可能性がある²とされている²。本剤は、欠損している GCB を補充することにより、マクロファージ内に蓄積したグルコセレブロシドを減少させ、ゴーシェ病の症状改善が期待される酵素製剤である。本邦においては、本剤と同様の酵素製剤としてイミグルセラゼが「ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善」の効能・効果で承認されているが、製造工程でイミグルセラゼではウシ胎仔血清が用いられているのに対し、本剤では動物由来原料を用いていない。したがって、本剤はゴーシェ病患者に対する新たな治療の選択肢になり得ると考える。

機構は、臨床試験により本剤の有効性及び安全性が確認されたこと (「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項を参照)、諸外国においてゴーシェ病治療薬としての本剤の臨床使用実績があること等から、本剤はゴーシェ病治療薬として選択肢の一つになり得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、ゴーシェ病の希少性及び重篤性並びに HGT-GCB-087 試験の試験デザイン（非盲検非対照試験であること、目標被験者数 5 例以上と少数例であること）と組入れ結果（総投与例数 6 例の全例がイミグルセラゼからの切替え例）等を勘案し、外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした海外コア試験 (TKT025、TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験) 及びそれらの継続試験 (TKT025EXT 及び HGT-GCB-044 試験) の成績等を含めて以下のように検討した。

1) イミグルセラゼからの切替え患者における国内外の有効性の比較

申請者は、以下のように説明している。日本人ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (HGT-GCB-087 試験：全例がイミグルセラゼからの切替え例) 及びイミグルセラゼで治療中の外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象とした第 III 相試験 (TKT034 試験：全例がイミグルセラゼからの切替え例) における、各評価項目のベースラインからの変化は表 23 のとおりであった。いずれの試験においても、各評価項目⁶⁰の値は本剤の投与期間を通じて維持されていることが確認された。

表 23 各評価項目のベースラインからの変化

評価項目		国内 HGT-GCB-087 試験 (n=6 ^{a)})	海外 TKT034 試験 (n=40)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	13.77±0.954	13.679±0.206
	最終評価時 ^{b)}	13.82±1.429	13.578±0.193
	変化量	0.05±0.729	-0.101±0.101
	変化率 (%)	0.22±5.207	-0.57±0.752
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	182.9±32.05	168.756±13.067
	最終評価時 ^{b)}	196.7±36.20	174.713±13.354
	変化量	13.8±35.75	5.956±8.141
	変化率 (%)	8.92±21.261	7.04±3.853
体重補正した肝容積 (%)	ベースライン	1.92±0.342	2.10±0.084
	最終評価時 ^{b)}	1.97±0.376	2.09±0.092
	変化量	0.05±0.148	0.00±0.034
	変化率 (%)	2.53±7.979	-0.03±1.536
体重補正した脾容積 (%)	ベースライン	0.39±0.067	0.84±0.131
	最終評価時 ^{b)}	0.42±0.102	0.75±0.110
	変化量	0.03±0.060	-0.09±0.032
	変化率 (%)	6.25±15.314	-5.56±3.086

HGT-GCB-087 試験：平均値±標準偏差、TKT034 試験：調整済み平均値±標準誤差、LOCF

a) 1 型 (4 例) 及び 3 型 (2 例) のゴーシェ病患者

b) HGT-GCB-087 試験はいずれの評価項目も投与 51 週時、TKT-034 試験はヘモグロビン濃度及び血小板数については投与 53 週時、体重補正した肝/脾容積については投与 51 週時

2) 新規患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。イミグルセラゼによる治療を受けたことがない又は一定期間以上受けていない外国人 1 型ゴーシェ病患者 (以下、「新規患者」) を対象とした海外 TKT025、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験における各評価項目の結果は、表 24 のとおりであった。いずれの試験においても、本剤投与による改善が認められた。また、HGT-GCB-039 試験においては、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示された。

⁶⁰ 国内外でのゴーシェ病における治療目標は、以下のように定義されている (Weinreb N, *et al.*, *Am J Hematol*, 2008; 83: 890-5)。ヘモグロビン濃度：12 歳未満では 11.0 g/dL 以上、12 歳以上の女性では 11.0 g/dL 以上、12 歳以上の男性では 12.0 g/dL 以上、血小板数：治療前値が 120×10³/μL 以上では 120×10³/μL 以上、治療前値が 60~120×10³/μL では 120×10³/μL 以上、治療前値が 60×10³/μL 以下では治療前値の 2 倍以上、肝容積：体重補正した正常値 (2.5%) の 1.5 倍以下、脾容積：体重補正した正常値 (0.2%) の 8.0 倍以下、骨痛：なし又は極めて軽微な痛み、骨クリーゼ：なし。

表 24 各評価項目の結果 (海外 TKT025、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験)

評価項目	TKT025 試験	TKT032 試験		HGT-GCB-039 試験		
	本剤群 (n=12)	本剤 45 U/kg 群 (n=13)	本剤 60 U/kg 群 (n=12)	本剤 60 U/kg 群 (n=17 ^b)	イミグルセラ ーゼ 60 U/kg 群 (n=17 ^b)	
ヘモグロビン 濃度 (g/dL)	ベースライン	11.59±1.336	10.723±0.354	10.688±0.367	11.512±0.299	10.459±0.329
	投与 25 週時	13.37±1.818	12.331±0.438	12.442±0.488	12.641±0.397	11.824±0.257
	変化量 (投与 25 週時)	1.78±0.929	1.608±0.376	1.754±0.203	1.129±0.261	1.365±0.265
	変化率 (投与 25 週時) (%)	15.27±7.680	15.56±3.737	16.28±1.655	9.93±2.214	14.11±3.069
	最終評価時 ^{a)}	13.66±1.908	13.162±0.413	13.117±0.492	13.135±0.364	11.947±0.284
	変化量 (最終評価時)	2.07±1.033	2.438±0.436	2.429±0.324	1.624±0.223	1.488±0.281
変化率 (最終評価時) (%)	17.78±8.201	23.81±4.641	23.25±3.371	14.29±1.988	15.28±3.185	
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	57.3±12.05	84.38±19.036	107.96±31.026	161.12±22.068	181.21±24.580
	投与 25 週時	79.6±31.39	97.62±22.967	153.25±42.518	262.00±34.237	313.76±32.181
	変化量 (投与 25 週時)	22.3±23.80	13.23±8.678	45.29±14.599	100.88±20.050	132.56±21.520
	変化率 (投与 25 週時) (%)	36.1±39.88	14.57±12.348	39.58±12.833	64.83±12.657	97.93±19.210
	最終評価時 ^{a)}	95.4±38.12	125.31±23.382	158.83±30.029	271.53±32.355	325.59±31.643
	変化量 (最終評価時)	38.1±30.56	40.92±13.640	50.88±12.223	110.41±17.159	144.38±22.760
変化率 (最終評価時) (%)	63.5±53.11	66.38±23.815	65.93±16.932	77.18±10.505	110.65±23.067	
体重補正し た肝容積 (%)	ベースライン	4.19±1.209	3.95±0.375	3.89±0.444	4.44±0.555	4.16±0.335
	投与 25 週時	3.43±0.886	3.43±0.287	3.70±0.263	3.24±0.250	3.06±0.200
	変化量 (投与 25 週時)	-0.67±0.640	-0.52±0.221	-0.19±0.408	-1.21±0.388	-1.09±0.181
	変化率 (投与 25 週時) (%)	-14.71±12.029	-11.03±4.911	3.53±10.773	-22.42±3.446	-23.73±3.150
	最終評価時 ^{a)}	3.31±0.899	3.65±0.369	3.05±0.179	3.13±0.260	3.06±0.192
	変化量 (最終評価時)	-0.79±0.480	-0.30±0.286	-0.84±0.333	-1.31±0.347	-1.10±0.182
変化率 (最終評価時) (%)	-18.20±8.188	-6.22±5.429	-17.02±4.538	-25.36±3.412	-23.45±3.432	
体重補正し た脾容積 (%)	ベースライン	3.81±1.206	4.05±0.979	3.40±0.692	2.53±0.641	4.24±1.475
	投与 25 週時	2.25±0.858	2.53±0.637	1.95±0.401	1.34±0.267	2.14±0.724
	変化量 (投与 25 週時)	-1.62±0.671	-1.52±0.512	-1.45±0.713	-1.19±0.380	-2.10±0.830
	変化率 (投与 25 週時) (%)	-41.43±9.851	-28.61±8.956	-16.53±19.288	-44.09±3.238	-42.41±5.793
	最終評価時 ^{a)}	1.98±1.056	2.18±0.494	1.48±0.285	1.19±0.222	1.79±0.574
	変化量 (最終評価時)	-1.89±0.746	-1.87±0.595	-1.92±0.511	-1.34±0.424	-2.46±0.966
変化率 (最終評価時) (%)	-49.47±12.610	-39.88±5.513	-50.35±5.339	-49.81±3.339	-46.40±7.116	

TKT025 試験：平均値±標準偏差、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験：調整済み平均値±標準誤差、LOCF

a) TKT025 試験はいずれの評価項目も投与 37 週時、TKT032 試験はヘモグロビン濃度及び血小板数については投与 53 週時、体重補正した肝/脾容積については投与 51 週時、HGT-GCB-039 試験はいずれの評価項目も投与 41 週時

b) 体重補正した脾容積については n=7

3) 3 型ゴーシェ病患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。病型を問わずゴーシェ病の典型的な症状は、肝脾腫、血小板減少症、貧血、骨症状等である。国内 HGT-GCB-087 試験においては、病型を問わずゴーシェ病患者を組入れ可としたが、結果として 2 型患者は組入れられなかった (1 型 4 例、3 型 2 例)。3 型患者の有効性について、イミグルセラールからの切替え例ではあるが、1 型患者と同様に各評価項目 (ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積、脾容積) の値はベースラインから投与 51 週まで概ね維持されていた (表 12)。神経症状については、ベースライン時に神経学的異常がみられた 3 例 (いずれも小児患者) では投与 51 週にベースライン時と同様の異常が認められ、改善はみられなかった。

4) 長期投与時の有効性

申請者は、以下のように説明している。海外コア試験の継続試験である TKT025EXT⁶¹ (TKT025 試験の継続試験) 及び HGT-GCB-044 試験⁶² (TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験の継続試験) における長期投与時の有効性の結果は、表 25 及び表 26 のとおりであった。TKT025EXT 試験では、1 型ゴーシェ病の酵素補充療法の 1 年後の治療基準⁶³に基づき減量が可と判断された場合は 30 U/kg まで減量が可とされた。10 例中 9 例が減量され、10 例全例における試験期間中 (TKT025 試験期間を含む) の平均用量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、39.1±7.83 U/kg であった。HGT-GCB-044 試験では、全例に 15~60 U/kg の範囲で投与され、試験期間中 (TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験期間を含む) の平均用量は、TKT032 又は HGT-GCB-039 試験で本剤が投与された新規患者 (以下、「新規患者の本剤/本剤群」) では 56.58±6.082 U/kg、HGT-GCB-039 試験でイミグルセラゼが投与された新規患者 (以下、「新規患者のイミグルセラゼ/本剤群」) では 58.67±4.293 U/kg、TKT034 試験で本剤が投与された切替え患者 (以下、「切替え患者の本剤/本剤群」) では 37.03±14.585 U/kg であった。いずれの試験においても長期にわたり有効性が維持されていた。

表 25 長期投与時の有効性の結果 (海外 TKT025EXT 試験)

評価項目		ベースライン ^{a)} (n=10 ^{d)}	投与 24 ヶ月 (n=10 ^{d)}	投与 48 ヶ月 ^{b)} (n=10 ^{d)}	投与 84 ヶ月 ^{c)} (n=10 ^{d)}
ヘモグロ ビン濃度 (g/dL)	各評価時点の値	11.42±0.386	13.77±0.476	13.78±0.492	13.45±0.470
	変化量 ^{e)}	—	2.35±0.241	2.36±0.327	2.03±0.266
	変化率 ^{e)} (%)	—	20.74±2.251	20.96±3.248	17.97±2.460
血小板数 (10 ³ /μL)	各評価時点の値	62.40±5.726	123.8±12.13	139.6±11.00	126.3±8.00
	変化量 ^{e)}	—	61.40±9.171	77.20±9.884	63.90±8.065
	変化率 ^{e)} (%)	—	99.60±15.324	132.61±18.461	114.93±21.783
体重補正 した肝容 積 (%)	各評価時点の値	4.25±0.374	2.96±0.216	2.51±0.230	2.41±0.241
	変化量 ^{e)}	—	-1.29±0.276	-1.74±0.293	-1.84±0.299
	変化率 ^{e)} (%)	—	-28.00±4.835	-39.35±4.739	-42.07±4.705
体重補正 した脾容 積 (%)	各評価時点の値	4.06±0.431	1.42±0.447	1.18±0.472	1.02±0.488
	変化量 ^{e)}	—	-2.63±0.350	-2.88±0.367	-3.03±0.374
	変化率 ^{e)} (%)	—	-66.86±6.286	-73.56±6.717	-77.82±7.002

平均値±標準誤差、LOCF

a)TKT025 試験のベースライン

b)体重補正した肝/脾容積については投与 45 ヶ月

c)体重補正した肝/脾容積については投与 81 ヶ月

d)体重補正した脾容積については n=9

e)ベースラインからの変化

- ⁶¹ TKT025EXT 試験: TKT025 試験の完了例を対象に、本剤の長期安全性を検討する非盲検試験。試験期間は本剤が試験実施国において市販されるまでとされた。用法・用量は 60 U/kg を 1 年間以上 (TKT025 試験の投与期間も含む) 2 週間に 1 回点滴静脈内投与し、その後減量が可と判断された場合は本剤 45 U/kg を 2 週間に 1 回 13 週間、さらに減量可能と判断された場合は 30 U/kg への減量が可とされた。なお、減量後に、ヘモグロビン濃度、血小板数、MRI、理学検査所見において減量に起因すると思われる事象が発現した場合は、60 U/kg に戻すとされた。
- ⁶² HGT-GCB-044 試験: TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験の完了例を対象に、本剤の長期安全性を検討する非盲検試験。試験期間は本剤が試験実施国において市販されるまでとされた。用法・用量は、TKT032 試験及び HGT-GCB-039 試験の完了例には 60 U/kg、TKT034 試験の完了例には TKT034 試験と同一用量を 2 週間に 1 回点滴静脈内投与とされた。なお、増量基準を満たす場合は 15 U/kg ずつ増量が可とされたが、上限は 60 U/kg とされた。
- ⁶³ 1 型ゴーシェ病の酵素補充療法の 1 年後の治療基準は、以下のように定義されている (Pastores GM, *et al.*, *Semin Hematol*, 2004; 41: 4-14)。貧血: 12~24 ヶ月以内にヘモグロビン濃度 11.0 g/dL 以上 (女性及び小児) 又は 12.0 g/dL (男性) に達し鉄欠乏がない。血小板減少症: 脾臓が摘出されていない場合は血小板数が 1.5 倍に増加し、脾摘の必要がなく外科的、産科的又は自然出血がない。肝腫: 投与 1 年以内に肝容積が 20~30 %減少し正常値の 1~1.5 倍以内に維持。脾腫: 投与 1 年以内に脾容積が 30~50 %減少し、正常値の 2~8 倍以内に維持され脾腫による症状が軽減。TKT025EXT 試験の場合は、上記 4 基準のうち 2 基準以上に該当する場合に減量が可とされ、HGT-GCB-044 試験の場合は 4 基準すべてに合致する場合に減量が可とされた。

表 26 長期投与時の有効性の結果 (海外 HGT-GCB-044 試験)

評価項目		新規患者の本剤/本剤群 (n=39)	新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 (n=16)	切替え患者の本剤/本剤群 (n=38)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン ^{a)}	11.04±0.214	10.58±0.336	13.82±0.197
	投与 24 ヶ月時	13.74±0.268	12.53±0.395	13.75±0.214
	変化量	2.75±0.232	2.00±0.352	-0.05±0.146
	変化率 (%)	25.59±2.441	19.59±3.899	-0.15±1.048
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン ^{a)}	108.64±12.585	186.25±25.547	164.50±12.987
	投与 24 ヶ月時	196.77±15.452	347.63±24.421	173.76±13.989
	変化量	87.85±7.488	160.94±20.512	9.03±5.740
	変化率 (%)	119.62±16.047	134.24±32.990	8.03±3.428
体重補正した肝容積 (%)	ベースライン ^{a)}	4.029±0.2063	4.212±0.3480	2.062±0.0738 ^{b)}
	投与 24 ヶ月時	2.823±0.1020	2.523±0.1470	2.035±0.0782 ^{b)}
	変化量	-1.206±0.1454	-1.688±0.2237	-0.026±0.0363 ^{b)}
	変化率 (%)	-27.04±2.167	-36.62±3.626	-1.05±1.756 ^{b)}
体重補正した脾容積 (%)	ベースライン ^{a)}	3.847±0.5126 ^{c)}	4.702±1.6488 ^{d)}	0.821±0.1338 ^{e)}
	投与 24 ヶ月時	1.184±0.1554 ^{e)}	1.068±0.4045 ^{d)}	0.711±0.1101 ^{e)}
	変化量	-2.662±0.4108 ^{e)}	-3.633±1.4057 ^{d)}	-0.110±0.0399 ^{e)}
	変化率 (%)	-64.49±2.331 ^{e)}	-63.82±10.050 ^{d)}	-8.04±2.928 ^{e)}

平均値±標準誤差、LOCF

a) 前試験 (TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT-034 試験) のベースライン

b) n=37

c) n=30

d) n=6

e) n=34

成人患者での骨密度及び骨髄の脂質蓄積変化、小児患者での身長 Z スコア及び成長速度について、臨床的に意義のある変化を示すには 12 ヶ月より長期間での評価が必要と考え、継続試験で検討した。18 歳以上を対象とした TKT025EXT 試験の被験者及び HGT-GCB-044 試験の 18 歳以上の被験者では二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) により腰椎 (L1-L4) 及び大腿骨頸部の骨密度 (以下、「BMD」) が測定され、BMD を標準化して比較するため、Z スコア⁶⁴に変換した。TKT025EXT 試験における BMD の Z スコアの変化量は、表 27 のとおりであった。腰椎 (L1-L4) BMD はベースラインでは基準値を下回っていたが、投与 24 ヶ月以降改善し、投与 81 ヶ月まで維持された。大腿骨頸部 BMD についてもベースラインでは基準値を下回っていたが、投与 33 ヶ月以降改善し、投与 81 ヶ月まで維持された。また、ビスホスホネート系薬剤を併用しなかった 6 例において、ベースラインの腰椎 (L1-L4) BMD の Z スコアは -1.4 [-2.2, -0.6]、投与 81 ヶ月の変化量は 0.7 [0.2, 1.1]、ベースラインの大腿骨頸部 BMD の Z スコアは -1.3 [-2.3, -0.3]、投与 81 ヶ月の変化量は 0.5 [0.1, 0.9] と改善が認められており、BMD の改善が本剤による効果でありビスホスホネート系薬剤の効果によるものではないと考えられた。

表 27 BMD の Z スコアの変化量 (TKT025EXT 試験)

評価項目	ベースライン ^{a)}	投与 24 ヶ月における変化量	投与 33 ヶ月における変化量	投与 45 ヶ月における変化量	投与 81 ヶ月における変化量
腰椎 (L1-L4) BMD	-1.6 [-2.2, -1.0]	0.4 [0.1, 0.7]	0.4 [0.1, 0.8]	0.5 [0.1, 0.8]	0.7 [0.4, 1.0]
大腿骨頸部 BMD	-1.5 [-2.1, -0.8]	0.2 [-0.1, 0.5]	0.4 [0.2, 0.6]	0.3 [0.2, 0.5]	0.5 [0.2, 0.7]

n=10、平均値 [95%信頼区間]、LOCF

a) 前試験 (TKT025試験*)のベースライン

*新薬承認情報提供時に修正した (修正前: TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT-034 試験)

⁶⁴ Z スコアは、患者の骨密度と同年齢・同性の健康被験者における平均骨密度の差を標準偏差 (SD) で除した値である。Z スコア 0 は同年齢・同性の 50 パーセンタイルに相当する。

HGT-GCB-044 試験における BMD の Z スコアの変化量は表 28 のとおりであり、いずれの被験者群においても腰椎 (L1-L4) BMD について効果が維持されたが、大腿骨頸部 BMD については、いずれの被験者群も投与 9/12 ヶ月又は投与 24 ヶ月で有意な変化はなかった⁶⁵。また、ビスホスホネート系薬剤を併用しなかった新規患者 (新規患者の本剤/本剤群 27 例及び新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 8 例) において、腰椎 (L1-L4) BMD はベースラインと比較して投与 24 ヶ月では改善傾向が認められ、切替え患者の本剤/本剤群 22 例ではベースラインでの効果が維持されていた。

表 28 BMD の Z スコアの変化量 (HGT-GCB-044 試験)

評価時期		新規患者の本剤/本剤群 (n=31)	新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 (n=11)	切替え患者の本剤/本剤群 (n=29)
腰椎 (L1-L4) BMD	ベースライン ^{a)}	-1.82 [-2.21, -1.43]	-0.65 [-1.99, 0.68]	-0.22 [-0.68, 0.24]
	投与 9/12 ヶ月における変化量 ^{b)}	0.27 [0.11, 0.42]	0.07 [-0.13, 0.27]	0.09 [-0.02, 0.20]
	投与 24 ヶ月における変化量	0.62 [0.39, 0.84]	0.47 [0.19, 0.75]	0.08 [-0.08, 0.24]
大腿骨頸部 BMD	ベースライン ^{a)}	-0.39 [-0.84, 0.06]	1.30 [0.08, 2.51]	-0.01 [-0.42, 0.41]
	投与 9/12 ヶ月における変化量 ^{b)}	-0.03 [-0.16, 0.11]	-0.10 [-0.32, 0.11]	0.01 [-0.12, 0.14]
	投与 24 ヶ月における変化量	0.12 [-0.05, 0.29]	0.06 [-0.32, 0.44]	0.04 [-0.09, 0.18]

平均値 [95%信頼区間]、LOCF

a) 前試験 (TKT032, HGT-GCB-039 及び TKT-034 試験) のベースライン

b) TKT032 試験の被験者 (18 例) については投与 12 ヶ月、HGT-GCB-039 試験の被験者 (13 例) については投与 9 ヶ月に BMD 評価が行われ、両者を合わせて評価された。

また、TKT025EXT 試験の被験者 (10 例) では MRI による骨髄の脂質蓄積の測定結果がスコア化⁶⁶ (以下、「BMB スコア」、中央値、以下同様) され、ベースラインでは 6.0、投与 33 ヶ月以降 81 ヶ月までは 1.0 であり、投与 81 ヶ月のベースラインからの変化量 (平均値とその 95%信頼区間) は -3.6 [-5.1, -2.1] と改善が認められた。

HGT-GCB-044 試験の 2~17 歳の 22 例 (新規患者の本剤/本剤群 8 例、新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 5 例、切替え患者の本剤/本剤群 9 例) では身長 Z スコア⁶⁷ と成長速度を検討した。身長 Z スコアは表 29 のとおりであり、新規患者の本剤/本剤群と新規患者のイミグルセラゼ/本剤群では平均身長 Z スコアの経時的な増大が認められたが、切替え患者の本剤/本剤群ではベースライン時の平均身長 Z スコアが高く、この身長 Z スコアは試験期間を通じて安定していた。

表 29 身長 Z スコア (HGT-GCB-044 試験)

評価時期	新規患者の本剤/本剤群 (n=8)	新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 (n=5)	切替え患者の本剤/本剤群 (n=9)
ベースライン ^{a)}	-1.540 (-2.70, -0.37)	-3.600 (-4.58, -0.69)	0.650 (-1.11, 1.31)
投与 12 ヶ月	-1.125 (-1.86, -0.21)	-2.640 (-3.83, -0.25)	0.560 (-0.95, 1.23)
投与 24 ヶ月	-1.135 (-1.69, -0.29)	-2.070 (-3.48, 0.00)	0.790 (-1.33, 1.38)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 前試験 (TKT032, HGT-GCB-039 及び TKT-034 試験) のベースライン

成長速度 (cm/年、中央値 (最小値, 最大値)) は、新規患者の本剤/本剤群では投与 12 ヶ月で 8.20 (6.5, 10.0)、投与 24 ヶ月では 6.95 (4.5, 8.3)、新規患者のイミグルセラゼ/本剤群では投与 12 ヶ月で 7.90 (6.5, 12.0)、投与 24 ヶ月では 7.80 (6.7, 10.7)、切替え患者の本剤/本剤群では投与 12 ヶ月で 4.70 (-0.9, 7.8)、投与 24 ヶ月では 3.10 (-0.2, 8.0) であった。

⁶⁵ 大腿骨頸部 BMD で有意な変化が認められなかったことについて、蓄積物質の骨髄浸潤は腰椎で始まり、骨盤及び体肢骨格に進行する。腰椎は骨梁の割合が高く、皮質骨が優位である他の部位よりも感受性が高いとされているため (Wenstrup RJ, *et al.*, *Blood*, 2004; 104: 1253-7)、本剤は腰椎 BMD に対して有益な影響を与えた可能性があるとして申請者は考察している。

⁶⁶ 大腿骨及び腰椎の MRI から Maas らの方法 (Mass M, *et al.*, *Radiol*, 2003; 229(2): 554-61) によりスコア化された (0 (異常なし) から 8 (重度) までのポイントにより採点され、腰椎については最大 8 ポイントの合計 BMB スコアを付与することが可能とされた。)

⁶⁷ 患者の身長と WHO 2007 成長基準データを用いた同年齢・同性の平均身長を標準偏差 (SD) で除して算定された。

機構は、1)～4)について以下のように考える。国内 HGT-GCB-087 試験に組入れられた 6 例全例がイミグルセラゼからの切替え例であったが、各評価項目において改善効果が維持されており（表 11 及び表 12）、国内外における当該改善効果の維持について大きな違いは認められていない（表 23）。HGT-GCB-087 試験では、イミグルセラゼからの切替え例ではあるが、3 型患者で 1 型患者と同様に各評価項目において改善効果が維持されている。HGT-GCB-087 試験では日本人の新規患者に対する本剤の有効性を評価することはできなかったが、海外臨床試験において新規患者に対する本剤の有効性が認められ（表 24）、ヘモグロビン濃度の変化量についてイミグルセラゼ群に対する本剤群の非劣性が示されている（表 18）。また、長期投与時の有効性について、海外継続試験において効果の維持が確認されている（表 25～表 29）。以上の国内外の臨床試験成績を総合すれば、本剤のイミグルセラゼからの切替え患者及び新規患者における有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと考える。なお、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内 HGT-GCB-087 試験（6 例）で 2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎（6 例）、挫傷（3 例）、関節痛（2 例）のみであった。また、1 型ゴーシェ病患者と 3 型ゴーシェ病患者において、有害事象の発現割合と事象の種類に大きな違いはなく、3 型ゴーシェ病患者で認められた事象の種類は、国内外の 1 型ゴーシェ病患者で認められた事象と同様であった。

新規患者における本剤 9 ヶ月投与時の有害事象の発現状況（海外 TKT025、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験の併合）は表 30、イミグルセラゼからの切替え患者における本剤 12 ヶ月投与時の有害事象の発現状況（海外 TKT034 試験）は表 31 のとおりであった。また、海外 HGT-GCB-058 試験⁶⁸における有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。なお、HGT-GCB-058 試験における本剤の投与期間（平均値）は、新規患者で 15.3 週、切替え患者で 24.5 週であった。外国人の新規患者と切替え患者で有害事象の発現状況及び種類に大きな違いは認められなかった。

表 30 新規患者における本剤 9 ヶ月投与時の有害事象の発現状況（海外 TKT025、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験の併合）

	本剤群全体 (n=54)	本剤 45 U/kg 群 (n=13)	本剤 60 U/kg 群 (n=41)	イミグルセラゼ 60 U/kg 群 (n=17)
すべての有害事象	51 (94.4)	11 (84.6)	40 (97.6)	16 (94.1)
すべての副作用	33 (61.1)	9 (69.2)	24 (58.5)	6 (35.3)
Infusion related reaction	28 (51.9)	8 (61.5)	20 (48.8)	4 (23.5)
重篤な有害事象	4 (7.4)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合）

⁶⁸ HGT-GCB-058 試験；イミグルセラゼによる治療を受けていた外国人 1 型ゴーシェ病患者又は酵素補充療法未実施の外国人 1 型ゴーシェ病患者を対象に、本剤の安全性を検討する非盲検試験。イミグルセラゼの供給問題により米国食品医薬品局（FDA）から試験の実施が要請され、試験期間は本剤が試験実施国において市販されるまでとされた。用法・用量は、イミグルセラゼ 15～60 U/kg を 2 週間に 1 回投与されていた患者では、イミグルセラゼと同一用量の本剤を 2 週間に 1 回点滴静脈内投与とされたが、イミグルセラゼが減量されていた場合は、本剤の用量は減量前の用量と同一とされた。イミグルセラゼを 15 U/kg 未満の用量で 2 週間に 1 回投与されていた患者では、本剤 15 U/kg を 2 週間に 1 回点滴静脈内投与とされた。組入れ時に酵素補充療法未実施の患者には、本剤 60 U/kg を 2 週間に 1 回点滴静脈内投与とされた。

表31 イミグルセラゼからの切替え患者における本剤12ヵ月投与時の有害事象の発現状況（海外TKT034試験）

	本剤群全体 (n=40)	本剤 15 U/kg 群 (n=15)	本剤 30 U/kg 群 (n=12)	本剤 45 U/kg 群 (n=6)	本剤 60 U/kg 群 (n=7)
すべての有害事象	34 (85.0)	12 (80.0)	11 (91.7)	5 (83.3)	6 (85.7)
すべての副作用	11 (27.5)	6 (40.0)	3 (25.0)	1 (16.7)	1 (14.3)
Infusion related reaction	9 (22.5)	6 (40.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
重篤な有害事象	4 (10.0)	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象 発現例数（発現割合%）	1 (2.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表32 海外HGT-GCB-058試験における有害事象の発現状況

	新規患者 (n=6)	切替え患者 (n=205)
すべての有害事象	3 (50.0)	89 (43.4)
すべての副作用	1 (16.7)	35 (17.1)
Infusion related reaction	1 (16.7)	27 (13.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	7 (3.4)
投与中止に至った有害事象 発現例数（発現割合%）	0 (0.0)	3 (1.5)

長期投与における安全性について、海外HGT-GCB-044試験⁶²（新規患者対象のTKT032及びHGT-GCB-039試験並びにイミグルセラゼからの切替え患者対象のTKT034試験の継続試験）及び海外TKT025EXT試験⁶¹（新規患者対象のTKT025試験の継続試験）における有害事象の発現状況は、表33のとおりであった。なお、HGT-GCB-044試験における本剤の投与期間（平均値）は、新規患者の本剤/本剤群で43.6ヵ月、新規患者のイミグルセラゼ/本剤群で34.9ヵ月、切替え患者の本剤/本剤群で24.9ヵ月、TKT025EXT試験における本剤群で65.7ヵ月であった。

表33 継続試験における有害事象の発現状況（海外HGT-GCB-044及びTKT025EXT試験）

	HGT-GCB-044 試験			TKT025EXT 試験
	新規患者の本剤/本剤群 (n=41)	新規患者のイミグルセラゼ/本剤群 (n=16)	切替え患者の本剤/本剤群 (n=38)	新規患者の本剤群 (n=10)
すべての有害事象	38 (92.7)	15 (93.8)	35 (92.1)	1 (10.0)
すべての副作用	9 (22.0)	7 (43.8)	8 (21.1)	1 (10.0)
infusion related reaction	5 (12.2)	1 (6.3)	5 (13.2)	2 (20.0)
重篤な有害事象	6 (14.6)	4 (25.0)	6 (15.8)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象 発現例数（発現割合%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

機構は、国内外の臨床試験において、投与期間に伴い発現が多くみられる事象がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。継続試験である海外HGT-GCB-044試験の新規患者41例⁶⁹（TKT032試験からの継続例（45 U/kg群+60 U/kg群）25例、HGT-GCB-039試験の本剤群16例）及び海外HGT-GCB-044試験のイミグルセラゼからの切替え患者38例⁷⁰（TKT034試験からの継続例）における有害事象の発現状況は、表34のとおりであった。新規患者について、有害事象の発現割合はTKT032及びHGT-GCB-039試験の試験開始時から投与24ヵ月時点まで大きな違いはみられなかったが、その後低下した。副作用の発現割合は投与12ヵ月時点以降に低下した。各事象においても投与期間の長期化に伴い発現頻度が増加した事象はなかった。イミグルセラゼからの切替え患者について、有害事象の発現割合はTKT034試験の試験開始時から試験期間全体を通じて一定の傾向はみられず、副作用について投与24ヵ月以降は報告されなかった。各事象においても投与期間の長期化に伴い発現割合が増加した事象はなかった。

⁶⁹ HGT-GCB-039試験の本剤群1例はHGT-GCB-039試験で治験中止となったため、投与0～12ヵ月のデータのみ。

⁷⁰ TKT034試験の2例はTKT034試験で治験中止となったため、投与0～12ヵ月のデータのみ。

表 34 海外 HGT-GCB-044 試験の新規患者及びイミグルセラゼからの切替え患者における有害事象の発現状況

		合計	0~12 ヶ月	12~24 ヶ月	24~36 ヶ月	36~48 ヶ月	48~60 ヶ月	60 ヶ月以降
新規患者	評価例数	42	42	41	41	39	32	10
	すべての有害事象	41 (97.6)	39 (92.9)	37 (90.2)	30 (73.2)	19 (48.7)	14 (43.8)	4 (40.0)
	すべての副作用	23 (54.8)	23 (54.8)	4 (9.8)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切替え患者	評価例数	40	40	38	38	17	6	5
	すべての有害事象	38 (95.0)	34 (85.0)	33 (86.8)	28 (73.7)	11 (64.7)	5 (83.3)	2 (40.0)
	すべての副作用	14 (35.0)	11 (27.5)	7 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

20 年 月 日までの海外市販後におけるすべての重篤及び非重篤な有害事象について、1型ゴーシェ病患者における本剤の既知の安全性プロファイルとの相違は認められておらず、安全性に関する新たな懸念となる事象は認められなかった。また、海外市販後に2型ゴーシェ病患者3例及び3型ゴーシェ病患者9例に対し本剤が投与され、12例のうち8例(2型ゴーシェ病患者3例、3型ゴーシェ病患者5例)で有害事象が認められたが、その多くは基礎疾患に起因するものであり、安全性に関する新たな懸念となる事象はなく、1型ゴーシェ病患者で認められたものと同様であった。

機構は、国内HGT-GCB-087試験の継続試験であるHGT-GCB-091試験における安全性情報について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。20 年 月 日現在、HGT-GCB-091試験では1例で重篤な有害事象が1件(硝子体混濁)報告され、重篤かつ中等度で副作用と判断された。当該被験者はHGT-GCB-087試験の開始前12年半にわたりイミグルセラゼの投与を受けていた15歳(スクリーニング時)の3型ゴーシェ病患者で、既往歴及び合併症として異常眼球運動、硝子体混濁及び結膜炎等を有しており、HGT-GCB-087試験開始時の用量は60 U/kgであり、HGT-GCB-087試験中に重篤な網膜剥離(中等度、副作用と判断)が発現したが本剤投与が継続され、その後もHGT-GCB-091試験で本剤投与が継続され、投与430日目に右眼硝子体混濁が発現した。治験責任医師は、ゴーシェ病患者では硝子体混濁の報告例があることから、基礎疾患に起因するものとして治験薬との因果関係が否定できる可能性はあるものの、治験薬との因果関係を完全に否定することは困難であることから副作用と判断した。

機構は、日本人ゴーシェ病患者を対象とした第III相試験(HGT-GCB-087試験)並びに外国人ゴーシェ病患者を対象とした海外コア試験(TKT025、TKT032、HGT-GCB-039及びTKT034試験)及びそれらの継続試験(TKT025EXT及びHGT-GCB-044試験)における有害事象及び副作用の発現状況や海外市販後データから、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討を行った。

1) 過敏症

機構は、国内外の臨床試験成績及び海外市販後の過敏症に関する報告を踏まえ、アナフィラキシー様反応に関して注意喚起する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験における本剤群⁷¹での過敏症⁷²の有害事象の発現割合は2.4% (8/329例、19件)であった。国内HGT-GCB-087試験で認められたのは1例に1件(湿疹)のみであり、副作用と判断されたが重症度は軽度であった。過敏症に関連する重篤な有害事象は、イミグルセラゼからの切替え試験である海外TKT034試験の1例(アナフィラキシー様反応)及び海外HGT-GCB-039試験の1例(アレルギー性皮膚炎)に認められた。いずれの事象も副作用と判断され、アナフィラキシー様反応が発現した被験者は投与中止となった。当該被験者(52歳(同意取得時)女性)は、本剤(15 U/kg群)の初回投与の点滴静脈内投与中に頸部及び頬部に蕁麻疹及び膨張がみられ、投与開始30分後の心拍数が75 bpm(ベースライン62 bpm)、血圧(収縮期血圧/拡張期血圧)が107/85 mmHg(ベースライン108/82 mmHg)となり投与中止となった。その後、異常な腫脹及び咽頭の閉塞感、悪寒、胃不快感及び不安感も認められ、投与中止30分後の心拍数は83 bpm、血圧は95/69 mmHg、60分後の心拍数は73 bpm、血圧は106/64 mmHgであった。約1時間後には、そう痒、発赤及び咽頭不快感は消失したが、左頬顎下部は腫脹したままであった。その後、アナフィラキシー様反応は後遺症なく回復した。試験開始時に抗イミグルセラゼ抗体、抗ベラグルセラゼ アルファ抗体は陰性であり、本剤投与から24時間後及び2週間後に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体(IgG及びIgE)が測定されたが、いずれの時点においても陰性であった。アレルギー性皮膚炎が発現した被験者(49歳(同意取得時)女性)は、本剤60 U/kgの初回投与後214日目(投与31週、直近の本剤投与後7日目)に当該事象が認められたが、投与33週目に本剤投与が行われた。軽度のアレルギー性皮膚炎が継続して認められ、発現から10日後(初回投与後224日目、投与33週、直近の本剤投与後6日目)に重篤化し、全身性そう痒症、体躯及び四肢の紅斑性皮膚病変、顔面及び四肢の浮腫、安静時呼吸困難、かすみ目、全身の不調が認められ入院となった。デキサメタゾンの注射剤等で治療され、重篤化してから3日後に後遺症なく回復した。当該事象の発現により本剤投与が2回(投与35及び37週目)中断されたが、その後中断前と同用量で本剤投与が再開され、本剤投与前に抗ヒスタミン薬及びコルチコイドが投与され、当該事象が再発することはなかった。

注意喚起の必要性については、既承認の他の酵素補充療法用製剤の添付文書⁷³においては、イミグルセラゼ(セレザイム静注用400単位)を除き、アナフィラキシーショックの既往歴のある患者は禁忌とされ、アナフィラキシーショックの報告がある又は可能性がある旨が警告されている。また、重度のinfusion related reactionが発現し、抗体産生が高頻度(多くは50%超)で認められ、かつ抗体産生と有害事象の関連が示唆されている旨が注意喚起されている。イミグルセラゼではアナフィラキシー様反応が重大な副作用として記載されているものの、警告及び禁忌の記載はない。本剤の抗体産生の頻度は1.1%(3/283例)であり、イミグルセラゼの添付文書で記載されているIgG抗体の産生頻度(約15%)と比較しても極めて低く、国内外の臨床試験及び海外市販後を含め現在までにアナフィラキシー様反応が認められたのはTKT034試験の1例のみであった。したが

⁷¹ 国内 HGT-GCB-087 試験 6 例、海外の TKT025/TKT025EXT 試験 12 例、TKT032 試験 25 例、HGT-GCB-039 試験 17 例(当初から本剤群に割り付けられた患者)、HGT-GCB-039 試験 16 例(イミグルセラゼ群に割り付けられた後、HGT-GCB-044 試験で本剤が投与された患者)、TKT034 試験 40 例、HGT-GCB-058 試験 211 例、現在実施中の海外 TKT033NPU 試験(Compassionate Use) 1 例、現在実施中の 3 型ゴーシェ病患者対象の海外 HGT-GCB-068 試験 1 例を合わせた 329 例

⁷² SMQ (MedDRA 標準検索式)の「過敏症」に該当する事象

⁷³ ファブラザイム点滴静注用 5 mg/35 mg、アウドラザイム点滴静注液 2.9 mg、リブレガル点滴静注用 3.5 mg、マイオザイム点滴静注用 50 mg、エラブレース点滴静注液 6 mg、ナグラザイム点滴静注液 5 mg、セレザイム静注用 400 単位の添付文書

って、本剤の添付文書においてイミグルセラゼより強い注意喚起が必要とは考えられない。なお、本剤の有効成分、添加剤又は他の酵素補充療法用製剤に対する過敏症の既往歴のある患者については、慎重投与に記載する予定である。

機構は、海外臨床試験においてアナフィラキシー様反応の発現が認められていることについて、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症に関して情報収集する必要があると考える。

2) Infusion related reaction

申請者は、以下のように説明している。国内HGT-GCB-087試験において、infusion related reaction⁷⁴は6例中の1例（悪心/嘔吐、2回目の投与で発現）に認められたが、軽度であった。

新規患者対象の海外コア試験（TKT025、TKT032及びHGT-GCB-039試験）の本剤群全体におけるinfusion related reactionの発現割合は、51.9 %（28/54例）であった。試験毎では、本剤を9ヵ月間投与されたTKT025試験の本剤60 U/kg群75.0 %（9/12例）、本剤を12ヵ月投与されたTKT032試験の本剤45 U/kg群61.5 %（8/13例）、60 U/kg群50.0 %（6/12例）、本剤及びイミグルセラゼを9ヵ月投与されたHGT-GCB-039試験の本剤60 U/kg群29.4 %（5/17例）、イミグルセラゼ60 U/kg群23.5 %（4/17例）であった。新規患者において高頻度に認められた事象は、頭痛、低血圧、浮動性めまい、傾眠、冷感、高血圧、下痢、背部痛、関節痛、悪寒、末梢性浮腫であった。

イミグルセラゼからの切替え患者対象の海外コア試験（TKT034試験）の本剤群におけるinfusion related reactionの発現割合は、本剤群全体では22.5 %（9/40例）、用量別では15 U/kgで40.0 %（6/15例）、30 U/kgで16.7 %（2/12例）、45 U/kgで0.0 %（0/6例）、60 U/kgで14.3 %（1/7例）と、15 U/kg群で最も高かった。高頻度に認められた事象は、疲労、倦怠感、浮動性めまい、頭痛、高血圧、悪心であった。中等度の事象が3例に4件（頭痛、疲労、筋骨格硬直又はアナフィラキシー様反応）認められたが、その他は軽度であった。

継続試験については、TKT025試験及びその継続試験（海外TKT025EXT）の初回投与から最終投与まで、TKT032試験又はHGT-GCB-039試験とそれらの継続試験（海外HGT-GCB-044）の初回投与から最終投与までのinfusion related reactionの有害事象の発現割合の推移について、新規患者では初回投与開始から6ヵ月までに多く、それ以降は低下した。また、HGT-GCB-039試験でイミグルセラゼの投与を受けた患者においても、infusion related reactionの有害事象の発現割合は治療期間が長くなるにつれ低下した。

海外HGT-GCB-058試験⁶⁸（新規患者及び既治療患者対象）におけるinfusion related reactionの発現割合は新規患者で16.7 %（1/6例）、イミグルセラゼ切替え患者で13.2 %（27/205例）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

海外市販後において、Infusion related reactionは投与開始後24時間以内に発現する有害事象と定義され、2013年11月30日現在、179件報告されている。3例以上で報告された事象のうち上位10位までの事象は、頭痛、疲労、悪心、胸部不快感、呼吸困難、背部痛、血圧上昇、浮動性めまい、そう痒症及び発熱であり、臨床試験で認められたものと同様であった。

⁷⁴ 国内 HGT-GCB-087 試験、海外の TKT032、HGT-GCB-039、TKT034、HGT-GCB-044 及び HGT-GCB-058 試験においては、投与中又は投与開始後 12 時間以内に発現し、かつ副作用と判断された事象と定義された。海外 TKT025 及び TKT025EXT 試験においては、投与開始後 24 時間以内に発現し、かつ副作用と判断された事象と定義された。

機構は、Infusion related reactionが国内臨床試験で認められ、海外臨床試験では多く認められていることから、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続きInfusion related reactionに関して情報収集する必要があると考える。

3) 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の産生状況について、本剤が投与された283例⁷⁵を対象に検討した。283例のうち3例（1.1%）において試験中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が産生した。3例の内訳は、TKT032試験の新規患者1例、TKT034試験後の継続試験であるHGT-GCB-044試験での切替え患者1例、HGT-GCB-058試験の切替え患者1例であった。TKT032試験の1例（45 U/kg）は、投与53週（TKT032試験を終了し、HGT-GCB-044試験の初回投与のための来院時）以降投与89週までIgG抗体が認められ、中和活性も認められたが投与が継続され、投与101週以降221週（最終観察日）まで陰性であった。当該被験者において副作用は認められなかった。ヘモグロビン濃度は、TKT032試験のベースラインでは12.25 g/dL（正常域：12.7-18.1 g/dL）、抗体陽性となった投与53週まで同程度で推移（投与53週では13.6 g/dL）、投与89週では13.7 g/dL、抗体陰性の最終観察日である投与233週では14.8 g/dLであった。血小板数は、TKT032試験のベースラインでは $33.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常域：140-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$ ）、投与53週では $54.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、投与89週では $87.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、投与233週では $105 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。その他、肝容積、脾容積についても抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響を検討したが、ヘモグロビン濃度及び血小板数を含むいずれの評価項目においても、抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が明らかな影響を及ぼす結果は得られなかった。HGT-GCB-044試験の被験者はTKT034試験でイミグルセラゼから本剤に切替えられ、12ヵ月間のTKT034試験中に本剤に対する抗体は認められなかったが、HGT-GCB-044試験期間中の投与77週以降投与149週までIgG抗体が検出され、中和活性も認められた。当該被験者において副作用は認められなかった。当該被験者ではTKT034試験の開始時に抗イミグルセラゼ抗体が陽性であり、試験開始時の抗イミグルセラゼ抗体の抗体価は240,816 ng/mLであった。ヘモグロビン濃度は、TKT034試験のベースラインでは14.2 g/dL、抗体陽性となった投与77週まで同程度で推移し（投与77週では12.9 g/dL）、投与149週では13.9 g/dLであった。血小板数は、TKT034試験のベースラインでは $165 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、投与89週まで増減を繰り返す、投与89週以降に増加し、投与149週では $193.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ であったが、上昇の程度は抗体陽性となる投与89週までの増減の程度と同程度であった。その他、肝容積、脾容積についても抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響を検討したが、ヘモグロビン濃度及び血小板数を含むいずれの評価項目においても、抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が明らかな影響を及ぼす結果は得られなかった。HGT-GCB-058試験の被験者は切替え患者で、投与13週と投与25週に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体陽性となり、最終投与は投与33週であった。当該被験者において副作用は認められなかった。ベースラインのヘモグロビン濃度と血小板数は12.6 g/dL及び $77 \times 10^3/\mu\text{L}$ であり、抗体が認められた投与13週では12.8 g/dL及び $82 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、投与25週では12.8 g/dL及び $84 \times 10^3/\mu\text{L}$ と安定していた。

⁷⁵ 国内 HGT-GCB-087 試験の日本人切替え患者 6 例、海外 TKT025 試験の新規患者 12 例、海外 TKT032 試験の新規患者 25 例、海外 HGT-GCB-039 試験の新規患者 17 例、海外 TKT034 試験の切替え患者 40 例、海外 HGT-GCB-039 試験においてイミグルセラゼの投与を受け、継続試験の海外 HGT-GCB-044 試験において本剤の投与を受けた患者 16 例、海外 HGT-GCB-058 試験の 167 例（新規患者 4 例、切替え患者 163 例）

現時点までにおいて、IgE抗体の抗ペラグルセラゼ アルファ抗体陽性が報告された患者はいない。

なお、海外市販後において、臨床上必要と医療従事者が判断した場合には抗ペラグルセラゼ アルファ抗体検査を実施しており、患者に重篤なinfusion related reactionが認められた場合や本剤投与による有効性が認められない場合には、抗体検査の実施を推奨している。2013年11月30日現在、市販後に有害事象が認められた患者のうち37例で抗体検査が実施され、現時点で検査結果が判明した29例のうち6例はIgG抗体陽性であり、そのうち3例は中和抗体が陽性であったが、IgE抗体陽性患者はいなかった。IgG抗体陽性患者で報告された有害事象は、抗体陰性患者で認められた有害事象と同様であった。また、中和抗体陽性の患者3例においても有効性の減弱は認められなかった。なお、抗体検査については本邦においても必要に応じて実施できるようにする予定である。

以上より、抗体産生が有効性及び安全性に及ぼす影響は現時点で認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するものの、本剤投与時に抗体産生が認められていること、国内外における臨床試験の検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内外におけるゴーシェ病の治療環境、病態の相違の有無を踏まえ、効能・効果（成人及び小児ゴーシェ病患者。他の酵素補充療法の治療経験の有無に関わらずいずれも適応とする。）の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦では酵素補充療法がゴーシェ病の標準治療であり、類薬のイミグルセラゼが病型を問わず、「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」を効能・効果として承認されている。一方、海外では1型ゴーシェ病の標準治療は酵素補充療法とされており、本剤及び類薬のいずれも海外で1型ゴーシェ病患者の長期酵素補充療法を適応として承認されている。日本人患者と外国人患者ではゴーシェ病の重症度及び病型毎の発生頻度が異なるとされており⁷⁶、日本人患者では外国人患者と比較して重度の骨病変及び肝脾腫を伴い進行も速くより早期に発症し、また、2型及び3型の罹患率が外国人より高いとされている。日本人患者では2型及び3型の罹患率が高い理由として、ゴーシェ病の神経保護因子と考えられているN370S変異が日本人患者では認められていないことが理由の一つとして考えられる。しかしながら、ゴーシェ病の病態はその病型（1型、2型及び3型）に関わらずライソゾーム酵素の欠損に起因しており、国内外問わず臨床像や臨床的特徴は同じ病型でも患者により大きく異なっており、この違いが遺伝子の変異型の違いによるものであるのか明確になっているわけではない。なお、いずれの病型においても、典型的な症状は、肝脾腫、血小板減少症、貧血、骨症状等である。本剤は欠損した酵素を補充する酵素製剤であり、酵素が血液脳関門を通過できないため、2型及び3型ゴーシェ病患者の神経症状に対する効果は期待できないが、1型と同様に、2型及び3型の貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状を改善する効果が期待できると考える。この点を含め、製造販売後調査において、本剤を投与したすべての病型のゴーシェ病患者における安全性及び有効性に関する情報を収集する予定である。

⁷⁶ Ida H, et al., Hum Genet, 1999; 105: 120-6, Ida H, et al., Hum Genet, 1995; 95: 717-20, Ida H, et al., Blood Cells Mol Dis, 1998; 24: 73-81, Tajima A, et al., Mol Genet Metab, 2009; 97: 272-7

機構は、以下のように考える。ゴーシェ病の重症度及び病型毎の発生頻度は日本人と外国人で相違が認められるものの、ゴーシェ病の典型的症状は国内外で同様であり、いずれの病型（1型、2型及び3型）も酵素の欠損に起因している。また、日本人と外国人における本剤の薬物動態にも大きな違いはなく（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照）、国内外の臨床試験成績から、ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）に対する本剤の有効性が示唆され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考える（「(3) 安全性について」の項を参照）。本剤の国内臨床試験では2型ゴーシェ病患者が組み入れられなかったが、本剤は類薬のイミグルセラゼと同様の酵素製剤であることから、本剤についても類薬と同様に病型を問わず2型ゴーシェ病も含めた効能・効果とすることに問題はないと考える。なお、タンパク質の分子量を考慮すると血液脳関門を通過できず、ゴーシェ病患者の神経症状に対する効果は期待できないことから、当該内容を注意喚起する必要があると考える。以上を踏まえると、申請者の回答は概ね了承可能と考えるが、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。新規患者について、海外 TKT032 試験において、本剤 45 又は 60 U/kg を 2 週間に 1 回 51 週間（計 26 回）投与したとき、投与 51 週時における体重補正した肝容積のベースラインからの変化量（調整済み平均値±標準誤差、以下同様）は 45 U/kg 群-0.30±0.286 %、60 U/kg 群-0.84±0.333 %、ベースラインからの変化率（調整済み平均値±標準誤差、以下同様）は 45 U/kg 群-6.22±5.429 %、60 U/kg 群-17.02±4.538 %、脾容積のベースラインからの変化量は 45 U/kg 群-1.87±0.595 %、60 U/kg 群-1.92±0.511 %、ベースラインからの変化率は 45 U/kg 群-39.88±5.513 %、60 U/kg 群-50.35±5.339 %であった（表 16）。肝容積、脾容積ともに両群で減少したが、60 U/kg 群の方が 45 U/kg 群より減少の程度が大きかった。安全性について、45 U/kg 群及び 60 U/kg 群の副作用の発現割合は 69.2 %（9/13 例）及び 50.0 %（6/12 例）と、大きな違いは認められなかった（表 17）。海外 HGT-GCB-039 試験では、本剤又はイミグルセラゼ 60 U/kg を 2 週間に 1 回 39 週間（計 20 回）投与され、ヘモグロビン濃度の変化量に関して、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示された（表 18）。また、血小板数、体重補正した肝容積又は脾容積に関して、両群間に大きな違いはなかった（表 19）。イミグルセラゼからの切替えについて、国内 HGT-GCB-087 試験及び海外 TKT034 試験では、長期間イミグルセラゼで治療中の患者を対象に、イミグルセラゼと同用量の本剤（15～60 U/kg）が投与された。HGT-GCB-087 試験と TKT034 試験において発現割合の高かった事象に大きな違いはなく、TKT034 試験において用量別の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。さらに、海外継続試験について、TKT-025EXT 試験⁶¹では本剤が 30～60 U/kg、HGT-GCB-044 試験⁶²では本剤 15～60 U/kg が投与され、それぞれ 84 ヶ月及び 24 ヶ月にわたり効果が維持されていた（表 25 及び表 26）。薬物動態について、TKT032 試験と HGT-GCB-087 試験において、限られた例数の結果ではあるが、両試験の PK パラメータに明確な違いは認められなかった。以上を踏まえ、日本人患者における推奨用法・用量を外国人患者と同じく 60 U/kg の 2 週間に 1 回投与とすることが妥当と考える。なお、イミグルセラゼによる治療を受けている患者では、イミグルセラゼと同用量（15～60 U/kg）の本剤に切替えることが可能と考える。

機構は、以下のように考える。日本人における本剤の投与例数は6例と少なく、また、その全例がイミグルセラゼからの切替え例であったことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難であるが、国内外の臨床試験ではイミグルセラゼと同用量の本剤への切替えにおいて有効性が維持されている。さらに、新規患者を対象とした海外臨床試験（HGT-GCB-039試験）において本剤のイミグルセラゼに対する非劣性が示されている。以上より、申請者の説明に大きな問題はないと考える。なお、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

小児及び高齢者

申請者は、以下のように説明している。国内外の臨床試験では2歳以上の患者を組入れ可としたが、4歳未満で本剤が投与された患者はいなかった。国内 HGT-GCB-087 試験について、18歳以上と18歳未満で有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

海外コア試験の新規患者における年齢別の本剤9ヵ月投与時の有害事象の発現状況⁷⁷(TKT025、TKT032及びHGT-GCB-039試験の併合)は、表35のとおりであった。18歳以上と18歳未満で発現割合及び事象の種類に大きな違いはみられなかった。

表35 新規患者における年齢別の本剤9ヵ月投与時の有害事象の発現状況（海外 TKT025、TKT032 及び HGT-GCB-039 試験の併合）

	本剤群全体		本剤 45 U/kg 群		本剤 60 U/kg 群		イミグルセラゼ 60 U/kg 群	
	18歳未満 a) (n=11)	18歳以上 b) (n=43)	18歳未満 a) (n=3)	18歳以上 b) (n=10)	18歳未満 a) (n=8)	18歳以上 b) (n=33)	18歳未満 a) (n=5)	18歳以上 b) (n=12)
すべての有害事象	11 (100.0)	40 (93.0)	3 (100.0)	8 (80.0)	8 (100.0)	32 (97.0)	5 (100.0)	11 (91.7)
すべての副作用	4 (36.4)	29 (67.4)	2 (66.7)	7 (70.0)	2 (25.0)	22 (66.7)	0 (0.0)	6 (50.0)
Infusion related reaction	3 (27.3)	25 (58.1)	2 (66.7)	6 (60.0)	1 (12.5)	19 (57.6)	0 (0.0)	4 (33.3)
重篤な有害事象	2 (18.2)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った 有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合）

a) 18歳未満の年齢構成は本剤45 U/kg群で6歳、15歳、16歳、各1例、本剤60 U/kg群で4歳、6歳、各1例、7歳、9歳、14歳、各2例、イミグルセラゼ群で3歳3例、4歳、7歳、各1例

b) 65歳以上は本剤60 U/kg群1例、イミグルセラゼ群1例

イミグルセラゼからの切替え患者における年齢別の本剤12ヵ月投与時の有害事象の発現状況（海外 TKT034 試験）は、表36のとおりであった。18歳以上と18歳未満で発現割合及び事象の種類に大きな違いはみられなかった。

⁷⁷ TKT025試験では、本剤（15～60 U/kg）は18歳以上69歳以下の12例に投与された。TKT032試験では、本剤（45及び60 U/kg）は4歳以上17歳以下の7例（45 U/kg群3例、60 U/kg群4例）、18歳以上62歳以下の18例（45 U/kg群10例、60 U/kg群8例）に投与された。HGT-GCB-039試験では、本剤（60 U/kg）は5歳以上17歳以下の4例、18歳以上60歳以下の13例に投与された。

表 36 イミグルセラゼからの切替え患者における年齢別の本剤 12 ヶ月投与時の有害事象の発現状況 (海外 TKT034 試験)

	本剤群	
	18 歳未満 ^{a)} (n=9)	18 歳以上 ^{b)} (n=31)
すべての有害事象	9 (100.0)	25 (80.6)
すべての副作用	1 (11.1)	10 (32.3)
Infusion related reaction	0 (0.0)	9 (29.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	4 (12.9)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (3.2)

発現例数 (発現割合%)

a) 18 歳未満の年齢構成は 9 歳、10 歳、12 歳、14 歳、16 歳、各 1 例、13 歳、14 歳、各 2 例

b) 65 歳以上は 4 例

継続試験の海外 HGT-GCB-044 試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。新規患者のイミグルセラゼ/本剤群で 18 歳未満の患者で副作用の発現割合が高かったが、多くは軽度又は中等度であり、それ以外は 18 歳以上と 18 歳未満で有害事象の発現割合及び事象の種類に大きな違いはみられなかった。

表 37 継続試験における年齢別の有害事象の発現状況 (海外 HGT-GCB-044 試験)

	新規患者の本剤/本剤群		新規患者のイミグルセラゼ/本剤群		切替え患者の本剤/本剤群	
	18 歳未満 ^{a)} (n=10)	18 歳以上 ^{b)} (n=31)	18 歳未満 ^{a)} (n=5)	18 歳以上 ^{b)} (n=11)	18 歳未満 ^{a)} (n=9)	18 歳以上 ^{b)} (n=29)
すべての有害事象	10 (100.0)	28 (90.3)	5 (100.0)	10 (90.9)	9 (100.0)	26 (89.7)
すべての副作用	2 (20.0)	7 (22.6)	4 (80.0)	3 (27.3)	1 (11.1)	7 (24.1)
Infusion related reaction	1 (10.0)	4 (12.9)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (13.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	6 (19.4)	1 (20.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	6 (20.7)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 18 歳未満の年齢構成は新規患者の本剤/本剤群で 7 歳 2 例、8 歳 2 例、5 歳、10 歳、14 歳、15 歳、16 歳、17 歳、各 1 例、新規患者のイミグルセラゼ/本剤群で 4 歳 3 例、5 歳、8 歳、各 1 例、切替え患者の本剤/本剤群で 10 歳、12 歳、13 歳、17 歳、各 1 例、14 歳 2 例、15 歳 3 例

b) 65 歳以上は切替え患者の本剤/本剤群 3 例

なお、もう一つの継続試験である TKT025EXT 試験⁶¹における被験者 10 例はいずれも 18 歳以上 65 歳未満であった。

国内外の臨床試験における高齢者 (65 歳以上) 57 例のうち、52 例が海外 HGT-GCB-058 試験⁶⁸の被験者であった。HGT-GCB-058 試験では、全 211 例中、18 歳未満が新規患者 2 例、切替え患者 6 例の計 8 例 (3.8 %)、65 歳以上が切替え患者のみで 52 例 (24.6 %) であった。年齢別の有害事象の発現に特記すべき所見はなかった (表 38)。

表 38 海外 HGT-GCB-058 試験における年齢別の有害事象の発現状況

	新規患者		切替え患者		
	18 歳未満 ^{a)} (n=2)	18 歳以上 ^{b)} (n=4)	18 歳未満 ^{a)} (n=6)	18 歳以上 (n=199)	65 歳以上 (n=52)
すべての有害事象	2 (100.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	88 (44.2)	23 (44.2)
すべての副作用	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	34 (17.1)	6 (11.5)
Infusion related reaction	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	26 (13.1)	3 (5.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	2 (3.8)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (1.9)

発現例数 (発現割合%)

a) 18 歳未満の年齢構成は新規患者で 6 歳、8 歳、各 1 例、切替え患者で 8 歳、9 歳、11 歳、15 歳、各 1 例、17 歳 2 例

b) 新規患者はすべて 65 歳未満

以上より、小児及び高齢者のいずれにおいても安全性に大きな違いはみられていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するものの、小児及び高齢者のいずれにおいても検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き小児及び高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の国内投与経験は限られていることから、本剤が投与されるすべての患者を対象に、本剤の臨床使用時の安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした製造販売後調査（登録期間最長7年、観察期間最長8年、目標症例数30例）の実施を計画している。有効性については、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝及び脾容積、ベラグルセラゼ アルファに対する中和抗体の産生の有効性への影響等の情報を収集する。安全性については、本剤投与後に発現したすべての有害事象を収集するとともに、infusion related reaction を重点調査項目とする。

機構は、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、目標症例数を30例に限定せず、本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えるが、詳細については専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のゴーシェ病に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はゴーシェ病の治療の選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考え。なお、機構は、過敏症、infusion related reaction 及び抗体産生における安全性、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビプリブ点滴静注用 400 単位
[一 般 名]	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者名]	シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 10 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験 (HGT-GCB-087 試験) に組入れられた 6 例全例がイミグルセラゼからの切替え例であったが、各評価項目において改善効果が維持されており (審査報告 (1) 表 11 及び表 12)、国内外における当該改善効果の維持について大きな違いは認められていない (表 23)。また、HGT-GCB-087 試験では 3 型患者で 1 型患者と同様に各評価項目において改善効果が維持されている。HGT-GCB-087 試験では日本人の新規患者に対する本剤の有効性を評価することはできなかったが、海外臨床試験において新規患者に対する本剤の有効性が認められ、さらにヘモグロビン濃度の変化量についてイミグルセラゼ群に対する本剤群の非劣性が示されている (表 18、表 24)。長期投与時の有効性についても、海外継続試験において効果の維持が確認されている (表 25～表 29)。以上の国内外の臨床試験成績を総合すれば、本剤のイミグルセラゼからの切替え患者及び新規患者における有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。日本人ゴーシェ病患者を対象とした HGT-GCB-087 試験並びに外国人ゴーシェ病患者を対象とした海外コア試験 (TKT025、TKT032、HGT-GCB-039 及び TKT034 試験) 及びそれらの継続試験 (TKT025EXT 及び HGT-GCB-044 試験) における有害事象及び副作用の発現状況や海外市販後データから、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考えた。なお、過敏症、infusion related reaction 及び抗体産生による影響について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より製造販売後調査において抗体産生の影響を引き続き検討する必要がある、申請者が本邦において製造販売後において必要時に抗体検査を実施できるよう予定していることについては適切である旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。ゴーシェ病の重症度及び病型毎の発生頻度は日本人と外国人で相違が認められるものの、ゴーシェ病の典型的症状は国内外で同様であり、いずれの病型（1型、2型及び3型）も酵素の欠損に起因している。また、日本人と外国人における本剤の薬物動態にも大きな違いはなく（審査報告（1）「II. 4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照）、国内外の臨床試験成績から、ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）に対する本剤の有効性が示唆され（審査報告（1）「II. 4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（2）有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えた（審査報告（1）「II. 4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について」の項を参照）。本剤の国内臨床試験では2型ゴーシェ病患者が組み入れられなかったが、本剤は類薬のイミグルセラゼと同様の酵素製剤であることから、本剤についても類薬と同様に病型を問わず2型ゴーシェ病も含めた効能・効果とすることに問題はないと考えた。なお、タンパク質の分子量を考慮すると血液脳関門を通過できず、ゴーシェ病患者の神経症状に対する効果は期待できないことから、その旨を注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、ゴーシェ病2型及び3型患者における諸症状（特に骨症状）に対する効果が十分に示されていないことについて、イミグルセラゼと同様に注意喚起すべきである旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう申請者に求めた。

申請者から、以下のように効能・効果等を変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

【効能・効果】

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。
- (3) ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者における諸症状（特に骨症状）に対する本剤の効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。日本人における本剤の投与例数は6例と少なく、また、その全例がイミグルセラゼからの切替え例であったことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難であるが、国内外の臨床試験ではイミグルセラゼと同用量の本剤への切替えにおいて有効性が維持されている。さらに、新規患者を対象とした海外臨床試験（HGT-GCB-039試験）において本剤のイミグルセラゼに対する非劣性が示されている。以上より、日本人患者における推奨用法・用量を外国人患者と同じく60 U/kgの2週間に1回投与とする旨、イミグルセラゼによる治療を受けて

いる患者では、イミグルセラゼと同用量（15～60 U/kg）の本剤に切替えることが可能とする旨の申請者の説明に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう申請者に求めた。

申請者から、以下のように用法・用量等を変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

【用法・用量】

通常、ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1) 投与速度：投与速度が速いと *infusion related reaction* が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。

(2) 溶解・希釈方法：1バイアルにつき日局注射用水4.3 mLで本剤を溶解する。なお、1バイアルあたり4.0 mL（400単位）を採取できる。患者の体重あたりで計算した必要量の溶液を取り、100 mLの日局生理食塩液に希釈し点滴液とする。

(3) イミグルセラゼから本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラゼと同一用量で本剤の投与を開始する。

(4) 患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重1kgあたり60単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。

(5) 特別な患者集団について

機構は、小児及び高齢者のいずれにおいても安全性に大きな違いはみられていないとする申請者の説明を了承するものの、小児及び高齢者のいずれにおいても検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き小児及び高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において当初申請者が計画した目標症例数を30例に限定するのではなく、本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。また、当該調査において、過敏症、*infusion related reaction* 及び抗体産生による影響並びに小児及び高齢者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、一部の専門委員より骨密度についても測定することが望ましいとの意見が示されたことを踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）において以下の点を追加で検討すべきと考えた。

- ・ ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響
- ・ 小児及び高齢者への投与時の安全性

- ・ 有効性評価に骨密度を設定すること

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 39、表 40）及び使用成績調査計画の骨子（案）（表 41）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ Infusion related reaction	・ ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響	・ 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 ・ 2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性 ・ 小児への投与時の安全性 ・ 高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下での長期投与時の有効性		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査 ・ 「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供

表 41 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式の全例調査
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	1症例あたりの観察期間は最長8年
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（infusion related reaction、抗体産生の影響等）、有効性評価（ヘモグロビン濃度、血小板数、肝・脾容積、骨密度等）

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.3、5.3.5.2.7）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇
薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

[用法・用量] 通常、ベラグルセラーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

[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、再審査期間中の全投与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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。