

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サデルガカプセル100 mg
[一 般 名] エリグルスタット酒石酸塩
[申 請 者 名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

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

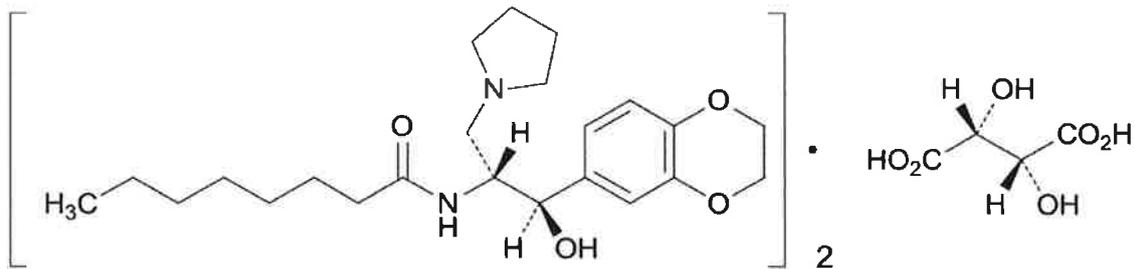
審査報告書

平成 27 年 2 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] サデルガカプセル 100 mg
[一般名] エリグルスタット酒石酸塩
[申請者名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 100 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：(C₂₃H₃₆N₂O₄)₂・C₄H₆O₆

分子量：959.18

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

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(23 薬) 第 241 号、平成 23 年 3 月 9 日付 薬食審査発 0309 第 11 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 6 日

[販 売 名] サデルガカプセル 100 mg
[一 般 名] エリグルスタット酒石酸塩
[申 請 者 名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のゴーシェ病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、催不整脈リスク、CYP2D6 表現型別の安全性、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 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。

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

審査報告 (1)

平成 27 年 1 月 5 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | サデルガカプセル 100 mg |
| [一 般 名] | エリグルスタット酒石酸塩 |
| [申 請 者 名] | ジェンザイム・ジャパン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 26 年 6 月 30 日 |
| [剤形・含量] | 1 カプセル中に、エリグルスタット酒石酸塩 100 mg を含有するカプセル剤 |
| [申請時効能・効果] | ゴーシェ病 I 型 |
| [申請時用法・用量] | 通常、成人にはエリグルスタット酒石酸塩として 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。投与にあたっては、患者の CYP2D6 表現型を確認し、Extensive Metabolizer (EM) 及び Intermediate Metabolizer (IM) 患者のみに投与すること。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

サデルガカプセル（以下、「本剤」）は、米国 Genzyme 社により開発されたエリグルスタット酒石酸塩（以下、「本薬」）を有効成分として含有するカプセル剤である。本薬は、グルコシルセラミドのセラミド部分に類似した構造を有しており、グルコシルセラミド合成酵素を阻害することにより、グルコシルセラミドの合成を阻害する。

ゴーシェ病は、グルコシルセラミドを分解するグルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異により、グルコセレブロシダーゼの活性が低下して生じる常染色体劣性遺伝疾患であり、グルコシルセラミドが主にマクロファージに進行的に蓄積し、肝臓、脾臓、骨髄、肺等の組織障害をもたらす¹。ゴーシェ病は I 型、II 型及び III 型に分類されており、I 型は中枢神経症状を伴わず、II 型及び III 型は中枢神経症状を伴うもので、II 型（急性神経障害型で、乳児期に発症し早期に死亡）と III 型（慢性神経障害型で、後期乳児期以降に発症し、成人期まで生存可能な症例あり）は重症度により分類されている²。ゴーシェ病の発生率は 100,000 人に 1 人と報告され³、本邦では 2003 年度から 2006 年度において医療費助成金を受給しているゴーシェ病患者は 51 例⁴、2008 年度のゴーシェ病登録者数は 43 例⁵と報告されている。本剤はゴーシェ病 I 型を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（23 薬）第 241 号）されている。

¹ Pastores GM, et al., *Semin Hematol*, 2004; 41: 4-14

² Grabowski, 2010, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*

³ Meikle PJ, et al., *J Am Med Assoc*, 1999, 281(3): 249-54, Pinto R, et al., *Eur J Hum Genet*, 2004; 12: 87-92, Poorthuis BJHM, et al., *Hum Genet*, 1999; 105: 151-6, *Orphanet reports Series*, 2013, Grabowski, 2010, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*

⁴ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書

⁵ 厚生労働科学研究費補助金 こども家庭総合研究事業 法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究 平成 21 年度報告書

現在、ゴーシェ病の治療薬として、隔週に点滴静脈内投与する酵素補充療法用製剤であるイミグルセラゼ（遺伝子組換え）が1998年3月に、ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）が2014年7月に承認されている。

今般、申請者は、第III相試験等により本剤のゴーシェ病I型に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は、2014年8月に米国において承認され、2014年12月現在、その他の国では承認されていない⁶。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～微黄褐色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、pH、解離定数、分配係数、吸湿性及び粒度分布について検討されている。

原薬の化学構造は元素分析、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR 及び ¹H-¹H、¹H-¹³C 相関）、液体クロマトグラフ-質量分析（HPLC-MS）、X線回折（単結晶及び粉末）、示差走査熱量測定、偏光顕微鏡法、熱重量分析、水分測定及び吸湿性により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、⁷及び⁸を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、重要品質特性（以下、「CQA」）として純度及び不純物を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づき重要工程パラメーター（以下、「CPP」）の特定及び管理戦略の検討もなされている。

全工程が重要工程とされている。また、重要中間体として⁸、⁹及び¹⁰が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（不純物）（HPLC）、純度試験（光学異性体）（HPLC）、対イオン（酒石酸）（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、熱分析（示差走査熱量測定法）、強熱残分、重金属（誘導結合プラズマ質量分析法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

⁶ 欧州では2013年9月に承認申請され、現在審査中（ヒト用医薬品委員会（CHMP）で2014年11月に承認が推奨されている）。

⁷

⁸

⁹

¹⁰

表1 原薬の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|---------------|-----|-------|--------------------------------|------|
| 長期保存試験 | パイロット 4ロット | 25℃ | 60%RH | ポリエチレンバック (二重) + 金属製ド ラム | ■ ヲ月 |
| 加速試験 | パイロット 4ロット | 40℃ | 75%RH | | ■ ヲ月 |

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレンバックに入れ、これを金属製ドラムで室温保存するとき、■ ヲ月と設定された。なお、長期保存試験は■ ヲ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬100mg（エリグルスタット遊離塩基として84mg）を含有する硬カプセル剤である。製剤には、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が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、秤量、造粒、乾燥・混合、カプセル充てん、包装からなる工程により製造される。重要工程として秤量、造粒及びカプセル充てん工程が設定され、乾燥・混合、カプセル充てん及び包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbDの手法を利用し、CQAとして溶出性、外観、定量、含量均一性、個別規格設定分解生成物、防湿のための一次包装の完全性を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づきCPPの特定及び管理戦略の検討もなされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV）、純度試験（HPLC）、製剤均一性（■（■））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|---------------|-----|-------|-------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット 3ロット | 25℃ | 60%RH | ブリスター 包装 | 24 ヲ月 |
| 加速試験 | パイロット 3ロット | 40℃ | 75%RH | | ■ ヲ月 |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ブリスター ■
■ 及び ■ を結合させた多層構造の ■
■ 及び ■ からなる熱シールコーティング
を施したアルミニウムフィルム) 包装で室温保存するとき、36 ヲ月と設定された。なお、長期保存試験は36 ヲ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 光学異性体の管理方針について

機構は、光学異性体を原薬でのみ管理することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、原薬の光学異性体は初期の製剤バッチにおいて検出限界以下であったこと、長期保存試験において光学異性体の増加は認められず、通常の保存条件下ではラセミ化が起こらないことから、製剤において光学異性体を管理する必要はないと判断したと説明した。

機構は、回答を了承した。

(2) 原薬の管理戦略について

機構は、原薬の管理戦略を決定するに至った経緯について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。予備的な欠陥モード解析から CPP となりうるパラメータを確定し、これらについて実験計画法による検討、反応条件の検討、不純物の添加試験等を行った。■■■■及び酒石酸塩形成の工程については詳細な欠陥モード解析、工程管理因子分析を行ったが■■■■■■■■■■反応及び■■■■分解の工程についてはこれらの検討は行わなかった。以上の検討に基づき、原薬の重要品質特性に対する管理戦略を決定した。

機構は、以下のように考える。■■■■■■■■■■反応及び■■■■分解の工程については、初期の要因分析において検討から除外され、その後の条件検討等がなされていないパラメータが存在することから、それらのパラメータが原薬の品質に与える影響が十分に検討されたとは言い難い。しかしながら、検討された範囲においては、工程内に適切な管理項目等が設定されており、規格及び試験方法も適切であることから、原薬の管理戦略に大きな問題はないと判断した。

(3) 製剤の管理戦略について

申請者は、製剤の管理戦略について以下のように説明している。目標製品品質プロファイル(以下、「QTPP」)を確立し、QTPP に影響を及ぼす CQA を特定した。CPP を特定するために、特性要因分析、実験計画法による検討、欠陥モード影響解析による検討を行った結果、製剤含量に影響のある原薬の秤量及び分解生成物である ■■■■■¹¹の生成率に影響する■■■■■■■■■■を CPP と判断し、製造工程において管理することとした。さらに、プロセスモニタリング及び規格への適合を確実にするため、工程管理として造粒後の顆粒における*試験項目1及びカプセル充てん後の外観と質量を管理することとした。

機構は、高湿度条件(50°C/75%RH)で製剤が分解すること、■■■■■■■■■■が分解生成物の生成率に影響することを踏まえて、製剤の規格及び試験方法に*試験項目1を設定する必要はないか説明するよう求めた。

11

* 新薬承認情報提供時に置き換え

申請者は、以下のように回答した。製剤中の[]及び造粒後の顆粒における*試験項目1を管理しており、製剤の品質に影響を与えない水準まで除去されていることを確認している。また、乾燥後の吸湿については、長期保存試験（25°C/60%RH）及び中間的試験（30°C/75%RH）において有意な増加は認められなかった。高湿度条件（50°C/75%RH）では、[]による変化が認められたが、通常の保存条件においてはこのような苛酷条件に長期間保存されることは想定されない。したがって、製剤の規格及び試験方法に*試験項目1を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。[]が分解生成物の生成率に影響を与える可能性はあるが、製造に使用される[]及び造粒後の顆粒における*試験項目1が管理されており、長期保存試験及び中間的試験の結果を踏まえれば、製剤の規格及び試験方法に*試験項目1を設定する必要はないとする申請者の回答は了承できる。以上を踏まえ、製剤の管理戦略について問題はないと判断した。

(4) 新添加剤について

製剤に使用されているカプセルには、新添加剤であるケイ酸アルミニウムカリウムを含む Candurin Pearl Effect Color Silver Fine が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine について、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine について、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

以上、機構は、本製剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において正常動物及びモデル動物を用いてグルコシルセラミド蓄積抑制作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、呼吸系、腎機能及び消化器系に対する作用が検討された。hERG 電流、ナトリウムチャネル及びカルシウムチャネルに対する影響の一部の試験については、非 GLP 下で実施された¹²。なお、薬理試験においては特記のない限りエリグルスタット酒石酸塩（以下、「本薬」）が用いられた。

¹² 代謝物に関するイオンチャネルに対する影響を検討した試験6試験（4.2.1.3-2、3、4、6、8、9）及び本薬のカルシウムチャネルに対する影響を検討した試験（4.2.1.3-7）は GLP 非適用下で実施された。これらの試験のいくつかは、試験実施当時「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査登 1023 第 4 号）が適用されていなかったが、いずれの試験においても適切に計画されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① 本薬のグルコシルセラミド合成酵素阻害作用 (4.2.1.1-1、2)

ヒトメラノーマ細胞株 (A375 細胞) から調製したマイクロソームを用いて、ヒトグルコシルセラミド合成酵素に対する本薬の阻害作用¹³が検討された結果、IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、以下同様) は 19.6±0.68 nmol/L (約 7.9 ng/mL : 遊離塩基として換算) であった。

異なる種類の細胞におけるグルコシルセラミド合成酵素の阻害を測定する目的で、ヒト赤血球産生細胞株 (K562 細胞) 及びイヌマクロファージ細胞株 (DH82 細胞) において細胞表面の GM1 (Galactosyl-N-acetylgalactosaminyl-(N-acetylneuraminyl)-galactosylglucosylceramide) 発現¹⁴に対する本薬の阻害作用が検討された結果、IC₅₀ 値 (平均値) は 28¹⁵及び 78 nmol/L¹⁵であった。マウス B16 黒色腫細胞株において細胞表面の GM3 (N-acetylneuraminyl)-galactosylglucosylceramide) 発現¹⁶に対する本薬の阻害作用が検討された結果、IC₅₀ 値は 56.7±22.7 nmol/L であった。

② 本薬のヒト代謝物のグルコシルセラミド合成酵素阻害作用 (4.2.1.1-3)

本薬の 10 種の代謝物 (主要代謝物 (4-カルボキシ体、5-カルボキシ体、6-カルボキシ体)、その他の酸化物 5 種類 (7-水酸化体、7-ケトン体、6-ケトン体、6-水酸化体、5-水酸化体)、ピロリジン環の脱アルキル化で形成される第一級アミン (アミノ体) 及び N-酸化物 (N-オキシド体)) について、グルコシルセラミド合成酵素阻害作用が検討された。

ヒト A375 細胞から調製したマイクロソームを用いてグルコシルセラミド合成酵素に対する代謝物の阻害作用¹³が検討された結果、IC₅₀ 値¹⁵ (μmol/L) は、主要代謝物の 5-カルボキシ体、6-カルボキシ体及び 4-カルボキシ体では>30、N-オキシド体は 9.45、アミノ体は 6.87、7-ケトン体は 1.09、7-水酸化体は 1.35、6-ケトン体は 1.78、6-水酸化体は 2.92、5-水酸化体は 2.14 であった。

マウス B16 細胞表面の GM3 発現に対する代謝物の阻害作用¹⁶が検討された結果、IC₅₀ 値¹⁵ (μmol/L) は、5-カルボキシ体、6-カルボキシ体、4-カルボキシ体では>10、N-オキシド体は 2.24、アミノ体は 4.97、7-ケトン体は 1.87、7-水酸化体は 3.81、6-ケトン体は 3.25、6-水酸化体は 1.54、5-水酸化体は 2.47 であった。

2) *In vivo* 試験

① ゴーシェ病モデルマウスにおける検討

i) 経口投与における検討 (4.2.1.1-4)

¹³ 蛍光ニトロベンゾオキサジアゾール (NBD) 標識した NBD-C6-セラミドへの UDP-グルコースの結合が定量された。

¹⁴ 蛍光標識した抗体を用い、細胞表面ガングリオシドへのコレラトキシンの結合を検出することにより間接的に測定された。

¹⁵ 2 回の試験から平均値が算出された。

¹⁶ 蛍光標識した抗体を用い、細胞表面ガングリオシドを検出することにより間接的に測定された。

雌雄 D409V/null マウス¹⁷ (7 ヶ月齢、各群 16 例 (各時点 8 例)) に本薬 150 mg/kg/日又は溶媒¹⁸が 1 日 1 回反復経口投与され、5 又は 10 週間投与後における組織中のグルコシルセラミド量及びゴーシェ細胞数が測定された。ベースライン時の測定を行うために雌雄の D409V/null マウス 5 例が用いられた。また、雌雄のヘテロ接合型マウス (D409V/wt) マウス (7 ヶ月齢、10 例 (各時点 5 例)) を用いてベースライン及び 10 週時における組織中のグルコシルセラミド量及びゴーシェ細胞数が測定された。その結果、D409V/null マウスにおけるベースライン時の組織中のグルコシルセラミド量は、D409V/wt マウスと比較して肝臓では 4 倍、脾臓では 5 倍、肺では 16 倍多かった。D409V/null マウスにおけるベースライン時の気管支肺胞洗浄液 (BALF) における好中球数は、D409V/wt マウスと比較して約 15 倍多かった。

D409V/null マウスについて、5 週及び 10 週での組織中グルコシルセラミド量の本薬群の溶媒対照群に対する割合 (% of control) は、肝臓で 43 及び 35%、脾臓で 55 及び 60%、肺で 56 及び 51%であり、肝臓では 10 週時に、脾臓及び肺ではいずれの時点においても本薬群では溶媒対照群と比較して有意に蓄積を阻害した。アルシアンブルー/PAS 染色による肝臓のゴーシェ細胞数について、本薬群の溶媒対照群に対する割合は 5 週では 34%、10 週では 28%であり、本薬群ではゴーシェ細胞数が減少した。BALF 中の好中球数について、本薬群の溶媒対照群に対する割合は 5 週では 35%、10 週では 67%であり、本薬群では BALF 中の好中球数が減少した。

ii) 経口投与及び混餌投与における検討 (4.2.1.1-5、6)

雌雄 D409V/null マウス (10 週齢、各群 6 例) に、本薬 (150 mg/kg/日) が 1 日 1 回 8 週間反復経口投与又は本薬 (約 450 mg/kg/日) が 8 週間混餌投与され、組織中のグルコシルセラミド量及びゴーシェ細胞数が測定された。対照として、雌雄の D409V/null マウス (10 週齢、6 例) が未処置で 8 週間飼育された。ベースライン時の測定を行うために雌雄の D409V/null マウス 6 例が用いられた。その結果、D409V/null マウスの組織中のグルコシルセラミド量について、本薬混餌投与群の対照群に対する割合は肝臓で 29%、脾臓で 28%、肺で 27%であり、本薬混餌投与群では対照群と比較して有意に蓄積を阻害した。本薬経口投与群の対照群に対する割合は、肝臓で 86%、脾臓で 64%、肺で 51%であった。肝臓のゴーシェ細胞をマクロファージマーカー CD68 で染色し、染色陽性面積が測定された結果、本薬の混餌投与群又は経口投与群のいずれにおいても、陽性領域がベースライン時より有意に低下し、本薬混餌投与群では対照群と比較して有意に低下した。

また、雌雄 D409V/null マウス (10 週齢、各群 6 例) に、本薬 (150、300 及び 450 mg/kg/日、以下同順) が 7 週間混餌投与又は本薬 (150 mg/kg/日) が 7 週間経口投与された。対照群として標準飼料が給餌された。本薬混餌投与について、組織中のグルコシルセラミド量は用量依存的に阻害され、対照群に対する割合は肝臓で 42、16 及び 11%、肺で 42、21 及び 26%、脾臓で 41、20 及び 17%であり、300 及び 450 mg/kg/日群では対照群と比較して有意に蓄積を阻害した。肝臓の CD68 染色陽性面積が測定された結果、450 mg/kg/日群で対照群と比較して有意な陽性領域の

¹⁷ D409V/null マウスはゴーシェ病 I 型の複合ヘテロ接合型トランスジェニック動物であり、グルコセレブロシダーゼの D409V ミスセンス変異を *gba* に導入し、ホモ接合型 D409V/D409V マウスをヘテロ接合型 *gba* wt/null マウスと交配させることにより作製される (Xu YH, et al., *Am J Pathol*, 2003; 163(5): 2093-101)。残存しているグルコセレブロシダーゼは末梢組織において約 5%、脳において約 21%であり、3 ヶ月齢からは、肝臓、脾臓及び肺におけるグルコシルセラミドが蓄積し始め、4 ヶ月齢までにはゴーシェ細胞が認められ始めるとされている。脳内にグルコセレブロシダーゼ活性が残存しているため、中枢神経系におけるグルコシルセラミド蓄積及び神経疾患は呈さないと考えられている。D409V/null マウスは生物学的な変動が大きい、1 歳における末梢組織中のグルコシルセラミドは野生型マウスの 16 倍まで上昇し、多量のゴーシェ細胞が特に肝臓及び肺に認められる。

¹⁸ 注射用水

低下が認められた。本薬経口投与について、組織中のグルコシルセラミド量の対照群に対する割合は、肝臓で 40%、肺で 60%、脾臓で 62%であった。肝臓の CD68 染色陽性面積について対照群と比較して有意な陽性領域の低下が認められた。

iii) イミグルセララーゼ酵素補充療法 (ERT) の前処置における検討 (4.2.1.1-7, 8)

雌雄 D409V/null マウス (4.5~6 ヶ月齢、各群 4~6 例) に、イミグルセララーゼ (遺伝子組換え) (以下、「イミグルセララーゼ」) 10 mg/kg 又は溶媒¹⁸ が 3 日に 1 回計 4 回静脈内投与され、投与終了翌日 (第 12 日目) から本薬 (約 150 mg/kg/日) を含む混餌飼料又は標準飼料が給餌された。イミグルセララーゼ 4 回投与後、並びに本薬投与開始から 5 及び 10 週後に、組織中のグルコシルセラミド量及びゴーシェ細胞数が測定された。その結果、イミグルセララーゼ 4 回投与後における組織中のグルコシルセラミド量の溶媒対照に対する割合は、肝臓で 21%、脾臓で 66%、肺で 105%であり、肺では蓄積量の減少が認められなかった。

イミグルセララーゼ 4 回投与後本薬未投与 (5 及び 10 週間) の場合は、いずれの期間においてもイミグルセララーゼ 4 回投与後の場合と比較して肝臓及び脾臓のグルコシルセラミド量が高値であった。

イミグルセララーゼ 4 回投与後本薬を投与 (5 及び 10 週間) したとき、肝臓及び脾臓のグルコシルセラミド量は、本薬の 5 週間投与ではイミグルセララーゼ 4 回投与後と同程度に低下したままであった。10 週間投与では対照 (イミグルセララーゼ投与後標準飼料を給餌) と比較して低値であったが、イミグルセララーゼ 4 回投与後と比較して蓄積量が多かった。

イミグルセララーゼの前投与をせずに本薬を投与 (5 及び 10 週間) したとき、対照 (溶媒投与後標準飼料を給餌) と比較して肝臓及び脾臓のグルコシルセラミド量が低値であり、グルコシルセラミド量はイミグルセララーゼ 4 回投与後本薬未投与の場合と同程度であった。

肺のグルコシルセラミド量について、イミグルセララーゼ 4 回投与後及びイミグルセララーゼ 4 回投与後本薬未投与 (5 及び 10 週間) の場合には蓄積量の減少が認められなかったが、イミグルセララーゼ 4 回投与後本薬を投与 (5 及び 10 週間) したとき、いずれの本薬投与期間においてもイミグルセララーゼ 4 回投与後の場合と同様であり蓄積を増加することはなかった。イミグルセララーゼの前投与をせずに本薬投与 (5 及び 10 週間) したときも、対照 (溶媒投与後標準飼料を給餌) と比較して蓄積量が低値である傾向が認められた。

肝臓の CD68 染色陽性面積が測定された結果、イミグルセララーゼを 4 回投与したとき、溶媒対照と比較して陽性領域が減少した。イミグルセララーゼ 4 回投与後本薬未投与 (10 週間) の場合は、イミグルセララーゼ 4 回投与後の場合と比較して陽性領域の増加が認められたが、イミグルセララーゼ 4 回投与後本薬を 10 週間投与したとき、イミグルセララーゼ 4 回投与後の場合と同程度に陽性領域の減少が認められた。イミグルセララーゼの前投与をせずに本薬を 10 週間投与したとき、対照 (溶媒投与後標準飼料を給餌) と比較して陽性領域の減少が認められ、イミグルセララーゼ 4 回投与後の場合と同程度であった。

また、雌雄 D409V/null マウス (2~3 ヶ月齢、各群 4~6 例) に、イミグルセララーゼ 10 mg/kg 又は溶媒¹⁸ が 2 週間中に計 8 回静脈内投与され (各投与間隔は少なくとも 48 時間)、投与終了翌日から本薬 (約 150 mg/kg/日、約 450 mg/kg/日) を含む混餌飼料又は標準飼料が給餌された。イミグルセララーゼ 2 週間投与後、並びに本薬投与開始から 5 週後及び 10 週後に、組織中のグルコシルセラミド量及びゴーシェ細胞数が測定された。その結果、イミグルセララーゼ 2 週間投与の

場合におけるグルコシルセラミド量の溶媒対照群に対する割合は肝臓で 24%、脾臓で 41%、肺で 62%と、いずれの組織においても蓄積量が減少した。

イミグルセラゼ 2 週間投与後本薬未投与（5 及び 10 週間）の場合は、いずれの期間においてもイミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と比較して肝臓、肺及び脾臓のグルコシルセラミド量の増加が認められた。

イミグルセラゼ 2 週間投与後本薬を 5 週間投与したとき、本薬のいずれの用量においても肝及び脾臓のグルコシルセラミド量はイミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と同程度以上に低値であったが、肺のグルコシルセラミド量は本薬 450 mg/kg/日群のみ低値であり、150 mg/kg/日群では蓄積量の低下が認められなかった。イミグルセラゼ 2 週間投与後本薬を 10 週間投与したとき、本薬のいずれの用量においても脾臓及び肺のグルコシルセラミド量はイミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と同程度以上に低値であった。肝臓のグルコシルセラミド量も本薬 450 mg/kg/日群ではイミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と同様であった。一方、150 mg/kg/日群では対照（イミグルセラゼ投与後標準飼料を給餌）と比較して低値であったが、イミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と比較して蓄積量が多かった。

イミグルセラゼの前投与をせずに本薬を 10 週間投与したとき、対照（溶媒投与後標準飼料を給餌）と比較して肝臓、肺及び脾臓のグルコシルセラミド量が低値であり、450 mg/kg/日群ではイミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と同程度以上に蓄積量が低下した。

肝臓の CD68 染色陽性面積が測定された結果、イミグルセラゼ 2 週間投与後では、溶媒対照と比較して陽性領域の減少が認められた。イミグルセラゼ 2 週間投与後本薬未投与（10 週間）の場合は、イミグルセラゼ 2 週間投与後の場合と比較して陽性領域の増加が認められた。イミグルセラゼ 2 週間投与後本薬を 10 週間投与したとき、対照（イミグルセラゼ投与後標準飼料を給餌）と比較していずれの用量も同程度の陽性領域の減少が認められた。イミグルセラゼの前投与をせずに本薬を 10 週間投与したとき、対照（溶媒投与後標準飼料を給餌）と比較して陽性領域の減少が認められた。

② 正常動物における検討（4.2.1.1-9、10）

雄性 SD ラット（各群 4 例）に本薬（10、25 及び 50 mg/kg/日）又は溶媒¹⁸を 4 日間経口投与したとき、本薬群の血漿中のグルコシルセラミド量は溶媒対照群と比較して、最大 26、23 及び 30% 低下した¹⁹。

雌雄ビーグル犬（各群 2～4 例）に本薬（2.5、5 及び 12.5 mg/kg）又は溶媒¹⁸を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したとき、本薬群の肝臓のグルコシルセラミド量は溶媒対照群と比較して、それぞれ 50、47 及び 60%低下した。溶媒対照群及び本薬 12.5 mg/kg 群では 28 日間投与後に 14 日間の回復期間後の評価も実施され、12.5 mg/kg 群におけるグルコシルセラミド量は溶媒対照群と比較して 13%低かった。

雄性ビーグル犬（各群 4 例）に本薬（10 mg/kg）又は溶媒¹⁸を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、本薬群の肝臓のグルコシルセラミド量は溶媒対照群と比較して有意に低下した（32～55%の低下）。

¹⁹ 低下の程度が少なかったことについては、本薬の血漿中からの消失が速いこと及び半減期が短いことによるものと申請者は考察している。

(2) 副次的薬理試験

In vitro 試験

① 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用 (4.2.1.2-1、2)

80種の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬 10 µmol/L の阻害作用が検討された結果、ドパミン受容体 D3 及び D4.4、セロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT₆、μオピオイド受容体、非特異的 δ 受容体並びに Ca²⁺イオンチャネル (L型) に対し、リガンド結合が 50%以上阻害された。主要代謝物である 6-カルボキシ体、5-カルボキシ体及び 4-カルボキシ体についても阻害作用が検討された結果、いずれの代謝物も 10 µmol/L までの濃度において、有意な阻害作用を示さなかった。

② セロトニン受容体 5-HT_{2B} アゴニスト活性測定試験 (4.2.1.2-3)

5-HT_{2B} 受容体アゴニスト作用²⁰が検討された結果、本薬 100 µmol/L までの濃度において、5-HT_{2B} 受容体活性化作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験

i) hERG チャネルに対する影響 (4.2.1.3-1~4)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.01、0.1、0.3、1、10 及び 100 µg/mL : 0.021、0.209、0.626、2.09、20.9 及び 209 µmol/L)、E-4031 (陽性対照 : 100 nmol/L) 又は溶媒²¹の hERG 電流に対する影響が検討された。その結果、本薬は hERG 電流を濃度依存的に阻害し、本薬 0.1 µg/mL 以上で有意な阻害作用が認められ、10 及び 100 µg/mL では完全に阻害した。IC₅₀ 値は 0.35 µg/mL (0.730 µmol/L) であり、IC₂₅ 値及び IC₇₅ 値は、0.11 µg/mL 及び 1.02 µg/mL (0.229 及び 2.127 µmol/L) であった。E-4031 は hERG 電流を 97.0%阻害した。

また、主要代謝物の 4-カルボキシ体、5-カルボキシ体 (いずれも 10 及び 300 µmol/L) 又はシサプリド (陽性対照 : 90 nmol/L) の hERG 電流に対する影響が検討された。その結果、10 及び 300 µmol/L での hERG 電流阻害率 (平均値±標準誤差) は 4-カルボキシ体では 1.3±0.3 及び 2.0±0.4%、5-カルボキシ体では 0.1±0.4 及び 0.7±0.3% であった。シサプリドは hERG 電流を約 80%阻害した。

さらに、代謝物 (9 種類) について、アミノ体、7-ケトン体、7-水酸化体、5-水酸化体、6-水酸化体及び N-オキシド体 (いずれも 0.1~30 µmol/L)、6-カルボキシ体及び 6-ケトン体 (いずれも 1.0、10 及び 30 µmol/L)、並びに 5-カルボキシ体 (0.3、1.0 及び 3.0 µmol/L) の hERG 電流に対する影響が検討され、50%以上の阻害が認められた代謝物のみ IC₅₀ 値が算出された。その結果、アミノ体のみが hERG 電流を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値は 1.8 µg/mL (5.1 µmol/L) であった。6-カルボキシ体は 30 µmol/L、5-カルボキシ体は 3 µmol/L までの濃度において阻害作用は認められなかった。7-ケトン体、7-水酸化体、5-水酸化体、6-水酸化体、N-オキシド体及び 6-ケトン体は、軽微な濃度依存的阻害作用を示した (30 µmol/L で hERG 電流を約 20%阻害)。

ii) ナトリウムチャネルに対する影響 (4.2.1.3-5、6)

²⁰ イノシトール-1-リン酸 (IP1) 放出を測定することにより測定された。5-HT_{2B} 受容体活性化は薬物誘発性心臓弁膜症に強く関連していることが報告されている (Rothman RB, et al., *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8(3): 317-29)。

²¹ 0.1%ジメチルスルホキシド (DMSO)

ヒト心臓ナトリウムチャンネル (hNav1.5) を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (遊離塩基として 0.3、1、3、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 0.742、2.47、7.4、25 及び 247 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、6-カルボキシ体 (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 75 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、5-カルボキシ体 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$; 溶解限界)、フレカイニド (陽性対照 : 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 又は溶媒²¹の hNav1.5 電流に対する影響が検討された。その結果、本薬は hNav1.5 電流を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は 5.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (遊離塩基として換算、12.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$) であった。本薬 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で溶媒対照と比較して有意な阻害作用が認められた。5-カルボキシ体及び 6-カルボキシ体について有意な阻害作用は認められなかった。フレカイニドは hNav1.5 電流を 95%阻害した。

その他の代謝物 (8 種類) について、4-カルボキシ体、7-ケトン体、7-水酸化体、5-水酸化体、6-水酸化体、N-オキシド体 (10 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、アミノ体 (9、27 及び 90 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、6-ケトン体 (14 及び 144 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、リドカイン (陽性対照 : 2 mmol/L) 又は溶媒²²の hNav1.5 電流に対する影響が検討され、50%以上の阻害が認められた代謝物のみ IC_{50} 値が算出された。微量代謝物であるアミノ体のみが hNav1.5 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は 37 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。その他の 7 種類の代謝物では阻害作用は認められなかった。リドカインは hNav1.5 電流を 85.0%阻害した。

iii) カルシウムチャンネルに対する影響 (4.2.1.3-7~9)

ヒト Cav1.2 カルシウムチャンネル (hCav1.2 : L 型電位依存性カルシウムチャンネル) の $\alpha 1\text{C}$ サブユニットを発現させた CHO 細胞を用いて、本薬 (遊離塩基として 4.0、12.1 及び 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、ニフェジピン (陽性対照 : 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 又は溶媒²²の hCav1.2 電流に対する影響が検討された。その結果、本薬は hCav1.2 電流を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は 10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (遊離塩基として換算、24.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$) であった。本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の hCav1.2 電流阻害率 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) は 30.2 ± 2.6 、 48.9 ± 1.6 及び $88.0\pm 3.2\%$ であった。ニフェジピンは hCav1.2 電流を 73.8%阻害した。

主要代謝物について、6-カルボキシ体、5-カルボキシ体 (いずれも 10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、ニフェジピン (陽性対照 : 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 又は溶媒²³の hCav1.2 に対する影響が検討された。その結果、10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ での hCav1.2 電流阻害率は 6-カルボキシ体では 0.5 ± 0.2 、 0.1 ± 0.0 及び $5.4\pm 1.0\%$ 、5-カルボキシ体では 0.6 ± 0.2 、 0.8 ± 0.8 及び $12.3\pm 0.4\%$ であった。ニフェジピンは hCav1.2 電流を 79.3%阻害した。

その他の代謝物 (8 種類) について、4-カルボキシ体、7-ケトン体、7-水酸化体、5-水酸化体、6-水酸化体、N-オキシド体、6-ケトン体 (10 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、アミノ体 (10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、ニフェジピン (陽性対照 : 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 又は溶媒²²の hCav1.2 に対する影響が検討された。その結果、微量代謝物であるアミノ体のみが、hCav1.2 電流を濃度依存的に阻害し、その阻害率は 10、30 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で 3.6 ± 0.9 、 24.5 ± 1.2 及び $81.5\pm 1.9\%$ であり、 IC_{50} 値は 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。その他の 7 種類の代謝物について阻害作用は認められなかった。ニフェジピンは、hCav1.2 電流を 85.0%阻害した。

iv) イヌ単離心臓プルキンエ線維を用いた活動電位パラメータに対する影響 (4.2.1.3-10)

雌雄ビーグル犬から単離したプルキンエ線維を用いて、1 及び 0.5 Hz の頻度で刺激し、本薬 (0.03、0.1、0.3、1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、*dl*-ソタロール塩酸塩 (陽性対照 : 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 又は溶媒²¹の活動電位パラメータ (90%再分極時活動電位持続時間 (APD₉₀)、60%再分極時活動電位

²² 0.3%DMSO

²³ 0.3%DMSO 又は HB-PS 緩衝液 (5-カルボキシ体のみ)

持続時間 (APD₆₀)、最大脱分極速度 (MRD)、静止膜電位 (RMP) 及び活動電位振幅 (UA) に対する影響が検討された。その結果、刺激頻度 1 及び 0.5 Hz で刺激したとき、本薬 0.03 及び 0.1 µg/mL ではいずれの活動電位パラメータに対する影響も認められなかった。APD₉₀ は本薬 0.3 µg/mL まで影響は認められず、1 µg/mL 以上で短縮が認められた (1 及び 0.5 Hz 刺激において、本薬 1 µg/mL では 12 及び 8%、本薬 10 µg/mL では 35 及び 39%)。APD₆₀ は本薬 0.3 µg/mL 以上で短縮が認められた (1 及び 0.5 Hz 刺激において、本薬 0.3 µg/mL では 12 及び 10%、本薬 1 µg/mL では 19 及び 17%、本薬 10 µg/mL では 55 及び 61%)。MRD は本薬 0.3 µg/mL まで影響は認められず、1 µg/mL で軽度低下 (1 及び 0.5 Hz 刺激で 13 及び 9%)、10 µg/mL で低下 (1 及び 0.5 Hz 刺激で 53 及び 47%) が認められた。RMP は 10 µg/mL で軽度脱分極が認められた。UA は本薬 1 µg/mL まで影響は認められず、10 µg/mL で減少が認められた (1 及び 0.5 Hz 刺激で 24 及び 19 mV)。すなわち、本薬 0.3 µg/mL 以上では、活動電位パラメータに濃度依存的な影響が認められ、100 µg/mL では活動電位が誘導されず心臓イオンチャンネルが遮断された。

また、心臓ナトリウムチャンネルとの頻度依存的な相互作用の有無²⁴を検討するため 3 Hz の頻度で刺激し、本薬 (0.3 µg/mL) の MRD に対する影響が検討された。その結果、刺激頻度を 3 Hz に増加させたとき、溶媒対照では MRD が 2.8%低下し、本薬 0.3 µg/mL では 13%低下した。本薬 0.3 µg/mL の 1 Hz 刺激では MRD に影響は認められなかったことから、本薬は 0.3 µg/mL の濃度で心臓ナトリウムチャンネルを遮断する可能性が示唆された。

dl-ソタロール塩酸塩では APD₆₀ の延長 (1 及び 0.5 Hz 刺激で 57 及び 81%)、APD₉₀ の延長 (1 及び 0.5 Hz 刺激で 53 及び 74%) が認められた。

② *In vivo* 試験

i) 覚醒下での影響 (4.2.1.3-15)

覚醒雄性ビーグル犬 (4 例) に本薬 (0 (溶媒²⁵)、10、25、50 及び 80 mg/kg) を漸増して単回経口投与された²⁶。また、覚醒雄性ビーグル犬 (4 例) に本薬 (0、1 及び 3 mg/kg) を漸増して単回経口投与された (投与間隔は 3~4 日間)。各投与について、投与 30 分前から投与約 6 時間後までの血圧、心拍数及び第 II 誘導心電図 (PR、RR 及び QT 間隔並びに QRS 間隔) に対する影響がテレメトリー法により検討された。その結果、いずれの用量においても動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) への影響は認められなかった。

心拍数について、本薬 50 mg/kg までの用量では影響は認められなかったが、80 mg/kg では溶媒対照と比較して投与後 30~90 分に増加が認められた。

心電図パラメータについて、いずれの用量においても QT 及び QTcF²⁷間隔への影響は認められなかった。RR 間隔について、本薬 50 mg/kg までの用量では影響は認められなかったが、80 mg/kg では溶媒対照と比較して投与後 30~90 分に短縮傾向が認められた。PR 間隔について、本薬 25 mg/kg までの用量では影響は認められなかったが、50 及び 80 mg/kg では投与後 30~120 分に用量依存的な延長傾向が認められ、最大延長はそれぞれ 19.2 ms (投与 120 分後) 及び 21 ms

²⁴ 刺激頻度の増加により、心臓ナトリウムチャンネルの遮断が促進され、MRD 及び UA のようなパラメータに対する被験物質の影響が増強することが報告されている (Gintant GA, et al., *Pflugers Arch*, 1984; 400(2): 121-9)。

²⁵ 逆浸透水

²⁶ 投与間隔について、3 例では 50 mg/kg までは 3~4 日間、50 及び 80 mg/kg では 11 日間とされ、1 例では 80 mg/kg まで 3~4 日間とされた。

²⁷ Fridericia の補正式が用いられた。

(投与 60 分後) であった。QRS 間隔について、本薬 1 及び 3 mg/kg では影響は認められなかったが、10、25、50 及び 80 mg/kg では、溶媒対照と比較して用量依存的な延長が認められ、最大延長はそれぞれ 3.0、4.0、5.8 及び 10.7 ms であった。

本薬 1~25 mg/kg 投与では異常行動は認められなかったが、80 mg/kg 投与では全例で、50 mg/kg では 3/4 の動物で嘔吐が認められた。

ii) 麻酔下での影響 (4.2.1.3-16)

麻酔下の雄性ビーグル犬 (6 例) に本薬 (1、2.5 及び 5 mg/kg) が漸増して静脈内投与された (各用量の注入間隔は 40 分間)。同様に 5 例に溶媒¹⁸が 40 分間隔で投与された。初回投与 15 分前、5 分前、各用量の投与 2、5、15 及び 35 分後に動脈圧、心拍数及び第 II 誘導心電図 (PR、RR 及び QT 間隔並びに QRS 間隔) に対する影響が検討された。その結果、動脈圧について、本薬 1 mg/kg では影響は認められず、2.5 及び 5 mg/kg で平均動脈圧及び左心室収縮期血圧の軽度の用量依存的な低下が認められたが、溶媒対照と比較して有意な低下ではなかった。心拍数について、本薬 1 mg/kg 以上で用量依存的な心拍数の減少が認められ、本薬投与では溶媒対照と比較して有意な心拍数の減少が認められた。心電図パラメータについて、本薬 1 mg/kg から用量依存的な RR 間隔の延長が認められ、本薬投与では溶媒対照と比較して有意な延長が認められた。その他の心電図パラメータについて、本薬 1 mg/kg では影響は認められなかったが、2.5 及び 5 mg/kg では延長が認められ、PR 間隔及び QTcF 間隔では 2.5 及び 5 mg/kg で溶媒対照と比較して有意な延長が認められ、QRS 間隔では 5 mg/kg で有意な延長が認められた。本薬 1、2.5 及び 5 mg/kg では、房室 (A-V) 及び心室内 (I-V) 伝導時間の用量依存的な延長が認められた。左心室の最大圧変化率 (dP/dt_{max}) について、いずれの用量においても溶媒対照と比較して有意な低下が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-11)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 (20、100 及び 400 mg/kg)、クロルプロマジン (陽性対照 : 20 mg/kg) 又は溶媒²⁵が単回経口投与され、投与 30、90、150 及び 240 分後に Irwin 法により一般症状及び行動、並びに体温、流延、呼吸及び瞳孔径等の自律神経系機能が観察された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。クロルプロマジン投与では既知の薬理作用と一致した作用が認められた。

なお、雄性ラット (各群 3 例) に本薬 (20、100 及び 400 mg/kg) が単回経口投与され、投与 30、60 及び 120 分後に薬物動態が測定された結果、投与 30 分後において血漿中濃度が最も高かった。投与 30 分後の本薬 20、100 及び 400 mg/kg 投与後の血漿中本薬未変化体濃度は、 121 ± 44.9 、 1125 ± 161 及び 1494 ± 263 ng/mL であり、臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) の予測値²⁸の 2.7、25.4 及び 33.7 倍であった。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3-12)

雄性ラット (各群 7~8 例) に本薬 (20、100 及び 400 mg/kg) 若しくは溶媒²⁵が経口投与、又はモルヒネ (陽性対照 : 20 mg/kg) が静脈内投与され、投与前並びに投与 30 及び 120 分後にプレチスモグラフィにより呼吸数及び 1 回換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬 20 及び

²⁸ 母集団薬物動態解析により CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer に 100 mg 1 日 2 回、Poor Metabolizer に 50 mg 1 日 2 回、Ultra-rapid Metabolizer に 150 mg 1 日 2 回を経口投与したときの定常状態での C_{max} の予測平均値 (44.3 ng/mL)

100 mg/kg 群では、いずれの測定時点においても溶媒対照群と比較して呼吸数及び1回換気量に有意な影響は認められなかった。400 mg/kg 群では投与30分後に呼吸数の減少（溶媒対照群と比較して27%減少）が認められたが、投与120分後には認められなかった。モルヒネ投与では投与前値と比較して投与30及び120分後の呼吸数及び1回換気量がいずれも減少した。なお、本薬100 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体のC_{max}は1125 ng/mLと推定され、臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体のC_{max}の予測値²⁸の約25倍であった。

4) 腎機能に及ぼす影響 (4.2.1.3-13)

雄性SDラット（各群8例）に生理食塩液（約20 mL/kg）が経口負荷され、その約30分後に本薬（20、100及び400 mg/kg）、フロセミド（陽性対照：20 mg/kg）又は溶媒²⁵が単回経口投与され、投与後0～3、3～6及び6～24時間の尿が採取された。生理食塩液負荷の約2時間前から絶水し、尿採取開始6時間後に飲水可能とした。その結果、本薬20 mg/kg 群では、いずれの時点においても、溶媒対照群と比較して、尿量、尿中pH及び尿中電解質²⁹（Na、K及びCl）に有意な影響は認められなかった。本薬100 mg/kg 群では、尿量及び尿中電解質に有意な影響は認められなかったが、投与後3～6時間の尿中pHの上昇が認められた。本薬400 mg/kg 群では、いずれの時点においても、尿量及び尿中Naに影響は認められなかったが、K及びClが投与後6～24時間では減少するとともに、投与後0～3及び3～6時間における尿中pHが上昇した。フロセミド投与では、明らかな尿量の増加及び尿中pHの低下が認められ、電解質排泄への影響も認められた。

5) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-14)

雄性ラット（各群8例）に本薬（20、100及び400 mg/kg）、モルヒネ（陽性対照：20 mg/kg）又は溶媒²⁵が単回経口投与され、投与約30分後に炭末懸濁液を経口投与された。その結果、本薬20 mg/kg 群では消化管炭末輸送（炭末投与30分後における腸内移動距離の比率³⁰）及び胃内容排出（胃重量）に影響は認められなかったが、100及び400 mg/kg 群では消化管炭末輸送が抑制され（腸内移動距離の比率（平均値±標準誤差）は0.0±0.00及び3.6±2.79%）、胃内容排出も遅延した（胃重量は溶媒対照と比較して73及び113%増加）。モルヒネ群では消化管輸送及び胃内容排出が遅延した。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

申請者は、以下のように説明している。ガングリオシド及び中性スフィンゴ糖脂質代謝の律速段階はグルコシルセラミド合成である。各スフィンゴ糖脂質はライソゾーム内の特異的な異化酵素により分解されるため、ライソゾーム内における濃度は通常低い。ライソゾーム病は、多くの場合、これらの異化酵素をコードする遺伝子の異常により異化活性が低下し、ライソゾーム内に基質が蓄積することにより引き起こされる。ゴーシェ病I型はグルコシルセラミドをセラミドとグルコースに異化する酵素であるグルコセレブロシダーゼが欠損しているため、グルコシルセラミドの加水分解作用が低下し、肝臓、脾臓及び骨髄のライソゾームにグルコシルセラミドが蓄積する。

²⁹ 体重あたりの尿中電解質が算出された。尿中電解質=尿中電解質濃度 (mmol/L) /体重 (g) ×尿量 (mL) が算出された。

³⁰ 腸内移動距離の比率=幽門括約筋からの炭末の腸内移動距離/腸の全長

本薬は、細胞や組織で広く発現しているグルコシルセラミド合成酵素の阻害薬であり、グルコシルセラミドの合成を抑制することで異化速度の低下に合うようにグルコシルセラミドの蓄積を抑制する。低分子薬であるため酵素補充療法における細胞内取込みに寄与しているマンノース受容体が欠損する細胞³¹においても有用である可能性がある。

グルコシルセラミド以外の基質合成に対しての本薬の影響について、腸グリコシダーゼ（ラクターゼ、マルターゼ、スクラーゼ）、 α -グルコシダーゼ I 及び II 及びサイトゾル脱分枝酵素（1,6- α -グルコシダーゼ）では、2500 $\mu\text{mol/L}$ （1.01 mg/mL：遊離塩基として換算）まで阻害作用は認められず、非ライソゾーム β -グルコシダーゼ（GBA2）に対しては非常に弱い阻害作用（IC₅₀ 値は約 1600 $\mu\text{mol/L}$ （647 $\mu\text{g/mL}$ ：遊離塩基として換算））を示すことが報告されている³²。

機構は、本薬がグルコシルセラミド合成酵素を阻害することにより細胞にセラミド等のスフィンゴ脂質が蓄積する可能性について、蓄積による影響を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ゴーシェ病患者では、グルコシルセラミド、GM3 及びホスファチジルグリセロールの濃度が高く、スフィンゴミエリン、セラミド及びジヘキソシルセラミドは減少していることが報告されている³³。未治療のゴーシェ病患者では、グルコシルセラミドをセラミドとグルコースに変換するグルコセレブロシダーゼの活性が欠損しているため、ライソゾーム中のセラミド生成はグルコシルセラミドで止まり、スフィンゴミエリン等のその他のスフィンゴ脂質の合成に利用されなくなる。本薬は、グルコシルセラミド合成酵素を阻害し、グルコシルセラミドを減少させることによって、セラミドが開放されスフィンゴミエリン等の他のスフィンゴ脂質の合成にセラミドを利用できるようになる。同様な作用はグルコシルセラミドからセラミドとグルコースの生成を促す酵素補充療法によっても生じる。そのため、本薬や酵素補充療法により、スフィンゴミエリン値が基準範囲内のやや高いレベルで維持されると考えられる。

ゴーシェ病 I 型患者を対象とした本剤の臨床試験では、グルコシルセラミド及び GM3 のスフィンゴ脂質の中間物質（スフィンゴミエリン及びセラミド）に対する本薬投与の影響について評価した。その結果、ゴーシェ病 I 型患者で通常正常である血漿中セラミド濃度は、本薬投与により大きく変化することはなく、未治療患者対象の ENGAGE 試験ではすべての患者で基準範囲内であり、第 II 相試験では 2 例で高値となったが、いずれも基準範囲をわずかに超えた程度であり、臨床的意義はないものと考えられた。酵素補充療法による治療歴のある患者対象の ENCORE 試験ではすべての患者で正常又は臨床的に意義のない変化しか認められなかった。

ゴーシェ病 I 型患者で通常正常である血漿中スフィンゴミエリン濃度については、未治療患者対象の第 II 相試験及び ENGAGE 試験では平均血漿中スフィンゴミエリン濃度は本薬投与により上昇したが、いずれの患者も基準範囲内であり、第 II 相試験では 4 年後においても基準範囲内であった。酵素補充療法による治療歴のある患者対象の ENCORE 試験においてもベースライン及び 1 年後の値も全ての患者で基準範囲内であった。

以上の結果から、本薬がグルコシルセラミド合成酵素を阻害することにより、セラミドから合成される生理学的に重要な脂質が異常に蓄積する可能性は低いと考える。

³¹ Mistry PK, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 2010; 107(45): 19473-8

³² McEachern KA, et al., *Mol Genet Metab*, 2007; 91(3): 259-67

³³ Meikle PJ, et al., *Blood Cells Mol Dis*, 2008; 40(3): 420-7

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 消化器症状について

機構は、副次的薬理試験においてドパミン受容体、セロトニン受容体、 μ -オピオイド受容体等の阻害が認められていることから、ヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。副次的薬理試験（4.2.1.2-2）では検討した最高濃度である 10 $\mu\text{mol/L}$ （4.0 $\mu\text{g/mL}$ ：遊離塩基として換算）において、 μ -オピオイド受容体に対し 53%、ドパミン D3 受容体に対し 69%、5HT_{1A} 受容体に対し 65%、5HT_{2A} 受容体に対し 62%、5HT_{2B} 受容体に対し 55%、5HT₆ 受容体に対し 73%の阻害作用が認められた。オピオイド受容体を阻害した場合、便秘を生じる可能性があると考えられることから³⁴、消化管への影響については、これら受容体に対する作用が関連している可能性が考えられた。また、消化管輸送に対する抑制は、ヒトにおいては便秘や閉塞となって表れる可能性がある。ラットを用いた毒性試験では用量依存的に流涎が認められ、ラットを用いた安全性薬理試験（4.2.1.3-14）において、100 mg/kg 群では消化管輸送に対する影響が認められた。また、イヌを用いた毒性試験（4.2.3.1-3）において、本薬 25 mg/kg 以上を投与したとき嘔吐が多く認められた。

副次的薬理試験における検討濃度の 10 $\mu\text{mol/L}$ は臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値²⁸ の約 100 倍であった。また、消化管輸送を検討した試験（4.2.1.3-14）における 100 mg/kg 投与での C_{max} ³⁵ は、臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値²⁸ の 25 倍であった。イヌを用いた毒性試験における本薬 25 mg/kg 投与時の推定 C_{max} ³⁶ は、臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} の予測値²⁸ の約 50 倍であった。したがって、ヒトに投与したときにこれらの受容体を阻害することによる影響は少ないと考える。

臨床試験について、第 II/III 相試験の併合解析³⁷における消化器系の有害事象の発現割合は、下痢は 9.9%（39/393 例）、便秘は 5.9%（23/393 例）、嘔吐は 4.3%（17/393 例）に認められたが、多くは軽度であった。胃腸障害の事象のほとんどが非重篤で一過性であり、薬剤の投与中止や用量変更（減少）に至らなかったことから、臨床試験において検討した範囲では、曝露と胃腸事象との間に相関は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬はドパミン受容体、セロトニン受容体、 μ -オピオイド受容体への阻害作用を有していることから、消化器系への影響が懸念される。安全域は約 25 倍以上であるが、ラット及びイヌにおいて消化器系への影響が認められていることから、本薬が高曝露となった場合は、ヒトにおいても認められる可能性がある。したがって、ヒトへの影響については臨床の項で引き続き検討したい（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について3）消化器症状」の項を参照）。

(3) 心血管系への影響について

³⁴ Holzer P, *Regul Pept*, 2009; 155:11-7

³⁵ 中枢神経系に及ぼす影響を検討した安全性薬理試験（4.2.1.3-11）での C_{max} （1125 ng/mL）

³⁶ イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）における 10 mg/kg 投与後の C_{max} （雄：2078 ng/mL、雌：1497 ng/mL）から線形性があると仮定し、25 mg/kg/日（12.5 mg/kg を 1 日 2 回）投与時の C_{max} （2234 ng/mL、雄：2598 ng/mL、雌：1871 ng/mL）が推定された。

³⁷ 本薬が最長 6.5 年間投与され、0.5 年以上本薬が投与されたのは日本人 10 例を含む 349 例（89%）、1 年以上本薬が投与されたのは日本人 6 例を含む 204 例（52%）であった。本薬曝露期間（平均値±標準偏差）は 1.4±1.19 年で、総期間は 535.0 人年であった。

機構は、本薬は hERG チャンネル、ナトリウムチャンネル及びカルシウムチャンネル阻害作用を有していることから、本薬の催不整脈リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雌雄イヌから単離した心臓プルキンエ線維を用いて、本薬 100 µg/mL までの濃度で複数の刺激頻度 (0.5、1 及び 3 Hz) により活動電位パラメータに対する影響を検討した (4.2.1.3-10)。なお、刺激頻度 3Hz は本薬と心臓ナトリウムチャンネルとの頻度依存的な相互作用の有無を検討し、0.5 Hz は再分極異常の発現を促進するために設定した。本試験において本薬は逆頻度依存性を示さず、活動電位の持続時間も延長することはなかったことから、本薬の催不整脈作用は認められないと判断した。また、覚醒ビーグル犬の心血管系に対する作用を検討した試験 (4.2.1.3-15) では、いずれの用量においても QTcF 間隔への影響は認められなかった。50 mg/kg 以上の用量で投与後 30~120 分における PR 間隔に用量依存的な延長傾向が認められ、溶媒と比較して 10 mg/kg 以上の用量で用量依存的な QRS 間隔の延長が認められた。10、25 及び 50 mg/kg を投与した場合の C_{max} はそれぞれ 1.0、1.8 及び 4.0 µg/mL であり、臨床用量投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} の予測値²⁸ に比べて 25~100 倍であった。

したがって、本薬の臨床使用上の催不整脈リスクはほとんどないものとする。

機構は、以下のように考える。本薬は hERG チャンネル、ナトリウムチャンネル及びカルシウムチャンネルの阻害作用を有するマルチチャンネル阻害を起こす薬剤であり、マルチチャンネル阻害を起こす薬剤にはトルサード・ド・ポワンツ (TdP) を引き起こすものと引き起こしにくいものが報告されている (Kramer J, *et al.*, *Sci Rep*, 2013; 3: 2100)。本薬は麻酔下のイヌを用いた試験において、QTcF 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔の延長が認められている。本薬は CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されることから、薬物相互作用により高曝露条件下となった場合には、ヒトにおいても同様の QTcF 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔の延長が認められる可能性がある。したがって、ヒトへの影響については臨床の項で引き続き検討したい (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて」、及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 催不整脈リスク」の項を参照。)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬の ¹⁴C 標識体又は本薬の遊離塩基の ¹⁴C 標識体をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに静脈内、皮下又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復経口投与時の薬物動態も検討された。血漿中及び尿中の本薬未変化体濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、血漿中本薬未変化体濃度の定量下限は、マウスで 0.5、2.5 又は 5.0 ng/mL、ラット、ウサギ、イヌで 0.5 又は 5.0 ng/mL、サルで 0.5 ng/mL であり、尿中本薬未変化体濃度の定量下限は、ラット及びイヌで 50 ng/mL であった。血漿中の代謝物の測定にも LC-MS/MS 法が用いられ、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの定量下限は、0.5 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法が用いられ、定量下限は 0.082 µg equivalents/g (µgEq/g) であった。なお、特記しない限り、薬物動態試験における本薬及び本薬の ¹⁴C 標識体の用量はエリグルスタット酒石酸塩としての用量で表記した。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-3~6、4.2.2.4-11、4.2.2.7-1~3、4.2.3.2-6、8、4.2.3.7.5-3)

雌雄マウス、雌雄ゴーシェ病モデルマウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雌雄イヌ及び雄性サルにおける本薬単回静脈内又は単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。

表3 本薬単回投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 性別 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | CL _{tot} (mL/min/kg) | Vd _{ss} (mL/kg) | BA (%) |
|-------------|------|------------|----|-----------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------|
| マウス | i.v. | 1 | 雄 | 3 ^{a)} | — | — | 0.55 | 146 | 96.0 | 2.07 | — |
| | | | 雌 | 3 ^{a)} | — | — | 0.56 | 52.5 | 268 | 9.44 | — |
| | p.o. | 3 | 雄 | 3 ^{a)} | 115 | 0.08 | 0.21 | 20.5 | — | — | 4.68 |
| ゴーシェ病モデルマウス | p.o. | 150 | 雄 | 3 | 1450±429 | 0.67±0.29 | 0.98±0.18 | 4230±1590 | — | — | — |
| | | | 雌 | 3 | 1420±211 | 0.25±0.00 | 1.16±0.21 | 2600±1770 | — | — | — |
| ラット | i.v. | 1 | 雄 | 3 | — | — | 0.27±0.06 | 436±61.4 | 32.7±4.48 | 0.56±0.10 | — |
| | | | 雌 | 3 | — | — | 0.24±0.06 | 670±108 | 21.4±3.70 | 0.30±0.01 | — |
| | p.o. | 3 | 雄 | 4 | 109±52.0 | 0.29±0.14 | 0.41±0.05 | 114±34.0 | — | — | 8.70±2.60 |
| | | | 雌 | 4 | 381±150 | 0.25±0.00 | 0.37±0.09 | 237±66.8 | — | — | 11.8±3.32 |
| | | 10 | 雄 | 4 | 643±127 | 0.44±0.13 | 0.46±0.20 | 616±102 | — | — | 14.1±2.34 |
| | | | 雌 | 4 | 1130±311 | 0.50±0.00 | 0.50±0.10 | 1230±362 | — | — | 18.4±5.40 |
| ウサギ | p.o. | 30 | 雌 | 4 | 88.5±144 | 0.71±0.88 | 3.90±2.08 | 128±128 | — | — | — |
| イヌ | i.v. | 1 | 雄 | 3 | — | — | 1.03±0.26 | 459±63.9 | 31.1±4.42 | 2.38±0.85 | — |
| | | | 雌 | 3 | — | — | 0.83±0.29 | 371±63.4 | 38.6±6.90 | 2.37±1.04 | — |
| | p.o. | 3 | 雄 | 3 | 66.2±40.7 | 0.58±0.38 | 1.39±0.63 | 171±79.8 | — | — | 12.3±4.68 |
| | | | 雌 | 3 | 69.9±33.8 | 0.31±0.17 | 0.74±0.18 | 90.6±34.7 | — | — | 7.92±1.93 |
| サル | i.v. | 1.18 | 雄 | 3 | — | — | 1.43±0.16 | 222±48.6 | 77.8±17.9 | 5.13±0.76 | — |
| | p.o. | 3.57 | 雄 | 3 | 4.66±2.65 | 0.25±0.00 | 0.74±0.03 | 4.74±0.49 | — | — | 0.80±0.07 |

平均値又は平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-∞}：血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積(無限大までの外挿値)、CL_{tot}：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ

a) 3例/時点

雄性ラット(各群2~3例)にヒト血漿中総放射能濃度の血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC」)に対して10%を超える代謝物である5-カルボキシ体(M24)を単回静脈内、単回経口又は単回皮下投与時の血漿中5-カルボキシ体の薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。

表4 5-カルボキシ体単回投与時の血漿中5-カルボキシ体の薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | CL _{tot} (mL/min/kg) | Vd _{ss} (mL/kg) | BA (%) |
|------|------------|----|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------|
| i.v. | 3 | 2 | — | — | 0.89, 1.13 | 1740, 1440 | 28.7, 34.7 | 330, 343 | — |
| p.o. | 10 | 3 | 19.4±10.7 | 1.50±0.87 | 9.71±7.19 | 109±19.7 | — | — | 1.44±0.20 |
| | 30 | 3 | 63.9±18.8 | 0.58±0.38 | 5.08±1.65 | 297±58.8 | — | — | 1.64±0.41 |
| s.c. | 1 | 3 | 716±157 | 0.25±0.00 | 0.53±0.08 | 685±49.3 | — | — | — |
| | 5 | 3 | 2240±453 | 0.25±0.00 | 0.65±0.03 | 2500±386 | — | — | — |
| | 25 | 3 | 13400±3300 | 0.19±0.10 | 2.01±0.17 | 13400±2350 | — | — | — |

平均値±標準偏差 (i.v.：個々の値)、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中5-カルボキシ体濃度、t_{max}：最高血漿中5-カルボキシ体濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-∞}：無限大時間まで外挿した血漿中5-カルボキシ体濃度-時間曲線下面積、CL_{tot}：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ

反復投与毒性試験において、雌雄ラットに本薬5、15及び50 mg/kgを1日1回、26週間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、1日目と比較して26週目のC_{max}及びAUC_{0-t}は雄で1.6~2.2倍及び1.5~2.1倍、雌で1.4~5.3倍及び1.7~3.7倍増加し、蓄積性が認められた。雌雄イヌに本薬2、5及び10 mg/kgを1日1回、13週間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。雌雄

ラットに 5-カルボキシ体 1、3 及び 6 mg/kg を 1 日 1 回、13 週間反復皮下投与したとき、蓄積性は認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1~3、6、7)

雄性マウス（無処置正常マウス）、雄性マウスに P 糖タンパク（以下、「P-gp」）阻害剤であるシクロスポリン A 50 mg/kg を単回経口投与したマウス（前処置正常マウス）、及び P-gp 欠損した雄性マウス（無処置 P-gp 欠損マウス）（各群 2 例/時点）に、本薬未変化体の ^{14}C 標識体 125 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においても投与 0.5~2 時間後までの測定において胆嚢、膀胱、胃、小腸、肝臓及び腎臓で高い放射能濃度が認められた。無処置 P-gp 欠損マウスの脳組織には、無処置正常マウスと比較して約 10 倍高い放射能濃度が認められたことから、本薬未変化体がマウス P-gp の基質であることが示唆された。

雄性有色ラット（1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は、肝臓、肺、副腎、腎髄質、腎皮質及び脾臓等の大部分の組織では投与 0.5 時間後に、有色皮膚、眼のブドウ膜では投与 2 時間後に最高値を示した。中枢神経系組織（小脳、延髄、嗅脳及び脊髄）ではいずれの試料採血時点においても放射能は認められなかった。大部分の組織の放射能濃度は投与 168 時間後までに検出限界以下となったが、肝臓、有色皮膚、眼及び眼のブドウ膜では測定可能な放射能濃度であった。

妊娠 12 及び 17 日目の妊娠ラット（各 2 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、各妊娠ラットの胎児中において、放射能濃度は投与 2 時間後に 0.18~0.23 及び 0.46~0.47 $\mu\text{g Eq/g}$ 、投与 24 時間後に定量下限未満及び 0.09 $\mu\text{g Eq/g}$ であり、本薬の胎児への移行が認められた。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける本薬の遊離塩基（0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿タンパク結合率（平均値、迅速平衡透析法）は、マウスで 95.3~98.9%、ラットで 79.7~99.0%、イヌで 91.5~98.2%、サルで 80.7~92.2%であった。ラット及びイヌ血液に本薬の ^{14}C 標識体（0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときの赤血球/血漿分配係数（平均値）は、ラットで 0.7~1.8、イヌで 0.8~1.4 であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-7~9、11、13)

ラット及びイヌの *in vivo* における血漿中の本薬の主な代謝物として、本薬のオクタノイル部分の代謝物である水酸化体の M5（7-水酸化体）、M6（6-水酸化体）、M7（5-水酸化体）及び M40、水酸化体から生成するグルクロン酸抱合体の M43、ケトン体の M17（7-ケトン体）及び M18、カルボン酸体の M24（5-カルボキシ体）、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の代謝物であるモノオキシド体の M9 及び M10、ジオキシド体の M15 及び M16、並びにオクタノイル部分及び 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の複数箇所の酸化体である M2、M4、M33、M34、M37、M39、M44、M54、M55、M56、M59 及び M64 が同定された。ラットにおける特異的な代謝物として、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の酸化的 O-脱アルキル化に続く、メチル化により生成する M60 及び M68、グルクロン酸抱合化により生成する M50、M52、M61 及び M63、並びにメチル化及びグルクロン酸抱合化により生成する M51、M53 及び M62 が同定された。ウサギ及びサルの血漿中では、ラット及びイヌでは同定されなかったカルボン酸代謝物である M31（4-カルボキシ体）、M35 及び M36 が認められた。

雌雄ラット（各 5 例/時点）に本薬 50 mg/kg/日を 13 日間反復経口投与し、14 日目に本薬の ^{14}C 標識体 50 mg/kg/日を経口投与したとき、反復投与後における投与 1 及び 4 時間後の血漿中放射能に対

する本薬未変化体の割合（平均値、以下同様）は、投与 1 時間後では雄及び雌で 24.8 及び 41.5%、投与 4 時間後では 31.6 及び 43.5%であり、血漿中放射能に対する代謝物の割合が 10%を超える代謝物は認められなかった。

雌雄イヌ（各 4 例）に本薬 50 mg/kg/日を 13 日間反復経口投与し、14 日目に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg/日を経口投与したとき、反復投与後における投与 1 及び 4 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は、投与 1 時間後では雄及び雌で 22.2 及び 16.2%、投与 4 時間後では 16.3 及び 3.2%であった。血漿中放射能に対する代謝物の割合が 10%を超える代謝物³⁸として M5 (7-水酸化体) 及び M17 (7-ケトン体) が認められ、投与 1 及び 4 時間後の割合は、雄及び雌で、M5 は投与 1 時間後では 14.4 及び 9.2%、投与 4 時間後では 12.2 及び 5.6%、M17 は投与 1 時間後では 16.3 及び 19.7%、投与 4 時間後では 16.8 及び 15.4%であった。

(4) 排泄 (4.2.2.3-4、4.2.2.5-1~2)

雌雄ラット（各 5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値±標準偏差、以下同様）は雄及び雌で 11.4±3.6 及び 14.2±1.6%、糞中の累積排泄率は 82.1±1.1 及び 81.3±1.6%であった。雌雄ラット（各 5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 16.6±1.1 及び 12.5±0.6%、糞中の累積排泄率は 77.0±1.4 及び 83.2±1.2%であった。胆管カニューレーションを施した雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は 53.4±19.9%であった。

雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 25.6±3.0 及び 25.0±4.8%、糞中の累積排泄率は 63.9±4.9 及び 66.5±6.2%であった。雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 30.0±8.6 及び 25.6±4.8%、糞中の累積排泄率は 49.7±3.0 及び 56.5±6.1%であった。

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

<審査の概略>

機構は、有色ラットにおける組織分布試験において、本薬は有色皮膚及び眼のブドウ膜等のメラニン含有組織に選択的に結合し、メラニン親和性が認められていることを踏まえ、本薬のヒトにおける安全性(特に日本人における長期投与時の皮膚及び眼に対する安全性)について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄性有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能が有色皮膚、眼及びブドウ膜に認められたが、水晶体に放射能は検出されなかった。有色皮膚、眼及びブドウ膜の放射能濃度は投与 2 時間後に最高値となり、その後は経時的に減少した。大部分の組織で、放射能は投与後 168 時間までにほぼ完全に消失したが、肝臓、有色皮膚、

³⁸ 血漿中放射能に対する代謝物の割合が 10%を超える代謝物として M5 及び M17 の他に投与 4 時間後の雌で M32 が 22.8%認められた。

眼及びブドウ膜では、投与後 168 時間でも検出可能な量の放射能が残留していた。したがって、本薬の ^{14}C 標識体はブドウ膜及び有色皮膚のメラニン含有組織と選択的に結合するが、メラニンとの結合は不可逆的ではないことが示唆された。毒性試験において、皮膚及び眼に対する毒性所見は認められなかった。

臨床試験について、皮膚及び眼に対する安全性を、日本人 10 例を含む 393 例の第 II/III 相試験の併合解析³⁷から検討した結果、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象において比較的多く認められた事象は、発疹（8 例）、そう痒症（7 例）、接触性皮膚炎（6 例）及び皮膚乾燥（6 例）であった。「皮膚および皮下組織障害」の高位グループ語である色素沈着性疾患に含まれる有害事象は皮膚色素過剰（2 例）及び皮膚色素減少（1 例）のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人患者では色素沈着性疾患に含まれる有害事象の発現は認められなかった。器官別大分類「眼障害」の有害事象において比較的多く認められた事象は、白内障（3 例）、霰粒腫（2 例）であり、いずれも本薬のメラニンへの結合に伴う有害事象ではないと考えられた。日本人患者における眼障害に含まれる有害事象は、糖尿病網膜症（1 例）、加齢黄斑変性（1 例）、硝子体浮遊物（1 例）のみで、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、有色ラットにおける組織分布試験の結果、本薬はブドウ膜及び有色皮膚のメラニン含有組織と選択的に結合するがメラニンとの結合は不可逆的ではないと考えられる。また、これまでに実施された毒性試験及び臨床試験においてメラニン含有組織への分布に関連する皮膚及び眼に対する毒性所見又は有害事象は認められていない。さらに、本薬は速やかに代謝を受け消失半減期が短いことから、組織への薬物の蓄積性はほとんどないと推察される。したがって、長期投与に伴うヒトへの安全性の懸念は低いと考える。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果より、本薬のメラニン親和性に起因する安全上の問題が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験、薬物誘発性末梢神経障害後の行動評価予備試験）の成績が提出された。GLP 非適用であった一部の試験については、参考資料として提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、毒性試験における本薬の用量はエリグルスタット酒石酸塩としての量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット静脈内持続注入による単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒³⁹）、3、10 及び 20 mg/kg が 1 時間の静脈内持続注入により単回投与された。死亡例は認められず、本薬投与による毒性変化も認められなかった。

以上より、無毒性量は 20 mg/kg と判断されている。

³⁹ 生理食塩液

2) ラット単回経口投与及び10日間反復経口投与毒性試験(4.2.3.1-2)

雌雄SDラットに本薬400、800、900及び1000mg/kgが単回経口投与され、800mg/kg群では2/6例(投与7及び8日後)、900mg/kg群では1/6例(投与2日後)、1000mg/kg群では2/6例(投与2日後及び6日後)が死亡又は一般状態の悪化により安楽死処置された。

雌雄SDラットに本薬200及び400mg/kgが1日1回10日間反復経口投与された。400mg/kg/日群では1/10例(投与2日目)が死亡し、他の動物において異常呼吸、流涎、被毛湿潤、腹部膨満等の毒性徴候が認められたため、投与3日目に生存していた全動物に対して本薬投与が中止された。200mg/kg/日群では1/10例(投与6日目)が安楽死処置された。

以上より、概略の致死量は400mg/kgと判断されている。

3) イヌ用量漸増及び10日間反復経口投与毒性試験(4.2.3.1-3)

雌雄ビーグル犬に本薬50(絶食)、100(絶食)、35(絶食)、35(摂食)及び25(摂食)mg/kgがそれぞれ1、3、7、9及び11日目に経口投与され、すべての用量において嘔吐が認められた。

雌雄ビーグル犬に本薬25mg/kgが絶食後に単回経口投与され、投与後に嘔吐が認められた。

雌雄ビーグル犬に本薬25mg/kgが自由摂食下で1日1回10日間経口投与されたが、嘔吐は認められなかった。

以上より、無毒性量は絶食下では25mg/kg未満、自由摂食下では25mg/kgと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス混餌投与毒性試験(4.2.3.2-4) (4.2.3.2-1~3:参考資料)

雌雄ICRマウスに本薬が0(標準飼料)、1、3及び5%の添加濃度で連日混餌投与された⁴⁰。本薬群では投与開始3日後から死亡又は一般状態の悪化により安楽死処置されたため、3及び5%混餌投与群の生存動物は投与開始4又は5日後に、対照群及び1%混餌投与群の生存動物は投与開始8日後に安楽死処置された。剖検では、本薬群で消化管の黒色内容物及び黒色沈着物が認められた。以上より、本試験に用いた飼料中濃度はいずれも最大耐量を超えると判断されている。

雌雄ICRマウスに本薬100、250、500及び1000mg/kg/日⁴¹が4日間混餌投与された。投与期間中に死亡及び一般状態の悪化は認められなかったが、100mg/kg/日以上群で軽度の体重減少が、1000mg/kg/日群で顕著な体重減少が認められた。

雌雄ICRマウスに本薬0(標準飼料)、50、150及び450mg/kg/日⁴²が14日間混餌投与された。450mg/kg/日群では投与2週目に3/10例が一般状態の悪化により安楽死処置されたが、剖検時に毒性所見は認められなかった。また、同群の生存動物のうち4/7例で投与6日目から投与期間終了時まで一般状態の悪化が認められたが、剖検時に毒性所見は認められなかった。以上より、最大耐量は150mg/kg/日と判断されている。

⁴⁰ 1、3及び5%の添加濃度の実投与量は雄で2.2、4.5及び10.2g/kg/日、雌で2.4、3.7及び17g/kg/日と算出されている。

⁴¹ 名目投与量である100、250、500及び1000mg/kg/日の実投与量は、雄で106.2、266.1、540.2及び1274.8mg/kg/日、雌で104.5、323.8、501.3及び1586.0mg/kg/日と算出されている。

⁴² 名目投与量である50、150及び450mg/kg/日の実投与量は、雄で61、178及び769mg/kg/日、雌で60、215及び646mg/kg/日と算出されている。

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (標準飼料)、50、150 及び 350 mg/kg/日⁴³が 13 週間混餌投与された。本薬群の雌で摂餌量の低値、350 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。なお、150 mg/kg/日以上群の雄で肝臓重量の高値及び 350 mg/kg/日群の雄で副腎重量の高値が認められたが、関連する血液生化学的変化及び病理組織学的変化を伴わなかったことから、当該所見の毒性学的意義は乏しいとされている。

2) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁴)、10、30 及び 100 mg/kg/日⁴⁵が 1 日 2 回に分割して 28 日間経口投与された。30 mg/kg/日以上群の雌で体重増加抑制、100 mg/kg/日群で流涎、血小板数及び血小板容積の高値、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、ナトリウム、カリウム、クロール及びリンの高値、100 mg/kg/日群の雄で血中ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、並びに 100 mg/kg/日群の雌で摂餌量の低値、プロトロンビン時間の延長が認められた。

0 及び 100 mg/kg/日群については 14 日間の休薬による回復性が検討され、休薬期間終了時にこれらの所見に回復性が認められた。

以上より、30 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められたが、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査で毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、5、15 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 26 週間経口投与され、投与期間中に 50 mg/kg/日群の雌 1/20 例に死亡が認められた。当該動物では、剖検時に副腎皮質細胞の空胞化が認められたが、死因となるような毒性所見は認められなかったことから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。また、50 mg/kg/日群で流涎が認められ、本薬又は投与液との関連が考えられたが、ラットに強制経口投与した際に頻繁に認められる所見であり、関連する病理学的変化も認められなかったことから毒性所見とは判断されていない。0 及び 50 mg/kg/日群については 8 週間の休薬による回復性が検討され、毒性所見は認められなかった。

以上より、50 mg/kg/日群で原因不明の死亡が認められたが、同群の他の動物には臨床検査、剖検及び病理組織学的検査において毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されている。投与 26 週における 50 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}、以下同様) は雄で 2341 ng・h/mL、雌で 3787 ng・h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 8 及び 12 倍であった。

4) イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴⁴)、5、10 及び 25 mg/kg/日⁴⁸が 1 日 2 回に分割して 28 日間経口投与された。10 mg/kg/日以上群で胸腺、リンパ節及び腸管関連リンパ組織の萎縮が認められた。

⁴³ 名目投与量である 50、150 及び 350 mg/kg/日の実投与量は、雄で 49.6、146.4 及び 349.5 mg/kg/日、雌で 50.4、147.3 及び 350.7 mg/kg/日と算出されている。

⁴⁴ 脱イオン水

⁴⁵ 0、5、15 及び 50 mg/kg が 1 日 2 回、6 時間間隔で経口投与された。

⁴⁶ 精製水

⁴⁷ 臨床試験の患者集団で代表的な CYP2D6 表現型に対して行った薬物動態シミュレーションから推定した定常状態における患者集団全体の血漿中本薬未変化体の推定平均 AUC_{0-12h} (307 ng・h/mL) (5.3.3.5-4)

⁴⁸ 0、2.5、5 及び 12.5 mg/kg が 1 日 2 回、6 時間間隔で投与された

0 及び 25 mg/kg/日群については 14 日間の休薬による回復性が検討され、休薬期間終了時にリンパ組織の萎縮に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴⁶)、2、5 及び 10 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。本薬群の雄並びに 2 及び 10 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制、10 mg/kg/日群では胸腺重量の低値及び胸腺のリンパ球枯渇が認められた。0 及び 10 mg/kg/日群については 4 週間の休薬による回復性が検討され、休薬期間終了時にこれらの所見に回復性が認められた。

以上より、体重増加抑制には用量依存性がないことから、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

6) イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴⁶)、2、5 及び 10 mg/kg/日が 1 日 1 回 52 週間経口投与された。本試験において、一般状態、体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、血液検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査で毒性所見は認められなかった。0 及び 10 mg/kg/日群については 8 週間の休薬による回復性が検討され、毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。投与 52 週における 10 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量は雄で 4489 ng・h/mL、雌で 3130 ng・h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 15 及び 10 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1~2、4.2.3.3.2-1)

細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系の有無に関わらず、本薬は遺伝毒性を示さなかった。また、雌雄 Swiss マウスに本薬 0 (溶媒¹⁸)、68.75、137.5 及び 275 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 日間経口投与したマウス骨髄小核試験において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。以上より、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウス 2 年間混餌投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (対照 1⁴⁹: 標準飼料)、0 (対照 2: 標準飼料)、10、25 及び 75 mg/kg/日⁵⁰(以下同順)が 105 週間混餌投与され、最終剖検時における各群の生存例数は雄で 30/60、26/60、27/60、22/60 及び 23/60 例、雌で 18/60、24/60、29/60、21/60 及び 20/60 例であった。

腫瘍性病変として、75 mg/kg/日群の雄で副腎皮質の皮質腺腫、同群の雌で副腎髄質の褐色細胞腫及び皮膚の線維肉腫の増加が認められたが、いずれも試験実施施設背景値の範囲内であり、前がん病変も認められなかったことから、本薬投与との関連はないと判断されている。

⁴⁹ 対照 1 及び対照 2 は同一処置であり、対照群間で死亡率に差がないかどうかを確認するために対照群が 2 群設定された。

⁵⁰ 名目投与量である 10、25 及び 75 mg/kg/日の実投与量は雄で 49.6、146.4 及び 349.5 mg/kg/日、雌で 50.4、147.3 及び 350.7 mg/kg/日と算出されている。

非腫瘍性病変として、本薬群で用量依存的な肝細胞肥大が認められた。マウスでは CYP による本薬の代謝は速く、経口投与後肝臓において急速に代謝され、消失することが示されていることから (4.2.2.3-8、4.2.2.4-14)、肝細胞肥大は肝代謝酵素誘導に伴う適応性変化であり、毒性学的意義は乏しいと判断されている。

以上より、非発がん用量は 75 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 2 年間がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雄性 SD ラットに本薬 0 (対照 1: 溶媒⁴⁶)、0 (対照 2: 溶媒⁴⁶)、10、25 及び 75 mg/kg/日 (以下同順) が 1 日 1 回 105 週間、雌性 SD ラットに本薬 0 (対照 1)、0 (対照 2)、5、15 及び 50 mg/kg/日 (以下同順) が 1 日 1 回 103 週間経口投与された。最終剖検時における各群の生存例数は雄で 18/50、24/50、22/50、20/50 及び 24/50 例、雌で 24/50、21/50、15/50、15/50、25/50 例であった。

腫瘍性病変として、10 mg/kg/日群の雄で顆粒球性白血病、25 mg/kg/日群の雄で歯牙腫、15 mg/kg/日以上群の雌で乳腺腺腫の増加が認められた。顆粒球性白血病及び歯牙腫の発現率は試験実施施設又は動物供給施設の背景値をわずかに上回っていたが、用量依存性はなかった。乳腺腺腫の発現率は試験実施施設の背景値を上回っていたが、動物供給施設の背景値範囲内であり、他の乳腺腫瘍 (乳腺腺癌、線維腺腫及び線維腫) の総発現率は対照群を含む各群間で同等であった。したがって、これらの腫瘍と本薬投与との関連性は低いと判断されている。

非腫瘍性病変として、50 mg/kg/日群の雌で子宮内膜の扁平上皮化生、75 mg/kg/日群の雄で精子細胞の膨化及び凝固腺の炎症が認められた。また、75 mg/kg/日群の雄では異常呼吸音及び/又は呼吸困難、肺の肉芽腫、慢性細気管支肺炎並びに気管支拡張症が認められ、異物吸入によると判断されている。

以上より、非発がん用量は雄で 75 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日と判断されている。投与 13 週における 75 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌の血漿中本薬未変化体の曝露量はそれぞれ 1135 及び 825 ng・h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 4 及び 3 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、10、30 又は 100 mg/kg/日が、雄には交配 29 日前から交配期間及び剖検前日まで、雌には交配 15 日前から交配期間及び妊娠 7 日目まで 1 日 1 回経口投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。30 mg/kg/日以上群で流産が認められたが、当該所見は強制経口投与後によく認められる所見であり、毒性学的意義は乏しいと判断されている。100 mg/kg/日群の雄で凝固腺の亜急性炎症が認められた。雄の生殖機能 (交配所要日数、交尾率、授胎率、精巣上体の精子数、精子運動性、精子形態、精巣の精子数及び精子産生能)、雌の生殖機能 (性周期、交配所要日数、交尾率、授胎率、黄体数、着床数及び着床前胚死亡率) 及び初期胚発生 (生存胚数、早期及び後期胚吸収数) に対する本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、一般毒性に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、10、30 及び 120 mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。母動物への影響として、120 mg/kg/日群において流産、体重増加抑制、摂餌量の低値、胎盤の小型化が認められた。胚・胎児発生への影響として、120 mg/kg/日群において着床後死亡数の高値、胎児体重の低値、脳室拡張、骨化遅延、並びに肋骨数及び腰椎数の異常が認められた。

以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、10、30 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。母動物への影響として、100 mg/kg/日群において軽度の体重増加抑制、摂餌量の低値が認められた。胚・胎児発生への影響は、いずれの群においても認められなかった。

以上より、母動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。妊娠 18 日における 100 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量は 1163 ng·h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 4 倍であった。

4) ラット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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、10、30 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 21 日まで 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、100 mg/kg/日群で流産 (妊娠期及び哺育期)、体重増加抑制 (妊娠 12 日から妊娠 20 日)、摂餌量の低値、着床後胚死亡率の高値が認められた。体重増加抑制については、着床後胚死亡率が高く、出生児数が少なかったことに起因すると判断されている。出生児への影響として、100 mg/kg/日群で体重及び体重増加量の低値が認められたが、身体的発達、反射、学習及び記憶、自発運動、瞳孔収縮、性成熟、精巣下降並びに生殖機能に対する影響は認められなかった。

以上より、母動物及び出生児の発生に対する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日と判断されている。

5) ラット精巣毒性試験 (4.2.3.5.1-2)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1) において、雄で凝固腺の炎症が認められたことから、精子形成及び雄性生殖器に対する本薬の毒性を評価するため、探索的毒性試験が実施された。

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁶)、30、100 及び 200 mg/kg/日⁵¹が 1 日 2 回に分割して 4 週間経口投与され、投与期間終了時に各群 5 例が剖検された。0、30 及び 100 mg/kg/日群では 3、6、9 及び 12 週間の休薬後に、200 mg/kg/日群では 3、6、9 及び 14 週間の休薬後に各群 5 例が剖検された。残りの動物は、135 又は 136 日目に安楽死処置された。200 mg/kg/日群で円背位、立毛、異常呼吸音、半眼及び削瘦が認められ、投与 11 及び 14 日目に 2/35 例が死亡し、3/35 例が瀕死状態となったため⁵²、200 mg/kg/日群への投与は投与 15 日目に中止された。同群の生存例では投与期間中に体重減少が認められたが、中止後には回復が認められた。

⁵¹ 15、50 及び 100 mg/kg が 1 日 2 回、4 時間間隔で投与された。

⁵² 瀕死状態となった 3 例は、投与 11、14 及び 16 日目に安楽死された。

投与中又は終了時に、100 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低値、100 mg/kg/日以上の群で流涎、ALT の高値、前立腺重量の低値、精巣の生殖細胞の壊死、凝固腺の急性炎症及び上皮過形成、200 mg/kg/日群で運動精子割合の低値、頭部分離精子の増加、精巣上体の脱落細胞が認められた。

3 週間の休薬後には、100 mg/kg/日以上の群で精巣上体の脱落細胞、凝固腺の急性炎症及び上皮過形成、200 mg/kg/日群で精巣重量の低値、精子細胞数の減少、精子細胞の変性、細胞質の腫脹及び稠密／濃縮暗色物が認められた。6 週間の休薬後には、100 mg/kg/日群では本薬投与による影響は認められず、200 mg/kg/日群では精巣、精巣上体及び凝固腺の病変が残存していたが、回復傾向が認められた。9 週間の休薬後には、これらの病変は認められなかった。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。投与 28 日における 30 mg/kg/日群の血漿中本薬未変化体の曝露量は 518 ng・h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 2 倍であった。

6) サル精巣毒性試験 (4.2.3.5.1-3 : 参考資料)

雄性カニクイザルに本薬 72 mg/kg/日⁵³が 1 日 2 回に分割して 4 週間経口投与された。精子分析の結果、個体差が認められたが、精子の運動性、形態、生存精子、精子濃度及び総生存精子数に、本薬投与による影響は認められなかった。

7) 幼若動物を用いた毒性試験 (4.2.3.5.4-1~2)

用量設定試験では、22 日齢の雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁴)、30、60 及び 100 mg/kg/日⁵⁴が 1 日 2 回に分割して 28 日間経口投与された。生後 22 又は 23 日の投与直後に 60 mg/kg/日群の 2/20 例及び 100 mg/kg/日群の 5/20 例に死亡例が認められたため、代替りの動物が補充された。生後 27 又は 28 日の投与後に 100 mg/kg/日群の 2/20 例に死亡例が認められ、生後 33 日の投与直後に 100 mg/kg/日群の 1/20 例、生後 35 日の投与直後に 60 mg/kg/日群の 1/20 例が痙攣を発現した後死亡した⁵⁵。100 mg/kg/日群で血中リンの高値が認められたが、その他に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

本試験では、22 日齢の雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁴)、10、30 及び 50 mg/kg/日⁵⁶が 1 日 2 回に分割して 10 週間経口投与された。投与期間終了時に、30 mg/kg/日以上の群で赤血球数の高値、平均血小板容積の低値、血中グルコース及びリンの高値、尿量の高値、尿比重の低値、50 mg/kg/日群で好中球数及びリンパ球数の高値、血小板分布幅の低下、血中カリウムの低値、血中尿素及びクレアチニンの高値、下顎リンパ節肥大、肝臓重量の高値、下顎リンパ節のリンパ過形成及び組織球増殖巣の増加が認められた。

0 及び 50 mg/kg/日群については 4 週間の休薬による回復性が検討され、休薬期間終了時にこれらの所見に回復性が認められた。

以上より、30 mg/kg/日群の血液検査、血液生化学的検査及び尿検査で認められた所見の多くは軽度の変化であり、毒性学的意義は乏しいとされ、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。なお、用量設定試験で実施されたトキシコキネティクス評価によると、投与 49 日における 30 mg/kg/日群

⁵³ 36 mg/kg が 1 日 2 回、6 時間間隔で投与された。

⁵⁴ 0、15、30 及び 50 mg/kg が 1 日 2 回、6 時間間隔で投与された。

⁵⁵ 痙攣を呈して死亡した 2 例については、剖検時に気管内異常内容物が認められたこと及び投与に関連する死亡時期を踏まえると、本薬の神経毒性による死亡ではなく、強制経口投与時の投与過誤に起因した可能性が高いと判断されている。

⁵⁶ 0、5、15 及び 25 mg/kg が 1 日 2 回、6 時間間隔で投与された。

の血漿中本薬未変化体の曝露量は雄で 110 ng・h/mL、雌で 170 ng・h/mL であり、臨床使用時における血漿中本薬未変化体の推定曝露量⁴⁷の 0.36 及び 0.55 倍であった。。

(6) その他の毒性試験

1) 代謝物の毒性試験

ラット及びイヌの血漿中濃度を超える濃度でヒト血漿中に認められた代謝物である 5-カルボキシ体について、一般毒性及び遺伝毒性が評価された。

① ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.5-3)

雌雄 SD ラットに 5-カルボキシ体 0 (溶媒⁵⁷)、1、3 及び 6 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与された。局所反応 (注射部位の腫脹、血腫等) を除き、5-カルボキシ体投与による所見は認められなかった。0 及び 6 mg/kg/日群については 4 週間の休薬による回復性が検討され、毒性所見は認められなかった。

以上より、5-カルボキシ体の無毒性量は 6 mg/kg/日と判断されている。

② 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.5-1~2)

細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系の有無に関わらず、5-カルボキシ体は遺伝毒性を示さないと判断された。

2) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1~2)

in silico での評価により遺伝毒性が懸念された不純物 Genz-256146 及び Genz-684453 について細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、代謝活性化系の有無に関わらず、いずれの不純物も遺伝毒性を示さないと判断された。

3) 薬物誘発性末梢神経障害後の行動評価予備試験 (4.2.3.7.7-1 : 参考資料)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁴) 及び 150 mg/kg/日が 1 日 2 回に分割して 35 日間経口投与された。150 mg/kg/日群では一般状態の悪化が認められたため、投与 5 日目以降は 100 mg/kg/日に減量された⁵⁸。150 mg/kg/日の本薬投与により重篤な毒性所見 (自発運動の低下、喘鳴等) 及び死亡 (2/8 例) が認められ、100 mg/kg/日への減量後にも死亡 (3/8 例) 及び喘鳴が認められた。本薬群では、オープンフィールド試験⁵⁹において活動性の低下が認められ、一般状態悪化又は本薬の毒性によると判断された。同様に、フットフォールト試験⁶⁰において運動協調性の低下が認められ、一般状態悪化によると判断された。なお、疼痛感度に関する足蹠熱刺激試験、自発振戦に関するフォースプレート試験⁶¹並びに腰椎後根神経節、坐骨神経及び後足真皮の病理組織学的検査では本薬投与による毒性所見は認められなかった。最大耐量を超える用量においても本薬は末梢神経障害を誘発しないと判断され、追加試験は実施されなかった。

⁵⁷ 50 mmol/L リン酸緩衝生理食塩液 (pH 7.4)

⁵⁸ 投与 4 日目までは 75 mg/kg、投与 5 日目以降は 50 mg/kg が 1 日 2 回投与された (投与間隔は不明)。

⁵⁹ オープンフィールド内における移動距離が測定された。

⁶⁰ 動物がプラスチックグリッド上から足を滑らせる回数又はグリッド上に足を置けない回数が測定された。

⁶¹ 後肢における振戦回数が測定された。

<審査の概略>

妊婦への投与

本薬の妊婦への投与について、申請者は以下のように説明している。非臨床試験では、ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）において、120 mg/kg/日群に母動物毒性（体重増加抑制、摂餌量の低値等）及び胚・胎児毒性（着床後死亡数の高値、胎児体重の低値、脳室拡張、肋骨数及び腰椎数の異常等）が認められた。また、妊娠 SD ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を経口投与した胎盤移行試験（4.2.2.3-7）において、総投与量の 0.034% が胎児に移行すること、授乳期の SD ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を経口投与した乳汁移行試験（4.2.2.5-2）において、総投与量の 0.23% が乳汁を介して新生児に移行することが示された。

臨床使用において、ゴーシェ病 I 型に医療現場で使用可能な薬剤として、酵素補充療法用製剤であるイミグルセラゼ（遺伝子組換え）及びベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）が上市されているため、本薬の非臨床試験成績を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与をしないことが適切と考える。

機構は、非臨床試験において母動物毒性が認められる用量ではあるが催奇形性を示唆する毒性所見が認められていることを踏まえると、申請者の見解は適切と考える。

4. 臨床に関する資料

特記しない限り、ヒト生体試料を用いた試験におけるエリグルスタット酒石酸塩（以下、「本薬」）の濃度並びに臨床試験における本薬を含有する製剤（以下、「本剤」）及び本薬の ¹⁴C 標識体の用量はエリグルスタット酒石酸塩量として表記した。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、マスバランス試験（GZGD02107 試験）の一部の投与群⁶²を除き、処方が異なる 5 種類のカプセル剤が使用された。臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。

表 5 臨床試験で使用された製剤

| 製剤の種類 | 試験番号 |
|---|---|
| 第 Ia 相試験製剤 ^{a)} (500 mg) | GZGD00103 |
| 第 Ib 相試験製剤 (50 及び 100 mg) | GZGD00204、GZGD00404 |
| 第 II 相試験製剤 (50 mg) | GZGD01807、GZGD02007、GZGD00304 |
| 第 III 相試験製剤 (50 及び 100 mg) | GZGD01707、GZGD02107、GZGD01907、GZGD02407、GZGD02707、GZGD03610、GZGD03811、GZGD00304、GZGD02507、GZGD02607、GZGD03109 |
| 申請予定製剤 ^{b)} (50、100 ^{c)} 及び 150 mg) | GZGD03610、GZGD04112、GZGD03811、GZGD00304、GZGD02507、GZGD02607、GZGD03109 |

a) 液剤が充てんされたカプセル剤

b) 50、100 及び 150 mg でエリグルスタットと添加物の組成比が同じになるようにカプセルの充填量を調節した製剤

c) 申請製剤

⁶² 本薬粉末から調製した静脈注射用製剤、放射能標識した粉末から調製した経口液剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体（本薬の遊離塩基）及び代謝物の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、血漿中の本薬未変化体の定量下限は 0.2 又は 0.5 ng/mL⁶³、尿中の本薬未変化体の定量下限は 0.5 ng/mL、血漿中の代謝物の定量下限は 0.339 又は 0.5 ng/mL⁶⁴であった。

生物薬剤学に関する参考資料として、食事の影響試験（GZGD00404 試験）及び相対的バイオアベイラビリティ試験（GZGD03811 試験）の成績が提出された。

(1) 食事の影響試験（5.3.1.1-1：GZGD00404 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 300 mg を絶食後（空腹時投与）又は高脂肪食摂取直後（食後投与）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。CYP2D6 の遺伝子多型は測定されなかった。

薬物動態について、空腹時投与及び食後投与における血漿中本薬未変化体の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）（平均値±標準偏差、以下同様）は 88.3±76.2 及び 79.1±65.9 ng/mL、定量可能な最終時点までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）は 606±585 及び 678±638 ng·h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 6.68±1.09 及び 6.11±1.37 h、最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間（以下、「 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) h であった。 C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、0.852 [0.679, 1.069] 及び 1.047 [0.888, 1.234] であった。

安全性について、有害事象は空腹時投与の 3/24 例に 7 件、食後投与の 7/24 例に 14 件認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は空腹時投与の 2/24 例に 4 件（軟便 2 件、鼓腸、悪心、各 1 件）、食後投与の 2/24 例に 3 件（鼓腸 2 件、軟便 1 件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 相対的バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.2-1：GZGD03811 試験<2011 年 10 月～11 月>参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 22 例）を対象に、本薬の第 III 相試験製剤及び申請予定製剤を単回投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に第 III 相試験製剤 50 mg を 3 カプセル（150 mg）又は申請予定製剤 150 mg を絶食下にそれぞれ単回経口投与⁶⁵とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 22 例（CYP2D6 表現型 Extensive Metabolizer（以下、「EM」）：20 例、Intermediate Metabolizer（以下、「IM」）：2 例）全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

⁶³ 初期の分析法の定量下限は 0.5 ng/mL であり、その後、分析法は改良され、定量下限は 0.2 ng/mL に変更された。

⁶⁴ 0.339 ng/mL：GZGD00304 試験、0.5 ng/mL：GZGD02107 及び GZGD02407 試験

⁶⁵ 投与順序 1 として、申請予定製剤、第 III 相試験製剤、申請予定製剤、第 III 相試験製剤の順で投与され、投与順序 2 として、第 III 相試験製剤、申請予定製剤、第 III 相試験製剤、申請予定製剤の順で投与された。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（申請予定製剤/第 III 相試験製剤）とその 90%信頼区間は、1.021 [0.946, 1.102] 及び 1.006 [0.941, 1.075] であった。

安全性について、有害事象は申請予定製剤 150 mg 投与時の 2/22 例に 2 件認められ、このうち副作用は 1/22 例に 1 件（悪心）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、最終製剤における食事の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 Ib 相試験製剤を用いた食事の影響試験（GZGD00404 試験）において、 C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、0.852 [0.679, 1.069] 及び 1.047 [0.888, 1.234] であり、食事の影響を受けなかった。第 Ib 相試験製剤、第 II 相試験製剤及び第 III 相試験製剤及び申請予定製剤において、各製剤の処方成分はいずれも同一である。第 Ib 相試験製剤、第 II 相試験製剤及び第 III 相試験製剤では、賦形剤（結晶セルロース及び乳糖水和物）及び結合剤（ヒプロメロース）の変更（組成比、%）はそれぞれ 5%未満及び 0.5%未満であり、処方変更水準から考えると軽微な変更であり、製剤の品質及び性能に対する検出可能な影響はほとんどないと考える。第 III 相試験製剤（50 mg）から申請予定製剤に変更したときの添加物の変更は 5%を上回ったが、両製剤の pH 1.0、4.5 及び 6.8 における溶出性は速やかであり、製剤間で類似していた。また、第 Ib 相試験製剤及び第 II 相試験製剤は、第 III 相試験製剤と処方成分が同一で組成比も類似していることから、第 Ib 相試験製剤及び第 II 相試験製剤の pH 1.0、4.5 及び 6.8 における溶出性は、申請予定製剤と同様と考える。第 III 相試験においては投与のタイミングについて特に規定していないが、食事に関する情報は収集しておらず、食事の投与タイミングが異なる場合の本薬曝露量の比較検討は実施していない。しかしながら、本薬は溶解性及び膜透過性が高いこと、第 Ib 相試験製剤では食事の影響を受けなかったことを考慮すると、最終製剤においても第 Ib 相試験製剤と同様、食事の影響は受けないものと考えられる。

機構は、最終製剤における食事の影響は検討されていないが、第 Ib 相試験製剤を用いた食事の影響試験（GZGD00404 試験）成績では食事の影響は大きくなかったこと、本薬の溶解性及び膜透過性等の物理化学的及び薬物動態学的特徴、並びに第 III 相試験では食事に関する情報は収集されていないが、最終製剤を用いて有効性及び安全性が検討され臨床的に大きな問題はないこと等を踏まえ、申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人ゴーシェ病患者を含む国際共同第 III 相試験（GZGD03109 試験）、外国人ゴーシェ病患者対象の海外試験（GZGD00304、GZGD02507 及び GZGD02607 試験）、外国人健康成人対象の QT/QTc 評価試験（GZGD01707 試験）、参考資料として、海外臨床試験 11 試験（GZGD00103、GZGD00204、GZGD02107、GZGD01807、GZGD02007、GZGD02407、GZGD01907、GZGD03610、GZGD04112、GZGD02707 及び GZGD03310 試験）の結果及び薬物動態解析（5.3.3.5-1～5.3.3.5-5 及び 5.3.5.3-1）の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (4.2.2.2-1~2、4.2.2.3-1~2、4.2.2.4-5、5.3.2.2-5~12、5.3.2.3-2、6)

ヒト腺癌上皮細胞株 Caco-2 細胞を用いて本薬の遊離塩基 (12.5~1250 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、頂側膜側から基底膜側 (A→B) 及び基底膜側から頂側膜側 (B→A) への見かけの膜透過係数 (P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)、以下同順) は 22~23 及び 13~24 であり、対照として用いた高膜透過性のラベタロール (10 $\mu\text{mol/L}$) では 11~13 及び 7.7~12 であった。

ラットの腸管を用いて本薬 (6.0、60 及び 600 $\mu\text{g/mL}$) の腸管膜透過性を検討した結果、膜透過係数 ($\times 10^4$ cm/sec) は 0.030、0.168 及び 0.263 であり、対照として用いた高膜透過性のメトプロロール (68 $\mu\text{g/mL}$) に対する本薬の腸管膜透過性の比 (本薬/メトプロロール) は 0.19、1.50 及び 1.64 であった。

ヒトにおける本薬の遊離塩基 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) 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。ヒト血液に本薬の ^{14}C 標識体 (0.1~1.0 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの赤血球/血漿分配係数 (平均値) は、1.68~1.86 であった。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP2C19、2D6 及び 3A4) を用いて本薬の ^{14}C 標識体をインキュベートしたときの 11 種類の代謝物の割合を検討した結果、主代謝物としてオクタノイル部分の酸化により、7-水酸化体である M5 (CYP2D6 : 47.3%、CYP3A4 : 3.4%、CYP2C19 : 4.5%)、6-水酸化体である M6 (CYP2D6 : 11.0%、CYP3A4 : 16.4%) 及び 7-ケトン体である M17 (CYP2D6 : 7.7%) が生成した。微量代謝物として、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の酸化により、M9 (CYP2C19 : 1.1%)、M10 (CYP2C19 : 1.6%) 及び M69 (CYP2C19 : 1.7%)、オクタノイル部分と 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の両方の酸化により、M2 (CYP2D6 : 22.1%)、M3 (CYP2D6 : 2.2%)、M4 (CYP2D6 : 7.5%) 及び M59 (CYP2D6 : 2.3%)、並びにピロリジン部分の代謝によって、アミノ体 (M11) (CYP3A4 : 2.4%、CYP2C19 : 9.6%) が生成した。

ヒトにおける本薬の代謝経路について、本薬は主に CYP2D6 により 7-水酸化体である M5 が生成し、CYP3A4 により 5-水酸化体である M7 及びアミノ体である M11 が生成した。これらの水酸化体は CYP 酵素によりさらに酸化され、7-ケトン体の M17 及び 6-ケトン体の M18 が生成した。ケトン体はさらにカルボン酸体へと酸化され、7-ケトン体の M17 から 6-カルボキシ体である M25 及び 5-カルボキシ体の M24 が、6-ケトン体の M18 から 5-カルボキシ体である M24 及び 4-カルボキシ体である M31 が生成することが推定された。

ヒト初代培養肝細胞 (n=3) を用いて本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した結果、mRNA 及び酵素活性に対する影響は認められず、本薬は CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しないことが示された。同様に、代謝物⁶⁶についても CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しないことが示された。

各 CYP 分子種のプローブ基質を添加したヒト肝ミクロソームを用いて本薬の遊離塩基 (0~50 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討した結果、本薬は CYP2D6 (プローブ基質 : デキストロメトルファン、以下同様) 及び CYP3A (ミダゾラム) を競合的に阻害し、阻害定数 K_i はそれぞれ 5.8 及び 27.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 (テストステロン) に対する K_i は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1 及び 2J2 に対する IC_{50} も 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、本薬による CYP2D6 の時間依存的な阻害作用が示され

⁶⁶ 代謝物 M5 (2.38 $\mu\text{mol/L}$)、M6 (2.38 $\mu\text{mol/L}$)、M7 (0.238 $\mu\text{mol/L}$)、M11 (0.286 $\mu\text{mol/L}$)、M12 (0.238 $\mu\text{mol/L}$)、M17 (2.39 $\mu\text{mol/L}$)、M18 (2.39 $\mu\text{mol/L}$)、M24 (12.3 $\mu\text{mol/L}$)、M25 (2.38 $\mu\text{mol/L}$) 及び M31 (2.55 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

た。同様に、代謝物 7-水酸化体 (M5) 及びアミノ体 (M11) は CYP2D6 を競合的に阻害し、 K_i はそれぞれ 31.1 及び 0.399 $\mu\text{mol/L}$ であり、M11 は CYP3A (プローブ基質：ミダゾラム及びテストステロン) も阻害し、 K_i は 8.51 及び 10.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、代謝物の N オキシド体 (M12) による CYP2D6 及び 3A の時間依存的な阻害作用が示された。

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

排出トランスポーターである P-gp の基質の取込みに対する本薬 (3.1 \sim 250 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬の P-gp に対する阻害作用 (IC_{50} : 22 $\mu\text{mol/L}$) が認められた。その他の排出トランスポーターである BCRP、BSEP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP5、並びに取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 について、基質の取込みに対する本薬の阻害作用を検討した結果、阻害作用は示されなかった。同様に、P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 について、基質の取込みに対する代謝物⁶⁶の阻害作用を検討した結果、阻害作用は示されなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 海外単回投与試験 (5.3.3.1-1 : GZGD00103 試験<■■年■月〜■月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 104 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.01、0.03、0.1、0.3、1、2、3、5、7、10、15、20 又は 30 mg/kg を絶食下に単回経口投与とされた。30 mg/kg のステップではプラセボ群に 1 例、本剤群に 2 例が、その他のステップは、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 99 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 74 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。CYP2D6 の遺伝子多型は測定されなかった。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表6 本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg/kg) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/min) | V _Z /F (L) | CL _r (mL/min) | fc _{0-8h} (%) |
|------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 0.01 | — | — | — | — | — | — | — | 0.38±0.44 |
| 0.03 | — | — | — | — | — | — | 34.5 | 0.16±0.04 |
| 0.1 | — | — | — | — | — | — | 360±254 | 0.18±0.16 |
| 0.3 | 2.68±1.65 ^{a)} | 1.50 ^{a)} (0.75, 1.50) | 28.1±16.8 ^{b)} | 4.83±0.37 ^{b)} | 15.7±10.8 ^{b)} | 6350±3880 ^{b)} | 222±260 | 0.34±0.25 |
| 1 | 10.4±7.63 | 2.25 (0.75, 6.00) | 151±156 ^{b)} | 6.54±1.93 ^{b)} | 15.9±16.5 ^{b)} | 8050±7900 ^{b)} | 101±46.5 | 0.66±0.74 |
| 2 | 13.3±11.5 | 1.75 (0.75, 3.00) | 112±101 | 6.35±1.56 | 34.6±25.0 | 17600±10200 | 85.0±21.4 | 0.20±0.12 |
| 3 | 82.4±68.7 | 1.75 (0.75, 2.00) | 633±582 | 7.52±1.92 | 9.4±6.75 | 6140±5140 | 84.3±31.6 | 0.96±0.87 |
| 5 | 91.1±86.2 | 1.50 (0.75, 4.00) | 692±913 | 6.15±1.30 | 21.0±16.6 | 10400±8150 | 133±51.6 | 0.78±0.76 |
| 7 | 58.8±38.5 | 1.75 (1.00, 3.00) | 324±207 ^{c)} | 5.05±0.27 ^{c)} | 30.6±13.7 ^{c)} | 13500±6390 ^{c)} | 137±48.8 | 0.44±0.29 |
| 10 | 267±210 | 1.00 (0.75, 1.50) | 1560±1070 | 6.09±1.08 | 15.9±19.5 | 7460±7900 | 81.0±24.8 | 0.72±0.48 |
| 15 | 503±332 | 1.00 (1.00, 4.00) | 3040±1250 | 6.42±0.75 | 6.50±2.82 | 3580±1390 | 127±44.5 | 1.34±0.40 |
| 20 | 557±212 | 1.50 (1.00, 6.00) | 4400±1480 | 6.05±0.56 | 6.16±3.44 | 3150±1580 | 108±31.8 | 1.31±0.59 |
| 30 ^{d)} | 1090, 2610 | 0.75, 3.00 | 6660, 14400 | 5.87, 7.63 | 2.18, 5.29 | 1440, 2690 | 68.9, 90.0 | 0.93, 1.58 |

n=6、平均値±標準偏差 (30 mg/kg: 個々の値)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、—: 測定できず

C_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、

AUC_{0-∞}: 無限大時間までの外挿した血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス

V_Z/F: 見かけの分布容積、CL_r: 腎クリアランス、fc_{0-8h}: 投与 8 時間後までの累積尿中排泄率

a) n=5、b) n=3、c) n=4、d) n=2

安全性について、有害事象はプラセボ群の 9/25 例、本剤 (0.01~30 mg/kg) 群の 67/74 例に認められた。このうち副作用は、プラセボ群の 3/25 例、本剤 0.01 mg/kg 群の 3/6 例、本剤 0.03 mg/kg 群の 1/6 例、本剤 0.1 mg/kg 群の 3/6 例、本剤 0.3 mg/kg 群の 5/6 例、本剤 1 mg/kg 群の 4/6 例、本剤 2 mg/kg 群の 4/6 例、本剤 3 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 5 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 7 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 10 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 15 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 20 mg/kg 群の 6/6 例、本剤 30 mg/kg 群の 2/2 例認められた。本剤群における主な副作用は、味覚異常 (48/74 例、64.9%)、咽喉刺激感 (21/74 例、28.4%) 及び腹痛 (7/74 例、9.5%) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外反復投与試験 (5.3.3.1-2: GZGD00204 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 36 例) を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 (50、200 又は 350 mg) を第 1、2 及び 12 日目に 1 日 1 回、第 3~11 日目に 1 日 2 回 (本剤 100、400 又は 700 mg/日) 経口投与とされた。各ステップには、プラセボ群に 4 例、本剤群に 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 36 例 (いずれも CYP2D6 表現型は EM) 全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 24 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表7 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量 | 評価時期 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/min) | V _z /F (L) |
|---------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 50 mg BID | 1日目 | 2.48±0.83 | 1.50 (0.50, 3.00) | 19.1±7.84 ^{b)} | 3.69±1.23 ^{b)} | 44.8±26.6 ^{b)} | 12600±3680 ^{b)} |
| | 10日目 | 7.35±4.51 | 1.50 (1.50, 2.02) | 39.3±23.2 | 4.27±1.05 ^{a)} | 37.1±48.4 | 7330±4510 ^{a)} |
| | 12日目 | 7.64±4.48 | 2.00 (0.50, 3.00) | 41.9±28.4 | 5.80±2.73 | 27.4±21.6 | 12400±9220 |
| 200 mg BID | 1日目 | 32.9±30.0 | 1.75 (1.00, 4.00) | 294±323 ^{a)} | 5.36±1.34 ^{a)} | 38.5±45.6 ^{a)} | 13900±13800 ^{a)} |
| | 10日目 ^{a)} | 119±81.2 | 1.50 (1.00, 3.00) | 697±590 | 4.09±0.78 | 12.5±14.7 | 4010±4770 |
| | 12日目 ^{a)} | 142±99.2 | 1.50 (1.50, 2.00) | 747±608 | 6.01±1.00 | 12.1±16.3 | 5320±5860 |
| 350 mg BID | 1日目 | 107±59.1 | 2.50 (1.00, 3.07) | 678±425 | 5.65±0.40 | 11.7±9.14 | 5930±4910 |
| | 10日目 ^{b)} | 231±88.8 | 2.50 (2.00, 4.00) | 1450±682 | 4.08±0.77 | 4.13±1.93 | 1420±571 |
| | 12日目 ^{c)} | 278±62.0 | 1.00 (1.00, 2.00) | 1290±428 | 5.58±0.12 | 4.08±1.17 | 1980±600 |

n=8、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、BID：1日2回投与

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、

AUC：血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}：50 mg BID、AUC_{0-12h}：200 mg BID、350 mg BID）、

t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

a) n=7、b) n=6、c) n=3

薬力学的作用について、血漿中グルコシルセラミドのベースライン（本剤投与前：100%）から投与12日目までの低下率（平均値±標準偏差）は、プラセボ、本剤50、200又は350 mg投与群で、それぞれ88.3±10.9、50.5±11.8、20.9±12.5及び13.1±2.82%であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の9/12例、本剤50 mg群の7/8例、本剤200 mg群の7/8例、本剤350 mg群の8/8例に認められた。このうち副作用は、プラセボ群の3/12例、本剤50 mg群の4/8例、本剤200 mg群の5/8例、本剤350 mg群の7/8例認められた。本剤群における主な副作用は、悪心（11/24例、45.8%）、頭痛（6/24例、25.0%）、便秘（4/24例、16.7%）、嘔吐（4/24例、16.7%）及び食欲減退（4/24例、16.7%）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群の1/12例に1件（心室性頻脈）、本剤200 mg群の1/8例に1件（頻脈性不整脈）、本剤350 mg群の5/8例に6件（嘔吐4件、体位性めまい、暗点、各1件）認められ、プラセボ群の心室性頻脈、本剤350 mg群の暗点以外の事象は副作用と判断された。

3) マスバランス試験（5.3.3.1-3：GZGD02107試験< 年 月～ 月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数10例）を対象に、本薬の体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第1日目に本薬50 mgを1時間かけて単回静脈内投与、第8日目に本剤100 mgを単回経口投与、第9日目の夕方から第14日目までに本剤100 mgを1日2回（200 mg/日）反復経口投与とされ、第15日目に本薬の¹⁴C標識体100 mgを単回経口投与とされた。

総投与例数10例（CYP2D6表現型EM：9例、IM：1例）全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表8のとおりであった。本薬単回静脈内投与時及び単回経口投与時の用量で補正した無限大時間まで外挿した血

漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）から算出した絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差、以下同様）は $4.49\pm 4.13\%$ であった。

表 8 本薬投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量 | 評価時期 | 例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL (L/h) | V_z (L) |
|-----------------------------|-------|----|----------------------|----------------------|-------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 50 mg i.v. | 1 日目 | 10 | 107 ± 25.0 | 1.00 (0.50, 1.50) | 499 ± 65.7 | 6.59 ± 0.45 | 85.8 ± 10.4 | 816 ± 117 |
| 100 mg p.o. | 8 日目 | 10 | 5.48 ± 5.01 | 1.76 (1.00, 4.00) | 47.2 ± 52.5 | 5.47 ± 1.39 | $3490\pm 2360^{b)}$ | 24400 ± 12800 |
| ^{14}C 標識体 100 mg p.o. | 15 日目 | 8 | 12.1 ± 5.11 | 2.00 (1.50, 2.07) | $76.3\pm 28.1^{a)}$ | 6.48 ± 0.69 | $1290\pm 545^{b)}$ | 11900 ± 4650 |

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値、最大値）

C_{max} ：最高血漿中本薬未変化体濃度、 t_{max} ：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大時間まで外挿した血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：全身クリアランス、 V_z ：分布容積（p.o.： V_z/F （見かけの分布容積））

a) AUC_{0-12h} 、b) CL/F（見かけの全身クリアランス）

本薬の ^{14}C 標識体 100 mg 投与 12 時間後における投与放射能に対する本薬未変化体の累積尿中排泄率は $0.47\pm 0.18\%$ 、投与 24 時間後における投与放射能に対する本薬未変化体の累積糞中排泄率は $0.13\pm 0.11\%$ であった。本薬の ^{14}C 標識体 100 mg 投与 240 時間後における投与放射能に対する尿中及び糞中総放射能の累積排泄率は 41.8 ± 5.12 及び $51.4\pm 3.96\%$ であった。

代謝プロファイルについて、本薬の ^{14}C 標識体 100 mg 投与後の血漿中には 21 種類の代謝物が認められ、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-カルボキシ体の M24 であり、その割合は 15.9% であった。代謝物 M24 の曝露量は、本薬未変化体の曝露量の 8.78 倍高かった。

安全性について、有害事象は本薬単回静脈内投与時の 1/10 例、本剤 100 mg 経口投与時の 1/10 例、本薬の ^{14}C 標識体 100 mg 経口投与時の 3/8 例に認められ、このうち副作用は、本薬単回静脈内投与時の 1/10 例に 2 件（熱感、落ち着きのなさ、各 1 件）、本薬の ^{14}C 標識体 100 mg 経口投与時の 2/8 例に 3 件（腹痛 2 件、頭痛 1 件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : GZGD00304 試験<2006 年 6 月～ 年 月データカットオフ>)

外国人ゴーシェ病 I 型患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、並びに有効性及び安全性の試験成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 海外臨床試験 1) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態⁶⁷について、本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

⁶⁷ 血漿中本薬未変化体の薬物動態（以下、「PK」）は、第 1、10、20、30 日目、第 13、26、39、52、53、65、78、91、104 週、以降 12 カ月毎にトラフ値が測定され、第 1 日目は投与 24 時間後まで、第 65 週及び 91 週は投与 2 時間後まで、第 10、20 日目、第 13、39、52、78、104 週は投与 6 時間後まで、第 30 日目及び第 26 週は投与 12 時間までの採血により PK が測定された。

表9 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量 | 評価時期 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/min) |
|--------------|------|----|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 50 mg QD | 1日目 | 26 | 8.91±6.45 | 1.50 (1.00, 4.00) | 43.7±34.6 | 6.12±2.94 | 1240±1040 ^{a)} |
| 50 mg BID | 10日目 | 24 | 13.3±10.6 | 2.00 (1.00, 3.00) | 98.3±87.2 | — | 734±479 |

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値、最大値）、—：算出せず、QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、

AUC_{0-12h}：投与12時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、

CL/F：見かけの全身クリアランス

a) n=23

なお、本剤50 mg投与1日目の血漿中本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{0-12h}の平均値は、CYP2D6表現型がEM（23例）の被験者で8.75 ng/mL及び42.3 ng·h/mL、CYP2D6表現型がPoor Metabolizer（以下、「PM」）（1例）の被験者で22.4 ng/mL及び143 ng·h/mLであり、EMに比べてPMの被験者でそれぞれ2.56及び3.38倍高かった。

薬力学的作用について、グルコシルセラミドのベースライン（本剤投与前：100%）から投与52週目までの低下率（平均値±標準偏差）は、78.5±7.87%であった。

2) 日本人ゴーシェ病患者を含む国際共同第III相試験（5.3.5.1-3：GZGD03109（EDGE）試験＜2010年6月～ 年 月データカットオフ＞）

日本人及び外国人ゴーシェ病I型患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、並びに有効性及び安全性の試験成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）日本人ゴーシェ病患者を含む国際共同第III相試験」の項を参照）。

薬物動態⁶⁸について、非盲検導入期終了時におけるCYP2D6表現型別の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表10のとおりであった。

表10 CYP2D6表現型別の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ（非盲検導入期終了時）

| 用量 | 50 mg BID | | | 100 mg BID | | | 150 mg/100 mg BID |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------------------|
| | PM | IM | EM | IM | EM | URM | EM |
| CYP2D6表現型 | | | | | | | |
| 例数 | 3 | 11 | 4 | 7 | 99 | 3 | 6 |
| C _{max} (ng/mL) | 48.8±10.4 | 29.1±10.8 | 25.2±12.2 | 37.9±13.0 | 24.3±17.3 | 13.7±8.16 | 50.1±30.0 |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 420±74.4 | 224±106 | 178±82.8 | 247±109 | 146±97.2 | 49.9±28.5 | 215±121 |

平均値±標準偏差、BID：1日2回投与

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC_{0-12h}：投与12時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、

PM：Poor Metabolizer、IM：Intermediate Metabolizer、EM：Extensive Metabolizer、URM：Ultra-rapid Metabolizer

CYP2D6表現型がEMの被験者に本剤100及び150 mgを1日2回反復経口投与後（第13週）の日本人及び非日本人の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表11のとおりであった。

⁶⁸ 血漿中本薬未変化体のPKは、非日本人集団では、第1日目、第2、6、13、26、39、52、65及び78週にトラフ値及びピーク値が測定され、第13週にフルPKが測定された。日本人集団では、第1日目、第2、4、6、8、13、26、39、52、65及び78週にトラフ値、第1日目、第2、6、13、26、39、52、65及び78週にピーク値が測定され、第1日目、第2、6及び13週にフルPKが測定された。

表 11 日本人及び非日本人の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ (CYP2D6 表現型 EM、第 13 週)

| 用量 | 日本人 | | 非日本人 | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 100 mg BID ^{a)} | 150 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID |
| 例数 | 1 | 4 | 111 | 5 |
| C _{max} (ng/mL) | 36.8 | 66.2±55.1 | 26.3±18.3 | 55.9±27.2 |
| t _{max} (h) | 1.00 | 1.98 (0.50, 3.00) | 2.00 (0.00, 4.28) | 1.03 (1.00, 2.08) |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 277 | 310±258 | 157±106 | 265±150 |

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、BID: 1 日 2 回投与

C_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、

AUC_{0-12h}: 投与 12 時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積、EM: Extensive Metabolizer

a) 1 例の値

薬力学的作用について、グルコシルセラミドのベースライン (本剤投与前: 100%) から投与 26、52 及び 78 週目までの低下率 (平均値±標準偏差) は、日本人では 57.8±20.9 (9 例)、49.1±23.0 (6 例) 及び 39.4、16.7 (2 例: 個々の値) % であり、非日本人では 34.3±21.6 (118 例)、37.7±22.3 (35 例) 及び 33.6±33.8 (12 例) % であった。

3) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1-1: GZGD02507 (ENGAGE) 試験<2009 年 11 月～ 年 月データカットオフ>)

外国人ゴーシェ病 I 型患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 海外臨床試験 2) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態⁶⁹⁾について、本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 評価時期 | 1 日目 | | 4 週目 | | 39 週目 | |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------------|
| 用量 | 50 mg QD | | 50 mg BID | 100 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID |
| 例数 | 20 | | 4 | 15 | 3 | 16 |
| C _{max} (ng/mL) | 6.45±6.03 | | 24.3±13.7 | 20.8±15.4 | 18.1±4.89 | 22.4±18.1 ^{b)} |
| C _{trough} (ng/mL) | - | | 5.94±3.49 | 2.57±2.37 ^{b)} | 5.45±2.35 | 4.88±4.66 |
| t _{max} (h) | 1.74 (0.92, 4.00) | | 1.51 (1.00, 2.08) | 1.58 (1.00, 4.00) | 2.08 (2.00, 2.17) | 1.75 ^{b)} (1.00, 4.00) |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 16.8±14.1 ^{a)} | | 135±78.2 | 96.7±77.3 ^{c)} | 124±33.2 | 120±109 ^{b)} |
| CYP2D6 表現型別の薬物動態パラメータ | | | | | | |
| 評価時期 | 1 日目 | | 4 週目 | | 39 週目 | |
| 用量 | 50 mg QD | | 50 mg BID | 100 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID |
| 遺伝子多型 (例数) | EM (18) | | EM (3) | EM (14) | EM (2) | EM (13) |
| C _{max} (ng/mL) | 6.40±6.15 | | 23.0±16.5 | 21.7±15.6 | 18.4, 22.8 | 23.7±18.1 |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 16.4±13.7 | | 128±94.0 | 102±77.7 | 136, 216 | 128±110 |
| 遺伝子多型 (例数) | IM (1) | URM (1) | IM (1) | URM (1) | IM (1) | URM (1) |
| C _{max} (ng/mL) | 11.7 | 2.00 | 28.0 | 7.62 | 13.1 | 5.39 |
| AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | 36.7 | 4.41 | 157 | 27.7 | 87.1 | 18.8 |

平均値±標準偏差 (IM、URM の被験者は 1 例の値)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、-: 評価せず

QD: 1 日 1 回投与、BID: 1 日 2 回投与、IM: Intermediate Metabolizer、EM: Extensive Metabolizer、URM: Ultra-rapid Metabolizer
C_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度、C_{trough}: 反復投与時の本薬未変化体トラフ濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、AUC_{0-12h}: 投与 12 時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積 (1 日目: AUC_{0-4h})

a) n=19、b) n=14、c) n=13

薬力学的作用について、グルコシルセラミドのベースライン (本剤投与前: 100%) から投与 4、13、26 及び 39 週目までの低下率 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 6.39±20.1、4.91±22.5、14.5±26.5 及び 3.88±20.6% であり、本剤群 60.7±17.2、72.4±9.18、69.5±25.2 及び 72.7±10.9% であった。

⁶⁹⁾ 血漿中本薬未変化体の PK は、第 2、4、13、26 及び 39 週にトラフ値、第 1 日目、第 4 及び 39 週時にピーク値が測定された。

4) 酵素補充療法からの切替え患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : GZGD02607 (ENCORE) 試験<2009年9月～ 年 月データカットオフ>)

外国人ゴーシェ病 I 型患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、実薬対照無作為化非盲検比較試験が実施された (試験デザインの詳細、並びに有効性及び安全性の試験成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 海外臨床試験 3) 酵素補充療法による治療歴のある患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態⁷⁰について、本剤反復経口投与時の CYP2D6 表現型別における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤反復経口投与時の CYP2D6 表現型別における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| CYP2D6 表現型 | 評価時期 | 1 日目 | 13 週目 | | | 52 週目 | | |
|------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| EM | 用量 | 50 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID |
| | 例数 | 84 | 11 | 31 | 42 | 9 | 30 | 41 |
| | C _{max} (ng/mL) | 6.03±6.32 | 27.4±19.0 | 37.2±26.6 | 39.9±27.2 | 26.8±20.0 | 35.1±21.3 | 38.1±30.8 |
| | t _{max} (h) | 1.99 (0.70, 4.58) | 1.48 (0.95, 4.05) | 1.83 (0.00, 4.03) | 1.94 (0.97, 7.50) | 2.50 (1.00, 4.07) | 2.02 (1.00, 4.08) | 1.98 (0.98, 4.00) |
| | AUC _{0-12 h} (ng·h/mL) | 15.4±16.3 | 201±170 | 195±103 | 228±157 | 214±196 | 201±118 ^{a)} | 195±125 ^{b)} |
| IM | 用量 | 50 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID | 50 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID |
| | 例数 | 12 | 7 | 4 | 1 | 5 | 4 | 1 |
| | C _{max} (ng/mL) | 13.7±9.60 | 30.1±10.9 | 52.8±22.2 | 8.02 | 34.9±8.11 | 58.7±32.7 | 2.94 |
| | t _{max} (h) | 2.00 (1.00, 4.48) | 2.00 (0.83, 4.00) | 1.01 (1.00, 3.00) | 1.08 | 2.00 (1.00, 4.05) | 1.51 (1.02, 2.02) | 3.00 |
| | AUC _{0-12 h} (ng·h/mL) | 35.4±28.4 | 199±65.9 | 323±130 | 33.2 | 200±54.3 | 400±286 | 3.00 |
| PM | 用量 | 50 mg BID | 50 mg BID | | | 50 mg BID | | |
| | 例数 | 4 | 4 | | | 4 | | |
| | C _{max} (ng/mL) | 40.1±13.4 | 76.9±34.1 | | | 78.5±38.4 | | |
| | t _{max} (h) | 3.51 (2.00, 4.00) | 3.50 (1.67, 4.10) | | | 3.00 (1.83, 4.18) | | |
| | AUC _{0-12 h} (ng·h/mL) | 102±58.0 | 718±316 | | | 648±231 | | |
| URM | 用量 | 50 mg BID | 50 mg BID | | | 50 mg BID | | |
| | 例数 | 4 | 4 | | | 4 | | |
| | C _{max} (ng/mL) | 3.31±3.57 | 16.5±8.4 | | | 16.6±9.90 | | |
| | t _{max} (h) | 1.12 (1.00, 2.00) | 1.12 (1.00, 2.15) | | | 2.02 (1.00, 2.12) | | |
| | AUC _{0-12 h} (ng·h/mL) | 6.21±4.71 | 107±67.2 | | | 88.5±52.0 | | |

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 (最小値, 最大値)、BID : 1 日 2 回投与、PM : Poor Metabolizer、IM : Intermediate Metabolizer、EM : Extensive Metabolizer、URM : Ultra-rapid Metabolizer、C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、AUC_{0-12 h} : 投与 12 時間後までの血漿中本薬未変化体濃度-時間曲線下面積 (1 日目 : AUC_{0-4 h})

a) n=29、b) n=40

薬力学的作用について、グルコシルセラミドのベースライン (本剤投与前 : 100%) から投与 13、26、39 及び 52 週目までの低下率 (平均値±標準偏差) は、イミグルセララーゼ (遺伝子組換え) (以

⁷⁰ 血漿中本薬未変化体の PK は、第 2、6、13、26、39 及び 52 週にトラフ値、第 1 日目、第 13、39 及び 52 週時にピーク値が測定された。

下、「イミグルセラーゼ」) 群で 9.47 ± 20.7 、 6.74 ± 21.1 、 3.72 ± 27.2 及び $9.31 \pm 23.2\%$ であり、本剤群で 58.5 ± 14.2 、 58.3 ± 12.9 、 57.0 ± 18.7 及び $58.2 \pm 13.5\%$ であった。

(4) 薬物相互作用試験

1) パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : GZGD02007 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 36 例) を対象に、強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 (以下、「CYP2D6 阻害薬」) であるパロキセチン塩酸塩 (以下、「パロキセチン」) を投与したときの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を投与 1 日目に 1 日 1 回単回経口投与 (本剤単回投与時)、投与 2 日目の夕方から投与 18 日目の朝まで本剤 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (投与 2~8 日目 : 本剤反復投与時) とされ、投与 9~18 日目までパロキセチン 30 mg を 1 日 1 回経口投与 (併用投与時) とされた。

総投与例数 36 例 (CYP2D6 表現型 EM : 33 例、IM : 1 例、Ultra-rapid Metabolizer (以下、「URM」) : 2 例) 全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (併用投与時/本剤単回投与時) 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。

安全性について、有害事象は本剤単回投与時で 4/36 例、本剤反復投与時で 15/36 例、パロキセチン併用投与時で 32/35 例に認められた。このうち副作用⁷¹⁾は、本剤単回投与時の 2/36 例⁷²⁾、本剤反復投与時の 10/36 例⁷³⁾、パロキセチン併用投与時の 25/35 例⁷⁴⁾に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤反復投与時の 1/36 例に 1 件 (胃炎)、パロキセチン併用投与時の 2/35 例に 4 件 (浮動性めまい/悪心、パニック発作/悪心) 認められ、いずれも副作用と判断された。

2) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : GZGD01807 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 36 例) を対象に、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (以下、「CYP3A 阻害薬」) であるケトコナゾールを投与したときの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を投与 1 日目に 1 日 1 回単回経口投与 (本剤単回投与時)、投与 2 日目の夕方から投与 15 日目の朝まで本剤 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (投与 2~8 日目 : 本剤反復投与時) とされ、投与 9~15 日目までケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与 (併用投与時) とされた。

⁷¹⁾ 発現件数は集計されておらず、不明である。

⁷²⁾ 悪心、頭痛、浮動性めまい

⁷³⁾ 悪心、下腹部痛、便秘、胃炎、食欲不振、筋骨格痛、筋骨格硬直、頭痛、傾眠、感情不安定

⁷⁴⁾ 動悸、洞性頻脈、霧視、視覚障害、悪心、腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、上腹部痛、便秘、下痢、消化不良、食道炎、胃不快感、嘔吐、冷感、無力症、胸部不快感、胸痛、異常感、びくびく感、空腹、易刺激性、口渇、血圧上昇、食欲減退、食欲不振、背部痛、四肢痛、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、感覚鈍麻、嗜眠、錯感覚、下肢静止不能症候群、傾眠、振戦、不安、多幸気分、不眠症、神経過敏、パニック発作、尿流量減少、呼吸困難、頻呼吸、冷汗、潮紅、ほてり

総投与例数 36 例（CYP2D6 表現型 EM : 34 例、URM : 2 例）全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比（併用投与時/本剤単独投与時）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。

安全性について、有害事象は本剤単回投与時の 4/36 例、本剤反復投与時の 11/34 例、ケトコナゾール併用投与時の 16/33 例に認められた。このうち副作用⁷¹は、本剤単回投与時の 2/36 例⁷⁵、本剤反復投与時の 8/34 例⁷⁶、ケトコナゾール併用投与時の 12/33 例⁷⁷認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 3) その他の薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : GZGD02707 試験<■■■年■月~■月>参考資料、5.3.3.4-4 : GZGD01907 試験<■■■年■月~■月>参考資料、5.3.3.4-5 : GZGD02407 試験<■■■年■月~■月>参考資料、5.3.3.4-6 : GZGD03610 試験<2011年8月~11月>参考資料、5.3.3.4-7 : GZGD04112 試験<■■■年■月~■月>参考資料)
その他の薬物相互作用試験の結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 薬物相互作用試験の結果

| 試験番号 | 本剤の用法・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 | |
|--------------------------|--------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | | | | C_{max} | $AUC^{b)}$ |
| GZGD 01907 ^{b)} | 100 mg QD | 制酸薬 ^{c)} (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) | 本薬未変化体 (24 例/23 例) | 1.15 [0.99, 1.32] | 1.14 [0.99, 1.30] |
| | | 制酸薬 ^{c)} (炭酸カルシウム 1000 mg) | 本薬未変化体 (24 例/21 例) | 1.12 [0.96, 1.30] | 1.09 [0.94, 1.26] |
| | | パントプラゾール ^{c)} 40 mg | 本薬未変化体 (24 例/21 例) | 1.08 [0.91, 1.27] | 1.09 [0.92, 1.28] |
| GZGD 02407 ^{b)} | 100 mg QD ^{a)} | リファンピシン ^{d)} 600 mg i.v. | 本薬未変化体 (6 例/6 例) | 0.97 [0.86, 1.10] | 0.95 [0.88, 1.03] |
| | 150 mg QD ^{b)} | | 本薬未変化体 (19 例/19 例) | 1.19 [0.98, 1.44] | 1.19 [0.98, 1.45] |
| | 100 mg BID ^{a)} | リファンピシン ^{d)} 600 mg p.o. | 本薬未変化体 (6 例/5 例) | 0.05 [0.04, 0.06] | 0.04 [0.03, 0.05] |
| | 150 mg BID ^{b)} | | 本薬未変化体 (19 例/16 例) | 0.16 [0.11, 0.22] | 0.15 [0.11, 0.21] |
| GZGD 03610 ^{b)} | 100 mg BID ^{a)} | ジゴキシン ^{e)} 0.25 mg | ジゴキシン未変化体 (28 例/27 例) | 1.70 [1.56, 1.84] | 1.49 [1.33, 1.66] |
| | 150 mg BID ^{b)} | | | | |
| GZGD 04112 ^{b)} | 150 mg BID | メトプロロール酒石酸塩 ^{f)} 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 [1.82, 2.38] |
| GZGD 02707 ^{b)} | 100 mg BID | 経口避妊薬 (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 [0.99, 1.06] |
| | | | ノルエチンドロン未変化体 (29 例/29 例) | 1.03 [0.96, 1.11] | 0.99 [0.96, 1.03] |

単独投与時に対する併用投与時の血漿中本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間、QD : 1 日 1 回投与、BID : 1 日 2 回投与

a) 表現型 : PM、b) 表現型 : EM、IM、URM、c) 国内未承認薬、

d) CYP3A 及び P-gp を含む CYP 及びトランスポーターの誘導薬、e) P-gp 基質、f) CYP2D6 基質、

g) AUC_{0-12h} : GZGD01907、GZGD02407(i.v.)、GZGD04112、 AUC_{0-last} : GZGD03610 試験、 AUC_{0-12h} : GZGD02407(p.o.)、 AUC_{0-24h} : GZGD02707

h) CYP2D6 表現型 EM : 22 例、IM : 2 例、i) CYP2D6 表現型 EM : 12 例、IM : 2 例、PM : 6 例、URM : 5 例

j) CYP2D6 表現型 EM : 19 例、IM : 1 例、PM : 4 例、URM : 4 例、k) CYP2D6 表現型 EM : 8 例、IM : 5 例、URM : 1 例

l) CYP2D6 表現型 EM : 24 例、PM : 3 例、URM : 2 例

⁷⁵ 腹痛、頭痛

⁷⁶ 消化不良、腹痛、下腹部痛、悪心、異物感、熱感、頭痛、咽喉頭疼痛

⁷⁷ 消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、悪心、異物感、頭痛、浮動性めまい

(5) 薬力学試験

QT/QTc 試験 (5.3.4.1-1 : GZGD01707 試験< 年 月 月 >)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤単回投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討するため、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期においてプラセボ、本剤 200、800 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5~7 日間とされた。

総投与例数 47 例 (CYP2D6 表現型 EM : 32 例、IM : 13 例、PM : 2 例) 全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、プラセボ投与時に有害事象 (尿路感染症、前立腺炎) が発現し、併用禁止薬 (抗菌剤) を使用した 2 例の被験者を除く 45 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 200 及び 800 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差) は 26.5±30.3 及び 299±184 ng/mL、 AUC_{0-last} (平均値±標準偏差) は 247±404 及び 2464±1822 ng·h/mL、 t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 2.60 (0.60, 4.60) 及び 3.60 (0.60, 5.10) h であった。

心電図について、QTcF²⁷ 間隔のベースラインとの変化量におけるプラセボ投与時との差 (以下、「 $\Delta\Delta QTcF$ 」) の調整済み平均値とその両側 90% 信頼区間は、本剤 200 mg 投与時では投与 10 時間後に最大値 0.7 [-2.0, 3.5] msec、本剤 800 mg 投与時では投与 7 時間後に最大値 6.5 [3.6, 9.3] msec となり、いずれの用量においても信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時では $\Delta\Delta QTcF$ の調整済み平均値とその両側 90% 信頼区間は、投与 4 時間後に最大値 12.1 [8.1, 16.1] msec となり、投与 1.5~6 時間後において信頼区間の下限値は 5 msec を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 5/45 例、本剤 200 mg 投与時の 4/44 例、本剤 800 mg 投与時の 8/45 例、モキシフロキサシン投与時の 7/42 例に認められた。このうち副作用は、プラセボ投与時の 1/45 例 (筋骨格痛)、本剤 200 mg 投与時の 3/44 例 (悪心、嘔吐、熱感、浮動性めまい、頭痛)、本剤 800 mg 投与時の 8/45 例 (霧視、腹痛、下腹部痛、便秘、悪心、嘔吐、筋痛、浮動性めまい、感覚鈍麻)、モキシフロキサシン投与時の 6/42 例 (悪心、嘔吐、空腹、浮動性めまい、感覚鈍麻、咽喉刺激感) 認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1)

臨床試験 13 試験⁷⁸の 516 例から得られた 14073 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、段階的なゼロ次及び一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア : NONMEM (ver. 7.2.0)) による母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。PPK 解析対象集団は、516 例 (男性 305 例、女性 211 例) であり、年齢 (平均値 (最小値~最大値、以下同様)) は 30.6 (18~71) 歳、体重は 72.4 (40.7~136) kg であった。CYP2D6 表現型は PM が 20 例、IM が 76 例、IM/EM が 46 例⁷⁹、EM が 221 例、EM/URM が 50 例⁷⁹、URM が 14 例、不明が 89 例であった。共変量として、年齢、性別、体重、体表面積、除脂肪体重、

⁷⁸ 第 I 相試験 (GZGD00103、GZGD00204、GZGD02107、GZGD01807、GZGD02007、GZGD02407、GZGD01907、GZGD00404、GZGD01707 及び GZGD02707 試験)、第 II 相試験 (GZGD00304 試験)、第 III 相試験 (GZGD03109、GZGD02607 試験)

⁷⁹ 測定方法によっては EM に該当する。

人種、被験者タイプ（健康成人/患者）、CYP2D6 表現型、食事の種類（絶食、通常食、高脂肪食）、併用薬（経口避妊薬、パロキセチン、ケトコナゾール、リファンピシン、制酸薬/プロトンポンプ阻害薬）、本剤用量、反復投与、腎機能（クレアチニンクリアランス）、肝機能（ビリルビン、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）がステップワイズ法により検討された。

その結果、絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「F」）に対する共変量として CYP2D6 表現型、反復投与、本剤用量（推奨用量を超える 800 mg の用量）及び併用薬（パロキセチン、ケトコナゾール、リファンピシン）、ゼロ次吸収過程に対する共変量として CYP2D6 表現型及び本剤用量（推奨用量を超える 800 mg の用量）、セントラルコンパートメントの分布容積に対する共変量として被験者タイプ（健康成人/患者）及び体重、クリアランス（以下、「CL」）に対する共変量として併用薬（パロキセチン）、CYP2D6 表現型（PM）及び被験者タイプ（健康成人/患者）が最終モデルに組み込まれた。最終モデルから得られた共変量の検討の結果、CYP2D6 表現型が主要な内因性の変動要因と考えられ、本薬の F は、CYP2D6 表現型が EM では 0.0417 と推定されたが、PM では EM と比較して約 20 倍大きいと推定され、PM では、他の表現型と比較して CL の推定値がわずかに低い（0.703 倍）と推定された。また、URM では、本薬の F は EM と比較してほぼ半分になるとものと推定された。

< 審査の概略 >

(1) CYP2D6 表現型別の薬物動態と薬物相互作用について

1) CYP2D6 表現型別の薬物動態

申請者は、以下のように説明している。本剤は CYP2D6 により代謝され、一部 CYP3A によっても代謝される。また、PPK 解析では CYP2D6 表現型が薬物動態の最も重要な決定要因であることが示された。CYP2D6 表現型別の薬物動態について、最終モデルから得られたデータを用いてゴーシェ病 I 型患者における本薬の薬物動態を推定した結果、100 mg を 1 日 2 回（以下、「BID」）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約 9.3 及び 11.2 倍高く、IM では EM と比較してそれぞれ約 2.7 及び 2.8 倍高かった。URM ではいずれも EM の約 47% 程度であった。半減期は、IM、EM 及び URM においてほぼ同様であったが、PM では他の表現型と比較して約 1.2 倍であった（表 15）。

表 15 最終モデルから推定された CYP2D6 表現型ごとの薬物動態パラメータ

| 本剤の用法・用量 | CYP2D6 表現型 | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-12h} (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|------------|------------|-------------------|-------------------------|---------------|
| 50 mg BID | PM | 149±40.5 | 1170±357 | 10.1±2.39 |
| | IM | 43±27.5 | 282±187 | 7.86±1.41 |
| | EM | 16.7±14.7 | 110±99.0 | 8.06±1.66 |
| | URM | 7.27±7.41 | 46.4±46.5 | 7.91±1.48 |
| 100 mg BID | PM | 294±79.5 | 2300±673 | 9.94±2.15 |
| | IM | 86.5±55.8 | 576±382 | 8.05±1.60 |
| | EM | 31.6±27.6 | 206±182 | 7.98±1.47 |
| | URM | 14.9±15.7 | 97.8±107 | 7.97±1.58 |
| 150 mg BID | PM | 448±127 | 3510±1110 | 9.97±2.24 |
| | IM | 133±87.4 | 887±597 | 8.00±1.49 |
| | EM | 47.5±41.6 | 311±280 | 8.01±1.57 |
| | URM | 22.6±24.3 | 146±161 | 8.01±1.50 |

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-12h} : 投与 12 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

PM : Poor Metabolizer、IM : Intermediate Metabolizer、EM : Extensive Metabolizer、URM : Ultra-rapid Metabolizer

2) 薬物動態の民族差

申請者は、国内外における本薬の薬物動態の類似性について以下のように説明している。日本人ゴーシェ病 I 型患者を含む国際共同第 III 相試験 (EDGE 試験) で得られた日本人データと外国人データを基に検討した。表 11 に示したように、本剤投与 13 週目における EM 被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12h} (平均値 \pm 標準偏差) は、150 mg BID 投与の日本人 (4 例) で 66.2 ± 55.1 ng/mL 及び 310 ± 258 ng \cdot h/mL、外国人 (5 例) で 55.9 ± 27.2 ng/mL 及び 265 ± 150 ng \cdot h/mL であった。150 mg BID 投与の日本人 1 例の C_{max} 及び AUC_{0-12h} が 140 ng/mL 及び 659 ng \cdot h/mL と曝露量が高かったが、被験者背景も含めて曝露量に影響する因子はなかった。当該被験者のトラフ値は他の日本人患者で認められたトラフ値の範囲内であり、本剤投与 13 週目の当該被験者の曝露量は個体内のばらつきの範囲内と考えられた。EDGE 試験において、100 mg BID 投与の日本人は 1 例しかおらず、150 mg BID 投与も上述のように少数例の結果であるため比較検討に限界はあるが、国内外の薬物動態に大きな違いはないと考える。

3) 薬物相互作用

申請者は、以下のように説明した。*in vitro* 試験成績から本薬は主として CYP2D6 とそれよりは程度が低いが、CYP3A4 により代謝される (「<提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。これらのデータと一致して、CYP2D6 表現型が PM 以外の健康被験者に本剤 100 mg BID と強い CYP2D6 阻害薬のパロキセチン 30 mg を 10 日間、又は強い CYP3A 阻害薬のケトコナゾール 400 mg を 7 日間併用投与したとき、本剤の単独投与と比較して血漿中本薬未変化体の C_{max} がそれぞれ 7.31 及び 3.84 倍、 AUC_{0-12h} がそれぞれ 8.93 及び 4.27 倍と、曝露量の著しい増加が認められた (「<提出された資料の概略> (4) 薬物相互作用試験」の項を参照)。また、パロキセチン併用試験における本剤単独投与時及び併用投与時の有害事象の発現割合は 41.7% (15/36 例) 及び 91.4% (32/35 例)、ケトコナゾール併用試験では 32.4% (11/34 例) 及び 48.5% (16/33 例) であり、併用投与時において有害事象の発現割合が高かった。したがって、強い CYP2D6 阻害薬のみ、又は強い CYP3A 阻害薬のみとの併用については、「併用注意」として注意喚起することとした。

本剤と中程度及び強い CYP2D6 阻害薬 (テルビナフィン及びパロキセチン)、中程度及び強い CYP3A 阻害薬 (フルコナゾール及びケトコナゾール) を個別に併用投与したとき、又は複数の薬剤を組み合わせ併用投与したときの薬物相互作用について、SimCyp を用いた生理学的薬物動態 (PBPK) モデルに基づいてシミュレーションを実施した。併用薬の存在下及び非存在下での曝露比 (併用投与時/単独投与時) を明らかにするために血漿中濃度-時間プロファイルをシミュレーションし、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC を推定した結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 薬物相互作用のシミュレーションの結果

| CYP2D6 表現型 | 本剤の 用量 | 被併用薬とその用量 | 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 | |
|---------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------|
| | | | C _{max} | AUC _{0-12h} |
| EM | 100 mg BID | テルビナフィン 250 mg (中程度の CYP2D6 阻害薬) | 3.30 (2.15, 3.82) | 3.85 (2.26, 4.95) |
| EM | 100 mg BID | フルコナゾール 400 mg ^{a)} +200mg (中程度の CYP3A 阻害薬) | 2.40 (2.20, 2.68) | 2.75 (2.46, 3.01) |
| EM | 100 mg BID | テルビナフィン 250 mg+フルコナゾール (400 mg ^{a)} +200 mg) (中程度の CYP2D6 阻害薬+中程度の CYP3A 阻害薬) | 8.85 (6.27, 10.4) | 11.7 (7.22, 15.7) |
| EM/URM | 100 mg BID | パロキセチン 30 mg+ケトコナゾール 400 mg (強い CYP2D6 阻害薬+強い CYP3A 阻害薬) | 17.1 (14.5, 21.4) | 24.5 (20.6, 32.3) |

単独投与時に対する併用投与時の本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの比 (最小値, 最大値)

ソフトウェア: SimCYP (EM: SimCYP では EM と IM が識別できない, EM/URM の割合: 91.7 及び 8.3%と想定)

阻害の程度は FDA の Drug Interaction Studies の Draft guidance の分類に基づく

a) 負荷用量

これらの血漿中本薬未変化体の曝露量の結果から、中程度又は強い CYP2D6 及び CYP3A 阻害薬と本剤との同時併用投与については「併用禁忌」、中程度の CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬と本剤との併用投与については「併用注意」として注意喚起することとした。

強い CYP3A、2B6、2C8、2C9、2C19、UGT1A1、GST-A 及び P-gp の誘導薬であるリファンピシン 600 mg (経口投与) と本剤 150 mg BID を CYP2D6 表現型が PM 以外の健康被験者に併用投与したとき、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} が 0.16 及び 0.15 倍と著しい低下が認められた。また、CYP2D6 表現型が PM の健康被験者にリファンピシン 600 mg (経口投与) と本剤 100 mg BID を併用投与したときも、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} が 0.05 及び 0.04 倍と著しい低下が認められた。この曝露量の低下は、初回通過代謝の亢進につながる腸管及び肝臓の CYP3A 過剰発現を誘導するリファンピシンの作用と考えられ、さらに、CYP2D6 表現型が PM の健康被験者ではリファンピシンの影響が強く認められ、PM では本薬の代謝に対する CYP3A の寄与が高かったものと推定される。このように強い CYP3A 誘導薬との併用時には本剤の効果が減弱する恐れがあることから、強い CYP3A 誘導薬との併用については「併用注意」として注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本剤の国内外の薬物動態について、日本人の限られたデータでの比較検討ではあるが、大きな違いは認められないとする申請者の説明は了承できる。本剤の投与対象については、有効性及び安全性を踏まえて、次項において引き続き検討したい(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照)。

また、本薬は主に CYP2D6 や CYP3A4 により代謝されるため、それらの阻害薬と本剤の併用により曝露量の増加が認められていることから、併用する薬剤については適切な注意喚起を設定した上で、慎重な投与を促す必要がある。また、製造販売後調査において、CYP2D6 阻害薬や CYP3A 阻害薬等の本剤との薬物相互作用が懸念される薬剤を併用したときの安全性及び有効性に関する情報を収集する必要がある。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(2) QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

申請者は、以下のように説明している。外国人健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験において、高用量 (800 mg) 単回投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (調整済み平均値) は 6.5 msec、片側 95% 信頼区間上限は 9.3 msec であり、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号、以下、「ICH E14 ガイドライン」) に基づき陰性であった。しかしながら、QT/QTc 評価試験の薬物濃度-

反応モデルから、血漿中本薬未変化体濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF、PR 及び QRS 間隔の平均変化の間に正の相関が認められた (QTcF 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の傾きの平均値とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.025 [0.0220, 0.0284]、0.036 [0.0334, 0.0387] 及び 0.012 [0.0112, 0.0134] msec・mL/ng)。

薬物濃度-反応モデルから予測された各血漿中本薬未変化体濃度におけるプラセボで補正した心電図パラメータのベースラインからの変化の予測結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 各血漿中本薬未変化体濃度におけるプラセボで補正した心電図パラメータのベースラインからの変化の予測 (薬物濃度-反応モデル、QT/QTc 評価試験)

| 血漿中本薬未変化体濃度 (ng/mL) | $\Delta\Delta\text{QTcF}$ | $\Delta\Delta\text{PR}$ | $\Delta\Delta\text{QRS}$ |
|---------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 50 | 1.0±0.81 (2.3) | 2.5±0.71 (3.7) | 0.7±0.43 (1.4) |
| 100 | 2.3±0.81 (3.6) | 4.3±0.71 (5.5) | 1.3±0.43 (2.0) |
| 150 | 3.5±0.82 (4.9) | 6.1±0.72 (7.3) | 1.9±0.43 (2.6) |
| 200 | 4.8±0.84 (6.2) | 7.9±0.73 (9.2) | 2.5±0.44 (3.2) |
| 250 | 6.1±0.87 (7.5) | 9.8±0.76 (11.0) | 3.1±0.44 (3.9) |
| 300 | 7.3±0.91 (8.8) | 11.6±0.79 (12.9) | 3.8±0.45 (4.5) |
| 350 | 8.6±0.95 (10.1) | 13.4±0.83 (14.7) | 4.4±0.46 (5.1) |
| 400 | 9.8±1.01 (11.5) | 15.2±0.87 (16.6) | 5.0±0.48 (5.8) |
| 450 | 11.1±1.07 (12.8) | 17.0±0.92 (18.5) | 5.6±0.49 (6.4) |
| 500 | 12.3±1.13 (14.2) | 18.8±0.97 (20.4) | 6.2±0.51 (7.1) |
| 550 | 13.6±1.20 (15.6) | 20.6±1.03 (22.3) | 6.8±0.53 (7.7) |
| 600 | 14.9±1.27 (17.0) | 22.4±1.09 (24.2) | 7.4±0.55 (8.4) |

平均効果±標準誤差 (片側 95%信頼区間上限)

本剤は CYP2D6 により高度に代謝され、一部 CYP3A によっても代謝されるため、薬物相互作用により本剤の曝露量が増加する可能性があり、顕著な薬物相互作用が生じる条件下では QTcF、PR、及び QRS 間隔延長の可能性が示唆された。

臨床試験で観察された血漿中本薬未変化体濃度について、第 II 相試験及び第 III 相試験で観察された定常状態における C_{\max} (ng/mL) (平均値 [最小値, 最大値]) は、50 mg BID 投与では PM (n=8) で 62.6 [40.1, 136]、IM (n=17) で 32.1 [13.1, 67.2]、EM (n=21) で 23.2 [2.13, 62.8]、100 mg BID 投与では IM (n=11) で 45.6 [22.5, 108]、EM (n=172) で 27.0 [3.23, 111]、URM (n=4) で 11.6 [5.24, 21.5]、150 mg BID 投与では IM で 2.94 (n=1)、EM (n=50) で 42.1 [5.95, 169]、URM (n=4) で 16.6 [5.43, 27.6] であった。推奨用法・用量である 100 mg BID 投与したとき、第 II 相試験及び第 III 相試験で観察された定常状態における C_{\max} の最高値は、CYP2D6 の IM 及び EM では 111 ng/mL、50、100 及び 150 mg BID 投与したすべての CYP2D6 表現型では 169 ng/mL⁸⁰であり、QT/QTc 評価試験の 800 mg 投与時の C_{\max} (平均値 (最小値~最大値) : 299 (27.0~761) ng/mL) より低かった。

薬物相互作用が生じる条件での曝露量については、CYP2D6 及び CYP3A の強い阻害薬との併用投与時でない限り、CYP2D6 の IM 又は EM に 100 mg BID 投与したときの平均 C_{\max} は 200 ng/mL と推定され、QT/QTc 評価試験で陰性であった高用量 (800 mg) 単回投与時の C_{\max} を下回っていた。

機構は、CYP2D6 の表現型が EM 及び IM において、本剤 100 mg BID を CYP2D6 阻害薬及び/又は CYP3A 阻害薬との併用下で投与したときの曝露量、同一の併用条件で本剤 100 mg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 投与したときの曝露量、並びに投与対象の適切性について説明を求めた。

⁸⁰ 第 II 相試験 (第 52 週まで)、ENGAGE 試験 (第 39 週まで)、ENCORE 試験 (第 52 週まで) 及び EDGE 試験 (第 13 週まで) の併合データのうち、不注意による過量投与により 261 ng/mL に達した患者 1 例を除く。

申請者は、以下のように回答した。PBPK モデルによるシミュレーション⁸¹において、IM 及び EM における CYP2D6 及び/又は CYP3A 阻害薬併用時の定常状態での血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値は、表 18 のとおりであった。

表 18 CYP2D6 表現型が IM 及び EM における CYP 阻害薬併用時の血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値

| | IM | | | EM | | |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | 100 mg BID | 100 mg BID | 100 mg QD | 100 mg BID | 100 mg BID | 100 mg QD |
| | 本剤単独 | CYP 阻害薬併用 | CYP 阻害薬併用 | 本剤単独 | CYP 阻害薬併用 | CYP 阻害薬併用 |
| 強い CYP2D6 阻害薬と強い CYP3A 阻害薬 | 62.7 [14.1, 174] | 470 [197, 892] | 313 [164, 500] | 24.6 [4.83, 76.9] | 412 [182, 781] | 281 [147, 468] |
| 強い CYP2D6 阻害薬と中程度の CYP3A 阻害薬 | 59.5 [13.4, 149] | 288 [87.2, 616] | 189 [66.4, 384] | 28.3 [5.20, 91.5] | 260 [83.5, 530] | 175 [60.5, 348] |
| 中程度の CYP2D6 阻害薬と強い CYP3A 阻害薬 | 59.7 [14.0, 150] | 467 [187, 929] | 314 [160, 551] | 28.4 [5.53, 88.4] | 447 [185, 910] | 300 [155, 531] |
| 中程度の CYP2D6 阻害薬と中程度の CYP3A 阻害薬 | 59.5 [13.5, 149] | 261 [77.7, 577] | 172 [59.2, 353] | 28.4 [5.20, 91.5] | 251 [75.7, 541] | 165 [57.0, 333] |
| 強い CYP2D6 阻害薬のみ | 62.8 [14.2, 174] | 133 [29.9, 343] | 94.9 [24.8, 223] | 24.7 [4.64, 76.9] | 124 [28.9, 319] | 90.1 [23.7, 205] |
| 中程度の CYP2D6 阻害薬のみ | 59.8 [14.0, 150] | 97.2 [21.1, 223] | 70.5 [16.8, 153] | 28.5 [5.57, 88.4] | 93.9 [20.4, 218] | 68.5 [16.4, 148] |
| 強い CYP3A 阻害薬のみ | 62.9 [13.7, 176] | 274 [46.6, 615] | 147 [27.2, 342] | 24.6 [5.01, 79.9] | 98.9 [8.07, 353] | 38.1 [5.90, 126] |
| 中程度の CYP3A 阻害薬のみ | 59.8 [14.0, 150] | 159 [34.7, 352] | 88.0 [21.9, 202] | 28.5 [5.57, 88.4] | 68.5 [8.20, 211] | 31.4 [6.05, 109] |

単位：ng/mL、幾何平均 [90%信頼区間]

強い CYP2D6 阻害薬としてパロキセチン、強い CYP3A 阻害薬としてケトコナゾール、中程度の CYP2D6 阻害薬としてテルビナフィン、中程度の CYP3A 阻害薬としてフルコナゾールを想定した（阻害の程度は FDA の Drug Interaction Studies の Draft guidance の分類に基づく）。

QT/QTc 評価試験において陰性であった本剤 800 mg 投与時の C_{max}（幾何平均値）は 237 ng/mL。

IM 及び EM では代謝活性の重複が報告されており⁸²、第 II 及び III 相試験においても IM と EM では曝露量の範囲は重複していた。したがって、IM と EM は 1 つの集団として扱う方がよいと考え、IM/EM 患者に 100 mg BID を投与した場合の PPK モデルによる定常状態での C_{max} を予測した⁸³。C_{max} の予測値（平均値±標準偏差）は 36.0±35.1 ng/mL であり、表 17 を踏まえるとこの濃度での心電図パラメータへの影響は許容可能な範囲内であると考えた。IM/EM 患者が強い CYP3A 阻害薬及び強い CYP2D6 阻害薬の併用並びに P-gp の阻害下で 100 mg BID を投与した場合、PBPK モデルによる C_{max} の予測値は 406 ng/mL（範囲 362～459 ng/mL）であり、表 17 を踏まえると軽度から中程度の ECG 間隔の増加が発現すると予測される範囲であった。

⁸¹ PBPK モデルによるすべてのシミュレーションについて、仮想試験が行われた（阻害の程度は FDA の Drug Interaction Studies の Draft guidance の分類に基づく）。ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）又はパロキセチン（強い CYP2D6 阻害薬）併用では、18～45 歳の被験者 36 例（女性 50%）に対し、本剤（100 mg BID 又は 100 mg QD）の単独投与（Day 1～8）、並びにパロキセチン（30 mg QD）又はケトコナゾール（400 mg QD）との併用投与（Day 9～18）のシミュレーションを実施した。臨床試験で併用薬の影響を検討していない場合（フルコナゾール [中程度の CYP3A 阻害薬]、テルビナフィン [中程度の CYP2D6 阻害薬]、フルボキサミン [弱い CYP3A 阻害薬] 併用のシミュレーション）については、18～40 歳の被験者 10 例（女性 50%）に本剤（100 mg BID 又は 100 mg QD）の単独投与（第 1 期：Day 1～18）、並びにフルコナゾール（Day 8 又は Day 9 [テルビナフィン併用時]）に 400 mg QD、Day 9/10～18 に 200 mg QD、テルビナフィン（Day 9～18 に 250 mg QD）、又はフルボキサミン（Day 9～18 に 300 mg QD）との併用投与（第 2 期：Day 9～18）を実施した。必要に応じて、シミュレーション集団の人口統計学的特性を実際の試験に組み入れられた被験者特性に合わせた。CYP2D6 表現型の PM に対する本剤 100 mg BID 又は 100 mg QD 投与に関して、SimCyp Population Based Simulator V11.1（SimCyp Ltd, part of Certera, Sheffield, UK）を用いて PBPK モデルによるシミュレーションを実施した。

⁸² Chou WH, *et al.*, *Clin Chem*, 2003; 49: 542-51

⁸³ 一般集団における各表現型の出現頻度及び患者数（Hicks JK, *et al.*, *Clin Pharmacol Ther*, 2013; 93(5): 402-8）を考慮して、最終 PPK モデルを用いたゴーシェ病 I 型患者における本薬未変化体の曝露に関するシミュレーションを実施した。CYP2D6 表現型が PM、IM、EM 及び URM 患者それぞれに対し、50 mg BID、100 mg BID、100 mg BID 及び 150 mg BID でシミュレーションを行った。さらに、IM 患者 1 例及び EM 患者 1 例のシミュレーションを 50 mg BID 及び 150 mg BID で実施した。被験者間変動を考慮したシミュレーションから、定常状態における個々の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12h}）を算出し、集団全体での集計を算出した。

以上より、強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方を併用している患者を禁忌とすることで、患者の安全性を確保することは可能と考える。

機構は、CYP2D6 の表現型が PM において、本剤 100 mg BID 及び 100 mg QD を CYP3A 阻害薬との併用下で投与したときの曝露量、並びに投与対象の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PBPK モデルによるシミュレーションにおいて、PM における CYP3A 阻害薬併用時の定常状態での血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値は、表 19 のとおりであった。

表 19 CYP2D6 表現型が PM における CYP 阻害薬併用時の血漿中本薬未変化体の C_{max} の予測値

| | PM (100 mg BID) | | PM (100 mg QD) | |
|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| | 本剤単独 | CYP 阻害薬併用 | 本剤単独 | CYP 阻害薬併用 |
| 強い CYP3A 阻害薬のみ | 105 [25.7, 273] | 478 [201, 914] | 75.2 [22.0, 180] | 321 [168, 546] |
| 中程度の CYP3A 阻害薬のみ | 98.8 [21.4, 229] | 272 [73.7, 628] | 71.5 [17.0, 157] | 179 [56.8, 365] |
| 弱い CYP3A 阻害薬のみ | — | — | 72.3 [18.4, 174] | 81.7 [25.2, 198] |

単位：ng/mL、幾何平均 [90%信頼区間]、—：算出せず

強い CYP3A 阻害薬としてケトコナゾール、中程度の CYP3A 阻害薬としてフルコナゾール、弱い CYP3A 阻害薬としてフルボキサミンを想定した。

QT/QTc 評価試験において陰性であった本剤 800 mg 投与時の C_{max} (幾何平均値) は 237 ng/mL。

現時点では臨床試験における PM 患者の投与経験が少ないため、PPK モデルには 20 例 (ゴーシエ病 I 型患者 9 例、健康被験者 11 例) の薬物動態データしか含まれていない。また、臨床試験では本剤 50 mg BID を超える用量を継続投与した PM の患者はない。したがって、PM での曝露量を予測することは可能であるが、PM のデータが少ないため、被験者間の変動が大きく、予測曝露量の解釈には注意が必要と考える。また、OTC 薬を含む併用薬の使用頻度の増加や CYP3A 阻害作用を示すグレープフルーツ飲料が併用される可能性のある市販後において、PM での曝露量の範囲を確実に予測することは不可能であり、臨床使用で安全性及び有効性が確認された曝露量の範囲を大きく超えるリスクがある可能性も考慮する必要があると考える。

以上より、PM 患者を投与対象から外すことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。QT/QTc 評価試験において、高用量投与時の QTcF 間隔延長は ICH E14 ガイドラインに基づき陰性であったが、薬物濃度-反応モデルにおいてベースラインからの QTcF、PR 及び QRS 間隔の変化に正の相関が認められている。本剤は主に CYP2D6 や CYP3A により代謝されることから、相互作用等により本剤投与時の曝露量が QT/QTc 評価試験の高用量投与時より上昇する場合には、ICH E14 ガイドラインで示されている閾値以上の QTcF 間隔延長や、PR 間隔延長、QRS 間隔延長に基づく不整脈発現や伝導ブロック発現のリスクが否定できない。なお、モデルによる類推ではあるが、併用薬との薬物相互作用の程度により QTcF、PR 及び QRS 間隔延長の程度はそれぞれ異なることが想定されている。したがって、少なくとも QTcF 間隔延長に伴う催不整脈作用の観点からは、本剤投与時の曝露量が ICH E14 ガイドラインで示されている閾値未満の QTcF 間隔延長にとどまると想定される血漿中濃度の範囲内となるようにすることが適切である。

また、CYP2D6 表現型に関して、申請者は CYP3A 阻害薬併用時に QTcF、PR 及び QRS 間隔延長が懸念される PM 患者を投与対象から外すとともに、EM 及び IM についても強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方を併用している患者を禁忌とすることで安全性を確保することは可能と説明している。しかしながら、薬物相互作用がない状況で PM に 100

mg QD 投与した場合の曝露量の範囲は、IM に 100 mg BID 投与した場合と同程度である。また、IM に 100 mg BID 投与で強い CYP3A 阻害薬を併用している場合の曝露量の範囲は、申請者が禁忌に設定している条件（強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方を併用）と同程度の範囲であり、各併用条件により曝露量の増大が想定されるため、併用薬の種類ごとの投与の可否を厳密に規定する必要がある。したがって、投与対象と薬物相互作用の程度に応じた注意喚起、用法・用量を適切に選択する必要があると考えるが、専門協議を踏まえた上で判断したい（催不整脈リスクについては、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 催不整脈リスク」の項、用法・用量については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人ゴーシェ病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GZGD03109)、外国人ゴーシェ病患者を対象とした海外試験 (GZGD00304、GZGD02507 及び GZGD02607) が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 日本人ゴーシェ病患者を含む国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1-3 : GZGD03109 (EDGE) 試験<2010年6月～ 年 月データカットオフ>)

日本人及び外国⁸⁴人ゴーシェ病 I 型患者⁸⁵ (目標被験者数 170 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された⁸⁶ (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 2) 日本人ゴーシェ病患者を含む国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、第 0～4 週目は本剤 50 mg BID 経口投与 (日本人患者では第 1 日目に本剤 50 mg を QD 経口投与した後、第 2 日目から第 4 週目まで本剤 50 mg BID 経口投与) とされた。第 4～8 週目は第 2 週の血漿中本薬未変化体濃度、第 8 週以降は第 6 週の血漿中本薬未変化体濃度に基づき、表

⁸⁴ 米国、カナダ、ブラジル、オーストリア、オランダ、ギリシャ、クロアチア、スウェーデン、セルビア、フランス、ポルトガル、ルーマニア、インド、ロシア、オーストラリア、中国

⁸⁵ 主な選択・除外基準：白血球中又は培養皮膚線維芽細胞中のグルコセプロシダーゼ活性の低下によりゴーシェ病 I 型と確定診断された 18 歳以上の患者で、前治療における酵素補充療法の有無を問わず、スクリーニング時のヘモグロビン濃度が 9 g/dL 以上、血小板数が $70 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、脾容積が正常値の 25 倍以下、肝容積が正常値の 2 倍以下のすべてを満たす者。以下の患者は除外された。

・CYP2D6 表現型が PM ではない又は CYP2D6 表現型が判別不能だが一方の対立遺伝子が活性型と判明している場合は、強い CYP2D6 阻害薬と強い CYP3A 阻害薬の両方が長期的に投与されており、その適切な代替薬が存在しない者

・CYP2D6 表現型が PM 又は CYP2D6 表現型が判別不能だが対立遺伝子が活性型ではないと判明している場合は、強い CYP3A 阻害薬が長期的に投与されており、その適切な代替薬が存在しない者

・治験薬投与の 6 ヶ月以内にミグlustatによる治療が行われた患者

⁸⁶ 非盲検導入期に効果の維持が認められ、ランダム化基準に合致した患者を対象に、非盲検導入期の用量毎に QD 投与 (非盲検導入期と 1 日用量が同一になるように設定) と BID 投与 (非盲検導入期と同一) に無作為割付される二重盲検並行群間比較試験 (主要解析期：52 週間) が計画されているが、二重盲検期は現在実施中であるため、本試験結果には非盲検導入期のみの結果しか含まれていない。非盲検導入期の第 26、52 及び 78 週においてランダム化基準への該当性が評価された。第 18 ヶ月までにランダム化基準に合致しなかった患者は、非盲検下の継続投与期に移行し、非盲検導入期の用量を維持することとされた。二重盲検の主要解析期を完了した患者は長期投与期に移行することとされた。

ランダム化基準は以下を満たす者とされた。①ヘモグロビン濃度が女性 11 g/dL 以上、男性 12 g/dL 以上、②血小板数が $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、③磁気共鳴画像法 (以下、「MRI」) により測定された脾容積 (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)) が 10 以下、④ MRI により測定された肝容積 (肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25)) が 1.5 以下、⑤過去 6 ヶ月に骨クリーゼ 1 回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし、⑥ 50 mg BID 又は 100 mg BID 投与を少なくとも 4 ヶ月間継続している、⑦血漿中本薬未変化体濃度のピーク値が 50 ng/mL 未満

20 のとおりに用量調節された⁸⁷（投与期間は6～18ヵ月間）。用量調節期で50 mg QD 又は50 mg を2日に1回（以下、「QOD」）に減量された患者には、併用薬等を変更することにより血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値及びピーク値の基準（トラフ値が5 ng/mL 未満及びピーク値が50 ng/mL 未満）に基づき50 mg BID 投与への用量調節が可能とされた。

表 20 非盲検導入期における本剤群の用法・用量の調節方法（EDGE 試験）

| 投与時期 | 調節基準 | 用法・用量 |
|--------|---|---|
| 第4～8週目 | 第2週のトラフ値が5 ng/mL 未満、かつピーク値が50 ng/mL 未満 | 100 mg BID（200 mg/日） |
| | 第2週のトラフ値が5 ng/mL 以上、かつピーク値が50 ng/mL 未満 | 50 mg BID（100 mg/日） |
| | 第2週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつCYP2D6 PM ではない、又はCYP2D6 表現型が判別不能だが一方の対立遺伝子が活性型 | 50 mg BID 投与しながら併用薬を調査し、第6週のピーク値が50 ng/mL 未満の場合は50 mg BID（100 mg/日）を継続 50 mg BID 投与しながら併用薬を調査し、第6週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつ併用薬又はその他の要因を変更できない場合は50 mg QD（50 mg/日）へ減量 |
| | 第2週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつCYP2D6 PM 又はCYP2D6 表現型が判別不能だが活性型対立遺伝子を有しない | 投与を一時中断し、併用薬を調査し、併用薬又はその他の要因を変更可能な場合は50 mg BID（100 mg/日）を継続 投与を一時中断し、併用薬を調査し、併用薬又はその他の要因を変更できない場合は50 mg QD（50 mg/日）へ減量 |
| 第8週目以降 | 第6週のトラフ値が5 ng/mL 未満、かつピーク値が50 ng/mL 未満 | a) 100 mg BID 投与中の患者は用法・用量を維持（200 mg/日） ^{a)} b) 50 mg BID 投与中の患者は100 mg BID（200 mg/日）に増量 c) 50 mg QD 投与中の患者は併用薬に変更がない限り用法・用量を維持（50 mg/日） |
| | 第6週のトラフ値が5 ng/mL 以上、かつピーク値が50 ng/mL 未満 | 用法・用量を維持 |
| | 第6週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつCYP2D6 PM ではない、又はCYP2D6 表現型が判別不能であるが一方の対立遺伝子が活性型 | 用法・用量を維持しながら併用薬を調査し、第10週のピーク値が50 ng/mL 未満の場合は同一用法・用量を維持。 用法・用量を維持しながら併用薬を調査し、第10週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつ併用薬又はその他の要因を変更できない場合は以下のように一段階減量。 a) 100 mg BID 投与中の患者は50 mg BID に減量（100 mg/日） b) 50 mg BID 投与中の患者は50 mg QD に減量（50 mg/日） c) 50 mg QD 投与中の患者は、50 mg をQOD に減量（25 mg/日） |
| | 第6週のピーク値が50 ng/mL 以上、かつCYP2D6 PM 又はCYP2D6 表現型が判別不能だが活性型対立遺伝子を有しない | 投与を一時中断し、併用薬を調査し、併用薬又はその他の要因を変更可能な場合は用法・用量を維持 投与を一時中断し、併用薬を調査し、併用薬又はその他の要因を変更できない場合は以下のように一段階減量。 a) 100 mg BID 投与中の患者は50 mg BID に減量（100 mg/日） b) 50 mg BID 投与中の患者は50 mg QD に減量（50 mg/日） c) 50 mg QD 投与中の患者は50 mg QOD に減量（25 mg/日） |

a) 治験実施計画書改訂3版より以前は第8週時に150 mg BID まで用量調節することが可能とされていたが、改訂3版以降は100 mg BID の用法・用量までの増量とされた（脚注87参照）。

血漿中本薬未変化体濃度のピーク値が150 ng/mL 以上となった患者は、本剤投与を一時中断することとされた。血漿中本薬未変化体濃度のピーク値、安全性所見及び併用薬の調節状況に基づき、用量を減量又は投与中断前の用量で本剤投与を再開することが可能とされた。

総投与例数170例（うち日本人10例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検導入期における治験中止例は日本人で1例（同意撤回）、非日本人において11例（有害事象2例、同意撤回4例、実施計画書不遵守1例、その他4例）認められた。非盲検導入期を完了した被験者は131例（うち日本人9例）であった⁸⁸。

⁸⁷ 第8週時に150 mg BID まで増量することが可能とされていたが、治験実施計画書改訂3版において100 mg BID までの増量とされた。改訂以前に150 mg BID 投与された患者は、100 mg BID に減量された。例外として、治験審査委員会／独立倫理委員会による治験実施計画書の改訂承認時に150 mg BID を投与されている患者が治験薬投与開始65週以降である場合は、150 mg BID を継続することが可能とされた。150 mg BID を継続する患者は、第18ヵ月まで非盲検導入期が継続され、その後同じ用法・用量で継続投与期に移行することとされた。当該患者の二重盲検の主要解析期への無作為割付は行われなかった。

⁸⁸ 非盲検導入期を継続している被験者は27例（非日本人）、ランダム化された被験者は115例（うち日本人8例）、非盲検下の継続投与期に移行した被験者は16例（うち日本人1例）であった。

用法・用量別の例数について、50 mg BID は 20 例（うち日本人 2 例）、100 mg BID は 115 例（うち日本人 3 例）、150 mg BID/100 mg BID は 7 例（うち日本人 4 例）、その他は 28 例（うち日本人 1 例）であった。

CYP2D6 表現型別の割合について、PM は 4% (7/170 例)、IM は 14% (23/170 例、うち日本人 3 例)、EM は 77% (131/170 例、うち日本人 6 例)、URM は 2% (3/170 例)、不明は 4% (6/170 例、うち日本人 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた「非盲検導入期においてゴーシェ病の治療達成基準⁸⁹を満たした被験者の割合」は、本剤群の全集団では 83.0% (137/165 例)、日本人集団では 100% (10/10 例) であった (表 21)。主な副次評価項目として、各評価項目における経時変化が検討され、結果は、表 22 のとおりであった。

表 21 主要評価項目の結果 (EDGE 試験、非盲検導入期)

| 評価項目 | 全集団 | | | | 日本人集団 | | | |
|----------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 第 26 週 (n=165) | 第 52 週 (n=60) | 第 78 週 (n=21) | 試験全体 (n=165) | 第 26 週 (n=10) | 第 52 週 (n=8) | 第 78 週 (n=2) | 試験全体 (n=10) |
| 全 5 基準該当 | 78.2 (129) | 73.3 (44) | 47.6 (10) | 83.0 (137) | 80.0 (8) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |
| ヘモグロビン | 92.7 (153) | 90.0 (54) | 85.7 (18) | 93.9 (155) | 90.0 (9) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |
| 血小板数 | 86.7 (143) | 83.3 (50) | 76.2 (16) | 91.5 (151) | 80.0 (8) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |
| 肝容積 | 93.3 (154) | 93.3 (56) | 81.0 (17) | 94.5 (156) | 90.0 (9) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |
| 脾容積 | 99.4 (164) | 98.3 (59) | 95.2 (20) | 98.8 (163) | 100 (10) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |
| 骨クリーゼ | 98.8 (163) | 100 (60) | 100 (21) | 100 (165) | 90.0 (9) | 100 (8) | 100 (2) | 100 (10) |

割合% (該当例数)

非盲検導入期において各評価時点まで観察された症例。二重盲検の主要解析期への移行、治験中止又はデータカットオフにより各評価時点まで観察されていない症例がいたため、症例数が有効性解析対象集団と異なる

表 22 主な副次評価項目の結果 (EDGE 試験、非盲検導入期)

| 評価項目 | | 全集団 | | | | 日本人集団 | | | |
|---|--------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | | ベースライン | 第 26 週 | 第 52 週 | 第 78 週 | ベースライン | 第 26 週 | 第 52 週 | 第 78 週 |
| ヘモグロビン濃度 ^{a)} (g/dL) | 例数 | 170 | 163 | 56 | 22 | 10 | 9 | 6 | 3 |
| | 各評価時の値 | 13.433± 1.560 | 13.443± 1.382 | 13.467± 1.465 | 13.127± 1.669 | 13.640± 1.319 | 13.472± 1.286 | 13.592± 1.636 | 12.600± 0.755 |
| | 変化量 ^{b)} | — | -0.032± 0.802 (-0.100) | 0.079± 0.927 (-0.050) | 0.009± 0.738 (0.100) | — | -0.333± 0.781 (-0.100) | -0.292± 1.169 (0.000) | 0.117± 0.548 (0.300) |
| 血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL) | 例数 | 170 | 163 | 56 | 22 | 10 | 9 | 6 | 3 |
| | 各評価時の値 | 178.67± 92.72 | 180.02± 85.43 | 167.57± 76.66 | 159.59± 79.64 | 182.15± 77.93 | 168.94± 50.16 | 167.33± 64.82 | 195.17± 102.34 |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | 5.864± 18.971 (4.000) | 14.021± 21.798 (11.126) | 9.488± 30.398 (6.485) | — | 4.137± 14.227 (8.462) | 9.010± 11.874 (10.108) | -9.999± 4.586 (-12.287) |
| 肝容積 (MN ^{a)}) | 例数 | 170 | 156 | 54 | 19 | 10 | 9 | 6 | 2 |
| | 各評価時の値 | 1.044± 0.243 | 1.043± 0.229 | 1.053± 0.248 | 1.100± 0.240 | 0.873± 0.148 | 0.855± 0.148 | 0.901± 0.135 | 0.858± 0.030 |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | 0.736± 8.794 (0.116) | 1.549± 11.322 (0.051) | 1.688± 11.523 (1.607) | — | -1.775± 7.471 (-3.022) | 5.092± 11.122 (5.898) | -0.144± 1.406 (-0.144) |

⁸⁹ EDGE 試験におけるゴーシェ病の治療達成基準は以下の 5 つの評価項目の各基準を満たす患者数及び全 5 基準を満たす患者数に基づいて評価された。①ヘモグロビン濃度が女性 11 g/dL 以上、男性 12 g/dL 以上、②血小板数が 100×10³/μL 以上、③肝容積 (MN) が 1.5 以下、④脾容積 (MN) が 10 以下、⑤過去 6 ヶ月に骨クリーゼ 1 回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし

表 22 主な副次評価項目の結果 (EDGE 試験、非盲検導入期) (続き)

| 評価項目 | | 全集団 | | | | 日本人集団 | | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| | | ベースライン | 第 26 週 | 第 52 週 | 第 78 週 | ベースライン | 第 26 週 | 第 52 週 | 第 78 週 |
| 脾容積 (MN ^①) | 例数 | 124 | 116 | 41 | 13 | 5 | 5 | 4 | — |
| | 各評価時の値 | 4.269± 2.429 | 3.816± 1.968 | 4.278± 1.781 | 5.613± 1.873 | 3.660± 1.954 | 3.422± 1.255 | 3.825± 1,319 | — |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | -3.120± 42.771 (-8.112) | -12.158± 18.648 (-16.173) | -8.547± 15.432 (-14.020) | — | -0.073± 16.482 (2.612) | 1.814± 20.538 (-2.032) | — |

① 平均値±標準偏差 (中央値)、—: 該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) ベースラインからの変化

c) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

日本人集団における個々の被験者背景及び用法・用量は表 23、個々の被験者の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、表 24 のとおりであった。

表 23 個々の被験者背景及び用法・用量 (EDGE 試験、非盲検導入期、日本人集団)

| | 被験者番号 | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | *症例A | *症例B | *症例C | *症例D | *症例E | *症例F | *症例G | *症例H | *症例I | *症例J |
| 性別 | 男 | 男 | 男 | 男 | 女 | 女 | 女 | 男 | 男 | 男 |
| 年齢 (歳) ^{a)} | 5 | 5 | 6 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| 体重 (kg) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CYP2D6表現型 | EM | EM | EM | EM | EM | EM | IM | IM | IM | 不明 |
| 脾臓の有無 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 本剤用法・用量の分類 | 100 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | その他 | 100 mg BID | 50 mg BID | 50 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID |
| 投与時期毎の本剤用法・用量 | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD | Day 1 50 mg QD |
| | Day 2～ 29 50 mg BID | Day 2～ 56 50 mg BID | Day 2～ 34 50 mg BID | Day 2～ 30 50 mg BID | Day 2～ 35 50 mg BID | Day 2～ 28 50 mg BID | Day 2～ 34 50 mg BID | Day 2～ 329 50 mg BID | Day 2～ 401 50 mg BID | Day 2～ 35 50 mg BID |
| | Day 30～ 215 100 mg BID | | Day 35～ 57 100 mg BID | Day 31～ 62 100 mg BID | Day 36～ 63 100 mg BID | Day 29～ 58 100 mg BID | Day 35～ 202 100 mg BID | | | Day 36～ 63 100 mg BID |
| | | Day 57 ～303 100 mg BID | Day 58～ 219 150 mg BID | Day 63～ 371 150 mg BID | Day 64～ 293 150 mg BID | Day 59～ 148 150 mg BID | | | | Day 64～ 83 150 mg BID |
| | | | Day 219 ～393 100 mg BID | Day 372 ～562 100 mg BID | Day 294 ～553 100 mg BID | Day 149 ～252 50 mg BID | Day 253 ～469 100 mg BID | | | Day 84～ 413 100 mg BID |

a) 投与第 1 日目の年齢

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 24 個々の被験者における主要評価項目及び副次評価項目の結果 (EDGE 試験、非盲検導入期、日本人集団)

| | | 被験者番号 | | | | | | | | | |
|---|------------|---------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| | | *症例A | *症例B | *症例C | *症例D | *症例E | *症例F | *症例G | *症例H | *症例I | *症例J |
| 脾臓の有無 | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CYP2D6表現型 | | EM | EM | EM | EM | EM | EM | IM | IM | IM | 不明 |
| 本剤用法・用量の分類 | | 100 mg BID | 100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID | その他 | 100 mg BID | 50 mg BID | 50 mg BID | 150 mg BID/100 mg BID |
| 平均トラフ値 | | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 未満 | 5 ng/mL 未満 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 以上 | 5 ng/mL 未満 |
| 全基準 | 第26週 | 該当 | 該当 | 該当 | 該当 | 該当 | 非該当 | 該当 | 該当 | 非該当 | 該当 |
| | 第52週 | — | 該当 | 該当 | 該当 | 該当 | 該当 | — | 該当 | 該当 | 該当 |
| | 第78週 | — | — | — | 該当 | — | 該当 | — | — | — | — |
| ヘモグロ ビン濃度 ^{a)} (g/dL) | ベース ライン | 13.35 | 12.40 | 15.75 | 13.00 | 12.30 | 12.15 | 14.15 | 13.20 | 15.65 | 14.45 |
| | 第26週 | 13.20 | 12.65 | 15.65 | 13.80 | 11.15 | — | 12.70 | 13.35 | 14.35 | 14.40 |
| | 第52週 | — | — | 16.00 | 13.95 | 11.80 | 11.90 | — | — | 13.20 | 14.70 |
| | 第78週 | — | — | — | 13.30 | 11.80 | 12.70 | — | — | — | — |
| 血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL) | ベース ライン | 176.5 | 181.0 | 93.0 | 146.5 | 165.5 | 328.5 | 197.5 | 301.5 | 101.5 | 130.0 |
| | 第26週 | 181.0 | 214.0 | 112.5 | 162.0 | 192.0 | — | 180.0 | 250.5 | 87.5 | 141.0 |
| | 第52週 | — | — | 104.5 | 158.0 | 177.0 | 289.0 | — | — | 125.0 | 150.5 |
| | 第78週 | — | — | — | 128.5 | 144.0 | 313.0 | — | — | — | — |
| 肝容積 (MN ^{b)}) | ベース ライン | 0.77 | 0.79 | 0.73 | 0.85 | 0.67 | 0.87 | 1.00 | 0.97 | 0.92 | 1.17 |
| | 第26週 | 0.71 | 0.73 | 0.71 | 0.93 | 0.71 | — | 1.02 | 0.86 | 0.94 | 1.09 |
| | 第52週 | — | — | 0.75 | 0.84 | 0.75 | 1.04 | — | — | 1.00 | 1.02 |
| | 第78週 | — | — | — | 0.84 | — | 0.88 | — | — | — | — |
| 脾容積 (MN ^{b)}) | ベース ライン | | | 6.54 | | 2.12 | | 2.15 | | 2.68 | 4.82 |
| | 第26週 | | | 5.10 | | 2.23 | | 2.63 | | 2.75 | 4.41 |
| | 第52週 | | | 5.59 | | 2.68 | | — | | 2.96 | 4.07 |
| | 第78週 | | | — | | — | | — | | — | — |

— : 該当せず

- a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた (被験者 *症例E の第 78 週は 1 回の測定値)。
 b) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2) 、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

EDGE 試験における二重エネルギー X 線吸収測定法 (以下、「DXA 法」) による骨密度評価について、腰椎骨密度の Z スコア⁹⁰ (平均値±標準偏差) は、全集団 (n=122) で-0.614±1.290、日本人集団 (n=9) で-1.000±0.899、左大腿骨骨密度の Z スコアは全集団 (n=116) で-0.023±1.344、日本人集団 (n=7) で-1.000±1.083、右大腿骨骨密度の Z スコアは全集団 (n=113) で-0.069±1.332、日本人集団 (n=5) で-1.360±0.503 であった。いずれの患者集団においても平均 Z スコアが-2 を下回ることはなく、正常範囲内であった。可動性、骨痛及び骨クリーゼの骨評価について、非盲検導入期を通じてほとんどの患者においてこれらの骨評価指標にベースラインから変化はなかった。

安全性について、全集団において 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 25 のとおりであった。日本人集団における有害事象及び副作用の発現状況は、表 26 のとおりであった。

⁹⁰ Z スコアは患者と同年齢・同性・同一民族・同一体重の健康被験者における平均骨密度の差を標準偏差 (SD) で除した値である。Z スコア 0 は同年齢・同性の 50 パーセンタイルに相当する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 25 3%以上に発現した有害事象（臨床検査値の異常も含む）及び副作用の発現状況（EDGE 試験 全集団）

| | 全集団 (n=170) | | 日本人集団 (n=10) | |
|--------|-------------|-----------|--------------|----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 141 (82.9) | 63 (37.1) | 8 (80.0) | 2 (20.0) |
| 鼻咽頭炎 | 24 (14.1) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 21 (12.4) | 8 (4.7) | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 20 (11.8) | 11 (6.5) | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| 上腹部痛 | 12 (7.1) | 5 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 11 (6.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 11 (6.5) | 5 (2.9) | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 10 (5.9) | 6 (3.5) | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 9 (5.3) | 6 (3.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 9 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 動悸 | 9 (5.3) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 8 (4.7) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 8 (4.7) | 5 (2.9) | 2 (20.0) | 1 (10.0) |
| 関節痛 | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 7 (4.1) | 2 (1.2) | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| 疲労 | 7 (4.1) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 6 (3.5) | 2 (1.2) | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 6 (3.5) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻出血 | 6 (3.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.15.1

表 26 有害事象及び副作用の発現状況（EDGE 試験 日本人集団）

| | 有害事象 | 副作用 |
|--------------------|----------|----------|
| すべての事象 | 8 (80.0) | 2 (20.0) |
| 悪心 | 2 (20.0) | 1 (10.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| 失神 | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| 嗅神経障害 | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| 皮膚炎 | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| 上気道感染 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 扁桃炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 外耳炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 歯周炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格硬直 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| アンジオテンシン変換酵素増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 血中酸性ホスファターゼ増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚乾燥 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 爪甲鉤弯症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| うつ病 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 中期不眠症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 神経症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 加齢黄斑変性 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (10.0) | 0 (0.0) |

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はEMの9例（失神（日本人150 mg BID）、失神/A型肝炎、失神、浮動性めまい転倒、痙攣、胆嚢炎、心筋梗塞（以上、100 mg BID）、肝酵素上昇、大腿骨骨折（以上、50 mg BID））、IMの2例（大動脈瘤、医療機器による疼痛（以上、50 mg BID））、PMの1例（虚血性脳卒中（100 mg BID））に認められた。そのうち、EMの失神3例（うち日本人1例）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、IMの1例（悪寒/頭痛/悪心/無力症/貧血、50 mg BID）、EMの1例（勃起不全、50 mg BID）が認められ、頭痛、悪心、貧血は副作用と判断された。

バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : GZGD00304 試験<2006 年 6 月～ 年 月データカットオフ⁹¹>)

外国人ゴーシェ病 I 型患者⁹²（目標被験者数 25 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 1) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 II 相試験」の項を参照）。

用法・用量は、主要解析期（第 52 週まで）では第 1 日目は本剤 50 mg QD 経口投与とされ、第 2 日目から第 19 日目までは本剤 50 mg BID 投与とされた。第 20 日目以降は第 10 日目の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値が 5 ng/mL 未満の患者には 100 mg BID に増量し、5 ng/mL 以上の患者では 50 mg BID 投与が継続された（表 27）。主要解析期を完了した被験者は長期投与期（第 52 週以降）に移行することとされ、主要解析期終了時の用法・用量を維持することとされた。第 24 ヶ月以降、100 mg BID 投与されている患者で 24 ヶ月間以上投与が継続されており、ゴーシェ病の治療基準⁹³に到達しなかった患者は、150 mg BID に増量することが可能とされたが、150 mg BID が投与された患者はいなかった。

表 27 第 52 週までの用法・用量の調節方法 (GZGD00304 試験)

| 投与時期 | 調節基準 | 用法・用量 |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 第 20 日目～ 第 52 週 | 第 10 日目の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値が 5 ng/mL 未満 | 100 mg BID (200 mg/日) |
| | 第 10 日目の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値が 5 ng/mL 以上 | 50 mg BID (100 mg/日) |

総投与例数 26 例全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は第 52 週までに 4 例（有害事象 2 例、その他 2 例）、第 48 ヶ月までにさらに 3 例（有害事象、同意撤回、その他、各 1 例）であった。第 52 週完了例は

⁹¹ 現在 5 年以上参加が継続されている。

⁹² 主な選択・除外基準：白血球中又は培養皮膚線維芽細胞中のグルコセレブロンダーゼ活性の低下によりゴーシェ病 I 型と確定診断され、登録前 12 ヶ月以内に基質合成抑制療法又は酵素補充療法による治療を受けておらず、脾臓摘出（部分又は全摘）されていない 18 歳以上の患者で以下を満たす者。

・スクリーニング時のヘモグロビン濃度が女性で 8～10 g/dL、男性で 8～11 g/dL 又は血小板数が 45～100×10³/μL、及び脾容積 (MN) が 10 以上を満たす者。

・登録前 30 日以内に CYP2D6 を誘導又は阻害する薬剤又は QT 間隔延長を引き起こす薬剤が投与されていない者。

⁹³ GZGD00304 試験におけるゴーシェ病の治療達成基準はイミグルセラゼで報告されている下記の基準に基づいて設定された。

①ヘモグロビン濃度が女性 11 g/dL 以上、男性 12 g/dL 以上、②脾臓摘出されていない場合はベースラインの血小板数が 60～120×10³/μL の場合は 2 年以内に正常値下限値を上回る、ベースラインの血小板数が 60×10³/μL 未満の場合は 2 年以内にベースラインの 2 倍以上となり、3～5 年でもさらに増加が認められる③脾容積が 2～5 年で 50～60%低下、④肝容積が 2 年以内に 20～30%低下、3～5 年以内に 30～40%低下、さらに長期間投与では正常値の 1.0～1.5 倍、⑤骨クリーゼ及び骨壊死の抑制

22例（85%）、第48ヵ月の完了例は19例（73%）であった。第52週完了例のうち17例が100mg BID、5例が50mg BIDで継続投与された。第48ヵ月の完了例のうち15例が100mg BID、4例が50mg BIDで継続投与された。

CYP2D6 表現型別の例数について、EMは25例、PMは1例であった。

有効性について、主要評価項目とされた第52週における複合エンドポイント⁹⁴及び各評価項目（ヘモグロビン濃度、血小板数及び脾容積）の結果は、表28のとおりであった。

表28 第52週における主要評価項目の結果（GZGD00304試験）

| | 複合エンドポイント | ヘモグロビン濃度が改善 | 血小板が改善 | 脾容積が改善 |
|----|--------------|-------------|--------------|--------------|
| 合致 | 76.9 (20/26) | 90.0 (9/10) | 68.0 (17/25) | 84.6 (22/26) |

割合%（改善が認められた該当例数/評価例数）

ベースラインが異常値の場合、ヘモグロビン濃度はベースラインから0.5g/dL以上の上昇、血小板数はベースラインから15%以上の上昇、脾容積は正常値に対する割合においてベースラインから15%以上の減少が認められた場合、改善とされた。

副次評価項目として、各評価項目における経時変化が検討された。各評価項目（ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積、脾容積）の経時的な推移は、図1のとおりであり、また第52週時及び第48ヵ月時点における主な副次評価項目の結果は、表29のとおりであった。

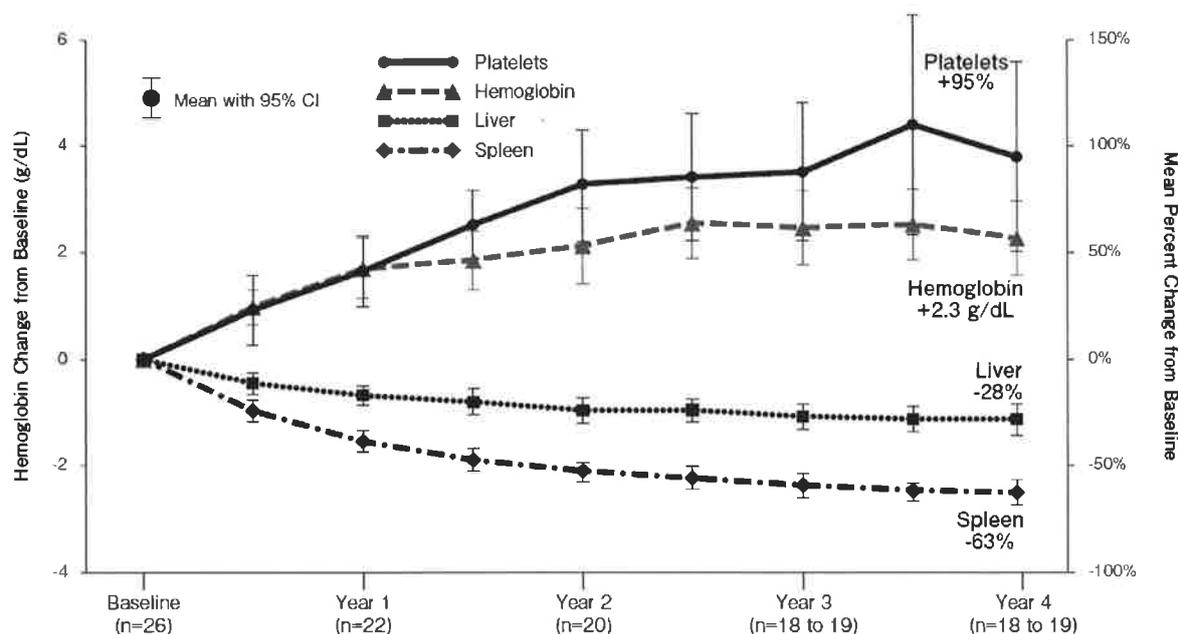


図1 各評価項目（ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積、脾容積）の経時推移（GZGD00304試験）

⁹⁴ 3項目（ヘモグロビン濃度、血小板数及び脾容積）のうち2項目以上で改善が認められることとされた。改善は、ベースラインが異常値の場合、ヘモグロビン濃度はベースラインから0.5g/dL以上の上昇、血小板数はベースラインから15%以上の上昇、脾容積は正常値に対する割合においてベースラインから15%以上の減少が認められた場合とされた。

表 29 主な副次評価項目の結果 (GZGD00304 試験)

| 評価項目 | 52 週投与例 | | 48 カ月投与例 | | LOCF ^{c)} | | |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | ベースライン | 第 52 週 | ベースライン | 第 48 カ月 | ベースライン | 第 48 カ月 | |
| ヘモグロビン濃度 ^{a)} (g/dL) | 例数 | n=22 | n=22 | n=19 | n=19 | n=25 | n=25 |
| | 各評価時期の値 | 10.99±1.691 (11.33) | 12.70±1.626 (12.98) | 11.30±1.543 (11.75) | 13.57±1.227 (13.50) | 11.02±1.652 (11.20) | 12.92±1.732 (13.40) |
| | 変化量 ^{b)} | — | 1.70 [1.14, 2.27] | — | 2.27 [1.57, 2.97] | — | 1.91 [1.23, 2.58] |
| 血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL) | 例数 | n=22 | n=22 | n=19 | n=19 | n=25 | n=25 |
| | 各評価時期の値 | 67.46±20.081 (63.75) | 93.91±32.253 (93.75) | 68.68±21.165 (66.50) | 125.40±51.077 (112.00) | 66.82±20.453 (61.00) | 112.24±50.997 (103.00) |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | 41.3 [24.9, 57.7] | — | 95.0 [50.7, 139.4] | — | 77.1 [40.9, 113.3] |
| 肝容積 (MN ^{d)}) | 例数 | n=22 | n=22 | n=18 | n=18 | n=23 | n=23 |
| | 各評価時期の値 | 1.73±0.465 (1.74) | 1.41±0.345 (1.42) | 1.70±0.422 (1.59) | 1.19±0.279 (1.13) | 1.82±0.636 (1.88) | 1.28±0.378 (1.16) |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | -16.9 [-21.6, -12.3] | — | -28.0 [-34.9, -21.2] | — | -27.0 [-33.3, -20.8] |
| 脾容積 (MN ^{d)}) | 例数 | n=22 | n=22 | n=18 | n=18 | n=23 | n=23 |
| | 各評価時期の値 | 20.03±13.375 (14.28) | 12.66±10.491 (9.19) | 17.32±9.531 (13.52) | 6.08±3.401 (5.58) | 20.03±13.067 (14.55) | 9.26±9.926 (5.71) |
| | 変化率 ^{b)} (%) | — | -38.5 [-43.6, -33.5] | — | -62.5 [-68.3, -56.7] | — | -56.2 [-63.9, -48.5] |

平均値±標準偏差 (中央値)、平均値 [95%信頼区間]、—: 該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) ベースラインからの変化

c) Last Observation Carried Forward (LOCF) により欠測値を補完した結果

d) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

第 II 相試験における骨密度評価⁹⁵⁾について、腰椎骨密度の Z スコア (平均値±標準偏差) はベースラインでは-1.17±0.918、第 48 カ月目では-0.48±1.073、ベースラインからの変化量とその 95%信頼区間は 0.69 [0.25, 1.13] であった。大腿骨骨密度について、Z スコア (平均値±標準偏差) はベースラインでは 0.27±0.704、第 48 カ月目では 0.48±0.773、ベースラインからの変化量とその 95%信頼区間は 0.21 [-0.13, 0.54] であった。可動性及び骨クリーゼ等の評価について、多くの被験者 (92~100%) においてベースラインで可動性に制限がなく、骨クリーゼもなかった。これらの評価指標にベースラインから臨床的に意味のある変化はなかった。

安全性について、本剤群全体で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 30 のとおりであった。

⁹⁵⁾ ベースライン及び第 48 カ月のデータのある被験者で評価された (腰椎骨密度: 15 例、大腿骨骨密度: 13 例)

表 30 本剤群全体で 10%以上に発現した有害事象（臨床検査値の異常も含む）及び副作用の発現状況
（GZGD00304 試験、第 48 ヶ月）

| | 本剤群全体 (n=26) | | 本剤50 mg BID群 (n=6) | | 本剤100 mg BID群 (n=18) | |
|----------|--------------|----------|--------------------|----------|----------------------|----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 23 (88.5) | 8 (30.8) | 6 (100.0) | 2 (33.3) | 15 (83.3) | 5 (27.8) |
| ウイルス感染 | 6 (23.1) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 4 (22.2) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 4 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (22.2) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 4 (15.4) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (16.7) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (11.5) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 3 (11.5) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| 関節痛 | 3 (11.5) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 3 (11.5) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| 血圧上昇 | 3 (11.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (16.7) | 0 (0.0) |
| 神経伝導検査異常 | 3 (11.5) | 2 (7.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (11.1) | 1 (5.6) |
| 下痢 | 3 (11.5) | 2 (7.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| 頭痛 | 3 (11.5) | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (16.7) | 1 (5.6) |

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.14.1

死亡例は認められなかった⁹⁶。重篤な有害事象は EM の 3 例（心室性頻脈（50 mg QD）、自然流産 1 件/妊娠時の母体の曝露 2 件、妊娠時の母体の曝露 1 件（以上、100 mg BID））に認められ、心室性頻脈は副作用と判断され、投与中止に至った。

投与中止に至った有害事象は、EM の 3 例（心室性頻脈 2 例（50 mg QD）、骨壊死 1 例（100 mg BID））に認められ、心室性頻脈 1 例は副作用と判断された。

バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.1-1 : GZGD02507 (ENGAGE) 試験 <2009 年 11 月～ 年 月データカットオフ>）

未治療の外国人ゴーシェ病 I 型患者⁹⁷（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>（3）患者における検討 3）未治療ゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照）。

用法・用量は、主要解析期（第 39 週まで）では本剤又はプラセボを 39 週間経口投与とされ、表 31 のとおりに用量調節された。主要解析期に血漿中本薬未変化体濃度のピーク値が 150 ng/mL 以上となった患者は、本剤投与を一時中断し、主要解析期を終了することとされ、安全性所見及び併用薬の変更により治験継続が可能と判断された場合は、非盲検下で減量した用量又は投与中断前

⁹⁶ 1 例において治験中止から約 6.5 ヶ月後に腹腔鏡下胆嚢摘出術後の合併症による死亡が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

⁹⁷ 主な選択・除外基準：白血球中又は培養皮膚線維芽細胞中のグルコセレブロシダーゼ活性の低下によりゴーシェ病 I 型と確定診断され、ランダム化前 6 ヶ月以内に基質合成抑制療法又はランダム化前 9 ヶ月以内に酵素補充療法による治療を受けておらず、脾臓摘出（部分又は全摘）されていない 16 歳以上の患者で以下を満たす者。

・スクリーニング時に以下のゴーシェ病の症状を有する者。

a) ヘモグロビン濃度が女性 8～11 g/dL、男性 8～12 g/dL 又は血小板数が 50～130×10³/μL

b) 脾容積 (MN) が 6～30

c) 肝腫大がある場合は肝容積 (MN) が 2.5 未満

・ランダム化前 30 日以内に、QTc 間隔の延長を起こす可能性のある薬剤、CYP3A4 誘導薬が投与されていない者

・CYP2D6 PM 又は CYP2D6 表現型が判別不能だが対立遺伝子が活性型ではないと判明している場合は、ランダム化前 30 日以内に強い CYP3A 阻害薬を投与されていない者

・CYP2D6 PM ではない又は CYP2D6 表現型が判別不能だが一方の対立遺伝子が活性型と判明している場合は、ランダム化前 30 日以内に強い CYP3A 阻害薬又は強い CYP2D6 阻害薬を投与されていない者。ただし、強い CYP3A 阻害薬又は強い CYP2D6 阻害薬のいずれかを（両方ではない）少なくともランダム化前 30 日間長期的に投与されており、本治験の主要解析期に同一用量での投与が継続できる場合を除く。

の用法・用量で再開することが可能とされた⁹⁸。

表 31 第 39 週までの本剤群の用法・用量の調節方法 (GZGD02507 (ENGAGE) 試験)

| | 投与時期 | 調節基準 | 本剤群の用法・用量 |
|-------|---------------------|------------------------------------|-----------------------|
| 主要解析期 | 第 1 日目 | — | 50 mg QD (50 mg/日) |
| | 第 2 日目から 第 4 週まで | — | 50 mg BID (100 mg/日) |
| | 第 4～39 週 | 第 2 週の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値が 5 ng/mL 未満 | 100 mg BID (200 mg/日) |
| | | 第 2 週の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値が 5 ng/mL 以上 | 50 mg BID (100 mg/日) |

主要解析期を完了した被験者は長期投与期 (第 39 週以降) に移行することとされた⁹⁹。

総投与例数 40 例 (本剤群 20 例、プラセボ群 20 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は本剤群 1 例 (同意撤回) に認められた。

本剤群の用法・用量別の例数について、17 例が第 4 週時に 100 mg BID に増量され、残り 3 例は 39 週間の二重盲検期を通して 50 mg BID で継続された。

CYP2D6 表現型別の例数について、本剤群では、IM は 1 例、EM は 18 例、URM は 1 例、プラセボ群では、IM は 2 例、EM は 18 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS におけるベースラインから投与 39 週までの脾容積の変化率は表 32 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、共分散分析モデル)。

表 32 ベースラインから投与 39 週までの脾容積 (MN^b) の変化率 (ENGAGE 試験、主要解析期、FAS)

| 投与群 | ベースライン | 第 39 週 | ベースラインからの 変化率 (%) | 群間差 ^{a)} (%) | p 値 ^{a)} |
|-----------------|-------------|-------------|----------------------|----------------------------|-------------------|
| プラセボ群 (n=20) | 12.50±5.959 | 12.84±6.395 | 2.07±8.777 | -30.03 [-36.82, -23.24] | <0.0001 |
| 本剤群 (n=20) | 13.89±5.929 | 10.17±5.065 | -27.58±12.591 | | |

平均値±標準偏差、群間差は調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]、LOCF

a) 有意水準両側 5%、投与群とベースラインの脾重症度を説明変数とした共分散分析モデル

b) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2))

主な副次評価項目の結果は、表 33 のとおりであった。

⁹⁸ 治験実施計画書改訂 5 版の承認日 (ENGAGE 試験: 年 月 日、ENCORE 試験: 年 月 日) 以降、ピーク値が 150 ng/mL 以上となった患者は投与を一時中断し、該当する場合は主要解析期を終了することとされた。患者のピーク値及びそのピーク値が報告された投与期、同時に認められた安全性所見、並びに併用薬の調節に基づき、患者は非盲検下で減量した用量又は投与中断前の BID 用量で治験薬投与を再開することが可能とされた。引き続き減量又は増量するかは患者データの継続的な評価に基づいて治験依頼者と協議の上決定した。長期投与期では、用量の減量は忍容性が不良の場合も可能であり、治験依頼者及び必要に応じてデータモニタリング委員会と協議の上管理された。本治験において許容された最低及び最高用量はそれぞれ 50 mg QD 及び 150 mg BID であった。

⁹⁹ 長期投与期は現在実施中であるため、主要解析期の結果しか含まれていない。長期投与期における用法・用量は、第 39～43 週はすべての被験者 (主要解析期に本剤群及びプラセボ群に割り付けられたすべての被験者) に本剤 50 mg BID を経口投与とされた。第 43～47 週は第 41 週のトラフ値が 5 ng/mL 未満の場合は 100 mg BID (200 mg/日) に増量し、第 41 週のトラフ値が 5 ng/mL 以上の場合は 50 mg BID (100 mg/日) を継続することとされた。第 47 週以降は、第 45 週のトラフ値が 5 ng/mL 未満の場合は 1 段階増量 (100 mg BID 投与中の患者は 150 mg BID (300 mg/日)、50 mg BID 投与中の患者は 100 mg BID (200 mg/日)) し、第 45 週のトラフ値が 5 ng/mL 以上の場合は用法・用量を維持することとされた。

表 33 主な副次評価項目の結果 (ENGAGE 試験、主要解析期)

| 評価項目 | | プラセボ群 (n=20) | 本剤群 (n=20) |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|
| ヘモグロビン濃度 ^{a)} (g/dL) | ベースライン | 12.75±1.629 | 12.05±1.816 |
| | 第 39 週 | 12.17±2.010 | 12.78±1.561 |
| | ベースラインからの変化量 | -0.54 [-1.00, -0.08] | 0.69 [0.23, 1.14] |
| | 群間差 | — | 1.22 [0.57, 1.88] |
| 血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL) | ベースライン | 78.48±22.611 | 75.05±14.095 |
| | 第 39 週 | 71.50±25.157 | 98.95±28.372 |
| | ベースラインからの変化率 (%) | -9.06 [-21.12, 3.00] | 32.00 [19.94, 44.06] |
| | 群間差 | — | 41.06 [23.95, 58.17] |
| 肝容積 (MN ^{b)}) | ベースライン | 1.36±0.280 | 1.44±0.354 |
| | 第 39 週 | 1.39±0.309 | 1.35±0.280 |
| | ベースラインからの変化率 (%) | 1.44 [-1.89, 4.78] | -5.20 [-8.53, -1.87] |
| | 群間差 (%) | — | -6.64 [-11.37, -1.91] |

平均値±標準偏差、変化量 (又は変化率) 及び群間差は調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]、LOCF、—: 該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

DXA 法による骨密度評価について、腰椎骨密度の Z スコアはベースラインではプラセボ群 -1.17±1.175、本剤群-1.15±0.938、ベースラインから第 39 週時までの変化量 (調整済み平均値とその 95%信頼区間) はプラセボ群で-0.1 [-0.23, 0.02]、本剤群で 0.1 [-0.06, 0.20] であり、ベースラインから変化はなかった。可動性及び骨クリーゼ等の評価について、多くの被験者 (93~100%) においてベースラインで可動性に制限がなく、骨クリーゼもなかった。これらの評価指標にベースラインから臨床的に意味のある変化はなかった。MRI により骨髄浸潤の程度がスコア化 (以下、「BMB スコア¹⁰⁰⁾) された。ベースラインでは、総 BMB スコア (平均値±標準偏差) はプラセボ群 9.8±2.75、本剤群 10.9±2.62 であり、ベースラインから第 39 週まででの変化量は、プラセボ群 0.0±0.71、本剤群-1.1±1.29 であった。

安全性について、いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 34 のとおりであった。

¹⁰⁰ 腰椎 (浸潤が最初に現れる部位) と大腿骨 (通常、疾患が進行するにつれてより影響される四肢) の MRI からスコア化 (Maas M, *et al.*, *Radiol*, 2003; 229(2): 554-61, Robertson PL, *et al.*, *Am J Roentgenol*, 2007; 188(6): 1521-8) され、総スコアが算出された (0 (異常なし) から 16)。BMB スコアは定量的化学シフト映像法 (QCSI) により得られた骨髄脂肪分画とよく相関していること、QCSI は臨床的骨疾患 (Maas M, *et al.*, *Am J Roentgenol*, 2002:179:961-5) 及び脾容積 (Rosenthal DI, *et al.*, *Pediatrics*, 1995;96:629-37) と密接に関連することが報告されている。

表 34 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(GZGD02507 (ENGAGE) 試験、主要解析期)

| | プラセボ群 (n=20) | | 本剤群 (n=20) | |
|---------|--------------|----------|------------|----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 14 (70.0) | 9 (45.0) | 18 (90.0) | 8 (40.0) |
| 関節痛 | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 9 (45.0) | 1 (5.0) |
| 頭痛 | 6 (30.0) | 3 (15.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| 下痢 | 4 (20.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| 鼓腸 | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| 悪心 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 副鼻腔炎 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 片頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 鼻閉塞 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 挫傷 | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| 嘔吐 | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| 上気道感染 | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 歯痛 | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| インフルエンザ | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も認められなかった。
バイタルサイン及び身体所見において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3) 酵素補充療法による治療歴のある患者を対象とした第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : GZGD02607 (ENCORE) 試験<2009 年 9 月～ 年 月データカットオフ>)

外国人ゴースェ病 I 型患者¹⁰¹ (目標被験者数 150 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、イミグルセラゼを対照とした非盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 4) 酵素補充療法からの切替え患者を対象とした第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、主要解析期 (第 52 週まで) は本剤又はイミグルセラゼを 52 週間投与とされた。本剤群では、割付 1 日前までイミグルセラゼ隔週投与を継続し、第 1 日目から第 4 週目まで

¹⁰¹ 主な選択・除外基準：白血球中又は培養皮膚線維芽細胞中のグルコセレブロンダーゼ活性の低下によりゴースェ病 I 型と確定診断された 18 歳以上の患者で以下を満たす者。

- ・ 3 年間以上酵素補充療法を受けており、割付け前 9 ヶ月以内に 6 ヶ月以上、割付け時点で各国で承認されている酵素補充療法を月間総投与量として 30～130 U/kg 投与された者
- ・ 脾容積 (MN) が 10 未満、肝容積 (MN) が 1.5 未満
- ・ ランダム化前に以下のゴースェ病治療目標を満たした者。
 - a) 過去 1 年間に骨クレーゼを認めず、骨壊死及び/又は病的骨折に起因する骨痛などの症候性骨疾患を認めない
 - b) スクリーニング時点のヘモグロビン濃度が女性 11 g/dL 以上、男性 12 g/dL 以上
 - c) スクリーニング時点の血小板数が $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上
- ・ ランダム化前 30 日以内に、QTc 間隔の延長を起こす可能性のある薬剤、CYP3A4 誘導薬が投与されていない者 (酵素補充療法の前投与薬として用いられる薬剤を除く)
- ・ CYP2D6 PM 又は CYP2D6 表現型が判別不能だが対立遺伝子が活性型ではないと判明している場合は、ランダム化前 30 日以内に強い CYP3A 阻害薬を投与されていない者
- ・ CYP2D6 PM ではない又は CYP2D6 表現型が判別不能だが一方の対立遺伝子が活性型と判明している場合は、ランダム化前 30 日以内に強い CYP3A 阻害薬又は強い CYP2D6 阻害薬を投与されていない者。ただし、強い CYP3A 阻害薬又は強い CYP2D6 阻害薬のいずれかを (両方ではない) 少なくともランダム化前 30 日間長期的に投与されており、本試験の主要解析期に同一用量での投与が継続できる場合を除く。

は本剤 50 mg BID 経口投与とされ、表 35 のとおりに血漿中本薬未変化体濃度に基づき用量調節された。イミグルセラゼ群は組入れ前と同じ用法・用量とされた。主要解析期で血漿中本薬未変化体濃度のピーク値が 150 ng/mL 以上となった患者は、本剤投与を一時中断し、主要解析期を終了することとされ、安全性所見及び併用薬の変更により治験継続が可能と判断された場合は、非盲検下で減量した用量又は投与中断前の用法・用量で再開することが可能とされた⁹⁸。

表 35 第 52 週までの本剤群の用法・用量の調節方法 (ENCORE 試験)

| 投与時期 | 調節基準 | 本剤群の用法・用量 |
|----------|------------------------|--|
| 第 4 週まで | — | 50 mg BID (100mg/日) |
| 第 4～8 週 | 第 2 週のトラフ値が 5 ng/mL 未満 | 100 mg BID (200mg/日) |
| | 第 2 週のトラフ値が 5 ng/mL 以上 | 50 mg BID (100mg/日) |
| 第 8～52 週 | 第 6 週のトラフ値が 5 ng/mL 未満 | 以下のように段階増量。 a) 100 mg BID 投与中の患者には 150 mg BID (300mg/日) b) 50 mg BID 投与中の患者には 100 mg BID (200mg/日) |
| | 第 6 週のトラフ値が 5 ng/mL 以上 | 用法・用量を維持 |

主要解析期を完了した被験者は長期投与期 (第 52 週以降) に移行することとされ、本剤群の被験者は本剤投与を継続することとされ、イミグルセラゼ群の被験者は本剤投与に切り替えることとされた¹⁰²。

総投与例数 159 例 (本剤群 106 例、イミグルセラゼ群 53 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS から治験実施計画書に適合しなかった 13 例¹⁰³を除外した 146 例 (本剤群 99 例、イミグルセラゼ群 47 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、治験中止例は 3 例 (有害事象) であった。

本剤群の用法・用量別の割合は 50 mg BID は 20% (21/106 例)、100 mg BID が 32% (34/106 例)、150 mg BID が 48% (51/106 例) であった。

CYP2D6 表現型別の割合について、FAS においては本剤群では EM は 79% (84/106 例)、IM は 11% (12/106 例)、PM は 4% (4/106 例)、URM は 4% (4/106 例)、不明は 2% (2/106 例)、イミグルセラゼ群では EM は 72% (38/53 例)、IM は 17% (9/53 例)、PM は 4% (2/53 例)、URM は 2% (1/53 例)、不明は 6% (3/53 例) であった。PPS では本剤群では EM は 80% (79/99 例)、IM は 10% (10/99 例)、PM は 4% (4/99 例)、URM は 4% (4/99 例)、不明 2% (2/99 例)、イミグルセラゼ群では EM は 70% (33/47 例)、IM は 17% (8/47 例)、PM は 4% (2/47 例)、URM は 2% (1/47 例)、不明は 6% (3/47 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた PPS における第 52 週に効果の維持基準¹⁰⁴を満たした被験者の割合は表 36 のとおりであり、群間差 (本剤群ーイミグルセラゼ群) の両側 95%信頼区間

¹⁰² 長期投与期は現在実施中であるため、本試験結果には主要解析期の結果しか含まれていない。長期投与期における用法・用量は、第 52 週以降にイミグルセラゼから本剤投与へと切り換えられた被験者では、第 52～56 週は本剤 50 mg BID 経口投与とし、第 56～60 週は第 54 週時のトラフ値が 5 ng/mL 未満の患者は 100 mg BID に増量し、第 54 週時のトラフ値が 5 ng/mL 以上の患者は 50 mg BID 投与を継続された。第 60 週以降は第 58 週時のトラフ値の血漿中濃度に基づいて決定された (50 mg BID を投与されトラフ値が 5 ng/mL 未満の患者は 100 mg BID に増量、100 mg BID を投与されトラフ値が 5 ng/mL 未満の患者は 150 mg BID に増量、50 mg BID 又は 100 mg BID を投与されトラフ値が 5 ng/mL 以上の患者は、50 mg BID 又は 100 mg BID を継続)。

¹⁰³ 第 52 週より前に治験を中止した 3 例 (本剤群 2 例、イミグルセラゼ群 1 例)、80%未満の服薬率であった 5 例 (本剤群 2 例、イミグルセラゼ群 3 例)、ランダム化時の層別因子に誤りのあった 4 例 (本剤群 2 例、イミグルセラゼ群 2 例)、ベースライン又は第 52 週時の血小板数又はヘモグロビン値が欠測であった 1 例 (本剤群 1 例)

¹⁰⁴ 事前に規定したゴーシェ病の効果の維持基準は、以下のとおりとされた。a) ヘモグロビン濃度のベースラインからの低下が 1.5 g/dL 以下、かつ血小板数のベースラインからの低下が 25%以下。b) 脾容積 (MN) のベースラインからの上昇が 25%以下、かつ肝容積 (MN) のベースラインからの上昇が 20%以下。

の下限值 (-18.6%) が事前に規定した非劣性限界値 (-25%¹⁰⁵) を上回ったことから、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示された。なお、主要評価項目の副次的解析である FAS の結果は、本剤群 82.1% (87/106 例)、イミグルセラゼ群 90.6% (48/53 例)、群間差とその両側 95% 信頼区間は -8.5 [-18.1, 4.3] % であった。

表 36 第 52 週時におけるゴーシェ病に対する効果の維持割合 (ENCORE 試験、PPS)

| | | 全体 | | 投与前酵素補充療法の用量 | | | |
|---------------|--------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | | 本剤群 (n=99) | イミグルセラ ゼ群 (n=47) | 35U/kg 未満 | | 35U/kg 以上 | |
| | | | | 本剤群 (n=38) | イミグルセラ ゼ群 (n=18) | 本剤群 (n=61) | イミグルセラ ゼ群 (n=29) |
| 複合エンド ポイント | 維持割合 | 83/99 (83.8) | 44/47 (93.6) | 32/38 (84.2) | 17/18 (94.4) | 51/61 (83.6) | 27/29 (93.1) |
| | 群間差 ^{a)} (%) | -9.8 [-18.6, 3.3] | - | -10.2 [-25.2, 10.2] | - | -9.5 [-21.8, 6.2] | - |
| ヘモグロビ ン濃度 | 維持割合 | 94/99 (94.9) | 47/47 (100) | 35/38 (92.1) | 18/18 (100) | 59/61 (96.7) | 29/29 (100) |
| 血小板数 | 維持割合 | 92/99 (92.9) | 47/47 (100) | 36/38 (94.7) | 18/18 (100) | 56/61 (91.8) | 29/29 (100) |
| 肝容積 | 維持割合 | 95/99 (96.0) | 44/47 (93.6) | 38/38 (100) | 17/18 (94.4) | 57/61 (93.4) | 27/29 (93.1) |
| 脾容積 | 維持割合 | 67/71 (94.4) | 39/39 (100) | 25/27 (92.6) | 14/14 (100) | 42/44 (95.5) | 25/25 (100) |

該当被験者数/評価例数 (割合%)、群間差は調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]

a) 投与前酵素補充療法の用量を層別因子として調整した両側 95%信頼区間 (Agresti and Caffo, *American Statistician*, 2000; 54(4):280-8)

副次評価項目とされた PPS における各評価項目の結果は表 37 のとおりであった。PPS におけるベースラインから第 52 週までの脾容積の変化率¹⁰⁶の群間差 (本剤群-イミグルセラゼ群) の両側 95%信頼区間の上限値 (2.62%) は事前に規定した非劣性限界値 (15%) を下回ったことから本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示された。

表 37 主な副次評価項目の結果 (ENCORE 試験、PPS 集団、主要解析期)

| 評価項目 | 本剤群 | イミグルセラゼ群 | |
|---|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| ヘモグロビン濃 度 ^{a)} (g/dL) | ベースライン | 13.592±1.2467 | 13.797±1.2234 |
| | 第 52 週 | 13.380±1.2840 | 13.835±1.2932 |
| | 変化量 (g/dL) ^{b),c)} | -0.22 [-0.36, -0.08] | 0.05 [-0.14, 0.25] |
| | 群間差 | -0.28 [-0.52, -0.03] | - |
| 血小板数 ^{a)} (10 ³ /μL) | ベースライン | 206.750±80.7371 | 192.298±57.3367 |
| | 第 52 週 | 216.281±83.9567 | 198.340±61.1593 |
| | 変化率 (%) ^{b),c)} | 3.93 [0.55, 7.31] | 2.63 [-2.25, 7.52] |
| | 群間差 | 1.30 [-4.65, 7.24] | - |
| 肝容積 (MN ^{d)}) | ベースライン | 0.948±0.1911 | 0.911±0.1622 |
| | 第 52 週 | 0.963±0.1856 | 0.944±0.1670 |
| | 変化率 (%) ^{b),c)} | 1.99 [0.13, 3.86] | 3.13 [0.43, 5.83] |
| | 群間差 | -1.14 [-4.42, 2.15] | - |
| 脾容積 (MN ^{d)}) | ベースライン (%) | 3.23±1.37 | 2.62±1.08 |
| | 第 52 週 | 3.07±1.39 | 2.53±0.99 |
| | 変化率 (%) ^{b),c)} | -5.96 [-9.12, -2.80] | -3.21 [-7.47, 1.06] |
| | 群間差 | -2.75 [-8.12, 2.62] | - |

平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]、- : 該当せず

a) いずれの時点も 2 回の測定 (次回測定までに 1 日間の間隔を空ける) の平均値が用いられた。

b) ベースラインからの変化

c) 投与群、ベースライン値、投与前酵素補充療法の用量を説明変数とした共分散分析モデル

d) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された

(脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

¹⁰⁵ International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry において、イミグルセラゼにより治療目標を達成した後 1 年間治療を中止したゴーシェ病 I 型患者における効果の維持基準を満たした被験者の割合は 51%であったこと、イミグルセラゼ投与での効果の維持基準を満たした被験者の割合が 95%と想定されたことから、イミグルセラゼ群とプラセボ群の期待群間差の約半分である 25%が非劣性限界値として設定された。

¹⁰⁶ 米国食品医薬品局 (FDA) から推奨された有効性評価項目

DXA 法による骨密度評価について、腰椎骨密度の Z スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインでは本剤群 -0.35 ± 1.260 、イミグルセラゼ群 -0.14 ± 1.108 、ベースラインから第 52 週までの変化量 (調整済み平均値とその 95%信頼区間) は本剤群 0.06 [0.00, 0.12]、イミグルセラゼ群 0.06 [-0.02, 0.15] であった。大腿骨骨密度の Z スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインでは本剤群 0.09 ± 1.020 、イミグルセラゼ群 -0.18 ± 1.122 、ベースラインからの変化量 (調整済み平均値とその 95%信頼区間) は本剤群 0.03 [0.00, 0.07]、イミグルセラゼ群 0.02 [-0.03, 0.06] であった。いずれの投与群においても効果の維持が認められた。

安全性について、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象 (臨床検査値の異常も含む) 及び副作用の発現状況 (ENCORE 試験、主要解析期)

| | 本剤群 (n=106) | | イミグルセラゼ群 (n=53) | |
|------------------|-------------|-----------|-----------------|----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 97 (91.5) | 40 (37.7) | 42 (79.2) | 6 (11.3) |
| 関節痛 | 16 (15.1) | 4 (3.8) | 9 (17.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 15 (14.2) | 4 (3.8) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 14 (13.2) | 4 (3.8) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 13 (12.3) | 5 (4.7) | 2 (3.8) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 13 (12.3) | 3 (2.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 13 (12.3) | 1 (0.9) | 3 (5.7) | 1 (1.9) |
| 四肢痛 | 12 (11.3) | 2 (1.9) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| 上腹部痛 | 11 (10.4) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 11 (10.4) | 0 (0.0) | 5 (9.4) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 11 (10.4) | 0 (0.0) | 3 (5.7) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 11 (10.4) | 0 (0.0) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 9 (8.5) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 無力症 | 9 (8.5) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 7 (6.6) | 3 (2.8) | 1 (1.9) | 1 (1.9) |
| 胃食道逆流性疾患 | 7 (6.6) | 3 (2.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 7 (6.6) | 1 (0.9) | 2 (3.8) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 7 (6.6) | 0 (0.0) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| 骨痛 | 6 (5.7) | 1 (0.9) | 1 (1.9) | 0 (0.0) |
| インフルエンザ | 6 (5.7) | 0 (0.0) | 2 (3.8) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 5 (4.7) | 0 (0.0) | 5 (9.4) | 0 (0.0) |
| 歯痛 | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 3 (5.7) | 0 (0.0) |
| 肝腫大 | 1 (0.9) | 1 (0.9) | 3 (5.7) | 0 (0.0) |

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はイミグルセラゼ群では認められず、本剤群では EM の 8 例 (失神 2 例、胆嚢炎 (以上、150 mg BID)、虚血性大腸炎、関節脱臼、虫垂炎 (以上、100 mg BID)、肝の悪性新生物、乳房形成 (以上、50 mg BID))、IM の 3 例 (子宮平滑筋腫 (100 mg BID)、心筋梗塞、憩室炎 (以上、50 mg BID)) に認められ、肝の悪性新生物は副作用¹⁰⁷と判断された。投与中止に至った有害事象は本剤群では IM の 2 例 (心筋梗塞、動悸 (以上、50 mg BID))、イミグルセラゼ群では EM の 1 例 (精神病性障害) に認められ、動悸は副作用と判断された。

バイタルサイン及び身体所見において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

¹⁰⁷ データベース固定後に、以前の MRI で既に影が見られたことから、治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」から「おそらく関連なし」へと変更された。

申請者は、以下のように説明している。ゴーシェ病はグルコシルセラミドをグルコース及びセラミドに加水分解するライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異により、グルコセレブロシダーゼの活性が低下して生じる常染色体劣性遺伝疾患である。グルコセレブロシダーゼ活性の低下により、グルコシルセラミドがライソゾームに蓄積し、肝脾腫大、貧血及び血小板減少症、骨症状（低骨密度、骨クリーゼ、骨痛等）を呈する²。

ゴーシェ病患者において、グルコシルセラミドを低下させる治療法として、本邦ではイミグルセララーゼ（遺伝子組換え）及びベラグルセララーゼ アルファ（遺伝子組換え）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。酵素補充療法は、欠損した酵素を補充することによりライソゾームに蓄積したグルコシルセラミドを異化して分解し、肝脾腫大の減少、貧血及び血小板減少症の改善効果を有し¹⁰⁸、骨痛、骨クリーゼ等の骨疾患についても長期投与により改善効果を示すことが報告されている¹⁰⁹。しかしながら、2週間毎に点滴静脈内投与する必要がある、酵素補充療法に関連した有害事象として過敏症及び点滴に伴う反応が挙げられる。また抗体産生の可能性があり、頻度は低いが中和抗体が産生される¹¹⁰。本剤は基質合成抑制の作用機序を有する低分子薬であるため、マンノース受容体が欠損する細胞³¹においても有用であることが期待される。

以上の理由から、経口投与の治療薬が必要とされているが、本邦においてゴーシェ病患者に対し使用可能な経口治療薬はない。本剤は、欠損した酵素を補充する酵素補充療法とは異なり、グルコシルセラミドの合成を抑制する新規のグルコシルセラミド合成酵素阻害薬である³²。また、経口剤であるため、2週間毎に点滴静脈内投与をする必要がない。したがって、本剤はゴーシェ病I型治療の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。ゴーシェ病I型は極めて稀で重篤な疾患である。ゴーシェ病の治療薬として酵素補充療法があるが、隔週毎に医療機関において点滴静脈内投与しなければならない。本剤は経口投与可能なカプセル剤であり、本剤による基質合成抑制療法と既存治療法である酵素補充療法では作用機序及び投与経路が異なっていることから、患者の状態に応じた治療を選択することが可能になるため、ゴーシェ病患者の症状を改善させるための治療選択肢として、医療現場に供する意義はある。

(2) 有効性について

機構は、ゴーシェ病の希少性及び重篤性等を勘案し、海外臨床試験も含めて本剤の有効性を検討した。また、日本人が参加した国際共同第III相試験（EDGE試験）について、日本人症例数は10例と少ないことから¹¹¹、日本人被験者の有効性については個別症例毎にも検討することとした。

1) 酵素補充療法による治療歴ありの患者における有効性

¹⁰⁸ Weinreb NJ, et al., *Am J Med*, 2002; 113: 112-9、Pastores GM, et al., *Semin Hematol*, 2004; 41(S5): 4-14、Masek BJ, et al., *Qual Life Res*, 1999; 8(3): 263-8

¹⁰⁹ Wenstrup RJ, et al., *J Bone Mineral Res*, 2007; 22(1): 119-26

¹¹⁰ セレザイム米国添付文書、欧州添付文書

¹¹¹ 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号）では、国際共同治験として実施する場合の症例数の設定及び日本人の割合として、約15～20%程度の症例数が参考として提示されているが、本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、国際共同第III相試験（EDGE試験）では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されていない。

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者背景の違い並びに日本人における有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦と海外において診断方法に違いはなく、症状は患者によって大きく異なる。薬物動態について、CYP2D6 表現型の EM 患者では日本人と外国人において大きな違いは認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) CYP2D6 表現型別の薬物動態と薬物相互作用について」の項を参照）。EDGE 試験では酵素補充療法の治療歴を規定せず、幅広い重症度の患者の組入れを可能としたことから、様々な治療歴及び被験者背景を有する患者が組み入れられた。全集団と日本人集団の被験者背景について、ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は全集団 37.4±15.0 歳（n=170）と日本人集団 38.7±14.3 歳（n=10）で同様であった。日本人症例は 10 例全例が酵素補充療法による治療歴ありの患者であったことから、治験薬投与前 9 ヶ月以内に酵素補充療法の治療歴のある患者を「酵素補充療法の治療歴あり」とした場合の被験者背景を確認するとともに、日本人集団と非日本人集団における有効性を検討した。日本人集団では 10 例全例、非日本人集団では 160 例中 107 例¹¹²（67%）が「酵素補充療法の治療歴あり」に該当した。「酵素補充療法の治療歴あり」のベースラインの年齢は全集団 38.1±15.4 歳（n=117）と日本人集団 38.7±14.3 歳（n=10）で同様であった。ベースラインで治療基準を満たした被験者の割合は、全集団で 73.5%（86/117）、日本人集団で 90.0%（9/10）、非日本人集団で 72.0%（77/107）であった。脾臓全摘出例は日本人集団で 10 例中 5 例、非日本人集団では 107 例中 29 例であった。「酵素補充療法の治療歴あり」の患者における有効性の結果は、表 39 のとおりであった。非盲検導入期終了時に 5 項目（ヘモグロビン濃度、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状）すべての治療達成基準を満たした被験者の割合は、日本人集団で 100%（10/10 例）、全集団で 83%（94/113 例）と、ほとんどの被験者が治療目標を達成し、両集団で大きな違いはなかった。

表 39 酵素補充療法の治療歴ありの患者における有効性の結果（EDGE 試験、非盲検導入期）

| 評価項目 | 酵素補充療法の治療歴あり | | |
|-------------------|--------------|--------------|----------------|
| | 全集団 (n=117) | 日本人集団 (n=10) | 非日本人集団 (n=107) |
| 酵素補充療法の治療歴ありの評価例数 | 113 | 10 | 103 |
| 全 5 基準を満たす | 83.2 (94) | 100 (10) | 81.6 (84) |
| 骨クリーゼの基準を満たす | 100 (113) | 100 (10) | 100 (103) |
| ヘモグロビンの基準を満たす | 92.9 (105) | 100 (10) | 92.2 (95) |
| 血小板数の基準を満たす | 91.2 (103) | 100 (10) | 90.3 (93) |
| 脾容積の基準を満たす | 99.1 (112) | 100 (10) | 99.0 (102) |
| 肝容積の基準を満たす | 96.5 (109) | 100 (10) | 96.1 (99) |

割合%（該当例数）

酵素補充療法の治療歴ありの患者における各評価項目の結果は表 40 のとおりであった¹¹³。各評価項目の各時点におけるベースラインからの変化について、いずれの評価項目も概ね安定しており、日本人集団と全集団で大きな違いはなかった。

¹¹² 非日本人集団 107 例のうち 18 例は非盲検導入期の途中であった。

¹¹³ 非盲検導入期の各評価時点で治療目標及び追加のランダム化基準を達成した患者はランダム化され主要解析期に移行するため、各評価時点の患者数及びそのベースライン値は異なる。

表 40 酵素補充療法の治療歴ありの患者における各評価項目の結果 (GZGD03109 (EDGE) 試験、非盲検導入期)

| 評価項目 | 評価時期 | 全集団 | 日本人集団 | 非日本人集団 |
|----------------------------|------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| ヘモグロビン濃度 (g/dL) | ベースライン | 13.68±1.53 (n=117) | 13.64±1.32 (n=10) | 13.68±1.55 (n=107) |
| | 変化量 (第 26 週) | -0.21±0.74 (n=112) | -0.33±0.78 (n=9) | -0.20±0.74 (n=103) |
| | 変化量 (第 52 週) | -0.22±0.84 (n=36) | -0.29±1.17 (n=6) | -0.20±0.79 (n=30) |
| | 変化量 (第 78 週) | -0.17±0.67 (n=18) | 0.12±0.55 (n=3) | -0.23±0.69 (n=15) |
| 血小板数 (10 ³ /μL) | ベースライン | 190.96±94.37 (n=117) | 182.15±77.93 (n=10) | 191.79±96.03 (n=107) |
| | 変化率 (第 26 週) (%) | 3.32±18.20 (n=112) | 4.14±14.23 (n=9) | 3.25±18.56 (n=103) |
| | 変化率 (第 52 週) (%) | 9.13±21.09 (n=36) | 9.01±11.87 (n=6) | 9.15±22.64 (n=30) |
| | 変化率 (第 78 週) (%) | 7.56±32.44 (n=18) | -10.00±4.59 (n=3) | 11.07±34.57 (n=15) |
| 肝容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 1.012±0.236 (n=117) | 0.873±0.148 (n=10) | 1.025±0.239 (n=107) |
| | 変化率 (第 26 週) (%) | 0.59±8.86 (n=107) | -1.77±7.47 (n=9) | 0.81±8.98 (n=98) |
| | 変化率 (第 52 週) (%) | 1.05±8.93 (n=34) | 5.09±11.12 (n=6) | 0.18±8.37 (n=28) |
| | 変化率 (第 78 週) (%) | -0.17±9.32 (n=15) | -0.14±1.41 (n=2) | -0.17±10.06 (n=13) |
| 脾容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 4.045±2.378 (n=83) | 3.660±1.954 (n=5) | 4.070±2.411 (n=78) |
| | 変化率 (第 26 週) (%) | -4.06±12.47 (n=77) | -0.07±16.48 (n=5) | -4.34±12.25 (n=72) |
| | 変化率 (第 52 週) (%) | -6.32±16.47 (n=27) | 1.81±20.54 (n=4) | -7.73±15.77 (n=23) |
| | 変化率 (第 78 週) (%) | -9.05±16.33 (n=11) | — | -9.05±16.33 (n=11) |

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

個々の日本人被験者における有効性についても、表 24 に示すように、いずれの被験者においても非盲検導入期の最終評価時に、5 項目すべての治療達成基準を満たしており、各指標においても効果の維持が認められた。

酵素補充療法による治療歴のある患者を対象とした海外 ENCORE 試験において、第 52 週に効果の維持基準¹⁰⁴を満たした被験者の割合について、本剤のイミグルセラゼに対する非劣性が示された (表 36)。第 52 週に各評価項目の維持基準を満たした被験者の割合は、脾容積で本剤群 94.4% (67/71 例)、イミグルセラゼ群 100% (39/39 例)、ヘモグロビン濃度で本剤群 94.9% (94/99 例)、イミグルセラゼ群 100% (47/47 例)、血小板数で本剤群 92.9% (92/99 例)、イミグルセラゼ群 100% (47/47 例)、肝容積で本剤群 96.0% (95/99 例)、イミグルセラゼ群 93.6% (44/47 例) であった。

2) 未治療患者 (酵素補充療法による治療歴なし) における有効性

申請者は、以下のように説明している。海外 ENGAGE 試験及び海外第 II 相試験では未治療患者を対象とした。ENGAGE 試験において、主要評価項目とされたベースラインから第 39 週までの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検証された (表 32)。また、第 II 相試験において、改善効果は第 48 ヶ月まで維持されていた (図 1)。

機構は、1) 及び 2) を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。未治療患者を対象とした海外 ENGAGE 試験において、主要評価項目とされた第 39 週の脾容積の変化率について、本剤群においてプラセボ群に対する優越性が認められている。酵素補充療法による治療歴のある患者を対象とした海外 ENCORE 試験において、主要評価項目とされた第 52 週に効果の維持基準を満たした被験者の割合について、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示されている。また、日本人患者も含めた国際共同第 III 相試験において、酵素補充療法による治療歴のある患者において、全集団及び日本人集団において効果の維持が認められている。

以上を踏まえると、本剤のゴーシェ病 I 型に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。なお、日本人における検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き

続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同 EDGE 試験における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。非日本人集団と比較して日本人集団で有害事象が多く認められることはなかった。全集団で発現割合が高かった有害事象 (5%以上) は鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい、上腹部痛、上気道感染、下痢、便秘、消化不良、背部痛、動悸であった。日本人集団 (10 例) で 2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎、悪心、浮動性めまい、アレルギー性鼻炎、各 2 例であった。EDGE 試験の 78 週までの期間中に、非日本人と比較して日本人で特に懸念される安全性の所見は認められなかった。

表 41 EDGE 試験における有害事象の発現状況

| | 試験全体 | | | 酵素補充療法の治療歴あり | | |
|--------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| | 全集団 (n=170) | 日本人集団 (n=10) | 非日本人集団 (n=160) | 全集団 (n=117) | 日本人集団 (n=10) | 非日本人集団 (n=107) |
| 有害事象 | 141 (82.9) 412 | 8 (80.0) 409 | 133 (83.1) 412 | 98 (83.8) 419 | 8 (80.0) 409 | 90 (84.1) 420 |
| 副作用 | 63 (37.1) 99 | 2 (20.0) 48 | 61 (38.1) 103 | 44 (37.6) 92 | 2 (20.0) 48 | 42 (39.3) 97 |
| 重篤な有害事象 | 12 (7.1) 10 | 1 (10.0) 10 | 11 (6.9) 10 | 5 (4.3) 6 | 1 (10.0) 10 | 4 (3.7) 6 |
| 重篤な副作用 | 3 (1.8) 2 | 1 (10.0) 10 | 2 (1.3) 1 | 2 (1.7) 2 | 1 (10.0) 10 | 1 (0.9) 1 |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (1.2) 4 | 0 (0.0) 0 | 2 (1.3) 4 | 1 (0.9) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (0.9) 1 |
| 軽度の有害事象 | 132 (77.6) 303 | 8 (80.0) 333 | 124 (77.5) 301 | 93 (79.5) 309 | 8 (80.0) 333 | 85 (79.4) 307 |
| 中等度の有害事象 | 65 (38.2) 92 | 4 (40.0) 67 | 61 (38.1) 94 | 45 (38.5) 95 | 4 (40.0) 67 | 41 (38.3) 98 |
| 重度の有害事象 | 17 (10.0) 16 | 1 (10.0) 10 | 16 (10.0) 16 | 11 (9.4) 15 | 1 (10.0) 10 | 10 (9.3) 15 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴において、有害事象及び副作用の発現割合は 85.0% (334/393 例) 及び 40.5% (159/393 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は 8.9% (35/393 例)、投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.3% (13/393 例) であった。重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は失神 (5 例)、心筋梗塞 (3 例)、妊娠時の母体の曝露 (2 例)、胆嚢炎 (2 例) であり、そのうち副作用と診断されたのは失神 3 例であった。

第 II/III 相試験の併合解析において、5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 42 のとおりであった。多くは重症度が軽度であった。

¹¹⁴ 年 月 日データカットオフにおける第 II 相及び第 III 相試験において本剤が投与されたゴーシェ病 I 型患者 393 例の併合データ (EDGE 試験は導入期のみ)

表 42 第 II/III 相試験の併合解析において、5%超で認められた有害事象の発現状況

| | 本剤群全体 (n=393) | | | | |
|----------|---------------|------------|------------|------------|-----------|
| | 有害事象全体 | 副作用全体 | 軽度の有害事象 | 中等度の有害事象 | 重度の有害事象 |
| すべての有害事象 | 334 (85.0) | 159 (40.5) | 153 (38.9) | 136 (34.6) | 45 (11.5) |
| 頭痛 | 66 (16.8) | 21 (5.3) | 49 (12.5) | 13 (3.3) | 4 (1.0) |
| 関節痛 | 55 (14.0) | 7 (1.8) | 32 (8.1) | 18 (4.6) | 5 (1.3) |
| 鼻咽頭炎 | 53 (13.5) | 0 (0.0) | 44 (11.2) | 9 (2.3) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 43 (10.9) | 0 (0.0) | 35 (8.9) | 8 (2.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 39 (9.9) | 17 (4.3) | 34 (8.7) | 5 (1.3) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 38 (9.7) | 18 (4.6) | 31 (7.9) | 7 (1.8) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 35 (8.9) | 1 (0.3) | 16 (4.1) | 17 (4.3) | 2 (0.5) |
| 上腹部痛 | 33 (8.4) | 12 (3.1) | 26 (6.6) | 5 (1.3) | 2 (0.5) |
| 悪心 | 33 (8.4) | 13 (3.3) | 22 (5.6) | 11 (2.8) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 31 (7.9) | 5 (1.3) | 21 (5.3) | 9 (2.3) | 1 (0.3) |
| 疲労 | 29 (7.4) | 8 (2.0) | 18 (4.6) | 9 (2.3) | 2 (0.5) |
| 消化不良 | 28 (7.1) | 16 (4.1) | 17 (4.3) | 9 (2.3) | 2 (0.5) |
| 腹痛 | 25 (6.4) | 10 (2.5) | 17 (4.3) | 7 (1.8) | 1 (0.3) |
| インフルエンザ | 23 (5.9) | 0 (0.0) | 14 (3.6) | 9 (2.3) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 23 (5.9) | 2 (0.5) | 12 (3.1) | 11 (2.8) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 23 (5.9) | 2 (0.5) | 14 (3.6) | 9 (2.3) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 23 (5.9) | 13 (3.3) | 18 (4.6) | 5 (1.3) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 23 (5.9) | 1 (0.3) | 20 (5.1) | 3 (0.8) | 0 (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 20 (5.1) | 10 (2.5) | 13 (3.3) | 7 (1.8) | 0 (0.0) |
| 動悸 | 20 (5.1) | 7 (1.8) | 18 (4.6) | 2 (0.5) | 0 (0.0) |

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

発現時用量別の有害事象の発現状況は表 43 のとおりであった。用量の増加に伴い有害事象の発現割合は増加したが、100 人年あたりの発現件数は用量の増加に伴い増加する傾向は認められなかった。

表 43 第 II/III 相試験の併合解析における発現時用量別の有害事象の発現状況

| | 50 mg BID (n=391) | 100 mg BID (n=319) | 150 mg BID (n=98) | 全体 (n=393) |
|---------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 有害事象 | 181 (46.3) 547 | 225 (70.5) 364 | 78 (79.6) 413 | 334 (85.0) 437 |
| 副作用 | 77 (19.7) 149 | 86 (27.0) 55 | 34 (34.7) 71 | 159 (40.5) 83 |
| 重篤な有害事象 | 11 (2.8) 9 | 12 (3.8) 5 | 9 (9.2) 10 | 35 (8.9) 8 |
| 軽度 | 157 (40.2) 420 | 203 (63.6) 267 | 68 (69.4) 300 | 308 (78.4) 325 |
| 中等度 | 67 (17.1) 108 | 103 (32.3) 91 | 35 (35.7) 95 | 171 (43.5) 99 |
| 重度 | 18 (4.6) 19 | 14 (4.4) 7 | 14 (14.3) 18 | 45 (11.5) 13 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

投与期間別の有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。長期投与に伴う発現割合、100 人年あたりの発現件数の増加は認められなかった。

表 44 第 II/III 相試験の併合解析における投与期間別の有害事象の発現状況

| | 6 ヶ月以下 (n=393) | 6~12 ヶ月 以下 (n=348) | 12~18 ヶ月 以下 (n=204) | 18~24 ヶ月 以下 (n=114) | 24~30 ヶ月 以下 (n=62) | 30~36 ヶ月 以下 (n=32) | 36~42 ヶ月 以下 (n=20) | 42~48 ヶ月 以下 (n=19) |
|-------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 有害事象 | 298 (75.8) 210 | 186 (53.4) 99 | 101 (49.5) 46 | 49 (43.0) 29 | 22 (35.5) 12 | 8 (25.0) 3 | 7 (35.0) 3 | 7 (36.8) 3 |
| 副作用 | 121 (30.8) 53 | 52 (14.9) 16 | 17 (8.3) 6 | 11 (9.6) 3 | 3 (4.8) 1 | 0 (0) 0 | 1 (5.0) 0 | 0 (0) 0 |
| 重篤な 有害事象 | 16 (4.1) 3 | 12 (3.4) 3 | 5 (2.5) 1 | 1 (0.9) 0 | 0 (0) 0 | 0 (0) 0 | 0 (0) 0 | 0 (0) 0 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

前治療における酵素補充療法治療歴¹¹⁵の有無別の有害事象の発現割合は、治療歴あり 85% (219/259 例)、治療歴なし 86% (115/134 例) と、前治療における治療歴の有無で大きな違いはなかった。

機構は、ENCORE 試験の表 38 にあるように、イミグルセラゼ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ENCORE 試験において、有害事象の発現割合は本剤群 91.5% (97/106 例)、イミグルセラゼ群 79.2% (42/53 例) であった。本剤は経口剤であり、対照薬であるイミグルセラゼは点滴静脈内投与製剤であることから、ENCORE 試験は非盲検で実施された。酵素補充療法はゴーシェ病患者の標準治療として 20 年以上使用されており、また、イミグルセラゼは 1998 年に承認され長年の使用経験がある。ENCORE 試験では試験開始前に 3 年以上の酵素補充療法を受けている患者を対象としたことから、酵素補充療法の長期治療に忍容性がある患者が組み入れられていると考える。酵素補充療法でよく発現が認められる infusion associated reaction は、継続的な治療や点滴速度の変更により発現割合が低下することが報告されている¹¹⁶。以上より、イミグルセラゼで既に治療している患者が含まれていたこと、非盲検試験で実施されたことが、有害事象の発現割合に影響を与えた可能性があると考えられる。

機構は、国際共同第 III 相試験 (EDGE 試験) 及び海外臨床試験の有害事象の発現状況から、以下 1) ~5) の個別の事象等についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考える。

1) 催不整脈リスク

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 評価試験における高用量 (800 mg) 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ について、片側 95%信頼区間上限は 9.3 msec であり、ICH E14 ガイドラインに基づき陰性であった。しかしながら、薬物濃度-反応モデルから、血漿中本薬未変化体濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF、PR、及び QRS 間隔の平均変化の間に正の相関が認められた。本剤は CYP2D6 により高度に代謝され、一部 CYP3A によっても代謝されるため、顕著な薬物相互作用が生じる条件下では QTcF、PR、及び QRS 間隔延長の可能性が示唆された (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて」の項を参照)。

有害事象について、第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴において、心突然死、トルサード・ド・ポワンツ (TdP) は認められなかった。第 II/III 相試験の併合解析における本剤群の催不整脈に関連する事象¹¹⁷の発現割合は 3.8% (15/393 例) (第 II 相試験 2 例、ENGAGE 試験 3 例、ENCORE 試験 6 例、EDGE 試験 4 例) であった。事象別の発現例数は、二度房室ブロック/房室ブロック 1 例 (ENGAGE 試験)、二度房室ブロック 3 例 (ENGAGE 試験 1 例、ENCORE 試験 2 例)、心室性頻脈 3 例 (第 II 相試験 2 例、ENCORE 試験 1 例)、上室性頻脈 2 例 (EDGE 試験)、一度房室ブロック (ENCORE 試験)、洞房ブロック (ENCORE 試験)、上室性不整脈 (EDGE 試験)、心房頻脈 (EDGE 試験)、

¹¹⁵ 第 II 相試験では 12 ヶ月以内、ENGAGE 試験では 9 ヶ月以内、EDGE 試験では 9 ヶ月以内に酵素補充療法の治療歴がない患者を「酵素補充療法の治療歴なし」とした (第 II 相試験及び ENGAGE 試験は組み入れ基準と同様とした)。ENCORE 試験に組み入れられた患者及び EDGE 試験で「酵素補充療法の治療歴なし」に該当しない患者を「酵素補充療法による治療歴あり」とした。

¹¹⁶ Starzyk K, et al., *Mol Gen Metab*, 2007; 90: 157-63

¹¹⁷ 高位グループ用語 (HLGT) に属する 4 つの高位語 (HLT) 「心伝導障害」、「心拍障害」、「上室性不整脈」、並びに「心室性不整脈および心停止」下にある全ての事象

心室性期外収縮（ENCORE 試験）及び頻脈（ENGAGE 試験）各 1 例であった。このうち第二度房室ブロック 1 例、心室性頻脈 1 例以外は副作用と判断された。

催不整脈に関連する事象を発現した被験者のうち、事象発現時に CYP2D6 阻害薬、CYP3A 阻害薬又は QT 間隔を延長させる薬剤を併用していたのは、第二度房室ブロックを発現した ENCORE 試験の EM（強い CYP2D6 阻害薬）、心室性頻脈を発現した ENCORE 試験の IM（弱い CYP3A 阻害薬及び弱い CYP2D6/弱い CYP3A 阻害薬）、心室性頻脈を発現した第 II 相試験の EM（弱い CYP3A 阻害薬）、上室性頻脈を発現した EDGE 試験の EM（強い CYP3A 阻害薬/QT 間隔を延長させる薬剤）であった。このうち、心電図異常が認められたのは、第二度房室ブロックを発現した被験者（PR 間隔の異常）であった。

催不整脈に関連する事象のうち重篤な事象は、2 例（房室ブロック/第二度房室ブロック、心室性頻脈）に認められた。いずれの被験者も CYP2D6 表現型は EM であった。

房室ブロック/第二度房室ブロックが発現した被験者は、ENGAGE 試験の 23 歳外国人女性で長期投与期に 150 mg BID 投与され、第 413～416 日目に起立性のめまいが認められ、第 421 日目のホルター心電図により房室ブロック/第二度房室ブロックがみられた。いずれの事象も重症度は軽度で、副作用と判断された。第 434～442 日目まで本剤投与が中断されたが、その後は 50 mg BID に減量した後 100 mg BID に増量して投与は継続され、それ以降に事象の発現はなかった。当該被験者において併用薬はなく、事象発現時に QTcF、PR 及び QRS 間隔の異常所見も認められなかった。循環器専門医の評価では早朝の房室ブロック/第二度房室ブロックは夜間の迷走神経緊張の亢進と関連した生理現象であった可能性が高いとされた。当該被験者ではスクリーニング時に第一度房室ブロックと診断され、第 13 週の来院時のホルター心電図で第二度房室ブロックが認められたが、臨床的に意味のある事象と判断されなかった。

心室性頻脈を発現した被験者は第 II 相試験の 60 歳外国人男性で、第 1 日目の本剤 50 mg QD 投与 12 時間後にホルター心電図において無症候性で単形性の心室性頻脈の連発（3 融合、心拍数 155 bpm）がみられ、投与中止となった。事象の重症度は軽度で、副作用と判断された。事象発現後の心電図において第一度房室ブロック（PR 間隔 210～220 msec）が認められたが臨床的に意義がないとされ、それ以外は事象発現前と比べて心電図の変化はみられなかった。投与 24 時間後のホルター心電図では孤立性の心室性期外収縮のみがみられた。既往歴として心エコーで軽度の大動脈弁肥厚が認められた。初回投与の約 1 時間前に、心房性期外収縮及び心室性期外収縮がわずかにみられた。当該被験者において併用薬はなく、事象発現時に QTcF、PR 及び QRS 間隔の異常所見も認められなかった。

催不整脈に関連する事象のうち、投与中止に至った事象は心室性頻脈が発現した 2 例に認められた。当該 2 例はいずれも第 II 相試験の CYP2D6 表現型が EM の患者であり、本剤 50 mg を初回投与後に投与中止に至った。

1 例目は 56 歳外国人女性で、治験組入れ約 4 ヶ月前に実施した心エコーで僧帽弁逸脱がみられた。本剤 50 mg を初回投与後に 2 件の無症候性の非持続性心室性頻脈が発現したため投与中止に至った。1 件目は初回投与 6 時間後に無症候性の 4 心拍の非持続性心室性頻脈（心拍数 158 bpm）が、2 件目は初回投与 13 時間後に変行伝導を伴う遅い心室性頻脈（右脚ブロック形態を伴う非持続性心室性頻脈：心拍数 120 bpm）が発現したが、いずれも軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。最長かつ最速の連発は 13 心拍（心拍数 203 bpm）であった。

2例目は上述した重篤な心室性頻脈の事象を発現した被験者であった。いずれの症例においても本剤投与後に実施した心電図検査においても投与前と比較して臨床的意義のある変化はみられず、血漿中本薬未変化体濃度の変動に伴ってQTcF間隔が延長する傾向もみられなかった。

機構は、患者を対象とした臨床試験において、心電図異常が認められた被験者の詳細と不整脈に関連する有害事象の発現の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第II相試験¹¹⁸、ENGAGE試験¹¹⁹及びENCORE試験¹²⁰ではホルター心電図測定及びC_{max}時点における12誘導心電図測定を実施し、心電図評価は中央判読で行った。EDGE試験¹²¹ではホルター心電図測定及び12誘導心電図測定を同様に実施したが、心電図評価は機械判読で行った。第II相及び第III相の臨床試験において本剤が投与され心電図評価が行われた389例について、心電図パラメータの異常¹²²に該当する所見が認められた患者は28例(7.2%)であった。対照群(ENGAGE試験：プラセボ群、ENCORE試験：イミグルセラゼ群)ではいずれの指標においても異常が認められた被験者はいなかった。

QTcF間隔の異常に該当する所見の発現状況は表45のとおりであった。異常が認められた被験者のうち浮動性めまい、失神、SMQ「不整脈」に該当する有害事象はEDGE試験のEMの21歳日本人女性に認められた。浮動性めまい(第29日目、100mg BID投与)及び失神(第113日目、150mg BID投与)が認められ、失神は重篤な副作用と判断された(失神の詳細は、「2)失神」の項を参照)。浮動性めまいの発現当日や失神発現前の来院時(第99日目、150mg BID投与)において治験薬投与や血漿中本薬未変化体濃度に関連したQTc間隔の増加傾向は認められなかった。

表45 第II相及びIII相試験におけるQTcF間隔の異常に該当する所見の発現状況(12誘導心電図)

| 試験名 | 年齢 | 人種 | 性別 | CYP2D6表現型 | 発現時用法・用量 | 発現時期 | 投与後の時間(h) | ベースライン(msec) | 最大変化時の実測値(msec) | 最大変化時の変化量(msec) | 最大変化時のC _{max} (ng/mL) |
|--------------------|----|-------------------|----|-----------|------------|------------------|-----------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|
| EDGE ^{a)} | 51 | 外国人 | 女 | EM | 100 mg BID | 26週 | 1 | 462 | 502 | 40 | 10.2 ^{d)} |
| | 65 | 外国人 | 女 | EM | 50 mg BID | 1日目 | 2 | 463 | 483 | 19 | 50.5 ^{d)} |
| | 21 | 日本人 ^{b)} | 男 | IM | 50 mg BID | 2週 | 1 | 340 | 451 | 111 | 21.9 |
| | 21 | 日本人 ^{b)} | 女 | EM | 150 mg BID | 8週 | pre | 354 | 415 | 61 | 6.66 |
| | 35 | 外国人 ^{b)} | 男 | EM | 100 mg BID | 26週 | 2 | 363 | 435 | 72 | 13.8 |
| | 30 | 外国人 ^{b)} | 男 | EM | 50 mg BID | 2週 | 3 | 363 | 432 | 69 | 10.5 ^{d)} |
| | 24 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 2週 ^{c)} | 4 | 351 | 427 | 77 | 33.3 ^{d)} |
| | 26 | 外国人 | 女 | EM | 100 mg BID | 78週 | 3 | 379 | 441 | 62 | 18.9 ^{d)} |

- a) 心電図評価は機械判読で実施された。
b) PR間隔又はQRS間隔の異常も観察された。
c) 他の時期においても心電図異常が観察された。
d) 同時測定した血漿中本薬未変化体濃度のデータがないため、試験期間中の最高血漿中本薬未変化体濃度を記載した。

¹¹⁸ 第II相試験では12誘導心電図測定はスクリーニング時、治験薬投与後の1日目の投与0(pre)、1、2、3、4、6、12及び24時間後、10及び20日目並びに第13、39及び52週の投与0(pre)、1、2、3及び6時間後、30日目及び第26週の投与0(pre)、1、2、3、4、6及び12時間後、第65、78、91及び104週の投与0(pre)、1、2、3及び4時間後に、24時間ホルター心電図測定は第52週に実施された。

¹¹⁹ ENGAGE試験では12誘導心電図測定はスクリーニング時、治験薬投与後の1日目及び第39週の投与0(pre)、1、2、3及び4時間後、第4、13、26、41、43、45、47、52、65、78、91、104、117、130週の投与1、2、3及び4時間後、24時間ホルター心電図測定はスクリーニング時、第13週、52週に実施された。

¹²⁰ ENCORE試験では12誘導心電図測定はスクリーニング時、治験薬投与後の1日目、第13、26、39、52、65、78、91、104週の投与0(pre)、1、2、3及び4時間後、24時間ホルター心電図測定はスクリーニング時、第13週、65週に実施された。

¹²¹ EDGE試験では、12誘導心電図測定は日本人被験者では第1、2日目(投与0(pre)のみ)、第2、4、8、13、26、52、78週又は二重盲検期移行時、非日本人被験者では第1日目、第2、13、26、52、78週又は二重盲検期移行時の投与0(pre)、1、2、3及び4時間後に、24時間ホルター心電図測定はスクリーニング時、第78週又は二重盲検期移行時に実施された。

¹²² 事前に定めた異常所見の基準として、QRS間隔の異常はQRS間隔が120 msec以上、PR間隔の異常はPR間隔200 msec超及びベースラインから25%以上の増加、QTcF間隔の異常はQTcF間隔がベースラインで480 msec以下でかつ投与後に480 msec超又はベースラインからの60 msec超の増加と定義された。

PR 間隔の異常に該当する所見の発現状況は表 46 のとおりであった。PR 間隔の異常が認められた被験者のうち浮動性めまい、失神、SMQ「不整脈」に該当する有害事象は ENCORE 試験の 2 例に認められた。

1 例目は ENCORE 試験の EM の 69 歳外国人男性で、第二度房室ブロック（発現日は第 92 日目：50 mg BID）が PR 間隔の異常発生同日に認められた。当該被験者では全期間を通じて PR 間隔の延長が認められており、第 13 週の来院時のホルター心電図でモービッツ 1 型及び 2：1 房室ブロックが認められた。中央判読者は、ベースライン時でも PR 間隔の顕著な延長が認められていたため重度の房室伝導系疾患を合併していたと考え、PR 間隔延長や房室ブロックが本剤に起因するかどうか不明と判断した。当該被験者は事象発現時に強い CYP2D6 阻害薬を使用していた。

2 例目は EM の 35 歳外国人女性で、失神が第 105 日目（150 mg BID 投与）に認められた。失神発現後の来院時（第 114 日目、150 mg BID 投与）には、PR 間隔の増加傾向は認められなかった。

表 46 第 II 相及び III 相試験における PR 間隔の異常に該当する所見の発現状況（12 誘導心電図）

| 試験名 | 年齢 | 人種 | 性別 | CYP 2D6 表現型 | 発現時用法・用量 | 発現時期 | 投与後の時間 (h) | ベースライン (msec) | 最大変化時の実測値 (msec) | 最大変化時の変化量 (msec) | 最大変化時の C _{max} (ng/mL) |
|----------------------|----|-------------------|----|-------------|------------|--------------------|------------|---------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| ENCORE ^{a)} | 69 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 13 週 | 4 | 398 | 568 | 170 | 32.6 |
| | 35 | 外国人 | 女 | EM | 150 mg BID | 52 週 | 1 | 154 | 208 | 54 | 29.9 |
| | 20 | 外国人 | 女 | EM | 150 mg BID | 13 週 | pre | 137 | 206 | 69 | 23.7 |
| | 42 | 外国人 | 女 | IM | 100 mg BID | 52 週 ^{c)} | 2 | 155 | 205 | 50 | 40.4 |
| EDGE ^{a)} | 21 | 日本人 ^{b)} | 男 | IM | 50 mg QD | 1 日目 | 3 | 207 | 260 | 53 | 5.61 |
| | 33 | 外国人 | 女 | EM | 100 mg BID | 13 週 ^{c)} | 1, 2 | 120 | 220 | 100 | 20.8 |
| | 44 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 2 週 | 1 | 160 | 240 | 80 | 28.5 ^{d)} |

a) 心電図評価は ENCORE 試験では中央判読で、EDGE 試験では機械判読で実施された。

b) QTcF 間隔又は QRS 間隔の異常も観察された。

c) 他の時期においても心電図異常が観察された。

d) 同時測定した血漿中本薬未変化体濃度のデータがないため、試験期間中の最高血漿中本薬未変化体濃度を記載した。

QRS 間隔の異常に該当する所見の発現状況は表 47 のとおりであった。循環器専門医により読み違えと判断された 2 例を除く被験者のうち、浮動性めまい、失神、SMQ「不整脈」に該当する有害事象は、EDGE 試験の EM の 21 歳日本人女性（前述の QTcF 間隔の異常が認められた症例）及び EDGE 試験の EM の 46 歳外国人男性 1 例に認められた。EM の 46 歳外国人男性では第 13 週の 100 mg BID 投与前に QRS 間隔の異常が認められ、浮動性めまいが第 2 日目の 50 mg BID 投与時に認められたが、浮動性めまい発現前後の来院（第 1 日目及び第 15 日目、50 mg BID 投与）では心電図異常は認められなかった。

表 47 第 II 相及び III 相試験における QRS 間隔の異常に該当する所見の発現状況 (12 誘導心電図)

| 試験名 | 年齢 | 人種 | 性別 | CYP 2D6 表現型 | 発現時用法・用量 | 発現時期 | 投与後の時間 (h) | ベースライン (msec) | 最大変化時の実測値 (msec) | 最大変化時の変化量 (msec) | 最大変化時の C _{max} (ng/mL) |
|----------------------|-----|-------------------|----|-------------|------------|-----------------------|-----------------|-------------------|------------------|--------------------|---------------------------------|
| ENGAGE ^{a)} | 31 | 外国人 | 男 | EM | 150 mg BID | 143 週 | 3 | 104 | 120 | 16 | 24.7 ^{e)} |
| | 24 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 4 週 ^{e)} | 2 | 106 | 127 | 21 | 21.7 |
| ENCORE ^{a)} | 54 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 1 日目 ^{e)} | 4 | 105 | 122 | 17 | 4.82 |
| EDGE ^{a)} | 21 | 日本人 ^{b)} | 男 | IM | 50 mg BID | 2 週 ^{e)} | pre | 67 | 240 | 173 | 6.42 |
| | 21 | 日本人 ^{b)} | 女 | EM | 50 mg QD | 1 日目 | 1 | 120 | 120 | 0 | 7.84 |
| | | | | | 50 mg BID | 2 週 | pre, 1, 2, 3, 4 | | | | |
| | 35 | 外国人 ^{b)} | 男 | EM | 50 mg BID | 1 日目 | 1, 2, 3, 4 | 113 | 120 | 7 | 2.64 |
| | 30 | 外国人 ^{b)} | 男 | EM | 50 mg BID | 1 日目 | 4 | 100 | 120 | 20 | 10.5 ^{e)} |
| | 33 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 52 週 ^{e)} | 1 | 113 | 129 | 16 | 29.1 ^{e)} |
| | 33 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 13、26 週 ^{e)} | 1 | 113 | 126 | 13 | 6.43 |
| | 46 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 13 週 | pre | 101 | 122 | 21 | 2.03 |
| | 34 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 26 週 ^{e)} | 1 | 106 | 134 | 28 | 28.8 ^{e)} |
| | 49 | 外国人 | 女 | EM | 50 mg BID | 2 週 | 2 | 80 | 120 | 40 | 11.6 |
| | | | | | 100 mg BID | 26 週 | 1 | | 120 | 40 | 59.6 ^{e)} |
| | 64 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 26 週 | pre | 100 | 120 | 20 | 16.8 ^{e)} |
| | 44 | 外国人 | 女 | EM | 100 mg BID | 26 週 ^{e)} | 1 | 103 | 134 | 31 | 34.7 ^{e)} |
| | 45 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 2 週 ^{e)} | 3 | 133 | 141 | 8 | 18.0 ^{e)} |
| | 54 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 13 週 | pre, 1 | 117 | 120 | 3 | 12.1 |
| 19 | 外国人 | 男 | EM | 100 mg BID | 6 週 | pre | 100 | 100 ^{d)} | 0 | 6.32 | |
| 22 | 外国人 | 男 | EM | 50 mg BID | 2 週 | 4 | 106 | 112 ^{d)} | 6 | 37.9 ^{e)} | |

- a) 心電図評価は ENGAGE 試験及び ENCORE 試験では中央判読で、EDGE 試験では機械判読で実施された。
 b) QTcF 間隔又は PR 間隔の異常も観察された。
 c) 他の時期においても心電図異常が観察された。
 d) 循環器専門医により読み違えと判断され再判定された後の値 (再判定前は 19 歳男性では 124 msec、22 歳男性では 122 msec)
 e) 同時測定した血漿中本薬未変化体濃度のデータがないため、試験期間中の最高血漿中本薬未変化体濃度を記載した。

以上より、心電図異常が認められた被験者の多くは浮動性めまい、失神、SMQ「不整脈」に該当する有害事象の発現は認められず、有害事象と心電図異常の関連もなかった。したがって、QT/QTc 評価試験で実施した薬物濃度-反応モデル及び PBPK モデルの結果に基づき、併用薬の使用について注意喚起することで、本剤曝露量を臨床試験で安全性及び有効性を示した範囲内に維持することができると考え、血漿中本薬未変化体濃度が著しく高くなる場合 (例えば、複数の薬剤による相互作用の場合) の薬物相互作用に関する注意喚起をすることとした。また、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤についても注意喚起をすることとした。

機構は、投与開始時及び投与中の定期的な心電図検査の必要性及び本薬の薬物動態に影響のある併用薬の変更時に心電図検査を実施する必要性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。器質的心疾患、心筋梗塞、うっ血性心不全、不整脈を有する患者は臨床試験で検討されていない。したがって、心疾患 (うっ血性心不全、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、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) 抗不整脈薬を併用している患者では本剤の使用は避けることが適切と考える。また、軽度の心所見/症状を有する患者には、本剤を慎重に投与すべきと考える。QT/QTc 評価試験の 800 mg 投与時に QT 延長作用は陰性であり、投与対象として CYP2D6 表現型が IM 及び EM のみが推奨されると考えるため、本剤の薬物動態に重大な影響がある可能性のある併用薬との相互作用について添付文書に注意喚起することで対応可能と考える。したがって、本剤投与中及び本薬の薬物動態に影響のある併用薬の変更時に心電図モニタリングを実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤800 mg単回投与時ではICH E14ガイドラインに基づき陰性であったが、血漿中本薬未変化体濃度の増加に伴いQTcF、PR及びQRS間隔が増大する可能性が示唆されている。第II及びIII相試験では定期的に詳細な心電図検査を実施しており、本剤群で房室ブロック等を含む催不整脈に関連する事象の発現や心電図異常が、CYP2D6の表現型がEMの患者においても認められている。市販後には臨床試験で検討されていない幅広い患者層に投与され、種々の薬剤が併用される可能性もあることから、QT/QTc評価試験における高用量投与時の曝露量を超える状況となり、著明なQTcF間隔の延長や、房室ブロックが発現する可能性も否定できない。したがって、投与対象、併用薬との薬物相互作用の注意喚起だけでなく、本剤使用時の心電図検査の実施について適切に注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後において引き続き催不整脈リスク（併用薬との関係も含む）に関して情報収集する必要がある。なお、添付文書における催不整脈リスクに関する注意喚起の内容等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 失神

申請者は、以下のように説明している。第II/III相試験の併合解析¹⁴における本剤群の失神の有害事象の発現割合は2.0% (8/393例) (ENCORE試験4例、EDGE試験4例)であった。CYP2D6表現型別ではPMに1例 (50 mg QD (軽度))、EMに7例 (100 mg BID 4例 (軽度1例、中等度2例、重度1例)、150 mg BID 3例 (重度)) 認められた。いずれも女性に認められ、そのうち5例の事象が重篤な有害事象と判断され、5例の重篤な事象のうち3例では副作用と判断された。

失神を発現した被験者のうち、事象発現時にCYP2D6阻害薬、CYP3A阻害薬又はQT間隔を延長させる薬剤を併用していたのは、ENCORE試験のEMの3例 (弱いCYP2D6/弱いCYP3A阻害薬、弱いCYP3A阻害薬、弱いCYP2D6阻害薬)、EDGE試験のPMの1例 (弱いCYP2D6/弱いCYP3A阻害薬)、EDGE試験のEMの1例 (弱いCYP2D6阻害薬/QT間隔を延長させる薬剤)であった。このうち、心電図異常が認められたのは、ENCORE試験の弱いCYP2D6/弱いCYP3A阻害薬を併用した被験者 (PR間隔の異常)であった。

EDGE試験において、失神が認められた本剤群4例のうち1例は日本人で重篤な有害事象とされた。当該症例はEMの27歳女性で、150 mg BID投与中の第113日目に立ち上がった際に強い胸部不快感と息切れが認められ、突然意識が消失したが、2分後に処置なく意識を取り戻した。救急搬送されたときの心電図は正常であり、血圧は132/83 mmHg、心拍数は98 bpmであった。重症度は重度で、副作用と判断された。その後も症状はなく、事象発現6日後の心電図も正常であった。当該症例では失神の事象発現後、第149日目以降に本剤の用量を150 mg BIDから50 mg BIDに減量し、その後再度100 mg BIDに増量された。当該症例はスクリーニング時のホルター心電図は正常であり、第1日目及び第2週にQRS間隔の異常並びに第8週にQTcF間隔の異常が認められたが、いずれの心電図異常も臨床的に意義のある所見とはみなされなかった (「1) 催不整脈リスク」の項を参照)。

残りの3例のうち1例はCYP2D6表現型がPMの患者であったが、3例のいずれも本質的には血管迷走神経性であり、素因となる危険因子 (空腹状態、降圧薬、未治療低血圧症及び脱水) を伴っていた。当該3例において心電図異常は認められなかった。EDGE試験で失神が認められた4例のいずれの症例においても事象発現後に行われた心電図検査、コンピューター断層撮影法 (CT) スキャン及びX線等の検査において、失神を引き起こす可能性のある要因は示されなかった。

ENCORE試験の主要解析期において失神は本剤群の106例中3例 (3%)に認められたのに対し、イミグルセラゼ群では認められなかった (0/53例)。失神が認められた3例はいずれもCYP2D6

表現型はEMであった。本剤群の3例に認められた失神は、全て発症リスク要因（空腹、採血、疼痛）を伴っており、治験担当医師により血管迷走神経性失神と判断された。また、循環器専門医による評価でも、いずれの失神も心原性を支持するような証拠はなく、血管迷走神経性失神と判断された。3例中1例（35歳白人女性）において、失神は第105日目に認められ、第52週の本剤投与1及び2時間後にPR間隔の異常（PR間隔がベースラインから32.5～35.1%増加、PR間隔は204～208 msec）が認められた。

失神が認められた8例において本剤の投与開始からの日数や直前の投与からの時間に一定のパターンは認められず、心伝導やリズム障害に関連する有害事象の発現はなかった。失神の発現により治験薬投与を中止した患者はいなかった。心エコーについて、ENGAGE及びENCORE試験では投与後の心エコーデータを収集したが、問題となる副作用は認められなかった。

以上より、原因が報告されていない1件の事象（EDGE試験の1例目）を除き、臨床試験で認められた失神は血管迷走神経性であり、素因となる危険因子（すなわち、採血、空腹状態及び疼痛）を伴っていた。事象発現後の診断的検査の一部として得られる心電図検査結果では、失神の原因となる可能性のある不整脈は見られなかった。したがって、心電図所見と失神との関連性はないものと考ええる。

機構は、重篤な失神が認められており、本剤はQTcF間隔の延長作用を有すること、臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後において引き続き失神に関して情報収集する必要があると考える。

3) 消化器症状

申請者は、以下のように説明している。第II/III相試験の併合解析¹⁴における発現時用量別の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現状況は表48のとおりであった。発現時用量別で用量の増加に伴い発現割合は増加したが、100人年あたりの発現件数は用量の増加に伴い増加する傾向は認められなかった。

表 48 第II/III相試験の併合解析における発現時用量別の胃腸障害の有害事象の発現状況

| SOC 「胃腸障害」 | 50 mg BID (n=391) | 100 mg BID (n=319) | 150 mg BID (n=98) | 全用量 (n=393) |
|---------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 有害事象 | 67 (17.1) 89 | 93 (29.2) 59 | 35 (35.7) 74 | 163 (41.5) 72 |
| 軽度 | 56 (14.3) 68 | 76 (23.8) 44 | 30 (30.6) 54 | 143 (36.4) 53 |
| 中等度 | 18 (4.6) 20 | 28 (8.8) 14 | 16 (16.3) 19 | 52 (13.2) 17 |
| 重度 | 2 (0.5) 2 | 5 (1.6) 2 | 2 (2.0) 2 | 10 (2.5) 2 |

発現例数（発現割合%）100人年あたりの発現件数

主な事象は下痢、上腹部痛、悪心、消化不良、腹痛、便秘又は逆流性胃腸炎であり、これらの事象は126例に246件認められた。大部分は軽度であり、本剤投与後6ヵ月以内に発現した。下痢の多くは一過性であった（中央値は3日）。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

4) 神経系症状

申請者は、以下のように説明している。第II/III相試験の併合解析¹¹⁴における発現時用量別の器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現状況は表49のとおりであった。用量の増加に伴い発現割合は増加したが、100人年あたりの発現件数は用量の増加に伴い増加する傾向は認められなかった。事象の多くは頭痛又は浮動性めまいであり、いずれの事象も多くは軽度であった。

表 49 第 II/III 相試験の併合解析における発現時用量別の神経系障害の有害事象の発現状況

| SOC 「神経系障害」 | 50 mg BID (n=391) | 100 mg BID (n=319) | 150 mg BID (n=98) | 全用量 (n=393) |
|----------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 有害事象 | 61 (15.6) 76 | 66 (20.7) 43 | 33 (33.7) 48 | 126 (32.1) 54 |
| 軽度 | 56 (14.3) 66 | 51 (16.0) 30 | 26 (26.5) 35 | 111 (28.2) 42 |
| 中等度 | 9 (2.3) 8 | 22 (6.9) 11 | 6 (6.1) 7 | 35 (8.9) 10 |
| 重度 | 2 (0.5) 2 | 3 (0.9) 1 | 6 (6.1) 5 | 10 (2.5) 2 |

発現例数 (発現割合%) 100人年あたりの発現件数

これらの事象は投与開始6ヵ月以内に主に報告された。また、頭痛の発現頻度に経時的な増加は認められなかった。浮動性めまいは、心原性によるものではなく、患者の約半数で投与開始1ヵ月以内に認められ、38例中14例は投与の最初の1週間以内に発現した。残りの患者は初回投与後46～812日間に発現した。浮動性めまいの有害事象が認められた2例に、臨床的に意味のある可能性のある心電図所見が認められたが、いずれの患者においても心伝導又はリズム障害に関連する有害事象は認められなかった。事象の発現期間は38例のうち多くの患者では1週間未満であり、開始日及び終了日が判明している事象の発現期間は1～112日の範囲であった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後において引き続き神経系障害に関して情報収集する必要があると考える。

5) CYP2D6表現型別の安全性について

第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴における CYP2D6 の表現型別の有害事象の発現割合は表 50 のとおりであった。有害事象の発現割合は、EM で 87.7% (272/310 例)、IM で 73.5% (36/49 例)、PM で 78.6% (11/14 例) であり、PM において発現割合が増加する傾向は認められなかった。PM は、50 mg BID 又はより低用量を投与され、URM の多くは 150 mg BID まで増量された。IM の発現時用量別の有害事象の発現割合は、50 mg BID で 67.3% (33/49 例)、100 mg BID で 63.2% (12/19 例) と、100 mg BID 投与時に有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。EM の発現時用量別の有害事象の発現割合は、50 mg BID で 41.2% (127/308 例)、100 mg BID で 73.4% (207/282 例) と、100 mg BID 投与時に発現割合が高かったが、100 人年あたりの発現件数は 50 mg BID で 520 件、100 mg BID で 362 件と 100 mg BID で高くなることはなかった。URM 及び表現型が判別不能の患者では例数が少なかった。

表 50 第 II/III 相試験の併合解析における CYP2D6 表現型別及び発現時用量別の有害事象の発現状況

| | | PM | IM | EM | URM | 不明 ^{a)} | 全体 |
|------------|---------|---------------|---------------|----------------|---------------|------------------|----------------|
| 全用量 | 例数 | n=14 | n=49 | n=310 | n=9 | n=5 | n=393 |
| | 有害事象 | 11 (78.6) 571 | 36 (73.5) 526 | 272 (87.7) 418 | 9 (100) 715 | 4 (80.0) 352 | 334 (85.0) 437 |
| | 副作用 | 5 (35.7) 187 | 13 (26.5) 86 | 134 (43.2) 74 | 5 (55.6) 246 | 2 (40.0) 117 | 159 (40.5) 83 |
| | 重篤な有害事象 | 1 (7.1) 5 | 7 (14.3) 14 | 27 (8.7) 8 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 35 (8.9) 8 |
| 50 mg BID | 例数 | n=14 | n=49 | n=308 | n=9 | n=5 | n=391 |
| | 有害事象 | 11 (78.6) 573 | 33 (67.3) 571 | 127 (41.2) 520 | 5 (55.6) 1477 | 4 (80.0) 714 | 181 (46.3) 547 |
| | 副作用 | 5 (35.7) 194 | 12 (24.5) 117 | 56 (18.2) 144 | 3 (33.3) 682 | 1 (20.0) 204 | 77 (19.7) 149 |
| | 重篤な有害事象 | 1 (7.1) 5 | 6 (12.2) 20 | 4 (1.3) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 11 (2.8) 9 |
| 100 mg BID | 例数 | n=0 | n=19 | n=282 | n=9 | n=3 | n=319 |
| | 有害事象 | 0 (0.0) 0 | 12 (63.2) 413 | 207 (73.4) 362 | 6 (66.7) 810 | 0 (0.0) 0 | 225 (70.5) 364 |
| | 副作用 | 0 (0.0) 0 | 2 (10.5) 37 | 81 (28.7) 55 | 3 (33.3) 187 | 0 (0.0) 0 | 86 (27.0) 55 |
| | 重篤な有害事象 | 0 (0.0) 0 | 1 (5.3) 6 | 11 (3.9) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 12 (3.8) 5 |
| 150 mg BID | 例数 | n=0 | n=1 | n=88 | n=6 | n=1 | n=98 |
| | 有害事象 | 0 (0.0) 0 | 1 (100) 270 | 69 (78.4) 405 | 5 (83.3) 534 | 1 (100) 4000 | 78 (79.6) 413 |
| | 副作用 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 29 (33.0) 60 | 4 (66.7) 203 | 1 (100) 4000 | 34 (34.7) 71 |
| | 重篤な有害事象 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 9 (10.2) 11 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 9 (9.2) 10 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

a) CYP2D6 遺伝子検査で「判別不能」と報告された患者

第 II/III 相試験の併合解析における有害事象の重症度別の発現状況は表 51 のとおりであった。発現時用量がいずれの用量においても EM と比較して、他の CYP2D6 表現型において重度の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

表 51 第 II/III 相試験の併合解析における CYP2D6 表現型別及び発現時用量別の有害事象の発現状況 (重症度)

| | | PM | IM | EM | URM | 不明 ^{a)} | 全体 |
|------------|-----|--------------|---------------|----------------|---------------|------------------|----------------|
| 全用量 | 例数 | n=14 | n=49 | n=310 | n=9 | n=5 | n=393 |
| | 軽度 | 9 (64.3) 404 | 33 (67.3) 374 | 252 (81.3) 316 | 8 (88.9) 439 | 4 (80.0) 293 | 308 (78.4) 325 |
| | 中等度 | 6 (42.9) 148 | 23 (46.9) 138 | 130 (41.9) 89 | 8 (88.9) 253 | 2 (40.0) 59 | 171 (43.5) 99 |
| | 重度 | 3 (21.4) 20 | 7 (14.3) 14 | 34 (11.0) 12 | 1 (11.1) 22 | 0 (0.0) 0 | 45 (11.5) 13 |
| 50 mg BID | 例数 | n=14 | n=49 | n=308 | n=9 | n=5 | n=391 |
| | 軽度 | 9 (64.3) 394 | 29 (59.2) 424 | 111 (36.0) 416 | 4 (44.4) 1023 | 3 (60.0) 612 | 157 (40.2) 420 |
| | 中等度 | 6 (42.9) 158 | 17 (34.7) 123 | 40 (13.0) 86 | 3 (33.3) 455 | 1 (20.0) 102 | 67 (17.1) 108 |
| | 重度 | 3 (21.4) 21 | 7 (14.3) 23 | 8 (2.6) 18 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 18 (4.6) 19 |
| 100 mg BID | 例数 | n=0 | n=19 | n=282 | n=9 | n=3 | n=319 |
| | 軽度 | 0 (0.0) 0 | 11 (57.9) 265 | 187 (66.3) 269 | 5 (55.6) 436 | 0 (0.0) 0 | 203 (63.6) 267 |
| | 中等度 | 0 (0.0) 0 | 6 (31.6) 148 | 92 (32.6) 86 | 5 (55.6) 312 | 0 (0.0) 0 | 103 (32.3) 91 |
| | 重度 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 13 (4.6) 6 | 1 (11.1) 62 | 0 (0.0) 0 | 14 (4.4) 7 |
| 150 mg BID | 例数 | n=0 | n=1 | n=88 | n=6 | n=1 | n=98 |
| | 軽度 | 0 (0.0) 0 | 1 (100) 270 | 61 (69.3) 300 | 3 (50.0) 331 | 1 (100) 2000 | 68 (69.4) 300 |
| | 中等度 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 27 (30.7) 86 | 5 (83.3) 192 | 1 (100) 2000 | 35 (35.7) 95 |
| | 重度 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 13 (14.8) 19 | 1 (16.7) 11 | 0 (0.0) 0 | 14 (14.3) 18 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

a) CYP2D6 遺伝子検査で「判別不能」と報告された患者

第 II 相及び第 III 相試験における曝露量 (C_{max} 、 AUC_{τ} 、トラフ値) の上位 10% の被験者 (69 例) の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであった。曝露量の上位 10% の被験者において全体集団より発現割合が高くなった有害事象の器官別大分類 (事象名) は、胃腸障害 (悪心、下痢、上腹部痛)、皮膚および皮下組織障害 (ざ瘡)、神経系障害 (頭痛、浮動性めまい、失神)、筋骨格系および結合組織障害 (関節痛、関節硬直、筋痙縮、骨痛)、一般・全身障害および投与部位の状態 (疲労) 等であった。その他の事象については全体の有害事象と大きな違いはなかった。

表 52 第 II 相及び第 III 相試験における曝露量の上位 10%^{a)}の被験者における有害事象の発現状況

| | C _{max} | AUC _t | トラフ値 | いずれか ^{b)} | 全体 |
|----------|------------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|
| 例数 | n=53 | n=3 | n=32 | n=69 | n=393 |
| すべての有害事象 | 44 (83.0) 659 | 3 (100) 1128 | 28 (87.5) 661 | 57 (82.6) 588 | 334 (85.0) 437 |
| 重篤な有害事象 | 7 (13.2) 9 | 0 (0.0) 0 | 5 (15.6) 10 | 11 (15.9) 11 | 35 (8.9) 8 |

発現例数（発現割合）100人年あたりの発現件数

a) C_{max}の上位10%は67.4 ng/mLを少なくとも1回、AUC_tの上位10%は459.1 ng·h/mLを少なくとも2回、トラフ値の上位10%は19.9 ng/mLを少なくとも2回超えた患者とした

b) C_{max}、AUC_t又はトラフ値のいずれかの基準に該当する場合

機構は、以下のように考える。発現時用量別の有害事象の発現割合について、EM及びIMのいずれにおいても100人年あたりの発現件数が用量の増加とともに多くなる傾向は認められていない。しかしながら、全用量ではEM、IM、PMと曝露量が増大すると思われる患者層にともない100人年あたりの発現件数が増加している。臨床試験での検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続きCYP2D6表現型毎の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、他の病型のゴーシェ病及び小児における開発予定、並びに効能・効果の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ゴーシェ病は神経症状の有無と重症度によりI、II及びIII型に分類され、そのうちII型及びIII型は神経症状を伴うことが特徴である。ゴーシェ病II型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り、ゴーシェ病III型は慢性神経障害型で、後期乳児期以降に発現し、早期成人期まで生存する可能性がある²と報告されている²。

本邦において、ゴーシェ病の治療としては酵素補充療法が行われており、「イミグルセラゼ（遺伝子組換え）」が1998年3月、「ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）」が2014年7月に承認され、小児を含むI、II及びIII型すべての患者に使用可能である。

ゴーシェ病I型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り¹²³、北米、南米及び欧州の白人が多数を占める International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry においてゴーシェ病患者の90%超がゴーシェ病I型であった¹²⁴。一方、日本人における病型別の患者の割合はI型41.9%、II型24.0%、III型34.1%との報告がある¹²⁵。

国内外の患者を対象とした本剤の臨床試験では、すべて成人のゴーシェ病I型患者を対象に実施したため、I型以外の他の病型の患者や小児患者での使用経験はない。本剤は排出トランスポーターであるP-糖タンパク質(P-gp)の基質であることから、血液脳関門はほとんど通過しないと考えられる。したがって、ゴーシェ病の神経症状に対して有効性は認められないと考えることから、現時点では神経症状を有するII型及びIII型の患者に対して開発を行う計画はない。したがって、現時点における効能・効果はゴーシェ病I型のみとすることとした。小児の開発に関しては、海外において成人のゴーシェ病I型に対する効能取得後の製造販売後に臨床試験の実施を検討しており、本邦においても当該臨床試験の状況を確認しながら、本邦の医療ニーズ及び試験の実施可能性を考慮して開発を検討することを予定している。なお、本邦においてイミグルセラゼ（遺伝子組換え）

¹²³ Grabowski GA, *Genet Test*, 1997; 1(1): 5-12

¹²⁴ Charrow J, et al., *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2835-43

¹²⁵ 井田博幸. ライソゾーム病—最新の病態、診断、治療の進歩—. 衛藤義勝編. 診断と治療社. 東京. 2011;144-8

で治療しているゴーシェ病 I 型患者のうち成人が 91%であった¹²⁶ことから、本邦におけるゴーシェ病 I 型の成人患者は 49 例程度と推定される。

機構は、本剤の使用方法として、酵素補充療法との併用を想定しているのか説明するとともに、想定される場合は併用時の安全性及び有効性について注意喚起の必要性を含めて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の開発段階において、酵素補充療法との併用における有効性及び安全性の検討は行っておらず、市販後においても併用は想定していない。したがって、添付文書にイミグルセラゼ（遺伝子組換え）等の酵素補充療法との併用の経験はないことを注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床開発においてはゴーシェ病 I 型のみで実施されており、II 型及び III 型患者での使用経験はないことから、現時点において申請者が提案している効能・効果で大きな問題はないと考える。しかしながら、本邦では諸外国に比してゴーシェ病 II 型及び III 型患者の割合が相対的に高く、既存の酵素補充療法は本邦ではすべての病型を対象として承認されている。薬理学的機序からは神経症状以外の全身症状について、本剤の有効性が期待できる可能性もあると考えられることから、市販後の医療現場におけるニーズに応じて他の病型の開発の必要性を検討する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) トラフ値による影響について

機構は、国内外の臨床試験ではいずれも血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値に基づき本剤の用量を決定していたことから、有効性及び安全性の観点からトラフ値を基準に本剤の用法・用量を調節する必要がないと考える理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 I 相反復投与試験（GZGD00204）成績より、本剤 350 mg BID が投与された 8 例中 5 例の被験者に悪心又は嘔吐の胃腸症状、浮動性めまいや頭痛の神経系症状に関連した有害事象が認められ投与中止に至ったことから、本剤反復投与（12 日間）の最大耐量は 200 mg BID と判断した。

健康被験者に本剤を 12 日間反復投与した 12 日目の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値（50 mg BID : 1.6 ng/mL、200 mg BID : 24.8 ng/mL、350 mg BID : 33.8 ng/mL）について検討し、50 mg BID 投与におけるトラフ値がグルコシルセラミド合成酵素に対する IC₅₀ 値付近（7.9 ng/mL : 4.2.1.1-2）になると想定された。

したがって、患者を対象とした第 II 相試験¹²⁷以降では、開始用量を 50 mg BID とし、目標トラフ値を 5 ng/mL と設定した。未治療患者を対象としたプラセボ対照の第 III 相試験（ENGAGE）では 50 mg BID で投与を開始し、トラフ値が 5 ng/mL 未満の場合は 100 mg BID に増量し、5 ng/mL 以上の場合は 50 mg BID の用量を継続した¹²⁸。酵素補充療法の治療歴のある患者を対象としたイミグルセラゼ対照の第 III 相試験（ENCORE）では、トラフ値が 5 ng/mL 未満の場合は 150 mg BID

¹²⁶ ジェンザイム・ジャパン株式会社 社内資料

¹²⁷ 第 II 相試験の本剤群において、50 mg BID が継続投与されたのは 6 例（EM : 5 例、PM : 1 例）、100 mg BID が継続投与されたのは 18 例（EM）であった。

¹²⁸ ENGAGE 試験（FAS）の本剤群において、50 mg BID が継続投与されたのは 3 例（EM : 2 例、IM : 1 例）、100 mg BID が継続投与されたのは 17 例（EM : 16 例、URM : 1 例）であった。

まで増量可能とした¹²⁹。国際共同第 III 相試験 (EDGE) では、酵素補充療法の治療歴の有無に関わらず組入れ可能とし、50 mg BID で投与を開始し (日本人では 1 日目のみ 50 mg QD)、トラフ値が 5 ng/mL 未満の場合は 100 mg BID に増量し、5 ng/mL 以上の場合は 50 mg BID の用量を継続し、その後はトラフ値により用量調節を可能とした¹³⁰。

臨床試験ではトラフ値により本剤の用法・用量を決定したが、トラフ値が有効性に影響するかどうかを検討した (表 53)。ENGAGE 試験 (FAS) 及び ENCORE 試験 (PPS) では、100 mg BID が継続投与された CYP2D6 表現型が EM の患者においてトラフ値が 5 ng/mL 未満及び 5 ng/mL 以上のいずれの集団においてもベースラインの値は類似しており、各試験の評価時期 (第 39 週及び第 52 週) においても 5 ng/mL 未満群と 5 ng/mL 以上群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 53 第 III 相試験で 100 mg BID が継続投与された CYP2D6 表現型が EM の患者におけるトラフ値別の有効性の結果

| | | 5 ng/mL 未満 (n=8) | | 5 ng/mL 以上 (n=8) | | |
|----------------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|---------|
| | | ベースライン | 第 39 週時 | 変化量 | ベースライン | 第 39 週時 |
| ENGAGE 試験 | ヘモグロビン (g/dL) | ベースライン | 11.594±2.088 | | 12.038±1.598 | |
| | | 第 39 週時 | 12.056±1.683 | | 13.181±1.388 | |
| | | 変化量 | 0.463±1.005 | | 1.144±0.929 | |
| | 血小板 (10 ³ /μL) | ベースライン | 75.000±14.059 | | 72.750±17.815 | |
| | | 第 39 週時 | 100.563±34.764 | | 94.500±24.324 | |
| | | 変化率 (%) | 32.629±36.727 | | 31.056±30.072 | |
| | 脾容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 14.084±6.738 | | 14.711±5.545 | |
| | | 第 39 週時 | 10.308±4.254 | | 10.964±5.591 | |
| | | 変化率 (%) | -24.504±10.641 | | -27.584±12.618 | |
| 肝容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 1.478±0.345 | | 1.478±0.349 | | |
| | 第 39 週時 | 1.371±0.244 | | 1.365±0.270 | | |
| | 変化率 (%) | -6.025±7.712 | | -6.896±5.156 | | |
| ENCORE 試験 | ヘモグロビン (g/dL) | ベースライン | 5 ng/mL 未満 (n=8) | | 5 ng/mL 以上 (n=21) | |
| | | 第 52 週時 | 12.850±1.143 | | 13.802±1.317 | |
| | | 変化量 | -0.125±0.876 | | -0.198±0.710 | |
| | 血小板 (10 ³ /μL) | ベースライン | 204.375±69.573 | | 247.405±110.301 | |
| | | 第 52 週時 | 200.438±60.868 | | 259.929±110.370 | |
| | | 変化率 (%) | 1.700±18.941 | | 6.283±15.445 | |
| | 脾容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 3.774±2.370 | | 3.158±1.477 | |
| | | 第 52 週時 | 3.530±2.357 | | 3.048±1.521 | |
| | | 変化率 (%) | -4.988±14.026 | | -5.202±11.585 | |
| | 肝容積 (MN ^{a)}) | ベースライン | 0.928±0.131 | | 0.955±0.209 | |
| | | 第 52 週時 | 1.019±0.114 | | 0.961±0.219 | |
| | | 変化率 (%) | 10.568±10.896 | | 0.699±7.411 | |

平均値±標準偏差

a) MRI により測定された容積を用いて以下の式により算出された (脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)、肝容積 (MN) = 肝容積 (cc) / (体重 (kg) × 25))

EDGE 試験の非盲検導入期において、ゴーシェ病の治療基準の達成 (5 項目全部) が認められた割合は、全集団では 5 ng/mL 未満は 84% (58/69 例)、5 ng/mL 以上は 82% (78/95 例)、不明は 1/1 例

¹²⁹ ENCORE 試験 (PPS) の本剤群において、50 mg BID が継続投与されたのは 19 例 (EM : 10 例、IM : 5 例、PM : 4 例)、100 mg BID が継続投与されたのは 33 例 (EM : 29 例、IM : 4 例)、150 mg BID が継続投与されたのは 47 例 (EM : 40 例、IM : 1 例、URM : 4 例、不明 2 例) であった。ENCORE 試験 (FAS) の本剤群において、50 mg BID が継続投与されたのは 21 例 (EM : 10 例、IM : 7 例、PM : 4 例)、100 mg BID が継続投与されたのは 35 例 (EM : 31 例、IM : 4 例)、150 mg BID が継続投与されたのは 50 例 (EM : 43 例、IM : 1 例、URM : 4 例、不明 : 2 例) であった。

¹³⁰ EDGE 試験の本剤群において、50 mg BID が継続投与されたのは 20 例 (EM : 4 例、IM : 12 例 (うち日本人 2 例)、PM : 4 例)、100 mg BID が継続投与されたのは 115 例 (EM : 100 例 (うち日本人 2 例)、IM : 7 例 (うち日本人 1 例)、URM : 3 例、不明 : 5 例)、150 mg BID/100 mg BID 群は 7 例 (EM : 6 例 (うち日本人 3 例)、不明 : 1 例 (日本人))、その他の用量群は 28 例 (EM : 21 例 (うち日本人 1 例)、IM : 4 例、PM : 3 例) であった。なお、その他の用量群は、治験実施計画書に基づいて 50 mg BID の継続投与、100 mg BID への増量、又は 150 mg BID への増量後 100 mg BID への減量とする以外の用量調節が行われた患者を示す。

であった。日本人集団ではいずれの被験者（5 ng/mL未満は3例、5 ng/mL以上は7例）においてもゴーシェ病の治療基準（5項目全部）を達成した。

以上より、第II相及び第III相試験では50 mg BIDから開始しトラフ値に基づき用量調節したが、トラフ値が5 ng/mL未満、5 ng/mL以上の層において有効性に臨床的に意味のある違いは認められなかったことから、有効性の観点からはトラフ値に基づく用量調節は不要と考える。

トラフ値別の安全性の結果は表54のとおりであった。ENGAGE試験で100 mg BIDが継続投与されたCYP2D6表現型がEMの患者における有害事象及び副作用の発現割合は、5 ng/mL未満より5 ng/mL以上で高かったが、重篤な有害事象は認められなかった。発現割合に差が認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり、5 ng/mL未満25.0%（2/8例）、5 ng/mL以上62.5%（5/8例）であった。ENCORE試験で100 mg BIDが継続投与されたCYP2D6表現型がEMの患者における有害事象及び副作用の発現割合は、5 ng/mL未満より5 ng/mL以上で高かった。重篤な副作用は認められなかった。発現割合に差が認められた有害事象の器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 ng/mL未満0%（0/8例）、5 ng/mL以上33.3%（7/21例））と「筋骨格系および結合組織障害」（5 ng/mL未満12.5%（1/8例）、5 ng/mL以上38.1%（8/21例））であった。「胃腸障害」は5 ng/mL未満75.0%（6/8例）、5 ng/mL以上66.7%（14/21例）であり、大きな違いはなかった。したがって、安全性の観点からもトラフ値に基づく用量調節は不要と考える。

表54 第III相試験で100 mg BIDが継続投与されたCYP2D6表現型がEMの患者におけるトラフ値別の安全性の結果

| | | 5 ng/mL未満 (n=8) | 5 ng/mL以上 (n=8) |
|--------------|--------------|-----------------|------------------|
| | | 発現例数 (発現割合%) | 発現例数 (発現割合%) |
| ENGAGE 試験 | 有害事象 | 6 (75.0) | 8 (100) |
| | 副作用 | 1 (12.5) | 5 (62.5) |
| | 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 軽度の有害事象 | 5 (62.5) | 7 (87.5) |
| | 中等度の有害事象 | 3 (37.5) | 8 (100) |
| | 重度の有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ENCORE 試験 | | 5 ng/mL未満 (n=8) | 5 ng/mL以上 (n=21) |
| | 有害事象 | 7 (87.5) | 21 (100) |
| | 副作用 | 1 (12.5) | 10 (47.6) |
| | 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 3 (14.3) |
| | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 軽度の有害事象 | 7 (87.5) | 20 (95.2) |
| | 中等度の有害事象 | 0 (0.0) | 12 (57.1) |
| 重度の有害事象 | 0 (0.0) | 1 (4.8) | |

発現例数（発現割合%） 発現件数

2) CYP2D6表現型別の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。ゴーシェ病I型患者に100 mg BIDで反復投与したときのCYP2D6表現型別の曝露量をPPKの最終モデルから推定した結果、 C_{max} 及び AUC_{0-12h} はEMと比較してPMでは約9.3倍及び11.2倍高く、IMでは約2.7倍及び2.8倍高く、URMでは約47%程度になると推定された（「(ii)臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>（1）CYP2D6表現型別の薬物動態と薬物相互作用について」の項を参照）。

機構は、国内外の患者を対象とした臨床試験では、CYP2D6のすべての表現型の組入れが可能とされ、いずれの試験においても50 mg QD又は50 mg BIDから本剤投与を開始し、100 mg BID以外の用法・用量で継続投与された患者がいたことから、投与対象及び用法・用量の妥当性をCYP2D6の表現型別に、有効性、安全性及び血漿中本薬未変化体濃度を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① EM 及び IM について

ENGAGE 試験の 100 mg BID 以外の用法・用量で継続投与された本剤群の IM/EM 患者において、50 mg BID 群（3 例）のいずれの被験者も脾容積の治療目標（脾容積 30%以上減少）を満たしていた。安全性について、50 mg BID 群の有害事象及び副作用の発現割合は 100%（3/3 例）及び 33.3%（1/3 例）であった。IM/EM 患者における有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群で 70.0%（14/20 例）及び 45.0%（9/20 例）、100 mg BID 群で 87.5%（14/16 例）及び 37.5%（6/16 例）であり、プラセボ群、50 mg BID 群、100 mg BID 群において有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ENCORE 試験の 100 mg BID 以外の用法・用量で継続投与された本剤群の IM/EM 患者において、主要評価項目とされた複合エンドポイントを満たした被験者の割合（PPS）は、50 mg BID 群で 80.0%（12/15 例）、150 mg BID 群で 85.4%（35/41 例）であり、100 mg BID 群（84.8%（28/33 例））と大きな違いはなかった。安全性（安全性解析対象集団）について、IM/EM 患者の有害事象及び副作用の発現割合は、50 mg BID 群で 82.4%（14/17 例）及び 35.3%（6/17 例）、150 mg BID 群で 88.6%（39/44 例）及び 38.6%（17/44 例）であった。IM/EM 患者における 100 mg BID 群の有害事象及び副作用の発現割合は 97.1%（34/35 例）及び 37.1%（13/35 例）であり、50 mg BID 群及び 150 mg BID 群と大きな違いはなかった。

EDGE 試験の 100 mg BID 以外の用法・用量で継続投与された本剤群の IM/EM 患者について、50 mg BID 群では 73.3%（11/15 例）が 5 項目全ての治療目標を達成し（治療目標を達成していなかった 4 例は導入期を継続中）、個々の治療目標の達成率は 86.7~100%（13~15/15 例）であり、100 mg BID 群（83.0%（88/106 例））の結果と大きな違いはなかった。150 mg BID/100 mg BID 群の 6 例ではいずれの症例も 5 項目全ての治療目標を達成していた。その他の用量群は 80.0%（20/25 例）が 5 項目全ての治療目標を達成し、個々の治療目標の達成率は 88.0~100%（22~25/25 例）であり、100 mg BID 群の結果と大きな違いはみられなかった。安全性について、IM/EM 患者の有害事象及び副作用の発現割合は 50 mg BID 群で 87.5%（14/16 例）及び 18.8%（3/16 例）、150 mg BID/100 mg BID 群で 83.3%（5/6 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。IM/EM 患者における 100 mg BID 群の有害事象及び副作用の発現割合は 83.2%（89/107 例）及び 38.3%（41/107 例）であり、50 mg BID 群及び 150 mg BID/100 mg BID 群と大きな違いはなかった。

第 II 相試験の 100 mg BID 以外の用法・用量で継続投与された本剤群の IM/EM 患者について、50 mg BID 継続例は 5 例であった。1 例は第 52 週までに治験を中止し、3 例は第 52 週で主要評価項目を満たした。残りの 1 例は第 52 週で主要評価項目を満たさず、長期投与期でも第 48 ヶ月時点で治療目標を達成していなかった。50 mg BID 群の有害事象及び副作用の発現割合は 100%（5/5 例）及び 40.0%（2/5 例）であり、100 mg BID 群の 83.3%（15/18 例）及び 27.8%（5/18 例）と大きな違いはなかった。

いずれの試験のいずれの用量群においても 100 mg BID 投与したときの推定曝露量は概ね臨床試験で検討した範囲内であった。

以上より、CYP2D6 表現型の IM 及び EM においては ENGAGE 及び ENCORE 試験で 50 mg BID 又は 150 mg BID が継続投与された患者に 100 mg BID 投与した場合でも同様の有効性及び安全性が期待できると考えられたことから、有効性及び安全性への影響は小さく問題となるものではないと考える。

したがって、IM 及び EM の患者に対する推奨用法・用量は 100 mg BID と判断した。

② PM について

PM の患者について、臨床試験において本剤が投与された症例は、100 mg BID はなく、50 mg BID が 9 例、50 mg QD が 3 例であった。ENGAGE 試験では PM は組み入れられず、第 II 相試験では 1 例の PM が 50 mg BID の継続投与を受け、ベースラインから第 52 週までの変化率は脾容積で -64.5%、肝容積で -28.1%、血小板数で 75.0%、ヘモグロビン濃度の変化量は 2.45 g/dL であった。ENCORE 試験¹³¹では 4 例が本剤 50 mg BID の継続投与を受けた。ベースラインから第 52 週における脾容積の変化率は -22.1~ -5.1% (3 例)、肝容積の変化率は -15.5~10.8% (4 例)、血小板数の変化率は -42.7~53.0% (4 例)、ヘモグロビン濃度の変化量は -0.75~0.70 g/dL (4 例) であった。PM における血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値 (平均値) は第 13 週以降 26.52~52.97 ng/mL で推移した。EDGE 試験では、7 例の PM (すべて非日本人) に本剤が投与され、7 例中 4 例は 50 mg BID の継続投与、残りの 3 例は 50 mg QD に減量した後、継続投与された。5 項目の値 (ヘモグロビン濃度、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状) を有する 5 例 (50 mg BID 3 例、50 mg QD 2 例) のうち 4 例 (50 mg BID 2 例、50 mg QD 2 例) が非盲検導入期終了時に治療目標を達成していた。50 mg QD 群及び 50 mg BID 群のベースラインから最終観察時における脾容積の変化率は、-15.5~ -14.8% (2 例) 及び -26.5~12.2% (3 例)、肝容積の変化率は -9.3~ -7.1% (2 例) 及び -15.9~7.6% (3 例)、血小板数の変化率は -15.9~25.7% (3 例) 及び -22.7~9.3% (4 例)、ヘモグロビン濃度の変化量は -0.85~0.4 g/dL (3 例) 及び -1.1~1.3 g/dL (4 例) であった。有害事象及び副作用の発現割合は、50 mg QD 群で 66.7% (2/3 例) 及び 33.3% (1/3 例)、50 mg BID 群で 50.0% (2/4 例) 及び 25.0% (1/4 例) であった。各患者におけるトラフ値 (平均値) は第 13 週以降 9.40~42.64 ng/mL (6 例) であった。安全性について、いずれの試験においても PM の患者において重篤な有害事象 (死亡を含む) は報告されなかった。

PM に 100 mg BID 投与したときの C_{max} の予測値 (平均値±標準偏差) は 294 ± 79.5 ng/mL であり、EM に 100 mg BID 投与したときの C_{max} の約 10 倍である。PM に CYP3A の強い阻害薬を併用した場合、本剤の代謝経路を完全に阻害する可能性があり、 C_{max} の予測値 (平均値) は 448 ng/mL (範囲: 335~548 ng/mL) であった。CYP2D6 表現型別に異なる併用薬を推奨し管理することは複雑になることから、現時点において PM は本剤の投与対象から除外することとした。

機構は、米国で PM を投与対象に含めることになった経緯及び PM を投与対象に含める必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では、本邦における申請時用法・用量と同様に、CYP2D6 表現型が IM 及び EM の患者では 100 mg BID とし、PM 及び URM 患者は対象外として承認申請を行った。審査の結果、PM も投与対象とし、PM の用法・用量は PBPK モデルに基づいて 100 mg QD とされた。PM 患者に対する用法・用量は、SimCyp を用いた PBPK モデルによるシミュレーションに基づいて設定され、100 mg QD 投与時の PM 患者における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の予測平均値 [5、95 パーセンタイル] は、75.2 [22.0, 180] ng/mL 及び 956 [179, 2660] ng·h/mL と推定された。PM 患者における 100 mg QD 投与時の AUC_{0-24h} の予測値は、IM 患者における 100 mg BID 投与時の PBPK モデルによる AUC_{0-24h} の予測平均値 [5、95 パーセンタイル] とほぼ同様 (1054 [204, 3180])

¹³¹ 主要解析期データ (データカットオフ日: ■年■月■日)

ng·h/mL) であり、概ね臨床試験で認められた C_{max} (2.13~169 ng/mL) 及び AUC (AUC_{0-12h} : 16.3~992 ng·h/mL の 2 倍) の範囲内であった。また、QT/QTc 評価試験において確認された血漿中本薬未変化体濃度-QT 間隔の関係に基づく、PM 患者における 100 mg QD 投与時の PBPK モデルにより予測される C_{max} では、QT 間隔に関する安全性上の懸念は認められなかった。以上の理由から、PM 患者に対する用法・用量は 100 mg QD と設定された。

PM 患者を投与対象とする必要性について、現時点では臨床試験における PM の患者は 9 例のみである。また、PM 患者に 50 mg BID を超える用量を継続投与した経験はなく、EDGE 試験の非盲検導入期では PM 患者数例で 50 mg QD で継続投与されている。したがって、PM 患者の推奨用法・用量を決定するのに十分な有効性及び安全性データは得られていないと考える。また、本剤の市販後において、併用薬の使用頻度が増加する可能性もあり、臨床試験で確認された血漿中曝露量の範囲を著しく超える可能性があることも考慮する必要があると考える。以上より、PM 患者における 50 mg BID 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は IM 及び EM 患者の実測値の範囲内であるが、PM 患者の推奨用法・用量を決定するためには、PM 患者においてより多くの薬物動態、安全性及び有効性データが必要と考える。なお、日本人における CYP2D6 表現型別の頻度は、PM では 1%前後、IM では 23%、EM では 74%、URM では 2%と報告されている¹³²。

③ URM について

URM の患者について、第 II 相試験では組み入れられず、ENGAGE 試験では 1 例の URM が本剤 100 mg BID の継続投与を受け、ベースラインから第 39 週までの変化率は脾容積で -11.5%、肝容積で 0.0%、血小板数で -3.0%、ヘモグロビン濃度の変化量は 1.25 g/dL であった。血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値は第 13 週以降 0.84 ng/mL であった。ENCORE 試験では 4 例の URM が本剤 150 mg BID の継続投与を受けた。ベースラインから第 52 週までの変化率は脾容積で -5.9~3.5% (3 例)、肝容積で -7.9~13.6% (4 例)、血小板数で -21.5~11.7% (4 例)、ヘモグロビン濃度の変化量は -0.85~1.10 g/dL (4 例) であった。各患者における血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値 (平均値) は第 13 週以降 1.62~7.13 ng/mL で推移した。EDGE 試験では 3 例の URM (非日本人) が本剤 100 mg BID の継続投与を受けた。治療目標 (臨床的症候性骨疾患、ヘモグロビン濃度、血小板数、脾容積及び肝容積) の達成状況について、3 例中 3 例が非盲検導入期の最終観察時において治療目標を達成していた。ベースラインから最終観察時までの変化率は脾容積で 4.3~6.4% (2 例)、肝容積で 5.6~19.6% (2 例)、血小板数で -18.3~20.7% (3 例)、ヘモグロビン濃度の変化量は -0.55~0.60 g/dL (3 例) であった。各患者の血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値 (平均値) は第 13 週以降 0.62~1.16 ng/mL (3 例) であった。安全性について、いずれの試験においても重篤な有害事象 (死亡を含む) は報告されなかった。

以上より、URM の曝露量は EM のほぼ半分であり、臨床試験における検討例数 (第 II 相及び第 III 相試験を併せて 8 例) も極めて限られているため、現時点で推奨用法・用量を決定するのは困難と考えることから、現時点において URM は投与対象から除外することとした。

④ 表現型が判別不能の患者について

¹³² Myrand SP, et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84(3): 347-61

CYP2D6 の表現型が判別不能の患者では CYP2D6 による代謝能が不明であり、一貫した傾向を示さないため、CYP2D6 に基づく推奨用法・用量を設定することは不可能と考えることから、投与対象から除外することとした。

機構は 1) 及び 2) を踏まえ、以下のように考える。患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値に基づき用量調節したが、臨床試験で規定したトラフ値を下回っている場合においても有効性が認められていることから、有効性の観点からはトラフ値に基づき用量調節をしないこと、本剤は主に CYP2D6 により代謝されることから、安全性の観点から CYP2D6 の表現型に基づき用法・用量を検討する旨の申請者の考えに特段の問題はない。

臨床試験において EM 及び IM 患者の多くは 100 mg BID で投与され、100 mg BID 以外の用法・用量で継続投与された本剤群の IM 及び EM 患者においても、100 mg BID 投与したときに有効性及び安全性の観点から大きな問題はないと推定されることから、IM 及び EM 患者については 100 mg BID 投与とすることに特段の問題はない。URM については曝露量が EM の半分程度であり臨床試験の検討例数は少なく、現時点で推奨用法・用量を決定するのは困難であること、CYP2D6 の表現型が不明な患者については曝露量の上昇の程度が予測できないことから、現時点において投与対象としないことに特段の問題はない。一方、PM については、臨床試験において検討例数が少ないこと、CYP2D6 表現型毎に添付文書による併用薬の管理が複雑になることから投与対象としない旨を申請者は説明しているが、PM 患者に 100 mg QD 投与した際の曝露量は IM 患者に 100 mg BID 投与した際と同程度と推定されている。したがって、PM を投与対象としないことについては、再検討の余地がある。

また、併用薬との薬物相互作用の程度により催不整脈リスクは異なることが想定されるため、投与対象と相互作用の程度に応じた用法・用量を適切に選択する必要がある（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて」の項を参照）。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 高齢者

第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴において、年齢別の有害事象の発現状況は、表 55 のとおりであった。有害事象の発現割合について、低年齢又は高年齢で高くなる傾向はみられなかった。年齢により特異的な有害事象（器官別大分類及び基本語）の発現は認められなかった。65 歳超で報告された有害事象の多くは、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」4 例、「神経系障害」4 例、「胃腸障害」3 例で、事象別においても全体で多く報告された有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、尿路感染、下痢、悪心、頭痛及び浮動性めまい）と同様であった。65 歳超で認められた有害事象は、一部の中等度の事象（頭痛 2 例に各 1 件、浮動性めまい、悪心、擦過傷及び転倒各 1 件）を除き軽度であり、65 歳超で重篤な有害事象は認められなかった。

表 55 第 II/III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況

| | 16 歳以上 30 歳以下 (n=157) | 30 歳超 65 歳以下 (n=226) | 65 歳超 (n=10) | 全体 (n=393) |
|--------------|-----------------------|----------------------|--------------|----------------|
| 有害事象 | 124 (79.0) 343 | 202 (89.4) 512 | 8 (80.0) 400 | 334 (85.0) 437 |
| 副作用 | 55 (35.0) 66 | 99 (43.8) 95 | 5 (50.0) 155 | 159 (40.5) 83 |
| 重篤な有害事象 | 12 (7.6) 8 | 23 (10.2) 8 | 0 (0) 0 | 35 (8.9) 8 |
| 重篤な副作用 | 3 (1.9) 2 | 2 (0.9) 1 | 0 (0) 0 | 5 (1.3) 1 |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (0.6) 0 | 11 (4.9) 5 | 1 (10.0) 64 | 13 (3.3) 4 |
| 軽度 | 116 (73.9) 256 | 185 (81.9) 379 | 7 (70.0) 310 | 308 (78.4) 325 |
| 中等度 | 61 (38.9) 78 | 107 (47.3) 116 | 3 (30.0) 90 | 171 (43.5) 99 |
| 重度 | 12 (7.6) 9 | 33 (14.6) 16 | 0 (0) 0 | 45 (11.5) 13 |

発現例数 (発現割合%) 100 人年あたりの発現件数

酵素補充療法の治療歴の有無別における有害事象の発現割合は、酵素補充療法の治療歴なしの 16 歳以上 30 歳以下で 81.8% (45/55 例)、30 歳超 65 歳以下で 89.5% (68/76 例)、65 歳超で 66.7% (2/3 例)、酵素補充療法ありの 16 歳以上 30 歳以下で 77.5% (79/102 例)、30 歳超 65 歳以下で 89.3% (134/150 例)、65 歳超で 85.7% (6/7 例) であり、年齢により大きな違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するものの、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。第 II 相及び第 III 相試験において、中等度から高度の腎及び肝疾患を有する患者、ALT、AST 及び総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍を超える患者は除外したため、当該患者集団における有効性及び安全性の結果は得られていない。また、中等度又は高度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者における薬物動態試験も実施しなかったため、当該患者集団における曝露量の上昇の程度は不明である。

第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴において、MDRD 式で測定された推算糸球体濾過量 (eGFR) が、60 mL/min/1.73 m²未満 (43.4~59.7) の患者は 13 例、肝機能障害を有する患者は 4 例認められた。当該患者において、全体集団と比較して安全性に問題となる事象は認められなかった。

米国及び欧州の海外規制当局からの要請により、市販後に肝障害又は腎障害を有する被験者において薬物動態及び安全性を検討する試験を実施する予定である。本邦においては中等度から重度の腎機能障害患者や肝機能障害患者に対して基本的に使用を推奨していない。したがって、中等度から重度の腎機能障害患者や肝機能障害患者を慎重投与に設定し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。現時点において肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における薬物動態及び安全性は検討されていないことから、基本的には使用を推奨しない旨の申請者の見解に特段の問題はない。臨床試験における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

3) 性別

申請者は、以下のように説明している。第 II/III 相試験の併合解析¹¹⁴における性別による有害事象の発現状況は表 56 のとおりであった。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に性別による差

は認められなかった。男性より女性に多く（5%以上の差）認められた有害事象（女性、男性）は、インフルエンザ（9%、3%）、尿路感染（9%、2%）、関節痛（18%、10%）、上腹部痛（11%、6%）、悪心（12%、5%）、頭痛（20%、13%）、浮動性めまい（13%、6%）、背部痛（12%、6%）、四肢痛（11%、5%）、疲労（11%、4%）、骨痛（7%、2%）及び咳嗽（8%、3%）であった。失神は女性（4%）にのみ報告された。心電図解析では性別による違いは認められなかった。女性より男性に多く（5%以上の差）認められた有害事象はなかった。

表 56 第 II/III 相試験の併合解析における性別の有害事象の発現状況

| | 男性 (n=191) | 女性 (n=202) | 全体 (n=393) |
|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 有害事象 | 161 (84.3) 342 | 173 (85.6) 525 | 334 (85.0) 437 |
| 副作用 | 76 (39.8) 70 | 83 (41.1) 96 | 159 (40.5) 83 |
| 重篤な有害事象 | 14 (7.3) 6 | 21 (10.4) 9 | 35 (8.9) 8 |
| 重篤な副作用 | 1 (0.5) 0 | 4 (2.0) 2 | 5 (1.3) 1 |
| 投与中止に至った有害事象 | 8 (4.2) 4 | 5 (2.5) 4 | 13 (3.3) 4 |
| 軽度 | 146 (76.4) 261 | 162 (80.2) 384 | 308 (78.4) 325 |
| 中等度 | 79 (41.4) 70 | 92 (45.5) 127 | 171 (43.5) 99 |
| 重度 | 22 (11.5) 11 | 23 (11.4) 14 | 45 (11.5) 13 |

発現例数（発現割合%）100 人年あたりの発現件数

酵素補充療法の治療歴の有無別における有害事象の発現割合は、酵素補充療法の治療歴なしの男性で 84.4%（54/64 例）、女性で 87.1%（61/70 例）、酵素補充療法ありの男性で 84.3%（107/127 例）、女性で 84.8%（112/132 例）であり、性別による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、失神が女性にのみ認められていること、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き性別による安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された全症例を対象に特定使用成績調査（調査期間 8 年間、観察期間は登録時から調査期間終了時）を実施する。有効性については、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝・脾容積、骨密度等の調査項目を設定する。安全性については、重点調査項目を設定せず、副作用を集計する。

機構は、以下のように考える。本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することに特段の問題はないと考えるが、催不整脈リスク（併用薬との関係を含む）、失神等を含む安全性、CYP2D6 表現型別の安全性、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、年齢や性別による安全性への影響について、情報収集する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のゴーシェ病 I 型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はゴーシェ病 I 型の治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、機構は、催不整脈リスク、CYP2D6 表現型別の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 4 日

I. 申請品目

| | |
|---------|------------------|
| 〔販売名〕 | サデルガカプセル 100 mg |
| 〔一般名〕 | エリグルスタット酒石酸塩 |
| 〔申請者名〕 | ジェンザイム・ジャパン株式会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 26 年 6 月 30 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 薬物動態と薬力学について

1) CYP2D6 表現型別の薬物動態と薬物相互作用について

機構は、以下のように考えた。エリグルスタット酒石酸塩（以下、「本薬」）の国内外の薬物動態について、日本人の限られたデータでの比較検討ではあるが、大きな違いは認められないとする申請者の説明は了承可能である。

なお、本薬は主に CYP2D6 や CYP3A4 により代謝されるため、それらの阻害薬と本薬の併用により曝露量の増加が認められていることから、併用する薬剤については適切な注意喚起を設定した上で、慎重な投与を促す必要がある。また、製造販売後調査において、CYP2D6 阻害薬や CYP3A 阻害薬等の本薬との薬物相互作用が懸念される薬剤を併用したときの安全性及び有効性に関する情報を収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

機構は、以下のように考えた。QT/QTc 評価試験において、本薬高用量（800 mg）投与時の QTcF 間隔延長は ICH E14 ガイドラインに基づき陰性であったが、薬物濃度-反応モデルにおいてベースラインからの QTcF、PR 及び QRS 間隔の変化に正の相関が認められている。本薬は主に CYP2D6 や CYP3A4 により代謝されることから、相互作用等により本薬の曝露量が QT/QTc 評価試験の高用量投与時より上昇する場合には、ICH E14 ガイドラインで示されている閾値以上の QTcF 間隔延長や、PR 間隔延長、QRS 間隔延長に基づく不整脈発現や伝導ブロック発現のリスクが否定できない。なお、モデルによる類推ではあるが、併用薬との薬物相互作用の程度により曝露量増加の程度が異なり、かつ QTcF、PR 及び QRS 間隔延長の程度はそれぞれ異なることが想定されている。したがって、少なくとも QTcF 間隔延長に伴う催不整脈作用の観点からは、本薬の曝露量が ICH E14 ガイドラインで示されている閾値未満の QTcF 間隔延長にとどまると想定される血漿中濃度の範囲内となるようにすることが適切である。

また、CYP2D6 表現型に関して、申請者は CYP3A 阻害薬併用時に QTcF、PR 及び QRS 間隔延長が懸念される PM 患者を投与対象から外すとともに、EM 及び IM についても強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方を併用している患者を禁忌とすることで安全性を確保することは可能と説明している。しかしながら、薬物相互作用がない状況で PM に 100 mg QD 投与した場合の曝露量の範囲は、IM に 100 mg BID 投与した場合と同程度である。また、IM に 100 mg BID 投与で強い CYP3A 阻害薬を併用している場合の曝露量の範囲は、申請者が禁忌に設定している条件（強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方を併用）と同程度の範囲であり、各併用条件により曝露量の増大が想定されるため、併用薬の種類ごとの投与の可否を厳密に規定する必要がある。したがって、投与対象と薬物相互作用の程度に応じた注意喚起、用法・用量を適切に選択する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（催不整脈リスクについては「(3) 安全性について」の項、投与対象と相互作用の程度に応じた用法・用量については「(5) 用法・用量について」の項を参照）。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考えた。未治療患者を対象とした海外 ENGAGE 試験において、主要評価項目とされた第 39 週の脾容積の変化率について、サデルガカプセル（以下、「本剤」）群においてプラセボ群に対する優越性が認められている。酵素補充療法による治療歴のある患者を対象とした海外 ENCORE 試験において、主要評価項目とされた第 52 週に効果の維持基準を満たした被験者の割合について、本剤群のイミグルセラゼ群に対する非劣性が示されている。また、日本人患者も含めた国際共同第 III 相試験において、酵素補充療法による治療歴のある患者において、全集団及び日本人集団において効果の維持が認められている。

以上を踏まえると、本剤のゴーシェ病 I 型に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。なお、日本人における検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 安全性について

催不整脈リスクについて

機構は、以下のように考えた。本剤 800 mg 単回投与時の QTcF 間隔延長は ICHE14 ガイドラインに基づき陰性であったが、血漿中本薬未変化体濃度の増加に伴い QTcF、PR 及び QRS 間隔が増大する可能性が示唆されている。第 II 及び III 相試験では定期的に詳細な心電図検査を実施しており、本剤群で房室ブロック等を含む催不整脈に関連する事象の発現や心電図異常が、CYP2D6 の表現型が EM の患者においても認められている。市販後には臨床試験で検討されていない幅広い患者層に投与され、種々の併用薬が使用される可能性もあることから、QT/QTc 評価試験における高用量投与時の曝露量を超える状況となり、著明な QTcF 間隔の延長や、房室ブロックが発現する可能性も否定できない。したがって、投与対象、併用薬との薬物相互作用の注意喚起だけでなく、本剤使用時の心電図検査の実施について適切に注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後において引き続き催不整脈リスク（併用薬との関係も含む）に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、房室ブロックの検出にはホルター心電図が有効であるため、必要に応じてホルター心電図を測定することが望ましい旨の意見が示された。

以上より、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本剤の臨床開発においてはゴーシェ病 I 型のみで実施されており、II 型及び III 型患者での使用経験はないことから、現時点において申請者が提案している効能・効果で大きな問題はない。しかしながら、本邦では諸外国に比してゴーシェ病 II 型及び III 型患者の割合が相対的に高く、既存の酵素補充療法は本邦ではすべての病型を対象として承認されている。薬理学的機序からは神経症状以外の全身症状について、本剤の有効性が期待できる可能性もあると考えられることから、市販後の医療現場におけるニーズに応じて他の病型の開発の必要性を検討する必要がある。

以上の機構の判断について、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ ゴーシェ病 II 型及び III 型の投与経験がないことは理解するが、ゴーシェ病の病型は臨床的特徴から分類されており、ゴーシェ病 II 型及び III 型においても本剤の有効性は期待できる。
- ・ ゴーシェ病 I 型と診断されていた患者が、その後神経症状の発現により診断をゴーシェ病 III 型に変更される例もあり、当該患者においても神経症状以外の効果については期待できる。
- ・ したがって、ゴーシェ病 II 型及び III 型を含めた効能・効果とすることが適切である。

以上を踏まえ、機構は、ゴーシェ病 II 型及び III 型については、臨床試験で使用経験がないことや神経症状に対する効果が期待できないことを情報提供した上で、個別の患者毎に有益性がリスクを上回ると判断された場合には、投与が可能となるようにすることが適切であると判断した。

機構は、効能・効果等を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) ゴーシェ病 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。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では血漿中本薬未変化体濃度のトラフ値に基づき用量調節したが、臨床試験で規定したトラフ値を下回っている場合においても有効性が認められていることから、有効性の観点からはトラフ値に基づく用量調節をしないこと、及び本剤は主に CYP2D6 により代謝されることから、安全性の観点から CYP2D6 の表現型に基づき用法・用量を

検討する旨の申請者の考えに特段の問題はない。

臨床試験において EM 及び IM 患者の多くは 100 mg BID で投与されていること等から、IM 及び EM 患者については 100 mg BID 投与とすることに特段の問題はない。URM については曝露量が EM の半分程度であり臨床試験の検討例数は少なく、現時点で推奨用法・用量を決定するのは困難であること、CYP2D6 の表現型が不明な患者については曝露量の上昇の程度が予測できないことから、現時点において投与対象としないことに特段の問題はない。一方、PM については、臨床試験において検討例数が少ないこと、CYP2D6 表現型毎に添付文書による併用薬の管理が複雑になることから投与対象としない旨を申請者は説明しているが、PM 患者に 100 mg QD 投与した際の曝露量は IM 患者に 100 mg BID 投与した際と同程度と推定されている。したがって、PM を投与対象としないことについては、再検討の余地がある。

また、併用薬との薬物相互作用の程度により催不整脈リスクは異なることが想定されるため、投与対象と相互作用の程度に応じた用法・用量を適切に選択する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- ・ CYP2D6 PM 患者については患者毎の血中濃度のばらつきも見られること等から、基本的に投与を避けることが望ましいが、投与する場合は海外承認用法・用量を参考に慎重に投与することで対応可能と考えることから、投与対象とすることは重要である。
- ・ 併用薬との相互作用については、中程度以上の CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤において曝露量が高くなるが、阻害の程度は必ずしも確定的なものではないため、曝露量が高くなると思われる薬剤を網羅的に分類して列挙するのは現実的には困難である。
- ・ 本剤は希少な疾患に対する治療薬であることを勘案し、CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤の最新の情報を含めた資料により医療現場への情報提供をすることで個別の患者毎に対応することが望ましい。

以上を踏まえ機構は、用法・用量等を以下のように変更することが適切と判断した。

機構は、申請者に用法・用量等の記載の変更を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[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 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・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。
- (2) 併用する薬剤が CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用¹³³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。

| | CYP 2D6 EM の患者 | CYP 2D6 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のみを併用 | 100 mg QD | 100 mg QD |
| CYP3A 阻害作用を有する薬剤のみを併用 | 100 mg QD | 禁忌 |

¹³³ 強い阻害作用を有する薬剤：相互作用する薬剤の AUC を 5 倍以上上昇又はクリアランスを 1/5 未満に減少させると考えられる薬剤、中程度の阻害作用を有する薬剤：相互作用する薬剤の AUC を 2 倍以上 5 倍未満に上昇又はクリアランスを 1/2 未満 1/5 以上に減少させると考えられる薬剤

(3) CYP2D6 EM 及び IM の患者以外では、下記を参考にすること。

- ・ 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 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。

また、機構は、資材で CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に関して情報提供するとともに、医療現場からの併用薬に関する問合せについても対応できるような体制が必要と考えた。さらに、併用薬の CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用の阻害の程度が明確ではない場合も想定されることから、その場合には心電図測定や代替薬剤への切替え、場合によっては本剤投与の中止を検討することで、患者の安全性を確保するように医療関係者に情報提供することが望ましいと考えた。当該対応を申請者に求め、対応する旨が回答されたことから、機構は、回答を了承した。

(6) 特別な患者集団について

腎機能障害患者及び肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。現時点において肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における薬物動態及び安全性は検討されていないことから、基本的には使用を推奨しない旨の申請者の見解に特段の問題はない。臨床試験における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(7) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性
- ・ ゴーシェ病 III 型への投与時の安全性
- ・ CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響
- ・ 有効性評価に肺機能を設定すること

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 57、表 58）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 59）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|--|---|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ・CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響 ・心伝導障害及び不整脈 ・失神 | <ul style="list-style-type: none"> ・酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 ・ゴーシェ病 III 型患者への投与時の安全性 ・CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響 ・心疾患又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性 ・肝機能障害を有する患者への投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・長期使用における有効性 | | |

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・EDGE 試験^{a)} | <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資料の作成及び提供 ・患者向け資料の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供 |

a) 継続中

表 59 特定使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された全症例 |
| 観察期間 | 1 症例あたりの観察期間は最長 8 年 |
| 予定症例数 | 本剤が投与された全症例 |
| 主な調査項目 | 患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（心伝導障害及び不整脈、失神、消化器症状、神経系症状等）、有効性評価（ヘモグロビン値、血小板数、肝・脾臓容積、骨密度、肺動脈圧等） |

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|-----|---|---|
| 5 | 表 1 | 長期保存試験：■ ヶ月 | 長期保存試験：■ ヶ月 |
| 5 | 上 2 | 以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレンバックに入れ、これを金属製ドラムで室温保存するとき、■ ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は■ ヶ月まで継続予定である。 | 以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレンバックに入れ、これを金属製ドラムで室温保存するとき、■ ヶ月と設定された。 |
| 5 | 表 2 | 長期保存試験：24 ヶ月 | 長期保存試験：36 ヶ月 |
| 5 | 下 5 | 以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、プリスター（■■■■■）及び■■■■■を結合させた多層構造の■■■■■、■■■■■及び■■■■■からなる熱シールコーティングを施したアルミニウムフィルム）包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。 | 以上より、製剤の有効期間は、プリスター（■■■■■）及び■■■■■を結合させた多層構造の■■■■■、■■■■■及び■■■■■からなる熱シールコーティングを施したアルミニウムフィルム）包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。 |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- | | |
|---------|--|
| [効能・効果] | ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善 |
| [用法・用量] | 通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回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。 |
| [承認条件] | <ul style="list-style-type: none">・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 |