

再審査報告書

平成 27 年 8 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ファブラザイム点滴静注用 5mg ② ファブラザイム点滴静注用 35mg
有 効 成 分 名	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ファブリー病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 1mg を隔週、点滴静注する。
承 認 年 月 日	平成 16 年 1 月 29 日
再 審 査 期 間	10 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ファブラザイム点滴静注用 5mg、同点滴静注用 35mg（以下「本剤」という。）について、本剤の日常診療における安全性に関する事項についての問題点等の有無及び日常診療における安全性を確認することを目的として、承認条件 1*に従い可能な限り全投与症例（特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の対象例を除く）を対象に、平成 16 年 6 月から平成 23 年 3 月までの 6 年 10 ヶ月間に全例調査にて実施され、国内 43 施設から 68 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、本剤はファブリー病の酵素補充療法に使用する薬剤であり、通常、長期間使用されるため、承認条件 2*に基づき製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性に関する事項について確認することを目的とした調査が、目標症例数を 100 例とし、平成 16 年 6 月から平成 23 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 207 施設から 400 例の症例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、承認条件 3*に基づき心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的とし、平成 17 年 2 月から平成 24 年 9 月までの期間にて実施され、国内 9 施設より 6 例が収集された。

*承認条件：

1. 可能な限り全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。
2. 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。
3. 本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

安全性については、収集された 68 例から重複症例 4 例を除外した 64 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 21.9%（14/64 例、31 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 61.5%（8/13 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.5%（8 例）、「皮膚および皮下組織障害」6.3%（4 例）、「神経系障害」4.7%（3 例）、「血管障害」3.1%（2 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3.1%（2 例）で、2 件以上が報告された副作用は、発熱 4 件、悪寒 2 件であり、承認時までと同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、入院・外来、性別、年齢（「0 歳以上～15 歳未満」「15 歳以上～65 歳未満」「65 歳以上」）、病型（古典型、心ファブリー、腎ファブリー、ヘテロ接合体）、酵素補充療法による治療歴、アレルギー歴、併用薬、併用療法、既往歴及び合併症について検討された。その結果、性別及び病型における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別による副作用発現率は、女性で 3.6%（1/28 例）、男性で 36.1%（13/36 例）であり、男性の副作用発現率が高かったが、女性の副作用発現症例は 1 例と症例数が少なかったため、要因別の副作用発現状況の詳細な検討は困難であった。病型別による副作用発現率は、古典型 41.9%（13/31 例）、心ファブリー 0%（0/1 例）、腎ファブリー 0%（0/4 例）及びヘテロ接合体 3.6%（1/28 例）であった。古典型以外の病型の副作用発現症例数が少なかったため、要因別の副作用発現状況の詳細な検討は困難であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2. 有効性

本調査において有効性の検討は行われなかった。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例 64 例中、小児症例は 3 例が収集されたが、副作用は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者は 5 例収集されたが、副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する症例は 30 例収集された。腎機能障害有無別の副作用発現率は、腎機能障害有で 26.7%（8/30 例）、腎機能障害無では 17.6%（6/34 例）で、両者間に有意な差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する症例は 1 例収集された。肝機能障害有無別の副作用発現率は、肝機能障害有では 100%（1/1 例）、肝機能障害無では 20.6%（13/63 例）で、両者

間に有意な差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 安全性

安全性については、収集された400例から、重複症例68例を除外した332例が解析対象とされた。本剤の投与期間は 1463.3 ± 732.6 日（平均 \pm SD、範囲15~2618日、中央値1564日）であり、副作用発現率は33.4%（111/332例、355件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時の副作用発現率61.5%（8/13例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」21.1%（70/332例）、「神経系障害」11.1%（37/332例）、「皮膚および皮下組織障害」8.4%（28/332例）、「胃腸障害」6.0%（20/332例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」6.0%（20/332例）、「血管障害」4.5%（15/332例）、「臨床検査」3.9%（13/332例）、「心臓障害」3.0%（10/332例）、「筋骨格系および結合組織障害」3.0%（10/332例）で、主な副作用は、発熱40件、悪寒32件、頭痛14件、発疹12件、感覚鈍麻、呼吸困難、蕁麻疹各9件であり、承認時と同様の傾向であった。なお、安全性解析対象除外例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、病型（古典型、心ファブリー、腎ファブリー、ヘテロ接合体）、入院・外来、性別、年齢（「0歳以上~15歳未満」「15歳以上~65歳未満」「65歳以上」）、酵素補充療法による治療歴、アレルギー歴、併用薬、併用療法、既往歴、合併症について検討された。その結果、病型、性別、年齢及び併用薬における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

病型別による副作用発現率は、古典型では45.3%（87/192例）、心ファブリーでは23.1%（3/13例）、腎ファブリーでは26.3%（5/19例）、ヘテロ接合体では13.2%（14/106例）であり、古典型の副作用発現率が最も高かった（病型不明2例を除く）。器官別大分類の副作用発現状況で複数例での発現があった副作用は、古典型では「一般・全身障害および投与部位の状態」31.3%（60/192例）、「神経系障害」14.1%（27/192例）、「皮膚および皮下組織障害」11.5%（22/192例）、「胃腸障害」10.4%（20/192例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」9.9%（19/192例）、心ファブリーでは「血管障害」15.4%（2/13例）、腎ファブリーでは「一般・全身障害および投与部位の状態」15.8%（3/19例）、「皮膚および皮下組織障害」10.5%（2/19例）及び「代謝および栄養障害」10.5%（2/19例）、ヘテロ接合体では「神経系障害」7.5%（8/106例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.7%（5/106例）、「皮膚および皮下組織障害」1.9%（2/106例）及び「臨床検査」1.9%（2/106例）であった。古典型の副作用発現率が最も高かった原因は不明であるが、古典型は他の病型と比較して臨床症状が多いことが知られており¹、その影響も考えられる。

性別による副作用発現率は、男性で42.7%（96/225例）、女性で13.2%（14/106例）と、男性の副作用発現率が高かった（性別不明1例を除く）。器官別大分類の副作用発現状況で複数例での発

¹ 衛藤 義勝 監修、ファブリー病 基礎から臨床までの最近の知見、ブレーン出版、2004年11月30日、pp133-135

現があった副作用は、男性では、「一般・全身障害および投与部位の状態」28.4% (64/225 例)、「神経系障害」12.4% (28/225 例)、「皮膚および皮下組織障害」11.6% (26/225 例)、「胃腸障害」8.9% (20/225 例) 及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8.4% (19/225 例) であった。女性では、「神経系障害」7.5% (8/106 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.7% (5/106 例)、「皮膚および皮下組織障害」1.9% (2/106 例) 及び「臨床検査」1.9% (2/106 例) であった。男女間に差が認められた原因としては、病型が古典型では他の病型に比し副作用発現率は高くなることが示されており、男性における古典型の割合が 85.3% (192/225 例) であるのに対して、女性では古典型は無く、ヘテロ接合体が 100% (106/106 例) であることが副作用発現率に影響を与えたものと考えられた。

年齢別による副作用発現率は、「0 歳以上～15 歳未満」52.2% (12/23 例)、「15 歳以上～65 歳未満」33.4% (96/287 例)、「65 歳以上」10.5% (2/19 例) であり、「0 歳以上～15 歳未満」の副作用発現率が最も高かった (年齢不明 3 例を除く)。器官別大分類の副作用発現状況で複数例での発現があった副作用は、「0 歳以上～15 歳未満」で「一般・全身障害および投与部位の状態」30.4% (7/23 例)、「神経系障害」21.7% (5/23 例)、「胃腸障害」13.0% (3/23 例) 及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8.7% (2/23 例)、「15 歳以上～65 歳未満」で「一般・全身障害および投与部位の状態」21.6% (62/287 例)、「神経系障害」10.8% (31/287 例)、「皮膚および皮下組織障害」9.1% (26/287 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」6.3% (18/287 例) 及び「胃腸障害」5.9% (17/287 例)、「65 歳以上」では複数例で認められた副作用はなかった。年齢別に差が認められた原因は、古典型では他の病型に比し副作用発現率は高くなることが示されており、年齢区分別での古典型の割合は、「0 歳以上～15 歳未満」が 91.3% (21/23 例)、「15 歳以上～65 歳未満」が 58.9% (169/287 例)、「65 歳以上」が 10.5% (2/19 例) と「0 歳以上～15 歳未満」の古典型の割合が他と比べて高いことが、副作用発現率に影響を与えたものと考えられた。

併用薬有無別による副作用発現率は、併用薬無で 4.0% (1/25 例)、併用薬有で 35.8% (110/307 例) であり、併用薬有の副作用発現率が高かった。併用薬無の副作用発現症例は 1 例であり、症例数が少なかったために要因別の副作用発現状況の詳細な検討は行わなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、グロボトリアオシルセラミド (以下「GL-3」という。) の血漿中濃度が未測定であった計 82 例を除いた 250 例が解析対象とされた。

有効性の評価は、特に評価基準を設定せず、血中 GL-3 濃度の推移が検討された。なお、承認時における有効性の評価では、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している GL-3 の除去効果が評価されている。

有効性解析対象例 250 例の血漿中 GL-3 濃度の推移は、本剤投与開始時点 (ベースライン) の血中 GL-3 濃度は $8.74 \pm 5.17 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm SD) であったが、調査開始 6 ヶ月時点においては $5.87 \pm 2.64 \mu\text{g/mL}$ と減少がみられ、その後も血漿中 GL-3 濃度は $6.0 \mu\text{g/mL}$ 以下が維持されている。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、併用薬、併用療法、性別、年齢 (「0 歳以上～15 歳未満」「15 歳以上～65 歳未満」「65 歳以上」)、病型 (古典型、心ファブリー、腎ファブリー、ヘテロ接

合体)、合併症、 α -GAL 活性値 (血漿) (「0.3 未満」「0.3 以上～0.8 未満」「0.8 以上～2.9 未満」「2.9 以上」)、 α -GAL 活性値 (白血球) (「0.6 未満」「0.6 以上～2.5 未満」「2.5 以上～15.0 未満」「15.0 以上」) について検討された。その結果、性別、年齢、病型、合併症、 α -GAL 活性値 (白血球) で有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別の血漿中 GL-3 濃度の変化量 (ベースラインから最終評価時まで、以下同様) の平均値 (症例数) は、男性 $-4.2\mu\text{g/mL}$ (112 例)、女性 $-0.4\mu\text{g/mL}$ (43 例) であり、GL-3 濃度の変化量に有意な差が認められた。本剤投与開始時点での血中 GL-3 濃度は女性 $5.6\mu\text{g/mL}$ に対し、男性では $10.0\mu\text{g/mL}$ 、最終評価時点における血中 GL-3 濃度は女性 $5.2\mu\text{g/mL}$ に対し、男性 $5.8\mu\text{g/mL}$ であった。一般的にヘテロ接合体患者ではヘミ接合体患者に比し GL-3 変化量が小さくなると考えられ、女性でヘテロ接合体が 100% (43/43 例) であることが、有効性 (GL-3 変化量) に影響を及ぼしたものと考えられた。本剤投与開始時点での両群の血中 GL-3 濃度の差は大きい、最終評価時点においては両群の差は小さく、両群で本剤投与により血中 GL-3 濃度は低い状態になったと考えられた。

年齢別の GL-3 変化量平均値は、「0 歳以上～15 歳未満」 $-5.2\mu\text{g/mL}$ (12 例)、「15 歳以上～65 歳未満」 $-3.3\mu\text{g/mL}$ (132 例)、「65 歳以上」 $0.3\mu\text{g/mL}$ (11 例) であり、各群の GL-3 変化量に有意な差があった。本剤投与開始時点での血中 GL-3 濃度は、「0 歳以上～15 歳未満」 $10.8\mu\text{g/mL}$ 、「15 歳以上～65 歳未満」 $8.9\mu\text{g/mL}$ 及び「65 歳以上」 $5.2\mu\text{g/mL}$ であったが、最終評価時点では「0 歳以上～15 歳未満」 $5.6\mu\text{g/mL}$ 、「15 歳以上～65 歳未満」 $5.6\mu\text{g/mL}$ 及び「65 歳以上」 $5.5\mu\text{g/mL}$ となった。年齢区分別でのヘテロ接合体の割合は、「65 歳以上」が 63.6% (7/11 例)、「0 歳以上～15 歳未満」が 8.3% (1/12 例)、「15 歳以上～65 歳未満」が 26.5% (35/132 例) と「65 歳以上」のヘテロ接合体の割合が他群に比し高いことが有効性 (血中 GL-3 変化量) に影響を与えたものと考えられた。

病型別の GL-3 変化量平均値は、古典型 $-4.5\mu\text{g/mL}$ (93 例)、心ファブリー $-4.7\mu\text{g/mL}$ (6 例)、腎ファブリー $-1.2\mu\text{g/mL}$ (12 例) 及びヘテロ接合体 $-0.4\mu\text{g/mL}$ (43 例) であり、変化量に有意な差があった。本剤投与開始時点での血中 GL-3 濃度は、古典型 $10.4\mu\text{g/mL}$ 、心ファブリー $9.7\mu\text{g/mL}$ 、腎ファブリー $6.5\mu\text{g/mL}$ 及びヘテロ接合体 $5.6\mu\text{g/mL}$ であったが、最終評価時点では、古典型 $5.9\mu\text{g/mL}$ 、心ファブリー $5.0\mu\text{g/mL}$ 、腎ファブリー $5.3\mu\text{g/mL}$ 及びヘテロ接合体 $5.2\mu\text{g/mL}$ となった。一般的にヘテロ接合体患者では α -GAL の残存酵素活性を有することが知られており、ヘテロ接合体患者の治療開始前の血中 GL-3 濃度は低くなることが予想されるが、今回の調査結果でもヘテロ接合体のベースラインでの血中 GL-3 濃度が最も低かったことが有効性 (GL-3 変化量) に影響を及ぼしたものと考えられた。

合併症有無別の GL-3 変化量平均値は、合併症無では $-5.0\mu\text{g/mL}$ (37 例)、合併症有では $-2.6\mu\text{g/mL}$ (117 例) であり、変化量に有意な差があった。本剤投与開始時点での血中 GL-3 濃度は合併症無の $10.9\mu\text{g/mL}$ に対し合併症有では $8.1\mu\text{g/mL}$ であり、最終評価時点における血中 GL-3 濃度は合併症無では $5.8\mu\text{g/mL}$ に対し、合併症有では $5.6\mu\text{g/mL}$ であった。一般にヘテロ接合体患者の血中 GL-3 変化量は他に比較して小さい値を示すと考えられ、合併症の有無別でヘテロ接合体の割合は、合併症無が 16.2% (6/37 例)、合併症有が 31.6% (37/117 例) と、合併症有のヘテロ接合体の割合が高く、有効性 (血中 GL-3 変化量) に影響を与えたものと考えられた。

α -GAL 活性値 (白血球) による GL-3 変化量平均値は、「0.6 未満」 $-6.4\mu\text{g/mL}$ (26 例)、「0.6 以上～2.5 未満」 $-3.8\mu\text{g/mL}$ (25 例)、「2.5 以上～15.0 未満」 $-2.3\mu\text{g/mL}$ (18 例) 及び「15.0 以上」 $-0.4\mu\text{g/mL}$

(26例)であり、変化量に有意な差が認められた。本剤投与開始時点での血中GL-3濃度は「0.6未満」12.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「0.6以上～2.5未満」9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「2.5以上～15.0未満」8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び「15.0以上」5.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、最終評価時点では「0.6未満」5.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「0.6以上～2.5未満」5.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「2.5以上～15.0未満」5.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び「15.0以上」5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。 α -GAL活性値(白血球)の低い患者は投与開始前のGL-3値は高くなることが予想されるが、今回の調査結果でも、 α -GAL活性値(白血球)が低いほど、GL-3値が高く、有効性(GL-3変化量)に影響を及ぼしたものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

小児(15歳未満)：安全性解析対象症例332例中、小児症例は23例が収集された。小児の副作用発現率は52.2%(12/23例)で、小児以外では32.0%(98/306例)であり(年齢不明3例を除く)、小児の副作用発現率が高かった。小児で認められた器官別大分類の副作用発現率は「一般・全身障害および投与部位の状態」30.4%(7/23例)、「神経系障害」21.7%(5/23例)、「胃腸障害」13.0%(3/23例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8.7%(2/23例)、「筋骨格系および結合組織障害」4.3%(1/23例)、「血管障害」4.3%(1/23例)、「皮膚および皮下組織障害」4.3%(1/23例)及び「臨床検査」4.3%(1/23例)であり、小児のみにみられた特別な副作用はなかった。また、小児のGL-3変化量平均値は-5.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (12例)であり、小児以外の-3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (143例)と比較してGL-3変化量に有意な差はなかった。

高齢者(65歳以上)：高齢者症例は19例収集された。高齢者の副作用発現率は10.5%(2/19例)であり非高齢者34.8%(108/310例)と比較して高齢者の副作用発現率は有意に低かった(年齢不明あるいは未記載の3例を除く)(年齢によるGL-3変化量については3-2.有効性に記載)。

妊産婦：調査期間中に妊娠した症例は3例収集された。3例全てが妊娠期間中も本剤の投与が継続され、3例全て正常出産であった。これらの症例において副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者は133例収集された。副作用発現率は、腎機能障害有では36.1%(48/133例)、腎機能障害無では31.7%(63/199例)であり、両群の副作用発現率には有意な差は認められなかった。また、GL-3変化量の平均値は、腎機能障害無で-3.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (91例)、腎機能障害有では-3.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (64例)であり、両者間に有意な差は無かった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は9例収集された。副作用発現率は、肝機能障害有で33.3%(3/9例)、肝機能障害無では33.4%(108/323例)であり、両者の副作用発現率には有意な差は認められなかった。GL-3変化量の平均値は、肝機能障害無で-3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (152例)、肝機能障害有では-1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3例)であり、両者に有意な差は無かった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

心ファブリー病と確定診断された患者を対象として、本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同によるオープン試験が実施され、6例の患者が組入れられた。用法用量は、アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを隔週、点滴静注することとし、投与期間は3年間（156週間）で実施された。安全性については、除外例はなく6例が解析対象とされた。本試験では全6例の被験者に何らかの有害事象の発現がみられ、その内容は、鼻咽頭炎5例、動悸4例等であった。6例中4例に副作用の発現がみられた。6例中4例の被験者に Infusion-associated reaction (IAR)（本剤投与当日に発現する反応）が発現し、そのうち2例に過敏反応の発現がみられた。IARとして報告された事象は、すべて軽度であった。また、死亡に至った有害事象及び試験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は大腸癌の1例であった。本事象の発現は偶発的である可能性が高いが、試験薬投与開始後に認められていることから試験薬との因果関係は否定できず「可能性小」と判定された。6例中2例の被験者でIgG抗体が陽性化した。アナフィラキシーショック等の重症な過敏反応は認められなかった。

有効性については、安全性解析対象症例からの除外例はなく6例が解析対象とされた。有効性の主要評価項目について、心室中隔壁厚の測定値の最小二乗平均の点推定値は、本剤投与開始時及び第156週でそれぞれ20.18mm及び20.55mmであり、第156週での変化量及び変化率は、それぞれ+0.37mm及び+3.3%であった。左室後壁厚の測定値の最小二乗平均の点推定値は、本剤投与開始時及び第156週でそれぞれ16.30mm及び15.97mmであり、第156週での変化量及び変化率は、それぞれ-0.33mm及び-6.3%であった。左室心筋重量の測定値の最小二乗平均の点推定値は、本剤投与開始時及び第156週でそれぞれ420.15g及び442.85gであり、第156週での変化量及び変化率は、それぞれ+22.70g及び+4.1%であった。

有効性の副次的評価項目について、心機能の総合的評価の結果は、「改善」と判定された被験者が、第52週で50.0%（3/6例）、第104週で66.7%（4/6例）、第156週で83.3%（5/6例）であり、投与期間が長くなるに従い高い改善率が認められた。一方、「悪化」と判定された被験者は、第104週及び第156週で1例（同一例）のみであった。血漿中GL-3濃度の測定値の最小二乗平均の点推定値は、本剤投与開始時点及び第156週でそれぞれ4.98µg/mL及び4.17µg/mLであり、第156週での変化量及び変化率は、それぞれ-0.82µg/mL及び-18.91%であった。被験者ごとの各検査期の血漿中GL-3濃度は、本剤投与開始時点を含めすべて基準値（7µg/mL以下）の範囲内であった。心筋組織中のGL-3蓄積（組織学的評価実施施設の評価）については、被験者6例中4例で検討が行なわれ、最終検査期に本剤投与開始時点からのスコアに改善がみられたのは3例（高度から軽度が1例、高度から中等度が2例）であり、不変は1例（中等度）であった。QOLに関しては、SF-36健康調査について、身体的健康及び精神的健康のうち、すべての評価項目の大部分の調査期〔日常役割機能（身体）、身体の痛み、活力及び社会生活機能の各1～2の調査期を除く〕でスコア平均値の改善が認められた。

以上を踏まえ、心ファブリー病の患者を対象とした臨床試験成績において本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす新たな問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構は申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された副作用は、44例83件であった。報告された主な副作用は、発熱5例、脳梗塞4例、血圧低下、心不全、心肺停止、呼吸困難、悪寒、死亡、各3例であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

再審査期間中に報告された「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は14例36件であった。主な副作用は、発熱5例5件、呼吸困難3例3件、血圧低下3例3件、悪寒3例4件、蕁麻疹2例4件、低血圧1例5件であった。

再審査期間中に報告された「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は32例44件であった。死亡例14例における副作用は18件（死亡3件、突然死1件、肺炎1件、肝機能異常1件、DIC1件、循環虚脱1件、肺水腫1件、急性心不全1件、心肺停止3件、くも膜下出血1件、視床出血1件、脳出血1件、自殺既遂1件、乳癌1件）であった。いずれも、本剤の影響による可能性は完全に否定できないものの、本剤との関連性を強く疑う症例は少なく、現時点では特に対応の必要はないと判断した。今後とも引き続き同様の報告の集積に留意し、必要に応じて対応を行っていくと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成26年2月3日現在、欧州（28カ国）、豪州、米国、カナダ及びブラジル等を含む世界60カ国以上で承認・市販されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告は6報であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

報告は、本剤の企業中核安全性情報改訂に関する報告2件（海外臨床試験成績2試験の追加1件、製造販売後における副作用の追加1件）、米国における異物混入製品の流通に対する安全性情報（医療提供者向けレター）の発出に関する報告1件、国内外において本剤の充てん量不足のバイアルが発見され製品回収を行った報告1件、海外製造所におけるベシウイルス混入による生産停止に伴う供給不足に対する緊急安全性情報（ドクターレター）の発出の報告1件、本剤供給不足中のファブリー病治療ガイドンスの発行を行った報告1件である。いずれの措置に対してもその都度、必要な対策を講じており、さらなる安全確保措置を講じる必要はないと判断した。今後とも引き続き同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応を行っていく。なお、本剤の供給問題については、平成24年7月16日より通常供給を再開し、現在は安定供給を確保している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に研究報告に関する報告はなかった。

9. その他（海外での臨床試験成績）

本剤の承認時に海外で実施中であった、進行したファブリー病患者における腎疾患、心疾患、脳血管障害および死亡の発現の遅延化を確認することを目的とした、多施設、無作為割付プラセボ対照二重盲験比較試験（AGAL-008-00）及び、同じく海外で実施予定であった、小児のファブリー病患者における、本剤隔週 1.0mg/kg 投与の安全性と有効性及び薬物動態の評価を目的とした試験（AGAL-016-01）の成績が得られ、これらについて申請者は以下のように説明した。

海外 AGAL-008-00 試験²では、進行したファブリー病患者 82 例が本剤とプラセボとに 2:1 の割合で無作為に割付けられ、それぞれを隔週に最長 35 ヶ月間（中央値 18.5 ヶ月）投与を受けた。主要評価項目は初回臨床イベント（腎、心、脳血管障害、あるいは死亡）発現までの期間である。プラセボ群 31 例中 13 例（42%）と本剤群 51 例中 14 例（27%）で臨床イベントが発現し、ベースライン時の不均衡を補正した主要解析で、プラセボ群と比較して本剤群が初回臨床イベント発現までの時間を遅延したことが示されている。安全性について、試験薬に関連する重篤な有害事象と判定されたのは 3 例 6 件であった。いずれも本剤投与群で、1 例は重篤な低血圧症を発現し、血清 IgE 検査が陽性であったため治験から除外された。別の 1 例では蕁麻疹と咽頭うっ血が、他の 1 例では蕁麻疹、悪寒と発熱が認められた。死亡例は 3 例が認められ、心疾患あるいは脳血管障害により死亡しており、本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例であった。

海外 AGAL-016-01 試験では、小児患者 16 例（男児 14 例、女児 2 例、年齢 7~16 歳 [平均年齢 12.1 歳]）に本剤が隔週で最長 48 週間投与された。7 例が計画された 25 回の投与を受け、3 例が 24 回、4 例が 23 回、1 例が 22 回の投与をそれぞれ受けた。残りの 1 例（16 歳、男児）は本剤の投与を 15 回受けた段階で、申請者により原疾患によると考えられる心機能低下の有害事象のため試験から脱落している。主要評価項目は GL-3 の血漿中あるいは皮膚内での動態および安全性を含む臨床症状である。結果は、男児 14 例中 12 例で、皮膚毛細血管内皮細胞に蓄積していた GL-3 が、投与 24 週に除去され、また、男児 14 例では全例で本剤投与前には異常値であった血漿中 GL-3 が、投与 20 週には全例で正常化が認められている。安全性については、有害事象が 16 例で 350 件認められたが、試験薬に関連する有害事象（副作用）と判定されたのは 7 例 62 件であった。主な有害事象は IAR であり、その他の事象を含め多くは軽度か中等度であった。

10. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において、以下の承認条件が付されている。

1. 可能な限り全例投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。
2. 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。
3. 本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

機構は、以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の成績、海外での臨床試験成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件 1「可能な限り全例投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。」及び承認条件 2「本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。」を満たしたものと判断した。

機構は、承認条件 3「本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、

² Maryam Banikazemi, et al., Ann Intern Med. 146, 77-86, 2007.

国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。」については、製造販売後臨床試験の成績を踏まえ、疾患の特性上、少数例での検討とはなったが、心機能パラメーターの改善、組織中及び血中 GL-3 の減少効果を推測することが可能であることから、本剤の心ファブリー病に対する有効性は概ね示されており、安全性も新たな問題が認められなかったことから許容可能であり、当該条件を満たしたものと判断した。

以上を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意「(2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。」を削除して差し支えないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上