

再審査報告書

平成 29 年 9 月 28 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リプレガル点滴静注用 3.5mg
有 効 成 分 名	アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
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 アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 0.2mg を隔週、点滴静注する。
承 認 年 月 日	平成 18 年 10 月 20 日
再 審 査 期 間	10 年
備 考	平成 22 年 10 月 12 日に製造工程でウシ血清由来成分、ウシ乳由来成分及びブタ膵臓由来成分を使用しない製法への一部変更承認を取得した。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、リプレガル点滴静注用 3.5mg（以下、「本剤」）について、使用実態下（長期使用時）における安全性及び有効性を検討することを目的とし、本剤発売日（平成 19 年 2 月 15 日）から平成 27 年 3 月までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として、承認条件*に基づき実施された。国内 266 施設（転院先等を含めた場合 363 施設）から 493 例の症例が収集された。

また、製造販売承認取得以前より実施していた「SMP-536 のファブリー病患者に対する臨床試験（再継続投与）」は、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験（以下、「継続試験」）として実施され、試験参加に同意した 8 例全例に試験薬が投与され、投与期間の範囲は 112～248 週であった。

なお、使用成績調査は実施されていない。

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

2. 特定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 493 例全てが安全性解析対象症例とされ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 24.5%（121/493 例、812 件）であった。投与期間、背景等が異なるため直接の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 83.3%（10/12 例）や外国での臨床試験における副作用発現率 63.1%（41/65 例）と比較して高くなかった。本調査において発現した主な副作用は、発疹 128 件（6 例）、倦怠感 103 件（14 例）、紅

斑 90 件（3 例）、四肢痛 63 件（10 例）であった。このうち、四肢痛の 2 件と倦怠感の 1 件は重篤な事象であったが、加療（抗生剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）により転帰は軽快又は回復であった。その他はいずれも非重篤な事象であった。これら副作用の発現状況は、これまでに実施された臨床試験や継続試験と同様の傾向であった。

重点調査項目である「投与時間関連反応（投与中又は投与終了後 1 時間以内に発現する事象）の発現状況」について、副作用発現率は 12.6%（62/493 例、661 件）であった。臨床試験での症例数が 12 例と非常に限られていることに加え、臨床試験と比較すると症例の選択基準、本剤と併用薬の投与状況や副作用の収集方法が異なるため、直接の比較は困難であるが、承認時までの状況 41.7%（5/12 例）からすると低い傾向にあった。本調査において発現した主な投与時間関連反応は、発熱 13 例（29 件）、倦怠感 9 例（98 件）、悪心 9 例（14 件）、そう痒症 7 例（35 件）、四肢痛 6 例（59 件）、蕁麻疹 6 例（40 件）、悪寒 6 例（6 件）、発疹 5 例（127 件）、頭痛 5 例（9 件）、胸部不快感 5 例（5 件）であった。重篤な投与時間関連事象（ショック 3 件、振戦、直腸しぶり、腹痛、四肢痛、発熱及び異常感各 2 件、息詰まり感、頭痛、喘鳴、悪寒、咳嗽、そう痒症、蕁麻疹及び悪心各 1 件）を発現した 6 例のうち、投与開始 2 年以上経過後に初めて投与時間関連事象を発現した症例が 2 例あった。添付文書において、infusion related reaction については、「警告」、「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起しており、発現した主な投与時間関連反応はいずれも「その他の副作用」の項に記載している。

抗体産生による安全性への影響が懸念されることから、IgG の推移を検討したところ、IgG 検査データが投与前後ともにある 460 例中 24 例で IgG 陽性（投与開始時を対照に IgG 抗体比（50 倍希釈）あるいは IgG 抗体比（100 倍希釈）を求め、いずれかの値が 2 以上の場合）を認め、IgG 陽性症例率は 5.2%（24/460 例）であった。そのうち 12 例は本剤投与継続中に IgG が陰性化した。IgG 陽性症例の陽性時期と投与時間関連反応の発現時期との関連性は明確ではなく、IgG 陽性症例で投与時間関連反応以外の特定の副作用が多く発現することはなかった。また、IgE 陽性は認めなかった。よって、抗体産生に関し、特に問題点は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、併用薬の有無、投与中断の有無、小児、アレルギー歴の有無、ファブリー病に無関係な合併症の有無、併用療法の有無についてそれぞれ副作用発現率に差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した（なお、小児については「2-3 特別な背景を有する者」の項参照）。

併用薬「あり」での副作用発現率は 28.3%（119/420 例）と「なし」2.7%（2/73 例）に比して高く、「あり」で発現した副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」49 例、「神経系障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」各 25 例であったが、併用薬の投与対象の疾患を有していることによる患者の状態の違いが影響した可能性が考えられた。

投与中断「あり」での副作用発現率は 53.8%（7/13 例）で、「なし」23.8%（114/480 例）に比して高かった。「あり」にみられた副作用の 7 例のうち 6 例は副作用（すべて本剤投与中の投与時間関連反応）の発現のために本剤の投与を中断した症例であった。

アレルギー歴「あり」での副作用発現率が 39.5%（34/86 例）と、「なし」21.1%（83/394 例）に比して高かった。両群で副作用の種類が大きく異なることはなく、何らかのアレルギーを持っている患者は薬剤に対しても敏感に反応しやすいことが影響していると考えられた。

ファブリー病と無関係な合併症「あり」での副作用発現率が 32.2% (73/227 例) と、「なし」18.0% (48/266 例) に比して高かった。両群で副作用の種類が大きく異なることはなく、「あり」での副作用発現率が高かった原因は不明であるが、ファブリー病以外に何らかの合併症を有していることによる患者の状態の違いが影響している可能性が考えられた。

併用療法「あり」での副作用発現率が 35.0% (41/117 例) と、「なし」21.3% (80/376 例) に比して高かった。両群で副作用の種類が大きく異なることはなく、「あり」での副作用発現率が高かった原因は不明であるが、原疾患の進行、合併症など患者の状態の違いによる影響が考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について、現時点で早急な対応が必要な特段の問題はないと判断した。しかしながら機構は、infusion related reaction については、本剤との関連性は明確ではないものの、投与開始 2 年以上経過後に初めて投与時関連事象を発現した症例も認められていることから、発現傾向について引き続き検討を行い、必要に応じて添付文書の記載を見直す必要があると考える。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 493 例から、投与開始時の血漿中のセラミドトリヘキソシド濃度（以下、「CTH 濃度」）が測定されていない症例及び投与開始後に血漿中 CTH 濃度が 1 度も測定されていない症例 54 例を除外した 439 例が解析対象とされた。有効性は、血漿中 CTH 濃度の変化量を指標とした。有効性集計対象症例 439 例の血漿中 CTH 濃度は、投与開始時 5.4 ± 3.3 nmol/mL、投与 6 カ月時 4.4 ± 1.9 nmol/mL（変化量 -1.0 ± 2.5 nmol/mL）、最終時 3.9 ± 1.8 nmol/mL（変化量 -1.5 ± 2.7 nmol/mL）であり、全ての観察時期で低下を認め、本剤投与 6 カ月以降は健康成人の平均値 + 2 標準偏差程度の値が維持された。最終観察期間は 3.1 ± 1.7 年であった。病型別サブグループ解析でも、特に問題点は認めなかった。

抗体産生による治療効果の減弱が懸念されることから、IgG の推移を検討した。IgG が陽性であった 23 例の血漿中 CTH 濃度を指標として検討したが、IgG 陽性と効果の減弱との関連性は明確ではなかった。よって、抗体産生に関し、特に問題点は認めなかった。

以上、有効性について検討した結果、特記すべき問題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、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。

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者（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、心ファブリー病患者）については、特定使用成績調査におい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の検討が行われた。なお、再審査期間中に、妊産婦への投与情報を 7 例入手した。5 例は正常に出産し、新生児も正常であった。1 例は 1 回目の妊娠時は流産であったが、担当医師は本剤との関連はないとしており、2 回目の妊娠時には正常に出産、新生児も正常であ

った。1 例は患者からの報告で施設名が不明のため、追跡調査は実施できず、出産時の状況及び新生児の状態は不明であった。

小児（14 歳以下）：安全性解析対象症例として 33 例含まれており、投与時関連反応を含む副作用発現率は 42.4%（14/33 例）であり、15 歳以上 23.3%（107/460 例）に比べ高かった。両群にて副作用の種類が大きく異なることはなく、副作用に占める投与時関連反応の割合が、小児（14 歳以下）では 95%（82/86 件）と、15 歳以上での 80%（579/726 件）よりも高かった。しかしながら、いずれの投与時関連反応も無処置あるいはステロイド剤や抗ヒスタミン剤等の投与により回復あるいは軽快していた。また、小児での有効性に関して、血漿中 CTH 濃度の低下は「15 歳以上」群に比し「小児（14 歳以下）」群で大きかった。「小児（14 歳以下）」群では病型（「古典型」が多い）及び酵素補充療法（ERT）歴（「なし」が多い）の影響で投与前値が高かったため、血漿中 CTH 濃度の低下が大きかったと考えられた。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 45 例が含まれており、高齢者（65 歳以上）における副作用発現率は 26.7%（12/45 例）であり、非高齢者（64 歳以下）の 24.3%（109/448 例）との差は認められなかった。また、高齢者の有効性に関して、血漿中 CTH 濃度の低下は「64 歳以下」群と「高齢者（65 歳以上）」群で差が認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 211 例含まれており、副作用発現率は「あり」28.0%（59/211 例）と「なし」22.0%（62/282 例）で差は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者の有効性に関して、血漿中 CTH 濃度の低下は腎機能障害「あり」群と「なし」群で差が認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 17 例含まれており、副作用発現率は「あり」23.5%（4/17 例）と「なし」24.6%（117/476 例）で差は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者の有効性に関して、血漿中 CTH 濃度の低下は肝機能障害「あり」群と「なし」群で差が認められなかった。

心ファブリー病患者：安全性解析対象症例として 26 例含まれており、投与時関連反応を含む副作用発現率は 42.3%（11/26 例）であった。そのうち重篤な副作用は、心房細動、心不全、急性心不全、ショック、突然死各 1 例であった。ショックは既知の副作用であり、他は原疾患の進行、合併症等の影響が考えられる症例であった。なお、急性心不全の症例は、肺炎、労作時呼吸苦の発現時に本剤を点滴したところ急速な心不全の増悪を来したものであり、本剤投与との関連は否定できないが、本剤投与前より息切れがあり、投与前より既に急性心不全を発現していた可能性が考えられる他、急性心不全の原因として感染、原疾患の進行、運動による疲労、併用薬や点滴希釈液の影響等も考えられた。

心ファブリー病患者 23 例の血漿中 CTH 濃度は、投与開始時 4.1 ± 1.8 nmol/mL、投与 6 カ月時 3.4 ± 1.3 nmol/mL（変化量 -0.6 ± 1.0 nmol/mL）、最終時 3.5 ± 1.6 nmol/mL（変化量 -0.6 ± 1.2 nmol/mL）であり、6 カ月及び最終的に有意な低下が認められ（ $p < 0.05$ ）、最終観察期間は 2.4 ± 1.6 年、最長 5.3 年であった。また、心臓に関連する有効性指標である左室心筋重量係数（LVMI）、拡張末期心室中隔厚及び拡張末期左室後壁厚では、本剤投与により心ファブリー病患者の病状の進展を抑制する傾向が認められた。

以上より、小児、高齢者、腎機能障害、肝機能障害を有する患者の有効性及び安全性に関し、問題点はないと考えた。心ファブリー病患者については、急性心不全は、本剤の点滴静注に関連して発現した可能性も否定できないことから、「重要な基本的注意」の「外国で、心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、infusion related reaction に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある」との記載を、外国に限定しない記載とする。また、その他、心ファブリー病患者の安全性及び有効性について特記すべき問題は認められなかったことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の「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」を削除する。

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。なお、心ファブリー病患者について、「効能・効果に関する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」における注意を改訂することは差し支えないと考える。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査 22 例、自発報告 2 例であった。主な重篤な副作用は、器官別大分類で一般・全身障害および投与部位の状態 8 例（11 件）、神経系障害 6 例（7 件）、胃腸障害 5 例（6 件）で、副作用の主な種類は発熱 4 件であった。使用上の注意から予測できる既知の副作用は 14 例（29 件）であり、これらはすでに注意を喚起しており、発生傾向の変化を認めていない。また未知・重篤な副作用は 13 例（16 件）であり、主な種類は、心不全関連事象（心不全及び急性心不全各 1 例）、不整脈関連事象（不整脈及び心房細動各 1 例）、脳梗塞関連（脳梗塞及びラクナ梗塞各 1 例）、死亡（死亡 2 例及び突然死 1 例）であった。いずれも原疾患の進行や合併症、患者素因等との関連も考えられ、本剤との関連はない、若しくは不明であると考えたものであった。未知・非重篤な副作用は 30 例（40 件）入手したが、3 件以上発現した事象はなく、いずれも本剤以外の要因の関与も考えられた症例、詳細情報不明で本剤との関連が判定困難な症例であり、本剤との関連は不明と考えた。

なお、再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に、未知の薬物相互作用と考えられる症例情報は入手していない。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 8 月現在、英国など 58 カ国で承認され、44 カ国で市販されている。再審査期間中に提出された外国の措置報告は、安全性に関する措置 1 件であった。当該報告は、CCDS 及

び SPC (Summary of product characteristics) において、心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、infusion related reaction に関連する心臓系のイベントが報告されている旨が追記されたという内容であった。当該内容については、本邦においても 2011 年 1 月に「重要な基本的注意」の項に注意を追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した有効性に関する研究報告は 3 件あった。それぞれ、Anderson-Fabry 病に対するアガルシダーゼ α 及び β 酵素補充療法の有効性と安全性をメタアナリシスで検討したもの、ファブリー病に対する長期酵素補充療法による腎・心臓・脳に対する有効性をプロスペクティブに検討したもの、ファブリー病の酵素補充療法について報告論文のシステムティックレビューを行ったものであった。いずれも本剤の効能・効果を否定するものではないと考える。なお、安全性に影響を与えたと考えられる研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 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。

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

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、自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断した。

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