

**2017年2月改訂(第5版)

*2016年7月改訂

日本標準商品分類番号	873959
------------	--------

遺伝子組換えゴーシェ病治療剤

生物由来製品・劇薬
処方箋医薬品^{注)}セレザイム[®] 静注用400単位CEREZYME[®] injectionイミグルセラゼ(遺伝子組換え)
静注用凍結乾燥剤

承認番号	22300AMX00439000
薬価基準収載	2011年3月
販売開始	2011年3月
国際誕生	1994年5月

貯法: 2~8℃保存
使用期限: 外箱に表示
注)注意-医師等の処方箋により使用すること**【組成・性状】****1. 組成**

1バイアル中(注射用水10.2mLで溶解した10.0mL中)

有効成分	成分	1バイアル中の含量
	イミグルセラゼ (遺伝子組換え) ^{注1)}	400単位 ^{注2)}
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
pH調整剤	クエン酸水和物	適量

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ブ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1μmol分解する単位

2. 性状

本剤は白色~淡白色の粉末で、1バイアルを注射用水10.2mLで溶解した時のpHは5.9~6.3である。

【効能・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。

【用法・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10mL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。治療効果に注意深く観察しながら3~6ヵ月の間隔でさらに減量を行ってもよい。

【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。〕
- 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患者。

****2. 重要な基本的注意**

- 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抗体検査を行なうこと。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。〔「重大な副作用」の項参照〕

- ②本剤投与により過敏症が発現することがある。臨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)。
- 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。
- 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。

3. 副作用

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)。

(1) 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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) 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

4. 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。
- 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。

5. 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。¹⁾**6. 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。
 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。

7. 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。
 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。

【薬物動態】

■吸 収

外国における検討で、ゴーシェ病 I 型の抗体陰性患者に、本剤 7.5~60U/kg を 60 分間点滴静注した結果、30 分以内に血中酵素活性が定常状態に到達した。投与後、血中酵素活性は速やかに低下し、消失半減期は、3.6~10.4 分 (5.9 ± 2.4 分)、血中クリアランスは $9.8 \sim 20.3 \text{ mL/分/kg}$ ($14.5 \pm 4.0 \text{ mL/分/kg}$)、分布容積は、 $88.6 \sim 146.1 \text{ mL/kg}$ ($115 \pm 24 \text{ mL/kg}$) であった。この投与量範囲では、消失半減期、血中クリアランス、分布容積は投与量に依存しなかった。

本剤に対する抗体陽性患者は、定常状態の血中酵素活性が高く、分布容積及びクリアランスの減少と消失半減期の延長が認められた。

■分 布

マウスに本剤を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。

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 週間後の肝臓中に酵素活性は有意に検出されなかった。

■代 謝

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。

【臨床成績】

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 ヶ月間、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

本剤またはアルグルセラーゼ 60 単位/kg を隔週で 6 ヶ月間、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。³⁾

本剤を 60 単位/kg、隔週投与で 6 ヶ月間投与した後、3 ヶ月毎にヘモグロビン値の評価をし、50% 減量しながら 25~30 ヶ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、アルグルセラー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

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。⁴⁾

【薬効薬理】

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⁵⁾ 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。

■グルコセレブロシドに対する作用

天然基質グルコセレブロシドのアナログである合成基質 p-ニトロフェニル- β -D-グルコピラノシドに対する本剤及び胎盤由来の β -グルコセレブロシダーゼ製剤 (一般名: アルグルセラーゼ、商品名: セレデース注) の酵素反応性を検討したところ、酵素反応速度定数 (K_m 及び V_{max}) に差はなく、酵素特性は同等であった。

■マクロファージレセプターに対する反応性

本剤は、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、¹²⁵I-マンノシレートウシ血清アルブミンの結合を阻害し、その阻害能はアルグルセラーゼと同等であった。また、本剤及びアルグルセラーゼの¹²⁵I-標識体のラット肺胞マクロファージマンノースレセプターへの結合能について検討した結果、本剤はアルグルセラーゼと同等の親和性及び結合速度を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

■一般的名称: イミグルセラーゼ (遺伝子組換え)

imiglycerase (genetical recombination)

■化 学 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) からなる糖蛋白質 (分子量: 約 60,000)

【包 装】 セレザイム[®] 静注用 400 単位: 1 バイアル

【主要文献】

- 1) R. Schiffmann, et al.: Ann. Neurol., 42(4), 613-621 (1997) [CZ_0001]
- 2) 北川照男, ほか: 小児科臨床, 50(8), 145-164 (1997) [CZ_0002]
- 3) G. Grabowski, et al.: Ann. Intern. Med., 122(1), 33-39 (1995) [CZ_0003]
- 4) R.J. Wenstrup, et al.: J. Bone Miner Res., 22(1), 119-126 (2007) [CZ_0041]
- 5) J. Sorge, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci., 82, 7289-7293 (1985) [CZ_0004]

*【文献請求先】

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

*【製造販売】

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 GENZYME 