sanofi

腎臓内科医が診る ファブリー病診療updates ～最新の話題と課題～

開催日 2022年7月22日(金)

開催場所 TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 6階 6B

神戸大学大学院医学研究科
腎臓内科学 准教授
藤井 秀毅先生

久留米大学医学部
内科学講座腎臓内科部門 主任教授
深水 圭先生

旭川医科大学 内科学講座
循環・呼吸・神経
病態内科学分野 准教授
中川 直樹先生

腎臓内科医が診るファブリー病診療updates

ファブリー病は進行性の疾患であり、全身の臓器に影響を及ぼすため合併症の管理が重要といわれていますが、患者さんの早期発見・診断に向けたスクリーニング体制や、治療導入後のフォローアップ体制に関しては課題が取り残されています。そこで、各地域における診断学や治療学の向上につなげるために、ファブリー病診療の経験が豊富な腎臓内科のエキスパートの先生方3名にお集まりいただき、討議いただきました。

各先生方からは、ファブリー病を見逃さないためのスクリーニング体制から治療の現状と課題などについて最新の知見を紹介していただきました。

※本誌に掲載された症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

サノフィ株式会社

2022年11月作成

講演 1

ファブリー腎症をスクリーニングする ～早期発見の重要性～

久留米大学医学部 内科学講座腎臓内科部門 主任教授 深水 圭 先生

尿沈渣中のマルベリー小体を発見することはファブリー病の早期診断につながる可能性あり

ファブリー病をスクリーニングして病態を分析した研究結果から、同じ遺伝子変異をもつ家系でも病態の違いがあること、また尿沈渣中のマルベリー細胞/小体が早期診断につながる可能性があることについて知見を紹介します。

まず、九州地域39施設において男性透析患者1,703例をスクリーニングした結果の報告です[1]。血清のGLA活性がカットオフ値以下になった該当10例のうち1例がGLA遺伝子変異p.Met208Argであった症例を紹介します。男性には統合失調症の既往歴があり透析を受けていました。母親も５歳年上の兄もp.Met208Argの変異があったため確定診断に至っています。

興味深いのは、同じ遺伝子変異を有する兄弟間で病態に違いが見られたことです。兄はGLA活性測定感度以下で、尿沈渣検査にてマルベリー細胞が検出されていました。ただし、腎機能は比較的良好で、脳白質病変も見られませんでした。一方、弟は症状が多彩で腎機能障害が強く発現し、脳白質病変を有しているなど、遺伝子変異だけではこの臓器障害の程度の違いが説明つかず、エピジェネティックス*な変化や環境因子が影響している可能性が示唆されました。また、血漿Lyso-Gb3濃度がそれほど高値でなく、p.Met208Arg遺伝子の構造解析では、酵素活性中心の構造変化がわずかであるため、遅発型ファブリー病と考えられました（図1）。

＊エピジェネティックス：DNAの塩基配列の変化を伴わずに、細胞分裂後も遺伝子の活性が変化する仕組み[2]

巣状分節性糸球体硬化症とファブリー病との鑑別、尿潜血や血圧との関係を今後は検討すべき

次に、保存期CKDにおけるファブリー病スクリーニング結果[1]から発見されたc.370delG変異の古典型症例について概説します。

患者は、蛋白尿の所見のみで腎機能は良好であり、腎生検結果から、当初は巣状分節性糸球体硬化症（*Focal segmental glomerulosclerosis*; *FSGS*）と判定されていました。しかし、その後のスクリーニングでGLA活性感度以下が判明しました。病理所見を再度精査したところ、糸球体上皮細胞（ポドサイト）に空胞化が数多く認められ、電子顕微鏡でゼブラボディを確認し、最終的には遺伝子検査にて古典型ファブリー病と診断されました。

また、日本腎臓学会腎生検レジストリー（J-RBR）に登録した3万8,000例以上の腎生検の検討結果（ファブリー病は29例、有病率は0.076％）を見ると、2点の興味深い知見がありました。1点目は、尿潜血は女性だけでなく男性にも多く見られ、全体の4分の1を占めていました。2点目は、男女とも蛋白尿と収縮期血圧、eGFRと収縮期血圧との間に関連性が見られたことです。また降圧薬を服用しているファブリー病患者さんほど収縮期血圧が高く、eGFRが低いことから、ファブリー病患者さんは降圧薬を使用しても降圧不十分であり、腎障害進展と関連している可能性が考えられました。今後は血圧コントロールとファブリー病との関係をさらに詳しく検討していく必要があると考えられました。

マルベリー小体の数で病勢を見るのは難しいが、治療前後の指標になる可能性を示唆

最後に、マルベリー細胞/小体に関する国内の研究報告を紹介します。ポドサイトに発現する蛋白質ポドカリキシン（podocalyxin）の染色実験で陽性が認められたことから、マルベリー細胞/小体の起源はポドサイト由来であると考えられること、また、尿中マルベリー細胞/小体が酵素補充によって減少することが報告されています。また、eGFRが正常値以上の２症例（eGFRが①102mL/min/1.73m²、②116mL/min/1.73m²）では尿中マルベリー細胞/小体ならびにポドサイトも多く存在し、eGFRが低い症例で尿中マルベリー細胞/小体も発現が少ないことが示唆されています（図2）。マルベリー小体の数で病勢を判断するのは難しいですが、治療前後の指標になる可能性はあると考えられます。

1) Nagata A, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021; 37(1): 115-125
2) Weinhold B, et al. Environ Health Perspect. 2006; 114(3): A160-A167
3) Yonishi H, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021; 37(1): 53-62

図1　兄弟における自覚症状・臓器合併症・酵素活性の比較

症状・合併症・酵素活性	弟（49歳）	兄（54歳）
手足の痛み	－	－
左室肥大	+++	+++
腎機能低下	+++	－
被角血管腫	－	－
感音性難聴	＋	＋
角膜混濁	－	－
脳白質病変	＋	－
WBC GLA活性	0.2	0
Lyso-Gb3	16	32

深水 圭 先生 ご提供

図2　尿沈渣中のマルベリー細胞の起源に関する最新知見[3]

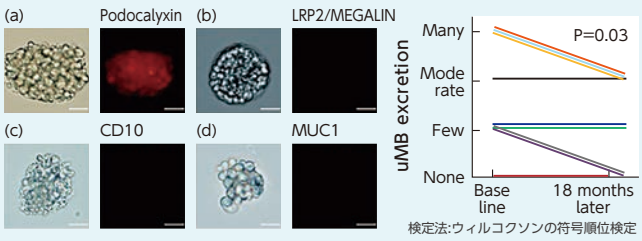


Table 3. Clinical characteristics of seven patients with FD at renal biopsy

Patient	Sex	Age (years)	u-Pro/u-Cre (g/gCre)	eGFR (mL/min/1.73m²)	Urinary casts	uMB excretion	α-galactosidase activity(%LNL)	Duration of ERT (months)	Vacuolated podocytes area(%)
A	M	26	0.12	102.8	None	Many	0.2	0	32.1
B	F	51	0.14	60.9	None	Moderate	36.9	0	6.44
C	M	70	0.17	42.7	None	None	6.0	171	0.74
D	M	27	0.34	116.8	GC, FC and EC	Many	0.0	0	24.0
E	F	62	0.47	41.1	None	None	75.3	120	1.19
F	M	35	0.94	35.9	GC, FC and EC	Few	0.8	93	6.11
G	M	46	1.21	45.5	GC, FC and EC	Moderate	1.4	9	5.92

M: male; F: female; u-Pro, urinary protein; u-Cre, urinary creatinine;
GC: granular cast; FC: fatty cast; EC: epithelial cast

Yonishi H, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021; 37(1): 53-62

講演 2

女性ファブリー病の診療の問題点

神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科学 准教授 藤井 秀毅 先生

女性患者さんの早期発見・診断に導くこと、治療を開始する基準が課題

ファブリー病の女性患者さんの早期発見・診断、治療開始のタイミングが課題といわれていますが、尿沈渣中のマルベリー細胞/小体の検出や、合併症の疑いが見られた場合に腎生検で精査することが課題解決に向けた鍵となる可能性について概説します。

まず、治療法の1つである女性患者さんの酵素補充療法(ERT)開始基準は日本と海外では異なります[1)]。日本では「内服薬で痛みのコントロールがつかない場合」「蛋白尿(微量アルブミン尿)、eGFR、心エコー、心電図、頭部MRIを定期的に(6〜12ヵ月毎)にフォローアップし、明らかな臓器障害を発症した場合」が開始基準です[1)]。米国では、古典型変異を有し発症している患者は、四肢末端痛、蛋白尿・微量アルブミン尿、脳梗塞・一過性脳虚血発作、呼吸困難、動悸、シンコープ(意識消失発作)、胸痛、慢性的な消化器症状、運動耐容能の低下、発汗障害を認める場合に行われます。一方、古典型変異を有し未発症または遅発型変異を有する患者は、40歳以上でGFR<90 mL/min/1.73m^2、尿中アルブミン>30mg/gCr、腎生検でポドサイトの空胞化・糸球体硬化・Gb3の蓄積、頭部MRIで潜在性の脳梗塞・大脳白質病変、心筋肥大・不整脈・心筋の線維化を発症している場合に行われます[1)]。

一方、欧州では、腎臓、脳、消化器など全身的な症状・障害がある場合に行われます。ドイツの6施設で診療した女性患者さんを臓器障害の程度別に分け、ERTを受けている割合を調べたところ、臓器障害が少ない患者割合が全体の半分以上を占め、早期に治療介入がなされていることが示唆されます[2)](図1)。

臓器障害の疑いがあれば、生検を実施して確認することも治療開始の判断において重要

ここで41歳女性患者の症例を紹介します。母親がファブリー病と診断されていたことから患者自身が精査を希望して当科を受診されました。α-Gal活性が正常で、ファブリー病を疑わせる症状は認められませんでしたが、遺伝子解析でc. 281G>A(p. C94Y)の変異が見つかり、ファブリー病と診断されました。

本症例は、全身精査の結果、渦巻き状角膜混濁が認められた以外、心臓、脳、腎臓(腎機能正常、微量アルブミン尿なし)などの臓器障害は見られませんでしたが、マルベリー小体が検出されたため、腎生検を施行することとしました。その結果、ポドサイトの空胞変性、電子顕微鏡でゼブラボディが認められ、腎障害が存在すると判断し、ERTを開始しました。

本症例は、米国のガイドラインによるとERT治療開始基準に該当します。しかしながら、マルベリー小体の有無を確認せず、腎生検を実施していなかったとしたら、日本の基準に沿うと治療開始とはなりませんでした。したがって、マルベリー小体の確認、そして臓器障害の疑いがあれば腎生検を行うことが重要だと考えられます。

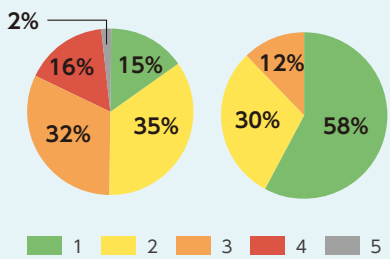
本症例のご家族は、母親と姉妹もファブリー病と診断されていますが、3例とも腎生検によって腎障害は認められておりますが、その程度は異なり、心臓に関してはさらに障害の程度が異なっておりました。本症例では検査異常は全く認められておらず、姉はごく軽度の障害、妹は軽度の障害で、母親は心筋生検で高度の心臓の障害が認められており、同じ家族間でも違いが認められました。

また、血漿Lyso-Gb3濃度は年齢に伴って上昇するといわれますが、先行研究で本症例のご家族と同じ遺伝子変異c.281G>A(p.C94Y)をもつ症例では、年齢に依存した血漿Lyso-Gb3の上昇が認められないとの報告があり[3)]、本症例とご家族の中に血漿Lyso-Gb3濃度が正常の方が存在していたことからも、ファブリー病において、Lyso-Gb3は絶対的な指標とはいえないのではないかと考えられました(図2)。

1) 日本先天代謝異常学会編：ファブリー病診療ガイドライン 2020, p.54 診断と治療社 , 2021
2) Lenders M, et al. Orpha J Rare Dis. 2016; 11(1): 88
3) Lukas J, et al. Hum Mutat. 2016; 37(1) : 43-51

図1 臓器障害の程度別に見たERTを受けている割合(ドイツ)

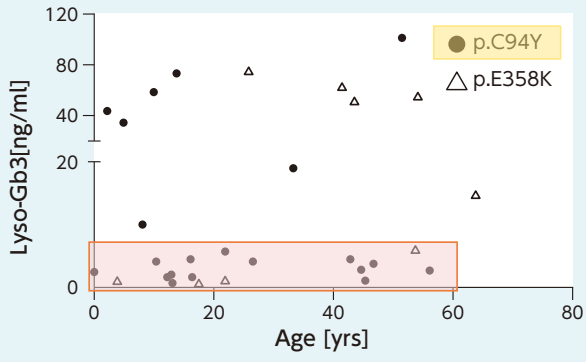
女性ファブリー病患者におけるERTと臨床症状



ERTを受けている女性患者さんでは、臓器障害に関する5項目(左室肥大、推算糸球体濾過量(eGFR)<90mL/min/1.73m^2、脳梗塞・一過性脳虚血発作(TIA)、神経障害・ファブリー病関連の痛み、胃腸症状：下痢、腹痛)のうち、色分けは各項目の同時発現数を表す。
1〜2項目が当てはまる患者の割合が、全体の半分以上を示している。

Lenders M, et al. Orpha J Rare Dis. 2016;11(1) :88

図2 年齢と血漿Lyso-Gb3濃度の関係



対象：ヘミ接合体男性61人およびヘテロ接合体女性116人の表現型患者
方法：主に73の新規GLA遺伝子変異を対象に、in vitroで疾患特性の解析を実施した。

Lukas J, et al. Hum Mutat. 2016;37:43-51

「警告・禁忌を含む重要な基本的注意」等はDI頁をご参照ください。

講演 3

全身管理（心臓・脳を中心に）最新の話題と課題

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野 准教授 中川 直樹先生

冠攣縮性狭心症は突然死のリスクがあるので注意すべき

ファブリー病患者さんの診断で冠攣縮性狭心症、片頭痛、脳白質病変や脳底動脈の拡張などに留意すること、主症状のみならず「ファブリー病を見落とさない」ためのスクリーニング体制が課題として挙げられます。

まず、ファブリー病診断を機に受診した女性症例を紹介します[1]。心筋肥大があるものの心胸比48%で酵素活性も正常範囲でしたが、心電図異常が見られたため遺伝子解析をして確定診断となりました。X線や心電図の所見だけでは、ファブリー病の診断経験があまりない健診センターなどでは患者さんを見逃すケースがあります。また、本症例では乳頭筋肥大という特徴的所見が見られました。乳頭筋肥大は検査技師でも見たことがない方がいます。患者さんやご家族だけではなく、医療従事者への啓発が重要です。

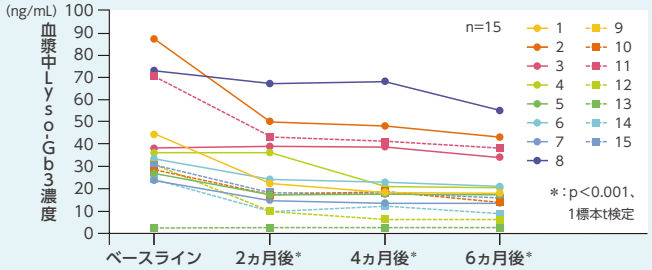
2012年7月～2017年12月に2,325例を対象にスクリーニングした結果[2]では、ファブリー病の確定診断に結び付いた6例のうち冠攣縮と片頭痛はそれぞれ3例あり、見逃せない症状と考えられました。5家系9例を対象に冠攣縮誘発負荷試験を行った検討では8例 (89%)が陽性を示し、ある症例の検体に低用量のアセチルコリン刺激を行うと重度の冠攣縮が認められました[3]。肥大型心筋症のガイドラインにはファブリー病の判別が明記されていますが、冠攣縮性狭心症のガイドラインも次回の改訂ではファブリー病に関して追加していただきたいと考えています。

脳白質病変や脳底動脈の拡張にも留意、統合失調症をはじめとした精神疾患との関連も検討すべき

脳の合併症に関しては、2008～2019年における当科の患者12例の脳MRI所見を検討したところ、片頭痛は4例、脳白質病変は10例と多く、脳底動脈の拡張も7例でした。また統合失調症が1例いました[4]。最初に紹介したファブリー病診断を機に受診した女性症例についても[1]家系に精神疾患（自殺、うつ）の方がいました。スクリーニング結果[2]でも1例が統合失調症でした。今後、うつ病などを含めた精神疾患との関連についても検討していくべきだと考えられます。

また、ファブリー病の初期にはGb3の蓄積や、Lyso-Gb3の増加が見られるほか、INFORM試験でファブラザイム®（アガルシダーゼβ）によるERT導入後6カ月間における血漿中Lyso-Gb3濃度の低下などが知見として報告されています[5]。Lyso-Gb3を指標とした重症度の評価として、血漿中のLyso-Gb3濃度と年齢を乗じた曝露量[6]を算出すると、曝露量が多くなるにつれて、重症例の割合が高くなるという報告もあります[7]（図1）。

図1 海外第Ⅳ相臨床試験INFORM試験における血漿中Lyso-Gb3濃度の推移（海外データ）（文献5）より作成）



ファブラザイム®電子添文
9. 特定の背景を有する患者に関する注意　9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
対象：アガルシダーゼ　アルファ0.2mg/kg隔週を12ヵ月以上受けている男児および成人男性ファブリー病患者15例
方法：オープンラベル・多施設共同（米国6施設）・探索的第Ⅳ相臨床試験（試験期間：2012年4月～2013年3月）。アガルシダーゼ　アルファ0.2mg/kg隔週からアガルシダーゼ　ベータ1mg/kg隔週に切り替え、6ヵ月間投与した。
Goker-Alpan O, et al. JIMD Rep. 2016；25：95-106
本試験はサノフィ株式会社の支援によって実施された。

北海道エリアで旭川医科大学を中核とした治療後のフォローアップ体制を構築

ファブリー病は治療法がある疾患なので、潜在患者さんを見逃さずに早く診断に導くことが重要です。前述の2012年7月～2017年12月に実施したスクリーニングは、ハイリスク症例に絞ったものではなく、ファブリー病の可能性がある全症例を対象にした少し広めの基準を用いたものです[2]（図2）。

最後になりますが、北海道エリアではファブリー病に関して現在、基幹病院などと連携して患者情報やDBS検査の検体や遺伝子情報を旭川医科大学で集約して精査した結果を各病院にフィードバックしています。普段の治療は地元の施設で受けてもらい、旭川医科大学では年1回程度は心臓や腎臓などの定期検査や遺伝カウンセリングを行うというフォローアップ体制を構築しているところです。

1) Nakagawa N., et al. Int Heart J. 2011; 52; 308-311
2) Nakagawa N, et al. J Hum Genet. 2019; 64(9): 891-898
3) Kitani Y, et al. Circ J. 2019 Jan 25; 83(2): 481-484
4) Sawada J, et al. Intern Med. 2021; 60(12): 1819-1826
5) Goker-Alpan O, et al. JIMD Rep. 2016；25：95-106
6) Nowak A, et al. J Med Genet. 2021 Jan 25: jmedgenet-2020-107338 [Online ahead of print]
7) Rombach SM, et al. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(9): 741-8

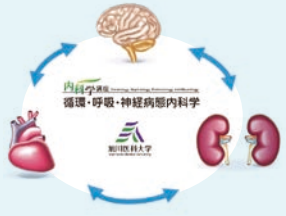
図2 ファブリー病患者さんを見逃さないことを目的としたスクリーニング体制（文献2）より作成）

スクリーニング　対象患者基準　以下の項目のうち、1項目以上を満たすもの

A：家族歴
- 55歳以前で腎疾患や心疾患または脳血管障害がある家族がいる
- 60歳以前に腎疾患や心疾患または脳血管障害で亡くなった家族がいる

B：特徴的所見
- 幼少期の四肢疼痛
- 被角血管腫
- 角膜混濁
- 低汗症

C：蛋白尿
D：透析
E：心電図所見（左室肥大、陰性T波）
F：心臓超音波像（心室中隔と左室後壁の肥厚）
G：脳血管障害の既往がある



Nakagawa N, et al. J Hum Genet. 2019; 64(9): 891-898

今後のファブリー病における地域医療連携体制の重要性と、ファブラザイム®の添付文書改訂による投与速度変更について

①中核となる医療機関を軸に基幹病院などと連携してファブリー病患者さんをフォローしていくことが大切である

藤井先生：先生方は定期的にファブリー病の患者さんをフォローされていると思いますが、症状の変化はどのように確認されていますか。

深水先生：基本的に、尿蛋白、アルブミンを調べます。心機能については脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を調べることもあります。

藤井先生：私が診ているファブリー病患者さんで尿潜血が増えてきた方がおられました。IgA腎症、あるいは他の疾患を併発しているのではないかと思い、再生検を行いましたが、特に新たな腎炎の合併などは認められませんでした。ファブリー病では尿潜血が認められることがあるということも報告されているようですね。

中川先生：血漿Lyso-Gb3濃度の測定時に採尿やX線、必要な方には心電図も測定、3ヵ月～半年に1回はフォローしています。同じ科のなかで脳と心臓も診ています。

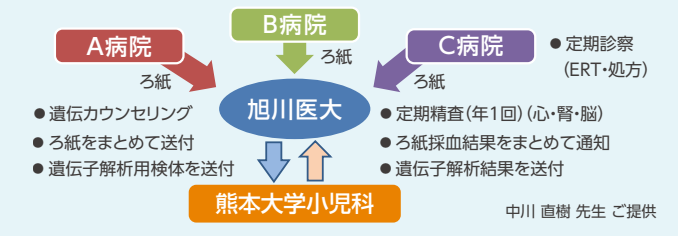
藤井先生：私の場合、大学病院でERTを行っている患者さんには月1回の血液・尿検査を行っています。遠方から通院している患者さんに関しては、通院の負担を考えて、3ヵ月～半年に1回のフォローとしています。また、年1回は入院してもらい、全身の臓器障害に関して、他科と連携して総合的に検査を行って増悪がないかを確認しています。

深水先生：脳MRIは、どのくらいの頻度で撮影していますか。

藤井先生：脳のMRI所見の測定は年に1回です。神経伝導速度も年1回検査を行っています。ERT導入後に症状の変化がみられない患者さんでも、検査上で増悪がないかを客観的に評価するために実施することとしています。

また、中川先生が進めておられる、旭川医科大学を中核とした北海道エリアにおけるフォローアップ体制(図1)は、欧米ではかなり前からすでに実施されています。ドイツでは、ファブリー専門の中核病院6施設に患者さんが集約され、こちらで定期的に診療を行い、通常の治療は近くの病院、クリニックや自宅で行うという形式をとっています。日本でも専門病院と地域の病院が密に連携を取るというシステムをぜひ構築していくべきです。ファブリー病が1例見つかり、その患者さんに1人の医師だけが対応するよりも、中核となる医療機関とうまく連携してトータルでフォローする体制が大事ではないでしょうか。

図1　ファブリー病診療における病診連携



中川 直樹 先生 ご提供

②ファブラザイム®添付文書改訂、投与速度の上限がなくなり希釈量を体重に応じて変更できる

藤井先生：ファブラザイム®の添付文書改訂により、投与速度の上限がなくなり、また希釈量が体重に応じて変更できるようになりました。

深水先生：仕事をしている患者さんにとって時間は大切です。例えば仕事の合間を見て点滴を受けに来られる方など、投与時間の短縮は患者さんにとって大変メリットになると思われます。また、臓器障害が進行し、治療方法が狭まりファブラザイム®を投与したい場合も希釈量を減らし、投与時間を短縮できることは患者さんにとっても、とても大きなアドバンテージだと思います。

中川先生：短時間で高用量の投与は、患者さんにとっても恩恵が期待されると思います。ただ、投与時の副反応に気を付けながら投与することが課題だと思います。

藤井先生：生理食塩水の量を減らすことによって希釈後の濃度が変わり、さらに投与時間の速度が上昇すると、投与時の副反応が起こりやすくなるという懸念が生じます。そこで、濃度と速度を同時に変更するのではなく、まずは濃度を変える、つまり希釈量を減量し、次に投与速度変更をするというように、段階的に変更していくことで投与時の副反応を軽減・回避できる可能性があるのではないかと思います。また、副反応が出た際には、患者さんの状態に合わせて、抗ヒスタミン剤やステロイド等の前投薬などを実施していくことも大切です。本日は、各先生方からの症例発表を通じて、大変有意義なディスカッションが出来ました。ありがとうございました。

図2　ファブラザイム®の添付文書改訂比較表

主な改訂箇所 2022年6月改訂(第3版)

1.投与速度:“投与速度は0.5mg/分を超えないこと”の記載削除　2.希釈量:“日局生理食塩液で希釈して500mLとする”の記載が、投与量(体重)に応じて変更

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion reaction が発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分(15mg/時)以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は0.5mg/分を超えないこと。[8.2、11.1.1参照] **14. 適用上の注意** 14.1.2 各バイアルから規定の液量(患者の体重あたりで計算した必要量)を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量500mLまで希釈する。投与液剤をゆるやかに混和すること。	**7. 用法及び用量に関連する注意** 7.1 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion reaction が発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分(15mg/時)以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。[8.2、11.1.1 参照] **14. 適用上の注意** 14.1.2 各バイアルから規定の液量(患者の体重あたりで計算した必要量)を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量50～500mLまで希釈する。投与量が35mg以下の場合は50mL以上、投与量が35mgを超えて70mg以下の場合は100mL以上、投与量が70mgを超えて100mg以下の場合は250mL以上、投与量が100mgを超える場合は500mLまで希釈する。その際、投与液剤をゆるやかに混和すること。

ファブラザイム® 電子添文(2022年6月改訂：第3版)

遺伝子組換えファブリー病治療剤

薬価基準収載

ファブラザイム® 点滴静注用 5mg 点滴静注用 35mg

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	873959	販売開始	2004年 4月
承認番号	5mg:21600AMY00008	国際誕生	2001年 8月
	35mg:21600AMY00009	再審査結果	2015年 9月
薬価収載	2004年 4月	貯法	2～8℃
有効期間	36ヵ月		
規制区分	生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品注）注）注意－医師等の処方箋により使用すること		

1. 警告

本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1 参照]

3. 組成・性状

＊3.1 組成

成分		ファブラザイム点滴静注用 5mg注1)	ファブラザイム点滴静注用 35mg注2)
有効成分	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）注3)	5.0mg	35.0mg
添加剤	マンニトール	30.0mg	210.0mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.75mg	19.25mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	8.0mg	56.0mg

注 1）1バイアルを日局注射用水 1.1mL に溶解した時の 1.0mL 中
注 2）1バイアルを日局注射用水 7.2mL に溶解した時の 7.0mL 中
注 3）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

3.2 製剤の性状

性状	本品は、白色～灰白色の無晶形の物質である。本品1バイアルを水7.2mLで溶かすとき、無色澄明な液である。
pH	6.8～7.2
浸透圧比	0.9～1.1

4. 効能又は効果

ファブリー病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。
5.2 国内における第 2 相試験及び海外における第 3 相臨床試験では組織中の GL-3 除去効果を確認した。しかし臨床症状の改善効果については確立されていない。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

＊＊**7.1** 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion reactionが発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分（15mg/時）以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。[8.2、11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.、2.、9.1.1 参照]
8.2 本剤投与によりinfusion reaction（IR）が発現する可能性がある。次回投与に際しては、下表を参考とすること。[7.1、11.1.1 参照]

IRの重症度及び頻度	軽度～中等度のIRの初回又は再発	重度のIRの初回又は再発
前投薬	投与開始1時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤	投与開始約12時間、6時間及び1時間前 ・副腎皮質ホルモン剤 投与開始1時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤
投与速度	0.15mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に0.25mg/分まで投与速度を上げる。	

8.3 Infusion reactionの発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者でIgG抗体産生が予想され、そのような患者はinfusion reactionを発現しやすいと考えられる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者
[8.1 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 Infusion reaction（本剤投与当日に発現する反応）（頻度不明）
悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。[7.1、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上注)	1%未満注)	頻度不明注)
血液およびリンパ系		好酸球増加症	
心臓		徐脈、動悸	頻脈
眼		流涙増加	
胃腸	悪心、腹痛、嘔吐		
全身および投与局所様態	胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫		体温変動感
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
筋骨格系および結合組織	疼痛	背部痛	筋肉痛
神経系	頭痛	錯感覚	
呼吸器、胸郭および縦隔	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫、喘鳴	鼻炎
皮膚および皮下組織	そう痒症、蕁麻疹、発疹		
血管	潮紅	高血圧、低血圧	

注）発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

外国における第 1/2 相試験、第 3 相二重盲検比較試験、その継続試験、及び第 4 相二重盲検比較試験、その継続試験、第 2 相小児臨床試験で認められた副作用
（評価例数 168 例、投与期間 1 回投与から最長 5 年）

	＞10%	5 ～ 10%	1 ～ 5%
心臓		頻脈	動悸
眼			流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	上腹部痛、腹部不快感、胃不快感、口の感覚鈍麻
全身および投与局所様態	悪寒、発熱、冷感	疲労、胸部不快感、熱感	末梢性浮腫、疼痛、無力症、胸痛、倦怠感、顔面浮腫、高熱
臨床検査		血圧上昇、体温上昇	心拍数増加、血圧低下
筋骨格系および結合組織		四肢痛	筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、筋緊張、筋骨格硬直
神経系	頭痛、錯感覚（ファブリー痛）	浮動性めまい、傾眠	感覚鈍麻、灼熱感、嗜眠
呼吸器、胸郭および縦隔		呼吸困難	鼻閉、咽喉絞扼感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難増悪
皮膚および皮下組織		そう痒症、蕁麻疹	発疹、紅斑、全身性そう痒症、血管神経性浮腫、顔面腫脹
血管		潮紅	高血圧、蒼白、低血圧、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解約30分前には室温に戻すこと。用時1バイアルを35mg製剤は日局注射用水7.2mLで、5mg製剤は日局注射用水1.1mLでそれぞれ溶解し、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として5mg/mLの溶液とする。各バイアルに規定量の日局注射用水を加え、溶液が泡立たないように静かに混和する。異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。溶解後は速やかに希釈すること。
＊＊**14.1.2** 各バイアルから規定の液量（患者の体重あたりで計算した必要量）を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量50～500mLまで希釈する。投与量が35mg以下の場合は50mL以上、投与量が35mgを超えて70mg以下の場合は100mL以上、投与量が70mgを超えて100mg以下の場合は250mL以上、投与量が100mgを超える場合は500mLまで希釈する。その際、投与液剤をゆるやかに混和すること。
14.1.3 溶解・希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合は、遮光して2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。
14.1.4 他剤との混注を行わないこと。
14.1.5 各バイアルは一回限りの使用とすること。
14.2 薬剤投与時の注意
たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2ミクロンのインラインフィルターを使用することが望ましい。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 IgE抗体産生
海外において、本剤に対するIgE陽性あるいは皮膚試験陽性となり投与を中止したが、その後投与を再開した患者が報告されている。再投与は、投与量0.5mg/kg、最初の30分の点滴速度を0.01mg/分（0.6mg/時）で開始し、その後は患者の様子をみながら徐々に投与速度を上昇させ、忍容性が良好な場合、通常の投与量（1mg/kg）に戻る投与方法で、再投与に成功している。
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10～30mg/kg/日で11日間連続投与したところ、連日の高用量投与による蓄積が原因と考えられる肝細胞壊死が認められた。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱に記載された使用期限を過ぎた製剤は使用しないこと。
20.2 外箱開封後は遮光にて保存すること。

22. 包装

〈ファブラザイム® 点滴静注用　5mg〉 1バイアル
〈ファブラザイム® 点滴静注用 35mg〉 1バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

●詳細は電子化された添付文書をご参照ください。
●電子化された添付文書の改訂にご留意ください。
●資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

製造販売
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

＊＊2022年 6 月改訂（第 3 版）
＊2022年 3 月改訂（第 2 版）

MAT-JP-2207035-1.0-11/2022