

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

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

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
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	ファブラザイム [®] 点滴静注用5mg 1バイアル中（1.1mLの日局注射用水に溶解した時の1.0mL中） アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を5.0mg含有 ファブラザイム [®] 点滴静注用35mg 1バイアル中（7.2mLの日局注射用水に溶解した時の7.0mL中） アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）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）(JAN) 洋名：Agalsidase Beta (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2004年（平成16年）1月29日 薬価基準収載年月日：2004年（平成16年）4月23日 発売年月日：2004年（平成16年）4月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2016年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<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を掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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か審査・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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構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、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構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		8. 生物学的試験法	8
1. 開発の経緯	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
II. 名称に関する項目		11. 力価	8
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
(1) 和名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(2) 洋名	3	14. その他	8
(3) 名称の由来	3	V. 治療に関する項目	
2. 一般名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和名(命名法)	3	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名(命名法)	3	3. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床効果	10
4. 分子式及び分子量	4	(3) 臨床薬理試験	11
5. 化学名(命名法)	4	(4) 探索的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(5) 検証的試験	11
7. CAS登録番号	4	1) 無作為化並行用量反応試験	11
III. 有効成分に関する項目		2) 比較試験	11
1. 物理化学的性質	5	3) 安全性試験	12
(1) 外観・性状	5	4) 患者・病態別試験	12
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	12
(3) 吸湿性	5	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)	12
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	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	12
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6) 分配係数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	13
3. 有効成分の確認試験法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
4. 有効成分の定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
IV. 製剤に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移・測定法	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
2. 製剤の組成	6	(4) 中毒域	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(5) 食事・併用薬の影響	15
(2) 添加物	6	(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	15
(3) 電解質の濃度	7	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(1) 解析方法	15
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	15
3. 注射剤の調製法	7	(3) バイオアベイラビリティ	15
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 消失速度定数	16
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(物理化学的变化)	8		

(5) クリアランス	16	14. 適用上の注意	25
(6) 分布容積	16	15. その他の注意	26
(7) 血漿蛋白結合率	16	16. その他	26
3. 吸収	16		
4. 分布	16	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	17	1. 薬理試験	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に 関する項目」参照）	27
(3) 乳汁への移行性	17	(2) 副次的薬理試験	27
(4) 髄液への移行性	17	(3) 安全性薬理試験	27
(5) その他の組織への移行性	17	(4) その他の薬理試験	27
5. 代謝	17	2. 毒性試験	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の 分子種	17	(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17	(4) その他の特殊毒性	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17		
6. 排泄	18	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	18	1. 規制区分	29
(2) 排泄率	18	2. 有効期間又は使用期限	29
(3) 排泄速度	18	3. 貯法・保存条件	29
7. トランスポーターに関する情報	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
8. 透析等による除去率	18	(1) 薬局での取り扱い上の留意点に ついて	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		(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）	29
1. 警告内容とその理由	19	(3) 調剤時の留意点について	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19	5. 承認条件等	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	19	6. 包装	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	19	7. 容器の材質	30
5. 慎重投与内容とその理由	20	8. 同一成分・同効薬	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	20	9. 国際誕生年月日	30
7. 相互作用	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
(1) 併用禁忌とその理由	22	11. 薬価基準収載年月日	30
(2) 併用注意とその理由	22	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	30
8. 副作用	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
(1) 副作用の概要	22	14. 再審査期間	30
(2) 重大な副作用と初期症状	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
(3) その他の副作用	23	16. 各種コード	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	24	17. 保険給付上の注意	31
(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	24	XI. 文 献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	24	1. 引用文献	32
9. 高齢者への投与	24	2. その他の参考文献	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25	XII. 参考資料	
11. 小児等への投与	25	1. 主な外国での発売状況	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25	2. 海外における臨床支援情報	33
13. 過量投与	25	XIII. 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

ファブリー病は、ライソゾーム加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) の活性欠損又は低下に起因し、X連鎖性遺伝形式をとる、スフィンゴ糖脂質代謝異常症である。 α -Gal は、この酵素の主要な基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) を代謝するが、この酵素活性欠損により GL-3や類似の糖脂質が、主に腎臓、心臓の血管内皮や平滑筋及び自律神経系などのライソゾーム内に蓄積する。その結果、ファブリー病患者の血漿及び尿中に GL-3高値が認められる。臨床症状は、四肢の疼痛や不快な異常知覚で発症し、次第に無汗症、角膜混濁、皮膚の被角血管腫などの症状が明らかになる。さらに進行すると腎不全、心不全、脳血管障害を起こし死亡にいたり、平均死亡年齢は40歳前後であるといわれている。これまで行われてきた治療は、疼痛、腎不全、心不全等ファブリー病の進行に伴い発現する症状の重症度に応じた対症療法であり、病因の軽減ないし進行の抑制を期待できるものではない。

1988年1月、米国 Genzyme Corporation (以下 Genzyme 社) は、ファブリー病を適応とする α -Gal の開発に関して、オーファンドラッグの指定を受けた。以来 Genzyme 社は遺伝子組換えヒト α -Gal (r-h α Gal) の大量生産方法を確認し、ファブリー病の酵素補充療法の研究を行っている。

米国では1998年4月に治験が開始され、同年5月優先審査の指定を受けた。米国及び欧州の8施設において第3相多施設無作為割り付け二重盲検プラセボ対照試験が1999年3月から2000年4月まで実施された。第3相試験完了後、米国では2000年6月 FDA に新薬承認申請を提出し2003年4月に承認を受け、欧州では2000年7月に販売承認申請を提出、2001年8月に承認を受けている。本邦においては、1999年8月希少疾病用医薬品の指定を受け、2004年1月に医薬品輸入承認 (現在の医薬品製造販売承認) を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) は α -Gal の遺伝子組換え体であり、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞培養を用いた組換え DNA 技術により産生される。アミノ酸配列ならびにコード化したヌクレオチド配列は、 α -Gal の天然体と同一である。
- 2) 国内¹⁾と海外²⁾における臨床試験では、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、腎臓、皮膚、心臓において GL-3の除去が認められた。(10頁参照)
- 3) 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³⁾では、隔週1.0mg/kg の最長54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。(10頁参照)
- 4) 海外における第4相二重盲検比較試験⁴⁾では、隔週1.0mg/kg の最長35ヶ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

I . 概要に関する項目

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。

(10頁参照)

- 5) 国内における臨床試験では、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。抗体を発現した国内臨床試験のファブリー病患者11例中7例 (64%)、海外臨床試験の患者95例中83例 (87%) においては、抗体発現は投与開始から3ヶ月以内に認められた。海外臨床試験における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。(10頁参照)
- 6) Infusion associated 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³⁾。(11頁参照)
- 7) 国内における製造販売後臨床試験⁵⁾では、心ファブリー病患者6例を対象に1回1mg/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、左室後壁厚及び左室心筋重量の投与156週後のベースラインからの変化量 [最小二乗平均の点推定値 (95%信頼性区間)] はそれぞれ0.37 (-3.88~4.61)、-0.33 (-3.31~2.64)、22.70 (-106.57~151.97) であった。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。(11頁参照)
- 8) 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 infusion associated 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。[承認申請時] (22頁参照)
- 9) 使用成績調査及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。[再審査終了時] (22頁参照)
- 10) 心ファブリー病患者を対象とした製造販売後臨床試験において、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。[再審査終了時] (22頁参照)
- 11) 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) があらわれることがある。(22頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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) 洋名

FABRAZYME®

(3) 名称の由来

「ファブリー病に対する遺伝子組換え型酵素製剤」の意味で、疾患名のファブリー病と語幹に酵素を表す語尾「ザイム」を付けた。

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）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Agalsidase Beta（Genetical Recombination）（JAN）
agalsidase beta（INN）

(3) ステム

酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は398個のアミノ酸からなる、Asn₁₀₈、Asn₁₆₁及びAsn₁₈₄の3ヶ所にN結合型糖鎖を持つ糖たん白質である。アミノ酸の理論分子量は45,349Da（分子式：C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇）となり、MALDI-TOF 質量分析により糖鎖を含めた分子量の実測値は主に51,249±101Da 及び少量の47,780±147Da を示した。生理条件下では非共有結合のホモ2量体構造を示す。

Leu-Asp-Asn-Gly-Leu-Ala-Arg-Thr-Pro-Thr-Met-Gly-Trp-Leu-His-Trp-Glu-Arg-Phe-Met-Cys-Asn-Leu-Asp-Cys-Gln-Glu-Glu-Pro-Asp-Ser-Cys-Ile-Ser-Glu-Lys-Leu-Phe-Met-Glu-Met-Ala-Glu-Leu-Met-Val-Ser-Glu-Gly-Trp-Lys-Asp-Ala-Gly-Tyr-Glu-Tyr-Leu-Cys-Ile-Asp-Asp-Cys-Trp-Met-Ala-Pro-Gln-Arg-Asp-Ser-Glu-Gly-Arg-Leu-Gln-Ala-Asp-Pro-Gln-Arg-Phe-Pro-His-Gly-Ile-Arg-Gln-Leu-Ala-Asn-Tyr-Val-His-Ser-Lys-Gly-Leu-Lys-Leu-Gly-Ile-Tyr-Ala-Asp-Val-Gly-Asn-Lys-Thr-Cys-Ala-Gly-Phe-Pro-Gly-Ser-Phe-Gly-Tyr-Tyr-Asp-Ile-Asp-Ala-Gln-Thr-Phe-Ala-Asp-Trp-Gly-Val-Asp-Leu-Leu-Lys-Phe-Asp-Gly-Cys-Tyr-Cys-Asp-Ser-Leu-Glu-Asn-Leu-Ala-Asp-Gly-Tyr-Lys-His-Met-Ser-Leu-Ala-Leu-Asn-Arg-Thr-Gly-Arg-Ser-Ile-Val-Tyr-Ser-Cys-Glu-Trp-Pro-Leu-Tyr-Met-Trp-Pro-Phe-Gln-Lys-Pro-Asn-Tyr-Thr-Glu-Ile-Arg-Gln-Tyr-Cys-Asn-His-Trp-Arg-Asn-Phe-Ala-Asp-Ile-Asp-Asp-Ser-Trp-Lys-Ser-Ile-Lys-Ser-Ile-Leu-Asp-Trp-Thr-Ser-Phe-Asn-Gln-Glu-Arg-Ile-Val-Asp-Val-Ala-Gly-Pro-Gly-Gly-Trp-Asn-Asp-Pro-Asp-Met-Leu-Val-Ile-Gly-Asn-Phe-Gly-Leu-Ser-Trp-Asn-Gln-Gln-Val-Thr-Gln-Met-Ala-Leu-Trp-Ala-Ile-Met-Ala-Ala-Pro-Leu-Phe-Met-Ser-Asn-Asp-Leu-Arg-His-Ile-Ser-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Leu-Leu-Gln-Asp-Lys-Asp-Val-Ile-Ala-Ile-Asn-Gln-Asp-Pro-Leu-Gly-Lys-Gln-Gly-Tyr-Gln-Leu-Arg-Gln-Gly-Asp-Asn-Phe-Glu-Val-Trp-Glu-Arg-Pro-Leu-Ser-Gly-Leu-Ala-Trp-Ala-Val-Ala-Met-Ile-Asn-Arg-Gln-Glu-Ile-Gly-Gly-Pro-Arg-Ser-Tyr-Thr-Ile-Ala-Val-Ala-Ser-Leu-Gly-Lys-Gly-Val-Ala-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Phe-Ile-Thr-Gln-Leu-Leu-Pro-Val-Lys-Arg-Lys-Leu-Gly-Phe-Tyr-Glu-Trp-Thr-Ser-Arg-Leu-Arg-Ser-His-Ile-Asn-Pro-Thr-Gly-Thr-Val-Leu-Leu-Gln-Leu-Glu-Asn-Thr-Met-Gln-Met-Ser-Leu-Lys-Asp-Leu-Leu

Asn：糖鎖結合部位

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子量：約51,000

5. 化学名(命名法)

(本質)

[和名]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

[英名]Homodimer consisting of two identical glycoprotein subunits (molecular weight: ca.
51,000) consisting of 398 amino acid residues (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇ ; molecular
weight:45,351.21), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a
human alpha galactosidase A-cDNA derived from human fibroblasts-mRNA

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：遺伝子組換え型ヒト α -ガラクトシダーゼ (r-h α Gal)

治験番号：JC0599

7. CAS 登録番号

104138-64-9 : alpha galactosidase A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は組換え DNA 技術を応用して製造されたヒト α -Gal を含む無色澄明な液である。

(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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.8~7.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2~10℃	4週間	ステンレススチール製容器	r-h α Gal 活性、pH、重合体、 r-h α Gal たん白質含量、 r-h α Gal 純度	4週間安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ

糖鎖構造確認試験

4. 有効成分の定量法

(1) α -Gal 活性 (発色合成基質法)

(2) α -Gal たん白質含量試験 (HPLC)

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：用時溶解注射剤（凍結乾燥製剤）

2) 外観：無色透明のバイアル

（1バイアル中アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を5.0mg、35.0mg含有）

3) 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。
溶解液は無色澄明である（本剤を日局注射用水で5mg/mLに溶解したとき）。

(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：6.8～7.2（本剤を日局注射用水で5mg/mLに溶解したとき）

浸透圧比：0.9～1.1（本剤を日局注射用水で5mg/mLに溶解したとき）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

表IV－1

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}
アガルシダーゼ ベータ （遺伝子組換え） ^{※3}	5.0mg	35.0mg

※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ウシ血清を使用している。

(2) 添加物

表IV－2

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}
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

※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

IV. 製剤に関する項目

(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

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤は、日局注射用水で用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。1バイアルを5mg 製剤は1.1mL、35mg 製剤は7.2mL の日局注射用水でそれぞれ溶解し、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。必要な薬液量を日局生理食塩液で希釈して500mL とする。

なお、溶解液は無色澄明で、異物を認めず、単回使用とするため保存剤は含まれない。

「Ⅷ-14 適用上の注意」の項を参照

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

表IV-3. 5mg/35mg 製剤

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	結果
長期安定性	5±3℃	36ヶ月	36ヶ月間安定であった。
加速試験	25±2℃ 60±5%	6ヶ月	6ヶ月間安定であった。

6. 溶解後の安定性

表IV-4. 35mg 製剤

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	結果
溶解後の安定性	25±2℃ 60±5%	96時間	96時間安定であった。

5mg 製剤については、溶解後の組成が35mg 製剤と同様であるため実施していない。

IV. 製剤に関する項目

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

α -Gal 活性（発色合成基質法）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) α -Gal 活性（発色合成基質法）

(2) α -Gal たん白質含量試験（HPLC）

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) α -Gal 活性（発色合成基質法）

(2) α -Gal たん白質含量試験（HPLC）

11. 力価

α -Gal 活性（発色合成基質法）

12. 混入する可能性のある夾雑物

ハムスター由来 α -Gal、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の DNA 及びたん白質培養工程由来のウシ由来たん白質

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、溶解約30分前にはバイアルを室温に戻し、20～22ゲージの針を使用して、バイアルのゴム栓に対して直角にゆっくり刺すこと。

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>

本剤はファブリー病患者で欠損している酵素を投与する酵素補充療法であることから、効能・効果に関連する使用上の注意として「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」を設定した。

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）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。（「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

(2)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。

<解説>

(1)、(2)

現在まで報告されている副作用の主なものは infusion associated reaction であり、多くは軽度～中等度の発熱や悪寒である。これらの infusion associated reaction に対する処置は、第一に投与速度を下げる必要があることから記載した。

なお、詳細は「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。

また、長期継続投与することにより本剤の忍容性が向上した場合の投与速度の制限緩和の可能性については、海外での長期間の臨床試験において、58例中54例（93%）の患者で1回以上の投与を2.5時間以内、58例中45例（78%）の患者で2.0時間以内で投与を完了し、平均投与時間は2.2時間であったとの報告がある⁶⁾。

国内での臨床試験及び海外での主要臨床試験では、投与するために調製した最終液量は過敏反応などを防止するために、生理食塩液で500mL に希釈し0.25mg/分以下の投与速度で点滴静注されたことから、本項目を設定した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

- (1) 国内¹⁾と海外²⁾における臨床試験では、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オシルセラミド（GL-3）の除去が認められた。
- (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³⁾では、隔週1.0mg/kg の最長54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）及び疼痛評価（McGill 簡易表）でも改善が認められ、推算糸球体ろ過量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。

表 V-1. 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			
		プラセボ群	実薬群	(6ヶ月間)		(54ヶ月間)	
				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	12/13	0/29	20/29	24/24	23/25	5/5	3/3
心臓	1/1	1/29	21/29	13/18	19/22	3/5	3/3
皮膚	12/13	1/29	29/29	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

- (3) 海外における第4相二重盲検比較試験⁴⁾では、隔週1.0mg/kg の最長35ヶ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。
- (4) 国内における臨床試験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¹⁾。抗体を発現した国内臨床試験のファブリー病患者11例中7例（64%）、海外臨床試験の患者95例中83例（87%）においては、抗体発現は投与開始から3ヶ月以内に認められた¹⁾²⁾。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³⁾。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。
- (5) 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 associated 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。

V. 治療に関する項目

- (6) Infusion associated 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³⁾。
- (7) 海外における臨床試験では、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⁷⁾。
- (8) 国内における製造販売後臨床試験⁵⁾では、心ファブリー病患者6例を対象に1回1mg/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、左室後壁厚及び左室心筋重量の結果は下表の通りであった。

表V-2

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。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

反復投与オープン試験 (海外第1/2相臨床試験)⁸⁾

男性症例に r-h α Gal を隔週 (0.3、1、3mg/kg) 又は隔日 (1、3mg/kg) で5回静脈内投与し、r-h α Gal の薬物動態を評価、各組織中の蓄積 GL-3の除去効果による有効性及び安全性の評価を行った。本試験の結果から、その後の試験の用量は隔週、1mg/kg と選定した。

(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

「V-3. (2) 臨床効果」の項(1)を参照

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

「V-3. (2) 臨床効果」の項(8)を参照

(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)

使用成績調査、特定使用成績調査(特別調査)：

「VIII-8. (1) 副作用の概要」の項参照

製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

「V-3. (2) 臨床効果」の項(8)、「VIII-8. (1) 副作用の概要」の項参照

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

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した。

「VIII-8. (1) 副作用の概要」の項参照

2. 長期使用、小児等における有効性及び安全性についての特別調査については、小児に対する調査は実施しなかったが、実施した長期調査(少なくとも観察期間1年以上)及び使用成績調査において小児(15歳未満)の使用例を各々23例及び3例含んでいた。

長期使用の安全性については「VIII-8. (1) 副作用の概要」の項参照

3. 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た国内での市販後臨床試験を実施した。

「V-3. (2) 臨床効果」の項(8)、「VIII-8. (1) 副作用の概要」の項参照

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

α -Gal

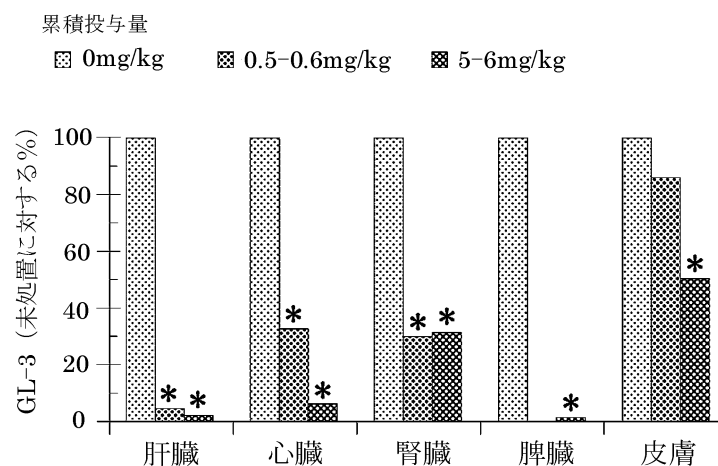
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ファブリー病は、 α -Gal の活性が正常以下又は欠損していることから細胞膜の代謝過程においてその中間産物である GL-3 が分解されず、組織中のライソゾームの中に進行性に蓄積する。本剤の有効成分である r-h α Gal は内因性のヒト糖たん白質である α -Gal と同等である。r-h α Gal は細胞膜のマンノース6リン酸レセプター等を介し細胞内にとりこまれ、蓄積した GL-3を減少させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁹⁾

α -Gal SV129ノックアウトマウスには α -Gal 活性がなく、各組織に GL-3が蓄積するため、生化学的に有用なファブリー病の動物モデルである。r-h α Gal の反復投与（隔日投与×8回）による α -Gal SV129ノックアウトマウスの臓器中 GL-3の減少に及ぼす効果を評価するため、組織ホモジネートから抽出した GL-3を ELISA 法により定量した。その結果、下図に示すように GL-3の蓄積は用量依存的に減少した。累積投与量として5～6mg/kg 投与において、全ての臓器でコントロールと比較して有意な減少が認められた（ $p < 0.05$: Dunnett 検定）。



図VI-1. r-h α Gal の反復投与時（隔日投与×8回）による α -Gal SV129ノックアウトマウスの臓器中 GL-3減少効果

累積投与量：

☐0.5～0.6mg/kg=0.065～0.07mg/kg×8回。この投与量の脾臓に対する効果は検討せず。

▨5～6mg/kg=0.66～0.75mg/kg×8回。

（臓器中 GL-3は最終回投与から1～2日後に測定。）

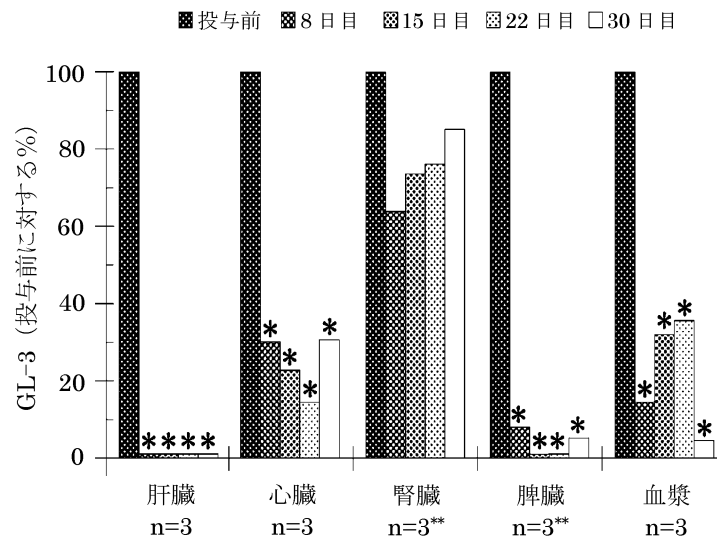
*は投与後の GL-3減少量が統計学的に有意差があることを示す。

（ $p < 0.05$: Dunnett 検定）

VI. 薬効薬理に関する項目

α -Gal SV129ノックアウトマウスに対し r-h α Gal の単回投与 (0.7mg/kg) が GL-3量に及ぼす影響の経時変化を検討した。単回投与後、各時点を経過したマウスの組織をホモジネートし、ELISA 法により GL-3を定量した。

肝臓、心臓、脾臓及び血漿では測定した全時点 (8~30日) において GL-3の有意な減少が見られ ($p < 0.05$: Dunnett 検定)、投与後30日まで、GL-3の再蓄積はほとんど認められなかった。



図VI-2. r-h α Gal 0.7mg/kg の単回投与後の組織及び血漿中 GL-3量に対する効果

* : 投与前と投与後の統計学的有意差があることを示す ($p < 0.05$: Dunnett 検定)

** : 15日目のみ n=2

(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¹⁰⁾

(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1mg/kg を単回点滴静注した時の最高血中濃度到達時間は点滴投与開始180分後（中央値；点滴投与中）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人のファブリー病患者13例に本剤1mg/kg を単回点滴静注した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表Ⅶ－ 1

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (分・ng/mL)	T _{1/2} (分)
1,531±551	362,213±107,244	96.7±24.7

平均値±SD

(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¹¹⁾

日本人のファブリー病患者13例に本剤1mg/kg を隔週点滴静注した時の薬物動態パラメータは(4)～(6)に示すとおりである。

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

表VII-2

初回投与時(n=13)	投与11回目(n=12)
0.00746±0.00131 分 ⁻¹	0.00596±0.00291 分 ⁻¹

平均値±SD

(5) クリアランス

表VII-3

初回投与時(n=13)	投与11回目(n=12)
3.02±0.92mL/分/kg	3.61±5.10mL/分/kg

平均値±SD

(6) 分布容積

表VII-4

初回投与時(n=13)	投与11回目(n=12)
0.42±0.15L/kg	0.50±0.39L/kg

平均値±SD

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収¹²⁾

該当資料なし

〈参考〉

表VII-5

動物	用量 (mg/kg)	MRT (分)	推定百分率 AUC	T _{1/2} (分)	用量換算 AUC (分・kg/mL)
ラット	3	23.1±8.6	0.09±0.07	18.9±10.8	225.5±54.45
	10	37.0±1.6	0.07±0.05	21.2±2.1	549.6±137.45
	30	67.2±1.2	0.18±0.19	37.3±8.8	1184.0±39.03
イヌ	3	51.4±5.4	2.3±1.2	33.2±3.2	590.6±69.6
	9	82.2±14.4	9.6±4.6	51.2±11.0	1064±275.5
	27	244.6±82.3	45.0±13.6	171.9±63.9	2028±664.3

4. 分布¹³⁾

該当資料なし

〈参考〉

本剤3mg/kg をα-ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに単回静脈内投与したところ、ほとんどのα-Gal 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

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

VII. 薬物動態に関する項目

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。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

<解説>

国内における臨床試験では、13例中11例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7例で infusion associated reaction が報告された。国内の臨床試験中に発現した主な副作用は、infusion associated 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%）であったが、市販後において重篤なアナフィラキシーが発現する可能性は否定できないため、『警告』の項を設定した。

なお、詳細は「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。

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（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

<解説>

本剤の有効成分であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖たん白質である。本剤がたん白質製剤であること、また、これまでに外国において、特異的 IgE 又は皮膚試験陽性例が数例報告されていることから、I型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられる。従って、本剤の成分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は、禁忌とした。

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」の項を参照

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」の項を参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

(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（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

<解説>

国内における臨床試験では、13例中11例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7例で過敏反応が報告された。

本剤に対する IgG 抗体産生のため主にⅢ型アレルギー反応による過敏症状が高頻度に発現すると考えられる。

なお、詳細は「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照すること。

(2) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）

<解説>

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）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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 <input type="checkbox"/> 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）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) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- (1) 本剤の有効成分であるアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖たん白質であること、また、これまでに外国において特異的 IgE 又は皮膚試験陽性例が数例報告されていることから、I 型アレルギー反応によるアナフィラキシーショックが発現する可能性が考えられる。なお、アナフィラキシーショックに適切な対応を図るため、その発現に備え、緊急処置を取れるよう準備しておくこと。
- (2) 重篤な infusion associated reaction について、治療管理についての手引きを記載した。
- (3) 国内及び海外における臨床試験では、本剤投与により、大部分の患者（80～90%）で IgG 抗体が産生しており、そのような患者は infusion associated reaction を発現しやすいと考えられるため、定期的に IgG 抗体検査を行うことが望まれるとして、本項を設定した。

表Ⅷ－1. 国内の臨床試験での IgG 抗体検出までの時間（初回投与からの日数）¹⁴⁾

統計値	IgG 抗体検出までの時間 (初回投与からの日数)
平均値	63.3
中央値	53.0
標準偏差	33.4
最小値/最大値	26/126

被験者数：13例、IgG 抗体を認めた被験者数：11例

国内における臨床試験では、13例中11例（85%）で本剤に対する IgG 抗体産生が認められ、7例で過敏反応が報告された。

表Ⅷ－2. 国内の臨床試験において infusion associated reaction が見られ、過敏反応として報告された7例における IgE、IgG 抗体産生と補体活性検査結果¹⁴⁾

症例番号	投与回数	IgE 試験結果 (+/-)	IgG 試験結果 (+/-)	補体活性結果 (+/-)
B01	4	-	+	+
	5	-	+	+
	6	-	+	+
	7	-	+	+
	8	-	+	+
	9	-	+	+
B02	7	-	-*	-
B03	6	-	+	+
B05	10	-	+	-
B07	5	-	+	+
	6	-	+	-
	7	-	+	+
B10	8	-	+	-
	9	-	+	+
B11	8	-	+	+

*：8回目の投与までに IgG 抗体の陽性化が認められた。

なお、1例については、infusion associated reaction として徐脈が報告されたものの、IgG 抗体産生は認められなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4)本剤の承認時までの国内¹⁾及び海外²⁾における臨床試験では、本剤投与により組織細胞内に蓄積しているグロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去効果は認められているが、国内における臨床試験では、臨床症状の改善効果については十分に確立されていないことから本項を記載した。

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 **infusion associated 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。[承認申請時]

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。[再審査終了時]

心ファブリー病患者を対象とした製造販売後臨床試験において、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。[再審査終了時]

(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) (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、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。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}	1%以上	1%未満
血液およびリンパ系			好酸球増加症
心臓	頻脈		徐脈、動悸
眼			流涙増加
胃腸		悪心、腹痛、嘔吐	
全身および投与局所様態	体温変動感	胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫	
感染症および寄生虫症			胃腸炎
筋骨格系および結合組織	筋肉痛	疼痛	背部痛
神経系		頭痛	錯感覚
呼吸器、胸郭および縦隔	鼻炎	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫、喘鳴
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) 海外の自発報告で認められた副作用のため頻度不明。

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		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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-3.

器官分類/基本語	国内における臨床試験
	例数 (%)
投与患者総数	13
血液およびリンパ系	
好酸球増加症	1 (8)
心臓	
徐脈	1 (8)
眼	
流涙増加	1 (8)
全身および投与局所様態	
悪寒	5 (38)
無力症/疲労/倦怠感/嗜眠	2 (15)
発熱/高熱/体温上昇	4 (31)
胸痛/胸部不快感	1 (8)
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (8)
筋骨格系および結合組織	
疼痛/四肢痛	1 (8)
呼吸器、胸郭および縦郭	
呼吸困難*/呼吸困難増悪	1 (8)
鼻閉/鼻炎/鼻漏	2 (15)
咳嗽	1 (8)
呼吸窮迫	1 (8)
血管	
血圧上昇/高血圧	2 (15)

注：(%)は試験に組み入れた患者総数に基づいている。ある器官又は基本語内の有害事象を複数発現した患者はその器官又は基本語内で1回のみ集計している。

患者がある有害事象を複数回発現した場合、もっとも関連があると報告された事象の発現のみを集計している。

注：本剤との因果関係が、「関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連あり及び不明」のものを集計している。

* 国内における臨床試験にて報告された呼吸困難/呼吸困難増悪1例、呼吸窮迫1例は、添付文書においては合わせて「呼吸困難2例」として記載している。

(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）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）。

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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) 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ンダーゼ 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。
- (4) 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>

- (1) 他の注射剤との混合時の配合変化等の検討は行っていないことからこのように設定した。
- (2) 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とすること。
- (3) 1) 本剤は冷所保存（2～8℃）のため、バイアルのゴム栓が冷えて硬くなると、コアリング（針をさした際にゴム栓が削られ破片がバイアル内に混入すること）が起こりやすくなるため、溶解約30分前には室温に戻すことが必要である。溶解後の外観は、「無色澄明で異物を認めない」とされているので、溶解後、異物や変色が見られた場合は、使用しないこと。
 - 2) 「V-2. (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照
- (4) 万が一異物が混入した際に除去され、安全に投与できるよう使用の推奨をしている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意¹⁵⁾

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>

生殖・発生毒性試験において、妊娠ラットに10又は30mg/kg/日を11日間連続投与したところ、肝細胞壊死が発現した。本剤のマウスにおける肝臓内半減期は約3.6日であることから、大量の本成分の臓器内蓄積が壊死をもたらしたものと考えられた。本剤の用法・用量は、1mg/kg/2週間であり、安全性上問題になることはないと考えられるが、参考として記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹⁶⁾

イヌ（ビーグル犬）における心機能試験では、本剤を3又は9mg/kg 単回投与後の心臓への急性作用は認められなかった。本剤を27mg/kg の用量で投与したイヌ6匹中5匹で投与直後に一過性動脈圧低下が認められた。

心拍数、呼吸数、中心静脈圧には著しい影響はなかった。投与40分後にはすべてのパラメータは投与前値に回復した。

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」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¹⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

SD ラットに本剤3、9、27mg/kg を単回尾静脈内ボラス投与したところ、全例が試験期間中生存し、生存中に被験物質投与に関連した所見は認められなかった。体重増加率及び摂餌量は全群でほぼ同じであり、有意差は認められなかった。被験物質に関連すると考えられる病理所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラットに本剤3、10、30mg/kg の静脈内ボラス投与を週1回、27週間実施したところ、第3週の投与後にチアノーゼ及び四肢の腫脹を伴った重度の活動低下が認められたが、げっ歯類におけるアナフィラキシー反応と考えられ、その後は投与前15～20分にジフェンヒドラミンを前投与することで回避できた。投与終了後及び回復期間後の剖検において、臨床薬理パラメータ、肉眼的観察所見、病理組織学的所見、臓器重量に投与に関連した異常は認められなかった。

カニクイザルに本剤3、12、48mg/kg を6時間の緩速静注により、隔週で25週間投与した。本剤の忍容性は良好で、12及び48mg/kg の投与量で、軽い過敏反応と考えられる一般状態の異常が認められたが処置を要しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

SD ラットに本剤3、10、30mg/kg を妊娠7日目～17日目まで1日1回静脈内ボラス投与を行った。10及び30mg/kg 投与群で被験物質に関連すると思われる肝臓の所見が認められた。剖検の結果、肝臓に黄変領域が認められた。組織学的検査では、混合型の炎症性細胞浸潤物を伴う肝細胞壊死が斑状に分布していた。10mg/kg 投与群の腎臓の黄変領域及び腎盂の軽度拡張がみられた。

30mg/kg/日までの用量では全胚吸収例はなく、胎児の死亡も認められなかった。被験物質投与に関連した胎児の臓器あるいは骨格に異常は認められなかった。

肝臓に病理学的変化が見られたことから、母動物に対する本剤の無毒性量は、3mg/kg/日であった。発生に関する無毒性量は30mg/kg/日であった。

周産前後期の毒性試験は実施していない。

(4) その他の特殊毒性

変異原性/発がん性

本剤の変異原性又は発がん性の評価を目的とした試験は実施していない。

糖たん白質の構造をもつ原薬、その不純物及び最終製品中の添加剤（マンニトール及びリン酸ナトリウム）には、変異原性又は発がん性はないと考えられる。

抗原性

SD ラットに本剤3、10、30mg/kg/週を27週間反復投与し、12及び24週間投与後の抗体反応を ELISA 法を用いて評価した。本剤の投与を受けたほとんどのラットで本剤に対する抗体が生じた。本剤はヒトの酵素であり、したがって、ラットでは異種たん白質であるため、この免疫反応は予想されたものであった。用量反応性は認められなかった。12週投与後と24週投与後における抗体価は約90%低下し、反復投与後の免疫寛容の結果である可能性が高いと考えられる。

カニクイザルに本剤3、12、48mg/kg を隔週で25週間反復投与した。

抗体価は ELISA 法によって評価した。第13週では、本剤投与を受けた21匹中20匹で本剤に対する免疫応答が発現し、第25週には21匹中21匹で認められた。用量反応性あるいは雌雄間での有意差は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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

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）

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36ヶ月

使用期限：包装に表示されている期限内に使用すること

3. 貯法・保存条件

遮光保存、2～8℃

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り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。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。

(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）

該当事項なし

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品の指定を受けている。

6. 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

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

- ・無色透明のガラスバイアル
- ・栓はシリコン処理ブチル製ゴムキャップ及びプラスチック製フリップオフ式キャップ付きアルミニウム製キャップシール

8. 同一成分・同効薬

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

2001年8月3日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2004年（平成16年）1月29日

製造販売承認番号：ファブラザイム®点滴静注用 5mg ; 21600AMY00008000
ファブラザイム®点滴静注用35mg ; 21600AMY00009000

11. 薬価基準収載年月日

2004年（平成16年）4月23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

再審査結果通知日：2015年（平成27年）9月17日

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（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

10年：2004年（平成16年）1月29日～2014年（平成26年）1月28日（終了）

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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
ファブラザイム®点滴静注用5mg	116203502	3959409D1029	620001910
ファブラザイム®点滴静注用35mg	116204202	3959409D2025	620001911

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

- | | 資料請求番号 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1) 衛藤義勝 他:小児科診療 66 (8):1435-1444, 2003 | [FZ_0009] |
| 2) Eng CM., et al.:N. Engl. J. Med. 345 (1):9-16, 2001 | [FZ_0010] |
| 3) Germain DP., et al.:J. Am. Soc. Nephrol. 18 (5):1547-1557, 2007 | [FZ_0011] |
| 4) Banikazemi M., et al.:Ann. Intern. Med. 146 (2):77-86, 2007 | [FZ_0012] |
| 5) 社内資料;心ファブリー病患者における α -ガラクトシターゼ A(r-h α 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 | [FZ-04] |
| 6) Wilcox WR., et al.:Am. J. Hum. Genet. 75 (1):65-74, 2004 | [FZ_0016] |
| 7) Bodensteiner D., et al.:Genet. Med. 10 (5):353-358, 2008 | [FZ_0013] |
| 8) Eng CM., et al.:Am. J. Hum. Genet. 68 (3):711-722, 2001 | [FZ_0015] |
| 9) 社内資料;マウスにおける単回及び反復投与試験, 1998 | [FZ-05] |
| 10) 社内資料;単回投与後の血中濃度, 1998 | [FZ-02] |
| 11) 社内資料;反復投与後の薬物動態, 2001 | [FZ-02] |
| 12) 社内資料;ラットとイヌにおける薬物動態, 1998 | [FZ-06] |
| 13) 社内資料;マウスにおける分布・代謝, 1998 | [FZ-03] |
| 14) 社内資料;本邦における第2相試験, 2001 | [FZ-07] |
| 15) 社内資料;ラット生殖発生毒性試験, 2001 | [FZ-01] |
| 16) 社内資料;非臨床毒性試験, 1998 | [FZ-08] |

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

ファブラザイム®は2014年10月現在、世界70以上の国と地域で承認されている。

表XII-1

国名	製品名	承認年月
EU(27ヶ国)	Fabrazyme	2001年8月
オーストラリア	Fabrazyme	2002年5月
韓国	Fabrazyme	2002年8月
米国	Fabrazyme	2003年4月

2. 海外における臨床支援情報

FDA : Pregnancy Category B (2008年12月)

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal studies have revealed no evidence of harm to the fetus, however, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

OR

Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

