サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 65

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　　製品開発の根拠 9

1.1　　申請適用 9

1.2　　背景及び根拠 9

1.2.1　　小児ゴーシェ病を対象とした試験実施の根拠 10

1.2.1.1　　薬理学的分類及び作用機序 12

1.2.1.2　　臨床開発計画 13

1.2.2　　規制当局との対面助言等の経緯 13

2　　生物薬剤学に関する概括評価 15

3　　臨床薬理に関する概括評価 17

3.1　　薬物動態 17

3.2　　薬力学 20

3.3　　薬物動態／薬力学の関係 20

3.4　　推奨用法・用量の根拠 20

3.5　　結論 26

4　　有効性の概括評価 27

4.1　　緒言 27

4.2　　試験デザイン及び方法 27

4.3 全地域への臨床開発プログラムの適用可能性 28

4.4 有効性の結果 29

4.4.1 試験対象集団 29
4.4.1.1 被験者の内訳 29
4.4.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 29

4.4.2 主な有効性評価項目 31
4.4.2.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与） 31
4.4.2.2 コホート 2（エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与） 35

4.4.3 補足的な副次評価項目の解析 35
4.4.3.1 骨密度 35
4.4.3.2 骨髄負荷 36

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 36

4.5.1 人口統計学及び疾患 36

4.5.2 薬物相互作用 36

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 37

4.6.1 LTP 期における長期有効性 38

4.7 日本人被験者における有効性 40

4.8 有効性に関する考察及び結論 41

5 安全性の概括評価 43

5.1 緒言 43

5.2 試験対象集団の定義 43

5.3 試験における曝露状況 44

5.4 試験における有害事象 45

5.4.1 特に注目すべき有害事象 47

5.5 死亡 48

5.6 重篤な有害事象 48

5.7 有害事象による中止 50

5.8 臨床検査データ 51

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性 51
5.9.1 人口統計学及び疾患 51
5.9.2 薬物相互作用 51
5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 51
5.11 過量投与 52
5.12 依存性又は薬物乱用 52
5.13 反跳現象 52
5.14 市販後の使用経験 52
5.15 日本人被験者における安全性 52
5.16 安全性に関する考察及び結論 53
6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
6.1 治療の背景 54
6.1.1 疾患又は症状 54
6.1.2 現行の治療法 54
6.1.3 主要な臨床試験 54
6.2 ベネフィット 55
6.3 リスク 55
6.4 ベネフィット・リスク評価 56
7 参考文献 58
8 補遺 61
8.1 用量調整のために事前に規定した用法・用量及び目標曝露量（EFC13738 試験） 61
8.2 小児患者に推奨用法・用量で投与したときの PBPK シミュレーション 63

表 目 次

表 1 - Revised dose regimen post interim subgroup PK analyses 17

表 2 - Observed mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult EM population 19

表 3 - Recommended dose regimens for pediatric patients with GD1 22

表 4 - Demographics and participant/subject characteristics at baseline by cohort - Safety population 29

表 5 - Dose regimens for pediatric patients with GD1 38

表 6 - Populations for analyses 43

表 7 - Extent of exposure to Eliglustat by cohort - Safety population 44

表 8 - Extent of exposure to imiglucerase in Cohort 2 - Safety population 44

表 9 - Overview of adverse event profile: TEAE(s) by cohort and treatment phases - Safety population 46

表 10 - Number (%) of participants with treatment emergent AESI(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 47

表 11 - Number (%) of participants with Treatment-emergent SAE(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 49

表 12 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 50

表 13 - New increased dose regimen 61

表 14 - New decreased dose regimen 61

表 15 - Adult mean (5th, 95th percentile) PBPK-predicted eliglustat PK parameters 62

図 目 次

図 1 - Chemical structure of Glucosylceramide (GL-1; left), Eliglustat (right) 13

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state (ie, Week 52) for CYP2D6 EM pediatric participants with revised dosing regimen during the primary analysis treatment period 18

図 3 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 EM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at 84 mg BID (approved dose) 23

図 4 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 IM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 IM population at 84 mg BID (approved dose) 24

図 5 - Boxplots of PopPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 PM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 PM population at 84 mg QD (approved dose) 25

図 6 - Mean absolute change from baseline of hemoglobin (g/dL) over time in Cohort 1 - FAS 32

図 7 - Mean percent change from baseline of platelets (10^9/L) over time in Cohort 1 - FAS 33

図 8 - Mean percent change from baseline of liver volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS 34

図 9 - Mean percent change from baseline of spleen volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS 35

図 10 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 EM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at 84 mg BID (approved dose) 63

図 11 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 IM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 IM population at 84 mg BID (approved dose) 64

図 12 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 PM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 PM population at 84 mg QD (approved dose) 65

略号と用語の定義

AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
$AUC_{0-\tau}$:	area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval／投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
BID:	twice daily／1 日 2 回
BMB:	bone marrow burden／骨髄負荷
BMD:	bone mineral density／骨密度
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum observed concentration／最高血漿中濃度
CNS:	central nervous system／中枢神経系
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CYP:	cytochrome P450／シトクロム P450
DXA:	dual energy X-ray absorptiometry／二重エネルギーX 線吸収測定法
EM:	extensive metabolizer
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EP:	extension period／EP 期
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FDA:	Food and Drug Administration／食品医薬品局
GBA:	glucocerebrosidase／グルコセレブロシダーゼ
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GCS:	glucosylceramide synthase／グルコシルセラミド合成酵素
GD:	Gaucher disease／ゴーシェ病
GD1:	Gaucher disease type 1／ゴーシェ病 1 型
GD2:	Gaucher disease type 2／ゴーシェ病 2 型
GD3:	Gaucher disease type 3／ゴーシェ病 3 型
GL-1:	glucosylceramide／グルコシルセラミド
HSCT:	hematopoietic stem cell transplantation／造血幹細胞移植
IC_{50}:	half maximal inhibitory concentration／50%阻害濃度
ICGG:	International Collaborative Gaucher Group
Ig:	immunoglobulin／免疫グロブリン
IM:	intermediate metabolizer
LC/MS/MS:	liquid chromatography with tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LTP:	long-term treatment period／LTP 期
lyso-GL-1:	glucosylsphingosine／グルコシルスフィンゴシン
MAH:	Marketing Authorization Holder／製造販売業者
MN:	multiples of normal／正常値に対する倍数

MRI:	magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像
PAP:	primary analysis treatment period／PAP 期
PBPK:	physiologically-based pharmacokinetics／生理学的薬物速度論
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
P-gp:	P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PIP:	Pediatric Investigational Plan
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PM:	poor metabolizer
PMDA:	Pharmaceutical and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PT:	preferred term／基本語
QD:	once daily／1 日 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SD:	standard deviation／標準偏差
SOC:	system organ class／器官別大分類
SRT:	substrate reduction therapy／基質合成抑制療法
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE:	treatment-emergent serious adverse event／治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
t_{max}:	time to reach maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間

1　製品開発の根拠

1.1　申請適用

エリグルスタットは現在、日本において、シトクロム P450（CYP）2D6 intermediate metabolizer（IM）又は extensive metabolizer（EM）の成人ゴーシェ病（GD）患者に対して GD の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善を適応症として承認されている。

本申請には、酵素補充療法（ERT）による治療歴を有する 2 歳以上 18 歳未満のゴーシェ病 1 型（GD1）及びゴーシェ病 3 型（GD3）患者を対象に、エリグルスタットの安全性及び薬物動態（PK）を検討することを主要目的とした、現在実施中の臨床試験である EFC13738 試験 1 試験の中間解析の結果が含まれる。本中間解析は、52 週間の primary analysis treatment period（PAP 期）を完了又は中止した小児被験者 57 名全員のデータに基づいている。本申請では、本治験に組み入れられた全被験者の 52 週間の PAP 期についてあらかじめ規定された全ての解析結果、並びに 2023 年 6 月 21 日のデータカットオフ日までに得られた 52 週間以降の全てのデータを示す。

本解析結果は、6 歳以上で体重 15 kg 以上、ERT による治療歴があり、CYP2D6 PM、IM 又は EM の小児 GD1 患者に対するエリグルスタットの投与を支持するものである。6 歳未満又は GD3 の小児被験者に関するデータは非常に限られている。また、ベースラインの体重が 15 kg 未満の被験者に関するデータは得られていない。

1.2　背景及び根拠

GD は希少疾患であり、酸性 β-グルコシダーゼ（グルコセレブロシダーゼ［GBA］としても知られている）をコードする *GBA* 遺伝子の変異により酸性 β-グルコシダーゼ酵素活性が欠損することに起因する常染色体潜性遺伝のライソゾーム病である。酸性 β-グルコシダーゼの主要な天然基質はグルコシルセラミド（GL-1）であり、GL-1 はより複雑なスフィンゴ糖脂質の合成及び異化における中間代謝物である。GD の特徴は、酸性 β-グルコシダーゼの欠損により GL-1 の加水分解が正常に行われず、細網内皮系に GL-1 及びグルコシルスフィンゴシン（lyso-GL-1：酸性 β-グルコシダーゼの基質の 1 つ）が蓄積することである。GD 患者では、肝臓、脾臓、骨髄及び脳で GL-1 濃度が上昇し、これが本疾患の主要な徴候及び症状である貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨疾患につながる。最もよくみられる病型は GD1 である。ゴーシェ病 2 型（GD2）は急性神経障害型、GD3 は亜急性又は慢性神経障害型で、GD2 及び GD3 では非神経症状に加えて神経症状を呈する。

現在、GL-1 濃度を低下させる目的で主に 2 つの治療法が利用できる。1 つ目の治療法である遺伝子組換え酸性 β-グルコシダーゼによる ERT は、患者の低下した酵素活性を増加させ、ライソゾームに蓄積した GL-1 を分解する。2 つ目の治療法である基質合成抑制療法（SRT）は、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）を部分的に阻害することにより GL-1 の合成速度を下げることで、低下した分

解速度とのバランスをとる。現在、小児 GD 患者に対する標準治療は ERT となっており、日本において SRT は小児への使用が承認されていない。

経口 SRT であるエリグルスタットは、セラミドをベースとした合成低分子化合物で、GCS 阻害薬の一種であり、GL-1 のセラミド部分と類似している（図 1）。エリグルスタットの化合物クラスは、GL-1 のグルコース部分と類似した N-アルキル化イミノ糖クラスの GCS 阻害薬（ミグルスタット等）と化学的及び生物学的に異なる(1)(2)(3)(4)。

日本において、エリグルスタットは、CYP2D6 EM 又は IM の成人 GD 患者に対して GD の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善の適応で承認されている。現在、ERT による治療歴を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児 GD1 及び GD3 患者を対象に臨床試験が実施されている。

1.2.1 小児ゴーシェ病を対象とした試験実施の根拠

ゴーシェ病

GD には主に 3 つの臨床病型（GD1、GD2 及び GD3）が認識されている。これらの病型の患者ではいずれも酸性 β-グルコシダーゼの活性が欠損しているが、その臨床症状は極めて多様であり、症状の種類及び重症度、報告されている神経学的所見の有無、臨床徴候及び症状の発現年齢、並びに疾患進行は様々である(1)(2)(3)。最もよくみられる病型は GD1 であり、その特徴は GD2 及び GD3 に認められる神経症状がないことである。一方で、血小板減少症や貧血といった血液学的異常は、いずれの病型においても認められる共通した臨床的特徴である。これらの異常は、脾臓における血球細胞の処理及びゴーシェ細胞の骨髄浸潤による造血成分の置換に起因するものである。全ての病型においてよくみられる初期の徴候は無痛性の脾腫である。GD 患者においてよくみられるもう 1 つの徴候は肝腫大であり、一般的に脾腫よりも軽度で、肝機能は維持される。そして、GD のもう 1 つの主要な徴候は骨疾患であり、GD1 患者の 80%超が罹患することが報告されている。骨症状には骨髄浸潤、骨壊死、骨痛及び骨クリーゼ、骨減少症及び骨粗鬆症、並びに病的骨折が含まれる。非臨床試験の結果より、エリグルスタットの血液脳関門の通過性は限定的であり、臨床的意義が期待できる程度の脳組織への移行はないことが示されている。したがって、エリグルスタットが中枢神経系（CNS）疾患に対して有益な作用を示す可能性は極めて低い(5)。

ゴーシェ病と小児集団

GD の神経障害型（GD2 及び GD3）は、新生児期から乳児期に発症することを特徴とする。GD2 は急性神経障害型であり、発症早期に眼球運動異常及びその他の神経症状（頸部後屈、球症状、痙攣発作など）が発現することが多い。さらに、GD2 は急速に悪化し、重度の CNS 症状によりおおよそ 2 歳までに死亡するという特徴もある。GD3 は亜急性神経障害型であり、急性神経障害型よりも発症時期がやや遅く、患者の約半数において 2 歳までに神経症状の発現がみられる(6)(7)(8)。GD3 患者の大多数は生後 10 年までの後半に CNS 症状を呈する(8)。

GD1 は、以前より最も軽症の病型と考えられてきたが、GD1 患者の平均寿命は参照集団と比較して約 9 年短い(9)。

GD1 の臨床症状はどの年齢でも発現する可能性があるが、一般的に、小児又は青少年において症状が認められる場合は、後期に発症する場合よりも進行速度が速く、より重度な疾患となる可能性が示唆される(4)(10)(11)。International Collaborative Gaucher Group（ICGG）Gaucher Registry に登録された小児 GD1 患者 887 名をレビューした結果、最も多くみられた徴候及び症状は脾腫（95%）、肝腫大（87%）、放射線画像上の骨疾患（81%）、血小板減少症（50%）、貧血（40%）、成長遅延（34%）、骨痛（27%）及び骨クリーゼ（9%）であった(11)。貧血並びにより重度の脾腫及び肝腫大は若い患者でより高頻度に認められ、骨症状は青少年期の患者でより高頻度に認められた。成長途中である小児の骨格が影響を受けると、しばしば成長遅延が生じる(11)(12)。また、小児 GD1 患者において、しばしば思春期の発達遅延がみられる(13)。特定の疾患症状は成人よりも小児で多くみられる可能性があるが、疾患症状の種類は類似している(11)(13)。

GD1 及び GD3 の内臓症状及び血液学的異常は同様であり、病態生理学的な特徴は同じである(14)。GD1 と同様に、GD3 患者における内臓疾患及び血液学的疾患は、早期に症状が発現した小児でより重度となる。

有病率及び発現率

GD は、いずれの民族でもみられる常染色体潜性遺伝のライソゾーム病である。本疾患は希少疾患であり、信頼性のある発現頻度を推定するために十分な患者のデータを集めるには長期の観察期間を必要とするため、文献から得られる発現頻度のデータは限られている。

GD1 は最もよくみられる病型であり、世界全体で 20,000 名を超える患者が罹患していると推定され、特定の集団において有病率が高い。西欧系の集団では、症候性 GD の出生時有病率は 57,000 人から 111,000 人当たり 1 人と報告されており、全集団の有病率は 100,000 人当たり 1 人程度である(15)(16)(17)。アシュケナージ系ユダヤ人集団では、GD1 の出生時有病率は推定 855 人当たり 1 人である。この特定の集団における有病率の推定値は 400 人から 2,500 人当たり 1 人である。しかし、最も多くみられる変異である N370S（残存酵素活性が高いミスセンス変異）がホモ接合体である患者では、臨床的に明らかな症状を示さないか、又は少なくとも成人期まで症状を示さないことが多い(18)(19)。

神経障害型（GD2 及び GD3）の患者は少なく、多くの国／地域で報告されている GD 患者のうち神経障害型の特徴を有したのは 5%～10%のみであった。ただし、北スウェーデン（「Norbotten variant」）(20)、ポーランド(21)、ジェニン系アラブ人集団(22)及びアジア(23)(24)(25)の集団においては、神経障害型 GD の有病率が比較的高いことが報告されている。ICGG Gaucher Registry によると、2021 年 10 月 1 日時点で、Registry に登録された患者の 86%が GD1 であり、残りの患者は神経障害型 GD で、8%が GD3（慢性神経障害型）、1%が GD2（急性神経障害型）であった。

日本では、神経症状を伴う病型の割合が約 60%と大きいことが特徴である。このような人種間における臨床病型の分布の差は、*GBA* 遺伝子変異の分布の差に起因するものと考えられる。*GBA* 遺伝子は染色体 1q21 に位置し、多数の遺伝子変異が報告されている。ユダヤ人では、N370S、84GG、

L444P、R463C などの変異が全体の約 87%を占め、そのうち N370S 変異は 69.8%を占めている(26)。これに対して日本では、L444P、F213I、D409H、IVS2 + 1 などの変異が 60.9%で認められるものの、N370S 変異は報告されていない。すなわち、欧米では GD1 の表現型に関連するとされる N370S 変異の割合が多い一方で、日本や韓国などでは神経型に関連するとされる L444P 変異が高頻度で認められる。このような遺伝子分布の特徴が、人種による臨床病型分布の特徴を示す要因の 1 つと考えられる（ゴーシェ病 診断・治療ハンドブック）。

ゴーシェ病における現行の治療法

現在、GD に対する疾患特異的な治療は、標準療法として主に 2 つの治療法、すなわち、ERT 又は SRT が利用可能である。ERT では、患者の欠損した異化酵素又は遺伝子組換え酵素を補充する。一方で SRT では、GL-1 の合成を触媒する酵素である GCS を部分的に阻害することにより、GL-1 の蓄積を抑制する。また、日本では造血幹細胞移植（HSCT）が保険適用となっているが、そのリスクを考慮すると、現時点では治療選択肢としての優先順位は ERT 及び SRT より低い。その他の治療方法としてシャペロン療法が研究段階にある（ゴーシェ病診療ガイドライン 2021）。

エリグルスタットが対処するアンメットメディカルニーズ

日本では、経口 SRT は成人に対する使用においてのみ承認されているため、現在は ERT が小児 GD 患者に利用可能な唯一の治療選択肢となっている。ERT には患者にとっていくつか不利益がある。ERT は、患者の生涯にわたって定期的な静脈内投与（通常、2 週間に 1 回）が必要であり、患者及びその家族にとって負担となり得る。また、ERT は過敏症及び infusion reaction の発現リスクも伴う。さらに、ERT に必要な静脈路確保は、小児では静脈が細いため困難な場合があり、疼痛のために一部の小児においては静脈路確保の協力が得られにくい場合もある。長期的な静脈路確保のために中心静脈アクセスデバイスを必要とする小児患者には、感染症やデバイスの故障などの合併症のリスクがある(27)(28)。SRT は、2 週間に 1 回の静脈内投与に過度の負担を感じる小児患者にとって代替治療法となる。

骨髄及び皮質骨などの特定の病変組織は、既存の ERT の至適な標的組織ではない(29)。一部の患者では、ERT による治療を受けたにもかかわらず骨症状が持続し、悪化することさえある(30)。低分子薬は生体内で酵素製剤より広範囲に分布する可能性が高いため、一部の小児患者では SRT が有用である可能性がある。エリグルスタットは、ERT が分布しにくい組織及びマンノース受容体が欠損する細胞において更なるベネフィットをもたらす可能性がある(31)。

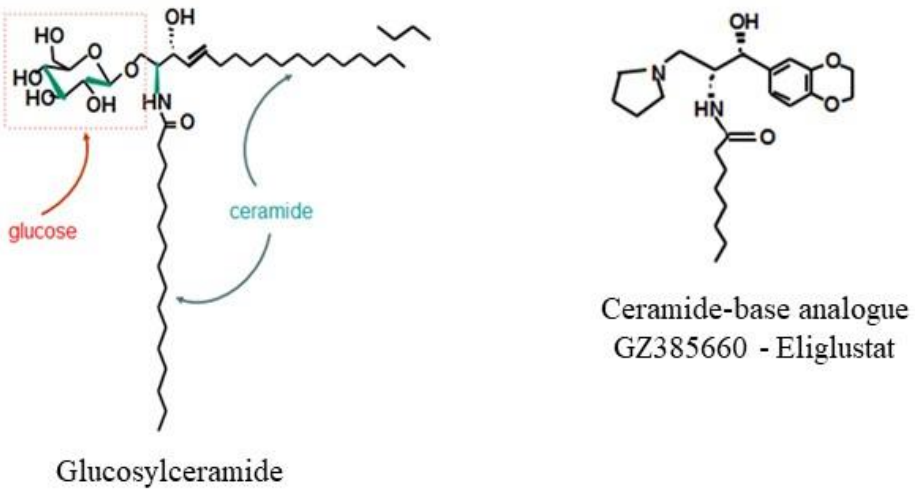
1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序

エリグルスタットはセラミドと類似した構造を有する GCS 阻害薬の一種であり、GCS の酵素活性を濃度依存的に阻害する。本アプローチの目的は、GCS の阻害により GL-1 及び GL-1 由来のスフィンゴ糖脂質の合成を抑制し、酸性 β-グルコシダーゼの基質の合成速度の低下と、患者でみられる分

解速度の低下でバランスをとることにより、GL-1 の蓄積を抑制することである。本薬理学的アプローチは SRT と呼ばれる。

エリグルスタットは強力かつ特異的な GCS 阻害薬である。GCS に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 6～14 ng/mL（14 nmol/L 以上 34 nmol/L 以下、未処理 K562 細胞及びヒト A375 細胞ミクロソーム）であり、酸性 β-グルコシダーゼに対する交差反応性の阻害について 10,000 倍以上の乖離があった（IC_{50} 値は約 125 µmol/L）。また、エリグルスタットの α-グルコシダーゼ I 及び II に対する交差反応性の阻害については 100,000 倍超の乖離があり（IC_{50} 値は 2,500 µmol/L 超）、消化管の二糖類分解酵素に対する阻害については検出できない程度であり、関連するグリコシダーゼ阻害作用をほとんど又は全く示さなかった(32)。

図 1 - Chemical structure of Glucosylceramide (GL-1; left), Eliglustat (right)



1.2.1.2 臨床開発計画

EFC13738 試験は小児患者集団を対象としたエリグルスタットの唯一の臨床試験であり、2025 年 12 月に治験終了となる予定である。本申請のための臨床データパッケージには、評価資料として 3 名の日本人患者のデータを含む EFC13738 試験（2023 年 6 月 21 日のデータカットオフ日時点まで）及び参考資料として 2 件の PKM 試験（PKM14187 及び PKM14281）を含む。これらの臨床試験は、ヘルシンキ宣言を含む国際的な倫理指針に基づいて合意された倫理原則、ICH Guideline for Good Clinical Practice、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、実施国／地域で適用される全ての法律、規則及び規制に従って実施した。

1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

エリグルスタットは、成人 GD1 患者に対する第一選択の経口治療薬として、2014 年 8 月 19 日に米国食品医薬品局（FDA）から、次いで 2015 年 1 月 19 日に欧州委員会から承認を受けた。その後、

エリグルスタットは世界 50 か国以上で承認された。海外において、エリグルスタットは CYP2D6 poor metabolizer（PM）、IM 又は EM の成人 GD1 患者に対する長期投与の適応で承認された。欧州連合において、エリグルスタットは 2024 年 12 月に、年齢 6 歳以上、体重 15 kg 以上、ERT により症状が安定している CYP2D6 PM、IM 又は EM の小児 GD1 患者を対象として承認された。日本において、エリグルスタットは現在、CYP2D6 IM 又は EM の成人 GD 患者に対して GD の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善を適応として承認されている。エリグルスタットは、経口投与用として、エリグルスタット酒石酸塩 100 mg を含む硬カプセル剤（すなわち、エリグルスタット遊離塩基として 84 mg）が市販されている。また、Pediatric Investigational Plan（PIP）の要件、並びに欧州医薬品庁（EMA）及び製造販売業者（MAH）との合意に基づき、エリグルスタットの小児 GD1 患者及び小児 GD3 患者を対象とした第 3 相試験（EFC13738 試験）を実施した。本治験は、国際共同試験であり、2018 年にフランス、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国、アルゼンチン、カナダ、日本、ロシア及びトルコで開始された。

日本においては、小児集団を対象としたエリグルスタットの臨床開発について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談を実施していない。エリグルスタットは、厚生労働省より GD1 の効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：第 241 号［23-薬］）。

2　生物薬剤学に関する概括評価

日本でのエリグルスタットの承認用法・用量は、CYP2D6 IM 及び EM の成人 GD 患者で 84 mg の 1 日 2 回（BID）投与である。現在、市販されている製剤はエリグルスタットの遊離塩基 84 mg を含有するカプセルであり、これは原薬であるエリグルスタット酒石酸塩（L-酒石酸塩）100 mg に相当する。また、その他の添加剤として、結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース及びグリセリン脂肪酸エステルを含有する。

EFC13738 試験で使用されたエリグルスタットの硬ゼラチンカプセル剤である 21 mg、42 mg 及び 84 mg カプセル剤は、同一の有効成分及び添加剤を混合することにより製造され、これは臨床開発プログラムを通して同様であった。また、カプセルを嚥下できない被験者又は 21 mg 未満の用量の投与が必要な被験者は、エリグルスタットの経口懸濁液も使用することができた。

2022 年 10 月 28 日に最終合意されたエリグルスタットの PIP の key binding element Study 1 に基づき、84 mg 未満の用量に対応するため、21 mg を含有するカプセル剤を市販用に開発している。21 mg を含有するカプセル剤は新たに製造販売承認申請する規格であり、これを裏付ける品質データについては Module 3 に示す。

エリグルスタットは溶解性及び膜透過性が高い。エリグルスタット 21 mg カプセルからのエリグルスタットの溶出は極めて速やかであった（15 分以内に 85%超が溶出）。したがって、消化管を介した薬物吸収は、含量の異なるカプセル剤間及び経口懸濁液で同様であると予測された。

エリグルスタットは初回通過代謝が大きいため、絶対的経口バイオアベイラビリティが低い。経口懸濁液では、初回通過代謝を回避して口腔粘膜から吸収され、エリグルスタットの全身曝露量が増加する可能性がある。第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14187]）において、健康被験者にエリグルスタット 42 mg の懸濁液を 3 回口腔内より投与（飲み込まない）したとき、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収が認められた。口腔粘膜からの吸収が全身曝露量に及ぼす影響を評価するために実施した母集団 PK 解析の結果、経口懸濁液を投与したときのエリグルスタットの平均曝露量をカプセル剤と比較した場合、CYP2D6 EM 及び IM の小児集団でそれぞれ約 33%及び約 10%増加する可能性があることが示された（Module 5.3.3.5 [POH0969]）。しかしながら、経口懸濁液を投与したときのエリグルスタットの曝露量は、成人集団にカプセル剤を投与したときの全体的な曝露量の範囲内にあると予測された。以上より、経口懸濁液とカプセル剤を投与したときのエリグルスタットの曝露量に僅かな差が認められたが、重要ではないと考える。

EFC13738 試験では、バリデートされた分析法、すなわち検体の前処理にタンパク質沈殿による除タンパク処理を用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）（Module 5.3.1.4 [DOH1527]）により、血漿中エリグルスタット濃度を 0.2～200 ng/mL の範囲で定量した。この分析法は、健康成人を対象にエリグルスタットの用量比例性を評価した第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14281]）でも用いた。PKM14187 試験では、検体の前処理に固相抽出を用いた別の LC/MS/MS

（成人を対象とした初回申請時に提出した DMPK12-R063）を用いた。検体の前処理の方法が異なるこれら 2 つの LC/MS/MS について、クロスバリデーションを実施した（Module 5.3.1.4 [DOH1544]）。

EFC13738 試験における GL-1、lyso-GL-1、キトトリオシダーゼ及びアンジオテンシン変換酵素を含む薬力学（PD）バイオマーカーの定量にも、バリデートされた分析法を用いた。

詳細は、Module 2.7.1 に示した。

3　臨床薬理に関する概括評価

健康被験者及び成人 GD1 患者におけるエリグルスタットの PK 及び PK/PD 関係は広範に明らかにされており、成人 GD 患者に対するエリグルスタットの初回申請時にその結果を提示している。小児 GD 患者におけるエリグルスタットの PK 及び PD は、本申請の EFC13738 試験で評価されており、その要約を Module 2.7.2 に示す。

3.1　薬物動態

小児集団におけるエリグルスタットの PK は、EFC13738 試験で十分に明らかにされている。EFC13738 試験での小児被験者に対する当初の用法・用量は、遺伝子型から予測される CYP2D6 表現型、年齢区分及び体重区分に基づき設定された（Module 2.7.2 [2.7.1 項]）。小児被験者に対する用法・用量は、治験実施計画書で事前に規定した Week 2 での PK に関する中間解析及び曝露量の調整基準に基づき、治験期間中に調整された。その結果、表 1 に示すように、一部の体重区分で用法・用量が変更された。

表 1 - Revised dose regimen post interim subgroup PK analyses

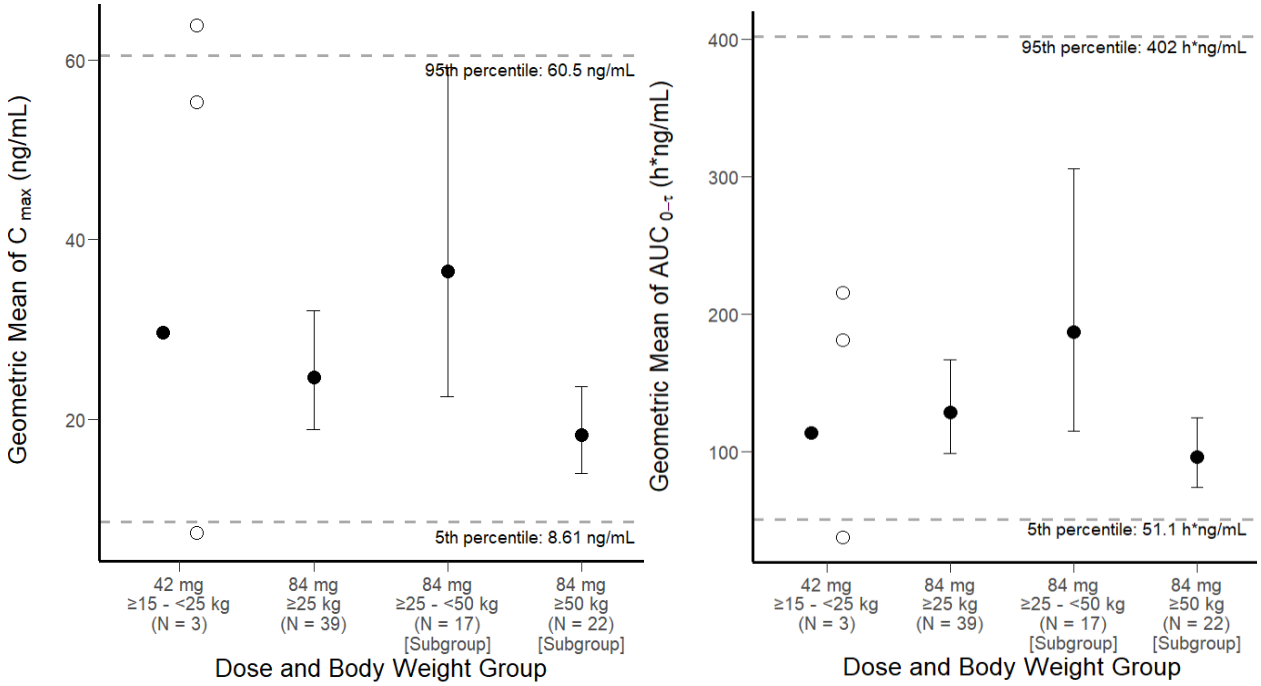
Age Group	Body Weight	Eliglustat Revised Dose Regimen	
		CYP2D6 EM and IM Participants	CYP2D6 PM Participants
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD
	25 to <50 kg	42 mg BID → 84 mg BID[b]	21 mg QD[a]
2 to <12 years	25 to <50 kg	42 mg BID → 84 mg BID[b]	21 mg QD[a]
	15 to <25 kg	21 mg BID → 42 mg BID[b]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

Abbreviations: BID = twice daily; EM=extensive metabolizer; IM=intermediate metabolizer; PM=poor metabolizer; QD=once daily
Green box: The adjustment of doses in relative age and body-weight groups is presented in the green box.
a No patients were enrolled in those body weight and CYP2D6 phenotype subgroups
b Represents change in the original regimen to revised regimen
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1; Table 2 and Section 4.6.1; Table 15]

変更後の用法・用量で投与された CYP2D6 EM の小児被験者（体重 15 kg 以上）の、定常状態（すなわち、Week 52）における PK パラメータの幾何平均値の 90%信頼区間（CI）（部分集団の被験者数が 5 名未満の場合は被験者ごとの個体値）は、図 2 に示すとおり、各体重区分でおおむね目標曝露量の範囲内であり、成人での承認用法・用量である 84 mg BID で成人被験者に投与したときの曝露量と同程度であった（表 2）。

CYP2D6 PM 及び IM の小児被験者（体重 15 kg 以上）の利用可能な PK データは限られている（各 1 名）。CYP2D6 IM の小児被験者に 84 mg BID を反復投与したときに観察された最高血漿中濃度（C_{max}）は目標曝露量を僅かに上回ったが、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）は目標曝露量の範囲内であった。CYP2D6 PM の小児被験者に 42 mg を 1 日 1 回（QD）反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はいずれも目標曝露量の範囲内であった（Module 2.7.2 [2.7.1 項]）。

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state (ie, Week 52) for CYP2D6 EM pediatric participants with revised dosing regimen during the primary analysis treatment period



Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer.
Note: Solid circles represent geometric mean of C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ and error bars represent 90% confidence interval (CI). PK data from participants in the two age groups (2 to < 12 years and 12 to < 18 years) were pooled into the body weight/dosing groups of ≥15 to <25 kg with 42 mg BID, ≥25 to <50 kg with 84 mg BID, ≥50 kg with 84 mg BID, and ≥25kg with 84 mg BID for the calculation of geometric mean and 90% CI. The dash lines represent the target adult exposure (5^{th} and 95^{th} percentile of the exposure predicted by physiologically-based pharmacokinetics [PBPK] modeling) and the adult predicted mean C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ are 27.2 ng/mL and 190 ng•h/mL, respectively. The 90% CIs of the parameters were only presented if N of the group is equal or greater than 5 (n ≥5), and otherwise, individual values were presented.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3.2; Figure 23]

表 2 - Observed mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult EM population

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

Abbreviations: SD = standard deviation; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; PK = pharmacokinetics; BID = twice daily; NA = not available.
Note: Week 2* is defined as a minimum of 2 weeks since receiving the revised dosing regimen for individual participants.
a τ = 12 h
b Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3.2.2; Table 39]
c Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Section 3.2.1; Table 66, as presented in initial application for adults
d n = 170

コホート 2（6 名：エリグルスタットとイミグルセラーゼを併用投与するコホート）及び GD3（8 名、CYP2D6 EM：7 名、IM：1 名）の被験者の PK データは限られていた。コホート 2 に組み入れられた CYP2D6 EM の被験者又は GD3 の被験者の大部分で、定常状態におけるエリグルスタットの曝露量は目標曝露量の範囲内であった。

小児被験者では、エリグルスタットは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は成人集団と同様に 1～3 時間であった。小児被験者ごとの PK パラメータのポストホック推定値（POH0969）に基づくと、CYP2D6 EM 及び IM の小児集団に BID 投与した場合、定常状態に到達するまでの時間は約 5～6 日であり、蓄積係数は約 2 倍であった。本治験に唯一組み入れられた CYP2D6 PM の小児患者に QD 投与した場合、蓄積係数は約 1.3 倍と推定された。

小児患者で特定された PK 変動の主な内因性要因は、CYP2D6 表現型及び体重であった。したがって、成人 GD1 患者に対する承認用法・用量と同様に、小児患者に対する推奨用法・用量は CYP2D6 表現型に基づくものである。また、小児集団の体重範囲を考慮し、EFC13738 試験の結果に基づき体重に基づく用法・用量が推奨される。

3.2 薬力学

EFC13738 試験では、有効性の主な補足的／探索的評価項目及び有効性と疾患に関連するバイオマーカーの評価を PD 解析の対象とした。これらのデータは 4.4 項に要約した。PD 解析の詳細は Module 2.7.3 [3.2 項]に示した。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

探索的な PK/PD 解析の結果、EFC13738 試験の 4 つの主な有効性評価項目のうち、血小板数の変化率及びヘモグロビン値の変化量に線形の PK/PD 関係が認められ、エリグルスタットの曝露量が高いほど血小板数の変化率又はヘモグロビン値の変化量が増加した。ヘモグロビン値に対するエリグルスタットの曝露量の影響は軽微であることから（エリグルスタットの曝露量が 10 倍になると約 0.2 g/dL 増加）、意味のあるものではないと考えられた。血小板数の変化率に対しては、エリグルスタットの曝露量の影響がより明確に認められた。しかしながら、被験者の 96%超で血小板数が事前に規定した治療目標値の範囲内に維持されていたことから、血小板数で認められた曝露量に対する依存性も臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

検討した曝露量の範囲において、脾容積（正常値に対する倍数［MN］）及び肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率に明らかな PK/PD 関係は認められなかった。

組入れ時に事前に規定した治療目標を達成し、24 か月以上 ERT による治療を受けていて、エリグルスタットを単剤投与された小児被験者（コホート 1）では、4 つの主な有効性評価項目と曝露量との間に一貫した PK/PD 傾向は認めらなかった。

コホート 2 でエリグルスタットとイミグルセラーゼを併用投与した小児被験者については、被験者数が 6 名と少なかったため、PK/PD 関係を明らかにすることはできなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.5]）。

3.4 推奨用法・用量の根拠

海外で承認されているエリグルスタットの用法・用量は、成人 GD1 患者に対して、CYP2D6 PM では 84 mg QD、IM 及び EM では 84 mg BID である。CYP2D6 表現型に基づく用法・用量は、臨床試験データにより裏付けられており、GD1 患者における十分な有効性及び許容可能な安全性が示唆された。成人 GD1 患者におけるエリグルスタットの臨床開発で実施した第 2 相及び第 3 相臨床試験では、トラフ血漿中濃度が GCS に対する IC_{50} 値に基づいて設定した閾値以上になることを考慮して用法・用量を設定し、さらに、血漿中エリグルスタット濃度とプラセボで補正した心電図パラメータ（Fridericia 補正 QT 間隔［QTcF］、PR 間隔及び QRS 間隔）のベースラインからの平均変化の間に正の相関が認められたことも考慮した。小児の GD1 患者に対する推奨用法・用量（表 3）は、これらの海外で承認されている成人での用法・用量で成人に投与したときの曝露量を達成することを目標とした。これは、海外における承認用法・用量で成人患者に投与したときの曝露量と同程度の曝露量

が小児でも得られれば、小児患者で期待される治療効果及び安全性が確保できるという仮定に基づいている。

表 3 - Recommended dose regimens for pediatric patients with GD1

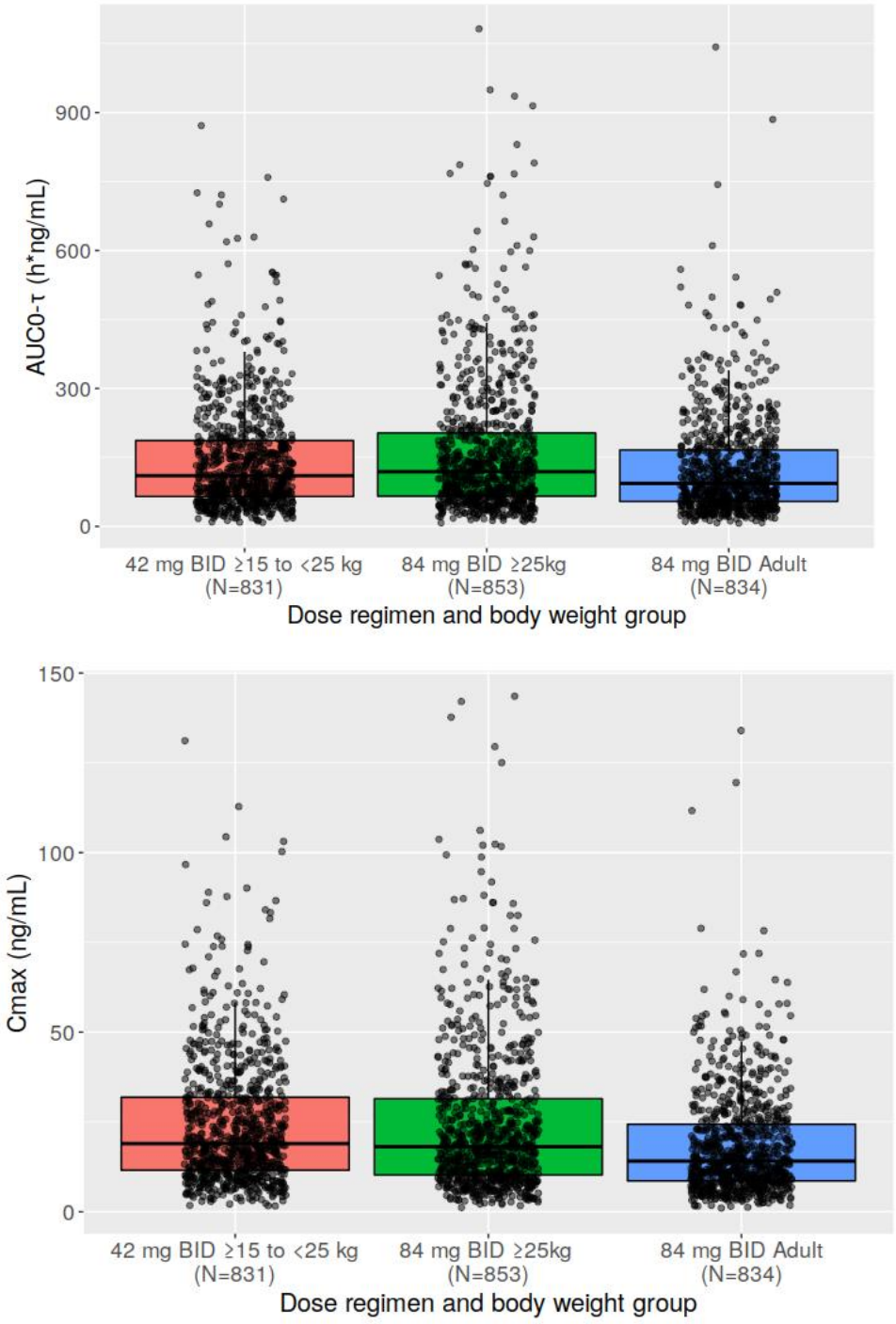
Weight	EMs and IMs	PMs
≥50 kg	84 mg BID	84 mg QD
25 - <50 kg	84 mg BID	42 mg QD
15 - <25 kg	42 mg BID	21 mg QD

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

CYP2D6 EM の体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上の小児患者に推奨用法・用量でエリグルスタットを投与したときの曝露量は、海外における成人での承認用法・用量である 84 mg BID で成人患者に投与したときと同程度であり（表 2）、すなわち、おおむね前述の目標曝露量の範囲内であった（図 2）。さらに、母集団 PK 解析（POH0969）及び生理学的薬物速度論（PBPK）解析（PBM0142）に基づき、CYP2D6 EM の小児患者に推奨用法・用量で投与したときの曝露量のシミュレーション値は、成人の曝露量のシミュレーション値と同程度であった（図 3 及び図 10）。

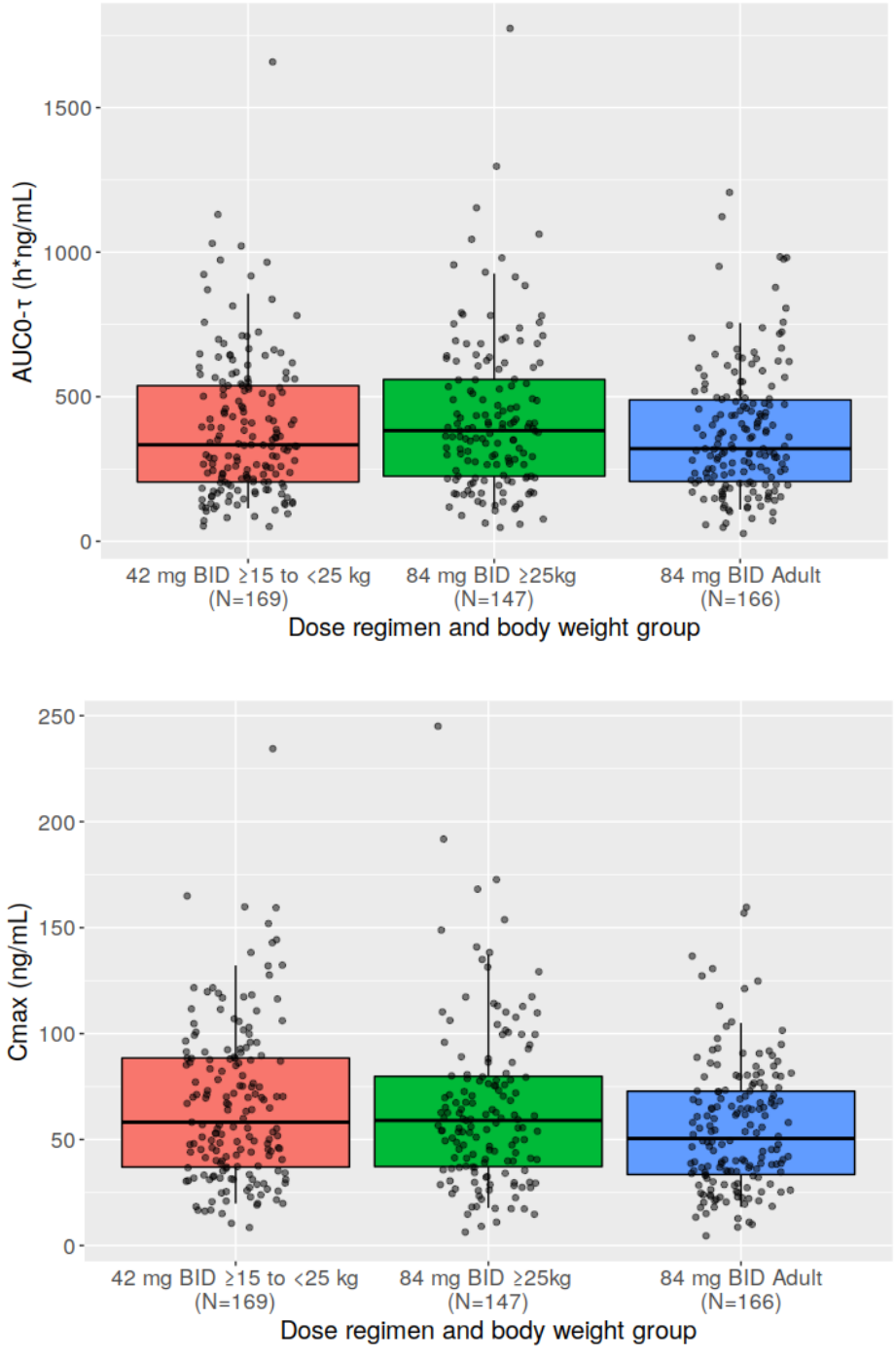
CYP2D6 PM 及び IM の小児患者（各 1 名）から得られた PK データは限られていたため、母集団 PK 解析（POH0969）及び PBPK 解析（PBM0142）により補完した結果、推奨用法・用量でエリグルスタットを投与したときの曝露量のシミュレーション値は、目標曝露量の範囲内（すなわち、CYP2D6 PM 及び IM の成人患者での曝露量のシミュレーション値と同程度）であった（図 4 及び図 5）。

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



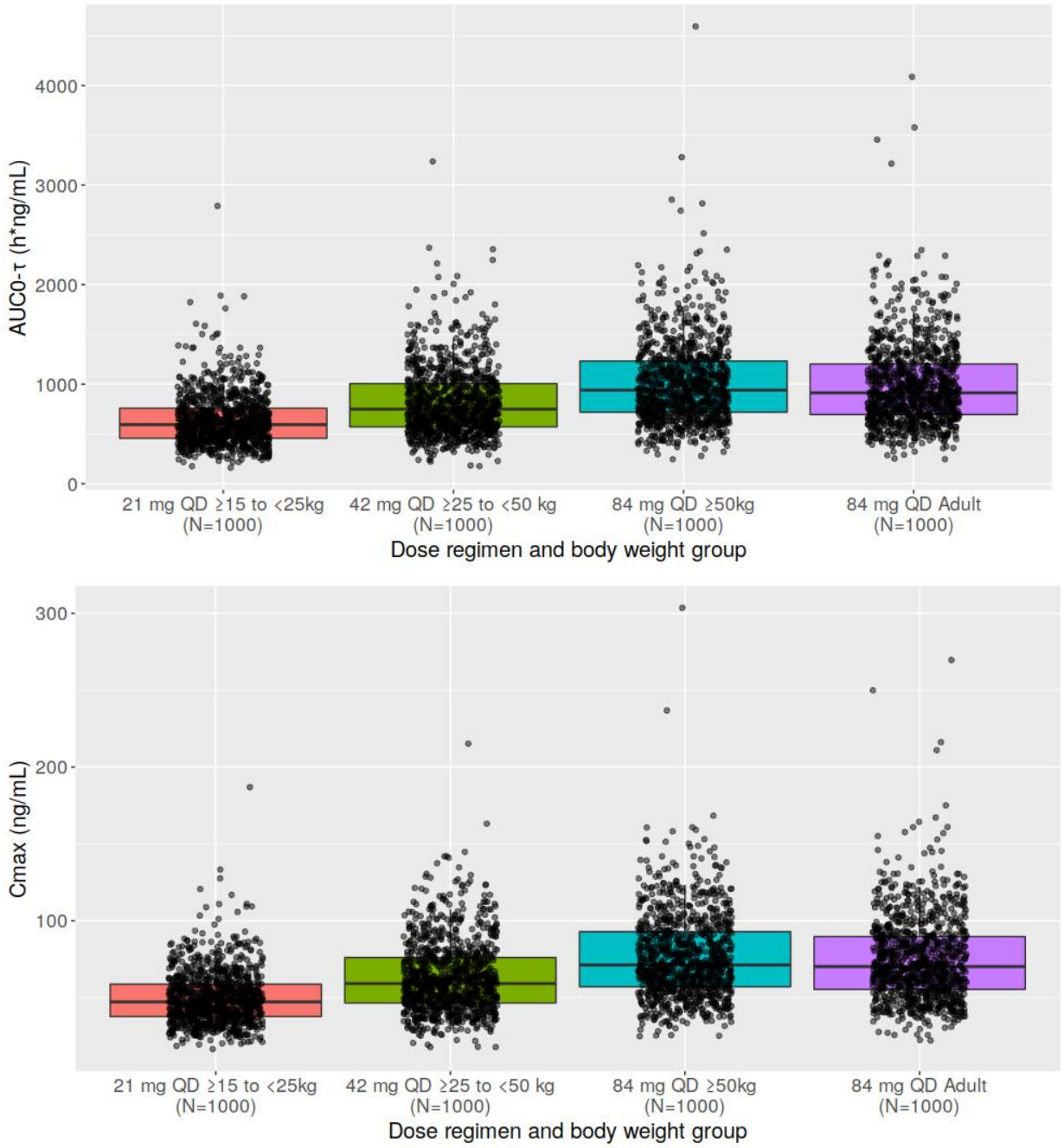
Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.1]

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



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizers; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.1]

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



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; PM = poor metabolizers; QD = once daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.2]

3.5　結論

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

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

以上より、前治療として ERT を受け治療目標を達成している 6 歳以上かつ体重 15 kg 以上の 3 つの CYP2D6 表現型全て（すなわち、EM、IM 及び PM）の小児 GD1 患者において、推奨用法・用量によるエリグルスタットの経口単剤投与は、静脈内投与である ERT に代わる実行可能な治療選択肢となる。

体重 15 kg 未満の患者に対する用法・用量については、データがないため、推奨することが困難である。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

小児 GD 患者におけるエリグルスタットの有効性を支持する臨床データパッケージは、EFC13738 試験のみである。

4.2　試験デザイン及び方法

EFC13738 試験は、2 歳以上 18 歳未満の小児の GD1 患者及び GD3 患者を対象に、エリグルスタットを単剤投与又はエリグルスタットとイミグルセラーゼを併用投与したときの安全性、PK 及び有効性を評価する第 3 相、非盲検、2 コホート、多施設共同試験であった。

コホート 1（エリグルスタット単剤投与）には、24 か月以上にわたり ERT による治療を受けており、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ない GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。

コホート 2（エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与）には、36 か月以上にわたり ERT による治療を受けていたにもかかわらず、GD の重度の臨床症状（例：肺疾患、症候性の骨疾患又は持続性の血小板減少症）を有する GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。

本治験では、以下の 2 つの年齢区分で被験者を順番に組み入れた。

- 第 1 の年齢区分は 12 歳以上 18 歳未満の被験者で構成され、第 2 の年齢区分は 2 歳以上 12 歳未満の被験者で構成された。
- 2 歳以上 12 歳未満の被験者の組入れは、12 歳以上 18 歳未満の 10 名が 6 か月間のエリグルスタットの単剤投与を受け、治験依頼者又はデータモニタリング委員会により安全性上の懸念が特定されず、さらに、各国／各地域の規制により必要な場合は承認が得られた後に開始した。

本治験は以下の期間で構成された。

- Screening period（スクリーニング期）：Day −60～Day −1
- Primary analysis treatment period（PAP 期）：Day 1～Week 52
- Long-term treatment period（LTP 期）：Week 53～Week 104
- Extension period（EP 期）：Week 105～治験終了

コホート 1 の被験者には、エリグルスタットが単剤投与された。PAP 期又は LTP 期のエリグルスタット単剤投与中に被験者の臨床状態が著しく悪化し（すなわち、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1]のレスキュー治療の基準を 1 つ以上満たし）、他の悪化の原因が排除され、かつ 90%以

上の服薬率が認められた場合、当該被験者はレスキュー治療の対象となり、イミグルセラーゼに切り替え Week 104 まで投与することとした。

レスキュー治療ステップ 2 として、イミグルセラーゼ単剤投与によるレスキュー治療を 6 か月間実施後に、エリグルスタットからイミグルセラーゼへの切替えに至ったパラメータに改善が認められなかった被験者を対象に、エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与を実施することとした。

コホート 2 の被験者には、エリグルスタットとイミグルセラーゼが併用投与された。Week 52 以降は、望ましい臨床反応が得られた被験者はエリグルスタット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被験者は Week 104 まで併用投与を継続することとした（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1]）。

試験対象集団

本治験では、GD1 又は GD3 と臨床的に診断され、酵素活性測定及び *GBA* 遺伝子型検査により酸性 β-グルコシダーゼ活性の欠損が確認された 2 歳以上 18 歳未満の男女の小児患者を組み入れた。

全被験者は ERT による治療歴を有しており、本治験組入れ時にも継続中であった。本試験対象集団は、治験組入れ時に事前に規定した治療目標を満たした GD1 被験者及び GD3 被験者で構成された。その集団の一部は、肺疾患又は症候性の骨疾患を有する被験者で構成された。持続性の血小板減少症を有する被験者の組入れはなかった。

臨床評価

本治験の被験者数は、エリグルスタットの PK に関する記述的データを提供した、成人を対象としたエリグルスタットの臨床薬理試験の経験的な結果に基づき設定した。本治験では合計 57 名の被験者が組み入れられた。

本治験の主要目的は安全性及び PK を評価することであった。副次目的は、小児患者におけるエリグルスタットの有効性及び生活の質を評価することであった。コホート 1（エリグルスタット単剤投与）の有効性は、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 Week 52 までの変化を用いて評価した。ベースラインからの変化は、ヘモグロビン値の変化量（g/dL）、並びに血小板（$\times 10^9$/L）、脾容積（MN）及び肝容積（MN）の変化率を用いて評価した。コホート 2 の主な有効性評価項目は、52 週間のエリグルスタット + イミグルセラーゼを併用投与後に、望ましい臨床反応（コホート 2 の選択基準の対象となった重度の GD 症状の改善と定義）が得られた被験者の割合とした。追加の有効性パラメータ（補足的及び探索的）は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ評価した。ベースラインから Week 52 までの平均変化量又は平均変化率をコホート別に評価した。

4.3　全地域への臨床開発プログラムの適用可能性

小児集団を対象とした国際共同試験である EFC13738 試験は、2018 年にフランス、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国、アルゼンチン、カナダ、日本、ロシア及びトルコで開始された。

4.4 有効性の結果

4.4.1 試験対象集団

4.4.1.1 被験者の内訳

本治験では、2018 年 6 月 6 日から 2022 年 7 月 5 日までに 10 か国の 21 施設で被験者を組み入れた。全体で、72 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 57 名（79.2%）が本治験に組み入れられた。

本治験において、15 名（20.8%）はスクリーニングされたが、1 つ以上の選択基準を満たさなかったか、又は除外基準に抵触した。詳細は Module 2.7.3 [3.1.1 項]に示す。

4.4.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

コホート別の人口統計学的特性及び疾患特性の要約を表 4 に示す。コホート 1 には 51 名が組み入れられ、12 歳以上 18 歳未満は 33 名（64.7%）、2 歳以上 12 歳未満は 18 名（35.3%）、うち 6 歳未満は 3 名（5.9%）のみであった。GD 診断時の平均年齢は 4.9 歳（範囲：0.15～13.54 歳）であった。46 名（90.2%）は GD1 で、5 名（9.8%）は GD3 であった。CYP2D6 表現型は PM が 1 名、IM が 1 名であり、コホート 1 の残りの被験者は EM であった。本コホートで体重が 15 kg 未満の被験者の組入れはなかった。

コホート 2 には 6 名が組み入れられた。コホート 2 の 6 名中 3 名（50.0%）は 2 歳以上 12 歳未満であり、6 歳未満の組入れはなかった。GD 診断時の平均年齢は 2.3 歳（範囲：0.38～8.00 歳）であった。3 名（50%）は GD1 であった。本治験組入れ前の ERT の投与期間の平均値は 4.9 年であった。コホート 2 の全被験者が CYP2D6 EM であった。3 名は GD 関連の肺所見を有するために組み入れられ、3 名は症候性の骨疾患を有するために組み入れられた。コホート 2 でも体重が 15 kg 未満の被験者の組入れはなかった。

全体として、本集団の男女比は均衡がとれており（男性：50.9%、女性：49.1%）、被験者の多くは白人（87.7%）、非ヒスパニック・ラテン系（75.4%）であった。

表 4 - Demographics and participant/subject characteristics at baseline by cohort - Safety population

	Cohort 1 (N=51)	**Cohort 2 (N=6)**	**All (N=57)**
Age (years)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	12.2 (3.4)	10.2 (4.5)	12.0 (3.5)
Median	12.0	9.5	12.0
Q1 ; Q3	10.0 ; 15.0	6.0 ; 13.0	10.0 ; 14.0
Min ; Max	3 ; 17	6 ; 17	3 ; 17
Age Group (years) [n(%)]			
Number	51	6	57
Children (2 to < 12)	18 (35.3)	3 (50.0)	21 (36.8)
Younger Children (2 to < 6)	3 (5.9)	0	3 (5.3)

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Older Children (6 to < 12)	15 (29.4)	3 (50.0)	18 (31.6)
Adolescents (12 to < 18)	33 (64.7)	3 (50.0)	36 (63.2)
Gender [n(%)]			
Number	51	6	57
Male	25 (49.0)	4 (66.7)	29 (50.9)
Female	26 (51.0)	2 (33.3)	28 (49.1)
Race [n (%)]			
Number	51	6	57
White	45 (88.2)	5 (83.3)	50 (87.7)
Middle-Eastern	2 (3.9)	1 (16.7)	3 (5.3)
North Africa	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Black or African American	0	0	0
Asian	3 (5.9)	1 (16.7)	4 (7.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Not Reported	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Unknown	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Number	51	6	57
Hispanic or Latino	11 (21.6)	2 (33.3)	13 (22.8)
Not Hispanic or Latino	39 (76.5)	4 (66.7)	43 (75.4)
Ashkenazi Jew	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Not reported	0	0	0
Weight (kg)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	47.70 (15.63)	35.98 (19.96)	46.47 (16.34)
Median	49.10	32.20	47.00
Q1 ; Q3	34.00 ; 56.70	20.00 ; 43.30	33.70 ; 56.60
Min ; Max	15.2 ; 88.1	18.7 ; 69.5	15.2 ; 88.1
Height (cm)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	151.90 (17.92)	138.55 (26.99)	150.49 (19.21)
Median	157.00	135.40	156.00
Q1 ; Q3	141.50 ; 164.00	115.00 ; 162.00	137.00 ; 164.00
Min ; Max	99.0 ; 183.0	111.0 ; 172.5	99.0 ; 183.0

For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dem_pts_char_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_pts_char_s_t_i.rtf (27JUL2023 9:13)

4.4.2 主な有効性評価項目

4.4.2.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

評価した主な有効性評価項目は、ヘモグロビン値の変化量（g/dL）、並びに血小板数（× 10^9/L）、脾容積（MN）及び肝容積（MN）の変化率であった。ベースラインからの平均値又は平均変化率とその 95% CI を用いて有効性を記述した。各パラメータを個別に評価した。これらの評価項目としたエリグルスタット単剤投与時の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 Week 52 までの変化は、GD でよくみられる徴候を表し、GD1 患者を対象とした ERT 及び SRT の先行試験で検討されている(33)(34)(35)(36)(37)。

エリグルスタット単剤投与を受けた被験者において、ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値（g/dL）の平均変化量（標準偏差［SD］）は、−0.41（1.02）であった。血小板数、肝容積及び脾容積のベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は、それぞれ−7.87%（22.71%）、0.95%（13.45%）及び 3.67%（25.47%）であった。

コホート 1 の 51 名中 47 名が Week 52 までエリグルスタット単剤投与を継続し、PAP 期を完了した被験者のうち 4 名（GD1、GD3 各 2 名）が GD 関連の臨床パラメータの悪化によりイミグルセラーゼ投与への切替えを必要とした。エリグルスタット単剤投与を受けた被験者の大多数（96%）において、Week 52 までの PAP 期を通して、GD 関連の臨床パラメータが事前に規定した治療目標の範囲内で維持された（ヘモグロビン値：2 歳以上 12 歳未満：11.0 g/dL 以上、12 歳以上 18 歳未満：女性 11.0 g/dL 以上、男性 12.0 g/dL 以上、血小板数：100,000/mm^3 超、肝容積：1.5 MN 未満、脾容積：10 MN 未満）。

重要な点として、レスキュー治療のガイドラインでは、個々の被験者のベースラインの値を考慮していない。そのため、事前に規定した治療目標の範囲内に測定値が維持されていた場合であっても、ベースラインからの変化が大きいことにより、レスキュー治療の対象となる可能性があった。

4.4.2.1.1 ヘモグロビン値

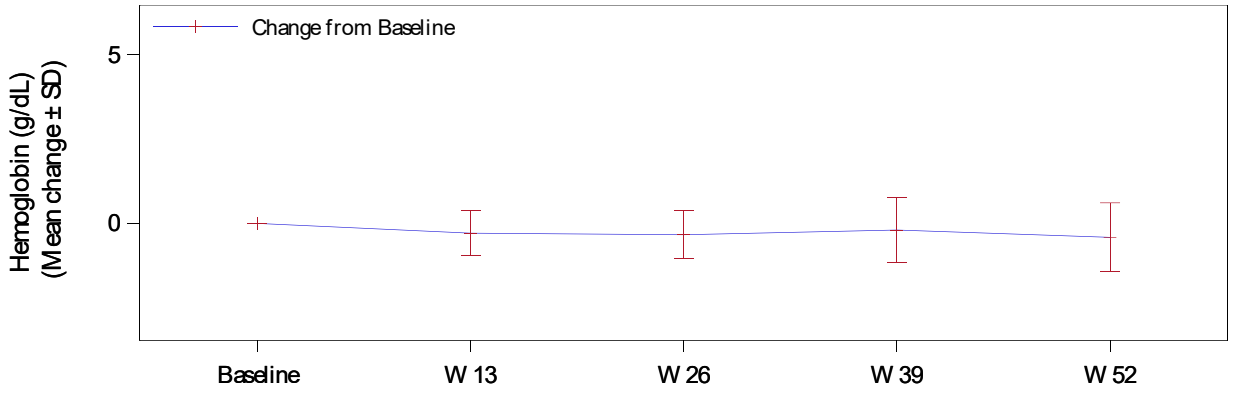
Week 52 において、事前に規定したヘモグロビン値の治療目標（2 歳以上 12 歳未満：11.0 g/dL 以上、12 歳以上 18 歳未満：女性 11.0 g/dL 以上、男性 12.0 g/dL 以上）を上回っていた被験者は 49 名（96%）であった。

PAP 期にエリグルスタットの単剤投与を受けた被験者において、ベースラインのヘモグロビン値（g/dL）の平均値は正常範囲内（2 歳超 12 歳以下：10.5 g/dL 超、12 歳超の男性：12 g/dL 超、12 歳超の女性：11 g/dL 超）であり、平均値（SD）は 13.65（1.06）であった。

コホート 1 において、Week 52 のヘモグロビン値（g/dL）の平均値（SD）は 13.24（1.21）であった。ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値（g/dL）の平均変化量（SD）は−0.41（1.02）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.1]、図 6）。

詳細を Module 2.7.3 [3.2.2.1.1 項]に示す。

図 6 - Mean absolute change from baseline of hemoglobin (g/dL) over time in Cohort 1 - FAS



#Participants	51	50	48	49	51

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_hgb_byvisit_i_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hgb_byvisit_i_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:14)

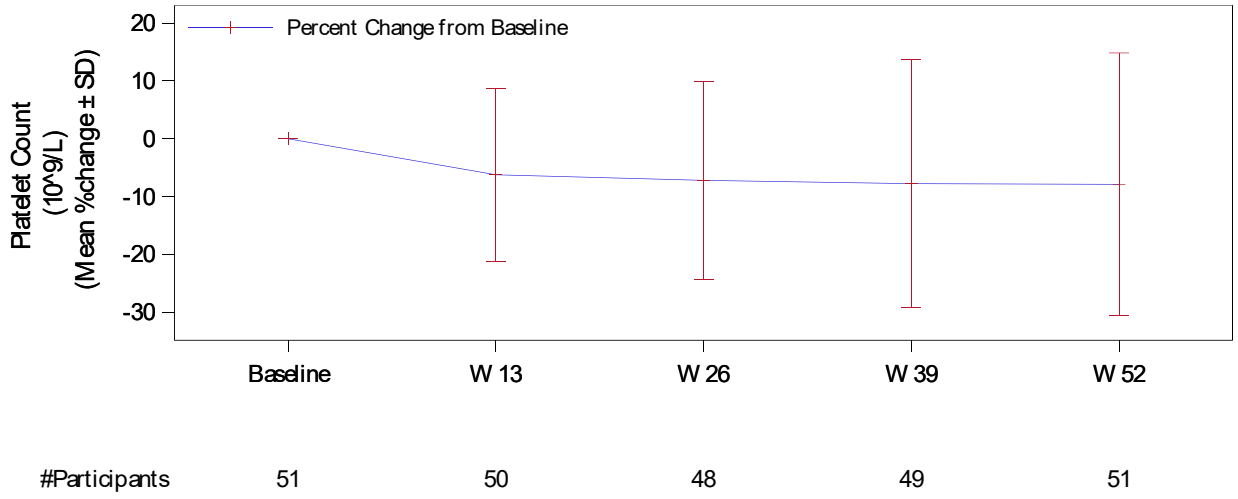
4.4.2.1.2 血小板数

1 名を除く全被験者（98%）において、血小板数は事前に規定した治療目標（100,000/mm^3 超）以上の値で維持された。

ベースラインの血小板数の平均値は正常範囲内（150 × 10^9/L 超）であったが、4 名は軽度の血小板減少症（120 × 10^9/L 以上 150 × 10^9/L 以下）に相当する値で本治験に組み入れられた。本コホートの被験者の血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）は 215.33（51.16）であった。

Week 52 の血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）は 196.25（64.12）であった。ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は−7.87%（22.71%）であった（図 7、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.9]）。

図 7 - Mean percent change from baseline of platelets (10^9/L) over time in Cohort 1 - FAS



	Baseline	W 13	W 26	W 39	W 52
#Participants	51	50	48	49	51

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_plat_byvisit_i_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_plat_byvisit_i_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:15)

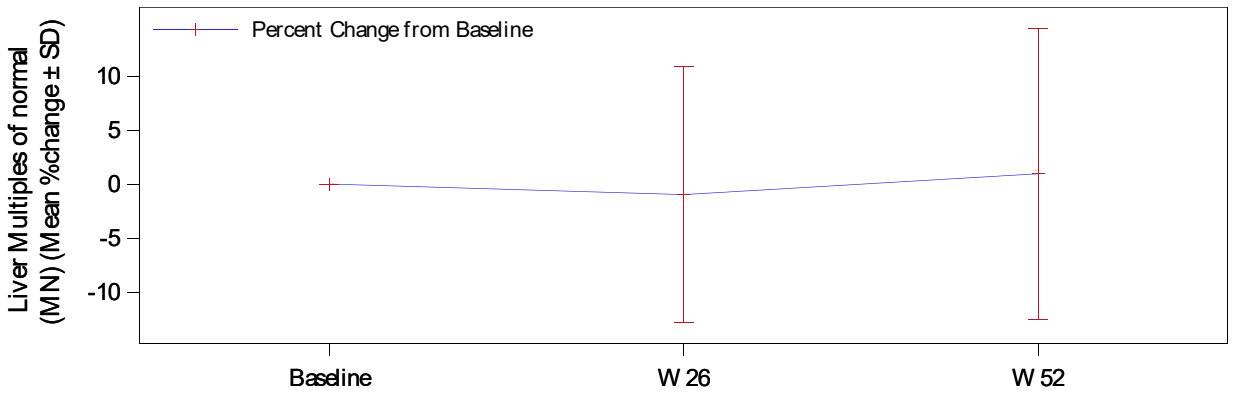
4.4.2.1.3 肝容積

Week 52 において、51 名全員の肝容積は事前に規定した治療目標の値以下（1.5 MN 未満）で維持された。1 名には PAP 期に事前に規定した治療目標の範囲を超える肝容積（MN）の増加が認められたが、Week 52 までに事前に規定した治療目標の範囲内に改善した。

エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者において、ベースラインの肝容積（MN）の平均値（SD）は 0.98（0.19）であった。ベースラインの肝容積（MN）が正常～軽度の肝腫大の範囲（1.25 MN 未満）を示した被験者は 47 名であり、中等度の肝腫大（1.25 MN 超 2.5 MN 未満）を示した被験者は 4 名であった。

Week 52 の肝容積（MN）の平均値（SD）は 0.98（0.21）であり、ベースラインから Week 52 までの肝容積（MN）の平均変化率（SD）は 0.95%（13.45%）であった（図 8、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.17]）。

図 8 - Mean percent change from baseline of liver volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS



#Participants	51	50	51

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_mri_liver_byvisit_i_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mri_liver_byvisit_i_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:14)

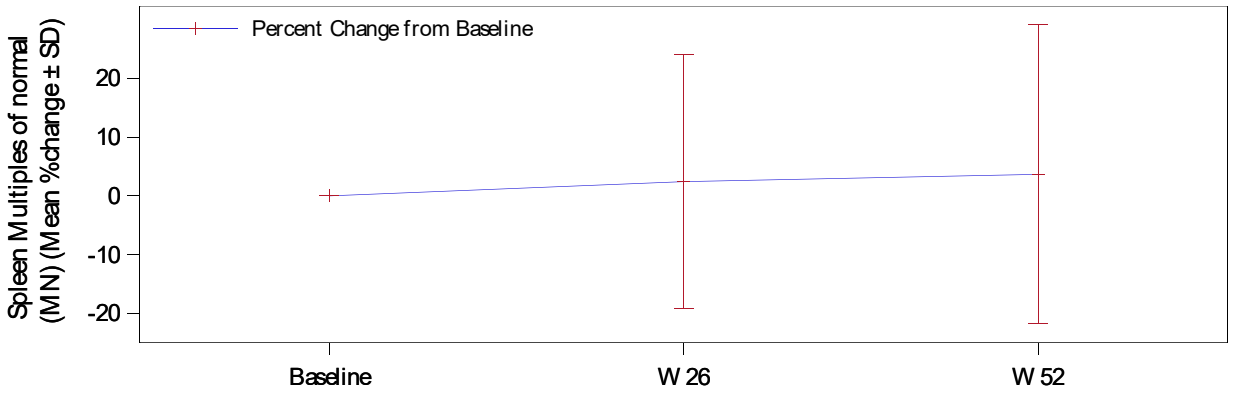
4.4.2.1.4 脾容積

全被験者において、脾容積（MN）は、ベースラインから Week 52 まで事前に規定した治療目標の範囲内（10.0 MN 未満）に維持された。

本コホートのベースラインの脾容積（MN）の平均値（SD）は 3.36（1.54）であった。ベースラインにおいて、大多数の被験者では脾容積が脾腫なし／軽度の脾腫の範囲（5.0 MN 以下）であり、8 名には中等度の脾腫（5.0 MN 超 15.0 MN 以下）が認められた。Week 52 の脾容積（MN）の平均値（SD）は 3.40（1.60）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は 3.67%（25.47%）の変化であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.25]）。

エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者のベースラインから Week 52 までの脾容積（MN）の平均変化率の推移を図 9 に示す。

図 9 - Mean percent change from baseline of spleen volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS



#Participants	51	50	51

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_mri_spleen_byvisit_i_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mri_spleen_byvisit_i_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:15)

4.4.2.2 コホート 2（エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与）

エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与の主な有効性評価項目は、Week 52 においてコホート 2 の選択基準の対象となった重度の GD 症状（GD 関連の肺疾患、症候性の骨疾患又は血小板減少症）の改善が認められた被験者の割合であった。望ましい臨床反応の有無を判定するための評価は、Week 52 から開始され、LTP 期を通して継続した。

症候性の骨疾患のために組み入れられた 3 名中 2 名は、Week 104 より前に望ましい臨床反応が得られたが、残りの 1 名では望ましい臨床反応が得られなかった。骨症状の改善は、エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者（コホート 1）でも同様に認められた。したがって、コホート 2 の症候性の骨疾患を有する被験者に認められた改善は、エリグルスタットによるものである可能性が高い。GD 関連の肺疾患のために組み入れられた 3 名は、いずれも Week 104 より前に望ましい臨床反応が得られなかったため、エリグルスタット単剤投与へ切り替えなかった。

4.4.3 補足的な副次評価項目の解析

小児被験者におけるエリグルスタットの有効性を更に評価するため、追加の有効性パラメータをコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ評価した。

4.4.3.1 骨密度

コホート 1 の適格性基準では、本治験組入れ前 1 年以内に症候性の骨疾患（例：骨クリーゼ、骨壊死又は病的骨折に起因する骨痛）を有する被験者は除外した。エリグルスタット単剤投与を受けた被験者では、ベースラインの全身骨密度（BMD）の Z スコア（SD）は−2.67（1.79）であった。ベースラインの二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）スコアを有する被験者 44 名中 14 名（31.8%）では、

全身 BMD の Z スコアが骨減少症の範囲内（−2.5 SD 超、−1 SD 以下）であった。26 名（59%）では、ベースラインの全身 BMD の Z スコアが骨粗鬆症の範囲内（−2.5 SD 以下）であった。

エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者において、全身 BMD の Z スコアの Week 52 の平均値（SD）は−2.36（1.87）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化量（SD）は 0.25（0.58）であった。ベースライン及び Week 52 の DXA スコアを有する被験者のうち、ベースラインで骨減少症が認められた 14 名中 10 名では、Week 52 において全身 BMD の改善又はベースラインの値の維持がみられた。ベースラインで骨粗鬆症が認められた 21 名中 15 名でも、全身 BMD の改善又はベースラインの値の維持がみられた。

4.4.3.2 骨髄負荷

エリグルスタット単剤投与を受けた被験者では、ベースラインにおける総骨髄負荷（BMB）スコアの平均値（SD）は 9.24（2.23）であった。ベースラインの総 BMB スコアは、コホート全体で骨髄浸潤が重度であることを示した。総 BMB スコアが中等度であった被験者は 20 名、中等度～重度であった被験者は 28 名であった。本コホートの被験者の Week 52 における総 BMB スコアの平均値（SD）は 8.98（1.96）であり、ベースラインから Week 52 までの総 BMB スコアの平均変化量（SD）は−0.16（1.49）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.46]）。大多数の被験者（50 名中 42 名）において、総 BMB スコアは維持又は改善した。

ベースラインにおける腰椎の BMB スコアの平均値（SD）は 5.53（1.30）であった。Week 52 における腰椎の BMB スコアの平均値（SD）は 5.43（1.02）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化量（SD）は−0.10（1.01）であった。

ベースラインにおける大腿骨の BMB スコアの平均値（SD）は 3.69（1.33）であった。Week 52 における大腿骨の BMB スコアの平均値（SD）は 3.56（1.34）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化量（SD）は−0.06（0.83）であった。

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1 人口統計学及び疾患

評価せず。

4.5.2 薬物相互作用

EFC13738 試験では、エリグルスタットと CYP2D6 及び／又は CYP3A 阻害薬、強い CYP3A 誘導薬、P-糖タンパク質（P-gp）又は CYP2D6 基質との併用が制限又は禁止されていたことから、エリグルスタットとの相互作用の可能性は評価しなかった。詳細は 6.3 項を参照のこと。

4.6　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

EFC13738 試験では、両コホートともにエリグルスタットが投与された。一方のコホートではエリグルスタットが単剤投与され、もう一方のコホートではエリグルスタットとイミグルセラーゼが併用投与された。治験期間中は、体重及び個々の被験者の曝露量、並びに中間の PK 解析により評価されたコホート全体での曝露量に基づき、エリグルスタットの用量を調整することができた。エリグルスタットの用量調整は、両コホートで同じプロセスに従った。被験者の臨床反応に基づく用量調整は行われなかった。

海外におけるエリグルスタットの承認用法・用量は、成人 GD1 患者に対して CYP2D6 PM で 84 mg QD、IM 及び EM で 84 mg BID である。小児での適切な用量を選択する際は、小児被験者の曝露量を成人患者における曝露量と同程度にするために、主に体重及び遺伝子型から予測される CYP2D6 表現型などの様々な基準を考慮した上で、小児被験者での曝露量が成人患者に承認用法・用量で投与したときの曝露量と同程度になるようにした。これは、小児被験者において、上記の承認用量における成人での曝露量と同程度の曝露量が得られたときに、期待される治療効果及び安全性プロファイルが確保できるとの仮定に基づいている。小児被験者における目標曝露量は、CYP2D6 表現型別に、第 2 相試験及び第 3 相試験の併合データに基づく PBPK モデルで予測された成人の PK パラメータの平均値に相当するエリグルスタットの曝露量と定義された（詳細は Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 を参照）。

本治験では小児被験者におけるエリグルスタットに対する曝露の範囲は限定的であった。全体として、コホート 1 及びコホート 2 の大多数の被験者（それぞれ 90.2%及び 100%）が 84 mg BID の投与を受け、84 mg BID 投与の曝露期間が最も長かった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.4]、[Appendix 16.2.5.1.5]、[Appendix 16.2.5.1.6]）。これ以外の用法・用量での曝露は著しく少なく、期間も短かった。被験者の半数以上では、PAP 期を通してエリグルスタットの用量が一定であった。これらの被験者の大多数（89.6%）は 84 mg BID の投与を受けた。PAP 期にエリグルスタットを増量した被験者のうち、60.7%は Week 26 時点又はそれ以前に増量した。増量したコホート 1 の被験者のうち、6 名を除く全被験者が 84 mg BID まで増量した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.19]、[Appendix 16.2.5.1.20]）。

3 つの主な有効性評価項目、すなわち、ベースラインから Week 52 までの脾容積（MN）の変化率、肝容積（MN）の変化率及びヘモグロビンの変化量（g/dL）において、本治験で検討した曝露量の範囲では、明らかな又は軽微な PK/PD 関係は認められなかった。エリグルスタットの曝露量と血小板数の変化率との間には、より明らかな線形の PK/PD 関係が認められた。しかしながら、曝露量依存性が臨床的な意味を持つ可能性は低いと考えられる。

また、PAP 期の各評価時点において、被験者の用量変更が主な有効性評価項目の平均変化量又は平均変化率に影響を及ぼすことを示す顕著な変化は認められなかった。

EFC13738 試験で得られたデータに基づくと、単剤投与コホート及び併用投与コホートのいずれにおいても、エリグルスタットの忍容性はおおむね良好であった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。小児 GD 患者で

認められたエリグルスタットの安全性プロファイルは、成人 GD1 患者で確立されたエリグルスタットの安全性プロファイルと一致しており、小児集団で予測されたものであった。

小児被験者に対するエリグルスタットの推奨用法・用量は、小児を対象とした臨床試験 EFC13738 試験で得られた PK 及び PK/PD データ（Module 2.7.2）、安全性データ（Module 2.7.4）並びに有効性のデータに基づいて設定した。これらは、特に EFC13738 試験で得られたデータがない又は限られている小児の部分集団（例：CYP2D6 IM 及び PM）において、母集団 PK 及び PBPK（Module 2.7.2）を含むモデリング＆シミュレーションによって更に支持され、小児集団におけるエリグルスタットの曝露量は成人集団と同程度であることが確認された。小児 GD1 患者における CYP2D6 の遺伝子型別及び体重区分別の推奨用法・用量を表 5 に示す。CYP2D6 PM の小児患者における推奨用法・用量は、成人における承認用法・用量である 84 mg QD 投与時の曝露量と一致するように設定されており、母集団 PK 及び PBPK 解析に基づくモデリング＆シミュレーションによると、CYP2D6 PM の小児患者における曝露量が成人集団よりも高くなる可能性は低いと考えられる。

表 5 - Dose regimens for pediatric patients with GD1

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

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

6 歳未満の小児被験者（3 名）におけるエリグルスタット単剤投与の有効性データは限られており、エリグルスタットの単剤投与を受けた 3 名中 2 名がイミグルセラーゼ投与に切り替えた。GD3 の小児被験者（5 名）におけるエリグルスタット単剤投与の有効性データも限られており、エリグルスタットの単剤投与を受けた 5 名中 4 名がエリグルスタットの投与を中止した（2 名が PAP 期にレスキュー治療の対象となり、1 名が LTP 期にレスキュー治療の対象となり、1 名が 2019 年新型コロナウイルス感染症［COVID-19］のため治験を中止した）。本治験では、体重が 15 kg 未満の被験者の組入れはなかった。したがって、体重 15 kg 未満の患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

4.6.1 LTP 期における長期有効性

PAP 期を完了した 54 名（94.7%）全員が LTP 期へ継続した。2023 年 6 月 21 日のデータカットオフ日時点で、44 名（81.5%、コホート 1：38 名、コホート 2：6 名）が LTP 期を完了した。9 名（16.7%、いずれもコホート 1）は LTP 期を継続中であった。レスキュー治療に切り替えた被験者 1 名が LTP 期で治験を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.2]）。

ヘモグロビン値

データカットオフ日時点において、LTP 期に移行した被験者のうち、PAP 期にヘモグロビン値が低下した 2 名を除く全被験者のヘモグロビン値は事前に規定した治療目標を上回った。LTP 期にヘモグロビン値に基づきレスキュー治療の対象となった被験者はいなかった。エリグルスタットの単剤投与を受け、評価可能なデータが得られた 36 名において、Week 104 のヘモグロビン値（g/dL）の平均値（SD）は 13.56（1.18）であり、ベースラインから Week 104 までの平均変化量（SD）は −0.21 （0.97）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.1])。

血小板数

データカットオフ日時点において、LTP 期に移行した被験者のうち、1 名を除く全被験者の LTP 期の血小板数は事前に規定した治療目標の範囲内であった。LTP 期に事前に規定した治療目標を達成しなかった 1 名は、PAP 期の血小板数が事前に規定した治療目標の値を下回っていた。当該被験者は、「ERT による治療が必要であると治験担当医師が判断した GD 状態の悪化」により、LTP 期においてレスキュー治療の対象となった。この GD の状態の悪化は、血小板数の減少が一因と考えられたが、血小板数はレスキュー治療の基準に達しなかった。

エリグルスタット単剤投与を受け、LTP 期に評価可能なデータが得られた被験者において、Week 104 の血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）は 193.36（61.60）であり、ベースラインから Week 104 までの平均変化率（SD）は−5.04%（19.76%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.9]）。

肝容積

評価可能なデータが得られた 36 名において、Week 104 の肝容積が事前に規定した治療目標の値以下で維持された。LTP 期に肝容積に基づきレスキュー治療の対象となった被験者はいなかった。

評価可能なデータが得られた被験者において、Week 104 の肝容積（MN）の平均値（SD）は 0.92 （0.17）であり、ベースラインから Week 104 までの平均変化率（SD）は−3.07%（11.53%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.17]）。

脾容積

全被験者（36 名）において、脾容積が Week 104 まで事前に規定した治療目標の値以下で維持された。1 名（GD3、12 歳以上 18 歳未満）は、LTP 期に脾容積の増加によりレスキュー治療の対象となった。

評価可能なデータが得られた被験者において、Week 104 の脾容積（MN）の平均値（SD）は 3.09 （1.40）であり、ベースラインから Week 104 までの平均変化率（SD）は−5.96%（18.52%）であった。（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.25]）。

4.7　日本人被験者における有効性

本項では、データカットオフ日（2023 年 6 月 21 日）時点で EFC13738 試験に組み入れられた日本人被験者 3 名の主な有効性の結果を要約する。日本人被験者の一覧を Module 5.3.5.4 [CTD 2.5 Appendix]に示す。

日本人被験者 2 名については、データカットオフ日までの治験期間を通して、ヘモグロビン値及び血小板数はベースラインから維持又は減少傾向を示した。肝容積及び脾容積は維持又は増加傾向を示したが、治療目標の範囲内であった。BMB スコアには変化がなかったが、BMD スコアには改善傾向がみられた。日本人被験者 1 名については、全ての有効性パラメータに悪化の傾向がみられたが、Week 52 に PAP 期を完了し、LTP 期にレスキュー治療に切り替えた。

個々の日本人被験者の概要は以下のとおりであった。

1 名は、コホート 1 に組み入れられた■歳の男性であった（GD1、CYP2D6 EM）。データカットオフ日時点で、当該被験者は EP 期におけるエリグルスタット単剤投与を継続していた。ヘモグロビン値及び血小板数は、ベースラインから Week 52 及び Week 130 を通して安定していた。肝容積及び脾容積については、Week 52 でベースラインからの増加を示したが、変更後の用法・用量に基づき、（PAP 期完了後の）Week 60 にエリグルスタットの用量を 84 mg へ増量後、スクリーニングの値と同程度まで回復（減少）した。全身 BMD の Z スコアについては、Week 52 及び Week 104 を通してベースラインからの改善傾向を示した。総 BMB スコアについて、Week 52 及び Week 104 を通してベースラインからの変化はみられなかった。

別の 1 名は、コホート 1 に組み入れられた■歳の女性であり（GD1、CYP2D6 EM）、治験期間を通して 84 mg BID の用法・用量で投与された。データカットオフ日時点で、当該被験者は LTP 期におけるエリグルスタット単剤投与を継続していた。ヘモグロビン値及び血小板数は、Week 52 及び Week 65 を通してベースラインから減少した。肝容積及び脾容積は、Week 52 にベースラインと比較して増加した。全身 BMD の Z スコアは、Week 52 にベースラインからの改善傾向を示した。総 BMB スコアについては、Week 52 でベースラインから変化はみられなかった。なお、重要な点として、データカットオフ日以降、当該被験者は Week 104 に脾容積（MN）の変化（ベースラインから 62.7%の増加）によりレスキュー治療の基準を満たし、治験を終了している。

残りの 1 名は、コホート 1 に組み入れられた■歳の女性であった（GD1、CYP2D6 EM）。当該被験者は、LTP 期にレスキュー治療の基準を満たしたため、Week 78 でレスキュー治療（ステップ 1）に切り替え、Week 104 までレスキュー治療としてイミグルセラーゼの投与を受けた後、治験実施計画書に従い治験を終了した。ヘモグロビン値及び血小板数は、Week 52 においてベースラインからの減少がみられた。エリグルスタットの用量は、変更後の用法・用量に従い Week 60 に 42 mg BID から 84 mg BID へ増量した。Week 78 にレスキュー治療に切り替えた後、臨床パラメータはベースラインの値まで回復した。肝容積及び脾容積は、Week 52 においてベースラインから増加したが、レスキュー治療に切り替えた後はベースラインの値まで回復（減少）した。全身 BMD の Z スコアは、Week 52 においてベースラインのスコアより減少したが、GD 症状の悪化によりレスキュー治療に切り替えた後の Week 104 でもベースラインのスコアからの改善がみられた。総 BMB スコアについて、

Week 52 及びレスキュー治療に切り替えた後の Week 104 でベースラインからの変化はみられなかった。

4.8 有効性に関する考察及び結論

全被験者が PAP 期を完了又は中止した後に実施した EFC13738 試験の中間解析のデータから、6 歳以上の小児 GD 患者における GD 関連の臨床パラメータは、エリグルスタット単剤投与で 52 週間維持され、国際的に認められた GD の治療目標の範囲内であったことが示された(38)(39)(40)。データカットオフ日時点で得られた LTP 期の被験者のデータは、PAP 期のデータと一貫していた。

コホート 1 の 51 名中 47 名が Week 52 までエリグルスタット単剤投与を継続し、4 名（GD1 及び GD3、各 2 名）は GD 関連の臨床パラメータの悪化によりイミグルセラーゼへの切替えを必要とした。また、エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者の大多数（96%）は、GD 関連の臨床パラメータが本治験の組入れ時に事前に規定した治療目標（脾容積を除く全てのパラメータは公表されている GD の治療目標に準拠した）の範囲内に維持された。事前に規定した脾容積の治療目標（10 MN 未満）は、小児患者の本治験への組入れ機会を拡大するため、公表されている治療目標（8 MN 未満）よりも範囲を広げて設定した。

骨に関する評価項目では、コホート 1 の大多数の被験者にベースラインの値の維持又は改善が認められた。これらの結果は、ERT による治療歴を有する成人を対象とした第 3 相治験の結果（エリグルスタットの単剤投与を受けた GD1 被験者の大多数で BMD スコアが維持された）と同様であった。

EFC13738 試験において日本人の被験者数が少なかったため、結果の解釈には限界があるが、日本人被験者に特有の所見は認められなかった。

コホート 1 の Week 104 までの LTP 期にエリグルスタットの単剤投与を受けた被験者において、その有効性データ（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）は、PAP 期に認められた結果と同様であることが示された。

コホート 1 では、ベースラインから Week 52 までの血小板数の変化率とエリグルスタットの曝露量との間に、より明らかな線形の PK/PD 関係が認められたが、大多数の被験者（96%超）で血小板数が事前に規定した治療目標の範囲内に維持されていたことから、臨床的な意味はないと考えられた。その他の 3 つの主な有効性評価項目であるベースラインから Week 52 までの脾容積（MN）の変化率、肝容積（MN）の変化率及びヘモグロビン値の変化量については、検討した曝露量の範囲で明らかな PK/PD 関係は認められなかった。

6 歳未満の被験者（3 名）において、エリグルスタット単剤投与を受けた 3 名中 2 名はイミグルセラーゼ投与に切り替えたため、エリグルスタット単剤投与の有効性データは限られている。GD3 の被験者（5 名）においても、エリグルスタット単剤投与を受けた 5 名中 4 名がエリグルスタットの投与を中止したため、エリグルスタット単剤投与の有効性データは限られている。これらの 4 名のうち 2 名は PAP 期にレスキュー治療を受け、1 名は LTP 期にレスキュー治療を受け、1 名は COVID-19 に

より治験を中止した。体重が 15 kg 未満の被験者の組入れはなかった。したがって、体重 15 kg 未満の患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

コホート 2 の全被験者（6 名）は、エリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与で PAP 期を完了したが、6 名中 4 名は主な有効性評価項目を達成しなかったことから、併用投与は推奨されない。コホート 2 の症候性の骨症状を有する 3 名中 2 名には望ましい臨床反応が得られた。コホート 2 では症候性の骨症状を有する被験者数は少なかったが、コホート 1 のエリグルスタット単剤投与でも同様の結果が認められたことから、エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与による効果はエリグルスタットによるものと考えられた。これらの結果は、少なくとも 4 年間のエリグルスタット単剤投与中に骨症状の改善が維持又は改善し続けたことを示した成人の第 2 相試験の結果と一致すると考えられる。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

EFC13738 試験の主要目的の 1 つは、小児被験者におけるエリグルスタットの安全性を評価することであった。

評価した主な臨床パラメータは以下のとおりである。

- 有害事象（AE）の種類、発現割合、発現率、重症度、重篤性及び治験薬との因果関係（特に注目すべき有害事象［AESI］を含む。AESI は失神、臨床的に重要な心不整脈、末梢神経障害、注入関連反応、妊娠及び症候性の治験薬の過量投与と定義した。）
- AE による投与中止
- 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）及び妊娠
- バイタルサイン
- 12 歳以上 18 歳未満の被験者のみを対象とする心臓電気生理学的評価（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。全て中央検査機関で判読した。）

AE をコホート別及び治療フェーズ別に示した。全ての安全性評価項目を、コホート 1 のエリグルスタット単剤投与、コホート 2 のエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与について解析した。主要評価項目の統計手法の詳細は Module 2.7.4 [2.1.3.2 項]に示す。

5.2 試験対象集団の定義

解析対象集団を以下のとおり定義した。

表 6 - Populations for analyses

Population	Description
Screened	All participants who signed the ICF.
Exposed	All screened participants who take at least 1 dose of study treatment.
Enrolled	All participants from screened population who have been allocated to a treatment regardless of whether the treatment was received or not.
Safety	All enrolled participants who take at least 1 dose of study treatment. Participants will be analyzed according to the treatment they actually received.
Full Analysis (FAS)	FAS is the same as the safety population, including all participants enrolled in the study who receive at least one dose of study treatment.
Pharmacokinetic (PK)	All enrolled and treated participants (safety population) with at least one post-baseline PK sample (with adequate documentation of dosing and sampling dates and times). (Participants will be analyzed according to the intervention they actually received).

5.3 試験における曝露状況

コホート別のエリグルスタットの曝露状況の要約を表 7 に示す。コホート 1 のエリグルスタット単剤の投与期間の平均値（SD）は 121.9（53.4）週間であり、12 歳以上 18 歳未満の被験者の投与期間は 2 歳以上 12 歳未満の被験者と比べて長かった。コホート 2 の併用投与におけるエリグルスタットの投与期間の平均値（SD）は 114.5（22.2）週間であった。

表 7 - Extent of exposure to Eliglustat by cohort - Safety population

	Cohort 1 (N=51)	**Cohort 2 (N=6)**
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	119.14	13.17
Duration of study treatment (Weeks)		
Number	51	6
Mean (SD)	121.9 (53.4)	114.5 (22.2)
Median	105.9	106.4
Min ; Max	39 ; 209	104 ; 160
Duration of study treatment by category [n (%)]		
1 day to 52 weeks	7 (13.7)	0
53 to 104 weeks	10 (19.6)	2 (33.3)
> 104 weeks	34 (66.7)	4 (66.7)
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]		
≥ 1 day	51 (100)	6 (100)
> 52 weeks	44 (86.3)	6 (100)
> 104 weeks	34 (66.7)	4 (66.7)

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos_dur_eli_bycoh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_eli_bycoh_s_t_i.rtf (04AUG2023 8:32)

コホート 2 の併用投与におけるイミグルセラーゼの曝露期間の要約を表 8 に示す。

表 8 - Extent of exposure to imiglucerase in Cohort 2 - Safety population

	Imiglucerase (N=6)
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	10.58
Duration of study treatment (Weeks)	
Number	6
Mean (SD)	92.0 (17.5)
Median	102.2
Min ; Max	67 ; 105
Duration of study treatment by category [n (%)]	
1 day to 52 weeks	0
53 to 104 weeks	5 (83.3)
> 104 weeks	1 (16.7)

	Imiglucerase (N=6)
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]	
≥ 1 day	6 (100)
> 52 weeks	6 (100)
> 104 weeks	1 (16.7)

Note: Treatment period includes a primary analysis treatment period (Day 1 to Week 52) and a long-term treatment period (Week 53 to Week 104) and an extension period (from Week 105 to EOS).
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos_dur_imi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_imi_c2_s_t_x.rtf (04AUG2023 8:21)

5.4 試験における有害事象

コホート別及び治療フェーズ別の AE の概要を表 9 に示す。全体として、53 名（93.0%）に 1 件以上の TEAE が認められ、発現件数は合計 360 件、発現率は 2.67 件／人年であった。TEAE による死亡は報告されなかった。重度の TEAE、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）及び治験薬の投与中止に至った TEAE はコホート 1 のみで報告された。TEAE の発現割合は、年齢区分及び GD の病型にかかわらず一貫して高く、男女間で意味のある差は認められなかった。

コホート 1 では、42 mg BID 投与の TEAE の発現割合は、84 mg BID 投与と比べて低かった（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6]）。これは主に、84 mg BID 投与と比較して 42 mg BID 投与の総曝露期間が短いことを反映している可能性がある。コホート 2 では被験者数が 6 名と少なかったため、投与量間の意味のある比較はできなかった。

コホート 1 では、エリグルスタット単剤投与の忍容性は良好であり、GD の状態が悪化してレスキュー治療の対象となった場合を除き、AE により投与を中止した被験者はいなかった。重度の TEAE 及び TESAE の発現率は低く、年齢区分別又は GD の病型別の傾向は認められなかった。エリグルスタットの投与を中止した後にイミグルセラーゼによるレスキュー治療を受けた少数の被験者において、イミグルセラーゼの免疫原性プロファイルに変化は認められなかった。これらの被験者に、イミグルセラーゼ抗体（免疫グロブリン［Ig］E 又は IgG）は検出されなかった。また、イミグルセラーゼ投与後に、注入関連反応又はイミグルセラーゼとの因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。

コホート 2 では被験者数が少なかったため、エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与とエリグルスタット単剤投与の忍容性を実質的に比較することはできない。しかし、エリグルスタットの忍容性は両コホートで定性的に類似していると考えられる。

コホート 2 において、エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与の忍容性は良好であり、投与を中止した被験者はいなかった。重度の TEAE 及び TESAE は報告されなかった。併用投与中にイミグルセラーゼ抗体（IgE 又は IgG）は検出されず、注入関連反応又はその他のイミグルセラーゼとの因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。これらの結果から、エリグルスタットはイミグルセラーゼの既知の免疫原性プロファイルを変化させず、イミグルセラーゼはエリグルスタットの安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。

表 9 - Overview of adverse event profile: TEAE(s) by cohort and treatment phases - Safety population

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
n(%)	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
Overall TEAE study treatment						
Number of participants	51 (100)		6 (100)		57 (100)	
Total participant years		121.80		13.17		134.96
Participants with any TEAE	48 (94.1)	284 (2.33)	5 (83.3)	76 (5.77)	53 (93.0)	360 (2.67)
Participants with any Severe TEAE	4 (7.8)	5 (0.04)	0	0	4 (7.0)	5 (0.04)
Participants with any treatment emergent SAE	6 (11.8)	9 (0.07)	0	0	6 (10.5)	9 (0.07)
Participants with any treatment emergent AESI	3 (5.9)	5 (0.04)	0	0	3 (5.3)	5 (0.04)
Participants with any Eliglustat-related TEAE	17 (33.3)	31 (0.25)	3 (50.0)	4 (0.30)	20 (35.1)	35 (0.26)
Participants with any Imiglucerase-related TEAE	0	0	0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	7 (13.7)	8 (0.07)	0	0	7 (12.3)	8 (0.06)
Primary study treatment						
Number of participants	51 (100)		6 (100)		57 (100)	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Participants with any TEAE	48 (94.1)	280 (2.35)	5 (83.3)	73 (6.80)	53 (93.0)	353 (2.72)
Participants with any Severe TEAE	4 (7.8)	5 (0.04)	0	0	4 (7.0)	5 (0.04)
Participants with any treatment emergent SAE	5 (9.8)	8 (0.07)	0	0	5 (8.8)	8 (0.06)
Participants with any treatment emergent AESI	3 (5.9)	5 (0.04)	0	0	3 (5.3)	5 (0.04)
Participants with any Eliglustat-related TEAE	17 (33.3)	31 (0.26)	3 (50.0)	4 (0.37)	20 (35.1)	35 (0.27)
Participants with any Imiglucerase-related TEAE	0	0	0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	7 (13.7)	8 (0.07)	0	0	7 (12.3)	8 (0.06)
Rescue Step 1						
Number of participants	6 (100)		n/a	n/a	6 (100)	
Total participant years		2.72				2.72
Participants with any TEAE	2 (33.3)	4 (1.47)			2 (33.3)	4 (1.47)
Participants with any Severe TEAE	0	0			0	0
Participants with any treatment emergent SAE	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
Participants with any treatment emergent AESI	0	0			0	0
Participants with any Eliglustat-related TEAE	0	0			0	0
Participants with any Imiglucerase-related TEAE	0	0			0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0			0	0
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0			0	0
Rescue Step 2						
Number of participants	0		n/a	n/a	0	
Total participant years		0				0
Participants with any TEAE	0	0			0	0
Participants with any Severe TEAE	0	0			0	0
Participants with any treatment emergent SAE	0	0			0	0
Participants with any treatment emergent AESI	0	0			0	0
Participants with any Eliglustat-related TEAE	0	0			0	0

n(%)	Cohort 1 (N=51) n	Cohort 1 (N=51) E(R)	Cohort 2 (N=6) n	Cohort 2 (N=6) E(R)	Total (N=57) n	Total (N=57) E(R)
Participants with any Imiglucerase-related TEAE	0	0			0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0			0	0
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0			0	0
Monotherapy						
Number of participants	n/a	n/a	2 (100)		2 (100)	
Total participant years				2.43		2.43
Participants with any TEAE			1 (50.0)	3 (1.23)	1 (50.0)	3 (1.23)
Participants with any Severe TEAE			0	0	0	0
Participants with any treatment emergent SAE			0	0	0	0
Participants with any treatment emergent AESI			0	0	0	0
Participants with any Eliglustat-related TEAE			0	0	0	0
Participants with any Imiglucerase-related TEAE			0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death			0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation			0	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event with special interest
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: TEAEs are defined as AEs that developed or worsened or became serious during the treatment-emergent period
For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; Rescue Step 1 is imiglucerase monotherapy; Rescue Step 2 is imiglucerase + eliglustat combination therapy;
For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy; Monotherapy is eliglustat.
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_by_coh_s_t_i.rtf (27JUL2023 9:13)

5.4.1 特に注目すべき有害事象

Treatment-emergent AESI（治験実施計画書 10.6.1.3 項で定義）を発現した被験者数をプライマリー器官別大分類（Primary SOC）及び基本語（PT）ごとに表 10 に示す。Treatment-emergent AESI の発現割合は低く、コホート 1 のみで報告された。3 名（5.9%）に treatment-emergent AESI が 5 件認められた。その内訳は、失神、洞性頻脈及び偶発的過量投与（1 名に 3 件）であり、それぞれ 1 名（2.0%）に認められた。

表 10 - Number (%) of participants with treatment emergent AESI(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51) n	Cohort 1 (N=51) E(R)	Cohort 2 (N=6) n	Cohort 2 (N=6) E(R)	Total (N=57) n	Total (N=57) E(R)
Total participant years		121.80		13.17		134.96
Any All Class	3 (5.9)	5 (0.04)	0	0	3 (5.3)	5 (0.04)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51) n	Cohort 1 (N=51) E(R)	Cohort 2 (N=6) n	Cohort 2 (N=6) E(R)	Total (N=57) n	Total (N=57) E(R)
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	3 (5.9)	5 (0.04)	0	0	3 (5.3)	5 (0.04)
神経系障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
失神	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
心臓障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
洞性頻脈	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	3 (0.03)	0	0	1 (1.8)	3 (0.02)
偶発的過量投与	1 (2.0)	3 (0.03)	0	0	1 (1.8)	3 (0.02)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA version: 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all participants.
For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; Rescue Step 1 is imiglucerase monotherapy; Rescue Step 2 is imiglucerase plus eliglustat combination therapy;
For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy; Monotherapy is eliglustat.
PGM=PRODOPS/GZ385660/OVERALL/CTD_2025_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_aesi_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_aesi_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

5.5 死亡

本治験において死亡例は報告されなかった。

5.6 重篤な有害事象

TESAE が発現した被験者数の要約をコホート別及び治療フェーズ別に SOC 及び PT ごとに表 11 に示す。入院のために重篤な有害事象（SAE）となったものはコホート 1 のみで報告され、6 名 （11.8%）に 9 件の TESAE が認められた。それらは肺炎、脾腫、肝腫大、関節痛、顔面骨骨折、転倒、下肢骨折及び COVID-19 であり、それぞれ 1 名（2.0%）に認められた（関節痛は 1 名に 2 件認められた）。

表 11 - Number (%) of participants with Treatment-emergent SAE(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51) n	 E(R)	Cohort 2 (N=6) n	 E(R)	Total (N=57) n	 E(R)
Total participant years		121.80		13.17		134.96
Any All Class	6 (11.8)	9 (0.07)	0	0	6 (10.5)	9 (0.07)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	5 (9.8)	8 (0.07)	0	0	5 (8.8)	8 (0.06)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
肺炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
脾腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
肝胆道系障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
肝腫大	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
関節痛	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.9)	3 (0.03)	0	0	2 (3.5)	3 (0.02)
顔面骨骨折	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
転倒	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
下肢骨折	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
Rescue Step 1						
Number of participants	6		n/a	n/a	6	
Total participant years		2.72				2.72
Any Class	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA version: 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all participants.
For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; Rescue Step 1 is imiglucerase monotherapy; Rescue Step 2 is imiglucerase plus eliglustat combination therapy;
For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy; Monotherapy is eliglustat.
PGM=PRODOPS/GZ385660/OVERALL/CTD_2025_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

5.7　有害事象による中止

治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた被験者数の概要をコホートごとに Primary SOC 及び PT 別に表 12 に示す。

コホート 1 の 7 名（13.7%、GD1 が 4 名及び GD3 が 3 名）に、治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。これら 7 名中 4 名では、確認のため実施した腹部磁気共鳴画像（MRI）においてベースラインと比較して 35%を超える脾容積（MN）の増加が認められ、各被験者はレスキュー治療の対象となり、エリグルスタットの投与中止に至った。

表 12 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
Treatment phases **Primary System Organ Class** **Preferred Term n(%)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
Total participant years		121.80		13.17		134.96
Any All Class	7 (13.7)	8 (0.07)	0	0	7 (12.3)	8 (0.06)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	7 (13.7)	8 (0.07)	0	0	7 (12.3)	8 (0.06)
血液およびリンパ系障害	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
脾腫	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
ゴーシェ病	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
疲労	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
臨床検査	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
キトトリオシダーゼ増加	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
血小板数減少	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA version: 26.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all participants.
For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; Rescue Step 1 is imiglucerase monotherapy; Rescue Step 2 is imiglucerase plus eliglustat combination therapy;
For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy; Monotherapy is eliglustat.
PGM=PRODOPS/GZ385660/OVERALL/CTD_2025_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_disc_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_disc_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

5.8 臨床検査データ

全ての臨床検査の potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、データカットオフ日時点の PCSA リストに基づいて評価した。PCSA の値は、文献レビューに基づき事前に規定した臨床検査の基準又は閾値に従い、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 基準については、表及び一覧表で複数の年齢カテゴリを使用し、以下のように定義した。

- 幼児は 2 歳以上 6 歳未満と定義する。
- 児童は 6 歳以上 12 歳未満と定義する。
- 青少年は 12 歳以上 18 歳未満と定義する。
- 成人は 18 歳以上と定義する（治験期間中に 18 歳になった被験者については、以降、成人の基準が適用された）。

ベースライン時及び各来院時に血液学的パラメータを評価した。治験担当医師が TEAE として報告した血小板数異常値（2 名に発現）を除き、コホート 1 で認められた PCSA のほとんどは臨床的に意味のあるものではなかった。血小板数の異常が認められた 2 名には中等度の血小板減少症（60×10^9/L 以上 120×10^9/L 未満）がみられ、治験担当医師により臨床的に重要と判断された。

コホート 2 では、ほとんどの被験者に様々な血液学的検査項目に一過性の PCSA が散見されたが、一貫したパターンは認められず、これらの所見は臨床的に重要ではないと考えられた。

白血球、電解質／生化学検査、肝機能及び腎機能について、臨床的に意味のある異常は報告されなかった。

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.9.1 人口統計学及び疾患

評価せず。

5.9.2 薬物相互作用

EFC13738 試験では、エリグルスタットと CYP2D6 及び／又は CYP3A 阻害薬、強い CYP3A 誘導薬、P-gp 又は CYP2D6 基質との併用投与は制限又は禁止されていたため、エリグルスタットとの相互作用の可能性は評価しなかった。詳細は 6.3 項を参照のこと。

5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

コホート 1 では、42 mg BID 投与の TEAE の発現割合は、84 mg BID 投与と比べて低かった。これは主に、84 mg BID 投与と比較して 42 mg BID 投与の総曝露期間が短いことを反映している可能性がある。

5.11　過量投与

コホート 1 の 1 名に 3 件の偶発的過量投与が認められた（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AESIs]）。

5.12　依存性又は薬物乱用

該当なし。

5.13　反跳現象

該当なし。

5.14　市販後の使用経験

2014 年 9 月 1 日から 2024 年 8 月 31 日までに曝露した累積使用データが得られている。この期間のエリグルスタットへ曝露した累積使用データは、330 万人日（9017 人年）と推定された。

サノフィ・グローバルファーマコビジランスデータベースで 2023 年 7 月 7 日までに小児集団で報告されたエリグルスタットの全症例を累積的に検索した結果、71 例が検出され、このうち 28 例は ICGG Gaucher Registry の参加者であった。

比較的多く報告された AE（3 件以上）は、適応外使用、製品使用の問題、消化不良、胃食道逆流性疾患、製品処方の問題、発熱、体重増加、咳嗽、下痢、呼吸困難、疲労、胃腸障害、悪心、肺炎、体重減少及び製品使用過程における誤った技法であった。

エリグルスタットと他の化合物との薬物相互作用の可能性を示す AE は認められなかった。また、心伝導障害又は不整脈に関連する AE 及び肝代謝の不明な状態に関連する AE は報告されなかった。

全体として、小児症例 71 例に認められたエリグルスタットの安全性プロファイルは、成人で確立されている安全性プロファイルと一致していた。

累積安全性データの評価及びベネフィット・リスク解析に基づくと、海外で現在承認されている用法・用量におけるエリグルスタットのベネフィット・リスクバランスは良好である。

5.15　日本人被験者における安全性

本項では、EFC13738 試験に組み入れられた 3 名の日本人被験者について、データカットオフ日（2023 年 6 月 21 日）時点の安全性に関する主な結果を要約する。各被験者のデータは Module 5.3.5.4 [CTD 2.5 Appendix]に示す。

日本人被験者 3 名全てに 1 件以上の TEAE が認められたが、これらの重症度はいずれも軽度であり、エリグルスタット又はイミグルセラーゼとの因果関係は否定された。

被験者 1 名は GD の悪化によりエリグルスタット投与を中止したが、当該事象とエリグルスタットとの因果関係は否定された。

データカットオフ日時点で、日本人被験者 3 名に TESAE、treatment-emergent AESI、及び死亡例は認められなかった。

5.16　安全性に関する考察及び結論

エリグルスタットの単剤投与及びイミグルセラーゼとの併用投与の忍容性は概して良好であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。新たな有害反応は特定されなかった。GD3 は被験者数が少ないため、この小児集団における臨床的に信頼性の高い結論を導くことはできない。

全体として、EFC13738 試験で認められた小児 GD 被験者におけるエリグルスタットの安全性プロファイルは、成人 GD1 患者で確立された安全性プロファイルと一致しており、小児集団において想定されるものであった。小児 GD3 被験者におけるエリグルスタットの安全性プロファイルは十分に確立されておらず、コホート 1 の GD3 の 5 名中 3 名に脾腫が認められ、投与中止及びレスキュー治療への切替えに至った。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

GD は希少疾患であり、酸性 β-グルコシダーゼ（GBA としても知られている）をコードする *GBA* 遺伝子の変異により酸性 β-グルコシダーゼの酵素活性が欠損することに起因する常染色体潜性遺伝のライソゾーム病である。酸性 β-グルコシダーゼの主要な天然基質は GL-1 であり、GL-1 はより複雑なスフィンゴ糖脂質の合成及び異化における中間代謝物である。GD の特徴は、酸性 β-グルコシダーゼの欠損により GL-1 の加水分解が正常に行われず、細網内皮系に GL-1 及び lyso-GL-1（酸性 β-グルコシダーゼの基質の 1 つ）が蓄積することである。

GD 患者では、肝臓、脾臓、骨髄及び脳で GL-1 濃度が上昇し、これが本疾患の主要な徴候及び症状である貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨疾患につながる。最もよくみられる病型は GD1 である。GD2 は急性神経障害型、GD3 は亜急性又は慢性神経障害型で、GD2 及び GD3 では非神経症状に加えて神経症状を呈する。GD の神経障害型（GD2 及び GD3）は、新生児期から乳児期に発症することを特徴とする。GD3 は亜急性神経障害型であり、急性神経障害型よりも発症時期がやや遅く、患者の約半数において 2 歳までに神経症状の発現がみられる(6)(7)(8)。GD1 の臨床症状はどの年齢でも発現する可能性があるが、一般的に、小児又は青少年において症状が認められる場合は、後期に発症する場合よりも進行速度が速く、より重度な疾患となる可能性を示唆する(4)(10)(11)。

6.1.2　現行の治療法

現在、GL-1 濃度を低下させる目的で主に 2 つの治療法が利用できる。1 つ目の治療法である遺伝子組換え酸性 β-グルコシダーゼによる ERT は、患者の低下した酵素活性を増加させ、ライソゾームに蓄積した GL-1 を分解する。2 つ目の治療法である SRT は、GCS を部分的に阻害することにより GL-1 の合成速度を下げることで、低下した分解速度とのバランスをとる。現在、小児 GD 患者に対する標準治療は ERT となっており、日本において小児に対して使用が承認されている SRT はない。

6.1.3　主要な臨床試験

本申請は、第 3 相試験である EFC13738 試験 1 試験の結果に基づくものである（EFC13738 試験：小児の GD1 患者及び GD3 患者を対象にエリグルスタットの PK、安全性及び有効性を評価する、非盲検、2 コホート［イミグルセラーゼ併用及び非併用］、多施設共同試験）。本申請では、2023 年 6 月 21 日のデータカットオフ日時点のデータに基づいた解析結果を示す。

6.2 ベネフィット

エリグルスタットは経口治療薬であり、患者及びその家族にとって負担となり得る静脈内投与が必要な ERT の代替治療選択肢となる。ERT は、静脈路確保が困難な患者にとって特に課題となる可能性がある(41)。さらに、ERT は過敏症及び infusion reaction の発現リスクを伴う(28)(42)。したがって、経口 SRT であるエリグルスタットを使用することで、一部の小児患者における治療の負担を軽減できる可能性がある。

成人 GD1 患者において、ERT からエリグルスタットに切り替えた後に、エリグルスタットにより、主な有効性評価項目であるヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積が治療目標の範囲内に維持されることが示されている。EFC13738 試験の有効性の結果は成人患者と同様に、小児被験者の大多数においてエリグルスタットにより治療目標の範囲内に維持できることを裏付けるデータを示している。さらに、Week 104 までの長期有効性データにおいても、治療目標の範囲内に維持されることが示された。GD3 及び 6 歳未満の被験者数は非常に限られているため、これらの部分集団について意味のある結論を導くことはできない。

また、エリグルスタットは低分子化合物であることから、ERT の標的とならない組織を標的とする可能性がある。骨髄及び皮質骨などの特定の病変組織は、既存の ERT の至適な標的組織ではない(29)。一部の患者では、ERT による治療を受けたにもかかわらず骨症状が持続し、悪化することさえある(30)。EFC13738 試験のデータは限られているものの、エリグルスタットは GD 関連の骨症状に対してベネフィットを有する可能性が示された。

推奨用法・用量での小児集団におけるエリグルスタットの曝露量は、目標曝露量の範囲内であり、CYP2D6 表現型が EM、IM 及び PM それぞれの成人集団と同程度であることが示されている。PK/PD 解析の結果、主な有効性評価項目と PK パラメータとの関係は認められないか、又は臨床的に重要でないことが示された。これらの結果から、成人と同様に小児でも体重及び CYP2D6 表現型に基づいた適切な用法・用量が支持された。

6.3 リスク

成人患者において、現時点で特定された重要なリスクはない。成人集団で考慮されるリスクに相当する、小児 GD 患者におけるエリグルスタットの重要な潜在リスクの概要を以下に示す。これらのリスクは製剤自体に関連するものであり、集団や年齢区分の影響は受けない。

- 薬物相互作用（成人 GD1 患者を対象とした臨床試験及び追加の PBPK モデリングを用いて評価）
    - CYP2D6 及び／又は CYP3A 阻害薬との併用により、エリグルスタットの曝露量が大幅に増加し、心電図パラメータの延長及び不整脈が発現する可能性がある。
    - 強い CYP3A 誘導薬との併用により、血漿中エリグルスタットの曝露量が低下し、治療効果が不十分となる可能性がある。

- 血漿中 P-gp 及び CYP2D6 基質の曝露量が増加するリスクは、被相互作用薬の治療指数及びリスクプロファイルに依存する。
- EFC13738 試験の治験実施計画書で CYP2D6 及び／又は CYP3A 阻害薬、強い CYP3A 誘導薬、P-gp 又は CYP2D6 基質とエリグルスタットとの併用投与は制限又は禁止されていたことから、EFC13738 試験ではエリグルスタットとの相互作用の可能性について評価しなかった。

- 非臨床データ、臨床試験データ及び成人患者を対象とした市販後の使用経験に基づき、重要な潜在的リスクである心伝導障害及び不整脈は、主にエリグルスタットの曝露量が高値の際に認められる。EFC13738 試験では、安全域及び治療域の範囲内で曝露量を管理することを目的として用量モニタリングを実施した。AESI として報告された 1 名（洞性頻脈）を除き、重大な心伝導障害及び不整脈は認められなかった。

EFC13738 試験の単剤投与時及びイミグルセラーゼとの併用投与時のいずれにおいても、エリグルスタットの忍容性はおおむね良好であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。全体として、小児 GD 患者で認められたエリグルスタットの安全性プロファイルは、成人 GD1 患者で確立されたエリグルスタットの安全性プロファイルと一致しており、小児集団で予測されたものであった。

以上より、EFC13738 試験において新たなリスク又は予測できないリスクは特定されなかった。小児集団で計画しているリスク最小化の方法は、通常のリスク最小化活動（電子添文、患者向け医薬品ガイド）及び追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材、患者向け資材）によるリスク管理活動となっており、成人のリスク管理活動と整合しており、小児集団におけるエリグルスタット使用に伴うリスクを管理するために適切であると考えられる。

6.4 ベネフィット・リスク評価

小児 GD1 患者における、CYP2D6 遺伝子型別及び体重区分別の推奨用法・用量を表 3 に示す。小児被験者（CYP2D6 EM、IM）における推奨用量での曝露量は、母集団 PK 及び PBPK モデリングの両方に基づくシミュレーションによる成人の曝露量と一致することが明らかになった。また、母集団 PK 及び PBPK のシミュレーションにより、CYP2D6 PM の小児被験者における推奨用量での曝露量は、（特に体重 50 kg 未満の小児被験者において）成人集団よりも低くなることが示された。一方で、曝露量の範囲（シミュレーションによる個別値に基づく）は成人集団と小児集団で大きく重複していた。

経口投与は、小児患者にとって静脈内投与の負担を軽減する利便性の高い代替治療選択肢である。定期的な静脈内投与が必要となる場合、投与前後の仕事、学校及び／又は社会的活動の予定を調整する必要があるため、患者及びその家族にとって負担となり得る。また、静脈路確保の必要性は、一部の患者にとって大きな課題となる可能性がある。

全体として、小児 GD 患者集団におけるエリグルスタットの安全性プロファイルは許容可能であり、成人 GD1 患者で確立されたエリグルスタットの安全性プロファイルと一致していた。

通常のリスク最小化活動（電子添文、患者向け医薬品ガイド）及び追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材、患者向け資材）によるリスク管理活動は、エリグルスタット使用に伴うリスクを管理するために適切である。

エリグルスタットとの薬物相互作用に関するリスクは、小児集団を対象とした薬物相互作用試験は実施していないことから、臨床試験及び市販後における成人の使用経験から推定している。EFC13738 試験では、治験期間中にエリグルスタットとの相互作用が生じる可能性のある薬剤の使用を禁止することにより、相互作用の最小化を図った。

ERT による治療歴を有する、体重 15 kg 以上、6 歳以上の小児 GD 被験者の大多数（90%超）では、エリグルスタットの投与により、主な有効性評価項目であるヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積が治療目標の範囲内で維持された。

6 歳未満の被験者（3 名）において、エリグルスタット単剤投与を受けた 3 名中 2 名はイミグルセラーゼ投与に切り替えたため、エリグルスタット単剤投与の有効性データは限られている。GD3 の被験者（5 名）においても、エリグルスタット単剤投与を受けた 5 名中 4 名がエリグルスタットの投与を中止したため、エリグルスタット単剤投与の有効性データは限られている。体重が 15 kg 未満の被験者の組入れはなかった。したがって、体重 15 kg 未満の患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

コホート 2 の全被験者（6 名）は、エリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与で PAP 期を完了したが、6 名中 4 名は主な有効性評価項目を達成しなかったことから、併用投与は推奨されない。

以上より、エリグルスタット単剤投与は、6 歳以上かつ体重 15 kg 以上、ERT による治療歴があり、CYP2D6 PM、IM 又は EM である小児 GD 患者に対する経口の治療選択肢になると考えられる。全体として、エリグルスタット単剤投与はこの小児集団において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

小児を対象とした EFC13738 試験では、過去の成人対象の試験でみられなかった安全性の懸念は新たに認められず、日本人患者に対する投与において特有の懸念は認められなかった。エリグルスタットは、成人と同様に小児においても治療選択肢となり得る。患者は綿密なモニタリングを受け、エリグルスタットによる治療が適さない場合には他の治療法を選択することもできる。小児患者における静脈内投与の負担を軽減し、より簡便な代替治療選択肢を確保する医療上のニーズを考慮すると、日本の小児患者に経口薬を新たな治療選択肢として提供することには一定の意義があると考えられる。

7 参考文献

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE I; GD1. [Internet]. Last updated: 2021 Oct 8 [cited 2025 July 15]. Available from: https://omim.org/entry/230800
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE II; GD2. [Internet]. Last updated: 2025 Jun 27 [cited 2025 July 22]. Available from: https://omim.org/entry/230900
3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. GAUCHER DISEASE, TYPE III; GD3. [Internet]. Last updated: 2021 May 18 [cited 2025 July 22]. Available from: https://omim.org/entry/231000
4. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [cited 2023 Oct 23]. Available from: ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181465396
5. Shayman JA. Eliglustat tartrate, a prototypic glucosylceramide synthase inhibitor. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013;8(6):491-504.
6. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2015;114(2):110-22.
7. Sun A. Lysosomal storage disease overview. Ann Transl Med. 2018;6(24):476.
8. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematol. 2015;90 Suppl 1:S12-8.
9. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. Am J Hematol. 2008;83(12):896-900.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-43.
11. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(6):603-8.
12. Pastores GM, Hermann G, Norton K, Desnick RJ. Resolution of a proximal humeral defect in type-1 Gaucher disease by enzyme replacement therapy. Pediatr Radiol. 1995;25(6):486-7.
13. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. Isr Med Assoc J. 2000;2(2):158-63.
14. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.

15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-54.
16. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004;12(2):87-92.
17. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105(1-2):151-6.
18. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet. 1991;49(4):855-9.
19. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. Genet Test. 1997;1(1):5-12.
20. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease--Norrbottnian type. I. General clinical description. Eur J Pediatr. 1980;133(2):107-18.
21. Tylki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. Eur J Hum Genet. 1996;4(6):334-7.
22. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet. 1995;346(8981):1000-3.
23. Eto Y, Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. Neurochem Res. 1999;24(2):207-11.
24. Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. Hum Genet. 1999;105(1-2):120-6.
25. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, et al. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2009;97(4):272-7.
26. Horowitz M, Tzuri G, Eyal N, Berebi A, Kolodny EH, Brady RO, et al. Prevalence of nine mutation among Jewish and non-Jewish Gaucher disease patients. Am J Hum Genet. 1993;53(4):921-30.
27. Ullman AJ, Marsh N, Mihala G, Cooke M, Rickard CM. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. Pediatrics. 2015;136(5):e1331-44.
28. Hendriksz CJ, Harmatz P, Giugliani R, Roberts J, Arul GS. Risks of long-term port use in enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:71-3.
29. Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebroside synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11(10):1169-81.
30. Marshall J, Ashe KM, Bangari D, McEachern K, Chuang WL, Pacheco J, et al. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. PLoS One. 2010;5(11):e15033.

31. Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(45):19473-8.
32. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007;91(3):259-67.
33. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood. 2010;116(6):893-9.
34. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. Am J Hematol. 2017;92(11):1170-6.
35. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9985):2355-62.
36. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324(21):1464-70.
37. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. Ann Intern Med. 1995;122(1):33-9.
38. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. Eur J Pediatr. 2013;172(4):447-58.
39. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
40. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:203-8.
41. McLoughlin M, Stepien KM, McNelly B, Thompson L, Gorton J, Hendriksz CJ. The use of port-a-caths in adult patients with Lysosomal Storage Disorders receiving Enzyme Replacement Therapy-one centre experience. Mol Genet Metab Rep. 2017;13:111-4.
42. European Medicines Agency. Cerdelga 21 mg hard capsules, Cerdelga 84 mg hard capsules. Summary of product characteristics. [Internet]. 2025 May 16 [accessed 2025 July 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_en.pdf

8 補遺

8.1 用量調整のために事前に規定した用法・用量及び目標曝露量（EFC13738 試験）

表 13 - New increased dose regimen

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
12 to <18 years	≥50 kg	126 mg BID[a]	84 mg QD
	25 - <50 kg	84 mg BID	42 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	84 mg BID	42 mg QD
	15 - <25 kg	42 mg BID	21 mg QD
	10 - <15 kg	21 mg BID	12.6 mg QD

Abbreviations: BID = twice daily; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer: PM = poor metabolizer; QD = once daily.
a For 126 mg dose, 84 mg and 42 mg capsules are used.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1.2, Table 4].

表 14 - New decreased dose regimen

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
12 to <18 years	≥50 kg	42 mg BID	21 mg QD
	25 - <50 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
	15 - <25 kg	12.6 mg BID	8.4 mg QD
	10 - <15 kg	8.4 mg BID	4.2 mg QD

Abbreviations: BID = twice daily; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; QD = once daily.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1.2, Table 5].

表 15 - Adult mean (5th, 95th percentile) PBPK-predicted eliglustat PK parameters

CYP2D6 phenotype (Dose)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ [a] (ng•h/mL)
EM (84 mg BID)	27.2 (8.61,60.5)	190 (51.1, 402)
IM (84 mg BID)	62.6 (24.1, 122)	488 (156, 1020)
PM (42 mg QD[b])	36.4 (18.6, 59.8)	407 (170, 654)

Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; BID = twice daily; C_{max} = Maximum plasma concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; PK = pharmacokinetics; PM = poor metabolizer; QD = once daily.

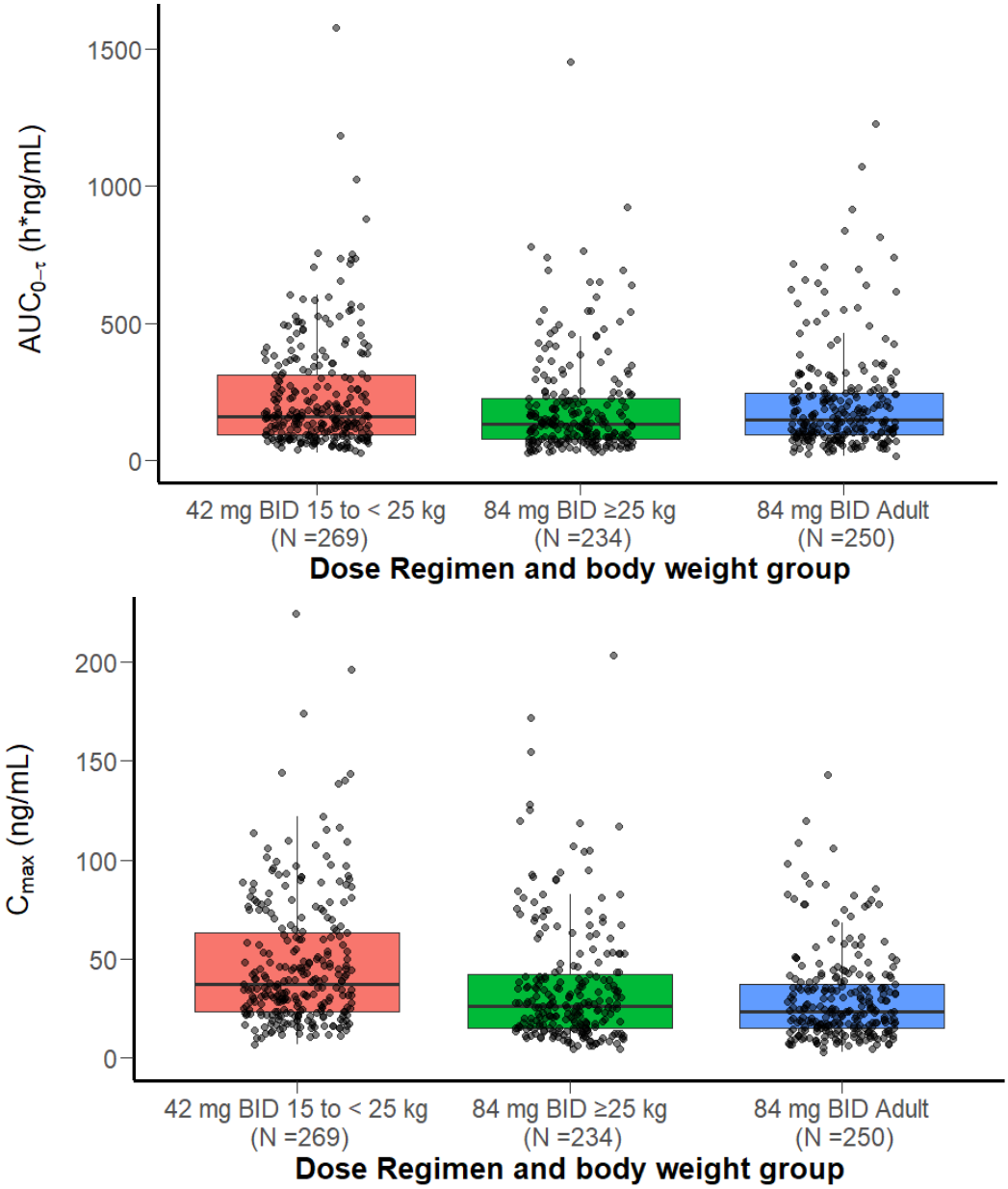
a AUC_{0-12h} for BID regimen and AUC_{0-24h} for QD regimen

b A lower dose (42 mg QD) is proposed (compared to 84 mg QD approved in adult) to ensure that exposure in the pediatric population is not higher than in the adult population.

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1.1; Table 3]

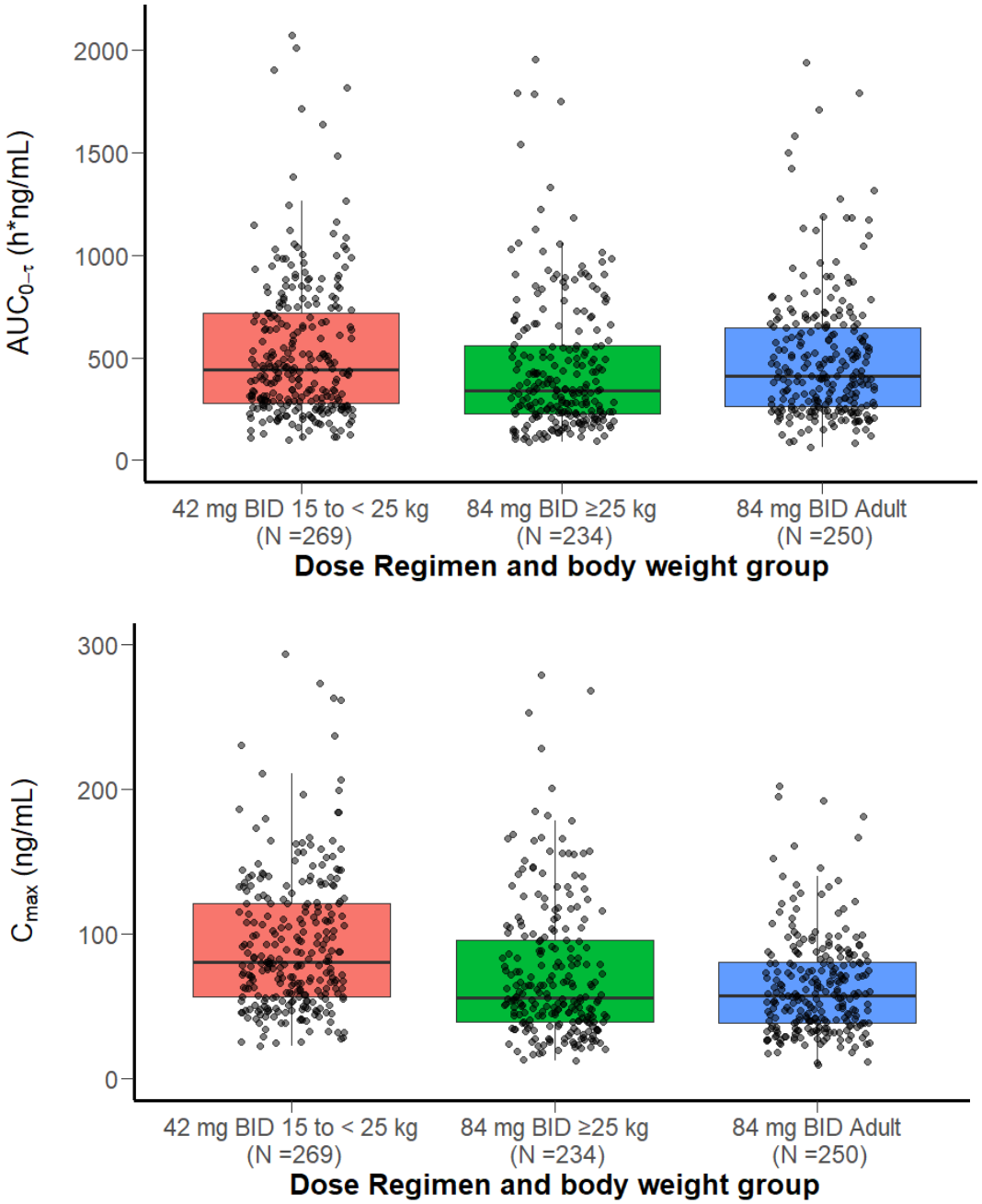
8.2　小児患者に推奨用法・用量で投与したときの PBPK シミュレーション

図 10 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 EM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at 84 mg BID (approved dose)



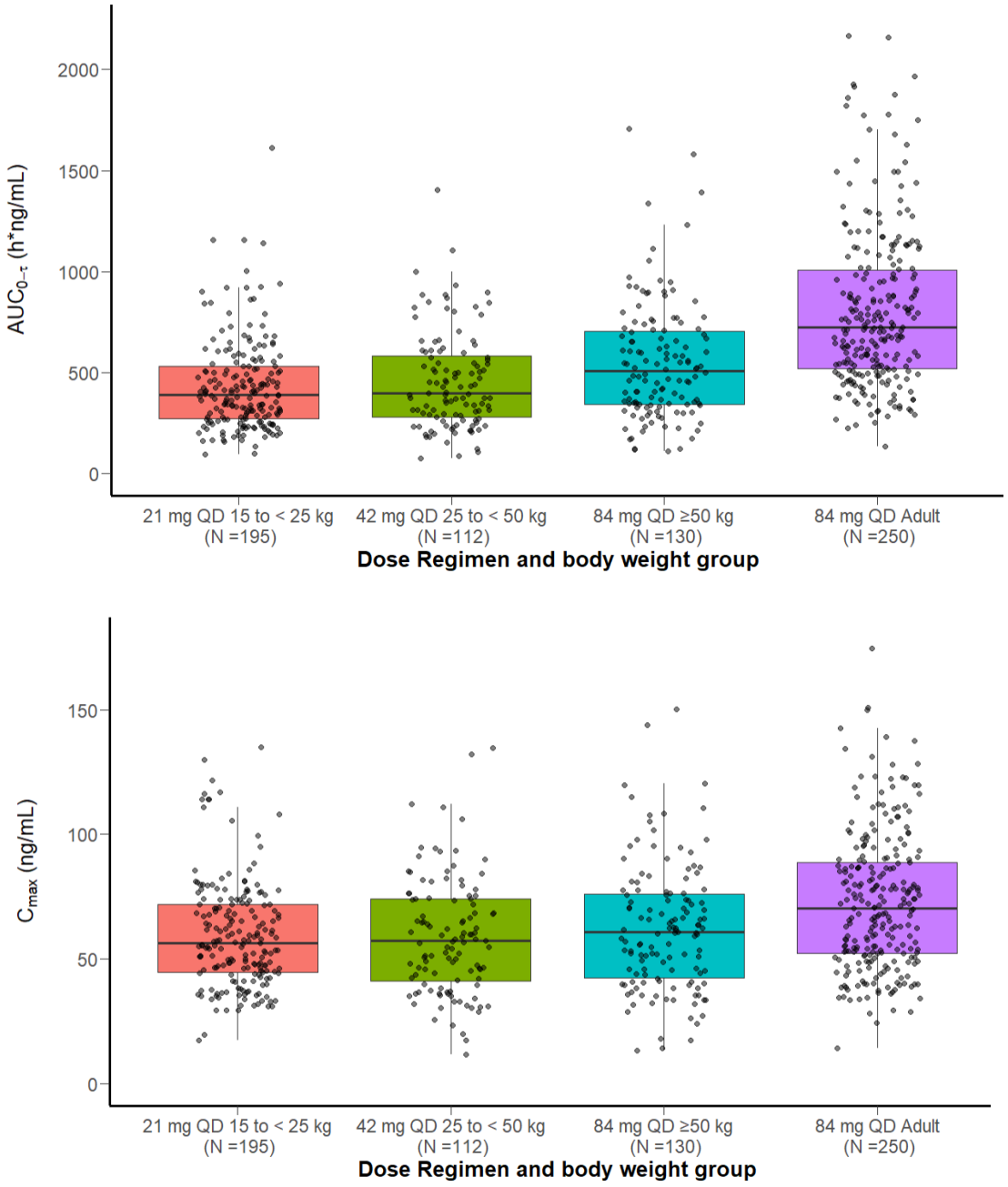
Abbreviations: PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; C_{max} = Maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.
Source: 5.3.3.5 Study PBM0142 [Section 2, Figure 4]

図 11 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 IM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 IM population at 84 mg BID (approved dose)



Abbreviations: PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; C_{max} = Maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizers; BID = twice daily.
Source: 5.3.3.5 Study PBM0142 [Section 2, Figure 5]

図 12 - Boxplots of PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 PM population by dose regimen and body weight groups and in adult CYP2D6 PM population at 84 mg QD (approved dose)



Abbreviations: PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; C_{max} = Maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; PM = poor metabolizers; QD = once daily.
Source: 5.3.3.5 Study PBM0142 [Section 2, Figure 6]