審議結果報告書

平 成 30 年 3 月 8 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「販 売 名] ガラフォルドカプセル123 mg

[一般名] ミガーラスタット塩酸塩

[申請者名] Amicus Therapeutics株式会社

[申請年月日] 平成29年6月28日

[審議結果]

平成30年3月1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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。 「承 認 条 件〕

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 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、本剤の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。

審查報告書

平成 30 年 2 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] ガラフォルドカプセル 123 mg

[一般名] ミガーラスタット塩酸塩

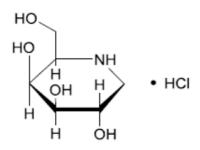
[申 請 者] Amicus Therapeutics 株式会社

[申請年月日] 平成29年6月28日

[剤形・含量] 1カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有するカプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式: C₆H₁₃NO₄·HCl

分子量: 199.63

化学名:

(日本名) (2R,3S,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール 一塩酸塩

(英名) (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(指定番号: (24 薬) 第 276 号、平成 29 年 4 月 14 日付け薬生薬審 発 0414 第 2 号)

「審查担当部 新薬審査第一部

「審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病

[用法及び用量]

通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

[承 認 条 件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 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、本剤の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。

審查報告(1)

平成 30 年 1 月 11 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ガラフォルドカプセル 123 mg

[一般名] ミガーラスタット塩酸塩

[申 請 者] Amicus Therapeutics 株式会社

[申請年月日] 平成29年6月28日

[剤形・含量] 1カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果] 本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病

[申請時の用法・用量] 通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123 mgを食事の前後2時間を避けて空腹時に隔日経口投与する。投与時刻は毎回一定とする。

[目 次]

| 1. | 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
|----|--|------|
| 2. | 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. | 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 5 |
| 4. | 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における資料の概略 | . 13 |
| 5. | 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | . 17 |
| 6. | 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. | .22 |
| 7. | 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | .37 |
| 8. | 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 | . 68 |
| Q | 塞杏報告(1) 作成時における総合評価 | 68 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Amicus Therapeutics 社により開発された、 α -Gal A の基質であるスフィンゴ糖脂質(GL-3 等)の末端ガラクトースの類似体であり、薬理学的シャペロンとして変異型 α -Gal A に結合することにより、 α -Gal A のリソソームへの輸送を促進し、リソソームにおける α -Gal A 活性を上昇させる。

ファブリー病は、GL-3 等のスフィンゴ糖脂質を分解する α -Gal A をコードする GLA 遺伝子の変異により、 α -Gal A 活性の低下を呈する X 染色体連鎖性遺伝疾患である。GL-3 等の基質がリソソームに蓄積することにより、神経因性疼痛、皮膚症状、眼科症状、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。ファブリー病は古典型と遅発型に分類され、古典型は主に男性に発現し、 α -Gal A 活性が消失又は非常に低く、早期から腎疾患、心疾患及び脳血管疾患を発症するとされている(The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. New York; 2001. 3733-74)。遅発型は主として α -Gal A の残存活性が高い男性又はヘテロ接合体の女性に多く、疾患症状の発現時期は成人期が多い。ファブリー病の有病率は $40,000\sim117,000$ 人に 1 人と報告され(The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. New York; 2001. 3733-74、JAMA 1999; 281: 249-54)、本邦では $315\sim1061$ 人の患者がファブリー病と診断され、ERT による治療を受けている 10 。現在、ファブリー病の治療薬として、隔週に点滴静脈内投与する ERT 製剤であるアガルシダーゼ ベータが 2004 年 1 月に、アガルシダーゼ アルファが 2006 年 10 月に承認されている。

今般、申請者は、国際共同第 III 相試験等により本剤のファブリー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。

海外においては、本剤は、2016年5月に欧州で承認され、2017年12月現在、36カ国で承認されている。米国では2017年12月に承認申請を行っている。

なお、本剤はファブリー病を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定(指定番号(24 薬) 276 号、平成29年4月14日付け薬生薬審発0414第2号)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色~微褐色の結晶であり、性状、溶解性、吸湿性、紫外可視吸収スペクトル、比旋光度、pH、融点、解離定数、分配係数、粒度について検討されている。

原薬の化学構造は、単結晶 X 線構造解析、 1H -及び 13 C-NMR、質量分析、IR 並びに元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法 *物質A

原薬はを出発物質として合成される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

¹⁾ 臨床調査個人票を用いたファブリー病患者の疫学調査 (坪井一哉 交通医学 64.2010) によると、2003 年から 2008 年までに確認されたファブリー病患者は 315 人、ファブリー病を含むライソゾーム病患者の 2015 年 3 月 31 日時点における特定疾患医療受給者証交付件数は 1061 件 (難病情報センター 特定疾患医療受給者証交付件数) と報告されている。

QbD の手法を利用し、CQA として 、 、 、 、 、 4) () () () () が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定及び管理戦略の検討もな されている。 重要工程として、 工程及び工程が設定されている。

また、重要中間体として、

が管理されている。

2.1.3 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(IR、HPLC、塩化物)、純度試験[重金属(ICP-MS)、パラジウム(ICP-MS)、類縁物質(HPLC)、残留溶媒(ガスクロマトグラフイー)]、水分、 強熱残分、定量法(HPLC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安 定であった。

| | | 表 1 | 原薬の安定 | 性試験 | |
|--------|----------------------------|------|-------|-------------|----------|
| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット ^{a)} | 30℃ | 65%RH | | 60 カ月 |
| | 実生産 3 ロット ^{b)} | 30 C | | 低密度ポリエチレン袋+ | 36 カ月 c) |
| 加速試験 | 実生産 3 ロット ^{a)} | 40°C | 75%RH | ポリエチレン製ドラム | 6 カ月 |
| | 実生産 3 ロット ^{b)} | 40 C | | | 6 カ月 |

b) 申請製法。製法 A からの変更点は、

変更前後の原薬の品質は同等であることが確認されている。

c) 60 カ月まで継続予定。

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン製ドラムで室 温保存するとき、カ月と設定された。

及び
T.程における

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有する即放性の硬カプセ ル剤である。製剤には、部分アルファー化デンプン及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含ま れる。

2.2.2 製造方法



a) 製法 A。第 III 相試験の治験薬の製造に使用された

製剤は、 、 、 、 カプセル充填、包装からなる工程により製造される。重要工程として工程 及び 工程が設定されている。その他、 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

■、 ■ 、 ■ 、 ■ 、 ■ が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法等に 基づく CPP の特定及び管理戦略の検討もなされている。

2.2.3 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 (IR、HPLC)、製剤均一性 (質量偏差試験)、 溶出性 (HPLC)、微生物限度、定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 女 | | | | | | | | |
|--------|--------------|-----|-------|--------|-------|--|--|--|
| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 | | | |
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 25℃ | 60%RH | DTD 与壮 | 48 カ月 | | | |
| 加速試験 | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75%RH | PTP 包装 | 6 カ月 | | | |

以上より、製剤の有効期間は、PTP (及び 及び から成る 複層フィルム/ でコーティングしたアルミ箔) 包装で室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものと考えるが、「2.R.1 ジアステレオマーの管理について」の項に記載した内容を踏まえ、審査報告(2)において最終的に判断したい。

2.R.1 ジアステレオマーの管理について

ジアステレオマーの管理について、申請者は、以下のように説明している。原薬は4つの不斉中心を*物質A であり、出発物質の旋光度を管理することで、適切な原薬の立体配置を保証している。第 III 相試験及び安定性試験に用いた原薬ロットについて、旋光度は一定であり、保存による変化は認められなかった。また、原薬の製造工程中にエピ化する可能性を評価した結果、2つ以上の不斉中心でエピ化が起きる可能性は低いことから、4つのエピマーが潜在的不純物として考えられた。実生産スケールで製造したミガーラスタット塩酸塩の粗結晶中の4つのエピマー量を、NMR 法を用いて測定した結果、すべてのロットで限度値未満であった。なお、4つのエピマーのうち C-02398871は、中間体の合成過程で生成する C-0239878から変換されるため、当該中間体において C-

*新薬承認情報提供時に置き換え

8)

⁷⁾

023987 量を管理する。以上より、原薬において、旋光度及びジアステレオマー不純物量の管理を設定しなかった。

機構は、出発物質における立体異性体の管理方法の適切性、中間体における C-023987 の管理値の妥当性を含め、原薬において 4 つのエピマーが恒常的に限度値未満であることを担保するための管理戦略の詳細について申請者に説明を求めており、その内容は審査報告(2)で記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、in vitro において作用機序、in vivo において正常動物及びファブリー病モデル動物を用いて α-Gal A 活性化作用及び基質減少作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種酵素及び受容体等に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、アガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファとの併用による影響が検討された。なお、本項において、用量及び濃度は遊離体換算値で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro*試験

3.1.1.1 rhα-Gal A及び内因性α-Gal Aに対する結合親和性(CTD4.2.1.1.1)

rhα-Gal A であるアガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファに合成蛍光基質を加えることにより、本薬の α-Gal A 阻害作用が検討された。その結果、アガルシダーゼ ベータに対する Ki(平均値 \pm 標準偏差)は 27.5 \pm 7.4 nmol/L(pH4.6)、10.6 \pm 0.4 nmol/L(pH5.2)及び 16.1 \pm 1.0 nmol/L(pH7.0)、アガルシダーゼ アルファに対する Ki は 10.9 \pm 0.6 nmol/L(pH5.2)及び 16.5 \pm 1.8 nmol/L(pH7.0)であった。

また、2 種のヒトリンパ芽球細胞株の粗溶解物に合成蛍光基質を加えることにより、本薬の内因性 α -Gal A に対する阻害作用が検討された結果、 IC_{50} (平均値 [95%信頼区間])は 83 [67,101] 及び 93 [81, 107] nmol/L(pH4.6)であった。

3.1.1.2 rhα-Gal Aのタンパク質変性に対する影響 (CTD4.2.1.1.1)

rhα-Gal A であるアガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファの熱安定性に対する本薬の影響が検討された。その結果、pH5.2 条件下におけるアガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファの Tm は、本薬非存在下で 58°C及び 58°C、本薬 10 μ mol/L 存在下で 68°C及び 68°Cであった。また、pH7.4 条件下におけるアガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファの Tm は、本薬非存在下で 47°C及び 51°C、本薬 10 μ mol/L 存在下で 55°C及び 56°C、本薬 100 μ mol/L 存在下で 58°C及び 60°Cであった

アガルシダーゼ ベータが 37℃及び pH7.4 条件下でインキュベートされた結果、タンパク質変性は経時的に進行し、正常タンパク質の半減期は約9時間であったが、本薬10 μ mol/L 存在下又は pH5.2 条件下では24時間後まで安定であった。

アガルシダーゼ ベータが 37^{\mathbb{C}}でヒト全血とインキュベートされた結果、 α -Gal A 活性は経時的に低下し、その半減期は約 2 時間であったが、本薬 1 μ mol/L 存在下では約 8 時間であった。

3.1.1.3 各動物種のα-Gal Aに対する結合親和性(CTD4.2.1.1.2)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト肝抽出物に合成蛍光基質を加えることにより、本薬の α -Gal A 阻害作用が検討された結果(pH4.6)、Ki(平均値 [95%信頼区間]、以下同様)はそれぞれ 10.6 [9.8, 11.6]、7.7 [7.2,8.2]、9.4 [8.7,10.1]、11.4 [10.6,12.4]及び11.3 [10.0,12.1] nmol/L であった。マウス腎抽出物についても同様に検討された結果、Ki は 9.3 [8.4,10.2] nmol/L であった。

3.1.1.4 野生型及び変異型α-Gal Aに対する結合親和性(CTD4.2.1.1.3)

健康成人及び男性ファブリー病患者由来リンパ芽球細胞の粗溶解物に合成蛍光基質を加えることにより、本薬の野生型及び 26 種の変異型 α -Gal A に対する阻害作用 9 が検討された。その結果、野生型 α -Gal A に対する Ki は 21 nmol/L、変異型 α -Gal A に対する Ki は $19\sim254 \text{ nmol/L}$ であった。

3.1.1.5 野生型及び変異型α-Gal A活性に対する作用(CTD4.2.1.1.7~8)

健康成人及び男性ファブリー病患者由来リンパ芽球細胞を用いて、本薬存在下又は非存在下で5日間インキュベートされた後、 α -Gal A 活性が検討された。その結果、野生型及び77種類中49種類の変異型 α -Gal A 活性の濃度依存的な増加が認められ、 EC_{50} (平均値)は野生型で0.6~1.2 μ mol/L、変 異型で820 nmol/L~5510 μ mol/L であった。また、 α -Gal A 活性の増加が認められた49種類の変異型 α -Gal A 活性に対する本薬の E_{max} は、本薬非存在下の1.5~28倍まで増加し、野生型 α -Gal A に対する E_{max} の1.8~140%であった。その他の変異型 α -Gal A では、ベースライン時の α -Gal A 活性が検出できない又は本薬による α -Gal A 活性の上昇が認められなかった。なお、本薬非存在下における77種の変異型 α -Gal A 活性は、野生型 α -Gal A 活性の0~52%であった。野生型及び α -Gal A 活性の増加が認められた49種類中4種の変異型 α -Gal A について、ウェスタンブロット法により細胞中 α -Gal A タンパク質の増加が認められ、 α -Gal A 活性の上昇と一致していた。さらに、4種の変異型 α -Gal A を有する男性ファブリー病患者由来線維芽細胞を用いて、 α -Gal A 活性が同様に検討された結果、同一の変異を有するリンパ芽球細胞と同様の結果が認められた。

古典型及び遅発型を呈すると報告されている遺伝子型別に α -Gal A 活性が検討された結果、古典型、遅発型及び野生型 α -Gal A 活性に対する EC_{50} (平均値±標準誤差) はそれぞれ 800 ± 300 、 22 ± 15 及び $1.9\pm0.3~\mu mol/L$ であった。古典型、遅発型及び野生型 α -Gal A 活性(以下同順) は、本薬非存在下で 0.7 ± 0.2 、 4.3 ± 1 及び $30\pm1~n mol/mg$ protein/h、本薬存在下で 4.8 ± 1.2 、 19 ± 3 及び $45\pm2~n mol/mg$ protein/h であり、本薬存在下で非存在下と比較して有意な上昇が認められた(本薬非存在下の 7.3 ± 1.1 、 7.1 ± 1.3 及び 1.5 ± 0.3 倍)。さらに、心亜型を呈すると報告されている遺伝子型について同様に検討された結果、本薬存在下で α -Gal A 活性の上昇が認められ、 EC_{50} は $0.63\pm0.3~\mu mol/L$ 、 E_{max} は本薬非存在下の 1.6 ± 0.2 倍であった。なお、本薬非存在下における心亜型を呈する変異型 α -Gal A 活性は、野生型 α -Gal A 活性の $18\pm4\%$ であった。古典型を呈するナンセンス変異について同様に検討された結果、本薬非存在下の α -Gal A 活性は測定不能で、本薬による α -Gal A 活性の上昇も認められなかった。

野生型及び 531 種類の変異型 α -Gal A を発現させた HEK-293 細胞を用いて、本薬存在下で 4~5 日間 インキュベートされた後、 α -Gal A 活性が検討された結果、316 種類の変異型 α -Gal A で本薬非存在下に 対して有意な α -Gal A 活性の上昇が認められ、 EC_{50} は $0.29~\mu\mathrm{mol/L}\sim2685~\mu\mathrm{mol/L}$ であった。

3.1.1.6 野生型及び変異型α-Gal A活性の本薬除去後の持続性(CTD4.2.1.1.4)

_

⁹⁾ 野生型及びベースライン時の α -Gal A 活性が十分に高い一部の変異型を有する場合を除き、本薬存在下で 3 日間プレインキュベートした後、ウォッシュアウト期間を設けてベースライン時の α -Gal A 活性を上昇させて検討された。

健康成人及び男性ファブリー病患者由来リンパ芽球細胞を用いて、本薬(100 μ mol/L)存在下で 5 日間インキュベートされた後、本薬除去 96 時間後までの α -Gal A 活性が検討された。その結果、野生型 α -Gal A に対する活性の半減期(本薬除去 0 時間後の α -Gal A 活性が 50%になるまでの時間)は 110~120 時間であり、概ね変異型 α -Gal A に対する活性の半減期より長かった(17 種の変異型 α -Gal A のうち、15 種の変異型 α -Gal A で 10~70 時間、2 種の変異型 α -Gal A で 120~150 時間)。

3.1.1.7 ファブリー病患者由来線維芽細胞における基質減少作用(CTD4.2.1.1.5)

健康成人及び男性ファブリー病患者由来線維芽細胞(3 種類の変異型 α -Gal A、アミノ酸置換:R301Q、L300P、C52S)を用いて、本薬の細胞中 GL-3 濃度に対する影響が検討された。なお、R301Q、L300P 及び C52S 変異細胞における細胞中 GL-3 濃度は、正常線維芽細胞中 GL-3 濃度の 5.3 ± 0.6 、 4.9 ± 0.6 及び 7.5 ± 1.0 倍であった。変異細胞を本薬($0\sim1000~\mu\text{mol/L}$)存在下で 7 日間インキュベートした後、本薬非存在下で 3 日間インキュベートした結果、R301Q 及び L300P 変異細胞では本薬の濃度依存的な GL-3 濃度の低下が認められたが、C52S 変異細胞では本薬による影響は認められなかった。また、変異細胞を本薬($0\sim1000~\mu\text{mol/L}$)存在下で 10 日間インキュベートした結果、いずれの変異細胞においても本薬による影響は認められなかった。

3.1.1.8 正常ヒト線維芽細胞における基質の半減期(CTD4.2.1.1.6)

健康成人由来線維芽細胞株を用いて、本薬(0、300、1000 及び 3000 μ mol/L)存在下で 7 日間インキュベートされた後、本薬除去 0~48 時間後までの細胞中 GL-3 濃度が検討された。その結果、本薬除去 0時間後において本薬群で対照群と比較して細胞中 GL-3 濃度の上昇が認められ、本薬除去 1 時間後に最高値を示した後、本薬除去 48 時間後までに対照群と同程度まで低下した。細胞中 GL-3 濃度の半減期(最高値を示した時点から α -Gal A 活性が 50%になるまでの時間、以下同様)は、本薬 300、1000 及び 3000 μ mol/L でそれぞれ 2.1、3.1 及び 5.6 時間であった。

さらに、健康成人由来線維芽細胞株を用いて、本薬 (0、300、1000 及び $3000~\mu mol/L)$ 存在下で $5~\rm H$ 間、本薬及びアガルシダーゼ ベータ (100~m mol/L) 存在下でさらに $2~\rm H$ 間インキュベートされた後、本薬除去 $0\sim48~\rm H$ 時間後までの細胞中 $GL-3~\rm H$ 農度が検討された。その結果、細胞中 $GL-3~\rm H$ 農度は本薬除去 $30~\rm H$ 会までに最高値を示した後、本薬除去 $48~\rm H$ 時間後までに概ね対照群と同程度まで低下した。細胞中 $GL-3~\rm H$ 機度の半減期は、本薬 $300~\rm H$ $3000~\rm H$ $3000~\rm$

3.1.2 *in vivo*試験

3.1.2.1 正常動物の組織中α-Gal A活性に対する作用(CTD4.2.1.1.9)

雄性マウス(8 週齢、各群 7 例/時点)に、本薬(1、10 及び 100 mg/kg/日)又は溶媒¹⁰⁾が 28 日間自由飲水投与され、対照群及び本薬 100 mg/kg/日群ではさらに 14 日間溶媒 ¹⁰⁾が自由飲水投与された。投与28 日後並びに休薬 1、3、5、7 及び 14 日後に組織中の α-Gal A、酸性 α-グルコシダーゼ及び酸性 β-グルコシダーゼ活性が測定された。その結果、投与 28 日後の心臓、腎臓、皮膚、肝臓、脾臓及び脳中の α-Gal A 活性は本薬の用量依存的に増加し、心臓、腎臓及び肝臓では本薬 10 mg/kg/日以上の群、皮膚、脾臓及び脳では本薬 100 mg/kg/日群で対照群と比較して有意に上昇した。また、本薬 100 mg/kg/日群における心臓及び腎臓中の α-Gal A 活性は休薬 7 日後まで、皮膚中の α-Gal A 活性は休薬 3 日後まで対照群と比

¹⁰⁾ 水

較して有意に高値であり、 α -Gal A 活性の半減期は心臓、腎臓及び皮膚でそれぞれ 2.7、3.3 及び 4.0 日であった。組織中の酸性 α -グルコシダーゼ及び酸性 β -グルコシダーゼ活性に影響は認められなかった。

3.1.2.2 Gla KOマウス及びhR301Q α-Gal A Tg/KOマウスの組織中α-Gal A活性及び基質濃度に対する作用(CTD4.2.1.1.10~12)

内因性マウス α -Gal A 遺伝子を欠損した雄性 Gla KO マウス(7 例/時点)、及び内因性マウス α -Gal A 遺伝子を欠損しヒト R301Q 変異 GLA 遺伝子を導入した雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(7 例/時点)の 4、12、24 及び 48 週齢における組織中の GL-3 濃度が検討された。その結果、いずれのモデルマウスにおいても皮膚、心臓及び腎臓中の GL-3 濃度は週齢の増加に伴い増加し、いずれの時点においてもモデルマウス間で有意な違いはなかった。また、免疫組織化学的検討により、皮膚の線維芽細胞、皮膚及び心臓の血管壁平滑筋細胞、腎臓皮質の遠位尿細管上皮細胞において、GL-3 の蓄積が認められた。

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス (8 週齢、各群 7~21 例/群)に、本薬 (3、10、30、100 及び 300 mg/kg/日)又は溶媒 10 が 4 週間自由飲水投与され、組織中の α -Gal A 活性及び GL-3 濃度が検討された 11 。また、野生型マウス (12 週齢、7 例)について、同様に組織中 α -Gal A 活性及び GL-3 濃度が検討された。その結果、投与 4 週後に皮膚、心臓及び腎臓中の α -Gal A 活性の用量依存的な増加及び GL-3 濃度の低下が認められた。投与 4 週後の α -Gal A 活性について、皮膚及び心臓では本薬 3 mg/kg/日以上の群で、腎臓では本薬 α -Gal A 活性について、皮膚及び心臓では本薬 3 mg/kg/日以上の群で、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 40%であった。また、ウェスタンブロット法により組織中 α -Gal A タンパク質の用量依存的な増加が認められた。投与 4 週後の GL-3 濃度について、皮膚では本薬 30 mg/kg/日以上の群で、水臓では本薬 3 mg/kg/日以上の群で、腎臓では本薬 α -Gal A がの α -Gal A がの α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上別 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性が上昇し、腎臓では本薬 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性のの例 α -Gal A 活性の約 α -Gal A 活性のの α -Gal A 活性の α -G

なお、雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(8 週齢、各群 7 例)に、本薬(30 mg/kg/日)又は溶媒 10 が 1 日 1 回 28 日間強制経口投与された結果、対照群に対して皮膚、心臓及び腎臓中の α -Gal A 活性はそれ ぞれ 6 ± 1.0 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様)、 25 ± 5.0 及び 8 ± 1.0 倍に増加、GL-3 濃度はそれぞれ 71 \pm 4、 52 ± 7 及び $30\pm7\%$ 低下し、本薬 30 mg/kg/日を自由飲水投与したときと同程度であった。

雄性 Gla KO マウス(8 週齢、各群 7 例)に、本薬(100 mg/kg/日)又は溶媒 10 が 4 週間自由飲水投与され、血漿、心臓、腎臓及び皮膚中の α -Gal A 活性及び GL-3 濃度が検討された結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.1.2.3 hR301Q α-Gal A Tg/KOマウスの組織中α-Gal A活性に対する休薬後の影響(CTD4.2.1.1.13)

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(8 週齢、各群 7 例/時点)に、本薬(100 mg/kg/日)又は溶媒 10 が 28 日間自由飲水投与された後、7 日間溶媒 10 が自由飲水投与された。投与 28 日後並びに休薬 1、3、5 及び 7 日後に組織中の α -Gal A 活性が検討された。その結果、投与 28 日後において皮膚、心臓及び腎臓中の α -Gal A 活性は対照群と比較して有意に増加していた。いずれの組織においても、休薬 1 日後では α -Gal A 活性は投与 28 日後と比較して高く、休薬 1 日後以降経時的に低下したが、休薬 7 日後まで本薬群

 $^{^{11)}}$ 雄性 hR301Q lpha-Gal A Tg/KO マウスを用いて、本薬が 4 週間自由飲水投与された独立した 3 試験が統合して評価された。

で対照群と比較して有意に高かった。休薬 1 日後からの半減期は、皮膚、心臓及び腎臓でそれぞれ 2.4、2.2 及び 2.0 日であった。なお、投与 28 日後の皮膚、心臓及び腎臓中の本薬濃度(平均値±標準誤差)は、それぞれ 1.8 ± 0.2 、 1.1 ± 0.2 及び 7.5 ± 1.8 μ mol/L であり、休薬 1 日後には投与 28 日後の 10%以下まで低下し、休薬 5 日後以降は定量下限未満であった。

3.1.2.4 hR301Q α-Gal A Tg/KOマウスの組織中GL-3濃度に対する投与頻度の影響(CTD4.2.1.1.14)

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(8 週齢、各群 7 例)に、本薬(300 mg/kg/日)が①連日投与、又は②4 日間投与後 3 日間休薬を 1 サイクルとして、4 週間自由飲水投与された。また、溶媒 10 が 4 週間連日自由飲水投与された。その結果、皮膚、心臓、腎臓及び血漿中の GL-3 濃度について、対照群に対する低下率(平均値生標準誤差、以下同様)は、①連日投与群では 64 ± 6 、 72 ± 4 、 26 ± 6 及び $41\pm8\%$ 、②間歇投与群では 82 ± 2 、 87 ± 3 、 46 ± 7 及び $66\pm5\%$ であり、皮膚、心臓及び血漿においては間歇投与群で連日投与群と比較して有意な低下が認められた。

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(8 週齢、各群 7 例)に、本薬(100 及び 300 mg/kg/日)が①連日 投与、又は1 週間を1 サイクルとして以下②~④の投与間隔(本薬投与期間+休薬期間が②2 日+5 日、③3 日+4 日、④4 日+3 日)にて、4 週間自由飲水投与された。また、溶媒 10 が 4 週間連日自由飲水投与された。その結果、皮膚、心臓、腎臓及び血漿中の GL-3 濃度は、各間歇投与群(②~④)において、連日投与群と比較して低下する傾向が認められた。

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(12 週齢、各群 7 例)に、本薬(300 mg/kg/日)が 1 週間を 1 サイクルとして以下①~③の投与間隔(本薬投与期間+休薬期間が①4 日+3 日、②1 日+6 日、③2 日(月、木曜)+5 日(火、水、金~日曜))、又は 2 週間を 1 サイクルとして④の投与間隔(本薬投与期間+休薬期間が④1 日+13 日)にて、4 週間自由飲水投与された。また、溶媒 10 が 4 週間連日自由飲水投与された。その結果、組織中の GL-3 濃度について、皮膚では①4 日+3 日群及び③2 日+5 日群、心臓では①4 日+3 日群及び②1 日+6 日群、血漿ではすべての本薬群で対照群と比較して有意な低下が認められ、いずれの組織でも①4 日+3 日群で最も低下した。腎臓では、本薬投与による有意な影響は認められなかった。

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(8 週齢、各群 7 例)に、本薬(300 mg/kg/日)が①連日投与、②隔日投与、又は③4 日間投与後 3 日間休薬を 1 サイクルとして、4 週間自由飲水又は強制経口投与された。また、溶媒 10 が 1 日 1 回 4 週間強制経口投与された。その結果、皮膚、腎臓及び血漿中の GL-3 濃度は、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に低下し、投与方法(自由飲水又は強制経口投与)による違いは認められなかった。また、投与間隔について、①連日投与群と比較して、②隔日投与群及び③4 日+3 日群においてより低下する傾向が認められた。

3.1.2.5 幼若及び成熟ファブリー病モデルマウスの組織中GL-3濃度に対する長期投与時の影響 (CTD4.2.1.1.15)

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(4 週齢、各群 8 例)に、本薬(10、30 及び 100 mg/kg/日)又は溶媒 $^{10)}$ が 24 週間自由飲水投与され、組織中及び血漿中の GL-3 濃度が検討された。その結果、皮膚、心臓、腎臓及び血漿中の GL-3 濃度は用量依存的に低下し、皮膚、心臓及び血漿では本薬 10 mg/kg/日以上の群、腎臓では 30 mg/kg/日以上の群で対照群と比較して有意な低下が認められた。また、免疫組織化学的検討において、本薬 30 及び 100 mg/kg/日群で糸球体中 GL-3 染色細胞数について対照群に対する有意な減少が認められた。

雄性 hR301Q α -Gal A Tg/KO マウス(24 週齢、各群 7 例/時点)に、本薬(10、30、100 及び 300 mg/kg/日)が①連日投与、又は②4 日間投与後 3 日間休薬を 1 サイクルとして、12 又は 24 週間自由飲水投与された。また、溶媒 10 が 12 又は 24 週間連日自由飲水投与され、組織中及び血漿中の GL-3 濃度が検討された。その結果、皮膚、心臓、腎臓及び血漿中の GL-3 濃度について、投与 12 週後又は 24 週後においていずれも概ね用量依存的な低下が認められた。また、投与 12 週後の脳中 α -Gal A 活性及び GL-3 濃度が検討された結果、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意な α -Gal A 活性の増加が認められ、②間歇投与群において対照群と比較して有意な GL-3 濃度の低下が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素及び受容体等に対する阻害作用(CTD4.2.1.1.1、4.2.1.2.1~2(参考資料))

正常ヒト線維芽細胞株の粗溶解物を用いて、合成蛍光基質を加えることにより、9 種類のリソソーム 加水分解酵素 12 に対する本薬(10 μ mol/L)の阻害作用が検討された結果(12 0 μ mol/L)の阻害作用が検討された結果(12 0 μ mol/L)の阻害作用を示したが、その他のリソソーム加水分解酵素に対して阻害作用を示さなかった。NAGAに対する 12 1 μ mol/L であり、 12 2 μ mol/L であり、 12 3 μ mol/L であり、 12 4 μ mol/L であり、 12 5 μ mol/L であり、 12 6 μ mol/L であり、 12 7 μ mol/L であり、 12 8 μ mol/L であり、 12 9 μ mol/L

83 種類の各種酵素及び受容体に対する本薬(10 μmol/L)の阻害作用が検討された結果、50%以上の阻害作用は認められなかった。

3 種類のガラクトース代謝関連酵素 13 に対する本薬($0\sim100~\mu mol/L$)の阻害作用が検討された結果、50%以上の阻害作用は認められなかった。

3.2.2 ヒト線維芽細胞及び肝細胞に対する影響(CTD4.2.1.2.3)

正常ヒト線維芽細胞及びヒト肝細胞の細胞増殖に対する本薬(0~1 mmol/L)の影響が検討された結果、有意な細胞毒性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

表 3 安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 | 投与 経路 | 所見 | CTD |
|-----------|--|-------------------------|---|----------|------|-----------|
| 中枢 神経系 | SD ラット (雄 1 群 6 例) | Irwin 法 | 0, 3, 30, 100 mg/kg | PO | 影響なし | 4.2.1.3.1 |
| 心血管 | ビーグル犬 (雌雄1群各3例) | 血圧、心拍数、体温、心電図 (無麻酔下) | 0, 3, 30, 100 mg/kg | PO | 影響なし | 4.2.1.3.3 |
| 系 | CHO-K1 細胞 (5 標本) | hERG 電流 | 0, 0.00475, 0.0475, 0.475, 4.75, 47.5 μmol/L | in vitro | 影響なし | 4.2.1.3.2 |
| 呼吸器系 | 呼吸数、1 回換気量、分時換 呼吸器 SD ラット 気量、吸気時間、呼気時間、 | | 0, 3, 30, 100 mg/kg | РО | 影響なし | 4.2.1.3.4 |

PO:経口投与

a) エンハンスドポーズ: 気管支収縮の指標

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 *in vitro*試験 (CTD4.2.1.4.2)

 $^{^{12)}}$ 酸性 α-グルコシダーゼ、酸性 β-グルコシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、α-マンノシダーゼ、β-マンノシダーゼ、α-N-アセチルガラクトサミニダーゼ、β-N-アセチルグルコサミニダーゼ、β-グルクロニダーゼ、α-L-フコシダーゼ

¹³⁾ ガラクトキナーゼ、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ

男性ファブリー病患者由来線維芽細胞(アミノ酸置換:C52S)を用いて、アガルシダーゼ ベータ $(0.24\ \text{nmol/L})$ 又はアガルシダーゼ アルファ $(0.5\ \text{nmol/L})$ と本薬 (0.1、1.0 及び $10\ \mu\text{mol/L})$ の共存下で $5\ \text{時間}$ インキュベートした後、さらに $2\ \text{日間培養された結果}$ 、細胞中 $\alpha\text{-Gal}$ A 活性は本薬共存下で rh $\alpha\text{-Gal}$ A 単独時と比較していずれも有意に上昇した(本薬共存下で rh $\alpha\text{-Gal}$ A 単独時の $2.7\sim4.0$ 倍)。また、本薬 $(100\ \mu\text{mol/L})$ 共存下における $\alpha\text{-Gal}$ A 活性に対する EC_{50} (平均値±標準誤差)は、アガルシダーゼ ベータ単独で $13.7\pm2.7\ \text{nmol/L}$ 、本薬共存下で $4.7\pm0.4\ \text{nmol/L}$ 、アガルシダーゼ アルファ単独で $16.7\pm1.2\ \text{nmol/L}$ 、本薬共存下で $7.5\pm1.0\ \text{nmol/L}$ であった。また、同様にアガルシダーゼ ベータ $(0.24\ \text{nmol/L})$ 又はアガルシダーゼ アルファ $(0.5\ \text{nmol/L})$ と本薬 (0.1、 $1.0\ \text{及び}$ $10\ \mu\text{mol/L})$ の共存下で $5\ \text{時間}$ インキュベートした後、さらに $10\ \text{日間培養された結果}$ 、細胞中 GL-3 濃度は本薬共存下で $10\ \text{Hamble}$ の $10\$

3.4.2 *in vivo*試験

3.4.2.1 アガルシダーゼ ベータとの併用 (CTD4.2.1.4.3、4.2.1.4.5、4.2.1.4.7)

雄性ラット (8 週齢、各群 3 例) に、本薬 (3 mg/kg) 又は溶媒 10 が単回強制経口投与され、その 30 分後にアガルシダーゼ ベータ (10 mg/kg) が単回静脈内投与された。投与 24 時間後まで血漿中 α -Gal A 活性が検討された結果、 α -Gal A 活性の半減期はアガルシダーゼ ベータ単独投与時で約 24 分、本薬併用 投与時で約 63 分であった。

雄性 Gla~KO マウス(12 週齢、各群 5 例)に、本薬(3、10 及び 30 mg/kg)又は溶媒 10 が単回強制経口投与され、その 30 分後にアガルシダーゼ ベータ(1~mg/kg)が単回静脈内投与された。その結果、投与 1、2 及び 4 時間後の血漿中 α -Gal~A 活性について、本薬併用投与時においてアガルシダーゼ ベータ単独投与時と比較して有意な上昇が認められた。投与 1、3 及び 7 日後の皮膚、心臓及び腎臓中の α -Gal~A 活性は経時的に低下したが、いずれの時点においても本薬併用投与時にアガルシダーゼ ベータ単独投与時と比較して高値を示した。投与 7 日後における皮膚、心臓、腎臓及び血漿中 GL-3 濃度は、本薬併用投与時にアガルシダーゼ ベータ単独投与時と比較して低値を示す傾向が認められた。

雄性 Gla KO マウス(12 週齢、各群 8 例/時点)に、本薬(3 及び 30 mg/kg)又は溶媒 10 が週 3 回 4 週間強制経口投与され、アガルシダーゼ ベータ(1 mg/kg)若しくは溶媒 10 が週 1 回本薬投与 30 分後に静脈内投与された 15)。その結果、最終投与 7 日後の皮膚、心臓及び腎臓中の GL-3 濃度は、本薬併用投与時にアガルシダーゼ ベータ単独投与時と比較して低下する傾向が認められたが、本薬併用投与時においてアガルシダーゼ ベータ単独投与時と比較して α -Gal A 活性にさらなる上昇は認められなかった。

3.4.2.2 アガルシダーゼ アルファとの併用 (CTD4.2.1.4.3~5)

雄性ラット (8 週齢、各群 3 例) に、本薬 (1、3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒 10 が単回強制経口投与され、その 30 分後にアガルシダーゼ アルファ (0.2 mg/kg) が単回静脈内投与された。投与 48 時間後までの血漿中 α -Gal A 活性が検討された結果、 α -Gal A 活性の半減期はアガルシダーゼ アルファ単独投与

_

¹⁴⁾ 生理食塩水

 $^{^{15)}}$ 0/0 mg/kg 群(本薬の用量/アガルシダーゼ ベータの用量、以下同様)で 1/24 例、0/1 mg/kg 群で 2/24 例、3/1 mg/kg 群で 1/24 例、30/1 mg/kg 群で 2/24 例の死亡又は切迫屠殺が認められた。

時で約 11 分、本薬併用投与時では本薬の用量依存的に延長し、本薬 30 mg/kg 併用群で約 33 分であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序等について

申請者は、以下のように説明している。ファブリー病は、スフィンゴ糖脂質代謝に必要なリソソーム酵素である α -Gal A をコードする GLA 遺伝子の変異により、 α -Gal A の欠損又は活性低下を呈し、リソソーム内に GL-3 及び lyso-Gb3 等の基質が蓄積することにより引き起こされる。ファブリー病の GLA 遺伝子変異は 900 種以上確認されており、そのうち約 60%が α -Gal A に単一アミノ酸変異を起こすミスセンス変異である(Oxford PharmaGenesis 2006; Chapter 33、Genet Med 2017; 19: 430-8)。ミスセンス変異等の一部の変異型 α -Gal A は酵素活性を有するものの、タンパク質が異常な高次構造を呈することにより物理的に不安定で、リソソームへの輸送効率が悪く早期に分解・排泄される(Nat Med 1999; 5: 112-5、Biochem J 2007; 406: 285-95)。

本薬は、低分子イミノ糖であり、α-Gal A の基質である GL-3 の末端ガラクトース類似体である。本薬 は α -Gal A の活性部位に結合して活性を阻害するとともに、 α -Gal A の pH、時間及び温度依存的なタン パク質変性及び不活性化に対する抵抗性を示し、タンパク質構造の安定化により小胞体からリソソーム への輸送を正常化する薬理学的シャペロンとして機能すると考えられている(CTD4.2.1.1.1)。また、本 薬は野生型及び特定の変異型 α -Gal A と可逆的かつ競合的に結合することにより、 α -Gal A がリソソーム へ輸送された後に本薬が解離し、遊離した α-Gal A がリソソームに蓄積した基質と結合して活性を発揮 すると考えられている。野生型及び一部の変異型 α-Gal A では、in vitro 及び in vivo 試験において、本薬 による α-Gal A 活性の上昇及び基質減少作用が確認されている (CTD4.2.1.1.5、4.2.1.1.7~8、4.2.1.1.11 及 び 4.2.1.1.15)。酵素構造又は機能に大きな影響を及ぼすと考えられる変異(フレームシフト変異、切断 変異、挿入変異、欠失変異等)を有する変異型 α-Gal A と比較して、一塩基置換を有するミスセンス変 異等の変異型 α-Gal A では本薬と結合し、本薬に対する反応性を有する可能性が高いと考えられる。以 上のとおり、本薬による α-Gal A 活性化及び基質減少作用を有する遺伝子型と有さない遺伝子型が存在 することから(CTD4.2.1.1.3、4.2.1.1.5及び4.2.1.1.7~8)、遺伝子型毎に本薬に対する反応性の有無を確 認した上で投与対象を選択する必要がある。また、α-Gal A 酵素活性が休薬後も持続すること (CTD4.2.1.1.4) 、休薬後に基質減少作用を示すこと (CTD4.2.1.1.5) 、上昇した α-Gal A 酵素活性の半 減期は本薬の組織中半減期よりも長いこと(CTD4.2.1.1.13)、ファブリー病モデルマウスを用いた試験 において、連日投与より投与頻度を減らした間歇投与により、より大きな組織中 GL-3 濃度低下作用を

示したことから (CTD4.2.1.1.14) 、基質の減少作用には本薬のウォッシュアウト期間が重要であることが示唆された。これは、高濃度の本薬存在下で本薬が結合した α-Gal A のリソソームへの輸送促進と、本薬の消失に伴いリソソームにおいて本薬が解離した後に酵素活性を発揮し、基質減少作用を呈するとの理論的な薬理作用に一致するものであった。

以上より、本薬は間歇的に投与することにより、一部の変異型 α -Gal A に選択的に結合してリソソームに輸送された後、リソソームにおいて本薬が解離することで α -Gal A 活性を回復させ、蓄積した基質を減少させると考えられる。

なお、 α -Gal A 以外の酵素に対する本薬の作用について、本薬はヒトに臨床推奨用量を投与したときの血漿中 C_{max} と同程度の濃度で NAGA に対して阻害作用を示したが、正常線維芽細胞粗溶解物及びヒト肝抽出物を用いた結合親和性は α -Gal A に対する結合親和性の約 $1/610\sim1/120$ であった(CTD4.2.1.1.1~2)。また、マウス、ラット及びサル NAGA のヒトに対するアミノ酸配列の相同性はそれぞれ 90、90 及び 98%であり、ラット及びヒト NAGA に対する本薬の結合親和性は類似していた(Ki はそれぞれ 8 及び 7μ mol/L)。マウス、ラット及びサルを用いた非臨床毒性試験において、組織中 NAGA 活性を抑制し うる曝露量においても、中枢神経系への影響を示唆する一般症状は認められず、NAGA KO マウスで報告されている限局性軸索腫脹及びスフェロイド並びにリソソームの層板状構造等の末梢神経/中枢神経組織における病理学的組織変化も認められなかった(CTD4.2.3.2.1、4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.8、The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. New York; 2001. 3483-505)。さらに、ヒト NAGA 遺伝子欠損症であるシンドラ一病では、NAGA 活性のほぼ完全な喪失と糖脂質の蓄積を特徴とし、神経変性及び精神運動障害(ミオクローヌス発作、皮質盲、痙縮、異常肢位、知的障害、末梢神経軸索変性、びまん性体部被角血管腫等)を呈することが知られているが(J Biol Chem 2010; 285: 21560-6)、第 III 相試験において関連する有害事象の発現は認められていない。したがって、本薬の NAGA 阻害作用がヒトにおいて臨床的に問題となる安全性上の影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した(ヒトにおける本薬の投与対象及び用法・用量の適切性については、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項を参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における資料の概略

本薬又は本薬の 14 C 標識体をマウス及びラットに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験における TK に基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬未変化体濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はマウスで $^{2.5}$ ng/mL、 $^{50.0}$ ng/mL 又は $^{10.0}$ µg/mL 17 、ラットで $^{29.5}$ ng/mL、 0 ウサギで $^{40.0}$ ng/mL、サルで $^{50.0}$ ng/mL であった。ラットにおける乳汁中の本薬未変化体濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は $^{29.4}$ ng/mL であった。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、ラジオ HPLC 法及びマイクロプレートカウンター法が用いられた。なお、本項において、本薬及び本薬の 14 C 標識体の用量及び濃度は遊離体換算値で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

 $^{17)}$ 単回投与試験 (CTD4.2.2.2.4) では 2.5 ng/mL、28 日間反復投与試験 (CTD4.2.3.2.1) では $^{10.0}$

4.1.1 単回投与(CTD4.2.2.2.4)

雄性マウスに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。

| 公 ・ 本来を中国位子したととい血永十年来不及に体の来物勤感・ ファー | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------|-----------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 例数/ 時点 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-last} (μg·h/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | CL _{tot} (L/h/kg) | V _{ss} (L/kg) | BA (%) |
| | 1 | 4 | 2.1 | 0.6 | 0.08 | _ | 1.72 | 0.36 | _ |
| 静脈内投与 | 3 | 4 | 4.0 | 1.2 | 0.08 | 0.9 | 2.49 | 0.76 | _ |
| | 10 | 4 | 20.4 | 5.8 | 0.08 | 0.8 | 1.72 | 0.38 | |
| | 3 | 4 | 2.8 | 1.5 | 0.25 | 1.3 | I | l | 120 |
| 経口投与 | 10 | 4 | 6.8 | 4.5 | 0.25 | I | I | l | 78 |
| 住口1又子 | 30 | 4 | 8.4 | 8.1 | 0.25 | 1.8 | I | l | 47 ^{a)} |
| | 100 | 4 | 23.5 | 23.6 | 0.25 | 1.6 | ı | - | 41 ^{a)} |

表 4 本薬を単回投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

平均値、一:算出せず

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} : 最終測定時間までにおける血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面 積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 CL_{tot} : クリアランス、 V_{ss} : 定常状態の分布容積、BA: バイオアベイラビリティ

a) 30 mg/kg 及び 100 mg/kg の BA については、10 mg/kg を静脈内投与したときのデータから用量補正して算出された。

雌雄ラット、妊娠ウサギ及び雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

| 用量 ^{a)} | | | | | | | | |
|------------------|------------------|--------------------|----------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|--|
| 動物種 | 用量 ^{a)} | 例数 | 測定時点 | | | | | |
| 到17/1里 | (mg/kg/目) | 171 3 X | 规定对示 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| | 41 | 3 b) | 初回投与時 | 4.4 | 8.3 | 11.6 | 12.4 | |
| | 41 | 3 又は 6 的 | 投与 29 週時 | 4.7 | 7.0 | 12.6 | 14.9 | |
| ラット | 164 | 3 b) | 初回投与時 | 10.3 | 14.7 | 32.7 | 34.6 | |
| ノット | 104 | 3 又は 6 的 | 投与 29 週時 | 10.0 | 14.6 | 29.5 | 37.1 | |
| | 656 | 3 b) | 初回投与時 | 14.0 | 27.5 | 89.4 | 101.4 | |
| | 030 | 3 又は 6 的 | 投与 29 週時 | 16.9 | 26.6 | 89.5 | 117.2 | |
| | 98 | 3 | 初回投与時 | _ | 27.3 ± 10.7 | _ | 191.0 ± 52.3 | |
| | - | 3 | 投与 14 日時 | _ | 39.2 ± 4.6 | _ | 335.0 ± 122.4 | |
| 妊娠 | | 3 | 初回投与時 | _ | 50.1 ± 8.7 | _ | 405.2 ± 10.1 | |
| ウサギ | | 3 | 投与 14 日時 | _ | 78.2 ± 18.1 | _ | 1101.2 ± 349.6 | |
| | 615 | 2 | 初回投与時 | _ | 103.0, 121.0 | _ | 1008.8, 1217.2 | |
| | 013 | 2 | 投与 14 日時 | _ | 116.0, 140.0 | _ | 1574.0, 2351.3 | |
| | 41 | 9 | 初回投与時 | 10.1 ± 1.7 | 11.5 ± 2.3 | 54.5 ± 7.3 | 70.6 ± 18.6 | |
| | 41 | 4 | 投与39週時 | 5.8 ± 1.4 | 9.3 ± 4.8 | 67.7 ± 11.8 | 76.0 ± 26.3 | |
| サル | 164 | 9 | 初回投与時 | 29.6±9.1 | 30.6 ± 8.9 | 171.2 ± 28.6 | 192.4 ± 52.5 | |
| 9 10 | 104 | 4 | 投与39週時 | 20.4 ± 4.3 | 19.8 ± 4.1 | 173.4 ± 28.5 | 196.0 ± 35.9 | |
| | 410 | 11 | 初回投与時 | 48.2 ± 16.4 | 51.6 ± 20.9 | 318.5 ± 63.7 | 299.2 ± 65.0 | |
| | 410 | 6 | 投与39週時 | 22.8 ± 5.2 | 26.1 ± 8.0 | 314.6 ± 94.3 | 297.0 ± 82.0 | |

表 5 本薬を反復投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動能パラメータ

平均値又は平均値±標準偏差(例数が2例の場合は個々の値)、一:該当せず

C_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC_{0-last}: 最終測定時間までにおける血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積 a) 1 日 2 回投与、b) 例数/時点、c) ラット及び妊娠ウサギの C_{max} は本薬 1 日 2 回投与のうち初回投与時と 2 回目投与時でいずれか高い方の血漿中本薬未変化体濃度、サルの C_{max} は本薬 1 日 2 回投与のうち初回投与時の最高血漿中本薬未変化体濃度

4.2 分布 (CTD4.2.2.2.3、4.2.2.3.1~2、4.2.3.5.3.1)

雄性マウス (24 例、3 例/時点) に本薬 100 mg/kg を単回経口投与したとき (本薬未変化体濃度は投与 24 時間後まで測定)、腎臓、皮膚及び心臓の本薬未変化体濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、脳の本薬未変化体濃度は投与 8 時間後に最高値を示した。腎臓、皮膚、心臓及び脳の本薬未変化体濃度が最高値を示した時点における血漿中本薬未変化体濃度に対する比(平均値±標準誤差)は、5.60±0.64、0.46

±0.02、0.24±0.00 及び 8.78±1.62 であった。放射能濃度は経時的に減少し、腎臓、皮膚、心臓及び脳における消失半減期の推定値は、2.3、3.8、3.6 及び 8 時間超であった。

雄性マウス (40 例、5 例/時点) に本薬 100 mg/kg/日を 7 日間自由飲水投与し、反復投与終了後に 24 時間の明暗サイクル (明期:投与 0~12 時間後、暗期:投与 12~24 時間後) において本薬未変化体濃度を測定した結果、すべての組織中の本薬未変化体濃度はマウスの活動期となる暗期の投与 16 時間後に最高値を示し、その時の腎臓、心臓、皮膚及び脳の本薬未変化体濃度の血漿中本薬未変化体濃度に対する比(平均値生標準誤差)は、2.06±0.08、0.37±0.04、0.32±0.03 及び 0.15±0.22 であった。

雄性ラット (18 例、3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 41 mg/kg を単回経口投与したとき (放射能濃度は投与 72 時間後まで測定)、腎臓、肝臓、皮膚、脾臓、心臓及び筋肉の放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、脳の放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示した。腎臓、肝臓、皮膚、脾臓、心臓、筋肉及び脳の放射能濃度が最高値を示した時点における血漿中放射能濃度に対する比(平均値±標準誤差)は、7.72±2.11、2.61±0.45、0.54±0.04、0.32±0.09、0.27±0.04、0.20±0.01 及び 0.86±0.11 であった。放射能濃度は経時的に減少し、投与 24 時間後では腎臓及び肝臓を除くすべての組織で定量下限未満となり、腎臓及び肝臓では投与 72 時間後に定量下限未満となった。

妊娠ラット(妊娠6日~分娩後20日、3例/時点)に本薬41、164及び820 mg/kg/日を1日2回に分けて反復経口投与したとき、妊娠20日の母動物及びその胎児における胎児/母体血漿中本薬未変化体濃度比は、それぞれ投与1時間後で0.06、0.09及び0.11、投与4時間後で0.85、0.31及び0.18であった。

マウス、ラット及びサルにおける本薬の 14 C 標識体($1\sim100\,\mu\text{mol/L}$)の血漿タンパク非結合率(平均値、平衡透析法)は、マウスで $101\sim122\%$ 、ラットで $91.9\sim114\%$ 、サルで $88.3\sim105\%$ であった。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.3.2、4.2.2.4.1)

雄性ラット (3 例/時点) に本薬の 14 C 標識体 41 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 12 時間後までの血漿中の総放射能濃度の AUC_{0-12h} に対する本薬未変化体の割合(平均値、以下同様)は 82.6%であった。本薬未変化体以外には主に 12 種類の放射能ピークが認められ、血漿中総放射能濃度の AUC_{0-12h} に対する割合は $0.35\sim2.98\%$ であった。

雌雄ラット(雌雄各 4 例)に本薬の ¹⁴C 標識体 41 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中の投与放射能に対する本薬未変化体の割合(平均値、以下同様)は、雄で 21.9%、雌で 22.8%であった。本薬未変化体以外には雄で主に 6 種類、雌で主に 5 種類の放射能ピークが認められ、尿中の投与放射能に対する割合は、雄で 0.06~1.81%、雌で 0.08~1.05%であった。投与 48 時間後までの糞中の投与放射能に対する本薬未変化体の割合は、雄で 51.8%、雌で 46.7%であり、本薬未変化体以外には雄で主に 4 種類、雌で主に 3 種類の放射能ピークが認められ、糞中の投与放射能に対する割合は雄で 0.11~4.25%、雌で 0.25~4.03%であった。

ラット及びサルの凍結肝細胞を用いて、本薬の 14 C 標識体 1 及び 100 μ mol/L の代謝を検討した結果、4 時間のインキュベーション後における本薬の 14 C 標識体の残存率(インキュベーション前を 100 %とした場合)は、ラットで 104 及び 102 %、サルで 101 及び 107 %であり、本薬の代謝物は認められなかった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.3.2、4.2.2.5.1、4.2.3.5.3.1)

雌雄ラット(雌雄各 4 例)に本薬の 14 C 標識体 41 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 16 8 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±標準偏差、以下同様)は、雄で $^{32.61\pm9.86\%}$ 、雌で $^{29.04\pm5.56\%}$ であり、糞中の累積排泄率は雄で $^{61.77\pm10.14\%}$ 、雌で $^{60.82\pm13.20\%}$ であった。

雌雄ラット(雌雄各 1 例)に本薬 14 C 標識体 1230 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は、雄で 23.8%、雌で 17.5%であり、糞中の累積排泄率は雄で 50.9%、雌で 67.4%、呼気中の累積排泄率は雄で 0.10%、雌で 0.14%であった。

妊娠ラット(妊娠6日~分娩後20日、3例/時点)に本薬41、164及び820 mg/kg/日を1日2回に分けて反復経口投与したときの授乳15日目の乳汁/母体血漿中本薬未変化体濃度比は、投与1時間後で1.13、0.88及び0.63、投与4時間後で8.10、2.56及び2.46であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の脳内蓄積性に対する影響について

機構は、雄性マウス及び雄性ラットを用いた組織内分布試験において、本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体の 脳内移行性が認められ、他の組織と比較して脳からの消失が緩徐であったことを踏まえ、本剤の反復投 与による脳内への蓄積の可能性や脳内移行性が臨床的に重要な影響を及ぼす可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄性マウスを用いた組織内分布試験(CTD4.2.2.2.3)において、本薬の脳内への移行は他の組織に比べ緩徐であり、投与 8 時間後に脳内の本薬濃度が最高値に達し、消失半減期の推定値は 8 時間を超え、消失についても他の組織に比べ緩徐であった。しかしながら、脳内での最高濃度は比較的低い値を示し、脳内での総曝露量 (AUC_{0-24h}) は、心臓、血漿、皮膚及び腎臓の約 41、28、28 及び 4%程度であり、脳内での本薬の濃度は低い値で推移するため、雄性マウスの組織内分布試験の成績からは、本薬の脳内移行性は臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、雄性ラットを用いた組織内分布試験(CTD4.2.2.3.2)においても本薬の ¹⁴C 標識体を投与した結果、脳内に放射能が検出されたが、投与 24 及び 72 時間後では放射能濃度が定量下限未満であったことから、本剤の隔日投与では、本薬が脳内に蓄積しない可能性が示唆された。なお、中枢神経系に関する安全性薬理試験や反復投与毒性試験において、本薬の脳内移行性に関連すると考えられる事象は認められなかった。

ヒトにおける安全性について、中枢神経系の有害事象(SOC「神経系障害」及び SOC「精神障害」)のうち、副作用の発現割合は、ERT で治療中のファブリー病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験:投与 18 カ月)では本剤群 22%(8/36 例)、ERT 群 0%(0/21 例)、ERT 未治療のファブリー病患者を対象とした海外第 III 相試験(AT1001-011 試験:投与 6 カ月間)ではプラセボ群12.1%(4/33 例)、本剤群 17.6%(6/34 例)であり、いずれの臨床試験においても本剤群で高い傾向が認めらた。いずれかの臨床試験で認められた副作用のうち、最も多く認められた事象は頭痛であり、続いて浮動性めまい及び錯感覚であった。しかし、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ず、最も多く認められた頭痛の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、忍容性は良好であった。さらに、長期投与時(AT1001-012 試験の投与 30 カ月間、AT1001-011 試験の投与 24 カ月間)において、AT1001-011 試験の 1 例に重篤な副作用(錯感覚)が認められたが、本薬の投与中止には至らず、これらの有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、本薬の脳内移行性が臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、非臨床試験の結果から本薬が脳内に蓄積する可能性は低く、脳内における本薬濃度は低い 濃度で推移し、安全性薬理試験及び非臨床毒性試験の成績からも本薬の脳内移行性に関連すると考えら れる事象は認められていないこと、臨床試験における中枢神経系に関する有害事象の発現状況を踏まえ ると、本剤投与により臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。 機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果、本薬の脳内移行性について臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び光毒性評価等が実施された。GLP非適用で実施された一部の試験は、参考資料として提出された。なお、本項において、用量及び濃度は遊離体換算値で表記した。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.1~2)

雌雄 SD ラットに本薬 1230 mg/kg が単回経口投与された。死亡例は認められず、一般状態及び体重に本薬投与に関連する変化は認められなかった。概略の致死量は 1230 mg/kg 超と判断された。

雌雄ビーグル犬に本薬 410 mg/kg が単回経口投与された。死亡例は認められず、一般状態及び体重に本薬投与に関連する変化は認められなかった。なお、被験物質分析の結果、使用した被験物質に 36.8% の塩化ナトリウムが含まれており、実質投与量は 259 mg/kg であったことから、概略の致死量は 259 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウスでは最長4週間、ラットでは最長26週間、ビーグル犬では最長2週間、カニクイザルでは最長39週間の反復投与毒性試験が実施された。標的器官毒性に一貫性は認められず、マウスでは大腸の粘膜炎症、ラットでは軟便及び脾臓リンパ濾胞の増加が認められたが、ビーグル大及びカニクイザルでは毒性を示唆する変化は認められなかった。

5.2.1 マウス4週間反復経口投与毒性試験(CTD4.2.3.2.1)

遺伝子改変マウスを用いたがん原性試験の用量設定のため、雌雄 CByB6F1 マウスに本薬 0¹⁸⁾、500、1000 及び 2000 mg/kg/日が 1 日 1 回、4 週間経口投与された。その結果、1000 mg/kg/日以上の群で大腸(盲腸、結腸及び直腸)の急性びまん性粘膜炎症(1000 mg/kg/日群は雌のみ)、2000 mg/kg/日群で盲腸の肥厚及び腸間膜リンパ節のアポトーシス増加が認められた。大腸における変化は、本薬の局所刺激性に起因するものと考えられている。

以上より、無毒性量は雌で 500 mg/kg/日、雄で 1000 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット2週間反復経口投与毒性試験及び2週間回復性試験(CTD4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに本薬 0¹⁹⁾、82、410 及び 1230 mg/kg が 1 日 1 回、2 週間経口投与された。また、0 及び 1230 mg/kg/日群について、2 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。その結果、1230 mg/kg/日群で尿中塩化物の増加、腺胃における好酸球浸潤、腺胃と前胃の接合部における浮腫が認められた。胃における変化は本薬の局所刺激性に起因するものと考えられている。休薬期間終了時には、いずれの変化も回復性が認められている。

以上より、無毒性量は410 mg/kg/日と判断された。

19) 精製水

¹⁸⁾ 脱イオン水

5.2.3 ラット26週間反復経口投与毒性試験及び8週間回復性試験(CTD4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0^{20} 、41、205 及び 615 mg/kg が 1 日 2 回(0、82、410 及び 1230 mg/kg/日)、26 週間経口投与された。また、0 及び 1230 mg/kg/日群について、8 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。その結果、投与期間中に 1230 mg/kg/日群の雌雄各 1 例が投与過誤のため死亡し、また、1230 mg/kg/日群の雌 1 例で右後肢腫脹が認められたため、途中剖検が行われた(剖検で脛骨の骨折が確認された)。生存例では、82 mg/kg/日以上の群で脾臓リンパ濾胞の増加(軽微~軽度増加)、1230 mg/kg/日群で軟便、尿の酸性化、脾臓重量の増加が認められた。尿の酸性化について、腎臓に病理組織学的変化は認められず、毒性学的意義はないと判断されている。脾臓の変化について、本試験では 82 mg/kg/日以上の群(82 mg/kg/日投与時の AUC_{0-t} : 30147 ng·h/mL)に認められたが、ラット 2 年間がん原性試験(656/984 mg/kg/日投与時の AUC_{0-t} : 176000 ng·h/mL)及びカニクイザル 39 週間反復経口投与毒性試験(410 mg/kg/日投与時の AUC_{0-t} : 305823 ng·h/mL)では認められず、本試験で認められた脾臓の変化は毒性所見とは判断されなかった。休薬期間終了時には、脾臓の変化について回復傾向が、その他の変化について回復性が認められている。

以上より、無毒性量は 410 mg/kg/日と判断された。

無毒性量 (410 mg/kg/日) を投与したときの投与 181 日目の曝露量 (AUC_{0-t}) は 96659 ng·h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量 21 の 21.4 倍であった。

5.2.4 イヌ2週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.6)

雌雄ビーグル犬に本薬 0¹⁹⁾、41、164 及び 410 mg/kg が 1 日 1 回、2 週間経口投与された。その結果、410 mg/kg/日群で便の変化(暗色又は淡色便並びに/又は液状便等)、尿中塩化物及びカリウム濃度の増加について、器官重量、剖検及び病理組織学的検査で変化が認められず、毒性学的意義はないと判断されている。

以上より、無毒性量は 164 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 カニクイザル2週間反復経口投与毒性試験(CTD4.2.3.2.7)

雌雄カニクイザルに本薬 0²⁰⁾、20.5、82 及び 205 mg/kg が 1 日 2 回(0、41、164 及び 410 mg/kg/日)、2 週間経口投与された。41 mg/kg/日以上の群で赤血球数の減少がみられ、164 及び 410 mg/kg/日群でより顕著であった。また、410 mg/kg/日群の雄で十二指腸に隣接するリンパ節に泡状組織球及び十二指腸の乳糜管拡張が認められた。赤血球数の減少について、複数回の採血との関連性が疑われたこと、赤血球数の変化量が小さいこと、同一用量で実施されたサル 39 週間反復経口投与毒性試験において同様の所見が認められなかったことから、本所見と本薬との関連性は低く、毒性学的意義は低いと判断されている。十二指腸に隣接するリンパ節に認められた変化について、同一用量で実施されたサル 39 週間反復経口投与毒性試験において同様の所見が認められなかったことから、本薬との関連性はないと考えられている。

以上より、無毒性量は 410 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 カニクイザル39週間反復経口投与毒性試験及び8週間回復性試験 (CTD4.2.3.2.8)

²⁰⁾ 注射用水

²¹⁾ 外国人ファブリー病患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.2) において、本剤 150 mg を隔日投与したときの血漿中本薬未変化体濃度に基づき母集団薬物動態解析により推定した AUC_{0-48h} (9033 ng·h/mL)

雌雄カニクイザルに本薬 0^{20} 、20.5、82 及び 205 mg/kg が 1 日 2 回(0、41、164 及び 410 mg/kg/日)、13、26 又は 39 週間経口投与された。0 及び 410 mg/kg/日群では、39 週間反復投与後、8 週間の休薬期間が設定され、回復性が評価された。その結果、164 mg/kg/日群の雌 1 例が骨端軟骨断裂を伴う大腿骨遠位端の骨折のため、途中剖検が実施されたが、本薬との関連性は示唆されなかった。

以上より、無毒性量は410 mg/kg/日と判断された。

無毒性量(410 mg/kg/日)を投与したときの投与 267 又は 268 日目 $^{22)}$ の曝露量(AUC $_{0-t}$)は 305823 ng·h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量 $^{21)}$ の 67.7 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験(CTD4.2.3.3.1.1~2、4.2.3.3.2.1(参考資料))

細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類動物細胞を用いるマウスリンフォーマ TK 試験が実施され、いずれも陰性と判断された。また、ラット骨髄小核試験が実施され、本薬が小核を誘発する可能性は低いと推察された。

5.4 がん原性試験

Tg.rasH2マウス及びラットを用いた反復経口投与がん原性試験が行われた。その結果、いずれの種においても、本薬投与に起因すると考えられる腫瘍の発現は認められなかった。

5.4.1 Tg.rasH2マウス26週間反復経口投与がん原性試験(CTD4.2.3.4.1.1)

Tg.rasH2 マウスの雄に本薬 0^{18} 、100、300 及び 1000 mg/kg/日、雌に本薬 0^{18} 、50、150 及び 500 mg/kg/日が 1 日 1 回、26 週間経口投与された。その結果、本薬投与に起因すると考えられる腫瘍性変化及び非腫瘍性変化の発現は認められなかった。

以上より、非発がん用量は雄では 1000 mg/kg/日、雌では 500 mg/kg/日と判断された。

雄に $1000 \text{ mg/kg/日及び雌に } 500 \text{ mg/kg/日を投与したときの投与 } 182 \text{ 日目の曝露量 } (AUC_{0-t})$ は、 $121000 \text{ ng·h/mL 及び } 94400 \text{ ng·h/mL であり、臨床推奨用量 }^{21)}$ 投与時の曝露量の 26.8 及び 20.9 倍であった。

5.4.2 ラット104週間反復経口投与がん原性試験(CTD4.2.3.4.1.2)

雌雄 SD ラットに本薬 0^{23} 、20.5、82 及び 328/492 mg/kg が 1 日 2 回(0、41、164 及び 656/984 mg/kg/日)、104 週間経口投与された。当初、最高用量として臨床推奨用量投与時の曝露量 21 の約 25 倍の曝露量を得ることができると予測された 656 mg/kg/日が設定されたが、初回及び投与 29 週の曝露量が目標とする曝露量を下回ったため、投与 36 週以降は用量を 984 mg/kg/日に増量して投与された。

その結果、対照群(6%)と比較し、656/984 mg/kg/日群の雄で、膵島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた(20%)。雌では膵島細胞腺腫の発生頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性変化について、特記すべき変化は認められなかった。申請者は、656/984 mg/kg/日群の雄に認められた膵島細胞腺腫の発生率は背景値を上回っていたが、膵島細胞の過形成の増加は認められていないこと、本薬の遺伝毒性は陰性であること、雌において腫瘍の増加は認められていないこと、656/984 mg/kg/日群の雄の曝露量を超える血中曝露量を投与されたラット(26 週)及びサル(39 週)の反復経口投与毒性試験において膵臓に前がん病変が認められなかったこと、Tg.rasH2 マウス 26 週間がん原性試験においてがん原性を示唆す

²²⁾ 雌では投与 267 日目、雄では投与 268 日目に測定された。

²³⁾ 蒸留水。なお、本試験では溶媒対照群が2群設定されている。

る変化が認められなかったこと、SD ラットの雄の自然発生性の膵島細胞腫瘍の発生率として 10~20% 強の個体で認められているとの報告があること(A Glossary for use in Toxicity and Carcinogenicity Studies. Elsevier; 1992. 118-26、Toxicol Pathol 1994; 22: 48-55)、膵島細胞腫瘍は一般的に雌よりも雄で高頻度に発現し、遅発性で 24 カ月試験の終了時付近で増加することが多いこと(Exp Aging Res 1982; 8: 3-24、Toxicol Pathol 1994; 22: 48-55)等を踏まえ、本薬投与に関連する可能性は低いと考えている。

以上より、非発がん用量は 656/984 mg/kg/日と判断された。非発がん用量(656/984 mg/kg/日)を投与したときの投与 29 週目(656 mg/kg/日)及び投与 37 週目(984 mg/kg/日)の曝露量(AUC_{0-1})は 103000 ng·h/mL 及び 176000 ng·h/mL であり、それぞれ臨床推奨用量投与時の曝露量 $^{21)}$ の 22.8 及び 39.0 倍であった。

5.5 生殖発性毒性試験

5.5.1 ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

5.5.1.1 雌雄ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1.1)

雌雄 SD ラットに、本薬 0²⁰、41、205 及び 615 mg/kg が 1 日 2 回 (0、82、410 及び 1230 mg/kg/目)、経口投与された。雌では交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで投与され、妊娠 13 日に剖検された。雄では交配 4 週間前から投与され、投薬された雌との交配 (初回)、及び無処置の雌との交配 (2 回目)を通して、第 88 日目 (剖検前日)まで投与された。また、第 105 日まで投与された雄を 4 週間休薬し、無処置の雌と交配 (3 回目)が行われた。その結果、本薬が投与された雌雄による初回交配における雌の妊娠率は対照群で 95%であったのに対し、82、410 及び 1230 mg/kg/日群でそれぞれ 20、5 及び 5%であり、本薬投与群で受胎能の低下が認められた。本薬を投与した雄と未処置の雌による 2 回目の交配においても、雌の妊娠率は対照群で 95%であったのに対し、82、410 及び 1230 mg/kg/日群でそれぞれ 45、25 及び 10%であり、本薬投与群で受胎能の低下が認められた。4 週間休薬後の雄と無処置の雌による 3 回目の交配においては、本薬投与群で受胎能の低下が認められた。4 週間休薬後の雄と無処置の雌による 3 回目の交配においては、本薬投与群で低下していた受胎能が回復した。以上より、受胎能の低下は本薬の雄への投与に起因し、休薬後に回復する変化と判断されている。なお、雄の生殖器官の病理組織学的検査では、本薬投与による変化は認められず、精子の総数、形態又は運動率に本薬投与に関連する影響は認められなかった。雌については、同腹児の減少により、本薬群で体重減少が認められている。

以上より、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は82 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.1.2 雄ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1.2)

雄 SD ラットに、本薬 0^{20} 、1.025、4.1 及び 10.25 mg/kg が 1 日 2 回 (0、2.05、8.2 及び 20.5 mg/kg/日)、 交配 4 週間前から交配期間を通して剖検前日まで(合計 9 週間以上)経口投与された。その結果、雌の妊娠率は対照群で 95%であったのに対し、2.05、8.2 及び 20.5 mg/kg/日でそれぞれ 75、85 及び 55%であり、本薬投与群で受胎能の低下が認められた。2.05 及び 8.2 mg/kg/日群における妊娠率は背景値の下限値又はそれをわずかに下回った値であったが、いずれも本薬投与に関連する変化と判断されている。

以上より、雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 2.05 mg/kg/日未満と判断された。

2.05 mg/kg/日を投与したときの曝露量(AUC_{0-t})は 736 ng·h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量 $^{21)}$ の 0.163 倍であった。

5.5.1.3 雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1.3)

雌 SD ラットに、本薬 0^{20} 、4.1、41 及び 410 mg/kg を 1 日 2 回(0、8.2、82 及び 820 mg/kg/日)、交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで経口投与された結果、本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 820 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2.1)

妊娠 SD ラットに本薬 0^{20} 、41、205 及び 615 mg/kg が 1 日 2 回(0、82、410 及び 1230 mg/kg/日)、妊娠 $6\sim17$ 日目まで経口投与された結果、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は1230 mg/kg/日と判断された。

5.5.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験(CTD4.2.3.5.2.3)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0²⁰⁾、49、123 及び 307.5 mg/kg が 1 日 2 回(0、98、246 及び 615 mg/kg/日)、 妊娠 6~19 日目まで経口投与された。その結果、615 mg/kg/日群の母動物 1 例が妊娠 11 日に投与過誤で 死亡した。同群の母動物 7 例で、本薬投与に関連した慢性的な摂餌量の減少、体重減少、糞量減少が認められ、妊娠 22~27 日に流産が観察されたため、途中剖検を行った。母動物への影響として、246 mg/kg/日群で体重増加抑制傾向、246 mg/kg/日以上の群で糞量減少及び摂餌量の減少、早期胚吸収の発現頻度増加による着床後胚死亡率の増加、615 mg/kg/日群で体重減少、流産、生存同腹児数の減少が認められた。 胎児への影響として、246 mg/kg/日以上の群で骨化遅延(足蹠骨、胸骨)及び腰肋の発現頻度の増加、615 mg/kg/日群で胎児体重の減少、頭頂骨の未骨化、軽度の胸骨分節の癒合、尾骨位置異常及び鼻の縫合骨の発現頻度増加が認められたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は98 mg/kg/日と判断された。

無毒性量(98 mg/kg/日)を投与したときの妊娠 19 日目における曝露量(AUC $_{0-t}$)は 334988 ng·h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量 $^{21)}$ の 74.2 倍であった。

5.5.3 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

5.5.3.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(CTD4.2.3.5.3.1)

妊娠ラットに本薬 0^{20} 、20.5、82 及び 410 mg/kg が 1 日 2 回(0、41、164 及び 820 mg/kg/日)、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された結果、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に対する無毒性量は 820 mg/kg/日と判断された。 無毒性量 (820 mg/kg/日) を投与したときの妊娠 20 日目における投与 1 時間後の母動物 (F0) 及び胎児 (F1) の血漿中本薬未変化体濃度は、それぞれ 21133 及び 2317 ng/mL、分娩後 15 日における投与 1 時間後の母動物 (F0) の血漿中本薬未変化体濃度及び乳汁中本薬未変化体濃度はそれぞれ 25533 及び 16133 ng/mL であった。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性評価(CTD4.2.3.7.7.2(参考資料))

本薬の波長 290~700 nm でのモル吸光係数が 1000 L/mol·cm 未満であったことから、本薬は光毒性を有さないと判断されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 受胎能の低下について

機構は、雌雄ラット受胎能試験(CTD4.2.3.5.1.1)及び雄ラット受胎能試験(CTD4.2.3.5.1.2)の雄ラットで認められた受胎能の低下について、ヒトへの外挿性及び安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。雌雄ラット受胎能試験(CTD4.2.3.5.1.1)及び雄ラット受胎能試験(CTD4.2.3.5.1.2)で用量依存的な受胎能の低下が認められたが、雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験(CTD4.2.3.5.1.3)では認められなかったことから、当該受胎能の低下は本薬の雄ラットに対する影響と考える。なお、受胎能の低下は4週間の休薬期間後に回復性が確認されていることから、比較的速やかに回復する可逆性の変化であった。

スフィンゴ糖脂質は、先体形成、精巣上体の精子成熟、卵母細胞膜での受精能獲得及び先体反応並び に侵入後の卵母細胞活性化等の様々な段階で精子の受胎能に関与していることが報告されている(Biol reprod 2005; 72: 805-13、PNAS 2002; 99: 17173-8、Pharmacogenomics 2008; 9: 717-31)。本薬は α-Gal A の 活性部位に結合して安定化させ、α-Gal A のリソソームへの輸送を促進し、結果的にリソソーム内で本薬 から遊離した α-Gal A によって GL-3 等のスフィンゴ糖脂質代謝に影響することにより、精子の受胎能 に関わる機能に変化が生じ、受胎能が低下した可能性が考えられる。なお、イミノ糖である本薬と類似 の構造(アルキル化イミノ糖)を有する既承認医薬品であるミグルスタット(販売名:ブレーザベスカ プセル 100 mg) でも、雄の生殖能に起因する受胎能低下が認められており、精巣及び精巣上体の萎縮性 変化、精子数、精子の運動能及び形態等の変化が認められている (Biol Reprod 2005; 72: 805-13、PNAS 2002; 99: 17173-8、Pharmacogenomics 2008; 9: 717-31)。ミグルスタットはリソソーム外の膜結合グルコ シルセラミダーゼである β グルコシダーゼ 2 を阻害することでスフィンゴ糖脂質代謝を阻害することか ら、いずれの薬剤もスフィンゴ糖脂質代謝に影響するが、両剤のスフィンゴ糖脂質代謝に対する作用機 序の違いが受胎能に対する影響の差異の要因である可能性が推察される。本薬については、明らかな精 子の形態異常、精子パラメータの変動、並びに精巣及び精巣上体の形態異常が認められず、成熟精子に おける先体の生化学的異常により、精子の受精能獲得又は精子の卵母細胞への侵入等に影響が生じた結 果、受胎能が低下した可能性が高いと推察される。

以上より、本薬を投与した雄ラットで認められた受胎能の低下について、ヒトで発現する可能性は完全には否定できないが、雄性生殖器官の重量又は病理組織、及び精子パラメータ(総数、運動率及び形態)に影響は認められず、4週間の休薬期間後に速やかに回復していること、本薬の20.5 mg/kg/日投与時(臨床推奨用量投与時の曝露量²¹⁾の1.5倍に相当)の受胎率が55%であり受胎能が残存していることを踏まえると、本剤のファブリー病治療薬としてのベネフィットを上回るものではないものと考える。

機構は、以下のように考える。雄ラットへの本薬投与時における受胎能低下のヒトへの外挿性及び安全性に関して、発現機序が非遺伝毒性機序に基づくものであること、精子及び精巣の形態的変化を伴わないこと、可逆的な変化であること、本薬の 20.5 mg/kg/日投与時(臨床推奨用量投与時の曝露量の 1.5 倍に相当)の受胎率が 55%であることを踏まえると、不妊等の重篤な影響を生じる可能性は低いと考えるが、ヒトで受胎能の低下が生じる可能性は否定できないことから、当該試験成績について添付文書において適切に情報提供する必要がある。

- 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略
- 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験で使用された製剤の内訳は、表6のとおりであった。

| 開発の相(試験名) | | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|--|
| 国内試験 | 海外試験(国際共同治験を含む) | | | | | |
| 第I相 | 第1相(AT1001-010、AT1001-014、AT1001-018、FAB-CL-101、FAB-CL-102、 | | | | | |
| (MGM115806) | FAB-CL-103、FAB-CL-104) | | | | | |
| <u>_</u> | 第 I 相(FAB-CL-103) | | | | | |
| _ | 第 II 相(FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203、FAB-CL-204、FAB-CL-205) | | | | | |
| _ | 第 II 相(FAB-CL-205) | | | | | |
| 第 I 相 | 第 I 相(AT1001-015) | | | | | |
| | 第 II 相(AT1001-013、FAB-CL-205) | | | | | |
| (MGM113800) | 第 III 相(AT1001-011、AT1001-012、AT1001-041) | | | | | |
| | 第 I 相(AT1001-016、AT1001-018) | | | | | |
| _ | 第 II 相(AT1001-013、FAB-CL-205) | | | | | |
| | 第 III 相(AT1001-011、AT1001-012、AT1001-041) | | | | | |
| | 第1相 (MGM115806) — — | | | | | |

表 6 臨床試験で使用された製剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、本薬未変化体の定量下限は血漿中及び尿中でそれぞれ 5.88 ng/mL 及び 100 ng/mL であった。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及びラジオ HPLC 法が用いられた。ヒトマスバランス試験における放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は加速器質量分析法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外で実施された静脈内投与試験及び絶対的 BA 試験 (AT1001-018 試験)、相対的 BA 試験及び食事の影響試験 (FAB-CL-103 試験)、食事の影響試験 (AT1001-016 試験)の成績が提出された。

6.1.1 静脈内投与試験及び絶対的 BA 試験 (CTD5.3.1.1.1: AT1001-018 試験 < 2014 年 3 月 ~ 6 月 >)

外国人健康成人男女(目標被験者数 31 例)を対象に、本薬の静脈内投与時の安全性及び薬物動態、並びに絶対的 BA を検討するため、静脈内投与の検討ではプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験、絶対的 BA の検討では無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、静脈内投与の検討 (コホート 1~3) では、プラセボ、本薬の液剤 0.3、1.0 又は 10 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与とされ、各コホートの被験者 (7 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本薬群に 5 例が無作為に割り付けられた。絶対的 BA の検討 (コホート 4、各群 5 例) では、各期に本薬の液剤 150 mg を絶食下で単回経口投与又は 2 時間かけて単回静脈内投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

無作為に割り付けられた 31 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち本薬が投与された 25 例が 薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表7のとおりであった。

^{-:}該当なし

a) カプセル剤 III 及びカプセル剤 IV は市販予定製剤と同一処方であるが、カプセルの着色剤又は印字が異なる製剤。

表7 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 本薬 0.3 mg/kg(5 例) | 本薬 1.0 mg/kg(5 例) | 本薬 10 mg/kg(5 例) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 609 (5.5) | 1760 (5.9) | 20652 (11.4) |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 2282 (7.7) | 6861 (14.7) | 81106 (14.5) |
| t _{max} (h) | 1.93 (1.93, 1.95) | 1.93 (1.93, 1.97) | 1.93 (1.93, 1.93) |
| $t_{1/2}$ (h) | 2.1 (8.9) | 3.2 (20.5) | 10.0 (3.0) |
| CL (L/h) | 6.6 (4.3) | 7.6 (14.7) | 7.4 (10.2) |
| V _z (L) | 19.8 (7.4) | 34.7 (15.6) | 106.3 (11.1) |
| Ae _{0-24h} (mg) | 10.7 ± 5.4 | 42.2 ± 4.7 | 512.0±33.0 |
| fe _{0-24h} (%) | 69.2±34.4 | 79.7 ± 4.0 | 85.1 ± 2.0 |
| CL _r (L/h) | 4.5±2.2 | 6.2 ± 1.0 | 6.4 ± 0.5 |

幾何平均値(変動係数%)、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} : 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度一時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、 V_z : 消失相の分布容積、 Ae_{0-24h} : 投与 24 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 fe_{0-24h} : 投与 24 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 fe_{0-24h} : 投与 24 時間後までの尿中本薬未変化体排泄率、 CL_r : 腎クリアランス

絶対的 BA の検討について、静脈内投与時に対する経口投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比(経口投与/静脈内投与)とその 90%信頼区間は 0.743 [0.670, 0.823] であり、絶対的 BA は 74.3%であった。

安全性について、静脈内投与の検討 (コホート 1~3) では、有害事象は、プラセボ群で 2/6 例に 6 件、 0.3 mg/kg 群で 1/5 例に 2 件、 1.0 mg/kg 群で 2/5 例に 5 件、 10 mg/kg 群で 2/5 例に 3 件認められ、そのうちプラセボ群の 1/6 例に 2 件(外耳痛 2 件)、 10 mg/kg 群の 1/5 例に 1 件(味覚異常)は副作用と判断された。絶対的 BA の検討(コホート 4)では、有害事象は、経口投与時で 2/10 例に 2 件、静脈内投与時で 1/10 例に 2 件認められ、そのうち経口投与時の 1 例 1 件(そう痒症)は副作用と判断された。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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.1.2 相対的 BA 試験及び食事の影響試験(CTD5.3.1.2.1: FAB-CL-103 試験<20 年 ■ 月~■月>)

外国人健康成人男性(目標被験者数 15 例)を対象に、本剤の相対的 BA 及び食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本薬の液剤 100 mg 若しくは本剤 100 mg を絶食下、又は本剤 100 mg を高脂肪 食摂取後 30 分以内に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は7日間以上とされた。

無作為に割り付けられた 15 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団24)とされた。

薬物動態について、本薬の液剤に対する本剤の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗平均値の比(本剤/本薬の液剤)とその 90%信頼区間は、0.97 [0.87, 1.09] 及び 0.98 [0.89, 1.08] であった。本剤の絶食下投与に対する食後投与の血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗平均値の比(食後/絶食下)とその 90%信頼区間は、0.60 [0.53, 0.67] 及び 0.63 [0.57, 0.69] であった。

安全性について、有害事象は、本薬の液剤投与時の 1/15 例に 1 件、本剤の絶食下投与時の 1/15 例に 1 件、本剤の食後投与時の 2/14 例に 2 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.1.3 食事の影響試験 (CTD5.3.1.1.2: AT1001-016 試験 < 2011 年 10 月~12 月 >)

-

²⁴⁾ 無作為に割り付けられた 15 例のうち 1 例ではアンフェタミン系薬剤の陽性反応が検出され治験中止となったため、本剤の食後投与 時の安全性及び薬物動態解析対象集団は 14 例であった。

外国人健康成人男女(目標被験者数 20 例)を対象に、本剤の食事の影響を検討するため、無作為化非 盲検5期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 150 mg を絶食下投与、ブドウ糖飲料との同時投与、高脂肪食摂取の 1 時間 前投与、軽食摂取の1時間前投与又は軽食摂取の1時間後投与とされ、各期の休薬期間は7日間以上と された。

無作為に割り付けられた 20 例全例が安全性解析対象集団25)とされ、絶食下投与時に有害事象(嘔吐) により治験を中止した1例を除く19例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動熊について、本剤の各投与タイミングにおける血漿中本薬未変化体の薬物動熊パラメータは、 表8のとおりであった。

| 表 8 | 表 8 本剤の各投与タイミングにおける血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ | | | | | | | | |
|-------------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|--|--|--|
| 本剤の 投与タイミング | $\begin{array}{c} C_{max} \\ (ng/mL) \end{array}$ | AUC _{0-last} (ng·h/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | | 平均値の比 ^{a)} 頼区間] AUC _{0-last} | | | |
| 絶食下投与 | 1561 (33.8) | 9696 (27.1) | 3.0 (1.5, 6.0) | 3.9 (11.3) | _ | _ | | | |
| ブドウ糖飲料との 同時投与 | 1408 (29.6) | 8342 (29.2) | 3.0 (2.0, 4.0) | 4.0 (11.8) | 0.90 [0.80, 1.02] | 0.86 [0.77, 0.97] | | | |
| 高脂肪食摂取の 1時間前投与 | 1323 (28.3) | 6021 (27.6) | 1.5 (1.0, 3.0) | 4.9 (20.5) | 0.85 [0.75, 0.96] | 0.62 [0.56, 0.70] | | | |
| 軽食摂取の 1 時間前投与 | 1278 (39.6) | 5573 (32.0) | 2.0 (1.5, 3.1) | 4.9 (13.4) | 0.82 [0.73, 0.93] | 0.58 [0.51, 0.65] | | | |
| 軽食摂取の 1 時間後投与 | 945 (28.3) | 5801 (27.0) | 3.0 (1.5, 6.0) | 4.3 (10.9) | 0.61 [0.54, 0.68] | 0.60 [0.54, 0.67] | | | |

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(範囲)、-:該当データなし

安全性について、有害事象は、絶食下投与時の1/20例に3件(嘔吐/頭痛/浮動性めまい)、軽食摂取 の1時間前投与時の1/19例に1件(悪心)、軽食摂取の1時間後投与時の1/20例に5件(悪心/嘔吐/腹 部痛/下痢/頭痛) 認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかっ た。投与中止に至った有害事象は、絶食下投与時の1例(嘔吐)に認められ、治験中止に至った。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の1試験(MGM115806試験)及び海外の10試験(FAB-CL-101、AT1001-018、 AT1001-014、FAB-CL-102、AT1001-015、AT1001-010、FAB-CL-201、FAB-CL-204、AT1001-011 及び FAB-CL-205 試験)、参考資料として、海外の2試験(FAB-CL-104及びAT1001-013試験)の成績及び母集 団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に、 主な試験の成績を記述する。なお、海外 AT1001-018 試験の成績については「6.1.1 静脈内投与試験及 び絶対的 BA 試験」の項を参照。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験(CTD4.2.2.2-1~2、4.2.2.3-1、4.2.2.4-1、4.2.2.6-1~10)

²⁵⁾ 無作為に割り付けられた 20 例のうち 1 例は、軽食摂取の 1 時間後投与を行った後、絶食下投与時に有害事象(嘔吐)により治験を 中止したため、ブドウ糖飲料との同時投与時、高脂肪食摂取の1時間前投与時及び軽食摂取の1時間前投与時の安全性解析対象集団 は19例であった。

Cmax: 最高血漿中本薬未変化体濃度、AUColas: 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面 積、t_{max}:最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}:消失半減期

a) 絶食下投与時に対する各投与タイミングにおける最小二乗幾何平均値の比

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬(100 μ mol/L)の膜透過性を検討した結果、頂側膜側から基底膜側(A→B)及び基底膜側から頂側膜側(B→A)への P_{app} (×10-6 cm/sec、以下同様、平均値±標準偏差)は、0.61±0.40 及び 0.40±0.17 であり、見かけの膜透過係数比(B→A/A→B)は 0.65 であった。陽性対照として用いたピンドロール(10 μ mol/L)、ミノキシジル(10 μ mol/L)及びアテノロール(100 μ mol/L)の頂側膜側から基底膜側(A→B)の P_{app} (平均値±標準偏差)は、22.3±3.21、5.33±1.45 及び 0.43±0.06であった。Caco-2 細胞単層膜の経上皮電気抵抗を下げるため培地に EGTA を添加した上で膜透過性を検討した結果、本薬(50 μ mol/L)、陽性対照である傍細胞経路を介した透過を示すルシファーイエロー(500 μ mol/L)及びアテノロール(50 μ mol/L)並びに経細胞経路を介した透過を示すプロプラノロール(10 μ mol/L)の頂側膜側から基底膜側(A→B)の P_{app} (平均値)は 13.4、2.06、10.2 及び 27.1 であり、EGTA を添加しない場合の頂側膜側から基底膜側(A→B)の P_{app} は 0.74 未満、0.19、0.33 及び 21.6 であった。

ヒトにおける本薬の 14 C 標識体(1、10 又は $100\,\mu mol/L$)の血漿タンパク非結合率(平均値、平衡透析法)は、100、98 及び 111%であった。

ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬の 14 C 標識体(1 及び 100 μ mol/L)の代謝を検討した結果、4 時間のインキュベーション後の本薬の 14 C 標識体の残存率(インキュベーション前との比較)は 105 及び 101 %であり、本薬の代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 $(0.5\sim500\,\mu\text{mol/L})$ の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5)に対する阻害作用を検討した結果、本薬の IC_{50} 値はいずれの CYP 分子種に対しても $500\,\mu\text{mol/L}$ 超であり、本薬の直接阻害作用、時間依存的阻害作用及び代謝依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬 $(10\sim1000\,\mu\text{mol/L})$ の CYP1A2 及び CYP3A4 並びに本薬 $(5\sim500\,\mu\text{mol/L})$ の CYP2B6 に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

BCRP、BSEP、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の 発現細胞を用いて、本薬 $(0.69\sim500~\mu mol/L)$ の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、本薬 $(10\sim100\,\mu\text{mol/L})$ の取込み作用を検討した結果、BCRP、P-gp、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の取込み作用は認められなかった。OAT3 では、OAT3 発現細胞と非発現細胞を用いてベシクル内に取り込まれた本薬未変化体の濃度を測定して透過係数(OAT3 発現細胞/非発現細胞)を算出した結果、本薬 10 及び $100\,\mu\text{mol/L}$ ではそれぞれ $0.92\sim1.96$ 及び $1.08\sim15.65$ であった。OAT3 の発現細胞を用いて本薬(3 $\sim300\,\mu\text{mol/L}$)の取込み作用を検討した結果、透過係数はいずれの本薬濃度においても 2 未満($0.95\sim1.52$)であり、OAT3 を介した本薬の取込み作用は認められなかった。

SGLT1 の発現細胞を用いて、本薬(412 μ mol/L~100 mmol/L)の取込み作用を検討した結果、本薬は濃度依存的に膜脱分極を示し(EC50 は 100 mmol/L 超)、SGLT1 阻害薬であるフロリジン存在下では本薬により誘導された膜脱分極が 73.7%阻害された。陽性対照であるメチル- α -D-グルコピラノシドの EC50 は 2.08 mmol/L であり、フロリジン存在下では膜脱分極が 100%阻害された。SGLT1 の発現細胞を本薬 (0.15~150 mmol/L)及びメチル- α -D (U-14C) -グルコピラノシド標識体とインキュベーションして本薬の SGLT1 に対する阻害作用を検討した結果、本薬は濃度依存的にグルコースの取込みを阻害し、IC50 値(平均値)は 64.7 mmol/L であった。

SGLT2 の発現細胞を用いて、本薬(10~300 μmol/L)の取込み作用を検討した結果、SGLT2 を介した 本薬の取込み作用は認められなかった。SGLT2 の発現細胞を用いて、本薬(3~1000 µmol/L)の SGLT2 に対する阻害作用を検討した結果、本薬の SGLT2 に対する阻害作用は認められなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回投与試験(CTD5.3.3.1.1: MGM115806 試験 < 2011 年 9 月 ~ 12月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 12 例)を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び薬物 動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検4期クロスオーバー用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、各期にプラセボ、本薬の液剤 50 mg、本剤 150 mg 又は本剤 450 mg を絶食下に単回経 口投与とされ、各期の休薬期間は7日間以上とされた。

無作為に割り付けられた 14 例全例が安全性及び薬物動態26)解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 9のとおりであった。

| 表 9 本楽を里 | 表 9 本楽を単回経口投与したときの血漿中本楽未変化体の楽物動態パフメータ | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------|------------------|--|--|--|--|--|--|
| パラメータ | 本薬 50 mg(14 例) | 本薬 150 mg(13 例) | 本薬 450 mg(13 例) | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 695 (36.0) | 2124 (36.3) | 5695 (40.4) | | | | | | |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 3905 (35.0) | 11431 (27.4) | 30454 (34.2) | | | | | | |
| t _{max} (h) | 3.0 (1.5, 5.0) | 3.5 (2.0, 5.0) | 3.5 (2.5, 5.0) | | | | | | |
| $t_{1/2}$ (h) | 3.2 (22.5) | 3.8 (6.6) | 4.0 (5.6) | | | | | | |
| CL/F (L/h) | 12.6 (34.6) | 13.0 (27.4) | 14.6 (34.1) | | | | | | |
| V _z /F (L) | 57.8 (28.8) | 71.7 (27.8) | 84.7 (37.0) | | | | | | |
| Ae _{0-24h} (mg) | 25.5±5.8 | 71.6 ± 15.5 | 203.9 ± 38.1 | | | | | | |
| fe _{0-24h} (%) | 51.0±11.6 | 47.7 ± 10.3 | 45.3±8.5 | | | | | | |
| CL_r (L/h) | 6.4 ± 1.3 | 6.2 ± 1.1 | 6.1 ± 1.0 | | | | | | |

幾何平均値(変動係数%)、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

Cmax:最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC_{0-last}:定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、

t_{max}:最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}:消失半減期、CL/F:みかけの全身クリアランス、

V_z/F:みかけの分布容積、fe_{0-24h}:投与24時間後までの尿中本薬未変化体排泄率、

Ae_{0-24h}: 投与 24 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、CL_r: 腎クリアランス

安全性について、有害事象は、プラセボ投与時の 5/14 例に 7 件、液剤 50 mg 投与時の 5/14 例に 10 件、 本剤 150 mg 投与時の 4/13 例に 6 件、本剤 450 mg 投与時の 2/13 例に 2 件認められ、そのうちプラセボ 投与時の1例1件(排便回数増加)、液剤50mg投与時の4例7件(頭痛2例2件、季節性アレルギー、 頭痛/高血圧/血中クレアチンホスホキナーゼ増加/関節痛)、本剤 450 mg 投与時の 2 例 2 件(頭痛 2 例 2 件)は副作用と判断された。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。

臨床検査値について、リンパ球数低値がプラセボ投与時の 2/14 例、液剤 50 mg 投与時の 1/14 例、本 剤 150 mg 投与時の 1/13 例、本剤 450 mg 投与時の 1/13 例に認められたが、いずれも有害事象とされな

バイタルサインについて、拡張期血圧低値がプラセボ投与時の 1/14 例、本剤 150 mg 投与時の 2/13 例、 拡張期血圧高値が液剤 50 mg 投与時の 1/14 例、収縮期血圧高値が本剤 150 mg 投与時の 1/13 例に認めら れ、液剤 50 mg 投与時の拡張期血圧高値の1例は有害事象とされたが、試験終了時までに回復した。心

 $^{^{26)}}$ 無作為に割り付けられた 14 例のうち 1 例が同意撤回により治験中止となったため、本剤 150 mg 及び 450 mg 投与時の安全性及び薬 物動態解析対象集団は13例であった。

電図について、プラセボ投与時及び液剤 $50 \, mg$ 投与時の 1/14 例に陰性 T 波が認められ、有害事象とされたが、試験終了時までに回復した。

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回投与試験(CTD5.3.3.1.2: FAB-CL-101 試験<20 ■年 ■月~■月>)

外国人健康成人男性(目標被験者数 32 例)を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬の液剤 25 mg、75 mg、225 mg 若しくは 675 mg を絶食下に単回経口投与とされた。各コホートの被験者(8 例)のうち、プラセボ群に 2 例、本薬群に 6 例が無作為に割り付けられた。

無作為に割り付けられた 32 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち本薬が投与された 24 例が 薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

| 衣 10 | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------|------------------|--|--|--|--|
| パラメータ | 本薬 25 mg(6 例) | 本薬 75 mg(6 例) | 本薬 225 mg(6 例) | 本薬 675 mg(6 例) | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 201 (35.5) | 685 (16.7) | 1997 (56.1) | 6492 (24.4) | | | | |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 1092 (34.2) | 4661 (9.0) | 11177 (59.8) | 35275 (22.3) | | | | |
| t _{max} (h) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (1.5, 5.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 2.5 (2.0, 4.0) | | | | |
| t _{1/2} (h) | 3.0 (15.4) | 4.0 (15.3) | 4.6 (15.4) | 4.2 (7.61) | | | | |
| CL/F (L/h) | 18.1 (33.6) | 13.0 (8.6) | 16.2 (59.2) | 15.5 (22.4) | | | | |
| V _z /F (L) | 78.5 (29.7) | 74.9 (22.2) | 107.0 (75.9) | 93.2 (17.4) | | | | |
| Ae _{0-24h} (mg) | 9.3, 3.9 a) | 26.4±8.4 b) | 90.7 ± 33.8 | 267.5 ± 39.8 | | | | |
| fe _{0-24h} (%) | 45.6, 18.9 a) | $43.0\pm13.7^{\text{ b}}$ | 49.3 ± 18.4 | 48.5 ± 7.2 | | | | |
| CL _r (L/h) | 5.8, 6.0 a) | 5.7 ± 1.7 b) | 7.5 ± 1.3 | 7.7 ± 1.6 | | | | |

表 10 本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)、2 例の場合は個々の値

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} : 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度一時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: みかけの全身クリアランス、 V_z/F : みかけの分布容積、 Ae_{0-24h} : 投与 24 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 fe_{0-24h} : 投与 24 時間後までの累積本薬尿中排泄率(%)、 CL_r : 腎クリアランスa) 2 例、b) 4 例

安全性について、有害事象は、プラセボ群で 2/8 例に 5 件、本薬 75 mg 群で 1/6 例に 2 件、本薬 675 mg 群で 2/6 例に 3 件認められ、そのうちプラセボ群の 1 例 2 件(頭痛/水様便)、本薬 75 mg 群の 1 例 1 件(頭痛)、本薬 675 mg 群の 2 例 2 件(頭痛、浮動性めまい)は副作用と判断された。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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (CTD5.3.3.1.3: FAB-CL-102 試験 < 20 ■ 年 ■ 月 ~ 20 ■ 年 ■ 月 >)

外国人健康成人男性(目標被験者数 16 例)を対象に、本薬を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬の液剤を 1 回 50 mg 若しくは 150 mg を絶食下に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与とされた。各コホートの被験者(8 例)のうち、プラセボ群に 2 例、本薬群に 6 例が無作為に割り付けられた。

無作為に割り付けられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち本薬が投与された 12 例が 薬物動態解析対象集団とされた。 薬物動態について、本薬を1日2回反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表11のとおりであった。

| パラメータ | 本薬 50 mg l | BID(6 例) | 本薬 150 mg BID(6 例) | | |
|---------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|-----------------|--|
| 7.77.9 | 投与1日目 | 投与7日目 | 投与1日目 | 投与7日目 | |
| C _{max} (ng/mL) | 344 (40.9) | 617 (35.1) | 1723 (46.6) | 1659 (40.5) | |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 1897 (48.0) | ı | 8955 (40.5) | _ | |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL) | _ | 3259 (25.6) | _ | 10680 (33.6) | |
| t _{max} (h) | 2.5 (2.0, 5.0) | 2.3 (1.5, 4.0) | 3.5 (1.5, 4.0) | 2.5 (2.0, 4.0) | |
| t _{1/2} (h) | 2.5 (15.0) | _ | 2.4 (5.4) | _ | |
| CL/F (L/h) | 20.3 (47.8) | _ | 12.9 (40.2) | _ | |
| V _z /F (L) | 74.2 (60.5) | _ | 45.4 (37.4) | _ | |
| Flux1 (%) | _ | 204 (17.5) | - | 160 (21.1) | |
| Flux2 (%) | _ | 914 (38.1) | - | 638 (36.5) | |
| Ae _{0-12h} (mg) | 11.7±5.5 a) | 19.2 ± 6.5 | 72.6 ± 24.8 | 82.3 ± 20.2 | |
| fe _{0-12h} (%) | 28.6±13.4 a) | 47.1 ± 15.8 | 59.2±20.3 | 67.1 ± 16.5 | |
| CL _r (L/h) | 4.5 ± 1.2 a) | 5.7 ± 1.2 | 7.6 ± 1.4 | 7.6 ± 1.5 | |

表 11 本薬を 1日 2回 反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値(範囲)、BID:1日2回投与、-:該当データなし C_{max} :最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} :定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度一時間曲線下面積、 AUC_{0-r} :投与間隔での血漿中本薬未変化体濃度一時間曲線下面積、 t_{max} :最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$:消失半減期、CL/F:みかけの全身クリアランス、 V_{e}/F :みかけの分布容積、Flux1:平均血漿中本薬未変化体濃度に対する最高血漿中本薬未変化体濃度と最小血漿中本薬未変化体濃度の差の割合、Flux2:最小血漿中本薬未変化体濃度に対する最高血漿中本薬未変化体濃度と最小血漿中本薬未変化体濃度の差の割合、 Ae_{0-l2h} :投与12時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 fe_{0-l2h} :投与12時間後までの累積尿中本薬未変化体排泄率(%)、 CL_r :腎クリアランス a)4例

安全性について、有害事象は、本薬 150 mg 群で 4/6 例に 10 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。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。 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.2.4 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1.4: AT1001-014 試験 < 2011 年 8 月 ~ 9 月 >)

外国人健康成人男性(目標被験者数 6 例)を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体 150 mg を絶食下に単回経口投与された。

総投与例数 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中の総放射能濃度及び本薬未変化体濃度の C_{max} (幾何平均値(変動係数))は 2246 $ng \cdot eq/mL$ (27%) 及び 1516 ng/mL (27%)、 AUC_{0-last} は 18718 $ng \cdot eq \cdot h/mL$ (14%) 及び 10957 $ng \cdot h/mL$ (22%)、 t_{max} (中央値 [範囲])はいずれも 4.00 [2.00, 6.00] h、 $t_{1/2}$ (平均値 \pm 標準偏差)は 7.68 ± 6.90 及び 6.34 ± 2.50 h であった。投与 24 時間後までの血漿中総放射能に対する本薬未変化体の割合は約 77% であり、その他 O-グルクロン酸抱合体 M1、M2 及び M3 の割合が 5、2 及び 6%であった。投与 $2\sim 24$ 時間後までの放射能の血液/血漿中濃度比は $0.76\sim 1.12$ であった。投与 $2\sim 40$ 時間後までの総放射能の尿中及び糞中排泄量(平均値)の合計は投与放射能の 97.6%であり、その内訳は尿中及び糞中で 77.2 及び 20.4% であった。投与 $2\sim 40$ 時間後までの投与放射能に対する本薬未変化体の尿中排泄率は $2\sim 40$ 時間後までの投与放射能は $2\sim 40$ 時間後までの放射性が $2\sim 40$ 時間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間後までの影響を表する $2\sim 40$ 中間を表する $2\sim$

安全性について、有害事象は 4/6 例に 6 件認められ、そのうち 2 例 3 件(頭痛/下痢、頭痛)は副作用 と判断された。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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 男性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.4.2.1: FAB-CL-201 試験 < 2006 年 1 月 ~ 2008 年 1 月 >)

外国人男性ファブリー病患者(目標被験者数 20 例)を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された(試験デザインの詳細、並びに薬力学及び安全性の試験成績については、「7.1.1 男性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を1日2回反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表12のとおりであった。

| 3.12 平角と1日2日次後に日次10にことの血水「平米水炎に中の米や幼恋・ファーフ | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| パラメータ | 本剤 25 mg BID | | 本剤 100 mg BID | | 本剤 250 mg BID | |
| 777-9 | 第1日目(9例) | 第14日目(8例) | 第 15 日目 (8 例) | 第 28 日目 (8 例) | 第29日目(8例) | 第 42 日目 (8 例) |
| C _{max} (ng/mL) | 204 (31.3) | 263 (46.4) | 884 (37.6) | 1071 (30.3) | 2305 (37.1) | 2185 (33.6) |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 1053 (29.9) | 1361 (32.9) | 4218 (32.0) | 5643 (25.3) | 10881 (32.4) | 12244 (26.0) |
| t _{max} (h) | 2.0 (1.9, 4.0) | 3.0 (2.0, 5.0) | 2.5 (1.0, 3.0) | 3.0 (1.0, 5.0) | 3.0 (2.0, 4.1) | 3.0 (1.1, 4.1) |
| t _{1/2} (h) | 2.4 (20.0) | 2.6 (25.0) | 2.5 (19.2) | 2.6 (11.9) | 2.4 (13.4) | 2.7 (17.3) |
| CL/F (L/h) | 18.3 (28.9) | 15.0 (32.9) | 18.2 (33.3) | 14.5 (25.3) | 17.8 (31.9) | 16.7 (26.0) |
| V _z /F (L) | 63.5 (39.9) | _ | 66.1 (37.2) | _ | 60.8 (38.0) | _ |
| 蓄積係数 a) | _ | 1.3 (53.0) | _ | 1.3 (30.2) | _ | 1.1 (37.2) |

表 12 本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(範囲)、BID:1日2回投与、-:該当データなし

尿中の薬物動態パラメータ 27 について、第 28 日目(本剤 100 mg 投与の 14 日目)及び第 42 日目(本剤 250 mg 投与の 14 日目)における Ae_{0-10h} (平均値±標準偏差、以下同様)は、 38.8 ± 11.3 及び 91.7 ± 26.1 mg、 fe_{0-10h} は、 47.4 ± 13.8 及び 44.9 ± 12.8 %、 CL_r は、 6.84 ± 1.24 及び 7.92 ± 2.21 L/h であった。

6.2.3.2 女性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.4.2.4: FAB-CL-204 試験 < 2006 年 9 月 ~ 2008 年 5 月 >)

外国人女性ファブリー病患者(目標被験者数 12 例)を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された(試験デザインの詳細、並びに薬力学及び安全性の試験成績については、「7.1.4 女性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を隔日反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

30

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、AU $C_{0\cdot12h}$: 投与 12 時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: みかけの全身クリアランス、 V_z/F : みかけの分布容積

a) 初回投与時(本剤 25 mg BID:第 1 日目、本剤 100 mg BID:第 15 日目、本剤 250 mg BID:第 29 日目)の AUC_{0-12h} に対する反復投与時(本剤 25 mg BID:第 14 日目、本剤 100 mg BID:第 28 日目、本剤 250 mg BID:第 42 日目)の AUC_{0-12h} の比から算出された。

²⁷⁾ 25 mg BID 投与時における尿中の本薬未変化体はほとんどの被験者で定量下限未満又は欠損値であったため、尿中の薬物動態パラメータは提示されなかった。

 $AUC_{0\text{-last}} \ \left(ng \! \cdot \! h/mL \right)^{-a)}$ 評価時期 C_{max} (ng/mL) Ae_{0-10 h} (mg) fe_{0-10 h} (%) CL_r (L/h)1457, 4744 2.0, 2.0 投与1日目 294 918 本剤 50 mg 16.8 b) 41.0 b) 8.0 b) OOD 投与14日目 478, 754 2099, 4854 2.3, 4.0 (2例) 4.2 b) 10.2 b) 3.0 b) 投与84日目 325 772 1402, 3775 2.0, 2.0 9.6±7.3 °) 投与1日目 1691 (22.0) 74.1 ± 32.7 °) 8942 (32.2) 3.5 (1.0, 4.0) 60.4 ± 26.7 c) 本剤 150 mg QOD $73.0 \pm 43.1^{\text{ c}}$ 59.5 ± 35.1 °) $9.0\pm8.2^{\text{ c}}$ 投与 14 日目 2029 (40.0) 10638 (35.6) 3.0 (2.0, 4.0) (4例) 投与84日目 1524 (23.3) 8582 (29.7) 3.5 (2.0, 4.0) 41.8 ± 22.7 34.1 ± 18.5 5.4 ± 4.2 投与1日目 2461 (43.4) 13217 (30.2) 3.0 (2.0, 5.0) 64.9 ± 32.7 31.8 ± 16.0 4.6 ± 1.3 本剤 250 mg 投与 14 日目 2663 (22.8) 14851 (9.6) OOD 3.0 (3.0, 5.0) 79.4 ± 24.7 38.9 ± 12.1 5.5 ± 2.1

表 13 本剤を隔日反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、平均値 ±標準偏差、 t_{max} は中央値(範囲)、2 例の場合は個々の値、QOD: 隔日投与、-: 該当データなし C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} : 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度 - 時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $Ae_{0-l0\,h}$: 投与 10 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 $fe_{0-l0\,h}$: 投与 10 時間後までの尿中本薬未変化体排泄量、 $fe_{0-l0\,h}$: 投与 10 時間後までの尿中本薬未変化体排泄率、 CL_{τ} : 腎クリアランス

3.0 (3.0, 4.0)

 60.8 ± 41.0

 29.8 ± 20.1

 7.0 ± 5.9

9970 (37.8)

6.2.4 内因性要因の検討

投与84 日目 1954 (49.1)

(3例)

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験(CTD5.3.3.3.1 : AT1001-015 試験 < 2011 年 8 月 ~ 2012 年 4 月 >)

外国人成人男女(目標被験者数 32 例)を対象に、本剤の単回経口投与時の安全性及び薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例 32 例(腎機能²⁸⁾正常者(CLcr≥90 mL/min、8 例)、軽度腎機能障害者(60≤CLcr<90 mL/min、8 例)、中等度腎機能障害者(30≤CLcr<60 mL/min、8 例)及び重度腎機能障害者(15≤CLcr<30 mL/min、8 例))全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 150 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.04 [0.79, 1.38]、0.89 [0.67, 1.18] 及び 0.99 [0.75, 1.31]、 AUC_{0-x} の最小二乗幾何平均値の比と 90%信頼区間は 1.17 [0.90, 1.53]、1.81 [1.39, 2.36] 及び 4.53 [3.48, 5.90] であった。

| 数11 年前 150 mg と中国配置数すりたことで加速を手が来が数配置のクラップ | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| パラメータ | 腎機能正常者 | 軽度腎機能障害者 | 中等度腎機能障害者 | 重度腎機能障害者 |
| | (8 例) | (8 例) | (8 例) | (8 例) |
| C _{max} (ng/mL) | 2100 (26.0) | 2191 (28.8) | 1868 (32.1) | 2078 (45.5) |
| AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | 12397 (27.7) | 14536 (30.7) | 22460 (42.2) | 56154 (24.9) |
| C _{48h} (ng/mL) | 5.70 ± 3.63 | 9.34 ± 7.57 | 64.5 ± 68.1 | 334 ± 126 |
| t _{max} (h) | 2.5 (1.5, 3.0) | 2.5 (1.5, 4.0) | 3.0 (1.5, 4.0) | 4.3 (3.0, 8.0) |
| t _{1/2} (h) | 6.4±1.9 | 7.7 ± 3.0 | 22.2 ± 14.2 | 32.3 ± 7.4 |
| CL/F (L/h) | 12.1 (27.7) | 10.3 (30.7) | 6.68 (42.2) | 2.67 (24.9) |
| V _z /F (L) | 107.3 (38.0) | 107.0 (37.7) | 172.8 (102.3) | 122.0 (43.7) |

表 14 本剤 150 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

幾何平均値(変動係数%)、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 $AUC_{0.\infty}$: 無限大時間までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、 C_{48h} : 投与 48 時間後の血漿中本薬未変化体濃度、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: みかけの全身クリアランス、Vz/F: みかけの分布容積

安全性について、有害事象は、腎機能正常者で 3/8 例に 3 件、軽度腎機能障害者で 4/8 例に 5 件、中等 度腎機能障害者で 4/8 例に 9 件、重度腎機能障害者で 3/8 例に 4 件認められ、そのうち腎機能正常者の 1 例 1 件(口内乾燥)、軽度腎機能障害者の 2 例 3 件(頭痛/鼻閉、頻尿)、中等度腎機能障害者の 1 例 3 件(頭痛/下痢/悪夢)、重度腎機能障害者の 1 例 2 件(頭痛/傾眠)は副作用と判断された。死亡例、重

a) 投与14日目及び84日目についてはAUC₀₋₁₀ (投与10時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積)、b)1例、c)3例

²⁸⁾ Cockcroft-Gault の計算式により算出された CLcr

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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 アガルシダーゼとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.1: AT1001-013 試験 < 2011 年 2 月 ~ 2012 年 10 月 > 参考資料)

外国人男性ファブリー病患者(目標被験者数 18~24 例)を対象に、本剤とアガルシターゼとの薬物相 互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステージ 1 の第 1 期(14 日間)では、1 日目にアガルシダーゼ アルファ $0.2 \, \text{mg/kg}$ 又はアガルシダーゼ ベータ $0.5 \, \text{mg/kg}$ 若しくは $1.0 \, \text{mg/kg}$ が単回静脈内投与され、続く第 2 期(14 日間)では、1 日目に本剤 $150 \, \text{mg}$ を絶食下に単回経口投与された $2 \, \text{時間後にアガルシダーゼ}$ アルファ $0.2 \, \text{mg/kg}$ 又はアガルシダーゼ ベータ $0.5 \, \text{mg/kg}$ 若しくは $1.0 \, \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与され、さらに続く第 $3 \, \text{期}$ (8 日間)では、7 日目に本剤 $150 \, \text{mg}$ を絶食下に単回経口投与された。ステージ $2 \, \text{の第 1}$ 期(14 日間)では、1 日目にアガルシダーゼ アルファ $0.2 \, \text{mg/kg}$ 又はアガルシダーゼ ベータ $0.5 \, \text{mg/kg}$ 若しくは $1.0 \, \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与され、続く第 $2 \, \text{期}$ (14 日間)では、1 日目に本剤 $450 \, \text{mg}$ を絶食下に単回経口投与された $2 \, \text{時間後にアガルシダーゼ}$ アルファ $0.2 \, \text{mg/kg}$ 又はアガルシダーゼ ベータ $0.5 \, \text{mg/kg}$ 若しくは $1.0 \, \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与された。

総投与例数 23 例 (ステージ 1:12 例、ステージ 2:11 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 150 mg 単独投与時に対するアガルシダーゼ併用投与時の血漿中本薬未変化体濃度における C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、表 15 のとおりであった。

 アガルシダーゼの用量
 C_{max}
 AUC_{0-last}

 アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg (4 例)
 1.03 [0.80, 1.31]
 1.03 [0.69, 1.53]

 アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg (5 例)
 1.01 [0.70, 1.45]
 1.11 [0.70, 1.76]

 アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg (3 例)
 0.95 [0.46, 1.95]
 1.02 [0.65, 1.58]

 全体 (12 例)
 1.00 [0.79, 1.26]
 1.06 [0.82, 1.37]

表 15 本剤 150 mg 単独投与時とアガルシダーゼ併用投与時の血漿中本薬未変化体濃度の比較

最小二乗幾何平均値の比(アガルシダーゼ併用投与時/本剤 150 mg 単独投与時) [90%信頼区間]

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) 、 AUC_{0-last} : 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積 $(ng\cdot h/mL)$

薬力学について、アガルシダーゼ単独投与時に対する本剤併用投与時における血漿中 α -Gal A 活性並びに α -Gal A タンパク質濃度の C_{max} 及び AUC $_{0$ -last</sub> の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、表 16 のとおりであった。

表 16 アガルシダーゼ単独投与時と本剤併用投与時の α-Gal A 活性及び α-Gal A タンパク質濃度の比較

| I del - | A title 1 and 3 miles 1 and 3 | | | | |
|---------|---|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 本剤の | アガルシダーゼの用量 | 血漿中 α-Gal A 活性 | | 血漿中 α-Gal A タンパク質濃度 | |
| 用量 | 7 以ルマケー この用重 | C_{max} | AUC_{0-last} | C_{max} | AUC_{0-last} |
| | アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg (4例) | 1.71 [1.44, 2.02] | 4.12 [3.26, 5.22] | 1.09 [0.93, 1.28] | 1.00 [0.97, 1.04] |
| 本剤 | アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg(5 例) | 1.73 [1.35, 2.21] | 2.83 [2.14, 3.75] | 0.94 [0.73, 1.21] | 0.93 [0.74, 1.17] |
| 150 mg | アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg(3 例) | 1.39 [0.97, 2.01] | 2.00 [1.49, 2.67] | 1.13 [0.83, 1.53] | 1.23 [0.88, 1.72] |
| | 全体(12 例) | 1.63 [1.44, 1.84] | 2.94 [2.44, 3.55] | 1.03 [0.93, 1.15] | 1.03 [0.92, 1.14] |
| | アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg (4例) | 1.69 [1.26, 2.28] | 3.12 [2.02, 4.81] | 1.07 [0.97, 1.18] | 1.06 [0.94, 1.19] |
| 本剤 | アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg(1 例) | _ | _ | _ | _ |
| 450 mg | アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg(6 例) | 1.40 [1.04, 1.89] | 1.93 [1.29, 2.88] | 1.10 [0.93, 1.29] | 1.46 [1.01, 2.13] |
| | 全体(11 例) | 1.55 [1.30, 1.84] | 2.35 [1.83, 3.04] | 1.06 [0.97, 1.16] | 1.26 [1.03, 1.54] |

最小二乗幾何平均値の比(本剤併用投与時/アガルシダーゼ単独投与時) [90%信頼区間] 、一:該当データなし

C_{max}: 最高血漿中 α-Gal A 活性 (nmol/mL·h) 又は最高血漿中 α-Gal A タンパク質濃度 (ng/mL) 、AUC_{0-last}: 定量可能な最終時点まで の血漿中 α-Gal A 活性 (nmol·h/mL·h) 又は血漿中 α-Gal A タンパク質濃度 (ng·h/mL) 一時間曲線下面積 安全性について、有害事象は、ステージ1において、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 単独投与時で 1/4 例、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 単独投与時で 4/5 例、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 単独投与時で 3/3 例、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 併用投与時で 2/3 例、本剤 150 mg 単独投与時で 5/12 例に認められ、ステージ 2 において、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 単独投与時で 3/4 例、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 単独投与時で 1/2 例、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 単独投与時で 1/6 例、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 併用投与時で 4/4 例、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 併用投与時で 1/6 例に認められた。そのうち、ステージ 2 のアガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 単独投与時の 1 例(処置後出血)、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 併用投与時の 1 例(処置後出血)、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 併用投与時の 1 例(ファブリ病)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験(CTD5.3.4.1.1: AT1001-010 試験<20 ■ 年 ■月~■月>)

外国人健康成人男女(目標被験者数 52 例)を対象に、本薬の単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する 影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 4 群クロスオー バー試験が実施された。

用法・用量は、各期にプラセボ、本薬の液剤 150 mg 若しくは 1250 mg、又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は7日間とされた。

無作為に割り付けられた 52 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団29)とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 本薬 150 mg(51 例) | 本薬 1250 mg(52 例) |
|---------------------------------|-----------------|------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 1635 (27.3) | 12579 (29.6) |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 10306 (24.5) | 71200 (27.1) |
| t _{max} (h) | 3.0 (1.0, 6.0) | 3.0 (2.0, 4.0) |
| t _{1/2} (h) | 3.8 (9.9) | 4.0 (11.2) |

幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(範囲)

 C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-last} : 定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達

時間、t_{1/2}:消失半減期

心電図について、QTcI³⁰間隔のベースラインからの変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差の調整済み平均値³¹⁾ (95%信頼区間上限) は、本薬 150 mg 及び本薬 1250 mg 投与時のいずれにおいても投与後 12 時間に最大値(本薬 150 mg では 0.06 (2.06) ms、本薬 1250 mg では 0.08 (2.06) ms)となり、95%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。モキシフロキサシン投与時では、投与後 2 時間におけるプラセボ投与時との差の調整済み平均値(95%信頼区間下限)は 10.85 (9.26) ms であり、95%信頼区間の下限が 5 ms を上回った。

²⁹⁾ 無作為に割り付けられた 52 例のうち 1 例が第 1 期の本薬 1250 mg 投与期完了後、第 2 期の開始前に同意を撤回したため、プラセボ、本薬 150 mg 及びモキシフロキサシン投与については、安全性及び薬物動態解析対象集団は 51 例であった。

³⁰⁾ 被験者毎にベースラインの QT 間隔で調整し、心拍数で補正した QT 間隔

³¹⁾ 投与時期、治療、投与時期と治療の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果共分散分析モデルを用いた推定値

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与時 14% (7/51 例)及び 6% (3/51 例:頭痛 3 例)、本薬 150 mg 投与時 12% (6/51 例)及び 0% (0/51 例)、本薬 1250 mg 投与時 15% (8/52 例)及び 10% (5/51 例:頭痛 2 例、胸痛/熱感/多汗症、便秘、無力症)、モキシフロキサシン投与時 12% (6/51 例)及び 2% (1/51 例:下腹部痛)であった。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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.7 母集団薬物動態解析(CTD5.3.3.5.1)

健康成人及びファブリー病患者を対象に国内外で実施された第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験 13 試験 (国内試験: MGM115806 試験、海外試験: FAB-CL-101、FAB-CL-102、FAB-CL-103、FAB-CL-104、AT1001-010、AT1001-014、AT1001-015、AT1001-016、FAB-CL-201、FAB-CL-204、FAB-CL-205 及び AT1001-011 試験) の 260 例(性別: 男性 169 例、女性 91 例、被験者の違い:健康成人 179 例、ファブリー病患者 81 例、人種: 白人 204 例、黒人 25 例、アジア人 24 例、その他の人種 7 人) から得られた 4447 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、PPK 解析が実施された(使用したソフトウエア: NONMEM(ver. 7.3))。 PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目(中央値(範囲)、以下同様)について、年齢は 36 (16,74) 歳、体重は 74 (38,141) kg、ベースライン時の eGFR は 89.8 (7.1,236) mL/min/1.73m²であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮したデポコンパートメントを含んだ 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルに中央コンパートメントの CL/F に対する共変量として eGFR 及び体重、 V_2 /F に対する共変量として体重を予め組み込んだモデルが構築され、各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、eGFR、CLcr、体重、被験者の違い(健康成人又はファブリー病患者)、人種がステップワイズ法により検討された。その結果、予め組み込まれた CL/F に対する共変量である eGFR 及び体重、並びに V_2 /F に対する共変量である体重の他に、CL/F 及び V_2 /F に対する共変量として被験者の違い(健康成人又はファブリー病患者)が最終モデルに組み込まれた。最終モデルから得られた共変量の検討の結果、eGFRが30及び120 mL/min/1.73m² の場合、CL/F の変動範囲は6.01及び22.32 L/hと推定され、体重が50及び170kgの場合、CL/F の変動範囲は0.85及び1.47 L/hと推定された。また、QT/QTc評価試験(AT1001-010試験)及び海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)において対象とした健康成人及びファブリー病患者の被験者毎のパラメータ推定値について最終モデルを用いて検討した結果、 C_{max} (幾何平均値(変動係数)、以下同様)はそれぞれ1539 ng/mL(24.7%)及び1180 ng/mL(32.9%)、AUC0-48h はそれぞれ9682 ng·h/mL(26.1%)及び9033 ng·h/mL(35.1%)と推定された。

6.R 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6.R.1 投与タイミングについて

申請者は、本剤の投与タイミングについて以下のように説明している。食事の影響試験(AT1001-016 試験)において、本剤 150 mg を高脂肪食摂取の 1 時間前、軽食摂取の 1 時間前及び軽食摂取の 1 時間後に投与したときの曝露量は、絶食下投与時と比較して、 C_{max} では約 15、18 及び 39%低下し、 AUC_{0-last} では約 38、43 及び 40%低下した。当該試験において、本剤の絶食下投与での t_{max} は約 3 時間であり、その投与 2 時間後における血漿中本薬未変化体濃度は、 C_{max} の 87.2%に相当することから、投与 2 時間後に食事をした場合でも本薬の未吸収分(C_{max} の 12.8%)に対する食事の影響は、本薬のバイオアベイラビリティにほとんど影響しないものと想定された。また、投与 2 時間前に食事をした場合、胃内容排泄にかかる時間にもよるが、食事と同時の本剤投与や投与 1 時間前に食事をした場合のように、残存した

食物が本薬のバイオアベイラビリティに大きく影響することは考えにくい。したがって、本剤の食事の影響に関する詳細なメカニズムは現時点で不明であり、本剤投与2時間前後における食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響は評価していないが、当該試験結果等を考慮して、第 III 相試験においては、食事の2時間前又は2時間後に本剤を投与することと規定して試験を実施した。

また、本薬は間歇的に投与することにより、一部の変異型 α -Gal A に選択的に結合してリソソームに輸送された後、リソソームにおいて本薬が解離することにより α -Gal A 活性を回復させることで、蓄積した基質を減少させると考えられることから(「3.R.1 本薬の作用機序等について」の項を参照)、本剤は一定の投与間隔での投与を考慮し、投与予定日の同時刻に投与することが適切であると考える。雄性マウス及び雄性ラットを用いた組織内分布試験において、本薬又は本薬の 14 C 標識体を投与したときに多くの組織で投与 $12\sim24$ 時間後に各組織からほぼ消失する傾向が認められたが、一部の組織では投与 24 時間後においても本薬未変化体濃度や放射能濃度が認められた(CTD4.2.2.2.3、4.2.2.3.2)。これらの組織においても、消失半減期に基づき投与 36 時間後ではほぼ消失すると予想されたため、投与予定時刻に本剤を投与できなかった場合には、投与予定時刻から 12 時間以内であればその時点で服用し、12 時間以上経過している場合は、次回の投与予定時刻に投与する旨を注意喚起する予定である。投与予定時刻に本剤を投与できなかった場合に投与間隔を 36 時間以上空けることについて、根拠となる臨床試験成績は得られていないが、本剤を飲み忘れた際の具体的な投与タイミングを規定することによって、連日投与を回避することができると考える。また、投与予定時刻について個々の患者毎に一定とすることで、患者毎での適当な服用時刻に対応でき、服薬アドヒアランスの悪化を防ぐことに貢献するものと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が提案する本剤の投与タイミング(食事の2時間前又は2時間後に本剤を投与すること)について、薬物動態の観点を踏まえた根拠となる具体的な臨床試験データは得られていないが、食事の影響試験(AT1001-016試験)で得られた結果や上記投与タイミングにて本剤が投与された第 III 相試験における有効性及び安全性の試験成績等も踏まえ、申請者の説明を了承して差し支えない。また、本剤を飲み忘れた際の対応や投与予定時刻を個々の患者毎に一定とすることについても、本薬の薬理学的な作用機序を考慮すると特段の問題はない。ただし、各投与タイミングに関する本剤の適正使用については、資材等も用いて十分に情報提供する必要がある(本剤の有効性、安全性及び用法・用量の適切性については、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項を参照)。

6.R.2 国内外の薬物動態の類似性について

申請者は、国内外の薬物動態の類似性について以下のように説明している。MGM115806 試験において、日本人健康成人に本剤 150 mg を絶食下で単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値(変動係数)、以下同様)は、2124 ng/mL(36.3%)及び 11519 ng·h/mL(27.4%)であった。一方、外国人健康成人に本剤 150 mg を絶食下で単回経口投与した海外 5 試験 32)における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の範囲は、1516~2100 ng/mL(25.9~33.8%)及び 9805~12397 ng·h/mL(22.0~27.7%)であり、日本人健康成人の曝露量と大きな違いは認められなかった。なお、体重が本薬の薬物動態に影響を与える共変量であ

³²⁾ AT1001-010、AT1001-014、AT1001-015、AT1001-016 及び AT1001-018 試験

ることが示唆されているが、体重補正を行った薬物動態パラメータ³³⁾についても、日本人と外国人の健康成人で大きな違いは認められなかった。

日本人のファブリー病患者における薬物動態データは得られなかったが、外国人ファブリー病患者を対象に本剤 150 mg を隔日投与したときの C_{max} 及び AUC(幾何平均値(変動係数))は、FAB-CL-204 試験では各評価期間の範囲で $1524\sim2029$ ng/mL($22.0\sim40.0\%$)及び $8582\sim10638$ ng·h/mL($29.7\sim35.6\%$)(表 13)、AT1001-011 試験では 1180 ng/mL(32.9%)及び 9033 ng·h/mL(35.1%)であり(「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照)、外国人の健康成人とファブリー病患者においても薬物動態に大きな違いは認められなかったことから、日本人のファブリー病患者においても、外国人ファブリー病患者と薬物動態に大きな違いはないと考えられる。

機構は、国内外の薬物動態の類似性について、日本人のファブリー病患者における薬物動態データは 得られていないが、国内外の健康成人及び外国人のファブリー病患者における薬物動態に大きな違いは 認められていないことから、申請者の説明を了承した。

6.R.3 腎機能障害患者における本剤投与時の薬物動態について

機構は、外国人を対象に本薬の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討したAT1001-015試験において、血漿中本薬未変化体の曝露量(AUC_{0-∞})が腎機能障害の程度に応じて増加し、半減期が延長する傾向が認められたことについて、その要因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AT1001-015 試験において、本剤 150 mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の血漿中本薬未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比は、1.17、1.81 及び 4.53 と腎機能障害の程度に応じて増加し、半減期(平均値)は腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者で 6.4、7.7、22.2 及び 32.3 時間と延長する傾向が認められた。その原因の一つとして、本薬はマスバランス試験(AT1001-014 試験)の結果より、投与 24 時間後までに投与放射能の約 77%が尿中に排泄されることから、腎機能障害の重症度が高まることで、血漿中のクリアランスが低下し、本薬の排泄が遅延して曝露量が高くなったものと考えられた。

また、AT1001-015 試験における本剤 150 mg を単回経口投与したときの C48h(平均値)は、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者で 5.70、9.34、64.5 及び 334 ng/mL であった(表 14)。腎機能正常者では定量下限付近、軽度腎機能障害者では定量下限値をわずかに上回る濃度であったことから、腎機能正常及び軽度の腎機能障害を有するファブリー病患者では本剤 150 mg を隔日投与したときの反復投与後における血漿中本薬未変化体濃度の蓄積が起こる可能性は小さいと考えられた。一方、中等度以上の腎機能障害者の C48h は軽度腎機能障害者よりも高く、特に重度腎機能障害者ではより高値を示したことから、反復投与後に蓄積が起こる可能性が考えられた。そこで、中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者に本剤 150 mg を隔日投与したときの初回投与後及び反復投与後の定常状態における血漿中本薬未変化体濃度についてシミュレーションを用いて推定し、蓄積性を検討した。その結果、Cmax、C48h及び AUC0-48h は、中等度腎機能障害者における初回投与後では 1734 ng/mL、84.3 ng/mL 及び 24552 ng・h/mL、反復投与後では 1822 ng/mL、101.1 ng/mL 及び 27191 ng・h/mL、重度腎機能障害者における初回投与後では 1980 ng/mL、361.9 ng/mL 及び 56502 ng・h/mL、反復投与後では 2416 ng/mL、

_

 $^{^{33)}}$ 体重補正時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値)は、日本人健康成人で $1928\,ng/mL$ 及び $10456\,ng\cdot h/mL$ であり、外国人健康成人で $1682\sim2334\,ng/mL$ 及び $10737\sim13778\,ng\cdot h/mL$ であった。

497.1 ng/mL 及び 74428 ng·h/mL と推定され、特に重度腎機能障害者では本剤 150 mg を隔日投与したときの反復投与後の曝露量の増加の程度から蓄積性が示唆された。

以上より、AT1001-015 試験成績及びそれに基づく反復投与後の定常状態の蓄積性について検討した結果、並びに臨床試験における安全性及び有効性の成績(「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照)等を踏まえると、中等度腎機能障害を有するファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与することに大きな問題はないと考える。一方、重度腎機能障害を有するファブリー病患者では、本剤 150 mg を投与したときに腎機能正常者と比較して曝露量の増加の程度が大きく、隔日投与したときの反復投与後の定常状態における蓄積性が示唆されていることから、有効性及び安全性の観点から推奨用法・用量が不明であり、臨床試験においてベースライン時に重度腎機能障害を有するファブリー病患者に本剤を投与した経験はないことも踏まえると、本剤 150 mg を隔日投与することは推奨できないと考える。以上の点を踏まえ、現在、重度腎機能障害患者への投与については、本剤の用法の検討も含めて別途臨床試験を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。腎機能障害者への投与について、腎臓は本薬の消失に関与する主要な臓器であり、腎機能の低下に伴い曝露量が増加する結果が得られていることから、腎機能障害を有する患者には慎重に対処する必要があるが、中等度腎機能障害患者においては、当該患者における本剤の蓄積性の検討結果、並びに臨床試験における安全性及び有効性の成績(「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照)を踏まえると、本剤 150 mg を隔日投与することに大きな問題はないと考える。ただし、重度腎機能障害者においては本剤 150 mg を投与したときに、腎機能正常者と比較して曝露量の増加の程度が大きく、隔日投与したときの反復投与後の定常状態における蓄積性が示唆されており、現時点で有効性及び安全性の観点から重度腎機能障害患者に対して推奨される用法・用量は明らかになっていないことから、申請者の説明のとおり、重度腎機能障害者に本剤 150 mg を隔日投与することは推奨できない旨を注意喚起する必要があると考える。なお、今後実施予定の重度腎機能障害患者における臨床試験成績が得られた時点で当該結果を速やかに提出するとともに、国内で製造販売後に腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関する情報を収集し、これらの情報を踏まえて、当該注意喚起の適切性について再度検討する必要がある。腎機能障害患者に対する投与については、安全性及び有効性の詳細な検討を踏まえ、次項においても引き続き検討したい(「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 18 に示す試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

| | | | | 双 16 有别住及∪ | <u> </u> | に関する主な呻外的歌 見 | |
|----------|----------|------------|-----|--------------------|----------|---|---------------------------|
| 資料 区分 | 実施 地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録 例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価 項目 |
| | 海外 | FAB-CL-201 | II | 男性ファブリー病 患者 | 15 | 主要投与期:①本剤 25 mg を 1 日 2 回 2 週間投与、本剤 100 mg を 1 日 2 回 2 週間投与、本剤 250 mg を 1 日 2 回 2 週間投与、本剤 250 mg を 1 日 2 回 6 週間投与、②本剤 150 mg を 1 日 1 回 12 週間投与総続投与期:①本剤 25 mg を 1 日 2 回投与、②本剤 50 mg を 1 日 1 回投与 | 安全性 薬物動態 薬力学 |
| | 海外 | FAB-CL-202 | II | 男性ファブリー病 患者 | 4 | 本剤 150 mg を隔日投与 | 安全性 薬物動態 薬力学 |
| | 海外 | FAB-CL-203 | II | 男性ファブリー病 患者 | 5 | 本剤 150 mg を隔日投与 | 安全性 薬力学 |
| 評価 | 海外 | FAB-CL-204 | II | 女性ファブリー病 患者 | 9 | 本剤 50、150 又は 250 mg を隔日投与 | 安全性 薬物動態 薬力学 |
| | 海外 | FAB-CL-205 | II | 男性及び女性 ファブリー病患者 | 23 | 本剤 150 mg を隔日投与 用量漸増期:本剤 250 mg を 1 日 1 回 3 日間投与 後、4 日間休薬するレジメンにて 2 カ月間投与後、 本剤 500 mg を 1 日 1 回 3 日間投与後、4 日間休薬す るレジメンにて 2 カ月間投与 | 安全性 薬物動態 薬力学 |
| | 国際 共同 | AT1001-012 | III | 男性及び女性 ファブリー病患者 | 57 | 本剤 150 mg を隔日投与又は酵素補充療法を承認用 法・用量にて投与 | 有効性 安全性 |
| | 海外 | AT1001-011 | III | 男性及び女性 ファブリー病患者 | 67 | 本剤 150 mg 又はプラセボを隔日投与 | 有効性 安全性 薬物動態 薬力学 |
| | 海外 | AT1001-041 | III | 男性及び女性 ファブリー病患者 | 85 | 本剤 150 mg を隔日投与 | 安全性 有効性 |

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 男性ファブリー病患者を対象とした海外第II相試験 (CTD5.3.4.2.1: FAB-CL-201試験 < 2006年1月 ~ 2008年1月 >)

外国人男性ファブリー病患者(目標被験者数 20 例)を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.1 男性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、*GLA* 遺伝子のミスセンス変異(個人又は家族性)を有し、増強可能な α-Gal A 活性 を有する³⁴⁾18 歳以上 55 歳以下の男性ファブリー病患者で、ERT 若しくは基質欠乏療法の治療歴がない 又は投与期開始 28 日前までに ERT を受けていない³⁵⁾者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (4 週間)、主要投与期 (12 週間)、並びに任意の継続投与期 1 (36 週間)及び継続投与期 2 (48 週間)から構成された。

用法・用量は、主要投与期の第 $1\sim2$ 週目では本剤 25 mg を 1 日 2 回、第 $3\sim4$ 週目では本剤 100 mg を 1 日 2 回、第 $5\sim6$ 週目では本剤 250 mg を 1 日 2 回、第 $7\sim12$ 週目では本剤 25 mg を 1 日 2 回、継続投

³⁴⁾ 被験者由来 PBMC を用いて、 α -Gal A 活性が野生型の 3%以上残存し、本薬(20 μ mol/L)共存下でインキュベート後、20%以上の α -Gal A 活性の増大がみられることとされた。プロトコール改訂後に組み入れられた 6 例については、スクリーニング期(投与期開始 28 日前~15 日前)に本剤 150 mg が 1 日 1 回経口投与され、被験者由来 PBMC を用いて α -Gal A 活性が測定された結果、以下のいずれかの基準を満たすこととされた。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 1%未満の場合:野生型の α-Gal A 活性の 2%以上。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 1%以上 3%未満の場合:ベースラインレベルの 2 倍以上。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上 10%未満の場合:ベースラインレベルより野生型の α-Gal A 活性の 3%以上高値。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 10%以上の場合:ベースラインレベルの 1.3 倍以上。

³⁵⁾ プロトコール改訂後は、ERT の治療歴がない又は投与期開始 28 日前までに ERT を受けていないこととされた。

与期1では本剤25 mgを1日2回、経口投与とされた。また、本試験では試験中にプロトコール改訂が複数回実施されており、プロトコール改訂後は、主要投与期では本剤150 mgを1日1回、継続投与期1及び2では本剤50 mgを1日1回、経口投与とされた 36)。なお、各被験者における用法・用量の推移は、表19のとおりであった。

| X 12 1 / 11 10 / 11 II 10 (| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|------------|-------------------|------------|-----------|-----------|----------|----------|
| 被験者番号 | 第1~2週目 | 第3~4週目 | 第5~6週目 | 第7~12週目 | 第13~24週目 | 第25~36週目 | 第37~48週目 | 第49~96週目 |
| 01-1 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD |
| 01-2 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD |
| 01-3 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD |
| 01-4 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD |
| 01-5 | 25 mg BID | _ | | _ | _ | _ | _ | _ |
| 01-6 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD | 50 mg QD |
| 01-7 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | _ | _ |
| 01-8 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 25 mg BID | 25 mg BID | 50 mg QD | _ | _ |
| 01-9 | 25 mg BID | 100 mg BID | 250 mg BID | 250 mg BID | 50 mg QD | 50 mg QD | 50 mg QD | 50 mg QD |
| | - III. L | In | mala vite and 100 | | | | | |

表 19 本剤の用法・用量の推移(主要投与期+継続投与期)

BID:1日2回投与、QD:1日1回投与、-:該当せず

総投与例数 15 例全例が安全性解析対象集団とされ、主要投与期に移行した 9 例³⁶⁾全例が薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた。治験中止例は、主要投与期の 1 例(有害事象)、継続投与期 1 の 2 例(同意撤回 2 例)に認められた。継続投与期 2 では認められなかった。

薬力学について、PBMC 中 α -Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移は、表 20 のとおりであった。本剤 投与により、PBMC 中 α -Gal A 活性の増加傾向が認められ、尿中 GL-3 濃度に一貫した変動は認められなかった。

| 評価項目 | 被験者番号 | ベースライン | 第2週時 | 第4週時 | 第6週時 | 第12週時 | 第24週時 | 第48週時 | 第96週時 |
|------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 01-1 | 5.2 | 14.6 | 13.3 | 14.1 | 17.4 | 15.5 | 19.8 | 20.3 |
| | 01-2 | 4.7 | 19.7 | 26.9 | 27.9 | 24.6 | _ | 24.7 | 22.8 |
| | 01-3 | 6.6 | 16.3 | 26.8 | 33.3 | 24.6 | _ | 26 | 20.3 |
| PBMC中 | 01-4 | 1.0 | 11.7 | 14.5 | 15.3 | 14.8 | _ | 9.4 | 12.8 |
| α-Gal A活性 | 01-5 | 10.7 | 15.9 | = | = | = | = | _ | _ |
| (nmol/h/mg) | 01-6 | 0.9 | 5.2 | 6.6 | 4.5 | 3.9 | 3.5 | 6.2 | 1.9 |
| | 01-7 | 0 | 0.4 | 0.5 | 1.4 | 0.4 | 0.1 | _ | _ |
| | 01-8 b) | 0.1 | 0.9 | 1.7 | 1.2 | 0.9 | 0.8 | _ | _ |
| | 01-9 | 0.2 | 1.6 | 1.5 | 2.9 | 0.3 | 0.1 | 0.6 | 0.2 |
| | 01-1 | 66.5 | 72.7 | 155.5 | 371.0 | 54.2 | 55.5 | 50.8 | 52.1 |
| | 01-2 | 49.4 | 38.1 | 71.7 | 107.1 | 47.8 | 61.0 | 63.5 | 39.4 |
| | 01-3 | 64.1 | 61.4 | 93.7 | 110.2 | 106.3 | 68.2 | 49.3 | 68.3 |
| 日中CI 2連座 | 01-4 | 159.0 | 198.8 | 272.4 | 556.4 | 140.2 | 139.1 | 120.6 | 131.6 |
| 尿中GL-3濃度 | 01-5 | 75.5 | 69.4 | _ | _ | _ | _ | _ | _ |
| (pmol/nmol PC a) | 01-6 | 851.9 | 1641.3 | 2062.3 | 1816.0 | 1914.0 | 1669.2 | 1750.6 | 2266.5 |
| | 01-7 | 2212.3 | 3508.8 | 2625.8 | 1845.5 | 469.9 | 1435.0 | | _ |
| | 01-08 b) | 4091.0 | 2653.0 | 2575.9 | 1784.9 | 1368.9 | 1290.8 | _ | _ |
| | 01-09 | 457.7 | 800.5 | 619.7 | 984.6 | 1859.7 | = | 2647.6 | 2160.8 |
| _ ・測定データな1 | | | | | | | | | |

表 20 PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移(主要投与期+継続投与期)

a) PC: phosphatidylcholine

b) 事後的な検討で、最終HEKアッセイ³⁷⁾により本剤に反応性のないGLA遺伝子変異を有するとされた被験者

安全性について、主要投与期に移行した9例全例に有害事象及び副作用が認められた。主要投与期及び継続投与期において、2例以上に発現した有害事象は、頭痛5例、悪心4例、上腹部痛、下痢、口内乾燥、回転性めまい、疼痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、不眠症各2例であった。2例以上に発現した副作

^{-:}測定データなし

 $^{^{36)}}$ プロトコール改訂後に組み入れられた 6 例は、全例が 6 6 公子 6 公子 6 ではいなかった。

 $[\]infty$ 異型 α -Gal A を発現させた HEK-293 細胞を用いて、本薬($10\,\mu$ mol/L)存在下又は非存在下で培養し、本薬存在下における α -Gal A 活性が、野生型の α -Gal A 活性の 3%以上かつ本薬非存在下における α -Gal A 活性の 1.2 倍以上である場合、当該 GLA 遺伝子変異を有する患者は「反応性あり」と判断された。

用は、頭痛 5 例、悪心 3 例、上腹部痛、下痢、口内乾燥、回転性めまい、疼痛、背部痛、筋肉痛各 2 例であった。スクリーニング期に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与された 6 例中 5 例に有害事象が認められ、2 例以上に発現した有害事象は関節痛 2 例であり、いずれも副作用と判断された。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、主要投与期の1例(高血圧:本剤25 mg BID)に認められ、副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.1.2 男性ファブリー病患者を対象とした海外第II相試験(CTD5.3.4.2.2: FAB-CL-202試験<2006年6月 ~2008年5月>)

外国人男性ファブリー病患者(目標被験者数 8 例)を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を 検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、*GLA* 遺伝子のミスセンス変異(個人又は家族性)を有し、増強可能な α-Gal A 活性を有する³⁸⁾18 歳以上 65 歳以下の男性ファブリー病患者で、ERT 若しくは基質欠乏療法の治療歴がない又は試験期間中 ERT による治療を中止でき、ファブリー病の臨床症状(心電図異常若しくは左室肥大、腎障害、脳卒中の既往、又は末梢神経機能障害)を有する者とされた。

本試験は、スクリーニング期(4週間)、主要投与期(12週間)及び任意の継続投与期(36週間)から構成された。

用法・用量は、本剤150 mgを隔日経口投与とされた。

総投与例数 4 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた。治験中止例は、主要投与期では認められず、継続投与期の 1 例(服薬遵守率不良)に認められた。

薬力学について、PBMC 中 α -Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移は、表 21 のとおりであった。本剤 投与により、4 例中 3 例で PBMC 中 α -Gal A 活性の増加が認められ、当該被験者では尿中 GL-3 濃度の減少が認められた。

| | | | | | | | ** | |
|--------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 評価項目 | 被験者番号 | ベースライン | 投与4週時 | 投与8週時 | 投与12週時 | 投与24週時 | 投与36週時 | 投与48週時 |
| PBMC中 | 02-1 b) | 0.14 | 0.14 | BLQ | BLQ | 0.18 | 1 | 0.12 |
| PBMC中 α-Gal A活性 | 02-2 | 0.24 | 2.23 | 1.76 | 2.3 | _ | _ | _ |
| (nmol/h/mg) | 02-3 ^{c)} | 0.21 | 2.88 | 3.18 | 2.43 | 3.36 | BLQ | _ |
| (IIIIOI/II/IIIg) | 02-4 | 0.3 | 7.53 | 6.45 | 7.36 | 7.12 | 7.7 | 6.06 |
| | 02-1 b) | 2098.9 | 5794.3 | 3986.1 | 2298.3 | 5052.1 | 4568.7 | 4050.4 |
| 尿中GL-3濃度 | 02-02 | 2935.0 | 1699.6 | 1357.1 | 1162.0 | l | 1 | l |
| (pmol/nmol PC a)) | 02-3 ^{c)} | 2355.6 | 677.5 | 470.4 | 594.7 | 663.9 | 928.6 | _ |
| | 02-4 | 336.2 | 258.6 | 225.2 | 207.6 | 138.5 | 188.9 | 182.3 |

表 21 PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移(主要投与期+継続投与期)

BLQ:定量限界未満、一:測定データなし

a) PC: phosphatidylcholine

b) 事後的な検討で、最終HEKアッセイ³⁷⁾により本剤に反応性のないGLA遺伝子変異を有するとされた被験者

c) 治験薬供給の問題のため、投与48週時の来院69日前(投与36週時の来院5日前)より治験薬投与が行われていなかった。

安全性について、主要投与期及び継続投与期において、4 例中 3 例に有害事象及び副作用が認められた。2 例以上に発現した有害事象は、上腹部痛 2 例であり、そのうち 1 例は副作用と判断された。

³⁸⁾ 被験者由来 PBMC を用いて、本薬(20 μ mol/L) 共存下でインキュベート後の α -Gal A 活性が以下のいずれかの基準を満たすこととされた。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 1%未満の場合:野生型の α-Gal A 活性の 2%以上。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 1%以上 3%未満の場合:ベースラインレベルの 2 倍以上。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上 10%未満の場合:ベースラインレベルより野生型の α-Gal A 活性の 3%以上高値。

[・]α-Gal A 残存活性が野生型の 10%以上の場合:ベースラインレベルの 1.3 倍以上。

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例(房室ブロック)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値及びバイタルサインに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図について、 1 例に房室ブロック及び心房細動が認められ、有害事象とされた。

7.1.3 男性ファブリー病患者を対象とした海外第II相試験 (CTD5.3.4.2.3: FAB-CL-203試験 < 2006年5月 ~ 2008年3月 >)

外国人男性ファブリー病患者(目標被験者数 8 例)を対象に、本剤の安全性及び薬力学を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、*GLA* 遺伝子のミスセンス変異(個人又は家族性)を有し、増強可能な α-Gal A 活性を有する ³⁸⁾18 歳以上 65 歳以下の男性ファブリー病患者で、ERT 若しくは基質欠乏療法の治療歴がない又は試験期間中 ERT による治療を中止でき、ファブリー病の臨床症状(心電図異常若しくは左室肥大、又は腎障害)を有する者とされた。

本試験は、スクリーニング期(4週間)、主要投与期(24週間)及び任意の継続投与期(24週間)から 構成された。

用法・用量は、本剤150 mgを隔日経口投与とされた。

総投与例数5例全例が安全性及び薬力学の解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。 薬力学について、PBMC中α-Gal A活性及び尿中GL-3濃度の推移は、表22のとおりであった。本剤投与 により、PBMC中α-Gal A活性の増加傾向が認められ、尿中GL-3濃度に一貫した変動は認められなかった。

| 3X 22 PB | 衣 22 PBMC 中 U-Oal A 佰住及い原中 UL-3 偏度の推移(主要仅分朔干松税仅分朔) | | | | | | | | |
|------------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|
| 評価項目 | 被験者番号 | ベースライン | 投与4週時 | 投与12週時 | 投与24週時 | 投与48週時 | | | |
| | 03-1 | 0.05 | 0.1 | 0.22 | 0.36 | 0.1 | | | |
| PBMC中 | 03-2 ^{b)} | 0.06 | 0.08 | BLQ | 0.13 | 0.1 | | | |
| α-Gal A活性 | 03-3 b) | 0.14 | 0.39 | BLQ | 0.3 | 0.33 | | | |
| (nmol/h/mg) | 03-4 | 3.4 | 8.46 | 10.6 | 10.9 | 7.4 | | | |
| | 03-5 | 0.18 | 0.3 | 0.38 | 1.32 | 3.13 | | | |
| | 03-1 | 3875.9 | 8585.9 | 6414.6 | 6240.0 | 4765.3 | | | |
| 尿中GL-3濃度 | 03-2 b) | 3565.5 | 4220.1 | 5677.9 | 3803.5 | 3998.2 | | | |
| | 03-3 b) | 1488.7 | 5439.0 | 4837.8 | 4209.3 | 4347.2 | | | |
| (pmol/nmol PC a) | 03-4 | 170.0 | 147.4 | 108.4 | 135.7 | 132.1 | | | |
| | 03-5 | 1159.7 | 1532.0 | 1081.0 | 559.1 | 841.1 | | | |

表 22 PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移(主要投与期+継続投与期)

BLQ:定量限界未満

a) PC: phosphatidylcholine

b) 事後的な検討で、最終HEKアッセイ³⁷により本剤に反応性のないGLA遺伝子変異を有するとされた被験者

安全性について、全例に有害事象及び副作用が認められた。主要投与期及び継続投与期において、2例以上に発現した有害事象は蛋白尿、頭痛各2例であり、蛋白尿2例は副作用と判断された。

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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.1.4 女性ファブリー病患者を対象とした海外第II相試験(CTD5.3.4.2.4: FAB-CL-204試験<2006年9月~2008年5月>)

外国人女性ファブリー病患者(目標被験者数 12 例)を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.2 女性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、*GLA* 遺伝子のミスセンス変異(個人又は家族性)を有し、増強可能な α-Gal A 活性を有する ³⁸⁾18 歳以上 65 歳以下の女性ファブリー病患者で、ERT 若しくは基質欠乏療法の治療歴がない又は試験期間中 ERT による治療を中止でき、ファブリー病の臨床症状(心電図異常若しくは左室肥大、腎障害、脳卒中の既往、又は末梢神経機能障害)を有する者とされた。

本試験は、スクリーニング期(4週間)、主要投与期(12週間)及び任意の継続投与期(36週間)から構成された。

用法・用量は、本剤50、150又は250 mgを隔日経口投与とされた。

総投与例数9例(本剤50 mg群2例、本剤150 mg群4例、本剤250 mg群3例)全例が安全性、薬物動態及び 薬力学の解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

薬力学について、PBMC中 α -Gal A活性及び尿中GL-3濃度の推移は、表23のとおりであった。本剤投与により9例中8例で投与48週時にPBMC中の α -Gal A活性の増大が認められ、9例中7例で投与48週時に尿中GL-3濃度の減少が認められた。

| 評価項目 | 被験者番号 | 用量 | ベースライン | 投与8週時 | 投与 12 週時 | 投与24週時 | 投与36週時 | 投与 48 週時 |
|----------------------|---------|-----------------|--------|-------|----------|--------|--------|----------|
| | 04-1 | 本剤50 mg | 13.4 | 1.54 | 2.46 | 24.6 | 22.6 | 26 |
| | 04-2 | QOD | 24.5 | 33.1 | 35.8 | 43.2 | 51.5 | 39.6 |
| | 04-3 | | 25.1 | 4.45 | 4.15 | 33.8 | 40 | _ |
| PBMC中 | 04-4 | 本剤150 mg | 6.39 | 18.8 | 18.4 | 16.6 | 5.2 | 16.1 |
| α-Gal A活性 | 04-5 b) | QOD | 17.3 | 0.45 | 5.85 | 31.8 | 21.6 | 22.2 |
| (nmol/h/mg) | 04-6 b) | | 24.6 | 12.1 | 12.6 | 37.7 | 43.8 | 46.5 |
| | 04-7 b) | 本剤250 mg | 3.25 | 8.41 | 6.56 | 9.92 | 7.71 | 4.83 |
| | 04-8 | 本別230 mg OOD | 14.7 | 18.9 | 23.3 | 34.6 | 30.4 | 29.2 |
| | 04-9 b) | , | 13.1 | 17.4 | 8.86 | 23.8 | 9.93 | 7.58 |
| | 04-1 | 本剤50 mg QOD | 117.8 | 167.4 | 196.3 | 77.2 | _ | 97.9 |
| | 04-2 | | 28.1 | 47.5 | 29.4 | 17.6 | 22.4 | 17.3 |
| | 04-3 | | 651.4 | _ | 228.9 | 213.8 | 327.3 | 340.8 |
| 尿中GL-3濃度 | 04-4 | 本剤150 mg | 502.2 | 413.7 | 248.0 | 373.8 | 267.8 | 284.6 |
| (pmol/nmol PC a)) | 04-5 b) | QOD | 51.7 | 234.3 | 352.8 | 151.7 | 377.5 | 541.2 |
| (pinoi/innoi i C ·) | 04-6 b) | | 267.0 | 730.3 | 94.5 | 289.2 | 680.0 | 673.2 |
| | 04-7 b) | 本剤250 mg | 408.7 | 486.9 | 365.3 | 368.5 | _ | 267.7 |
| | 04-8 | 平利230 mg QOD | 295.5 | 69.3 | 189.8 | 162.4 | 47.0 | 42.4 |
| | 04-9 b) | QOD | 169.7 | 338.1 | 151.9 | 3449.3 | 348.7 | 97.2 |

表 23 PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の推移(主要投与期+継続投与期)

QOD:隔日投与

安全性について、全例に有害事象が認められ、いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象は、頭痛(本剤50 mg群1例、本剤150 mg群3例)、関節痛(本剤50 mg群1例、本剤150 mg群2例)及び四肢痛(本剤150 mg群2例)であった。副作用は、本剤50 mg群2例(洞性不整脈/心電図異常、腹部不快感)、本剤150 mg群3例(房室ブロック、心筋虚血/鼻咽頭炎/咳嗽/斑状皮疹/蛋白尿、心雑音/頭痛/疲労/四肢痛/悪寒/発熱)、本剤250 mg群2例(背部痛/便秘/血中ブドウ糖増加/異常感/下腹部腫瘤/真菌感染、気管支炎/視力低下/心房細動/心電図異常)に認められたが、いずれかの投与群で2例以上に発現した副作用はなかった。

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、主要投与期の本剤 150 mg 群 1 例 (筋骨格系胸痛) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.1.5 ファブリー病患者を対象とした海外第II相継続投与試験(CTD5.3.4.2.5: FAB-CL-205試験 < 2007 年9月~2012年9月 >)

a) PC: phosphatidylcholine

b) 事後的な検討で、最終HEKアッセイ³⁷により本剤に反応性のないGLA遺伝子変異を有するとされた被験者

FAB-CL-201、202、203 及び 204 試験を完了した外国人ファブリー病患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検継続投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg を隔日経口投与とされた。なお、本試験では試験中にプロトコール改訂が複数回実施されており、プロトコール改訂後では、用量漸増期(4 カ月間)が設けられ、最初の 2 カ月間は本剤 250 mg を 1 日 1 回 3 日間投与後、4 日間休薬する投与レジメン(3/4D)にて経口投与とされ、その後本剤 500 mg を 3/4D にて 2 カ月間経口投与とされた³⁹⁾。用量漸増期後は、本剤 500 mg を 3/4D にて経口投与とされた。また、さらにプロトコールが改訂され、用量漸増期後は本剤 150 mg を隔日経口投与とされた。用量漸増期後に本剤 300 mg を 3/4D にて投与された 1 例及び本剤 500 mg を 3/4D にて投与中に治験を中止した 4 例を除き、すべての被験者は用量漸増期開始時から投与 18~24 カ月までに本剤 150 mg を隔日経口投与に変更された。なお、用量漸増期開始時以降の本剤の用法・用量の推移は、表 24 のとおりであった。

| | | | 23, 27 | \14 == 1\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\ | AMINIAME ASS. | PH V J J H J J V J | /10四 /13里 | ▽ 1正1夕 | | | |
|--------------|-------------|--------------|-------------|--|------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| | | 本剤の 用法・用量 | 投与 1~2カ月 | 投与 3~4カ月 | 投与 5~8カ月 | 投与 9~11カ月 | 投与 12~14カ月 | 投与 15~17カ月 | 投与 18~20カ月 | 投与 21~23カ月 | 投与 24カ月~ |
| | | 250 mg 3/4D | 11例 | ĺ | 1例 ^{a)} | 2例 ^{a), b)} | 2例 ^{a), b)} | 2例 ^{a), b)} | 2例 ^{a), b)} | | _ |
| | 男性 | 500 mg 3/4D | _ | 11例 ^{a)} | 10例 | 9例 | 9例 | 8例 | 4例 | _ | _ |
| 反応性 | (11例) | 150 mg QOD | _ | _ | _ | _ | _ | _ | 3例 | 9例 ^{a),} | 8例 ^{a)} |
| 及心性あり | | 300 mg 3/4D | _ | - | _ | _ | - | - | 1例 ^{c)} | 1例 ^{c)} | 1例 ^{c)} |
| <i>w</i>) 9 | 女性 | 250 mg 3/4D | 5例 | - | _ | _ | - | - | - | 1 | 1 |
| | 女性 (5例) | 500 mg 3/4D | _ | 5例 | 5例 | 5例 | 5例 | 5例 | 3例 | 2例 | 1 |
| | (1947) | 150 mg QOD | I | ĺ | l | I | I | | 2例 | 3例 | 4例 |
| | 男性 | 250 mg 3/4D | 3例 | ĺ | l | I | I | | I | 1 | |
| 反応性 | (3例) | 500 mg 3/4D | I | 3例 | 3例 | 3例 | 2例 | 2例 | I | 1 | |
| 及心性なし | 女性 | 250 mg 3/4D | 4例 | ĺ | l | I | I | | I | 1 | |
| 140 | 女1生 (4例) | 500 mg 3/4D | - | 4例 | 4例 | 4例 | 4例 | 4例 | 3例 | 1例 | _ |
| | (4791) | 150 mg QOD | _ | _ | _ | _ | — — — — — — — — — — — — — — — — — — — | _ | 1例 | 3例 | 4例 |

表 24 用量漸増期開始時以降の本剤の用法・用量の推移

反応性あり/なし:本剤に反応性のある又はないGLA遺伝子変異を有する被験者。解析時には、臨床試験用HEKアッセイ⁴⁰に基づき判断されたが、事後的に最終HEKアッセイ³⁷に基づく判断結果と同じであることが確認されている。

QOD:隔日投与、3/4D:1日1回3日間投与後、4日間休薬

総投与例数 23 例 (男性 14 例: FAB-CL-201 試験 6 例、FAB-CL-202 試験 3 例、FAB-CL-203 試験 5 例、女性 9 例: FAB-CL-204 試験 9 例) 全例が安全性及び薬力学の解析対象集団とされた。なお、臨床試験用 HEK アッセイ ⁴⁰⁾で本剤に対する反応性が確認されたのは、23 例中 16 例 (男性 11 例、女性 5 例) であった。治験中止例は 6 例で、中止理由の内訳は有害事象 1 例、同意撤回 1 例、その他(有効性の欠如等) 4 例であった。なお、本試験での投与期間(中央値)は 4.1 年(範囲:1.0~4.7 年)であり、本項における測定時点等の記載は、本試験における用量漸増期開始時を起点とした投与期間で表記した。

薬力学について、PBMC 中 α -Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度のベースラインからの変化量の推移は、表 25 のとおりであった。

a) 投与2カ月時に本剤500 mgを3/4Dに増量して1カ月間投与された後、投与3カ月時に本剤250 mgを3/4D投与に変更された。さらに、投与21カ月時に本剤150 mgを隔日投与に変更された後、投与42カ月時以降は本剤150 mgを4日に1回投与することとされた。

b) 用量漸増期後、本剤250 mgを3/4Dにて投与された。

c) 用量漸増期後、本剤300 mgを3/4Dにて投与された。

 $^{^{39)}}$ プロトコール改訂時点で既に試験に組み入れられ、本剤 $^{150}\,\mathrm{mg}$ を隔日経口投与されていた 8 例では、次回来院時より用量漸増期を開始することとされた。

⁴⁰⁾ 基本的な分析法及び反応性の有無の判断基準は最終 HEK アッセイ (脚注 37 参照) と同様であるが、品質管理、厳格性、精度及び一貫性等の観点からバリデートされる前の HEK アッセイ。

表 25 PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度のベースラインからの変化量の推移(薬力学解析対象集団)

| | 次 2.5 FDMC 中 u-Odi A 位性及U水中 UL-5 振及の、 ハノインがりの変化量の1年物(采刀于牌が)対象条団) | | | | | | | | |
|----------|--|-------------------|-------------|--------------|---------------|-------------------|--------------------|--------------------|--|
| | ベースライン ^{a)} | | 用量漸増期 | | | 継続技 | 设与期 | | |
| | · \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ | 投与1カ月時 | 投与2カ月時 | 投与4カ月時 | 投与12カ月時 | 投与24カ月時 | 投与36カ月時 | 投与42カ月時 | |
| PBMC中 | α-Gal A活性(nn | nol/h/mg) | | | | | | | |
| 反応性を | 5 b | | | | | | | | |
| 男性 | 0.9 | 5.7 ^{c)} | 5.0 | 4.9 c) | 6.5 | 9.9 ^{d)} | 7.3 ^{d)} | 9.2 e) | |
| (11例) | (0.1, 6.6) | (0.3, 14.7) | (0.2, 15.1) | (0.3, 14.3) | (0.1, 20.9) | (0.3, 19.2) | (-2.1, 19.0) | (-1.7, 21.2) | |
| 女性 | 14.7 | 8.3 | 5.0 | 7.5 | 8.6 | 13.8 d) | 8.5 d) | 10.4 g) | |
| (5例) | (6.4, 25.1) | (5.2, 14.6) | (1.4, 9.4) | (2.4, 37.8) | (-10.1, 19.8) | (-13.4, 29.1) | (2.8, 17.4) | (9.9, 34.7) | |
| 反応性な | : L | | | | | | | | |
| 男性 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 h) | | | | |
| (3例) | (0.1, 0.1) | (0.0, 0.3) | (-0.1, 0.3) | (0.0, 0.2) | (0.2, 0.4) | _ | _ | _ | |
| 女性 | 15.3 | 3.1 | 3.7 | 4.6 | 9.4 | 19.7 | 6.2 | 9.2 | |
| (4例) | (3.3, 24.7) | (0.3, 8.4) | (2.0, 6.3) | (-1.6, 15.0) | (3.9, 24.6) | (11.3, 32.6) | (3.5, 12.0) | (4.4, 16.3) | |
| 尿中GL- | 3濃度(pmol/nmo | ol PC b) | | | | | | | |
| 反応性を | 5 b | | | | | | | | |
| 男女 | 315.8 | -20.1 | -16.8 | -17.8 | 3.4 | -3.3 i) | 13.4 ^{j)} | 53.8 ^{j)} | |
| (16例) | (28.1, 3875.9) | (-795.7, | (-1703.1, | (-1131.5, | (-1566.9, | (-279.8, | (-180.9, | (-45.5, | |
| (101/91) | (28.1, 38/3.9) | 2914.3) | 934.5) | 1204.4) | 1206.8) | 1553.0) | 3161.6) | 1001.5) | |
| 反応性な | : L | | | | | | | | |
| 男女 | 408.7 | 491.2 | 148.4 | 518.0 | 582.5 k) | 392.2 f) | 180.3 f) | 727.8 f) | |
| 79 | (51.7, 3565.5) | (-53.9, | (-81.5, | (-11.6, | (-50.7, | (33.8, 2442.7) | (92.0, 626.2) | (43.6, 1001.5) | |
| (77/91) | (31.7, 3303.3) | 2714.9) | 2379.8) | 3136.2) | 3399.6) | (33.0, 2442.1) | (92.0, 020.2) | (43.0, 1001.3) | |

反応性あり/なし:本剤に反応性のある又はない *GLA* 遺伝子変異を有する被験者。解析時には、臨床試験用 HEK アッセイ ⁴⁰に基づき 判断されたが、事後的な検討により最終 HEK アッセイ ³⁷⁾に基づく判断結果と同じであることが確認されている。 中央値(範囲)、一:測定データなし

また、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者における PBMC 中 α -Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度のベースラインからの変化量は、表 26 のとおりであった。本剤 150 mg の隔日経口投与により PBMC 中 α -Gal A 活性の増加及び尿中 GL-3 濃度の減少傾向が認められ、本剤 250 mg 又は 500 mg の 1 日 1 回、3/4D での投与への切替えによる顕著な変化は認められなかった。

a) 先行試験における最後の測定値、b) PC: phosphatidylcholine

c) 10 例、d) 9 例、e) 7 例、f) 4 例、g) 3 例、h) 2 例、i) 13 例、j) 12 例、k) 6 例

表 26 本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者 **)における PBMC 中 α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度の ベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団)

| | 被験者 | 3 95 A N | 本剤150 mg QODの | 本剤250 mg 3/4Dの | 本剤500 mg 3/4Dの | 本剤500 mg 3/4Dの |
|--------------------|------|----------------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|
| 評価項目 | 番号 | ベースライン ^{b)} | 最終投与時 ^{c)} | 初回投与から8週間後 | 初回投与から8週間後 | 最終投与時 ^{d)} |
| | 01-1 | 5.23 | 8.15 | 10.21 | 13.52 | 16.08 |
| | 01-2 | 4.7 | 14.54 | 15.02 | 12.70 | 30.10 |
| | 01-3 | 6.58 | 13.68 | 15.15 | 14.26 | 18.66 |
| | 01-4 | 0.98 | 2.98 | 5.05 | 11.64 | -0.92 |
| PBMC中 | 01-6 | 0.91 | -0.11 | 2.12 | 2.91 | I |
| PBMC中 α-Gal A活性 | 01-9 | 0.23 | 0.35 | 0.74 | 1.95 | 1.31 |
| (nmol/h/mg) | 02-4 | 0.31 | 8.02 | 9.17 | 6.93 | 20.70 |
| (mmor/m/mg) | 03-4 | 3.44 | 6.04 | 6.07 | 0.27 | -0.11 |
| | 03-5 | 0.18 | 1.32 | 0.84 | 2.16 | |
| | 04-4 | 6.39 | 5.54 | 6.61 | 6.67 | 12.18 |
| | 04-2 | 24.55 | 5.50 | 5.02 | 7.53 | -13.44 |
| | 04-8 | 14.73 | 3.79 | 4.36 | 2.35 | 18.34 |
| | 01-1 | 66.5 | -21.2 | -8.3 | -2.8 | 10.2 |
| | 01-2 | 49.4 | -8.7 | 4.0 | -1.7 | 22.6 |
| | 01-3 | 64.1 | -30.1 | -22.6 | -28.7 | -13.4 |
| | 01-4 | 159 | -70.0 | -39.6 | -48.6 | -33.0 |
| 日本の大の地方 | 01-6 | 851.9 | 686.4 | 934.5 | 1204.4 | = |
| 尿中GL-3濃度 | 01-9 | 457.7 | -8.2 | 435.7 | 312.2 | 405.6 |
| (pmol/nmol PC e) | 02-4 | 336.2 | -276.2 | -212.4 | -291.0 | 132.3 |
| | 03-4 | 170 | 7.9 | -71.2 | -16.4 | 109.1 |
| | 03-5 | 1159.7 | 196.0 | -48.2 | 132.9 | 3203.2 |
| | 04-4 | 502.2 | -284.9 | -411.4 | -248.8 | -75.1 |
| | 04-2 | 28.1 | 2.6 | -13.1 | -19.1 | 12.4 |
| | 04-8 | 295.5 | -229.1 | -20.5 | -191.4 | 29.5 |

QOD:隔日投与、3/4D:1日1回3日間経口投与後、4日間休薬、一:測定データなし

- c) 用量漸増期開始前に本剤150 mgを隔日投与された際の最終投与時(本剤150 mgを隔日投与された投与期間は約8~120週間)
- d) 本剤500 mgを3/4Dにて投与された際の最終投与時(本剤500 mgを3/4Dにて投与された投与期間は約12~20カ月間)

安全性について、全例に有害事象が認められ、3 例以上に認められた有害事象は、関節痛9 例、疲労、背部痛各8 例、インフルエンザ、四肢痛、頭痛各6 例、動悸、下痢、上腹部痛、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、筋肉痛各5 例、嘔吐、腹痛、上気道感染、尿路感染、浮動性めまい、胃食道逆流性疾患、不眠症各4 例、霧視、末梢性浮腫、発熱、側腹部痛、筋痙縮、錯感覚、うつ病、口腔咽頭痛、咳嗽各3 例であった。副作用は、本剤150 mg 隔日投与時で4/18 例に5 件(0.12 件/人年)、本剤250 mg3/4D 投与時で5/23 例に9 件(1.48 件/人年)、本剤500 mg3/4D 投与時で10/23 例に23 件(0.73 件/人年)認められた。2 例以上に認められた副作用は、浮動性めまい3 例、口内乾燥、体重増加、筋攣縮各2 例であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7/23 例(心室細動/脳血管発作/脱水/栄養障害/誤嚥性肺炎、異物感/心房粗動/心房細動/房室ブロック/うっ血性心不全/鼻出血、心房細動、消化不良/処置後出血、甲状腺機能亢進症、一過性脳虚血発作、足関節部骨折/失神) に発現したが、いずれも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、1/23 例(心室細動/脳血管発作)に認められ、治験中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。減量に至った有害事象は、2/23 例(筋攣縮、錯乱状態/企図振戦/関節痛/筋肉痛/浮動性めまい)に認められ、浮動性めまいを除き副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 日本人ファブリー病患者を含むERTで治療中のファブリー病患者を対象とした国際共同第III相

a) 用量漸増期を設けるプロトコール改訂前に組み入れられた被験者のうち、本剤に対する「反応性あり」と判断された被験者。なお、本剤に対する反応性は、解析時には、臨床試験用HEKアッセイ⁴⁰に基づき判断されたが、事後的に最終HEKアッセイ³⁷に基づく判断結果と同じであることが確認されている。

b) 先行試験における最後の測定値

e) PC: phosphatidylcholine

試験(CTD5.3.5.1.1:AT1001-012試験<2011年9月~2015年5月>)

ERT で治療中の日本人及び外国41)人ファブリー病患者(目標被験者数 50 例)を対象に、本剤の有効性 及び安全性を検討するため、ERT を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、臨床試験用 HEK アッセイ 40)により本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有し、フ ァブリー病と診断された 16歳以上 74歳以下の男性及び女性患者で、無作為化の 12カ月以上前から ERT を施行中で、無作為化前 3 カ月間は用法・用量 42 が安定しており、eGFR $_{
m MDRD}$ 43 が 30 mL/min/1.73 m 2 以上 の者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2カ月間)、主要投与期(18カ月間)及び任意の継続投与期(12カ月間) から構成された。

用法・用量は、主要投与期では、本剤150mgを隔日経口投与又はERT製剤(アガルシダーゼ アルファ 又はアガルシダーゼ ベータ)を承認用法・用量44)で投与することとされた。継続投与期では、全例に本 剤150 mgを隔日経口投与することとされた。なお、継続投与期を含む結果を示す際には、主要投与期及 び継続投与期を通じて本剤が投与された被験者集団を本剤-本剤群、主要投与期にERTが施行され、継続 投与期に本剤が投与された被験者集団をERT-本剤群と表記した。

総投与例数57例(本剤群36例(うち日本人5例)、ERT群21例(うち日本人2例))全例が安全性解析 対象集団とされ、このうち最終HEKアッセイ³⁷⁾により本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有し、ベー スライン時及びベースライン後のmGFR_{iohexol} ⁴⁵⁾並びにベースライン後のeGFR_{CKD-EPI} ⁴⁶⁾のデータを有す る52例(本剤群34例(うち日本人5例)、ERT群18例(うち日本人1例))がmITT集団とされ、mITT集団 が主たる有効性解析対象集団とされた。主要投与期における治験中止例は5例(本剤群2例、ERT群3例) で、中止理由はいずれも同意撤回であった。主要投与期を完了した52例中48例(本剤-本剤群33例(うち 日本人5例)、ERT-本剤群15例(うち日本人1例))が継続投与期に移行し、このうち最終HEKアッセイ により本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有する被験者は46例(本剤-本剤群31例(うち日本人5例)、 ERT-本剤群15例(うち日本人1例))であった。継続投与期における治験中止例は6例(本剤-本剤群3例、 ERT-本剤群3例(うち日本人1例))で、中止理由の内訳は、同意撤回2例(本剤-本剤群、ERT-本剤群各 1例)、医師の判断1例(ERT-本剤群:日本人)、有効性の欠如1例(本剤-本剤群)、追跡不能1例(ERT-本剤群)、妊娠1例(本剤-本剤群)であった。

有効性について、主要評価項目とされたmITT集団における投与18カ月時までのeGFR_{CKD-FPI}及 びmGFR_{iohexol}の年間変化量は表27のとおりであり、全集団において本剤群とERT群で事前に規定した同 等性の基準47)を満たした。

⁴¹⁾ オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、デンマーク、フランス、イタリア、英国、米国

⁴²⁾ 添付文書で規定された用法・用量の少なくとも80%以上であることとされた。

 $^{^{43)}}$ MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量: eGFR(mL/min/1.73 m²) = 175×(血清クレアチニン) $^{-1.154}$ ×(年齢) $^{-0.203}$ ×1.212 [黒人又はア フリカ系米国人の場合]×0.742 [女性の場合]

 $^{^{44)}}$ 原則、アガルシダーゼ ベータについて、1回体重1 kg あたり 1 mg を隔週点滴静脈内投与とされ、アガルシダーゼ アルファについ て、1回体重1kg あたり0.2 mg を隔週点滴静脈内投与とされた。

⁴⁵⁾ 非標識イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体ろ過量 (mL/min/1.73 m²)

⁴⁶⁾ Chronic Kidnery Disease Epidemiology Collaboration 式を用いた推算糸球体濾過量:eGFR(mL/min/1.73 m²)=141×最小値(血清クレ アチニン/κ, 1) "×最大値(血清クレアチニン/κ, 1) -1.209×0.993 ^{年齢}×1.1018 [女性の場合]×1.159 [黒人の場合] (J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2305-13) 、κ: 0.7 [女性の場合] 又は 0.9 [男性の場合] 、α: -0.329 [女性の場合] 又は-0.411 [男性の場合]

⁴⁷⁾ 本剤群と ERT 群における GFR の年間変化量(最小二乗平均)の差が 2.2 mL/min/1.73 m²以内、GFR の年間変化量の 95%信頼区間が が 50%を超えて重複することとされた。最小二乗平均の差について、6 カ月間以上アガルシダーゼ アルファを投与された公表文献 に基づき(Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 345-54)、eGFR の年間変化量の平均値 [90%信頼区間] が-3.6 [-5.0, -2.2] mL/min/1.73m²/ 年と推定されたことから、信頼区間の上限を用いて 2.2 mL/min/1.73m²/年を群間差の同等性の基準とした。

表 27 投与 18 カ月時までの eGFR_{CKD-EPI}及び mGFR_{iohexol}の年間変化量(主要投与期(投与 18 カ月): mITT 集団)

| | 評価項目 | 本剤群 | ERT 群 | 群間差 a) | 各群の 95%信頼 区間の重複割合 |
|-----|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------|----------------------|
| 全集団 | eGFR _{CKD-EPI} b) | -0.40±0.93 [-2.27, 1.48] (34 例) | -1.03±1.29 [-3.64, 1.58] (18 例) | 0.63 | 100% |
| 王集団 | mGFR _{iohexol} b) | -4.35±1.64 [-7.65, -1.06] (34 例) | -3.24±2.27 [-7.81, 1.33] (18 例) | -1.11 | 100% |
| 日本人 | eGFR _{CKD-EPI} | -1.78 [-6.61, 3.04] (5 例) | 1.56(1 例) | | |
| 集団 | mGFR _{iohexol} | -7.59 [-15.56, 0.37] (5 例) | -6.42(1 例) | | |

単位: mL/min/1.73 m²/年

全集団:最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、日本人集団:平均値[95%信頼区間]、1例の場合は個々の値

a) 最小二乗平均、b) 投与群を固定効果、ベースライン時の eGFR_{CKD-EPI} 又は mGFR_{iohexol}、性別、年齢、ベースライン時の 24 時間尿タンパク量を共変量とした ANCOVA

主な副次評価項目の結果は、表28のとおりであった。

表 28 主な副次評価項目の結果(主要投与期(投与 18 カ月): mITT 集団)

| ₹#################################### | 1 | 全集 | 美 団 | 日本人 | 集団 |
|---------------------------------------|--------|---|---|---------------------------|------------|
| 評価項目 | | 本剤群 (34 例) | ERT 群(18 例) | 本剤群(5 例) | ERT 群(1 例) |
| eGFR _{CKD-EPI} | ベースライン | 88.70 ± 20.22 | 94.71 ± 20.20 | 82.41 ± 27.06 | 44.83 |
| (mL/min/1.73 m ²) | 変化量 | $-3.17\pm1.33^{\text{ a)}}$ [-5.84, -0.49] | $-4.30\pm1.90^{\text{ a)}, \text{ j}}$ [-8.11, -0.48] | -4.78 ± 4.73 | 4.97 |
| mGFR _{iohexol} | ベースライン | 82.28 ± 16.88 | 81.43±23.91 | 84.64±27.71 | 33.00 |
| (mL/min/1.73 m ²) | 変化量 | $-6.49\pm2.47^{\text{ a)}}$ [-11.47, -1.51] | $-3.16\pm3.67^{\text{ a), k}}$ [-10.56, 4.24] | -11.82 ± 10.97 | −6.30 b) |
| 左室重量係数 | ベースライン | 95.30±22.75 g) | 92.90±25.67 k) | 111.33±35.79 | 85.34 |
| (g/m²) | 変化量 | $-6.58\pm12.08^{\text{ h}}$ [-11.01, -2.15] | -2.02 ± 14.86^{10} [-10.99, 6.96] | -13.82±8.53 ⁿ⁾ | 12.54 |
| PBMC 中 α-Gal A 活性 | ベースライン | 9.94 (0.16, 34.30) g) | 7.29 (0.10, 21.45) | 1.69 (1.23, 22.42) | 13.64 |
| (nmol/h/mg) | 変化量 | 5.07 (-3.83, 15.33) h) | $-0.97 \ (-7.82, 2.06)^{-j}$ | 5.07 (0.74, 13.06) | -6.31 |
| 血漿中 lyso-Gb ₃ | ベースライン | 6.35 (0.80, 59.07) i) | 9.65 (0.85, 73.4) ^{j)} | 3.22 (1.38, 14.50) | 10.93 |
| (nmol/L) | 変化量 | $0.550 \ (-2.27, 28.30)^{\text{h}}$ | $-0.04 \ (-11.90, 2.57)^{\text{m}}$ | $0.28 \ (-1.11, 0.77)$ | _ |
| 複合臨床的アウトカム | c) (%) | 29 (10/34) | 44 (8/18) | 20 (1/5) | 100 (1/1) |
| 腎イベント d) (%) | | 24 (8/34) | 33 (6/18) | 20 (1/5) | 0 (0/1) |
| 心イベント e) (%) | | 6 (2/34) | 17 (3/18) | 0 (0/5) | 100 (1/1) |
| 脳血管イベントが(| (%) | 0 (0/34) | 6 (1/18) | 0 (0/5) | 0 (0/1) |

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、中央値(範囲)、発現割合%(発現例数/評価例数)、一:該当データなし

また、継続投与期(投与30カ月)までの有効性の結果は、表29のとおりであった。

a) 最小二乗平均±標準誤差 [95%信頼区間] (投与群を固定効果、ベースライン時の eGFR_{CKD-EPI} 又は mGFR_{iohexol}、性別、年齢、ベースライン時の 24 時間尿タンパク量を共変量とした ANCOVA)、b) 12 カ月時

c) 腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡の発現例数とされた。なお、死亡は認めなかった。

d) ①ベースラインと比較して eGFR_{CKD-EPI} が 15 mL/min/1.73 m²以上低下かつ eGFR_{CKD-EPI} が 90 mL/min/1.73 m²未満、又は②24 時間尿タンパクがベースラインと比較して 33%以上増加かつ 24 時間尿タンパクが 300 mg 以上と定義された。

e) 心筋梗塞、不安定狭心症(米国心臓病学会及び米国心臓協会の診療ガイドライン)、新規の症候性不整脈(抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する)、又はニューヨーク心臓協会分類 III 度若しくは IV 度のうっ血性心不全と定義された。

f) 脳卒中又は一過性脳虚血発作と定義された。

g) 33 例、h) 31 例、i) 32 例、j) 17 例、k) 16 例、l) 13 例、m) 15 例、n) 4 例

表 29 継続投与期までの有効性の結果

(主要投与期+継続投与期(投与30カ月):本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有する継続投与集団)

| | | | 削に及心性のある GLA : 集団 | | 人集団 |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| 評 | 価項目 | 本剤-本剤群(31例) | ERT-本剤群(15 例) | 本剤-本剤群(5例) | C来回 ERT-本剤群(1 例) |
| | ベニュニノン | | | | |
| | ベースライン | 89.68±20.87 | 96.05±21.00 | 82.41 ± 27.06 | 44.83 |
| | 変化量 | -3.80 ± 5.23 | -5.55 ± 12.48 | -4.78 ± 4.73 | 4.97 |
| | (投与 0~18 カ月) 左即亦(4 号 | [-5.72, -1.89] | [-12.46, 1.36] | | |
| eGFR _{CKD-EPI} | 年間変化量 | -1.069 ± 3.116 | -2.039 ± 6.653 | -1.783 ± 3.886 | 1.557 |
| (mL/min/1.73 m ²) | (投与 0~18 カ月) | [-2.212, 0.074] | [-5.723, 1.646] | | |
| | 変化量 | $-3.69\pm8.88^{\text{ f}}$ | $-0.05\pm11.76^{\mathrm{i}}$ | -7.09 ± 6.83 | -17.60 |
| | (投与 0/18~30 カ月) | [-7.01, -0.38] | [-6.84, 6.74] | | <u> </u> |
| | 年間変化量 | -1.718 ± 2.550 | -2.131 ± 12.430 | -2.939 ± 2.930 | -20.262 |
| | (投与 0/18~30 カ月) | [-2.653, -0.782] | [-9.015, 4.752] | 04 (4 - 27 71 | 22.00 |
| | ベースライン | 82.77±17.55 | 81.18±25.91 | 84.64 ± 27.71 | 33.00 |
| | 変化量 | -7.11 ± 14.62 | $-0.14\pm15.67^{\text{ i}}$ | -11.82 ± 10.97 | -6.30 a) |
| | (投与 0~18 カ月) | [-12.47, -1.75] | [-9.19, 8.90] | l | |
| mGFR _{iohexol} | 年間変化量 | -4.979 ± 9.536 | -0.653 ± 9.369 | -7.594 ± 6.418 | -6.424 |
| (mL/min/1.73 m ²) | (投与 0~18 カ月) | [-8.476, -1.481] | [-5.842, 4.535] | | |
| | 変化量 | $-6.37 \pm 14.49^{\text{ f}}$ | $-3.86\pm15.05^{\text{j}}$ | -7.92 ± 6.06 | -6.30^{a} |
| | (投与 0/18~30 カ月) | [-11.78, -0.96] | [-15.43, 7.71] | | |
| | 年間変化量 | $-2.746 \pm 5.532^{\text{f}}$ | $-3.857 \pm 15.091^{\text{j}}$ | -3.385 ± 2.523 | _ |
| | (投与 0/18~30 カ月) | [-4.812, -0.681] | [-15.457, 7.743] | 111 22 25 70 | 05.24 |
| | ベースライン | 94.65±22.42 f) | 88.51±25.64 ^{k)} | 111.33±35.79 | 85.34 |
| 左室重量係数 | 変化量 | $-7.66 \pm 12.53^{\text{ f}}$ | -2.76 ± 15.26^{1} | -10.73 ± 10.12 | 12.54 |
| (g/m^2) | (投与 0~18 カ月) | [-12.34, -2.98] | [-12.46, 6.93] | | |
| | 変化量 | $-3.77 \pm 13.15^{\text{ g}}$ | $-0.32\pm11.54^{\text{m}}$ | -13.31 ± 10.22 | 0.72 |
| | (投与 0/18~30 カ月) | [-8.87, 1.33] 7.79 | [-8.58, 7.93] | 1.00 | |
| | ベースライン | | 9.42 (0.11, 21.45) | 1.69 (1.23, 22.42) | 13.64 |
| РВМС 中 | | (0.16, 34.30) 5.91 h) | (0.11, 21.45) | 5.07 | |
| α-Gal A 活性 | 変化重 (投与 0~18 カ月) | (-2.21, 15.33) | (-7.82, 2.06) | (0.74, 13.06) | -6.31 |
| (nmol/h/mg) | 変化量 | 3.48 | (-7.82, 2.06) 7.36 ⁱ⁾ | 3.48 | |
| | 変化車 (投与 0/18~30 カ月) | (-5.22, 22.31) | (0.06, 21.92) | (1.02, 15.15) | 16.98 |
| | | 6.21 | 7.80 | 3.22 | |
| | ベースライン | (0.80, 59.07) | (0.85, 49.60) | (1.38, 14.50) | 10.93 |
| 血漿中 lyso-Gb3 | 変化量 | 0.54 f) | $-0.03^{\text{ i}}$ | 0.28 | |
| (nmol/L) | (投与 0~18 カ月) | (-2.27, 28.30) | (-11.90, 2.57) | (-1.11, 0.77) | _ |
| (IIIIOI/L) | 変化量 | 0.81 h) | 1.46 ^{j)} | 0.73 | |
| | (投与 0/18~30 カ月) | (-2.33, 71.60) | (-2.36, 35.67) | (-2.13, 1.05) | _ |
| 複合臨床的 | 投与 0~18 カ月 | 23 (7/31) | 40 (6/15) | 20 (1/5) | 100 (1/1) |
| アウトカム b) (%) | 投与 0/18~30 カ月 | 32 (10/31) | 40 (6/15) | 40 (2/5) | 100 (1/1) |
| 野イベントの | 投与 0~18 力月 | 19 (6/31) | 27 (4/15) | 20 (1/5) | 0 (0/1) |
| (%) | 投与 0/18~30 カ月 | 29 (9/31) | 40 (6/15) | 40 (2/5) | 100 (1/1) |
| (76) 心イベント d) | 投与 0/18~30 刀月 投与 0~18 カ月 | 3 (1/31) | 20 (3/15) | 0 (0/5) | 100 (1/1) |
| (%) | 投与 0/18 // 30 カ月 | 3 (1/31) | 7 (1/15) | 0 (0/5) | 100 (1/1) |
| 脳血管 | | | | . (, | |
| ··· · — — | 投与 0~18 カ月 | 0 (0/31) | 7 (1/15) | 0 (0/5) 0 (0/5) | 0 (0/1) |
| イベント e) (%) | 投与 0/18~30 カ月 [059/長額区間] 中央6 | 0 (0/31) | 0 (0/15) | 0 (0/5) | 0 (0/1) |

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]、中央値(範囲)、発現割合(発現例数/評価例数)、一:該当データなし

投与 $0/18\sim30$ カ月:本剤-本剤群についてはベースライン時、ERT-本剤群については投与 18 カ月時からの変化量、年間変化量又は発現割合

- a) 12 カ月時
- b) 腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡の発現例数とされた。死亡は認めなかった。
- c) ①ベースラインと比較して eGFR_{CKD-EPI} が 15 mL/min/1.73 m²以上低下かつ eGFR_{CKD-EPI} が 90 mL/min/1.73 m²未満、又は②24 時間尿タンパクがベースラインと比較して 33%以上増加かつ 24 時間尿タンパクが 300 mg 以上と定義された。
- d) 心筋梗塞、不安定狭心症(米国心臓病学会及び米国心臓協会の診療ガイドライン)、新規の症候性不整脈(抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する)、又はニューヨーク心臓協会分類 III 度若しくは IV 度のうっ血性心不全と定義された。
- e) 脳卒中又は一過性脳虚血発作と定義された。
- f) 30 例、g) 28 例、h) 29 例、i) 14 例、j) 9 例、k) 13 例、l) 12 例、m) 10 例

日本人集団における個々の被験者背景、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、表30のとおりであった。

表 30 個々の被験者背景、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果(主要解析期+継続投与期(投与 30 カ月):日本人集団)

| 投与群 | 投与群 | | 本剤-本剤群(5 例) ERT-本剤群 | | | | | |
|--|----------------------|--------|---------------------|--------|--------|--------|---------|-----------|
| 被験者番号 | | 被験者1 | 被験者2 | 被験者3 | 被験者4 | 被験者 5 | 被験者 6a) | 被験者7 |
| 年齢(歳) | | 48 | 56 | 57 | 52 | 46 | 53 | 70 |
| 性別 | | 男 | 男 | 女 | 女 | 男 | 女 | 女 |
| 罹病期間 (年) | | 19.74 | 4.63 | 4.78 | 17.31 | 4.20 | 10.73 | 26.82 |
| ACEI/ARB の使用 | 刊 | あり | あり | なし | あり | あり | なし | なし |
| | ベースライン | 51.33 | 99.74 | 97.73 | 108.34 | 54.91 | 106.85 | 44.83 |
| -CED | 変化量(投与0~18カ月) | -11.93 | 0 | -6.99 | -2.14 | -2.85 | -7.43 | 4.97 |
| eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²) | 年間変化量(投与0~18カ月) | -6.97 | 2.25 | -4.25 | 1.53 | -1.48 | -1.77 | 1.56 |
| (IIIL/IIIII/1./3 III) | 変化量(投与0/18~30カ月) | -17.66 | 0.58 | -8.65 | -3.48 | -6.26 | _ | _ |
| | 年間変化量(投与 0/18~30 カ月) | -5.82 | 0.10 | -6.26 | -0.73 | -1.98 | _ | -20.26 |
| | ベースライン | 56.20 | 99.80 | 107.60 | 106.80 | 52.80 | 108.00 | 33.00 |
| m CED | 変化量(投与0~18カ月) | -10.5 | -20.0 | -25.8 | -1.1 | -1.7 | -4.2 | -6.3 b) |
| mGFR _{iohexol} (mL/min/1.73 m ²) | 年間変化量(投与0~18カ月) | -7.22 | -11.40 | -16.32 | -1.93 | -1.11 | -4.70 | -6.42 b) |
| (IIIL/IIIII/1./3 III) | 変化量(投与 0/18~30 カ月) | -15.1 | -13.1 | -0.4 | -5.4 | -5.6 | - | - |
| | 年間変化量(投与 0/18~30 カ月) | -6.02 | -5.85 | -0.11 | -2.27 | -2.68 | 1 | l |
| 左室重量係数 | ベースライン | 102.64 | 165.73 | 87.83 | 74.83 | 125.63 | 122.49 | 85.34 |
| (g/m²) | 変化量(0~18カ月) | -7.74 | -26.23 | 1.63 | -8.72 | -12.59 | -23.97 | 12.54 |
| (g/III) | 変化量(0/18~30カ月) | -17.96 | -24.46 | -0.12 | -18.86 | -5.13 | _ | 13.26 |
| PBMC 中 | ベースライン | 1.69 | 1.48 | 22.42 | 17.61 | 1.23 | 11.91 | 13.64 |
| α-Gal A 活性 | 変化量(投与0~18 カ月) | 6.86 | 0.74 | 5.07 | 13.06 | 2.25 | 3.57 | -6.31 |
| (nmol/h/mg) | 変化量(投与0/18~30 カ月) | 3.48 | 1.02 | 13.44 | 15.15 | 2.86 | I | 10.67 |
| 血漿中 | ベースライン | 2.247 | 11.500 | 3.220 | 1.380 | 14.500 | 13.133 | 10.933 |
| lyso-Gb ₃ | 変化量(投与0~18カ月) | 0.767 | -1.107 | 0.277 | 0.550 | -0.200 | -2.367 | −0.567 b) |
| (nmol/L) | 変化量(投与 0/18~30 カ月) | 1.050 | -2.127 | 0.967 | 0.733 | -0.833 | _ | - |

ACEI: アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

投与 0/18~30 カ月:本剤-本剤群についてはベースライン時、ERT-本剤群については投与 18 カ月時からの変化量又は年間変化量

a) 最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する被験者とされ、mITT 集団からは除外された。、b) 12 カ月時

安全性について、主要投与期においていずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表 31 のとおりであった。日本人集団(本剤群 5 例、ERT 群 2 例)では全例に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団でいずれかの投与群に 2 例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎(本剤群 4 例、ERT 群 1 例)であった。

表 31 いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況 (主要投与期(投与18カ月):安全性解析対象集団)

| (主安仅分别(仅分10 八月),女主任胜机对家集团) | | | | | | |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|--|--|
| | 本剤群 | (36例) | ERT群 | (21例) | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | | |
| すべての事象 | 94.4 (34) | 38.9 (14) | 95.2 (20) | 14.3 (3) | | |
| 鼻咽頭炎 | 33.3 (12) | 0 (0) | 33.3 (7) | 0 (0) | | |
| 頭痛 | 25.0 (9) | 16.7 (6) | 23.8 (5) | 0 (0) | | |
| 浮動性めまい | 16.7 (6) | 5.6 (2) | 9.5 (2) | 0 (0) | | |
| 下痢 | 13.9 (5) | 8.3 (3) | 9.5 (2) | 0 (0) | | |
| 腹痛 | 13.9 (5) | 5.6 (2) | 9.5 (2) | 0 (0) | | |
| 悪心 | 13.9 (5) | 5.6 (2) | 9.5 (2) | 0 (0) | | |
| インフルエンザ | 13.9 (5) | 0 (0) | 19.0 (4) | 0 (0) | | |
| 上気道感染 | 11.1 (4) | 0 (0) | 4.8 (1) | 0 (0) | | |
| 尿路感染 | 11.1 (4) | 0 (0) | 4.8 (1) | 0 (0) | | |
| 背部痛 | 11.1 (4) | 0 (0) | 14.3 (3) | 0 (0) | | |
| 嘔吐 | 8.3 (3) | 0 (0) | 14.3 (3) | 0 (0) | | |
| 副鼻腔炎 | 8.3 (3) | 0 (0) | 14.3 (3) | 0 (0) | | |
| 咳嗽 | 8.3 (3) | 0 (0) | 23.8 (5) | 5 (1) | | |
| 気管支炎 | 5.6 (2) | 0 (0) | 14.3 (3) | 0 (0) | | |

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

継続投与期においていずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表32のとおりであった。日本人集団(本剤-本剤群5例、ERT-本剤群1例)では全例に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団で2例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎(本剤-本剤群4例)であった。

表 32 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (主要投与期+継続投与期(投与 30 カ月):安全性解析対象集団)

| | 本剤-本剤 | 月):安全性所 詳(33例) | ERT-本剤群(15例) | |
|------------------|-----------|-------------------|--------------|----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 97.0 (32) | 42.4 (14) | 100.0 (15) | 26.7 (4) |
| 鼻咽頭炎 | 42.4 (14) | 0 (0) | 33.3 (5) | 0 (0) |
| 頭痛 | 36.4 (12) | 18.2 (6) | 20.0 (3) | 0 (0) |
| インフルエンザ | 27.3 (9) | 0 (0) | 20.0 (3) | 0 (0) |
| 下痢 | 18.2 (6) | 6.1 (2) | 26.7 (4) | 6.7 (1) |
| 悪心 | 18.2 (6) | 6.1 (2) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 咳嗽 | 18.2 (6) | 0 (0) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| 浮動性めまい | 15.2 (5) | 3.0 (1) | 13.3 (2) | 6.7 (1) |
| 尿路感染 | 15.2 (5) | 0 (0) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| 筋肉痛 | 15.2 (5) | 3.0 (1) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 15.2 (5) | 9.1 (3) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 腹痛 | 15.2 (5) | 6.1 (2) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 尿中蛋白陽性 | 12.1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 副鼻腔炎 | 12.1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 12.1 (4) | 0 (0) | 26.7 (4) | 6.7 (1) |
| 疼痛 | 12.1 (4) | 3.0 (1) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| 発熱 | 12.1 (4) | 3.0 (1) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 関節痛 | 12.1 (4) | 0 (0) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 気管支炎 | 9.1 (3) | 0 (0) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 疲労 | 6.1 (2) | 3.0 (1) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 神経痛 | 6.1 (2) | 0 (0) | 13.3 (2) | 6.7 (1) |
| 筋痙縮 | 6.1 (2) | 3.0 (1) | 13.3 (2) | 6.7 (1) |
| 糖尿病 | 0 (0) | 0 (0) | 13.3 (2) | 0 (0) |
| 睡眠の質低下 | 0 (0) | 0 (0) | 13.3 (2) | 0 (0) |

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

本剤-本剤群は主要投与期+継続投与期(投与0~30カ月)、ERT-本剤群は継続投与期(投与18~30カ月)

死亡例及び投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。重篤な有害事象は、主要投与期において、本剤群で19%(7/36例:胸痛2例、心室性頻脈/胸痛、胆管結石、肺炎、上肢骨折/褐色細胞腫、肥満)、ERT群で33%(7/21例:慢性心不全、回転性めまい、内臓ヘルニア、医療機器機能不良、一過性脳虚血発作/腹痛、無力症/精神状態の変化病因不明/両側性のかすみ病因不明/左顔面のしびれ、呼吸困難/心房細動)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、継続投与期において、本剤-本剤群で18%(6/33例:蛋白尿、自殺念慮、塞栓性脳卒中、喀血、肥満、会陰膿瘍)、ERT-本剤群で20%(3/15例:無気肺/内臓ヘルニア、一過性脳虚血発作、呼吸困難)に認められ、本剤-本剤群の1例(蛋白尿)は副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.2 未治療のファブリー病患者を対象とした海外第III相試験(CTD5.3.5.1.2:AT1001-011試験<2009年10月~2014年1月>)

ERT による治療を受けていない外国人ファブリー病患者(目標被験者数 60 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、臨床試験用 HEK アッセイ 40 により本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有し、ファブリー病と診断された 16 歳以上 74 歳以下の男性及び女性患者で、ERT 未施行又はスクリーニング前 6 カ月以上 ERT を施行していない、eGFR_{MDRD} が 30 mL/min/1.73 m 2 以上かつ尿中 GL-3 濃度が基準値範囲上限の 4 倍以上の者とされた。

本試験は、スクリーニング期(2カ月間)、主要投与期(6カ月間)、継続投与期1(6カ月間)及び 任意の継続投与期2(12カ月間)から構成された。

用法・用量について、主要投与期では、プラセボ又は本剤 150 mg を隔日経口投与とされた。継続投与 期1及び2では、非盲検下で全例に本剤150mgを隔日経口投与とされた。なお、継続投与期を含む結果 を示す際には、主要投与期にプラセボが投与され、継続投与期に本剤が投与された被験者集団をプラセ ボ-本剤群、主要投与期及び継続投与期を通じて本剤が投与された被験者集団を本剤-本剤群と表記した。

無作為割付けされた67例(プラセボ群33例、本剤群34例)全例がITT集団とされ、ITT集団が主たる有 効性解析対象集団とされた。また、ITT集団の全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団と された。主要投与期における治験中止例は3例(プラセボ群3例)で、中止理由の内訳は、同意撤回2例(プ ラセボ群)、妊娠1例(プラセボ群)であった。主要投与期を完了した64例中63例(プラセボ群30例、本 剤群33例)が継続投与期1に移行した。継続投与期1における治験中止例は3例(プラセボ-本剤群1例、本 剤-本剤群2例)で、中止理由の内訳は、有害事象2例(プラセボ-本剤群、本剤-本剤群各1例)、同意撤回 1例(本剤-本剤群)であった。継続投与期1を完了した60例中57例(プラセボ-本剤群28例、本剤-本剤群 29例)が継続投与期2に移行した。継続投与期2における中止例は3例(プラセボ-本剤群1例、本剤-本剤群 2例) で、中止理由の内訳は、同意撤回1例(プラセボ-本剤群)、妊娠1例(本剤-本剤群)、追跡不能1例 (本剤-本剤群)であった。なお、継続投与期1及び2においては、最終HEKアッセイ³⁷⁾により本剤に反応 性のあるGLA遺伝子を有する被験者集団も有効性の解析対象集団とされ、主要投与期においては最終 HEKアッセイで本剤に反応性のあるGLA遺伝子を有する被験者を対象とした解析が事後的に実施された。 有効性について、主要評価項目とされたITT集団における投与6カ月時の腎ICあたりの平均GL-3封入体 数⁴⁸⁾ (腎IC GL-3封入体数) がベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群28.1% (9/32

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、表33のとおりであった。

| 表 33 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果(主要投与期(投与 6 カ月):111 集団) | | | | | |
|---|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--|--|
| 評価項目 | | プラセボ群(33 例) | 本剤群 (34 例) | | |
| 腎 IC GL-3 封入体数のベースラインから 50%以上減少した被験者の割合(%) | | 28.1 (9/32) 40.6 (13/32) | | | |
| 腎 IC | ベースライン | 0.23 (0.03, 2.77) (30 例) | 0.18 (0.02, 5.96) (30 例) | | |
| GL-3 封入体数 | 投与6カ月時までの変化率(%) | -5.6 (-94.4, 285.1) (30 例) | -40.8 (-90.4, 433.8) (30 例) | | |

十冊並任何日及が予ね前歩並任何日の幼田(十冊机七冊(机七(カ日), ITT 作団)

例)、本剤群40.6%(13/32例)であった(p=0.300、性別で層別化されたCochran-Mantel-Haenszel検定)。

被験者割合%(該当例数/評価例数)、中央値(範囲)

主要投与期及び継続投与期1(投与12カ月)における腎IC GL-3封入体数の変化量は、表34のとおりで あった。

表 34 賢 IC GL-3 封入体数変化量(主要投与期及び継続投与期 1)

| | 公 5 有 IC GL-5 对人件数发记室(工安议子别及 5 NM/ NM X 子别 17 | | | | | |
|--------------------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|--|
| | | ITT\$ | 集団 ^{a)} | 本剤に反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する ITT集団 ^{a), b)} | | |
| | | プラセボ-本剤群(33例) | 本剤-本剤群(34例) | プラセボ-本剤群(22例) | 本剤-本剤群(28例) | |
| | ベースライン | 0.576±0.697(30例) | 0.895±1.604 (30例) | 0.493 ± 0.594 (20例) | 0.649±1.229(25例) | |
| | 投与6カ月 | 0.655±0.949(30例) | 0.799±1.556(32例) | 0.565±0.975(20例) | 0.389±0.792(26例) | |
| 腎IC GL-3 | 変化量 (投与0~6カ月) | 0.079±0.499(30例) | -0.176±0.515(30例) | 0.071±0.563(20例) | -0.250±0.513(25例) | |
| 封入体数 ^{b)} | 投与12カ月 | 0.658±1.219(26例) | 0.631±1.301(26例) | 0.312±0.628(17例) | 0.429±0.861 (22例) | |
| | 変化量 (投与0/6~12カ月) | -0.079±0.795(26例) | -0.141±0.524(26例) | -0.330±0.626(17例) | -0.239±0.500(22例) | |

平均值±標準偏差

投与0/6~12カ月:プラセボ-本剤群については投与6カ月時、本剤-本剤群についてはベースライン時からの変化量

a)継続投与期1については、ITT集団のうち、主要投与期を完了して継続投与期1に移行した被験者が対象とされた。

b) 主要投与期(ベースラインから投与6カ月時まで) における有効性解析対象集団はITT集団とされたが、事後解析として最終HEKアッ セイにより本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有するITT集団における解析が実施された。

⁴⁸⁾ 腎 IC GL-3 封入体数は、盲検下において 3 名の独立した病理医が腎生検病理標本を評価し、Barisoni 法 (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System:標準化デジタル画像を用いて試料スライドをスコア化、Arch Pathol Lab Med 2012; 136:816-24) を用いて定量化された。

また、継続投与期2(投与24カ月)までの主な有効性の結果は、表35のとおりであった。

表 35 主な有効性の結果

(主要投与期+継続投与期1及び2(投与24カ月):本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有するITT集団 ^{a)}

| | 評価項目 | プラセボ-本剤群 (22 例) | 本剤-本剤群(28 例) |
|------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | ベースライン | 1165.0±1439.0(20例) | 916.7±1269.9(27 例) |
| 尿中 GL-3 濃度 | 変化量(投与0~6カ月) | -147.3±968.8(20 例) | -361.3±878.1 (27 例) |
| (ng/mg creatinine) | 変化量(投与 0/6~12 カ月) | -469.1±787.5(19 例) | -304.4±693.0(25 例) |
| | 変化量(投与0/6~24カ月) | -459.8±719.9(6 例) | -84.2±641.1(11 例) |
| | ベースライン | 90.2±17.8(20例) | 96.2±25.6(27 例) |
| | 変化量(投与0~6カ月) | 1.2±7.9(20 例) | 1.2 ± 8.3 (27 例) |
| eGFR _{CKD-EPI} | 年間変化量(投与0~6カ月) | 2.0±15.4(20例) | 0.7±17.2(27 例) |
| (mL/min/1.73 m ²) | 変化量(投与 0/6~12 カ月) | -1.3±8.7(19 例) | 0.9 ± 8.3(25 例) |
| (11112/111111/11.73 111) | 年間変化量(投与 0/6~12 カ月) | -3.8±18.7(19例) | -0.5±7.9(25 例) |
| | 変化量(投与 0/6~24 カ月) | 0.9±6.6(19 例) | -0.5±11.5(22 例) |
| | 年間変化量(投与0/6~24カ月) | -0.2±4.4(19 例) | -0.4±4.2(22 例) |
| | ベースライン | 83.7±20.8(18 例) | 88.9±21.6(23 例) |
| | 変化量(投与0~6カ月) | 1.1±11.7(18 例) | -5.4±17.1(23 例) |
| mGFR _{iobexol} | 年間変化量(投与0~6カ月) | 0.9±20.0(18 例) | -11.3±35.1 (23 例) |
| (mL/min/1.73 m ²) | 変化量(投与 0/6~12 カ月) | -1.5±11.3(17 例) | -7.1±20.7(22 例) |
| (11112/111111/11.73 111) | 年間変化量(投与 0/6~12 カ月) | 3.0±23.1 (17 例) | -7.1±20.7(22 例) |
| | 変化量(投与 0/6~24 カ月) | -4.6±11.3(17 例) | -1.0±16.7(20 例) |
| | 年間変化量(投与0/6~24カ月) | -4.2±7.7(17例) | 0.7±7.9(20 例) |
| 左室重量係数 | ベースライン | 104.05±37.19(17 例) | 93.98±30.13(24 例) |
| 生主里里床数 (g/m²) | 変化量(投与0~6カ月) | -1.46±6.59(16 例) | 0.53 ± 8.22 (24 例) |
| (g/III) | 変化量(投与 0/6~12 カ月) | 4.54±16.55(15 例) | -1.76±11.88(21 例) |
| PBMC 中 | ベースライン | 0.513±0.498(9例) | 1.511±3.334 (7例) |
| PBMC 中 α-Gal A 活性 ^{b)} | 変化量(投与0~6カ月) | -0.102±0.356 (9 例) | 0.890±5.041(7例) |
| (nmol/h/mg) | 変化量(投与 0/6~12 カ月) | 3.602±3.544 (9 例) | -0.034±5.528 (5 例) |
| (IIIIOI/II/IIIg) | 変化量(投与 0/6~24 カ月) | 4.831±3.121 (7例) | -0.438±4.907 (5 例) |

平均値±標準偏差

投与 $0/6\sim12$ カ月、投与 $0/6\sim24$ カ月:プラセボ-本剤群については投与 6 カ月時、本剤-本剤群についてはベースライン時からの変化量又は年間変化量

安全性について、主要投与期(投与6カ月)においていずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表36のとおりであった。

表 36 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況 (主要投与期(投与6カ月):安全性解析対象集団)

| | プラセボ群(33例) | | 本剤群 | (34例) |
|--------|------------|----------|-----------|-----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 90.9 (30) | 27.3 (9) | 91.2 (31) | 44.1 (15) |
| 頭痛 | 21.2 (7) | 9.1 (3) | 35.3 (12) | 2.9 (1) |
| 鼻咽頭炎 | 6.1 (2) | 0 (0) | 17.6 (6) | 0 (0) |
| 疲労 | 12.1 (4) | 6.1 (2) | 11.8 (4) | 0 (0) |
| 錯感覚 | 12.1 (4) | 0 (0) | 11.8 (4) | 5.9 (2) |
| 悪心 | 6.1 (2) | 0 (0) | 11.8 (4) | 5.9 (2) |
| 発熱 | 3.0 (1) | 0 (0) | 11.8 (4) | 0 (0) |
| 四肢痛 | 12.1 (4) | 3.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

継続投与期2(投与24カ月)までの安全性について、いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表37のとおりであった。

a) 継続投与期 1 及び 2 については、ITT 集団のうち、それぞれ先行投与期を完了し、継続投与期 1 又は 2 に移行した被験者が対象とされた。

b) 男性被験者のみ

表 37 いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況 (主要投与期+継続投与期1及び2(投与24カ月):安全性解析対象集団)

| (工文)(779)「相(| プラセボ-本済 | | 本剤-本剤群(34例) | | |
|--------------|----------|----------|-------------|-----------|--|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | |
| すべての事象 | | | 100.0 (34) | 55.9 (19) | |
| | | , - , | | | |
| 頭痛 | 24.2 (8) | 12.1 (4) | 41.2 (14) | 2.9 (1) | |
| 鼻咽頭炎 | 12.1 (4) | 0 (0) | 23.5 (8) | 0 (0) | |
| 錯感覚 | 6.1 (2) | 3.0 (1) | 23.5 (8) | 8.8 (3) | |
| 下痢 | 9.1 (3) | 3.0 (1) | 20.6 (7) | 11.8 (4) | |
| 尿路感染 | 6.1 (2) | 0 (0) | 20.6 (7) | 0 (0) | |
| 気管支炎 | 9.1 (3) | 0 (0) | 14.7 (5) | 0 (0) | |
| 処置による疼痛 | 9.1 (3) | 0 (0) | 14.7 (5) | 0 (0) | |
| 背部痛 | 9.1 (3) | 0 (0) | 14.7 (5) | 0 (0) | |
| 筋肉痛 | 0 (0) | 0 (0) | 14.7 (5) | 2.9 (1) | |
| うつ病 | 6.1 (2) | 3.0 (1) | 14.7 (5) | 2.9 (1) | |
| 口腔咽頭痛 | 9.1 (3) | 0 (0) | 14.7 (5) | 0 (0) | |
| 咳嗽 | 0 (0) | 0 (0) | 14.7 (5) | 0 (0) | |
| 悪心 | 15.2 (5) | 6.1 (2) | 11.8 (4) | 5.9 (2) | |
| 便秘 | 3.0 (1) | 3.0 (1) | 11.8 (4) | 5.9 (2) | |
| 疲労 | 12.1 (4) | 3.0 (1) | 11.8 (4) | 2.9 (1) | |
| 発熱 | 0 (0) | 0 (0) | 11.8 (4) | 0 (0) | |
| 上気道感染 | 12.1 (4) | 0 (0) | 11.8 (4) | 0 (0) | |
| ビタミンD欠乏 | 3.0 (1) | 0 (0) | 11.8 (4) | 0 (0) | |
| 関節痛 | 12.1 (4) | 0 (0) | 11.8 (4) | 0 (0) | |
| 蛋白尿 | 15.2 (5) | 0 (0) | 11.8 (4) | 2.9 (1) | |

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例はいずれの投与期においても認められなかった。重篤な有害事象は、主要投与期において、プラセボ群で12.1%(4/33 例:細菌感染、ウイルス性髄膜炎、処置後出血、未分化大細胞型リンパ腫 T 細胞およびヌル細胞型)、本剤群で5.9%(2/34 例:処置後血腫、水腎症)に認められた。継続投与期1において、プラセボ-本剤群で6.7%(2/30 例:骨嚢腫、肺塞栓症/深部静脈血栓症)、本剤-本剤群で9.1%(3/33 例:心室性頻脈、筋萎縮性側索硬化症/脳出血/肺塞栓症、神経性過食症)、継続投与期2において、プラセボ-本剤群で25.0%(7/28 例:下腹部痛、非心臓性胸痛、ヘリコバクター性胃炎、多発骨折、髄膜腫、疲労/錯感覚、失神)、本剤-本剤群で17.2%(5/29 例:動悸、便秘、倦怠感、一過性脳虚血発作、気胸)に認められた。そのうち、継続投与期2でのプラセボ-本剤群の1例(疲労/錯感覚)は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、主要投与期ではプラセボ群の1/33 例(未分化大細胞型リンパ腫 T 細胞およびヌル細胞型)、継続投与期1では本剤-本剤群の1/33 例(筋萎縮性側索硬化症)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.3 海外第III相継続投与試験(CTD5.3.5.2.1:AT1001-041試験<2011年10月~2016年2月>)

FAB-CL-205、AT1001-012 及び AT1001-011 試験を完了した外国人ファブリー病患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検継続投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤150 mgを隔日経口投与とされた。最長投与期間は設定されなかった。

総投与例数85例(男性33例、女性52例)全例が安全性解析対象集団とされ、このうち最終HEKアッセイ³⁷⁾で本剤に対する反応性のある*GLA*遺伝子変異を有する68例が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は20例で、中止理由の内訳は、同意撤回8例、医師の判断4例、服薬不遵守3例、死亡2例、有害事象1例、妊娠1例、有効性の欠如1例であった。本試験で本剤投与中の患者については、本試験の終了に伴い、

本剤-本剤群は主要投与期+継続投与期1及び2(投与0~24カ月)、

プラセボ-本剤群は継続投与期1及び2(投与6~24カ月)

本剤の非盲検継続投与試験(AT1001-042試験⁴⁹⁾) に参加可能とされた。投与期間(中央値)は23.4カ月 (範囲:0.69~42.4カ月)であった。

主な有効性評価項目の結果は、表38のとおりであった。

| 表 38 | 主な有効性評価項目の結果 | (右効性解析対象隹団) |
|------|--------------|-------------|
| | | |

| | 文 56 宝 8 17% 宝矿區 大百 5 相外 (17% 宝河 [7] 4 3 5 元 四 | | | | |
|---|--|----------------------------------|--|--|--|
| 評価項目 | | 本剤群 (68 例) | | | |
| eGFR _{CKD-EPI} 年間変化量(mL/min/1.73 m²/年) ^{a)} | | 1.54±10.79 [-1.63, 4.71] (47 例) | | | |
| eGFR _{MDRD} 年間変化量(mL/min/1.73 m²/年) a) | | 1.40±15.46 [-3.14, 5.94] (47 例) | | | |
| | ベースライン ^{b)} | 90.87±28.66(68 例) | | | |
| 左室重量係数 | 投与12カ月時までの変化量 | -0.76±13.44 [-5.31, 3.79] (36 例) | | | |
| (g/m^2) | 投与24カ月時までの変化量 | -0.47±11.67 [-4.99, 4.06] (28 例) | | | |
| | 投与36カ月時までの変化量 | -4.82±3.58 [-10.51, 0.87] (4 例) | | | |

平均值 ± 標準偏差 [95%信頼区間]

安全性について、10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表39のとおりであった。

表 39 10%以上に発現した有害事象とその副作用(安全性解析対象集団)

| | 本剤群 | (85例) |
|---------|-----------|-----------|
| | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 87.1 (74) | 16.5 (14) |
| 下痢 | 15.3(13) | 3.5(3) |
| 関節痛 | 12.9(11) | 0 (0) |
| 四肢痛 | 12.9(11) | 0 (0) |
| 頭痛 | 12.9(11) | 0 (0) |
| 悪心 | 11.8(10) | 1.2 (1) |
| 疲労 | 10.6(9) | 1.2 (1) |
| インフルエンザ | 10.6(9) | 0 (0) |
| 鼻咽頭炎 | 10.6(9) | 0 (0) |
| 浮動性めまい | 10.6(9) | 1.2 (1) |

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は2例(死亡、遠隔転移を伴う乳癌)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、25.9%(22/85 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2例以上に発現した重篤な有害事象は、心房細動、肺炎、植込み型除細動器挿入各2例であった。治験中止に至った有害事象は、1/85例(遠隔転移を伴う扁平上皮癌)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.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。ファブリー病は、GLA 遺伝子の変異により男女共に発症する 進行性の X 染色体連鎖性遺伝疾患である。 α -GalA 活性の欠損又は不十分により、スフィンゴ糖脂質である GL-3 及び lyso-Gb₃ が蓄積し、神経因性疼痛、皮膚症状、眼科症状、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管障害等を呈する。

ファブリー病に対する治療法として、α-Gal A の遺伝子組換え製剤であるアガルシダーゼ ベータ及び アガルシダーゼ アルファが承認されている。これらの ERT 製剤は、生涯にわたる隔週の点滴静脈内投

a) 先行試験における最後の測定値をベースライン値とした時の年間変化量

b) 先行試験における最後の測定値

⁴⁹⁾ AT1001-012 試験及び AT1001-041 試験を完了した日本人及び外国人ファブリー病患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するための非盲検継続投与試験。用法・用量は、本剤 150 mg を隔日経口投与とされた。83 例(うち日本人 5 例)が組み入れられ、2017 年 12 月時点で実施中である。

与が必要であり、過敏症及び点滴静脈内投与に伴う反応が発現することが報告されている。さらに、 α -Gal A に対する中和抗体産生による治療効果減弱の可能性も指摘されている。本剤は経口投与製剤であり、2 週間に 1 回の来院及び点滴静注を要する ERT 製剤と比較して投与の負担が小さく、点滴静脈内投与に伴う反応及び抗体産生のリスクがない。また、本剤は欠損した酵素を補充する ERT とは異なり、 α -Gal A に結合してタンパク質を安定化することによりリソソームへの輸送を促進する薬理学的シャペロンであり、ファブリー病診断治療ハンドブック 2015 (ファブリー病診断治療ハンドブック編集委員会編: 2015) では、本剤のようなシャペロン療法が ERT の欠点を補う新たな治療法として期待される旨が記載されている。以上より、本剤はファブリー病治療の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は経口投与可能なカプセル剤であり、本剤によるシャペロン療法と既存治療である酵素補充療法では作用機序及び投与経路が異なることから、患者の状態に応じた治療を選択することが可能になり、ファブリー病に対する治療選択肢の一つとなる。

7.R.2 有効性について

機構は、ファブリー病は、国内での患者数が $315\sim1061$ 例と報告されている希少疾患であり 1 、日本人が参加した国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験)における日本人被験者数は 7 例と少ないことから 50 、日本人被験者の有効性については個々の被験者毎にも検討することとした。

7.R.2.1 ERTによる治療歴ありの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。進行性の腎機能低下はファブリー病の主要な合併症であり、 末期腎不全や透析、腎移植に至ることもある (Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2102-11、Clin Genetics 2014; 86: 301-9、Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 327-36、Genet Med 2009; 11: 790-6)。また、ファブリー病にお ける腎機能低下は、心イベントの主要なリスク因子となることも示唆されていることから、腎機能低下 の進行抑制は重要な治療目標となる(J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1093-9)。GFR は、腎機能の標準的な パラメータであり、血清クレアチニン値に基づく eGFR の評価はファブリー病の診療を含め、慢性腎臓 病の進行をモニタリングする標準的なパラメータである(N Engl J Med 2006; 354: 2473-83、J Am Soc Nephrol 2014; 837-49) 。ERT で治療中のファブリー病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験) の主要投与期において、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者集団では、複合 主要評価項目である eGFR_{CKD-EPI} 及び mGFR_{iohexol} の年間変化量について、最小二乗平均の群間差が 2.2 mL/min/1.73 m² 以内となり、95%信頼区間の群間における重複が 50%を超え、事前に規定された同等 性の基準を満たした(表 27)。また、本剤群における eGFR_{CKD-EPI}及び mGFR_{iohexol}の年間変化量は、ERT 群と比較して臨床的に意味のある違いはなかった。継続投与期においても、本剤投与中に腎機能は安定 して推移した(表 29)。また、ファブリー病では心合併症が多く認められ、主要な死因になる(Genet Med 2009; 11: 790-6)。最も多く認められる心症状は左室肥大であり、心イベントの主要なリスク因子と なることが知られている(J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1093-9)。AT1001-012 試験において副次評価項目 とされた心機能パラメータの左室重量係数について、本剤群では投与 18 カ月時にベースラインからの

^{50) 「}国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)では、国際共同治験として実施する場合の症例数の設定及び日本人の割合として、約15~20%程度の症例数が参考として提示されているが、本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、国際共同第III相試験(AT1001-012試験)では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されていない。

減少が認められ、投与 30 カ月時においても減少が維持されていた(表 28 及び表 29)。ERT 群では投与 18 カ月時にベースラインからの減少傾向が認められたが、その程度は小さかった。さらに、疾患性基質 である血漿中 lyso-Gb₃ は、投与 30 カ月時まで低値で推移し、ERT から本剤に切り替えても、低値を維持できることが示唆された(表 29)。

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者背景の違い並びに日本人における有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ファブリー病は X 染色体上にある GLA 遺伝子の変異に起因し、α-Gal A 活性及び臨床症状に基づき古典型と遅発型の表現型に大別され、本疾患の病因及び病型分類に国内外で違いはない。本疾患の診断方法は国内外で共通しており、α-Gal A 活性及び補助的に GLA 遺伝子変異を特定するための遺伝子検査を用いる。ファブリー病の原因となる GLA 遺伝子変異は現時点で 900種類以上が報告されており、このうち約 60%が単一アミノ酸置換が起こるミスセンス変異である。国内で報告されている 66種類の GLA 遺伝子変異51)についても、同様に約 69%がミスセンス変異である。GLA 遺伝子変異はミスセンス変異を含めて約 85%が 1 塩基の変異であり、遺伝子のコード領域のほぼ全領域で認められる(ファブリー病 UpDate. 加藤文明社; 2014)。現時点で、ファブリー病患者全体の GLA 遺伝子変異の約 46%、日本人患者で報告されている GLA 遺伝子変異の約 48%が本剤に反応性があることが判明している。ファブリー病患者に認められる諸症状には心症状、腎症状、神経学的症状、皮膚症状、眼症状、耳症状、消化管症状等があり、重症度及び発症年齢は患者によって大きく異なるが、国内外で共通している。治療について、国内外において、本剤が承認された一部の国を除き、現在利用できる治療法は ERT のみであり、ERT の承認用法・用量は国内外で同一である。また、本剤の薬物動態について、日本人と外国人で大きな違いはなく、体重を考慮した場合でも大きな違いは認められなかった(「6.R.2 国内外の薬物動態の類似性について」の項を参照)。

全集団と日本人集団における有効性の比較について、日本人集団の症例数が限られているため、結果の解釈には限界があるが、AT1001-012 試験における全集団と日本人集団の被験者背景は、両集団で大きく異ならなかった(表 40)。

| 表 40 AT1001-012 試験における全集団と日本人集団の被験者背景(安全性解析対象集団) | | | | | | |
|---|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| | | 全集団 | | 日本人集団 | | |
| | | 本剤群 (36 例) | ERT 群(21 例) | 本剤群(5 例) | ERT 群 (2 例) | |
| 性別 | 男性 | 44 (16) | 43 (9) | 60 (3) | 0 (0) | |
| 1土力1 | 女性 | 56 (20) | 57 (12) | 40 (2) | 100 (2) | |
| 年齢(歳) | | 54.0 (18, 70) | 48.0 (18, 72) | 52.0 (46, 57) | 61.5 (53, 70) | |
| 身長 (cm) | | 168.7 (150.0, 187.5) | 168.3 (152.5, 186.7) | 166.4 (153.1, 170.5) | 156.5 (155.3, 157.6) | |
| 体重 (kg) | | 70.0 (43.3, 142.9) | 80.2 (50.3, 117.8) | 55.3 (43.3, 67.5) | 51.4 (50.3, 52.4) | |
| BMI (kg/m²) | | 24.5 (18.4, 55.1) | 26.56 (19.7, 42.4) | 20.3 (18.5, 24.4) | 21.0 (20.3, 21.7) | |
| 罹病期間(年 | Ξ) | 4.5 (1, 43) | 9.4 (1, 39) | 4.6 (4, 20) | 18.5 (11, 26) | |
| 尿タンパク量 | t (mg/day) | 129 (0, 2282) | 108 (0, 3154) | 602 (0, 2282) | 23 (0, 46) | |
| | eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²) | 85.9 (51.3, 145.1) | 96.8 (44.8, 129.5) | 97.7 (51.3, 108.3) | 75.8 (44.8, 106.9) | |
| 腎機能 | eGFR _{MDRD} (mL/min/1.73 m ²) | 78.5 (47, 131) | 88.0 (43, 124) | 91.0 (47, 119) | 79.0 (43, 115) | |
| | mGFR _{iohexol} (mL/min/1.73 m ²) | 81.3 (51.7, 124.0) | 85.1 (33.0, 132.2) | 99.8 (52.8, 107.6) | 70.5 (33.0, 108.0) | |
| レニン・アンギオテンシン系阻害薬治療あり | | 44 (16) | 52 (11) | 80 (4) | 0 (0) | |
| ERT 製剤 | アガルシダーゼ ベータ | 31 (11) | 38 (8) | 40 (2) | 50 (1) | |
| の種類 | アガルシダーゼ アルファ | 24 (67) | 62 (13) | 60 (3) | 50 (1) | |
| 最終 HEK ア | ッセイ「反応性あり」 | 94 (34) | 90 (19) | 100 (5) | 50 (1) | |
| 具数 HEV アッセス「反広性も N 」、具数 HEV アッセスにより大利に反広性のもる CIA 港にて亦思わたせる独騒者 | | | | | | |

表 40 AT1001-012 試験における全集団と日本人集団の被験者背景(安全性解析対象集団)

最終 HEK アッセイ「反応性あり」:最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のある *GLA* 遺伝子変異を有する被験者 被験者割合%(該当被験者数)、中央値(範囲)

_

⁵¹⁾ fabry-database.org(http://fabry-database.org/:明治薬科大学)

主要評価項目とされた投与 18 カ月時までの eGFR_{CKD-EPI} 及び mGFR_{iohexol} の年間変化量について(表 27)、日本人集団での年間変化量の平均値は、本剤群及び ERT 群ともに全集団の最小二乗平均の 95%信頼区間に含まれており、両集団で大きく異ならなかった。主な副次評価項目である左室重量係数の変化量について、日本人集団の本剤群では全集団と同様に、ベースラインから投与 18 カ月時までの減少が認められた(表 28)。疾患性基質である血漿中 lyso-Gb₃ を含む他の評価項目についても、日本人集団の本剤-本剤群ではベースラインから投与 30 カ月時まで安定して推移しており、全集団と比較して明らかな違いは認められなかった(表 29)。

長期投与時の有効性について、AT1001-012 試験から継続投与試験である AT1001-042 試験 49 に移行した被験者において、ベースラインから投与 48 カ月時までの eGFR_{CKD-EPI}の平均年間変化量 [95%信頼区間] は-1.08 [-1.93, -0.22] mL/min/1.73 m²/年(14 例)であり、安定して推移していた。

7.R.2.2 未治療患者 (ERTによる治療歴なし) における有効性

申請者は、以下のように説明している。ファブリー病による腎障害の原因は、腎 IC、糸球体足細胞、 尿細管細胞を含む腎細胞にGL-3が蓄積して糸球体が損傷を受けるためと考えられており(Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2812-7、CJASN 2010, 5: 365-70)、腎組織中 GL-3 の減少は治療の転帰の一つと考えら れ(Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 30、Am J Hum Genet 2001; 68: 711-22)、アガルシダーゼ ベータの臨床試 験において主要評価項目として用いられている(ファブラザイム点滴静注用審査報告書(2003))。ERT による治療を受けていないファブリー病患者を対象とした海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)におい て、主要評価項目とされた ITT 集団における投与 6 カ月時の腎 IC GL-3 レスポンダー(腎 IC GL-3 封入 体数がベースラインから 50%以上減少と定義) の割合は、プラセボ群 28% (9/32 例)、本剤群 41% (13/32 例)であり、統計学的有意差は認められなかった。なお、本試験開始前に行われた米国食品医薬品局(FDA) との協議において、ベースライン時の腎 IC GL-3 封入体数が高値の男性被験者のみでなく、女性被験者 を含めベースライン時での腎 IC GL-3 封入体数が低値の被験者も主要解析に含めるよう求められた経緯 がある。そこで、ベースライン時での腎 IC GL-3 封入体数が少ない被験者を含むレスポンダー解析にお いて臨床的意義のある効果を示すことは困難と考えたことから、腎 IC GL-3 封入体数のベースラインか らの変化率等に関する解析を事前に規定し、総合的に本剤の効果を検討したところ、副次評価項目であ る腎 IC GL-3 封入体数の変化率(中央値)は、プラセボ群-5.6%、本剤群-40.8%であった(表 33)。 さらに、最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する 17 例を除外した事後 解析では、主要投与期における腎 IC GL-3 封入体数変化量はプラセボ群と比較して本剤群で減少してい た (表 34)。また、継続投与期 1 終了時(投与 12 カ月時)に、本剤-本剤群では投与 6 カ月時の減少を 維持し、プラセボ-本剤群では投与 6 カ月時からの減少が認められ、本剤-本剤群の主要投与期と同程度 の減少が認められた(表34)。

腎機能について、AT1001-011 試験における継続投与期 2(本剤-本剤群では投与 $0\sim24$ カ月、プラセボ-本剤群では投与 $6\sim24$ カ月)までの GFR の年間変化量(平均値)は、eGFR_{CKD-EPI} 及び eGFR_{MDRD} でそれぞれ-0.30 及び 0.79 mL/min/1.73m² であり、公表文献で報告されている未治療ファブリー病患者での eGFR の年間変化量 $-1.1\sim-12.2$ mL/min/1.73m² (Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2102-11、Clin Nephrol 2006; 66: 77-84、Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2220-8、Medicine 2002; 81: 122-38、J Am Nephrol 2007; 18: 2609-17、J Am Nephrol 2009; 20: 1132-9)と比較して良好な結果であった。また、心機能について、本剤-本剤群では投与 12 カ月時に左室重量係数のベースラインからの減少が認められた(表 35)。

長期投与時の有効性について、AT1001-011 試験から海外第 III 相継続投与試験(AT1001-041 試験)に移行した被験者において、本剤を平均 3 年間(範囲: $1.5\sim4.5$ 年)投与したとき、eGFR_{CKD-EPI}の平均年間変化量 [95%信頼区間] は-0.81 [-2.00,0.37] mL/min/1.73 m²/年(40 例)であり、安定して推移していた。また、心機能について、ベースラインから投与 30/36 カ月時までの左室重量係数の平均変化量 [95%信頼区間] は、-17.0 g/m² [-26.2,-7.9](15 例)であり、AT1001-011 試験の終了時からさらなる減少が認められた。

機構は、以下のように考える。日本人患者を含む国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験)の全集団における主要評価項目である eGFR_{CKD-EPI} 及び mGFR_{iohexol} の年間変化量について、本剤群と ERT 群に大きな違いがないことを確認した。また、限られた症例数での検討となり限界はあるが、日本人集団と全集団に臨床的に問題となる違いは認められていないことから、ERT による治療歴のある患者において、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病に対する本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。また、海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)において、主要評価項目について統計学的に有意な結果は認められなかったが、本剤の投与対象である最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者集団において、平均腎 IC GL-3 封入体数の減少が認められていること等を踏まえると、ERT による治療を受けていない患者にも本剤の有効性が期待できると判断して差し支えない。なお、日本人患者の検討例数は極めて限られており、ERT による治療を受けていない日本人患者については検討されていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。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。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。ERT で治療中の患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AT1001-012 試験) における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、副作用を除き、全集団の主要投与期において本剤群で ERT 群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。全集団で発現割合が高かった有害事象は、いずれの投与群も鼻咽頭炎及び頭痛であった(表 32)。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。副作用の発現割合は本剤群で ERT 群と比較して高く、本剤群で最も発現割合が高かった副作用は頭痛(本剤群 16.7%(6/36 例)、ERT 群 0%(0/22 例))であったが、重症度は軽度又は中等度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象はなかった。日本人集団と全集団では、限られた症例数での検討となり解釈には限界があるが、本剤投与時における主要投与期及び継続投与期の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、日本人集団に特有の懸念は認められなかった。

表 41 AT1001-012 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

| 表 41 A11001-012 試験における有音事家の先現仏代(女生性辨例対象集団) | | | | | | | | |
|--|-----------|------------|-----------|-----------|----------------------|------------|-----------|------------|
| | | 主要投与期(投 | 与 18 カ月間) | | 主要投与期+継続投与期(投与30カ月間) | | | |
| | 全集 | 美 団 | 日本人 | 集団 | 全组 | 集団 (| 日本人集団 | |
| | 本剤群 | ERT 群 | 本剤群 | ERT 群 | 本剤-本剤群 | ERT-本剤群 a) | 本剤-本剤群 | ERT-本剤群 a) |
| | (36 例) | (21 例) | (5 例) | (2例) | (33 例) | (15 例) | (5 例) | (1例) |
| 有害事象 | 94.4 (34) | 95.2 (20) | 100.0 (5) | 100.0 (2) | 97.0 (32) | 100.0 (15) | 100.0 (5) | 100.0 (1) |
| 副作用 | 38.9 (14) | 14.3 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 42.4 (14) | 26.7 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 19.4 (7) | 33.3 (7) | 0 (0) | 50.0 (1) | 33.3 (11) | 20.0 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| 投与中止に至った | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 軽度の有害事象 | 30.6 (11) | 33.3 (7) | 60.0 (3) | 0 (0) | 30.3 (10) | 33.3 (5) | 80.0 (4) | 100.0 (1) |
| 中等度の有害事象 | 55.6 (20) | 52.3 (11) | 40.0 (2) | 50.0 (1) | 48.5 (16) | 53.3 (8) | 20.0 (1) | 100.0 (1) |
| 重度の有害事象 | 8.3 (3) | 9.5 (2) | 0 (0) | 50.0 (1) | 18.2 (6) | 13.3 (2) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合%(発現例数)

a) ERT-本剤群では継続投与期(投与18~30カ月)

ERT による治療を受けていない患者を対象とした海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)における有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、副作用を除き、主要投与期(投与 6 カ月)においてプラセボ群と本剤群で発現割合に大きな違いはなかった。本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は頭痛(プラセボ群 21%(7/33 例)、本剤群 35%(12/34 例))、鼻咽頭炎(プラセボ群 6%(2/33 例)、本剤群 18%(6/34 例))であった。副作用の発現割合は本剤群でプラセボ群と比較して高く、本剤群で発現割合が高かった副作用は悪心、下痢、体重増加、斜頸及び錯感覚(いずれも本剤群 6.1%(2/33 例)、プラセボ群 0%(0/34 例))であったが、重症度はいずれも軽度で、重篤な事象及び治験中止に至った事象はなかった。ERT 治療歴の有無による安全性への影響について、ERT で治療中の患者を対象とした AT1001-012 試験と ERT による治療を受けていない患者を対象とした AT1001-011 試験の間で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 42 AT1001-011 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

| 文 12 1111001 011 1 10((1-40)) 0 11 1 1 3((0) 20 20 10(10 (文王压州)///(3(水田) | | | | | | |
|--|-----------|------------|-----------------|------------|--|--|
| | 主要担 | 设与期 | 主要投与期+継続投与期1及び2 | | | |
| | (投与6 | カ月間) | (投与 24 カ月間) | | | |
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ-本剤群 a) | 本剤-本剤群 | | |
| | (33 例) | (34 例) | (33 例) | (15 例) | | |
| 有害事象 | 91.0 (30) | 91.2 (31) | 84.8 (28) | 100.0 (34) | | |
| 副作用 | 27.3 (9) | 44.1 (15) | 30.3 (10) | 55.9 (19) | | |
| 重篤な有害事象 | 12.0 (4) | 5.9 (2) | 21.2 (7) | 23.5 (8) | | |
| 治験中止に至った有害事象 | 3.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 2.9 (1) | | |
| 軽度の有害事象 | 45.5 (15) | 47.1 (16) | 45.5 (15) | 32.4 (11) | | |
| 中等度の有害事象 | 39.4 (13) | 35.3 (12) | 24.2 (8) | 44.1 (15) | | |
| 重度の有害事象 | 6.1 (2) | 8.8 (3) | 15.2 (5) | 23.5 (8) | | |
| | | | | | | |

発現割合% (発現例数)

AT1001-012 試験における投与期間別の有害事象の発現状況は表 43 のとおりであった。発現割合は、投与6カ月時までで最も高く、投与期間とともに発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 43 国際共同 AT1001-012 試験における投与期間別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

| | 投与1~6カ月 | 投与7~12カ月 | 投与13~18カ月 | 投与 19~24 カ月 | 投与 25~30 カ月 | 投与30カ月超 |
|------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|----------|
| | (51 例) | (49 例) | (45 例) | (34 例) | (32 例) | (14 例) |
| 有害事象 | 88.2 (45) | 71.4 (35) | 82.2 (37) | 73.5 (25) | 59.4 (19) | 42.9 (6) |
| 副作用 | 35.3 (18) | 12.2 (6) | 6.7 (3) | 14.7 (5) | 9.4 (3) | 7.1 (1) |

発現割合%(発現例数)

本剤-本剤群及びERT-本剤群における本剤投与期間のみ。

長期投与時の安全性について、海外第 III 相継続投与試験(AT1001-041 試験)並びに AT1001-012 試験 及び AT1001-041 試験の継続投与試験である AT1001-042 試験 49 (2017 年 2 月 10 日カットオフ: 投与期間 (中央値) は 1.5 年 (範囲: $0.1\sim2.3$ 年))における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。

a) プラセボ-本剤群では継続投与期1及び2(投与6~24カ月)

AT1001-041 試験において、死亡例が 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1 例は 64 歳女性で、死亡日の 3 カ月前に死因である Grade 3 の遠隔転移を伴う乳癌 (浸潤癌) と診断され、死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されていた。もう 1 例は 63 歳男性で、投与後 21 日に自宅で死亡しているところを発見され、死亡診断書では冠動脈疾患及び糖尿病が死因に含まれたが、剖検が行われなかったため正確な死因を確定することは不可能であった。死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されており、被験者の病歴には、一過性脳虚血発作、肥満、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心ステント留置、トリプルバイパス手術及び心臓ペースメーカー挿入が含まれた。AT1001-042 試験では、10%以上の被験者に発現した有害事象は鼻咽頭炎(11.9%(10/84 例))であった。重篤な有害事象は 17 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、2 例以上に発現した事象は心房細動であった。日本人被験者では 80.0%(4/5 例)に有害事象が発現した。2 例以上の日本人被験者に発現した有害事象は鼻咽頭炎(2 例)であり、重篤な有害事象は認められなかった。

| 表 44 AT1001-041 試験及び AT1001-042 試験における有害事象の発現状況 | | | | | | |
|---|---------------|-------------------------|-----------|--|--|--|
| | AT1001-041 試験 | AT1001-041 試験 AT1001-04 | | | | |
| | 全体 (85 例) | 全集団 (84 例) | 日本人集団(5例) | | | |
| 有害事象 | 87.1 (74) | 85.7 (72) | 80.0 (4) | | | |
| 副作用 | 16.5 (14) | 11.9 (10) | 0 (0) | | | |
| 重篤な有害事象 | 25.9 (22) | 20.2 (17) | 0 (0) | | | |
| 治験中止に至った有害事象 | 1.2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | | | |
| 死亡 | 2.4 (2) | 2.4 (2) | 0 (0) | | | |
| 軽度の有害事象 | 25.9 (22) | 29.8 (25) | 40.0 (2) | | | |
| 中等度の有害事象 | 47.1 (40) | 42.9 (36) | 40.0 (2) | | | |
| 重度の有害事象 | 14.1 (12) | 13.1 (11) | 0 (0) | | | |

発現割合%(発現例数)

第 I 相試験において最も多く発現した有害事象は頭痛(10%(24/242 例))で、そのうち 19 例は本剤 投与時に発現した。頭痛の発現割合に用量又は投与経路に関連した明らかな傾向は認められず、その他のほとんどの有害事象は 1 試験に 1 例のみに認められた事象であった。重篤な有害事象は発現しなかった。第 II 相試験(AT1001-013、FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203 及び FAB-CL-204 試験)について、各試験で 25%以上に発現した有害事象は、FAB-CL-201 試験では頭痛及び悪心、FAB-CL-202 試験では上腹部痛、FAB-CL-203 試験では頭痛及び蛋白尿であった。FAB-CL-201~204 試験の継続投与試験である FAB-CL-205 試験で 25%以上に発現した有害事象は関節痛、疲労、背部痛、四肢痛、インフルエンザ及び頭痛であった。重篤な有害事象は、第 II 相試験全体(スクリーニング期及び投与中止後を含む)で 13 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外市販後データについて、2016 年 5 月 26 日から 2017 年 5 月 25 日の期間中(合計曝露期間 14448 日・人)に報告された副作用は 24 件であった。副作用の器官別大分類の報告件数は「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」が最も多く、各 6 件であった。2 例以上で報告された事象(基本語)は頭痛のみであった。重篤な副作用は 3 例 6 件(不快感/疲労/腫脹/錯感覚、脊椎骨折、脳血管発作)報告された。製造販売後における安全性プロファイルは、臨床試験での結果と類似しており、新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、本剤の臨床試験において、最も多く発現した有害事象は頭痛であったが、重症度は概して 軽度から中等度で、処置を必要とせず管理可能であった。したがって、本剤の短期及び長期投与時に臨 床的に問題となるような有害事象は認められず、良好な忍容性を示していると考える。 機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験及び海外市販後データにおいて現時点で特に大きな問題となるリスクは認められていないことから、安全性は許容可能である。なお、日本人患者の検討例数は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異について

申請者は、以下のように説明している。本剤の第 III 相試験では、本剤に対する反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者における有効性及び安全性を確認したことから、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病を効能・効果とすることが適切であると考える。

初期の臨床試験(FAB-CL-201~204 試験)では、被験者由来 PBMC を用いた α -Gal A 活性に基づき、本剤により増強可能な α -Gal A 活性を有する患者が対象とされた $^{34),38)}$ 。しかしながら、女性由来の細胞では野生型と変異型の α -Gal A が存在し、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有しても、細胞中では野生型が優位であるため、女性被験者における GLA 遺伝子変異に対する本剤の反応性の特定には有用でない等の限界があった。その後、被験者の検体を必要とせず、GLA 遺伝子変異の情報のみを用いて実施可能であり、男女ともに適用可能な手法として、特定の GLA 遺伝子変異を発現させた HEK 細胞を用いた臨床試験用 HEK アッセイが開発され、第 III 相試験における組入れ基準に用いられた。当該手法を用いて特定の GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無が判明すれば、同一の変異型を有する患者にもその結果が適用可能である。

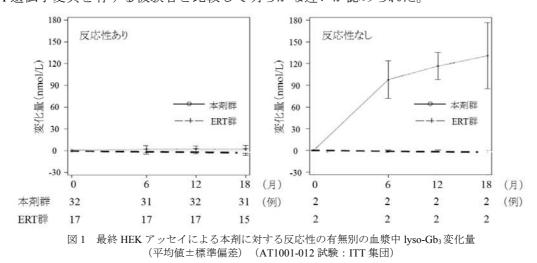
臨床試験用 HEK アッセイで反応性ありと判断する基準は、本薬 $10\,\mu$ mol/L とのインキュベート後の α -Gal A 活性が野生型の 3%以上かつベースライン値の $1.2\,$ 倍以上の増大とした。その設定根拠は、次に示したとおりであり、本薬濃度($10\,\mu$ mol/L)は、ファブリー病患者に本剤 $150\,$ mg を単回経口投与したときの C_{max} に相当する濃度として設定した。また、ファブリー病患者において α -Gal A 活性が野生型の活性の約 $1\sim5\%$ まで増大することは、臨床的に意味があると考えられている(J Inherit Eng Metab 2004; 27: 385-410)。さらに、ベースライン値として比較的高い α -Gal A 活性を有する変異型ではより大きな絶対的増大を示すようにベースラインからの相対的な増大の閾値が検討され、第 II 相試験(FAB-CL-201、FAB-CL-202 及び FAB-CL-203 試験)で本剤が投与された男性被験者が有する 19 種の変異型における被験者由来 PBMC 中の α -Gal A 活性の反応性を指標として様々な閾値の組合せを検討した結果、最適な感度と特異度が得られる閾値として、野生型の活性の 3%、ベースラインからの相対的な増大が $1.2\,$ 倍の組合せが選択された。

第 III 相試験実施中に、臨床試験用 HEK アッセイを改変した最終 HEK アッセイを確立し(Genet Med 2017; 19: 430-8)、第 II 相及び第 III 相試験で本剤 150 mg 隔日経口投与された男性ファブリー病患者 51 例の被験者由来 PBMC 中の α -Gal A 活性と最終 HEK アッセイに基づく本剤に対する反応性の有無に強い相関が認められた 52)。

臨床試験用 HEK アッセイにより第 III 相試験に組み入れられた被験者のうち、AT1001-011 試験(ITT集団)では 67 例中 17 例(プラセボ群 11 例、本剤群 6 例)、AT1001-012 試験(ITT集団)では 60 例中 4

⁵²⁾ 被験者由来 PBMC 中の α-Gal A 活性が野生型の 2%以上上昇した場合を「in vivo 活性上昇あり」とし、感度、特異度、陽性精度及び 陰性精度が検討され、感度(反応性ありの被験者数/in vivo 活性上昇ありの被験者数)1.0、特異度(反応性なしの被験者数/in vivo 活性上昇なしの被験者数) 0.88、陽性精度(in vivo 活性上昇ありの被験者数/反応性ありの被験者数)0.95、陰性精度(in vivo 活性上昇なしの被験者数/反応性なしの被験者数)1.0 であった。

例(本剤群 2 例、ERT 群 2 例)が最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する被験者であった。AT1001-011 試験において、最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者 50 例における腎 IC GL-3 封入体数のベースラインから投与 6 カ月時までの変化量は、プラセボ群 0.071±0.563、本剤群ー0.250±0.513 と、本剤群では減少傾向がみられ、継続投与期 1 のプラセボー本剤群では投与 6 カ月時から 12 カ月時までの変化量がー0.330±0.626 と、主要投与期の本剤群と同程度の減少が認められた。一方、最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する被験者 17 例においては、平均腎 IC GL-3 封入体数のベースラインから投与 6 カ月時までの変化量は、プラセボ群 0.09±0.37(10 例)、本剤群 0.20±0.37(5 例)と、本剤投与時に減少は認められなかった。AT1001-012 試験において、最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する被験者 4 例(本剤群 2 例、ERT 群 2 例)におけるベースラインから投与 18 カ月時までの血漿中lyso-Gb3 の変化量は図 1 のとおりであり、検討例数は少ないものの、試験開始時点で ERT から本剤に切り替えた後に、本剤群において血漿中 lyso-Gb3 値が上昇し、最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者と比較して明らかな違いが認められた。



以上より、本剤の投与対象は最終 HEK アッセイを用いて本剤に対する反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者とすることが適切であり、その旨を添付文書等で十分に情報提供する。また、各 GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無については、医療従事者向け資材又は専用のウェブサイトに掲載される一覧表等により、適切に医療現場に情報提供するとともに、定期的に更新する予定である。

機構は、以下のように考える。ERT による治療歴を有する患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AT1001-012 試験)において、最終 HEK アッセイを用いて本剤に対する反応性があると判断された GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者における本剤の有効性が確認されたこと、同様に、ERT による治療を受けていない患者を対象とした海外第 III 相試験 (AT1001-011 試験) 成績から、最終 HEK アッセイを用いて本剤に反応性があると判断された GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者における本剤の有効性は期待できること、本剤投与時の安全性は許容可能であることから、本剤の効能・効果を、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病とすることは適切である。

また、本剤は、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する患者にのみ使用できることから、本剤のの投与開始に先立ち GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性を確認する必要がある旨を注意喚起すると

ともに、各 GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無について、申請者の説明どおり、情報提供資材 及びウェブサイト等を通じて医療現場に適時適切な情報提供を行う必要があると考える。以上の適正使 用に係る方策の内容については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.4.2 病型について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験(AT1001-012 及び AT1001-011 試験)における病型別(古典型⁵³⁾男性被験者、非古典型男性被験者及び女性被験者)の有効性は、表 45 のとおりであった。被験者数が少なく、結果の解釈に限界があるが、本剤投与時の eGFR_{CKD-EPI}、mGFR_{iohexol}、左室重量係数及び血漿 lyso-Gb₃ 濃度について有効性が期待できると考えられた。なお、古典型男性被験者で本剤群での変化量が数値上大きかった項目では、非古典型男性被験者及び女性被験者と比較してベースライン値が高かったことに起因すると考えられた。

| 表 45 | | | | | 1001-011 武駛(按 | (サ 24 カ月 **)) | |
|-------------------------------|------------|----------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|
| | | | AT1001- (mITT | AT1001-011 試験 (本剤に反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子 変異を有する ITT 集団) | | | |
| | | 古典型 | 型男性 | 非古典型男 | 性及び女性 | 十十五日本 | 非古典型男性 |
| | | 本剤群 (12 例) | ERT 群 (8 例) | 本剤群 (22 例) | ERT 群 (11 例) | 古典型男性 (14 例) | 及び女性(36 例) |
| eGFR _{CKD-EPI} | ベース ライン | 87.1±23.3 | 95.7±17.1 | 89.7±19.2 e) | 93.3±22.3 | 87.8±33.6 | 95.3 ± 19.6 ⁱ⁾ |
| (mL/min/1.73 m ²) | 年間 | -2.4 ± 3.3 | -1.5 ± 7.6 | -0.6 ± 4.7 | -5.6 ± 12.1 | $-0.3\pm3.8^{\ b)}$ | $-0.3\pm4.5^{\text{ j}}$ |
| | 変化量 | [-4.5, -0.2] | [-7.8, 4.9] | [-2.6, 1.5] | [-13.7, 2.5] | [-2.8, 2.3] | [-2.0, 1.5] |
| mGFR _{iohexol} | ベース ライン | 78.0 ± 13.4 | 82.1 ± 14.6 | 84.6±18.4 | 79.8 ± 28.9 | 78.6±22.9 b) | $88.2 \pm 22.0^{\text{ k}}$ |
| (mL/min/1.73 m ²) | 年間 | -1.8 ± 6.8 | -5.5 ± 5.8 | -5.9 ± 10.4 | 0.5 ± 10.8 g) | $-3.0\pm6.0^{\text{ g}}$ | $-1.0\pm8.7^{1)}$ |
| | 変化量 | [-6.2, 2.5] | [-10.3, -0.6] | [-10.5, -1.3] | [-7.2, 8.2] | [-7.7, 1.6] | [-4.4, 2.3] |
| | ベース ライン | 108.7±26.4 b) | 109.8 ± 21.6 | 88.6±17.8 | $78.3 \pm 17.5^{\text{ g}}$ | 114.3 ± 27.3 | $88.2\pm32.3^{\ j)}$ |
| 左室重量係数 | 変化量 | $-11.8\pm12.2^{\text{ b}}$ | 4.1 ± 18.5 d) | -4.6 ± 12.1 | $-7.2\pm9.4^{\text{ c}}$ | $-16.7\pm18.6^{\text{ g}}$ | -3.2 ± 18.7 m) |
| (g/m^2) | 友儿里 | [-20.0, -3.6] | [-15.4, 23.5] | [-9.9, 0.8] | [-15.9, 1.5] | [-31.1, -2.4] | [-12.5, 6.1] |
| | 年間 | $-7.9\pm8.1^{\text{ b}}$ | 2.7 ± 12.3 d) | -3.1 ± 8.0 | -4.8 ± 6.3 c) | -10.4 ± 11.8 g) | -1.7 ± 10.9 m) |
| | 変化量 | [-13.3, -2.4] | [-10.2, 15.6] | [-6.6, 0.5] | [-10.6, 1.0] | [-19.5, -1.4] | [-7.1, 3.8] |
| 血漿 Lyso-Gb ₃ | ベース ライン | 14.3 ± 16.0 | 36.0±21.5 °) | 5.9±3.8 ^{f)} | 4.8±3.7 h) | 99.8±35.3 °) | 29.3 ± 48.3 ⁿ⁾ |
| (nmol/L) | 変化量 | 3.5±9.1 b) [-2.6, 9.7] | $-5.0\pm6.8^{\text{ d}}$ [-12.2, 2.2] | $0.7 \pm 1.1^{\text{ f}}$ [0.2, 1.3] | $0.1 \pm 0.8^{\text{ g}}$ [-0.5, 0.8] | $-36.8\pm35.8^{\text{ c}}$ [-69.9, -3.7] | $-7.7\pm20.3^{\text{ o}}$ [-16.6, 1.3] |

表 45 病型別の有効性(AT1001-012 試験(投与 18 カ月), AT1001-011 試験(投与 24 カ月 a)))

半均旭工標準偏左 [93%信頼区间

安全性について、本剤投与時の有害事象の発現状況に病型間で大きな違いは認められなかった(表 46)。 AT1001-011 試験の古典型男性被験者において、非古典型男性及び女性被験者と比較して重篤な有害事象の発現が多かったが、1 例(錯感覚/疲労)を除き治験薬との因果関係は否定されている。また、副作用と判断された1 例(錯感覚/疲労)は投与中止に至らず、転帰は回復であった。

Acta 2010; 1802: 741-8、J Inherited Metabolic Disease 2009; 32: 424-40)。AT1001-012 試験では、ベースラインの α -Gal A 活性が試験開始前直近の ERT の影響を受けるため、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有する男性患者と定義した。

平均值 ± 標準偏差 [95%信頼区間]

a) プラセボ-本剤群では投与 $6\sim24$ カ月、本剤-本剤群では投与 $0\sim24$ カ月

b) 11 例、c) 7 例、d) 6 例、e) 21 例、f) 20 例、g) 9 例、h) 10 例、i) 34 例、j) 30 例、k) 31 例、l) 28 例、m) 18 例、n) 24 例、o) 22 例

⁵³⁾ 古典型患者は、AT1001-011 試験では、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有し、α-Gal A 活性が野生型の 3%未満であった男性患者と定義した (Ann Intern Med 2003; 138: 338-46、Molecular Genetics and Metabolism 2008; 93: 112-28、Biochimica et Biophysica

表 46 病型別の安全性(AT1001-012 試験(投与 18 カ月間)、AT1001-011 試験(投与 24 カ月間^{a)}:安全性解析対象集団*)

| 文 10 州土州, | | | | | | | |
|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|---------------|-----------|--|
| | | AT1001- | 012 試験 | | AT1001-011 試験 | | |
| | 古典型男性 | | 非古典型男性及び女性 | | 古典型男性 | 非古典型男性 | |
| | 本剤群 | ERT 群 | 本剤群 | ERT 群 | (19 例) | 及び女性 | |
| | (14 例) | (8 例) | (22 例) | (13 例) | (19 (19) | (48 例) | |
| 有害事象 | 92.9 (13) | 100.0 (8) | 100.0 (22) | 92.3 (12) | 94.7 (18) | 91.7 (44) | |
| 副作用 | 35.7 (5) | 12.5 (1) | 45.5 (10) | 15.4 (2) | 26.3 (5) | 50.0 (24) | |
| 重篤な有害事象 | 28.6 (4) | 25.0 (2) | 40.9 (9) | 38.5 (5) | 31.6 (6) | 18.8 (9) | |
| 治験中止に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5.3 (1) | 0 (0) | |

発現割合%(発現例数)

心亜型⁵⁴⁾患者について *GLA* 遺伝子変異のうち心亜型を呈するとされる N215S 変異を有する被験者と定義したところ、AT1001-012 試験に 10 例(本剤群 7 例、ERT 群 3 例)が組み入れられた。そのうち 7 例(本剤群 6 例、ERT 群 1 例)はベースライン時に左室肥大、冠動脈疾患又は心臓伝導の問題を含む心疾患を有しており、本剤投与により eGFR_{CKD-EPI} 及び mGFR_{iohexol} が安定化し、左室重量係数及び血漿中 lyso-Gb₃ 濃度の低下が認められた。有害事象及び副作用は、本剤群で 7/7 例及び 5/7 例、ERT 群で 3/3 例及び 1/3 例に認められたが、投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が本剤群の 2/7 例(心室性頻脈/胸痛、喀血)に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。なお、心亜型は一般的に主徴が心症状に限定されるものと定義されるが、遺伝子型から心亜型の患者を厳密に特定することは困難であり、ほとんどの被験者が左室肥大を含む複数の臓器障害を有していた。

以上より、病型に関わらず、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する患者における本剤投与時の有効性を期待でき、安全性も病型間で特段懸念とされるような事象は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の見解に特段の問題はないが、臨床試験における検討例数が少ないことから、病型による安全性及び有効性に関する情報について、製造販売後に引き続き収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.4.3 ERT との併用について

申請者は、以下のように説明している。ERT との併用における有効性及び安全性の検討は行っておらず、市販後においても併用は想定していない。なお、本剤とERT 製剤との単回投与による併用時には、ERT 製剤の曝露量(血漿中 α -Gal A 活性の AUC)が単独投与時と比較して $1.9\sim4.1$ 倍に上昇することが示されていることから(表 16)、添付文書では海外添付文書と同様、ERT との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、添付文書において適切に注意喚起がなされることを前提として、申請者の説明を了解した。

7.R.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。非臨床試験では、連日投与よりも隔日投与等のより長い投与間隔で組織中 GL-3 量の減少が大きくなることが示唆されており、本薬が変異型 α -Gal A に結合してリソソームに輸送された後、リソソームにおいて本薬が遊離することにより α -Gal A 活性を回復させる薬理作用に一致していた(「3.R.1 本薬の作用機序等について」の項を参照)。

a) プラセボ-本剤群では投与6~24カ月間、本剤-本剤群では投与0~24カ月間

⁵⁴⁾ 心亜型を示す GLA 遺伝子変異として、AT1001-012 試験に N215S の遺伝子型 (Heart. 2015; 101(12): 961-6) を有する患者が 10 例(本 剤群 10 例、ERT 群 3 例) 組み入れられ、IVS4+919G→A の遺伝子型 (Cardiovascular Genetics. 2009; 2(5): 450-6) を有する被験者は組み入れられなかった。AT1001-011 試験にはこれらの遺伝子変異を有する被験者は組み入れられなかった。

^{*} 新薬承認情報提供時に修正 (修正前:本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者集団)

第 II 相試験 5 試験(FAB-CL-201~205 試験)では、1 日 2 回投与(25、100 及び 250 mg)、1 日 1 回投 与(50 及び150 mg)、隔日投与(50、150 及び250 mg)、3 日投与/4 日休薬(3/4D)(250 及び500 mg) の用法・用量を検討した。男性ファブリー病患者対象の FAB-CL-201 試験において、本剤の漸増投与(1 日 2 回投与(25、100 及び 250 mg)、1 日 1 回投与(50 mg))を検討した結果、一貫した尿中 GL-3 濃度 の減少は認められなかった(表 20)。一方、男性ファブリー病患者対象の FAB-CL-202 試験及び FAB-CL-203 試験では、本剤 150 mg 隔日投与により、最終 HEK アッセイに基づき本剤に反応性のある GLA 遺伝 子変異を有する被験者において、尿中 GL-3 濃度の減少傾向が認められた(表 21 及び表 22)。女性ファ ブリー病患者対象の FAB-CL-204 試験において、本剤 50 mg、150 mg 及び 250 mg の隔日投与では、いず れの用量でも尿中 GL-3 濃度に減少傾向が認められ、最終 HEK アッセイに基づく本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者 5 例で尿中 GL-3 濃度の減少が認められた (表 23)。FAB-CL-201~204 試 験の継続試験である FAB-CL-205 試験では、本剤 150 mg 隔日投与によって、尿中 GL-3 濃度は概ね減少 し、PBMC 中の α-Gal A 活性は増大した (表 26)。本試験中に本剤 150 mg 隔日投与から、本剤 250 又は 500 mg の 3/4D 投与に切り替えた場合に α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度に明らかな変化は認められなか った(表26)。安全性について、検討したいずれの用量においても安全性上の重大な問題は認められず、 忍容性は良好であったが、曝露量で調整した副作用の発現率は本剤 150 mg 隔日投与時で 0.12 件/人年、 本剤 250 mg 3/4D 投与時で 1.48 件/人年、本剤 500 mg 3/4D 投与時で 0.73 件/人年であり、本剤 150 mg 隔 日投与では、本剤 250 又は 500 mg の 3/4D 投与と比較して低かった。

以上より、第 III 相試験の検討用法・用量として本剤 150 mg の隔日投与を選択した。第 III 相試験 (AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験) 及び継続投与試験の成績から、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者に対する有効性及び安全性が示されたことから、臨床推奨用量は本剤 150 mg を隔日投与とすることが適切であると考える。また、食事の影響を考慮した投与タイミング、原則として服用予定日の同時刻に服用する旨、患者が服用を忘れた場合の対応について、添付文書等で適切に情報提供する予定である(「6.R.1 投与タイミングについて」の項を参照)。

機構は、本剤が隔日投与製剤であることから、誤って過量に服用した場合の安全性及び本剤の適正使用に係る方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験(FAB-CL-205、AT1001-012、AT1001-011 及び AT1001-042 試験(2017年2月10日カットオフ))において、本剤の過量投与は、9例に12件(うち1例1件は本剤250 mg 隔日投与時、残りは本剤150 mg 隔日投与時)認められたが、治験担当医師により過量投与と関連があると判断された有害事象は報告されなかった。海外市販後データ(2016年5月26日~2017年5月25日)について、過量投与例は報告されていない。海外臨床試験(AT1001-010試験及びFAB-CL-104試験55))において、健康成人に本剤1250 mg 又は2000 mg を単回経口投与したとき、最も多く認められた有害事象は頭痛及び浮動性めまいであり、忍容性は良好であった。以上より、本剤を誤って連日投与した場合の投与量は臨床試験で忍容性の確認された範囲内であると考えられることから、誤って本剤を過量投与した場合でも安全性に大きな問題は認められないと考える。また、医療従事者及び患者向け資材で本剤の用法について適切に情報提供するとともに、本剤のブリスターパックには、投与予定日を記入する欄を設け、薬剤の押出しと投与翌日は該当する日が記載されたパンチ穴をくり抜く作業を交互に繰り返すことができる包装デザインとする等の工夫を行うことにより、適正使用を徹底する。

_

⁵⁵⁾ FAB-CL-104 試験: 外国人健康成人男女を対象に、本剤 500、1250 又は 2000 mg の単回経口投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

機構は、以下のように考える。用法・用量について、第 III 相試験(AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験)において有効性及び安全性が確認されていることから、本剤 150 mg を隔日投与とすることに問題はない(「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照)。また、「6.R.1 投与タイミングについて」の項に記載した内容を含め、本剤の用法・用量に関連する適正使用に関する情報について、添付文書、薬剤包装、医療従事者及び患者向け資材等を用いて情報を提供するとの申請者の回答に現時点で特段の問題はないと考えるが、適正使用に係る方策の内容の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害者における薬物動態試験(AT1001-015 試験)において、本剤 150 mg を単回経口投与したときの曝露量は腎機能障害の程度に応じて増加し、腎機能正常者に対する AUC_{0-} の幾何平均値の比は、軽度、中等度及び高度腎機能障害者でそれぞれ 1.17、1.81 及び 4.53 であった。

中等度腎機能障害(ベースライン時の eGFR (mL/min/1.73m²、以下同様)が 30 以上 60 未満)を有するファブリー病患者について、ERT で治療中の患者を対象とした国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験)において、中等度腎機能障害患者(ベースライン時の eGFR_{CKD-EPI} が 30 以上 60 未満)は本剤-本剤群の 2 例、ERT-本剤群の 1 例が該当した。安全性について、中等度腎機能障害患者の全例に有害事象が発現したが、副作用及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。ERT-本剤群の 1 例に重篤な有害事象(慢性心不全)が認められたが、ERT 施行中の発現であり、治験薬との因果関係は否定されている。また、ERT による治療を受けていない患者を対象とした海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)における中等度腎機能障害患者(ベースライン時の eGFR_{MDRD} が 30 以上 60 未満)での有害事象の発現状況は、表 47 のとおりであった。中等度腎機能障害患者において、本剤投与中に重篤な有害事象が本剤/本剤群の 3 例(筋萎縮性側索硬化症/脳出血/肺塞栓症、水腎症、気胸)、プラセボ-本剤群の 2 例(肺塞栓症/深部静脈血栓症、失神)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。いずれの臨床試験においても中等度腎機能障害患者の例数は少なく結果の解釈に限界があるが、安全性に特段の問題は認められなかった。

| 表 4/ AI | 表 4/ Al1001-011 試験における肯機能障害の程度(eGrR _{MDRD})別の有害事象の発現状况(女主性解析対象集団) | | | | | | | |
|------------------|---|--------------|-----------------|---------------|--------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|
| | | 主要投与期(抽 | 役与6カ月間) | | 主要投与期+継続投与期1及び2(投与24カ月間) | | | |
| | 30 以上 | 60 未満 | را 60 | 以上 | 30 以上 60 未満 | | 60 以上 | |
| | プラセボ群 (4 例) | 本剤群 (5 例) | プラセボ群 (29 例) | 本剤群 (29 例) | 本剤-本剤群(5 例) | プラセボ- 本剤群 (4 例) | 本剤-本剤群 (29 例) | プラセボ- 本剤群 (29 例) |
| 有害事象 | 100.0 (4) | 100.0 (5) | 89.7 (26) | 89.7 (26) | 100.0 (5) | 75.0 (3) | 100.0 (29) | 86.2 (25) |
| 副作用 | 25.0 (1) | 40.0 (2) | 27.6 (8) | 44.8 (13) | 60.0 (3) | 0 (0) | 55.2 (16) | 34.5 (10) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 20.0 (1) | 13.8 (4) | 3.4 (1) | 60.0 (3) | 50.0 (2) | 17.2 (5) | 17.2 (5) |
| 治験中止に至った 有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 3.4 (1) | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

表 47 AT1001-011 試験における腎機能障害の程度(eGFRyopp) 別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

発現割合% (発現例数)

また、AT1001-015 試験において、有害事象の発現状況と腎機能障害の程度に関連性は認められなかった(「6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照)。

本剤の有効性について、本剤の消失に伴い遊離した α -Gal A が基質分解作用を示すと考えられている。 AT1001-015 試験では腎機能障害の程度とともに C_{48h} が上昇することが示唆されていることから、

AT1001-011 試験における投与 2、3、4 及び 8 時間後の血漿中本薬未変化体濃度を用いて、母集団薬物動態解析の結果から推定した定常状態における C_{48h} と、腎 IC GL-3 及び血漿中 Iyso- Gb_3 の投与 12 カ月時のベースラインからの平均変化量との関係について、中等度腎機能障害(ベースライン時の $eGFR_{MDRD}$ が 30 以上 60 未満)を有する患者とベースライン時の $eGFR_{MDRD}$ が 60 以上の患者で比較検討した。その結果、 $eGFR_{MDRD}$ が 60 以上の患者と比較して、30 以上 60 未満の患者では C_{48h} が高くなる傾向が認められたが 50 、各有効性評価項目に両集団で大きな違いは認められなかったことから、中等度腎機能障害患者における C_{48h} の増加の程度は、有効性に影響しないものと考えられた。なお、AT1001-011 試験における中等度腎機能障害患者($eGFR_{MDRD}$ が 30 以上 60 未満)では、ベースラインから投与 6 カ月時までの腎 IC GL-3 封入体数の変化量(平均値生標準偏差)について、プラセボ群で 0.036 ± 0.144 (2 例)、本剤群で -0.390 ± 0.616 (3 例)と、 $eGFR_{MDRD}$ が 60 以上の被験者(プラセボ群 0.068 ± 0.613 (18 例)、本剤群 -0.295 ± 0.621 (22 例))と同様にプラセボ群に対して腎 IC-GL-3 封入体数の減少が認められた。

以上より、中等度腎機能障害を有するファブリー病患者における本剤の安全性及び有効性は腎機能障害正常及び軽度腎機能障害の患者と大きく異ならないと考える。

重度腎機能障害(ベースライン時の eGFR が 30 未満)を有するファブリー病患者については、第 III 相試験では除外され検討されていない。AT1001-012、AT1001-011及びAT1001-042試験において、本剤 投与中に GFR が 30 未満に低下した被験者が 3 例(各試験 1 例)認められ、AT1001-011 試験の 1 例に副 作用が1件(過量投与)認められたが、重症度は軽度であった。また、重篤な有害事象はAT1001-012試 験の1例に2件(心内膜炎/塞栓性脳卒中)認められたが回復し、本剤との因果関係は否定された。AT1001-011 試験の1例は同意撤回、AT1001-042 試験の1例は腎機能低下に伴う中止基準(GFRが30未満)に 抵触したことから投与 6 カ月時に中止された。残りの AT1001-012 試験の 1 例は、本剤に反応性のない GLA 遺伝子変異を有する被験者であり、有効性の欠如のために中止された。本剤投与中に GFR が 30 未 満に低下した被験者において安全性に特段の問題は認められていないが、AT1001-015 試験成績を踏まえ たシミュレーション結果からは重度腎機能障害を有する被験者では本剤 150 mg を隔日反復投与した場 合に蓄積が生じる可能性が示唆されており(「6.R.3 腎機能障害患者における本剤投与時の薬物動態に ついて」の項を参照)、有効性及び安全性の観点から重度腎機能障害患者における推奨用法・用量が不 明であることから、現時点では本邦においても欧州と同様に重度腎機能障害患者に対する本剤投与は推 奨しない旨を添付文書に記載する。重度腎機能障害患者への投与については、本剤の用法の検討も含め て海外において臨床試験の実施を検討中であり、当該試験に日本人を組み入れる可能性も含めて検討す る予定である。

機構は、以下のように考える。中等度腎機能障害患者に本剤 150 mg を隔日投与したとき、軽度腎機能障害患者及び腎機能正常患者と比較して臨床上問題となるようなリスクの増加傾向は認められていない。また、中等度腎機能障害患者における有効性についても、申請者の説明を踏まえると、明らかに減弱する傾向は認められていない。したがって、軽度及び中等度腎機能障害患者では、用量調節せず本剤 150 mg隔日投与とすることに大きな問題はないと考える。重度腎機能障害患者については、曝露量の上昇及び反復投与時の蓄積性が示唆されており、有効性及び安全性の観点で推奨用法・用量が不明であること、臨床試験においてベースライン時に重度腎機能障害を有するファブリー病患者に本剤を投与した経験は

_

 $^{^{56)}}$ eGFR $_{MDRD}$ (mL/min/1.73m²)が 30 以上 60 未満の患者の推定 C_{48h} の平均値:34.59~52.7 ng/mL、eGFR $_{MDRD}$ (mL/min/1.73m²)が 60 以上の患者の推定 C_{48h} の平均値:7.55~7.94 ng/mL

ないことを踏まえると、現時点において本剤の投与を推奨しない旨の注意喚起をするとの申請者の見解に特段の問題はない。なお、今後実施予定の重度腎機能障害患者における臨床試験成績が得られた時点で当該結果を速やかに提出するとともに、製造販売後に腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関する情報を収集し、これらの情報を踏まえて、当該注意喚起の適切性について再度検討する必要がある。腎機能障害患者における具体的な注意喚起の方策については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 小児への投与について

機構は、ファブリー病は小児期より発症することが知られていることから、小児における開発予定について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児の開発については、海外において臨床試験の実施を検討中であり、当該試験に日本人を組み入れる可能性も含めて検討する予定であると回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査(登録期間:6年間又は目標症例数 160 例に達するまでのいずれか早い方まで、調査期間:8年間又は最終登録患者の観察期間(最低2年間)が終了するまでのいずれか早い方まで)を実施し、安全性及び有効性について情報収集すると説明している。

機構は、日本人患者に対して本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することに特段の問題はないと考えるが、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報等に加え、特に腎機能障害患者における安全性及び有効性について、情報収集する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の本剤に対する反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー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考える。本品目は α-Gal A の薬理学的シャペロンであり、ファブリー病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、本剤の適正使用に係る方策及び腎機能障害患者に対する注意喚起の方策等については、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、本品目を承認して差し支えない と考える。

以上

審査報告(2)

平成 30 年 2 月 14 日

申請品目

[販 売 名] ガラフォルドカプセル 123 mg

[一般名] ミガーラスタット塩酸塩

[申 請 者] Amicus Therapeutics 株式会社

[申請年月日] 平成29年6月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。日本人患者を含む国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験)の全集団における主要評価項目である eGFR_{CKD-EPI} 及び mGFR_{iohexol} の年間変化量について、本剤群と ERT 群に大きな違いがないことを確認した。また、限られた症例数での検討となり限界はあるが、日本人集団と全集団に臨床的に問題となる違いは認められていないことから、ERT による治療歴のある患者において、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病に対する本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。また、海外第 III 相試験(AT1001-011 試験)において、主要評価項目について統計学的に有意な結果は認められなかったが、本剤の投与対象である最終 HEK アッセイにより本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する被験者集団において、平均腎 IC GL-3 封入体数の減少が認められていること等を踏まえると、ERT による治療を受けていない患者にも本剤の有効性が期待できると判断して差し支えない。なお、日本人患者の検討例数は極めて限られており、ERT による治療を受けていない日本人患者における有効性については検討されていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内外の臨床試験及び海外市販後データにおいて現時点で特に大きな問題となるリスクは認められていないことから、安全性は許容可能である。なお、日本人患者の検討例数は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 効能・効果について

1.3.1 本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異について

機構は、以下のように考えた。ERT による治療歴を有する患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AT1001-012 試験)において、最終 HEK アッセイを用いて本剤に対する反応性があると判断された GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者における本剤の有効性が確認されたこと、同様に、ERT による治療を受けていない患者を対象とした海外第 III 相試験 (AT1001-011 試験) 成績から、最終 HEK アッセイを用いて本剤に反応性があると判断された GLA 遺伝子変異を有するファブリー病患者における本剤の有効性は期待できること、本剤投与時の安全性は許容可能であることから、本剤の効能・効果を、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病とすることは適切である。

また、本剤は、本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する患者にのみ使用できることから、本剤の投与開始に先立ち GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性を確認する必要がある旨を注意喚起するとともに、各 GLA 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無について、申請者の説明どおり、情報提供資材及びウェブサイト等を通じて医療現場に適時適切な情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

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整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 1. 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること。
- 2. 本剤の投与開始に先立って、患者の *GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認する こと。

1.3.2 病型について

機構は、以下のように考えた。病型に関わらず、本剤に対する反応性のある GLA 遺伝子変異を有する 患者における有効性が期待でき、安全性も病型間で特段懸念となる事象は認められていないとの申請者 の見解に特段の問題はないが、臨床試験における検討例数が少ないことから、病型による安全性及び有 効性に関する情報について、製造販売後に引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。用法・用量について、第 III 相試験(AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験)において有効性及び安全性が確認されていることから、本剤 150 mg を隔日投与とすることに問題はない(審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照)。また、審査報告(1)の「6.R.1 投与タイミングについて」の項に記載した内容を含め、本剤の用法・用量に関連する適正使用に関する情報について、添付文書、薬剤包装、医療従事者及び患者向け資材等を用いて情報を提供するとの申請者の回答に現時点で特段の問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

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整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123 mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 1. 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後2時間を避けて投与すること。
- 2. 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

1.5 特別な患者集団 (腎機能障害患者) について

機構は、以下のように考えた。中等度腎機能障害患者に本剤 150 mg を隔日投与したとき、軽度腎機能障害患者及び腎機能正常患者と比較して臨床上問題となるようなリスクの増加傾向は認められていない。また、中等度腎機能障害患者における有効性についても、申請者の説明を踏まえると、明らかに減弱する傾向は認められていない。したがって、軽度及び中等度腎機能障害患者では、用量調節せず本剤 150 mg隔日投与とすることに大きな問題はないと考える。重度腎機能障害患者については、曝露量の上昇及び反復投与時の蓄積性が示唆されており、有効性及び安全性の観点で推奨用法・用量が不明であること、臨床試験においてベースライン時に重度腎機能障害を有するファブリー病患者に本剤を投与した経験はないことを踏まえると、現時点において本剤の投与を推奨しない旨の注意喚起をするとの申請者の見解に特段の問題はない。なお、今後実施予定の重度腎機能障害患者における臨床試験成績が得られた時点で当該結果を速やかに提出するとともに、製造販売後に腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関する情報を収集し、これらの情報を踏まえて、当該注意喚起の適切性について再度検討する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

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、「1.6 医薬品リスク管理計画(案)について」の項を参照)。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 及び表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 48 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 | | | | |
| なし | ・ミガーラスタットに反応性のない GLA 遺伝子変異を有する患者への投与・男性への投与時の受胎能の低下 | ・長期投与時の安全性 ・腎機能障害患者における安全性 | | | | |
| 有効性に関する検討事項 | | | | | | |
| ・長期投与時の有効性 | | | | | | |

表 49 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

| | の区架中女主性監視活動及びサイク取りに活動の似安 |
|--------------------------------|--|
| 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 | 医療従事者向け情報提供資材の作成及び配布 |
| 使用成績調査(全例調査) | ・本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウ |
| • 製造販売後臨床試験 ^{a)} | ェブサイトの設置 |
| | 市販直後調査による情報提供 |

a) AT1001-012 試験等から継続して実施された AT1001-042 試験 (継続中) を本剤の承認取得後に製造販売後 臨床試験に読み替えて実施。

表 50 使用成績調査計画の骨子(案)

| | 公 50 C/11/次順網至計 百0 F 1 (朱/ |
|--------|--|
| 目 的 | 使用実態下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 |
| 対象患者 | 本剤が投与された全症例 |
| 観察期間 | 本剤投与開始から調査期間終了まで(少なくとも3年間(最長8年間)) |
| 予定症例数 | 本剤が投与された全症例 |
| 主な調査項目 | 患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価(有害事象等)、有効性評価(eGFR、心機能 パラメータ等) |

1.7 ジアステレオマーの管理について

申請者は、ジアステレオマーの管理戦略について以下のように説明した。

また、ミガーラスタット塩酸塩の粗結晶中に理論上存在する可能性のあるエピマーは $C-023988^7$ 、 $GSK3037281A^{57}$ 、 $GSK3022152B^{58}$ 及び $GR86643A^{59}$ である。ミガーラスタット塩酸塩の粗結晶にこれらのエピマーを添加し、再結晶を行ったところ、GR86643A の除去は限定的であったが、C-023988、 GSK3037281A 及び GSK3022152B は効率よく除去された。原薬の製造工程で実際に生成が確認されたエピマーは C-023988 のみであり、C-023988 は、中間体において C-023988 の前駆体である $C-023987^8$ の管理値を設定することにより管理される。なお、C-023988 は、当該管理値を超える量をミガーラスタット塩酸塩の粗結晶に添加した場合でも、その後の再結晶により除去されることが確認されている。一方、



*新薬承認情報提供時に置き換え

C-023988 以外の 3 つのエピマーは潜在的な不純物であり、実生産スケールで製造したミガーラスタット 塩酸塩の粗結晶 6 ロットについて NMR 法により測定した結果、いずれのエピマー量も限度値未満であったことから、原薬又は中間体において定量的な管理を行う必要はないと判断した。3 つのエピマーの うち GSK3037281A 及び GR86643A は原薬の純度試験 [類縁物質(HPLC)] でも検出可能であるが、長 期保存条件で 48 カ月間保存後の原薬中にこれらのエピマーは認められなかった。

以上より、出発物質及び原薬の製造工程における管理によって、原薬においてエピマーが恒常的に除去されることを担保できると考える。

機構は、原薬の製造工程における添加実験で GR86643A の除去が限定的であったことから、申請者に除去の担保方法を確認し、原薬の純度試験 [類縁物質(HPLC)] で GR86643A が %を超えて検出された場合は再結晶を行い、除去を確認する旨が回答されたことも踏まえ、申請者の説明を了承した。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD5.3.5.1.1)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。

3. 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、承認申請された効能・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。本品目は希少疾病用医薬品に指定され ていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及 び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。

「効能・効果]

ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病

(下線部変更)

「用法・用量]

通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を<u>隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。</u>

(下線部変更)

「承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

| 2. | 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、本剤の依 | 声用患者の背景 | 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 | 、本剤の適正を | 使用に必要な措置を講じる | ること。 |

以上

[略語等一覧]

| L 略語等一覧」 略語 | 英語 | 日本語 |
|-------------------------|---|-------------------------------|
| Ае _{0-10h} | Cumulative amount of unchanged drug | 日本品 投与後 10 時間後までの尿中未変化体排泄量 |
| AC0-10h | excreted into urine from time zero to | 汉子版 IU 时间极よく仍然中不发化件价值里 |
| | 10 hour urine collection time interval | |
| ANCOVA | Analysis of covariance | 共分散分析 |
| AUC | Area under the drug plasma | 血漿中薬物濃度一時間曲線下面積 |
| | concentration-time curve | |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳がん耐性タンパク質 |
| BSEP | Bile salt export pump | - (該当なし) |
| C _{48h} | Concentration at 48 hours postdose | 投与 48 時間後の血漿中本薬未変化体濃度 |
| СНО | Chinese hamster ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| CLcr | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CL/F | Apparent total clearance | 見かけの全身クリアランス |
| CL_r | Renal clearance | 腎クリアランス |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CPP | Critical process parameter | 重要工程パラメータ |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| 3/4D | - (該当なし) | 1日1回3日間経口投与後、4日間休薬する |
| 5, 12 | | 投与レジメン |
| EC ₅₀ | Concentration yielding 50% of | 50%有効濃度 |
| 2030 | the maximal effect | 30/0 11 /93 1100 /2 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| eGFR _{CKD-EPI} | Estimated glomerular filtration rate based | CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量 |
| | on the Chronic Kidney Disease | |
| | Epidemiology Collaboration equation | |
| $eGFR_{MDRD}$ | Estimated glomerular filtration rate based | MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量 |
| | on the Modification of Diet in Renal | |
| EGTA | Disease equation Ethylene glycol tetraacetic acid | エチレングリコールビス四酢酸 |
| | Maximum effect | |
| E _{max} | | 最大効果 |
| | Enzyme replacement therapy | 酵素補充療法 |
| fe _{0-10h} | from time zero to 10 hour urine collection | 投与後 10 時間後までの尿中未変化体排泄率 |
| | time interval | |
| α-Gal A | α-Galactosidase A | α-ガラクトシダーゼ A |
| GFR | Glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| GL-3 | Globotriaosylceramide | グロボトリアオシルセラミド |
| hERG | Human ether-a-go-go related gene | ヒトether-à-go-go 関連遺伝子 |
| HEK | Human embryonic kidney | ヒト胎児腎 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| IC | Interstitial capillary | 間質毛細血管 |
| IC ₅₀ | Half maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICP-MS | Inductively Coupled Plasma-Mass | 30%阻舌張及 誘導結合プラズマ質量分析 |
| 1CF-1VIS | Spectrometry | |
| IR | Infrared absorption spectrum | 赤外吸収スペクトル |
| ITT | Intent-to-treat | - (該当なし) |
| ** 1 | intent to treat | (まり) |

| Ki | Dissociation constant for binding of | 阻害定数 |
|-------------------------|--|--|
| | inhibitor to enzyme | |
| KO | Knockout | ノックアウト |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| lyso-Gb ₃ | Globotriaosylsphingosine | グロボトリアオシルスフィンゴシン |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein | 一(該当なし) |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| | Activities Japanese version | |
| mGFR _{iohexol} | Glomerular filtration rate measured by | イオヘキソールの血漿クリアランスに基づ |
| | the plasma clearance of unlabelled iohexol | (1)111111111111111111111111111111111111 |
| mITT | Modified intent-to-treat | - (該当なし) |
| NAGA | α-N-acetylgalactosaminidase | α-N-アセチルガラクトサミニダーゼ |
| NMR | Nuclear magnetic resonance spectrum | 核磁気共鳴スペクトル |
| NZW | New Zealand White | - (該当なし) |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| P _{app} | Apparent permeability | 見かけの膜透過係数 |
| PBMC | Peripheral blood mononuclear cell | 末梢血単核球細胞 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PPK | Population phamacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PTP | Press through packaging | _ |
| QbD | Quality by Design | クオリティ・バイ・デザイン |
| QTcI | Individually corrected QT interval | 被験者ごとに補正した QT 間隔 |
| rhα-Gal A | Recombinant human α-Gal A | ヒト組換え α-Gal A |
| SD | Sprague-Dawley | - (該当なし) |
| SGLT | Sodium glucose cotransporter | ナトリウム・グルコース共役輸送体 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| Tg | Transgenic | トランスジェニック |
| TK | Toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| Tm | Temperature midpoint | 変性中点 |
| t _{max} | Time to reach the maximum drug plasma | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| | concentration following drug | |
| V /F | administration | サカニン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ |
| V ₂ /F | Central compartment volume of distribution | 中央コンパートメントの見かけの分布容積 |
| アガルシダーゼ | - (該当なし) | アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え) |
| アルファ | | |
| アガルシダーゼ | - (該当なし) | アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) |
| ベータ | | - / (\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\ |
| 腎 IC GL-3 | - (該当なし) | 腎間質毛細血管あたりの平均 GL-3 封入体数 |
| 封入体数 | | |
| 機構 | - (該当なし) | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 効能・効果 | - (該当なし) | 効能又は効果 |
| 副作用 | - (該当なし) | 治験薬との因果関係が否定できない有害事 |
| PH 1 7 4 | | 象 |
| 本剤 | - (該当なし) | ガラフォルドカプセル |
| 本薬 | - (該当なし) | ミガーラスタット塩酸塩 |
| 用法・用量 | - (該当なし) | 用法及び用量 |
| /HM /H= | (HX) — 55 U / | /HP/AV/H= |