

日本標準商品分類番号

873999

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

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

サデルガ[®]カプセル 100mg

CERDELGA[®]

エリグルスタット酒石酸塩

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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	1カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩100mg (エリグルスタットとして84mg) を含有
一般名	和名：エリグルスタット酒石酸塩 (JAN) 洋名：Eliglustat Tartrate (JAN)
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：2015年（平成27年）3月26日 薬価基準収載年月日：2015年（平成27年）5月20日 発売年月日：2015年（平成27年）9月1日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00~17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2016 年 7 月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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を掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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か審査・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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構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、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構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. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	
(2) 製剤の物性	7	
(3) 識別コード	7	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7	
2. 製剤の組成	7	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	
(2) 添加物	7	
(3) その他	7	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	
14. その他	9	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	10	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	14	
(3) 臨床薬理試験	16	
(4) 探索的試験	17	
(5) 検証的試験	19	
1) 無作為化並行用量反応試験	19	
2) 比較試験	19	
3) 安全性試験	21	
4) 患者・病態別試験	21	
(6) 治療的使用	22	
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)	22	
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	22	
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	23	
2. 薬理作用	23	
(1) 作用部位・作用機序	23	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	23	
(3) 作用発現時間・持続時間	25	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	26	
(1) 治療上有効な血中濃度	26	
(2) 最高血中濃度到達時間	26	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	26	
(4) 中毒域	28	
(5) 食事・併用薬の影響	28	
(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	30	
2. 薬物速度論的パラメータ	30	
(1) 解析方法	30	
(2) 吸収速度定数	30	
(3) バイオアベイラビリティ	31	
(4) 消失速度定数	31	

(5) クリアランス	31	14. 適用上の注意	49
(6) 分布容積	31	15. その他の注意	49
(7) 血漿蛋白結合率	31	16. その他	49
3. 吸収	32		
4. 分布	32	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	32	1. 薬理試験	50
(2) 血液－胎盤関門通過性	32	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に	
(3) 乳汁への移行性	33	関する項目」参照)	50
(4) 髄液への移行性	33	(2) 副次的薬理試験	50
(5) その他の組織への移行性	33	(3) 安全性薬理試験	50
5. 代謝	34	(4) その他の薬理試験	52
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	2. 毒性試験	52
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の		(1) 単回投与毒性試験	52
分子種	35	(2) 反復投与毒性試験	53
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	35	(4) その他の特殊毒性	55
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	35		
6. 排泄	35	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	35	1. 規制区分	56
(2) 排泄率	35	2. 有効期間又は使用期限	56
(3) 排泄速度	36	3. 貯法・保存条件	56
7. トランスポーターに関する情報	36	4. 薬剤取扱い上の注意点	56
8. 透析等による除去率	36	(1) 薬局での取り扱い上の留意点に	
		ついて	56
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
1. 警告内容とその理由	37	(患者等に留意すべき必須事項等)	56
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	37	(3) 調剤時の留意点について	56
3. 効能又は効果に関連する使用上の		5. 承認条件等	56
注意とその理由	38	6. 包装	57
4. 用法及び用量に関連する使用上の		7. 容器の材質	57
注意とその理由	38	8. 同一成分・同効薬	57
5. 慎重投与内容とその理由	38	9. 国際誕生年月日	57
6. 重要な基本的注意とその理由及び処		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
置方法	39	11. 薬価基準収載年月日	57
7. 相互作用	41	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更	
(1) 併用禁忌とその理由	42	追加等の年月日及びその内容	57
(2) 併用注意とその理由	43	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
8. 副作用	45	及びその内容	58
(1) 副作用の概要	45	14. 再審査期間	58
(2) 重大な副作用と初期症状	45	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
(3) その他の副作用	45	16. 各種コード	58
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検		17. 保険給付上の注意	58
査値異常一覧	46		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手		XI. 文献	
術の有無等背景別の副作用発現頻		1. 引用文献	59
度	47	2. その他の参考文献	59
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び			
試験法	48	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	48	1. 主な外国での発売状況	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48	2. 海外における臨床支援情報	60
11. 小児等への投与	48		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48	XIII. 備考	
13. 過量投与	49	その他の関連資料	62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サデルガ®カプセル100mg（以下、サデルガ、一般名エリグルスタット酒石酸塩）は、米国 Genzyme 社により創製され、経口治療薬として開発された、ゴーシェ病に対する新しい作用機序を有する基質合成抑制療法治療薬である。

ゴーシェ病の治療としては、日本では1996年より酵素補充療法が導入されている。酵素補充療法は遺伝子組換え技術によって、欠損あるいは低下したグルコセブロシダーゼを補充し、過剰に蓄積した基質グルコシルセラミドを代謝分解し、症状を緩和する治療法である。それに対し、サデルガは基質グルコシルセラミドの合成を阻害する作用機序を持つ。酵素補充療法は隔週で点滴静注する必要があるため、経口薬の開発が急がれていた。

サデルガは欧米を含む国・地域において、第Ⅱ・Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、米国・欧州において2013年9月に承認申請され、米国では2014年8月、欧州では2015年1月に承認された。

日本においては2011年3月に希少疾病用医薬品指定を受け、さらに本剤は、日本人ゴーシェ病Ⅰ型患者10例を含む国際共同第Ⅲ相試験（EDGE 試験）の中間解析結果に加え、海外で実施された主要な第Ⅲ相試験（ENGAGE 試験、ENCORE 試験）及び第Ⅱ相試験の結果を基に審査・評価された。これらの臨床試験の結果を基に製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認を取得した。

2007年12月	欧州で希少疾病用医薬品指定
2008年9月	米国で希少疾病用医薬品指定
2011年3月	日本で希少疾病用医薬品指定
2013年8月	オーストラリアで希少疾病用医薬品指定
2013年9月	欧州、米国において承認申請
2013年12月	オーストラリアにおいて承認申請
2014年6月	日本において承認申請
2014年8月	米国で承認・発売
2015年1月	欧州で承認
2015年2月	オーストラリアで承認
2015年3月	日本で承認
2015年9月	日本で発売

(2015年9月現在)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) サデルガは日本で唯一の経口ゴーシェ病治療薬であり、グルコセブロシダーゼの欠損あるいは低下により過剰に蓄積するグルコシルセラミドの合成を阻害する（基質合成抑制療法）、新規作用機序を持つ薬剤である。（2015年5月現在）

（「Ⅵ－2. 薬理作用」の項参照）

2) サデルガはチトクローム P450（CYP）2D6遺伝子型に応じて用法・用量の調整を行うことが必要のため、投与に先立って CYP2D6遺伝子型を確認する必要がある。

（「Ⅴ－2. 用法及び用法」及び「Ⅷ－2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）

I. 概要に関する項目

3) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ENGAGE 試験) において、臓器容積 (脾腫大及び肝腫大) 及び血液学的評価項目 (ヘモグロビン値及び血小板数) についてプラセボ群に対し有意な改善が認められた。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

4) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、48カ月の長期投与により、脾容積、肝容積、血小板数、ヘモグロビン値の4つの主要評価項目すべてにおいてベスラインと比較し、有意な改善が認められた。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

5) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、骨髄浸潤、骨密度の変化から、ゴーシェ病に関連する骨症状に対して効果を示すことが示唆された。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

6) 酵素補充療法 (ERT) からサデルガへ切り換えたゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ENCORE 試験) において、サデルガは治療効果の安定性の維持に関してセレザイムに対して非劣性であることが確認された。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

7) 日本人10例を含む酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EDGE 試験) の中間解析結果において、5項目 (骨クリーゼ、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積) からなる有効性複合評価項目を達成した患者の割合 (最終評価時点) は全体で83% (137/165例) であり、薬物動態、有効性及び安全性は日本人と日本人以外で大きな差はなかった。また、日本人は全ての患者 (10/10例) で5項目からなる有効性複合評価項目を達成した。

(「V-3. 臨床成績」の項参照)

8) 国内外で実施されたゴーシェ病 I 型患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、日本人10例を含む393例に本剤が投与された。393例中、副作用が報告された症例は、159例 (40.5%) であった。主な副作用は、頭痛21例 (5.3%)、浮動性めまい18例 (4.6%)、下痢17例 (4.3%)、消化不良16例 (4.1%) であった。重大な副作用は失神3例 (1%) であった。日本人10例中、副作用が報告された症例は2例、5件であった。

報告された副作用は悪心、嘔吐、失神、嗅神経障害、皮膚炎が各1件であった。(申請時)

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サデルガ®カプセル100mg

(2) 洋名

CERDELGA® 100mg capsule

(3) 名称の由来

Cer・del・ga

Cer : ceramide (セラミド)

Del : スペイン語の前置詞 del (de+el) 「～の (of the)」を意味する

Ga : Gaucher (ゴーシェ)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エリグルスタット酒石酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

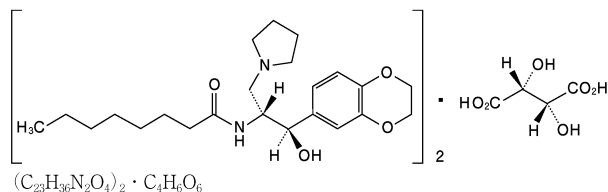
Eliglustat Tartrate (JAN)

Eliglustat (INN)

(3) ステム

酵素阻害薬 : -stat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $(C_{23}H_{36}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_6O_6$

分子量 : 959.17

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)

N-[(*1R,2R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(*2R,3R*)-tartrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : (*1R,2R*)-Octanoic acid[2-(2',3'-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethylethyl]amide-L-tartaric acid salt

治験番号 : Genz-112638

7. CAS 登録番号

928659-70-5 (Eliglustat Tartrate)

491833-29-5 (Eliglustat)

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～微黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

エリグルスタット酒石酸塩の水及びその他の溶媒への溶解性を下表に示す。

表Ⅲ－１． エリグルスタット酒石酸塩の溶解性

溶媒	溶解性 (mg/mL)
水	>200
メタノール	>200
ジクロロメタン	100
エタノール	39
トルエン	<5
2-プロパノール	<5
アセトニトリル	<5
酢酸エチル	<5
アセトン	<5
t-ブチルメチルエーテル	<5
1,4-ジオキサン	<5
テトラヒドロフラン	<5
0.1mol/L 塩酸試液、pH1.0	≥2
0.05mol/L リン酸緩衝液、pH4.5	≥2
0.05mol/L リン酸緩衝液、pH6.8	≥2
0.05mol/L リン酸緩衝液、pH7.5	≥2

(3) 吸湿性

25℃で動的水蒸気吸脱着測定試験を実施した結果、エリグルスタット酒石酸塩の水分の吸収は相対湿度90%で約0.4%であり、非吸湿性であることが示された。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：168℃

(5) 酸塩基解離定数

エリグルスタットの酸解離定数 (pKa) : 8.79±0.03

(6) 分配係数

pH1.0～12.0の範囲で測定したエリグルスタットの分配係数 (Log P) は2.84±0.06、及び固有溶解度 (-Log So) は3.77±0.12 (So=68.4 μg/mL) であった。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－２

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	ポリエチレン袋 (二重密閉) ＋ 金属製ドラム	60 ヶ月	変化なし	
	30±2℃/ 75±5%RH		60 ヶ月	変化なし	
	40±2℃/ 75±5%RH		12 ヶ月	変化なし	
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH				
苛酷試験	光	総照度：120万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	シャーレ 石英製の蓋	10 サイクル	変化なし
	熱	70℃	褐色ガラス瓶 (施栓)	6 週間	変化なし
	湿度	75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 週間	変化なし

試験項目：性状（外観、色）、不純物、キラル分析、定量

3. 有効成分の確認

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

大きさ (約)	 長径:18.0mm 短径:6.2mm 重量:331.0mg
色・剤型	光沢のある青緑色と乳白色の硬カプセル
外形	2号

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

GZ02

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩100mg
(エリグルスタットとして84mg) を含有

(2) 添加物

内容物：結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル
カプセル：ゼラチン、Candurin silver fine、黄色三二酸化鉄、青色2号

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C/ 60±5%RH	PTP	36ヵ月	変化なし
	30±2°C/ 75±5%RH		36ヵ月	変化なし
	加速試験		40±2°C/ 75±5%RH	6ヵ月
苛酷試験	光	シャーレ (開放)	4サイクル	変化なし
	熱		60°C	14日間
	温度 サイクル	-20°C、40°C (交互に各3日間)	PTP	4サイクル (24日間)

試験項目：性状（外観）、含量、分解生成物、溶出性、微生物限度*

*：苛酷試験では、微生物限度は試験項目に含まない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

方法：国際調和試験である溶出試験法パドル法

条件：試験液－0.1mol/L 塩酸試液（900mL）

攪拌速度－毎分75回転

結果：30 分間の Q 値は80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

加水分解生成物及び酸化分解生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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

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Ⅱ型及びⅢ型に対する本剤の使用経験はないため、使用する場合は、患者に十分説明した上で、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 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。

<解説>

- (1) ゴーシェ病は「ライソゾーム病」として特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、指定の際の判断基準として確定診断方法が定められていることから、確定診断された患者にのみ使用することとした。
- (2) 国内外の臨床試験において、ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型の患者における有効性、安全性に関する成績が得られていないことから設定した。
- (3) 国内外の臨床試験の結果では、神経症状を有している患者への投与は行われておらず、また、動物実験の結果からも本剤の神経症状に対する効果は期待できないと考え設定した。

2. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<解説>

健康被験者及びゴーシェ病Ⅰ型患者に対する薬物動態解析で、本剤の薬物動態は肝チトクローム酵素である CYP2D6 の表現型に大きく影響されていることが判明した。表現型には、CYP2D6 の活性が欠損している（Poor Metabolizer、PM）、CYP2D6 の活性が低い（Intermediate Metabolizer、IM）、CYP2D6 の活性が通常（Extensive Metabolizer、EM）、CYP2D6 の活性が過剰（Ultra Rapid Metabolizer、URM）が存在し、PM では代謝を受けにくいため血中濃度が高くなり有害事象の発現のおそれがあり、また、URM では迅速に代謝されるため、効果が減弱するおそれがあることがわかった。そこで、投与前に患者の CYP2D6 表現型を確認し、EM 及び IM 患者には1回100mg を1日2回投与することとした。これらの表現型に限定した1回100mg、1日2回投与は十分な効果と安全性が期待できる推奨用量と考えられる。

V. 治療に関する項目

■用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤使用時には投与に先立って CYP2D6 遺伝子型を確認すること。[「薬物動態」の項参照]
- (2) 併用する薬剤が CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に該当するのかが確認し、下表を参考に、用法・用量の調整を行うこと。[「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]

	CYP2D6EM の患者	CYP2D6IM の患者
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を併用	禁忌	禁忌
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用	1回100mg を1日1回	1回100mg を1日1回
CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用	1回100mg を1日1回	禁忌

CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤については「相互作用」の項を参照し、強い阻害作用を有するもの又は中程度の阻害作用を有するものに該当するかを確認すること。

- (3) CYP2D6 の活性が通常患者 (EM) 及び活性が低い患者 (IM) 以外には、下記を参考にすること。[「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- ・ CYP2D6 の活性が欠損している患者 (PM) には、本剤の血中濃度が上昇するため投与を避けることが望ましいが、投与する場合は、1回100mg 1日1回投与を目安とし、慎重に投与すること。
 - ・ CYP2D6 の活性が過剰な患者 (Ultra Rapid Metabolizer、URM) では本剤の血中濃度が低くなり、効果が減弱するおそれがあるため、投与を避けることが望ましい。
 - ・ CYP2D6 遺伝子型により CYP2D6 代謝能が判別不能の患者には投与を避けることが望ましい。
- (4) 本剤の服用を忘れた場合は、1回分を次の服用時間に服用し、一度に2回分を服用しないよう患者に指導すること。

<解説>

- (1) CYP2D6 の活性が欠損している患者 (CYP2D6 Poor Metabolizer、PM) では代謝を受けにくいいため血中濃度が高くなり有害事象の発現のおそれがあり、また、CYP2D6 の活性が過剰な患者 (CYP2D6 Ultra Rapid Metabolizer、URM) では迅速に代謝されるため効果が減弱するおそれがあるため、投与前に CYP2D6 表現型を確認する必要があると考え設定した。
- (2) 併用する薬剤が CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に該当する場合には、本剤の血中濃度が上昇し、QT 延長等を生じる可能性があるため、各表現型の患者毎に、併用する薬剤の組み合わせにより、用法・用量の調節を行う必要があるため設定した。
「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照
- (3) PM では代謝を受けにくいいため血中濃度が高くなり有害事象の発現のおそれがあり、減量する必要があるため設定した。URM では迅速に代謝され効果が減弱するおそれがあるため、また CYP2D6 代謝能が判別不能の患者は上記の Metabolizer と同様の特性も考えられるため、投与を避けることが望ましいと設定した。
「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照
- (4) 一度に2回分を投与すると、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料は、日本人患者10例を含む治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者を対象とした GZGD03109 (EDGE) 試験、酵素補充療法又は基質合成抑制療法による治療を過去に一度も又は直近に受けていないゴーシェ病 I 型患者 (未治療患者) を対象とした GZGD02507 (ENGAGE) 試験及び GZGD00304 (第 II 相) 試験、並びに長期間の酵素補充療法により安定性が認められたゴーシェ病 I 型患者を対象に酵素補充療法から本剤への切り替えを評価した GZGD02607 (ENCORE) 試験の4試験及び海外第 I 相試験で構成された。

参考資料は海外第 I 相試験12試験で構成された。

なお、GZGD03109 (EDGE) 試験は、本申請時には盲検下の主要解析期は進行中であるため、中間解析結果 (導入期) のみを本申請に含めた。

表 V - 1. 評価資料

Phase 試験番号	試験デザイン	対象/例数	薬物 動態	有効 性	安全 性
酵素補充療法治療歴を問わない患者 (日本人を含む)					
日本を含む国際共同第 III 相試験 : 導入期 (GZGD03109、EDGE 試験)	非盲検 多施設共同	ゴーシェ病 I 型患者 170 例 (日本人 10 例、 日本人以外 160 例)	○	○	○
未治療患者					
海外第 II 相試験 (GZGD00304 試験)	非盲検 多施設共同	ゴーシェ病 I 型患者 26 例	○	○	○
海外第 III 相試験 (GZGD02507、 ENGAGE 試験)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	ゴーシェ病 I 型患者 40 例 (本剤 20 例、プラセボ 20 例)	○	○	○
酵素補充療法から切り替えた患者					
海外第 III 相試験 (GZGD02607、ENCORE 試験)	無作為化 非盲検 実薬対照 多施設共同	ゴーシェ病 I 型患者 159 例 (本剤 106 例、イミグルセ ラーゼ 53 例)	○	○	○
健康被験者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験					
海外第 I 相試験 (GZGD01707 試験)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 期クロスオーバー	健康被験者 47 例	○	—	○

V. 治療に関する項目

表 V-2. 参考資料

Phase 試験番号	試験デザイン	対象/例数	薬物 動態	有効 性	安全 性
バイオアベイラビリティ (BA) 試験					
海外第 I 相試験 (GZGD00404試験)	非盲検 2期クロスオーバー	健康被験者24例	○	—	○
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験					
海外第 I 相試験 (GZGD03811試験)	無作為化 非盲検 2剤2投与順序4期繰 り返しクロスオー バー	健康被験者22例	○	—	○
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験					
海外第 I 相試験 (GZGD00103試験)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者99例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD00204試験)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者36例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD02107試験)	非盲検 4期固定順序	健康被験者10例	○	—	○
外因性要因を検討した薬物動態試験					
海外第 I 相試験 (GZGD02007試験)	非盲検 3期固定順序	健康被験者36例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD01807試験)	非盲検 3期固定順序	健康被験者36例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD02707試験)	非盲検 2期固定順序	健康被験者30例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD01907試験)	無作為化 非盲検 1、2、3期：クロス オーバー 4期：固定順序	健康被験者24例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD02407試験)	非盲検 固定順序2期クロス オーバー	健康被験者25例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD03610試験)	非盲検 固定順序2期クロス オーバー	健康被験者28例	○	—	○
海外第 I 相試験 (GZGD04112試験)	非盲検 固定順序2期クロス オーバー	健康被験者14例	○	—	○

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 日本人を含む酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者における国際共同第Ⅲ相試験：導入期 (GZGD03109、EDGE 試験)¹⁾

日本人を含む酵素補充療法の治療歴を問わない18～75歳のゴーシェ病 I 型患者170例 (CYP2D6 EM は131例、IM は23例、PM は7例、URM は3例、不明は6例) を対象に、本剤を26～78週間経口投与した。本剤の用法・用量は1回50mg を1日2回 (日本人では投与1日目は1回50mg を1日1回、投与2日目以降は1回50mg を1日2回) 投与から開始し、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50、100又は150mg を1日2回に用量調節された。165例中137例が5項目 (骨クリーゼ、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積) からなる有効性複合評価項目を達成した。日本人10例 (CYP2D6EM は6例、IM は3例、不明は1例) はいずれも酵素補充療法の治療歴がある患者であり、全例で有効性複合評価項目を達成した。

1) 社内資料：酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者における国際共同試験

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

2) 海外試験 (外国人データ)

①未治療ゴーシェ病 I 型患者における海外第Ⅲ相試験 (GZGD02507、ENGAGE 試験)²⁾

ゴーシェ病 I 型患者を対象に第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。脾腫があり、血小板減少症及び/又は貧血の患者72例が選出され、40例が登録された。脾容量で層別化され、本剤群 (50又は100mg1日2回; n=20) 又はプラセボ群 (n=20) に1:1で割り付けられ、9ヵ月間投与された。主要評価項目はベースラインから9ヵ月の脾容積 (MN) の変化; 二次評価項目はヘモグロビン値の変化量及び肝容積と血小板数の変化率とした。全ての患者は脾腫及び血小板減少症 (多くは中等度又は重度)、ほとんどの患者は軽度又は中等度の肝腫、20%の患者は軽度の貧血であった。脾臓容積の最小二乗平均は本剤群で27.77% (95%CI: -32.57%から-22.97%) (13.89MN から10.17MN) 低下したのに対し、プラセボ群では2.26% (95%CI: -2.54%から7.06%) (12.50MN から12.84MN) に増加し、絶対治療差は-30.03% (95%CI: -36.82%から-23.24%; p<0.001) であった。副次評価項目について、最小二乗平均の群間絶対差はヘモグロビン値が1.22g/dL (95%CI: 0.57g/dL から1.88g/dL; p<0.001) 増加、肝容積が6.64% (95%CI: -11.37%から-1.91%; p=0.007) 減少、血小板数が41.06% (95%CI: 23.95%から58.17%; p<0.001) 増加となり、全て本剤が優れていた。重篤な有害事象は認められなかった。本剤群の1例が治療に関連しない理由により試験を中止した。40例中39例が非盲検延長試験に移行した。

MN: 正常値に対する倍数

2) Mistry P.K., et al.: JAMA, **313** (7): 695-706, 2015

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

V. 治療に関する項目

②未治療ゴーシェ病 I 型患者における海外第 II 相試験 (GZGD00304) ^{3)~5)}

ゴーシェ病 I 型患者26例 (女性16例、男性10例; 平均年齢34歳) を対象に国際共同非盲検非対照第 II 相試験を実施した。エリグルスタットの血漿中濃度に基づき本剤を50又は100mg 1日2回経口投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。登録基準は血小板減少症及び/又は貧血のある脾腫の患者。複合主要評価項目は52週後の3つの評価項目 (脾容積、ヘモグロビン値、血小板数) のうち2つ以上の改善であり、全患者の77% (95%CI: 58%から89%)、52週完了した22例の91% (95%CI: 72%から98%) が達成した。非盲検試験を4年間完了した19例において、平均ヘモグロビン値及び血小板数はそれぞれ $2.3 \pm 1.5 \text{g/dL}$ (ベースライン: $11.3 \pm 1.5 \text{g/dL}$) 及び95% (ベースライン: $68,700 \pm 21,200/\text{mm}^3$) 増加した。平均脾及び肝容積 (MN) はそれぞれ63% (ベースライン: $17.3 \pm 9.5 \text{MN}$) 及び28% (ベースライン: $1.7 \pm 0.4 \text{MN}$) 低下した。キトトリオシダーゼ及びケモカイン CCL-18の中央値はそれぞれ82%減少し、血漿中グルコシルセラミド及びガングリオシド GM3は正常化した。腰椎の平均骨密度 T-スコアは0.8 (60%) (ベースライン: -1.6 ± 1.1) 増加した。ゴーシェ細胞の骨髄浸潤を反映する大腿骨の骨髄暗部は18例中17例で低下又は安定した。骨クリーゼはなかった。ほとんどの有害事象は軽度で治療と関連がなかった。これらの結果は本剤の安全性及び有効性の1年及び2年報告を4年に拡大するものであった。

3) Lukina E., et al. : Blood, **116** (6) : 893-899 , 2010

4) Lukina E., et al. : Blood, **116** (20) : 4095-4098 , 2010

5) Lukina E., et al. : Blood Cells Mol. Dis., **53** (4) : 274-276 , 2014

注: 本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

③酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病 I 型患者における海外第 III 相試験

(GZGD02607、ENCORE 試験) ⁶⁾

酵素補充療法で安定しているゴーシェ病 I 型患者を対象に本剤の第 III 相無作為化国際共同非盲検非劣性試験を実施した。ゴーシェ病の治療のために酵素補充療法を3年以上受けている18歳以上の成人患者が登録された。39施設において、患者は無作為に2:1の割合で本剤の経口投与106例又はイミグルセラゼの注射54例に割り付けられ、12ヵ月間投与された。患者及び調査者は治療の割り当てを認識しているが、中央の臓器容積評価者はマスクされた。複合主要評価項目は血液学的変化と臓器容積が12ヵ月間安定 (ベースラインから、ヘモグロビンが 15g/L 以上低下しない、血小板数が25%以上低下しない、脾容積が正常値の倍数で25%以上増加しない、肝容積が正常値の倍数で20%以上増加しない) であった患者の割合であり、本剤群85% (84/99例) 及びイミグルセラゼ群94% (44/47例) であった (群間差-8.8%; 95%CI: -17.6%から4.2%)。95%CI の下限値の-17.6%は事前に設定した非劣性マージン25%の範囲内であった。動悸 (本剤群1例)、心筋梗塞 (本剤群1例) 及び精神異常 (イミグルセラゼ群1例) のために中止例が発生した。死亡例はなかった。治験治療下で発現した有害事象は本剤群106例のうち97例 (92%)、イミグルセラゼ群53例中42例 (79%) にみられた (ほとんどが軽度から中等度)。

6) Cox T.M., et al. : Lancet, **385** (9985) : 2355-2362 , 2015

注: 本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

海外試験（外国人データ）

1) 第 I 相単回投与試験（GZGD00103）⁷⁾

外国人健康成人男性被験者99例を対象に、エリグルスタット酒石酸塩水溶液を単回経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的効果を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験を実施した。プラセボ（各用量2例、30.0mg/kg のみ1例）又はエリグルスタット酒石酸塩水溶液0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、2.0、3.0、5.0、7.0、10.0、15.0、20.0mg/kg（各用量6例）及び30.0mg/kg（2例）を単回投与した。CYP2D6の遺伝子型の判定は実施しなかった。

30mg/kg で用量制限毒性（DLT）である浮動性めまいが1例で認められ、CTCAE グレード3と判断された。試験期間中、重篤な有害事象は報告されなかった。

エリグルスタット酒石酸塩群における主な副作用は、味覚異常64.9%（48/74例）、咽喉刺激感28.4%（21/74例）及び腹痛9.5%（7/74例）であった。

テレメトリーデータにより、無症候性の心房細動及び房室ブロック、症候性の徐脈が各1例に認められた。ECG では有害事象は認められなかったが、10mg/kg 以上投与された患者ではわずかに PR、QRS 及び QT/QTc 間隔の延長が見られた。線形混合効果モデル補正 QTcF 間隔から、QTcF 間隔を5ms 増加させる血漿中本剤濃度は240ng/mL 以下と考えられた。用量を漸増した群間で検査値に意味のある差は見られなかった。

7) Peterschmitt M.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51** (5) : 695-705 , 2011

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

2) 第 I 相反復投与試験（GZGD00204）⁷⁾

外国人健康成人男女被験者36例（本剤群：各用量8例、プラセボ群：各用量4例）を対象に、本剤を反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験を実施した。プラセボ又は本剤（50、200、350mg）を第1、2及び12日目に1日1回、第3～11日目に1日2回（本剤100、400又は700mg/日）投与した。

忍容性は、200mg 1日2回までの用量でおおむね良好であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群の1/12例、本剤200mg 群の1/8例、本剤350mg 群の5/8例（嘔吐3例、体位性めまい、暗点、各1例）認められ、投与中止に至った本剤350mg 群の5例中3例の嘔吐及び1例の体位性めまいは副作用と判断された。

本剤群における主な副作用は、悪心（11/24例、45.8%）、頭痛（6/24例、25.0%）、めまい又は起立性のめまい（5/24例、20.8%）、便秘、嘔吐及び食欲減退（各4/24例、16.7%）であった。重篤な有害事象及び用量制限毒性は認められなかった。

7) Peterschmitt M.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **51** (5) : 695-705 , 2011

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

V. 治療に関する項目

3) 第 I 相 QT/QTc 評価試験 (GZGD01707試験) ^{8)~11)}

外国人健康成人47例 (CYP2D6 EM : 32例、IM : 13例、PM : 2例) を対象に、モキシフロキサシン400mg を陽性対照として、本剤200mg (100mg 1日2回に対応する推定治療用量) 又は800mg*を単回投与したときの心再分極に及ぼす影響を無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー法にて評価した。PR、QRS 及び QTcF 間隔は全てベースラインと比べて用量依存的に増加した。QTcF 間隔のベースラインからの変化の片側95%信頼区間の上限は、本剤200mg で3.5msec、800mg で9.3msec であり、治療用量を超える用量で最大でも QTcF 間隔の軽度の増加であった。

同じデータを用いた線形混合効果モデルの結果においても、PR、QRS 及び QTcF 間隔の濃度依存的な延長がみられた。

副作用は、本剤200mg 群の3/44例に悪心、嘔吐、熱感、浮動性めまい及び頭痛が認められ、本剤800mg 群の8/45例に霧視、腹痛、下腹部痛、便秘、悪心、嘔吐、筋痛、浮動性めまい及び感覚鈍麻が認められ、プラセボ群で1/45例に筋骨格痛、モキシフロキサシン群で6/42例に悪心、嘔吐、空腹、浮動性めまい、感覚鈍麻及び咽喉刺激感が認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

* : CYP2D6 EM 又は IM に本剤100mg を1日2回投与し、中程度以上の CYP2D6阻害作用を有すると考えられる薬剤 (パロキセチン、テルビナフィン) と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) の両方を併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg 投与時の曝露量を上回ると想定される。また、CYP2D6 IM に本剤100mg 1日1回を中程度以上の CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) と併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg 投与時の曝露量が同程度以上になると想定される。さらに、CYP2D6 PM に本剤100mg 1日1回を中程度以上の CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) と併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg 投与時の曝露量を上回ると想定される。

8) 社内資料 : QT/QTc 評価試験

9) 社内資料 : パロキセチンとの併用試験

10) 社内資料 : ケトコナゾールとの併用試験

11) 社内資料 : リファンピシンの併用試験

注 : 本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 探索的試験

海外試験

未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした海外第 II 相試験 (GZGD00304) ^{3)~5)}

目的	ゴーシェ病 I 型患者に本剤50mg 又は100mg を1日2回、52週間投与し、有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同試験* ¹ *1 : 米国、ロシア、アルゼンチン、イスラエル及びメキシコの合計7施設で実施
対象	ゴーシェ病 I 型患者26例 主要解析期はベースラインから52週までとし、長期投与期は進行中である。 (主要解析期52週投与 (1年) : 26例、延長追跡解析-長期投与期48ヵ月投与 (4年) : 22例)

V. 治療に関する項目

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上のゴーシェ病 I 型との確定診断がなされている患者 ・正常値に対して10倍以上の脾容積と定義された脾腫大 ・登録前12ヵ月以内に基質合成抑制療法又は酵素補充療法による治療を受けていない又は3ヵ月以内にビスフォスフォネートによる治療を受けていない患者 ・以下のゴーシェ病 I 型の徴候/症状を1つ以上有する患者 <ul style="list-style-type: none"> －ヘモグロビン値が8.0～10.0g/dL (女性) 又は8.0～11.0g/dL (男性) －血小板数が45,000～100,000/mm³・脾臓の部分又は全摘術を受けていない患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・肝梗塞、出血性静脈瘤、神経障害又は肺疾患の徴候がある患者 ・登録前12ヵ月以内に新規の病理学的な骨疾患又は骨クリーゼがある患者 ・構造又は機能的な心臓の異常がある患者 ・明らかな合併症のある患者 ・ゴーシェ病以外の理由による貧血のある患者 ・妊婦又は授乳婦
<p>試験方法</p>	<p>1日目：50mg 単回投与 2日目～19日：1回50mg 1日2回投与 20日目～52週：10日目の時点でのトラフ値の血漿中濃度に基づき、1回50mg 又は1回100mg を1日2回投与 53週目～48ヵ月：同量を継続投与</p>
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：52週までの意義のある臨床反応のある患者*2の割合。 副次評価項目：4年までのヘモグロビン値、血小板数、脾容積(MN)*3及び肝容積(MN)*3のベースラインからの変化 *2：臨床的意義のある反応を示したと判断される患者；ベースラインで異常の場合、3項目の主要評価項目のうち少なくとも2項目の反応（ヘモグロビン [0.5g/dL 上増加]、血小板数 [15%以上増加]、及び脾容積 [MN15%以上減少]）がみられる患者。 *3：MN；正常値に対する倍数</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象及びバイタルサイン、理学的検査、神経学的検査、胸部 X 線、ECG 評価（ホルター及びテレメトリーを含む）、ECHO、臨床検査（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、NCV、及び神経心理学的検査のベースラインからの変化を評価した。</p>
<p>結果</p>	<p><u>有効性</u> 全投与患者の77%及び試験を完了した全患者の91%が本剤投与52 週後に複合主要有効性評価項目（ヘモグロビン値、血小板数、及び脾容積の複合的改善）を満たした（主要評価）。 さらに、ヘモグロビン値と血小板数の増加、脾容積及び肝容積の減少の4 項目全てにおいて統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が52 週までに認められ（p 値：<0.001）、4 年まで維持又は改善が継続した（副次評価）。</p> <p><u>安全性</u> 23/26例（88%）の患者に合計191の有害事象が認められ、そのうち因果関係が否定できない有害事象は、8/26例（31%）10件であり、すべて軽度であった（4年までの安全性解析）。ほとんど（7/10件）の副作用は74日以内に発現した。重篤な有害事象は5件3例に発現し、いずれも投与開始後1年以内に報告された。因果関係が否定できない重篤な有害事象は1 例であった（非持続性心室性頻脈）。死亡例は報告されなかった。</p>

3) Lukina E., et al. : Blood, **116** (6) : 893-899 , 2010

4) Lukina E., et al. : Blood, **116** (20) : 4095-4098 , 2010

5) Lukina E., et al. : Blood Cells Mol. Dis., **53** (4) : 274-276 , 2014

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

海外試験

①未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GZGD02507、ENGAGE 試験)²⁾

目的	ゴーシェ病 I 型患者に本剤を9ヵ月投与し、有効性と安全性を検証する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験* *：米国、ラテンアメリカ、カナダ、中東、北アフリカ、インド及び欧州の合計18施設で実施
対象	ゴーシェ病 I 型患者40例 (本剤20 例、プラセボ20 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・16歳以上のゴーシェ病 I 型との確定診断がなされている患者 ・無作為化前6ヵ月以内に基質合成抑制療法又は無作為化前9ヵ月以内に酵素補充療法による治療を受けていない患者 ・スクリーニング期に、以下のゴーシェ病の症状を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> －ヘモグロビン値が8.0～11.0g/dL (女性) もしくは8.0～12.0g/dL (男性) 及び/又は血小板数が50～130×10⁹/L －脾容積が正常値に対して6～30倍と定義された脾腫大 －肝容積が正常値に対して2.5倍未満 (肝腫大が認められる場合のみ) ・脾臓の部分又は全摘術を受けていない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ゴーシェ病に関連した神経障害又は肺疾患の徴候がある患者 ・現在、骨疾患の徴候がある患者 ・輸血依存の患者 ・無作為化前3ヵ月以内に治療を要するがまだ開始していない又は治療中でまだ安定していないゴーシェ病以外の原因による貧血のある患者
試験方法	本剤群とプラセボ群に1：1の割合で無作為に割り付けた。 本剤 1日目：50mg 単回投与 2日目～4週目：1回50mg 1日2回投与 4週目～9ヵ月：2週目の時点でのトラフ値の血漿中濃度に基づき、1回50mg 又は100mg を1日2回投与 プラセボ 1日目：プラセボ単回投与 2日目～9ヵ月：プラセボ1日2回投与
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：9ヵ月までの脾容積 (MN) の変化率 (%) とし、本剤群とプラセボ群を比較した。</p> <p>副次評価項目：9ヵ月までのヘモグロビン値の変化量、肝容積 (MN) の変化率 (%)、血小板数の変化率 (%)</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、重篤な有害事象及び特定の医学的事象 (MEOI)、12誘導 ECG、24時間双極誘導ホルターモニタリング、理学的検査、体重、体格指数 (BMI)、バイタルサイン、神経学的検査、精神状態短時間検査 (MMSE)、及び標準臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査、尿検査)</p>
結果	<p>有効性</p> <p>ベースラインから9ヵ月までの脾容積 (MN) の変化率 (主要評価項目)、ヘモグロビン値の変化量、肝容積 (MN) の変化率、及び血小板数の変化率 (副次的評価項目) について、エリグルスタット群はプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある変化を示した (主要評価項目：p<0.001、副次的評価項目：p=0.007～p<0.001)。</p>

V. 治療に関する項目

表V-3. ベースラインから39週目までの評価項目 (Full Analysis Set)

	本剤 (N=20)	プラセボ (N=20)	最小二乗平均の群間差 p値
脾容積 (MN) の変化率 (%) [95%CI値]	-27.77 [-32.57, -22.97]	2.26 [-2.54, 7.06]	-30.03 [-36.82, -23.24] p : <0.001
ヘモグロビン値の変化量 (g/dL) [95%CI値]	0.69	-0.54	1.22 [0.57, 1.88] p : <0.001
肝容積 (MN) の変化率 (%) [95%CI値]	-5.2	1.4	-6.64 [-11.37, -1.91] p : 0.007
血小板数の変化率 (%) [95%CI値]	32.0	-9.1	41.06 [23.95, 58.17] p : <0.001

CI=信頼区間

共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析したが、9ヵ月目の評価より前に試験を中止した本剤群の1例に last observation carried forward (LOCF) 法を用いた。

結果 (続き)	<p><u>安全性</u> 因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で8/20例 (40%) 31件、プラセボ群で9/20例 (45%) 25件に認められた。そのうち本剤群の発現率がプラセボ群より10%以上多かったものは、関節痛、鼻咽頭炎、頭痛、片頭痛、鼻閉、発熱であった。 重篤な有害事象及び死亡例はいずれも報告されなかった。</p>
------------	--

2) Mistry P.K., et al. : JAMA, **313** (7) : 695-706 , 2015

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

② 酵素補充療法から切り替えたゴーシェ病 I 型患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

(GZGD02607、ENCORE 試験)⁶⁾

目的	酵素補充療法の治療目標を達成したゴーシェ病 I 型患者に本剤を12ヵ月投与したときの有効性及び安全性をイミグルセラゼと比較して評価する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同*1、52週間（主要解析期）の非劣性試験 *1：米国、ラテンアメリカ、カナダ、オーストラリア、中東、ロシア及び欧州の合計39施設で実施
対象	ゴーシェ病 I 型患者159例（本剤106例、イミグルセラゼ53例） [有効性評価対象例：146例（本剤99例、イミグルセラゼ47例）]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上のゴーシェ病 I 型との確定診断がなされている患者 ・ 3年以上酵素補充療法による治療を受けた患者 ・ 無作為化前9ヵ月以内に6ヵ月以上、酵素補充療法を月間総投与量として30～130U/kg 投与された患者 ・ 無作為化前、以下に定義されるゴーシェ病の治療目標を全て達成した者 <ul style="list-style-type: none"> － 過去1年間に、骨クリーゼを認めず、骨壊死又は病的骨折に起因する骨痛などの症候性骨疾患を認めない － スクリーニング時点で平均ヘモグロビン値が110g/L 以上（女性）又は120g/L 以上（男性） － 平均血小板数が100×10⁹/L 以上 ・ 脾容積が正常値に対して10倍未満の者又は無作為化時に脾臓の部分又は全摘術から3年を超える患者 ・ 肝容積が正常値に対して1.5倍未満の患者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ゴーシェ病に関連した神経障害又は肺疾患の徴候がある患者 ・輸血依存の患者 ・無作為化6ヵ月以内にミグルスタットを使用 ・鉄、V12、葉酸欠乏 ・心血管疾患、不整脈、伝導欠損 ・肝酵素又は総ビリルビン値が上限の2倍以上 ・妊婦、授乳婦
<p>試験方法</p>	<p>本剤群とイミグルセラゼ群に2：1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>本剤 1日目～4週目：1回50mg1日2回投与 4週目～8週目：2週目の時点でのトラフ値の血漿中濃度に基づき、1回50mg又は100mgを1日2回投与 8週目～12ヵ月目：6週目の時点でのトラフ値の血漿中濃度に基づき、1回50mg、100mg又は150mgを1日2回投与</p> <p>イミグルセラゼ これまで治療を受けてきた投与量を継続し、2週間に1回点滴静注</p>
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：12ヵ月間安定を維持した各投与群の患者*2の割合（非劣性） *2：安定を維持した患者；血液学的パラメータ（ヘモグロビン値低下がベースラインから1.5d/dL以下、かつ血小板減少がベースラインから25%以下）及び臓器容積（脾容積（MN）増大がベースラインから25%以下、かつ肝容積（MN）増大がベースラインから20%以下）を維持した患者。</p> <p>副次評価：12ヵ月間の大腿骨及び腰椎の骨密度の総 T 及び Z スコア、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積（MRI による評価）</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象、標準臨床検査（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、神経伝導検査のベースラインから治験終了時までの変化</p>
<p>結果</p>	<p><u>有効性</u> 本剤はイミグルセラゼに対して非劣性であることが示された。 52週間安定を維持した各投与群の患者*2の割合は、本剤群85%（84/99例）、イミグルセラゼ群94%（44/47例）であった。この群間差の95%信頼区間（CI）の下限値は-17.6%であり、事前に規定した非劣性マージン-25%の範囲内であった（主要評価）。</p> <p><u>安全性</u> 因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で40/106例（38%）、イミグルセラゼ群で6/53例（11%）に認められた。主な有害事象は、本剤群では下痢が5/106例（5%）、頭痛、疲労及び関節痛が各4/106例（4%）であり、イミグルセラゼ群ではなかった。 投与中止に至った有害事象は本剤群では2例（心筋梗塞、動悸）、イミグルセラゼ群では1例（精神病性障害）に認められ、動悸は因果関係が否定できない主な有害事象と判断された。重篤な有害事象は本剤群の11例（10%）に11件認められたが、イミグルセラゼ群では認められなかった。そのうち治療薬と因果関係があるものはなかった。死亡例は報告されなかった。</p>

6) Cox T.M., et al. : Lancet, **385** (9985) : 2355-2362 , 2015

注：本剤の承認用法・用量は1回100mgを1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

3) 安全性試験

「V-3-(4) 探索的試験」の項参照

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

承認条件に基づき、本剤使用全症例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

VI. 薬効薬理に関する項目

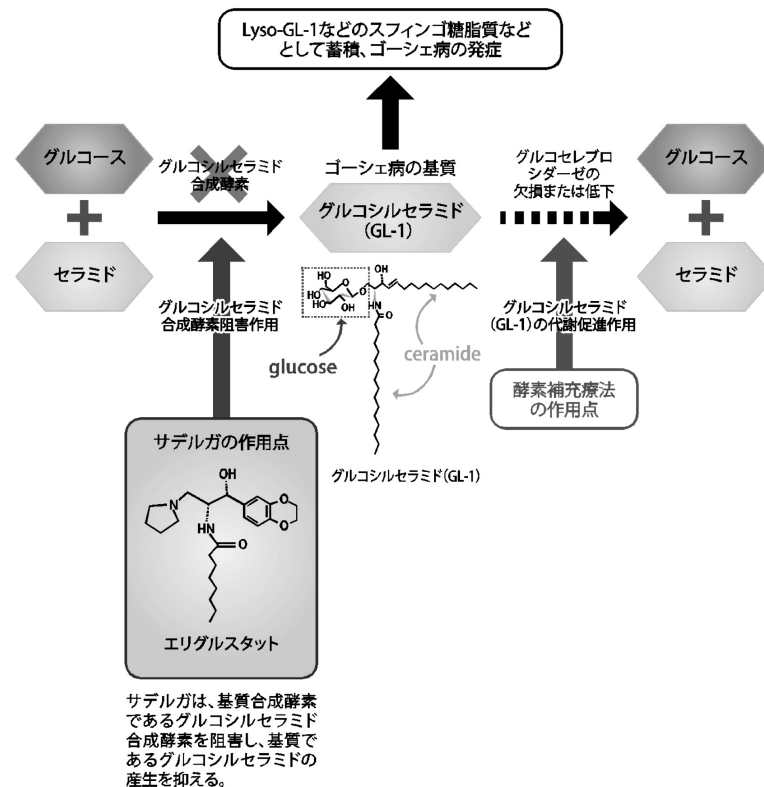
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12~15)}

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の活性が低下することにより、グルコシルセラミ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、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。本剤はグルコシルセラミド合成酵素を選択的に阻害し、グルコシルセラミドの生成を抑制する。



図VI-1

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) グルコシルセラミド合成酵素阻害作用 (*in vitro*)¹³⁾

本剤のグルコシルセラミド合成酵素阻害作用について、ヒトメラノーマ細胞株から調製したミクロソームを用い、蛍光ニトロベンゾオキサジアゾール (NBD) 標識した NBD-セラミドへのグルコースの結合を定量することにより検討した。

本剤は用量依存的にグルコシルセラミド合成酵素を阻害し、IC₅₀値は19.6nmol/L (エリグルスタットとして7.9 ng/mL) であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) グルコシルセラミド濃度低下作用（ヒト、ラット、イヌ、マウス）

①本剤を健康成人（外国人、男女）に50、200及び350mg の用量で1日2回反復投与したとき、血漿中グルコシルセラミド濃度は用量依存的に低下した¹⁶⁾。

「V-3-(3) 臨床薬理試験」の項参照

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

②本剤は動物実験で正常ラット血漿中¹⁷⁾及びイヌ末梢組織中¹⁸⁾のグルコシルセラミド濃度を低下させた。

・雄の Sprague-Dawley ラットに本剤を10、25又は50mg/kg/日、4日間強制経口投与し、血漿中グルコシルセラミドを測定することにより検討した。

本剤を50mg/kg/日、4日間投与したとき、媒体対照と比較して、血漿中グルコシルセラミドを最大30%低下させた（下表）。

表VI-1. 正常ラットに本剤を4日間経口投与したときの血漿中グルコシルセラミド及びエリグルスタット

用量 (mg/kg/日)	血漿中グルコシルセラミド媒体 対照と比較した時の低下率 (%)				平均血漿中エリグルスタット濃度 (ng/mL)			
	投与後時間				投与後時間			
	1時間	2時間	6時間	24時間	1時間	2時間	6時間	24時間
10	14%	16%	26%	20%	28.7	8.3	BLQ	BLQ
25	7%	10%	23%	15%	68.4	25.5	3.7*	BLQ
50	16%	27%	30%	24%	244	78.9	13.6	BLQ

BLQ：定量下限値以下

*：4検体中2検体が BLQ

・雌雄のビーグル犬に本剤を2.5、5及び12.5mg/kg、1日2回、28日間経口投与し、肝臓グルコシルセラミドの測定に基づく薬理作用について確認した。媒体対照と比較して、肝ホモジネート中グルコシルセラミドレベルがそれぞれ50%、47%及び60%低下した。

③7カ月の D409V/null ゴーシェ病 I 型モデルマウスに本剤を150mg/kg/日1日1回、5及び10週間強制経口投与した。本剤は、組織へのグルコシルセラミドの経時的な蓄積を抑制した（下表）¹⁹⁾。

表VI-2. 対照群と比較した際の組織中グルコシルセラミド量の割合

組織	5 週間	10 週間
肝臓	43%	35%
脾臓	55%	60%
肺	56%	51%

また、本剤は老齢の D409V/null ゴーシェ病 I 型モデルマウスにおいて、末梢組織及び血漿中に蓄積したグルコシルセラミドを減少させた²⁰⁾。

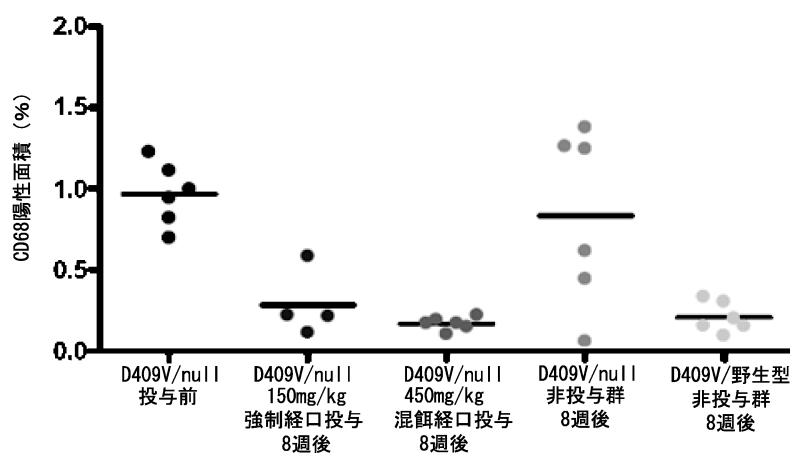
VI. 薬効薬理に関する項目

3) ゴーシェ細胞数の低下作用（マウス）

D409V/null ゴーシェ病 I 型モデルマウスに本剤を8週間450mg/kg 混餌投与又は150mg/kg 強制経口投与した。

組織切片をマクロファージ細胞マーカーの CD68で染色することにより、ゴーシェ細胞を特定した。その結果、肝臓における CD68染色レベルが開始時のレベルより低下した。450mg/kg/日を混餌投与では対照と比較して CD68染色レベルが統計的に有意に低下した（下図）。

本剤は、ゴーシェ病に典型的な活性化した腫大マクロファージ（ゴーシェ細胞）の数を低下させた²¹⁾。



図VI-2. 本剤を8週間混餌投与又は強制経口投与したときの肝臓における CD68染色

(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

「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項目」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人データ

① 単回投与¹⁾

日本人ゴーシェ病 I 型患者にエリグルスタット酒石酸塩50mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表Ⅶ-1. 日本人ゴーシェ病 I 型患者に本剤50mg を単回経口投与したときの
エリグルスタットの薬物動態パラメータ

(CYP2D6表現型が不明の1例を除く)

CYP2D6 の活性	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{a)}	AUC (ng・h/mL)	T _{1/2z} (h)
低い患者 (IM)	3	19.2±16.0	1.53 (1.50、6.00)	150±140	7.62±0.299
通常 of 患者 (EM)	6	7.58±4.22	1.25 (0.50、1.50)	40.0±24.2	8.18±3.91

平均±標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

注: 本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「Ⅴ-2. 用法及び用量」の項参照)

② 反復投与¹⁾

日本人ゴーシェ病 I 型患者にエリグルスタット酒石酸塩50、100又は150mg を1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表Ⅶ-2. 日本人ゴーシェ病 I 型患者に本剤50、100又は150mg を1日2回反復経口投与
したときのエリグルスタットの薬物動態パラメータ

(CYP2D6表現型が不明の1例を除く)

投与量 ^{a)} (mg)	測定時期 (週)	CYP2D6 の活性	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)
50	2	低い患者 (IM)	3	22.6±4.07	1.50 (1.47、4.00)	152±45.9
	2	通常 of 患者 (EM)	6	12.1±9.81	1.24 (1.00、4.03)	60.4±43.2
100	13	通常 of 患者 (EM)	1	36.8	1.00	277
150	13	通常 of 患者 (EM)	4	66.2±55.1	1.98 (0.50、3.00)	310±258

a) 1回あたりの投与量

b) 中央値 (最小値、最大値)

注: 本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。(「Ⅴ-2. 用法及び用量」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 外国人データ

① 単回投与⁷⁾

外国人健康成人男性（99例）にプラセボ、エリグルスタット酒石酸塩水溶液0.01、0.03、0.1、0.3、1、2、3、5、7、10、15、20又は30mg/kg を絶食下に単回経口投与した。

T_{max} は2時間以内で吸収は早かった。

半減期は5～6時間で血漿中濃度は単相性に減少した。尿中未変化体排泄率は1.5%未満であった。パワーモデルによると、曝露量と投与量は両対数グラフにおいて線形性を示したものの、厳密な用量比例性は C_{max} 又は $AUC_{(0-\infty)}$ のいずれにも認められなかった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

② 反復投与⁷⁾

外国人健康成人男女（36例）にプラセボ又は本剤（50、200又は350mg）を第1、2及び12日目に1日1回、第3～11日目に1日2回（本剤100、400又は700mg/日）経口投与した。

各用量でプラセボ群に4例、本剤群に8例が無作為に割り付けられた。各用量で10、11及び12日目における平均血漿中濃度は初回投与後の濃度より高い値を示した。1日2回投与開始後60時間までに定常状態に達することが示された。初回投与後の $T_{1/2}$ から予測される1日2回投与時の累積は12～30%であったが、50mg 群、200mg 群及び350mg 群においてそれぞれ300%、400%及び2300%の累積がみられた。 $AUC_{(0-\tau)ss}$ は $AUC_{0-\infty}$ より2.0～2.4倍高い値を示した。用量比例性は認められず、用量が50mg から200mg に4倍となった時の $AUC_{(0-\tau)ss}$ は約17倍であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

3) 用量比例性（外国人データ）²²⁾

健康成人における本剤50～150mg 単回及び1日2回反復経口投与後のエリグルスタットの C_{max} 及び AUC は、用量比例性を上回って増加した。

反復投与では、本剤の用量が50mg を1日2回から100mg を1日2回に増加することにより C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ2.25倍及び2.57倍に増加し、100mg 1日2回から150mg 1日2回に増加することにより、それぞれ2.08倍及び2.34倍に増加し、用量比例性をわずかに上回る増加を示した。CYP2D6の活性が低い患者（IM）及び通常の患者（EM）における増量時の C_{max} 及び AUC_{0-12} の増加をそれぞれ下表に示す。

表VII-3. 健康成人における本剤単回経口投与後のエリグルスタットの薬物動態パラメータ：幾何平均値の比（90%CI）

	対照	幾何平均値の比	
		推定値	90%信頼区間
C_{max}	100mg vs. 50mg	2.81	(1.57, 5.02)
	150mg vs. 100mg	1.47	(0.98, 2.20)
	150mg vs. 50mg	4.13	(2.14, 7.97)
$AUC_{0-\infty}$	100mg vs. 50mg	2.75	(1.37, 5.54)
	150mg vs. 100mg	1.66	(1.08, 2.54)
	150mg vs. 50mg	4.56	(2.12, 9.83)

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4. 健康成人における本剤反復経口投与後のエリグルスタットの薬物動態パラメータ：幾何平均値の比（90%CI）

	対照 (各1日2回投与)	幾何平均値の比	
		推定値	90%信頼区間
C _{max}	100mg vs. 50mg	2.25	(1.26, 4.00)
	150mg vs. 100mg	2.08	(1.39, 3.10)
	150mg vs. 50mg	4.67	(2.44, 8.95)
AUC _{0-∞}	100mg vs. 50mg	2.57	(1.43, 4.63)
	150mg vs. 100mg	2.34	(1.55, 3.52)
	150mg vs. 50mg	6.01	(3.10, 11.66)

注：本剤の承認用法・用量は1回100mgを1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）⁷⁾

外国人健康成人（24例）にエリグルスタット酒石酸塩300mgを絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、絶食下に対する高脂肪食摂取後の血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその90%信頼区間は、85.2% [67.9%から106.9%] 及び104.4% [89.0%から122.5%] であった。絶食下及び高脂肪食摂取後におけるT_{max} [中央値] は2及び3時間であった。

表VII-5. 健康成人に本剤300mgを絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのエリグルスタットの薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{b)} (hr)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng・h/mL)
絶食下投与 (N=24)	88.3 (76.2)	2.00 (0.95, 4.00)	623 (601)
食後投与 (N=24)	79.1 (65.9)	3.00 (1.00, 6.00)	696 (656)
幾何平均値の比 (食後/絶食下) [90%CI]	85.2 [67.9, 106.9]	—	104.4 [89.0, 122.5]

CI：信頼区間

a) 平均値（標準偏差）

b) 中央値（最小値、最大値）

注：本剤の承認用法・用量は1回100mgを1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

2) 薬物相互作用（外国人データ）

① パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用⁹⁾

外国人健康成人（36例、CYP2D6 EM：33例、IM：1例、URM：2例）にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回とパロキセチン30mgを1日1回併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均値の比（併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時）とその90%信頼区間は、7.31 [5.85, 9.13] 及び8.93 [7.15, 11.10] であった。

VII. 薬物動態に関する項目

②ケトコナゾールとの薬物相互作用¹⁰⁾

外国人健康成人（36例、CYP2D6 EM：34例、URM：2例）にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回とケトコナゾール400mgを1日1回併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均値の比（併用投与時／エリグルスタット酒石酸塩単独投与時）とその90%信頼区間は、3.84 [3.41、4.33] 及び4.27 [3.87、4.71]であった。

③その他の薬剤との薬物相互作用^{11),23)~26)}

外国人健康成人にエリグルスタット酒石酸塩と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

表VII-6

エリグルスタット 酒石酸塩の 用法・用量	被併用薬と その用量	血漿中における 測定対象（例数：単独 投与／併用投与）	単独投与時と併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの 比較幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
			C _{max}	AUC
100mg 1日1回	リファンピシン ^{b)} 600mg i.v.	エリグルスタット (6例/6例)	0.97 [0.86、1.10]	0.95 ^{h)} [0.88、1.03]
150mg 1日1回	リファンピシン ^{c)} 600mg i.v.	エリグルスタット (19例/19例)	1.19 [0.98、1.44]	1.19 [0.98、1.45]
100mg 1日2回	リファンピシン ^{b)} 600mg p.o.	エリグルスタット (6例/5例)	0.05 [0.04、0.06]	0.04 ⁱ⁾ [0.03、0.05]
150mg 1日2回	リファンピシン ^{c)} 600mg p.o.	エリグルスタット (19例/16例)	0.16 [0.11、0.22]	0.15 [0.11、0.21]
100mg 又は 150mg 1日2回 ^{a)}	ジゴキシン ^{d)} 0.25mg	ジゴキシン未変化体 (28例/27例)	1.70 [1.56、1.84]	1.49 ^{j)} [1.33、1.66]
150mg 1日2回	メトプロロール 酒石酸塩 ^{e)} 50mg	メトプロロール 未変化体(14例/14例)	1.53 [1.31、1.79]	2.08 ^{h)} [1.82、2.38]
100mg 1日2回	経口避妊薬 ^{f)} (エチニルエストラジオ ール0.035mg、ノルエ チンドロン1.0mg)	エチニルエストラジ オール未変化体 (29例/29例)	1.04 [1.00、1.08]	1.02 ^{k)} [0.99、1.06]
		ノルエチンドロン 未変化体(29例/29例)	1.03 [0.96、1.11]	0.99 ^{k)} [0.96、1.03]
100mg 1日1回	制酸薬 ^{g)} (水酸化アルミニウム 1600mg、水酸化マグ ネシウム1600mg、シ メチコン160mg)	エリグルスタット (24例/23例)	1.15 [0.99、1.32]	1.14 ^{h)} [0.99、1.30]
	制酸薬 ^{g)} (炭酸カルシウム 1000mg)	エリグルスタット (24例/21例)	1.12 [0.96、1.30]	1.09 ^{h)} [0.94、1.26]
	パントプラゾール ^{g)} 40mg	エリグルスタット (24例/21例)	1.08 [0.91、1.27]	1.09 ^{h)} [0.92、1.28]

a) CYP2D6 PMには100 mg、EM、IM、URMには150mgを投与

b) CYP2D6 PM：6例

c) CYP2D6 EM：12例、IM：2例、URM：5例

d) CYP2D6 EM：19例、IM：1例、PM：4例、URM：4例

e) CYP2D6 EM：8例、IM：5例、URM：1例

f) CYP2D6 EM：24例、PM：3例、URM：2例

g) CYP2D6 EM：22例、IM：2例

h) AUC_{0-∞}、i) AUC_{0-12h}、j) AUC_{0-last}、k) AUC_{0-24h}

注：本剤の承認用法・用量は1回100mgを1日2回経口投与である。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

④テルビナフィン及びフルコナゾール併用時の薬物相互作用²⁷⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6の活性が通常の患者（EM）にエリグルスタット酒石酸塩100mg とテルビナフィン（250mg）及びフルコナゾール（400mg（負荷用量）+200mg）を併用投与したとき、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} はエリグルスタット酒石酸塩100mg を単独投与時と比べて、8.85及び11.7倍高くなると推定された。

(6) 母集団（ホピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

CYP2D6の遺伝子型別の薬物動態

ゴーシェ病 I 型患者における薬物動態について母集団薬物動態解析を用いて検討した結果、CYP2D6表現型が薬物動態の最も重要な決定要因であることが示された。CYP2D6表現型別の薬物動態について、最終モデルから得られたデータを用いて本剤の薬物動態を推定したところ、エリグルスタット酒石酸塩100mg を1日2回反復投与したとき、CYP2D6の活性が欠損している患者（PM）における C_{max} 及び AUC_{0-12h} は活性が通常の患者（EM）と比較してそれぞれ9.3及び11.2倍高く、活性が低い患者（IM）では EM と比較してそれぞれ約2.7及び2.8倍高かった。活性が過剰な患者（URM）ではいずれも EM の約47%程度であった。半減期は、IM、EM 及び URM においてほぼ同様であったが、PM では他の表現型と比較して約1.2倍であった。また、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、PM にエリグルスタット酒石酸塩100mg を1日1回反復投与したときの AUC_{0-24h} は IM にエリグルスタット酒石酸塩100mg を1日2回反復投与したときの AUC_{0-24h} と同程度と推定された。

注) CYP2D6遺伝子型

URM : *CYP2D6*1/*1X2*, *CYP2D6*1/*2X2*

EM : *CYP2D6*1/*1*, *CYP2D6*1/*10*, *CYP2D6*1/*10X2*, *CYP2D6*1/*2*,
*CYP2D6*1/*21*, *CYP2D6*1/*4*, *CYP2D6*1/*5*, *CYP2D6*2X2/*5*,
*CYP2D6*2/*10*, *CYP2D6*2/*5*

IM : *CYP2D6*10/*10*, *CYP2D6*10/*10X2*, *CYP2D6*5/*10*

PM : *CYP2D6*5/*14*

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により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ²⁸⁾

外国人データ

外国人健康成人10例にエリグルスタット酒石酸塩50mg を1時間かけて単回静脈内投与又は100mg を単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ から算出された絶対的バイオアベイラビリティは $4.49 \pm 4.13\%$ (平均値±標準偏差)であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 消失速度定数

K_{el} (h^{-1}) : 0.0847 (日本人 EM 患者に対して、本剤50mg を単回投与したときの最終相の消失速度定数)

(5) クリアランス²⁸⁾

外国人データ

外国人健康成人10例にエリグルスタット酒石酸塩50mg を1時間かけて単回静脈内投与又は100mg を単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は、それぞれ $85.8 \pm 10.4L/hr$ 及び $3493 \pm 2364L/hr$ (平均値±標準偏差)であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(6) 分布容積²⁸⁾

外国人データ

外国人健康成人10例にエリグルスタット酒石酸塩50mg を単回静脈内投与した後の終末相における分布容積は816Lであった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(7) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

(*in vitro*)

ヒトにおけるエリグルスタット酒石酸塩の血漿タンパク結合率は、 $1.0 \mu mol/L$ (エリグルスタット：405ng/mL) では76.4%、 $0.1 \mu mol/L$ (エリグルスタット：40.5ng/mL) では79.5%、 $0.01 \mu mol/L$ (エリグルスタット：4.05ng/mL) では82.9%であり、概して濃度に依存せず、中程度であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

日本人患者10例に本剤50mg を単回投与したとき、エリグルスタットは速やかに吸収された (T_{max} 中央値：EM ; 1.25、IM ; 1.53、不明 ; 3.03時間) ¹⁾。

外国人データ

外国人患者26例に本剤50又は100mg を経口投与したとき、投与量が少ないほど・体重が重いほど・CYP2D6代謝能が高いほど曝露量は少なかった。

平均 T_{max} は2.3時間、 $T_{1/2}$ は6.8時間であった³⁾。

外国人健康成人10例にエリグルスタット酒石酸塩100mg を1日2回5日間反復経口投与後に、¹⁴C-エリグルスタット酒石酸塩100mg (約100 μ Ci) を単回経口投与したとき、尿中及び糞便中放射能総回収率は93.2%であり、そのうち未変化体が占める割合は1%未満であった²⁸⁾。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

<参考>

(*in vitro*) 本剤は Caco-2細胞において高い双方向透過性を示し、6.0、60及び600 μ g/mL の濃度で測定された見かけの頂端膜側から基底膜側への膜透過性は $22\sim 23 \times 10^{-6}$ cm/s であり、GastroPlus ソフトウェアを用いた生理学的コンピュータ・シミュレーションにより、ヒト腸管での吸収率は99.5%と予測された。

(*in vivo*) マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本剤を3～30mg/kg の用量で経口投与したとき、エリグルスタットは速やかに吸収されて全身循環系に入り、 T_{max} は1時間以内であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

本剤は排出トランスポーターである P 糖タンパク質の基質であるため、ほとんど脳へ移行しないと考えられる。

<参考>

マウスに、エリグルスタットの¹⁴C 標識体125mg/kg を単回経口投与し、投与後0.5、1及び2時間に組織中放射能濃度を測定した。いずれの時点においても、正常マウスの脳の曝露量は低く、平均放射能濃度は定量下限に近かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

本剤は胎児への移行性は低いと考えられる。

<参考>

妊娠12及び17日目の Sprague-Dawley 雌ラットに本剤の¹⁴C 標識体30mg/kg を単回経口投与したとき、投与後2時間後にそれぞれ0.18～0.23 μ gEq/g 及び0.46～0.47 μ gEq/g の放射能濃度が胎児中に認められた。24時間後では、妊娠17日目の胎児において0.09 μ gEq/g に低下し、また妊娠12日目の胎児中放射能は定量下限 (0.082 μ gEq/g) 未満となった。妊娠17日目における投与後2及び24時間後での胎児への放射能移行量は、投与総放射能のそれぞれ約0.034% 及び約0.013%と見積もられた (母獣あたりの胎児数を n=10と仮定)。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳ラット（分娩後11日目、3例/時点）に本剤の¹⁴C 標識体30mg/kg を単回経口投与したとき、乳児の消化管内容物への放射能移行量に基づいて乳汁中排泄を検討した結果、投与2、4及び24時間後における乳汁/母体血漿中放射能濃度比（平均値、以下同様）は0.44、1.05及び16.33であり、投与24時間後までの投与放射能に対する乳汁の累積排泄率は0.23%と推定された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

マウスに、エリグルスタットの¹⁴C 標識体125mg/kg を単回経口投与し、投与後0.5、1及び2時間に組織中放射能濃度を測定した。いずれの時点においても、正常マウスの脊髄の曝露量は低く、平均放射能濃度は定量下限に近かった。

(5) その他の組織への移行性

外国人データ

外国人健康成人を対象に本剤50mg を単回静脈内投与後の終末相における分布容積は816Lであった²⁸⁾が、これはヒト血漿量約3Lを上回ることから、エリグルスタット酒石酸塩は広く組織中に分布していることが示唆される。

注：本剤の承認用法・用量は1回100mg を1日2回経口投与である。また、本剤の承認された剤形はカプセル剤のみである。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

<参考>

無処置 CF-1雄マウス、シクロスポリン A（P 糖タンパク質阻害剤）前処置 CF-1雄マウス及び無処置 P 糖タンパク質欠損雄マウスの3群のマウスに、エリグルスタットの¹⁴C 標識体125mg/kg を単回経口投与し、投与後0.5、1及び2時間に組織中放射能濃度を測定した。すべての群において、胆嚢及び膀胱に最も高い放射能濃度が認められ、胃、小腸、肝臓及び腎臓にも高い放射能濃度が認められた。肺、脾臓、心臓、副腎、下垂体、前立腺、膵臓及び骨髄等に中等度の濃度の放射能が認められたが、個体間に大きな差があった。いずれの時点においても、正常マウスの脳、眼、精巣及び脊髄の曝露量は低く、平均放射能濃度は定量下限に近かった。

VII. 薬物動態に関する項目

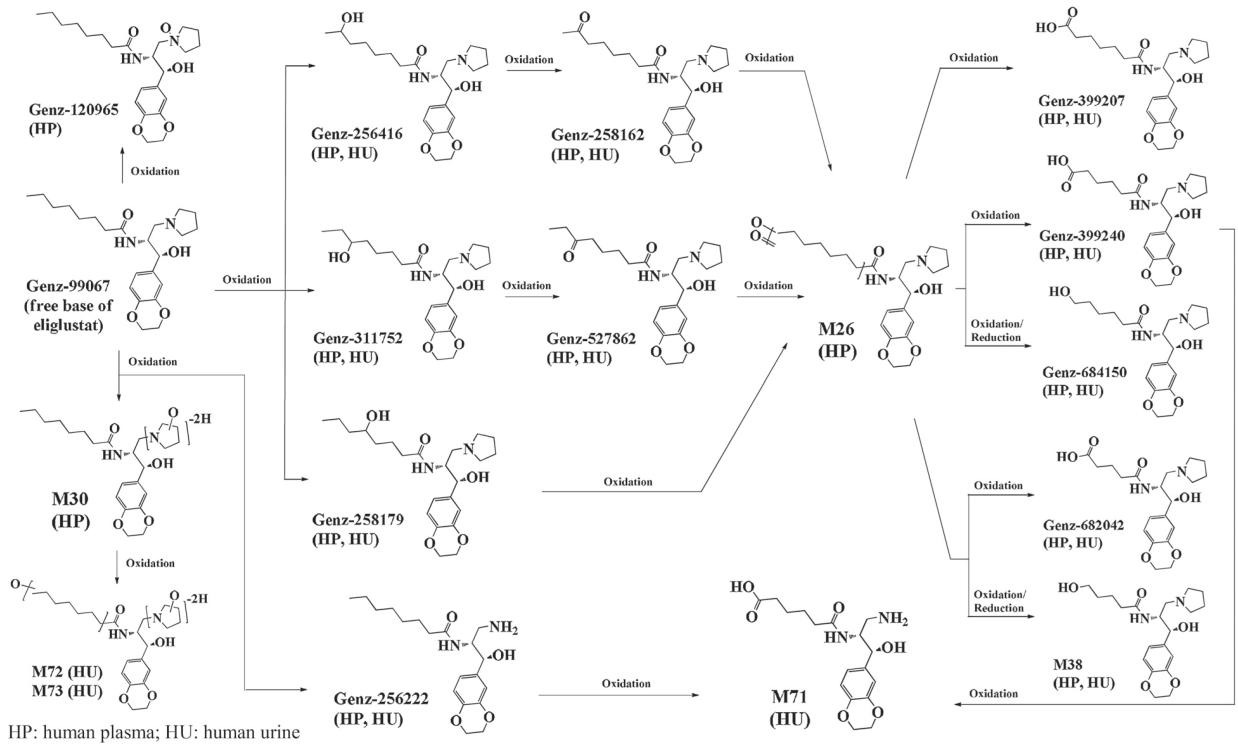
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

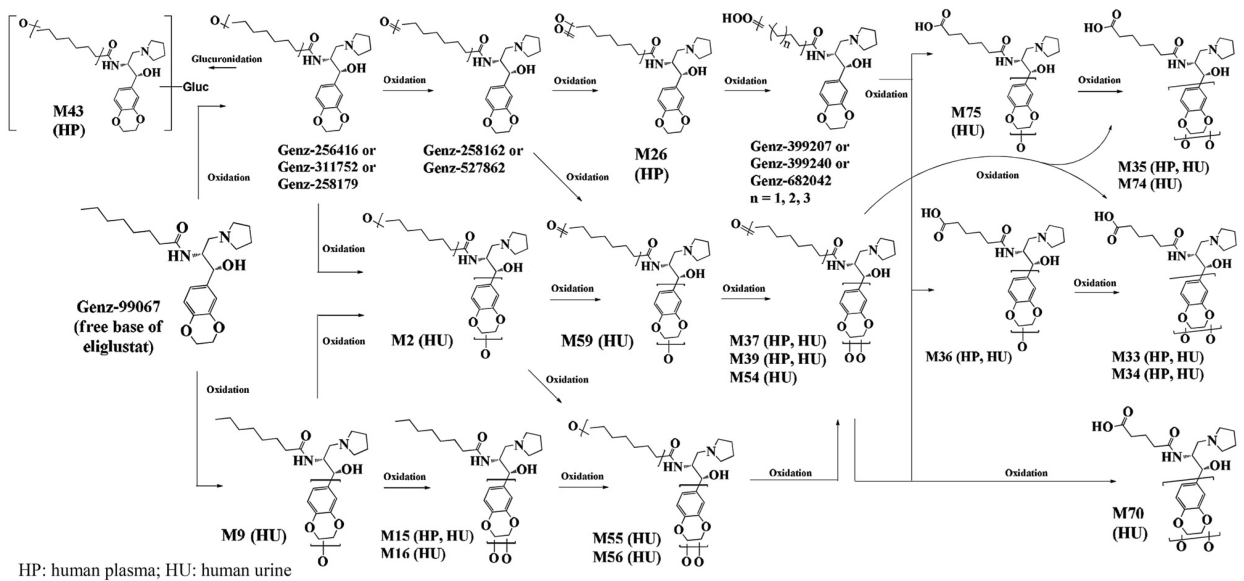
本剤は、主に肝で代謝を受ける。

本剤の酸化的代謝が主たる代謝経路である。

ヒトにおける本剤の推定 *in vivo* 代謝経路を下記に示す。



図VII-1. 本剤のヒトにおける *in vivo* 推定代謝経路 (オクタノイル及びピロリジン部分)



図VII-2. 本剤のヒトにおける *in vivo* 推定代謝経路

(オクタノイル及び2,3-ジヒドロベンゾジオキサン部分)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

(*in vitro*)

本剤の代謝には主に CYP2D6及び CYP3A4が関与し、エリグルスタット酒石酸塩による CYP2D6及び CYP3A に対する阻害作用（エリグルスタットの K_i はそれぞれ5.8及び27.0 $\mu\text{mol/L}$ ）が認められた²⁸⁾。

CYP2D6表現型が PM の場合、本剤は主に CYP3A により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

高い初回通過代謝を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

構造が確認された10種類の代謝物にはグルコシルセラミド合成酵素活性の著明な阻害を示したものはなかったことから（50%阻害濃度 $[IC_{50}] > 1 \mu\text{mol/L}$ ；エリグルスタット換算で親化合物より55倍以上高い）、本剤の薬理作用に対する代謝物の寄与は極めて低いことが示された。

本剤の心臓抑制の可能性（心臓イオンチャネルに対する代謝物の活性）について評価した。心臓イオンチャネルの阻害に対する *in vitro* での IC_{50} 値は、健康被験者及びゴーシェ病 I 型患者に本剤を1日2回反復投与したときに認められた代謝物の最高濃度よりも十分高いことから、これらの代謝物による心臓に関する安全性上のシグナルは示唆されなかった。

(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

ほとんどが代謝物として尿及び糞便中に排泄された（本剤未変化体（エリグルスタット）の割合は1%未満）。

(2) 排泄率

外国人データ

外国人健康成人10例にエリグルスタット酒石酸塩100mg を1日2回5日間反復経口投与後に、¹⁴C-エリグルスタット酒石酸塩100mg（約100 μCi ）を単回経口投与したとき、投与放射能に対する総放射能の回収率は93.2%であり、尿中及び糞中排泄率（平均値 \pm 標準偏差）は41.8 \pm 5.12及び51.4 \pm 3.96%であった。血漿中において21種類の代謝物が確認され、そのうち血漿中総放射能の曝露量（AUC）に対する代謝物の曝露量の割合が10%以上の代謝物は5-カルボキシ体（15.9%）であった²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(*in vitro*)

P 糖タンパク質 (P-gp) 発現 MDCK II 細胞を用いて本剤 ($1 \mu\text{mol/L}$) の細胞輸送を検討した結果、P-gp の阻害物質である PSC833 ($10 \mu\text{mol/L}$) 又はベラパミル ($60 \mu\text{mol/L}$) の存在下において、頂側膜側から基底膜側 (A→B) 及び基底膜側から頂側膜側 (B→A) への見かけの膜透過係数比 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) が低下 ($4.9\sim 7.1\rightarrow 0.9\sim 1.4$) したことから、本剤は P-gp の基質であることが示された。

排出トランスポーターである P-gp の基質の取込みに対する本剤 ($3.1\sim 250 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本剤の P-gp に対する阻害作用 ($\text{IC}_{50} : 22 \mu\text{mol/L}$) が認められた²⁸⁾。その他の排出トランスポーターである BCRP、BSEP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4及び MRP5並びに取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1及び OCT2について、基質の取込みに対する本剤の阻害作用を検討した結果、阻害作用は示されなかった。同様に、P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及び OCT2について、基質の取込みに対する代謝物の阻害作用を検討した結果、阻害作用は示されなかった。

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）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次に掲げる患者〔本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕
 - 1) チトクローム P450 (CYP) 2D6の活性が通常患者 (Extensive Metabolizer、EM) で、CYP2D6阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者
 - 2) CYP2D6 の活性が低い患者 (Intermediate Metabolizer、IM) で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
 - 3) CYP2D6の活性が欠損している患者 (Poor Metabolizer、PM) で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
3. QT 延長のある患者 (先天性 QT 延長症候群等) [「薬物動態」の項参照]
4. クラス Ia (キニジン、プロカインアミド等) 及びクラス III (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者 [「相互作用」の項参照]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

1. 一般的に投与禁忌にすべきと考え設定した。
2. 本剤の有効成分の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある薬剤と併用すると、QT 延長などの副作用が発現するおそれがある。したがって、これらの併用薬を使用中の患者を禁忌に設定した。
 - 1) CYP2D6の活性が通常患者 (Extensive Metabolizer、EM) で CYP2D6阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方と本剤を併用すると、本剤の有効成分の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため設定した。
 - 2) CYP2D6の活性が低い患者 (Intermediate Metabolizer、IM) で CYP3A 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用すると、本剤の有効成分の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため設定した。
 - 3) CYP2D6の活性が欠損している患者 (Poor Metabolizer、PM) で CYP3A 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用すると、本剤の有効成分の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため設定した。
「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照
3. QT 延長のある患者 (先天性 QT 延長症候群等) では、本剤の投与で QT 延長作用が相加的に増強するおそれがあるため設定した。
4. クラス Ia (キニジン、プロカインアミド等) 及びクラス III (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者では、本剤との併用により QT 延長等

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

を生じるおそれがあるため設定した。

「相互作用」の項参照

5. 動物実験（ラット）において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められているため設定した。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心疾患（うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、心ブロック、重篤な心室性不整脈）のある患者又は失神の既往のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 肝機能障害のある患者 [使用経験が少なく、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある]
- (3) 腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない]
- (4) CYP2D6の活性が欠損している患者（PM） [「薬物動態」の項参照]

<解説>

- (1) 国内外の臨床試験において、心疾患のある患者への投与は検討されていないため、また、臨床試験において失神の副作用が報告されており、慎重に投与すべきと判断し設定した。なお、本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合には、QT 間隔、PR 間隔及びQRS 間隔の延長のおそれがある。

「重要な基本的注意」の項参照

- (2) 国内外の臨床試験において、肝機能障害を有する患者への投与は検討されていないため、慎重に投与すべきと判断し設定した。
- (3) 国内外の臨床試験において、腎機能障害を有する患者への投与は検討されていないため、慎重に投与すべきと判断し設定した。
- (4) CYP2D6の活性が欠損している患者（PM）では、本剤の有効成分の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあり、減量する等の慎重投与の必要があるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤等と併用した場合、本剤の血中濃度が高値となるおそれがあるため、本剤の使用にあたっては、次の点を患者に指導すること。〔「禁忌」、
「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕
 - ・患者カード等を携帯し、他の医療機関・薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝えること。
 - ・患者が併用するすべての医薬品等（CYP 阻害作用を有する食品やサプリメントを含む）を担当医師に伝えること。
- (2) 患者が併用する薬剤について、CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に該当するのかわ確認し、必要に応じて代替薬剤への切替えや本剤投与の中止を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照〕
- (3) 本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがあるので、心疾患（うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、心ブロック、重篤な心室性不整脈）のある患者又は失神の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
- (4) 本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがあるので、本剤投与開始時及び投与中は定期的に12誘導心電図（必要に応じてホルター心電図）を測定し、異常が認められた場合には必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
- (5) 重篤な肝機能障害を有する患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、投与を避けることが望ましい。
- (6) 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。
- (7) めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意させること。
- (8) 鉄が不足している場合は、貧血の十分な改善効果を得るために、鉄分の補給を行うこと。

<解説>

- (1) 本剤を CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤等と併用した場合には、本剤の血中濃度が高値となり、有害事象を発現するおそれがあるため設定した。以下に示す対応により、併用に注意すること。
 - ・患者カード等を携帯するように指導する。他の医療機関・薬局を利用する際にカードを提示し、本剤を服用していることを医師、歯科医師又は薬剤師に伝えるように指導する。
 - ・患者が併用しているすべての医薬品、サプリメント、グレープフルーツ等の食品を担当の医師に伝えるように指導する。「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照
- (2) 前項の理由により、CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤を代替薬剤に変更するか、本剤の投与を中止する必要があると考え設定した。
「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3)本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の延長のおそれがあり、心疾患のある患者又は失神の既往のある患者では投与を避けることが望ましいと
考え設定した。

「慎重投与」の項参照

(4)前項の理由により、投与前及び投与中に12誘導心電図（必要に応じてホルター心電図）を
測定し、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長等の異常が認められた場合には、必要に応じ
て本剤の投与を中止することが必要であると考え設定した。

「禁忌」、「慎重投与」の項参照

(5)重篤な肝機能障害を有する患者では、薬物代謝能が低下し本剤の血中濃度の上昇により有
害事象が発現するおそれがあると考え設定した。

(6)国内外の臨床試験において、酵素補充療法との併用は検討されておらず、有効性及び安全
性が確認されていないため設定した。

(7)国内外の臨床試験において、本剤の副作用として、失神、浮動性めまいがみられたことか
ら、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事する際には注意が必要と考え設定した。

「副作用」の項参照

(8)本剤による貧血の改善に伴って、鉄の消費は亢進するため、鉄補給の必要性を明記した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2D6及び部分的に CYP3A4で代謝される。また、本剤は P 糖タンパク質の基質である。〔「薬物動態」の項参照〕

「禁忌」、「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」における CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤の薬剤名は、下表のとおり。

	薬剤名
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	1) 強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） シナカルセト塩酸塩（レグパラ） テルビナフィン塩酸塩（ラミシール）等 2) 中程度の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ミラベグロン（ベタニス）等
CYP3A 阻害作用を有する薬剤	1) 強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン（クラリス） イトラコナゾール（イトリゾール） コビシスタット（スタリビルド） インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシバン） リトナビル（ノービア） テラプレビル（テラビック） ボリコナゾール（ブイフェンド） ネルフィナビルメシル酸塩（ピラセプト） サキナビルメシル酸塩（インビラーゼ）等 2) 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ） シクロスポリン（サンディミュン） アプレピタント（イメンド） ジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサ）等

注) 強い阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を5倍以上上昇又はクリアランスを1/5未満に減少させると考えられる薬剤

中程度の阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を2倍以上5倍未満に上昇又はクリアランスを1/2未満1/5以上に減少させると考えられる薬剤

<解説>

本剤は主として CYP2D6により代謝を受け、またそれよりも程度は高くはないが CYP3A4による代謝を受ける。また本剤は排出トランスポーターである P 糖タンパク質（P-gp）の基質でもある。

「禁忌」、「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」における CYP2D6又は CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤の薬剤名を例示している（強いあるいは中程度の阻害作用を有する薬剤）。

「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
＜CYP2D6の活性が通常の患者（EM）＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6阻害作用を有する薬剤とCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を併用	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP2D6及びCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。
＜CYP2D6の活性が低い患者（IM）＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。
＜CYP2D6の活性が欠損している患者（PM）＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

＜解説＞

CYP2D6の活性が通常の患者（Extensive Metabolizer、EM）では、薬物代謝酵素 CYP2D6 の強い（パロキセチン、シナカルセト、テルビナフィン等）又は中程度（デュロキセチン、ミラベグロン等）の阻害作用を有する薬剤と、薬物代謝酵素 CYP3A の強い（クラリスロマイシン、イトラコナゾール等）又は中程度（エリスロマイシン、フルコナゾール等）の阻害作用を有する薬剤と本剤を併用すると CYP2D6や CYP3A が同時に阻害され、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあり、その場合、QT 間隔の軽度延長等を招くおそれがあるため併用禁忌に設定した。

CYP2D6の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer、IM）及び CYP2D6の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer、PM）の患者では、薬物代謝酵素 CYP3A の強い（クラリス

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ロマイシン、イトラコナゾール等）又は中程度（エリスロマイシン、フルコナゾール等）の阻害作用を有する薬剤との併用においても同様のリスクがあるため併用禁忌に設定した。

クラスⅠa 抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド等）クラスⅢ抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール等）及びベプリジル塩酸塩は、単独投与でも QT 延長作用がみられる場合があり、本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 延長作用が相加的に増強されるおそれがあるため併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
＜患者全体＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意する。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
セントジョーンズワート	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤の服用中はセントジョーンズワートを摂取しないよう注意する。	セントジョーンズワートの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
P糖タンパク質の基質薬（ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトラン、フェニトイン等）	本剤の併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤がP糖タンパク質を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2D6の基質薬（メトプロロール、三環系抗うつ剤（ノリトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン）、フェノチアジン系薬剤、クラスⅠc抗不整脈薬（プロパフェノン、フレカイニド）等）	本剤の併用によりメトプロロールの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
＜CYP2D6の活性が通常の患者（EM）＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある	これらの薬剤がCYP2D6を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜CYP2D6の活性が低い患者（IM）＞		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP2D6を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

＜解説＞

- ・ グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースには CYP3A を阻害する成分が含まれており、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため設定した。

- ・ CYP3A 誘導薬、セントジョーンズワート

リファンピシン（CYP3A 及び P 糖タンパク質の強力な誘導薬）の反復投与と本剤の同時投与により、エリグルスタットの曝露量が約85%減少することが確認されている。本剤と強力な CYP3A 誘導薬（例えば、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン及びセントジョーンズワート）の併用は推奨されない。

- ・ P 糖タンパク質の基質薬

P 糖タンパク質の基質薬であるジゴキシンの同時投与により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} のそれぞれ1.7倍及び1.5倍の増加が認められた。P 糖タンパク質の基質薬（例えば、ジゴキシリン、コルヒチン、ダビガトラン・エテキシラート、フェニトイン）の用量を減量する必要があると考えられる。

- ・ CYP2D6の基質薬

CYP2D6の基質薬であるメトプロロールとの同時投与により、メトプロロールの C_{max} 及び AUC のそれぞれ1.5倍及び2.1倍の増加が認められた。CYP2D6の基質薬の用量を減量する必要があると思われる。これらの薬剤には、ある種の抗うつ薬（ノルトリプチリン、アミトリプチリン及びイミプラミンなどの三環系抗うつ薬）、フェノチアジン及び Ic 型不整脈治療薬（例えば、プロパフェノン、フレカイニド）が含まれる。

- ・ CYP2D6阻害作用を有する薬剤

本剤を CYP2D6の強い阻害作用を有する薬剤であるパロキセチンと同時投与した場合に、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ7倍及び9倍に増加することが確認されている。CYP2D6のその他の強力な阻害薬（例えば、シナカルセット、テルビナフィン）についても類似の影響が予想される。CYP2D6の中程度の阻害薬（例えば、デュロキセチン、ミラベグロン）はエリグルスタットの曝露量の約4倍の増加を生じると予想される。CYP2D6の活性が通常患者（Extensive Metabolizer, EM）及び CYP2D6の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer, IM）の患者では、CYP2D6の強い阻害作用を有する薬剤や中程度の阻害を有する薬剤との併用には注意すること。

- ・ CYP3A の阻害作用を有する薬剤

本剤を CYP3A の強い阻害作用を有する薬剤であるケトコナゾールと同時投与した場合に、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12} が4倍に増加することが確認されている。CYP3A のその他の強力な阻害薬（例えば、クラリスロマイシン、イトラコナゾール）についても類似の影響が予想される。CYP3A の中程度の阻害薬（例えば、エリスロマイシン、フルコナ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ザール）はエリグルスタットの曝露量の約3倍の増加を生じると予想される。CYP2D6の活性が通常の患者（Extensive Metabolizer、EM）の患者では、CYP3Aの強い阻害作用を有する薬剤や中程度の阻害作用を有する薬剤との併用には注意すること。なお、CYP2D6の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer、IM）及びCYP2D6の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer、PM）の患者ではCYP3Aの強い阻害作用を有する薬剤や中程度の阻害作用を有する薬剤は禁忌となる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内外で実施されたゴーシェ病I型患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験において、日本人10例を含む393例に本剤が投与された。393例中、副作用が報告された症例は、159例（40.5%）であった。主な副作用は、頭痛21例（5.3%）、浮動性めまい18例（4.6%）、下痢17例（4.3%）、消化不良16例（4.1%）であった。日本人10例中、副作用が報告された症例は2例、5件であった。報告された副作用は悪心、嘔吐、失神、嗅神経障害、皮膚炎が各1件であった。（申請時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 失神（1%未満^注）：失神がみられることがあるので、観察を十分に行い、異常がみ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。

注) 国内外臨床試験成績より算出した。

<解説>

本剤は血液脳関門を通過せず、また血圧に対する影響も認められていない。海外第II相及び国内外第III相臨床試験において、被験者393例中、失神の有害事象が8例（日本人1例を含む）にみられ、そのうち5例は重篤な有害事象であった。臨床試験で認められたほとんどの失神は血管迷走神経性失神であり、発症リスク要因（空腹、採血、疼痛）を伴っていたが、失神に対する本剤の関与は不明であることから、重大な副作用に設定した。

(3) その他の副作用

	5%以上	頻度不明 ^注
消化器		下痢、消化不良、便秘、悪心、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸
精神神経系	頭痛	浮動性めまい
全身障害		疲労
筋骨格系		関節痛

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．副作用発現状況（安全性評価対象集団）

安全性評価対象症例	393例（日本人10例を含む）
副作用発現症例数（臨床検査値の異常を含む）（発現率）	159例（40.5%）

表Ⅷ－２．副作用発現頻度（申請時）

器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)	器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)
胃腸障害	87 (22%)	緊張性頭痛	1 (<1%)
下痢	17 (4%)	臨床検査	20 (5%)
消化不良	16 (4%)	体重減少	4 (1%)
便秘	13 (3%)	血中葉酸減少	3 (1%)
悪心	13 (3%)	血中ホモシステイン増加	2 (1%)
上腹部痛	12 (3%)	骨密度減少	2 (1%)
腹痛	10 (3%)	心電図T波逆転	2 (1%)
胃食道逆流性疾患	10 (3%)	神経伝導検査異常	2 (1%)
腹部膨満	9 (2%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)
嚥下障害	6 (2%)	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (<1%)
鼓腸	6 (2%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1%)
口内乾燥	5 (1%)	血中ブドウ糖増加	1 (<1%)
胃炎	4 (1%)	心電図S-T-T部分下降	1 (<1%)
嘔吐	4 (1%)	心電図異常	1 (<1%)
腹部不快感	2 (1%)	平均赤血球ヘモグロビン増加	1 (<1%)
おくび	1 (<1%)	好中球数減少	1 (<1%)
排便回数増加	1 (<1%)	尿中蛋白陽性	1 (<1%)
胃腸障害	1 (<1%)	体重増加	1 (<1%)
舌痛	1 (<1%)	白血球数減少	1 (<1%)
食道刺激症状	1 (<1%)	心臓障害	19 (5%)
食道痛	1 (<1%)	動悸	7 (2%)
直腸しぶり	1 (<1%)	第二度房室ブロック	3 (1%)
逆流性胃炎	1 (<1%)	上室性頻脈	2 (1%)
神経系障害	50 (13%)	心室性頻脈	2 (1%)
頭痛	21 (5%)	上室性不整脈	1 (<1%)
浮動性めまい	18 (5%)	心房頻脈	1 (<1%)
体位性めまい	4 (1%)	房室ブロック	1 (<1%)
味覚異常	4 (1%)	第一度房室ブロック	1 (<1%)
錯感覚	3 (1%)	洞房ブロック	1 (<1%)
傾眠	3 (1%)	心室性期外収縮	1 (<1%)
失神	3 (1%)	一般・全身障害及び投与部位の状態	18 (5%)
振戦	3 (1%)	疲労	8 (2%)
注意力障害	2 (1%)	無力症	3 (1%)
末梢性ニューロパチー	2 (1%)	末梢性浮腫	3 (1%)
健忘	1 (<1%)	胸部不快感	2 (1%)
平衡障害	1 (<1%)	胸痛	2 (1%)
振動覚低下	1 (<1%)	熱感	1 (<1%)
感覚鈍麻	1 (<1%)	空腹	1 (<1%)
嗅覚減退	1 (<1%)	インフルエンザ様疾患	1 (<1%)
嗜眠	1 (<1%)		
片頭痛	1 (<1%)		
嗅神経障害	1 (<1%)		
嗅覚錯誤	1 (<1%)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－2. 副作用発現頻度（申請時）（続き）

器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)	器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)
口渇	1 (<1%)	尿路感染	2 (1%)
乾燥症	1 (<1%)	気管支肺炎	1 (<1%)
筋骨格系及び結合組織障害	15 (4%)	口腔真菌感染	1 (<1%)
関節痛	7 (2%)	扁桃炎	1 (<1%)
四肢痛	5 (1%)	肝胆道系障害	5 (1%)
筋力低下	2 (1%)	肝腫大	4 (1%)
背部痛	1 (<1%)	胆石症	1 (<1%)
骨痛	1 (<1%)	代謝及び栄養障害	5 (1%)
筋痙縮	1 (<1%)	食欲減退	3 (1%)
筋攣縮	1 (<1%)	脱水	1 (<1%)
筋肉痛	1 (<1%)	糖尿病	1 (<1%)
脊柱変形	1 (<1%)	血管障害	4 (1%)
腱障害	1 (<1%)	潮紅	2 (1%)
皮膚及び皮下組織障害	15 (4%)	高血圧	1 (<1%)
皮膚乾燥	3 (1%)	表在性血栓性静脈炎	1 (<1%)
蕁麻疹	3 (1%)	耳及び迷路障害	3 (1%)
剥脱性発疹	2 (1%)	耳鳴	3 (1%)
そう痒症	2 (1%)	聴力低下	1 (<1%)
発疹	2 (1%)	傷害、中毒及び処置合併症	3 (1%)
ざ瘡	1 (<1%)	凍瘡	1 (<1%)
皮膚炎	1 (<1%)	体内異物	1 (<1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1%)	尺骨神経損傷	1 (<1%)
内出血発生の増加傾向	1 (<1%)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	3 (1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (<1%)	皮膚の新生物	1 (<1%)
酒さ	1 (<1%)	脂漏性角化症	1 (<1%)
皮膚剥脱	1 (<1%)	皮膚乳頭腫	1 (<1%)
皮膚病変	1 (<1%)	精神障害	3 (1%)
黄色皮膚	1 (<1%)	錯乱状態	1 (<1%)
血液及びリンパ系障害	9 (2%)	リビドー減退	1 (<1%)
脾腫	5 (1%)	睡眠障害	1 (<1%)
貧血	1 (<1%)	腎及び尿路障害	3 (1%)
大球性貧血	1 (<1%)	蛋白尿	2 (1%)
脾臓出血	1 (<1%)	排尿困難	1 (<1%)
血小板減少症	1 (<1%)	血尿	1 (<1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9 (2%)	生殖系及び乳房障害	3 (1%)
咽喉刺激感	5 (1%)	不規則月経	2 (1%)
咳嗽	1 (<1%)	多嚢胞性卵巣	1 (<1%)
呼吸困難	1 (<1%)	眼障害	1 (<1%)
鼻閉	1 (<1%)	硝子体剥離	1 (<1%)
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	免疫系障害	1 (<1%)
感染症及び寄生虫症	7 (2%)	過敏症	1 (<1%)
副鼻腔炎	2 (1%)		

MedDRA/J ver.15.1 で集計

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない。

<解説>

臨床試験で本剤を投与された65歳以上の患者の例数が少ないので、推奨用量を提示することはできない。高齢患者と若年患者の有効性及び安全性のプロファイルに有意差は認められないが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与することとした。

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投与しないこと。〔動物実験（ラット）において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている〕
- (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。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている〕

<解説>

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。ラットにおける生殖毒性試験で、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている。投与量が異なり、また動物における生殖試験は必ずしもヒトの反応を予測できるものではないが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌とした。

本剤がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。ラットにおける乳汁中排泄試験において本剤の乳汁移行が認められている。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

<解説>

臨床試験では16歳未満の小児患者への本剤の投与経験はなく、本剤の安全性と有効性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

- (1) 徴候、症状：外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与用量漸増試験において、推奨用量の約21倍を服用した被験者で、本剤の最高血漿中濃度が通常の治療条件より59倍に上昇した時点で、平衡異常を伴うめまい、低血圧、徐脈、悪心及び嘔吐が報告されている。
- (2) 処置：過量投与となった場合には、患者を注意深く観察し、対症療法を実施すること。

<解説>

健康成人を対象とした単回投与用量漸増第Ⅰ相試験において、ゴーシェ病Ⅰ型患者に対する推奨用量の約21倍当量の用量を服薬した被験者で、本剤の最も高い血漿中濃度が認められ、最も高い血漿中濃度（通常の治療条件の59倍）が認められた時点で、被験者は不均衡、低血圧、徐脈、悪心及び嘔吐を特徴とする浮動性めまいを経験している。

過量投与が発生した場合、患者を注意深く観察し、対症療法を施行することが望ましい。

14. 適用上の注意

以下の点について指導すること。

本剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

<解説>

日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項、日薬連発第240号（1996年3月27日付）に基づき設定した。

15. その他の注意

- (1) 動物実験において、ラット雄性生殖能への影響がみられている。

<解説>

動物実験（成熟雄ラット）において、100mg/kg/日の用量で凝固腺（前立腺）の亜急性炎症が認められたことから設定した。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

本剤の副次的薬理作用の有無について、*in vitro*スクリーニングアッセイを用いて検討した。本剤は10 μ mol/Lの濃度において、ドーパミン受容体 D₃及び D_{4.4}、セロトニン受容体5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び5-HT₆、 μ オピオイド受容体、非特異的 σ 受容体並びに Ca²⁺イオンチャネル（L型、V [ベラパミル] 部位）へのリガンド結合を約50%阻害した。この濃度は平均推定臨床 C_{max} 値44.3ng/mLの約100倍に相当する。

本剤のセロトニン受容体5-HT_{2B} のアゴニスト作用の有無についてもフォローアップ活性測定試験で評価した。5-HT_{2B} 受容体活性化は薬物誘発性心臓弁膜症に強く関連している³⁰⁾。イノシトール-1-リン酸（IP1）放出により測定したところ、本剤は試験最高濃度の100 μ mol/L（エリグルスタットとして40 μ g/mL）までの濃度において、特異的な5-HT_{2B} 受容体活性化作用を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験³¹⁾

表Ⅸ-1

項目	細胞種/動物種 (例数)	投与方法	投与量	試験成績	
心 血 管 系	hERG チャネルの電気生理	hERG チャネルを安定的に導入した HEK293細胞 (各 n=4)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、0.3、1、10、100 μ g/mL	本剤は hERG 電流を明らかに阻害した。IC ₅₀ =0.30 μ g/mL（エリグルスタットとして）
	ナトリウムチャネルの電気生理	ヒト心臓ナトリウムチャネルを安定的に導入した HEK293細胞 (各 n=4)	<i>in vitro</i>	エリグルスタットとして 0.3、1、3、10、100 μ g/mL	本剤は hNav1.5を阻害した。IC ₅₀ =5.2 μ g/mL（エリグルスタットとして）
	カルシウムチャネルの電気生理	ヒト Cav1.2カルシウムチャネルを過剰発現するチャイニーズハムスター 卵巣細胞 (各 n=3~4)	<i>in vitro</i>	10、30、100 μ mol/L	本剤は hCav1.2を阻害した。IC ₅₀ =10.0 μ g/mL（エリグルスタットとして）
	心プルキンエ線維の心臓活動電位	ビーグル犬心臓プルキンエ線維 (各 n=4)	<i>ex vivo</i>	0.03、0.1、0.3、1、10、100 μ g/mL	1Hz 刺激時に心臓イオンチャネルを遮断した。特に薬物濃度が0.3 μ g/mL を超える場合のナトリウムチャネルを遮断した。0.03 及び0.1 μ g/mL において活動電位への影響は認められなかった。0.3 μ g/mL において 60% 再分極時活動電位持続時間 (APD ₆₀) の軽微な短縮が認められた。1~10 μ g/mL において明らかかつ用量依存的な APD ₆₀ 、APD ₉₀ 及び最大脱分極速度の短縮が認められた。10 μ g/mL において活動電位振幅の明らかな減少及び静止膜電位の軽度脱分極が認められた。100 μ g/mL では活動電位が誘導されなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1 (続き)

項目	細胞種/動物種 (例数)	投与方法	投与量	試験成績
心血管系	心テレメトリー (動脈圧・心拍数・心電図)	ビーグル犬 (n=6)	経口投与 1、3、10、 25、50、 80mg/kg	動脈圧への影響はいずれの用量でも認められなかった。QT、QTcF 及び QTcQ 間隔への影響はいずれの用量でも認められなかった。 1~50mg/kg において心拍数への影響は認められなかった。80mg/kg において投与後30~90分に心拍数増加及び RR 間隔短縮。1及び3mg/kg において QRS 時間への影響は認められなかった。10~80mg/kg において用量依存的な QRS 時間延長が認められた。1~10mg/kg において、PR 間隔への影響は認められなかった。50~80 mg/kg において用量依存的な PR 間隔延長。全体的な結果はナトリウムチャンネルに対する主要な作用及び脱分極に一致するものであった。 全体的な無影響量は3mg/kg であり、このとき C _{max} は約0.3µg/mL と推定された。
	心伝導 (動脈圧・心拍数・心電図)	ビーグル犬 (n=6)	静脈内投与 1、2.5、5 mg/kg	静脈内投与の全用量で心拍数及び血圧にいくつか変化が認められた。2.5及び5mg/kg において動脈圧が軽度に低下した。1、2.5及び5mg/kg において心拍数の用量依存的な減少が認められた。全用量で房室及び心室内伝導時間の用量依存的な延長もみられたが、心房内伝導時間への影響は認められなかった。 ECG では、1mg/kg において RR 間隔の軽度増加のみ認められ、2.5及び5mg/kg において補正 QT 間隔の延長など複数の ECG パラメータ明らかな増加が認められた。 各静脈内持続注入終了時におけるエリグルスタットの血漿中濃度は、1、2.5及び5mg/kg の用量でそれぞれ2、4.5及び7.7 µg/mL であった。
中枢神経系	Sprague-Dawleyラット (各 n=6)	経口投与	20、100、400 mg/kg	400mg/kg (C _{max} は約1.5 µg/mL) の用量を投与後240分間にわたり、行動及び神経生理学的な変化は認められなかった。
呼吸器系	Sprague-Dawleyラット (各 n=7~8)	経口投与	20、100、400 mg/kg	20及び100mg/kgにおいて呼吸数及び1回換気量への影響は認められなかった。400mg/kgにおいて投与30分後に呼吸数が27%減少した。投与後120分には明らかな影響は認められなかった。
腎臓	Sprague-Dawleyラット (各 n=8)	経口投与	20、100、400 mg/kg	全用量で尿量及びナトリウム排泄への影響は認められなかった。100mg/kgにおいて投与後3~6時間に尿中 pH が上昇 (1.5pH単位) した。 400mg/kgにおいて投与後0~3時間及び3~6時間に尿中 pH が上昇 (0.9~1.4pH単位) した。
消化管系	Sprague-Dawleyラット (各 n=8)	経口投与	20、100、 400mg/kg	20mg/kgの経口投与後に消化管輸送への影響は認められなかった。100 及び 400mg/kgの経口投与 (投与30分後) に消化管輸送及び胃内容排出の顕著な障害が認められた。

hERG : ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (Human ether-a-go-go related gene)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³²⁾

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-2

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット (雌雄各 n=5)	静脈内 持続注 入	0、3、10、20	1時間	20mg/kg	投与に関連した死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査パラメータ（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び器官重量に変化はみられず、剖検時に変化は認められなかった。
ラット (単回投与：雌雄各 n=3、 10日間投与：雌雄各 n=4)	経口 投与	単回投与： 400、800、 900、1000 10日間投与： 400 ^{a)} 、200	単回投与 又は3 もしくは 10日間	200mg/kg 未滿	400、800、900及び1000mg/kg 単回投与群並びに400mg/kg を3日間投与群で、投与に関連した消化管作用及び恐らく消化管刺激に関連すると考えられる呼吸異常が認められた。200mg/kg を10日間投与したラットで、体重減少、消化管作用、呼吸異常及び ALT 上昇が認められた。
イヌ (用量漸増期：雌雄各 n=1、 最大耐用量：雌雄各 n=1、 反復投与期：雄雌各 n=2)	経口 投与 (カプセル)	単回投与： 25、35、 50、100 10日間投与： 25	単回投与 又は 10日間	25mg/kg	カプセル剤として25mg/kg を単回投与した後、14日間観察したイヌ、及びカプセル剤として25mg/kg を10日間反復投与したイヌで体重減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査において、変化は認められなかった。

a) 毒性徴候が認められたため、3日間投与後にこの群の投与を中止し、この群の代わりに別の群（中止した群と同数の雌雄各 n=4）に1日1回10日間の投与を行った。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅹ-3

動物種 (例数/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット (主試験：雌雄各 n=10、 回復試験：雌雄各 n=5、 トキシコキネティクス試験：雌雄各 n=9)	経口投与	主試験： 0、5、15、 50を1日2回 回復試験： 0、50を 1日2回 トキシコキネ ティクス試験： 5、15、50 を1日2回	28日間	30mg/kg/日 (15mg/kg 1日2回)	主に100mg/kg/日群で流涎が認められ、30及び100mg/kg/日群の雌のみで体重増加量がわずかに減少した。
ラット (主試験：雌雄各 n=20 が2群、雌雄各 n=14が2 群、トキシコキネティクス 試験：雌雄各 n=6)	経口投与	主試験： 0、5、15、 50 トキシコキネ ティクス試験： 5、15、50 を1日1回	26週間	50mg/kg/日	5及び15mg/kg/日投与群の忍容性は良好であり、検討したパラメータに変化は誘発されなかった。器官重量に対する影響はなく、剖検でも特記すべき所見は認められなかった。 50mg/kg/日投与群では、死因不明の死亡1例が認められたが、忍容性は良好であった。
イヌ (主試験：雌雄各 n=3、 回復試験：雌雄各 n=2)	経口投与	主試験： 0、2.5、 5、12.5を 1日2回 回復試験： 0、12.5を 1日2回	28日間	5mg/kg/日	5、10及び25mg/kg/日 (2.5、5及び12.5mg/kg 1日2回) で投与したとき、10mg/kg/日 (主試験の雌1例) 及び25mg/kg/日 (主試験のすべての雌及び回復試験の雄1例) において、リンパ萎縮が認められた。 25mg/kg/日群において、この所見は14日間の休薬後も残存していた。
イヌ (主試験：雌雄各 n=6が2 群、雌雄各 n=4が2群、回 復試験：雌雄各 n=2)	経口投与	主試験： 0、2、5、 10を 1日1回 回復試験： 0、10を 1日1回	13週間	5mg/kg/日	2、5又は10mg/kg/日で13週間投与したときの忍容性は良好であった。10mg/kg/日群において、胸腺の重量減少及び小型化がみられ、これに関連してリンパ球枯渇が認められた。4週間の休薬後には、これらの変化は認められなかった。
イヌ (主試験：雌雄各 n=6が2 群、雌雄各 n=4が2群、回 復試験：雌雄各 n=2)	経口投与	主試験： 0、2、5、 10を 1日1回 回復試験： 0、10を 1日1回	52週間	10mg/kg/日	2、5又は10mg/kg/日の用量で52週間強制経口投与したときの忍容性は良好であり、検討したいずれの評価項目についても、投与に関連した変化は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

表Ⅹ-4

項目	動物種／性別／例数／群	投与経路 投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット／雌雄各 n=24	強制経口 0、10、30、100	雄：交配前29日間及び交配期間中 雌：交配前15日間、交配期間中及び妊娠中（交配後7日まで）	全身毒性： 30mg/kg/日 交配及び受胎能： 100mg/kg/日	100mg/kg/日群の雌雄及び30mg/kg/日群の雄で流産が認められた。100mg/kg/日群の雄の凝固腺（前立腺）で亜急性炎症が認められた。
胚及び胎児発生に関する試験	ラット／雌 n=24	強制経口 0、10、30、120	交配後 6～17日	母動物毒性及び胚・胎児発生： 30mg/kg/日	120mg/kg/日群において、母動物毒性が認められ、軽度から中等度の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。後期吸収胚数、死亡胚数及び平均着床後死亡率が増加した。胎児体重が減少し、脳室拡張（変異）を示す胎児発現率が上昇した。骨格検査において、肋骨数又は腰椎数の異常（奇形）が認められる胎児4例が認められ、多くの胎児で低胎児体重の結果として骨化不良（変異）がみられた。 30及び10mg/kg/日群において、投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。
	ウサギ／ 主試験： 雌 n=20 サテライト群： 雌 n=4	強制経口 0、10、30、120	交配後 6～18日	母動物毒性： 30mg/kg/日 胚・胎児発生： 100mg/kg/日	100mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量がわずかに減少した。いずれの用量においても、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット／ 主試験： 雌 n=24 サテライト群： 雌 n=2が1群、 雌 n=6が3群	強制経口 0、10、30、100	交配後6日～分娩後21日	F1世代： 100mg/kg/日 F0世代： 30mg/kg/日 出生児発達： 30mg/kg/日	100mg/kg/日群において、F0世代の雌で流産が認められ、妊娠期間中の平均体重増加量が減少し、妊娠及び授乳期間中の平均摂餌量が低値を示した。平均着床後死亡率は対照群に比べて著しく高く、平均出生児数はわずかに少なかった。平均出生児体重及び体重増加量は、授乳期間を通して、F1世代終了時まで（F1雌動物の妊娠中を除く）、一貫して低値を示した。 30mg/kg/日群において、雌2例が死亡発見されたが（1例は妊娠終了時、もう1例は授乳開始時）、剖検において、肉眼的異常は認められず、死因は特定されなかった。
ラット 4週間精子形成試験	成熟ラット 主試験： 雄 n=35が2群、 雄 n=36、 雄 n=41が各1群 サテライト群： 雄 n=6が3群	強制経口 0、15、50、100 1日2回	4週間又は2週間（100mg/kg1日2回のみ）	全身毒性： 30mg/kg/日 精子形成及び雄生殖器官： 30mg/kg/日	100mg/kg1日2回は MTD を超えており、中用量である50mg/kg1日2回では、体重増加量及び摂餌量が減少した。中用量及び高用量群の両方でALTが有意に上昇した。精子の運動性及び形態並びに病理組織学的異常は投与に直接関連していると結論された。両用量において、9週間の休薬後に完全な回復が認められ、12週間（50mg/kg1日2回）又は14週間（100mg/kg1日2回）の休薬後にこれが確認された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ－４（続き）

項目	動物種／性別／例数／群	投与経路 投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
サル4週間 精子形成試験	サル／ 雄 n=4	経口（経 鼻胃管） 36mg/kg 1日2回	28日間； 精子評価、 投与後2回の 精子形成サイ クル	検討せず	探索的予備試験において、3730ng・ hr/mL という高い曝露量でも、精子 パラメータに対する投与に関連した 影響はみられなかった。
幼若動物を 用いた 毒性試験	ラット／ 主試験： 雌雄 各 n=10 受胎能試験： 雌雄 各 n=20 回復試験： 雌雄 各 n=10 トキシコキネテ イクス試験： 雌雄 各 n=3例	強制経口 主試験／ 受胎能試 験： 0、5、 15、 25 1日2回 回復試 験： 0、25 1日2回 トキシコ キネテ イクス試験 5、15、 25 1日2回	22日齢から 開始して 10週間	総合： 30mg/kg/日 (15mg/kg1日2 回) 成長、身体的発 達、神経学的発達 及び受胎能： 50mg/kg/日 (25mg/kg1日2 回)	15又は25mg/kg1日2回群において、 通常、一方の性別のみで血液学的検 査及び血液生化学的検査パラメータ に軽度の変化が認められた。 また、尿検査値変化、下顎リンパ節 の病理組織学的変化及び可逆的な平 均肝臓重量の増加（雌のみ）が認め られた。いずれの用量においても、 成長、身体的発達、神経学的発達及 び受胎能に対する影響はみられなか った。

MTD：最大耐量

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）

細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系の有無に関わらず、本剤は遺伝毒性を示さなかった。また、雌雄 Swiss マウスに本剤0、68.75、137.5及び275mg/kg/日を1日1回2日間経口投与したマウス骨髄小核試験において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

2) がん原性試験（マウス、ラット）

マウス及びラットを用いて、がん原性試験を実施した。ゴーシェ病 I 型マウスに本剤を75mg/kg/日の用量まで105週間にわたり混餌投与しても、雌雄の総生存率に対する有意な影響は認められなかった。また、ラットに本剤を雄で75mg/kg/日の用量まで105週間、雌で50mg/kg/日の用量まで103週間にわたり強制経口投与しても、総生存率に対する影響は認められなかった。これらの最大耐量において、マウス及びラットのいずれについても、明らかにエリグルスタット投与に起因すると考えられる腫瘍発現率の上昇はみられなかった。マウス及びラットのいずれにおいても、これらの動物モデルで自然発生する病変しか認められなかった。したがって、これらの試験条件下では、マウス及びラットにエリグルスタットを投与してもがん原性はないことが証明された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サデルガカプセル100mg

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：エリグルスタット酒石酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：外箱に記載

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り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)

「V－2. 用法・用量に関連する使用上の注意(4)」の項参照

「VIII－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)(7)」の項参照

「VIII－14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

【承認条件】

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 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。

本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。

X. 管理的事項に関する項目

<参考>

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

サデルガ®カプセル100mg：14カプセル 1シート PTP

7. 容器の材質

PTP：グリコール酸ポリエチレンテレフタレートフィルム／アルミニウムフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：イミグルセラゼ（遺伝子組み換え）、

ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組み換え）

9. 国際誕生年月日

2014年8月19日（米国）

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：2015年（平成27年）3月26日

承認番号：22700AMX00654000

11. 薬価基準収載年月日

2015年（平成27年）5月20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

X. 管理的事項に関する項目

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：2015年（平成27年）3月26日～2025年（平成37年）3月25日

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
サデルガ® カプセル100mg	124149502	3999037M1023	622414901

17. 保険給付上の注意

ゴーシェ病は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) 社内資料：酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者における国際共同治験 | [CD-01] |
| 2) Mistry P.K., et al. : JAMA, 313 (7) : 695-706 , 2015 | [CD_0019] |
| 3) Lukina E., et al. : Blood, 116 (6) : 893-899 , 2010 | [CD_0004] |
| 4) Lukina E., et al. : Blood, 116 (20) : 4095-4098 , 2010 | [CD_0005] |
| 5) Lukina E., et al. : Blood Cells Mol. Dis., 53 (4) : 274-276 , 2014 | [CD_0016] |
| 6) Cox T.M., et al. : Lancet, 385 (9985) : 2355-2362 , 2015 | [CD_0024] |
| 7) Peterschmitt M.J., et al. : J. Clin. Pharmacol., 51 (5) : 695-705 , 2011 | [CD_0009] |
| 8) 社内資料：QT/QTc 評価試験 | [CD-13] |
| 9) 社内資料：パロキセチンとの併用試験 | [CD-05] |
| 10) 社内資料：ケトコナゾールとの併用試験 | [CD-06] |
| 11) 社内資料：リファンピシンとの併用試験 | [CD-07] |
| 12) 社内資料：イヌ及びヒト由来赤血球産生細胞株における GM1 蓄積抑制試験 | [CD-17] |
| 13) 社内資料：in vitro グルコシルセラミド合成酵素阻害試験 | [CD-18] |
| 14) 社内資料：β-グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験 | [CD-19] |
| 15) McEachen K.A., et al. : Mol. Genet. Mrtab., 91 (3) : 259-267 , 2007 | [CD_0001] |
| 16) 社内資料：健康成人 PK 及び初期忍容性二重盲検試験 | [CD-20] |
| 17) 社内資料：ラットを用いた有効性の検討 | [CD-21] |
| 18) 社内資料：イヌを用いた有効性の検討 | [CD-22] |
| 19) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価 | [CD-23] |
| 20) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた GL-1 蓄積予防作用の評価 | [CD-24] |
| 21) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性比較試験 | [CD-25] |
| 22) 社内資料：用量比例性 | [CD-28] |
| 23) 社内資料：ジゴキシンとの併用試験 | [CD-08] |
| 24) 社内資料：メトプロロールとの併用試験 | [CD-09] |
| 25) 社内資料：経口避妊薬との併用試験 | [CD-10] |
| 26) 社内資料：制酸薬及びプロトンポンプ阻害薬との併用試験 | [CD-11] |
| 27) 社内資料：PK データのモデル解析 | [CD-12] |
| 28) 社内資料：マスバランス試験 | [CD-03] |
| 29) 社内資料：タンパク結合試験 | [CD-04] |
| 30) Rothman R.B., et al. : Expert Opin Drug Saf., 8 (3) : 317-329 , 2009 | [CD_0026] |
| 31) 社内資料：安全性薬理試験 | [CD-26] |
| 32) 社内資料：毒性試験 | [CD-27] |

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、米国において2013年9月に申請し、優先審査品目に認定され、2014年8月に承認された。欧州においては、2013年9月に申請し、2015年1月に承認された。また、オーストラリアにおいて2013年12月に申請し、2015年2月に承認された。

表XII-1

国名	米国、EU（28カ国）、オーストラリア
会社名	genzyme
販売名	CERDELGA
剤形・規格	カプセル剤 エリグルスタット 84mg (エリグルスタット酒石酸塩として100mg含有)
効能又は効果	CYP2D6 の Extensive Metabolizer (EM)、Intermediate Metabolizer (IM)、又は Poor Metabolizer (PM) であるゴーシェ病 I 型 (GD1) の成人患者の長期治療
用法及び用量	CYP2D6 EM 及び IM : 84mg 1日2回 CYP2D6 PM : 84mg 1日1回

(2015年2月時点)

本邦における本剤の効能・効果、用法・用量は下記のとおりであり、米国及び欧州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、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

*1カプセル中の有効成分量は、日本・外国ともに同量で、1カプセル中エリグルスタット酒石酸塩100mg（エリグルスタットとして84mg）である。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における本剤の禁忌、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 抜粋

5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 抜粋

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている]

XII. 参考資料

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2014年8月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016年3月)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3: 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 have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する海外情報 (FDA)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2014年8月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない]

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

