2018年９月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
８７３９５９

	5mg	35mg
承認番号	23000AMX00804	23000AMX00805
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2018年９月	

遺伝子組換えファブリー病治療剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

アガルシダーゼ ベータBS点滴静注5mg「JCR」
アガルシダーゼ ベータBS点滴静注35mg「JCR」

アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）［アガルシダーゼ ベータ後続１］

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で遮光保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【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 associated reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

【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）

【組成・性状】

１．組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含有する。

成分			アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注5mg「JCR」	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注35mg「JCR」
有効成分	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）［アガルシダーゼ ベータ後続1］		5.0mg	35.0mg
添加物	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	2.808mg	19.656mg
		リン酸水素ナトリウム水和物	0.716mg	5.012mg
	pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	
		塩酸	適量	
	等張化剤	塩化ナトリウム	8.0mg	56.0mg
	安定剤	ポリソルベート80	0.2mg	1.4mg
容量			1mL	7mL

本剤の有効成分アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）［アガルシダーゼ ベータ後続1］は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

２．性状

本剤は、無色澄明又はわずかに混濁した液である。
本剤のpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.1

【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。

【用法・用量】

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

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 投与速度：Infusion associated reactionが発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分（15mg/時）以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は0.5mg/分を超えないこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 調製方法：患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して500mLとする。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

(1) 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。
(2) 本剤投与によりinfusion associated reaction（IAR）が発現する可能性がある。Infusion associated reaction（IAR）が現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤）や緊急処置を行うこと。
なお、次回投与に際しては、下表を参考とすること。

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

(3) Infusion associated reactionの発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）［アガルシダーゼ ベータ後続1］に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者でIgG抗体産生が予想され、そのような患者はinfusion associated reactionを発現しやすいと考えられる。

(4) 先行バイオ医薬品[注1)]の国内における第2相試験及び海外における第3相臨床試験では組織中のGL-3除去効果が確認された。しかし臨床症状の改善効果については確立されていない。

3．副作用

国内で行われた本剤の臨床試験の総症例16例中2例（12.5%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。内訳は悪寒、発熱、咳嗽、白血球数増加及び尿路感染各1例（6.3%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

Infusion associated reaction（IAR；本剤投与当日に発現する反応）（6.3%[注2)]）：悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	5% 以上[注2)]	頻度不明[注3)]
血液およびリンパ系	白血球数増加	好酸球増加症
心臓		徐脈、動悸、頻脈
眼		流涙増加
胃腸		悪心、腹痛、嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、胃不快感、口の感覚鈍麻
全身および投与局所様態	悪寒、発熱	胸痛、疲労、末梢性浮腫、体温変動感、冷感、胸部不快感、熱感、疼痛、無力症、倦怠感、顔面浮腫、高熱
臨床検査		血圧上昇、体温上昇、心拍数増加、血圧低下
感染症および寄生虫症	尿路感染	胃腸炎
筋骨格系および結合組織		疼痛、背部痛、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛、筋緊張、筋骨格硬直
神経系		頭痛、錯感覚（ファブリー痛）、浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻、灼熱感、嗜眠
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、呼吸窮迫、喘鳴、鼻炎、鼻閉、咽喉絞扼感、呼吸困難増悪
皮膚および皮下組織		そう痒症、蕁麻疹、発疹、紅斑、全身性そう痒症、血管神経性浮腫、顔面腫脹
血管		潮紅、高血圧、低血圧、蒼白、ほてり

注2) 国内臨床試験で認められた副作用について、発現頻度を算出した。

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

4．高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

5．妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。

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

6．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7．適用上の注意

(1) 他剤との混注を行わないこと。

(2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。

(3) 異物や変色が見られた場合は使用しないこと。

(4) 投与液の調製：各バイアルから規定の液量を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量500mLまで希釈する。投与液剤をゆるやかに混和すること。

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

8．その他の注意

先行バイオ医薬品[注1)]のラットを用いた生殖発生毒性試験において、10～30mg/kg/日で11日間連続投与したところ、連日の高用量投与による蓄積が原因と考えられる肝細胞壊死が認められた。

【薬物動態】

健康成人男性に本剤又は先行バイオ医薬品[注4)]を1.0mg/kg単回静脈内投与し、血漿中のα-ガラクトシダーゼA濃度を測定した結果、本剤と先行バイオ医薬品[注4)]の生物学的同等性評価パラメータである$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値の比及び90%信頼区間は0.91［0.8294～1.0082］であり、対数値の平均値の差の90%信頼区間は事前に規定された生物学的同等性の判定基準であるlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であった。C_{max}の幾何平均値の比及び90%信頼区間は0.90［0.7992～1.0125］であり、対数値の平均値の差の90%信頼区間は事前に規定された生物学的同等性の判定基準であるlog（0.80）～log（1.25）の範囲に含まれなかった[1)]。

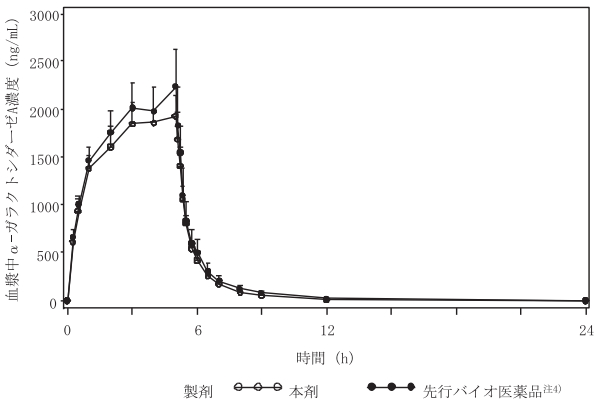

図　健康成人男性における血漿中α-ガラクトシダーゼA濃度の経時的推移（平均値＋標準偏差）

健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
本剤（n=9）	9249 ±866.9	1987 ±201.9	9303 ±862.5	1.445 ±0.877
先行バイオ医薬品[注4)]（n=10）	10170 ±1410	2232 ±387.8	10230 ±1427	1.473 ±0.191

平均値±標準偏差

注4) 先行バイオ医薬品：Fabrazyme®（EUで承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤）

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

【臨床成績】

先行バイオ医薬品[注5)]が安定的に投与されているファブリー病患者16例を対象とした非盲検非対照試験において、先行バイオ医薬品[注5)]1.0mg/kgを隔週投与された患者に対して、50週まで本剤1.0mg/kgを隔週投与した。血漿中グロボトリアオシルセラミド（GL-3）濃度は、先行バイオ医薬品[注5)]投与時（本剤投与4週前、2週前、初回投与時の平均値）が3.844±1.218（平均値±標準偏差、以下同様）であり、本剤投与26週時（本剤投与24週後、26週後、28週後の平均値、中止例は中止時のデータを使用）が3.780±1.088であった。以上より、前治療期間と本剤投与後26週時点の血漿中GL-3濃度の比（1.025±0.227）の95%信頼区間（0.905，1.146）は同等性許容域（0.70～1.43）の範囲内であった[2)]。

注5）先行バイオ医薬品：ファブラザイム® 点滴静注用

【薬効薬理】

本剤は、リソソーム内加水分解酵素α-ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤であり、細胞膜上のマンノース-6-リン酸（M6P）受容体等を介して細胞内に取り込まれ、蓄積したグロボトリアオシルセラミド（GL-3）を分解する。

本剤及び先行バイオ医薬品[注4)、注5)]の酵素活性を、人工基質である4-メチルウンベリフェリル-α-D-ガラクトピラノシドを用いて測定した結果、本剤及び先行バイオ医薬品[注4)、注5)]で力価（比活性）に差は確認されなかった。

本剤と先行バイオ医薬品[注4)、注5)]のM6P受容体依存性細胞内取り込みを、正常ヒト線維芽細胞を用い比較した結果、本剤のM6P受容体を介した細胞内取り込み活性は、先行バイオ医薬品[注4)、注5)]と比べて高かった。

本剤と先行バイオ医薬品[注4)]をα-ガラクトシダーゼAノックアウトマウスに静脈内投与した結果、腎臓、心臓、皮膚、肝臓、脾臓及び血漿中のGL-3減少効果は同様であった[3)]。

注4）先行バイオ医薬品：Fabrazyme®（EUで承認されたアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤）

注5）先行バイオ医薬品：ファブラザイム® 点滴静注用

【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）
［アガルシダーゼ ベータ後続1］
Agalsidase Beta（Genetical Recombination）
［Agalsidase Beta Biosimilar 1］

化学名（本質）：遺伝子組換えヒトα-ガラクトシダーゼAであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される398個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約103,000～104,000）

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

アガルシダーゼ ベータBS点滴静注5mg「JCR」：1バイアル
アガルシダーゼ ベータBS点滴静注35mg「JCR」：1バイアル

【主要文献】

1）JR-051の健康成人男性を対象とした第Ⅰ相臨床試験（社内資料）
2）JR-051のファブリー病を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（社内資料）
3）JR-051の薬理試験（社内資料）

【文献請求先】

ＪＣＲファーマ株式会社　マーケティング部
〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町３番19号
TEL：0797-32-3635

製造販売元
JCRファーマ 株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

Code No. 42439
PI-AG-001A