

審査報告書

平成 30 年 7 月 19 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] アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」、同点滴静注 35 mg 「JCR」
[一 般 名] アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続 1]
[申 請 者] J C R ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後
続 1] 5 mg 又は 35 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
[本 質] アガルシダーゼ ベータ [アガルシダーゼ ベータ後続 1] （以下、アガルシダーゼ
ベータ後続 1）は、遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼ A であり、チャイニーズハ
ムスター卵巣細胞により產生される。アガルシダーゼ ベータ後続 1 は、398 個のア
ミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約
103,000～104,000）である。
Agalsidase Beta [Agalsidase Beta Biosimilar 1] (Agalsidase Beta Biosimilar 1) is a recombinant
human alpha-galactosidase A, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Agalsidase
Beta Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 103,000 - 104,000) composed of 2
subunits consisting of 398 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列 :

LDNGLARTPT	MGWLHWERFM	CNLDCQEEP D	SCISEKLFME	MAELMVSEGW
KDAGYEYLCI	DDCWMAPO R D	SEGRLQADP Q PQ	RFPHGIRQLA	NYVHSKGLKL
GIYADVG N KT	CAGFP G SFGY	YDIDAQT F AD	WGV D LLKFDG	CYCDSLENLA
DGYKHMSLAL	NRTGRSIV Y S	CEWPLYMWPF	QKP N YTEIR I Q	YCNHWRNFAD
IDDSW K SIKS	I L DWT S FNQE	RIVDVAGPGG	WNDP D MLVIG	N F G G LSWNQQV
TQMALWAIMA	APLFMSNDLR	HISPA K A A ALL	QDKD V I I AINQ	DPLGK Q GYQL
RQGDNF E VWE	RPLSG L AWAV	AMINRQ E IGG	PRSY T IAVAS	LGKG V ACNPA
CFITQLLPVK	R K LGFYEWTS	RLRSHINPTG	TVLLQL E NTM	QMSLK D LL

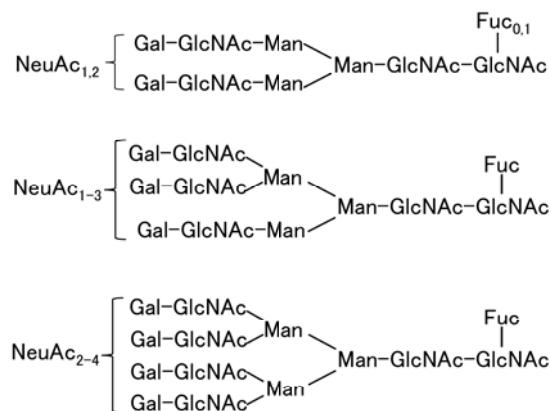
2

ジスルフィド結合 : 実線

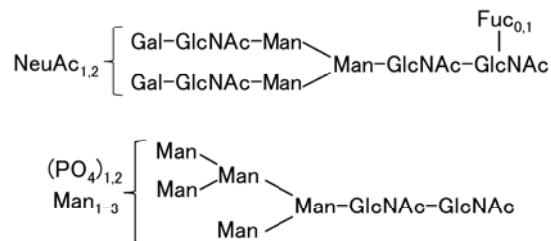
糖鎖結合 : N108、N161、N184

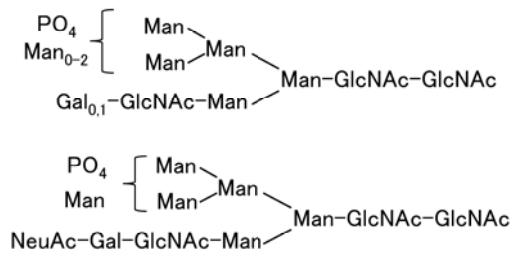
主な糖鎖構造の推定構造

N108 :

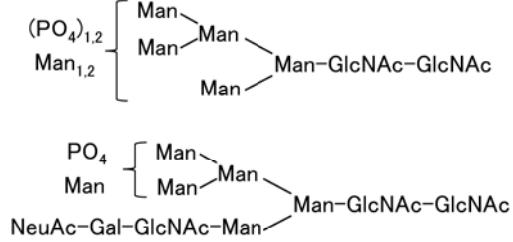


N161 :





N184 :



NeuAc : N-アセチルノイロamin酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、
Man : マンノース、Fuc : フコース、PO₄ : リン酸基

分子式 : C₄₀₅₈H₆₁₄₀N₁₀₈₈O₁₁₇₄S₅₄ (タンパク質部分、2量体) 、C₂₀₂₉H₃₀₇₀N₅₄₄P₅₈₇S₂₇ (単量体)

分子量 : 約 103,000~104,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はファブライム点滴静注用 5 mg 他 1 品目 (以下、「ファブライム」) と同等／同質であることが示され、本品目はファブライムのバイオ後続品に該当すると判断する。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ファブリー病

[用法及び用量]

通常、アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) [アガルシダーゼ ベータ後続 1] として、1回体重 1 kgあたり 1 mg を隔週、点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告（1）

平成 30 年 6 月 7 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] アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」、同点滴静注 35 mg 「JCR」
[一 般 名] アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続○]
[申 請 者] J C R ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続○] 5 mg 又は 35 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

ファブリー病

[申請時の用法・用量]

通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続○] として、1 回体重 1 kgあたり 1 mg を隔週、点滴静注する。

[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	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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	9
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	9
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	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[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

アガルシダーゼ ベータは、Genzyme 社（米国）（現 Sanofi 社（仏国））により創製された遺伝子組換えヒト α -Gal A である。 α -Gal A は GL-3 等の中性スフィンゴ糖脂質の分解反応を触媒する酵素で、 α -Gal A をコードする GLA 遺伝子の変異が認められるファブリー病では、GL-3 等が種々の細胞のリソームに蓄積し、神経因性疼痛、発汗異常、腎障害、脳血管疾患等の組織障害を来たす。本邦では、ジェンザイム・ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）のアガルシダーゼ ベータ製剤であるファブラザイム点滴静注用 5 mg 及び同点滴静注用 35 mg が 2004 年 1 月に「ファブリー病」を効能・効果として承認されている。

本剤は、申請者である J C R ファーマ株式会社によりファブラザイムのバイオ後続品として本邦で開発され、承認申請に至った。2018 年 5 月現在、本剤が承認された国又は地域はなく、海外での承認申請予定もない。

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 細胞基材の調製及び管理

■■■■■から増幅したヒト α -Gal A をコードする遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げつ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管され、必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト ■■■■■、ウイルス不活化 (■■■■■)、■■■■■イオン交換クロマトグラフィー、■■■■■クロマトグラフィー、■■■■■クロマトグラフィー、■■■■■イオン交換クロマトグラフィー、■■■■■クロマトグラフィー、濃縮 1、■■■■■クロマトグラフィー、濃縮 2、ウイルス除去ろ過及び原薬化 (■■■■■) 工程からなる。

重要工程は、■■■■■工程を除く工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクに対して、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、電子顕微鏡観察及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外

来性感染性物質は検出されなかった。なお、[REDACTED]、培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
	マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス3型	マウス微小 ウイルス
ウイルス不活化 ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]イオン交換 クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマト グラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス除去ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥14.85	≥13.55	≥7.61	≥4.33

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法A、B、C、D、E及び申請製法とする）。臨床試験では製法 [REDACTED] の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法Aから製法B：[REDACTED]の変更等
- ・ 製法Bから製法C：[REDACTED]の追加等
- ・ 製法Cから製法D：[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更等
- ・ 製法Dから製法E：[REDACTED]等
- ・ 製法Eから申請製法：[REDACTED]の変更等

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、遊離スルフヒドリル基、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、電荷バリアント、サイズバリアント、比吸光度、蛍光スペクトル
糖鎖構造	糖組成、糖鎖構造
生物学的性質 (3.1参照)	酵素速度論的解析（酵素活性）、M6P受容体に対する結合親和性、細胞内取り込み活性

¹⁾ 製法Cまでは[REDACTED]を用いて製造された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、[REDACTED]が目的物質関連物質とされた。また、凝集体、切断体及び[REDACTED]等の[REDACTED]の主ピーク以外のピークに含まれる分子種が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCPは原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及びキャピラリー等電点電気泳動）、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC 及び HCP）、エンドトキシン、[REDACTED]、N-アセチルノイラミン酸含量、力価（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている（細胞内取込み活性の管理については、2.R.2 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	[REDACTED]±[REDACTED]℃	[REDACTED]カ月*2	[REDACTED]容器*3

*1：製法[REDACTED]で製造された原薬

*2：[REDACTED]カ月まで安定性試験継続中

*3：[REDACTED]容器

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、一次容器として[REDACTED]容器を用いて、遮光下、[REDACTED]±[REDACTED]℃で保存するとき、[REDACTED]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 又は 15 mL）あたり本薬 5 又は 35 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填（[REDACTED]）及び包装（[REDACTED]）工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]及び[REDACTED]（[REDACTED]）工程とされている。

製剤の製造工程について、パイロットスケールでプロセス評価が実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、■、■、■方法及び■方法の変更である（変更前後の製法を、それぞれ旧製法及び申請製法とする）。臨床試験では製法■の原薬を用いて■で製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（酵素活性）、浸透圧比、pH、純度試験（SE-HPLC 及び RP-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている（細胞内取込み活性の管理については、2.R.2 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格*	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5 mg	3	5±3°C	36 カ月	クロロプロピルゴム栓及びガラスバイアル
	35 mg	3			
加速試験	5 mg	3	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	クロロプロピルゴム栓及びガラスバイアル
	35 mg	3			
苛酷試験	5 mg	1	40±2°C	3 カ月	クロロプロピルゴム栓及びガラスバイアル
	35 mg	1			
光	5 mg	1	25±2°C、総照度 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上	3 カ月	クロロプロピルゴム栓及びガラスバイアル
	35 mg	1			

* : 製法■で製造された原薬を用いて、■で製造された製剤

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では■における■が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、5 mg 製剤及び 35 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてクロロプロピルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

本剤の原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてファブライズ（国内承認品）及び EU で承認されている Fabrazyme（EU 承認品）を用い、表 2 に示す評価項目（アミノ酸組成、遊離スルフヒドリル基、ジスルフィド結合、比吸光度及び蛍光スペクトルを除く）により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果は、以下のとおりであった。

- 本剤の M6P 含量は、先行バイオ医薬品より■（本剤：■~■ mol/mol (n=6)、先行バイオ医薬品：■~■ mol/mol (n=4)）。
- 本剤の M6P 受容体に対する結合親和性は先行バイオ医薬品より高かった（3.1 参照）。

- 本剤の正常ヒト線維芽細胞における M6P 受容体を介した細胞内取込み活性は先行バイオ医薬品よりも高かった（3.1 参照）。
- 本剤と先行バイオ医薬品間で C 末端欠損体の存在比に差異が認められた。
- 本剤と先行バイオ医薬品間で、分子量分布、電荷バリエント及び糖鎖プロファイルに差異が認められた。
- 酵素活性を含むその他の評価項目での試験結果は両剤で同様であった。

なお、EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績と EU 承認品に関する情報が提出され、国内承認品と同一とみなせることが説明されている。

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から、原薬及び製剤の品質の管理は現時点では受け入れ可能と判断した。なお、本剤と先行バイオ医薬品の品質に関する同等性／同質性について、以下のとおり検討した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の品質に関する同等性／同質性について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた品質特性の差異について、以下のとおり説明している。

- 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた M6P 受容体に対する結合親和性及び細胞内取込み活性の差異は、M6P 含量の差異に起因し、本剤は先行バイオ医薬品と比較して細胞内に取り込まれやすい特性を有していると考えられる。なお、*Gla KO* マウスを用いた試験では心臓、腎臓、肝臓及び皮膚における両剤の組織中濃度は同様であった（4.2 参照）。
- C 末端欠損体の存在比の差異は、本剤と先行バイオ医薬品間で酵素活性に差異がないこと及び C 末端は活性部位から離れていることから、有効性及び安全性への影響はないと考える。
- 分子量分布の差異は C 末端欠損体の存在比及び糖鎖プロファイルの差異を、電荷バリエント及び糖鎖プロファイルの差異は、M6P 含量を含む糖鎖構造の差異をそれぞれ反映したものと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品間で認められた M6P 含量、M6P 受容体に対する結合親和性及び細胞内取込み活性の差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価も踏まえて考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断することとした（7.R.4 参照）。その他の品質特性の比較結果については特段の問題ないと判断した。

2.R.2 細胞内取込み活性の管理について

本剤の細胞内取込み活性は、█████を原薬の規格及び試験方法で管理することにより担保する管理戦略とされている。当該管理戦略については、現時点で得られている情報からは受け入れ可能と判断したが、特性解析試験として実施された細胞内取込み活性試験について、今後品質管理に取り入れることも含めて試験系の確立に向けて検討することを申請者に求め、申請者が適切に対応する旨回答したことから、機構はこれを了承した。

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

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として、以下に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。非臨床薬理試験は、原薬及び先行バイオ医薬品として EU 承認品を用いて実施された。

3.1 *In vitro* 試験

3.1.1 M6P 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1)

M6P 受容体に対する結合親和性が表面プラズモン共鳴法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の M6P 受容体に対する解離定数は、それぞれ $3.38 \sim 4.05 \times 10^{-10}$ mol/L (n=3) 及び $6.02 \sim 7.49 \times 10^{-10}$ mol/L (n=2) であった。

3.1.2 M6P 受容体を介した細胞内取込み活性 (CTD 4.2.1.1.2)

正常ヒト線維芽細胞を用いて、M6P 受容体を介した細胞内取込み活性が、酵素活性測定法により検討された（2回実施、表 5）。なお、本試験系において、過剰量の M6P の添加により本剤及び先行バイオ医薬品の正常ヒト線維芽細胞内への取込みが 96%以上阻害されたことから、両剤は M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれることが確認された。

表 5 M6P 受容体を介した細胞内取込み活性

	本剤 ($\mu\text{g/mL}$)	先行バイオ医薬品 ($\mu\text{g/mL}$)
試験 1	0.76 (n=1)	0.927~1.08 (n=2)
試験 2	0.922 (n=1)	1.54~1.71 (n=2)

EC₅₀

3.2 *In vivo* 試験

3.2.1 Gla KO マウスにおける血漿中及び組織中 GL-3 濃度の減少作用 (CTD 4.2.1.1.3)

マウス α -Gal A 遺伝子を欠損した Gla KO マウスを用いて、血漿中及び組織（腎臓、心臓、皮膚、肝臓及び脾臓）中 GL-3 濃度の減少作用が検討された。

24 週齢の雄性 Gla KO マウス（各群 6 例）に本剤 0（対照群）、0.5、1.0 若しくは 2.0 mg/kg 又は先行バイオ医薬品 0.5、1.0 若しくは 2.0 mg/kg が、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回、12 週間反復静脈内投与された。本剤又は先行バイオ医薬品最終投与の 2 週後における血漿中及び組織中 GL-3 濃度の減少率は、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で同様であった。

3.2.2 Gla KO マウスにおける血漿中及び組織中 GL-3 濃度並びに血漿中 lyso-GL-3 濃度の減少作用 (CTD 4.2.1.1.4、CTD 4.2.1.1.5)

Gla KO マウスを用いて、血漿中及び組織（腎臓、心臓及び皮膚）中 GL-3 濃度並びに血漿中 lyso-GL-3 濃度の減少作用が検討された。

18~20 週齢の雄性 Gla KO マウス（各群 4 例）に本剤 0（対照群）、0.5、1.0 若しくは 2.0 mg/kg 又は先行バイオ医薬品 0.5、1.0 若しくは 2.0 mg/kg が単回静脈内投与された。本剤又は先行バイオ医薬品投与の 2 週後における血漿中及び組織中 GL-3 濃度並びに血漿中 lyso-GL-3 濃度の減少率は、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で同様であった。

また、21~28 週齢の雄性 Gla KO マウス（各群 5 例）に本剤 0（対照群）、0.2 若しくは 1.0 mg/kg 又は先行バイオ医薬品 0.2 若しくは 1.0 mg/kg が単回静脈内投与された。本剤又は先行バイオ医薬品投与の

2週後における血漿中及び組織中 GL-3 濃度並びに血漿中 lyso-GL-3 濃度の減少率は、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で同様であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

Gla KO マウスを用いた *in vivo* 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の類似性は確認されたと考える。一方、本剤と先行バイオ医薬品間で M6P 受容体に対する結合親和性及び細胞内取込み活性に差異が認められたため、当該差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価も踏まえ考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断することとした（7.R.4 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審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、以下に示す試験が実施された。非臨床 PK 試験は、原薬及び先行バイオ医薬品として EU 承認品を用いて実施された。

血漿中又は組織中のアガルシダーゼ ベータ濃度は、ECL 法により測定された。定量下限は、ラット血漿で 2.5 ng/mL、サル血漿で 8.89 ng/mL（本剤）又は 10 ng/mL（先行バイオ医薬品）、マウス血漿で 0.267 ng/mL 及びマウス組織破碎液上清で 0.267 ng/mL であった。

4.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2）

雄性ラット及び雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータは、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 雄性ラットに単回静脈内投与したときの PK パラメータ

被験薬	例数	C ₀ (μg/mL)	AUC _t (μg·min/mL)
本剤	5	24.6±4.8	486±111
先行バイオ医薬品	5	20.8±4.1	399±71

平均値±標準偏差

表 7 雄性カニクイザルに単回静脈内投与したときの PK パラメータ

被験薬	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg·min/mL)
本剤	3	14.0±2.2	433±76
先行バイオ医薬品	3	10.7±2.9	382±107

平均値±標準偏差

4.2 組織分布（CTD 4.2.2.3.1、4.2.1.1.5）

雄性 Gla KO マウスに、本剤又は先行バイオ医薬品 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータ及び組織分布が検討された。PK パラメータ及び組織（心臓及び腎臓）における分布率は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の結果は同様であった²⁾。

表 8 Gla KO マウスに単回静脈内投与したときの PK パラメータ

被験薬	例数	AUC _t (μg·h/mL)
本剤	3	14.8
先行バイオ医薬品	3	14.9

2) これらの結果は、2回の独立した試験により本剤と先行バイオ医薬品で同様の傾向を示すことが確認されている。

表9 Gla KOマウスに単回静脈内投与したときの分布率

組織／臓器	採取時点	例数	分布率 (%)	
			本剤	先行バイオ医薬品
心臓	4時間後	3	0.292±0.035	0.247±0.046
	24時間後		0.227±0.060	0.179±0.015
腎臓	4時間後	3	1.96±0.36	1.85±0.40
	24時間後		1.26±0.22	0.843±0.151

平均値±標準偏差

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の非臨床PKに顕著な差異がないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験が実施された。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた13週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表10）。

表10 雌雄カニクイザルを用いた13週間反復静脈内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 投与	13週間 (1回/2週)	本剤	0、48	本剤に関連する 毒性変化なし	48	4.2.3.2.1*

*：トキシコキネティクスも検討され、トキシコキネティクスパラメータに明確な性差は認められなかった。また、最終投与時のC_{max}及びAUC_tは初回投与時と比べ減少しており、反復投与による蓄積性は認められなかった。

5.2 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。本剤の局所刺激性は、反復投与毒性試験（5.1参照）において評価された。本剤の投与部位に変化が認められたが、申請者は、本剤投与によるものではなく、静脈内カテーテル留置に関連している可能性が高いと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性に関する情報を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

本剤はバイオ後続品として開発されたものであり、PK及び有効性に関する先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。臨床薬理試験についても、有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料については、一括して次項に記載する（7参照）。

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

本申請における臨床データパッケージでは、PKについてはJR-051-101試験が、有効性についてはJR-051-301試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験と位置づけられている（表11）。なお、JR-051-101試験では先行バイオ医薬品としてEU承認品が用いられた。

表 11 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象者	試験デザイン
評価 国内	JR-051-101 試験	PK の同等性検証 及び安全性の比較検討	健康成人男性	無作為化二重盲検並行群間比較試験	
		薬力学的効果の同等性検証 及び安全性の比較検討	ファブリー病患者	非盲検非対照試験	

7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

7.1.1 分析法

血漿中アガルシダーゼ ベータ濃度は、ECL 法により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。

血漿中抗アガルシダーゼ ベータ抗体の発現は、ECL 法（検出下限：1,000 ng/mL）により評価された。

血漿中抗アガルシダーゼ ベータ抗体の中和活性は、本剤と M6P 受容体の結合阻害活性を ECL 法により測定することで評価された。

血漿中 GL-3 及び lyso-GL-3 濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限はそれぞれ 0.25 µg/mL 及び 1 ng/mL であった。

7.2 評価資料

7.2.1 健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1 : JR-051-101 試験<■■■■■～■■■■■>）

健康成人男性（目標症例数 20 例（各群 10 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及び先行バイオ医薬品 1.0 mg/kg を 5 時間かけて単回静脈内投与することとされた。

初期の安全性確認を目的とした 1 例（本剤投与）及び無作為化された 20 例（各群 10 例）の全例に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、初期の安全性確認を目的とした 1 例及び投与量の逸脱があった 1 例を除いた 19 例（本剤群 9 例、先行バイオ医薬品群 10 例）が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-24h} 及び C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 12 に示すとおりであり、AUC_{0-24h} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域（0.8~1.25）の範囲内であったが、C_{max} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は当該基準の範囲に含まれなかった。

表 12 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-24h} 及び C_{max} (PK 解析対象集団)

	投与群	例数	算術平均値 ±標準偏差	幾何平均値	幾何平均値の比*	幾何平均値の比の 90%信頼区間*
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	本剤	9	9,249±866.9	9,214	0.91	[0.8294, 1.0082]
	先行バイオ医薬品	10	10,170±1,410	10,090		
C _{max} (ng/mL)	本剤	9	1,987±201.9	1,978	0.90	[0.7992, 1.0125]
	先行バイオ医薬品	10	2,232±387.8	2,202		

* : 投与群及び時期を因子とした分散分析により算出された。

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血漿中薬物濃度の推移は、表 13 及び図

1のとおりであった。

表 13 各製剤のその他の PK パラメータの概要 (PK 解析対象集団)

投与群	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-24h} (h)
本剤	9 例	9,303±862.5	4.111±0.782	1.445±0.877	0.879±0.182
先行バイオ医薬品	10 例	10,230±1,427	4.800±0.632	1.473±0.191	0.922±0.141

算術平均値±標準偏差

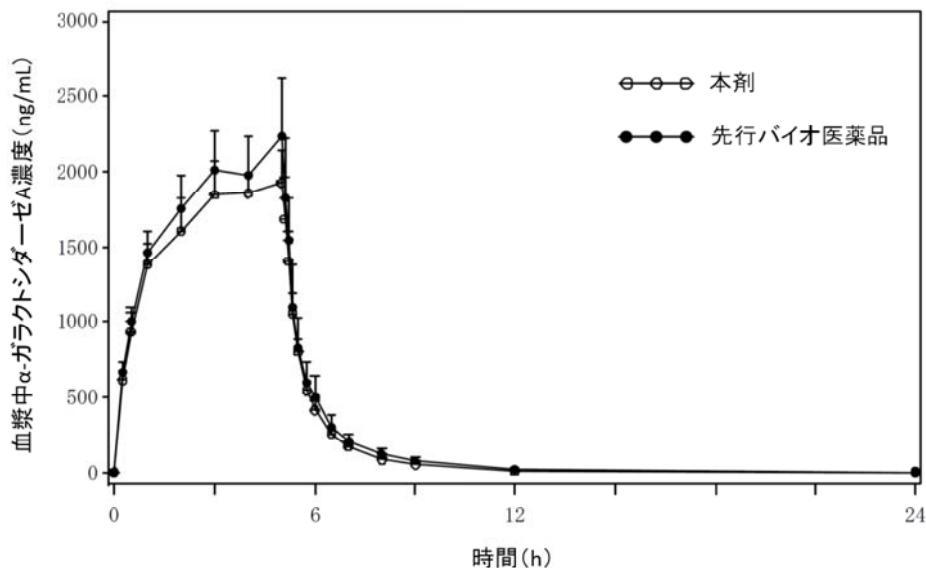


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 1/11 例に 1 件（起立性低血圧）、先行バイオ医薬品投与群 2/10 例に 2 件（起立性低血圧、白血球数増加）認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 1/11 例に 1 件（起立性低血圧）、先行バイオ医薬品投与群 1/10 例に 1 件（起立性低血圧）認められたが、いずれも回復した。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

7.2.2 ファブリー病患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 : JR-051-301 試験 < [REDACTED] ~ [REDACTED] >)

8 歳以上の先行バイオ医薬品が安定的に投与されているファブリー病患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の薬力学的効果の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とする非盲検非対照試験が実施された。本試験は、前治療期間（先行バイオ医薬品使用期間であり、本剤投与開始までの 4 週間）及び本剤投与期間（本剤投与開始から 52 週間）から構成された（図 2）。

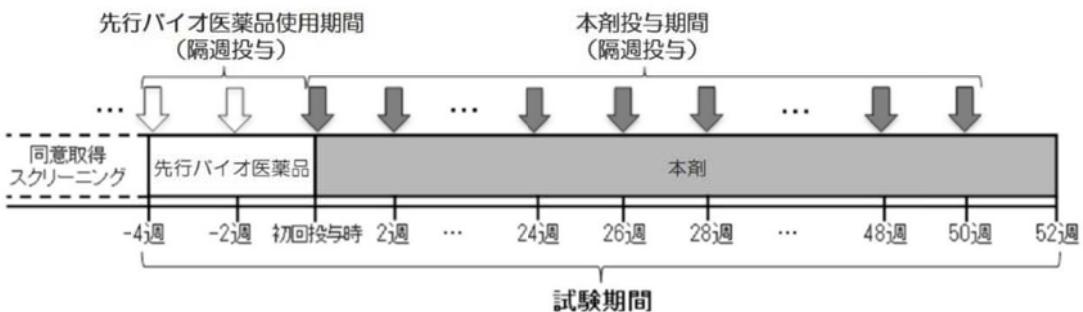


図2 JR-051-301 試験の試験デザイン

先行バイオ医薬品使用期間中に先行バイオ医薬品が 1.0 mg/kg の用量で隔週、点滴静注された被験者に対して、本剤が 1.0 mg/kg の用量で 50 週間、隔週、点滴静注された。投与関連反応を予防するための前投薬については、先行バイオ医薬品使用期間から原則変更しないこととされた。

本試験に登録された 17 例のうち、本剤が投与された 16 例（男性 9 例、女性 7 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち 1 例が有害事象により本試験を中止した。

有効性に関する主要評価項目は、先行バイオ医薬品使用期間（本剤投与開始 4 週前及び 2 週前並びに本剤初回投与時点の平均値）と本剤投与開始後 26 週時点（24 週、26 週及び 28 週時点の平均値）の血漿中 GL-3 濃度の比とされた。結果は表 14 のとおりであり、血漿中 GL-3 濃度の比の 95% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域（0.70～1.43）の範囲内であった。

表 14 前治療期間と本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度（FAS）

血漿中 GL-3 濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）		先行バイオ医薬品使用期間と 26 週時点の比 [95% 信頼区間]
先行バイオ医薬品使用期間 (16 例)	本剤投与 26 週時点* (16 例)	
3.844 ± 1.218	3.780 ± 1.088	1.025 ± 0.227 [0.905, 1.146]

平均値士標準偏差

*：中止例は、中止時（6 週時点）のデータを 26 週時点のデータとして補完して解析した。

安全性について、本剤投与期間中に発現した有害事象は表 15 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/16 例に 5 件（白血球数増加/咳嗽/発熱/悪寒、尿路感染）認められた。

表 15 本剤投与期間中の有害事象（安全性解析対象集団）

全有害事象		15 (93.8)	
感染症および寄生虫症		胃腸障害	
ウイルス性上気道炎	7 (43.8)	悪心	2 (12.5)
胃腸炎	3 (18.8)	齶歯	1 (6.3)
結膜炎	1 (6.3)	胃炎	1 (6.3)
歯肉炎	1 (6.3)	好酸球性胃腸炎	1 (6.3)
インフルエンザ	1 (6.3)	腸閉塞	1 (6.3)
咽頭炎	1 (6.3)	嘔吐	1 (6.3)
上気道感染	1 (6.3)	皮膚および皮下組織障害	
尿路感染	1 (6.3)	アトピー性皮膚炎	1 (6.3)
口腔ヘルペス	1 (6.3)	皮膚亀裂	1 (6.3)
代謝および栄養障害		筋骨格系および結合組織障害	
脱水	1 (6.3)	背部痛	2 (12.5)
電解質失調	1 (6.3)	筋肉痛	1 (6.3)
神経系障害		椎間板突出	1 (6.3)
脳梗塞	1 (6.3)	腎および尿路障害	
傾眠	1 (6.3)	頻尿	1 (6.3)
眼障害		生殖系および乳房障害	
白内障	1 (6.3)	子宮内膜症	1 (6.3)
耳および迷路障害		一般・全身障害および投与部位の状態	
難聴	1 (6.3)	悪寒	1 (6.3)
血管障害		腫瘍	1 (6.3)
高血圧	1 (6.3)	発熱	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		臨床検査	
上気道の炎症	6 (37.5)	白血球数増加	1 (6.3)
咳嗽	1 (6.3)	傷害、中毒および処置合併症	
例数 (%)		挫傷	2 (12.5)
		節足動物刺傷	1 (6.3)
		凍傷	1 (6.3)
		熱中症	1 (6.3)

重篤な有害事象は2/16例に3件（好酸球性胃腸炎、インフルエンザ/電解質失調）認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は1/16例に2件（悪寒/発熱）認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、本剤投与開始後に本剤に対する抗体が陽性を示した被験者は5/16例であった。いずれの被験者も本剤投与開始前から本剤に対する抗体が陽性であり、本剤投与開始後に新たに抗体陽性を示した被験者はいなかった。本剤に対する抗体が認められた5例のうち中和活性を示す抗体が認められた被験者は2例で、そのうち1例は、本剤投与開始後に中和活性を示す抗体が陽性になった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性について

JR-051-101 試験の主要評価項目のうち、AUC_{0-24h}については本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の90%信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲内であったが、C_{max}については、本剤と先行

バイオ医薬品の幾何平均値の比の90%信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲に含まれなかつた。

申請者は、当該試験結果について、以下のように説明している。

本剤と先行バイオ医薬品間でM6P含量に差異が認められ、本剤のM6P受容体に対する結合親和性及びM6P受容体を介した細胞内取込み活性は先行バイオ医薬品に対して高く、本剤は先行バイオ医薬品と比べて細胞内に取り込まれやすい特性を有すると考えられた（2.3及び3.1.2参照）。

本剤のAUC_{0-24h}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値が先行バイオ医薬品に対して低い傾向を示していることについて（表12及び表13参照）、アガルシダーゼベータ製剤はM6P受容体を介して細胞内に取り込まれることから、上述の本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の差異が、薬物の血中からのクリアランスの差異の一因となった可能性が考えられる。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品間で認められたPKの差異については、他の本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異と合わせて、臨床における評価も踏まえ考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断することとした（7.R.4参照）。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、JR-051-301試験の以下の点等について検討した結果、主要評価項目が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、また、他の有効性に関する評価でも有効性の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことから、有効性の観点において、本剤を臨床で先行バイオ医薬品と同等に使用することは可能と考える。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 JR-051-301試験の試験デザインについて

本剤と先行バイオ医薬品の薬力学的効果の同等性検証を目的としたJR-051-301試験は、ファブリー病は希少疾患であり、また、バイオ後続品である本剤の臨床試験に未治療のファブリー病患者を登録することは極めて困難であるとの理由から、先行バイオ医薬品から本剤へ切り替える非盲検非対照試験として計画され実施された。

機構は、以下のように考える。

バイオ後続品の開発において先行バイオ医薬品との有効性を比較評価する際には、仮に先行バイオ医薬品とバイオ後続品に差異があった場合に、当該差異を鋭敏に検出できる集団を対象として臨床試験を実施することが適切である。この観点からは、先行バイオ医薬品から本剤へ切り替える非盲検非対照試験として実施されたJR-051-301試験は、最適な試験デザインではなかった可能性がある。しかしながら、バイオ後続品の開発にあたり、ファブリー病が先天的代謝異常による希少疾患であり未治療患者による並行群間比較試験が実施困難という状況を考慮し、本剤が臨床において先行バイオ医薬品と同等に問題なく使用できるかを評価する上では、JR-051-301試験の試験デザインは許容可能と考えた。

7.R.2.2 主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、JR-051-301試験の主要評価項目（評価項目及び評価時期）及び同等性許容域（0.70～1.43）の設定根拠について、以下のように説明している。

- 主要評価項目（先行バイオ医薬品使用期間と本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度の比）
以下の理由から、血漿中 GL-3 濃度を主要評価項目として選択した。
 - ・ ファブリー病の特徴である被角血管腫や腎障害等を初めとする多くの血管系の病態は、循環血液中の高濃度の GL-3 がエンドサイトシスによって細胞内に取り込まれることが主な原因であると考えられていることから（OMMBID. doi: 10.1036/ommbid.181）、血漿中 GL-3 濃度を評価することは、ファブリー病の病態を間接的に反映するものであると推察されること。
 - ・ ファブリー病患者を対象とした臨床試験（Biochim Biophys Acta. 2011; 1812: 70-6、ファブラザイムの申請資料概要）において、ファブラザイム投与後に血漿中 GL-3 濃度の減少及び臨床症状の改善が認められており、血漿中 GL-3 濃度は病態及び酵素補充療法の臨床効果を反映する一定の指標であると考えられること。
 - ・ 組織（腎臓、心臓、皮膚等）中に蓄積する GL-3 濃度は、アガルシダーゼ ベータ製剤による治療効果を評価する上で適切な指標の 1 つであると考えられるが、組織中に蓄積する GL-3 濃度を測定するためには組織の生検が必要であり、侵襲的で被験者の負担が大きくなることから、バイオ後続品である本剤の臨床試験における実施は困難であると考えられたこと。

なお、血漿中 lyso-GL-3 濃度については、特定の遺伝子変異を有するファブリー病患者では抗体産生による影響を受ける可能性があるとする報告（Clin Exp Nephrol. doi:10.1007/s10157-017-1525-3）及び臨床症状と相関しないとする報告（Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 111）があり、すべてのファブリー病患者に対する治療効果の評価指標としては確立していないと考える。しかしながら、ファブリー病患者での測定や治療効果の指標として医療現場で広く使用されていることを踏まえ（J Chin Med Assoc. 2014; 77: 190-7、Plos One. 2015; 10: e0127048）、副次的に評価することとした。

主要評価項目の評価時期の設定にあたっては、本剤に切り替えた後の先行バイオ医薬品の持越し効果を考慮する必要があるが、酵素補充療法中止後の血漿中 GL-3 濃度の推移に関する情報はなかったため、先行バイオ医薬品を投与されていた患者で、類薬であるアガルシダーゼ アルファ製剤に切り替えたところ、切替え後 6 カ月以降で血漿中 GL-3 濃度の上昇が認められていること（Genet Med. 2012; 14: 779-86）を参考に、本剤の薬力学的効果を評価する時期として、本剤投与開始後 26 週時点を選択した。

● 同等性許容域（0.70～1.43）

先行バイオ医薬品から類薬のアガルシダーゼ アルファ製剤への切替え時における血漿中 GL-3 濃度の変動範囲を調査した国内の報告（Genet Med. 2014; 1-7、Genet Med. 2012; 14: 779-86）において、切替え時点に対する各時点の血漿中 GL-3 濃度の変化の比は、6 カ月後では 1.15、12 カ月後では 1.17 であった。切替えにより血漿中 GL-3 濃度の測定値は上昇したもの、切替え前後で患者は臨床的に安定していたと考察されていたため、臨床的に許容できる範囲としてこれらの血漿中 GL-3 濃度の値を利用することとした。ファブラザイムの申請資料概要及び公表論文（Biochim Biophys Acta. 2011; 1812: 70-6、JAMA. 2001; 285: 2743-9、Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 345-54）の情報から仮定した変動係数や標準偏差に基づき算出した血漿中 GL-3 濃度の変化の比の 95% 信頼区間は、6 カ月後で 0.92～1.38、12 カ月後で 0.92～1.42 であった。以上より、同等性許容域は 0.70～1.43（30%）と設定した。

機構は、以下のように考える。

ファブリー病に対する治療効果を評価する指標については、専門家の間でも完全にはコンセンサスが得られておらず、いずれの指標についても一長一短があり、真の評価指標は確立していないと考える。しかしながら、バイオ後続品である本剤の開発で、本剤の薬力学的効果を評価する目的としては、JR-051-301 試験の主要評価項目として本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度を設定したことは受入れ可能と判断した。

同等性許容域の設定について、濃度の変化の比で設定した場合、先行バイオ医薬品から本剤への切替え時点において血漿中 GL-3 濃度が高いほど血漿中 GL-3 濃度の変動幅が大きい場合でも同等と判定される可能性が懸念される。得られた試験結果として、JR-051-301 試験における本剤初回投与時の血漿中 GL-3 濃度の平均値は 3.575 µg/mL であり、事前に設定された同等性許容域（0.70～1.43）の下限及び上限に対応する本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度の平均値はそれぞれ 2.503 µg/mL 及び 5.112 µg/mL であったこと、この値が健康成人における血漿中 GL-3 濃度のばらつきの範囲内³⁾であることも確認の上、申請者が設定した同等性許容域（0.70～1.43）は受入れ可能と判断した。

さらに、腎機能障害及び心機能障害がファブリー病の主要な合併症であり、腎機能検査及び心機能検査がファブリー病の治療において重要な評価指標とされていることから、主要評価項目及び副次評価項目による評価だけではなく、先行バイオ医薬品から本剤への切替え前後における臨床検査、腎機能検査及び心機能検査の結果も踏まえて、本剤が臨床において先行バイオ医薬品と同等に使用することができるかを確認することとした。また、JR-051-301 試験の被験者数は 16 例と限られていることから、本剤の有効性に関しては被験者ごとにも検討することとした。

7.R.2.3 有効性に関する評価結果について

● 主要評価項目

有効性に関する主要評価項目である先行バイオ医薬品使用期間と本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度の比について、その 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（0.70～1.43）の範囲内であった（7.2.2 参照）。

なお、主要評価項目の解析について、JR-051-301 試験の統計解析計画書では、欠測値に対し統計的な手法を用いた補完処理は行わないと規定されていたにもかかわらず、中止例 1 例について、中止時点（6 週時点）の血漿中 GL-3 濃度の結果が用いられた（表 14 参照）。

申請者は、当該中止例の取扱いについて、以下のように説明している。

症例検討会において、中止例 1 例が FAS に含まれていたことから、中止時点（6 週時点）の結果を 26 週時点の結果として主要評価項目の解析に用いることが適切と判断した。なお、当該中止例を FAS から除外した集団における、先行バイオ医薬品使用期間と本剤投与開始後 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度の比（平均値±標準偏差）は 1.027 ± 0.235 であり、除外しない場合の結果（表 14 参照）と同様であった。

機構は、以下のように考える。

JR-051-301 試験での中止例 1 例について、統計解析計画書と異なる取扱いを行うべきではなかった。しかしながら、結果として、当該中止例を除外した場合の結果に大きな差異は認められなかつたことから、中止例の取扱いは問題であったものの、申請者が実施した主要評価項目の解析結果（中止例を除外しない解析結果）を以て、本剤と先行バイオ医薬品の薬力学的効果の同等性は確認されたと判断した。

³⁾ 健康成人における血漿中 GL-3 濃度は 1～6 mg/L の間でばらつくことが報告（Clin Chem. 2005; 51 (1): 237-40）されている。

● 血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度の経時的推移

本剤投与開始後 52 週時点までの血漿中 GL-3 濃度の経時的推移は図 3 に示すとおりであり、治験期間中、血漿中 GL-3 濃度に変化は認められなかった。また、個々の被験者でも注意すべき血漿中 GL-3 濃度の変化はなかったことを確認した（表 16）。さらに、血漿中 lyso-GL-3 濃度についても、血漿中 GL-3 濃度と同様に、治験期間中、注意すべき血漿中 lyso-GL-3 濃度の変化はなかったことを確認した。

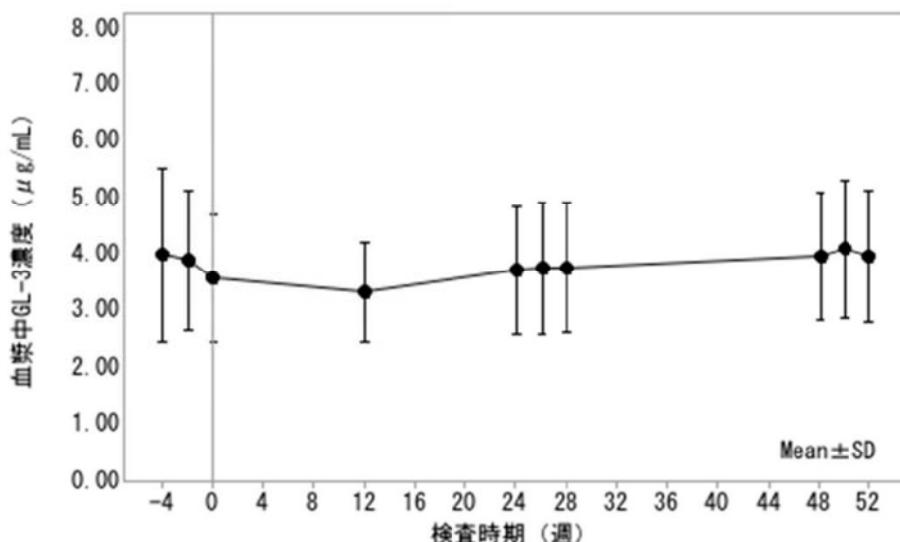


図 3 各測定時点の血漿中 GL-3 濃度（算術平均値±標準偏差：FAS）

表 16 被験者ごとの血漿中 GL-3 濃度（μg/mL）

被験者背景	血漿中 GL-3 濃度（μg/mL）		
	本剤初回投与時点	本剤投与開始後 26 週時点	本剤投与開始後 52 週時点
男性、■歳	2.37±0.20	3.00±0.11	3.32±0.05
女性、■歳	4.97* ¹	3.47±0.17	4.40±0.16
男性、■歳	5.55±0.40	4.18±0.09	4.90±0.14
女性、■歳	5.38±0.90	5.76±0.43	5.90±0.16
女性、■歳	3.93±0.17	4.19±0.21	4.73±0.48
女性、■歳	5.39±0.64	5.61±0.15	4.62±0.25
女性、■歳	3.60±0.25	2.30±0.48	3.27±0.09
男性、■歳	5.15±1.26	5.01±0.37	5.13±0.25
男性、■歳	4.27±1.06	4.26* ²	—
女性、■歳	2.73±0.54	3.58±0.27	2.53±0.15
男性、■歳	2.27±0.32	2.49±0.11	1.88±0.05
男性、■歳	4.01±0.41	3.57±0.33	3.64±0.26
男性、■歳	2.13±0.24	2.44±0.18	2.87±0.23
男性、■歳	2.71±0.23	2.93±0.36	3.67±0.50
女性、■歳	4.25±0.53	4.63±0.37	5.57±0.47
男性、■歳	2.81±0.16	3.06±0.31	3.71±0.13

算術平均値±標準偏差

*1：本剤投与開始 2 週前及び本剤初回投与時点の血漿中 GL-3 濃度の平均値を算出した。

*2：中止時（6 週時点）の血漿中 GL-3 濃度の値を 26 週時点の血漿中 GL-3 濃度の値として用いた。

● 腎機能検査及び心機能検査の結果

腎機能検査（尿素窒素、eGFR）及び心機能検査（心エコー）の結果について、治験期間を通じて臨床的に問題となるような変動はなかったことを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の点等について検討した結果、現時点で、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象はなく、先行バイオ医薬品投与時と同様に、本剤の添付文書における必要な注意喚起、有害事象の観察及び管理、休薬・中止等の適切な対応が取られるのであれば、本剤は先行バイオ医薬品と同一の投与対象において忍容可能であると考える。ただし、現時点までに得られている本剤の情報は限定的であるため、製造販売後も引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

機構は、健康成人男性を対象とした JR-051-101 試験の結果から、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で有害事象の発現状況に違いが認められていないことを確認した。

7.R.3.2 JR-051-301 試験で認められた有害事象について

申請者は、JR-051-301 試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、以下のように説明している。

JR-051-301 試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/16 例に 8 件認められ、その内訳は尿路感染 1 件、咳嗽 1 件、悪寒 3 件、発熱 2 件及び白血球数増加 1 件であった。

尿路感染 1 件については、本剤投与開始 79 日後に発現し、重症度は軽度であり、発現後 12 日で回復した。

咳嗽 1 件、悪寒 3 件、発熱 2 件及び白血球数増加 1 件は 1 例の被験者に発現したもので、IAR に該当した。本剤投与開始 2 週後に咳嗽及び悪寒、4 週後に悪寒及び発熱、6 週後に悪寒、発熱及び白血球数増加が認められ、治験中止に至った。いずれの事象も治療により回復した。なお、当該被験者では、先行バイオ医薬品使用期間にも IAR に該当する咳嗽が認められていた。

先行バイオ医薬品の国内臨床試験では、悪寒、発熱等の IAR と考えられる有害事象が 7/13 例（54%）に認められている。また、海外臨床試験でも、発熱反応、疼痛症状等の IAR と考えられる有害事象が 19/29 例（66%）に認められている。アガルシダーゼ ベータ製剤の投与時には一定の割合で IAR が発現すると考えられ、本剤投与時の IAR 発現頻度は先行バイオ医薬品を上回るものではないと考える。

機構は、先行バイオ医薬品と同様に、本剤の添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で IAR に関する注意喚起がなされること、さらに、いずれの有害事象についても「その他の副作用」で注意喚起されることを踏まえ、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 免疫原性について

申請者は、以下のように説明している。

JR-051-301 試験において、本剤に対する抗体が陽性となった被験者は 5/16 例であったが、本剤投与開始後に新たに本剤に対する抗体が陽性になった被験者はいなかった。また、2/5 例で中和抗体が陽性であり、そのうち 1 例は、本剤投与開始後に中和抗体が陽性となった（7.2.2 参照）。

これら 5 例について、抗体価及び中和抗体価の推移とともに血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度の推移を確認したところ、血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度は治験期間を通じて安定しており、抗体発現による影響は認められなかった。

安全性への影響について、JR-051-301 試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/16 例に認められており、そのうち 1 例は、本剤に対する抗体及び中和抗体が陽性であった。当該被験者は IAR 発現により治験中止に至った被験者であるが、本剤投与開始前から中和抗体が陽性であり、先行バイオ医薬品に対する抗体も陽性であった。

JR-051-101 試験及び上記の考察を含む JR-051-301 試験結果より、本剤の免疫原性は先行バイオ医薬品と異なるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与による抗薬物抗体発現のリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとはいえず、先行バイオ医薬品と同様に、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」で抗薬物抗体発現のリスクに関して注意喚起することで問題はないと考える。ただし、得られている情報は限定的であることから、製造販売後において本剤の免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の安全性及び有効性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異について

品質及び非臨床での比較試験の結果、本剤の M6P 含量は先行バイオ医薬品より高く、本剤の M6P 受容体に対する結合親和性及び M6P 受容体を介した細胞内取込み活性も先行バイオ医薬品より高かった（2.3、2.R.1 及び 3.1 参照）。また、JR-051-101 試験の結果、本剤と先行バイオ医薬品間で PK プロファイルに差異が認められ（7.2.1 参照）、当該差異は、上述の品質及び非臨床で認められた差異が影響した可能性が申請者により考察されている（7.R.1 参照）。

機構は、以下の点等を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異は、本剤の臨床使用にあたっては許容される差異と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 申請者の考察のとおり、本剤と先行バイオ医薬品間の M6P 含量の差異に起因すると考えられる M6P 受容体を介した細胞内取込み活性等の品質特性の差異が、薬物の血中からのクリアランスの差異に影響した可能性が考えられるが、ヒトの生体内で本剤が先行バイオ医薬品より細胞内に取り込まれやすい特性があったとしても、それ自体が本剤の有効性に悪影響を及ぼすものではないと考えること
- JR-051-301 試験において本剤の薬力学的効果は先行バイオ医薬品と同等であることが確認されており、安全性に関しても特段の問題は認められていないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

機構は、提出された試験成績より、本剤は臨床において先行バイオ医薬品と同等に使用することができると考え、先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量と同一の本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適切であると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点で、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の投与経験は限られていることに加え、先行バイオ医薬品による治療歴のない患者に本剤が投与された経験はないこと、及び小児患者への投与経験は1例のみであることを考慮し、製造販売後調査等により、臨床使用実態下で、本剤が投与されたファブリー病患者（ α -ガラクトシダーゼ製剤の治療歴のない患者や小児患者を含む）の安全性及び有効性に係る情報を収集することが重要と考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）に関しては、専門協議での議論を踏まえ、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、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品間でM6P含量、M6P受容体に対する結合親和性、M6P受容体を介した細胞内取込み活性及びヒトでのPKプロファイルに差異が認められたが、当該差異は、臨床試験結果に基づく考察より（7.R.2、7.R.3及び7.R.4参照）、本剤の臨床使用にあたっては許容されるものと考える。ファブリー病は希少疾患であり、 α -ガラクトシダーゼ製剤の治療歴のない患者での並行群間比較試験が困難な状況下で、本剤と先行バイオ医薬品の薬力学的効果の同等性が確認され、安全性に関して特段の問題は認められていないことから、提出された資料を以て、本剤は臨床において先行バイオ医薬品と同等に使用することは可能と判断した。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、ファブラザイムを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤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 7 月 19 日

申請品目

[販 売 名] アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」、同点滴静注 35 mg 「JCR」
[一 般 名] アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続 1]⁴⁾
[申 請 者] J C R ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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 有効性の同等性、安全性、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告（1）に記載した先行バイオ医薬品との有効性の同等性、安全性、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異並びに効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、現時点で、本剤に先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の臨床試験における投与経験は限られていることに加え、先行バイオ医薬品による治療歴のない患者に本剤が投与された経験はないこと及び小児患者への投与経験は 1 例のみであることを考慮し、製造販売後調査等により、臨床使用実態下で、本剤が投与されたファブリー病患者（ α -ガラクトシダーゼ製剤の治療歴のない患者や小児患者を含む）の安全性及び有効性に係る情報を収集することが重要と判断した（審査報告（1）7.R.6）。

専門協議において、専門委員から α -ガラクトシダーゼ製剤の治療歴のない患者や小児患者も幅広く含まれるように、調査に登録される症例に偏りが生じないような調査方法で、本剤投与時の安全性等に係る情報を収集することが必要との意見が出された上で、前述の機構の判断は支持された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、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 17 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並びに表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を実施することが適切であると判断し、申請者に医薬

4) 平成 30 年 7 月 3 日付け薬生薬審発 0703 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

品リスク管理計画（案）の整備と使用成績調査計画（案）の提示を求めた。申請者は、医薬品リスク管理計画（案）について適切に対応するとともに、表 19 に示す使用成績調査計画の骨子（案）を提示したため、機構はこれを了承した。なお、使用成績調査では、主要な拠点病院において本剤が投与された患者全例を調査対象とする等、偏りなく患者が含まれるように配慮した上で、本剤投与時の安全性等に係る情報を幅広く収集する計画とされている。

表 17 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
・IAR	・抗体産生の影響 ・アナフィラキシー	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・ファブリー病患者における使用実態下での有効性		

表 18 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・製造販売後臨床試験*	・使用成績調査**	・該当なし
・使用成績調査**		

* : 本剤の承認取得後に JR-051-301 試験の継続投与試験 (JR-051-302 試験) を製造販売後臨床試験に読み替えて、本剤が納入されるまで実施。

** : 表 19 参照

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

調査	使用成績調査
目的	使用実態下における本剤長期使用時（52 週間）の安全性及び有効性を把握する
調査方法	全例登録方式
調査実施期間	4年4ヶ月（登録期間：3年）
対象患者	本剤が投与されたファブリー病患者
予定症例数	100 例*
安全性検討事項	IAR、抗体産生の影響、アナフィラキシー

* : 登録症例の収集状況により実施計画を見直す場合がある。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	表 16	本剤初回投与時点、本剤投与開始後 26 週時点、本剤投与開始後 52 週時点	本剤初回投与時点（-4 週、-2 週及び 0 週時点の平均値）、本剤投与開始後 26 週時点（24 週、26 週及び 28 週時点の平均値）、本剤投与開始後 52 週時点（48 週、50 週及び 52 週時点の平均値）

3. 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

3.1 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。

3.2 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（CTD 5.3.1.2.1、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）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。

4. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ファブリー病

[用法・用量]

通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]として、1回体重 1 kgあたり 1 mgを隔週、点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度一時間曲線下面積
C ₀	Initial Concentration	初期血中濃度
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD スペクトル	Circular dichroism spectrum	円偏光二色性スペクトル
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU 承認品	—	EU で承認されているアガルシダーゼ ベータ製剤 (Fabrazyme)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
α-Gal A	α-Galactosidase A	α-ガラクトシダーゼ A
GL-3	Globotriaosylceramide	グロボトリアオシルセラミド
Gla KO マウス	α-Galactosidase A knockout mice	α-ガラクトシダーゼ A ノックアウトマウス
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IAR	Infusion associated reaction	本剤投与当日に発現する反応
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/ tandem質量分析
lyso-GL-3	Globotriaosylsphingosine	グロボトリアオシルスフィンゴシン
M6P	Mannose 6-Phosphate	マンノース 6-リン酸
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RP-HPLC	Reverse phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
■■■	■■■	■■■
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time of reach maximum concentration	最高濃度到達時間
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
アガルシダーゼ アルファ	—	アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
アガルシダーゼ ベータ	—	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品、 ファブライズ	—	ファブライズ点滴静注用 5 mg 及び同点滴静注用 35 mg
本剤	—	アガルシダーゼ ベータ BS点滴静注 5 mg 「JCR」及び同点滴静注 35 mg 「JCR」
本薬	—	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) [アガルシダーゼ ベータ後続○]
リプレガル	—	リプレガル点滴静注用 3.5 mg