



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2019 年 8 月發表「法布瑞氏症(Fabry Disease)治療藥物研發」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：鄭少穎

發表時間：2019/08/08

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Fabry Disease

資料來源：[Fabry Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 本草案的主旨為提供有關法布瑞氏症(Fabry Disease, FD)治療藥物研發臨床試驗設計的建議。
 2. 法布瑞氏症為一罕見之性聯遺傳疾病，因負責製造 α -galactosidase (α -GAL)酵素的基因缺陷(galactosidase alpha [GLA] gene)導致此酵素缺乏，進而使得一些醣神經胺醇脂 (glycosphingolipid) - 特別是 globotriaosylceramide (GL-3，也稱作 Gb3) - 因無法代謝而堆積在細胞的溶小體(lysosome)內。
 3. 法布瑞氏症患者的臨床症狀，隨著 GL-3 的堆積而緩慢顯現，例如：慢性腸胃不適、神經疼痛、少汗或無汗症。這些 GL-3 沉積會引起全身器官的慢性損傷，最終引起慢性腎衰竭、心衰竭、心肌梗塞與腦中風.....等疾病，甚至死亡。
 4. 與 FD 治療藥物研發相關之臨床試驗重點考量，分述如下：
 - (1) 受試者納入條件 (Eligibility Criteria):
 - i. 試驗所收納之受試者須經由生化檢測以及基因診斷確診為 FD (血漿與白血球中 α -GAL 酵素的活性皆須檢測)；試驗必須包含男性與女性受試者，且宜儘早考慮進行 FD 兒童患者的臨床試驗。
 - ii. FD 的診斷準則至少須包含以下各項：有症狀的男性患者，其血漿與周邊白血球之 α -GAL 酵素活性應偵測不到或極低(不



到正常平均值的 1%)，若患者的 α -GAL 酵素的活性雖低卻仍然可以測得，此時應合併有意義的 GLA 基因突變方可確診；若為有症狀的女性受試者，則確診必須要測得有意義的 GLA 基因突變，其原因為女性患者的 α -GAL 酵素活性的變異較大，不一定會降低。若基因檢測結果為臨床意義不明的變異 (variant of uncertain significance)，則須加做生化或組織病理學的檢查以確診(例如：血中 lyso-GL-3 上升、組織中出現 GL-3 inclusions.....等)。

(2) 試驗設計(Trial Design)：

考量 FD 為一罕見之疾病，若單一設計良好、具備對照組之臨床試驗，並能夠展現出試驗用藥對 FD 的核心症狀有顯著且具臨床意義的療效時，可考慮作為藥品查驗登記之依據；平行試驗設計 (parallel-group design) 應以安慰劑或活性對照藥物 (active treatment) 作為對照組；受試者之隨機分派過程應以已知之預後因子作為分層指標 (stratification)，如：性別與年齡；若試驗用藥目的為減緩疾病進程，則試驗必須有足以觀察到發生於對照組的疾病進展的追蹤期；所有試驗相關的實驗室檢查均應以經過確效驗證 (validated) 的方法於中央實驗室 (central laboratory) 檢測。

(3) 療效指標(Efficacy Endpoints)：

- i. 應以改善 FD 的核心症狀(如：心血管疾病、腦血管疾病、腎臟病、腸胃道疾病、神經病變症狀與疼痛)為主，如此之療效指標可做為藥品查驗登記之基礎。選擇療效指標時應考量疾病自然進程、藥物機轉與目標作用器官，以及目標 FD 受試者的狀況，例如：兒童與成人 FD 患者的臨床症狀可能不同、典型 FD 與晚發型 FD 患者的疾病表現與進程亦有所不同。又因 FD 的臨床表現相當廣泛，試驗可考慮採用複合式療效指標 (composite endpoint)。建議儘早與法規單位討論試驗療效指標之選取。
- ii. 若欲以神經病變(疼痛)或腸胃道症狀作為療效指標，務必使用明確且可信賴的評估量表，進一步之建議可參考 FDA 所



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

發表之指引(Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [December 2009]).

- iii. 若欲以腎臟疾病作為療效評估依據，則可考慮以腎功能喪失率(比較試驗組與對照組的 eGFR 變化)作為指標，須分別評估不同腎功能期別之受試者，且建議試驗至少為期 24 個月，以便觀察長期療效與變化；腎臟切片證明 GL-3 inclusion 的減少則可作為替代指標 (surrogate endpoint)；患者之併用治療可能影響其腎功能，因此建議所有併用治療須於試驗開始前最佳化，並於試驗期間保持穩定劑量；目前因尚未了解蛋白尿(proteinuria)與 FD 患者腎功能預後之關聯性，因此蛋白尿現階段並非合適的替代指標。
- iv. 若欲以心臟疾病作為療效指標，則患者之心血管疾病住院事件(cardiovascular hospitalization)、運動能力(exercise capacity)以及心血管症狀均可考慮；現階段而言，尚未明瞭左心室質量指數(Left ventricular mass index)與 global longitudinal strain 是否得為合理的替代指標。