

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 2008 に準拠して作成

遺伝子組換え糖原病Ⅱ型治療剤

マイオザイム[®] 点滴静注用 50mg

MYOZYME[®]

アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用

剤形	注射剤（凍結乾燥品）
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	1バイアル中にアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を52.5mg含有
一般名	和名：アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え） (JAN) 洋名：Alglucosidase Alfa (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：2007年（平成19年）4月18日 薬価基準収載年月日：2007年（平成19年）6月8日 発売年月日：2007年（平成19年）6月11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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	8. 生物学的試験法	8
		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
		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. 治療上注意が必要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		
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	3	1. 効能又は効果	9
(2) 洋名(命名法)	3	2. 用法及び用量	9
(3) ステム	3	3. 臨床成績	10
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	10
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床効果	10
5. 化学名(命名法)	4	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12
7. CAS登録番号	4	(5) 検証的試験	12
		1) 無作為化並行用量反応試験	12
III. 有効成分に関する項目		2) 比較試験	12
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		
(6) 分配係数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(7) その他の主な示性値	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 薬理作用	13
3. 有効成分の確認試験法	5	(1) 作用部位・作用機序	13
4. 有効成分の定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
		(3) 作用発現時間・持続時間	18
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	19
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(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	19
(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	19
2. 製剤の組成	6	(4) 中毒域	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(5) 食事・併用薬の影響	21
(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	21
(3) 電解質の濃度	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) コンパートメントモデル	21
(5) その他	6	(2) 吸収速度定数	21
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		

(3) バイオアベイラビリティ	21
(4) 消失速度定数	22
(5) クリアランス	22
(6) 分布容積	22
(7) 血漿蛋白結合率	22
3. 吸収	22
4. 分布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	29
(1) 副作用の概要	29
(2) 重大な副作用と初期症状	29
(3) その他の副作用	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30
(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	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33

13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	35
16. その他	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	36
(2) 副次的薬理試験	36
(3) 安全性薬理試験	36
(4) その他の薬理試験	36
2. 毒性試験	36
(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 反復投与毒性試験	37
(3) 生殖発生毒性試験	38
(4) その他の特殊毒性	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
(1) 薬局での取り扱いについて	40
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	42

XI. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備考

その他の関連資料	46
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マイオザイム〔一般名：アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）〕は糖原病Ⅱ型（Ⅱ型糖原貯蔵障害、ポンペ病、又は酸性マルターゼ欠損症とも呼ばれる）の治療を目的として、米国ジェンザイム社で開発された酵素補充療法剤である。

糖原病Ⅱ型は、先天的な遺伝子異常により酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）と呼ばれる酵素が体内で欠損している疾患である。この酵素はライソゾームと呼ばれる細胞内の小器官に存在し、グリコーゲンをグルコースに分解している。GAAが欠損すると、グリコーゲンが分解されずライソゾーム内に蓄積し、その結果ライソゾームが肥大することで最終的には筋機能障害を引き起こす疾患である。その障害は特に心臓、呼吸器及び骨格筋組織に顕著であり、心筋症、呼吸機能障害を含む進行型筋力低下に至る。糖原病Ⅱ型の発症率は、全世界でも推定1/40,000人と非常に低く、希少疾病である。本邦では、平成13年より特定疾患研究事業の対象とされ、東京慈恵会医科大学の衛藤教授らが行った「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班」による一次調査では、29例の患者が報告されている（平成13年度特定疾患対策研究事業研究報告書）。

本邦において糖原病Ⅱ型は、発症時期と臨床経過に基づいて、「乳児型」、「小児型」、「成人型」に一般的に分類される。これらのサブタイプのうち、重症度が最も高いのは急速進行性の乳児型であり、生後12ヵ月以内に症状・兆候が発現する。心臓及び骨格筋にグリコーゲンが大量に蓄積すると、急速な心筋症の進行及び筋力低下とともに、筋緊張低下を引き起こす。また、運動発達の完全な阻害がしばしば認められ、運動発達が正常な場合でもその後は次第に失われ、心不全又は呼吸不全により生後1年以内にほとんどの患者が死に至る。しかしこれまで、糖原病Ⅱ型に対する有効な治療法はなく、対症療法のみが行われてきた。GAAの酵素補充療法は、ライソゾーム中のGAA活性を回復して蓄積グリコーゲンの除去と、それ以上のグリコーゲン蓄積を抑制することが期待され、糖原病Ⅱ型の有効な治療法として1960年代から注目されてきた。初期の酵素補充療法では、ヒト胎盤由来のGAA等が使用されたが、供給量が少ないことや免疫原性の問題から、臨床応用には至らなかった。その後、遺伝子組換え技術の進歩により、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来の遺伝子組換えヒトGAA（rhGAA）が開発され、*in vitro*及び*in vivo*での有効性が認められたことから、臨床試験が開始された。

本剤は、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静脈内投与に用いる凍結乾燥製剤である。糖原病Ⅱ型と確定診断された患者に対する酵素補充療法治療薬として開発され、2006年3月には欧州で、また、2006年4月には米国で承認された。

本邦においては、2006年2月に希少疾病用医薬品として指定され、さらに第4回未承認薬使用問題検討会議（2006年4月）において、外国臨床試験成績に基づき製造販売承認申請を行うことが妥当と判断されたため、欧米での臨床試験データを基に製造販売承認申請を行い、2007年4月に承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) マイオザイムは酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) の遺伝子組換え製剤であり、世界で初めて承認された糖原病Ⅱ型に対する酵素補充療法製剤である。
- 2) マイオザイムの有効成分である遺伝子組換えヒト GAA (rhGAA) は CHO 細胞培養を用いた組換え DNA 技術により産生される896個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、ライソゾーム内に効率よく移送するリン酸化オリゴマンノース、オリゴマンノース及び複合型糖鎖をしている。
- 3) 本剤の2週間に1回の点滴静注により、ライソゾーム内に蓄積しているグリコーゲンを分解、代謝し、蓄積したグリコーゲンを低下させる。(15～16頁参照)
- 4) 生後6ヵ月以下の人工呼吸補助を要しない乳児型糖原病Ⅱ型患者18例を対象とし、本剤 20mg/kg 又は40mg/kg を隔週、52週間投与した。無治療のヒストリカルコントロール群*の患者では、生後18ヵ月での生存率が1.9% (95%信頼区間0.0～5.5) であったのに対し、本剤を投与した患者では、生後18ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率は88.9% (95%信頼区間74.4～100) であった。(10頁参照)
- 5) 外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした主要な臨床試験において本剤 (20mg/kg 又は40mg/kg) が投与された糖原病Ⅱ型患者39例中、副作用が報告されたのは24例 (61.5%) であり、主に infusion associated reaction (IAR: 本剤投与中又は投与終了後数時間以内に発現した有害事象のうち、本剤の投与との関連性が否定できない有害事象) であった。主な副作用は、発熱 (25.6%)、酸素飽和度低下 (17.9%)、蕁麻疹 (15.4%)、潮紅 (12.8%)、発疹 (12.8%)、咳嗽 (12.8%)、頻呼吸 (12.8%) 等であった。(承認申請時) (29～32頁参照)
外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験では、本剤が投与された60例中副作用が報告されたのは32例 (53.3%) であり、主に infusion associated reaction であった。主な副作用は、頭痛、蕁麻疹、多汗症、悪心 (各8.3%)、胸部不快感、浮動性めまい、筋攣縮 (各6.7%) 等であった。(29～32頁参照)
- 6) 重大な副作用

- ・ infusion associated reaction (IAR) (頻度不明) : 本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈、咳嗽、酸素飽和度低下、頻呼吸、喘鳴等の infusion associated reaction が発現することがある。
- ・ 免疫関連反応 (頻度不明) : 本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血尿等の免疫関連反応が発現することがある。

* Natural History Study は、本剤による治療試験ではなく、未治療の乳児型糖原病Ⅱ型患者のカルテ情報に基づくレトロスペクティブ研究である。ヒストリカルコントロール群は、この調査研究データに基づいて設定された。

注) 効能・効果に関連する使用上の注意

成人型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

用法・用量

通常、アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マイオザイム®点滴静注用50mg

(2) 洋名

MYOZYME®

(3) 名称の由来

筋 (muscle) という意味を持つ “Myo” と、酵素 (enzyme) 補充を表す “zyme” から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Alglucosidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

alglucosidase alfa (INN)

(3) ステム

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (別名: 組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ、以降 rhGAA) は、896個のアミノ酸からなるシングルポリペプチドで、7カ所に N 結合型糖鎖を有し、コンプレックス型、ハイマンノース型及びマンノース-6-リン酸結合のハイマンノース型の糖鎖構造を持つ糖タンパク質である。

Gln¹-Gln-Gly-Ala-Ser-Arg-Pro-Gly-Pro-Arg-Asp-Ala-Gln-Ala-His-Pro-Gly-Arg-Pro-Arg-Ala-Val-Pro-Thr-Gln-Cys-Asp-Val-Pro-Pro-Asn-Ser-Arg-Phe-Asp-Cys-Ala-Pro-Asp-Lys-Ala-Ile-Thr-Gln-Glu-Gln-Cys-Glu-Ala-Arg-Gly-Cys-Cys-Tyr-Ile-Pro-Ala-Lys-Gln-Gly-Leu-Gln-Gly-Ala-Gln-Met-Gly-Gln-Pro-Trp-Cys-Phe-Phe-Pro-Pro-Ser-Tyr-Pro-Ser-Tyr-Lys-Leu-Glu-Asn⁸⁴-Leu-Ser-Ser-Ser-Glu-Met-Gly-Tyr-Thr-Ala-Thr-Leu-Thr-Arg-Thr-Thr-Pro-Thr-Phe-Phe-Pro-Lys-Asp-Ile-Leu-Thr-Leu-Arg-Leu-Asp-Val-Met-Met-Glu-Thr-Glu-Asn-Arg-Leu-His-Phe-Thr-Ile-Lys-Asp-Pro-Ala-Asn-Arg-Arg-Tyr-Glu-Val-Pro-Leu-Glu-Thr-Pro-Arg-Val-His-Ser-Arg-Ala-Pro-Ser-Pro-Leu-Tyr-Ser-Val-Glu-Phe-Ser-Glu-Glu-Pro-Phe-Gly-Val-Ile-Val-His-Arg-Gln-Leu-Asp-Gly-Arg-Val-Leu-Leu-Asn¹²⁷-Thr-Thr-Val-Ala-Pro-Ile-Phe-Phe-Ala-Asp-Gln-Phe-Ile-Gln-Ile-Ser-Thr-Ser-Leu-Pro-Ser-Gln-Tyr-Ile-Thr-Gly-Ile-Ala-Glu-His-Leu-Ser-Pro-Leu-Met-Leu-Ser-Thr-Ser-Trp-Thr-Arg-Ile-Thr-Leu-Trp-Asn-Arg-Asp-Leu-Ala-Pro-Thr-Pro-Gly-Ala-Asn-Leu-Tyr-Gly-Ser-His-Pro-Phe-Tyr-Leu-Ala-Leu-Glu-Asp-Gly-Ser-Ala-His-Gly-Val-Phe-Leu-Leu-Ser-Asn-Ala-Met-Asp-Val-Val-Leu-Gln-Pro-Ser-Pro-Ala-Leu-Ser-Trp-Arg-Ser-Thr-Gly-Ile-Leu-Asp-Val-Tyr-Ile-Phe-Leu-Gly-Pro-Glu-Pro-Lys-Ser-Val-Val-Gln-Gln-Tyr-Leu-Asp-Val-Val-Gly-Tyr-Pro-Phe-Met-Pro-Pro-Tyr-Trp-Gly-Leu-Gly-Phe-His-Leu-Cys-Arg-Trp-Gly-Tyr-Ser-Ser-Thr-Ala-Ile-Thr-Arg-Gln-Val-Val-Glu-Asn²²⁴-Met-Thr-Arg-Ala-His-Phe-Pro-Ile-Asp-Val-Gln-Trp-Asn-Asp-Ile-Asp-Tyr-Met-Asp-Ser-Arg-Arg-Asp-Phe-Thr-Phe-Asn-Lys-Asp-Gly-Phe-Arg-Asp-Phe-Pro-Ala-Met-Val-Gln-Glu-Leu-His-Gln-Gly-Gly-Arg-Arg-Tyr-Met-Met-Ile-Val-Asp-Pro-Ala-Ile-Ser-Ser-Ser-Gly-Pro-Ala-Gly-Ser-Tyr-Arg-Pro-Tyr-Asp-Gly-Gly-Leu-Arg-Arg-Gly-Val-Phe-Ile-Thr-Asn²⁴⁴-Glu-Thr-Gly-Gln-Pro-Leu-Ile-Gly-Lys-Val-Trp-Pro-Gly-Ser-Thr-Ala-Phe-Pro-Asp-Phe-Thr-Asn-Pro-Thr-Ala-Leu-Ala-Thr-Trp-Glu-Asp-Met-Val-Ala-Glu-Phe-His-Asp-Gln-Val-Pro-Phe-Asp-Gly-Met-Trp-Ile-Asp-Met-Asn-Glu-Pro-Ser-Asn-Phe-Ile-Arg-Gly-Ser-Glu-Asp-Gly-Cys-Pro-Asn-Asn-Glu-Ile-Glu-Asn-Pro-Pro-Tyr-Val-Pro-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Thr-Ile-Gln-Ala-Ala-Thr-Ile-Cys-Ala-Ser-Ser-His-Gln-Phe-Leu-Ser-Thr-His-Tyr-Asn-Leu-His-Asn-Leu-Tyr-Gly-Leu-Thr-Glu-Ala-Ile-Ala-Ser-His-Arg-Ala-Leu-Val-Lys-Ala-Arg-Gly-Thr-Arg-Pro-Phe-Val-Ile-Ser-Arg-Ser-Thr-Phe-Ala-Gly-His-Gly-Arg-Tyr-Ala-Gly-Ile-Trp-Thr-Gly-Asp-Val-Trp-Ser-Ser-Trp-Glu-Gln-Leu-Ala-Ser-Ser-Val-Pro-Glu-Ile-Leu-Gln-Phe-Asn-Leu-Leu-Gly-Val-Pro-Leu-Val-Gly-Ala-Asp-Val-Cys-Gly-Phe-Leu-Gly-Asn³⁸⁶-Thr-Ser-Glu-Glu-Leu-Cys-Val-Arg-Trp-Thr-Gln-Leu-Gly-Ala-Phe-Tyr-Pro-Phe-Met-Arg-Asn-His-Asn-Ser-Leu-Leu-Ser-Ile-Pro-Gln-Glu-Pro-Tyr-Ser-Phe-Ser-Glu-Pro-Ala-Gln-Gln-Ala-Met-Arg-Lys-Ala-Ile-Thr-Ile-Arg-Tyr-Ala-Ile-Ile-Leu-Ile-Ser-Thr-Thr-Leu-Phe-His-Gln-Ala-His-Val-Ala-Gly-Glu-Thr-Val-Ala-Arg-Pro-Leu-Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Lys-Asp-Ser-Ser-Thr-Trp-Thr-Val-Asp-His-Gln-Leu-Leu-Trp-Gly-Glu-Ala-Leu-Ile-Thr-Pro-Val-Leu-Gln-Ala-Gly-Lys-Ala-Glu-Val-Thr-Gly-Tyr-Phe-Pro-Leu-Gly-Thr-Trp-Tyr-Asp-Leu-Gln-Thr-Val-Pro-Ile-Glu-Ala-Leu-Gly-Ser-Leu-Pro-Pro-Pro-Ala-Ala-Pro-Arg-Glu-Pro-Ala-Ile-His-Ser-Glu-Gly-Gln-Trp-Val-Thr-Leu-Pro-Ala-Pro-Leu-Asp-Thr-Ile-Asn-Val-His-Leu-Arg-Ala-Gly-Tyr-Ile-Ile-Pro-Leu-Gln-Gly-Pro-Gly-Leu-Thr-Thr-Glu-Ser-Arg-Gln-Gln-Pro-Met-Ile-Ala-Leu-Val-Ala-Leu-Thr-Lys-Gly-Gly-Glu-Ala-Arg-Gly-Glu-Ile-Cu-Asn⁸⁰⁵-Asn-Thr-Ile-Val-Asn-Glu-Val-Arg-Val-Thr-Ser-Glu-Gly-Ala-Gly-Leu-Gln-Leu-Glu-Lys-Val-Thr-Val-Leu-Gly-Val-Ala-Thr-Ala-Pro-Gln-Gln-Val-Leu-Ser-Asn-Gly-Val-Pro-Val-Ser-Asn⁸⁰⁵-Phe-Thr-Tyr-Ser-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Leu-Asp-Ile-Cys-Val-Ser-Leu-Leu-Met-Gly-Gln-Gln-Phe-Leu-Val-Ser-Trp-Cys

*1 ピログルタミン酸、*2 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110,000（質量分析）

5. 化学名（命名法）

（日本名） ヒト酸性 α -グルコシダーゼをコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される896個のアミノ酸残基（C₄₄₉₀H₆₈₁₇N₁₁₉₇O₁₂₉₈S₃₂；分子量：99,358.49）からなる糖タンパク質（分子量：約110,000）

（英名） Glycoprotein (molecular weight: ca. 110,000) consisting of 896 amino acid residues (C₄₄₉₀H₆₈₁₇N₁₁₉₇O₁₂₉₈S₃₂; molecular weight: 99,358.49), produced in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA encoding human acid α -glucosidase

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：遺伝子組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ (rhGAA)

7. CAS 登録番号

420784-05-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末である。本品1バイアルを日局注射用水10.3mLで溶かすとき、無色～微黄色の澄明又はわずかに微粒子を認める液である。

(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：5.9～6.4（日局注射用水10.3mL溶解時）

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	結果
6～10℃	4週間	ステンレス製容器	4週間まで安定

3. 有効成分の確認試験法

確認試験（ドットブロット法）

ペプチドマップ試験（液体クロマトグラフィー）

4. 有効成分の定量法

(1) たん白質含量試験：紫外可視吸光度測定法

(2) 力価（rhGAA活性）：発色合成基質呈色法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 区別：用時溶解注射剤（凍結乾燥品）

2) 規格：1バイアル中にアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を52.5mg 含有（10.3mLの日局注射用水に溶解した時、有効成分濃度は5mg/mL）

3) 性状：白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末である。本品1バイアルを日局注射用水10.3mLで溶かすとき、無色～微黄色の澄明又はわずかに微粒子を認める液である。

(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：5.9～6.4（日局注射用水10.3mL溶解時）

(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

1バイアル中にアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）^{注1)}52.5mg を含有（10.3mLの日局注射用水に溶解した時、有効成分濃度は5mg/mL）

(2) 添加物

表IV－1

成 分		1バイアル中の含量
有効成分	アルグルコシダーゼ アルファ （遺伝子組換え） ^{注1)}	52.5mg
添加物	D-マンニトール	210mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	9.9mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	31.2mg
	ポリソルベート80	0.5mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。本剤は製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(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

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

- (1) 患者の体重に基づき本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決める。
- (2) 日局生理食塩液による最終希釈液の薬剤濃度が0.5～4mg/mL となるよう日局生理食塩液の量を決定する。
- (3) 投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する（約30分間）。
- (4) 調製前に本剤を目視検査し、変色又は異物を認めたバイアルは使用しないこと。
- (5) 日局注射用水10.3mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、本剤を静かに溶解する。振盪しないこと。
- (6) 予め日局生理食塩液含有点滴バックから、注入する薬剤溶解量分の生理食塩液を抜き取っておく。溶解したバイアルから必要量の溶液（5mg/mL）を抜き取り、日局生理食塩液含有点滴バック内に静かに注入し、希釈する。注入後、点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和する。

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

表Ⅳ－2

試験の種類	保存条件 温度/湿度	保存期間	保存形態	結果
長期安定性	2～8℃	36ヵ月	製品 (バイアル)	36ヵ月安定
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	6ヵ月		6ヵ月まで安定

6. 溶解後の安定性

日局注射用水溶解後製剤

溶解後は直ちに希釈調製することとしており、データはない。

日局生理食塩液希釈調製液

点滴静注用に生理食塩水により0.5mg/mL 又は4mg/mL に希釈調製した試料

表Ⅳ－3

試験の種類	保存条件 温度	保存形態	結果
希釈調製液の 安定性	2～8℃	点滴バック	24時間まで安定
	25±2℃		

IV. 製剤に関する項目

ただし、微生物学的観点から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希釈後2～8℃で保存し、かつ24時間以内に使用すること。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混注は行わない。

8. 生物学的試験法

Ⅲ-4-(2) 力価（rhGAA 活性）を準用する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

IV-10-(1) 力価試験（rhGAA 比活性）を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 力価試験（rhGAA 比活性）

発色合成基質法

(2) たん白質含量試験

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

rhGAA 活性

12. 混入する可能性のある夾雑物

異種たん白質

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤は、2～8℃における冷蔵保存のため、バイアルのゴム栓が冷えて硬くなり、コアリング（針を刺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）が起りやすくなるため、調製開始約30分前には冷蔵庫から取り出し、室温に戻すこと。

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

糖原病Ⅱ型

■効能・効果に関連する使用上の注意

成人型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

これまでに実施された成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験では、症例数が少なく本剤の有効性及び安全性が明確に示されたとは言えないため、成人型糖原病Ⅱ型については本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を「効能・効果に関連する使用上の注意」として記載した。

2. 用法及び用量

通常、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 溶解及び希釈方法：1バイアルに対し日局注射用水10.3mL で本剤を溶解し、1バイアルにつき10mL の溶液を得る。患者の体重及び推奨用量に基づき算出した患者用量分をとり、日局生理食塩液で点滴液中の最終濃度0.5～4mg/mL に希釈する。（「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照）

(2) 投与速度：本剤20mg/kg をおおよそ4時間にわたり投与する。初回点滴速度は、1mg/kg/時を超えないこと。最大点滴速度7mg/kg/時に達するまで、患者の状態を確認しながら、30分毎に2mg/kg/時ずつ点滴速度を上げる（下表を参照）。（「Ⅷ.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照）

体重範囲 (kg)	総点滴量 (mL)	第1段階	第2段階	第3段階	第4段階
		1mg/kg/時	3mg/kg/時	5mg/kg/時	7mg/kg/時
1.25-10	50	3mL/時	8mL/時	13mL/時	18mL/時
10.1-20	100	5	15	25	35
20.1-30	150	8	23	38	53
30.1-35	200	10	30	50	70
35.1-50	250	13	38	63	88
50.1-60	300	15	45	75	105
60.1-100	500	25	75	125	175
100.1-120	600	30	90	150	210

<解説>

本剤による有害事象として infusion associated reaction が認められている。Infusion associated reaction とは、本剤投与中から投与終了数時間後までに発現した有害事象のうち、本剤の投与と関連性が否定できない有害事象を指す。Infusion associated reaction を生じるリスクを回避する方策として、患者の臨床状態を十分に観察し、本剤の投与速度を低速から開始し、infusion associated reaction を生じないか十分に注意しながら投与速度を上げていく必要がある。そのため、「初回点滴速度は、1mg/kg/時を超えないこと。最大点滴速度7mg/kg/時に達するまで、患者の状態を確認しながら、30分毎に2mg/kg/時ずつ点滴速度を上げる。」こととした。

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

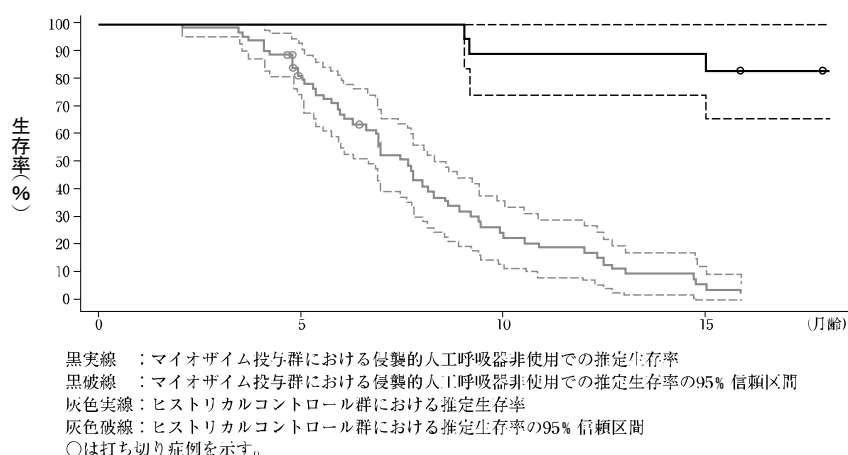
該当しない

(2) 臨床効果

外国で実施された臨床試験<外国人データ>

1) 生後6ヵ月以下の乳児型糖原病Ⅱ型患者18例を対象とし、本剤20mg/kg 又は40mg/kg を隔週、52週間投与した。無治療のヒストリカルコントロール群*の患者では、生後18ヵ月での生存率が1.9% (95%信頼区間0.0~5.5) であったのに対し、本剤を投与した患者では、生後18ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が88.9% (95%信頼区間74.4~100) であった(下図参照)。また、ベースライン時の平均左室心筋重量係数(LVMI)は193.4g/m² (n=15; 59.3~301.8g/m²) であったのに対し、52週目の平均 LVMI は86.8g/m² (n=15; 44.9~157.3g/m²) に低下した¹⁾。

* Natural History Study は、本剤による治療試験ではなく、未治療の乳児型糖原病Ⅱ型患者のカルテ情報に基づくレトロスペクティブ研究である。ヒストリカルコントロール群は、この調査研究データに基づいて設定された。



図V-1 : 侵襲的人工呼吸器非使用群並びにヒストリカルコントロール群の生存期間

また、18例中16例に対し、本剤20mg/kg 又は40mg/kg を隔週、最長150週間投与した。試験終了時、16例中13例(81.3%)が生存し、無治療のヒストリカルコントロール群の患者では、生後24~36ヵ月での生存率が1.9% (95%信頼区間0~5.5) に対し、本剤を投与した患者では、生後36ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が49.4% (95%信頼区間26.0~72.8) であった。

また、18例中13例(72.2%)においては最終評価時(64~130週時)に左室心筋重量(LVM) Zスコアの低下が認められた²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

V. 治療に関する項目

2) 生後3ヵ月から3.5歳までの乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例に対し、20mg/kg を隔週、52週間投与した。52週投与後における有効性評価対象21例中において、生存率は76.2% (95%信頼区間52.8~91.8) であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中10例 (62.5%) は、投与52週間後も侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、52週目の平均 LVMI はベースラインと比べて42%低下した³⁾。

また、本剤20mg/kg 又は40mg/kg を隔週、最長168週間投与した。最終評価時 (104週目) における有効性評価対象20例中において、生存率は71.1% (95%信頼区間 51.6~90.6) であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中7例 (43.8%) は、試験期間終了時にも侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、最終評価時 (104週目) における平均 LVMI はベースラインと比べて63%低下した⁴⁾。

3) 2試験において免疫原性の評価が行われた38例中35例 (92.1%) で、アルグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体が産生された。大部分の症例で投与開始3ヵ月以内に抗体陽性を示した。また、抗体価が高い患者ほど **infusion associated reaction** が発現しやすいと考えられる。臨床試験において、1例で52週時及び64週時に阻害抗体反応が陽性であった⁵⁾。

4) 10歳から70歳までの小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者90例を対象とし、本剤20mg/kg 又はプラセボを隔週、78週間投与した。78週時点において、プラセボ投与群では、6分間歩行が平均2.99m 減少したのに対し、本剤投与群では平均25.13m 増加した ($p=0.0347$ 、検定法: ANCOVA)。また、プラセボ投与群では、%努力肺活量 (予測正常値に対する努力肺活量の比率%) が平均2.20% 減少したのに対し、本剤投与群では1.20% 増加した ($p=0.0055$ 、検定法: ANCOVA) ⁶⁾。

注) 効能・効果に関連する使用上の注意

成人型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした外国における第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（無作為化多施設オープン用量範囲設定試験）：生後6ヵ月以下の乳児型患者18例を対象とし、本剤20mg/kg 又は40mg/kg を隔週、52週間投与し、本剤2用量群の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した結果、有効性評価において2用量群間に変化は認められなかったが、安全性については infusion associated reaction の発現件数が20mg/kg で低かった。このことから、本剤の投与開始時の推奨用法・用量は、20mg/kg の隔週点滴静注と考えた。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

(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

該当資料なし

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)

該当しない

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

承認条件に基づき、本剤使用全症例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

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

酸性 α -グルコシダーゼ (GAA)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

糖原病Ⅱ型は、ライソゾーム内のグリコーゲン分解酵素である酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) 欠損により、組織中の (オルガネラ結合) ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、心筋症、呼吸機能障害等の進行性筋力低下を引き起こす、致死的なライソゾーム病の一つである。

GAA は、ライソゾーム内グリコーゲンの α -1, 4及び α -1, 6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、糖原病Ⅱ型患者における組織中の蓄積グリコーゲンを低下させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

<マウスによる検討>

糖原病Ⅱ型の病態モデルである GAA KO マウスを用いて、標的組織中に蓄積したグリコーゲンの低下作用を指標として評価した。標的組織として心臓、横隔膜、骨格筋 (三頭筋、四頭筋) などを選択した。また、生化学的測定法は、組織ホモジネート中のグリコーゲンをアミログルコシダーゼによりグルコースへ酵素的に加水分解し、生じたグルコースについて Trinder 試薬 (Sigma 社) を用いた比色法により測定し、検量線からグルコース量 (mg/dL) を求めた。また、画像診断システムを用い、組織中のグリコーゲンを組織形態学的に測定した。

1) 組織中蓄積グリコーゲン低下作用の検討

① 反復投与後の用量反応性の検討

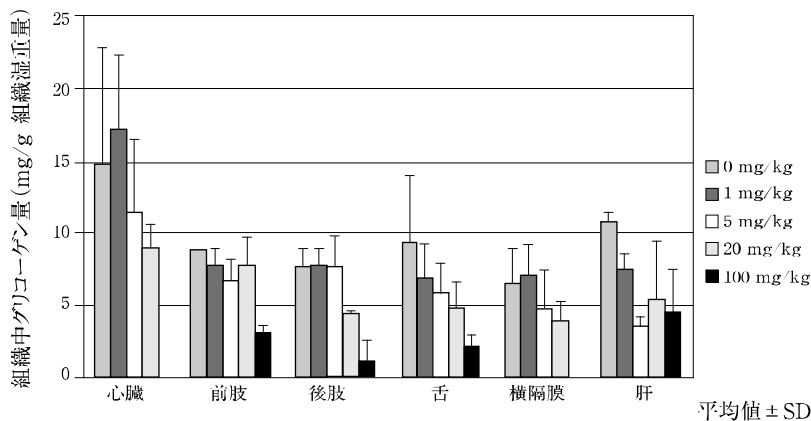
本剤1、5mg/kg (n=2)、20、100mg/kg (n=5~6) を週1回4~6週間、静脈内投与し、最終投与後24時間の各組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。

生化学的測定法では本剤20及び100mg/kg の投与後、複数の組織で用量依存的な組織中グリコーゲン量の低下が認められた。

また、本剤100mg/kg の投与により、心臓中のグリコーゲン量は検出限界以下となり、骨格筋中グリコーゲンの用量依存的な低下作用も認められた (次頁の図参照)。

組織形態学的測定法では、100mg/kg 投与群の心臓及び四頭筋でも、生化学的測定と同様の結果が得られた。

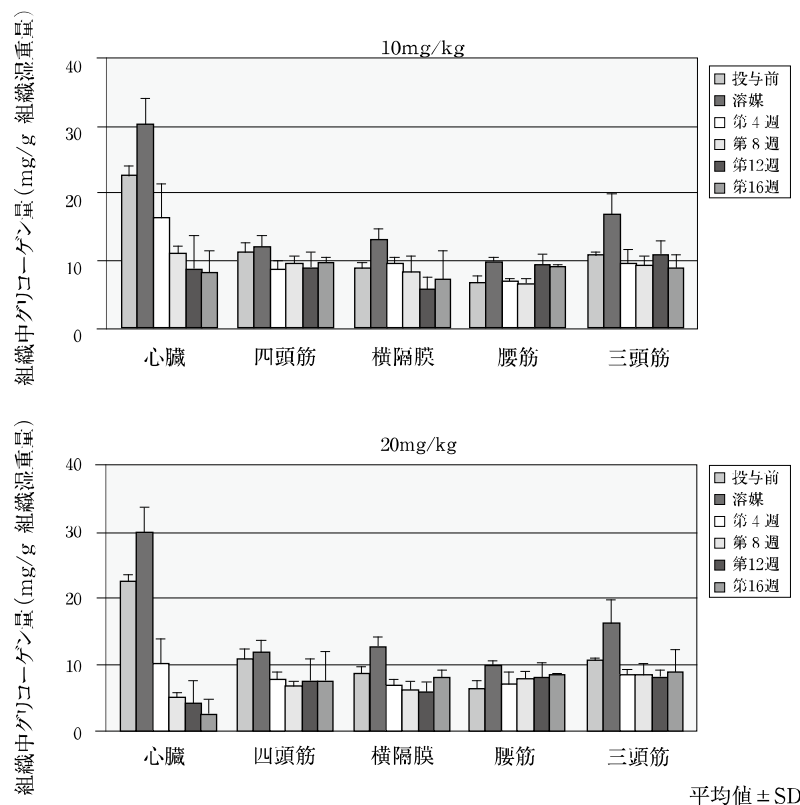
VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-1. rhGAA の4週間 (20及び100mg/kg) 、又は6週間 (1及び5mg/kg) 投与後のGAA KO マウスでの組織中グリコーゲン量 (生化学的測定法)

②長期反復投与による効果

本剤 (10、20mg/kg) 又は溶媒を週1回16週間静脈内投与し、4週、8週、12週、16週に組織を採取し、組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。生化学的測定法では、心臓中のグリコーゲン量の用量依存的な低下が認められた。骨格筋のグリコーゲン量はやや低下したが、用量依存性は認められなかった (下図参照)。組織形態学的測定法では、投与12週までに心臓中のグリコーゲン量は用量依存的な低下が認められた。16週では心臓及び四頭筋でグリコーゲン量がやや増加したため、効果が減弱したと考えられた。



図VI-2. rhGAA 長期反復投与後の組織中グリコーゲン量 (生化学的測定法)

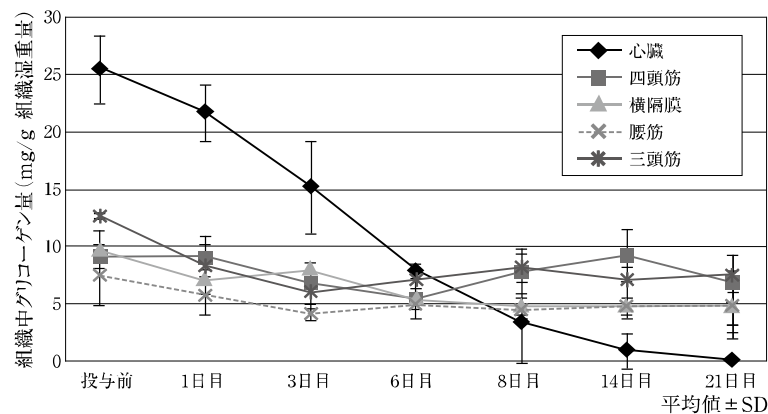
VI. 薬効薬理に関する項目

③単回投与後のグリコーゲン量低下の検討

単回投与による各組織におけるグリコーゲンの低下作用の経時変化ならびに再蓄積を検討するために、GAA KO マウスに本剤100mg/kg を単回静脈内投与し、0、1、3、6、8、14及び21日目に組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法で測定した。

生化学的測定法の結果、本剤単回投与後の酵素活性は、四頭筋、三頭筋、腰筋に比し、心筋及び横隔膜中で増加した。心臓ではグリコーゲン量が14日目までにほぼ検出限界以下となり、21日目にも再蓄積はみられなかった。横隔膜では6日目までにやや低下し、21日目まで再蓄積はみられなかった。一方、骨格筋では有意なグリコーゲン量の低下は認められなかった（下図参照）。

組織形態学的測定法でも、心臓及び四頭筋で同様の結果が得られた。

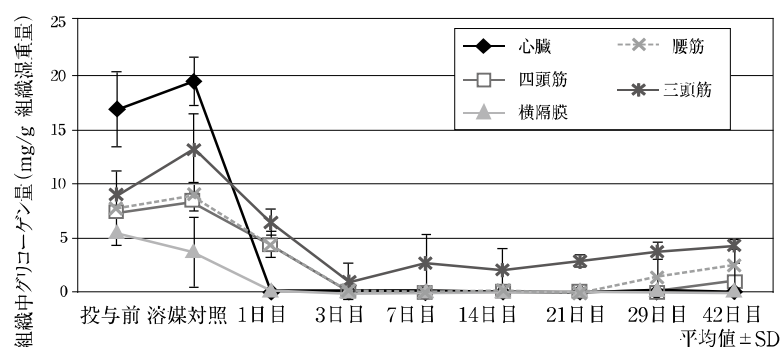


図VI-3. rhGAA 単回投与後のグリコーゲン量の低下及び再蓄積（生化学的測定法）

④反復投与後の組織中グリコーゲン量の経時変化の検討

反復投与による各組織におけるグリコーゲンの低下作用の経時変化ならびに再蓄積を検討するために、GAA KO マウスに本剤100mg/kg を週1回、4週間静脈内投与し、最終投与1、3、7、14、21、29及び42日後に組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。

生化学的測定法では、最終投与後3日目に骨格筋中のグリコーゲン量は検出限界以下となり、21日目まで維持し、その後徐々に増加したが、42日目までベースライン値以下で推移した。また、心筋中及び横隔膜中のグリコーゲン量は最終投与後1日目から42日目まで検出限界以下であった（下図参照）。



図VI-4. rhGAA 反復投与後のグリコーゲン量の低下及び再蓄積（生化学的測定法）

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 蓄積グリコーゲン低下作用に関する用法・用量の検討

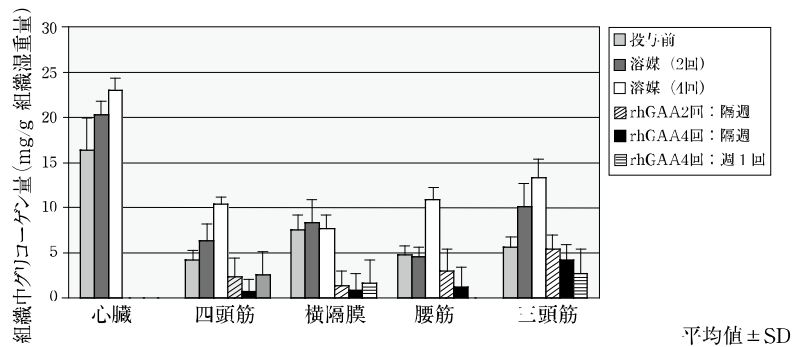
GAA KO マウスに本剤の週1回投与及び隔週投与した場合の、本剤の蓄積グリコーゲン低下作用への影響を検討した。

① 反復投与時の投与回数 の検討

本剤100mg/kg 又は溶媒を隔週で2回又は4回静脈内投与し、前者では2回目投与の7日後、後者では4回目投与の24時間後に、組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。また、別のマウスに、本剤100mg/kg を週1回、4回静脈内投与し、最終投与の7日後に同様の測定を行った。

隔週投与では2回投与、4回投与ともに、組織中のグリコーゲン量の低下が認められ、心筋中のグリコーゲン量は検出限界以下であった（下図参照）。

心筋中及び四頭筋中での組織形態学的分析結果は、生化学的測定結果と同様であった。また、週1回投与の効果は隔週2回又は4回投与と同程度であった。



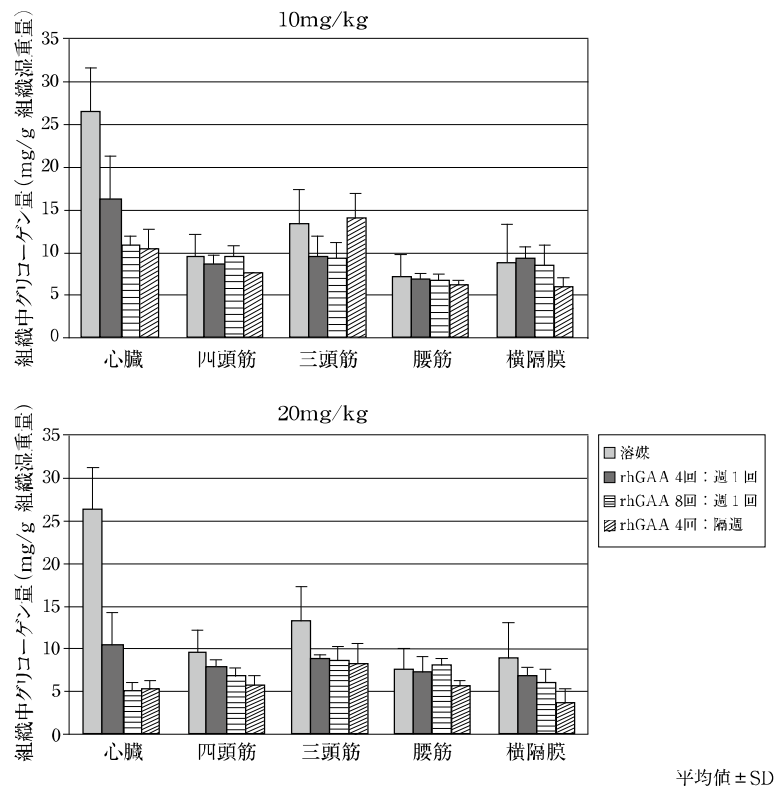
図VI-5. 反復投与後の組織中グリコーゲン量の変化

VI. 薬効薬理に関する項目

② 隔週投与時の効果

本剤10、20、40mg/kg 又は溶媒を隔週で4回静脈内投与し、組織中のグリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。生化学的測定の結果、心筋中グリコーゲン量の低下に用量依存的な傾向が認められた。骨格筋中ではグリコーゲン量は明らかな低下が認められなかった。組織形態学的分析でも同様の結果であった。

なお、20mg/kg の隔週投与と前述の長期反復投与試験における週1回8回投与を比較すると、蓄積グリコーゲン低下作用は同程度であった（下図参照）。



図VI-6. 隔週投与又は週1回投与時の蓄積グリコーゲン低下作用

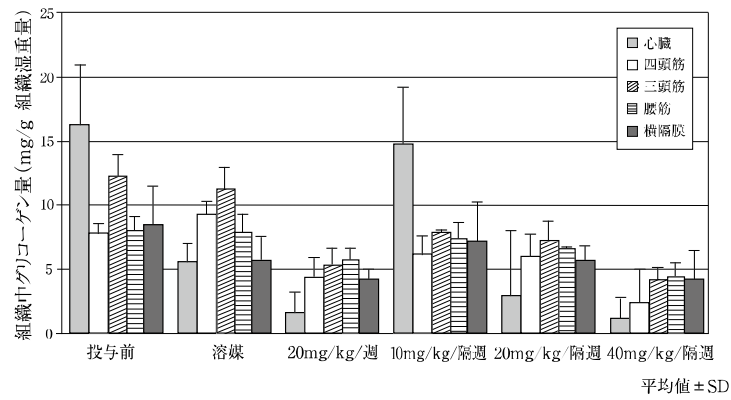
③ 長期投与時の投与方法及び投与量の検討

本剤10、20、40mg/kg を隔週、又は20mg/kg を週1回、15週間静脈内投与し、最終投与の7日後に組織中グリコーゲン量を生化学的及び組織形態学的測定法により測定した。また、4週ごとに採血し、IgG抗体の産生を測定した。

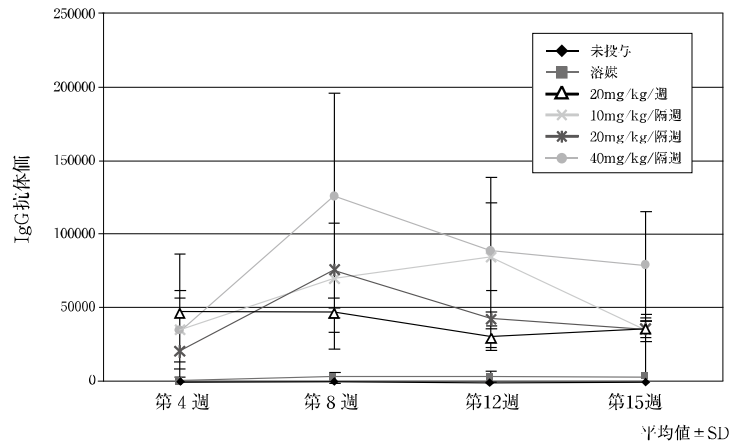
生化学的測定の結果、10、20、40mg/kg の隔週投与で心筋及び四頭筋中のグリコーゲン量の用量依存的な低下が認められた（次頁の上図参照）。

組織形態学的分析結果も生化学的測定の結果と同様であった。また、本剤の累積投与量が同じになる20mg/kg 週1回、15週間投与と40mg/kg の隔週15週間投与による蓄積グリコーゲン量の低下作用を比較すると、両者の効果は同程度であった。IgG抗体は4週以降にすべての群で上昇し、IgG抗体価は40mg/kg の隔週投与群において20mg/kg 週1回投与群に比べ高かったが、蓄積グリコーゲン低下作用への明らかな影響はないと考えられた（次頁の下図参照）。

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-7. 週1回及び隔週投与による長期投与時の組織グリコーゲン量



図VI-8. 週1回及び隔週投与による長期投与時のIgG抗体価

(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

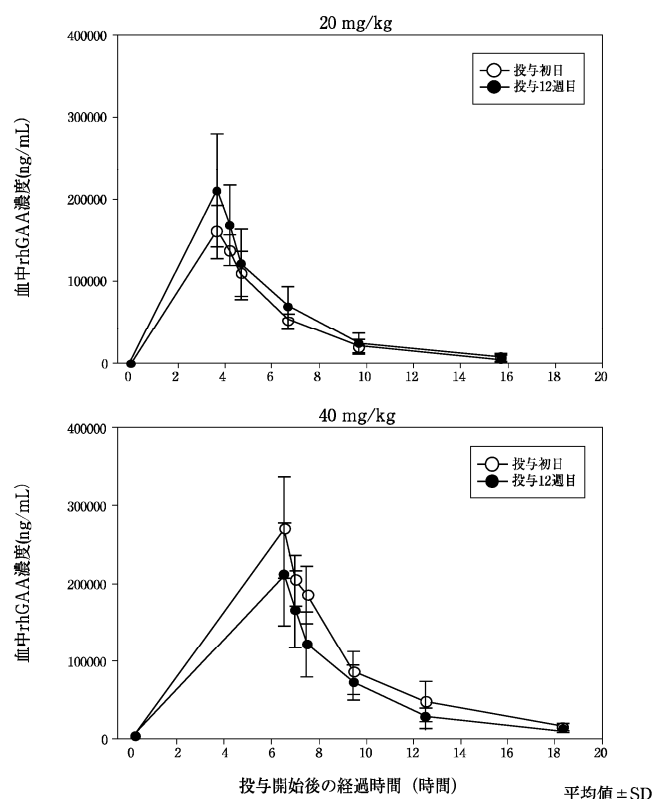
点滴静注終了直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{3), 8)}

(1) 乳児型糖原病Ⅱ型患者での検討<外国人のデータ>

乳児型糖原病Ⅱ型患者18例を対象に、本剤20mg/kg (n=9) 又は40mg/kg (n=9) を隔週、52週間投与した外国における第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（無作為化多施設オープン用量範囲設定試験）において、薬物動態用検体が得られた15例におけるアルグルコシダーゼ アルファの血中濃度を投与初日及び12週目の静脈内投与前後の各時点〔投与直前、投与完了時（0時間）及び0.5、1、3、6、12時間後〕で測定した。20mg/kg 投与群では約4時間、40mg/kg 投与群では約6.5時間以上かけて静脈内投与した。

血中濃度は、静脈内投与完了時に最高（ C_{max} ）に達し、その後2コンパートメントモデルに最も良くフィットした2相性の消失を示した。 C_{max} 及び平均血中時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は用量に比例し増加したが、反復投与による変化は認められなかった。また、平均血中消失半減期（ $T_{1/2}$ ）、平均血漿クリアランス（CL）、定常状態時平均分布容積（ V_{ss} ）はいずれも用量及び採取時期による影響は認められなかった。



図Ⅷ-1. マイオザイム20mg/kg 又は40mg/kg 静脈内投与後の平均血中 rhGAA 濃度の経時変化

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表Ⅶ-1：乳児型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤20mg/kg 又は40mg/kg を隔週静脈内投与後の薬物動態プロファイル

パラメータ	投与初日		投与12週目	
	20mg/kg 投与群 (n=6)	40mg/kg 投与群 (n=9)	20mg/kg 投与群 (n=6)	40mg/kg 投与群 (n=9)
C _{max} (ng/mL)	160,910±27,598	271,253±61,251	195,540±73,190	256,096±50,920
AUC (hr·ng/mL)	937,896±199,381	1,883,581±407,002	1,017,118±262,278	1,861,479±407,002
T _{1/2α} (hr)	0.57±0.081		0.59±0.065	
T _{1/2β} (hr)	2.71±0.58		2.80±0.57	
CL (mL/hr/kg)	22.1±4.2		21.8±5.4	
V ₁ (mL/kg)	43.5±8.4		43.5±8.4	
V _{ss} (mL/kg)	66.9±10.3		67.0±9.8	

C_{max}：最高血中濃度；AUC：血中濃度時間曲線下面積；T_{1/2α}：分布相の半減期；T_{1/2β}：消失相の半減期；CL：全身クリアランス；V₁：中心分画の分布容積；V_{ss}：定常状態の分布容積

20mg/kg 投与群の9例中3例は評価サンプル欠落のため評価から除外。

データは、モデル予測値の平均を用いず、各推定値をもとに平均±標準偏差（SD）で表示した。

C_{max} は、観測したデータから直接得られた結果をもとに推定した。AUC、T_{1/2α} 及び T_{1/2β} はモデル予測による薬物動態の値をもとに副次的に算出されたパラメータである。CL、V₁ 及び V_{ss} は、個々の症例の各薬物動態パラメータから導いた経験的ベイズ推定値より求めた。

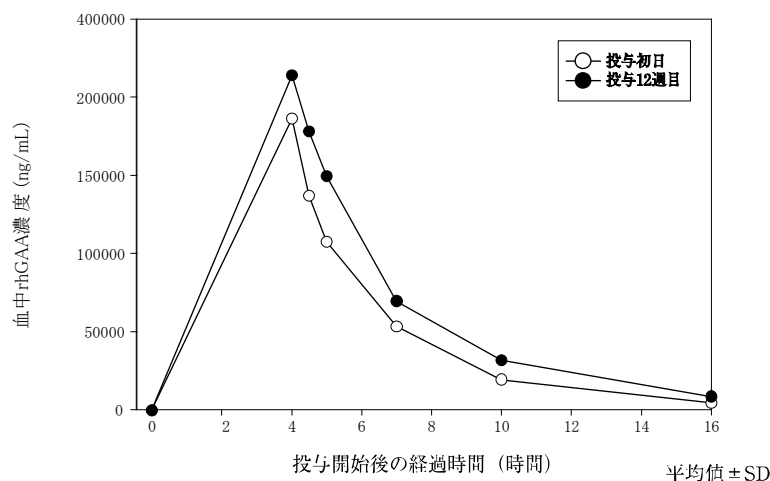
注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg あたり20mg を隔週点滴静脈内投与する。

(2) 乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者での検討<外国人データ>

乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例を対象に、本剤20mg/kg を隔週、52週間投与した外国における臨床試験において、試験終了時に生存していた15例中、薬物動態用検体が得られた12例における本剤の血中濃度を投与初日及び12週目の静脈内投与前後での各時点〔投与直前、投与完了時（0時間）及び0.5、1、3、6、12時間後〕で測定した。本剤20mg/kg を4時間かけて静脈内投与した。

AUC_{0-∞}及び C_{max} は、乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験での20mg/kg 群の成績と同様であった。T_{1/2}は2～3時間であり、乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験の成績と同様であった。



図Ⅶ-2. マイオザイム20mg/kg 静脈内投与後の平均血中 rhGAA 濃度の経時変化

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. 乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤20mg/kgを
隔週静脈内投与後の薬物動態プロファイル

パラメータ	投与初日 (n=14)	投与12週目 (n=12)
C _{max} (ng/mL)	188,112±83,402	208,239±58,612
T _{max} (hr)	3.82	3.83
AUC ₀₋₄ (hr·ng/mL)	850,849±373,329	1,070,015±253,071
AUC _∞ (hr·ng/mL)	901,074±313,911	1,103,327±277,549
T _{1/2β} (hr)	2.05±0.49	2.72±0.64
CL (mL/hr/kg)	26.1±14.2	19.5±6.24
(mL/hr)	286±248	204±83.3
V _Z (mL/kg)	70.6±20.0	74.1±20.1
(mL)	744±412	768±251
V _{ss} (mL/kg)	84.8±29.6	75.8±20.8
(mL)	914±592	795±304
MRT (hr)	3.42±0.52	3.94±0.49

C_{max}: 最高血中濃度; T_{max}: 最高血中濃度到達時間; AUC: 血中濃度時間曲線下面積;
T_{1/2β}: 消失相の半減期; CL: 全身クリアランス; V_Z: 静脈内投与後の最終相分布容積;
V_{ss}: 定常状態の分布容積; MRT: 平均滞留時間平均±SD (T_{max}は中央値) で表示した。

(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) コンパートメントモデル

2コンパートメント

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6) 分布容積

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(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> [マウス、ラット、イヌ]

マウスに本剤10、20、及び40mg/kg を単回投与し、薬物動態パラメータを検討した結果、AUC と用量の間に線形性が認められた。ラット及びイヌにおいて、本剤の単回投与後のAUC と用量の間に線形性が認められた。性差はみられなかった。更に、本剤100mg/kg 以下の単回投与では1次消失相を伴うクリアランスが認められたため、飽和は認められなかった。

4. 分布

該当資料なし

<参考> [マウス]

GAA KO マウスへ本剤を投与したところ、肝臓で最も高く、心臓、脾臓及び腎臓等には少なく、骨格筋でも微量であった⁹⁾。

(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

<参考> [マウス]

母動物の肝臓及び胎盤中において、GAA 活性の用量依存的な増加が認められたが、胎児肝臓中では増加は認められなかった。しかし、微量の rhGAA が検出されたため、本剤が胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

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

VII. 薬物動態に関する項目

7. 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】

- (1) 本剤の投与により **infusion associated reaction (IAR)** のうちアナフィラキシー反応があらわれる可能性がある。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。重篤な **infusion associated reaction** が発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤の使用中に免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）が報告されている。（「VIII.-8-（2）重大な副作用と初期症状」、「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) 心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕（「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>

- (1) **Infusion associated reaction (IAR)** とは、本剤投与中から投与終了数時間以内に発現した有害事象のうち、本剤の投与との関連性が否定できない有害事象を指す。たん白質製剤においては過敏反応の発現が予測され、また外国における主要臨床試験第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験の患者39例中21例（53.8%）で、軽度又は中等度の **infusion associated reaction** を認めた。また承認時までに本剤投与中に、気管支収縮、低血圧、チアノーゼ、低酸素血症、蒼白又は酸素飽和度低下からなるアナフィラキシー反応が1例に発現し、救命措置を必要とした。そのため、本剤を投与する際には、重篤な **infusion associated reaction** の発現に備え、速やかな処置が取れるよう準備を整えておくことが必要であるため注意喚起を行った。また、**infusion associated reaction** の管理については、マイオザイム調製投与手順書の「**IAR** の管理のための手引き」を参照すること。
また、外国において市販後に免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）が報告されているため、本剤の **CCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート)** に追記された。また、本剤の米国添付文書において、免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）に関する注意が、FDAの指示により **Boxed warning** にも追記されたことを受け、日本の添付文書においても警告欄に追記することとした。
- (2) 外国において、心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者1例に本剤投与後、挿管及び強心薬投与を要する急性心肺不全が認められたとの報告があり、本剤の投与による水分過負荷との関連性が疑われた。本剤投与により、急性心肺不全を発症する危険性があるため注意喚起を行った。

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）

本剤の成分に対し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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

本剤の有効成分であるアルグルコシダーゼ アルファ（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タンパク質である。本剤がたん白質製剤であること、また、外国において承認時までには本剤を投与した患者のうちアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する特異的 IgE 抗体を測定した35例中3例が特異的 IgE 抗体陽性と判定され、そのうち1例にアナフィラキシー反応が発現したことから、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生する可能性を否定できないため設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 本剤の成分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>

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が再発する可能性があることから設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、慎重に投与することが望まれる。また、本剤投与中は適切な処置が可能な環境を準備し、重篤な過敏症又は過敏反応が発現した場合には直ちに本剤の投与を中止し、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等）や緊急処置を行うこと。また、infusion associated reaction の管理については、マイオザイム調製投与手順書の「IAR の管理のための手引き」を参照すること。

(2) 非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者 [外国での臨床試験の結果より、非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者に本剤を投与した場合、infusion associated reaction の発現頻度が高いとの報告があるため、本剤投与前に患者の臨床症状を慎重に検討すること。]

<解説>

外国における臨床試験の結果より、非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者に本剤を投与した場合、infusion associated reaction の発現頻度が高いとの報告がある。そのため、本剤投与前に患者の臨床症状を慎重に検討するように、本項を設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 重症の糖原病Ⅱ型患者〔重症患者では心機能低下及び呼吸機能低下を合併する傾向があり、これらは重度の infusion associated reaction を発現するリスクを増大すると考えられる。〕

<解説>

重症患者では心機能低下及び呼吸機能低下を合併する傾向がある。これらは重度の infusion associated reaction が発現するリスクを増大すると考えられるため、本項を設定した。

(4) Infusion associated reaction の既往のある患者への再投与

<解説>

Infusion associated reaction の既往歴のある患者では、infusion associated reaction が再発する可能性があり、慎重な投与を必要とすると考えられるため、本項を設定した。Infusion associated reaction の管理については、マイオザイム調製投与手順書の「IAR の管理のための手引き」を参照すること。

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り、重度の過敏症又はアナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、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。〔承認時までには本剤を投与した患者のうちアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する特異的 IgE 抗体を測定した35例中3例が特異的 IgE 抗体陽性と判定され、そのうち1例にアナフィラキシー反応が発現した。〕

なお、乳児型糖原病Ⅱ型患者では肥大型心筋症の罹患率が高いことから、 β -アドレナリン作動薬の使用を検討している場合には注意が必要である。

<解説>

すべてのたん白質製剤は、過敏症などの免疫原性反応を生じる可能性がある¹⁰⁾。外国での臨床試験において、承認時までには本剤を投与した患者のうちアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する特異的 IgE 抗体を測定した35例中3例が特異的 IgE 抗体陽性と判定され、そのうち1例にアナフィラキシー反応が発現したことから、それらの発現に備えて緊急処置を取れるよう準備しておくことが肝要と考え、注意喚起を行った。

また、 β_1 -アドレナリン作動薬は循環器系に作用し血圧上昇、不整脈などを引き起こすことがあるので、 β_1 -アドレナリン作動薬の禁忌である肥大型心筋症の罹患率の高い乳児型糖原病Ⅱ型患者への使用には十分な注意が必要であると考え、注意喚起を行った。

(2) 本剤投与中又は投与終了後数時間以内に infusion associated reaction が発現することがあるので、投与終了後も患者の状態を観察すること。本剤投与により infusion associated reaction が現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、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等）、もしくは緊急処置を行うこと。なお、投与速度が速い場合には infusion associated reaction が起こりやすい傾向がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

外国での臨床試験において重篤な infusion associated reaction が発現したため設定した。Infusion associated reaction の管理については、マイオザイム調製投与手順書の「IAR の管理のための手引き」を参照すること。

(3)ほとんどの患者に IgG 抗体の産生が予測されるため、定期的にアルグルコシダーゼ アルファ（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（「VIII.-8-（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

<解説>

外国で行われた乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした2つの主要臨床試験において、免疫原性の評価が行われた38例中35例（92.1%）で、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生された。大部分の症例で投与開始3ヵ月以内に抗体陽性を示した。したがって、定期的に IgG 抗体検査を行うことが推奨される。

(4)心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤投与後、挿管及び強心薬投与を要する急性心肺不全が認められたとの報告があり、本剤の投与による水分過負荷との関連性が疑われたため、急性心肺不全を発症する危険性がある。心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

心肥大を併発した乳児型糖原病Ⅱ型患者における急性心肺不全については、「警告」欄を設定するとともに「重要な基本的注意」に記載した。なお、詳細は「VIII.-1. 警告内容とその理由」の項を参照すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当事項なし

(2) 併用注意とその理由

該当事項なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした主要な臨床試験において本剤（20mg/kg 又は40mg/kg）が投与された糖原病Ⅱ型患者39例中、副作用が報告されたのは24例（61.5%）であり、主に **infusion associated reaction** であった。主な副作用は、発熱（25.6%）、酸素飽和度低下（17.9%）、蕁麻疹（15.4%）、潮紅（12.8%）、発疹（12.8%）、咳嗽（12.8%）、頻呼吸（12.8%）等であった。（承認申請時）

外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験では、本剤が投与された60例中副作用が報告されたのは32例（53.3%）であり、主に **infusion associated reaction** であった。主な副作用は、頭痛、蕁麻疹、多汗症、悪心（各8.3%）、胸部不快感、浮動性めまい、筋攣縮（各6.7%）等であった。

<解説>

国内における臨床成績は得られていないため、海外データで承認を得ている。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1. **Infusion associated reaction (IAR)**（頻度不明）：本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈、咳嗽、酸素飽和度低下、頻呼吸、喘鳴等の **infusion associated reaction** が発現することがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、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等）、もしくは緊急処置を行うこと。

2. 免疫関連反応（頻度不明）：本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血尿等が発現することがある。患者の状態を十分に観察するとともに必要に応じ尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤による有害事象として **infusion associated reaction** が多く認められていることから設定した。本剤投与に伴う主な **infusion associated reaction** は、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱等であった。

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 ^a 又は 10%以上 ^b	5~10%未満 ^b	5%未満 ^b
皮膚	蕁麻疹	発疹、多汗症	斑状皮疹、紅斑、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、丘疹、紅斑性皮疹、網状皮疹、眼窩周囲浮腫、手掌紅斑、血管浮腫
血管	潮紅		高血圧、蒼白、低血圧
臨床検査		酸素飽和度低下、 血圧上昇	CK-MB 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中 Ca 上昇、CK 上昇、尿素上昇、ヘモグロビン減少、心拍数増加、血小板数減少、呼吸数増加、体温上昇、血圧低下、心拍数減少
全身及び局所反応	発熱、インフルエンザ様症状 ^a		悪寒、注射部位反応、嗜眠、低体温、疲労、胸部不快感、局所腫脹、末梢性浮腫、熱感、非心臓性胸痛
呼吸器		咳嗽、頻呼吸	気管支痙攣、ラ音、咽喉絞扼感
消化器		嘔吐、悪心	便秘、胃食道逆流性疾患、下痢
循環器			頻脈、チアノーゼ、上室性頻脈
精神系			激越、易刺激性、不眠症、落ち着きのなさ
神経系		頭痛	振戦、浮動性めまい、錯感覚
筋骨格系			筋攣縮、筋肉痛、筋痙縮

a 海外において認められた副作用のため頻度不明。

b 発現頻度は、外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした承認時までの臨床試験（39例）と、外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした二重盲検比較試験（60例）の結果をあわせて算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした主要な臨床試験において本剤（20mg/kg 又は40mg/kg）が投与された糖原病Ⅱ型患者39例中、副作用が報告されたのは24例（61.5%）であり、主に infusion associated reaction であった。主な副作用は、発熱（25.6%）、酸素飽和度低下（17.9%）、蕁麻疹（15.4%）、潮紅（12.8%）、発疹（12.8%）、咳嗽（12.8%）、頻呼吸（12.8%）等であった。（承認申請時）

外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験では、本剤が投与された60例中副作用が報告されたのは32例（53.3%）であり、主に infusion associated reaction であった。主な副作用は、頭痛、蕁麻疹、多汗症、悪心（各8.3%）、胸部不快感、浮動性めまい、筋攣縮（各6.7%）等であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－1

器官別大分類/基本語	第Ⅰ/Ⅱ相及び 第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅲ相試験	合計
	発現例数 ^{注1)} (%)	発現例数 ^{注1)} (%)	発現例数 ^{注1)} (%)
投与患者総数	39例	60例	99例
副作用発現患者総数	24 (61.5)	32 (53.3)	56 (56.6)
皮膚及び皮下組織障害			
蕁麻疹	6 (15.4)	5 (8.3)	11 (11.1)
発疹	5 (12.8)		5 (5.1)
斑状丘疹状皮疹	3 (7.7)		3 (3.0)
斑状皮疹	2 (5.1)		2 (2.0)
丘疹	2 (5.1)	2 (3.3)	4 (4.0)
紅斑	2 (5.1)		2 (2.0)
そう痒症	2 (5.1)	2 (3.3)	4 (4.0)
紅斑性皮疹	1 (2.6)		1 (1.0)
多汗症	1 (2.6)	5 (8.3)	6 (6.1)
網状皮斑	1 (2.6)		1 (1.0)
手掌紅斑	1 (2.6)		1 (1.0)
眼窩周囲浮腫	1 (2.6)		1 (1.0)
血管浮腫		1 (1.7)	1 (1.0)
臨床検査			
酸素飽和度低下	7 (17.9)		7 (7.1)
CK-MB 上昇	2 (5.1)		2 (2.0)
血圧上昇	2 (5.1)	3 (5.0)	5 (5.1)
心拍数減少	1 (2.6)		1 (1.0)
ALT (GPT) 上昇	1 (2.6)		1 (1.0)
AST (GOT) 上昇	1 (2.6)		1 (1.0)
血中 Ca 増加	1 (2.6)		1 (1.0)
CK 上昇	1 (2.6)		1 (1.0)
血圧低下	1 (2.6)		1 (1.0)
尿素上昇	1 (2.6)		1 (1.0)
体温上昇	1 (2.6)		1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (2.6)		1 (1.0)
心拍数増加	1 (2.6)		1 (1.0)
血小板数減少	1 (2.6)		1 (1.0)
呼吸数増加	1 (2.6)		1 (1.0)
全身障害及び投与局所様態			
発熱	10 (25.6)	2 (3.3)	12 (12.1)
悪寒	2 (5.1)		2 (2.0)
注射部位反応	1 (2.6)		1 (1.0)
嗜眠	1 (2.6)		1 (1.0)
疲労		3 (5.0)	3 (3.0)
胸部不快感		4 (6.7)	4 (4.0)
局所腫脹		2 (3.3)	2 (2.0)
末梢性浮腫		2 (3.3)	2 (2.0)
熱感		2 (3.3)	2 (2.0)
非心臓性胸痛		1 (1.7)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
咳嗽	5 (12.8)		5 (5.1)
頻呼吸	5 (12.8)		5 (5.1)
気管支痙攣	1 (2.6)		1 (1.0)
ラ音	1 (2.6)		1 (1.0)
咽喉絞扼感		2 (3.3)	2 (2.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－1（続き）

器官別大分類/基本語	第Ⅰ/Ⅱ相及び 第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅲ相試験	合計
	発現例数 ^{注1)} (%)	発現例数 ^{注1)} (%)	発現例数 ^{注1)} (%)
血管障害			
潮紅	5 (12.8)	3 (5.0)	8 (8.1)
高血圧	3 (7.7)		3 (3.0)
蒼白	2 (5.1)		2 (2.0)
低血圧	1 (2.6)		1 (1.0)
胃腸障害			
嘔吐	3 (7.7)	3 (5.0)	6 (6.1)
悪心（レッチング）	2 (5.1)	5 (8.3)	7 (7.1)
便秘	1 (2.6)		1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)		1 (1.0)
下痢		2 (3.3)	2 (2.0)
心臓障害			
頻脈	4 (10.3)		4 (4.0)
チアノーゼ	2 (5.1)		2 (2.0)
上室性頻脈		1 (1.7)	1 (1.0)
精神障害			
激越	2 (5.1)		2 (2.0)
易刺激性	2 (5.1)		2 (2.0)
不眠症	1 (2.6)		1 (1.0)
落ち着きのなさ	1 (2.6)		1 (1.0)
神経系障害			
振戦	2 (5.1)		2 (2.0)
頭痛		5 (8.3)	5 (5.1)
浮動性めまい		4 (6.7)	4 (4.0)
錯感覚		2 (3.3)	2 (2.0)
傷害、中毒及び処置合併症			
低体温	1 (2.6)		1 (1.0)
骨格筋系及び結合組織障害			
筋攣縮		4 (6.7)	4 (4.0)
筋肉痛		3 (5.0)	3 (3.0)
筋痙縮		2 (3.3)	2 (2.0)
免疫系障害			
過敏症		2 (3.3)	2 (2.0)

注1) 総例数に対する割合（%）。同一症例で同じ器官別大分類又は基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は、その器官別大分類又は基本語において1例と集計した。

注：副作用を1件以上発現した患者を、当該副作用1例と集計した。

(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」(1)の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので、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（使用経験がない）。

<解説>

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、また高齢者における使用経験がないため、本剤を高齢者に使用する場合は、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する必要があることから注意喚起を行った。

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。また、ウサギの胚・胎児発生に関する試験で10及び40mg/kg 投与群の少数で流産又は早産が見られている）。

<解説>

妊婦又は妊娠の可能性のある患者については使用経験がないため、注意喚起を行った。

なお、動物における検討では、雄ラットにおいて本剤20及び40mg/kg 投与群で対照群と比べ、精巣上体中の精子数の減少がみられた。また、異常精子形態は、対照群に対して40mg/kg 群では増加していた。しかし、いずれの群においても受胎率への影響は認められなかった。また、マウスにおける検討で催奇形性はないことが確認されているが、胎児肝臓から微量の GAA が検出されたことから、わずかであるが胎盤を通過する可能性は否定できない。

(2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）。

<解説>

本剤の乳汁中への移行性は不明であるので、本剤を授乳中の患者に使用する場合は、授乳を中止する必要があることから注意喚起を行った。

11. 小児等への投与

該当資料なし

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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) 0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルホン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。
- (4) 調製方法：
 - ① 患者の体重に基づき本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決める。
 - ② 日局生理食塩液による最終希釈液の薬剤濃度が0.5～4mg/mL となるように日局生理食塩液の量を決定する。
 - ③ 投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する（約30分間）。
 - ④ 調製前に本剤を目視検査し、変色又は異物を認めたバイアルは使用しないこと。
 - ⑤ 日局注射用水10.3mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、本剤を静かに溶解する。振盪しないこと。
 - ⑥ 予め日局生理食塩液含有点滴バックから、注入する薬剤溶解量分の生理食塩液を抜き取っておく。溶解したバイアルから必要量の溶液（5mg/mL）を抜き取り、日局生理食塩液含有点滴バック内に静かに注入し、希釈する。注入後、点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和する。

<解説>

- (1) 他の注射剤との混合時の配合変化等について検討を行っていないため、このように設定した。
- (2) 本剤は無菌製剤であるため、一回限りの使用とした。
- (3) 本剤の調製時に溶解や希釈が適切に行われなかった場合に、微粒子を形成することがある。通常、投与薬液中の異物を除去するためにチューブ内に組み込まれたインラインフィルターは、面積が小さく本剤の投与の際には目詰まりを起こすことがある。そのため、インラインフィルターは使用せず、輸液ラインに0.2ミクロンのフィルターを装着することとした。
- (4) 「用法・用量に関連する使用上の注意」に記した希釈方法をより詳細に記載した。本剤は、2～8℃における冷蔵保存のため、バイアルのゴム栓が冷えて硬くなり、コアリング（針を刺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）が起りやすくなる。そのため、調製開始約30分前には冷蔵庫から取り出し、室温に戻すこと。
本剤の性状は、「白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末」である。調製前に、変色又は異物を認めた場合は使用しないこと。本剤1バイアルを日局注射用水10.3mL で溶解すると「無色～微黄色の澄明又はわずかに微粒子を認める液」となる。
また本剤は、たん白質製剤のため、溶解時や溶解後の薬液を振盪すると浮遊物が形成されたり、酵素が失活することがあるので注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

本剤投与とは明らかに関連性はないが、乳児型糖原病Ⅱ型患者に全身麻酔を実施する場合には十分な注意が必要である。〔心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者における本剤投与のための中心静脈カテーテル留置の際の全身麻酔に関連して、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈等の不整脈、あるいは心蘇生又は除細動を要する不整脈が認められた。すべての患者で本剤との関連性はなかった。心肥大を併発した乳児型糖原病Ⅱ型患者では、全身麻酔に関する合併症発現のリスクが高くなる¹¹⁾。〕

<解説>

本剤の投与とは関連性は認められていないが、臨床試験において報告があり、注意喚起を行うため設定した。

16. その他

該当事項なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{12, 13)}

ビーグル犬に本剤（1、10、100mg/kg）又は溶媒を静脈内に単回投与した結果、いずれの投与量でも死亡は認められず、かつ本剤による血圧、心拍数、呼吸数、体温の変化は認められなかった。

カニクイザルに本剤0mg/kg（溶媒）を単回静脈内投与し、3日後に本剤100mg/kgを単回静脈内投与した結果、1匹のサルでは動脈性期外収縮（ときに心室内変行伝導を伴う）が溶媒投与時の4時点で確認された。不整脈は溶媒投与時のみに認められたため、本剤の投与とは関連しないことと考えられた。心電図の波形の異常は試験中認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁴⁻¹⁹⁾

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-1

投与経路	動物種	投与量（mg/kg）投与回数・期間	試験結果（mg/kg）	
静脈内	SD系ラット	0、1、10、100単回	NOEL	100
静脈内	ビーグル犬	0、1、10、100単回	NOEL	1

NOEL：No-observable-effect level；無影響量

1) ラットにおける単回投与毒性試験

SD系ラットに本剤（1、10、100mg/kg）又は溶媒を静脈内に単回投与し14日間観察した。本剤投与による死亡例はなく、一般観察所見、体重及び剖検における変化は認められなかった。

2) イヌにおける単回投与毒性試験

ビーグル犬に本剤（1、10、100mg/kg）又は溶媒を静脈内に単回投与し15日間観察した。いずれの投与量でも死亡は認められなかった。10mg/kg投与群の雌雄各1匹、100mg/kg投与群の雄2匹、雌1匹において投与後60分以内に振戦が認められたが、剖検において特に変化は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-2

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg) 投与回数・期間	試験結果 (mg/kg)	
静脈内	SD系ラット	0、1、10、100 週1回・4週間	NOAEL	10
静脈内	SD系ラット	1、5、10、50 週1回・4週間	NOEL	求められず
静脈内	C57B1/6系マウス	0、1、10、100 週1回・4週間	NOAEL	100
静脈内 持続注入	カニクイザル	0、4、20、100 隔週・26週間	NOAEL	>100
静脈内 持続注入	カニクイザル	0、200 隔週・13週間	NOEL	>200

NOEL : No-observable-effect level ; 無影響量

NOAEL : No-observable-adverse-effect level ; 無毒性量

1) ラットにおける4週間反復投与毒性試験 (週1回投与)

SD系ラットに本剤(1、10、100mg/kg)又は溶媒を週1回、4週間静脈内投与した。剖検では本剤による影響はみられなかった。100mg/kg投与群において、3回目投与後(15日目)にアナフィラキシー反応が認められたため、3回目と4回目の投与前にジフェンヒドラミン5mg/kgを静脈内投与した。ジフェンヒドラミン5mg/kgの投与後においても、耳及び足踵の皮膚赤斑、瞳孔散大、自発運動亢進、肢・足踵の腫脹、及び不整呼吸が観察された。これらの所見は10及び100mg/kg投与群で特に顕著であった。10mg/kg及び100mg/kg投与群の雄では、本剤投与に関連する体重及び体重変化量の用量依存的な低下が認められたが、雌ではこれらの変化は認められなかった。本試験で死亡は認められなかった。以上の結果から、ラットに本剤を週1回4週間静脈内反復投与した時のNOAELは10mg/kgと考えられた。

2) ラットにおける4週間反復投与毒性試験 (週1回投与)

SD系ラットに本剤(1、5、10、50mg/kg)を週1回4週間反復静脈内投与した。アナフィラキシー反応の予防のため、本剤の3回目と4回目の投与前にジフェンヒドラミン5mg/kgを静脈内投与したが、3回目投与以降も過敏反応の所見が認められた。一般所見として、自発運動低下、横臥、瞳孔散大、異常呼吸、皮膚蒼白、冷感が認められた。ほとんどの動物は投与後1時間で正常に戻ったが、2匹の雌(10mg/kg投与群及び50mg/kg投与群の各1匹)は本剤の3回目投与後に死亡した。これらの死亡は被験物質であるヒトたん白質の投与に対する過敏反応に起因すると考えられた。以上の結果より、すべての投与群で本剤に対する過敏反応が認められたため、本試験におけるNOAELは求められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) マウスにおける4週間反復投与毒性試験（週1回投与）

C57B1/6系マウスに本剤（1、10、100mg/kg）又は溶媒を週1回、4週間反復静脈内投与した。アナフィラキシー反応の予防のため、本剤の3回目と4回目の投与前にジフェンヒドラミン10mg/kg を静脈内投与した。死亡例はなく、一般所見、臨床検査値、剖検及び組織学的検査では特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果より、マウスに本剤を週1回4週間静脈内反復投与した時の NOAEL は100mg/kg と考えられた。

4) サルにおける26週間反復投与毒性試験（隔週投与）

カニクイザルに本剤（4、20、100mg/kg）又は溶媒を隔週で26週間、静脈内持続注入（6時間）した。一般状態、体重、理学的検査、眼科検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、組織学的検査のいずれにおいても、本剤に起因する異常所見は認められなかった。本剤を投与したすべてのサルにおいて抗 rhGAA 特異的 IgG 抗体が認められたが、全身曝露量に影響しないと考えられた。

以上の結果より、カニクイザルに隔週で26週間、静脈内持続注入時の NOAEL は > 100mg/kg と考えられた。

5) サルにおける13週間反復投与毒性試験（隔週投与）

カニクイザルに本剤200mg/kg を隔週で13週間、静脈内持続注入（12時間）した。体重変化、一般状態、理学的検査（心拍数、呼吸数、体温）、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び組織学的検査において、本剤に起因する変化は認められなかった。すべてのサルで抗 rhGAA 特異的 IgG 抗体の産生が認められたが、全身曝露量は抗体産生による影響を受けないことが示唆された。

以上の結果より、カニクイザルに隔週で13週間、静脈内持続注入時の NOEL は > 200mg/kg と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) マウスにおける受胎能及び初期胚発生試験

ICR 系マウスに本剤（10、20、40mg/kg）又は溶媒を隔日静脈内投与した。雄には9週間、雌には交配14日前から妊娠7日まで隔日投与した。試験期間中に3匹が死亡したが、2匹は異種たん白の反復投与によると考えられるアナフィラキシー反応に起因し、残りの1匹の死亡は、このマウスのもともとの状態によるものであり、アナフィラキシー様反応によるものではないと考えられた。受胎率は対照群も含めた全ての群で低かったことから、アナフィラキシー防止のために投与したジフェンヒドラミンの腹腔内投与やハンドリングによるストレスによるものと考えられた。着床前死亡率、着床後死亡率への影響は認められなかった。また、精子パラメータと雄の受胎能にも特に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験における親動物の NOEL は10mg/kg 以下、胚・胎児に対する NOEL は40mg/kg と考えられたが、親動物での生殖能に対する NOAEL は求められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2) マウスにおける受胎能及び初期胚発生試験

ジフェンヒドラミンの腹腔内投与やハンドリングによるストレスが、受胎能低下に及ぼす影響を検討するため、受胎能及び初期胚発生試験を新たに実施した。対照群として無処置群、生理食塩液群、溶媒群を設定し、本剤10、20、40mg/kg を、雌にのみ交配14日前から妊娠7又は8日まで隔日静脈内投与した。7回目投与以降は、無処置群を除き、生理食塩液又はジフェンヒドラミンを事前に腹腔内投与した。10日目（6回目投与）に40mg/kg 投与群の雌1匹が死亡したが、特記すべき剖検所見はなかった。他のマウスでは、体重、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎能、妊娠率などについて、対照群と本剤投与群で差は認められなかった。本試験の結果から、母動物の一般毒性及び生殖能及び胚・胎児における NOEL は 40mg/kg と考えられた。

3) マウスにおける胚・胎児発生試験

マウスを交配後、雌マウスに本剤（10、20、40mg/kg）又は溶媒を1日1回、妊娠6日目から15日目にわたり静脈内投与し、妊娠第18日に屠殺した。投与に関連した一般所見、母動物の体重に異常は認められず、死亡もなかった。また、妊娠率、着床後死亡率、胎児の外表面異常及び内臓異常について群間で同程度であり、本剤投与による影響は認められなかった。なお、胎児肝臓から極めて微量であるが本剤が検出されたことから、本剤が胎盤を通過する可能性は否定できない。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

下記の理由により、実施していない。

本剤は酸性 α -グルコシダーゼの遺伝子組換え品であり、本来生体内に存在し、組織細胞中のライソゾームに局在するグリコーゲンの分解酵素であるため、DNA 又はその他の染色体成分に直接作用するとは考えられない。

2) がん原性

下記の理由により、実施していない。

本剤は酸性 α -グルコシダーゼの遺伝子組換え品であり、本来生体内に存在し、組織細胞中のライソゾームに局在するグリコーゲンの分解酵素である。カニクイザルの26週間反復投与毒性試験の組織学的検査で増殖性の組織変化は認められず、細胞増殖を誘発する可能性もないと考えられた。また、本剤の反復投与によりマウス及びラットでは抗体産生及び異種たん白質に対する過敏反応を示したため、これらの動物種への長期投与が必要となるがん原性試験の実施は実際上困難である。

3) 局所刺激性

下記の理由により、実施していない。

本剤は投与時に希釈された後静脈内投与されるため、製剤中の含有成分が注射部位での反応を起こすほどの濃度となることはない。また、反復投与毒性試験結果では、本剤の注射又は持続注入による注射部位の異常所見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：マイオザイム®点滴静注用50mg

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：アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36ヵ月（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

密封容器。凍結を避け、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

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

6. 包装

マイオザイム点滴静注用50mg：1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラスバイアル

栓：ブチルゴム製ゴム栓

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

2006年3月29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：2007年（平成19年）4月18日

製造販売承認番号：21900AMX00911000

11. 薬価基準収載年月日

2007年（平成19年）6月8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

10年：2007年（平成19年）4月18日から2017年（平成29年）4月17日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬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
マイオザイム点滴静注用50mg	1178425020101	3959412F1021	620004884

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

糖原病Ⅱ型（ポンペ病）は特定疾患治療対象疾患に指定されている。

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1) P. S. Kishnani. et. al., Neurology, 68 ; 99-109, 2007 | [MZ_0005] |
| 2) P. S. Kishnani. et. al., Pediatr Res., 66 ; 329-335, 2009 | [MZ_0006] |
| 3) 社内資料；外国試験：臨床第 I / II 相オープンラベル試験 | [MZ-02] |
| 4) M. Nicolino. et. al., Genetics IN Medicine., 11 ; 210-219, 2009 | [MZ_0007] |
| 5) 社内資料；外国試験：隔週投与時の免疫原性 | [MZ-04] |
| 6) A. T. van der Ploeg, et. al., NEJM, 362 ; 1396-1406, 2010 | [MZ_0009] |
| 7) 社内資料；マウス薬理作用試験 | [MZ-05] |
| 8) 社内資料；外国試験：隔週投与時の血中濃度 | [MZ-01] |
| 9) 社内資料；マウスにおける分布・代謝 | [MZ-03] |
| 10) H. Frost: Toxicology, 209 ; 155-160, 2005 | [MZ_0011] |
| 11) R. J. Ing. et. al., Paediatr Anaesth., 14 ; 514-519, 2004 | [MZ_0001] |
| 12) 社内資料；イヌ安全性薬理試験 | [MZ-06] |
| 13) 社内資料；サル安全性薬理試験 | [MZ-07] |
| 14) 社内資料；ラット単回毒性試験 | [MZ-08] |
| 15) 社内資料；イヌ単回毒性試験 | [MZ-09] |
| 16) 社内資料；ラット反復毒性試験 | [MZ-10] |
| 17) 社内資料；マウス反復毒性試験 | [MZ-11] |
| 18) 社内資料；サル反復毒性試験 | [MZ-12] |
| 19) 社内資料；生殖発生毒性試験 | [MZ-13] |

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

2006年3月に EU、同年4月に米国を含む合計30ヵ国で承認されている。

2007年4月時点の外国における承認状況は以下のとおりである。

表XII-1

国又は地域	製品名	承認日
EU※	MYOZYME®	2006年3月29日
ノルウェー	MYOZYME®	2006年3月29日
米国	MYOZYME®	2006年4月28日
カナダ	MYOZYME®	2006年8月14日

※：オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、キプロス共和国、チェコ共和国、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ共和国、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス、ブルガリア及びルーマニアを含む27ヵ国

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。米 FDA とは異なる。

【使用上の注意】「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。また、ウサギの胚・胎児発生に関する試験で10及び40mg/kg 投与群の少数で流産又は早産が見られている）。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2012年7月)
An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	B1 (2014年3月)

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and 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

XII. 参考資料

have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2) 小児等に関する海外情報 (FDA)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年7月)	Pediatric patients aged 1 month to 3.5 years at time of first infusion have been treated with MYOZYME in clinical trials. Other open-label clinical trials of MYOZYME have been performed in older pediatric patients ranging from 2 to 16 years at the initiation of treatment (juvenile-onset Pompe disease); however, the risks and benefits of MYOZYME treatment have not been established in the juvenile-onset Pompe disease population.

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

