

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えファブリー病治療剤
アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

ファブラザイム[®] 点滴静注用 5mg

ファブラザイム[®] 点滴静注用 35mg

Fabrazyme[®] For IV Drip Infusion

剤 形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ファブラザイム [®] 点滴静注用5mg 1バイアル中(1.1mLの日局注射用水に溶解した時の1.0mL中) アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を5.0mg含有 ファブラザイム [®] 点滴静注用35mg 1バイアル中(7.2mLの日局注射用水に溶解した時の7.0mL中) アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を35.0mg含有
一 般 名	和名：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Agalsidase Beta (Genetical Recombination) (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2004年 1月29日 薬価基準収載年月日：2004年 4月23日 販売開始年月日：2004年 4月23日
製 造 販 売（輸 入）・提 携・ 販 売 会 社 名	製造販売：サノフィ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2022 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領2008以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名（命名法）…………… 4
 - (2) 洋名（命名法）…………… 4
 - (3) ステム（stem）…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 7
 - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 11
 - 1) 有効性検証試験…………… 11
 - 2) 安全性試験…………… 13
 - (5) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 14
 - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 14
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 14
 - (7) その他…………… 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 15
2. 薬理作用…………… 15
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 15
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 17
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 17
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 17
 - (3) 中毒域…………… 17
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
 - (1) 解析方法…………… 17

(2) 吸収速度定数	17
(3) 消失速度定数	17
(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	18
(6) その他	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
(1) 解析方法	18
(2) パラメータ変動要因	18
4. 吸収	18
5. 分布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
(6) 血漿蛋白結合率	19
6. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	19
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	19
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24
(2) 腎機能障害患者	24
(3) 肝機能障害患者	24
(4) 生殖能を有する者	24
(5) 妊婦	24
(6) 授乳婦	24
(7) 小児等	24
(8) 高齢者	25
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 重大な副作用と初期症状	25
(2) その他の副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
10. 過量投与	27

11. 適用上の注意	28
12. その他の注意	29
(1) 臨床使用に基づく情報	29
(2) 非臨床試験に基づく情報	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 安全性薬理試験	30
(3) その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 遺伝毒性試験	30
(4) がん原性試験	31
(5) 生殖発生毒性試験	31
(6) 局所刺激性試験	31
(7) その他の特殊毒性	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33

XI. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
(1) 粉碎	38
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
2. その他の関連資料	38

略語表

なし（個別に各項目において解説する）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ファブリー病は、ライソゾーム加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) の活性欠損又は低下に起因し、X 連鎖性遺伝形式をとる、スフィンゴ糖脂質代謝異常症である。 α -Gal は、この酵素の主要な基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) を代謝するが、この酵素活性欠損により GL-3 や類似の糖脂質が、主に腎臓、心臓の血管内皮や平滑筋及び自律神経系などのライソゾーム内に蓄積する。その結果、ファブリー病患者の血漿及び尿中に GL-3 高値が認められる。臨床症状は、四肢の疼痛や不快な異常知覚で発症し、次第に無汗症、角膜混濁、皮膚の被角血管腫などの症状が明らかになる。さらに進行すると腎不全、心不全、脳血管障害を起こし死亡にいたり、平均死亡年齢は 40 歳前後であるといわれている。これまで行われてきた治療は、疼痛、腎不全、心不全等ファブリー病の進行に伴い発現する症状の重症度に応じた対症療法であり、病因の軽減ないし進行の抑制を期待できるものではない。

1988 年 1 月、米国 Genzyme Corporation (以下 Genzyme 社) は、ファブリー病を適応とする α -Gal の開発に関して、オーファンドラッグの指定を受けた。以来 Genzyme 社は遺伝子組換えヒト α -Gal (r-h α Gal) の大量生産方法を確立し、ファブリー病の酵素補充療法の研究を行っている。

米国では 1998 年 4 月に治験が開始され、同年 5 月優先審査の指定を受けた。米国及び欧州の 8 施設において第 3 相多施設無作為割り付け二重盲検プラセボ対照試験が 1999 年 3 月から 2000 年 4 月まで実施された。第 3 相試験完了後、米国では 2000 年 6 月 FDA に新薬承認申請を提出し 2003 年 4 月に承認を受け、欧州では 2000 年 7 月に販売承認申請を提出、2001 年 8 月に承認を受けている。本邦においては、1999 年 8 月希少疾病用医薬品の指定を受け、2004 年 1 月に医薬品輸入承認（現在の医薬品製造販売承認）を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) は α -Gal の遺伝子組換え体であり、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞培養を用いた組換え DNA 技術により産生される。アミノ酸配列ならびにコード化したヌクレオチド配列は、 α -Gal の天然体と同一である。
- 2) 国内¹⁾と海外²⁾における臨床試験では、ファブリー病患者における隔週 11 回 (20 週間) の投与により血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド (GL-3) の除去が認められた。また、疼痛評価 (McGill 簡易表)、QOL 評価 (SF-36) でも改善傾向が認められ、腎臓、皮膚、心臓において GL-3 の除去が認められた。 (「V. 治療に関する項目」の項参照)
- 3) 海外における第 3 相二重盲検比較試験のオープン継続試験³⁾では、隔週 1.0mg/kg の最長 54 カ月の継続投与により腎臓及び皮膚の様々な細胞で GL-3 除去効果が認められた。また、QOL 評価 (SF-36) でも改善が認められ、疼痛評価 (McGill 簡易表) 並びに糸球体ろ過速度及び血清クレアチニンで評価した腎機能は、長期投与で維持された。血漿 GL-3 値は速やかに正常となった。 (「V. 治療に関する項目」の項参照)
- 4) 海外における第 4 相二重盲検比較試験⁴⁾では、隔週 1.0mg/kg の最長 35 カ月の継続投与により、ファブリー病による腎機能障害、心機能障害、脳血管障害の発生において臨床的進行の抑制が認められた。特に投与開始時において、血清クレアチニン、尿中たん白/クレアチニン比が低い

I. 概要に関する項目

患者、推算糸球体ろ過量が高い患者では、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

- 5) 国内における臨床試験では、ファブリー病患者 13 例中 11 例（85%）及び海外における臨床試験の対象患者 121 例中 95 例（79%）でアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が発現した。抗体を発現した国内臨床試験のファブリー病患者 11 例中 7 例（64%）、海外臨床試験の患者 95 例中 83 例（87%）においては、抗体発現は投与開始から 3 ヶ月以内に認められた。海外臨床試験における 54～60 ヶ月の投与期間中、50%以上の患者で IgG 抗体価がピーク時と比較して 1/4 以下に低下、あるいは放射免疫沈降法（RIP 法）で検出限界以下となった。なお、アナフィラキシーショックはみられておらず、IgG 抗体の産生に伴い効果が減弱したという報告はない。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 6) Infusion reaction は、海外における第 3 相二重盲検比較試験のオープン継続試験でも主な副作用であったが、発現する患者数は投与期間とともに減少している³⁾。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 7) 国内における製造販売後臨床試験⁵⁾では、心ファブリー病患者 6 例を対象に 1 回 1mg/kg を 156 週間隔週静脈内投与した。主要評価項目である心室中隔壁厚、左室後壁厚及び左室心筋重量の投与 156 週後のベースラインからの変化量〔最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）〕はそれぞれ 0.37（-3.88～4.61）、-0.33（-3.31～2.64）、22.70（-106.57～151.97）であった。副次評価項目である血漿中 GL-3 濃度〔最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）〕はベースラインでは 4.98（4.24～5.73） $\mu\text{g/mL}$ 、投与 156 週後では 4.17（3.42～4.91） $\mu\text{g/mL}$ であった。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 8) 国内で行われた第 2 相試験では、13 例中 8 例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は infusion reaction と考えられる悪寒 5 例（38%）、発熱 4 例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各 2 例（15%）であった。〔承認申請時〕（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の項参照）
- 9) 使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 381 例中 125 例（32.8%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、主な副作用は「発熱」44 例（11.5%）、「悪寒」34 例（8.9%）、「頭痛」15 例（3.9%）、「発疹」13 例（3.4%）、「呼吸困難」10 例（2.6%）等であった。〔再審査終了時〕（「VIII. 安全性（報告がある等）」に関する項目）の項参照）
- 10) 心ファブリー病患者を対象とした製造販売後臨床試験において、安全性解析対象症例 6 例中、4 例（66.7%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、その内訳は、大腸癌、動悸、咽喉絞扼感、結腸ポリープ、びらん性胃炎、悪心、そう痒症、悪寒、熱感、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中尿素増加、体温低下及び白血球数減少が各 1 例（16.7%）であった。〔再審査終了時〕（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の項参照）
- 11) 重大な副作用として、infusion reaction（本剤投与当日に発現する反応）があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ファブラザイム®点滴静注用 5mg

ファブラザイム®点滴静注用 35mg

(2) 洋名

FABRAZYME®

(3) 名称の由来

「ファブリー病に対する遺伝子組換え型酵素製剤」の意味で、疾患名のファブリー病と語幹に酵素を表す語尾「ザイム」を付けた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Agalsidase Beta（Genetical Recombination）（JAN）

agalsidase beta（INN）

(3) ステム（stem）

酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は 398 個のアミノ酸からなる、Asn₁₀₈、Asn₁₆₁ 及び Asn₁₈₄ の 3 ヶ所に N 結合型糖鎖を持つ糖たん白質である。アミノ酸の理論分子量は 45,349Da（分子式：C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇）となり、MALDI-TOF 質量分析により糖鎖を含めた分子量の実測値は主に 51,249±101Da 及び少量の 47,780±147Da を示した。生理条件下では非共有結合のホモ 2 量体構造を示す。

Leu-Asp-Asn-Gly-Leu-Ala-Arg-Thr-Pro-Thr-Met-Gly-Trp-Leu-His-Trp-Glu-Arg-Phe-Met-Cys-Asn-Leu-Asp-Cys-Gln-Glu-Glu-Pro-Asp-Ser-Cys-Ile-Ser-Glu-Lys-Leu-Phe-Met-Glu-Met-Ala-Glu-Leu-Met-Val-Ser-Glu-Gly-Trp-Lys-Asp-Ala-Gly-Tyr-Glu-Tyr-Leu-Cys-Ile-Asp-Asp-Cys-Trp-Met-Ala-Pro-Gln-Arg-Asp-Ser-Glu-Gly-Arg-Leu-Gln-Ala-Asp-Pro-Gln-Arg-Phe-Pro-His-Gly-Ile-Arg-Gln-Leu-Ala-Asn-Tyr-Val-His-Ser-Lys-Gly-Leu-Lys-Leu-Gly-Ile-Tyr-Ala-Asp-Val-Gly-Asn-Lys-Thr-Cys-Ala-Gly-Phe-Pro-Gly-Ser-Phe-Gly-Tyr-Tyr-Asp-Ile-Asp-Ala-Gln-Thr-Phe-Ala-Asp-Trp-Gly-Val-Asp-Leu-Leu-Lys-Phe-Asp-Gly-Cys-Tyr-Cys-Asp-Ser-Leu-Glu-Asn-Leu-Ala-Asp-Gly-Tyr-Lys-His-Met-Ser-Leu-Ala-Leu-Asn-Arg-Thr-Gly-Arg-Ser-Ile-Val-Tyr-Ser-Cys-Glu-Trp-Pro-Leu-Tyr-Met-Trp-Pro-Phe-Gln-Lys-Pro-Asn-Tyr-Thr-Glu-Ile-Arg-Gln-Tyr-Cys-Asn-His-Trp-Arg-Asn-Phe-Ala-Asp-Ile-Asp-Asp-Ser-Trp-Lys-Ser-Ile-Lys-Ser-Ile-Leu-Asp-Trp-Thr-Ser-Phe-Asn-Gln-Glu-Arg-Ile-Val-Asp-Val-Ala-Gly-Pro-Gly-Gly-Trp-Asn-Asp-Pro-Asp-Met-Leu-Val-Ile-Gly-Asn-Phe-Gly-Leu-Ser-Trp-Asn-Gln-Gln-Val-Thr-Gln-Met-Ala-Leu-Trp-Ala-Ile-Met-Ala-Ala-Pro-Leu-Phe-Met-Ser-Asn-Asp-Leu-Arg-His-Ile-Ser-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Leu-Gln-Asp-Lys-Asp-Val-Ile-Ala-Ile-Asn-Gln-Asp-Pro-Leu-Gly-Lys-Gln-Gly-Tyr-Gln-Leu-Arg-Gln-Gly-Asp-Asn-Phe-Glu-Val-Trp-Glu-Arg-Pro-Leu-Ser-Gly-Leu-Ala-Trp-Ala-Val-Ala-Met-Ile-Asn-Arg-Gln-Glu-Ile-Gly-Gly-Pro-Arg-Ser-Tyr-Thr-Ile-Ala-Val-Ala-Ser-Leu-Gly-Lys-Gly-Val-Ala-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Phe-Ile-Thr-Gln-Leu-Leu-Pro-Val-Lys-Arg-Lys-Leu-Gly-Phe-Tyr-Glu-Trp-Thr-Ser-Arg-Leu-Arg-Ser-His-Ile-Asn-Pro-Thr-Gly-Thr-Val-Leu-Leu-Gln-Leu-Glu-Asn-Thr-Met-Gln-Met-Ser-Leu-Lys-Asp-Leu-Leu

Asn：糖鎖結合部位

Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子量：約 51,000

5. 化学名(命名法)又は本質

(本質)

[和名] ヒト線維芽細胞の mRNA に由来するヒト α -ガラクトシダーゼ A cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 398 個のアミノ酸残基 (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇; 分子量: 45,351.21) からなる同一の糖たん白質(分子量: 約 51,000) をサブユニットとする二量体

[英名] Homodimer consisting of two identical glycoprotein subunits (molecular weight: ca. 51,000) consisting of 398 amino acid residues (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇ ; molecular weight: 45,351.21), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human alpha galactosidase A-cDNA derived from human fibroblasts-mRNA

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：遺伝子組換え型ヒト α -ガラクトシダーゼ (r-h α Gal)

治験番号：JC0599

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は組換え DNA 技術を応用して製造されたヒト α -Gal を含む無色澄明な液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.8~7.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2~10℃	4 週間	ステンレススチール 製容器	r-h α Gal 活性、pH、重合体、 r-h α Gal たん白質含量、 r-h α Gal 純度	4 週間安定で あった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

糖鎖構造確認試験

定量法

(1) α -Gal 活性（発色合成基質法）

(2) α -Gal たん白質含量試験（HPLC）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色透明のバイアル

（1 バイアル中アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を 5.0mg、35.0mg 含有）

性状：本剤は、白色～灰白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。

溶解液は無色澄明である（本剤を日局注射用水で 5mg/mL に溶解したとき）。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.2（本剤を日局注射用水で 5mg/mL に溶解したとき）

浸透圧比：0.9～1.1（本剤を日局注射用水で 5mg/mL に溶解したとき）

(5) その他

容器中の特殊な気体（窒素置換等）：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ハムスター由来 α -Gal、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の DNA 及びたん白質培養工程由来のウシ由来たん白質

6. 製剤の各種条件下における安定性

5mg/35mg 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	結果
長期安定性	5 $\pm$ 3℃	36ヵ月	36ヵ月間安定であった。
加速試験	25 $\pm$ 2℃ 60 $\pm$ 5%	6ヵ月	6ヵ月間安定であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤は、日局注射用水で用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。1バイアルを 5mg 製剤は 1.1mL、35mg 製剤は 7.2mL の日局注射用水でそれぞれ溶解し、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。必要な薬液量を日局生理食塩液で希釈して 500mL とする。

なお、溶解液は無色澄明で、異物を認めず、単回使用とするため保存剤は含まれない。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照

35mg 製剤の溶解後の安定性

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	結果
溶解後の安定性	25 $\pm$ 2℃ 60 $\pm$ 5%	96時間	96時間安定であった。

5mg 製剤については、溶解後の組成が 35mg 製剤と同様であるため実施していない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、溶解約 30 分前にはバイアルを室温に戻し、20～22 ゲージの針を使用して、バイアルのゴム栓に対して直角にゆっくり刺すこと。

(2) 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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- ・無色透明のガラスバイアル
- ・栓はシリコン処理ブチル製ゴムキャップ及びプラスチック製フリップオフ式キャップ付きアルミニウム製キャップシール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ファブリー病

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

5.1 本剤はファブリー病患者で欠損している酵素を投与する酵素補充療法であることから、効能又は効果に関連する使用上の注意として「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」を設定した。

5.2 本剤の承認時までの国内¹⁾及び海外²⁾における臨床試験では、本剤投与により組織細胞内に蓄積しているグロボトリアオシルセラミド (GL-3) の除去効果は認められているが、国内における臨床試験では、臨床症状の改善効果については十分に確立されていないことから本項を設定した。「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

米国における第 1/2 相試験、欧米で行われた第 3 相、並びに国内第 2 相の結果より設定された (「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)。

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

(解説)

7.1 現在まで報告されている副作用の主なものは infusion reaction であり、多くは軽度～中等度の発熱や悪寒である。これらの infusion reaction に対する処置は、第一に投与速度を下げる必要があることから記載した。

V. 治療に関する項目

なお、詳細は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項を参照。

また、長期継続投与することにより本剤の忍容性が向上した場合の投与速度の制限緩和の可能性については、海外での長期間の臨床試験において、58 例中 54 例（93%）の患者で 1 回以上の投与を 2.5 時間以内、58 例中 45 例（78%）の患者で 2.0 時間以内で投与を完了し、平均投与時間は 2.2 時間であったとの報告がある⁶⁾。

初回承認時、国内での臨床試験及び海外での主要臨床試験では、投与するために調製した最終液量は過敏反応などを防止するために、生理食塩液で 500mL に希釈し 0.25mg/分以下の投与速度で点滴静注された。投与速度に関しては、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）以下とし、患者の忍容性が十分に確認された場合に徐々に早めることができる。

なお、海外での臨床試験（AGAL-005-99 試験）³⁾においては、体重 30kg 未満の患者では、最大投与速度は、0.25mg/分（15mg/時）とし、体重 30kg 以上の患者では、個々の患者の忍容性に基づいて、1.5 時間まで短縮して投与した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

反復投与オープン試験（海外第 1/2 相臨床試験）⁷⁾

男性症例に r-h α Gal を隔週（0.3、1、3mg/kg）又は隔日（1、3mg/kg）で 5 回静脈内投与し、r-h α Gal の薬物動態を評価、各組織中の蓄積 GL-3 の除去効果による有効性及び安全性の評価を行った。本試験の結果から、その後の試験の用量は隔週、1mg/kg と選定した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内¹⁾と海外²⁾における臨床試験では、ファブリー病患者における隔週11回（20週間）の投与により血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去が認められた。

(1) 国内第 2 相試験

ファブリー病患者13例に本剤 1 mg/kg を隔週で20週間（11回）静脈内投与した非盲検法による国内第 2 相試験において、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去が認められた。また、疼痛評価（McGill 簡易表）、QOL 評価（SF-36）でも改善傾向が認められ、下表に示すとおり、腎臓、皮膚、心臓において GL-3 の除去が認められた。

本剤の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は13例中 8 例に認められ、主な副作用は infusion

V. 治療に関する項目

reaction と考えられる悪寒 5 例（38%）、発熱 4 例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各 2 例（15%）であった。なお、国内における臨床試験では、本剤投与 1 時間前に前投薬としてヒドロキシジン及びアセトアミノフェン又はイブプロフェン等を経口投与した。Infusion reaction に対しては、マレイン酸クロルフェニラミン、イブプロフェン、ヒドロコルチゾンの投与を行った⁸⁾。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果 (試験終了時におけるスコアゼロの達成数)

腎 臓	12/13
心 臓	1/1
皮 膚	12/13

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

(2) 海外第 3 相二重盲検比較臨床試験

ファブリー病患者58例が本剤群（29例）又はプラセボ群（29例）に無作為に割付けられ本剤 1 mg/kg 又はプラセボが隔週で20週間静脈内投与された二重盲検試験で、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去が認められた（下表）。疼痛評価（McGill 簡易表）は各投与群で投与後に有意差を認めたが、両群間には有意な差はみられず、また、QOL 評価（SF-36）でもベースライン時と比較して、有意差は認められなかった。本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、悪寒48.3%（14/29例）、発熱24.1%（7/29例）、頭痛17.2%（5/29例）であり、温度感覚変化、ファブリー痛及び高血圧が10.3%（3/29例）であった⁹⁾。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果 (試験終了時におけるスコアゼロの達成数)

	海外第 3 相臨床試験（5 ヶ月間）	
	プラセボ群	実薬群
腎 臓	0/29	20/29
心 臓	1/29	21/29
皮 膚	1/29	29/29

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

(3) 海外第 3 相二重盲検比較試験から継続した非盲検臨床試験

海外における第 3 相二重盲検比較試験の非盲検継続試験では、ファブリー病患者58例に本剤 1.0mg/kg を最長54ヵ月間、隔週で静脈内に継続投与したところ、腎臓及び皮膚の様々な細胞で GL-3 除去効果が認められた。また、QOL 評価（SF-36）でも改善が認められ、疼痛評価（McGill 簡易表）並びに糸球体ろ過速度及び血清クレアチニンで評価した腎機能は、長期投与期間中維持され、血漿 GL-3 値は本剤投与 6 ヶ月以内に正常範囲まで低下し、その後は維持された¹⁰⁾。本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、58例中、悪寒58.6%（34例）、体温変動感37.9%（22例）、発熱36.2%（21例）、頭痛29.3%（17例）、悪心27.6%（16例）、胸痛、嘔吐及びファブリー痛・先端異常感覚が各20.7%（12例）、潮紅19.0%（11例）、腹痛、呼吸困難、鼻炎及びそう痒症が各17.2%（10例）、振戦、筋肉痛及び傾眠が各13.7%（8例）、高血圧12.1%（7

V. 治療に関する項目

例) であった。Infusion reaction は、海外における第 3 相二重盲検比較試験のオープン継続試験でも主な副作用であったが、発現する患者数は投与期間とともに減少している。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果
(試験終了時におけるスコアゼロの達成数)

	第 3 相非盲検継続試験			
	(6 ヶ月間)		(54 ヶ月間)	
	プラセボ/ 実薬群	実薬/ 実薬群	プラセボ/ 実薬群	実薬/ 実薬群
腎 臓	24/24	23/25	5/5	3/3
心 臓	13/18	19/22	3/5	3/3
皮 膚	25/26	26/27	17/19	14/17

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

国内における製造販売後臨床試験⁵⁾では、心ファブリー病患者 6 例を対象に 1 回 1mg/kg を 156 週間隔週静脈内投与した。主要評価項目である心室中隔壁厚、左室後壁厚及び左室心筋重量の結果は下表の通りであった。

心ファブリー病患者における主要評価項目の変化

主要評価項目	ベースライン	投与156週後	変化量
心室中隔壁厚 (mm)	20.18 (17.93～22.44)	20.55 (18.30～22.80)	0.37 (-3.88～4.61)
左室後壁厚 (mm)	16.30 (14.72～17.88)	15.97 (14.39～17.55)	-0.33 (-3.31～2.64)
左室心筋重量 (g)	420.15 (351.51～488.79)	442.85 (374.21～511.49)	22.70 (-106.57～151.97)

：最小二乗平均の点推定値 (95%信頼性区間)

副次評価項目である血漿中 GL-3 濃度 [最小二乗平均の点推定値 (95%信頼性区間)] はベースラインでは 4.98 (4.24～5.73) µg/mL、投与 156 週後では 4.17 (3.42～4.91) µg/mL であった。安全性解析対象症例 6 例中、4 例 (66.7%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められ、その内訳は、大腸癌、動悸、咽喉絞扼感、結腸ポリープ、びらん性胃炎、悪心、そう痒症、悪寒、熱感、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中尿素増加、体温低下及び白血球数減少が各 1 例 (16.7%) であった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査、特定使用成績調査(特別調査)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

「V. 治療に関する項目(5) 患者・病態別試験」の項、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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した。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

2. 長期使用、小児等における有効性及び安全性についての特別調査については、小児に対する調査は実施しなかったが、実施した長期調査(少なくとも観察期間1年以上)及び使用成績調査において小児(15歳未満)の使用例を各々23例及び3例含んでいた。

長期使用の安全性については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

3. 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た国内での市販後臨床試験を実施した。

「V. 治療に関する項目(5)」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

(7) その他

海外における第4相二重盲検比較試験⁴⁾では、隔週1.0mg/kgの最長35ヶ月の継続投与により、ファブリー病による腎機能障害、心機能障害、脳血管障害の発生において臨床的進行の抑制が認められた。特に投与開始時において、血清クレアチニン、尿中たん白/クレアチニン比が低い患者、推算糸球体ろ過量が高い患者では、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

α -Gal

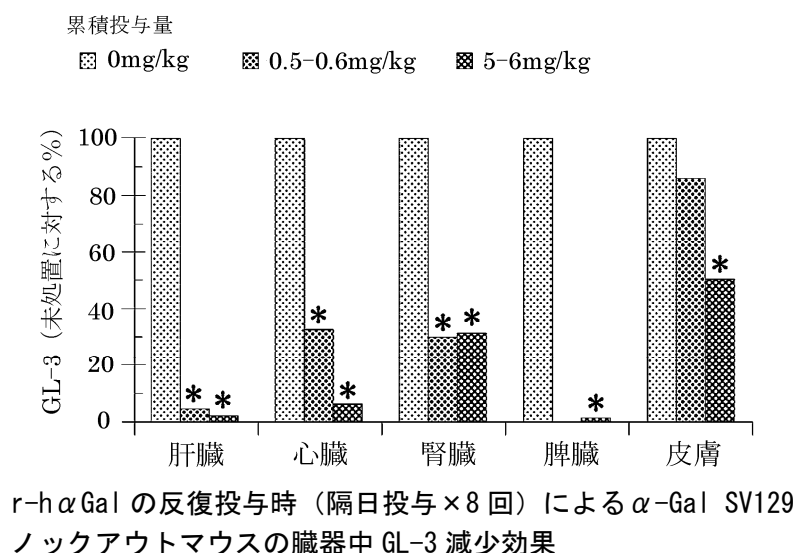
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ファブリー病は、 α -Gal の活性が正常以下又は欠損していることから細胞膜の代謝過程においてその中間産物である GL-3 が分解されず、組織中のライソゾームの中に進行性に蓄積する。本剤の有効成分である r-h α Gal は内因性のヒト糖たん白質である α -Gal と同等である。r-h α Gal は細胞膜のマンノース 6 リン酸レセプター等を介し細胞内にとりこまれ、蓄積した GL-3 を減少させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁾

α -Gal SV129 ノックアウトマウスには α -Gal 活性がなく、各組織に GL-3 が蓄積するため、生化学的に有用なファブリー病の動物モデルである。r-h α Gal の反復投与（隔日投与×8 回）による α -Gal SV129 ノックアウトマウスの臓器中 GL-3 の減少に及ぼす効果を評価するため、組織ホモジネートから抽出した GL-3 を ELISA 法により定量した。その結果、下図に示すように GL-3 の蓄積は用量依存的に減少した。累積投与量として 5~6mg/kg 投与において、全ての臓器でコントロールと比較して有意な減少が認められた（ $p < 0.05$: Dunnett 検定）。



累積投与量：

・0.5~0.6mg/kg=0.065~0.07mg/kg×8 回。この投与量の脾臓に対する効果は検討せず。

・5~6mg/kg=0.66~0.75mg/kg×8 回。

（臓器中 GL-3 は最終回投与から 1~2 日後に測定。）

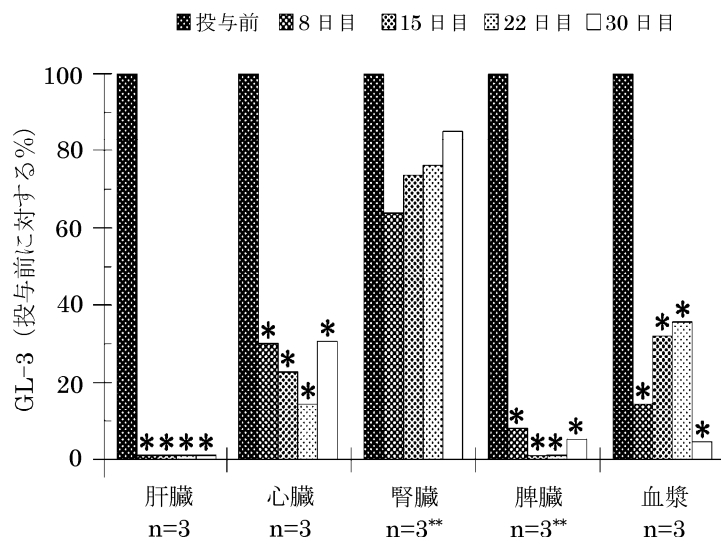
*は投与後の GL-3 減少量が統計学的に有意差があることを示す。

（ $p < 0.05$: Dunnett 検定）

VI. 薬効薬理に関する項目

α -Gal SV129 ノックアウトマウスに対し r-h α Gal の単回投与 (0.7mg/kg) が GL-3 量に及ぼす影響の経時変化を検討した。単回投与後、各時点を経過したマウスの組織をホモジネートし、ELISA 法により GL-3 を定量した。

肝臓、心臓、脾臓及び血漿では測定した全時点 (8~30 日) において GL-3 の有意な減少が見られ ($p < 0.05$: Dunnett 検定)、投与後 30 日まで、GL-3 の再蓄積はほとんど認められなかった。



r-h α Gal 0.7mg/kg の単回投与後の組織及び血漿中 GL-3量に対する効果

* : 投与前と投与後の統計学的有意差があることを示す ($p < 0.05$: Dunnett 検定)

** : 15 日目のみ n=2

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移¹²⁾

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人のファブリー病患者 13 例に本剤 1mg/kg を単回点滴静注した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

本剤 1mg/kg の単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (分・ng/mL)	$T_{1/2}$ (分)
1,531±551	362,213±107,244	96.7±24.7

平均値±SD

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹³⁾

日本人のファブリー病患者 13 例に本剤 1mg/kg を隔週点滴静注した時の薬物速度論的パラメータは(3)～(5)に示すとおりである。

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

本剤 1mg/kg の隔週点滴静注時の消失速度定数

初回投与時 (n=13)	投与 11 回目 (n=12)
0.00746±0.00131 分 ⁻¹	0.00596±0.00291 分 ⁻¹

平均値±SD

(4) クリアランス

本剤 1mg/kg の隔週点滴静注時のクリアランス

初回投与時 (n=13)	投与11回目 (n=12)
3.02±0.92mL/分/kg	3.61±5.10mL/分/kg

平均値±SD

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

本剤 1mg/kg の隔週点滴静注時の分布容積

初回投与時 (n=13)	投与11回目 (n=12)
0.42±0.15L/kg	0.50±0.39L/kg

平均値±SD

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収¹⁴⁾

該当資料なし

〈参考〉

ラット及びイヌにおける r-hαGAL 単回投与時の薬物動態

動物	用量 (mg/kg)	MRT (分)	推定百分率 AUC	T _{1/2} (分)	用量換算 AUC (分・kg/mL)
ラ ッ ト	3	23.1±8.6	0.09±0.07	18.9±10.8	225.5±54.45
	10	37.0±1.6	0.07±0.05	21.2±2.1	549.6±137.45
	30	67.2±1.2	0.18±0.19	37.3±8.8	1184.0±39.03
イ ヌ	3	51.4±5.4	2.3±1.2	33.2±3.2	590.6±69.6
	9	82.2±14.4	9.6±4.6	51.2±11.0	1064±275.5
	27	244.6±82.3	45.0±13.6	171.9±63.9	2028±664.3

5. 分布¹⁵⁾

該当資料なし

〈参考〉

本剤 3mg/kg をα-ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに単回静脈内投与したところ、ほとんどのα-Gal 活性は肝臓で検出され、脾臓、腎臓、肺、心臓でもわずかに検出された。組織内消失半減期は、脾臓 5.7 日、肝臓 3.6 日、心臓 1.3 日、腎臓 0.7 日であった。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

代謝に関する試験は実施していない。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄に関する試験は実施していない。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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ため、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]

（解説）

国内における臨床試験では、13 例中 11 例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7 例で infusion reaction が報告された。国内の臨床試験中に発現した主な副作用は、infusion reaction と考えられる悪寒 5 例（38%）、発熱 4 例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧 各 2 例（15%）であったが、市販後において重篤なアナフィラキシーが発現する可能性は否定できないため、『警告』の項を設定した。

なお、詳細は「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項を参照。

2. 禁忌内容とその理由

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]

（解説）

本剤の有効成分であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖たん白質である。本剤がたん白質製剤であること、また、これまでに外国において、特異的 IgE 又は皮膚試験陽性例が数例報告されていることから、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられる。従って、本剤の成分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は、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1 本剤の有効成分であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖たん白質であること、また、これまでに外国において特異的 IgE 又は皮膚試験陽性例が数例報告されていることから、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられる。なお、アナフィラキシーショックに適切な対応を図るため、その発現に備え、緊急処置を取れるよう準備しておくこと。

8.2 重篤な infusion reaction について、治療管理についての手引きを記載した。

国内における臨床試験では、本剤投与 1 時間前に前投薬としてヒドロキシジン及びアセトアミノフェン又はイブプロフェン等を経口投与した。Infusion reaction に対しては、マレイン酸クロルフェニラミン、イブプロフェン、ヒドロコルチゾンの投与を行った。

Infusion reaction は、海外における第 3 相二重盲検比較試験のオープン継続試験でも主な副作用であったが、発現する患者数は投与期間とともに減少している³⁾。

8.3 国内及び海外における臨床試験では、本剤投与により、大部分の患者（80～90%）で IgG 抗体が産生しており、そのような患者は infusion reaction を発現しやすいと考えられるため、定期的に IgG 抗体検査を行うことが望まれるとして、本項を設定した。

国内の臨床試験での IgG 抗体検出までの時間（初回投与からの日数）¹⁶⁾

統計値	IgG 抗体検出までの時間 (初回投与からの日数)
平均値	63.3
中央値	53.0
標準偏差	33.4
最小値/最大値	26/126

被験者数：13 例、IgG 抗体を認めた被験者数：11 例

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内における臨床試験では、13 例中 11 例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7 例で過敏反応が報告された。

国内の臨床試験において infusion reaction が見られ、過敏反応として報告された 7 例における IgE、IgG 抗体産生と補体活性検査結果¹⁶⁾

症例 番号	投与 回数	IgE 試験結果 (+/-)	IgG 試験結果 (+/-)	補体活性結果 (+/-)
B01	4	—	+	+
	5	—	+	+
	6	—	+	+
	7	—	+	+
	8	—	+	+
	9	—	+	+
B02	7	—	—*	—
B03	6	—	+	+
B05	10	—	+	—
B07	5	—	+	+
	6	—	+	—
	7	—	+	+
B10	8	—	+	—
	9	—	+	+
B11	8	—	+	+

*：8 回目の投与までに IgG 抗体の陽性化が認められた。

なお、1 例については、infusion reaction として徐脈が報告されたものの、IgG 抗体産生は認められなかった。

国内における臨床試験のファブリー病患者 13 例中 11 例（85%）及び海外における臨床試験の対象患者 121 例中 95 例（79%）でアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が発現した¹⁾。抗体を発現した国内臨床試験のファブリー病患者 11 例中 7 例（64%）、海外臨床試験の患者 95 例中 83 例（87%）においては、抗体発現は投与開始から 3 ヶ月以内に認められた¹⁾²⁾。海外における 54～60 ヶ月の投与期間中、50%以上の患者で IgG 抗体価がピーク時と比較して 1/4 以下に低下、あるいは放射免疫沈降法（RIP 法）で検出限界以下となった³⁾。なお、アナフィラキシーショックはみられておらず、IgG 抗体の産生に伴い効果が減弱したという報告はない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

国内における臨床試験では、13 例中 11 例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7 例で過敏反応が報告された。

本剤に対する IgG 抗体産生のため主にⅢ型アレルギー反応による過敏症状が高頻度に発現すると考えられる。

なお、詳細は「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項を参照すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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〕

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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、筋痙攣、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

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧表等

国内臨床試験において報告された副作用発現状況

器官分類/基本語	国内における臨床試験
	例数 (%)
投与患者総数	13
血液およびリンパ系	
好酸球増加症	1 (8)
心臓	
徐脈	1 (8)
眼	
流涙増加	1 (8)
全身および投与局所様態	
悪寒	5 (38)
無力症/疲労/倦怠感/嗜眠	2 (15)
発熱/高熱/体温上昇	4 (31)
胸痛/胸部不快感	1 (8)
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (8)
筋骨格系および結合組織	
疼痛/四肢痛	1 (8)
呼吸器、胸郭および縦郭	
呼吸困難*/呼吸困難増悪	1 (8)
鼻閉/鼻炎/鼻漏	2 (15)
咳嗽	1 (8)
呼吸窮迫	1 (8)
血管	
血圧上昇/高血圧	2 (15)

注：(%) は試験に組み入れた患者総数に基づいている。ある器官又は基本語内の有害事象を複数発現した患者はその器官又は基本語内で 1 回のみ集計している。

患者がある有害事象を複数回発現した場合、もっとも関連があると報告された事象の発現のみを集計している。

注：本剤との因果関係が、「関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連あり及び不明」のものを集計している。

* 国内における臨床試験にて報告された呼吸困難/呼吸困難増悪 1 例、呼吸窮迫 1 例は、添付文書においては合わせて「呼吸困難 2 例」として記載している。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

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。

（解説）

14.1

14.1.1 本剤は冷所保存（2～8℃）のため、バイアルのゴム栓が冷えて硬くなると、コアリング（針をさした際にゴム栓が削られ破片がバイアル内に混入すること）が起りやすくなるため、溶解約30分前には室温に戻すことが必要である。溶解後の外観は、「無色澄明で異物を認めない」とされているので、溶解後、異物や変色が見られた場合は、使用しないこと。

14.1.2

海外にて実施された製造販売後臨床試験（AGAL-005-99 試験）³⁾、小児ファブリー病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AGAL-016-01 試験）¹⁷⁾の成績、本邦で実施された製造販売後調査の結果等に基づき投与速度及び投与容量（希釈容量）について記載した。

なお、詳細は「V.治療に関する項目」の項を参照

14.1.4 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は行っていないことからこのように設定した。

14.1.5 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とすること。

14.2 万が一異物が混入した際に除去され、安全に投与できるよう使用の推奨をしている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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¹⁾。

（解説）

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ため、参考として記載した¹⁸⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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²⁾。

（解説）

生殖・発生毒性試験において、妊娠ラットに 10 又は 30mg/kg/日を 11 日間連続投与したところ、肝細胞壊死が発現した¹⁹⁾。本剤のマウスにおける肝臓内半減期は約 3.6 日であることから、大量の本成分の臓器内蓄積が壊死をもたらしたものと考えられた。本剤の用法・用量は、1mg/kg/2 週間であり、安全性上問題になることはないと考えられるが、参考として記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験²⁰⁾

イヌ（ビーグル犬）における心機能試験では、本剤を 3 又は 9mg/kg 単回投与後の心臓への急性作用は認められなかった。本剤を 27mg/kg の用量で投与したイヌ 6 匹中 5 匹で投与直後に一過性動脈圧低下が認められた。

心拍数、呼吸数、中心静脈圧には著しい影響はなかった。投与 40 分後にはすべてのパラメータは投与前値に回復した。

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

SD ラットに本剤 3、9、27mg/kg を単回尾静脈内ボラス投与したところ、全例が試験期間中生存し、生存中に被験物質投与に関連した所見は認められなかった。体重増加率及び摂餌量は全群でほぼ同じであり、有意差は認められなかった。被験物質に関連すると考えられる病理所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラットに本剤 3、10、30mg/kg の静脈内ボラス投与を週 1 回、27 週間実施したところ、第 3 週の投与後にチアノーゼ及び四肢の腫脹を伴った重度の活動低下が認められたが、げっ歯類におけるアナフィラキシー反応と考えられ、その後は投与前 15～20 分にジフェンヒドラミンを前投与することで回避できた。投与終了後及び回復期間後の剖検において、臨床薬理パラメータ、肉眼的観察所見、病理組織学的所見、臓器重量に投与に関連した異常は認められなかった。

カニクイザルに本剤 3、12、48mg/kg を 6 時間の緩速静注により、隔週で 25 週間投与した。本剤の忍容性は良好で、12 及び 48mg/kg の投与量で、軽い過敏反応と考えられる一般状態の異常が認められたが処置を要しなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する試験はおこなわれていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

変異原性/発がん性

本剤の変異原性又は発がん性の評価を目的とした試験は実施していない。

糖たん白質の構造をもつ原薬、その不純物及び最終製品中の添加剤（マンニトール及びリン酸ナトリウム）には、変異原性又は発がん性はないと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

SD ラットに本剤 3、10、30mg/kg を妊娠 7 日目～17 日目まで 1 日 1 回静脈内ボラス投与を行った。10 及び 30mg/kg 投与群で被験物質に関連すると思われる肝臓の所見が認められた。剖検の結果、肝臓に黄変領域が認められた。組織学的検査では、混合型の炎症性細胞浸潤物を伴う肝細胞壊死が斑状に分布していた。10mg/kg 投与群の腎臓の黄変領域及び腎盂の軽度拡張がみられた。

30mg/kg/日までの用量では全胚吸収例はなく、胎児の死亡も認められなかった。被験物質投与に関連した胎児の臓器あるいは骨格に異常は認められなかった。

肝臓に病理学的変化が見られたことから、母動物に対する本剤の無毒性量は、3mg/kg/日であった。発生に関する無毒性量は 30mg/kg/日であった。

周産前後期の毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

SD ラットに本剤 3、10、30mg/kg/週を 27 週間反復投与し、12 及び 24 週間投与後の抗体反応を ELISA 法を用いて評価した。本剤の投与を受けたほとんどのラットで本剤に対する抗体が生じた。本剤はヒトの酵素であり、したがって、ラットでは異種たん白質であるため、この免疫反応は予想されたものであった。用量反応性は認められなかった。12 週投与後と 24 週投与後における抗体価は約 90%低下し、反復投与後の免疫寛容の結果である可能性が高いと考えられる。

カンクイザルに本剤 3、12、48mg/kg を隔週で 25 週間反復投与した。

抗体価は ELISA 法によって評価した。第 13 週では、本剤投与を受けた 21 匹中 20 匹で本剤に対する免疫応答が発現し、第 25 週には 21 匹中 21 匹で認められた。用量反応性あるいは雌雄間での有意差は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ファブラザイム®点滴静注用 5mg、ファブラザイム®点滴静注用 35mg

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

有効成分：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同効薬：アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2001 年 8 月 3 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ファブラザイム®点滴静注用5mg	2004年1月29日	21600AMY00008000	2004年4月23日	2004年4月23日
ファブラザイム®点滴静注用35mg	2004年1月29日	21600AMY00009000	2004年4月23日	2004年4月23日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2015 年（平成 27 年）9 月 17 日

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（昭和 35 年法律第 145 号）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。

11. 再審査期間

10 年：2004 年（平成 16 年）1 月 29 日～2014 年（平成 26 年）1 月 28 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ファブラザイム®点滴静注用 5mg	3959409D1029	3959409D1029	116203502	620001910
ファブラザイム®点滴静注用 35mg	3959409D2025	3959409D2025	116204202	620001911

14. 保険給付上の注意

ファブリー病は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) 衛藤義勝 他：小児科診療 2003 ; 66(8) : 1435-1444 [FZ_0009]
- 2) Eng CM., et al. : N. Engl. J. Med. 2001 ; 345(1) : 9-16 (PMID : 11439963) [FZ_0010]
- 3) Germain DP., et al. : J. Am. Soc. Nephrol. 2007 ; 18(5) : 1547-1557 (PMID : 17409312)
[FZ_0011]
- 4) Banikazemi M., et al. : Ann. Intern. Med. 2007 ; 146(2) : 77-86 (PMID : 17179052)
[FZ_0012]
- 5) 社内資料：心ファブリー病患者における α -ガラクトシターゼ A(r-h α GAL)補充療法の安全性
と有効性に関する多施設オープン試験 [FZ-04]
- 6) Wilcox WR., et al. : Am. J. Hum. Genet. 2004 ; 75(1) : 65-74 (PMID : 15154115)
[FZ_0016]
- 7) Eng CM., et al. : Am. J. Hum. Genet. 2001 ; 68(3) : 711-722 (PMID : 11179018)
[FZ_0015]
- 8) 社内資料：AGAL-007-99 試験 (2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.7.6.2)
- 9) 社内資料：AGAL-1-002-98 試験 (2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.7.6.3)
- 10) Dominique P.Germain, et al. J Am Soc Nephrol. 2007, 18 : 1547-1557.
- 11) 社内資料：マウスにおける単回及び反復投与試験, 1998 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD
M2.6.2.2) [FZ-05]
- 12) 社内資料：単回投与後の血中濃度 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.7.6.2) [FZ-02]
- 13) 社内資料：反復投与後の薬物動態 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.7.6.2) [FZ-02]
- 14) 社内資料：ラットとイヌにおける薬物動態 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.6.5.2)
[FZ-06]
- 15) 社内資料：マウスにおける分布・代謝 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.6.4.4) [FZ-03]
- 16) 社内資料：本邦における第 2 相試験 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.7.4.2) [FZ-07]
- 17) Wraith JE, et al. J Pediatr. 2008 ;152(4):563-570 (PMID : 18346516) [FZ_0033]
- 18) Bodensteiner D., et al. : Genet. Med. 2008 ; 10(5) : 353-358 (PMID : 18496035)
[FZ_0013]
- 19) 社内資料：ラット生殖発生毒性試験 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.6.6.6) [FZ-01]
- 20) 社内資料：非臨床毒性試験 (2004 年 1 月 29 日承認, CTD M2.6.6.2-10) [FZ-08]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ファブラザイム®は 2014 年 10 月現在、世界 70 以上の国と地域で承認されている。

主な外国での承認状況

国名	製品名	承認年月
EU (27 ヶ国)	Fabrazyme	2001 年 8 月
オーストラリア	Fabrazyme	2002 年 5 月
韓国	Fabrazyme	2002 年 8 月
米国	Fabrazyme	2003 年 4 月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国添付文書、欧州添付文書、オーストラリア分類）

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2020 年 6 月)
--	-----------------

< 参考 >

オーストラリアの分類の概要

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human foetus having been observed.

米国添付文書における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

Pregnant women and women of reproductive potential should be encouraged to enroll in the Fabry patient registry. The registry will monitor the effect of Fabrazyme on pregnant women and their offspring. For more information, visit www.registrynxt.com or call 1-800-745-4447, extension 15500.

Risk Summary

Available data from postmarketing case reports and case series with Fabrazyme use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Reproduction studies performed in rats at doses up to 68 times the human dose have revealed no evidence of effects on embryo-fetal development (see Data).

XII. 参考資料

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal data

The effects of agalsidase beta on embryo-fetal development in rats were evaluated at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (up to 68 times the human dose of 1 mg/kg every 2 weeks on a body surface area basis) during gestation days 7 to 17. Hepatocellular necrosis consistent with accumulation of test article was evident in maternal livers in the 10 and 30 mg/kg/day groups (23 and 68 times the human dose on a body surface area basis). There were no adverse effects of agalsidase beta on embryo-fetal development in rats.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of agalsidase beta in either human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Fabrazyme and any potential adverse effects on the breastfed child from Fabrazyme or from the underlying maternal condition.

Lactating women with Fabry disease treated with Fabrazyme should be encouraged to enroll in the Fabry registry [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

(2021 年 3 月)

欧州添付文書における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of agalsidase beta in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/foetal development (see section 5.3). Fabrazyme should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

Agalsidase beta may be excreted in milk. Because there are no data available on effects in neonates exposed to agalsidase beta via breast milk, it is recommended to stop breast-feeding when Fabrazyme is used.

Fertility

Studies have not been conducted to assess the potential effects of Fabrazyme on impairment of fertility.

(2021 年 12 月)

XII. 参考資料

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

添付文書	内容
米国添付文書 (2021年3月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Fabrazyme have been established in pediatric patients based on adequate and well-controlled studies in adults, a single-arm, open-label study in 16 pediatric patients with Fabry disease aged 8 to 16 years, and additional data in 24 patients with Fabry disease aged 2 to 7 years [see <i>Clinical Pharmacology (12.2)</i> and <i>Clinical Studies (14)</i>]. The overall safety profile of Fabrazyme was similar between the pediatric and the adult population [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i> and <i>Clinical Studies (14)</i>].
欧州添付文書 (2021年12月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Fabrazyme in children aged 0 to 7 years have not yet been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on posology can be made in children aged 5 to 7 years. No data are available in children 0 to 4 years No dose adjustment is necessary for children 8-16 years.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

