

日本標準商品分類番号

873959

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 2013 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 5 mg 「JCR」

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「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 パ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 パ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] 洋名：Agalsidase Beta (Genetical Recombination) [Agalsidase Beta Biosimilar 1]
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・発売年月日	薬価基準収載年月日：2018年11月28日 発売年月日：2018年11月28日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	JCR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	JCRファーマ株式会社 マーケティング部 TEL：0797-32-3635

本 IF は 2018 年 9 月作成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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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われた。

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

[（http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html）](http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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、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 頁にまとめらる。

[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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」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 2013」においては、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ある。

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等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 の使用にあたっては、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、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。

(2013 年 4 月改訂)

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	2	
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	3	
5. 化学名（命名法）	3	
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	7	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
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	7	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊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	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	14	
2. 薬理作用	14	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	17	
2. 薬物速度論的パラメータ	18	
3. 吸収	19	
4. 分布	20	
5. 代謝	21	
6. 排泄	21	
7. トランスポーターに関する情報	21	
8. 透析等による除去率	21	
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	22	
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22	
5. 慎重投与内容とその理由	22	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	
7. 相互作用	23	
8. 副作用	24	
9. 高齢者への投与	27	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27	
11. 小児等への投与	27	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27	
13. 過量投与	27	
14. 適用上の注意	28	
15. その他の注意	28	
16. その他	28	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	29	
2. 毒性試験	29	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	30	
2. 有効期間又は使用期限	30	
3. 貯法・保存条件	30	
4. 薬剤取扱い上の注意点	30	
5. 承認条件等	30	
6. 包装	30	

7.容器の材質	30
8.同一成分・同効薬	30
9.国際誕生年月日	31
10.製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.薬価基準収載年月日	31
12.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	31
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.再審査期間	31
15.投薬期間制限に関する情報	31
16.各種コード	31
17.保険給付上の注意	31
X I. 文献	
1.引用文献	32
2.その他の参考文献	32
X II. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	33
2.海外における臨床支援情報	33
X III. 備考	
その他の関連資料	34

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・製剤学的特性

- (1) 国内初のファブリー病治療剤のバイオ後続品である。(詳細は「I-1. 開発の経緯」の項(1ページ)を参照すること)
- (2) アガルシダーゼ ベータを安定して投与している患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験により、有効性においてアガルシダーゼ ベータとの同等性が確認された。(詳細は「V-3. 臨床成績」の項(10ページ)を参照すること)
- (3) 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。
- (4) 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 associated reaction (IAR ; 本剤投与当日に発現する反応)が報告されている。(詳細は「Ⅷ-8. 副作用」の項(24ページ)を参照すること)

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第 0304011 号に基づき命名

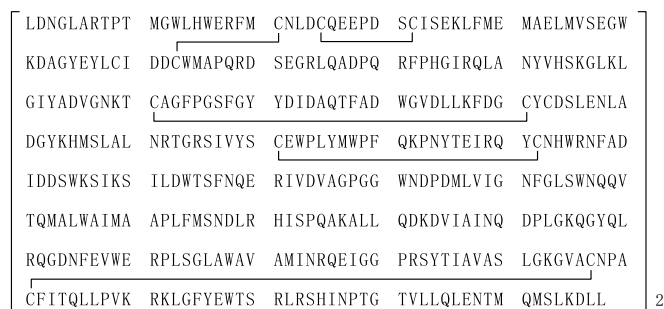
2. 一般名

(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)

日本名 : 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] は、遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼ A であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。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] は、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) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : JR-051

7. CAS 登録番号

1584121-06-1

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°C、暗所	36 ヶ月	エチレンビニルアセテート共重合体等を含む多層容器	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ

キャピラリー等電点電気泳動

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

- 1) 区別：注射剤（バイアル）
- 2) 性状：無色透明又はわずかに混濁した液

(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：5.5～6.1
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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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・含量	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]	
	5.0mg	35.0mg
容量	1mL	7mL

本剤の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] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

(2) 添加物

成分		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」
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
pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量	
	塩酸	適量	
等張化剤	塩化ナトリウム	8.0mg	56.0mg
安定剤	ポリソルベート 80	0.2mg	1.4mg

(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

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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。

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

試験の種類	保存条件	保存期間	結果	
長期保存試験	5±3℃、暗所	36 カ月	安定であった	
加速試験	25±2℃、暗所、 60±5%RH	6 カ月	安定であった	
苛酷試験	温度	40±2℃、暗所	3 カ月	性状の変化、SE-HPLC における主ピークの減少及び重合体の増加、及び RP-HPLC における主ピークの減少を認めた。
	光	25±2℃、 白色光 120 万 lx・hr 以上+ 近紫外光 200W・hr/m ² 以上 無包装		性状に変化を認め、力価及び定量値が低下した。SE-HPLC では主ピークの減少、重合体及び分解物の増加、RP-HPLC では主ピークの減少を認めた。

6. 溶解後の安定性

該当しない

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

酵素活性測定法、M6P 受容体親和性、細胞内取り込み試験

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

酵素活性測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

タンパク質定量法（紫外吸収法）

11. 力価

α-Gal 活性（蛍光合成基質法）

12. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、切断体、糖鎖欠損体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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

【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。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

2. 用法及び用量

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 調製方法：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。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。なお、本剤は液剤であるため、溶解は不要である。

3. 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) 臨床効果

先行バイオ医薬品^{S1}が安定的に投与されているファブリー病患者 16 例を対象とした非盲検非対照試験において、先行バイオ医薬品^{S1}1.0mg/kg を隔週投与された患者に対して、50 週まで本剤 1.0mg/kg を隔週投与した。血漿中グロボトリアオシルセラミド (GL-3) 濃度は、先行バイオ医薬品^{S1} 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 ± 1.218 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり、本剤投与 26 週時 (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 ± 1.088 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⁵⁾。

S1 先行バイオ医薬品：ファブラザイム[®]点滴静注用

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

単回静脈内投与 (JR-051-101 試験)⁶⁾

健康成人男性を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}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)、先行バイオ医薬品^{S2}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、投与関連反応 (IAR: infusion associated reaction) 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。

S2 先行バイオ医薬品：Fabrazyme[®] (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)

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験⁵⁾

試験名	JR-051-301
目的	アガルシダーゼ ベータ（先行バイオ医薬品 ^{S1} ）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（先行バイオ医薬品 ^{S1} 投与中）と比較することで先行バイオ医薬品 ^{S1} 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週間において先行バイオ医薬品 ^{S1} 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
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・用量は先行バイオ医薬品 ^{S1} と同一とし、前投薬も先行バイオ医薬品 ^{S1} 投与時と原則変更しないこととした。
評価項目	<p>[有効性]</p> <p>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）</p> <p>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</p> <p>[安全性]</p> <p>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（本剤及び先行バイオ医薬品^{S1}の抗薬物抗体）、投与関連反応（IAR：infusion associated reaction）</p>

^{S1} 先行バイオ医薬品：ファブラザイム[®]点滴静注用

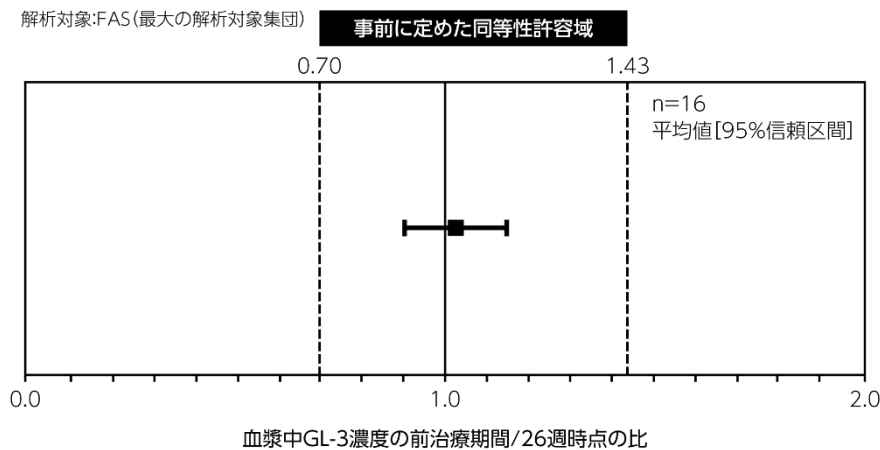
結果

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、先行バイオ医薬品^{S1}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 \pm 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。

^{S1} 先行バイオ医薬品：ファブラザイム[®]点滴静注用

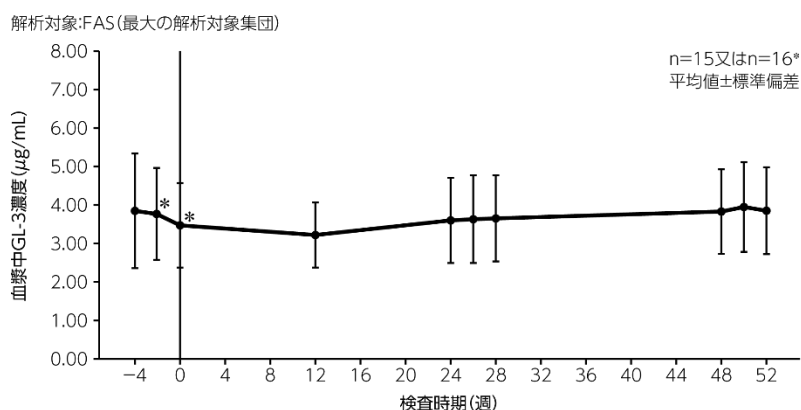


② 血漿中GL-3濃度の前治療期間からの変化（52週後）及び経時的推移（副次評価項目）

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 （0.856～1.061）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、3.3～4.1 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で安定して推移した。

血漿中GL-3濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）の経時的推移（52週後まで）

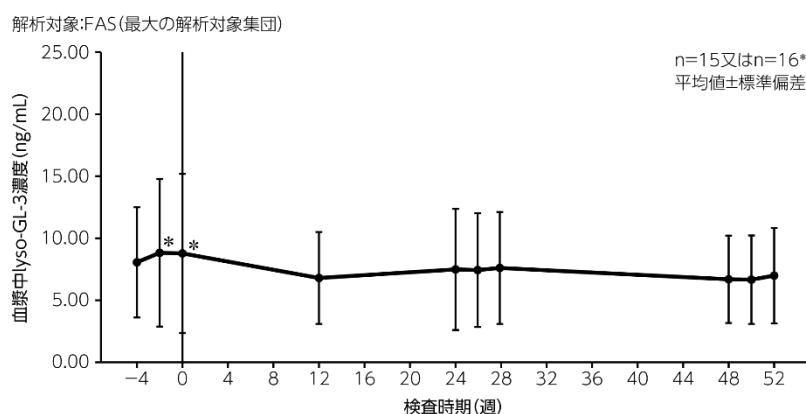


③ 血漿中lyso-GL-3濃度の前治療期間からの変化（26週時点、52週後）及び経時的推移（副次評価項目）

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 （0.921～1.227）、52週後の比及び95%信頼区間は 1.126 ± 0.171 （1.031～1.220）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、6.9～9.1 ng/mL の範囲で安定して推移した。

血漿中lyso-GL-3濃度（ ng/mL ）の経時的推移（52週後まで）



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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

該当資料なし

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

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

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⁾。そのため、本剤とアガルシダーゼ ベータ (先行バイオ医薬品^{S2)} 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*)

本剤及び先行バイオ医薬品^{S2}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、本剤の方が先行バイオ医薬品^{S2}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、本剤及び先行バイオ医薬品^{S2}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、本剤は先行バイオ医薬品^{S2}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。

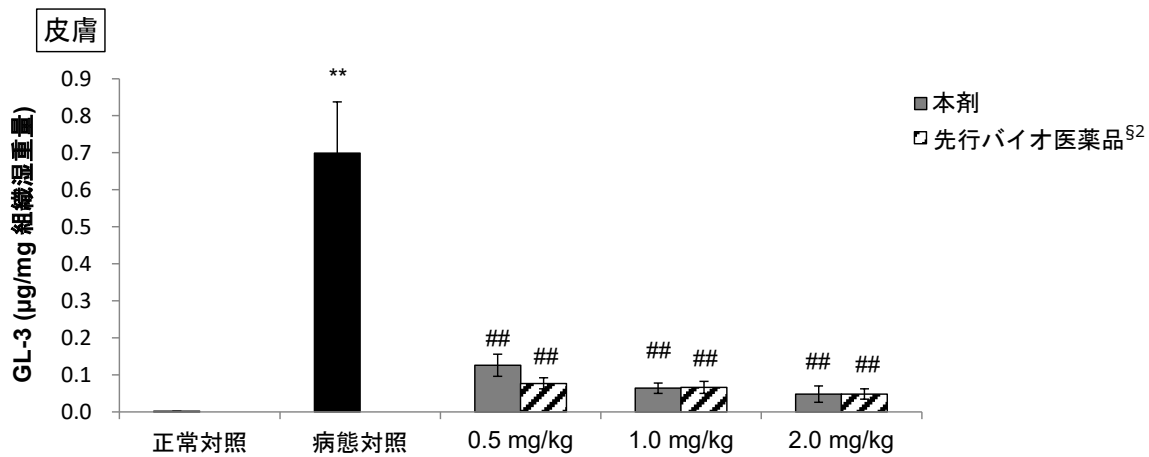
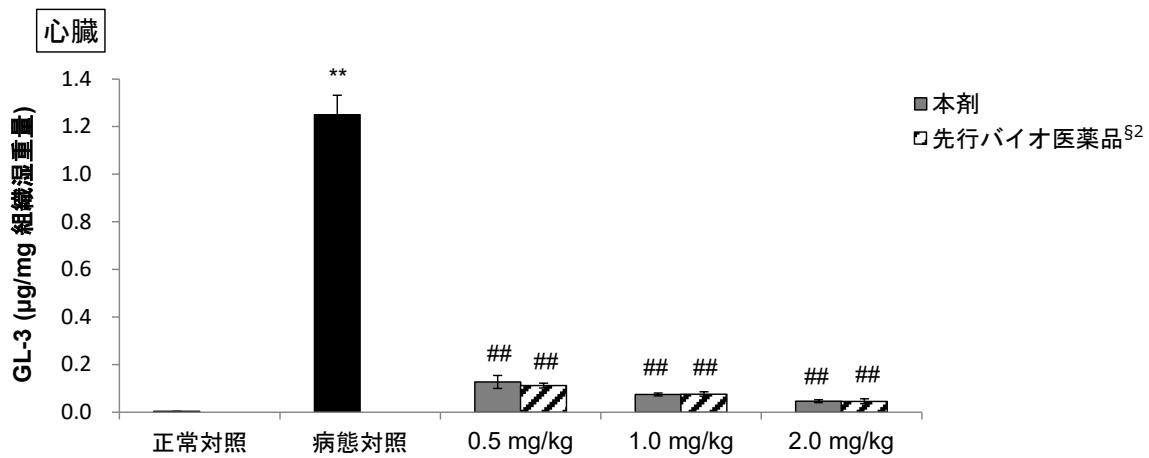
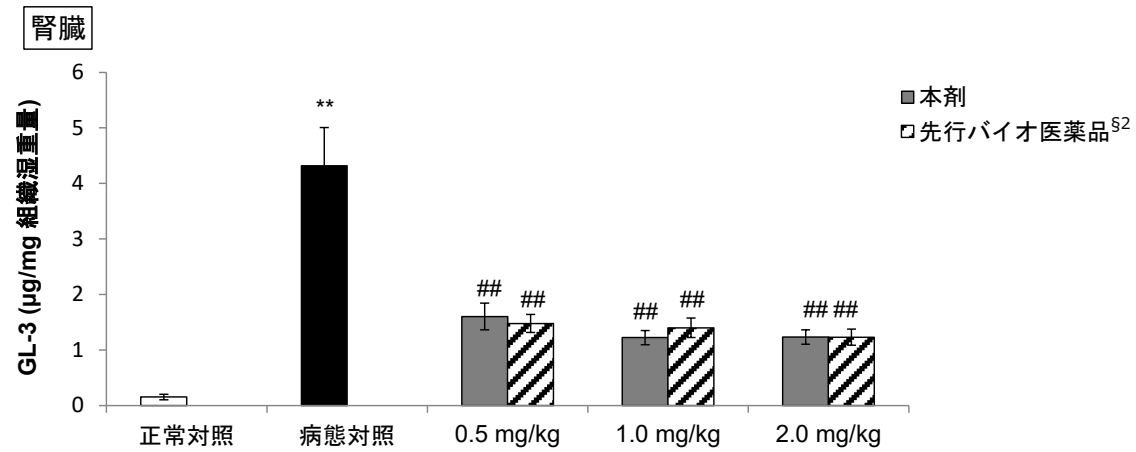
^{S2}先行バイオ医薬品：Fabrazyme® (EUで承認されたアガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) 製剤)

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

本剤及び先行バイオ医薬品^{S2}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先行バイオ医薬品^{S2}の薬理作用を比較した。Gla KO マウスに本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}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、本剤及び先行バイオ医薬品^{S2}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。

^{S2}先行バイオ医薬品：Fabrazyme® (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)



本剤と先行バイオ医薬品^{S2}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)

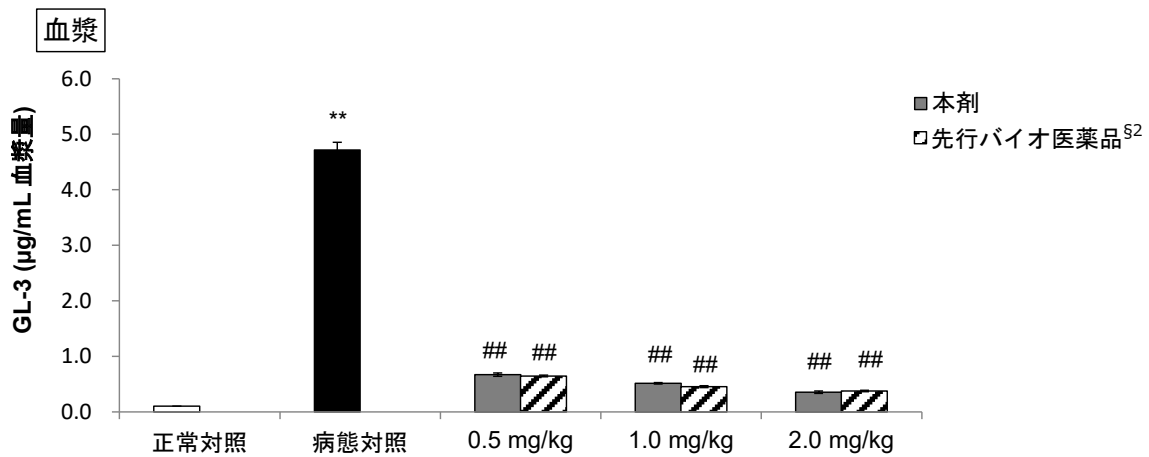
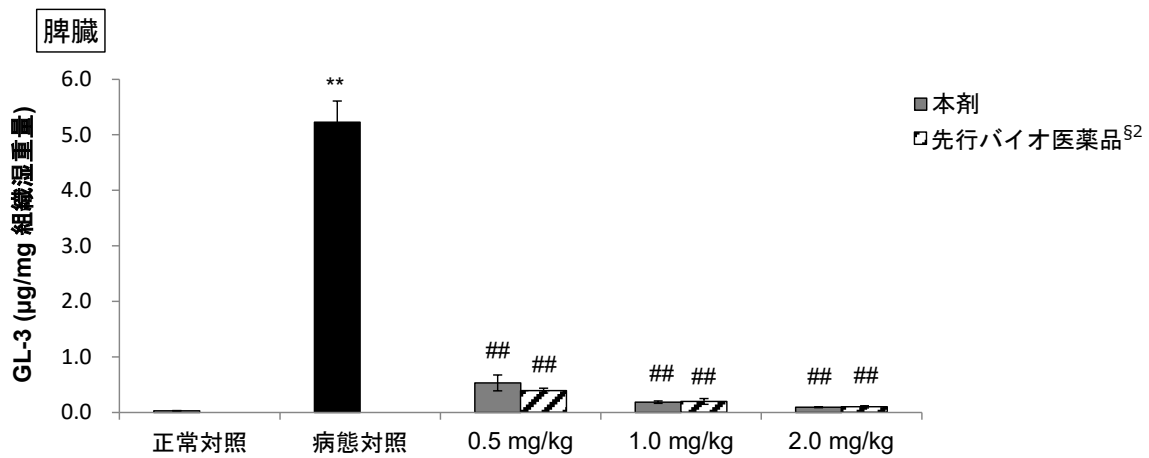
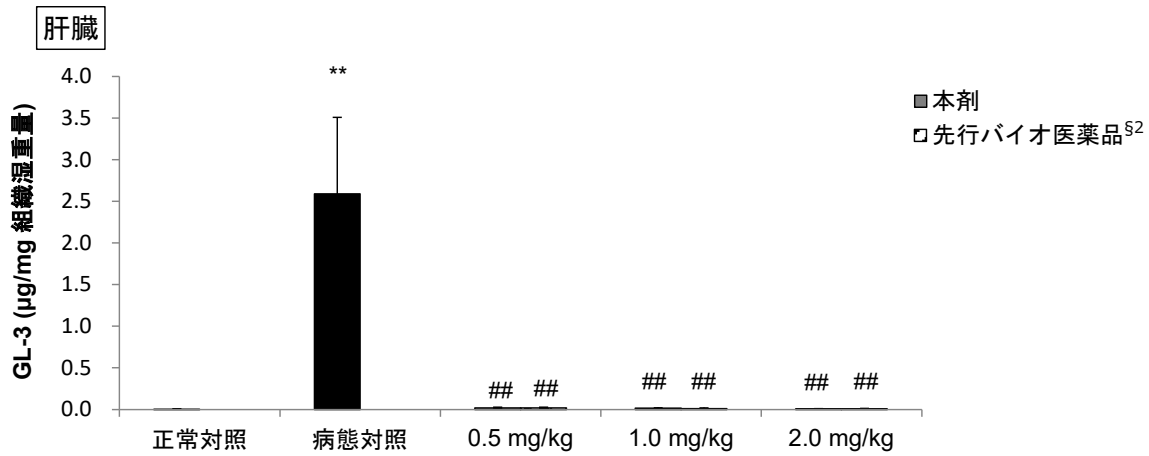
平均値±標準偏差

** : 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)

^{S2}先行バイオ医薬品 : Fabrazyme® (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)



本剤と先行バイオ医薬品^{S2}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)

^{S2} 先行バイオ医薬品: Fabrazyme® (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) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

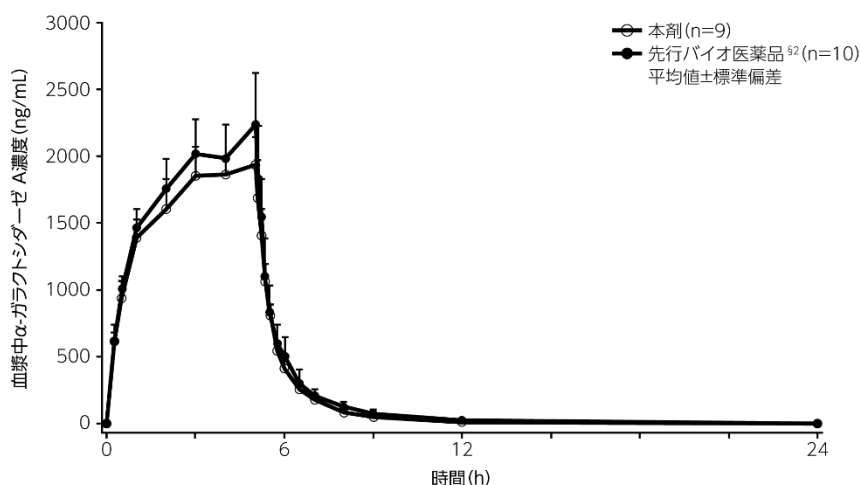
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

本剤を単回静脈内投与したときの最高血中濃度到達時間は 4.111 ± 0.782 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

健康成人男性に本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}を 1.0mg/kg 単回静脈内投与し、血漿中の α -ガラクトシダーゼ A 濃度を測定した結果、本剤と先行バイオ医薬品^{S2}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 -ガラクトシダーゼ A 濃度の経時的推移 (平均値+標準偏差)

	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 (n=9)	9249 ± 866.9	1987 ± 201.9	9303 ± 862.5	1.445 ± 0.877
先行バイオ医薬品 ^{S2} (n=10)	10170 ± 1410	2232 ± 387.8	10230 ± 1427	1.473 ± 0.191

平均値±標準偏差

S2 先行バイオ医薬品: Fabrazyme® (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)

(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

(1) 解析方法

群ごとに各測定時点の血漿中 α -ガラクトシダーゼ 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) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 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。

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

1) 単回静脈内投与 (ラット) ⁸⁾

本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}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。

本剤と先行バイオ医薬品^{S2}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 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)
本剤	24.6 \pm 4.8	486 \pm 111
先行バイオ医薬品 ^{S2}	20.8 \pm 4.1	399 \pm 71

n=5、平均値 \pm 標準偏差

2) 単回静脈内持続投与 (サル) ⁹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}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。

本剤と先行バイオ医薬品^{S2}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} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)
本剤	14.0 \pm 2.2	433 \pm 76
先行バイオ医薬品 ^{S2}	10.7 \pm 2.9	382 \pm 107

n=3、平均値 \pm 標準偏差

3) 反復静脈内投与 (サル) ¹⁰⁾

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} ($\mu\text{g/mL}$)		AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		$t_{1/2\alpha}$ (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 \pm 56	296 \pm 58*	3120 \pm 272	1803 \pm 485*	1.03 \pm 0.10	1.36 \pm 0.62*
雌性動物	629 \pm 77	360 \pm 130	3133 \pm 539	1787 \pm 1001	0.932 \pm 0.104	1.13 \pm 0.46

n=4 又は 3*、平均値 \pm 標準偏差

^{S2} 先行バイオ医薬品 : Fabrazyme[®] (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)

4. 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) 乳汁中への移行性

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) ¹¹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品^{S2}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。本剤及び先行バイオ医薬品^{S2}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
先行バイオ医薬品 ^{S2}	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

^{S2}先行バイオ医薬品 : Fabrazyme[®] (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. 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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

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（「重要な基本的注意」の項参照）

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 1. 効能又は効果」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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）
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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）[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 associated reaction を発現しやすいと考えられる。
- 4) 先行バイオ医薬品^{注 1)} の国内における第 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 除去効果が確認された。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。

注 1) 「先行バイオ医薬品」は、アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は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] 製剤を指す。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8.副作用

(1) 副作用の概要

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)

<解説>

ファブリー病患者を対象とした本剤の臨床試験の成績に基づき、設定した。

(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) (6.3%^{注2)} : 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。(「重要な基本的注意」の項参照)

注2) 国内臨床試験で認められた副作用について、発現頻度を算出した。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

(3) その他の副作用

	5%以上 ^{注2)}	頻度不明 ^{注3)}
血液およびリンパ系	白血球数増加	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、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	胸痛、疲労、末梢性浮腫、体温変動感、冷感、胸部不快感、熱感、疼痛、無力症、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
感染症および寄生虫症	尿路感染	胃腸炎
筋骨格系および結合組織		疼痛、背部痛、筋痛、四肢痛、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、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、呼吸窮迫、喘鳴、鼻炎、鼻閉、咽喉絞扼感、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、低血圧、蒼白、ほてり

注1) 「先行バイオ医薬品」は、アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は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]製剤を指す。

注2) 国内臨床試験で認められた副作用について、発現頻度を算出した。

注3) 本剤の承認時の臨床試験では認められていないが、先行バイオ医薬品^{注1)}で認められているもの。

<解説>

ファブリー病患者を対象とした本剤の臨床試験の成績に基づき、設定した。なお、頻度不明欄については、ファブリー病患者を対象とした本剤の臨床試験では認められなかった副作用だが、臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常の一覧

国内臨床試験における副作用一覧

	承認時迄の状況
調査症例数	16
副作用等の発現症例数	2
副作用等の発現件数	8
副作用等の発現症例率	12.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）
感染症および寄生虫症	1 (6.3)
尿路感染	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)
咳嗽	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)
悪寒	3 (18.8)
発熱	2 (12.5)
臨床検査	1 (6.3)
白血球数増加	1 (6.3)

(MedDRA/J) ver.20.0にて集計。

器官別大分類（SOC）は例数、基本語（PT）は件数で集計。

(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」の項を参照

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（使用経験が少ない）。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

10. 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）。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

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）。

<解説>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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) 異物や変色が見られた場合は使用しないこと。
- (4) 投与液の調製：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。
- (5) 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>

臨床試験成績より、本剤と先行バイオ医薬品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。なお、本剤は液剤であるため、溶解は不要である。

15. その他の注意

先行バイオ医薬品^{注1)}の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。

注1)「先行バイオ医薬品」は、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は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] 製剤を指す。

16. その他

該当しない

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」を参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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）¹⁰⁾

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 IAR 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性試験（サル）¹⁰⁾

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。

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、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36 カ月

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

3. 貯法・保存条件

貯法：凍結を避け、2～8℃で遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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。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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 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

7. 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）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同等/同質成分：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）

同効薬：アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

2018年9月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

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

11. 薬価基準収載年月日

2018年11月28日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 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。

16. 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	レセプト電算コード
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5mg「JCR」	126536101	3959420A1029	622653601
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35mg「JCR」	126537801	3959420A2025	622653701

17. 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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Aerts JM. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, 105(8), 2812, 2008
- 2) Togawa T. et al.: Mol Genet Metab, 100(3), 257, 2010
- 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
- 5) 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
- 6) 社内資料：JR-051 の健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験
- 7) 社内資料：JR-051 の薬理試験
- 8) 社内資料：薬物動態におけるラットの単回静脈投与試験
- 9) 社内資料：薬物動態におけるサルの単回静脈投与試験
- 10) 社内資料：サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験
- 11) 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

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

海外では発売されていない（2018年9月）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当しない

IF-AG-002A
2018年11月改訂

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