

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 2008 に準拠して作成

遺伝子組換えファブリー病治療剤

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品

ファブラザイム[®]

ファブラザイム[®]

FABRAZYME[®]

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)
静注用凍結乾燥製剤

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せん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5mg含有 ファブラザイム [®] 点滴静注用 35mg 1バイアル中（7.2mLの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35mg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・発売年月日	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 発売年月日：2004年4月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売（輸入）元：ジェンザイム・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジェンザイム・ジャパン株式会社 くすり相談窓口 TEL：03-3560-4478 FAX：03-3560-4662 http://www.genzyme.co.jp/

本IFは2012年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品からの適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物の提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF に使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	16
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	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18

目 次

5. 慎重投与内容とその理由	18	6. 包装	27
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	19	7. 容器の材質	27
7. 相互作用	20	8. 同一成分・同効薬	27
8. 副作用	20	9. 国際誕生年月日	27
9. 高齢者への投与	22	10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23	11. 薬価基準収載年月日	28
11. 小児等への投与	23	12. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23	13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	28
13. 過量投与	23	14. 再審査期間	28
14. 適用上の注意	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する 情報	28
15. その他の注意	24	16. 各種コード	28
16. その他	24	17. 保険給付上の注意	28
IX. 非臨床試験に関する項目		XI. 文献	
1. 薬理試験	25	1. 引用文献	29
2. 毒性試験	25	2. その他の参考文献	29
X. 管理的事項に関する項目		XII. 参考資料	
1. 規制区分	27	1. 主な外国での発売状況	29
2. 有効期間又は使用期限	27	2. 海外における臨床支援情報	29
3. 貯法・保存条件	27		
4. 薬剤取扱い上の注意点	27		
5. 承認条件等	27		

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) の活性欠損または低下に起因し、X 染色体劣性遺伝形式をとる、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 月に承認を受けており、現在 57 ヶ国で承認されている。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、2000 年 8 月より臨床試験が実施された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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⁾ 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、腎臓、皮膚、心臓において GL-3 の除去が認められた。
- 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 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) 及び疼痛評価 (McGill 簡易表) でも改善が認められ、推定糸球体ろ過率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。
- 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 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程、推定糸球体ろ過率が高い患者程、臨床的進行の抑制効

果がより明らかであった。

- 5) 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 抗体の産生に伴い臨床効果が減弱したという報告はない。
- 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。¹²⁾

Ⅱ. 名称に関する項目

<p>1. 販売名</p> <p>(1) 和名</p> <p>(2) 洋名</p> <p>(3) 名称の由来</p> <p>2. 一般名</p> <p>(1) 和名 (命名法)</p> <p>(2) 洋名 (命名法)</p> <p>(3) ステム</p> <p>3. 構造式又は示性式</p>	<p>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</p> <p>Fabrazyme</p> <p>「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。</p> <p>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) agalsidase beta (INN)</p> <p>酵素：-ase</p> <p>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 45,349 Da (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。</p>
--	---

Leu-Asp-Asn-Gly-Leu-Ala-Arg-Thr-Pro-Thr¹⁰-Met-Gly-Trp-Leu-His-Trp-Glu-
 Arg-Phe-Met-Cys-Asn²⁰-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-Cys⁴⁰-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-Asn⁶⁰-Tyr-Val-His-Ser-Lys-Gly-Leu-Lys-Leu-Gly-Ile-Tyr-
 Ala-Asp-Val-Gly-Asn⁸⁰-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-Asp-Ser-Leu-Glu-Asn¹⁰⁰-Leu-Ala-Asp-Gly-Tyr-Lys-
 His-Met-Ser-Leu-Ala-Leu-Asn¹²⁰-Arg-Thr-Gly-Arg-Ser-Ile-Val-Tyr-Ser-Cys-
 Glu-Trp-Pro-Leu-Tyr-Met-Trp-Pro-Phe-Gln-Lys-Pro-Asn¹⁴⁰-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-Val¹⁸⁰-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-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

4. 分子式及び分子量	分子式 : $C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$
	分子量 : 45,351.21
5. 化学名 (命名法)	<p>[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 ($C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$; 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</p> <p>[英名] Homodimer consisting of two identical glycoprotein subunits (molecular weight: ca. 51,000) consisting of 398 amino acid residues ($C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$; 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</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<p>慣用名 : 遺伝子組換え型ヒトα-ガラクトシダーゼ (r-hαGal)</p> <p>治験番号 : JC0599</p>
7. CAS登録番号	104138-64-9 : alpha galactosidase A

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 を含む凍結乾燥製剤で、注射用水で溶解するとき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

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2~10℃	1、2、3、4週間	316L型ステンレススチールコンテナ	r-hoGal 活性、pH、重合体、r-hoGal たん白質含量、r-hoGal 純度	いずれの項目も4週間までは安定

3. 有効成分の確認試験法

(1) α -Gal 活性
(力価試験)

発色合成基質法

「Ⅲ.4.(1) α -Gal 活性 (力価試験)」を準用する。

(2) α -Gal たん白質含量試験

逆相クロマトグラフィー

「Ⅲ.4.(2) α -Gal たん白質含量試験」を準用する。

4. 有効成分の定量法

(1) α -Gal 活性
(力価試験)

発色合成基質法を用い、 α -Gal による合成基質 p-ニトロフェニル- α -D-ガラクトピラノシドの加水分解量を測定する。

α -Gal 活性 1 単位 (U) : p-ニトロフェニル- α -D-ガラクトピラノシドを 1 分間に 1 μ mol 加水分解する量

(2) α -Gal たん白質含量試験

逆相クロマトグラフィーによりピーク面積からたん白質含量を定量する。

試験条件

- ・検出器：紫外吸光光度計 (測定波長 214nm)
- ・カラム：内径約 2.1mm、長さ約 30mm のステンレス管に 10 μ m のポリスチレン・シビニルベンゼン共重合体を充填する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	1) 区別：用時溶解注射剤（凍結乾燥品） 2) 規格：1 バイアル中（1.1mL の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 5mg 含有 1 バイアル中（7.2mL の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 35mg 含有 3) 性状：溶解液は無色澄明である。 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。
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	pH：6.8～7.2 浸透圧比：0.9～1.1
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	窒素
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	1 バイアル中（1.1mL の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 5mg 含有 1 バイアル中（7.2mL の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 35mg 含有 *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) 添加物	マンニトール リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸水素二ナトリウム七水和物
(3) 電解質の濃度	該当資料なし
(4) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
(5) その他	
3. 注射剤の調製法	本剤は、注射用水で用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。5mg 製剤は 1.1mL、35mg 製剤は 7.2mL の注射用水で溶解し、それぞれ 1.0mL、7.0mL を採取する。必要な薬液量を生理食塩液で希釈する。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。
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

35mg 製剤

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±3℃	36ヶ月	36ヶ月間安定であった。
加速試験	25±2℃ 60±5%	6ヶ月	6ヶ月間安定であった。

5mg 製剤の長期安定性試験も同様に実施しており、36ヶ月間安定であった。

6. 溶解後の安定性

35mg 製剤

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±2℃ 60±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。

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法
α-Gal 活性(力価試験)

「III.4.(1) α-Gal 活性 (力価試験)」を準用する。

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

(1) α-Gal 活性
(力価試験)

発色合成基質法

「IV.10.(1) α-Gal 活性 (力価試験)」を準用する。

(2) α-Gal たん白質含量
試験

逆相クロマトグラフィー

「IV.10.(2) α-Gal たん白質含量試験」を準用する。

10. 製剤中の有効成分の
定量法

(1) α-Gal 活性
(力価試験)

発色合成基質法を用い、α-Gal による合成基質 p-ニトロフェニル-α-D-ガラクトピラノシドの加水分解量を測定する。

α-Gal 活性 1 単位 (U) : p-ニトロフェニル-α-D-ガラクトピラノシドを 1 分間に 1μmol 加水分解する量

(2) α -Gal たん白質含量試験	逆相クロマトグラフィーによりピーク面積からたん白質含量を定量する。
	<p>試験条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検出器：紫外吸光光度計（測定波長 214nm） ・カラム：内径約 2.1mm、長さ約 30mm のステンレス管に 10μm のポリスチレン・シビニルベンゼン共重合体を充填する。
11. 力価	α -Gal 活性
12. 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巢細胞由来の DNA およびたん白質培養工程由来のウシ由来たん白質
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
14. その他	

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p> <p>(1) 承認を受けた効能又は効果</p> <p>(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>2. 用法及び用量</p> <p>(1) 承認を受けた用法及び用量</p> <p>(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>(3) 希釈又は溶解方法</p> <p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)</p> <p>(2) 臨床効果</p>	<p>ファブリー病</p> <p>■効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>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。</p> <p>■用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 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。(「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)</p> <p>(2) 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。</p> <p>「V.2.(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照</p> <p>該当しない</p> <p>(1) 国内¹⁾と海外²⁾³⁾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。</p> <p>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)</p>
--	---

	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³⁾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)及び疼痛評価(McGill 簡易表)でも改善が認められ、糸球体ろ過率及び血清クレアチニンで評価した腎機能は、長期継続投与で維持された。血漿 GL-3 値は速やかに正常となった。
- (3) 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程、推定糸球体ろ過率が高い患者程、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった。
- (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¹⁾。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。
- (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³⁾。
- (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⁵⁾。

(3) 臨床薬理試験
： 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験
： 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)⁶⁾
男性症例に r-hαGal 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-hαGal 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。

(5) 検証的試験
1) 無作為化並行用量
反応試験

該当資料なし

- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

- 1. 可能な限り全投与症例を対象とした市販後調査
- 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
- 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

VI. 薬効薬理に関する項目

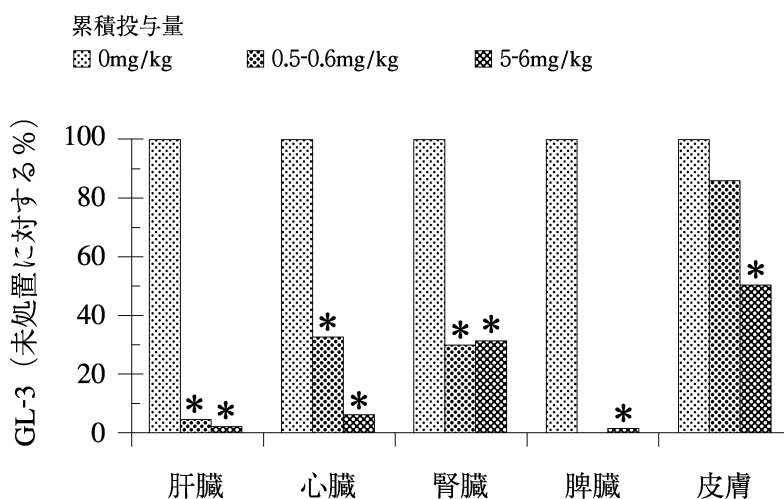
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

α-Gal

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-hαGal は内因性のヒト糖たん白質であるα-Gal と同等である。r-hαGal は細胞膜のマンノース 6 リン酸レセプター等を経して細胞内にとりこまれ、蓄積した GL-3 を減少させる。

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-hαGal 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）。



r-hαGal の反復投与時（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 減少効果

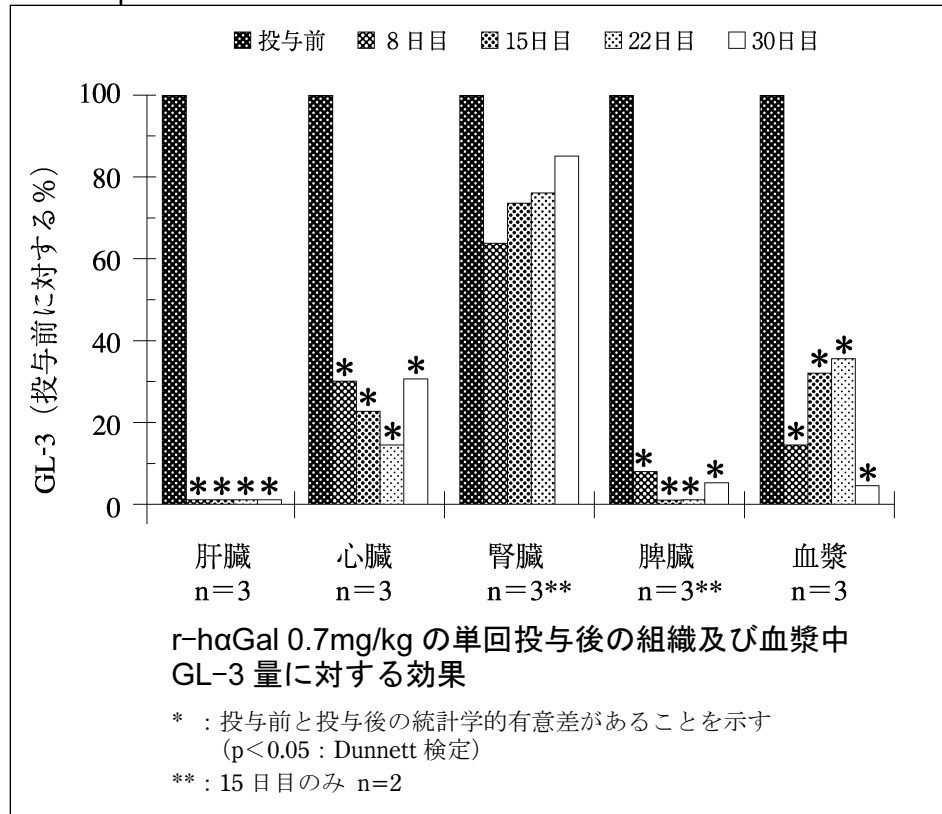
累積投与量：

- ・ 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 減少量が統計的に有意差があることを示す。
（ $p < 0.05$: Dunnett 検定）

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。



(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・測定法⁸⁾

国内のファブリー病患者 13 名に、本剤約 1mg を投与した時の血中動態パラメータは以下のとおりである。

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

本剤 1mg/kg を単回点滴静注したときの最高血中濃度到達時間は点滴投与開始 180 分後（中央値；点滴投与中）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

最高値 1,531±551ng/mL

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ⁹⁾

国内のファブリー病患者 13 名に本剤約 1mg を隔週投与した時の薬物動態パラメータを下表に示す。

	初回投与時 n=13	投与 11 回目 n=12
(1) 吸収速度定数	該当資料なし	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし	該当資料なし
(3) 消失速度定数 (分 ⁻¹)	0.00746±0.00131	0.00596±0.00291
(4) クリアランス (mL/分/kg)	3.02±0.92	3.61±5.10
(5) 分布容積 (L/kg)	0.42±0.15	0.50±0.39
(6) 血漿たん白結合率	該当資料なし	該当資料なし

(1) コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

(3) バイオアベイラビリティ

(4) 消失速度定数

(5) クリアランス

(6) 分布容積

(7) 血漿たん白結合率

3. 吸収¹⁰⁾

該当資料なし

〈参考〉

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

4. 分布¹¹⁾

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

(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) その他組織への移行性

該当資料なし

5. 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 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	排泄に関する試験は実施していない。
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	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

【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。(「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

(設定理由)

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 associated 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 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%) であったが、市販後において重篤なアナフィラキシー様反応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.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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(「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

(設定理由)

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である。本剤がたん白製剤であること、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使用上の注意とその理由

- (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。
- (2) 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。

(設定理由)

- (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・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。
- (2) 本剤の承認前の臨床試験ではその有効性及び安全性は、古典型ファブリー病患者のみで評価されており、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されていないため、本項目を記載した。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 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。（「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (2) 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。

（設定理由）

(1)、(2)

現在まで報告されている副作用の主なものは infusion associated 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 associated 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。

なお、詳細は「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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¹²⁾。

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 500 mL に希釈し 0.25 mg/分以下の投与速度で点滴静注されたことから、本項目を設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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（「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（設定理由）

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.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照すること。

- (2) 高齢者（「VIII.9. 高齢者への投与」の項参照）

（設定理由）

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）。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

- (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) が現われた場合には、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	0.15mg/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。	

- (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。

(設定理由)

- (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。
- (2) 重篤な infusion associated reaction について、治療管理についての手引きを記載した。
- (3) 国内及び海外での臨床試験において、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 associated 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ため、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）¹⁾

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

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 associated 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¹⁾

年齢 性別	投与 回数	IgE 試験結果 (+/-)	IgG 試験結果 (+/-)	補体活性結果 (+/-)
30 代 男性	4	-	+	+
	5	-	+	+
	6	-	+	+
	7	-	+	+
	8	-	+	+
	9	-	+	+
20 代 男性	7	-	- *	-
30 代 男性	6	-	+	+
30 代 男性	10	-	+	-
20 代 男性	5	-	+	+
	6	-	+	-
	7	-	+	+
30 代 男性	8	-	+	-
	9	-	+	+
10 代 男性	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 associated 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。

- (4) 本剤の承認時までの国内¹⁾及び海外²⁾での臨床試験成績において、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においては、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記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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]

(2) 重大な副作用と
初期症状

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、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、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。（「Ⅷ.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

(3) 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）、末梢性浮腫
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、背部痛
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) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

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、もつ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。

(5) 基礎疾患、合併症、
重症度及び手術の
有無等背景別の
副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに
対する注意及び
試験法

「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

9. 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）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(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回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）。</p> <p>(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）。</p>
11. 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）。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	<p>(1) 他剤との混注を行わないこと。</p> <p>(2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。</p> <p>(3) 投与液の調製：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(4) 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。</p> <p>(1) の項： 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。</p> <p>(2) の項： 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とすること。</p> <p>(3) 1) の項： 本剤は冷所保存 (2～8℃) のため、また、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、投与を中止すること。</p> <p>(3) 2) の項： 「V.2.(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照</p> <p>(4) の項： 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。</p>

15. 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¹⁴⁾。

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。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。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹⁵⁾

(1) 薬効薬理試験
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

イヌ（ビーグル犬）における心機能試験では、本剤を3または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。

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

SDラットに本剤を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。体重増加率およ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) 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。

(4) その他の特殊毒性

変異原性／発がん性

本剤の変異原性また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、変異原性または発がん性はないと考えられる。

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。

カニクイザルに本剤 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	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
2. 有効期間又は使用期限	使用期間：36ヶ月 使用期限：外箱、ラベルに記載
3. 貯法・保存条件	遮光保存、2～8℃
4. 薬剤取扱い上の注意点	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。
(1) 薬局での取扱いについて	該当資料なし
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項)	該当資料なし
5. 承認条件等	(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。
6. 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
7. 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
8. 同一成分・同効薬	リプレガル [®] 点滴静注用 3.5mg
9. 国際誕生年月日	2001年8月3日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 輸入承認年月日：2004年1月29日
 輸入承認番号：ファブラザイム®点滴静注用 5mg 21600AMY00008000
 ファブラザイム®点滴静注用 35mg 21600AMY00009000

11. 薬価基準収載年月日
 2004年4月23日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
 該当事項なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当事項なし

14. 再審査期間
 10年（2004年1月29日～2014年1月28日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 該当しない

16. 各種コード

	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ファブラザイム® 点滴静注用 5mg	116203501	3959409D1029	620001910
ファブラザイム® 点滴静注用 35mg	116204201	3959409D2025	620001911

JAN コード：4987-628-103022 (5mg)
 4987-628-103015 (35mg)

17. 保険給付上の注意
 ファブリー病は、特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 衛藤義勝他, 小児科診療, 66 (8) : 1435-1444, 2003
- 2) Christine M. Eng, et al. N Engl J Med, 345 (1) : 9-16, 2001
- 3) Dominique P. Germain, et al. J Am Soc Nephrol, 18 : 1547-1557, 2007
- 4) Maryam Banikazemi, et al. Ann Intern Med, 146 : 77-86, 2007
- 5) David Bodensteiner, et al. Genet Med, 10(5) : 353-358, 2008
- 6) Christine M. Eng, et al. Am J Hum Genet, 68 : 711-722, 2001
- 7) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (マウスにおける単回及び反復投与試験, 1998)
- 8) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (単回投与後の血中濃度, 1998)
- 9) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (反復投与後の薬物動態, 2001)
- 10) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (ラットとイヌにおける薬物動態, 1998)
- 11) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (マウスにおける分布・代謝, 1998)
- 12) William R. Wilcox, et al. Am J Hum Genet, 75 : 65-74, 2004
- 13) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (本邦における第2相試験, 2001)
- 14) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (ラット生殖発生毒性試験, 2001)
- 15) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料 (非臨床毒性試験, 1998)

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

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

2011年10月現在、57ヶ国で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

FDA : Pregnancy Category B (2008年12月)

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal studies have revealed no evidence of harm to the fetus, however, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

OR

Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

genzyme

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