

## 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（1998年9月）に準拠して作成

生物由来製品 劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品	<p>遺伝子組換えゴーシェ病治療剤</p> <h1>セラザイム<sup>®</sup> 注200U</h1> <p><b>CEREZYME injection</b>          イミグルセララーゼ（遺伝子組換え）          静注用凍結乾燥製剤</p>
----------------------------------	---

剤形	注射剤
規格・含量	セラザイム注200U：1バイアル中（注射用水5.1mLで溶解した5.0mL中）イミグルセララーゼ（遺伝子組換え）として200単位含有
一般名	和名：イミグルセララーゼ（遺伝子組換え） 洋名：imiglucerase（genetical recombination）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日：1998年3月6日 薬価基準収載年月日：1998年3月6日 発売年月日：1998年3月6日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造・販売元： ジェンザイム・ジャパン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL：03-3560-4410 FAX：03-3560-4401

本IFは2008年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適応となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成文は改訂年月を記載している。

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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

---

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	3	10. 生物学的試験法	9
2. 製品の特徴及び有用性	3	11. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
<b>II. 名称に関する項目</b>		12. 製剤中の有効成分の定量法	10
1. 販売名	4	13. 力価	10
2. 一般名	4	14. 容器の材質	10
3. 構造式又は示性式	4	15. その他	10
4. 分子式及び分子量	4	<b>V. 治療に関する項目</b>	
5. 化学名・命名法	5	1. 効能又は効果	11
6. 慣用名・別名・略号・記号番号	5	2. 用法及び用量	11
7. CAS登録番号	5	3. 臨床成績	12
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 有効成分の規制区分	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 物理化学的性質	6	2. 薬理作用	14
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 有効成分の確認試験法	7	1. 血中濃度の推移・測定法	17
5. 有効成分の定量法	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 吸収	18
1. 剤形	8	4. 分布	18
2. 製剤の組成	8	5. 代謝	18
3. 注射剤の調製法	8	6. 排泄	18
4. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意	8	7. 透析等による除去率	18
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
6. 溶解後の安定性	9	1. 警告内容とその理由	19
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9	2. 禁忌内容とその理由	19
8. 電解質の濃度	9	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
9. 混入する可能性のある夾雑物	9	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
		5. 慎重投与内容とその理由	19

---

---

## 目 次

6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法 ……………	20	6. 同一成分・同効薬 ……………	26
7. 相互作用 ……………	20	7. 国際誕生年月日 ……………	26
8. 副作用 ……………	21	8. 製造・輸入承認年月日及び 承認番号 ……………	26
9. 高齢者への投与 ……………	22	9. 薬価基準収載年月日 ……………	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22	10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容 ……	27
11. 小児等への投与 ……………	23	11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容 ……………	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……	23	12. 再審査期間 ……………	27
13. 過量投与 ……………	23	13. 長期投与の可否 ……………	27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) ……	23	14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード ……………	27
15. その他の注意 ……………	24	15. 保険給付上の注意 ……………	27
16. その他 ……………	24		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		<b>XI. 文献</b>	
1. 一般薬理 ……………	25	1. 引用文献 ……………	28
2. 毒性 ……………	25	2. その他の参考文献 ……………	28
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>		<b>XII. 参考資料</b>	
1. 有効期間又は使用期限 ……………	26	1. 主な外国での発売状況 ……………	28
2. 貯法・保存条件 ……………	26		
3. 薬剤取扱い上の注意点 ……………	26	<b>XIII. 備考</b>	
4. 承認条件 ……………	26	1. その他の関連資料 ……………	28
5. 包装 ……………	26		

---

# 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）による酵素補充療法が行われているが、セレデースは原材料がヒト胎盤であることから、供給量に制限があり、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。

Genzyme Corporation（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 $\alpha$ -グルコセレブロシダーゼの糖鎖修飾製剤セレザイム（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、全世界のゴーシェ病患者が本剤の治療を受けている。本邦では平成8年2月より本剤の臨床試験が実施され、本剤の安全性・有効性及び有用性が確認された。同年4月には本剤が「希少疾病用医薬品」の指定を受け、平成10年3月に輸入承認を取得、同年3月より発売されている。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- 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、遺伝子組換え技術およ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 $\alpha$ にN結合型糖鎖が結合するアミノ酸497個の単量体糖たん白質であり、ヒト胎盤より抽出・精製されたアルグルセラゼと比較すると、495位のアミノ酸がHis（アルグルセラゼはArg）である以外はその配列が一致することが確認されている。またアルグルセラゼ同様、 $\alpha$ -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。
- 5) 副作用については、本邦臨床試験及び市販後の安全性定期報告により報告された症例54例中、14例（25.9％）に副作用が認められた。その主なものは、嘔気・嘔吐、蕁麻疹、発疹、白血球増加各2例（3.7％）であった。重大な副作用としてアナフィラキシー様反応が認められている（海外報告）。

## II. 名称に関する項目

- |             |   |
|-------------|---|
| 1. 販売名      | (1) 和名：セレザイム注200U<br>(2) 洋名：CEREZYME injection 200U<br>(3) 名称の由来：-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) JAN 和名：イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）<br>洋名：imiglucerase（genetical recombination）<br>(2) INN：imiglucerase         |
| 3. 構造式又は示性式 | イミグルセラーゼは、アミノ酸残基497個の単量体糖たん白質である <sup>1)</sup> 。  |

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

イミグルセラーゼのアミノ酸配列

#### 4. 分子式及び分子量

平均分子量：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  $\alpha$ -グルコセレブロシダーゼを、シアリダーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ及びヘキサ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 (C<sub>2532</sub>H<sub>3843</sub>N<sub>671</sub>O<sub>711</sub>S<sub>16</sub> ; 分子量 : 55,509) からなる糖蛋白質 (分子量 : 約 60,000)

(英名) glycoprotein (molecular weight : ca. 60,000) consisting of 497 amino acid residues (C<sub>2532</sub>H<sub>3843</sub>N<sub>671</sub>O<sub>711</sub>S<sub>16</sub> ; 55,509) prepared from  $\alpha$ -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,  $\beta$ -galactosidase and hexosaminidase

6. 慣用名・別名・略号・  
記号番号

JC0295 (治験番号)

7. CAS登録番号

154248-97-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	生物由来製品・劇薬・指定医薬品・*処方せん医薬品 <sup>注)</sup> *注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること。
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は、無色澄明な液である。
(2) 溶解性	該当しない。
(3) 吸湿性	該当しない。
(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 - ク) 210nm 付近、220 ~ 222nm (陰性ピ - ク) 近紫外部領域 254 ~ 260nm (陽性ピ - ク) 260 ~ 270nm、270 ~ 280nm (陰性ピ - 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-D-グルコピラノシドに対する反 応) K <sub>m</sub> = 約1.06 (mM) V <sub>max</sub> = 約51.2 (μmol/分/mg)
3. 有効成分の各種条件下 における安定性	少量生産規模 (160L) で生産されたイミグルセラゼを用いて試験した。

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

#### 4. 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)

#### 5. 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。

本品を正確に1000倍、1500倍希釈し、それぞれ100 μLをとり、基質溶液400 μLを加えて37 ± 0.1 °C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As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 °Cで1分間に1 μmol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。

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

DF : 本品の希釈倍率

Va : 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)<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

b : 光の透過長=1cm

Vs : 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）

規格：1バイアル中（注射用水5.1mLで溶解した5.0mL中）170～240単位

性状：白色～淡白色の粉末で、本剤1バイアルを注射用水5.1mL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

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) 酸価、ヨウ素価等

該当しない。

#### (4) 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5.1mLで溶解した5.0mL中）にイミグルセラゼ（遺伝子組換え）200単位を含有する。

#### (2) 添加物

1バイアル（注射用水5.1mLで溶解した5.0mL中）

成 分		1バイアル中の含量
有効成分	イミグルセラゼ （遺伝子組換え） <sup>注1)</sup>	200単位 <sup>注2)</sup>
賦形剤	マンニトール	160mg
安定剤	ポリソルベート80	0.70mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム	72.6mg
pH調整剤	クエン酸	適量

<sup>注1)</sup> 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仔牛血清を使用している。また、セルバンク調整時にブタの膵臓由来のトリプシン及びウシ胎仔血清を使用した。

<sup>注2)</sup> 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-D-グルコピラノシドを37℃で1分間に1μmol分解する単位

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

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5.1mLに溶解し、1バイアルあたり5.0mL（200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

2000L 実生産規模製品を用いた安定性。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2 ~ 8	3、6、9、12、(14) <sup>*1</sup> 、15、(16) <sup>*1</sup> 、18ヵ月	最終包装形態 <sup>*2</sup>	性状、不溶性異物、pH、重合体、無菌試験、イミグルセラゼ活性、溶解時間、エンドトキン、純度試験 (RP-HPLC, SDS-PAGE)、マンニトール、ナトリウム含量、糖含量、バイアル頭部の酸素含量、水分量、クエン酸含量、比活性、たん白質濃度	すべての試験項目は規格の範囲内であった
23 ~ 27 <sup>*3</sup>	1、3、7日	最終包装形態 <sup>*2</sup>	性状、pH、重合体、イミグルセラゼ活性、溶解時間、純度試験 (RP-HPLC, SDS-PAGE)	すべての試験項目について変化なし

- \* 1 : イミグルセラゼ活性及び凝集試験について、保存期間14ヵ月目で1ロット追加し、16ヵ月目でもう1ロット追加した。
- \* 2 : 無色のガラス製バイアルにシリコン処理したゴム栓をし、アルミニウム製シールで固定。
- \* 3 : 少量生産規模(160L)で生産されたセレザイム製剤を用いて試験した。

6. 溶解後の安定性

少量生産規模(160L)で生産されたセレザイム製剤を用いた安定性。

溶解後		方法	試験項目	結果
保存条件	時間			
2 ~ 8 28 ~ 32	2、4、8、12時間	1バイアルにつき注射用水5.1mLを注入し、溶解して保存した	性状、pH、イミグルセラゼ活性	すべての試験項目について変化なし
2 ~ 8 20 ~ 25	2、4、8、12、24時間	生理食塩液250mL標準点滴静注バッグ溶液を200mL抜き出し、残った50mLのバッグに本剤1バイアルを注射用水5.1mLを注入して溶解したうちの5mLを注入、混和し保存した。	性状、イミグルセラゼ活性	活性、性状に変化なし

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし。

8. 電解質の濃度

該当しない。

9. 混入する可能性のある夾雑物

-ガラクトシダーゼ、-ヘキシサミニダーゼ、シアリダーゼ、ハムスターグルコセレプロシダーゼ、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来のDNA及びたん白質

10. 生物学的試験法

該当しない。

11. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

該当しない。

12. 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。

本品1バイアルを正確に注射用水5.1mL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100 μLをとり、基質溶液400 μLを加えて37 ± 0.1 °C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As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 °Cで1分間に1 μmol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。

$$\text{1mL中のイミグルセラゼ活性(単位)} = \frac{As \times DF \times Va}{E \times b \times Vs \times T} \times C = \frac{As \times DF}{6.1} \times C$$

DF : 試料溶液の希釈倍率

Va : 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)<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

b : 光の透過長=1cm

Vs : 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

13. 力価

原液の比活性は、たん白質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)。

14. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

15. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 承認を受けた効能 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

#### (2) 効能又は効果に関 する使用上の注意

本剤はゴーシェ病における諸症状の治療剤であり、その適用にあつては、ゴーシェ病との診断が確立した患者を対象とすること。

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検証がなされていない。従って、現在も臨床試験が行われて薬剤に対する科学的データを収集中であることを、患者及びその家族に対し十分説明し、同意を得てから投与を行うこと。

本剤のゴーシェ病の神経症状に対する効果については、現在までに結論が得られていない。

### 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5.1mLで溶解し、1バイアル当たり5.0mL（200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。

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 1.0g/dL 増加、血小板減少症は血小板数が投与前値より 30% 増加、肝脾腫は肝脾容積が投与前値より 10% 減少とした。

##### 日本における検討<sup>2)</sup>

本剤60U/kgを隔週で6ヵ月間、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。

##### 米国における検討<sup>3)</sup>

本剤またはアルグルセラゼ60U/kgを隔週で6ヵ月間、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。

##### その他の検討

本剤を60U/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。

#### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当資料なし。

#### (3) 探索的試験： 用量反応探索試験

該当資料なし。

#### (4) 検証的試験

該当資料なし。

## (5) 治療的使用

使用成績調査・特別  
調査・市販後臨床試験

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

該当しない。

1. ゴーシェ病II型及びIII型については市販後3年間は全症例を対象とした臨床試験を実施し、骨症状及び神経症状に対する効果も含め有効性・安全性に関するデータを収集・解析し、定期的(1年に1回を目途)に中間報告の上、結果がまとまり次第報告を行う。
2. 再審査期間の終了までは、ゴーシェ病II型及びIII型の症例に使用される場合、全投与症例について骨症状及び神経症状に対する効果も含め、本剤の臨床効果、副作用等に関するデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出する。

## 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

-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

網内系マクロファージ

(2) 作用機序

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 - グルコセレブロシダーゼ<sup>1)</sup>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。

(3) 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  $0.25 \sim 0.62 \mu\text{M}^{-1}\text{秒}^{-1}$  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  $^{125}\text{I}$  マンノシレートウシ血清アルブミン ( $^{125}\text{I}$ -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  $^{125}\text{I}$ -Man BSA のマンノースレセプター結合の阻害は、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% 阻害に要する 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阻害定数  $K_i$  値は約 6.2nM であった。

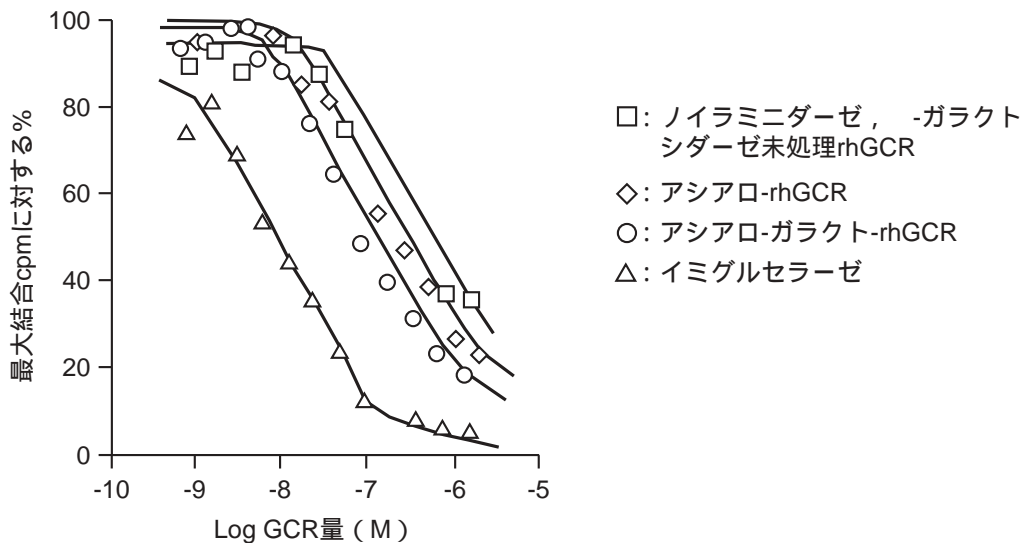


図. マンノースレセプターの  $^{125}\text{I}$ -Man BSA の競合能に対する rhGCR の種々の糖鎖修飾の影響

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

イミグルセララーゼは、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  $50 \mu\text{mol}/\text{分}/\text{mg}$  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  
 イミグルセララーゼのラット肺胞マクロファージの<sup>125</sup>I-Man BSAマンノ  
 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  
 グルセララーゼと同等であった。

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プロ  
 シダーゼ (p-GCR) は、この結合に対して弱い阻害能であった。

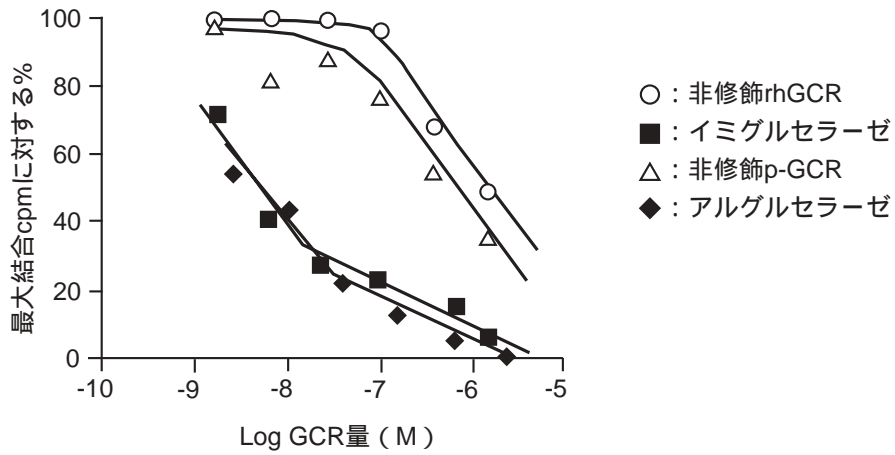


図. マンノースレセプターの<sup>125</sup>I-Man BSAの競合能に対する遺伝子組換えGCR及び胎盤由来GCRの阻害能の比較

イミグルセララー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、アルグルセララーゼと差がなかった。

## 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) 通常用量での血中濃度

ゴーシェ病I型患者に7.5, 15, 30, 60U/kg (それぞれn = 2, 2, 1及び2) を60分間点滴静脈内投与した。その結果、定常状態における血中グルコセレブロシダーゼ濃度は、抗体陰性患者 (n = 6) では9.2 ~ 81.6mU/mLの範囲であり、用量に応じて上昇した。抗体陽性患者 (n = 1) では154.2 mU/mLであり、抗体陰性患者に比べて高くなっていた。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

### 2. 薬物速度論的パラメータ

	抗体陰性患者 (n=6)	抗体陽性患者 (n=1)
(1) 吸収速度定数	該当資料なし	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし	該当資料なし
(3) 消失速度定数	消失半減期 3.6 ~ 10.4分 (5.9 ± 2.4分)	消失半減期 8.9分
(4) クリアランス	9.8 ~ 20.3mL/分/kg (14.5 ± 4.0mL/分/kg)	6.5mL/分/kg
(5) 分布容積	88.6 ~ 146.1mL/kg (115 ± 24mL/kg)	83.1mL/kg
(6) 血漿たん白結合率	該当資料なし	該当資料なし

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) 胎児への移行性	該当資料なし。
(3) 乳汁中への移行性	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	<p>&lt;参考 マウス&gt;  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。</p> <p>&lt;参考 ラット&gt;  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。</p>
5. 代謝	
(1) 代謝部位および代謝経路	該当資料なし。
(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。
(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	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
2. 禁忌内容とその理由
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
5. 慎重投与内容とその理由

定められていない。

現在のところ禁忌は知られていない。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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。〕  
(VIII.8.(1)1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### 【理由】

1) 本剤はたん白製剤であり、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: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)

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

### 【理由】

2) 類似薬セレデース注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1例アナフィラキシー様症状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。

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セレザイム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.(1).1)重大な副作用と初期症状の項参照)

【理由】

1) 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。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)。

【理由】

2) 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。

【理由】

3) 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) 本剤は、培養工程の初期段階でウシ胎仔血清を用いて製造されている。この血清は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省の検疫により健康であると確認されたカナダ及び米国産のウシの胎仔から採取されている。最終製品に血清成分は含まれていない。しかしながら、伝達性海綿状脳症(TSE)の伝播のリスクを完全に否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。また、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

該当しない。  
該当しない。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

日本における臨床試験及び市販後の安全性定期報告（第5回）により報告された症例54例中、14例（25.9％）に副作用が認められた。その主なものは、嘔気・嘔吐、蕁麻疹、発疹、白血球増加各2例（3.7％）であった。

海外における本剤の承認（1994年5月）から1999年5月までの症例2365例中、約9.8％に副作用が認められている。過敏症を示唆する副作用は約4.4％、その他の副作用は約5.4％で認められた。

#### 【解説】

国内の臨床試験及び市販後調査の中間成績に基づき、掲載した（第5回安全性定期報告書、平成12年8月31日報告）。

海外における副作用は、PSUR（定期的安全性最新報告：全世界的な安全性情報をまとめた報告書：1998/12/1～1999/5/31）により記載した。

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

アナフィラキシー様反応：アナフィラキシー様反応（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。

#### 【解説】

1999/5/31までに海外でアナフィラキシー様症状が5例報告された事により、過敏症をアナフィラキシー様反応とし、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の項参照）

### 2) その他の副作用

	国内報告	海外（1%未満）
過敏症 <sup>注）</sup>	蕁麻疹、発疹	そう痒感、潮紅、蕁麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	腹痛、嘔気、嘔吐、下痢
循環器	洞性頻脈	頻脈
皮膚	紅斑、湿疹、爪変形	発疹、一過性の末梢性浮腫
全身症状	頭痛、倦怠感	発熱、疲労、悪寒、頭痛、背部痛、めまい
血液系	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少	—————
注射部位	—————	不快感、そう痒感、灼熱感、腫脹及び無菌性膿瘍
肝臓	AST（GOT）上昇 ALT（GPT）上昇	—————

注）このような症状があらわれた場合は、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の項参照）

#### 【解説】

日本における臨床試験及び市販後調査における54例の蓄積安全性情報に基づき国内の副作用を記載した。

海外の副作用の頻脈はCCDS（企業中核データシート）に基づき記載した。尚、過敏反応と考えられる蕁麻疹などは欄外に注意事項を記載した。

(2) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧

1) 日本における副作用

調査症例数	54
副作用発現症例数	14
副作用発現症例率	25.9%
副作用の種類	蕁麻疹：2例 発疹：2例 嘔気・嘔吐：2例 洞性頻脈：1例 紅斑：1例 湿疹：1例 爪変形：1例 頭痛：1例 倦怠感：1例 白血球増加：2例 赤血球減少：1例 ヘモグロビン減少：1例 AST (GOT) 上昇：1例 ALT (GPT) 上昇：1例

2) 外国における副作用

海外における有害事象は「VIII.8. 副作用」に示したとおりである。

(3) 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。

(4) 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)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

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。

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。

13.過量投与

海外における使用成績では、2週に1回、240U/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<sup>4)</sup>。

【解説】

海外の使用経験及びCCDS(企業中核データシート)に基づき、記載した。

14.適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。

3) 1ヵ月単位での投与量を基準にして、バイアル(200U)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切る)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】

1)～5)は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。

6) フラットなハウジング形状をした0.2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。

## 15. その他の注意

### 【解説】

6) 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、ろ過網の代わりにたん白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。

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】

1) 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は行われていない。

### 【解説】

2) 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

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

カニクイザルに本剤0, 60, 300U/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。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

Cr1:CD®BR VAF/Plus®ラットに本剤0, 60, 300, 600U/kg（高用量はヒトにおける臨床用量60U/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, 300U/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, 300U/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蛋白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。<sup>5)</sup>

カニクイザルに本剤0, 30, 100, 300U/kgを週1回13週間静脈内投与した結果、300U/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。

#### (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。これは異種たん白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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	有効期間：15ヵ月 使用期限：外箱、ラベルに記載
2. 貯法・保存条件	2～8 保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	生物由来製品・劇薬・指定医薬品・*処方せん医薬品 <sup>注)</sup> *注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること。
4. 承認条件	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 本剤承認後直ちに、既存の胎盤由来製剤アルグルセラゼ製剤を市場から回収し、本剤に切り換えること。なお、アルグルセラゼ製剤の回収状況を厚生労働省に報告するとともに、本剤承認後に本剤が投与不可能な患者に対して、やむを得ずアルグルセラゼ製剤を供給する場合には、必ず事前に厚生労働省に報告すること。また、本剤によるアナフィラキシー様症状は本剤に含まれている不純物に起因すると思われるので、本剤の純度の向上に努めること。</li><li>2. ゴーシェ病II型及びIII型については、市販後3年間は、国内で使用される全症例を対象とした臨床試験を実施し、骨症状及び神経症状に対する効果も含め、本剤の有効性、安全性に関するデータを収集・解析し、定期的(1年に1回を目途)に中間報告の上、結果がまとめ次第報告すること。また、本剤の国外における臨床試験成績等についても情報を収集し、特に本剤の有効性に疑問を生じさせる試験成績については情報を入手次第報告すること。</li><li>3. 今後、再審査期間の終了までは、上記2の臨床試験を行う他、ゴーシェ病II型及びIII型の症例に本剤が使用される場合には、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、骨症状及び神経症状に対する効果も含め、本剤の臨床効果、副作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。</li><li>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及び承認後もデータを収集中であること等、患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。</li></ol>
5. 包装	セレザイム注200U：1バイアル
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：なし
7. 国際誕生年月日	1994年5月31日
8. 製造・輸入承認年月日、及び承認番号	輸入承認：1998年3月6日 承認番号：21000AMY00045000

9. 薬価基準収載年月日	1998年3月6日
10. 効能・効果追加、 用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	該当しない。
11. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない。
12. 再審査期間	10年（1998年3月6日～2008年3月5日）
13. 長期投与の可否	該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	3959406D1025
15. 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難病（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

- 1) J. Sorge, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 82, 7289 - 7293 ( 1985 )
- 2) 北川照男, ほか : 小児科臨床, 50 ( 8 ), 145 - 164 ( 1997 )
- 3) G. Grabowski, et al. : Ann. Intern. Med., 122 ( 1 ), 33 - 39 ( 1995 )
- 4) R. Schiffmann, et al. : Ann. Neurol., 42 ( 4 ), 613 - 621 ( 1997 )
- 5) Wanda M. Haschek, Colin G. Rossenau, Handbook of Toxicologic Pathology. p340 - 342.

### 2. その他の参考文献

Neal J. Weinreb, et al. Am J Med., 113, 112 - 119 ( 2002 )

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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ヶ国 )	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

## XIII. 備考

### 1. その他の関連資料

genzyme

ジェンザイム・ジャパン株式会社  
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号