日本標準商品分類番号	873959

総合製品情報概要

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

遺伝子組換えファブリー病治療剤

薬価基準収載



ファブラザイム®

点滴静注用 5mg
点滴静注用 35mg

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤

1. 警告

本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[8.1 参照]

sanofi

CONTENTS

■開発の経緯 …… 4
■ファブラザイム®の特徴 …… 5
■製品情報(ドラッグインフォメーション)
■警告・禁忌 …… 6
■組成・性状 …… 6
■効能又は効果 …… 7
■用法及び用量 …… 7
■重要な基本的注意 …… 7
■特定の背景を有する患者に関する注意 …… 8
■副作用 …… 8
■適用上の注意 …… 10
■その他の注意 …… 10

■臨床成績
■国内第II相オープン臨床試験 …… 11
試験デザイン …… 11
[有効性評価項目]
光学顕微鏡を用いた組織検査によるGL-3蓄積量の変化 …… 12
その他の細胞のGL-3蓄積量の変化 …… 15
ELISA法によるGL-3蓄積量の変化 …… 16
クレアチニン・クリアランスによる腎機能の評価 …… 16
疼痛及びQOLの評価(参考情報) …… 17
安全性 …… 17
■海外第I/II相臨床試験(用量設定試験)(海外データ) …… 18
試験デザイン …… 18
[主要な薬力学的評価項目] 血漿中及び尿沈渣中GL-3濃度 …… 18
[安全性評価項目] 抗体産生に対するデータ …… 19
安全性 …… 19
■海外第III相二重盲検比較検証試験・オープン延長試験(海外データ) …… 20
試験デザイン …… 20
[主要評価項目、副次評価項目] 組織検査によるGL-3蓄積量の変化 …… 21
[その他の評価項目] 血漿中のGL-3濃度 …… 22
安全性 …… 22
■海外第IV相二重盲検比較試験(海外データ) …… 23
試験デザイン …… 23
[主要評価項目] 累積イベント発生率 …… 24
安全性 …… 25

■製造販売後国内臨床試験 …… 26
試験デザイン …… 26
[主要評価項目] 心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室心筋重量の変化 …… 26
[副次評価項目] 心機能の総合的評価、血漿中GL-3濃度の変化 …… 26
安全性 …… 26
■副作用(臨床検査値異常を含む) …… 27
国内第II相臨床試験 …… 27
抗体産生 …… 27

■薬物動態
■血漿中濃度
ファブリー病患者(国内第II相オープン臨床試験) …… 28
■吸収　〈参考〉血漿中濃度(ラット・イヌ) …… 28
■分布　〈参考〉組織移行性(マウス) …… 28

■薬効薬理
■作用機序 …… 29
■非臨床試験 …… 29
ファブリー病態モデル動物に対するGL-3減少作用(マウス) …… 29

■安全性薬理試験及び毒性試験
■安全性薬理試験(イヌ) …… 31
■毒性試験 …… 31
単回投与毒性(ラット・イヌ) …… 31
反復投与毒性(ラット・サル) …… 31
生殖発生毒性(ラット) …… 32
その他の特殊毒性 …… 32

■有効成分に関する理化学的知見 …… 33

■製剤学的事項
■製剤の安定性 …… 33

■取扱い上の注意 …… 34
■包装 …… 34
■関連情報 …… 34
■主要文献 …… 35
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所 …… 35

開発の経緯

ファブラザイム®は、米国Genzyme社（現Sanofi社）でファブリー病の酵素補充療法の治療薬として開発された遺伝子組換えヒトα-ガラクトシダーゼ製剤である。

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-ガラクトシダーゼの活性欠損又は低下により、この酵素によって分解される糖脂質の主にグロボトリアオシルセラミド（GL-3）が全身の主に血管内皮細胞に蓄積するスフィンゴ糖脂質代謝異常症である。

米国Genzyme社（現Sanofi社）は、1998年に遺伝子組換えヒトα-ガラクトシダーゼによる治験を開始し2001年には欧州で、2003年には米国でファブリー病を適応として承認され発売開始している。
本邦では1999年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000年に臨床試験が開始され、2004年にファブリー病を適応として承認され発売開始している。

ファブラザイム®は、2020年4月現在、世界84の国と地域で承認されている。

1898	ファブリー病報告【ファブリー医師（ドイツ）、アンダーソン医師（イギリス）】
1963	グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の蓄積を同定
1970	欠損酵素α-ガラクトシダーゼ同定
1988	米国でオーファンドラッグに指定
1998	米国で第I/II相臨床試験開始
1999	欧米で第III相二重盲検比較試験開始
	日本でオーファンドラッグに指定
2000	日本で第II相オープン臨床試験開始
2001	欧州で承認・発売
2003	米国で承認・発売
2004	日本で承認・発売

ファブラザイム®の特徴

1 ファブラザイム®はα-ガラクトシダーゼ(α-Gal)の遺伝子組換え製剤であり、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。遺伝子組換え体の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 ファブラザイム®が持つその糖鎖構造により、細胞膜の糖鎖レセプター(マンノース6リン酸レセプター)を介し細胞内に取り込まれ、ライソゾーム内の蓄積した糖脂質(主にグロボトリアオシルセラミド、GL-3)を分解する。
〈海外第III相二重盲検比較検証試験※〉
腎毛細血管内皮細胞中のGL-3蓄積スコアが0(ゼロ)である患者の割合(%)は、ファブラザイム®投与群が29例中20例(69%)、プラセボ群が0例であり[p<0.001(検証的解析結果):χ^2検定]、オッズ比に基づく有効性のレベルはプラセボに比して95%であった。また、光学顕微鏡で評価した腎臓、皮膚及び心臓の毛細血管内皮(脈管構造)におけるGL-3蓄積の変化について、腎臓、心臓及び皮膚の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアは、ファブラザイム®投与群で有意な低下が認められた[p<0.001(名目上のp値):χ^2検定]。 (P.20～22)

3 国内第II相オープン臨床試験※において、6カ月の評価で腎臓及び皮膚の病理組織でGL-3蓄積量の減少が有意に認められた[いずれもp<0.001(名目上のp値):Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。(P.11～16)

4 国内第II相オープン臨床試験※に参加したファブリー病患者13例中11例(85%)及び海外における臨床試験の対象患者121例中95例(79%)でファブラザイム®に対するIgG抗体が発現した。(P.27)

5 国内における製造販売後臨床試験では、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ところ、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室心筋重量の変化量[最小二乗平均の点推定値(95%信頼区間)]は、それぞれ0.37(−3.88～4.61)mm、−0.33(−3.31～2.64)mm、22.70(−106.57～151.97)gであった。また、血漿中GL-3濃度[最小二乗平均の点推定値(95%信頼区間)]はベースラインでは4.98(4.24～5.73)μg/mL、投与156週後では4.17(3.42～4.91)μg/mLであった。(P.26)

6 **副作用**
ファブラザイム®の重大な副作用として、infusion reaction(IR;本剤投与当日に発現する反応)(頻度不明)が報告されています。
また、ファブラザイム®の主な副作用(1%以上)としては、悪心、腹痛、嘔吐、胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫、疼痛、頭痛、呼吸困難、咳嗽、そう痒症、蕁麻疹、発疹、潮紅が、1%未満として好酸球増加症、徐脈、動悸、流涙増加、胃腸炎、背部痛、錯感覚、呼吸窮迫、喘鳴、高血圧、低血圧が、頻度不明として頻脈、体温変動感、筋肉痛、鼻炎が報告されています。ファブラザイム®の副作用については、電子添文の副作用及び各臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※:臨床成績に承認外の低用量及び高用量を投与した症例が含まれます。

★ファブラザイム®の【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。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分にご留意ください。

2022年6月改訂（第3版）電子添文に基づき作成

警告・禁忌

1. 警告

本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者
[8.1 参照]

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		ファブラザイム点滴静注用5mg[注1)]	ファブラザイム点滴静注用35mg[注2)]
有効成分	アガルシダーゼ　ベータ（遺伝子組換え）[注3)]	5.0mg	35.0mg
添加剤	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

注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
注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
注3）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

3.2 製剤の性状

性　状	本品は、白色～灰白色の無晶形の物質である。本品1バイアルを水7.2mLで溶かすとき、無色澄明な液である。
pH	6.8～7.2
浸透圧比	0.9～1.1

効能又は効果

4. 効能又は効果

ファブリー病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。

5.2 国内における第２相試験及び海外における第３相臨床試験では組織中のGL-3除去効果を確認した。しかし臨床症状の改善効果については確立されていない。

用法及び用量

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion reactionが発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分(15mg/時)以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。[8.2、11.1.1 参照]

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.、2.、9.1.1 参照]

8.2 本剤投与によりinfusion reaction(IR)が発現する可能性がある。次回投与に際しては、下表を参考とすること。[7.1、11.1.1 参照]

IRの重症度及び頻度	軽度～中等度のIRの初回又は再発	重度のIRの初回又は再発
前投薬	投与開始1時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤	投与開始約12時間、6時間及び1時間前 ・副腎皮質ホルモン剤 投与開始1時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤
投与速度	0.15mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に0.25mg/分まで投与速度を上げる。	

8.3 Infusion reactionの発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者でIgG抗体産生が予想され、そのような患者はinfusion reactionを発現しやすいと考えられる。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者

［8.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（本剤投与当日に発現する反応）（頻度不明）

悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。［7.1 、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上[注)]	1%未満[注)]	頻度不明[注)]
血液およびリンパ系		好酸球増加症	
心臓		徐脈、動悸	頻脈
眼		流涙増加	
胃腸	悪心、腹痛、嘔吐		
全身および投与局所様態	胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫		体温変動感
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
筋骨格系および結合組織	疼痛	背部痛	筋肉痛
神経系	頭痛	錯感覚	
呼吸器、胸郭および縦隔	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫、喘鳴	鼻炎
皮膚および皮下組織	そう痒症、蕁麻疹、発疹		
血管	潮紅	高血圧、低血圧	

注）発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

外国における第1/2相試験、第3相二重盲検比較試験、その継続試験、及び第4相二重盲検比較試験、その継続試験、第2相小児臨床試験で認められた副作用
（評価例数168例、投与期間1回投与から最長5年）

	＞10%	5～10%	1～5%
心臓		頻脈	動悸
眼			流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	上腹部痛、腹部不快感、胃不快感、口の感覚鈍麻
全身および投与局所様態	悪寒、発熱、冷感	疲労、胸部不快感、熱感	末梢性浮腫、疼痛、無力症、胸痛、倦怠感、顔面浮腫、高熱
臨床検査		血圧上昇、体温上昇	心拍数増加、血圧低下
筋骨格系および結合組織		四肢痛	筋痛、背部痛、筋痙縮、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

製品情報（ドラッグインフォメーション）

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解約30分前には室温に戻すこと。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。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。

14.1.2 各バイアルから規定の液量（患者の体重あたりで計算した必要量）を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量50～500mLまで希釈する。投与量が35mg以下の場合は50mL以上、投与量が35mgを超えて70mg以下の場合は100mL以上、投与量が70mgを超えて100mg以下の場合は250mL以上、投与量が100mgを超える場合は500mLまで希釈する。その際、投与液剤をゆるやかに混和すること。

14.1.3 溶解・希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合は、遮光して2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.4 他剤との混注を行わないこと。

14.1.5 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2ミクロンのインラインフィルターを使用することが望ましい。

その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 IgE抗体産生

海外において、本剤に対するIgE陽性あるいは皮膚試験陽性となり投与を中止したが、その後投与を再開した患者が報告されている。再投与は、投与量0.5mg/kg、最初の30分の点滴速度を0.01mg/分（0.6mg/時）で開始し、その後は患者の様子をみながら徐々に投与速度を上昇させ、忍容性が良好な場合、通常の投与量（1mg/kg）に戻る投与方法で、再投与に成功している[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10～30mg/kg/日で11日間連続投与したところ、連日の高用量投与による蓄積が原因と考えられる肝細胞壊死が認められた[2)]。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～10をご参照ください。

臨床成績

本疾患は、希少疾病であり日本人患者に対する広範な用量設定試験が行えなかったため、臨床成績で実績のある用量(0.9～1.1mg/kg)を設定しました。そのため、一部承認外の成績がデータに含まれています。

国内第II相オープン臨床試験[3,4)]

3)衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444.(承認時評価資料)[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]
4)社内資料(日本における第II相試験, 2001)(承認時評価資料)

試験デザイン

目　　的:日本人ファブリー病症例を対象に、ファブラザイム®の安全性と有効性を評価する。

対　　象:ファブリー病と確定診断された男性患者13例(年齢16歳以上。血漿クレアチニン値が2.2mg/dL以上の患者、透析中又は腎移植を有する患者、その他末期心疾患を有する患者は除外した)

試験方法:多施設オープン試験

方　　法:ファブラザイム®体重1kgあたり約1mg(0.9～1.1mg)を隔週に点滴静注し※1、20週間(11回投与)、投与速度0.25mg/分以下で投与した。

※1:ファブラザイム®投与開始1時間前に前投薬としてアセトアミノフェン(500mg以下)、又はイブプロフェン(200mg以下)及びヒドロキシジン(30mg以下)を服用させた。

評価項目:〈有効性評価項目〉

1. 光学顕微鏡による腎臓、心臓、皮膚組織中におけるGL-3蓄積量※2の変化
2. ELISA法による尿、腎組織及び血漿中GL-3濃度の変化
3. クレアチニン・クリアランスによる腎機能
4. SF-36健康調査スコア、McGill疼痛簡易質問票、医師によるファブリー病症状の評価

〈安全性評価項目〉

①有害事象　②バイタルサイン　③心電図　④理学的検査　⑤心エコー
⑥脳MRI　⑦眼科学的検査　⑧抗体検査を含む血液・血液生化学検査

注:本試験は有効性と安全性の両方についてすべての臨床的なエンドポイントを評価するように計画されており、総合的な臨床的評価が重要であるため、エンドポイントを主要評価項目、副次評価項目等に分類していない。

※2:腎臓・心臓・皮膚へのGL-3蓄積の組織学的評価は、光学顕微鏡を用いて下記のスコアシステムにより評価した。スコアの評価は盲検化し、独立した組織に所属する病理学者3名が実施した。

スコア0(正常)	大多数の血管に封入体がない。
スコア1(軽度の蓄積)	ほとんどの血管は明らかな輪郭を示しており、少なくとも一つの封入体がある。
スコア2(中等度の蓄積)	ほとんどの毛細血管に複数の目に見える顆粒が存在する。
スコア3(重度の蓄積)	封入体が癒着して小さな塊となりしばしば内腔に突出している。

解析計画:有効性の解析はIntention-to-treat集団及びPer-Protocol集団、安全性の解析はIntention-to-treat集団について実施した。GL-3蓄積量の変化はExact Binomial Matched Pairs ProcedureもしくはWilcoxon符号付順位検定を用いて評価した。腎機能の評価、疼痛及びQOLの評価にはWilcoxon符号付順位検定を用いた。安全性評価項目のすべての解析をIntention-to-treat集団について行った。有害事象については、J-ART辞書に基づく器官大分類別に基本用語を用い、発現頻度を一覧表で示した。

患者背景:

年齢:平均値±SD(範囲)	26.6±5.5(16～34)歳
体重:平均値±SD	59.1±8.0kg
性別(n) 男性 女性	 13 0
血漿α-Gal活性	BDL※3
白血球中α-Gal活性	BDL※3
血清クレアチニン:平均値±SD	1.1±0.28mg/dL

※3:BDL=検出限界以下(血漿α-Gal<0.78nmol/hr/mL、白血球中α-Gal活性<0.78nmol/hr/mL未満)

★ファブラザイム®の【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。

臨床成績

[有効性評価項目]

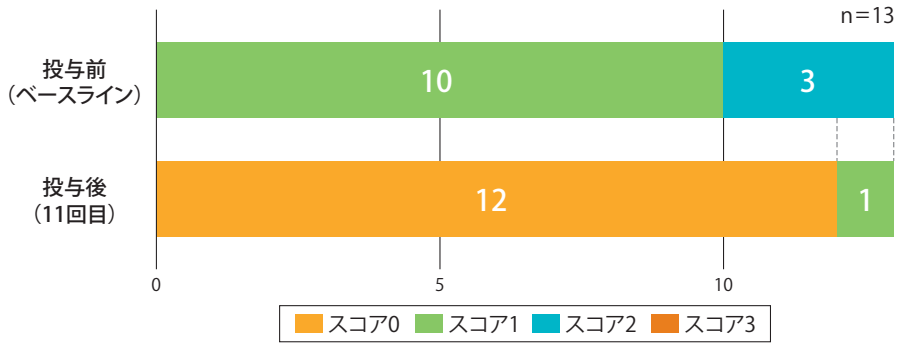
光学顕微鏡を用いた組織検査によるGL-3蓄積量の変化

〈腎毛細血管内皮細胞〉

腎毛細血管内皮細胞の組織試料において、光学顕微鏡を用い、投与前(ベースライン)、投与後(11回目)のGL-3蓄積量をスコア評価により比較した。

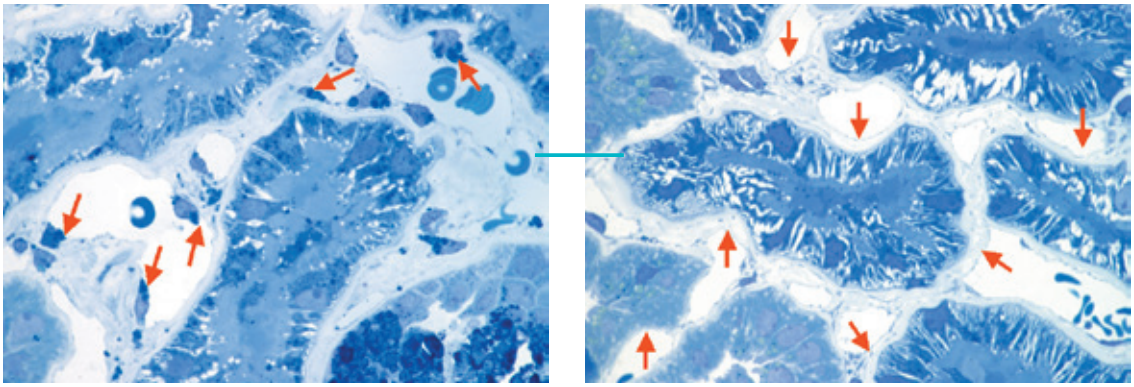
投与前(ベースライン)と投与後(11回目)の比較では、全ての症例でGL-3が減少し、13例中12例(92%)でスコア1以上からスコア0へと統計学的に有意に低下した[p<0.001(名目上のp値):Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。

腎毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの変化(投与前から投与後)[3)]



衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

光学顕微鏡による腎臓標本スライド(赤矢印:腎毛細血管内皮細胞)[4)]



投与前(ベースライン)　　投与後(11回目)

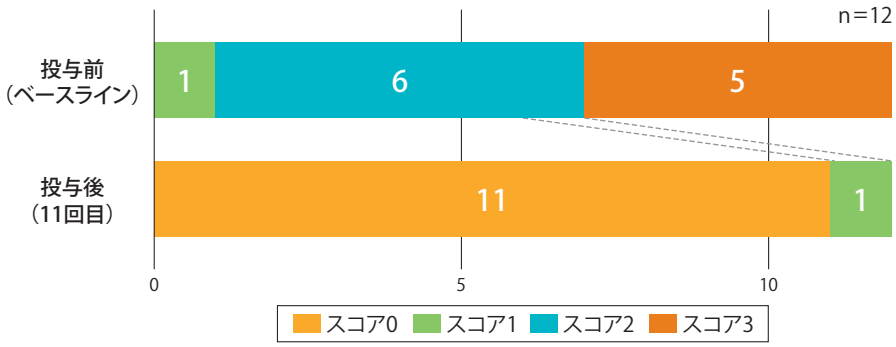
ファブラザイム®の投与後(11回目)において、腎毛細血管内皮細胞内に蓄積していたGL-3の減少が確認された。

光学顕微鏡を用いた組織検査によるGL-3蓄積量の変化

〈皮膚毛細血管内皮細胞〉

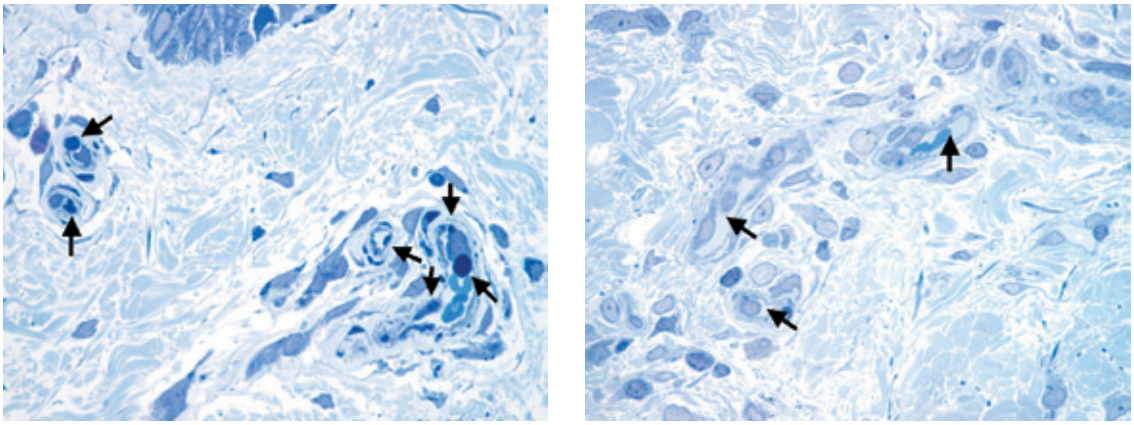
皮膚毛細血管内皮細胞の組織試料において、光学顕微鏡を用い、投与前（ベースライン）、投与後（11回目）のGL-3蓄積量をスコア評価により比較した。
投与後には、12例中11例（92%）で、スコア1以上からスコア0にGL-3蓄積が統計学的に有意に低下した[p＜0.001（名目上のp値）：Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。

皮膚毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの変化（投与前から投与後）[3)]



衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

光学顕微鏡による皮膚標本スライド（矢印：皮膚毛細血管内皮細胞）[4)]



投与前（ベースライン）　　投与後（11回目）

ファブラザイム®の投与後（11回目）において、皮膚毛細血管内皮細胞内に蓄積していたGL-3の減少が確認された。

試験デザインについてはP.11をご参照ください。

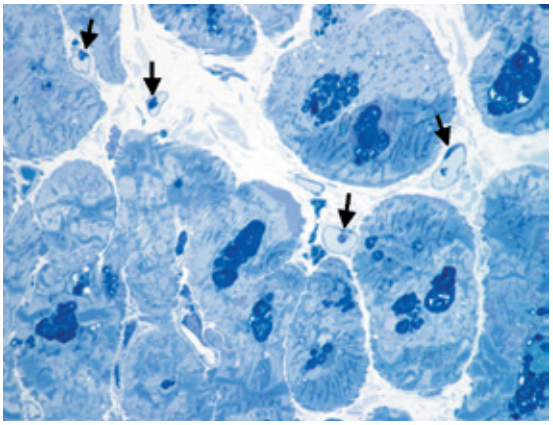
臨床成績

光学顕微鏡を用いた組織検査によるGL-3蓄積量の変化

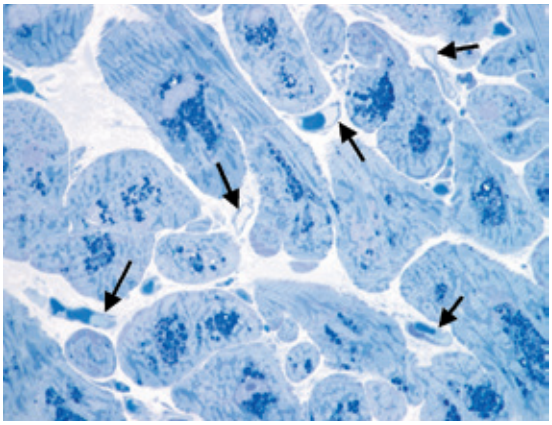
〈心毛細血管内皮細胞〉

ベースラインで、心肥大とされる基準に合致する心障害が明らかで心生検を実施した症例は1例のみであった。この症例から採取した心毛細血管内皮細胞では、投与前のベースラインでスコア1のGL-3蓄積が認められたが、11回目の投与後にはその蓄積量は減少しており、スコア0の評価であった。

光学顕微鏡による心臓標本スライド（矢印：心毛細血管内皮細胞）[4)]



投与前（ベースライン）



投与後（11回目）

ファブラザイム®の投与後（11回目）、心毛細血管内皮細胞内に蓄積していたGL-3の減少が確認された。

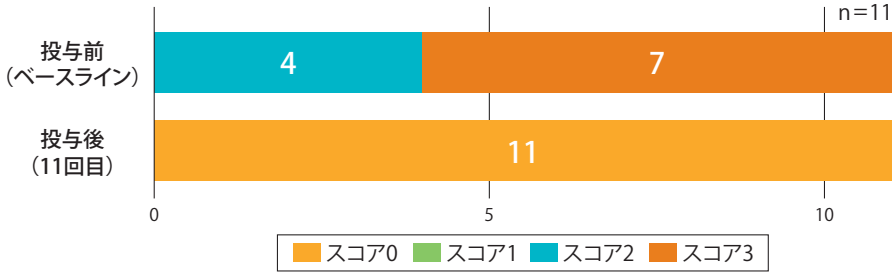
その他の細胞のGL-3蓄積量の変化

その他の細胞として、腎では糸球体血管内皮細胞、間質非毛細管内皮細胞、皮膚では深部血管内皮細胞などの細胞で、11回目投与後のGL-3蓄積量をスコア評価により比較した。

〈腎糸球体血管内皮細胞〉

投与前に蓄積していたGL-3は、投与11回目で、11例中11例(100%)でスコア0となり、統計学的有意差が認められた[p<0.001 (名目上のp値):Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。

腎糸球体血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの変化(投与前から投与後)[3)]

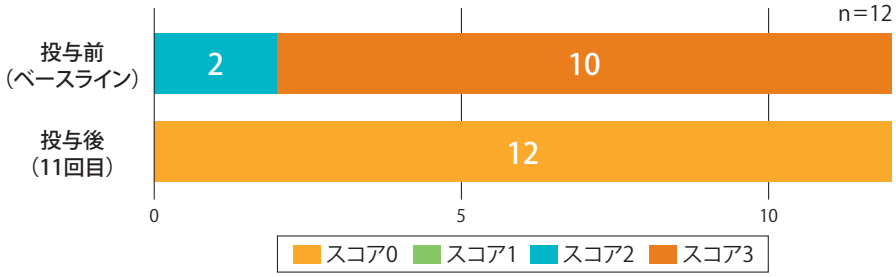


衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

〈腎臓の間質非毛細管内皮細胞〉

投与前に蓄積していたGL-3は、投与11回目で、12例中12例(100%)でスコア0となり、統計学的有意差が認められた[p<0.001 (名目上のp値):Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。

間質非毛細管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの変化(投与前から投与後)[3)]

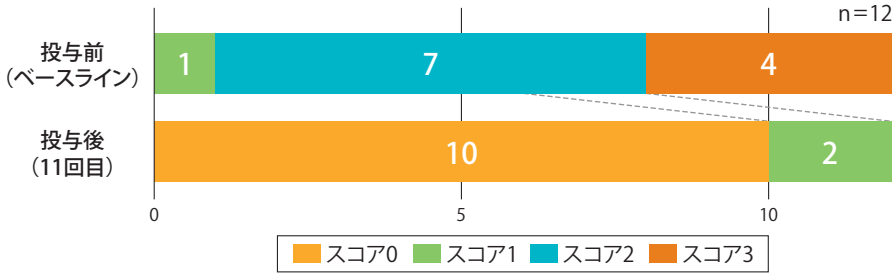


衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

〈皮膚の深部血管内皮細胞〉

投与前に蓄積していたGL-3は、12例中10例(83%)で投与11回目にスコア0となり、残りの2例ではスコア2から1となり、統計学的有意差が認められた[p<0.001 (名目上のp値):Exact Binomial Matched Pairs Procedure]。

皮膚深部血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの変化(投与前から投与後)[3)]



衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

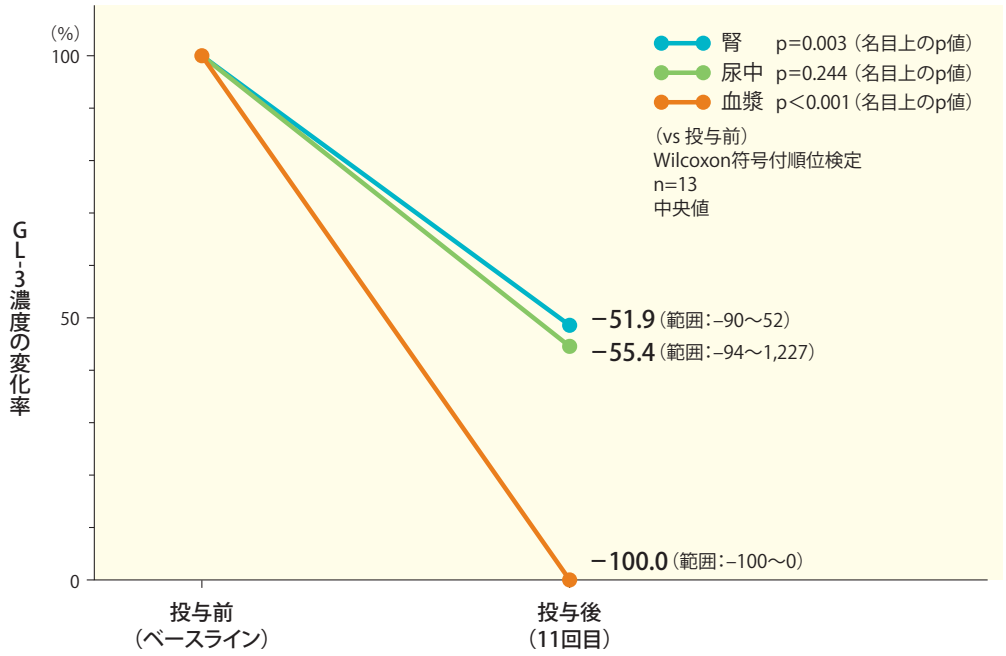
試験デザインについてはP.11をご参照ください。

臨床成績

ELISA法によるGL-3濃度の変化

血漿中、腎及び尿中沈渣における投与前後のGL-3濃度を、ELISA法を用いて比較した。
血漿中のGL-3は投与11回目には平均値で89.4%低下し、中央値では100%低下した[p＜0.001（名目上のp値）：Wilcoxon符号付順位検定]。腎のGL-3の中央値はベースラインから投与11回目まで51.9%低下し[p=0.003（名目上のp値）：Wilcoxon符号付順位検定]、尿中GL-3は55.4%低下したが統計学的には有意ではなかった。

GL-3濃度中央値の変化（投与前から投与11回目までの変化率）[3)]



衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444. [試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]

クレアチニン・クリアランスによる腎機能の評価

腎機能評価として、13例で投与前（ベースライン）と11回目投与後（20週目）にクレアチニン・クリアランスを測定した。クレアチニン・クリアランス測定値はベースラインから11回目投与後（第20週）までの変化%の中央値は−9.1%、平均値は−4.2%で、統計学的有意差は認められなかった[p=0.216（名目上のp値）：Wilcoxon符号付順位検定]。

疼痛及びQOLの評価(参考情報)

McGill疼痛簡易質問票及びMOS Short Form-36 Health Survey, Ver.1.2(以下SF-36)を使用し、疼痛の評価及びQOLの評価をそれぞれ行った。

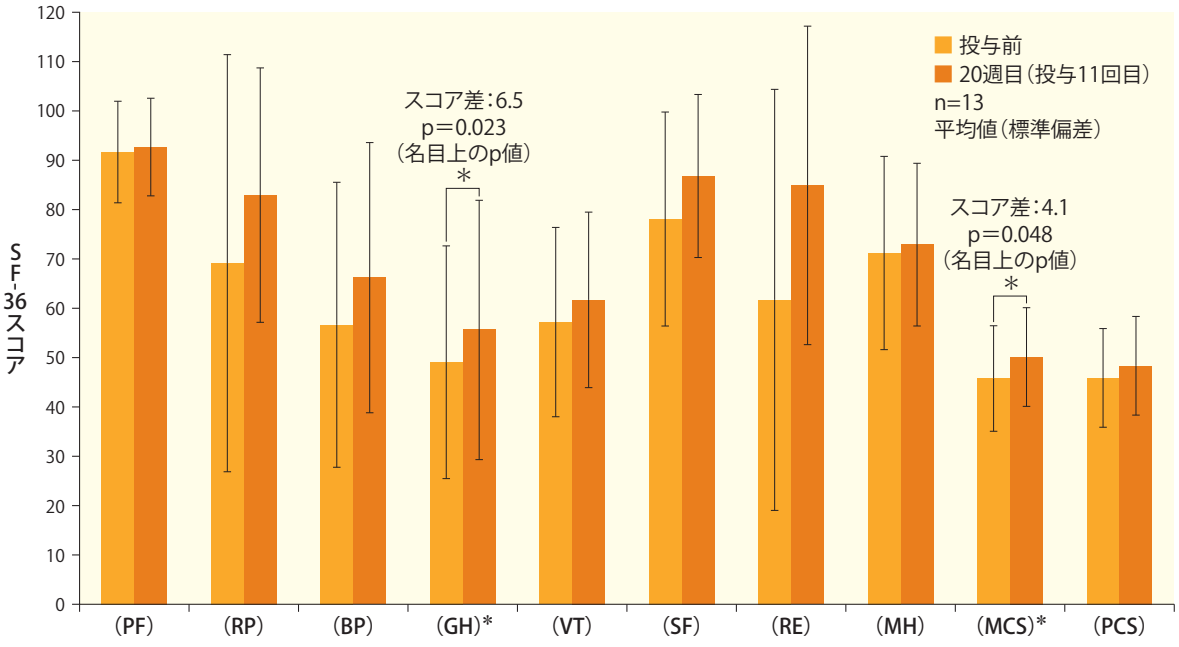
〈McGill疼痛簡易質問票〉

すべてのパラメータにおいて投与11回目でスコアが増加したが、総体的にベースライン(投与前)の疼痛スコアの中央値が低く、統計学的有意差は認められなかった[P=0.063(名目上のp値)、Wilcoxon符号付順位検定]。

〈SF-36〉

全カテゴリーで11回目投与後にベースラインからのスコア平均値が増加した。

健康調査に関する変化のまとめ(SF-36の投与前から投与11回目までのスコア比較)[3)]



*:p<0.05(vs 投与前)(名目上のp値)
Wilcoxon符号付順位検定

精神的健康度(MCS)の領域は、活力(VT)、社会生活機能(SF)、日常役割機能(精神)(RE)及び心の健康(MH)である。身体的健康度(PCS)の領域は、身体機能(PF)、日常役割機能(身体)(RP)、体の痛み(BP)及び全体的健康感(GH)である。

安全性

13例中8例(62%)に副作用が認められた。主な副作用はinfusion 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。重篤な有害事象は、2例7件(疼痛2件、発熱、倦怠、鼻炎、胃腸炎、C-反応性たん白陽性各1件)に認められた。そのうちおそらく治験薬と関係があると判断されたのは1例4件(発熱、疼痛、倦怠、鼻炎各1件)で、投与後に発熱による持続的な倦怠感、及び四肢痛を訴えた。試験中の中止・脱落例や死亡例はなかった。

試験デザインについてはP.11をご参照ください。

臨床成績

本試験は用量設定試験のため、一部承認用法・用量外のデータが含まれています。

海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（用量設定試験）（海外データ）[5,6]

5）Eng CM, et al. Am J Hum Genet. 2001; 68(3): 711-722.（承認時評価資料）
［試験に対するサノフィ社からの資金提供あり、著者にサノフィ社の社員が含まれる］
6）社内資料（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験）（承認時評価資料）

試験デザイン

目　　的：ファブラザイム®の臨床薬理、薬物動態及び安全性を評価する用量設定試験として実施する。

対　　象：ファブリー病男性患者15例（年齢16歳以上。血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の患者、透析中又は腎移植を有する患者は除外した）

試験方法：単施設オープンラベル非無作為化用量設定試験

方　　法：ファブラザイム®0.3、1.0、3.0mg/kgを各々隔週、同1.0、3.0mg/kgを各々隔日、以下の治療スケジュールにしたがって5回点滴静注投与した。

投与群	用　　量	症例数
1	0.3mg/kg、隔週×5回投与	3
2	1.0mg/kg、隔週×5回投与	3
3	3.0mg/kg、隔週×5回投与	3
4	1.0mg/kg、隔日×5回投与	3
5	3.0mg/kg、隔日×5回投与	3

評価項目：〈主要な薬力学的評価項目〉
血漿中及び尿沈渣中GL-3濃度
〈安全性評価項目〉
①診察　②バイタルサイン　③心電図　④血液・尿検査　⑤心エコー　⑥腎MRI
⑦抗体検査を含む血液・血液生化学検査　⑧有害事象 など
主要評価項目、副次評価項目については、文献に記載がなかった。

解析計画：薬物動態、薬力学、有効性及び安全性については、データの集計要約を示した。連続変数は中央値、平均値、標準偏差、最小値及び最大値を要約した。有害事象はWHO-ART辞書を用いてコード化し、器官別及び基本語別に分類した。有害事象を報告する患者数とその割合を要約した。重篤な有害事象は個別に示した。

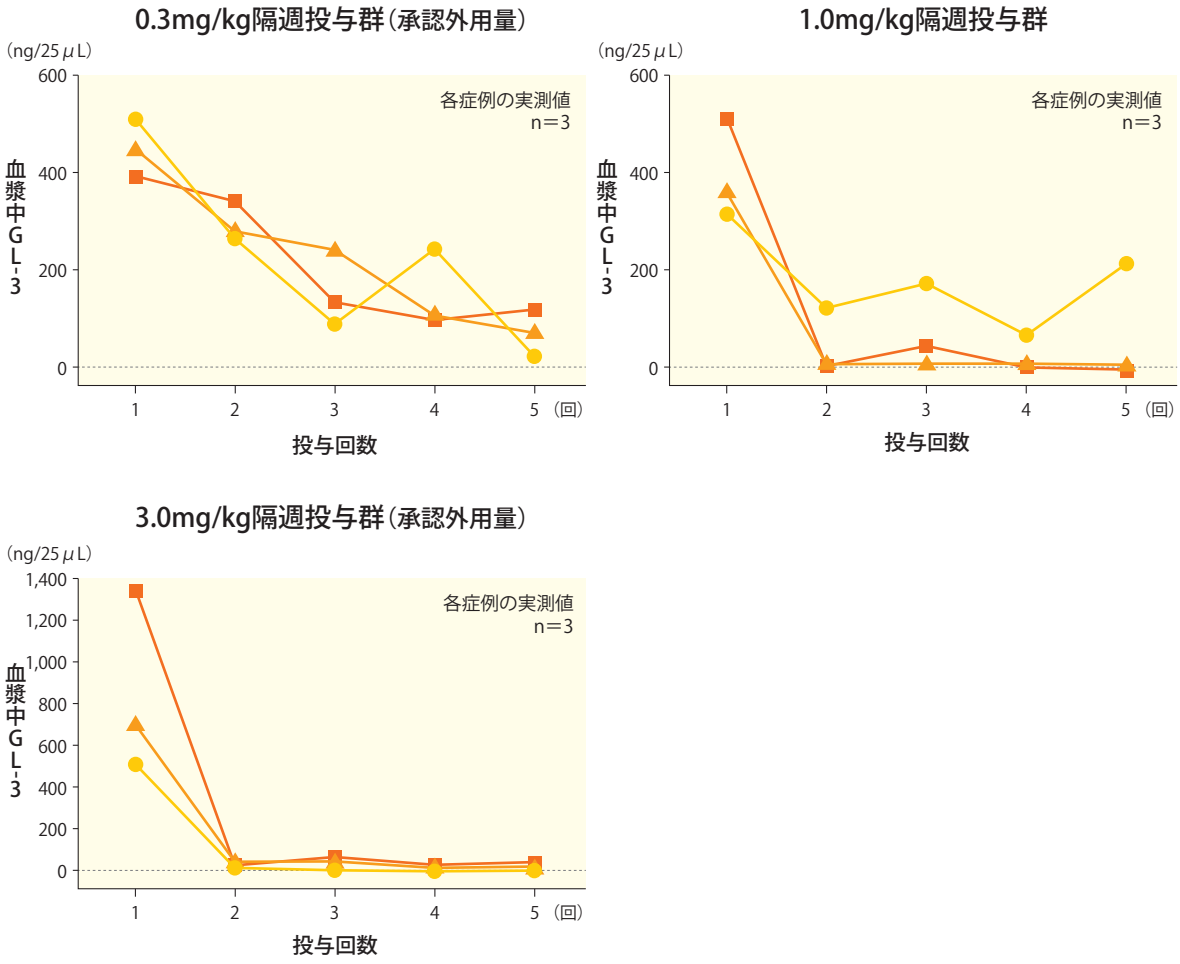
［主要な薬力学的評価項目］

血漿中及び尿沈渣中GL-3濃度

ファブラザイム®0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kgを各々隔週で5回投与した結果、GL-3の投与量依存的な消失が認められた。1.0mg/kg投与群では初回投与後にGL-3が低下し、3例中2例で消失した。
有効性及び安全性の評価より、投与量は1.0mg/kg隔週投与を用いることに決定した。

★ファブラザイム®の【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。

投与量別血漿中GL-3クリアランス



[安全性評価項目]

抗体産生に対するデータ

0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kgのファブラザイム®を隔週に5回投与した9例中4例でIgG抗体の産生がみられた。そのうち3例は3.0mg/kg投与群であり、発現時期は投与4～5回目であった。
IgE抗体に関しては、検査を実施した全3例に発現は認められなかった。

安全性[5,6)]

全例（15/15例）に有害事象が認められた。主な有害事象は、高血圧14/15例（93%）、アレルギー反応、疼痛、頭痛各4/15例（26%）、発熱、腹痛各3/15例（20%）であった。重篤な有害事象は2例（アレルギー反応、肺塞栓症各1例）に認められた。本試験での中止・脱落例や死亡例はみられなかった。

臨床成績

本剤は、海外臨床試験及び国内臨床試験から得られた結果に基づいて承認されました。そのため、一部、国内で承認された用法及び用量とは異なる使用成績が含まれています。

海外第III相二重盲検比較検証試験・オープン延長試験(海外データ)[7, 8)]

7) Eng CM, et al.: N Engl J Med. 2001; 345(1): 9-16.(承認時評価資料)
[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり、著者にサノフィ社から研究費、コンサルタント料等を受領している者が含まれる]
8) Germain DP, et al.: J Am Soc Nephrol. 2007; 18(5): 1547-1557.(承認時評価資料)
[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり、著者にサノフィ社の社員が含まれる]

試験デザイン

〈海外第III相二重盲検比較検証試験[7)]〉

目　　的：ファブリー病症例の治療におけるファブラザイム®の安全性及び有効性をプラセボとの比較で評価する。

対　　象：16歳以上のファブリー病患者58例(血清クレアチニン値2.2mg/dL以上の患者、透析中又は腎移植を有する患者は除外)

試験方法：多施設、多国籍、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較検証試験

方　　法：無作為化により患者をプラセボ群とファブラザイム®投与群に割り付け、ファブラザイム®1.0mg/kg(0.9～1.1mg/kg)、又はプラセボを約4～6時間にわたり0.25mg/分を超えない投与速度で、2週に1回、11回(20週間)点滴静注投与した※1。

※1：投与開始1時間前に前投薬としてアセトアミノフェン(1,000mg)、ヒドロキシジン(25～50mg)を投与。

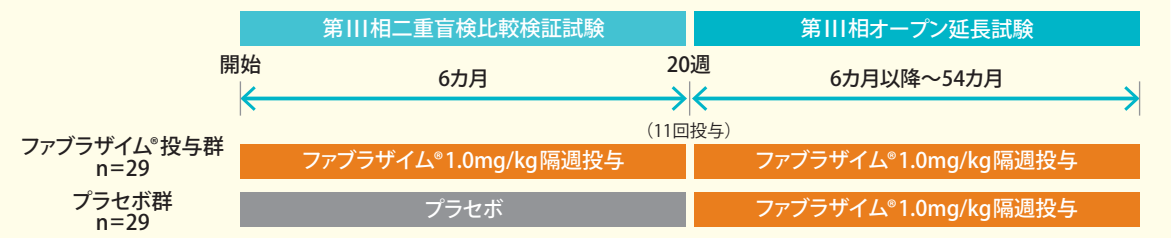
〈海外第III相オープン延長試験[8)]〉

目　　的：海外第III相二重盲検比較検証試験を完了したファブリー病症例の治療を継続し、ファブラザイム®の安全性及び有効性を評価する。

対　　象：海外第III相二重盲検比較検証試験の参加者全58例

試験方法：オープン延長投与試験

方　　法：二重盲検試験終了後、オープンラベル延長試験に移行。プラセボ群を含む全症例に最長54カ月までファブラザイム®1.0mg/kg(0.9～1.1mg/kg)を隔週で点滴静注投与した。
ただし1例は腎機能が悪化したため、例外的に3mg/kgまで用量を増量した。



〈両試験共通〉

評価項目：〈主要評価項目〉腎毛細血管内皮細胞中のGL-3蓄積スコアが0(ゼロ)である患者の割合(%)
(海外第III相二重盲検比較検証試験における検証的解析項目)
〈副次評価項目〉光学顕微鏡で評価した腎臓、皮膚及び心臓の毛細血管内皮(脈管構造)におけるGL-3蓄積の変化
〈その他の評価項目〉血漿中GL-3など
〈18カ月までの有効性評価項目〉光学顕微鏡で評価した腎臓、皮膚及び心臓の毛細血管内皮細胞におけるGL-3蓄積の変化など

解析計画：有効性・安全性評価項目の解析は、二重盲検試験中にほとんどの投与を受け、かつ延長試験に1回以上の投与を受けた患者を対象に実施した。GL-3蓄積量はχ^2検定又はWilcoxon符号付順位検定を用いて評価した。有効性と安全性のエンドポイント分析は、延長試験で少なくとも1回の注入を受けた患者を対象に実施した。各治療群における平均GL-3スコアなどの平均変化がゼロから有意に異なるかどうかを検定するために、1サンプルt検定が実施された。有害事象はWHO-ART辞書を用いてコード化した。

[主要評価項目、副次評価項目] 組織検査によるGL-3蓄積量の変化

組織からのGL-3蓄積量の変化に関しては、国内臨床試験（第II相試験）と同様に光学顕微鏡を用いたスコア評価（P.11参照）を実施した。

〈海外第III相二重盲検比較検証試験[7]〉

[主要評価項目：検証的解析項目]腎毛細血管内皮細胞中のGL-3蓄積スコアが0（ゼロ）である患者の割合（%）

腎毛細血管内皮細胞において11回投与後にGL-3のほぼ正常までの消失（スコア0）がみられた患者は、ファブラザイム®投与群の29例中20例（69%）で、プラセボ群では0例であり[p＜0.001（検証的解析結果）：χ^2検定]、オッズ比に基づいた有効性のレベルはプラセボに比して95%であった。

[副次評価項目]光学顕微鏡で評価した腎臓、皮膚及び心臓の毛細血管内皮（脈管構造）におけるGL-3蓄積の変化

ファブラザイム®投与群の腎臓、心臓及び皮膚の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積スコアの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ−1.6（±1.2）、−0.6（±0.7）、−2.1（±0.7）であり、プラセボ群と比較してファブラザイム®投与群で有意な低下が認められた[p＜0.001（名目上のp値）：χ^2検定]。

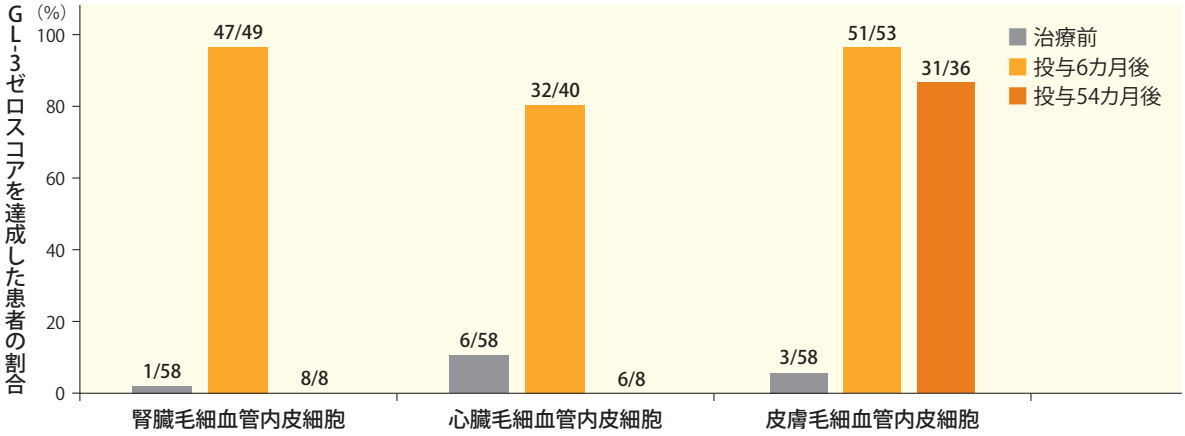
〈海外第III相オープン延長試験[8]〉

[18カ月までの有効性評価項目]光学顕微鏡で評価した腎臓、皮膚及び心臓の毛細血管内皮細胞におけるGL-3蓄積の変化

腎臓、心臓及び皮膚の毛細血管内皮細胞のGL-3蓄積について、スコア評価を行った結果、ファブラザイム®投与6カ月後には、腎臓47/49例、心臓32/40例、皮膚51/53例でGL-3蓄積量が減少していた。54カ月後GL-3蓄積量が減少した患者は、腎臓8/8例、心臓6/8例、皮膚31/36例であった。

腎臓、心臓及び皮膚毛細血管内皮細胞からGL-3蓄積量が減少した患者の割合[8]

バーの上の数字：ゼロスコア達成患者数／生検実施患者数（ゼロスコア：GL-3が除去）



★ファブラザイム®の【用法及び用量】

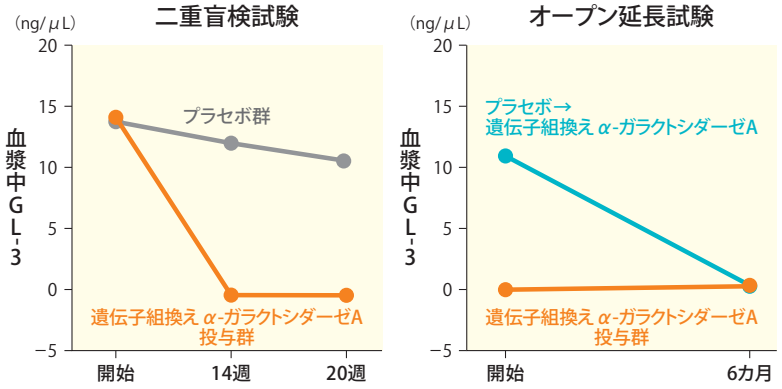
通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを隔週、点滴静注する。

臨床成績

[その他の評価項目] 血漿中のGL-3濃度

海外第III相二重盲検比較検証試験において、ベースラインから11回投与後(20週間)までの血漿中GL-3の中央値の変化率は、ファブラザイム®投与群では血漿中GL-3の中央値が100%低下したのに対して、プラセボ群では16.5%の低下であった[p<0.001(名目上のp値):Wilcoxon符号付順位検定]。また、ベースライン時における血漿中GL-3の平均値±SDは、ファブラザイム®投与群14.5±10.5ng/μL及びプラセボ群14.6±9.6ng/μLでほぼ同じだったが、ベースライン時から11回目投与後(20週目)までの血漿中GL-3の平均値の変化率は−81.2±53.3及び4.5±65.5%であり、ファブラザイム®群ではプラセボ群に比して有意に低下した[p<0.001(名目上のp値)、Wilcoxon符号付順位和検定]。第III相オープン延長試験では、プラセボ群にファブラザイム®投与を開始した6カ月後に血漿中GL-3濃度の中央値が検出限界(1.2ng/μL)未満となり、ファブラザイム®継続投与群では、血漿中GL-3濃度が検出限界未満に維持された。

血漿中GL-3濃度の中央値の変化[7)]



※1:定量酵素結合免疫吸着法により測定　※2:検出限界(<1.2ng/μL)未満の血漿中GL-3の値は0とした

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

安全性

第III相二重盲検比較検証試験

ファブラザイム®群29例、プラセボ群29例のすべての症例が、本試験参加中に有害事象を1件以上報告した。第III相二重盲検比較試験でいずれかの投与群の10%以上に認められた主な有害事象は、ファブラザイム®群では術後痛22例(76%)、悪寒15例(52%)、発熱14例(48%)、頭痛13例(45%)、鼻炎11例(38%)、血尿10例(34%)などであった。プラセボ群では、術後痛16例(55%)、頭痛11例(38%)、貧血10例(34%)、腎機能異常、腹痛各9例(31%)、鼻炎、血尿各7例(24%)などであった。重篤な有害事象はファブラザイム®群6例6件に認められ、その内訳は、心膜血腫、低血圧、蜂巣炎、胸痛、抑うつ悪化、失神各1件であった。死亡例、中止・脱落例は認められなかった。

第III相オープン延長試験

投与42回目(約18カ月間のファブラザイム®オープン投与期間に相当)までに、ファブラザイム®群29例、プラセボ/ファブラザイム®群29例のすべてで有害事象が報告された。主な有害事象は、ファブラザイム®群では鼻炎22例(76%)、頭痛17例(59%)、悪寒16例(55%)、咳15例(52%)、嘔吐14例(48%)などであった。プラセボ/ファブラザイム®群では鼻炎19例(66%)、悪寒18例(62%)、たん白尿、発熱各15例(52%)、腎機能異常14例(48%)などであった。死亡例はプラセボ/ファブラザイム®群の1例(不整脈、心停止)に認められた。重篤な有害事象は、全体として23例55件に認められた。各群2件以上に認められた重篤な有害事象の内訳は、ファブラザイム®群では脳血管障害3件、プラセボ/ファブラザイム®群では胸痛3件、頻脈、めまい各2件であった。

42回目の投与前に6例が試験から中止・脱落した。ファブラザイム®群の主な中止・脱落の理由は、中止の選択2例、その他1例であり、プラセボ/ファブラザイム®群では、有害事象2例、中止の選択1例であった。また、54ヵ月の延長期間では14例※が中止・脱落し、理由は重篤な有害事象2例、不遵守4例、中止の選択4例、IgE抗体陽性又は皮膚テスト基準陽性4例であった。

※42回目の投与前に中止・脱落した6例を含む

安全性情報については電子添文もご参照ください。

海外第Ⅳ相二重盲検比較試験（海外データ）[9)]

9)Banikazemi M, et al.: Ann Intern Med. 2007; 146(2): 77-86.［試験に対するサノフィ社からの資金提供あり］

試験デザイン

目　　的：ファブリー病症例の治療におけるファブラザイム®の安全性及び有効性をプラセボとの比較で評価する。

対　　象：腎機能障害を有するファブリー病患者82例
（血清クレアチニン値が1.2～3.0mg/dLもしくはeGFRが80mL/分/1.73m²未満の患者）

試験方法：多施設、多国籍、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験

方　　法：各施設で、無作為化により患者をファブラザイム®投与群とプラセボ群に2：1の割合で割り付け、ファブラザイム®1.0mg/kg又はプラセボを隔週投与した。投与期間は約35カ月又は所要数の臨床事象が統計学的有意に達するまでとした。

評価項目：〈主要評価項目〉　以下のイベント発生又は死亡までの期間（複合評価項目）

腎イベント	血清クレアチニン値の上昇（vs ベースライン、33%以上）、又は長期透析あるいは移植を要する末期腎疾患
心イベント	心筋梗塞、抗不整脈薬・ペースメーカー・除細動器・埋め込み型除細動器を要する新たな症候性不整脈、診療ガイドラインで定義された不安定狭心症（心電図上の変化を伴い、入院を要する）、入院を要するうっ血性心不全の悪化
脳血管イベント	医師が判断した脳卒中もしくは一過性脳虚血発作

主要評価項目のイベントが発生した場合は、どちらの群の患者であっても、オープンラベルによるファブラザイム®治療に移行することと規定した。

解析計画：症例数は、治療効果について、Log-rank検定で80%の検出力が得られるように80例とした。試験期間と症例数が適切であることを確認するために、12カ月と18カ月の時点でイベント発生率の盲検中間解析を実施し、試験期間は24カ月から29カ月、さらに35カ月延長された。試験は盲検化されており、仮説検定は実施されなかったため、タイプIエラー率は主要評価項目に対して調整されなかった。主要評価項目の主要解析はIntention-to-treat集団を対象として行った。また、主要評価項目の副次的解析は、事前に規定されたPer-Protocol集団を対象に行った。未調整のイベント初発までの時間の解析はKaplan-Meier法を用いて行った。ファブラザイム®1mg/kg群のベースラインのたん白尿がプラセボ群と比較して高値であったことから、ベースラインのたん白尿を調整したイベント初発までの時間の解析をCox比例ハザードモデルを用いて行った。サンプルサイズが小さいため、プロトコルでは、ランダム化後の重要な予後因子の不均衡はCox比例ハザードモデルを使用して調整した。有害事象はWHO-ART辞書を用いてコード化した。

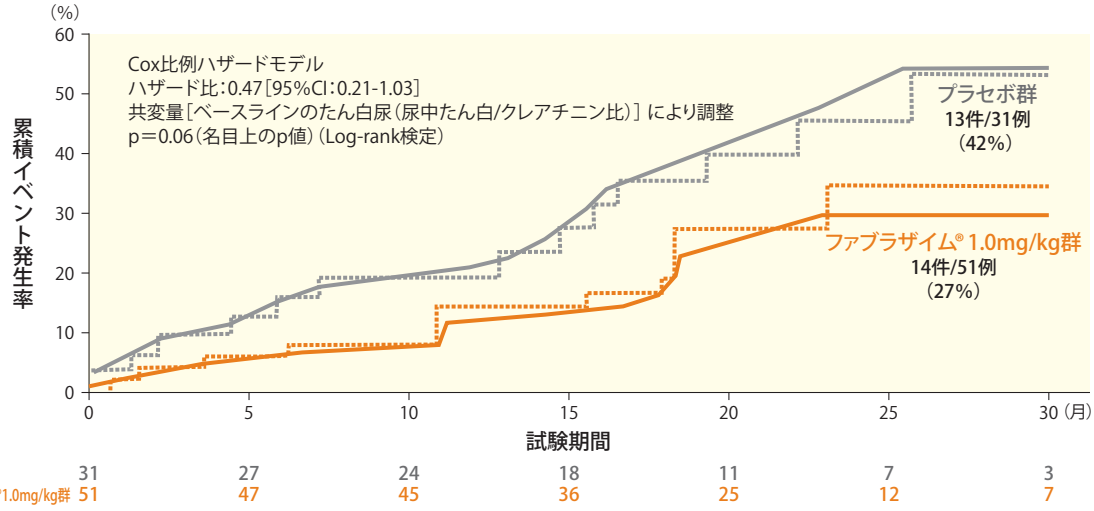
リミテーション：症例数が少なかった。臨床的イベントが発生した患者はプラセボ群42%（13件/31例）、ファブラザイム®1.0mg/kg群27%（14件/51例）と、本試験参加者の約3分の1にとどまり、イベント発生前に試験を中止した参加者もいた。

臨床成績

[主要評価項目] 累積イベント発生率（Intention-to-treat集団）

治療期間中の累積イベント発生率は、プラセボ群42%（13件/31例）、ファブラザイム®1.0mg/kg群27%（14件/51例）であった[ハザード比：0.47（95%CI：0.21-1.03）：p=0.06（名目上のp値）：Log-rank検定]。

初回イベント発生までの時間の解析



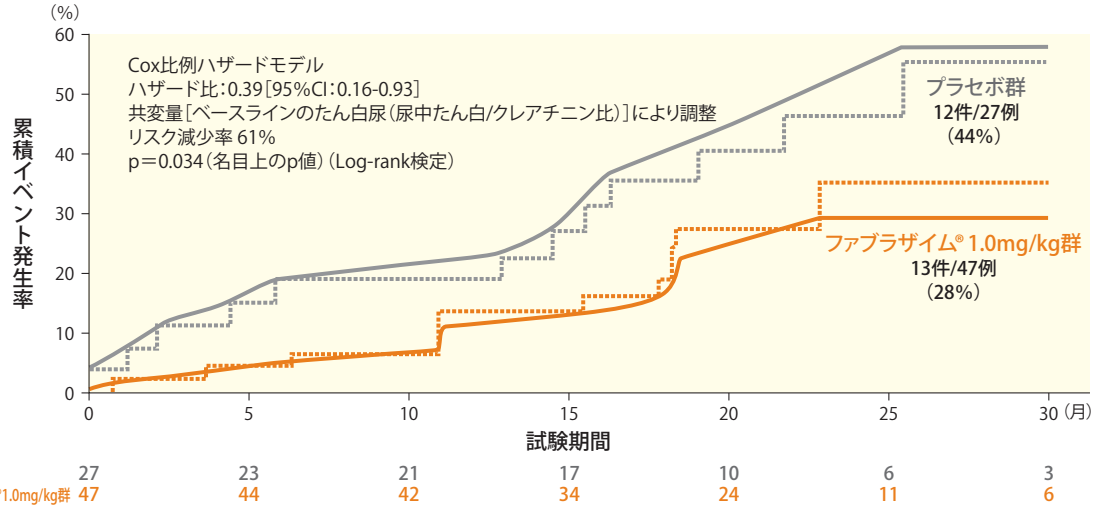
患者数（例）							
プラセボ群	31	27	24	18	11	7	3
ファブラザイム®1.0mg/kg群	51	47	45	36	25	12	7

- Intention-to-treat集団におけるtime-to-event解析
- 点線（┈┈）はイベント初発までの時間のKaplan-Meier推定値
- 実線（——）はベースラインのたん白尿（尿中たん白/クレアチニン比）を補正したもの

[主要評価項目（副次的解析）] 累積イベント発生率（Per-Protocol集団）

治療期間中の累積イベント発生率は、プラセボ群44%（12件/27例）、ファブラザイム®1.0mg/kg群28%（13件/47例）であった[ハザード比：0.39（95%CI：0.16-0.93）：p=0.034（名目上のp値）：Log-rank検定]。

初回イベント発生までの時間の解析



患者数（例）							
プラセボ群	27	23	21	17	10	6	3
ファブラザイム®1.0mg/kg群	47	44	42	34	24	11	6

- Per-Protocol集団（プロトコール逸脱例を除外した症例）におけるtime-to-event解析
- 点線（┈┈）はイベント初発までの時間のKaplan-Meier推定値
  [ハザード比:0.54（95%CI:0.25-1.19）:p=0.12（名目上のp値）:Log-rank検定]
- 実線（——）はベースラインのたん白尿（尿中たん白/クレアチニン比）を補正したもの

安全性

ファブラザイム®1.0mg/kg群51例中31例(61%)、プラセボ群31例中10例(32%)に副作用が発現した。主な副作用は軽度～中等度のinfusion reactionで、ファブラザイム®1.0mg/kg群の55%、プラセボ群の23%に認められた。重篤な有害事象は、全体で30例に56件認められ、3件が治療と関連するとされた。死亡はファブラザイム®1.0mg/kg群の2例に認められ、多発性肺塞栓症、心停止各1例であった。

※投与中止に至った有害事象については記載がなかった。

有害事象発現頻度

有害事象発現状況	ファブラザイム®1.0mg/kg群(n=51)	プラセボ群(n=31)	プラセボ群におけるイベント発生後にファブラザイム®1.0mg/kgへの切り替え(n=12)
すべての有害事象	51例(100%)	30例(97%)	10例(83%)
重篤な有害事象	18例(35%)	10例(32%)	3例(25%)
投与速度の調節又は投与中断に至った有害事象※1	21例(41%)	8例(26%)	3例(25%)
投与中止に至った有害事象	4例(8%)※2	1例(3%)※3	0例(0%)
治療(処置)と関連のある有害事象	31例(61%)	10例(32%)	
悪寒	18例(35%)	1例(3%)	
発熱	14例(27%)	1例(3%)	
高血圧	7例(14%)	2例(6%)	
嘔吐	6例(12%)	0例(0%)	
温度変化に対する感覚異常	5例(10%)	1例(3%)	
胸痛	5例(10%)	0例(0%)	
疲労	5例(10%)	0例(0%)	

※1：試験を完遂し、ファブラザイム®がfull dose投与された患者
※2：皮膚テスト陽性1例、皮膚テスト不確定1例、IgEテスト陽性1例、イベント発生後に自発的に中止した患者1例
※3：イベント発生後に自発的に中止した患者1例

安全性情報については電子添文もご参照ください。

臨床成績

製造販売後国内臨床試験[10)]

10)社内資料(心ファブリー病患者におけるα-ガラクトシダーゼA(r-hαGAL)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)(再審査申請資料)

試験デザイン

目　　的:心ファブリー病症例の治療におけるファブラザイム®の有効性及び安全性の評価

対　　象:心ファブリー病と確定診断された患者6例

試験方法:多施設共同国内オープン試験

方　　法:ファブラザイム®1.0mg/kgを3年間(156週)隔週投与

評価項目:[主要評価項目]　心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室心筋重量の変化
[副次評価項目]　心機能の総合的評価、血漿中GL-3濃度の変化

[主要評価項目] 心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室心筋重量の変化

各主要評価項目の変化

主要評価項目	ベースライン	投与156週後	変化量
心室中隔壁厚 (mm)	20.18 (17.93 ～ 22.44)	20.55 (18.30 ～ 22.80)	+0.37 (−3.88 ～ 4.61)
左室後壁厚 (mm)	16.30 (14.72 ～ 17.88)	15.97 (14.39 ～ 17.55)	−0.33 (−3.31 ～ 2.64)
左室心筋重量 (g)	420.15 (351.51 ～ 488.79)	442.85 (374.21 ～ 511.49)	+22.70 (−106.57 ～ 151.97)

最小二乗平均の点推定値(95%信頼区間)

[副次評価項目]

心機能の総合的評価

「改善」と判定された患者は、第52週で3/6例、第104週で3/6例、第156週で5/6例だった。一方、「悪化」と判定された患者は、第104週及び第156週で1例(同一例)であった。

血漿中GL-3濃度の変化

最小二乗平均の点推定値(95%信頼区間)は、ベースラインでは4.98 (4.24 ～ 5.73) μg/mL、投与156週後では4.17 (3.42 ～ 4.91) μg/mLであった。

安全性

6例全例に有害事象の発現がみられ、その内容は鼻咽頭炎5例、動悸4例等であった。6例中4例に副作用の発現がみられた。また、死亡に至った有害事象及び試験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は大腸癌の1例であった。

安全性情報については電子添文もご参照ください。

副作用（臨床検査値異常を含む）

国内第II相臨床試験[3,4]

国内で行われた第II相試験では、13例中8例(62%)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 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]

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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
血液及びリンパ系	
好酸球増加症	1(8)
心　臓	
徐　脈	1(8)
眼	
流涙増加	1(8)
全身及び投与局所様態	
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)

器官分類/基本語	国内における臨床試験 例数(%)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	1(8)
筋骨格系及び結合組織	
疼痛/四肢痛	1(8)
呼吸器、胸郭及び縦隔	
呼吸困難※1/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、明らかに関連あり又は不明」のものを集計している。

※1：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、電子化された添付文書では合わせて「呼吸困難2例」として記載している。

3)衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444.(承認時評価資料)[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり]
4)社内資料(日本における第II相試験, 2001)(承認時評価資料)

抗体産生[3-5,7]

国内のファブリー病患者13例中11例(85%)及び海外における臨床試験の対象患者121例中95例(79%)でアガルシダーゼ 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のファブリー病患者11例中7例(64%)、海外の患者95例中83例(87%)は、投与開始から3カ月以内に認められた。

海外における54～60カ月の投与期間中、患者の50%以上でIgG抗体価がピーク時と比較して1/4以上に低下、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)衛藤義勝, ほか. 小児科診療. 2003; 66(8): 1435-1444.
4)社内資料(日本における第II相試験, 2001)(承認時評価資料)
5)Eng CM, et al. Am J Hum Genet. 2001; 68(3): 711-722.(承認時評価資料)
[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり、著者にサノフィ社の社員が含まれる]
7)Eng CM, et al. N Engl J Med. 2001; 345(1): 9-16.(承認時評価資料)
[試験に対するサノフィ社からの資金提供あり、著者にサノフィ社から研究費、コンサルタント料等を受領している者が含まれる]

薬物動態

血漿中濃度[11)]

ファブリー病患者（国内第II相オープン臨床試験）

ファブリー病患者13例に、約1mg/kg(0.9～1.1mg/kg)のアガルシダーゼ ベータ(ファブラザイム®)を、隔週で11回静脈内に反復投与した。初回投与後及び投与11回目後に採血を行い、ファブラザイム®の薬物動態を評価した。

初回投与時の血漿中濃度は点滴投与開始180分後(中央値；点滴投与中)をピークとし、その後減少し840分でほぼ消失したが、11回目投与時は276分をピークとし、その後840分でも少量のファブラザイム®が残存した。

血漿中アガルシダーゼ ベータの薬物動態パラメータ

パラメータ	初回投与	投与11回目
C_{max}(ng/mL)	1,531±551	2,068±1,050
T_{max}(分)	180	276
$AUC_{0-\infty}$(分・ng/mL)	362,213±107,244	571,290±315,159
$T_{1/2}$(分)	96.7±24.7	142±63※1

※1:n=12

血漿中アガルシダーゼ ベータの薬物速度論的パラメータ

パラメータ	初回投与時 n=13	投与11回目 n=12
吸収速度定数	該当資料なし	該当資料なし
バイオアベイラビリティ	該当資料なし	該当資料なし
消失速度定数($分^{-1}$)	0.00746±0.00131	0.00596±0.00291
クリアランス(mL/分/kg)	3.02±0.92	3.61±5.10
分布容積(L/kg)	0.42±0.15	0.50±0.39
血漿たん白結合率	該当資料なし	該当資料なし

対　象：ファブリー病と確定診断された男性患者13例(年齢16歳以上。血漿クレアチニン値が2.2mg/dL以上の患者、透析中又は腎移植を有する患者、その他末期心疾患を有する患者は除外した)

方　法：ファブラザイム®体重1kgあたり約1mg(0.9～1.1mg)を隔週に点滴静注し※2、20週間(11回投与)投与した。

※2：ファブラザイム®投与開始1時間前に前投薬としてアセトアミノフェン(500mg以下)、又はイブプロフェン(200mg以下)及びヒドロキシジン(30mg以下)を服用させた。

吸収[12)]

〈参考〉**血漿中濃度(ラット・イヌ)**

単回投与試験(ラット・イヌ)

動 物	用量(mg/kg)	MRT(分)	推定%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	1,184.0±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	1,064.0±275.5
	27	244.6±82.3	45.0±13.6	171.9±63.9	2,028.5±664.3

MRT、$T_{1/2}$及び用量換算AUCは投与量の増加に従って上昇した。

対　象：ラット及びイヌ

方　法：ファブラザイム®をラット(3、10、30mg/kg)及びイヌ(3、9、27mg/kg)に単回点滴静注し、血漿中濃度の推移を検討した。

分布[13)]

〈参考〉**組織移行性(マウス)**

ファブラザイム®3mg/kgをα-ガラクトシダーゼ(α-Gal SV129)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-ガラクトシダーゼ活性は肝臓で検出され、脾臓、腎臓、肺、心臓でもわずかに検出された。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。

★ファブラザイム®の【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。

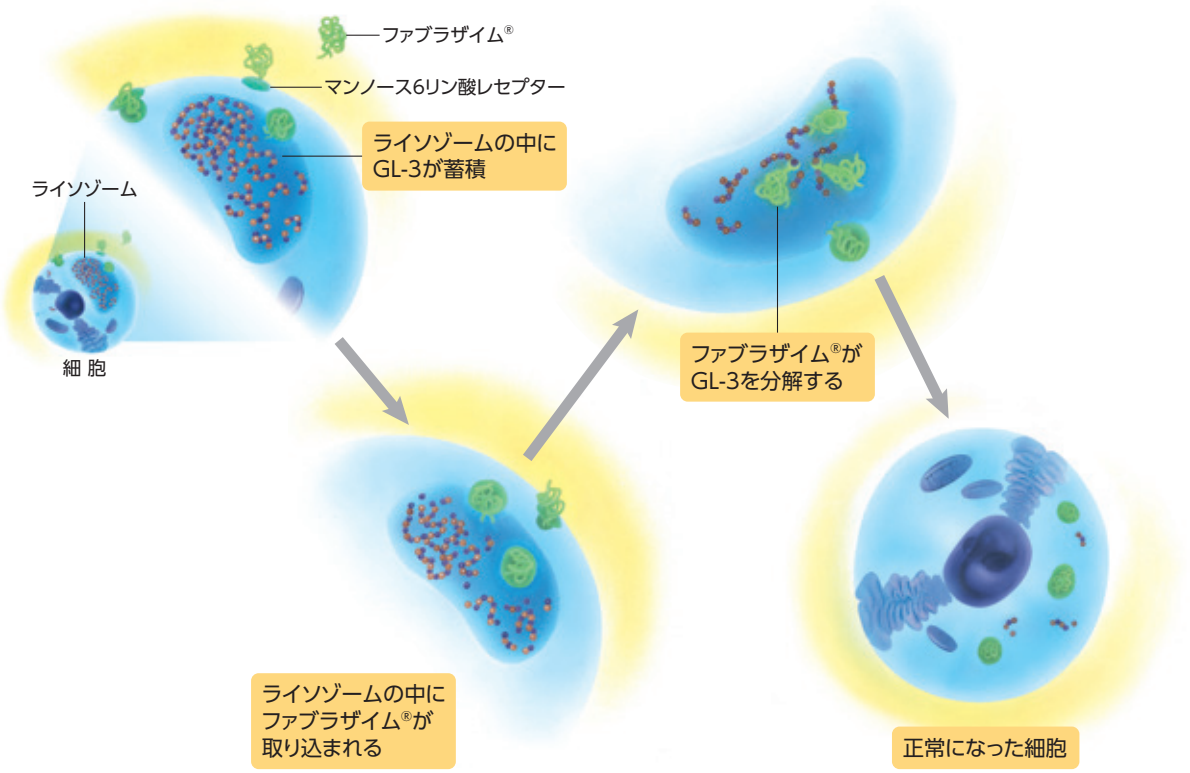
薬効薬理

Fabrazyme® agalsidase beta

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。
ファブラザイム®の有効成分であるr-hαGalは内因性のヒト糖たん白であるα-Galと同等である。R-hαGal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取り込まれ、蓄積したGL-3を減少させる。

〈概 念 図〉



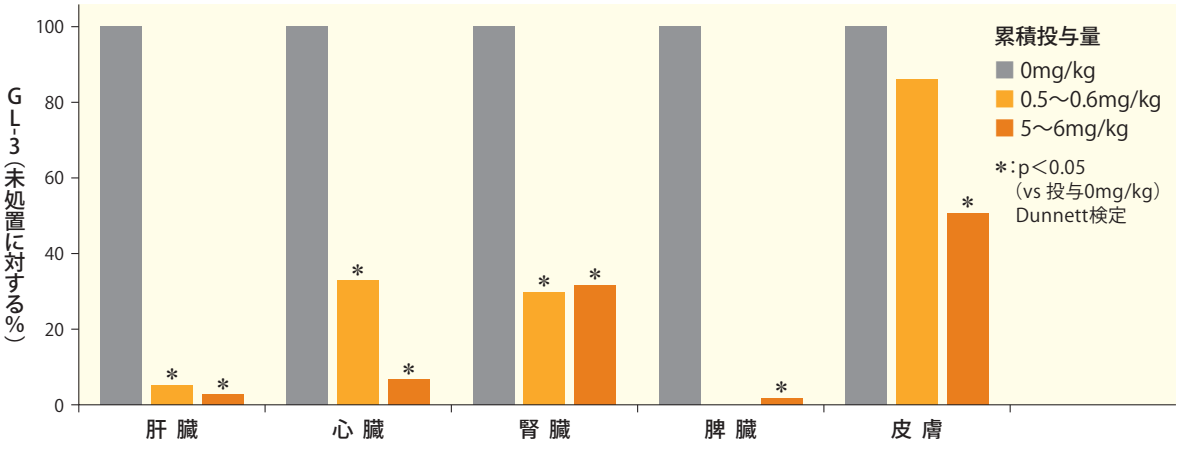
非臨床試験[14)]

ファブリー病態モデル動物に対するGL-3減少作用（マウス）

〈ファブラザイム®の反復投与によるα-Gal SV129ノックアウトマウスの臓器中GL-3減少作用〉

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。
組織ホモジネートから抽出したGL-3をELISA法により、アガルシダーゼ ベータ(ファブラザイム®)がα-Gal SV129ノックアウトマウスの臓器中GL-3の減少に及ぼす影響を検討した結果、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、すべ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)。

ファブラザイム®の反復投与によるα-Gal SV129ノックアウトマウスの臓器中GL-3減少作用



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作用は検討せず。
・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）

14）社内資料（マウスにおける単回及び反復投与試験，1998）

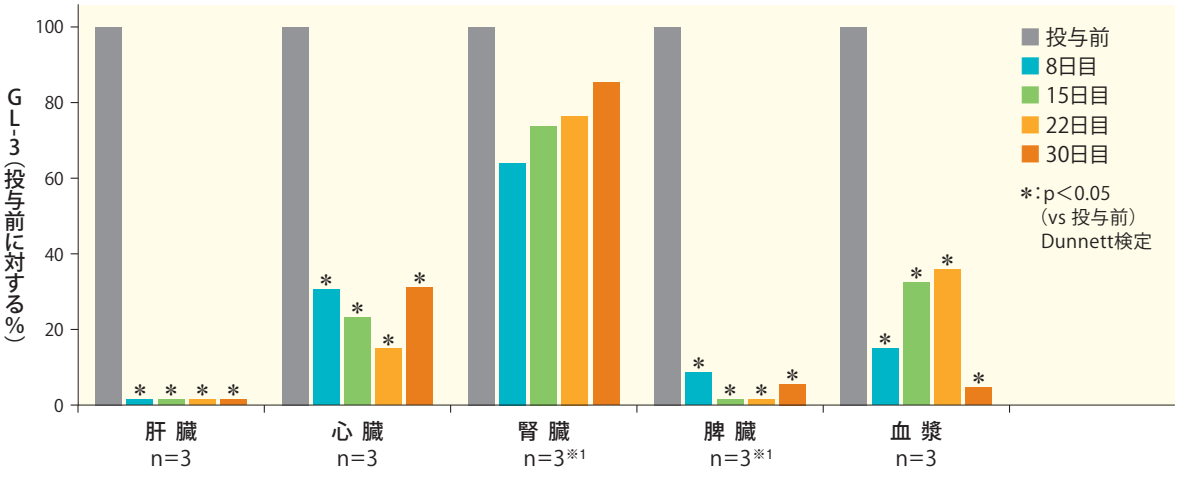
対　象：α-Gal SV129ノックアウトマウス

方　法：アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）を反復投与（隔日投与×8回）し、α-Gal SV129ノックアウトマウスの組織ホモジネートからGL-3を抽出し、精製後ELISA法にて定量した。

〈ファブラザイム®0.7mg/kgの単回投与の組織及び血漿中GL-3濃度に及ぼす影響〉

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の有意な減少がみられ（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。

ファブラザイム®によるα-Gal SV129ノックアウトマウスの組織及び血漿中GL-3量に対する効果



※1：15日目のみn=2

14）社内資料（マウスにおける単回及び反復投与試験，1998）

対　象：α-Gal SV129ノックアウトマウス

方　法：アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）を単回投与（0.7mg/kg）し、α-Gal SV129ノックアウトマウスの組織ホモジネートからGL-3を抽出し、精製後ELISA法にて定量した。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(イヌ)[15)]

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。

毒性試験[15)]

単回投与毒性(ラット・イヌ)

		動物種	投与経路	被験物質	投与量(mg/kg)
試験方法	①	SDラット(雌雄)	静脈内ボーラス投与	溶媒 ファブラザイム®	0 2、7、17
	②	SDラット(雌雄)	静脈内ボーラス投与	溶媒 ファブラザイム®	0 3、9、27
	③	ビーグル犬(雌雄)	静脈内ボーラス投与	溶媒 ファブラザイム®	0 3、9、27
試験成績 主な所見	①	全例が試験期間中生存し、体重・摂餌量は群間に差が認められず、被験物質に関連する病理異常所見は認められなかった。無毒性量は17mg/kg以上であった。			
	②	全例が試験期間中生存し、体重・摂餌量は群間に差が認められず、被験物質に関連する病理異常所見は認められなかった。無毒性量は27mg/kg以上であった。			
	③	全例が試験期間中生存し、一般症状に異常は認められなかった。27mg/kg投与において投与直後に一過性の動脈圧低下が認められた。無毒性量は9mg/kgであった。			

反復投与毒性(ラット・サル)

		動物種	投与経路	投与期間	被験物質	投与量(mg/kg)
試験方法	①	SDラット(雌雄)	静脈内 ボーラス投与	27週	溶媒 ファブラザイム®	0 3、10、30
	②	カニクイザル(雌雄)	静脈内投与 (緩速静注)	25週	溶媒 ファブラザイム®	0 3、12、48
試験成績 主な所見	①	ファブラザイム®を週1回反復投与したところ、3、10及び30mg/kg/週の投与により、毒性を示す徴候は認められなかった。投与第3週にげっ歯類におけるアナフィラキシー反応と考えられるチアノーゼ、四肢の腫脹を伴う重篤な活動低下が観察された。このため、第4週以降ジフェンヒドラミンを前投与し、これらの症状発現を予防可能とした。ジフェンヒドラミンの前投与による無毒性量は、30mg/kg/週であった。				
	②	試験期間中に体重及び摂餌量の変動(対照群と各投与群の比較)に差は認められず、検体投与に関連する臨床病理パラメータの変化は認められなかった。試験期間中に一般状態の異常が散見されたが、それらは遺伝子組換えヒトたん白質に対する軽度の過敏反応と考えられた。一般状態の異常は投与の途中で発現し、概ね投与終了までには消失した。症状が投与終了の2時間後まで継続したのは、48mg/kg投与群の雄1匹であった。無毒性量は、48mg/kg(隔週投与)であった。				

生殖発生毒性（ラット）

SDラットに、ファブラザイム® 0、3、10、30mg/kgを妊娠7日目～17日目まで1日1回静脈内ボーラス投与を行った。10mg/kg/日及び30mg/kg/日投与により肝臓に被験物質に関連する所見が認められた。剖検の結果、10mg/kg投与群と30mg/kg投与群に肝臓の黄変領域が認められ、組織学的検査の結果、混合型の炎症性細胞浸潤を伴う肝細胞壊死が斑状に分布していた。また10mg/kg投与群で、腎臓に黄変領域と腎盂のわずかな拡張が認められた。

30mg/kg/日までの用量で全胚吸収例はなく、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みられたことから、母動物に対する無毒性量は3mg/kg/日、発生への影響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。

その他の特殊毒性

〈変異原性／発がん性〉

ファブラザイム® 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持つ原薬、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〉（ラット・サル）

SDラットに、ファブラザイム® 0、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。ファブラザイム® はヒトの酵素（たん白質）であり、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。

カニクイザルにファブラザイム® 0、3、12、48mg/kgを隔週で25週間反復投与した。第13週では21匹中20匹で、第25週には21匹中21匹で抗体産生が認められた。用量反応性あるいは雌雄間に明らかな差は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）
Agalsidase Beta（Genetical Recombination）

化学名（本質）：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（$C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$；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

製剤学的事項

製剤の安定性

〈製剤の各種条件下における安定性〉

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カ月	36カ月間安定であった。
加速試験	25±2℃ 60±5%	6カ月	6カ月間安定であった。

〈製剤の溶解後の各種条件下における安定性〉

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。

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

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

貯　　法：2～8℃

有効期間：36カ月

取扱い上の注意：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。外箱開封後は遮光にて保存すること。

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



関連情報

1. 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1月29日
   承認番号：ファブラザイム®点滴静注用5mg　21600AMY00008
   ファブラザイム®点滴静注用35mg　21600AMY00009
2. 薬価収載日　2004年4月23日
3. 販売開始年月日　2004年4月23日
4. 国際誕生年月日　2001年8月3日
5. 再審査期間　10年間(満了年月：2014年1月28日)
6. 再審査結果公表年月日　2015年9月17日

主要文献 / 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主要文献

1) Bodensteiner D, et al. Genet Med. 2008; 10(5): 353-358.
2) 社内資料（ラット生殖発生毒性試験，2001）
3) 衛藤義勝，ほか．小児科診療．2003; 66(8): 1435-1444.（承認時評価資料）
4) 社内資料（日本における第II相試験，2001）（承認時評価資料）
5) Eng CM, et al. Am J Hum Genet. 2001; 68(3): 711-722.（承認時評価資料）
6) 社内資料（海外第I/II相試験）（承認時評価資料）
7) Eng CM, et al. N Engl J Med. 2001; 345(1): 9-16.（承認時評価資料）
8) Germain DP, et al. J Am Soc Nephrol. 2007; 18(5): 1547-1557.（承認時評価資料）
9) Banikazemi M, et al. Ann Intern Med. 2007; 146(2): 77- 86.
10) 社内資料〔心ファブリー病患者におけるα-ガラクトシダーゼA（r-hαGAL）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〕（再審査申請資料）
11) 社内資料（反復投与後の血中濃度，2001）
12) 社内資料（ラットとイヌにおける薬物動態，1998）
13) 社内資料（マウスにおける分布・代謝，1998）
14) 社内資料（マウスにおける単回及び反復投与試験，1998）
15) 社内資料（非臨床毒性試験，1998）

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi

【文献請求先及び問い合わせ先】
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX (03) 6301-3010

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MAT-JP-2409101-3.0-02/2025
2025年2月作成