

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えゴーシェ病治療剤
イミグルセラゼ（遺伝子組換え）製剤
セラザイム[®] 静注用 400単位
CEREZYME[®] for i.v. injection

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
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 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年 1月19日 薬価基準収載年月日：2011年 3月18日 販売開始年月日：2011年 3月18日
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 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名 (命名法) …… 3
 - (2) 洋名 (命名法) …… 3
 - (3) ステム (stem) …… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 7
 - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 11
 - 1) 有効性検証試験…………… 11
 - 2) 安全性試験…………… 12
 - (5) 患者・病態別試験…………… 12
 - (6) 治療的使用…………… 12
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 12
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 13
 - (7) その他…………… 13

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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14
 - (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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 16
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 16
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 16
 - (3) 中毒域…………… 16
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
 - (1) 解析方法…………… 16

(2) 吸収速度定数	16
(3) 消失速度定数	17
(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	17
(6) その他	17
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	17
(1) 解析方法	17
(2) パラメータ変動要因	17
4. 吸収	17
5. 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
(6) 血漿蛋白結合率	18
6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率	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活性比、存在比率	19
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	19
9. 透析等による除去率	19
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	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	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21
(2) 腎機能障害患者	21
(3) 肝機能障害患者	21
(4) 生殖能を有する者	21
(5) 妊婦	21
(6) 授乳婦	22
(7) 小児等	22
(8) 高齢者	22
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) 重大な副作用と初期症状	22
(2) その他の副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25

11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	26
(1) 臨床使用に基づく情報	26
(2) 非臨床試験に基づく情報	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
(1) 薬効薬理試験	27
(2) 安全性薬理試験	27
(3) その他の薬理試験	27
2. 毒性試験	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 遺伝毒性試験	27
(4) がん原性試験	28
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性試験	28
(7) その他の特殊毒性	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	29
9. 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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
(1) 粉碎	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	34
2. その他の関連資料	34

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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 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、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箇所にも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。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 - 2. 薬理作用」の項参照）

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。

（「VI. - 2. 薬理作用」の項参照）

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。）

（「V. 治療に関する項目 - 5. 臨床成績」の項参照）

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

I. 概要に関する項目

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)。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 8. 副作用」の項参照)
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。

(「VIII. - 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) ヒト胎盤由来成分を含まない、遺伝子組換え糖たん白質製剤である。
- 2) 200 単位製剤*と比較して、1 回投与当たりの使用バイアルの本数が減ることで、医療機関における薬剤調製の効率化が期待できる。 ※現在、販売中止

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「ゴーシェ病患者の諸症状 (貧血・血小板減少症、肝脾腫、骨症状等) の改善」を予定効能・効果として、平成 8 年 4 月 1 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 (指定番号: 第 81 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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[®] for i.v. injection

(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 (stem)

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-Leu-Asn-Ile-Leu-Ala-Leu-Ser-Pro-Pro-Ala-Gln-Asn-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)又は本質

(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) からなる糖蛋白質 (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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(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

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

試験の種類	保存条件	保存期間	試験項目	結果
長期安定性	2～8℃	1、2、3、4 週間	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

保存形態：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）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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）

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℃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 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。

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

DF : 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)⁻¹ cm⁻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

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素による置換が行われている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	セレザイム静注用 400 単位	
	成 分	1 バイアル (10mL) 中
有効成分	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。

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 μ mol分解する単位

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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）。

5. 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

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件温度	保存期間	試験項目	結果
長期安定性	2~8℃	36 ヶ月	活性、重合体、性状、pH、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌	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。

保存形態：最終包装形態（20mL 容ガラス製バイアルを、20mm シリコン処理グレープ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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- (1)患者の体重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。冷蔵庫から投与に必要なバイアル数を取り出し、30分~1時間放置し、室温に戻す。
- (2)1バイアルあたり 10.2mL の日局注射用水をバイアルの内壁に沿って静かに注入する。
- (3)バイアルをゆっくり回転させながら完全に溶解する。この時静かに転倒混和し、バイアルの上部に粉末が残っていないか確認する。振盪したり必要以上に攪拌しないこと。
- (4)溶解したバイアルから必要量の溶液（10mg/mL）を抜き取り、日局生理食塩液含有点滴ボトル（又はバッグ）の内壁に沿って、溶解液を静かに注入し、輸液の最終容量が 100~200mL になるように希釈する。注入後、生理食塩液のボトル（又はバッグ）を静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和する。

（「VIII. - 11. 適用上の注意」の項参照）

溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

他剤との混合は行わない。

（「VIII. - 11. 適用上の注意」の項参照）

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包装

セレザイム静注用 400 単位：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラスバイアル

栓：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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

調製後注射液のフィルター通過性：

本剤の投与は 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。また、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。

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[8.4 参照]

5.3 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。

(解説)

5.1 本剤はゴーシェ病の治療剤であり、本剤の適用の前には、その診断を確実に行う必要があるため記載した。

5.2 本剤のゴーシェ病Ⅱ型およびⅢ型における諸症状（特に骨症状）に対する効果については十分な有効性が示されていないため、記載した。

5.3 本剤のゴーシェ病の神経症状に対する効果については、有効性が確立されていないため、記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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ヵ月の間隔でさらに減量を行ってもよい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

米国およびイスラエルにて行われた臨床試験にもとづき、用法・用量を1回体重1kg 当たり60単位、隔週投与として国内臨床試験を実施した結果、本剤の有効性・安全性が認められたため、本剤の用法・用量を1回体重1kg 当たり60単位、隔週、1～2時間かけて点滴静注することとした。また、米国の添付文書にならい、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旨を記載した。

V. 治療に関する項目

バイアルの調製方法や点滴静注する投与方法に関しては、米国における臨床試験以来、海外で使用されている方法に順じ、国内臨床試験にて妥当性が確認されたため、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)を採取し、必要な薬液量を生理食塩液で希釈し、最終容量は100~200mLとすることとした。

米国での試験において、一定期間の投与の後、十分な治療効果が得られた場合であれば、減量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)が維持されることが示された。しかし、維持療法の用法・用量は、各患者の症状に合わせて個別に考慮を要するため、また、本剤の投与量変更による影響を判断するためには通常3~6ヵ月を要するため、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く、治療効果を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旨の記載をした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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国内単群臨床試験²⁾

本剤60単位/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。副作用は5例中2例に報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各1件であった。

V. 治療に関する項目

②外国人ゴーシェ病患者を対象とした試験³⁾ (海外)

本剤または対照薬であるアルグルセラゼ 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。主要評価項目は、ベースラインから 6 ヶ月時点のヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積の変化であり、副次評価項目は、骨症状の変化等であった。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。

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。

③外国人ゴーシェ病患者を対象とした長期投与試験 (海外)

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。副作用の発現率は、本剤の長期維持群で 53.3% (8/15 例) 及び対照薬から本剤に切り替えられた群で 73.3% (11/15 例) であった。主な副作用は、本剤の長期維持群では頭痛が 3 例、発疹・乏尿、低血圧、悪心、眩暈及びそう痒感が各 1 例であり、対照薬から本剤に切り替えられた群では発熱が 2 例、眩暈、感覚異常・味覚倒錯、発熱・感情不安定、胸部痛・下痢、無力症・そう痒感、斑状丘疹性皮疹、血管拡張及び眩暈が各 1 例であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後調査等

①海外レジストリー研究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 (-0.010、

V. 治療に関する項目

p=0.68 ; Wald 検定)、本剤投与群では増加した (60 単位/kg 投与群 : +0.132、 $p < 0.001$ 、30 単位/kg 投与群 : +0.132、 $p < 0.001$ 、15 単位/kg 投与群 : +0.064、 $p < 0.001$; Wald 検定)。

②国内製造販売後使用成績調査等

製造販売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 上昇、頭痛、湿疹が各2 例 (1.82%) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

特になし

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

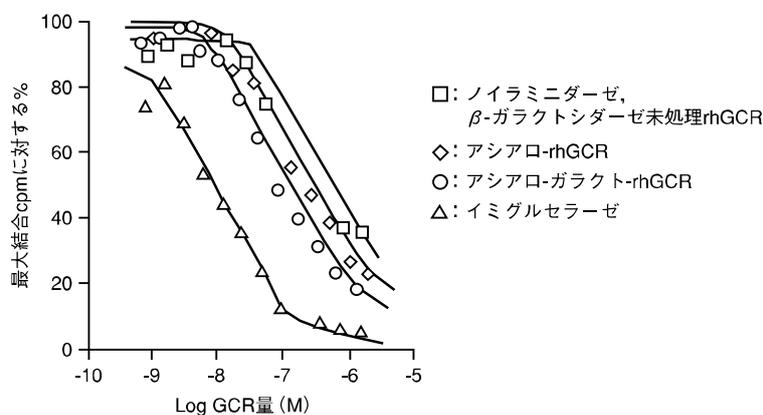
1) マクロファージレセプターに対する反応性

・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 $0.25\sim 0.62\ \mu\text{M}^{-1}\text{秒}^{-1}$ 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}I -マンノシレートウシ血清アルブミン (^{125}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}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。



マンノースレセプターの ^{125}I -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

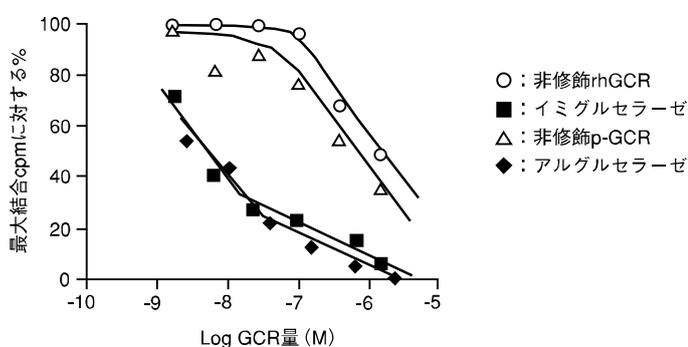
2) グルコセレブロシダーゼの合成基質 (pNP-Glc) に対する反応性

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。



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

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

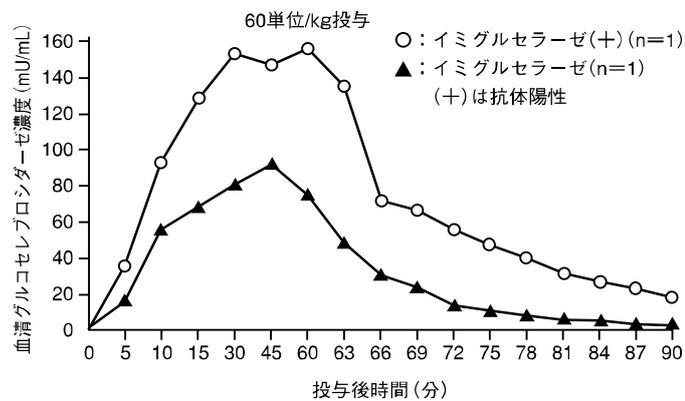
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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。



血清グルコセレブロシダーゼ濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

海外データ

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

海外データ

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

(4) クリアランス

海外データ

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

(5) 分布容積

海外データ

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

(6) その他

なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 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)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 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）。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 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。

8.4 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。[5.2 参照]

(解説)

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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 ヶ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。[8.1、8.2 参照]

9.1.2 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

[8.1、8.2 参照]

(解説)

9.1.1 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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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にのみ投与すること。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検討されていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(6) 授乳婦

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

(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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

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。[8.1、8.2 参照]がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 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 上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、AST 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧表等

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 1 ヶ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。

14.1.4 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。

14.1.5 他の製剤との混注はさけること。

14.2 薬剤投与時の注意

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み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）

14.1. 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。

14.2. 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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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)

15.1.1 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) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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)

15.2.1 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。

Ⅷ. 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」の項参照

(2) 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。

(3) 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⁵⁾。

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) 遺伝毒性試験

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

「Ⅷ. - 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」 の項参照。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

「Ⅷ. - 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」 の項参照。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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。

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

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：無

その他の患者向け資材：

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）

エリグルスタット酒石酸塩

7. 国際誕生年月日

1994年5月31日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セレザイム [®] 静注用400単位	2011年 1月19日	22300AMX00439000	2011年 3月18日	2011年 3月18日

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

2020年5月15日

有効期間の変更：「24ヵ月」から「36ヵ月」

10. 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

<参考>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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
セレザイム®静注用400単位	3959406D2021	3959406D2021	120511402	622051101

14. 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. 1985 ; 82(21) : 7289-7293 (PMID: 3864160) [CZ_0004]
 - 2) 北川照男, 他 : 小児科臨床. 1997 ; 50(8) : 1927-1946 [CZ_0002]
 - 3) Grabowski G., et al. : Ann. Intern. Med. 1995 ; 122(1) : 33-39 (PMID: 7985893) [CZ_0003]
 - 4) Wenstrup RJ., et al. : J. Bone Miner. Res. 2007 ; 22(1) : 119-126 (PMID: 17032149) [CZ_0041]
 - 5) Haschek WM, et al. : Handbook of Toxicologic Pathology. 1991 ; p340-342 [CZ_0005]

2. その他の参考文献

- Weinreb NJ, et al. : Am. J. Med. 2002 ; 113(2) : 112-119 (PMID: 12133749) [CZ_0048]
Schiffmann R., et al. : Ann. Neurol. 1997 ; 42(4) : 613-621 (PMID: 9382473) [CZ_0001]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

セラザイムは 1994 年 5 月に米国で承認、1997 年 11 月に EU15 カ国で承認され、90 カ国以上（2024 年 3 月時点）で承認されている。

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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
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 ヶ月の間隔でさらに減量を行ってもよい。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA）

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on more than 500 pregnancies from the international Gaucher Disease registry, postmarketing reports, published observational studies and case reports with Cerezyme or non-US-licensed imiglucerase use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks associated with symptomatic Type I Gaucher disease in pregnancy (see Clinical Considerations). No animal reproduction studies have been conducted with imiglucerase.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In

XII. 参考資料

the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnancy may exacerbate existing Type 1 Gaucher disease symptoms or result in new disease manifestations. Untreated symptomatic Type 1 Gaucher may lead to complications during pregnancy, including hepatosplenomegaly, which can interfere with the normal growth of a pregnancy and thrombocytopenia, which can lead to excessive bleeding.

8.2 Lactation

Risk Summary

Available published literature suggests a small amount of imiglucerase is present in breast milk immediately following an infusion of imiglucerase. Published case reports and postmarketing reports of breastfed infants have not reported adverse effects due to Cerezyme exposure. There are no data available on the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Cerezyme and any potential adverse effects on the breastfed infant from imiglucerase or from the underlying maternal condition.

Lactating women with Gaucher disease treated with Cerezyme should be encouraged to enroll in the Gaucher patient registry [see Use in Specific Populations (8.1)].

(2021年12月)

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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にのみ投与すること。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検討されていない

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項は設定されていない。

米国添付文書における小児への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Cerezyme for treatment of Type 1 Gaucher disease that results in one or more of the following conditions: anemia, thrombocytopenia, bone disease, hepatomegaly or splenomegaly have been established in pediatric patients 2 years of age and older. Use of Cerezyme for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Cerezyme and alglucerase in adults and pediatric patients 12 years of age and older, with additional data obtained from the medical literature and from postmarketing experience in pediatric patients as young as 2 years of age [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14)].

The safety and effectiveness of Cerezyme have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age.

(2021年12月)

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。



