

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

添付文書改訂のお知らせ

平成20年4月

ジェンザイム・ジャパン株式会社

遺伝子組換えファブリー病治療剤

ファブラザイム 点滴静注用 5 mg

ファブラザイム 点滴静注用 35 mg

FABRAZYME®

アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)

静注用凍結乾燥製剤

このたび標記製品におきまして【使用上の注意】等を自主改訂いたしましたのでご案内申し上げます。また、弊社本社移転に伴い住所表示を変更いたしました。

なお、改訂添付文書を封入した当該製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、このお知らせの改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

医薬品添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)No.168が掲載されますので、あわせてご参照ください。

1.【使用上の注意】の改訂内容(下線部:追加改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>**3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>Infusion-associated reaction(IAR;本剤投与当日に発現する反応):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、<u>浮動性めまい、蒼白</u>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、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>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、<u>その継続試験、第2相小児臨床試験</u>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)</p>	<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>Infusion-associated reaction(IAR;本剤投与当日に発現する反応):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、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>外国における第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で認められた副作用(評価例数121例、投与期間1回投与から最長5年)</p> <p>(次頁へ続く)</p>

改訂後				改訂前		
	>10%	5~10%	1~5%		>10%	5~10%
心臓		頻脈	動悸	心臓		頻脈/心拍数増加
眼			流涙増加	胃腸	悪心、嘔吐、腹部不快感/腹痛/上腹部痛/胃不快感	
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、無力症/疲労/倦怠感/嗜眠、冷感/熱感/熱感および冷感、発熱/高熱/体温上昇、胸痛/胸部不快感	末梢性浮腫/浮腫
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	筋骨格系および結合組織	疼痛/四肢痛	筋痛/筋骨格痛/筋骨格硬直/筋緊張
臨床検査		血圧上昇、体温上昇	心拍数増加、血圧低下	神経系	頭痛、錯感覚(ファブリー痛)/感覚過敏/灼熱感	浮動性めまい、傾眠
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	呼吸器、胸郭および縦郭		気管支痙攣/喘鳴/咽喉絞扼感、呼吸困難/呼吸困難増悪、鼻閉/鼻炎/鼻漏
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	皮膚および皮下組織	そう痒症/全身性そう痒症	蕁麻疹、発疹/そう痒性皮疹/紅斑性皮疹/斑状丘疹状皮疹
呼吸器、胸郭および縦郭		呼吸困難	鼻閉、咽喉絞扼感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難増悪	血管	血圧上昇/高血圧、潮紅/ほてり	血圧低下/低血圧/起立性低血圧
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			
**6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が 少ない)。				6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が ない)。		

外国における第3相二重盲検比較試験及びその継続試験(評価症例数58例)において、5%以上の頻度で報告された事象:貧血、好酸球増加症、徐脈、心弁膜障害、動悸、心疾患、心不全、心電図異常、腎機能異常、流涙異常、視覚異常、アルブミン尿、背部痛、振戦、失神、蒼白

2.【使用上の注意】の改訂理由

(1)「3. 副作用(1)重大な副作用」の項

外国における第1/2相試験、第4相継続試験及び第2相小児臨床試験が終了したことから、その結果に基づき、「浮動性めまい」及び「蒼白」についても注意喚起するため追記いたしました。

(2)「3. 副作用(2)その他の副作用」の項

外国における第1/2相試験、第4相継続試験及び第2相小児臨床試験が終了したことから、その結果に基づき、「口の感覚鈍麻」、「顔面浮腫」、「筋痙縮」、「関節痛」、「感覚鈍麻」、「咳嗽」、「紅斑」、「血管神経性浮腫」及び「顔面腫脹」についても注意喚起するため追記いたしました。

(3)「6. 小児等への投与」の項

本邦において実施中の製造販売後調査等に小児例が登録され、使用経験を確認したことから、小児等に対する使用経験が少ないに改めました。(次頁へ続く)

3. その他の改訂内容(下線部:追加改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>**【臨床成績】</p> <p>(3) 海外における第4相二重盲検比較試験では、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、GFR、尿中たん白/クレアチニン比が低い患者程、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった⁷⁾。</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>(3) 海外における第4相二重盲検比較試験では、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、GFR、尿中たん白/クレアチニン比が低い患者程、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった。</p>
<p>**【薬効薬理】</p> <p>本剤は、ファブリー病の主に内皮細胞及び実質細胞中に蓄積する糖脂質(特にGL-3)のリソソーム内加水分解酵素-ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤である。 -ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに静脈内投与した結果、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、皮膚の組織中及び血漿中のGL-3の有意な減少が認められた⁸⁾。</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>本剤は、ファブリー病の主に内皮細胞及び実質細胞中に蓄積する糖脂質(特にGL-3)のリソソーム内加水分解酵素-ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤である。 -ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに静脈内投与した結果、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、皮膚の組織中及び血漿中のGL-3の有意な減少が認められた⁷⁾。</p>
<p>**【主要文献】</p> <p>1) 社内資料(ラット生殖発生毒性試験, 2001) 2) 社内資料(単回投与後の血中濃度, 1998) 3) 社内資料(マウスにおける分布・代謝, 1998) 4) 衛藤義勝他, 小児科診療, 2003, 66(8): 1435-1444. 5) Eng, et al. N Engl J Med. 2001, 345 (1): 9-16. 6) Dominique P.Germain, et al. J Am Soc Nephrol. 2007, 18:1547-1557. 7) Maryam Banikazemi, et al. Ann Intern Med. 2007, 146:77-86. 8) Yiannis A.Ioannou, et al. Am J Hum Genet 2001, 68:14-25.</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1)~3) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 4) 衛藤義勝他, 小児科診療, 2003, 66(8): 1435-1444. 5) Desnick RJ, et al. N Engl J Med. 2001, 345 (1): 9-16. 6)~7) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料</p>
<p>**【文献請求先】</p> <p>〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号 TEL:03-3560-4400、FAX:03-3560-4401</p>	<p>【文献請求先】</p> <p>〒102-0073 東京都千代田区九段北四丁目2番1号 TEL:03-3230-8281、FAX:03-3230-8398</p>
<p>**【製造販売元】</p> <p>〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号</p>	<p>【製造販売元】</p> <p>〒102-0073 東京都千代田区九段北四丁目2番1号</p>

4. その他の改訂理由

(1) 「【臨床試験】」の項

海外における第4相二重盲検比較試験に関する参考文献を追加いたしました。

(2) 「【薬効薬理】」の項

文献参照番号の変更のため改めました。

(3) 「【主要文献】」の項

主要文献の記載整備をいたしました。また、海外における第4相二重盲検比較試験(【臨床成績】(3)の項参照)に関する参考文献7を追加いたしました。

(4) 「【文献請求先】及び【製造販売元】」の項

弊社本社移転に伴い変更いたしました。

【使用上の注意】、【臨床成績】全文

*【警告】

本剤投与により重篤なアナフィラキシー様症状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-associated 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又は -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（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成(1バイアル中)

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

*1：1バイアルを日局注射用水 1.1 mL に溶解した時の 1.0 mL 中

*2：1バイアルを日局注射用水 7.2 mL に溶解した時の 7.0 mL 中

*3：チャイニースハムスター卵巣細胞により産生

本剤は製造工程でドナー子ウシ血清を使用している。

2. 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。なお、本剤を日局注射用水で 5 mg/mL に溶解したときの性状、pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

性状	pH	浸透圧比
無色澄明な液剤	6.8～7.2	0.9～1.1

【効能・効果】

ファブリー病

効能・効果に関連する使用上の注意

- 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。
- 心臓にのみ病変が認められる垂型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・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。

* 用法・用量に関連する使用上の注意

- 投与速度：Infusion-associated 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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 溶解及び希釈方法：用時 1 バイアルを 35 mg 製剤は日局注射用水 7.2 mL で、5 mg 製剤は日局注射用水 1.1 mL 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。患者の体重あたりで計算した必要量を採用し、日局生理食塩液で希釈して 500mL とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 本剤の成分又は -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（「重要な基本的注意」の項参照）
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

*2. 重要な基本的注意

- 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。
- 本剤投与により Infusion-associated reaction (IAR) が発現する可能性がある。Infusion-associated reaction (IAR) が現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤) や緊急処置を行うこと。

なお、次回投与に際しては、下表を参考とすること。

IAR の重症度 及び頻度	軽度～中等度の IAR の初回 又は再発	重度の IAR 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	0.15 mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に 0.25 mg/分まで投与速度を上げる。	

- Infusion-associated 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-associated reaction を発現しやすいと考えられる。
 (4) 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。

****3. 副作用**

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-associated 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]

(1) 重大な副作用(頻度不明)

Infusion-associated reaction (IAR;本剤投与当日に発現する反応):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、観察を十分にを行い、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、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液およびリンパ系	好酸球増加症
心臓	頻脈、徐脈、動悸
眼	流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐、腹痛
全身および投与局所様態	悪寒、疲労(倦怠感)、体温変動感、発熱、胸痛(胸部不快感)
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(四肢痛)、筋痛
神経系	頭痛、錯感覚(ファブリー痛)
呼吸器、胸郭および縦郭	喘鳴(咽喉絞扼感)、呼吸困難、呼吸窮迫、鼻炎、咳嗽
皮膚および皮下組織	そう痒症、蕁麻疹、発疹
血管	高血圧、潮紅、低血圧

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、胸郭および縦郭		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

4. 高齢者への投与

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(使用経験がない)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (1) 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にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)。

****6. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

- (1) 他剤との混注を行わないこと。
- (2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。
- (3) 投与液の調製：
 - 1) 溶解：溶解約 30 分前には室温に戻すこと。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。
 - 2) 希釈：溶解した液剤はアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)を 5mg/mL 含有する。各バイアルから規定の液量を採取し、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。

8. その他の注意

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¹⁾。

【薬物動態】

(1) 血中濃度²⁾

日本人のファブリー病患者(13名)に、本剤 1.0 mg/kg を単回点滴静注したときの血中濃度は、投与終了時に最高値

1,531 ± 551 ng/mL を示し、消失半減期は 96.7 ± 24.7 分、クリアランスは 3.0 ± 0.9 mL/分/kg、血中濃度曲線下面積は 362,213 ± 107,244 分・ng/mL であった。

(2) 分布・代謝(参考)³⁾

-ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに静脈内投与したところ、ほとんどの -ガラクトシダーゼ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。

****【臨床成績】**

- (1) 国内⁴⁾と海外⁵⁾で、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、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。

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)

	本邦における第 2 相試験	第 3 相二重盲検比較試験 (5 ヶ月間)		第 3 相オープン継続試験			
		プラセボ群	実薬群	(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	12/13	0/29	20/29	24/24	23/25	5/5	3/3
心臓	1/1	1/29	21/29	13/18	19/22	3/5	3/3
皮膚	12/13	1/29	29/29	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) 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は、隔週 1.0 mg/kg の最長 54 ヶ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⁶⁾。
- (3) 海外における第 4 相二重盲検比較試験では、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、GFR、尿中たん白/クレアチニン比が低い患者程、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった²⁾。
- (4) 国内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。抗体を発現した本邦のファブリー病患者 11 例中 7 例 (64%)、海外の患者 95 例中 83 例 (87%) は、投与開始から 3 ヶ月以内に認められた。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。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。

- (5) 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-associated 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。
- (6) Infusion-associated 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。
- (7) 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 0.01 mg/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。