

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2013に準拠して作成

ゴーシェ病治療用酵素製剤

ビプリブ® 点滴静注用
400単位
VPRIV®

ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)点滴静注用製剤

剤形	注射剤(凍結乾燥)		
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	ビプリブ点滴静注用400単位: 1バイアル中ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)440単位		
一般名	和名: ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え) 洋名: Velaglucerase Alfa (Genetical Recombination)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	2014年7月4日	2014年9月2日	2014年9月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/		

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

本剤は一部、国内承認外の用法・用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法・用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最終版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの, 製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は, 電子媒体での提供を基本とし, 必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については, 「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は, 電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については, 医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	11
II. 名称に関する項目	3	3. 臨床成績	12
1. 販売名	3	VI. 薬効薬理に関する項目	20
2. 一般名	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
3. 構造式又は示性式	4	2. 薬理作用	20
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
5. 化学名(命名法)	5	1. 血中濃度の推移・測定法	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	24
7. CAS 登録番号	5	3. 吸 収	24
III. 有効成分に関する項目	6	4. 分 布	25
1. 物理化学的性質	6	5. 代 謝	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 排 泄	26
3. 有効成分の確認試験法	6	7. トランスポーターに関する情報	26
4. 有効成分の定量法	6	8. 透析等による除去率	26
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
1. 剤 形	7	1. 警告内容とその理由	27
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
3. 注射剤の調製法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 溶解後の安定性	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	7. 相互作用	29
8. 生物学的試験法	8	8. 副作用	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	9. 高齢者への投与	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 力 価	9	11. 小児等への投与	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	13. 過量投与	32
14. その他	9		

14. 適用上の注意	32	X II. 参考資料	37
15. その他の注意	32	1. 主な外国での発売状況	37
16. その他	32	2. 海外における臨床支援情報	39
IX. 非臨床試験に関する項目	33	X III. 備 考	40
1. 薬理試験	33	その他の関連資料	40
2. 毒性試験	33		
X. 管理的事項に関する項目	35		
1. 規制区分	35		
2. 有効期間又は使用期限	35		
3. 貯法・保存条件	35		
4. 薬剤取扱い上の注意点	35		
5. 承認条件等	35		
6. 包 装	35		
7. 容器の材質	35		
8. 同一成分・同効薬	36		
9. 国際誕生年月日	36		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36		
11. 薬価基準収載年月日	36		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	36		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	36		
14. 再審査期間	36		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36		
16. 各種コード	36		
17. 保険給付上の注意	36		
X I. 文 献	37		
1. 引用文献	37		
2. その他の参考文献	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビプリブ点滴静注用400単位〔一般名：ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)、以下本剤〕はゴーシェ病に対する酵素補充療法を目的としたヒトグルコセレブロシダーゼの酵素製剤で、ヒト細胞株から産生し、培養工程で糖鎖を修飾して高マンノース型糖鎖構造を付加させた遺伝子組換え型の酵素製剤です。

ゴーシェ病は、ライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼ(別名 β -グルコシダーゼ)の酵素活性の低下あるいは欠損により、糖脂質(グルコセレブロシド)が組織に進行的に蓄積するスフィンゴ糖脂質蓄積症の1つで、肝臓、脾臓、骨などにグルコセレブロシドが蓄積します。肝脾腫、貧血、血小板減少、骨症状、神経症状などが主な症状です。ゴーシェ病の治療法の1つに、活性が低下あるいは欠損したグルコセレブロシダーゼを補充する酵素補充療法があります。

本剤は2010年に優先審査によって米国及びEUで承認され、2020年9月現在、世界62カ国で承認されています。

日本においては、2013年に希少疾病用医薬品の指定を受け、欧米での臨床試験及び日本人患者6例を対象とした多施設共同非盲検第Ⅲ相臨床試験等のデータをもとに製造販売承認申請を行い、2014年7月に承認を取得しました。

2020年10月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継しました。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はゴーシェ病の酵素補充療法に用いられる酵素製剤である(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (2) 本剤の有効成分(ベラグルセラゼ アルファ)はヒト細胞株を用いた遺伝子組換えにより産生されるヒト型グルコセレブロシダーゼである。細胞培養工程時に動物由来原料を用いていない(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (3) 本剤の有効成分は酵素補充療法を目的に糖鎖修飾した糖タンパク質である(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (4) 糖鎖修飾として高マンノース型糖鎖が付加されており、*in vitro*試験で標的であるマクロファージへの取込み能の増加が認められた(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (5) 本剤の有効成分とヒト生体内酵素であるグルコセレブロシダーゼとは同一のアミノ酸配列である(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (6) 国内第Ⅲ相臨床試験ではゴーシェ病患者6例において本剤に切替えた試験成績からヘモグロビン濃度、血小板数、体重補正した肝容積及び脾容積で臨床効果の維持が認められた(「V.治療に関する項目」参照)。
- (7) 酵素補充療法未治療例及び既治療例を対象にした海外臨床試験においてヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積での臨床的有効性が認められた(「V.治療に関する項目」参照)。
- (8) 海外第Ⅲ相臨床試験においてヘモグロビン濃度を検討したところ、イミグルセラゼに対する非劣性が認められた(「V.治療に関する項目」参照)。
- (9) 国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した6例中3例(50.0%)に副作用が認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症(各1例(16.7%))であった。infusion-related reactionは1例(16.7%)に認められた。
海外臨床試験において、本剤を投与した94例中44例(46.8%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛10例(10.6%)、浮動性めまい7例(7.4%)、関節痛6例(6.4%)、悪心6例(6.4%)、背部痛5例(5.3%)等であった。infusion-related reactionは37例(39.4%)に認められた。(承認時)
重大な副作用として、infusion-related reaction(本剤投与中又は投与開始12または24時間以内に発現する本剤投与と関連する有害事象)が報告されている(「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビプリブ点滴静注用400単位

(2) 洋名

VPRIV

(3) 名称の由来

一般名ベラグルセラーゼアルファ(Velaglucerase Alfa)の頭文字V、プライマリー(Primary)およびプリベール(Prevail)のPR、静注(Intravenous injection)の略語IVをとってVPRIVと名付けた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Velaglucerase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

velaglucerase alfa (INN)

(3) ステム

酵素: -ase

3. 構造式又は示性式

1 Ala Arg Pro **Cys** Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val **Cys** Val **Cys** **Asn** Ala 20
21 Thr Tyr **Cys** Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr 40
41 Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala **Asn** His 60
61 Thr Gly Thr Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly 80
81 Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser Pro Pro Ala 100
101 Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg 120
121 Val Pro Met Ala Ser **Cys** Asp Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp 140
141 Asp Phe Gln Leu His **Asn** Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu 160
161 Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser Pro Trp Thr 180
181 Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln 200
201 Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr 220
221 Ala Glu His Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu 240
241 Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln **Cys** Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg Asp Phe Ile 260
261 Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala **Asn** Ser Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met 280
281 Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu 300
301 Ala Ala Lys Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala 320
321 Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe Ala Ser Glu 340
341 Ala **Cys** Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly 360
361 Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp 380
381 Trp Asn Leu Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser 400
401 Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe Tyr His Leu 420
421 Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln 440
441 Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val 460
461 Leu **Asn** Arg Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu 480
481 Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln 497

Asn: N 結合型糖鎖を結合していると予測されるアスパラギン

Cys: システイン残基

Cys-Cys: ジスルフィド結合

ベラグルセラゼ アルファは、26個のアミノ酸シグナルペプチド除去後に、497個のアミノ酸残基の糖鎖タンパク質として分泌され、5カ所にN結合型糖鎖結合部位を有する(上図参照)。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{2532}H_{3850}N_{672}O_{711}S_{16}$

分子量: 約63,000

アミノ酸部分の分子量: 55,592.78(理論値)

5. 化学名(命名法)

日本名:ベラグルセラーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼであり、ヒト繊維肉腫細胞HT1080から産生される。ベラグルセラーゼ アルファは、497個のアミノ酸からなる糖タンパク質(分子量:約63,000)である。

英名: Velaglucerase Alfa is a recombinant human glucocerebrosidase, which is produced in HT1080 human fibrosarcoma cells. Velaglucerase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca.63,000) consisting of 497 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: GA-GCB (DRX008A)

7. CAS 登録番号

884604-91-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末

(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

等電点範囲：約 5.9～8.0(等電点電気泳動法)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件 温度	保存形態	保存期間	結果
-75℃	密封したポリマー製 バイアル	36 ヶ月	変化傾向なし

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ、糖鎖マップ

4. 有効成分の定量法

たん白質量：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ビプリブ点滴静注用 400 単位
区 別	用時溶解注射剤(凍結乾燥)
外 観	20 mL ガラスバイアル ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)含有
性 状	白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解時の pH	5.7～6.3
浸透圧	270～320 mOsm
粘度	該当資料なし
比重	該当資料なし
安定な pH 域	該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中の含量を示す。注射用水 4.3 mL に溶解するとき、1 バイアルあたり 4.0 mL(400 単位)を採取できる。

成分・含量 (1 バイアル中)	ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え) ^{注1} 440 単位 ^{注2}
-----------------	---

注 1: ヒト培養細胞により産生

注 2: ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)1 単位は、合成基質 p-ニトロフェニル β-D-グルコピラノシドを 37℃で 1 分間に 1 μmol 加水分解する単位。

(2) 添加物

成分・含量 (1 バイアル中)	賦形剤	精製白糖	220 mg
	緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	56.94mg
		クエン酸水和物	5.54 mg
	安定剤	ポリソルベート 20	0.48 mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

1バイアルにつき日局注射用水4.3mLで本剤を溶解し、1バイアルあたり4.0mL(400単位)を採取できる。患者の体重あたりで計算した必要量の溶液を取り、100mLの日局生理食塩液に希釈し点滴液とする。

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

長期保存、加速及び苛酷試験

「2～8℃」条件下に、36カ月間安定であった。

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	2～8℃	-	バイアル	36 カ月	変化なし
加速試験	25℃	60%RH	バイアル	12 カ月	変化なし (HPLC 結果を除く)
苛酷試験	40℃	75%RH	バイアル	3 カ月	変化なし (HPLC 結果を除く)

6. 溶解後の安定性

安定性試験	方法	保存条件		結果
溶解後	1バイアルを 注射用水で溶解	2～8℃	0～48 時間	変化なし
		室温	0～24 時間	
低濃度(225 単位/ バッグ)希釈後	(輸液用バッグ内に) 生理食塩液で希釈	2～8℃	0～48 時間	浮遊物を除き 変化(比活性、 たん白質濃度)なし
室温		0～24 時間		
高濃度(6,000 単位/ バッグ)希釈後		2～8℃	0～48 時間	変化なし
		室温	0～24 時間	

微量のたん白質様の浮遊物が、低濃度希釈時、特に室温で認められることがあるが、投与可能である。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

力価試験(比活性)

10. 製剤中の有効成分の定量法

たん白質量:紫外可視吸光度測定法

11. 力 価

本品1mgあたりの活性(比活性)は33~47単位/mgである。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【効能・効果】

ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。
- (3) ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者における諸症状(特に骨症状)に対する本剤の効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の設定理由

- (1) ゴーシェ病は指定難病医療費助成制度の対象疾病である「ライソゾーム病」に指定され、小児慢性特定疾病医療費助成制度でも「先天性代謝異常」の一疾患として指定されている。したがって、日本では指定の際の判断基準として確定診断方法が定められており、国内第Ⅲ相試験(HGT-GCB-087 試験)の選定基準にも「確定診断を受けている」が挙げられていることから、イミグルセラゼと同様に、本剤でも「ゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。」と設定した。
- (2) 本剤は酵素製剤であり血液脳関門を通過するとは考えにくく、またそのような試験データが得られていないことから、Ⅱ型及びⅢ型ゴーシェ病患者における神経症状への効果発現は期待できない。そのため、「ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。」と設定した。
- (3) ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型については臨床試験で有効性が評価された被験者は国内臨床試験に組み入れられたⅢ型患者 2 例のみであることから、「ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者における諸症状(特に骨症状)に対する本剤の効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。」を設定した。

2. 用法及び用量

【用法・用量】

通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 投与速度: 投与速度が速いと infusion-related reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 溶解・希釈方法: 1バイアルにつき日局注射用水 4.3mL で本剤を溶解し、1バイアルあたり 4.0mL(400単位)を採取できる。患者の体重あたりで計算した必要量の溶液を取り、100mLの日局生理食塩液に希釈し点滴液とする。「適用上の注意」の項参照)
- (3) イミグルセラーゼ(遺伝子組換え)から本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラーゼ(遺伝子組換え)と同一用量で本剤の投与を開始する。
- (4) 患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重 1kg あたり 60 単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。【臨床成績】の項参照)

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ の設定理由

- (1) 臨床試験において点滴時間は1時間かけて投与した。また、重要な基本的注意(2)にあるように、infusion-related reaction 発現時には重症度に応じて投与速度を下げる等の処置を行うこととしており、この infusion-related reaction の発現リスクを下げるべく「投与速度: 投与速度が速いと infusion-related reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。」を設定した。「重要な基本的注意 (2)」参照。
- (2) 製剤の溶解及び希釈方法、並びに点滴方法は、米国・欧州の添付文書等に基づき設定し、その詳細は「適用上の注意」の項にまとめて記載したので参照のこと。
- (3) イミグルセラーゼから本剤に切替えた海外臨床試験(TKT034 試験)、及び国内臨床試験(HGT-GCB-087 試験)から、ヘモグロビン濃度、血小板数、体重補正した肝容積及び脾容積において臨床効果の維持が認められたことから、「イミグルセラーゼ(遺伝子組換え)から本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラーゼ(遺伝子組換え)と同一用量で本剤の投与を開始する。」を設定した。「臨床成績」の項参照。
- (4) 用量は、達成及び維持する治療目標に基づき患者ごとに調節可能である。臨床試験では隔週 15~60 単位/kg で評価したが、60 単位/kg を超える用量は未評価であることより、「患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重 1kg あたり 60 単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。」を設定した。「臨床成績」の項参照。

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験の目的と対象	試験番号	試験区分	試験の相	概要
日本	有効性、安全性 日本人患者：6例	HGT-GCB-087	◎	Ⅲ	多施設共同非盲検 51週隔週投与
海外	有効性、安全性及びPK 未治療成人患者：12例	TKT025*	◎	I / II	単一試験非盲検 40週隔週投与
	有効性、安全性及びPK 未治療患者：25例	TKT032*	◎	Ⅲ	多施設共同無作為化二重 盲検並行群間対照比較 51週隔週投与
	有効性、安全性 治療歴のある患者：40例	TKT034*	◎	Ⅱ / Ⅲ	多施設共同非盲検 51週隔週投与
	有効性、安全性 未治療患者：34例	HGT-GCB-039*	◎	Ⅲ	多施設共同無作為化二重 盲検実薬対照(イミグルセラ ーゼ)比較 39週隔週投与
	有効性、安全性及びPK 患者：10例	TKT025EXT	◎	I / II	多施設共同非盲検継続試 験 本剤の市販開始、患者によ る参加中止、又は試験中止 のいずれかまでを投与期間 とする
	安全性、有効性 TKT032、TKT034及び HGT-GCB-039試験を完了し た患者：95例	HGT-GCB-044	◎	Ⅲ	多施設共同非盲検継続試 験 本剤の市販開始、患者によ る参加中止、又は試験中止 のいずれかまでを投与期間 とする
安全性 未治療及び治療歴のある患 者：211例	HGT-GCB-058	◎	Ⅲ	多施設共同非盲検治療プ ロトコール 本剤の市販開始、投与開始 から1年後のいずれか早い 方を投与期間とする。	

* 海外コア臨床試験 ◎:評価資料

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験成績(HGT-GCB-087試験)¹⁾

試験デザイン	多施設共同非盲検Ⅲ相試験																														
対象	ゴーシェ病の診断が確認され、イミグルセラゼの治療を受けた日本人男女患者6例(Ⅰ型4例:成人2例、小児2例、Ⅲ型:小児2例、11~39歳)																														
試験方法	イミグルセラゼと同一用量(最大60単位/kg)の本剤に切替え、隔週で51週投与																														
主要評価項目	安全性																														
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化、成人患者の腰椎及び大腿骨頸部の骨密度(BMD)のベースラインからの変化、小児患者の身長の変化、暦年齢と骨格年齢との差ほか																														
解析計画	対象を51週後まで追跡し、副作用の発現状況を検討するとともに、副次評価項目の各指標についてベースラインから51週後までの変化を検討した。安全性と有効性ともに統計解析は実施せず、記述統計により評価した。																														
結果	<p>・副作用は6例中3例(50.0%)に認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症各1例(16.7%)であった。infusion-related reaction[*]は、1例(16.7%)に認められた。</p> <p>[*]infusion-related reaction: 投与開始後12時間以内に発現し、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。</p> <p>・副次評価項目については、ベースラインに対して投与51週目のヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与51週におけるベースラインからの変化量の中央値(最小値、最大値)は、ヘモグロビン濃度-0.05(-0.7, 1.0)g/dL、血小板数-6.2(-12, 64)×10³/μL、体重補正した肝容積0.01(-0.1, 0.3)%, 体重補正した脾容積0.01(0.0, 0.1)%であった。治験期間中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はいなかった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化量 中央値 (最小値、最大値)</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化率 (平均値) (%)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>51週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘモグロビン (g/dL)</td> <td>14.25</td> <td>13.80</td> <td>-0.05 (-0.7, 1.0)</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (10³/μL)</td> <td>176.7</td> <td>194.5</td> <td>-6.2 (-12, 64)</td> <td>8.92</td> </tr> <tr> <td>肝容積*(体重 に対する%)</td> <td>1.89</td> <td>1.99</td> <td>0.01 (-0.1, 0.3)</td> <td>2.53</td> </tr> <tr> <td>脾容積*(体重 に対する%)</td> <td>0.39</td> <td>0.43</td> <td>0.01 (0.0, 0.1)</td> <td>6.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>[*]体重補正した容積</p>					中央値		ベースラインからの変化量 中央値 (最小値、最大値)	ベースラインからの変化率 (平均値) (%)	ベースライン	51週目	ヘモグロビン (g/dL)	14.25	13.80	-0.05 (-0.7, 1.0)	0.22	血小板数 (10 ³ /μL)	176.7	194.5	-6.2 (-12, 64)	8.92	肝容積*(体重 に対する%)	1.89	1.99	0.01 (-0.1, 0.3)	2.53	脾容積*(体重 に対する%)	0.39	0.43	0.01 (0.0, 0.1)	6.25
	中央値		ベースラインからの変化量 中央値 (最小値、最大値)	ベースラインからの変化率 (平均値) (%)																											
	ベースライン	51週目																													
ヘモグロビン (g/dL)	14.25	13.80	-0.05 (-0.7, 1.0)	0.22																											
血小板数 (10 ³ /μL)	176.7	194.5	-6.2 (-12, 64)	8.92																											
肝容積*(体重 に対する%)	1.89	1.99	0.01 (-0.1, 0.3)	2.53																											
脾容積*(体重 に対する%)	0.39	0.43	0.01 (0.0, 0.1)	6.25																											

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験(海外データ)

1) 無作為化並行用量反応試験(TKT032試験)²⁾³⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験																						
対象	酵素補充療法の治療歴のない4歳以上で、ゴーシェ病に起因する貧血、血小板減少症及び臓器腫大のいずれかを有するI型ゴーシェ病患者25例																						
主な登録基準	遺伝子型解析又は白血球中のグルコセレブロシダーゼ活性低下によりI型ゴーシェ病と確認された患者で、疾患に関連する貧血があり、以下の少なくとも1つに該当する患者。 ・触診により中等度の脾腫大を有する患者 ・ゴーシェ病起因の血小板減少症(血小板数が $90 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満)を有する患者 ・触診によって容易に認められるゴーシェ病に起因する肝腫大を有する患者																						
試験方法	45単位/kg又は60単位/kgを隔週で51週(26回)投与																						
主要評価項目	60単位/kg群におけるヘモグロビン濃度																						
副次評価項目	・45単位/kg群におけるヘモグロビン濃度 ・血小板数 ・肝容積及び脾容積 ・キトリオンダーゼの血漿中濃度 ・CCL18の血漿中濃度 ・18歳以上では健康状態調査票、5～17歳では小児健康アンケートによるQOL・1週目及び37週目の単回及び反復投与時の薬物動態																						
解析計画	対象を51週後まで追跡し、主要及び副次評価項目のベースラインからの変化量、副作用発現状況を検討した。主要及び副次評価項目の有効性の各指標の変化量は対応のあるt検定を用いて検定した。																						
結果	主要評価項目である本剤60単位/kg群のヘモグロビン濃度は投与12カ月後ではベースラインから有意な増加が認められ、平均変化は2.4 g/dLであった。 副次評価項目の45単位/kg群のヘモグロビン濃度でもベースラインからの平均変化量は2.4 g/dLで有意に増加した。体重補正した肝容積のベースラインからの投与12カ月後の平均変化量は60単位/kg群では-0.84%、45単位/kg群では-0.30%であった。体重補正した肝容積及び脾容積において45単位/kg群に比べて60単位/kg群がより良好な効果を示し、用量に相関していた。																						
	投与12カ月後の主要パラメータの変化量																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">パラメータ</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">ベースラインからの平均変化量 ± 標準誤差</th> </tr> <tr> <th>用量、投与間隔</th> <th style="width: 35%;">45単位/kgの隔週投与</th> <th style="width: 35%;">60単位/kgの隔週投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン (g/dL)</td> <td style="text-align: center;">2.4 ± 0.4 p=0.0001**</td> <td style="text-align: center;">2.4 ± 0.3 p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>血小板数 ($10^3 / \mu\text{L}$)</td> <td style="text-align: center;">40.9 ± 13.6 p=0.0111**</td> <td style="text-align: center;">50.9 ± 12.2 p=0.0016**</td> </tr> <tr> <td>肝容積*(体重に対する%)</td> <td style="text-align: center;">-0.30 ± 0.29 p=0.3149</td> <td style="text-align: center;">-0.84 ± 0.33 p=0.0282</td> </tr> <tr> <td>脾容積*(体重に対する%)</td> <td style="text-align: center;">-1.9 ± 0.6 p=0.0085**</td> <td style="text-align: center;">-1.9 ± 0.5 p=0.0032**</td> </tr> </tbody> </table>		パラメータ	ベースラインからの平均変化量 ± 標準誤差		用量、投与間隔	45単位/kgの隔週投与	60単位/kgの隔週投与	例数	13	12	ヘモグロビン (g/dL)	2.4 ± 0.4 p=0.0001**	2.4 ± 0.3 p<0.0001	血小板数 ($10^3 / \mu\text{L}$)	40.9 ± 13.6 p=0.0111**	50.9 ± 12.2 p=0.0016**	肝容積*(体重に対する%)	-0.30 ± 0.29 p=0.3149	-0.84 ± 0.33 p=0.0282	脾容積*(体重に対する%)	-1.9 ± 0.6 p=0.0085**	-1.9 ± 0.5 p=0.0032**
パラメータ	ベースラインからの平均変化量 ± 標準誤差																						
用量、投与間隔	45単位/kgの隔週投与	60単位/kgの隔週投与																					
例数	13	12																					
ヘモグロビン (g/dL)	2.4 ± 0.4 p=0.0001**	2.4 ± 0.3 p<0.0001																					
血小板数 ($10^3 / \mu\text{L}$)	40.9 ± 13.6 p=0.0111**	50.9 ± 12.2 p=0.0016**																					
肝容積*(体重に対する%)	-0.30 ± 0.29 p=0.3149	-0.84 ± 0.33 p=0.0282																					
脾容積*(体重に対する%)	-1.9 ± 0.6 p=0.0085**	-1.9 ± 0.5 p=0.0032**																					
	*体重補正した容積 p値は対応のあるt検定 **多重検定で補正後の統計学的有意																						

注意:本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

2) 比較試験 (HGT-GCB-039試験) (海外データ)⁴⁾⁵⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検実薬対照(イミグルセラージェ)比較試験
対 象	酵素補充療法の治療歴のない3歳以上で、ゴーシェ病に起因する貧血、血小板減少症及び臓器腫大のいずれかを有する I 型ゴーシェ病患者34例
主な登録基準	以下の基準を満たした患者を対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・白血球中酵素活性測定又は遺伝子型解析により I 型ゴーシェ病と確定診断された患者 ・2歳以上の患者 ・ゴーシェ病に起因する貧血患者
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当した患者は除外した。 <ul style="list-style-type: none"> ・II型又はIII型ゴーシェ病の患者もしくはIII型ゴーシェ病の疑いのある患者 ・イミグルセラージェ又は本剤に対する抗体陽性患者等
試験方法	本剤60単位/kg(17例)又はイミグルセラージェ60単位/kg(17例)を無作為に隔週で9ヵ月投与
主要評価項目	ヘモグロビン濃度のベースラインから41週目までの平均変化量の2群間の差
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数のベースラインからの平均変化量及び変化率の2群間の差 ・MRIによる肝容積及び脾容積のベースラインからの平均変化量及び変化率の2群間の差 ・血漿中キトトリオシダーゼ活性及び血漿中CCL18濃度のベースラインからの平均変化量及び変化率の2群間の差 ・ヘモグロビン濃度に対する反応が認められるまでの時間の2群間の差 ・ヘモグロビン濃度に最初の反応(+1g/dL以上)が認められるまでの時間
解析計画	対象を最長41週後まで追跡して、主要及び副次評価項目の各指標のベースラインからの変化量を検討した。主要評価項目の群間比較はt検定を用いて行った。イミグルセラージェに対する非劣性の検討は、ベースラインからの変化量の群間差が予め規定された非劣性マージン(-1g/dL)以内であれば非劣性と判定した。また、結果の信頼性を高めるためにITT(Intention-to-treat)集団だけでなくPP(Per Protocol)集団を対象とした解析も実施した。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン濃度変化量は本剤群 1.6±0.2 g/dL、イミグルセラージェ群 1.5±0.3g/dL(調整済み平均値±標準誤差)であり、本剤のイミグルセラージェに対する非劣性が示された(非劣性マージン:-1 g/dL)。ベースラインから投与 41 週時までのヘモグロビン濃度変化量の群間差(本剤-イミグルセラージェ)は 0.135 g/dLであった。 ・血小板数、及び体重補正した肝及び脾容積の投与9ヵ月後までの変化、並びにヘモグロビン値に最初に効果が認められるまでの時間(投与前から1g/dLの上昇)でも本剤とイミグルセラージェの間に有意差は認められなかった。

3)安全性試験(TKT025試験)(海外データ)⁶⁾⁷⁾⁸⁾

試験デザイン	単一施設非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験
対 象	酵素補充療法を受けていない18歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者12例
試験方法	15～60単位/kgを3例に、続く9例に60単位/kgをそれぞれ隔週で40週投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化安全性
解析計画	対象を39週後まで追跡して追跡期間中の副作用発現状況、副次評価項目の各指標のベースラインからの変化量を検討した。副次評価項目の各指標の変化量はデータが非正規分布の場合は符合付き順位検定、正規分布の場合は対応のあるt検定を用いて検定した。有意水準は5%の両側検定とした。
結 果	<p>・副作用は 12 例中 10 例(83.3%)に発現し、主な副作用は浮動性めまい 3 例(25.0%)、頭痛、悪心、骨痛、背部痛及び体温上昇各 2 例(16.7%)であった。infusion-related reaction[*]は 9 例(75.0%)に発現し、主な infusion-related reaction は、浮動性めまい、頭痛、背部痛、骨痛、体温上昇各 2 例(16.7%)であった。</p> <p>[*]infusion-related reaction: 投与開始後 24 時間以内に発現し、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。</p> <p>・60単位/kgの隔週投与治療開始後3ヵ月でヘモグロビン濃度及び血小板数の改善、6ヵ月及び9ヵ月で体重補正した肝容積と脾容積の改善が有意にみられた。</p>

「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

注意:本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

(7) その他の臨床試験(海外データ)

1) 他剤から本剤へ切替えた試験(TKT034試験)⁹⁾¹⁰⁾

試験デザイン	多施設共同非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験
対象	イミグルセラーゼ治療を連続して30ヵ月以上受けていた9歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者40例
試験方法	イミグルセラーゼ(15~60単位/kg)から同一用量で本剤(15~60単位/kg)投与に切替え、隔週で51週投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化ほか
解析計画	安全性は安全性解析対象集団、有効性はITT集団を対象に行った。対象を51週間追跡し、副作用の発現状況、副次評価項目の各指標のベースラインからの変化量を検討した。ヘモグロビン濃度はベースラインからの変化量のt分布に基づく両側90%信頼区間が1g/dL以内、血小板数はベースラインからの変化率のt分布に基づく両側90%信頼区間が20%以内、肝容積または脾容積はベースラインからの変化率のt分布に基づく両側90%信頼区間が15%以内であれば安定と判定した。
結果	・副作用は40例中11例(27.5%)に発現し、主な副作用は悪心、関節痛及び疲労各3例(7.5%)であった。infusion-related reaction [*] は、9例(22.5%)に認められ、主なinfusion-related reactionは疲労3例(7.5%)であった。 [*] infusion-related reaction:投与開始後12時間以内に発現し、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。 ・副次評価項目についてはヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与53週(肝脾容積では51週)におけるベースラインからの変化量の中央値は、ヘモグロビン濃度では0.03g/dL、血小板数では $9.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、体重補正した肝容積では0.0%、体重補正した脾容積では-0.10%であった。

注意:本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

2) TKT025試験の継続試験 (TKT025EXT試験)⁶⁾⁷⁾⁸⁾

試験デザイン	多施設共同非盲検継続試験																								
対象	TKT025試験に参加した患者のうち、継続試験への参加に同意した患者10例																								
試験方法	30～60単位/kg(中央値35単位/kg)を隔週で最長84ヵ月(7年)投与																								
主要評価項目	長期安全性																								
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化ほか																								
解析計画	対象を最長84ヵ月後まで追跡して、試験期間中の副作用及び重篤な副作用に関する情報を収集した。副次評価項目の各指標のベースラインからの変化量、追跡期間中の副作用の発現状況を検討した。有効性の評価は対応のあるt検定を用いた。																								
結果	<p>・副作用は10例中1例(10.0%)に骨痛及び疲労が発現し、骨痛は infusion-related reaction*であると判定された。</p> <p>*infusion-related reaction: 投与開始後24時間以内に発現し、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。</p> <p>・TKT025試験及びその継続試験を通してヘモグロビン濃度及び血小板数の改善、並びに体重補正した肝容積及び脾容積の減少による臨床効果が持続した。</p> <p style="text-align: center;">主要パラメータの7年間の変化</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>7年後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘモグロビン (g/dL)</td> <td>11.1</td> <td>13.4</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (10³/μL)</td> <td>62.3</td> <td>122.0</td> <td>63.9</td> </tr> <tr> <td>肝容積* (体重に対する%)</td> <td>4.4</td> <td>2.3</td> <td>-1.8</td> </tr> <tr> <td>脾容積* (体重に対する%)</td> <td>3.8</td> <td>0.5</td> <td>-3.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*体重補正した容積</p> <p>二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA法) で評価した骨密度 (BMD) の Zスコア (平均値とその95%信頼区間) について、腰椎 BMD の Zスコアはベースライン (前試験の本剤投与開始時) で -1.6 (-2.2, -1.0)、大腿骨頸部 BMD の Zスコアはベースラインで -1.5 (-2.1, -0.8) であった (探索的結果)。ベースラインからの変化量について、腰椎の Zスコアは投与24ヵ月に 0.4 (0.1, 0.7)、大腿骨頸部 BMD の Zスコアは投与33ヵ月に 0.4 (0.2, 0.6) と上昇が認められ、投与81ヵ月におけるベースラインからの変化量は、腰椎の Zスコアでは 0.7 (0.4, 1.0)、大腿骨頸部 BMD の Zスコアでは 0.5 (0.2, 0.7) と、改善が認められた (探索的結果)。</p> <p>※骨に対する効果は探索的検討であり、臨床的な意義については検証されていない</p>				中央値		ベースラインからの変化	投与前	7年後	ヘモグロビン (g/dL)	11.1	13.4	2.0	血小板数 (10 ³ /μL)	62.3	122.0	63.9	肝容積* (体重に対する%)	4.4	2.3	-1.8	脾容積* (体重に対する%)	3.8	0.5	-3.0
	中央値		ベースラインからの変化																						
	投与前	7年後																							
ヘモグロビン (g/dL)	11.1	13.4	2.0																						
血小板数 (10 ³ /μL)	62.3	122.0	63.9																						
肝容積* (体重に対する%)	4.4	2.3	-1.8																						
脾容積* (体重に対する%)	3.8	0.5	-3.0																						

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

3)海外の第Ⅲ相試験計3試験の継続試験(HGT-GCB-044 試験)¹⁾

試験デザイン	多施設共同、非盲検第Ⅲ相継続試験
対 象	海外の第Ⅲ相臨床試験計3試験(TKT032、TKT034、HGT-GCB-039)に参加した成人及び小児患者計95例 内訳はTKT032/HGT-GCB試験完了患者(本剤群)39例、HGT-GCB-039試験(イミグルセラーゼ投与)完了患者(イミグルセラーゼ→本剤群)16例、TKT034試験完了(切替え投与群)38例
試験方法	全例が本剤投与を2年以上、酵素補充療法を合計4.5年(2.3~5.8年)受けた。本剤の用量は完了済みの臨床試験によって決定し、全患者に対して15~60単位/kgの範囲で本剤を隔週投与した。
主要評価項目	長期安全性
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースライン(コア臨床試験の開始時)から24ヵ月目までの変化、腰椎及び大腿骨頸部の骨密度(BMD)のベースラインからの変化ほか
解析計画	対象を2年以上追跡し、副作用の発現状況、その他の評価項目を検討した。有効性の各指標についてはベースラインから24ヵ月目までの変化量の両側95%信頼区間を算出し、ベースライン値、年齢で補正したNMRM(繰り返し測定値に関する混合効果モデル)分析を実施した。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用は95例(本剤群41例、イミグルセラーゼ→本剤群16例、切替え投与群38例)中24例(25.3%)に発現し、主な副作用は疲労、骨痛、高血圧各3例(3.2%)であった。infusion-related reaction[※]は11例(11.6%)に認められ、主なinfusion-related reactionは、本剤群では高血圧2例(4.9%)、イミグルセラーゼ→本剤群では胸部不快感1例(6.3%)、切替え投与群では疲労2例(5.3%)であった。 ※infusion-related reaction:投与開始後12時間以内に発現し、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。 ・18歳以上の症例については骨密度の時間的変化を調べた(探索的結果)。酵素補充療法の治療歴のない症例31例における腰椎BMDのZスコア(平均値とその95%信頼区間)はベースラインで-1.8、投与24ヵ月後の変化量では0.6と上昇した。酵素補充療法の治療歴がなく前試験でイミグルセラーゼを9ヵ月投与後に本剤投与に切替えた症例11例では腰椎BMDのZスコアはベースラインで-0.7、投与24ヵ月後の変化量では0.5と上昇した。イミグルセラーゼの長期治療歴があり、前試験で本剤投与に切替えた29例では腰椎BMDのZスコアはベースラインで-0.2、投与24ヵ月後の変化量では0.08と維持されていた。 大腿骨頸部のBMDに有意な変化はなかった。 ※骨に対する効果は探索的検討であり、臨床的な意義については検証されていない ・本剤未治療集団では、ベースラインから24ヵ月後まで平均ヘモグロビン濃度及び血小板数が上昇し、体重補正した肝容積及び脾容積は低下した。これらの変化は最長5.8年間にわたって維持され、同様の結果はイミグルセラーゼ投与から本剤投与に切替えた患者でも認められた。

注意:本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

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

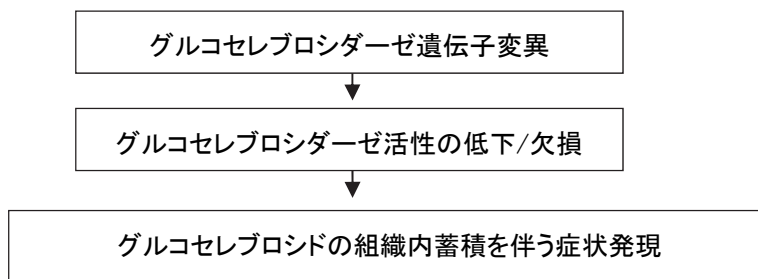
β -グルコセレブロシダーゼ

イミグルセラールゼ(遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼ(別名 β -グルコシダーゼ)遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患で、酵素活性の低下又は欠損により糖脂質(グルコセレブロシド)が組織に蓄積する脂質代謝異常症である。グルコセレブロシドがマクロファージなどの貪食細胞中に蓄積する。ゴーシェ病の主な症状として、肝脾腫、骨折、貧血、神経症状などがあらわれる。



本剤の有効成分(ベラグルセラールゼ アルファ)はヒト細胞株を用いた遺伝子組換えにより産生されるヒト型グルコセレブロシダーゼで、ゴーシェ病の酵素補充療法を目的に糖鎖修飾した糖たん白質である。

糖鎖修飾として高マンノース型糖鎖が付加されており、標的であるマクロファージなどの貪食細胞にマンノース受容体を介して取込まれる。

ベラグルセラールゼ アルファのアミノ酸配列はヒトの生体内酵素であるグルコセレブロシダーゼと同一である。

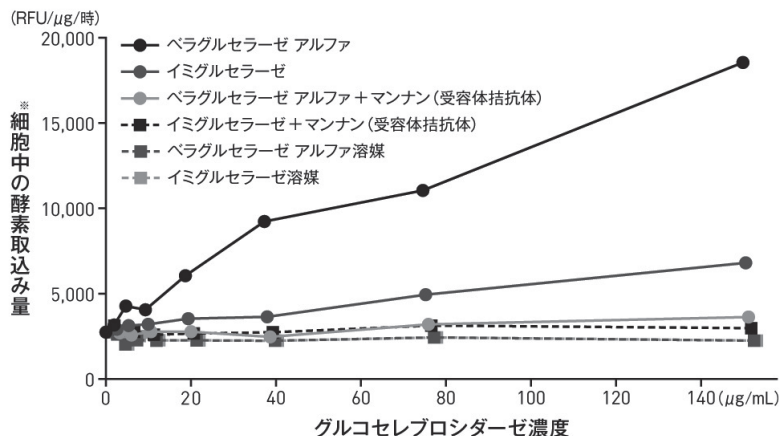
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マクロファージへの取込み作用 (*in vitro*)¹²⁾

ヒトリンパ腫由来U937細胞により作製したマクロファージに各種酵素[ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)、イミグルセラゼ(遺伝子組換え)、マンナン添加により酵素阻害を加えた酵素]を加え、3時間のインキュベーション後、細胞内への酵素の取込みを蛍光測定法により測定した※。

その結果、ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)のマクロファージへの取込み効率はイミグルセラゼ(遺伝子組換え)の約2.5倍であることが示された。また、ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)及びイミグルセラゼ(遺伝子組換え)の取込みはいずれもマンナン添加により阻害されたことから、取込み機序についてはマンノース受容体を介した取込み反応であることが示唆された。

マクロファージへの酵素取込み量 (*in vitro*)



※ 細胞を溶解し、取込まれた蛍光生成物を相対蛍光単位(relative fluorescence units:RFU)により測定し、総たん白質量あたり及び反応時間でアッセイ信号を正規化して「細胞中の酵素取込み量(RFU/μg/時)」とした。

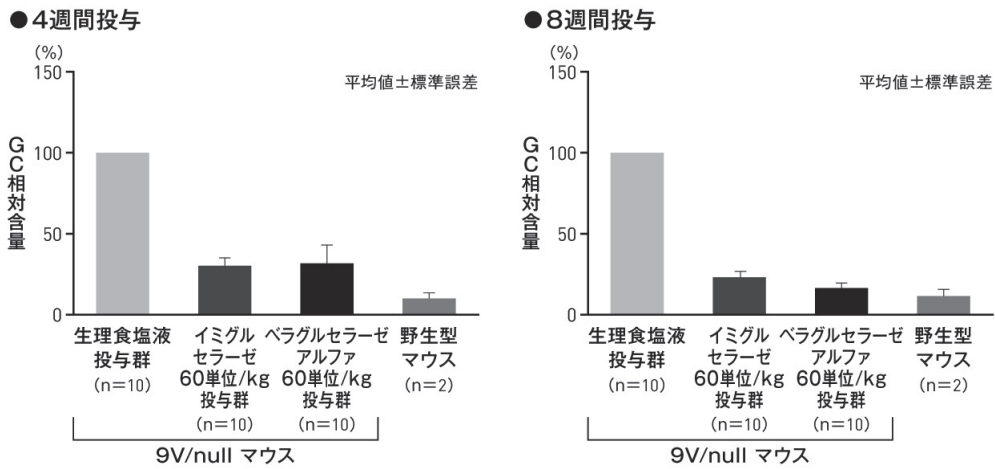
2) ゴーシェ病モデルマウスにおける脂質蓄積量及び脂質蓄積細胞数に及ぼす影響 (*in vivo*)¹³⁾

2-1) 脂質蓄積量の変化(マウス)

ゴーシェ病モデル動物(9V/null マウス)にベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)又はイミグルセラゼ(遺伝子組換え)(5、15、60単位/kg)を週1回、4又は8週間静脈内投与した。対照群には生理食塩液を投与したゴーシェ病モデル動物及び非投与の野生型マウスを組み入れた。

その結果、60単位/kg投与群の肝臓では脂質(グルコセレブロシド)量が減少し正常マウスのレベルに近づき、5及び15単位/kg投与群においても程度は低いながら脂質量が減少した。肝臓の減少幅より小さかったものの、脾臓の脂質含量でも減少することが認められた。肺では変化は認められなかった。

60 単位/kg 投与時の肝臓のグルコセレブロシド(GC) 相対含量 (*in vivo*)

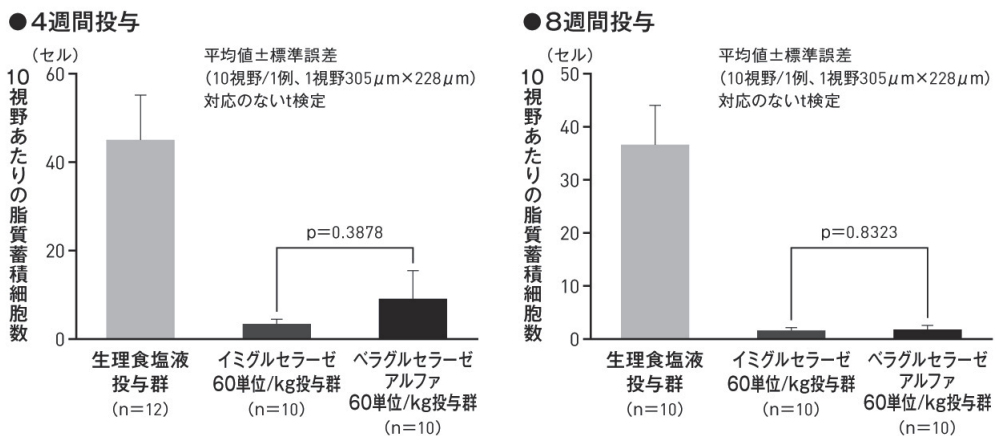


2-2) 脂質蓄積細胞数の変化(マウス)

ゴーシェ病モデル動物(9V/null マウス)にベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)又はイミグルセラゼ(遺伝子組換え)(5、15、60単位/kg)を週1回、静脈内に反復投与し、各例の肝臓につき305 μm × 228 μmの10視野あたりに観察された脂肪蓄積細胞(ゴーシェ細胞)数を評価した。対照群には生理食塩液を投与した。

60単位/kgのベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)を反復投与した結果、脂質蓄積細胞数は減少した。用量反応性の検討はモデル動物個体のばらつきにより困難であったが、試験した3投与量群で肝臓の脂質蓄積細胞数の減少が認められた。

60 単位/kg 投与時の肝臓の脂質蓄積細胞数



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間(T_{max}) (日本人)

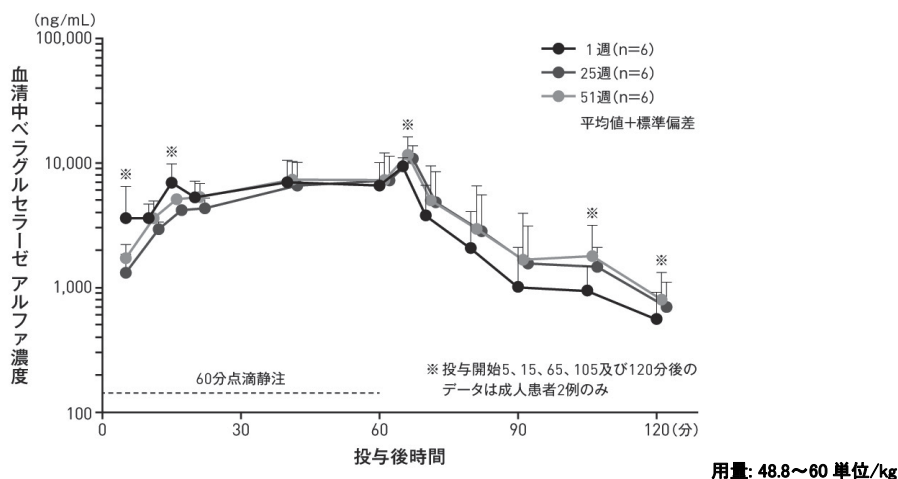
イミグルセラーゼの治療を受けていた日本人ゴーシェ病患者 6 例 (I 型: 成人 2 例及び小児 2 例及び III 型: 小児 2 例、11~39 歳) を対象に、本剤 48.8~60 単位/kg を 60 分かけて点滴静脈内投与したとき、血清中ベラグルセラーゼ アルファ濃度は点滴終了時又は終了時前に最大値までに到達し、1 週目では点滴開始後 47 分、25 及び 51 週目では 48 分であった。消失は一相性を示した (血清中濃度は ELISA 法によりベラグルセラーゼ アルファのたん白質濃度として測定)。

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (日本人)

上記の日本人ゴーシェ病患者 6 例に本剤を 51 週隔週点滴静脈内投与時の血中濃度を示す。

日本人ゴーシェ病患者における平均血清中濃度の経時変化 (6 例: 成人 2 例 + 小児 4 例)



日本人ゴーシェ病患者におけるノンコンパートメント法による薬物動態パラメータ (6 例)

週	例数	T_{max}	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	$T_{1/2}$	CL	V_{ss}
		分	$\mu\text{g/mL}$	分・ $\mu\text{g/mL}$	分	mL/分/kg	mL/kg
1	6	47 ± 10 (40 - 60)	7.4 ± 3.3 (4.4 - 13.3)	440 ± 236 (259 - 880)	10.6 ± 3.2 (7.3 - 14.8)	4.0 ± 1.4 (1.8 - 5.8)	54 ± 17 (34 - 73)
25	6	48 ± 17 (20 - 65)	7.4 ± 4.1 (3.5 - 14.8)	448 ± 249 (212 - 896)	10.1 ± 2.3 (7.8 - 14.0)	4.0 ± 1.5 (1.7 - 6.1)	63 ± 9 (47 - 71)
51	6	48 ± 12 (40 - 65)	8.0 ± 4.3 (3.7 - 16.0)	489 ± 288 (206 - 1,012)	9.6 ± 2.0 (7.3 - 12.4)	3.9 ± 1.7 (1.6 - 6.1)	51 ± 9 (38 - 61)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 - 最大値)

※薬物動態解析のスケジュールが小児と成人とで異なり、以下の通り採血を行った。

小児: 投与開始前、投与開始 10、20、40、60 (点滴終了時)、70、80 及び 90 分後

成人: 投与開始前、投与開始 5、10、15、20、40、60 (点滴終了時)、65、70、80、90、105 及び 120 分後

注意: 本剤の承認された用法・用量は「通常、ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス(日本人)

4.0 mL/分/kg

(6) 分布容積(日本人)

51~63 mL/kg

(7) 血漿蛋白結合率

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) 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¹⁴⁾

該当資料なし

<参考>

ラットにベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)の¹²⁵I標識体 1.1mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与 20 分後に肝臓で最も高い放射能濃度が認められ、投与放射能のうち約 70%が肝臓で認められた。次いで投与放射能の 3.0%が腎臓、1.5%が脾臓、0.5%が骨・骨髄に認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

本剤はたん白質製剤であり加水分解酵素によりペプチドやアミノ酸等へ分解されることが予想されることから、チトクロームP450等は本薬の代謝系に関与しないと考えられる。

(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) 排泄部位及び経路¹⁴⁾¹⁵⁾

該当資料なし

<参考>

ラットにベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)の¹²⁵I標識体 1.1 及び 11.1mg/kgを単回静脈内投与したとき、肝臓及び脾臓における組織内放射能濃度は二相性を示し、初期相の消失半減期($T_{1/2\alpha}$)は両組織ともに1時間、終末相の消失半減期($T_{1/2\beta}$)はそれぞれ17及び13時間であった。また、投与48時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は90.79~96.52%であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、イミグルセラゼを除く他の酵素補充療法製剤と同様に、【禁忌】として「本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者」を設定した。「重要な基本的注意」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

本剤の成分又は他の酵素補充療法に対し過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

本剤の成分又は添加剤に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が考えられる。他の酵素補充療法製剤に対する過敏症を発現したことがある患者において、本剤に対する有害反応のリスクが増大するか否かは不明であるが、注意喚起のため設定した。「重要な基本的注意」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、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し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。

(2) 本剤の投与によりinfusion-related reaction(頭痛、浮動性めまい、低血圧、高血圧、悪心、疲労、無力症、発熱等)が発現する可能性がある。infusion-related reactionがあらわれた場合には、重症度に応じて投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与)や緊急措置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

(解説)

静脈内投与型のたん白質製剤全般に共通したリスクとして、過敏症が起こる可能性が考えられる。臨床試験及び承認前の米国治療プロトコール試験を併合した安全性評価解析対象症例計327例のうち、中等度のアナフィラキシー様反応が成人女性患者1例で認められた(TKT034試験)。海外試験においてinfusion-related reaction*(有害事象)に関連する致命的又は極めて重大な症例発現は認められなかったが、infusion-related reactionはイミグルセラゼ治療経験のない患者の51.9%(54例中28例)、イミグルセラゼ治療から移行した患者の22.5%(40例中9例)で発現した。海外治療プロトコールのHGT-GCB-058試験では、infusion-related reactionはイミグルセラゼ治療経験のない患者の16.7%(6例中1例)、イミグルセラゼから本剤治療に切替えた患者の13.2%(205例中27例)で発現した。日本のHGT-GCB-087試験では6例中1例で悪心及び嘔吐が3週目に発現した。

米国の添付文書と欧州の製品概要(SPC)に基づき、過敏症に関する使用上の注意をその発現頻度、重症度及び管理方法に関して記載した。

処置方法は米国添付文書に準じて設定した。

* infusion-related reaction: 投与開始後12時間以内(TKT025試験は24時間以内)に発現し、治験薬と因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。

(3) 臨床試験において本剤のIgG抗体の産生(1%)が報告されているため、定期的にベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。

(解説)

海外コア試験(TKT025試験、TKT032試験、HGT-GCB-039試験及びTKT034試験)において抗ベラグルセラゼ アルファ抗体は94例中1例(1%)で53週目に検出されたが、この患者において有害事象は認められなかった。抗体産生の例数が少なく、infusion-related reaction*や有効性に与える影響は評価できなかった。海外試験において、他の海外試験を含めた評価可能例283例中3例(1.1%)に抗体が検出されたが、この抗体発生率は海外コア試験から得られた発生率(94例中1例、1%)と大きな差異はなかった。本剤に対するIgE抗体が検出された患者は、現在確認されていない。

他のたん白質製剤と同様に、抗体産生に対する注意喚起として設定した。

* infusion-related reaction: 投与開始後12時間以内(TKT025試験は24時間以内)に発現し、治験薬と因果関係を「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」とされた全ての有害事象。

(4) 貧血の十分な改善効果を得るために、鉄が不足している場合は鉄剤の補給を行うこと。

(解説)

本剤治療により貧血が改善して鉄の消費が亢進しうることから、鉄不足の場合、イミグルセラゼと同様に鉄剤を補給すること。

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

(解説)

本剤治療にあたり本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果は、必ずしも十分に検証がなされていないことを患者には十分説明し、インフォームド・コンセントを得ること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した6例中3例(50.0%)に副作用が認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症(各1例(16.7%))であった。Infusion-related reactionは1例(16.7%)に認められた。

海外臨床試験において、本剤を投与した94例中44例(46.8%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛10例(10.6%)、浮動性めまい7例(7.4%)、関節痛6例(6.4%)、悪心6例(6.4%)、背部痛5例(5.3%)等であった。infusion-related reactionは37例(39.4%)に認められた。(承認時)

(解説)

日本人ゴーシェ病患者による承認時までの国内第Ⅲ相試験(HGT-GCB-087試験)において、イミグルセラゼ投与から本剤(隔週最高60単位/kg)投与に切替え6か月間投与したとき副作用が患者6例中3例に計5件認められた。その内訳は1例に悪心及び嘔吐が1件ずつ認められ、いずれもinfusion-related reactionとみなされた。他の1例では湿疹が1件、残り1例では網膜剥離及び増殖性網膜症が各1件認められた。

海外コア試験(TKT025試験、TKT032試験、HGT-GCB-039試験及びTKT034試験)で発現した副作用では、本剤投与の94例中44例(46.8%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛10例(10.6%)、浮動性めまい7例(7.4%)、関節痛6例(6.4%)、悪心6例(6.4%)、背部痛5例(5.3%)等であり、infusion-related reactionは37例(39.4%)に認められた。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

Infusion-related reaction(本剤投与中又は投与開始24時間以内に発現する本剤投与に関連する反応)(頻度不明): 重篤な infusion-related reactionとして、アナフィラキシーをおこすことがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重篤なinfusion-related reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

infusion-related reactionの発現リスクが考えられる。

国内臨床試験では、infusion-related reactionがイミグルセラーゼから本剤に切替えた患者の16.7%(6例中1例)に認められた。

海外臨床試験では、infusion-related reactionが治療歴のない患者の51.9%(54例中28例)及びイミグルセラーゼから移行した患者の22.5%(40例中9例)で発現した。重篤なアナフィラキシー様反応が1例発現したが、後遺症なしに回復した(HGT-GCB-039試験)。他の症例では重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

「重要な基本的注意」の項参照。

(3) その他の副作用^{注1}

種類／頻度	5%以上	1%以上5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛、浮動性めまい		
胃腸障害	悪心	腹痛/上腹部痛	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛	骨痛	
臨床検査		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	中和抗体陽性 ^{注2}
全身障害		疲労、無力症、体温上昇、胸部不快感	
血管障害		潮紅、高血圧、低血圧	
心臓障害		頻脈	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒症	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	

注1: 発現頻度は国内外臨床試験の結果をあわせて算出した。

注2: 臨床試験時の有害事象のため頻度不明とした。

(解説)

国内臨床試験(HGT-GCB-087 試験)及び海外のコア試験(TKT025 試験、TKT032 試験、HGT-GCB-039 試験及びTKT034 試験)のうち、5%以上の頻度で認められた副作用は、頭痛、浮動性めまい、悪心、関節痛、背部痛であった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「Ⅷ. 8. (1) 副作用の概要」の項参照。

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(解説)

海外及び国内臨床試験に参加したイミグルセラゼから本剤へ切替えた患者のうち、65歳以上は57例であった。これら高齢者の有害事象プロファイルは、65歳未満の成人や小児患者と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的な注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない]

(解説)

動物試験では有害な影響はみられなかったが、妊婦を対象とした適切な臨床試験は実施しておらず、妊娠時の影響は不明であり、一部の妊娠ゴーシェ病患者では疾患活動性が高まることもある。

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行は不明である]

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

4歳未満の小児に対する投与経験はない。

(解説)

国内及び海外における小児への治療経験を踏まえ、また米国及び欧州の添付文書の記載を参考とし、小児等への投与では、「4歳未満の小児に対する投与経験はない。」と設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 注射用水での溶解時
 - 1) 投与に必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。
 - 2) 溶解するときは静かに混和し、振盪は避けること。
 - 3) 溶解したとき、目視で無色澄明又はわずかに白濁した液であることを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。
- (2) 生理食塩液での希釈時
 - 1) 注射用シリンジで生理食塩液(100mL)バッグ内の空気を抜く。
 - 2) 別の注射用シリンジを用いて、一回の投与に必要な容量をバイアルから採取する。
 - 3) 採取した本剤を直接生理食塩液バッグに加え希釈する。
 - 4) 希釈するときは静かに混和し、振盪は避けること。
 - 5) わずかに浮遊物(白くふぞろいな形)を認めることがあるが、投与可能である。
- (3) 投与时
 - 1) 孔径0.2 μ mフィルターを使用して投与すること。
 - 2) 他剤との混注は避けること。
- (4) 凍結、振盪は避けること。本剤は保存剤を含まないため、溶解・希釈後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、溶解後又は希釈後2~8°Cで保存し、かつ溶解後24時間以内に投与を終了すること。

(解説)

海外の使用状況及び米国の添付文書に準じて適用上の注意を設定した。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は未実施。毒性試験の中で安全性薬理試験を実施し評価した。

調査項目	動物種/系統/ 動物数/群	投与量(mg/kg/日)/ 投与経路/投与期間	結果
心血管系			
心電図(PR、QRS 及びQT間隔)	サル/アカゲザル 雄2例、雌2例	0、0.84、3.4、17 静脈内、 3及び6ヵ月、隔週	影響なし
腎/泌尿器系			
一般毒性試験、発生及び生殖発生毒性試験成績から評価			影響なし
消化器系			
一般毒性試験、発生及び生殖発生毒性試験成績から評価			影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (ラット)

動物種/系統/ 動物数/群	投与量(mg/kg)/ 投与経路/投与期間	概略の 致死量	特記すべき所見
ラット/SD ラット 雄10、雌10例	0、1.1、5.7、23 静脈内、単回	未決定	23 mg/kg 投与まで影響なし

(2) 反復投与毒性試験 (ラット、サル)

動物種/系統/ 動物数/群	投与量(mg/kg/日)/ 投与経路/投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット/SD ラット 雄5、雌5例	0、0.85、3.4、17.0 静脈内、3ヵ月、隔週	17	17 mg/kg 投与まで影響なし
ラット/SD ラット 雄5、10例 雌5、10例	0、0.84、3.4、17.0 静脈内、6ヵ月、隔週	17	高用量群初回投与後に原因不明 の死亡1例(剖検で異常所見な し)。投与直後に一過性四肢の発 赤・腫脹が中、高用量群で発現、 低用量群と溶媒対照群でも散見
サル/アカゲザル 雄2例、雌2例	0、0.84、3.4、17.0 静脈内、3及び6ヵ月、 隔週	17	17 mg/kg 投与まで影響なし

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

試験の種類	動物種/系統/ 動物数/群	投与量(mg/kg/回)/ 投与経路/投与期間	無毒性量 (mg/kg/回)	特記すべき所見
受胎能 及び 初期胚 発生	ラット/SD ラット 雄 25 例 雌 25 例 (雌は交配のみ)	0、1.5、5.0、17.0 静脈内、週 2 回 雄:28 日間の交配前 期間から交配、屠殺 まで 雌:投与せず	17	17mg/kg まで雄の生殖 能及び受胎能に影響 なし
	ラット/SD ラット 雄 25 例 雌 25 例 (雄は交配のみ)	0、1.5、5.0、17.0 静脈内、週 2 回 雌:14 日間の交配前 期間から交配、屠殺 まで 雄:投与せず	17	雌では投与直後に一 過性の四肢の発赤・腫 脹が主に高用量群に 発現、中用量群で散 見。17mg/kg まで雌生 殖能及び受胎能に影 響なし
胚・胎児 発生	ラット/SD ラット 雌:適時交配 25 例	0、1.5、5.0、17.0 静脈内、週 2 回 妊娠 6、9、12、15、17 日	17	投与直後に一過性の 四肢の発赤・腫脹が主 に高用量群に発現。 17mg/kg まで生殖パラ メータへの影響なし
	ウサギ/NZW ウ サギ 雌:適時交配 23 例	0、1.5、10.0、20.0 静脈内、週 2 回 妊娠 6、9、12、15、18 日	20	20mg/kg まで発生又は 生殖パラメータに毒性 変化なし
出生前・ 出生後・ 母体機能	ラット/SD ラット 雌:適時交配 25 例	0、1.5、5.0、17.0 静脈内、週 2 回	17 (生殖能及び 受胎能)	投与直後に一過性の 四肢の腫脹が主に高 用量群母動物世代に 発現。17mg/kg まで生 殖パラメータへの影響 なし

(4) その他の毒性試験 (ラット)

試験の種類	動物種/系統/ 動物数/群	投与量(mg/kg/回)/ 投与経路/投与期間	特記すべき所見
ヒスタミン/ 補体遊離	ラット/SD ラット 雄 4 例	17 静脈内、週 2 回 2 週間(計 5 回)	本薬投与 15 分後にヒスタミン増加。 ジフェンヒドラミン前投与によりヒス タミン増加は抑制。総補体価(CH ₅₀) は本薬投与により影響を受けず

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 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: 生物由来製品、劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 36ヵ月(外箱に表示)

(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光して2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包 装

ビプリブ点滴静注用400単位: 1バイアル

7. 容器の材質

バイアル: ガラス

ゴム栓: ブチルゴム

キャップ: プラスチック製

8. 同一成分・同効薬

同一成分:該当しない

同効薬:イミグルセラゼ(遺伝子組換え)

9. 国際誕生年月日

2010年2月26日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

ビプリブ点滴静注用400単位: 2014年7月4日

承認番号

ビプリブ点滴静注用400単位: 22600AMX00762000

11. 薬価基準収載年月日

2014年9月2日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年:2014年7月4日～2024年7月3日(希少疾病用医薬品)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ビプリブ点滴静注用 400単位	199105501	3959416F1020	622365301

17. 保険給付上の注意

ゴーシェ病は、小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象疾病である先天性代謝異常及び指定難病医療費助成制度の対象疾病であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料(国内第Ⅲ相臨床試験)
- 2) 承認時評価資料(海外第Ⅲ相臨床試験:TKT032 試験)
- 3) Gonzalez DE, et al. Am J Hematol. 2013;88:166-71
- 4) 承認時評価資料(海外第Ⅲ相臨床試験:HGT-GCB-039 試験)
- 5) Ben Turkia H, et al. Am J Hematol. 2013;88:179-84
- 6) 承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験:TKT025/TKT025EXT 試験)
- 7) Zimran A, et al. Blood. 2010;115:4651-6
- 8) Elstein D, et al. Blood Cells Mol Dis. 2011;47:56-61
- 9) 承認時評価資料(海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験:TKT034 試験)
- 10) Zimran A, et al. Am J Hematol. 2013;88:172-8
- 11) 承認時評価資料(海外第Ⅲ相継続試験)
- 12) Brumshtein B, et al. Glycobiology 2010;20:24-32
- 13) 承認時評価資料(ゴーシェ病モデルマウス薬理試験、2009)
- 14) 承認時評価資料(ラット組織分布試験、2002)
- 15) 承認時評価資料(ラット組織分布試験、2001)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外 62 カ国で承認されている(2020 年 9 月現在)。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善

【用法・用量】

通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

主な海外での承認・販売状況は以下のとおりである。

国名	米国	欧州連合(EU)
会社名	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
販売名	VPRIV™ (velaglycerase alfa for injection)	VPRIV 400 Units powder for solution for infusion
剤形及び 含量	注射剤(凍結乾燥粉末)。 400 単位入りの単回使用バイアルで提供 され、USP 滅菌注射用水を用いて最終濃 度 100 単位/mL となるように溶解する。	注射剤(静注溶液用粉末)。 400 単位
販売年月	2010 年 2 月	2010 年 1 月以降(各国毎に発売)
効能 又は効果	効能効果 VPRIV(注射用ベラグルセラゼ アルフ ァ)はライソゾーム中のグルコセレブロシ ドを特異的に加水分解する酵素で、1型 ゴーシェ病の小児及び成人患者を適応と する長期酵素補充療法である。	適応症 VPRIV は、1型ゴーシェ病患者の長期酵 素補充療法を適応とする。
用法 及び用量	酵素補充療法治療歴のない患者にお ける推奨開始用量: VPRIV の投与は医療専門職の監視下で 行う。治療歴のない成人患者及び治療 歴のない 4 歳以上の小児患者における VPRIV の推奨開始用量は、隔週 60 単 位/kgを60分間点滴静注で投与するもの である。本剤の用量は、各患者の治療目 標の達成・維持状況に応じて調節可能で ある。 イミグルセラゼから VPRIV への切替 え: 1型ゴーシェ病に対して安定した用量のイ ミグルセラゼを現在投与されている成 人及び4歳以上の小児患者は、これまで のイミグルセラゼと同用量の VPRIV に、イミグルセラゼ最終投与の 2 週後 に切替えることができる。VPRIV の投与 は医療専門職の監視下で、60 分間点滴 静注により行う。本剤の用量は、各患者 の治療目標の達成・維持状況に応じて調 節可能である。	VPRIV の投与は、ゴーシェ病患者の治療 経験を有する医師の監視下で行うこと。3 回以上の投与を受け、良好な忍容性を示 した患者に限り、医療従事者の監視下 による在宅投与を検討してよい。 <u>用量</u> 推奨用量は 60 単位/kg の隔週投与とす る。 治療目標の達成維持に基づいて患者ご とに用量を調節することができる。臨床試 験では隔週 15~60 単位/kg の用量範囲 が評価されている。60 単位/kg を超える 用量での試験は実施していない。 1型ゴーシェ病の治療でイミグルセラゼ による酵素補充療法を受けている患者 は、同じ用量及び投与頻度でVPRIVに切 替えることができる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外支援情報

本邦における、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行は不明である]

米国の添付文書(2019年11月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on use of velaglucerase alfa in pregnant women includes more than 300 pregnancies reported from the pharmacovigilance database and published observational cohort studies, including the international Gaucher Disease registry. While available data cannot definitively establish or exclude the absence of a velaglucerase alfa associated risk during pregnancy, these data have not identified an association with use of velaglucerase alfa during pregnancy and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies no fetal harm was observed in rats or rabbits when velaglucerase alfa was administered intravenously during organogenesis at doses with exposures up to 1.8 times and 4.3 times, respectively, the recommended human daily dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of major birth defects, loss, and other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

Women with Type 1 Gaucher disease have an increased risk of spontaneous abortion, especially if disease symptoms are not treated and controlled pre-conception and during a pregnancy. Pregnancy may exacerbate existing Type 1 Gaucher disease symptoms or result in new disease manifestations. Type 1 Gaucher disease manifestations may lead to adverse pregnancy outcomes including hepatosplenomegaly which can interfere with the normal growth of a pregnancy, and thrombocytopenia which can lead to excessive bleeding.

Data

Animal Data

Embryo-fetal development studies with velaglucerase alfa have been performed during the period of organogenesis in pregnant rats (gestation days 7 through 17) and rabbits (gestation days 6 through 18). In pregnant rats intravenous doses up to 17 mg/kg (102 mg/m², about 1.8 times the recommended human dose of 60 Units/kg or 1.5 mg/kg or 55.5 mg/m² based on the body surface area) were administered two to three times weekly. In pregnant rabbits intravenous doses up to 20 mg/kg (240 mg/m², about 4.3 times the recommended human dose of 60 Units/kg based on the body surface area) were administered two to three times weekly. These studies did not reveal any evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to velaglucerase alfa.

In a pre- and postnatal development study, velaglucerase alfa was administered intravenously to pregnant rats twice weekly from gestation day 6 to lactation day 19. There was no evidence of any adverse effect on pre- and postnatal development at doses up to 17 mg/kg/day (102 mg/m², about 1.8 times the recommended human dose of 60 Units/kg based on the body surface area).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available on the presence of velaglucerase alfa in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous beta-glucocerebrosidase is present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VPRIV and any potential adverse effects on the breastfed child from VPRIV or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等に関する記載

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

4 歳未満の小児に対する投与経験はない。

米国の添付文書及び欧州の SPC における記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 11 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VPRIV have been established for enzyme replacement therapy (ERT) in patients between 4 and 17 years of age with type 1 Gaucher disease. Use of VPRIV in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of VPRIV in 74 adult patients and 20 pediatric patients. The safety and efficacy profiles were similar between pediatric and adult patients [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]. The efficacy and safety of VPRIV has not been established in pediatric patients younger than 4 years of age.
欧州の SPC (2019 年 11 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> Twenty of the 94 patients (21%) who received velaglucerase alfa during clinical studies were in the paediatric and adolescent age range (4 to 17 years). The safety and efficacy profiles were similar between paediatric and adult patients. 4.8 Undesirable effects <i>Paediatric population</i> The safety profile of VPRIV in clinical studies involving children and adolescents aged 4 to 17 years was similar to that observed in adult patients.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

