

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] サデルガカプセル25mg、同カプセル100mg
[一 般 名] エリグルスタット酒石酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月10日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、サデルガカプセル 25mg の承認申請及びサデルガカプセル 100mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

サデルガカプセル 25mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、サデルガカプセル 25mg 及び同カプセル 100mg の再審査期間は 6 年 1 日とされた。

[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。

審査報告書

令和 8 年 5 月 18 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] ①サデルガカプセル 25 mg、②同カプセル 100 mg
- [一 般 名] エリグルスタット酒石酸塩
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 11 月 10 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [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 日付け薬食審査発 0309 第 11 号)
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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) の改善に対する有効性は期待され、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。

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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。サデルガカプセル 25 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

①及び②

ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善

(②は変更なし)

[用法及び用量]

①

(修正反映版)

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。

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の6歳以上の小児には、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として1回 50 mg を1日2回、体重 25 kg 以上の場合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。

②

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。

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の6歳以上の小児には、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として1回 50 mg を1日2回、体重 25 kg 以上の場合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。

(下線部追加)

[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。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 15 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ①サデルガカプセル 25 mg、②同カプセル 100 mg
[一 般 名] エリグルスタット酒石酸塩
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 10 日
[剤形・含量] ①②1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

①

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の 6 歳以上の小児にはエリグルスタット酒石酸塩として体重に応じて以下を経口投与する。

体重	CYP2D6 EM 及び IM
25 kg 以上	1 回 100 mg を 1 日 2 回
15 kg 以上 25 kg 未満	1 回 50 mg を 1 日 2 回

②

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。

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の 6 歳以上の小児にはエリグルスタット酒石酸塩として体重に応じて以下を経口投与する。

体重	CYP2D6 EM 及び IM
25 kg 以上	1 回 100 mg を 1 日 2 回
15 kg 以上 25 kg 未満	1 回 50 mg を 1 日 2 回

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	15
8. 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	40
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Genzyme 社により創製されたグルコシルセラミド合成酵素阻害薬であり、本邦では 2015 年 3 月に成人を対象に「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」の効能・効果として承認されている。

本邦において、小児のゴーシェ病に対する薬物治療として、ERT であるイミグルセラゼ及びベラグルセラゼ アルファが承認されている。一方で、ERT には Infusion reaction 等のリスクがあることに加え、小児患者では一般に静脈が細く静脈路の確保が困難な場合があること等から、小児のゴーシェ患者に対して経口投与が可能な新たな治療薬が求められている。

申請者は、小児のゴーシェ病患者を対象とした国際共同試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、6 歳以上の小児の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、及び 25 mg カプセルに係る剤形を追加する医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、2026 年 2 月現在、「ゴーシェ病 1 型」等の効能・効果で欧米を含む 50 を超える国又は地域で承認され、小児のゴーシェ病に係る適応は欧州及び英国で承認されている。

なお、本薬は、「ゴーシェ病 1 型」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品（指定番号（23 薬）第 241 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、サデルガカプセル 25 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

サデルガカプセル 25 mg に使用されているカプセルには、経口投与における使用前例を超える量の Candurin Pearl Effect Color Silver Fine が含まれている。

2.R.1.1 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 は既承認のサデルガカプセル 100 mg に用いられているものと同一であることから、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.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、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はないものと判断した。

以上、機構は、本製剤における本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. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな評価資料の試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第 I 相試験 (PKM14281 試験) では、市販製剤の 100 mg カプセル、市販予定製剤である 25 mg カプセル及び臨床試験用製剤である 50 mg カプセルが使用された。国際共同第 III 相試験 (EFC13738 試験) では、これらのカプセルに加え、内用懸濁液¹⁾が使用された。溶出試験等に基づき、市販予定製剤である 25 mg カプセルと 100 mg カプセルの間で、本薬の PK に差異が認められる可能性は低いことが示されている。

ヒト生体試料中の本薬未変化体 (本薬の遊離塩基) 濃度は、LC-MS/MS 法を用いて測定され、定量下限は 0.2 ng/mL であった。

なお、以降の項において、本薬の投与量はエリグルスタット酒石酸塩としての量を示す。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第 III 相試験 1 試験 (EFC13738 試験) の成績、母集団薬物動態解析及び生理学的薬物速度論モデル解析の結果が提出された。参考資料として、海外第 I 相試験 2 試験 (PKM14187 試験²⁾及び PKM14281 試験) の成績が提出された。以下に、主な成績を示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2 : PKM14281 試験<2018 年 1 月~3 月> 参考資料)

CYP2D6 表現型が EM 又は PM である外国人の健康成人男女 (目標症例数 : EM 9 例、PM 6 例) を対象に、本薬を単回及び反復経口投与したときの薬物動態を検討するため、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 7~10 日間)。用法・用量は、各投与期の 1 日目に本薬 25 mg、50 mg 又は 100 mg をそれぞれ単回投与し、2 日目 (単回投与時から 24 時間後) から 7 日目までの 6 日間に 1 日目と同量の本薬を、CYP2D6 EM には BID (7 日目は朝のみの 1 回投与)、CYP2D6 PM には QD 投与とされた。

CYP2D6 EM 及び PM の健康成人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 1 のとおりであり、CYP2D6 EM の健康成人においては用量比を上回って C_{max} 及び AUC が増加する傾向が見られ

1) 欧州連合の治験実施医療機関では経口懸濁液用粉末に懸濁用液を加えて経口懸濁液が調製され、欧州連合以外の治験実施医療機関では本薬 100 mg カプセルを開封した内容物に懸濁用液を加えて経口懸濁液が調製された。経口懸濁液用粉末と 100 mg カプセルの内容物の処方とは同一であった。

2) PKM14187 試験の主なデザインは、以下のとおり。

試験デザイン : 非盲検試験

対象集団及び目標例数 : 18 歳以上 55 歳以下の健康成人 (CYP2D6 が PM の者を除く) 6 例

用法・用量 : 本薬 50 mg の懸濁液 (10 mg/mL) 5 mL を 30 秒間口腔内に保持し、含嗽した後吐き出す。本薬の口腔内の保持及び含嗽は 2 時間間隔で計 3 回行う。

た一方で、CYP2D6 PM の健康成人においては用量に比例して $C_{\max}$ 及び AUC が増加する傾向が見られた。

表 1 本薬を単回又は反復投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	CYP2D6 表現型	用法・用量	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与 (1 日目)	EM	25 mg	11	2.22±1.79	12.9±14.7	3.00 [0.50, 4.00]	4.79±1.94
		50 mg	11	4.73±2.81	29.6±25.7	2.08 [1.00, 4.00]	6.20±1.52
		100 mg	11	9.80±7.69	76.7±72.2	3.02 [1.13, 4.12]	7.06±1.07
	PM	25mg	7	13.4±5.48	169±76.0	4.00 [4.00, 6.02]	11.1±2.27
		50 mg	7	25.0±8.83	322±102	4.02 [2.00, 6.00]	12.4±2.76
		100 mg	7	52.8±16.0	633±200	4.00 [3.00, 8.00]	11.8±3.62
反復投与 (7 日目)	EM	25 mg BID	11	2.54±2.46	18.9±21.9	3.02 [1.50, 4.13]	—
		50 mg BID	11	5.46±4.95	41.3±45.8	3.00 [1.67, 4.03]	—
		100 mg BID	11	16.9±17.1	122±130	4.00 [2.97, 6.00]	—
	PM	25mg QD	7	17.0±5.79	235±74.7	4.03 [3.02, 6.00]	—
		50 mg QD	7	37.3±15.3	478±175	6.00 [2.98, 8.00]	—
		100 mg QD	7	78.9±36.7	981±394	3.02 [2.95, 6.00]	—

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]、—: 該当なし

a) 単回投与時: AUC_{last}、反復投与時: CYP2D6 EM では AUC_{0-12h}、CYP2D6 PM では AUC_{0-24h}

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1: EFC13738 試験<2018 年 4 月～継続中 (データカットオフ日: 2023 年 6 月 21 日)>)

日本人を含む 2 歳以上のゴーシェ病 I 型及びゴーシェ病 III 型患者 (目標症例数: 60 例以上) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の結果は 7.1 参照)。

試験開始時点の用法・用量は、患者の年齢、体重及び CYP2D6 表現型を考慮した PBPK モデル (6.2.4 参照) に基づくシミュレーションによる曝露量の推定値に基づき、表 2 に示すとおり設定された。

ただし、2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 18 歳未満のそれぞれの集団において初めに本試験に参加した CYP2D6 EM 患者各 10 例を対象に、定常状態に達する投与開始 2 週目における本薬の薬物動態を評価し、幾何平均値の 90%信頼区間が事前に規定した目標曝露量³⁾の範囲を超える場合には本剤の 1 回当たりの用量を変更する計画とされた⁴⁾。その結果は表 2 のとおりであり、一部の患者集団で用量の変更が行われた (用量変更の詳細は 6.R.2.1 参照)。

本用量変更は、2021 年 7 月時点で本試験に参加していたすべての患者に対して行われ、2021 年 7 月以降に本試験に参加した 8 例の患者には、試験開始時から変更後の用法・用量に基づき本剤の投与が行われた。CYP2D6 EM 又は IM で体重 15 kg 未満の患者、及び CYP2D6 PM で体重 50 kg 未満の患者は EFC13738 試験に組み入れられなかったため、試験期間中の用法・用量の変更は行われなかった。また、個別の参加者に対しても、投与開始 2 週目における本薬の曝露量が目標曝露量³⁾を下回った場合には、個々に増量する計画とされた⁵⁾。

3) 本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-τ}) の目標値は、CYP2D6 EM (100 mg BID) で 8.61~60.5 ng/mL 及び 51.1~402 ng・h/mL、CYP2D6 IM (100 mg BID) で 24.1~122 ng/mL 及び 156~1020 ng・h/mL、CYP2D6 PM (50 mg QD) で 18.6~59.8 ng/mL 及び 170~654 ng・h/mL であった。

4) 目標曝露量の範囲内である場合には元の用量を維持し、目標曝露量を下回った場合には、1 回当たりの用量を 1 段階上げ (10 mg の場合は 15 mg、15 mg の場合は 25 mg、25 mg の場合は 50 mg、50 mg の場合は 100 mg、100 mg の場合は 150 mg)、目標曝露量を上回った場合には、用量を 1 段階下げる (10 mg の場合は 5 mg、15 mg の場合は 10 mg、25 mg の場合は 15 mg、50 mg の場合は 25 mg、100 mg の場合は 50 mg) こととされた。

5) 1 回当たりの用量が 10 mg の場合には 15 mg に、15 mg の場合には 25 mg に、25 mg の場合には 50 mg に、50 mg の場合には 100 mg に、100 mg の場合には 150 mg に増量する。

表2 EFC13738 試験における本剤の用法・用量

年齢区分	体重 (kg)	CYP2D6 表現型	試験開始時点	変更後
12 歳以上 18 歳未満	50 以上	EM 又は IM	100 mg BID	
		PM	50 mg QD	
	25 以上 50 未満	EM 又は IM	50 mg BID	100 mg BID
		PM	25 mg QD	
2 歳以上 12 歳未満	25 以上 50 未満	EM 又は IM	50 mg BID	100 mg BID
		PM	25 mg QD	
	15 以上 25 未満	EM 又は IM	25 mg BID	50 mg BID
		PM	15 mg QD	
	10 以上 15 未満	EM 又は IM	15 mg BID	
		PM	10 mg QD	

総投与例数 57 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

CYP2D6 の表現型及び体重区分別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 本剤を反復投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

CYP2D6 表現型	用法・用量	体重区分	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
EM	50 mg BID	15 kg 以上 25 kg 未満	2 週目 ^{a)}	5	32.6±18.6	150±90.1	2.0 [1.0, 3.9]
			52 週目	3	42.2±30.5	145±94.5	1.0 [1.0, 2.0]
		25 kg 以上 50 kg 未満	2 週目 ^{a)}	10	16.4±9.67	82.7±34.7	2.0 [1.0, 3.0]
			52 週目	4	9.39±4.58	46.3±22.8	2.5 [2.0, 3.0]
	100 mg BID	25 kg 以上 50 kg 未満	2 週目 ^{a)}	15	45.9±32.4	262±203	3.0 [0.9, 8.0]
			52 週目	17	58.3±47.2	307±263	2.0 [1.0, 4.0]
		50 kg 以上	2 週目 ^{a)}	21	23.1±23.0	113±94.1	2.0 [0.9, 4.0]
			52 週目	22 ^{b)}	22.5±14.5	122±92.7	2.0 [1.0, 4.0]
	150 mg BID	50 kg 以上	2 週目 ^{a)}	4	11.4±4.61	60.6±36.5	1.5 [1.0, 4.0]
			52 週目	4	19.7±15.0	107±85.1	1.5 [1.0, 3.0]
IM	100 mg BID	50 kg 以上	2 週目	1	110	789	2.0
			52 週目	1	126	759	2.0
PM	50 mg QD	50 kg 以上	2 週目	1	40.9	402	2.0
			52 週目	1	38.3	431	2.0

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

a) 試験開始後に用量変更が行われた治験参加者については、変更後 2 週目時点における薬物動態パラメータ

b) 22 例のうち 2 例は、試験期間中に体重が 50 kg 以上に増加したために投与 52 週目で初めて本剤の用量を 50 mg から 100 mg に増量したため、曝露が定常状態に達していないと考えられる。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-2)

CYP2D6 表現型に基づき、CYP2D6 EM 及び IM の成人及び小児の併合データを用いて構築したモデルと、CYP2D6 PM の成人及び小児の併合データを用いて構築したモデルの 2 つのモデルを用いて、PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM (version.7.5.1)）。

6.2.3.1 CYP2D6 EM 及び IM

CYP2D6 EM 及び IM の小児のゴーシェ病患者における薬物動態を評価することを目的とした PPK 解析は、健康成人を対象とした 11 試験⁶⁾、成人のゴーシェ病患者を対象とした 4 試験⁷⁾ 及び小児のゴーシェ病患者を対象とした EFC13738 試験の 606 例（試験対象：健康成人 193 例、成人患者 357 例、小児患者 56 例、CYP2D6 表現型：EM 524 例、IM 82 例、性別：男性 302 例、女性 304 例）から得られた 14534 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて実施された。解析対象とされた治験参加者の各背景項目（平均値 [範囲]）は、年齢 31.6 [3, 75] 歳、体重 67.9 [15.2, 136] kg であった。

6) 第 I 相試験 (GZGD00204 試験、GZGD01707 試験、GZGD01807 試験、GZGD01907 試験、GZGD02007 試験、GZGD02107 試験、GZGD02407 試験、GZGD02707 試験、GZGD03610 試験、GZGD04112 試験、PKM14281 試験)

7) 第 II 相試験 (GZGD00304 試験)、第 III 相試験 (GZGD02507 試験、GZGD02607 試験、GZGD03109 試験)

基本モデルとして、段階的な0次及び1次吸収過程、並びに1次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルが構築され、クリアランス (CL) 及びコンパートメント間のクリアランス (Q)、並びに分布容積 (Vc及びVp) に、体重に基づくアロメトリックスケーリングが組み込まれた。共変量として、年齢、体重、除脂肪体重、体表面積、腎機能 (クレアチニンクリアランス)、肝機能 (アルブミン、ALT、AST及びALP)、試験対象 (健康成人／患者)、CYP2D6表現型、性別、人種、用量、製剤及び投与法 (単回投与 [初回投与] / 反復投与) がステップワイズ法により検討された。最終モデルにおいて、本薬の薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量として、経口バイオアベイラビリティ (F) に対してCYP2D6表現型、投与法及び製剤が、クリアランス (CL) に対して用量が特定された。

6.2.3.2 CYP2D6 PM

CYP2D6 PM の小児のゴーシェ病患者における薬物動態を評価することを目的とした PPK 解析は、健康成人を対象とした 5 試験⁸⁾、成人のゴーシェ病患者を対象とした 3 試験⁹⁾及び小児のゴーシェ病患者を対象とした EFC13738 試験の 35 例 (試験対象：健康成人 20 例、成人患者 14 例、小児患者 1 例、性別：男性 18 例、女性 17 例) から得られた 1093 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて実施された。解析対象とされた治験参加者の各背景項目 (平均値 [範囲]) は、年齢 33.7 [12, 70] 歳、体重 71.2 [47.5, 103.6] kg であった。

基本モデルとして、段階的な 0 次及び 1 次吸収過程、並びに 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築され、クリアランス (CL/F) 及びコンパートメント間のクリアランス (Q/F)、並びに分布容積 (Vc/F 及び Vp/F) に、体重に基づくアロメトリックスケーリングが組み込まれた。共変量として、年齢、体重、除脂肪体重、体表面積、腎機能 (クレアチニンクリアランス)、肝機能 (アルブミン、ALT、AST 及び ALP)、試験対象 (健康成人／患者)、性別、用量及び投与法 (単回投与 [初回投与] / 反復投与) がステップワイズ法により検討された。最終モデルにおいて、本薬の薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は特定されなかった。

6.2.4 生理学的薬物速度論モデル解析 (CTD5.3.3.5-3)

CYP2D6 表現型及び体重毎の PBPK モデル解析が実施された (使用ソフトウェア: Simcyp version 15)。本薬の吸収モデルには 1st order モデル、分布には minimal PBPK モデルが選択された。CYP2D6 及び CYP3A4 を介した本薬の固有クリアランス値はそれぞれ、90 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol of enzyme}$ 及び 0.83 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol of enzyme}$ と設定された。CYP2D6 表現型毎の CYP2D6 の発現量は、公表論文 (Pharmacogenetics 2001; 11: 573-85、Pharmacogenetics 2001; 11: 143-56) に基づき設定された¹⁰⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。成人のゴーシェ病に対する本剤の開発で実施された、成人のゴーシェ病 I 型患者を対象とした第 III 相試験 (GZGD03109 試験) の結果、少数例の検討ではあるもの

8) 第 I 相試験 (GZGD01707 試験、GZGD02407 試験、GZGD02707 試験、GZGD03610 試験、PKM14281 試験)

9) 第 II 相試験 (GZGD00304 試験)、第 III 相試験 (GZGD02607 試験、GZGD03109 試験)

10) CYP2D6 EM、IM 及び PM の仮想参加者における肝臓に発現する CYP2D6 量の平均値 (pmol/mg-protein) はそれぞれ、8、2.5 及び 0 と設定された。CYP2D6 EM、IM 及び PM の仮想参加者における消化管に発現する CYP2D6 量の平均値 (pmol/mg-gut) はそれぞれ、0.8、0.25 及び 0 と設定された。

の、CYP2D6 EM の日本人と外国人で薬物動態に大きな違いは認められなかった（平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）。

小児のゴーシェ病患者を対象にした国際共同第 III 相試験（EFC13738 試験）において、日本人患者は 3 例組み入れられ、いずれも CYP2D6 EM であった。EFC13738 試験の CYP2D6 EM の参加者のうち、日本人参加者が含まれる用法・用量及び体重区分別での、日本人及び外国人における本薬未変化体の曝露量は表 4 のとおりであった。EFC13738 試験に組み入れられた日本人参加者数は限られ、比較には限界はあるものの、日本人における曝露量はいずれの評価時点においても概ね外国人における曝露量の範囲内であり、国内外の薬物動態に大きな違いはないと考える。

表 4 EFC13738 試験における CYP2D6 EM の日本人及び外国人患者での血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用法・用量	体重 (kg)	集団	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
50 mg BID	25 以上 50 未満	日本人	2 週目 ^{a)}	2	8.08, 12.0	46.3, 56.8
			52 週目	2	11.1, 13.8	48.2, 67.8
		外国人	2 週目 ^{a)}	8	18.0±10.2 [11.9, 42.8]	90.5±34.5 [50.5, 154]
			52 週目	2	3.03, 9.62	14.3, 54.9
100 mg BID	25 以上 50 未満	日本人	2 週目 ^{a)}	1	10.6	68.5
			60 週目 ^{b)}	1	52.1	278
		外国人	2 週目 ^{a)}	14	48.5±32.0 [6.27, 103]	276±204 [26.1, 688]
			52 週目	17	58.3±47.2 [3.40, 147]	307±263 [14.7, 813]
100 mg BID	50 以上	日本人	52 週目	1 ^{c)}	18.5	98.7
		外国人	2 週目 ^{a)}	21	23.1±23.0 [7.93, 107]	113±94.1 [46.1, 471]
			52 週目	21	22.7±14.8 [3.28, 68.3]	123±94.9 [19.2, 371]

平均値±標準偏差 [範囲]、2 例以下は個別値

a) 試験開始後に用量変更が行われた治験参加者については、変更後 2 週目時点における薬物動態パラメータ

b) 主要解析治療期では 50 mg BID であった 1 例において、長期治療期以降に 100 mg BID に増量され、増量後 60 週目時点のデータ

c) 25 kg 以上 50 kg 未満の日本人 1 例（2 週目）と同一症例

機構は、EFC13738 試験に組み入れられた日本人の小児患者数が限られていることから評価に限界はあるものの、日本人の小児患者における曝露量は、いずれの評価時点においても概ね外国人の小児患者における曝露量の範囲内であることを確認した。

6.R.2 CYP2D6 表現型及び体重区分毎の用法・用量について

6.R.2.1 国際共同第 III 相試験における用法・用量について

申請者は、以下のとおり説明している。本薬は主に CYP2D6 により代謝を受けるため、CYP2D6 表現型は本薬の薬物動態に大きく影響を及ぼす因子であることに加え、小児患者では成長に応じて体重が増加することも考慮し、国際共同第 III 相試験（EFC13738 試験）では、CYP2D6 表現型（EM、IM 及び PM）及び体重に基づき、2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 18 歳未満の集団に分けて、用法・用量を設定することとした。

EFC13738 試験における本剤の用法・用量を設定するために、CYP2D6 表現型毎に、成人での曝露量を目安にした目標曝露量³⁾をそれぞれ以下のとおり設定し、目標曝露量を達成するための用法・用量を PBPK により推定することにより、EFC13738 試験の開始時点における本剤の用法・用量を表 2（試験開始時点）のとおりに設定した。

- CYP2D6 EM 及び IM の小児患者：成人における推奨用法・用量である 100 mg BID を成人患者に投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12h}）を PBPK により推定し、その 5～95 パーセンタイルを目標曝露量とした。

- CYP2D6 PM の小児患者：安全性確保の観点から、成人における推奨用法・用量（100 mg QD）よりも低い用量である 50 mg QD を成人患者に投与したときの曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} ）を PBPK により推定し、その 5～95 パーセンタイルを目標曝露量とした。

さらに、EFC13738 試験においては、本試験に初めに組み入れられた 2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の CYP2D6 EM 患者各 10 例を対象に、定常状態に達する投与開始 2 週目における本薬の薬物動態を評価し、本薬未変化体の曝露量（ $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ ）の幾何平均値の 90%信頼区間が目標曝露量³⁾の範囲に含まれるかを評価し、その結果に基づき投与量を変更することとした⁴⁾。その結果、12 歳以上 18 歳未満の集団での本薬未変化体の曝露量（ $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ ）の幾何平均値の 90%信頼区間が事前に規定した目標曝露量の範囲に含まれた一方、2 歳以上 12 歳未満の集団では目標曝露量の範囲に含まれなかった（表 5）。

表 5 CYP2D6 EM 患者に試験開始時の用法・用量で本剤を投与したときの
投与開始 2 週目における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

項目	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)
12 歳以上 18 歳未満	10 ^{a)}	15.5 [9.02, 26.7]	86.8 [52.9, 142]
2 歳以上 12 歳未満	10 ^{b)}	11.7 [6.90, 20.0]	55.5 [32.6, 94.5]
目標曝露量	10	8.61～60.5 ^{c)}	51.1～402 ^{c)}

幾何平均値 [90%信頼区間]、目標曝露量は 5～95 パーセンタイル

a) 1 例が体重 50 kg 未満であり本剤 50 mg BID を投与、9 例が体重 50 kg 以上であり本剤 100 mg BID を投与

b) 3 例が体重 25 kg 未満であり本剤 25 mg BID を投与、7 例が体重 25 kg 以上であり本剤 50 mg BID を投与

c) PBPK により推定された、CYP2D6 EM の成人患者に本剤 100 mg BID で投与したときの曝露量（ $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ ）の推定値の 5～95 パーセンタイル

以上を踏まえ、2 歳以上 12 歳未満の CYP2D6 EM 又は IM 患者において、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者では本剤の用量を 25 mg BID から 50 mg BID に、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の患者では本剤の用量を 50 mg BID から 100 mg BID に増量することとした。併せて、12 歳以上 18 歳未満の体重 25 kg 以上 50 kg 未満の集団においても、2 歳以上 12 歳未満の同じ体重区分と同様に増量することとした（表 2）。

6.R.2.2 推奨用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。成人のゴーシェ病患者に対する現行の本剤の用法・用量は、グルコシルセラミド合成酵素に対する IC_{50} 値が達成できる血中濃度を考慮して設定されており、さらに本薬は未変化体濃度と QTcF、PR 及び QRS 間隔の平均変化の間に正の相関が認められている（平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）。したがって、小児のゴーシェ病患者に対する本剤の開発にあたっては、成人のゴーシェ病患者に対する本剤の用法・用量（CYP2D6 EM 及び IM: 100 mg BID、CYP2D6 PM: 100 mg QD）の投与時での本薬未変化体の曝露量と同程度の曝露量（ $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ ）が得られるように、推奨用法・用量を設定することとした。

以降、CYP2D6 の表現型別に、推奨用法・用量の適切性を説明する。なお、EFC13738 試験において、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の集団では、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満で本剤の用法・用量は同一としたことから（表 2）、小児患者と成人患者の本薬の曝露量の比較にあたっては、年齢区分別ではなく、体重別に評価することとした。

① CYP2D6 EM 患者

EFC13738 試験において、CYP2D6 EM の小児患者（体重 15 kg 以上 25 kg 未満又は体重 25 kg 以上）に、変更後の用法・用量（表 2）で投与したときの本薬の曝露量は表 6 のとおりであり、いずれの集団においても CYP2D6 EM の成人患者に本剤を 100 mg BID で投与したときの本薬の曝露量（ $C_{\max}$ 及び

AUC_{0-τ})と概ね同程度であった。以上より、CYP2D6 EMの小児患者(体重15 kg以上25 kg未満又は体重25 kg以上)における推奨用法・用量は、EFC13738試験の変更後の用法・用量(表2)とすることが適切であると考ええる。

表6 CYP2D6 EM患者における体重毎の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用法・用量	集団		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)
50 mg BID	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	3	42.2±30.5 [7.32, 63.9]	145±94.5 [37.7, 216]
100 mg BID		25 kg 以上	39	38.1±37.1 [3.28, 147]	202±206 [14.7, 813]
100 mg BID	成人患者		172 ^{a)}	27.0±18.6 [3.23, 111]	162±108 [29.0, 662]

平均値±標準偏差 [範囲]

a) GZGD03109 試験(国際共同第III相試験)、GZGD02507 試験(海外第III相試験)、GZGD02607 試験(海外第III相試験)及びGZGD00304 試験(海外第II相試験)の4試験(平成27年2月6日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)において本剤を100 mg BIDで投与された成人患者172例の併合データ

② CYP2D6 IM 患者

EFC13738試験に組み入れられたCYP2D6 IMの参加者は1例(体重:50.2 kg)であり、同参加者に変更後の用法・用量(表2)で投与したときの本薬の曝露量は表7のとおりであった。当該参加者では、CYP2D6 IMの成人患者に本剤を100 mg BIDで投与したときと比較して、C_{max}は成人での曝露量の範囲よりもやや高値であったが、AUC_{0-τ}は成人での曝露量の範囲内であった。

また、PPKモデルに基づくシミュレーションにより、変更後の用法・用量(表2)でCYP2D6 IMの小児及び成人の患者に本剤を投与したときの本薬未変化体の曝露量(C_{max}及びAUC_{0-τ})を推定した。その結果は表7のとおりであり、EFC13738試験でのCYP2D6 IMの小児患者1例における曝露量の実測値は、CYP2D6 IMの成人患者に本剤を100 mg BIDで投与したときの曝露量の推定値の95パーセンタイル値と大きく異ならなかった。PPKモデルによる体重25 kg以上のCYP2D6 IMの小児患者に本剤を100 mg BIDで投与したときの推定曝露量も、成人患者に同量の本剤を投与したときの推定曝露量と概ね同程度であった。

体重15 kg以上25 kg未満のCYP2D6 IMの小児患者は、EFC13738試験には組み入れられなかったものの、当該体重層の参加者のデータも用いたPPKモデル(6.2.3.1項参照)に基づくシミュレーションの結果、本剤50 mg BIDを投与したときの曝露量の推定値は、成人患者に100 mg BIDで投与したときの推定曝露量と概ね同程度であった。

以上の検討から、CYP2D6 IMの小児患者における本剤の推奨用法・用量は、EFC13738試験の変更後の用法・用量(表2)とすることが適切と考える。

表7 CYP2D6 IM患者における体重毎の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	用法・用量	集団		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)
実測値	50 mg BID	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	0	—	—
	25 kg 以上		1	126	759	
	100 mg BID	成人患者		11 ^{a)}	45.6±23.1 [22.5, 108]	310±193 [88.7, 830]
PPK モデル	50 mg BID	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	169	66.5±37.2 [19.9, 132]	393±247 [114, 857]
	25 kg 以上		147	65.2±38.6 [17.7, 137]	429±267 [119, 926]	
	100 mg BID	成人患者		166	55.1±29.5 [18.2, 105]	376±221 [110, 755]

実測値: 平均値±標準偏差 [範囲]、PPK モデル: 平均値±標準偏差 [5~95 パーセンタイル]

2 例以下は個別値、—: 該当なし

a) GZGD03109 試験(国際共同第III相試験)及びGZGD02607 試験(海外第III相試験)の2試験(平成27年2月6日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)において本剤を100 mg BIDで投与された成人患者11例の併合データ

③ CYP2D6 PM 患者

CYP2D6 PM の患者には、成人で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旨を注意喚起した上で推奨用法・用量を提示しており、小児においても同様の注意喚起の下で推奨用法・用量を提示することが適切である。小児での具体的な推奨用法・用量については、以下のとおり検討した。

体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM の小児患者は、EFC13738 試験に 1 例（体重：74.0 kg）組み入れられ、同参加者に変更後の用法・用量（表 2）で投与したときの曝露量は表 8 のとおりであり、CYP2D6 PM の健康成人に同用量（本剤 50 mg QD）を投与したときの曝露量と同程度であった。一方、CYP2D6 PM の成人における本薬未変化体の曝露量は本薬 25 mg BID 投与時から 100 mg BID 投与時の間で線形であること（6.2.1.1 参照）等も踏まえると、体重 50 kg 以上の小児患者に本剤を 100 mg QD で投与したときの曝露量は、CYP2D6 PM の健康成人に本剤を 100 mg QD で投与したときの曝露量と同程度になると考えられる。さらに、PPK モデルに基づくシミュレーションの結果からも、体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM の小児患者に対して本剤 100 mg QD を投与した際の本薬未変化体の曝露量の推定値は、CYP2D6 PM の成人患者に本剤 100 mg QD を投与した際の曝露量の推定値と同程度であった（表 8）。以上の薬物動態の観点から、体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM の小児患者における本剤の推奨用法・用量は、CYP2D6 PM の成人患者と同様に 100 mg QD とすることが適切と考える。

体重 15 kg 以上 50 kg 未満の CYP2D6 PM の小児患者は、EFC13738 試験には組み入れられなかったため、実測値に基づく小児患者と成人患者の間での本薬の曝露量の比較はできなかった。したがって、PPK モデルに基づくシミュレーションに加え、PBPK モデル¹¹⁾に基づくシミュレーションも実施し、小児患者（15 kg 以上 50 kg 未満）と成人患者における本薬の曝露量の推定値を比較することとした。その結果は表 8 のとおりであり、本剤の用法・用量を、体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 25 mg QD、体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 50 mg QD として投与したときの本薬未変化体の曝露量の推定値は、いずれも CYP2D6 PM の成人患者に 100 mg QD で投与したときの曝露量の推定値と同程度であった。したがって、体重 15 kg 以上 50 kg 未満の CYP2D6 PM の小児患者における本剤の推奨用法・用量は、15 kg 以上 25 kg 未満では 25 mg QD、25 kg 以上 50 kg 未満では 50 mg QD とすることが適切と判断した。

表 8 CYP2D6 PM の集団における体重毎の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	用法・用量	集団	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
実測値	15 mg QD	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	0	—
	25 mg QD		25 kg 以上 50 kg 未満	0	—
	50 mg QD		50 kg 以上	1	38.3
	50 mg QD	健康成人		7 ^{a)}	37.3±15.3 [16.1, 54.2]
	100 mg QD	健康成人		7 ^{a)}	78.9±36.7 [37.4, 153]
PPK モデル	25 mg QD	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	1000	49.9±17.3 [27.2, 81.4]
	50 mg QD		25 kg 以上 50 kg 未満	1000	63.3±23.3 [34.1, 108]
	50 mg QD		50 kg 以上	1000	38.2±13.7 [20.0, 61.7]
	100 mg QD		50 kg 以上	1000	76.4±27.4 [39.9, 123]
	50 mg QD	成人患者		1000	37.3±13.7 [20.3, 61.1]
	100 mg QD	成人患者		1000	74.7±27.3 [40.5, 122]
PBPK モデル	25 mg QD	小児患者	15 kg 以上 25 kg 未満	195	59.4±21.2 [32.6, 106]
	50 mg QD		25 kg 以上 50 kg 未満	112	58.8±23.3 [29.7, 94.6]
	100 mg QD		50 kg 以上	130	62.2±25.4 [27.9, 108]
	100 mg QD	成人患者		250	72.9±27.5 [36.6, 123]

実測値：平均値±標準偏差〔範囲〕、PPK モデル及び PBPK モデル：平均値±標準偏差 [5～95 パーセンタイル]

2 例以下は個別値、—：該当なし

a) PKM14281 試験（6.2.1.1 参照）に組み入れられた 7 例

11) 6.2.4 項に記載のモデルから、使用ソフトウェアを Simcyp version 21 に、CYP2D6 及び CYP3A4 を介した本薬の固有クリアランス値をそれぞれ 125 µL/min/pmol of enzyme 及び 1.30 µL/min/pmol of enzyme に変更した。

以上の①～③の検討結果を踏まえ、薬物動態の観点から、小児のゴーシェ病患者における本剤の推奨用法・用量は、表 9 のとおり設定することが適切と判断した。

表 9 推奨される本剤の用法・用量

CYP2D6 表現型	体重 (kg)	国際共同第 III 相試験の用法・用量		推奨用法・用量
		試験開始時点	変更後	
EM 又は IM	50 以上	100 mg BID		100 mg BID
	25 以上 50 未満	50 mg BID	100 mg BID	100 mg BID
	15 以上 50 未満	25 mg BID	50 mg BID	50 mg BID
PM	50 以上	50 mg QD		100 mg QD
	25 以上 50 未満	25 mg QD		50 mg QD
	15 以上 25 未満	15 mg QD		25 mg QD

機構は、以下のように考える。試験実施時に得られていた情報を踏まえると、EFC13738 試験の開始時における本剤の用法・用量の設定は概ね妥当と考えられる。また、EFC13738 試験の開始当初に組み入れられた参加者の薬物動態の結果から、試験の途中に CYP2D6 EM 又は IM の患者の 1 回当たりの用量を変更したことについては、以下のように考える。

- 2 歳以上 12 歳未満の患者に対する用量の変更については、本試験での事前の規定⁴⁾を適用したものであり、成人での曝露量を目安にした目標曝露量を達成することを目的にしていたことを考慮すると、妥当と考えられる。
- 12 歳以上 18 歳未満の患者に対する用量の変更について、変更した理由は必ずしも明確に説明されていないものの、薬物動態が検討された 12 歳以上 18 歳未満の参加者 10 例のうち、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の参加者は 1 例であったこと（表 5）も考慮すると、理解可能である。

CYP2D6 表現型毎の推奨用法・用量の適切性については、EFC13738 試験で得られた結果も踏まえ、以下のように検討した。

① CYP2D6 EM 患者

CYP2D6 EM の小児患者に本剤を変更後の用法・用量（表 2）で投与したとき、いずれの体重区分についても、CYP2D6 EM の成人患者に本剤を 100 mg BID で投与したときと概ね同程度の曝露が得られることを確認した（表 6）。したがって、CYP2D6 EM の小児患者における用法・用量については、EFC13738 試験で設定されたとおり、体重 25 kg 以上の小児に対しては 100 mg BID、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の小児に対しては 50 mg BID とすることは、薬物動態の観点からは妥当である。

② CYP2D6 IM 患者

体重 25 kg 以上の CYP2D6 IM の小児患者で、本剤を表 2 に示した変更後の用法・用量（100 mg BID）で投与された参加者は 1 例のみであるが、当該参加者での曝露量は CYP2D6 IM の成人患者に本剤を 100 mg BID で投与したときの曝露量の範囲と大きくは異ならなかったこと（表 7）や、成人と小児の CYP2D6 IM 患者での PPK に基づく曝露推定値等から、体重 25 kg 以上の CYP2D6 IM の小児患者における用法・用量を 100 mg BID とすることは、薬物動態の観点からは大きな懸念はないと考えられる。また、当該参加者における C_{max} (126 ng/mL) は実施済みの QT/QTc 試験（GZGD01707 試験¹²⁾）において

12) 本剤単回投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討するための無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験。外国人健康成人 47 例 (CYP2D6 EM が 32 例、IM が 13 例、PM が 2 例) に、プラセボ、本剤 200 mg、本剤 800 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、各期の休薬期間は 5～7 日間とされた。

QT/QTc 間隔延長のリスクが陰性と判断された、健康成人に本剤 800 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値 (237 ng/mL) を上回らないことも確認した。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の小児患者に本剤を表 2 で示した変更後の用法・用量 (50 mg BID) で投与した場合の本薬の曝露量については、PPK モデルを用いたシミュレーションによる推定値に基づき、CYP2D6 IM の成人患者に本剤を 100 mg BID で投与したときと大きく異ならないと推測される旨が説明されている。体重 15 kg 以上 25 kg 未満の CYP2D6 IM の小児患者は EFC13738 試験に組み入れられず、また、体重 25 kg 未満の CYP2D6 IM 患者のデータは極めて限定的であるが、CYP2D6 EM 及び IM の成人及び小児のデータに基づく PPK モデルから、体重が本薬のクリアランス及び分布容積に対する共変量であり、さらに同モデルは体重 15.2 kg 以上の集団に本薬を投与した際の PK データに基づき構築されていること (6.2.3.1 参照) を踏まえると、当該 PPK モデルにより、一定の精度で CYP2D6 IM 患者の薬物動態を推定できているものと考えられる。

以上のとおり、CYP2D6 IM の小児患者に対する本剤の投与経験は限られるものの、CYP2D6 IM の小児患者に対する用法・用量として、体重 25 kg 以上では 100 mg BID、体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 50 mg BID と設定することは、薬物動態の観点からは可能と判断した。

③ CYP2D6 PM 患者

体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM の小児患者で本剤を表 2 に示した用法・用量 (50 mg QD) で投与された参加者は 1 例のみであるが、当該参加者での曝露量は CYP2D6 PM の健康成人に本剤を 50 mg QD で投与したときの曝露量と同程度であることが確認された (表 8)。一方で、健康成人では本薬 25 mg BID から 100 mg BID 投与時まで薬物動態パラメータは線形であること (6.2.1.1 参照)、CYP2D6 PM 患者における PPK 解析では、体重がクリアランス及び分布容積に対する共変量であること等を踏まえると、体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM の小児患者に対して成人での推奨用法・用量での投与時の曝露量と同程度の曝露量を得るためには、EFC13738 試験における用法・用量 (50 mg QD) ではなく、成人での推奨用法・用量 (100 mg QD) とする必要があるとの申請者の説明は一定の理解はできる。

また、体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び体重 25 kg 以上 50 kg 未満の CYP2D6 PM の小児患者にそれぞれ 25 mg QD 及び 50 mg QD で本剤を投与した場合の本薬の曝露量は、PPK モデル及び PBPK モデルを用いたシミュレーションによる推定値に基づく、CYP2D6 PM の成人患者に本剤を 100 mg QD で投与したときと大きく異ならないと推測される旨が説明されている。しかしながら、EFC13738 試験には、体重 15 kg 以上 50 kg 未満の CYP2D6 PM の小児患者は組み入れられておらず、以下の点を踏まえると、PPK モデル及び PBPK モデルによる予測精度には一定の限界があるものとする。

- CYP2D6 PM の患者のデータに基づく PPK モデルは、体重 47.5 kg 以上の集団に対して本剤を投与した PK データに基づき構築され、クリアランス及び分布容積に、体重に基づくアロメトリックスケールが組み込まれていたこと (6.2.3.2 参照)
- PBPK モデルについて、CYP2D6 PM 患者の 50 kg 未満の PK データはないことから、PBPK モデルの適切性の検証が十分実施されているとは判断できないこと

ただし、本疾患の希少性に加え、CYP2D6 PM 患者の評価例数は極めて限られていること、同モデルから推定された本薬未変化体の曝露量は健康成人に本剤 800 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値 (237 ng/mL) を考慮しても十分な安全域があることも考慮し、CYP2D6 PM 患者に対して推奨用法・用量を設定することの適否は「7.R.6 用法・用量について」の項で最終的に判断する。

以上の①～③の検討を踏まえた小児のゴーシェ病患者に対する本剤の用法・用量の妥当性は、国際共同第 III 相試験の有効性及び安全性の結果等も考慮し、「7.R.6 用法・用量について」の項で議論する。

6.R.3 肝機能障害及び薬物相互作用を考慮した場合の患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した POP13777 試験¹³⁾の結果、肝機能が正常な集団と比較して、CYP2D6 EM の軽度肝機能障害を有する集団では本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC、幾何平均値の比 [90%信頼区間]、以下同順) はそれぞれ 1.22 [0.46, 3.23] 倍、1.15 [0.41, 3.19] 倍に、中等度肝機能障害を有する集団ではそれぞれ 2.81 [1.10, 7.17] 倍、5.16 [1.93, 13.74] 倍に上昇した。また、本薬は主に CYP2D6 により代謝され、一部 CYP3A によっても代謝されるため、CYP2D6 阻害薬や CYP3A 阻害薬との併用により本薬の曝露量の増加が認められており、さらに、血漿中の本薬未変化体濃度と QTcF、PR 及び QRS 間隔の平均変化の間には、正の相関が認められることが示されている（平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）。以上を踏まえ、本剤を投与する場合には、患者の CYP2D6 の表現型、肝機能障害の合併の有無及び合併する場合にはその程度、並びに CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬の併用の有無及び併用する場合にはその薬剤の阻害の程度に基づき、本剤の投与を禁忌とすること又は用法・用量の調整を行う必要があることを、本剤の添付文書において注意喚起している。

小児のゴーシェ病患者において、肝機能障害及び CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬の併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響は評価していない。しかしながら、*in vitro* 及び *in vivo* での検討により、2 歳以上の小児における CYP2D6 及び CYP3A のタンパク発現量やその代謝活性は成人と同程度であるとの報告がある（Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 510-6、Pharmacol Rev 2021; 73: 597-678 等）ことから、肝機能が正常な 2 歳以上の小児患者において、CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬の併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、成人患者への同薬剤の併用時における本薬の薬物動態と同様と推定される。したがって、これらの薬剤との薬物相互作用に関しては、成人患者と同様の注意喚起を行うことが適切である。

次に、肝機能障害を有する小児患者について、現行の添付文書では、軽度肝機能障害を有する CYP2D6 EM の成人患者に対しては、CYP2D6 阻害薬及び CYP3A 阻害薬を併用しない場合には通常の用法・用量での投与が可能とされており、また、弱い CYP2D6 阻害薬と併用する場合又は CYP3A 阻害薬を併用する場合には 1 日当たりの本剤の投与量を減量の上で投与することが可能とされている。しかしながら、小児患者においては、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価しておらず、軽度肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響が成人と同様であるかは必ずしも明確ではないと考え、軽度肝機能障害を有する小児患者に対して適切な用法・用量を提示することは困難と判断した。したがって、小児において肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない旨を情報提供した上で、軽度肝機能障害を有する小児患者における具体的な用法・用量は設定されていない旨を注意喚起することが適切と考える。

また、以下のいずれかに該当する場合、成人患者において本剤の投与は禁忌とされており、安全性確保の観点から、小児患者においても同基準に該当する患者は禁忌とすることが妥当と考える。

13) POP13777 試験の概要は以下のとおり。

試験デザイン：非盲検試験

対象集団及び例数：18 歳以上 79 歳以下の、肝機能が正常な者 8 例（CYP2D6 EM が 7 例、IM が 1 例）、軽度肝機能障害（Child-Pugh total score が 5～6）を有する者 8 例（CYP2D6 EM が 6 例、IM が 2 例）、及び中等度肝機能障害（Child-Pugh total score が 7～9）を有する者 8 例（CYP2D6 EM が 7 例、IM が 1 例）

用法・用量：本剤 100 mg を単回経口投与

- ① CYP2D6 EM で正常の肝機能を有し、中程度以上の CYP2D6 阻害薬と中程度以上の CYP3A 阻害薬の両方を併用している場合
- ② CYP2D6 EM で軽度肝機能障害があり、かつ以下のいずれかに合致する場合
 - (1) 中程度以上の CYP2D6 阻害薬を併用している場合
 - (2) 弱い CYP2D6 阻害薬と中程度以上の CYP3A 阻害薬の両方を併用している場合
- ③ CYP2D6 EM で中等度以上の肝機能障害がある場合
- ④ CYP2D6 IM 又は PM で正常の肝機能を有し、中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用している場合
- ⑤ CYP2D6 IM 又は PM で軽度以上の肝機能障害がある場合

機構は、以下のとおり考える。2 歳以上の小児における CYP2D6 及び CYP3A のタンパク発現量やその代謝活性は成人と同程度であるとの報告を踏まえると、肝機能が正常な小児患者における CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬の併用時の曝露量は、肝機能が正常な成人患者におけるこれらの薬剤との併用時の曝露量と同様になる可能性はある。しかしながら、現時点で得られている情報からは、小児患者において実際にこれらの薬剤との併用時に本薬の曝露量がどの程度上昇するかは不明であり、本薬は曝露量が大幅に増加した際には QT/QTc 間隔延長に関するリスクが否定できないことから、安全性確保の観点から、これらの薬剤との併用は可能な限り避けることとし、併用が避けられない場合に限り、成人での減量規定を参考に用量調整を行った上で投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

次に、肝機能障害を有する小児患者への投与について、POP13777 試験の結果に加え、小児において肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は明確ではないとする申請者の説明を踏まえると、肝機能障害を合併する小児患者において適切な用法・用量を提示することは困難である。したがって、小児においては肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない旨を情報提供した上で、現在成人では投与が可能とされている軽度肝機能障害を合併する CYP2D6 EM の小児患者に対しては、投与は推奨されない旨を注意喚起することが適切である。

また、成人患者で禁忌とされている対象については、小児患者でも同様に禁忌とするとの申請者の方針は妥当である。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	EFC13738 試験 (jRCT2080224970)	III	2 歳以上 18 歳未満のゴーシェ病 I 型及びゴーシェ病 III 型患者	57 例 (コホート 1: 51 例、コホート 2: 6 例)	コホート 1、2 ともに、患者の年齢、体重及び CYP2D6 表現型に基づき、本剤 10、15、25、50 又は 100 mg を QD 又は BID で経口投与	有効性 安全性 薬物動態

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : EFC13738 試験<2018 年 4 月～継続中 (データカットオフ日 : 2023 年 6 月 21 日) >)

日本人を含む 2 歳以上のゴーシェ病 I 型及びゴーシェ病 III 型患者¹⁴⁾ (目標症例数 : 60 例以上¹⁵⁾) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態の結果は 6.2.2.1 参照)。

主な選択基準は、スクリーニング時に主な選択・除外基準 (表 11) を満たす、2 歳以上 18 歳未満かつ体重 10 kg 以上のゴーシェ病 I 型及びゴーシェ病 III 型患者とされた。

表 11 主な選択・除外基準

選択基準	コホート 1	ゴーシェ病の治療目標である以下の①～⑤ ^{a)} をすべて満たす患者で、24 カ月以上の ERT 治療歴 (1 カ月あたりの投与量はイミグルセラゼ 30～130 単位/kg に相当) を有し、スクリーニング時点で ERT を継続中である。 ①ヘモグロビン濃度が以下の規定を満たす : 2 歳以上 12 歳未満では 11.0 g/dL 以上 (女性) 又は 12.0 g/dL 以上 (男性) ②血小板数が 100000/mm ³ 以上 ③脾容積 (MN) が正常の 10 倍未満 ④肝容積 (MN) が正常の 1.5 倍未満 ⑤ゴーシェ病に関連した肺疾患及び重度の骨疾患を有さない
	コホート 2	ゴーシェ病の重度の臨床症状である以下の①～③のいずれかを満たす患者で、36 カ月以上の ERT 治療歴 (1 回あたりイミグルセラゼ 60 単位/kg 以上に相当する量で 2 週に 1 回投与) を有し、スクリーニング時点で少なくとも 6 カ月間安定した投与量で ERT を継続中である。 ①ゴーシェ病に関連した肺疾患 (間質性肺疾患等) を有する ②組入れ前の 12 カ月以内に骨症状 (病的骨折、骨壊死、骨粗鬆症、骨減少症又は骨クリーゼ) を有する ③ゴーシェ病に関連した持続性血小板減少症 (80000/mm ³ 未満) を有する
除外基準	コホート 1、2 共通	・スクリーニング前 2 年間に脾臓の全摘又は部分摘出の既往がある場合 ・肝酵素又は総ビリルビンが正常値上限の 2 倍を超える場合 ・CYP2D6 URM の患者である場合 ・CYP2D6 表現型が判定不能である場合 ・本剤投与前 2 週間以内に CYP3A 誘導剤が投与された場合 ・CYP2D6 EM 又は IM の患者において、本剤投与前 2 週間以内に強い又は中程度の CYP3A 阻害剤と強い又は中程度の CYP2D6 阻害剤を併用して投与された場合 ・CYP2D6 PM の患者において、本剤投与前 2 週間以内に強い又は中程度の CYP3A 阻害剤が投与された場合

a) ゴーシェ病の治療目標に関する公表文献 (Semin Hematol 2004; 41, 4-14, Blood Cells Mol Dis 2018, 68: 203-8) を参考に設定した。

本試験は、スクリーニング期 (最大 60 日間)、主要解析治療期 (52 週間)、長期治療期 (52 週間) 及び延長期¹⁶⁾から構成された。本試験は、本剤を単独投与で開始するコホート 1 と、本剤とイミグルセラゼ (45 又は 60 単位/kg、2 週に 1 回、静脈内点滴) との併用で開始するコホート 2 で構成された。コホート 1 及びコホート 2 のデザインの詳細は、以下のとおりである。

- ・コホート 1 では、主要解析治療期又は長期治療期において参加者の状態が悪化した場合¹⁷⁾、レスキューステップ 1 (本剤からイミグルセラゼ (60 単位/kg、2 週に 1 回、静脈内点滴) に切替え) に移行することとされた。さらに、イミグルセラゼを 6 カ月以上投与後にも臨床状態が改善し

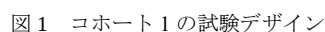
14) 日本、フランス、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国、アルゼンチン、カナダ、ロシア及びトルコ

15) 成人を対象とした本剤の臨床薬理試験での薬物動態に関する結果等に基づき設定され、統計学的な仮説に基づく設定は規定されなかった。また、コホート別等の目標症例数として、以下のとおり設定された。

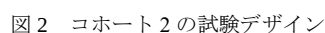
- ・コホート 1 : ゴーシェ病 I 型患者が少なくとも 40 例、ゴーシェ病 III 型患者が少なくとも 6 例。また、各年齢層 (2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満) で約 20 例ずつ
- ・コホート 2 : 各年齢層の参加者数が同程度となるようにゴーシェ病 I 型又は III 型の患者を 10 例以上 20 例以下
- ・コホート 1 とコホート 2 を併せて、ゴーシェ病 III 型の患者が少なくとも 10 例、CYP2D6 PM の患者が少なくとも 3 例、2 歳以上 6 歳未満の患者が少なくとも 6 例

16) 延長期では、患者が成人年齢に達するまで、試験実施国で本剤の小児適応が承認されるまで、又は治験依頼者が試験終了を決定するまで本剤が継続された。

17) 以下の①～⑥のいずれか 1 つに該当し、その他の臨床状態の悪化の原因が除外され、かつ本剤の服薬アドヒアランスが 90% 以上の場合とされた : ①ヘモグロビン濃度が 8.0 g/dL 未満に低下し、少なくとも 2 週間後にも同様の低値を認める、②血小板数が 45000/mm³ 未満に低下し、少なくとも 2 週間後にも同様の低値を認める、③血小板数減少に関連すると判断された臨床的に重大な出血エピソードを呈する、④脾容積 (MN) がベースラインから 35% 増加し、少なくとも 4 週間後にも同様の高値を認める、⑤肝容積 (MN) がベースラインから 35% 増加し、少なくとも 4 週間後にも同様の高値を認める、⑥ ①～⑤以外に、治験責任医師により ERT 治療を要すると判断されたゴーシェ病の状態の悪化が認められる。



- コホート2では、主要解析治療期の終了時点及び長期治療期以降に望ましい臨床的反応の達成¹⁹⁾の要否が評価され、達成した場合には、本剤の単独投与に切り替えることとされた（図2）。



試験開始時点の本剤の用法・用量は、患者の年齢、体重及び CYP2D6 表現型に基づき設定されたが、本剤の投与開始 2 週目時点における曝露量を評価した結果、一部の参加者で事前に規定した目標曝露量³⁾を下回ったことから、試験期間中に体重 15 kg 以上 50 kg 未満の参加者に対する用量を変更した（表 2）（6.2.2.1、6.R.2.1 参照）。なお、カプセル剤を服用することができない参加者に対しては、本薬の内用懸濁液¹⁾が使用された。

18) 以下の①～⑤のいずれかに該当する場合とされた：①レスキューステップ 1 の開始時と比較してヘモグロビン濃度が 1 g/dL 以上増加しない、②レスキューステップ 1 の開始時と比較して血小板数が 15%以上増加しない、③レスキューステップ 1 の開始時と比較して脾容積 (MN) が 20%以上低下しない、④レスキューステップ 1 の開始時と比較して肝容積 (MN) が 10%以上低下しない、⑤治験責任医師により併用療法が必要と判断されるようなその他のゴーシェ病の症状の悪化を認める。

19) 以下の①～④のいずれも満たす場合とされた：①ヘモグロビン濃度が 2 歳以上 12 歳未満では 10 g/dL 以上、12 歳以上では 10 g/dL 以上 (女性) 又は 11 g/dL 以上 (男性)、②脾容積が 12 MN 未満、③脾容積が 1.8 MN 未満、④選択基準とされた「ゴーシェ病の重度の臨床症状」(以下の (i) ～ (iii) のうち該当する選択基準) の改善を認める：

- (i) 間質性肺炎患の改善 (胸部 X 線で間質性肺炎患の所見が認められない、肺機能検査が正常、及び慢性咳嗽や呼吸困難等の呼吸症状を認めない)
- (ii) 骨疾患の改善 (以下の 4 つのいずれも満たす：(1) 12 カ月間新たな骨折、骨壊死又は骨クリーズを認めない、(2) 骨密度が増加又は増悪を認めない、(3) 腰椎及び身長 of Z スコアが少なくともベースラインから 0.2 上昇若しくは Z スコアの絶対値が -2 超、又は骨痛を認めない若しくは軽度の骨痛のみ認める)
- (iii) 血小板減少症の改善 (血小板数が 80000/mm³ 超)

表 2 (再掲) EFC13738 試験における本剤の用法・用量

年齢区分	体重 (kg)	CYP2D6 表現型	試験開始時点	変更後
12 歳以上 18 歳未満	50 以上	EM 又は IM	100 mg BID	
		PM	50 mg QD	
	25 以上 50 未満	EM 又は IM	50 mg BID	100 mg BID
		PM	25 mg QD	
2 歳以上 12 歳未満	25 以上 50 未満	EM 又は IM	50 mg BID	100 mg BID
		PM	25 mg QD	
	15 以上 25 未満	EM 又は IM	25 mg BID	50 mg BID
		PM	15 mg QD	
	10 以上 15 未満	EM 又は IM	15 mg BID	
		PM	10 mg QD	

コホート 1 には 51 例（ゴーシェ病 I 型 46 例（うち日本人 3 例）、ゴーシェ病 III 型 5 例）が登録され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。また、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。51 例のうち 48 例が主要解析治療期を完了し、データカットオフ時点で 38 例が長期治療期を完了した。6 例はレスキューステップ 1 に移行（3 例（I 型 2 例、III 型 1 例）は主要解析治療期に移行、3 例（I 型 2 例、III 型 1 例）は長期治療期に移行）し、本剤からイミグルセラゼへ切り替えた。レスキューステップ 2 に移行した参加者はいなかった。主要解析治療期における試験中止例は 5 例（I 型 2 例、III 型 3 例）であり、その内訳は有害事象 4 例、その他 1 例であった。

コホート 2 には 6 例（ゴーシェ病 I 型 3 例、ゴーシェ病 III 型 3 例）が登録され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。また、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。6 例全例が主要解析治療期を完了し、6 例中 4 例が長期治療期を完了した。主要解析治療期における試験中止例はいなかった。

有効性は副次評価項目として設定され、コホート 1 の主な評価項目であるヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積の主要解析治療期終了時（投与 52 週時）のベースラインからの変化量又は変化率の結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 コホート 1 の主な有効性評価項目の結果（有効性解析対象集団）

評価項目		ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	測定値	13.65±1.06 (51 例)	13.24±1.21 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化量	-0.41±1.02 -0.35 [-3.8, 1.1] (51 例)	
血小板数 (10 ³ /μL)	測定値	215.33±51.16 (51 例)	196.25±64.12 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	-7.87±22.71 -8.12 [-52.4, 51.2] (51 例)	
肝容積 (MN ^{b)})	測定値	0.98±0.19 (51 例)	0.98±0.21 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	0.95±13.45 -0.67 [-24.7, 49.7] (51 例)	
脾容積 (MN ^{b)})	測定値	3.36±1.54 (51 例)	3.40±1.60 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	3.67±25.47 -0.16 [-45.4, 77.1] (51 例)	

測定値：平均値±標準偏差（評価例数）、

ベースラインからの変化量及び変化率：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値〔範囲〕（評価例数）

a) 参加者が投与 52 週時より前にレスキューステップ 1 に移行した場合、本剤単独投与時の最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。また、参加者の投与 52 週時の結果が欠測している場合又は投与 52 週時より前に試験を中止した場合は、最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。

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)、脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)

コホート2の主な評価項目は、主要解析治療終了時（投与52週時）に、「ゴーシェ病の重度の臨床症状」の改善²⁰⁾を認めた参加者の割合とされ、その結果は33.3%（2/6例）であった。

日本人部分集団（コホート1の3例）における、ベースライン時及び主要解析治療終了時の主な有効性評価項目の結果は表13のとおりであった。いずれの参加者も、主要解析治療期においてレスキューステップ1へは移行しなかった。

表13 日本人集団における主な有効性評価項目の結果

登録時の年齢・性別		参加者1 ■歳男性	参加者2 ■歳女性	参加者3 ■歳女性
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	14.5	12	13.65
	投与52週時	14	10.15	10.65
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	161	213.5	153
	投与52週時	177	156.5	82
肝容積 (MN ^{a)})	ベースライン	0.902	0.775	0.863
	投与52週時	1.019	0.796	0.95
脾容積 (MN ^{a)})	ベースライン	3.464	2.179	3.304
	投与52週時	3.913	2.509	4.407

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

安全性について、データカットオフ時点において、いずれかのコホートで3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表14のとおりであった。

表14 いずれかのコホートで3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況^{a)} (安全性解析対象集団)

事象名	コホート1 (51例) ^{b)}		コホート2 (6例) ^{c)}	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	94.1 (48)	33.3 (17)	83.3 (5)	50.0 (3)
上咽頭炎	23.5 (12)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
COVID-19	21.6 (11)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
消化不良	13.7 (7)	9.8 (5)	16.7 (1)	16.7 (1)
頭痛	13.7 (7)	2.0 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)
関節痛	13.7 (7)	2.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)
咽頭炎	11.8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	11.8 (6)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
脾腫	9.8 (5)	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)
ビタミンD欠乏	9.8 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	7.8 (4)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
発熱	7.8 (4)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
転倒	7.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	5.9 (3)	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)
便秘	5.9 (3)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
鼻出血	5.9 (3)	2.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)
腹痛	5.9 (3)	2.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)
上気道感染	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鉄欠乏性貧血	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	5.9 (3)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
月経困難症	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.0

a) 主要解析治療期、長期治療期及び延長期において発現した症例が集計対象とされた。

b) 本剤単独投与時に発現した有害事象が集計対象とされ、レスキューステップ1に移行した症例は、レスキューステップ1に移行する前に発現した有害事象も集計対象とされた。

c) 本剤とイミグルセラゼの併用時に発現した有害事象が集計対象とされた。

20) コホート2の選択基準である「重度の臨床症状」のうち、各患者に該当する基準（肺疾患、骨症状又は持続性血小板減少症）に関して、以下に該当する状態を改善と定義された。

- ・肺疾患：胸部X線における網状結節状陰影の減少
- ・骨疾患：以下の①及び②のいずれも満たす状態：①新たな骨クリーゼ、新たな病理学的骨折、骨壊死及び新たな骨壊死病変の発生を認めない、②ベースライン時と比較して投与52週時において、DXAにより測定された腰椎及び全身のBMD及びZスコアの変化量について、いずれも増加を認める
- ・持続性血小板減少症：血小板数が80000/mm³以上

日本人部分集団における有害事象の発現割合は 100% (3/3 例 : COVID-19/上咽頭炎/失神寸前の状態/便秘/ざ瘡、上咽頭炎/足部白癬、上咽頭炎/ゴーシェ病、各 1 例) であり、副作用と判断された事象はなかった。

コホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても死亡例は認められなかった。コホート 1 では、主要解析治療期、長期治療期及び延長期において、重篤な有害事象は 11.8% (6/51 例 : 転倒/下肢骨折、顔面骨骨折、脾腫/肝腫大、肺炎、COVID-19²¹⁾、関節痛、各 1 例) に認められ、このうち、関節痛は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は 13.7% (7/51 例 : 脾腫 4 例、ゴーシェ病 (日本人)、疲労/キトトリオシダーゼ増加、血小板数減少、各 1 例) に認められ、このうち脾腫 3 例、疲労/キトトリオシダーゼ増加及び血小板数減少は副作用と判断された。コホート 2 では、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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び安全性の評価方針について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験 (EFC13738 試験) のデザインは、以下の検討に基づき設定した。対象患者については、ERT が国内外における小児のゴーシェ病患者に対する標準治療とされていることから、ERT で治療中の患者とした。ゴーシェ病の病型については、急性神経型である II 型を除く、I 型及び III 型の患者とした。対象年齢については、ゴーシェ病の発症年齢や、ERT による治療目標の達成には 6 カ月以上時間を要するとの報告があること (Am J Hematol 2015; 90: S19-24 等) を考慮し、実施可能性の観点から 2 歳以上の患者とした。その上で、コホート 1 では、ゴーシェ病における治療目標を達成しており、ゴーシェ病に関連した重度の症状 (肺疾患、骨疾患又は血小板減少症) を呈さない患者 (表 11) を、コホート 2 では、ゴーシェ病に関連した重度の症状 (肺疾患、骨疾患又は持続性血小板減少症) を呈する患者 (表 11) を対象とした。コホート 1 では、ERT から本剤に切り替えた後における本剤の安全性及び有効性 (ERT の治療時における治療目標の範囲内に維持可能であるか) を、コホート 2 では、ERT に本剤を上乗せした際の本剤の安全性及び有効性 (ゴーシェ病に関連する肺疾患、骨疾患又は血小板減少症に対する有効性を示せるか) を評価することとした。試験デザインについては、ゴーシェ病は希少疾患であることに加え、EFC13738 試験では小児の患者を対象とすることから、実現可能性の観点を考慮して非盲検非対照試験とし、本試験の主な評価目的は小児のゴーシェ病患者における本剤の安全性及び薬物動態の評価とした。本剤の有効性については、副次評価項目として、コホート 1 ではヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化量又は変化率、コホート 2 では本剤投与後にゴーシェ病の重度の臨床症状の改善²⁰⁾を認めた参加者の割合を設定したが、統計学的な仮説に基づく検討は行わなかった。

国際共同治験である EFC13738 試験に本邦からも参加したことについて、ゴーシェ病の診断基準及び治療法に国内外で明確な違いはなく、成人のゴーシェ病患者を対象とした本剤の臨床試験において、日本人と外国人の間で薬物動態に差異は認められなかったことから (平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)、本邦から国際共同治験に参加することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。EFC13738 試験のデザインについて、以下の点を考慮すると、小児のゴーシェ病患者を対象とした EFC13738 試験を非盲検非対照試験とすること、及び有効性については副次

21) 当該 1 例はレスキューステップ 1 に移行後、イミグルセラゼ単独投与中に COVID-19 を発現した。

評価項目とし、主にコホート 1 において、本剤投与後に ERT の治療後に関連する評価項目が目標範囲内に維持されていることを確認することとしたことはやむを得ない。

- 成人のゴーシェ病患者を対象にした本剤の臨床試験においては、既に本剤の有効性及び安全性が認められていること
- 小児患者と成人患者の間でゴーシェ病の病因や病態に差はないと考えられること
- 小児のゴーシェ病患者においては既に ERT が標準治療として用いられていること
- ゴーシェ病は希少疾患であること

対象とする年齢については、申請者の説明を踏まえると、2 歳以上と設定したことは理解できる。また、ゴーシェ病に対する治療や成人における本剤の薬物動態に係る国内外差に係る申請者の説明に加え、実際に EFC13738 試験の結果から小児のゴーシェ病患者においても日本人と外国人で薬物動態に明確な差異は確認されなかったこと（6.R.1 参照）も考慮すると、EFC13738 試験に本邦から参加したことも妥当と考える。EFC13738 試験の結果の解釈については、次項以降で議論する。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討を踏まえると、小児のゴーシェ病患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2.1 主な有効性の結果について

申請者は、以下のように説明している。EFC13738 試験の患者背景は表 15 のとおりであった。本試験では 2 歳以上のゴーシェ病患者を組入れ対象としたが、実際に組み入れられた 2 歳以上 6 歳未満の患者はコホート 1 での 3 例であり、コホート 2 には組み入れられなかった。

表 15 EFC13738 試験の患者背景 (FAS)

		コホート 1 (51 例)		コホート 2 (6 例)
		全体集団 (51 例)	日本人部分集団 (3 例)	
年齢	12 歳以上 18 歳未満	64.7 (33)	33.3 (1)	50.0 (3)
	6 歳以上 12 歳未満	29.4 (15)	66.7 (2)	50.0 (3)
	2 歳以上 6 歳未満	5.9 (3)	—	—
性別	男性	49.0 (25)	33.3 (1)	66.7 (4)
	女性	51.0 (26)	66.7 (2)	33.3 (2)
ゴーシェ病の病型	I 型	90.2 (46)	100 (3)	50.0 (3)
	III 型	9.8 (5)	—	50.0 (3)
CYP2D6 表現型	CYP2D6 EM	96.1 (49)	100 (3)	100 (6)
	CYP2D6 IM	2.0 (1)	—	—
	CYP2D6 PM	2.0 (1)	—	—

割合% (該当例数)、—：該当なし

① コホート 1 の結果について

EFC13738 試験のコホート 1 では、ERT による治療によりゴーシェ病の治療目標を満たしている患者が組み入れられ（表 11）、ERT から本剤に切り替えられた。コホート 1 における、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースライン時から主要解析治療期終了時（投与 52 週時）までの変化量及び変化率は表 12 のとおりであった。また、主要解析治療期の終了時においてゴーシェ病の治療目標を維持した参加者の割合は、ヘモグロビン濃度については 96.1% (49/51 例)、血小板数については 98.0% (50/51 例)、肝容積及び脾容積については 100% (51/51 例) であり、ベースラインから投与 52 週時までの、個々の患者におけるヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積の推移は図 3～図 6 のとお

りであった。投与 52 週時までにレスキューステップ 1 に移行した参加者は 3 例認められ、移行理由は、脾容積の増加が 2 例、治験責任医師によるゴーシェ病の状態の増悪との判断が 1 例であった。以上のとおり、ゴーシェ病の症状である貧血、血小板減少症及び肝脾腫について、本剤の投与前後に関連する検査値は維持する傾向が認められ、ほとんどの参加者で投与 52 週時の関連する検査値が治療目標の範囲内で維持されたことから、本剤投与による有効性が示唆された。

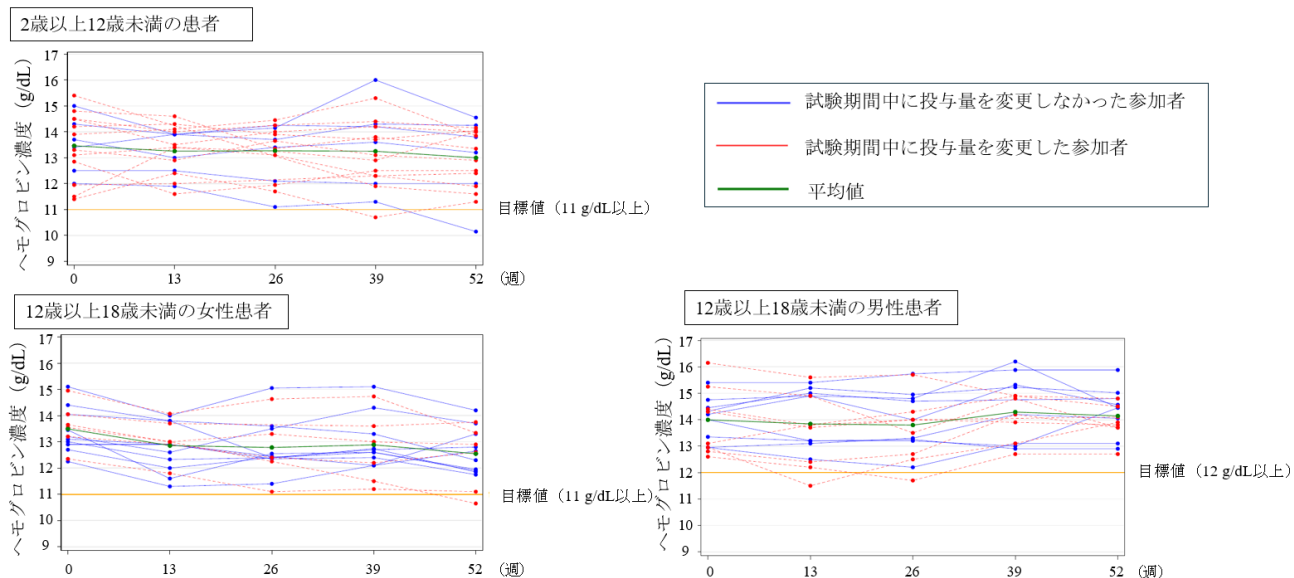


図3 ヘモグロビン濃度の個々の患者における推移 (有効性解析対象集団)
(左上: 2 歳以上 12 歳未満、左下: 12 歳以上 18 歳未満の女性、右下: 12 歳以上 18 歳未満の男性)

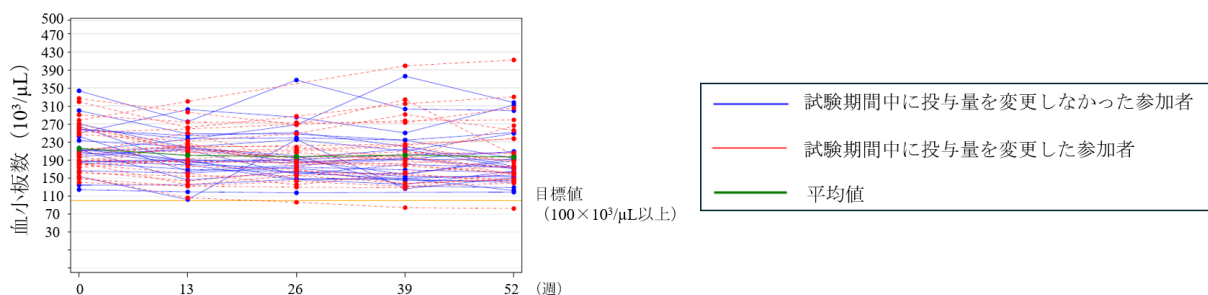


図4 血小板数の個々の患者における推移 (有効性解析対象集団)

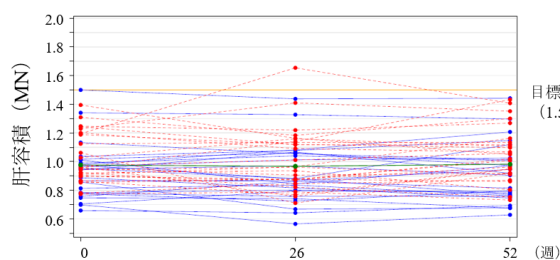


図5 肝容積の個々の患者における推移 (有効性解析対象集団)

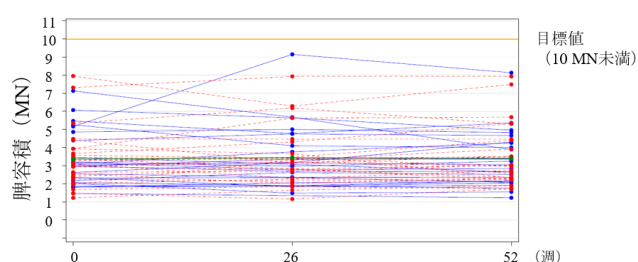


図6 脾容積の個々の患者における推移 (有効性解析対象集団)

また、投与 52 週時までの骨密度及び総骨髄負荷スコアが評価され²²⁾、その結果は表 16 のとおりであった。本邦での診療ガイドライン(ゴーシェ病診療ガイドライン 2021 日本先天代謝異常学会編)では、骨病変及び骨髄病変の改善に関する具体的な目標値は設定されていないものの、ベースライン時と比較

22) 骨密度について、腰椎及び全身の骨密度を二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)により測定し、Zスコアを算出した。骨髄負荷スコアについて、腰椎及び大腿骨におけるゴーシェ細胞の浸潤をMRIで測定し、スコア化した。

して骨密度及び骨髄負荷スコアは維持される傾向が認められたことから、ゴーシェ病の症状である骨症状についても本剤投与による有効性が示唆された。

表 16 骨密度及び骨髄負荷に係る結果（有効性解析対象集団）

評価項目		ベースライン	投与 52 週時
全身骨密度 (g/cm ²)	測定値	0.82±0.15 (46 例)	0.86±0.16 (49 例)
	投与 52 週時のベースラインからの変化量	0.04±0.04 0.03 [−0.0, 0.1] (46 例)	
全身骨密度の Z スコア ^{a)}	測定値	−2.67±1.79 (44 例)	−2.36±1.87 (47 例)
	投与 52 週時のベースラインからの変化量	0.25±0.58 0.10 [−0.8, 1.7] (44 例)	
全身の総骨髄負荷 スコア ^{b)}	測定値	9.24±2.23 (49 例)	8.98±1.96 (50 例)
	投与 52 週時のベースラインからの変化量	−0.16±1.49 0.00 [−6.0, 3.0] (49 例)	

測定値：平均値±標準偏差（評価例数）、ベースラインからの変化量：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値〔範囲〕（評価例数）

a) 全身骨密度の同性・同年齢の平均を 0、標準偏差を 1 としたときのスコア

b) 脊椎及び大腿骨の骨髄浸潤を MRI で測定し、浸潤範囲及び浸潤部位の信号強度等から 0～19 の範囲でスコア化したもの

長期治療期である投与 104 週時における主な有効性評価項目の結果は表 17 のとおりであり、いずれの項目についても、投与 104 週時において、ベースライン時や投与 52 週時と比較して概ね維持される傾向が認められた。長期治療期に新たにレスキューステップ 1 に移行した参加者が 3 例認められ、移行理由は、治験責任医師によるゴーシェ病の状態の増悪との判断が 2 例、脾容積の増加が 1 例であった。

表 17 長期治療期までの主な有効性評価項目の結果（有効性解析対象集団）

評価項目		ベースライン	投与 52 週時	投与 104 週時
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	測定値	13.65±1.06 (51 例)	13.24±1.21 (51 例)	13.56±1.18 (36 例)
	ベースラインからの 変化量	—	−0.41±1.02 −0.35 [−3.8, 1.1] (51 例)	−0.21±0.97 −0.20 [−3.3, 1.9] (36 例)
血小板数 (10 ³ /μL)	測定値	215.33±51.16 (51 例)	196.25±64.12 (51 例)	196.36±61.60 (36 例)
	ベースラインからの 変化率 (%)	—	−7.87±22.71 −8.12 [−52.4, 51.2] (51 例)	−5.04±19.76 −5.00 [−52.7, 55.8] (36 例)
肝容積 (MN ^{a)})	測定値	0.98±0.19 (51 例)	0.98±0.21 (51 例)	0.92±0.17 (36 例)
	ベースラインからの 変化率 (%)	—	0.95±13.45 −0.67 [−24.7, 49.7] (51 例)	−3.07±11.53 −6.03 [−20.2, 31.4] (36 例)
脾容積 (MN ^{a)})	測定値	3.36±1.54 (51 例)	3.40±1.60 (51 例)	3.09±1.40 (36 例)
	ベースラインからの 変化率 (%)	—	3.67±25.47 −0.16 [−45.4, 77.1] (51 例)	−5.96±18.52 −9.59 [−42.9, 41.0] (36 例)
全身骨密度 (g/cm ²)	測定値	0.82±0.15 (46 例)	0.86±0.16 (49 例)	0.92±0.17 (31 例)
	ベースラインからの 変化量	—	0.04±0.04 0.03 [−0.0, 0.1] (46 例)	0.08±0.08 0.07 [−0.1, 0.2] (29 例)
全身骨密度の Z スコア ^{b)}	測定値	−2.67±1.79 (44 例)	−2.36±1.87 (47 例)	−1.83±1.53 (31 例)
	ベースラインからの 変化量	—	0.25±0.58 0.10 [−0.8, 1.7] (44 例)	0.50±0.79 0.42 [−1.5, 2.2] (29 例)
全身の総骨髄負荷 スコア ^{c)}	測定値	9.24±2.23 (49 例)	8.98±1.96 (50 例)	8.58±2.17 (36 例)
	ベースラインからの 変化量	—	−0.16±1.49 0.00 [−6.0, 3.0] (49 例)	−0.32±1.47 0.00 [−6.0, 2.0] (34 例)

測定値：平均値±標準偏差（評価例数）

ベースラインからの変化量及び変化率：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値〔範囲〕（評価例数）

—：該当なし

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)）

b) 全身骨密度の同性・同年齢の平均を 0、標準偏差を 1 としたときのスコア

c) 脊椎及び大腿骨の骨髄浸潤を MRI で測定し、浸潤範囲及び浸潤部位の信号強度等から 0～19 の範囲でスコア化したもの

以上の検討に加え、EFC13738 試験は非盲検非対照試験であることから、有効性の探索的な評価として、ICGG ゴーシェ病レジストリ²³⁾を対照とした比較も行った。比較にあたり、患者の背景因子による影響を調整するために、レジストリ登録患者のうち EFC13738 試験の選択・除外基準を満たし、かつイミ

23) Sanofi 社が運営するゴーシェ病患者の自然歴を収集するためのレジストリ（NCT00358943）であり、1991 年 4 月より登録が開始され、2023 年 7 月時点で、7144 例のゴーシェ病患者が登録されている。

グルセラゼが投与された患者（289 例）を対象とした傾向スコアマッチング²⁴⁾が行われた。EFC13738 試験のコホート 1 の参加者及びマッチングにより抽出されたレジストリの患者の背景因子の分布は表 18、主な有効性評価項目の結果は表 19 のとおりであった。EFC13738 試験のコホート 1（本剤単独投与）において、レジストリ（イミグルセラゼ単独投与）と比較して、ヘモグロビン濃度及び肝容積の変化については同程度であったが、血小板数のベースラインからの変化率は低値、脾容積のベースラインからの変化率は高値であった。いずれの集団でも患者間のデータのばらつきが大きかったが、本剤投与時の投与 52 週時の値を考慮すると、集団間で認められた差異は、臨床的に意義のある差ではないと考える。

表 18 EFC13738 試験（有効性解析対象集団）及び ICGG ゴーシェ病レジストリの患者背景

項目	EFC13738 試験の コホート 1 (51 例)	ICGG レジストリ (51 例)
投与薬剤	本剤単独	イミグルセラゼ単独
ゴーシェ病 I 型/III 型の患者数	46 例/5 例	46 例/5 例
男性/女性の患者数	25 例/26 例	28 例/23 例
ゴーシェ病の診断時の年齢 (歳)	4.94±3.28 3.79 [0.2, 13.5]	5.17±3.47 4.50 [0.7, 14.7]
ERT の治療歴 (年)	7.20±3.75 6.98 [2.0, 14.9]	6.94±3.51 7.00 [2.0, 14.5]

診断時の年齢及び ERT の治療歴：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値 [範囲]

表 19 EFC13738 試験（有効性解析対象集団）及び ICGG ゴーシェ病レジストリの主な有効性評価項目の結果

項目	EFC13738 試験の コホート 1 (51 例)	ICGG レジストリ (51 例)
投与薬剤	本剤単独	イミグルセラゼ単独
ヘモグロビン 濃度 (g/dL)	ベースライン	13.65±1.06 (51 例)
	投与 52 週時	13.24±1.21 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化量	13.62±1.40 (51 例)
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	13.87±1.40 (51 例)
	投与 52 週時	0.25±0.94
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	0.10 [-2.0, 2.4] (51 例)
肝容積 (MN ^{a)})	ベースライン	215.33±51.16 (51 例)
	投与 52 週時	215.69±54.38 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	216.25±62.40 (51 例)
脾容積 (MN ^{a)})	ベースライン	0.98±0.19 (51 例)
	投与 52 週時	0.95±0.21 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	0.93±0.19 (51 例)
脾容積 (MN ^{a)})	ベースライン	0.95±0.21 (51 例)
	投与 52 週時	0.93±0.19 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	0.25±22.67
脾容積 (MN ^{a)})	ベースライン	3.36±1.54 (51 例)
	投与 52 週時	3.52±1.59 (51 例)
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	2.94±1.35 (51 例)
脾容積 (MN ^{a)})	ベースライン	3.67±25.47
	投与 52 週時	-14.16±21.54
	投与 52 週時の ベースラインからの変化率 (%)	-16.67 [-75.4, 38.7] (51 例)

測定値：平均値±標準偏差（評価例数）

ベースラインからの変化量及び変化率：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値 [範囲]（評価例数）

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)）

日本人の小児ゴーシェ病患者 3 例（いずれもコホート 1）における有効性について、症例数は限られるものの、主要解析治療期終了時（投与 52 週時）の主な評価項目（ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積）の結果、いずれの参加者でも、全体集団と同様にベースライン時と比較して大きな変化は認められなかった（表 13）。また、長期治療期である投与 104 週時での結果、並びに骨密度及び骨髄負荷に係る結果は表 20 のとおりであり、いずれの評価項目も概ねベースライン時と比較して大きな変化は認められなかった。ただし、1 例（■歳女性）は、投与 78 週時において、治験責任医師によるゴーシェ病の状態の増悪との判断によりレスキューステップ 1 に移行し、イミグルセラゼによる治療に切

24) 傾向スコアは、ゴーシェ病の病型、体重、性別、診断時の年齢、組入れ時の年齢、ERT の治療期間、ベースライン時の脾容積・肝容積・血小板数及びヘモグロビン濃度を説明変数としたロジスティック回帰により算出された。マッチング比は 1 : 1 とした。

り替えられた。また他の1例（■歳女性）は、データカットオフ日である2023年6月21日以降、投与104週時において、脾容積の増加のためにレスキューステップ1の基準を満たし、本試験を終了した。

表 20 長期治療期までの日本人患者の主な有効性評価項目の結果

登録時の年齢・性別		参加者1 ■歳男性	参加者2 ■歳女性	参加者3 ■歳女性 ^{a)}
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	14.5	12	13.7
	投与52週時	14	10.15	10.7
	投与104週時	14.5	—	13.6
血小板数 ($10^3/\mu\text{L}$)	ベースライン	161	213.5	153
	投与52週時	177	156.5	82
	投与104週時	178	—	156.5
肝容積 (MN ^{b)})	ベースライン	0.90	0.78	0.86
	投与52週時	1.02	0.80	0.95
	投与104週時	0.77	—	0.92
脾容積 (MN ^{b)})	ベースライン	3.46	2.18	3.30
	投与52週時	3.91	2.51	4.41
	投与104週時	3.23	—	3.40
全身骨密度 (g/cm ²)	ベースライン	0.64	0.74	0.83
	投与52週時	0.66	0.80	0.83
	投与104週時	0.72	—	0.92
全身骨密度のZスコア ^{c)}	ベースライン	-4.98	-3.08	-0.22
	投与52週時	-4.56	-2.24	-1.01
	投与104週時	-3.64	—	-0.97
全身の総骨髄負荷スコア ^{d)}	ベースライン	9	9	9
	投与52週時	9	9	9
	投与104週時	9	—	9

—：該当なし

a) 投与78週時にレスキューステップ1に移行し、イミグルセラゼによる治療に切り替えられた。

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

c) 全身骨密度の同性・同年齢の平均を0、標準偏差を1としたときのスコア

d) 脊椎及び大腿骨の骨髄浸潤をMRIで測定し、浸潤範囲及び浸潤部位の信号強度等から0～19の範囲でスコア化したもの

② コホート2の結果について

コホート2では、ERTによる治療を行っているにもかかわらず、重度のゴーシェ病の症状を呈する患者が組み入れられ、ERTと本剤を併用して投与が開始された。コホート2に組み入れられた6例のうち、選択基準（表11）の「①ゴーシェ病に関連した肺疾患（間質性肺疾患等）を有する」に該当する患者は3例、「②組み入れ前の12カ月以内に骨症状（病的骨折、骨壊死、骨粗鬆症、骨減少症又は骨クリーゼ）を有する」に該当する患者は3例であった。6例のうち、主な評価項目であるゴーシェ病の重度の臨床症状の改善²⁰⁾を認めた参加者の割合は33.3%（2/6例）であり（表21）、本剤とERTの併用時の有効性について明確に結論付けることは困難であった。

表 21 コホート2の主な患者背景及び有効性評価項目の結果（有効性解析対象集団）

	参加者1	参加者2	参加者3	参加者4	参加者5	参加者6
登録時の年齢・性別	■歳女性	■歳男性	■歳男性	■歳男性	■歳女性	■歳男性
ゴーシェ病の病型	I型	III型	I型	III型	III型	I型
ERTの治療歴	■年■カ月	■年■カ月	■年■カ月	■年■カ月	■年■カ月	■年■カ月
ゴーシェ病の罹患歴	■年■カ月	■年■カ月	■年■カ月	■年	■年■カ月	■年■カ月
該当する選択基準	肺疾患	肺疾患	骨症状	骨症状	骨症状	肺疾患
ゴーシェ病の重度の臨床症状の改善	未達成	未達成	達成	未達成	達成	未達成

7.R.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、EFC13738試験のコホート1の結果に基づき、以下のように

説明している。

① 年齢

年齢別の主な有効性評価項目の結果は、表 22 のとおりであった。6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の患者では、全体集団の結果と比較して特段の傾向は認められなかった一方で、2 歳以上 6 歳未満の患者（3 例）では、肝容積及び脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化率は、他の年齢集団と比較して悪化する傾向が認められた。

表 22 年齢別での主な有効性評価項目の結果（有効性解析対象集団）

評価項目		2 歳以上 6 歳未満 (3 例)		6 歳以上 12 歳未満 (15 例)		12 歳以上 18 歳未満 (33 例)	
		ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}	ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}	ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}
例数		3 例	3 例	15 例	15 例	33 例	33 例
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	測定値	12.25±0.76	11.93±0.60	13.70±1.17	13.21±1.22	13.75±0.97	13.37±1.20
	ベースラインから投与 52 週時までの変化量	-0.32±0.20 -0.35 [-0.5, -0.1]		-0.49±1.17 -0.35 [-3.8, 0.9]		-0.38±1.01 -0.30 [-3.0, 1.1]	
血小板数 (10 ³ /μL)	測定値	261.50±59.33	229.33±90.97	216.40±51.80	231.73±71.62	210.64±49.73	177.11±50.92
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	-12.19±26.05 2.24 [-42.3, 3.4]		7.25±20.50 9.80 [-26.7, 48.2]		-14.36±20.67 -14.53 [-52.4, 51.2]	
肝容積 (MN ^{b)})	測定値	1.22±0.27	1.43±0.02	1.02±0.20	1.03±0.16	0.93±0.16	0.92±0.18
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	21.23±26.97 17.83 [-3.9, 49.7]		2.22±13.86 1.72 [-24.7, 27.7]		-1.47±10.39 -2.33 [-21.1, 23.3]	
脾容積 (MN ^{b)})	測定値	3.84±1.37	5.61±2.56	3.01±0.86	2.93±0.82	3.48±1.78	3.41±1.65
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	42.12±16.64 44.47 [24.4, 57.5]		0.11±19.52 0.60 [-30.9, 41.7]		1.79±26.11 -1.99 [-45.4, 77.1]	

測定値：平均値±標準偏差

ベースラインからの変化量及び変化率：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値 [範囲]

a) 参加者が投与 52 週時より前にレスキューステップ 1 に移行した場合、本剤単独投与時の最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。また、参加者の投与 52 週時の結果が欠測している場合又は投与 52 週時より前に試験を中止した場合は、最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。

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

2 歳以上 6 歳未満の 3 例における、参加者毎の主な有効性評価項目の結果は表 23 のとおりであり、このうち 2 例（■歳女性、■歳男性）では脾容積の増加により、レスキューステップ 1 に移行した。以上の結果から、2 歳以上 6 歳未満の患者における本剤の有効性について明確に結論付けることは困難であった。したがって、本剤の年齢に関する適応の範囲は 6 歳以上とすることが適切と判断した。

表 23 2 歳以上 6 歳未満の参加者における参加者毎の主な有効性評価項目の結果

		参加者1	参加者2	参加者3
登録時の年齢・性別		■歳女性 ^{a)}	■歳男性 ^{a)}	■歳男性
ゴーシェ病の病型		III型	I型	I型
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	12.5	12.85	11.4
	投与52週時	11.7	12.15	11.3
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	265	200.5	319
	投与52週時	173	189.5	330
肝容積 (MN ^{b)})	ベースライン	1.5	1.19	0.96
	投与52週時	1.51	1.34	1.43
脾容積 (MN ^{b)})	ベースライン	5.17	3.93	2.42
	投与52週時	7.93	6.03	3.01

a) レスキューステップ 1 に移行したため、投与 52 週時は本剤とイミグルセラゼを併用投与されている。

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)、脾容積 (MN) = 脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)

② ゴーシェ病の病型

ゴーシェ病の病型 (I 型又は III 型) 別の主な有効性の評価項目の結果は表 24 のとおりであった。血小板数及び脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化率は、ゴーシェ病 I 型患者に比較するとゴーシェ病 III 型患者で悪化する傾向が認められた。ただし、投与 52 週時における血小板数及び脾容積はほとんどの患者で治療目標の範囲内であったことから (図 4 及び図 6)、臨床的には許容可能な変動であった。

表 24 病型別での主な有効性評価項目の結果 (有効性解析対象集団)

評価項目		ゴーシェ病 I 型 (46 例)		ゴーシェ病 III 型 (5 例)	
		ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}	ベースライン	投与 52 週時 ^{a)}
例数		46 例	46 例	5 例	5 例
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	測定値	13.67±1.06	13.26±1.20	13.50±1.24	13.03±1.40
	ベースラインから投与 52 週時までの変化量	-0.41±1.03 -0.33 [-3.8, 1.1]		-0.47±1.01 -0.50 [-1.6, 1.0]	
血小板数 (10 ³ /μL)	測定値	211.16±49.27	196.49±64.34	253.70±58.04	194.00±69.38
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	-6.40±21.84 -5.70 [-52.4, 51.2]		-21.39±28.73 -38.44 [-42.3, 24.8]	
肝容積 (MN ^{b)})	測定値	0.96±0.17	0.97±0.20	1.12±0.30	1.10±0.23
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	1.12±13.78 -0.47 [-24.7, 49.7]		-0.63±10.98 -3.88 [-11.1, 12.6]	
脾容積 (MN ^{b)})	測定値	3.35±1.42	3.25±1.33	3.50±2.63	4.71±3.10
	ベースラインから投与 52 週時までの変化率 (%)	-0.59±21.37 -1.39 [-45.4, 44.9]		42.81±29.16 54.56 [8.4, 77.1]	

測定値：平均値±標準偏差

ベースラインからの変化量及び変化率：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値 [範囲]

a) 参加者が投与 52 週時より前にレスキューステップ 1 に移行した場合、本剤単独投与時の最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。また、参加者の投与 52 週時の結果が欠測している場合又は投与 52 週時より前に試験を中止した場合は、最後に得られた測定値を投与 52 週時の値として使用した。

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

ゴーシェ病 III 型の 5 例における、参加者毎の主な有効性評価項目の結果は表 25 のとおりであり、このうち 2 例 (■ 歳男性、■ 歳女性) はそれぞれ COVID-19 による来院不可のため又は有害事象 (脾腫) のため、主要解析治療期中に本剤を中止し、他の 1 例 (■ 歳女性) は脾容積の増加により、レスキューステップ 1 に移行した。以上の結果から、小児のゴーシェ病 III 型の患者に対する本剤の有効性について明確に結論付けることは困難であったが、成人のゴーシェ病患者を対象とした本剤の開発の経緯等も踏まえ、ゴーシェ病 III 型の患者も本剤の適応範囲に含めることが適切と判断した (7.R.5 参照)。

表 25 ゴーシェ病 III 型の参加者毎の主な有効性評価項目の結果

		参加者1	参加者2	参加者3	参加者4	参加者5
登録時の年齢・性別		■ 歳男性 ^{a)}	■ 歳女性 ^{b)}	■ 歳女性	■ 歳女性 ^{c)}	■ 歳男性
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	13.1	12.4	14.3	12.5	15.3
	投与 52 週時	14.1	11.2	14.3	11.7	13.7
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	164.5	262.5	250	265	326.5
	投与 52 週時	146	199	312	173	201
肝容積 (MN ^{d)})	ベースライン	1.24	0.97	0.71	1.5	1.2
	投与 52 週時	1.12	1.06	0.79	1.51	1.07
脾容積 (MN ^{d)})	ベースライン	7.32	1.95	1.82	5.17	1.22
	投与 52 週時	7.93	3.46	2.12	7.93	1.89

a) 投与約 57 週で本剤を中止したため、投与 52 週時の肝容積及び脾容積は投与 26 週時の値とした。

b) 投与約 44 週で本剤を中止したため、投与 52 週時のヘモグロビン濃度及び血小板数は投与 39 週時の値、肝容積及び脾容積は投与中止時の値とした。

c) レスキューステップ 1 に移行したため、投与 52 週時は本剤とイミグルセラゼを併用投与されている。

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

③ CYP2D6 の表現型

EFC13738 試験のコホート 1 の 51 例のうち、49 例は CYP2D6 EM であり、CYP2D6 IM 及び PM は各 1 例であった。CYP2D6 IM 及び CYP2D6 PM の患者における主な有効性評価項目の結果は表 26 のとおりであった。例数が少なく明確に有効性を評価することは困難であるが、これらの 2 例はいずれもレスキューステップ 1 には移行せず、本剤による治療の前後でこれらの評価項目に大きな変化は認めなかった。

表 26 CYP2D6 IM 及び PM 患者における主な有効性評価項目の結果

		参加者1	参加者2
CYP2D6の表現型		IM	PM
登録時の年齢・性別		■歳女性	■歳男性
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	14.3	14
	投与52週時	14.3	14.5
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	250	259
	投与52週時	312	251
肝容積 (MN ^a)	ベースライン	0.71	0.89
	投与52週時	0.79	0.75
脾容積 (MN ^a)	ベースライン	1.82	1.46
	投与52週時	2.12	1.23

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))

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

ERT による治療で状態が安定しているゴーシェ病患者を対象としたコホート 1 では、有効性に関する主な評価項目とされたヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインからの変化量又は変化率について、ベースライン時と比較して投与 52 週時において概ね維持される傾向を認め(表 12)、ほとんどの患者でいずれの評価項目もゴーシェ病の治療目標の範囲内にあった(図 3～図 6)。骨密度及び骨髄負荷スコアについては、ベースライン時と比較して投与 52 週時に悪化する傾向は認められなかった(表 16)。また、長期治療期の結果から、投与 104 週時まで本剤の効果が維持される傾向が認められた(表 17)。探索的に実施された ICGG ゴーシェ病レジストリとの比較による検討結果については、イミグルセラゼが投与された集団と比較して本剤が単独で投与された集団では、血小板数のベースラインからの変化率は低値、脾容積のベースラインからの変化率は高値を示す傾向が認められたものの(表 19)、血小板数及び脾容積のベースラインからの変化率は患者間のばらつきが大きく、投与 52 週時の値を踏まえても、本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。

日本人部分集団と全体集団の間の成績の一貫性について、EFC13738 試験に組み入れられた日本人患者は 3 例であり、明確に全体集団との一貫性を評価することは困難であるが、日本人部分集団での有効性の各評価項目について、全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった(表 13 及び表 20)。

コホート 1 の年齢別、ゴーシェ病の病型別及び CYP2D6 の表現型別での有効性の結果については、以下のように考える。

- 2 歳以上 6 歳未満の患者では、投与例数は限られるものの、他の年齢集団と比較して本剤投与後に肝容積及び脾容積が増加する傾向が認められ(表 22)、また、3 例中 2 例で脾容積の増加のためレスキューステップ 1 へ移行していることから、同集団における本剤の有効性の大きさは他の集団と異なる可能性が否定できない。したがって、現時点で得られている結果からは 2 歳以上 6 歳未満の患者に対する本剤の有効性が期待できるとは判断できないとする申請者の方針は妥当である。
- ゴーシェ病 III 型の患者では、ゴーシェ病 I 型の患者と比較して、血小板数が減少及び脾容積が増加する傾向が認められ(表 24)、また、5 例中 1 例は脾腫により投与を中止し、他の 1 例は脾容

積の増加によりレスキューステップ 1 へ移行した。したがって、ゴーシェ病 III 型患者における本剤の有効性の大きさは、ゴーシェ病 I 型の患者とは異なる可能性が否定できない。しかしながら、成人のゴーシェ病患者を対象とした本剤の初回承認審査時において、ゴーシェ病 III 型の患者を対象にした臨床試験は実施していないものの、本剤の投与対象としてゴーシェ病 I 型に限定せず、効能・効果を「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」と設定したことも考慮し（平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）、ゴーシェ病 III 型に対する適応の可否は、EFC13738 試験の安全性に係る情報も踏まえ、「7.R.5 効能・効果について」の項で議論する。

- EFC13738 試験に参加したほとんどの患者が CYP2D6 EM の患者であり、CYP2D6 IM 及び PM の患者は各 1 例であった。これらの症例における評価に限界はあるものの、いずれの症例も本剤投与後に有効性の評価項目は悪化する傾向は認められておらず（表 26）、いずれの CYP2D6 表現型であっても本剤の有効性に影響を及ぼさないことを確認した。

以上の検討から、ERT で治療中の 6 歳以上 18 歳未満のゴーシェ病患者に対して、本剤単独投与による有効性は期待できると判断した。

また、ERT による治療でも十分な効果が認められない、重度のゴーシェ病の症状を呈する患者を対象としたコホート 2 においては、本剤とイミグルセラゼの併用により、臨床症状の改善が認められた参加者は 6 例中 2 例のみであった（表 21）。6 例のゴーシェ病の罹患歴や ERT の治療歴等の背景因子を踏まえても、有効性が期待できる因子を特定することは困難と考えられることから、EFC13738 試験のコホート 2 の結果を情報提供した上で、小児患者において本剤は、ERT による治療により十分な有効性が得られている患者において、ERT から切り替えて投与することが適切である旨を注意喚起する必要がある。

本剤の有効性に係る機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討から、成人と同様の注意喚起を行うことで、小児のゴーシェ病患者における本剤の安全性は管理可能と考えられ、期待される有効性を考慮すれば許容可能と判断した。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要

申請者は、以下のように説明している。EFC13738 試験の試験期間全体及びコホート 1 の期間毎の有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。EFC13738 試験で認められた主な事象は上咽頭炎、COVID-19 等の急性感染性疾患の他、消化不良、頭痛等、成人ゴーシェ病患者における本剤の既知の事象であった（表 14）。重篤な有害事象 5 例のうち、副作用として、コホート 1 の 1 例（ゴーシェ病 I 型の ■ 歳女性（CYP2D6 EM））に関節痛が 2 件（主要解析治療期、長期継続期で各 1 件）認められたが、2 件とも本剤の投与は継続したまま回復した。長期治療期及び延長期（最大投与期間は約 4 年）においても死亡例は認められず、本剤の長期投与に伴い、有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった（表 27）。

表 27 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	試験期間全体 ^{a)}		コホート 1 の各期間 ^{b)}		
	コホート 1 (51 例)	コホート 2 (6 例)	主要解析治療期 (51 例)	長期継続期 (48 例)	延長期 (31 例)
すべての有害事象	94.1 (48)	83.3 (5)	78.4 (40)	62.5 (30)	54.8 (17)
すべての副作用	33.3 (17)	50.0 (3)	29.4 (15)	8.3 (4)	3.2 (1)
重篤な有害事象	9.8 (5)	0 (0)	5.9 (3)	2.1 (1)	6.5 (2)
重篤な副作用	2.0 (1)	0 (0)	2.0 (1)	2.1 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	13.7 (7)	0 (0)	9.8 (5)	4.2 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 主要解析治療期、長期継続期及び延長期において発現した症例が集計対象とされた。コホート 1 では本剤単独投与時に発現した有害事象が集計対象とされ、レスキューステップ 1 に移行した症例は、レスキューステップ 1 に移行する前に発現した有害事象も集計対象とされた。コホート 2 では本剤とイミグルセラゼの併用時に発現した有害事象が集計対象とされた。

b) 各期間で本剤を単独投与した際の有害事象を集計対象とした。

日本人部分集団における有害事象の発現割合は 100% (3/3 例) であった。副作用及び重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は 1 例 (PT: ゴーシェ病) に認められたが、本剤の副作用とは判断されず、転帰は回復であった。日本人部分集団と全体集団の間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

試験期間全体における、本剤の用量別²⁵⁾での有害事象の発現状況は表 28 及び表 29 のとおりであった。一部の用量では例数が少なく評価に限界はあるものの、用量依存的に有害事象の発現割合が増加する明確な傾向は認められなかった。

表 28 コホート 1 における本剤 (カプセル剤) の用量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	50 mg QD (1 例)	50 mg BID (21 例)	100 mg BID (46 例)	150 mg BID (4 例)
すべての有害事象	100 (1)	57.1 (12)	82.6 (38)	100 (4)
すべての副作用	0 (0)	9.5 (2)	21.7 (10)	50.0 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	4.8 (1)	4.3 (2)	25.0 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.8 (1)	8.7 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

表 29 コホート 2 における本剤 (カプセル剤) の用量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	25 mg BID (1 例)	50 mg BID (3 例)	100 mg BID (6 例)	150 mg QD (1 例)
すべての有害事象	100 (1)	66.7 (2)	83.3 (5)	100 (1)
すべての副作用	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

試験期間全体における、年齢別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。コホート 1 の 2 歳以上 6 歳未満では 2 例 (ゴーシェ病 I 型の ■ 歳男性、ゴーシェ病 III 型の ■ 歳女性) が有害事象により投与中止に至り、認められた有害事象はいずれも脾腫であったが、本剤の投与中止時の各患者の脾容積 (MN²⁶⁾) はそれぞれ 5.68 MN、8.14 MN であり、いずれも治療目標の範囲内である 10 MN 未満であった。

25) 一部の参加者では試験期間中に用法・用量を変更したため (表 2)、同一の患者が複数の用量の集計に含まれる。

26) 脾容積 (MN) は「MRI により測定された脾容積 (cc) / (体重 (kg) × 2)」により算出された。

表 30 コホート 1 及びコホート 2 における年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) ^{a)}

事象名	コホート 1 (51 例) ^{b)}			コホート 2 (6 例) ^{c)}		
	2 歳以上 6 歳未満 (3 例)	6 歳以上 12 歳未満 (15 例)	12 歳以上 18 歳未満 (33 例)	2 歳以上 6 歳未満 (0 例)	6 歳以上 12 歳未満 (3 例)	12 歳以上 18 歳未満 (3 例)
すべての有害事象	100 (3)	86.7 (13)	97.0 (32)	—	66.7 (2)	100 (3)
すべての副作用	100 (3)	26.7 (4)	30.3 (10)	—	66.7 (2)	33.3 (1)
重篤な有害事象	33.3 (1)	0 (0)	12.1 (4)	—	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	66.7 (2)	0 (0)	15.2 (5)	—	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、—: 該当なし

a) 主要解析治療期、長期治療期及び延長期において発現した症例が集計対象とされた。

b) 本剤単独投与時に発現した有害事象が集計対象とされ、レスキューステップ 1 に移行した症例は、レスキューステップ 1 に移行する前に発現した有害事象も集計対象とされた。

c) 本剤とイミグルセラゼの併用時に発現した有害事象が集計対象とされた。

試験期間全体における、ゴーシェ病の病型別の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。コホート 1 のゴーシェ病 III 型患者のうち、3 例 (■ 歳女性、■ 歳女性、■ 歳男性) が有害事象により投与中止に至り、認められた有害事象はいずれも脾腫であったが、中止時の各患者の脾容積 (MN²⁶⁾) はそれぞれ 4.36 MN、8.14 MN、1.99 MN であり、いずれも治療目標の範囲内である 10 MN 未満であった。

表 31 コホート 1 及びコホート 2 におけるゴーシェ病の病型別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) ^{a)}

事象名	コホート 1 (51 例) ^{b)}		コホート 2 (6 例) ^{c)}	
	ゴーシェ病 I 型 (46 例)	ゴーシェ病 III 型 (5 例)	ゴーシェ病 I 型 (3 例)	ゴーシェ病 III 型 (3 例)
すべての有害事象	93.5 (43)	100 (5)	66.7 (2)	100 (3)
すべての副作用	30.4 (14)	60.0 (3)	33.3 (1)	66.7 (2)
重篤な有害事象	8.7 (4)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	8.7 (4)	60.0 (3)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 主要解析治療期、長期治療期及び延長期において発現した症例が集計対象とされた。

b) 本剤単独投与時に発現した有害事象が集計対象とされ、レスキューステップ 1 に移行した症例は、レスキューステップ 1 に移行する前に発現した有害事象も集計対象とされた。

c) 本剤とイミグルセラゼの併用時に発現した有害事象が集計対象とされた。

CYP2D6 IM 及び PM の患者各 1 例に有害事象が認められ (CYP2D6 IM の患者: 気管支炎/上咽頭炎/咳嗽/嘔吐/皮脂欠乏性湿疹/発熱、CYP2D6 PM の患者: 膿痂疹/肥満)、CYP2D6 IM の患者に認められた皮脂欠乏性湿疹は副作用と判断されたが、いずれの事象も非重篤であり、本剤の投与は継続された。また、CYP2D6 PM の患者に認められた肥満は未回復であったが、それ以外の事象の転帰はすべて回復であった。

以上のとおり、小児のゴーシェ病患者に対して本剤を投与したときの有害事象及び副作用の発現状況は、成人のゴーシェ病患者における安全性プロファイル (平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照) と同様であった。部分集団別 (本剤の用法・用量、年齢、ゴーシェ病の病型、CYP2D6 の表現型) の発現状況においても、特定の部分集団で有害事象の発現状況等が明確に異なる傾向は認められず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。EFC13738 試験において認められた主な有害事象は、急性感染症疾患又は成人のゴーシェ病患者での既知の有害事象であり、重篤な副作用は 1 例のみで転帰は回復であった。長期継続期及び延長期の結果から、本剤の長期投与時に安全性の懸念が増加する情報は認められなかった。また、日本人患者の有害事象の発現状況について、症例数は限られるものの、全体集団と比較して臨床上的問題となる傾向は認められなかった。患者背景別の安全性について、2 歳以上 6 歳未満の患者及びゴーシェ病 III 型の患者で、それ以外の集団と比較して、投与中止に至った有害事象を認めた参加者の

割合が多い傾向が認められたものの、認められた事象はいずれも脾腫であり、原疾患の増悪と考えられ、その他に特定の集団で本剤の安全性上の懸念が増大する情報は認められなかった。

以上の検討に加え、本剤投与時に注目すべき事象について 7.R.3.2 項及び 7.R.3.3 項で検討した結果、適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は管理可能であり、期待される有効性を踏まえれば本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

7.R.3.2 心伝導系への影響

申請者は、以下のように説明している。本剤の QT/QTc 試験 (GZGD01707 試験¹²⁾) において、QTcF のベースラインからの変化量の 95%信頼区間の上限は 10 msec を超えなかったものの、血漿中の本薬未変化体濃度と QTcF、PR 及び QRS 間隔の平均変化の間に正の相関が認められ、本薬は CYP2D6 阻害薬等と併用する際に曝露量が増加する可能性があることから、心伝導系への影響は本剤の重要な潜在的リスクとされている (平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)。

EFC13738 試験において、心伝導障害²⁷⁾に関連した事象として、洞性頻脈がコホート 1 の 1 例 (ゴーシェ病 I 型、CYP2D6 EM の ■ 歳女性、50 mg BID で投与) に認められ、本剤の副作用と判断されたが、当該事象は非重篤であり、転帰は回復であった。また、EFC13738 試験では 12 歳以上 18 歳未満の患者を対象に、投与 2 週時及び投与 52 週時において 12 誘導心電図検査が実施されたが、上記の洞性頻脈の 1 例以外に臨床的に重要な心電図異常が生じた参加者は認められなかった。なお、成人のゴーシェ病患者を対象に本邦で実施された特定使用成績調査では、安全性解析対象症例 29 例のいずれにおいても、本剤投与後に心伝導障害に関連した事象²⁸⁾は報告されなかった。

以上より、本剤の投与により QTc 間隔延長等の不整脈を発現する可能性は低いと考えるものの、小児のゴーシェ病患者に対しても、成人と同様に本剤投与前及び投与中は定期的に 12 誘導心電図を測定する旨を添付文書等で注意喚起を行うことが適切である。

機構は、以下のように考える。EFC13738 試験での心伝導障害に関する事象の発現状況や 12 誘導心電図検査の結果等も踏まえると、小児において成人と比較して本剤による心伝導障害のリスクが上昇する傾向は認められない。しかしながら、心伝導障害は本剤の潜在的リスクであり、本薬は肝機能障害時や CYP2D6 阻害薬等と併用する際に曝露量が増加し、不整脈等の心伝導障害を発現する可能性は否定できないことから、臨床試験での心伝導障害に関連した事象の発現状況を適切に情報提供し、小児のゴーシェ病患者においても引き続き心伝導障害に関する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.3.3 失神

申請者は、以下のように説明している。成人のゴーシェ病患者を対象にした臨床試験において、本剤投与例 393 例中、失神を発現した症例が 8 例認められ、そのうち 5 例は重篤であったこと等を踏まえて、失神は本剤の重大な副作用として注意喚起されている (平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)。

EFC13738 試験において、失神 (PT) が 1 例 (ゴーシェ病 I 型、CYP2D6 EM の ■ 歳男性、100 mg BID で投与) に認められたが、非重篤と判断され、本剤の副作用とは判断されず、転帰は回復であった。な

27) SOC「心臓障害」に該当する事象

28) HLT「心伝導障害」、「心拍障害」、「上室性不整脈」及び「心室性不整脈および心停止」に該当する事象

お、成人のゴーシェ病患者を対象に本邦で実施された特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 29 例のうち、失神に関する事象²⁹⁾は報告されなかった。

失神の一般的な発生頻度は 1000 人・年あたり 6.2 件との報告 (N Engl J Med 2002; 347: 878-85) 等も踏まえると、本剤の投与後に失神が高頻度に発現するとまでは判断できず、失神は本剤のベネフィット・リスクバランスに大きな影響を及ぼす事象ではないと考えられるが、引き続き添付文書において失神に関する注意喚起を行うことが適切と判断する。

機構は、以下のように考える。EFC13738 試験での失神の発現状況等を踏まえると、本剤による失神のリスクは、得られる有効性を踏まえれば許容可能と考える。一方で、本剤と失神発生との関連性は現時点で不明であり、失神は本薬の曝露量が増加した際に発生しうる心伝導障害の主な自覚症状の 1 つであることから、小児のゴーシェ病患者においても成人と同様に引き続き失神に関する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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酵素である、グルコセレブロシダーゼをコードする遺伝子の変異に起因する常染色体潜性遺伝疾患である。ゴーシェ病では、グルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、グルコシルセラミドが肝臓、脾臓、骨髄等のライソゾーム内に蓄積し、貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状（低骨密度、骨クリーゼ、骨痛等）を呈する（ゴーシェ病診療ガイドライン 2021 日本先天代謝異常学会編）。

ゴーシェ病は、神経症状の有無や重症度により、I型、II型及びIII型に分類され、I型は非神経型、II型は急性神経障害型、III型は亜急性神経障害型とされている。I型はII型及びIII型に比べると軽症であるものの、ゴーシェ病I型の平均寿命は一般的な集団と比較して約9年短いという報告 (Am J Hematol 2008; 83: 896-900) があり、ゴーシェ病I型患者で小児又は青少年の段階で症状が認められる場合には、その後に症状を発症する場合に比較して進行速度がより速く、より重度となる可能性がある旨が報告されている (Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 603-8等)。また、小児のゴーシェ病患者では約81%で骨疾患が認められ (Arc Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 603-8)、骨症状に伴う成長遅延が生じることも知られており (Pediatr Radiol 1995; 25: 486-7)、ゴーシェ病I型患者では思春期に発達遅延も認められることがある (Isr Med Assoc J 2000; 2: 158-63)。したがって、ゴーシェ病患者に対して小児の段階から治療を行うことが重要である。

ゴーシェ病に対する本邦での治療薬として、ERTであるイミグルセララーゼ及びベラグルセララーゼ アルファ並びに基質合成酵素阻害薬である本剤が、「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おり、このうち、ERTは小児のゴーシェ病患者に対する適応を有しており、成人及び小児のゴーシェ病に対する第一選択薬とされている。

一方で、ERTには過敏症及びinfusion reactionのリスクがあり、また、2週間に1回の静脈内点滴投与が必要である。さらに、小児の患者では静脈が細いこと等により静脈路の確保が困難な場合や、中心静脈アクセスデバイスを用いる場合には感染症やデバイスの故障等のリスクがある (Pediatrics 2015; 136: e1331-44, Mol Genet Metab Rep 2018; 15: 71-3等)。したがって、ERTによる治療は小児のゴーシェ病患者及び

29) PT「失神」に該当する又は医師が「失神」として報告した事象

その家族に対する負担となり、小児のゴーシェ病患者に対して経口投与が可能な新たな治療選択肢が求められている。

本薬はグルコシルセラミド合成酵素を阻害することでグルコシルセラミドの産生を抑制させる経口低分子薬であり、ERTとは作用機序や投与経路が異なる。ERTで治療中の小児のゴーシェ病の患者を対象としたEFC13738試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.2、7.R.3参照）、本剤は、ERTで治療中の小児のゴーシェ病患者における治療選択肢の一つとなり得ると考える。

機構は、以下のように考える。ERTで治療中の小児のゴーシェ病患者を対象としたEFC13738試験の結果から本剤の有効性は期待でき（7.R.2参照）、安全性についても成人に準じて本剤のリスクに対して適切に対応されるのであれば、期待される有効性を踏まえると許容可能と考える（7.R.3参照）。本邦における小児のゴーシェ病に対する第一選択薬は依然としてERTであるが、ERTで状態が安定している小児のゴーシェ病患者に対する治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。ERTによる治療歴を有する2歳以上18歳未満のゴーシェ病I型及びゴーシェ病III型患者を対象に実施した国際共同第III相試験（EFC13738試験）の結果から、6歳以上の小児ゴーシェ病患者に対して、有効性が期待でき（7.R.2参照）、かつ小児のゴーシェ病患者への本剤投与時の安全性プロファイルは成人のゴーシェ病患者と同様であった（7.R.3参照）。

EFC13738試験に組み入れられたゴーシェ病III型の例数は限られていることから、小児のゴーシェ病III型の患者に対する有効性を明確に説明することは困難であり（7.R.2.2参照）、また、ゴーシェ病II型の患者はEFC13738試験に組み入れられていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、小児のゴーシェ病II型の患者には投与経験がないことを情報提供した上で、本剤のベネフィットがリスクを上回る場合には、いずれの病型のゴーシェ病患者も本剤の適応範囲とすることが適切であると考えられる。

- 成人のゴーシェ病を対象とした本剤の臨床開発では、ゴーシェ病I型のみを対象とされており、ゴーシェ病II型及びIII型に対する使用経験はなかった。しかしながら、日本人では外国人と比較してゴーシェ病II型及びIII型の患者の割合が比較的高いことが報告されており（Arch Intern Med 2000; 160: 2835-43、診断と治療社 東京 2011; 144-8）、本薬の薬理学的作用からは神経症状以外の症状に対する効果が期待されること等から、本剤の初回承認審査時に、本剤の効能・効果は「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」とすることが適切とされたこと（平成27年2月6日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）
- ゴーシェ病I型と診断されていた患者が、診療の経過において神経症状を発現することによりIII型と診断が変更されることもあり、また、ゴーシェ病I型とゴーシェ病III型で認められる主な症状は同様かつ病理生理学的な特徴は同じであること（Int J Mol Sci 2017; 18: 441）
- EFC13738試験の結果から、本剤の安全性プロファイルはゴーシェ病I型とIII型とで明確に異なる傾向は認められなかったこと
- ゴーシェ病II型は、急性神経障害型であり、約2歳までに死亡に至る可能性が高く、臨床試験の実施が困難であること
- 成人のゴーシェ病患者を対象に本邦で実施された特定使用成績調査では、有効性解析対象症例29例のうち、ゴーシェ病II型患者は含まれなかったが、ゴーシェ病III型患者が4例含まれ、同4

例における有効性の判定³⁰⁾はいずれも「進行なし」であり、有効性が低下する懸念は認められなかったこと

以上より、本剤の効能・効果は、成人患者と同様に「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」とすることが適切である。

機構は、以下のように考える。小児のゴーシェ病患者を対象とした EFC13738 試験の結果から、本剤の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性についても大きな懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

小児のゴーシェ病 II 型及び III 型の患者については、以下のように考える。EFC13738 試験ではゴーシェ病 II 型の患者は選択基準には含まれておらず、また、同試験にゴーシェ病 III 型の患者が 5 例組み入れられたものの、3 例が脾腫により投与を中止していることから、本剤投与により、ゴーシェ病 I 型の患者と同程度の有効性が期待できる結果が得られているとは言い難い。しかしながら、ゴーシェ病 I 型の患者は疾患進行に伴い III 型に移行することもあるため、これらの病型は連続的な表現型であり、臨床的には I 型と III 型とを明確に区別することが困難な症例が存在することを考慮する必要がある。さらに、本薬の薬理学的機序も踏まえると、本剤の神経症状以外の全身症状に対する有効性は、いずれの病型においても期待できると考えられる。したがって、小児のゴーシェ病 II 型の患者に対する本剤の投与経験はない旨、及び EFC13738 試験におけるゴーシェ病 III 型の患者での結果を情報提供し、更に小児のゴーシェ病 II 型及び III 型の患者には、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ投与することを注意喚起した上であれば、小児においても I 型よりも比較的重症であるゴーシェ病 II 型及び III 型も含めて、治療の選択肢として本剤を医療現場に提供することが適切と判断した。ただし、特に小児のゴーシェ病 II 型及び III 型の患者に対しては、本剤投与による効果が認められない場合には投与を中止する旨も併せて注意喚起することが適切である。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を小児患者においても「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」とすることは妥当と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。EFC13738 試験では、本薬は主に CYP2D6 により代謝を受けること、小児患者では成長に応じて体重が増加することを考慮し、患者の年齢、体重及び CYP2D6 表現型に基づき、成人における本剤投与時の曝露量を達成すると考えられる用法・用量を設定した。更に、試験開始初期に組み入れられた一部の患者を対象に、本薬未変化体の曝露量を測定し、事前に規定した目標曝露量の範囲外となる場合には、本剤の用法・用量を変更する計画とされた。その結果、CYP2D6 EM 又は IM で体重 15 kg 以上 50 kg 未満の参加者においては、試験期間中に本剤の用量が変更された（表 2）。本用量変更は、2021 年 7 月時点で試験に参加していたすべての患者に対して行われ、2021 年 7 月以降に本試験に参加した 8 例の患者には、変更後の用法・用量に基づき本剤の投与が開始された。以上に加え、個別の参加者に対しても、投与開始 2 週目の本薬未変化体の曝露量が目標曝露量を下回った場合には、個々に増量する計画とされた（6.2.2.1、6.R.2.1、7.1 参照）。

以降は CYP2D6 の表現型毎に、EFC13738 試験の結果等に基づき、用法・用量の妥当性を説明する。また、EFC13738 試験では体重が 10 kg 以上 15 kg 未満の患者に対する用法・用量も設定していたものの

30) 臨床検査値（ヘモグロビン濃度、血小板数、アンジオテンシン変換酵素値、酸性ホスファターゼ値）、肝容積、脾容積、骨密度等から医師により総合的に評価され、「改善」「進行なし」「悪化」「判定不能」のいずれかで判定された。

(表 2)、同体重区分の患者は組み入れられなかったことから、本剤の投与対象は 15 kg 以上の小児患者とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。EFC13738 試験の用法・用量の設定は概ね妥当と考えられること (6.R.2 参照) から、得られた結果等を踏まえ、7.R.6.1～7.R.6.4 項において、CYP2D6 の表現型毎の用法・用量の妥当性を検討する。また、EFC13738 試験では体重 15 kg 未満の患者は組み入れられず、体重は本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子であること等を考慮すると、体重 15 kg 以上の患者に対して本剤の用法・用量を提示するとの申請者の方針はやむを得ないと判断する。

7.R.6.1 CYP2D6 EM 患者

申請者は、以下のように説明している。EFC13738 試験のコホート 1 での CYP2D6 EM 患者における、投与 52 週時点での本剤の投与量は表 32 のとおりであった。

表 32 コホート 1 の CYP2D6 EM 患者での投与 52 週時点での本剤の用法・用量

体重区分	本剤の用法・用量	例数	
		変更前の用法・用量で開始した患者	変更後の用法・用量で開始した患者
25 kg 以上	50 mg BID	4 例 ^{a)}	0 例
	100 mg BID	33 例	4 例
	150 mg BID	3 例	1 例
15 kg 以上 25 kg 未満	50 mg BID	1 例	1 例

a) 長期治療期以降、3 例は 100 mg BID に増量し、1 例はレスキューステップに移行した。

EFC13738 試験のコホート 1 の 51 例中 49 例が CYP2D6 EM であり、EFC13738 試験の結果から本剤の有効性は期待でき、忍容性に大きな問題は認められなかった (7.R.2、7.R.3 参照)。また、CYP2D6 EM の小児患者において変更後の用法・用量 (表 2) で投与したときの本薬の曝露量は、CYP2D6 EM の成人患者に本剤を 100 mg BID で投与したときの曝露量と同程度であった (6.R.2.2 参照)。

EFC13738 試験では、投与開始 2 週目の本薬の曝露量に基づき増量することが可能とされ、本剤 100 mg BID から 150 mg BID に増量した症例が 4 例認められた。一方で、当該 4 例における試験期間中のヘモグロビン濃度及び血小板数の推移は表 33 のとおりであり、これらの参加者において、本剤 100 mg BID 投与時と 150 mg BID 投与時で、ヘモグロビン濃度及び血小板数に大きな差異はなかったこと等から、150 mg BID を本剤の用法・用量に含める必要はないと判断した。

表 33 本剤 150 mg BID を投与された CYP2D6 EM の参加者のヘモグロビン濃度及び血小板数の推移

		参加者 1		参加者 2		参加者 3		参加者 4	
登録時の年齢・性別		■歳男性		■歳男性		■歳男性		■歳男性	
評価項目		本剤投与量	測定値	本剤投与量	測定値	本剤投与量	測定値	本剤投与量	測定値
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン時	100 mg BID	12.95	100 mg BID	14.3	100 mg BID	16.15	100 mg BID	14.4
	投与 13 週時		11.5		13.7		15.6		13.8
	投与 26 週時	150 mg BID	12.5	150 mg BID	14	150 mg BID	15.7	150 mg BID	14.3
	投与 39 週時		13.1		13.9		14.9		14.9
	投与 52 週時		13.9		13.8		14.8		14.5
血小板数 (10 ³ /L)	ベースライン時	100 mg BID	215	100 mg BID	140	100 mg BID	196	100 mg BID	246.5
	投与 13 週時		207		132		176		232
	投与 26 週時	150 mg BID	209.5	150 mg BID	143	150 mg BID	169	150 mg BID	248.5
	投与 39 週時		221		131		137		291
	投与 52 週時		183.5		138.5		147		255.5

以上より、CYP2D6 EM の患者における用法・用量は、臨床試験の規定に基づき、15 kg 以上 25 kg 未満の患者には本剤 1 回 50 mg を 1 日 2 回、25 kg 以上の患者には 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請用法・用量で CYP2D6 EM の小児患者に本剤を投与したときの薬物動態は、承認用法・用量で CYP2D6 EM の成人患者に本剤を投与したときと同程度であることが示されており（6.R.2.2 参照）、また、CYP2D6 EM 患者における本剤の有効性は期待でき、認められた有効性を踏まえると安全性も許容可能と考える。EFC13738 試験では、曝露量の観点から 150 mg BID で投与された患者も認められたものの、申請者が説明するとおり、得られた有効性の結果を踏まえると、本剤の用法・用量に増量規定を設ける必要性は低いと考えられる。以上より、CYP2D6 EM 患者での本剤の用法・用量を、「体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者では 1 回 50 mg を 1 日 2 回、体重 25 kg 以上の患者では 1 回 100 mg を 1 日 2 回」と設定することは適切と考える。

7.R.6.2 CYP2D6 IM 患者

申請者は、以下のように説明している。体重 25 kg 以上の CYP2D6 IM 患者について、EFC13738 試験のコホート 1 に 1 例（■歳女性、登録時の体重：50.2 kg）が組み入れられた。当該 1 例には投与開始時から投与 52 週時まで本剤 100 mg BID が投与され、投与 52 週時点でヘモグロビン濃度や血小板数等の評価項目はベースラインから大きな変化を認めず（7.R.2.2 参照）、忍容性も許容可能であった（7.R.3.1 参照）。また、薬物動態の観点からも、当該患者における本薬未変化体の曝露量は、CYP2D6 IM の成人患者に承認用法・用量を投与したときの曝露量と大きくは異ならず、PPK のシミュレーションの結果からも、小児患者における 100 mg BID 投与時の推定曝露量は成人の曝露量と同程度であった（6.R.2.2 参照）。

EFC13738 試験には体重 25 kg 未満の CYP2D6 IM 患者は組み入れられなかった。しかしながら、PPK のシミュレーションの結果から、本剤 50 mg BID で投与したときの本薬の曝露量は、成人のゴーシェ病患者に本剤 100 mg BID で投与したときの曝露量と概ね同程度と推定された（6.R.2.2 参照）。

以上より、CYP2D6 IM の患者における用法・用量は、臨床試験の規定に基づき、15 kg 以上 25 kg 未満の患者には本剤 1 回 50 mg を 1 日 2 回、25 kg 以上の患者には 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。体重 25 kg 以上の患者について、EFC13738 試験に組み入れられた CYP2D6 IM の患者は 1 例 (体重 50.2 kg) のみであり、評価に限界はあるものの、当該 1 例では有効性及び安全性について特段の懸念を示唆する結果は得られていない。さらに、同 1 例における曝露量は成人の曝露量と大きくは異ならず、PPK のシミュレーションの結果からも、体重 25 kg 以上の小児の患者において 100 mg BID とすることで、成人患者と同程度の曝露が得られるものと考えられた。体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者については、EFC13738 試験に組み入れられず、当該患者に対する用法・用量の妥当性は PPK モデルに基づく曝露量の観点から説明されている。いずれの体重幅の患者集団についても情報は限られているものの、6.R.2.2 項における検討を踏まえると、CYP2D6 IM 患者での本剤の用法・用量を、「体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者では 1 回 50 mg を 1 日 2 回、体重 25 kg 以上の患者では 1 回 100 mg を 1 日 2 回」と設定することは可能と判断する。ただし、臨床試験に組み入れられた CYP2D6 IM 患者の情報について適切に情報提供した上で、CYP2D6 IM の小児患者に対しては投与可否を慎重に判断することを注意喚起する必要がある。

7.R.6.3 CYP2D6 PM 患者

申請者は、以下のように説明している。CYP2D6 PM の成人患者では、同量の本剤を投与した際、CYP2D6 EM の成人患者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-12h} は約 9.3 倍及び 11.2 倍高いことが示されており (平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照)、本剤の投与は避けることが望ましい旨を注意喚起している。小児の CYP2D6 PM 患者における本剤の曝露量の評価例数には限界があるものの、成人と同様に、投与は避けることが望ましい旨を注意喚起した上で、以下のように用法・用量を設定することが妥当と考える。

- 体重 50 kg 以上の患者での用法・用量について、EFC13738 試験のコホート 1 に CYP2D6 PM 患者が 1 例 (■ 歳男性、登録時の体重: 74 kg) 組み入れられた。同 1 例には投与開始時から投与 52 週時まで本剤 50 mg QD で投与され、投与 52 週時点でヘモグロビン濃度や血小板数等の評価項目はベースラインから大きな変化を認めず (7.R.2.2 参照)、忍容性についても許容可能であった (7.R.3.1 参照)。本試験では安全性確保の観点から、成人の承認用法・用量 (100 mg QD) よりも低い用法・用量 (50 mg QD) を投与したときの曝露量を目標に設定されていたが、成人患者への承認用法・用量と同程度の曝露量を確保するとの薬物動態の観点からは (6.R.2.2 参照)、臨床試験の規定とは異なるものの、体重 50 kg 以上の CYP2D6 PM 患者の推奨用法・用量は 100 mg QD とすることが適切と考える。
- 体重 50 kg 未満の患者での用法・用量について、EFC13738 試験には体重 50 kg 未満の CYP2D6 PM 患者は組み入れられなかった。しかしながら、PPK 及び PBPK のシミュレーションの結果から、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者では本剤 25 mg QD、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の患者では本剤 50 mg QD で投与した場合の本剤の曝露量は、成人患者に本剤 100 mg QD で投与したときの曝露量と概ね同程度と推定された (6.R.2.2 参照)。したがって、EFC13738 試験の規定とは異なるものの、15 kg 以上 25 kg 未満の CYP2D6 PM 患者の本剤の推奨用法・用量は 25 mg QD、25 kg 以上 50 kg 未満の CYP2D6 PM 患者の本剤の推奨用法・用量は 50 mg QD とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤は CYP2D6 により主に代謝されるため、CYP2D6 PM の小児患者に投与した場合には、CYP2D6 EM 又は IM の小児患者に比較して本剤の曝露量が上昇することが想定さ

れるため、小児患者においても、成人患者と同様に CYP2D6 PM の患者には投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することは適切である。

その上で、体重 50 kg 以上の患者の用法・用量について、臨床試験の規定とは異なる用法・用量が提示されており、また、体重 50 kg 未満の患者の用法・用量について、EFC13738 試験に当該患者は組み入れられず、当該患者の用法・用量の妥当性を PPK モデル及び PBPK モデルに基づく曝露量の観点のみから説明されている。これらの集団に対する用法・用量の根拠は十分とはいえないが、本疾患の希少性や治療選択肢としての本剤の有用性等を考慮すると、本集団に対しても推奨される用法・用量を情報提供することには臨床的に一定の意義はあるものと考えられる。申請者の説明を踏まえると、CYP2D6 PM の各体重区分での患者で、提案された用法・用量とすることはやむを得ないものと考えるが、PPK モデル及び PBPK モデルによる予測精度には一定の限界があると考えられること等を踏まえ（6.R.2.2 参照）、CYP2D6 IM と同様に、臨床試験において当該用法・用量で投与された患者はいなかったことを適切に情報提供した上で、患者の状態を慎重に観察した上で投与することを注意喚起する必要がある。

7.R.6.4 CYP2D6 URM 患者及び CYP2D6 表現型が不明の患者

申請者は、以下のように説明している。本薬は CYP2D6 により代謝されるため、CYP2D6 URM の患者では CYP2D6 EM よりも曝露量が低下する可能性があり、また、成人のゴーシェ病患者を対象とした臨床試験においても CYP2D6 URM の患者の検討例数は限られていた。したがって、CYP2D6 URM の患者における推奨用法・用量を決定することは困難であり、同患者への投与を避けることが望ましい旨を注意喚起している。また、CYP2D6 の表現型が判別不能の患者では、CYP2D6 の表現型に基づく推奨用法・用量を設定することは困難であるため、投与を避けることが望ましい旨を注意喚起している（平成 27 年 2 月 6 日付け審査報告書「サデルガカプセル 100 mg」参照）。

EFC13738 試験では、CYP2D6 URM の患者及び CYP2D6 表現型が判定不能である患者は除外基準とされており（表 11）、同背景を有する小児のゴーシェ病患者に対する本剤の投与経験はない。CYP2D6 の活性は 2 歳以上の小児では成人と同程度に成熟しているとの報告（Drug Metab Dispos 2008; 36: 1587-93）も踏まえると、これらの背景を有する小児患者に対しては、成人と同様に投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、CYP2D6 URM の小児患者及び CYP2D6 表現型が不明の小児患者に対しては、投与は避けることが望ましい旨を注意喚起するとして申請者の方針は適切と考える。

以上の 7.R.6.1～7.R.6.4 の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.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。EFC13738 試験より得られた小児のゴーシェ病患者における本剤の安全性プロファイルは、成人の患者における本剤の安全性プロファイルと同様であり、小児の患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。また、成人のゴーシェ病患者を対象に本邦で実施された本剤の特定使用成績調査（全例調査）の結果から、安全性上の特段の懸念は認められておらず、2026 年 3 月に本剤の再審査結果通知が発出されている。

EFC13738 試験では肝機能障害を合併する患者は組み入れられておらず（表 11）、また、組み入れられた CYP2D6 IM 及び PM の患者はそれぞれ 1 例のみであり、これらの背景を有する患者に対する本剤

の安全性及び有効性の評価に限界はある。しかしながら、以下の点を踏まえると、再審査期間中においてこれらの背景を有する小児に対して本剤が投与される患者数は数例程度であると想定され、仮に使用成績調査等を実施したとしても、安全性を十分に評価可能な例数を確保することは困難である。

- ・ ゴーシェ病は希少疾患であり、再審査期間中における本剤の小児に対する推定使用患者数は ■～1■ 例と想定されること
- ・ 成人のゴーシェ病患者を対象とした特定使用成績調査における、肝機能障害を合併する患者の割合は 13.8% (4/29 例)、CYP2D6 IM 患者の割合は 24.1% (7/29 例) であり、CYP2D6 PM の患者は登録されなかったこと

以上より、小児のゴーシェ病患者を対象とした医薬品安全性監視活動としては、新たな製造販売後調査の実施等の追加の医薬品安全性監視活動を行うのではなく、通常の医薬品安全性監視活動下で安全性情報を収集していくことが適切と判断した。ただし、製造販売後において、安全性上明らかにすべき新たなリサーチ・クエスチョンが認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の可否を検討する予定である。

なお、本薬は曝露量の大幅な増加時に心伝導障害を引き起こす可能性があり、当該リスクを防ぐために CYP2D6 の表現型、肝機能障害の合併の有無及びその程度、CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬の併用の有無及び併用する場合はその阻害の程度により、用法・用量や禁忌の範囲が異なることから、添付文書に加え、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び小児の患者向けの資料を作成し、適切に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績等から、小児のゴーシェ病患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、成人と異なる傾向は認められておらず (7.R.3 参照)、現時点では明らかにすべき本剤の新たな安全性上の具体的な懸念は示されていない。しかしながら、CYP2D6 IM 及び PM の患者等、臨床試験では十分に組み入れられなかった患者集団も存在することから、特にこれらの集団に対して本剤が投与された際に安全性上の懸念が示されていないかを情報収集することが適切である。情報収集の方策については、申請者の説明を踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動の中でこれらの背景を有する患者に対する投与例が把握できた場合には、適切に安全性情報を収集することとし、集積した情報に応じて安全対策の必要性等を検討することが適切と判断する。また、本剤の心伝導障害のリスクを最小化するために、医療従事者向け資料及び患者向け資料を用いて、本剤の用量調整の方法等を適切に情報提供するとの方針は適切と考える。製造販売後調査等の可否については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) 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。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の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）に対する有効性は期待され、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。また、25 mg カプセルの製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は ERT で治療中の 6 歳以上のゴーシェ病患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	①サデルガカプセル 25 mg、②同カプセル 100 mg
〔一 般 名〕	エリグルスタット酒石酸塩
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 11 月 10 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した安全性及び臨床的位置付けに関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、本剤の効能・効果は小児患者においても成人と同様に「ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善」とし、また、効能・効果に関連する注意を以下のとおりに設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

〔効能・効果に関連する注意〕（関連する内容のみ抜粋）

- 小児患者においては、酵素補充療法により病態が安定していることを確認した上で、本剤への切替えを検討すること。酵素補充療法と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ゴーシェ病 II 型については本剤の使用経験はなく、また、ゴーシェ病 III 型については本剤の使用経験は限られていることから、本剤を使用する場合は、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。本剤の投与中は、特にゴーシェ病 II 型及び III 型の小児患者に対しては、患者の状態を十分に観察した上で、有用性が認められない場合には投与を中止すること。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のよう

に設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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。

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の6歳以上の小児には、体重15 kg以上25 kg未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として1回50 mgを1日2回、体重25 kg以上の場合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。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

- CYP2D6 の活性が通常患者 (EM) では、以下のとおり用法・用量を調整すること。中等度以上の肝機能障害 (Child-pugh 分類 B 又は C) がある患者には投与しないこと。
 - 肝機能が正常な小児患者：
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合には、1回の投与量を体重に応じた投与量 (100 mg 又は 50 mg) として、CYP2D6 EM の成人患者における用量調節の表を参考に用法・用量の調整を行うこと。小児においては、本剤の薬物動態に対する CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤の影響は検討されていない。
 - 軽度肝機能障害 (Child-pugh 分類 A) がある小児患者：
本剤の投与は推奨されない。小児においては、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。
- CYP2D6 の活性が低い患者 (IM) では、以下のとおり用法・用量を調整すること。肝機能障害 (Child-pugh 分類 A、B 又は C) がある患者には投与しないこと。
 - CYP2D6 IM の小児患者に対する本剤の使用経験は限られているため、投与の可否を慎重に判断すること。また、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合には、1回の投与量を体重に応じた投与量 (100 mg 又は 50 mg) として、CYP2D6 IM の成人患者における用量調節の表を参考に用法・用量の調整を行うこと。投与する場合、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- CYP2D6 の活性が欠損している患者 (PM) には、本剤の血中濃度が上昇するため投与を避けることが望ましいが、投与する場合は、以下の点に留意すること。肝機能障害 (Child-pugh 分類 A、B 又は C) がある場合、又は中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合は投与しないこと。

- CYP2D6 PM の小児患者に対する本剤の使用経験は限られているため、投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合、6 歳以上の患者を対象に、以下の表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

体重	投与量及び投与回数
50 kg 以上	1 回 100 mg を 1 日 1 回
25 kg 以上 50 kg 未満	1 回 50 mg を 1 日 1 回
15 kg 以上 25 kg 未満	1 回 25 mg を 1 日 1 回

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 35 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 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
該当なし	・ 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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
該当なし	該当なし	・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布（小児） ・ 患者向け資材（患者カード）の作成と提供（小児）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
1	23-24	<u>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。</u>	ー (削除)
19	1-2	主要解析治療期終了時 (投与52週時) に、 <u>望ましい臨床的反応を達成¹⁹⁾した参加者の割合</u>	主要解析治療期終了時 (投与52週時) に、「 <u>ゴーシェ病の重度の臨床症状</u> 」の改善 ²⁰⁾ を認めた参加者の割合
19	脚注20	ー ※上記の修正に伴い新たに追加。以降脚注番号は繰り下げ	コホート2の選択基準である「 <u>重度の臨床症状</u> 」のうち、各患者に該当する基準 (肺疾患、骨症状又は持続性血小板減少症) に関して、以下に該当する状態を改善と定義された。 ・肺疾患: 胸部X線における網状結節状陰影の減少 ・骨疾患: 以下の①及び②のいずれも満たす状態: ①新たな骨クリーゼ、新たな病理学的骨折、骨壊死及び新たな骨壊死病変の発生を認めない、②ベースライン時と比較して投与52週時において、DXAにより測定された腰椎及び全身のBMD及びZスコアの変化量について、いずれも増加を認める ・持続性血小板減少症: 血小板数が80000/mm ³ 以上
20	30-31	本剤投与後に <u>望ましい臨床的反応を達成した参加者の割合</u>	本剤投与後に <u>ゴーシェ病の重度の臨床症状の改善²⁰⁾を認めた参加者の割合</u>
25	18-19	主な評価項目である望ましい臨床的反応を達成 ¹⁹⁾ した参加者の割合	主な評価項目である <u>ゴーシェ病の重度の臨床症状の改善²⁰⁾を認めた参加者の割合</u>
25	表21	参加者4、ERTの治療歴: ■年■カ月 参加者5、ゴーシェ病の罹患歴: ■年■カ月 参加者6、ゴーシェ病の罹患歴: ■年■カ月 項目名: 望ましい臨床的反応の達成	参加者4、ERTの治療歴: ■年■カ月 参加者5、ゴーシェ病の罹患歴: ■年■カ月 参加者6、ゴーシェ病の罹患歴: ■年■カ月 項目名: <u>ゴーシェ病の重度の臨床症状の改善</u>
29	16-17	望ましい臨床的反応が得られた参加者	<u>臨床症状の改善が認められた参加者</u>
40	4-5	■～■例	■～1■例

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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する。また、本申請は希少疾病用医薬品かつ新用量医薬品としての申請であることから、再審査期間は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条の4第1項第1号イの規定に基づき、「6年を超え10年を超えない範囲」として、6年1日と設定することが適切と判断する。

[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

(変更なし)

[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。

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の6歳以上の小児には、体重15 kg以上25 kg未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として1回50 mgを1日2回、体重25 kg以上の場合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。

(下線部追加)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	—	投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-12 h}	—	投与開始時から投与 12 時間後までの AUC
AUC _{0-24 h}	—	投与開始時から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{last}	—	投与開始時から定量可能な最終測定時点までの AUC
BID	Twice daily	1 日 2 回
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CYP2D6 阻害薬	—	CYP2D6 の阻害作用を有する薬剤
CYP3A 阻害薬	—	CYP3A の阻害作用を有する薬剤
EM	Extensive Metabolizer	—
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
FAS	Full analysis set	—
ICGG	International Collaborative Gaucher Group	—
IM	Intermediate Metabolizer	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MN	Multiples of normal	正常値に対する倍数
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor Metabolizer	—
PPK	Population-based pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	Corrected QT	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
URM	Ultrarapid Metabolizer	—

イミグルセラゼ	—	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
ベラグルセラゼ	—	ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サデルガカプセル
本薬	—	エリグルスタット酒石酸塩