

サデルガカプセル 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に関わる権利及び内容についての責任はジェンザイム・ジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ジェンザイム・ジャパン株式会社

サデルガカプセル 100mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 19

目 次

1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1	起原又は発見の経緯	4
1.2	ゴーシェ病.....	4
1.3	GD1 の治療法と問題点	6
1.4	エリグルスタットの医療上の必要性	7
1.5	開発の経緯.....	8
1.5.1	海外における開発の経緯	8
1.5.2	日本における開発の経緯	8
1.5.3	非臨床試験の概略.....	9
1.5.4	臨床試験の概略.....	9
1.6	まとめ	10
1.7	開発の経緯図	11
2	参考文献	15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

目 次

図 1 Genz-112638 に係る開発の経緯図	12
---------------------------------	----

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 起原又は発見の経緯

エリグルスタットは米国 Genzyme 社により創製された基質合成抑制療法 (SRT) である。その作用機序であるグルコシルセラミド合成酵素の部分的阻害は、通常ゴーシェ病 1 型 (GD1) の治療に用いられる酵素補充療法 (ERT) の作用機序 (酸性 β -グルコシダーゼ活性の補充) とは異なる。エリグルスタットは、高選択的で強力なグルコシルセラミド合成酵素阻害薬である (McEachern, 2007, Mol Genet Metab)。エリグルスタット及び海外で GD1 の効能・効果が承認されている SRT であるミグルスタットは同じ酵素 (グルコシルセラミド合成酵素) を標的とするが、これらの化学構造及び薬理学的効果は明らかに異なる。ミグルスタットはグルコシルセラミド (GL-1) のグルコース部分に類似しているが、エリグルスタットはセラミド部分に構造が似ている。エリグルスタットはグルコシダーゼ阻害作用をほとんど又は全く示さず、グルコシダーゼ及び消化酵素である二糖類分解酵素の阻害は検出できない程度である (McEachern, 2007, Mol Genet Metab)。エリグルスタットは主にシトクロム P450 (CYP) 酵素により不活性代謝物に高度に代謝され、排出トランスポーターである P-糖タンパク質 (P-gp) の基質であることから、血液脳関門又は胎児胎盤系を通過しないと考えられている。しかしながら、低分子薬は生体内で酵素製剤より広く分布する可能性があるため、ERT が分布しにくい組織 (Marshall, 2010, PLoS One) 及びマンノース受容体が欠損する細胞 (Mistry, 2010, Proc Natl Acad Sci) においても、SRT は有用であることが期待される。対照的に、ミグルスタットは、グルコシルセラミド合成酵素の阻害に必要な濃度で、酸性及び中性 β -グルコシダーゼを含む、更にいくつかのグルコシダーゼ、並びに消化管の二糖類分解酵素を、非特異的に阻害する (Amiri, 2012, J Inherit Metab Dis; Wennekes, 2010, J Medicin Chem; Ridley, 2013, J Biol Chem)。

1.2 ゴーシェ病

ゴーシェ病は、希少疾患であり、酸性 β -グルコシダーゼ (グルコセレブロシダーゼとしても知られている) 酵素欠損によるライソゾーム病である。遺伝性スフィンゴ脂質蓄積症の 1 つであるゴーシェ病は、重篤かつ慢性消耗性の複数器官の多様な障害であり、多くの患者において経時的に進行する持続性及び不可逆性の病態を示す。ゴーシェ病の典型的な臨床症状は、臓器腫大、血液学的異常及び骨疾患である。酸性 β -グルコシダーゼは、スフィンゴ糖脂質の複合体の異化における律速酵素であり、GL-1 からグルコース及びセラミドへの加水分解を触媒する。グルコシルスフィンゴシン (lyso-GL-1 としても知られている) は、GL-1 の脱アシル化体であり、同じ酵素の基質となる。酸性 β -グルコシダーゼの欠損は、主にマクロファージのライソゾーム中に、GL-1 (循環血中細胞の細胞膜の主要構成成分) の進行性の蓄積を引き起こす。ゴーシェ病の特徴は、網内系を構成する器官 (主に脾臓、肝臓及び骨髄、並びに蓄積の程度は低い、肺) に、特徴的な「波状の紙」のような細胞質が見える脂質が充満したマクロファージ (ゴーシェ細胞) が増加することである。マクロファージは、血中で常に生

じている損傷した細胞及び老化した細胞（白血球、赤血球及び血小板を含む）の貪食、並びにそれらの細胞構成成分の再利用において積極的な役割を果たしているため、ゴーシェ病の病態生理学において重要である。GL-1（及び他のスフィンゴ糖脂質の複合体）分解能の低下及びその結果として生じるスフィンゴ糖脂質の蓄積により、マクロファージは増殖し、キトトリオシダーゼ及びケモカイン CC モチーフリガンドを分泌するゴーシェ細胞となる（Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease）。

ゴーシェ細胞の網内系への浸潤は、この疾患の主要な臨床徴候及び症状の多くを引き起こす。肝及び脾臓への浸潤は肝脾腫大及び脾機能亢進を引き起こし、貧血及び血小板減少症をもたらす。骨髄への浸潤は骨髄梗塞、汎血球減少症及び低骨密度を引き起こす。また、頻度は低いですが、肺への浸潤は間質性肺疾患及び肺高血圧症を引き起こす。この進行性の臓器病変は、次に腹部膨満、不快感、疼痛及び早期満腹を伴う重症の臓器腫大、疲労、易内出血性／易出血性、脾破裂、慢性骨痛及び急性骨クリーゼ、骨壊死、骨髄梗塞並びに病的骨折を引き起こす（Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease）。

ゴーシェ病には主に3つの臨床病型があるとされており、その全ての病型が常染色体劣性で遺伝し、染色体 1q21 にあるグルコセレブロシダーゼ遺伝子（GBA）の突然変異により引き起こされる。最もよくみられる病型である GD1 は、以前より中枢神経系への関与がないことが特徴であるとされてきたが、GD1 患者の一部が末梢性ニューロパチーを発現する可能性があること、並びに GD1 患者及びその遺伝子突然変異を有する者が成人期にパーキンソン病を発症するリスクが高いことが、近年になってより認識されるようになってきた。ゴーシェ病 2 型（GD2）は早期乳児期に発現し、3 歳までに死に至る急性神経障害型である。ゴーシェ病 3 型（GD3）は慢性神経障害型で、後期乳児期以降に発現し、生存期間は早期成人期まで延長できる可能性がある（Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease）。魚鱗癬及び胎児水腫を伴う非常にまれなゴーシェ病の周産期致死型も認識されるようになってきた（Gupta, 2011, Blood Cell Mol Dis）。

GD1 はどの年齢でも発症し、臨床重症度は重症の消耗性から完全に無症状まで広い範囲に及ぶ。GD1 は、一部の患者では重症の臓器腫大及び軽症の骨疾患が認められ、他の患者ではその逆となるような、様々な臨床症状を示す患者が存在することを特徴とする（Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease）。一卵性双生児を含む同じ GD1 遺伝子型を持つ患者で表現型が一致しない場合もあり、非遺伝的な修飾因子の存在を示唆している（Lachmann, 2004, Quart J. Med; Biegstraaten, 2011, Blood Cells Mol Dis）。ゴーシェ病の罹患率及び有病率に関する情報の多くは、ゴーシェ病患者の最大（5000 名を超える）及び最長（20 年を超える）のデータベースである、国際協力ゴーシェグループ（ICGG）Gaucher Registry から得ている。以前は主にアシュケナージ系ユダヤ人に発現する成人疾患であると考えられていたが、半数を超える GD1 患者は 20 歳前に診断され、いずれの民族でもみられる疾患である（Charrow, 2000, Arch Int Med）。GD1 患者の平均寿命（68 歳）は 9 年短く（参照集団の 77 歳と比較）、最も多い死因は悪性腫瘍、心血管系及び脳血管性であった（Weinreb, 2008, Am J Hematol 896-900）。ICGG Registry 患者（ERT の開始前）の全身症状は、重症の脾腫大（平

均脾容積は正常値の 19.8 倍 [MN]) 及び肝腫大 (平均肝容積は 2.0 MN) 、血液学的異常 (血小板減少症及び貧血は患者のそれぞれ 56%及び 64%に発症) 、並びに骨疾患 (骨痛の既往及び X 線画像による骨疾患は患者のそれぞれ 63%及び 94%に報告) であった (Charrow, 2000, Arch Int Med) 。貧血は多くの場合に軽症であるが、時には非常に重症となることもある (Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease) 。

ゴーシェ病は希少疾患であり、推定頻度は一般集団の出生 100,000 人あたり約 1 人 (Orphanet reports Series, 2013; Meikle, 1999, J Am Med Assoc; Pinto, 2004, Eur J Hum Genet; Poorthuis, 1999, Hum Genet; Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease) 、EU では 30,000 人あたり約 1 人~100,000 人あたり約 1 人 (COMP Grounds for the Opinion on the Orphan Designation of Eliglustat; Pinto, 2004, Eur J Hum Genet; Poorthuis, 1999, Hum Genet) 、及びアシュケナージ系ユダヤ人では 850 人あたり約 1 人 (Grabowski, 2010, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease) である。GD1 の罹患率及び有病率の推定値は地域や人種により大きな差がある (Grabowski, 1997, Genet Test) 。GD1 は ICGG Gaucher Registry 患者の 90%を超えており、これは北米、南米及び欧州ではほとんどが白人の集団であることを反映している (Charrow, 2000, Arch Int Med) 。アジアでは、GBA 突然変異の発現頻度の違いによりゴーシェ病の神経障害型 (GD2 及び GD3) が多くみられ、全ゴーシェ病患者の約 50%であった (Ida, 1995, Hum Genet; Lee, 2012, Korean J Pediatr) 。白人及びアシュケナージ系ユダヤ人患者で多くみられる突然変異は N370S であり、1 つ又は 2 つの対立遺伝子に存在する場合、非神経障害表現型となり、常に GD1 と関連する (Grabowski, 1997, Genet Test) 。アジア諸国では N370S 変異の発現頻度は非常に低く、代わりに重症度の高い変異である L444P が多くみられ、重症度の高い変異と対合した場合に神経疾患と関連性が高い (Ida, 1998, Blood Cell Mol Dis; Ida, 1999, Hum Genet) 。

1.3 GD1 の治療法と問題点

GD1 患者では、GL-1 からグルコース及びセラミドへの加水分解を触媒するライソゾーム酵素である酸性 β -グルコシダーゼの活性が部分的に欠損している。結果として、GL-1、lyso-GL-1、及び他のスフィンゴ糖脂質の複合体がライソゾームに蓄積する。GL-1 濃度を低下させる目的で 2 つの治療法が現在 GD1 治療に利用できる。遺伝子組換え酸性 β -グルコシダーゼによる ERT は、患者の欠損した酵素活性を増加させ、ライソゾームに蓄積した GL-1 を異化作用で分解し、SRT はグルコシルセラミド合成酵素を部分的に阻害することにより、患者の低下した異化速度に相当する程度に GL-1 合成速度を低下させる。胎盤由来酵素であるアルグルセララーゼ (セレデース[®]) が海外で 1991 年 (日本では 1996 年) に、最初の遺伝子組換えヒト酵素であるイミグルセララーゼ (セレザイム[®]) の注射剤が海外で 1994 年 (日本では 1998 年) に承認されて以来、ERT は GD1 患者の生活を大きく変えた (Kesselheim, 2013, Nat Rev Drug Discov) 。現在、日本では遺伝子組換え ERT であるイミグルセララーゼ (セレザイム[®]) 及びベラグルセララーゼアルファ (ビプリブ[®]) が「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」を効能・効果として承認されている。海外で承認されている他の ERT である taliglucerase alfa (Elelyso[™]) は日本ではまだ承認されていない。ERT は、肝脾腫大の減少、貧血及び

血小板減少症の改善、並びに患者の QOL の改善において著しい効果を示してきた (Weinreb, 2002, Am J Med; Pastores, 2004, Semin Hematol; Masek, 1999, Quart Life Res)。骨痛、骨クリーゼ、低骨密度及び骨髓浸潤などの骨疾患は、臓器及び血液学的症状と比較して徐々にではあったが、セレザイム投与によりさまざまな程度の改善を示した (Wenstrup, 2007, J Bone Min Res)。ERT では、患者は生涯にわたって定期的に静脈内点滴 (一般に 2 週間ごと) を受ける必要があり、ERT 投与ができない患者又は希望しない患者もいる。ERT に関連した有害事象 (AE) として過敏症及び点滴に伴う反応がある (Cerezyme USPI [United States Package Insert、米国添付文書] 及び SmPC [Summary of Product Characteristics、欧州製品概要])。セレザイムを投与された患者の一部が投与最初の 1 年間にセレザイムに対する抗体を産生する可能性があるが、投与 12 ヶ月以降の産生はほとんどみられない (Starzyk, 2007, Mol Gen Metab)。頻度は低いが、中和抗体を産生することがあり、又はアナフィラキシー反応と関連している可能性がある (Cerezyme USPI 及び SmPC)。

ERT が利用可能となる前は、脾機能亢進及び血小板の脾臓分離に起因する重症の血小板減少症及び貧血を治療するため、一般に脾臓摘出術が行われた。この手術の有効性は ICGG Gaucher Registry 解析により示され、「脾臓のある」患者の 94% (637/677 名) が肝腫大、血小板減少症又は貧血を有していたのに対し、脾臓摘出術を受けた患者では 62% (172/277 名) のみであった ($p < 0.01$) (Weinreb, 2002, Am J Med)。しかしながら、脾臓を摘出した場合、経時的にゴーシェ細胞が再分布し、他の臓器、特に肺 (Mistry, 2002, Mol Genet Metab; Lo, 2011, J Inherit Metab Dis) 及び骨 (Mistry, 2009, Br J Haematol; Deegan, 2011, Medicine; deMayo, 2008, Am J Radiol; Mistry, 2006, Rev Med Interne) の疾患進行を速める。これらの理由のため、今日では特別な場合を除き脾臓摘出術は推奨されていない。

1.4 エリグルスタットの医療上の必要性

広範な GD1 集団で使用可能な安全で有効な経口治療薬が医療上必要とされてきた。上述した通り、ERT の欠点は静脈内点滴を生涯にわたって継続する必要があること及び患者によっては過敏症や点滴に伴う反応の可能性があることである。海外で唯一承認された SRT であるミグルスタットは、その好ましくないリスク／ベネフィットプロファイルのために適応範囲が限定されている (Zavesca USPI)。日本では、ミグルスタット (ブレーザベス[®]) は「ニーマン・ピック病 C 型」のみを効能・効果として承認されているため、GD1 に使用できる SRT はない。さらに、骨髓及び皮質骨などの疾患に影響される特定の組織は、既存の ERT の至適な標的組織ではない (Cox, 2010, Curr Opin Invest Drugs)。一部の患者では、ERT を受けても骨症状は継続し、悪化することさえある (Goker-Alpan, 2011, Mol Genet Metab)。既存の治療法では達成できない一部の治療目標は、エリグルスタットの臨床試験で、特に第 2 相試験での長期投与後に、骨に対する効果が示されたように、ERT の代替治療法により達成される可能性がある。

エリグルスタットは、生涯にわたって 2 週間ごとに静脈内点滴をする必要がないこと以外にも、第一選択薬の代替薬としての価値は高く、特に ERT でも骨疾患が継続する患者に対して、疾患の抑制を

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

維持できると考えられる。したがって、エリグルスタットは GD1 の新たな治療法として追加する価値がある薬剤である。

1.5 開発の経緯

1.5.1 海外における開発の経緯

ゴーシェ病の治療にエリグルスタットを用いるための Investigational New Drug (IND) 申請 67,589 は、2004 年 1 月 2 日に米国食品医薬品局 (FDA) に受理された。希少疾病用医薬品指定 (Orphan Drug Designation) は EU (2007 年 12 月)、米国 (2008 年 9 月) 及びオーストラリア (2013 年 8 月) で得られている。エリグルスタットはまた EU で承認された小児研究計画 (PIP) の対象である (承認日: 2012 年 2 月 28 日 [P/0041/2012])。

エリグルスタットの臨床開発計画の全ての相において米国及び EU の規制当局との guidance meeting 及び scientific advice meeting を実施した。FDA との 20 年 月の 及び 20 年 月の、並びに欧州医薬品庁 (EMA) との 20 年 月の 及び 20 年 月の において、米国及び欧州での主要な第 3 相試験の試験デザイン及び解析手法に関して主要な助言を得た。さらに、オランダ医薬品評価委員会 (Medicines Evaluation Board [MEB]) との Scientific Advice meeting を 20 年 月に実施した

、これらの会合で検討された。結果として、 を追加した。販売承認申請の概略についても、20 年 月に 及び 20 年 月に の Scientific Advice meeting、20 年 月に FDA との pre-NDA meeting、並びに各国の規制により要求される場合はその他の国の規制当局と pre-submission meeting を実施した。

エリグルスタットは欧州において 2013 年 9 月 19 日、米国において 2013 年 9 月 20 日に承認申請され、それぞれ 2013 年 10 月 24 日及び 11 月 20 日に申請が受理された。なお、米国においては 2013 年 12 月 11 日に Priority Review の指定を受けている。その後、米国においては 2014 年 8 月 19 日に、欧州においては 2015 年 1 月 22 日に承認された。

1.5.2 日本における開発の経緯

日本でのエリグルスタットの臨床開発に関しては日本の規制当局と相談し、EDGE 試験及び本申請は日本の規制当局の助言に従って行った。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との 相談 (20 年 月 日) では、主に について助言を得た。日本での開発計画については「 」と

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

の意見を得た。EDGE 試験のデザインの詳細に関しては [REDACTED] と [REDACTED] の助言を得た。その結果、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] として。申請データパッケージについては [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] との PMDA の見解を得た。また、2011 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

1.5.3 非臨床試験の概略

エリグルスタットの非臨床開発プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品開発ガイドライン S4「動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン（げっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験）」、S7A「安全性薬理試験ガイドライン」及び M3「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」などを考慮してデザインした。エリグルスタットは *in vitro* で GL-1 合成を強力かつ特異的に阻害し、*in vivo* で正常マウス及び GD1 モデルマウスの GL-1 レベルをいずれも低下させたことから、エリグルスタットの作用機序に基づく薬理作用が確認された。

これらの薬力学的試験に加えて、承認申請のための薬理試験、安全性薬理試験、PK 試験、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、並びに生殖発生毒性試験を実施した。さらに、申請効能・効果の対象集団に小児は含まれていないが、幼若動物を用いた毒性試験を実施した。なお、がん原性試験はマウス及びラットの 2 種類の動物種を用い、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に得られた米国 FDA [REDACTED] による [REDACTED] [REDACTED] で示されたガイダンス及び用量選択方法に従って実施した。また、動物種よりもヒトにおいて高濃度で認められたエリグルスタット代謝物 1 種類について毒性試験を実施した。さらに、 [REDACTED] [REDACTED] 2 種類の不純物について遺伝毒性試験を実施した。

1.5.4 臨床試験の概略

本申請に示すエリグルスタットの臨床開発計画は、参考資料として 13 件の第 1 相試験（QT/QTc 評価試験のみ評価資料、CYP 肝酵素によりエリグルスタットが広範に代謝されるため複数の薬物相互作用試験を含む）、評価資料として 1 件の第 2 相試験（GZGD00304 試験）、2 件の適切な比較対照第 3 相試験（ENGAGE 試験 [GZGD02507 試験] 及び ENCORE 試験 [GZGD02607 試験]）、及び 1 件の第 3 相試験（EDGE 試験 [GZGD03109 試験]）からなる。第 2 相試験、ENGAGE 試験及び ENCORE 試験は主要解析期を完了しており、長期投与期は進行中であるが、GD1 治療のための製造販売承認申請を支持する有効性及び安全性データは得られている。一方、日本人 10 名を含む進行中の第 3 相試験（EDGE 試験）は導入期の中間解析の結果を用い、海外臨床成績利用の観点から日本人と日本人以外の薬物動態（PK）、有効性及び安全性成績を検討した。個々の試験結果の要約は [Module 2.7.6] に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

エリグルスタットの開発計画には極めて希少な患者集団から 400 名近くの患者が登録され、ゴーシェ病を対象としてこれまでに実施された最大の臨床開発計画である。初回申請用の安全性データベースには 6 ヶ月以上投与された 349 名の患者及び 12 ヶ月以上投与された 200 名を超える患者を含め、また 29 ヶ国の患者データを含んでいる。全体として、安全性データベースのエリグルスタット曝露量は 535 人年である。有効性に関しては、未治療患者 (ENGAGE 試験、第 2 相試験)、ERT からエリグルスタットへ切り換えた患者 (ENCORE 試験) 及び日本人 10 名を含む ERT 治療歴を問わない患者 (EDGE 試験) を対象として、ゴーシェ病の主要症状 (肝脾腫大、貧血、血小板減少症及び骨疾患)、及び疾患の病態生理学に関連するバイオマーカーに対するエリグルスタットの効果を測定する評価項目を選択した。第 2 相試験及び第 3 相試験 (ENGAGE 及び ENCORE 試験) の患者は、主要解析期の終了後、進行中の長期投与期でエリグルスタットの投与を受けることができるため、エリグルスタット投与患者数は増加し、エリグルスタットの長期効果のデータが得られている。第 2 相試験では 4 年までの有効性データ及び一部の患者の 6.5 年までの安全性データが利用可能である。

1.6 まとめ

前述した臨床試験結果からエリグルスタットの GD1 患者に対する有効性が確認された。また、エリグルスタットの安全性プロファイルは、比較的良好とみられる治験治療下で認められた有害事象 (TEAE) の違いにより ERT と大きく異なり、高頻度に発現する下痢、体重減少及び振戦のために忍容性並びに治療する医師及びゴーシェ病患者による受け入れが限られた治療であるミグルスタットとも異なっている。

さらにエリグルスタットには ERT に優るいくつかの利点がある。ERT では患者は生涯にわたって定期的に静脈内点滴 (一般に 2 週間ごと) を受ける必要があり、ERT 投与ができない患者又は希望しない患者もいる。GD1 患者及び担当医師は、ERT の静脈内点滴による負担を軽減するより簡便な代替法となる安全で有効な経口投与の薬剤を強く望んでいる。ENCORE 試験で使用した標準化された患者アンケートから、1 年の主要解析期の開始時及び終了時の両時点において、組入れ患者の 94% が静脈内点滴ではなく経口治療を希望していたことが確認された。さらに、骨髄及び皮質骨などの疾患に影響される特定の組織は、既存の ERT の至適な標的組織ではない (Cox, 2010, Curr Opin Invest Drugs)。低分子薬は生体内で酵素製剤より広く分布する可能性があるため、ERT が分布しにくい組織 (Marshall, 2010, PLoS One) 及びマンノース受容体が欠損する細胞 (Mistry, 2010, Proc Natl Acad Sci) においても、SRT は有用であることが期待される。実際、非臨床試験では、エリグルスタットは骨髄を含む組織に広く分布していることが示された。骨疾患に特異的な治療目標は、投与 1~2 年以内での骨痛の軽減又は消失、投与 1~2 年以内での骨クリーゼの消失、骨壊死及びそれに続く軟骨下関節圧潰の予防、並びに骨密度に関して、小児患者での最大又は理想的な骨量の達成及び成人での骨密度の定量的改善の達成である (Pastores, 2004, Semin Hematol)。第 2 相試験の 4 年間のデータでエリグルスタットが GD1 の骨症状に有意な改善を示したことから、これらの目標の一部はエリグルスタットで更に達成できる可能性がある。これらの結果は主要な第 3 相臨床試験の ENGAGE 試験及び ENCORE 試験での骨反応にお

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

ける改善傾向により支持される。EDGE 試験の中間解析結果より、人口統計学的特性及び導入期のエリグルスタットの PK、有効性及び安全性には日本人と日本人以外で大きな差はなかった。したがって、日本以外の地域のデータを本申請に用いることは可能と考えられる。

また、エリグルスタットの臨床試験では、投与期初めに各患者の Genz-99067 のトラフ血漿中濃度 (C_{trough}) に基づく用量漸増法を用いて有効性を示す望ましい曝露量の達成を確実なものとし、更に 50 mg BID を開始用量として選択して CYP2D6 PM 患者及びエリグルスタットの代謝に影響する可能性のある薬剤の長期投与を受けている患者の過剰曝露のリスクを最小限に抑えたが、この用量漸増法は、臨床試験の状況以外では実施が困難である。GD1 の未治療患者及び ERT から切り替えた患者を対象とした臨床試験で認められた有効性及び安全性、並びに CYP2D6 表現型に基づく用法・用量で予測される曝露量に及ぼす影響の解析結果に基づき、推奨用法・用量は、CYP2D6 表現型が intermediate metabolizer (IM) 及び extensive metabolizer (EM) 患者のみを対象として 100 mg BID とした。その結果、1 回用量を統一することによって投与がより簡便となり、また誤った用法・用量が用いられることを防止できる。さらに、対象を CYP2D6 IM 及び EM 患者のみとすることにより添付文書上の併用薬に関する注意喚起を揃えることができ、併用禁忌の薬剤を投与されるリスクを低減することができる。

上記の結果を踏まえ、エリグルスタットの製造販売承認申請を行うこととした。

1.7 開発の経緯図

本製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯図を [図 1](#) に示す。

図 1 Genz-112638に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		担当会社	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
第三部	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法													
第三部	安定性	原薬												
		製剤												
第四部	薬理試験	効力薬理												
		副次的薬理												
		安全性薬理												
		薬力学的薬物相互作用												
第四部	ADME	動物												
第四部	毒性試験	単回投与毒性												
		反復投与毒性												
		遺伝毒性												
		がん原性												

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

資料区分	試験項目		担当会社	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
第四部	毒性試験	生殖発生毒性		■													
		代謝物／不純物															
		その他の毒性															

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

資料区分	試験項目		担当会社	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
第五部	臨床試験	国内試験 (国際共同治験への参加)	第Ⅲ相試験	[Redacted]											
		外国試験	第Ⅰ相試験												
	第Ⅱ相試験														
	第Ⅲ相試験														

■ : 国内試験
 ■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

2 参考文献

- Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α -glucosidases, but not β -galactosidases. *J Inher Metab Dis.* 2012; 35: 949-54.
- Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Langeveld M, Mannens MMAM, Bour LJ, et al. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotypes. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):39-41.
- Cerezyme[®] (imiglucerase for injection) Prescribing Information. Genzyme Corporation. 2005.
- Cerezyme[®] (imiglucerase for injection) Summary of Product Characteristics (SmPC). Genzyme Europe BV. 2012.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160:2835-2843.
- COMP. Grounds for the Opinion on the Orphan Medical Product Designation of Eliglustat. 2007.
- Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebrosidase synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11:1169-81.
- Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine.* 2011;90(1):52-60.
- deMayo RF, Haims AH, McRae MC, Yang R, Mistry PK. Correlation of MRI-based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. *Am J Radiol.* 2008;191:115-123
- Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011;104:438-447.
- Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. In: Valle D. et al, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: NY: McGraw-Hill; 2010: Chapter 146. DOI Reference Number: <http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.176>. Accessed June 2013.
- Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test.* 1997;1(1):5-12.

- Ida H, Iwasawa K, Kawame H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. *Hum Genet.* 1995;95:717-720
- Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher Disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. *Blood Cells Mol Dis.* 1998;24(5):73-81.
- Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet.* 1999;105:120-126.
- Kesselheim AS, Avorn J. The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:425-431.
- Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *Quart J Med.* 2004;97:199-204.
- Lee JY, Lee BH, Kim GH, Jung CW, Lee J, Choi JH. Clinical and genetic characteristics of Gaucher disease according to phenotypic subgroups. *Kor J Pediatr.* 2012;55(2):48-53
- Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):643-650.
- Marshall J, Ashe KM, Bangari D, McEachern KA, Chuang WL, Pacheco J, et al. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. *PLoS One.* 2010;5(11)e15033.
- Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res.* 1999;8(3):263-268
- McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007;91:259-267.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *J Am Med Assoc.* 1999;281(3):249-254.
- Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002;77:91-98.
- Mistry P. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne.* 2006;27:S30-S33.

- Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol.* 2009;147(4):561-570.
- Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(45):19473-19478.
- Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2013 Number 1, Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Listed in alphabetical order of disease or group of diseases.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol,* 2004;41(S5):4-14.
- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:87-92.
- Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999;105:151-156.
- Ridley CM, Thur KE, Shanahan J, Thillaiappan NB, Shen A, Uhl K, et al. Beta-glucosidase 2 (GBA2) activity and imino sugar pharmacology. *J Biol Chem.* 2013;288(36):26052-66.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Gen Metab.* 2007;90:157-163.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med.* 2002;113:112-119.
- Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008;83:896-900.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med.* 2002;113:112-119.
- Wennekes T, Meijer AJ, Groen AK, Boot RG, Groener JE, van Eijk M, et al. Dual-action lipophilic iminosugar improves glycemic control in obese rodents by reduction of visceral glycosphingolipids and buffering of carbohydrate assimilation. *J Med Chem.* 2010;53(2):689-698.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

- Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Mineral Res.* 2007;22(1):119-126.
- Zavesca® (miglustat) Summary of Product Characteristics (SmPC). Actelion Registration Ltd. 2013

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

サデルガカプセル 100mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 4

目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況.....	4
---	-----------------------	---

表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 1 月調査).....	4
---	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

本剤は EU において 2013 年 9 月 19 日に、米国において 2013 年 9 月 20 日に申請した。米国においては優先審査品目に認定され、2014 年 8 月 19 日に承認された。また、オーストラリアにおいて 2013 年 12 月 6 日に申請した。さらに [REDACTED] 及び [REDACTED] においても 20 [REDACTED] 年に申請を行った。

なお、主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 1 月調査)

	米国	EU
販売名	CERDELGA	
承認年月日	2014 年 8 月 19 日	2015 年 1 月 22 日
剤型・含量	100mg カプセル (エリグルスタットとして 84mg)	

本剤の企業中核データシート及びその日本語訳、米国添付文書及びその日本語訳並びに欧州 SmPC 及びその日本語訳を以下に添付する。

COMPANY CORE DATA SHEET

██████████

Cerdelga

INN: eliglustat

████████████████████

████████████████████

██

█

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



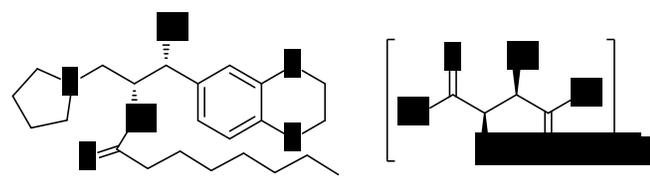
企業中核データシート

Cerdelga

INN: eliglustat



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CERDELGA™ safely and effectively. See full prescribing information for CERDELGA.

CERDELGA™ (eliglustat) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

INDICATIONS AND USAGE

CERDELGA is a glucosylceramide synthase inhibitor indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 who are CYP2D6 extensive metabolizers (EMs), intermediate metabolizers (IMs), or poor metabolizers (PMs) as detected by an FDA-cleared test. (1)

Limitations of Use:

- CYP2D6 ultra-rapid metabolizers may not achieve adequate concentrations of CERDELGA to achieve a therapeutic effect (1)
- A specific dosage cannot be recommended for CYP2D6 indeterminate metabolizers (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Select patients using an FDA-cleared test for determining CYP2D6 genotype (2.1)
- CYP2D6 EMs or IMs: 84 mg orally twice daily (2.2)
- CYP2D6 PMs: 84 mg orally once daily (2.2)
- Swallow capsules whole, do not crush, dissolve or open capsules (2.3)
- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 84 mg capsules (3)

CONTRAINDICATIONS

- CYP2D6 EMs and IMs taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor with a strong or moderate CYP3A inhibitor (4, 5.1, 7.1, 12.2)
- CYP2D6 IMs and PMs taking a strong CYP3A inhibitor (4, 5.1, 7.1, 12.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- ECG Changes and Potential for Cardiac Arrhythmias: Not recommended in patients with pre-existing cardiac disease, long QT syndrome, and concomitant use of Class IA and Class III antiarrhythmics (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥10%) are: fatigue, headache, nausea, diarrhea, back pain, pain in extremities, and upper abdominal pain (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genzyme Corporation at 1-800-745-4447 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Eliglustat is a CYP2D6 and CYP3A substrate. Co-administration of CERDELGA with drugs that inhibit CYP2D6 and CYP3A may significantly increase the exposure to eliglustat and result in prolongation of the PR, QTc, and/or QRS cardiac interval, which could result in cardiac arrhythmias. Consider potential drug interactions prior to and during therapy (5.1, 7.1)
- CYP2D6 IMs and PMs taking moderate CYP3A inhibitors: not recommended (7.1)
- CYP2D6 PMs taking weak CYP3A inhibitors: not recommended (7.1)
- CYP2D6 EMs and IMs taking strong or moderate CYP2D6 inhibitors and CYP2D6 EMs taking strong or moderate CYP3A inhibitors: reduce the dosage to 84 mg once daily (2.2, 7.1)
- Eliglustat is an inhibitor of P-gp and CYP2D6. Co-administration with drugs that are substrates for P-gp or CYP2D6 may result in increased concentrations of the other drug (7.2)
- See Full Prescribing Information for a list of clinically significant drug interactions (7.1, 7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Only administer if the potential benefit justifies the potential risk. Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)
- Nursing mothers: Discontinue drug or nursing based on importance of drug to mother (8.3)
- Renal impairment: Not recommended in moderate to severe impairment (8.6)
- Hepatic impairment: Not recommended (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Adult Dosage
- 2.3 Important Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Drug-Drug Interactions
- 5.2 ECG Changes and Potential for Cardiac Arrhythmias

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Other Drugs to Affect CERDELGA
- 7.2 Potential for CERDELGA to Affect Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

8.8 Poor Metabolizers

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 CERDELGA in Treatment-Naïve GD1 Patients – Trial 1
- 14.2 Patients Switching from Enzyme Replacement Therapy to CERDELGA – Trial 2

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CERDELGA is indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1) who are CYP2D6 extensive metabolizers (EMs), intermediate metabolizers (IMs), or poor metabolizers (PMs) as detected by an FDA-cleared test [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Limitations of Use:

- Patients who are CYP2D6 ultra-rapid metabolizers (URMs) may not achieve adequate concentrations of CERDELGA to achieve a therapeutic effect [*see Clinical Studies (14)*].
- A specific dosage cannot be recommended for those patients whose CYP2D6 genotype cannot be determined (indeterminate metabolizers) [*see Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients with Gaucher disease type 1 based on their CYP2D6 metabolizer status. It is recommended patient genotypes be established using an FDA-cleared test for determining CYP2D6 genotype [*see Indications and Usage (1)*].

2.2 Recommended Adult Dosage

The recommended dosage of CERDELGA is 84 mg twice daily in CYP2D6 EMs and IMs. The recommended dosage in CYP2D6 PMs is 84 mg once daily; appropriate adverse event monitoring is recommended [*see Adverse Reactions (6.1)*]. The predicted exposures with 84 mg once daily in patients who are CYP2D6 PMs are expected to be similar to exposures observed with 84 mg twice daily in CYP2D6 IMs [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Some inhibitors of CYP2D6 and CYP3A are contraindicated with CERDELGA depending on the patient's metabolizer status [*see Contraindications (4)*]. Co-administration of CERDELGA with other CYP2D6 and CYP3A inhibitors may require dosage adjustment depending on the patient's CYP2D6 metabolizer status to reduce the risk of potentially significant adverse reactions [*see Table 3 and Table 4 in Drug Interactions (7.1)*].

Reduce the dosage of CERDELGA to 84 mg once daily for:

- CYP2D6 EMs and IMs taking strong or moderate CYP2D6 inhibitors
- CYP2D6 EMs taking strong or moderate CYP3A inhibitors

2.3 Important Administration Instructions

- Swallow capsules whole, preferably with water, and do not crush, dissolve, or open the capsules.
- CERDELGA can be taken with or without food.
- Avoid the consumption of grapefruit or grapefruit juice with CERDELGA because grapefruit is a strong CYP3A inhibitor [see [Drug Interactions \(7.1\)](#)].
- If a dose of CERDELGA is missed, take the prescribed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.
- For patients currently treated with imiglucerase, velaglucerase alfa, or taliglucerase alfa, CERDELGA may be administered 24 hours after the last dose of the previous enzyme replacement therapy (ERT).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CERDELGA is supplied as 84 mg hard gelatin capsules, with a pearl blue-green opaque cap and pearl white opaque body imprinted with “GZ02” in black. Each capsule contains 100 mg eliglustat tartrate, which is equivalent to 84 mg of eliglustat.

4 CONTRAINDICATIONS

CERDELGA is contraindicated in the following patients due to the risk of significantly increased eliglustat plasma concentrations which may result in prolongation of the PR, QTc, and/or QRS cardiac intervals that could result in cardiac arrhythmias. See [Table 3](#) and [Table 4](#) for examples of drugs in each of the categories described [see [Drug Interactions \(7.1\)](#)]:

- EMs or IMs taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor.
- IMs or PMs taking a strong CYP3A inhibitor.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Drug-Drug Interactions

Eliglustat is a CYP2D6 and CYP3A substrate. Drugs that inhibit CYP2D6 and CYP3A metabolism pathways may significantly increase the exposure to eliglustat and result in prolongation of the PR, QTc, and/or QRS cardiac intervals that could result in cardiac

arrhythmias [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. Some drugs that are inhibitors of CYP2D6 and CYP3A are contraindicated with CERDELGA depending on the patient’s CYP2D6 metabolizer status [see *Contraindications (4)*]. See Table 3 and Table 4 for other potentially significant drug interactions [see *Drug Interactions (7.1)*].

5.2 ECG Changes and Potential for Cardiac Arrhythmias

Use of CERDELGA in patients with pre-existing cardiac conditions has not been studied during clinical trials. Because CERDELGA is predicted to cause increases in ECG intervals (PR, QTc, and QRS) at substantially elevated eliglustat plasma concentrations, use of CERDELGA is not recommended in patients with pre-existing cardiac disease (congestive heart failure, recent acute myocardial infarction, bradycardia, heart block, ventricular arrhythmia), long QT syndrome, and in combination with Class IA (e.g., quinidine, procainamide) and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most common adverse reactions to CERDELGA (occurring in ≥10% of the 126 GD1 patients treated with CERDELGA across Trials 1 and 2) were fatigue, headache, nausea, diarrhea, back pain, pain in extremities, and upper abdominal pain.

The adverse reaction profile of CERDELGA is based on two controlled studies, Trials 1 and 2. Table 1 presents the profile from the 9-month double-blind, randomized, placebo-controlled trial of 40 treatment-naïve patients (Trial 1). Patients were between the ages of 16 and 63 on the date of the first dose of study drug, and included 20 males and 20 females.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Treatment-Naïve GD1 Patients and More Frequently than Placebo (Trial 1)

Adverse Reaction	CERDELGA (N=20)	Placebo (N=20)
	Patients n (%)	Patients n (%)
Arthralgia	9 (45)	2 (10)

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Treatment-Naïve GD1 Patients and More Frequently than Placebo (Trial 1)

Adverse Reaction	CERDELGA (N=20)	Placebo (N=20)
	Patients n (%)	Patients n (%)
Headache	8 (40)	6 (30)
Migraine	2 (10)	0 (0)
Flatulence	2 (10)	1 (5)
Nausea	2 (10)	1 (5)
Oropharyngeal pain	2 (10)	1 (5)

Table 2 presents the profile from the 12-month open-label, randomized, imiglucerase-controlled trial of 159 treated patients switching from enzyme replacement therapy (ERT) (Trial 2). Patients were between the ages of 18 and 69 on the date of the first dose of CERDELGA, and included 87 females and 72 males.

Table 2: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of GD1 Patients Switching from Enzyme Replacement Therapy to CERDELGA and More Frequently than Imiglucerase (Trial 2)*

Adverse Reaction	CERDELGA (N=106)	Imiglucerase (N=53)
	Patients n (%)	Patients n (%)
Fatigue	15 (14)	1 (2)
Headache	14 (13)	1 (2)
Nausea	13 (12)	0 (0)
Diarrhea	13 (12)	2 (4)
Back pain	13 (12)	3 (6)
Pain in extremity	12 (11)	1 (2)
Upper abdominal pain	11 (10)	0 (0)
Dizziness	9 (8)	0 (0)
Asthenia	9 (8)	0 (0)
Cough	7 (7)	2 (4)
Dyspepsia	7 (7)	1 (2)
Gastroesophageal reflux disease	7 (7)	0 (0)
Constipation	5 (5)	0 (0)
Palpitations	5 (5)	0 (0)
Rash	5 (5)	0 (0)

*Trial 2 was not designed to support comparative claims for CERDELGA for the adverse reactions reported in this table.

In an uncontrolled study, with up to 4 years of treatment, in 26 patients, the types and incidences of adverse reactions were similar to Trials 1 and 2.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect CERDELGA

Eliglustat is a CYP2D6 and CYP3A substrate.

CYP2D6 and CYP3A Inhibitors

Drugs that inhibit CYP2D6 and CYP3A pathways may significantly increase the exposure to eliglustat and result in prolongation of the PR, QTc, and/or QRS cardiac interval which could result in cardiac arrhythmias:

- Some inhibitors of CYP2D6 and CYP3A are contraindicated with CERDELGA depending on the patient’s CYP2D6 metabolizer status [see [Contraindications \(4\)](#)].
- Co-administration of CERDELGA with other CYP2D6 and CYP3A inhibitors may require dosage adjustment depending on the patient’s CYP2D6 metabolizer status to reduce the risk of potential significant adverse reactions (see Table 3 and [Table 4](#)).

Table 3: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in CERDELGA Dosage May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or on Predicted Interaction in EMs and IMs

	Recommended CERDELGA Dosage, by CYP2D6 Metabolizer Status	
	EM	IM
CYP450 Inhibitors		
Strong or Moderate CYP2D6 inhibitors concomitantly with Strong or Moderate CYP3A inhibitors	Contraindicated	Contraindicated
Strong CYP2D6 inhibitors e.g., paroxetine	84 mg once daily	84 mg once daily
Moderate CYP2D6 inhibitors e.g., terbinafine	84 mg once daily	84 mg once daily
Strong CYP3A inhibitors e.g., ketoconazole	84 mg once daily	Contraindicated
Moderate CYP3A inhibitors e.g., fluconazole	84 mg once daily	Not recommended

Table 4: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in CERDELGA Dosage May Be Recommended Based on Predicted Interaction in PMs

CYP450 Inhibitors	Recommended CERDELGA Dosage for PMs
Strong CYP3A inhibitors e.g., ketoconazole	Contraindicated
Moderate CYP3A inhibitors e.g., fluconazole	Not recommended
Weak CYP3A inhibitors e.g., ranitidine	Not recommended

CYP3A Inducers

Co-administration of CERDELGA with strong CYP3A inducers significantly decreases eliglustat exposure. Use of CERDELGA with strong CYP3A inducers (e.g., rifampin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and St. John’s Wort) is not recommended in EMs, IMs, and PMs.

7.2 Potential for CERDELGA to Affect Other Drugs

Eliglustat is an inhibitor of P-gp and CYP2D6. Co-administration of CERDELGA with drugs that are substrates for P-gp or CYP2D6 may result in increased concentrations of the concomitant drug as shown in Table 5.

Table 5: Drug Interactions that Result in Increased Concentrations of the Concomitant Drug

Drug Class or Drug Name	Clinical Recommendations
Digoxin (P-gp substrate)	Measure serum digoxin concentrations before initiating CERDELGA. Reduce digoxin dose by 30% and continue monitoring.
<u>Other P-gp substrates</u> (e.g., phenytoin, colchicine, dabigatran etexilate)	Monitor therapeutic drug concentrations, as indicated, or consider reducing the dosage of the concomitant drug and titrate to clinical effect.
<u>CYP2D6 substrates</u> <ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol; • tricyclic antidepressants (e.g., nortriptyline, amitriptyline, imipramine); • phenothiazines (e.g., perphenazine, chlorpromazine). 	

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary

There are no adequate or well-controlled studies with CERDELGA in pregnant women. However, animal reproduction studies have been conducted for eliglustat. In these animal studies, a spectrum of anomalies at doses 6 times the recommended human dose were observed in orally dosed rats. No fetal harm was observed with oral administration of eliglustat to pregnant rabbits at dose levels 10 times the recommended human dose. CERDELGA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and embryo-fetal risk

Women with Gaucher disease type 1 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 Gaucher disease type 1 symptoms or result in new disease manifestations. Gaucher disease type 1 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 increased bleeding and possible hemorrhage.

Animal Data

Reproduction studies have been performed in pregnant rats at oral doses up to 120 mg/kg/day (about 6 times the recommended human dose based on body surface area) and in pregnant rabbits at oral doses up to 100 mg/kg/day (about 10 times the recommended human dose based on body surface area). In rats, at 120 mg/kg/day (about 6 times the recommended human dose based on body surface area), eliglustat increased the number of late resorptions, dead fetuses and post implantation loss, reduced fetal body weight, and caused fetal cerebral variations (dilated cerebral ventricles), fetal skeletal variations (poor bone ossification) and fetal skeletal malformations (abnormal number of ribs or lumbar vertebra). Eliglustat did not cause fetal harm in rabbits at oral doses up to 100 mg/kg/day (about 10 times the recommended human dose based on body surface area). In a pre and postnatal development study in rats, eliglustat did not show any significant

adverse effects on pre and postnatal development at doses up to 100 mg/kg/day (about 5 times the recommended human dose based on body surface area).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether CERDELGA is present in human milk. Because many drugs are present in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from CERDELGA, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the lactating woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CERDELGA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

8.6 Renal Impairment

There is no dosage adjustment required for patients with mild renal impairment. CERDELGA has not been studied in patients with moderate to severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD). Use of CERDELGA in these patients is not recommended.

8.7 Hepatic Impairment

CERDELGA has not been studied in patients with hepatic impairment. Use of CERDELGA is not recommended in all stages of hepatic impairment or cirrhosis.

8.8 Poor Metabolizers

Dosing of CERDELGA 84 mg once daily has not been studied in PMs, however the predicted systemic exposures in these patients are within the range of those observed in clinical studies. Appropriate adverse event monitoring is recommended [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)*].

10 OVERDOSAGE

The highest eliglustat plasma concentration experienced to date occurred in a single-dose, dose escalation study in healthy subjects, in a subject taking a dose equivalent to

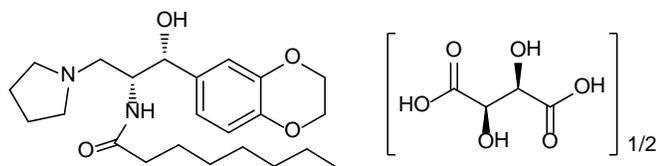
approximately 21 times the recommended dose for GD1 patients. At the time of the highest plasma concentration (59-fold higher than normal therapeutic conditions), the subject experienced dizziness marked by disequilibrium, hypotension, bradycardia, nausea, and vomiting.

In the event of acute overdose, the patient should be carefully observed and given symptomatic and supportive treatment.

Hemodialysis is unlikely to be beneficial given that eliglustat has a large volume of distribution [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

11 DESCRIPTION

CERDELGA (eliglustat) capsules contain eliglustat tartrate, which is a small molecule inhibitor of glucosylceramide synthase that resembles the ceramide substrate for the enzyme, with the chemical name N-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octanamide (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxysuccinate. Its molecular weight is 479.59, and the empirical formula is $C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$ with the following chemical structure:



Each capsule of CERDELGA for oral use contains 84 mg of eliglustat, equivalent to 100 mg of eliglustat tartrate (hemitartrate salt). The inactive ingredients are microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, hypromellose and glyceryl behenate, gelatin, candurin silver fine, yellow iron oxide, and FD&C blue 2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Gaucher disease is caused by a deficiency of the lysosomal enzyme acid β -glucosidase. Acid β -glucosidase catalyzes the conversion of the sphingolipid glucocerebroside into glucose and ceramide. The enzymatic deficiency causes an accumulation of glucosylceramide (GL-1) primarily in the lysosomal compartment of macrophages, giving rise to foam cells or "Gaucher cells". CERDELGA is a specific inhibitor of glucosylceramide synthase ($IC_{50} = 10$ ng/mL), and acts as a substrate reduction therapy

for GD1. In clinical trials CERDELGA reduced spleen and liver size, and improved anemia and thrombocytopenia.

In this lysosomal storage disorder (LSD), clinical features are reflective of the accumulation of Gaucher cells in the liver, spleen, bone marrow, and other organs. The accumulation of Gaucher cells in the liver, spleen, and bone marrow leads to organomegaly and skeletal disease. Presence of Gaucher cells in the bone marrow and spleen lead to clinically significant anemia and thrombocytopenia.

12.2 Pharmacodynamics

Electrocardiographic Evaluation

QTc interval prolongation was studied in a double-blind, single dose, placebo- and positive-controlled crossover study in 42 healthy subjects. Concentration-related increases were observed for the placebo-corrected change from baseline in the PR, QRS, and QTc intervals. Based on PK/PD modeling, eliglustat plasma concentrations of 500 ng/mL are predicted to cause mean (upper bound of the 95% one-sided confidence interval) increases in the PR, QRS, and QTcF intervals of 22 (26), 7 (10), and 13 (19) msec, respectively. At the highest geometric mean concentrations of 237 ng/mL following a single suprathreshold dose tested in the thorough QT study, CERDELGA did not prolong the QT/QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

At a given dose, the systemic exposure (C_{max} and AUC) depends on the CYP2D6 phenotype. In CYP2D6 EMs and IMs, the eliglustat pharmacokinetics is time-dependent and the systemic exposure increases in a more than dose proportional manner. After multiple oral doses of 84 mg twice daily in EMs, eliglustat systemic exposure (AUC_{0-12}) increased up to about 2-fold at steady state compared to after the first dose ($AUC_{0-\infty}$). The pharmacokinetics of eliglustat in CYP2D6 PMs is expected to be linear and time-independent. Compared to EMs, the systemic exposure following 84 mg twice daily at steady state is 7- to 9-fold higher in PMs.

Absorption

In CYP2D6 EMs, median time to reach maximum plasma concentrations (t_{max}) occurs at 1.5 to 2 hours following multiple doses of CERDELGA 84 mg twice daily. The corresponding mean C_{max} values range from 12.1 to 25.0 ng/mL in EMs. The mean AUC_{tau} values range from 76.3 to 143 hr*ng/mL in EMs. The C_{max} and AUC_{tau} in one

IM subject receiving multiple doses of CERDELGA 84 mg twice daily was 44.6 ng/mL and 306 hr*ng/mL, respectively. The oral bioavailability is low in EMs (<5%) following single dose of CERDELGA 84 mg due to significant first-pass metabolism.

In PMs, median t_{max} occurs at 3 hours following multiple doses of CERDELGA 84 mg twice daily. The corresponding mean C_{max} and AUC_{tau} values range from 113 to 137 ng/mL and 922 to 1057 hr*ng/mL, respectively.

Oral dosing of CERDELGA 84 mg once daily has not been studied in PMs. The predicted C_{max} and AUC_{0-24hr} in PMs using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model with 84 mg once daily are 75 ng/mL and 956 hr*ng/mL, respectively.

Administration of CERDELGA with a high fat meal resulted in a 15% decrease in C_{max} but no change in AUC. Food does not have a clinically relevant effect on eliglustat pharmacokinetics.

Distribution

Eliglustat is moderately bound to human plasma proteins (76 to 83%). In the blood, it is mainly distributed in plasma and not red blood cells. After intravenous (IV) administration, the volume of distribution of eliglustat was 835 L in CYP2D6 EMs, suggesting wide distribution to tissues (CERDELGA is only for oral use).

Metabolism and Elimination

CERDELGA is extensively metabolized with high clearance, mainly by CYP2D6 and to a lesser extent CYP3A4. Primary metabolic pathways of eliglustat involve sequential oxidation of the octanoyl moiety followed by oxidation of the 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane moiety, or a combination of the two pathways, resulting in multiple oxidative metabolites. No active metabolites have been identified.

After oral administration of 84 mg [^{14}C]-eliglustat, the majority of the administered dose is excreted in urine (41.8%) and feces (51.4%), mainly as metabolites. After 42 mg IV administration in healthy volunteers, mean (CV%) of eliglustat total body clearance was 88 L/h (8.8%) in CYP2D6 EMs (CERDELGA is only for oral use). Following multiple oral doses of CERDELGA 84 mg twice daily, eliglustat terminal elimination half-life ($T_{1/2}$) was approximately 6.5 hours in EMs and 8.9 hours in PMs.

Specific Populations

Based on population PK analysis, there was no effect of mild renal impairment on eliglustat PK. Furthermore, gender, body weight, age, and race had no clinically relevant impact on the pharmacokinetics of eliglustat.

Drug Interactions - Effect of Other Drugs on CERDELGA

In vitro, eliglustat is metabolized primarily by CYP2D6 and to a lesser extent by CYP3A4. Eliglustat is also a substrate of P-glycoprotein (P-gp).

Co-administration of CERDELGA with CYP2D6 Inhibitors

Systemic exposure (C_{\max} and AUC_{τ}) of eliglustat increased 7.0-fold and 8.4-fold, respectively, following co-administration of CERDELGA 84 mg twice daily with paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) 30 mg once daily in EMs (N=30), respectively.

Simulations using PBPK models suggested that paroxetine may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 2.1- and 2.3-fold in IMs, respectively.

Compared to paroxetine, the effects of terbinafine (a moderate inhibitor of CYP2D6) on the exposure of eliglustat in EMs or IMs were predicted to be smaller. Simulations using PBPK models suggested that terbinafine may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 3.8- and 4.5-fold in EMs, respectively. Both C_{\max} and AUC_{τ} increased 1.6-fold in IMs.

Co-administration of CERDELGA with CYP3A Inhibitors

CYP2D6 EMs and IMs:

Following co-administration of CERDELGA 84 mg twice daily with ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) 400 mg once daily, the systemic exposure (C_{\max} and AUC_{τ}) of eliglustat increased 4.0-fold and 4.4-fold in EMs (N=31).

Simulations using PBPK models suggested that ketoconazole may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 4.4- and 5.4-fold in IMs, respectively.

Compared to ketoconazole, the effects of fluconazole (a moderate inhibitor of CYP3A) on the exposure of eliglustat in EMs or IMs were predicted to be smaller. Simulations using PBPK models suggested that fluconazole may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 2.8- and 3.2-fold in EMs, respectively, and 2.5- to 2.9-fold in IMs, respectively.

CYP2D6 PMs:

The effect of CYP3A inhibitors on the systemic exposure of eliglustat in PMs has not been evaluated in clinical studies. Simulations using PBPK models suggest that ketoconazole may increase the C_{\max} and AUC_{0-24h} of eliglustat 4.3- and 6.2-fold when co-administered with CERDELGA 84 mg once daily in PMs. Simulations using PBPK models suggested that fluconazole may increase the C_{\max} and AUC_{0-24h} of eliglustat 2.4- and 3.0-fold, respectively, when co-administered with CERDELGA 84 mg once daily.

Co-administration of CERDELGA with CYP2D6 and CYP3A inhibitors

Simulations using PBPK models suggested that concomitant use of CERDELGA 84 mg twice daily with paroxetine and ketoconazole may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 16.7- and 24.2-fold in EMs, respectively. The predicted C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat increased 7.5- to 9.8-fold in IMs, respectively.

Simulations using PBPK models suggested that concomitant use of CERDELGA 84 mg twice daily with terbinafine and fluconazole may increase the C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat 10.2- and 13.6-fold in EMs. The predicted C_{\max} and AUC_{τ} of eliglustat increased 4.2- to 5.0-fold in IMs, respectively.

Effect of CYP3A inducers on Eliglustat PK

Systemic exposures (C_{\max} and AUC_{τ}) of eliglustat decreased by approximately 90% in EMs and IMs, following co-administration of CERDELGA 127 mg twice daily with rifampin (a strong CYP3A inducer) 600 mg PO once daily. The only approved dose of CERDELGA is 84 mg. Systemic exposures of eliglustat decreased by approximately 95% following co-administration of CERDELGA 84 mg twice daily with rifampin 600 mg PO once daily in PMs.

Effect of OATP (organic anion transporting polypeptide) Inhibitors on Eliglustat PK

Systemic exposures of eliglustat were similar with or without co-administration of single 600 mg IV dose of rifampin (a potent OATP inhibitor) regardless of subjects' CYP2D6 phenotypes.

Effect of P-gp Inhibitors on Eliglustat PK

The effect of P-gp inhibitors on the systemic exposure of eliglustat has not been studied clinically.

Effect of Gastric pH-Modifying Agents on Eliglustat PK

Gastric pH-modifying agents (Maalox[®], Tums[®], Protonix[®]) did not have a clinically relevant effect on eliglustat exposure.

Drug Interactions - Effect of CERDELGA on the PK of Other Drugs

Eliglustat is an inhibitor of P-gp and CYP2D6.

Following multiple doses of CERDELGA 127 mg twice daily, systemic exposures (C_{max} and AUC) to metoprolol (a CYP2D6 substrate) increased compared to metoprolol administration alone. Mean C_{max} and AUC increased by 1.7- and 2.3-fold, respectively, in EMs and by 1.2- and 1.6-fold, respectively in IMs. The only approved dose of CERDELGA is 84 mg.

Following multiple doses of CERDELGA 127 mg twice daily in EMs and IMs or 84 mg twice daily in PMs, systemic exposures (C_{max} and AUC) to digoxin (a P-gp substrate, with narrow therapeutic index) increased compared to digoxin administration alone. Mean C_{max} and AUC increased by 1.7- and 1.5-fold, respectively. The only approved dose of CERDELGA is 84 mg.

In vitro, eliglustat is a weak inhibitor of CYP3A. Repeated doses of CERDELGA 84 mg twice daily did not change the exposures to norethindrone (1.0 mg) and ethinyl estradiol (0.035 mg). Therefore, CERDELGA is not expected to impact the efficacy or safety of oral contraceptives containing norethindrone and ethinyl estradiol.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenic potential of CERDELGA was assessed in 2-year carcinogenicity studies in rats and mice. In Sprague-Dawley rats, eliglustat was administered by oral gavage at doses up to 75 mg/kg/day in males (about 3.6 times the recommended human daily dose of 84 mg twice daily, based on body surface area) and 50 mg/kg/day in females (about 2.4 times the recommended human daily dose based on body surface area). In CD-1 mice, eliglustat was administered to males and females at up to 75 mg/kg/day (about 1.8 times the recommended human daily dose based on body surface area) via dietary admixture. Eliglustat did not produce any treatment-related neoplasms in rats or mice.

Mutagenesis

Eliglustat was negative in the Ames test, chromosome aberration test in human peripheral blood lymphocytes, mouse lymphoma gene mutation assay and *in vivo* oral mouse micronucleus test.

Impairment of Fertility

In a fertility and early embryonic development study in rats, eliglustat increased pre-implantation loss at 30 (about 1.5 times the recommended human oral dose based on body surface area) and 100 mg/kg/day (about 5 times the recommended human oral dose based on body surface area).

In mature male rats, eliglustat showed reversible adverse effects on sperm morphology, testes (germ cell necrosis), and sloughed cells in the epididymis at 200 mg/kg/day (about 10 times the recommended human oral dose based on body surface area). Similar effects on sperm were not seen in mature *Cynomolgus* monkeys at 72 mg/kg/day (about 7 times the recommended human oral dose based on body surface area).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of CERDELGA was evaluated in three clinical trials in patients with Gaucher disease type 1.

14.1 CERDELGA in Treatment-Naïve GD1 Patients – Trial 1

Trial 1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluating the efficacy and safety of CERDELGA in 40 treatment-naïve GD1 patients 16 years of age or older (median age 30.4 years) with pre-existing splenomegaly and hematological abnormalities. Patients were required to have received no treatment with substrate reduction therapy within 6 months or ERT within 9 months prior to randomization; all but 5 patients in the study had no prior therapy. Patients were stratified according to baseline spleen volume (≤ 20 or > 20 multiples of normal [MN]) and randomized in a 1:1 ratio to receive CERDELGA or placebo for the duration of the 9-month blinded primary analysis period. The CERDELGA treatment group was comprised of IM (5%), EM (90%) and URM (5%) patients. Patients randomized to CERDELGA treatment received a starting dose of 42 mg twice daily, with a dose increase to 84 mg twice daily possible at Week 4 based on the plasma trough concentration at Week 2. The majority of patients (17 [85%]) received a dose escalation to 84 mg twice daily at Week 4, and 3 (15%) continued to receive 42 mg twice daily for the duration of the 9-month blinded primary analysis period.

The primary endpoint was the percentage change in spleen volume (in MN) from baseline to 9 months as compared to placebo. Secondary endpoints were absolute change in hemoglobin level, percentage change in liver volume (in MN), and percentage change in platelet count from baseline to 9 months compared to placebo.

At baseline, mean spleen volumes were 12.5 and 13.9 MN in the placebo and CERDELGA groups, respectively, and mean liver volumes were 1.4 MN for both groups. Mean hemoglobin levels were 12.8 and 12.1 g/dL, and platelet counts were 78.5 and 75.1 x 10⁹/L, respectively.

During the 9-month primary analysis period, CERDELGA demonstrated statistically significant improvements in all primary and secondary endpoints compared to placebo, as shown in Table 6.

Table 6: Change from Baseline to Month 9 in Treatment-Naïve Patients with GD1 Receiving Treatment with CERDELGA in Trial 1

	Placebo (n=20)	CERDELGA (n=20)	Difference (CERDELGA – Placebo) [95% CI]	p value *
Percentage Change in Spleen Volume MN (%)	2.3	-27.8	-30.0 [-36.8, -23.2]	<0.0001
Absolute Change in Spleen Volume (MN)	0.3	-3.7	-4.1 [-5.3, -2.9]	NA
Absolute Change in Hemoglobin Level (g/dL)	-0.5	0.7	1.2 [0.6, 1.9]	0.0006
Percentage Change in Liver Volume MN (%)	1.4	-5.2	-6.6 [-11.4, -1.9]	0.0072
Absolute Change in Liver Volume (MN)	0.0	-0.1	-0.1 [-0.2, 0.0]	NA
Percentage Change in Platelet Count (%)	-9.1	32.0	41.1 [24.0, 58.2]	<0.0001
Absolute Change in Platelet Count (x 10 ⁹ /L)	-7.2	24.1	31.3 [18.8, 43.8]	NA

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval, NA = Not applicable

*Estimates and p-value are based on ANCOVA model that includes treatment group, baseline spleen severity group (≤20MN, >20MN) and baseline parameter value.

In an uncontrolled study of treatment naïve GD1 patients, improvements in spleen and liver volume, hemoglobin level, and platelet count continued through the 4 year treatment period.

14.2 Patients Switching from Enzyme Replacement Therapy to CERDELGA – Trial 2

Trial 2 was a randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority, multicenter clinical study evaluating the efficacy and safety of CERDELGA compared with imiglucerase in 159 treated GD1 patients (median age 37.4 years) previously treated with enzyme replacement therapy (≥ 3 years of enzyme replacement therapy, dosed at 30-130 U/kg/month in at least 6 of the prior 9 months) who met pre-specified therapeutic goals at baseline. Pre-specified baseline therapeutic goals included: no bone crisis and free of symptomatic bone disease within the last year; mean hemoglobin level of ≥ 11 g/dL in females and ≥ 12 g/dL in males; mean platelet count $\geq 100,000/\text{mm}^3$; spleen volume < 10 times normal and liver volume < 1.5 times normal.

Patients were randomized 2:1 to receive CERDELGA or imiglucerase for the duration of the 12-month primary analysis period. Seventy-five percent of patients randomized to CERDELGA were previously treated with imiglucerase; 21% with velaglucerase alfa and 4% were unreported. Patients randomized to CERDELGA treatment received a starting dose of 42 mg twice daily, with dose increases to 84 mg twice daily and 127 mg twice daily possible at Weeks 4 and 8 based on plasma trough concentrations of CERDELGA at Weeks 2 and 6, respectively. The percentage of patients receiving the 3 possible CERDELGA doses was: 42 mg twice daily (20%), 84 mg twice daily (32%) and 127 mg twice daily (48%). The CERDELGA treatment group was comprised of PM (4%), IM (10%), EM (80%) and URM (4%) patients.

At baseline, mean spleen volumes were 2.6 and 3.2 MN in the imiglucerase and CERDELGA groups, respectively, and liver volumes were 0.9 MN in both groups. Mean hemoglobin levels were 13.8 and 13.6 g/dL, and platelet counts were 192 and $207 \times 10^9/\text{L}$, respectively.

The primary composite endpoint required stability in all four component domains (hemoglobin level, platelet count, liver volume, and spleen volume) based on changes between baseline and 12 months. Stability was defined by the following pre-specified thresholds of change: hemoglobin level < 1.5 g/dL decrease, platelet count $< 25\%$ decrease, liver volume $< 20\%$ increase and spleen volume $< 25\%$ increase. The percentages of patients meeting the criteria for stability in the individual components of the composite endpoint were assessed as secondary efficacy endpoints.

CERDELGA met the criteria to be declared non-inferior to imiglucerase in maintaining patient stability. After 12 months of treatment, the percentage of patients meeting the primary composite endpoint was 84.8% for the CERDELGA group compared to 93.6% for the imiglucerase group. The lower bound of the 95% CI of the 8.8% difference, -17.6%, was within the pre-specified non-inferiority margin of -25%. At Month 12, the percentages of CERDELGA and imiglucerase patients respectively, who met stability criteria for the individual components of the composite endpoint were: hemoglobin level, 94.9% and 100%; platelet count, 92.9% and 100%; spleen volume, 95.8% and 100%; and liver volume, 96.0% and 93.6%. Of the patients who did not meet stability criteria for the individual components, 12 of 15 CERDELGA patients and 3 of 3 imiglucerase patients remained within therapeutic goals for GD1.

Mean changes from baseline in the hematological and visceral parameters through 12 months of treatment are shown in Table 7. There were no clinically meaningful differences between groups for any of the four parameters.

Table 7: Mean Changes from Baseline to Month 12 in Patients with GD1 Switching to CERDELGA in Trial 2

	Imiglucerase (N=47) Mean [95% CI]	CERDELGA (N=99) Mean [95% CI]
Percentage Change in Spleen Volume MN (%)*	-3.0 [-6.4, 0.4]	-6.2 [-9.5, -2.8]
Absolute Change in Spleen Volume (MN)*	-0.1 [-0.2, 0.0]	-0.2 [-0.3, -0.1]
Absolute Change in Hemoglobin Level (g/dL)	0.0 [-0.2, 0.2]	-0.2 [-0.4, -0.1]
Percentage Change in Liver Volume MN (%)	3.6 [0.6, 6.6]	1.8 [-0.2, 3.7]
Absolute Change in Liver Volume (MN)	0.0 [0.0, 0.1]	0.0 [0.0, 0.0]
Percentage Change in Platelet Count (%)	2.9 [-0.6, 6.4]	3.8 [0.0, 7.6]
Absolute Change in Platelet Count (x 10 ⁹ /L)	6.0 [-0.9, 13.0]	9.5 [1.4, 17.6]
Patients Stable for 52 Weeks, n (%) (Composite Primary Endpoint)	44 (93.6)	84 (84.8)

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval

* Excludes patients with a total splenectomy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CERDELGA is supplied as 84 mg hard gelatin capsules, with a pearl blue-green opaque cap and pearl white opaque body imprinted with “GZ02” in black.

CERDELGA 84 mg capsules are supplied as:

NDC-58468-0220-1 – Carton containing 4 packs of capsules (56 capsules total). Each pack is composed of 1 blister card of 14 capsules and a cardboard wallet.

NDC-58468-0220-2 – Carton containing 1 pack of capsules (14 capsules total). Each pack is comprised of 1 blister card of 14 capsules and a cardboard wallet.

Store at 68 °F - 77 °F (20 °C - 25 °C) with excursions permitted between 59 °F and 86 °F (15 °C to 30 °C) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Drug Interactions

Advise patients to discuss all the medications they are taking, including any herbal supplements or vitamins with their healthcare provider [see [Contraindications \(4\)](#) and [Drug Interactions \(7\)](#)].

ECG Changes and Potential for Cardiac Arrhythmias

Advise patients to inform their healthcare provider of the following: history of congestive heart failure; recent acute myocardial infarction; bradycardia; heart block; ventricular arrhythmia; and long QT syndrome [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

Advise patients to inform their healthcare provider if they develop new symptoms such as palpitations, fainting, and dizziness.

Administration Instructions

Advise patients:

- Swallow capsules whole, preferably with water, and do not crush, dissolve, or open the capsules.
- CERDELGA can be taken with or without food.
- If a dose of CERDELGA is missed, take the prescribed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.

- Avoid consumption of grapefruit or its juice.
- For patients currently treated with imiglucerase, velaglucerase alfa, or taliglucerase alfa, CERDELGA may be administered 24 hours after the last dose of the previous enzyme replacement therapy (ERT).

Manufactured by:
Genzyme Ireland, Ltd.,
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ireland.

MEDICATION GUIDE
CERDELGA™ (sir-DEL-guh)
(eliglustat) capsules

What is the most important information I should know about CERDELGA?

CERDELGA can affect the way other medicines work and other medicines can affect how CERDELGA works. Using CERDELGA with other medicines or herbal supplements may cause an increased risk of side effects.

Especially tell your doctor if you take:

- St. John's Wort (Hypericum perforatum)
- Medicine for:
 - Fungal infections
 - Tuberculosis
 - Seizures
 - Heart conditions or high blood pressure
 - Depression or other mental health problems

If you take any medicines for the conditions listed above, your doctor may need to prescribe a different medicine, change your dose of other medicines, or change your dose of CERDELGA. Tell your doctor about any new medicines before you start taking them.

What is CERDELGA?

CERDELGA is a prescription medicine used for the long-term treatment of Gaucher disease type 1 (GD1) in adults.

CERDELGA is not used in certain people with Gaucher disease type 1. Your doctor will perform a test to make sure that CERDELGA is right for you.

It is not known if CERDELGA is safe and effective in children.

What should I tell my doctor before taking CERDELGA?

Before taking CERDELGA, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems, including a condition called long QT syndrome
- have a history of a heart attack
- have kidney or liver problems
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if CERDELGA will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or planning to breastfeed. It is not known if CERDELGA passes into your breast milk. You and your doctor will decide if you should take CERDELGA or breastfeed. You should not do both.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. See **"What is the most important information I should know about CERDELGA?"**

How should I take CERDELGA?

- Take CERDELGA exactly as your doctor tells you to take it.
- Your doctor may change your dose if needed.
- Take CERDELGA capsules whole, preferably with water. Do not open, crush, or dissolve capsules before swallowing.
- CERDELGA can be taken with or without food.
- If you miss a dose of CERDELGA, take the next dose at the usual time. Do not take two doses of CERDELGA at the same time.
- If you take too much CERDELGA, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking CERDELGA?

Avoid eating or drinking grapefruit products while taking CERDELGA. Grapefruit products can increase the amount of CERDELGA in your body.

What are the possible side effects of CERDELGA?

See "**What is the most important information I should know about CERDELGA?**"

- **CERDELGA, used with certain other medicines, may cause changes in the electrical activity of your heart (ECG changes) and irregular heart beat (arrhythmias).** Tell your doctor if you have new symptoms such as palpitations, fainting, or dizziness.

The most common side effects of CERDELGA include: tiredness, headache, nausea, diarrhea, and pain in the arms, legs, back, or stomach (abdomen).

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of CERDELGA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CERDELGA?

- Store CERDELGA at room temperature between 68°F to 77 °F (20°C to 25 °C).
- Keep CERDELGA and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of CERDELGA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CERDELGA for a condition for which it was not prescribed. Do not give CERDELGA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about CERDELGA that is written for health professionals.

For more information, go to www.cerdelga.com or call 1-800-745-4447.

What are the ingredients in CERDELGA?

Active ingredient: eliglustat

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, hypromellose, glyceryl behenate, gelatin, candurin silver fine, yellow iron oxide, and FD&C blue 2

Manufactured by: Genzyme Ireland, Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland
CERDELGA is a trademark of Genzyme Corporation. ©2013 Genzyme Corporation. All rights reserved.

添付文書全文

1. 効能・効果

サデルガは、FDA が認可した検査で検出された CYP2D6 のエクステンシブメタボライザー (EM)、インターメディアイトメタボライザー (IM)、またはプアーメタボライザー (PM) であるゴーシェ病 I 型 (GD1) の成人患者の長期治療に用いられる [用法および用量 (2.1) 参照]。

使用の制限：

- CYP2D6 のウルトラメタボライザー (URM) である患者は、治療効果を達成するのに十分なサデルガ濃度に到達しない可能性がある [臨床成績 (14) 参照]。
- CYP2D6 遺伝子型を特定できない患者 (インターメディアイトメタボライザー) の場合、特定の用量は推奨できない [臨床成績 (14) 参照]。

2. 用法および用量

2.1 患者の選別

ゴーシェ病 I 型患者を患者の CYP2D6 のメタボライザーの状態に基づいて選択すること。患者の遺伝子型は、CYP2D6 遺伝子型の断定用として FDA が認可した検査を用いて確認することが推奨される [用法および用量 (1) を参照]。

2.2 成人の推奨用量

CYP2D6 の EM および IM におけるサデルガの推奨用量は 84 mg 1 日 2 回である。CYP2D6 の PM における推奨用量は 84 mg 1 日 1 回である。適切分な有害事象モニタリングが推奨される [副作用 (6.1) 参照]。CYP2D6 の PM 患者において 84 mg 1 日 1 回に伴う予測曝露量は、CYP2D6 の IM における 84 mg 1 日 2 回によって観察される曝露量と同等であると予期される [臨床薬理 (12.3) 参照]。

CYP2D6 および CYP3A の一部の阻害剤は、患者のメタボライザー状態によってはサデルガとの併用が禁忌となる [禁忌 (4) 参照]。サデルガとその他の CYP2D6 および CYP3A の阻害剤との併用は、潜在的に重大な副作用のリスクを抑制するために、患者の CYP2D6 のメタボライザー状態に応じて用量調節が必要となる場合がある [薬物相互作用 (7.1) の表 3 および表 4 を参照]。

以下の場合にはサデルガの用量を 84 mg 1 日 1 回へ減量すること：

- 強力または中等度の CYP2D6 阻害剤を服用下の CYP2D6 の EM および IM

- 強力または中等度の CYP3A 阻害剤を服用下の CYP2D6 の EM

2.3 重要な投与に関する指示

- カプセルは丸ごと、できるだけ水と共に嚥下し、カプセルを砕いたり、溶解したり、開けたりしないこと。
- サデルガは食事と共に服用しても空腹時に服用してもよい。
- グレープフルーツは CYP3A の強力阻害物質であるため、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースとサデルガとの同時摂取は避ける [薬物相互作用 (7.1) 参照]。
- サデルガ 1 回分の飲み忘れがあっても、次回の予定服用時には処方された用量を服用し、次の用量を 2 倍にしないこと。
- イミグルセラゼ、ベラグルセラゼアルファ、またはタリグルセラゼアルファにて現治療中の患者の場合、サデルガは事前の酵素補充療法 (ERT) の最終投与の 24 時間後に投与することができる。

3. 剤型および有効成分の含量

サデルガは、キャップが不透明なパール青緑色 ボディが不透明なパール白色で「GZ02」と黒で印字された、84 mg 入り硬ゼラチンカプセルとして供給される。各カプセルは、エリグルスタット 84 mg と相当量の、エリグルスタット酒石酸塩を 100 mg 含有する。

4. 禁忌

サデルガは、以下の患者において、不整脈を引き起こす可能性がある PR、QTc または QRS 間隔の延長を招くおそれがあるエリグルスタット血漿中濃度の有意な増加のリスクがあるため、禁忌とされている。記載されている各分類の薬剤の例については表 3 および表 4 を参照のこと [薬物相互作用 (7.1) 参照] :

- 強力または中等度の CYP2D6 阻害剤と強力または中等度の CYP3A 阻害剤を併用下の EM または IM。
- 強力な CYP3A 阻害剤を服用下の IM または PM。

5. 警告および使用上の注意

5.1 薬物-薬物相互作用

エリグルスタットは CYP2D6 および CYP3A の基質である。CYP2D6 および CYP3A の代謝経路を阻害する薬剤は、エリグルスタットへの曝露量を有意に増加させ、結果として不整脈を

引き起こす可能性がある PR、QTc、または QRS の延長を招くおそれがある [臨床薬理 (12.2) 参照]。CYP2D6 および CYP3A の一部の阻害剤は、患者の CYP2D6 のメタボライザーの状態によってはサデルガと併用禁忌となる [禁忌 (4) 参照]。その他の潜在的に重大な薬物相互作用については表 3 および表 4 を参照のこと [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

5.2 ECG の変化および不整脈の可能性

既存の心疾患を有する患者におけるサデルガの使用は臨床試験中において検討されていない。サデルガはエリグルスタット血漿中濃度の大幅な増加時に ECG の間隔 (PR、QTc、および QRS) の延長を引き起こすと予測されるため、サデルガは、既存の心疾患 (うっ血性心不全、最近の急性心筋梗塞、徐脈、心ブロック、心室性不整脈)、QT 延長症候群を有する患者における使用、およびクラス IA (例、キニジン、プロカインアミド) ならびにクラス III (例、アミオダロン、ソタロール) の抗不整脈薬との併用は推奨されない [臨床薬理 (12.2) 参照]。

6. 副作用

6.1 臨床試験経験

臨床試験は非常に多様な状況の下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接的に比較することはできず、比較をしても実際に観察された発現率が反映されない可能性がある。

最も高頻度なサデルガの副作用 (試験 1 と 2 の全体でサデルガによる治療を受けた GD1 患者 126 名の $\geq 10\%$ で発現) は、疲労、頭痛、悪心、下痢、背部痛、四肢痛、および上腹部痛であった。

サデルガの副作用プロファイルは 2 件の対照研究、試験 1 と 2 に基づくものである。表 1 に受療未経験の患者 40 名を対象とした 9 ヶ月間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 (試験 1) の特性を示す。治験薬初回投与日における患者の年齢は 16 歳から 63 歳の間で、男性 20 名、女性 20 名が含まれている。

表 1：受療未経験の GD1 患者の $\geq 10\%$ 、かつプラセボよりも高頻度で発現した副作用 (試験 1)

副作用	サデルガ (N=20)	プラセボ (N=20)
	患者数 (%)	患者数 (%)
関節痛	9 (45)	2 (10)
頭痛	8 (40)	6 (30)
偏頭痛	2 (10)	0 (0)
放屁	2 (10)	1 (5)
悪心	2 (10)	1 (5)
口腔咽頭痛	2 (10)	1 (5)

表 2 に酵素補充療法 (ERT) から切り替えて治療を受けた患者 159 名を対象とした 12 ヶ月間の非盲検、無作為化、イミグルセラゼ-対照試験 (試験 2) の特性を示す。サデルガの初回投与日における患者の年齢は 18 歳から 69 歳の間で、女性 87 名、男性 72 名が含まれている。

表 2：酵素補充療法 (ERT) からサデルガへ切り替えた CD1 患者の $\geq 5\%$ に発現し、かつイミグルセラゼより高頻度の副作用 (試験 2) *

副作用	サデルガ (N=106)	イミグルセラゼ (N=53)
	患者数 (%)	患者数 (%)
疲労	15 (14)	1 (2)
頭痛	14 (13)	1 (2)
悪心	13 (12)	0 (0)
下痢	13 (12)	2 (4)
背部痛	13 (12)	3 (6)
四肢痛	12 (11)	1 (2)
上腹部痛	11 (10)	0 (0)
浮動性めまい	9 (8)	0 (0)
無力症	9 (8)	0 (0)
咳嗽	7 (7)	2 (4)
消化不良	7 (7)	1 (2)
胃食道逆流性疾患	7 (7)	0 (0)
便秘	5 (5)	0 (0)
動悸	5 (5)	0 (0)
発疹	5 (5)	0 (0)

* 試験 2 は、本表で報告されたサデルガの副作用に対して比較による主張を裏付けるようにデザインされていない。

患者 26 名を対象に治療を最長で 4 年間実施した非対照研究では、副作用の種類と発現率は試験 1 および 2 と類似していた。

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤がサデルガに影響を及ぼす可能性

エリグルスタットは CYP2D6 および CYP3A の基質である。

CYP2D6 および CYP3A の阻害剤

CYP2D6 および CYP3A の経路を阻害する薬剤は、エリグルスタットへの曝露量を有意に増加させ、不整脈を引き起こす可能性がある心臓の PR、QTc または QRS 間隔の延長を招くおそれがある：

- CYP2D6 および CYP3A の一部の阻害剤は、患者の CYP2D6 のメタボライザーの状態によってはサデルガと併用禁忌となる [禁忌 (4) 参照]。
- サデルガと他の CYP2D6 および CYP3A の阻害剤との併用投与は、潜在的な重大副作用のリスクを抑制するために患者の CYP2D6 のメタボライザーの状態に応じて用量調節が必要となる場合がある (表 3 および表 4 参照)。

表 3：確立しているおよびその他の潜在的に重大な薬物相互作用：
薬物相互作用試験または EM と IM に予測される相互作用に基づき
サデルガの用量変更が推奨される可能性あり

CYP450 阻害剤	CYP2D6 メタボライザー状態別のサデルガの推奨用量	
	EM	IM
強力または中等度の CYP2D6 阻害剤 と強力または中等度の CYP3A 阻害 剤との併用	禁忌	禁忌
強力な CYP2D6 阻害剤 例、パロキセチン	84 mg 1 日 1 回	84 mg 1 日 1 回
中等度の CYP2D6 阻害剤 例、テルビナフィン	84 mg 1 日 1 回	84 mg 1 日 1 回
強力な CYP3A 阻害剤 例、ケトコナゾール	84 mg 1 日 1 回	禁忌
中等度の CYP3A 阻害剤 例、フルコナゾール	84 mg 1 日 1 回	推奨されない

表 4：確立しているおよびその他の潜在的に重大な薬物相互作用：
PM において予測される相互作用に基づきサデルガの用量変更が推奨される可能性あり

CYP450 阻害剤	PM のサデルガ推奨用量
強力な CYP3A 阻害剤 例、ケトコナゾール	禁忌
中等度の CYP3A 阻害剤 例、フルコナゾール	推奨されない
弱い CYP3A 阻害剤 例、ラニチジン	推奨されない

CYP3A 誘導物質

サデルガと強力な CYP3A 誘導物質との併用投与はエリグルスタット曝露量を有意に減少させる。EM、IM および PM におけるサデルガと強力 CYP3A 誘導物質（例、リファムピン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、およびセイヨウオトギリソウ）との併用は推奨されない。

7.2 サデルガが他の薬剤に影響を及ぼす可能性

エリグルスタットは P-gp および CYP2D6 の阻害剤である。サデルガと、P-gp または CYP2D6 の基質である薬剤との併用投与は、表 5 に示すように併用薬剤の濃度を増加させる可能性がある。

表 5：併用薬の濃度増加に至る薬物相互作用

薬剤クラスまたは薬剤名	臨床的推奨事項
ジゴキシン (P-gp 基質)	サデルガ開始前に血清中ジゴキシン濃度を測定する。ジゴキシンの用量を 30% 減量し、モニタリングを継続する。
その他の P-gp 基質 (例、フェニトイン、コルヒチン、タビガトランエテキシレート)	前述の通り、治療薬物濃度をモニターするか、あるいは併用薬の用量の減量を検討し、臨床効果まで用量設定する。
CYP2D6 基質 <ul style="list-style-type: none"> • メトプロロール； • 三環系抗うつ剤 (例、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン)； • フェノチアジン系 (例、ペルフェナジン、クロルプロマジン) 	

8. 特定の集団における使用

8.1 妊娠

妊娠分類 C

リスクの概要

妊娠女性において、適切な対照を置き、十分に管理されたサデルガの試験は行われていない。しかし、動物を用いたエリグルスタットの生殖試験は施行されている。これらの動物試験では、ヒト推奨用量の6倍の用量において、経口投与ラットに様々な異常が観察された。妊娠ウサギへのヒト推奨用量の10倍の用量レベルでのエリグルスタット経口投与に伴う致命的な害は観察されていない。妊娠中のサデルガの使用は潜在的なベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合においてのみ行うべきである。

臨床的検討

疾患関連の母体および胎芽-胎児リスク

ゴーシェ病1型の女性は、特に受胎前と妊娠中に疾患の症状が未治療でありコントロールされていない場合、自然流産するリスクが増加する。妊娠は、既存のゴーシェ病1型の症状を増悪させる可能性や、新たに疾患の顕現化をもたらす場合がある。ゴーシェ病1型の顕現化により、妊娠における正常な発育を妨げるおそれがある肝脾腫や出血と出血の可能性を増加させ得る血小板減少症など、有害な妊娠転帰に至る可能性がある。

動物データ

生殖試験は最高で120 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨用量の約6倍）を経口投与された妊娠ラット、および最高で100 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨用量の約10倍）を経口投与された妊娠ウサギを用いて実施された。ラットでは、エリグルスタットは120 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨用量の約6倍）で吸収遅延、胎児死亡および着床後死亡の数の増加と胎児体重の低下をもたらし、胎児の脳変化（脳室拡大）、胎児の骨格変化（骨化不良）および胎児の骨格奇形（肋骨や腰椎の数の異常）を引き起こした。エリグルスタットは最高で100 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨用量の約10倍）を経口投与したウサギには致命的な害を引き起こしていない。ラットを用いた出生前後の成長試験では、エリグルスタットは最高100 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨用量の約5倍）の用量で、出生前後の成長に対して重大な副作用を示さなかった。

8.3 授乳中の母親

ヒトの母乳中のサデルガの存在の有無は分かっていない。多数の薬剤は母乳中に含まれるため、また乳児にはサデルガによる重篤な副作用の可能性があるので、授乳を中止するかあるいは同剤を中止するかの決断は、授乳中の女性に対する同剤の重要性を考慮しつつ、下す必要がある。

8.4 小児への使用

小児患者における安全性および有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

サデルガの臨床研究には 65 歳以上の被験者が若年被験者と異なる反応を示すのか否かを判断できるだけの十分な数の被験者が含まれていなかった。臨床経験からは高齢患者と若年患者との反応の差異は特定されていない。

8.6 腎機能障害

軽度の腎機能障害患者では用量調節の必要はない。中等度から重度の腎機能障害や末期腎臓病 (ESRD) 患者を対象としたサデルガの研究は行われていない。これらの患者におけるサデルガの使用は推奨されない。

8.7 肝障害

肝障害患者を対象としたサデルガの研究は行われていない。全病期の肝障害および肝硬変におけるサデルガの使用は推奨されない。

8.8 プアーマタボライザー

PM にサデルガ 84 mg 1 日 1 回を投与した研究は行われていないが、これらの患者における予測全身曝露量は臨床研究で観察された曝露量の範囲内である。適切な有害事象モニタリングが推奨される [副作用 (6.1) および臨床成績 (14) 参照]。

10. 過量投与

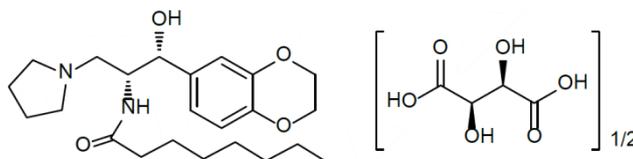
これまでに経験したエリグルスタットの最高血漿中濃度は、健常被験者を対象とする単回投与、用量漸増試験において、GDI 患者に対する推奨用量の約 21 倍に相当する用量を服用した患者に認められた。最高血漿中濃度の時点で (通常の治療条件よりも 59 倍高い)、本被験者は不均衡を特徴とする浮動性めまい、低血圧、徐脈、悪心および嘔吐を発現した。

実際に過量投与が生じた場合は、患者を注意深く観察し、対症療法および補助的治療を行う必要がある。

エリグルスタットは大量に分布することを考慮すると、血液透析が有益であるとは考えにくい [臨床薬理 (12.3) 参照]。

11. 性状

サデルガ (エリグルスタット) カプセルは、酵素のセラミド基質に似たグルコシルセラミド合成酵素の小分子阻害剤であるエリグルスタット酒石酸塩を含有し、化学名は N- ((1R,2R) -1- (2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-6-イル) -1-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-イル) プロパン-2-イル) オクタンアミド (2R,3R) -2,3-ジヒドロキシコハク酸 : N-((1R,2R)-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octanamide (2R,3R)-2,3-dihydroxysuccinate である。分子量は 479.59、実験式は $C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$ で、以下の化学構造を有する：



サデルガ経口用カプセル 1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 (ヘミ酒石酸塩) 100 mg 相当量のエリグルスタット 84 mg を含有する。添加物は結晶セルロース、ラクトース一水和物、ヒプロメロースおよびベヘン酸グリセリル、ゼラチン、candurin シルバーファイン、鉄黄、ならびに FD&C blue 2 である。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ゴーシェ病はリソソーム酵素の酸性β-グルコシダーゼの欠乏に起因する。酸性β-グルコシダーゼはスフィンゴリピドグルコセレブロシドのグルコースおよびセラミドへの転換を触媒する。この酵素欠乏は主としてマクロファージのリソソームコンパートメントにグルコシルセラミド (GL-1) を蓄積させ、泡沫細胞や「ゴーシェ細胞」を生じさせる。サデルガはグルコシルセラミド合成酵素の特異的阻害剤で (IC₅₀ = 10 ng/mL)、GD1 の基質抑制療法として作用する。臨床試験において、サデルガは脾臓と肝臓の容積を縮小させ、貧血と血小板減少症を改善した。

このリソソーム蓄積症 (LSD) の場合、臨床的特徴は肝臓、脾臓、骨髄、その他の臓器におけるゴーシェ細胞の蓄積を反映している。肝臓、脾臓、および骨髄におけるゴーシェ細胞の蓄

積は臓器肥大および骨格疾患に至る。骨髄および脾臓におけるゴーシェ細胞の存在は臨床的に有意な貧血および血小板減少症を招く。

12.2 薬力学

心電図評価

QTc 間隔延長については 42 名の健常被験者における二重盲検、単回投与、プラセボおよび陽性対照クロスオーバー試験で検討された。PR、QRS および QTc 間隔のベースラインからのプラセボ補正後変化量に用量依存性の増加が認められた。PK/PD モデリングに基づくと、エリグルスタット血漿中濃度が 500 ng/mL で PR、QRS および QTcF 間隔にそれぞれ 22 (26)、7 (10) および 13 (19) の平均値 (片側 95%信頼区間の上限値) 増加が生じると予測される。綿密な QT 試験で行われた治療量を超える単回投与後の最高濃度の幾何平均値である 237 ng/mL において、サデルガは臨床的に意義のあるいかなる程度にも QT/QTc の延長をもたらさなかった。

12.3 薬物動態

一定の用量では、全身曝露量 (C_{max} およ AUC) は CYP2D6 の発現型に左右される。CYP2D6 の EM および IM の場合、エリグルスタットの薬物動態は時間依存性であり、全身曝露量は用量比例を超える形で増加する。EM への 84 mg 1 日 2 回の反復経口投与後、エリグルスタットの全身曝露量 (AUC_{0-12}) は初回投与後 ($AUC_{0-\infty}$) と比較して、定常状態で約 2 倍にまで増加する。CYP2D6 の PM におけるエリグルスタットの薬物動態は線形かつ時間非依存性と予測されている。EM に比べ、PM では 84 mg 1 日 2 回投与後の定常状態の全身曝露量が 7~9 倍高い。

吸収

CYP2D6 の EM では、最高血漿中濃度 (t_{max}) に達するまでの時間の中央値はサデルガ 84 mg 1 日 2 回の反復投与の 1.5~2 時間後である。対応する EM の C_{max} 平均値は 12.1~25.0 ng/mL の範囲である。EM における AUC_{tau} 平均値は 76.3~143 hr*ng/mL の範囲である。サデルガ 84 mg 1 日 2 回を反復投与された IM の被験者 1 名における C_{max} および AUC_{tau} はそれぞれ 44.6 ng/mL および 306 hr*ng/mL であった。EM でのサデルガ 84 mg 単回投与後の経口バイオアベイラビリティは顕著な初回通過代謝のため低い (<5%)。

PM の場合、中央値の t_{max} に至るのはサデルガ 84 mg 1 日 2 回の反復投与 3 時間後である。対応する C_{max} および AUC_{tau} の平均値は、それぞれ 113~137 ng/mL および 922~1,057 hr*ng/mL の範囲である。

PMにおいてサデルガ 84 mg を 1 日 1 回経口投与する研究は行われていない。84 mg 1 日 1 回による生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いた PM の C_{max} および AUC_{tau} の予測値はそれぞれ 75 ng/mL および 956 hr*ng/mL である。

サデルガを高脂肪食と共に投与すると C_{max} は 15%減少したが、AUC に変化はなかった。食物はエリグルスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

分布

エリグルスタットはヒトの血漿蛋白と中等度に結合する (76~83%)。血液中には、主として血漿中に分布し、赤血球には分布しない。静脈内 (IV) 投与後、CYP2D6 の EM におけるエリグルスタットの分布容積は 835 L となり、幅広い組織への分布が示唆された (サデルガは経口投与のみ)。

代謝と消失

サデルガは主に CYP2D6 により、また程度は低い CYP3A4 によって広範囲に代謝され、クリアランスは高い。エリグルスタットの主要な代謝経路にはオクタノイル部分の逐次酸化とその後の 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の酸化、またはこれら 2 経路の複合が関与しており、結果として複数の代謝酸化産物が生じる。活性代謝産物は確認されていない。

[^{14}C] -エリグルスタット 84 mg の経口投与後、投与用量の大半は、尿中 (41.8%) および便中 (51.4%) に、主として代謝産物として排泄される。健常被験者への 42 mg IV 投与後、CYP2D6 の EM におけるエリグルスタットの全体クリアランス平均値 (CV%) は 88 L/h (8.8%) であった (サデルガは経口投与のみ)。サデルガ 84 mg 1 日 2 回の反復経口投与後、エリグルスタットの終末相消失半減期 ($T_{1/2}$) は EM で約 6.5 時間、PM では 8.9 時間であった。

特定集団

母集団 PK 解析に基づくと、軽度の腎機能障害によるエリグルスタットの PK への影響はなかった。また、性別、体重、年齢、および人種もエリグルスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

薬物相互作用 - 他剤のサデルガに対する影響

In vitro では、エリグルスタットは主として CYP2D6 によって、また程度は低い CYP3A4 によって代謝される。エリグルスタットは P-糖蛋白 (P-gp) の基質でもある。

サデルガと CYP2D6 阻害剤との併用投与

EM (N=30) におけるサデルガ 84 mg 1 日 2 回とパロキセチン 30 mg 1 日 1 回の (強力な CYP2D6 阻害剤) との併用投与後、エリグルスタットの全身曝露量 (C_{max} および AUC_{tau}) はそれぞれ 7.0 倍および 8.4 倍に増加した。

PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、パロキセチンは IM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 2.1 倍および 2.3 倍に増加させる可能性があることが示唆された。

パロキセチンに比べ、テルビナフィン (中等度の CYP2D6 阻害剤) が EM および IM におけるエリグルスタットの全身曝露量に及ぼす影響はより小さいと予測されている。PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、テルビナフィンは EM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 3.8 倍および 4.5 倍に増加させる可能性があることが示唆された。IM では C_{max} および AUC_{tau} 共に 1.6 倍に増加した。

サデルガと CYP3A 阻害剤との併用投与

CYP2D6 の EM および IM :

サデルガ 84 mg 1 日 2 回とケトコナゾール (強力な CYP3A 阻害剤) 400 mg 1 日 1 回を併用投与後、EM (N=31) におけるエリグルスタットの全身曝露量 (C_{max} および AUC_{tau}) は 4.0 倍および 4.4 倍に増加した。

PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、ケトコナゾールは IM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 4.4 倍および 5.4 倍に増加させる可能性があることが示唆された。

ケトコナゾールに比べ、フルコナゾール (中等度の CYP3A 阻害剤) が EM および IM におけるエリグルスタットの全身曝露量に及ぼす影響はより小さいと予測されている。PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、フルコナゾールは EM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 2.8 倍および 3.2 倍に、また IM ではそれぞれ 2.5 倍~2.9 倍に増加させる可能性があることが示唆された。

CYP2D6 の PM :

PM における CYP3A 阻害剤のエリグルスタットの全身曝露量に対する作用は臨床試験において評価されていない。PBPK を用いたシミュレーションでは、ケトコナゾールは PM にサデルガ 84 mg 1 日 1 回と併用投与された場合、エリグルスタットの C_{max} および AUC_{0-24hr} を 4.3 倍および 6.2 倍に増加させる可能性があることが示唆された。PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、フルコナゾールはサデルガ 84 mg 1 日 1 回と併用投与された場合、エリグルスタットの C_{max} および AUC_{0-24hr} をそれぞれ 2.4 倍および 3.0 倍に増加させる可能性があることが示唆された。

サデルガと CYP2D6 および CYP3A の両阻害剤との併用投与

PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、サデルガ 84 mg 1 日 2 回とパロキセチンおよびケトコナゾールとの併用投与は、EM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 16.7 倍および 24.2 倍に増加させる可能性があることが示唆された。IM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} の予測値はそれぞれ 7.5 倍および 9.8 倍に増加した。

PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、サデルガ 84 mg 1 日 2 回とテルビナフィンおよびフルコナゾールとの併用投与は、EM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} をそれぞれ 10.2 倍および 13.6 倍に増加させる可能性があることが示唆された。IM におけるエリグルスタットの C_{max} および AUC_{tau} の予測値はそれぞれ 4.2 倍～5.0 倍に増加した。

CYP3A 誘導物質のエリグルスタット PK に対する影響

サデルガ 127 mg 1 日 2 回とリファムピン (強力な CYP3A 誘導物質) 600 mg 経口にて 1 日 1 回を併用投与後、EM および IM におけるエリグルスタットの全身曝露量 (C_{max} および AUC_{tau}) は約 90% 減少した。サデルガの承認用量は 84 mg のみである。PM におけるサデルガ 84 mg 1 日 2 回とリファムピン 600 mg 経口にて 1 日 1 回を併用投与後、エリグルスタットの全身曝露量は約 95% 減少した。

OATP (有機アニオン輸送ポリペプチド) 阻害剤のエリグルスタット PK に対する影響

被験者の CYP2D6 発現型を問わず、エリグルスタットの全身曝露量は、リファムピン (OATP の強力阻害剤) 600 mg の単回 IV 投与の併用の有無にかかわらず、同等であった。

P-gp 阻害剤のエリグルスタット PK に対する影響

P-gp 阻害剤のエリグルスタット全身曝露量に対する影響は臨床的に研究されていない。

胃 pH 調整剤のエリグルスタット PK に対する影響

胃 pH 調整剤 (Maalox[®]、Tums[®]、Protonix[®]) は、エリグルスタット曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

薬物相互作用 - サデルガの他剤 PK に対する影響

エリグルスタットは P-gp および CYP2D6 の阻害剤である。サデルガ 127 mg 1 日 2 回の反復投与後、メトプロロール (CYP2D6 の基質) に対する全身曝露量 (C_{max} および AUC) はメトプロロール単剤投与に比べて増加した。C_{max} および AUC の平均値は、EM においてそれぞれ 1.7 倍および 2.3 倍に増加し、IM ではそれぞれ 1.2 倍および 1.6 倍に増加した。サデルガの承認用量は 84 mg のみである。

EM および IM におけるサデルガ 127 mg 1 日 2 回の反復投与後、および PM における 84 mg 1 日 2 回の反復投与後に、ジゴキシン (P-gp の基質で、治療指数は低い) に対する全身曝露量 (C_{max} および AUC) はジゴキシンの単剤投与に比べて増加した。C_{max} および AUC の平均値はそれぞれ 1.7 倍および 1.5 倍に増加した。サデルガの承認用量は 84 mg のみである。

In vitro では、エリグルスタットは CYP3A の弱力阻害剤である。サデルガ 84 mg 1 日 2 回の反復投与によるノルエチンドロン (1.0 mg) およびエチニルエストラジオール (0.035 mg) に対する全身曝露量の変化は見られなかった。従って、サデルガはノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬の有効性と安全性のいずれに対しても影響しないと予測される。

13. 非臨床毒性 <NONCLINICAL TOXICOLOGY>

13.1 発癌性、変異原性、生殖能の減退

発癌性

サデルガによる発癌の可能性はラットおよびマウスを用いた 2 年間の発癌性試験で評価された。Sprague-Dawley ラットでは、エリグルスタットは雄に最高で 75 mg/kg/日 (体表面積に基づく、ヒト推奨 1 日量である 84 mg 1 日 2 回の約 3.6 倍)、雌には 50 mg/kg/日 (体表面積に基づくヒト推奨 1 日量の約 2.4 倍) にて強制経口投与された。CD-1 マウスでは、エリグルスタットは雌雄に最高で 75 mg/kg/日 (体表面積に基づくヒト推奨 1 日量の約 1.8 倍) で食餌に混合されて投与された。エリグルスタットはラットおよびマウスのいずれにおいても治療関連新生物を生じさせていない。

変異原性

エリグルスタットはエームズ試験、ヒト末梢血リンパ球における染色体異常検査、マウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異試験および経口投与マウスの *in vivo* 小核試験で陰性であった。

生殖能の減退

ラットを用いた生殖能および早期胚発生試験では、エリグルスタットは 30 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨経口用量の約 1.5 倍）および 100 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨経口用量の約 5 倍）で着床前損失を増加させた。

成熟雄マウスでは、エリグルスタットは 200 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨経口用量の約 10 倍）で、精子形態、睾丸（生殖細胞壊死）、および精巣上体の脱落細胞に対する可逆性の副作用を呈した。成熟カニクイザルでは、72 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト推奨経口用量の約 7 倍）で、精子に対する類似した影響は見られなかった。

14. 臨床成績

サデルガの有効性はゴーシェ病 1 型患者を対象とした臨床試験 3 件で評価された。

14.1 受療未経験の GD1 患者におけるサデルガ - 試験 1

試験 1 は、脾腫および血液学的異常を既に有する年齢 16 歳以上（年齢中央値は 30.4 歳）の受療未経験 GD1 患者 40 名を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設協同臨床試験である。患者は無作為化前の 6 ヶ月以内における基質抑制療法または 9 ヶ月以内における ERT のいずれの治療も受療していない必要があり、本試験では患者 5 名を除く全患者に治療歴がなかった。患者はベースラインの脾容積に従って層別化され（正常値の倍数 [MN]）が ≤ 20 または > 20 ）、9 ヶ月間の一次解析期間にわたるサデルガまたはプラセボの投与へ 1 : 1 の比率で無作為化された。サデルガ治療群は IM (5%)、EM (90%) および URM (5%) の患者で構成された。サデルガ治療に無作為化された患者は 42 mg 1 日 2 回の開始用量を投与され、用量は第 4 週に、第 2 週における血漿トラフ濃度に基づいて、可能な 84 mg 1 日 2 回へ増量された。患者の大半 (17 名 [85%]) は第 4 週に 84 mg 1 日 2 回まで用量を増量され、3 名 (15%) は 9 ヶ月間の盲検一次解析期間を通して 42 mg 1 日 2 回の投与を継続された。

プライマリーエンドポイントは、プラセボと比較したベースラインから 9 ヶ月後までの脾容積の (MN における) 変化率であった。セカンダリーエンドポイントは、プラセボと比較したベースラインから 9 ヶ月後までのヘモグロビン濃度の変化量絶対値、肝容積の (MN における) 変化率、および血小板数の変化率とされた。

ベースラインにおいて、脾容積平均値はプラセボおよびサデルガ群でそれぞれ 12.5 および 13.9 MN、肝容積平均値は両群共に 1.4 MN であった。ヘモグロビン濃度の平均値はそれぞれ 12.8 および 12.1 g/dL、また血小板数はそれぞれ 78.5 および 75.1×10⁹/L であった。

9ヶ月間の一次解析期間において、サデルガは、表6に示すように、全てのプライマリーおよびセカンダリーエンドポイントをプラセボに比べて統計学的に有意に改善させた。

表6：試験1でサデルガによる治療を受けた、受療未経験のGD1患者におけるベースラインから9ヶ月後までの変化

	プラセボ (n=20)	サデルガ (n=20)	差異 (サデルガ -プラセボ) [95% CI]	P 値*
脾容積 MN の変化率 (%)	2.3	-27.8	-30.0 [-36.8, -23.2]	<0.0001
脾容積の変化量絶対値 (MN)	0.3	-3.7	-4.1 [-5.3, -2.9]	NA
ヘモグロビン濃度の変化量 絶対値 (g/dL)	-0.5	0.7	1.2 [0.6, 1.9]	0.0006
肝容積 MN の変化率 (%)	1.4	-5.2	-6.6 [-11.4, -1.9]	0.0072
肝容積の変化量絶対値 (MN)	0.0	-0.1	-0.1 [-0.2, 0.0]	NA
血小板数の変化率 (%)	-9.1	32.0	41.1 [24.0, 58.2]	<0.0001
血小板数の変化量絶対値 (×10 ⁹ /L)	-7.2	24.1	31.3 [18.8, 43.8]	NA

MN=正常値の倍数、CI=信頼区間、NA=該当せず

* 推定値および p 値は、治療群、ベースラインの脾臓の重症度群 (≤20 MN、>20 MN) およびベースラインのパラメータ値が含まれる ANCOVA モデルに基づく。

受療未経験 GD1 患者に対する非対照試験では、脾容積および肝容積、ヘモグロビン濃度、および血小板数における改善は4年間の治療期間を通して継続した。

14.2 酵素補充療法からサデルガへ切り替えた患者 - 試験2

試験2は、酵素補充療法による治療歴があり (≥3年の酵素補充療法、事前の9ヶ月間のうち少なくとも6ヶ月間は30-130 U/kg/月にて投与)、ベースラインにおいて事前に規定した治療目標を達成していたGD1患者159名 (年齢中央値37.4歳)を対象に、サデルガの有効性と安全性をイミグルセラゼと比較して評価する無作為化、非盲検、実薬対照、非劣性、多施設協同試験である。事前に規定したベースラインの治療目標には以下が含まれる: 過去1年間に骨クリーゼなしかつ症候性の骨疾患なし; ヘモグロビン濃度平均値が女性で≥11 g/dL

および男性で ≥ 12 g/dL；血小板数平均値 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ；脾容積が正常値の < 10 倍および肝容積が正常値の < 1.5 倍。

患者は 12 ヶ月間の一次解析期間にわたるサデルガまたはイミグルセラゼの投与に 2 : 1 で無作為化された。サデルガに無作為化された患者の 75%にイミグルセラゼによる治療歴があった。21%はベラグルセラゼアルファによる治療歴があり、4%は未報告であった。サデルガ治療に無作為された患者は 42 mg 1 日 2 回の開始用量を投与され、用量は、第 4 週と第 8 週にそれぞれ第 2 週および第 6 週のサデルガの血漿トラフ濃度に基づいて、可能な 84 mg 1 日 2 回および 127 mg 1 日 2 回へ増量された。サデルガの可能な 3 用量を投与された患者の比率は：42 mg 1 日 2 回 (20%)、84 mg 1 日 2 回 (32%) および 127 mg 1 日 2 回 (48%) となった。サデルガ治療群は PM (4%)、IM (10%)、EM (80%) および URM (4%) の患者で構成された。

ベースラインにおいて、脾容積平均値はイミグルセラゼおよびサデルガ群でそれぞれ 2.6 および 3.2 MN、肝容積は両群共に 0.9 MN であった。ヘモグロビン濃度の平均値はそれぞれ 13.8 および 13.6 g/dL、また血小板数はそれぞれ 192 および $207 \times 10^9/\text{L}$ であった。

プライマリー複合エンドポイントでは、ベースラインから 12 ヶ月後までの変化量に基づく 4 要素の全ての領域（ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積、および脾容積）における安定が要求された。安定は以下の事前に規定した変化量閾値によって定義された：ヘモグロビン濃度の減少量が < 1.5 g/dL、血小板数の減少率が $< 25\%$ 、肝容積の増加率が $< 20\%$ および脾容積の増加率が $< 25\%$ 。複合エンドポイントの各要素で安定の基準を満たした患者の比率は、有効性に関するセカンダリーエンドポイントとして評価された。

サデルガは患者の安定の維持においてイミグルセラゼに対して非劣性であると断言できる基準を満たした。12 ヶ月間の治療後、プライマリー複合エンドポイントを達成した患者の比率は、サデルガ群で 84.8%であったのに対し、イミグルセラゼ群では 93.6%であった。8.8% 差の 95% CI の下限値である -17.6%は、事前に規定した非劣性マージンの -25%の範囲内であった。12 ヶ月後、複合エンドポイントの各要素で安定の基準を満たしたサデルガおよびイミグルセラゼ群の患者の比率は：ヘモグロビン濃度、94.9%および 100%；血小板数、92.9% および 100%；脾容積、95.8%および 100%；肝容積、96.0%および 93.6%であった。各要素の安定の基準を満たさなかった患者のうち、サデルガ患者 15 名中 12 名およびイミグルセラゼ患者 3 名中 3 名は、GD1 の治療目標の範囲内を維持した。

12 ヶ月間の治療期間における血液学および内臓関連のパラメータのベースラインからの変化量平均値を表 7 に示す。4 つのパラメータのいずれにおいても群間で臨床的に意義のある差異はなかった。

表 7 : 試験 2 におけるサデルガへ切り替えた GD1 患者の
ベースラインから 12 ヶ月後までの変化量平均値

	イミグルセラゼ (N=47) 平均値 [95% CI]	サデルガ (N=99) 平均値 [95% CI]
脾容積 MN の変化率 (%) *	-3.0 [-6.4, 0.4]	-6.2 [-9.5, -2.8]
脾容積の変化量絶対値 (MN) *	-0.1 [-0.2, 0.0]	-0.2 [-0.3, -0.1]
ヘモグロビン濃度の変化量絶対値 (g/dL)	0.0 [-0.2, 0.2]	-0.2 [-0.4, -0.1]
肝容積 MN の変化率 (%)	3.6 [0.6, 6.6]	1.8 [-0.2, 3.7]
肝容積の変化量絶対値 (MN)	0.0 [0.0, 0.1]	0.0 [0.0, 0.0]
血小板数の変化率 (%)	2.9 [-0.6, 6.4]	3.8 [0.0, 7.6]
血小板数の変化量絶対値 ($\times 10^9/L$)	6.0 [-0.9, 13.0]	9.5 [1.4, 17.6]
52 週間で安定した患者、患者数 (%) (プライマリー複合エンドポイント)	44 (93.6)	84 (84.8)

MN = 正常値の倍数、CI = 信頼区間

* 脾摘除を受けた患者は除く。

16. 供給／保存および取扱い方法

サデルガは、キャップが不透明なパール青緑色 ボディが不透明なパール白色で「GZ02」と黒で印字された、84 mg 入り硬ゼラチンカプセルとして供給される。

サデルガ 84 mg カプセルは以下のように供給される：

NDC-58468-0220-1 - 4 箱のカプセルが入った大箱（合計で 56 カプセル）。各箱は 14 カプセル入りブリスターカード 1 枚と厚紙製の包装材 (Wallet) 1 枚から成る。

NDC-58468-0220-2 - 1 箱のカプセルが入った大箱（合計で 14 カプセル）。各箱は 14 カプセル入りブリスターカード 1 枚と厚紙製の包装材 (Wallet) 1 枚から成る。

68°F～77°F (20°C～25°C) で保存し、許容変動幅は 59°F～86°F (15°C～30°C) とすること
[USP Controlled Room Temperature : USP による室温管理を参照のこと]。

17. 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者向け医薬品表示 (Medication Guide : 投薬ガイド) を読むよう患者に助

言すること。

薬物相互作用

あらゆるハーブ系サプリメントやビタミン剤を含め、患者が服用している全ての薬剤について患者の医療提供者と話し合うよう患者に助言すること [禁忌 (4) および薬物相互作用 (7) を参照]。

心電図の変化と不整脈の可能性

以下の事項を患者の医療提供者に知らせるよう患者に助言すること：うっ血性心不全；最近の急性心筋梗塞；徐脈；心ブロック；心室性不整脈；および QT 延長症候群の既往 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]。

動悸、失神および浮動性めまいなど新たな症状が発現した場合は患者の医療提供者に知らせるよう患者に助言すること。

投与に関する指示

患者への助言：

- カプセルは丸ごと、できるだけ水と共に嚥下し、カプセルを砕いたり、溶解したり、開けたりしないこと。
- サデルガは食事と共に服用しても空腹時に服用してもよい。
- サデルガ 1 回分の飲み忘れがあっても、次回の予定服用時には処方された用量を服用し、次の用量を 2 倍にしないこと。
- グレープフルーツやグレープフルーツジュースの摂取は避けること。
- イミグルセラゼ、ベラグルセラゼアルファ、またはタリグルセラゼアルファにて現治療中の患者の場合、サデルガは事前の酵素補充療法 (ERT) の最終投与の 24 時間後に投与できる。

作成者：

アイルランドジェンザイム株式会社

IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ireland

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 84 mg capsules, hard

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 84.4 mg of eliglustat (as tartrate).

Excipient(s) with known effect:

Each capsule contains 106 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard.

Capsule with pearl blue-green opaque cap and pearl white opaque body with “GZ02” printed in black on the body of the capsule. The size of the capsule is ‘size 2’ (dimensions 18.0 x 6.4 mm).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cerdelga is indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1), who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs), intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs).

4.2 Posology and method of administration

Therapy with Cerdelga should be initiated and supervised by a physician knowledgeable in the management of Gaucher disease.

Posology

The recommended dose is 84 mg eliglustat twice daily in CYP2D6 intermediate metabolisers (IMs) and extensive metabolisers (EMs). The recommended dose is 84 mg eliglustat once daily in CYP2D6 poor metabolisers (PMs). If a dose is missed, the prescribed dose should be taken at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

The capsules may be taken with or without food. Consumption of grapefruit or its juice should be avoided (see section 4.5).

Special populations

CYP2D6 ultra-rapid metabolisers (URMs) and indeterminate metabolisers

Cerdelga should not be used in patients who are CYP2D6 ultra-rapid metabolisers (URMs) or indeterminate metabolisers (see section 4.4).

Patients with hepatic impairment

Cerdelga has not been studied in patients with hepatic impairment. Therefore, no dose recommendations can be made.

Patients with renal impairment

Cerdelga has not been studied in patients with renal impairment. Therefore, no dose recommendations can be made.

Elderly patients (≥65 years)

A limited number of patients aged 65 and over were enrolled in clinical trials. No significant differences were found in the efficacy and safety profiles of elderly patients and younger patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of Cerdelga in children and adolescents under the age of 18 years has not been established. No data are available.

Method of administration

Cerdelga is to be taken orally. The capsules should be swallowed whole, preferably with water, and should not be crushed, dissolved, or opened.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients who are CYP2D6 intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs) taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor, and patients who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs) taking a strong CYP3A inhibitor. Use of Cerdelga under these conditions results in substantially elevated eliglustat plasma concentrations (see section 4.4 and 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Initiation of therapy: CYP2D6 genotyping

Before initiation of treatment with Cerdelga, patients should be genotyped for CYP2D6 to determine the CYP2D6 metaboliser status (see section 4.2, Special populations).

Drug-drug interactions

Cerdelga is contraindicated in patients who are CYP2D6 intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs) taking a strong (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine) or moderate (e.g. duloxetine, terbinafine) CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong (e.g. clarithromycin, itraconazole) or moderate (e.g. erythromycin, fluconazole) CYP3A inhibitor, and in patients who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs) taking a strong CYP3A inhibitor. Under these conditions both major metabolic pathways for eliglustat metabolism are impaired, with predicted substantially elevated eliglustat plasma concentrations (see section 4.5). Although no significant QTc increases were seen in a thorough QT study in healthy volunteers, based on PK/PD modelling, eliglustat plasma concentrations 11-fold the predicted human C_{max} are predicted to cause mild increases in the PR, QRS, and QTc intervals (see section 5.1, Electrocardiographic evaluation).

For use of Cerdelga with one strong or moderate inhibitor of CYP2D6 or CYP3A, see section 4.5.

Use of Cerdelga with strong CYP3A inducers substantially decreases the exposure to eliglustat, which may reduce the therapeutic effectiveness of eliglustat; therefore concomitant administration is not recommended (see section 4.5).

Patients with pre-existing cardiac conditions

Use of Cerdelga in patients with pre-existing cardiac conditions has not been studied during clinical trials. Because eliglustat is predicted to cause mild increases in ECG intervals at substantially elevated plasma concentrations, use of Cerdelga should be avoided in patients with cardiac disease (congestive heart failure,

recent acute myocardial infarction, bradycardia, heart block, ventricular arrhythmia), long QT syndrome, and in combination with Class IA (e.g. quinidine) and Class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medicinal products.

Monitoring of clinical response

Some treatment-naïve patients showed less than 20% spleen volume reduction (sub-optimal results) after 9 months of treatment (see section 5.1). For these patients, monitoring for further improvement or an alternative treatment modality should be considered.

For patients with stable disease who switch from enzyme replacement therapy to eliglustat, monitoring for disease progression (e.g. after 6 months with regular monitoring thereafter) should be performed for all disease domains to evaluate disease stability. Reinstitution of enzyme replacement therapy or an alternative treatment modality should be considered in individual patients who have a sub-optimal response.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Eliglustat is metabolised primarily by CYP2D6 and to a lesser extent by CYP3A4. Concomitant administration of substances affecting CYP2D6 or CYP3A4 activity may alter eliglustat plasma concentrations. Eliglustat is an inhibitor of P-gp and CYP2D6 *in vitro*; concomitant administration of eliglustat with P-gp or CYP2D6 substrate substances may increase the plasma concentration of those substances.

The list of substances in section 4.5 is not an inclusive list and the prescriber is advised to consult the SmPC of all other prescribed medicinal products for potential drug-drug interactions with eliglustat.

Agents that may increase eliglustat exposure

Cerdelga is contraindicated in patients who are CYP2D6 intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs) taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor, and in patients who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs) taking a strong CYP3A inhibitor (see section 4.3). Use of Cerdelga under these conditions results in substantially elevated eliglustat plasma concentrations.

CYP2D6 inhibitors

In intermediate (IMs) and extensive metabolisers (EMs):

After repeated 84 mg twice daily doses of eliglustat in non-PMs, concomitant administration with repeated 30 mg once daily doses of paroxetine, a strong inhibitor of CYP2D6, resulted in a 7.3- and 8.9-fold increase in eliglustat C_{max} and AUC_{0-12} , respectively. A dose of eliglustat 84 mg once daily should be considered when a strong CYP2D6 inhibitor (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine, bupropion) is used concomitantly in IMs and EMs.

At 84 mg twice daily dosing with eliglustat in non-PMs, it is predicted that concomitant use of moderate CYP2D6 inhibitors (e.g. duloxetine, terbinafine, moclobemide, mirabegron, cinacalcet, dronedarone) would increase eliglustat exposure approximately up to 4-fold. Caution should be used with moderate CYP2D6 inhibitors in IMs and EMs.

CYP3A inhibitors

In intermediate (IMs) and extensive metabolisers (EMs):

After repeated 84 mg twice daily doses of eliglustat in non-PMs, concomitant administration with repeated 400 mg once daily doses of ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A, resulted in a 3.8 and 4.3-fold increase in eliglustat C_{max} and AUC_{0-12} , respectively; similar effects would be expected for other strong

inhibitors of CYP3A (e.g. clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, telithromycin, conivaptan, boceprevir). Caution should be used with strong CYP3A inhibitors in IMs and EMs.

At 84 mg twice daily dosing with eliglustat in non-PMs, it is predicted that concomitant use of moderate CYP3A inhibitors (e.g. erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine) would increase eliglustat exposure approximately up to 3-fold. Caution should be used with moderate CYP3A inhibitors in IMs and EMs.

In poor metabolisers (PMs):

At 84 mg once daily dosing with eliglustat in PMs, it is predicted that concomitant use of strong CYP3A inhibitors (e.g. ketoconazole, clarithromycin, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, telithromycin, conivaptan, boceprevir) would increase the C_{max} and AUC_{0-24} of eliglustat 4.3- and 6.2-fold. The use of strong CYP3A inhibitors is contraindicated in PMs.

At 84 mg once daily dosing with eliglustat in PMs, it is predicted that concomitant use of moderate CYP3A inhibitors (e.g. erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine) would increase the C_{max} and AUC_{0-24} of eliglustat 2.4- and 3.0-fold, respectively. Use of a moderate CYP3A inhibitor with eliglustat is not recommended in PMs.

Caution should be used with weak CYP3A inhibitors (e.g. amlopidine, cilostazol, fluvoxamine, goldenseal, isoniazid, ranitidine, ranolazine) in PMs.

CYP2D6 inhibitors used simultaneously with CYP3A inhibitors

In intermediate (IMs) and extensive metabolisers (EMs):

At 84 mg twice daily dosing with eliglustat in non-PMs, it is predicted that the concomitant use of strong or moderate CYP2D6 inhibitors and strong or moderate CYP3A inhibitors would increase C_{max} and AUC_{0-12} up to 17- and 25-fold, respectively. The use of a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor is contraindicated in IMs and EMs.

Grapefruit products contain one or more components that inhibit CYP3A and can increase plasma concentrations of eliglustat. Consumption of grapefruit or its juice should be avoided.

Agents that may decrease eliglustat exposure

Strong CYP3A inducers

After repeated 127 mg twice daily doses of eliglustat in non-PMs, concomitant administration of repeated 600 mg once daily doses of rifampicin (a strong inducer of CYP3A as well as the efflux transporter P-gp) resulted in an approximately 85% decrease in eliglustat exposure. After repeated 84 mg twice daily doses of eliglustat in PMs, concomitant administration of repeated 600 mg once daily doses of rifampicin resulted in an approximately 95% decrease in eliglustat exposure. Use of a strong CYP3A inducer (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin and St. John's wort) with eliglustat is not recommended in IMs, EMs and PMs.

Agents whose exposure may be increased by eliglustat

P-gp substrates

After a single 0.25 mg dose of digoxin, a P-gp substrate, concomitant administration of 127 mg twice daily doses of eliglustat resulted in a 1.7- and 1.5-fold increase in digoxin C_{max} and AUC_{last} , respectively. Lower doses of substances which are P-gp substrates (e.g. digoxin, colchicine, dabigatran, phenytoin, pravastatin) may be required.

CYP2D6 substrates

After a single 50 mg dose of metoprolol, a CYP2D6 substrate, concomitant administration of repeated 127 mg twice daily doses of eliglustat resulted in a 1.5- and 2.1-fold increase in metoprolol C_{max} and AUC, respectively. Lower doses of medicinal products that are CYP2D6 substrates may be required. These include certain antidepressants (tricyclic antidepressants, e.g. nortriptyline, amitriptyline, imipramine, and desipramine), phenothiazines, dextromethorphan and atomoxetine).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of eliglustat in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is recommended to avoid the use of Cerdelga during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether eliglustat or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of eliglustat in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Cerdelga therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Effects on testes and reversible inhibition of spermatogenesis were observed in rats (see section 5.3). The relevance of these findings for humans is not known.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cerdelga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The majority of adverse reactions are mild and transient. The most commonly reported adverse reaction with Cerdelga is diarrhoea, in approximately 6% of the patients. Less than 2% of patients receiving Cerdelga permanently discontinued treatment due to any adverse reaction.

The most frequently reported serious adverse reaction in clinical studies was syncope (0.76%). All events were associated with predisposing risk factors and appeared to be vasovagal in nature. None of these events led to discontinuation from the study.

Tabulated list of adverse reactions

The overall adverse reaction profile of Cerdelga is based on pooled results from the primary analysis periods of two pivotal studies and one 4-year, long term study, with a total of 152 patients who received eliglustat for a median duration of 51.9 weeks (range 0.1 to 210.9 weeks) and between the ages of 16 - 69 years.

Adverse reactions are ranked by system organ class and frequency ([very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$)]). All adverse reactions reported in $> 2\%$ of the patients are presented in Table 1. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

Nervous system disorders	
Common	Headache*
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea, diarrhoea*, abdominal pain*, flatulence
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Arthralgia
General disorders and administration site conditions	
Common	Fatigue

A cut-off of >2% was applied

* The incidence of the adverse reaction was the same or higher with placebo than with Cerdelga in the placebo-controlled pivotal study.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The highest eliglustat plasma concentration observed to date occurred in a Phase 1 single-dose dose escalation study in healthy subjects, in a subject taking a dose equivalent to approximately 21 times the recommended dose for GD1 patients. At the time of the highest plasma concentration (59-fold higher than normal therapeutic conditions), the subject experienced dizziness marked by disequilibrium, hypotension, bradycardia, nausea, and vomiting.

In the event of acute overdose, the patient should be carefully observed and given symptomatic treatment and supportive care.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX10.

Mechanism of action

Eliglustat is a potent and specific inhibitor of glucosylceramide synthase, and acts as a substrate reduction therapy (SRT) for GD1. SRT aims to reduce the rate of synthesis of the major substrate glucosylceramide (GL-1) to match its impaired rate of catabolism in patients with GD1, thereby preventing glucosylceramide accumulation and alleviating clinical manifestations.

Pharmacodynamic effects

In clinical trials in treatment-naïve GD1 patients, plasma GL-1 levels were elevated in the majority of these patients and decreased upon Cerdelga treatment. Additionally, in a clinical trial in GD1 patients stabilised on enzyme replacement therapy (ERT) (i.e. having already achieved therapeutic goals on ERT prior to initiating Cerdelga treatment), plasma GL-1 levels were normal in most patients and decreased upon Cerdelga treatment.

Clinical efficacy and safety

The recommended dosing regimens (see section 4.2) are based on modelling, either of PK/PD data from the dose-titration regimens applied in the clinical studies for IMs and EMs, or physiologically-based PK data for PMs.

Pivotal study of Cerdelga in treatment-naïve GD1 patients – study 02507(ENGAGE)

Study 02507 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in 40 patients with GD1. In the Cerdelga group 3 (15%) patients received a starting dose of 42 mg eliglustat twice daily during the 9-month primary analysis period and 17 (85%) patients received a dose escalation to 84 mg twice daily based on plasma trough concentration.

Table 2: Change from baseline to Month 9 (primary analysis period) in treatment-naïve patients with GD1 receiving treatment with Cerdelga in study 02507

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Difference (Cerdelga – Placebo) [95% CI]	p value ^b
Percentage Change in Spleen Volume MN (%) (primary endpoint)	2.26	-27.77	-30.0 [-36.8, -23.2]	<0.0001
Absolute Change in Haemoglobin Level (g/dL) (secondary endpoint)	-0.54	0.69	1.22 [0.57, 1.88]	0.0006
Percentage Change in Liver Volume MN (%) (secondary endpoint)	1.44	-5.20	-6.64 [-11.37, -1.91]	0.0072
Percentage Change in Platelet Count (%) (secondary endpoint)	-9.06	32.00	41.06 [23.95, 58.17]	<0.0001

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval

^a At baseline, mean spleen volumes were 12.5 and 13.9 MN in the placebo and Cerdelga groups, respectively, and mean liver volumes were 1.4 MN for both groups. Mean haemoglobin levels were 12.8 and 12.1 g/dL, and platelet counts were 78.5 and 75.1 x 10⁹/L, respectively.

^b Estimates and p-values are based on an ANCOVA model

During an open-label extension period, patients who continued to receive Cerdelga (n=18) showed further improvements (change from baseline) in haemoglobin level (1.02 g/dL), platelet count (58.16%) and spleen and liver volumes (-44.61% and -11.18% respectively) after 18 months of treatment. All patients had ≥ 20% reduction in spleen volume after 18 months, and the vast majority (16/18) of patients achieved > 30% reduction in spleen volume.

Long-term clinical outcomes in treatment-naïve GD1 patients – study 304

Study 304 was a single-arm, open-label, multicenter study of Cerdelga in 26 patients. Nineteen patients completed 4 years of treatment. Fifteen (79%) of these patients received a dose escalation to 84 mg eliglustat twice daily; 4 (21%) patients continued to receive 42 mg twice daily.

Cerdelga showed sustained improvements in organ volume and haematological parameters over the 4 year treatment period (see Table 3).

Table 3: Change from baseline to year 4 in study 304

	N	Baseline Value (Mean)	Change from Baseline (Mean)	95% Confidence Interval	p-value ^a
Spleen Volume (MN)	18	17.32	-62.5%	(-68.3, -56.7)	<0.0001
Haemoglobin Level (g/dL)	19	11.30	2.27	(1.57, 2.97)	<0.0001
Liver Volume (MN)	18	1.70	-28.0%	(-34.9, -21.2)	<0.0001
Platelet Count (x10 ⁹ /L)	19	68.68	95.0%	(50.7, 139.4)	0.0003

MN = Multiples of Normal

^a Paired t-test

Pivotal study of Cerdelga in GD1 patients switching from ERT– Study 02607 (ENCORE)

Study 02607 was a randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority, multicenter clinical study in 159 patients previously stabilised with ERT. In the Cerdelga group 34 (32%) patients received a dose escalation to 84 mg eliglustat twice daily and 51 (48%) to 127 mg twice daily during the 12-month primary analysis period, and 21 (20%) patients continued to receive 42 mg twice daily.

Based on the aggregate data from all doses tested in this study, Cerdelga met the criteria set in this study to be declared non-inferior to Cerezyme (imiglucerase) in maintaining patient stability. After 12 months of treatment, the percentage of patients meeting the primary composite endpoint (composed of all four components mentioned in Table 4) was 84.8% [95% confidence interval 76.2% - 91.3%] for the Cerdelga group compared to 93.6% [95% confidence interval 82.5% - 98.7 %] for the Cerezyme group. Of the patients who did not meet stability criteria for the individual components, 12 of 15 Cerdelga patients and 3 of 3 Cerezyme patients remained within therapeutic goals for GD1.

There were no clinically meaningful differences between groups for any of the four individual disease parameters (see Table 4).

Table 4: Changes from baseline to Month 12 (primary analysis period) in patients with GD1 switching to Cerdelga in study 02607

	Cerezyme (N=47) Mean [95% CI]	Cerdelga (N=99) Mean [95% CI]
Spleen volume		
Percentage of Patients with stable spleen volume* ^a	100%	95.8%
Percentage Change in Spleen Volume MN (%)*	-3.01 [-6.41, 0.40]	-6.17 [-9.54, -2.79]
Haemoglobin Level		
Percentage of Patients with stable haemoglobin level ^a	100%	94.9%
Absolute Change in Haemoglobin Level (g/dL)	0.038 [-0.16, 0.23]	-0.21 [-0.35, -0.07]
Liver Volume		
Percentage of Patients with stable liver volume ^a	93.6%	96.0%
Percentage Change in Liver Volume MN (%)	3.57 [0.57, 6.58]	1.78 [-0.15, 3.71]
Platelet Count		
Percentage of Patients with stable platelet count ^a	100%	92.9%
Percentage Change in Platelet Count (%)	2.93 [-0.56, 6.42]	3.79 [0.01, 7.57]

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval

* Excludes patients with a total splenectomy.

^aThe stability criteria based on changes between baseline and 12 months: haemoglobin level ≤ 1.5 g/dL decrease, platelet count $\leq 25\%$ decrease, liver volume $\leq 20\%$ increase, and spleen volume $\leq 25\%$ increase.

During an open-label extension period the percentage of patients meeting the composite stability endpoint was maintained at 87.4% after 24 months of treatment with Cerdelga. Individual disease parameters of spleen volume, liver volume, haemoglobin levels and platelet count remained stable through 24 months.

Clinical experience in CYP2D6 poor metabolisers (PMs) and ultra-rapid metabolisers (URMs)

There is limited experience with Cerdelga treatment of patients who are PMs or URMs. In the primary analysis periods of the three clinical studies, a total of 5 PMs and 5 URMs were treated with Cerdelga. All PMs received 42 mg eliglustat twice daily, and four of these (80%) had an adequate clinical response. The majority of URMs (80%) received a dose escalation to 127 mg eliglustat twice daily, all of which had adequate clinical responses. The one URM who received 84 mg twice daily did not have an adequate response.

The predicted exposures with 84 mg eliglustat once daily in patients who are PMs are expected to be similar to exposures observed with 84 mg eliglustat twice daily in CYP2D6 intermediate metabolisers (IMs). Patients who are URMs may not achieve adequate concentrations to achieve a therapeutic effect. No dosing recommendation for URMs can be given.

Effects on skeletal pathology

In Study 02507, the total Bone Marrow Burden (BMB) score as assessed by MRI in lumbar spine and femur in Cerdelga-treated patients decreased by a mean of 1.1 points after 9 months (n=20) and 2.15 points after 18 months (n=18). The percentage of Cerdelga-treated patients with a significant reduction of at least 2 points in the total BMB score increased from 26% (n=5) after 9 months to 44% (n=8) after 18 months.

After 18 months of Cerdelga treatment, the mean (SD) lumbar spine bone mineral density (BMD) T-score increased from -1.06 (0.82) (n=17), to -0.91 (0.88) (n=15).

Results of study 304 indicate that skeletal improvements are maintained or continue to improve during at least 4 years of treatment with Cerdelga.

Electrocardiographic evaluation

No clinically significant QTc prolonging effect of eliglustat was observed for single doses up to 675 mg. Heart-rate corrected QT interval using Fridericia's correction (QTcF) was evaluated in a randomized, placebo and active (moxifloxacin 400 mg) controlled cross-over, single-dose study in 47 healthy subjects. In this trial with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo-adjusted, baseline-corrected QTcF was below 10 msec, the threshold for regulatory concern. While there was no apparent effect on heart rate, concentration-related increases were observed for the placebo corrected change from baseline in the PR, QRS, and QTc intervals. Based on PK/PD modelling, eliglustat plasma concentrations 11-fold the predicted human C_{max} are expected to cause mean (upper bound of the 95% confidence interval) increases in the PR, QRS, and QTcF intervals of 18.8 (20.4), 6.2 (7.1), and 12.3 (14.2) msec, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Cerdelga in all subsets of the paediatric population in Gaucher disease Type 2 (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Cerdelga in the subsets of the paediatric population from 24 months to less than 18 years in Gaucher disease Type 1 and Type 3 (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Median time to reach maximum plasma concentrations occurs between 1.5 to 3 hours after dosing, with low oral bioavailability (<5%) due to significant first-pass metabolism. Eliglustat is a substrate of the efflux transporter P-gp. Food does not have a clinically relevant effect on eliglustat pharmacokinetics. Following repeated dosing of eliglustat 84 mg twice daily, steady state was reached by 4 days, with an accumulation ratio of 3-fold or less. Oral dosing of 84 mg eliglustat once daily has not been studied in CYP2D6 poor metabolisers (PMs).

Distribution

Eliglustat is moderately bound to human plasma proteins (76 to 83%) and is mainly distributed in plasma. After intravenous administration, the volume of distribution was 816 L, suggesting wide distribution to tissues in humans. Nonclinical studies demonstrated a wide distribution of eliglustat to tissues, including bone marrow.

Biotransformation

Eliglustat is extensively metabolized with high clearance, mainly by CYP2D6 and to a lesser extent CYP3A4. Primary metabolic pathways of eliglustat involve sequential oxidation of the octanoyl moiety followed by oxidation of the 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane moiety, or a combination of the two pathways, resulting in multiple oxidative metabolites.

Elimination

After oral administration, the majority of the administered dose is excreted in urine (41.8%) and faeces (51.4%), mainly as metabolites. After intravenous administration, eliglustat total body clearance was 86 L/h. After repeated oral doses of 84 mg eliglustat twice daily, eliglustat elimination half-life is approximately 4-7 hours in non-PMs and 9 hours in PMs.

Characteristics in specific groups

CYP2D6 phenotype

Population pharmacokinetic analysis shows that the CYP2D6 predicted phenotype based on genotype is the most important factor affecting pharmacokinetic variability. Individuals with a CYP2D6 poor metaboliser predicted phenotype (approximately 5 to 10% of the population) exhibit higher eliglustat concentrations than intermediate or extensive CYP2D6 metabolisers.

Gender, body weight, age, and race

Based on the population pharmacokinetic analysis, gender, body weight, age, and race had limited or no impact on the pharmacokinetics of eliglustat.

5.3 Preclinical safety data

The principal target organs for eliglustat in toxicology studies are the GI tract, lymphoid organs, the liver in rat only and, in the male rat only, the reproductive system. Effects of eliglustat in toxicology studies were reversible and exhibited no evidence of delayed or recurring toxicity. Safety margins for the chronic rat and dog studies ranged between 8-fold and 15-fold using total plasma exposure and 1- to 2-fold using unbound (free fraction) plasma exposures.

Eliglustat did not have effects on CNS or respiratory functions. Concentration-dependent cardiac effects were observed in nonclinical studies: inhibition of human cardiac ion channels, including potassium, sodium, and calcium, at concentrations ≥ 7 -fold of predicted human C_{max} ; sodium ion channel-mediated effects in an ex-vivo electrophysiology study in dog Purkinje fibres (2-fold of predicted human unbound plasma C_{max}); and increases in QRS and PR intervals in dog telemetry and cardiac conduction studies in anaesthetised dogs, with effects seen at concentrations 14-fold of predicted human total plasma C_{max} , or 2-fold of predicted human unbound plasma C_{max} .

Eliglustat was not mutagenic in a standard battery of genotoxicity tests and did not show any carcinogenic potential in standard lifetime bioassays in mice and rats. Exposures in the carcinogenicity studies were approximately 4-fold and 3-fold greater in mice and rats, respectively, than the mean predicted human eliglustat total plasma exposure, or less than 1-fold using unbound plasma exposure.

In mature male rats, no effects on sperm parameters were observed at systemically non-toxic doses. Reversible inhibition of spermatogenesis was observed in the rat at 10-fold of predicted human exposure based on AUC, a systemically toxic dose. In rat repeated dose toxicity studies, seminiferous epithelial degeneration and segmental hypoplasia of the testes was seen at 10-fold of predicted human exposure based on AUC.

Placental transfer of eliglustat and its metabolites was shown in the rat. At 2 and 24 hours post-dose, 0.034 % and 0.013 % of labelled dose was detected in foetal tissue, respectively.

At maternal toxic doses in rats, foetuses showed a higher incidence of dilated cerebral ventricles, abnormal number of ribs or lumbar vertebrae, and many bones showed poor ossification. Embryofetal development in rats and rabbits was not affected up to clinically relevant exposure (based on AUC).

A lactation study in the rat showed that 0.23% of labelled dose was transferred to pups during 24 hours post-dose, indicating milk excretion of eliglustat and/or its related materials.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents:

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Hypromellose
Glycerol dibehenate

Capsule shell:

Gelatin
Potassium aluminium silicate (E555)
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Indigotine (E132)

Printing ink:

Shellac glaze
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide 28%

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminium blister

Each blister wallets contains 14 hard capsules.

Each pack contains 56 or 196 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/974/001

EU/1/14/974/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

別添 I
製品概要

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者はすべての副作用の疑いを報告するよう求められる。副作用報告の方法は 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

サデルガ 84 mg カプセル

2. 組成・成分

各カプセルにエリグルスタット 84.4 mg を配合（酒石酸塩として）

既知の作用を持つ添加剤：

各カプセルにラクトース 106 mg を配合（一水化物として）

全添加剤の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

硬カプセル剤

パール青緑色の不透明のキャップとパール白色の不透明の本体。カプセル本体に黒字で「GZ02」と印字。カプセルの大きさは「サイズ 2」（寸法 18.0 x 6.4 mm）。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

サデルガは、CYP2D6 プアメタボライザー（PMs）、インターメディエートメタボライザー（IMs）、エクステンシブメタボライザー（EMs）であるゴーシェ病 I 型（GD1）成人患者を対象として長期治療に使用する。

4.2 用法・用量

サデルガの投与は、ゴーシェ病管理の知識を持つ医師によって開始、監督されること。

用量

推奨用量は、CYP2D6 インターメディエートメタボライザー（IMs）及びエクステンシブメタボライザー（EMs）に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回である。CYP2D6 プアメタボライザー（PMs）に対する推奨用量は、エリグルスタット 84 mg を 1 日 1 回である。服用を忘れたときには、次の予定している時間に処方されている用量を服用すること。その際に用量を 2 倍にしてはならない。

食事の有無に関わらずカプセルを服用できる。グレープフルーツやグレープフルーツジュースの飲食は避けること（4.5 項参照）。

特殊集団

CYP2D6 ウルトララピッドメタボライザー（URMs）及びインデターミネイトメタボライザー

CYP2D6 ウルトララピッドメタボライザー（URMs）及びインデターミネイトメタボライザーはサデルガを使用しないこと（4.4 項参照）。

肝障害患者

肝障害患者を対象としたサデルガの試験は実施されていない。したがって投与は推奨されない。

腎障害患者

腎障害患者を対象としたサデルガの試験は実施されていない。したがって投与は推奨されない。

高齢患者 (65 歳以上)

臨床試験に登録した 65 歳以上の患者数は限られている。高齢患者と非高齢患者との間に有効性及び安全性プロファイルの有意な差は認められなかった。

小児集団

18 歳未満の小児におけるサデルガの安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

投与方法

サデルガは経口投与する。可能であれば水と共にカプセルをそのまま飲み込む。つぶしたり溶かしたり開けたりしてはならない。

4.3 禁忌

有効成分又はいずれかの添加剤に対する過敏症は 6.1 項に示した。

強力な又は中等度の CYP2D6 阻害剤と同時に強力な又は中等度の CYP3A 阻害剤を併用している CYP2D6 のインターメディエートメタボライザー (IMs) 又はエクステンシブメタボライザー (EMs) 患者、及び強力な CYP3A 阻害剤を使用している CYP2D6 のプアメタボライザー (PMs)。このような状態でサデルガを使用すれば、血漿中エリグルスタット濃度が大幅に上昇する (4.4 項、4.5 項参照)。

4.4 警告及び使用上の注意

治療開始：CYP2D6 遺伝子検査

サデルガの治療を行う前に、患者の CYP2D6 代謝能を調べるため、CYP2D6 の遺伝子検査を行うこと (4.2 特別集団の項を参照)。

薬物相互作用

サデルガは強力な (例：パロキセチン、フルオキセチン、キニジン) 又は中等度の (例：デュロキセチン、テルビナフィン) の CYP2D6 阻害剤と同時に強力な (例：クラリスロマイシン、イトラコナゾール) 又は中等度の (エリスロマイシン、フルコナゾール) の CYP3A 阻害剤を併用している CYP2D6 インターメディエートメタボライザー (IMs) 又はエクステンシブメタボライザー (EMs) 患者、及び強度 CYP3A 阻害剤を使用している CYP2D6 プアメタボライザー (PMs) には禁忌である。このような状態では、エリグルスタット代謝の主要な代謝経路がどちらも障害され、血漿中エリグルスタット濃度の大幅な上昇が予測される (4.5 項参照)。健康成人を対象とした綿密な QT 試験で有意な QTc 延長は認められなかったが、薬物動態、薬力学モデリングを基にすると推定されるヒトを対象とした C_{max} の 11 倍に当たる血漿中エリグルスタット濃度が原因で、PR、QRS、QTc 間隔が軽度に延長することが予測される (5.1 項心電図を用いた評価を参照)。

1 剤の強度又は中程度の CYP2D6 又は CYP3A 阻害剤サデルガの併用については、4.5 項を参照のこと。

強力な CYP3A 誘導剤とサデルガの併用はエリグルスタットの曝露量を大幅に下げ、エリグルスタットの臨床的有効性を下げる可能性があるため、併用投与は推奨しない（4.5 項参照）。

心臓疾患を有する患者

心臓疾患を有する患者のサデルガ使用は臨床試験で検討されていない。エリグルスタットは血漿中濃度が大幅に上昇すると、心電図間隔が軽度に延長することが予測されているため、心疾患（うっ血性心不全、最近の急性心筋梗塞、徐脈、心ブロック、心室性不整脈）、QT 延長症候群の患者及び抗不整脈剤のクラス IA（例：キニジン）及びクラス III（例：アミオダロン、ソタロール）とサデルガの併用は避けるべきである。

臨床的な反応の観察

初めて治療を受ける患者の中には、治療から 9 ヶ月後に 20%未満の脾臓容積の縮小（不十分な結果）が見られた患者がいた（5.1 項参照）。このような患者に対しては、今後の改善を観察する又は他の治療法を検討すること。

酵素補充療法からエリグルスタットに変更した、病状が安定している患者に対しては、疾患の安定性を評価するためすべての疾患領域について病勢の進行の観察（6 ヶ月後とその後の定期的な観察）を実施すべきである。不十分な反応しか得られない患者に対しては、酵素補充療法の再開又は他の治療法を検討すること。

乳糖

まれな遺伝的障害であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は本剤を服用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

エリグルスタットは基本的に CYP2D6、それ以外では CYP3A4 によって代謝される。CYP2D6 又は CYP3A4 活性に影響を及ぼす物質の併用投与は、血漿中エリグルスタット濃度を変化させる可能性がある。エリグルスタットは P 糖蛋白及び *in vitro* CYP2D6 の阻害剤であり、エリグルスタットと P 糖蛋白又は CYP2D6 基質物質との併用によりこれらの物質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

4.5 項の一覧はすべての物資を含んでいるわけではなく、処方する者はエリグルスタットとの薬物相互作用がある可能性のあるその他すべての医薬品の SmPC を参照するよう勧める。

エリグルスタットの曝露量を上昇させる可能性のある薬剤

サデルガは強力又は中等度の CYP2D6 阻害剤と同時に強力又は中等度の CYP3A 阻害剤を併用しているインターメディエートメタボライザー（IMs）又はエクステンシブメタボライザー（EMs）の患者、及び強力な CYP3A 阻害剤を使用している CYP2D6 プアメタボライザー（PMs）には禁忌である（4.3 項参照）。このような状態でサデルガを使用すれば、血漿中エリグルスタット濃度が大幅に上昇する。

CYP2D6 阻害剤

インターメディエートメタボライザー（IMs）及びエクステンシブメタボライザー（EMs）：

PM 患者以外に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回を反復投与後、CYP2D6 の強力な阻害剤であるパロキセチン 30 mg 1 日 1 回反復投与を併用したところ、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ 7.3 倍と 8.9 倍に上昇した。IM 及び EM 患者に対して強力な CYP2D6 阻害剤（例：パロキセ

チン、フルオキセチン、キニジン、ブプロピオン) を併用する場合はエリグルスタット 84 mg 1 日 1 回投与を検討すること。

PM 患者以外に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回投与する場合、中等度 CYP2D6 阻害剤 (例: デュロキセチン、テルビナフィン、モクロベミド、ミラベグロン、シナカルセット、ドロネダロン) の併用によりエリグルスタットの曝露量が最高約 4 倍上昇すると予測される。IM 及び EM 患者に対して中等度の CYP2D6 阻害剤を使用する場合は注意すること。

CYP3A 阻害剤

インターメディエートメタボライザー (IMs) 及びエクステンシブメタボライザー (EMs) :

PM 患者以外に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回を反復投与後、CYP3A の強力な阻害剤であるケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復投与を併用したところ、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ 3.8 倍と 4.3 倍に上昇した。同様の影響が他の CYP3A の強力な阻害剤でも予測される (例: クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、コビシスタット、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、チプラナビル、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テリスロマイシン、コニバプタン、ボセプレビル)。IM 及び EM 患者に対して強力な CYP3A 阻害剤を使用する場合は注意すること。

PM 患者以外に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回投与する場合、中等度の CYP3A 阻害剤 (例: エリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、ジルチアゼム、ベラパミル、アプレピタント、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、イマチニブ、シメチジン) の併用によりエリグルスタットの曝露量が最高約 3 倍上昇すると予測される。IM 及び EM 患者に対して中等度の CYP3A 阻害剤を使用する場合は注意すること。

プアメタボライザー (PMs) の場合:

PM 患者に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 1 回を投与後、CYP3A の強力な阻害剤 (例: ケトコナゾール、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、コビシスタット、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、チプラナビル、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テリスロマイシン、コニバプタン、ボセプレビル) を併用したところ、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-24} がそれぞれ 4.3 倍と 6.2 倍に上昇すると予測される。PM 患者に強力な CYP3A 阻害剤使用は禁忌である。

PM 患者に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 1 回投与する場合、中等度の CYP3A 阻害剤 (例: エリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、ジルチアゼム、ベラパミル、アプレピタント、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、イマチニブ、シメチジン) の併用によりエリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-24} がそれぞれ 2.4 倍と 3.0 倍に上昇すると予測される。PM 患者に対する中等度の CYP3A 阻害剤とエリグルスタットの併用は推奨しない。

PM 患者に対して弱い CYP3A 阻害剤 (例: アムロジピン、シロスタゾール、フルボキサミン、ゴールデンシール、イソニアジド、ラニチジン、ラノラジン) を使用する場合は注意すること。

CYP3A 阻害剤と同時に使用される CYP2D6 阻害剤

インターメディエートメタボライザー (IMs) 及びエクステンシブメタボライザー (EMs) :

PM 患者以外に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回投与する場合、強力又は中等度の CYP2D6 阻害剤及び強力又は中等度の CYP3A 阻害剤の併用によりエリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞ

れ 17 倍と 25 倍に上昇すると予測される。強力及び中等度の CYP2D6 阻害剤と同時に強力及び中等度の CYP3A 阻害剤の併用は IM 及び EM 患者において禁忌である。

グレープフルーツ製品は CYP3A を阻害する成分を 1 つ以上含み、血漿中エリグルスタット濃度を上昇させ得る。グレープフルーツやグレープフルーツジュースの飲食は避けること。

エリグルスタットの曝露量を減少させる可能性のある薬剤

強度 CYP3A 誘導剤

PM 患者以外に対してエリグルスタット 127 mg 1 日 2 回を反復投与後、リファンピシン（CYP3A の強力な誘導剤であり、P 糖蛋白トランスポーター）600 mg 1 日 1 回反復投与を併用したところ、エリグルスタットの曝露量が約 85% 減少した。PM 患者に対してエリグルスタット 84 mg 1 日 2 回を反復投与後、リファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復投与を併用したところ、エリグルスタットの曝露量が約 95% 減少した。IM、EM 及び PM 患者に対して強力な CYP3A 誘導剤（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、リファブチン、セイヨウオトギリソウ）とエリグルスタットの併用は推奨しない。

エリグルスタットが曝露量を上昇させる可能性のある薬剤

P 糖蛋白基質

P 糖蛋白基質であるジゴキシシン 0.25 mg 単回投与後、エリグルスタット 127 mg 1 日 2 回の併用により、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 1.7 倍と 1.5 倍に上昇した。P 糖蛋白基質である物質（例：ジゴキシシン、コルヒチン、ダビガトラン、フェニトイン、プラバスタチン）は、用量を下げる必要があるかもしれない。

CYP2D6 基質

CYP2D6 基質であるメトプロロール 50 mg 単回投与後、エリグルスタット 127 mg 1 日 2 回の反復投与の併用により、メトプロロールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍と 2.1 倍に上昇した。CYP2D6 基質の医薬品は、用量を下げる必要があるかもしれない。例えばある種の抗うつ剤（三環系抗うつ剤、例：ノルトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン）、フェノチアジン系薬、デキストロメトルフアン、アトモキセチン等である。

4.6 受胎能、妊娠、授乳

妊娠

妊娠中の女性におけるエリグルスタット使用のデータは、存在しない又は限定されている。動物試験において生殖毒性に関する直接的及び間接的な有害作用は指摘されていない（5.3 項参照）。予防的措置として、妊娠中はサデルガの使用を避けることを推奨する。

授乳

エリグルスタットや代謝物がヒトの母乳に排泄されるかどうかは不明である。動物における入手可能な薬力学的・毒性学的データによると、エリグルスタットは母乳に排泄される（5.3 項参照）。新生児・乳児に対するリスクは除外できない。児への授乳のベネフィットと母親への治療のベネフィットとを勘案し、授乳を中止するか、サデルガ治療を中断・中止するかを決めなければならない。

受胎能

精巣への影響及び精子形成の可逆性阻害がラットで観察された（5.3 項参照）。当該所見とヒトとの

関連性は不明である。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

サデルガが運転能力や機械操作能力に与える影響はなし、又は無視できる程度である。

4.8 好ましくない影響

安全性プロファイルの要約

副作用の大部分は軽度であり、一過性である。サデルガの使用中に最もよく報告された副作用は下痢で、患者の約 6%に見られた。何らかの副作用によりサデルガの治療を完全に中止した患者は 2%に満たなかった。

臨床試験にて最も頻繁に報告された重篤な副作用は、失神 (0.76%) であった。事象はいずれも素因となるリスク因子と関連があり、血管迷走神経性であった。試験にてこれらの事象から中止に至った例はなかった。

副作用の一覧表

サデルガの全般的な副作用プロファイルは、中央値 51.9 週 (範囲 : 0.1~210.9 週) にわたりエリグルスタットの投与を受けた 16~69 歳の患者、計 152 例を対象としたピボタル試験 2 試験及び 4 年間の長期試験 1 試験の主要解析期間からの統合解析結果に基づく。

副作用は器官別大分類及び頻度 (非常に一般的 $\geq 1/10$ 、一般的 $\geq 1/100 \sim < 1/10$ 、一般的でない $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ 、まれ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ 、非常にまれ $\geq 1/10,000$) で分類されている。2%を超える患者から報告された副作用を表 1 に示した。頻度群別に副作用を示し、重篤度は上から下へと順に下がる。

表 1: 副作用の一覧表

神経系障害	
一般的	頭痛*
胃腸障害	
一般的	悪心、下痢*、腹痛*、鼓腸
筋骨格系および結合組織障害	
一般的	関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態	
一般的	発熱

カットオフ値は $>2\%$ とした。

* プラセボ対照ピボタル試験において、プラセボの副作用発現率はサデルガと同等又はそれよりも高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。継続的に医薬品のベネフィット・リスクバランスを観察することが可能となる。医療従事者は、添付 V に挙げた報告システムを用いて副作用の疑いはすべて報告することが求められる。

4.9 過量投与

これまでで最も高い血漿中エリグルスタット濃度を観察した試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、

単回投与、用量漸増試験であり、GD1 患者推奨用量の約 21 倍に相当する用量を服用した被験者で見られた。最高血漿中濃度に達した時点で（通常の治療状態の 59 倍）、被験者は平衡障害、低血圧、徐脈、悪心、嘔吐が顕著な浮動性めまいを発症した。

過量投与が起こった場合、患者を慎重に観察し、対症療法及び支援的ケアを行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：他の消化管及び代謝物、各種消化管及び代謝物、ATC コード：A16AX10

作用機序

エリグルスタットはグルコシドセラミド合成酵素の強力の特異的な阻害剤であり、GD1 に対して基質合成阻害療法（SRT）として作用する。SRT は GD1 患者において障害された異化反応率に合わせるため主要なグルコシルセラミド（GL-1）の基質合成率を減少させることを目的としており、グルコシルセラミドの蓄積を阻害し、臨床症状を軽減する療法である。

薬力学的影響

無治療の GD1 患者を対象とした臨床試験において、大部分の患者の血漿中 GL-1 濃度は上昇していたが、サデルガ治療により低下した。また、酵素補充療法（ERT）で安定していた（サデルガ治療開始前に ERT によって治療目的を既に達成していた）GD1 患者を対象とした臨床試験では、血漿中 GL-1 濃度は大部分の患者において正常であったが、サデルガ治療により低下した。

臨床的有効性と安全性

推奨する用法・用量（4.2 項参照）は IM 及び EM 患者に対する臨床試験で適用された用量漸増法による薬物動態、薬力学モデリング、又は PM 患者に対する生理学的薬物動態データによるモデリングを基にしている。

無治療の GD1 患者を対象としたサデルガピボタル試験—02507 試験（ENGAGE）

02507 試験は、GD1 患者 40 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設臨床試験である。サデルガ群では、3 例（15%）が主要解析期間の 9 ヶ月間に開始用量としてエリグルスタットを 42 mg 1 日 2 回投与され、17 例（85%）が血漿中トラフ濃度に基づき、84 mg 1 日 2 回まで用量漸増法により投与された。

表 2： 02507 試験においてベースラインから 9 ヶ月（主要解析期間）までにサデルガ治療を受けた無治療 GD1 患者で認められた変化量

	プラセボ (n=20) ^a	サデルガ (n=20) ^a	差 (サデルガ- プラセボ) [95%CI]	p 値 ^b
脾臓容積 MN の変化割合 (%) (主要エンドポイント)	2.26	-27.77	-30.0 [-36.8, -23.2]	<0.0001
ヘモグロビン値の絶対的変化量 (g/dL) (副次的エンドポイント)	-0.54	0.69	1.22 [0.57, 1.88]	0.0006
肝臓容積 MN の変化割合 (%) (副次的エンドポイント)	1.44	-5.20	-6.64 [-11.37, -1.91]	0.0072
血小板数の変化割合 (%) (副次的エンドポイント)	-9.06	32.00	41.06 [23.95, 58.17]	<0.0001

MN=正常値の倍数、CI=信頼区間

^a ベースラインの平均脾臓容積は、プラセボ群とサデルガ群でそれぞれ 12.5 と 13.9 MN であり、平均肝臓容積は両群で 1.4 MN であった。平均ヘモグロビン値はそれぞれ 12.8 と 12.1 g/dL、血小板数はそれぞれ 78.5 と 75.1×10⁹/L であった。

^b 推定量及び p 値は ANCOVA モデルに基づく。

非盲検長期試験期間中、治療開始から 18 ヶ月後にサデルガを継続投与されていた患者 (18 例) は、ヘモグロビン値 (1.02 g/dL)、血小板数 (58.16%)、脾臓・肝臓容積 (それぞれ-44.61%、-11.18%) がさらに改善していた (ベースラインからの変化)。全患者の脾臓容積は 18 ヶ月後に 20%を超えて減少し、大部分の患者 (16/18 例) では脾臓容積 30%を超える減少を得た。

無治療の GD1 患者を対象とした長期臨床成績—304 試験

304 試験は、26 例の患者を対象としたサデルガの単一群、非盲検、多施設試験である。19 例が 4 年間の治療を完了した。このうち 15 例 (79%) が用量漸増法によりエリグルスタット 84 mg を 1 日 2 回投与され、4 例 (21%) が 42 mg を 1 日 2 回継続して投与された。

サデルガは 4 年間の治療を通して臓器容積及び血液学的パラメーターに関して継続した改善を示した (表 3 参照)。

表 3： 304 試験で認められたベースラインから 4 年目までの変化量

	N	ベースライン値 (平均)	ベースラインから の変化 (平均)	95%信頼区間	p 値 ^a
脾臓容積 (MN)	18	17.32	-62.5%	(-68.3, -56.7)	<0.0001
ヘモグロビン値 (g/dL)	19	11.30	2.27	(1.57, 2.97)	<0.0001
肝臓容積 (MN)	18	1.70	-28.0%	(-34.9, -21.2)	<0.0001
血小板数 (x10 ⁹ /L)	19	68.68	95.0%	(50.7, 139.4)	0.0003

MN=正常値の倍数

^a 対応のある t 検定

ERT から変更した GD1 患者を対象としたサデルガピボタル試験—02607 試験 (ENCORE)

02607 試験は既に ERT により安定していた 159 例を対象とした無作為化、非盲検、実薬対照、非劣性、多施設臨床試験である。サデルガ群では、34 例 (32%) が用量漸増法によりエリグルスタット 84

mg を 1 日 2 回投与され、51 例（48%）が主要解析期間の 12 ヶ月間に 127 mg まで 1 日 2 回投与され、21 例（20%）が 42 mg を 1 日 2 回継続して投与された。

本試験の対象となった全投与群の集積データにより、サデルガは患者の安定性についてセレザイム（イミグルセラゼ）に非劣性を示すことができる本試験の基準値を満たした。治療開始から 12 ヶ月後、主要複合エンドポイント（表 4 に挙げた全 4 要素の合計）を満たす患者の割合はセレザイム群 93.6%[95%信頼区間 82.5% - 98.7%]に対して、サデルガ群で 84.8%[95%信頼区間 76.2% - 91.3%]であった。サデルガ群の 15 例中 12 例及びセレザイム群の 3 例中 3 例は、各要素の安定性基準を満たさなかったにもかかわらず、GD1 の治療目標を達成した。

4 疾患の各パラメーターに関して、臨床的に有意な群間差はなかった（表 4 参照）。

表 4： 02607 試験においてベースラインから 12 ヶ月（主要解析期間）までにサデルガに変更した GD1 患者で認められた変化量

	セレザイム (47 例) 平均 [95%CI]	サデルガ (99 例) 平均 [95%CI]
脾臓容積		
脾臓容積が安定している患者の割合* ^a	100%	95.8%
脾臓容積 MN の変化割合 (%) *	-3.01 [-6.41, 0.40]	-6.17 [-9.54, -2.79]
ヘモグロビン値		
ヘモグロビン値が安定している患者の割合 ^a	100%	94.9%
ヘモグロビン値の絶対的変化量 (g/dL)	0.038 [-0.16, 0.23]	-0.21 [-0.35, -0.07]
肝臓容積		
肝臓容積が安定している患者の割合 ^a	93.6%	96.0%
肝臓容積 MN の変化割合 (%)	3.57 [0.57, 6.58]	1.78 [-0.15, 3.71]
血小板数		
血小板数が安定している患者の割合 ^a	100%	92.9%
血小板数の変化割合 (%)	2.93 [-0.56, 6.42]	3.79 [0.01, 7.57]

MN=正常値の倍数、CI=信頼区間

* 脾全摘除の患者を除く

^a ベースラインから 12 ヶ月までの変化量に基づく安定性基準：ヘモグロビン値 \leq 1.5 g/dL 減少、血小板数 \leq 25%減少、肝臓容積 \leq 20%増加、脾臓容積 \leq 25%増加

非盲検、長期試験期間中、サデルガの治療を始めて 24 ヶ月後に複合安定性エンドポイントを満たした患者の割合は 87.4%を維持した。24 ヶ月間を通して脾臓容積、肝臓容積、ヘモグロビン値、血小板数の各疾患のパラメーターは安定し続けていた。

CYP2D6 プアメタボライザー (PMs) 及びウルトララピッドメタボライザー (URMs) を対象とした臨床経験

PM 又は URM 患者を対象としたサデルガ治療の経験は限定されている。臨床試験 3 試験の主要解析期間中、PM 患者計 5 例と URM 患者計 5 例がサデルガを投与された。PM 患者はいずれもエリグルスタット 42 mg を 1 日 2 回投与され、このうち 4 例（80%）に適切な臨床反応が認められた。URM 患者の大部分（80%）が用量漸増法によりエリグルスタット 127 mg を 1 日 2 回投与され、この全例に適切な臨床反応が認められた。84 mg を 1 日 2 回投与された URM の 1 例に適切な反応は認められなかった。

PM 患者にエリグルスタット 84 mg を 1 日 1 回投与した場合の予想曝露量は、CYP2D6 インターメディエートメタボライザー (IMs) にエリグルスタット 84 mg を 1 日 2 回投与した場合に観察された曝露量と類似していると予測される。URM 患者は治療効果を得るために適切な濃度に達することはないかもしれない。URM 患者に対する推奨用量は提示できない。

骨格病理への影響

02507 試験では、サデルガ治療を受けた患者の腰椎及び大腿骨の MRI により評価した骨髄負担スコア (BMB) の合計は 9 ヶ月後に平均 1.1 ポイント (20 例)、18 ヶ月後に 2.15 ポイント (18 例) 低下した。BMB 合計スコアが 2 ポイント以上有意に減少したサデルガ治療患者の割合は、9 ヶ月後の 26% (5 例) から 18 ヶ月後の 44% (8 例) へと上昇した。18 ヶ月のサデルガ治療期間後、腰椎骨密度 (BMD) の平均 (SD) T スコアは -1.06 (0.82) (17 例) から -0.91 (0.88) (15 例) へと上昇した。

304 試験の結果では、最低 4 年間のサデルガ治療中に骨格系の改善は維持される又は改善し続けることが示唆されている。

心電図を用いた評価

675 mg までのエリグルスタット単回投与において、臨床的に有意な QTc 延長効果は観察されなかった。Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) を健常被験者 47 例対象に無作為化、プラセボ実薬 (モキシフロキサシン 400 mg) 対照、クロスオーバー、単回投与試験にて評価した。この試験では小さな影響を検知する能力があると示され、最大、プラセボ補正、ベースライン補正 QTcF の片側 95% 信頼区間の上限は規制当局が関心を持つ閾値である 10 msec 未満であった。心拍数に対する明らかな影響はなかったが、PR、QRS、QTc 間隔のプラセボ補正したベースラインからの変化量において、濃度関連性の上昇が観察された。薬物動態、薬力学モデリングを基にすると、推定されるヒトを対象とした C_{max} の 11 倍に当たる血漿中エリグルスタット濃度が原因で、PR、QRS、QTc 間隔がそれぞれ平均 (95% 信頼区間の上限) 18.8 (20.4)、6.2 (7.1)、12.3 (14.2) msec 上昇することが予測される。

小児集団

欧州医薬品庁はゴーシェ病 II 型の小児集団の全サブセットについて、サデルガの試験結果提出の義務は適用しなかった (小児への使用に関する情報は 4.2 項参照)。

欧州医薬品庁は 24 ヶ月以上 18 歳未満のゴーシェ病 I 型及び III 型の小児集団のサブセットについて、サデルガの試験結果提出の義務を延期した (小児への使用に関する情報は 4.2 項参照)。

5.2 薬物動態特性

吸収

最高血漿中濃度に達する時間の中央値は投与から 1.5~3 時間であり、有意な初回通過代謝により経口生物学的利用能が低い (<5%)。エリグルスタットは P 糖蛋白トランスポーターの基質である。食物はエリグルスタットの薬物動態に対して、臨床的に関連する影響を及ぼさない。エリグルスタットは 84 mg を 1 日 2 回反復投与して 4 日後に定常状態に達し、蓄積比は 3 倍以下であった。CYP2D6 プアメタボライザー (PMs) を対象とした試験において、エリグルスタット 84 mg 1 日 1 回経口投与は検証されていない。

分布

エリグルスタットはヒト血漿蛋白質に中程度に結合し (76~83%)、主に血漿に分布する。静脈内

投与後、分布容積は 816L であり、ヒト組織に広く分布したことが示唆された。非臨床試験により、骨髄を含む組織にエリグルスタットが広く分布したことが示された。

生体内変化

エリグルスタットは基本的に CYP2D6、それ以外では CYP3A4 によって高いクリアランスで急速に代謝される。エリグルスタットの基本的な代謝経路は、オクタノイルの部位に続き、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサンの部位の順で酸化又は両経路の結合により酸化される経路で、複数の酸化代謝物を生成する。

排泄

経口投与後、投与量の大部分は尿中 (41.8%) 及び糞中 (51.4%) に主に代謝物として排泄される。静脈内投与後、エリグルスタットの全身クリアランスは 86L/h であった。エリグルスタット 84 mg を 1 日 2 回反復経口投与後、エリグルスタットの消失半減期は非 PMs にて約 4~7 時間、PMs にて 9 時間であった。

特別集団の特徴

CYP2D6 表現型

遺伝子同定に基づいて予測された CYP2D6 表現型は、薬物動態変動に最も影響を及ぼす重要な因子であることが母集団薬物動態解析により示された。CYP2D6 プアメタボライザーに予測される表現型を有する例 (母集団の約 5~10%) は、CYP2D6 のインターメディエートメタボライザー又はエクステンシブメタボライザーよりも高いエリグルスタット濃度を示す。

性別、体重、年齢、人種

母集団薬物動態解析によると、性別、体重、年齢、人種がエリグルスタットの薬物動態に与える影響はない、又は限定されている。

5.3 非臨床安全性データ

エリグルスタット毒性試験における主要な標的臓器は、ラットの消化管、リンパ器官、肝臓及び雄ラットの生殖器である。毒性試験におけるエリグルスタットの影響は可逆性で、毒性の遅延や再現のエビデンスは示されなかった。ラット及びイヌを用いた長期試験の安全域は総血漿中曝露量を使用して 8 倍から 15 倍、非結合 (遊離型) 血漿中曝露量を使用して 1~2 倍の範囲であった。

エリグルスタットは中枢神経系及び呼吸機能に影響を与えなかった。以下の通り濃度依存性の心臓への影響を非臨床試験で観察した。予測されるヒト C_{max} の 7 倍を超える濃度におけるカリウム、ナトリウム、カルシウムなどヒト心臓イオンチャネルの阻害。イヌプルキンエ線維 (予測されるヒト非抱合血漿中 C_{max} の 2 倍) を対象とした *ex-vivo* 電気生理学的試験において、ナトリウムイオンチャネルが介在した影響。テレメトリー及び心伝導試験で麻酔下のイヌを用いて予測されるヒト総血漿 C_{max} の 14 倍及び非抱合血漿 C_{max} の 2 倍の濃度で見られる影響と共に、QRS・PR 間隔の延長。

エリグルスタットは標準的な遺伝毒性試験の組み合わせにおいて変異原性を認めず、マウス及びラットにおける標準的な生涯に関するバイオアッセイでがん原性は示されなかった。がん原性試験における曝露量は、予測されるヒト平均エリグルスタット総血漿中曝露量よりマウス及びラットでそれぞれ約 4 倍及び 3 倍高く、非抱合血漿曝露を用いると 1 倍に満たなかった。

成熟雄ラットでは、全身的に非毒性量で観察した結果、精子パラメーターに影響は見られなかった。全身毒性量の AUC に基づき予測されたヒト曝露量の 10 倍で、ラットの精子形成について可逆性の阻

害が認められた。ラット反復投与毒性試験では、AUCに基づき予測されたヒト曝露量の10倍で精巣上皮の変性及び分節性の形成不全が見られた。

エリグルスタット及びその代謝物の胎盤移行がラットで示された。標識された用量の0.034%及び0.013%がそれぞれ投与から2時間及び24時間後に胎仔組織で検知された。

ラットの母動物毒性量にて胎仔に脳室拡張、異常な肋骨数・腰椎数が高い頻度で認められ、多数の骨が不十分な骨化を示した。ラット及びウサギの胚・胎仔成長は、臨床的に関連する曝露量（AUCに基づく）まで影響を受けなかった。

ラットの授乳期試験では、標識された用量の0.23%が投与から24時間後までに仔に移行し、エリグルスタット又は／及び関連物質の乳汁排泄が認められた。

6. 薬剤特性

6.1 添加物の一覧

カプセル内容物：

微結晶性セルロース

ラクトース一水和物

ヒプロメロース

グリセリンジベヘネート

カプセル殻：

ゼラチン

ケイ酸アルミニウムカリウム（E555）

二酸化チタン（E171）

黄色酸化鉄（E172）

インジゴカルミン（E132）

印刷用インク：

シェラックニス

黒色酸化鉄（E172）

プロピレングリコール

アンモニウムヒドロキシド 28%

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 保存期間

3年間

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品は、特別な保存状態を必要としない。

6.5 包装の性質及び内容

PETG/COC.PETG/PCTFE-アルミニウム・ブリスター包装

各ブリスター・ウォレットに硬カプセル 14 剤が入る。

各パックに 56 剤又は 196 剤の硬カプセルが入る。

すべてのパックサイズが必ずしも市販されるわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は、当該地域の規制要件にしたがって廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, The Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/14/974/001

EU/1/14/974/002

9. 最初の承認取得年月日・承認更新日

最初の承認取得年月日：

10. 本文書の改訂年月日

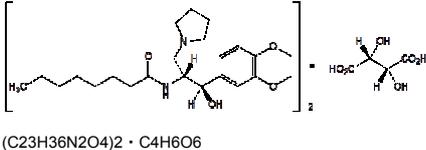
本医薬品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のホームページ <http://www.ema.europa.eu> で入手できる。

サデルガカプセル 100mg

1.7 同種同効品一覧

Total number of pages: 29

同種同効品一覧表 (1.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
販売名	サデルガカプセル 100mg	セレザイム静注用 400 単位
会社名	ジェンザイム・ジャパン株式会社	ジェンザイム・ジャパン株式会社
承認年月日	—	平成 23 年 1 月 19 日
再審査年月	—	10 年（1998 年 3 月 6 日～2008 年 3 月 5 日）、セレザイム注 200U として
規制区分	—	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
構造式 (本質)	 <p>(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂ · C₄H₆O₆</p>	ヒト胎児肺線維芽細胞に由来するヒト cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生された β-グルコセレブロシダーゼを、シアリダーゼ、β-ガラクトシダーゼ及びヘキソサミニダーゼの酵素処理により糖鎖末端をマンノースにした 497 個のアミノ酸残基 (C ₂₅₃₂ H ₃₈₄₃ N ₆₇₁ O ₇₁₁ S ₁₆ ; 分子量 : 55,509) からなる糖蛋白質 (分子量 : 約 60,000)
剤形・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	1 バイアル中にイミグルセラゼ（遺伝子組換え）を 400 単位含有
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	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
効能または効果に関連する使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>① 本剤はゴーシェ病における諸症状の治療剤であり、その適用にあたっては、ゴーシェ病との診断が確立した患者を対象とすること。</p> <p>② 本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者におけるゴーシェ病の諸症状（特に骨症状）に対する効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。</p> <p>③ 本剤のゴーシェ病の神経症状に対する有効性は確立していない。</p>

同種同効品一覧表 (2.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
用法・用量	<p>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。</p>	<p>イミグルセラゼ（遺伝子組換え）として、1回体重 1kg 当たり 60 単位を隔週、1～2 時間かけて点滴静注するか、又は適切な用量を 1 単位/kg/分を超えない注入速度で投与する。</p> <p>投与に当たっては用時 1 バイアルを注射用水 10.2 mL で溶解し、1 バイアルあたり 10.0 mL を採取する。必要な薬液量を生理食塩液で希釈し、最終容量は 100～200 mL とする。</p> <p>なお、症状の程度により適宜増減する。</p> <p>また、一定期間投与した後治療効果を判定し、良好な改善状態が持続してみられた場合には、維持用量として初期量より減量してよい。治療効果を注意深く観察しながら 3～6 カ月の間隔でさらに減量を行ってもよい。</p>

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）												
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(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]</p> <p>(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]</p> <table border="1" data-bbox="507 640 943 983"> <thead> <tr> <th></th> <th>CYP2D6 EMの患者</th> <th>CYP2D6 IMの患者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>禁忌</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1回100mgを1日1回</td> <td>1回100mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1回100mgを1日1回</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>(3) CYP2D6 EM 及び IM の患者以外には、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]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CYP2D6 PM の患者には、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 Ultra Rapid Metabolizer (URM) の患者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。 <p>(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。</p>		CYP2D6 EMの患者	CYP2D6 IM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 EMの患者	CYP2D6 IM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												

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
<p>禁忌</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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〕</p> <p>1) チトクローム P450 (CYP) 2D6 Extensive Metabolizer (EM) の患者で、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</p> <p>2) CYP2D6 Intermediate Metabolizer (IM) の患者で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者</p> <p>3) CYP2D6 Poor Metabolizer (PM) の患者で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者</p> <p>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〕</p> <p>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) の抗不整脈薬又はペプリジル塩酸塩を使用中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>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〕</p>	

同種同効品一覧表 (3.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラージェ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない]</p> <p>(4) CYP2D6 PM の患者 [「薬物動態」の項参照]</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>① 本剤に対する抗体産生がみられたことのある患者、又は本剤に対して過敏症が発現した患者 [現在までに本剤を投与し、抗体検査を実施した患者 341 例のうち、約 15% に投与開始後 1 年以内に IgG 抗体の産生がみられた。IgG 抗体の産生は、6 ヶ月以内にみられる場合が多く、1 年を経過すると抗体の産生はまれである。IgG 抗体が検出された患者のうち、約 46% が過敏症状を呈した。]</p> <p>② 先に類似薬であるセレデース注を投与した患者、特にセレデース注に抗体産生歴がある患者又はセレデース注に対する過敏症が発現したことのある患者。</p>

同種同効品一覧表 (4.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者カード等を携帯し、他の病院や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。 <p>(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であるのか確認し、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]</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>① 本剤に対する抗体産生がみられる患者は、過敏反応があらわれやすい。したがって、本剤を投与している患者は定期的に IgG 抗体検査を行なうこと。また、過敏症状があらわれた場合は、適切な処置の後、症状発現の 2 時間以内にトリプターゼ濃度の測定及び補体活性化試験並びにイミグルセラゼ（遺伝子組換え）に対する抗体検査のための血清サンプルを採取し、-20℃以下で保存しておくこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>② 本剤投与により過敏症が発現することがある。临床上重大な症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置の後、経過を見ながら再開を考慮すること（抗ヒスタミン剤の前投与や点滴速度を下げる等の処置により、本剤の投与が継続可能であった）。</p> <p>③ 本剤を投与中の患者は、貧血の十分な改善効果を得るために適切な鉄剤の補給を行うこと。</p> <p>④ 本剤は、セルバンク調製時にウシ胎仔血清を使用している。この血清は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省の検疫により健康であると確認されたカナダ及び米国产のウシの胎仔から採取されている。最終製品に血清成分は含まれていない。しかしながら、伝達性海綿状脳症(TSE)の伝播のリスクを完全に否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。また、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>⑤ 治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。</p>

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	

同種同効品一覧表 (5.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラージェ (遺伝子組換え)						
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>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]</p> <p>「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。</p> <table border="1" data-bbox="478 719 1010 1361"> <thead> <tr> <th colspan="2">薬剤名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="478 779 564 920">CYP2D6 阻害作用を有する薬剤</td> <td data-bbox="564 752 1010 920"> 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) テルピナフィン塩酸塩 (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 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="478 1093 564 1189">CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td data-bbox="564 925 1010 1361"> 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) テラブレビル (テラビック) ポリコナゾール (ブイフェンド) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) 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 (レイアタツ) シクロスポリン (サンディミュン) アブレピタント (イメンド) ジルチアゼム塩酸塩 (ヘルベッサー) 等 </td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 強い阻害作用を有する薬剤 : AUCを5倍以上上昇又はクリアランスを1/5未満に減少 中程度の阻害作用を有する薬剤 : 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</p>	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) テルピナフィン塩酸塩 (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) テラブレビル (テラビック) ポリコナゾール (ブイフェンド) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) 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 (レイアタツ) シクロスポリン (サンディミュン) アブレピタント (イメンド) ジルチアゼム塩酸塩 (ヘルベッサー) 等	
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) テルピナフィン塩酸塩 (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) テラブレビル (テラビック) ポリコナゾール (ブイフェンド) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) 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 (レイアタツ) シクロスポリン (サンディミュン) アブレピタント (イメンド) ジルチアゼム塩酸塩 (ヘルベッサー) 等							

1.7 同種同効品一覧
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラージェ（遺伝子組換え）																											
<p>使用上の注意</p>	<p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <p><CYP2D6 EM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 497 1040 846"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 IM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 900 1040 1249"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 PM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 1303 1040 1653"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	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。	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。	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。	
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	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。																											
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。																											
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。																											

同種同効品一覧表 (6.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩		イミグルセラゼ (遺伝子組換え)																																	
使用上の注意	<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <p><患者全体></p> <table border="1" data-bbox="475 472 1114 1361"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレープフルーツジュース</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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)。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>セントジョーンズワート</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 EMの患者></p> <table border="1" data-bbox="475 1417 1114 1720"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 IMの患者></p> <table border="1" data-bbox="475 1776 1114 1921"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			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。	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。	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。
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。																																		
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。																																		
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。																																		

同種同効品一覧表 (7.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）																																									
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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）</p>	<p>3. 副作用</p> <p>承認時までの臨床試験において、5 例中 2 例に副作用が報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各 1 件であった。</p> <p>市販後の使用成績調査等における総症例 110 例中 30 例（27.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、蕁麻疹 5 例（4.55%）、発熱 4 例（3.64%）、嘔吐 3 例（2.73%）、ALT(GPT)上昇、頭痛、湿疹、各 2 例（1.82%）であった（再審査結果時）。</p>																																									
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>注）国内外臨床試験成績より算出した。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>アナフィラキシー様反応：アナフィラキシー様反応（そう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管浮腫、胸部不快感、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、チアノーゼ、咳嗽、低血圧等の過敏反応）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>																																									
	<p>(1) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="507 1346 943 1765"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td>疲労</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td>関節痛</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%	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	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="983 1346 1430 1839"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸</td> <td>嘔吐</td> <td>悪心、腹痛</td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>-----</td> <td>-----</td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>-----</td> <td>潮紅</td> <td>-----</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛</td> <td>-----</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>全身及び局所症状</td> <td>発熱</td> <td>倦怠感</td> <td>疲労、悪寒、一過性の末梢性浮腫</td> </tr> </tbody> </table>					1%以上	1%未満	頻度不明	胃腸	嘔吐	悪心、腹痛	下痢	筋骨格系	-----	-----	背部痛	血管障害	-----	潮紅	-----	神経系	頭痛	-----	めまい	全身及び局所症状	発熱	倦怠感
	5%以上	1~5%																																									
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																																									
	1%以上	1%未満	頻度不明																																								
胃腸	嘔吐	悪心、腹痛	下痢																																								
筋骨格系	-----	-----	背部痛																																								
血管障害	-----	潮紅	-----																																								
神経系	頭痛	-----	めまい																																								
全身及び局所症状	発熱	倦怠感	疲労、悪寒、一過性の末梢性浮腫																																								

同種同効品一覧表 (8.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）			
使用上の注意			1%以上	1%未満	頻度不明
		注射部位	-----	-----	不快感、 そう痒感、灼熱感、腫脹、無菌性膿瘍
		皮膚	蕁麻疹、 湿疹	紅斑、爪 変形	発疹
		臨床検査	ALT (GPT)上 昇	白血球 増加、赤 血球減 少、ヘモ グロビン 減少、 AST (GOT) 上昇	-----
		心臓	-----	洞性頻 脈	頻脈
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>				
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p>	<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>① 本剤の動物における生殖試験は実施していない。本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害作用を引き起こすかどうか、生殖能力に影響を及ぼすかどうかについての安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>② ヒト母乳中への移行は不明であるので、本剤投与中の婦人は授乳を中止すること。</p>			

同種同効品一覧表 (9.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。]</p>	
	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候、症状：健康者を対象とした第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。</p> <p>(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、対症療法及び支持療法を実施すること。</p>	<p>5. 過量投与</p> <p>海外における使用成績では、2 週に 1 回、240 単位/kg までの用量が報告されており、この用量では明確な毒性は認められていない。</p>
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>以下の点について指導すること。</p> <p>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。]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>① 本剤を溶解するときは、本剤を室温程度に戻した後、注射用水で静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。</p> <p>② 溶解した時、肉眼で異物や変色の有無を確認し、それらを認めた場合は使用しないこと。</p> <p>③ 1 ヶ月単位での投与量を基準にして、バイアル(400)単位で 1 回の投与量を調節する（開封したバイアルは使いきる）ことが可能である。</p> <p>④ 溶解後、直ちに生理食塩液で静かに希釈し、速やかに使用すること。溶解後は、次回投与用として保存しないこと。</p> <p>⑤ 他の製剤との混注はさけること。</p> <p>⑥ 0.2 ミクロンの親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。</p>

1.7 同種同効品一覧

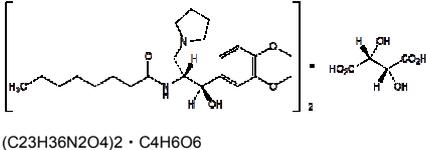
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

同種同効品一覧表 (10.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p>	<p>7. その他の注意</p> <p>① 肺高血圧症はゴーシェ病の既知の合併症である。海外において本剤を投与中の患者に肺高血圧症が認められたとの報告があるので、患者が呼吸器症状を呈した場合は肺高血圧症の有無を検討し、適切な処置を行うこと。</p> <p>② 本剤の生殖機能及び癌原性を評価する試験は動物及びヒトで行われていない。</p>
添付文書の作成年月	—	2012年11月改訂（第2版）
備考	—	—

1.7 同種同効品一覧
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

同種同効品一覧表 (11.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラール アルファ (遺伝子組換え)
販売名	サデルガカプセル 100mg	ビプリブ点滴静注用 400 単位
会社名	ジェンザイム・ジャパン株式会社	シャイアー・ジャパン株式会社
承認年月日	—	平成 26 年 7 月 4 日
再審査年月	—	—
規制区分	—	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
構造式 (本質)	 <p>(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂ · C₄H₆O₆</p>	ベラグルセラール 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。ベラグルセラール 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。
剤形・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	1バイアル中にベラグルセラール アルファ（遺伝子組換え）を 400 単位含有
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	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
効能または効果に関連する 使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

同種同効品一覧表 (12.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
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。	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。

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)												
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(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]</p> <p>(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]</p> <table border="1" data-bbox="507 674 943 1016"> <thead> <tr> <th></th> <th>CYP2D6 EMの患者</th> <th>CYP2D6 IMの患者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>禁忌</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1回100mgを1日1回</td> <td>1回100mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1回100mgを1日1回</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>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。</small></p> <p>(3) CYP2D6 EM 及び IM の患者以外には、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]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CYP2D6 PM の患者には、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 Ultra Rapid Metabolizer (URM) の患者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。 <p>(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。</p>		CYP2D6 EMの患者	CYP2D6 IM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	<p>(1) 投与速度：投与速度が速いと infusion-related reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 溶解・希釈方法：1バイアルにつき日局注射用水 4.3mL で本剤を溶解し、1バイアルあたり 4.0mL（400単位）を採取できる。患者の体重あたりで計算した必要量の溶液を取り、100mL の日局生理食塩液に希釈し点滴液とする。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>(3) イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）から本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラーゼ（遺伝子組換え）と同一用量で本剤の投与を開始する。</p> <p>(4) 患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重 1kg あたり 60 単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。（「臨床成績」の項参照）</p>
	CYP2D6 EMの患者	CYP2D6 IM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												

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
<p>禁忌</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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]</p> <p>1) チトクローム P450 (CYP) 2D6 Extensive Metabolizer (EM) の患者で、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</p> <p>2) CYP2D6 Intermediate Metabolizer (IM) の患者で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者</p> <p>3) CYP2D6 Poor Metabolizer (PM) の患者で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>	<p>本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 (「重要な基本的注意」の項参照)</p>

同種同効品一覧表 (13.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
使用上の注意	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない]</p> <p>(4) CYP2D6 PM の患者 [「薬物動態」の項参照]</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>本剤の成分又は他の酵素補充療法に対し過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p>

同種同効品一覧表 (14.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者カード等を携帯し、他の病院や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。 <p>(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であるのか確認し、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]</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤の投与により infusion-related reaction (頭痛、浮動性めまい、低血圧、高血圧、悪心、疲労、無力症、発熱等)が発現する可能性がある。Infusion-related reaction があらわれた場合には、重症度に応じて投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与)や緊急措置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(3) 臨床試験において本剤の IgG 抗体の産生(1%)が報告されているため、定期的にベラグルセラーゼ 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。</p> <p>(4) 貧血の十分な改善効果を得るために、鉄が不足している場合は鉄剤の補給を行うこと。</p> <p>(5) 治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。</p>

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	

同種同効品一覧表 (15.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)								
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>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]</p> <p>「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。</p> <table border="1" data-bbox="478 788 1008 1429"> <thead> <tr> <th colspan="2">薬剤名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CYP2D6 阻害作用 を有する 薬剤</td> <td>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 (レグバラ) テルビナフィン塩酸塩 (ラミシール) 等</td> </tr> <tr> <td>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</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CYP3A阻 害作用を 有する薬 剤</td> <td>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 (テラピック) 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 (ビラセプト) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) 等</td> </tr> <tr> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 強い阻害作用を有する薬剤: AUCを5倍以上上昇又はクリアランスを1/5未満に減少 中程度の阻害作用を有する薬剤: 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</p>	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 (レグバラ) 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 (テラピック) 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 (ビラセプト) 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	
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 (レグバラ) 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 (テラピック) 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 (ビラセプト) 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									

1.7 同種同効品一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

同種同効品一覧表 (16.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)																											
使用上の注意	<p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <p><CYP2D6 EM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 497 1043 846"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 IM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 900 1043 1249"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 PM の患者></p> <table border="1" data-bbox="443 1303 1043 1653"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>併用によりQT延長等を生じるおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	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。	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。	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。	
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	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。																											
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。																											
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。																											

同種同効品一覧表 (17.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩		ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)																																	
使用上の注意	<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <p><患者全体></p> <table border="1" data-bbox="448 508 1133 1400"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレープフルーツジュース</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A誘導薬 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニバルビタール、フェニトイン等)</td> <td>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)。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>セントジョーンズワート</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 EMの患者></p> <table border="1" data-bbox="448 1429 1133 1727"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p><CYP2D6 IMの患者></p> <table border="1" data-bbox="448 1756 1133 1921"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6阻害作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			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、フェニバルビタール、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。	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。	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。
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、フェニバルビタール、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。																																		
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。																																		
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。																																		

同種同効品一覧表 (18.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>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)</p>	<p>3. 副作用</p> <p>国内第 III 相臨床試験において、本剤を投与した 6 例中 3 例 (50.0%) に副作用が認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症 (各 1 例 (16.7%)) であった。Infusion-related reaction は 1 例 (16.7%) に認められた。</p> <p>海外臨床試験において、本剤を投与した 94 例中 44 例 (46.8%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、頭痛 10 例 (10.6%)、浮動性めまい 7 例 (7.4%)、関節痛 6 例 (6.4%)、悪心 6 例 (6.4%)、背部痛 5 例 (5.3%) 等であった。Infusion-related reaction は 37 例 (39.4%) に認められた。(承認時)</p>
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>注) 国内外臨床試験成績より算出した。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>Infusion-related reaction (本剤投与中又は投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応) (頻度不明) : 重篤な infusion-related reaction として、アナフィラキシーをおこすことがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重篤な infusion-related reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)</p>

同種同効品一覧表 (19.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)																																																						
<p>使用上の注意</p>	<p>(1) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="507 445 943 864"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td>疲労</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td>関節痛</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%	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	<p>(1) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="983 445 1428 1265"> <thead> <tr> <th>種類／頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1%以上 5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>腹痛／上腹部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td>関節痛、背部痛</td> <td>骨痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td> <td>中和抗体陽性</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td>疲労、無力症、体温上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>潮紅、高血圧、低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				種類／頻度	5%以上	1%以上 5%未満	頻度不明	神経系障害	頭痛、浮動性めまい			胃腸障害	悪心	腹痛／上腹部痛		筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛	骨痛		臨床検査		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	中和抗体陽性	全身障害		疲労、無力症、体温上昇		血管障害		潮紅、高血圧、低血圧		心臓障害		頻脈		皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎	
		5%以上	1~5%																																																					
	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																																																						
種類／頻度	5%以上	1%以上 5%未満	頻度不明																																																					
神経系障害	頭痛、浮動性めまい																																																							
胃腸障害	悪心	腹痛／上腹部痛																																																						
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛	骨痛																																																						
臨床検査		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	中和抗体陽性																																																					
全身障害		疲労、無力症、体温上昇																																																						
血管障害		潮紅、高血圧、低血圧																																																						
心臓障害		頻脈																																																						
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎																																																						
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</p>																																																							
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行は不明である]</p>																																																							

同種同効品一覧表 (20.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
使用上の注意	7. 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。]	6. 小児等への投与 4歳未満の小児に対する投与経験はない。
	8. 過量投与 (1) 徴候、症状：健康者を対象とした第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、対症療法及び支持療法を実施すること。	

同種同効品一覧表 (21.)

一般的名称	エリグルスタット酒石酸塩	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
<p>使用上の注意</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>以下の点について指導すること。</p> <p>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。]</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 注射用水での溶解時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与に必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。 2) 溶解するときは静かに混和し、振盪は避けること。 3) 溶解したとき、目視で無色澄明又はわずかに白濁した液であることを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。 <p>(2) 生理食塩液での希釈時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 注射用シリンジで生理食塩液 (100mL) バッグ内の空気を抜く。 2) 別の注射用シリンジを用いて、一回の投与に必要な容量をバイアルから採取する。 3) 採取した本剤を直接生理食塩液バッグに加え希釈する。 4) 希釈するときは静かに混和し、振盪は避けること。 5) わずかに浮遊物(白くふぞろいな形)を認めることがあるが、投与可能である。 <p>(3) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 孔径 0.2μm フィルターを使用して投与すること。 2) 他剤との混注は避けること。 <p>(4) 凍結、振盪は避けること。本剤は保存剤を含まないため、溶解・希釈後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、溶解後又は希釈後 2~8°C で保存し、かつ溶解後 24 時間以内に投与を終了すること。</p>
	<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p>	
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>—</p>	<p>2014 年 9 月改訂 (第 2 版)</p>

最新の添付文書を参照してください。

** 年 月改訂 (第 版)

* 年 月改訂

日本標準商品分類番号

処方せん医薬品^{注)}

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

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 100mg capsule
エリグルスタット酒石酸塩

【貯法】室温

【使用期限】外箱に記載

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【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 Extensive Metabolizer (EM) の患者で、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 Intermediate Metabolizer (IM) の患者で、CYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
 - 3) CYP2D6 Poor Metabolizer (PM) の患者で、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〕

【組成・性状】

販売名	サデルガカプセル 100 mg
有効成分 (1カプセル中)	1カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 100 mg (エリグルスタットとして84 mg) を含有
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
色・剤型	光沢のある青緑色と乳白色の(ゼラチン)硬カプセル
外形	2号
大きさ(約)	 長径：18.0 mm 短径：6.2 mm 重量：331.0 mg
識別コード	GZ02

【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

■効能又は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。

【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100 mg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。

■用法及び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わ確認し、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〕

	CYP2D6 EM の患者	CYP2D6 IM 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100 mgを 1日1回	1回100 mgを 1日1回
CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用	1回100 mg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わ確認すること。

- (3) CYP2D6 EM及びIMの患者以外には、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 PMの患者には、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 Ultra Rapid Metabolizer (URM) の患者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。

【使用上の注意】

1. 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 PM の患者〔「薬物動態」の項参照〕

2. 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、他の病院や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であるのか確認し、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。

3. 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（レグバラ） テルピナフィン塩酸塩（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） コピシタット（スタリビルド） インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシパン） 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（ビラセプト） 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（レイアタツツ） 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：AUCを5倍以上上昇又はクリアランスを1/5未満に減少
 中程度の阻害作用を有する薬剤：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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

<CYP2D6 EMの患者>

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	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 ペプリジル塩酸塩	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 IM の患者 >

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 ペブリジル塩酸塩	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 PM の患者 >

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 ペブリジル塩酸塩	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。

(2) 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 EM の患者 >

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。

< CYP2D6 IM の患者 >

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。

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

- 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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%
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

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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]
- 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]

7. 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]

8. 過量投与

- (1) 徴候、症状：健康者を対象とした第 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、対症療法及び支持療法を実施すること。

9. 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]

10. 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(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 50 mg 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。T_{1/2z} (平均値±標準偏差) はIM及びEMの患者で、それぞれ7.62±0.299及び8.18±3.91時間であった。

日本人ゴーシェ病 I 型患者に本剤50 mg 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	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{a)}	AUC (ng•h/mL)
IM	3	19.2 ± 16.0	1.53 (1.50, 6.00)	150 ± 140
EM	6	7.58 ± 4.22	1.25 (0.500, 1.50)	40.0 ± 24.2

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回である。

(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 mg、100 mg 又は 150 mg 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。

日本人ゴーシェ病 I 型患者に本剤50 mg 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

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

平均±標準偏差

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回である。

(3) 食事の影響 (外国人データ)²⁾

外国人健康成人 (24例) にエリグルスタット酒石酸塩 300 mg 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-last}の幾何平均値の比 (食後/絶食下) とその90%信頼区間は、0.85 [0.68, 1.07] 及び1.05 [0.89, 1.23] 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 (最小値, 最大値)) は2.00 (0.95, 4.00) 及び3.00 (1.00, 6.00) 時間であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

(4) 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、エリグルスタット酒石酸塩100 mgを1日2回反復投与したとき、PMにおけるC_{max}及びAUC_{0-12h}はEMと比較してそれぞれ9.3及び11.2倍高く、IMではEMと比較してそれぞれ2.7及び2.8倍高くなると推定された。URMではいずれもEMの約47%程度と推定された。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、CYP2D6 PMにエリグルスタット酒石酸塩100 mgを1日1回反復投与したときのAUC_{0-24h}はCYP2D6 IMにエリグルスタット酒石酸塩100 mg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. 吸収 (外国人データ)³⁾

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

3. タンパク結合率 (in vitro)⁴⁾

ヒトにおけるエリグルスタット (0.01~1 µmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値、迅速平衡透析法) は、76.4~82.9%であった。

4. 代謝、排泄 (In vitro, 外国人データ)³⁾

エリグルスタット酒石酸塩の代謝には主に CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、エリグルスタット酒石酸塩は 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 µmol/L) が認められた。エリグルスタット酒石酸塩は P 糖タンパク質の基質であり、P 糖タンパク質に対する阻害作用 (エリグルスタットの IC₅₀ は 22 µmol/L) が認められた。外国人健康成人 (10例) にエリグルスタット酒石酸塩 100 mg 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 100 mg (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±標準偏差）は 41.8±5.12 及び 51.4±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。

5. 薬物相互作用（外国人データ）

(1) パロキシセチン塩酸塩との薬物相互作用⁵⁾

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 100 mg を 1 日 2 回とパロキシセチン 30 mg 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。

(2) ケトコナゾールとの薬物相互作用⁶⁾

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 100 mg を 1 日 2 回とケトコナゾール 400 mg 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^{7) 8) 9) 10) 11)}

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。

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
100 mg 1 日 1 回 ^{a) b)}	リファンピシン ^{e)} 600 mg i.v.	エリグルスタット（6 例/6 例）	0.97 [0.86, 1.10]	0.95 ^{b)} [0.88, 1.03]
100 mg 1 日 2 回 ^{a) b)}	リファンピシン ^{e)} 600 mg p.o.	エリグルスタット（6 例/5 例）	0.05 [0.04, 0.06]	0.04 ^{b)} [0.03, 0.05]
100 mg 1 日 2 回 ^{a) b)}	ジゴキシシン ^{d)} 0.25 mg	ジゴキシシン未変化体（28 例/27 例）	1.70 [1.56, 1.84]	1.49 ^{b)} [1.33, 1.66]
150 mg 1 日 2 回	メトプロロール酒石酸塩 ^{e)} 50 mg	メトプロロール未変化体（14 例/14 例）	1.53 [1.31, 1.79]	2.08 ^{b)} [1.82, 2.38]
100 mg 1 日 2 回	経口避妊薬 ^{f)} （エチニルエストラジオール 0.035 mg、ノルエチンドロン 1.0 mg）	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 ^{b)} [0.99, 1.06]
		フルエチンドロン未変化体（29 例/29 例）	1.03 [0.96, 1.11]	0.99 ^{b)} [0.96, 1.03]
100 mg 1 日 1 回	制酸薬 ^{g)} （水酸化アルミニウム 1600 mg、水酸化マグネシウム 1600 mg、シメチコン 160 mg）	エリグルスタット（24 例/23 例）	1.15 [0.99, 1.32]	1.14 ^{b)} [0.99, 1.30]
		エリグルスタット（24 例/21 例）	1.12 [0.96, 1.30]	1.09 ^{b)} [0.94, 1.26]
		エリグルスタット（24 例/21 例）	1.08 [0.91, 1.27]	1.09 ^{b)} [0.92, 1.28]

a) CYP2D6 PM 対象
 b) CYP2D6 EM、IM、URM 対象に本剤 150mg 1 日 1 回又は 2 回投与したときの結果を含めて評価
 c) CYP2D6 EM：12 例、IM：2 例、PM：6 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 100 mg を 1 日 2 回である。

(4) テルピナフィン及びフルコナゾール併用時の薬物相互作用

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 EM の患者にエリグルスタット酒石酸塩 100 mg とテルピナフィン（250 mg）及びフルコナゾール（400 mg（負荷用量）+200 mg）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 100 mg 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. 心電図への影響（外国人データ）^{5) 6) 7)}

外国人健康成人（47 例）に本剤 200、800 mg^{注)}、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。QTcF 間隔のベースラインからの変化（プラセボとの差）の片側 95%信頼区間の上限は本剤 200 mg で 3.5 msec、本剤 800 mg で 9.3 msec 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、血中本薬未変化体濃度と PR、QRS 及び QTcF 間隔の平均変化の間に正の相関が認められた。

注) CYP2D6 EM 又は IM に本剤 100 mg 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（パロキシセチン、テルピナフィン）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 800 mg 投与時の曝露量を上回ると想定される。また、CYP2D6 IM に本剤 100 mg 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 800 mg 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 100 mg 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 800 mg 投与時の曝露量を上回ると想定される。

【臨床成績】

1. 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（第 III 相試験）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、URM は 3 例、PM は 7 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 50 mg を 1 日 2 回（日本人では投与 1 日目は 1 回 50 mg を 1 日 1 回、投与 2 日目以降は 1 回 50 mg 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 150 mg 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（CYP2D6 EM 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ありの患者であり、全例で有効性複合評価項目を達成した。

注：本剤の承認用法・用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回である。

2. 海外試験

1) 未治療ゴーシェ病 I 型患者における海外臨床試験（第 III 相試験）¹²⁾

酵素補充療法の治療歴のない 16~62 歳の外国人ゴーシェ病 I 型患者を対象に、本剤（20 例）又はプラセボ（20 例）を 1 日 2 回 39 週間経口投与した。本剤群（CYP2D6 EM は 18 例、IM は 1 例、URM は 1 例）の用

法・用量は1回50 mg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又は100 mgを1日2回に用量調節された。主要評価項目である脾容積の変化率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$)。本剤群とプラセボ群との群間差 (調整済み平均値 [両側95%信頼区間]) について、脾容積のベースラインからの変化率は-30.03 [-36.82, -23.24] %、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は1.22 [0.57, 1.88] g/dL、血小板数のベースラインからの変化率は41.06 [23.95, 58.17] %、肝容積のベースラインからの変化率は-6.64 [-11.37, -1.91] であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

2) 未治療ゴーシェ病 I 型患者における海外臨床試験 (第II相試験) ¹³⁾

酵素補充療法の治療歴のない 18～60歳の外国人ゴーシェ病 I 型患者に、第1日目は本剤50 mgを1日1回経口投与、第2～19日目は本剤50 mgを1日2回経口投与とし、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50又は100 mgを1日2回に用量調節された。本剤を48ヵ月間投与したとき (19例：CYP2D6 EM は18例、PM は1例)、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は+2.27 [1.57, 2.97] g/dL (平均値 [両側95%信頼区間]、以下同様)、血小板数のベースラインからの変化率は+95.0 [50.7, 139.4] %、脾容積のベースラインからの変化率は-62.5 [-68.3, -56.7] %、肝容積のベースラインからの変化率は-28.0 [-34.9, -21.2] %であり、改善がみられた。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

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臨床試験 (第III相試験) ¹⁴⁾

酵素補充療法で治療中の18～69歳の外国人ゴーシェ病 I 型患者を対象に、本剤 (106例) を1日2回52週間経口投与又は酵素補充療法 (イミグルセラゼ) (53例) を2週間に1回52週間点滴静脈内投与した。本剤群 (CYP2D6 EMは84例、IMは12例、URMは4例、PMは4例) の用法・用量は1回50 mg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150 mgを1日2回に用量調節された。4項目 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積) の複合評価項目を満たした患者の割合について、本剤群83.8% (83/99例)、イミグルセラゼ群93.6% (44/47例)、群間差とその両側95%信頼区間は-9.8 [-18.6, 3.3] %であり、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が認められた。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

【薬効薬理】

1. 作用機序 ^{15) 16) 17) 18)}

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。

2. 薬理作用

(1) グルコシルセラミド合成酵素阻害作用

ヒトメラノーマ細胞株から調製したミクロソームにおいて、グルコシルセラミド合成酵素を濃度依存的に阻害した (IC₅₀ 値：19.6±0.68 nmol/L) (*in vitro*) ¹⁶⁾。

(2) グルコシルセラミド濃度低下作用

- 1) 本剤を健康成人 (外国人、男女) に50、200及び350 mg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¹⁹⁾。
- 2) 本剤は動物実験で正常ラット血漿中²⁰⁾及びイヌ末梢組織中²¹⁾のグルコシルセラミド濃度を低下させた。
- 3) 本剤はD409V/nullゴーシェ病 I 型モデルマウスにおいて、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²²⁾。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²³⁾。

(3) ゴーシェ細胞数の低下作用

本剤はD409V/nullゴーシェ病 I 型モデルマウスにおいて、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²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

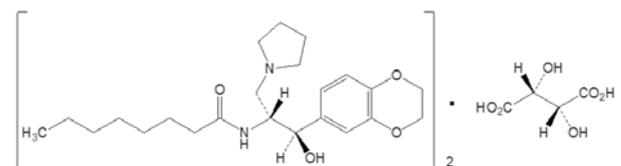
一般名：エリグルスタット酒石酸塩 Eliglustat Tartrate
化学名：

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

分子式：(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂・C₄H₆O₆

分子量：959.17

化学構造式：



(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂・C₄H₆O₆

性状：白色～微黄白色の粒及び粉末である。水に溶けやすい。

融点：168 °C

【包装】

サデルガカプセル 100 mg：14 カプセル 1 シート PTP

【主要文献】

- 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
- 2) 社内資料：パイオアベイラビリティ試験
- 3) 社内資料：健康成人PK及び初期忍容性オープン試験
- 4) 社内資料：タンパク結合試験
- 5) 社内資料：パロキセチンとの併用試験
- 6) 社内資料：ケトコナゾールとの併用試験
- 7) 社内資料：リファンピシンとの併用試験
- 8) 社内資料：ジゴキシンとの併用試験

- 9) 社内資料：メトプロロールとの併用試験
- 10) 社内資料：経口避妊薬との併用試験
- 11) 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
- 12) 社内資料：未治療ゴーシェ病 I 型患者における臨床第 III 相試験
- 13) 社内資料：未治療ゴーシェ病 I 型患者における臨床第 II 相試験
- 14) 社内資料：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臨床第 III 相試験
- 15) 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
- 16) 社内資料：in vitro グルコシルセラミド合成酵素阻害試験
- 17) 社内資料：β-グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験
- 18) McEachen KA, et al. Mol Genet Mrtab 2007; 91: 259-67
- 19) 社内資料：健康成人 PK 及び初期忍容性二重盲検試験
- 20) 社内資料：ラットを用いた有効性の検討
- 21) 社内資料：イヌを用いた有効性の検討
- 22) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価
- 23) 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
- 24) 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

【文献請求先及び製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ジェンザイム・ジャパン株式会社

くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル：0120-255-011、FAX：03-6301-4045

【製造販売元】

genzyme
A SANOFI COMPANY

ジェンザイム・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

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

2.2 設定根拠

2.2.1 ゴーシェ病

ゴーシェ病は、希少疾患であり、酸性 β -グルコシダーゼ酵素欠損によるライソゾーム病である。遺伝性スフィンゴ脂質蓄積症の1つであるゴーシェ病は、重篤な複数器官の多様な障害であり、多くの患者において経時的に進行する持続性及び不可逆性の病態を示す。ゴーシェ病の典型的な臨床症状は、臓器腫大、血液学的異常及び骨疾患である。

酸性 β -グルコシダーゼは、スフィンゴ糖脂質の複合体の異化における律速酵素であり、グルコシルセラミド（GL-1）からグルコース及びセラミドへの加水分解を触媒する。グルコシルスフィンゴシン（lyso-GL-1としても知られている）は、GL-1の脱アシル化体であり、同じ酵素の基質となる。酸性 β -グルコシダーゼの欠損は、主にマクロファージのライソゾーム中に、GL-1（循環血中細胞の細胞膜の主要構成成分）の進行性の蓄積を引き起こす。ゴーシェ病の特徴は、網内系を構成する器官（主に脾臓、肝臓及び骨髄）に、特徴的な「波状の紙」のような細胞質が見える脂質が充満したマクロファージ（ゴーシェ細胞）が増加することである。マクロファージは、血中で常に生じている損傷した細胞及び老化した細胞（白血球、赤血球及び血小板を含む）の貪食、並びにそれらの細胞構成成分の再利用において積極的な役割を果たしているため、ゴーシェ病の病態生理学において重要である。GL-1（及び他のスフィンゴ糖脂質の複合体）分解能の低下及びその結果として生じるスフィンゴ糖脂質の蓄積により、マクロファージは増殖し、キトトリオシダーゼ及びケモカインCCモチーフリガンド18を分泌するゴーシェ細胞となる。

ゴーシェ細胞の網内系への浸潤は、この疾患の主要な臨床徴候及び症状の多くを引き起こす。肝及び脾臓への浸潤は肝脾腫大及び脾機能亢進を引き起こし、貧血及び血小板減少症をもたらす。骨髄への浸潤は骨髄梗塞、汎血球減少症及び低骨密度を引き起こす。また、頻度は低いですが、肺への浸潤は間質性肺疾患及び肺高血圧症を引き起こす。この進行性の臓器病変は、次に腹部膨満、不快感、疼痛及び早期満腹を伴う重症の臓器腫大、疲労、易内出血性／易出血性、脾破裂、慢性骨痛及び急性骨クリーゼ、骨壊死、骨髄梗塞並びに病的骨折を引き起こす。

ゴーシェ病には主に3つの臨床病型があるとされており、その全ての病型が常染色体劣性で遺伝し、染色体1q21にあるグルコセレブロシダーゼ遺伝子（GBA）の突然変異により引き起こされる。最もよくみられる病型であるゴーシェ病1型（GD1）は、以前より中枢神経系への関与がないことが特徴で

あるとされてきたが、GD1 患者の一部が末梢性ニューロパチーを発現する可能性があること、並びに GD1 患者及びその遺伝子突然変異を有する者が成人期にパーキンソン病を発症するリスクが高いことが、近年になってより認識されるようになってきた。ゴーシェ病 2 型 (GD2) は早期乳児期に発現し、3 歳までに死に至る急性神経障害型である。ゴーシェ病 3 型 (GD3) は慢性神経障害型で、後期乳児期以降に発現し、生存期間は早期成人期まで延長できる可能性がある。

2.2.2 ゴーシェ病の治療

GD1 患者では、GL-1 からグルコース及びセラミドへの加水分解を触媒するライソゾーム酵素である酸性 β -グルコシダーゼの活性が部分的に欠損している。結果として、GL-1、lyso-GL-1、及び他のスフィンゴ糖脂質の複合体がライソゾームに蓄積する。GL-1 濃度を低下させる目的で 2 つの治療法が現在 GD1 治療に利用できる。遺伝子組換え酸性 β -グルコシダーゼによる ERT は、患者の欠損した酵素活性を増加させ、ライソゾームに蓄積した GL-1 を異化作用で分解し、基質合成抑制療法 (SRT) はグルコシルセラミド合成酵素を部分的に阻害することにより、患者の低下した異化速度に相当する程度に GL-1 合成速度を低下させる。

胎盤由来酵素であるアルグルセララーゼが海外で 1991 年 (日本では 1996 年) に、最初の遺伝子組換えヒト酵素であるイミグルセララーゼの注射剤が海外で 1994 年 (日本では 1998 年) に承認されて以来、ERT は GD1 患者の生活を大きく変えた。現在、日本では遺伝子組換え ERT であるイミグルセララーゼ及びベラグルセララーゼ アルファがゴーシェ病の治療薬として承認されている。

経口 SRT は、グルコシルセラミド合成酵素を部分的に阻害することにより作用し、ゴーシェ病のより便利な代替治療法である。現在、海外で GD1 を効能・効果として承認され、利用できる唯一の SRT の選択肢はミグルスタットであり、GL-1 のグルコース部分と類似した N-アルキルイミノ糖である。ミグルスタットは、有効性が十分ではなく、多くの場合に投与中止に至る頻度の高い下痢 (80% を超える患者でみられる)、体重減少 (患者の 65% まで) 及び振戦 (患者の約 30%) の重大な AE があるため、第二選択治療 (海外では ERT が治療選択肢ではない軽症から中等症の成人 GD1 患者に適応) である。日本では、ミグルスタットは「ニーマン・ピック病 C 型」のみを効能・効果として承認されているため、GD1 に使用できる SRT はない。

2.2.3 エリグルスタットの特徴

エリグルスタットは新規 SRT である。その作用機序であるグルコシルセラミド合成酵素の部分的阻害は、通常 GD1 の治療に用いられる ERT の作用機序 (酸性 β -グルコシダーゼ活性の補充) とは異なる。エリグルスタットは、高選択性で強力なグルコシルセラミド合成酵素阻害薬である。エリグルスタット及び海外で GD1 の効能・効果が承認されている SRT であるミグルスタットは同じ酵素 (グルコシルセラミド合成酵素) を標的とするが、これらの化学構造及び薬理学的効果は明らかに異なる。ミグルスタットは GL-1 のグルコース部分に類似しているが、エリグルスタットはセラミド部分に構造が似ている。ミグルスタットは、グルコシルセラミド合成酵素阻害薬のクラス効果によってではな

1.8 添付文書案

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

く、非特異的であるため、AE 発現頻度が高く、忍容性が低いと考えられる。エリグルスタットは、生涯にわたって2週間ごとに静脈内点滴をする必要がないこと以外にも、第一選択薬の代替薬としての価値は高く、特に ERT でも骨疾患が継続する患者に対して、疾患の抑制を維持できると考えられる。エリグルスタットの有効性及び安全性は、日本人患者 10 名を含むゴーシェ病 1 型患者を対象とした第 3 相試験、並びに海外においてゴーシェ病 1 型患者を対象として実施された 1 つの第 2 相試験及び 2 つの第 3 相比較試験で検討された。これらの試験から得られたエリグルスタットの特徴は以下のとおりである。

海外での未治療患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験において本剤の有効性が示された。ERT から本剤へ切り換えた患者を対象とした第 3 相試験において本剤は安定性の維持に関して ERT に対する非劣性の基準を満たした。また、日本人 10 名を含む ERT 治療歴を問わない患者を対象とした第 3 相試験において、本剤の有効性及び安全性が日本人と日本人以外で類似していることが示された。

一連の臨床試験を通して本剤の忍容性はおおむね良好であった。治験治療下で認められた有害事象 (TEAE) により中止した患者はほとんどいなかった。投与後に最も多く報告された TEAE (患者の約 10%以上で認められた事象) は、頭痛、関節痛、鼻咽頭炎、上気道感染、下痢、及び浮動性めまいであった。これらの事象の多くはエリグルスタットとの因果関係なしと判断され、重症度は軽度であり、これらの事象のそれぞれが発現した患者の割合は経時的に減少した。

2.2.4 「効能又は効果」の設定根拠

効能又は効果はエリグルスタットの国内外の臨床試験結果に基づき設定した。本剤は、海外で実施された未治療 GD1 患者を対象とした第 2 相試験、未治療 GD1 患者を対象とした第 3 相比較試験及び ERT から本剤へ切り換えた GD1 患者を対象とした第 3 相試験において有効性及び安全性が確認され、「ゴーシェ病 I 型」を適応症として欧州及び米国等で承認申請されている。

本剤の海外第 2 相試験 (GZGD00304) において、77%の GD1 患者が本治験で定めた主要評価項目を満たした。長期の有効性試験結果により、Week 52 で患者が経験したヘモグロビン値、血小板数、及び臓器腫大の改善が維持されており、Month 48 まで更に改善され、これらの改善がすべて統計学的に有意であった。骨密度及び骨髄浸潤の結果は、本剤がゴーシェ病 1 型に伴う骨症状に対して有効であるという結論を支持するものである。多くの患者で骨髄浸潤が減少し、腰椎骨密度は増加していた。骨クリーゼはみられなかったが、Month 48 に 2 名で新たな梗塞が認められた。バイオマーカーの経時的変化は良好で、ヘモグロビン値及び血小板数の増加、脾及び肝容積の減少といった有効性に関する 4 主要評価項目でみられた結果と良く一致していた。有害事象はおおむね軽度でエリグルスタット投与との因果関係は認められず、患者は後遺症もなくおおむね回復した。最も多くみられた事象は、器官別大分類の感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、胃腸障害、及び臨床検査であり、これらはゴーシェ病の症状と一致しているだけではなく、全体として一般集団でみられる健康状態と

1.8 添付文書案

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

も一致していた。本治験結果により、ゴースェ病 1 型患者においてエリグルスタットが安全で有効性であり、使用しやすい経口治療法であることが示された。

海外の未治療 GD1 患者を対象とした第 3 相比較試験 (GZGD02507) において、ベースラインから Week 39 までの脾容積の変化率 (主要評価項目)、ヘモグロビン値の変化量、肝容積の変化率、及び血小板数の変化率 (副次的評価項目) について、エリグルスタットはプラセボより優れた有効性を示し、すべての投与群間差は統計学的に高度に有意であった。骨髓浸潤、骨密度、及びマクロファージ炎症性タンパク質 1 β (MIP-1 β) の変化から、エリグルスタットが GD1 に関連する骨症状に対して効果を示すと考えられた。GD1 疾患活動性又はエリグルスタットの薬理活性との関連が知られているバイオマーカー値が統計学的に有意に減少したが、このことはエリグルスタット投与での臨床反応と一致した。疾病負荷 (ゴースェ病疾患重症度スコア法の総スコア) の複合的な測定で統計学的に有意な減少が認められた。簡易 36 健康調査 (SF-36) を用いて測定した身体機能のわずかな改善は認められたが、他の生活の質の変化は認められなかった。エリグルスタットは本治験において良好な忍容性を示した。全ての TEAE は非重篤で、重度の TEAE はみられず、多くは治験薬投与との因果関係なしと判断された。エリグルスタットを投与された患者の安全性プロファイルは第 2 相試験及び一般的な GD1 とおおむね一致していた。Genz-99067 は速やかに吸収され、Week 39 の定常状態での平均最低血漿中濃度 (C_{min}) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は、50 mg 日 2 回投与 (BID) でそれぞれ 5.45 ng/mL 及び 18.1 ng/mL、100 mg BID でそれぞれ 4.88 ng/mL 及び 22.4 ng/mL であった。定常状態における Genz-99067 の PK パラメータと有効性の間に統計学的に有意な相関関係はみられなかったが、目視による確認では、ある程度の有効性を示す傾向がみられた。

海外の ERT から本剤へ切り換えた GD1 患者を対象とした第 3 相試験 (GZGD02607) において、本剤は安定性の維持に関してイミグルセラゼに対する非劣性の基準を満たした。ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積からなる安定性の複合評価項目は、52 週間の投与後にエリグルスタット群の 84% 及びイミグルセラゼ群の 94% で維持されていた。この群間差の 95% 信頼区間の下限値 (-18.6%) は事前に規定した非劣性マージン -25% の範囲内であった。エリグルスタット群の 92% 及びイミグルセラゼ群の 79% が 1 件以上の TEAE を発現し、両群とも TEAE の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合はエリグルスタット群で 12% 及びセレザイム群で 8% であった。両投与群で認められた TEAE の多くが治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。本試験により、ERT の治療目標を達成した GD1 患者が安全かつ有効にエリグルスタットの経口投与へ切り替えることが可能であることが示された。

日本においては、上述の海外第 2 相及び第 3 相試験に加え、日本人を含む ERT 治療歴を問わない患者を対象とした第 3 相試験の導入期の中間解析結果を用いて、海外臨床成績利用の観点から日本人と日本人以外の薬物動態 (PK)、有効性及び安全性成績を検討した。本試験では、本剤を 1 回以上投与した日本人 10 名を含む計 170 名の軽症から中等症の成人 GD1 患者が本剤の投与を受けた患者の人口統計学的及び疾患特性は日本人と日本人以外で全体的に類似していた。ほとんどの GD1 患者 (日本人 100%、日本人以外 86%) で治験薬投与前に ERT を実施していた。2013 年 1 月 31 日のカットオフ時に

1.8 添付文書案

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

は、導入期 78 週までの本剤投与後に、多くの患者（83%）が 5 項目の治療目標（骨クリーゼ、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）を全て達成し、日本人と日本人以外で大きな差はなかった。全ての日本人（10/10 名）及び日本人以外のほとんど（127/155 名）が 5 項目の治療目標を全て達成した。EDGE 試験の導入期 78 週までの投与中、本剤は優れた忍容性を示した。ほとんどの AE は軽度で、重篤ではなく、本剤投与との因果関係は否定された。日本人以外と比べて日本人で意義のある安全性の所見はみられなかった。データは限られているが、PK パラメータには日本人と日本人以外で明らかな差は見られなかった。全体として、導入期の中間解析では、日本人の成人 GD1 患者における人口統計学及びエリグルスタットに対する反応は日本人以外の GD1 患者と大きな差はなかった。

以上のことから、本申請における効能又は効果は、「ゴーシェ病 I 型」として製造販売承認申請を行ったが、医薬品医療機器総合機構との協議の結果、「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」となった。

2.4 「用法及び用量」 (案)

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。

2.5 設定根拠

上記用法・用量は、本剤の海外における申請用法・用量と同内容である。

エリグルスタットはシトクロム P450 (CYP) 2D6により高度に代謝され、一部 CYP3A によっても代謝される[Module 2.7.2 の 2.1.3.2 項]。健康被験者及び GD1 患者のデータを用いた母集団 PK (PopPK) 解析では、CYP2D6 表現型が曝露量の最も重要な決定要因であることが示された。国内外で実施された第2相及び第3相試験では、第2相及び第3相試験では、投与期初めに各患者の Genz-99067 (エリグルスタットの活性成分である遊離塩基) の C_{trough} に基づく用量漸増法を用いて有効性を示す望ましい曝露量の達成を確実なものとし、更に 50 mg BID を開始用量として選択して CYP2D6 poor metabolizer (PM) 患者及びエリグルスタットの代謝に影響する可能性のある薬剤の長期投与を受けている患者の過剰曝露のリスクを最小限に抑えた。この PK に基づく用量漸増法では、患者はエリグルスタット代謝能により異なる用量を使用することとなった。代謝の遅い患者は初期用量 50 mg BID で 5 ng/mL 以上の C_{trough} を達成し、代謝の速い患者はより高用量を必要とした。この用量漸増法は、特に臨床診療における使用には限界がある。エリグルスタットは速やかに消失するため 12 時間の投与間隔ごとに濃度が大きく変動し、段階的増量が必要か否かを正確に判断するためには、投与と血漿中濃度測定 タイミングを適切に設定する必要がある。さらに、第3相試験は C_{trough} の目標値として 5 ng/mL を使用したが、試験の終了時には、この 5 ng/mL の目標は患者をエリグルスタット代謝能によって分けるのに有用であるが、有効性達成には必要でないことが明らかとなった。実際の臨床診療でこの目標値を使用する場合、5 ng/mL を達成できない患者はこの薬剤のベネフィットを受けられないと患者及び医師が感じ、混乱を招くこともあり得る。患者の曝露について信頼できる推定値を得るには複数回の来院が必要となる(費用と患者への負担の増加)。これらの複数回の PK 測定には、予測される変動及び 12 時間の投与間隔のばらつきによる変動の両方が含まれる可能性があり、患者への用量の管理/調節に関して、治療する医師がより適切に PK 測定結果を解釈しなければならない。個別化した用量の決定方法は、患者のエリグルスタット代謝能に合わせて投与するという目的が明確であり、正確な時間での血漿中濃度測定並びに検体採取及び結果報告に関する運用上の問題について患者又は処方者の能力に依存しないため、かなり利点が大きいと考えられる。

GD1 の未治療患者及び ERT から切り替えた患者を対象とした臨床試験で認められた有効性及び安全性、並びに CYP2D6 表現型に基づく用法・用量で予測される曝露量に及ぼす影響の解析結果([Module 2.5 の 4.3.6 項]) から、CYP2D6 表現型に基づき intermediate metabolizer (IM) 及び extensive metabolizer (EM) 患者への 100 mg BID 投与が推奨される。この用法・用量では、用量を漸増する必要がなく、 C_{trough} の

1.8 添付文書案

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

測定値に基づく用法・用量と同様の曝露量、有効性及び安全性結果が得られると考えられる。第2相及び第3相試験並びに一般集団でみられるように、GD1患者の約90%はCYP2D6 IM又はEMで、上記のModule2.5の4.3.6項の解析結果に基づいて、100 mg BIDを安全かつ有効に投与することができる。実際に未治療患者を対象とした第2相試験及び第3相試験では、表現型がIM又はEMの未治療患者の多くは100 mg BID投与により治療が成功した。未治療GD1患者はERTで安定している患者より疾患負荷が大きく、臨床状態を改善するためにはGL-1を組織から早期に減量させることが必要なため、治療の成功は臨床的観点からみると重要である。

用法・用量に関する解析では、全ての表現型の患者について臨床試験で実施したように全ての併用薬が積極的に制限される場合の有効で安全な用量を予測したが、製造販売承認後の本剤の推奨用法・用量は、IM及びEM患者のみを対象として100 mg BIDとする。ERT点滴の簡便な代替法として本剤による経口SRTが利用できることはGD1患者にとって非常に重要な進展となる。IM及びEM患者のみを対象とし、1回用量を統一することによって本剤の添付文書を簡素化することは、患者が間違った用量又は併用禁忌の薬剤を投与されるリスクを低減する。PM集団を含める場合、添付文書情報の併用薬の管理に関する記載はかなり複雑となる。薬物相互作用により本剤の曝露量が増加する可能性はIM又はEM患者よりPM患者の方が高い。PM患者が本剤100 mg BIDを1種類の強力なCYP3A阻害薬と併用した場合に予測される最大曝露量548 ng/mL ([Module2.5の5.8.3項])は、第2相試験及び第3相試験で認められた曝露量より高く、またQTcF、PR及びQRS間隔の増加へと至る可能性がある([Module2.5の5.6.2.1項])。この可能性により、特にPM患者の添付文書情報は区別して十分に検討する必要がある。また、未治療患者を対象とした第3相試験で100 mg BIDを投与されたultra rapid metabolizer (URM)患者1名の定常状態のC_{trough}は低く、治療に反応していなかったことから、URM患者に100 mgを投与した場合、C_{max}が低すぎて有効性がみられない可能性が示唆される([Module2.7.3の4.2.1項])。本剤投与の対象とならない少数の患者には他の治療法が利用可能である。さらに、50 mg投与を除くことで、医師による本剤増量の可能性もなくなり、薬物相互作用に関する添付文書情報も簡素化できる。

予定する用法・用量では、対象患者を成人に限定する。第2相及び第3相試験では16歳未満の患者は不適格であり、16歳以上18歳未満ではこれまでに2名のみが本剤を投与されている。

以上のことから、本申請における用法・用量は「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。」と設定している。

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【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 Extensive Metabolizer (EM) の患者で、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 Intermediate Metabolizer (IM) の患者で、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
 - 3) CYP2D6 Poor Metabolizer (PM) の患者で、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）の抗不整脈薬又はペ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]

[設定根拠]

1. 一般的に投与禁忌にすべきと考え設定した。
2. 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
3. 本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 延長のおそれがあるため設定した。
4. 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
5. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載内容から設定した。

< 効能又は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。

[設定根拠]

- (1) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (2) 国内外の臨床試験において、ゴーシェ病 I 型以外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) 本剤の薬物動態試験等の結果から設定した。

<用法及び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わ確認し、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]

	CYP2D6 EM の患者	CYP2D6 IM 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 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用	1 回 100 mg 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わ確認すること。

- (3) CYP2D6 EM 及び IM の患者以外には、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 PM の患者には、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 100 mg 1 日 1 回投与を目安とし、慎重に投与すること。
 - CYP2D6 Ultra Rapid Metabolizer (URM) の患者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 CYP 2D6 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すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用しないよう患者に指導すること。

[設定根拠]

- (1) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (2) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (3) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (4) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

【使用上の注意】

1. 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 PM の患者 [「薬物動態」の項参照]

[設定根拠]

- (1) 国内外で実施した臨床試験成績及び米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考により設定した。
- (2) これらの患者に対する臨床試験は実施しておらず、本剤を投与した場合の有効性、安全性に関する成績が得られていないこと及び米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考により設定した。
- (3) これらの患者に対する臨床試験は実施しておらず、本剤を投与した場合の有効性、安全性に関する成績が得られていないこと及び米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考により設定した。
- (4) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

2. 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、他の病院や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であるのか確認し、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ため、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ため、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

1.8 添付文書（案）

GENZ-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

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。

[設定根拠]

- (1) 本剤の相互作用を検討した結果等に基づいて設定した。
- (2) 本剤の相互作用を検討した結果等に基づいて設定した。
- (3) 国内外で実施した臨床試験結果に基づいて設定した。
- (4) 国内外で実施した臨床試験結果に基づいて設定した。
- (5) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (6) 米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。
- (7) 国内外で実施した臨床試験結果に基づいて設定した。
- (8) 同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

3. 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（レグバラ） テルピナフィン塩酸塩（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） ポリコナゾール（ブイフェンド） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） 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（ヘルベッサー）等

注) 強い阻害作用を有する薬剤：AUC を 5 倍以上上昇又はクリアランスを 1/5 未満に減少。中程度の阻害作用を有する薬剤：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

[設定根拠]

海外で実施した臨床試験成績、非臨床薬理試験及び本剤の CCDS により設定した。

1.8 添付文書（案）

GENZ-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

<CYP2D6 EM の患者>

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	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 EM の患者>

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 PM の患者>

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。

[設定根拠]

米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

(2) 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 EM の患者>

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。

<CYP2D6 IM の患者>

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。

[設定根拠]

米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

4. 副作用

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）

[設定根拠]

国内外で実施した臨床試験成績に基づき設定した。

(1) 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。

(1) その他の副作用

	5%以上	1～5%
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

[設定根拠]

国内外で実施した臨床試験成績及び本剤の CCDS より設定した。

5. 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。

[設定根拠]

高齢者における一般的注意事項として設定した。

6. 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。]

[設定根拠]

米国添付文書及び欧州 SmPC の記載及び動物を用いた非臨床試験の結果より設定した。

7. 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。]

[設定根拠]

米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

8. 過量投与

- (1) 徴候、症状：健康者を対象とした第 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、対症療法および支持療法を実施すること。

[設定根拠]

海外で実施した臨床試験成績及び米国添付文書及び欧州 SmPC の記載を参考に設定した。

9. 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。]

[設定根拠]

一般的な薬剤交付時の注意事項により設定した。

10. 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。

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び動物を用いた非臨床試験の結果より設定した。

サデルガカプセル 100mg

1.9 一般的名称に係る文書

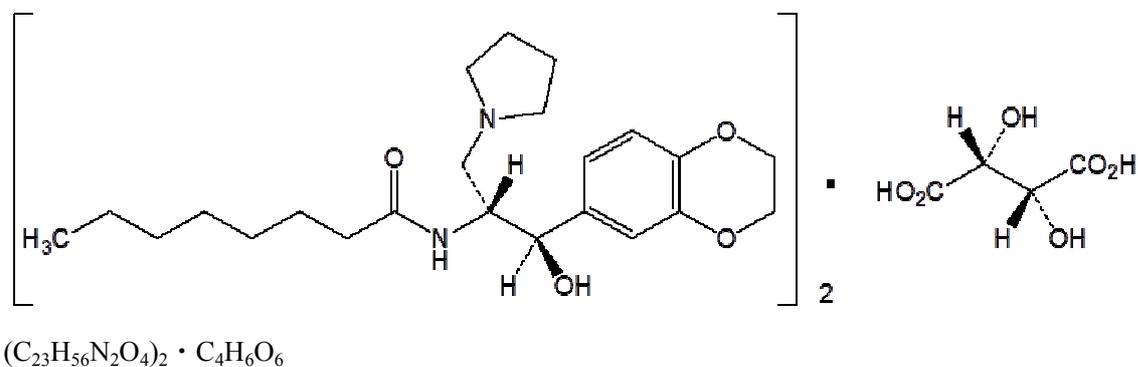
Total number of pages: 3

1 JAN

平成 25 年 12 月 2 日の医薬品名称調査会において以下のように決定され、平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により通知された。

JAN: (日本名) エリグルスタット酒石酸塩
(英名) Eliglustat Tartrate
化学名: (日本名) *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オクタンアミドヘミ-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩
(英名) *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl) -1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi- (2*R*,3*R*)-tartrate

構造式:



1.9 一般的名称に係る文書
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

2 INN

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011 Recommended INN: List 65

薬食審査発 0917 第 2 号
平成 26 年 9 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 24-5-A1

JAN (日本名) : 亜セレン酸ナトリウム

JAN (英名) : Sodium Selenite

Na_2SeO_3

亜セレン酸ナトリウム

Sodium selenite

別表2 INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

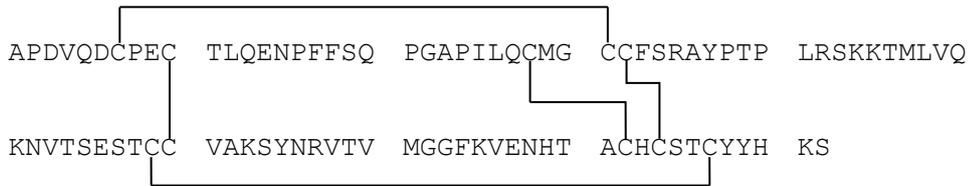
登録番号 24-1-B14

JAN (日本名) : コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)

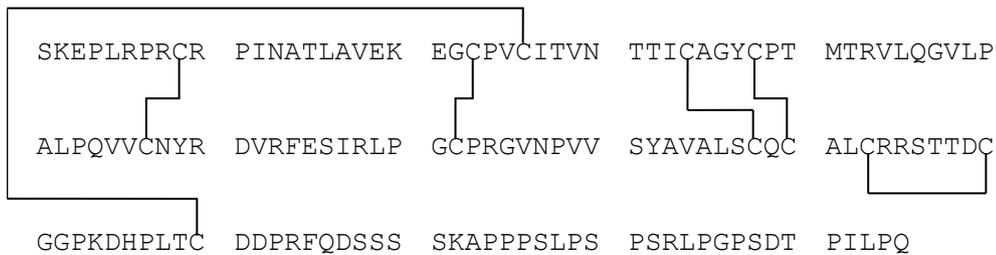
JAN (英名) : Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

αサブユニット :



βサブユニット :

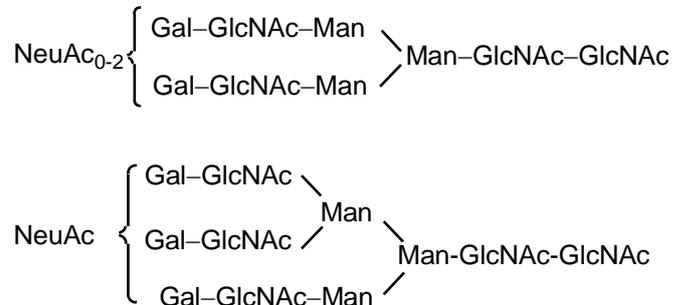


αサブユニット N52, N78, βサブユニット N30, S121, S127, S132, S138 : 糖鎖結合

βサブユニット N13 : 部分的糖鎖結合

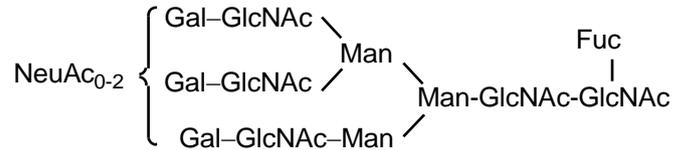
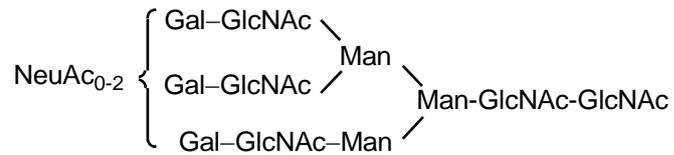
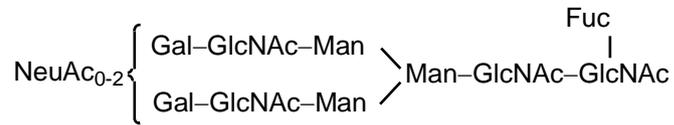
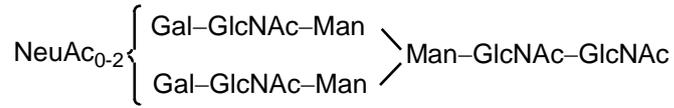
主な糖鎖の推定構造

αサブユニット :

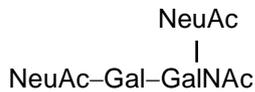


βサブユニット：

N-結合型糖鎖



O-結合型糖鎖



C₁₁₀₅H₁₇₅₀N₃₁₈O₃₃₇S₂₆ : 25,715.34 (タンパク質部分, 2量体)

αサブユニット C₄₃₇H₆₇₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃ : 10,195.59

βサブユニット C₆₆₈H₁₀₇₈N₁₉₆O₂₀₃S₁₃ : 15,519.74

コリオゴナドトロピン アルファは、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。コリオゴナドトロピン アルファは、92個のアミノ酸残基からなるαサブユニット及び145個のアミノ酸残基からなるβサブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約70,000）である。

Choriogonadotropin Alfa is a recombinant human chorionic gonadotropin, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Choriogonadotropin Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 70,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 145 amino acid residues.

登録番号 24-3-B19

JAN (日本名) : デュラグルチド (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Dulaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

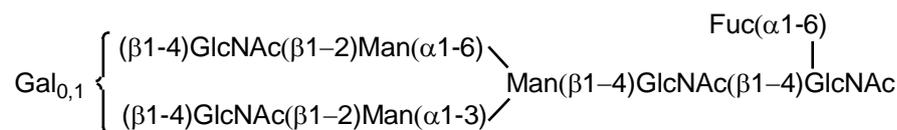
```
HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFlAWLVKGG GGGGSGGGG SGGGSAESK
YGPCCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG
```

N126 : 糖鎖結合

C55 - C55, C58 - C58 : ジスルフィド結合

二重下線 : 改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1

主な糖鎖の推定構造 :



C₂₆₄₆H₄₀₄₄N₇₀₄O₈₃₆S₁₈ : 59,669.81 (タンパク質部分, 2 量体)

単量体 C₁₃₂₃H₂₀₂₄N₃₅₂O₄₁₈S₉ : 29,836.92

デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48~275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2, 16, 30, 57, 63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly, Glu, Gly, Pro, Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 63,000) である。

Dulaglutide is a recombinant fusion glycoprotein containing modified human glucagon-like peptide-1 at positions 1 - 31 and modified Fc domain of human IgG4 at positions 48 - 275, and whose amino acid residues at positions 2, 16, 30, 57, 63 and 64 are substituted by Gly, Glu, Gly, Pro, Ala and Ala, respectively. Dulaglutide is produced in Chinese hamster ovary cells. Dulaglutide is a glycoprotein (molecular weight: ca. 63,000) composed of 2 subunits consisting of 275 amino acid residues each.

登録番号 24-3-B25

JAN (日本名) : エロスルファアーゼ アルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Elosulfase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

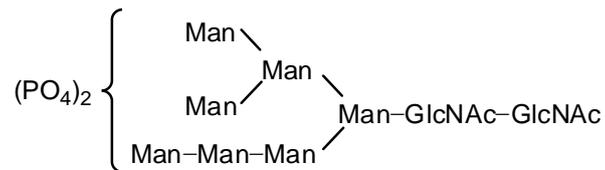
APQPPNILLL	LMDDMGWGDL	GVYGEPSRET	PNLDRMAAEG	LLFPNFYSAN
PLCSPSRAAL	LTGRLPIRNG	FYTTNAHARN	AYTPQEIVGG	IPDSEQLLPE
LLKKAGYVSK	IVGKWHLGHR	PQFHPLKHGF	DEWFGSPNCH	FGPYDNKARP
NIPVYRDWEM	VGRYYEEFPI	NLKTGEANLT	QIYLQEALDF	IKRQARHHPF
FLYWAVDATH	APVYASKPFL	GTSQRGRYGD	AVREIDDSIG	KILELLQDLH
VADNTFVFFT	SDNGAALISA	PEQGGSNPFF	LCGKQTTFEG	GMREPALAWW
PGHVTAGQVS	HQLGSIMDLF	TTSLALAGLT	PPSDRAIDGL	NLLPTLLQGR
IMDRPIFYR	GDTLMAATLG	QHKAHFWTWT	NSWENFRQGI	DFCPGQNVSG
VTTHNLEDHT	KLPLIFHLGR	DPGERFPLSF	ASAEYQEALS	RITSVVQQHQ
EALVPAQPQL	NVCNWAVMNW	APPGCEKLGK	CLTPPESIPK	KCLWSH

2

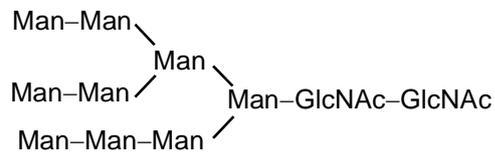
C53 : ホルミルグリシン ; N178, N397 : 糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造 :

N178



N397



C₅₀₂₀H₇₅₇₂N₁₃₆₄O₁₄₂₀S₃₂ : 110,776.28 (タンパク質部分, 2量体)

単量体 C₂₅₁₀H₃₇₈₆N₆₈₂O₇₁₀S₁₆ : 55,388.14

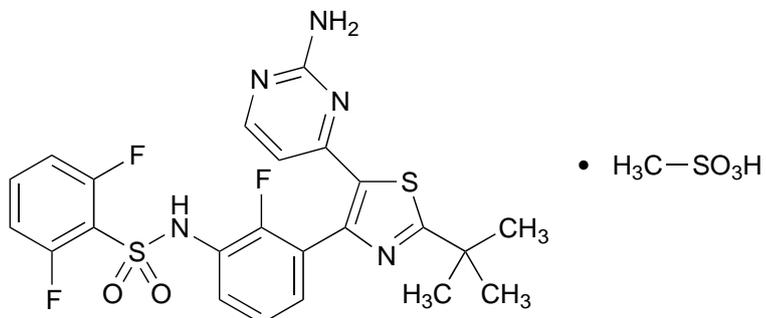
エロスルファアーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト *N*-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。エロスルファアーゼ アルファは、496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 113,000~114,000）である。

Elosulfase alfa is a recombinant human *N*-acetylgalactosamine-6-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Elosulfase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 113,000-114,000) composed of 2 subunits consisting of 496 amino acid residues each.

登録番号 24-5-B2

JAN (日本名) : ダブラフェニブメシル酸塩

JAN (英名) : Dabrafenib Mesilate



C₂₃H₂₀F₃N₅O₂S₂ • CH₄O₃S

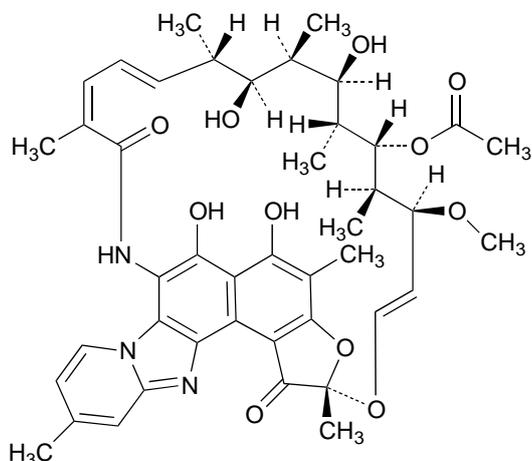
N-{3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド 一メタンスルホン酸塩

N-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate

登録番号 24-5-B11

JAN (日本名) : リファキシミン

JAN (英名) : Rifaximin



$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

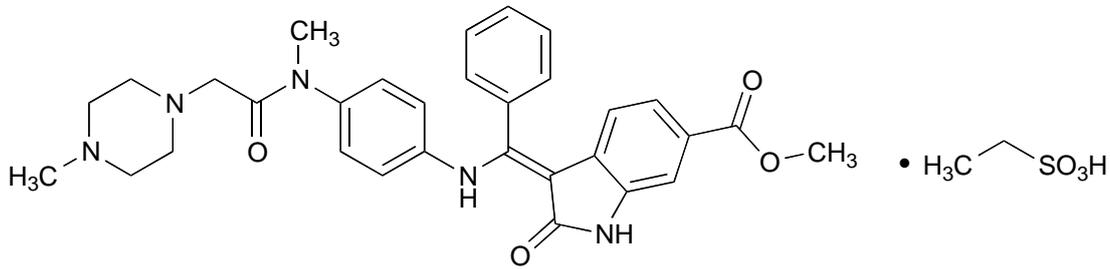
酢酸 (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-テトラヒドロキシ-27-メトキシ-2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-1,15-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-2,7-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエノイミノ)フロ[2'',3''':7',8']ナフト[1',2':4,5]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-25-イル

(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienoimino)furo[2'',3''':7',8']naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

登録番号 25-1-B1

JAN (日本名) : ニンテダニブエタンスルホン酸塩

JAN (英名) : Nintedanib Ethanesulfonate



C₃₁H₃₃N₅O₄ · C₂H₆O₃S

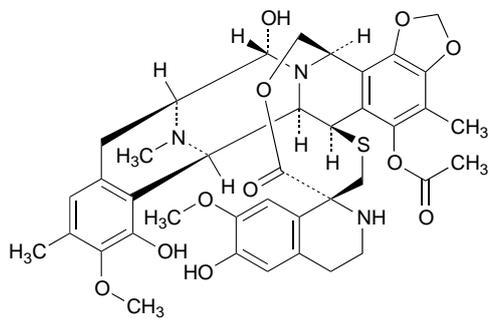
(3*D*)-3-[(4-[*N*-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル)アミノ](フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル エタンスルホン酸塩

Methyl(3*D*)-3-[(4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamidolphenyl]amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

登録番号 25-1-B7

JAN (日本名) : トラベクテジン

JAN (英名) : Trabectedin



C₃₉H₄₃N₃O₁₁S

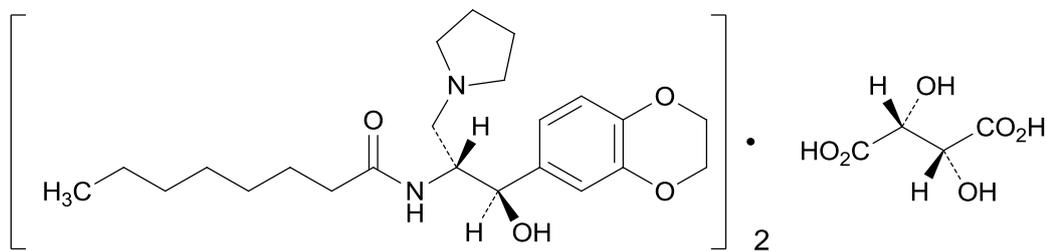
酢酸 (1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-トリヒドロキシ-7',9-ジメトキシ-4,10,23-トリメチル-19-オキソ-3',4',6*a*,7,12,13,14,16-オクタヒドロ-2'*H*,6*H*-スピロ[6,16-(エピチオプロパノオキシメタノ)-7,13-エピミノベンゾ[4,5]アゾシノ[1,2-*b*][1,3]ジオキソロ[4,5-*h*]イソキノリン-20,1'-イソキノリン]-5-イル

(1'*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6*a*,7,12,13,14,16-octahydro-2'*H*,6*H*-spiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-epiminobenzo[4,5]azocino[1,2-*b*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]isoquinolin-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate

登録番号 25-1-B9

JAN (日本名) : エリグルスタット酒石酸塩

JAN (英名) : Eliglustat Tartrate



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

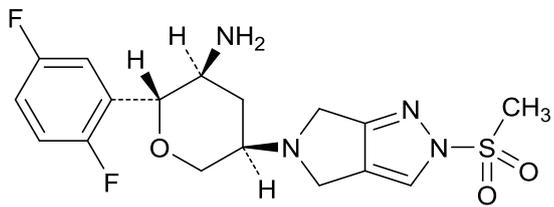
N[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オクタンアミド ヘミ-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

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

登録番号 25-1-B16

JAN (日本名) : オマリグリプチン

JAN (英名) : Omarigliptin



C₁₇H₂₀F₂N₄O₃S

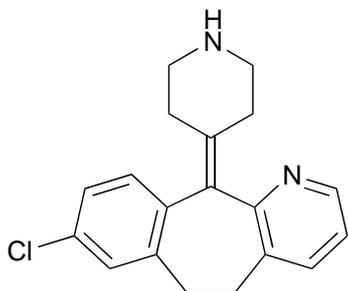
(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-5(4*H*)-イル]テトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-アミン

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)-5-[2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(4*H*)-yl]tetrahydro-2*H*pyran-3-amine

登録番号 25-1-B23

JAN (日本名) : デスロラタジン

JAN (英名) : Desloratadine



$C_{19}H_{19}ClN_2$

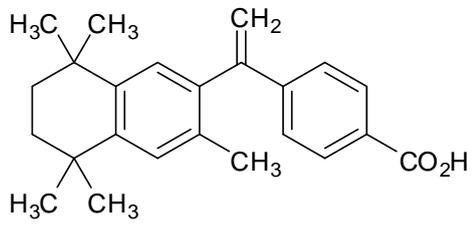
8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5*H*benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

登録番号 25-1-B25

JAN (日本名) : ベキサロテン

JAN (英名) : Bexarotene



C₂₄H₂₈O₂

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸

4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

登録番号 25-1-B34

JAN (日本名) : イピリムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Ipilimumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GAFSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL TLSKADYEKH KRYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

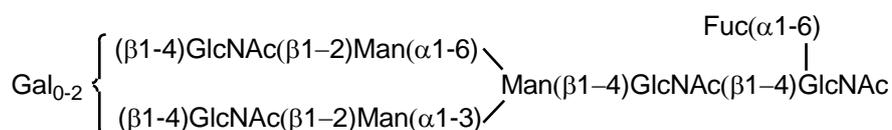
H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF
ISYDGNKYY ADSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG
WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSKVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKRVKPKS CDKTHCTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSH EPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNNHYTQK SLSLSPGK

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H鎖 K448 : 部分的プロセシング

L鎖 C215 - H鎖 C221, H鎖 C227 - H鎖 C227, H鎖 C230 - H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

N298



C₆₄₇₂H₉₉₇₂N₁₇₃₂O₂₀₀₄S₄₀ : 145,389.43 (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₀H₃₃₉₁N₅₈₇O₆₆₉S₁₅ : 49,247.97

L鎖 C₁₀₃₆H₁₅₉₉N₂₇₉O₃₃₃S₅ : 23,450.78

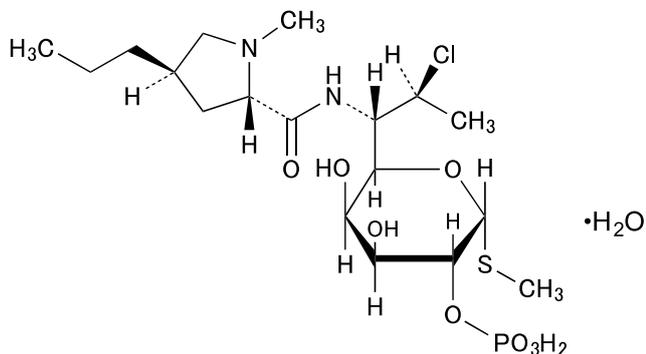
イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

Ipilimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Ipilimumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ipilimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 25-1-B35

JAN (日本名) : クリンダマイシンリン酸エステル水和物

JAN (英名) : Clindamycin Phosphate Hydrate



C₁₈H₃₄ClN₂O₈PS · H₂O

メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2*S*,4*R*)-1-メチル-4-プロピルピロリジン-2-カルボキサミド]-1-チオ-L-*threo*-α-D-*galact*オクトピラノシド 2-リン酸二水素 一水和物

Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-*threo*-α-D-*galact*octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate

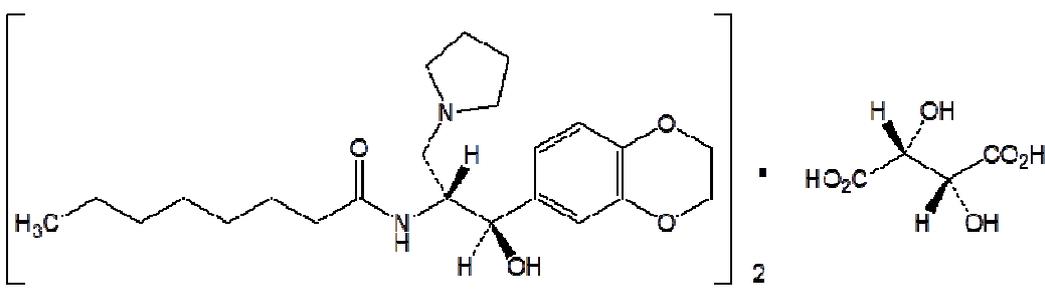
※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

サデルガカプセル 100mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 3

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<i>N</i> -[[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl) -1- hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi- (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-tartrate												
構造式	 <p style="text-align: center;">(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂ · C₄H₆O₆</p>												
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。												
劇薬等の指定	—												
市販名及び有効成分・分量	原薬：エリグルスタット酒石酸塩 製剤：サデルガカプセル 100mg 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												
毒性	<p>急性：（投与量は1日量）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">動物種</th> <th style="text-align: left;">投与経路</th> <th style="text-align: left;">無毒性量 (mg/kg)</th> <th style="text-align: left;">所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>静脈内</td> <td>20</td> <td>特記すべき所見なし。20mg/kg まで死亡なし。</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>200 未満</td> <td> 単回投与群：400～1,000mg/kg 流涎、被毛湿潤、被毛の部分的汚れ、被毛の菲薄化、努力性又は異常な呼吸及びくしゃみ、糞量減少及び腹部膨満。800 mg/kg 群の 2/6 例で7及び8日目に安楽死。 反復投与群： 体重減少、消化管作用、呼吸異常及びALT上昇（200mg の10日間投与）。200 mg/kg 群の1/8 例で投与6日目に安楽死。 </td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	無毒性量 (mg/kg)	所見	ラット	静脈内	20	特記すべき所見なし。20mg/kg まで死亡なし。	ラット	経口	200 未満	単回投与群：400～1,000mg/kg 流涎、被毛湿潤、被毛の部分的汚れ、被毛の菲薄化、努力性又は異常な呼吸及びくしゃみ、糞量減少及び腹部膨満。800 mg/kg 群の 2/6 例で7及び8日目に安楽死。 反復投与群： 体重減少、消化管作用、呼吸異常及びALT上昇（200mg の10日間投与）。200 mg/kg 群の1/8 例で投与6日目に安楽死。
動物種	投与経路	無毒性量 (mg/kg)	所見										
ラット	静脈内	20	特記すべき所見なし。20mg/kg まで死亡なし。										
ラット	経口	200 未満	単回投与群：400～1,000mg/kg 流涎、被毛湿潤、被毛の部分的汚れ、被毛の菲薄化、努力性又は異常な呼吸及びくしゃみ、糞量減少及び腹部膨満。800 mg/kg 群の 2/6 例で7及び8日目に安楽死。 反復投与群： 体重減少、消化管作用、呼吸異常及びALT上昇（200mg の10日間投与）。200 mg/kg 群の1/8 例で投与6日目に安楽死。										

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

	イヌ	経口	25	用量漸増単回投与：25～100 mg/kg 死亡なし。嘔吐。 反復投与：25 mg/kg、10日間 死亡なし。 体重減少。
	亜急性：（投与量は1日量）			
	動物種	投与経路	投与量	無毒性量
		投与期間	(mg/kg)	(mg/kg)
	ラット	経口	0、10、 30、100	30
		28日間		流涎（100mg/kg）体重増加量のわずかな減少（30及び100mg/kg雌）
	ラット	経口	0、5、 15、50	50
		26週間		特記すべき所見なし
	イヌ	経口	0、5、 10、25	5*
		28日間		リンパ萎縮（10mg/kg以上）
	イヌ	経口	0、2、5、 10	5*
		13週間		胸腺の重量減少、小型化、リンパ球枯渇（10mg/kg）
	*無影響量（NOEL）			
副作用	日本人	日本人及び外国人合計		
	副作用発現率	2/10 = 20%	副作用発現率 159/392 = 40.5%	
	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
	悪心	1	頭痛	21
	嘔吐	1	浮動性めまい	18
	失神	1	下痢	17
	嗅神経障害	1	消化不良	16
	皮膚炎	1		
会社	ジェンザイム・ジャパン株式会社（製剤・輸入）			

1.12 添付資料一覧
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

ジェンザイム・ジャパン株式会社

サデルガカプセル 100mg

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（品名、製造業者）
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2.ex1	Nomenclature of Impurities	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2.ex2	Overview of Additional Analytical Methods	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2.ex3	Technical Report #: [REDACTED] Identification and Synthesis of the Chiral Isomers in the Eliglustat Tartrate Process	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.2.00	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.01	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Appearance	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.01	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Colour	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.02	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.03	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.04	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.S.4.2.05	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.06	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.07	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.08	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.09	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.10	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.11	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.ex1	Analytical Method Development	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2.ex3	Solvias SOP - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.3.0	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.01	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Appearance and Colour	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.02	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.03	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.04	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Thermal Analysis by [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.05	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.06	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.07	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.08	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.S.4.3.09	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.10	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3.11	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4.ex1	Collated DS Batch Analysis	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specifications	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.5.0	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System Coc	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

3.2.P.2.1.1 原薬

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.1.2 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

3.2.P.2.2.1 製剤設計

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.ex1	TR-3115-10-LSD Study for 50mg, and 100mg Eligustat Tartrate (Genz-112638) Phase 3 Drug Product versus the Proposed Commercial Drug Product at [REDACTED] and a Proposed 150mg Eliglustat Tartrate (Genz-112638) Commercial Product*	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.ex2	TR-3091-10-LSD Development Report for Eliglustat (Genz-112638) Capsules	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.P.2.2.ex3	TR-3079-10-LSD Stability of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) Drug Product in [REDACTED]	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料
---------------	--	----------------------------	---	---	------	------

3.2.P.2.2.2 過量仕込み

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	Genzyme Corporatio n	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.1.0	3.2.P.4.1 Specifications	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex1	COA: [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex2	COA: [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex3	COA: [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex4	COA: [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex5	COA: [REDACTED]	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1.ex6	Capsule Product Specification Sheet	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.5.0	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5.ex1	COS: ██████████	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5.ex2	COS: ██████████	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5.ex3	COS: ██████████	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.6.0	3.2.P.4.6 Novel Excipients	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6.ex1	██████████	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	参考資料
3.2.P.4.6.ex3	██████████	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	参考資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification(s)	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.2.0	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Appearance	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Identity by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Identity by UV	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Assay by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Degradation Products by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.P.5.2.6	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Uniformity of Dosage Units	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.7	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Microbial Enumeration	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.8	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Dissolution	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.ex1	TR-3091-10-LSD Dissolution Method Development Report for Eligustat (Genz-112638) Capsules	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.ex2	Overview of Additional DP Analytical Methods	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2.ex3	overview of additional analytical dp methods	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.3.0	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Appearance	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Identity by UV	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Identity by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Assay by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Degradation Products by HPLC	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Uniformity of Dosage Units	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.7	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Microbial Enumeration	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3.8	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Dissolution	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analysis	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4.ex1	DP Collated Batch Analysis	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.7.ex1	COA: Lid	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.7.ex2	COA: Foil	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A	3.2.A Appendices	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A	3.2.A Appendices	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A	3.2.A Appendices	Genzyme Corporation	-	-	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	The Inhibition of GM1 Accumulation in Erythropoietic Cell Lines from Dog and Human in the Presence of Genz-112638	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	In Vitro Glucosylceramide Synthase Inhibition Testing of Eliglustat (Genz-112638)	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	In Vitro Glucosylceramide Synthase Inhibition Testing of the Eliglustat Metabolites Genz-256222, Genz-258162, Genz-256416, Genz-258179, Genz-311752, Genz-120965, Genz-399207, Genz-399240, Genz-527862 and Genz-682042	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Evaluation of the Efficacy of Genz-112638 in Treating D409V/null Gaucher Mice	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Evaluation of the Efficacy of Genz-112638 Delivered in Feed Compared to Delivered by Oral Gavage in Treating D409V/null Gaucher Mice	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	Evaluate prevention of GL-1 accumulation in 10 week old D409V/null mice given Genz-112638 in feed or by oral gavage	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	Combination therapy in D409V/null mice: IV dosing of Cerezyme followed by food dosing of Genz-112638	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	Evaluation of the Efficacy of Cerezyme Therapy Followed Genz-112638 Therapy in Treating the D409V/null Gaucher mice	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	4-Day efficacy study with Genz-112638 by oral administration in Rats for Exposure and Biomarkers	██████████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.1.1-10	The Efficacy of Genz-112638 as determined by Decreased Glucosylceramide Levels in Livers from Beagle Dogs	[Redacted]	~20[Redacted]年 [Redacted]月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
------------	---	------------	-------------------------------	--------------	------	------

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	Combination Screen Pharmacology Data	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~[Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	In Vitro Pharmacology: High Throughput Profile Study of Four Compounds	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~[Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.2-3	In Vitro Pharmacology: Human 5HT _{2B} Receptor Functional Assay (Agonist Effect) - Study of Genz-112638	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	Effect of Genz-112638 on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~[Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	Effect of Nine Eliglustat Metabolites on hERG tail current as tested in stably transfected HEK293 cells (non-GLP study)	[Redacted]	~20[Redacted]年 [Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-3	Effect of Genz-682042 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~20[Redacted]年 [Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-4	Effect of Genz-399240 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~[Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-5	Effects of Genz-112638, Genz-399240 and Genz-399207 on Human Cardiac Sodium Channels Stably Expressed in HEK293 Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~20[Redacted]年 [Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-6	Effect of Eight Test Articles on Human Cardiac Sodium Channels (hNav1.5) Expressed in Mammalian Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~20[Redacted]年 [Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.3-7	Effects of Genz-112638 on the Human Cav1.2 L-type Calcium Channels Expressed in Mammalian Cells	[Redacted]	20[Redacted]年 [Redacted]月~[Redacted]月	[Redacted]	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.1.3-8	Effects of Genz-399207 and Genz-399240 on the Human Cav1.2 L-type Calcium Channels Expressed in Mammalian Cells		20██/██/██		社内資料	評価資料
4.2.1.3-9	Effects of Eight Test Articles on the Human Cav1.2 L-type Calcium Channels Expressed in Mammalian Cells		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-10	Effects of Genz-112638 on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-11	Effects of Genz-112638 in the Irwin Test in Rats		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-12	Effects of Genz-112638 on Respiration Rate and Tidal Volume in Rats		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-13	Effects of Genz-112638 on Renal Function in Saline-Loaded Rats		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-14	Effects of Genz-112638 on the Gastrointestinal Transit of a Charcoal Meal in Rats		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-15	Cardiovascular Effects of Genz-112638 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料
4.2.1.3-16	Effects of Genz-112638 on Gross Cardiac Conduction, ECG Recordings and General Haemodynamics in Anaesthetized Beagle Dogs		20██年██月~20██年██月		社内資料	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.4-1	In Vitro Testing of Eliglustat-Imiglucerase Interaction by Glucocerebrosidase Activity Assay and BIACore Analysis		~20██年██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 in Lithium Heparin Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		~20██年██月		社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.1-2	Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 in Lithium Heparin Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 in Lithium Heparin Mouse Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 in Lithium Heparin Mouse Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 and Its 10 Metabolites in K ₃ EDTA Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	Addendum #1 to Report: Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 and Its 10 Metabolites in K ₃ EDTA Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	UPLC/MS/MS Method for the Quantitation of Genz-99067 and Its 10 Metabolites in Dog K ₃ EDTA Plasma from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	UPLC/MS/MS Method for the Quantitation of Genz-99067 and Its 10 Metabolites in Dog K ₃ EDTA Plasma from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	Method Validation for the Quantitation of Genz-399240 in K ₃ EDTA Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	Method Validation for the Quantitation of Genz-399240 in K ₃ EDTA Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS from 0.500 to 100 ng/mL, Addendum #1 to Report (Long-term Storage Stability)	[REDACTED]	~20██年 ██月	[REDACTED]	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.1-11	Method Validation for the Quantitation of Genz-399240 in K ₃ EDTA Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-12	Addendum #1 to Report: Method Validation for the Quantitation of Genz-399240 in K ₃ EDTA Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS from 0.500 to 100 ng/mL	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-13	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GENZ-99067 IN RAT PLASMA (EDTA) BY LIQUID CHROMATOGRAPHY/TANDDEM MASS	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GENZ-99067 IN DOG PLASMA (EDTA) BY LIQUID CHROMATOGRAPHY/TANDDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS/MS)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	In Vitro Evaluation of the Permeability of Genz-99067 using Caco-2 Cells (DMPK10-R047)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	Permeability Determination of Eliglustat with Internal Permeability Standards Metoprolol Tartrate and Ranitidine HCl Using the In Situ Single Pass Rat Perfusion Assay (DMPK10-R054)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic Study of Genz-99067 After a Single Intravenous and Oral Administration of Genz-112638 to Male and Female C57BL/6 Mice (DMPK11-R028)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.2-4	Pharmacokinetic Study of Genz-99067 Following a Single Intravenous and Oral Administration of Genz-112638 to Sprague-Dawley Rats (DMPK11-R025)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	Pharmacokinetic Study of Genz-99067 Following a Single Intravenous and Oral Administration of Genz-112638 to Male and Female Beagle Dogs (DMPK11-R027)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-6	Pharmacokinetic Study of Genz-99067 Following a Single Intravenous and Oral Administration of Genz-112638 to Male Cynomolgus Monkeys (DMPK11-R059)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	Protein Binding of Genz-99067 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma Using Rapid Equilibrium Dialysis (RED) and LC-MS/MS (DMPK11-R031)	■	~20■年 ■月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	Determination of Red Blood Cell Partitioning of Genz-99067 in Rat, Dog and Human Whole Blood Using [¹⁴ C]-Genz-112638 (DMPK11-R030)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.3-3	Quantitative Tissue Distribution Using Whole-Body Autoradiography Following a Single, Oral Dose of [¹⁴ C]Genz-99067 (125 mg/kg) to Cyclosporin A Pretreated and Untreated Male, CF-1 and Untreated PGP-Deficient Mice (GT-157-PK17)	■	~20■年 ■月	■	社内資料	評価資料
4.2.2.3-4	Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Mass Balance Study in Sprague-Dawley Rats Following Single Administration of [¹⁴ C]Genz-112638 by Intravenous Injection and Oral Gavage (GT-157-PK-1)	■	~20■年 ■月	■	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.3-5	Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Mass Balance of Radioactivity in Sprague-Dawley Rats Following Single Oral Administration of ¹⁴ C-Genz-112638 With and Without Pretreatment with Unlabelled Genz-112638 (GT-157-PK-10)		~20██年 ██月		社内資料	評価資料
4.2.2.3-6	Quantitative Whole Body Autoradiography of Rats Following Oral Administration of ¹⁴ C-Genz-112638 (DMPK09-R001)		~20██年 ██月		社内資料	評価資料
4.2.2.3-7	[¹⁴ C]-Genz-112638 / PLT0266 Placental transfer of radioactivity in female Sprague-Dawley rats following a single oral dose of [¹⁴ C]-Genz-112638 at 30 mg/kg (PI T0266)		~20██年 ██月	Sanofi, Germany	社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.4-1	Stability of Genz-99067 in Rat, Dog and Human Whole Blood (DMPK11-R029)		~20██年 ██月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-2	In Vitro Metabolic Stability of Genz-99067 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes (DMPK11-R035)		~20██年 ██月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-3	In Vitro Metabolic Stability of Genz-99067 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes (DMPK11-R036)		~20██年 ██月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-4	In Vitro Metabolic Profiles of [¹⁴ C]Genz-99067 in Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes and Hepatocytes (DMPK10-R025)		~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-5	In Vitro Metabolic Profiles of [¹⁴ C]-Genz-99067 in Human Recombinant CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 Enzymes (DMPK11-R043)		~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-6	Genz-99067 Metabolic Pathway Elucidation Using Cryopreserved Human Hepatocytes Suspensions (DMPK12-R005)		~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.4-7	Metabolic Profiles of Genz-99067 in Rat Plasma Following Oral Administration of [¹⁴ C]-Genz-112638/ Amendment 1 (DMPK11-R044A1)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-8	Metabolic Profiles of Genz-99067 in Dog Plasma Following Oral Administration of [¹⁴ C]-Genz-112638 (DMPK11-R045)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-9	Identification of Metabolites of Genz-99067 in Plasma and Urine from Preclinical Species and Comparison to Human/ Amendment 1 (DMPK13-R003A1)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-10	Exposure of Genz-99067 and Its Metabolites in Rat Following Oral Administration of [¹⁴ C]-Genz-112638 (DMPK11-R019)	■	~20■年 ■月	■	社内資料	評価資料
4.2.2.4-11	Pharmacokinetics of Genz-99067, and Its Three Metabolites, Genz-399207, Genz-399240 and Genz-682042, Following a Single Oral Administration of Genz-112638 to Female New Zealand White Rabbits (DMPK12-R003)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.4-12	Exposure of Genz-99067 and Its Metabolites in Dog Following Oral Administration of [¹⁴ C]-Genz-112638 (DMPK11-R024)	■	~20■年 ■月	■	社内資料	評価資料
4.2.2.4-13	Pharmacokinetic Study of Genz-99067, and Its Ten Metabolites Following a Single Oral Administration of Genz-112638 to Male Cynomolgus Monkey (DMPK11-R092)	■	~20■年 ■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.2.5 排泄

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.5-1	Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Mass Balance Study in Beagle Dogs Following Single Administration of [¹⁴ C]Genz-112638 by Intravenous Injection and Oral Gavage (GT-157-PK-2)	■■■■■	~20■■年 ■■月	■■■■■	社内資料	評価資料
4.2.2.5-2	Genz-112638 / MIL0071 - Milk excretion of radioactivity after a single oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]-Genz-112638 to lactating Sprague-Dawley rats	■■■■■	~20■■年 ■■月	Sanofi, Germany	社内資料	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）：該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.7-1	Pharmacokinetic Study of Genz-399240 Following a Single Intravenous or Oral Administration of Genz-399240 to Male Sprague-Dawley Rats (DMPK12-R004)	■■■■■	~20■■年 ■■月	Genzyme, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-2	Pharmacokinetic Study of Genz-399240 Following Subcutaneous Administration to Male Sprague-Dawley Rats (DMPK11-R087)	■■■■■	~20■■年 ■■月	■■■■■	社内資料	評価資料
4.2.2.7-3	Pharmacokinetics of Genz-99067 Following a Single Oral Administration of Genz-112638 to Male and Female D409V/null Mice (DMPK11-R058)	■■■■■	~20■■年 ■■月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-4	Prediction of the Pharmacokinetics of Genz-99067, the Free Base of Genz-112638, in Human from In Vitro and In Vivo Pharmacokinetic Data of Genz-99067 in Mouse, Rat, Dog, and Monkey (DMPK12-R062)	■■■■■	~20■■年 ■■月	Sanofi, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	Genz-112638: A Single Dose Intravenous Infusion Toxicity Study With a 14-Day Recovery Period in Sprague-Dawley Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.1-2	An Acute and 10-Day Range Finding Oral Gavage Toxicity Study of Genz-112638 in the Albino Rat		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.1-3	Maximum Tolerated Dose and 10-Day Range Finding Oral (Capsule) Toxicity Study of Genz-112638 in the Beagle Dog		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	4-Day Toxicity Study by Dietary Admixture in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	2-Week Palatability Study By Dietary Admixture in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	2-Week Palatability Study by Dietary Admixture in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	Genz-112638: 13 Week Dietary Preliminary Study in the Mouse		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study with Genz-112638 (with a 14-Day Recovery) in Albino Rat		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	26-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Rats Followed by an 8-Week Treatment-Free Period		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study with Genz-112638 (with a 14-Day Recovery) in the Beagle Dog		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.2-8	13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle Dogs Followed by a 4-Week Treatment-Free Period		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.2-9	52-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle Dogs Followed by an 8-Week Treatment-Free Period		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-2	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	Bone Marrow Micronucleus Test by Oral Route in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験：該当なし

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.4.1-1	Dietary Carcinogenicity Study in Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-2	Carcinogenicity Study by Oral Route (Gavage) in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験：該当なし

4.2.3.4.3 その他の試験：該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation by Oral Route (Gavage) in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-2	4-Week Toxicity Study by Twice Daily Oral (Gavage) Administration to Mature Rats Followed by a Treatment-Free Period		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-3	4-Week Study by Twice Daily Oral Administration to Mature Cynomolgus Monkeys Followed by A Treatment-Free Period		~ 20 年 月		社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Route (Gavage) in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.3.5. 2-2	Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Route (Gavage) in Rats	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.5. 2-3	Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Route (Gavage) in Rabbits	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.5. 2-4	Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Route (Gavage) in Rabbits	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5. 3-1	Study for Effects on Pre- and Post-Natal Development by the Oral Route (Gavage) in Rats	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5. 4-1	Genz:112638 Oral (Gavage) Administration Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.5. 4-2	Genz-112638: Oral (Gavage) Administration 10-Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験：該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7. 5-1	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes	██████	20██年██月 ~██年██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.7. 5-2	Bacterial Reverse Mutation Test	██████	20██年██月 ~20██年██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.7. 5-3	13-Week Toxicity Study by the Subcutaneous Route in Rats Followed by a 4-week Treatment-Free Period	██████	20██年██月 ~██年██月	██████	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.6-1	Bacterial Reverse Mutation Test	██████	20██年██月～██月	██████	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-2	Bacterial Reverse Mutation Test	██████	20██年██月～██月	Sanofi, Germany	社内資料	参考資料

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	A Pilot Study to Compare the Behavioral Outcomes Following Drug-Induced Peripheral Neuropathy in the Rat	██████	～20██年██月	██████	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-2	Review of Lymphoid Tissues from Six Studies Performed in the Dog or Rat with Genz-112638	██████	～20██年██月	██████	社内資料	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebrosidase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. <i>Curr Opin Investig Drugs</i> . 2010
4.3-2	Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2006;1758(12):2057-79.
4.3-3	McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, Shayman JA, Grabowski GA, Aerts JM, Cheng SH, Copeland DP, Marshall J. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. <i>Mol Genet Metab</i> . 2007;91(3):259-67.
4.3-4	Rothman RB, Baumann MH. Serotonergic drugs and valvular heart disease. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2009;8(3):317-29.
4.3-5	Salari P, Abdollahi M. Systematic review of modulators of benzodiazepine receptors in irritable bowel syndrome: is there hope? <i>World J Gastroenterol</i> . 2011;17(38):4251-7.
4.3-6	Bornstein JC. Purinergic mechanisms in the control of gastrointestinal motility. <i>Purinergic Signal</i> . 2008 Sep;4(3):197-212.
4.3-7	Iovino P, Azpiroz F, Domingo E, Malagelada JR. The sympathetic nervous system modulates perception and reflex responses to gut distention in humans. <i>Gastroenterology</i> . 1995;108(3):680-6.
4.3-8	Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, Gershon MD. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. <i>J Neurosci</i> . 2006;26(10):2798-807.
4.3-9	Nemeth PR, Gullikson GW. Gastrointestinal motility stimulating drugs and 5-HT receptors on myenteric neurons. <i>Eur J Pharmacol</i> . 1989;166(3):387-91.
4.3-10	Schulz R, Wüster M, Herz A. Centrally and peripherally mediated inhibition of intestinal motility by opioids. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol</i> . 1979;308(3):255-60.
4.3-11	Talley NJ. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 1992;6(3):273-89.
4.3-12	Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2007 Feb;16(2):181-94.
4.3-13	Walden CM, Butters TD, Dwek RA, Platt FM, van der Spoel AC. Long-term non-hormonal male contraception in mice using N-butyldeoxyojirimycin. <i>Hum Reprod</i> . 2006 May;21(5):1309-15.
4.3-14	Amory JK, Muller CH, Page ST, Leifke E, Pagel ER, Bhandari A et al. Miglustat has no apparent effect on spermatogenesis in normal men. <i>Hum Reprod</i> . 2007 Mar;22(3):702-7.
4.3-15	Bieler GS, Williams RL. Ratio estimates, the delta method, and quantal response tests for increased carcinogenicity. <i>Biometrics</i> . 1993;49(3):793-801.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

4.3-16	Tifft CJ, Proia RL. Stemming the tide: glycosphingolipid synthesis inhibitors as therapy for storage diseases. <i>Glycobiology</i> . 2000;10(12):1249-58.
4.3-17	Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. (2010) Chapter 146: Gaucher Disease. In <i>The online metabolic and molecular bases of inherited disease</i> . McGraw Hill.
4.3-18	Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. <i>Lancet</i> . 2000;355(9214):1481-5.
4.3-19	Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2008;4(2):425-31.
4.3-20	Xu YH, Quinn B, Witte D, Grabowski GA. Viable mouse models of acid beta-glucosidase deficiency: the defect in Gaucher disease. <i>Am J Pathol</i> . 2003;163(5):2093-101.
4.3-21	Marshall J, McEachern KA, Chuang WL, Hutto E, Siegel CS, Shayman JA, Grabowski GA, Scheule RK, Copeland DP, Cheng SH. Improved management of lysosomal glucosylceramide levels in a mouse model of type 1 Gaucher disease using enzyme and substrate reduction therapy. <i>J Inherit Metab Dis</i> .
4.3-22	Banjar H, Tulbah A, Ozand P. Pediatric pulmonary Gaucher disease: Two patterns of lung involvement. <i>Ann Saudi Med</i> . 1997;17(4):464-7.
4.3-23	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharm Res</i> . 1993 Jul;10(7):1093-5.
4.3-24	Ring BJ, Chien JY, Adkison KK, Jones HM, Rowland M, Jones RD et al, PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 3: Comparative assessment of prediction methods of human clearance. <i>J Pharm Sci</i> . 2011; 100(10):4090-110.
4.3-25	The Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food additives series 65.2011.
4.3-26	食品安全委員会添加物専門調査会、添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」第120回添加物専門調査会資料 2013.
4.3-27	WHO Technical Report Series 966. Evaluation of certain food additives and contaminants.
4.3-28	WHO Technical Report Series 940. Evaluation of certain food additives and contaminants.
4.3-29	The Sixty-Seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food additives series 58.2007.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.1-1	A Single Center, Cross-Over, In-patient, Cohort Study Evaluating the Safety, Food effect, and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Healthy Male Subjects (治験実施計画書番号: GZGD00404)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]年[REDACTED]月	米国1施設	J Clin Pharmacol 2011; 51: 695-705	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	A Pilot, Phase 1, Single-Site, Single-Dose, Randomized, Open-Label, Two-Treatment, Two-Sequence, Four-Period Replicated Crossover Study Evaluating the Within-Subject Pharmacokinetic Variability and Relative Bioavailability of the Phase 3 and Common Blend Formulations of Eliglustat in Healthy Adult Subjects (治験実施計画書番号: GZGD03811)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書：該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	CTBR140045 - VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GENZ-99067 IN HUMAN PLASMA (EDTA) BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS/MS)	[REDACTED]	[REDACTED]~20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.1.4-2	CTBR140046 - PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF GENZ-99067 IN HUMAN URINE BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS/MS)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.1.4-3	CRL141364 -Validation of a Method for the Determination of Genz-99067 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MSMS)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.1.4-4	DMPK12-R063 - Method Validation for the Quantitation of Genz-99067 in K ₃ EDTA Human Plasma by APCI LC-MS/MS	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.1.4-5	CRL141505 - Long-term Matrix Stability Assessment of Genz-99067 in Human Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.1.4-6	DMPK13-R002 - Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Genz-99067 in human plasma (K ₃ EDTA) and Cross Validation of Method from American Population to Chinese Population and from [REDACTED]	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.2.2-1	DMPK08-R035 - Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Genz-99067 Using Recombinant CYP450s, CYP450 Isozyme Selective Chemical Inhibitors and CYP450 Isozyme Activity Correlation Analysis in Liver Microsomes	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-2	DMPK11-R015 - Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Genz-99067 at 0.01 and 0.05 µM Concentrations using Recombinant CYP450 and CYP450 Isozyme Selective Chemical Inhibitors in Liver Microsomes	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-3	DMPK11-R034 - Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Genz-99067 at 0.01 and 0.05 µM Concentrations using CYP450 Isozyme Selective Chemical Inhibitors in Liver Microsomes of CYP2D6 Poor Metabolizer Phenotype	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-4	DMPK11-R081 - Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of Metabolites of Genz-99067 using Recombinant CYP450 Enzymes	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-5	DMPK08-R040 - In Vitro Assessment of the Induction Potential of Genz-112638 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.2.2-6	DMPK08-R048 - In Vitro Assessment of the Cytochrome P450 Induction Potential of Genz-112638 in Primary Cultures of Cryopreserved Human Hepatocytes	[REDACTED]	~20[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.2.2-7	DMPK11-R079 - In Vitro Evaluation of Ten Eliglustat Metabolites as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	██████	~20██年 ██月	██████████████████	社内資料	参考資料
5.3.2.2-8	DMPK08-R034 - Human Cytochrome P450 Inhibition Study of Genz-99067 in Liver Microsomes	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-9	DMPK08-R036 - Cytochrome P450 Time-Dependent Inhibition Study of Genz-112638 in Human Liver Microsomes	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-10	DMPK11-R040 - In Vitro Evaluation of Ten Metabolites of Genz-112638 as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes in Liver Microsomes	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-11	DMPK11-R033 - Human Cytochrome P450 Time-Dependent Inhibition Study of Genz-112638 in Recombinant CYP2D6	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-12	DMPK10-R022 - Human Cytochrome P450 2D6 Time-Dependent Inhibition Study of Genz-99067 in Suspensions of Primary Human Hepatocytes	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-13	DMPK09-R049 - Structure Elucidation of the Metabolites of Genz-99067 in Human Plasma Following Oral Administration of [¹⁴ C]-Genz-112638 (GZG02107)	██████	~20██年 ██月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.2-14	DMPK11-R084 - Metabolic Profiles of Genz-99067 in Human Urine Following the Oral Administration of Eliglustat	██████	~20██年 ██月	Sanofi, USA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.2.3-1	DMPK10-R048 - Computer Simulation of Human Oral Absorption of Genz-99067 Using GastroPlus™	■■■■■	~20■■年 ■■月	Genzyme, USA	社内資料	参考資料
5.3.2.3-2	DMPK10-R020 -In Vitro Interaction Studies of Genz-112638 with P-gp (MDR1/ABCB1) in the Vesicular Transport Assay and in Bidirectional Transport (P _{app}) Studies on MDCKII-MDR1	■■■■■	20■■年■■月 ~20■■年■■月	■■■■■	社内資料	参考資料
5.3.2.3-3	DMPK11-R080 - In Vitro Evaluation of Ten Eliglustat Metabolites as Inhibitors of P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2	■■■■■	20■■年■■月 ~20■■年■■月	■■■■■	社内資料	参考資料
5.3.2.3-4	DMPK11-R039 - In Vitro Evaluation of Genz-112638 as an Inhibitor and as a Substrate for Human BCRP	■■■■■	20■■年■■月 ~20■■年■■月	■■■■■	社内資料	参考資料
5.3.2.3-5	DMPK13-R027 - In Vitro Evaluation of Eliglustat as an Inhibitor of Human BSEP Transporter	■■■■■	20■■年■■月 ~■■月	■■■■■	社内資料	参考資料
5.3.2.3-6	DMPK10-R019 -In Vitro Interaction Studies of Genz-112638 with human MRP1 (ABCC1), MRP2 (ABCC2), MRP3 (ABCC3), MRP4 (ABCC4) and MRP5 (ABCC5) ABC (efflux) Transporters and with human OATP1B1(OATP2, OATP-C), OATP1B3 (OATP8), OATP2B1 (OATP-B), OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 Uptake Transporters	■■■■■	~20■■年 ■■月	■■■■■	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	A Single Center, Single-Dose, Dose-Escalating, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, In-patient, Phase 1a Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Healthy Male Subjects (治験実施計画書番号: GZGD00103)	[Redacted]	20[]年[]月~[]月	米国1施設	J Clin Pharmacol 2011; 51: 695-705	参考資料
5.3.3.1-2	A Single Center, Multi-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, In-patient, Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Healthy Male and Female Subjects (治験実施計画書番号: GZGD00204)	[Redacted]	20[]年[]月~[]月	米国1施設	J Clin Pharmacol 2011; 51: 695-705	参考資料
5.3.3.1-3	An Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Genz-112638 and the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-Genz-112638 in Male Subjects (治験実施計画書番号: GZGD02107)	[Redacted]	20[]年[]月~[]月	米国1施設	社内資料	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書：該当なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書：該当なし

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.4-1	An Open-Label Fixed-sequence Study in Healthy Male and Female Subjects to Characterize the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses of Genz-112638 Administered With and Without Paroxetine (治験実施計画書番号: GZGD02007)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料
5.3.3.4-2	An Open-Label Fixed-sequence Study in Healthy Male and Female Subjects to Characterize the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Oral Doses of Genz-112638 Administered With and Without Ketoconazole (治験実施計画書番号: GZGD01807)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料
5.3.3.4-3	An Open-Label Fixed-sequence Study in Healthy Female Subjects to Characterize the Effect of Multiple Oral Doses of Genz-112638 on the Pharmacokinetics of Norethindrone and Ethinyl Estradiol (治験実施計画書番号: GZGD02707)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料
5.3.3.4-4	A Three-Period, Open-Label, Randomized Crossover study with a Fixed-sequence Fourth Period in Healthy Subjects to Characterize the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of Genz-112638 Administered Alone and with Either Maalox®, Tums®, or Protonix® (治験実施計画書番号: GZGD01907)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.3.4-5	An Open-Label Fixed-Sequence Crossover Study in Healthy Adult Subjects to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of Genz-112638 Administered With and Without Rifampin (治験実施計画書番号: GZGD02407)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料
5.3.3.4-6	A Single-Site, Open-Label, Fixed-Sequence Phase 1 Study Evaluating the Effect of Eliglustat (Genz-112638) on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of Digoxin in Healthy Adult Subjects (治験実施計画書番号: GZGD03610)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料
5.3.3.4-7	A Single-Site, Open-Label, Fixed-Sequence Phase 1 Study Evaluating the Effect of Eliglustat (Genz-112638) on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Metoprolol in Healthy Adult Subjects (治験実施計画書番号: GZGD04112)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国1施設	社内資料	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.3.5-1	[REDACTED] - Population PK Model Development for Eliglustat and Concentration QT, PR, QRS and Heart Rate Analyses	[REDACTED]	[REDACTED]~20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料
5.3.3.5-2	[REDACTED] - QUANTITATIVE PREDICTION OF THE SYSTEMIC EXPOSURE OF GENZ-112638 USING PRIOR IN VITRO AND IN VIVO DATA: POTENTIAL FOR DRUG- DRUG INTERACTIONS AS A VICTIM	[REDACTED]	[REDACTED]~20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.3.5-3	■■■■■ QUANTITATIVE PREDICTION OF DRUG-DRUG INTERACTIONS INVOLVING GENZ-112638 (AS THE VICTIM) AND FLUCONAZOLE (CYP3A4) AND TERBINAFINE (CYP2D6) AS PERPETRATORS	■■■■■	■■■■■ ~20■■年 ■■月	■■■■■	社内資料	参考資料
5.3.3.5-4	■■■■■ - Eliglustat population pharmacokinetic model simulations for individual exposure estimation using final model from study POH0373	■■■■■	■■■■■ ~20■■年 ■■月	Sanofi, US	社内資料	参考資料
5.3.3.5-5	■■■■■ - Pharmacokinetic/Efficacy Modeling for CYP2D6 Phenotype Guided Eliglustat Dosing	■■■■■	■■■■■ ~20■■年 ■■月	Sanofi, US	社内資料	参考資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Determine if Genz-112638 Delays Cardiac Repolarization as Determined by the Measurement of QT/QTc Interval in Healthy Subjects (治験実施計画書番号: GZGD01707)	■■■■■	20■■年 ■■月~■■月	米国1施設	社内資料	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	A Sub-study of Exploratory Biomarker Responses to Genz-112638 in Patients Participating in GZGD00304: A Phase 2, Open-label, Multi-center Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher Type 1 Patients (治験実施計画書番号: GZGD03310)	■■■■■	20■■年 ■■月~進行中	ロシア、アルゼンチン、米国、イスラエル及びメキシコの7施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Confirming the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 (ENGAGE) (治験実施計画書番号: GZ GD02507)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～進行中	ラテンアメリカ、米国、カナダ、中東、北アフリカ、インド及びヨーロッパの18施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Open-Label, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Reached Therapeutic Goals with Enzyme Replacement Therapy (ENCORE) (治験実施計画書番号: GZ GD02607)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～進行中	ラテンアメリカ、米国、カナダ、オーストラリア、中東及びヨーロッパの34施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-3	A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Daily versus Twice Daily Dosing of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Demonstrated Clinical Stability on a Twice Daily Dose of Genz-112638 (EDGE) (治験実施計画書番号: GZ GD03109)	[REDACTED]	20[REDACTED]年6月～進行中	日本、中国、インド、オーストラリア、ロシア、ブラジル、米国、カナダ及びヨーロッパの44施設	社内資料	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher Type 1 Patients (治験実施計画書番号: GZ GD00304)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～進行中	ロシア、アルゼンチン、米国、イスラエル及びメキシコの7施設	Blood. 2010a;116: 4095-8. Blood. 2010b;116: 893-9.	評価資料

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Eliglustat Integrated Summary of Safety (ISS)	—	—	—	社内資料	参考資料
5.3.5.3-2	Skeletal Effects of Eliglustat in Gaucher Disease Type 1 - Integrated Bone Paper	■	—	—	社内資料	参考資料
5.3.5.3-3	Module 2.7.3 付録3:追加解析帳票	—	—	—	社内資料	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	HISTORICAL CONTROL ANALYSIS: A COMPARISON OF ELIGLUSTAT PHASE 2 STUDY DATA WITH CERAZYME AND CEREDASE STUDY DATA FOR CHANGES FROM BASELINE IN SPECIFIC GAUCHER DISEASE-RELATED EFFICACY PARAMETERS	—	—	—	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書：該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
該当なし	臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP, Ghauharali K, Sprenger R, Boot RG et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. Acta Paediatrica. 2008;97:7-14.
5.4-2	Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α -glucosidases, but not β -galactosidases. J Inher Metab Dis. 2012; 35: 949-54.
5.4-3	Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. Heart Rhythm. 2005;2:S9-S15.
5.4-4	Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. J Clin Densitom. 2008;11:75- 91.
5.4-5	Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324:1464-70.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-6	Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, Algur N, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2005;46:837-844.
5.4-7	Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of Potent CYP2D6 Inhibition by Paroxetine on Atomoxetine Pharmacokinetics. <i>J Clin Pharmacol</i> 2002; 42: 1219-1227.
5.4-8	Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2002; 71(3): 115-21.
5.4-9	Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type 1 Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2008 Jun; 31(3):337-49.
5.4-10	Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Langeveld M, Mannens MMAM, Bour LJ, et al. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotypes. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2011;46(1):39-41.
5.4-11	Bril A, Gout B, Bonhomme M, Landais L, Faivre JF, Linee P, et al. Combined potassium and calcium channel blocking activities as a basis for antiarrhythmic efficacy with low proarrhythmic risk: experimental profile of BRL-32872. <i>J Pharmacol Exp Therap.</i> 1996;276:637-646.
5.4-12	Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008 Feb; 79(2):219-22.
5.4-13	Cerezyme [®] (imiglucerase for injection) Summary of Product Characteristics (SmPC). Genzyme Europe BV. 2012.
5.4-14	Cerezyme [®] (imiglucerase for injection) Prescribing Information. Genzyme Corporation. 2005.
5.4-15	Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. <i>Arch Intern Med.</i> 2000;160:2835-2843.
5.4-16	Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh 1 C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. <i>J Am Med Assoc.</i> 2009;301(24):2571-2577.
5.4-17	Cherin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, et al. The neurological manifestations of gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2010 Aug; 33(4):331-8.
5.4-18	COMP. Grounds for the Opinion on the Orphan Medical Product Designation of Eliglustat. 2007.
5.4-19	Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. <i>Lancet.</i> 2000;355:1481-1485.
5.4-20	Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2001;24(S2):106-121.
5.4-21	Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebrosidase synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. <i>Curr Opin Investig Drugs.</i> 2010;11:1169-81.
5.4-22	Cox TM, Amato D, Hollak CEM, Luzy C, Silkey M, Giorgino R, et al. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2012;7:102.
5.4-23	Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. <i>J Cell Sci.</i> 2011;124(Pt 7):991-998.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-24	de Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. <i>Blood</i> . 2006;108:830-835.
5.4-25	Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. <i>Medicine</i> . 2011;90(1):52-60.
5.4-26	deMayo RF, Haims AH, McRae MC, Yang R, Mistry PK. Correlation of MRI-based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. <i>Am J Radiol</i> . 2008;191:115-123
5.4-27	Elelyso™ (taliglucerase alfa) Prescribing information. Pfizer Inc. 2012.
5.4-28	Elstein D, Hollak C, Aerts JMFG, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat in type 1 Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2004;27:757-766.
5.4-29	EMA. Zavesca: European Public Assessment Report (EPAR) - Scientific Discussion. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000435/WC500046721.pdf . Last accessed: 28 January 2014.
5.4-30	EMA Committee for Medicinal Products for human use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, adopted January 2010
5.4-31	FDA CDER. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System (August 2000).
5.4-32	Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al. Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. <i>Clin pharmacol Ther</i> . 2009;85(2):173-81.
5.4-33	France CR, France JL, Himawan LK, Stephens KY, Frame-Brown TA, Venable GA, et al. How afraid are you of having blood drawn from your arm? A simple fear question predicts vasovagal reactions without causing them among high school donors. <i>Transfusion</i> . 2013;53(2):315-21.
5.4-34	Fukumoto S, Iwamoto T, Sakai E, Yuasa K, Fukumoto E, Yamada A, et al. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: osteoclast differentiation regulated by glycosphingolipids. <i>J Pharm Sci</i> . 2006;100:195-200.
5.4-35	Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. <i>Neurology</i> . 2008;70(24):2277-2283.
5.4-36	Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> . 2006;17(11):1172-1176.
5.4-37	Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. <i>Am J Cardiol</i> . 2003;91(8):1006-1008.
5.4-38	Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. <i>Mol Genet Metab</i> . 2011;104:438-447.
5.4-39	Goldblatt J, Fletcher JM, McGill J, Szer J, Wilson M. Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia. <i>Blood Cell Mol Dis</i> . 2011;46:107-110.
5.4-40	Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Ben Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. <i>Am J Hematol</i> . 2013;88:166-171.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-41	Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. <i>Ann Intern Med.</i> 1995;122(1):33-39.
5.4-42	Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. <i>Baillieres Clin Haematol.</i> 1997 Dec;10(4):635-56.
5.4-43	Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. <i>Genet Test.</i> 1997;1(1):5-12.
5.4-44	Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, Hollak C 1 EM, Zhang L, Yee J, et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. <i>Genet Med.</i> 2009;11(2):92-100.
5.4-45	Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. In: Valle D. et al, eds. <i>The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.</i> New York: NY: McGraw-Hill; 2010: Chapter 146. DOI Reference Number: http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.176 . Accessed June 2013.
5.4-46	Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2011;46:75-84.
5.4-47	Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. <i>Pharm Res.</i> 2008;25(1):237-41.
5.4-48	Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? <i>Acta Neurol Scand.</i> 2007 Apr; 115(4):275-8.
5.4-49	Hammer MB, Eleuch-Fayache G, Schottlaender LV, Nehdi H, Gibbs JR, Arepalli SK, et al. Mutations in GBA2 cause autosomal-recessive cerebellar ataxia with spasticity. <i>Am J Hum Genet.</i> 2013;92(2):245-251.
5.4-50	Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Skaar TC, Müller DJ, Gaedigk A, Stingl JC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics.</i> 2013; 93(5):402-408.
5.4-51	Hilgard J, Ezri MD, Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour Holter recordings. <i>Am J Cardiol.</i> 1985;55(8):1005-1008.
5.4-52	Hollak CEM, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type 1 Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2001; 24 (Suppl 2): 97-105.
5.4-53	Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B. Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2009 Sep; 18(9):770-7.
5.4-54	Hruska KS, Goker-Alpan O, Sidransky E. Gaucher disease and the synucleinopathies. <i>J Biomed Biotechnol.</i> 2006(3):1-6.
5.4-55	Ida H, Iwasawa K, Kawame H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. <i>Hum Genet.</i> 1995;95:717-720
5.4-56	Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher Disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 1998;24(5):73-81.
5.4-57	Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. <i>Hum Genet.</i> 1999;105:120-126.
5.4-58	Ingelman-Sundberg M., Daly AK., Nebert DW., and Sim SC. CYP2D6 Allele Nomenclature. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm . Updated 27 May 2013. Accessed 12 Aug 2013.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-59	Johnson TK, Gonzalez R, Kasliwal RK, Lear JL, Feyerabend AJ, Dienhart DG, et al. Distribution of a breast-directed I-131-radiolabeled monoclonal antibody in blood and bone marrow: implications for radiation immunotherapy. <i>Radiol.</i> 1992;182(1):107-114.
5.4-60	Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, et al. Skeletal Improvement in Patients with Gaucher Disease Type 1: A Phase 2 Trial of Oral Eliglustat. <i>Skeletal Radiol</i> 2013; Submitted.
5.4-61	Kazierad DJ, Schlanz KD, Bottorff MB. Beta blockers. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. <i>Applied pharmacokinetics, Principles of therapeutic drug monitoring.</i> Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc; 1992:19-21.
5.4-62	Kesselheim AS, Avorn J. The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2013;12:425-431.
5.4-63	Kharasch ED, Walker A, Hoffer C, Sheffels P. Evaluation of first-pass cytochrome P4503A (CYP3A) and P-glycoprotein activities using alfentanil and fexofenadine in combination. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2005;45(1):79-88.
5.4-64	Kinder C, Tamburro P, Kopp D, Kall J, Olshansky B, Wilber D. The clinical significance of nonsustained ventricular tachycardia: current perspectives. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 1994;17(4 pt 1):637-664.
5.4-65	Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. <i>Mol Genet Metab.</i> 2009;96(4):164-170.
5.4-66	Kojic EM, Hardarson T, Sigfusson N, Sigvaldason H. The prevalence and prognosis of third-degree atrioventricular conduction block: the Reykjavik study. <i>J Intern Med.</i> 1999 Jul;246(1):81-6.
5.4-67	Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2006;1758:2057-2079.
5.4-68	Kozelj M, Zver S, Zadnik V. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function in Type 1 Gaucher's Disease. <i>Adv Hematol.</i> 2010;2010:820843.
5.4-69	Kuter DJ, Mehta A, Hollak CEM, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2013;51:116-124.
5.4-70	Lachmann RH, Platt FM. Substrate reduction therapy for glycosphingolipid storage disorders. <i>Exp Opin Invest Drugs.</i> 2001;10(3):455-466.
5.4-71	Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. <i>Quart J Med.</i> 2004;97:199-204.
5.4-72	Lanoxin® (digoxin) Prescribing Information. GlaxoSmithKline. 2013.
5.4-73	Lau YY, Huang Y, Frassetto L, Benet LZ. Effect of OATP1B Transporter Inhibition on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Volunteers. <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics.</i> 2007; 81(2):194-204.
5.4-74	Lee JY, Lee BH, Kim GH, Jung CW, Lee J, Choi JH. Clinical and genetic characteristics of Gaucher disease according to phenotypic subgroups. <i>Kor J Pediatr.</i> 2012;55(2):48-53
5.4-75	Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. <i>Am J Kidney Dis.</i> 1990;16(4):275-82.
5.4-76	Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. <i>J Inher Metab Dis.</i> 2011;34(3):643-650.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-77	Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JMFG, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type 1 Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. <i>Am J Roentgenol.</i> 2002;179:961-965.
5.4-78	Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. <i>Br J Radiol.</i> 2002;75(S1):A13-A24.
5.4-79	Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. <i>Radiol.</i> 2003;229:554-561.
5.4-80	Marshall J, Ashe KM, Bangari D, McEachern KA, Chuang WL, Pacheco J, et al. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. <i>PLoS One.</i> 2010;5(11):e15033.
5.4-81	Martin E, Schule R, Smets K, Rastetter A, Boukhris A, Loureiro JL, et al. Loss of function of glucocerebrosidase GBA2 is responsible for motor neuron defects in hereditary spastic paraplegia. <i>Am J Hum Genet.</i> 2013;92:238-244.
5.4-82	Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman D 1 K. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. <i>Qual Life Res.</i> 1999;8(3):263-268
5.4-83	McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. <i>Mol Genet Metab.</i> 2007;91:259-267.
5.4-84	Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. <i>J Am Med Assoc.</i> 1999;281(3):249-254.
5.4-85	Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. <i>Mol Genet Metab.</i> 2002;77:91-98.
5.4-86	Mistry P. Therapeutic goals in Gaucher disease. <i>Rev Med Interne.</i> 2006;27:S30-S33.
5.4-87	Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. <i>Br J Haematol.</i> 2009;147(4):561-570.
5.4-88	Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 2010;107(45):19473-19478.
5.4-89	Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2011;46:66-72.
5.4-90	Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2013 Number 1, Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Listed in alphabetical order of disease or group of diseases.
5.4-91	Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type 1 Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2003;26(7):641-645.
5.4-92	Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. <i>Semin Hematol.</i> 2004;41(S5):4-14.
5.4-93	Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type 1 Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. <i>Clin Ther.</i> 2005;27(8):1215-1227.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-94	Pastores GM, Elstein D, Hrebíček M, Zimran A. Effect of miglustat 1 on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. <i>Clin Ther.</i> 2007;29(8):1645-54.
5.4-95	Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2004;12:87-92.
5.4-96	Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. <i>Hum Genet.</i> 1999;105:151-156.
5.4-97	Radin NS. Treatment of Gaucher disease with an enzyme inhibitor. <i>Glycoconjugate Journal.</i> 1996;13:153-157.
5.4-98	Raggat LJ and Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. <i>J Biol Chem.</i> 2010;285:25103-25108.
5.4-99	Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. The 2012 update. http://www.westgard.com/biodatabase1.htm .
5.4-100	Ridley CM, Thur KE, Shanahan J, Thillaiappan NB, Shen A, Uhl K, et al. Beta-glucosidase 2 (GBA2) activity and imino sugar pharmacology. <i>J Biol Chem.</i> 2013;288(36):26052-66.
5.4-101	Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. <i>Am J Roentgenol.</i> 2007;188(6):1521-1528.
5.4-102	Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady TJ, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. <i>J Bone Joint Surg.</i> 1986; 68A(6):802-808.
5.4-103	Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. <i>Pediatrics.</i> 1995;96:629-637.
5.4-104	Rowland-Yeo K, Jamei M, Yang J, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Physiologically based mechanistic modelling to predict complex drug-drug interactions involving simultaneous competitive and time-dependent enzyme inhibition by parent compound and its metabolite in both liver and gut - the effect of diltiazem on the time-course of exposure to triazolam. <i>Eur J Pharm Sci</i> 2010; 39:298-309.
5.4-105	Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2002; 28(2):288-296.
5.4-106	Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. <i>New Eng J Med.</i> 2009;361(17):1651-1661.
5.4-107	Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, 1 Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease with imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. <i>Clin Genet.</i> 2008;73:430-440.
5.4-108	Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. <i>N Engl J Med.</i> 2002;347(12):878-885.
5.4-109	Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. <i>Mol Gen Metab.</i> 2007;90:157-163.
5.4-110	Stinson JC, Pears JS, Williams AJ, Campbell RW. Use of 24 h ambulatory ECG recordings in the assessment of new chemical entities in healthy volunteers. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1995;39(6):651-656.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-111	Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 1985;64(5):310-322.
5.4-112	Sun D, Lennernas H, Welage LS, Barnett JL, Landowski CP, Foster D, et al. Comparison of Human Duodenum and Caco-2 Gene Expression Profiles for 12,000 Gene Sequences Tags and Correlation with Permeability of 26 Drugs. <i>Pharm Res</i> . 2002;19(10):1400-1416.
5.4-113	Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2010;33(3):291-300.
5.4-114	Tagami S, Inokuchi J, Kabayama K, Yoshimura, H, Kitamura F, Uemura S, Ogawa C, Ishii A, Saito M, Ohtsuka Y, Sakaue S, and Igarashi Y. Ganglioside GM3 Participates in the Pathological Conditions of Insulin Resistance. <i>J Biol Chem</i> . 2002; 277 (5) 3085-3092.
5.4-115	Thomas D, Kathofer S, Zhang W, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, et al. Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K ⁺ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels. <i>Br J Pharmacol</i> . 2003;140:996-1002.
5.4-116	Tifft CJ, Proia RL. Stemming the tide: glycosphingolipid 1 synthesis inhibitors as therapy for storage diseases. <i>Glycobiology</i> . 2000 Dec;10(12):1249-58.
5.4-117	Treiber A, Morand O, Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. <i>Xenobiotica</i> . 2007;37(3):298- 314.
5.4-118	van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JSA, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β levels in type 1 Gaucher disease. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2007;1772:788-796.
5.4-119	Venier RE, Igdoura SA. Miglustat as a therapeutic agent: prospects and caveats. <i>J Med Genet</i> . 2012;49(9):591-597.
5.4-120	Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2006;22(6):1045-1064.
5.4-121	Vpriv TM (velaglucerase alfa for injection) Prescribing Information. Shi 1 re Human Genetic Therapies, Inc. 2010. Revised in 2013.
5.4-122	Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. <i>Am J Med</i> . 2002;113:112-119.
5.4-123	Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme [®]) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. <i>Clin Genet</i> . 2007;71:576-588.
5.4-124	Weinreb NJ. The bone in Gacuher disease. <i>Eur Musculoskeletal Rev</i> . 2007; 33-36.
5.4-125	Weinreb N, Taylor J, Cox T, Yee J, vom Dahl S. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. <i>Am J Hematol</i> . 2008;83:890-895.
5.4-126	Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. <i>Am J Hematol</i> . 2008;83:896-900.
5.4-127	Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. <i>Genet Med</i> . 2010; 12 (1): 44-51.

1.12 添付資料一覧

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

5.4-128	Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher disease who were never treated with enzyme replacement therapy. <i>Crit Rev Oncogen.</i> 2013;18(3):177-195.
5.4-129	Wennekes T, Meijer AJ, Groen AK, Boot RG, Groener JE, van Eijk M, et al. Dual-action lipophilic iminosugar improves glycemic control in obese rodents by reduction of visceral glycosphingolipids and buffering of carbohydrate assimilation. <i>J Med Chem.</i> 2010;53(2):689-698.
5.4-130	Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. <i>Blood.</i> 2004;104:1253-1257.
5.4-131	Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. <i>J Bone Mineral Res.</i> 2007;22(1):119-126.
5.4-132	Williams G. The Skeletal System in Thyrotoxicosis. In: Braverman LE and Cooper DS, eds. <i>Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.</i> 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 469-470.
5.4-133	Yamashita T, Hashiramoto A, Haluzik M, Mizukami H, Beck S, Norton A, et al. Enhanced insulin sensitivity in mice lacking ganglioside GM3. <i>Proc Natl Acad Sci US.</i> 2003;100(6):3445-3449.
5.4-134	Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Rowland-Yeo K, Tucker GT and Rostami-Hodjegan A. Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. <i>Curr Drug Metab</i> 2008; 9: 384-393.
5.4-135	Zavesca [®] (miglustat) Package Insert. Actelion Pharmaceuticals US, Inc. 2010.
5.4-136	Zavesca [®] (miglustat) Summary of Product Characteristics (SmPC). Actelion Registration Ltd. 2013.
5.4-137	Zheng HX, Huang Y, Frassetto LA, et al. Elucidating rifampin's inducing and inhibiting effects on glyburide pharmacokinetics and blood glucose in healthy volunteers: unmasking the differential effects of enzyme induction and transporter inhibition for a drug and its primary metabolite. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2009;85(1):78-85.
5.4-138	Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Munoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. <i>Blood,</i> 2011;118:5767-5773.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫原性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書