サデルガカプセル100mg、
サデルガカプセル25mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 6

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

図　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5

1.1　　開発の経緯 5

図　目　次

図 1　エリグルスタットに係る開発の経緯図 6

略号と用語の定義

CYP2D6: cytochrome P450 2D6／シトクロムP450 2D6
EM: extensive metabolizer
ERT: enzyme replacement therapy／酵素補充療法
EU: European Union／欧州連合
GCS: glucosylceramide synthase／グルコシルセラミド合成酵素
GD: Gaucher disease／ゴーシェ病
GD1: Gaucher disease type 1／ゴーシェ病1型
GL-1: glucosylceramide／グルコシルセラミド
IM: intermediate metabolizer
PM: poor metabolizer
SRT: substrate reduction therapy／基質合成抑制療法

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

エリグルスタット酒石酸塩（以下、エリグルスタット）は、セラミドに類似した構造を有する合成低分子化合物で、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）阻害薬の一種であり、GCS の酵素活性を濃度依存的に阻害する。本アプローチの目的は、GCS の阻害によりグルコシルセラミド（GL-1）及び GL-1 由来のスフィンゴ糖脂質の合成を抑制し、酸性 β-グルコシダーゼの基質の合成速度の低下と、患者でみられる分解速度の低下とでバランスをとることにより、GL-1 の蓄積を抑制することである。本薬理学的アプローチは基質合成抑制療法（SRT）と呼ばれる。

エリグルスタットは、シトクロム P450 2D6（CYP2D6）poor metabolizer（PM）、intermediate metabolizer（IM）又は extensive metabolizer（EM）の成人ゴーシェ病 1 型（GD1）患者に対する長期投与の適応で、2014 年 8 月、米国で最初に承認された。次いで欧州連合（EU）で 2015 年 1 月に承認され、現在、世界 50 か国以上で承認されている。また、EU では、2024 年 12 月に、6 歳以上かつ体重 15 kg 以上で酵素補充療法（ERT）により症状が安定している CYP2D6 PM、IM 又は EM の小児 GD1 患者を対象として承認された。

日本では、エリグルスタットは、CYP2D6 IM 又は EM の成人ゴーシェ病（GD）患者に対して GD の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善を適応として、2015 年 3 月に承認された。成人 GD 患者に対する標準治療として、主に ERT 及び SRT の 2 つの治療法が利用可能であるが、小児 GD 患者に対する標準治療は現在も ERT が唯一の治療選択肢となっている。ERT は通常 2 週間に 1 回の頻度で静脈内投与が必要であり、特に小児患者では通院の付き添い等で患者だけでなく家族も投与前後の社会的活動（学校や仕事等）の調整が必要となることから、患者及びその家族にとって負担となり得る。また、ERT に必要な静脈路確保は、小児では静脈が細いため特に課題となる可能性がある。加えて、ERT は過敏症及び infusion reaction の発現リスクも伴う。経口 SRT であるエリグルスタットは、小児患者における上記のような負担を軽減できる可能性があることから、ERT の代替治療選択肢として期待される。

今般、日本人患者を含む国際共同第 3 相試験である EFC13738 試験の中間解析において、6 歳以上で体重 15 kg 以上、ERT による治療歴を有する CYP2D6 PM、IM 又は EM の小児 GD1 患者に対するエリグルスタットの投与を支持する結果が示されたことから、エリグルスタットの 100 mg カプセルの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、及び 25 mg カプセルの医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.1　開発の経緯

本承認申請に係るエリグルスタットの開発の経緯を図 1に示す。

本承認申請に至る開発の経緯を Module 2.5 の[1.2 項]に記載した。なお、本申請に際して新たに提出する非臨床試験に関するデータはない。

図 1　エリグルスタットに係る開発の経緯図

資料区分	試験項目			2018 年 平成 30 年	2019 年 令和元年	2020 年 令和 2 年	2021 年 令和 3 年	2022 年 令和 4 年	2023 年 令和 5 年	2024 年 令和 6 年	2025 年 令和 7 年
第三部	品質に関する試験			■■■

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 4

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

表　目　次 3

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 4

表　目　次

表 1　主要な国における申請・承認状況 4

1　外国での承認(許可)及び使用状況

エリグルスタットは成人のゴーシェ病を適応として、2014 年 8 月 19 日に最初に米国で承認され、続いて 2015 年 1 月 19 日に欧州連合（EU）、2015 年 2 月 10 日にオーストラリアで、2015 年 3 月 26 日に日本で承認された。その後、エリグルスタットは 50 を超える国・地域で承認されている。

小児のゴーシェ病に対する適応は、2024 年 12 月 6 日に EU で承認された。

主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1　主要な国における申請・承認状況

	EU	米国
販売名	CERDELGA	
承認年月	成人：2015 年 1 月 19 日 小児：2024 年 12 月 6 日	成人：2014 年 8 月 19 日
剤型・含量	100mg カプセル （エリグルスタットとして 84mg） 25mg カプセル （エリグルスタットとして 21mg）	100mg カプセル （エリグルスタットとして 84mg）

エリグルスタットの小児のゴーシェ病に対する適応が承認されている EU の summary of product characteristics（SmPC）を以下に添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 21 mg hard capsules
Cerdelga 84 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Cerdelga 21 mg hard capsule

Each capsule contains 21 mg of eliglustat (as tartrate).

Excipient with known effect
Each capsule contains 27 mg of lactose (as monohydrate).

Cerdelga 84 mg hard capsule

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

Excipient with known effect
Each capsule contains 106 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Cerdelga 21 mg hard capsule

Capsule with a pearl white opaque cap and pearl white opaque body with "GZ04" printed in black on the capsule. The size of the capsule is ‘size 4’ (dimensions 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg hard capsule

Capsule with pearl blue-green opaque cap and pearl white opaque body with “GZ02” printed in black on the body of the capsule. The size of the capsule is ‘size 2’ (dimensions 18 x 6.4 mm).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

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

Paediatric population (from 6 to < 18 years of age) weighing ≥ 15 kg

Cerdelga is indicated for paediatric patients with GD1 who are 6 years and older with a minimum body weight of 15 kg, who are stable on enzyme replacement therapy (ERT), and who are CYP2D6 PMs, IMs or EMs.

4.2 Posology and method of administration

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

Patient selection

Before initiation of treatment with Cerdelga, patients must be genotyped for CYP2D6 to determine the CYP2D6 metaboliser status.

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

Posology

Adults
The recommended dose is 84 mg eliglustat twice daily in CYP2D6 IMs and EMs.
The recommended dose is 84 mg eliglustat once daily in CYP2D6 PMs.

Paediatric population (from 6 to <18 years of age) weighing ≥ 15 kg
Table 1: Paediatric population (from 6 to <18 years of age) weighing ≥ 15 kg

Weight	CYP2D6 EMs and IMs	CYP2D6 PMs
≥ 50 kg	84 mg twice daily	84 mg once daily
25 to < 50 kg	84 mg twice daily	42 mg once daily
15 to < 25 kg	42 mg twice daily	21 mg once daily

Cerdelga is to be taken orally in children who can swallow intact capsule.

Missed dose
If a dose is missed, the prescribed dose should be taken at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

Elderly
There is limited experience in the treatment of elderly with eliglustat. Data indicates that no dose adjustment is considered necessary (see sections 5.1 and 5.2).

Patients with hepatic impairment
Table 2: Patients with hepatic impairment

CYP2D6 metaboliser type	Hepatic Impairment	Inhibitors	Dose adjustment
EM	Mild (Child-Pugh class A)	Eliglustat alone	No dose adjustment required
	Moderate (Child-Pugh class B)	Eliglustat alone	Not recommended (see section 5.2)
	Severe (Child-Pugh class C)	Eliglustat alone Eliglustat + Any CYP inhibitor	Contraindicated (see sections 4.3 and 5.2)

CYP2D6 metaboliser type	Hepatic Impairment	Inhibitors	Dose adjustment
	Mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B)	Eliglustat + strong or moderate inhibitor of CYP2D6	Contraindicated (see sections 4.3 and 5.2)
	Mild (Child-Pugh class A)	Eliglustat + weak inhibitor of CYP2D6; or strong, moderate or weak inhibitor CYP3A	Once daily dose should be considered (see sections 4.4 and 5.2)
IM or PM	Any	N/A	Not recommended (see section 5.2)

Patients with renal impairment
Table 3: Patients with renal impairment

CYP2D6 metaboliser type	Renal impairment	Dose adjustment
EM	Mild, moderate or severe	No dose adjustment required (see sections 4.4 and 5.2)
	End stage renal disease (ESRD)	Not recommended (see sections 4.4 and 5.2)
IM or PM	Mild, moderate or severe, or ESRD	Not recommended (see sections 4.4 and 5.2)

Paediatric population (<6 years of age) weighing <15 kg
Safety and efficacy data of eliglustat are limited in paediatric patients below the age of 6 years. There are no data to support the use of eliglustat in children weighing less than 15 kg. Currently available data are described in section 5.1.

Method of administration

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

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

Mixing the content of the capsule (eliglustat powder) into food or drinks has not been studied.

4.3 Contraindications

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

Cerdelga is contraindicated in patients who are CYP2D6 IMs or EMs taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor, and patients who are CYP2D6 PMs taking a strong CYP3A inhibitor (see section 4.5).

Cerdelga is contraindicated in CYP2D6 EMs with severe hepatic impairment and in CYP2D6 EMs with mild or moderate hepatic impairment taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor (see sections 4.2 and 5.2).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with pre-existing cardiac conditions

Use of eliglustat in patients with pre-existing cardiac conditions has not been studied during clinical trials. Because eliglustat is predicted to cause mild increases in ECG intervals at substantially elevated plasma concentrations, use of eliglustat should be avoided in patients with cardiac disease (congestive heart failure, recent acute myocardial infarction, bradycardia, heart block, ventricular arrhythmia), long QT syndrome, and in combination with Class IA (e.g. quinidine) and Class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medicinal products.

Patients with hepatic impairment and concomitant use with other medicinal products

Concomitant use of eliglustat with CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors in CYP2D6 EMs with mild hepatic impairment can result in further elevation of eliglustat plasma concentrations, with the magnitude of the effect depending on the enzyme inhibited and the potency of the inhibitor. In CYP2D6 EMs with mild hepatic impairment taking a weak CYP2D6 inhibitor or strong, moderate or weak CYP3A inhibitor, a once daily dose is recommended (e.g. if a dose of 84 mg eliglustat is taken twice daily, it should be adjusted to 84 mg eliglustat once daily) (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with renal impairment

Limited or no data are available in CYP2D6 EMs, IMs or PMs with ESRD and in CYP2D6 IMs or PMs with mild, moderate, or severe renal impairment; use of eliglustat in these patients is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Monitoring of clinical response

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

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

Lactose

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

Agents that may increase eliglustat exposure

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

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

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

CYP2D6 inhibitors in EMs with mild or moderate hepatic impairment
See sections 4.2, 4.3 and 4.4.

CYP2D6 inhibitors in EMs with severe hepatic impairment
See sections 4.2 and 4.3.

CYP3A inhibitors in IMs and EMs
After repeated 84 mg twice daily doses of eliglustat in non-PMs, concomitant administration with repeated 400 mg once daily doses of ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A, resulted in a 3.8 and 4.3-fold increase in eliglustat C_{max} and AUC_{0-12}, respectively; similar effects would be expected for other strong inhibitors of CYP3A (e.g. clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, telithromycin, conivaptan, boceprevir). Caution should be used with strong CYP3A inhibitors in IMs and EMs.

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

CYP3A inhibitors in EMs with mild hepatic impairment
See sections 4.2 and 4.4.

CYP3A inhibitors in EMs with moderate or severe hepatic impairment
See sections 4.2 and 4.3.

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

At 84 mg once daily dosing with eliglustat in PMs, it is predicted that concomitant use of moderate CYP3A inhibitors (e.g., erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine) would increase the C_{max} and AUC_{0-24} of

eliglustat 2.4- and 3.0-fold, respectively. Use of a moderate CYP3A inhibitor with eliglustat is not recommended in PMs.

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

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

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

Agents that may decrease eliglustat exposure

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

Agents whose exposure may be increased by eliglustat

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cerdelga may affect the ability to drive and use machines in patients who experience dizziness after its administration.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reaction with eliglustat is dyspepsia, reported in approximately 6% of the pooled adult clinical trial patients, and in 10.5% (for both cohorts) of paediatric patients from the ELIKIDS study. Overall, the safety profile of eliglustat in paediatric patients observed in clinical development setting was consistent with the established safety profile in adults.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked by system organ class and frequency ([very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000)]). Adverse reactions from long term clinical trial data reported in at least 4 patients are presented in Table 4. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 4: Tabulated list of adverse reactions

System organ class	Common
Nervous system disorders	Headache*, dizziness*, dysgeusia
Cardiac disorders	Palpitations
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Throat irritation, cough
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia, abdominal pain upper*, diarrhoea*, nausea, constipation, abdominal pain*, gastroesophageal reflux disease, abdominal distension*, gastritis, dysphagia, vomiting*, dry mouth, flatulence
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dry skin, urticaria*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, pain in extremity*, back pain*
General disorders and administration site conditions	Fatigue

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

Paediatric population

In the ELIKIDS paediatric study Cohort 1 (eliglustat monotherapy), the most common adverse reactions were dyspepsia (9.8%) and dry skin (3.6%). In Cohort 2 (eliglustat/imiglucerase combination therapy), the most common adverse reactions were headache, dyspepsia, gastritis, and fatigue (each experienced by 16.7% (1/6) of the patients). Of 57 enrolled patients, 53 (93%, 48/51 in Cohort 1) experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) with no meaningful difference by age group, gender, or GD type. No patients permanently discontinued treatment due to TEAE.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

Pharmacodynamic effects

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

Clinical efficacy and safety

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

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

Table 5: Change from baseline to month 9 (primary analysis period) in treatment-naïve patients with GD1 receiving treatment with eliglustat in study 02507

		Placebo* (n=20) [a]	Eliglustat (n=20) [a]	Difference (Eliglustat – Placebo) [95% CI]	p value[b]
Percentage change in spleen volume MN (%) (primary endpoint)		2.26	-27.77	-30.0 [-36.8, -23.2]	< 0.0001
Absolute change in haemoglobin level (secondary endpoint)	(g/dL)	-0.54	0.69	1.22 [0.57, 1.88]	0.0006
	(mmol/L)	-0.34	0.43	0.76 [0.35,1.17]	
Percentage change in liver volume MN (%) (secondary endpoint)		1.44	-5.20	-6.64 [-11.37, -1.91]	0.0072
Percentage change in platelet count (%) (secondary endpoint)		-9.06	32.00	41.06 [23.95, 58.17]	< 0.0001

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval

[a] At baseline, mean spleen volumes were 12.5 and 13.9 MN in the placebo and eliglustat groups, respectively, and mean liver volumes were 1.4 MN for both groups. Mean haemoglobin levels were 12.8 g/dL (7.954 mmol/L) and 12.1 g/dL (7.51 mmol/L), and platelet counts were 78.5 and 75.1 x 10^9/L, respectively.

[b] Estimates and p-values are based on an ANCOVA model.

* All patients transitioned to eliglustat treatment after Month 9.

During the open-label long term treatment period with eliglustat (extension phase), all patients with complete data who continued to receive eliglustat showed further improvements throughout the extension phase. Results (change from baseline) after 18 months, 30 months and 4.5 years of exposure to eliglustat on the following endpoints were: absolute change in haemoglobin level 1.1 g/dL (1.03) [0.68 mmol/L (0.64); n=39], 1.4 g/dL (0.93) [0.87 mmol/L (0.58); n=35], and 1.4 g/dL (1.31) [0.87 mmol/L (0.81); n=12]; mean increase in platelet count (mm^3) 58.5% (40.57%) [n=39], 74.6% (49.57%) [n=35], and 86.8% (54.20%) [n=12]; mean reduction in spleen volume (MN) 46.5% (9.75%) [n=38], 54.2% (9.51%) [n=32], and 65.6% (7.43%) [n=13]; and mean reduction in liver volume (MN) 13.7% (10.65%) [n=38], 18.5% (11.22%) [n=32], and 23.4% (10.59%) [n=13].

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

Study 304 was a single-arm, open-label, multicentre study of eliglustat in 26 patients of which 19 completed 4 years of treatment. Of these patients, 15 (79%) received a dose escalation to 84 mg eliglustat twice daily; 4 (21%) patients continued to receive 42 mg twice daily.

In the study, 18 patients completed 8 years of treatment. Of these 18 patients, one (6%) received a further dose escalation to 127 mg twice daily; 14 (78%) continued on 84 mg eliglustat twice daily; 3 (17%) patients continued to receive 42 mg twice daily. At year 8, 16 patients had an efficacy endpoint assessment.

Eliglustat showed sustained improvements in organ volume and haematological parameters over the 8 year treatment period (see Table 6).

Table 6: Change from baseline to year 8 in study 304

		N	Baseline value (Mean)	Change from baseline (Mean)	Standard deviation
Spleen volume (MN)		15	17.34	-67.9%	17.11
Haemoglobin level	(g/dL)	16	11.33	2.08	1.75
	(mmol/L)		7.04	1.29	1.09

Liver volume (MN)	15	1.60	-31.0%	13.51
Platelet count (x10^9/L)	16	67.53	109.8%	114.73

MN = Multiples of Normal

Pivotal study of eliglustat in GD1 patients switching from ERT – Study 02607 (ENCORE)
Study 02607 was a randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority, multicentre clinical study in 159 patients previously stabilised with ERT. In the eliglustat group 34 (32%) patients received a dose escalation to 84 mg eliglustat twice daily and 51 (48%) to 127 mg twice daily during the 12-month primary analysis period, and 21 (20%) patients continued to receive 42 mg twice daily.

Based on the aggregate data from all doses tested in this study, eliglustat met the criteria set in this study to be declared non-inferior to imiglucerase in maintaining patient stability. After 12 months of treatment, the percentage of patients meeting the primary composite endpoint (composed of all four components mentioned in Table 7) was 84.8% [95% confidence interval 76.2% - 91.3%] for the eliglustat group compared to 93.6% [95% confidence interval 82.5% - 98.7 %] for the imiglucerase group. Of the patients who did not meet stability criteria for the individual components, 12 of 15 eligslustat patients and 3 of 3 imiglucerase patients remained within therapeutic goals for GD1.

There were no clinically meaningful differences between groups for any of the four individual disease parameters (see Table 7).

Table 7: Changes from baseline to Month 12 (primary analysis period) in patients with GD1 switching to eliglustat in study 02607

		Imiglucerase (N=47)** Mean [95% CI]	Eliglustat (N=99) Mean [95% CI]
Spleen volume			
Percentage of patients with stable spleen volume*[a]		100%	95.8%
Percentage change in spleen volume MN (%)*		-3.01 [-6.41, 0.40]	-6.17 [-9.54, -2.79]
Haemoglobin level			
Percentage of patients with stable haemoglobin level[a]		100%	94.9%
Absolute change in haemoglobin level	(g/dL)	0.038 [-0.16, 0.23]	-0.21 [-0.35, -0.07]
	(mmol/L)	0.024 [-0.099,0.14]	-0.13 [-0.22, -0.043]
Liver volume			
Percentage of patients with stable liver volume[a]		93.6%	96.0%
Percentage change in liver volume MN (%)		3.57 [0.57, 6.58]	1.78 [-0.15, 3.71]
Platelet count			
Percentage of patients with stable platelet count[a]		100%	92.9%
Percentage change in platelet count (%)		2.93 [-0.56, 6.42]	3.79 [0.01, 7.57]

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval
* Excludes patients with a total splenectomy.
** All patients transitioned to eliglustat treatment after 52 weeks.
a The stability criteria based on changes between baseline and 12 months: haemoglobin level ≤ 1.5 g/dL (0.93 mmol/L) decrease, platelet count ≤ 25% decrease, liver volume ≤ 20% increase, and spleen volume ≤ 25% increase.
All patient number (N)= Per Protocol Population

During the open-label long term treatment period with eliglustat (extension phase) the percentage of patients with complete data meeting the composite stability endpoint was maintained at 84.6% (n=136) after 2 years, 84.4% (n=109) after 3 years and 91.1% (n=45) after 4 years. The majority of extension phase discontinuations were due to transition to commercial product from year 3 onwards. Individual disease parameters of spleen volume, liver volume, haemoglobin levels and platelet count remained stable through 4 years (see Table 8).

Table 8: Changes from month 12 (primary analysis period) to month 48 in patients with GD1 in the long term treatment period on eliglustat in study 02607

	Year 2		Year 3		Year 4	
	Imiglucerase /Eliglustat[a] Mean [95% CI]	Eliglustat[b] Mean [95% CI])	Imiglucerase /Eliglustat[a] Mean [95% CI]	Eliglustat[b] Mean [95% CI]	Imiglucerase /Eliglustat[a] Mean [95% CI]	Eliglustat[b] Mean [95% CI]
Patients at start of year (N)	51	101	46	98	42	96
Patients at end of year (N)	46	98	42	96	21	44

Patients with available data (N)		39	97	16	93	3	42
Spleen volume							
Patients with stable spleen volume (%)*		31/33 (93.9) [0.798, 0.993]	69/72 (95.8) [0.883, 0.991]	12/12 (100.0) [0.735, 1.000]	65/68 (95.6) [0.876, 0.991]	2/2 (100.0) [0.158, 1.000]	28/30 (93.3) [0.779, 0.992]
Change in spleen volume MN (%)*		-3.946[-8.80, 0.91]	-6.814[-10.61, -3.02]	-10.267[-20.12, -0.42]	-7.126[-11.70, -2.55]	-27.530[-89.28, 34.22]	-13.945[-20.61, -7.28]
Haemoglobin level							
Patients with stable haemoglobin level (%)		38/39 (97.4) [0.865, 0.999]	95/97 (97.9) [0.927, 0.997]	16/16 (100.0) [0.794, 1.000]	90/93 (96.8) [0.909, 0.993]	3/3 (100.0) (0.292, 1.000]	42/42 (100.0) [0.916, 1.000]
Change from baseline in Haemoglobin Level	(g/dL)	0.034[-0.31, 0.38]	-0.112[-0.26, 0.04]	0.363[-0.01, 0.74]	-0.103[-0.27, 0.07]	0.383[-1.62, 2.39]	0.290[0.06, 0.53]
	(mmol /L)	0.021[-0.19, 0.24]	-0.077[-0.16, 0.025]	0.23[-0.006, 0.46]	-0.064[-0.17, 0.043]	0.24 [-1.01, 1.48]	0.18 [0.0374, 0.33]
Liver volume							
Patients with stable liver volume (%)		38/39 (97.4) (0.865, 0.999)	94/97 (96.9) (0.912, 0.994)	15/16 (93.8) [0.698, 0.998]	87/93 (93.5) (0.865, 0.976)	3/3 (100.0) [0.292, 1.000]	40/42 (95.2) [0.838, 0.994]
Change from baseline in liver volume MN (%)		0.080[-3.02, 3.18]	2.486[0.50, 4.47]	-4.908[-11.53, 1.71]	3.018[0.52, 5.52]	-14.410[-61.25, 32.43]	-1.503[-5.27, 2.26]
Platelet count							
Patients with stable platelet count (%)		33/39 (84.6) [0.695, 0.941]	92/97 (94.8) [0.884, 0.983]	13/16 (81.3) [0.544, 0.960]	87/93 (93.5) [0.865, 0.976]	3/3 (100.0) [0.292, 1.000]	40/42 (95.2) [0.838, 0.994]
Change in platelet count (%)		-0.363[-6.60, 5.88]	2.216[-1.31, 5.74]	0.719[-8.20, 9.63]	5.403[1.28, 9.52]	-0.163[-35.97, 35.64]	7.501[1.01, 13.99]
Composite stability endpoint							
Patients who are stable on eliglustat (%)		30/39 (76.9) [0.607, 0.889]	85/97 (87.6) [0.794, 0.934]	12 [0.4	80/93 (86.0) [0.773, 0.923]	3/3 (100.0) [0.292, 1.000]	38/42 (90.5) [0.774, 0.973]

MN = Multiples of Normal, CI = confidence interval
* Excludes patients with a total splenectomy.
a Imiglucerase/Eliglustat - Originally randomized to imiglucerase
b Eliglustat - Originally randomized to eliglustat

Clinical experience in CYP2D6 PMs and URMs

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

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

Effects on skeletal pathology

After 9 months of treatment, in Study 02507, bone marrow infiltration by Gaucher cells, as determined by the total Bone Marrow Burden (BMB) score (assessed by MRI in lumbar spine and femur)

decreased by a mean of 1.1 points in eliglustat treated patients (n=19) compared to no change in patients receiving placebo (n=20). Five eliglustat-treated patients (26%) achieved a reduction of at least 2 points in the BMB score.

After 18 and 30 months of treatment, BMB score had decreased by a mean 2.2 points (n=18) and 2.7 (n=15), respectively for the patients originally randomised to eliglustat, compared to a mean decrease of 1 point (n=20) and 0.8 (n=16) in those originally randomised to placebo.

After 18 months of eliglustat treatment in the open-label extension phase, the mean (SD) lumbar spine Bone Mineral Density T-score increased from -1.14 (1.0118) at Baseline (n=34) to -0.918 (1.1601) (n=33) in the normal range. After 30 months and 4.5 years of treatment, the T-score further increased to -0.722 (1.1250) (n=27) and -0.533 (0.8031) (n=9), respectively.

Results of study 304 indicate that skeletal improvements are maintained or continue to improve during at least 8 years of treatment with eliglustat.

In study 02607, lumbar spine and femur BMD T- and Z-scores were maintained within the normal range in patients treated with eliglustat for up to 4 years.

Electrocardiographic evaluation

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

Elderly

A limited number of patients aged 65 years (n=10) and over were enrolled in clinical trials. No significant differences were found in the efficacy and safety profiles of elderly patients and younger patients.

Paediatric population

Paediatric patients (2 to < 18 years of age)
Study EFC13738 (ELIKIDS) is an ongoing Phase 3, open-label, two-cohort, multicentre study to evaluate the safety and pharmacokinetics (PK) of eliglustat alone (Cohort 1) or in combination with imiglucerase (Cohort 2) in paediatric patients aged 2 to less than 18 years old with GD1 and GD3. Cohort 1 enrolled GD1 and GD3 patients who were receiving ERT for at least 24 months and reached prespecified therapeutic goals with respect to their haemoglobin level (ages 2 to < 12 years: ≥ 11.0 g/dL (6.827 mmol/L); for ages 12 to <18 years: ≥ 11.0 g/dL (6.827 mmol/L) for females and ≥ 12.0 g/dL (7.452 mmol/L) for males), platelet count (≥ 100 000/mm^3), and spleen volume (< 10.0 MN) and liver volume (< 1.5 MN), and had absence of Gaucher-related pulmonary disease, severe bone disease, or persistent thrombocytopenia. Cohort 2 enrolled GD1 and GD3 patients who, despite ongoing treatment with ERT for ≥ 36 months, were having at least one severe clinical manifestation of GD (e.g., pulmonary disease, symptomatic bone disease, or persistent thrombocytopenia).

There were 51 patients in Cohort 1 (n=46 GD1 and n=5 GD3) and 6 in Cohort 2 (n=3 GD1 and n=3 GD3). Patients were dosed according to their CPY2D6 predicted phenotype (EM, IM, PM) and weight category with potential dose increase due to increased body weight and lower PK exposure (based on the results of individual and subgroup PK analyses). No patient below 15 kg at baseline was enrolled into the study. During the 52week period, 28 patients (49.2%) had at least one dose increase.

The safety profile of eliglustat seen in this study is consistent with the safety profile of eliglustat in adults and no new adverse reactions were identified (see section 4.8).

The main efficacy endpoints for Cohort 1 included change from baseline to 52-weeks (primary analysis period) for haemoglobin (g/dL), platelets (%), spleen volume (%), and liver volume (%). The majority of study patients (96%) on eliglustat monotherapy maintained their Gaucher-related clinical parameters (Table 9) within the prespecified therapeutic goals for study entry. Of the three patients below the age of 6 years on eliglustat monotherapy, two switched to imiglucerase. Out of 51 patients, 47 in Cohort 1 were maintained on eliglustat monotherapy through 52 weeks.

Four patients (n=2 GD1, n=2 GD3) required a switch to imiglucerase due to decline in Gaucher-related clinical parameters. Of the 4 patients, one (GD3) discontinued the study and 3 initiated rescue therapy treatment. Further, one (GD1) of the 3 patients who initiated rescue therapy withdrew from the study during the primary analysis period.

Of the five patients with GD3 on eliglustat monotherapy, one discontinued the study due to COVID-19 and 2 patients qualified for rescue therapy; of the two who qualified for rescue therapy, one patient discontinued the study and one completed the PAP on rescue therapy as stated above. The efficacy data of eliglustat as monotherapy in paediatric patients below the age of 6 years (n=3) and with GD3 (n=5) are limited; no clinically meaningful conclusion can be drawn.

The main efficacy endpoint for patients in Cohort 2 was the percentage of patients with improvement in the severe manifestation(s) that made the patient eligible for inclusion in Cohort 2 after 52 weeks of treatment. For efficacy of combination therapy, 4 out of 6 patients did not meet the main endpoint; no conclusion can be drawn as to the use of combination therapy in the paediatric population.

Table 9: Changes from baseline to 52 weeks (primary analysis period) in patients with GD on eliglustat monotherapy (Cohort 1) in study EFC13738

Age (years) [n]	Gaucher-related clinical parameters	Mean (SD) at baseline	Mean (SD) at week 52	Mean change (SD)
2 to < 6 [n = 3]	Haemoglobin level (g/dL)	12.25 (0.76)	11.93 (0.60)	-0.32 g/dL (0.20)
	(mmol/L)	7.61 (0.47)	7.41 (0.37)	-0.25 mmol/L (0.01)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Platelet count (x10^9/L)	261.50 (59.33)	229.33 (90.97)	-12.19% (26.05)
	Spleen volume (MN)	3.84 (1.37)	5.61 (2.56)	42.12% (16.64)
	Liver volume (MN)	1.22 (0.27)	1.43 (0.02)	21.23% (26.97)
6 to < 12 [n = 15]	Haemoglobin level (g/dL)	13.70 (1.17)	13.21 (1.22)	-0.49 g/dL (1.17)
	(mmol/L)	8.51 (0.73)	8.2 (0.76)	-0.3 mmol/L (0.73)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Platelet count (x10^9/L)	216.40 (51.80)	231.73 (71.62)	7.25% (20.50)
	Spleen volume (MN)	3.01 (0.86)	2.93 (0.82)	0.11% (19.52)
	Liver volume (MN)	1.02 (0.20)	1.03 (0.16)	2.22% (13.86)
12 to < 18 [n = 33]	Haemoglobin level (g/dL)	13.75 (0.97)	13.37 (1.20)	-0.38 g/dL (1.01)
	(mmol/L)	8.54 (0.60)	8.3 (0.75)	-0.24 mmol/L (0.63)

Age (years) [n]	Gaucher-related clinical parameters	Mean (SD) at baseline	Mean (SD) at week 52	Mean change (SD)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Platelet count (x10^9/L)	210.64 (49.73)	177.11 (50.92)	-14.36% (20.67)
	Spleen volume (MN)	3.48 (1.78)	3.41 (1.65)	1.79% (26.11)
	Liver volume (MN)	0.93 (0.16)	0.92 (0.18)	-1.47% (10.39)

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Median time to reach maximum plasma concentrations occurs between 1.5 to 6 hours after dosing, with low oral bioavailability (< 5%) due to significant first-pass metabolism. Eliglustat is a substrate of the efflux transporter P-gp. Food does not have a clinically relevant effect on eliglustat pharmacokinetics. Following repeated dosing of eliglustat 84 mg twice daily in non-PMs and once daily in PMs, steady state was reached by 4 days, with an accumulation ratio of 3-fold or less.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Characteristics in specific groups

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

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

Paediatric population
In paediatric patients treated with body-weight tiered dosing regimens (see section 4.2), steady state exposures (C_{max} and AUC) were comparable and within the observed range in adult patients.

Hepatic impairment
Effects of mild and moderate hepatic impairment were evaluated in a single dose phase 1 study. After a single 84 mg dose, eliglustat C_{max} and AUC were 1.2- and 1.2-fold higher in CYP2D6 extensive metabolisers (EMs) with mild hepatic impairment, and 2.8- and 5.2-fold higher in CYP2D6 EMs with moderate hepatic impairment compared to healthy CYP2D6 EMs.

After repeated 84 mg twice daily doses of eliglustat, C_{max} and AUC_{0-12} are predicted to be 2.4- and 2.9-fold higher in CYP2D6 EMs with mild hepatic impairment and 6.4- and 8.9-fold higher in CYP2D6 EMs with moderate hepatic impairment compared to healthy CYP2D6 EMs.

After repeated 84 mg once daily doses of eliglustat, C_{max} and AUC_{0-24} are predicted to be 3.1- and 3.2-fold higher in CYP2D6 EMs with moderate hepatic impairment compared to healthy CYP2D6 EMs receiving eliglustat 84 mg twice daily (see sections 4.2 and 4.4).

Steady state PK exposure could not be predicted in CYP2D6 IMs and PMs with mild and moderate hepatic impairment due to limited or no single-dose data. The effect of severe hepatic impairment was not studied in subjects with any CYP2D6 phenotype (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

Renal impairment
Effect of severe renal impairment was evaluated in a single dose phase 1 study. After a single 84 mg dose, eliglustat C_{max} and AUC were similar in CYP2D6 EMs with severe renal impairment and healthy CYP2D6 EMs.

Limited or no data were available in patients with ESRD and in CYP2D6 IMs or PMs with severe renal impairment (see sections 4.2).

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

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

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

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Cellulose, microcrystalline (E460)
Lactose monohydrate
Hypromellose15 mPa.S, 2910
Glycerol dibehenate

Capsule shell

21 mg hard capsule
Gelatin (E441)
Potassium aluminium silicate (E555)
Titanium dioxide (E171)

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

Printing ink

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol (E1520)
Ammonia solution, concentrated (E527)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Cerdelga 21 mg hard capsule

2 years

Cerdelga 84 mg hard capsule

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminium blister

Cerdelga 21 mg hard capsule

Each blister contains 14 hard capsules.
Each pack contains 56 hard capsules.
Pack size: 56 hard capsules in 4 blisters of 14 capsules each.

Cerdelga 84 mg hard capsule

Each blister wallet contains 14 hard capsules.
Each pack contains 14, 56 or 196 hard capsules.
Pack size: 14 hard capsules in 1 blister wallet, 56 hard capsules in 4 blister wallets of 14 capsules each or 196 hard capsules in 14 blister wallets of 14 capsules each.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Cerdelga 21 mg hard capsule

EU/1/14/974/004 56 capsules

Cerdelga 84 mg hard capsule

EU/1/14/974/001 56 capsules
EU/1/14/974/002 196 capsules
EU/1/14/974/003 14 capsules

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 January 2015
Date of latest renewal: 16 December 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Cerdelga 21 mg hard capsule
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 France

Cerdelga 84 mg hard capsule
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
France

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
France

Genzyme Ireland, Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Cerdelga in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at minimizing specific safety concerns.

The MAH shall ensure that in each Member State where Cerdelga is marketed, all healthcare professionals who are expected to prescribe Cerdelga have access to/are provided with the physician educational material:

1. Physician educational material:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for prescriber
- Patient card

The **prescriber guide** shall contain the following key elements:

- Cerdelga is indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1). Cerdelga is also indicated for paediatric patients with GD1 who are 6 years and older with a minimum body weight of 15 kg, who are stable on enzyme replacement therapy (ERT), and who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs), intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs).
- Before initiation of treatment with Cerdelga, patients must be genotyped for CYP2D6 to determine the CYP2D6 metaboliser status. Cerdelga is indicated in patients who are CYP2D6 PMs, IMs or EMs.
- For adult patients: The recommended dose is 84 mg eliglustat twice daily in CYP2D6 IMs and EMs. The recommended dose is 84 mg eliglustat once daily in CYP2D6 PMs.
- For paediatric patients: The recommended dose regimen in CYP2D6 IMs, EMs and PMs is as below:

Weight	**CYP2D6 EMs and IMs**	**CYP2D6 PMs**
≥ 50 kg	84 mg twice daily	84 mg once daily
25 to < 50 kg	84 mg twice daily	42 mg once daily
15 to < 25 kg	42 mg twice daily	21 mg once daily

- Patients should be informed that consumption of grapefruit or its juice should be avoided.
- Eliglustat is contraindicated in patients who are CYP2D6 IMs or EMs who are taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor concomitantly with a strong or moderate CYP3A inhibitor. Eliglustat is also contraindicated in patients who are CYP2D6 PMs taking a strong CYP3A inhibitor. Use of eliglustat under these conditions results in substantially elevated plasma concentrations of eliglustat. This may cause mild increases in the PR, QRS, and QTc intervals.
- Use of eliglustat with strong CYP3A inducers substantially decreases the exposure to eliglustat, which may reduce the therapeutic effectiveness; therefore, concomitant

administration is not recommended. Use of a moderate CYP3A inhibitor with eliglustat is not recommended in PMs.

- A once daily dose of eliglustat is recommended when a strong CYP2D6 inhibitor is used concomitantly in IMs and EMs.
- Caution should be used with moderate CYP2D6 inhibitors in IMs and EMs. Caution should be used with strong or moderate CYP3A inhibitors in IMs and EMs. Caution should be used with weak CYP3A inhibitors in PMs.
- In CYP2D6 EMs with severe hepatic impairment, Cerdelga is contraindicated. In CYP2D6 EMs with mild or moderate hepatic impairment taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor, Cerdelga is contraindicated.
- In CYP2D6 EMs with mild hepatic impairment taking a weak CYP2D6 inhibitor or a strong, moderate or weak CYP3A inhibitor, a once daily dose of eliglustat is recommended.
- In CYP2D6 IMs or PMs with any degree of hepatic impairment, Cerdelga is not recommended.

The MAH shall ensure that in each Member State where Cerdelga is marketed, all patients/caregivers who are expected to use Cerdelga have access to/are provided with the patient information pack.

2**.** Patient information pack

- Patient information leaflet
- Patient card

The **patient card** shall contain the following key elements:

Information for healthcare professionals:

- This patient is using eliglustat (Cerdelga) for the treatment of Gaucher disease type 1.
- Eliglustat should not be used concomitantly with medicines that may have an impact on liver enzymes that play a role in the metabolism of eliglustat. In addition, patient's hepatic or renal status may have an impact on the metabolism of eliglustat.
- Using eliglustat together with such products or in patients with hepatic or renal impairment may either make eliglustat less effective, or it may increase the eliglustat levels in the patient's blood.

Information for the patient/caregiver:

- Always consult the doctor who prescribed eliglustat before you start using other medicines.
- Do not consume grapefruit products.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measure:

Description	**Due date**
In order to investigate the long-term safety of eliglustat in patients prescribed eliglustat, the MAH is to create a sub-registry to the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry to collect safety data according to an agreed protocol.	Q3 2025

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 21 mg hard capsules
eliglustat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each capsule contains 21 mg of eliglustat (as tartrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

56 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

Scan QR code or visit https://cerdelga.info.sanofi

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/974/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Cerdelga 21 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 84 mg hard capsules
eliglustat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each capsule contains 84 mg of eliglustat (as tartrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

14 hard capsules
56 hard capsules
196 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

Scan QR code or visit https://cerdelga.info.sanofi

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/974/001 56 capsules
EU/1/14/974/002 196 capsules
EU/1/14/974/003 14 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE PACKAGING FOR SINGLE BLISTER SLEEVE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 84 mg hard capsules
eliglustat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 84 mg of eliglustat (as tartrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

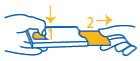
4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

Press down at 1 and at the same time pull at 2.



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/974/001 56 capsules
EU/1/14/974/002 196 capsules
EU/1/14/974/003 14 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 21 mg hard capsules
eliglustat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER/WALLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cerdelga 84 mg hard capsules
eliglustat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Cerdelga 21 mg hard capsules
Cerdelga 84 mg hard capsules
eliglustat

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Cerdelga is and what it is used for
2. What you need to know before you take Cerdelga
3. How to take Cerdelga
4. Possible side effects
5. How to store Cerdelga
6. Contents of the pack and other information

1. What Cerdelga is and what it is used for

Cerdelga contains the active substance eliglustat and is used for the long-term treatment of adults and children 6 years and older who weigh at least 15 kg with Gaucher disease type 1.

When used in children, Cerdelga is meant for those children whose disease is under control using enzyme replacement therapy. The doctor will determine if Cerdelga is suitable for you or your child before you start taking it, using a simple laboratory test.

Gaucher disease type 1 is a rare, inherited condition in which a substance called glucosylceramide is not effectively broken down by your body. As a result, glucosylceramide builds up in your spleen, liver and bones. The build-up prevents these organs from working properly. Cerdelga contains the active substance eliglustat which decreases the production of glucosylceramide, thereby preventing its build-up. In turn this helps your affected organs to work better.

People differ in the speed that their body breaks down this medicine. As a result, the amount of this medicine in the blood can differ between patients which could affect how a patient would respond. Cerdelga is meant to be used in patients whose body breaks down this medicine at normal speed (known as intermediate metabolisers and extensive metabolisers) or slow speed (known as poor metabolisers).

Gaucher disease type 1 is a lifelong condition and you must continue to take this medicine as prescribed by your doctor to gain the maximum benefit from your medicine.

2. What you need to know before you take Cerdelga

Do not take Cerdelga

- If you are allergic to eliglustat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you are an intermediate or extensive metaboliser and use medicines known as strong or moderate CYP2D6 inhibitors (examples are quinidine and terbinafine) used in combination with strong or moderate CYP3A inhibitors (examples are erythromycin and itraconazole). The combination of these medicines will interfere with your body's ability to break down Cerdelga and this can result in higher levels of the active substance in your blood (see the section **'**Other medicines and Cerdelga' for an expanded list of medicines).
- If you are a poor metaboliser and use medicines known as strong CYP3A inhibitors (for example itraconazole). Medicines of this type will interfere with your body's ability to break down Cerdelga and this can result in higher levels of the active substance in your blood (see the section 'Other medicines and Cerdelga' for an expanded list of medicines).
- If you are an extensive metaboliser and you have severely reduced liver function.
- If you are an extensive metaboliser and you have mildly or moderately reduced liver function while taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Cerdelga if you:

- are currently treated, or about to start treatment with any of the medicines listed in section '*Other medicines and Cerdelga'.*
- have had a heart attack or heart failure.
- have a slow heart rate.
- have an irregular, or abnormal heartbeat, including a heart condition called long QT syndrome.
- have any other heart problems.
- are taking an antiarrhythmic medicine (used to treat irregular heartbeat) like quinidine, amiodarone or sotalol.
- are an extensive metaboliser and you have moderately reduced liver function.
- are an intermediate or poor metaboliser and you have any level of reduced liver function.
- are an intermediate or poor metaboliser and you have reduced kidney function.
- are an end stage renal disease (ESRD) patient.

Children and adolescents

Cerdelga is not intended for use in children under 6 years of age or weighing less than 15 kg.

Other medicines and Cerdelga

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used, or might use any other medicines.

Medicines that must not be taken in combination with each other and Cerdelga

Cerdelga must not be used with certain type of medicines. These medicines can interfere with your body's ability to break down Cerdelga and this can result in higher levels of Cerdelga in your blood. These medicines are known as strong or moderate CYP2D6 inhibitors and strong or moderate CYP3A inhibitors. There are many medicines in these categories and depending on how your body breaks down Cerdelga the effects may differ from person to person. Please speak to your doctor regarding these medicines before you start taking Cerdelga. Your doctor will determine which medicines you can use based on how fast your body breaks down eliglustat.

Medicines that may increase the level of Cerdelga in the blood such as:

- paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, duloxetine, bupropion, moclobemide – **antidepressants** (used to treat depression)
- dronedarone, quinidine, verapamil – **antiarrhythmic medicines** (used to treat irregular heartbeat)
- ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, telithromycin – **antibiotics** (used to treat infections)
- terbinafine, itraconazole, fluconazole, posaconazole, voriconazole – **antifungals** (used to treat fungal infections)
- mirabegron – used to treat overactive bladder
- cinacalcet – **calcimimetic (**used in some dialysis patients and specific cancers)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antiretrovirals** (used to treat HIV)
- cobicistat – used to improve the effects of antiretrovirals (used to treat HIV)
- aprepitant – **antiemetic** (used to reduce vomiting)
- diltiazem – **antihypertensive** (used to increase blood flow and decrease heart rate)
- conivaptan – **diuretic** (used to increase low blood sodium levels)
- boceprevir, telaprevir – **antiviral** (used to treat Hepatitis C)
- imatinib – **anticancer** (used to treat cancer)
- amlopidine, ranolazine – used to treat angina pectoris
- cilostazol – used to treat cramp-like pain in your legs when you walk caused by insufficient blood supply in your legs
- isoniazid – used to treat tuberculosis
- cimetidine, ranitidine – **antacids** (used to treat indigestion)
- goldenseal – (also known as *Hydrastis canadensis*) a herbal preparation obtained without a prescription, used as a digestive aid.

Medicines that may decrease the level of Cerdelga in the blood:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotics** (used to treat infections)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin –**anti-epileptics** (used to treat epilepsy and seizures)
- St. John's wort – (also known as *Hypericum perforatum*) a herbal preparation obtained without a prescription, used to treat **depression** and other conditions

Cerdelga may increase the level of the following types of medicines in the blood:

- dabigatran – **anticoagulant** (used to thin the blood)
- phenytoin – **anti-epileptic** (used to treat epilepsy and seizures)
- nortriptyline, amitriptyline, imipramine, desipramine – **antidepressants** (used to treat depression)
- phenothiazines – **antipsychotics** (used to treat schizophrenia and psychosis)
- digoxin –used to treat **heart failure and atrial fibrillation**
- colchicine – used to treat **gout**
- metoprolol – used to **lower blood pressure and/or reduce heart rate**
- dextromethorphan – **cough medicine**
- atomoxetine – used to treat **attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)**
- pravastatin – used to **lower cholesterol and prevent heart disease**

Taking Cerdelga with food and drink

Avoid consumption of grapefruit or grapefruit juice since it may increase the level of Cerdelga in your blood.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant, think that you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor who will discuss with you whether you can take this medicine during your pregnancy.

The active substance in this medicine has been shown to pass in trace amounts into breast milk in animals. Breast-feeding is not recommended during treatment with this medicine. Tell your doctor if you are breast-feeding.

There are no known effects on fertility at normal doses.

Driving and using machines
Cerdelga may affect the ability to drive and use machines in patients who experience dizziness after its administration.

Cerdelga contains lactose
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Cerdelga

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Cerdelga is available in 2 different strengths. Hard capsules containing 84 mg of eliglustat are blue-green and white and hard capsules containing 21 mg of eliglustat are fully white. When giving this medicine to your child, please ensure they are taking the right dose.

Cerdelga is to be taken orally in children who can swallow intact capsule.

Cerdelga hard capsules should be taken whole with water at the same time every day. It may be taken with or without food. Those on twice daily dosing should take one dose in the morning and one dose at night.

Do not open, crush, dissolve, or chew the hard capsule before swallowing it. If you cannot swallow the capsule whole, tell your doctor.

Mixing the content of the capsule (eliglustat powder) into food or drinks has not been studied.

Recommended dose for adults
<u>If you are an intermediate metaboliser or extensive metaboliser:</u>
Swallow one 84 mg capsule whole twice a day with water. It may be taken with or without food. Take one capsule in the morning and one capsule at night.

<u>If you are a poor metaboliser:</u>
Swallow one 84 mg capsule whole once a day with water. It may be taken with or without food. Take one capsule at the same time every day.

Recommended dose for children
The amount of this medicine your child takes depends on their body weight and on how they metabolise the medicine. The doctor will determine this before starting treatment.

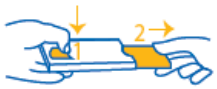
Weight	If your child is an intermediate or extensive metaboliser	If your child is a poor metaboliser
At or over 50 kg	One 84 mg (blue-green and white) capsule twice a day	One 84 mg (blue-green and white) capsule once daily

25 kg to less than 50 kg	One 84 mg (blue-green and white) capsule twice a day	Two 21 mg (white) capsules once daily
15 kg to less than 25 kg	Two 21 mg (white) capsules twice a day	One 21 mg (white) capsule once daily

Continue taking Cerdelga every day for as long as your doctor tells you.

How to dispense the 21 mg hard capsule
Break the foil covering the capsule using thumb or fore finger and push capsule out.

How to pull the blister/wallet from the sleeve for 84 mg hard capsule
While pressing your thumb and finger together at one end of the sleeve (1) gently pull the blister/wallet out to open the sleeve (2).



If you take more Cerdelga than you should
If you take more capsules than you were told to, consult your doctor immediately. You may experience dizziness marked by loss of balance, slow heart rate, nausea, vomiting and light-headedness.

If you forget to take Cerdelga
Take the next capsule at the usual time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Cerdelga
Do not stop taking Cerdelga without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- Headache
- Dizziness
- Change in taste (dysgeusia)
- Palpitations
- Throat irritation
- Cough
- Heartburn (dyspepsia)
- Stomach ache (upper abdominal pain)
- Diarrhoea
- Feeling sick (nausea)
- Constipation
- Abdominal pain
- Acid reflux disease (gastroesophageal reflux disease)
- Bloating (abdominal distension)
- Inflammation of the stomach (gastritis)
- Difficulty swallowing (dysphagia)
- Vomiting
- Dry mouth
- Gas (flatulence)
- Dry skin
- Hives (urticaria)
- Joint pain (arthralgia)

- Pain in arms, legs or back
- Tiredness (fatigue)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Cerdelga

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton, sleeve and blister/wallet after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Cerdelga contains
The active substance is eliglustat (as tartrate).

Cerdelga 21 mg hard capsules

Each hard capsule contains 21 mg of eliglustat.
The other ingredients are:
- In the capsule: cellulose, microcrystalline (E460), lactose monohydrate (see section 2 under 'Cerdelga contains lactose'), hypromellose 15 mPa.S, 2910 and glycerol dibehenate.
- In the capsule shell: gelatin (E441), potassium aluminium silicate (E555), titanium dioxide (E171).
- In the printing ink: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520) and ammonia solution, concentrated (E527).

Cerdelga 84 mg hard capsules

Each hard capsule contains 84 mg of eliglustat.
The other ingredients are:
- In the capsule: cellulose, microcrystalline (E460), lactose monohydrate (see section 2 under 'Cerdelga contains lactose'), hypromellose and glycerol dibehenate.
- In the capsule shell: gelatin (E441), potassium aluminium silicate (E555), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) and indigotine (E132).
- In the printing ink: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520) and ammonia solution, concentrated (E527).

What Cerdelga looks like and contents of the pack

Cerdelga 21 mg hard capsule

Cerdelga 21 mg hard capsules have a pearl white opaque cap and pearl white opaque body with "GZ04" printed in black on the capsule.

Pack size of 56 hard capsules in 4 blisters of 14 capsules each.

Cerdelga 84 mg hard capsule

Cerdelga 84 mg hard capsules have a pearl blue-green opaque cap and a pearl white opaque body with "GZ02" printed in black on the capsule.

Pack sizes of 14 hard capsules in 1 blister wallet, 56 hard capsules in 4 blister wallets of 14 capsules each or 196 hard capsules in 14 blister wallets of 14 capsules each.

Not all packs may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

Manufacturer
Cerdelga 21 mg hard capsule
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
France

Cerdelga 84 mg hard capsule
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
France

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
France

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg	**Lietuva** Swixx Biopharma UAB

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB

Τηλ: +357 22 741741

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

1.7 同種同効品一覧

※　最新の添付文書を参照すること。

Total number of pages:　2

エリグルスタット酒石酸塩の同種同効品の一覧を表 1 に示す。

表 1 - 同種同効一覧

販売名	サデルガカプセル 100mg サデルガカプセル 25mg	セレザイム静注用 400 単位	ビプリブ点滴静注用 400 単位
一般名	エリグルスタット 酒石酸塩	イミグルセラーゼ （遺伝子組換え）	ベラグルセラーゼ アルファ（遺伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社	武田薬品工業株式会社
効能・効果	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善	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
添付文書 作成・改訂年月日	ー	2024 年 3 月	2022 年 12 月

2022年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873959

ゴーシェ病治療用酵素製剤

ベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3年

ビプリブ® 点滴静注用400単位

VPRIV® for I.V. Infusion 400 Units

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00762
販売開始	2014年9月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者［8.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

1バイアル中の含量を示す。注射用水4.3mLに溶解するとき、1バイアルあたり4.0mL（400単位）を採取できる。

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

注1）ヒト培養細胞により産生。
注2）ベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）1単位は、合成基質p-ニトロフェニル β-D-グルコピラノシドを37℃で1分間に1μmol加水分解する単位。

3.2 製剤の性状

販売名	ビプリブ点滴静注用400単位
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末
pH	5.7～6.3（1バイアルを注射用水4.3mLで溶解したとき）
浸透圧	270～320mOsm

4．効能又は効果

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
5.2 ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。
5.3 ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者における諸症状（特に骨症状）に対する本剤の効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。［8.4参照］

6．用法及び用量

通常、ベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 投与速度が速いとinfusion reactionが発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。なお、日局注射用水で溶解し日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。［11.1.1、14.1.1、14.1.2参照］
7.2 イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）から本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラーゼ（遺伝子組換え）と同一用量で本剤の投与を開始する。
7.3 患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重1kgあたり60単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。［17.1.1-17.1.5参照］

8．重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。［2.、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 臨床試験において本剤のIgG抗体の産生（1%）が報告されているため、定期的にベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。
8.3 貧血の十分な改善効果を得るために、鉄が不足している場合は鉄剤の補給を行うこと。
8.4 治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。［5.3参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又は他の酵素補充療法に対し過敏症の既往歴のある患者
［8.1参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

4歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（本剤投与中又は投与開始24時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）（頻度不明）
重篤なinfusion reactionとして、アナフィラキシーをおこすことがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重篤なinfusion reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、本剤の投与中にinfusion reaction（頭痛、浮動性めまい、低血圧、高血圧、悪心、疲労、無力症、発熱等）があらわれた場合には、重症度に応じて投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与）や緊急措置を行うこと。［7.1、8.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛、浮動性めまい		
胃腸障害	悪心	腹痛／上腹部痛	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛	骨痛	
臨床検査		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	中和抗体陽性
全身障害		疲労、無力症、体温上昇、胸部不快感	
血管障害		潮紅、高血圧、低血圧	
心臓障害		頻脈	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、じん麻疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒症	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射用水での溶解時

(1) 投与に必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。

(2) 1バイアルにつき日局注射用水4.3mLで本剤を溶解し、1バイアルあたり4.0mL（400単位）を採取する。[7.1参照]

(3) 溶解するときは静かに混和し、振盪は避けること。

(4) 溶解したとき、目視で無色澄明又はわずかに白濁した液であることを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 生理食塩液での希釈時

(1)注射用シリンジで日局生理食塩液(100mL)バッグ内の空気を抜く。

(2) 別の注射用シリンジを用いて、患者の体重あたりで計算した一回の投与に必要な容量をバイアルから採取する。

(3) 採取した本剤を直接日局生理食塩液バッグに加え希釈し点滴液とする。[7.1参照]

(4) 希釈するときは静かに混和し、振盪は避けること。

(5) わずかに浮遊物（白くふぞろいな形）を認めることがあるが、投与可能である。

14.1.3 凍結、振盪は避けること。本剤は保存剤を含まないため、溶解・希釈後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、溶解後又は希釈後2～8℃で保存し、かつ溶解後24時間以内に投与を終了すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 孔径0.2μmフィルターを使用して投与すること。

14.2.2 他剤との混注は避けること。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 イミグルセラーゼの治療を受けていた日本人ゴーシェ病患者6例（Ⅰ型：成人2例及び小児2例及びⅢ型：小児2例、11～39歳）を対象に、本剤48.8～60単位/kgを60分かけて点滴静脈内投与したとき、血清中ベラグルセラーゼ　アルファ濃度は点滴終了時又は終了時前に最大値までに到達し、消失は一相性を示した。初回、隔週投与25週及び51週時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

週	例数	T_{max}	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	$T_{1/2}$	CL	V_{ss}
		分	μg/mL	分·μg/mL	分	mL/分/kg	mL/kg
1	6	47±10	7.4±3.3	440±236	10.6±3.2	4.0±1.4	54±17
		(40-60)	(4.4-13.3)	(259-880)	(7.3-14.8)	(1.8-5.8)	(34-72)
25	6	48±17	7.4±4.1	448±249	10.1±2.3	4.0±1.5	63±9
		(20-65)	(3.5-14.8)	(213-896)	(7.8-14.0)	(1.7-6.1)	(47-71)
51	6	48±12	8.0±4.3	489±288	9.6±2.0	3.9±1.7	51±9
		(40-65)	(3.7-16.0)	(206-1,013)	(7.3-12.4)	(1.6-6.1)	(38-61)

平均値±標準偏差（最小-最大）

16.3 分布

ラットにベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の^{125}I標識体1.1mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与20分後に肝臓で最も高い放射能濃度が認められ、投与放射能のうち約70%が肝臓で認められた。次いで投与放射能の3.0%が腎臓、1.5%が脾臓、0.5%が骨・骨髄に認められた[2]。

16.5 排泄

ラットにベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の^{125}I標識体1.1及び11.1mg/kgを単回静脈内投与したとき、肝臓及び脾臓における組織内放射能濃度は二相性を示し、初期相の消失半減期（$T_{1/2\alpha}$）は両組織ともに約1時間、終末相の消失半減期（$T_{1/2\beta}$）はそれぞれ約17及び13時間であった。また、投与48時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は90.79～96.52%であった[2,3]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（非盲検試験）

日本人ゴーシェ病患者6例（Ⅰ型：成人2例及び小児2例及びⅢ型：小児2例、11～39歳）に本剤を51週間（12ヵ月間）隔週点滴静脈内投与した。全例がイミグルセラーゼの治療を受けており、投与前のイミグルセラーゼと同一用量（最大60単位/kg）の本剤に切り替えた。ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与51週におけるベースラインからの変化量の中央値（最小値，最大値）は、ヘモグロビン濃度－0.05（－0.7，1.0）g/dL、血小板数－6.2（－12，64）×10^3/μL、体重補正した肝容積0.01（－0.1，0.3）%、体重補正した脾容積0.01（0.0，0.1）%であった。治験期間中に抗ベラグルセラーゼ　アルファ抗体が認められた被験者はいなかった[4]。[7.3参照]

副作用発現頻度は50.0%（3/6例）であり、その内訳は湿疹、悪心、嘔吐、増殖性網膜症及び網膜剥離がいずれも16.7%（1/6例）であった。Infusion reactionは16.7%（1/6例）で認められた[4]。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

(1) 用量反応試験（二重盲検並行群間比較試験）

酵素補充療法の治療歴のない4歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者25例に本剤60単位/kg及び45単位/kg[注)]を51週間（12ヵ月間）隔週点滴静脈内投与した。投与51週時又は53週時におけるベースラインからの変化について、60単位/kg群で45単位/kg群より体重補正した肝容積及び脾容積の低下が大きかった[5]。[7.3参照]

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

調整済み平均値±標準誤差

副作用発現頻度は60.0%（15/25例）であり、主な副作用は、頭痛16.0%（4/25例）、低血圧及び点状出血がいずれも12.0%（3/25例）、血小板減少症、高血圧、関節痛、背部痛、浮動性めまい、傾眠、頻脈及び冷感がいずれも8.0%（2/25例）であった。Infusion reactionは56%（14/25例）で認められた[5]。

(2) イミグルセラーゼとの非劣性試験（二重盲検実薬対照並行群間比較試験）

酵素補充療法の治療歴のない3歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者34例に本剤60単位/kg（17例）又はイミグルセラーゼ60単位/kg（17例）を39週間（9ヵ月間）隔週点滴静脈内投与した。ヘモグロビン濃度変化量について、本剤のイミグルセラーゼに対する非劣性が示された（非劣性マージン：−1g/dL）。ベースラインから投与41週時までのヘモグロビン濃度変化量の群間差（本剤−イミグルセラーゼ）は0.135g/dLであった[6]。[7.3参照]

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

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

副作用発現頻度は47.1%（8/17例）であり、主な副作用は、頭痛及びじん麻疹がいずれも11.8%（2/17例）であった。Infusion reactionは29.4%（5/17例）で認められた[7]。

17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（非盲検試験）

イミグルセラーゼ15～60単位/kgを長期投与されていた9歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者40例に本剤をイミグルセラーゼと同一用量（最大60単位/kg）で51週間（12ヵ月間）隔週点滴静脈内投与した。ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与53週（肝脾容積については51週）におけるベースラインからの変化量の中央値（最小値，最大値）は、ヘモグロビン濃度では0.03（−1.2，1.1）g/dL、血小板数9.5（−206.0，111.8）×$10^3/\mu L$、体重補正した肝容積は0.0（−0.5，0.6）%、体重補正した脾容積−0.10（−0.8，0.2）%であった[8]。[7.3参照]

副作用発現頻度は27.5%（11/40例）であり、主な副作用は悪心、関節痛、疲労がいずれも7.5%（3/40例）であった。Infusion reactionは22.5%（9/40例）で認められた[7]。

17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相長期継続試験（非盲検試験）

酵素補充療法を受けていない18歳以上のⅠ型ゴーシェ病患者に本剤を60単位/kgで39週間隔週点滴静脈内投与した後、ゴーシェ病の1年後の治療基準を参考に、10例に30～60単位/kgで累積で最長89ヵ月間（7年間、前試験の投与期間も含む）隔週点滴静脈内投与した[9]。

二重エネルギーX線吸収測定法（DEXA法）で評価した骨密度（BMD）のZスコア（平均値とその95%信頼区間）について、腰椎BMDのZスコアはベースライン（前試験の本剤投与開始時）で−1.6（−2.2，−1.0）、大腿骨頚部BMDのZスコアはベースラインで−1.5（−2.1，−0.8）であった。ベースラインからの変化量について、腰椎のZスコアは投与24ヵ月に0.4（0.1，0.7）、大腿骨頚部BMDのZスコアは投与33ヵ月に0.4（0.2，0.6）と上昇が認められ、投与81ヵ月におけるベースラインからの変化量は、腰椎のZスコアでは0.7（0.4，1.0）、大腿骨頚部BMDのZスコアでは0.5（0.2，0.7）と、改善が認められた[10]。[7.3参照]

副作用発現頻度は10.0%（1/10例）であり、骨痛及び疲労がいずれも10.0%（1/10例）であった。Infusion reactionは1例でのみ認められた[7]。

17.1.5 海外第Ⅲ相長期継続試験

17.1.2の（1）及び（2）並びに17.1.3の海外臨床試験に参加した93例の成人及び小児患者に継続試験が行われた。用法・用量は、17.1.2の（1）及び（2）の臨床試験の完了例には60単位/kg、17.1.3の臨床試験の完了例には前試験と同一用量を隔週点滴静脈内投与した。全例に本剤が2年以上隔週点滴静脈内投与された。18歳以上の患者で検討されたBMDについて、酵素補充療法の治療歴のない患者31例における腰椎BMDのZスコアはベースライン（前試験の本剤投与開始時）で−1.8（−2.2，−1.4）であり、投与24ヵ月後での変化量は0.6（0.4，0.8）と上昇した。酵素補充療法の治療歴がなく前試験でイミグルセラーゼを9ヵ月投与後に本剤を投与した患者11例における腰椎BMDのZスコアはベースライン（前試験のイミグルセラーゼ投与開始時）で−0.7（−2.0，0.7）であり、投与24ヵ月後での変化量は0.5（0.2，0.8）と上昇した。イミグルセラーゼの長期治療歴があり前試験で本剤投与に切り替えた患者29例における腰椎BMDのZスコアはベースライン（前試験の本剤投与開始時）で−0.2（−0.7，0.2）であり、投与24ヵ月後での変化量は0.08（−0.1，0.2）と維持された。大腿骨頚部のBMDに有意な変化はなかった[11]。[7.3参照]

副作用発現頻度は25.3%（24/95例）であり、主な副作用は骨痛、疲労及び高血圧がいずれも3.2%（3/95例）であった。Infusion reactionは11.6%（11/95例）で認められた[7]。

注）酵素補充療法の治療歴のない患者における推奨用量は60単位/kgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異によ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の活性が低下することにより、グルコセレブロシドが主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少症、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。ベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトグルコセレブロシダーゼと同じアミノ酸配列に主要糖鎖として高マンノース型糖鎖を付加した糖タンパク質である。糖鎖を高マンノース型糖鎖とすることで標的であるマクロファージのマンノース受容体を介して細胞内に取り込まれやすくし、ライソゾームに蓄積したグルコセレブロシドをグルコースとセラミドに分解する。

18.2 薬理作用

ゴーシェ病モデル動物（9V/nullマウス）にベラグルセラーゼアルファ（遺伝子組換え）及びイミグルセラーゼ（遺伝子組換え）（いずれも5、15又は60単位/kg）を反復投与した結果、いずれの酵素も肝でのグルコセレブロシド量及び脂質蓄積細胞数が減少した。なお、脾及び肺ではグルコセレブロシド量の変化は認められなかった[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベラグルセラーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
（Velaglucerase Alfa（Genetical Recombination））

分子式：$C_{2532}H_{3850}N_{672}O_{711}S_{16}$

分子量：約63,000

本質：ベラグルセラーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼであり、ヒト繊維肉腫細胞HT1080から産生される。ベラグルセラーゼ　アルファは497個のアミノ酸からなる糖タンパク質（分子量：約63,000）である。

20. 取扱い上の注意

個包装開封後は遮光保存すること。

21．承認条件

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。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績①（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2）
2）ベラグルセラーゼ　アルファの非臨床薬物動態試験成績①（2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4）
3）ベラグルセラーゼ　アルファの非臨床薬物動態試験成績②（2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.6）
4）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績②（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.9）
5）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績③（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.1）
6）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績④（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.2）
7）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績⑤（2014年7月4日承認、CTD 2.7.4.2）
8）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績⑥（2014年7月4日承認、CTD 2.7.3.3）
9）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績⑦（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.6）
10）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績⑧（2014年7月4日承認、CTD 2.7.3.6）
11）ベラグルセラーゼ　アルファの臨床試験成績⑨（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.7）
12）ベラグルセラーゼ　アルファの非臨床薬理試験成績（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊2024年３月改訂（第２版）
2023年６月改訂（第１版）

貯　　法：２～８℃保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	22300AMX00439
販売開始	2011年３月

CZIeL02

遺伝子組換えゴーシェ病治療剤
イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

セレザイム® 静注用 400単位
CEREZYME® for i.v. injection

Cerezyme
sanofi

3. 組成・性状
＊3.1 組成

成　　分		１バイアル（10mL）中
有効成分	イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）[注1)]	400単位[注2)]
賦形剤	D-マンニトール	320mg
安定剤	ポリソルベート80	1.40mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	145.2mg
pH調整剤	クエン酸水和物	適量

注1）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生
注2）イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）１単位：合成基質p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドを37℃で１分間に１μmol分解する単位

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色～淡白色の粉末で、１バイアルを注射用水10.2mLに溶かすとき、無色澄明な液
pH	5.9～6.3（１バイアルを注射用水10.2mLで溶解した時）

4. 効能又は効果
ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤はゴーシェ病における諸症状の治療剤であり、その適用にあたっては、ゴーシェ病との診断が確立した患者を対象とすること。
5.2 本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者におけるゴーシェ病の諸症状（特に骨症状）に対する効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。［8.4 参照］
5.3 本剤のゴーシェ病の神経症状に対する有効性は確立していない。

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

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤に対する抗体産生がみられる患者は、過敏反応があらわれやすい。したがって、本剤を投与している患者は定期的にIgG抗体検査を行うこと。また、過敏症状があらわれた場合は、適切な処置の後、症状発現の２時間以内にトリプターゼ濃度の測定及び補体活性化試験並びにイミグルセラーゼ（遺伝子組換え）に対する抗体検査のための血清サンプルを採取し、-20℃以下で保存しておくこと。［9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与により過敏症が発現することがある。臨床上重大な症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置の後、経過を見ながら再開を考慮すること（抗ヒスタミン剤の前投与や点滴速度を下げる等の処置により、本剤の投与が継続可能であった）。［9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］
8.3 本剤を投与中の患者は、貧血の十分な改善効果を得るために適切な鉄剤の補給を行うこと。
8.4 治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。［5.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤に対する抗体産生がみられたことのある患者、又は本剤に対して過敏症が発現した患者
本剤を投与し、抗体検査を実施した患者341例のうち、約15%に投与開始後１年以内にIgG抗体の産生がみられた。IgG抗体の産生は、６ヵ月以内にみられる場合が多く、１年を経過すると抗体の産生はまれである。IgG抗体が検出された患者のうち、約46%が過敏症状を呈した。［8.1、8.2 参照］
9.1.2 先に類似薬であるセレデース注を投与した患者、特にセレデース注に抗体産生歴がある患者又はセレデース注に対する過敏症が発現したことのある患者
［8.1、8.2 参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の動物における生殖試験は実施していない。本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害作用を引き起こすかどうか、生殖能力に影響を及ぼすかどうか検討されていない。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
そう痒感、潮紅、蕁麻疹、血管浮腫、胸部不快感、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、チアノーゼ、咳嗽、低血圧等の過敏反応があらわれることがある。［8.1、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	１%以上	１%未満	頻度不明
胃　　腸	嘔吐	悪心、腹痛	下痢
筋骨格系			背部痛
血管障害		潮紅	
神経系	頭痛		めまい
全身及び局所症状	発熱	倦怠感	疲労、悪寒、一過性の末梢性浮腫
注射部位			不快感、そう痒感、灼熱感、腫脹、無菌性膿瘍
皮　　膚	蕁麻疹、湿疹	紅斑、爪変形	発疹
臨床検査	ALT上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、AST上昇	
心　　臓		洞性頻脈	頻脈

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤を溶解するときは、本剤を室温程度に戻した後、注射用水で静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。
14.1.2 溶解した時、肉眼で異物や変色の有無を確認し、それらを認めた場合は使用しないこと。
14.1.3 １ヵ月単位での投与量を基準にして、バイアル（400）単位で１回の投与量を調節する（開封したバイアルは使いきる）ことが可能である。
14.1.4 溶解後、直ちに生理食塩液で静かに希釈し、速やかに使用すること。溶解後は、次回投与用として保存しないこと。
14.1.5 他の製剤との混注はさけること。

14.2 薬剤投与時の注意
0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除

去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 肺高血圧症はゴーシェ病の既知の合併症である。海外において本剤を投与中の患者に肺高血圧症が認められたとの報告があるので、患者が呼吸器症状を呈した場合は肺高血圧症の有無を検討し、適切な処置を行うこと。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の生殖機能及び癌原性を評価する試験は動物及びヒトで行われていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回静脈内投与

ゴーシェ病Ⅰ型の抗体陰性患者（6例）に、本剤7.5～60U/kgを60分間単回点滴静注した結果、30分以内に血中酵素活性が定常状態に到達した。投与後、血中酵素活性は速やかに低下、消失半減期は、3.6～10.4分(5.9±2.4分)、血中クリアランスは9.8～20.3mL/分/kg（14.5±4.0mL/分/kg）、分布容積は、88.6～146.1mL/kg（115±24mL/kg）であった。この投与量範囲では、消失半減期、血中クリアランス、分布容積は投与量に依存しなかった。

本剤に対する抗体陽性患者は、定常状態の血中酵素活性が高く、分布容積及びクリアランスの減少と消失半減期の延長が認められた[1]（外国人データ）。

16.3 分布

マウスに本剤を単回静脈内投与したところ、回収された酵素活性の95～96%が肝臓で回収され、ついで脳、脾臓に分布した。ラットに本剤0～300U/kgを単回静脈内投与あるいは週1回13週間静脈内投与した結果、1週間後の肝組織中に酵素活性は有意に検出されなかった。

16.5 排泄

マウス単回投与後、クッパー細胞中の酵素活性の細胞内消失は、短い半減期（3～4時間）と長い半減期（79～84時間）の二相性を示した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

改善判定基準は､貧血はヘモグロビン値が投与前値より≧1.0g/dL増加、血小板減少症は血小板数が投与前値より≧30%増加、肝脾腫は肝脾容積が投与前値より≧10%減少とした。

17.1.1 国内臨床試験

本剤60単位/kgを隔週で6ヵ月間、ゴーシェ病Ⅰ型3例とⅢ型2例に投与したところ、5例中貧血は4例で、血小板減少症は3例で、肝腫は4例で、脾腫は脾摘が行われていなかった3例中全例で、改善した。ゴーシェ病患者で異常高値を示す酸性ホスファターゼ及びアンギオテンシン変換酵素は、5例全例で低下し低下率はそれぞれ25.4～67.3%及び29.9～69.8%であった。副作用は5例中2例に報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各1件であった[2]。

17.1.2 外国人ゴーシェ病患者を対象とした二重盲検比較試験

本剤または対照薬（アルグルセラーゼ）を各15例に無作為に割り付け、それぞれ薬剤を60単位/kg、隔週で6ヵ月間投与する臨床試験を実施した。本剤投与群では、15例中貧血は11例で、血小板減少症は9例で、肝腫は8例で、脾腫は全例で、改善した。また、骨症状は11例中7例で長骨のX線所見が改善した。ゴーシェ病患者で異常高値を示す酸性ホスファターゼ及びアンギオテンシン変換酵素は、それぞれ15例中14例で≧30%低下した。治療成績と抗体産生率は、両群で差はみられなかった[3]。本剤投与群の副作用は15例中7例（46.7%）でみられ、発疹・乏尿、低血圧、悪心、眩暈及びそう痒感が各1例、頭痛が各2例であった。

17.1.3 外国人ゴーシェ病患者を対象とした長期投与試験

本剤60単位/kgを隔週投与で6ヵ月間投与した後、3ヵ月毎にヘモグロビン値の評価をし、ヘモグロビン値が≧1.0g/dLの患者では本剤を50%減量しながら25～30ヵ月間の長期維持投与を評価した（対照薬投与群では、対照薬から本剤に切り替え、同様に評価した)。その結果、一定期間の投与の後十分な臨床効果が得られた場合であれば、減量した後も減量前に獲得した改善効果（貧血、血小板減少症、肝脾腫）を維持することが示された。また、アルグルセラーゼから本剤への薬剤変更の影響を、貧血、血小板減少症、肝脾腫への改善効果で検討したところ、変更前後で治療効果の変化はなかった。副作用の発現率は、本剤の長期維持群で53.3%（8/15例）及び対照薬から本剤に切り替えられた群で73.3%（11/15例）であった。主な副作用は、本剤の長期維持群では頭痛が3例、発疹・乏尿、低血圧、悪心、眩暈及びそう痒感が各1例であり、対照薬から本剤に切り替えられた群では発熱が2例、眩暈、感覚異常・味覚倒錯、発熱・感情不安定、胸部痛・下痢、無力症・そう痒感、斑状丘疹性皮疹、血管拡張及び眩暈が各1例であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 海外レジストリー研究

ICGG（International Collaborative Gaucher Group）Gaucher Registryに登録されているゴーシェ病Ⅰ型患者502例（本剤非投与群160例、本剤投与群（15～60単位/kg隔週投与）342例）を最長8年間追跡した結果、二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）による腰椎骨密度の平均Zスコアは、本剤非投与群ではベースラインから徐々に低下する傾向を示したが、本剤投与群では増加した[4]。

17.2.2 国内製造販売後使用成績調査等

製造販売後の使用成績調査等における総症例110例中30例(27.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、蕁麻疹5例（4.55%)、発熱4例（3.64%)、嘔吐3例（2.73%)、ALT上昇、頭痛、湿疹が各2例（1.82%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ゴーシェ病のマクロファージに蓄積している糖脂質グルコセレブロシドの分解酵素グルコセレブロシダーゼの改良型酵素である。本剤は、DNA組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたヒトβ-グルコセレブロシダーゼ[5]の糖鎖を修飾し、マンノース末端にすることにより、標的細胞であるマクロファージに効率よく取り込まれ、効力を発揮する。

18.2 薬理作用

18.2.1 グルコセレブロシドに対する作用

天然基質グルコセレブロシドのアナログである合成基質p-ニトロフェニル-β-D-グルコピラノシドに対する本剤及び胎盤由来のβ-グルコセレブロシダーゼ製剤（一般名：アルグルセラーゼ、商品名：セレデース注）の酵素反応性を検討したところ、酵素反応速度定数（K_m及びV_{max}）に差はなく、酵素特性は同等であった。

18.2.2 マクロファージレセプターに対する反応性

本剤は、ラット肺胞マクロファージのマンノースレセプターに対する、^{125}I-マンノシレートウシ血清アルブミンの結合を阻害し、その阻害能はアルグルセラーゼと同等であった。また、本剤及びアルグルセラーゼの^{125}I-標識体のラット肺胞マクロファージマンノースレセプターへの結合能について検討した結果、本剤はアルグルセラーゼと同等の親和性及び結合速度を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）（JAN）
Imiglucerase（genetical recombination）（JAN）
Imiglucerase（INN）

化学名：ヒト胎児肺線維芽細胞に由来するヒトcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたβ-グルコセレブロシダーゼを、シアリダーゼ、β-ガラクトシダーゼ及びヘキソサミニダーゼの酵素処理により糖鎖末端をマンノースにした497個のアミノ酸残基（$C_{2532}H_{3843}N_{671}O_{711}S_{16}$；分子量：55,509）からなる糖蛋白質（分子量：約60,000）

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）R Schiffmann, et al.：Ann Neurol. 1997;42(4):613-21
2）北川照男　他：小児科臨床. 1997;50(8):145-64
3）G Grabowski, et al.：Ann Intern Med. 1995;122(1):33-9
4）RJ Wenstrup, et al.：J Bone Miner Res. 2007;22(1):119-26
5）J Sorge, et al.：Proc Natl Acad Sci. 1985;82:7289-93

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

※　最新の添付文書を参照すること。

1.　　添付文書（案）

202X 年 X 月改訂（第 3 版、用法・用量の変更）
2023 年 9 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
カプセル 100mg	22700AMX00654000
カプセル 25mg	
販売開始	
カプセル 100mg	2015 年 9 月
カプセル 25mg	

貯　　法：室温保存

有効期間：サデルガカプセル 25 mg：24 箇月/サデルガカプセル 100 mg：36 箇月

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬
エリグルスタット酒石酸塩

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

サデルガ®カプセル 100mg

サデルガ®カプセル 25mg

CERDELGA® Capsules

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者［7.1、8.1、8.2、16.1.4 参照］

2.2.1 チトクローム P450（CYP）2D6 の活性が通常の患者（Extensive Metabolizer、EM）で、以下に該当する患者［7.2、9.3.2、9.3.3、10.1、16.6.1 参照］

・中等度以上の肝機能障害（Child-pugh 分類 B 又は C）がある患者・軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）があり、中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

・軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）があり、弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

・肝機能が正常であり、中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

2.2.2 CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer、IM）で、以下に該当する患者［7.3、9.3.1、10.1 参照］

・肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者・肝機能が正常であり、中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.2.3 CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer、PM）で、以下に該当する患者［7.4、9.3.1、10.1 参照］

・肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者・肝機能が正常であり、中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.3 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［8.3、9.1.1、9.1.2、16.7.5 参照］

2.4 クラス Ia（キニジン、プロカインアミド等）及びクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者［10.1 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

サデルガカプセル 25 mg

有効成分（1 カプセル中）	エリグルスタット酒石酸塩 25mg（エリグルスタットとして 21mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine

サデルガカプセル 100 mg

有効成分（1 カプセル中）	エリグルスタット酒石酸塩 100mg（エリグルスタットとして 84mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine、黄色三二酸化鉄、食用青色 2 号

3.2 製剤の性状

サデルガカプセル 25 mg

色・剤形	光沢のある乳白色の硬カプセル
外形	4 号
大きさ(約)	 長径：14.3mm　短径：5.3mm　重量：105.5mg
識別コード	GZ04

サデルガカプセル 100 mg

色・剤形	光沢のある青緑色と乳白色の硬カプセル
外形	2 号
大きさ(約)	 長径：18.0mm　短径：6.2mm　重量：331.0mg
識別コード	GZ02

4. 効能又は効果

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。

5.2 ゴーシェ病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。［17.1.5 参照］

5.3 ゴーシェ病の神経症状に対する効果は期待できない。

5.4. 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。［17.1.5 参照］

6. 用法及び用量

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

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の 6 歳以上の小児には、体重 15kg 以上 25kg 未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 50mg を 1 日 2 回、体重 25kg 以上の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 100mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始前に CYP2D6 遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。[2.2、8.1、8.2、10.、16.1.4、16.6.1 参照]

7.2 CYP2D6 の活性が通常の患者（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。[2.2.1、8.1、8.2、9.3.3、10.、16.1.4、16.6.1 参照]

7.2.1 肝機能が正常な患者の場合

（1）成人

表 1 を参考に、1 回の投与量を 100mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 1：肝機能が正常な CYP2D6 EM 患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用[注]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注]	併用なし	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌

（2）小児

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（100mg 又は 50mg）として、表 1 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。

7.2.2 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者の場合

（1）成人

表 2 を参考に、1 回の投与量を 100mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 2：軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある CYP2D6 EM 患者

		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用[注]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注]	併用なし	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 1 回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	禁忌	禁忌	禁忌

（2）小児

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。

7.3 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。[2.2.2、8.1、8.2、9.3.1、10.、16.1.4 参照]

（1）成人

表 3 を参考に、1 回の投与量を 100mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 3：肝機能が正常な CYP2D6 IM 患者

		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用[注]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注]	併用なし	1 日 2 回	1 日 2 回	禁忌
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 2 回	1 日 2 回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌

（2）小児

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（100mg 又は 50mg）として、表 3 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。

7.4 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。[2.2.3、9.3.1、10.、16.1.4 参照]

（1）成人

1 回 100mg1 日 1 回投与を目安とし、慎重に投与すること。

（2）小児

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、表 4 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。

表 4：肝機能が正常な CYP2D6 PM の小児患者

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

7.5 CYP2D6 の活性が過剰な患者（Ultra Rapid Metabolizer、URM）では本剤の血中濃度が低くなり、効果が減弱するおそれがあるため、投与を避けることが望ましい。[16.1.4 参照]

7.6 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。

7.7 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。

注）CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤については「10.相互作用」の項を参照し、禁忌又は用法・用量の調整が必要な薬剤に該当するかを確認すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤等と併用した場合、本剤の血中濃度が高値となるおそれがあるため、本剤の使用にあたっては、次の点を患者に指導すること。[2.2、7.1-7.3、10.参照]

・患者カード等を携帯し、他の医療機関・薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝えること。

・患者が併用するすべての医薬品等（CYP 阻害作用を有する食品やサプリメントを含む）を担当医師に伝えること。

8.2 患者が併用する薬剤について、CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に該当するのか確認し、必要に応じて代替薬剤への切替えや本剤投与の中止を行うこと。[2.2、7.1-7.3、10.参照]

8.3 本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、

QRS 間隔の延長のおそれがあるので、本剤投与開始時及び投与中は定期的に 12 誘導心電図（必要に応じてホルター心電図）を測定すること。[2.3、9.1.1、9.1.2、10.、16.7.5 参照]

8.4 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

8.5 めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意させること。

8.6 鉄が不足している場合は、貧血の十分な改善効果を得るために、鉄分の補給を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、心ブロック、重篤な心室性不整脈）のある患者

投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがある。[2.3、8.3、16.7.5 参照]

9.1.2 失神の既往のある患者

投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがある。[2.3、8.3、16.7.5 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者

以下の場合は本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.2、2.2.3、7.3、7.4 参照]

・CYP2D6 の活性が低い患者（IM）

・CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）

9.3.2 中等度以上の肝機能障害（Child-pugh 分類 B 又は C）がある患者

CYP2D6 の活性が通常（EM）であっても、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.1 参照]

9.3.3 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者

(1) CYP2D6 の活性が通常（EM）の成人患者の場合、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照し、用法及び用量の調整を行うこと。CYP2D6 の活性が通常（EM）の小児患者の場合、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。[7.2 参照]

(2) CYP2D6 の活性が通常（EM）であっても、以下の場合は本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.1、10.1 参照]

・中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

・弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている。[2.5 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

2 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

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

なお、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。[16.1.4、16.4 参照]

「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「10. 相互作用」における CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤の薬剤名は、下表のとおり。[2.2、7.1-7.4、8.1-8.3、16.7.1-16.7.3 参照]

	薬剤名
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	1) 強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） シナカルセト塩酸塩（レグパラ） テルビナフィン塩酸塩（ラミシール） 等 2) 中程度の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ミラベグロン（ベタニス）等 3) 弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 アビラテロン（ザイティガ） リトナビル（ノービア） セレコキシブ（セレコックス）等
CYP3A 阻害作用を有する薬剤	1) 強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン（クラリス） イトラコナゾール（イトリゾール） コビシスタット（スタリビルド） インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシバン） リトナビル（ノービア） テラプレビル（テラビック） ボリコナゾール（ブイフェンド） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） サキナビルメシル酸塩（インビラーゼ）等
CYP3A 阻害作用を有する薬剤	2) 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ） シクロスポリン（サンディミュン） アプレピタント（イメンド） ジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサー） 等 3) 弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 シロスタゾール（コートリズム） ラニチジン（ザンタック） タクロリムス（グラセプター）等

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

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

注 3) 弱い阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇又はクリアランスを 1/2 から 1/1.25 以下に減少させると考えられる薬剤

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 [2.2.1、9.3.3 参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [2.2.1、9.3.3 参照]		これらの薬剤の CYP2D6 及び CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスⅠa 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 [2.4 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [2.2.1、16.7.5 参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP2D6 及び CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅠa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 [2.4 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が低い患者（IM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 [2.2.2、16.7.5 参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスⅠa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 [2.4 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 [2.2.3、16.7.5 参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスⅠa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 [2.4 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈患者全体〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意する。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等） [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
セントジョーンズワート	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤の服用中はセントジョーンズワートを摂取しないよう注意する。	セントジョーンズワートの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
P 糖タンパク質の基質薬（ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトラン、フェニトイン等） [16.7.3 参照]	本剤の併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤が P 糖タンパク質を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2D6 の基質薬（メトプロロール、三環系抗うつ剤（ノリトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン）、フェノチアジン系薬剤、クラスⅠc抗不整脈薬（プロパフェノン、フレカイニド）等） [16.7.3 参照]	本剤の併用によりメトプロロールの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6 の活性が低い患者（IM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 失神（1%未満）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	頻度不明
消化器		下痢、消化不良、便秘、悪心、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい	
全身障害		疲労	
筋骨格系		関節痛	
呼吸器			咳嗽

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、ラット雄性生殖能への影響がみられている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人成人ゴーシェ病Ⅰ型患者にエリグルスタット酒石酸塩 50mg を単回経口投与[注 1)] したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。$T_{1/2z}$（平均値±標準偏差）は CYP2D6 の活性が低い患者（IM）及び通常の患者（EM）で、それぞれ 7.62±0.299 及び 8.18±3.91 時間であった[1)]。

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

CYP2D6	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[a)]	AUC (ng·h/mL)[b)]

IM	3	19.2±16.0	1.53 (1.50, 6.00)	150±140
EM	6	7.58±4.22	1.25 (0.500, 1.50)	40.0±24.2

平均±標準偏差
a) 中央値（最小値, 最大値）
b) 投与時点から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

16.1.2 反復投与

（成人）

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

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

投与量[a)] (mg)	測定時期 (週)	CYP2D6	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) [b)]	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng・h/mL) [c)]
50	2	IM	3	22.6±4.07	1.50 (1.47, 4.00)	152±45.9
	2	EM	6	12.1±9.81	1.24 (1.00, 4.03)	60.4±43.2
100	13	EM	1	36.8	1.00	277
150	13	EM	4	66.2±55.1	1.98 (0.50, 3.00)	310±258

平均±標準偏差
a) 1 回あたりの投与量
b) 中央値（最小値, 最大値）
c) 投与時点から投与後 12 時間までの投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積

（小児）

2 歳以上 18 歳未満のゴーシェ病Ⅰ型又はⅢ型患者にエリグルスタット酒石酸塩 50mg 又は 100mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [19)]。

2 歳以上 18 歳未満で体重 15kg 以上のゴーシェ病Ⅰ型又はⅢ型患者に本剤 50 mg 又は 100mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのエリグルスタットの薬物動態パラメータ

投与量[a)] (mg)	体重	測定時期 (週)	CYP 2D6	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) [b)]	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng・h/mL) [c)]
50	15kg 以上 25kg 未満	2	EM	5	32.6±18.6	2.00 (1.00, 3.90)	150±90.1
		52	EM	3	42.2±30.5	1.00 (1.00, 2.00)	145±94.5
100	25kg 以上	2	EM	36	32.6±29.2	2.00 (0.92, 8.00)	175±165
		52	EM	39	38.1±37.1	2.00 (1.00, 4.00)	202±206
		2	IM	1	110	2.00	789
		52	IM	1	126	2.00	759

平均±標準偏差
a) 1 回あたりの投与量
b) 中央値（最小値, 最大値）
c) 投与時点から投与後 12 時間までの投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積

16.1.3 食事の影響

外国人健康成人（24 例）にエリグルスタット酒石酸塩 300mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、絶食下に対する高脂肪食摂取後の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその 90%信頼区間は、0.85［0.68, 1.07］及び 1.05［0.89, 1.23］であった。絶食下及び高脂肪食摂取後における T_{max}（中央値（最小値, 最大値））は 2.00（0.95, 4.00）及び 3.00（1.00, 6.00）時間であった [2)]（外国人データ）。

16.1.4 CYP2D6 の遺伝子型別の薬物動態

成人ゴーシェ病Ⅰ型患者における薬物動態について母集団薬物動態解析を用いて検討した結果、エリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1 日 2 回反復投与したとき、CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ は活性が通常の患者（EM）と比較してそれぞれ 9.3 及び 11.2 倍高く、活性が低い患者（IM）では EM と比較してそれぞれ 2.7 及び 2.8 倍高くなると推定された。活性が過剰な患者（URM）ではいずれも EM の約 47%程度と推定された。また、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、PM にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1 日 1 回反復投与したときの $AUC_{0\text{-}24h}$ は IM にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1 日 2 回反復投与したときの $AUC_{0\text{-}24h}$ と同程度と推定された。［2.2、7.1-7.5、10.参照］

注）CYP2D6 遺伝子型
URM：*CYP2D6*1/*1X2*、*CYP2D6*1/*2X2*
EM ：*CYP2D6*1/*1*、*CYP2D6*1/*10*、*CYP2D6*1/*10X2*、*CYP2D6*1/*2*、*CYP2D6*1/*21*、*CYP2D6*1/*4*、*CYP2D6*1/*5*、*CYP2D6*2X2/*5*、*CYP2D6*2/*10*、*CYP2D6*2/*5*
IM ：*CYP2D6*10/*10*、*CYP2D6*10/*10X2*、*CYP2D6*5/*10*
PM ：*CYP2D6*5/*14*

16.2 吸収

外国人健康成人（10 例）にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を単回経口投与又は 50mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}\infty}$ から算出された絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 4.49±4.13%であった [5)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

ヒトにおけるエリグルスタット（0.01～1μmol/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 [6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

エリグルスタット酒石酸塩の代謝には主に CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、エリグルスタット酒石酸塩は CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用（エリグルスタットの Ki はそれぞれ 5.8 及び 27.0μmol/L）が認められた。

エリグルスタット酒石酸塩は P 糖タンパク質の基質であり、P 糖タンパク質に対する阻害作用（エリグルスタットの IC_{50} は 22μmol/L）が認められた。血漿中において 21 種類の代謝物が確認され、そのうち血漿中総放射能の曝露量（AUC）に対する代謝物の曝露量の割合が 10%以上の代謝物は 6-カルボキシ体（15.9%）であった [5)]（*in vitro*、外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

外国人健康成人（10 例）にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与後に、^{14}C-エリグルスタット酒石酸塩 100mg（約 100μCi）を単回経口投与したとき、投与放射能に対する総放射能の回収率は 93.2%であり、尿中及び糞中排泄率（平均値±標準偏差）は 41.8±5.12 及び 51.4±3.96%であった [5)]（*in vitro*、外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

CYP2D6 の活性が通常（EM）である成人の肝機能正常者、軽度肝機能障害者（Child-pugh 分類 A）、及び中等度肝機能障害者（Child-pugh 分類 B）にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [3)]（外国人データ）。

患者集団		N	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
肝機能正常者		7	10.4±7.40	69.0±49.1
軽度肝機能障害者		6	22.4±30.2	172±293
	肝機能正常者との幾何平均値の比［90%信頼区間］		1.22 ［0.46-3.23］	1.15 ［0.41-3.19］
中等度肝機能障害者		7	39.5±43.4	575±696
	肝機能正常者との幾何平均値の比［90%信頼区間］		2.81 ［1.10-7.17］	5.16 ［1.93-13.74］

平均値±標準偏差

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6 EM の軽度肝機能障害成人患者にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1 日 2 回反復投与したときのエリグルスタットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ は 2.38 倍及び 2.85 倍、1 日 1 回反復投与したときのエリグルスタットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1.84 倍

及び2.40倍、CYP2D6 EMの肝機能正常成人患者に比べ高くなると推定された。また、CYP2D6 EMの中等度肝機能障害成人患者にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回反復投与したときのエリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}は6.41倍及び8.86倍、1日1回反復投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24h}は4.66倍及び8.72倍、CYP2D6 EMの肝機能正常成人患者に比べ高くなると推定された。[2.2.1、7.1、7.2参照]

16.6.2 腎機能障害者

CYP2D6の活性が通常（EM）である成人の腎機能正常者（クレアチニンクリアランス 80mL/min 超）及び重度腎機能障害者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]（外国人データ）。[9.2参照]

患者集団	N	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
腎機能正常者	7	17.6±13.2	118±71.1
重度腎機能障害者	7	12.7±4.85	107±42.1
腎機能正常者との幾何平均値の比 [90%信頼区間]		0.88 [0.46-1.67]	0.99 [0.61-1.60]

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用

外国人健康成人（36例、CYP2D6 EM：33例、IM：1例、URM：2例）にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回とパロキセチン30mgを1日1回併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均値の比（併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時）とその90%信頼区間は、7.31［5.85, 9.13］及び8.93［7.15, 11.10］であった[7]（外国人データ）。[10.参照]

16.7.2 ケトコナゾールとの薬物相互作用

外国人健康成人（36例、CYP2D6 EM：34例、URM：2例）にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回とケトコナゾール400mgを1日1回併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均値の比（併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時）とその90%信頼区間は、3.84［3.41, 4.33］及び4.27［3.87, 4.71］であった[8]。[10.参照]

16.7.3 その他の薬剤との薬物相互作用

外国人健康成人にエリグルスタット酒石酸塩と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった[9〜13]。[10.、10.2参照]

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

a) CYP2D6 PMには100mg、EM、IM、URMには150mgを投与
b) CYP2D6 PM：6例
c) CYP2D6 EM：12例、IM：2例、URM：5例
d) CYP2D6 EM：19例、IM：1例、PM：4例、URM：4例
e) CYP2D6 EM：8例、IM：5例、URM：1例
f) CYP2D6 EM：24例、PM：3例、URM：2例
g) CYP2D6 EM：22例、IM：2例
h) $AUC_{0-\infty}$、i) AUC_{0-12h}、j) AUC_{0-last}、k) AUC_{0-24h}

16.7.4 テルビナフィン及びフルコナゾール併用時の薬物相互作用

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6の活性が通常の成人患者（EM）にエリグルスタット酒石酸塩100mgとテルビナフィン（250mg）及びフルコナゾール（400mg（負荷用量）＋200mg）を併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}はエリグルスタット酒石酸塩100mgを単独投与時と比べて、8.85及び11.7倍高くなると推定された[14)]。

16.7.5 心電図への影響

外国人健康成人（47例）に本剤200、800mg[注2)]、モキシフロキサシン 400mg及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。QTcF間隔のベースラインからの変化（プラセボとの差）の片側95%信頼区間の上限は本剤200mgで3.5msec、本剤800mgで9.3msecであった。同じデータを用いた線形混合効果モデルの結果、血中本薬未変化体濃度とPR、QRS及びQTcF間隔の平均変化の間に正の相関が認められた[15)]（外国人データ）。[2.3、8.3、9.1.1、9.1.2、10.1参照]

注1） 本剤の成人における承認用法・用量は1回100mgを1日2回である。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病Ⅰ型患者における国際共同治験（第Ⅲ相試験）

日本人を含む酵素補充療法の治療歴を問わない18〜75歳のゴーシェ病Ⅰ型患者170例（CYP2D6 EMは131例、IMは23例、PMは7例、URMは3例、不明は6例）を対象に、本剤を26〜78週間経口投与した。本剤の用法・用量は1回50mgを1日2回（日本人では投与1日目は1回50mgを1日1回、投与2日目以降は1回50mgを1日2回）投与から開始し、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50、100又は150mgを1日2回に用量調節[注)]された。165例中137例が5項目（骨クリーゼ、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）からなる有効性複合評価項目を達成した。日本人10例（CYP2D6 EMは6例、IMは3例、不明は1例）はいずれも酵素補充療法の治療歴がある患者であり、全例で有効性複合評価項目を達成した。本剤の主な副作用は、浮動性めまい11例（6.5%）、頭痛8例（4.7%）、便秘、消化不良 各6例（3.5%）、上腹部痛、下痢、

悪心 各5例（2.9%）であった[1)]。

17.1.2 未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者における海外臨床試験（第Ⅲ相試験）

酵素補充療法の治療歴のない16～62歳の外国人ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象に、本剤（20例）又はプラセボ（20例）を1日2回39週間経口投与した。本剤群（CYP2D6 EMは18例、IMは1例、URMは1例）の用法・用量は1回50mgを1日2回投与から開始し、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50又は100mgを1日2回に用量調節[注)]された。主要評価項目である脾容積の変化率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（p<0.0001）。

本剤群とプラセボ群との群間差（調整済み平均値［両側95%信頼区間］）について、脾容積のベースラインからの変化率は-30.03［-36.82, -23.24］%、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は1.22［0.57, 1.88］g/dL、血小板数のベースラインからの変化率は41.06［23.95, 58.17］%、肝容積のベースラインからの変化率は-6.64［-11.37, -1.91］%であった。

本剤投与群における主な副作用は、下痢、鼓腸 各2例（10.0%）であった[16)]。

17.1.3 未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者における海外臨床試験（第Ⅱ相試験）

酵素補充療法の治療歴のない18～60歳の外国人ゴーシェ病Ⅰ型患者に、第1日目は本剤50mgを1日1回経口投与、第2～19日目は本剤50mgを1日2回経口投与とし、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50又は100mgを1日2回に用量調節[注)]された。

本剤を48ヵ月間投与したとき（19例：CYP2D6 EMは18例、PMは1例）、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は2.27［1.57, 2.97］g/dL（平均値［両側95%信頼区間］、以下同様）、血小板数のベースラインからの変化率は95.0［50.7, 139.4］%、脾容積のベースラインからの変化率は-62.5［-68.3, -56.7］%、肝容積のベースラインからの変化率は-28.0［-34.9, -21.2］%であり、改善がみられた。

本剤の主な副作用は、腹痛、下痢、神経伝導検査異常 各2例（7.7%）であった[17)]。

17.1.4 酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病Ⅰ型患者における海外臨床試験（第Ⅲ相試験）

酵素補充療法で治療中の18～69歳の外国人ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象に、本剤（106例）を1日2回52週間経口投与又は酵素補充療法（イミグルセラーゼ）（53例）を2週間に1回52週間点滴静脈内投与した。本剤群（CYP2D6 EMは84例、IMは12例、PMは4例、URMは4例、不明は2例）の用法・用量は1回50mgを1日2回投与から開始し、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50、100又は150mgを1日2回に用量調節[注)]された。4項目（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）の複合評価項目を満たした患者の割合について、本剤群83.8%（83/99例）、イミグルセラーゼ群93.6%（44/47例）、群間差とその両側95%信頼区間は-9.8［-18.6, 3.3］%であり、本剤群のイミグルセラーゼ群に対する非劣性が認められた。

本剤の主な副作用は、下痢5例（4.7%）、頭痛、疲労、関節痛 各4例（3.8%）であった[18)]。

注）本剤の成人における承認用法・用量は1回100mgを1日2回である。

17.1.5 酵素補充療法で治療中の小児ゴーシェ病Ⅰ型及びⅢ型患者における国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）（jRCT2080224970）

日本人を含む酵素補充療法で治療中の2～17歳の小児ゴーシェ病Ⅰ型及びⅢ型患者57例（CYP2D6 EMは55例、IMは1例、PMは1例）を対象に、本剤を52週間経口投与した。本試験は、ゴーシェ病の治療目標を達成している患者を対象に本剤を単剤で投与開始するコホート1（51例（Ⅰ型：46例、Ⅲ型：5例））、及び重度のゴーシェ病の症状を有する患者を対象にイミグルセラーゼと本剤を併用して開始するコホート2（6例（Ⅰ型：3例、Ⅲ型：3例））から構成された。本剤の用法・用量は、CYP2D6活性、年齢及び体重に応じて調整され、また、中間解析結果に基づき、試験の途中でCYP2D6 EM及びIMの体重15 kg以上50 kg未満の参加者の用量が変更された。なお、本剤の曝露量に基づき、個別に増量することが可能とされた。本試験の最終的な用法・用量は下表のとおりであった。

年齢	体重	CYP2D6 EM及びIM		CYP2D6 PM
		変更前	変更後	
12歳以上18歳未満	50kg以上	100 mg BID	100mg BID	50 mg QD
	25kg以上50kg未満	50 mg BID	100 mg BID	25 mg QD
2歳以上12歳未満	25kg以上50kg未満	50 mg BID	100 mg BID	25 mg QD
	15kg以上25kg未満	25 mg BID	50 mg BID	15 mg QD
	10kg以上15kg未満	15 mg BID	15 mg BID	10 mg QD

BID：1日2回投与、QD：1日1回投与

コホート1について、本剤を52週間投与したときのヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は-0.41±1.02 g/dL 、血小板数のベースラインからの変化率は-7.87±22.71 %、肝容積のベースラインからの変化率は 0.95±13.45 %、脾容積のベースラインからの変化率は3.67±25.47 %、全身骨密度のベースラインからの変化量は0.04±0.04 g/cm2、全身骨密度Zスコアのベースラインからの変化量は 0.25±0.58、全身の総骨髄負荷スコアのベースラインからの変化量は－0.16±1.49であった。

コホート2について、投与52週時における重度のゴーシェ病の症状の改善（重度の臨床症状（間質性肺疾患、骨疾患又は血小板減少症）の改善）が認められた患者の割合は、33.3%（6例中2例）であった。

本試験において、6歳未満の患者はコホート1の3例であり、2例は効果不十分のため試験途中で本剤とイミグルセラーゼの併用に移行した。コホート1におけるゴーシェ病Ⅲ型の患者は5例であり、効果不十分のため1例は52週間の試験途中で本剤とイミグルセラーゼの併用に移行した。

コホート1における本剤の主な副作用は、消化不良 5例（9.8 %）、脾腫3例（5.9 %）、皮膚乾燥2例（3.9 %）であった。[19)]［5.2、5.4参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、グルコシルセラミドが主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少症、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。本剤はグルコシルセラミド合成酵素を選択的に阻害し、グルコシルセラミドの生成を抑制する[20～23)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 グルコシルセラミド合成酵素阻害作用

ヒトメラノーマ細胞株から調製したミクロソームにおいて、グルコシルセラミド合成酵素を濃度依存的に阻害した（IC_{50}値：19.6±0.68nmol/L）[21)]（*in vitro*）。

18.2.2 グルコシルセラミド濃度低下作用

- 本剤を健康成人（外国人、男女）に50、200及び350mgの用量で1日2回反復投与したとき、血漿中グルコシルセラミド濃度は用量依存的に低下した[24)]。
- 本剤は動物実験で正常ラット血漿中[25)]及びイヌ末梢組織中[26)]のグルコシルセラミド濃度を低下させた。
- 本剤はD409V/null ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウスにおいて、

組織へのグルコシルセラミドの経時的な蓄積を抑制した[27]。本剤は老齢のD409V/null ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウスにおいて、末梢組織及び血漿中に蓄積したグルコシルセラミドを減少させた[28]。

18.2.3 ゴーシェ細胞数の低下作用

本剤は D409V/null ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウスにおいて、ゴーシェ病に典型的な活性化した腫大マクロファージ（ゴーシェ細胞）の数を低下させた[29]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エリグルスタット酒石酸塩
Eliglustat Tartrate

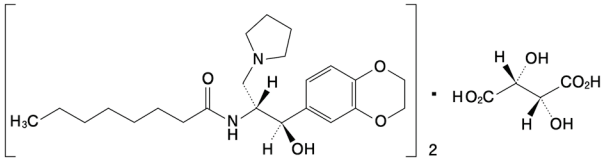
化学名：*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate

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

分子量：959.17

性状：白色～微黄褐色の粉末である。

化学構造式：



融点：168℃

21. 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。

22. 包装

〈サデルガカプセル 25mg〉
14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］
〈サデルガカプセル 100mg〉
14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1) 社内資料：酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病Ⅰ型患者における国際共同治験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2 及び CTD2.7.6.2）
2) 社内資料：食事の影響試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.1.2）
3) 社内資料：肝機能障害患者における PK 及び忍容性試験
4) 社内資料：腎機能障害患者における PK 及び忍容性試験
5) 社内資料：マスバランス試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2 及び CTD2.7.2.3）
6) 社内資料：タンパク結合試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.4.4）
7) 社内資料：パロキセチンとの併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
8) 社内資料：ケトコナゾールとの併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
9) 社内資料：リファンピシンとの併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
10) 社内資料：ジゴキシンとの併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
11) 社内資料：メトプロロールとの併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
12) 社内資料：経口避妊薬との併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
13) 社内資料：制酸薬及びプロトンポンプ阻害薬との併用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
14) 社内資料：PK データのモデル解析（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
15) 社内資料：QT/QTc 評価試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.4.4）
16) 社内資料：未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者における臨床第Ⅲ相試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.2）
17) 社内資料：未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者における臨床第Ⅱ相試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.3.5 及び CTD2.7.6.2）
18) 社内資料：酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病Ⅰ型患者における海外臨床第Ⅲ相試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.2）
19) 社内資料：小児ゴーシェ病Ⅰ型及びⅢ型患者における国際共同第Ⅲ相試験（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.5.4.4 及び 2.7.4.3）
20) 社内資料：イヌ及びヒト由来赤血球産生細胞株における GM1 蓄積抑制試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
21) 社内資料：*in vitro* グルコシルセラミド合成酵素阻害試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
22) 社内資料：β-グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）
23) McEachen KA, et al. Mol Genet Mrtab 2007; 91:259-67
24) 社内資料：健康成人 PK 及び初期忍容性二重盲検試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
25) 社内資料：ラットを用いた有効性の検討（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
26) 社内資料：イヌを用いた有効性の検討（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
27) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
28) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた GL-1 蓄積予防作用の評価（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
29) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性比較試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

本申請は、現在承認されている成人に対する効能・効果に、6 歳以上の小児に対する用法・用量の追加を目的としたものである。ERT による治療歴を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児ゴーシェ病 1 型（GD1）及びゴーシェ病 3 型（GD3）患者を対象に実施した国際共同第 3 相試験（EFC13738 試験、日本人 3 名が参加）の中間解析に基づき、小児患者における本剤の有効性及び安全性を評価した。本中間解析の結果から、大多数の小児被験者の血液学的パラメータ及び臓器容積パラメータは、成人患者と同様に、本剤投与により治療目標の範囲内に維持できること、並びに小児患者の安全性プロファイルは成人患者で確立されたものと同様であったことが確認された。また、小児患者の骨症状に対してもベネフィットを有する可能性が示された。

これまで成人を対象とした本剤の臨床開発においては GD1 患者のみを対象としていたが、ゴーシェ病（GD）の病型は臨床的特徴に基づく分類であり、1 型と診断されていた患者が神経症状の発現により 3 型へ診断変更される例も存在すること、また、本邦においては諸外国と比較して 2 型及び 3 型患者の割合が相対的に高く、既存の酵素補充療法は全病型を対象として承認されていること等から、現行の添付文書では臨床病型を限定しない効能・効果となっている。

今般実施された小児試験（EFC13738 試験）においても GD1 患者が多く、GD3 患者に対してはデータが限られていることから意味のある結論は導けないものの、本試験に参加した GD3 患者では、GD1 患者と同じ用法・用量を投与した場合、主な有効性評価項目は Week 52 時点で治療目標の範囲内に維持されていた。また、GD2 患者に対しては、その急性症状や乳幼児期に発症することから臨床試験の実施は困難であり、欧州の小児開発計画（PIP）においても試験対象から免除されている。成人を対象とした承認審査時の議論を踏まえ、小児 GD2 患者に対する投与経験がないことを情報提供した上で、個々の患者に対するベネフィットがリスクを上回ると医学的に判断された場合に使用することを前提とすれば、本剤の効能・効果では病型を特定しないことは妥当であると考える。

以上より、効能又は効果（案）において現行の添付文書を変更する必要はないと考えた。

6 「用法及び用量」（案）

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

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。

[設定根拠]

本申請における用法及び用量（案）は、海外での承認用法・用量における成人での曝露量を達成することを目標として設定した。これは、成人患者に承認用法・用量で投与したときの曝露量と同程度の曝露量が小児患者で得られたときに、小児患者で期待される治療効果及び安全性プロファイルが確保できるという仮定に基づいている。

小児を対象とした第 3 相試験である EFC13738 試験で用いる用法・用量の選択にあたっては、海外で承認されている成人患者に対する用法・用量で成人に投与したときの曝露量に基づいて基準を設定した。CYP2D6 EM 及び IM の小児被験者には、海外での承認用法・用量（エリグスルタット遊離塩基［以下、エリグルスタット］84 mg［すなわち、エリグルスタット酒石酸塩として 100 mg に相当］を 1 日 2 回［BID］）を成人に投与したときの曝露量と一致するように用法・用量を設定した。一方、CYP2D6 Poor Metabolizer （PM）の小児被験者には、安全性の観点からより保守的な方法として、海外での承認用法・用量（エリグルスタット 84 mg を 1 日 1 回［QD］）よりも低い用量（42 mg QD）を成人に投与したときの曝露量を目標曝露量として設定した。小児被験者における目標曝露量は、CYP2D6 表現型別に、第 2 相試験及び第 3 相試験の併合データに基づく生理学的薬物速度論（PBPK）モデルで予測された成人のエリグルスタットの薬物動態（PK）パラメータの平均値に相当するエリグルスタットの曝露量と定義した。

試験開始前に 2 つの年齢区分（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）及び 3 つの CYP2D6 表現型（EM、IM 及び PM）に対する適切な用法・用量を特定するため、500 名又は 1000 名の仮想小児被験者集団を対象に PBPK シミュレーションを実施し、EFC13738 試験で用いる CYP2D6 表現型及び体重区分に基づく用法・用量（表 1）を設定した。

表 1 - Body weight adjusted dose regimen for CYP2D6 EM/IM or PM participants

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD[a]
	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
	15 - <25 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
	10 - <15 kg	12.6 mg BID	8.4 mg QD

Abbreviations: BID = twice daily; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer: PM = poor metabolizer; QD = once daily.

a PM participants will receive 84 mg QD when turning 18 years old (current approved dose for adults) during the study

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 3.1 [Table 2]

また、上記の 2 つの年齢区分のそれぞれにおける CYP2D6 EM の最初の 10 名を対象とした PK の中間解析により曝露量の評価を行い、必要に応じて用法・用量を変更することを治験実施計画書に規定した。

PK に関する中間解析の結果、12 歳以上 18 歳未満の被験者では当初設定した用法・用量で目標曝露量が達成された一方で、2 歳以上 12 歳未満では、PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90%信頼区間（CI）が目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲から外れていた。したがって、治験実施計画書の事前規定に基づき、表 2 に示すように CYP2D6 EM 及び IM の被験者においては、2 歳以上 12 歳未満では体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 21 mg BID から 42 mg BID に増量し、体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 42 mg BID から 84 mg BID に増量するよう用法・用量を変更した。12 歳以上 18 歳未満の年齢区分においても、体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 42 mg BID から 84 mg BID に増量することとした。なお、用法・用量の変更後に 42 mg BID 未満の用量で投与された被験者はいなかった。また、CYP2D6 EM 又は IM で体重 15 kg 未満の被験者、及び CYP2D6 PM で体重 50 kg 未満の被験者も組み入れられなかった。

表 2 - Revised Dose Regimen Post Subgroup PK Analyses

Age Group	Body Weight	Eliglustat Revised Dose Regimen	
		CYP2D6 EM and IM Participants	CYP2D6 PM Participants
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD
	25 to <50 kg	84 mg BID	21 mg QD[a]
2 to <12 years	25 to <50 kg	84 mg BID	21 mg QD[a]
	15 to <25 kg	42 mg BID	12.6 mg QD[a]
	10 to <15 kg	12.6 mg BID[a]	8.4 mg QD[a]

Abbreviations: BID = twice daily; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; QD = once daily; PK = pharmacokinetics

Green box: The adjustment of doses in relative age and body-weight groups is presented in the green box.

a No participants were enrolled in those BW and CYP2D6 phenotype subgroups.

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 4.6.1 [Table 15].

EFC13738 試験において、CYP2D6 EM の体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上の小児患者に変更後の用法・用量でエリグルスタットを投与したときの 曝露量を、年齢（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）、コホート（コホート 1 及びコホート 2）及び GD の病型（GD1 及び GD3）で併合して解析したところ、Week 2*（個々の被験者ごとで変更後の用法・用量を投与してから 2 週間以上経過した時点）及び Week 52 の定常状態における曝露量パラメータは、成人患者に承認用法・用量である 84 mg BID を投与したときと同程度であり（表 3）、おおむね前述の目標曝露量の範囲内であった（図 1）。

表 3 - Observed mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult EM population

Study	Dose (mg)	Weight Group	Week	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$[a] (h*ng/mL)
EFC13738[b]	42 mg BID	15 - < 25 kg	Week 2*	5	32.6 ± 18.6 (26.5)	150 ± 90.1 (119)
			Week 52	3	42.2 ± 30.5 (29.6)	145 ± 94.5 (114)
	84 mg BID	≥ 25 kg	Week 2*	36	32.6 ± 29.2 (22.9)	175 ± 165 (123)
			Week 52	39	38.1 ± 37.1 (24.7)	202 ± 206 (129)
Pooled PK data from adult Phase 2/3 trial[c]	84 mg BID	Adult	Week 13 (EDGE) Week 39 (ENGAGE) Week 52 (ENCORE and GZGD00304)	172	27.0 ± 18.6 (NA)	162 ± 108[d] (NA)

Abbreciations: SD = standard deviation; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; PK = pharmacokinetics; BID = twice daily; NA = not available.

Note: Week 2 * is defined as a minimum of 2 weeks since receiving the revised dosing regimen for individual participants.

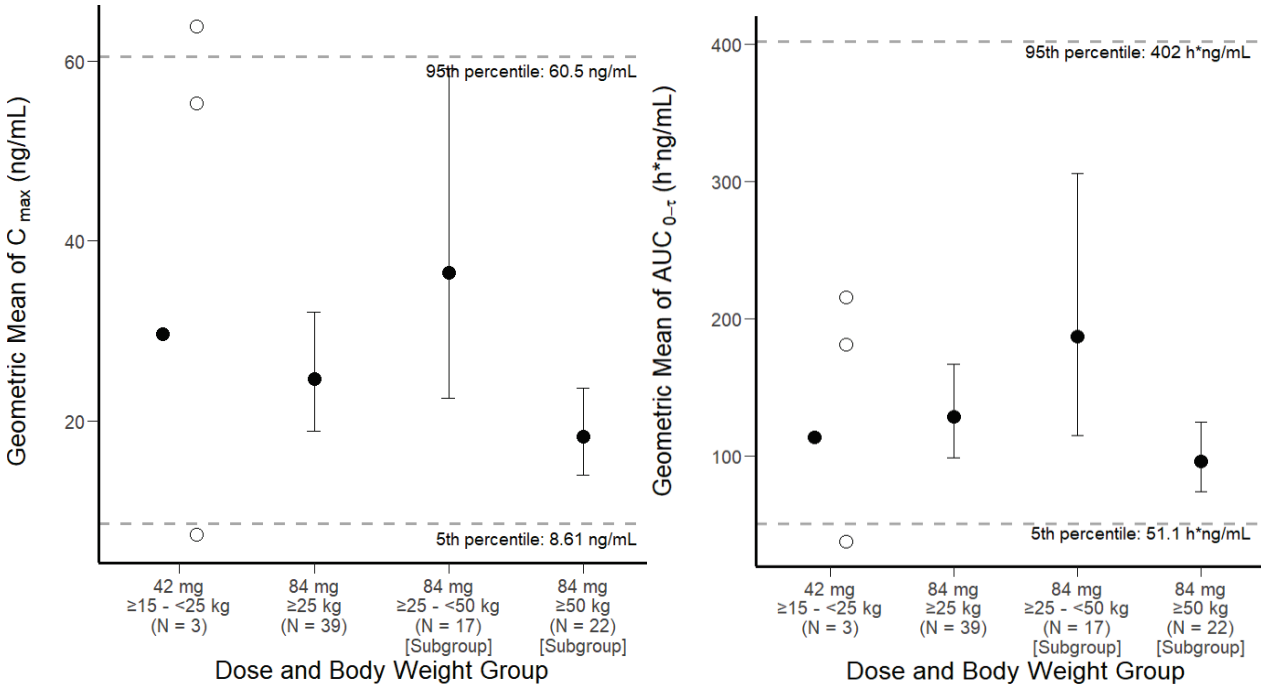
a τ = 12 h

b Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3.2.2; Table 39]

c Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 3.2.1; Table 66, as presented in initial application for adults

d n = 170

図 1 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state (ie, Week 52) for CYP2D6 EM pediatric participants with revised dosing regimen during the primary analysis treatment period



Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer.

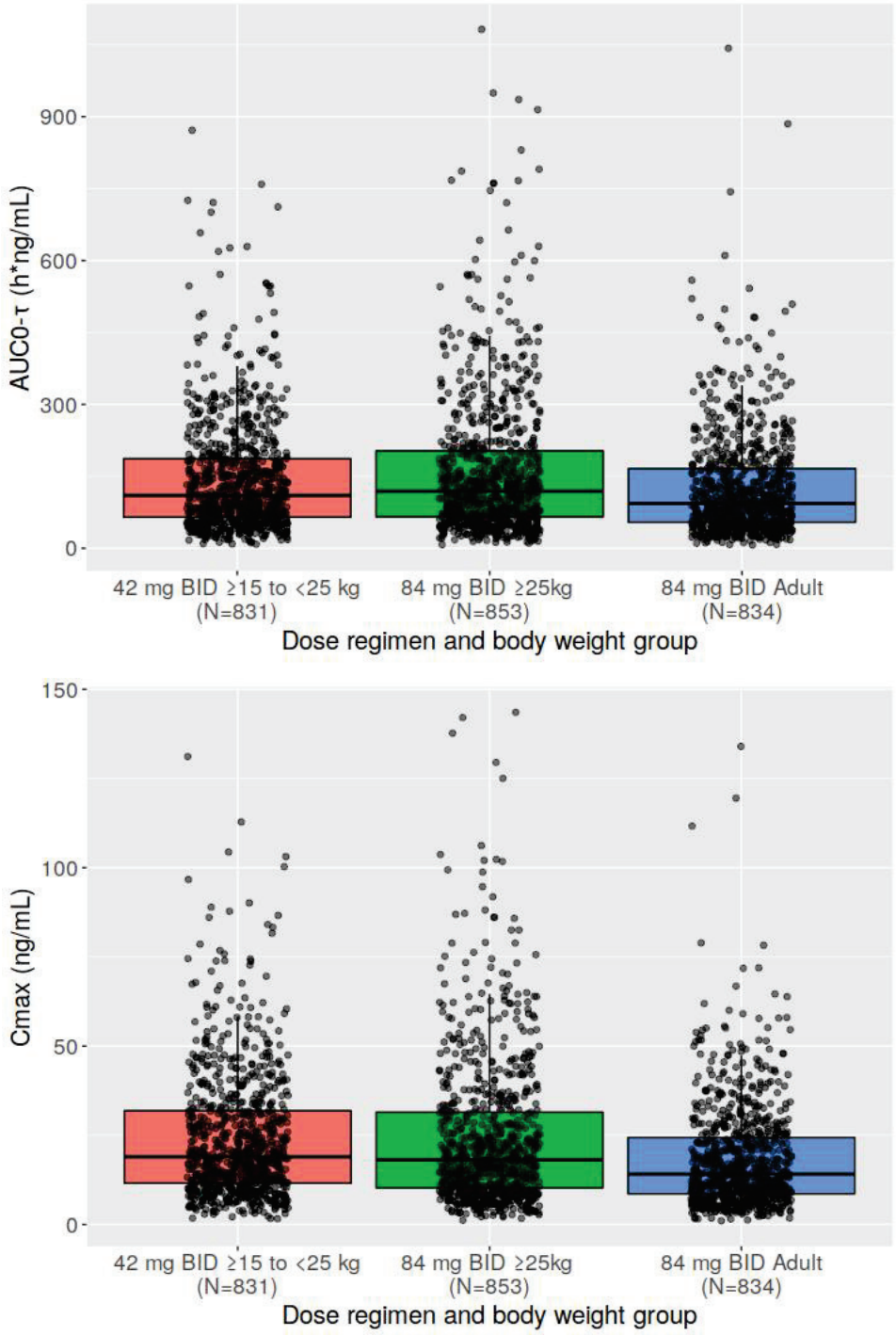
Note: Solid circles represent geometric mean of C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ and error bars represent 90% confidence interval (CI). PK data from participants in the two age groups (2 to < 12 years and 12 to < 18 years) were pooled into the body weight/dosing groups of ≥15 to <25 kg with 42 mg BID, ≥25 to <50 kg with 84 mg BID, ≥50 kg with 84 mg BID, and ≥25kg with 84 mg BID for the calculation of geometric mean and 90% CI. The dash lines represent the target adult exposure (5^{th} and 95^{th} percentile of the exposure predicted by physiologically-based pharmacokinetics [PBPK] modeling) and the adult predicted mean C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ are 27.2 ng/mL and 190 ng•h/mL, respectively. The 90% CIs of the parameters were only presented if N of the group is equal or greater than 5 (n ≥5), and otherwise, individual values were presented.

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3.2; Figure 23]

さらに、母集団 PK 解析（POH0969）及び生理学的薬物速度論（PBPK）解析（PBM0142）に基づき、CYP2D6 EM の小児患者に推奨用法・用量で投与したときの曝露量のシミュレーション値は、成人の曝露量のシミュレーション値と同程度であった（図 2 及び図 3）。

CYP2D6 PM 及び IM の小児患者から得られた PK データは限られていたため、母集団 PK 解析（POH0969）及び PBPK 解析（PBM0142）により補完した結果、推奨用法・用量でエリグルスタットを投与したときの曝露量のシミュレーション値は、各成人集団の PK 曝露量のシミュレーション値の範囲内であった（図 4 及び図 5）。

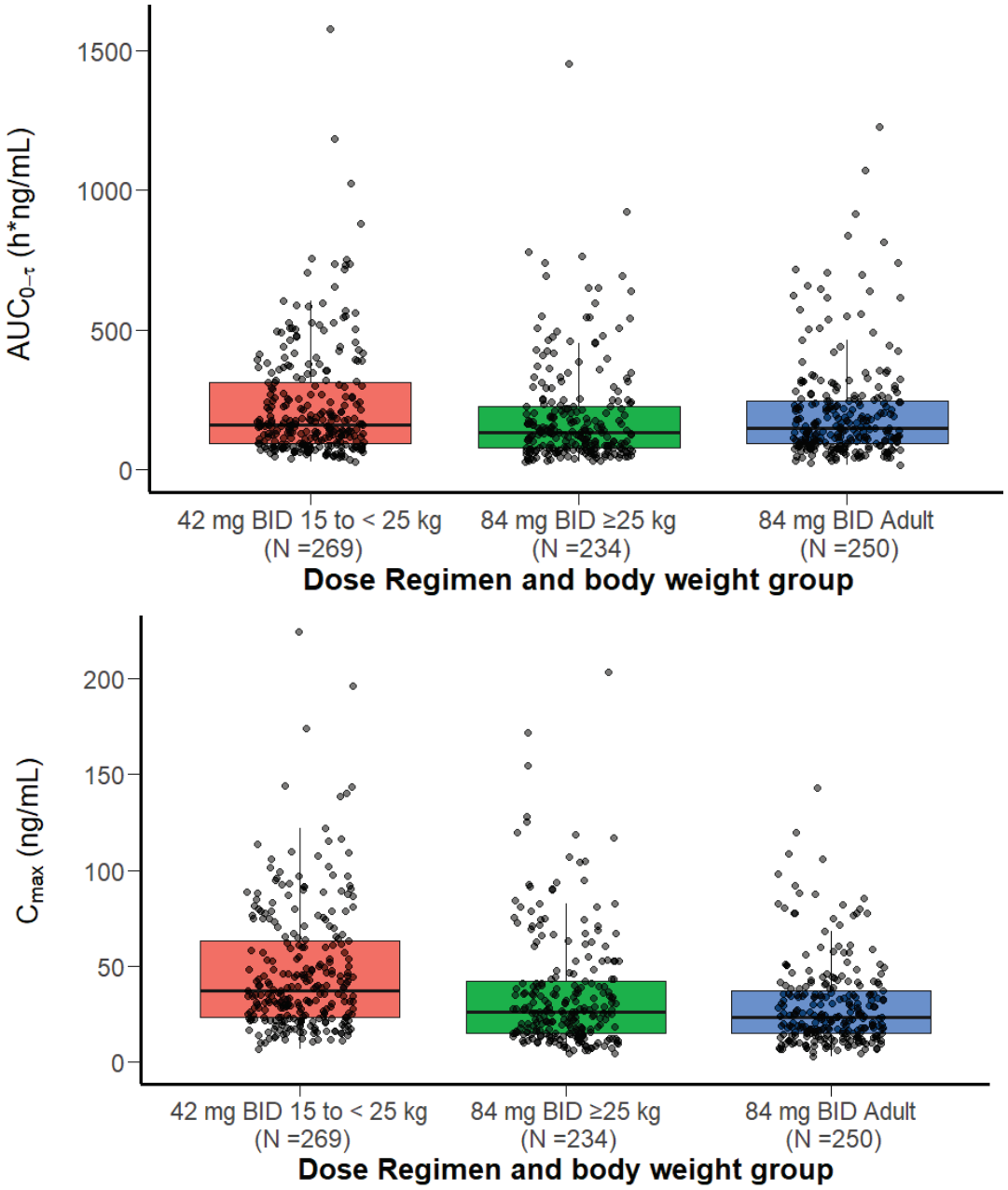
図 2 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 EM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at 84 mg BID (approved dose)



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.

Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.1]

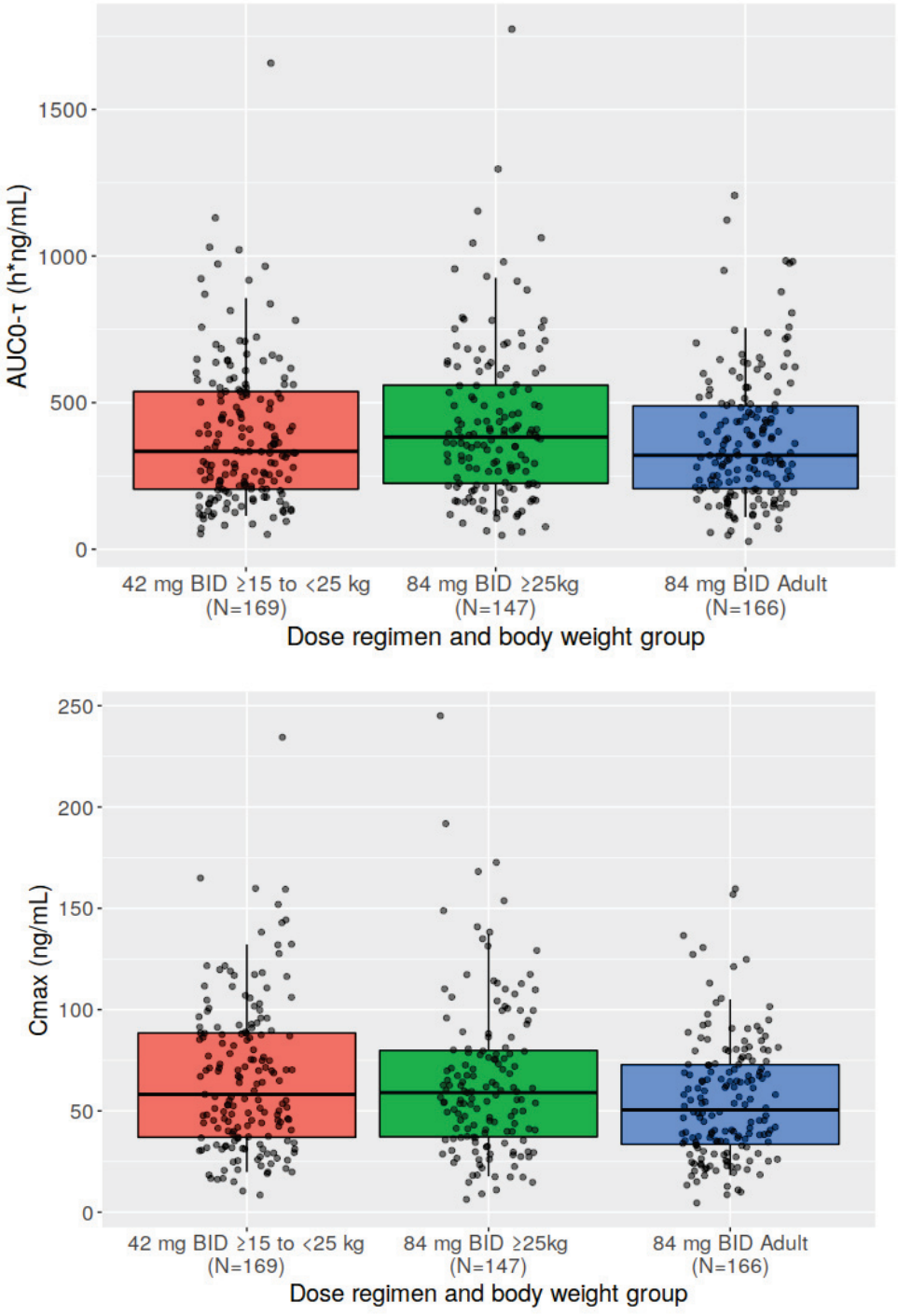
図 3 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 EM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at 84 mg BID (approved dose)



Abbreviations: PBPK = physiologicaly-based pharmacokinetics; C_{max} = Maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.

Source: 5.3.3.5 Study PBM0142 [Section 2, Figure 4]

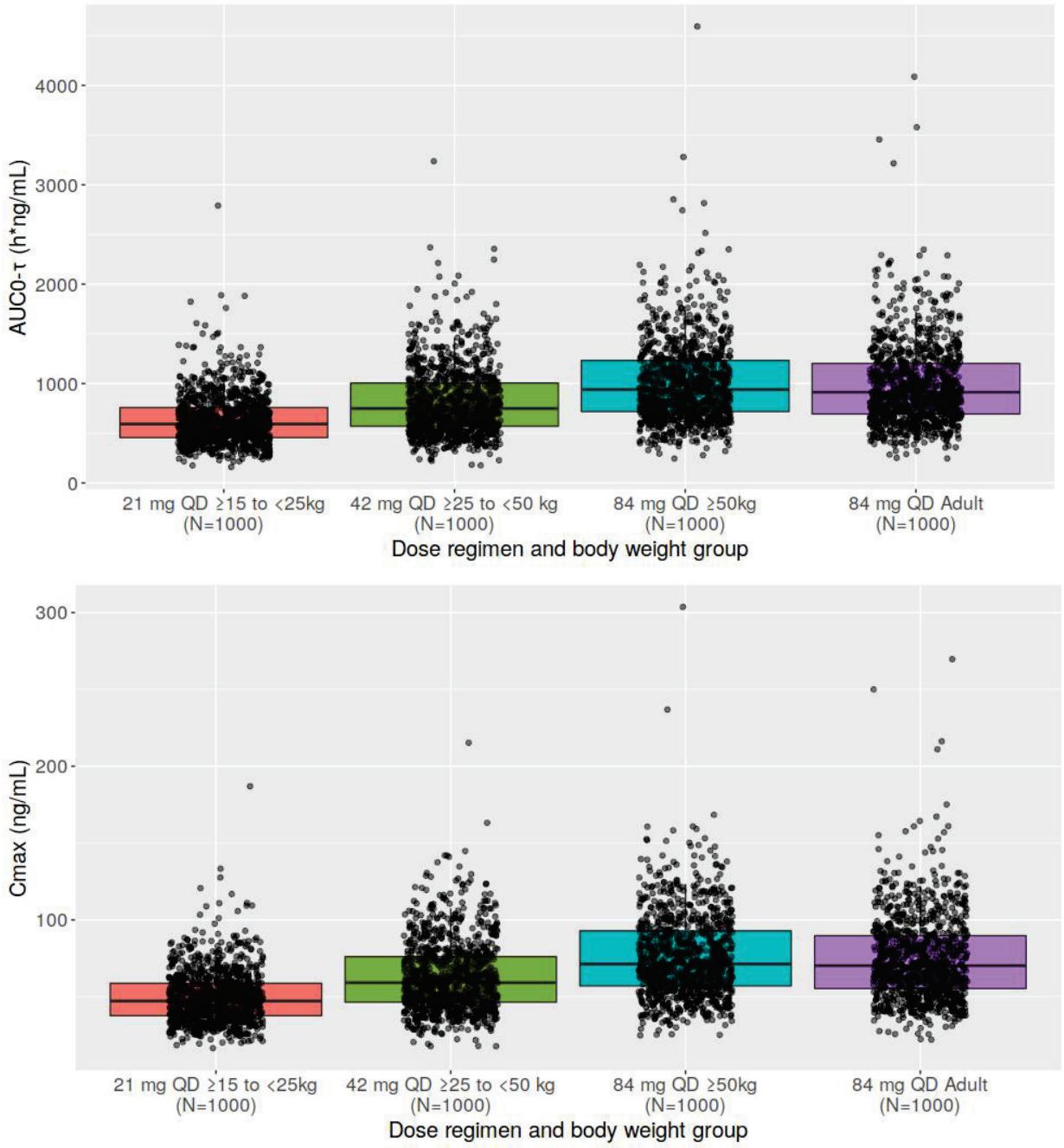
図 4 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 IM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 IM population at 84 mg BID (approved dose)



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizers; BID = twice daily.

Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.1]

図 5 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 PM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 PM population at 84 mg QD (approved dose)



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; PM = poor metabolizers; QD = once daily.

Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.2]

EFC13738 試験において、GD1 の小児集団におけるエリグルスタットの PK 及び PD は十分に明らかにされている。表 4 に示す小児患者に対する推奨用法・用量（案）は、体重区分及び CYP2D6 表現型に基づくものである。前述した通り、EFC13738 試験で得られたデータ並びに母集団 PK 解析及び PBPK 解析による補完に基づき、CYP2D6 EM、IM 及び PM の小児集団にエリグルスタットを推奨用法・用量（案）で投与したときの曝露量は目標曝露量の範囲内であり、該当する CYP2D6 表現型の成人集団における曝露量と同程度であることが示された。

探索的な PK/PD 解析の結果、EFC13738 試験の 4 つの主な有効性評価項目のうち、ヘモグロビン値及び血小板数に曝露量依存性が認められたが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、エリグルスタットの曝露量と脾容積及び肝容積の変化の評価項目に一貫した傾向は認められなかった。

表 4 - Recommended dose regimens for pediatric patients with GD1

Weight	EMs and IMs	PMs
≥50 kg	84 mg BID	84 mg QD
25 - <50 kg	84 mg BID	42 mg QD
15 - <25 kg	42 mg BID	21 mg QD

Abbreviations: BID: twice daily; EM: extensive metabolizer; GD: Gaucher disease; IM: intermediate metabolizer: PM: poor metabolizer; QD: once daily.

EFC13738 試験、並びに補完的に実施した母集団 PK 解析及び PBPK 解析の結果より、前治療として ERT を受け治療目標を達成している 6 歳以上かつ体重 15 kg 以上の 3 つの CYP2D6 表現型（EM、IM 及び PM）の小児 GD1 患者において、表 4 に示す推奨用法・用量（案）によるエリグルスタットの経口単剤投与は、静脈内投与である ERT に代わる実行可能な治療選択肢となることが支持される。

しかし、体重 15 kg 未満の小児患者における PK データは得られておらず、6 歳未満の小児患者及び GD3 の小児患者におけるエリグルスタット単剤投与の有効性データは限られており、臨床的に意義のある結論を導くことができないことから、EFC13738 試験の結果をもとに、6 歳未満若しくは体重 15 kg 未満の GD1 患者、又は GD3 患者に対する用法・用量の推奨は困難であると考える。

また、CYP2D6 PM の患者に関しては、EFC13738 試験に基づく評価から当該集団における推奨用法・用量が支持されているものの、成人と同様の注意喚起は妥当であると考え、本邦における添付文書上の取り扱いについては成人と同様の記載を維持する。

さらに、GD1 以外の病型に関しては、EFC13738 試験に組み入れられた GD3 患者は 8 名（コホート 1：5 名、コホート 2：3 名）と非常に限られており、推奨用法・用量を含め、当該試験結果をもって

意味のある結論を導くことができないことは前述のとおりである。しかしながら、当該臨床試験では、GD3 患者の多くは定常状態における本剤の曝露量が目標曝露量の範囲内であり、全体的な安全性プロファイルが良好であったことを踏まえると、小児 GD3 患者に対しても小児 GD1 患者における推奨用法・用量と同一の用法・用量を設定することは妥当であると考える。小児 GD2 患者に対しては臨床試験の実施が現実的ではないため、小児 GD2 患者のデータはないが、これまでの本剤の開発プログラムの中で GD1 及び GD3 患者に対して良好な安全性プロファイルが得られていることを考慮すると、GD2 患者に対する投与経験がないことを情報提供した上で、個々の患者におけるベネフィットがリスクを上回ると医学的に判断された場合は、EFC13783 試験結果に基づく小児 GD1 患者に対する推奨用法・用量を小児 GD2 患者にも適用することは妥当であると考える。

以上より、日本人小児 GD 患者に対する用法・用量（案）として、EFC13738 試験結果に基づき推奨される小児 GD1 患者に対する用法・用量と同一の用法・用量を設定することは適切であると考える。

2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2　本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者［7.1、8.1、8.2、16.1.4 参照］

2.2.1　チトクローム P450（CYP）2D6 の活性が通常の患者（Extensive Metabolizer、EM）で、以下に該当する患者［7.2、9.3.2、9.3.3、10.1、16.6.1 参照］

- 中等度以上の肝機能障害（Child-pugh 分類 B 又は C）がある患者
- 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）があり、中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
- 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）があり、弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者
- 肝機能が正常であり、中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

2.2.2　CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer、IM）で、以下に該当する患者［7.3、9.3.1、10.1 参照］

- 肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者
- 肝機能が正常であり、中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.2.3　CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer、PM）で、以下に該当する患者［7.4、9.3.1、10.1 参照］

- 肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者
- 肝機能が正常であり、中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.3　QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［8.3、9.1.1、9.1.2、16.7.5 参照］

2.4　クラス Ⅰa（キニジン、プロカインアミド等）及びクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者［10.1 参照］

2.5　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

5　効能又は効果に関連する注意

5.1　ゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。

5.2　ゴーシェ病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。［17.1.5 参照］

5.3　ゴーシェ病の神経症状に対する効果は期待できない。

5.4　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。［17.1.5 参照］

[設定根拠]

5.1：現行の添付文書から変更はない。

5.2：小児を対象に実施した臨床試験における投与実績を踏まえ、記載を更新した。

5.3：現行の添付文書から変更はない。

5.4：小児を対象に実施した本剤の臨床試験に基づき設定した。

7　用法及び用量に関連する注意

7.1　本剤投与開始前に CYP2D6 遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。［2.2、8.1、8.2、10.、16.1.4、16.6.1 参照］

7.2　CYP2D6 の活性が通常の患者（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。［2.2.1、8.1、8.2、9.3.3、10.、16.1.4、16.6.1 参照］

7.2.1　肝機能が正常な患者の場合

（1）成人

表 1 を参考に、1 回の投与量を 100 mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 1: 肝機能が正常な CYP2D6 EM 患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]	併用なし	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回

	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌

（2）小児

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（100mg 又は 50mg）として、表 1 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。

7.2.2　軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者の場合

（1）成人

表 2 を参考に、1 回の投与量を 100 mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 2: 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある CYP2D6 EM 患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]	併用なし	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 1 回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	禁忌	禁忌	禁忌

（2）小児

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。

7.3　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。［2.2.2、8.1、8.2、9.3.1、10.、16.1.4 参照］

（1）成人

表 3 を参考に、1 回の投与量を 100 mg として用法・用量の調整を行うこと。

表 3: 肝機能が正常な CYP2D6 IM 患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用[注)]	併用なし	1 日 2 回	1 日 2 回	禁忌
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 2 回	1 日 2 回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1 日 1 回	1 日 1 回	禁忌

（2）小児

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、表 3 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。

7.4 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。［2.2.3、9.3.1、10.、16.1.4 参照］

（1）成人
1 回 100 mg 1 日 1 回投与を目安とし、慎重に投与すること。

（2）小児
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、表 4 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。

表 4: 肝機能が正常な CYP2D6 PM の小児患者

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

7.5 CYP2D6 の活性が過剰な患者（Ultra Rapid Metabolizer、URM）では本剤の血中濃度が低くなり、効果が減弱するおそれがあるため、投与を避けることが望ましい。［16.1.4 参照］

7.6 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。

7.7 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。

注）CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤については「10.相互作用」の項を参照し、禁忌又は用法・用量の調整が必要な薬剤に該当するかを確認すること。

[設定根拠]

7.1、7.5～7.7：現行の添付文書から変更はない。

7.2～7.4：小児を対象とした臨床試験に基づき、小児に対する注意を追加した。

8　重要な基本的注意

8.1　CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤等と併用した場合、本剤の血中濃度が高値となるおそれがあるため、本剤の使用にあたっては、次の点を患者に指導すること。［2.2、7.1-7.3、10.参照］

- 患者カード等を携帯し、他の医療機関・薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝えること。
- 患者が併用するすべての医薬品等（CYP 阻害作用を有する食品やサプリメントを含む）を担当医師に伝えること。

8.2　患者が併用する薬剤について、CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤に該当するのか確認し、必要に応じて代替薬剤への切替えや本剤投与の中止を行うこと。［2.2、7.1-7.3、10.参照］

8.3　本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがあるので、本剤投与開始時及び投与中は定期的に 12 誘導心電図（必要に応じてホルター心電図）を測定すること。［2.3、9.1.1、9.1.2、10.、16.7.5 参照］

8.4　酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

8.5　めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意させること。

8.6　鉄が不足している場合は、貧血の十分な改善効果を得るために、鉄分の補給を行うこと。

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　心疾患（うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、心ブロック、重篤な心室性不整脈）のある患者

投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがある。［2.3、8.3、16.7.5 参照］

9.1.2　失神の既往のある患者

投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔の延長のおそれがある。［2.3、8.3、16.7.5 参照］

9.2　腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害（Child-pugh 分類 A、B 又は C）がある患者

以下の場合は本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。［2.2.2、2.2.3、7.3、7.4 参照］

- CYP2D6 の活性が低い患者（IM）
- CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）

9.3.2 中等度以上の肝機能障害（Child-pugh 分類 B 又は C）がある患者

CYP2D6 の活性が通常（EM）であっても、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。［2.2.1 参照］

9.3.3 軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者

（1）CYP2D6 の活性が通常（EM）の成人患者の場合、「7.用法及び用量に関連する注意」の項を参照し、用法及び用量の調整を行うこと。CYP2D6 の活性が通常（EM）の小児患者の場合、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。［7.2 参照］
（2）CYP2D6 の活性が通常（EM）であっても、以下の場合は本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。［2.2.1、10.1 参照］

- 中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
- 弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている。［2.5 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。
動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

2 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

[設定根拠]

9.1～9.2、9.5、9.6、9.8：現行の添付文書から変更はない。

9.3：小児を対象とした臨床試験に基づき、小児に対する注意を追加した。

9.7：臨床試験では 2 歳未満の小児患者への本剤の投与経験はなく、本剤の安全性と有効性は確立していない。

10　相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2D6 及び部分的に CYP3A4 で代謝される。また、本剤は P 糖タンパク質の基質である。なお、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。［16.1.4、16.4 参照］

「2.禁忌」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」及び「10.相互作用」における CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有すると考えられる薬剤の薬剤名は、下表のとおり。［2.2、7.1-7.4、8.1-8.3、16.7.1-16.7.3 参照］

	薬剤名
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	1）強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） シナカルセト塩酸塩（レグパラ） テルビナフィン塩酸塩（ラミシール）等 2）中程度の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ミラベグロン（ベタニス）等 3）弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 アビラテロン（ザイティガ） リトナビル（ノービア） セレコキシブ（セレコックス）等
CYP3A 阻害作用を有する薬剤	1）強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン（クラリス） イトラコナゾール（イトリゾール） コビシスタット（スタリビルド） インジナビル硫酸塩エタノール付加物（クリキシバン） リトナビル（ノービア） テラプレビル（テラビック） ボリコナゾール（ブイフェンド） ネルフィナビルメシル酸塩（ビラセプト） サキナビルメシル酸塩（インビラーゼ）等

CYP3A 阻害作用を有する薬剤	2）中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ） シクロスポリン（サンディミュン） アプレピタント（イメンド） ジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサー）等 3）弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 シロスタゾール（コートリズム） ラニチジン（ザンタック） タクロリムス（グラセプター）等

注 1）強い阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を 5 倍以上上昇又はクリアランスを 1/5 以下に減少させると考えられる薬剤
注 2）中程度の阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を 2 倍以上 5 倍未満に上昇又はクリアランスを 1/5 から 1/2 以下に減少させると考えられる薬剤
注 3）弱い阻害作用を有する薬剤：典型基質の AUC を 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇又はクリアランスを 1/2 から 1/1.25 以下に減少させると考えられる薬剤

[設定根拠]

小児を対象とした臨床試験に基づき、小児に対する注意を追加した。

10.1　併用禁忌（併用しないこと）

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 ［2.2.1、9.3.3 参照］	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤の両方を併用 ［2.2.1、9.3.3 参照］		これらの薬剤の CYP2D6 及び CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラス Ⅰa 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 ［2.4 参照］	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤と中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 の両方を併用 ［2.2.2、16.7.5 参照］	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP2D6 及び CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラス Ⅰa 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 ［2.4 参照］	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が低い患者（IM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ［2.2.2、16.7.5 参照］	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラス Ⅰa 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 ［2.4 参照］	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ［2.2.3、16.7.5 参照］	併用により本剤の血中濃度が上昇することにより QT 延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラス Ⅰa 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 ［2.4 参照］	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

10.2　併用注意 （併用に注意すること）

〈患者全体〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意する。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等）［16.7.3 参照］	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
セントジョーンズワート	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤の服用中はセントジョーンズワートを摂取しないよう注意する。	セントジョーンズワートの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
P 糖タンパク質の基質薬（ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトラン、フェニトイン等）［16.7.3 参照］	本剤の併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤が P 糖タンパク質を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2D6 の基質薬（メトプロロール、三環系抗うつ剤（ノリトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン）、フェノチアジン系薬剤、クラス I c 抗不整脈薬（プロパフェノン、フレカイニド）等）［16.7.3 参照］	本剤の併用によりメトプロロールの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で軽度肝機能障害（Child-pugh 分類 A）がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6 の活性が通常の患者（EM）で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6 の活性が低い患者（IM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

11　副作用

11.1　重大な副作用

11.1.1 失神（1%未満）

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

11.2　その他の副作用

	5%以上	1～5%	頻度不明
消化器		下痢、消化不良、便秘、悪心、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい	
全身障害		疲労	
筋骨格系		関節痛	
呼吸器			咳嗽

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

14　適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

15　その他の注意

15.2　非臨床使用に基づく情報

動物実験において、ラット雄性生殖能への影響がみられている。

[設定根拠]

現行の添付文書から変更はない。

サノフィ株式会社

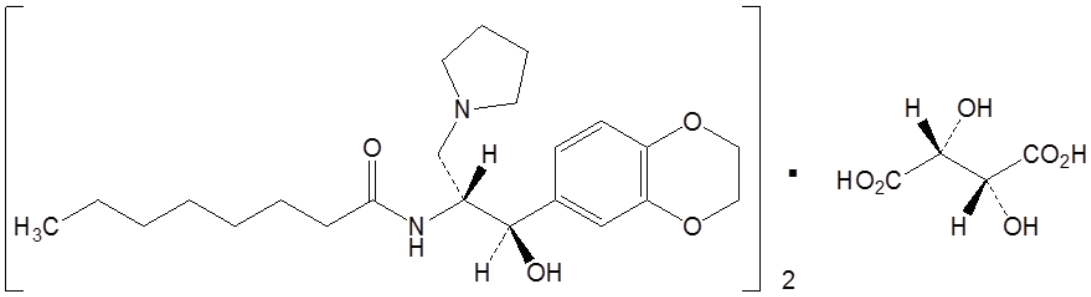
エリグルスタット酒石酸塩

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl) -1- hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi- (2*R*,3*R*)-tartrate
構造式	 $(C_{23}H_{36}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_6O_6$
効能・効果	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善
用法・用量	通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
劇薬等の指定	劇薬（原体、製剤）、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原薬：エリグルスタット酒石酸塩 製剤：サデルガカプセル 100mg 1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 100mg（エリグルスタットとして 84mg）を含有
毒性	急性：（投与量は 1 日量）

動物種	投与経路	無毒性量（mg/kg）	所見
ラット	静脈内	20	特記すべき所見なし。20mg/kg まで死亡なし。
ラット	経口	200 未満	単回投与群：400～1,000mg/kg 流涎、被毛湿潤、被毛の部分的汚れ、被毛の菲薄化、努力性又は異常な呼吸及びくしゃみ、糞量減少及び腹部膨満。800 mg/kg 群の 2/6 例で 7 及び 8 日目に安楽死。 反復投与群： 体重減少、消化管作用、呼吸異常及び ALT 上昇（200mg の 10 日間投与）。200 mg/kg 群の 1/8 例で投与 6 日目に安楽死。

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

＜追加（下線部）＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	

用法・用量

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

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の 6 歳以上の小児には、体重 15kg 以上 25kg 未満の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 50mg を 1 日 2 回、体重 25kg 以上の場合にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 100mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

劇薬等の指定

市販名及び有効成分・分量

原薬：エリグルスタット酒石酸塩

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

サデルガカプセル 25mg 1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 25mg（エリグルスタットとして 21mg）を含有

毒性

副作用

日本人

副作用発現率　2/10 = 20%

副作用の種類	件数
悪心	1
嘔吐	1
失神	1
嗅神経障害	1
皮膚炎	1

日本人及び外国人合計

副作用発現率 159/392 = 40.5%

副作用の種類	件数
頭痛	21
浮動性めまい	18
下痢	17
消化不良	16

日本人（小児）

副作用発現率　0/3 = 0%

日本人及び外国人（小児）合計

副作用発現率 20/57 = 35.1%

副作用の種類	件数
消化不良	6
脾腫	3
頭痛	3

会社

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（品名、製造業者）
3.2.S.1 一般情報:該当資料なし

3.2.S.2 製造:該当資料なし

3.2.S.3 特性解析 : 該当資料なし

3.2.S.4 原薬の規格:該当資料なし

3.2.S.5 標準品又は標準物質 : 該当資料なし

3.2.S.6 容器及び施栓系:該当資料なし

3.2.S.7 安定性:該当資料なし

3.2.P 製剤（品名、製造業者）
3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	P.1 Description and Composition of the DP-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896448	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	P.2.1 Components of Drug Product-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0820755	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product-CTD-EU-21 mg-VV-QUAL-0820756	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.2.3	P.2.3 Manufacturing Process Development- CTD-EU-21 mg-VV-QUAL-0820761	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.2.4	P.2.4 Container Closure System-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0800658	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.2.5	P.2.5 Microbiological Attributes-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0800659	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.2.6	P.2.6 Compatibility-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0892400	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.3 製造

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.1	P.3.1 Manufacturers-CTD-JP-21 mg-VV-QUAL-0891529	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant/ Patheon France	評価資料
3.2.P.3.2	P.3.2 Batch Formula-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896450	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant/ Patheon France	評価資料

3.2.P.3.3	P.3.3 Manufacturing Process and Process Controls-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0899447	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant/ Patheon France	評価資料
3.2.P.3.4	P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0821170	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant/ Patheon France	評価資料
3.2.P.3.5	P.3.5 Process Validation-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0800667	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant/ Patheon France	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4.1	P.4.1 Compendial Excipients Specifications-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896459	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.1	P.4.1 Non-Compendial Excipients Specifications-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896460	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.2	P.4.2 Analytical Procedures-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896461	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.3	P.4.3 Analytical validation-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0823136	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.4	P.4.4 Justification of Specifications-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896462	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.5	P.4.5 Excipients of human or animal origin-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0801131	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.4.6	P.4.6 Novel Excipients-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0808134	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1	P.5.1 Specifications-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896463	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.2	P.5.2 Analytical Procedures - Dissolution-CTD-JP-21 mg-VV-QUAL-0896456	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.2	P.5.2 Analytical Procedures - HPLC-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896457	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.2	P.5.2 Analytical Procedures - Overview-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896458	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.3	P.5.2 Analytical Procedures - Dissolution-CTD-JP-21 mg-VV-QUAL-0896456	—	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.5.3	P.5.3 Intro to Validation of Analytical Procedures-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0896454	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.4	P.5.4 Batch Analysis-CTD-JP-21mg-0896453	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.5	P.5.5 Characterization of impurities-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0800873	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.5.6	P.5.6 Justification of Specifications-CTD-EJP-21mg-0896452	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質:該当資料なし

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.7	P.7 Container Closure System-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0809594	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.7	[redacted] PGxPG A300 UV_Regulatory data sheet-VV-QUAL-0823556	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.P.7	[redacted] Regulatory Information Document-03-29-23-VV-QUAL-0823555	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.2.P.8 安定性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1	P.8.1 Stability Summary and Conclusions-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0892402	–	Patheon France	評価資料
3.2.P.8.2	P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0800711	–	Patheon France	評価資料
3.2.P.8.3	P.8.3 Stability Data-CTD-JP-21mg-VV-QUAL-0892403	20[redacted]	Patheon France	評価資料

3.2.A その他：該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.R	3.2.R Regional Information-CTD-EU-21mg-VV-QUAL-0825856	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.R	[redacted] R1-CEP [redacted]-029-Rev 06-VV-QUAL-0826492	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料
3.2.R	[redacted] R1-CEP [redacted]-048-Rev 00-VV-QUAL-0826487	–	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES Plant	評価資料

3.3 参考文献：該当資料なし

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	ー	ー	ー

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当資料なし

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

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	DOH1527: Validation of a Method for the Determination of Genz-99067 in Human Plasma by LC/MS/MS	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-2	DOH1544: Cross-validation of a Method for the Determination of Genz-99067 in Human Plasma which has been Previously Validated at [redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	ITR-727-0714: Validation Report: High Sensitivity Quantitation of Total Glucosylceramide (GL-1) in Human Plasma by LC/MS/MS	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-4	ITR-710-0414: Validation Report: Quantitation of Lysa GL-1 in Human Plasma by LC/MS/MS	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-5	ITR-756-0215: Validation Report: Quantitation of the Chitinase Activity in Human Serum using a 4MU Standard Curve	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-6	BMV0063: Validation of a Biomarker Assay For the Quantitation of the Chitinase Activity in Human Serum Using a 4MU Standard Curve	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-7	ITR-275-0505-ADD-3: Validation Report: Determination of Total Glucosylceramide (GL-1) in Human Plasma Matrix - Addendum 3: Long Term Stability in K2EDTA Human Plasma at -80°C	- 20[redacted]	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	PKM14187: An open-label study to assess the absorption through the mouth after three repeated 50 mg doses of eliglustat solution, separated by 2-hour intervals, held in the mouth for 30 seconds with swishing but without ingestion, in healthy subjects	2014/8/25 - 2014/9/21	無	参考資料

5.3.3.1-2	PKM14281: A randomized, three-period crossover study of single and repeated doses for three different strengths of eliglustat in healthy adult, CYP2D6 extensive and poor metabolizers	2018/1/8 - 2018/3/26	無	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書：該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書：該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書：該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	SIM0218: Eliglustat mouth absorption model and simulation	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-2	POH0969: Population Pharmacokinetic Analysis of Eliglustat in Pediatric Patients with Gaucher Disease	- 20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-3	SIM0351: Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict eliglustat pharmacokinetics and support dose selection in pediatric population with Gaucher Disease	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-4	PBM0142: Physiologically-based pharmacokinetic modeling to characterize eliglustat pharmacokinetics in pediatric participants with Gaucher Disease	- 20[redacted]	有	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書：該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書：該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書：該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	EFC13738: Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3	2018/4/11～継続中（データカットオフ日：2023/6/21）	有	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書：該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Disease Registry: Report of Pediatric Eliglustat-treated Patients from the ICGG Gaucher Disease Registry	1991～継続中（データカットオフ日：2023/6/2）	無	参考資料
5.3.5.4-2	CTD 2.5 Appendix	—	無	参考資料
5.3.5.4-3	CTD 2.7.4 Appendix	—	無	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT Covered period: [redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	－	無	参考資料
5.3.6-2	サデルガカプセル100mg 特定使用成績調査 調査報告書	2015年9月（販売開始） ～2023年8月	無	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet. 1995;346(8981):1000-3.
5.4-2	Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. Am J Hematol. 2018;93(6):E140-2.
5.4-3	Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324(21):1464-70.
5.4-4	Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:203-8.
5.4-5	European Medicines Agency. Cerdelga 21 mg hard capsules, Cerdelga 84 mg hard capsules. Summary of product characteristics. [Internet]. 2025 May 16 [accessed 2025 July 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_en.pdf
5.4-6	Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-43.
5.4-7	Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebroside synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11(10):1169-81.
5.4-8	Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9985):2355-62.
5.4-9	Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. Blood. 2011;118(16):e118-27.
5.4-10	Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease--Norrbottnian type. I. General clinical description. Eur J Pediatr. 1980;133(2):107-18.

5.4-11	European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. [Internet]. 2010 Jan 20 [accessed 2023 Oct 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
5.4-12	European Medicines Agency. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. [Internet]. 2020 Feb 10 [accessed 2023 Oct 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf
5.4-13	Eto Y, Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. Neurochem Res. 1999;24(2):207-11.
5.4-14	Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. Ann Intern Med. 1995;122(1):33-9.
5.4-15	Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. Genet Test. 1997;1(1):5-12.
5.4-16	Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematol. 2015;90 Suppl 1:S12-8.
5.4-17	Hendriksz CJ, Harmatz P, Giugliani R, Roberts J, Arul GS. Risks of long-term port use in enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:71-3.
5.4-18	Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J Clin Invest. 1994;93(3):1288-92.
5.4-19	Horowitz M, Tzuri G, Eyal N, Berebi A, Kolodny EH, Brady RO, et al. Prevalence of nine mutation among Jewish and non-Jewish Gaucher disease patients. Am J Hum Genet. 1993;53(4):921-30.
5.4-20	Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. Hum Genet. 1999;105(1-2):120-6.

5.4-21	Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(6):603-8.
5.4-22	Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. Eur J Pediatr. 2013;172(4):447-58.
5.4-23	Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. Isr Med Assoc J. 2000;2(2):158-63.
5.4-24	Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. N Engl J Med. 1976;294(26):1442-4.
5.4-25	Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood. 2010;116(6):893-9.
5.4-26	Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. Radiology. 2003;229(2):554-61.
5.4-27	Marshall J, Ashe KM, Bangari D, McEachern K, Chuang WL, Pacheco J, et al. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. PLoS One. 2010;5(11):e15033.
5.4-28	McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007;91(3):259-67.
5.4-29	McLoughlin M, Stepien KM, McNelly B, Thompson L, Gorton J, Hendriksz CJ. The use of port-a-caths in adult patients with Lysosomal Storage Disorders receiving Enzyme Replacement Therapy-one centre experience. Mol Genet Metab Rep. 2017;13:111-4.
5.4-30	Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-54.

5.4-31	Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(45):19473-8.
5.4-32	Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. Am J Hematol. 2017;92(11):1170-6.
5.4-33	Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE I; GD1. [Internet]. Last updated: 2021 Oct 8 [cited 2025 July 15]. Available from: https://omim.org/entry/230800
5.4-34	Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE II; GD2. [Internet]. Last updated: 2025 Jun 27 [cited 2025 July 22]. Available from: https://omim.org/entry/230900
5.4-35	Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE III; GD3. [Internet]. Last updated: 2021 May 18 [cited 2025 July 22]. Available from: https://omim.org/entry/231000
5.4-36	Pastores GM, Hermann G, Norton K, Desnick RJ. Resolution of a proximal humeral defect in type-1 Gaucher disease by enzyme replacement therapy. Pediatr Radiol. 1995;25(6):486-7.
5.4-37	Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
5.4-38	Peterschmitt MJ, Foster MC, Ji AJ, Zajdel MB, Cox GF. Plasma glucosylsphingosine correlations with baseline disease burden and response to eliglustat in two clinical trials of previously untreated adults with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab. 2023;138(3):107527.
5.4-39	Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004;12(2):87-92.
5.4-40	Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105(1-2):151-6.

5.4-41	Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1521-8.
5.4-42	Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. PLoS One. 2013;8(11):e79732.
5.4-43	Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs A, Davies EH, Goker-Alpan O, Abdelwahab M, et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43(5):1056-9.
5.4-44	Shayman JA. Eliglustat tartrate, a prototypic glucosylceramide synthase inhibitor. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013;8(6):491-504.
5.4-45	Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.
5.4-46	Sumpter AL, Holford NHG. Predicting weight using postmenstrual age--neonates to adults. Paediatr Anaesth. 2011;21(3):309-15.
5.4-47	Sun A. Lysosomal storage disease overview. Ann Transl Med. 2018;6(24):476.
5.4-48	Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, et al. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2009;97(4):272-7.
5.4-49	Tylki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. Eur J Hum Genet. 1996;4(6):334-7.
5.4-50	Ullman AJ, Marsh N, Mihala G, Cooke M, Rickard CM. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. Pediatrics. 2015;136(5):e1331-44.

5.4-51	Van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(7):788-96.
5.4-52	Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. J Inherit Metab Dis. 2001;24(3):319-27.
5.4-53	Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. Am J Hematol. 2008;83(12):896-900.
5.4-54	Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2015;114(2):110-22.
5.4-55	Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet. 1991;49(4):855-9.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.2 製造
3.2.S.3 特性
3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.5 標準品又は標準物質
3.2.S.6 容器及び施栓系
3.2.S.7 安定性
3.2.A.1 製造施設及び設備
3.2.A.2 外来性感染性物質及び安全性評価
3.2.A.3 添加剤
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4. 非臨床試験報告書

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書