



**2019年2月改訂（第4版）
*2016年7月改訂

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22700AMX00654000
薬価収載	2015年5月
販売開始	2015年9月
国際誕生	2014年8月

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

サデルガ[®]カプセル 100mg

CERDELGA[®]
エリグルスタット酒石酸塩

【貯法】 気密容器、室温

【使用期限】 外箱に記載


注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- **
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 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〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕
 - 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
 - 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
 - CYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer、IM)で、以下に該当する患者
 - 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
 - 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
 - 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
 - QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)〔「薬物動態」の項参照〕

- 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〔「相互作用」の項参照〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

有効成分 (1カプセル中)	1カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩100 mg(エリグルスタットとして84 mg)を含有
添加物	内容物：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 silver fine、黄色三二酸化鉄、青色2号
色・剤型	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：18.0 mm 短径：6.2 mm 重量：331.0 mg
識別コード	GZ02

【効能・効果】

ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善

■効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する本剤の使用経験はないため、使用する場合は、患者に十分説明した上で、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。

【用法・用量】

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

■用法・用量に関連する使用上の注意

- *** (1) 本剤投与開始前に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。[「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- *** (2) CYP2D6の活性が通常の患者 (EM) では、下表を参考に、1回の投与量を100 mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、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。[「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]

肝機能が正常な患者

		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	中等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
	中等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

軽度肝機能障害 (Child-pugh分類A) がある患者

		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	中等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
	中等度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	禁忌	禁忌	禁忌

- *** (3) CYP2D6の活性が低い患者 (IM) では、下表を参考に、1回の投与量を100 mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、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。[「禁忌」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]

肝機能が正常な患者

		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	中等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
	中等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

- *** (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、1回100 mg 1日1回投与を目安とし、慎重に投与すること。ただし、肝機能障害 (Child-pugh分類A、B、又はC) がある場合、

又は中等度以上の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。[「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]

- *** (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。[「薬物動態」の項参照]
- (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) 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「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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (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) のある患者又は失神の既往のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
- *** (2) 腎機能障害のある患者。[使用経験が少ない。「薬物動態」の項参照]
- (3) CYP2D6の活性が欠損している患者 (PM) [「薬物動態」の項参照]

*** 2. 重要な基本的注意

- (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。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- 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。
- (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わ確認し、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。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照]
- (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、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) のある患者又は失神の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]
- (4) 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) を測定し、異常が認められた場合には必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]
- (5) 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。

- (6) 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。
- (7) 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。

3. 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。〔薬物動態〕の項参照
 「禁忌」、「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「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。

	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 アピラテロン（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（テラピック） ポリコナゾール（ブイフェンド） ネルフィナビルメシル酸塩（ピラセプト） 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）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）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
 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
 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

(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	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		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	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	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	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	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	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	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 ペプリジル塩酸塩	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。

(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)	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 (「薬物動態」の項参照)。	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)	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)	本剤の併用によりメトプロロールの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

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

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

** <CYP2D6の活性が通常の患者 (EM) で肝機能が正常な患者>

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

** <CYP2D6の活性が低い患者 (IM)>

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

4. 副作用

国内外で実施されたゴーシェ病I型患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験において、日本人10例を含む393例に本剤が投与された。393例中、副作用が報告された症例は、159例 (40.5%) であった。主な副作用は、頭痛21例 (5.3%)、浮動性めまい18例 (4.6%)、下痢17例 (4.3%)、消化不良16例 (4.1%) であった。日本人10例中、副作用が報告された症例は2例、5件であった。報告された副作用は悪心、嘔吐、失神、嗅神経障害、皮膚炎が各1件であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 失神 (1%未満^{注)}): 失神がみられることがあるので、観察を十分に行い、異常がみ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。

注) 国内外臨床試験成績より算出した。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%
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

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

8. 過量投与

- (1) 徴候、症状：外国人健康成人を対象とした第I相単回投与用量漸増試験において、推奨用量の約21倍を服用した被験者で、本剤の最高血漿中濃度が通常の治療条件より59倍に上昇した時点で、平衡異常を伴うめまい、低血圧、徐脈、悪心及び嘔吐が報告されている。
- (2) 処置：過量投与となった場合には、患者を注意深く観察し、対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

以下の点について指導すること。

本剤はPTPシートから取り出して服用すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕

10. その他の注意

- (1) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

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 mg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。

日本人ゴーシェ病I型患者に本剤50 mg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)
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）

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

(2) 反復投与¹⁾

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150 mg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150 mg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 ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
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）

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

(3) 食事の影響（外国人データ²⁾

外国人健康成人（24例）にエリグルスタット酒石酸塩300 mg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-last}の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその90%信頼区間は、0.85 [0.68, 1.07] 及び1.05 [0.89, 1.23] であった。絶食下及び高脂肪食摂取後におけるT_{max}（中央値（最小値、最大値））は2.00 (0.95, 4.00) 及び3.00 (1.00, 6.00) 時間であった。注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

(4) CYP2D6の遺伝子型別の薬物動態

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100 mg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_{0-12h}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100 mgを1日1回反復投与したときのAUC_{0-24h}はIMにエリグルスタット酒石酸塩100 mgを1日2回反復投与したときのAUC_{0-24h}と同程度と推定された。

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

** (5) 肝機能障害者（外国人データ³⁾

CYP2D6の活性が通常（EM）である肝機能正常者、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100 mg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%信頼区間]		1.22 [0.46 - 3.23]	1.15 [0.41 - 3.19]
中等度肝機能障害者	7	39.5 ± 43.4	575 ± 696
肝機能正常者との幾何平均値 の比 [90%信頼区間]		2.81 [1.10 - 7.17]	5.16 [1.93 - 13.74]

平均値±標準偏差

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6 EMの軽度肝機能障害患者にエリグルスタット酒石酸塩100 mgを1日2回反復投与したときのエリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}は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_{0-24h}は1.84倍及び2.40倍、CYP2D6 EMの肝機能正常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患者にエリグルスタット酒石酸塩100 mgを1日2回反復投与したときのエリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}は6.41倍及び8.86倍、1日1回反復投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24h}は4.66倍及び8.72倍、CYP2D6 EMの肝機能正常患者に比べ高くなると推定された。

** (6) 腎機能障害者 (外国人データ)⁴⁾

CYP2D6の活性が通常 (EM) である腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス80 mL/min超) 及び重度腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス30 mL/min未満) にエリグルスタット酒石酸塩100 mg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)
腎機能正常者	7	17.6 ± 13.2	118 ± 71.1
重度腎機能障害者	7	12.7 ± 4.85	107 ± 42.1
腎機能正常者との幾何平均値 の比 [90%信頼区間]		0.88 [0.46 - 1.67]	0.99 [0.61 - 1.60]

平均値±標準偏差

2. 吸収 (外国人データ)⁵⁾

外国人健康成人 (10例) にエリグルスタット酒石酸塩100 mgを単回経口投与又は50 mgを1時間かけて単回静脈内投与したとき、AUC_{0-∞}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。

3. タンパク結合率 (in vitro)⁶⁾

ヒトにおけるエリグルスタット (0.01 ~ 1 μmol/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。

4. 代謝、排泄 (in vitro、外国人データ)⁵⁾

エリグルスタット酒石酸塩の代謝には主にCYP2D6及びCYP3A4が関与し、エリグルスタット酒石酸塩はCYP2D6及びCYP3A4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27.0 μmol/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IC₅₀は22 μmol/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100 mgを1日2回5日間反復経口投与後に、¹⁴C-エリグルスタット酒石酸塩100 mg (約100 μCi) 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。

5. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用⁷⁾

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100 mgを1日2回とパロキセチン30 mgを1日1回併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均値の比 (併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時) とその90%信頼区間は、7.31 [5.85, 9.13] 及び8.93 [7.15, 11.10] であった。

(2) ケトコナゾールとの薬物相互作用⁸⁾

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

(3) その他の薬剤との薬物相互作用^{9) 10) 11) 12) 13)}

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	被併用薬とその用量	血漿中における測定対象 (例数: 単独投与/併用投与)	単独投与時と併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較 (幾何平均値の比 (90%信頼区間))	
			C _{max}	AUC
100 mg 1日1回	リファンピシン ^{b)} 600 mg i.v.	エリグルスタット (6例/6例)	0.97 [0.86, 1.10]	0.95 ⁱ⁾ [0.88, 1.03]
150 mg 1日1回	リファンピシン ^{c)} 600 mg 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]
100 mg 1日2回	リファンピシン ^{b)} 600 mg 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]
150 mg 1日2回	リファンピシン ^{c)} 600 mg 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]
100 mg 又は150 mg 1日2回 ^{a)}	ジゴキシシン ^{d)} 0.25 mg	ジゴキシシン未変化体 (28例/27例)	1.70 [1.56, 1.84]	1.49 ^{j)} [1.33, 1.66]
150 mg 1日2回	メトプロロール酒石酸塩 ^{e)} 50 mg	メトプロロール未変化体 (14例/14例)	1.53 [1.31, 1.79]	2.08 ^{h)} [1.82, 2.38]
100 mg 1日2回	経口避妊薬 ^{f)} (エチニルエストラジオール0.035 mg、ノルエチンドロン1.0 mg)	エチニルエストラジオール未変化体 (29例/29例)	1.04 [1.00, 1.08]	1.02 ^{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]
100 mg 1日1回	制酸薬 ^{g)} (水酸化アルミニウム1600 mg、水酸化マグネシウム1600 mg、シメチコン160 mg)	エリグルスタット (24例/23例)	1.15 [0.99, 1.32]	1.14 ^{h)} [0.99, 1.30]
		エリグルスタット (24例/21例)	1.12 [0.96, 1.30]	1.09 ^{h)} [0.94, 1.26]
		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100 mg、EM、IM、URMには150 mg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-∞}、i) AUC_{0-12h}、j) AUC_{0-last}、k) AUC_{0-24h}

注: 本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

(4) テルビナフィン及びフルコナゾール併用時の薬物相互作用¹⁴⁾

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の活性が通常の患者（EM）にエリグルスタット酒石酸塩100 mg とテルビナフィン（250 mg）及びフルコナゾール（400 mg（負荷用量）+200 mg）を併用投与したとき、エリグルスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}はエリグルスタット酒石酸塩100 mg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。

6. 心電図への影響（外国人データ）¹⁵⁾

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

注) CYP2D6 EM又はIMに本剤100 mg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800 mg投与時の曝露量を上回ると想定される。また、CYP2D6 IMに本剤100 mg 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800 mg投与時の曝露量が同程度以上になると想定される。さらに、CYP2D6 PMに本剤100 mg 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800 mg投与時の曝露量を上回ると想定される。

【臨床成績】

1. 酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病I型患者における国際共同試験（第Ⅲ相試験）¹⁾

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

2. 海外試験

1) 未治療ゴーシェ病I型患者における海外臨床試験（第Ⅲ相試験）¹⁶⁾

酵素補充療法の治療歴のない16～62歳の外国人ゴーシェ病I型患者を対象に、本剤（20例）又はプラセボ（20例）を1日2回39週間経口投与した。本剤

群（CYP2D6 EMは18例、IMは1例、URMは1例）の用法・用量は1回50 mgを1日2回投与から開始し、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50又は100 mgを1日2回に用量調節された。主要評価項目である脾容積の変化率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p<0.0001$ ）。本剤群とプラセボ群との群間差（調整済み平均値〔両側95%信頼区間〕）について、脾容積のベースラインからの変化率は-30.03 [-36.82, -23.24]%, ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は1.22 [0.57, 1.88] g/dL、血小板数のベースラインからの変化率は41.06 [23.95, 58.17]%, 肝容積のベースラインからの変化率は-6.64 [-11.37, -1.91]%であった。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

2) 未治療ゴーシェ病I型患者における海外臨床試験（第Ⅱ相試験）¹⁷⁾

酵素補充療法の治療歴のない18～60歳の外国人ゴーシェ病I型患者に、第1日目は本剤50 mgを1日1回経口投与、第2～19日目は本剤50 mgを1日2回経口投与とし、血漿中未変化体濃度を確認しながら、1回50又は100 mgを1日2回に用量調節された。本剤を48ヵ月間投与したとき（19例：CYP2D6 EMは18例、PMは1例）、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は2.27 [1.57, 2.97] g/dL（平均値〔両側95%信頼区間〕、以下同様）、血小板数のベースラインからの変化率は95.0 [50.7, 139.4]%, 脾容積のベースラインからの変化率は-62.5 [-68.3, -56.7]%, 肝容積のベースラインからの変化率は-28.0 [-34.9, -21.2]%であり、改善がみられた。

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

3) 酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病I型患者における海外臨床試験（第Ⅲ相試験）¹⁸⁾

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

注：本剤の承認用法・用量は1回100 mgを1日2回である。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{19) 20) 21) 22)}

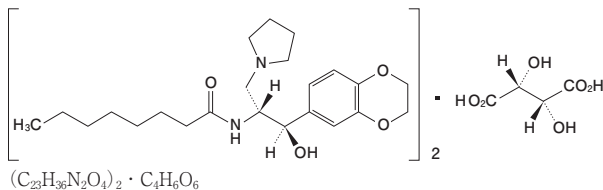
ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、グルコシルセラミドが主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少症、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。本剤はグルコシルセラミド合成酵素を選択的に阻害し、グルコシルセラミドの生成を抑制する。

2. 薬理作用

- (1) グルコシルセラミド合成酵素阻害作用
ヒトメラノーマ細胞株から調製したマイクロソームにおいて、グルコシルセラミド合成酵素を濃度依存的に阻害した (IC₅₀値: 19.6±0.68 nmol/L) (*in vitro*)²⁰。
- (2) グルコシルセラミド濃度低下作用
 - 1) 本剤を健康成人 (外国人、男女) に50、200及び350 mgの用量で1日2回反復投与したとき、血漿中グルコシルセラミド濃度は用量依存的に低下した²³。
 - 2) 本剤は動物実験で正常ラット血漿中²⁴及びイヌ末梢組織中²⁵のグルコシルセラミド濃度を低下させた。
 - 3) 本剤はD409V/nullゴーシェ病I型モデルマウスにおいて、組織へのグルコシルセラミドの経時的な蓄積を抑制した²⁶。本剤は老齢のD409V/nullゴーシェ病I型モデルマウスにおいて、末梢組織及び血漿中に蓄積したグルコシルセラミドを減少させた²⁷。
- (3) ゴーシェ細胞数の低下作用
本剤はD409V/nullゴーシェ病I型モデルマウスにおいて、ゴーシェ病に典型的な活性化した腫大マクロファージ (ゴーシェ細胞) の数を低下させた²⁸。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エリグルスタット酒石酸塩 Eliglustat Tartrate
化学名: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate
分子式: (C₂₃H₃₆N₂O₄)₂ · C₄H₆O₆
分子量: 959.17
化学構造式:



性状: 白色～微黄褐色の粉末である。

融点: 168℃

【承認条件】

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

【包装】

サデルガ®カプセル100 mg: 14カプセル 1シート PTP

【主要文献】

- 1) 社内資料: 酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病I型患者における国際共同治験 [CD-01]
- 2) 社内資料: 食事の影響試験 [CD-02]
- **3) 社内資料: 肝機能障害患者におけるPK及び忍容性試験 [CD-29]
- **4) 社内資料: 腎機能障害患者におけるPK及び忍容性試験 [CD-30]

- 5) 社内資料: マスバランス試験 [CD-03]
- 6) 社内資料: タンパク結合試験 [CD-04]
- 7) 社内資料: パロキセチンとの併用試験 [CD-05]
- 8) 社内資料: ケトコナゾールとの併用試験 [CD-06]
- 9) 社内資料: リファンピシンとの併用試験 [CD-07]
- 10) 社内資料: ジゴキシンとの併用試験 [CD-08]
- 11) 社内資料: メトプロロールとの併用試験 [CD-09]
- 12) 社内資料: 経口避妊薬との併用試験 [CD-10]
- 13) 社内資料: 制酸薬及びプロトンポンプ阻害薬との併用試験 [CD-11]
- 14) 社内資料: PKデータのモデル解析 [CD-12]
- 15) 社内資料: QT/QTc評価試験 [CD-13]
- 16) 社内資料: 未治療ゴーシェ病I型患者における臨床第Ⅲ相試験 [CD-14]
- 17) 社内資料: 未治療ゴーシェ病I型患者における臨床第Ⅱ相試験 [CD-15]
- 18) 社内資料: 酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病I型患者における海外臨床第Ⅲ相試験 [CD-16]
- 19) 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 [CD-17]
- 20) 社内資料: *in vitro*グルコシルセラミド合成酵素阻害試験 [CD-18]
- 21) 社内資料: β-グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験 [CD-19]
- 22) McEachen KA, et al. Mol Genet Metab 2007; 91: 259-67 [CD_0001]
- 23) 社内資料: 健康成人PK及び初期忍容性二重盲検試験 [CD-20]
- 24) 社内資料: ラットを用いた有効性の検討 [CD-21]
- 25) 社内資料: イヌを用いた有効性の検討 [CD-22]
- 26) 社内資料: D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価 [CD-23]
- 27) 社内資料: D409V/null ゴーシェ病マウスを用いたGL-1蓄積予防作用の評価 [CD-24]
- 28) 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 [CD-25]

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

*【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

SANOFI GENZYME