

2021年11月改訂（第2版）
2021年9月作成（第1版）

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

遺伝子組換えポンペ病治療剤

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤
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

ネクスピアザイム® 点滴静注用 100mg
NEXVIAZYME® for I.V. Infusion

日本標準商品分類番号

873959

承認番号 30300AMX00451
販売開始 2021年11月

NVZiE101

 Nexviazyme®
sanofi

1. 警告

- 1.1 本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシー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 reaction、アナフィラキシー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。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 心肥大を併発するポンペ病患者に本剤を投与する場合は急性心不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分に観察し、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。循環血流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。

2. 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 [1.1、8.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1バイアル中 ^{注1)}
有効成分	アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注2)}	103mg
添 加 剤	L-ヒスチジン	11.021mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.695mg
	グリシン	206mg
	D-マンニトール	206mg
	ポリソルベート80	1.03mg

注1) 調製時の損失を考慮し、1バイアルからアバルグルコシダーゼアルファ（遺伝子組換え）100mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。本剤は製造工程でウシ血清及びブタ臓由来トリブシンを使用している。

3.2 製剤の性状

性 状	白色～淡黄色の固体
pH	5.8-6.5 ^{注3)}
浸透圧比	約1 ^{注3)} （生理食塩水に対する比）

注3) 1バイアルを日局注射用水10.0mLで溶解した時

4. 効能又は効果

ポンペ病

6. 用法及び用量

通常、アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には1回体重1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局ブドウ糖注射液5%を用いて希釈した後に投与すること。初回点滴速度は1mg/kg/時で開始し、

infusion reactionの発現がない場合は表1に従い、30分ごとに点滴速度を上げること。なお、乳児型の患者は状態に応じて5段階投与とすることも可能である。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。患者の体重に基づく総点滴量は表2を参照すること。

表1 点滴速度及び総点滴時間

	点滴速度 (mg/kg/時)					総点滴時間 (時間)
	第1段階	第2段階	第3段階	第4段階	第5段階	
遅発型の患者	1	3	5 ^{注1)}	7 ^{注1)}	—	4～5
乳児型の患者	4段階投与	1	3	5	7	7
	5段階投与 ^{注2)}	1	3	6	8	10 ^{注2)}

注1) 体重範囲1.25-5kgの遅発型の患者において最終点滴速度は4.8mg/kg/時を超えないこと。

注2) 体重範囲1.25-5kgの乳児型の患者において最終点滴速度は9.6mg/kg/時を超えないこと。

表2 投与量20mg/kg及び40mg/kgに対する総点滴量

体重範囲 (kg)	投与量20mg/kgに対する総点滴量 (mL)	投与量40mg/kgに対する総点滴量 (mL)
1.25-5	50	50
5.1-10	50	100
10.1-20	100	200
20.1-30	150	300
30.1-35	200	400
35.1-50	250	500
50.1-60	300	600
60.1-100	500	1000
100.1-120	600	1200

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシー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。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合には、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認しながら投与すること。[1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、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）、もしくは緊急処置を行うこと。また、本剤投与によるinfusion reactionを予防又は軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。[1.1、9.1.3、11.1.1 参照]

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 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[1.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

過敏症の発現に注意すること。[15.1.1 参照]

9.1.3 Infusion reactionの既往のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 心機能又は呼吸機能の低下した患者

重度のinfusion reactionを引き起こす可能性がある。

また、水分制限の適応となる患者では、本剤投与中は、適切な医学的処置とモニタリング手段がとれるように準備しておくこと。点滴投与中に水分過負荷により心機能又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性がある。

9.1.5 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

本剤投与時にinfusion reactionが発現する危険性が高くなる可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回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

6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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。

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（30.4%）、アナフィラキシー（1.4%）

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、悪寒、頭痛、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹等のinfusion reactionがあらわれることがある。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。[1.1、2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	2%以上	2%未満
神経系	頭痛、浮動性めまい	振戦
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	呼吸窮迫
消化器	悪心、下痢	口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑	皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症
骨格筋系	筋痙攣、筋肉痛	四肢痛
全身及び局所反応	疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛	インフルエンザ様疾患、発熱
臨床検査		血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加
眼		眼充血
心臓		頻脈

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び投与量（遅発型の患者には体重1kgあたり20mg、乳児型の患者には体重1kgあたり40mg）に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より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こと。

14.1.3 調製前に目視にてバイアルを確認し、変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 1バイアルに日局注射用水10.0mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解する（アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度10mg/mL）。バイアルの振とう等は避けること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長24時間保存できる。

14.1.6 最終濃度が0.5mg/mL～4 mg/mLになるよう、日局ブドウ糖注射液5%の量を決定すること。予め日局ブドウ糖注射液5%点滴バックから、注入する溶解液分のブドウ糖注射液を抜き取っておくこと。溶解したバイアルから必要量の溶液（10mg/mL）を抜き取り、日局ブドウ糖注射液5%点滴バック内に静かに注入すること。点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和し、振とうしないこと。

14.1.7 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長24時間保存できるが、その後25℃以下で9時間以内に使用すること。

14.1.8 他剤との混合を行わないこと。

14.1.9 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

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい0.2μmのインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。実施した臨床試験において、アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）の治療歴のない患者では95.1%（58/61例）に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち4例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、11例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、13例でその両方が認められた。ALGLUの治療歴のある患者では43.8%（32/73例）に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち8例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、8例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、2例でその両方が認められた。[9.1.2 参照]

15.1.2 心肥大を併発する乳児型ポンペ病患者において、中心静脈カテーテル留置やその他の外科的処置の際に全身麻酔を実施する場合に、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈等の不整脈が発現するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

酵素補充療法（ALGLU）の治療歴のない遅発型ポンペ病患者（16歳～78歳）に本剤20mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの薬物の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

表3 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{注1)} (h)
初回投与時	49	259±72.3	1290±420	4.02 [2.53, 6.33]	1.34±0.561 ^{注2)}
投与49週時	48	242±81.4	1250±433	4.03 [2.20, 7.33]	1.55±0.887

平均±SD、t_{max}は中央値〔範囲〕

注1) 最終相の消失半減期、注2) 47例

酵素補充療法 (ALGLU) 既治療の乳児型ポンペ病患者 (1歳~12歳) に本剤20又は40mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

表4 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{注5)} (h)
コホート1 ^{注3)} 本剤20mg/kg	初回投与時	5	189±56.7	923±352	4.43 [3.90, 5.33]	0.703± 0.291
	投与25週時	5	175±65.9	805±295	3.97 [3.77, 4.75]	0.601± 0.256
コホート2 ^{注3)} 本剤40mg/kg	初回投与時	4	403±171	2630±972	7.00 [6.00, 7.25]	1.15± 0.523
	投与25週時	5	297±60.1	1930±348	7.13 [5.67, 7.98]	1.04± 0.248
コホート3 ^{注4)} 本剤40mg/kg	初回投与時	4	250±45.1	1720±255	6.83 [6.65, 7.22]	0.806± 0.248
	投与25週時	5	356±84.7	2200±533	6.87 [5.03, 7.43]	1.19± 0.472

平均±SD、t_{max}は中央値〔範囲〕

注3) 少なくとも6カ月間にわたってALGLUが一定の用量で投与されていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者

注4) 少なくとも6カ月間にわたってALGLUが一定の用量で投与されていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者

注5) 最終相の消失半減期

16.3 分布

酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスへ本剤を投与したところ、肝臓で最も高く分布し、肝臓と比較すると少量であるが心臓及び骨格筋にも分布した³⁾。

遅発型ポンペ病患者75例から得られた血漿中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本剤の見かけの中心コンパートメントにおける分布容積は3.4Lと推定された⁴⁾。また、本剤20又は40mg/kgを隔週静脈内投与したときの乳児型ポンペ病患者における定常状態での平均分布容積は3.5~5.4Lであった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験

酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者 (16歳~78歳) を対象に、本剤 (51例、日本人1例を含む) 又はALGLU (49例) 20mg/kgを隔週に1回、49週間点滴静脈内投与した。主要評価項目である努力肺活量の予測正常値に対する割合 (以下、%予測努力肺活量) の投与前から投与49週時までの変化量は表5のとおりであり、ALGLU群に対する本剤群の非劣性が示された (非劣性マージン: -1.1%)。

表5 有効性の主要評価項目: %予測努力肺活量の結果 (ベースラインから投与49週時までの変化量)

項目	本剤群 (51例)	ALGLU群 (49例)
投与前 ^{注1)}	62.55±14.39	61.56±12.40
投与49週時 ^{注1)}	65.49±17.42	61.16±13.49
投与前からの変化量 ^{注2)}	2.89±0.88	0.46±0.93
群間差 ^{注3)}	2.43 [-0.13, 4.99]	
非劣性のp値	p=0.0074	

注1) 平均±SD、注2) 調整平均±SE、注3) 調整平均、両側95%信頼区間
副次評価項目である6分間歩行距離、最大吸気圧、最大呼気圧、ハンドヘルドダイナモメトリー検査複合スコア及び簡易運動機能検査総スコアの結果は表6のとおりであった。

表6 有効性の副次評価項目の結果 (ベースラインから投与49週時までの変化量)

評価項目	本剤群 (51例)	ALGLU群 (49例)
6分間歩行距離 (m)	32.21±9.93	2.19±10.40
%予測最大吸気圧 ^{注4)}	8.70±2.09	4.29±2.19
%予測最大呼気圧 ^{注4)}	10.89±2.84	8.38±2.96
ハンドヘルドダイナモメトリー 検査複合スコア	260.69±46.07	153.72±48.54
簡易運動機能検査総スコア	3.98±0.63	1.89±0.69

調整平均±SE

注4) 非生理学的ベースライン値 (200cmH₂O以上) を有する患者4例を除く事後感度分析

本剤群での副作用は投与49週時までに45.1% (23/51例) に認められ、主な副作用はそう痒症7.8% (4/51例)、頭痛5.9% (3/51例)、悪心5.9% (3/51例)、蕁麻疹5.9% (3/51例) 及び疲労5.9% (3/51例) であった。ALGLU群での副作用は投与49週時までに49.0% (24/49例) に認められ、主な副作用は頭痛12.2% (6/49例)、悪心10.2% (5/49例)、そう痒症8.2% (4/49例)、発疹6.1% (3/49例) 及び疲労6.1% (3/49例) であった¹⁾。

17.1.2 酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験

酵素補充療法 (ALGLU) で治療中の乳児型ポンペ病患者 (1歳~12歳) を対象とした非盲検試験が実施された。酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に、本剤20mg/kg (6例、日本人1例を含む) 又は40mg/kg (5例、日本人1例を含む) を隔週に1回25週間点滴静脈内投与した。また、酵素補充療法で不十分な臨床反応を示した患者を対象に、本剤40mg/kgを隔週に1回25週間点滴静脈内投与又は本試験に参加する前に投与されていた用量 (20mg/kgを隔週に1回から40mg/kgを毎週1回の範囲) でALGLUを25週間点滴静脈内投与した (本剤群5例、ALGLU群6例)。その結果、有効性評価項目である粗大運動能力尺度-88、簡易運動機能検査、Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory及び眼瞼位置測定 (IPFD left non-flash) の結果は、表7のとおりであった。

表7 主な有効性の評価項目の結果 (ベースラインから投与25週時までの変化量)

第1期 臨床的悪化を示した患者	評価項目	本剤20mg/kg群 (6例)	本剤40mg/kg群 (5例)
	粗大運動能力尺度-88 総%スコア	1.68 [-7.7, 19.4] (6例)	0.83 [-0.8, 12.8] (5例)
	簡易運動機能検査 総スコア	-0.50 [-7.0, 6.0] (6例)	2.00 [-2.0, 10.0] (5例)
	Pompe-PEDI機能的 スキル尺度の移動 ドメイン	1.97 [-2.1, 25.9] (6例)	0.00 [0.0, 9.3] (5例)
	IPFD left non-flash (mm)	-0.50 [-3.0, 1.5] (6例)	1.50 [-0.5, 3.5] (5例)
第2期 不十分な臨床反応を示した患者	評価項目	本剤40mg/kg群 (5例)	ALGLU群 (6例)
	粗大運動能力尺度-88 総%スコア	3.55 [0.1, 9.6] (4例)	7.68 [0.8, 9.9] (6例)
	簡易運動機能検査 総スコア	4.50 [0.0, 8.0] (4例)	4.00 [1.0, 13.0] (6例)
	Pompe-PEDI機能的 スキル尺度の移動 ドメイン	3.09 [0.7, 4.0] (3例)	1.77 [1.0, 12.9] (6例)
	IPFD left non-flash (mm)	1.00 [0.5, 2.5] (5例)	-0.50 [-1.5, 0.5] (6例)

中央値〔範囲〕

酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に投与25週時以降も継続して本剤40mg/kgを隔週に1回投与した結果、

GMFM-88総%スコアのベースラインから投与49週時までの変化量（中央値 [範囲]）は3.54 [-1.4, 22.1]（4例）であった。本剤40mg/kgを隔週に1回投与での副作用は投与25週時までに30.0%（3/10例）に認められ、主な副作用は発疹20.0%（2/10例）であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はALGLUを改変した遺伝子組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼであり、マンノース-6-リン酸 [M6P] 受容体を介した横隔膜及び他の骨格筋への取込みの増大を目的として、ALGLU上の酸化シアル酸残基にM6Pを結合させたものである。細胞内に取込まれた本剤はライソゾーム中グリコーゲンの 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、組織損傷を改善する。

18.2 薬理作用

本剤の静脈内投与により、ポンペ病動物モデルである酸性 α -グルコシダーゼノックアウトマウスにおける心臓、横隔膜、骨格筋等のグリコーゲン量が低下した⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

本質：アバルグルコシダーゼ アルファはアルグルコシダーゼ アルファ糖鎖改変体（分子量：約124,000）であり、アルグルコシダーゼ アルファが酸化され、糖鎖の平均5～9個のN-アセチルノイラミン酸部分が5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(E)-(2-オキソ-2-[2-[4-(|O-(6-O-ホスホノ- α -D-マンノピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O- α -D-マンノピラノシル-(1 \rightarrow 6)-O- α -D-マンノピラノシル-(1 \rightarrow 6)-O-[O-(6-O-ホスホノ- α -D-マンノピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O- α -D-マンノピラノシル-(1 \rightarrow 3)]- β -D-マンノピラノシル|オキシ)プタノイル]ヒドラジニル|エトキシ)イミノ]- β -L-arabino-2-ヘプトロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。

21. 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者における国際共同試験 [第Ⅲ相試験] 総括報告書
- 社内資料：酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者における国際共同試験 [第Ⅱ相試験] 総括報告書
- 社内資料：非臨床薬物動態試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.4.5）
- 社内資料：臨床薬物動態（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3）
- 社内資料：非臨床薬理試験（2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 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

26. 製造販売業者等

26.1 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