

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

遺伝子組換えゴーシェ病治療剤

セラザイム[®] 静注用400単位

CEREZYME[®] injection
イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
静注用凍結乾燥製剤

剤形	注射剤（凍結乾燥品）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	セラザイム静注用400単位 1バイアル中（注射用水10.2mLで溶解した10.0mL中） イミグルセラゼ（遺伝子組換え）として400単位含有
一般名	和名：イミグルセラゼ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：imiglucerase (genetical recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年（平成23年）1月19日 薬価基準収載年月日：2011年（平成23年）3月18日 発売年月日：2011年（平成23年）3月18日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2017年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8. 生物学的試験法	8
		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
		10. 製剤中の有効成分の定量法	9
II. 名称に関する項目		11. 力価	9
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(1) 和名	3	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10
(2) 洋名	3	14. その他	10
(3) 名称の由来	3		
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	3	1. 効能又は効果	11
(2) 洋名(命名法)	3	2. 用法及び用量	11
(3) ステム	3	3. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	11
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床効果	11
5. 化学名(命名法)	4	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12
7. CAS登録番号	4	(5) 検証的試験	12
		1) 無作為化並行用量反応試験	12
III. 有効成分に関する項目		2) 比較試験	12
1. 物理化学的性質	5	3) 安全性試験	12
(1) 外観・性状	5	4) 患者・病態別試験	12
(2) 溶解性	5	(6) 治療的使用	13
(3) 吸湿性	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	13
(5) 酸塩基解離定数	5		
(6) 分配係数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(7) その他の主な示性値	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 薬理作用	14
3. 有効成分の確認試験法	6	(1) 作用部位・作用機序	14
4. 有効成分の定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
		(3) 作用発現時間・持続時間	15
IV. 製剤に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	7	1. 血中濃度の推移・測定法	16
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7	(2) 最高血中濃度到達時間	16
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
2. 製剤の組成	7	(4) 中毒域	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(5) 食事・併用薬の影響	16
(2) 添加物	7	(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	16
(3) 電解質の濃度	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(4) 添付溶解液の組成及び容量	8	(1) コンパートメントモデル	17
(5) その他	8	(2) 吸収速度定数	17
3. 注射剤の調製法	8		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8		
5. 製剤の各種条件下における安定性	8		
6. 溶解後の安定性	8		

(3) バイオアベイラビリティ	17
(4) 消失速度定数	17
(5) クリアランス	17
(6) 分布容積	17
(7) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	18
4. 分布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
5. 代謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	19
7. 透析等による除去率	19
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	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	22
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	22
(1) 副作用の概要	22
(2) 重大な副作用と初期症状	22
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	23
(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	25
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25

13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	28
(2) 副次的薬理試験	28
(3) 安全性薬理試験	28
(4) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) その他の特殊毒性	29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
(1) 薬局での取り扱いについて	30
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

XI. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

XIII. 備考

その他の関連資料	35
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゴーシェ病に対する治療は、ヒト胎盤より抽出・精製されたセレデース（一般名：アルグルセラゼ（現在は発売中止））による酵素補充療法が行われていたが、セレデースは原材料がヒト胎盤であることから、①供給量に制限があり、②未知の病原体による感染も否定できない等の問題点が指摘されていた。本邦においてもセレデース承認条件に、遺伝子組換え製品の開発を迅速に進め、承認後は速やかに切り換えることが挙げられ、早期の承認が切望されていた。

米国 Genzyme Corporation 社（以下 Genzyme 社）では、遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を応用してβ-グルコセレブロシダーゼの糖鎖修飾製剤セレザイム注200U*（一般名：イミグルセラゼ（遺伝子組換え））を開発し、1994年5月に米国において製造承認を取得した。その後イスラエルほか各国でも相次いで承認を取得した。本邦では1996年2月よりセレザイム注200U の臨床試験が実施され、安全性・有効性及び有用性が確認された。同年4月にはセレザイム注200U が「希少疾病用医薬品」の指定を受け、1998年3月に輸入承認を取得、同年3月より発売された。

*現在、販売中止

その後、Genzyme 社は、有効成分及び添加物濃度を2倍に調製した400単位製剤を開発し、1999年9月に米国における承認を取得した。本邦においても400単位製剤を追加することにより、1回投与当たりの使用バイアルの本数が減り医療機関における薬剤調製の効率化が期待できること、多くの国では200単位製剤と400単位製剤の両方が承認されており400単位製剤が主要な包装単位となっていること、400単位製剤が使用できるようになることによって日本国内の製剤の安定供給にも寄与するものと考え、400単位製剤の承認申請を行うこととし、2011年1月にセレザイム静注用400単位が製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本剤の有効成分であるイミグルセラゼ（遺伝子組換え）（以下イミグルセラゼ）は、遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を応用して製造されたもので、ヒト生体由来成分は含まない。
- 2) イミグルセラゼは、4箇所 N 結合型糖鎖が結合するアミノ酸497個の単量体糖タンパク質であり、495位のアミノ酸が His である以外は、ヒト胎盤より抽出・精製されたアルグルセラゼと、その配列が一致することが確認されている（アルグルセラゼの495位アミノ酸は Arg）。
またアルグルセラゼ同様、β-グルコセレブロシダーゼの糖鎖末端をマンノースになるように修飾している。
- 3) イミグルセラゼは、標的細胞であるマクロファージ上の受容体に特異的に認識され、アルグルセラゼ同様高い親和性を有する。
- 4) 本邦におけるゴーシェ病 I 型及び III 型患者計5例の臨床試験では、貧血及び血小板数減少の改善、肝脾腫の縮小などゴーシェ病に伴う諸症状の改善が認められている。（本剤のゴーシェ病 II 型及び III 型患者におけるゴーシェ病の諸症状（特に骨症状）に対する効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。本剤のゴーシェ病の神経症状に対する有効性は確立していない。）

I . 概要に関する項目

5) 副作用については、承認時までの臨床試験において、5例中2例に副作用が報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各1件であった。市販後の使用成績調査等における総症例110例中30例（27.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、蕁麻疹5例（4.55%）、発熱4例（3.64%）、嘔吐3例（2.73%）、ALT（GPT）上昇、頭痛、湿疹、各2例（1.82%）であった（再審査結果時）。

重大な副作用として、アナフィラキシー（そう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管浮腫、胸部不快感、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、チアノーゼ、咳嗽、低血圧等の過敏反応）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適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セレザイム®静注用400単位

(2) 洋名

CEREZYME®injection 400U

(3) 名称の由来

β -グルコセレブロシダーゼより引用した語幹に酵素を表す語尾「ザイム」を付けた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イミグルセララーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

imiglucerase (genetical recombination) (JAN)

imiglucerase (INN)

(3) ステム

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

イミグルセララーゼは、アミノ酸残基497個の単量体糖タンパク質である¹⁾。

Ala-Arg-Pro-Cys-Ile-Pro-Lys-Ser-Phe-Gly-Tyr-Ser-Ser-Val-Val-Cys-Val-Cys-Asn-Ala-Thr-Tyr-Cys-Asp-Ser-Phe-Asp-Pro-Pro-Thr-Phe-Pro-Ala-Leu-Gly-Thr-Phe-Ser-Arg-Tyr-Glu-Ser-Thr-Arg-Ser-Gly-Arg-Arg-Met-Glu-Leu-Ser-Met-Gly-Pro-Ile-Gln-Ala-Asn-His-Thr-Gly-Thr-Gly-Leu-Leu-Leu-Thr-Leu-Gln-Pro-Glu-Gln-Lys-Phe-Gln-Lys-Val-Lys-Gly-Phe-Gly-Gly-Ala-Met-Thr-Asp-Ala-Ala-Ala-Leu-Asn-Ile-Leu-Ala-Leu-Ser-Pro-Pro-Ala-Gln-Asn-Leu-Leu-Leu-Lys-Ser-Tyr-Phe-Ser-Glu-Glu-Gly-Ile-Gly-Tyr-Asn-Ile-Ile-Arg-Val-Pro-Met-Ala-Ser-Cys-Asp-Phe-Ser-Ile-Arg-Thr-Tyr-Thr-Tyr-Ala-Asp-Thr-Pro-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu-His-Asn-Phe-Ser-Leu-Pro-Glu-Glu-Asp-Thr-Lys-Leu-Lys-Ile-Pro-Leu-Ile-His-Arg-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gln-Arg-Pro-Val-Ser-Leu-Leu-Ala-Ser-Pro-Trp-Thr-Ser-Pro-Thr-Trp-Leu-Lys-Thr-Asn-Gly-Ala-Val-Asn-Gly-Lys-Gly-Ser-Leu-Lys-Gly-Gln-Pro-Gly-Asp-Ile-Tyr-His-Gln-Thr-Trp-Ala-Arg-Tyr-Phe-Val-Lys-Phe-Leu-Asp-Ala-Tyr-Ala-Glu-His-Lys-Leu-Gln-Phe-Trp-Ala-Val-Thr-Ala-Glu-Asn-Glu-Pro-Ser-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Gly-Tyr-Pro-Phe-Gln-Cys-Leu-Gly-Phe-Thr-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Arg-Asp-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Ala-Asn-Ser-Thr-His-His-Asn-Val-Arg-Leu-Leu-Met-Leu-Asp-Asp-Gln-Arg-Leu-Leu-Leu-Pro-His-Trp-Ala-Lys-Val-Val-Leu-Thr-Asp-Pro-Glu-Ala-Ala-Lys-Tyr-Val-His-Gly-Ile-Ala-Val-His-Trp-Tyr-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Pro-Ala-Lys-Ala-Thr-Leu-Gly-Glu-Thr-His-Arg-Leu-Phe-Pro-Asn-Thr-Met-Leu-Phe-Ala-Ser-Glu-Ala-Cys-Val-Gly-Ser-Lys-Phe-Trp-Glu-Gln-Ser-Val-Arg-Leu-Gly-Ser-Trp-Asp-Arg-Gly-Met-Gln-Tyr-Ser-His-Ser-Ile-Ile-Thr-Asn-Leu-Leu-Tyr-His-Val-Val-Gly-Trp-Thr-Asp-Trp-Asn-Leu-Ala-Leu-Asn-Pro-Glu-Gly-Gly-Pro-Asn-Trp-Val-Arg-Asn-Phe-Val-Asp-Ser-Pro-Ile-Ile-Val-Asp-Ile-Thr-Lys-Asp-Thr-Phe-Tyr-Lys-Gln-Pro-Met-Phe-Tyr-His-Leu-Gly-His-Phe-Ser-Lys-Phe-Ile-Pro-Glu-Gly-Ser-Gln-Arg-Val-Gly-Leu-Val-Ala-Ser-Gln-Lys-Asn-Asp-Leu-Asp-Ala-Val-Ala-Leu-Met-His-Pro-Asp-Gly-Ser-Ala-Val-Val-Val-Val-Leu-Asn-Arg-Ser-Ser-Lys-Asp-Val-Pro-Leu-Thr-Ile-Lys-Asp-Pro-Ala-Val-Gly-Phe-Leu-Glu-Thr-Ile-Ser-Pro-Gly-Tyr-Ser-Ile-His-Thr-Tyr-Leu-Trp-His-Arg-Gln

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子量：約60,000（レーザー脱離イオン化質量分析法）

5. 化学名(命名法)

(日本名) ヒト胎児肺線維芽細胞に由来するヒト 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た β -グルコセレブロシダーゼを、シアリダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ及びヘキソサミニダーゼの酵素処理により糖鎖末端をマンノースにした497個のアミノ酸残基 (C₂₅₃₂H₃₈₄₃N₆₇₁O₇₁₁S₁₆ ; 分子量 : 55,509) からなる糖タンパク質 (分子量 : 約60,000)

(英 名) glycoprotein (molecular weight : ca. 60,000) consisting of 497 amino acid residues (C₂₅₃₂H₃₈₄₃N₆₇₁O₇₁₁S₁₆ ; 55,509) prepared from β -glucocerebrosidase, which was produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human cDNA derived from the fetal human lung fibroblast cell line, by modification of sugar chains to expose mannose using enzyme treatment with sialidase, β -galactosidase and hexosaminidase

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : JC0295

7. CAS 登録番号

154248-97-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は遺伝子組換え技術を応用して製造されたイミグルセラゼを含む凍結乾燥製剤で、注射用水で溶解するとき無色澄明な液である。

(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

1) pH : 5.9~6.3

2) 等電点 (pI) : 7~8

3) 円偏光二色性スペクトル :

遠紫外部領域 196nm 付近 (陽性ピーク)

210nm 付近、220~222nm (陰性ピーク)

近紫外部領域 254~260nm (陽性ピーク)

260~270nm、270~280nm (陰性ピーク)

292nm 付近 (肩)

4) 酸素反応速度定数

(合成基質 p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドに対する反応)

K_m = 約1.06 (mM)

V_{max} = 約51.2 (μ mol/分/mg)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－１．少量生産規模（160L）で生産されたセレザイム原液を用いた安定性

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2～8℃	1、2、3、4週間	180mL を 250mL ステンレス製容器に窒素を充てんして保存（実際の保存形態）	イミグルセララーゼ活性、性状、pH、重合体	統計解析により、保存日数 5 日間は各項目安定

3. 有効成分の確認試験法

- 1) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- 2) 蛍光標識糖鎖電気泳動分析法（FACE）

4. 有効成分の定量法

イミグルセララーゼ活性

合成基質 p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドの分解反応におけるイミグルセララーゼ活性を吸光度法を用いて定量する。

本品を正確に1000倍、1500倍希釈し、それぞれ100μL をとり、基質溶液400μL を加えて37±0.1℃で正確に15分間加温後、反応を停止させる。これらの400nm における吸光度 A_s を測定し、次式により各希釈試料溶液からの本品1mL 中のイミグルセララーゼ活性を求め、それぞれの結果を平均して1mL 中のイミグルセララーゼ活性（単位）とする。ただし、イミグルセララーゼ1単位は上記操作条件下で、37℃で1分間に1μmol の p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドの加水分解を触媒する酵素活性と定義する。

$$\begin{aligned} \text{1mL 中の} \\ \text{イミグルセララーゼ活性 (単位)} &= \frac{A_s \times DF \times V_a}{E \times b \times V_s \times T} \times C = \frac{A_s \times DF}{6.1} \times C \end{aligned}$$

DF : 本品の希釈倍率

V_a : 吸光度測定時の容量=4.5mL

E : 基質1mmol/L 当りの吸光度係数=18.3 (mmol/L)⁻¹cm⁻¹

b : 光の透過長=1cm

V_s : 試料希釈液の採取容量=0.1mL

T : 反応時間=15分

C : 基質ロット間の補正值

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：用時溶解注射剤（凍結乾燥製剤）

規格：1バイアル中（注射用水10.2mLで溶解した10.0mL中）

イミグルセラゼ（遺伝子組換え）400単位

性状：白色～淡白色の粉末で、1バイアルを注射用水10.2mLに溶かすとき、無色澄明な液で異物を認めない。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液の pH : 5.9～6.3（1バイアルを注射用水10.2mLで溶解した時）

浸透圧比 : 該当資料なし

粘度、比重 : 該当資料なし

安定な pH 域 : 該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中（注射用水10.2mLで溶解した10.0mL中）にイミグルセラゼ（遺伝子組換え）^{注1)}400単位^{注2)}を含有

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。

本剤は製造工程でドナーウシ血清を使用している。また、セルバンク調製時にブタの脾臓由来のトリプシン及びウシ胎仔血清を使用した。

注2) イミグルセラゼ（遺伝子組換え）1単位：合成基質 p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドを37℃で1分間に1 μmol 分解する単位

(2) 添加物

1バイアル中（注射用水10.2mLで溶解した10.0mL中）

表IV-1

成 分		1 バイアル中の含量
賦 形 剤	D-マンニトール	320mg
安 定 剤	ポリソルベート 80	1.40mg
緩 衝 剤	クエン酸ナトリウム水和物	145.2mg
p H 調 整 剤	クエン酸水和物	適 量

(3) 電解質の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

投与に当たっては用時1バイアルを注射用水10.2mL で溶解し、1バイアルあたり10.0mL（400単位）を採取する。必要な薬液量を生理食塩液で希釈し、最終容量は100～200mLとする。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV－2

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2～8℃	30 ヶ月	最終包装形態*	活性、重合体、性状、pH、不溶性微粒子、エンドトキシン	試験期間を通して規格に適合しており、経時的に変化する傾向は認められなかった。

*：20mL 容ガラス製バイアルを、20mm シリコン処理グレーブチルクロージャーで打栓し、プラスチック製フリップキャップ付き20mm アルミニウムシールで密封

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

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

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の定量法

イミグルセラゼ活性

合成基質 p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドの分解反応におけるイミグルセラゼ活性を吸光度法を用いて定量する。

セレザイム静注用400単位1バイアルを正確に注射用水10.2mL に溶かし試料溶液とする。試料溶液を正確に750倍、1000倍希釈し、それぞれ100μL をとり、基質溶液400μL を加えて37±0.1℃で正確に15分間加温後、反応を停止させる。これらの400nm における吸光度 A_s を測定し、次式により各希釈試料溶液からの本品1mL 中のイミグルセラゼ活性を求め、それぞれの結果を平均して1mL 中のイミグルセラゼ活性（単位）とする。ただし、イミグルセラゼ1単位は上記操作条件下で、37℃で1分間に1μmol の p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドの加水分解を触媒する酵素活性と定義する。

$$\begin{aligned} \text{1mL 中の} \\ \text{イミグルセラゼ活性 (単位)} &= \frac{A_s \times DF \times V_a}{E \times b \times V_s \times T} \times C = \frac{A_s \times DF}{6.1} \times C \end{aligned}$$

DF : 試料溶液の希釈倍率

V_a : 吸光度測定時の容量 = 4.5mL

E : 基質1mmol/L 当りの吸光度係数 = 18.3 (mmol/L)⁻¹cm⁻¹

b : 光の透過長 = 1cm

V_s : 試料希釈液の採取容量 = 0.1mL

T : 反応時間 = 15分

C : 基質ロット間の補正值

11. 力価

原液の比活性は、タンパク質1mg 当たり35単位以上である（力価の表示は酵素活性による）。

12. 混入する可能性のある夾雑物

β-ガラクトシダーゼ、β-ヘキソサミニダーゼ、シアリダーゼ、ハムスターグルコセレブロシダーゼ、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の DNA 及びタンパク質

IV. 製剤に関する項目

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

セレザイムのバイアルのゴム栓が冷えて硬くなっていると、コアリング（針をさした際にゴム栓が削られ、ゴム栓の破片がバイアル内に混入すること）が起りやすくなるので、溶解約30分～1時間前には冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから、調製を開始すること。

調製に使用する注射針は、20～22ゲージのものを使用する。18ゲージの針の使用では、コアリングの発生率が高いことが確認されている。

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

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

■効能または効果に関連する使用上の注意

- ①本剤はゴーシェ病における諸症状の治療剤であり、その適用にあたっては、ゴーシェ病との診断が確立した患者を対象とすること。
- ②本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者におけるゴーシェ病の諸症状（特に骨症状）に対する効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。
- ③本剤のゴーシェ病の神経症状に対する有効性は確立していない。

2. 用法及び用量

イミグルセラゼ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg 当たり60単位を隔週、1～2時間かけて点滴静注するか、又は適切な用量を1単位/kg/分を超えない注入速度で投与する。

投与に当たっては用時1バイアルを注射用水10.2mLで溶解し、1バイアルあたり10.0mLを採取する。必要な薬液量を生理食塩液で希釈し、最終容量は100～200mLとする。

なお、症状の程度により適宜増減する。

また、一定期間投与した後治療効果を判定し、良好な改善状態が持続してみられた場合には、維持用量として初期量より減量してよい。治療効果を注意深く観察しながら3～6カ月の間隔でさらに減量を行ってもよい。

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

改善判定基準は、貧血はヘモグロビン値が投与前値より $\geq 1.0\text{g/dL}$ 増加、血小板減少症は血小板数が投与前値より $\geq 30\%$ 増加、肝脾腫は肝脾容積が投与前値より $\geq 10\%$ 減少とした。

①日本における検討²⁾

本剤60単位/kgを隔週で6カ月間、ゴーシェ病Ⅰ型3例とⅢ型2例に投与したところ、5例中貧血は4例で、血小板減少症は3例で、肝腫は4例で、脾腫は脾摘が行われていなかった3例中全例で、改善した。ゴーシェ病患者で異常高値を示す酸性ホスファターゼ及びアンギオテンシン変換酵素は、5例全例で低下し低下率はそれぞれ25.4～67.3%、29.9～69.8%であった。

②米国における検討³⁾（海外）

本剤またはアルグルセラゼ60単位/kgを隔週で6カ月間、各ゴーシェ病15例に投与し、二重盲検比較試験を行った。本剤投与群では、15例中貧血は11例で、血小板減少症は9例で、肝腫は8例で、脾腫は全例で、改善した。骨症状は11例中7例で長骨のX線所見が改善した。ゴ

V. 治療に関する項目

ーシェ病患者で異常高値を示す酸性ホスファターゼ及びアンギオテンシン変換酵素は、それぞれ15例中14例で $\geq 30\%$ 低下した。治療成績と抗体産生率は、両群で差がなかった。

米国における30例の臨床試験（二重盲検比較試験）では、本剤投与群15例において本剤投与との関連が疑われる有害事象は7例9件報告された。重篤なものはなく、発疹、乏尿、低血圧、頭痛、悪心、そう痒感、めまいであった。

本剤を60単位/kg、隔週投与で6ヵ月間投与した後、3ヵ月毎にヘモグロビン値の評価をし、50%減量しながら25～30ヵ月間の長期維持投与を評価した。その結果、一定期間の投与の後十分な臨床効果が得られた場合であれば、減量した後も減量前に獲得した改善効果（貧血、血小板減少症、肝脾腫）を維持することが示された。また、アルグルセラゼから本剤への薬剤変更の影響を、貧血、血小板減少症、肝脾腫への改善効果で検討したところ、変更前後で治療効果の変化はなかった。

③その他の検討⁴⁾

ICGG (International Collaborative Gaucher Group) Gaucher Registry に登録されているゴーシェ病 I 型患者502例（本剤非投与群160例、本剤投与群（15～60単位/kg 隔週投与）342例）を最長8年間追跡した結果、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) による腰椎骨密度の平均 Z スコアは、本剤非投与群ではベースラインから徐々に低下する傾向を示したが、本剤投与群では増加した。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

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

該当資料なし

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

β -グルコセレブロシダーゼ、アルグルセララーゼ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

網内系マクロファージ

2) 作用機序

本剤は、ゴーシェ病のマクロファージに蓄積している糖脂質グルコセレブロシドの分解酵素グルコセレブロシダーゼの改良型酵素である。本剤は、DNA 組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたヒト β -グルコセレブロシダーゼ¹⁾の糖鎖を修飾し、マンノース末端にすることにより、標的細胞であるマクロファージに効率よく取り込まれ、効力を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

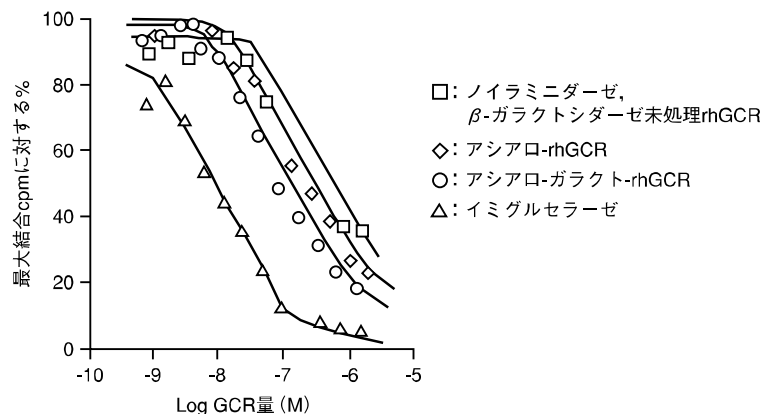
1) マクロファージレセプターに対する反応性

・結合能

ラット肺胞マクロファージのマンノースレセプターに対する結合解離定数 K_d の平均値は、12~21nM であり、結合速度定数 k_1 は $0.25 \sim 0.62 \mu M^{-1} \text{秒}^{-1}$ であった。

・糖鎖修飾の影響

ラット肺胞マクロファージのマンノースレセプター結合部位に対する¹²⁵I-マンノシレートウシ血清アルブミン (¹²⁵I-Man BSA) の結合について、各種糖鎖型の rhGCR による結合競合性を評価した。Man BSA はマンノースレセプターに対する特異的リガンドである。各種糖鎖型の rhGCR の¹²⁵I-Man BSA のマンノースレセプター結合の障害は、糖鎖をマンノース末端 (イミグルセララーゼ) にした時、最大となった (50% 障害に要する rhGCR 濃度は非修飾 rhGCR の約100分の1)。また、イミグルセララーゼの障害定数 K_i 値は約6.2nM であった。



図VI-1. マンノースレセプターの¹²⁵I-Man BSA の競合能に対する rhGCR の種々の糖鎖修飾の影響

VI. 薬効薬理に関する項目

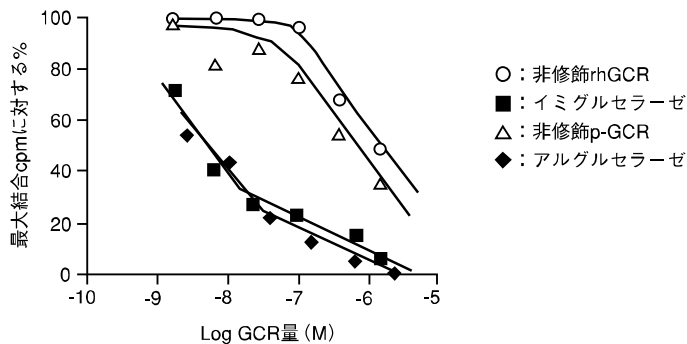
2) グルコセレブロシダーゼの合成基質 (pNP-Glc) に対する反応性

イミグルセラゼは、グルコセレブロシダーゼの合成基質 (pNP-Glc) のグリコシド結合を分解する。pNP-Glc に対する酵素反応速度定数を求めたところ、 K_m は約1mM、 V_{max} 値は約50 μ mol/分/mg であった。

3) ラット肺胞マクロファージのマンノースレセプターに対する阻害能

イミグルセラゼのラット肺胞マクロファージの 125 I-Man BSA マンノースレセプターに対する阻害能は、同種同効薬であるヒト胎盤由来のアルグルセラゼと同等であった。

また、糖鎖末端が修飾されていない rhGCR 及び胎盤由来グルコセレブロシダーゼ (p-GCR) は、この結合に対して弱い阻害能であった。



図VI-2. マンノースレセプターの 125 I-Man BSA の競合能に対する遺伝子組換え GCR 及び胎盤由来 GCR の阻害能の比較

イミグルセラゼのラット肺胞マクロファージのマンノースレセプターに対する結合速度定数は、アルグルセラゼと差がなかった。

(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

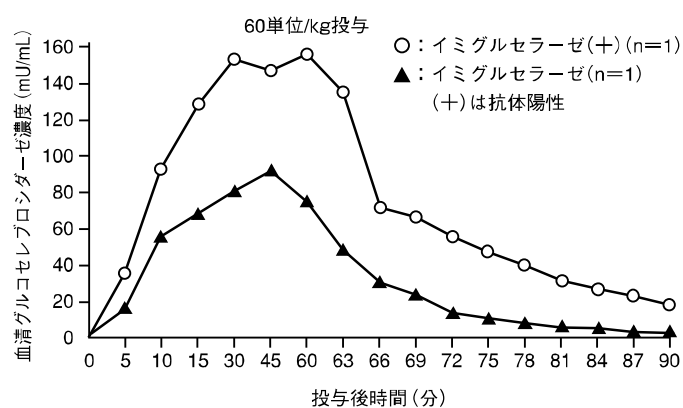
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

30分以内

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

海外においてゴーシェ病 I 型患者にイミグルセラーゼ60単位/kg (n=2) を60分間点滴静脈内投与した。その結果抗体陰性患者 (n=1) では、血清グルコセレブロシダーゼの消失半減期は4.9分、血中クリアランスは13.0mL/分/kg であった。抗体陽性患者 (n=1) では、血清グルコセレブロシダーゼの消失半減期は8.9分、血中クリアランスは6.5mL/分/kg であった。



図Ⅶ-1. 血清グルコセレブロシダーゼ濃度

(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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

海外データ

表VII-1

抗体陰性患者 (n=6)	抗体陽性患者 (n=1)
1 コンパートメント	1 コンパートメント

単回点滴投与

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

海外データ

表VII-2

抗体陰性患者 (n=6)	抗体陽性患者 (n=1)
消失半減期 3.6~10.4 分 (5.9±2.4 分)	消失半減期 8.9 分

(平均±S.D.) 単回点滴投与

(5) クリアランス

海外データ

表VII-3

抗体陰性患者 (n=6)	抗体陽性患者 (n=1)
9.8~20.3mL/分/kg (14.5±4.0mL/分/kg)	6.5mL/分/kg

(平均±S.D.) 単回点滴投与

(6) 分布容積

海外データ

表VII-4

抗体陰性患者 (n=6)	抗体陽性患者 (n=1)
88.6~146.1mL/kg (115±24mL/kg)	83.1mL/kg

(平均±S.D.) 単回点滴投与

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

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

該当資料なし

<参考 マウス>

マウスに本剤を17 μ g/マウスにて単回静脈内投与したところ、回収された酵素活性の95～96%が肝臓で回収され、ついで脳、脾臓に分布した。

<参考 ラット>

ラットに本剤0～300U/kg を単回静脈内投与あるいは週1回13週間静脈内投与した結果、1週間後の肝組織中に酵素活性は有意に検出されなかった。(ANOCOVA)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

マウス単回投与後、クッパー細胞中の酵素活性の細胞内消失は、短い半減期（3～4時間）と長い半減期（79～84時間）の二相性を示した。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

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」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

①本剤に対する抗体産生がみられたことのある患者、又は本剤に対して過敏症が発現した患者
〔現在までに本剤を投与し、抗体検査を実施した患者341例のうち、約15%に投与開始後1年以内に IgG 抗体の産生がみられた。IgG 抗体の産生は、6ヵ月以内にみられる場合が多く、1年を経過すると抗体の産生はまれである。IgG 抗体が検出された患者のうち、約46%が過敏症状を呈した。〕

<解説>

本剤はタンパク製剤であり、抗体産生による過敏症状は本剤の重大な副作用で、抗体産生が過敏症状発現の一つの指標となる。したがって、過敏症状が発現した患者及び抗体産生がみられた患者に対しては慎重投与に該当するものと判断し本項に記載した。また、抗体産生率や過敏症状発現に関する情報を〔 〕内に記載した。（数字は PSUR（定期的安全性最新報告：（海外データを含む）全世界的な安全性情報をまとめた報告書：1998/6/1～1998/11/30）に基づく）「VIII. - 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

②先に類似薬であるセレデース注を投与した患者、特にセレデース注に抗体産生歴がある患者又はセレデース注に対する過敏症が発現したことのある患者。

<解説>

類似薬セレデース注（現在は販売中止）の投与歴がある患者が、本剤の投与時に特異的な副作用を発現した例はアナフィラキシー1例が報告されているので、慎重を期すことが望ましい。特に、セレデース注に対する抗体産生又は過敏症状の発現歴のある患者では本剤に対しても危険性が高いと考えられるので、米国の添付文書の記載に併せて記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

①本剤に対する抗体産生がみられる患者は、過敏反応があらわれやすい。したがって、本剤を投与している患者は定期的に IgG 抗体検査を行うこと。また、過敏症状があらわれた場合は、適切な処置の後、症状発現の2時間以内にトリプターゼ濃度の測定及び補体活性化試験並びにイミグルセラゼ（遺伝子組換え）に対する抗体検査のための血清サンプルを採取し、-20℃以下で保存しておくこと。（「VIII. - 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

<解説>

過敏症状の出現と抗体産生との関係が明らかであるので、抗体検査のための血清サンプルの採取の必要性を明記した。

②本剤投与により過敏症が発現することがある。临床上重大な症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置の後、経過を見ながら再開を考慮すること（抗ヒスタミン剤の前投与や点滴速度を下げる等の処置により、本剤の投与が継続可能であった）。

<解説>

過敏症状の発現時の注意について本剤の米国添付文書の一般的注意の記載内容にならない、記載した。

③本剤を投与中の患者は、貧血の十分な改善効果を得るために適切な鉄剤の補給を行うこと。

<解説>

本剤による貧血の改善に伴って、鉄の消費は亢進するため、鉄補給の必要性を明記した。

④治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。

<解説>

本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については十分な検証が行われていないことを患者に十分説明した上で、同意を得てから治療を開始する必要があるため記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験において、5例中2例に副作用が報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各1件であった。

市販後の使用成績調査等における総症例110例中30例（27.3％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、蕁麻疹5例（4.55％）、発熱4例（3.64％）、嘔吐3例（2.73％）、ALT（GPT）上昇、頭痛、湿疹、各2例（1.82％）であった（再審査結果時）。

<解説>

国内の臨床試験及び市販後調査等において認められた副作用については、「VIII. - 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

アナフィラキシー：アナフィラキシー（そう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管浮腫、胸部不快感、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、チアノーゼ、咳嗽、低血圧等の過敏反応）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適切な処置を行うこと。

（「VIII. - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法①、②」の項参照）

<解説>

1999年5月31日までに海外でアナフィラキシーが5例報告された事により、過敏症をアナフィラキシーとし、5例で発症した具体的な臨床症状を追加した。「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①、②」の項参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸	嘔吐	悪心、腹痛	下痢
筋骨格系	—	—	背部痛
血管障害	—	潮紅	—
神経系	頭痛	—	めまい
全身及び局所症状	発熱	倦怠感	疲労、悪寒、一過性の末梢性浮腫
注射部位	—	—	不快感、そう痒感、灼熱感、腫脹、無菌性膿瘍
皮膚	蕁麻疹、湿疹	紅斑、爪変形	発疹
臨床検査	ALT (GPT) 上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、AST (GOT) 上昇	—
心臓	—	洞性頻脈	頻脈

<解説>

国内の臨床試験及び市販後調査等における成績に基づき記載した

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－1. 使用成績調査（製造販売後臨床試験、特別調査を含む）における副作用発現状況一覧

	承認時迄の状況	使用成績調査・特別調査・ 製造販売後臨床試験累計	合計
調査施設数	4	80	80
調査症例数	5	110	110
副作用等の発現症例数	2	30	30
副作用等の発現件数	3	49	52
副作用等の発現症例率	2/5 例	27.27%	27.27%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
心臓障害	1	1 (0.91)	2 (1.82)
チアノーゼ	－	1 (0.91)	1 (0.91)
洞性頻脈	1	－	1 (0.91)
内分泌障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 甲状腺機能低下症	－	1 (0.91)	1 (0.91)
眼障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 結膜炎	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 角膜びらん	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 高眼圧症	－	1 (0.91)	1 (0.91)
胃腸障害	－	5 (4.55)	5 (4.55)
腹痛	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 消化不良	－	1 (0.91)	1 (0.91)
悪心	－	1 (0.91)	1 (0.91)
嘔吐	－	3 (2.73)	3 (2.73)
全身障害および投与局所様態	－	5 (4.55)	5 (4.55)
倦怠感	－	1 (0.91)	1 (0.91)
発熱	－	4 (3.64)	4 (3.64)
肝胆道系障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 胆石症	－	1 (0.91)	1 (0.91)
免疫系障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 食物アレルギー	－	1 (0.91)	1 (0.91)
傷害、中毒および処置合併症	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* シヤント機能不全	－	1 (0.91)	1 (0.91)
臨床検査	－	10 (9.09)	10 (9.09)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	－	2 (1.82)	2 (1.82)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	－	1 (0.91)	1 (0.91)
ヘモグロビン減少	－	1 (0.91)	1 (0.91)
赤血球数減少	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 白血球数減少	－	1 (0.91)	1 (0.91)
白血球数増加	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* アンギオテンシン変換酵素増加	－	3 (2.73)	3 (2.73)
* 血小板数増加	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 血中アルカリホスファターゼ異常	－	1 (0.91)	1 (0.91)
筋骨格系および結合組織障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 関節痛	－	1 (0.91)	1 (0.91)
神経系傷害	－	3 (2.73)	3 (2.73)
頭痛	－	2 (1.82)	2 (1.82)
* 筋緊張亢進	－	1 (0.91)	1 (0.91)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 鼻出血	－	1 (0.91)	1 (0.91)
皮膚および皮下組織障害	2	10 (9.09)	11 (10.00)
アレルギー性皮膚炎	－	1 (0.91)	1 (0.91)
湿疹	1	2 (1.82)	3 (2.73)
紅斑	1	－	1 (0.91)
爪の障害	－	1 (0.91)	1 (0.91)
全身性皮疹	－	1 (0.91)	1 (0.91)
蕁麻疹	－	5 (4.55)	5 (4.55)
血管障害	－	2 (1.82)	2 (1.82)
潮紅	－	1 (0.91)	1 (0.91)
* 高血圧	－	1 (0.91)	1 (0.91)

注 1) MedDRA/J12.0 の基本語で集計した。

注 2) 使用上の注意から予測できない副作用は「*」で示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法①、②」の項参照

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

①本剤の動物における生殖試験は実施していない。本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害作用を引き起こすかどうか、生殖能力に影響を及ぼすかどうかについての安全性は確立していないので、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。

<解説>

本剤の動物における生殖試験は実施しておらず、妊娠時の影響は不明である。しかし一部のゴーシェ病患者では、ゴーシェ病の諸症状が妊娠中の危険性を高めることもあるので妊娠中の投与が必要な場合があると考えられる。妊娠中の投与にはその危険性と利点を慎重に考慮すべきであることを記載した。

②ヒト母乳中への移行は不明であるので、本剤投与中の婦人は授乳を中止すること。

<解説>

本剤の母乳中への移行については明らかになっていない。多くの薬剤が母乳中に移行することが知られているので、本剤投与中の婦人は授乳を中止すべきであることを記載した。

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

海外における使用成績では、2週に1回、240単位/kg までの用量が報告されており、この用量では明確な毒性は認められていない。⁵⁾

<解説>

海外の臨床試験における投与経験及び米国添付文書の記載に基づき記載した。

14. 適用上の注意

- ①本剤を溶解するときは、本剤を室温程度に戻した後、注射用水で静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。
- ②溶解した時、肉眼で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。
- ③1ヵ月単位での投与量を基準にして、バイアル（400）単位で1回の投与量を調節する（開封したバイアルは使いきる）ことが可能である。
- ④溶解後、直ちに生理食塩液で静かに希釈し、速やかに使用すること。溶解後は、次回投与用として保存しないこと。
- ⑤他の製剤との混注はさけること。

<解説>

本剤の使用方法について海外で使用されている状況に基づき、その注意事項を記載した。

- ⑥0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルホン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。

<解説>

国内の臨床試験で、多くの日本製輸液セットに組み込まれている微小異物除去用のろ過網の部分に目詰まりが起こり、点滴速度が遅くなる苦情が発生した。その経験から、ろ過網の代わりにタンパク製剤で多用されている0.2ミクロンの孔径のメンブレンフィルターを装着した輸液セットを指定し、使用を推奨した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

①肺高血圧症はゴーシェ病の既知の合併症である。海外において本剤を投与中の患者に肺高血圧症が認められたとの報告があるので、患者が呼吸器症状を呈した場合は肺高血圧症の有無を検討し、適切な処置を行うこと。

<解説>

肺高血圧症はゴーシェ病の既知の合併症であるが、患者に呼吸症状が現われた時の注意喚起の為に記載した。

②本剤の生殖機能及び癌原性を評価する試験は動物及びヒトで行われていない。

<解説>

本剤で生殖毒性及び癌原性を評価する試験を実施していないことを記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

カニクイザルに本剤0、60、300単位/kg をこの順番で3日おきに単回静脈内投与した結果、生存率、臨床所見、体重に対する影響は認められなかった。また、心拍数、間接血圧、呼吸数、直腸体温、心電図のいずれも異常を認めなかった。

(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

Cr1 : CD®BR VAF/Plus®ラットに本剤0、60、300、600単位/kg（高用量はヒトにおける臨床用量60単位/kg の10倍）を単回静脈内投与した結果、生存率、臨床所見、体重、摂餌量、血液学的・血液生化学的検査、臓器重量及び病理学組織学的所見のいずれも異常所見は認められなかった。

カニクイザルに本剤0、60、300単位/kg をこの順番で3日おきに単回静脈内投与した結果、生存率、臨床所見、体重、心拍数、間接血圧、呼吸数、直腸体温、心電図のいずれも本剤に関連する異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラットに、本剤0、3、30、100、300単位/kg を週1回13週間静脈内投与した結果、雄ラットの腎臓に間質炎、尿細管の拡張、管腔内硝子質小滴等の軽微な慢性腎障害が認められた。この所見は雄ラットが外因性タンパクを投与されたときにみられる腎臓の変化と一致していた⁶⁾。

カニクイザルに本剤0、30、100、300単位/kg を週1回13週間静脈内投与した結果、300単位/kg 投与群の雄1例に一過性の重度貧血がみられたが、本剤投与期間中に処置せずに正常に回復したため、本剤の投与による所見ではないと考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

- 1) 抗原性：SD ラット及びカニクイザルに本剤を反復投与した結果、両動物の多くに抗体を発現した。これは異種タンパク質を反復投与したことによる免疫反応であると考えられる。

- 2) 変異原性：サルモネラ菌及び大腸菌を用いて代謝活性化酵素系 S-9 Mix の存在下及び非存在下において復帰突然変異原性試験を行った結果、いずれの試験菌株にも陽性応答を惹起せず、変異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：セレザイム静注用400単位

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：イミグルセラゼ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：24ヵ月（最終使用期限は外箱、ラベルに記載）

3. 貯法・保存条件

2～8℃保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

希少疾病用医薬品

6. 包装

セレザイム®静注用400単位：1バイアル

7. 容器の材質

- ・無色透明のガラスバイアル
- ・栓はシリコン処理ブチル製ゴムキャップ及びプラスチック製フリップオフ式キャップ付きアルミニウム製キャップシール

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同効薬：ベラグルセラーゼ アルファ（遺伝子組換え）
エリグルスタット酒石酸塩

9. 国際誕生年月日

1994年5月31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：2011年（平成23年）1月19日
承認番号：22300AMX00439000

11. 薬価基準収載年月日

2011年（平成23年）3月18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

セレザイム注200U*は1998年3月より10年間の再審査を行い、安全性及び有効性の評価に基づきカテゴリー1（薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない）と判断した。

*現在、販売中止

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

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
セレザイム静注用400単位	120511402	3959406D2021	622051101

17. 保険給付上の注意

ゴーシェ病は、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特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Sorge J., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. 82 (21):7289-7293, 1985 | [CZ_0004] |
| 2) 北川照男, ほか : 小児科臨床 50 (8):1927-1946, 1997 | [CZ_0002] |
| 3) Grabowski G., et al. : Ann. Intern. Med. 122 (1):33-39, 1995 | [CZ_0003] |
| 4) Wenstrup RJ., et al. : J. Bone Miner. Res. 22 (1):119-126, 2007 | [CZ_0041] |
| 5) Schiffmann R., et al. : Ann. Neurol. 42 (4):613-621, 1997 | [CZ_0001] |
| 6) Haschek WM, et al. : Handbook of Toxicologic Pathology. p340-342,1991 | [CZ_0005] |

2. その他の参考文献

- | | |
|---|-----------|
| Weinreb NJ, et al. : Am. J. Med. 113 (2):112-119, 2002 | [CZ_0048] |
|---|-----------|

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

セレザイムは1994年5月に米国で承認、1997年11月に EU15カ国で承認され、2010年4月現在、70カ国以上で承認されている。

XII-1

国名	製品名	承認年月
アメリカ合衆国	Cerezyme	1994年 5月
イスラエル	Cerezyme	1994年 8月
カナダ	Cerezyme	1997年 2月
EU (15 カ国)	Cerezyme	1997年11月
韓国	Cerezyme	1998年 1月
オーストラリア	Cerezyme	1999年 5月
香港	Cerezyme	2000年 4月

2. 海外における臨床支援情報

FDA : Pregnancy Category C (2002年)

参考 : 分類の概要

C : Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

