

貯 法：2～8℃

有効期間：36ヵ月

## 遺伝子組換えファブリー病治療剤

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

ファブラザイム<sup>®</sup> 点滴静注用 5mgファブラザイム<sup>®</sup> 点滴静注用 35mgFabrazyme<sup>®</sup> For IV Drip Infusion

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 5 mg          | 35mg          |
| 承認番号 | 21600AMY00008 | 21600AMY00009 |
| 販売開始 | 2004年4月       | 2004年4月       |

D0360805

SANOFI

## 1. 警告

本剤投与により重篤なアナフィラキシー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 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。[8.1 参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又は $\alpha$ -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 [8.1 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 成 分  |  | ファブラザイム<br>点滴静注用<br>5 mg <sup>注1)</sup> | ファブラザイム<br>点滴静注用<br>35mg <sup>注2)</sup> |
|------|--|---|---|
| 有効成分 | アガルシダーゼ ベータ<br>(遺伝子組換え) <sup>注3)</sup> | 5.0mg                                   | 35.0mg                                  |
| 添加剤  | 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                                  |

注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

注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

注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ウシ血清を使用している。

## 3.2 製剤の性状

|      |  |
|------|--|
| 性 状  | 本品は、白色～灰白色の無晶形の物質である。本品1バイアルを水7.2mLで溶かすとき、無色澄明な液である。 |
| pH   | 6.8～7.2  |
| 浸透圧比 | 0.9～1.1  |

## 4. 効能又は効果

ファブリー病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

## 6. 用法及び用量

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1 kgあたり1 mgを隔週、点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion 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。[8.2、11.1.1 参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.、2.、9.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与によりinfusion reaction（IR）が発現する可能性がある。次回投与に際しては、下表を参考とすること。[7.1、11.1.1 参照]

| IRの重症度及び頻度 | 軽度～中等度のIRの初回又は再発                               | 重度のIRの初回又は再発   |
|------------|--|--|
| 前投薬        | 投与開始1時間前<br>・抗ヒスタミン剤<br>・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<br>・副腎皮質ホルモン剤<br>投与開始1時間前<br>・抗ヒスタミン剤<br>・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。 |  |

- 8.3 Infusion 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 reactionを発現しやすいと考えられる。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 本剤の成分又は $\alpha$ -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 [8.1 参照]
- 9.5 妊婦  
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のみ投与すること。
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 Infusion reaction (本剤投与当日に発現する反応) (頻度不明)

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、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)や緊急処置を行うこと。[7.1、8.2 参照]

### 11.2 その他の副作用

|             | 1%以上 <sup>注)</sup> | 1%未満 <sup>注)</sup> | 頻度不明 <sup>注)</sup> |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 血液およびリンパ系   |                    | 好酸球増加症             |                    |
| 心臓          |                    | 徐脈、動悸              | 頻脈                 |
| 眼           |                    | 流涙増加               |                    |
| 胃腸          | 悪心、腹痛、嘔吐           |                    |                    |
| 全身および投与局所様態 | 胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫  |                    | 体温変動感              |
| 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                 | 背部痛                | 筋肉痛                |
| 神経系         | 頭痛                 | 錯感覚                |                    |
| 呼吸器、胸郭および縦隔 | 呼吸困難、咳嗽            | 呼吸窮迫、喘鳴            | 鼻炎                 |
| 皮膚および皮下組織   | そう痒症、蕁麻疹、発疹        |                    |                    |
| 血管          | 潮紅                 | 高血圧、低血圧            |                    |

注) 発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

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、胸郭および縦隔 |                | 呼吸困難        | 鼻閉、咽喉絞扼感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難増悪       |

|           | >10% | 5~10%    | 1~5%                       |
|-----------|------|----------|----------------------------|
| 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             |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解約30分前には室温に戻すこと。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。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。

14.1.2 各バイアルから規定の液量(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。

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

14.1.4 他剤との混注を行わないこと。

14.1.5 各バイアルは一回限りの使用とすること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1 IgE抗体産生

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<sup>1)</sup>。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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<sup>2)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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<sup>3)</sup>。

### 16.3 分布

本剤3mg/kgを $\alpha$ -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 $\alpha$ -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<sup>4)</sup>。

### 16.4 代謝

組織内消失半減期は、脾臓5.6日、肝臓3.6日、心臓1.3日、腎臓0.7日であった<sup>5)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第2相試験

ファブリー病患者13例に本剤1 mg/kgを隔週で20週間（11回）静脈内投与した非盲検法による国内第2相試験において、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。

本剤の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は13例中8例に認められ、主な副作用はinfusion 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。なお、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 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<sup>3)</sup>。

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）

|    |       |
|----|-------|
| 腎臓 | 12/13 |
| 心臓 | 1/1   |
| 皮膚 | 12/13 |

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

#### 17.1.2 海外第3相二重盲検比較臨床試験

ファブリー病患者58例が本剤群（29例）又はプラセボ群（29例）に無作為に割付けられ本剤1 mg/kg又はプラセボが隔週で20週間静脈内投与された二重盲検試験で、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（下表）。疼痛評価（McGill簡易表）は各投与群で投与後に有意差を認めたと、両群間には有意な差はみられず、また、QOL評価（SF-36）でもベースライン時と比較して、有意差は認められなかった。本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、悪寒48.3%（14/29例）、発熱24.1%（7/29例）、頭痛17.2%（5/29例）であり、温度感覚変化、ファブリー痛及び高血圧が10.3%（3/29例）であった<sup>6)</sup>。

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）

|    | 海外第3相臨床試験（5ヵ月間） |       |
|----|-----------------|-------|
|    | プラセボ群           | 実薬群   |
| 腎臓 | 0/29            | 20/29 |
| 心臓 | 1/29            | 21/29 |
| 皮膚 | 1/29            | 29/29 |

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

#### 17.1.3 海外第3相二重盲検比較試験から継続した非盲検臨床試験

海外における第3相二重盲検比較試験の非盲検継続試験では、ファブリー病患者58例に本剤1.0mg/kgを最長54ヵ月間、隔週で静脈内に継続投与したところ、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、長期投与期間中維持され、血漿GL-3値は本剤投与6ヵ月以内に正常範囲まで低下し、その後は維持された<sup>7)</sup>。

本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、58例中、悪寒58.6%（34例）、体温変動感37.9%（22例）、発熱36.2%（21例）、頭痛29.3%（17例）、悪心27.6%（16例）、胸痛、嘔吐及びファブリー痛・先端異常感覚が各20.7%（12例）、潮紅19.0%（11例）、腹痛、呼吸困難、鼻炎及びそう痒症が各17.2%（10例）、振戦、筋肉痛及び傾眠が各13.7%（8例）、高血圧12.1%（7例）であった。Infusion 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。

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）

|    | 第3相非盲検継続試験   |            |              |            |
|----|--------------|------------|--------------|------------|
|    | （6ヵ月間）       |            | （54ヵ月月間）     |            |
|    | プラセボ/<br>実薬群 | 実薬/<br>実薬群 | プラセボ/<br>実薬群 | 実薬/<br>実薬群 |
| 腎臓 | 24/24        | 23/25      | 5/5          | 3/3        |
| 心臓 | 13/18        | 19/22      | 3/5          | 3/3        |
| 皮膚 | 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

### 17.2 製造販売後調査等

#### 17.2.1 海外第4相二重盲検比較試験

本剤を隔週で1.0mg/kg、最長35ヵ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、推算糸球体ろ過量が高い患者では、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった<sup>8)</sup>。

#### 17.2.2 国内製造販売後臨床試験

心ファブリー病患者6例を対象に1回1 mg/kgを156週間隔週静脈内投与した。主要評価項目である心室中隔壁厚、左室後壁厚および左室心筋重量の結果は下表の通りであった。

| 主要評価項目      | ベースライン                    | 投与156週後                   | 変化量                       |
|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 心室中隔壁厚 (mm) | 20.18<br>(17.93~22.44)    | 20.55<br>(18.30~22.80)    | 0.37<br>(-3.88~4.61)      |
| 左室後壁厚 (mm)  | 16.30<br>(14.72~17.88)    | 15.97<br>(14.39~17.55)    | -0.33<br>(-3.31~2.64)     |
| 左室心筋重量 (g)  | 420.15<br>(351.51~488.79) | 442.85<br>(374.21~511.49) | 22.70<br>(-106.57~151.97) |

：最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）

副次評価項目である血漿中GL-3濃度〔最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）〕はベースラインでは4.98（4.24~5.73） $\mu\text{g/mL}$ 、投与156週後では4.17（3.42~4.91） $\mu\text{g/mL}$ であった<sup>9)</sup>。安全性解析対象症例6例中、4例（66.7%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、その内訳は、大腸癌、動悸、咽喉絞扼感、結腸ポリープ、びらん性胃炎、悪心、そう痒症、悪寒、熱感、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中尿素増加、体温低下及び白血球数減少が各1例（16.7%）であった。

#### 17.2.3 国内製造販売後使用成績調査等

使用成績調査および特定使用成績調査において、安全性解析対象症例381例中125例（32.8%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、主な副作用は「発熱」44例（11.5%）、「悪寒」34例（8.9%）、「頭痛」15例（3.9%）、「発疹」13例（3.4%）、「呼吸困難」10例（2.6%）等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 IgG抗体産生

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ヵ月以内に認められた。海外における54~60ヵ月の投与期間中、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。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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 $\alpha$ -ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤である。

## 18.2 薬理作用

$\alpha$ -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<sup>10)</sup>。

## 19. 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 $\alpha$ -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<sub>2029</sub>H<sub>3080</sub>N<sub>544</sub>O<sub>587</sub>S<sub>27</sub>；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

## 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 外箱開封後は遮光にて保存すること。

## 22. 包装

〈ファブラザイム<sup>®</sup>点滴静注用 5 mg)

1 バイアル

〈ファブラザイム<sup>®</sup>点滴静注用35mg)

1 バイアル

## 23. 主要文献

- 1) David Bodensteiner, et al. Genet Med. 2008, 10(5) : 353-358.
- 2) 社内資料：ラット生殖発生毒性試験 (2004年1月29日承認、CTD M2.6.6.6)
- 3) 社内資料：AGAL-007-99試験 (2004年1月29日承認、CTD M2.7.6.2)
- 4) 社内資料：マウスにおけるr-h  $\alpha$  GALの体内分布 (2004年1月29日承認、CTD M2.6.4.1)
- 5) 社内資料：ノックアウトマウスの組織におけるr-h  $\alpha$  GALの安定性 (2004年1月29日承認、CTD M2.6.4.4.3)
- 6) 社内資料：AGAL-1-002-98試験 (2004年1月29日承認、CTD M2.7.6.3)
- 7) Dominique P.Germain, et al. J Am Soc Nephrol. 2007, 18 : 1547-1557.
- 8) Maryam Banikazemi, et al. Ann Intern Med. 2007, 146 : 77-86.
- 9) 社内資料：心ファブリー病患者における $\alpha$ -ガラクトシダーゼA (r-h  $\alpha$  GAL) 補充療法の安全性と有効性に関する多施設オープン試験
- 10) Yiannis A. Ioannou, et al. Am J Hum Genet. 2001, 68 : 14-25.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号