

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

 α -ガラクトシダーゼ酵素製剤

リプレガル[®]点滴静注用3.5mg REPLAGAL[®]

注射用アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組み換え）

剤形	点滴静注用製剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル（3.5mL）中 アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）3.5mg
一般名	和名：アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：Agalsidase Alfa (Genetical Recombination)
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：2006年10月20日 薬価基準収載年月日：2006年12月1日 発売年月日：2007年2月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 https://ds-pharma.jp/

本IFは2018年3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、PMDA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）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.info.pmda.go.jp/>）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、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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
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	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12

3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	15
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23
IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29

2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	31
XIII. 備考	32
その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リプレガル点滴静注用 3.5mg は、米国 Transkaryotic Therapies 社（以下 TKT 社：現 Shire Human Genetic Therapies 社）が遺伝子組換え技術の一種である遺伝子活性化技術を用いて製造したヒト培養細胞から生産された α -ガラクトシダーゼ A を点滴静注用製剤としたものである。 α -ガラクトシダーゼ A の活性が先天的に欠損あるいは低下しているファブリー病患者に対し、酵素補充療法として臨床使用に十分な量を製造することが可能となり、開発が進められた。

本邦においては、当社が TKT 社と契約を締結し、開発に着手した。1999 年 5 月に「希少疾病医薬品」の指定を受け、2006 年 10 月に輸入承認を取得した。また、2010 年 10 月に、製造工程でウシ血清由来成分、ウシ乳由来成分及びブタ膵臓由来成分を使用しない製法への変更承認を取得した。

また、2017 年 12 月 21 日に再審査が終了し、心ファブリー病患者の安全性及び有効性について特記すべき問題は認められなかったことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の「心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない」の記載を削除することが了承された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 遺伝子活性化技術を用いてヒト線維肉腫培養細胞から生産された α -ガラクトシダーゼ A であり、ファブリー病の原因物質であるセラミドトリヘキソシド (ceramide trihexoside、以下 CTH) (CTH の別名はグロボトリアオシルセラミド、globotriaosylceramide、GL-3 又は Gb-3) を加水分解する酵素活性、すなわち CTH の末端に α -グリコシド結合したガラクトース残基を切り離す酵素活性を有する。(「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) ヒト細胞を用いて生産していることから、糖鎖の構造はヒト内因性の α -ガラクトシダーゼ A と同様と考えられ、その糖鎖に細胞内への取り込みに必要なマンノース-6-リン酸 (M6P) 残基を有し、M6P レセプターに結合することにより細胞内に取り込まれる。(「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) α -ガラクトシダーゼ A ノックアウトマウスに投与した時、肝臓、心臓及び腎臓などに分布し、これらの臓器に蓄積した CTH の量が減少した。(「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 国内臨床試験では、男性ファブリー病患者 12 例に本剤 0.2mg/kg を、2 週間に 1 回の頻度で 6 ヶ月間静脈内投与 (12 回) した結果、ファブリー病の原因である体内に蓄積した CTH の指標とされる血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が有意に減少し、疼痛の重症度及び疼痛による生活妨害度が軽減した。これらの効果は、さらに 1 年間投与を継続した場合にも持続がみられた。(「V-3-(2)臨床効果」の項参照)
- (5) 外国での臨床試験では、米国及び英国において、男性ファブリー病患者 41 例に本剤 0.2mg/kg あるいはプラセボを、2 週間に 1 回の頻度で 6 ヶ月間静脈内投与 (12 回) する二重盲検比較試験を行った。その結果、血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が減少するとともに、プラセボ群に比較し有意な疼痛の軽減、腎機能低下の抑制及び左室肥大進行の抑制が認められた。
また、ドイツにおいて、女性ファブリー病患者 15 例に本剤 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回の頻度で最長で 55 週間投与した結果、血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が減少し、左室肥大が有意に軽減した(「V-3-(2)臨床効果」の項参照)。
- (6) 重大な副作用として、アナフィラキシーが認められている。
(「VIII-8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リプレガル点滴静注用 3.5mg

(2) 洋名

Replagal

(3) 名称の由来

enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of Fabry Disease (α -galactosidase A deficiency)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Agalsidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
agalsidase alfa (INN)

(3) ステム

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

α -ガラクトシダーゼ A 遺伝子の増幅によって α -ガラクトシダーゼ A の発現が増加しているヒト線維肉腫細胞株 (HT-1080) 由来細胞株により産生される 398 個のアミノ酸残基 (C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇; 分子量: 45,351.21、1 個又は 2 個の C 末端アミノ酸残基が欠落しているものを含む) からなるサブユニット 2 つより構成される糖たん白質

1	11	21	31	41					
LDNGL	ARTPT	MGWLH	WERFM	CNLDC	QEEP	SCISE	KLFME	MAELM	VSEGW
51	61	71	81	91					
KDAGY	EYLCI	DDCWM	APQRD	SEGRL	QADPQ	RFPHG	IRQLA	NYVHS	KGLKL
101	111	121	131	141					
GIYAD	VGNKT	CAGFP	GSFGY	YDIDA	QTFAD	WGVDL	LKFDG	CYCDS	LENLA
151	161	171	181	191					
DGYKH	MSLAL	NRTGR	SIVYS	CEWPL	YMWPF	QKPNY	TEIRQ	YCNHW	RNFAD
201	211	221	231	241					
IDDSW	KSIKS	ILDWT	SFNQE	RIVDV	AGPGG	WNDPD	MLVIG	NFGLS	WNQQV
251	261	271	281	291					
TQMAL	WAIMA	APLFM	SNDLR	HISPQ	AKALL	QDKDV	IAINQ	DPLGK	QGYQL
301	311	321	331	341					
RQGDN	FEVWE	RPLSG	LAWAV	AMINR	QEIGG	PRSYT	IAVAS	LGKGV	ACNPA
351	361	371	381	391					
CFITQ	LLPVK	RKLG	YEWTS	RLRSH	INPTG	TVLLQ	LENTM	QMSLK	DLL

N: N 結合型糖鎖を結合していると予測されるアスパラギン

4. 分子式及び分子量

分子量：約 102,000

5. 化学名（命名法）

アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

α -ガラクトシダーゼ A、 α -Gal

治験番号：SMP-536

7. CAS登録番号

CAS-No.104138-64-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液で、微粒子を認めない。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

pH5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状、pH、たん白質量、比活性、生物活性試験、純度試験、確認試験

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-65～-85℃	24 ヶ月	変化なし
加速試験	5±3℃	12 ヶ月	変化なし
苛酷試験	25±2℃	3 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ、グリカンマップによる。

4. 有効成分の定量法

たん白質量：日局 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤（用時溶剤に希釈して用いる溶液）

性状：無色澄明の液

本品は保存中に少量の微粒子を生ずることがある。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH5.5～6.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル（3.5mL）中 アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）3.5mg

(2) 添加物

1バイアル（3.5mL）中

塩化ナトリウム	31mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物	12mg
ポリソルベート20	0.8mg
pH調節剤	適量

本剤は、製造工程において、ヒト線維肉腫由来細胞株及びブタ腸粘膜由来成分を使用している。

(3) 電解質の濃度

1バイアル（3.5ml）中に塩化ナトリウム31mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物12mg、pH調節剤 適量を含む。

Na⁺；0.62mEq、Cl⁻；0.53mEq、PO₄³⁻；0.09mEq

(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

希釈方法：患者の体重あたりで計算した本剤〔アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として1mg/mLの溶液〕の必要量を用時にバイアルから採取し、100mLの日局生理食塩液に加えて希釈する。

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

測定項目：性状、pH、総たん白質量、比活性、生物活性試験、純度試験、確認試験

試験		保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ガラスバイアル 及びゴム栓	24 ヶ月	変化なし
加速試験		25℃		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃		3 ヶ月	類縁物質の増加
	光	白色蛍光ランプ 近紫外ランプ		120 万 lx・hr 200W・h/m ²	類縁物質の増加

6. 溶解後の安定性

希釈後の安定性

測定項目：総たん白質量、酵素活性

調製内容	保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
生理食塩液 100mL に、体重 70kg の臨床投与量 ^{a)} を加えて希釈	室温	生理食塩液 バック	24 時間	変化なし

a) アガルシターゼ アルファ：14mg (0.2mg/kg)

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ウェスタンブロット法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

たん白質量：日局 紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

2～8℃保存において、保存中に少量の微粒子を生ずることがある。

これは製剤処方中のポリソルベート 20 が加水分解を受け、遊離した脂肪酸の微粒子であり、投与時に使用されるインラインフィルター（孔径：0.2μm）により除去できることが確認されている。

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

■効能・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。

2. 用法及び用量

■用法・用量

通常、アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 0.2mg 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：投与速度が速いと infusion related reaction が発現しやすいので、投与は 40 分以上かけて行うこと。
- (2)希釈方法：患者の体重あたりで計算した本剤〔アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 1mg/mL の溶液〕の必要量を用時にバイアルから採取し、100mL の日局生理食塩液に加えて希釈する。
- (3)本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるため、本剤投与時には 0.2 μ m のインラインフィルターを通して投与すること。

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)国内臨床成績

男性ファブリー病患者 12 例に本剤 0.2mg/kg を、2 週間に 1 回の頻度で 6 ヶ月間静脈内投与 (12 回) した。その結果、ファブリー病の原因である体内に蓄積したセラミドトリヘキソシド (CTH) の指標とされる^{1,2)} 血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が有意に減少し、疼痛の重症度及び疼痛による生活妨害度が軽減した³⁾。これらの効果は、さらに 1 年間投与を継続した場合にも持続がみられた。

1)Schiffmann, R., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 97: 365, 2000

2)Eng, C.M., et al. : N. Engl. J. Med., 345: 9, 2001

3)衛藤 義勝ほか：小児科臨床, 56: 133, 2003

2)外国での臨床試験成績 (米国、英国及びドイツ)

米国⁴⁾及び英国において、男性ファブリー病患者 41 例に本剤 0.2mg/kg あるいはプラセボを、2 週間に 1 回の頻度で 6 ヶ月間静脈内投与 (12 回) する二重盲検比較試験を行った。その結果、血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が減少するとともに、プラセボ群に比較し有意な疼痛の軽減、腎機能低下の抑制及び左室肥大進行の抑制が認められた。

また、ドイツにおいて、女性ファブリー病患者 15 例に本剤 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回の頻度で最長で 55 週間投与した結果、血漿中 CTH 濃度及び尿沈渣中 CTH 量が減少し、左室肥大が有意に軽減した⁵⁾。

4)Schiffmann, R., et al. : JAMA., 285: 2743, 2001

5)Baehner, F., et al. : J. Inherit. Metab. Dis., 26: 617, 2003

3)抗体の産生

国内及び外国の臨床試験で、本剤が3回以上投与された患者67例中26例(39%)でアガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)に対するIgG抗体の産生が認められたが、このうち20例(77%)では投与継続中に抗体価の低下あるいは抗体の消失がみられた。抗体産生に起因する特異な副作用は認められなかった。一方、抗体の産生により効果が減弱する例がみられたが、投与を継続することにより、ほとんどの例で効果が回復した。

(3)臨床薬理試験

1)米国における第I相臨床試験

18歳以上の男性ファブリー病患者を対象とし、0.007、0.014、0.028、0.056、0.110mg/kgの用量(各2例)で、本剤の単回静脈内投与を行った。その結果、本剤投与に関連する問題となる有害事象は認められず、本剤に対する抗体発現例も認められなかった。臨床効果として、肝臓中CTH量及び尿沈渣中CTH量の有意な減少が認められ、組織中に蓄積したCTHが本剤により分解されていることが示された。以上から、本剤のファブリー病に対する有用性が示唆された。

注)本剤の承認されている用法・用量は「通常、アガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり0.2mgを隔週、点滴静注する。」である。

(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

①米国における第II相臨床試験

疼痛を有する18歳以上の男性ファブリー病患者26例(本剤投与群14例、プラセボ投与群12例)を対象とし、二重盲検法で本剤を0.2mg/kgあるいはプラセボを2週間に1回の頻度で12回(22週間)静脈内投与した。なお、投与時間は当初20分間であったが、投与時反応が発現したため、途中から40分間に変更された。その結果、本剤投与により、疼痛の軽減、腎組織病理上の改善とともに腎機能の維持効果が認められ、また、血漿中CTH濃度の減少にみられるように蓄積したCTHを減少させた。忍容性についても大きな問題は認められなかった⁴⁾。

4)Schiffmann, R., et al. : JAMA., 285: 274, 2001

②英国における第II相臨床試験

左室肥大を有する18歳以上の男性ファブリー病患者15例(本剤投与群7例、プラセボ投与群8例)を対象とし、二重盲検法で本剤0.2mg/kgあるいはプラセボを2週間に1回の頻度で12回(22週間)静脈内投与した。なお、投与時間は40分間とした。その結果、本剤の有用性が示された。

3)安全性試験

①国内臨床試験

i)第II相臨床試験

日本人男性ファブリー病患者12例を対象とし、本剤0.2mg/kgを、2週間に1回の頻度で6ヵ月間静脈内投与(12回)した。その結果、日本人ファブリー病患者に対する有効性、忍容性が示された³⁾。

3)衛藤 義勝ほか：小児科臨床, 56: 133, 2003

ii)継続投与試験

日本人男性ファブリー病患者を対象とした継続試験として、第II相臨床試験を終了した9例に本剤0.2mg/kgを2週間に1度26回(50週間)投与した。その結果、長期投与における本剤の有効性、安全性が示唆された。

②外国における臨床試験

i)米国における継続試験

本剤の長期投与における安全性及び有効性の検討を目的として、第Ⅱ相臨床試験を終了した本剤投与群の被験者 14 例及びプラセボ投与群の被験者 11 例（計 25 例）に対し、本剤 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回の頻度で 26 回（50 週間）投与する継続投与試験を実施した。なお、投与時間は 40 分間とした。その結果、1 年又は 1 年半の長期投与における有効性及び安全性が示された。

ii)英国における継続試験

本剤の長期投与における安全性及び有効性の検討を目的として、第Ⅱ相臨床試験を終了した本剤投与群の被験者 7 例及びプラセボ群の被験者 8 例の計 15 例に、本剤 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、計 54 回（約 2 年間）投与する継続投与試験を実施した。その結果、第Ⅱ相臨床試験を含めた約 2 ～2.5 年間の本剤の長期投与においても安全性に問題は認められず、本剤の有用性が示された。

4) 患者・病態別試験

ドイツにおける女性患者を対象とした臨床試験

女性ファブリー病患者に対する本剤の有効性と安全性を検討することを目的として、18 歳以上の女性ファブリー病患者 15 例に対し、本剤を 0.2mg/kg、2 週間に 1 回、40 分間で静脈内投与した。その結果、本剤の有効性、安全性が確認され、本剤は女性ファブリー病患者においても男性患者と同様に有用であることが示された。

(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）

全症例を対象とする特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

調査期間：2007 年 2 月 15 日～2015 年 3 月 31 日（終了）

投与前後の血漿中 CTH 濃度を測定したファブリー病患者 439 例における血漿中 CTH 濃度は、投与開始時 5.4 ± 3.3 nmol/mL（平均値±標準偏差）、投与 6 ヶ月時 4.4 ± 1.9 nmol/mL（変化量 -1.0 ± 2.5 nmol/mL）、最終時 3.9 ± 1.8 nmol/mL（変化量 -1.5 ± 2.7 nmol/mL）であった。（観察期間： 3.1 ± 1.7 年）そのうち心ファブリー病患者 23 例における血漿中 CTH 濃度は、投与開始時 4.1 ± 1.8 nmol/mL、投与 6 ヶ月時 3.4 ± 1.3 nmol/mL（変化量 -0.6 ± 1.0 nmol/mL）、最終時 3.5 ± 1.6 nmol/mL（変化量 -0.6 ± 1.2 nmol/mL）であった。（観察期間： 2.4 ± 1.6 年）また、15 歳以上の心ファブリー病患者における拡張末期左室後壁厚、拡張末期心室中隔厚、左室心筋重量係数は以下のとおりであった。

項目	例数※	開始時	最終時	変化量	観察期間 (年)
拡張末期左室後壁厚(mm)	15	15±4	14±4	-1±3	2.6±1.8
拡張末期心室中隔厚(mm)	15	17±4	15±3	-1±3	2.6±1.8
左室心筋重量係数(g/m ^{2.7})	13	101±33	92±28	-9±18	2.8±1.8

平均値±標準偏差

※開始時と最終時に測定した例数

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

特定使用成績調査を実施した。

上記 1) に概要を記載した。

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（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ファブリー病では、細胞内ライソゾーム中の加水分解酵素である α -ガラクトシダーゼ A の活性が先天的に欠損あるいは低下しているため、本酵素によって分解されるベキスフィンゴ糖脂質の蓄積がみられ、主としてセラミドトリヘキソシド（CTH、別名はグロボトリアオシルセラミド、Gb3）が、様々な細胞や組織内に進行性に蓄積する^{6,7)}。アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトライソゾーム加水分解酵素であり、CTHの末端に α -グリコシド結合したガラクトース残基を切り離す酵素活性を有する。また、糖たん白質であるアガルシダーゼ アルファは、その糖鎖のマンノース-6-リン酸残基が細胞表面のマンノース-6-リン酸レセプターに結合することにより細胞内に取り込まれ⁸⁾、細胞内に蓄積したCTHを分解する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ファブリー病モデルマウスにおける薬力学的評価

α -ガラクトシダーゼ A 遺伝子座にネオマイシン耐性遺伝子を挿入して作製した約5ヵ月から10ヵ月齢雄性ヘミ接合体ノックアウト（ α -Gal A (-/0)）マウスにおいて、本剤0.27及び0.78 mg/kgを3あるいは8週間間歇静脈投与した。その結果、本剤の投与により、肝臓、心臓及び腎臓において抗ヒト α -ガラクトシダーゼ抗体を用いた免疫組織化学的染色で陽性所見が認められた。また、本剤の投与により、肝臓、心臓及び腎臓でCTHが減少した。

α -Gal A (-/0) マウスの抗ヒト α -ガラクトシダーゼ抗体を用いた免疫組織化学的解析

投与方法	本剤投与量 mg/kg (i.v.)	陽性染色組織数/総評価組織数			平均染色グレード ^{a)}		
		肝臓	心臓	腎臓	肝臓	心臓	腎臓
3週間（7回）投与	対照	0/4	0/5	0/5	0	0	0
	0.27	6/6	6/6	6/6	2.17	1.83	1.00
	0.78	6/6	5/5	6/6	3.50	2.00	1.00
8週間（8回）投与	対照	0/6	0/6	0/6	0	0	0
	0.27	6/6	5/6	4/6	1.83	0.83	0.67
	0.78	6/6	6/6	6/6	2.83	1.83	1.00

a) 染色のグレード付け：0=無、1=極微、2=軽度、3=中程度、4=顕著

α -Gal A (-/0) マウスに本剤（0.27及び0.78 mg/kg）あるいは対照（リン酸緩衝液）を3あるいは8週間間歇投与後、肝臓、腎臓、心臓を摘出し、抗ヒト α -ガラクトシダーゼ抗体を用いた免疫染色を行った。

α-Gal A (-/0) マウスの組織中 CTH 量に対する本剤の効果

臓器	本剤投与量 mg/kg (i.v.)	3 週間 (7 回) 投与			8 週間 (8 回) 投与		
		例数	CTH 量 ^{a)}	減少率 ^{b)}	例数	CTH 量 ^{a)}	減少率 ^{b)}
肝臓	対照	5	7.32±1.87	/	6	11.49±2.55	/
	0.27	6	0.17±0.04**	97.7	6	0.23±0.09**	98.5
	0.78	6	0.18±0.10**	97.5	6	0.14±0.04**	99.1
心臓	対照	5	2.72±0.53	/	6	1.34±0.33	/
	0.27	6	0.73±0.17**	73.2	6	0.47±0.27**	64.9
	0.78	6	0.65±0.26**	76.1	6	0.18±0.06**	86.6
腎臓	対照	5	41.29±8.58	/	6	40.95±4.63	/
	0.27	6	32.62±7.75 ^{NS}	21.0	6	29.02±6.90**	29.1
	0.78	6	31.30±9.06 ^{NS}	24.2	6	14.93±2.58**	63.5

a)平均±SD (nmol/mg protein)、**p<0.01 vs. 対照 (Dunnett's test)、NS : not significant

b)対照に対する減少率 (%)

α-Gal A (-/0) マウスに本剤 (0.27 及び 0.78 mg/kg) あるいは対照 (リン酸緩衝液) を 3 あるいは 8 週間間歇投与後、肝臓、腎臓、心臓を摘出し、組織中 CTH 量を測定した。

2)旧製法製剤と新製法 (2010 年製法変更) 製剤の同等性試験

ファブリー病のモデル動物である Gla^{tmlkul} マウスに両製法製剤 (0.2 及び 1.0mg/kg) あるいは溶媒を 2 週間 (週に 3 回、計 6 回) 静脈内投与した。その結果、両製法製剤は肝臓及び心臓で Gb3 蓄積を同程度に抑制した。

Gla^{tmlkul} マウスの組織中 Gb3 量に対する旧製法及び新製法製剤の効果

臓器	投与量 mg/kg (i.v.)	旧製法			新製法		
		例数	Gb3 量 ^{a)}	減少率 ^{b)}	例数	Gb3 量 ^{a)}	減少率 ^{b)}
肝臓	溶媒	5	152.45±34.67	/	5	152.45±34.67	/
	0.2	5	5.08±0.50	96.7	5	2.83±0.17	98.1
	1.0	5	4.24±1.37	97.2	5	8.43±1.48	94.5
心臓	溶媒	5	46.31±10.59	/	5	46.31±10.59	/
	0.2	5	6.79±1.19	85.3	5	4.71±0.77	89.8
	1.0	5	10.88±1.13	76.5	5	6.05±1.02	86.9

a)平均±SEM (nmol/g tissue)

b)溶媒に対する減少率 (%)

Gla^{tmlkul} マウスに両製法製剤 (0.2 及び 1.0mg/kg) あるいは溶媒を 2 週間 (週に 3 回、計 6 回) 静脈内投与し、最後の投与から 72 時間後に肝臓、心臓を摘出し、組織中 Gb3 量を測定した。

(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

投与終了時

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人男性ファブリー病患者（n=12）に、本剤 0.2mg/kg を 2 週間に 1 回、40 分間で 12 回静脈内投与した。初回投与時の血漿中 α -ガラクトシダーゼ A 活性は、約 40 分後に最大値を示した後速やかに消失し、投与 8 時間後にはほぼ投与前の値に低下した。12 回目投与時では、初回投与時に比較して Cmax 及び AUC_{0-∞} の減少が認められ、T_{1/2} の延長がみられた。

投与回数	例数	Cmax (U/mL)	AUC _{0-∞} (U・min/mL)	T _{1/2} (min)
初回	12	5,169 ± 993	364,277 ± 82,827	56 ± 13
12 回目	11	3,030 ± 1,963	334,225 ± 210,487	134 ± 87

平均値 ± 標準偏差

（日本人男性ファブリー病患者12例、0.2mg/kgを40分間で点滴静脈内投与、
測定対象：血漿中 α -ガラクトシダーゼA活性）

(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

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

該当しない

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

米国において、男性ファブリー病患者 10 例に本剤を 0.007~0.110mg/kg 静脈内投与し、44 時間後に肝バイオプシーを行って本剤の分布を調べたところ、投与量の 8.5~32.4%が肝臓に分布していることが認められた¹⁾。

また、得られた検体中の α -ガラクトシダーゼ A 活性を測定し、肝臓中の薬物動態を検討したところ、肝臓に対する分布率は、投与量の増加に応じて減少する傾向がみられた。肝臓への分布率が 44 時間後においても 25%を超える例が認められることから、肝臓中の半減期は 24 時間以上であると考えられた。

		投与量 (mg/kg)									
		0.007		0.014		0.028		0.056		0.110	
被験者番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
酵素 活性 ^{a)}	投与前	0.4	0.8	3.4	1.9	1.7	2.7	3.0	3.4	1.8	2.5
	44 時間後	5.1	4.8	17.3	20.0	23.1	14.7	49.3	47.1	41.0	63.3
	投与前平均値	0.6		2.6		2.2		3.2		2.2	
	44 時間後平均値	5.0		18.6		18.9		48.2		52.2	
44 時間後の肝臓への分布 (投与量に対する%) ^{b)}		32.4	17.5	29.5	27.9	20.5	13.0	22.9	15.9	8.5	18.9
44 時間後の肝臓への分布 の平均値 (投与量に対す る%)		25.0		28.7		16.8		19.4		13.7	

a)単位 : nmol/h/mg protein

b)被験者の推定肝臓重量を基にした計算値

<参考>

ラットに本剤の ¹²⁵I 標識体を 0.13 及び 1.28 mg/kg の用量で単回静脈内投与して組織中放射能濃度を測定した。高濃度の放射能が存在したのは、投与後 4 時間では甲状腺 (血漿の 420~510 倍) 及び肝臓 (血漿の 8~10 倍) であった。また脾臓、骨髄及び胃においても血漿より高濃度の放射能が認められた。投与後 24 時間では、甲状腺を除くすべての組織で、放射能は投与後 4 時間に比べて低下した。

投与後 4 時間において、甲状腺、肝臓、脾臓、骨髄及び副腎に分布した放射能は、その 70%以上が蛋白質として存在しているものと考えられた。

雄性ラットに本剤の ¹²⁵I 標識体を単回静脈内投与した時の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg eq./g)			
	0.13mg/kg		1.28mg/kg	
	4時間	24時間	4時間	24時間
血漿	0.200 ± 0.013	0.047 ± 0.004	1.699 ± 0.171	0.360 ± 0.027
血液	0.146 ± 0.007 (0.773)	0.033 ± 0.005 (0.737)	1.242 ± 0.141 (0.774)	0.258 ± 0.027 (0.761)
副腎	0.105 ± 0.029 (0.562)	0.060 ± 0.007 (1.368)	0.976 ± 0.252 (0.614)	0.350 ± 0.152 (1.017)
大腿骨	0.031 ± 0.006 (0.164)	0.018 ± 0.005 (0.398)	0.257 ± 0.062 (0.161)	0.125 ± 0.016 (0.369)
骨髓	0.295 ± 0.143 (1.535)	0.147 ± 0.053 (3.318)	1.966 ± 0.811 (1.213)	0.795 ± 0.242 (2.392)
脳	0.005 ± 0.001 (0.029)	0.002 ± 0.000 (0.038)	0.053 ± 0.006 (0.033)	0.013 ± 0.006 (0.039)
脂肪 (脂肪組織)	0.034 ± 0.012 (0.180)	0.008 ± 0.003 (0.182)	0.227 ± 0.060 (0.141)	0.060 ± 0.021 (0.175)
精巣上体	0.053 ± 0.008 (0.282)	0.014 ± 0.002 (0.317)	0.479 ± 0.044 (0.300)	0.132 ± 0.008 (0.389)
眼球	0.039 ± 0.003 (0.207)	0.010 ± 0.002 (0.235)	0.441 ± 0.172 (0.279)	0.088 ± 0.019 (0.257)
ハーダー腺	0.041 ± 0.009 (0.216)	0.010 ± 0.002 (0.235)	0.348 ± 0.021 (0.218)	0.101 ± 0.009 (0.300)
心臓	0.054 ± 0.008 (0.291)	0.018 ± 0.003 (0.417)	0.453 ± 0.006 (0.285)	0.145 ± 0.028 (0.426)
腎臓	0.116 ± 0.010 (0.616)	0.041 ± 0.003 (0.926)	1.067 ± 0.038 (0.668)	0.416 ± 0.049 (1.226)
肝臓	1.887 ± 0.105 (9.997)	0.953 ± 0.340 (21.557)	12.769 ± 0.601 (8.003)	4.140 ± 0.632 (12.194)
肺	0.149 ± 0.021 (0.786)	0.022 ± 0.004 (0.508)	1.058 ± 0.135 (0.658)	0.178 ± 0.023 (0.523)
下顎リンパ 節	0.057 ± 0.004 (0.301)	0.019 ± 0.003 (0.440)	0.488 ± 0.033 (0.306)	0.156 ± 0.018 (0.460)
筋肉 (内転筋)	0.016 ± 0.001 (0.087)	0.004 ± 0.001 (0.090)	0.142 ± 0.008 (0.088)	0.041 ± 0.001 (0.120)
膵臓	0.045 ± 0.006 (0.236)	0.012 ± 0.003 (0.257)	0.415 ± 0.044 (0.259)	0.088 ± 0.020 (0.259)
脳下垂体	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
前立腺	0.059 ± 0.009 (0.311)	0.015 ± 0.003 (0.334)	0.592 ± 0.194 (0.374)	0.222 ± 0.203 (0.686)
唾液腺	0.054 ± 0.000 (0.287)	0.014 ± 0.006 (0.329)	0.491 ± 0.039 (0.307)	0.097 ± 0.014 (0.286)
皮膚	0.084 ± 0.027 (0.453)	0.019 ± 0.005 (0.436)	0.734 ± 0.092 (0.460)	0.179 ± 0.042 (0.529)
脾臓	0.285 ± 0.024 (1.509)	0.173 ± 0.031 (3.972)	2.252 ± 0.106 (1.413)	1.275 ± 0.140 (3.761)
精巣	0.064 ± 0.006 (0.338)	0.016 ± 0.002 (0.374)	0.549 ± 0.057 (0.342)	0.139 ± 0.020 (0.408)
胸腺	0.033 ± 0.004 (0.175)	0.006 ± 0.002 (0.133)	0.264 ± 0.020 (0.164)	0.051 ± 0.008 (0.151)
甲状腺	97.080 ± 17.080 (512.854)	132.108 ± 43.870 (2965.790)	682.979 ± 155.018 (424.065)	1159.360 ± 303.789 (3451.200)
大腸	0.039 ± 0.007 (0.209)	0.010 ± 0.003 (0.218)	0.286 ± 0.019 (0.179)	0.073 ± 0.017 (0.213)
小腸	0.050 ± 0.007 (0.264)	0.015 ± 0.010 (0.341)	0.499 ± 0.138 (0.308)	0.080 ± 0.006 (0.239)
胃	0.203 ± 0.038 (1.085)	0.037 ± 0.020 (0.825)	1.448 ± 0.279 (0.914)	0.230 ± 0.012 (0.680)

平均値±標準偏差、n=3 ()内は血漿中濃度に対する比

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

M6P レセプターを介して組織（主に肝臓）に取り込まれてライソゾームに移行し、その後緩やかに加水分解を受け、ペプチド及びアミノ酸へ分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

本薬はたん白製剤であり、加水分解酵素により小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると予想され、チトクローム P450 等の酵素系による代謝は関与しないと推定される。

(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

(1) 排泄部位及び経路

「VII-6-(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率

<参考>

ラットに本剤の ^{125}I 標識体を 0.13 及び 1.28 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 24 時間までに投与放射エネルギーの 61.6～78.8%が尿中に排泄された。

投与後 24 時間の肝臓に投与放射エネルギーの 18～37%が分布しており、未排泄の放射能は、主に肝臓に分布していると考えられた。

雄性ラットに本剤の ^{125}I 標識体を単回静脈内投与した時の尿中放射能排泄率			
投与量 (mg/kg)	例数	累積放射能回収率（投与量に対する%）	
		投与後 0-4 時間	投与後 0-24 時間
0.13	3	5.0 ± 2.1	78.8 ± 6.1
1.28	3	7.9 ± 3.8	61.6 ± 1.3

平均値±標準偏差

(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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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 related 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〕

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〕

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」の項参照

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）

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〕

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きる可能性は否定できないので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、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。
- (2)本剤の投与中又は投与終了後 1 時間以内に **infusion related reaction** があらわれることがある。主な症状は発熱、倦怠感、四肢疼痛、胸部不快感、悪寒、顔面潮紅であり、頭痛、呼吸困難、腹痛、嘔気、胸痛、掻痒、浮腫、蕁麻疹等のアレルギー反応を伴うこともある。**Infusion related reaction** は、通常本剤による治療開始 2~4 ヶ月で発現するが、1 年以降に発現する例も報告されている。本剤投与中に **infusion related reaction** があらわれた場合には、必要に応じて投与を中断し、適切な処置（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤投与等）を行うこと。処置後は経過を観察し、投与再開に際しては以下を考慮すること。
 - 1) **Infusion related reaction** が不変又は悪化した場合には、投与を再開しないこと。**Infusion related reaction** に対する追加処置を考慮すること。
 - 2) **Infusion related reaction** が軽快又は消失した場合、投与再開を考慮すること。再開の場合、必要に応じて、投与速度を中断前の 1/2 を目安として下げること。
- (3) **Infusion related reaction** が発現した患者への次回投与に際しては、以下を考慮すること。
 - 1) 前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を本剤投与 1~3 時間前に投与）の処置を行うこと。
 - 2) 前投薬等の処置を行っても **infusion related reaction** が軽減しない症例において、同処置を実施した上で本剤を 1~5 分間投与して中断し、約 5 分後に投与を再開することにより **infusion related reaction** が軽減された例がある。
- (4) 心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、**infusion related reaction** に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤の投与により、アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生し、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復がみられない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化など効果の減弱がみられた患者では他の治療法に切り替えることも考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	本剤の作用が減弱する可能性がある。	細胞内 α -ガラクトシダーゼの活性を阻害する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内での臨床試験において、12 例中 10 例に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 6 例、悪寒及び倦怠感が各 4 例、四肢疼痛、熱感、CK (CPK) 上昇及び呼吸困難が各 2 例であった。（承認時）
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において、493 例中 121 例（24.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は発熱 18 例（3.7%）、倦怠感 14 例（2.8%）、悪心 11 例（2.2%）、四肢疼痛 10 例（2.0%）等であった。（再審査終了時）
外国での臨床試験において、65 例中 41 例（63.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、潮紅 14 例（21.5%）、悪寒 12 例（18.5%）、発熱 9 例（13.8%）、嘔気 8 例（12.3%）及び頭痛 7 例（10.8%）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

<p>重大な副作用 アナフィラキシー(頻度不明) 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。</p>
--

(3) その他の副作用

<p>その他の副作用^{注)} 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>		
	5%以上	5%未満
皮膚	<p>ざ瘡、紅斑性発疹、掻痒</p>	<p>発疹、網状皮斑、蕁麻疹、脱毛、皮膚乾燥、皮膚剥離</p>
精神神経系	<p>頭痛、めまい</p>	<p>振戦、眩暈、パニック発作、傾眠、不眠、情動変動</p>
循環器		<p>血圧上昇、動悸、頻脈</p>
肝臓		<p>AST(GOT)上昇、LDH 上昇</p>
泌尿器		<p>腎機能異常、クレアチニンクリアランス低下、クレアチニン上昇</p>
消化器	<p>嘔気、腹痛、下痢</p>	<p>口渇、胃部不快感、嘔吐</p>
呼吸器		<p>呼吸困難、咳嗽、肺うっ血、呼吸不全、低酸素血症</p>
血液		<p>好酸球増多</p>
眼		<p>結膜炎、流涙、瞬きが増える</p>
その他	<p>顔面潮紅(ほてり)、悪寒、発熱、疼痛(四肢疼痛、下肢痛等)、アレルギー反応、浮腫、背部痛、胸痛、熱不耐性、異常感覚(冷感、ピリピリ感)、疲労感、倦怠感、咽頭絞扼感</p>	<p>嘔声、神経痛、筋肉痛、味覚異常、インフルエンザ様症状、温度感覚変化、知覚不全、CK(CPK)上昇、鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、熱感、耳鳴、胸部圧迫感、胸部不快感、しびれ感、眼窩周囲浮腫、骨痛、嗅覚錯誤、いびき</p>
<p>注：頻度は国内臨床試験及び外国での臨床試験の集計結果による。</p>		

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び特定使用成績調査における副作用発現頻度

	国内臨床試験 (n=12)		海外臨床試験 (n=65)		特定使用 成績調査 (n=493)		合計 (n=564※1)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
感染症および寄生虫症								
敗血症性ショック					1	0.20	1	0.18
喉頭炎			2	3.08	1	0.20	3	0.53
鼻咽頭炎					1	0.20	1	0.18
咽頭炎			2	3.08			2	0.35
鼻炎			2	3.08			2	0.35
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)								
肺の悪性新生物					1	0.20	1	0.18
免疫系障害								
過敏症	1	8.33	6	9.23			7	1.24
代謝および栄養障害								
低カルシウム血症					1	0.20	1	0.18
高カリウム血症					1	0.20	1	0.18
糖尿病					1	0.20	1	0.18
痛風					1	0.20	1	0.18
精神障害								
不眠症			1	1.54	4	0.81	5	0.89
激越			1	1.54			1	0.18
人格障害			1	1.54			1	0.18
傾眠			1	1.54			1	0.18
腎および尿路障害								
腎機能異常			1	1.54			1	0.18
神経系障害								
脳梗塞					2	0.41	2	0.35
ラクナ梗塞					1	0.20	1	0.18
視神経炎					1	0.20	1	0.18
頭痛			7	10.77	9	1.83	16	2.84
振戦			3	4.62	3	0.61	6	1.06
浮動性めまい			4	6.15	3	0.61	7	1.24
頭部不快感					1	0.20	1	0.18
感覚鈍麻					4	0.81	4	0.71
知覚減退			1	1.54			1	0.18
知覚不全			2	3.08			2	0.35
神経痛			3	4.62			3	0.53
味覚異常					1	0.20	1	0.18
味覚減退					1	0.20	1	0.18
味覚倒錯			3	4.62			3	0.53
下肢静止不能症候群					1	0.20	1	0.18
手根管症候群					1	0.20	1	0.18
音声障害			3	4.62			3	0.53
嗅覚錯誤			1	1.54			1	0.18
眼障害								
結膜炎			1	1.54			1	0.18
霰粒腫					1	0.20	1	0.18
眼そう痒症					1	0.20	1	0.18
網膜静脈閉塞					1	0.20	1	0.18
流涙異常			1	1.54			1	0.18
眼の異常			1	1.54			1	0.18
眼窩周囲浮腫			1	1.54			1	0.18

※1：国内臨床試験と特定使用成績調査で6例重複している

承認時及び特定使用成績調査における副作用発現頻度（つづき）

	国内臨床試験 (n=12)		海外臨床試験 (n=65)		特定使用 成績調査 (n=493)		合計 (n=564※1)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
耳および迷路障害								
耳鳴	1	8.33	1	1.54	3	0.61	5	0.89
耳不快感					1	0.20	1	0.18
眩暈			1	1.54			1	0.18
心臓障害								
不整脈					1	0.20	1	0.18
心房細動					2	0.41	2	0.35
心室性頻脈					1	0.20	1	0.18
頻脈			1	1.54			1	0.18
動悸	1	8.33			2	0.41	3	0.53
心不全					1	0.20	1	0.18
急性心不全					1	0.20	1	0.18
血管障害								
ショック					2	0.41	2	0.35
低血圧					1	0.20	1	0.18
潮紅	1	8.33	14	21.54	3	0.61	18	3.19
末梢血管障害					1	0.20	1	0.18
ほてり	1	8.33			3	0.61	4	0.71
血管痛					2	0.41	2	0.35
高血圧			1	1.54	2	0.41	3	0.53
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘鳴					1	0.20	1	0.18
呼吸困難	2	16.67	1	1.54			3	0.53
呼吸不全			1	1.54			1	0.18
低酸素症			1	1.54			1	0.18
咳嗽			2	3.08	2	0.41	4	0.71
息詰まり感					1	0.20	1	0.18
喉頭不快感					1	0.20	1	0.18
口腔咽頭不快感					3	0.61	3	0.53
咽頭部緊張			4	6.15			4	0.71
いびき			1	1.54			1	0.18
肺うっ血			1	1.54			1	0.18
胃腸障害								
直腸しぶり					1	0.20	1	0.18
慢性胃炎					1	0.20	1	0.18
下痢			4	6.15	8	1.62	12	2.13
便秘					1	0.20	1	0.18
消化不良					1	0.20	1	0.18
おくび					1	0.20	1	0.18
軟便					1	0.20	1	0.18
腹痛			4	6.15	3	0.61	7	1.24
上腹部痛					2	0.41	2	0.35
腹部不快感	1	8.33			1	0.20	2	0.35
悪心	1	8.33	8	12.31	11	2.23	20	3.55
嘔吐			1	1.54	3	0.61	4	0.71
痔核					1	0.20	1	0.18
口内炎					1	0.20	1	0.18
肝胆道系障害								
肝機能異常					5	1.01	5	0.89

※1：国内臨床試験と特定使用成績調査で6例重複している

承認時及び特定使用成績調査における副作用発現頻度（つづき）

	国内臨床試験 (n=12)		海外臨床試験 (n=65)		特定使用 成績調査 (n=493)		合計 (n=564※1)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
皮膚および皮下組織障害								
蕁麻疹	1	8.33			7	1.42	8	1.42
丘疹					1	0.20	1	0.18
紅斑	1	8.33			3	0.61	4	0.71
紅斑性発疹			6	9.23			6	1.06
そう痒症	1	8.33	3	4.62	9	1.83	13	2.30
全身性そう痒症					1	0.20	1	0.18
発疹	2	16.67	1	1.54	6	1.22	9	1.60
全身性皮疹					1	0.20	1	0.18
ざ瘡	1	8.33	6	9.23			7	1.24
多汗症			19	29.23	1	0.20	20	3.55
皮膚乾燥			1	1.54			1	0.18
皮膚剥離			1	1.54			1	0.18
皮膚疾患			2	3.08			2	0.35
脱毛（症）			1	1.54			1	0.18
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛					2	0.41	2	0.35
筋力低下					1	0.20	1	0.18
背部痛			5	7.69	3	0.61	8	1.42
筋骨格痛			3	4.62	1	0.20	4	0.71
骨痛			1	1.54			1	0.18
四肢痛	2	16.67			10	2.03	12	2.13
下肢痛			2	3.08			2	0.35
四肢不快感					1	0.20	1	0.18
生殖系および乳房障害								
閉経期症状					1	0.20	1	0.18
一般・全身障害および投与部位の状態								
注入部位紅斑					1	0.20	1	0.18
注入部位そう痒感					1	0.20	1	0.18
注入部位変色					1	0.20	1	0.18
発熱	6	50.00	9	13.85	18	3.65	33	5.85
倦怠感	4	33.33			14	2.84	18	3.19
インフルエンザ様症候群			2	3.08			2	0.35
疲労			5	7.69			5	0.89
浮腫	1	8.33	1	1.54	2	0.41	4	0.71
末梢性浮腫	1	8.33	3	4.62	4	0.81	8	1.42
胸部不快感	1	8.33			7	1.42	8	1.42
胸部圧迫感	1	8.33					1	0.18
胸痛			5	7.69	3	0.61	8	1.42
疼痛			5	7.69	2	0.41	7	1.24
悪寒	4	33.33	12	18.46	6	1.22	22	3.90
異常感					2	0.41	2	0.35
異常感覚			4	6.15			4	0.71
冷感					1	0.20	1	0.18
熱感	2	16.67			1	0.20	3	0.53
温度感覚変化			3	4.62			3	0.53
熱不耐性			5	7.69			5	0.89
口渇	1	8.33					1	0.18
突然死					1	0.20	1	0.18

※1：国内臨床試験と特定使用成績調査で6例重複している

承認時及び特定使用成績調査における副作用発現頻度（つづき）

	国内臨床試験 (n=12)		海外臨床試験 (n=65)		特定使用 成績調査 (n=493)		合計 (n=564※1)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
臨床検査							0	0.00
血圧上昇					2	0.41	2	0.35
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	16.67			1	0.20	3	0.53
血中乳酸脱水素酵素増加	1	8.33			1	0.20	2	0.35
血中アルカリホスファターゼ増加					1	0.20	1	0.18
アミラーゼ増加					1	0.20	1	0.18
血小板数減少					1	0.20	1	0.18
好酸球数増加	1	8.33					1	0.18
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1	0.20	1	0.18
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	8.33					1	0.18
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					3	0.61	3	0.53
肝酵素上昇					1	0.20	1	0.18
クレアチニンクリアランス低下			1	1.54			1	0.18
血中クレアチニン増加	1	8.33					1	0.18

※1：国内臨床試験と特定使用成績調査で6例重複している

(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

注意：「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を考慮しながら、慎重に投与すること。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。〕

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婦人には、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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1)投与経路

点滴静脈内投与のみに使用すること。

(2)調製時

1)本剤の希釈液としては日局生理食塩液以外使用しないこと。

2)本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるが、微粒子は0.2 μ mのインラインフィルターで除去される。また、これにより本剤の薬効は影響を受けない。

3)凝集や失活の原因となるので、希釈後は激しく振とうしないこと。

4)他剤と混注しないこと。

5)希釈後は肉眼で不溶性異物や変色の有無を確認し、それらを認めた場合は使用しないこと。

(3)投与時

1)希釈後は速やかに使用すること。

2)使用後の残液は使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般症状・行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系、泌尿器系及び血液系に及ぼす影響を検討した。その結果、いずれの試験に対しても *in vivo* 試験では 10mg/kg（静脈内投与）、*in vitro* 試験では 3×10^{-5} g/mL の最高検討用量まで特記すべき作用を示さなかった。

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量	試験成績	
一般症状及び行動	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 6 匹/群	i.v.	Irwin の多次元観察 (投与後 10、20、30、60、120、240 分及び 24 時間に観察)	3、10mg/kg	作用なし	
中枢神経系	自発運動量	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 3 匹/群 × 5 試験	i.v.	Animex auto 自発運動量測定装置 (投与直後から 10 分毎、60 分間測定)	3、10mg/kg	作用なし
	麻酔時間 (協力・拮抗作用)	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 10 匹/群	i.v.	投与後 10 分にヘキバルビタルを投与 (80mg/kg、i.p.) し、正向反射消失時間を測定	3、10mg/kg	作用なし
	鎮痛作用	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 10 匹/群	i.v.	圧刺激 (tail pinch 法) による仮性疼痛反応の消失 (投与後 10、20、30、60、120 分)	3、10mg/kg	作用なし
	正常体温	ラット Crj : CD (SD) 雄 10 匹/群	i.v.	直腸温 (投与後 10、20、30、60、120、240 分)	3、10mg/kg	作用なし
	痙攣作用 (協力・拮抗作用)	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 10 匹/群	i.v.	ペンチレンテトラゾール (PTZ) 痙攣 (協力 80mg/kg、拮抗 120mg/kg、i.p.) 投与後 10 分に PTZ を投与し、間代性・強直性痙攣、死亡の有無を 60 分間観察	3、10mg/kg	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数	ネオ アメリカンショートヘア 雄 4 匹/群	i.v.	ペントバルビタル麻酔 (投与後 120 分まで測定)	3、10mg/kg	作用なし
	血圧		i.v.	ペントバルビタル麻酔 (投与後 120 分まで測定)	3、10mg/kg	作用なし
	心拍数		i.v.	ペントバルビタル麻酔 (投与後 120 分まで測定)	3、10mg/kg	作用なし
	血流量		i.v.	ペントバルビタル麻酔 (大腿動脈血流量、投与後 120 分まで測定)	3、10mg/kg	作用なし
	心電図		i.v.	ペントバルビタル麻酔 (第Ⅱ誘導法、投与後 120 分まで測定)	3、10mg/kg	作用なし

試験項目		動物	投与経路	実験方法	投与量	試験成績
自律神経系・平滑筋	摘出回腸	モルモット Std : Hartley 雄 5 標本 (匹) /群	in vitro	マグネシウム法 単独作用	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
				マグネシウム法 アセチルコリン (2×10 ⁻⁷ g/mL) 収縮	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
				マグネシウム法 ヒスタミン (1×10 ⁻⁷ g/mL) 収縮	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
				マグネシウム法 塩化バリウム (3.2×10 ⁻⁴ g/mL) 収縮	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
消化器系	胃腸管内 輸送能	マウス Crj : CD-1 (ICR) 雄 10 匹/群	i.v.	炭素末液の小腸内移行率 (投与後 10 分に炭素末経口投与、 その 20 分後に小腸摘出)	3、10mg/kg	作用なし
泌尿器系	尿量・尿中 電解質排泄	ラット Crj : CD (SD) 雄 10 匹/群	i.v.	生理食塩液 (25mL/kg、p.o.) 負荷 後 6 時間蓄尿 尿量 尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻	3、10mg/kg	作用なし
血液系	溶血作用	ウサギ Kbs : 日本白色種 雄 3 匹/群	in vitro	血液と 37°C で 30 分間インキュベート (吸光度法)	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
	血小板 凝集	ウサギ Kbs : 日本白色種 雄 3 匹/群	in vitro	コラーゲン (0.5mg/mL) あるいは ADP (25μmol/L) で誘発した多血小板血 漿の最大凝集率に対する抑制	3×10 ⁻⁶ 3×10 ⁻⁵ g/mL	作用なし
	血液凝固 時間	ラット Crj : CD (SD) 雄 10 匹/群	i.v.	ex vivo (投与後 10 分に採血) ・プロトロンビン時間 ・活性化部分トロンボプラスチン時間	3、10mg/kg	作用なし

(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

	動物種	投与経路	投与量又は処理濃度	結果
急性 毒性	ラット	静脈内	1、10 (mg/kg)	概略の致死量 : >10mg/kg
	カニクイザル	静脈内	1、10 (mg/kg)	概略の致死量 : >10mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

	動物種	投与経路	期間	投与量	結果
亜急性	ラット	静脈内	13 週 +4 週休薬	0.0625、0.25、1 (mg/kg、1 回/週)	無毒性量：>1mg/kg 0.0625mg/kg から抗 α -ガラクトシダーゼ A 抗体の産生が認められたが、抗体産生に起因した毒性は認められなかった。
	イヌ	静脈内	4 週 +4 週休薬	0.0625、0.25、1 (mg/kg、1 回/週)	異種蛋白に対する免疫反応が強く発現したと考えられるアナフィラキシーの影響により、非げっ歯類の反復投与毒性を評価できなかった。
	カニクイザル	静脈内	13 週 +4 週休薬	0.063、0.25、1 (mg/kg、1 回/週)	無毒性量：>1mg/kg
慢性	ラット	静脈内	26 週 +4 週休薬	0.063、0.25、1 (mg/kg、1 回/週)	無毒性量：>1mg/kg

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路、期間	投与量	結果	
雄受胎能	ラット	静脈内、 ♂：交配前 28 日間 及び交配期間から 剖検 ♀：無処置	0.0625、0.25、1 (mg/kg、3 回/週)	無毒性量	F ₀ 一般毒性：>1mg/kg F ₀ 生殖：>1mg/kg F ₁ 次世代：>1mg/kg
雌受胎能 ・催奇形性	ラット	静脈内、 ♂：無処置 ♀：交配前 14 日間 及び交配期間から 妊娠 17 日	0.0625、0.25、1 (mg/kg/日)	無毒性量	F ₀ 一般毒性：>1mg/kg F ₀ 生殖：>1mg/kg F ₁ 次世代：>1mg/kg
催奇形性	ウサギ	静脈内、妊娠 7~19 日	0.0625、0.25、1 (mg/kg/日)	無毒性量	F ₀ 一般毒性：>1mg/kg F ₀ 生殖：>1mg/kg F ₁ 次世代：>1mg/kg

(4) その他の特殊毒性

・抗原性

本剤に対するモルモットの全身アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応はともに陽性であったが、本剤の原薬に含まれる不純物（ウシ免疫グロブリン、ウシ血清アルブミン、ウシトランスフェリン）に対して反応は認められなかった。本剤の有効成分はヒトたん白であることからモルモットで抗原性を示すものの、本剤の不純物の抗原性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：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 アルファ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：24 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、遮光して、2～8℃で保存

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

該当しない

(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）

「IV-3. 注射剤の調製法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

リプレガル点滴静注用 3.5mg：1 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アガルシダーゼ ベータ（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

リプレガル点滴静注用 3.5mg：2006年10月20日

承認番号

リプレガル点滴静注用 3.5mg：21800AMY10136000

11. 薬価基準収載年月日

リプレガル点滴静注用 3.5mg：2006年12月1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

再審査結果通知年月日：2017年12月21日

医薬品医療機器等法第14条第2項第3号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

再審査期間：10年 2006年10月20日～2016年10月19日（終了）

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
リプレガル点滴静注用 3.5mg	117680301	3959410A1025	620004429

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指定難病医療費助成制度の対象疾病であるライソゾーム病に該当する。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Schiffmann, R., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 97: 365, 2000
- 2)Eng, C.M., et al. : N. Engl. J. Med., 345: 9, 2001
- 3)衛藤 義勝ほか : 小児科臨床, 56: 133, 2003
- 4)Schiffmann, R., et al. : JAMA., 285: 2743, 2001
- 5)Baehner, F., et al. : J. Inherit. Metab. Dis., 26: 617, 2003
- 6)Brady, R.O. et al. : N. Engl. J. Med., 276: 1163, 1967
- 7)Desnick, R.J. et al. : α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed.: 3733, 2001 (McGraw-Hill)
- 8)公開用欧州審査報告書、2001年10月13日

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	英国SPC (2016年7月)
会社名	Shire Human Genetic Therapies AB
販売名	Replagal 1 mg/ml concentrate for solution for infusion.
剤形・含量	1 ml of concentrate for solution for infusion contains 1 mg of agalsidase alfa. Each vial of 3.5 ml of concentrate contains 3.5 mg of agalsidase alfa.
承認年月	2001年8月
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Replagal is indicated for long-term enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of Fabry Disease (α -galactosidase A deficiency).
用法・用量 (抜粋)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Replagal is administered at a dose of 0.2 mg/kg body weight every other week by intravenous infusion over 40 minutes. <u>Special populations</u> <i>Elderly patients</i> Studies in patients over the age of 65 have not been performed and no dosage regimen can presently be recommended in these patients as safety and efficacy have not yet been established. <i>Patients with hepatic impairment</i> No studies have been performed in patients with hepatic impairment. <i>Patients with renal impairment</i> No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. The presence of extensive renal damage (eGFR <60mL/min) may limit the renal response to enzyme replacement therapy. Limited data are available in patients on dialysis or post-kidney transplantation, no dose adjustment is recommended.

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

■効能・効果

ファブリー病

■用法・用量

通常、アガルンダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 0.2mg を隔週、点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	B2 (2018年1月)	B2 : 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 are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

なお、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とおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

5. 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婦人には、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。〕

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国SPC (2016年7月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric Population</i> The safety and efficacy of Replagal in children aged 0-6 years has not yet been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on posology can be made. In clinical studies of children (7-18 years) who received Replagal 0.2 mg/kg every other week, no unexpected safety issues were encountered (see section 5.1).

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない〔使用経験が少ない〕。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.io/>