

再審査報告書

令和 8 年 1 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サデルガカプセル 100mg
有 効 成 分 名	エリグルスタット酒石酸塩
申 請 者 名	サノフィ株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	10 年（平成 27 年 3 月 26 日～令和 7 年 3 月 25 日）
承 認 条 件	<ul style="list-style-type: none">・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	※平成 28 年 5 月 26 日にジェンザイム・ジャパン株式会社より医薬品製造販売承認を承継

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件である全例調査については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、いずれの承認条件も満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サデルガカプセル 100mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響 心伝導障害及び不整脈 失神 	<ul style="list-style-type: none"> 心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性 CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期使用における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成と配布 患者向資材（患者カード）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

サデルガカプセル 100mg 特定使用成績調査	
目的	使用実態下におけるサデルガカプセル 100mg の長期使用時の安全性および有効性に関する情報を収集し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の適正使用に必要な措置を講じることを目的とする。
安全性検討事項	<p>重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響 心伝導障害及び不整脈 失神 <p>重要な不足情報</p> <ul style="list-style-type: none"> 心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性 CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	全例調査
対象患者	本剤が投与された全症例
実施期間	平成 27 年 9 月～令和 5 年 12 月

目標症例数	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始から本剤投与終了または調査終了時まで
実施施設数	28 施設
収集症例数	34 例（重複症例統合後 29 例）
安全性解析対象症例数	29 例
有効性解析対象症例数	29 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
目的	次の事項を目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・処方医向けの教育資材として、本剤の血漿中濃度の著しい上昇の恐れがある場合のリスク最小化のため、本剤投与開始前並びにその後の投与継続時における重要な注意事項、確認事項等に関して、本ガイドを用いて処方医を教育し周知徹底を図ること。 ・初回投与時に処方医から患者に説明を行うことを徹底させること。 ・CYP2D6遺伝子型/表現型の確認方法に関する情報を提供し処方医をサポートすること。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響 ・心伝導障害及び不整脈
具体的な方法	<p>・納入時にMR等が処方医に対して資材を提供し、以下の内容を説明する。処方医は以下のタイミングでチェックリストを用いて次に掲げる項目をチェックする。</p> <p>初回投与開始前</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与対象患者の確認：成人、ゴーシェ病、CYP2D6遺伝子型/表現型 ・併用薬剤の確認：CYP3A又はCYP2D6の阻害薬の併用の有無（及びその阻害程度） ・肝機能障害の有無と有の場合はその程度 ・薬剤の自己管理方法、グレープフルーツ製品の過度な摂取を避けることの患者への教育 ・患者カードの使用方法的説明と配布 <p>投与継続中</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用薬剤の確認：CYP3A又はCYP2D6の阻害薬の併用の有無（及びその阻害程度） ・肝機能障害の有無と有りの場合はその程度 ・薬剤の自己管理方法、グレープフルーツ製品の過度な摂取を避けることの患者への教育
実施期間	本剤販売開始日（平成 27 年 9 月 1 日）から実施中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

患者向け資材（患者カード）の作成と提供	
目的	患者が他の病院や薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝え、患者がゴーシェ病の治療中であること、本剤は薬物相互作用を起こす可能性があることを注意喚起し、担当医師に伝達することなく新たに他の医薬品等を服用しないようにさせることを目的とする。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響 ・心伝導障害及び不整脈
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMR等が処方医に対し、以下の事項を患者に対して十分に説明して理解させるよう依頼する。 ・担当医師は、患者に「患者カード」を渡し、別の処方医等から治療を受ける際には、この患者カードを提示するよう指導する。
実施期間	本剤販売開始日（平成 27 年 9 月 1 日）から実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用の発現割合は 34.5% (10/29 例) であり、承認時までの臨床試験 (GZGD03109 試験) における全体集団の副作用発現割合 37.1% (63/170 例) (日本人患者では 20.0% (2/10 例)) を大きく超えるものではなく、また、長期投与により副作用が増加する傾向は認められなかった。

特定使用成績調査において、安全性検討事項のうち、重要な潜在的なリスクの「CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響」、「心伝導障害及び不整脈」、「失神」(各リスクの定義は別添を参照) については、いずれも報告された副作用の症例はなかった。重要な不足情報である「心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性」について、心疾患を有する患者 2 例で副作用 (便秘、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例) が認められたが、いずれも非重篤で転帰は便秘が軽快、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が回復であった。失神の既往を有する患者 2 例では副作用は認められなかった。「酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性」について、治療歴のない患者は 1 例のみであり、副作用 (便秘) が認められたが非重篤で転帰は軽快であった。「ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性」について、ゴーシェ病Ⅲ型患者 4 例のうち 2 例で副作用 (上腹部痛、悪心及び嘔吐 (いずれも重篤で転帰不明)、並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (非重篤で転帰回復) が認められたが、ゴーシェ病Ⅰ型患者の副作用発現状況と同様であった。「CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響」について、CYP2D6 活性が通常患者 (以下、「EM」) の副作用発現割合は 42.9% (9/21 例)、CYP2D6 活性が低い患者 (以下、「IM」) の副作用発現割合は 14.3% (1/7 例) であり、CYP2D6 代謝能/遺伝子型別で有意差は認められなかった。「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」について、肝機能障害を有する 4 例のうち 3 例で副作用が認められ、IM で 1 例 (便秘、食欲減退及び体重減少 (重篤で転帰は回復又は軽快))、EM で 2 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (非重篤で転帰は回復) と便秘 (非重篤で転帰は軽快)) であり、残り 1 例は IM で副作用が認められず、肝機能障害の有無別で有意差は認められなかった。

重点調査項目として設定した「消化器症状」について、副作用発現割合は 27.6% (8/29 例) であり、重篤な副作用は 4 例 (便秘、上腹部痛、悪心、嘔吐が各 1 例、転帰は 1 例で回復、その他は不明) に認められた。また、「神経系症状」について、副作用発現割合は 6.9% (2/29 例) であり、いずれも非重篤 (浮動性めまい及び頭痛) であった。

また、安全性に影響を及ぼす要因について患者背景因子別に検討した結果、副作用発現割合で有意差が認められた項目は「医薬品副作用歴」のみであった。症例数が極めて限られており関連性を明確にできなかったものの、医薬品副作用歴ありの症例で発現した副作用は、医薬品副作用歴なしの症例でも同様に発現している副作用であった。

以上から、新たな懸念は認められず、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

4.2 副作用及び感染症

¹⁾ 性別、年齢、妊娠・授乳、入院・外来、診断名、CYP2D6 代謝能分類、CYP2D6 遺伝子型分類、既往歴、合併症、アレルギー歴、医薬品副作用歴、治療歴、脾切除、併用薬の有無、本剤の投与状況等

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は22例40件（重篤6例8件、非重篤19例32件）であり、予測できる重篤な副作用は2例3件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数2件以上又は重篤1件以上）は表6のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。なお、肝機能障害患者を対象とした海外臨床薬理試験及び生物学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション解析の結果に基づき、肝機能障害患者に対する注意喚起として、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「併用禁忌」、「併用注意」の項の改訂を行った（平成31年2月）。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	22	40	6	8	19	32
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	1	1	0	0
食道癌	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	2	2	1	1	1	1
食欲減退	2	2	1	1	1	1
精神障害	3	4	1	1	3	3
幻覚	1	1	1	1	0	0
不眠症	2	2	0	0	2	2
心臓障害	1	1	1	1	0	0
不整脈	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	3	4	1	1	2	3
腹部不快感	1	2	0	0	1	2
嘔吐	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	4	1	1	1	3
関節痛	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の障害	3	5	1	1	2	4
疼痛	1	1	1	1	0	0
口渇	2	2	0	0	2	2
臨床検査	8	8	1	1	7	7
体重減少	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査における有効性について、有効性評価対象症例は29例であり、本剤の有効性の指標となる臨床検査値（ヘモグロビン値、血小板数、アンギオテンシン変換酵素値、酸性ホスファターゼ値）、肝・脾臓容積、骨密度、骨痛、肺動脈圧等を医師が総合的に評価し、4段階（改善、進行なし、悪化、判定不能）のいずれかで判定し、「改善」及び「進行なし」の症例を有効症例とした。投与中止又は最終評価時の総合判定の結果は表7のとおりで、「改善」が6.9%（2/29例）、「進行

なし」が 82.8% (24/29 例) であり、有効率は 89.7% (26/29 例) であった。

また、有効性に影響を及ぼす要因について患者背景因子別²⁾に検討した結果、各患者背景因子において有効率に有意差が認められた項目はなかった。

以上の結果から、使用実態下での一定の有効性が確認されたと考える。

表 7 本剤に対する総合評価 (中止時/最終評価時)

対象症例数	改善	進行なし	悪化	判定不能	有効率 ^{※1}
29 例	2 例	24 例	1 例 ^{※2}	2 例	89.7%

※1 「改善」、「進行なし」と判定された症例の割合を有効率とした。

※2 投与開始後 18 ヶ月時点までは「進行なし」であったが、その後「効果不十分」の理由で投与中止

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告はなく、その概要は表 8 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	平成 29 年 8 月に本剤の CCDS (企業中核データシート) が改訂され、患者の CYP2D6 の表現型及び肝機能障害の程度、併用する薬剤の CYP2D6、CYP3A4 の阻害作用の程度に応じて、禁忌又は用量調節等の制限が設定された。それを受け、平成 30 年 6 月に欧州で SmPC (欧州製品概要) の改訂、同年 8 月に米国で USPI (米国添付文書) の改訂が行われた。(計 3 件)
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、以下のように考える。

本剤は CYP2D6 代謝能の程度により用法・用量や禁忌の範囲等が異なる設定とされており、また、CYP2D6 活性が欠損している患者 (以下、「PM」)、CYP2D6 活性が過剰な患者 (以下、「URM」) 及び CYP2D6 代謝能が判別不能の患者には本剤の投与を避けることが望ましい旨が用法・用量に関連する注意で注意喚起されている。以上の注意喚起の適切性に関して、特定使用成績調査に登録された患者のうち、CYP2D6 代謝能が判別可能な患者には PM 及び URM の患者は含まれなかったこと等から、再審査期間中に得られた情報に基づき、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の適切性について再検討することには限界がある。

しかしながら、再審査期間において、現在の用法・用量及び用法・用量に関連する注意が設定された状況下で、本剤の安全性に大きな懸念は認められておらず、本剤は CYP2D6 代謝能の程度により曝露量が大きく変わる可能性があること、本剤は曝露量が高値となった際に催不整脈リスクを有することが否定できないことも考慮すると、現在の添付文書のとおり CYP2D6 代謝能の程

²⁾ 性別、年齢、妊娠・授乳、入院・外来、診断名、CYP2D6 代謝能分類、CYP2D6 遺伝子型分類、既往歴、合併症、アレルギー一歴、医薬品副作用歴、治療歴、脾切除、併用薬の有無、本剤の投与状況等

度により用法・用量の調整等を行うことが適切と考える。したがって、現時点で用法・用量や用法・用量に関連する注意の改訂等の新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件である全例調査については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、いずれの承認条件も満たされたものと判断した。

以上

(別添)

特定使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLTと略す。)
<p>重要な潜在的リスク</p> <p>CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響</p>	<p>CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤併用時に発現した副作用</p> <p>CYP2D6 阻害薬 アクリジニウム臭化物、アセナピンマレイン酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシル、クレマスチンフマル酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、シナカルセト塩酸塩、シメチジン、スチリペントール、セレコキシブ、ダコミチニブ水和物、チクロピジン塩酸塩、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、デュロキセチン塩酸塩、テルピナフィン塩酸塩、パノビノスタット乳酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ヒドララジン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、ベロトラルスタット塩酸塩、ホメピゾール、ミドドリン塩酸塩、ミラベグロン、メトクロプラミド、塩酸メトクロプラミド、ラニチジン塩酸塩</p> <p>CYP3A 阻害薬 アクリジニウム臭化物、アタザナビル硫酸塩、アナストロゾール、アプレピタント、イサプロナゾニウム硫酸塩、イストラデフィリン、イトラコナゾール、エチニルエストラジオール、エストレクチニブ、エリスロマイシン、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル、エリスロマイシンステアリン酸塩、エリスロマイシンラクチオン酸塩、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシル、エンシトレルビルフマル酸、カロテグラストメチル、クラリスロマイシン、クリゾチニブ、クロトリマゾール、シクロスポリン、シメチジン、ジョサマイシン、ジョサマイシンプロピオン酸エステル、シロリムス、スチリペントール、ダルナビルエタノール付加物、チカグレロル、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、ニルマトレルビル・リトナビル、ノルフロキサシン、ビカルタミド、ピミテスピブ、フィダキシマイシン、フルコナゾール、フルボキサミンマレイン酸塩、プロモクリブチンメシル酸塩、ベロトラルスタット塩酸塩、ボサコナゾール、ホスアプレピタントメグルミン、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ホスタマチニブナトリウム水和物、ホスフルコナゾール、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物、ボノブラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン、ホメピゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ミコナゾール硝酸塩、ミフェプリストン・ミソプロストール、ラニチジン塩酸塩、ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン、リトナビル、リトレシチニブトシル酸塩、ルリコナゾール、レテルモビル、ロピナビル・リトナビル</p>
心伝導障害及び不整脈	HLT 名称が「心伝導障害」、「心拍障害」、「上室性不整脈」、「心室性不整脈および心停止」のPTコードに該当する副作用又は医師が「心伝導障害及び不整脈」として報告した副作用
失神	PT 名称が「失神」のPTコードに該当する副作用又は医師が「失神」として報告した副作用

MedDRA/J 26.1