

総合製品情報概要

遺伝子組換えゴーシェ病治療剤

薬価基準収載

セルザイム[®] 静注用 400単位

イミグルセラゼ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

CONTENTS

■開発の経緯	4
■特徴	5
■製品情報（ドラッグインフォメーション）	
●3. 組成・性状	6
●4. 効能又は効果	6
●5. 効能又は効果に関連する注意	6
●6. 用法及び用量	6
●8. 重要な基本的注意	7
●9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
●11. 副作用	8
●14. 適用上の注意	8
●15. その他の注意	8
■臨床成績	
●海外二重盲検比較試験（海外データ）	9
●国内製造販売後調査	13
●小児ゴーシェ病Ⅲ型に対する長期投与試験 （海外データ）	17
●ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした Gaucher Registry 研究（海外データ）	20
●副作用	24
日本における副作用（臨床検査値異常を含む）	24
海外における副作用（海外データ）	25
その他の副作用	25

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

薬価基準収載

セルガイム[®] 静注用 400単位

イミグルセラゼ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

■薬物動態

- 血清中濃度……………26
単回投与(ゴーシェ病I型患者)(外国人データ)…26
- 分布……………27
- 代謝……………27

■薬効薬理

- 作用機序……………28
- 非臨床試験……………29
グルコセレブロシド(天然基質)に対する酵素反応
(*in vitro*)……………29
マクロファージレセプターに対する反応性
(*in vitro*)……………29

■安全性薬理試験及び毒性試験

- 安全性薬理試験……………30
安全性薬理試験(サル)……………30
- 毒性試験……………30
単回投与毒性試験(ラット・サル)……………30
反復投与毒性試験(ラット・サル)……………30
抗原性試験(ラット・サル)……………30
変異原性試験(*in vitro*)……………30

■有効成分に関する理化学的知見……………31

■製剤学的事項

- 製剤の各種条件下における安定性……………31
<参考>
有効成分の各種条件下における安定性……………31

■取扱い上の注意……………32

■包装……………32

■関連情報……………32

■主要文献……………33

■製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)……………34

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 (現在は販売中止)]による酵素補充療法 (ERT：enzyme replacement therapy)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)] (現在は販売中止)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、本剤の安全性及び有効性が検討された。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月より販売されている。

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。

セレザイムは1994年5月に米国で承認、1997年11月にEU15ヵ国で承認され、2025年11月時点で86ヵ国で承認されている。

1882年	ゴーシェ病発見
1934年	蓄積物グルコセレブロシドの確認
1965年	欠損酵素グルコセレブロシダーゼの同定
1992年	厚生省オーファンドラッグ研究事業の課題となり研究班発足
1993年	日本でゴーシェ病に対する酵素補充療法治験開始
1996年	日本で初のゴーシェ病I型治療剤「セレデース」承認・発売 (現在販売中止)
1998年	遺伝子組換え技術によるヒトグルコセレブロシダーゼ「セレザイム注200U」承認・発売 (現在販売中止)
2011年	「セレザイム静注用400単位」承認・発売

特 徴

1. 遺伝子組換え技術で製造された製剤で、添加剤としてヒト血清アルブミン等の生体由来成分を含んでいません。(P.6)
2. セレザイムは、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、効力を発揮します。(P.28)
3. セレザイムの効能又は効果は「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」です。(P.6)

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。

4. 重大な副作用として、アナフィラキシー、Infusion reactionが報告されています。具体的な症状としてはそう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管性浮腫、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、高血圧等の過敏反応が報告されています。主な副作用(発現割合1%以上)として、嘔吐、頭痛、発熱、蕁麻疹、湿疹、ALT上昇が報告されています。(承認時)

詳細につきましては電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

「注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

3. 組成・性状

3.1 組成

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1μmol分解する単位

3.2 製剤の性状

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

4. 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

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。

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。

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及びinfusion reaction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）。[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]

9. 特定の背景 を有する患 者に関する 注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 本剤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。[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]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー、Infusion reaction（いずれも頻度不明）

そう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管性浮腫、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、高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]

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

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。

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

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 肺高血圧症はゴージ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。

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。

「注意事項等情報」等はP.6～8をご参照ください。

海外二重 盲検比較試験

セレザイム® 静注用400単位の「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」は海外臨床試験の成績に基づいて承認されました。

米国二重盲検比較試験（海外データ）^{1, 2)}

1) Grabowski G, et al.: Ann Intern Med 122(1): 33-39, 1995

2) 社内資料：海外における臨床成績：ピボタル試験, 1998(承認時評価資料)

- 目的：** ゴーシェ病I型患者を対象に、遺伝子組換え製剤セレザイム（イミグルセラゼ）とヒト胎盤由来グルコセラブレロシダーゼ製剤（アルグルセラゼ*）によるERTの有効性及び安全性を比較検討した。
- 対象：** ゴーシェ病I型患者30例
- 方法：** 対象をセレザイム群とアルグルセラゼ群に1:1で無作為化し、セレザイム又はアルグルセラゼ60単位/kgを隔週、6ヵ月間静脈内投与した。
- 評価項目：** <主要評価項目>
次の項目のベースラインから6ヵ月時点の変化：ヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積
<副次評価項目>
骨症状の変化など
<安全性評価項目>
副作用及び抗体産生など
- 解析計画：** 患者背景は、Studentのt検定及びWilcoxonの順位和検定（連続変数）、又はFisherの正確確率検定（カテゴリー変数）により比較した。ヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積の変化は、投与前後の同一群内の比較には対応のあるt検定及びWilcoxonの符号順位検定、群間比較には対応のないt検定及び/又はWilcoxonの順位和検定を用いて解析した（有意水準：両側5%）。また、骨症状の変化は、X線画像所見（海綿骨の硬化、溶解病変、シェブロン像の形成、エルレンマイヤープラスコ変形などを元に放射線医が判定）を投与群ごとに要約した。副作用及び抗体産生は、投与群ごとに要約した。

患者背景：

項目	セレザイム群	アルグルセラゼ群
性別 男性/女性	8/7	9/6
	p=1.00 : Fisherの正確確率検定	
年齢（歳）[範囲]	38[13-69]	28[12-52]
	p=0.06 : Studentのt検定	
体重（kg）[範囲]	63[37-91]	62[29-92]
	p=0.83 : Studentのt検定、p=0.92 : Wilcoxonの順位和検定	
身長（cm）[範囲]	168[145-188]	165[129-195]
	p=0.67 : Studentのt検定、p=0.79 : Wilcoxonの順位和検定	
ヘモグロビン値（g/dL）[範囲]	10.72±2.23[6.0-13.6]	10.89±1.33[8.7-12.8]
	p=0.06 : Studentのt検定、p=0.9 : Wilcoxonの順位和検定	
血小板数（×10 ³ /mm ³ ）[範囲]	68.53±26.73[25.0-119.0]	74.20±28.24[28.0-138.0]
	p=0.58 : Studentのt検定、p=0.51 : Wilcoxonの順位和検定	
肝容積（mL）[範囲]	2,521±713[1,409-3,929]	2,788±985[1,400-4,354]
	p=0.41 : Studentのt検定及びWilcoxonの順位和検定	
脾容積（mL）[範囲]	2,369±1,558[440-6,691]	2,603±1,730[750-5,616]
	p=0.70 : Studentのt検定及びWilcoxonの順位和検定	

平均値±標準偏差

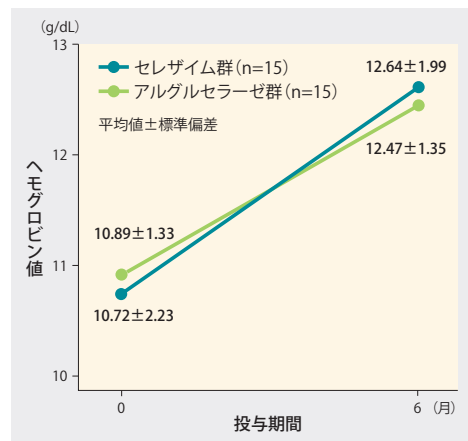
*現在は販売中止

海外二重 盲検比較試験

ヘモグロビン値の変化 (主要評価項目)

6ヵ月時点のヘモグロビン値はセレザイム群、アルグルセラゼ群ともにベースラインから有意に増加したが (いずれも $p < 0.01$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)、変化量に群間差は認められなかった ($p = 0.90$ 名目上の p 値: Wilcoxon の順位和検定)。6ヵ月時点でベースラインから 1.0 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加がみられた患者の割合はセレザイム群で 73.3% (11/15例)、アルグルセラゼ群で 80.0% (12/15例)であった。

●ヘモグロビン値の推移



●ベースラインから6ヵ月時点のヘモグロビン値の変化

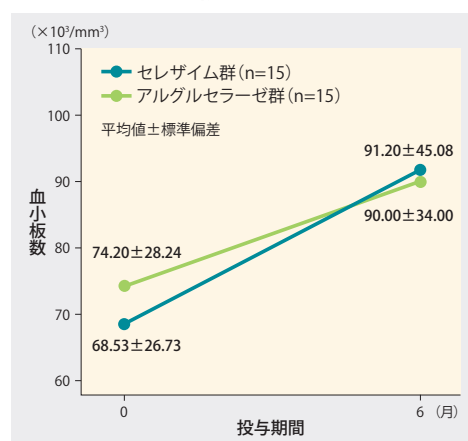
	セレザイム群 (n=15)	アルグルセラゼ群 (n=15)
変化量 (g/dL) [範囲]	1.92 ± 1.03 [0.2-4.1]	1.58 ± 1.50 [-0.9-4.8]
名目上の p 値	** $p < 0.001$: 対応のある t 検定 ** $p < 0.001$: Wilcoxon の符号順位検定	** $p = 0.001$: 対応のある t 検定 ** $p < 0.001$: Wilcoxon の符号順位検定
(群間差) $p = 0.90$: Wilcoxon の順位和検定		

平均値 ± 標準偏差

血小板数の変化 (主要評価項目)

6ヵ月時点の血小板数はセレザイム群、アルグルセラゼ群ともにベースラインから有意に増加したが (いずれも $p < 0.01$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)、変化量に群間差は認められなかった ($p = 0.35$ 名目上の p 値: 対応のない t 検定、 $p = 0.59$ 名目上の p 値: Wilcoxon の順位和検定)。6ヵ月時点でベースラインから 30% 以上の血小板数の増加がみられた患者の割合はセレザイム群で 60.0% (9/15例)、アルグルセラゼ群で 33.3% (5/15例)であった。

●血小板数の推移



●ベースラインから6ヵ月時点の血小板数の変化

	セレザイム群 (n=15)	アルグルセラゼ群 (n=15)
変化量 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) [範囲]	22.67 ± 25.82 [-27.0-76.00]	15.80 ± 20.03 [-11.00-52.00]
名目上の p 値	** $p = 0.004$: 対応のある t 検定 ** $p = 0.001$: Wilcoxon の符号順位検定	** $p = 0.008$: 対応のある t 検定 * $p = 0.011$: Wilcoxon の符号順位検定
(群間差) $p = 0.35$: 対応のない t 検定、 $p = 0.59$: Wilcoxon の順位和検定		

平均値 ± 標準偏差

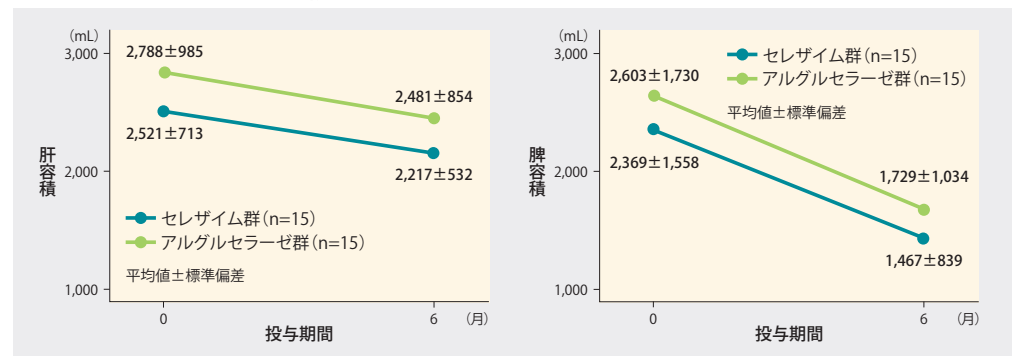
海外二重 盲検比較試験

肝容積及び脾容積の変化 (主要評価項目)

6ヵ月時点の肝容積はセレザイム群、アルグルセラゼ群ともにベースラインから有意に減少したが (いずれも $p < 0.01$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)、変化量に群間差は認められなかった ($p = 0.98$ 名目上の p 値: 対応のない t 検定、Wilcoxon の順位和検定)。6ヵ月時点でベースラインから10%以上の肝容積の減少がみられた患者の割合はセレザイム群で53.3% (8/15例)、アルグルセラゼ群で60.0% (9/15例)であった。

6ヵ月時点の脾容積はセレザイム群、アルグルセラゼ群ともにベースラインから有意に減少したが (いずれも $p < 0.01$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)、変化量に群間差は認められなかった ($p = 0.92$ 名目上の p 値: 対応のない t 検定、 $p = 0.74$ 名目上の p 値: Wilcoxon の順位和検定)。6ヵ月時点でベースラインから10%以上の脾容積の減少がみられた患者の割合はセレザイム群で100% (15/15例)、アルグルセラゼ群で100% (15/15例)であった。

●肝容積及び脾容積の推移



●ベースラインから6ヵ月時点の肝容積の変化

	セレザイム群 (n=15)	アルグルセラゼ群 (n=15)
変化量 (mL) [範囲]	-309.90 ± 329.16 [-1,029-162]	-306.73 ± 319.67 [-778-244]
名目上の p 値	** $p = 0.002$: 対応のある t 検定 ** $p = 0.002$: Wilcoxon の符号順位検定	** $p = 0.002$: 対応のある t 検定 ** $p = 0.005$: Wilcoxon の符号順位検定
	(群間差) $p = 0.98$: 対応のない t 検定、Wilcoxon の順位和検定	

平均値 ± 標準偏差

●ベースラインから6ヵ月時点の脾容積の変化

	セレザイム群 (n=15)	アルグルセラゼ群 (n=15)
変化量 (mL) [範囲]	-901.87 ± 856.61 [-3,612-129]	-873.00 ± 811.11 [-2,582- -178]
名目上の p 値	** $p = 0.001$: 対応のある t 検定 ** $p < 0.001$: Wilcoxon の符号順位検定	** $p < 0.001$: 対応のある t 検定 ** $p < 0.001$: Wilcoxon の符号順位検定
	(群間差) $p = 0.92$: 対応のない t 検定、 $p = 0.74$: Wilcoxon の順位和検定	

平均値 ± 標準偏差

●6ヵ月時点でベースラインから10%以上の肝容積/脾容積の減少がみられた患者の割合

	肝容積	脾容積
セレザイム群	53.3% (8/15例)	100% (15/15例)
アルグルセラゼ群	60.0% (9/15例)	100% (15/15例)

海外二重 盲検比較試験

骨症状の変化（副次評価項目）

6ヵ月時点でベースラインから骨症状の改善がみられた患者の割合はセレザイム群で63.6% (7/11例)、アルグルセラゼ群で58.3% (7/12例)であった。

● ベースラインから6ヵ月時点における骨症状の変化

	セレザイム群	アルグルセラゼ群
改善	63.6% (7/11例)	58.3% (7/12例)
変化なし	36.4% (4/11例)	33.3% (4/12例)
悪化	0.0% (0/11例)	8.3% (1/12例)

安全性

副作用はセレザイム群で46.7% (7/15例)、アルグルセラゼ群で53.3% (8/15例)に認められた。主な副作用はセレザイム群で頭痛が2例 (13.3%)であり、アルグルセラゼ群で発熱が3例 (20.0%)、めまい及びびそう痒感が各2例 (13.3%)であった。

6ヵ月時点までに抗イミグルセラゼ抗体はセレザイム群で20% (3/15例)、抗グルコセレブロシダーゼ抗体はアルグルセラゼ群で20% (3/15例)に認められた。

国内製造 販売後調査

本成績には、国内承認外の症例が含まれています。本試験は、国内製造販売後調査として実施され、再審査評価資料として報告されたデータであるため、記載しています。

国内製造販売後調査³⁾

3) 井田 博幸, 他: 小児科診療 76(8):1325-1334, 2013(再審査評価資料)
 本論文の著者のうち2名は、ジェンザイム・ジャパン株式会社(現:サノフィ株式会社)の社員である。

- 目的: 日本人ゴーシェ病I～Ⅲ型患者におけるセレザイムの実臨床での有効性及び安全性を評価する。
- 対象: 1998年3月～2006年3月までにセレザイムの市販後調査に登録された日本人ゴーシェ病I～Ⅲ型患者155例のうち、調査票回収不能3例、重複症例42例を除く110例
 <有効性解析対象>
 適応外使用1例、ERT治療歴がある55例及び投与開始時の有効性評価項目が全て未記載3例の計59例を除いた51例
 <安全性解析対象>
 調査対象例全例(110例)
- 方法: 多施設オープン試験
- 評価項目: <有効性評価項目>
 ヘモグロビン値、血小板数、肝容積、脾容積、アンギオテンシン変換酵素(ACE)活性値及び酸性ホスファターゼ(ACP)値の変化など
 <安全性評価項目>
 副作用、抗体産生及び過敏症など
- 解析計画: 有効性評価項目については、記述統計量を適宜示した。また、有効性に影響を及ぼす背景別要因として脾臓摘出の有無に関してサブグループ解析を実施した。
 副作用、抗体産生及び過敏症について要約した。

患者背景(有効性解析対象):

項目	分類	例数 (n=51)	(%)
性別	男性	31	60.8
	女性	20	39.2
病型	I型	18	35.3
	II型	16	31.4
	III型	17	33.3

項目	分類	平均値±標準偏差	中央値	範囲
初回投与時の年齢(歳)	I型	28.1±22.5	26	0.3-66
	II型	0.8±0.2	0.9	0.3-1
	III型	11.7±17.2	2	0.7-51

項目	分類	例数 (n=51)	(%)
脾臓摘出歴	なし	41	80.4
	あり(全摘)	9	17.6
	あり(部分切除)	1	2.0

項目	分類	平均値±標準偏差	中央値	範囲
投与期間(週)		281±123	197	52-420
投与間隔(日)		14.0±3.2	13.3	6.3-26.2
1回投与量(単位/kg)	全症例	68.9±20.5	59	45-136
	I型	56.4±7.0	56	45-72
	II型	85.9±24.1	81	59-136
	III型	67.0±16.3	57	53-96

4. 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 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋) 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]

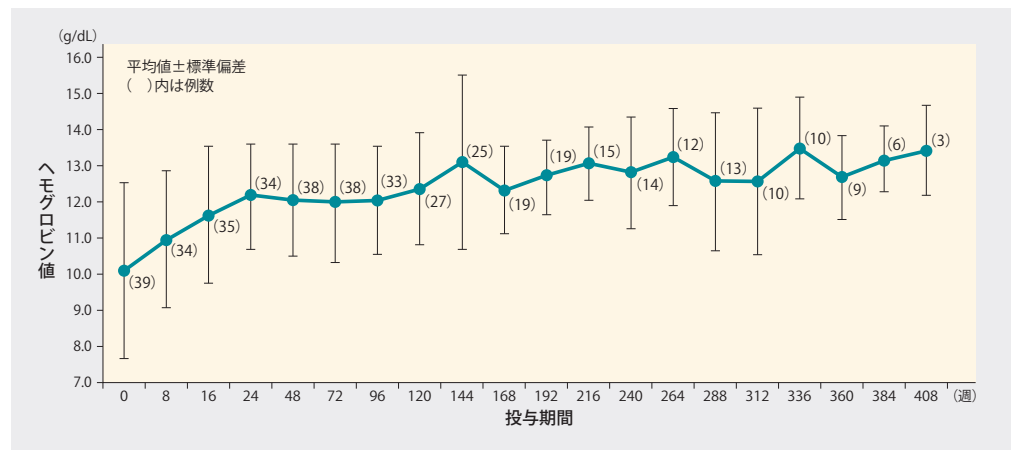
国内製造 販売後調査

ヘモグロビン値の変化 (有効性評価項目)

投与前及び投与開始後に測定値のある有効性評価可能症例49例における、24週以降のヘモグロビン (平均値)は13.1g/dLであった (評価時期: 8週~432週)。

サブグループ解析である脾臓非摘出群におけるヘモグロビン値 (平均値±標準偏差)は、ベースライン時点の 10.1 ± 2.4 g/dLから24週時点では 12.2 ± 1.5 g/dLまで増加し、その後は408週時点まで12.0g/dL以上を維持した。

●脾臓非摘出群のヘモグロビン値の推移 [サブグループ解析]

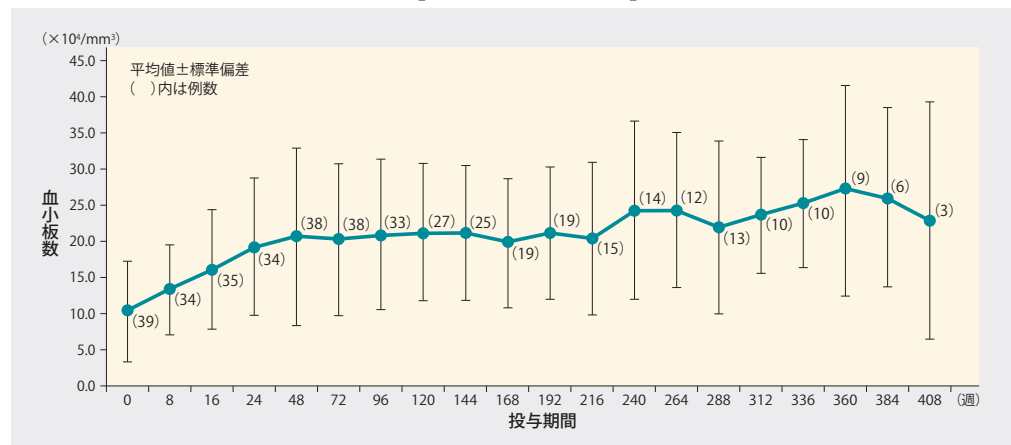


血小板数の変化 (有効性評価項目)

投与前及び投与開始後に測定値のある有効性評価可能症例49例における、24週以降の血小板数 (平均値)は $24.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった (評価時期: 8週~432週)。

サブグループ解析である脾臓非摘出群における血小板数 (平均値±標準偏差)は、ベースライン時点の $10.3 \pm 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ から16週時点では $16.1 \pm 8.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$ まで増加し、その後は408週時点まで $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上を維持した。

●脾臓非摘出群の血小板数の推移 [サブグループ解析]

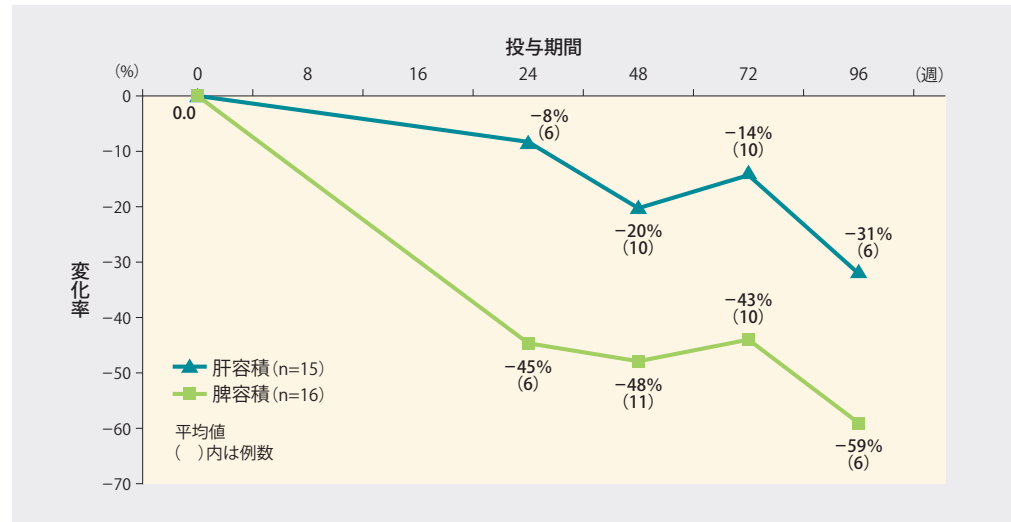


国内製造 販売後調査

肝容積及び脾容積の変化 (有効性評価項目)

肝容積の変化率(平均値)は48週時点で-20%、96週時点で-31%であった。また、脾容積の変化率(平均値)は48週時点で-48%、96週時点で-59%であった。

●肝容積及び脾容積の変化率の推移

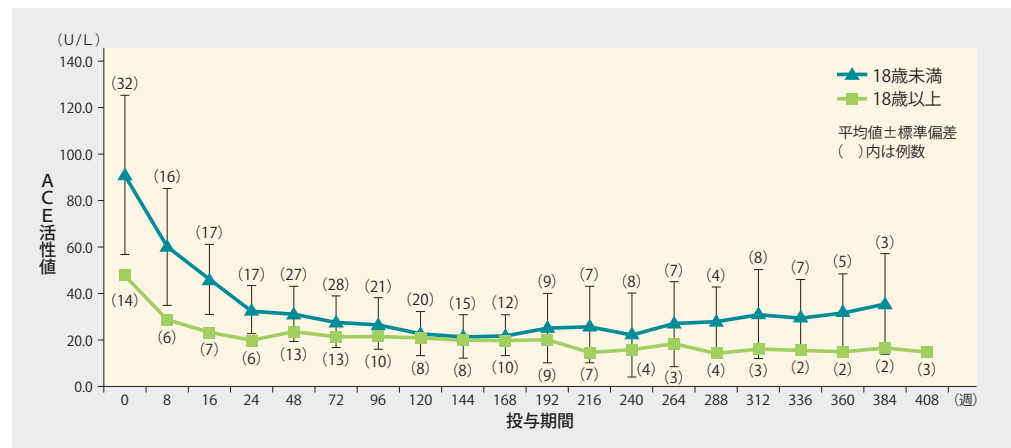


ACE 活性値の変化 (有効性評価項目)

小児患者 (18歳未満)においてACE 活性値 (平均値±標準偏差)はベースライン時点の91.6±34.3U/Lから24週時点では32.7±10.7U/Lまで低下し、その後は384週時点まで基準値の範囲内を維持した。

成人患者 (18歳以上)においてACE 活性値 (平均値±標準偏差)はベースライン時点の47.1±29.9U/Lから24週時点では19.8±7.5U/Lまで低下した。

●ACE 活性値の推移



日本人小児の臨床検査基準値*
 18歳以上における基準値：8.3~21.4U/L
 18歳未満における基準値：6.7~35.6U/L

※河合 忠, 他：日本公衆衛生協会：87-94, 1997

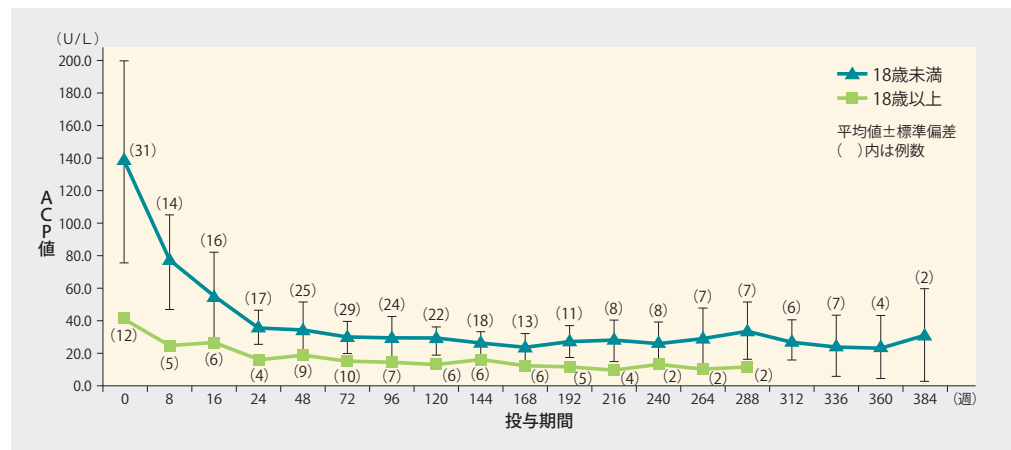
国内製造 販売後調査

ACP 値の変化 (有効性評価項目)

小児患者 (18歳未満)において ACP 値 (平均値±標準偏差)はベースライン時点の138.0±63.0U/Lから72週時点では29.2±10.4U/Lまで低下し、その後は384週時点まで基準値の範囲内を維持した。

成人患者 (18歳以上)において ACP 値 (平均値±標準偏差)はベースライン時点の40.3±18.1U/Lから96週時点では13.7±6.0U/Lまで低下した。

● ACP 値の推移



日本人小児の臨床検査基準値*
18歳以上における基準値：7.3～13.6U/L
18歳未満における基準値：2.3～29.5U/L

*河合 忠, 他：日本公衆衛生協会：87-94, 1997

安全性

副作用は27.3% (30/110例)に認められた。主な副作用は蕁麻疹が5例 (4.6%)、発熱が4例 (3.6%)、嘔吐及びACE値増加が各3例 (2.7%)、ALT上昇、頭痛及び湿疹が各2例 (1.8%)であった。重篤な副作用は1例 (甲状腺機能低下症が1例)が報告された。中止に至った副作用及び死亡例は報告されなかった。

		例数 (n=110)	発現割合 (%)
副作用		30	27.3
主な副作用	蕁麻疹	5	4.6
	発熱	4	3.6
	嘔吐	3	2.7
	ACE値増加	3	2.7
	ALT上昇	2	1.8
	頭痛	2	1.8
	湿疹	2	1.8

抗体産生と過敏症：安全性解析対象の20.0% (22/110例)に過敏症が発現した。IgG抗体検査を実施した患者のうち、12.4% (12/97例)に抗体産生が認められた。過敏症^{*}は抗イミグルセラゼ IgG抗体陽性患者12例中2例 (潮紅及び発疹が各1例)、及び抗体陰性患者85例中15例に認められた。

*過敏症：アナフィラキシー様反応、そう痒感、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、発疹及び潮紅、と定義

	例数	過敏症発現例数	発現割合 (%)
安全性解析対象	110	22	20.0
抗体検査実施	97	17	17.5
抗体陰性	85	15	17.6
抗体陽性	12	2	16.7

小児ゴーシェ病 Ⅲ型に対する 長期投与試験

本試験はICGG Gaucher Registryに登録された患者データを後ろ向きに収集・解析した成績であり、安全性については追跡調査を実施していません。副作用を含む注意事項等情報はDIページ及び電子化された添付文書をご参照ください。

小児ゴーシェ病Ⅲ型に対する長期投与試験 (海外データ)⁴⁾

4) El-Beshlawy A, et al.: Mol Genet Metab 120(1-2): 47-56, 2017
 本論文の著者のうち2名は Sanofi Genzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。

- 目 的:** 小児ゴーシェ病Ⅲ型患者における人口統計学的特徴を明らかにし、セレザイム長期投与時の血液学的、臓器及び成長アウトカムなどを評価する。
- 対 象:** 2015年9月時点で the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registryに登録され、初回治療としてアルグルセラゼ^{*}又はセレザイム投与を開始し、誕生日、性別、脾臓摘出状況、脾臓摘出日 (脾臓摘出患者のみ)、診断日、初回投与日及び初回投与量のデータが得られた18歳未満のゴーシェ病Ⅲ型患者253例
- 方 法:** 大規模コホートによる単群、後ろ向き試験
- 評 価 項 目:** 血液学的パラメータ (ヘモグロビン値、血小板数、貧血及び血小板減少症)、臓器パラメータ (肝容積、脾容積、肝腫大及び脾腫)、身長Zスコアなど
- 解 析 計 画:** 各評価項目をベースライン (初回投与から2週時点まで)、1年、2年、3年、4年及び5年時点で要約した。各期間内に複数回解析した場合は最新のデータを採用した。ベースライン及びフォローアップデータを少なくとも1時点有する患者を対象に脾臓摘出の有無で層別解析を実施した。
- 限 界:** ICGG Gaucher Registryのデータは主治医の入力内容に依存すること、地域により症例数に差があること、乳幼児期に神経学的徴候が見逃されゴーシェ病Ⅲ型の診断が遅れる可能性もあることから、本データベースを基に得られた結果は必ずしも全てのゴーシェ病Ⅲ型患者に反映できるものではない。

患 者 背 景:

項目	脾臓非摘出群 (n=221)	脾臓摘出群 (n=32)	全体 (n=253)
性別			
男性	114 (51.6)	12 (37.5)	126 (49.8)
女性	107 (48.4)	20 (62.5)	127 (50.2)
診断時の年齢 (歳)	2.6±2.75	3.3±3.17	2.7±2.81
初回投与時の年齢 (歳)	3.5±3.44	7.4±4.18	4.0±3.77
診断から初回投与までの期間 (年) [*]	0.9±1.85	4.1±3.83	1.3±2.43
脾臓摘出から初回投与までの期間 (年)	該当なし	4.2±3.90	4.2±3.90
時間加重投与量 (U/kg/2週)	67.2±29.30	61.1±27.66	66.4±29.12

※出生前診断例を含む

例数 (%) 又は平均値±標準偏差

*現在は販売中止

4. 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 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋) 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]

小児ゴーシェ病 Ⅲ型に対する 長期投与試験

脾臓非摘出群における貧血、血小板減少症、肝腫大及び脾腫を有する患者の割合

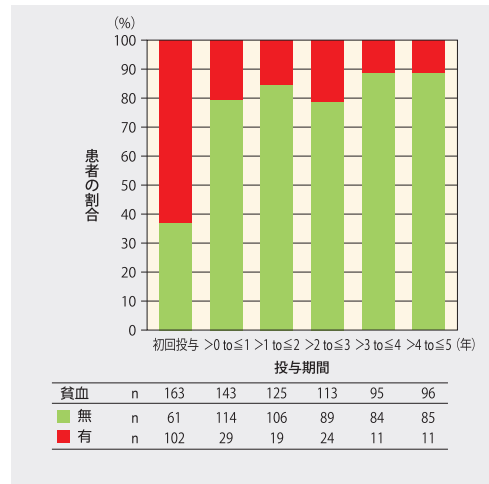
貧血を有する患者の割合はベースライン時点で62.6% (102/163例)、1年時点で20.3% (29/143例)、5年時点で11.5%(11/96例)であった。

中等度以上の血小板減少症を有する患者の割合はベースライン時点で62.7% (101/161例)、1年時点で27.3% (38/139例)、5年時点で9.5%(9/95例)であった。

中等度以上の肝腫大を有する患者の割合はベースライン時点で89.8% (44/49例)、1年時点で75.8%(25/33例)、5年時点で32.0%(8/25例)であった。

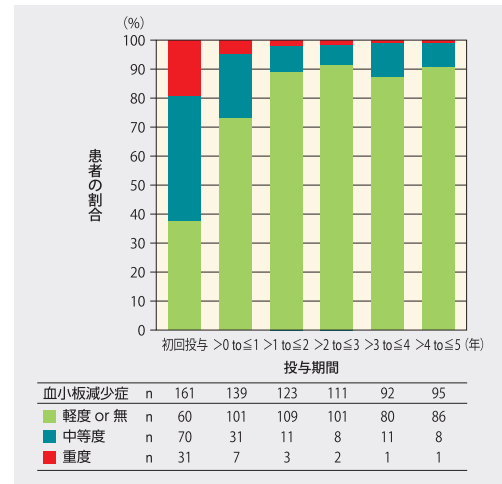
重度の脾腫を有する患者の割合はベースライン時点で90.5% (57/63例)、1年時点で72.1% (31/43例)、5年時点で27.3%(9/33例)であった。

●貧血を有する患者の割合



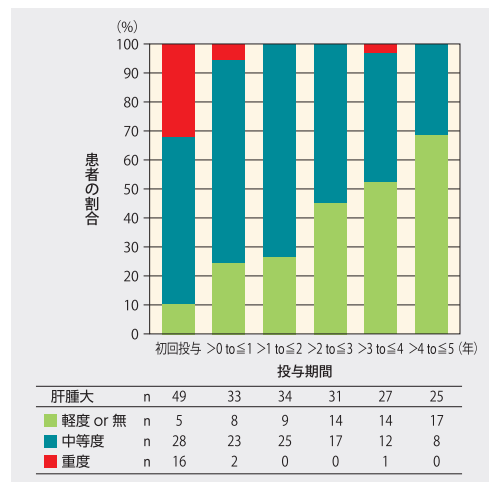
<貧血の基準>
ヘモグロビン値
6ヵ月未満：10.1g/dL未満
6ヵ月以上2歳以下：9.5g/dL未満
2歳超12歳以下：10.5g/dL未満
12歳超：11g/dL未満(女性)、12g/dL未満(男性)

●血小板減少症を有する患者の割合



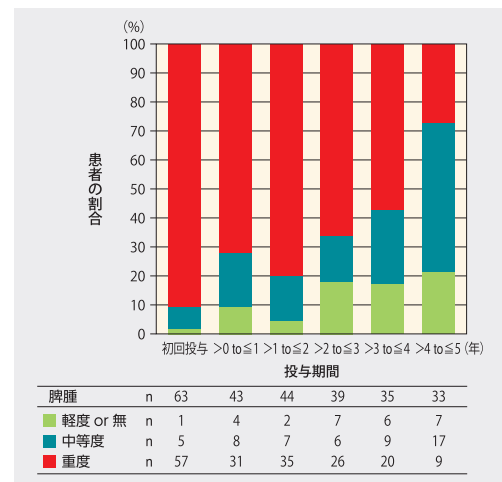
<血小板減少症の基準>
血小板数
軽度 or 無：120×10⁹/L以上
中等度：60×10⁹/L以上、120×10⁹/L未満
重度：60×10⁹/L未満

●肝腫大を有する患者の割合



<肝腫大の基準>
肝容積 (MN)
軽度 or 無：1.25MN以下
中等度：1.25MN超、2.5MN以下
重度：2.5MN超

●脾腫を有する患者の割合



<脾腫の基準>
脾容積 (MN)
軽度 or 無：5MN以下
中等度：5MN超、15MN以下
重度：15MN超

MN：正常値に対する倍数

小児ゴーシェ病 Ⅲ型に対する 長期投与試験

脾臓摘出群における貧血、血小板減少症及び肝腫大を有する患者の割合

貧血を有する患者の割合はベースライン時点で46.7% (14/30例)、1年時点で19.2% (5/26例)、5年時点で20.0% (5/25例)であった。

中等度以上の血小板減少症を有する患者の割合はベースライン時点で16.7% (5/30例)、1年時点で0.0% (0/26例)、5年時点で0.0% (0/24例)であった。

中等度以上の肝腫大を有する患者の割合はベースライン時点で88.9% (8/9例)、1年時点で57.1% (4/7例)、5年時点で0.0% (0/3例)であった。

[参考情報]身長の変化

脾臓非摘出群の身長Zスコア (平均値±標準偏差)はベースライン時点で -1.8 ± 1.43 、1年時点で -1.6 ± 1.43 、5年時点で -1.2 ± 1.20 であった。脾臓摘出群ではベースライン時点で -3.0 ± 1.81 、1年時点で -2.8 ± 1.35 、5年時点で -1.5 ± 1.32 であった。

ベースライン時点における低身長 (Zスコア -2.0 未満)の患者の割合は脾臓非摘出群で37.9%、脾臓摘出群で76.9%であった。5年時点ではそれぞれ24.4%、42.9%であった。

安全性

本試験はICGG Gaucher Registryに登録された患者データを後ろ向きに収集・解析しており、安全性に関する評価は実施されていません。安全性情報についてはDIページ及び電子化された添付文書の記載をご参照ください。

ゴーシェ病I型患者 を対象とした Gaucher Registry研究

本試験はICGG Gaucher Registryに登録された患者データを後ろ向きに収集・解析した成績であり、安全性については追跡調査を実施していません。副作用を含む注意事項等情報等はDIページ及び電子化された添付文書をご参照ください。

ゴーシェ病I型患者を対象とした Gaucher Registry 研究 (海外データ)⁵⁾

5) Weinreb NJ, et al. : Mol Genet Metab 132(2) : 100-111, 2021
本論文の著者のうち1名は Sanofi Genzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。

目的	的：ゴーシェ病I型患者におけるセレザイム長期投与時の血液学的、臓器及び骨パラメータの変化を評価する。
対象	象：ICGG Gaucher Registryに登録され、セレザイムを17年以上投与し、1つ以上の転帰が追跡可能であったゴーシェ病I型患者475例
方法	法：大規模コホートによる単群、後ろ向き試験
評価項目	目：血液学的パラメータ (ヘモグロビン値、貧血、血小板数及び血小板減少症)、臓器パラメータ (肝容積、脾容積、肝腫大及び脾腫)、及び骨パラメータ (骨クリーゼ及び骨痛)など
解析計画	画：全ての評価時点 (ベースライン、10年及び20年時点)のデータが得られた患者を対象に、脾臓摘出の有無で層別し解析した。ベースラインと10年又は20年時点の比較は有意水準を5%とし、連続変数では対応のあるt検定、カテゴリー変数ではMcNemar検定又はWilcoxonの符号順位検定を用いた。
限界	界：ICGG Gaucher Registryのプロトコルは専門医の推奨に基づくものだが、得られるデータは主治医の判断に依存する。また本Registryに参加登録している医療機関及び患者は全世界のゴーシェ病患者の母集団とは一致しない。本試験では17年以上生存し、3つの評価時点のデータが得られた患者を評価対象としているが、年数の経過とともに患者数は減少するため、得られたデータには何らかのバイアスが生じている可能性がある。

ゴーシェ病I型患者 を対象とした Gaucher Registry研究

患者背景:

項目		脾臓非摘出群 (n=310)	脾臓摘出群 (n=165)
性別	男性	142(45.8)	66(40.0)
	女性	168(54.2)	99(60.0)
診断時の年齢(歳)		17.3±14.58	14.6±12.37
脾臓摘出時期	セレザイム投与前	該当なし	155(93.9)
	セレザイム投与中/投与後	該当なし	10(6.1)
初回投与時の年齢	10歳未満	81(26.1)	9(5.5)
	10~19歳	64(20.6)	24(14.5)
	20~29歳	42(13.5)	31(18.8)
	30~39歳	58(18.7)	43(26.1)
	40~49歳	44(14.2)	32(19.4)
	50~59歳	13(4.2)	18(10.9)
	60歳以上	8(2.6)	8(4.8)
診断から初回投与までの期間(年)		7.4±8.46	19.6±11.66

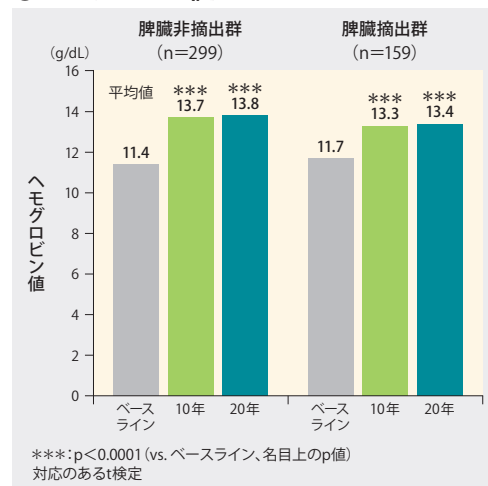
例数(%)又は平均値±標準偏差

ヘモグロビン値及び貧血を有する患者の割合

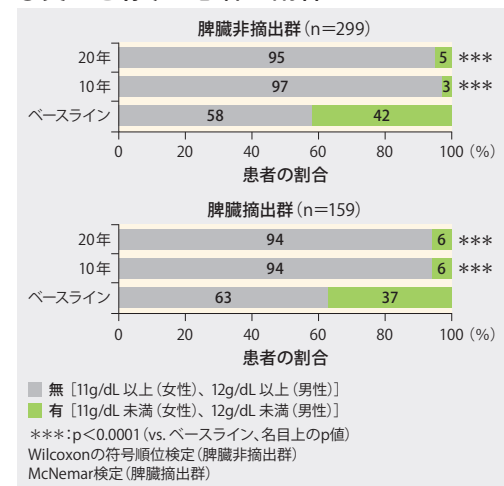
10年及び20年時点のヘモグロビン値は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に増加した(脾臓非摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定/脾臓摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)。

10年及び20年時点の貧血を有する患者の割合は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に減少した(脾臓非摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: Wilcoxonの符号順位検定/脾臓摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: McNemar検定)。

●ヘモグロビン値



●貧血を有する患者の割合



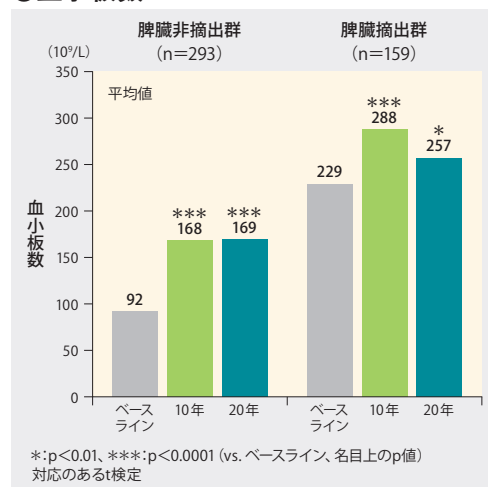
ゴーシェ病I型患者 を対象とした Gaucher Registry研究

血小板数及び血小板減少症を有する患者の割合

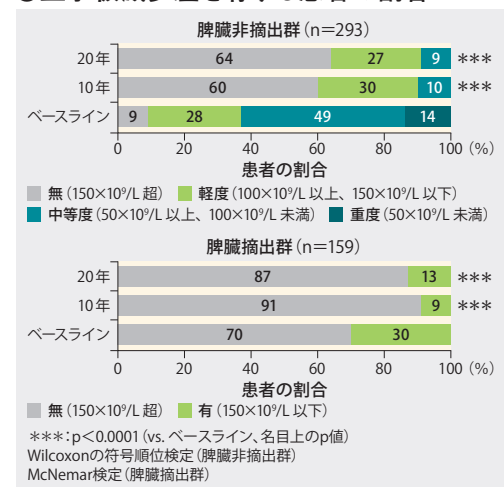
10年及び20年時点の血小板数は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に増加した(脾臓非摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定/脾臓摘出群、 $p < 0.0001$ 及び $p < 0.01$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)。

10年及び20年時点の血小板減少症を有する患者の割合は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に減少した(脾臓非摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: Wilcoxonの符号順位検定/脾臓摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: McNemar検定)。

●血小板数



●血小板減少症を有する患者の割合

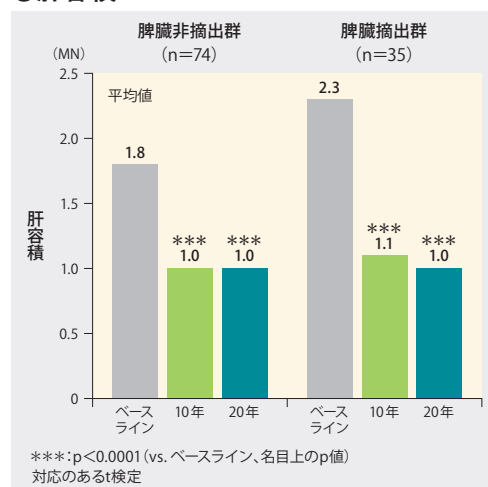


肝容積及び脾容積

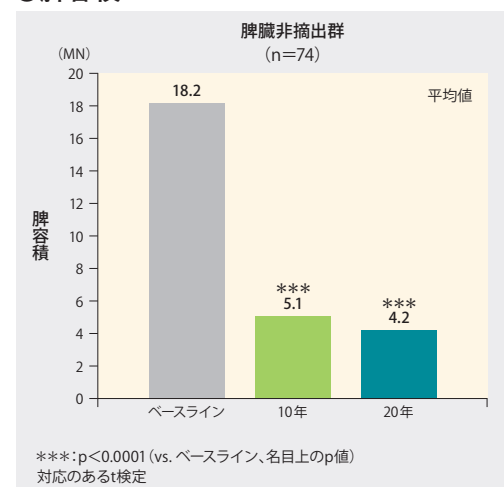
10年及び20年時点の肝容積は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に減少した(脾臓非摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定/脾臓摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)。

10年及び20年時点の脾容積は脾臓非摘出群においてベースライン時点と比較して有意に減少した(いずれも $p < 0.0001$ 名目上の p 値: 対応のある t 検定)。

●肝容積



●脾容積



MN: 正常値に対する倍数

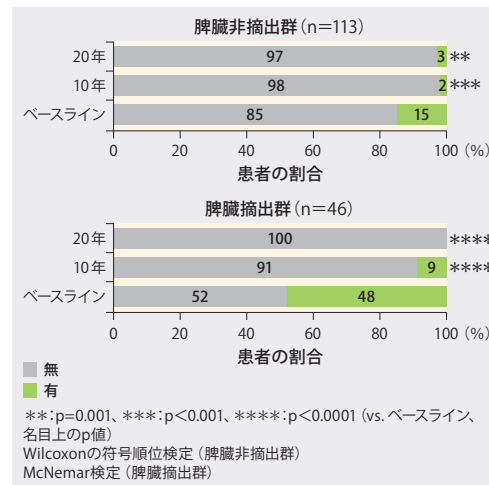
ゴーシェ病I型患者 を対象とした Gaucher Registry研究

骨クリーゼ及び骨痛を有する患者の割合

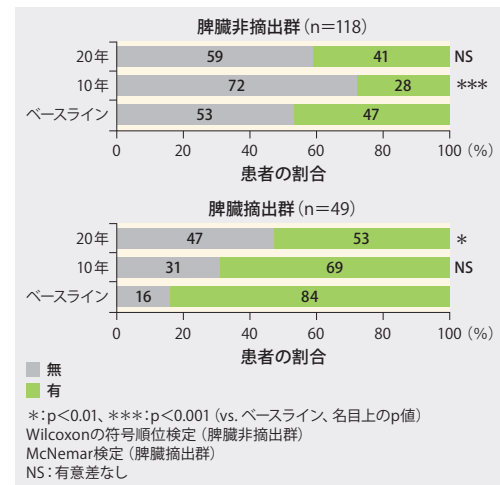
10年及び20年時点の骨クリーゼを有する患者の割合は脾臓非摘出群、脾臓摘出群ともにベースライン時点と比較して有意に減少した(脾臓非摘出群、10年時点: $p < 0.001$ 、20年時点: $p = 0.001$ いずれも名目上のp値: Wilcoxonの符号順位検定/脾臓摘出群、いずれも $p < 0.0001$ 名目上のp値: McNemar検定)。

骨痛を有する患者の割合は脾臓非摘出群で10年時点、脾臓摘出群で20年時点でベースライン時点と比較して有意に減少した(脾臓非摘出群、 $p < 0.001$ 名目上のp値: Wilcoxonの符号順位検定/脾臓摘出群、 $p < 0.01$ 名目上のp値: McNemar検定)。

●骨クリーゼを有する患者の割合



●骨痛を有する患者の割合



安全性

本試験はICGG Gaucher Registryに登録された患者データを後ろ向きに収集・解析しており、安全性に関する評価は実施されていません。安全性情報についてはDIページ及び電子化された添付文書の記載をご参照ください。

副作用

日本における副作用（臨床検査値異常を含む）

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上昇、頭痛、湿疹、各2例（1.82%）であった（再審査結果時）。

●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)
全身障害及び投与局所様態	—	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、中毒及び処置合併症	—	1 (0.91)	1 (0.91)
*シャント機能不全	—	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)
*アンジ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)
筋骨格系及び結合組織障害	—	1 (0.91)	1 (0.91)
*関節痛	—	1 (0.91)	1 (0.91)

副作用

	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
神経系障害	—	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、胸郭及び縦隔障害	—	1 (0.91)	1 (0.91)
*鼻出血	—	1 (0.91)	1 (0.91)
皮膚及び皮下組織障害	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。

海外における副作用 (海外データ)^{1,2)}

米国における30例の臨床試験 (二重盲検比較試験) では、セレザイム群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。

セレザイム群の3例とアルグルセラゼ*群の3例で抗グルコセレブロシダーゼ抗体が検出された。被験薬との関連性の可能性が示されたアレルギー性の反応を生じた患者はアルグルセラゼ群の1例で、めまいとそう痒感であった。

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2,365例中、約9.8%に副作用が認められている。

*現在は販売中止

その他の副作用

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。報告された主な副作用は以下の表の通りである。

●その他の副作用

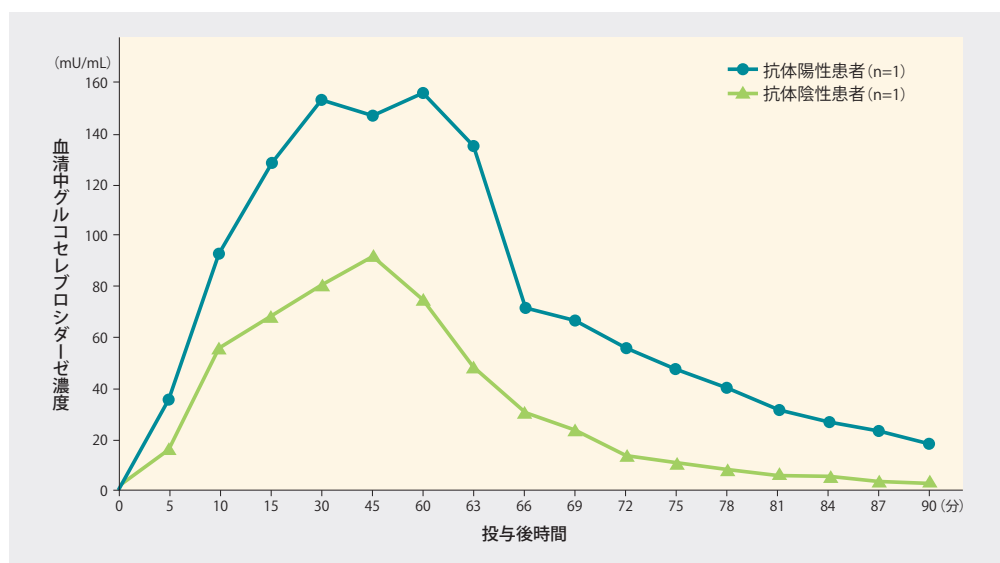
	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸	嘔吐	悪心、腹痛	下痢
筋骨格系			背部痛
血管障害		潮紅	
神経系	頭痛		めまい
全身及び局所症状	発熱	倦怠感	疲労、悪寒、一過性の末梢性浮腫
注射部位			不快感、そう痒感、灼熱感、腫脹、無菌性膿瘍
皮膚	蕁麻疹、湿疹	紅斑、爪変形	発疹
臨床検査	ALT上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、AST上昇	
心臓		洞性頻脈	頻脈

血清中濃度

単回投与 (ゴーシェ病I型患者)(外国人データ)⁶⁾

ゴーシェ病I型患者にセレザイム (一般名: イミグルセラゼ) 60単位/kgを60分間点滴静脈内投与したとき、血清中グルコセレブロシダーゼ濃度は30分以内に最高血中濃度に達した。抗体陰性患者では、血清中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。抗体陽性患者では、血清中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。

●血清中グルコセレブロシダーゼ濃度の推移



●薬物速度論的パラメータ

投与薬剤と投与量	抗体産生 (陽転時期)	血中クリアランス (mL/分/kg)	分布容積 (mL/kg)	血中消失半減期 (分)	最高血中GCR濃度 (mU/mL)
イミグルセラゼ 60単位/kg	抗体陰性	13.0	91.6	4.9	81.6
	抗体陽性 (6ヵ月)	6.5	83.1	8.9	154.2

GCR: グルコセレブロシダーゼ

対 象: ゴーシェ病I型と確定診断された患者2例 (抗体陽性患者1例、抗体陰性患者1例)

方 法: イミグルセラゼを体重1kgあたり60単位、60分間点滴静脈内投与した。

6. 用法及び用量 (抜粋) 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。

分 布

その他の組織への移行性⁷⁾

該当資料なし

〈参考〉臓器内濃度：単回投与（マウス）

マウスに、イミグルセラゼを単回静脈内投与した結果、酵素活性の95～96%が肝臓で回収され、次いで、脳、脾臓に分布した。

対 象：雌 Balb/c マウス、n=24

方 法：イミグルセラゼ17 μ g/マウスをマウスの尾静脈に単回静脈内投与し、各臓器の組織ホモジネートのグルコセレブロシダーゼ酵素活性量を測定した。

〈参考〉臓器内濃度：反復投与（ラット）

ラットに、イミグルセラゼを単回静脈内投与あるいは週1回、13週間静脈内投与をした結果、1週間後の肝組織中にグルコセレブロシダーゼの酵素活性は有意に検出されなかった（ANOCOVA）。

対 象：SDラット、n=8

方 法：ラット尾静脈にイミグルセラゼ0～300単位/kgを単回静脈内投与した後、及び別に週1回、13週間静脈内投与した後、1週間後のグルコセレブロシダーゼ活性の肝組織蓄積を評価した。

代 謝

代謝⁷⁾

該当資料なし

〈参考〉標的細胞内安定性（マウス）

マウスにイミグルセラゼを単回静脈内投与後、肝臓に回収された総グルコセレブロシダーゼ活性量のうち、クッパー細胞に取り込まれたイミグルセラゼは14.7%であった。クッパー細胞に移行した後、イミグルセラゼのグルコセレブロシダーゼ活性の細胞内消失は2相性を示し、取り込まれたグルコセレブロシダーゼ量の約半分が短い半減期（3～4時間）で消失し、残り半分は比較的長い半減期（79～84時間）で消失した。

対 象：雌 Balb/c マウス、n=8

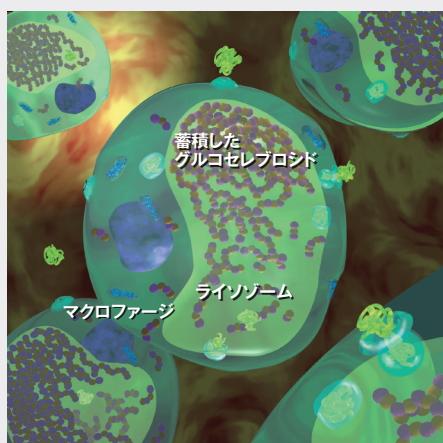
方 法：イミグルセラゼ17 μ g/マウスをマウスの尾静脈内に単回静脈内投与し、20分以内に肝臓を採取。肝細胞を分類して各肝細胞分画別のグルコセレブロシダーゼ活性の分布を測定し、比較した。また、各細胞中のグルコセレブロシダーゼ活性の経時変化を分析した。

作用機序

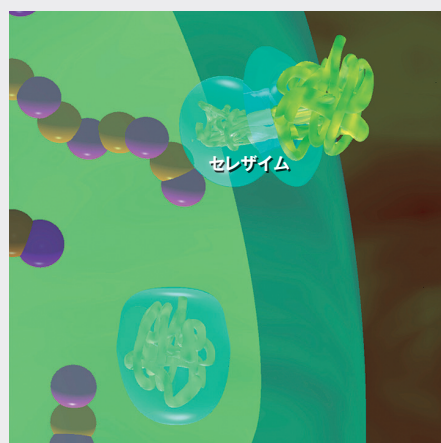
セレザイム（一般名：イミグルセラゼ）はゴーシェ病のマクロファージに蓄積している糖脂質グルコセレブロシドの分解酵素グルコセレブロシダーゼの改良型酵素である。セレザイムは、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたヒト β -グルコセレブロシダーゼの糖鎖を修飾し、マンノース末端にすることにより、標的細胞であるマクロファージに効率よく取り込まれ、効力を発揮する。

●概念図

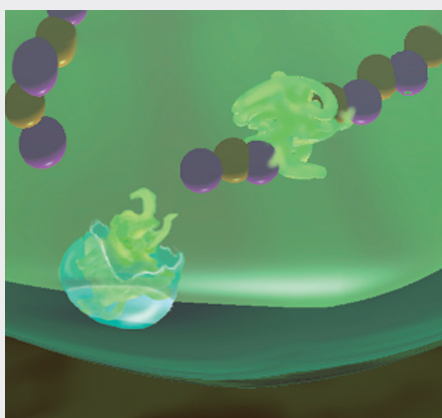
A マクロファージのライソゾーム内に大量に蓄積したグルコセレブロシド



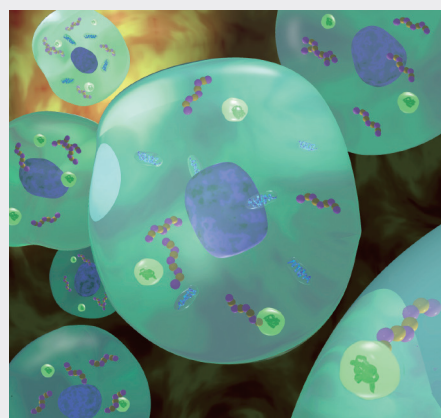
B セレザイムが特異的にマクロファージに取り込まれる



C 蓄積したグルコセレブロシドをセレザイムが分解



D 正常にもどったマクロファージ



非臨床試験

グルコセレブロシド (天然基質) に対する酵素反応 (*in vitro*)^{B)}

イミグルセラゼとアルグルセラゼ*の天然基質に対する酵素反応性を比較した。各酵素間で天然基質に対する反応 (K_m 及び V_{max}) は以下のとおりであった。

*現在は販売中止

●イミグルセラゼとアルグルセラゼの加水分解速度 (各 n=3)

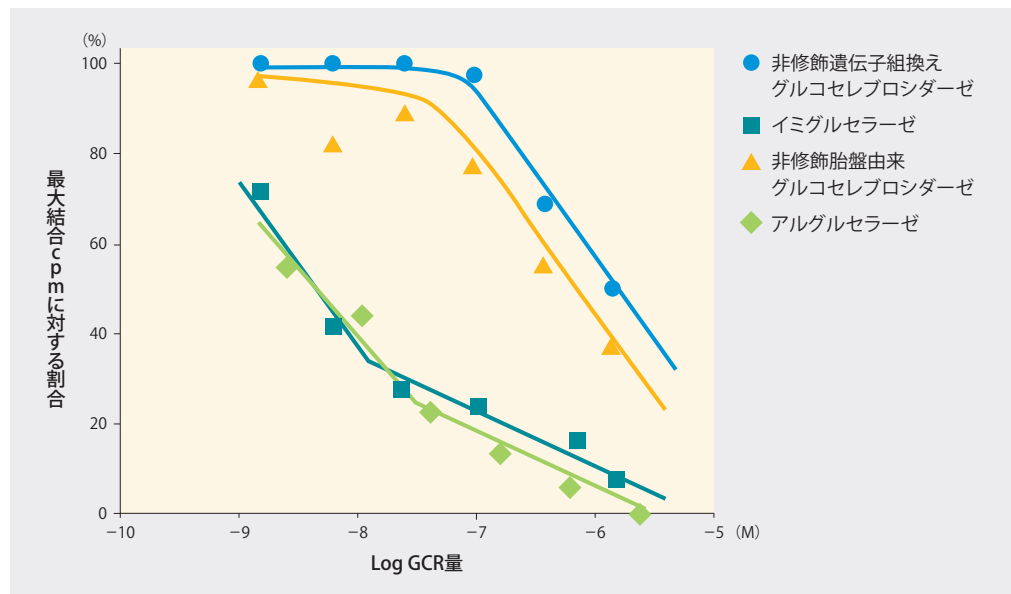
酵 素	K_m (μM)	V_{max} (U/mg)
イミグルセラゼ	43.2 \pm 1.5	29.1 \pm 1.3
アルグルセラゼ	43.7 \pm 2.3	30.1 \pm 1.2

方 法: 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セレザイム及び胎盤由来のアルグルセラゼの酵素反応性を検討した。

マクロファージレセプターに対する反応性 (*in vitro*)^{B)}

イミグルセラゼのラット肺胞マクロファージのマノースレセプターに対する阻害能は、アルグルセラゼと同程度であった。また、非修飾の遺伝子組換えグルコセレブロシダーゼ及び非修飾の胎盤由来グルコセレブロシダーゼは、この結合に対して弱い阻害能であった。

●マノースレセプターに対する阻害能の比較



方 法: SD ラットのラット肺胞マクロファージを用いて、マクロファージのマノースレセプター結合部位に対する、セレザイム、アルグルセラゼ、非修飾の遺伝子組換えグルコセレブロシダーゼ及び非修飾の胎盤由来グルコセレブロシダーゼの¹²⁵I-マノシレートウシ血清アルブミンの結合競合性 (阻害能) を評価した。

マノシレートウシ血清アルブミン: マノースレセプターに対する特異的リガンド

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

安全性薬理試験 (サル)⁹⁾

カニクイザルにイミグルセラゼ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、生存率、臨床所見、体重、摂餌量、心拍数、血圧、呼吸数、直腸体温、心電図を測定した結果、本剤に関連する異常はみられなかった。

毒性試験

単回投与毒性試験 (ラット・サル)¹⁰⁾

		Cr1 : CD [®] BR VAF/Plus [®] ラット (雄・雌)	カニクイザル (雄・雌)
投与経路・期間		静脈内、単回	静脈内、単回 (1時間点滴)
投与量 (単位/kg)		0, 60, 300, 600	0, 60, 300 (ただし同一のサルに3日おきに投与した)
結果	死亡	なし	
	異常所見	本剤に関係すると考えられる毒性所見はみられなかった。	

反復投与毒性試験 (ラット・サル)¹⁰⁾

		SDラット (雄・雌)	カニクイザル (雄・雌)
投与頻度・期間・方法		週1回、13週間、静脈内投与	
投与量 (単位/kg)		0, 3, 30, 100, 300	0, 30, 100, 300
結果	死亡	なし	
	異常所見	腎臓の尿細管好塩基性、尿細管拡張、管腔内硝子質小滴、間質炎 (雄では重症度と頻度は用量に依存) これらの変化は慢性の腎障害であると示唆される。	本剤が関与すると考えられる副作用はみられなかった。イミグルセラゼのカニクイザルに対する無毒性量は300単位/kg以上と推測される。

抗原性試験 (ラット・サル)¹⁰⁾

SDラット及びカニクイザルにイミグルセラゼを13週間静脈内に反復投与した結果、両動物の多くに抗体を発現した。抗体産生率には用量反応性がみられた。この抗体産生は、異種蛋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。

変異原性試験 (*in vitro*)¹⁰⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いて代謝活性化酵素 (ラットの肝臓S9分画) 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、イミグルセラゼはいずれの試験菌株にも陽性応答を惹起せず、変異原性はみられなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イミグルセラゼ（遺伝子組換え）(JAN)

Imiglucerase (genetical recombination) (JAN)

Imiglucerase (INN)

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-グルコセプロシダーゼを、シアリダーゼ、β-ガラクトシダーゼ及びヘキシ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)

分子式：C₂₅₃₂H₃₈₄₃N₆₇₁O₇₁₁S₁₆

平均分子量：約60,000 (レーザー脱離イオン化質量分析法)

構造式：イミグルセラゼは、アミノ酸残基497個の単量体糖蛋白質である。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
2～8℃	36ヵ月	最終包装形態*	活性、重合体、性状、pH、不溶性微粒子、エンドキシン、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。

*：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

溶解後の安定性

該当資料なし

他剤との配合変化

該当資料なし

<参考> 有効成分の各種条件下における安定性

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

少量生産規模 (160L) で生産されたセラザイム原液を用いた安定性

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

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

貯 法：2～8℃保存

有効期間：36ヵ月

包 装

1バイアル

関連情報

承認番号：22300AMX00439

承認年月：2011年1月

薬価基準収載年月：2011年3月

販売開始年月：2011年3月

再審査結果：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。

*現在は販売中止

主要文献

- 1) Grabowski G, et al. : Ann Intern Med 122(1) : 33-39, 1995
- 2) 社内資料：海外における臨床成績：ピボタル試験, 1998(承認時評価資料)
- 3) 井田 博幸, 他 : 小児科診療 76(8) : 1325-1334, 2013(再審査評価資料)
- 4) El-Beshlawy A, et al. : Mol Genet Metab 120(1-2) : 47-56, 2017
- 5) Weinreb NJ, et al. : Mol Genet Metab 132(2) : 100-111, 2021
- 6) 社内資料：吸収・分布・代謝・排泄：ヒトにおける検討, 1998
- 7) 社内資料：吸収・分布・代謝・排泄：動物における検討, 1998
- 8) 社内資料：薬理：効力を裏付ける試験, 1998
- 9) 社内資料：薬理：一般薬理, 1998
- 10) 社内資料：急性毒性、その他の毒性, 1998

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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

文献請求先及び
問い合わせ先

サノフィ株式会社
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



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