

# 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

ゴーシェ病治療用酵素製剤

ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）

# ビプリブ<sup>®</sup> 点滴静注用 400単位

## VPRIV<sup>®</sup> for I.V. Infusion 400 Units

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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 販売開始年月日：2014年9月2日
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 <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び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、国内承認外の用法及び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。

# 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、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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.....	3

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	8
(1) 剤形の区別.....	8
(2) 製剤の外観及び性状.....	8
(3) 識別コード.....	8
(4) 製剤の物性.....	8
(5) その他.....	8
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3.	添付溶解液の組成及び容量	9
4.	力価	9
5.	混入する可能性のある夾雑物	9
6.	製剤の各種条件下における安定性	9
7.	調製法及び溶解後の安定性	9
8.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9.	溶出性	9
10.	容器・包装	10
	(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	10
	(2) 包装	10
	(3) 予備容量	10
	(4) 容器の材質	10
11.	別途提供される資材類	10
12.	その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1.	効能又は効果	11
2.	効能又は効果に関連する注意	11
3.	用法及び用量	11
	(1) 用法及び用量の解説	11
	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4.	用法及び用量に関連する注意	13
5.	臨床成績	14
	(1) 臨床データパッケージ	14
	(2) 臨床薬理試験	14
	(3) 用量反応探索試験	14
	(4) 検証的試験	15
	(5) 患者・病態別試験	30
	(6) 治療的使用	30
	(7) その他	31
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
2.	薬理作用	32
	(1) 作用部位・作用機序	32
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
	(3) 作用発現時間・持続時間	34
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1.	血中濃度の推移	35
	(1) 治療上有効な血中濃度	35
	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	35
	(3) 中毒域	36
	(4) 食事・併用薬の影響	36
2.	薬物速度論的パラメータ	36
	(1) 解析方法	36
	(2) 吸収速度定数	36
	(3) 消失速度定数	36
	(4) クリアランス	36

(5) 分布容積.....	36
(6) その他.....	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	36
(1) 解析方法.....	36
(2) パラメータ変動要因.....	36
4. 吸収.....	37
5. 分布.....	37
(1) 血液－脳関門通過性.....	37
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	37
(3) 乳汁への移行性.....	37
(4) 髄液への移行性.....	37
(5) その他の組織への移行性.....	37
(6) 血漿蛋白結合率.....	37
6. 代謝.....	37
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	37
7. 排泄.....	38
8. トランスポーターに関する情報.....	38
9. 透析等による除去率.....	38
10. 特定の背景を有する患者.....	38
11. その他.....	38

## 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.....	39
2. 禁忌内容とその理由.....	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	39
5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	40
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	40
(2) 腎機能障害患者.....	40
(3) 肝機能障害患者.....	40
(4) 生殖能を有する者.....	40
(5) 妊婦.....	40
(6) 授乳婦.....	41
(7) 小児等.....	41
(8) 高齢者.....	41
7. 相互作用.....	41
(1) 併用禁忌とその理由.....	41
(2) 併用注意とその理由.....	41
8. 副作用.....	41
(1) 重大な副作用と初期症状.....	42
(2) その他の副作用.....	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
10. 過量投与.....	47
11. 適用上の注意.....	47

12. その他の注意.....	48
(1) 臨床使用に基づく情報.....	48
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	48
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	49
(1) 薬効薬理試験.....	49
(2) 安全性薬理試験.....	49
(3) その他の薬理試験.....	49
2. 毒性試験.....	49
(1) 単回投与毒性試験.....	49
(2) 反復投与毒性試験.....	49
(3) 遺伝毒性試験.....	49
(4) がん原性試験.....	49
(5) 生殖発生毒性試験.....	50
(6) 局所刺激性試験.....	50
(7) その他の特殊毒性.....	50
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	51
2. 有効期間.....	51
3. 包装状態での貯法.....	51
4. 取扱い上の注意.....	51
5. 患者向け資材.....	51
6. 同一成分・同効薬.....	51
7. 国際誕生年月日.....	51
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.....	51
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.....	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	51
11. 再審査期間.....	52
12. 投薬期間制限に関する情報.....	52
13. 各種コード.....	52
14. 保険給付上の注意.....	52
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	53
2. その他の参考文献.....	53
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	54
2. 海外における臨床支援情報.....	55
<b>X III . 備考</b>	
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.....	58
(1) 粉砕.....	58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	58
2. その他の関連資料.....	58

# 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、ヒト細胞株から産生されたヒトグルコセレブロシダーゼを、培養工程において糖鎖を修飾し、高マンノース型糖鎖を付加させた遺伝子組換え型酵素であり、ゴーシェ病に対する酵素補充療法を目的として、シャイアー社が開発した。

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  $\beta$ -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、骨髄などの組織にグルコセレブロシドが蓄積し、主な症状として肝脾腫、貧血、血小板減少、骨症状、神経症状などが発現する。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る。

本剤は 2010 年に優先審査によって米国及び EU で承認され、2025 年 2 月現在、世界 70 の国/地域で承認されている。

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た。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 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、ヒト生体内酵素であるグルコセレブロシダーゼと同一のアミノ酸配列を有する。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 糖鎖修飾として高マンノース型糖鎖が付加されており、標的であるヒトマクロファージへの取り込みは他の酵素製剤と比べて最大約 2.5 倍であることが示された (*in vitro*)。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) 酵素補充療法既治療例を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験（HGT-GCB-087 試験）では、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積で臨床効果の安定がみられ、ゴーシェ病 I 型成人患者 2 例の骨密度（BMD）の維持が示された。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 酵素補充療法未治療例を対象にした海外 I/II 相臨床試験（TKT025/TKT025EXT 試験）では、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について臨床的有効性が認められた（ $p < 0.004$ 、名目上の  $p$  値、対応のある  $t$  検定）（海外データ）（副次評価項目）。

※海外第 I/II 相臨床試験（TKT025/TKT025EXT 試験）は一部国内承認外の低用量を投与した症例を含むが、承認時評価資料のため掲載している。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(5) 海外第Ⅲ相臨床試験（HGT-GCB-039 試験）においてヘモグロビン濃度のベースラインからの変化を検討したところ、イミグルセラゼ群に対する本剤群の非劣性が検証された（海外データ）（主要評価項目：検証項目）。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

- (6) 重大な副作用として、infusion reaction（本剤投与中又は24時間以内に発現する本剤と関連する反応）でアナフィラキシーをおこすことがある（頻度不明）。主な副作用は、頭痛、浮動性めまい、悪心、関節痛、背部痛（いずれも5%以上）が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（令和4年3月4日 保医発0304第1号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

（2025年12月時点）

本剤は「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」〔平成25年4月4日、指定番号：（23薬）第243号〕を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

### 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

承認条件であった医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断された。

### ■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（令和5年10月23日）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ INFUSION REACTION</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性</li> <li>・ 2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性</li> <li>・ 小児への投与時の安全性</li> <li>・ 高齢者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下での長期投与の有効性</li> </ul>		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>

## 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 for I.V. Infusion 400 Units

#### (3) 名称の由来

一般名ベラグルセラゼ 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 (stem)

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 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

ベラグルセラーゼ 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 ヲ所に 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）又は本質

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）

### 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

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	保存形態	保存期間	結果
温度			
-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、定量法

##### 確認試験法

ペプチドマップ、糖鎖マップ

##### 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

用時溶解注射剤（凍結乾燥）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビプリブ点滴静注用 400 単位
外 観	20 mL ガラスバイアル
性 状	白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH	5.7～6.3（1 バイアルを注射用水 4.3mL で溶解したとき）
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

#### (5) その他

注射剤の容器内の特殊な気体：窒素

### 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	ビプリブ点滴静注用 400 単位
有効成分	1 バイアル中 ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え） <sup>注1)</sup> 440 単位 <sup>注2)</sup>
添加剤	精製白糖 220mg クエン酸ナトリウム水和物 56.94mg クエン酸水和物 5.54mg ポリソルベート 20 0.48mg

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 1μmol 加水分解する単位。

#### (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

### 4. 力価

本品 1mg あたりの活性（比活性）は 33～47 単位/mg である。

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 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 ヶ月間安定であった。

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 ヶ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	バイアル	12 ヶ月	規格内 (HPLC 結果を除く)
苛酷試験	40℃	75%RH	バイアル	3 ヶ月	規格内 (HPLC 結果を除く)

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

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(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)。

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	規格内
		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	規格内
		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。

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

### 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  
該当しない
  
- (2) 包装  
1 バイアル
  
- (3) 予備容量
  
- (4) 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

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 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 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。  
5.2 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。  
5.3 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。[8.4 参照]

<解説>

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外臨床試験では未治療患者 54 例のうちでは 41 例(76%)が隔週 60 単位/kg の投与を受けていた。TKT032 試験では未治療患者で 60 単位/kg 及び 45 単位/kg の有効性が評価された。12 箇月投与後、肝容積及び脾容積に関して 60 単位/kg 群のほうがより良好な用量相関的な結果が得られた。HGT-GCB-039 試験では、9 箇月間の酵素補充療法を経たヘモグロビン濃度の改善度に関して、60 単位/kg の本剤の隔週投与が同用量のイミグルセラゼに劣らないことが示された。また、血小板数の増加、体重補正肝又は脾容積の減少に関して、統計的に有意な治療間の差は認められなかった。

日本人患者を対象とした HGT-GCB-087 試験及び TKT034 試験（非日本人患者）において、長期のイミグルセラゼ治療から切替えた患者に、15～60 単位/kg の範囲で先行のイミグルセラゼと同用量の本剤が投与された。TKT034 試験では平均 33 単位/kg、HGT-GCB-087 試験では 57 単位/kg が投与された。HGT-GCB-087 試験の安全性プロファイルは TKT034 試験と同様であった。TKT034 試験の用量別の有害事象解析結果は用量に依存せず、本剤の用量は安全性に影響を与えなかった。未治療患者を対象とした TKT032 試験においても、45 単位/kg 群と 60 単位/kg 群で治療薬との因果関係について「おそらく関連あり」と「関連あるかもしれない」とされる頻度に明らかな違いはなかった。

TKT032 試験で得られた 1 型ゴーシェ病で 60 単位/kg 投与を受けた成人及び小児の非日本人患者（n=13）と、HGT-GCB-087 試験で 60 単位/kg 投与を受けた 1 型及び 3 型の成人及び小児の日本人患者（n=5）で報告された薬物動態プロファイル及びパラメータを比較したところ、日本人患者と非日本人患者の平均血中濃度-時間プロファイルは、1 週目及び最終週ともに同様であった。両患者集団とも、 $C_{max}$  は点滴終了時又は終了時前に到達し、消失は一相性を示した。また、曝露水準と関係のない薬物動態パラメータ（ $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$ ）は両患者集団で同水準にあり、反復投与による蓄積はみられなかった。

小児の用量について、TKT032 試験の 45 単位/kg 群（6～62 歳）では、AUC 又は CL の年齢による傾向は認められなかった。一方、60 単位/kg 群（4～42 歳）では、成人患者と比較して 10 歳未満の患者で AUC が低く、CL が高い傾向が認められた。しかし、2 つの用量群を合わせると、小児患者の CL の分布は成人の範囲内に完全に含まれた。本剤において、血中からの消失は血管内循環から標的部位である細胞内への分布を意味するが、本剤が効力を発揮するために必要な過程である。小児と成人の血中からの消失挙動の差が、本剤の生体内組織分布全体を著しく変化させるとは考えられないので、小児患者と成人患者には、体重換算で同じ用量（隔週 60 単位/kg）を投与すべきであると考えられた。

以上の結果より、日本人患者における推奨初期用量は非日本人患者と同じで隔週 60 単位/kg であるとし、「用法及び用量」を「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。」と設定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与速度が速いと infusion 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。なお、日局注射用水で溶解し日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。[11.1.1、14.1.1、14.1.2 参照]
- 7.2 イミグルセラゼ（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ゼ（遺伝子組換え）と同一用量で本剤の投与を開始する。
- 7.3 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。[17.1.1-17.1.5 参照]

##### <解説>

- 7.1 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、11.1.1 にあるように、infusion 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 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 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（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 7.2 イミグルセラ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（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）。
- 7.3 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（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

## 5. 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）並行群間比較 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

① 国内第Ⅲ相臨床試験 (HGT-GCB-087 試験) <sup>1),2),3)</sup>

目的	イミグルセラゼによる治療を受けた日本人ゴーシェ病患者に本剤を隔週投与した場合の安全性及び有効性を評価する。						
試験デザイン	多施設共同非盲検試験						
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12ヵ月以上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 (15～60単位/kg) の本剤に切替え、隔週で点滴静脈内投与						
試験期間	51週間 (12ヵ月間)						
主要評価項目	安全性						
副次評価項目	投与51週時点におけるヘモグロビン濃度、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。						
患者背景		小児 (<18歳)				成人 (≥18歳)	
	症例番号	1	2	3	4	5	6
	年齢 (歳)	11	14	15	15	26	39
	性別	男	男	男	男	男	女
	臨床型	I型	Ⅲ型	Ⅲ型	I型	I型	I型
	試験前のイミグルセラゼ投与期間 (年)	9.9	8.9	12.5	13.3	13.6	14.2
	試験前のイミグルセラゼ平均投与量 (単位/kg)	48.9	56.9	60.0	60.0	60.0	60.0
	血清中抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の有無	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

結 果

主要評価項目：安全性

副作用は 50.0% (3/6 例) に認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症がいずれも 16.7% (各 1/6 例) であった。Infusion- reaction<sup>\*</sup>は、16.7% (1/6 例) に認められた。

重篤な有害事象として網膜剥離 1 例 (16.7%) が認められた。投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

※Infusion reaction：本剤投与中又は投与開始 12 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応。

副次評価項目

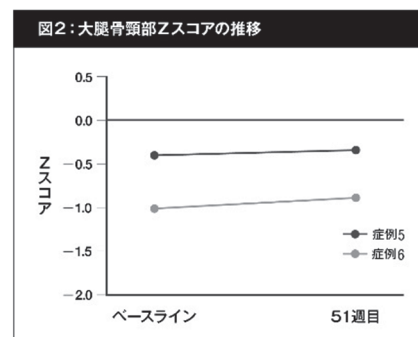
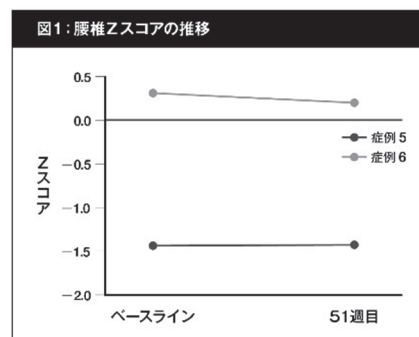
- ・ベースラインに対して投与 51 週目のヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与 51 週におけるベースラインからの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、ヘモグロビン濃度- 0.05 (-0.7, 1.0) g/dL、血小板数-6.2 (-12, 64) ×10<sup>3</sup>/μL、体重補正した肝容積 0.01 (-0.1, 0.3) %、体重補正した脾容積 0.01 (0.0, 0.1) %であった。治験期間中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はいなかった (各症例における変化量については次頁表参照)。

	中央値		ベースラインからの変化量の中央値 (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 <sup>3</sup> /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

\*体重補正した容積

- ・成人患者における骨密度 (BMD) のベースラインからの変化

日本人ゴーシェ病成人患者2例に本剤を投与したときのBMDを二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA法) により測定し検討した。試験中にビスホスホネートの投与を受けていた女性患者 (症例6) では、腰椎Zスコア<sup>\*</sup>はベースライン時0.31、投与51週目0.20と推移し (図1)、大腿骨頸部Zスコアはベースライン時-1.03、投与51週目-0.90と推移した (図2)。ビスホスホネートの投与を受けていなかった男性患者 (症例5) では、腰椎Zスコアはベースライン時-1.43、投与51週目-1.42と推移し (図1)、大腿骨頸部Zスコアはベースライン時-0.41、投与51週目-0.35と推移した。



※Zスコア：患者のBMDを同年齢・同性の健常被験者における平均BMDと比較した場合の差を標準偏差の倍数として示した値。Zスコア0は当該年齢・性別の50パーセンタイルに相当する。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

血液検査所見及び肝脾容積のベースラインからの変化（副次評価項目）

症例番号	1		2		3		4		5		6		ベースラインから第51週時までの変化量又は変化率 (%)		
	ベースライン	51週時	ベースライン	51週時	ベースライン	51週時	ベースライン	51週時	ベースライン	51週時	ベースライン	51週時	中央値	範囲	
ヘモグロビン値 (g/dL) *	12.5	12.6	14.4	13.7	14.5	15.3	14.1	13.9	14.5	15.5	12.6	11.9	-0.05	-0.7 ~ -1.0	
血小板数 ( $\times 10^9/L$ ) *	199.3	187.0	147.0	202.0	183.0	247.0	237.0	226.0	170.3	169.0	160.7	149.0	-6.2	-12 ~ 64	
肝容積 (CC)	825.2	899.1	904.8	1073.3	942.9	1102.6	1001.8	1027.7	1058.4	1076.3	1099.4	1011.1	0.75%	-6.9% ~ 16.1%	
脾容積 (CC)	157.7	176.2	172.9	210.6	219.1	273.2	203.3	199.1	189.9	161.1	252.2	316.7	2.65%	-12.1% ~ 27.0%	
キトトリオンダーゼ活性 (nmol/mL/h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1619	1512	942	886	1170	1191	-5.9%	-6.6% ~ 1.8%	
CCL18 濃度 (ng/mL)	382	383	52	65	187	192	79	69	74	91	35	NA	2.7%	-12.7% ~ 25.0%	
BMB スコア†	腰椎	7	7	1	1	3	1	3	3	1	1	1	1	0	-2 ~ 0
	大腿骨	3	3	0	3	3	2	2	2	0	0	5	NA	0	-1 ~ 3
	合計スコア	10	10	1	4	6	3	5	5	1	1	6	NA	0	-3 ~ 3
骨年齢 Z スコア	-5.51	-0.54	-0.05	1.77	1.26	1.61	0.25	0.25	-	-	-	-	-	-	-
身長 Z スコア	-1.062	-1.254	0.099	-0.021	-1.276	-1.685	-0.749	-1.079	-	-	-	-	-0.261	-0.409 ~ -0.120	
BMD Z スコア	腰椎	-	-	-	-	-	-	-	-1.43	-1.42	0.31	0.20	-	-	
	大腿骨	-	-	-	-	-	-	-	-0.41	-0.35	-1.03	-0.90	-	-	
骨マーカー	CTX (ng/mL)	-	-	-	-	-	-	-	0.129	0.200	0.054	0.152	-	-	
	NTX (nm/bce)	-	-	-	-	-	-	-	9.5	11.1	11.8	7.5	-	-	
	BAP (U/L)	-	-	-	-	-	-	-	33.5	30.4	20.5	22.1	-	-	

\*：スクリーニング時、ベースライン時、及び第1週第1日目の測定値の平均をベースラインの値とした。

†：腰椎又は大腿骨のBMBスコアは、最小が0で「異常なし」、最大は8で「重度の骨髄関与」を意味する。腰椎と大腿骨のBMB合計スコアは0~16となる。

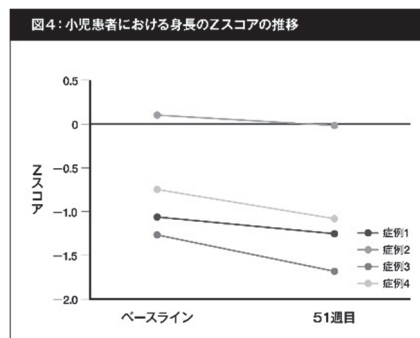
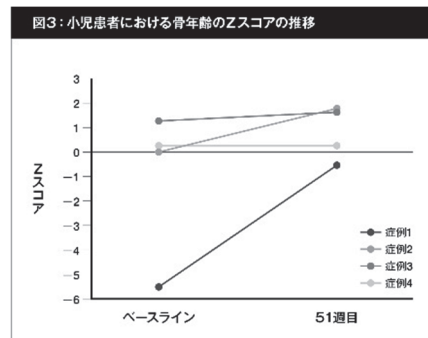
NA：Not available

-：該当なし（骨年齢及び身長Zスコアは小児でのみ測定。BMD、Zスコア及び骨マーカーは成人でのみ測定）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラーゼ 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。

結果  
(続き)

- 小児患者における骨年齢のZスコア  
日本人ゴーシェ病小児患者4例に本剤を投与したときの骨年齢のZスコアについて検討した。症例1では骨年齢のZスコアが-5.51（骨年齢7.5歳）であったが、51週時には-0.54（骨年齢12.0歳）まで上昇した（図3）。それ以外の症例は正常範囲内であった。
- 小児患者における身長Zスコアの推移  
日本人ゴーシェ病小児患者4例に本剤を投与したときの身長のZスコアについて検討した。ベースラインでは、小児患者4例の身長Zスコアは-1.28～0.10であった。51週時までの変化率の範囲は-0.41～-0.12であった（図4）。また、低身長を基準集団の身長Zスコア<-2（身長平均値より-2SD下回る）の場合と定義したところ、全例が-2以上であった。



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラーゼ 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 海外第Ⅲ相臨床試験：用量反応試験（TKT032 試験）<sup>2), 4), 5)</sup>

目的	I型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 触診により中等度の脾腫大を有する患者</li> <li>・ ゴーシェ病起因の血小板減少症（血小板数が<math>90 \times 10^3/\mu\text{L}</math>未満）を有する患者</li> <li>・ 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</li> </ul>
試験方法	本剤45単位/kg <sup>**</sup> （13例）又は60単位/kg（12例）を51週間（12ヵ月間、26回）隔週で60分かけて点滴静脈内投与 ※酵素補充療法の治療歴のない患者における推奨用量は60単位/kgである。
試験期間	52週（12ヵ月）
主要評価項目	60単位/kg群におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 45単位/kg群におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化</li> <li>・ 45及び60単位/kg群における血小板数のベースラインからの変化</li> <li>・ 45及び60単位/kg群における肝容積及び脾容積のベースラインからの変化</li> <li>・ 安全性 他</li> </ul>
解析計画	対象を最大53週追跡し、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検定を行って評価した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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のベースラインからの変化量は、投与12ヵ月後の平均値は2.43g/dL（95%信頼区間：1.72, 3.14）と、有意（<math>p &lt; 0.001</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）かつ臨床的に有意義な増加（1.0g/dL以上の上昇と定義）を示した。</li> <li>・ 副次評価項目の45単位/kg群のヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量は、投与12ヵ月後の平均値は2.44g/dL（95%信頼区間：1.49, 3.39）であった（<math>p=0.0001</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）。              45単位/kg群の投与12ヵ月後における血小板数のベースラインからの変化量の平均値は<math>40.9 \times 10^9/\text{L}</math>（95%信頼区間：11.2, 70.6）であった（<math>p=0.011</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）。60単位/kg群の血小板数のベースラインからの変化量の平均値は<math>50.9 \times 10^9/\text{L}</math>（95%信頼区間：24.0, 77.8）と有意に増加した（<math>p=0.002</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）。              体重補正した肝容積のベースラインからの投与12ヵ月後の平均変化量は45単位/kg群では-6.2%（95%信頼区間：-18.1, 5.6、<math>p=0.31</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）、60単位/kg群では-17.0%（95%信頼区間：-27.0, -7.0、<math>p=0.03</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）であった。脾容積のベースラインからの投与12ヵ月後の平均変化量は45単位/kg群では-39.9%（95%信頼区間：-51.9, -27.9、<math>p=0.009</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）、60単位/kg群では-50.4%（95%信頼区間：-62.1, -38.6、<math>p=0.003</math>、名目上のp値、対応のあるt検定）であった。60単位/kg群で45単位/kg群より体重補正した肝容積及び脾容積の低下が大きかった。</li> </ul>

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラゼ 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。

結果  
(続き)

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

評価項目		本剤 45単位/kg群 (n=13)	本剤 60単位/kg群 (n=12)
ヘモグロビン 濃度 (g/dL)	ベースライン	10.7±0.4	10.7±0.4
	投与53週時	13.2±0.4	13.1±0.5
	変化量	2.4±0.4	2.4±0.3
	変化率	23.8±4.6	23.3±3.4
血小板数 (10 <sup>3</sup> /μL)	ベースライン	84.4±19.0	108.0±31.0
	投与53週時	125.3±23.4	158.8±30.0
	変化量	40.9±13.6	50.9±12.2
	変化率	66.4±23.8	65.9±16.9
体重補正した 肝容積 (%)	ベースライン	4.0±0.4	3.9±0.4
	投与51週時	3.7±0.4	3.1±0.2
	変化量	-0.30±0.29	-0.84±0.33
	変化率	-6.2±5.4	-17.0±4.5
体重補正した 脾容積 (%)	ベースライン	4.1±1.0	3.4±0.7
	投与51週時	2.2±0.5	1.5±0.3
	変化量	-1.9±0.6	-1.9±0.5
	変化率	-39.9±5.5	-50.4±5.3

調整済み平均値±標準誤差

- 副作用発現頻度は60.0% (15/25例) であり、45単位/kg群において13例中9例 (69.2%)、60単位/kg群において12例中6例 (50.0%) に発現した。  
主な副作用は、頭痛16.0% (4/25例)、低血圧及び点状出血がいずれも12.0% (3/25例)、血小板減少症、高血圧、関節痛、背部痛、浮動性めまい、傾眠、頻脈及び冷感がいずれも8.0% (2/25例) であった。45単位/kg群で頭痛、点状出血、背部痛及び関節痛各2例 (15.4%)、60単位/kg群で頭痛及び低血圧各2例 (16.7%) であった。  
Infusion reaction<sup>\*</sup>は56% (14/25例) で認められた。45単位/kg群8例 (61.5%)、60単位/kg群6例 (50.0%) に発現し、主なinfusion reactionは、45単位/kg群において頭痛、背部痛及び関節痛各2例 (15.4%)、60単位/kg群において低血圧2例 (16.7%) であった。  
重篤な有害事象は45単位/kg群においては認められず、60単位/kg群において大発作痙攣8.3% (1例) が認められた。投与中止に至った有害事象及び死亡例は両群ともに認められなかった。  
<sup>\*</sup>Infusion 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。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

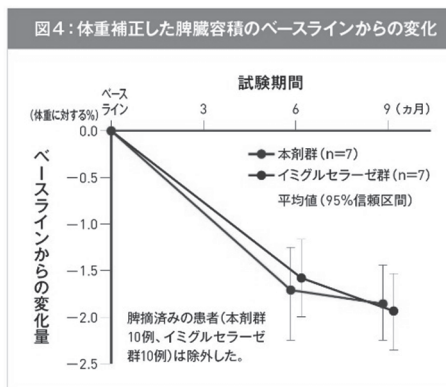
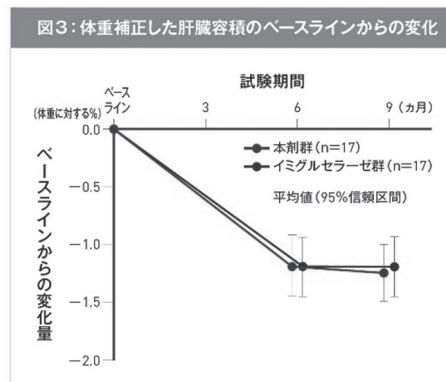
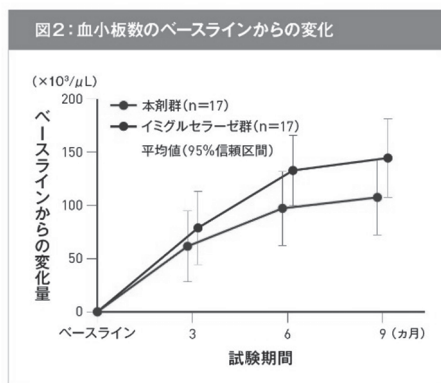
③ 海外第Ⅲ相臨床試験：非劣性試験（検証試験）（HGT-GCB-039 試験）<sup>6,7,8)</sup>

目的	I型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を評価する。															
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験															
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"> <li>・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</li> <li>・2歳以上の患者</li> <li>・ゴーシェ病に起因する貧血患者</li> </ul>															
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"> <li>・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</li> <li>・イミグルセラゼ又は本剤に対する抗体陽性患者等</li> </ul>															
試験方法	本剤60単位/kg（17例）又はイミグルセラゼ60単位/kg（17例）を39週間（9ヵ月間）隔週で60分かけて点滴静脈内投与															
試験期間	41週（9ヵ月）															
主要評価項目（検証項目）	投与41週時点におけるヘモグロビン濃度のベースラインから41週目までの変化（測定時点：3、6、9ヵ月）															
副次評価項目	投与41週時点における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・血小板数・肝臓及び脾臓容積のベースラインからの変化・血漿中キトトリオンダーゼ濃度及び血漿中CCL18濃度のベースラインからの変化（各指標の測定時点：3、6、9ヵ月）、安全性															
解析計画	対象を41週まで追跡して、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又は変化率を検討した。主要評価項目としてイミグルセラゼに対する非劣性の検討を行い、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（ヘモグロビン濃度：-1g/dL）以内であれば非劣性と判定した。 また、非劣性が示され、片側97.5%信頼区間の下限値が0を上回った場合、優越性の検討として二標本t検定を行った。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	<p>主要評価項目</p> <p>投与後9ヵ月におけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量の平均値は本剤群 1.624±0.2g/dL、イミグルセラゼ群 1.488±0.3g/dL（調整済み平均値±標準誤差）であり、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投与群間の推定群間差（本剤-イミグルセラゼ）は0.135g/dL（片側97.5%信頼区間は-0.596g/dL、inf、二標本検定）であった。これは非劣性を検証するための許容限界値（非劣性マージン：-1g/dL）を下回り、本剤のイミグルセラゼに対する非劣性が検証された（図1）。</p> <div style="text-align: center;"> <p>図1：ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化</p> <table border="1"> <caption>図1のデータ（推定値）</caption> <thead> <tr> <th>試験期間 (ヵ月)</th> <th>本剤群 (n=17) 平均値 (g/dL)</th> <th>イミグルセラゼ群 (n=17) 平均値 (g/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>~0.8</td> <td>~0.7</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>~1.4</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>~1.6</td> <td>~1.5</td> </tr> </tbody> </table> </div>	試験期間 (ヵ月)	本剤群 (n=17) 平均値 (g/dL)	イミグルセラゼ群 (n=17) 平均値 (g/dL)	ベースライン	0.0	0.0	3	~0.8	~0.7	6	~1.4	~1.1	9	~1.6	~1.5
試験期間 (ヵ月)	本剤群 (n=17) 平均値 (g/dL)	イミグルセラゼ群 (n=17) 平均値 (g/dL)														
ベースライン	0.0	0.0														
3	~0.8	~0.7														
6	~1.4	~1.1														
9	~1.6	~1.5														

結果  
(続き)

副次評価項目

- 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（投与前から1g/dLの上昇）について、投与9ヵ月後までに、本剤群の92.9%、イミグルセラゼ群の100%がヘモグロビン増加反応（ベースラインから1g/dL以上増加）を達成し、最初のヘモグロビン増加反応までの時間について、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.8965$ 、名目上の $p$ 値、log-rank検定）。
- 血小板数、及び体重補正した肝容積及び脾容積のベースラインから投与9ヵ月後までの変化について、両群において血小板数の増加、肝容積及び脾容積の減少が認められ、両群間に有意差は認められなかった（混合効果モデル解析）（図2～4）。



結果  
(続き)

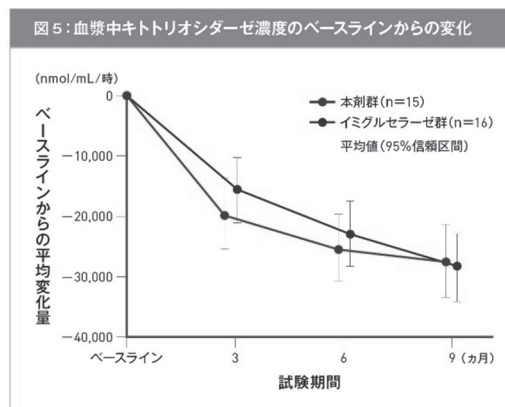
主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

評価項目		本剤群 (n=17)	イミグルセラゼ群 (n=17)
ヘモグロビン 濃度 (g/dL)	ベースライン	11.5±0.3	10.5±0.3
	投与41週時	13.1±0.4	11.9±0.3
	変化量	1.6±0.2	1.5±0.3
	変化率	14.3±2.0	15.3±3.2
血小板数 (10 <sup>3</sup> /μL)	ベースライン	161.1±22.1	181.2±24.6
	投与41週時	271.5±32.4	325.6±31.6
	変化量	110.4±17.2	144.4±22.8
	変化率	77.2±10.5	110.7±23.1
体重補正した 肝容積 (%)	ベースライン	4.4±0.6	4.2±0.3
	投与41週時	3.1±0.3	3.1±0.2
	変化量	-1.3±0.3	-1.1±0.2
	変化率	-25.4±3.4	-23.5±3.4
体重補正した 脾容積 (%)	ベースライン	2.5±0.6	4.2±1.5
	投与41週時	1.2±0.2	1.8±0.6
	変化量	-1.3±0.4	-2.5±1.0
	変化率	-49.8±3.3	-46.4±7.1

調整済み平均値±標準誤差、体重補正した脾容積については本剤群、イミグルセラゼ群ともにn=7

- ・本剤群の投与後9ヵ月目における血漿中キトトリオンダーゼ<sup>※</sup>濃度のベースラインからの変化量の平均値は-27,622nmol/mL/時であった(図5)。
- ・本剤群の投与後9ヵ月目における血漿中CCL18<sup>※</sup>濃度のベースラインからの変化量の平均値は、-967ng/mLであった。

※ゴーシェ病患者における脂質蓄積細胞のバイオマーカー。キトトリオンダーゼはマクロファージ由来因子で、体内のゴーシェ細胞総量の指標となり、キトトリオンダーゼ欠損患者ではCCL18が代替の指標となる。診断、症状発現の早期発見及び治療効果のモニタリングに有用<sup>9),10)</sup>。



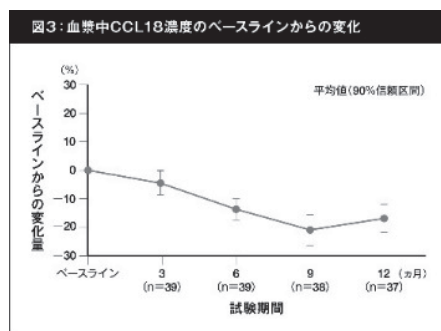
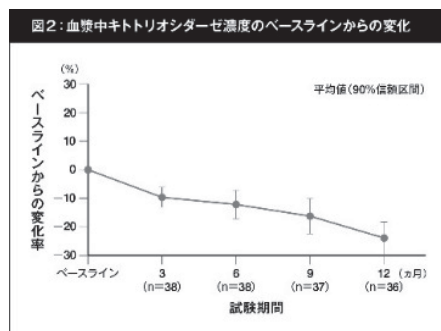
- ・副作用発現頻度は本剤群 47.1% (8/17 例)、イミグルセラゼ群 35.3% (6/17 例) に発現した。主な副作用は、本剤群で頭痛及びじん麻疹がいずれも 11.8% (2/17 例)、イミグルセラゼ群で頭痛 11.8% (2/17 例) であった。Infusion reaction<sup>※</sup>は本剤群で 29.4% (5/17 例)、イミグルセラゼ群 23.5% (4/17 例) に発現し、本剤群、イミグルセラゼ群ともに主な infusion reaction は頭痛 11.8% (各 2/17 例) であった。なお、本剤群の重篤な副作用としてアレルギー性皮膚炎、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の延長が認められた。

重篤な有害事象は本剤群で 17.6% (3 例) [血小板減少症、痙攣、アレルギー性皮膚炎で各 5.9% (各 1 例)] に認められ、イミグルセラゼ群で認められなかった。投与中止に至った有害事象及び死亡例は両群ともに認められなかった。

※Infusion 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。

④ 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TKT034 試験) 2),7),11)

目的	イミグルセラゼによる治療歴のある I 型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	イミグルセラゼの隔週投与治療を連続して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
試験期間	51週 (12ヵ月)
試験方法	イミグルセラゼ (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、51週間 (12ヵ月間) 隔週で60分かけて点滴静脈内投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	投与後12ヵ月後におけるヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化 (各指標の測定時点: 3ヵ月ごと)
三次評価項目	血漿中キトトリオンダーゼ濃度及び血漿中CCL18濃度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。対象を最大53週追跡し、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	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目: 副作用は27.5% (11/40 例) に発現し、主な副作用は悪心、関節痛及び疲労がそれぞれ7.5% (各 3/40 例) であった。Infusion reaction<sup>*</sup>は、22.5% (9/40 例) に認められ、主な infusion reaction は疲労7.5% (3/40 例) であった。なお、グレード2のアナフィラキシー様反応が2.5% (1 例) に認められた。重篤な有害事象は10.0% (4 例) (アナフィラキシー様反応、顔面腫脹及びじん麻疹、薬物過敏症、関節痛で各2.5% (各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は2.5% (1 例) (アナフィラキシー様反応) に認められ、死亡例は認められなかった。  <sup>*</sup>Infusion 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。</li> <li>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 (最大値, 最小値) は、ヘモグロビン濃度では0.03 (-1.2, 1.1) g/dL、血小板数では9.5 (-206.0, 111.8) ×10<sup>3</sup>/μL、体重補正した肝容積では0.0 (-0.5, 0.6) %、体重補正した脾容積では-0.10 (-0.8, 0.2) %であった。</li> <li>三次評価項目: 血漿中キトトリオンダーゼ<sup>*</sup>濃度及び血漿中CCL18<sup>*</sup>濃度のベースライン時から本剤投与後12ヵ月までの変化は下図のとおりであった。  <sup>*</sup>ゴーシェ病患者における脂質蓄積細胞のバイオマーカー。キトトリオンダーゼはマクロファージ由来因子で、体内のゴーシェ細胞総量の指標となり、キトトリオンダーゼ欠損患者ではCCL18が代替の指標となる。診断、症状発現の早期発見及び治療効果のモニタリングに有用<sup>9),10)</sup>。</li> </ul>



注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラゼ 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。

## 2) 安全性試験

### ① 海外第 I / II 相長期継続試験 (TKT025EXT 試験) 7),12),13),14),15)

目的	I 型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
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	酵素補充療法を受けていない18歳以上の I 型ゴーシェ病患者に本剤を60単位/kgで39週間隔週点滴静脈内投与した後、ゴーシェ病の1年後の治療基準を参考に、30~60単位/kgを累積で最大89ヵ月間 (7.4年間、前試験の投与期間も含む) 隔週点滴静脈内投与
試験期間	累積最大89ヵ月 (7.4年)
主要評価項目	安全性
副次評価項目	投与48ヵ月時点におけるヘモグロビン濃度、血小板数 (測定時点3ヵ月ごと)、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化 (測定時点6、9、24、33、45ヵ月)、血漿中キトトリオンダーゼ濃度及びCCL18濃度のベースラインからの変化
探索的評価項目	腰椎及び大腿骨頸部における骨密度 (BMD) のベースラインからの変化、骨密度 (BMD) の正常・骨減少・骨粗鬆症患者の割合 ほか
解析計画	対象を最大89ヵ月まで追跡して、追跡期間中の副作用の発現状況及び副次的、探索的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。副次的、探索的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検定を行って評価した。有意水準5%の両側検定とした。
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は 10.0% (1/10 例) に骨痛及び疲労が発現し、骨痛は infusion reaction*であると判定された。治験責任医師が治験薬と関連すると判定した重篤な有害事象はなかった。死亡例はなく、有害事象による投与中止例もなかった。</li> </ul> <p>※Infusion 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>副次評価項目：血液検査所見及び肝脾容積のベースラインからの変化</p> <div data-bbox="427 1108 1337 1590"> <p style="text-align: center;">血液検査所見及び肝脾容積のベースラインからの変化</p> <p>平均値±標準誤差 * : p&lt;0.001 (名目上のp値) † : p&lt;0.03 (名目上のp値) 対応のあるt検定</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン濃度 ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化について検討した。投与後48ヵ月の変化率は21.7%と、ベースラインから有意に増加した (p&lt;0.004、名目上のp値、対応のあるt検定)。 ヘモグロビン濃度の有意かつ臨床的に有意な増加 (&gt;1g/dL) は、本剤投与後3ヵ月からその後の試験期間中を通じて継続して認められた (9ヵ月時点 : p&lt;0.001、名目上のp値、対応のあるt検定)。</li> </ul>

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

<p>結果 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板数 血小板数のベースラインからの変化について検討した。投与後48ヵ月の変化率は157.8%と、ベースラインから有意に増加した (<math>p &lt; 0.004</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。 血小板数の有意な増加は、本剤投与後3ヵ月から試験期間中を通じて継続して認められた (9ヵ月時点: <math>p = 0.002</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。</li> <li>・肝容積 肝容積のベースラインからの変化について検討した。投与後48ヵ月の変化率は-42.8%と、ベースラインから有意に減少した (<math>p &lt; 0.004</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。 体重補正した肝容積の有意な減少は、本剤投与後6ヵ月から試験期間中を通じて継続して認められた (9ヵ月時点: 各<math>p &lt; 0.001</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。</li> <li>・脾容積 脾容積のベースラインからの変化について検討した。投与後48ヵ月の変化率は-79.3%と、ベースラインから有意に減少した (<math>p &lt; 0.004</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。 体重補正した脾容積の有意な減少は、本剤投与後6ヵ月から試験期間中を通じて継続して認められた (9ヵ月時点: 各<math>p &lt; 0.001</math>、名目上のp値、対応のあるt検定)。</li> </ul> <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。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。</li> </ul>
--------------------	---

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

② 海外第Ⅲ相長期継続試験（HGT-GCB-044 試験：長期投与試験） 7).16)

目的	I型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検継続試験
対象	<p>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（イミグルセラゼ投与）完了患者（イミグルセラゼ→本剤群）16例、TKT034試験完了（切替え投与群）38例          *下図注釈b参照</p> <p>コア臨床試験</p> <p><b>TKT032試験</b>          未治療患者(成人/小児)(n=25)          本剤 60単位/kg (n=12)          本剤 45単位/kg (n=13)          治療期間:12ヵ月</p> <p><b>HGT-GCB-039試験</b>          未治療患者(成人/小児)(n=34)          本剤 60単位/kg (n=17)          イミグルセラゼ 60単位/kg (n=17)          治療期間:9ヵ月</p> <p><b>TKT034試験</b>          既治療患者(成人/小児)(n=40)          本剤 15~60単位/kg (n=38)          治療期間:12ヵ月</p> <p>継続試験</p> <p><b>HGT-GCB-044試験</b>          TKT032試験、HGT-GCB-039試験、TKT034試験の参加患者 (n=95)          コア臨床試験開始から24ヵ月の時点で評価*          治療期間:累積で最長66ヵ月</p> <p>&lt;本剤群&gt; (n=39*)          本剤 60単位/kg</p> <p>&lt;イミグルセラゼ→本剤群&gt; (n=16)          本剤 60単位/kg</p> <p>&lt;切替え投与群&gt; (n=38)          本剤 15~60単位/kg</p> <p>a:イミグルセラゼ→本剤群は本剤初回投与から15ヵ月の時点で評価          b:ITT解析対象(安全性解析対象の2例は含まれていない)</p>
試験方法	<p>コア臨床試験に引き続いて本剤15~60単位/kgを以下の用量で60分かけて隔週点滴静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤群 [TKT032/HGT-GCB-039試験（本剤投与）完了患者]：60単位/kg</li> <li>イミグルセラゼ→本剤群 [HGT-GCB-039試験（イミグルセラゼ投与）完了患者]：60単位/kg</li> <li>切替え投与群（TKT034試験完了患者）：TKT034試験と同用量</li> </ul>
試験期間	本剤投与を2年以上、酵素補充療法を合計平均4.5年（最長5.8年）
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（各指標の測定時：3ヵ月ごと）、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（評価時点：9、12、24ヵ月）
探索的評価項目	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 その他、治療目標達成率についても評価した。
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MMRM（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	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は25.3% [24/95例（本剤群41例、イミグルセラゼ→本剤群16例、切替え投与群38例）]に発現し、主な副作用は疲労、骨痛、高血圧がそれぞれ3.2%（各3/95例）であった。Infusion reaction※は11.6%（11/95例）に認められ、主なinfusion reactionは、本剤群では高血圧4.9%（2/41例）、イミグルセラゼ→本剤群では胸部不快感6.3%（1/16例）、切替え投与群では疲労5.3%（2/38例）であった。</li> <li>重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。死亡例に至った有害事象はイミグルセラゼ→本剤群で6.3%（痙攣1例）に認められたが、治験薬との関連はなく、ゴーシェ病の進行に関連すると判断された。</li> <li>※Infusion 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。</li> </ul>

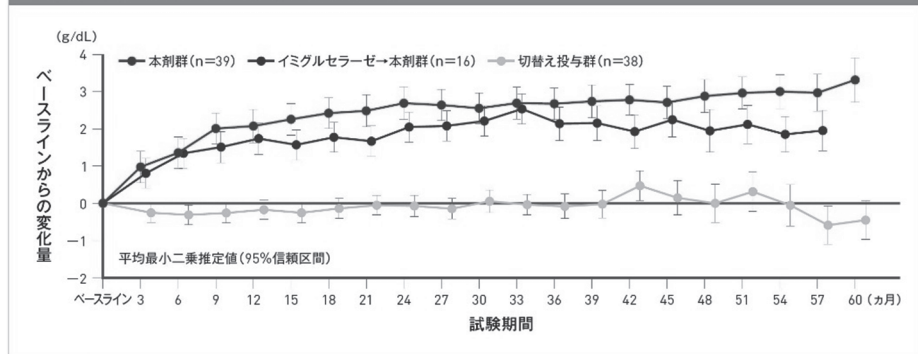
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。」である。

結果  
(続き)

副次評価項目

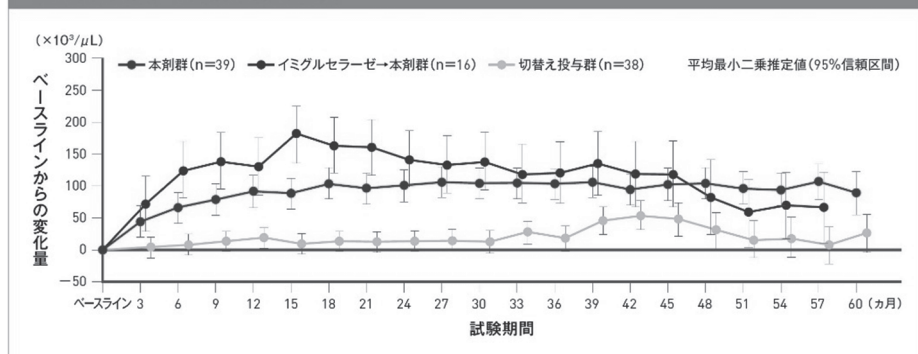
・ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化について検討した（探索的結果）。投与後24ヵ月目における変化量の平均値は本剤群2.75g/dL（95%信頼区間：2.28, 3.22）、イミグルセラゼ→本剤群2.00g/dL（95%信頼区間：1.25, 2.75）と有意（95%信頼区間に0が含まれない）に増加した（混合効果モデル解析）。切替え投与群のベースラインからの変化量の平均値は-0.05g/dL（95%信頼区間：-0.34, 0.25）であった。各群における36ヵ月後以降のヘモグロビン濃度の推移は以下のとおりであった（図1）。

図1：ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化



・血小板数のベースラインからの変化について検討した（探索的結果）。投与後24ヵ月目における変化量の平均値は本剤群 $87.85 \times 10^3/\mu\text{L}$ （95%信頼区間：72.69, 103.00）、イミグルセラゼ→本剤群 $160.94 \times 10^3/\mu\text{L}$ （95%信頼区間：117.22, 204.66）、切替え投与群 $9.03 \times 10^3/\mu\text{L}$ （95%信頼区間：-2.60, 20.66）であり、本剤群、イミグルセラゼ→本剤群においては有意（95%信頼区間に0が含まれない）に増加し（混合効果モデル解析）、切替え投与群は有効性基準の±20%以内であった。各群における36ヵ月後以降の血小板数の推移は以下のとおりであった（図2）。

図2：血小板数のベースラインからの変化



・体重補正した肝容積のベースラインからの変化について検討した（探索的結果）。投与後24ヵ月目における変化量の平均値は本剤群-1.206%（95%信頼区間：-1.501, -0.912）、イミグルセラゼ→本剤群-1.688%（95%信頼区間：-2.164, -1.211）、切替え投与群-0.026%（95%信頼区間：-0.100, 0.047）であり（表1）、本剤群及びイミグルセラゼ→本剤群においては有意（95%信頼区間に0が含まれない）に低下し（混合効果モデル解析）、切替え投与群については基準の15%以内に維持された。

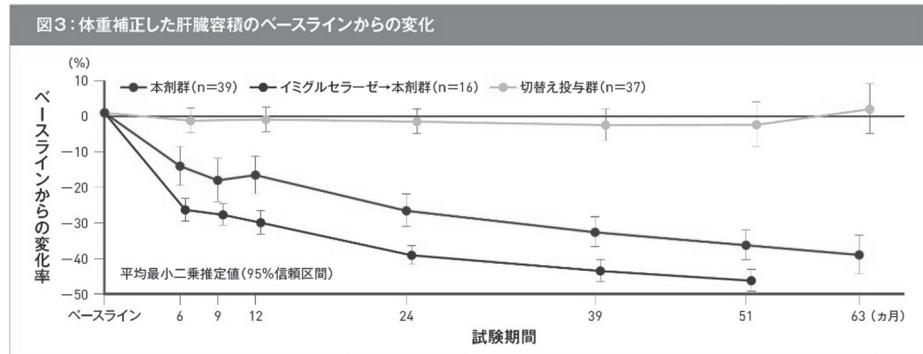
表1：体重補正した肝容積の9、12、24ヵ月目のベースラインからの平均変化量

	ベースラインの平均値	9ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)	12ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)	24ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)
本剤群 (n=39)	4.029%	-0.984% (-1.268, -0.699)	-0.786% (-1.095, -0.478)	-1.206% (-1.501, -0.912)
イミグルセラゼ→本剤群 (n=16)	4.212%	-1.184% (-1.524, -0.844)	-1.325% (-1.741, -0.909)	-1.688% (-2.164, -1.211)
切替え投与群 (n=37)	2.062%		-0.017% (-0.087, -0.053)	-0.026% (-0.100, 0.047)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラゼ 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。

結果  
(続き)

各群における36ヵ月後以降の肝容積の推移は以下のとおりであった (図3)。

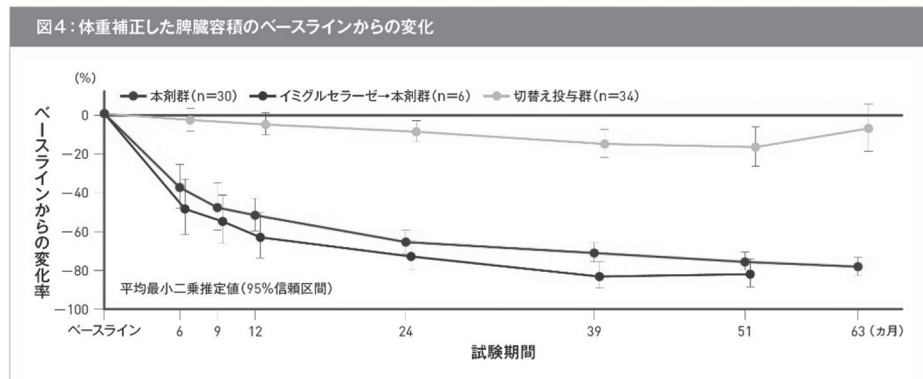


- 体重補正した脾容積のベースラインからの変化について検討した (探索的結果)。投与後24ヵ月目における変化量の平均値は本剤群-2.662% (95%信頼区間: -3.502, -1.822)、イミグルセラゼ→本剤群-3.633% (95%信頼区間: -7.247, -0.020)、切替え投与群-0.110% (95%信頼区間: -0.191, -0.029) であり (表2)、本剤群及びイミグルセラゼ→本剤群においては有意 (95%信頼区間に0が含まれない) に低下し (混合効果モデル解析)、切替え投与群については基準の15%以内に維持された。

表2: 体重補正した脾容積の9、12、24ヵ月目のベースラインからの平均変化量

	ベースラインの平均値	9ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)	12ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)	24ヵ月目の平均変化量 (95%信頼区間)
本剤群 (n=30)	3.847%	-1.353% (-2.403, -0.303)	-2.093 (-2.764, -1.422)	-2.662 (-3.502, -1.822)
イミグルセラゼ→本剤群 (n=6)	4.702%	-2.785% (-5.552, -0.018)	-3.130% (-6.280, -0.020)	-3.633% (-7.247, -0.020)
切替え投与群 (n=34)	0.821%		-0.077% (-0.143, -0.011)	-0.110% (-0.191, -0.029)

各群における36ヵ月後以降の脾容積の推移は以下のとおりであった (図4)。



探索的評価項目

- 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。二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA法) により測定した骨密度をZスコアに変換して評価した。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 (-2.2, -1.4)、投与24ヵ月後の変化量では0.6 (0.4, 0.8) 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 (前試験のイミグルセラゼ投与開始時) で-0.7 (-2.0, 0.7)、投与24ヵ月後の変化量では0.5 (0.2, 0.8) と上昇した。イミグルセラ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 (コア臨床試験の本剤投与開始時) で-0.2 (-0.7, 0.2)、投与24ヵ月後の変化量では0.08 (-0.1, 0.2) 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 (混合効果モデル解析)。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、バラグルセラゼ 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。

(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

「V. 5. (6) 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」の項参照

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

使用成績調査（終了）

目的	本調査は、ゴーシェ病に対し初めて本剤による治療を開始するか、他の治療薬から切替えて本剤の治療を開始する患者の両方を含むゴーシェ病患者に対する本剤の製造販売後における安全性及び有効性に関するデータを収集・解析することを目的とする。
対象患者	ビプリブ点滴静注用 400 単位で治療されるゴーシェ病患者
調査の方法	中央登録方式
安全性検討事項	INFUSION REACTION 抗バラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 II型及びIII型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性 小児への投与時の安全性 高齢者への投与時の安全性
有効性検討事項	使用実態下での長期投与の有効性
観察期間	発売開始日から 2022 年 9 月まで（1 症例あたり最大 8 年間）
調査期間	発売開始日から 2022 年 9 月まで
調査症例数	調査票収集症例数 60 例
安全性の結論	安全性評価対象症例数 60 例において、副作用等の発現割合は 23.33%（14/60 例）であった。主な副作用等（2 例以上）は、発熱 5.00%（3/60 例）、呼吸不全、嘔吐、肝機能異常及び抗体検査陽性が各 3.33%（2/60 例）であった。転帰は、回復が 16.67%（10/60 例）、軽快が 6.67%（4/60 例）、回復したが後遺症ありが 3.33%（2/60 例）、未回復が 10.00%（6/60 例）、死亡が 3.33%（2/60 例）、不明が 3.33%（2/60 例）であった。重篤な副作用等の発現割合は 8.33%（5/60 例）で、その内訳は、呼吸不全 3.33%（2/60 例）、腹膜炎、虚血性大腸炎、好酸球性胃腸炎、嘔吐及び死亡が各 1.67%（1/60 例）であった。このうち呼吸不全及び死亡の各 1 例の転帰は「死亡」であった。本調査の安全性検討項目である infusion reaction の発現割合は、10.00%（6/60 例）であった。抗バラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響については、検査を実施した 15 例のうち 2 例が陽性で、これらの症例において抗体産生による有効性欠如や特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。 年齢層別の副作用等発現割合は、18 歳未満 36.11%（13/36 例）、18 歳以上 4.17%（1/24 例）、65 歳以上 0.00%（0/4 例）であった。前治療歴（酵素補充療法を含む）の有無別では、前治療歴ありが 21.62%（8/37 例）、前治療歴なしが 26.09%（6/23 例）であり、ゴーシェ病の病型別では I 型が 5.88%（1/17 例）、II 型が 50.00%（12/24 例）、III 型が 5.26%（1/19 例）であった。
有効性の結論	有効性評価対象症例数 58 例において、最終測定時点におけるベースラインからの変化量に基づくヘモグロビン濃度の評価は、「良好（1.5g/dL 以上の増加）」31.43%（11/35 例）、「中等度反応（0.5g/dL 以上かつ 1.5g/dL 未満の増加）」11.43%（4/35 例）、「無効（難治例）（0.5g/dL 未満の増加）」57.14%（20/35 例）であった。最終測定値におけるベースラインからの変化量に基づく血小板数の評価は、「良好（ $30 \times 10^9/L$ 以上の増加）」47.37%（9/19 例）、「中等度反応（ $15 \times 10^9/L$ 以上かつ $30 \times 10^9/L$ 未満の増加）」31.58%（6/19 例）、「無効（難治例）（ $15 \times 10^9/L$ 未満の増加）」21.05%（4/19 例）であった。

(7) その他

海外第 I / II 相試験：安全性試験（TKT025 試験）<sup>7),14),15)</sup>

目的	I 型ゴーシェ病患者に本剤を投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	単一施設非盲検試験
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	最初の3例に本剤15、30及び60単位/kgを隔週で漸増投与した後、60単位/kgを隔週点滴静脈内投与した。続く9例には本剤60単位/kgを隔週点滴静脈内投与した。
試験期間	40週（9ヵ月）
主要評価項目	安全性
副次評価項目	ヘモグロビン濃度、血小板数の変化（測定時点：3、6、9ヵ月）、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化（測定時点：6、9ヵ月）
探索的評価項目	腰椎及び大腿骨頸部における骨密度(BMD)のベースラインからの変化、骨密度(BMD)の正常・骨減少・骨粗鬆症患者の割合 ほか
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、探索的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、探索的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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は 83.3%（10/12 例）に発現し、主な副作用は浮動性めまい 25.0%（3/12 例）、頭痛、悪心、骨痛、背部痛及び体温上昇がそれぞれ 16.7%（各 2/12 例）、灼熱感、片頭痛、振戦、腹痛、四肢痛、無力症がそれぞれ 8.3%（各 1/12 例）であった。Infusion reaction<sup>*</sup>は 75.0%（9/12 例）に発現し、主な infusion reaction は、浮動性めまい、頭痛、背部痛、骨痛、体温上昇がそれぞれ 16.7%（各 2/12 例）であった。重篤な有害事象は報告されず、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。</li> <li>※Infusion 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。</li> <li>・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（いずれも<math>p &lt; 0.05</math>、名目上のp値、符号付き順位検定又は対応のあるt検定）。</li> </ul>

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。

## 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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>17), 18)</sup>

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、グルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、糖脂質（グルコセレブロシド）が主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少症、骨折、骨痛や骨の異常及び変形などがあらわれる。

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タンパク質である。ベラグルセラールゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトグルコセレブロシダーゼと同じアミノ酸配列に主要糖鎖として高マンノース型糖鎖を付加されており、糖鎖を高マンノース型糖鎖とすることで標的であるマクロファージのマンノース受容体を介して細胞内に取り込まれやすくし、ライソゾームに蓄積したグルコセレブロシドをグルコースとセラミドに分解することにより、グルコセレブロシドの蓄積量を減少させ、ゴーシェ病の病態生理を改善させると考えられている。

図1：ベラグルセラールゼ アルファの糖鎖構造

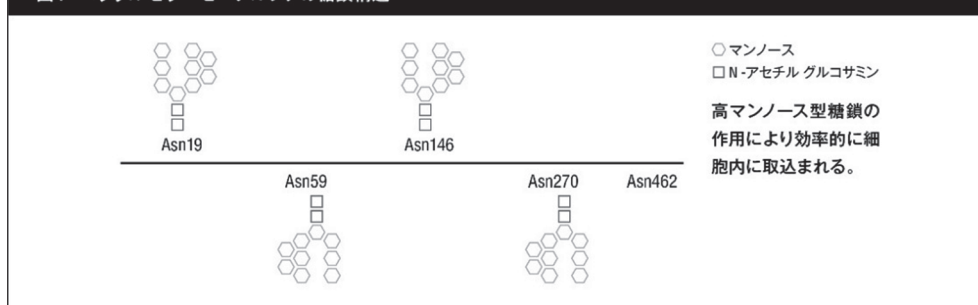


図2：マクロファージへの取込み及び細胞内での作用機序

ベラグルセラールゼ アルファ ヒト生体内産生酵素

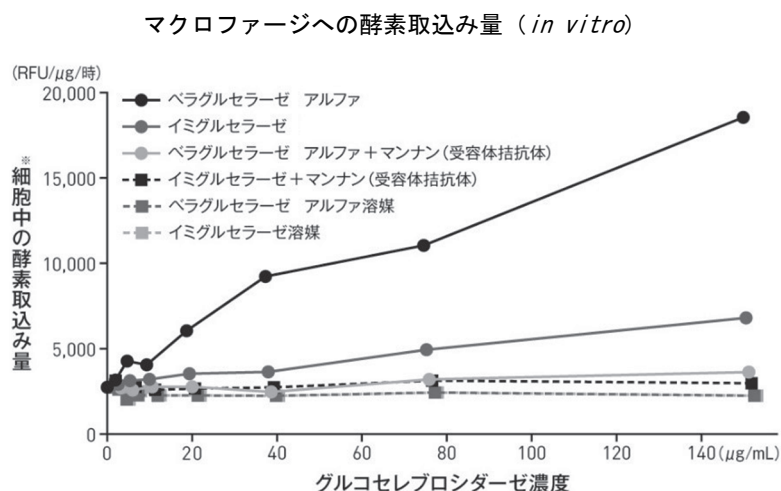
- ベラグルセラールゼ アルファはヒト生体内産生酵素であるグルコセレブロシダーゼと同一のアミノ酸配列を有する。
- ベラグルセラールゼ アルファはマクロファージ表面のマンノース受容体に結合する。
- エンドサイトーシス系により、細胞の内側へ取込まれる。
- 取込まれたベラグルセラールゼ アルファはグルコセレブロシドが蓄積するライソゾームに向かい、グルコセレブロシドをグルコースとセラミドに分解する。

## (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*)<sup>17)</sup>

ヒトリンパ腫由来 U937 細胞を Phorbol Myristate Acetate (PMA) 刺激で誘導したマクロファージに各種酵素 [ベラグルセララーゼ アルファ (遺伝子組換え)、イミグルセララーゼ (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、ベラグルセララーゼ 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ラーゼ (遺伝子組換え) の約 2.5 倍であることが示された。また、ベラグルセララーゼ アルファ (遺伝子組換え) 及びイミグルセララーゼ (遺伝子組換え) の取込みはいずれも受容体拮抗作用を有するマンナンの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。



\*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シグナルを正規化して「細胞中の酵素取込み量 (RFU/μg/時)」とした。

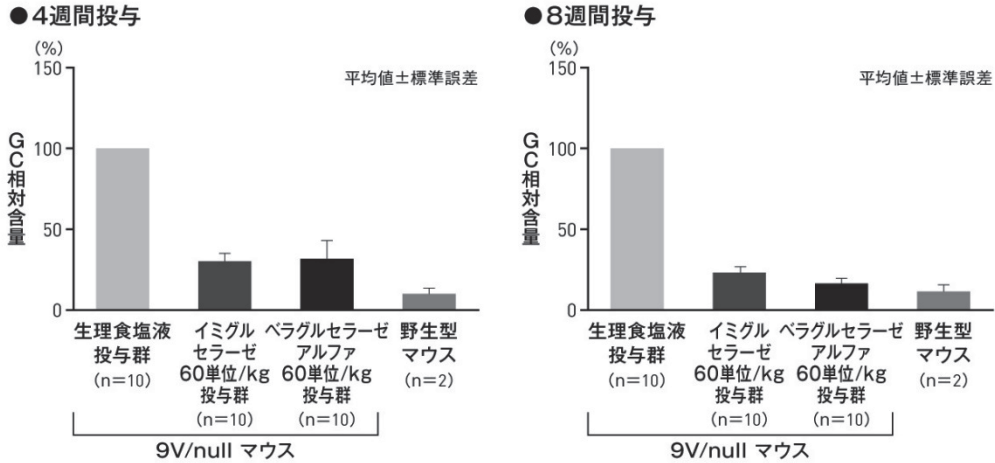
### 2) ゴーシェ病モデルマウスにおける脂質蓄積量及び脂質蓄積細胞数に及ぼす影響 (*in vivo*)<sup>19)</sup>

#### 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) にベラグルセララーゼ アルファ (遺伝子組換え) 又はイミグルセララーゼ (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 (グルコセブロシド) 量は以下の通りであった。

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*)

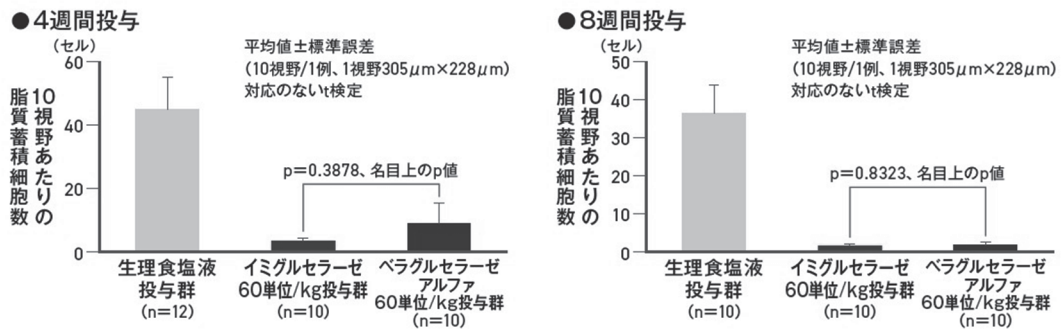


② 脂質蓄積細胞数の変化 (マウス)

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 $\mu$ m $\times$ 228 $\mu$ m 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、脂質蓄積細胞数は以下の通りであった。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。

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

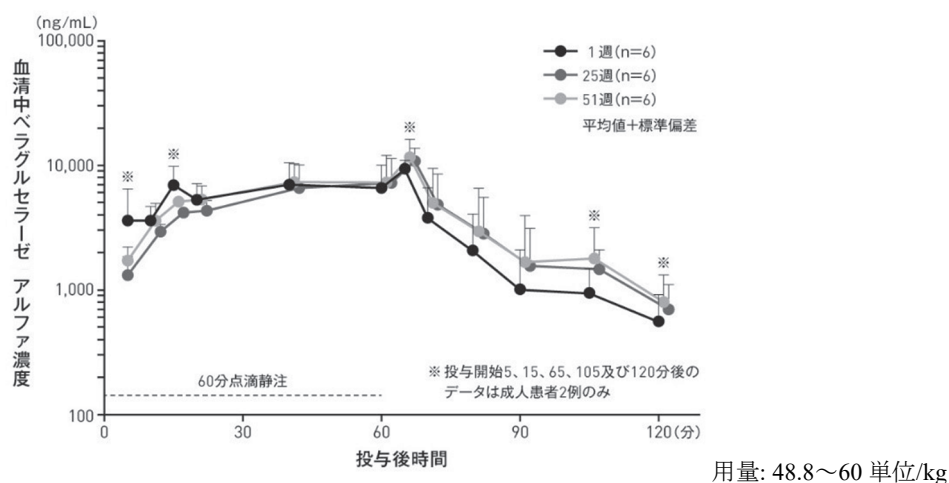
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

イミグルセラ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分かけて隔週点滴静脈内投与したとき、血清中ベラグルセラゼ 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、消失は一相性を示した（下図）。初回、隔週投与25週及び51週時の薬物動態パラメータを下表に示す<sup>20)</sup>。1週目、25週目及び51週目における薬物動態プロファイル及びパラメータに有意な変化は認められなかった（一元配置分散分析）。

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 <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	T <sub>1/2</sub>	CL	V <sub>ss</sub>
		分	μg/mL	分・μg/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及び用量は「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) 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  
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) 消失速度定数  
該当資料なし

(4) クリアランス  
4.0 mL/分/kg (日本人)

(5) 分布容積  
51~63 mL/kg (日本人)

(6) その他  
該当資料なし

## 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

#### 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>

ラットにベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）の  $^{125}\text{I}$  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<sup>21)</sup>。

##### (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

ベラグルセラゼ アルファは、天然の酵素であるグルコセレブロシダーゼの遺伝子組換え型を精製したものであり、既知の機序を経て低分子たん白質及び単一アミノ酸に分解される。従って代謝試験は実施しなかった。

##### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

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  $^{125}\text{I}$  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<sup>21),22)</sup>。

## 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

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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 [8.1 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（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照）。

### 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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 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.、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 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。

8.3 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。

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。[5.3 参照]

<解説>

8.1 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 reaction\*（有害事象）に関連する致死的又は極めて重大な症例発現は認められなかったが、infusion 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 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 reaction:投与開始後 24 時間以内（HGT-GCB-087/TKT032/HGT-GCB-039/TKT034/ HGT-GCB-044 試験においては 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。

8.2 海外コア試験（TKT025 試験、TKT032 試験、HGT-GCB-039 試験及び TKT034 試験）において抗ペラグルセラゼ 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 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 reaction:投与開始後 24 時間以内（HGT-GCB-087/TKT032/HGT-GCB-039/TKT034/ HGT-GCB-044 試験においては 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。

8.3 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。

8.4 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。

## 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. 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

[8.1 参照]

### (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。

<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。

(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。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

4歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

<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歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。」と設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下していることが多い。

<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。

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 Infusion 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と関連する反応) (頻度不明)

重篤な infusion 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 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。

また、本剤の投与中に infusion 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。[7.1、8.1 参照]

<解説>

Infusion reaction の発現リスクが考えられる。

国内臨床試験では、infusion reaction がイミグルセラ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 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 (「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照)。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	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
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、じん麻疹、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	

<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。

## ■臨床試験における副作用一覧

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した 50.0% (3/6 例) 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 16.7% : 各 1 例) であった。Infusion reaction は 16.7% (1 例) に認められた。

海外臨床試験において、本剤を投与した 46.8% (44/94 例) 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 10.6% (10 例)、浮動性めまい 7.4% (7 例)、関節痛 6.4% (6 例)、悪心 6.4% (6 例)、背部痛 5.3% (5 例) 等であった。Infusion reaction は 39.4% (37 例) に認められた。(承認時)

## 酵素補充療法歴のある患者を対象とした試験

[海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TKT034 試験) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (HGT-GCB-087 試験)]

	TKT 034	HGT- GCB- 087
安全性解析対象例数	40	6
副作用発現例数 (%)	11 (27.5)	3 (50.0)

副作用名	発現症例数 (%)	
	TKT 034	HGT- GCB- 087
免疫系障害	1 ( 2.5)	0
アナフィラキシー様反応	1 ( 2.5)	0
神経系障害	4 (10.0)	0
頭痛	2 ( 5.0)	0
浮動性めまい	2 ( 5.0)	0
錯感覚	1 ( 2.5)	0
味覚異常	1 ( 2.5)	0
心臓障害	1 ( 2.5)	0
動悸	1 ( 2.5)	0
血管障害	2 ( 5.0)	0
高血圧	2 ( 5.0)	0
潮紅	1 ( 2.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 ( 5.0)	0
咽喉頭疼痛	1 ( 2.5)	0
呼吸困難	1 ( 2.5)	0
胃腸障害	5 (12.5)	1 (16.7)
上腹部痛	1 ( 2.5)	0
悪心	3 ( 7.5)	1 (16.7)
口内乾燥	1 ( 2.5)	0
嘔吐	0	1 (16.7)

副作用名	発現症例数 (%)	
	TKT 034	HGT- GCB- 087
筋骨格系及び結合組織障害	5 (12.5)	0
関節痛	3 ( 7.5)	0
背部痛	1 ( 2.5)	0
筋骨格硬直	1 ( 2.5)	0
腱炎	1 ( 2.5)	0
腎及び尿路障害	1 ( 2.5)	0
蛋白尿	1 ( 2.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (12.5)	0
疲労	3 ( 7.5)	0
倦怠感	2 ( 5.0)	0
胸部不快感	1 ( 2.5)	0
冷感	1 ( 2.5)	0
熱感	1 ( 2.5)	0
歩行障害	1 ( 2.5)	0
疼痛	1 ( 2.5)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (16.7)
湿疹	0	1 (16.7)
眼障害	0	1 (16.7)
網膜剥離	0	1 (16.7)
増殖性網膜症	0	1 (16.7)

初回投与時又は初回投与後から最終投与の30日後までに発現した有害事象。

副作用は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version 15.1」に基づき分類した。

承認時評価資料

酵素補充療法歴のない患者を対象とした試験

〔海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（TKT025 試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（TKT032 試験及びHGT-GCB-039 試験）〕

	TKT 025	TKT 032		HGT- GCB- 039
		45 単位/kg	60 単位/kg	
安全性解析対象例数	12	13	12	17
副作用発現例数 (%)	10 (83.3)	9 (69.2)	6 (50.0)	8 (47.1)

副作用名	発現症例数 (%)			
	TKT 025	TKT 032		HGT- GCB- 039
		45 単位/kg	60 単位/kg	
感染症及び寄生虫症	0	0	1 ( 8.3)	0
股部白癬	0	0	1 ( 8.3)	0
血液及びリンパ系障害	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	1 ( 5.9)
血小板減少症	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
血小板血症	0	0	0	1 ( 5.9)
免疫系障害	0	0	0	1 ( 5.9)
過敏症	0	0	0	1 ( 5.9)
神経系障害	0	3 (23.1)	3 (25.0)	3 (17.6)
頭痛	2 (16.7)	2 (15.4)	2 (16.7)	2 (11.8)
浮動性めまい	3 (25.0)	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
片頭痛	1 ( 8.3)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 ( 5.9)
傾眠	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
振戦	1 ( 8.3)	0	0	0
灼熱感	1 ( 8.3)	0	0	0
眼障害	0	1 ( 7.7)	0	1 ( 5.9)
眼乾燥	0	0	0	1 ( 5.9)
眼瞼浮腫	0	1 ( 7.7)	0	0
心臓障害	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
頻脈	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
血管障害	0	2 (15.4)	3 (25.0)	1 ( 5.9)
低血圧	0	1 ( 7.7)	2 (16.7)	1 ( 5.9)
高血圧	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
潮紅	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1 ( 7.7)	0	0
鼻漏	0	1 ( 7.7)	0	0
湿性咳嗽	0	1 ( 7.7)	0	0
胃腸障害	3 (25.0)	0	1 ( 8.3)	1 ( 5.9)
下痢	0	0	1 ( 8.3)	0
嘔吐	0	0	0	1 ( 5.9)
腹痛	1 ( 8.3)	0	0	0
悪心	2 (16.7)	0	0	1 ( 5.9)
歯肉炎	0	0	1 ( 8.3)	0

副作用名	発現症例数 (%)			
	TKT 025	TKT 032		HGT- GCB- 039
		45 単位/kg	60 単位/kg	
皮膚及び皮下組織障害	0	2 (15.4)	1 ( 8.3)	2 (11.8)
そう痒症	0	0	0	1 ( 5.9)
点状出血	0	2 (15.4)	1 ( 8.3)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (11.8)
紫斑	0	1 ( 7.7)	0	0
発疹	0	0	0	1 ( 5.9)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 ( 5.9)
扁平苔癬	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	4 (33.3)	3 (23.1)	1 ( 8.3)	1 ( 5.9)
骨痛	2 (16.7)	0	1 ( 8.3)	0
関節痛	0	2 (15.4)	0	1 ( 5.9)
背部痛	2 (16.7)	2 (15.4)	0	0
四肢痛	1 ( 8.3)	0	0	1 ( 5.9)
筋痙縮	0	1 ( 7.7)	0	0
関節炎	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	0	0	0	1 ( 5.9)
骨盤痛	0	0	0	1 ( 5.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 ( 8.3)	2 (15.4)	1 ( 8.3)	2 (11.8)
発熱	0	0	0	0
無力症	1 ( 8.3)	1 ( 7.7)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 ( 5.9)
冷感	0	1 ( 7.7)	1 ( 8.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 ( 5.9)
悪寒	0	0	1 ( 8.3)	0
異常感	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0
臨床検査	2 (16.7)	0	0	1 ( 5.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 ( 5.9)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 ( 5.9)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0
体温上昇	2 (16.7)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 ( 7.7)	0	0
損傷	0	1 ( 7.7)	0	0

初回投与時又は初回投与後から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象。

副作用は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version 15.1」に基づき分類した。

承認時評価資料

重篤な有害事象は、HGT-GCB-087 試験で網膜剥離 16.7% (1 例)、TKT032 試験で 60 単位/kg 群において大発作痙攣 8.3% (1 例)、HGT-GCB-039 試験で本剤群において 17.6% (3 例) (血小板減少症、痙攣、アレルギー性皮膚炎で各 5.9% : 各 1 例)、TKT034 試験で 10.0% (4 例) (アナフィラキシー様反応、顔面腫脹及び蕁麻疹、薬物過敏症、関節痛で各 2.5% : 各 1 例) に認められた。TKT025/TKT025EXT 試験、HGT-GCB-044 試験においては認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、TKT034 試験でアナフィラキシー様反応 2.5% (1 例) に認められた。HGT-GCB-087 試験、TKT025/TKT025EXT 試験、TKT032 試験、HGT-GCB-039 試験、HGT-GCB-044 試験においては認められなかった。

死亡に至った有害事象は HGT-GCB-044 試験で本剤群において痙攣 6.3% (1 例) が認められたが、治験薬との関連はなく、ゴーシェ病の進行に関連すると判断された。HGT-GCB-087 試験、TKT025/TKT025EXT 試験、TKT032 試験、HGT-GCB-039 試験、TKT034 試験においては認められなかった。

## 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 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) 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) を採取する。[7.1 参照]
- (3) 溶解するときは静かに混和し、振盪は避けること。
- (4) 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。

##### 14.1.2 生理食塩液での希釈時

- (1) 注射用シリンジで日局生理食塩液 (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、患者の体重あたりで計算した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日局生理食塩液バッグに加え希釈し点滴液とする。[7.1 参照]
- (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。

14.1.3 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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 孔径 0.2µm フィルターを使用して投与すること。

14.2.2 他剤との混注は避けること。

<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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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) 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 ヶ月、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

#### (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

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

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 ヶ月、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 ヶ月、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)。 投与直後に一過性の顔又は足の発 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 ヶ 月、隔週	17	17 mg/kg 投与まで影響なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

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、足又は顔の 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 雌の生殖能及び受胎能 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、足又は顔の発赤・ 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 まで生殖パラ メータへの影響又は発 生毒性なし
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、足又は顔の腫脹が 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

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

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 <sub>50</sub> ) 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<sup>注)</sup>  
<sup>注)</sup> 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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

個包装開封後は遮光保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資料：ゴーシェ病ガイドブック

### 6. 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）

### 7. 国際誕生年月日

2010年2月26日

### 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
ビプリブ点滴静注用 400単位	2014年7月4日	22600AMX00762000	2014年9月2日	2014年9月2日

### 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

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025年12月10日  
内容：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第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。

## 11. 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）（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 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 システムコード
ピプリブ点滴 静注用400単位	3959416F1020	3959416F1020	199105501	622365301

## 14. 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。

診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（令和4年3月4日 保医発0304第1号）

別添1 第2章 特掲診療料 第2部 在宅医療 第3節 薬剤料 C200（1）薬剤

次の厚生労働大臣の定める注射薬に限り投与することができる。

（薬剤名省略）

上記において、ベラグルセラゼ アルファ製剤は【厚生労働大臣の定める注射薬】に指定されている。

別添3 区分01 薬剤調製料（5）注射薬

イ 注射薬のうち支給できるものは、在宅医療における自己注射等のために投与される薬剤（薬剤名省略）に限る。

上記において、ベラグルセラゼ アルファ製剤は、在宅医療における自己注射等のために投与される薬剤に指定されている。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績② (2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.9)
- 2) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績⑥ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.3.3)
- 3) 井田 博幸 他：小児科診療 2015；78 (1)：131-138
- 4) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績③ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.1)
- 5) Gonzalez DE, et al. Am J Hematol. 2013；88 (3)：166-171 (PMID：23386328)
- 6) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績④ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2)
- 7) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績⑤ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.2)
- 8) Ben Turkia H, et al. Am J Hematol. 2013；88 (3)：179-184 (PMID：23400823)
- 9) Cox TM, J Inherit Metab Dis. 2001；24 (Suppl 2)：106-121 (PMID：11758671)
- 10) Boot RG, et al. Blood. 2004；103 (1)：33-39 (PMID：12969956)
- 11) Zimran A, et al. Am J Hematol. 2013；88 (3)：172-178 (PMID：23339116)
- 12) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績⑦ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.6)
- 13) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績⑧ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.3.6)
- 14) Zimran A, et al. Blood. 2010；115 (23)：4651-4656 (PMID：20299511)
- 15) Elstein D, et al. Blood Cells Mol Dis. 2011；47 (1)：56-61 (PMID：21536468)
- 16) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績⑨ (2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.7)
- 17) Brumshtein B, et al. Glycobiology 2010；20 (1)：24-32 (PMID：19741058)
- 18) Deegan PB, et al. Drug Des Devel Ther. 2012；6：81-106 (PMID：22563238)
- 19) ベラグルセラージェ アルファの非臨床薬理試験成績 (2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2)
- 20) ベラグルセラージェ アルファの臨床試験成績① (2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2)
- 21) ベラグルセラージェ アルファの非臨床薬物動態試験成績① (2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4)
- 22) ベラグルセラージェ アルファの非臨床薬物動態試験成績② (2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.6)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外 70 ヶ国で承認されている（2025 年 2 月現在）。

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り、外国での承認状況とは異なる。

#### 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

#### 6. 用法及び用量

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。（2025 年 12 月現在）

国名	米国	欧州連合（EU）
会社名	Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
販売名	VPRIV™ (velaglucerase 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ーゼ 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	VPRIV 投与前の推奨事項： VPRIV の投与は、アナフィラキシーを含む過敏症反応への対処法に精通した医療従事者の監視下で行う。 VPRIV の投与は、適切な医学的モニタリング及び心肺蘇生装置による救急処置が行える体制が整った医療機関で開始すること。  酵素補充療法治療歴のない患者における推奨開始用量： 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。  イミグルセラーゼから 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ーゼを現在投与されている成人	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ー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。

	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。	
--	---	--

## 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

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。</p>
--

<p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。乳汁中への移行は不明である。</p>
--

米国の添付文書（2024年7月改訂）

<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>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 (<i>see Data</i>).</p> <p>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.</p> <p><i>Clinical Considerations</i></p> <p><u>Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk</u></p> <p>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.</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>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/m<sup>2</sup>, about 1.8 times the recommended human dose of 60 Units/kg or 1.5 mg/kg or 55.5 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, about 4.3 times the recommended human dose of 60 Units/kg based</p>
--

55.5 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 reported cases from the pharmacovigilance database are insufficient to determine any effects on the breastfed infant or 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.

## ■ オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B2 (2020年11月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category B2

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### (2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

## 9.7 小児等

4歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 米国の添付文書及び欧州のSmPCにおける記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>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), Clinical Studies (14)]. The efficacy and safety of VPRIV has not been established in pediatric patients younger than 4 years of age.</p>

欧州の SmPC (2023 年 8 月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>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 (see section 5.1 for further information).</p> <p>The safety and efficacy of velaglucerase alfa in children below the age of 4 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>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.</p>
--------------------------	---

## **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**

#### **(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：

- ・適正使用ガイド

