日本標準商品分類番号	873999

医薬品リスク管理計画対象製品

サデルガ®カプセル25mg·100mg
総合製品情報概要

25mgカプセル
新発売

小児適応追加
（6歳以上）
[2026年6月]

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

薬価基準収載

サデルガ®カプセル 25mg 100mg

エリグルスタット酒石酸塩製剤

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

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、10.、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]

2026年10月作成

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

■開発の経緯 …… 4
■特徴 …… 5
■製品情報(ドラッグインフォメーション)
●2. 禁忌 …… 6
●3. 組成・性状 …… 7
●4. 効能又は効果 …… 8
●5. 効能又は効果に関連する注意 …… 8
●6. 用法及び用量 …… 8
●7. 用法及び用量に関連する注意 …… 9
●8. 重要な基本的注意 …… 10
●9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 11
●10. 相互作用 …… 12
●11. 副作用 …… 14
●14. 適用上の注意 …… 15
●15. その他の注意 …… 15
■主な臨床試験 …… 16
■臨床成績
●海外第Ⅲ相臨床試験
(GZGD02507、ENGAGE試験) …… 18
●海外第Ⅱ相臨床試験
(GZGD00304試験) …… 24
●海外第Ⅲ相臨床試験
(GZGD02607、ENCORE試験) …… 30
●国際共同第Ⅲ相臨床試験
(GZGD03109、EDGE試験) …… 37
●国際共同第Ⅲ相臨床試験
(EFC13738、ELIKIDS試験) …… 43

日本標準商品分類番号	873999

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

薬価基準収載

サデルガ®カプセル 25mg 100mg

エリグルスタット酒石酸塩製剤

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

■薬物動態
- ●血中濃度 …… 55
  - 単回投与 …… 55
  - 反復投与 …… 55
  - 反復投与(外国人データ) …… 57
  - 食事の影響(外国人データ) …… 57
  - CYP2D6の遺伝子型別の薬物動態 …… 58
  - 肝機能障害者(外国人データ) …… 58
  - 腎機能障害者(外国人データ) …… 58
- ●吸収(外国人データ) …… 59
- ●タンパク結合率(*in vitro*) …… 59
- ●代謝、排泄(*in vitro*、外国人データ) …… 59
- ●薬物相互作用(外国人データ) …… 60

■薬効薬理
- ●臨床薬理試験 …… 62
- ●作用機序 …… 63
- ●非臨床試験 …… 64
  - グルコシルセラミド合成酵素阻害作用(*in vitro*) …… 64
  - 血漿中及び末梢組織のグルコシルセラミド低下作用(ラット、イヌ) …… 64
  - 組織へのグルコシルセラミドの蓄積速度の低下作用(マウス) …… 64
  - 腫大マクロファージ(ゴーシェ細胞)数の低下作用(マウス) …… 65

■安全性薬理試験及び毒性試験
- ●安全性薬理試験 …… 66
  - 安全性薬理試験(ラット、イヌ、*in vitro*、*ex vivo*) …… 66
- ●毒性試験 …… 67
  - 単回投与毒性試験(ラット、イヌ) …… 67
  - 反復投与毒性試験(ラット、イヌ) …… 68
  - 生殖毒性試験(ラット、ウサギ、サル) …… 69
  - 遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス) …… 71
  - がん原性試験(マウス、ラット) …… 71

■有効成分に関する理化学的知見 …… 72

■製剤学的事項
- 長期保存試験、加速試験、苛酷試験 …… 72

■取扱い上の注意 …… 73

■包装 …… 73

■関連情報 …… 73

■主要文献 …… 74

■製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) …… 75

開発の経緯

サデルガ®カプセル100mg（以下、サデルガ、一般名：エリグルスタット酒石酸塩）は、米国Genzyme社（現Sanofi社）により創製され、経口治療薬として開発された、ゴーシェ病に対する新しい作用機序を有する基質合成抑制療法（SRT：substrate reduction therapy）製剤である。

ゴーシェ病の治療としては、日本では1996年より酵素補充療法（ERT：enzyme replacement therapy）が導入されている。ERTは遺伝子組換え技術によって、欠損あるいは低下したグルコセレブロシダーゼを補充し、過剰に蓄積した基質グルコシルセラミドを代謝分解し、症状を緩和する治療法である。それに対し、サデルガは基質グルコシルセラミドの合成を阻害する作用機序を持つ。ERTは隔週で点滴静注する必要があり、経口薬の開発が急がれていた。

サデルガは欧米を含む国・地域において、第Ⅱ・Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、米国・欧州において2013年9月に承認申請され、米国では2014年8月、欧州では2015年1月に成人ゴーシェ病に対して承認された。更に、欧州では2024年12月に、6歳以上かつ体重15kg以上でERTにより病態が安定している小児ゴーシェ病Ⅰ型患者に対して承認された。

日本においては2011年3月に希少疾病用医薬品指定を受け、さらに、日本人ゴーシェ病Ⅰ型患者10例を含む国際共同第Ⅲ相試験（EDGE試験）の中間解析結果に加え、海外で実施された主要な第Ⅲ相試験（ENGAGE試験、ENCORE試験）及び第Ⅱ相試験の結果を基に審査・評価された。これらの臨床試験の結果を基に製造販売承認申請を行い、2015年3月に成人ゴーシェ病に対して承認を取得した。

また、2018年4月からは、日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験であるEFC13738試験（ELIKIDS試験）が行われ、その中間解析において、6歳以上で体重15kg以上、ERTによる治療歴を有するCYP2D6 PM、IM又はEMの小児ゴーシェ病Ⅰ型患者に対するサデルガの投与を支持する結果が示されたことから、サデルガの100mg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25mgカプセルの医薬品製造販売承認申請を行い、2026年6月に承認を取得した。

PM（Poor Metabolizer）：CYP2D6の活性が欠損している患者
IM（Intermediate Metabolizer）：CYP2D6の活性が低い患者
EM（Extensive Metabolizer）：CYP2D6の活性が通常の患者

2007年 12月	欧州で希少疾病用医薬品指定
2008年 9月	米国で希少疾病用医薬品指定
2011年 3月	日本で希少疾病用医薬品指定
2013年 8月	オーストラリアで希少疾病用医薬品指定
2013年 9月	欧州、米国において承認申請
2013年 12月	オーストラリアにおいて承認申請
2014年 6月	日本において承認申請（成人ゴーシェ病）
2014年 8月	米国で承認・発売（成人ゴーシェ病）
2015年 1月	欧州で承認（成人ゴーシェ病）
2015年 2月	オーストラリアで承認（成人ゴーシェ病）
2015年 3月	日本で承認（成人ゴーシェ病）
2015年 9月	日本で発売（100mgカプセル）
2024年 12月	欧州で承認（小児ゴーシェ病）
2026年 6月	日本で承認（6歳以上の小児ゴーシェ病 / 25mgカプセル）
2026年 10月	日本で発売（25mgカプセル）

特　徴

1. サデルガは日本で唯一の経口ゴーシェ病治療薬であり、グルコセレブロシダーゼの欠損あるいは低下により過剰に蓄積するグルコシルセラミドの合成を阻害する薬剤（SRT製剤）である（2026年10月現在）。

2. 未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅲ相試験（ENGAGE試験）において、39週時の脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数についてプラセボ群に対し有意な改善が認められた（脾容積 $p<0.0001$[※1]、ヘモグロビン値 $p=0.0006$[※2]、肝容積 $p=0.0072$[※2]、血小板数 $p<0.0001$[※2]、いずれもANCOVA[※3]）。（19頁）
   ※1：検証的な解析結果、※2：多重性調整後のp値、※3：［共変量］投与群、ベースラインの脾重症度及び各評価項目のベースライン値

3. 未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、8年の長期投与の後、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の治療目標を達成した患者の割合は、それぞれ95%、63%、100%及び95%であった。（25頁）

4. 未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、骨密度の変化から、ゴーシェ病に関連する骨症状に対する効果が検討された。（28頁）

5. 酵素補充療法（ERT）からサデルガへ切り替えたゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅲ相試験（ENCORE試験）において、52週時点の安定性の維持を達成した患者の割合は、サデルガ群で83.8%（83/99例）、セレザイム群で93.6%（44/47例）であった。群間差の両側95%CIの下限値（-18.6%）は事前に規定した非劣性マージン-25%の範囲内であり、サデルガはセレザイムに対して非劣性であることが検証された［検証的な解析結果］。また、FDA推奨有効性評価項目である52週時点の脾容積の変化率について、群間差の両側95%CIの上限値（2.62%）は事前規定した非劣性マージン15%の範囲内であった。（31頁）

6. 日本人10例を含むERTの治療歴を問わないゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅲ相試験（EDGE試験）において、主要評価項目である導入期における治療目標（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状に基づく複合評価項目）を達成した患者の割合（最終評価時点）は、全体で83.0%（137/165例）、日本人で100%（10/10例）であった。（38頁）

7. ERTで治療中の小児ゴーシェ病Ⅰ型及びⅢ型患者を対象とした第Ⅲ相試験（ELIKIDS試験）において、主要評価項目として有害事象等の安全性項目が評価された。有害事象は57例中53例（93.0%）に認められ、主な有害事象は上咽頭炎が14例（24.6%）、COVID-19が13例（22.8%）、頭痛、消化不良、嘔吐、関節痛が各8例（14.0%）であった。重篤な有害事象は、6例（肺炎、脾腫、肝腫大、関節痛、顔面骨骨折、転倒、下肢骨折、COVID-19が各1例）に、投与中止に至った有害事象は、7例（脾腫が4例、ゴーシェ病、疲労、キトトリオシダーゼ増加、血小板数減少が各1例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。（47頁）

8. 重大な副作用として失神が報告されている。
   主な副作用として頭痛、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、浮動性めまい、疲労、関節痛、咳嗽が報告されている。

   詳細につきましては電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

特徴2.～6.の臨床成績には国内未承認の用量（低用量及び高用量）の症例が含まれています。
特徴7.の臨床成績には国内未承認の用法（年齢：2歳以上6歳未満）の症例が含まれています。

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（抜粋）
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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

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、10.、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25mg

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100mg

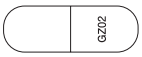
有効成分 (1カプセル中)	エリグルスタット酒石酸塩100mg(エリグルスタットとして84mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine、黄色三二酸化鉄、食用青色2号

3.2 製剤の性状

サデルガカプセル25mg

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100mg

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. 用法及び用量に関連する注意

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

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、9.4参照］

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 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。
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。

10. 相互作用

〈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。

2026年10月改訂(第4版)の電子化された添付文書に基づき作成

主な臨床試験（承認時評価資料）

試験	対象集団	目的	投与群 対照群	投与期間
海外第Ⅲ相 臨床試験 （GZGD02507、 ENGAGE試験） （海外データ）	未治療ゴーシェ病 Ⅰ型患者40例 （16～62歳）	ゴーシェ病I型患者にサデルガを39週間投与し、有効性及び安全性を検討した。 また、長期投与による有効性及び安全性を検討した。	〈主要解析期間〉 サデルガ群（n=20） ・初日：50mg単回 ・2日～4週：50mg 1日2回 ・4週後～39週：50又は100mg 1日2回 プラセボ群（n=20） ・初日：単回 ・2日～39週：1日2回 〈長期投与期間〉 サデルガ群（n=39） ・39週後～43週：50mg 1日2回 ・43週後～47週：50又は100mg 1日2回 ・47週後～試験終了：50、100又は150mg 1日2回	〈主要解析期間〉 39週 〈長期投与期間〉 39週後～最長6年
海外第Ⅱ相 臨床試験 （GZGD00304試験） （海外データ）	ゴーシェ病Ⅰ型患者 26例（18～60歳）	ゴーシェ病I型患者にサデルガを1日2回52週間投与し、有効性及び安全性を検討した。 また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。	〈主要解析期間〉 サデルガ群（n=26） ・初日：50mg単回 ・2日～19日：50mg 1日2回 ・20日～52週：50又は100mg 1日2回 〈長期投与期間〉 サデルガ群（n=20） ・52週後～試験終了：50、100又は150mg 1日2回	〈主要解析期間〉 52週 〈長期投与期間〉 52週後～8年
海外第Ⅲ相 臨床試験 （GZGD02607、 ENCORE試験） （海外データ）	ERTを3年以上受けたゴーシェ病Ⅰ型患者 159例 （18～69歳）	ERTの治療目標を達成したゴーシェ病I型患者にサデルガを52週間投与したときの有効性及び安全性をセレザイムと比較検討した。 また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。	〈主要解析期間〉 サデルガ群（n=106） ・初日～4週：50mg 1日2回 ・4週後～8週：50又は100mg 1日2回 ・8週後～52週：50、100又は150mg 1日2回 セレザイム群（n=53） ・初日～52週：組み入れ前と同じ用量を隔週1回投与 〈長期投与期間〉 サデルガ群（n=104） ・52週後～試験終了：主要解析期間の用法及び用量 セレザイム→サデルガ群（n=52） ・52週後～56週：50mg 1日2回 ・56週後～60週：50又は100mg 1日2回 ・60週後～試験終了：50、100又は150mg 1日2回	〈主要解析期間〉 52週 〈長期投与期間〉 52週後～4年

試験	対象集団	目的	投与群 対照群	投与期間
国際共同第Ⅲ相 臨床試験 （GZGD03109、 EDGE試験）	ゴーシェ病Ⅰ型患者 170例 （18～75歳；日本人 患者10例を含む）	サデルガ1日2回投与に臨床的な安定性を示したゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを1日1回又は1日2回投与し、有効性及び安全性を比較検討した。	〈導入期〉 サデルガ群（n=170） ・初日～4週：50mg 1日2回 （日本人患者に対しては初日に50mgを単回、2日～4週に50mgを1日2回） ・～最長78週まで：50又は100mg 1日2回 〈主要解析期間〉 サデルガ1日1回群（n=65） ・初日～52週：導入期と同一の1日量 サデルガ1日2回群（n=66） ・初日～52週：導入期と同一の1日量 〈継続投与期間〉 サデルガ1日2回群（n=39） ・導入期に無作為化基準を満たさなかった場合に移行 〈長期投与期間〉 サデルガ1日1回群 （52週時点で安定性を維持した患者） ・52週後～最長5年：主要解析期間と同一の1日量を1日1回 サデルガ1日2回群 （52週時点で安定性を維持しなかった患者） ・52週後～最長5年：主要解析期間と同一の1日量を1日2回	〈導入期〉 最長78週 〈主要解析期間〉 52週 〈継続投与期間〉 最長42ヵ月 〈長期投与期間〉 52週後～最長5年
国際共同第Ⅲ相 臨床試験 （EFC13738、 ELIKIDS試験）	2歳以上18歳未満の小児ゴーシェ病Ⅰ型（GD1）患者及びゴーシェ病Ⅲ型（GD3）患者57例 （コホート1:51例、コホート2:6例）	小児GD1患者及びGD3患者を対象に、サデルガを単剤投与又はサデルガとセレザイムを併用投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価した。	〈主要解析期間／長期投与期間〉 コホート1：サデルガ単剤投与 （n=51／48） コホート2：サデルガ＋セレザイム 併用投与（n=6／6） 〈試験延長期間〉 コホート1：サデルガ単剤投与（n=31） コホート2：サデルガ単剤投与（n=2） ・サデルガ：25、50及び100mgを、CYP2D6表現型及び体重区分に基づき調整した用法・用量で投与 ［CYP2D6の活性が欠損している患者（PM）1日1回、PM以外の患者 1日2回］ ・セレザイム：組み入れ前と同じ用量	〈主要解析期間〉 52週 〈長期投与期間〉 53～104週 〈試験延長期間〉 105週～試験終了

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～15をご参照ください。

本剤は、日本人ゴーシェ病Ⅰ型患者10例を含む国際共同第Ⅲ相試験(EDGE試験)の中間解析結果に加え、海外で実施された主要な第Ⅲ相試験(ENGAGE試験、ENCORE試験)及び第Ⅱ相試験の結果を基に申請を行い、成人ゴーシェ病を適応症として承認されました。6歳以上の小児ゴーシェ病については、国際共同第Ⅲ相臨床試験(ELIKIDS試験)の中間解析結果を基に申請を行い、追加承認を取得しました。以下の臨床成績には、国内未承認の用法及び用量の症例が含まれていますが、承認時評価資料であるため情報を記載しています。

本試験(ENGAGE試験)の臨床成績には国内未承認用量(低用量及び高用量)の症例が含まれています。

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02507、ENGAGE試験)

[未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02507、ENGAGE試験:海外データ)[1-3)]

1) 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(承認時評価資料)
2) Mistry PK, et al.: JAMA 313(7):695-706, 2015 本論文の著者のうち1名はGenzyme社(現Sanofi社)の社員である。
3) Mistry PK, et al.: Am J Hematol 96(9):1156-1165, 2021 本論文の著者のうち3名はSanofi Genzyme社(現Sanofi社)の社員である。

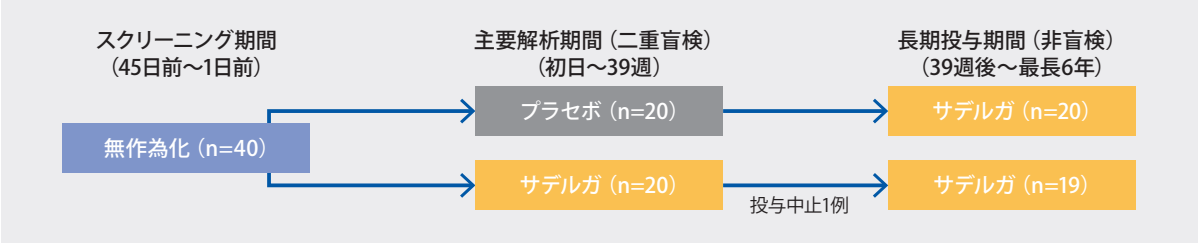
目的:ゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを39週間投与し、有効性及び安全性を検討した。また、長期投与による有効性及び安全性を検討した。

対象:未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者40例

方法:主要解析期間では、患者をプラセボ群又はサデルガ群に1:1で無作為化した。サデルガ群に対し初日にサデルガ50mgを単回、2日～4週に50mgを1日2回、その後は39週まで50又は100mg[※1]を1日2回投与した。また、プラセボ群に対し初日にプラセボを単回、2日～39週に1日2回投与した。

長期投与期間では、全ての患者に対しサデルガを投与した。39週後～43週にサデルガ50mgを1日2回、その後は47週まで50又は100mg[※2]を1日2回、その後は試験終了まで50、100又は150mg[※3]を1日2回投与した。

※1 2週のGenz-99067(エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基)の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。
※2 41週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。
※3 45週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。



有効性評価項目:

＜主要評価項目＞
ベースラインから39週時点の脾容積の変化[検証的な解析項目]
＜副次評価項目＞
ベースラインから39週時点のヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化
＜三次評価項目及び探索的評価項目＞
ベースラインから39週時点の総骨髄負荷(BMB:Bone Marrow Burden)スコアの変化量など
＜長期投与の有効性評価項目＞
4.5年時点までの脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化、2.5～4.5年時点の治療目標の達成(脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数)、4.5年時点までの骨密度(腰椎Tスコア、大腿骨Tスコア、腰椎Zスコア及び大腿骨Zスコア)の変化、4.5年時点までのバイオマーカー(グルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、GM3ガングリオシド[GM3]、キトトリオシダーゼ活性、マクロファージ炎症性タンパク質1-β[MIP-1β]など)の変化など

6. 用法及び用量(抜粋)
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。

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）など

解析計画：

有効性は最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）を対象に有意水準両側5%で解析し、欠損値はLOCF法で補完した。FASは、治験薬（プラセボ又はサデルガ）を1回以上投与された患者集団とし、ITT（Intention-To-Treat）集団に相当した。

主要評価項目は投与群、ベースラインの脾重症度及びベースライン値を共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。副次評価項目は、主要評価項目で統計学的有意差が認められた場合に限り[2]、ヘモグロビン値、肝容積、血小板数の順で事前規定された閉検定手順に従い、ANCOVAモデルを用いて解析した。三次評価項目及び探索的評価項目はANCOVAモデルを用いて解析した。

長期投与の有効性評価項目は記述統計量を適宜要約した。

安全性は安全性解析対象集団（FASに相当）を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを投与群別に要約した。

患者背景（FAS）：

	サデルガ群（n=20）	プラセボ群（n=20）
性別　男性 　　女性	8（40） 12（60）	12（60） 8（40）
人種　白人 　　アジア人	19（95） 1（5）	20（100） 0
ユダヤ人	3（15）	8（40）
年齢※	31.6歳 ［16.6～62.9歳］	32.1歳 ［16.1～59.3歳］

	サデルガ群（n=20）	プラセボ群（n=20）
CYP2D6 表現型 PM IM EM URM	 0 1（5） 18（90） 1（5）	 0 2（10） 18（90） 0

例数（%）
※ 平均値［範囲］

FAS：最大の解析対象集団
PM：Poor Metabolizer
IM：Intermediate Metabolizer
EM：Extensive Metabolizer
URM：Ultra Rapid Metabolizer

39週時点の脾容積の変化（主要評価項目）［検証的な解析結果］、並びにヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化（副次評価項目）

ベースラインから39週時点の脾容積の変化率（最小二乗平均値）はサデルガ群で-27.77%であり、プラセボ群の+2.26%と比較して優越性が検証された（p＜0.0001　検証的な解析結果、ANCOVA）。

ベースラインから39週時点のヘモグロビン値の変化量（最小二乗平均値）はサデルガ群で+0.69g/dLであり、プラセボ群の-0.54g/dLと比較して有意な改善が認められた（p=0.0006　多重性調整後のp値、ANCOVA）。肝容積の変化率（最小二乗平均値）はサデルガ群で-5.20%であり、プラセボ群の+1.44%と比較して有意な改善が認められた（p=0.0072　多重性調整後のp値、ANCOVA）。血小板数の変化率（最小二乗平均値）はサデルガ群で+32.00%であり、プラセボ群の-9.06%と比較して有意な改善が認められた（p＜0.0001　多重性調整後のp値、ANCOVA）。

●39週時点の脾容積、ヘモグロビン値、肝容積、血小板数の変化（最小二乗平均値）（FAS）

ベースラインから 39週時点の変化率（%）	サデルガ群	プラセボ群	群間差 サデルガ-プラセボ
	（n=20）	（n=20）	最小二乗平均値 ［両側95%CI］（p値）
脾容積（MN）	-27.77	+2.26	-30.03［-36.82, -23.24］ （p＜0.0001　検証的な解析結果）
ヘモグロビン値（g/dL）※	+0.69	-0.54	+1.22［0.57, 1.88］ （p=0.0006　多重性調整後のp値）
肝容積（MN）	-5.20	+1.44	-6.64［-11.37, -1.91］ （p=0.0072　多重性調整後のp値）
血小板数（10^9/L）	+32.00	-9.06	+41.06［23.95, 58.17］ （p＜0.0001　多重性調整後のp値）

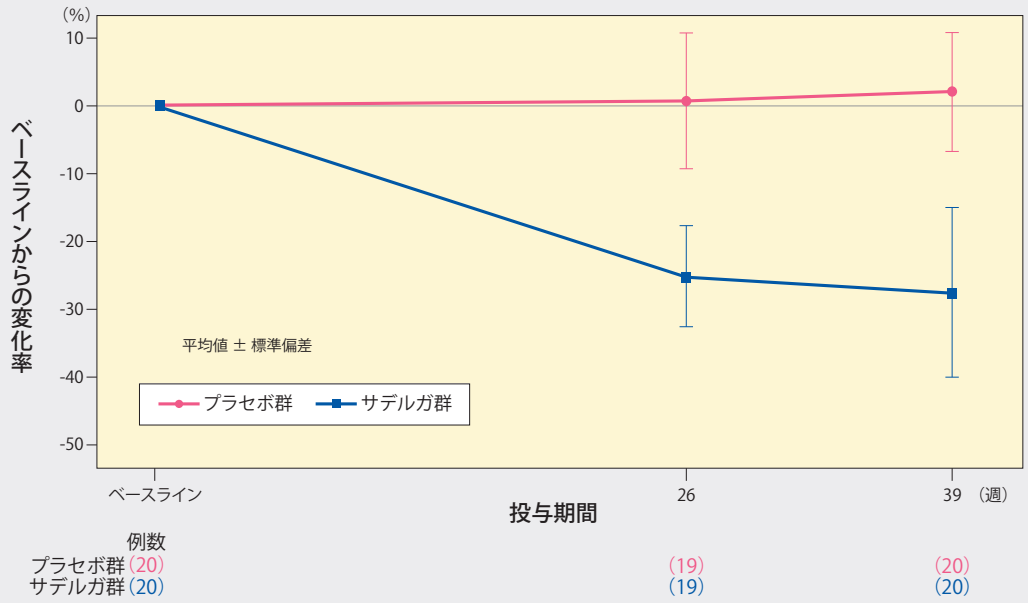
※ 変化量
FAS：最大の解析対象集団　MN：正常値に対する倍数
ANCOVA［共変量：投与群、ベースラインの脾重症度及び各評価項目のベースライン値］
（39週時点の評価より前に試験を中止した本剤群の1例にLOCF法を用いた）

海外第Ⅲ相臨床試験 （GZGD02507、ENGAGE試験）

脾容積の変化率の推移

ベースラインから39週時点の脾容積の変化率（最小二乗平均値）はサデルガ群で-27.77%で、プラセボ群で+2.26%であった。

●39週時点までの脾容積（MN）の変化率（平均値）の推移

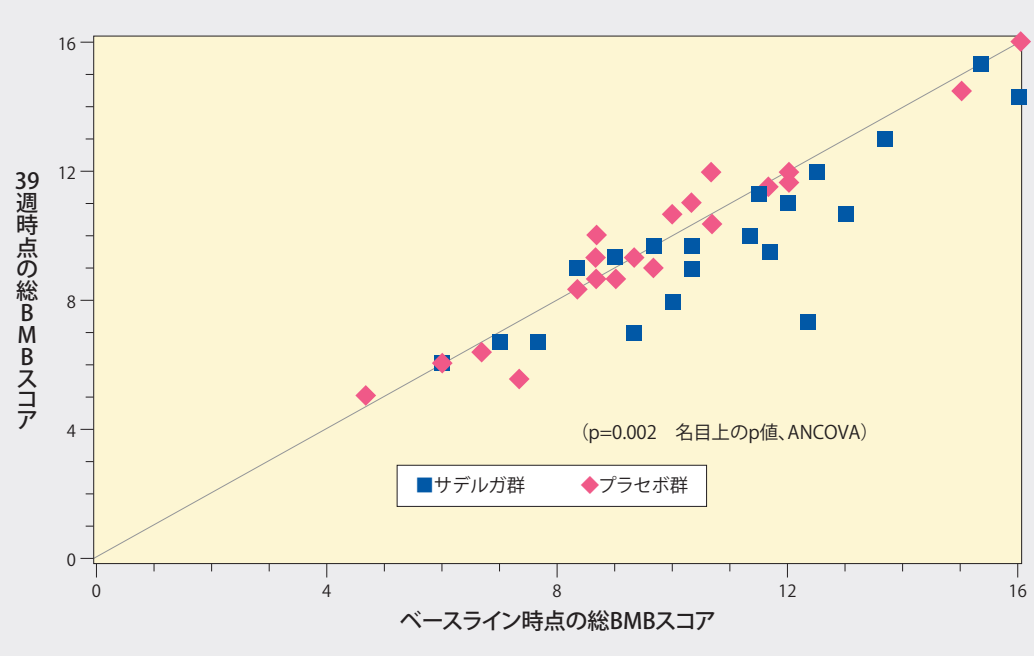


MN：正常値に対する倍数

総BMBスコアの変化量（三次評価項目及び探索的評価項目）

ベースライン時点の総BMBスコア（平均値±標準偏差）はサデルガ群で10.9±2.6、プラセボ群で9.8±2.8であり、全ての患者で中等症又は重症の骨髄浸潤が認められた。ベースラインから39週時点の総BMBスコアの変化量［最小二乗平均値(95%CI)］はサデルガ群で-1.1(-1.5, -0.6)、プラセボ群で0.0(-0.5, 0.5)であった(p=0.002　名目上のp値、ANCOVA)。

●ベースライン及び39週時点の総BMBスコア分布

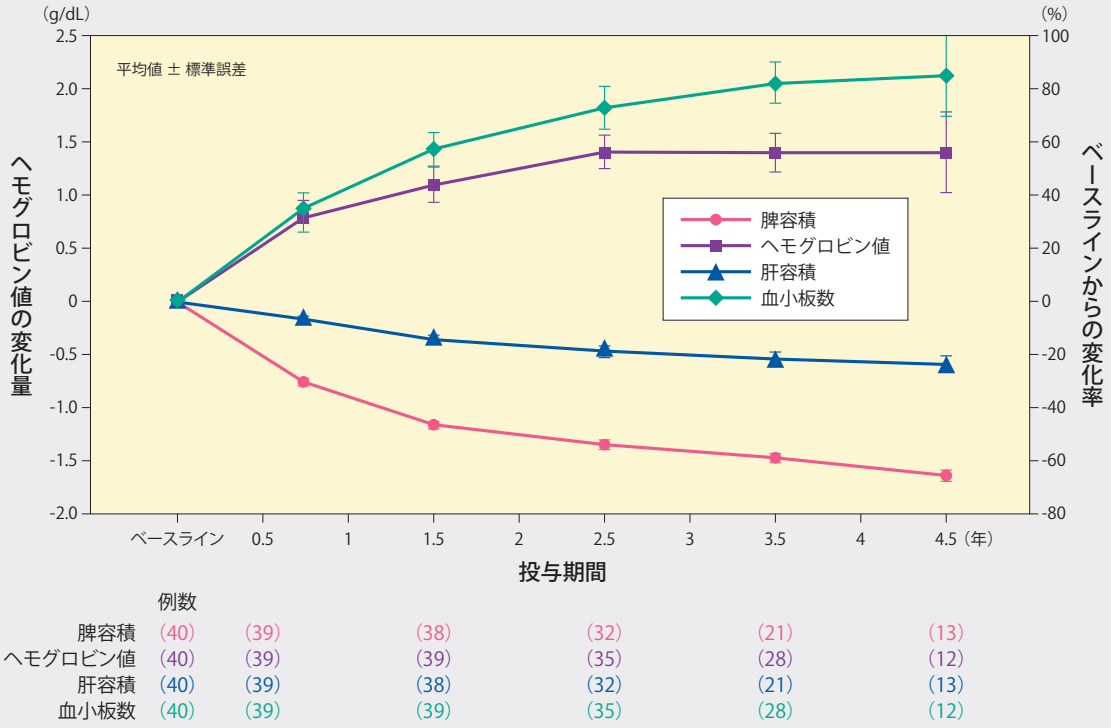


ANCOVA［共変量：投与群、ベースラインの脾重症度及びベースライン値］
BMB：骨髄負荷

4.5年時点までの脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化（長期投与の有効性評価項目）

ベースラインから4.5年時点の脾容積、肝容積及び血小板数の変化率（平均値）はそれぞれ-66%、-23%及び+87%であった。また、ベースラインから4.5年時点のヘモグロビン値の変化量（平均値）は+1.4g/dLであった。

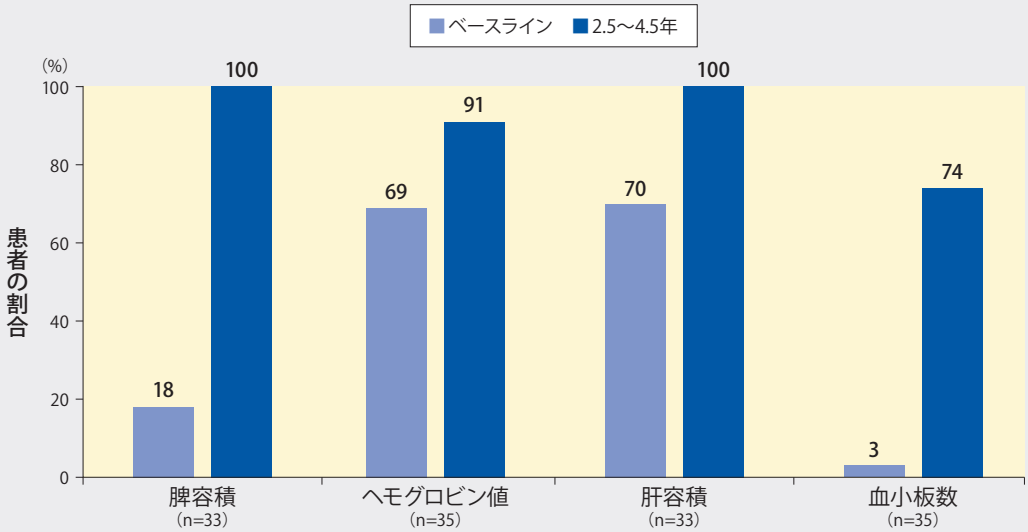
●4.5年時点までの脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化率又は変化量（平均値）の推移



例数						
脾容積	(40)	(39)	(38)	(32)	(21)	(13)
ヘモグロビン値	(40)	(39)	(39)	(35)	(28)	(12)
肝容積	(40)	(39)	(38)	(32)	(21)	(13)
血小板数	(40)	(39)	(39)	(35)	(28)	(12)

2.5～4.5年時点の治療目標の達成（長期投与の有効性評価項目）

●2.5～4.5年時点の脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の治療目標※を達成した患者の割合



※ 各項目の治療目標は次の通りである。

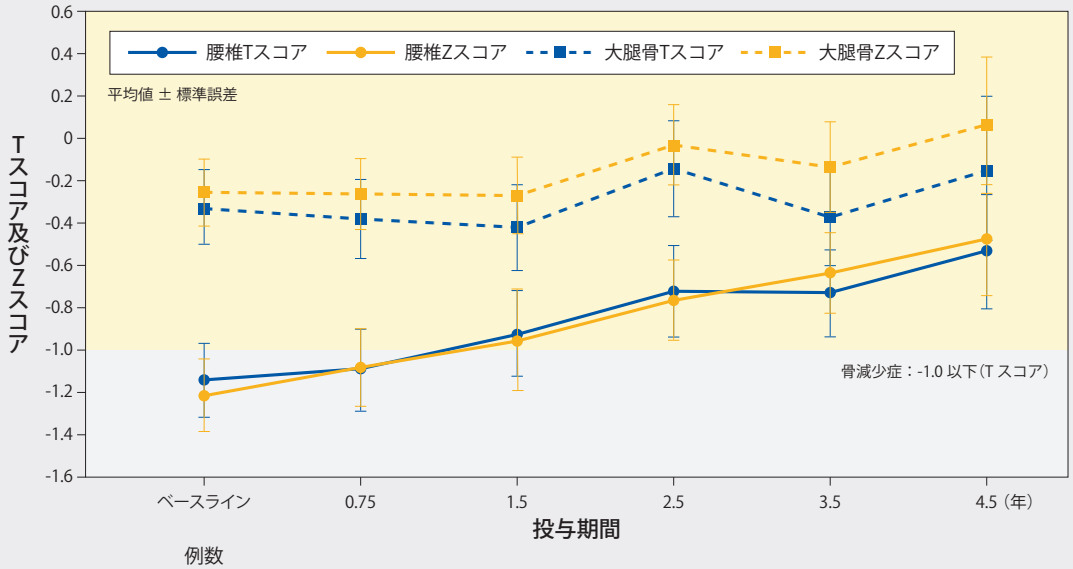
- 脾容積：ベースライン値から50%以上の減少又は8MN以下
- ヘモグロビン値：11g/dL以上（女性）又は12g/dL以上（男性）
- 肝容積：ベースライン値から30%以上の減少又は1.5MN以下
- 血小板数：120×10^9/L以上（ベースライン値：60×10^9/L以上）又は2倍増（ベースライン値：60×10^9/L未満）

海外第Ⅲ相臨床試験　(GZGD02507、ENGAGE試験)

4.5年時点までの骨密度の変化（長期投与の有効性評価項目）

腰椎Tスコア(平均値)はベースライン時点で-1.07であり骨減少症の範囲(-1.0以下)内であったが、4.5年時点では-0.53まで増加した。

●4.5年時点までの骨密度(Tスコア及びZスコア)の推移(平均値)

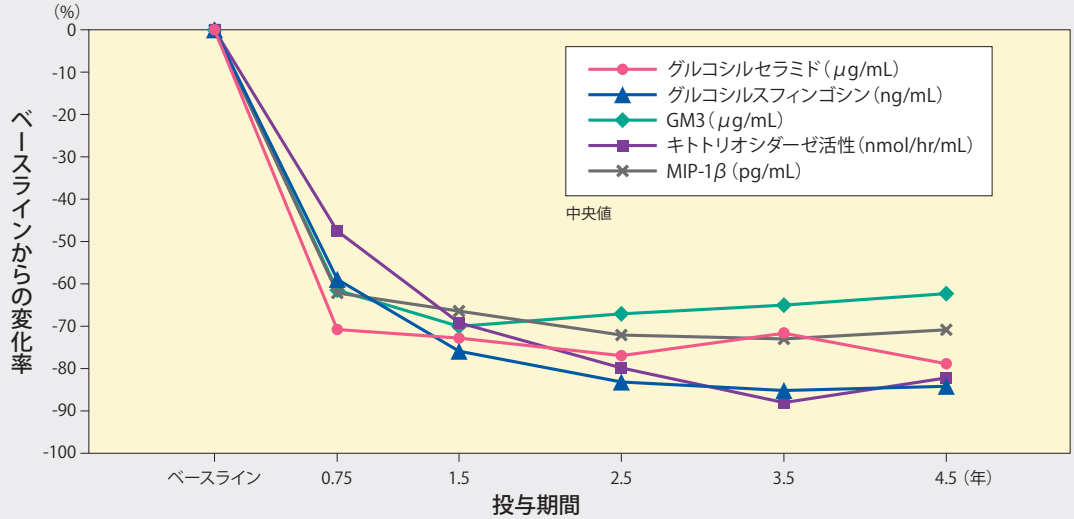


例数	ベースライン	0.75	1.5	2.5	3.5	4.5 (年)
大腿骨Tスコア	(34)	(34)	(33)	(27)	(18)	(8)
大腿骨Zスコア	(37)	(37)	(35)	(30)	(19)	(8)
腰椎Tスコア	(34)	(34)	(33)	(27)	(18)	(9)
腰椎Zスコア	(37)	(37)	(35)	(30)	(19)	(9)

4.5年時点までのバイオマーカーの変化（長期投与の有効性評価項目）

ベースラインから4.5年時点のグルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、GM3、キトトリオシダーゼ活性及びMIP-1βの変化率(中央値)はそれぞれ-79%、-84%、-62%、-82%、-71%であった。

●4.5年時点までのバイオマーカーの変化率(中央値)の推移



例数	ベースライン	0.75	1.5	2.5	3.5	4.5 (年)
グルコシルセラミド	(40)	(39)	(37)	(31)	(21)	(11)
グルコシルスフィンゴシン	(38)	(37)	(37)	(32)	(20)	(10)
GM3	(35)	(34)	(33)	(26)	(15)	(6)
キトトリオシダーゼ活性	(39)	(38)	(36)	(30)	(21)	(11)
MIP-1β	(40)	(39)	(37)	(27)	(16)	(8)

GM3：GM3ガングリオシド　MIP-1β：マクロファージ炎症性タンパク質1-β

主要解析期間における安全性

39週時点までに有害事象はサデルガ群で90.0% (18/20例)、プラセボ群で70.0% (14/20例) に認められた。主な有害事象はサデルガ群で関節痛が9例(45.0%)、頭痛が8例(40.0%)、鼻咽頭炎及び下痢が各3例(15.0%)であり、プラセボ群で頭痛が6例(30.0%)、上気道感染及び下痢が各4例(20.0%)、歯痛及び挫傷が各3例(15.0%)であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

39週時点までに副作用はサデルガ群で40.0%(8/20例)、プラセボ群で45.0%(9/20例)に認められた。主な副作用はサデルガ群で下痢及び鼓腸が各2例(10.0%)であり、プラセボ群で下痢が4例(20.0%)、頭痛が3例(15.0%)、腹痛、浮動性めまい及びそう痒症が各2例(10.0%)であった。

長期投与期間における安全性

最長6年時点までに有害事象は90.0% (36/40例)に認められ、主な有害事象の記載はなかった。重篤な有害事象は5例(房室ブロック及び非持続性心室頻拍が1例、虫垂炎が1例、急性虫垂炎が1例、胆道疝痛が1例、並びに変形性関節症が1例)が報告された。投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

最長6年時点までに副作用は55.0% (22/40例)に認められ、主な副作用は頭痛が4例(10.0%)、腹部膨満及び消化不良が各3例(7.5%)であった。重篤な副作用は1例(房室ブロックが1例)が報告された。

臨床成績

本試験（海外第Ⅱ相臨床試験）の臨床成績には国内未承認用量（低用量及び高用量）の症例が含まれていますが、承認時評価資料であるため情報を記載しています。

海外第Ⅱ相臨床試験　（GZGD00304試験）

［未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした試験］

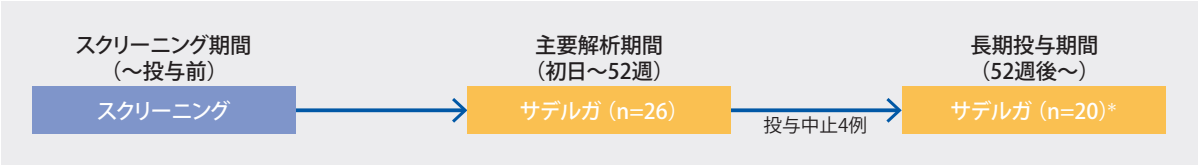
海外第Ⅱ相臨床試験（GZGD00304試験：海外データ）[4-6]

4) 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（承認時評価資料）
5) Lukina E, et al.: Blood 116(6): 893-899, 2010 本論文の著者のうち5名はGenzyme社（現Sanofi社）の社員である。
6) Lukina E, et al.: Am J Hematol 94(1): 29-38, 2019 本論文の著者のうち4名はGenzyme社（現Sanofi社）の社員である。

目的：ゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを1日2回52週間投与し、有効性及び安全性を検討した。また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。

対象：ゴーシェ病Ⅰ型患者26例

方法：主要解析期間では、初日にサデルガ50mgを単回、2～19日に50mgを1日2回、その後は52週まで50又は100mg[※1]を1日2回投与した。
長期投与期間では、50、100又は150mg[※2]を1日2回投与した。
※1 10日のGenz-99067（エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基）の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。
※2 24ヵ月以上100mgを継続し、有効性基準を満たさなかった場合は150mgへ増量した。



＊主要解析期間を完了した22例のうち長期投与期間に移行した例数

有効性評価項目：
＜主要評価項目＞
52週時点のヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善、並びに臨床的に意義のある反応（ヘモグロビン値、血小板数及び脾容積に基づく複合評価項目）
＜副次評価項目＞
52週時点のバイオマーカー［酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRACP-5b）など］
＜長期投与の有効性評価項目＞
8年時点の治療目標の達成（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）、8年時点までのヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積（重症度別のサブグループ解析を含む）、8年時点までの骨密度（大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコア）、8年時点までのバイオマーカー［グルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、キトトリオシダーゼ活性、ケモカインリガンド（CCL）18など］など

安全性評価項目：
有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）など

解析計画：
有効性は最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）を対象に解析した。FASは、サデルガを1回以上投与された患者集団とした。主要評価項目は達成した患者の割合を算出した。なお、複合評価項目は正確な95%CIをともに算出した。副次評価項目はベースラインから52週目までの変化をWilcoxonの符号順位検定（非正規分布データの場合）を用いて比較した。
長期投与の有効性評価項目は記述統計量を適宜要約した。なお、8年時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積は重症度別に要約した。
安全性は安全性解析対象集団（FASに相当）を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを要約した。

患者背景（FAS）：

	サデルガ群（n=26）
性別　男性	10（38）
女性	16（62）
人種　白人	16（62）
その他	10（38）
ユダヤ人	7（27）

	サデルガ群（n=26）
年齢※	34.47歳 ［18.6～60.3歳］
CYP2D6表現型	
PM	1（4）
IM	0
EM	25（96）
URM	0

例数（%）
※ 平均値［範囲］
FAS：最大の解析対象集団
PM：Poor Metabolizer
IM：Intermediate Metabolizer
EM：Extensive Metabolizer
URM：Ultra Rapid Metabolizer

6. 用法及び用量（抜粋）
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。

52週時点のヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善、並びに臨床的に意義のある反応（主要評価項目）

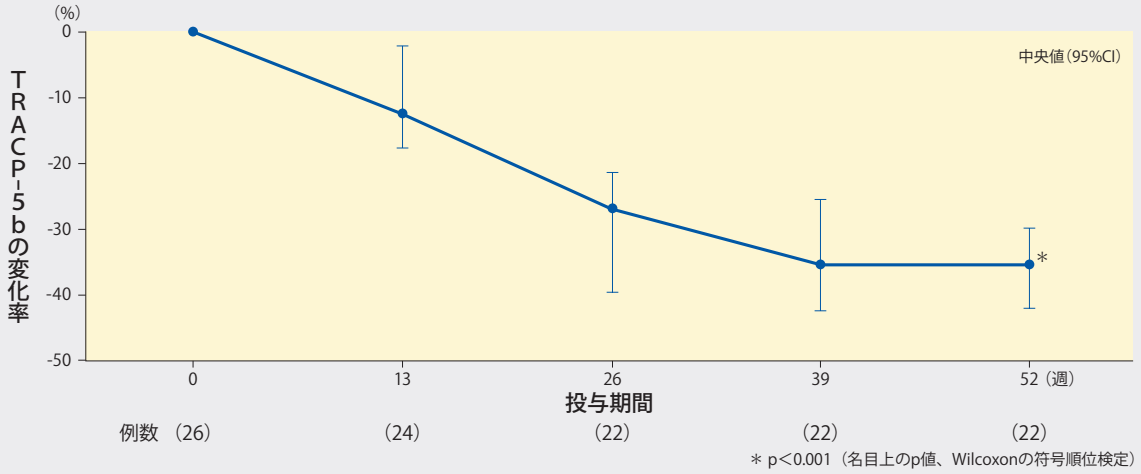
52週時点で臨床的に意義のある反応※を示した患者の割合は76.9%（20/26例）[95%CI：58%, 89%]であった。また、ヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善を達成した患者の割合はそれぞれ90.0%（9/10例）、68.0%（17/25例）及び84.6%（22/26例）であった。

※ 以下の3項目のうち2項目を満たした場合、臨床的に意義のある反応を示したこととした。また、各項目の改善の達成についても同様の基準を用いた。
- ヘモグロビン値の改善：ベースライン時点で異常値であった場合、ベースライン値から0.5g/dL以上の増加
- 血小板数の改善：ベースライン値から15%以上の増加
- 脾容積の改善：ベースライン値から15%以上の減少

52週時点までの酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRACP-5b）の変化率（副次評価項目）

ベースラインから52週時点のTRACP-5bの変化率（中央値）は-35%であった。

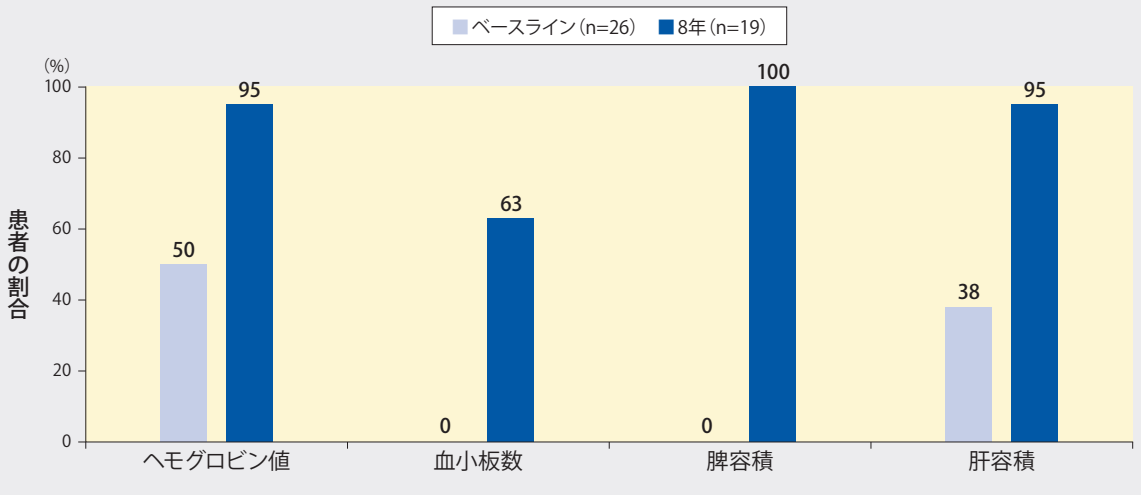
●52週時点までのTRACP-5bの変化率の推移（中央値）



＊ p<0.001（名目上のp値、Wilcoxonの符号順位検定）

8年時点の治療目標の達成（長期投与の有効性評価項目）

●8年時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の治療目標※を達成した患者の割合



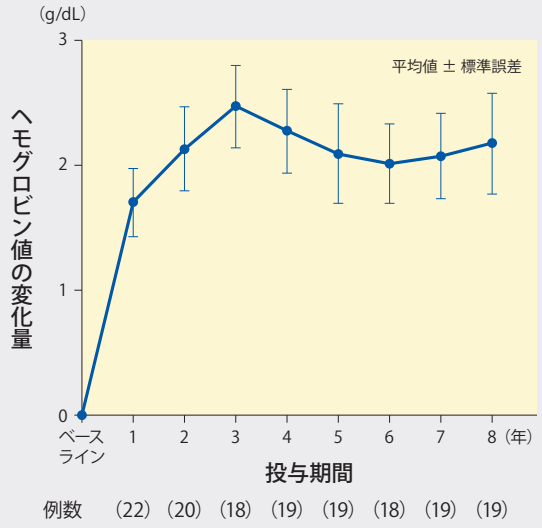
※ 各項目の治療目標は次の通りである。
- ヘモグロビン値：11g/dL以上（女性）又は12g/dL以上（男性）
- 血小板数：120×10^9/L以上（ベースライン値：60×10^9/L以上）又は2倍増（ベースライン値：60×10^9/L未満）
- 脾容積：ベースライン値から50%以上の減少又は8MN以下
- 肝容積：ベースライン値から30%以上の減少又は1.5MN以下

海外第Ⅱ相臨床試験 （GZGD00304試験）

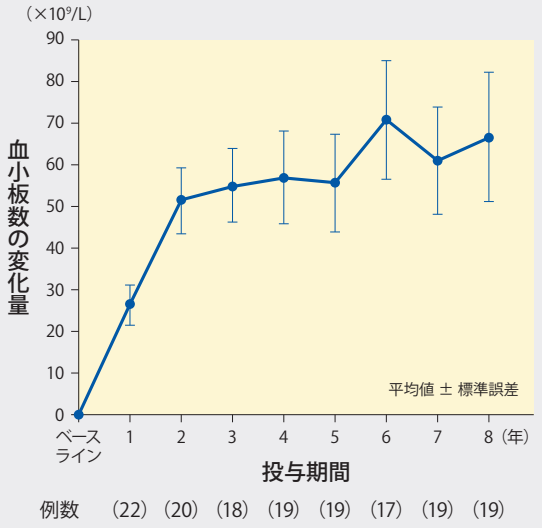
8年時点までのヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化量（長期投与の有効性評価項目）

ベースラインから8年時点のヘモグロビン値の変化量（平均値±標準偏差）は+2.2±1.7g/dLであった。また、ベースラインから8年時点の血小板数、脾容積及び肝容積の変化率（平均値）はそれぞれ+113%、-69%及び-34%であった。

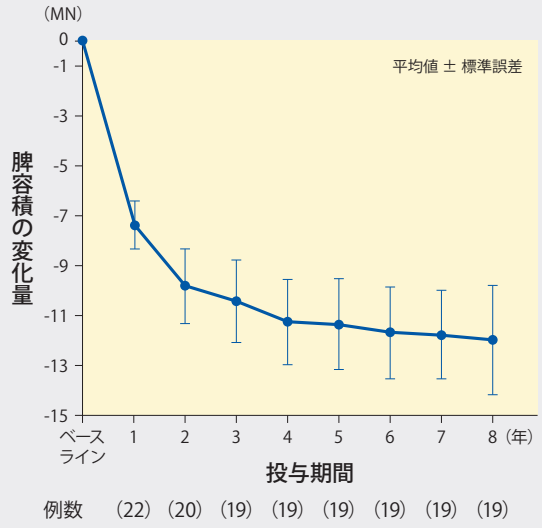
●8年時点までのヘモグロビン値の変化量（平均値）の推移



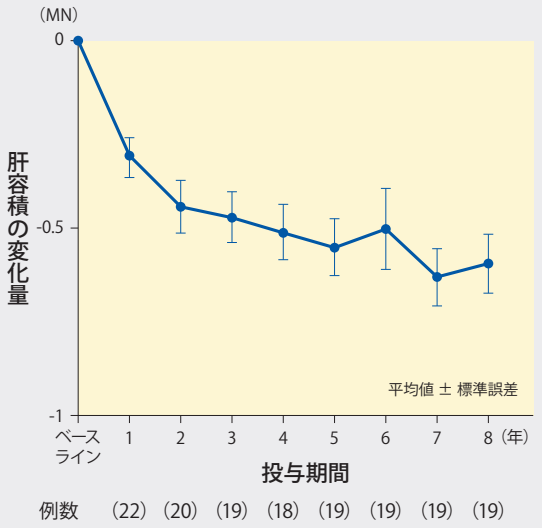
●8年時点までの血小板数の変化量（平均値）の推移



●8年時点までの脾容積の変化量（平均値）の推移



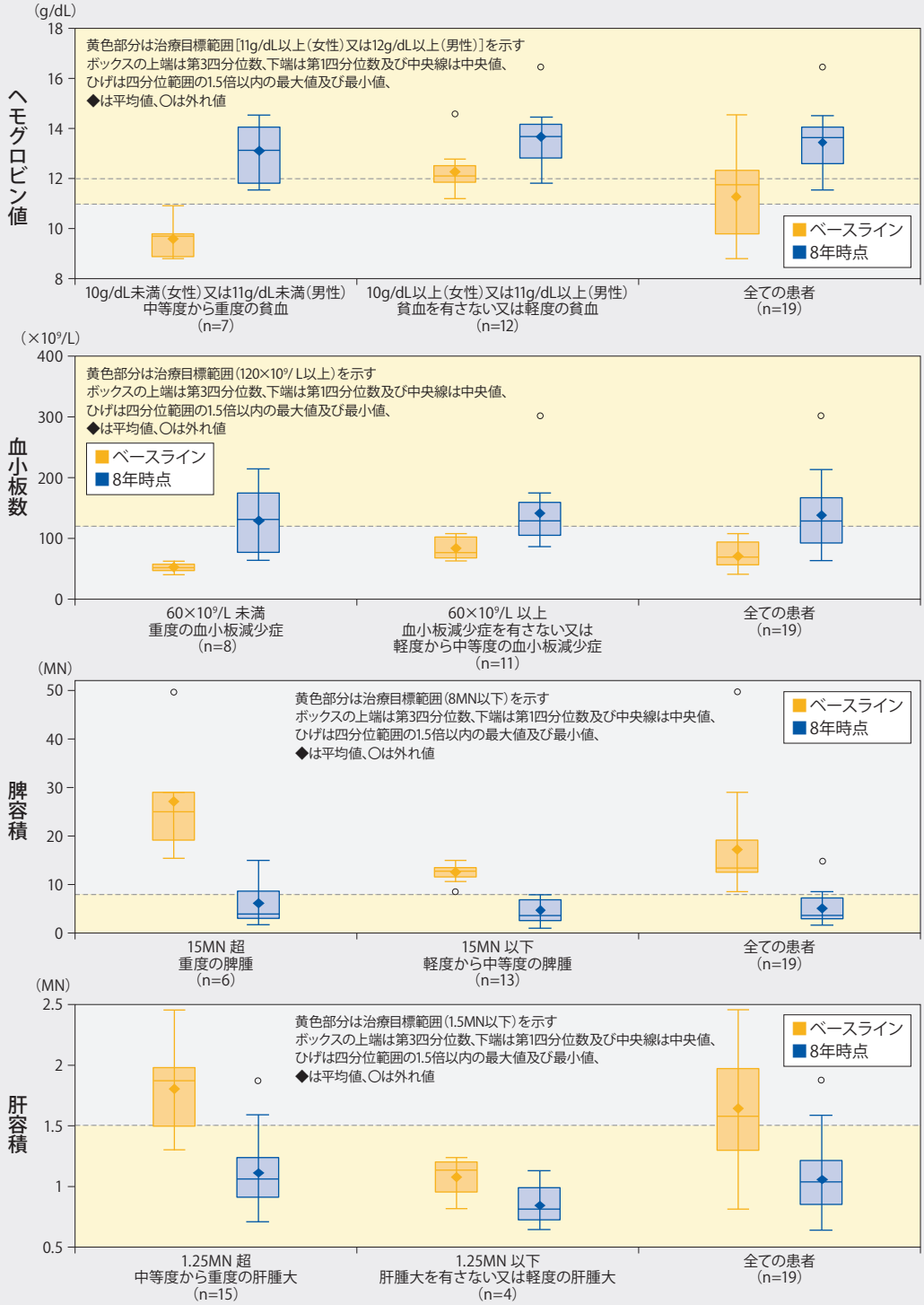
●8年時点までの肝容積の変化量（平均値）の推移



重症度別のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積（長期投与の有効性評価項目）[サブグループ解析]

ベースラインから8年時点のヘモグロビン値の変化量（平均値）は中等度から重度の貧血を有していた患者で3.5g/dL、貧血を有さない又は軽度の患者で1.4g/dLであった。ベースラインから8年時点の血小板数の変化率（平均値）は重度の血小板減少症を有していた患者で+164%、血小板減少症を有さない又は軽度から中等度の患者で+75%であった。ベースラインから8年時点の脾容積の変化率（平均値）は重度の脾腫を有していた患者で-80%、軽度から中等度の患者で-63%であった。ベースラインから8年時点の肝容積の変化率（平均値）は中等度から重度の肝腫大を有していた患者で-37%、肝腫大を有さない又は軽度の患者で-22%であった。

●ベースライン及び8年時点の重症度別のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積

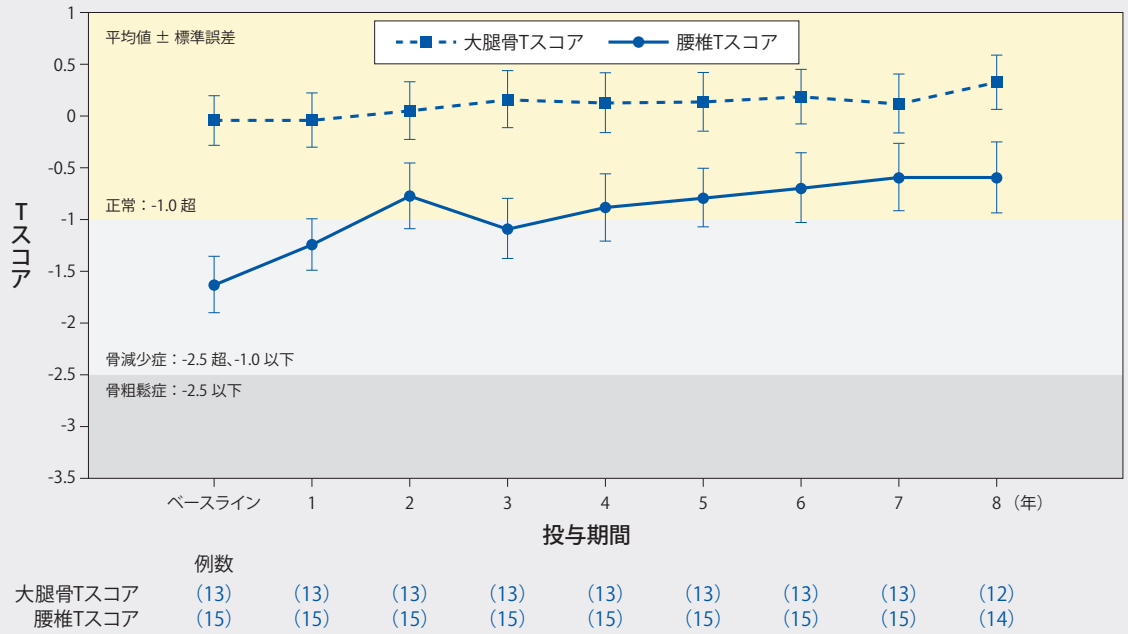


海外第Ⅱ相臨床試験 （GZGD00304試験）

8年時点までの骨密度の変化（長期投与の有効性評価項目）

大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコアのベースラインから8年時点の変化量(平均値)はそれぞれ+0.21及び+0.96であった。

●8年時点までの大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコア(平均値)の推移

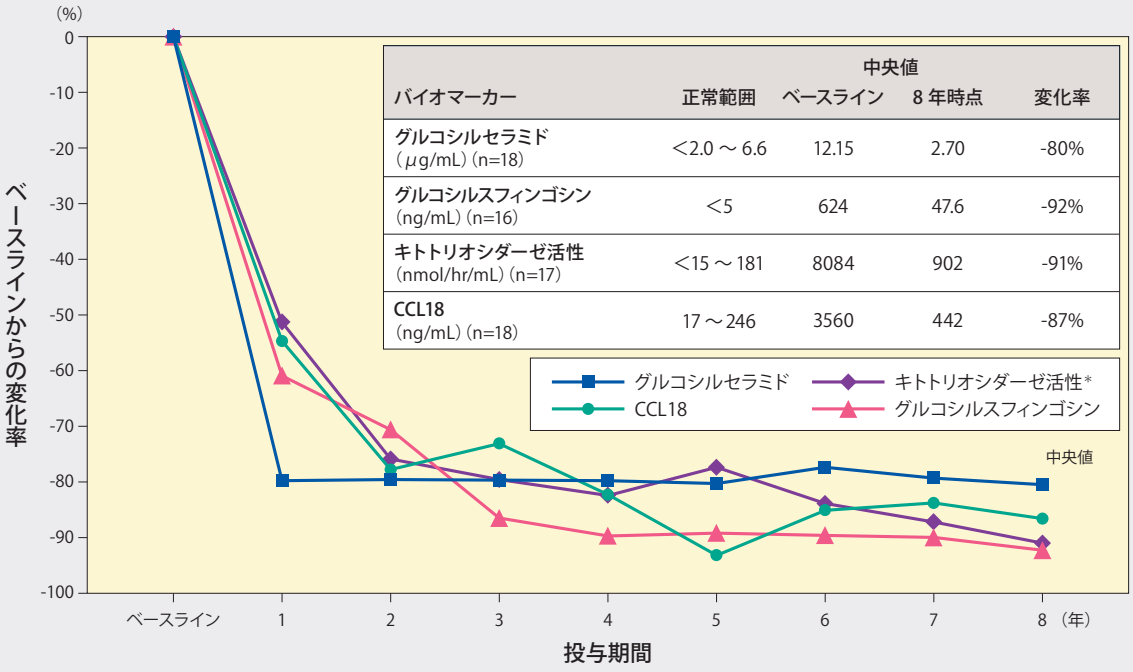


例数									
大腿骨Tスコア	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(12)
腰椎Tスコア	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(14)

8年時点までのバイオマーカーの変化（長期投与の有効性評価項目）

ベースラインから8年時点のグルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、キトトリオシダーゼ活性及びCCL18の変化率(中央値)はそれぞれ-80%、-92%、-91%及び-87%であった。

●8年時点までのバイオマーカーの変化率(中央値)の推移



バイオマーカー	正常範囲	中央値 ベースライン	中央値 8年時点	変化率
グルコシルセラミド (μg/mL) (n=18)	<2.0 ～ 6.6	12.15	2.70	-80%
グルコシルスフィンゴシン (ng/mL) (n=16)	<5	624	47.6	-92%
キトトリオシダーゼ活性 (nmol/hr/mL) (n=17)	<15 ～ 181	8084	902	-91%
CCL18 (ng/mL) (n=18)	17 ～ 246	3560	442	-87%

例数								
	(24-25)	(20-21)	(15-19)	(17-19)	(17-18)	(16-18)	(17-18)	(16-18)	(16-18)

＊CHIT（キトトリオシダーゼ）1遺伝子においてホモ型のnull mutationが認められた2例は除外した

CCL：ケモカインリガンド

主要解析期間における安全性

52週時点までに有害事象は88.5% (23/26例) に認められ、主な有害事象はウイルス感染が6例(23.1%)、上気道感染及び尿路感染が各4例(15.4%)であった。重篤な有害事象は3例(心室性頻脈が1例、自然流産及び妊娠時の母体の曝露が1例、並びに妊娠時の母体の曝露が1例)、投与中止に至った有害事象は3例(心室性頻脈が2例、並びに骨壊死が1例)が報告された。死亡例は報告されなかった。

52週時点までに副作用は30.8% (8/26例) に認められ、主な副作用は腹痛、下痢及び神経伝導検査異常が各2例(7.7%)であった。重篤な副作用は1例(心室性頻脈が1例)、投与中止に至った副作用は1例(心室性頻脈が1例)が報告された。

長期投与期間における安全性

8年時点までに有害事象は100% (26/26例) に認められ、主な有害事象の記載はなかった。52週時点から8年時点までに重篤な有害事象は2例(卵巣嚢腫破裂が1例、並びに鼠径ヘルニア及び胆嚢炎が1例)が報告された。52週時点から8年時点までに投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

8年時点までに副作用は38.5% (10/26例) に認められ、主な副作用は腹痛、下痢及び神経伝導検査異常が各2例(7.7%)であった。52週時点から8年時点までに重篤な副作用は報告されなかった。

臨床成績

本試験(ENCORE試験)の臨床成績には国内未承認用量(低用量及び高用量)の症例が含まれていますが、承認時評価資料であるため情報を記載しています。

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02607、ENCORE試験)

[酵素補充療法から切り替えたゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02607、ENCORE試験:海外データ)[8-10]

8) 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(承認時評価資料)
9) Cox TM, et al.: Lancet 385(9985): 2355-2362, 2015 本論文の著者のうち3名はGenzyme社(現Sanofi社)の社員である。
10) Cox TM, et al.: Blood 129(17): 2375-2383, 2017 本論文の著者のうち4名はGenzyme社(現Sanofi社)の社員である。

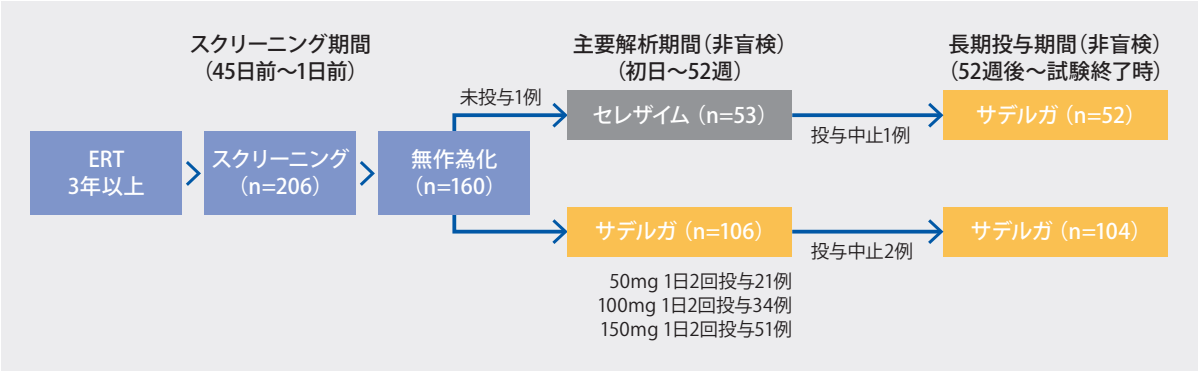
目的: ERTの治療目標を達成したゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを52週間投与したときの有効性及び安全性をセレザイム(一般名:イミグルセラーゼ)と比較検討した。また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。

対象: ERTを3年以上受けたゴーシェ病Ⅰ型患者159例

方法: 主要解析期間では、患者をサデルガ群又はセレザイム群に2:1で無作為化した。サデルガ群に対し初日～4週にサデルガ50mgを1日2回、4週後～8週に50又は100mg※1を1日2回、その後は52週まで50、100又は150mg※2を1日2回投与した。また、セレザイム群に対し組み入れ前と同じ用量のセレザイムを52週まで隔週1回点滴静脈内投与した。

長期投与期間では、全ての患者に対しサデルガを投与した。サデルガ群は主要解析期間の用法及び用量を継続した。また、セレザイム群に対し52週後～56週にサデルガ50mgを1日2回、56週後～60週に50又は100mg※3を1日2回、その後は50、100又は150mg※4を1日2回投与した。

※1 2週のGenz-99067(エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基)の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。
※2 6週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。
※3 54週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。
※4 58週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。



有効性評価項目:

＜主要評価項目＞

52週時点の安定性の維持(ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目)[検証的な解析項目]

FDA推奨有効性評価項目:ベースラインから52週時点の脾容積の変化率

＜副次評価項目＞

ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨密度(腰椎Tスコアなど)の変化

＜三次評価項目＞

総骨髄負荷(BMB:Bone Marrow Burden)スコアの変化など

＜長期投与の有効性評価項目＞

以下項目について、4年時点までの各年次(1～4年)評価:

ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積、骨密度(腰椎Zスコア、大腿骨Zスコアなど)、安定性の維持、バイオマーカー(キトトリオシダーゼ活性、グルコシルセラミド、GM3ガングリオシド[GM3]、セラミド、スフィンゴミエリン、マクロファージ炎症性タンパク質1-β[MIP-1β]など)など

6. 用法及び用量(抜粋)
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。

安全性評価項目：

有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）など

解析計画：

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は治験実施計画書に適合した集団（PPS：Per Protocol Set）を対象に解析した。PPSは、治験薬（サデルガ又はセレザイム）を1回以上投与された患者集団（FAS：Full Analysis Set）のうち主要解析期間に80%以上の服薬率を示し、統計解析計画書（SAP）に定義した有効性の評価の妨げとなる重大な逸脱が認められず、ゴーシェ病以外の医学的に確定された病因による血液学的検査値の低下を示さなかった患者集団とした。

主要評価項目である52週時点の安定性の維持は達成した患者の割合及びその割合の正確な95%CIを投与群別に算出した。また、群間差を95%CIとともに算出し、95%CIの下限値が-25%の非劣性マージン内であればサデルガ投与はセレザイム投与に対して非劣性であることとした。なお、構成する各項目（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）について、安定性の維持を達成した患者の割合及びその正確な95%CIを投与群別に要約した。また、FDA推奨有効性評価項目は群間差を両側95%CIとともに算出し、95%CIの上限値が15%の非劣性マージン内であればサデルガ投与はセレザイム投与に対して非劣性であることとした。

副次評価項目及び三次評価項目は記述統計量を投与群別に適宜要約した。また、副次評価項目は投与群、ベースライン値及び無作為化の層別因子（試験開始前のERT用量）を共変量としたANCOVAを用いて解析した。なお、変化率を解析した評価項目には自然対数の差を用いた。統計検定は有意水準5%で実施した。

長期の有効性評価項目は、試験集団全体及び4年間のデータを有する患者サブセットについて、平均値と95%CIをベースライン及び1～4年の各時点で算出し、反復測定混合モデルを用いて長期投与期間中の線形トレンドを評価した。予測変数には、各パラメータに対応するベースライン値及びサデルガの投与期間を含めた。また、当該モデルから推定された各時点の最小二乗平均値及びベースラインからの変化量について、95%CI及び名目上のp値を算出した。安定性の達成については、パラメータ別及び各年次別に集計した。目標を達成した患者の割合及び二項分布に基づく95%CIを、各来院時における当該パラメータの測定値を有する患者数に基づいて算出した。

安全性は安全性解析対象集団（FASに相当）を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを投与群別に要約した。

患者背景（PPS）：

	サデルガ群 (n=99)	セレザイム群 (n=47)
性別　男性	43(43)	21(45)
女性	56(57)	26(55)
人種　白人	91(92)	45(96)
アジア人	1(1)	0
その他	1(1)	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6(6)	2(4)
ユダヤ人	25(25)	13(28)
年齢※	37.2歳 [18.1～69.3歳]	38.6歳 [18.2～66.2歳]

	サデルガ群 (n=99)	セレザイム群 (n=47)
CYP2D6表現型		
PM	4(4)	2(4)
IM	10(10)	8(17)
EM	79(80)	33(70)
URM	4(4)	1(2)
不明	2(2)	2(4)

例数(%)
※ 平均値[範囲]

PPS：治験実施計画書に適合した集団
PM：Poor Metabolizer
IM：Intermediate Metabolizer
EM：Extensive Metabolizer
URM：Ultra Rapid Metabolizer

52週時点の安定性の維持（主要評価項目、検証的な解析結果）及び脾容積の変化率（主要評価項目）

52週時点の安定性の維持（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目）を達成した※患者の割合はサデルガ群で83.8%（83/99例）、セレザイム群で93.6%（44/47例）であった。群間差の両側95%CIの下限値（-18.6%）は事前に規定した非劣性マージン-25%の範囲内であり、サデルガはセレザイムに対して非劣性であることが検証された。

52週時点で複合評価項目を構成する各項目について安定性の維持を達成した※患者の割合は、サデルガ群及びセレザイム群でそれぞれヘモグロビン値は94.9%（94/99例）及び100%（47/47例）、血小板数は92.9%（92/99例）及び100%（47/47例）、脾容積は94.4%（67/71例）及び100%（39/39例）、肝容積は96.0%（95/99例）及び93.6%（44/47例）であった。また、FDA推奨有効性評価項目である52週時点の脾容積の変化率について、群間差の両側95%CIの上限値（2.62%）は事前規定した非劣性マージン15%の範囲内であった。

※ 以下の4項目全て（複合評価項目）を満たした場合、安定性の維持を達成したこととした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。

・ヘモグロビン値：ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
・血小板数：ベースライン値からの低下が25%以下
・脾容積：ベースライン値からの増加が25%以下
・肝容積：ベースライン値からの増加が20%以下

海外第Ⅲ相臨床試験　(GZGD02607、ENCORE試験)

52週時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化 (副次評価項目)

ベースラインから52週時点のヘモグロビン値の変化量ではサデルガ群とセレザイム群の間で差が認められた(p=0.0253　名目上のp値、ANCOVA)。一方、血小板数、脾容積及び肝容積の変化率では両投与群の間で有意差は認められなかった(いずれもp＞0.05　名目上のp値、ANCOVA)。

●ベースラインから52週時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化量又は変化率(最小二乗平均値)

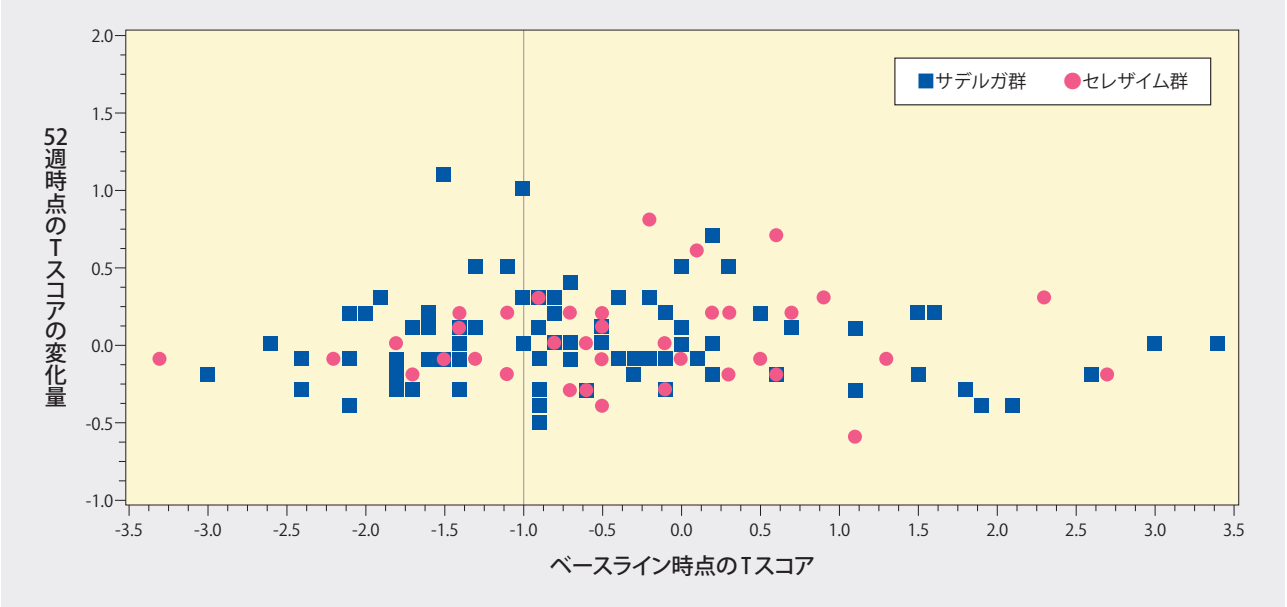
評価項目	サデルガ群	セレザイム群	群間差	群間差95%CI	名目上のp値
ヘモグロビン値					
ベースライン値(g/dL)	13.592(1.2467) n=98	13.797(1.2234) n=47	–	–	–
ベースラインから52週時点の変化量(g/dL)	-0.22(0.07) n=98	0.05(0.10) n=47	-0.28(0.12)	-0.52, -0.03	0.0253
血小板数					
ベースライン値(×10^9/L)	206.750 (80.7371) n=98	192.298 (57.3367) n=47	–	–	–
ベースラインから52週時点の変化率(%)	3.93(1.71) n=98	2.63(2.47) n=47	1.30(3.01)	-4.65, 7.24	0.6674
脾容積					
ベースライン値(MN)	3.227(1.3692) n=70	2.625(1.0763) n=39	–	–	–
ベースラインから52週時点の変化率(%)	-5.96(1.59) n=70	-3.21(2.15) n=39	-2.75(2.71)	-8.12, 2.62	0.3118
肝容積					
ベースライン値(MN)	0.948(0.1911) n=98	0.911(0.1622) n=47	–	–	–
ベースラインから52週時点の変化率(%)	1.99(0.94) n=98	3.13(1.36) n=47	-1.14(1.66)	-4.42, 2.15	0.4941

ベースライン値：平均値(標準偏差)、ベースラインから52週時点の変化量又は変化率：最小二乗平均値(標準誤差)
ANCOVA[共変量：投与群、ベースライン値及び無作為化の層別因子(試験開始前のERT用量)]
MN：正常値に対する倍数

骨密度の変化量 (副次評価項目)

サデルガ群及びセレザイム群のベースライン時点の腰椎Tスコア及び52週時点の変化量は以下の通りであった。

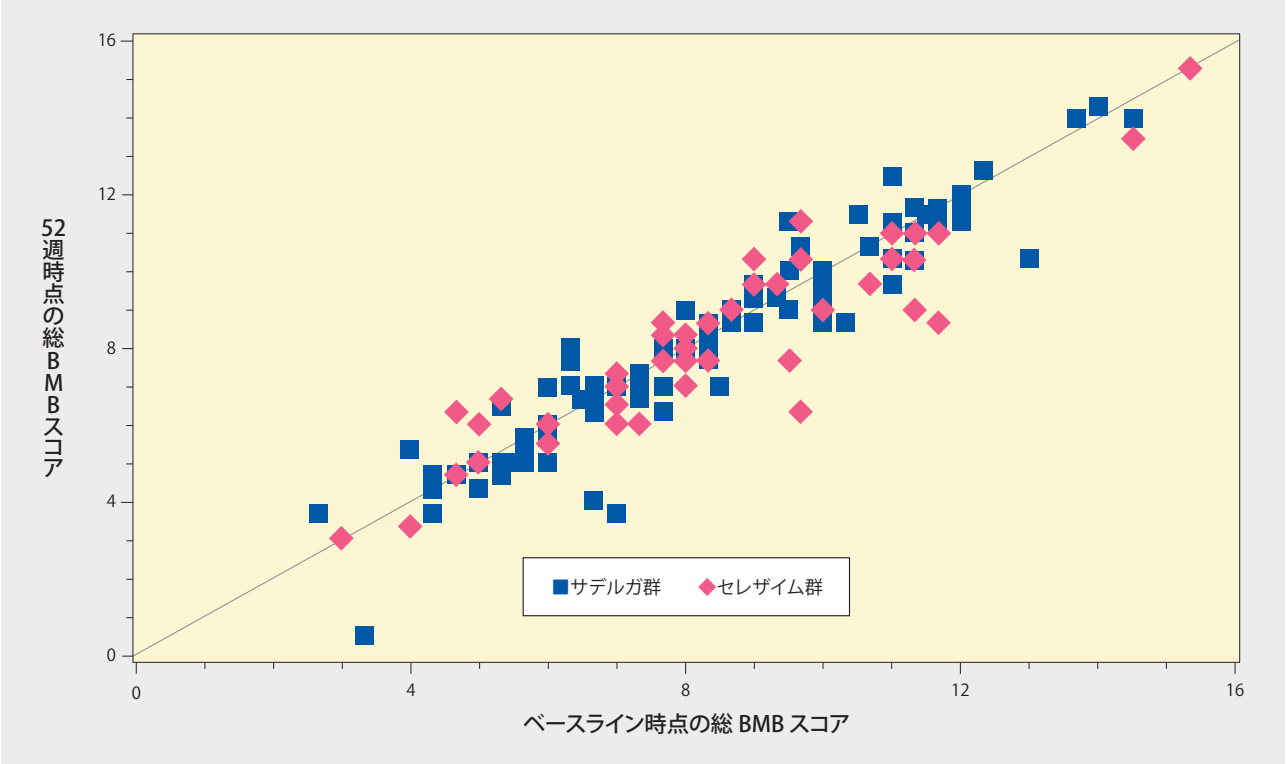
●ベースライン時点の腰椎Tスコア及び52週時点の変化量



総BMBスコアの変化（三次評価項目）

ベースライン時点の総BMBスコア（平均値）はサデルガ群で8.25、セレザイム群で8.28であった。ベースライン時点から52週時点の変化量（平均値）はサデルガ群で-0.14、セレザイム群で-0.23であった。

●ベースライン及び52週時点の総骨髄負荷（BMB）スコア分布

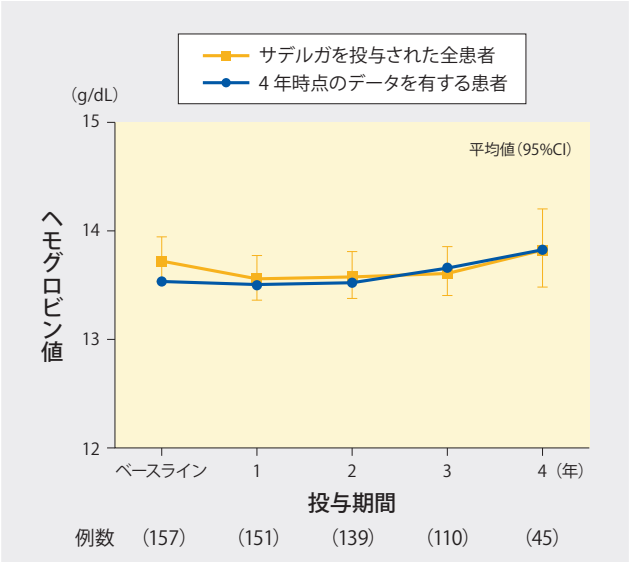


BMB：骨髄負荷

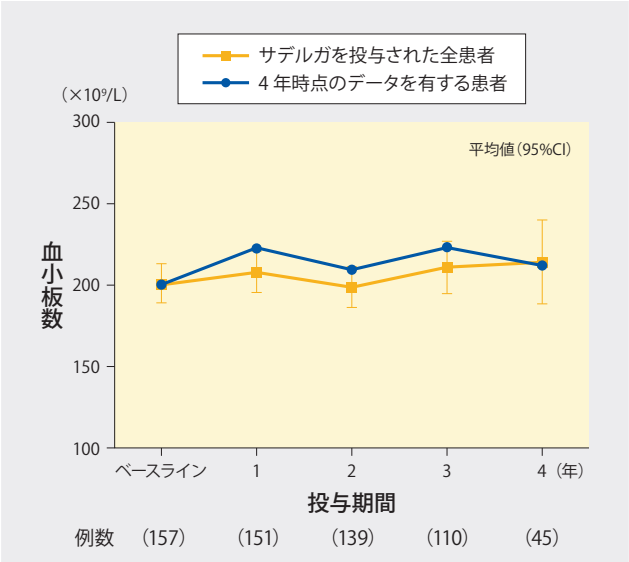
4年時点までの血液学的、臓器及び骨パラメータの変化（長期投与の有効性評価項目）

サデルガを投与された全患者において、ベースラインから4年時点のヘモグロビン値の変化量［最小二乗平均値（95%CI）］は、+0.23（-0.02, +0.49）g/dLであった（p=0.07　名目上のp値、反復測定混合モデル※）。
また、ベースラインから4年時点の血小板数の変化量［最小二乗平均値（95%CI）］は、+9.57（-2.60, +21.74）×10^9/Lであった（p=0.12　名目上のp値、反復測定混合モデル※）。

●4年時点までのヘモグロビン値の推移（平均値）



●4年時点までの血小板数の推移（平均値）

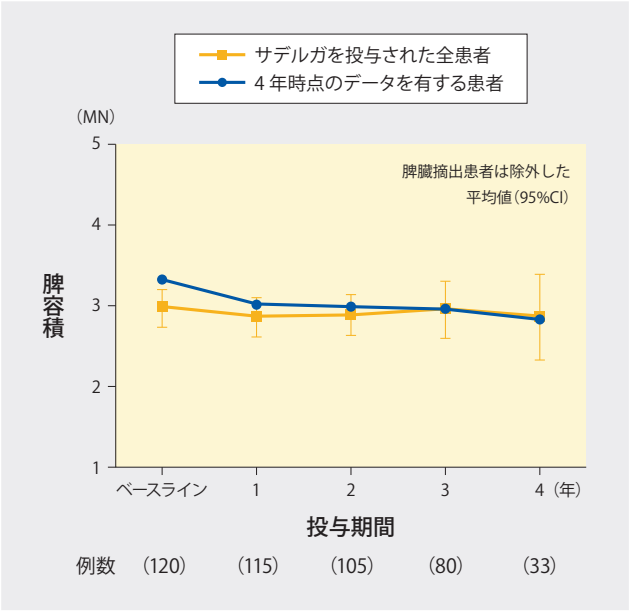


※ベースライン値及びサデルガの投与期間を予測変数に含めた。

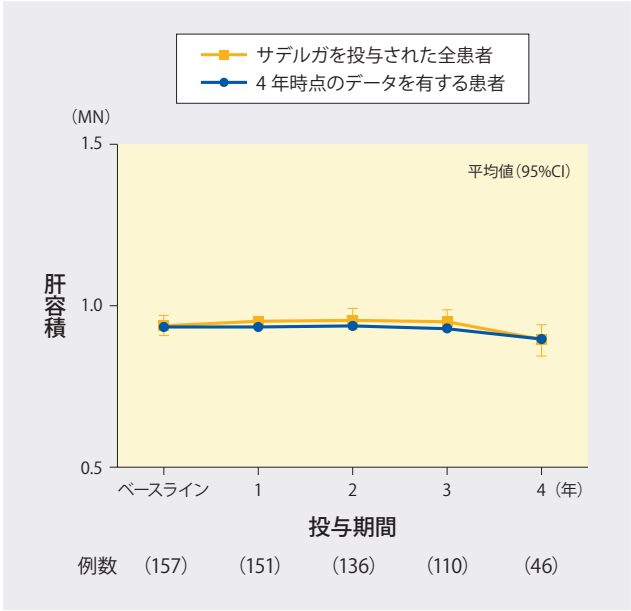
海外第Ⅲ相臨床試験　(GZGD02607、ENCORE試験)

サデルガを投与された全患者において、ベースラインから4年時点の脾容積(MN)の変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、-0.39(-0.55, -0.22)であった(p＜0.0001　名目上のp値、反復測定混合モデル※)。
また、ベースラインから4年時点の肝容積(MN)の変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、-0.03 (-0.06, -0.004)であった(p=0.03　名目上のp値、反復測定混合モデル※)。

●4年時点までの脾容積の推移(平均値)



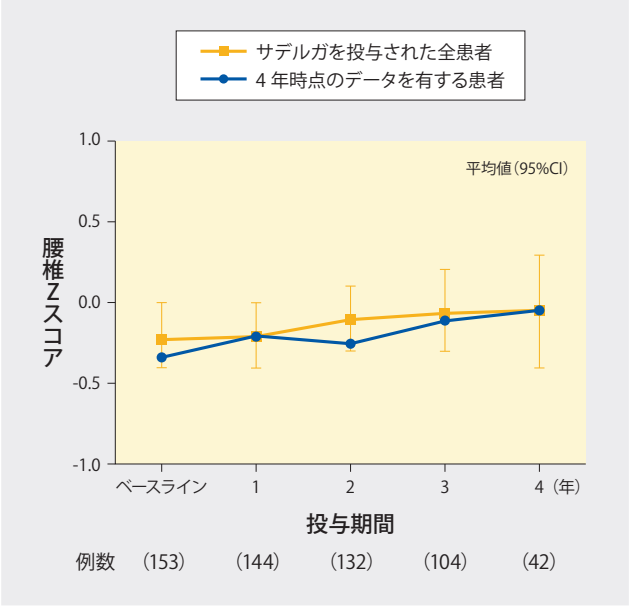
●4年時点までの肝容積の推移(平均値)



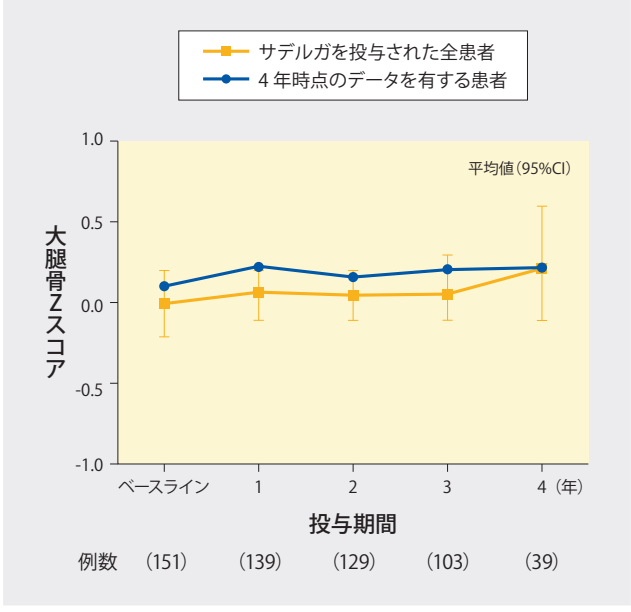
MN：正常値に対する倍数

サデルガを投与された全患者において、ベースラインから4年時点の腰椎Zスコアの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、+0.29(+0.20, +0.38)であった(p＜0.0001　名目上のp値、反復測定混合モデル※)。
また、ベースラインから4年時点の大腿骨Zスコアの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、+0.05 (-0.015, +0.111)であった(p=0.13　名目上のp値、反復測定混合モデル※)。

●4年時点までの腰椎Zスコアの推移(平均値)



●4年時点までの大腿骨Zスコアの推移(平均値)

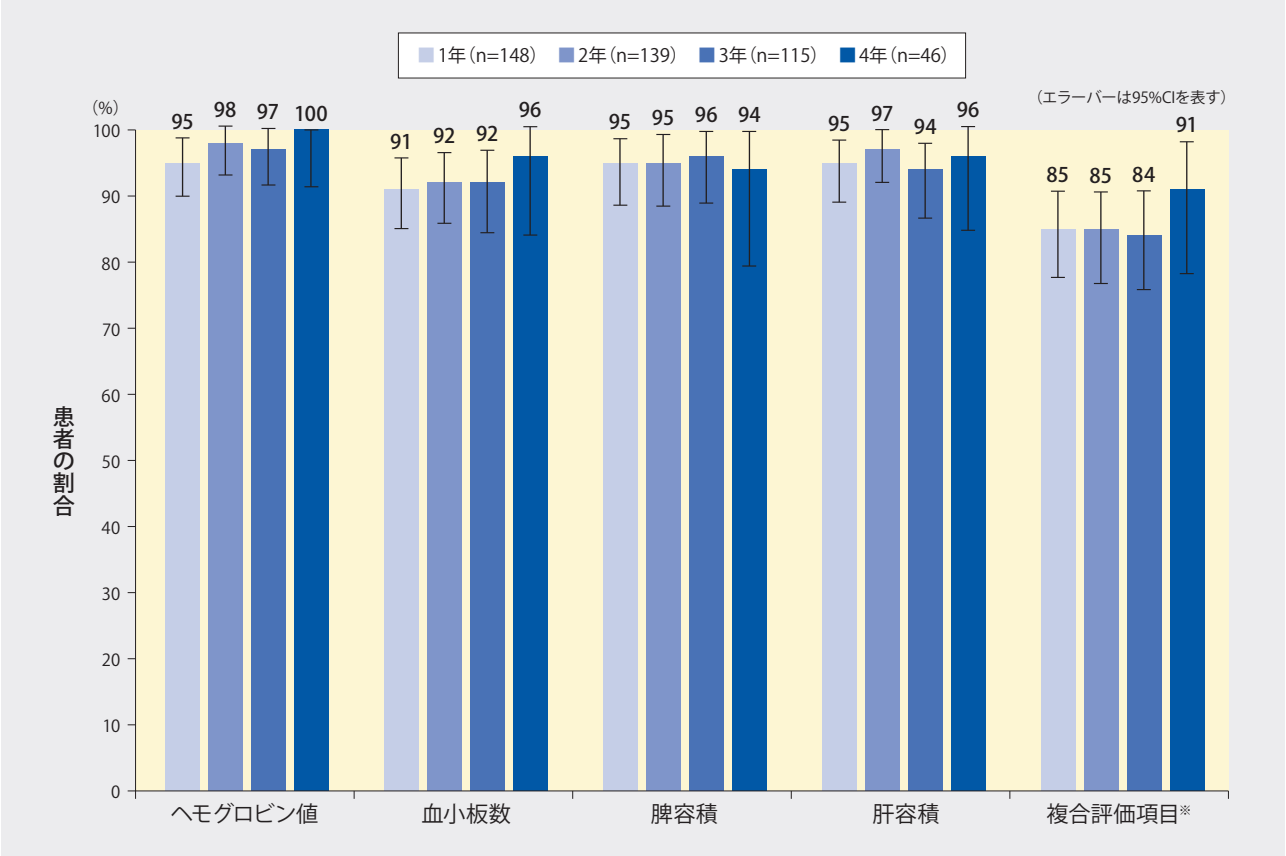


※ベースライン値及びサデルガの投与期間を予測変数に含めた。

4年時点までの安定性の維持（長期投与の有効性評価項目）

安定性の維持（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目）を達成した※患者の割合は1年時点で85.1%（126/148例）、4年時点で91.3%（42/46例）であった。

●4年時点までの安定性の維持



※ 以下の4項目全て（複合評価項目）を満たした場合、安定性の維持を達成したこととした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。

・ヘモグロビン値：ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
・血小板数：ベースライン値からの低下が25%以下
・脾容積：ベースライン値からの増加が25%以下
・肝容積：ベースライン値からの増加が20%以下

海外第Ⅲ相臨床試験 （GZGD02607、ENCORE試験）

4年時点までのバイオマーカーの変化（長期投与の有効性評価項目）

●4年時点までのバイオマーカーの変化（中央値）

	正常範囲	中央値		
		ベースライン時点	4年時点	変化率
キトトリオシダーゼ活性（nmol/hr/mL）	4～120	605（n=99）	363（n=30）	-63%（n=26）
グルコシルセラミド（μg/mL）	≦2.0～6.6	5.10（n=155）	2.00（n=42）	-60.36%（n=42）
GM3（μg/mL）	5～21	13.0（n=136）	6.0（n=43）	-55.6%（n=29）
セラミド（mg/L）	1.8～6.5	3.90（n=154）	3.80（n=43）	-13.33%（n=43）
スフィンゴミエリン（μg/mL）	＜200～703	318.0（n=154）	434.0（n=43）	+41.8%（n=43）
MIP-1β（pg/mL）	27.3～77.2	51.65（n=152）	55.30（n=38）	-31.45%（n=38）

GM3：GM3ガングリオシド　MIP-1β：マクロファージ炎症性タンパク質1-β

主要解析期間における安全性

52週時点までに有害事象はサデルガ群で91.5%（97/106例）、セレザイム群で79.2%（42/53例）に認められた。主な有害事象はサデルガ群で関節痛が16例（15.1%）、疲労が15例（14.2%）、頭痛が14例（13.2%）、下痢、悪心及び背部痛が各13例（12.3%）であり、セレザイム群で関節痛が9例（17.0%）であった。重篤な有害事象はサデルガ群で11例（失神が2例など）、投与中止に至った有害事象はサデルガ群で2例（心筋梗塞が1例、及び動悸が1例）、セレザイム群で1例（精神病性障害が1例）が報告された。死亡例は報告されなかった。

52週時点までに副作用はサデルガ群で37.7%（40/106例）、セレザイム群で11.3%（6/53例）に認められた。主な副作用はサデルガ群で下痢が5例（4.7%）、頭痛、疲労及び関節痛が各4例（3.8%）であり、セレザイム群で血中コレステロール増加が2例（3.8%）であった。重篤な副作用はサデルガ群で1例（肝の悪性新生物が1例）、投与中止に至った副作用はサデルガ群で1例（動悸が1例）が報告された。

長期投与期間における安全性

4年時点までに有害事象は93.6%（147/157例）に認められ、主な有害事象の記載はなかった。重篤な有害事象は27例（事象名の記載はなかった）、投与中止に至った有害事象は12例（事象名の記載はなかった）が報告された。死亡例は報告されなかった。

4年時点までに副作用は53.5%（84/157例）に認められ、主な副作用は上腹部痛が11例（7.0%）、関節痛及び消化不良が各9例（5.7%）、疲労、胃炎、下痢及び神経伝導検査異常が各8例（5.1%）であった。重篤な副作用は2例（末梢神経障害が1例、及び腸閉塞が1例）、投与中止に至った副作用は4例（動悸が1例、嗜眠及び剥脱性皮膚炎が1例、上腹部痛が1例、並びに回転性めまいが1例）が報告された。

本試験（EDGE試験）の臨床成績には国内未承認用量（低用量及び高用量）の症例が含まれていますが、承認時評価資料であるため情報を記載しています。

国際共同第Ⅲ相臨床試験　（GZGD03109、EDGE試験）

［日本人を含む酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした試験］

国際共同第Ⅲ相臨床試験（GZGD03109、EDGE試験）[11,12]

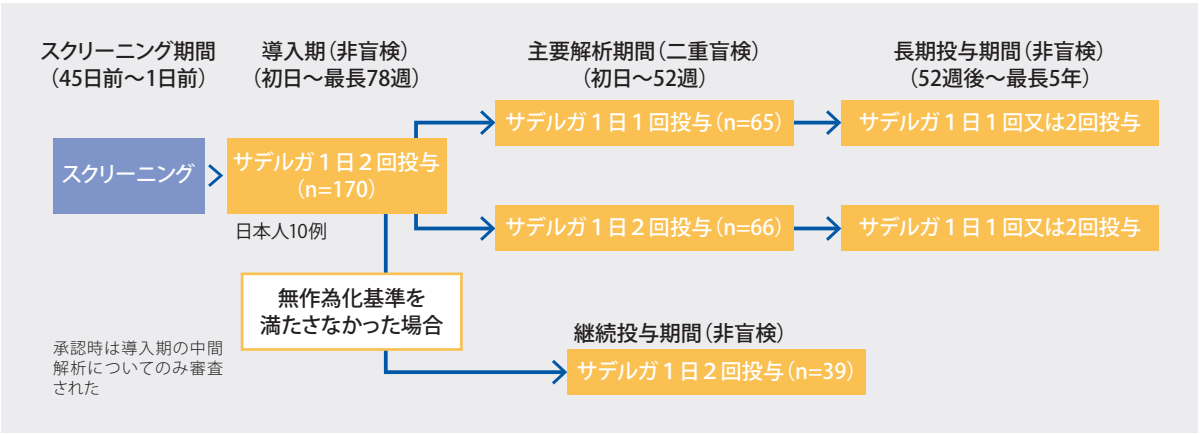
11）社内資料：酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病Ⅰ型患者における国際共同治験（承認時評価資料）
12）Charrow J, et al.: Mol Genet Metab 123(3): 347-356, 2018 本論文の著者のうち4名はGenzyme社（現Sanofi社）の社員である。

目的：サデルガ1日2回投与に臨床的な安定性を示したゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを1日1回又は1日2回投与し、有効性及び安全性を比較検討した。

対象：＜導入期＞
ゴーシェ病Ⅰ型患者170例（18～75歳；日本人患者10例を含む）
＜主要解析期間＞
導入期に臨床的な安定性を示したゴーシェ病Ⅰ型患者131例

方法：導入期では、全ての患者に対し初日～4週にサデルガ50mgを1日2回（日本人患者に対しては初日に50mgを単回、2日～4週に50mgを1日2回）投与した。その後は26、52又は78週まで50又は100mg[※1,2]を1日2回投与した。
導入期26、52又は78週時点において無作為化基準を満たした患者は主要解析期間へと移行した。なお、無作為化基準を満たさなかった患者は非盲検の継続投与期間へと移行した。
主要解析期間では、患者をサデルガ1日1回投与群又は1日2回投与群に1：1で無作為化した。いずれの投与群に対しても導入期と同一の1日量を52週間投与した。
長期投与期間では、主要解析期間52週時点において安定性を維持した患者に対し同一の1日量を1日1回、安定性を維持しなかった患者に対し同一の1日量を1日2回投与した。

※1 4～8週は、2週のGenz-99067（エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基）の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。ただし、ピーク値が50ng/mL以上の場合は、条件に応じて減量した。
※2 8週以降は、6週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを維持した。ただし、ピーク値が50ng/mL以上の場合は、条件に応じて減量した。また、治験実施計画書改訂3版より以前は150mgまで増量が可能とされていた。



有効性評価項目：
＜主要評価項目＞
導入期26、52又は78週時点の治療目標の達成、及び主要解析期間52週時点の安定性の維持（いずれもヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状に基づく複合評価項目）
＜副次評価項目＞
ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積、骨疾患評価（腰椎Tスコア、腰椎Zスコア及び総骨髄負荷［BMB：Bone Marrow Burden］スコアなど）、並びにゴーシェ病評価（可動性、骨クリーゼ及び骨痛）など

安全性評価項目：
有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）など

6. 用法及び用量（抜粋）
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。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 （GZGD03109、EDGE試験）

解析計画：

導入期（スクリーニング後～最長78週）の有効性は導入期投与集団を対象に解析した。導入期投与集団は、導入期に治験薬を1回以上投与された患者集団とした。また、主要解析期間（導入期後～52週）の有効性は治験実施計画書に適合した集団（PPS：Per Protocol Set）又は無作為化基準を満たした患者集団（ITT：Intention-To-Treat）を対象に解析した。PPSはITTのうち主要解析期間に80%以上の服薬率を示し、重大な逸脱が認められず、ベースライン及び52週時点で複合評価項目を構成する全ての項目を評価できる患者集団とした。なお、長期投与期間（52週後～最長5年）の有効性はITTを対象に解析した。

導入期の主要評価項目である26、52又は78週時点の治療目標を達成した患者の割合を、全体集団及び日本人集団について算出した。

主要解析期間の主要評価項目である52週時点の安定性の維持は達成した患者の割合及びその割合の正確な95%CIを投与群別及び1日量別に算出した。また、群間差を95%CIとともに算出し、95%CIの下限値が-15%の非劣性マージン内であればサデルガ1日1回投与は1日2回投与に対して非劣性であることとした。なお、構成する各項目（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状）について、安定性の維持を達成した患者の割合及びその正確な95%CIを投与群別に要約した。

副次評価項目は記述統計量を投与群別に適宜要約した。

安全性は安全性解析対象集団（導入期投与集団に相当）を対象に、有害事象、重篤な有害事象などを要約した。また、導入期の安全性は日本人集団についても要約した。

患者背景（PPS）：

	導入期投与集団 (n=170)	PPS	
		1日1回投与群 (n=56)	1日2回投与群 (n=59)
性別　男性 　　女性	89(52) 81(48)	30(54) 26(46)	36(61) 23(39)
人種　白人 　　黒人 　　アジア人	124(73) 7(4) 39(23)	42(75) 2(4) 12(21)	42(71) 2(3) 15(25)
試験組み入れ時の年齢※	37.4±15.0	39.6±15.8	36.5±14.5
CYP2D6表現型 PM IM EM URM 不明	 7(4) 23(14) 131(77) 3(2) 6(4)	 0 5(9) 50(89) 1(2) 0	 0 11(19) 46(78) 1(2) 1(2)

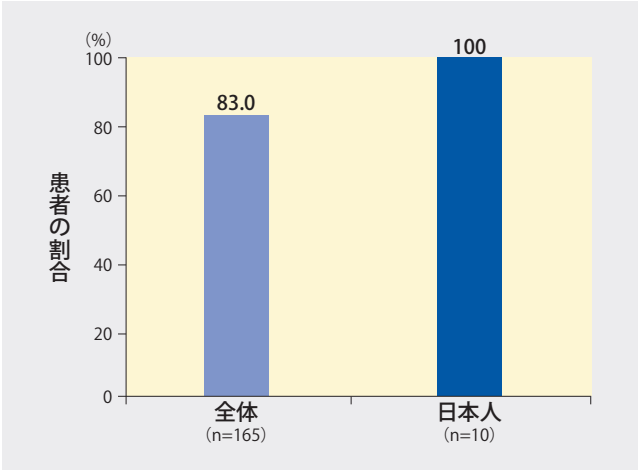
例数（%）
※ 平均値±標準偏差

PPS：治験実施計画書に適合した集団
PM：Poor Metabolizer
IM：Intermediate Metabolizer
EM：Extensive Metabolizer
URM：Ultra Rapid Metabolizer

導入期26、52又は78週時点の治療目標の達成（主要評価項目）

導入期26、52又は78週時点で治療目標を達成した※患者の割合（最終評価時点）は全体で83.0%（137/165例）であり、うち日本人は10例中10例であった。

●導入期26、52又は78週時点で治療目標を達成した※患者の割合



※ 以下の5項目全て（複合評価項目）を満たした場合、治療目標を達成したこととした。
- ヘモグロビン値：11g/dL以上（女性）／12g/dL以上（男性）
- 血小板数：100×10^9/L以上
- 脾容積：10MN以下
- 肝容積：1.5MN以下
- 骨症状：過去6ヵ月に骨クリーゼ1回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし

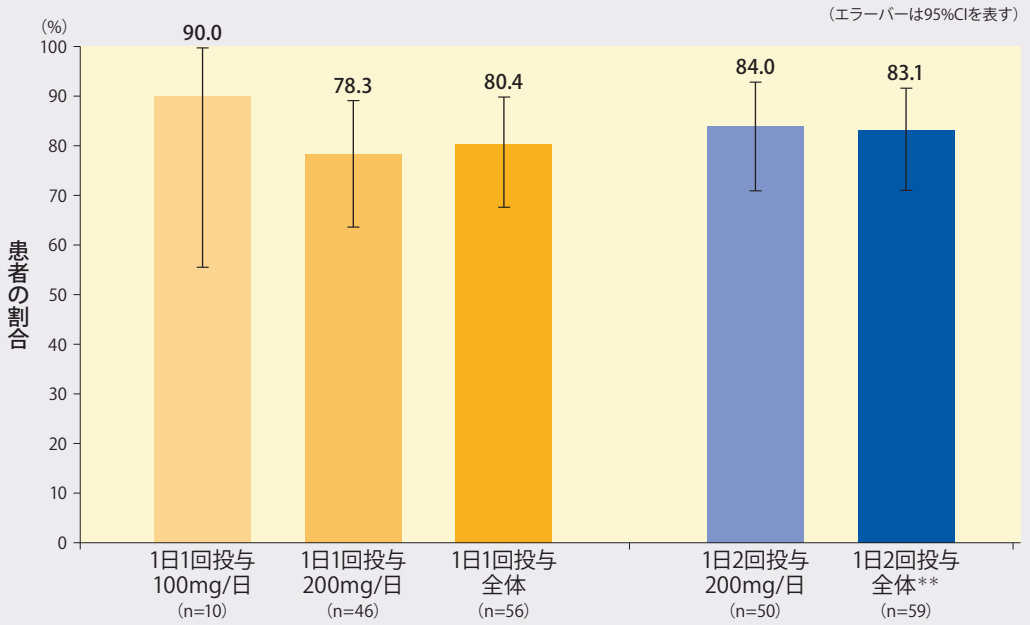
導入期におけるゴーシェ病評価（副次評価項目）

4例に臨床的に重要なベースラインからの骨痛の変化が報告され、3例がベースライン後に骨クリーゼを発現した。

主要解析期間における安定性の維持（主要評価項目）[サブグループ解析]

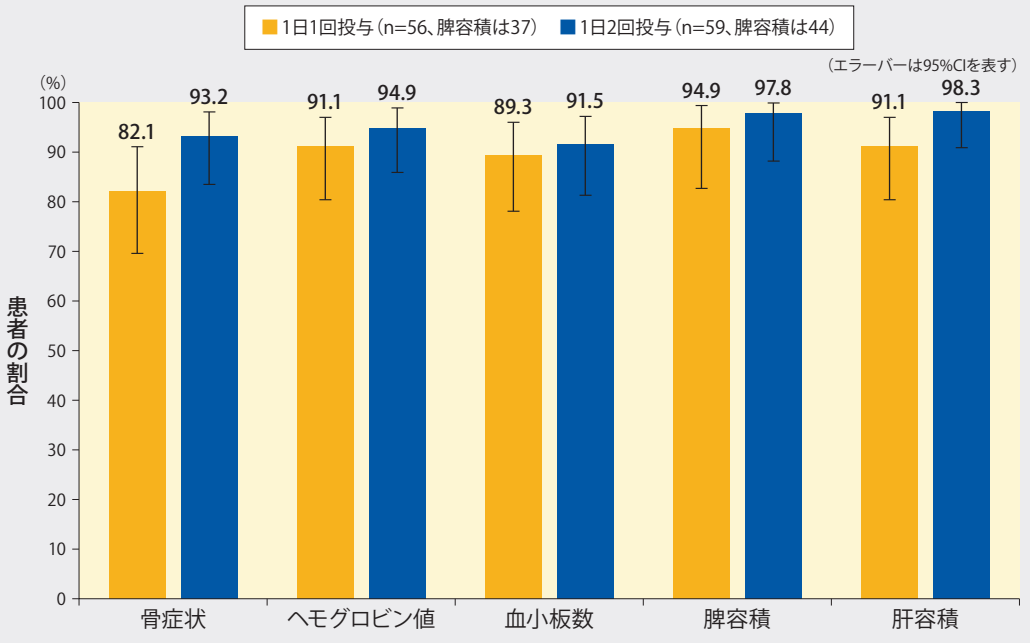
主要解析期間52週時点で安定性の維持を達成した※患者の割合は1日1回投与群で80.4%（45/56例）、1日2回投与群で83.1%（49/59例）であった。群間差の95%CIの下限値（-17.7%）は事前に規定した非劣性マージン-15%の範囲外であり、サデルガ1日1回投与は1日2回投与に対して非劣性であることが示されなかった。

●主要解析期間52週時点の安定性の維持（PPS）*



＊1日2回投与100mg/日群（n=9）において安定性の維持を達成した患者割合は7/9例　＊＊1日2回投与100mg/日群（n=9）と200mg/日群（n=50）との合計

●主要解析期間52週時点の複合評価項目を構成する各項目の安定性の維持（PPS）



PPS：治験実施計画書に適合した集団

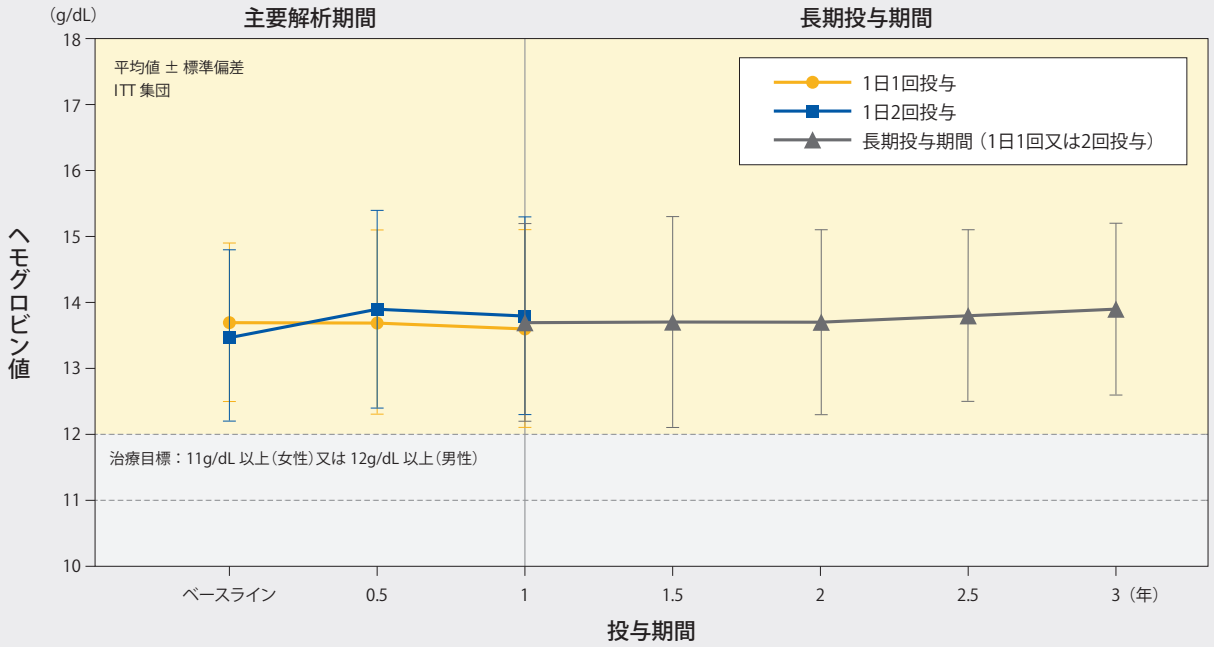
※ 以下の5項目全て（複合評価項目）を満たした場合、安定性の維持を達成したこととした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。

- ヘモグロビン値：ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
- 血小板数：ベースライン値からの低下が25%以下
- 脾容積：ベースライン値からの増加が25%以下
- 肝容積：ベースライン値からの増加が20%以下
- 骨症状：過去6ヵ月に骨クリーゼ1回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし

国際共同第Ⅲ相臨床試験　（GZGD03109、EDGE試験）

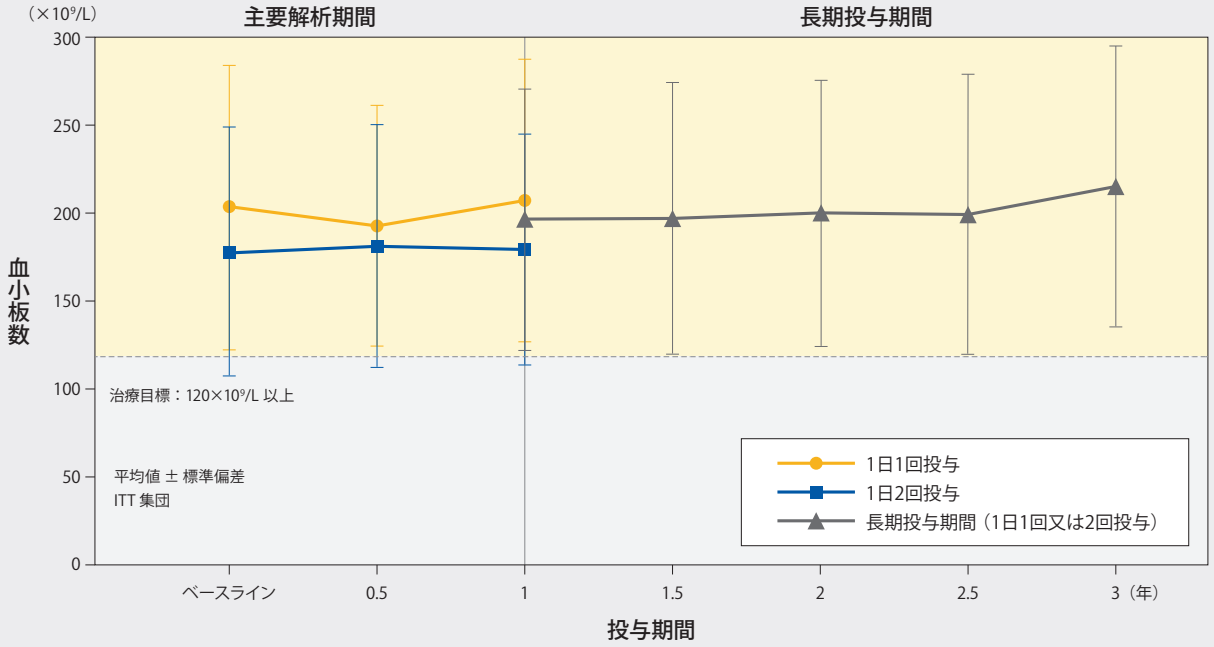
主要解析期間及び長期投与期間における血液学的及び臓器パラメータの変化（副次評価項目）

●主要解析期間及び長期投与期間におけるヘモグロビン値の推移（平均値）



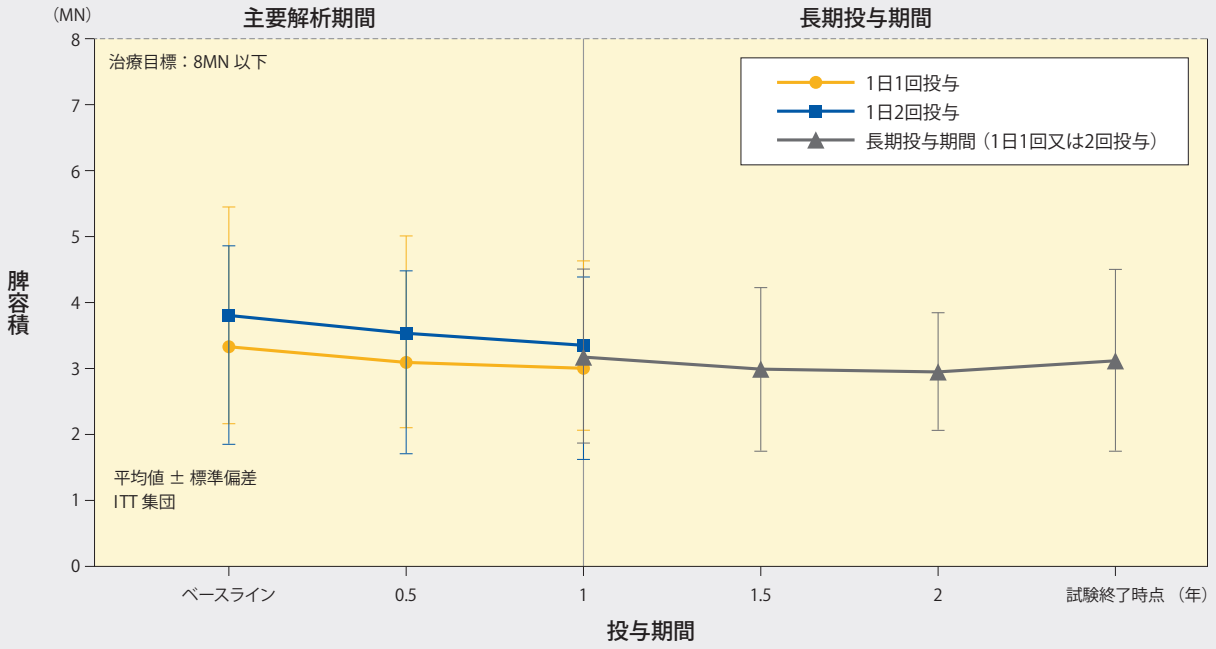
例数						
1日1回投与	(63)	(61)	(60)			
1日2回投与	(66)	(62)	(60)			
長期投与期間				(114)	(104)	(81)	(32)

●主要解析期間及び長期投与期間における血小板数の推移（平均値）



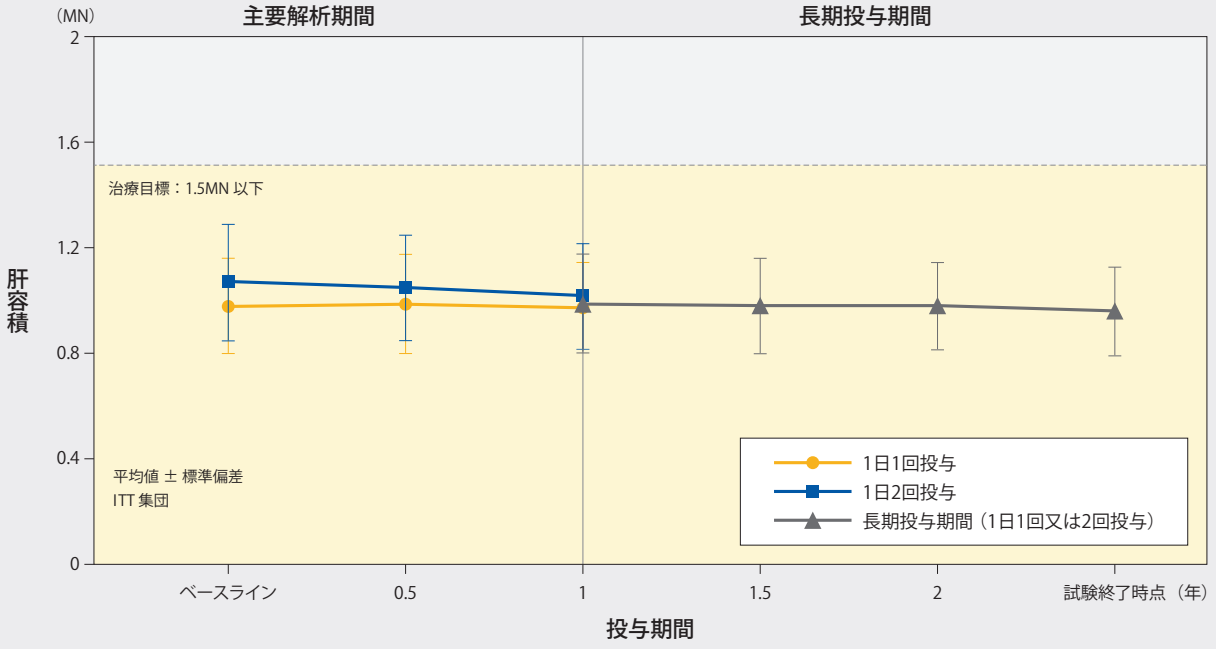
例数						
1日1回投与	(63)	(61)	(60)			
1日2回投与	(66)	(62)	(60)			
長期投与期間				(114)	(104)	(81)	(32)

●主要解析期間及び長期投与期間における脾容積の推移(平均値)



例数						
1日1回投与	(43)	(43)	(42)			
1日2回投与	(46)	(46)	(45)			
長期投与期間				(77)	(72)	(32)

●主要解析期間及び長期投与期間における肝容積の推移(平均値)



例数						
1日1回投与	(62)	(61)	(60)			
1日2回投与	(65)	(64)	(60)			
長期投与期間				(107)	(103)	(44)

国際共同第Ⅲ相臨床試験 （GZGD03109、EDGE試験）

主要解析期間及び長期投与期間における骨パラメータの変化（副次評価項目）

主要解析期間のベースライン及び52週時点の腰椎Ｔスコア（平均値）は1日1回投与群で-0.725及び-0.575、1日2回投与群で-0.824及び-0.730であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の腰椎Ｔスコア（平均値）はそれぞれ-0.674、-0.718及び-0.750であった。

主要解析期間のベースライン及び52週時点の腰椎Ｚスコア（平均値）は1日1回投与群で-0.511及び-0.344、1日2回投与群で-0.659及び-0.570であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の腰椎Ｚスコア（平均値）はそれぞれ-0.460、-0.512及び-0.385であった。

主要解析期間のベースライン及び52週時点の総BMBスコア（平均値）は1日1回投与群で8.366及び8.045、1日2回投与群で9.233及び8.690であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の総BMBスコア（平均値）はそれぞれ8.164、7.853及び8.059であった。

導入期における安全性

52週時点までに有害事象は全体で82.9%（141/170例）、日本人で80.0%（8/10例）に認められた。主な有害事象は全体で鼻咽頭炎が24例(14.1%)、頭痛が21例(12.4%)、浮動性めまいが20例(11.8%)であり、日本人で鼻咽頭炎、悪心、浮動性めまい及びアレルギー性鼻炎が各2例(20.0%)であった。重篤な有害事象は全体で12例(失神が3例など)、日本人で1例(失神が1例)が報告された。投与中止に至った有害事象は全体で2例(悪寒、頭痛、悪心、無力症及び貧血が1例、並びに勃起不全が1例)が報告された。死亡例は報告されなかった。

52週時点までに副作用は全体で37.1%（63/170例）、日本人で20.0%（2/10例）に認められた。主な副作用は全体で浮動性めまいが11例(6.5%)、頭痛が8例(4.7%)、便秘及び消化不良が各6例(3.5%)であった。重篤な副作用は全体で3例(失神が3例)、日本人で1例(失神が1例)が報告された。投与中止に至った副作用は全体で1例(頭痛、悪心及び貧血が1例)が報告された。

全ての投与期間（導入期、主要解析期間及び長期投与期間）における安全性

安全性解析対象集団の曝露期間(平均値±標準偏差)は3.3±1.1年であり、77.1%（131/170例）が3年超の曝露を受けた。また、68.8%（117/170例）がある時点で1日1回投与を受けており、その曝露期間(平均値±標準偏差)は2.0±0.8年であった。

有害事象は96.5%（164/170例）に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎が52例(30.6%)、頭痛が37例(21.8%)、関節痛が30例(17.6%)、背部痛及び浮動性めまいが各29例(17.1%)であった。

重篤な有害事象は40例、投与中止に至った有害事象は10例が報告された(いずれも事象名の記載はなかった)。死亡例は2例(外傷が2例)が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用は47.6%（81/170例）に認められ、主な副作用は浮動性めまいが13例(7.6%)、消化不良が11例(6.5%)、悪心及び頭痛が各10例(5.9%)であった。

重篤な副作用は4例(血管迷走神経性失神が2例、不整脈が1例、並びに失神及び筋力低下が1例)が報告された。投与中止に至った副作用は4例(悪心、頭痛及び貧血が1例、不整脈が1例、胃食道逆流症及び消化不良が1例、並びに血小板減少症が1例)が報告された。

本試験(ELIKIDS試験)の臨床成績には国内未承認の用法(年齢：2歳以上6歳未満)の症例が含まれていますが、承認時評価資料であるため情報を記載しています。

国際共同第Ⅲ相臨床試験　(EFC13738、ELIKIDS試験)

[酵素補充療法で治療中の小児ゴーシェ病Ⅰ型及びⅢ型患者を対象とした試験]

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (EFC13738、ELIKIDS試験)[13)]

13) 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(承認時評価資料)

目的：2歳以上18歳未満の小児ゴーシェ病Ⅰ型(GD1)患者及びゴーシェ病Ⅲ型(GD3)患者を対象に、サデルガを単剤投与又はサデルガとセレザイム(一般名:イミグルセラーゼ)を併用投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価した。

対象：小児(2歳以上18歳未満) GD1患者及びGD3患者57例(コホート1:51例[日本人患者3例を含む]、コホート2:6例)

・コホート1：ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積について事前に規定した治療目標を達成し、GD関連の肺疾患、重度の骨疾患又は持続性の血小板減少症が認められず、組み入れ時点に少なくとも24ヵ月以上のERTを受けていたGD1及びGD3患者

・コホート2：組み入れ時点に少なくとも36ヵ月以上適切／最適なERTを受けていたにもかかわらず、事前に規定したGDの重度の臨床症状(肺疾患、症候性の骨疾患又は持続性の血小板減少症)を有していたGD1及びGD3患者

試験期間：

本試験は以下の期間で構成された。

スクリーニング期：60日前～1日前

主要解析期間(PAP期；Primary Analysis Treatment Period)：1日～52週(コホート1：51例、コホート2：6例)

長期投与期間(LTP期；Long-term Treatment Period)：53～104週(コホート1：48例、コホート2：6例)

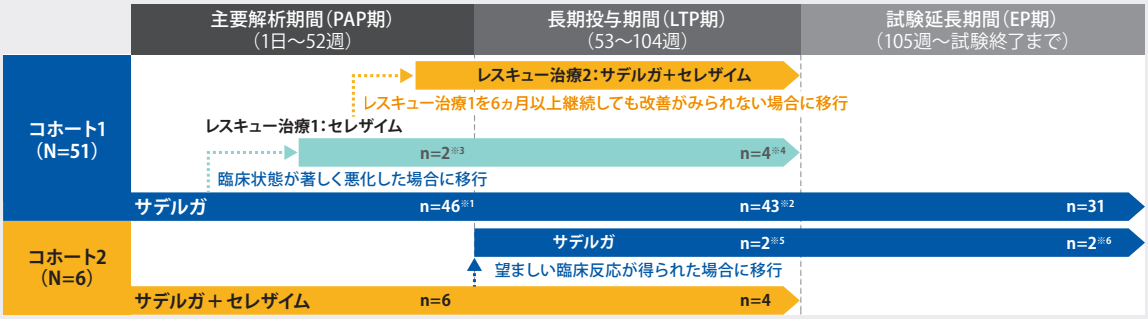
試験延長期間(EP期；Extension Period)：105週～試験終了(コホート1：31例、コホート2：2例)

方法：本試験は2つのコホートで構成された。コホート1では、サデルガを単剤投与した。PAP期又はLTP期のサデルガ単剤投与中に患者の臨床状態が著しく悪化し、他の悪化の原因が排除され、かつ90%以上の服薬率であった場合、レスキュー治療の対象となり、セレザイムに切り替え104週まで投与した(レスキュー治療1)。レスキュー治療1を6ヵ月以上継続しても改善がみられない患者は、サデルガとセレザイムの併用投与を実施した(レスキュー治療2)。コホート2では、サデルガとセレザイムを併用投与した。52週以降は、望ましい臨床反応が得られた患者はサデルガの単剤投与に切り替え、望ましい臨床反応が得られなかった患者は104週まで併用投与を継続した。サデルガ単剤投与を受け、104週より前にサデルガ単剤投与により望ましい臨床反応が得られた患者のみが、105週以降のEP期へ移行した。

サデルガ：サデルガ25、50及び100mgカプセルをCYP2D6表現型及び体重区分に基づき調整した用法・用量で投与した。サデルガは、CYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer、PM)では1日1回(QD)、PM以外の患者では1日2回(BID)、水とともに経口投与した。カプセル剤を嚥下できない患者に限り、サデルガの経口懸濁液が提供可能であった。エリグルスタットとして21mg未満の用量のために経口懸濁液を必要とした患者はいなかった。

セレザイム：コホート2において、セレザイムの用量は、患者が組み入れ前に投与されていたERTの用量と同等であった。コホート1のレスキュー治療では2週間ごとに60U/kgを静脈内投与した。

※PAP期を完了又は中止した患者のデータ、並びに進行中のLTP期及びEP期の2023年6月21日のデータカットオフ日までの患者のデータを示す



※1 PAP期を完了したサデルガ単剤投与の例数(PAP期中のサデルガ単剤投与中止は5例：[内訳] 2例はレスキュー治療1に移行、1例はレスキュー治療1移行後に試験中止、2例は試験中止)

※2 LTP期を継続もしくは完了した、サデルガ単剤投与の例数(LTP期中のサデルガ単剤投与中止は3例：[内訳] 3例がレスキュー治療1に移行し、うち1例はレスキュー治療1中に試験中止)

※3 PAP期にレスキュー治療1を受けて完了した例数([内訳]3例がレスキュー治療1に移行し、うち1例はレスキュー治療1中に試験中止)

※4 LTP期を継続もしくは完了した、レスキュー治療1の例数([内訳] PAP期からの継続2例、LTP期でサデルガ単剤からレスキュー治療1に移行した3例の計5例中、1例はレスキュー治療1中に試験中止)

※5 LTP期を継続もしくは完了した、サデルガ単剤投与を受けた例数

※6 EP期を継続しているサデルガ単剤投与の例数

国際共同第Ⅲ相臨床試験　(EFC13738、ELIKIDS試験)

主要評価項目(安全性評価項目及び薬物動態):

●以下の安全性情報又はその他の検査により特徴付けられる安全性プロファイル
- ・有害事象:有害事象の種類、発現割合、重症度、重篤性及び治験薬との因果関係、有害事象による投与中止
- ・理学的検査の異常:性成熟[思春期段階をタナー段階で評価]、無力症、消化管及び臨床神経学的検査を含む
- ・バイタルサイン
- ・妊娠
- ・臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)

●心臓電気生理学的評価
いずれも中央で判読した、24時間12誘導ホルター心電図記録及び抽出した心電図を含む12歳以上18歳未満の患者のみが対象

●ドップラー心エコー
GD3の患者又は肺動脈性肺高血圧症(PAH)を有する患者が対象

●脳の核磁気共鳴画像法(MRI)

●聴覚検査
年齢に応じて標準純音聴力検査又は電気音響放射聴覚検査

●年齢に応じた尺度による神経心理学的検査

●脳波
臨床的にGD3と診断された患者及びN370S以外の酸性β-グルコシダーゼ変異を有する患者が対象

●神経伝導速度(NCV:Nerve Conduction Velocity)
全てのGD3患者及び特定の要因(末梢性ニューロパチー等)を有する患者が対象。GD3患者では、スクリーニング期及び104週時にNCVを測定し、臨床的に必要な場合は実績のある医療機関で再度測定する(臨床的に必要な場合は筋電図検査を行う)

●免疫学的検査
セレザイムの投与を受ける患者のみが対象

●最高血漿中濃度(C_{max})及び投与間隔での血漿中濃度ー時間曲線下面積($AUC_{0\text{-}\tau}$)(2週時及び52週時)

副次評価項目(主な有効性評価項目):

コホート1:血液学的パラメータ及び臓器容積パラメータのベースラインから52週時までの変化

コホート2:コホート2の選択基準の対象となった重度のGD症状(52週以降のGD関連の肺疾患及び/又は骨疾患及び/又は血小板減少症)の改善が認められた患者の割合

コホート1、2:Pediatric Quality of Life Inventory(PedsQL)質問票を用いた健康関連の生活の質の評価

補足的な副次評価項目:

コホート1、2:ベースラインから52週時までの全身骨密度(BMD:Bone Mineral Density)のZスコア*の平均変化量
ベースラインから52週時までの総骨髄負荷(BMB:Bone Marrow Burden)スコアの平均変化量
ベースラインから52週時までの有効性バイオマーカー(キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素※、グルコシルセラミド)の変化量 など

*患者の骨密度測定結果を同性・同年齢の人と比較した値
※ベースラインの心エコーでPAHが認められた患者のみ

探索的評価項目:

コホート1、2:有効性バイオマーカーの変化量(グルコシルスフィンゴシン[Lyso-GL-1]、GM3ガングリオシド[GM3]、マクロファージ炎症性タンパク質1-β[MIP-1β]、血漿中Dダイマー など)

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(抜粋)
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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

解析計画：

〈安全性解析〉

治験薬を1回以上投与された患者集団を安全性解析対象集団とし、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性データを要約した。

〈薬物動態（PK）解析〉

PKは安全性解析対象集団のうち、ベースライン後のPKサンプルが少なくとも1つ採取され、投与及びサンプリングの日時が適切に記録されている患者を対象に解析した。C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び反復投与時のトラフ濃度（C_{trough}）を含むPKパラメータは、PK解析対象集団において、次の記述統計量を用いて要約した：平均値、標準偏差（SD）、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）、幾何平均値の90%CI（t_{max}については、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した）。

〈有効性解析〉

有効性評価項目は最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）を対象に解析した。FASは、本試験に組み入れられ、治験薬を1回以上投与された患者集団とした。

ベースラインから52週時までのヘモグロビン値の変化量（g/dL）、並びに血小板数（$\times 10^9$/L）、肝容積（MN：Multiples of Normal［正常値に対する倍数］）及び脾容積（MN）の変化率を、観測数、平均値、SD、中央値、第1四分位数（Q1）、第3四分位数（Q3）、最小値及び最大値を用いて要約し、ベースラインからの平均変化量又は平均変化率とその95%CIを用いて有効性を記述した。骨疾患、肺疾患及び血小板減少症が改善した患者の割合を、患者数及び割合とともにClopper-Pearson法により推定したexactな二項分布の95%CIを用いて要約した。

その他の有効性評価項目については、連続データを、観測数、平均値、SD、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカルデータは、患者数及び割合を用いて要約した。

全ての患者がPAP期を完了又は中止した時点で、主要な解析を実施した。

患者背景（FAS）：

	コホート1 （n=51）	コホート2 （n=6）	合計 （n=57）
年齢（歳） 　平均値［SD］ 　中央値 　範囲［Q1；Q3］	 12.2［3.4］ 12.0 10.0；15.0	 10.2［4.5］ 9.5 6.0；13.0	 12.0［3.5］ 12.0 10.0；14.0
年齢層（歳） 　2歳以上12歳未満 　2歳以上6歳未満 　6歳以上12歳未満 　12歳以上18歳未満	 18（35.3） 3（5.9） 15（29.4） 33（64.7）	 3 0 3 3	 21（36.8） 3（5.3） 18（31.6） 36（63.2）
性別 　男性 　女性	 25（49.0） 26（51.0）	 4 2	 29（50.9） 28（49.1）
体重（kg） 　平均値［SD］ 　中央値 　範囲［Q1；Q3］	 47.70［15.63］ 49.10 34.00；56.70	 35.98［19.96］ 32.20 20.00；43.30	 46.47［16.34］ 47.00 33.70；56.60
ゴーシェ病型 　ゴーシェ病Ⅰ型 　ゴーシェ病Ⅲ型	 46（90.2） 5（9.8）	 3 3	 49（86.0） 8（14.0）
CYP2D6 表現型 　PM 　IM 　EM	 1（2.0） 1（2.0） 49（96.1）	 0 0 6	 1（1.8） 1（1.8） 55（96.5）
人種 　白人 　中東系 　北アフリカ系 　黒人／アフリカ系アメリカ人 　アジア系 　ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系 　アメリカ先住民／アラスカ先住民 　報告なし 　不明	 45（88.2） 2（3.9） 3（5.9） 0 3（5.9） 0 0 3（5.9） 0	 5 1 0 0 1 0 0 0 0	 50（87.7） 3（5.3） 3（5.3） 0 4（7.0） 0 0 3（5.3） 0

例数（%）

FAS：最大の解析対象集団　PM：Poor Metabolizer　IM：Intermediate Metabolizer　EM：Extensive Metabolizer

国際共同第Ⅲ相臨床試験 （EFC13738、ELIKIDS試験）

臨床試験で使用した主な評価基準

Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）質問票[14,15]

子どもの包括的な健康関連QOLを評価する質問票。PedsQL Generic Core Scalesは全23項目から構成され、「身体的機能」(8項目)、「感情の機能」(5項目)、「社会的機能」(5項目)、「学校」(5項目)の4つの下位尺度を含む。子どもによる自己評価と保護者による代理評価があり、可能な限り両者に実施することが望ましいとされている。4つの年齢区分があり、2-4歳、5-7歳、8-12歳、13-18歳から成るが、2-4歳は保護者の代理評価のみである。
子どもと保護者に対し、直近1ヵ月間について各項目の頻度を問い、5件法(0:全然ない、1:ほとんどない、2:時々ある、3：よくある、4：ほとんどいつもある)で回答を得る。得点は、0=100点、1=75点、2=50点、3=25点、4=0点として換算し、得点が高いほどQOLが高いことを示す。

14) Varni JW, et al.: Med Care 39(8) : 800-812, 2001
15) 廣瀬綾奈, 吉野眞理子.: リハビリテーション連携科学 18(2) : 152-157, 2017

改善の定義

・肺疾患(間質性肺疾患など)の改善：年2回の胸部X線画像上の網状結節状陰影の減少により評価する。
・骨疾患の改善：新規の骨クリーゼ(年4回評価)、新規の病理骨折、骨壊死、新規の骨壊死病変(年1回評価)が認められず、腰椎及び全身の骨密度(BMD)並びにBMDのZスコアのベースラインから52週時までの平均変化量が増加していること。
・血小板減少症の改善：血小板数80,000/mm^3以上

潜在的に臨床的意義のある異常値(PCSA：Potentially Clinically Significant Abnormality)

全ての臨床検査におけるPCSAの解析は、データカットオフ日(2023年6月21日)時点でサノフィにおいて適用されていたPCSAリストに基づいて実施した。PCSAの値は、文献レビューに基づき試験依頼者が事前に規定した基準／閾値に従い、医学的に重要と判断した臨床検査項目の異常値として定義した。
PCSAの表及びリストでは、以下の年齢区分を用いた。
・幼　児：2歳以上6歳未満
・児　童：6歳以上12歳未満
・青少年：12歳以上18歳未満
・成　人：18歳以上(試験期間中に18歳へ到達した患者については、その時点以降は成人基準を適用)

安全性評価項目（主要評価項目）

●有害事象（安全性解析対象集団）

試験期間中*の有害事象は、全体（コホート1、2）で93.0%（53/57例）に認められ、報告された有害事象は360件、発現率は2.67件／人年であった。コホート1では94.1%（48/51例）に認められ、報告された有害事象は284件、発現率は2.33件／人年で、コホート2では83.3%(5/6例）に認められ、報告された有害事象は76件、発現率は5.77件／人年であった。

＊PAP期を完了又は中止した患者のデータ、並びに進行中のLTP期及びEP期の2023年6月21日のデータカットオフ日までの患者のデータを示す

	コホート1 （n=51）	コホート2 （n=6）	合計 （n=57）
全体の有害事象	48例（94.1%）	5例（83.3%）	53例（93.0%）
主な有害事象	上咽頭炎：12例（23.5%） COVID-19：11例（21.6%） 頭痛、消化不良、関節痛： 各7例（13.7%）	上咽頭炎、COVID-19、 外耳炎、嘔吐、下痢、 四肢痛：各2例（33.3%）	上咽頭炎：14例（24.6%） COVID-19：13例（22.8%） 頭痛、消化不良、嘔吐、 関節痛：各8例（14.0%）
有害事象の重症度 　重度 　中等度 　軽度	 4例（7.8%） 29例（56.9%） 45例（88.2%）	 0 2例（33.3%） 5例（83.3%）	 4例（7.0%） 31例（54.4%） 50例（87.7%）
重篤な有害事象	6例（11.8%） （肺炎、脾腫、肝腫大、関節痛、 顔面骨骨折、転倒、下肢骨折、 COVID-19※：各1例）	0	6例（10.5%） （肺炎、脾腫、肝腫大、関節痛、 顔面骨骨折、転倒、下肢骨折、 COVID-19：各1例）
特に注目すべき有害事象	3例（5.9%） （失神、洞性頻脈、 偶発的過量投与：各1例）	0	3例（5.3%） （失神、洞性頻脈、 偶発的過量投与：各1例）
サデルガとの因果関係が 否定できない有害事象	17例（33.3%）	3例（50.0%）	20例（35.1%）
サデルガとの因果関係が 否定できない主な有害事象	消化不良：5例（9.8%） 脾腫：3例（5.9%） 皮膚乾燥：2例（3.9%） 洞性頻脈：1例（2.0%）	頭痛、消化不良、胃炎、疲労： 各1例（16.7%）	消化不良：6例（10.5%） 脾腫：3例（5.3%） 頭痛、皮膚乾燥、疲労： 各2例（3.5%）
セレザイムとの因果関係が 否定できない有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	7例（13.7%） （脾腫：4例、ゴーシェ病、 疲労、キトトリオシダーゼ増加、 血小板数減少：各1例）	0	7例（12.3%） （脾腫：4例、ゴーシェ病、 疲労、キトトリオシダーゼ増加、 血小板数減少：各1例）

※レスキュー治療1へ移行後に発現した1例

MedDRA/J ver. 26.0

国際共同第Ⅲ相臨床試験　(EFC13738、ELIKIDS試験)

臨床検査結果の評価基準(潜在的に臨床的意義のある異常値[PCSA:Potentially Clinically Significant Abnormality])については、P.46「臨床試験で使用した主な評価基準」の項をご参照ください。

安全性評価項目(主要評価項目)[続き]

●理学的検査の異常

コホート1では、ベースラインで神経学的異常を有した患者が4例いたが、いずれの場合も試験期間中に消失したか、安定したまま推移した。
コホート2では、12歳以上18歳未満のグループの1例がベースラインでは正常であったが、26週時にクローヌスを発症し、104週時まで持続した。また、78週時に右眼に白色沈着物が初めて確認され、104週時には両眼に沈着物がみられた。6歳以上12歳未満のグループの1例は、ベースラインでは正常であったが、26週時に企図振戦が認められ、104週時まで持続した。さらに、78週時に舌の線維束性攣縮がみられたが、104週時には認められなかった。52週時には、目標への水平サッカードに小さな修正運動が認められたが、その後は認められなかった。

●バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体重、身長、BMI、体温)

コホート1では、PCSAは収縮期血圧9件、拡張期血圧15件、呼吸数38件、体重17件に認められた。
コホート2では、PCSAは拡張期血圧2件、呼吸数3件、体重1件に認められた。

●妊娠

試験期間中に妊娠及び授乳時の使用は報告されなかった。

●臨床検査

〈血液学的検査〉

- **赤血球**(ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数)

  コホート1では、PCSAはヘマトクリット6件、ヘモグロビン10件、血小板数5件に認められた。血小板異常値の5件中2件(2例)は中等度の血小板減少症(60×10^9/L以上120×10^9/L未満)を示し、試験担当医師により臨床的に重要と判断され、有害事象として報告された。
  また、6例のヘマトクリット値(全体を1として算出された割合)は複数のPCSA基準に該当した。青少年期(12歳以上18歳未満)の1例のヘモグロビン値は10g/dL未満であった。51例中9例(17.6%)のヘモグロビン値はベースラインから2.0g/dL以上減少した。51例中5例(9.8%)の血小板数は100×10^9/L未満であった。
  コホート2では、ヘマトクリット1件にPCSAが認められた。
- **白血球**(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、白血球数)

  コホート1では、PCSAは白血球数22件、好中球5件、好酸球3件、リンパ球1件、単球1件に認められた。
  コホート2では、PCSAは白血球数1件、好中球3件、好酸球2件に認められた。

〈血液生化学検査〉

- **電解質**(カルシウム、クロール、カリウム、ナトリウム)

  コホート1では、PCSAはカリウム2件(3.5mmol/L以下及び5.5mmol/L以上がそれぞれ51例中1例[2.0%])に認められた。
  コホート2では、PCSAは認められなかった。
- **代謝**(アルブミン、グルコース)

  コホート1、コホート2のいずれもPCSAは認められなかった。
- **腎機能検査**(血中尿素窒素[BUN]、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、クレアチニン由来GFR、尿酸)

  コホート1では、PCSAはBUN9件、クレアチニン3件、クレアチニンクリアランス2件、尿酸2件に認められた。
  コホート2では、PCSAは認められなかった。
- **肝機能検査**(アルカリホスファターゼ、AST、ALT、直接ビリルビン、総ビリルビン)

  コホート1、コホート2のいずれもPCSAは認められなかった。

〈尿検査〉

(尿pH、ビリルビン、尿糖、ケトン体、尿蛋白、赤血球の有無。初潮後の女性は、来院時及び4週ごとに家庭用検査キットを用いて、尿妊娠検査[尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン-βサブユニット:HCG-β]を実施した)
コホート1では、6例に尿pH異常が認められた。
コホート2では、尿検査所見に異常は認められなかった。

●心臓電気生理学的評価

ホルター心電図検査は、12歳以上18歳未満の患者のみを対象に実施した。
コホート1では、心電図(心拍数、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、Bazett補正QT間隔[QTcB]、QTcF)のPCSAが26例に認められた。そのうち52週時に認められた1件は試験担当医師により臨床的に重要と判断され、特に注目すべき有害事象(洞性頻脈)として報告された。
コホート2では、3例に心電図のPCSAが認められた。

●ドップラー心エコー

ドップラー心エコーは、GD3の患者又は既知のPAHを有する患者のみを対象に実施した。
心エコー検査を受けた患者はコホート1で4例、コホート2で3例であった。これらの患者は臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

●脳の核磁気共鳴画像法(MRI)

脳MRIは、スクリーニング期及び104週時又は試験中止時(該当する場合)に実施した。
コホート1では、4例にベースライン時の異常所見が認められた。このうち、1例は104週時においても所見に変化がなく、1例は104週時に正常化した。残り2例はデータカットオフ時点で104週時のMRI検査は未実施であった。
コホート2では、3例にベースライン時の異常所見が認められた。このうち、2例は104週時に正常化した。残り1例は104週時にも異常所見が認められたが、ベースライン時と比較して改善が認められた。

●聴覚検査

聴覚検査(年齢に応じて、標準純音聴力検査又は電気音響放射聴覚検査)は、スクリーニング時、52週時、104週時又は試験中止時に実施した。
コホート1では、異常所見が12件認められた。
コホート2では、異常所見が4件認められた。

●年齢に応じた尺度による神経心理学的検査

試験期間中、年齢に応じた尺度(ウェクスラー式知能検査)を用いて神経心理学的検査を実施した。
両コホートにおいて、いずれの複合尺度についても一貫した経時的変化は認められなかった。

●脳波

臨床的にGD3と診断された患者及びN370S以外の酸性β-グルコシダーゼ変異を有する患者を対象に脳波検査を実施した。
コホート1の12歳以上18歳未満のグループの1例は、ベースラインの脳波は正常であったが、52週時に臨床的に重要な異常脳波が認められ、その後104週時に正常化した。
コホート2の12歳以上18歳未満のグループの1例は、ベースライン時に臨床的に重要でない異常脳波が認められ、52週時に臨床的に重要な異常脳波を示したが、104週時に正常化した。

●神経伝導速度(NCV)

全てのGD3患者及び特定の要因(末梢性ニューロパチー等)を有する患者を対象に、GD3患者では、スクリーニング期及び104週時でNCVを測定し、臨床的に必要な場合は実績のある医療機関で再度測定した。
各コホートの1例において、スクリーニング時に複数のNCV異常所見が認められた。データカットオフ時において、NCVの再検査は実施されていなかった。

●免疫学的検査

コホート1において、サデルガの投与を中止した後にレスキュー治療を受けた患者では、セレザイムの免疫原性プロファイルに変化は認められなかった。これらの患者ではセレザイム抗体(免疫グロブリンE[IgE]又は免疫グロブリンG[IgG])は検出されなかった。
コホート2において、併用投与期間中、セレザイム抗体(IgE又はIgG)は検出されなかった。

薬物動態(主要評価項目)

●最高血漿中濃度(C_{max})及び投与間隔での血漿中濃度ー時間曲線下面積($AUC_{0-\tau}$)(2週時及び52週時)

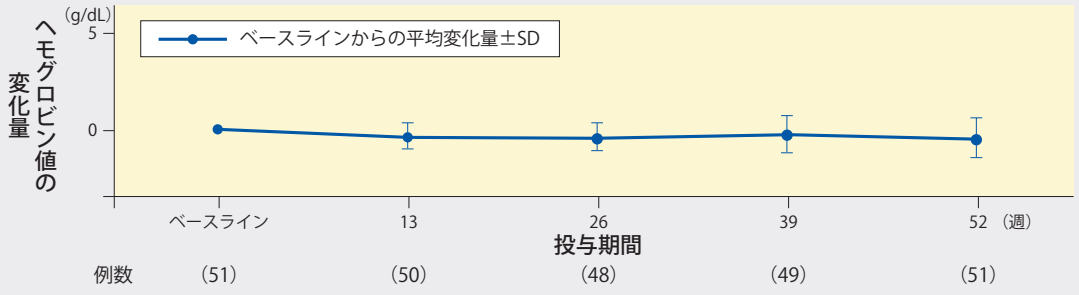
結果はP.56を参照。

国際共同第Ⅲ相臨床試験　(EFC13738、ELIKIDS試験)

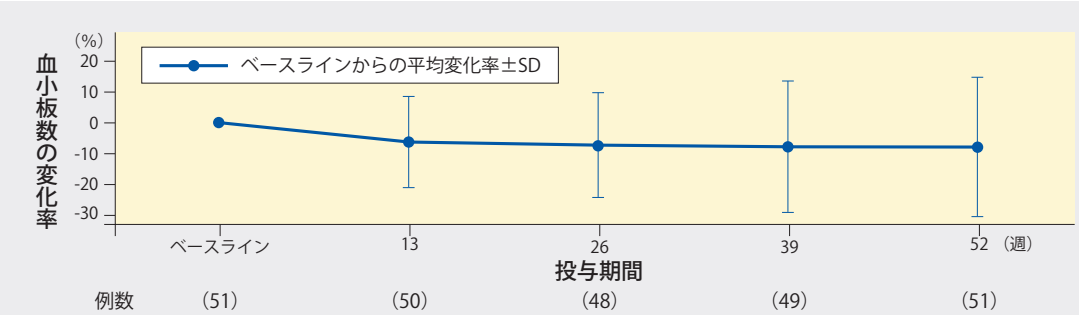
血液学的パラメータ及び臓器容積パラメータのベースラインから52週時までの変化(コホート1：サデルガ単剤投与)(副次評価項目)

コホート1において、ベースラインから52週時までのヘモグロビン値の平均変化量±SDは-0.41±1.02g/dLであった。また、ベースラインから52週時までの血小板数、肝容積(MN)、脾容積(MN)の平均変化率±SDはそれぞれ、-7.87±22.71%、0.95±13.45%、3.67±25.47%であった。

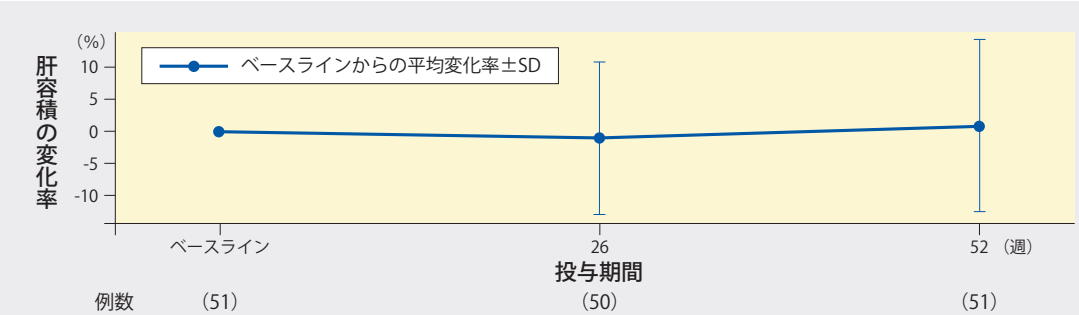
●ベースラインから52週時までのヘモグロビン値の平均変化量の推移(FAS)



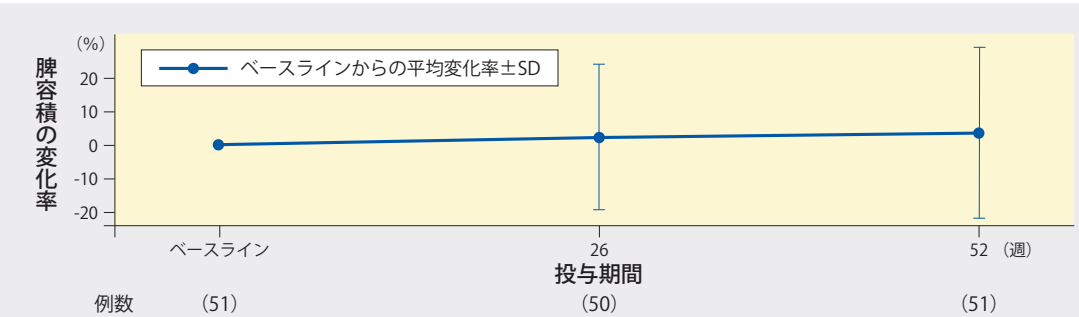
●ベースラインから52週時までの血小板数の平均変化率の推移(FAS)



●ベースラインから52週時までの肝容積(MN)の平均変化率の推移(FAS)



●ベースラインから52週時までの脾容積(MN)の平均変化率の推移(FAS)



FAS：最大の解析対象集団　MN：正常値に対する倍数

コホート2の選択基準の対象となった重度のGD症状（52週以降のGD関連の肺疾患及び／又は骨疾患及び／又は血小板減少症）の改善が認められた患者の割合（コホート2：サデルガ+セレザイム併用投与）（副次評価項目）※

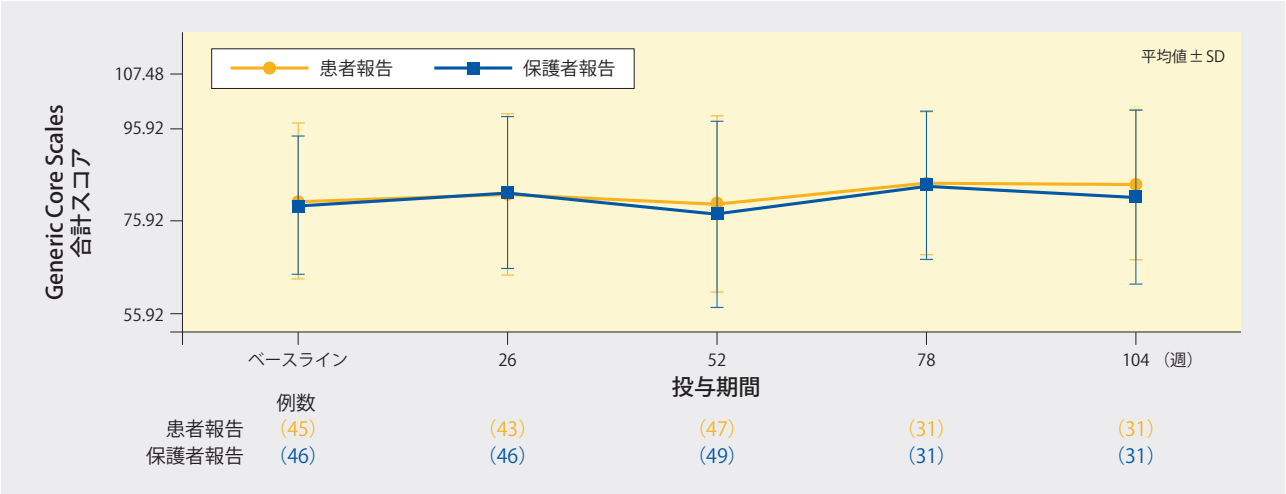
コホート2において、症候性の骨疾患のために組み入れられた3例中2例は、104週より前に望ましい臨床反応が得られたが、残りの1例では望ましい臨床反応が得られなかった。
GD関連の肺疾患のために組み入れられた3例は、いずれも104週より前に望ましい臨床反応が得られなかった。

※改善の定義についてはP.46「臨床試験で使用した主な評価基準」の項を参照。

Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）質問票を用いた健康関連の生活の質（コホート1、2）（副次評価項目）

コホート1におけるPedsQL Generic Core Scales合計スコアは以下の通り推移した。

●コホート1におけるGeneric Core Scales合計スコアの平均値の推移（FAS）



コホート1、2におけるPedsQL Generic Core Scales合計スコアのベースラインから52週時までの平均変化量は以下の通りであった。

●コホート1におけるGeneric Core Scales合計スコアのベースラインから52週時までの平均変化量（FAS）

	ベースライン時		52週時		変化量	
	患者報告	保護者報告	患者報告	保護者報告	患者報告	保護者報告
5～7歳	95.3 ± 3.5 (n=2)	94.6 ± 1.5 (n=2)	80.9 ± 11.6 (n=2)	85.3 ± 3.8 (n=2)	-14.4 ± 8.1 (n=2)	-9.2 ± 2.3 (n=2)
8～12歳	76.4 ± 21.2 (n=18)	79.6 ± 15.0 (n=18)	79.1 ± 20.8 (n=20)	77.1 ± 21.8 (n=20)	1.9 ± 9.9 (n=18)	-2.4 ± 15.3 (n=18)
13～18歳	81.8 ± 12.8 (n=25)	77.2 ± 15.3 (n=24)	79.6 ± 18.9 (n=24)	76.5 ± 19.9 (n=25)	-2.0 ± 10.6 (n=24)	-0.5 ± 17.0 (n=24)

平均値±SD

●コホート2におけるGeneric Core Scales合計スコアのベースラインから52週時までの平均変化量（FAS）

	ベースライン時		52週時		変化量	
	患者報告	保護者報告	患者報告	保護者報告	患者報告	保護者報告
5～7歳	77.5 ± 12.4 (n=3)	90.9 ± 4.9 (n=3)	77.1 ± 8.4 (n=3)	80.7 ± 9.9 (n=3)	-0.5 ± 19.6 (n=3)	-10.2 ± 11.5 (n=3)
8～12歳	79.3（計算不能） (n=1)	79.3（計算不能） (n=1)	79.3（計算不能） (n=1)	79.3（計算不能） (n=1)	0（計算不能） (n=1)	0（計算不能） (n=1)
13～18歳	95.1 ± 3.8 (n=2)	63.0 ± 43.0 (n=2)	87.5 ± 10.0 (n=2)	89.7 ± 11.5 (n=2)	-7.6 ± 6.1 (n=2)	26.6 ± 31.5 (n=2)

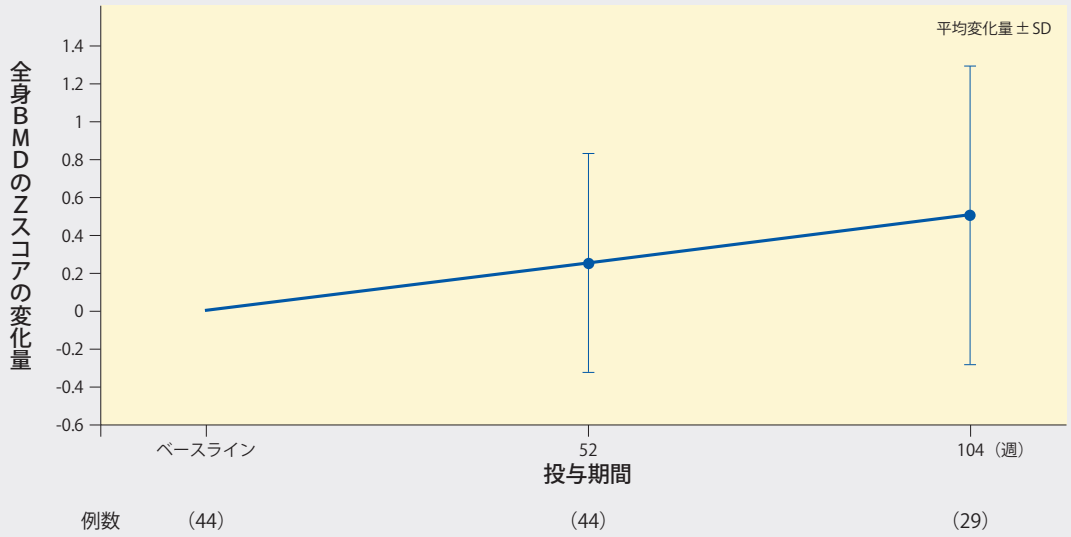
FAS：最大の解析対象集団　　平均値±SD

国際共同第Ⅲ相臨床試験　（EFC13738、ELIKIDS試験）

ベースラインから52週時までの全身BMDのZスコア※の平均変化量（コホート1、2）（補足的な副次評価項目）

コホート1における全身BMDのZスコアの平均値±SDは、ベースライン時では-2.67±1.79、52週時では-2.36±1.87であった。ベースラインから52週時までの全身BMDのZスコアの平均変化量±SDは0.25±0.58であった。
コホート2における全身BMDのZスコアの平均値±SDは、ベースライン時では-4.65±3.10、52週時では-3.64±2.24であった。ベースラインから52週時までの全身BMDのZスコアの平均変化量±SDは1.01±0.89であった。

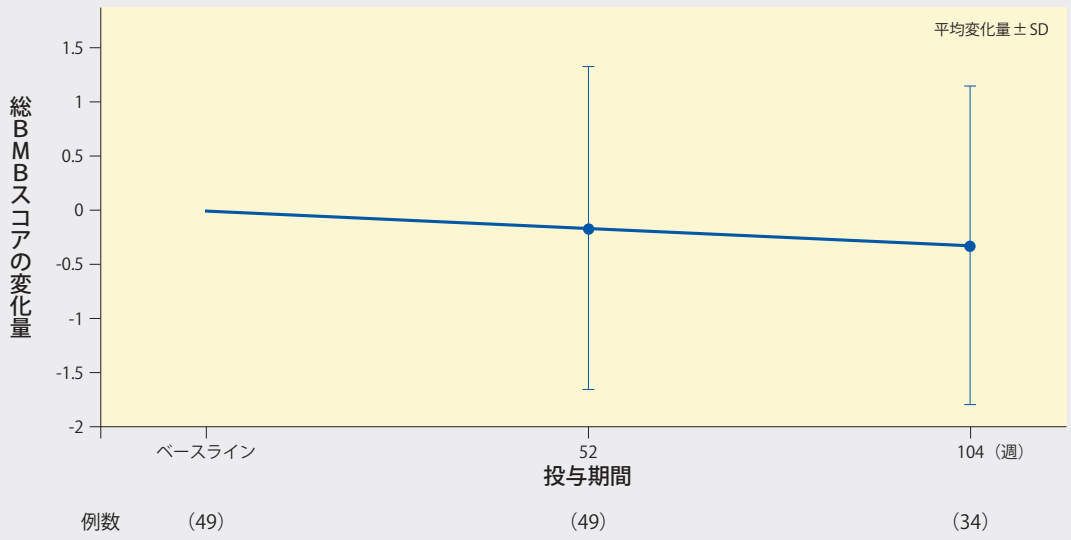
●コホート1におけるベースラインから52週時までの全身BMDのZスコアの平均変化量の推移（FAS）



ベースラインから52週時までの総BMBスコアの平均変化量（コホート1、2）（補足的な副次評価項目）

コホート1における総BMBスコアの平均値±SDは、ベースライン時では9.24±2.23、52週時では8.98±1.96であった。ベースラインから52週時までの総BMBスコアの平均変化量±SDは-0.16±1.49であった。
コホート2における総BMBスコアの平均値±SDは、ベースライン時では8.67±1.63、52週時では7.33±2.73であった。ベースラインから52週時までの総BMBスコアの平均変化量±SDは-1.33±1.37であった。

●コホート1におけるベースラインから52週時までの総BMBスコアの平均変化量の推移（FAS）



FAS：最大の解析対象集団　BMD：骨密度　BMB：骨髄負荷
※患者の骨密度測定結果を同性・同年齢の人と比較した値

ベースラインから52週時までの有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、グルコシルセラミド）の変化量（コホート1、2）（補足的な副次評価項目）

●コホート1におけるベースラインから52週時までの有効性バイオマーカーの変化量（中央値）（FAS）

	中央値［四分位範囲］		
	ベースライン時	52週時	変化量
キトトリオシダーゼ活性（nmol/hr/mL）	976.50 ［370.50～2,475.00］ （n=44）	1,542.00 ［470.00～2,760.00］ （n=45）	81.50 ［-370.90～1,619.00］ （n=44）
アンジオテンシン変換酵素（U/L）	63.00 ［46.00～101.00］ （n=19）	77.50 ［47.00～109.00］ （n=24）	1.00 ［-1.00～61.00］ （n=19）
グルコシルセラミド（μg/mL）	4.68 ［3.76～5.72］ （n=51）	1.39 ［0.93～2.08］ （n=51）	-3.12 ［-4.17～ -2.35］ （n=51）

●コホート2におけるベースラインから52週時までの有効性バイオマーカーの変化量（中央値）（FAS）

	中央値［四分位範囲］		
	ベースライン時	52週時	変化量
キトトリオシダーゼ活性（nmol/hr/mL）	476.00 ［340.00～5,830.00］ （n=5）	218.00 ［174.20～3,160.00］ （n=5）	-165.80 ［-258.00～ -50.00］ （n=5）
アンジオテンシン変換酵素（U/L）	98.00 ［71.00～183.00］ （n=4）	90.00 ［63.00～144.50］ （n=4）	-8.00 ［-46.50～0.00］ （n=4）
グルコシルセラミド（μg/mL）	4.87 ［4.05～5.66］ （n=6）	0.97 ［0.83～2.91］ （n=6）	-3.50 ［-4.39～ -1.12］ （n=6）

FAS：最大の解析対象集団

国際共同第Ⅲ相臨床試験　(EFC13738、ELIKIDS試験)

有効性バイオマーカー(Lyso-GL-1、GM3、MIP-1β、血漿中Dダイマー)の変化量(コホート1、2)(探索的評価項目)

●コホート1におけるベースラインから52週時までの有効性バイオマーカーの変化量(中央値)(FAS)

	中央値[四分位範囲]		
	ベースライン時	52週時	変化量
Lyso-GL-1 (ng/mL)	19.40 [6.91～37.00] (n=51)	18.50 [7.81～50.20] (n=51)	0.24 [-10.24～9.80] (n=51)
GM3 (μg/mL)	15.10 [12.60～21.00] (n=51)	7.62 [5.57～12.10] (n=51)	-8.05 [-11.20～ -4.10] (n=51)
MIP-1β (pg/mL)	60.40 [44.10～104.20] (n=49)	82.40 [56.50～157.40] (n=51)	12.50 [-11.00～49.60] (n=49)
Dダイマー (mg/L FEU)	0.31 [0.22～0.44] (n=50)	0.36 [0.24～0.45] (n=51)	0.03 [-0.06～0.15] (n=50)

●コホート2におけるベースラインから52週時までの有効性バイオマーカーの変化量(中央値)(FAS)

	中央値[四分位範囲]		
	ベースライン時	52週時	変化量
Lyso-GL-1 (ng/mL)	28.55 [17.20～59.10] (n=6)	11.25 [6.65～33.50] (n=6)	-14.80 [-20.75～ -6.90] (n=6)
GM3 (μg/mL)	17.20 [13.50～20.60] (n=6)	6.24 [4.10～9.14] (n=6)	-9.77 [-15.08～ -7.40] (n=6)
MIP-1β (pg/mL)	107.20 [52.40～111.70] (n=5)	20.00 [20.00～55.00] (n=6)	-32.40 [-72.90～29.50] (n=5)
Dダイマー (mg/L FEU)	0.31 [0.23～0.42] (n=5)	0.29 [0.20～0.38] (n=6)	-0.04 [-0.11～0.00] (n=5)

FAS：最大の解析対象集団
Lyso-GL-1：グルコシルスフィンゴシン
GM3：GM3ガングリオシド
MIP-1β：マクロファージ炎症性タンパク質1-β

血中濃度

単回投与[11)]

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。

●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

反復投与

（成人）[11)]

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を1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

●日本人ゴーシェ病Ⅰ型患者に本剤50、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

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（抜粋）
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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

血中濃度

反復投与（続き）

（小児）[13]

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。

●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50mg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）	CYP2D6	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ー時間曲線下面積

反復投与(外国人データ)[16)]

外国人ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした第Ⅱ相試験(52週後)、ENGAGE試験(39週後)及びENCORE試験(52週後)の併合データでは、C_{max}は2.13～169ng/mL、AUC_{0-12}は16.3～992ng·h/mLであった。

●エリグルスタットの薬物動態パラメータ[第Ⅱ相試験(52週後)、ENGAGE試験(39週後)及びENCORE試験(52週後)の併合データ]

薬物動態パラメータ	用法用量	CYP2D6表現型			
		PM (n=5)	IM (n=6)	EM (n=60)	URM (n=4)
C_{max} (ng/mL)	50mg BID	70.9(37.4) [40.1, 136]	31.2(11.5) [13.1, 43.0]	24.7(16.2)[a] [2.13, 62.8]	–
	100mg BID	–	58.7(32.7)[b] [40.4, 108]	28.1(19.4) [3.48, 91.6]	5.39[c]
	150mg BID	–	2.94[c]	38.1(30.8)[d] [5.95, 169][e]	16.6(9.91) [5.43, 27.6]
AUC_{0-12} (ng・h/mL)	50mg BID	583(247) [323, 992]	181(67.1) [87.1, 284]	190(155)[a] [16.3, 638]	–
	100mg BID	–	400(286)[b] [248, 830]	168(112)[f] [30.6, 662]	18.8[c]
	150mg BID	–	24.3[c]	195(125)[g] [33.3, 582]	88.5(52.0) [30.3, 144]

平均値(標準偏差)[最小値、最大値]
a n=15
b n=4
c n=1
d n=41
e 52週において不注意により450mgの過量投与を受け、C_{max}が261ng/mLとなった患者データも含む
f n=58
g n=40
BID：1日2回

食事の影響(外国人データ)[17)]

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$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(食後/絶食下)とその90%CIは、85.2% [67.9%, 106.9%]及び104.4% [89.0%, 122.5%]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)は2及び3時間であった。

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(抜粋)

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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

血中濃度

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。

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。詳細はP.6～15をご参照ください。

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*

肝機能障害者（外国人データ）[18)]

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。

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%CI]		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%CI]		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$AUC_{0\text{-}12h}$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$AUC_{0\text{-}24h}$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。

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。詳細はP.6～15をご参照ください。

腎機能障害者（外国人データ）[19)]

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。

本剤は腎機能障害を有する患者には慎重に投与すること。詳細はP.6～15をご参照ください。

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%CI]		0.88 [0.46, 1.67]	0.99 [0.61, 1.60]

平均値±標準偏差

吸　収

(外国人データ)[20)]

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、$AUC_{0-\infty}$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。

タンパク結合率

(*in vitro*)[21)]

ヒトにおけるエリグルスタット酒石酸塩(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。

代謝、排泄

(*in vitro*、外国人データ)[20)]

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による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。
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。血漿中において21種類の代謝物が確認され、そのうち血漿中総放射能の曝露量(AUC)に対する代謝物の曝露量の割合が10%以上の代謝物は5-カルボキシ体(15.9%)であった。

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(抜粋)
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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

薬物相互作用

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。詳細はP.6～15をご参照ください。

パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用（外国人データ）[22)]

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$AUC_{0\text{-}12h}$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%CIは、7.31[5.85, 9.13]及び8.93[7.15, 11.10]であった。

ケトコナゾールとの薬物相互作用（外国人データ）[23)]

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$AUC_{0\text{-}12h}$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%CIは、3.84[3.41, 4.33]及び4.27[3.87, 4.71]であった。

その他の薬剤との薬物相互作用（外国人データ）[24-28)]

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

エリグルスタット酒石酸塩の用法・用量[注)]	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%CI]	
			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]
	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) $AUC_{0\text{-}\infty}$、i) $AUC_{0\text{-}12h}$、j) $AUC_{0\text{-}last}$、k) $AUC_{0\text{-}24h}$
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。

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（外国人データ）[29)]

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$AUC_{0\text{-}12h}$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。

心電図への影響（外国人データ）[22-24,30)]

外国人健康成人(47例)にエリグルスタット酒石酸塩200、800mg[注)]、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%CI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(slope=0.0252 msec per ng/mL [90%CI：0.0220, 0.0284])が認められた。

注) CYP2D6 EM又は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体濃度は本剤800mg投与時の曝露量と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。

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（抜粋）

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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

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

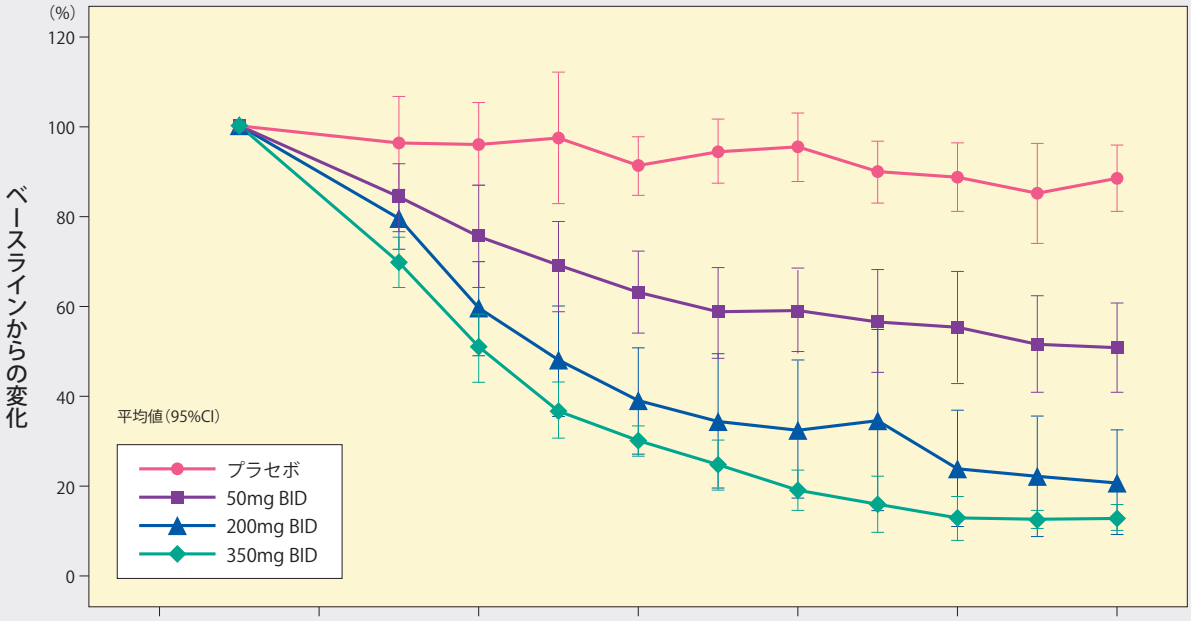
※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

臨床薬理試験

血漿中グルコシルセラミド濃度低下作用（海外データ）[31)]

外国人健康成人(24例)にエリグルスタット酒石酸塩50、200及び350mgの用量で1日2回反復投与し、プラセボ群と比較検討した。サデルガ群では血漿中グルコシルセラミド濃度の用量依存的な低下が認められ、投与6～12日後にはそれぞれ50%、80%及び90%低下した。プラセボ群では継時的な変化は認められなかった。

●血漿中グルコシルセラミドのベースラインからの減少率の推移



例数											
プラセボ	12	12	11	11	11	11	12	11	11	11	11
50mg BID	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
200mg BID	8	8	8	8	7	7	7	8	7	7	7
350mg BID	8	8	8	8	8	8	8	8	7	6	6

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（抜粋）

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、右表を参考に、体重に応じた投与量を目安とすること。また、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

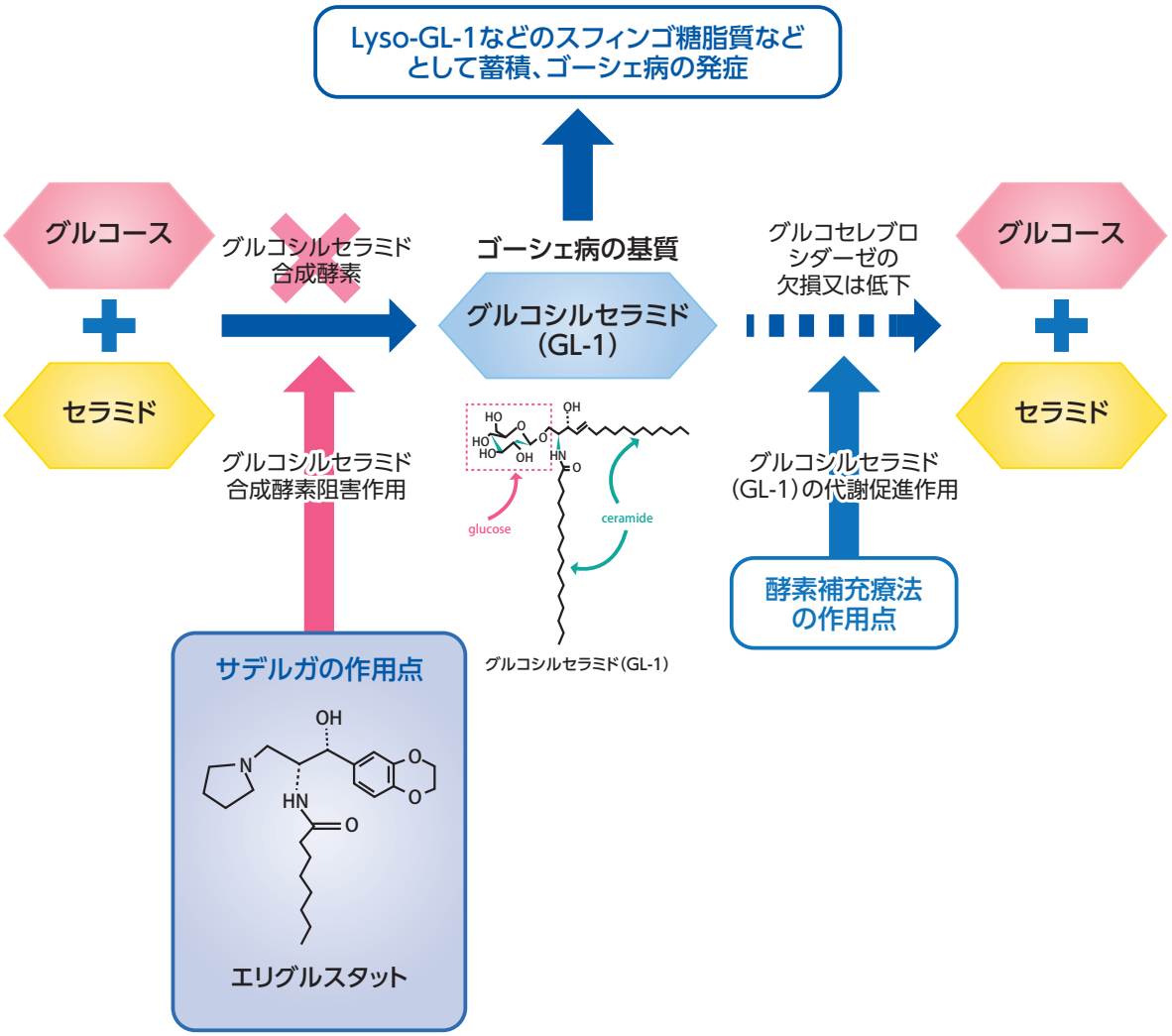
肝機能が正常なCYP2D6 PMの小児患者

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

※用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については、P.8～10をご参照ください。

作用機序[32-35)]

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、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。サデルガの有効成分エリグルスタット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。



サデルガは、基質合成酵素であるグルコシルセラミド合成酵素を阻害し、基質であるグルコシルセラミドの生成を抑える。

非臨床試験

グルコシルセラミド合成酵素阻害作用（*in vitro*）[33)]

本剤のグルコシルセラミド合成酵素阻害作用について、ヒトメラノーマ細胞株から調製したミクロソームを用い、蛍光ニトロベンゾオキサジアゾール（NBD）標識したNBD-セラミドへのグルコースの結合を定量することにより検討した。本剤はグルコシルセラミドを阻害し、IC_{50}値は19.6nmol/L（エリグルスタットとして7.9ng/mL）であった。

血漿中及び末梢組織のグルコシルセラミド低下作用（ラット、イヌ）[36,37)]

雄のSprague-Dawleyラットにエリグルスタット10又は50mg/kg/日、4日間強制経口投与し、血漿中グルコシルセラミドを測定した結果、エリグルスタット50mg/kg/日の投与は媒体対照と比較して、血漿中グルコシルセラミドを最大30%低下させた。
また、雌雄のビーグル犬にエリグルスタットを2.5、5及び12.5mg/kg、1日2回、28日間経口投与した結果、媒体対照と比較して、肝ホモジネート中グルコシルセラミドレベルをそれぞれ50%、47%及び60%低下させた。

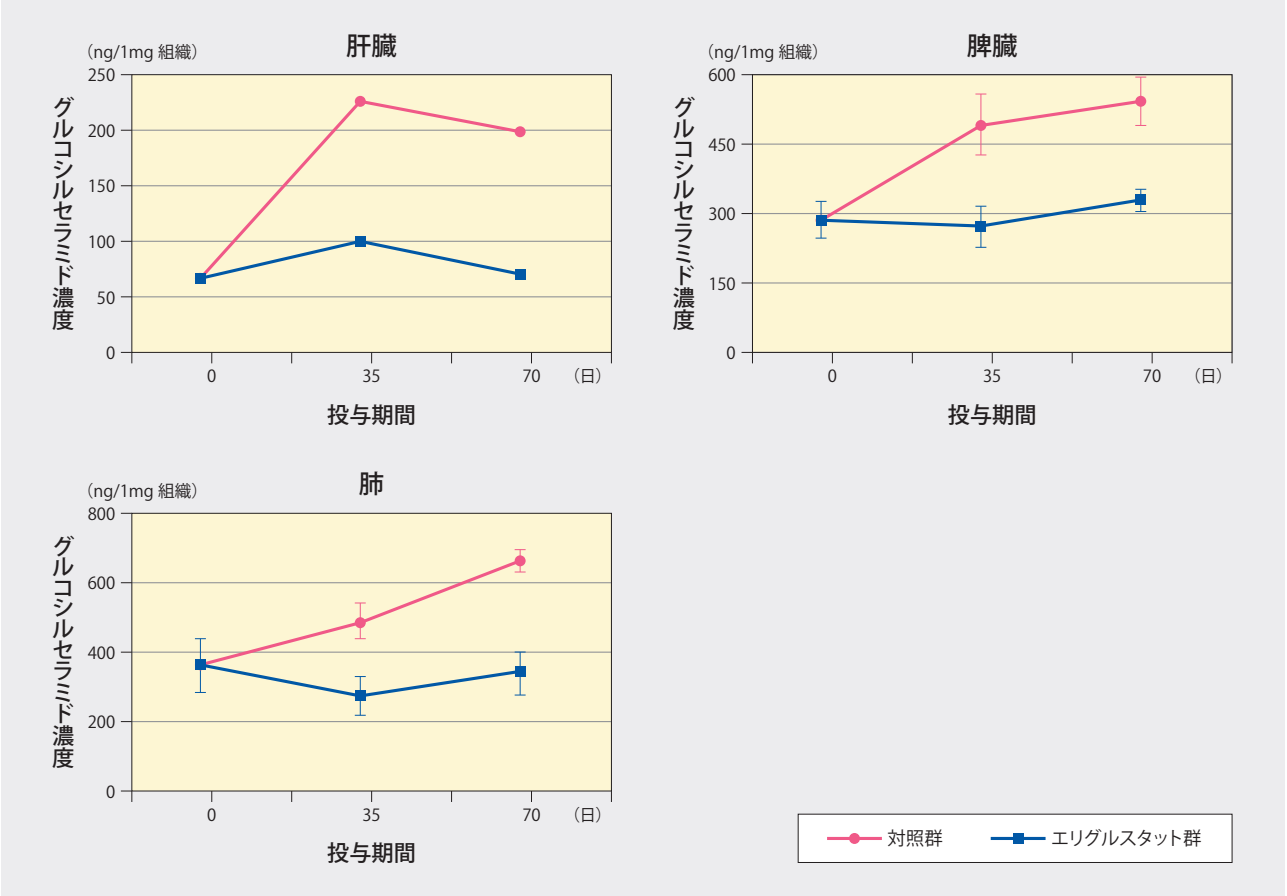
●正常ラットにエリグルスタットを4日間経口投与したときの血漿中グルコシルセラミド

	血漿中グルコシルセラミド 媒体対照と比較した時の低下率（%）			
	投与後時間			
用量（mg/kg/日）	1時間	2時間	6時間	24時間
10	14%	16%	26%	20%
50	16%	27%	30%	24%

組織へのグルコシルセラミドの蓄積速度の低下作用（マウス）[38)]

7ヵ月のD409V/nullマウス（ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウス）にエリグルスタット150mg/kg/日、1日1回、5及び10週間連日投与した結果、媒体対照と比較して、グルコシルセラミド蓄積速度の低下が認められた。

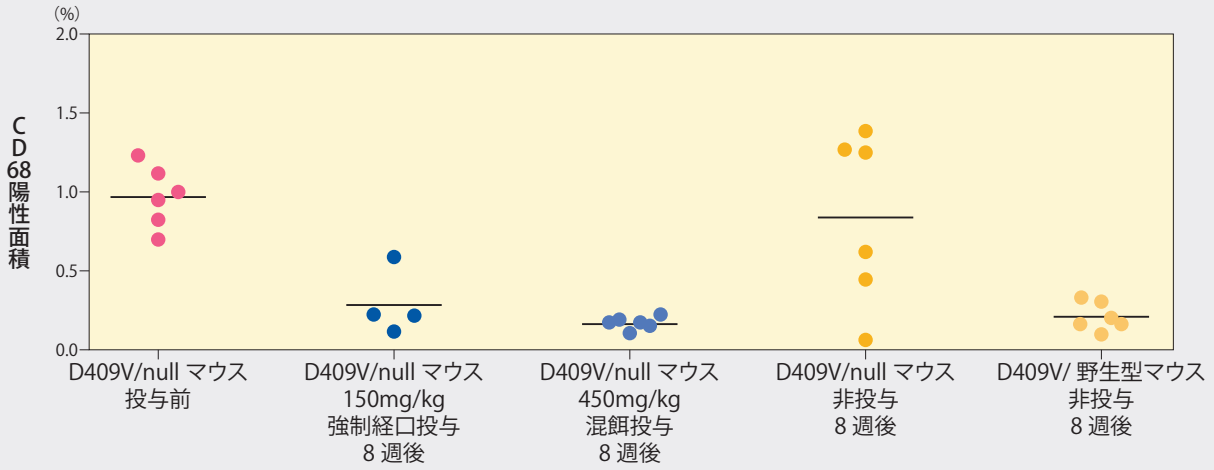
●D409V/nullマウス（ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウス）にエリグルスタットを5及び10週間投与したときの肝臓、脾臓、肺組織中グルコシルセラミド濃度の推移



腫大マクロファージ（ゴーシェ細胞）数の低下作用（マウス）[39)]

D409V/nullマウス（ゴーシェ病Ⅰ型モデルマウス）にエリグルスタットを8週間450mg/kg混餌投与又は150mg/kg強制経口投与し、肝臓組織切片をマクロファージ細胞マーカー（CD68）で染色し腫大マクロファージ（ゴーシェ細胞）を特定した結果、CD68染色レベルが開始前のレベルより低下することが認められた。450mg/kg混餌投与では対照と比較してCD68染色レベルが低下した。

●エリグルスタット8週間混餌投与又は強制経口投与したときの肝臓におけるCD68染色



安全性薬理試験

安全性薬理試験（ラット、イヌ、*in vitro*、*ex vivo*）[40)]

項目		細胞種／動物種（例数）	投与方法	投与量	試験成績
心血管系	hERGチャネルの電気生理	hERGチャネルを安定的に導入したHEK293細胞（各n=4）	*in vitro*	0.01、0.1、0.3、1、10、100 μg/mL	本剤はhERG電流を明らかに阻害した。 IC_{50}=0.30μg/mL（エリグルスタットとして）
	ナトリウムチャネルの電気生理	ヒト心臓ナトリウムチャネルを安定的に導入したHEK293細胞（各n=4）	*in vitro*	0.3、1、3、10、100 μg/mL	本剤はhNav1.5を阻害した。 IC_{50}=5.2μg/mL（エリグルスタットとして）
	カルシウムチャネルの電気生理	ヒトCav1.2カルシウムチャネルを過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞（各n=3～4）	*in vitro*	10、30、100 μmol/L	本剤はhCav1.2を阻害した。 IC_{50}=10.0μg/mL（エリグルスタットとして）
	心プルキンエ線維の心臓活動電位	ビーグル犬心臓プルキンエ線維（各n=4）	*ex vivo*	0.03、0.1、0.3、1、10、100 μg/mL	1Hz刺激時に心臓イオンチャネルを遮断した。特に薬物濃度が0.3μg/mLを超える場合のナトリウムチャネルを遮断した。0.03及び0.1μg/mLにおいて活動電位への影響は認められなかった。0.3μg/mLにおいて60%再分極時活動電位持続時間（APD_{60}）の軽微な短縮が認められた。1～10μg/mLにおいて明らかかつ用量依存的なAPD_{60}、APD_{90}及び最大脱分極速度の短縮が認められた。10μg/mLにおいて活動電位振幅の明らかな減少及び静止膜電位の軽度脱分極が認められた。 100μg/mLでは活動電位が誘導されなかった。
	心テレメトリー（動脈圧・心拍数・心電図）	ビーグル犬（n=6）	経口投与	1、3、10、25、50、80mg/kg	動脈圧への影響はいずれの用量でも認められなかった。QT、QTcF及びQTcQ間隔への影響はいずれの用量でも認められなかった。 1～50mg/kgにおいて心拍数への影響は認められなかった。80mg/kgにおいて投与後30～90分に心拍数増加及びRR間隔短縮。1及び3mg/kgにおいてQRS時間への影響は認められなかった。10～80mg/kgにおいて用量依存的なQRS時間延長が認められた。1～10mg/kgにおいて、PR間隔への影響は認められなかった。50～80mg/kgにおいて用量依存的なPR間隔延長。全体的な結果はナトリウムチャネルに対する主要な作用及び脱分極に一致するものであった。 全体的な無影響量は3mg/kgであり、このときC_{max}は約0.3μg/mLと推定された。
	心伝導（動脈圧・心拍数・心電図）	ビーグル犬（n=6）	静脈内投与	1、2.5、5mg/kg	静脈内投与の全用量で心拍数及び血圧にいくつか変化が認められた。2.5及び5mg/kgにおいて動脈圧が軽度に低下した。1、2.5及び5mg/kgにおいて心拍数の用量依存的な減少が認められた。全用量で房室及び心室内伝導時間の用量依存的な延長もみられたが、心房内伝導時間への影響は認められなかった。 ECGでは、1mg/kgにおいてRR間隔の軽度増加のみ認められ、2.5及び5mg/kgにおいて補正QT間隔の延長など複数のECGパラメータの明らかな増加が認められた。 各静脈内持続注入終了時におけるエリグルスタットの血漿中濃度は、1、2.5及び5mg/kgの用量でそれぞれ2、4.5及び7.7μg/mLであった。

hERG：ヒトether-a-go-go関連遺伝子（Human ether-a-go-go related gene）
hNav1.5：ヒト電位依存性ナトリウムチャネル（Human Nav1.5）
hCav1.2：ヒト電位依存性L型カルシウムチャネル（Human Cav1.2）

安全性薬理試験（続き）

項目	細胞種／動物種（例数）	投与方法	投与量	試験成績
中枢神経系	Sprague-Dawley ラット（各n=6）	経口投与	20、100、400mg/kg	400mg/kg（C_{max}は約1.5μg/mL）の用量を投与後240分間にわたり、行動及び神経生理学的な変化は認められなかった。
呼吸器系	Sprague-Dawley ラット（各n=7～8）	経口投与	20、100、400mg/kg	20及び100mg/kgにおいて呼吸数及び1回換気量への影響は認められなかった。400mg/kgにおいて投与30分後に呼吸数が27%減少した。投与後120分には明らかな影響は認められなかった。
腎臓	Sprague-Dawley ラット（各n=8）	経口投与	20、100、400mg/kg	全用量で尿量及びナトリウム排泄への影響は認められなかった。100mg/kgにおいて投与後3～6時間に尿中pHが上昇（1.5pH単位）した。400mg/kgにおいて投与後0～3時間及び3～6時間に尿中pHが上昇（0.9～1.4pH単位）した。
消化器系	Sprague-Dawley ラット（各n=8）	経口投与	20、100、400mg/kg	20mg/kgの経口投与後に消化管輸送への影響は認められなかった。100及び400mg/kgの経口投与後（投与30分後）に消化管輸送及び胃内容排出の顕著な阻害が認められた。

毒性試験

単回投与毒性試験（ラット、イヌ）[41)]

動物種（例数）	投与方法	投与量（mg/kg）	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット（雌雄各n=5）	静脈内持続注入	0、3、10、20	1時間	20mg/kg	投与に関連した死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査パラメータ（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び器官重量に変化はみられず、剖検時に変化は認められなかった。
ラット（単回投与：雌雄各n=3、10日間投与：雌雄各n=4）	経口投与	単回投与：400、800、900、1000 10日間投与：400[a)]、200	単回投与又は3もしくは10日間	200mg/kg未満	400、800、900及び1000mg/kg単回投与群並びに400mg/kgを3日間投与群で、投与に関連した消化管作用及び恐らく消化管刺激に関連すると考えられる呼吸異常が認められた。200mg/kgを10日間投与したラットで、体重減少、消化管作用、呼吸異常及びALT上昇が認められた。
イヌ（用量漸増期：雌雄各n=1、最大耐用量：雌雄各n=1、反復投与期：雄雌各n=2）	経口投与（カプセル）	単回投与：25、35、50、100 10日間投与：25	単回投与又は10日間	25mg/kg	カプセル剤として25mg/kgの用量を単回投与した後、14日間観察したイヌ、及びカプセル剤として25mg/kgの用量を10日間反復投与したイヌで体重減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査において、変化は認められなかった。

a）毒性徴候が認められたため、3日間投与後にこの群の投与を中止し、この群の代わりに別の群（中止した群と同数の雌雄各n=4）に1日1回10日間の投与を行った。

毒性試験

反復投与毒性試験（ラット、イヌ）[42)]

動物種(例数／群)	投与方法	投与量(mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット (主試験：雌雄各n=10、回復試験：雌雄各n=5、トキシコキネティクス試験：雌雄各n=9)	経口投与	主試験： 0、5、15、50を1日2回 回復試験： 0、50を1日2回 トキシコキネティクス試験： 5、15、50を1日2回	28日間	30mg/kg/日 (15mg/kg1日2回)	主に100mg/kg/日群で流涎が認められ、30及び100mg/kg/日群の雌のみで体重増加量がわずかに減少した。
ラット (主試験：雌雄各n=20が2群、雌雄各n=14が2群、トキシコキネティクス試験：雌雄各n=6)	経口投与	主試験： 0、5、15、50 トキシコキネティクス試験： 5、15、50を1日1回	26週間	50mg/kg/日	5及び15mg/kg/日群の忍容性は良好であり、検討したパラメータに変化は誘発されなかった。器官重量に対する影響はなく、剖検でも特記すべき所見は認められなかった。 50mg/kg/日群では、死因不明の死亡1例が認められたが、忍容性は良好であった。
イヌ (主試験：雌雄各n=3、回復試験：雌雄各n=2)	経口投与	主試験： 0、2.5、5、12.5を1日2回 回復試験： 0、12.5を1日2回	28日間	5mg/kg/日	5、10及び25mg/kg/日(2.5、5及び12.5mg/kg 1日2回)で投与したとき、10mg/kg/日(主試験の雌1例)及び25mg/kg/日(主試験の全ての雌及び回復性試験の雄1例)において、リンパ萎縮が認められた。 25mg/kg/日群において、この所見は14日間の休薬後も残存していた。
イヌ (雌雄各n=6が2群、雌雄各n=4が2群)	経口投与	主試験： 0、2、5、10を1日1回 回復試験： 0、10を1日1回	13週間	5mg/kg/日	2、5又は10mg/kg/日で13週間投与したときの忍容性は良好であった。 10mg/kg/日群において、胸腺の重量減少及び小型化がみられ、これに関連してリンパ球枯渇が認められた。 4週間の休薬後には、これらの変化は認められなかった。
イヌ (主試験：雌雄各n=6が2群、雌雄各n=4が2群、回復試験：雌雄各n=2が2群)	経口投与	主試験： 0、2、5、10を1日1回 回復試験： 0、10を1日1回	52週間	10mg/kg/日	2、5又は10mg/kg/日の用量で52週間強制経口投与したときの忍容性は良好であり、検討したいずれの評価項目についても、投与に関連した変化は認められなかった。

生殖毒性試験（ラット、ウサギ、サル）[43,44)]

項目	動物種／性別／例数／群	投与経路 投与量（mg/kg）	投与期間	無毒性量	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット／雌雄 各n=24	強制経口 0、10、30、100	雄：交配前29日間及び交配期間中雌：交配前15日間、交配期間中及び妊娠中（交配後7日まで）	全身毒性：30mg/kg/日 交配及び受胎能：100mg/kg/日	100mg/kg/日群の雌雄及び30mg/kg/日群の雄で流涎が認められた。 100mg/kg/日群の雄の凝固腺（前立腺）で亜急性炎症が認められた。
胚及び胎児発生に関する試験	ラット／雌 n=24	強制経口 0、10、30、120	交配後6～17日	母動物毒性及び胚･胎児発生：30mg/kg/日	120mg/kg/日群において、母動物毒性が認められ、軽度から中等度の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。後期吸収胚数、死亡胚数及び平均着床後死亡率が増加した。胎児体重が減少し、脳室拡張（変異）を示す胎児発現率が上昇した。骨格検査において、肋骨数又は腰椎数の異常（奇形）が認められる胎児4例が認められ、多くの胎児で低胎児体重の結果として骨化不良（変異）がみられた。 30及び10mg/kg/日群において、投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。
胚及び胎児発生に関する試験	ウサギ／ 主試験：雌 n=20 サテライト群：雌 n=4	強制経口 0、10、30、120	交配後6～18日	母動物毒性：30mg/kg/日 胚・胎児発生：100mg/kg/日	100mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量がわずかに減少した。 いずれの用量においても、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット／ 主試験：雌 n=24 サテライト群：雌 n=2が1群、雌 n=6が3群	強制経口 0、10、30、100	交配後6日～分娩後21日	F1世代：100mg/kg/日 F0世代：30mg/kg/日 出生児発達：30mg/kg/日	100mg/kg/日群において、F0世代の雌で流涎が認められ、妊娠期間中の平均体重増加量が減少し、妊娠及び授乳期間中の平均摂餌量が低値を示した。平均着床後死亡率は対照群に比べて著しく高く、平均出生児数はわずかに少なかった。平均出生児体重及び体重増加量は、授乳期間を通して、F1世代終了時まで（F1雌動物の妊娠中を除く）、一貫して低値を示した。 30mg/kg/日において、雌2例が死亡発見されたが（1例は妊娠終了時、もう1例は授乳開始時）、剖検において、肉眼的異常は認められず、死因は特定されなかった。

毒性試験

生殖毒性試験（続き）

項目	動物種／性別／例数／群	投与経路 投与量（mg/kg）	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット 4週間精子形成試験	成熟ラット 主試験： 雄n=35が2群、 雄n=36、 雄n=41が各1群 サテライト群： 雄n=6 3群	強制経口 0、15、50、100 BID	4週間又は2週間（100mg/kg BIDのみ）	全身毒性： 30mg/kg/日 精子形成及び雄生殖器官： 30mg/kg/日	100mg/kg BIDはMTDを超えており、中用量である50mg/kg BIDでは、体重増加量及び摂餌量が減少した。中用量及び高用量群の両方でALTが上昇した。精子の運動性及び形態並びに病理組織学的異常は投与に直接関連していると結論された。両用量において、9週間の休薬後に完全な回復が認められ、12週間（50mg/kg BID）又は14週間（100mg/kg BID）の休薬後にこれが確認された。
サル 4週間精子形成試験	サル／ 雄n=4	経口（経鼻胃管） 36 BID	28日間： 精子評価、投与後2回の精子形成サイクル	検討せず	探索的予備試験において、3730ng・hr/mLという高い曝露量でも、精子パラメータに対する投与に関連した影響はみられなかった。
幼若動物を用いた毒性試験	ラット／ 主試験： 雌雄 各n=10 受胎能試験：雌雄 各n=20 回復試験：雌雄 各n=10 トキシコキネティクス試験：雌雄各n=3例	強制経口主試験／受胎能試験： 0、5、15、25 BID 回復試験： 0、25 BID トキシコキネティクス試験： 5、15、25 BID	22日齢から開始して10週間	総合： 30mg/kg/日（15mg/kg BID） 成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能： 50mg/kg/日（25mg/kg BID）	15又は25mg/kg BID群において、通常、一方の性別のみで血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータに軽度の変化が認められた。また、尿検査値変化、下顎リンパ節の病理組織学的変化及び可逆的な平均肝臓重量の増加（雌のみ）が認められた。いずれの用量においても、成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能に対する影響はみられなかった。

BID：1日2回、MTD：最大耐量

遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）[45)]

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

がん原性試験（マウス、ラット）[46)]

マウス及びラットを用いて、がん原性試験を実施した。ゴーシェ病Ⅰ型マウスに本剤を75mg/kg/日の用量まで105週間にわたり混餌投与しても、雌雄の総生存率に対する明らかな影響は認められなかった。また、ラットに本剤を雄で75mg/kg/日の用量まで105週間、雌で50mg/kg/日の用量まで103週間にわたり強制経口投与しても、総生存率に対する影響は認められなかった。これらの最大耐量において、マウス及びラットのいずれについても、明らかにエリグルスタット投与に起因すると考えられる腫瘍発現率の上昇はみられなかった。マウス及びラットのいずれにおいても、これらの動物モデルで自然発生する病変しか認められなかった。したがって、これらの試験条件下、マウス及びラットにおいて、エリグルスタットはがん原性を示さなかった。

有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項

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

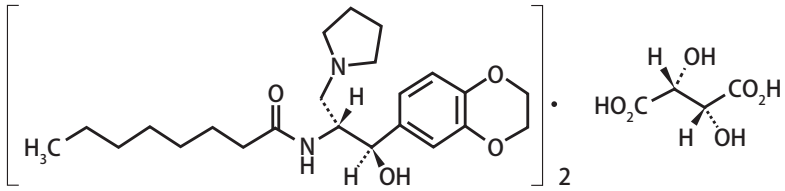
化学名：*N*-［(*1R,2R*) -1- (2,3-Dihydrobenzo［*b*］［1,4］dioxin-6-yl) -1-hydroxy-3- (pyrrolidin-1-yl) propan-2-yl］octanamide hemi- (*2R,3R*) -tartrate

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℃

製剤学的事項

長期保存試験、加速試験、苛酷試験

サデルガカプセル100mg

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25±2℃ / 60±5% RH	PTP	36ヵ月	規格内
		30±2℃ / 75±5% RH		36ヵ月	規格内
加速試験		40±2℃ / 75±5% RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	総照度：120万lux・hr及び 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m^2	シャーレ (開放)	4サイクル	規格内
	熱	60℃		14日間	規格内
	温度 サイクル	-20℃、40℃ (交互に各3日間)	PTP	4サイクル (24日間)	規格内

試験項目：性状(外観)、含量、分解生成物、溶出性、微生物限度*
＊：苛酷試験では、微生物限度は試験項目に含まない。

サデルガカプセル25mg

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30±2℃ / 75±5% RH	PTP	24ヵ月注)	規格内
加速試験	40±2℃ / 75±5% RH		6ヵ月	規格内

試験項目：性状(外観)、含量、分解生成物、溶出性、微生物限度
注)継続中

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存

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

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］

関連情報

承認番号：サデルガカプセル100mg　22700AMX00654000
サデルガカプセル25mg　30800AMX00158000

承認年月：2015年3月　［成人ゴーシェ病］
2026年6月　［6歳以上の小児ゴーシェ病］

薬価基準収載年月：サデルガカプセル100mg　2015年5月
サデルガカプセル25mg　2026年8月

販売開始年月：サデルガカプセル100mg　2015年9月
サデルガカプセル25mg　2026年10月

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。

再審査期間満了年月：成人ゴーシェ病　2025年3月（10年）
6歳以上の小児ゴーシェ病　2032年6月（6年1日）

主要文献

1) 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（承認時評価資料）
2) Mistry PK, et al.: JAMA 313(7): 695-706, 2015
3) Mistry PK, et al.: Am J Hematol 96(9): 1156-1165, 2021
4) 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（承認時評価資料）
5) Lukina E, et al.: Blood 116(6): 893-899, 2010
6) Lukina E, et al.: Am J Hematol 94(1): 29-38, 2019
7) Kamath RS, et al.: Skeletal Radiol 43(10): 1353-1360, 2014（承認時評価資料）
8) 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（承認時評価資料）
9) Cox TM. et al.: Lancet 385(9985): 2355-2362, 2015
10) Cox TM, et al.: Blood 129(17): 2375-2383, 2017
11) 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（承認時評価資料）
12) Charrow J, et al.: Mol Genet Metab 123(3): 347-356, 2018
13) 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（承認時評価資料）
14) Varni JW, et al.: Med Care 39(8): 800-812, 2001
15) 廣瀬綾奈, 吉野眞理子.: リハビリテーション連携科学 18(2): 152-157, 2017
16) 社内資料：臨床薬理試験
17) 社内資料：食事の影響試験
18) 社内資料：肝機能障害患者におけるPK及び忍容性試験
19) 社内資料：腎機能障害患者におけるPK及び忍容性試験
20) 社内資料：マスバランス試験
21) 社内資料：タンパク結合試験
22) 社内資料：パロキセチンとの併用試験
23) 社内資料：ケトコナゾールとの併用試験
24) 社内資料：リファンピシンとの併用試験
25) 社内資料：ジゴキシンとの併用試験
26) 社内資料：メトプロロールとの併用試験
27) 社内資料：経口避妊薬との併用試験
28) 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
29) 社内資料：PKデータのモデル解析
30) 社内資料：QT/QTc評価試験
31) 社内資料：健康成人PK及び初期忍容性二重盲検試験
32) 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
33) 社内資料：*in vitro* グルコシルセラミド合成酵素阻害試験
34) 社内資料：ß-グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験
35) McEachen KA, et al.: Mol Genet Metab 91(3): 259-267, 2007
36) 社内資料：ラットを用いた有効性の検討
37) 社内資料：イヌを用いた有効性の検討
38) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価
39) 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
40) 社内資料：安全性薬理試験
41) 社内資料：単回投与毒性試験
42) 社内資料：反復投与毒性試験
43) 社内資料：生殖毒性試験
44) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
45) 社内資料：遺伝毒性試験
46) 社内資料：がん原性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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

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

sanofi | Campus
https://pro.campus.sanofi/jp

Cerdelga®
(eliglustat) capsules

製造販売：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

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。
sanofi | Campus
サノフィ キャンパス 検索

MAT-JP-2606863-1.0-10/2026