

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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BS点滴静注5mg「JCR」 アガルシダーゼベータBS点滴静注35mg「JCR」

Agalsidase Beta BS I.V. Infusion [JCR]

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続1]

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	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
規 格 ・ 含 量	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg 「JCR」 1 バイアル中アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]を 5.0mg 含有 アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg 「JCR」 1 バイアル中アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]を 35.0mg 含有
一 般 名	和名：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]（JAN） 洋名：Agalsidase Beta (Genetical Recombination) [Agalsidase Beta Biosimilar 1]（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2018 年 9 月 21 日
薬 価 基 準 収 載 ・	薬価基準収載年月日：2018 年 11 月 28 日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日：2018 年 11 月 28 日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：JCRファーマ株式会社 販売元：住友ファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター Tel: 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本 IF は 2022 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ. 5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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、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. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
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	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	21
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	23
5. 分布	24
6. 代謝	25
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25
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	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	31
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	

薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
9.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	36
10.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	36
11.再審査期間	36
12.投薬期間制限に関する情報	36
13.各種コード	36
14.保険給付上の注意	36
X I . 文 献	
1.引用文献	37
2.その他の参考文献	37
X II . 参 考 資 料	
1.主な外国での発売状況	38
2.海外における臨床支援情報	38
X III . 備 考	
1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっの参考情報	39
2.その他の関連資料	39

略語表

略語	略語内容
α -Gal A	α -ガラクトシダーゼ A (α -Galactosidase A)
AUC ₀₋₂₄	投与開始 24 時間後までの血漿中濃度 – 時間曲線下面積 (Area Under the plasma Concentration-time curve (0-24hr))
AUC _{0-t}	投与開始から最終測定時点までの血漿中濃度 – 時間曲線下面積 (Area Under the plasma Concentration-time curve (0-t))
AUC _{0-∞}	投与開始後無限大時間までの血漿中濃度 – 時間曲線下面積 (Area Under the plasma Concentration-time curve (0-∞))
C ₀	初期濃度 (initial Concentration)
CHO	チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma Concentration)
CYP	シトクロム P450 (Cytochrome P450)
EC ₅₀	最大取込み量の 50% が取り込まれる濃度 (half maximal Effective Concentration)
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
GL-3	グロボトリアオシルセラミド (Globotriaosylceramide)
Gla KO	α -ガラクトシダーゼ A ノックアウト (α -Galactosidase A Knock Out)
IR	投与関連反応 (Infusion Reaction)
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry)
lyso-GL-3	グロボトリアオシルスフィンゴシン (Globotriaosylsphingosine)
M6P	マンノース-6-リン酸 (Mannose-6-Phosphate)
RMP	医薬品リスク管理計画書 (Risk Management Plan)
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー (Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography)
SE-HPLC	サイズ排除クロマトグラフィー (Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography)
t _{1/2}	消失半減期 (terminal eliminate half-life)
t _{1/2α}	分布相の血漿中半減期 (terminal eliminate half-life in distribution phase)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg・35mg「JCR」（本剤）は、ヒト α -ガラクトシダーゼ A（ α -Gal A）遺伝子を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を生産細胞とした、398 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質をサブユニットとするホモ二量体タンパク質であり、点滴静注用溶液として調製された遺伝子組換え α -Gal A 製剤である。本剤は、アガルシダーゼ ベータ（商品名：ファブラザイム[®]点滴静注用 5mg・35mg）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、JCR ファーマ株式会社が開発を行った。

ファブリー病患者では、 α -Gal A 遺伝子の異常により α -Gal A の欠損又は活性低下が引き起こされ、 α -Gal A の基質であるグロボトリアオシルセラミド（GL-3）が全身の臓器中に蓄積し、GL-3 及び GL-3 の代謝物であるグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-GL-3）の血漿中濃度が上昇する¹⁻³⁾。 α -Gal A はライソゾーム酵素であるため、静脈内投与された本剤は細胞表面上に存在するマンノース-6-リン酸（M6P）受容体を介して細胞内に取り込まれ、臓器中に蓄積した GL-3 を除去するものと考えられる⁴⁾。

本剤は、品質特性において先行バイオ医薬品との同等性/同質性を有することが確認され、非臨床試験において薬理的、薬物動態学的及び毒性学的性質の類似性が確認された。さらに、臨床試験では、薬物動態において本剤と先行バイオ医薬品の薬物濃度の推移は類似しており、薬力学的効果において同等性が示されたことから、2017 年 9 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2018 年 9 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 国内初のファブリー病治療剤のバイオ後続品である。（「Ⅰ. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用を安定して投与しているファブリー病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験により、有効性において本剤及び先行バイオ医薬品との同等性が確認された。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 国内で行われた本剤の臨床試験の総症例 16 例中 2 例（12.5%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。内訳は悪寒、発熱、咳嗽、白血球数増加及び尿路感染各 1 例（6.3%）であった。（承認時）
- なお、重大な副作用として、infusion reaction（IR；本剤投与当日に発現する反応）が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) マスターセルバンク調製以降、生産細胞である CHO 細胞以外ヒト及び動物由来原料を使用せず製造された生物由来製品である。（「Ⅰ. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 溶解不要の液剤である。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction（IR）	抗体産生の影響 アナフィラキシー	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
ファブリー病患者における使用実態下での有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

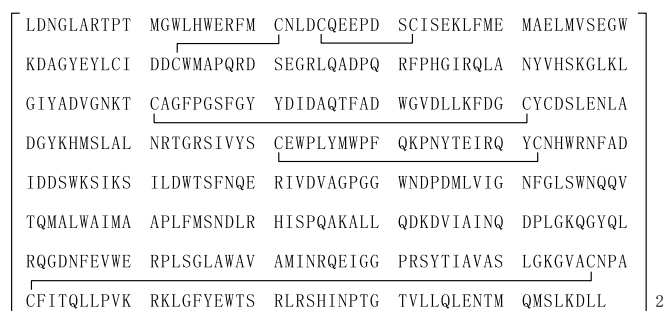
1. 販売名

- (1) 和名：アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」
- (2) 洋名：Agalsidase Beta BS I.V. Infusion 5mg「JCR」
Agalsidase Beta BS I.V. Infusion 35mg「JCR」
- (3) 名称の由来：バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて薬食審査発 0214 第 1 号に基づき命名

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Agalsidase Beta (Genetical Recombination) [Agalsidase Beta Biosimilar 1]（JAN）
- (3) ステム：-ase（酵素）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{4058}H_{6140}N_{1088}O_{1174}S_{54}$ （二量体）、 $C_{2029}H_{3070}N_{544}O_{587}S_{27}$ （単量体）
分子量：約 103,000～104,000（二量体）

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名（本質）：遺伝子組換えヒト α -Gal A であり、CHO 細胞により産生される 398 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 103,000～104,000）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：JR-051

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに混濁した液

(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

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.5～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-80±10℃、暗所	60 カ月	エチレンビニルアセテート 共重合体等を含む容器	規格に適合した

測定項目：性状、確認試験、糖鎖プロファイル、pH、純度試験、力価、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ、キャピラリー等電点電気泳動

定量法：タンパク質定量法（紫外吸収法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」
外観		
性状	無色澄明又はわずかに混濁した液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.1

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名			アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」
有効成分 (1 バイアル 中)	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子 組換え）[アガルシダーゼ ベータ 後続 1] 注)		5.0mg	35.0mg
添加剤 (1 バイアル 中)	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウ ム水和物	2.808mg	19.656mg
		リン酸水素ナトリウム 水和物	0.716mg	5.012mg
	安定剤	ポリソルベート 80	0.2mg	1.4mg
容量			1mL	7mL

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、切断体、糖鎖欠損体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5±3℃、暗所	36 カ月	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル	規格に適合した
加速試験		25±2℃、暗所、 60±5%RH	6 カ月		規格に適合した
苛酷試験	温度	40±2℃、暗所	3 カ月		性状の変化、純度試験における主ピークの減少及び重合体の増加を認めた。
	光	25±2℃、 白色光 120 万 lx・hr 以上 + 近紫外光 200W・hr/m ² 以上			性状に変化を認め、力価及び定量値が低下した。純度試験では主ピークの減少、重合体及び分解物の増加を認めた。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、力価、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤の調製方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」: 1 バイアル

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」: 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器: 無色のホウ珪酸ガラス製バイアル

ゴム栓: フッ素樹脂フィルムでラミネートしたハロゲン化 (塩素化) ブチルゴム (フリップオフキャップ付き)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ファブリー病

＜解説＞

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用のファブリー病患者における有効性の同等性が確認され、安全性プロファイルの類似性も確認されたことから、先行バイオ医薬品に合わせ設定した。（「V.5. 臨床成績」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

＜解説＞

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続1]として、1回体重1kgあたり1mgを隔週、点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用のファブリー病患者における有効性の同等性が確認され、安全性プロファイルの類似性も確認されたことから、先行バイオ医薬品に合わせ設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.2、11.1.1 参照]

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム®点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。なお、本剤は液剤であるため、溶解は不要である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	JR-051-101	健康成人男性 21 例		◎	◎	無作為化二重盲検並行群間比較試験
国内第Ⅱ/Ⅲ相	JR-051-301	ファブリー病患者 16 例	◎	◎		多施設共同、単群試験

◎：評価資料

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験：単回静脈内投与（JR-051-101 試験）⁵⁾

健康成人男性を対象として、本剤又は Fabrazyme^{®注)} を 1.0mg/kg 単回静脈内投与したところ、本剤群では 9.1% (1/11 例、1 件)、Fabrazyme^{®注)} 群では 10.0% (1/10 例、1 件) で副作用が認められ、両剤いずれも起立性低血圧であった。発現した副作用は、IR 及びアナフィラキシーショックに関連する事象ではなく、重篤な副作用は認められなかった。

注) EU で承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験⁶⁾

試験名	JR-051-301
目的	ファブラザイム [®] 点滴静注用を投与されているファブリー病患者を対象として、同一用量の本剤に切り替えて 26 週間静脈内投与した時点での血漿中 GL-3 濃度について、前治療期間（ファブラザイム [®] 点滴静注用投与中）と比較することでファブラザイム [®] 点滴静注用と本剤の同等性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、単群試験
対象	本剤投与開始前 26 週間においてファブラザイム [®] 点滴静注用 1.0mg/kg/隔週を安定的に投与されているファブリー病患者
主な登録基準	● 同意取得時に8歳以上の者（ただし、医学専門家により小児の組み入れが妥当と判断されるまでは、同意取得時に16歳以上の者とする） ● 酵素活性（各施設の基準範囲の下限の10%以下）、臨床症状、遺伝子解析等で、総合的にファブリー病と診断されている者 ● スクリーニング検査以前に血漿中GL-3濃度が高値であったことを確認できる者 ● 本剤投与開始前26週間に、ファブラザイム[®]点滴静注用1.0mg/kg/隔週を安定的に投与されており、そのうち本剤投与開始前12週間以内は投薬率が80%以上であった者 等
主な除外基準	● 腎移植を受けた、腎移植を受ける予定がある、もしくは現在透析施行中の者 ● スクリーニング検査時にeGFRが45mL/min/1.73m²未満又は尿蛋白が1g/日以上である者 ● NYHA心機能分類Ⅲ度又はⅣ度に該当する者 ● 重度な肺、肝機能不全を有する者 等
投与方法	本剤1回体重1kgあたり1.0mgを隔週、点滴静注する。初回投与時の速度は0.25mg/分（15mg/時）以下とする。2回目の投与以降に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/分を超えないこととする。 本試験における用法及び用量はファブラザイム[®]点滴静注用と同一とし、前投薬もファブラザイム[®]点滴静注用投与時と原則変更しないこととした。
評価項目	[有効性] 1) 主要評価項目 血漿中 GL-3 濃度の前治療期間からの変化（26 週時点） 2) 副次評価項目 血漿中 GL-3 濃度の前治療期間からの変化（52 週後）及び経時的推移 血漿中 lyso-GL-3 濃度の前治療期間からの変化（26 週、52 週後）及び経時的推移 [安全性] 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、腎機能検査及び心機能検査、抗体検査（本剤及びファブラザイム[®]点滴静注用の抗薬物抗体）、IR
解析方法	少なくとも 1 回は本剤が投与された 16 名を、有効性評価の主要解析対象集団である FAS とした。主要評価項目について、血漿中 GL-3 濃度の前治療期間の値（4 週前、2 週前、初回投与時点の平均値）と本剤投与後 26 週時点の値（24 週後、26 週後、28 週後時点の平均値）の比とその 95%信頼区間を算出する。算出した比の 95%信頼区間が 0.70～1.43 の範囲にあるとき、同等であると評価する。 副次評価項目について、血漿中 GL-3 濃度の前治療期間の値と本剤投与後 52 週時点の値（48 週後、50 週後、52 週後時点の平均値）の比とその 95%信頼区間、血漿中 lyso-GL-3 濃度の前治療期間の値と本剤投与後 26 週時点及び 52 週時点の値の比とその 95%信頼区間を算出する。また、血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度について、各検査時期における測定値の要約統計量を算出し、経時的推移図を作成する。 安全性については、有害事象及び副作用の観測された事象とその発現例数、発現件数及び発現割合を算出する。

結果

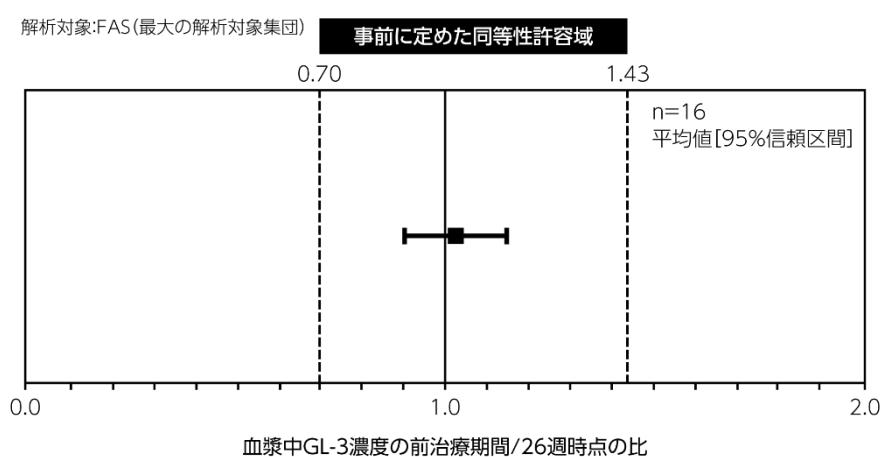
患者背景

項目		例数 (%) (n=16)
性別	男性	9 (56.3)
	女性	7 (43.8)
同意取得日の年齢	8 歳以上 20 歳未満	1 (6.3)
	20 歳以上	15 (93.8)
	平均値±標準偏差	44.6±16.4 歳
体重、平均値±標準偏差		63.56±12.03kg
身長、平均値±標準偏差		163.38±8.10cm
ファブラザイム®点滴静注用投与期間、平均値±標準偏差		2024.1±1685.7 日
ファブラザイム®点滴静注用投与に関連した IR	なし	14 (87.5)
	あり	2 (12.5)
合併症	なし	2 (12.5)
	あり	14 (87.5)
ファブリー病に関連する既往歴	なし	11 (68.8)
	あり	5 (31.3)

有効性

① 血漿中GL-3濃度の前治療期間からの変化（26週時点）（主要評価項目）

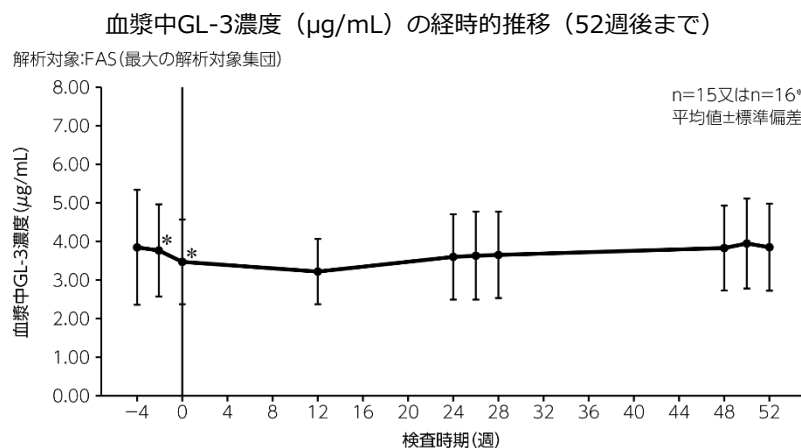
血漿中GL-3濃度は、ファブラザイム®点滴静注用投与時（本剤投与4週前、2週前、初回投与時の平均値）が $3.844 \pm 1.218 \mu\text{g/mL}$ （平均値±標準偏差）であり、本剤投与26週時点（本剤投与24週後、26週後、28週後の平均値、中止例は中止時のデータを使用）が $3.780 \pm 1.088 \mu\text{g/mL}$ であった。以上より、前治療期間と本剤投与後26週時点の血漿中GL-3濃度の比 1.025 ± 0.227 の95%信頼区間（0.905～1.146）は同等性許容域（0.70～1.43）の範囲内であった。



② 血漿中GL-3濃度の前治療期間からの変化（52週後）及び経時的推移（副次評価項目）

52週後の血漿中GL-3濃度は $4.009 \pm 1.151 \mu\text{g/mL}$ であり、前治療期間との比及び95%信頼区間は 0.959 ± 0.184 （ $0.856 \sim 1.061$ ）であった。

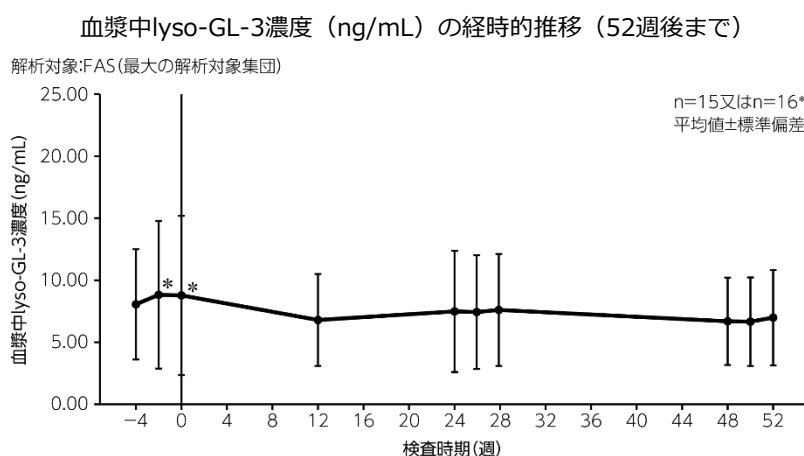
本剤投与4週前から52週後までの各検査時期における血漿中GL-3濃度の平均値は、 $3.3 \sim 4.1 \mu\text{g/mL}$ の範囲で安定して推移した。



③ 血漿中lyso-GL-3濃度の前治療期間からの変化（26週時点、52週後）及び経時的推移（副次評価項目）

各時期における血漿中lyso-GL-3濃度は、前治療期間が $8.870 \pm 5.662 \text{ ng/mL}$ 、26週時点が $8.881 \pm 6.565 \text{ ng/mL}$ 、52週時点が $6.981 \pm 3.737 \text{ ng/mL}$ であり、時点間に顕著な差は認められなかった。血漿中lyso-GL-3濃度の前治療期間と26週時点の比及び95%信頼区間は 1.074 ± 0.287 （ $0.921 \sim 1.227$ ）、52週後の比及び95%信頼区間は 1.126 ± 0.171 （ $1.031 \sim 1.220$ ）であった。

本剤投与4週前から52週後までの各検査時期における血漿中lyso-GL-3濃度の平均値は、 $6.9 \sim 9.1 \text{ ng/mL}$ の範囲で安定して推移した。



安全性

初回投与時から52週後まで（本剤投与期間）の副作用の発現割合は12.5%（2/16例、8件）であり、その内訳は悪寒、発熱、咳嗽、白血球数増加及び尿路感染が各6.3%（1/16例）であった。重篤な副作用は認められず、治験中止に至った副作用は6.3%（1/16例、2件）であり、悪寒及び発熱であった。

<参考：ファブラザイム®点滴静注用の臨床成績>

①国内第2相非盲検臨床試験⁷⁾

ファブリー病患者 13 例にファブラザイム®点滴静注用 1mg/kg を隔週で 20 週間（11 回）静脈内投与したところ、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質 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。

ファブラザイム®点滴静注用の副作用（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 IR 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、ファブラザイム®点滴静注用投与 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。IR 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。

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

②海外第3相二重盲検比較臨床試験⁸⁾

ファブリー病患者 58 例がファブラザイム®点滴静注用群（29 例）又はプラセボ群（29 例）に無作為に割付けられ、ファブラザイム®点滴静注用 1mg/kg 又はプラセボが隔週で 20 週間静脈内投与された結果、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質 GL-3 の除去が認められた。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が、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。ファブラザイム®点滴静注用の主な副作用（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。

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

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⁹⁾

ファブリー病患者 58 例にファブラザイム®点滴静注用 1.0mg/kg を最長 54 ヶ月間、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 値はファブラザイム[®]点滴静注用投与 6 カ月以内に正常範囲まで低下し、その後は維持された。

ファブラザイム[®]点滴静注用の主な副作用（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。IR 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 カ月間)		(54 カ月間)	
	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	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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査（実施中）

本剤の投与経験は限られていることから、ファブリー病患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。

②国内製造販売後臨床試験：ファブリー病患者を対象とした継続投与試験¹⁰⁾

先行試験（JR-051-301）に参加したファブリー病患者 13 例を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。先行試験終了後から販売開始までを試験期間とし、1 回 1 mg/kg を隔週静脈内投与した。

有効性

血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度は下表の通りであり、先行試験の終了時点（52 週後）から大きな変動なく推移した。本剤を長期投与した結果、先行試験と同様に、血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度は安定して維持された。

	52 週後 (n=13)	78 週後 (n=13)	104 週後 (n=12)
GL-3 (µg/mL)	3.799±1.087	3.728±1.203	4.443±1.651
lyso-GL-3 (ng/mL)	7.068±4.022	5.709±3.570	6.877±4.318

平均値±標準偏差

安全性

本試験の開始時以降に認められた副作用の発現率は 23.1%（3/13 例）であり、その内訳は帯状疱疹、感覚鈍麻、血中カリウム増加が各 7.7%（1/13 例）であった。

先行試験から投与を継続しても特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなく、長期投与による新たな安全性の懸念は認められなかった。

<参考：ファブラザイム®点滴静注用の製造販売後調査等>

①海外第 4 相二重盲検比較試験¹¹⁾

ファブラザイム®点滴静注用を隔週で 1.0mg/kg、最長 35 カ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。

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 (17.93~22.44)	20.55 (18.30~22.80)	0.37 (-3.88~4.61)
左室後壁厚(mm)	16.30 (14.72~17.88)	15.97 (14.39~17.55)	-0.33 (-3.31~2.64)
左室心筋重量(g)	420.15 (351.51~488.79)	442.85 (374.21~511.49)	22.70 (-106.57~151.97)

最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）

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%信頼区間）〕はベースラインでは 4.98（4.24～5.73） μg/mL、投与 156 週後では 4.17（3.42～4.91） μg/mL であった。

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。

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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

<参考：ファブラザイム[®]点滴静注用投与患者における 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%）でファブラザイム[®]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。

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

アガルシダーゼ ベータ

アガルシダーゼ アルファ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ファブリー病患者では、 α -Gal A 遺伝子の異常により α -Gal A の欠損又は活性低下が引き起こされ、 α -Gal A の基質である GL-3 が全身の臓器中に蓄積し、GL-3 及び GL-3 の代謝物である lyso-GL-3 の血漿中濃度が上昇する¹⁻³⁾。 α -Gal A はライソゾーム酵素であるため、静脈内投与された本剤は細胞表面上に存在する M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれ、臓器中に蓄積した GL-3 を除去するものと考えられる⁴⁾。そのため、本剤と Fabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用の薬理作用の同等性を検証するため、細胞内取り込みに重要である M6P 受容体との結合親和性並びに本受容体を介した細胞内取り込みを比較した。

1) M6P受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

本剤及びFabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用とM6P受容体との結合親和性を表面プラズモン共鳴法にて解析した結果、本剤の方がFabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用よりも、M6P受容体との結合親和性がやや高かった。

2) 正常ヒト線維芽細胞における細胞内取り込み (*in vitro*)

正常ヒト線維芽細胞を用いて、本剤及び Fabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用の細胞内取り込みを比較検討した。その結果、EC₅₀ 値に顕著な差は認められなかったものの、本剤は Fabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用よりもわずかに細胞内に取り込まれやすい特性を有すると考えられた。

3) 酵素活性

本剤と Fabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用の酵素活性を、人工基質である 4-メチルウンベリフェリル- α -D-ガラクトピラノシドを用いて測定した結果、本剤及び Fabrazyme[®]注、ファブラザイム[®]点滴静注用でカ価（比活性）に差は確認されなかった。

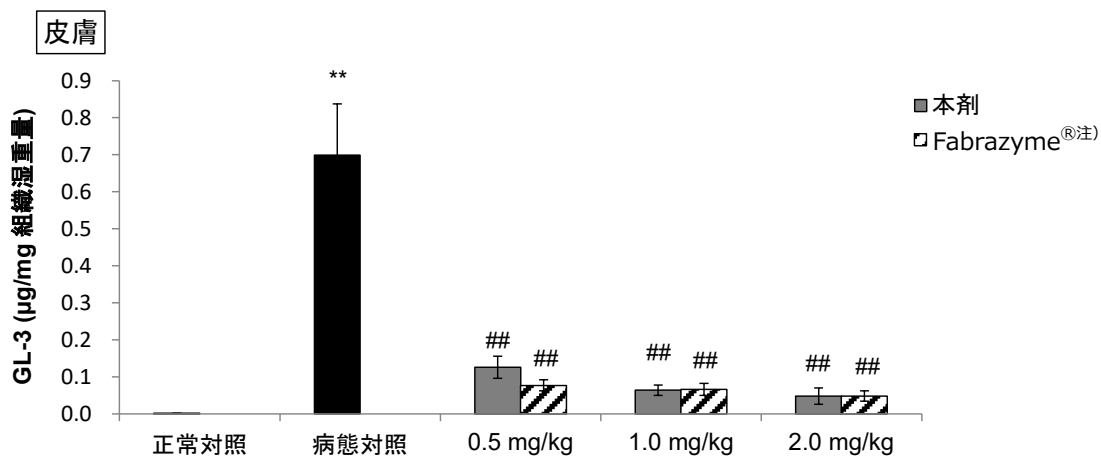
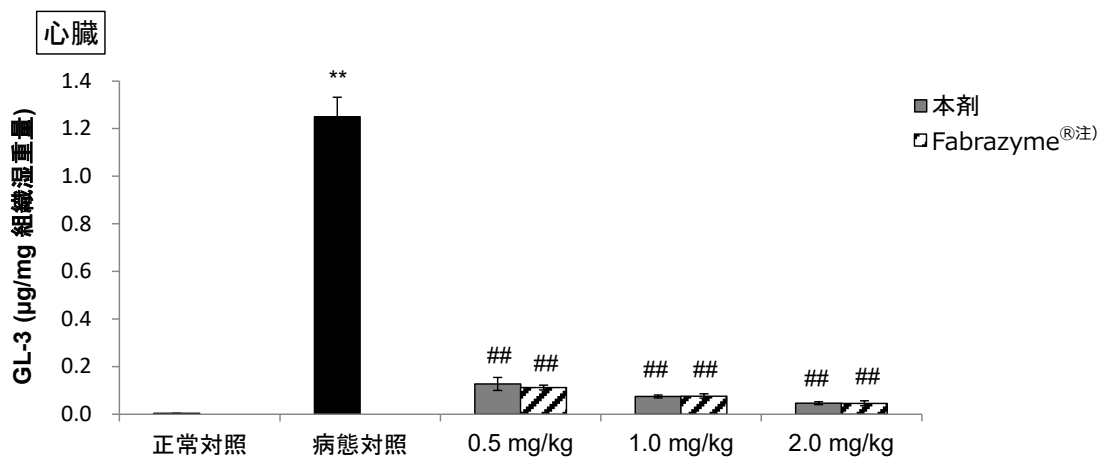
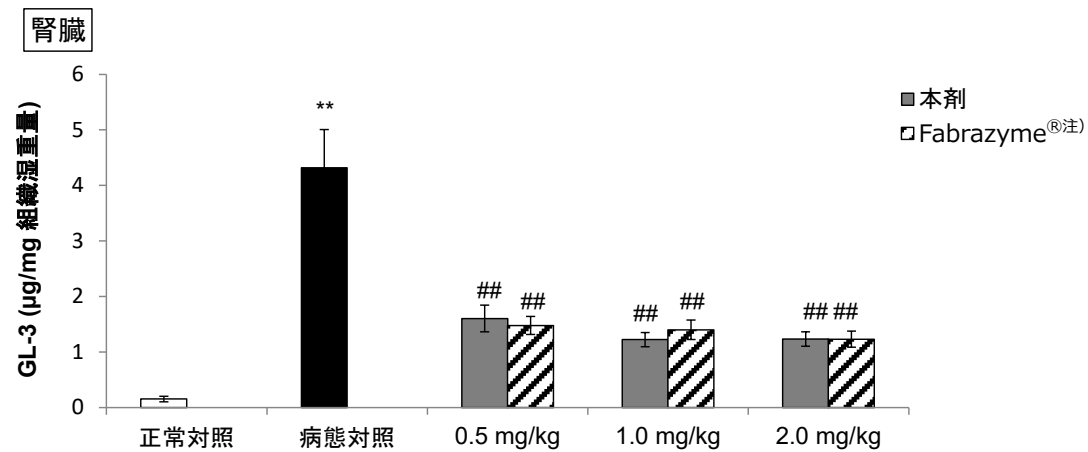
注）EU で承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹²⁾

本剤及び Fabrazyme[®]注の反復静脈内投与による組織及び血漿 GL-3 に対する効果（マウス）

Gla KO マウスは、 α -Gal A 活性がなく、組織中に GL-3 が蓄積するファブリー病の動物モデルであるため、本モデルマウスを使用し、組織中 GL-3 減少効果を指標として本剤と Fabrazyme[®]注の薬理作用を比較した。Gla KO マウスに本剤又は Fabrazyme[®]注 0.5～2.0mg/kg を 2 週 1 回の 12 週間反復静脈内投与し、最終投与から 2 週間後に、組織及び血漿中の GL-3 濃度を LC-MS/MS 法にて測定した。その結果、本剤及び Fabrazyme[®]注は、Gla KO マウスにおける組織及び血漿中 GL-3 濃度を用量依存的に減少させ、その減少効果は両剤間でほぼ同程度であった。

注）EU で承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤



本剤と Fabrazyme[®](注) の組織及び血漿中 GL-3 減少効果の比較

n=6/群 (正常対照群は n=5/群)

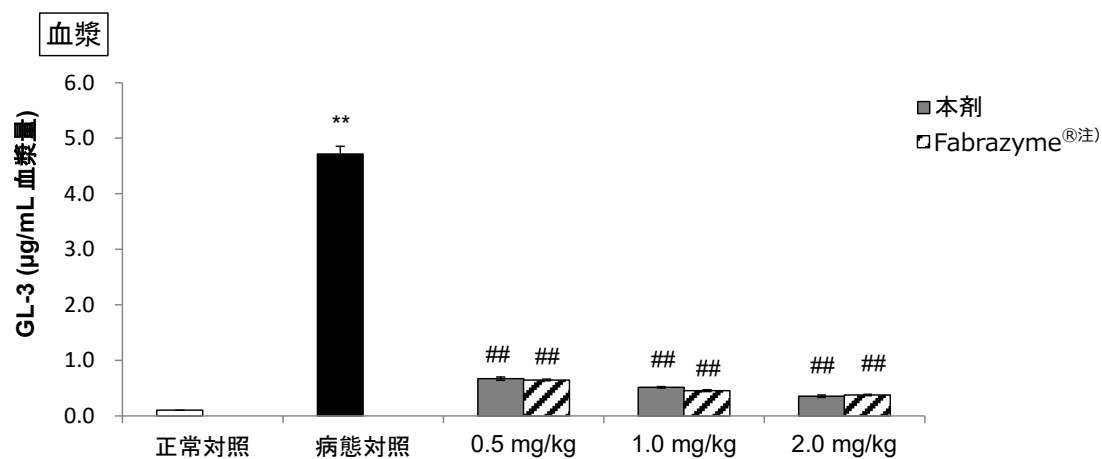
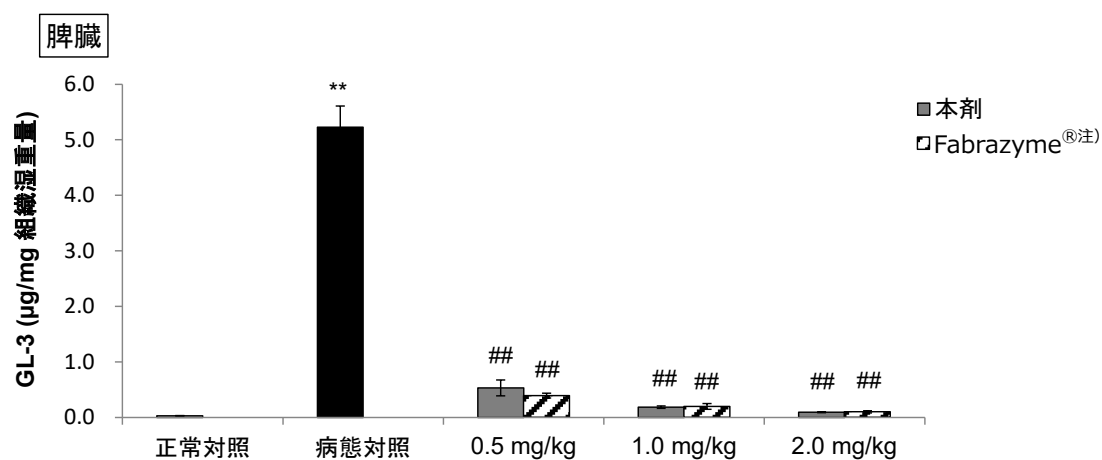
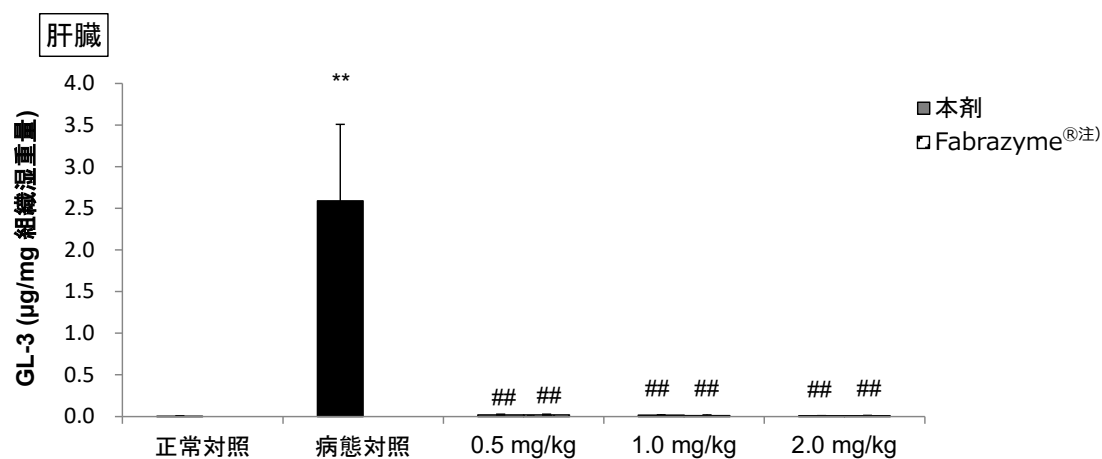
平均値±標準偏差

** : p<0.01 正常対照群との比較

: p<0.01 病態対照群との比較

(Tukey-Kramer 検定)

注) EUで承認されたアガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) 製剤



本剤と Fabrazyme[®](注) の組織及び血漿中 GL-3 減少効果の比較

n=6/群 (正常対照群は n=5/群) 平均値±標準偏差

** : p<0.01 正常対照群との比較

: p<0.01 病態対照群との比較

(Tukey-Kramer 検定)

注) EU で承認されたアガルスダーゼ ベータ (遺伝子組換え) 製剤

(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

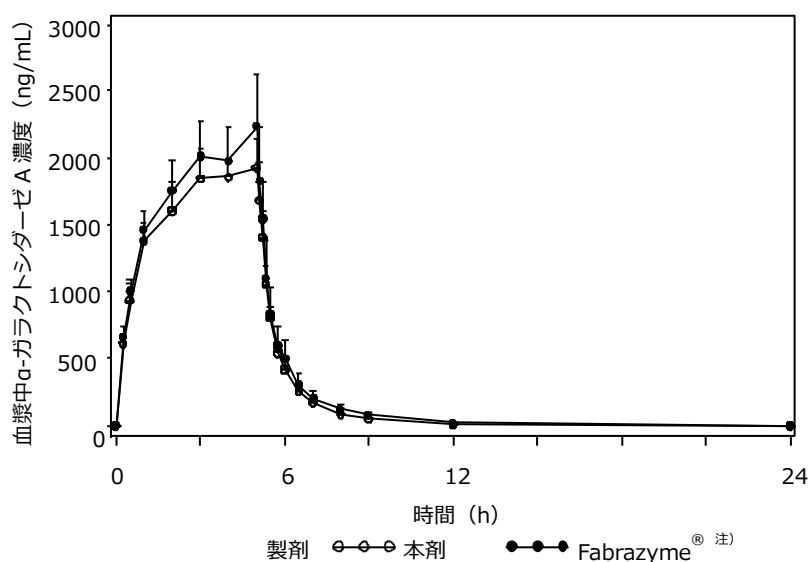
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

健康成人男性に本剤又は Fabrazyme[®]注) を 1.0mg/kg 単回静脈内投与し、血漿中の α -Gal A 濃度を測定した結果、本剤と Fabrazyme[®]注) の生物学的同等性評価パラメータである AUC_{0-24} の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 0.91 [0.8294~1.0082] であり、対数値の平均値の差の 90%信頼区間は事前に規定された生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。 C_{max} の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 0.90 [0.7992~1.0125] であり、対数値の平均値の差の 90%信頼区間は事前に規定された生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲に含まれなかった。

健康成人男性における血漿中 α -Gal A 濃度の経時的推移 (平均値+標準偏差)



健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 (n=9)	9249±866.9	4.111±0.782	1987±201.9	9303±862.5	1.445±0.877
Fabrazyme [®] 注) (n=10)	10170±1410	4.800±0.632	2232±387.8	10230±1427	1.473±0.191

平均値±標準偏差

注) EU で承認されたアガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) 製剤

<参考：ファブラザイム[®]点滴静注用の単回投与（日本人患者）＞⁷⁾

日本人のファブリー病患者（13 名）に、ファブラザイム[®]点滴静注用 1.0mg/kg を点滴静注したときの血中濃度は、投与終了時に最高値 $1,531 \pm 551 \text{ ng/mL}$ を示し、消失半減期は 96.7 ± 24.7 分、クリアランスは $3.0 \pm 0.9 \text{ mL/kg}$ 、血中濃度曲線下面積は $362,213 \pm 107,244 \text{ 分} \cdot \text{ng/mL}$ であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

群ごとに各測定時点の血漿中 α -Gal A 濃度の要約統計量、幾何平均値及び幾何 CV を求めた。また、群ごとの平均値と標準偏差の推移図及び被験者ごとの推移図を作成した。被験者ごとに薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデル解析により算出し、群ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何 CV を求めた。パラメータの推定に際しては、実際の採血時間を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

本剤を単回静脈内投与したときの消失速度定数は 0.57434 ± 0.19188 (1/h) であった。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

1) 単回静脈内投与（ラット）¹³⁾

本剤又は Fabrazyme[®] 1.0mg/kg を雄性 SD ラットに単回静脈内投与し、薬物動態を比較評価した。

本剤と Fabrazyme[®] は、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示し、各薬物動態パラメータ（ C_0 及び AUC_{0-t} ）もほぼ同等であった。

単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

試験物質	C_0 (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·min/mL)
本剤	24.6±4.8	486±111
Fabrazyme [®]	20.8±4.1	399±71

n=5、平均値±標準偏差

2) 単回静脈内持続投与（サル）¹⁴⁾

本剤又は Fabrazyme[®] 1.0mg/kg を雄性カニクイザルの静脈内へ単回持続投与し、薬物動態を評価した。

本剤と Fabrazyme[®] は、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示し、薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）もほぼ同等であった。

単回静脈内持続投与時の薬物動態パラメータ

試験物質	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·min/mL)
本剤	14.0±2.2	433±76
Fabrazyme [®]	10.7±2.9	382±107

n=3、平均値±標準偏差

3) 反復静脈内投与（サル）¹⁵⁾

本剤 48mg/kg を雌雄カニクイザルに 2 週 1 回 13 週間反復静脈内持続投与し、薬物動態を評価した。

初回及び最終投与時における血漿中薬物濃度推移並びに薬物動態パラメータは雌雄動物間で同様であり、反復投与による蓄積性も認められなかった。

本剤反復静脈内持続投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (µg/mL)		AUC_{0-t} (µg·h/mL)		$t_{1/2\alpha}$ (h)	
	初回投与	最終投与	初回投与	最終投与	初回投与	最終投与
雄性動物	564±56	296±58*	3120±272	1803±485*	1.03±0.10	1.36±0.62*
雌性動物	629±77	360±130	3133±539	1787±1001	0.932±0.104	1.13±0.46

n=4 又は 3*、平均値±標準偏差

注) EU で承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

5. 分布

(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) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>単回投与後の体内分布比較試験（マウス）¹⁶⁾

本剤又は Fabrazyme[®](注) 1.0mg/kg を *Gla* KO マウスに単回静脈内投与し、体内分布を比較評価した。本剤及び Fabrazyme[®](注) の組織中濃度は、ほぼ同様に推移し、各組織における AUC_{0-t} 及び分布率にも差は認められなかった。

単回静脈内投与後の組織分布率

試験物質	組織/ 臓器	分布率 (%)				
		1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
本剤	心臓	0.266±0.088	0.264±0.021	0.303±0.054	0.128±0.058	0.179±0.030
	腎臓	1.78±0.55	2.26±0.29	1.85±0.03	1.04±0.47	0.961±0.064
	肝臓	59.1±16.2	77.9±7.7	73.4±5.4	38.4±13.2	44.6±6.8
	皮膚	3.72±1.10	1.14±0.12	0.822±0.157	0.280±0.254	0.420±0.240
Fabrazyme [®] (注)	心臓	0.389±0.138	0.320±0.052	0.317±0.016	0.320±0.053	0.149±0.094
	腎臓	1.99±0.47	2.21±0.44	2.04±0.19	1.92±0.78	0.711±0.453
	肝臓	57.0±2.8	78.1±10.5	69.6±1.3	49.0±6.3	29.9±16.0
	皮膚	4.45±2.73	1.91±0.65	0.681±0.272	0.769±244	0.302±0.213

n=3/時点、平均値±標準偏差

注) EUで承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

<参考>

ファブラザイム[®]点滴静注用 3mg/kg を 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¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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

＜参考＞ ファブラザイム[®]点滴静注用のマウスにおける組織内 $t_{1/2}$ 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¹⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

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]

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 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 [8.1 参照]

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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 ・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。	

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）[アガルシダーゼ ベータ後続 1] 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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

[8.1 参照]

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(7) 小児等

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(8) 高齢者

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	頻度不明 ^{注)}
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（ファブリ一痛）	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
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

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異物や変色が見られた場合は使用しないこと。

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 50～500mL まで希釈する。投与量が 35mg 以下の場合は 50mL 以上、投与量が 35mg を超えて 70mg 以下の場合は 100mL 以上、投与量が 70mg を超えて 100mg 以下の場合は 250mL 以上、投与量が 100mg を超える場合は 500mL まで希釈する。その際、投与液剤をゆるやかに混和すること。

14.1.3 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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。なお、本剤は液剤であるため、溶解は不要である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

<解説>

先行バイオ医薬品であるファブラザイム[®]点滴静注用の電子添文に基づき、設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

<サル>¹⁵⁾

本剤を 48mg/kg の用量で雌雄各 4 匹のカニクイザルに 2 週 1 回 13 週間（計 7 回）反復静脈内投与した。また、最終投与の前日に採取した血清検体について抗薬物抗体検査を実施し、陽性検体について M6P 受容体への結合阻害活性を指標とした中和抗体検査を実施した。

投与期間を通して死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、尿検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、本剤投与に起因する毒性所見は認められなかった。

雌雄各 2 匹において中和活性を有する抗薬物抗体が検出されたが、抗体陽性個体を含む全ての動物で IR は観察されなかった。

以上より、本試験条件下における無毒性量は雌雄共に 48mg/kg と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

＜サル＞¹⁵⁾

サル 13 週間反復静脈内投与毒性試験において局所刺激性を評価した。投与部位及びその周辺組織において、静脈内カテーテル留置に起因する所見以外の変化は認められず、本剤の静脈内投与による局所刺激性はないものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 カ月

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

(「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同 一 成 分：なし

同 効 薬：ファブラザイム（先行バイオ医薬品）、リブレガル

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 21 日「日本」

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018 年 9 月 21 日

承認番号：アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」；23000AMX00804000

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」；23000AMX00805000

薬価基準収載年月日：2018 年 11 月 28 日

販売開始年月日：2018 年 11 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg 「JCR」	199191801	3959420A1029	3959420A1029	622653601
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg 「JCR」	199192501	3959420A2025	3959420A2025	622653701

14. 保険給付上の注意

ファブリー病は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Aerts JM. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, 105(8), 2812, 2008 (PMID: 18287059)
- 2) Togawa T. et al.: Mol Genet Metab, 100(3), 257, 2010 (PMID: 20409739)
- 3) Desnick RJ. et al.: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed, The McGraw-Hill Companies, p. 3733, 2001
- 4) Parenti G. et al.: Int J Mol Med, 31(1), 11, 2013 (PMID: 23165354)
- 5) 社内資料：JR-051 の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験
- 6) 社内資料：JR-051 のファブリー病を対象とした第 II/III 相臨床試験
- 7) ファブラザイム[®]点滴静注用：AGAL-007-99 試験（2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.7.6.2）
- 8) ファブラザイム[®]点滴静注用：AGAL-1-002-98 試験（2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.7.6.3）
- 9) Germain DP. et al.: J Am Soc Nephrol, 18(5), 1547-57, 2007 (PMID: 17409312)
- 10) 社内資料：JR-051 のファブリー病患者を対象とした継続投与試験
- 11) Banikazemi M, et al.: Ann Intern Med, 146(2), 77-86, 2007 (PMID: 17179052)
- 12) 社内資料：JR-051 の薬理試験
- 13) 社内資料：薬物動態におけるラットの単回静脈投与試験
- 14) 社内資料：薬物動態におけるサルの単回静脈投与試験
- 15) 社内資料：サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験
- 16) 社内資料：マウスにおける単回静脈内投与後の体内分布比較試験
- 17) ファブラザイム[®]点滴静注用：マウスにおける r-haGAL の体内分布（2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.6.4.1）
- 18) ファブラザイム[®]点滴静注用：ノックアウトマウスの組織における r-haGAL の安定性（2004 年 1 月 29 日承認、CTD M2.6.4.4.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2023 年 1 月）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

IF-AG-005A

2023 年 1 月改訂

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>

製造販売元

JCRファーマ株式会社

兵庫県芦屋市春日町3番19号