

(新聞発表用)

輸入

1	販売名	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	一般名	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
4	成分・含量	ファブラザイム点滴静注用 5mg 1バイアル (注射用水 1.1mL で溶解した 1.0mL 中) 中、アガルシ ダーゼ ベータ (遺伝子組換え) として 5mg ファブラザイム点滴静注用 35mg 1バイアル (注射用水 7.2mL で溶解した 7.0mL 中) 中、アガルシ ダーゼ ベータ (遺伝子組換え) として 35mg
5	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。
6	効能・効果	ファブリー病
7	備考	輸入先国名：米国 製造業者名：Genzyme Corporation 本剤は遺伝子組換えファブリー病治療剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付した。

2003年 月 日作成

日本標準商品分類番号

規制区分： 生物由来製品
劇薬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 5mg
ファブラザイム点滴静注用 35mg

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

【貯法】凍結を避け、2℃～8℃（冷蔵庫内）で保存すること。

【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること

承認番号	5mg： 35mg：
薬価基準収載	年 月
発売開始年月	年 月

【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、重篤な投与関連反応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	5.0 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1.1mL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：投与関連反応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）

- 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）
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は蛋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。
- 本剤投与により投与関連反応が発現する可能性がある。投与関連反応が現れた場合には、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。

投与関連反応の重症度及び頻度	軽度～中等度の投与関連反応の初回又は再発	重度の投与関連反応の初回又は再発
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。	

- 投与関連反応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、そのような患者は投与関連反応を発現しやすいと考えられる。
- 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。主な副作用は投与関連反応と考えられる悪寒5例（38%）、発熱4例（31%）、倦怠、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

投与関連反応：発熱反応、心血管系症状、過敏症、消化管症状、疼痛症状（外国においてはこれらに加え、頭痛が報告さ

れている)を投与中に起こすことがあるので、観察を十分に
行い、異常が認められた場合には点滴速度を下げ、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)

発熱反応	発熱、悪寒
心血管系症状	頻脈、動悸、高血圧、低血圧、徐脈
過敏症	呼吸困難、喘鳴、咳嗽、鼻炎、咽頭部緊張、 潮紅、胸部ひっ迫、胸部不快感、そう痒、蕁 麻疹、流涙増加
消化管症状	腹痛、嘔気、嘔吐
疼痛症状	四肢痛、筋痛、ファブリー痛*
頭痛	頭痛*

*海外のみで認められた事象

(2) その他の副作用 (承認申請時: 評価症例 13 例)

	>10%	5~10%
一般的全身	倦怠	胸痛・疼痛
消化器		胃腸炎
眼		流涙異常
血液		好酸球増加症

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で認
められた副作用 (参考)

(承認申請時: 評価例数 58 例、投与期間最長 30 ヶ月)

	>10%	5~10%
一般的全身	悪寒・温度感覚変 化・発熱・胸痛	疲労・下肢痛・無 力症・疼痛・背部 痛・蒼白・失神
循環器		高血圧・心疾患・ 心不全・二次性浮 腫・心弁膜障害・ 心電図異常
中枢・末梢神経系	頭痛・振戦	めまい・異常感覚
消化器	嘔気・腹痛・嘔吐	
心拍数・心リズム		徐脈・頻脈・動悸
呼吸器	鼻炎・呼吸困難	気管支痙攣・咽頭 部緊張
その他	筋痛・傾眠・ファ ブリー痛・そう 痒・潮紅	貧血・腎機能異 常・流涙異常・発 疹・蕁麻疹・アル ブミン尿・視覚異 常・好酸球増加症

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スダーゼ 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⁾

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 (6ヶ月間)	
		プラセボ群	実薬群	プラセボ/ 実薬群	実薬群
腎臓	12/13	0/29	20/29	24/24	23/25
心臓	1/1	1/29	21/29	13/18	19/22
皮膚	12/13	1/29	29/29	25/26	26/27

*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 12 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) 国内のファブリー病患者 13 例中 11 例(85%)及び海外
における長期試験の対象患者 58 例中 52 例(90%)でア
ガルスダーゼ 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%)及び海外の患者 52 例中 44 例(85%)
は投与開始から 3 ヶ月以内に抗体が陽性となった。海外
における 30~36 ヶ月の投与により、50%以上の患者で
IgG 抗体価が 1/4 以下に低下し、7 例で検出限界以下とな
った⁷⁾。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。
- (4) 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。投与関連反応に対しては、
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。
- (5) 投与関連反応は、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。

- (6) 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3例報告されている。再投与開始時は、投与量を0.5 mg/kg、点滴速度を0.01 mg/分とし、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た。週1回投与を2回実施し、中等度以上の投与関連反応が認められない場合、通常の投与に戻る投与方法で、3例中2例が投与を継続している⁸⁾。

【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⁹⁾。

【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) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料
- 2) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料
- 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) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料
- 7) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料
- 8) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料
- 9) ジェンザイム・ジャパン株式会社, 社内資料

【文献請求先】

ジェンザイム・ジャパン株式会社 バイオ医薬品事業部
〒162-0801 東京都新宿区山吹町 333 番地
TEL：03-5228-6348、FAX：03-5228-6228

【輸入販売元】

ジェンザイム・ジャパン株式会社
東京都新宿区山吹町 333 番地

【製造元】

Genzyme Corporation, 米国