

(新聞発表用)

1	販 売 名	ナグラザイム点滴静注液 5mg
2	一 般 名	ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	アンジェス MG 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）を 5.0mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 1mg を週 1 回、点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	ムコ多糖症VI型
7	備 考	<p>取扱い区分：新有効成分含有医薬品</p> <p>本剤は、グリコサミノグリカンの硫酸多糖成分（デルマタン硫酸）を分解するライソゾーム酵素である <i>N</i>-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（別名アシルスルファターゼ B）と同様のアミノ酸配列を有するガルスルファーゼ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤であり、ムコ多糖症VI型に対する酵素補充療法に用いるものである。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付</p>

日本標準商品分類番号	
873959	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	

添付文書(案)

遺伝子組換えムコ多糖症Ⅵ型治療剤

生物由来製品・劇薬・指定医薬品・
処方せん医薬品^(注)

ナグラザイム点滴静注液5mg

Naglazyme®

ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

貯 法：凍結を避け、2～8℃保存

使用期限：包装に表示されている期間内に使用すること

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】

- (1) 本剤の投与中又は投与終了後の当日の本剤に関連する infusion associated reaction のうち、アナフィラキシー反応があらわれ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、投与中及び投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion associated reaction が発生した場合には、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」、「重大な副作用」の項参照）
- (2) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion associated reaction によって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して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（5mL）中）

成 分		1バイアル中の含量
有効成分	ガルスルファーゼ （遺伝子組換え） ^(注1)	5.0mg ^(注2)
添 加 物	塩化ナトリウム	43.8mg
	リン酸二水素一ナトリウム 一水和物	6.20mg
	リン酸一水素二ナトリウム 七水和物	1.34mg
	ポリソルベート80	0.25mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞から製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）を使用している。このヒトインスリン（遺伝子組換え）の製造工程（セルバンク作製）において、原材料としてウシ由来の骨（頭蓋骨、脊椎及び脊柱骨を除く）、腸胃、結合組織及び皮膚を使用している。

注2) 70単位（U）に相当するガルスルファーゼ（遺伝子組換え）1Uは合成基質4-メチルウンベリフェリル硫酸を37℃、1分間で1μmol加水分解する単位。

2. 性状

性 状	無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液
pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

ムコ多糖症Ⅵ型

【用法・用量】

通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを週1回、点滴静注する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した必要量を取り、体重が20kg以下の患者には日局生理食塩液100mLで希釈する。体重が20kgを超える患者には薬液総量が250mLとなるよう希釈すること。
- (2) 投与速度：本剤の投与は注入ポンプを用いて、総量を4時間以上かけて投与すること。投与速度は、体重が20kg以下の患者の場合、初めの1時間は3mL/時とし忍容性が良好なら38mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。体重が20kgを超える患者の場合は、初めの1時間は6mL/時とし忍容性が良好なら80mL/時に投与速度を上げ、投与を終了する。（「重要な基本的注意」の項及び「適用上の注意」の項参照）
- (3) 本剤の投与によりinfusion associated reaction（発熱、頭痛、発疹等）が発現する可能性がある。これらの症状発現の予防及び発現時の症状を軽減させるために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又はその両方を本剤投与開始の30～60分前に前投与することが望ましい。

【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) 肝・腎機能に高度な障害のある患者（投与経験が少なく安全性が確立していない）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、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。
- (2) 本剤の投与によりinfusion associated reaction（発熱、頭痛、発疹等）が発現する可能性がある。Infusion associated

reactionがあらわれた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン等）や緊急処置を行うこと。

- (3) 睡眠時無呼吸はムコ多糖症VI型患者によく認められる症状であり、抗ヒスタミン剤の前投与が無呼吸のリスクを増加させる可能性があるため、本剤の投与開始前に気道開存性の評価を行うことが望ましい。睡眠時に酸素補給又は持続的気道陽圧等の呼吸補助を実施している患者では、本剤投与中にinfusion associated reactionが発現した場合や抗ヒスタミン剤投与に起因する極端な傾眠状態が発現した場合に備え、これらの呼吸補助処置を直ちに実施できるように準備しておくこと。
- (4) 重症な呼吸不全又は急性呼吸器疾患のある患者に投与した場合、infusion associated reactionによって症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、急性熱性疾患又は呼吸器疾患のある患者においては、投与日を遅らせることを考慮すること。
- (5) ほとんどの患者に抗ガルスルファゼ抗体の産生が予測されるため、定期的にガルスルファゼ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。（「臨床成績」の項参照）

3. 副作用

外国における臨床試験では、55例中40例（72.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は発疹10例（18.2%）53件、発熱9例（16.4%）34件、蕁麻疹8例（14.5%）111件、悪寒7例（12.7%）30件、呼吸困難6例（10.9%）27件であった。[承認申請時]

(1) 重大な副作用

重篤なinfusion associated reaction：重度のアナフィラキシー様反応（呼吸困難等）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は直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤や副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
全身障害及び投与局所様態	発熱、悪寒、胸痛、注入部位疼痛	顔面浮腫
神経系障害	頭痛	振戦
皮膚及び皮下組織障害	発疹、蕁麻疹、そう痒症、丘疹、紅斑	血管神経性浮腫、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹
胃腸障害	腹痛、嘔吐、悪心	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、靭帯弛緩
血管障害	低血圧、高血圧	充血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症
眼障害	結膜炎	
臨床検査		ALP上昇、好中球数増加

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いため、副作用の発現に注意すること。高齢者に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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中止させること（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

5歳未満の小児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) 他剤との混合は行わないこと。
- (2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。
- (3) 調製方法：
- ① 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。
 - ② 調製前に、微粒子の存在や変色がないか、各バイアルを目視にて観察すること。本剤は無色から微黄色の澄明又はわずかに乳白色の液である。微粒子の混入が認められたものや変色が見られるものは使用しないこと。
 - ③ 本剤は日局生理食塩液で希釈した後に患者に投与するため、患者の体重に基づいて投与する薬液総量を決定し、相当する容量の日局生理食塩液を準備する。体重が20kg以下の患者には100mLとし、体重が20kgを超える患者の場合には250mLとする。
 - ④ 体重が20kg以下の患者の場合は、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液100mLにゆっくりと添加する。体重が20kgを超える患者の場合は、日局生理食塩液250mLから本剤の必要量と等量を抜き取って廃棄した後、本剤の必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液にゆっくりと添加する。
 - ⑤ 本剤を日局生理食塩液に添加後、穏やかに回転させ、薬剤を均一に混和させる。急激な振盪攪拌をしないこと。
 - ⑥ 患者に投与する前に微粒子等の混入がないか希釈液を目視にて確認する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用すること。
- (4) 投与速度：下表を参考に、注入ポンプを用いて4時間以上かけて投与すること。

体重が20kg以下の患者

投与総量 = 120 mL ^(注3)		
投与開始～60分	3mL/時 (約25µg/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約250分	38mL/時 (約320µg/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

注3) 体重が概ね20kgの場合

体重が20kgを超える患者

投与総量 = 250 mL		
投与開始～60分	6mL/時 (約25µg/kg/時)	バイタルサインを測定し、安定していれば次の速度に上げる。
60～約250分	80mL/時 (約320µg/kg/時)	バイタルサインが安定していれば投与終了までこの速度で投与する。

【薬物動態】

(1) 血中濃度¹⁾

海外において、ムコ多糖症Ⅵ型患者を対象として本剤1mg/kgを24週間にわたり週1回、4時間以上かけて静脈内投与したときの第1週及び第24週の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

薬物動態指標	薬物動態パラメータ値(平均値±SD)	
	第1週	第24週
C _{max} (ng/mL)	816±216 [n=14]	2,357±1,560 [n=13]
AUC ₀₋₂₄ (ng・分/mL) ^a	132,609±36,260 [n=13]	342,448±241,294 [n=13]
Vz(mL/kg)	118±74.7 [n=11]	316±752 [n=13]
CL(mL/分/kg)	7.28±1.48 [n=11]	7.92±14.7 [n=13]
t _{1/2} (分)	11.1±5.3 [n=11]	22.8±10.7 [n=13]

a 投与開始から投与60分後までの血中ガルスルファターゼ濃度-曲線下面積

(2) 分布(参考)²⁾

ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコに本剤0.5~1.5mg/kgを静脈内投与したところ、肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓、皮膚、大動脈及びリンパ節において酵素活性が認められた。また、病態モデルネコに出生時から本剤を投与したところ、関節軟骨を除く全ての臓器で酵素活性が認められた。組織内半減期は肝臓、脾臓、肺、腎臓及び心臓で2~4日と推定された。

【臨床成績】

(1) 海外において、ムコ多糖症Ⅵ型患者39例を対象とした本剤の第3相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(以下、第3相試験)を行い、本剤1mg/kg又はプラセボを24週間にわたって週1回投与した。「12分間歩行試験での歩行距離」を主要有効性評価項目、「3分間階段昇段試験での昇段速度」及び「尿中グリコサミノグリカン濃度」を副次的有効性評価項目とし、投与前から24週後のそれぞれの評価項目の変化量を本剤群とプラセボ群で比較した。その結果、本剤群はプラセボ群に比べて、12分間歩行試験で平均92m、3分間階段昇段試験で平均5.7段/分の改善が認められ、尿中グリコサミノグリカン濃度は平均227µg/mgクレアチニンの低下が認められた。³⁾

項目	本剤群(19例)	プラセボ群(20例)
12分間歩行試験結果(m)(平均値±SD)		
投与前	227 ± 170	381 ± 202
投与24週後	336 ± 227	399 ± 217 * ¹
投与前からの変化	109 ± 154	26 ± 122
群間差	92 ± 40* ² (p = 0.025) * ³	
3分間階段昇段試験結果(段/分)(平均値±SD)		
投与前	19.4 ± 12.9	31.0 ± 18.1
投与24週後	26.9 ± 16.8	32.6 ± 19.6 * ¹
投与前からの変化	7.4 ± 9.9	2.7 ± 6.9
群間差	5.7 ± 2.9* ² (p = 0.053) * ³	
尿中グリコサミノグリカン濃度(µg/mgクレアチニン)(平均値±SD)		
投与前	346 ± 128	330 ± 114
投与24週後	85 ± 36	317 ± 80 * ¹
群間差	-227 ± 18* ² (p < 0.001) * ³	

*¹ プラセボ群で患者1例が第24週以前に脱落

*² ベースライン値で補正した第24週の平均値±SE

*³ モデル・ベース平均値の差に基づくp値

- (2) 第3相試験に参加した患者39例中38例を対象とした第3相非盲検継続試験(以下第3相継続試験)において本剤1mg/kgを週1回投与した。「12分間歩行試験」はベースライン時(二重盲検試験開始時)から本剤/本剤群で平均183±26m、プラセボ/本剤群で平均141±25mの距離の延長が認められ、「3分間階段昇段試験」は本剤/本剤群で平均13.1±2.0段/分、プラセボ/本剤群で平均13.7±1.7段/分の改善が認められた。「尿中グリコサミノグリカン濃度」は本剤/本剤群では二重盲検終了時の値を96週まで維持しており、プラセボ/本剤群では二重盲検終了時から96週にかけて224±19µg/mgクレアチニンの低下が認められた。また、第1/2相試験及び第2相試験に参加し、168週以上投与を継続した患者14例においても尿中グリコサミノグリカン濃度の低下は継続していた。⁴⁾
- (3) 肺機能について、最大随意換気量は、第3相試験の本剤群でベースライン時から24週後の差が2.5±1.9L/分と改善を認めたが、プラセボ群では0.0±1.5L/分と変化はなかった。第3相継続試験では本剤/本剤群はベースライン時から96週後の差が6.0±1.9L/分で二重盲検終了時よりも改善し、プラセボ/本剤群でも2.8±1.5L/分へと改善が認められた。また、努力肺活量及び1秒量もベースライン時から96週間で改善が認められた。⁵⁾
- (4) 海外における臨床試験において、本剤を投与された患者54例中53例(98%)で抗ガルスルファターゼIgG抗体の発現が認められた。抗体の最初の発現時期は、ほとんどが投与4~8週後であった。なお、抗体発現と尿中グリコサミノグリカン濃度の間に関連性は認められなかった。抗体レベルが高値であった患者5例では、薬物動態指標に顕著な差が認められた(4例でAUC低下、1例でAUC上昇)。1例の患者の抗体の中和作用について分析したところ、ガルスルファターゼ活性のin vitroにおける阻害作用が認められたが、1例のみの患者試料であり、中和抗体については不明である。

【薬効薬理】

本剤は、ムコ多糖症Ⅵ型の組織及び細胞内に蓄積するグリコサミノグリカンの一種であるデルマトン硫酸のライソゾーム内加水分解酵素N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼの遺伝子組換え製剤である。

ムコ多糖症Ⅵ型モデルネコに本剤を静脈内投与した結果、ライソゾーム中のグリコサミノグリカン蓄積は、心臓弁、大動脈、皮膚、硬膜、肝臓及び大脳の周囲血管細胞では、ほぼ正常に回復したか、あるいは完全に消失した。なお、軟骨及び角膜では変化が認められなかった。^{6), 7)}

【有効成分に関する理化学的知見】

(1) 一般的名称

ガルスルファターゼ(遺伝子組換え)(JAN)

Galsulfase (Genetical Recombination)(JAN)

(2) 化学名(本質)

ヒトN-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼをコードするcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される495個のアミノ酸残基(C₂₅₂₉H₃₈₃₃N₆₈₉O₇₁₇S₁₅;分子量:55,841.66)からなる糖たん白質(分子量:約66,000)

【取扱い上の注意】

凍結、振盪を避けること。本剤には防腐剤が含まれていないので、希釈後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2~8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ナグラザイム点滴静注液5mg：1バイアル

【主要文献】

- 1) ～2) アンジェスMG株式会社，社内資料
- 3) Harmatz P, et al. J Pediatr, 2006, **148**(4), 533-539
- 4) ～5) アンジェスMG株式会社，社内資料
- 6) Crawley AC, et al. J Clin Invest, 1997, **99**, 651-662
- 7) アンジェスMG株式会社，社内資料

【文献請求先】

アンジェスMG株式会社 営業企画部
〒108-0014
東京都港区芝五丁目20番14号 三田鈴木ビル5階
TEL：03-5730-2481、FAX：03-5730-2635

【製造販売元】

アンジェスMG株式会社
〒108-0014 東京都港区芝五丁目20番14号

【製造元】

BioMarin Pharmaceutical Inc. 米国