

**2008年4月改訂（第4版）

*2006年1月改訂

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	5mg：21600AMY00008000
	35mg：21600AMY00009000
薬価収載	2004年4月
販売開始	2004年4月

遺伝子組換えファブリー病治療剤

生物由来製品・劇薬・
指定医薬品・*処方せん医薬品^{注)}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 35mgFABRAZYME[®]

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

【貯法】 遮光保存、2～8℃

【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること

*注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

*【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（「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		ファブラザイム 点滴静注用 5mg ^{※1}	ファブラザイム 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}	5.0mg	35.0mg
添加物	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

※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

※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

※3：チャイニーズ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5mg/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亜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。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）

- (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（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

***2. 重要な基本的注意**

- (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。
- (2) 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。	

- (3) 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5 mg/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1.0mg/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±551ng/mLを示し、消失半減期は96.7±24.7分、クリアランスは3.0±0.9mL/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⁾

α -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 α -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1.0mg/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⁷⁾。
- (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0.01mg/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。

**【薬効薬理】

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 α -ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤である。

α -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²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
Agalsidase Beta (Genetical Recombination)

化学名(本質)：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

【取扱い上の注意】

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。溶解・希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

【承認条件】

- (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すること。
- (2) 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。
- (3) 本剤の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て、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

【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

**【主要文献】

- 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.

**【文献請求先】

ジェンザイム・ジャパン株式会社 バイオ医薬品事業本部
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号
TEL：03-3560-4400、FAX：03-3560-4401

**【製造販売元】

ジェンザイム・ジャパン株式会社
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号

【製造元】

Genzyme Corporation, 米国