サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Total number of pages: 54

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 1

目　　次 2

表 目 次 4

図 目 次 5

略号と用語の定義 6

1　　背景及び概観 8

1.1　　背景 8

1.2　　生体試料分析法の概観 9

1.2.1　　薬物濃度分析法 9

1.2.2　　薬力学分析法 10

1.3　　製剤の概観 11

1.4　　口腔粘膜からの吸収を評価する臨床試験 11

2　　個々の試験結果の要約 12

2.1　　分析法 12

2.1.1　　生物薬剤学試験と関連する分析法 12

2.1.2　　生体試料分析法 12

2.1.2.1　　薬物濃度分析法 12

2.1.2.2　　薬力学分析法 13

2.2　　溶出試験 16

2.2.1　　21 mg カプセルの溶出性のロット間比較 16

2.2.1.1　　溶出プロファイルの比較 – 0.1N 塩酸（pH 1） 17

2.2.1.2　　溶出プロファイルの比較 – 酢酸緩衝液（pH 4.5） 18

2.2.1.3　　溶出プロファイルの比較 – リン酸緩衝液（pH 6.8） 19

2.2.1.4　　溶出試験 – 結論 20

2.3 製剤間比較試験 20
2.3.1 PKM14187 試験 – 成人健康被験者を対象としたエリグルスタットの経口懸濁液の口腔粘膜からの吸収 20
2.3.2 SIM0218 – 成人及び小児における口腔粘膜からのエリグルスタットの吸収を特徴づける母集団薬物動態解析 21
3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 製剤間の溶出の比較 25
3.2 製剤間の臨床薬物動態の比較 25
3.3 結論 26
4 参考文献 27
5 付録 28

表 目 次

表 1 - Overview of eliglustat pharmacokinetic assay methods 10
表 2 - Overview of pharmacodynamic methods in study EFC13738 10
表 3 - Primary stability and clinical batches (21 mg Capsules) - comparative dissolution testing 16
表 4 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): mean dissolution data - hydrochloric acid 0.1N (pH 1) 17
表 5 - Comparative dissolution profile (21 mg Capsules): mean dissolution data - acetate buffer (pH 4.5) . 18
表 6 - Comparative dissolution profile (21 mg Capsules): mean dissolution data - phosphate buffer (pH 6.8) 19
表 7 - Eliglustat steady state exposure in pediatric CYP2D6 extensive metabolizer population (2 to 6 years old and with body weight of 16.5 kg) following 21 mg twice a day doses as oral suspension or capsules .. 24
表 8 - Bioanalytical method life cycle information for eliglustat 29
表 9 - Summary method performance for eliglustat (used in PKM14187) 30
表 10 - Summary method performance for eliglustat (used in PKM14281 and EFC13738) 33
表 11 - Summary of method modifications and cross-validation results for eliglustat 36
表 12 - Bioanalytical method life cycle information for plasma glucosylceramide 36
表 13 - Summary method performance for plasma glucosylceramide 38
表 14 - Bioanalytical method life cycle information for plasma glucosylsphingosine 41
表 15 - Summary method performance for plasma glucosylsphingosine 42
表 16 - Bioanalytical method life cycle information for serum chitotriosidase activity 44
表 17 - Summary method performance for serum chitotriosidase activity 46
表 18 - Summary method performance for serum chitotriosidase activity 49
表 19 - Summary of method modifications and cross-validation results for serum chitotriosidase activity .. 52
表 20 - Summary of biopharmaceutic studies 53
表 21 - Population pharmacokinetic parameters and associated standard errors for eliglustat oral mucosal absorption population pharmacokinetic model (SIM0218) 54

図　目　次

図 1 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): hydrochloric acid 0.1N (pH 1) 17

図 2 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): acetate buffer (pH 4.5) 18

図 3 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): phosphate buffer (pH 6.8) 19

図 4 - Mean (+ standard deviation) plasma concentration-time profile of eliglustat..... 21

図 5 - Overview of the population pharmacokinetic model to predict eliglustat pharmacokinetic in pediatric participants when dosed with oral suspension..... 23

略号と用語の定義

4MU:	4-methylumbelliferone／4-メチルウンベリフェロン
4MU-TrACT:	4-methylumbelliferyl β-D-N,N',N''-triacetylchitotrioside／4-メチルウンベリフェリル β-D-N,N',N''-トリアセチルキトトリオシド
ACE:	angiotensin converting enzyme／アンジオテンシン変換酵素
AUC_{last}:	area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the real time corresponding to the last observed concentrations／投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{x-y}:	area under the plasma concentration versus time curve from time x to y (x and y as specific time in hours)／投与開始 x 時間から y 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID:	twice daily／1 日 2 回
C_{max}:	maximum observed concentration／最高血漿中濃度
C_{trough}:	plasma concentration before treatment administration during repeated dosing／反復投与時のトラフ血漿中濃度
CYP2D6:	cytochrome P450 2D6／シトクロム P450 2D6
EM:	extensive metabolizer
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
EU:	European Union／欧州連合
F1:	fraction of dose／吸収率
GBA:	Glucocerebrosidase／グルコセレブロシダーゼ
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
HPLC:	high performance liquid chromatography／高速液体クロマトグラフィー
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
lyso-GL-1:	glucosylsphingosine／グルコシルスフィンゴシン
m/z:	mass over charge／質量電荷比
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PM:	poor metabolizer
QC:	quality control／品質管理
SPE:	solid phase extraction／固相抽出

SRT: substrate reduction therapy／基質合成抑制療法

t_{max}: time to reach maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間

1　背景及び概観

1.1　背景

ゴーシェ病（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ゴーシェ病 1 型（GD1）である。ゴーシェ病 2 型（GD2）は急性神経障害型、ゴーシェ病 3 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酵素補充療法（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。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。

日本において、エリグルスタットは、シトクロム P450 2D6（CYP2D6）extensive metabolizer（EM）又は intermediate metabolizer（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。

原薬であるエリグルスタット酒石酸塩は L-酒石酸塩であり、血漿中では有効成分である遊離塩基として存在する。投与した遊離塩基の量は、L-酒石酸塩の用量に 0.844 を乗じて算出することができる。本モジュールでは、各臨床試験で使用した用量及び曝露量（すなわち、血漿中濃度）はエリグルスタット（すなわち、遊離塩基）に基づいて記載した。一部の試験報告書では、エリグルスタットの遊離塩基として Genz -99067 の名称が使用されている。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、エリグルスタット酒石酸塩 100 mg に相当する。

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、薬物動態（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。本治験で用いたエリグルスタットの製剤は、エリグルスタットの遊離塩基として 21、42 又は 84 mg を含有する 3 用量の経口投与用ゼラチン硬カプセル剤であった。また、カプセル剤を嚥下できない小児患者及びエリグルスタット 21 mg 未満の用量を必要とする患者には経口懸濁液を提供することとした。ただし、本治験に組み入れられた患者のうち、21 mg 未満の用量を必要とした患者はいなかった。

本モジュールには、小児集団を対象とした EFC13738 試験及び成人健康被験者を対象とした第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14187]及び[PKM14281]）を裏付けるために使用した生体試料分析法について記述し、更に製剤の概観を記載した。

1.2 生体試料分析法の概観

血漿中エリグルスタット濃度（すなわち、PK）及び薬力学（PD）マーカーを評価するために開発されバリデートされた生体試料分析法を 2 項に要約する。

1.2.1 薬物濃度分析法

臨床試験で血漿中エリグルスタットの定量に用いられた生体試料分析法を表 1 に要約する。

血漿中エリグルスタットを定量し、本申請で検討した臨床試験を裏付けるため、バリデートされた 2 種類の分析法（いずれも液体クロマトグラフィータンデム質量分析［LC/MS/MS］を用いた分析法）が開発された。1 つ目のバリデートされた分析法（DMPK12-R063）は、検体の前処理に固相抽出（SPE）を用いた LC/MS/MS で、濃度範囲は 0.2～200 ng/mL であり、成人を対象とした初回申請時に提示している。この分析法は、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価した第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14187]）で用いた。2 つ目のバリデートされた方法（Module 5.3.1.4 [DOH1527]）は、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 LC/MS/MS で、濃度範囲は DMPK12-R063 と同じである。この分析法は、成人健康被験者におけるエリグルスタットの用量比例性を評価するために市販後に実施した第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14281]）、及び小児 GD 患者を対象とした臨床試験（Module 5.3.5.2[EFC13738]）で用いた。2 つ目の分析法（Module 5.3.1.4 [DOH1527]）は、[redacted]（現在は [redacted]）で開発され、1 つ目の SPE を用いた分析法とのクロスバリデーションが実施された（Module 5.3.1.4 [DOH1544]）。

表 1 - Overview of eliglustat pharmacokinetic assay methods

Assay	Method	Matix (anticoagulant)	LLOQ (ng/mL)	Clinical trial	Report location
DOH1527	LC/MS/MS	Plasma (K_3EDTA)	0.2	EFC13738, PKM14281	5.3.1.4
DMPK12-R063	LC/MS/MS	Plasma (K_3EDTA)	0.2	PKM14187	Initial application

Abbreviations: K_3EDTA = tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation

1.2.2 薬力学分析法

小児 GD 患者を対象としたエリグルスタットの第 3 相試験（Module 5.3.5.2 [EFC13738]）で測定された PD マーカーには、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（ACE）（ベースラインの心エコーで肺動脈性肺高血圧症が認められた被験者のみ）が含まれた。血漿中 GL-1 は、液液抽出及び SPE を用いた LC/MS/MS により定量した（Module 5.3.1.4 [ITR-727-0714]）。血漿中 lyso-GL-1 は、タンパク質沈殿による除タンパク処理後に LC/MS/MS により定量した（Module 5.3.1.4 [ITR-710-0414]）。血清キトトリオシダーゼ活性は、酵素活性測定法により測定した（Module 5.3.1.4 [ITR-756-0215]及び[BMV0063]）。これらの分析法は、バリデートされた後で（Module 5.3.1.4 [ITR-756-0215]）移管されて、[redacted]でクロスバリデーションが実施された（Module 5.3.1.4 [BMV0063]）。血清 ACE 値は、検査機関で用いられる確立された測定法により測定された。ACE 活性分析法では、血清検体中の活性化 ACE により合成基質を切断し、遊離した蛍光色素を蛍光マイクロプレートリーダーにより定量した。

表 2 - Overview of pharmacodynamic methods in study EFC13738

Assay	Method	Matix (anticoagulant)	LLOQ	Clinical trial	Report location
GL-1 ITR-727-0714	LC/MS/MS	Plasma (K_2EDTA)	0.1 µg/mL	EFC13738	5.3.1.4
Lyso-GL-1 ITR-710-0414	LC/MS/MS	Plasma (K_2EDTA)	5.00 ng/mL	EFC13738	5.3.1.4
Chitotriosidase ITR-756-0215 BMV0063	Enzymatic activity assay	Serum	0.031 nmol/well	EFC13738	5.3.1.4
ACE	Standard diagnostic method	Serum	NA	EFC13738	NA

Abbreviations: ACE = angiotensin converting enzyme; GL-1 = glucosylceramide; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; Lyso-GL-1 = glucosylsphingosine; NA = not applicable

1.3　製剤の概観

本申請に含まれる臨床試験では、エリグルスタット 21 mg、42 mg、84 mg を含有するカプセルが用いられた。これらは硬ゼラチンカプセル剤であり、市販されているカプセルと同一の有効成分及び添加物を混合することにより製造された。すなわち、各カプセルはエリグルスタット酒石酸塩、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。

小児 GD 患者を対象とした臨床試験（Module 5.3.5.2 [EFC13738]）では、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。しかしながら、21 mg 未満の用量の投与が必要な被験者はいなかった。なお、エリグルスタットの経口懸濁液は、EFC13738 試験の欧州連合（EU）の実施医療機関には、経口懸濁用粉末が、懸濁用液である SyrSpend と併せて提供された。EU 以外の実施医療機関では、エリグルスタットのカプセル剤と懸濁用液である SyrSpend により調剤が可能であった。

新たに製造販売承認申請する製剤は、エリグルスタット酒石酸塩 25 mg（遊離塩基として 21 mg）を含有するカプセルであり、本承認申請における小児臨床開発プログラムで使用されたエリグルスタット 21 mg カプセルと同一である。市販用の本カプセルの組成の詳細は、Module 3.2.P.1 に示す。

1.4　口腔粘膜からの吸収を評価する臨床試験

エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高いが、初回通過代謝が大きいため(1)、絶対的経口バイオアベイラビリティは低い。したがって、経口懸濁液を投与したときのエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収は、初回通過代謝を回避して吸収されることにより、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。経口懸濁液によるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収の可能性を、健康被験者を対象とした PKM14187 試験で評価した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析法

2.1.1　生物薬剤学試験と関連する分析法

2.2 項に示した溶出試験と関連する分析法の詳細は、Module 3.2.P.5.2 に示す。

2.1.2　生体試料分析法

2.1.2.1　薬物濃度分析法

2.1.2.1.1　DMPK12-R063 – 液体クロマトグラフィータンデム質量分析によるヒト血漿中エリグルスタット定量法のバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、SPE を用いた LC/MS/MS によるヒト血漿中エリグルスタット定量の生体試料分析法のバリデーションであった。SPE は、Hamilton Microlab Star liquid handler を用いて実施した。血漿検体 50 µL を、内部標準液（$^{13}C_4$-エリグルスタット 2.5 ng/mL を含有するアセトニトリル）0.2 mL と混合した。この混合液をボルテックスで撹拌し、25 mmol/L リン酸ナトリウム（pH 7.4）0.8 mL で希釈し、コンディショニングした Waters Oasis Hydrophilic-Lipophilic Balanced（30 mg）SPE プレートに移した。プレートを 10 mmol/L 酢酸アンモニウムで洗浄し、次に水／メタノール混液（50：50）で洗浄した。検体をアセトニトリル（500 µL を 2 回）で抽出した。乾燥後、残留物を LC/MS/MS のために 0.2%ギ酸を含むアセトニトリル／水混液（25：75）0.2 mL に溶解した。この溶液から、Phenomenex Onyx Monolithic C18 カラム（50 × 4.6 mm、粒子径 1.8 µm）を用いて、室温でエリグルスタットを分離した。移動相は 0.1%ギ酸水溶液（移動相 A）及び 0.1%ギ酸／アセトニトリル溶液（移動相 B）を用い、流速 1.00 mL/min でイソクラティック溶離の後、クリーンアップグラジエントを行った。

結果

本分析法は、0.2～200 ng/mL の濃度範囲で、重み付け係数 $1/x^2$ での線形回帰によりバリデートされた。本分析法において、10 ロットの血漿検体及び溶血血漿検体（2.0%）でマトリックス効果は認められなかった。検体は、室温で最大 6 時間安定、−70°C の凍結融解サイクル 6 回に対して安定であった。処理した検体はオートサンプラー内（0°C～10°C）で最大 4 日間安定であった。検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 9）。

2.1.2.1.2 DOH1527 – 液体クロマトグラフィータンデム質量分析によるヒト血漿中エリグルスタット定量法のバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、タンパク質沈殿による除タンパクを用いた LC/MS/MS によるヒト血漿中エリグルスタット定量の生体試料分析法のバリデーションであった。血漿検体 25 µL を、1 mol/L ギ酸アンモニウム溶液 25 µL 及び内部標準液（$^{13}C_4$-エリグルスタット）25 µL と混合し、メタノール 350 µL でタンパク質沈殿による除タンパクを行った。上清（100 µL）を、LC/MS/MS での分析のためにメタノール／水混液（45：55）300 µL と混合した。この溶液から、Phenomenex Gemini NX C18 カラム（50 × 2.0 mm、粒子径 3 µm）を用いて、40°C のカラム温度でエリグルスタットを分離した。酢酸アンモニウム／水酸化アンモニウム水溶液（移動相 A）及びメタノール（移動相 B）を移動相として用い、3.3 分間のグラジエントプログラムで行った。

結果

本分析法は、0.2～200 ng/mL の濃度範囲で、重み付け係数 $1/x^2$ での線形回帰によりバリデートされた。本分析法において、6 ロットの血漿検体、溶血血漿検体（2%）及び高脂質血漿検体（300 mg/dL 以上）でマトリックス効果は認められなかった。血漿中エリグルスタットは、室温で 5 時間、氷冷下で 24 時間、−20°C 及び−80°C で 378 日間、凍結融解サイクル 3 回に対して安定であった。処理した検体は冷蔵（2°C～8°C）で 94 時間安定であった。また、全血中エリグルスタットも室温又は氷冷下で 5 時間安定であった。検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 10）。

2.1.2.1.3 DOH1544 – ヒト血漿中エリグルスタット測定法のクロスバリデーション

タンパク質沈殿による除タンパクを用いた分析法である DOH1527 と、SPE を用いた既存の分析法（初回申請時に提示した DMPK12-R063）のクロスバリデーションを行った。クロスバリデーションは、添加検体を両分析法で比較することにより行った。その結果は判定基準の範囲内であり、2 つの分析法に顕著な違いは認められなかった。したがって、2 つの分析法は同等であると考えられ、クロスバリデートされた（表 11）。

2.1.2.2 薬力学分析法

2.1.2.2.1 ITR-727-0714 – 液体クロマトグラフィータンデム質量分析によるヒト血漿中総グルコシルセラミドの高感度定量法のバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、液液抽出及び SPE を用いた LC/MS/MS によるヒト血漿中 GL-1 定量の生体試料分析法のバリデーションであった。はじめに、血漿検体 50 µL を内部標準物質を添加したクロロホルム／メタノール混液（2：1、v：v）0.8 mL 及び 0.1 mol/L 塩化カリウム溶液 0.2 mL で抽出した。下層のクロロホルム層（有機層）を採取し、乾燥後、残留物をクロロホルム 1 mL で溶解した。その溶液を LiChrolut C_{18} SPE カートリッジに移し、アセトン／メタノール混液（9：1、v：v）で溶離した。溶離

検体を、乾燥後に LC/MS/MS の移動相 300 µL に溶解し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（流速 0.5 mL/min、2 分間のグラジエントプログラム）で分離し、多重反応モニタリングによるタンデム質量分析で定量した。GL-1 は、7 つの GL-1 アイソフォーム（質量電荷比［m/z］：700.8→520.7；729.3→549.8；756.9→576.9；785.1→604.9；798.9→618.9；811.0→631.1；812.9→632.8）及び内部標準物質（m/z：764.0→583.9）の質量分析モニタリングにより定量した。

結果

本分析法は、0.1～20 µg/mL の濃度範囲で、重み付け係数 $1/x^2$ での線形回帰によりバリデートされた。分析単位内及び分析単位間の真度及び精度は許容可能であった。本分析法において、6 ロットの血漿検体でマトリックス効果は認められなかった。血漿中 GL-1 は、室温で最大 24 時間、2°C～8°C で最大 5 日間、−20°C 及び−80°C で 25 か月間安定であり、−20°C の凍結融解サイクル 4 回及び−80°C の凍結融解サイクル 5 回に対して安定であった。処理した検体は 2°C～8°C で 3 日間安定であった。脱脂血漿で調製した低濃度の品質管理（QC）試料では脂質の添加により、GL-1 の回収率が過剰となる結果が得られた。一方、ヒト血漿中の低濃度の内因性 GL-1 では、脂質による GL-1 回収率への影響は認められなかった。これらの結果から、実際の被験者検体では、脂質値が GL-1 回収率に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。ビリルビン 0.6 mg/mL 又はヘモグロビン 10 mg/mL の存在下で干渉は認められなかった。検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 13）。

2.1.2.2.2 ITR-710-0414 – 液体クロマトグラフィータンデム質量分析によるヒト血漿中グルコシルスフィンゴシンの定量法のバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、タンパク質沈殿による除タンパクを用いた LC/MS/MS によるヒト血漿中 lyso-GL-1 定量の生体試料分析法のバリデーションであった。血漿検体 100 µL を 1%ギ酸アセトニトリル溶液と混合し、Ostro のリン脂質除去濾過プレートに通した。その後、各検体から得られた濾液を、HPLC（流速 0.5 mL/min、4 分間のグラジエントプログラム）による分離及び多重反応モニタリングによるタンデム質量分析から成る LC/MS/MS に注入した。定量に用いた m/z は、lyso-GL-1 では 462.1→282.3、内部標準物質では 490.4→292.2 であった。

結果

本分析法は、5.0～2000 ng/mL の濃度範囲で、重み付け係数 $1/x^2$ での線形回帰によりバリデートされた。本分析法において、6 ロットの血漿検体でマトリックス効果は認められなかった。分析内単位及び分析単位間の真度及び精度は許容可能であった。血漿中 Lyso-GL-1 は、室温で最大 24 時間、2°C～8°C で最大 5 日間、−20°C 及び−80°C で 24 か月間安定であり、−20°C の凍結融解サイクル 5 回及び−80°C の凍結融解サイクル 4 回に対して安定であった。処理した検体は 2°C～8°C で 3 日間安定であった。溶血又は脂質による影響は認められなかった。検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 15）。

2.1.2.2.3 ITR-756-0215 – 4-メチルウンベリフェロンの標準曲線を用いたヒト血清中キトトリオシダーゼ活性の定量法のバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、ヒト血清中キトトリオシダーゼ活性定量の生体試料分析法のバリデーションであった。血清検体を分析に必要な最小希釈倍率である 1：10 に希釈し、酵素基質である 4-メチルウンベリフェリル β-D-N,N',N''-トリアセチルキトトリオシド（4MU-TrACT）と、96 ウェルマイクロタイタープレートを用いて 37°C で 20 分間インキュベートし、2 回繰り返して実施した。これを duplicate で行った。1.0 mol/L 炭酸ナトリウム（pH 11.6 ± 0.1）を添加し、検体の反応を停止させた。切断された 4-メチルウンベリフェロン（4MU）の蛍光を、プレートリーダーで励起 355 nm／発光 460 nm で測定した。検体及び対照の値は、4MU の標準曲線から nmol/well 単位に内挿し、検体量及びインキュベーション反応時間で補正して nmol/hr/mL 単位に変換した値を最終結果とした。

結果

本分析法は、4MU の血清中濃度範囲 0.031～1.0 nmol/well で、両対数回帰モデルによりバリデートされた。検討した正常ヒト血清検体 10 ロットのうち、9 ロットでマトリックス効果は許容可能であった。ビリルビン、ヘモグロビン又は脂質高値による干渉は認められなかった。分析単位内及び分析単位間の真度及び精度は許容可能であった。血清中キトトリオシダーゼは、室温で最大 4 時間、2°C～8°C で 3 日間、−60°C 以下で最大 25 か月間安定であり、凍結融解サイクル 5 回に対して安定であった。健康ドナー（N=60）の血清中キトトリオシダーゼ活性の最小値は 9.39 nmol/h/mL 未満（BQL）、最大値は 70.5 nmol/h/mL 以下（95%基準範囲の上限以下）であった。検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 17）。

2.1.2.2.4 BMV0063 – 4-メチルウンベリフェロンの標準曲線を用いたヒト血清中キトトリオシダーゼ活性定量法のクロスバリデーション

目的及び方法

本試験の目的は、ヒト血清中キトトリオシダーゼ活性定量の生体試料分析法（ITR-756-0215 の測定法）を [redacted] に移管した後にバリデートすることであった。BMV0063 の分析法は ITR-756-0215 と同じであり、4MU によりキトトリオシダーゼ活性値を測定した。検体及び対照の値は、4MU の標準曲線から nmol/well 単位に内挿し、検体量及びインキュベーション反応時間で補正して nmol/hr/mL 単位に変換した値を最終結果とした。

結果

BMV0063 の分析法は、4MU の血清中濃度範囲 0.031～1.0 nmol/well で、対数回帰モデルによりバリデートされた。分析感度、精度及び真度は許容可能であった。血清中キトトリオシダーゼ活性は、室温で最大 4 時間、2°C～8°C で 74 時間、−80°C で 24 か月間安定であり、凍結融解サイクル 5 回に対して安定であった。[redacted] での測定結果と過去の測定結果のばらつきは、検体の

86.7%（30 検体中 26 検体）で±30%以内であり、クロスバリデーションは許容可能であった。検討したその他の分析パラメータについては、検討した分析能パラメータは全て判定基準を満たした（表 18 及び表 19）。

2.2 溶出試験

2.2.1 21 mg カプセルの溶出性のロット間比較

21 mg カプセルの基準ロット 3 ロットと臨床ロット 2 ロットを用いて、in vitro 比較溶出試験を実施した。溶出プロファイルは、Module 3.2.P.5.2 に示した溶出方法により求めた。溶出パラメータを以下に示す。

- 試験液：900 mL、37°C
- パドル装置：回転数 75 rpm で 30 分間（30 分時点のサンプリング後、35 分時点まで回転数 250 rpm）
- シンカー：18 × 6 mm – CAPWST-18
- 手動サンプリング時点：5、10、15、20、30 及び 35 分（35 分時点は回転数 250 rpm で無限大時間に相当）
- 分析：HPLC-UV

本試験に使用したロットを表 3 に示す。

表 3 - Primary stability and clinical batches (21 mg Capsules) - comparative dissolution testing

Batch Number	Batch Information	Manufacturing Date
バッチA	Primary Stability Batch	[redacted]
バッチB	Primary Stability Batch	[redacted]
バッチC	Primary Stability Batch	[redacted]
バッチD	Clinical Batch	[redacted]
バッチE	Clinical Batch	[redacted]

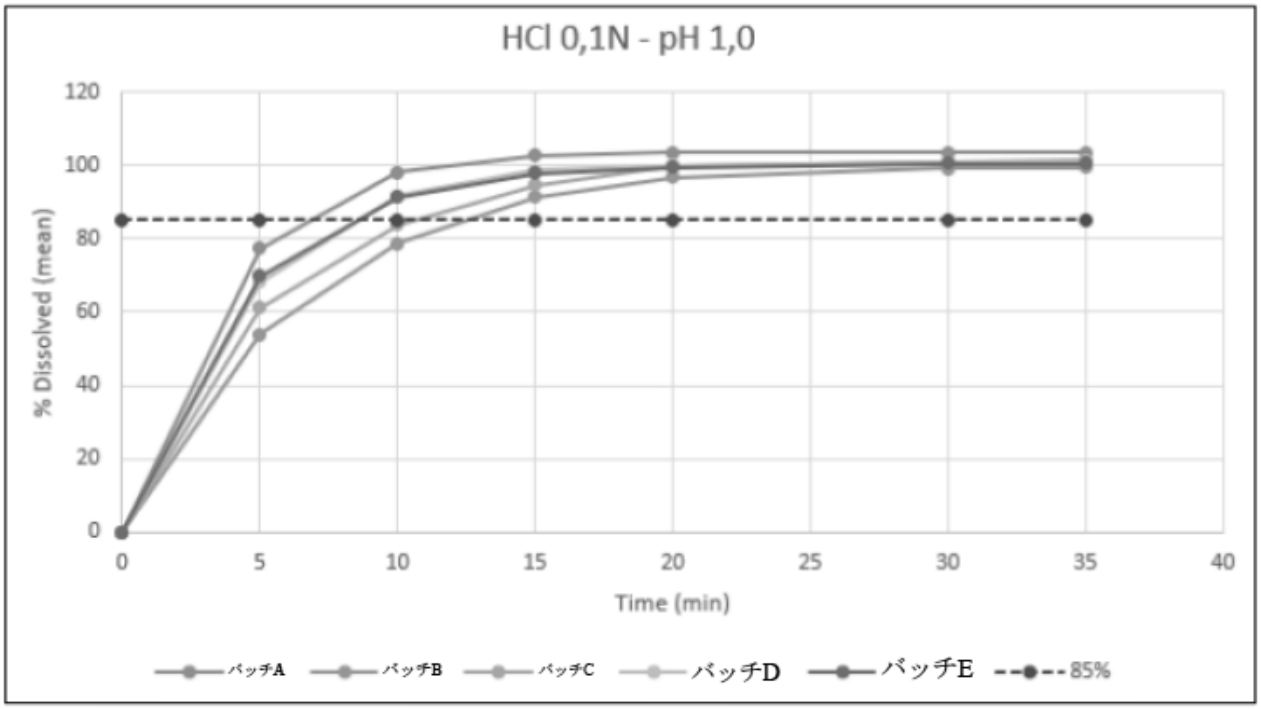
表 3 に示した各ロット 12 カプセルについて、以下の試験液を用いて溶出試験を実施した。

- 0.1N 塩酸（pH 1） – QC 用試験液
- 酢酸緩衝液（pH 4.5）
- リン酸緩衝液（pH 6.8）

2.2.1.1 溶出プロファイルの比較 – 0.1N 塩酸（pH 1）

各ロット 12 カプセルを用いて実施した試験における溶出プロファイルを図 1 に示す。また、15 分時点の平均溶出率を表 4 に示す。データから、全てのロットにおいて、15 分後の平均溶出率（N=12）は 85%超であり、非常に速やかに溶出することが示された。 バッチB 及び バッチC では、ばらつきが僅かに大きかった。

図 1 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): hydrochloric acid 0.1N (pH 1)



Abbreviation: HCl = hydrochloric acid

表 4 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): mean dissolution data - hydrochloric acid 0.1N (pH 1)

Batch Number	Batch Information	% dissolved at 15 min (mean)	RSD at 15 min (%)
バッチA	Primary Stability Batch	103	3.2
バッチB	Primary Stability Batch	91	14
バッチC	Primary Stability Batch	95	10
バッチD	Clinical Batch	98	4.2
バッチE	Clinical Batch	98	3.8

Abbreviation: RSD = relative standard deviation

2.2.1.2 溶出プロファイルの比較 – 酢酸緩衝液（pH 4.5）

各ロット 12 カプセルを用いて実施した試験における溶出プロファイルを図 2 に示す。また、15 分時点の平均溶出率を表 5 に示す。データから、全てのロットにおいて、15 分後の平均溶出率（N=12）は 85%超であり、非常に速やかに溶出することが示された。 バッチB では、ばらつきが僅かに大きかった。

図 2 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): acetate buffer (pH 4.5)

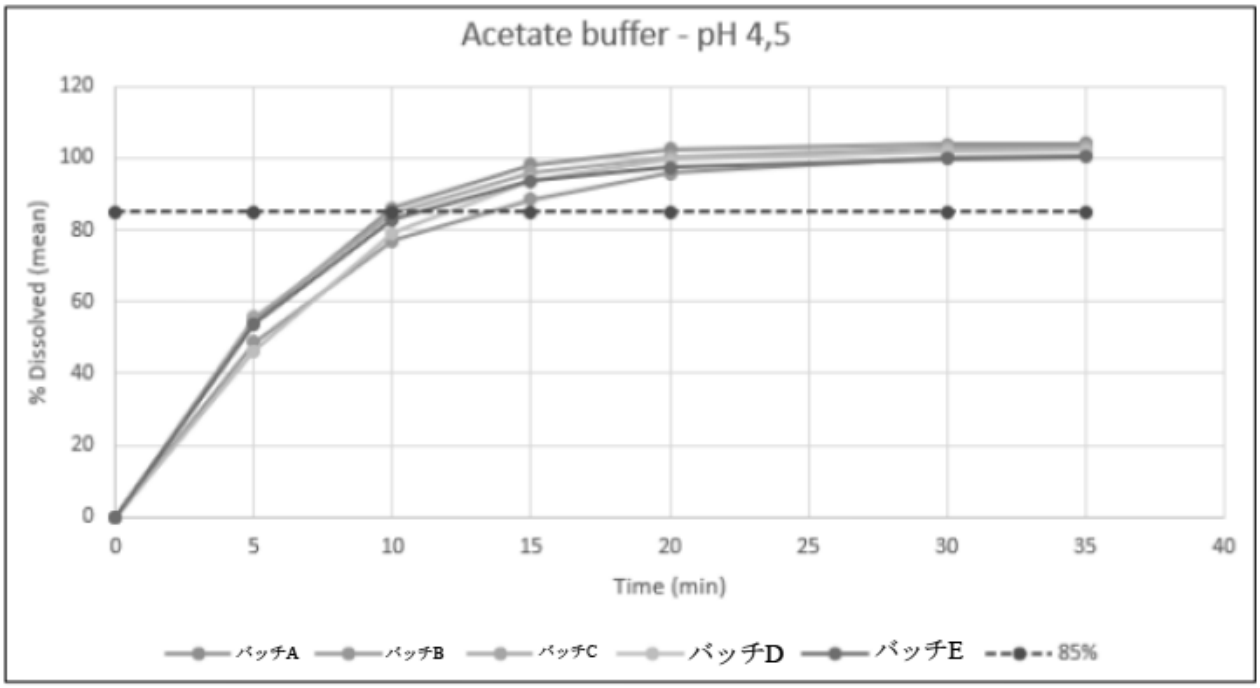


表 5 - Comparative dissolution profile (21 mg Capsules): mean dissolution data - acetate buffer (pH 4.5)

Batch Number	Batch Information	% dissolved at 15 min (mean)	RSD at 15 min (%)
バッチA	Primary Stability Batch	98	8.7
バッチB	Primary Stability Batch	88	22
バッチC	Primary Stability Batch	96	12
バッチD	Clinical Batch	94	11
バッチE	Clinical Batch	94	11

Abbreviation: RSD = relative standard deviation

2.2.1.3 溶出プロファイルの比較 – リン酸緩衝液（pH 6.8）

各ロット 12 カプセルを用いて実施した試験における溶出プロファイルを図 3 に示す。また、15 分時点の平均溶出率を表 6 に示す。データから、全てのロットにおいて、15 分後の平均溶出率（N=12）は 85%超であり、非常に速やかに溶出することが示された。

図 3 - Comparative dissolution profile (21 mg capsules): phosphate buffer (pH 6.8)

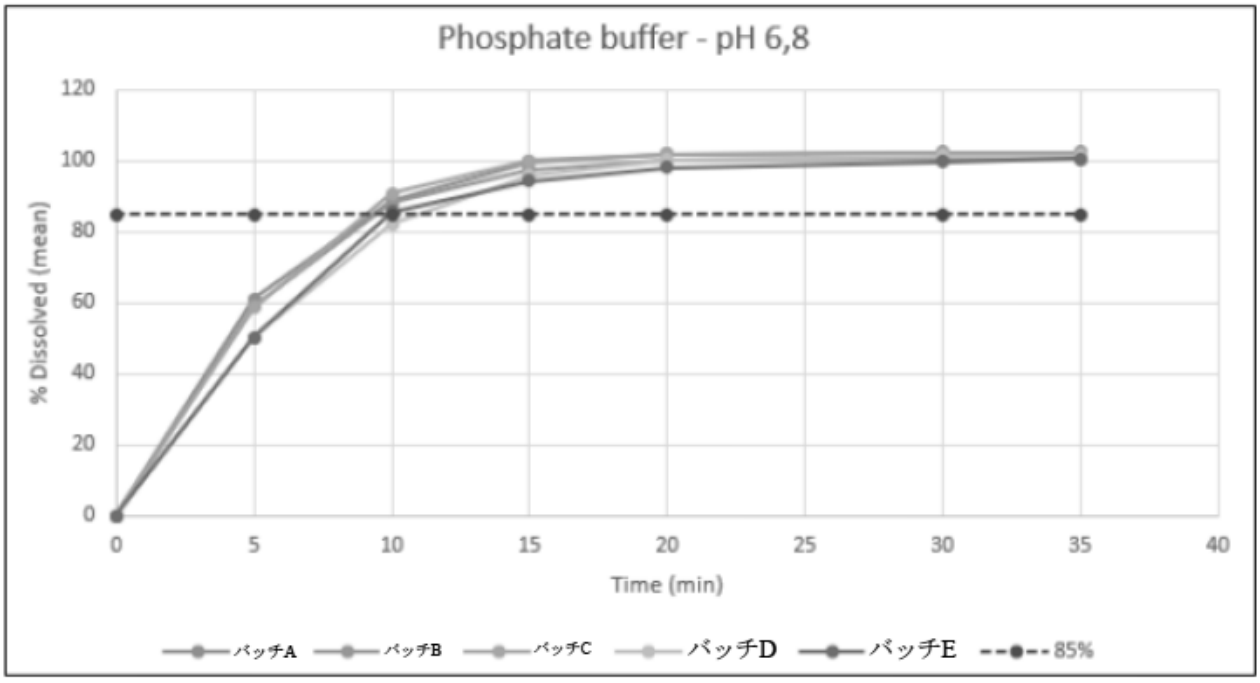


表 6 - Comparative dissolution profile (21 mg Capsules): mean dissolution data - phosphate buffer (pH 6.8)

Batch Number	Batch Information	% dissolved at 15 min (mean)	RSD at 15 min (%)
バッチA	Primary Stability Batch	100	5.1
バッチB	Primary Stability Batch	98	8.8
バッチC	Primary Stability Batch	100	5.3
バッチD	Clinical Batch	96	9.1
バッチE	Clinical Batch	94	9.5

Abbreviation: RSD = relative standard deviation

2.2.1.4 溶出試験 – 結論

溶出プロファイルの類似性を、生物学的同等性試験に関するガイドライン（欧州医薬品庁［EMA］）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）M9 ガイドライン(2)(3)に従い評価した。エリグルスタットは溶解性及び膜透過性が高い。基準ロット及び臨床ロットから得られた溶出プロファイルから、非常に速やかに溶出する（15 分後に 85%超溶出する）ことが示された。したがって、f2 関数の計算は不要であり、基準ロットと臨床ロットは類似していると考えられた。

2.3 製剤間比較試験

現在市販されているエリグルスタット成人用製剤は硬カプセル剤である。小児臨床試験に先立ち、カプセル剤を嚥下できない被験者（すなわち、6 歳未満の被験者）又は 21 mg 未満の用量を必要とする被験者のために液剤（すなわち、経口懸濁液）が開発された。

エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高いが、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は約 4.5%である。溶解性及び膜透過性が高い薬剤は、消化管及び肝臓による初回通過代謝を回避して口腔粘膜から吸収され全身循環に直接移行する可能性があるため、頬側粘膜及び舌下粘膜からの吸収の程度がエリグルスタットの全身曝露量の増加に重要な役割を果たす可能性がある。経口懸濁液を小児被験者に安全に使用できることを確認するため、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する成人健康被験者を対象とした第 1 相試験を実施した（PKM14187 試験、詳細は 2.3.1 項参照）。さらに、小児被験者におけるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収による曝露量への影響を予想するため、モデリング&シミュレーションを実施した（SIM0218、詳細は 2.3.2 項参照）。

2.3.1 PKM14187 試験 – 成人健康被験者を対象としたエリグルスタットの経口懸濁液の口腔粘膜からの吸収

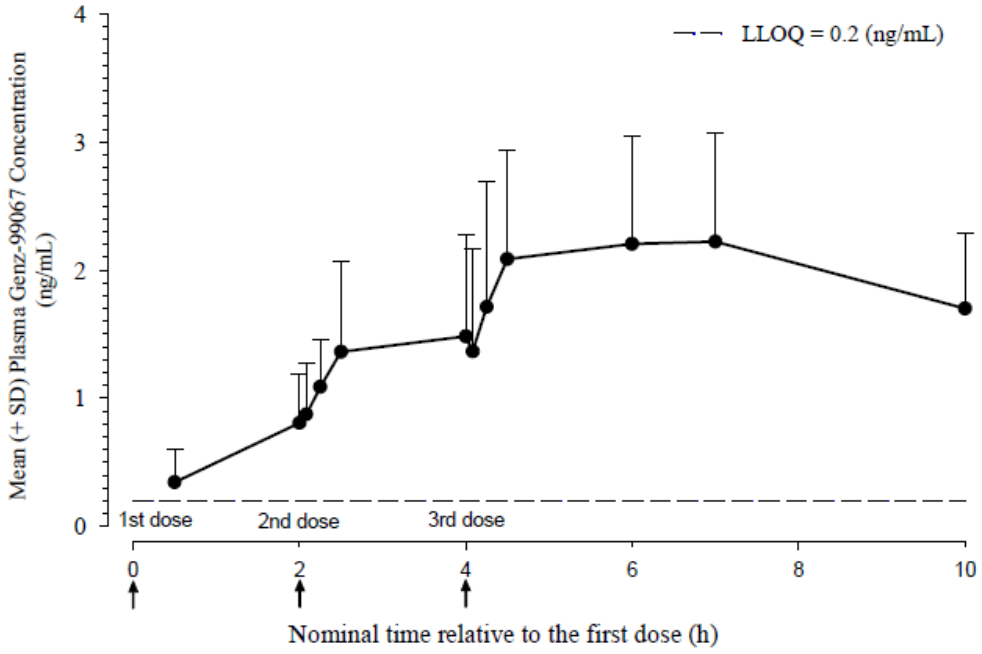
目的及び方法

本治験は、成人健康被験者 6 名を対象として、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する単施設、非盲検、非ランダム化試験であった。被験者 6 名中、男性は 5 名、女性は 1 名で、平均年齢は 28.8 歳、全ての被験者が CYP2D6 EM であった。被験者は、エリグルスタット 42 mg の懸濁液（8.4 mg/mL）を 1 日間に 2 時間間隔で 3 回投与された。懸濁用液には SyrSpend SF チェリーフレーバーシロップを用いた。被験者は懸濁液を 30 秒間口腔内に保持した後に吐き出すこととした。口腔内での保持時間が 15 秒未満であった又は誤って飲み込んだ場合は、その PK データは解析から除外した。評価した PK パラメータには最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与開始（時間 0）から 2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-2h}）、AUC_{2-4h}及び AUC_{4-6h}が含まれた（表 20）。

結果

健康被験者において、エリグルスタット 42 mg の懸濁液の 3 回の各投与後に、口腔粘膜からの吸収が認められた。平均血漿中エリグルスタット濃度–時間プロファイルを図 4 に示す。C_{max} の平均値は 2.39 ng/mL、t_{max} の中央値は 3 回目投与後 2.5 時間であった。健康被験者において、エリグルスタット 42 mg の懸濁液を 30 秒間口腔内に保持した後に吐き出すという方法で 3 回行われた投与は、安全で忍容性は良好であった。

図 4 - Mean (+ standard deviation) plasma concentration-time profile of eliglustat



Abbreviations: h = hour, LLOQ = lower limit of quantification, SD = standard deviation
Note: N=6; In this study, Genz-99067 is used to refer to the eliglustat free base.
Source: Module 5.3.3.1 PKM14187 [Figure 2]

2.3.2 SIM0218 – 成人及び小児における口腔粘膜からのエリグルスタットの吸収を特徴づける母集団薬物動態解析

目的及び方法

本解析の目的は、経口懸濁液を 30 秒間口腔内に保持したときの成人集団における口腔粘膜からの吸収を考慮したエリグルスタットの PK プロファイルを記述する母集団 PK モデルを構築すること、小児集団におけるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収による曝露量への影響を予測することであった。

第 1 相試験 2 試験で得られたエリグルスタットの濃度ー時間データを併合し、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を考慮したモデルを構築した。この 2 試験は、GZGD02107 試験（成人を対象とした初回申請時に提示済み、成人健康被験者を対象にエリグルスタット 42 mg を静脈内投与した第 1

相試験、10 名［CYP2D6 EM：9 名、CYP2D6 IM：1 名］）、及び PKM14187 試験（2.2.1 項、経口懸濁液によるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価した第 1 相試験、6 名［全被験者が CYP2D6 EM］）であった。

成人 GD1 患者のエリグルスタットの PK を特徴付けるために構築した母集団 PK モデル（POH0373、成人を対象とした初回申請時に提示済み）は、計 13 種類の共変量を組み込んだ経口吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルであり、SIM0218 の母集団 PK モデル構築の基礎となった。SIM0218 では、構築済みの成人母集団 PK から薬物相互作用や被験者タイプ（健康被験者又は GD 患者）などの無関係な共変量による影響を除外し、一方でアロメトリックスケーリング法を用いて小児集団に適用した。

本解析は連続する 2 つのパートで構成された。最初のパートでは、成人における口腔粘膜を介した吸収率（F1）の特徴付けに焦点を当てた。2 つ目のパートでは、CYP2D6 EM の小児集団（すなわち、2～6 歳、体重 16.5 kg）にエリグルスタット 21 mg 経口懸濁液を 1 日 2 回（BID）投与したときのエリグルスタットの曝露量を予測した。小児集団の年齢に対する体重を記述した公表されているアルゴリズム(4)に基づきこの集団の体重を 16.5 kg と仮定し、CYP2D6 EM 小児集団（2～6 歳、体重 16.5 kg）のエリグルスタットの定常状態における曝露量の典型的なプロファイル（又は母集団平均値）を本モデルにより予測した。これらの予測には、消化管からの吸収に加え、被験者が経口懸濁液を 30 秒間口腔内に保持した場合の口腔粘膜からの吸収を考慮したワーストケースシナリオを組み込んだ。

結果

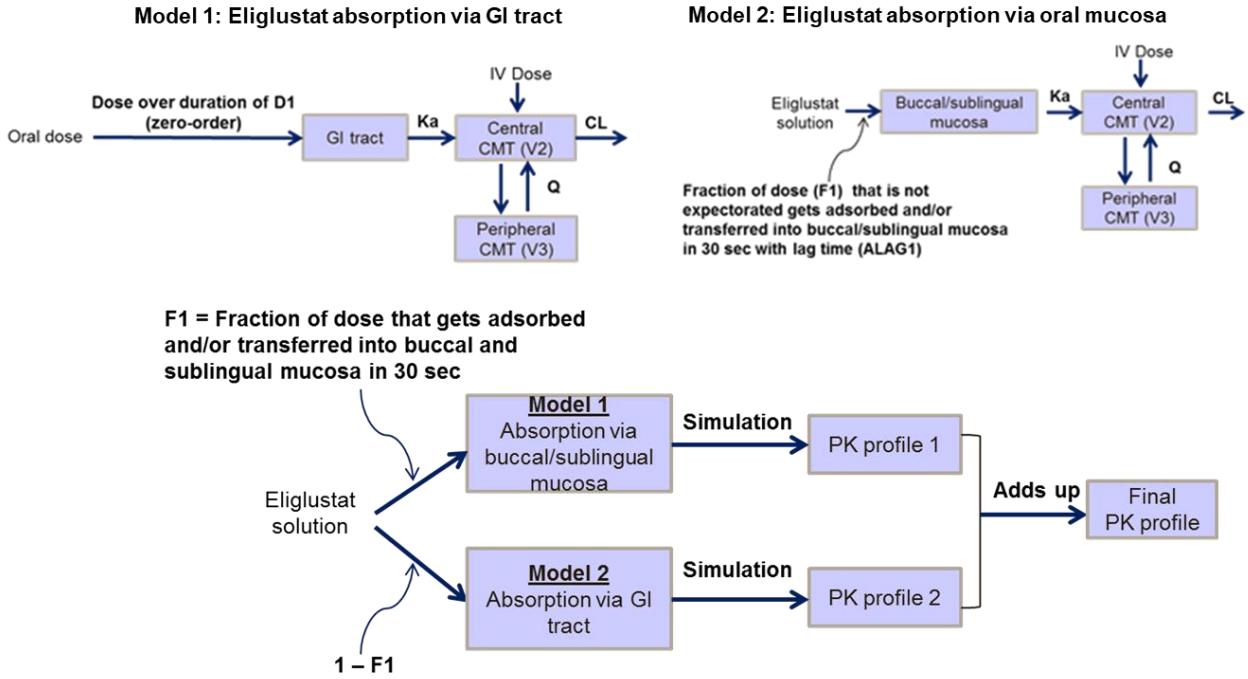
エリグルスタットの経口懸濁液を投与したときの、小児集団におけるエリグルスタットの PK を予測するためのモデル構造及びモデルに基づいた PK 予測の方法を図 5 に示す。これには、消化管（モデル 1）及び口腔粘膜（モデル 2）を介したエリグルスタットの吸収に関する母集団 PK モデルが含まれる。モデル 1 は、初めに構築されたモデルで、成人の母集団 PK モデル（POH0373、成人を対象とした初回申請時に提示済み）を、クリアランス及び分布容積に対してそれぞれ 0.75 及び 1 の固定値を指数として用いたアロメトリックスケーリング法により調整することで構築された。エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収の構造モデル（モデル 2）は、口腔粘膜から中心コンパートメントへの一次吸収及び中心コンパートメントからの一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルであった（図 5）。モデル 1 と同様に、体重がエリグルスタットのクリアランス及び分布容積に及ぼす影響については、固定値を用いたアロメトリックスケーリングによりモデルに含めた。総曝露量は、これら 2 つの独立したモデルから予測された曝露量の和とした（図 5）。

エリグルスタットの経口粘膜吸収モデルで推定されたパラメータを表 21 に示す。CYP2D6 EM の小児集団にエリグルスタット 21 mg 経口懸濁液の BID 投与（30 秒間口腔内保持）、又はカプセル剤を投与したときの定常状態における推定曝露量の母集団平均値の要約（2～6 歳、体重 16.5 kg の集団における典型的なプロファイル）を表 7 に示す。

小児集団（2～6 歳、16.5 kg、CYP2D6 EM）にエリグルスタット 21 mg の経口懸濁液を BID 投与（飲み込む前に口腔内に 30 秒間以上保持することを伴う）したときの典型的なプロファイル（又は

母集団平均値）によるエリグルスタットの定常状態における推定曝露量は、カプセル剤を投与したときと比較して僅かに大きく、$AUC_{0\text{-}24h}$、C_{max} 及び反復投与時のトラフ血漿中濃度（C_{trough}）の経口懸濁液／カプセル剤比はそれぞれ 1.2 倍、1.1 倍及び 1.4 倍であった。実際の経口懸濁液の口腔内保持時間が 30 秒未満である場合は、ここに示すエリグルスタットの経口懸濁液による推定総曝露量は過大評価となる可能性がある。なお、CYP2D6 poor metabolizer（PM）の小児集団では、口腔粘膜からの吸収に比べて、消化管を経た全身循環への吸収の寄与が更に上回ると考えられることから、経口懸濁液とカプセル剤の間でエリグルスタットの曝露量に差はないと予想される。

図 5 - Overview of the population pharmacokinetic model to predict eliglustat pharmacokinetic in pediatric participants when dosed with oral suspension



Abbreviations: ALAG1 = lag time of absorption; CL = clearance from the central compartment or total body clearance; CMT = compartment; D = day; F1 = fraction of dose; GI = gastrointestinal; IV = intravenous; Ka = absorption rate constant; PK = pharmacokinetic; Q = inter-compartmental clearance; sec = seconds; V2 = volume of distribution for central compartment; V3 = volume of distribution for peripheral compartment
Source: Module 5.3.3.5 SIM0218 [Figure 1], [Figure 3], and [Figure 4]

表 7 - Eliglustat steady state exposure in pediatric CYP2D6 extensive metabolizer population (2 to 6 years old and with body weight of 16.5 kg) following 21 mg twice a day doses as oral suspension or capsules

Parameter	Oral suspension administration			Capsule administration (GI absorption)	Ratio of parameters (oral suspension compared to capsule)[b]
	Oral mucosa absorption[a]	GI absorption	Total		
AUC_{0-24h} (h.ng/mL)	29	110	139	112	1.2
(% of total)	(20.9%)	(79.1%)	(100%)		
C_{max} (ng/mL)	1.45	8.8	10.3	8.96	1.1
(% of total)	(14.1%)	(85.9%)	(100%)		
C_{trough} (ng/mL)	0.918	2.35	3.27	2.39	1.4
(% of total)	(28.1%)	(71.9%)	(100%)		

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, C_{trough} = plasma concentration before treatment administration during repeated dosing, CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; GI = gastrointestinal; PK = pharmacokinetic

a Assuming oral suspension is held in the mouth for 30 seconds before ingestion

b Ratio = Total values of the PK parameters from oral suspension administration / values of the PK parameters from capsule administration.

Source: Module 5.3.3.5 SIM0218 [Table 4]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　製剤間の溶出の比較

エリグルスタットの溶出は、エリグルスタット 21 mg カプセルで非常に速やかであった（詳細は 2.2.1 項）。全てのロットにおいて、15 分後の平均溶出率（N=12）は 85%超であった。

3.2　製剤間の臨床薬物動態の比較

現在市販されているエリグルスタットの成人 GD 用製剤は硬カプセル剤である。小児臨床試験（Module 5.3.5.2 [EFC13738]）に先立ち、カプセル剤を嚥下できない被験者（すなわち、6 歳未満の被験者）のために液剤（すなわち、経口懸濁液）が開発された。

エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高いが、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は 5%未満（約 4.5%）である。溶解性及び膜透過性が高い薬剤は、消化管及び肝臓による初回通過代謝を回避して口腔粘膜から吸収され全身循環に直接移行する可能性があるため、頬側粘膜及び舌下粘膜からの吸収の程度がエリグルスタットの全身曝露量の増加に重要な役割を果たす可能性がある。経口懸濁液を小児被験者に安全に使用できることを確認するため、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する成人健康被験者を対象とした第 1 相試験を実施した（PKM14187 試験、詳細は 2.3 項参照）。さらに、小児被験者におけるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収による曝露量への影響を予想するため、モデリング&シミュレーションを実施した（SIM0218、詳細は 2.3 項参照）。

第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14187]）において、成人健康被験者にエリグルスタット 42 mg の懸濁液を 2 時間間隔での 3 回の各投与後（飲み込まない）に、口腔粘膜からの吸収が認められた。母集団 PK 解析の結果、小児集団（2～6 歳、体重 16.5 kg、CYP2D6 EM）に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、カプセル剤を投与したときと比較して僅かに増加する可能性があり、$AUC_{0\text{-}24h}$、C_{max} 及び C_{trough} の経口懸濁液／カプセル剤比はそれぞれ 1.2 倍、1.1 倍及び 1.4 倍であった（表 7）。しかしながら、実際の経口懸濁液の口腔内保持時間は 30 秒未満であると考えられるため、経口懸濁液による推定総曝露量は過大評価された可能性がある。したがって、経口懸濁液とカプセル剤のエリグルスタットの曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられる。

Module 2.7.2 [3.2.8.2 項]に記載したとおり、母集団 PK シミュレーション（Module 5.3.3.5 [POH0969]）では、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の小児被験者に 42 mg を BID 投与したときの PK の平均 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び C_{max} の経口懸濁液／カプセル剤比は、CYP2D6 EM の小児被験者でそれぞれ 1.33 倍であった。しかし、シミュレーションから得られた曝露量の範囲は、カプセル剤を投与した被験者と経口懸濁液を投与した被験者で大きく重なっていた。母集団 PK シミュレーションから得られた CYP2D6 EM の小児被験者の PK パラメータの平均値は、カプセル剤と比較して経口懸濁液で 33%増加したが、経口懸濁液を投与した被験者のシミュレーションから得られた曝露量は、成人集団で認められた曝露

量の範囲内に十分収まっていたことに注目すべきである。CYP2D6 IM 及び PM では、経口懸濁液とカプセル剤のエリグルスタット曝露量の差はごく僅かであると予想される（Module 2.7.2 [3.2.8.2 項]）。全体として、経口懸濁液とカプセル剤の間のエリグルスタット曝露量の僅かな差は重要ではないと考えられる。

3.3 結論

以上より、エリグルスタットの全身曝露量及び PD を評価するための分析法バリデーションを行った。21 mg を含有するカプセル剤の基準ロット及び臨床ロットのいずれにおいても、エリグルスタットの溶出は非常に速やか（15 分後に 85%超が溶出）であった。

エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高く、溶出が非常に速やかであったことから、カプセル剤及び経口懸濁液の消化管を介した薬物吸収は同様であると考えられる。また、第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14187]）の結果を母集団 PK モデリング&シミュレーション（Module 5.3.3.5 [SIM0218]）により補完した結果、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に対する口腔粘膜からの吸収の影響は小さいことが示された。母集団 PK シミュレーションから得られた CYP2D6 EM の小児被験者の PK パラメータの平均値は、カプセル剤と比較して経口懸濁液で 33%増加したが、経口懸濁液を投与した被験者のシミュレーションから得られた曝露量は、成人集団で認められた曝露量の範囲内に十分収まっていたことに注目すべきである。全体として、経口懸濁液とカプセル剤の間のエリグルスタット曝露量の僅かな差は重要ではないと考えられる。

4 参考文献

1. 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
2. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. [Internet]. 2010 Jan 20 [accessed 2023 Oct 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
3. European Medicines Agency. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. [Internet]. 2020 Feb 10 [accessed 2023 Oct 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf
4. Sumpter AL, Holford NHG. Predicting weight using postmenstrual age--neonates to adults. Paediatr Anaesth. 2011;21(3):309-15.

5　付録

表 8 - Bioanalytical method life cycle information for eliglustat

	Method validation #1	Method validation #2	Clinical study PKM14187	Clinical study PKM14281	Clinical study EFC13738
Analyte	Eliglustat	Eliglustat	Eliglustat	Eliglustat	Eliglustat
Validation type	Full	Full	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	initial application	5.3.1.4	initial application	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	DMPK12-R063	DOH1527	DMPK12-R063	DOH1527	DOH1527
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	K_3EDTA plasma				
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)				
Format	Validated assay using SPE followed by LC/MS/MS	Validated assay using protein precipitation procedure followed by LC/MS/MS	Validated assay using SPE followed by LC/MS/MS	Validated assay using protein precipitation procedure followed by LC/MS/MS	
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.2 ng/mL to 200 ng/mL	0.2 ng/mL to 200 ng/mL	0.2 ng/mL to 200 ng/mL	0.2 ng/mL to 200 ng/mL	0.2 ng/mL to 200 ng/mL

	Method validation #1	Method validation #2	Clinical study PKM14187	Clinical study PKM14281	Clinical study EFC13738
Matrix study population	Healthy donors	Healthy donors	Healthy participants for oral absorption study	Adult healthy participants for dose proportion study	Pediatric Gaucher Disease Type 1 and Type 3
Link to reports and applicable amendments	initial application [DMPK12-R063]	5.3.1.4 [DOH1527]	5.3.3.1 [PKM14187]	5.3.3.1 [PKM14281]	5.3.5.2 [EFC13738]
Synopsis of amendment history	Not applicable	Addendum 01: updated stability in plasma up to 378 days at -20°C and -80°C. Addendum 02: updated stability in plasma up to 5 hours at room temperature, stability in whole blood up to 5 hours at room temperature and 5 hours on wet ice.	Not applicable	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: eCTD = electronic common technical document, K_3EDTA = tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, SPE = solid phase extraction, ULOQ = upper limit of quantitation

表 9 - Summary method performance for eliglustat (used in PKM14187)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Initial application [DMPK12-R063]: Method validation for the quantitation of eliglustat in human plasma by LC/MS/MS
Method description	SPE followed by LC/MS/MS with positive APCI mode
Materials used for standard calibration curve and concentration	Eliglustat tartrate prepared fresh in human K_3EDTA plasma at 0.20, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 90.0, 120, 180, and 200 ng/mL
Validated assay range	0.20-200 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Eliglustat tartrate prepared in human K_3EDTA plasma at 0.20, 0.60, 40.0, 100, and 150 ng/mL

Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	12	Table 15 of report DMPK12-R063
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 5.0%	Table 15 of report DMPK12-R063
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.0%	Table 15 of report DMPK12-R063
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.20, 0.60, 40.0, 100, 150 ng/mL)	-7.3% to 6.5%	Table 16 of report DMPK12-R063
	Inter-batch %CV (0.20, 0.60, 40.0, 100, 150 ng/mL)	≤5.7%	Table 16 of report DMPK12-R063
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Matrix effect was acceptable in 10 lots spiked with analyte at LLOQ and at high QC levels.		Table 6-9 of report DMPK12-R063
Interference & specificity	Ten lots of K_3EDTA human plasma were screened with no interference >20% of LLOQ for Analyte and no interference >5% for IS.		Figure 1-2 of report DMPK12-R063
Hemolysis effect	No interference in 2.0% hemolyzed blank plasma samples or plasma samples spiked at low and high QC levels.		Figure 6 and Table 18 of report DMPK12-R063
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision with 20x and 200x dilution		Table 17 of report DMPK12-R063
Bench-top/process stability	Up to 6 hours at room temperature Processed samples stable up to 4 days at 0°C to 10°C		Table 21 and 22 of report DMPK12-R063
Freeze-Thaw stability	Up to 6 freeze-thaw cycles at -70°C		Table 19 of report DMPK12-R063
Long-term storage	Not available from DMPK12-R063, but performed and reported to be stable to 378 days at -20°C and -80°C in DOH1527 final study report addendum 01		Tables 6.5 and 6.6 of addendum 01 in report DOH1527

Parallelism	NA	NA
Carry over	Carryover acceptable- peaks in blank sample injected after the highest standard were <20% of LLOQ for analyte and <5% for IS.	Figure 4 of report DMPK12-R063
Method performance in study PKM14187		
5.3.3.1 [PKM14187] Bioanalytical sample analysis report for quantitation of eliglustat in human plasma samples		
Assay passing rate	100% passing rate (3 total runs including 1 ISR run)	Table 1 of report PKM14187
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.8% to 5.0% Cumulative precision: ≤7.0% CV	Table 3 of report PKM14187
QC performance	Cumulative bias range: -0.7% to 3.5% Cumulative precision: ≤3.4% CV	Table 4 of report PKM14187
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 26.7% of study samples (24 out of 90), and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 6 of report PKM14187
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within 11 days of collection following storage at -80°C. This was within the established long-term storage stability from DOH1527 final study report addendum 01. All standards were prepared fresh. QCs were stored at -70°C and analyzed within 10 days after preparation. QC results acceptable in 3 total runs (2 analytical runs and 1 ISR run).	Tables 6.5 and 6.6 of addendum 01 in report DOH1527
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	12 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: APCI = atmospheric pressure chemical ionization, CV = coefficient of variance, IS = internal standard, ISR = incurred sample reanalysis, K_3EDTA = tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, SPE = solid phase extraction, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

表 10 - Summary method performance for eliglustat (used in PKM14281 and EFC13738)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [DOH1527]: Validation of a method for the determination of eliglustat in human plasma by LC/MS/MS		
Method description	Protein precipitation with LC/MS/MS determination		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Eliglustat tartrate prepared in human K_3EDTA plasma at 0.20, 0.40, 1.50, 6.00, 25.0, 100, 180, and 200 ng/mL		
Validated assay range	0.20 to 200 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Eliglustat tartrate prepared in human K_3EDTA plasma at 0.20, 0.60, 7.00, 80.0, 160 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting $1/X^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report DOH1527
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.3% to 1.5%	Table 6.2 of report DOH1527
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.7% to 4.9%	Table 6.2 of report DOH1527
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.2, 0.6, 7.0, 80.0, 160 ng/mL)	-11.5% to -5.8%	Table 6.4 of report DOH1527
	Inter-batch %CV (0.2, 0.6, 7.0, 80.0, 160 ng/mL)	4.4% to 7.6%	Table 6.4 of report DOH1527
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity & matrix effect	6 lots tested at spiked LLOQ level, results acceptable with mean for each lot within ±20% bias of the nominal concentration.		Table 6.8 of report DOH1527

Interference & specificity	One lot of blank matrix tested: no interference >20% of LLOQ and >5% of IS in tested blank matrix; no interference >20% of LLOQ in blank matrix with IS added; no interference >5% of IS in blank matrix at ULOQ without IS added.	Figures 7.3 and 7.6 of report DOH1527
Hemolysis effect	No interference from hemolysis; LQC and HQC prepared in one lot of matrix containing 2% lysed whole blood had %Bias within ±15% nominal with %CV ≤15%.	Table 6.12 of report DOH1527
Lipemic effect	No impact of hyperlipidemia; LQC and HQC prepared in one lot of matrix ≥ 300 mg/dL triglyceride had %Bias within ±15% nominal with %CV ≤15%.	Table 6.13 of report DOH1527
Dilution linearity & hook effect	1600 ng/mL diluted 10-fold and 20-fold resulted in acceptable %Bias within ±15% nominal and %CV ≤15%.	Table 6.4 of report DOH1527
Bench-top/process stability	5 hours at room temperature 24 hours on wet ice	Table 6.5 of addendum 02 in report DOH1527; Table 6.21 of report DOH1527
Freeze-Thaw stability	Up to 3 cycles when frozen at -20°C or -80°C and thawed at room temperature. Up to 4 cycles when frozen at -20°C or -80°C and thawed at room temperature or on wet ice.	Tables 6.23-26 of report DOH1527
Long-term storage	Up to 378 days at -20°C or -80°C	Tables 6.5 and 6.6 of addendum 01 in report DOH1527, Tables 6.27 and 6.28 of report DOH1527
Parallelism	NA	NA
Carry over	No significant carryover at >20% LLOQ or >5% IS in the blank matrix sample injected following the highest calibration standard.	Figure 7.7 of report DOH1527
Method performance in study PKM14281 **5.3.3.1 [PKM14281] Bioanalytical report of eliglustat in human plasma samples from clinical study PKM14281**		
Assay passing rate	100% passing rate (32 total runs)	Table 9.1 of report PKM14281
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.3% to 1.0% Cumulative precision: ≤3.8% CV	Table 9.7 of report PKM14281
QC performance	Cumulative bias range: -5.7% to -0.6% Cumulative precision: ≤4.1% CV	Table 9.5 of report PKM14281

Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 9.0% of study samples (133 out of 1479), and 99.2% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 9.4 of report PKM14281
Study sample analysis/ stability	All samples were analyzed within 79 days of collection following storage at -80°C. This was within the established long-term storage stability. All standards and QCs were analyzed within established stability.	Tables 6.5 and 6.6 in addendum 01 of report DOH1527
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard curve points from LLOQ to ULOQ	
Method performance in study EFC13738 **5.3.5.2 [EFC13738] Bioanalytical report of eliglustat in human plasma samples from clinical study EFC13738**		
Assay passing rate	98.1% (158 of 161)	Table 9.1 and results summary table of report EFC13738
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.7% to 1.0% Cumulative precision: ≤3.2% CV	Table 9.3 of report EFC13738
QC performance	Cumulative bias range: -0.7% to 0.6% (excluding one Grubbs outlier) Cumulative precision: ≤6.5% CV (excluding one Grubbs outlier)	Table 9.5 of report EFC13738
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 8.7% of study samples, and 96.1% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 9.10 and results summary table of report EFC13738
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 378 days at -20°C or -80°C. All standards, QCs and study samples in this assay were analyzed within established stability.	Section 4.3 of report EFC13738
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV = coefficient of variance, HQC = high quality control, IS = internal standard, K_3EDTA = tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, LQC = low quality control, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

表 11 - Summary of method modifications and cross-validation results for eliglustat

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	5.3.1.4 [DOH1544]: Cross-validation of a method for the determination of eliglustat in human plasma which has been previously validated at [redacted]		
Changes in method	Changed from SPE to protein precipitation extraction		
New validated assay range if any	NA		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 3.0%	Table 7.3 of report DOH1544
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.8%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in LQC, LMQC, MQC, and HQC	-6.0% to -0.6%	Table 7.5 of report DOH1544
	Inter-batch % CV	≤2.4%	
Cross-validation	3 spiked samples were analyzed in 6 replicates in each, results showed difference ≤12.5%. Thus, 2 analytical procedures are considered cross-validated successfully.		Table 7.2 of report DOH1544
List other parameters	NA		NA

Abbreviations: CV = coefficient of variance, HQC = high quality control, LLOQ = lower limit of quantitation, LMQC = low/mid quality control, LQC = low quality control, MQC = mid quality control, NA = not applicable, QC = quality control, SPE = solid phase extraction, ULOQ = upper limit of quantitation

表 12 - Bioanalytical method life cycle information for plasma glucosylceramide

	Method validation #1	**Clinical study EFC13738**
Analyte	Glucosylceramide (GL-1)	Glucosylceramide (GL-1)
Validation type	Full validation	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	ITR-727-0714	ITR-727-0714
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]

	Method validation #1	Clinical study EFC13738
Bioanalytical site	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US (Previously Clinical Laboratory Sciences)	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US; Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 350 Water Street, Cambridge, MA 02141 US
Matrix	K_2EDTA Plasma	
Platform	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	
Format	A validated assay using liquid-liquid and SPE procedures followed by LC/MS/MS analysis	
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.100 µg/mL to 20.0 µg/mL	0.100 µg/mL to 20.0 µg/mL
Matrix study population	Normal	Pediatric Gaucher Disease Type 1 and Type 3
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [ITR-727-0714]	5.3.5.2 [EFC13738]
Synopsis of amendment history	Addendum 01: Extended stability in delipidized human plasma at -20°C and -80°C up to 25 months	NA

Abbreviations: eCTD = electronic common technical document, GL-1 = glucosylceramide, K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, NA = not applicable, QC = quality control, SPE = solid phase extraction, ULOQ = upper limit of quantitation

表 13 - Summary method performance for plasma glucosylceramide

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [ITR-727-0714]: High sensitivity quantitation of total GL-1 in human plasma by LC/MS/MS		
Method description	A validated assay to detect GL-1 in human plasma using liquid-liquid extraction, then SPE procedure followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) detection with electrospray ionization		
Materials used for standard calibration curve and concentration	GL-1 standard solutions spiked in delipidized human plasma to generate an 8-point standard curve at 0.100, 0.200, 0.400, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0 and 20.0 µg/mL		
Validated assay range	Linear range: 0.100 to 20.0 µg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	GL-1 standard solutions spiked in delipidized human plasma at 0.100 (LLOQ), 0.300 (LQC), 4.00 (MQC), 16.0 (HQC), and 20.0 (ULOQ) µg/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Regression model and weighting	Linear with $1/X^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Tables 12 and 13 of report ITR-727-0714
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.3% to 9.3% (combined from 24 runs performed by 2 analysts on 2 instruments)	Tables 12 and 13 of report ITR-727-0714, recalculated with 5 calibrators exceeding 15%bias excluded
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤7.8% (combined from 24 runs performed by 2 analysts on 2 instruments)	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.100, 0.300, 4.00, 16.0, 20.0 µg/mL)	-4.5% at LLOQ -10.5% to -2.3% (other QCs)	Table 8 of report ITR-727-0714
	Inter-batch %CV in 5 QCs (0.100, 0.300, 4.00, 16.0, 20.0 µg/mL)	15.9% at LLOQ 5.4% to 7.8% (other QCs)	Table 8 of report ITR-727-0714
	Total Error (TE)	NA	NA

Selectivity & matrix effect	Matrix effects: 6 lots of K_2EDTA human plasma spiked with GL-1 at 12.0 µg/mL showed mean %Bias -7.1% to 4.9%; pooled delipidized human plasma spiked with GL-1 at 0.3 µg/mL showed mean bias% -2.8% Matrix effect in K_2EDTA human plasma with spiked GL-1 at low QC level was not performed due to high endogenous GL-1 in human plasma	Table 17 of report ITR-727-0714 Table 18 of report ITR-727-0714
Interference & specificity	No interference effect observed with bilirubin (0.6 mg/mL) in low and high QCs.	Table 19 of report ITR-727-0714
Hemolysis effect	No hemolysis effect observed. Low and high QCs were tested with added hemoglobin (10.0 mg/mL). The %bias were 5.5% and -8.0%.	Table 19 of report ITR-727-0714
Lipemic effect	Low and high QCs were tested with lipid (0.1, 1, 5, 10 mg/mL). The %bias was within ±15% in high QC with lipid ≥ 10 mg/mL but was over ±15% in low QC with lipid ≥ 1 mg/mL. This indicated lipid effect in low QC matrix with lipid ≥ 1 mg/mL. Two pooled human plasma samples (endogenous GL-1 level at 1.87 µg/mL and 3.51 µg/mL) were tested for interference from lipid at 1, 5 and 10 mg/mL. The bias% were within ±15% for all lipid concentrations. This indicated no lipemic effect in human plasma.	Table 19 and 20 of report ITR-727-0714 Table 21 of report ITR-727-0714
Dilution linearity & hook effect	Acceptable bias and precision with a 10x dilution of delipidized human plasma.	Table 14 of report ITR-727-0714
Bench-top/process stability	Sample stable up to 24 hours at room temperature and up to 5 days at 2°C to 8°C Processed samples stable up to 3 days at 2°C to 8°C	Tables 26 and 27 of report ITR-727-0714 Tables 28 and 29 of report ITR-727-0714
Freeze-Thaw stability	Stable up to 4 freeze/thaw cycles at -20°C Stable up to 5 freeze/thaw cycles at -80°C	Tables 24 and 25 of report ITR-727-0714
Long-term storage	Up to 25 months at -20°C and -80°C in delipidized human plasma Up to 16.6 months at -80°C in human K_2EDTA plasma	Tables 2 and 3 of addendum 01 in report ITR-727-0714 Table 4 of report ITR-275-0505-ADD3[a]
Parallelism	NA	NA
Carry over	Overall carryover impact of highest standard to LLOQ were 1.0% for GL-1 and 0.0% for IS.	Table 37 of report ITR-727-0714
Method performance in study EFC13738 **5.3.5.2 [EFC13738] Bioanalytical phase report of GL-1 in human plasma samples from clinical study EFC13738**		

Assay passing rate	100% (10 of 10)	Section 10.1 of report EFC13738
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.8% to 5.5% Cumulative precision: ≤5.0% CV	Table 2 of report EFC13738
QC performance	Cumulative bias range: -3.8% to 1.3% Cumulative precision: ≤7.0% CV	Table 4 of report EFC13738
Method reproducibility	No incurred sample reanalysis	NA
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 25 months at -20°C and -80°C for delipidized plasma and 16.6 months at -80°C for human plasma. All standards, QCs and samples tested in this assay were analyzed within established stability.	Table 2 and 3 of addendum 01 in report ITR-727-0714 Table 4 of report ITR-275-0505-ADD3[a]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ	

Abbreviations: CV = coefficient of variation, GL-1 = glucosylceramide, HQC = high quality control, K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid, IS = internal standard, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, LQC = low quality control, MQC = mid quality control, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, SPE = solid phase extraction, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

a ITR-275-0505-ADD3 is included here to support the long-term storage stability at -80°C. Compared to method ITR-727-0714, method ITR-275-0505 was a quantitation of total GL-1 in human plasma with a higher LLOQ and a different calibration linear range. Method ITR-275-0505 was not used in any study associated to the current submission.

表 14 - Bioanalytical method life cycle information for plasma glucosylsphingosine

	Method validation #1	Clinical study EFC13738
Analyte	Glucosylsphingosine (Lyso-GL-1)	Glucosylsphingosine (Lyso-GL-1)
Validation type	Full validation	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	ITR-710-0414	ITR-710-0414
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US (Previously Clinical Laboratory Sciences)	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US; Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 350 Water Street, Cambridge, MA 02141 US
Matrix	K_2EDTA Plasma	
Platform	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	
Format	A validated assay to detect lyso-GL-1 in human plasma using protein precipitation followed by LC/MS/MS analysis	
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	5.00 to 2000 ng/mL	5.00 to 2000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Pediatric Gaucher Disease Type 1 and Type 3
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [ITR-710-0414]	5.3.5.2 [EFC13738]
Synopsis of amendment history	Addendum 01: Extended stability in human plasma at -20°C and -80°C up to 24 months	NA

Abbreviations: eCTD = electronic common technical document, K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, lyso-GL-1 = glucosylsphingosine, NA = not applicable, ULOQ = upper limit of quantitation

表 15 - Summary method performance for plasma glucosylsphingosine

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [ITR-710-0414]: Quantitation of Lyso-GL-1 in human plasma by LC/MS/MS		
Method description	A validated assay to detect lyso-GL-1 in human plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Lyso-GL-1 standard solutions spiked in delipidized human plasma to generate an 8-point standard curve at 5.00, 10.0, 25.0, 100, 500, 1000, 1600, and 2000 ng/mL		
Validated assay range	Linear range: 5.00 to 2000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Lyso-GL-1 standard solutions spiked in delipidized human plasma at 5.00 (LLOQ), 15.0 (LQC), 800 (MQC), 1500 (HQC), and 2000 (ULOQ) ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Regression model and weighting	Linear with weighting factor of $1/X^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 8 of report ITR-710-0414
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0% to 1.3%	Table 8 of report ITR-710-0414
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.2% to 3.2%	Table 8 of report ITR-710-0414
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (5.00, 15.0, 800, 1500, 2000 ng/mL)	-10.4% (LLOQ) -8.7% to 3.7% (other QCs)	Table 6 of report ITR-710-0414
	Inter-batch %CV in 5 QCs (5.00, 15.0, 800, 1500, 2000 ng/mL)	9.4% (LLOQ) 3.9% to 7.5% (other QCs)	Table 6 of report ITR-710-0414
	Total Error (TE)	NA	NA

Selectivity & matrix effect	Matrix effects: 6 lots of K_2EDTA human plasma were spiked at low and high QC levels and demonstrated mean %Bias -8.9% to 0.2% at low QC level and -8.0% to -1.1% at high QC level.	Tables 27 and 28 of report ITR-710-0414
Interference & specificity	No interference effect observed with bilirubin (0.6 mg/mL) in low and high QCs.	Table 29 of report ITR-710-0414
Hemolysis effect	No interference effect observed with hemoglobin (10.0 mg/mL) in low and high QCs.	Table 29 of report ITR-710-0414
Lipemic effect	No interference effect observed with intralipid (10.0 mg/mL) in low QC.	Table 29 of report ITR-710-0414
Dilution linearity & hook effect	A human plasma sample prepared at 2 times the HQC concentration was diluted 2-fold and 5-fold with normal plasma. The bias% was -3.3% and -6.9%, respectively.	Table 9 of report ITR-710-0414
Bench-top/process stability	Stable up to 24 hours at room temperature and up to 5 days at 2°C to 8°C Processed samples were stable and reproducible up to 3 days at 2°C to 8°C	Tables 15 and 16 of report ITR-710-0414 Tables 17 and 18 of report ITR-710-0414
Freeze-Thaw stability	Stable up to 5 freeze/thaw cycles at -20°C Stable up to 4 freeze/thaw cycles at -80°C	Tables 13 and 14 of report ITR-710-0414
Long-term storage	Stable up to 24 months at -20°C and -80°C	Tables 2 and 3 of addendum 01 in report ITR-710-0414
Parallelism	NA	NA
Carry over	Overall 2.0% for Lyso-GL-1 and 0.0% for IS.	Table 31 of report ITR-710-0414
Method performance in study EFC13738		
5.3.5.2 [EFC13738] Bioanalytical phase report of Lyso-GL-1 in humna plasma samples from clinical study EFC13738		
Assay passing rate	75% (12 of 16)	Section 10.1 of report EFC13738
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.0% to 3.0% Cumulative precision: ≤5.8% CV	Table 3 of report EFC13738
QC performance	Cumulative bias range: -1.3% to 4.0% Cumulative precision: ≤7.8% CV	Table 6 of report EFC13738
Method reproducibility	No incurred sample reanalysis	NA

Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 24 months at -20°C and -80°C. All standards, QCs and samples tested in this assay were analyzed within established stability.	Tables 2 and 3 of addendum 01 in report ITR-710-0414
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standards calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV = coefficient of variation, HQC = high quality control, IS = internal standard, K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantitation, LQC = low quality control, lyso-GL-1 = glucosylsphingosine, MQC = mid quality control, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

表 16 - Bioanalytical method life cycle information for serum chitotriosidase activity

	Method validation #1 ITR-756-0215	**Method validation #2 BMV0063**	**Clinical study EFC13738**	**Clinical study EFC13738**
Analyte	Chitotriosidase activity (4MU)	Chitotriosidase activity (4MU)	Chitotriosidase activity (4MU)	Chitotriosidase activity (4MU)
Validation type	Full validation	Full, cross- validation	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	ITR-756-0215	BMV0063	ITR-756-0215	BMV0063
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US (Previously Clinical Laboratory Sciences)	[redacted]	Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, 1 The Mountain Rd, Framingham, MA 01701 US	[redacted]
Matrix	Serum			
Platform	4-methylumbelliferone (4MU) activity assay			

	Method validation #1 ITR-756-0215	Method validation #2 BMV0063	Clinical study EFC13738	Clinical study EFC13738
Format	Validated enzymatic activity assay using diluted samples incubated with 4MU-TrACT substrate; 4MU was measured at 355/460 nm			
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.031 to 1.000 nmol/well (with an anchor point at 0.016 nmol/well)	0.031 to 1.000 nmol/well (with an anchor point at 0.016 nmol/well)	0.031 to 1.000 nmol/well (with an anchor point at 0.016 nmol/well)	0.031 to 1.000 nmol/well (with an anchor point at 0.016 nmol/well)
Matrix study population	Healthy donors	Healthy donors	Pediatric Gaucher Disease Type 1 and Type 3	Pediatric Gaucher Disease Type 1 and Type 3
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4 [ITR-756-0215]	5.3.1.4 [BMV0063]	5.3.5.2 [EFC13738]	5.3.5.2 [EFC13738]
Synopsis of amendment history	Amended report included long-term stability at ≤-60°C up to 25 months	NA	NA	NA

Abbreviations: 4MU = 4-methylumbelliferone, eCTD = electronic common technical document, LLOQ = lower limit of quantitation, NA = not applicable, TrACT = triacetylchitotrioside, ULOQ = upper limit of quantitation

表 17 - Summary method performance for serum chitotriosidase activity

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [ITR-756-0215]: Validation Report: Quantitation of the chitotriosidase activity in human serum using a 4MU standard curve		
Method description	A validated enzymatic activity assay using 4MU-TrACT substrate with 4MU as a read out for chitotriosidase activity		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4MU prepared in deionized water at 0.500 mmol/L. Calibrators were prepared by diluting 0.500 mmol/L 4MU into sample dilution buffer (McIlvain's buffer containing 10% pooled human serum) at the following concentrations: 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.250, 0.500, 1.00 nmol/well.		
Validated assay range	0.031 to 1.000 nmol/well (0.016 nmol/well as anchor point)		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QCs were prepared by diluting 0.500 mM 4MU into sample dilution buffer at 0.031 (LLOQ), 0.094 (LQC), 0.200 (MQC), 0.750 (HQC), and 1.00 (ULOQ) nmol/well. Chitinase control samples (cQCs) were made by diluting chitinase stock (from Streptomyces griseus) into heat inactivated normal human serum: cQC1 was prepared at a target concentration of 7.5 nmol/well with 1/10 dilution, 0.75 nmol/well with 1/100 dilution, and 0.075 nmol/well with 1/1000 dilution. cQC2 was prepared at a target concentration of 0.25 nmol/well with 1/10 dilution.		
Minimum required dilutions (MRDs)	10		
Regression model and weighting	Log-Log fit regression		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	6	Tables 10 and 11 of report ITR-756-0215
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ LLOQ: 0.031 nmol/well ULOQ: 1.000 nmol/well	-4.9 to 5.2% (Instrument 1, converted from 95.1% to 105.2% recovery) -5.9% to 4.7% (Instrument 2, converted from 94.1% to 104.7% recovery)	Tables 10 and 11 of report ITR-756-0215
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.1% to 3.3% (Instrument 1) 1.1% to 6.4% (Instrument 2)	Tables 10 and 11 of report ITR-756-0215

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.031, 0.094, 0.200, 0.750, 1.00 nmol/well)	-9.7% to 7.4% (converted from 90.3% to 107.4% recovery)	Table 6 of report ITR-756-0215
	Inter-batch %CV in 5 QCs (0.031, 0.094, 0.200, 0.750, 1.00 nmol/well)	4.9% to 10.3%	Table 6 of report ITR-756-0215
	Total Error (TE)	6.0% to 20.1%	Table 6 of report ITR-756-0215
Selectivity & matrix effect	No matrix effect observed: 10 lots of normal human serum were spiked with chitotriosidase activity at low and high concentrations, 9 out of 10 had acceptable precision (CV% 4.6 and 3.2) and accuracy (%recovery 90.0% to 102.5%).		Tables 13 and 14 of report ITR-756-0215
Interference & specificity	No interference with up to 135 µg/mL bilirubin in human serum spiked with low and high chitotriosidase activity levels. Specificity: no irrelevant enzyme activity detected in human serum with spiked Fabrazyme and recombinant human acid sphingomylinase (rhASM).		Tables 15 and 16 of report ITR-756-0215 Table 19 of report ITR-756-0215
Hemolysis effect	No interference up to around 300 mg/dL hemoglobin in human serum spiked with low and high chitotriosidase activity levels.		Tables 15 and 16 of report ITR-756-0215
Lipemic effect	No interference with medium and high lipid in human serum spiked with low and high chitotriosidase activity levels.		Tables 15 and 16 of report ITR-756-0215
Dilution linearity & hook effect	Serial dilution was performed using pooled normal human serum spiked with high level of chitotriosidase activity (equivalent to 40.000 nmol/well of 4MU). The precision and accuracy were acceptable for samples diluted within the range of the standard curve. No hook effect observed up to 40.000 nmol/well in neat serum.		Table 20 of report ITR-756-0215 Figure 4 of report ITR-756-0215
Bench-top/process stability	Stable up to 4 hours at ambient and up to 72 hours at 2°C to 8°C		Tables 23 and 24 of report ITR-756-0215
Freeze-Thaw stability	Stable up to 5 freeze/thaw cycles		Table 26 of report ITR-756-0215
Long-term storage	Stable up to 25 months at ≤-60°C		Tables 27 and 28 of report ITR-756-0215
Parallelism	NA		NA
Carry over	NA		NA

Method performance in study EFC13738 5.3.5.2 [EFC13738] Bioanalytical phase report of chitotriosidase activity in human serum samples from clinical study EFC13738		
Assay passing rate	50% (8 out of 16)	Section 10.4 of report EFC13738
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.0% to 6.1% Cumulative precision: ≤8.5% CV	Table 3 of report EFC13738
QC performance	cQC1 with 1/100 and 1/1000 dilution, cQC2 with 1/10 dilution included as run acceptance QCs. Cumulative bias range: not determined; no nominal value assigned. Cumulative precision: ≤15.9% CV TE: NA	Table 6 of report EFC13738
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 25 months at ≤-60°C. All standards, QCs and samples tested in this assay were analyzed within established stability.	Table 27 and 28 of report ITR-756-0215
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	6	

Abbreviations: 4MU = 4-methylumbelliferone, cQC = chitinase control sample, CV = Coefficient of variation, HQC = high quality control, LLOQ = lower limit of quantitation, LQC = low quality control, MQC = mid quality control, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, rhASM = recombinant human acid sphingomyelinase, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

表 18 - Summary method performance for serum chitotriosidase activity

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	5.3.1.4 [BMV0063]: Validation Report: Quantitation of the chitotriosidase activity in human serum using a 4MU standard curve		
Method description	A validated enzymatic activity assay using 4MU-TrACT substrate with 4MU as a read out for chitotriosidase activity		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4MU prepared in deionized water at 0.500 mmol/L. Calibrators were prepared by diluting 0.500 mmol/L 4MU into sample dilution buffer (McIlvain's buffer containing 10% pooled human serum) at the following concentrations: 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.250, 0.500, 1.00 nmol/well.		
Validated assay range	0.031 to 1.000 nmol/well (0.016 nmol/well as anchor point)		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	QCs were prepared by diluting 0.500 mM 4MU into sample dilution buffer at 0.031 (LLOQ), 0.094 (LQC), 0.200 (MQC), 0.750 (HQC), and 1.00 (ULOQ) nmol/well. Chitinase control samples (cQCs) were made by diluting chitinase stock (from Streptomyces griseus) into normal human serum: cQC1 was prepared at a target concentration of 0.75 nmol/well with 1/100 dilution and 0.075 nmol/well with 1/1000 dilution. cQC2 was prepared at a target concentration of 0.25 nmol/well with 1/10 dilution.		
Minimum required dilutions (MRDs)	10		
Regression model and weighting	Log-Log fit regression		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	6	Table 2 of report BMV0063
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ LLOQ: 0.031 nmol/well ULOQ: 1.000 nmol/well	-4.0% to 3.6%	Table 2 of report BMV0063
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.6% to 2.9%	Table 2 of report BMV0063
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs (0.031, 0.094, 0.200, 0.750, 1.00 nmol/well)	3.0% to 6.2%	Table 5 of report BMV0063

	Inter-batch %CV in 5 QCs (0.031, 0.094, 0.200, 0.750, 1.00 nmol/well)	2.3% to 10.2%	Table 5 of report BMV0063
	Total Error (TE)	5.3% to 16.0%	Table 5 of report BMV0063
Selectivity & matrix effect	No matrix effect observed: 10 individual lots and one pooled normal human serum were spiked with chitotriosidase activity at low and high concentrations, all 10 individual lots had acceptable precision (CV% ≤7.9) and accuracy (%relative error within 25%).		Table 9 of report BMV0063
Interference & specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity & hook effect	Serial dilution was performed using pooled normal human serum spiked with high level of chitotriosidase activity (equivalent to 50.000 nmol/well of 4MU). The precision and accuracy were acceptable for samples diluted within the range of the standard curve. Dilution linearity valid up to 1280-fold. No hook effect observed up to 50.000 nmol/well in neat serum.		Table 6 of report BMV0063 Table 7 of report BMV0063
Bench-top/process stability	Stable up to 4 hours at ambient and up to 74 hours at 2°C to 8°C		Tables 10 and 11 of report BMV0063
Freeze-Thaw stability	Stable up to 5 freeze/thaw cycles at -80°C		Table 13 of report BMV0063
Long-term storage	Stable up to 24 months (736 days) at -80°C		Table 16 of report BMV0063
Parallelism	10 individual serum samples with endogenous chitotriosidase activity were serial diluted and regressed by 4MU standard curve. Recovery in all samples diluted within the quantitative range was within 78.0% to 115.8%, and the overall %CV was ≤9.3%. Parallelism result was acceptable.		Table 8 of report BMV0063
Carry over	NA		NA
Method performance in study EFC13738 **5.3.5.2 [EFC13738] Bioanalytical phase report of chitotriosidase activity in human serum samples from clinical study EFC13738**			
Assay passing rate	87% (13 out of 15)		Table 1 of report EFC13738
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.9% to 1.6% Cumulative precision: ≤2.9% CV		Table 4 of report EFC13738

QC performance	Cumulative bias range: -7.7% to 4.7% Cumulative precision: ≤13.3% CV TE: NA	Table 5 of report EFC13738
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Long term stability is currently established up to 24 months (736 days) at -80°C. All QCs and samples tested in this assay were analyzed within established stability.	Table 16 of report BMV0063
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	6	

Abbreviations: 4MU = 4-methylumbelliferone, cQC = chitinase control sample, CV = coefficient of variation, HQC = high quality control, LLOQ = lower limit of quantitation, LQC = low quality control, MQC = mid quality control, MRD = minimum required dilution, NA = not applicable, QC = quality control, TE = total error, TrACT = triacetylchitotrioside, ULOQ = upper limit of quantitation

表 19 - Summary of method modifications and cross-validation results for serum chitotriosidase activity

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	5.3.1.4 [BMV0063]: Validation of a biomarker assay for the quantitation of the chitotriosidase activity in human serum using a 4MU standard curve		
Changes in method	NA		
New validated assay range if any	NA		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.0% to 3.6%	Table 2 of report BMV0063
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤2.9%	Table 2 of report BMV0063
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5QCs (0.031, 0.094, 0.200, 0.750, 1.00 nmol/well)	3.0% to 6.2%	Table 5 of report BMV0063
	Inter-batch % CV	≤10.2%	Table 5 of report BMV0063
	Percent TE	5.3% to 16.0%	Table 5 of report BMV0063
Cross-validation	Thirty participant serum samples that were previously tested by the Sponsor were re-tested at [redacted], 86.7% of samples (26/30) have results within ±30% variability between 2 sites. Thus, 2 sites cross-validated successfully.		Table 14 of report BMV0063
List other parameters	NA		NA

Abbreviations: 4MU = 4-methylumbelliferone, CV = coefficient of variation, LLOQ = lower limit of quantitation, NA = not applicable, QC = quality control, TE = total error, ULOQ = upper limit of quantitation

表 20 - Summary of biopharmaceutic studies

Study (country)	Study objective	Study design	Study participants (M/F) Type age mean (Range)	Dose, Form, Route [Product ID]	Pharmacokinetic parameters				Study Report Location
					Mean (standard deviation)			Median (min, max)	
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{last}[a] (ng.h/mL)	AUC_{x-y}[b] (ng.h/mL)	t_{max} (h)	
PKM14187 (United States)	Assess the absorption through the mouth after 3 repeated 42 mg doses of eliglustat solution (equivalent to 50 mg eliglustat tartrate) every 2h	Single-center, open-label, non-randomized.	6 (5M/1F) healthy study participants 28.8 (21 to 40) yr	50 mg eliglustat solution (10 mg/mL), administered and held in the mouth for 30 seconds with swishing but without ingestion. [bulk batch number B3796; packaged batch number Lot 14-002122]	0 to 2h: 0.853 (0.353) 2 to 4h: 1.51 (0.771) 4 to 6h: 2.37 (0.799) 0 to 10h: 2.39 (0.798)	15.8 (6.18)	0 to 2h: 0.918 (0.414) 2 to 4h: 2.67 (1.35) 4 to 6h: 4.07 (1.59)	0 to 2h: 2.00 (0.50, 2.00) 2 to 4h: 4.00 (2.50, 4.00) 4 to 6h: 6.00 (4.50, 6.00) 0 to 10h: 6.50 (4.50, 7.00)	5.3.3.1

Abbreviations: AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the real time corresponding to the last observed concentrations, AUC_{x-y} = area under the plasma concentration versus time curve from time x to y (x and y as specific time in hours), C_{max} = maximum observed concentration, F = female, h = hour, M = male, t_{max} = time to reach maximum plasma concentration, yr = year

a For the entire sampling interval (0 to 10 h)

b AUC_{x-y}: AUC over each dosing interval as AUC_{0-2h}, AUC_{2-4h}, and AUC_{4-6h}

表 21 - Population pharmacokinetic parameters and associated standard errors for eliglustat oral mucosal absorption population pharmacokinetic model (SIM0218)

Parameter	Pharmacological meaning	Estimate	RSE (%)
θ1 (F1)	Fraction of absorbed via oral mucosa	1.73 %	35.1
θ2 (KA, h^{-1})	First order oral absorption rate	0.36	56.9
θ3 (V2, L)	Central compartment volume	190.60	43.8
θ4 (Q L/h)	Clearance between central and peripheral compartment	193.60	23.2
θ5 (V3, L)	Peripheral compartment volume	376.50	6.36
θ6 (CL, L/h)	Clearance from the central compartment	73.62	4.30
θ7 (ALAG1 h)	Lag time between drug administration and appearance in absorption depot (buccal and sublingual mucosa)	0.08	284.20
Inter Individual Variability (IIV CV%)			
Logit-transformed F1	28.81		2.88
V2	41.80		1.38
CL	7.78		0.68
Residual Variability (CV%)			
Proportional	20.5		0.24

Abbreviations: CV = coefficient of variation, RSE = relative standard error
Source: Module 5.3.3.5 SIM0218 [Table 3]

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

Total number of pages: 83

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要 1

目　　次 2

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 9

1　　背景及び概観 11

1.1　　背景 11

1.2　　概観及び評価方法 12

1.2.1　　エリグルスタット濃度測定における生体試料分析法 15

1.2.2　　薬物動態解析 15

1.2.3　　薬力学解析 16

1.2.4　　薬物動態／薬力学関係の解析 16

1.2.5　　用法・用量の選択 16

2　　個々の試験結果の要約 19

2.1　　臨床試験に関連する分析法 19

2.2　　In vitro 試験 19

2.3　　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 19

2.3.1　　PKM14187 試験 – 健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの経口懸濁液の口腔粘膜からの吸収 19

2.3.2　　PKM14281 試験 – CYP2D6 EM 及び PM の健康成人被験者を対象とした 3 期クロスオーバーでエリグルスタットの異なる 3 用量（21、42、84 mg）を単回及び反復投与するランダム化試験 19

2.4　　内因性要因の影響を検討した試験 21

2.5　　外因性要因の影響を検討した試験及びエリグルスタットの他剤への影響を検討した試験 22

2.6 患者における薬物動態及び初期忍容性試験 22

2.7 被験者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験 22

2.7.1 EFC13738 試験 – 小児の GD1 患者及び GD3 患者を対象とした第 3 相試験 22

2.7.2 母集団 PK 解析 30

2.7.2.1 SIM0218 – 成人及び小児集団におけるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を明らかにする母集団 PK 解析 30

2.7.2.2 POH0969 – 小児 GD 患者のデータを用いたエリグルスタットの母集団 PK 解析 31

2.7.3 PBPK 解析 36

2.7.3.1 SIM0351 – 小児 GD 患者集団におけるエリグルスタットの薬物動態を予測し、用量選択を裏付けるための PBPK モデリング 36

2.7.3.2 PBM0142 – 小児 GD 患者におけるエリグルスタットの PK を明らかにするための PBPK 解析（PAP 期） 37

2.8 薬力学試験 39

2.8.1 薬物動態／薬力学試験 39

3 全試験を通しての結果の比較と解析 45

3.1 患者における薬物動態 45

3.1.1 成人集団の PK の要約 45

3.1.2 小児 GD 患者における PK の概要 45

3.1.3 小児と成人でのエリグルスタットの曝露量の比較 48

3.1.3.1 エリグルスタットの曝露量（実測値） 48

3.1.3.2 母集団 PK シミュレーションに基づく曝露量 49

3.1.3.3 PBPK シミュレーションに基づく曝露量 55

3.1.4 吸収 55

3.1.5 分布 56

3.1.6 代謝 56

3.1.7 排泄及び消失 56

3.1.8 定常状態－蓄積係数 56

3.1.9 用量比例性 57

3.2 薬物動態の変動要因 57

3.2.1 体重 57

3.2.2 年齢 59

3.2.3 性別 59

3.2.4 人種 60
3.2.5 CYP2D6 表現型 60
3.2.6 腎機能障害又は肝機能障害 60
3.2.7 病型（GD1 と GD3 の比較） 61
3.2.8 外因性要因 61
3.2.8.1 単剤投与又は併用投与 61
3.2.8.2 剤型 61
3.3 薬力学 62
3.4 薬物動態／薬力学の関係 63
3.4.1 EFC13738 試験の PK/PD 解析 63
3.4.2 PK シミュレーション及び PK/PD 解析と用法・用量設定の概要 63
4 特別な試験 65
5 免疫アッセイ法 66
6 全体的な結論 67
7 参考文献 69
8 付録 70
8.1 事前に規定した用量調整レジメン（EFC13738 試験） 70
8.2 部分集団での PK 解析の要約（EFC13738 試験） 71
8.3 エリグルスタットの曝露状況（EFC13738 試験） 72
8.4 その他の PK パラメータ（実測値）（EFC13738 試験） 73
8.5 母集団 PK 解析の追加情報 77
8.6 PBPK シミュレーション 79

表 目 次

表 1 - Eliglustat pharmacokinetic, safety, and efficacy assessments in clinical studies and analyses in participants with GD1 and GD3 13

表 2 - Body weight adjusted dose regimen for CYP2D6 EM/IM or PM participants 17

表 3 - Recommended dose regimens for pediatric patients with GD1 18

表 4 - Mean ± SD (geometric mean) [CV%] plasma PK parameters (C_{max} and AUC [or $AUC_{0-\tau}$]) of eliglustat following single oral administration of eliglustat on Day 1 and after repeated oral administration on Day 7 in healthy CYP2D6 EM and PM participants 20

表 5 - Dose proportionality assessment for eliglustat C_{max} and AUC (or $AUC_{0-\tau}$) following eliglustat single oral administration on Day 1 and after repeated BID or QD oral administration on Day 7 in healthy CYP2D6 EMs or PMs 21

表 6 - Adult mean (5^{th}, 95^{th} percentile) PBPK-predicted eliglustat PK parameters 24

表 7 - Revised Dose Regimen Post Subgroup PK Analyses 26

表 8 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants by dose, body weight and visit 27

表 9 - Summary of sample size in the PopPK model dataset (POH0969) 32

表 10 - POH0969 Population PK parameters in adult and pediatric participants 35

表 11 - Physiologically-based pharmacokinetic parameters of eliglustat in adult and pediatric participants 38

表 12 - Observed mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult EM population 48

表 13 - Observed mean ± SD eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult IM and PM population 49

表 14 - Descriptive statistics of the PopPK simulated and/or observed C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ in pediatric population at the recommended doses and in adult population at the approved doses 54

表 15 - Observed mean ± SD plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants with body weight ≥25 kg at steady state (Week 52) at 84 mg BID by gender 60

表 16 - New increased dose regimen 70

表 17 - New decreased dose regimen 70

表 18 - Descriptive statistics for eliglustat PK parameters for the first 10 EM participants in the 12 to <18 years age group and 2 to <12 years age group (15 to <50 kg) at Week 2 71

表 19 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants by dose, body weight, and visit in all dose regimens 73

表 20 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by cohort (Cohort 1 and Cohort 2) and visit 74

表 21 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by disease type (GD1 vs GD3) and visit 75

表 22 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by age group and visit 75

表 23 - Comparison of descriptive statistics (mean ± SD [geometric mean]) of plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat between initial dose and revised dose regimen for participants who required dose adjustment due to PK reasons 76

表 24 - Summary of available study data used in POH0969 study 77

表 25 - Comparison of simulated PK Parameters (± SD) between capsules and suspension based on final PopPK analysis (POH0969) 78

表 26 - Observed and predicted mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric CYP2D6 EM participants 79

表 27 - Descriptive statistics of the PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ in pediatric and adult CYP2D6 EM, IM, and PM population 83

図 目 次

図 1 - Graphical study design for EFC13738 23

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at Week 2* and Week 52 for CYP2D6 EM pediatric participants with the revised BID dosing regimen during the PAP 28

図 3 - Schematic of eliglustat PopPK model (POH0969) 34

図 4 - Relationship between observed absolute change in hemoglobin at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1 41

図 5 - Relationship between observed % change in platelet count at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1 42

図 6 - Relationship between observed % change in spleen volume (MN) at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1 43

図 7 - Relationship between observed % change in liver volume (MN) at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1 44

図 8 - Mean (SD) eliglustat plasma concentration versus time profiles for CYP2D6 EM pediatric participants at steady state (ie, Week 52) of after repeated twice-daily administrations of eliglustat 46

図 9 - Individual eliglustat plasma concentration versus time profiles for CYP2D6 IM and PM pediatric participants at steady state (ie, Week 52) after repeated administrations of eliglustat 47

図 10 - Boxplot of PopPK simulated $AUC_{0-\tau}$ and C_{max} at steady state in pediatric CYP2D6 EM population at the recommended dose regimen by body weight groups and in adult CYP2D6 EM population at the approved dose of 84 mg BID 51

図 11 - Boxplot of PopPK simulated $AUC_{0-\tau}$ and C_{max} at steady state in pediatric CYP2D6 IM population at the recommended dose regimen by body weight groups and in adult CYP2D6 IM population at the approved dose of 84 mg BID 52

図 12 - Boxplot of PopPK simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at steady state in pediatric CYP2D6 PM population at the recommended dose regimen by body weight groups and in adult CYP2D6 PM population at the approved dose of 84 mg QD 53

図 13 - Boxplot of PopPK simulated $AUC_{0-\tau}$ in pediatric CYP2D6 EM/IM population at the recommended dose regimen by body weight groups and adult CYP2D6 EM/IM population at the approved dose of 84 mg BID 58

図 14 - Boxplot of PopPK simulated C_{max} in pediatric CYP2D6 EM/IM population at the recommended dose regimen by body weight groups and adult CYP2D6 EM/IM population at the approved dose of 84 mg BID58

図 15 - Comparison of PopPK simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ between capsules and oral suspension at 42 mg BID in pediatric CYP2D6 EM population 62

図 16 - Participant dose assignment and adjustment at each study period by dose regimen and weight ... 72

図 17 - 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 the approved dose of 84 mg BID 80

図 18 - 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 the approved dose of 84 mg BID 81

図 19 - 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 the approved dose of 84 mg QD 82

略号と用語の定義

ADME:	absorption, distribution, metabolism, and excretion／吸収、分布、代謝及び排泄
A_{lag}:	absorption lag time／吸収時のラグタイム
AUC:	area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity／無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$:	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
BCS:	Biopharmaceutics Classification System
BID:	twice daily／1 日 2 回
C_{ave}:	average concentration of eliglustat／エリグルスタットの平均血漿中濃度
CI:	confidence interval／信頼区間
CL:	total body clearance／全身クリアランス
CL/F:	apparent clearance from central compartment／見かけの全身クリアランス
C_{max}:	maximum observed concentration／最高血漿中濃度
C_{trough}:	trough plasma concentration／トラフ血漿中濃度
CV:	coefficient of variation／変動係数
CYP:	cytochrome P450／シトクロム P450
D1:	duration of zero order absorption／0 次吸収に要する時間
DMC:	Data Monitoring Committee／データモニタリング委員会
EM:	extensive metabolizer
EP:	extension period／EP 期
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
EU:	European Union／欧州連合
F:	oral bioavailability fraction／経口バイオアベイラビリティ
GBA:	Glucocerebrosidase／グルコセレブロシダーゼ
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
IM:	intermediate metabolizer
Ka:	absorption rate constant／吸収速度定数
LTP:	long-term treatment period／LTP 期
lyso-GL-1:	glucosylsphingosine／グルコシルスフィンゴシン
MN:	multiples of normal／正常値に対する倍数
NCA:	non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
PAP:	primary analysis treatment period／PAP 期

PBPK:	physiologically-based pharmacokinetics／生理学的薬物速度論
pcVPC:	prediction corrected visual predictive check／母集団予測値による補正値を用いた視覚的事後予測性能評価
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
P-gp:	P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PM:	poor metabolizer
Q:	inter compartmental clearance／コンパートメント間クリアランス
QD:	once daily／1 日 1 回
RSE:	relative standard error／相対標準誤差
SRT:	substrate reduction therapy／基質合成抑制療法
$t_{1/2}$:	elimination half-life／消失半減期
t_{max}:	time to reach maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間
Vc:	central compartment volume／中心コンパートメントの分布容積
Vc/F:	apparent central compartment volume／見かけの中心コンパートメントの分布容積
Vp:	peripheral compartment volume／末梢コンパートメントの分布容積
Wti:	individual body weight／被験者ごとの体重

1　背景及び概観

1.1　背景

ゴーシェ病（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ゴーシェ病 1 型（GD1）である。ゴーシェ病 2 型（GD2）は急性神経障害型、ゴーシェ病 3 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、GD に対しては主に 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酵素補充療法（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。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。

日本において、エリグルスタットは、シトクロム P450（CYP）2D6 extensive metabolizer（EM）又は intermediate metabolizer（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。

原薬であるエリグルスタット酒石酸塩は L-酒石酸塩であり、血漿中では有効成分である遊離塩基として存在する。投与した遊離塩基の量は、L-酒石酸塩の用量に 0.844 を乗じて算出することができる。本モジュールでは、各臨床試験で使用した用量及び曝露量（すなわち、血漿中濃度）はエリグルスタット（すなわち、遊離塩基）に基づいて記載した。

エリグルスタットの薬物動態（PK）は、健康成人被験者及び成人 GD 患者においてこれまでに明らかにされている。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び PK 試験の結果から、エリグルスタットは速

やかに吸収され、CYP2D6 poor metabolizer（PM）以外の被験者で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は低く（約 4.5%）、PK の変動が大きく非線形 PK がみられ、また反復投与時には時間依存的な PK を示す。エリグルスタットは主に CYP2D6 によって代謝され、CYP2D6 より寄与が低いものの CYP3A4 によっても代謝される。エリグルスタットの PK の変動の主な内因性要因は、遺伝子型から予測される CYP2D6 表現型（以下、単に CYP2D6 表現型と記載する）である。エリグルスタットの PK に影響を及ぼすと予想される薬物相互作用は、CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝並びに P-糖タンパク質（P-gp）による輸送を介するものであり、他の併用薬の PK に影響を及ぼすと考えられる薬物相互作用は、エリグルスタットの P-gp 及び CYP2D6 の阻害作用に起因するものである。

エリグルスタットは、GD1 患者及び GD3 患者を対象とした EFC13738 試験において評価された。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 及び有効性を検討する、第 3 相、非盲検、2 コホート、多施設共同試験であった。本モジュールには、EFC13738 試験で得られたデータに基づき、エリグルスタットの PK 及び PK／薬力学（PD）プロファイルを要約する。また、母集団 PK 解析及び生理学的薬物速度論（PBPK）解析を実施し、小児患者におけるエリグルスタットの PK を明らかにした。これらの解析結果も本モジュールに要約する。

1.2 概観及び評価方法

本モジュールに記載した全ての臨床試験及びモデル解析を表 1 に要約する。臨床試験、母集団 PK 解析及び PBPK 解析は Module 5.2 に示す。

EFC13738 試験において、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 及び PK/PD 関係を評価した。EFC13738 試験の詳細は Module 5.3.5.2 [EFC13738]に、EFC13738 試験の有効性データは Module 2.7.3 に示す。

また、エリグルスタットの開発プログラムの一環として、第 1 相試験（Module 5.3.3.1 [PKM14281]）を実施し、21 mg から 84 mg までの用量範囲における CYP2D6 EM 及び PM の成人被験者でのエリグルスタットの用量比例性を評価した。本試験で用いたエリグルスタットの低用量の製剤（すなわち、21 mg 及び 42 mg）は、小児を対象とした臨床試験である EFC13738 試験で使用された。

表 1 - Eliglustat pharmacokinetic, safety, and efficacy assessments in clinical studies and analyses in participants with GD1 and GD3

Study type	Study code	Dose or dose range Treatment duration	Number of study participant enrolled	PK sampling
PK/efficacy/safety studies in participants aged 2 to <18 years with GD1 and GD3				
Repeated oral doses (Phase 3 open-label study to evaluate PK, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric participants)	[EFC13738] (5.3.5.2)	Dose according to 3 CYP2D6 phenotypes and based on 2 age groups and 4 weight categories. Dose could be increased due to body weight (BW) growth and lower PK exposure (based on the results of individual and interim subgroup PK analyses). Cohort 1: eliglustat monotherapy Cohort 2: eliglustat plus imiglucerase combination therapy (imiglucerase dose equivalent to the dose prior to enrollment) Eliglustat dosing regimen **EM/IM participants:** <u>12 to <18 years</u> ≥50 kg: 84 mg BID[b] 25 to <50 kg: 42 mg BID → 84 mg BID[c] <u>2 to <12 years:</u> 25 to <50 kg: 42 mg BID → 84 mg BID[c] 15 to <25 kg: 21 mg BID → 42 mg BID[c] 10 to <15 kg: 12.6 mg BID (no data) **PM participants:** <u>12 to <18 years</u> ≥50 kg: 42 mg QD 25 to <50 kg: 21 mg QD (no data) <u>2 to <12 years:</u> 25 to <50 kg: 21 mg QD (no data) 15 to <25 kg: 12.6 mg QD (no data) 10 to <15 kg: 8.4 mg QD (no data)	57 Total 55 EM + 1 IM + 1 PM BW: ≥15 kg in all participants. No participants with <15 kg were enrolled	Dense (on Weeks 2 and 52) and sparse sampling[a]

Study type	Study code	Dose or dose range Treatment duration	Number of study participant enrolled	PK sampling
PK studies in healthy participants				
Single and repeated oral doses (single and repeated oral dose study to assess eliglustat dose proportionality)	[PKM14281] (5.3.3.1)	Three-sequence, three-period, cross-over, randomized, multiple dose administration in adult healthy CYP2D6 EM and PM Participants Dose levels: 21, 42, and 84 mg Dose intervals in each period: EM participants: single dose (Days 1 & 7), BID (Days 2 to 6) PM participants: QD (Days 1 to 7) Washout Period: 7-10 days	18 Total 11 EM + 7 PM	Dense (on Day 1 and 7) and sparse sampling[d]
PopPK analysis in participants aged 2 to <18 years with GD				
PopPK analysis to characterize eliglustat PK data in pediatric participants to support dose recommendation	[POH0969] (5.3.3.5)	Data pooled from EFC13738 in pediatric population and relevant Phase 1/2/3 clinical studies in adult population	641 Total EM/IM: 550 adult + 56 pediatrics = 606 PM: 34 adults +1 pediatric = 35	Dataset includes dense and sparse PK data across multiple studies.
PBPK analysis in participants with GD				
PBPK analyses to support dose selection for EFC13738	[SIM0351] (5.3.3.5)	Data from pooled from relevant Phase 1/2/3 clinical studies in adult population to verify the model	121 Total EM: 110 adults IM: 4 adults PM: 7 adults	Dataset includes dense and sparse PK data across multiple studies.
PBPK analysis to characterize eliglustat PK in pediatric participants to support dose recommendation	[PBM0142] (5.3.3.5)	Data from EFC13738	57 Total 55 EM +1 IM + 1 PM BW: ≥15 kg in all participants. No participants with <15 kg were enrolled	Dataset includes dense (Weeks 2 and 52) and sparse PK data from study EFC13738[a]

Study type	Study code	Dose or dose range Treatment duration	Number of study participant enrolled	PK sampling

Abbreviations: BW = body weight; BID = twice daily; QD = once daily; PK = pharmacokinetics; PAP = primary treatment analysis period; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; GD1 = Gaucher disease type 1; GD3 = Gaucher disease type 3; PopPK = population pharmacokinetics; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics.

a During the 52-week primary treatment analysis period (PAP), dense PK samples were collected in participants at pre-dose, and at 1, 2, 3, 4, 8, and 12 hours (if receiving BID dose) or 24 hours (if receiving QD dose) post-dose at scheduled visits of Week 2 and Week 52 as well at unscheduled visits to confirm or verify PK exposure, and sparse sample were collected at pre-dose and 2 hours post dose at Week 13 and 26.

b Doses in 4 CYP2D6 EM participants were increased to 126 mg BID from 84 mg BID because PK exposures at week 2 were below the 5th percentile of PBPK-predicted target exposure.

c Dose was increased for all the participants in those BW categories based on the interim subgroup PK analyses.

d In each treatment period, dense PK samples were collected in participants at pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours on Day 1 and Day 7 and sparse PK samples were collected at pre-dose on Day 2, 3, 4, 5, 6, and 8 (CYP2D6 PMs only).

1.2.1 エリグルスタット濃度測定における生体試料分析法

健康成人被験者を対象とした第 1 相試験である PKM14281 試験（Module 5.3.3.1 [PKM14281]）及び小児患者を対象とした臨床試験である EFC13738 試験では、検体の前処理にタンパク質沈殿による除タンパクを用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（Module 5.3.1.4 [DOH1527]）が用いられ、その測定濃度範囲は 0.2～200 ng/mL であった。詳細は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。

1.2.2 薬物動態解析

血漿中エリグルスタット濃度からノンコンパートメント解析（NCA）により PK パラメータを算出した。血漿中エリグルスタット濃度及び PK パラメータは、記述統計量を用いて、CYP2D6 表現型、用法・用量別及び体重区分別（該当する場合）に要約した。

小児集団におけるエリグルスタットの PK プロファイルを明らかにし、選択した内因性要因及び外因性要因がエリグルスタットの PK に及ぼす影響を評価するため、母集団 PK 解析（POH0969）を実施した。POH0969 には EFC13738 試験で得られた血漿中エリグルスタット濃度データを用いて、非線形混合効果モデルを用いた。POH0969 のモデル構築では、成人の GD1 患者及び健康被験者を対象として構築済みの母集団 PK モデル（POH0373、成人を対象とした初回申請時に提示済み）を基礎とした。モデルの適格性が確認され、検証された後に、EFC13738 試験の小児者患者の個々の PK パラメータの推定値を算出し、統計量として要約した。個々の PK パラメータの推定値は、EFC13738 試験の主な有効性評価項目に関する後続の PK/PD 解析にも用いた。また、本母集団 PK モデルを用いて、EFC13738 試験から得られた PK データがない又は限定的な小児の部分集団、特に CYP2D6 PM 及び CYP2D6 IM におけるシミュレーションを実施した。

小児患者におけるエリグルスタットの PK を特徴づけるために PBPK 解析を実施した（Module 5.3.3.5 [PBM0142]）。小児の PBPK モデルは、成人の PBPK モデルに基づき構築した。なお、成人の PBPK

モデルは、成人集団の単剤投与又は様々な併用投与における定常状態下のシナリオ及び CYP2D6 表現型別のエリグルスタットの PK を予測するために使用し、成人を対象とした初回申請時に提示している（SIM0105 及び SIM0106）。まず、成人の PBPK モデルを用いて青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び小児（2 歳以上 12 歳未満）におけるエリグルスタットの PK を予測し、EFC13738 試験の用量設定に用いた（Module 5.3.3.5 [SIM0351]）。次に、このモデル（成人を対象とした初回申請時に提示した SIM0351）を修正し、EFC13738 試験で得られたエリグルスタットの PK データに基づき、現行の PBPK モデル（Module 5.3.3.5 [PBM0142]）を構築し、検証した。さらに、このモデル（PBM0142）を用いて、EFC13738 試験から得られた PK データがない又は限定的な小児の部分集団、特に CYP2D6 PM 及び CYP2D6 IM について、特定の用法・用量で投与したときのエリグルスタットの PK を予測した。

1.2.3 薬力学解析

EFC13738 試験における有効性評価項目及びバイオマーカーの解析（本項では PD 解析と総称する）は、Module 2.7.3 [3.2 項]に要約した。

1.2.4 薬物動態／薬力学関係の解析

EFC13738 試験における 4 つの主な有効性評価項目である、ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値の変化量（g/dL）、血小板数（× 10^9/L）、脾容積（正常値に対する倍数［MN］）及び肝容積（MN）の変化率における PK/PD 関係について、回帰分析及びグラフを用いた視覚的な検討を実施した。本解析は、コホート 1（エリグルスタット単剤投与［2.7.1 項］）に組み入れられた被験者のデータを用いて、Week 52 の最高血漿中濃度（C_{max}）又は投与間隔での曝露量（投与間隔での C_{max} 又は投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0-\tau}$］）及び 52 週間におけるエリグルスタットの平均血漿中濃度（C_{ave}）の対数（常用対数）で変換した PK パラメータと有効性評価項目により解析した。各有効性評価項目と PK パラメータの関係を検討するために、散布図及び線形回帰直線を用いた。

コホート 2（エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与［2.7.1 項］）は、組み入れられた被験者数が少なかったため（6 名）、PK/PD 関係を明らかにするにはデータが不十分であった。

1.2.5 用法・用量の選択

以下に詳述する通り、EFC13738 試験では、海外で承認されている成人 GD1 患者に対する用法・用量又はより低い用法・用量でエリグルスタットを成人に投与したときの曝露量と一致するように、小児 GD1 及び GD3 患者に対する用法・用量を選択する基準を設定した。海外での成人 GD1 患者に対する承認用法・用量は、CYP2D6 IM 及び EM では 84 mg の 1 日 2 回（BID）投与、PM では 84 mg の 1 日 1 回（QD）投与である。

EFC13738 試験では、2 歳以上 18 歳未満で体重 10 kg 以上の小児の GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。CYP2D6 表現型は成人患者において PK 変動の主な内因性要因であり、小児集団では体重の幅が広いことから、EFC13738 試験では CYP2D6 表現型及び体重に基づき用法・用量を選択し、投与した。

CYP2D6 EM 及び IM の小児患者には、海外における成人での承認用法・用量（84 mg BID）を成人に投与したときの曝露量と一致するように、用法・用量を選択するための基準を設定した。CYP2D6 PM の小児患者には、安全性の観点からより保守的な方法として、海外における成人での承認用法・用量（84 mg QD）よりも低い用量（42 mg QD）を成人に投与したときの曝露量を目標曝露量として設定した。

2 つの年齢区分（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）及び 3 つの CYP2D6 表現型（EM、IM 及び PM）に対する適切な用法・用量を特定するため、500 名又は 1000 名の仮想小児被験者集団を対象に PBPK シミュレーションを実施した（Module 5.3.3.5 [SIM0351]）。CYP2D6 表現型及び体重区分に基づき選択した小児被験者に対する用法・用量を表 2 に要約する。

表 2 - Body weight adjusted dose regimen for CYP2D6 EM/IM or PM participants

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD[a]
	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
	15 - <25 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
	10 - <15 kg	12.6 mg BID	8.4 mg QD

Abbreviations: BID = twice daily; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer: PM = poor metabolizer; QD = once daily.
a PM participants will receive 84 mg QD when turning 18 years old (current approved dose for adults) during the study
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 3.1 [Table 2]

EFC13738 試験では、治験実施計画書に規定されたとおり、CYP2D6 EM の 12 歳以上 18 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満の 2 つの年齢区分で部分集団での PK の中間解析を実施した。なお、2 歳以上 12 歳未満の EM の被験者 10 名のうち、6 歳未満の被験者はいなかった。12 歳以上 18 歳未満の被験者では、当初の用法・用量で目標曝露量が達成された。しかしながら、2 歳以上 12 歳未満では、PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90%信頼区間（CI）は、目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲から外れていた（表 18）。したがって、データモニタリング委員会（DMC）は、治験実施計画書の事前規定に基づき、CYP2D6 EM 及び IM の被験者において、2 歳以上 12 歳未満の年齢区分で体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 21 mg BID から 42 mg BID に、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の両年齢区分で体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 42 mg BID から 84 mg BID に増量することを推奨した（表 16）。

小児 GD 患者に対する適切な用法・用量は、臨床結果の綿密な評価に基づいて選択している。小児を対象とした EFC13738 試験で得られた PK、PK/PD、有効性及び安全性のデータ、並びに母集団 PK 解析や PBPK 解析を含むモデリング&シミュレーションに基づく、GD1 の小児患者（6 歳以上かつ体重 15 kg 以上）における CYP2D6 表現型及び体重別の推奨用法・用量を表 3 に示す。EFC13738 試験で CYP2D6 EM 及び IM の被験者に適用された変更後の用法・用量は、最終的な推奨用法・用量と同一で

あり、対応する小児集団において安全かつ有効であることが示されている。CYP2D6 EM の小児患者に推奨用法・用量で投与したときに認められたエリグルスタットの曝露量は、海外における成人での承認用法・用量である 84 mg BID で成人に投与したときの曝露量と同程度であり、おおむね治験実施計画書で事前に規定した目標曝露量の範囲内であった。CYP2D6 PM 及び IM の小児被験者から得られた PK データが限られていたため、推奨用法・用量は主に曝露量マッチングアプローチに基づく母集団 PK 解析及び PBPK モデリング&シミュレーションにより妥当性が示された。一方、利用可能な臨床データが限られていることから、6 歳未満若しくは体重 15 kg 未満の GD1 患者、又は GD3 患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

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: GD1 = Gaucher disease type 1; BID = twice daily; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer: PM = poor metabolizer; QD = once daily.

2 個々の試験結果の要約

2.1 臨床試験に関連する分析法

臨床試験で血漿中エリグルスタットの測定に用いた個々のバリデートされた生体試料分析法の詳細は、Module 2.7.1 [2.1 項]に示した。

2.2 In vitro 試験

エリグルスタットの小児における開発を裏付けるために追加で実施した in vitro PK 試験はない。

2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.3.1 PKM14187 試験 – 健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの経口懸濁液の口腔粘膜からの吸収

本治験については、Module 2.7.1 [2.3 項]に詳述した。

2.3.2 PKM14281 試験 – CYP2D6 EM 及び PM の健康成人被験者を対象とした 3 期クロスオーバーでエリグルスタットの異なる 3 用量（21、42、84 mg）を単回及び反復投与するランダム化試験

目的及び方法

本治験は、CYP2D6 EM 及び PM の健康成人被験者を対象に、エリグルスタットの異なる 3 用量を単回又は反復経口投与する第 1 相、ランダム化、3 期クロスオーバー試験であった（表 1）。本治験の主要目的は、エリグルスタットを異なる 3 用量で単回及び反復経口投与（CYP2D6 EM には BID、PM には QD）したときの、用量比例性を評価することであった。各投与期の間には 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。18 歳以上 65 歳以下の男女が組み入れられた（CYP2D6 EM : 11 名、PM : 7 名）。被験者は、21、42、84 mg のエリグルスタットカプセルの投与を受けた。各投与期では、Day 1（初回投与）及び Day 7（定常状態）に、投与後 12 時間まで（BID 投与の場合）又は投与後 24 時間まで（QD 投与の場合）、PK 検体を経時的に採取した。

エリグルスタットの含量が少ない（21 mg 及び 42 mg）製剤は、PKM14281 試験完了後に実施した小児を対象とした EFC13738 試験で使用された。PKM14281 試験のデータは母集団 PK 解析（Module 5.3.3.5 [POH0969]）にも用いられた。

単回及び反復経口投与時の血漿中エリグルスタット濃度から NCA により PK パラメータ（無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］、$AUC_{0-\tau}$、C_{max} 等）を算出し、Day 1 及び Day 7 について用量別に記述統計量を用いて要約した。解析は、CYP2D6 表現型（PM 及び EM）別に実施した。Day 1（C_{max} 及び AUC）及び Day 7（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の用量比例性をパワーモデルにより評価した。

結果

CYP2D6 EM 及び PM の健康被験者にエリグルスタットを単回及び反復経口投与したときの、エリグルスタットの PK パラメータの平均値及びその他の記述統計量を表 4 に示す。CYP2D6 EM の健康被験者では、21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲において、エリグルスタットの血漿中曝露量（AUC 又は $AUC_{0-\tau}$）は、単回及び BID 反復投与で用量比を上回って増加した。C_{max} は、単回投与では用量に比例して、反復投与では用量比を上回って増加する傾向がみられた（表 5）。CYP2D6 PM の健康被験者では、21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲において、エリグルスタットの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC 又は $AUC_{0-\tau}$）は、単回及び QD 反復投与で用量に比例して増加した（表 5）。これらの結果は、エリグルスタットの代謝機序、すなわち、エリグルスタットは CYP2D6 の基質であるとともに CYP2D6 の阻害作用を有するため、CYP2D6 EM の被験者ではエリグルスタット代謝の自己阻害が起こり、CYP2D6 の機能が欠損している PM の被験者では自己阻害が起こらないということから予想されるものと一致している。

また、CYP2D6 EM 及び PM の両方で、用量にかかわらずエリグルスタット濃度は Day 4 までに定常状態に達すると考えられた。

表 4 - Mean ± SD (geometric mean) [CV%] plasma PK parameters (C_{max} and AUC [or $AUC_{0-\tau}$]) of eliglustat following single oral administration of eliglustat on Day 1 and after repeated oral administration on Day 7 in healthy CYP2D6 EM and PM participants

Phenotype		**CYP2D6 EM Participants (N=11)**			**CYP2D6 PM Participants (N=7)**		
Dose		21 mg	42 mg	84 mg	21 mg	42 mg	84 mg
C_{max} (ng/mL)	Day 1	2.22 ± 1.79 (1.76) [80.7]	4.73 ± 2.81 (4.04) [59.5]	9.80 ± 7.69 (7.73) [78.5]	13.4 ± 5.48 (12.4) [40.9]	25.0 ± 8.83 (23.8) [35.3]	52.8 ± 16.0 (50.8) [30.2]
	Day 7	2.54 ± 2.46 (1.90) [96.7]	5.46 ± 4.95 (4.25) [90.6]	16.9 ± 17.1 (12.0) [100.8]	17.0 ± 5.79 (16.0) [34.2]	37.3 ± 15.3 (34.0) [41.1]	78.9 ± 36.7 (72.6) [46.5]
AUC (Day 1) or $AUC_{0-\tau}$ (Day 7) [c] (ng•h/mL)	Day 1	16.2 ± 19.0 (12.1) [117.4]	33.6 ± 29.6 (26.6) [88.0]	86.0 ± 84.8 (64.7) [98.6]	232 ± 127 (200) [54.9][a]	416 ± 160 (388) [38.4][b]	785 ± 308 (738) [39.3] [b]
	Day 7	18.9 ± 21.9 (13.3) [115.9]	41.3 ± 45.8 (30.6) [111.0]	122 ± 130 (86.3) [106.6]	235 ± 74.7 (222) [31.7]	478 ± 175 (447) [36.7]	981 ± 394 (911) [40.2]

Phenotype	CYP2D6 EM Participants (N=11)	CYP2D6 PM Participants (N=7)

Abbreviations: SD = Standard deviation; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; AUC = area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; PM = Poor metabolizer.

a n=4, three participants not included in calculation of summary statistics due to area extrapolation > 30% for AUC.

b n=5, two participants not included in calculation of summary statistics due to area extrapolation > 30% for AUC.

c AUC_{0-12h} for CYP2D6 EMs, AUC_{0-24h} for CYP2D6 PMs.

Source: Module 5.3.3.1 PKM14281 [Table 15] and [Table 16].

表 5 - Dose proportionality assessment for eliglustat C_{max} and AUC (or $AUC_{0-\tau}$) following eliglustat single oral administration on Day 1 and after repeated BID or QD oral administration on Day 7 in healthy CYP2D6 EMs or PMs

Day	Parameter	Dose ratio	Ratio in CYP2D6 EMs		Ratio in CYP2D6 PMs	
			Estimate	90% CI	Estimate	90% CI
1[a]	C_{max}	(r) = 2	2.14	(1.77 to 2.60)	2.01	(1.82 to 2.22)
		(r) = 4	4.58	(3.12 to 6.74)	4.06	(3.33 to 4.94)
	AUC	(r) = 2	2.33	(2.09 to 2.59)	2.05	(1.75 to 2.41)
		(r) = 4	5.42	(4.38 to 6.70)	4.21	(3.05 to 5.81)
7[b]	C_{max}	(r) = 2	2.52	(2.17 to 2.93)	2.11	(1.86 to 2.40)
		(r) = 4	6.35	(4.69 to 8.61)	4.47	(3.48 to 5.75)
	$AUC_{0-\tau}$	(r) = 2	2.55	(2.20 to 2.95)	2.03	(1.85 to 2.22)
		(r) = 4	6.50	(4.85 to 8.70)	4.11	(3.43 to 4.92)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; AUC = area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; PM = Poor metabolizer; BID = twice daily; QD = once daily; CI = confidence interval.

a Day 1: AUC values with area extrapolation >30% were excluded from the analysis.

b Day 7: $AUC_{0-\tau}$ = AUC_{0-12h} for CYP2D6 EMs, AUC_{0-24h} for CYP2D6 PMs.

Source: Module 5.3.3.1 PKM14281 [Table 17] and [Table 18].

2.4 内因性要因の影響を検討した試験

エリグルスタットの小児における開発に関して、内因性要因の影響を評価するための追加の PK 試験は実施されなかった。

2.5　外因性要因の影響を検討した試験及びエリグルスタットの他剤への影響を検討した試験

エリグルスタットの小児における開発に関して、外因性要因の影響及びエリグルスタットの他剤への影響を評価するための追加の PK 試験は実施されなかった。

2.6　患者における薬物動態及び初期忍容性試験

該当なし。

2.7　被験者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験

2.7.1　EFC13738 試験 – 小児の GD1 患者及び GD3 患者を対象とした第 3 相試験

本治験は、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イミグルセラーゼと併用投与したときの安全性、有効性及び PK 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。

目的及び方法

本治験の主要目的は、小児患者（2 歳以上 18 歳未満）におけるエリグルスタットの安全性及び PK を評価することであり、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。本治験では、2 つの年齢区分で被験者を逐次的に組み入れた。第 1 の年齢区分は 12 歳以上 18 歳未満、第 2 の年齢区分は 2 歳以上 12 歳未満で構成された。

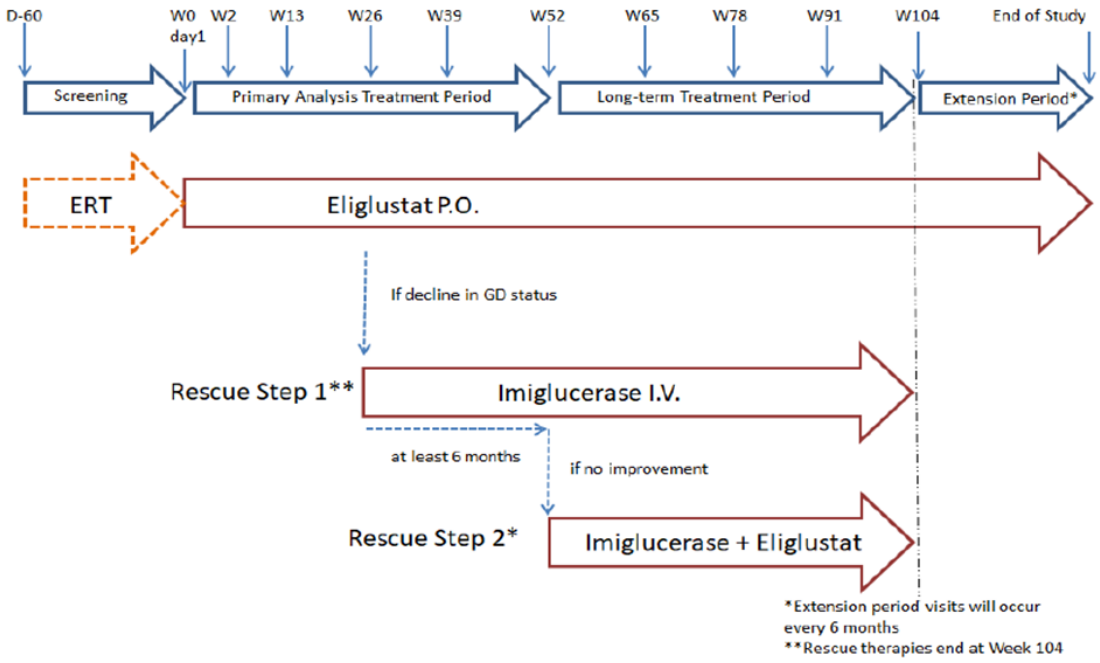
治験デザインを図 1 に示す。コホート 1 には、組入れ時点で 24 か月以上にわたり ERT による治療を継続して受けており、GD に関連する血液学的及び内臓症状について事前に規定した治療目標を達成していた GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。コホート 1 の被験者にはエリグルスタットを単剤投与した。コホート 2 には、組入れ時点で 36 か月以上にわたり ERT による適切／最適な治療を受けており、直近 6 か月間は ERT の用量を一定にして継続していたにもかかわらず、GD に関連する肺疾患、症候性の骨疾患又は持続性の血小板減少症を有していた GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。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を併用投与した。いずれのコホートでも、Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与による臨床的ベネフィットが認められた被験者は Week 105 以降の extension period（EP 期）へ移行した。

被験者の CYP2D6 表現型及び体重区分に応じた当初の用法・用量として、CYP2D6 EM 及び IM の被験者には 12.6～84 mg を BID 投与、CYP2D6 PM の被験者には 8.4～42 mg を QD 投与した（表 2）。

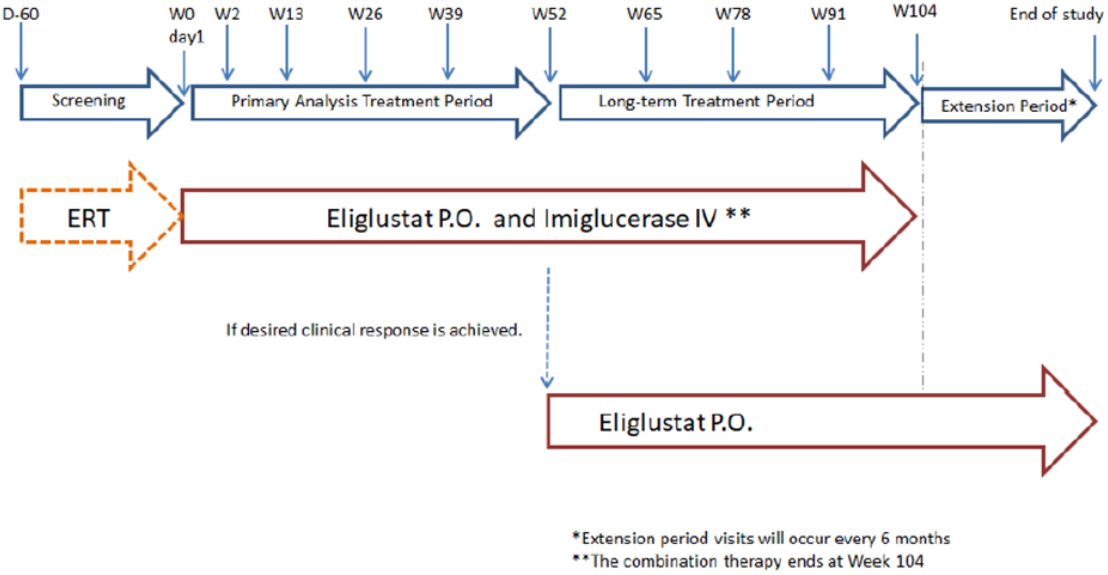
エリグルスタット製剤として、21、42 及び 84 mg を含有する 3 用量の経口投与用硬ゼラチンカプセル剤が用いられた。また、カプセルを嚥下できない被験者又は 21 mg 未満の用量の投与が必要な被験者は経口懸濁液も使用することができた。しかしながら、21 mg 未満の用量の投与が必要な被験者は組み入れられなかった。なお、エリグルスタットの経口懸濁液は、EFC13738 試験の欧州連合（EU）の実施医療機関には、経口懸濁用粉末が懸濁用液である SyrSpend と併せて提供された。EU 以外の実施医療機関では、エリグルスタットのカプセル剤と懸濁用液である SyrSpend により調製が可能であった。

図 1 - Graphical study design for EFC13738

Cohort 1 - Study participants treated with eliglustat monotherapy



Cohort 2 - Study participants treated with eliglustat plus imiglucerase combination



Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; PO = oral administration; GD = Gaucher disease; IV = intravenous administration.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738, Section 3.1 [Figure 1] and [Figure 2].

Week 2 及び 52 の規定来院時には、投与前、投与後 1、2、3、4、8、及び 12 時間（BID 投与の場合）又は 24 時間（QD 投与の場合）に、PK 検体を採取した。Week 13、26、78 及び 104 の来院時には、投与前及び投与後 2 時間の少数時点にて PK 検体を採取した。

以下に詳述するように、Week 2 の PK に基づき、個々の被験者ごと及び部分集団ごとでの用量の検証を行った。

A) 各被験者の Week 2（定常状態）の PK 解析に基づき、用量調整を考慮した。成人の PBPK 解析（SIM0351）で予測した各 CYP2D6 表現型でのエリグルスタットの PK パラメータを、本治験の被験者の目標曝露量とした（表 6）。Week 2 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ がいずれも目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であった場合、治験担当医師は治験薬が適切に投与されたかどうかを確認し、併用薬の使用状況を評価したうえで、規定外の PK 検体採取を実施することとした。規定外の PK 解析の結果、いずれの PK パラメータも目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であった場合、治験実施計画書の規定に従い、当該被験者の用量を上位の用量レベルに増量することとした（表 16）。用量変更から 2 週間以上経過後に追加の PK 検査を実施し、曝露量を確認した。被験者の成長に伴い、上位の体重区分の基準に合致した場合は用量を調整することとした。

表 6 - Adult mean (5^{th}, 95^{th} percentile) PBPK-predicted eliglustat PK parameters

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

B) Week 2（定常状態）において、各年齢区分の CYP2D6 EM の最初の被験者 10 名を対象に、計画された部分集団での PK の中間解析を実施することでエリグルスタットの曝露量を評価し、目標曝露量を達成するための当初の用法・用量が適切であるかを判断した。PK パラメータの幾何平均値の 90% CI が目標曝露量の 5～95 パーセンタイルから外れた場合は、その年齢区分及び体重区分の全ての被験者に新たな用法・用量を適用することとした。増量及び減量のための新たな用法・用量を治験実施計画書に事前に規定した（表 16 及び表 17）。

本項には、NCA を用いて得られた PK データを要約する。母集団 PK 解析及び PBPK 解析をそれぞれ 2.7.2 項及び 2.7.3 項に示す。また、PK/PD 解析を 2.8.1 項に示す。

結果

本治験には合計 57 名が組み入れられ、スクリーニング時に GD1 に分類された被験者は 49 名、GD3 に分類された被験者は 8 名であった。51 名がエリグルスタットの単剤投与（コホート 1）、6 名がイミグルセラーゼとの併用投与（コホート 2）を受けた。データカットオフ日（2023 年 6 月 21 日）時点で、primary analysis treatment period（PAP 期）を完了した被験者は 54 名（94.7%、コホート 1：48 名、コホート 2：6 名）、PAP 期を中止した被験者は 3 名（いずれもコホート 1）であった。被験者の内訳の詳細は、Module 2.7.3 [3.3.1 項]に示す。

薬物動態の結果：

<u>部分集団での PK の中間解析：</u>

12 歳以上 18 歳未満（体重 25 kg 以上）の被験者を対象とした部分集団での PK の中間解析では、目標曝露量が達成された（表 18）。もう一方の年齢区分である 2 歳以上 12 歳未満（体重 15 kg 以上 50 kg 未満）の被験者を対象とした部分集団での PK の中間解析では、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI は、目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲から外れていた（表 18）。これらの部分集団での PK 解析に基づき、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分での体重 50 kg 以上の体重区分に該当する CYP2D6 EM 及び IM の被験者に対する用法・用量調整を実施しない一方で、2 歳以上 12 歳未満の年齢区分での体重 15 kg 以上 25 kg 未満、並びに 2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の両年齢区分の 25 kg 以上 50 kg 未満の各体重区分に該当する CYP2D6 EM 及び IM の被験者に対する用法・用量を変更し、治験実施計画書に事前に規定した増量後の新たな用法・用量（表 16）に従って、用量を増量した。

CYP2D6 EM 又は IM で体重 15 kg 未満の被験者、及び CYP2D6 PM で体重 50 kg 未満の被験者は本治験に組み入れいられなかったことを考慮し、これらの年齢・体重区分については、この部分集団の PK 解析後に当初の用法・用量から変更しなかった。

変更後の用法・用量は、2021 年 7 月以降に適用された。この時点以降に投与を開始した被験者及び本治験の投与を継続した全ての被験者はこの変更後の用法・用量に基づき投与を受けた（表 7）。

表 7 - Revised Dose Regimen Post Subgroup PK Analyses

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

Abbreviations: BID = twice daily; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; QD = once daily; PK = pharmacokinetics
Green box: The adjustment of doses in relative age and body-weight groups is presented in the green box.
a No participants were enrolled in those BW and CYP2D6 phenotype subgroups.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 4.6.1 [Table 15].

治験薬の曝露

治験の登録順で先に組み入れられた 49 名（コホート 1：43 名、コホート 2：6 名）には、当初の用法・用量である体重で調整した用法・用量（表 2）に基づきエリグルスタットを投与した。2021 年 7 月以降に組み入れられた 8 名（いずれもコホート 1）には、変更後の用法・用量（表 7）に基づきエリグルスタットを投与した。用法・用量の変更後に 42 mg BID 未満の用量で投与された被験者はいなかった。また、EFC13738 試験では、CYP2D6 EM 又は IM で体重 15 kg 未満の被験者、及び CYP2D6 PM で体重 50 kg 未満の被験者は組み入れられなかった。

PAP 期において、エリグルスタットの用量が一定であった被験者は 57 名中 29 名（50.9%、コホート 1：28 名、コホート 2：1 名）であった。PAP 期に 1 回以上増量した被験者は 28 名であり、このうちコホート 1 の 2 名は、本項の「目的及び方法」に記載した理由により、Week 52 に増量した。また、long-term treatment period（LTP 期）に増量した被験者は 5 名（コホート 1：3 名、コホート 2：2 名）であり、このうちコホート 2 の 2 名は 2 回目の増量であった。

エリグルスタットの曝露状況を、コホート、体重区分及び用法・用量別に図 16 に示す。

変更後の用法・用量で投与された被験者の PK の結果

PK の解析では、PAP 期（Day 1～Week 52）に変更後の用法・用量で投与された被験者から得られた PK データに焦点を当てた。CYP2D6 EM の被験者の PK データは、以下の 2 つの部分集団から得られている。

- 84 mg BID で投与した、体重 25 kg 以上の部分集団（体重 25 kg 以上 50 kg 未満の部分集団及び 50 kg 以上の部分集団が含まれる）
- 42 mg BID で投与した、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の部分集団

また、年齢（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）、コホート（コホート 1 及びコホート 2）及び GD の病型（GD1 及び GD3）の各 2 区分に該当する被験者のデータを併合して解析した。

成人におけるエリグルスタットの臨床データから、CYP2D6 EM 及び IM ではエリグルスタット 84 mg を BID 投与、PM ではエリグルスタット 84 mg を QD 投与したときに、4 日以内に定常状態に達することが知られている(1)。Week 2*（個々の被験者の変更後の用法・用量を投与してから 2 週間以上経過した時点と定義）及び Week 52 の定常状態における PK パラメータの要約を表 8 に示す。変更後の用法・用量を投与した CYP2D6 EM の小児被験者（体重 15 kg 以上 25 kg 未満で 42 mg BID 投与した被験者、及び体重 25 kg 以上で 84 mg BID 投与した被験者［体重 50 kg 以上及び 25 kg 以上 50 kg 未満の部分集団］を含む）において、PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90% CI 又は個々の値（部分集団の被験者数が 5 名未満の場合）は定常状態における目標曝露量（成人の PBPK 解析で予測された曝露量の 5～95 パーセンタイル）の範囲内におおむね収まっていた（図 2）。

表 8 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants by dose, body weight and visit

Dose (mg)	Weight Group[a]	Visit (Week)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$AUC_{0-\tau}$ [c] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
42 mg	15 - <25 kg	WEEK 2*	5	32.6 ± 18.6 (26.5) [12.0;58.2]	2.00 (1.00;3.90)	150 ± 90.1 (119) [52.9;267]	5.16 ± 5.45 (3.06) [0.982;9.53]
		WEEK 52	3	42.2 ± 30.5 (29.6)	1.00 (1.00;2.00)	145 ± 94.5 (114)	3.25 ± 3.39 (2.18)
84 mg	≥25 kg[d]	WEEK 2*	36	32.6 ± 29.2 (22.9) [18.1;28.9]	2.00 (0.92;8.00)	175 ± 165 (123) [98.0;155]	5.92 ± 6.44 (3.71) [2.84;4.85]
		WEEK 52[e]	39	38.1 ± 37.1 (24.7) [18.9;32.1]	2.00 (1.00;4.00)	202 ± 206 (129) [98.8;167]	6.97 ± 7.25 (4.27) [3.22;5.66]
84 mg Subgroups	25 - <50 kg	WEEK 2*	15	45.9 ± 32.4 (32.7) [21.3;50.4]	2.95 (0.92;8.00)	262 ± 203 (184) [119;284]	9.58 ± 8.4 (5.69) [3.31;9.76]
		WEEK 52	17	58.3 ± 47.2 (36.5) [22.5;59.2]	2.00 (1.00;4.00)	307 ± 263 (187) [115;306]	10.3 ± 9.40 (6.06) [3.61;10.2]
	≥50 kg	WEEK 2*	21	23.1 ± 23.0 (17.7) [13.8;22.6]	2.00 (0.93;3.97)	113 ± 94.1 (92.9) [74.9;115]	3.30 ± 2.45 (2.73) [2.18;3.43]
		WEEK 52	22	22.5 ± 14.5 (18.2) [14.0;23.6]	2.00 (1.00;4.00)	122 ± 92.7 (96.1) [74.1;125]	4.37 ± 3.40 (3.26) [2.41;4.40]

Dose (mg)	Weight Group[a]	Visit (Week)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$AUC_{0-\tau}$ [c] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)

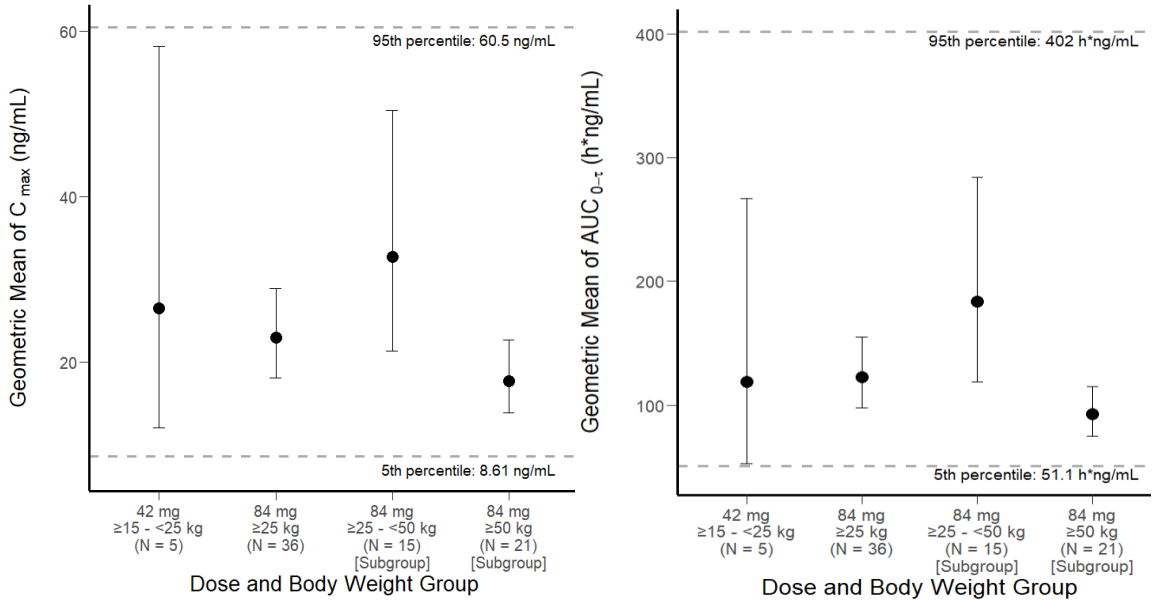
Abbreviations: SD = standard deviation; CI = confidence interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; C_{trough} = trough plasma concentration; AUC = area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; BID = twice daily; BW = body weight; PK = pharmacokinetics.
Note: The values of 90% CIs of the parameters were only calculated if N of the group is equal or greater than 5 (n ≥5). Participants were grouped into the weight groups based on the BW measured during the visit when PK data were collected. Week 2* is defined as a minimum of 2 weeks since receiving the revised dose regimen for individual participants (Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3)

a PK data from participants in both age groups (2 to <12 years and 12 to <18 years) are pooled for the statistical summary.
b Median (Min; Max)
c Dose interval (τ) = 12 h
d PK data from participants in the BW groups of 25 to < 50 kg and ≥50 kg with 84 mg BID dose were pooled for the calculation of descriptive statistics.
e Two participants with BW 25 - <50 kg increased their doses from 42 to 84 mg at Week 52. Thus, PK exposure measured in these two participants at Week 52 didn't reach the steady state.

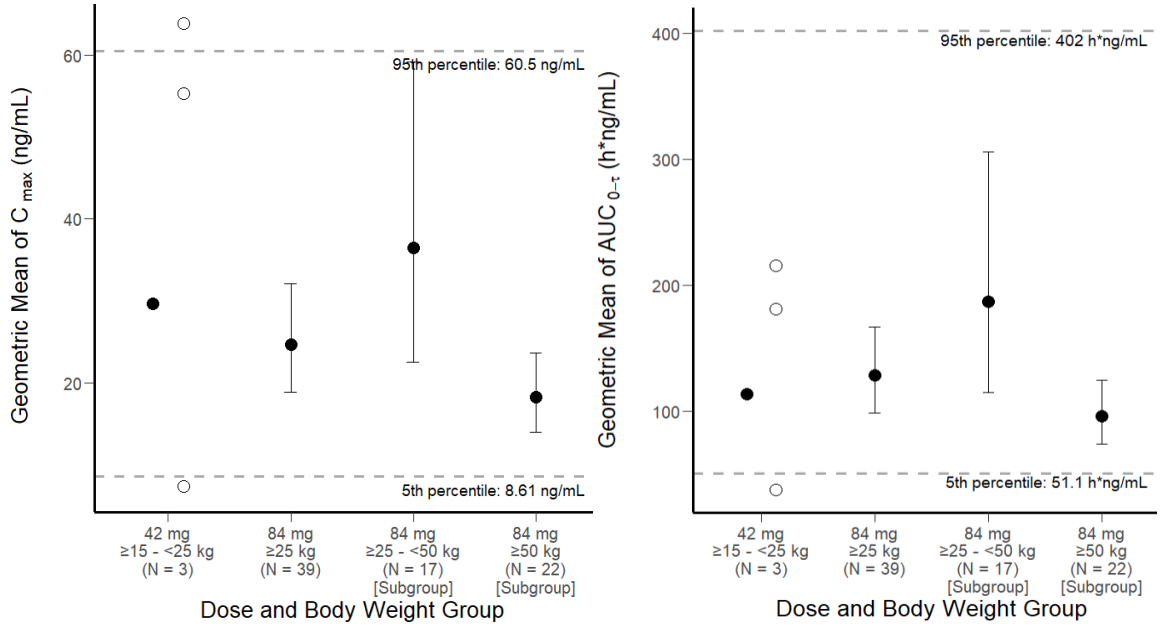
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 39].

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at Week 2* and Week 52 for CYP2D6 EM pediatric participants with the revised BID dosing regimen during the PAP

Week 2*:



Week 52:



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; PAP = primary analysis treatment period; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetics; BW = body weight; BID = twice daily; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics.
Note: Solid circles represent geometric mean of C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ and error bars represent 90% CI. PK data from participants in the two age groups (2 to <12 years and 12 to <18 years) were pooled into the BW 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 ≥25 kg 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 PBPK-modelling predicted exposure) 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 22] and [Figure 23].

CYP2D6 IM の被験者は 1 名のみであった。当該被験者の 84 mg BID 反復投与後の PK の実測値より算出した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、Week 2*でそれぞれ 110 ng/mL 及び 789 ng•h/mL、Week 52 でそれぞれ 126 ng/mL 及び 759 ng•h/mL であり、IM の成人 PBPK 解析で予測した目標 C_{max}（5～95 パーセンタイル：24.1～122 ng/mL）の範囲内であるか僅かに上回り、目標 $AUC_{0-\tau}$（5～95 パーセンタイル：156～1020 ng•h/mL）の範囲内であった。

CYP2D6 PM の被験者は 1 名のみであった。当該被験者の 42 mg QD 反復投与後の PK の実測値より算出した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、Week 2*でそれぞれ 40.9 ng/mL 及び 402 ng•h/mL、Week 52 でそれぞれ 38.3 ng/mL 及び 431 ng•h/mL であり、PM の成人被験者の目標曝露量（C_{max} の 5～95 パーセンタイル：18.6～59.8 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ の 5～95 パーセンタイル：170～654 ng•h/mL）の範囲内であった。

全ての用法・用量における PK の結果

CYP2D6 EM の小児被験者の全ての用法・用量について、反復経口投与後の定常状態におけるエリグルスタットの PK パラメータの記述統計量を、用量別及び体重区分別に表 19 に示す（当初の用法・用量として 21 mg BID で投与された被験者［4 名］を除く）。当初の用法・用量として 21 mg BID で投与された被験者の定常状態における曝露量パラメータを表 23 に示す。

GD の病型、コホート又は年齢区分別の PK の結果

コホート 2（6 名）及び GD3（8 名、CYP2D6 EM：7 名、IM：1 名）の被験者の PK データが限られているものの、コホート 2 の CYP2D6 EM 又は GD3 の被験者において、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（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3.2]）。コホート 2 に組み入れられた EM の被験者の曝露量パラメータの平均値は、コホート 1 に組み入れられた EM の被験者と同程度であった（表 20）。また、GD3 の EM の小児被験者のエリグルスタットの PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）は、GD1 の EM の被験者と同程度であった（表 21）。ただし、被験者数が少ないこと、被験者間変動が大きいこと、及びその他の交絡因子（すなわち、用量及び体重）があることから、データの解釈には注意が必要である。

2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の全ての CYP2D6 EM の被験者において、Week 2*及び Week 52 の PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90% CI はおおむね目標曝露量の範囲内であった（表 22）。2 歳以上 12 歳未満の年齢区分におけるエリグルスタットのパラメータは、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分と比較して高かった。

用量調整を行った被験者における PK の結果

本治験で用量調整を必要とした CYP2D6 EM の小児被験者におけるエリグルスタットの PK について、当初の用法・用量と変更後の用法・用量で比較した結果を表 23 に示す。用量調整を 1 回以上行った小児被験者において、エリグルスタットの PK は用量比を上回る増加を示したが、これは CYP2D6 EM ではエリグルスタット代謝の自己阻害が起こるために生じた成人での所見と一致していた。BID 反復投与後の定常状態におけるエリグルスタットの曝露量は、変更後の用法・用量の実施に伴い用量が増加された結果、用量比を上回って増加した。

2.7.2 母集団 PK 解析

2.7.2.1 SIM0218 – 成人及び小児集団におけるエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を明らかにする母集団 PK 解析

当該母集団 PK 解析の詳細は、Module 2.7.1 [2.3 項]に示した。

2.7.2.2 POH0969 – 小児 GD 患者のデータを用いたエリグルスタットの母集団 PK 解析

目的及び方法

本母集団 PK 解析の主な目的は、2 歳以上 18 歳未満の小児被験者におけるエリグルスタットの PK を明らかにし、小児集団におけるエリグルスタットの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価することであった。

GD1 及び GD3 を有する 2～18 歳の小児患者を対象としたモデル構築の基礎として、成人 GD1 患者及び健康被験者で構築済みの母集団 PK モデル（成人を対象とした初回申請時に提示した POH0373）を用いた。POH0373 のモデルは、最初に健康被験者を対象とした第 1 相試験 8 試験、並びに GD1 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 2 試験のデータを用いて構築し、405 名から得られた合計 12,234 時点の濃度－時間データを用いて最終解析を実施したものであった。

POH0969 の母集団 PK モデルの構築に用いた臨床試験の一覧を表 24 に示す。これらの臨床試験には、成人患者を対象とした臨床試験と小児患者を対象とした臨床試験の両方が含まれている。小児を対象としたピボタル試験である EFC13738 試験の PK データは、52 週間の PAP 期を完了した全ての小児患者（Week 52 より前に治験を中止した被験者又はレスキュー治療に切り替えた被験者を含む）から得られた。母集団 PK 解析には NONMEM version 7.5.1 を用いた。

モデル構築の探索的段階において、異なる CYP2D6 表現型に対して 1 つの母集団 PK モデルを適用してエリグルスタットの PK データの特性を明らかにしようとしたところ、適格性の基準を十分に満たすことができなかった。これは、母集団 PK データセットの PK プロファイルが CYP2D6 表現型、特に CYP2D6 EM 及び IM と CYP2D6 PM の間で著しく異なるためであり、これは過去に構築したモデルの限界として既知であった。

したがって、CYP2D6 表現型に基づき 2 つに分けた小児母集団 PK モデルを構築した。1 つ目のモデルは CYP2D6 EM 及び IM の成人及び小児被験者の併合データを用いて構築し、2 つ目のモデルは PM の成人及び小児被験者の併合データを用いて構築した。各母集団 PK 解析に用いたデータセットに含まれる被験者数を表 9 に示す。

表 9 - Summary of sample size in the PopPK model dataset (POH0969)

Dataset	Healthy adult participants	Adult participants with GD1	Pediatric participants with GD1 and GD3	Total	PK samples analyzed (%outliers)
CYP2D6 IM + EM	193 (34 IM ; 159 EM)	357 (47 IM ; 310 EM)	56 (1 IM; 55 EM)	606 (82 IM; 524 EM)	14534 (1.67%)
CYP2D6 PM	20	14	1	35	1093 (1.18%)

Abbreviations: CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; IM = intermediate metabolizers; PM = poor metabolizers; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; GD1 = Gaucher disease type 1; GD3 = Gaucher disease type 3.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Table II]

母集団 PK パラメータ（固定効果及び変量効果パラメータ）及び被験者ごとの推定値を、母集団 PK パラメータが共変量による影響を受けないと仮定して算出した。変量効果間の相関を検討し、有意（$p<0.05$）かつ正確に推定された場合（相対標準誤差［RSE］が母集団 PK パラメータについては 30%未満、変量効果の分散については 50%未満の場合）はモデルに含めた。

共変量モデルの構築には、共変量の変数増加法の有意水準を 5%、変数減少法の有意水準を 0.1%としたステップワイズ法を用いた。CYP2D6 EM 及び IM のモデルでは経口バイオアベイラビリティ（F）、全身クリアランス（CL）、0 次吸収に要する時間（D1）及び中心コンパートメントの分布容積（Vc）、PM のモデルでは吸収時のラグタイム（A_{lag}）、D1、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）などの主要な PK パラメータに対する影響を評価するため、CYP2D6 表現型、用量、体重、投与法（単回投与又は反復投与の 2 値カテゴリカル共変量）及び剤形（懸濁液とカプセル剤の比較）などの様々な共変量（上記に限定しない）を共変量探索で検討した。

母集団 PK モデルにはアロメトリックスケーリング法を適用し、アロメトリー式により補正した分布容積（V_{al}）及び全身クリアランス（CL_{al}）をそれぞれ以下のとおりとした。

$$CLal = CL \times \left(\frac{WTi}{70}\right)^{EXPCL}$$

$$Val = V \times \left(\frac{WTi}{70}\right)^{EXPV}$$

ただし、上記の CL は全身クリアランスの典型値、V は分布容積の典型値であり、WTi は被験者ごとの体重（時間依存性の共変量とした）である。また、EXPCL 及び EXPV は、それぞれ全身クリアランス及び分布容積に関するアロメトリー式のべき指数である。

母集団 PK モデルの適格性は、モデル構築プロセスの 2 つの主要な過程（pharmacostatistical モデル及び最終モデルの選択）で広範に評価した。これには標準的な適格性の基準を適用して pharmacostatistical モデルから最終モデルに至るまでの間の改善過程を評価し、更に意味のある共変量効果が全て最終モデルに組み込まれていることを確認し、なおかつモデルに含まれるパラメータが過剰になっていないかの判定などが含まれる。

また、母集団 PK 最終モデルの妥当性及び頑健性を、母集団予測値による補正値を用いた視覚的事後予測性能評価（pcVPC）及びブートストラップなどのモデルバリデーション手順により検証した。

次に、最終モデルを用いて、EFC13738 試験の小児被験者ごとの曝露量（定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を含む）のポストホック推定値を算出した。さらに、各小児被験者の全 52 週間まで（PAP 期を完了した場合）又は有効性評価項目の最終評価が実施された週まで（Week 52 より前にエリグルスタット単剤投与を中止した場合）の平均濃度をポストホック推定値により算出し、PK/PD 解析に用いた（2.8.1 項）。

また、本モデルを用いて、EFC13738 試験で得られた PK データがない又は限定的な小児の部分集団（特に CYP2D6 PM 及び IM など）について、用法・用量及び CYP2D6 表現型と体重に基づく小児の部分集団の異なるシナリオによるシミュレーションを実施した。シミュレーションにおいては、仮想成人集団（1000 名）を体重 40～136 kg の範囲（平均体重 70.1 ± 14.8 kg）で生成し、仮想小児集団（1000 名）を EFC13738 試験の人口統計学的情報に基づいて生成した。母集団 PK モデルを CYP2D6 EM 及び IM と PM で別々に生成したため、仮想集団も CYP2D6 EM 及び IM と PM で別々に生成した。CYP2D6 EM 及び IM の仮想集団における EM 及び IM の分布は、母集団 PK データセットで観察された分布に基づき、それぞれ約 84%及び約 16%と仮定した。

結果

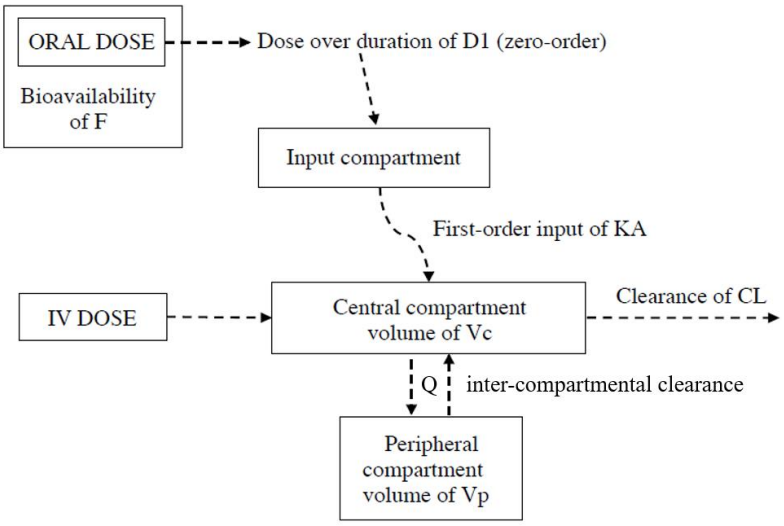
最終データセットには、小児及び成人の被験者 641 名より得られた 15,627 時点のエリグルスタット濃度データが含まれた。

小児及び成人の被験者におけるエリグルスタットの PK を、CYP2D6 EM 及び IM と CYP2D6 PM で適切に記述するため、2 つの母集団 PK 基本モデルを構築した（図 3）。いずれの基本モデルでも、0 次吸収過程（吸収に要する時間［D1］、h）及び一次吸収過程（吸収速度定数［Ka］、h^{-1}）が連続する構造の吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルの構造とした。CYP2D6 PM のモデルでは、吸収時のラグタイム（A_{lag}）を追加した。CYP2D6 EM 及び IM のモデルでは、絶対的経口バイオアベイラビリティを評価するための成人被験者に静脈内投与した第 1 相試験（GZGD02107 試験）の PK データがデータセットに含まれていたため、経口バイオアベイラビリティ（F）を含めた。消失過程は全身クリアランス（CL、L/h）により記述し、2-コンパートメントは中心コンパートメントの分布容積（Vc、L）、末梢コンパートメントの分布容積（Vp、L）及びコンパートメント間クリアランス（Q、L/h）により記述した。CYP2D6 PM の被験者に静脈内投与したときのエリグルスタットの PK データは得られていなかったため、CYP2D6 PM の基本モデルには経口バイオアベイラビリティ（F）が含まれず、

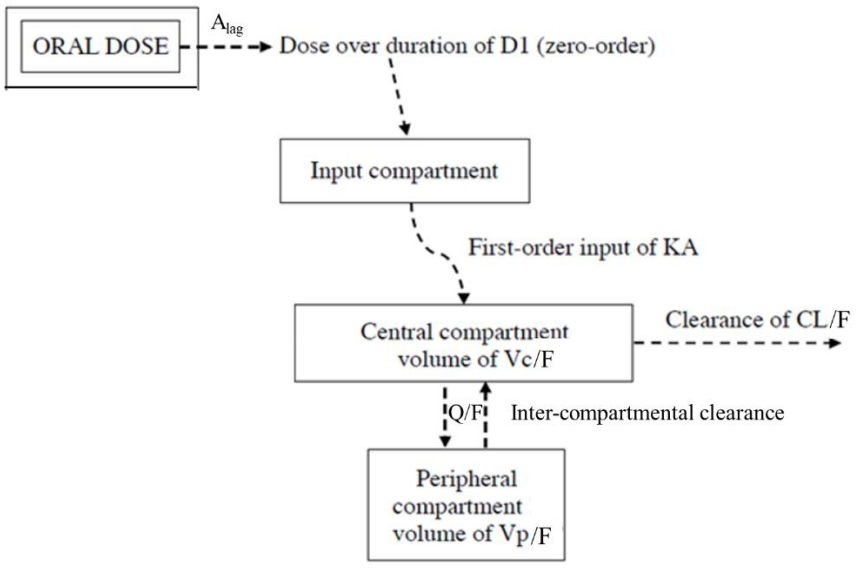
消失及び分布の過程については、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）により記述した。

図 3 - Schematic of eliglustat PopPK model (POH0969)

EM/IM model



PM model



Abbreviations: CL= total body clearance; CL/F = apparent clearance from central compartment; Ka = absorption rate constant; D1: duration of zero order absorption; Q = intercompartmental clearance; Q/F = apparent intercompartmental clearance; Vc = central compartment volume; Vc/F = apparent central compartment volume; Vp = peripheral compartment volume; Vp/F = apparent peripheral compartment volume; A_{lag} = absorption lag time; PopPK = population pharmacokinetics; EM = extensive metabolizers; IM = intermediate metabolizers; PM = poor metabolizers.

CYP2D6 EM 及び IM の成人及び小児の被験者の母集団 PK 最終モデルでは、共変量探索により、F に対して CYP2D6 表現型（IM で F の増加）、CL に対して用量（用量増加に対して CL の減少）、F に対し投与法（単回投与［初回投与］又は反復投与）（反復投与時に F の増加）、及び F に対して製剤（経口懸濁液又はカプセル剤）（経口懸濁液で F の増加）が統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として特定された。CYP2D6 PM の成人及び小児の被験者の母集団 PK 最終モデルでは、検討した共変量はいずれもエリグルスタットの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

母集団 PK 最終モデルによるパラメータ推定値を表 10 に示す。全てのモデル適格性の評価において、CYP2D6 EM 及び IM のモデルと PM のモデルのいずれにおいても大きなバイアスは認められなかった。いずれのモデルでも、全ての CYP2D6 表現型の PK の変動及びエリグルスタット濃度の中央値が良好に予測され、pcVPC で濃度の実測値の大部分が範囲内（5～95 パーセンタイル）に含まれることが示された。全体として、本解析によりこの母集団 PK モデルの良好な適格性が示された。

EFC13738 試験の小児被験者ごとの曝露量ポストホック推定値の記述統計量を算出した（Module 5.3.3.5 POH0969）。被験者ごとの C_{ave} の推定値を算出して、PK/PD 解析に用いた（2.8.1 項）。シミュレーションは、用法・用量及び小児の部分集団別での異なるシナリオで実施した。

表 10 - POH0969 Population PK parameters in adult and pediatric participants

EM/IM model			PM model		
Parameter (unit)	**Estimate**	**RSE (%)**	**Parameter (unit)**	**Estimate**	**RSE (%)**
D1 (h)	0.588	6.87 %	D1 (h)	1.55	12.8 %
Ka (h^{-1})	0.525	3.22 %	Ka (h^{-1})	0.104	6.82 %
Vc (L)	220	4.04 %	Vc/F (L)	95.9	26.2 %
Q (L/h)	78.5	4.72 %	Q/F (L/h)	26.1	20.5 %
Vp (L)	533	5.64 %	Vp/F (L)	524	5.53%
CL (L/h)	80.7	3.99 %	CL/F (L/h)	90.4	6.26 %
F1 for EM	0.0635	5.24 %	A_{lag}	0.210	24.2%
Weight effect exponent on CL and Q	0.75	fixed	Weight effect exponent on CL/F and Q/F	0.75	fixed
Weight effect exponent on Vc and Vp	1	fixed	Weight effect exponent on Vc/F and Vp/F	1	fixed
IM phenotype on F	3.19 (multiplicative)	7.30%			
Dose on CL	-0.153	7.75%			
Chronic dosing on F1	1.47 (multiplicative)	0.523%			

EM/IM model			PM model		
Parameter (unit)	**Estimate**	**RSE (%)**	**Parameter (unit)**	**Estimate**	**RSE (%)**
suspension on F1	0.0352 (additive)	14.1%			

Abbreviations: F1 = absolute bioavailability, CL= total body clearance; CL/F = apparent clearance from central compartment; Ka = absorption rate constant; D1: duration of zero order absorption; Q = intercompartmental clearance; Q/F = apparent intercompartmental clearance; Vc = central compartment volume Vc/F = apparent central compartment volume; Vp = peripheral compartment volume; Vp/F = apparent peripheral compartment volume; A_{lag} = absorption lag time; PK = pharmacokinetics; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; RSE = relative standard error.
Note: Please refer to the source (provided below) for valued of interindividual variability (IIV) and residual unexplained variability (RUV)
Source : Module 5.3.3.5 POH0969 Section 6.3.6 [Table 22] and Section 6.3.7 [Table 28]

2.7.3 PBPK 解析

2.7.3.1 SIM0351 – 小児 GD 患者集団におけるエリグルスタットの薬物動態を予測し、用量選択を裏付けるための PBPK モデリング

目的及び方法

本解析の目的は、CYP2D6 EM、IM 及び PM の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び小児（2 歳以上 12 歳未満）における、様々な用法・用量でのエリグルスタットの PK を予測し、小児 GD 患者集団における用量選択の指針とすることであった。

過去に構築した PBPK モデル（Simcyp V11.1、SIM0105 及び SIM0106［成人を対象とした初回申請時に提示済み］）を修正し、エリグルスタットの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）パラメータを更新した。PBPK モデルの入力パラメータとして用いたエリグルスタットの物理化学的パラメータ及び ADME パラメータ、並びに過去に構築した PBPK モデルからの更新を表 11 に要約する。

成人については、男女比を等しくした仮想成人集団 100 名を対象に、CYP2D6 EM 及び IM にはエリグルスタット 84 mg BID で 8 日間投与、CYP2D6 PM にはエリグルスタット 42 mg 及び 84 mg QD で 8 日間投与したときの PK パラメータを予測した。次に、ここで得られた成人における CYP2D6 表現型ごとの予測曝露量を、小児集団における PK シミュレーションの目標曝露量として使用した。CYP2D6 表現型が EM、IM 及び PM の青少年（12 歳以上 18 歳未満）及び小児（2 歳以上 12 歳未満）を対象に、特定の用法・用量でエリグルスタットの PK を予測し、シミュレーションした成人の目標曝露量と一致させることにより、小児集団における用量選択の指針とした。

結果

PBPK モデルの性能は、CYP2D6 EM 及び IM の成人 GD1 患者を対象とした第 2 相試験（GZGD00304 試験）及び第 3 相試験（ENGAGE 試験、ENCORE 試験、EDGE 試験）、並びに CYP2D6 PM の健康成

人被験者を対象とした PKM14281 試験で観察されたエリグルスタットの PK データを用いてバリデートされた。

小児集団に表 2に示した用法・用量(当初の用法・用量)で投与したときの曝露量の予測値は、CYP2D6 EM 及び IM での海外における成人での承認用法・用量である 84 mg BID で成人に投与したときの曝露量の予測値、及び CYP2D6 PM に高曝露のリスクを抑えるための保守的な設定として、海外における成人での承認用法・用量（84 mg QD）の半量である 42 mg QD で成人に投与したときの曝露量の予測値とそれぞれ同程度となった。

2.7.3.2 PBM0142 – 小児 GD 患者におけるエリグルスタットの PK を明らかにするための PBPK 解析（PAP 期）

目的及び方法

EFC13738 試験は構築済みの PBPK モデルである SIM0351 により用法・用量を選択したが、本解析では、EFC13738 試験で実測された PK データに基づき、小児集団における本 PBPK モデルの適切性を確認した。さらに、EFC13738 試験で得られた PK データがない又は限定的な小児の部分集団（特に CYP2D6 PM 及び IM など)について、特定の用法・用量での PK をシミュレーションするために本 PBPK モデルを用いた。

EFC13738 試験における初期に投与を受けた被験者での中間の PK 解析の結果、2 歳以上 12 歳未満の年齢区分における PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90% CI が構築済みの PBPK モデル（SIM0351）で予測された目標曝露量を下回ったことから、この PBPK モデル（SIM0351）は当初選択した用法・用量で投与したときの 2 歳以上 12 歳未満の小児集団における曝露量を過大評価していたことが示唆された(表 18)。したがって、Simcyp version 21 を用いて構築済みの PBPK モデル(SIM0351)を更新し、肝代謝に対するシトクロム P450 で代謝される薬物の割合（f_m）を変更せずに、関連する主要な入力パラメータ（CYP2D6 及び CYP3A4 を介した固有クリアランス値）を遡及的に当てはめることにより、EFC13738 試験で観察されたエリグルスタットの PK データをより正確に再現できるようにした。PBPK モデルパラメータの一覧を表 11 に示す。本モデルは、PBPK 解析で予測された PK パラメータを EFC13738 試験で実測されたデータと比較することにより検証された。最終的に、本モデルは、小児の各部分集団における特定の用法・用量でのエリグルスタットの PK を予測し、各 CYP2D6 表現型の海外における成人での承認用法・用量での成人の曝露量に一致させるために適用された。

表 11 - Physiologically-based pharmacokinetic parameters of eliglustat in adult and pediatric participants

Types of Parameters	Parameter	SIM0351 SimCyp V15	PBM0142 SimCyp V21	Source document and description
Physical-chemical and blood binding parameters	Molecular weight	404.54	404.54	From Investigator's Brochure
	LogP	2.84	2.84	From study DMPK10-R048
	Compound type	monoprotic base	monoprotic base	
	pKa (base)	8.79	8.79	
	Fraction unbound in plasma (fu)	0.204 (obs)	0.204 (obs)	Average based on data from study DMPK11-R031
	Blood to plasma ratio	1.1 (obs)	1.1 (obs)	Measured in study DMPK11-R030
Absorption (1st order)	Caco-2 Papp (cm/s)	22 x 10^{-6} (obs)	22 x 10^{-6} (obs)	Final data from in vitro Caco-2 study DMPK10-R047
	Fraction unbound in gut (fu, Gut)	1	1	Assumed
Distribution (minimal PBPK)	V_{ss} (L/kg)	6.31 (obs)	6.31 (obs)	Based on the V_{ss} value derived after a single intravenous dose of 50 mg for 10 healthy participants (1 EM and 1 IM) (GZGD02107)
Elimination (enzyme kinetics)	$CL_{U_int,2D6}$ (µL/min/pmol of enzyme)	90[a]	125[b]	CL_{int} was fitted to match in vivo total body CL (or apparent CL/F) based on the clinical data (SIM0351: Phase 2 & 3 PK data; PBM0142: EFC13738 data)
	$CL_{U_int,3A4}$ (µL/min/pmol of enzyme)	0.83[a]	1.30[b]	
	CLr (L/h)	5.27 (obs)	5.27 (obs)	Final data based on a single intravenous dose of 50 mg for 10 healthy participants (1 EM and 1 IM) (GZGD02107)
Inhibition	K_i (µM)/f_{umic} (3A4)	27 (obs)/0.869 (pred)	27 (obs)/0.869 (pred)	Competitive inhibition determined in vitro, using selective 2D6 probe substrate dextromethorphan in HLM (DMPK08-R034)
	K_i (µM)/f_{umic} (2D6)	5.82 (obs)/0.869 (pred)	5.82 (obs)/0.869 (pred)	
	K_{app} (µM)/K_{inact} (1/h)/f_{umic} (2D6)	1.05/0.906/0.869 (obs)	1.05/0.906/0.869 (obs)	Time-dependent inhibition determined in vitro, using dextromethorphan in HLM (DMPK08-R036)

Types of Parameters	Parameter	SIM0351 SimCyp V15	PBM0142 SimCyp V21	Source document and description

Abbreviations: CL = clearance; CLr = renal clearance; $CL_{U_int,\ 2D6}$ = unbound intrinsic metabolic clearance assigned to CYP2D6; $CL_{U_int,\ 3A4}$ = unbound intrinsic metabolic clearance assigned to CYP3A4; CYP = cytochrome P450; EM = extensive metabolizers; f_{umic} = fraction of unbound drug in the *in vitro* microsomal incubation system; HLM = human liver microsomes; IM = intermediate metabolizers; K_{app} = concentration of mechanism-based inhibitor associated with half maximal inactivation rate; Ki = concentration of inhibitor that supports half maximal inhibition; K_{inact} = inactivation rate of the enzyme; LogP = calculated logarithm of the octanol-water partition coefficient; obs = observed; P_{app} = apparent permeability coefficient; pred = predicted; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; PK = pharmacokinetics; V = version; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
Note: The changes of the PBPK input parameters in Study PBM0142 from those in Study SIM0351 are highlighted in the green box.
a $CL_{U_int,2D6}$ and $CL_{U_int,3A4}$ values were assumed to be the same as model SIM0351 when simulating adult PK profiles in study PBM0142.
b The increased $CL_{U_int,2D6}$ and $CL_{U_int,3A4}$ values were only used when simulating pediatric PK profiles in study PBM0142.
Source: for PBPK simulated results: Module 5.3.3.5 PBM0142 [Table 1].

結果

本 PBPK モデルにより、EFC13738 試験に組み入れられた CYP2D6 EM の被験者におけるエリグルスタットの PK データが十分に正確に予測された。C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値のモデル全体での予測誤差倍数は、42 mg BID 及び 84 mg BID の用法・用量でそれぞれ 1.5 倍未満及び 1.2 倍未満であった（表 26）。CYP2D6 IM 及び PM の小児被験者の PK データが限られていたことから（各 1 名）、小児集団における CYP2D6 IM 及び PM の PBPK モデリングの予測精度を包括的に評価することはできなかった。

成人仮想集団（250 名）及び仮想小児集団の複数の群（各群 250 名又は 500 名）を、CYP2D6 表現型及び体重区分ごとに、適切な年齢範囲で、用量（21、42 又は 84 mg）及び投与頻度（BID 又は QD）別に生成した。なお、Simcyp シミュレータは、小児集団において年齢範囲に基づく PK シミュレーションを実施できるが、体重範囲に基づく PK シミュレーションを実施できない。小児の各部分集団でのシミュレーションした曝露量を、対応する体重区分別及び用法・用量別に記述統計量を用いて要約した。用法・用量及び CYP2D6 表現型と体重に基づく小児の部分集団の異なるシナリオによるシミュレーションをそれぞれ 3.1.3.1 項及び 8.6 項に示す。

2.8 薬力学試験

2.8.1 薬物動態／薬力学試験

目的及び方法：

本解析の目的は、EFC13738 試験の PK パラメータと 4 つの主な有効性評価項目（ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値［g/dL］の変化量、並びに血小板数、脾容積［MN］及び肝容積［MN］の変化率）との関係を検討することであった。

PK/PD 解析では、主にコホート 1 に組み入れられた被験者（エリグルスタットを単剤投与された被験者）に焦点を当てた。コホート 2 は組み入れられた被験者数が少なかったため（6 名）、PK/PD 関係を明らかにするにはデータが不十分である。治験実施計画書に従い、PK/PD 解析には Week 52 での $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} を用いる予定であった。しかしながら、EFC13738 試験の被験者のほぼ半数で用量調整が経時的に行われたため、代替アプローチとして、$AUC_{0-52week}$ を 52 週で除した値に相当する 52 週間の平均濃度（$C_{ave_0-52week}$）を用いた。$C_{ave_0-52week}$ は、治験実施計画書に従い Week 52 に測定した特定の PK パラメータと比較して、PAP 期中の曝露量をより正確に示すことが明らかになっている。$C_{ave_0-52week}$ は、ポストホック推定値を用いて母集団 PK モデル（POH0969）により算出した（2.7.2 項）。

散布図及び線形回帰直線に基づき、PK パラメータと有効性評価項目との関係を視覚的に検討した。

結果

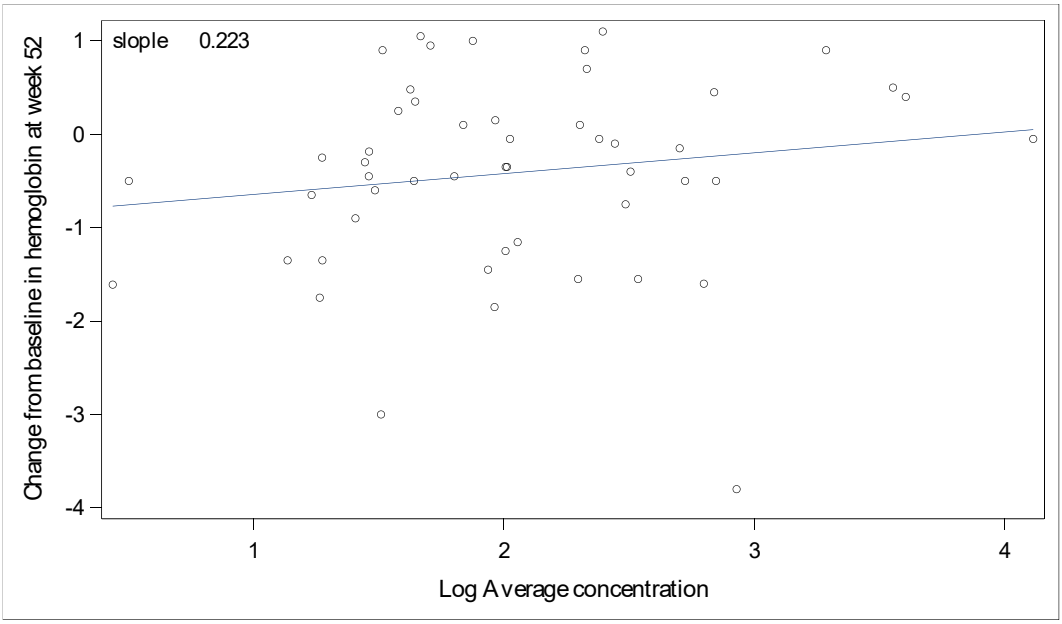
コホート 1 に組み入れられた被験者を対象に、有効性評価項目と対数（常用対数）で変換した $C_{ave_0-52\ week}$ との PK/PD 関係を評価した散布図を図 4～図 7 に示す。

4 つの主な有効性評価項目のうち、血小板数の変化率（$\times 10^9$/L）及びヘモグロビン値の変化量（g/dL）については線形の 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。線形回帰モデルにより推定されたヘモグロビン値の増加の傾き（$AUC_{0-\tau}$ や C_{max} が 10 倍増加するごとに約 0.2 g/dL 増加）から、ヘモグロビン値の増加に対するエリグルスタットの曝露量の影響はごく僅かであると考えられた。エリグルスタットの曝露量と血小板数の変化率では、線形の PK/PD 関係がより明確に認められた。しかしながら、被験者の 96%超で、有効性評価値として Week 52 に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（Module 2.7.3 [3.2.2 項]）、ここで観察された曝露量に対する依存性は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

検討した曝露量の範囲において、脾容積（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。

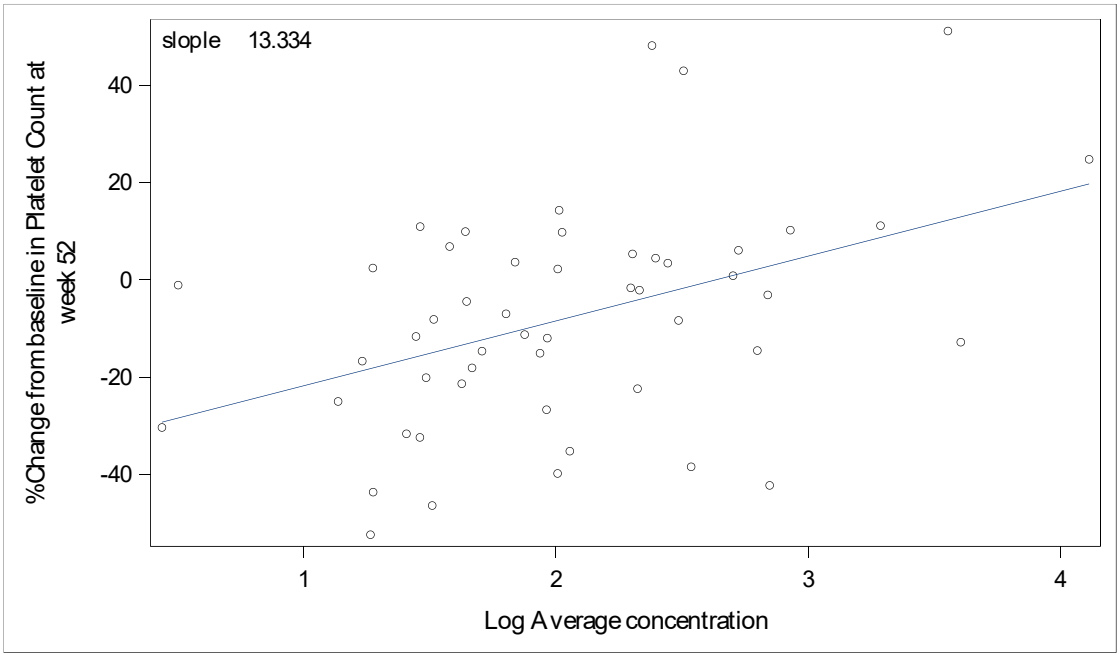
コホート 2 でエリグルスタットとイミグルセラーゼを併用投与した小児被験者については、被験者数が少なかったため（6 名）、PK/PD 関係を明らかにするためのデータが不十分であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.5]）。

図 4 - Relationship between observed absolute change in hemoglobin at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1



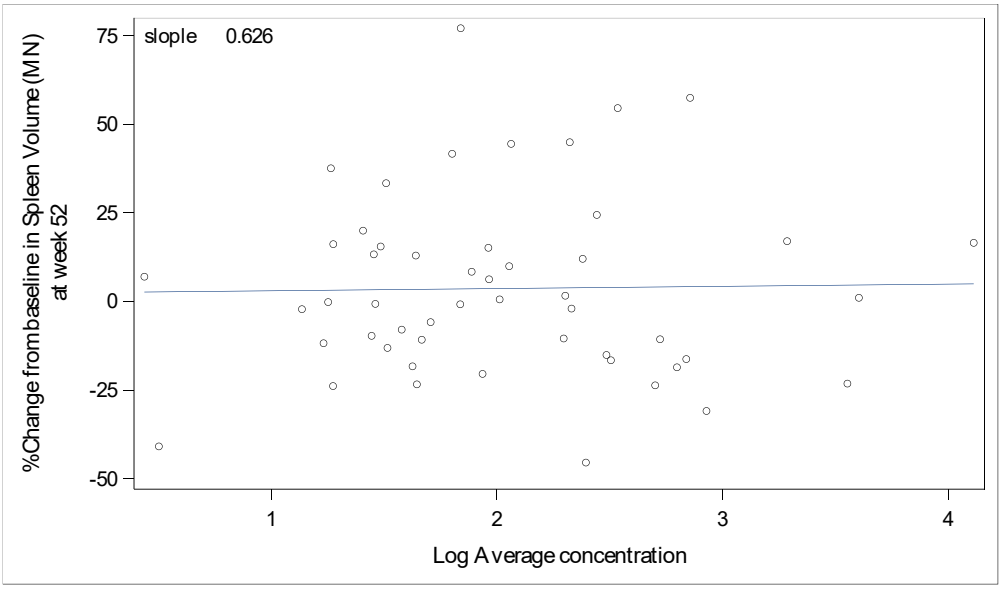
Abbreviations: $C_{ave_0\text{-}52week}$ = average concentrations over 52 weeks; PK = pharmacokinetics.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.5 [Figure 27]

図 5 - Relationship between observed % change in platelet count at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1



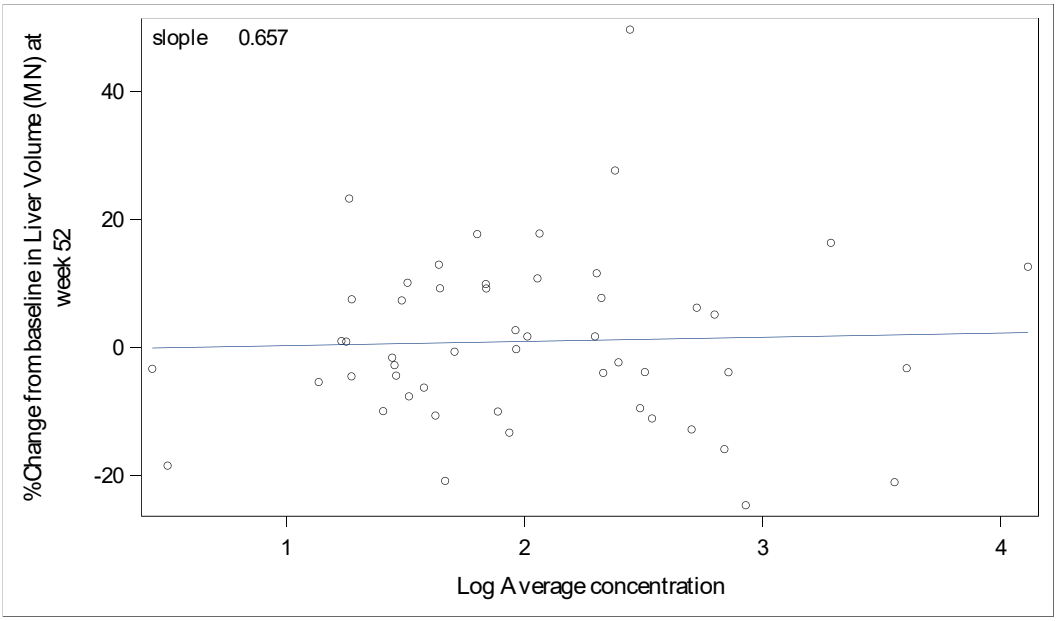
Abbreviations: $C_{ave_0\text{-}52week}$ = average concentrations over 52 weeks; PK = pharmacokinetics.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.5 [Figure 28]

図 6 - Relationship between observed % change in spleen volume (MN) at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1



Abbreviations: $C_{ave_0\text{-}52week}$ = average concentrations over 52 weeks; MN = multiples of normal; PK = pharmacokinetics.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.5 [Figure 30]

図 7 - Relationship between observed % change in liver volume (MN) at 52 weeks and eliglustat PK exposure of eliglustat (Log $C_{ave_0\text{-}52week}$) in pediatric participants receiving eliglustat monotherapy in Cohort 1



Abbreviations: $C_{ave_0\text{-}52week}$ = average concentrations over 52 weeks; MN = multiples of normal; PK = pharmacokinetics.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.5 [Figure 29]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　患者における薬物動態

本項では、2 歳以上 18 歳未満の小児の GD1 患者及び GD3 患者の PK 結果の解析に主に焦点を当てる。解析には、EFC13738 試験で得られた実測 PK データ、母集団 PK 解析、PBPK 解析、並びに成人 GD1 患者及び健康成人被験者で過去に報告された PK データとの比較が含まれる。なお、成人患者及び健康成人被験者の PK について、3.1.1 項に簡潔に要約する。

3.1.1　成人集団の PK の要約

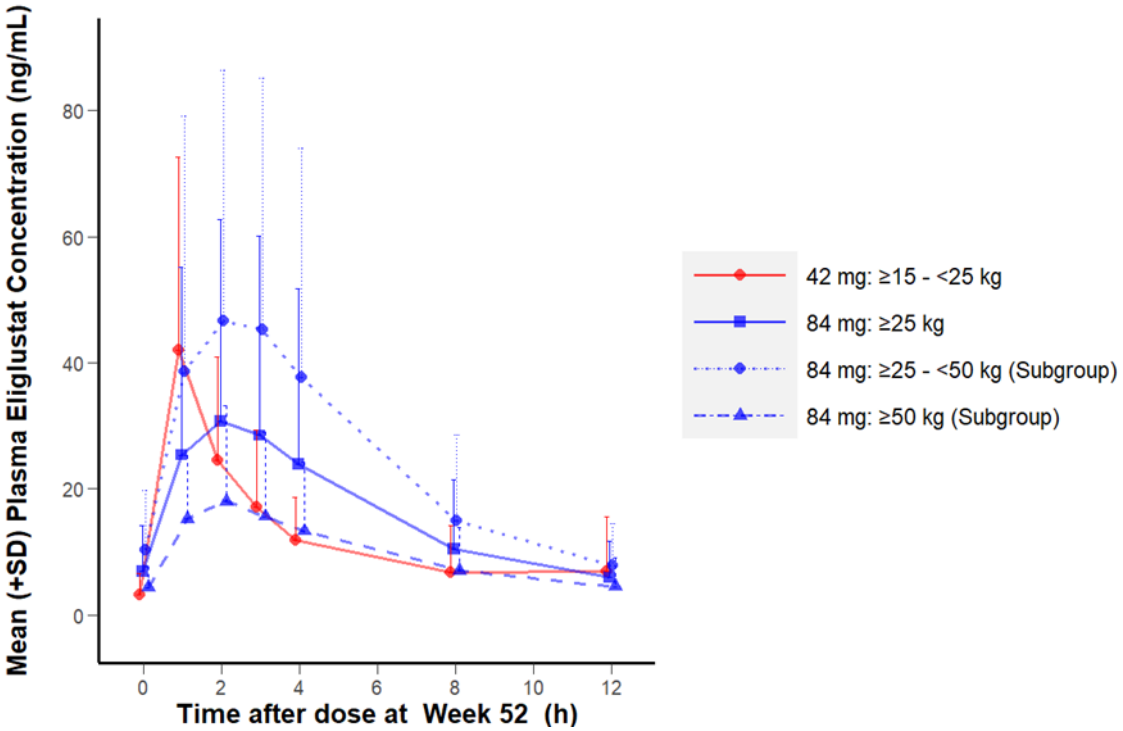
健康成人被験者にエリグルスタットを経口投与したときの PK プロファイルは、CYP2D6 PM 以外では初回通過代謝が大きいため、絶対的経口バイオアベイラビリティが低いこと（約 4.5%）、また速やかな吸収が特徴的である。健康成人被験者にエリグルスタットを 84 mg BID で反復投与したとき、4 日後（96 時間後）までに定常状態に達し、蓄積係数は約 3 倍であった。エリグルスタットの単回及び反復投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、CYP2D6 PM 以外では 3.69～6.55 時間、CYP2D6 PM では 8.91～11.5 時間であり、用量に依存しなかった。反復投与時のエリグルスタットの PK は、特に CYP2D6 が主な消失経路である EM において、変動が大きく、非線形性及び時間依存性を示した。

健康成人被験者では非線形性の PK が観察されたこととは対照的に、母集団 PK モデル（POH0373）では、成人 GD1 患者における 42 mg BID から 126 mg BID までの用量範囲で、線形性からの逸脱は示唆されなかった。また、Vc 及び CL の推定値は、健康被験者と比較して GD1 患者で小さかった。

3.1.2　小児 GD 患者における PK の概要

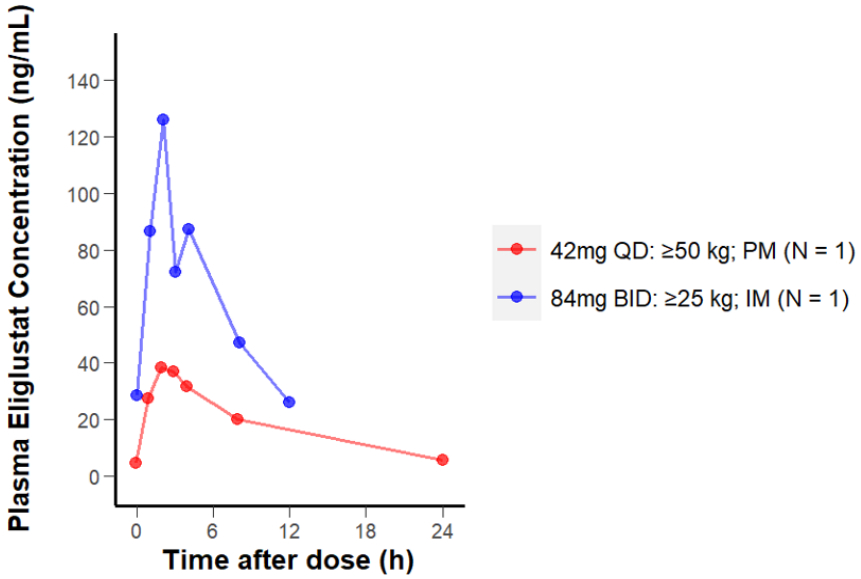
小児の GD1 患者及び GD3 患者の PK を、小児を対象とした臨床試験である EFC13738 試験で評価した。変更後の用法・用量（表 7）で反復投与したときの定常状態（すなわち、Week 52）における CYP2D6 EM の小児患者の平均血漿中エリグルスタット濃度－時間推移を図 8 に示す。変更後の用法・用量で反復投与したときの定常状態（すなわち、Week 52）における、CYP2D6 IM 及び PM の小児患者の平均血漿中エリグルスタット濃度－時間推移を図 9 に示す。

図 8 - Mean (SD) eliglustat plasma concentration versus time profiles for CYP2D6 EM pediatric participants at steady state (ie, Week 52) of after repeated twice-daily administrations of eliglustat



Abbreviations: SD = standard deviation; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer.
Note: Sample sizes in each dose/body weight group – 42 mg: 15 to <25 kg (n=3); 84 mg: ≥25 kg (n=39); 84 mg: 25 to <50 kg (n=17); 84 mg: ≥50 kg (n=22)
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2.1 [Figure 19].

図 9 - Individual eliglustat plasma concentration versus time profiles for CYP2D6 IM and PM pediatric participants at steady state (ie, Week 52) after repeated administrations of eliglustat



Abbreviations: CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; PAP = primary analysis treatment period QD = once daily; BID = twice daily.
Note: Dose regimens were not changed for both IM and PM participants during the PAP
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2.1 [Figure 21].

小児患者に反復投与（CYP2D6 EM 及び IM には BID 投与、PM には QD 投与）したとき、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、おおむね投与後 1～3 時間であった。NCA から得られた CYP2D6 EM の小児患者にエリグルスタットを反復投与したときの定常状態における PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、トラフ血漿中濃度［C_{trough}］）を表 8（2.7.1 項）に要約する。変更後の用法・用量に基づきエリグルスタットを投与された CYP2D6 EM の小児患者では、PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の 90% CI は、おおむね定常状態における目標曝露量の範囲内であった（表 8）。CYP2D6 PM の小児患者（1 名）に 42 mg QD で反復投与したとき及び CYP2D6 IM の小児患者（1 名）に 84 mg BID で反復投与したときのエリグルスタットの曝露量は、それぞれに対応する成人集団における目標曝露量（表 6）の範囲内であるか、僅かに高かった（IM の患者の定常状態における C_{max} のみ）。

EFC13738 試験に組み入れられた小児患者におけるエリグルスタットの PK 評価の詳細は、2.7.1 項及び Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3]に示す。

3.1.3 小児と成人でのエリグルスタットの曝露量の比較

3.1.3.1 エリグルスタットの曝露量（実測値）

上述のように、EFC13738 試験で変更後の用法・用量で投与された CYP2D6 EM の小児患者の定常状態における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI）は、おおむね PBPK 解析（SIM0351）に基づいて設定された目標曝露量の範囲内であった。

また、EFC13738 試験に組み入れられた CYP2D6 EM の小児患者で NCA により算出された C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値（実測値）を、成人を対象とした初回申請時に提示した第 2 相試験（GZGD00304 試験）、第 3 相試験（ENGAGE 試験［GZGD02507 試験］、ENCORE 試験［GZGD02607 試験］及び EDGE 試験［GZGD03109 試験］）で得られたデータを併合した成人 PK データと比較した（表 12）。変動が大きかった（すなわち、体重 25 kg 以上の被験者に対する 84 mg BID の用法・用量での $AUC_{0-\tau}$ の変動係数［CV%］は 94%～102%であった）にもかかわらず、変更後の用法・用量で投与された体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上の CYP2D6 EM の小児患者におけるエリグルスタットの曝露量は、海外における成人での承認用量である 84 mg BID で成人患者に投与したときの曝露量と同程度であった。

CYP2D6 PM 及び IM の小児患者で得られた PK データは限られていた（各 1 名）。CYP2D6 IM 及び PM の成人及び小児の被験者で観察された C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$（実測値）を表 13 に示す。CYP2D6 IM の小児患者に 84 mg BID で反復投与したときの C_{max}（実測値）は成人患者の最大値（実測値）を僅かに上回ったが、$AUC_{0-\tau}$ は成人患者の範囲（実測値の最小値～最小値）内であった。CYP2D6 PM の小児患者に 42 mg QD で反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、CYP2D6 PM の健康成人被験者に 42 mg QD で反復投与したときの平均値（実測値）と同程度であった。

表 12 - 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 (NA)[d]

Study	Dose (mg)	Weight Group	Week	N	C_{max} (ng/mL)	AUC $_{0-\tau}$[a] (ng•h/mL)

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

表 13 - Observed mean ± SD eliglustat PK parameters at steady state in pediatric and adult IM and PM population

Phenotype	Study	Dose (mg)	Weight Group	Weeks	N	C_{max} (ng/mL)	AUC $_{0-\tau}$ [a] (ng•h/mL)
CYP2D6 IM	EFC13738[b]	84 mg BID	≥25 kg	Week 2*	1	110	789
				Week 52	1	126	759
	Pooled PK data from adult Phase 2/3 trial[c]	84 mg BID	Adult	Week 13 (EDGE) Week 52 (ENCORE)	11	45.6 ± 23.1[d]	310 ± 193[d]
CYP2D6 PM	EFC13738[b]	42 mg QD	≥25 kg	Week 2*	1	40.9	402
				Week 52	1	38.3	431
	PKM14281[e]	42 mg QD	Adult	Day 7	7	37.3 ± 15.3	478 ± 175

Abbreviations: SD = standard deviation; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; BID = twice daily; QD = once daily; PK = pharmacokinetics.
Note. SD was not provided if n=1. Week 2 * is defined as a minimum of 2 weeks since receiving the revised dosing regimen for individual participants.
a τ = 12 h for IMs and τ = 24 h for PMs
b Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3]
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 Minimum and maximum values for C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ are 22.5 and 108 ng/mL, and 88.7 and 830 ng•h/mL, respectively.
e Source: Module 5.3.3.1 PKM14281 Section 12.2 [Table 16]

3.1.3.2 母集団 PK シミュレーションに基づく曝露量

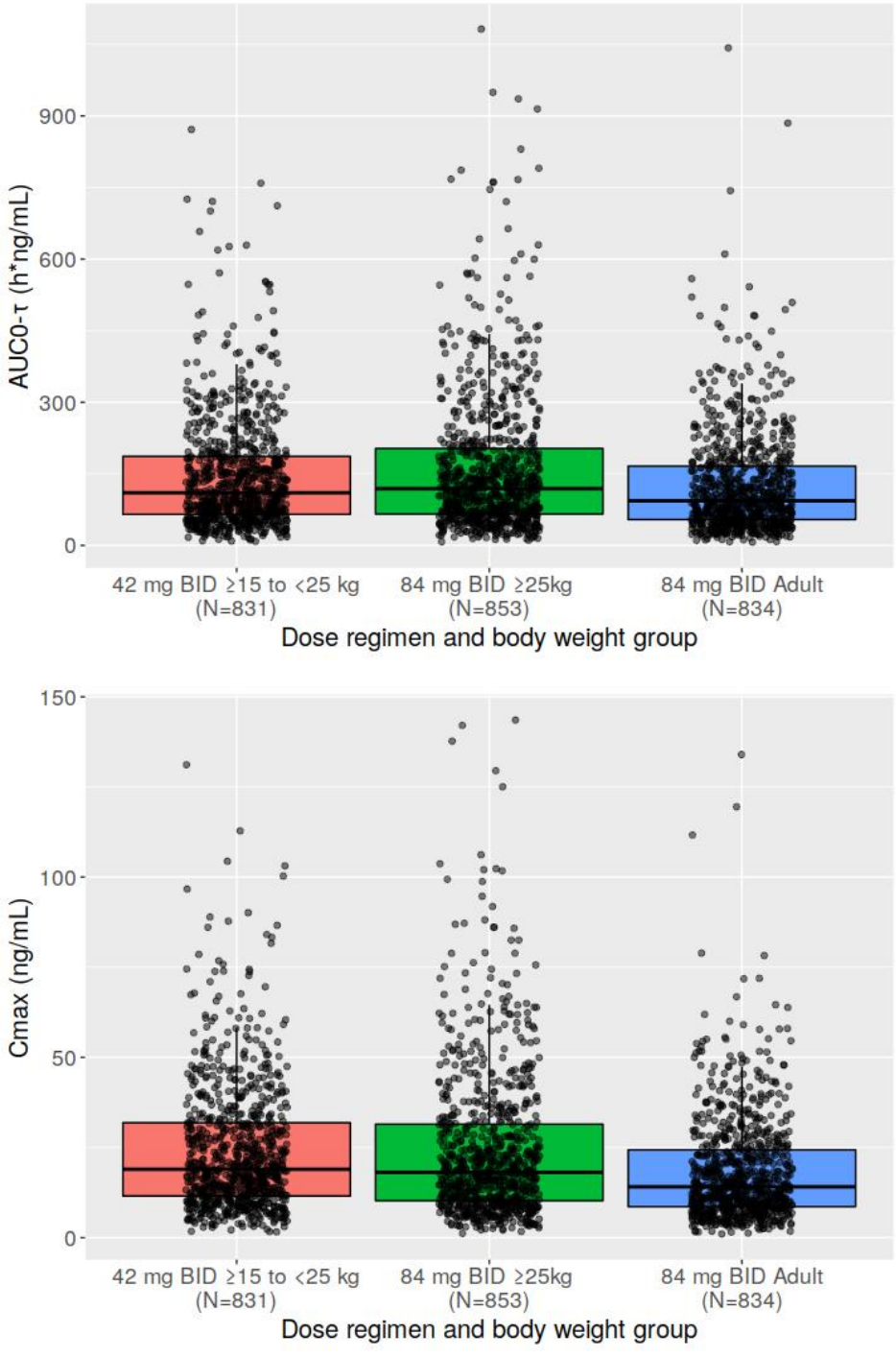
バリデートされた母集団 PK モデル（POH0969）を適用して、仮想小児及び成人患者における曝露量をシミュレーションした。成人の曝露量のシミュレーションには海外における成人での承認用法・

用量である 84 mg BID を用いた。3.1.3.1 項で述べたように、CYP2D6 EM で体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上の小児患者に変更後の用法・用量で投与したときのエリグルスタットの曝露量（実測値）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の曝露量と同程度であった。しかしながら、CYP2D6 EM の患者の曝露量（実測値）は、成人を対象とした第 2/3 相試験で用いられた用量漸増デザインによる交絡があることを考慮しなければならない。したがって、母集団 PK モデル（POH0969）を用いてシミュレーションを実施し、84 mg BID で投与した CYP2D6 EM の仮想成人患者と推奨用法・用量で投与した CYP2D6 EM の仮想小児患者の曝露量を比較した。

CYP2D6 EM 及び IM の仮想小児患者において、体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び体重 25 kg 以上の患者にそれぞれ 42 mg BID 及び 84 mg BID で投与したときの曝露量のシミュレーション値は、成人患者に 84 mg BID で投与したときの曝露量のシミュレーション値とおおむね一致していたが（図 10 及び図 11）、CYP2D6 EM 及び IM のいずれでも小児の曝露量の中央値及び平均値は成人集団よりも僅かに高かった。CYP2D6 EM 及び IM の小児及び成人患者に選択した用量で投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の記述統計量の予測値を表 14 に要約する。

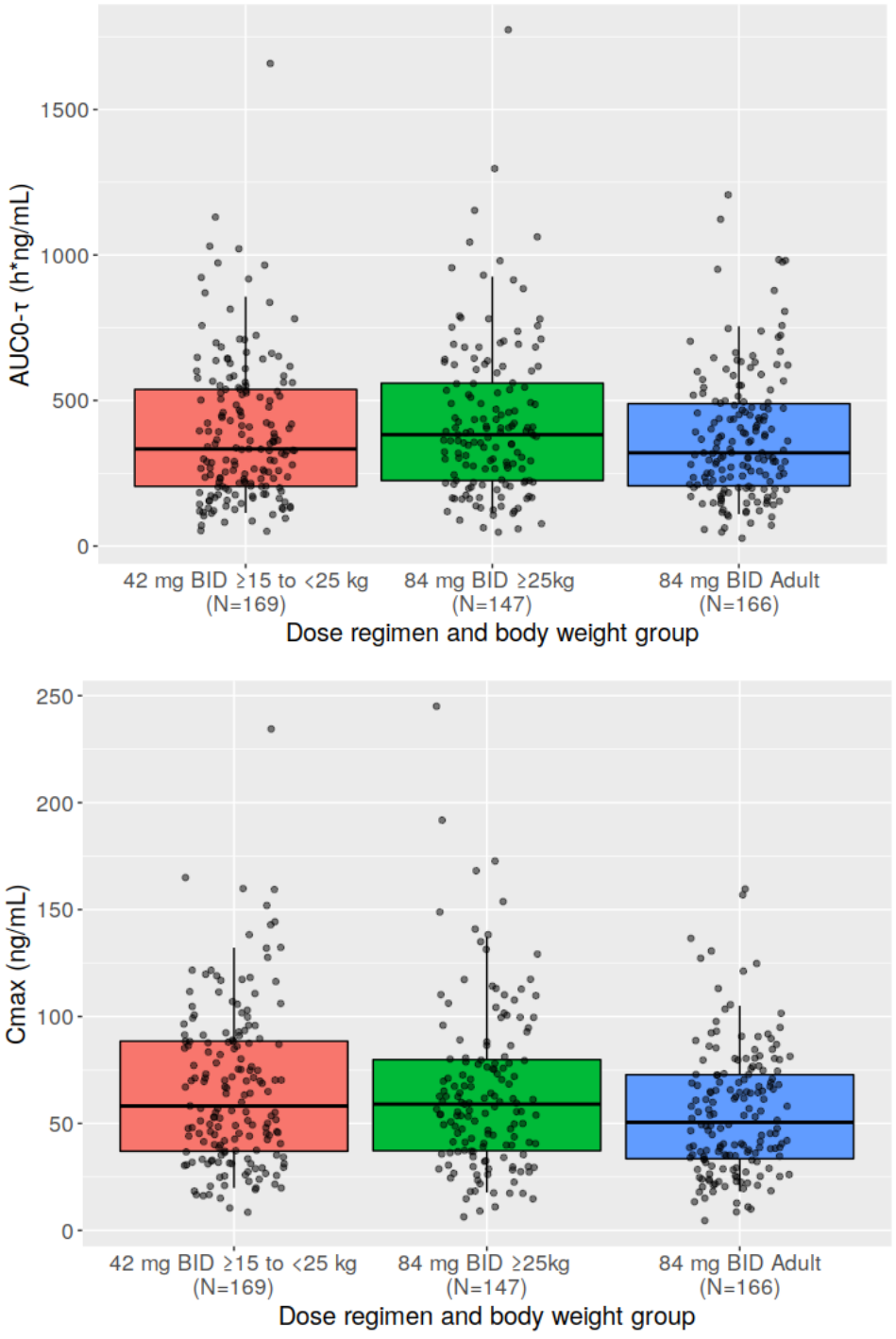
CYP2D6 PM の仮想成人患者の曝露量のシミュレーションには、海外における成人での承認用法・用量である 84 mg QD を用いた。CYP2D6 PM の仮想小児患者において、体重 50 kg 以上の患者に 84 mg QD で投与したときの曝露量のシミュレーション値は、成人に 84 mg QD（海外における成人での承認用法・用量）で投与したときの曝露量のシミュレーション値と一致していた。体重 25 kg 以上 50 kg 未満及び 15 kg 以上 25 kg 未満の小児患者にそれぞれ 42 mg QD 及び 21 mg QD で投与したときの PK パラメータ（すなわち、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の予測値の中央値は、成人に 84 mg QD で投与したときの曝露量の予測値と比較して、僅かに（それぞれ約 16%～18%及び約 33%～35%）低い結果であった（表 14）。しかしながら、CYP2D6 PM の小児患者のエリグルスタットの曝露量の予測値は、おおむね CYP2D6 PM の成人患者のシミュレーションで得られた全体の曝露量の範囲内であった。CYP2D6 PM の小児及び成人患者に選択した用量で投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の予測値の記述統計量を表 14 に要約する。

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



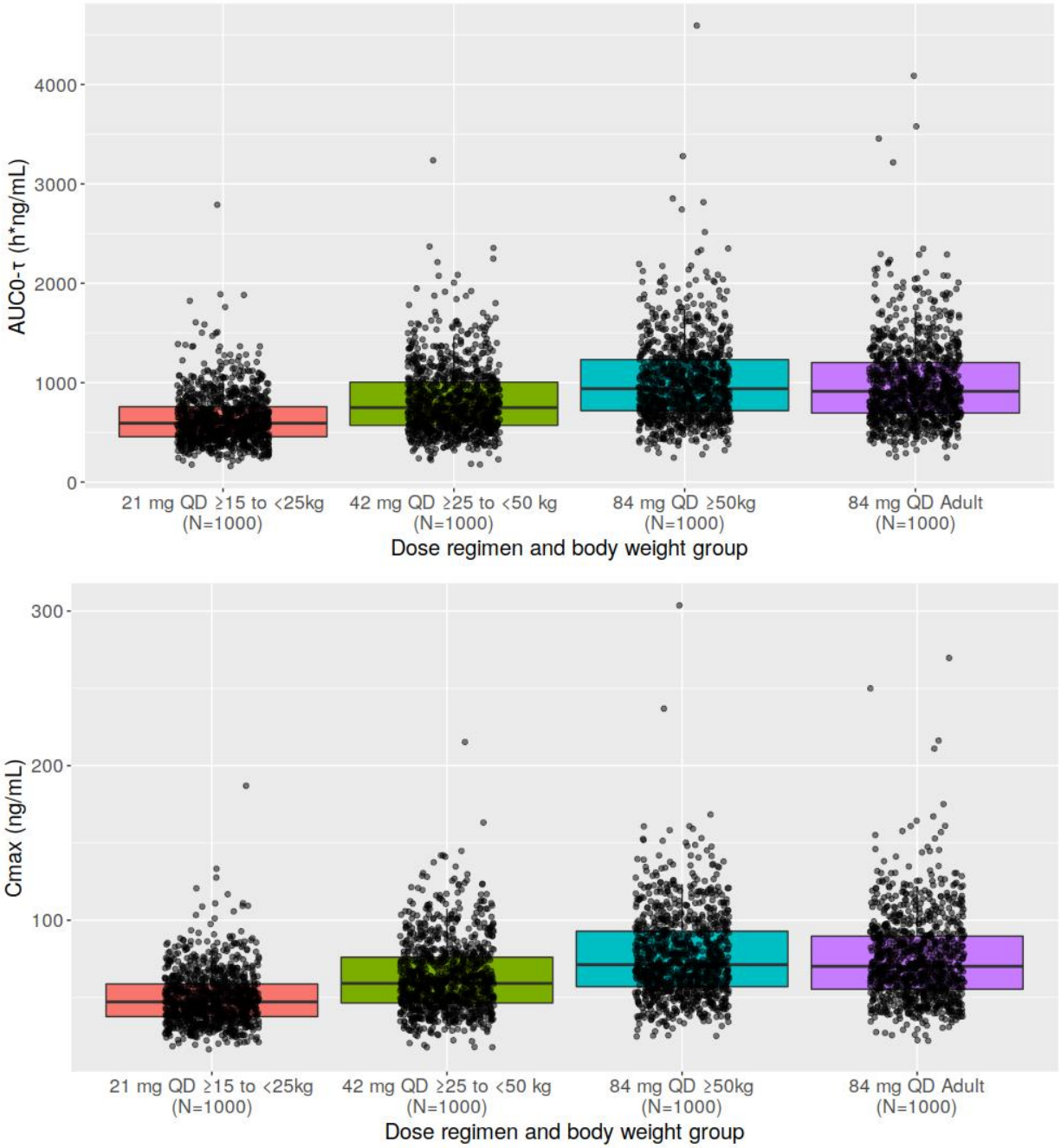
Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 Section 6.5.1 [Figure 50]

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



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; IM = intermediate metabolizers; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 Section 6.5.1 [Figure 51]

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



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; PM = poor metabolizers; QD = once daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 Section 6.5.2 [Figure 52]

表 14 - Descriptive statistics of the PopPK simulated and/or observed C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ in pediatric population at the recommended doses and in adult population at the approved doses

CYP2D6 Phenotype	Dose regimen	Population (Weight Group)	N	C_{max} (ng/mL)			$AUC_{0-\tau}$[a] (ng•h/mL)		
				Mean ± SD (Geomean)	Median	5th to 95th Percentile	Mean ± SD (Geomean)	Median	5th to 95th Percentile
EM	42 mg BID	Pediatric (15 to <25 kg)	831	24.3 ± 17.9 (18.9)	19	5.69 ; 58.3	147 ± 120 (110)	110	31.2 ; 380
	84 mg BID	Pediatric (≥25 kg)	853	24.4 ± 20.9 (17.9)	18.1	4.76 ; 64.6	163 ± 148 (116)	119	30.2 ; 443
	84 mg BID	Simulated Adults	834	18.5 ± 14.6 (14.1)	14.1	4.12 ; 47.4	126 ± 108 (93.1)	93.3	25.3 ; 340
		Observed Adults[b]	172	27.0 ± 18.6 (NA)	NA	3.23 ; 111[c]	162 ± 108[d] (NA)	NA	29.0 ; 662[c]
IM	42 mg BID	Pediatrics (15 to <25 kg)	169	66.5 ± 37.2 (56.4)	58.2	19.9 ; 132	393 ± 247 (324)	334	114 ; 857
	84 mg BID	Pediatrics (≥25 kg)	147	65.2 ± 38.6 (54.8)	59.0	17.7 ; 137	429 ± 267 (354)	383	119 ; 926
	84 mg BID	Simulated Adults	166	55.1 ± 29.5 (47.2)	50.5	18.2 ; 105	376 ± 221 (313)	320	110 ; 755
		Observed Adults[b]	11	45.6 ± 23.1 (NA)	NA	22.5 ; 108[c]	310 ± 193 (NA)	NA	88.7 ; 830[c]
PM	21 mg QD	Pediatrics (15 to <25 kg)	1000	49.9 ± 17.3 (47.2)	47.2	27.2 ; 81.4	637 ± 257 (592)	593	325 ; 1080
	42 mg QD	Pediatrics (25 to <50 kg)	1000	63.3 ± 23.3 (59.3)	59.1	34.1 ; 108	820 ± 343 (757)	749	405 ; 1460
	84 mg QD	Pediatrics (≥50 kg)	1000	76.4 ± 27.4 (72.0)	71.2	39.9 ; 123	1010 ± 412 (936)	939	490 ; 1740
	84 mg QD	Simulated Adults	1000	74.7 ± 27.3 (70.2)	70.2	40.5; 122	988 ± 412 (914)	913	484 ; 1720
		Observed Adults[e]	7	78.9 ± 36.7 (72.6)	76.8	37.4; 153[c]	981 ± 394 (911)	1030	479; 1660[c]

Abbreviations: NA = not available; BW = body weight; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; IM = intermediate metabolizers; PM = poor metabolizer; QD = once daily; BID = twice daily; PopPK = population pharmacokinetics; SD = standard deviation; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval.

Note: BW group was applicable in pediatric population only. The dosage form was assumed to be capsules in the PopPK simulation.

a Dose interval (τ) : 12 h for EMs/IMs, 24 h for PMs

b Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.2.1; Table 66, as previously submitted in the application for adults.

c Sample size is too low for calculation of 5th and 95th percentile. Instead, minimum and maximum values were reported here.

d n = 170

e Source: Module 5.3.3.1 PKM14281 Section 12.2 [Table 16] and PKM14821 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4.1]

Source for PopPK simulation results: Module 5.3.3.5 POH0969 [Section 6.5.1] and [Section 6.5.2]

3.1.3.3 PBPK シミュレーションに基づく曝露量

CYP2D6 EM、IM 及び PM の小児患者に推奨用法・用量で投与した場合、並びに海外における成人での承認用法・用量で成人患者に投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の予測値の記述統計量を表 27 に要約する。

CYP2D6 EM 及び IM の仮想小児患者において、42 mg BID（体重 15 kg 以上 25 kg 未満）及び 84 mg BID（体重 25 kg 以上）で投与したときの曝露量のシミュレーション値は、成人に 84 mg BID で投与したときの曝露量のシミュレーション値とおおむね一致し（図 17 及び図 18）、母集団 PK モデリングを用いたシミュレーション結果と一致した。

CYP2D6 PM の仮想小児患者において、21 mg から 84 mg までの用量範囲で QD 投与したときの $AUC_{0-\tau}$ のシミュレーション値は、全ての用量で成人に 84 mg QD で投与したときの $AUC_{0-\tau}$ のシミュレーション値よりも低かったが、C_{max} のシミュレーション値の小児集団と成人集団の差は比較的小さかった（図 19）。一方、小児の用量間では、シミュレーションによる PK パラメータの結果は類似していると考えられた。母集団 PK 解析（3.1.3.2 項）と比べて、CYP2D6 PM では PBPK モデルを用いたシミュレーションにおいて $AUC_{0-\tau}$ はより低い値となったが、これは更新した PBPK モデルにおいて CYP3A4 を介した固有クリアランスがより高く設定されたことに起因すると考えられた（詳細は 2.7.3.2 項参照）。

3.1.4 吸収

健康成人において、エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高く、ほぼ完全に（90%超）吸収されることが示された（成人を対象とした初回申請時に提示した GZGD02107 試験）。Module 2.7.1 [2.3 項] に記載したとおり、小児集団では消化管でほぼ完全に吸収され、成人集団と同様であると考えられる。EFC13738 試験の小児患者では、成人集団での所見と同様に、エリグルスタットは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1～3 時間であった。エリグルスタットは初回通過代謝が大きいため、絶対的バイオアベイラビリティは低かった。母集団 PK 最終モデルに基づく解析により推定された絶対的経口バイオアベイラビリティは CYP2D6 EM 及び IM の小児で約 6.4%であり（表 10）、成人において算出された絶対的経口バイオアベイラビリティ（約 4.5%：成人を対象とした初回申請時に提示した GZGD02107 試験）と同程度であった。

また、EFC13738 試験では、カプセル剤を嚥下できない小児患者には経口懸濁液の使用を可能とした。エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高いため、初回通過代謝を回避して口腔粘膜から吸収されることにより全身曝露量が増加する可能性がある。第 1 相試験（PKM14187 試験）の結果を母集団 PK に基づくモデリング&シミュレーション（SIM0218）により補完した結果、典型的な小児プロファイル（2～6 歳、体重 16.5 kg、CYP2D6 EM）における AUC_{0-24h}、C_{max} 及び C_{trough} の経口懸濁液／カプセル剤比はそれぞれ 1.2 倍、1.1 倍及び 1.4 倍であった。3.2.8 項に示すとおり、この差は僅かで重要ではないと考えられる。

3.1.5 分布

健康成人に単回静脈内投与したときの最終相における分布容積は、CYP2D6 PM 以外で 816 L（体重 70 kg の成人を仮定した場合に 11.7 L/kg：成人を対象とした初回申請時に提示した GZGD02107 試験）であり、エリグルスタットは広く組織に分布することが示唆された。

CYP2D6 EM 及び IM の成人母集団 PK モデル（POH0969）に基づくと、総分布容積（Vc + Vp、表 10）は約 750 L（体重 70 kg の成人を仮定した場合に約 10.7 L/kg）であった。成人集団から小児集団への調整に分布容積に対してべき指数を 1（固定値）としたアロメトリックスケーリング法を用いたため、小児患者の体重で正規化した分布容積は約 10.7 L/kg と仮定した。

3.1.6 代謝

成人被験者ではエリグルスタットは高いクリアランスを示し、速やかに代謝される（成人を対象とした初回申請時に提示した GZGD02107 試験）。小児被験者を対象としたエリグルスタットの代謝に関する追加の評価は実施しなかった。

3.1.7 排泄及び消失

尿及び糞便中で検出されたエリグルスタット未変化体の割合は総放射能の 1%未満であること、及び成人の腎クリアランス（5.27 L/h）が全身クリアランス（85.8 L/h）と比較して低いことから示されるように、エリグルスタットの主たる消失経路は代謝であった（成人を対象とした初回申請時に提示した GZGD02107 試験）。小児患者については、EFC13738 試験には 2 歳以上の小児患者を組み入れたこと及び小児の腎排泄は成人と同様であると推定されたことから、エリグルスタットの腎排泄は検討されなかった。

3.1.8 定常状態－蓄積係数

初回申請時に提示した母集団 PK 解析（POH0373）に基づくと、エリグルスタット濃度は成人集団で 4 日以内に定常状態に達し、蓄積係数は約 3 倍であった。PKM14281 試験では、CYP2D6 EM 及び PM の健康成人被験者に異なる 3 用量（21、42 及び 84 mg）のエリグルスタットを反復投与したとき、エリグルスタット濃度は 4 日目までに定常状態に達すると考えられ、CYP2D6 EM 及び PM の健康被験者における C_{max} の蓄積係数はそれぞれ 1.7 倍未満及び 1.5 倍未満であった（表 4）。

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 IM 及び EM の小児集団では約 5～6 日に定常状態に達し、蓄積係数は約 2 倍であった。唯一組み入れられた CYP2D6 PM の小児患者では、定常状態の蓄積係数は約 1.3 倍と推定された。

全体として、エリグルスタットの蓄積係数及び定常状態に達するまでの時間は、小児集団と成人集団で類似していると考えられた。

3.1.9 用量比例性

PKM14281 試験において、CYP2D6 EM の健康被験者では、21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲で、特に定常状態（すなわち、エリグルスタットの BID 反復投与後である Day 7）においてエリグルスタットの血漿中曝露量は用量比を上回って増加した。一方、CYP2D6 PM の健康被験者にエリグルスタットを単回又は QD 反復投与したときの曝露量は、用量に比例して増加した（表 5）。CYP2D6 EM の被験者におけるエリグルスタットの PK の用量依存性は、エリグルスタットは CYP2D6 の基質であるとともに、競合的かつ時間依存的な CYP2D6 の阻害作用を有するため、CYP2D6 EM では CYP2D6 の自己阻害が起こることによるものと考えられる。

CYP2D6 EM の健康成人被験者と同様に、CYP2D6 EM の小児患者においてもエリグルスタットの PK は非線形を示した。BID で反復投与したときの定常状態におけるエリグルスタットの曝露量は、変更後の用法・用量に従った用量の増加に伴い用量比を上回って増加した（表 23）。PAP 期に 42 mg BID から 84 mg BID に増量した CYP2D6 EM の小児患者 12 名では、エリグルスタットの用量を 2 倍に増量すると、定常状態におけるエリグルスタットの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値はそれぞれ約 3.9 倍及び約 3.8 倍増加した。この知見は限られたデータセットに基づくものであるが、小児患者のエリグルスタットの曝露量の用量依存的な増加の程度は、同じく用量を 2 倍に増量した場合の成人集団（約 2.5～2.6 倍）（表 5）と比較して大きいと考えられた。

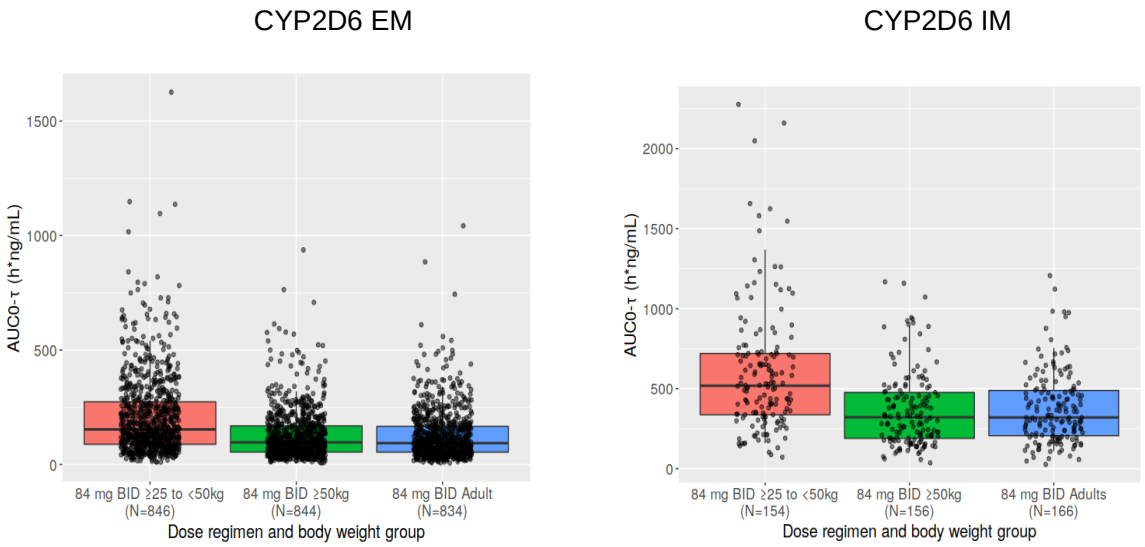
3.2 薬物動態の変動要因

3.2.1 体重

小児では成長及び発達過程における体重変化がより急速であり、薬物の分布容積及び代謝に影響する可能性があることから、体重は小児集団における PK の決定に重要な役割を果たす。したがって、小児集団に対する推奨用法・用量を裏付けるため、母集団 PK モデル（POH0969）では、エリグルスタットの分布容積及びクリアランスのパラメータに体重のアロメトリックスケーリング法を適用した。

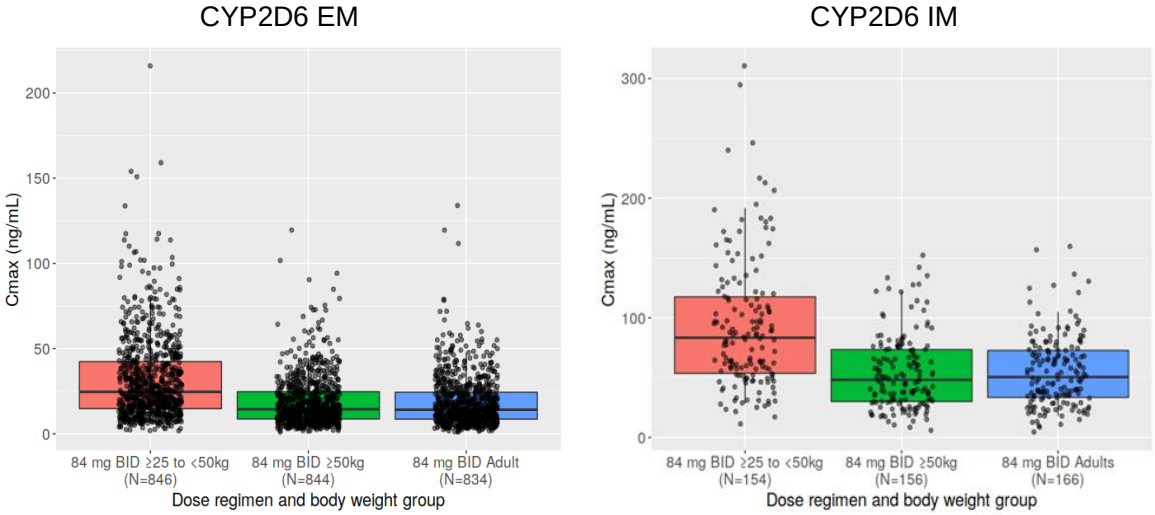
体重に基づく変更後の用法・用量で投与された CYP2D6 EM の小児集団におけるエリグルスタットの曝露量（実測値）は、PBPK により予測した目標曝露量の範囲内であった（図 2）。また、母集団 PK シミュレーションでも、CYP2D6 EM 及び IM の小児集団（体重 25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）の曝露量は、海外における成人での承認用法・用量の 84 mg BID で成人に投与したときの曝露量とおおむね一致していた（図 13 及び図 14）。

図 13 - Boxplot of PopPK simulated $AUC_{0-\tau}$ in pediatric CYP2D6 EM/IM population at the recommended dose regimen by body weight groups and adult CYP2D6 EM/IM population at the approved dose of 84 mg BID



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; IM = intermediate metabolizer; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Appendix 8]

図 14 - Boxplot of PopPK simulated C_{max} in pediatric CYP2D6 EM/IM population at the recommended dose regimen by body weight groups and adult CYP2D6 EM/IM population at the approved dose of 84 mg BID



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; IM = intermediate metabolizer; BID = twice daily.
Source: Module 5.3.3.5 POH0969 [Appendix 8]

CYP2D6 PM の小児患者において、小児の体重区分による各部分集団において、シミュレーションした個々の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の大部分は、母集団 PK 解析で海外における成人での承認用法・用量である 84 mg QD で成人に投与したときのシミュレーションによる PK パラメータの範囲内であり（図 12）、体重 50 kg 以上の小児患者における 84 mg QD での曝露量の平均値又は中央値は、海外における成人での承認用法・用量の 84 mg QD で成人に投与したときの曝露量と一致した。体重が軽い小児の部分集団では、成人集団と比較して曝露量の平均値又は中央値が低い傾向が認められ、25 kg 以上 50 kg 未満の部分集団では約 18%、15 kg 以上 25 kg 未満の部分集団では約 35%低かった（表 14）。しかしながら、小児と成人で全体的な曝露量の範囲が大きく重複していることから、これらの差は重要ではないと考えられる。

全体として、これらのデータから、小児患者に対するエリグルスタットの体重に基づく段階的な推奨用法・用量の適切性が確認された。

3.2.2 年齢

母集団 PK 解析に基づき、体重を考慮した場合、年齢はエリグルスタットの PK に影響を及ぼす有意な共変量と特定されなかった。

EFC13738 試験で観察された 2 歳以上 12 歳未満の年齢区分のエリグルスタットの PK パラメータは、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分と比較しておおむね高値であった。小児集団では年齢と体重に高い相関があることから、年齢区分による曝露量の差は、ある程度体重の差の影響を受けていると考えられた。小児患者に対しては体重に基づく投与レジメンが推奨されるため、更に年齢に基づいて用量を調整することは推奨されない。

3.2.3 性別

母集団 PK 解析に基づき、性別はエリグルスタットの PK に影響を及ぼす有意な共変量と特定されなかった。

EFC13738 試験で、CYP2D6 EM の被験者にエリグルスタットを 84 mg BID で反復投与したときの定常状態において、女児（21 名、53.8%）と男児（18 名、46.2%）の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値（実測値）を比較した場合、その差はそれぞれ約 16%及び約 5%であった（表 15）。したがって、成人集団での所見と同様に、小児集団におけるエリグルスタットの曝露量に対する性別の影響は僅かであった。小児患者における性別による用量調整は推奨されない。

表 15 - Observed mean ± SD plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants with body weight ≥25 kg at steady state (Week 52) at 84 mg BID by gender

Gender	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)
Male	18	34.7 ± 32.1	197 ± 193
Female	21	41.1 ± 41.6	207 ± 222

Abbreviations: CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval; SD = standard deviation; BID = twice daily; PK = pharmacokinetics.
Note: Descriptive statistics of PK parameters were calculated based on the data available at Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details and Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data

3.2.4 人種

母集団 PK 解析に基づき、人種はエリグルスタットの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。

しかしながら、EFC13738 試験の小児集団は主に白人（87.7%）であった。3 名（5.3%）の人種は「not reported」であった。したがって、小児患者の PK に対する人種の影響を評価するにはデータが不十分であった。

3.2.5 CYP2D6 表現型

CYP2D6 表現型は母集団 PK 解析で特定された内因性変動の主な原因であり、エリグルスタットの曝露量に有意な影響を及ぼした。したがって、成人と同様に、小児患者には CYP2D6 表現型に応じた用量を投与する必要がある。

3.2.6 腎機能障害又は肝機能障害

EFC13738 試験に組み入れられた小児被験者のうち、ベースライン時に腎機能が正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）であった被験者は 50 名（88%）、軽度の腎機能障害（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する被験者は 7 名（12%）であった。体表面積で補正したクレアチニンクリアランスは、全ての小児被験者で 68 mL/min/1.73 m^2 超であった。

肝機能検査値（アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼ又は総ビリルビン）に基づいて肝機能障害が特定された被験者はいなかった。

本治験に組み入れられた小児被験者の腎機能及び肝機能はおおむね正常範囲内であったことから、小児集団において肝機能障害又は腎機能障害がエリグルスタットの PK に及ぼす影響を評価することはできなかった。

3.2.7 病型（GD1 と GD3 の比較）

EFC13738 試験における GD3 患者のエリグルスタットの PK データは限られている（8 名、CYP2D6 EM : 7 名、IM : 1 名）。CYP2D6 EM の小児 GD3 患者におけるエリグルスタットの PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）は、CYP2D6 EM の小児 GD1 患者と同程度であった（表 21）。ただし、被験者数が少ないこと、被験者間変動が大きいこと、用量や体重の違い等の交絡因子があることから、データの解釈には注意が必要である。

3.2.8 外因性要因

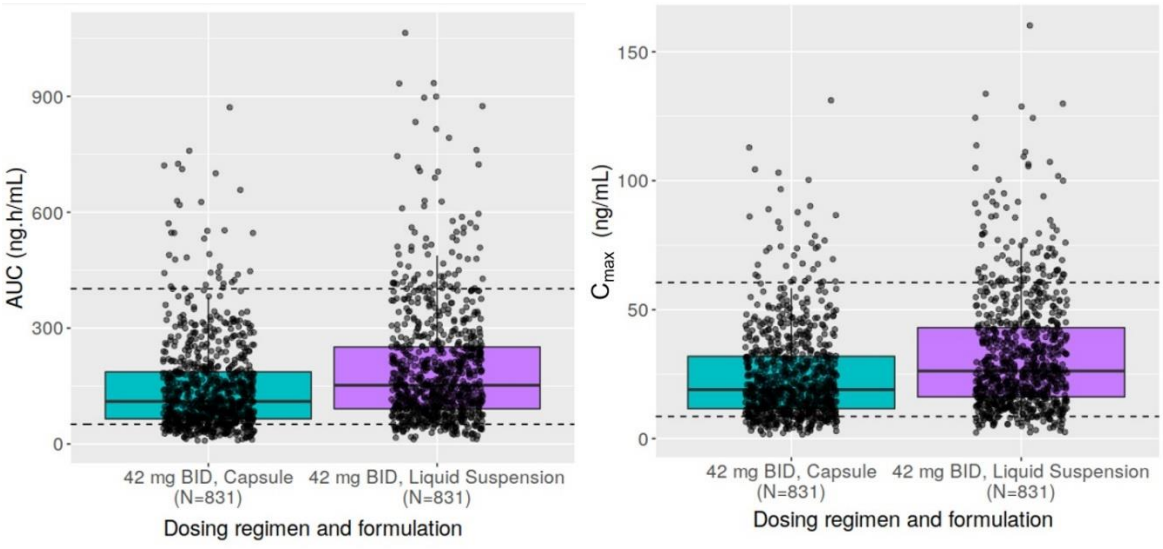
3.2.8.1 単剤投与又は併用投与

EFC13738 試験におけるコホート 2 のエリグルスタットの PK データは限られている（6 名）。コホート 2 に組み入れられた CYP2D6 EM の患者におけるエリグルスタットの曝露量の平均値は、コホート 1 に組み入れられた EM の患者と同程度であった（表 20）。ただし、被験者数が限られていることから、データの解釈には注意が必要である。

3.2.8.2 剤型

EFC13738 試験では、カプセル剤に加えて、カプセル剤を嚥下できない小児患者には経口懸濁液の使用も可能とした。CYP2D6 EM 及び IM の小児集団を対象とした母集団 PK 解析（POH0969）では、製剤の種類（カプセル剤又は経口懸濁液）がバイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な共変量として特定された。曝露量の差を評価するために実施したシミュレーションでは、体重 25 kg 未満の小児患者にエリグルスタットを 21 mg BID 又は 42 mg BID で投与したときの PK パラメータ（すなわち、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}）の経口懸濁液／カプセル剤比は、CYP2D6 EM 及び IM の小児集団でそれぞれ 1.33 及び 1.10 倍であった（表 25）。

図 15 - Comparison of PopPK simulated C_{max} and AUC_{0-T} between capsules and oral suspension at 42 mg BID in pediatric CYP2D6 EM population



Abbreviations: PopPK = population pharmacokinetics; AUC_{0-T} = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = Maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.
Note: The dash lines represent the target adult exposure (5^{th} and 95^{th} percentile of the PBPK-modelling predicted parameters) defined in study EFC13738.
Source Module 5.3.3.5 POH0969 [Appendix 8]

CYP2D6 EM の小児集団において、カプセル剤と経口懸濁液でエリグルスタットの曝露量に約 33%の差が認められた理由の 1 つとして、頬側粘膜及び舌下粘膜からの吸収が考えられる（Module 2.7.1 [2.3 項]）。しかし、EFC13738 試験で経口懸濁液を投与した小児患者は少数（6 名）であったことから、他の要因もこれらの差に寄与している可能性がある。更に重要な点は、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、成人集団で認められた全体的な曝露量の範囲内であると考えられることである。

CYP2D6 IM の小児集団では、予測された曝露量の経口懸濁液／カプセル剤比は 1.10 倍であり、僅かな差であることが示された。CYP2D6 PM でも、経口懸濁液とカプセル剤の間のエリグルスタット曝露量の差はごく僅かであると考えられる。CYP2D6 PM では初回通過代謝がはるかに小さいため、経口粘膜経路からの吸収によるバイオアベイラビリティの増加は、消化管からの吸収によるバイオアベイラビリティと比較すると無視できると考えられる。

全体として、経口懸濁液とカプセル剤の間のエリグルスタット曝露量の僅かな差は重要ではないと考えられる。

3.3 薬力学

EFC13738 試験の PD 解析は Module 2.7.3 [3.2 項]に要約した。

3.4 薬物動態／薬力学の関係

3.4.1 EFC13738 試験の PK/PD 解析

EFC13738 試験の PK/PD 解析については 2.8.1 項に記載した。

全体として、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、検討したエリグルスタットの曝露量の範囲において、4 つの主な有効性評価項目と PK パラメータ（すなわち、$C_{ave_0\text{-}52week}$）との間に明らかな又は臨床的に意味のある PK/PD 傾向は認められなかった。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された小児被験者については、被験者数が少なかったため（6 名）、PK/PD 関係を明らかにするためのデータが不十分であった。

3.4.2 PK シミュレーション及び PK/PD 解析と用法・用量設定の概要

海外でのエリグルスタットの承認用法・用量は、成人 GD1 患者の CYP2D6 PM では 84 mg QD、EM 及び IM では 84 mg BID である。小児患者に適切な用法・用量を選択する際には、成人患者の承認用法・用量における曝露量と同様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プロファイルが達成されると仮定し、小児患者の曝露量が成人患者と一致するよう主な要因として体重及び CYP2D6 表現型を含む様々な基準を考慮した。したがって、小児に対するエリグルスタットの推奨用法・用量（案）は、小児を対象とした臨床試験である EFC13738 試験で得られた PK、PK/PD、安全性及び有効性データに基づいて設定した。このことは、特に EFC13738 試験で得られた PK データがない又は限られていた小児部分集団（CYP2D6 PM 及び IM）において、母集団 PK 及び PBPK を含むモデリング&シミュレーションによって更に裏付けられた。GD1 の小児患者に対する CYP2D6 表現型及び体重区分別の推奨用法・用量を表 3 に示す。CYP2D6 PM の小児患者に対する推奨用法・用量（案）は、海外における成人での承認用法・用量である 84 mg QD で成人に投与したとき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 モデリング&シミュレーションに基づくと、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（2.7.2 項及び 2.7.3 項）。

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（実測値）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、おおむね治験実施計画書で事前に規定した目標曝露量（成人の PBPK 予測曝露量の 5～95 パーセンタイル）の範囲内であった。さらに、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は、母集団 PK 解析（POH0969）及び PBPK 解析（PBM0142）の両方のシミュレーションによる成人での曝露量と同程度であった。CYP2D6 PM 及び IM の小児患者から得られた PK データは限られていたため、推奨用量は主に、3.1.3.2 項及び 3.1.3.3 項に記載したものと同じ曝露量マッチングアプローチに基づく母集団 PK 及び PBPK モデルを用いたシミュレーションにより妥当性が示された。

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で、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（g/dL）の 3 つの主な評価項目は、検討した曝露量範囲において曝露量依存性は認められないかごく僅かであり、有効性反応がプラトーに達したことが示された。血小板数の変化率では線形の PK/PD 関係が認められた。しかし、被験者の 96%超で Week 52 に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、この血小板数の変化率に対する曝露量依存性が臨床的に意味のある可能性は低い。全体として、小児被験者におけるエリグルスタットの曝露量範囲全体で、4 つの主な有効性評価項目の PK/PD 傾向に意味のある曝露量依存性は認められなかった。

小児を対象とした EFC13738 試験では、小児被験者での目標曝露量に到達するために、個々の被験者及び年齢区分で用量調整が可能であった。CYP2D6 EM の小児被験者では、15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上 50 kg 未満の体重区分に変更後の用法・用量（表 7）を適用した。被験者の大部分は、52 週間の PAP 期及び LTP 期中、血液学的及び臓器容積の評価項目を事前に規定した治療目標の範囲内で維持した（詳細は Module 2.7.3 [3.2.2.1 項]参照）。したがって、変更後の用法・用量は、CYP2D6 EM の小児患者で望ましい治療効果を達成するための推奨用法・用量として妥当性が示された。

CYP2D6 IM 及び PM の小児患者については、利用可能な臨床 PK データ及び有効性データが限られている。しかしながら、CYP2D6 IM 及び PM の小児患者の PK/PD 関係は、CYP2D6 EM の小児患者で認められたものと同じであると仮定した。そして、CYP2D6 IM 及び PM の患者に同じ PK マッチングアプローチを適用し、母集団 PK 及び PBPK シミュレーションに基づく推奨用法・用量を決定した。なお、CYP2D6 IM 及び PM の小児被験者の推奨用法・用量での曝露量は、CYP2D6 EM の小児被験者と比較して高いと予測されたが、IM 及び PM 被験者の目標曝露量（すなわち、海外における成人での承認用法・用量で成人に投与したときの曝露量）の範囲内であった。

EFC13738 試験で認められたエリグルスタットの曝露量の範囲では、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いずれにおいても忍容性はおおむね良好であった。ほとんどの有害事象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許容可能であり、成人 GD1 患者で確立された忍容性と一致していた（Module 2.7.4 [9 項]）。

これらの結果から、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 CYP2D6 の 3 つの表現型（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 未満の小児患者における PK データは得られていない。6 歳未満の小児患者（3 名）及び GD3 の小児患者（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、臨床的に意義のある結論を導くことはできない。したがって、6 歳未満若しくは体重 15 kg 未満の GD1 患者、又は GD3 患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

4　特別な試験

口腔粘膜からの吸収に関する情報及び詳細については、Module 2.7.1 [2.3.1 項]及び[2.3.2 項]を参照のこと。

5　免疫アッセイ法

該当なし。

6　全体的な結論

EFC13738 試験において、CYP2D6 EM の小児患者では、治験実施計画書で事前に規定したとおりに用法・用量を変更することにより、エリグルスタットの定常状態における目標曝露量に到達した（PK パラメータの幾何平均値の 90% CI が、成人における PBPK 予測曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内）。また、体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上の CYP2D6 EM の小児患者におけるエリグルスタットの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）は、海外における成人での承認用法・用量である 84 mg BID で成人に投与したときと同程度であった。

EFC13738 試験で得られた CYP2D6 PM 及び IM の小児患者のデータは限られている（各 1 名）。CYP2D6 IM の小児患者にエリグルスタットを 84 mg BID で反復投与したときの C_{max} の実測値は成人被験者で観察された最大値を僅かに上回ったが、$AUC_{0-\tau}$ の実測値は成人被験者で観察された範囲内であった。CYP2D6 PM の小児患者に 42 mg QD で反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の実測値はいずれも健康成人被験者の実測値の平均値と同程度であった。

エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2、6 名）及び GD3（8 名、CYP2D6 EM：7 名、IM：1 名）のデータは限定的である。コホート 2 に組み入れられた CYP2D6 EM の患者又は GD3 患者の大部分で、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。

小児患者では、成人集団での所見と同様に、エリグルスタットは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1～3 時間であった。エリグルスタットは膜透過性及び溶解性が高く、Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス I の薬物であることから、消化管でほぼ完全に吸収されると考えられ、これは成人と同様である。経口懸濁液では、頬側粘膜及び舌下粘膜からの吸収により全身曝露量が増加する可能性があるものの、経口懸濁液とカプセル剤の間で生じる可能性のあるエリグルスタット曝露量の差は、小児集団で認められた全体的な変動の範囲内である。また、小児患者におけるエリグルスタットの曝露量は、成人集団で認められた全体的な曝露量の範囲内であった。

分布容積及びクリアランスに対してべき指数（固定値）を用いたアロメトリックスケーリング法を組み込み、2 つの母集団 PK モデル（CYP2D6 EM/IM モデル及び PM モデル）を構築した。いずれのモデルも、対応する CYP2D6 の成人集団及び小児集団におけるエリグルスタットの PK を適切に記述した。次に、これらのモデルを用いて特定の部分集団におけるエリグルスタットの PK をシミュレーションし、成人と同程度の曝露量が得られる小児患者に対するエリグルスタットの推奨用法・用量の妥当性を示した。

エリグルスタットの PBPK モデルは、成人対象の初回申請時に提示した構築済みの PBPK モデルから最適化され、EFC13738 試験で得られた小児 PK データの実測値を用いて適格性が確認された。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、海外における成人での承認用法・用量で成人に投与したときの曝露量のシミュレーション値と同程度であった。CYP2D6 EM 及び IM の小児患者では定常状態到達時間の中央値は約 5.5 日であり、蓄積係数は約 2 倍であった。CYP2D6 PM の小児患者では、定常状態の蓄積係数は約 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る。したがって、推奨用法・用量ではこれらの因子を考慮し、海外における成人での承認用法・用量で成人に投与したときの曝露量と一致させることを目標とした。

PK/PD 解析の結果、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（g/dL）に対する意味のある曝露量依存性は認められず、有効性反応がプラトーに達したことが示された。血小板数の変化率（× 10^9/L）については線形の PK/PD 関係が認められた。しかしながら、被験者の 96%超で Week 52 に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、血小板数の変化率に対する曝露量依存性は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

小児患者に対するエリグルスタットの推奨用法・用量（案）（表 3）は、EFC13738 試験で得られた PK、PK/PD、安全性及び有効性データに基づいており、母集団 PK 及び PBPK を含むモデリング&シミュレーションによって更に裏付けられている。

結論として、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 CYP2D6 の 3 つの表現型（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。利用可能な臨床データが限られているため、6 歳未満若しくは体重 15 kg 未満の GD1 患者、又は GD3 患者に対する用法・用量の推奨は困難である。

7　参考文献

1. 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 付録

8.1 事前に規定した用量調整レジメン（EFC13738 試験）

表 16 - 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 [Table 4].

表 17 - 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 [Table 5].

8.2 部分集団での PK 解析の要約（EFC13738 試験）

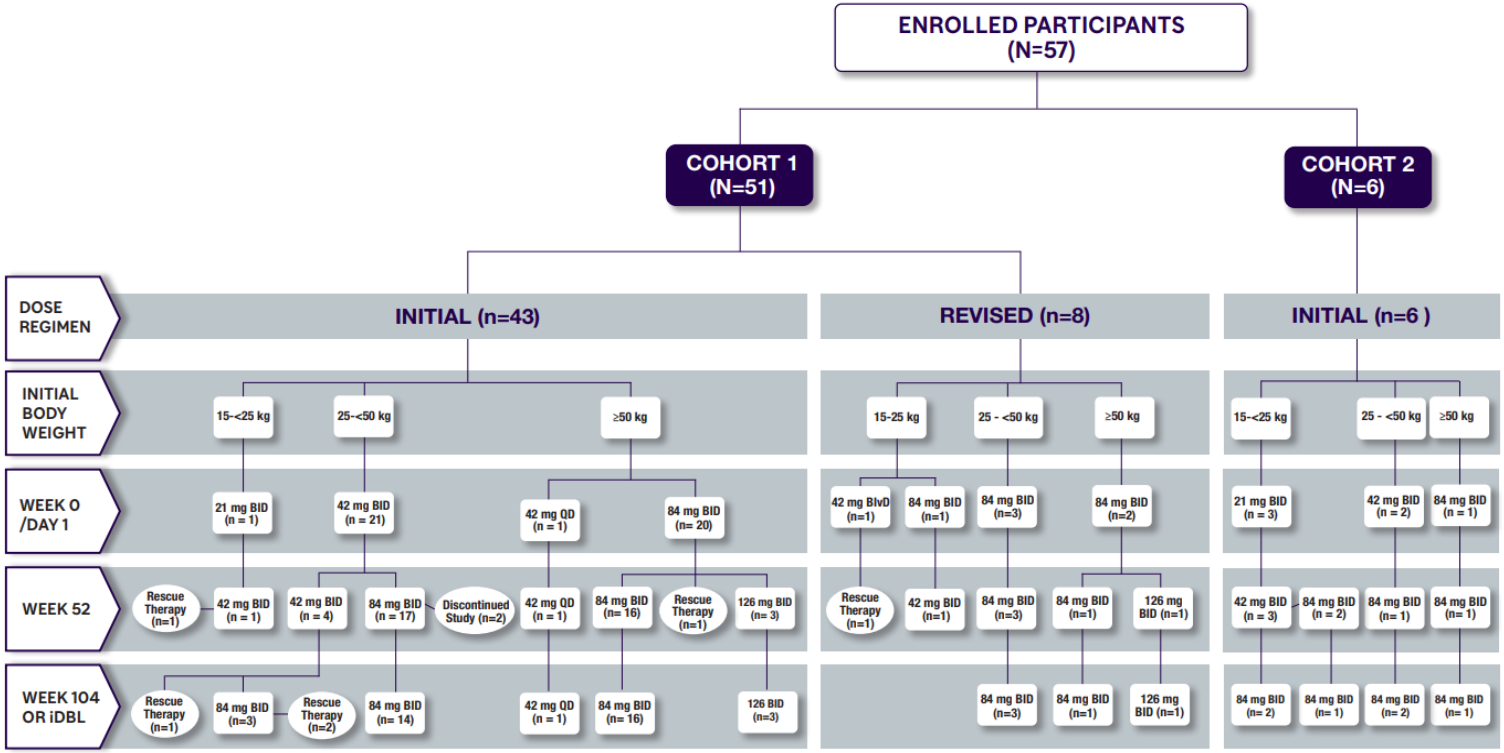
表 18 - Descriptive statistics for eliglustat PK parameters for the first 10 EM participants in the 12 to <18 years age group and 2 to <12 years age group (15 to <50 kg) at Week 2

Parameter/Statistics	**12 to <18 years**	**2 to <12 years[a]**
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)		
Number	10	10
Mean (SD)	122 (128)	80.3 (72.1)
Geometric mean (CV%)	86.8 (104%)	55.5 (112%)
90% CI of geometric mean	(52.9, 142)	(32.6; 94.5)
C_{max} (ng/mL)		
Number	10	10
Mean (SD)	23.8 (29.9)	17.3 (16.3)
Geometric mean (CV%)	15.5 (118%)	11.7 (112%)
90% CI of geometric mean	(9.02, 26.7)	(6.90; 20.0)

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; SD = Standard deviation; CV = coefficient of variation; CI = confidence interval; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics.
Note: The subgroup PK analyses were performed for the two age groups 12 to <18 years and 2 to <12 years (the age of all 10 EM participants from the 2 to <12 years age group was ≥6 years) in May 2019 and May 2021, respectively. Target exposure is the 5^{th}-95^{th} percentile of the adult PBPK modelling predicted exposure [C_{max} (ng/mL): (8.61,60.5); $AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL): (51.1, 402)].
a All participants included in the subgroup PK analysis in 2 to <12 years old are 6 to <12 years with their baseline body weight greater than 15 kg.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 8.4 [Table 44]

8.3　エリグルスタットの曝露状況（EFC13738 試験）

図 16 - Participant dose assignment and adjustment at each study period by dose regimen and weight



Abbreviations; BID = twice daily; QD = once daily.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 4.6.1 [Figure 3]

8.4 その他の PK パラメータ（実測値）（EFC13738 試験）

表 19 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants by dose, body weight, and visit in all dose regimens

Dose (mg)	Weight Group[a]	Visit (Week)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	AUC $_{0-\tau}$[c] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
42 mg	15 - <25 kg	WEEK 2*	5	32.6 ± 18.6 (26.5) [12.0;58.2]	2.00 (1.00;3.90)	150 ± 90.1 (119) [52.9;267]	5.16 ± 5.45 (3.06) [0.982;9.53]
		WEEK 52	3	42.2 ± 30.5 (29.6)	1.00 (1.00;2.00)	145 ± 94.5 (114)	3.25 ± 3.39 (2.18)
	25 - <50 kg	WEEK 2*	10	16.4 ± 9.67 (14.8) [11.5;19.1]	2.03 (1.00;3.02)	82.7 ± 34.7 (76.9) [61.0;96.8]	2.74 ± 1.52 (2.27) [1.50;3.43]
		WEEK 52	4[d]	9.39 ± 4.58 (8.17)	2.50 (1.97;3.00)	46.3 ± 22.8 (40.0)	1.59 ± 1.14 (2.07)
84 mg Subgroup	≥25 kg[e]	WEEK 2*	36	32.6 ± 29.2 (22.9) [18.1;28.9]	2.00 (0.92;8.00)	175 ± 165 (123) [98.0;155]	5.92 ± 6.44 (3.71) [2.84;4.85]
		WEEK 52	39[f]	38.1 ± 37.1 (24.7) [18.9;32.1]	2.00 (1.00;4.00)	202 ± 206 (129) [98.8;167]	6.97 ± 7.25 (4.27) [3.22;5.66]
	25 - <50 kg	WEEK 2*	15	45.9 ± 32.4 (32.7) [21.3;50.4]	2.95 (0.92;8.00)	262 ± 203 (184) [119;284]	9.58 ± 8.4 (5.69) [3.31;9.76]
		WEEK 52	17	58.3 ± 47.2 (36.5) [22.5;59.2]	2.00 (1.00;4.00)	307 ± 263 (187) [115;306]	10.3 ± 9.40 (6.06) [3.61;10.2]
	≥50 kg	WEEK 2*	21	23.1 ± 23.0 (17.7) [13.8;22.6]	2.00 (0.93;3.97)	113 ± 94.1 (92.9) [74.9;115]	3.30 ± 2.45 (2.73) [2.18;3.43]
		WEEK 52	22[f]	22.5 ± 14.5 (18.2) [14.0;23.6]	2.00 (1.00;4.00)	122 ± 92.7 (96.1) [74.1;125]	4.37 ± 3.40 (3.26) [2.41;4.40]
126 mg	≥50 kg	WEEK 2*	4	11.4 ± 4.61 (10.6)	1.50 (1.00;4.00)	60.6 ± 36.5 (53.1)	3.19 ± 3.75 (1.95)
		WEEK 52	4	19.7 ± 15.0 (15.4)	1.50 (1.00;3.00)	107 ± 85.1 (81.9)	2.50 ± 1.71 (2.01)
All doses	Total	WEEK 2*	55	28.1 ± 25.6 (20.3) [17.0;24.2]	2.00 (0.92;8.00)	147 ± 143 (106) [89.0;126]	5.07 ± 5.66 (3.18) [2.57;3.94]

WEEK 52	50[f]	34.6 ± 34.7 (22.0) [17.4;27.8]	2.00 (1.00;4.00)	179 ± 190 (112) [88.9;142]	5.96 ± 6.73 (3.69) [2.88;4.71]

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{trough} = trough plasma concentration; SD = standard deviation; CI = confidence interval; BW = body weight; BID = twice daily.

Note: The values of 90% CIs of the parameters were only calculated if N of the group is equal or greater than 5 (N ≥5). The definition of Week 2* is available in Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 5.3].

a PK data from participants in both age groups (2 to <12 years and 12 to <18 years) are pooled for statistical summary.

b Median (Min : Max).

c Dose interval (τ) = 12 h.

d Four participants with BW of 25 to <50 kg received initial dose regimen at 42 mg BID and had no dose adjustment because participants completed Week 52 visit before the decision of applying the revised dosing regimens.

e PK data from participants in the BW groups of 25 - <50 kg and ≥50 kg with 84 mg BID dose were pooled for the calculation of descriptive statistics.

f Two participants increased their doses from 42 to 84 mg at Week 52. Thus, PK exposure measured in these two participants at Week 52 didn't reach the steady state.

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 8.4 [Table 45]

表 20 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by cohort (Cohort 1 and Cohort 2) and visit

Cohort Group	Visit (Week)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$[b] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
Cohort 1	WEEK 2*	49	28.1 ±26.2 (20.3) [16.9 ; 24.4]	2.00 (0.92 ; 8.00)	148 ±145 (108) [90.3 ; 129]	5.10 ±5.73 (3.27) [2.62 ; 4.06]
	WEEK 52	44	34.9 ±36.0 (22.1) [17.3 ; 28.3]	2.00 (1.00 ; 4.00)	185 ±199 (116) [90.6 ; 148]	6.16 ±7.07 (3.85) [2.99 ; 4.95]
Cohort 2	WEEK 2*	6	28.1 ±22.9 (19.5) [8.64 ; 44.2]	2.00 (1.00 ; 3.90)	146 ±137 (92.5) [37.4 ; 229]	4.85 ±5.51 (2.57) [0.890 ; 7.44]
	WEEK 52	6	32.0 ±25.3 (20.8) [7.89 ; 54.8]	1.97 (1.00 ; 2.00)	135 ±115 (88.7) [34.9 ; 225]	4.47 ±3.29 (2.70) [0.891 ; 8.19]

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{trough} = trough plasma concentration; SD = standard deviation; CI = confidence interval.

Note: The definition of Week 2* is available in Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3

a Median (Min : Max)

b Dose interval (τ) = 12 h

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 40]

表 21 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by disease type (GD1 vs GD3) and visit

Disease Type	Week	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$[b] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
GD 1	WEEK 2*	48	26.8 ±25.9 (19.3) [16.1 ; 23.2]	2.00 (0.93 ; 8.00)	143 ±147 (102) [85.2 ; 123]	4.73 ±5.59 (3.00) [2.40 ; 3.74]
	WEEK 52	46	35.0 ±35.5 (22.3) [17.5 ; 28.4]	2.00 (1.00 ; 4.00)	180 ±196 (113) [89.1 ; 144]	5.89 ±6.88 (3.69) [2.89 ; 4.71]
GD 3	WEEK 2*	7	37.2 ±23.5 (28.0) [14.2 ; 55.4]	2.00 (0.92 ; 3.00)	179 ±116 (135) [68.5 ; 267]	7.42 ± 6.00 (4.78) [2.02 ; 11.3]
	WEEK 52	4	29.7 ±27.1 (18.9)	1.99 (1.00 ; 4.00)	162 ±133 (102)	6.67 ±5.32 (3.64)

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{trough} = trough plasma concentration; SD = standard deviation; CI = confidence interval; GD1 = Gaucher disease type 1; GD3 = Gaucher disease type 3.
Note: The values of 90% CIs of the parameters were only reported if N of the group is equal or greater than 5 (n ≥5). The definition of Week 2* is available in Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3
a Median (Min : Max)
b Dose interval (τ) = 12 h
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 41]

表 22 - Mean +/- SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma PK parameters of eliglustat in CYP2D6 EM participants at steady state by age group and visit

Age group	Week	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$[b] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
2-<12 Years	WEEK 2	20	41.3 ±29.3 (30.6) [22.0 ; 42.6]	2.03 (1.00 ; 8.00)	229 ±187 (164) [118; 230]	8.46 ±7.60 (5.49) [3.72 ; 8.10]
	WEEK 52	18	59.4 ±44.8 (41.8) [28.4 ; 61.4]	1.99 (1.00 ; 4.00)	296 ± 252 (202) [137 ; 297]	9.52 ±9.28 (5.81) [3.75 ; 9.00]
12-<18 Years	WEEK 2	35	20.6 ±20.1 (16.0) [13.3 ; 19.2]	2.00 (0.92 ; 4.00)	101 ± 80.8 (82.6) [69.5 ; 98.2]	3.14 ±2.82 (2.33) [1.87 ; 2.90]
	WEEK 52	32	20.6 ±15.7 (15.3) [12.0 ; 19.6]	2.00 (1.00 ; 4.00)	113 ± 99.6 (80.5) [62.4 ; 104]	3.95 ±3.58 (2.83) [2.14 ; 3.74]

Age group	Week	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$[b] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; C_{max} = maximum observed concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{trough} = trough plasma concentration; SD = standard deviation.
Note: The definition of Week 2* is available in Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3
a Median (Min : Max).
b Dose interval (τ) = 12 h.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 42]

表 23 - Comparison of descriptive statistics (mean ± SD [geometric mean]) of plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat between initial dose and revised dose regimen for participants who required dose adjustment due to PK reasons

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$[a] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
Initial Dose 21	3	5.75 ± 3.20 (5.20)	26.7 ± 15.9 (23.8)	0.753 ± 0.479 (0.664)
Revised Dose 42	3	31.2 ± 24.2 (22.7)	146 ± 97.9 (111)	3.70 ± 3.16 (2.75)
Ratio of the Mean Parameters (Revised vs. Initial Dose)		5.4	5.5	4.9
Initial Dose 21	1	9.60	53.8	2.72
Revised Dose 84	1	59.2	376	14.8
Ratio of the Mean Parameters (Revised vs. Initial Dose)		6.2	7.0	5.4
Initial Dose 42	12	11.3 ± 13.6 (6.88) [4.10 ; 11.5]	63.4 ± 65.9 (40.9) [24.7 ; 67.6]	3.07 ± 3.50 (1.64) [0.873 ; 3.06]
Revised Dose 84	12	43.8 ± 35.6 (29.5) [17.6 ; 49.5]	244 ± 222 (162) [96.4 ; 271]	8.46 ± 8.77 (4.78) [2.58 ; 8.88]
Ratio of the Mean Parameters (Revised vs. Initial Dose)		3.9	3.8	2.8
Initial Dose 84	4	3.65 ± 2.34 (3.02)	24.7 ± 17.4 (19.8)	0.925 ± 0.613 (0.764)
Revised Dose 126	4	11.4 ± 4.61 (10.6)	60.6 ± 36.5 (53.1)	3.19 ± 3.75 (1.95)

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$[a] (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
Ratio of the Mean Parameters (Revised vs. Initial Dose)		3.1	2.5	3.4

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; C_{max} = maximum observed concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{trough} = trough plasma concentration; SD = standard deviation; CI = confidence interval.
Note: PK parameters at Week 2 after repeated initial or revised dosed were listed in this table. This summary only includes the participants who require participant dose adjustment (or dose increase) due to PK reasons. The values of 90% CIs of the parameters were only reported if N of the group is equal or greater than 5 (n ≥5).
a Dose interval (τ) = 12 h.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 43]

8.5 母集団 PK 解析の追加情報

表 24 - Summary of available study data used in POH0969 study

Phase	Study	Dose of eliglustat	N (PM)	Comments (X = included)
Phase 1 : Healthy participants	GZGD00204	Multiple ascending dose : 50, 200, 350 mg QD	24 (0)	x
	GZGD01707	Trough QT/QTc: Single 200 and 800 mg	47 (2)	x
	GZGD01807	INT ketoconazole (CYP3A, P-gp inhibitor) 100 mg BID	36 (0)	x excluding DDI data
	GZGD01907	INT Antiacid, pantoprazole 100 mg	24 (0)	x
	GZGD02007	INT paroxetine (CYP2D6 inhibitor) 100 mg single then BID	36 (0)	x excluding DDI data
	GZGD02107	IV + oral	10 (0)	x
	GZGD02407	INT rifampicin 150 mg (or 100mg for PM) single then BID	25 (6)	x excluding DDI data
	GZGD02707	INT ortho novum Multi 100 mg	29 (3)	x
	GZGD03610	INT digoxin 150 mg (or 100mg for PM) BID	28 (4)	x

Phase	Study	Dose of eliglustat	N (PM)	Comments (X = included)
	GZGD04112	INT metoprolol (CYP2D6 substrate) 150 mg BID	14 (0)	x
	PKM14281	Single + 25, 50 and 100 mg BID	18 (7)	x
Phase 2: GD1	GZGD00304[a]	Phase 2 study in treatment-naïve participants 50 or 100 mg BID	26 (1)	x
Phase 3: GD1 or GD3[b] efficacy/ safety study	GZGD2607 (ENCORE[a])	Patients switching from ERT 50, 100 or 150 mg BID Intra-patient dose adj	99 (6)	x
	GZGD02507 (ENGAGE[a])	Treatment-naïve participants 50, 100 or 150 mg BID Intra-patient dose adj	20 (0)	x
	GZGD03109 (EDGE[a])	Patients who were treatment-naïve, off prior treatment, or receiving ERT: 50, 100 or 150 mg BID Intra-patient dose adj	170 (7)	x
	EFC13738	Pediatric participants : 21, 42, and 84 mg BID	57 (1)	x

Abbreviations: PM = poor metabolizers; DDI = drug drug interaction; BID = twice daily; GD1 = Gaucher disease type 1; GD3 = Gaucher disease type 3; QD = once daily; QT = QT interval; QTc = corrected QT interval; INT = Interacting drug; CYP = cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein; IV = intravenous; DDI = drug-drug interactions; adj = adjusted; ERT = enzyme replacement therapy.

a Previously submitted in the application for adults.

b GD3 participants were enrolled in Study EFC13738 only.

Source: Module 5.3.3.5 POH0969 Section 5.2.1 [Table 2]

表 25 - Comparison of simulated PK Parameters (± SD) between capsules and suspension based on final PopPK analysis (POH0969)

Dose (Weight group)	CYP2D6 Phenotype	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-T} (h·ng/mL)[b]		
		Capsule	Suspension	Ratio[a]	Capsule	Suspension	Ratio[a]
42 mg BID (15 to <25 kg)	EM	24.3 ± 17.9	32.5 ± 22.6	1.33	147 ± 120	196 ± 152	1.33
	IM	66.5 ± 37.2	73.1 ± 39.0	1.10	393 ± 247	432 ± 260	1.10

Abbreviations: PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; SD = standard deviation; BID = twice daily; C_{max} = maximum observable concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration versus time curve over the dose interval; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer.

a Ratio = suspension/capsules

b Dose interval (τ) = 12 h

Source: Module 5.3.3.5 POH0969 Section 7 [Table 44]

8.6 PBPK シミュレーション

表 26 - Observed and predicted mean ± SD (geometric mean) eliglustat PK parameters at steady state in pediatric CYP2D6 EM participants

Dose regimen	Weight Group	C_{max} (ng/mL)			$AUC_{0-\tau}$ (h.ng/mL) [a]		
		Observed[b]	Predicted	Prediction FE[c]	Observed[b]	Predicted	Prediction FE[c]
42 mg BID	15 to <25 kg	32.6 ± 18.6 (26.5) n = 5	47.3 ± 33.1 (38.3) n = 269	1.45	150 ± 90.1 (119) n = 5	234 ± 203 (175) n = 269	1.47
84 mg BID	≥25 kg	32.6 ± 29.2 (22.9) n = 36	36.0 ± 30.7 (26.9) n = 234	1.17	175 ± 165 (123) n = 36	194 ± 184 (141) n = 234	1.15
84 mg BID (subgroup)	25 to <50 kg	45.9 ± 32.4 (32.7) n = 15	47.0 ± 34.1 (37.2) n = 144	1.14	262 ± 203 (184) n = 15	250 ± 211 (187) n = 144	1.02
	≥50 kg	23.1 ± 23.0 (17.7) n = 21	18.4 ± 9.68 (16.1) n = 90	1.10	113 ± 94.1 (92.9) n = 21	105 ± 63.1 (89.6) n = 90	1.04

Abbreviations: FE: fold error; PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; SD = standard deviation; BID = twice daily; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics.

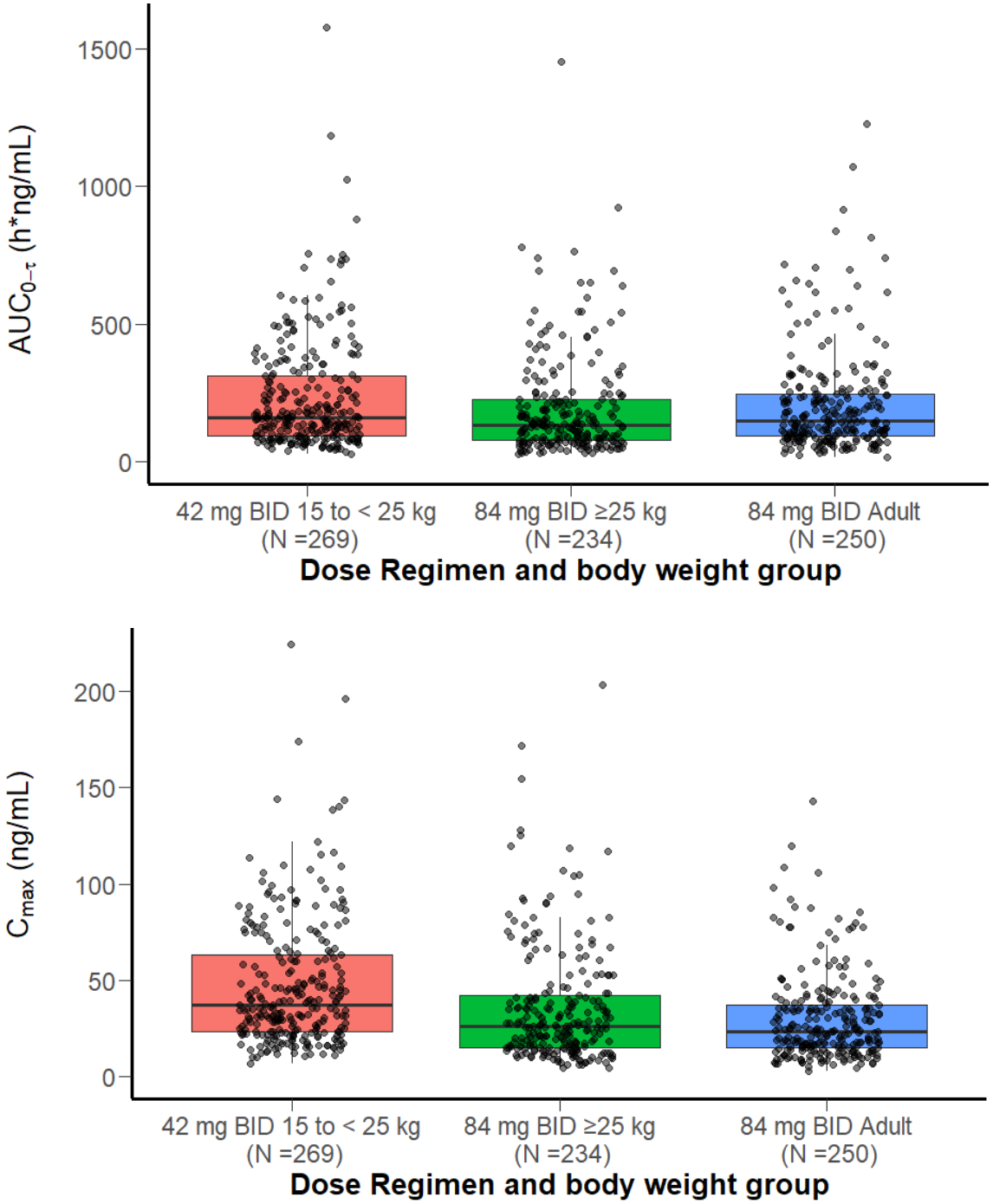
a τ = 12 h

b Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 5.3.2 [Table 39].

c Fold error (FE) = $10^{|\log(Predicted/Observed)|}$ Fold errors were calculated based on predicted and observed geometric mean of the PK parameters

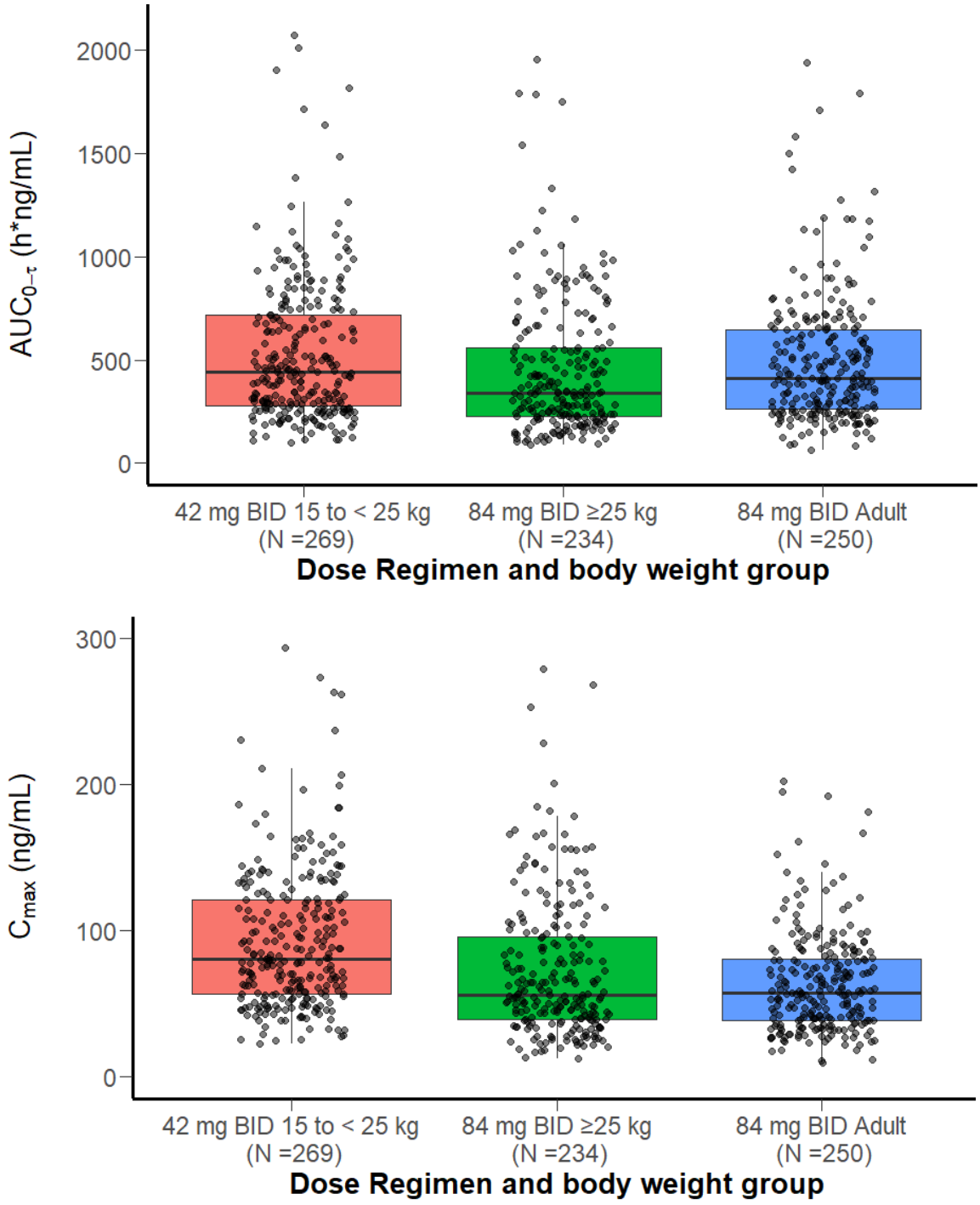
Source for PBPK simulated results: Module 5.3.3.5 PBM0142 [Table 4].

図 17 - 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 the approved dose of 84 mg BID



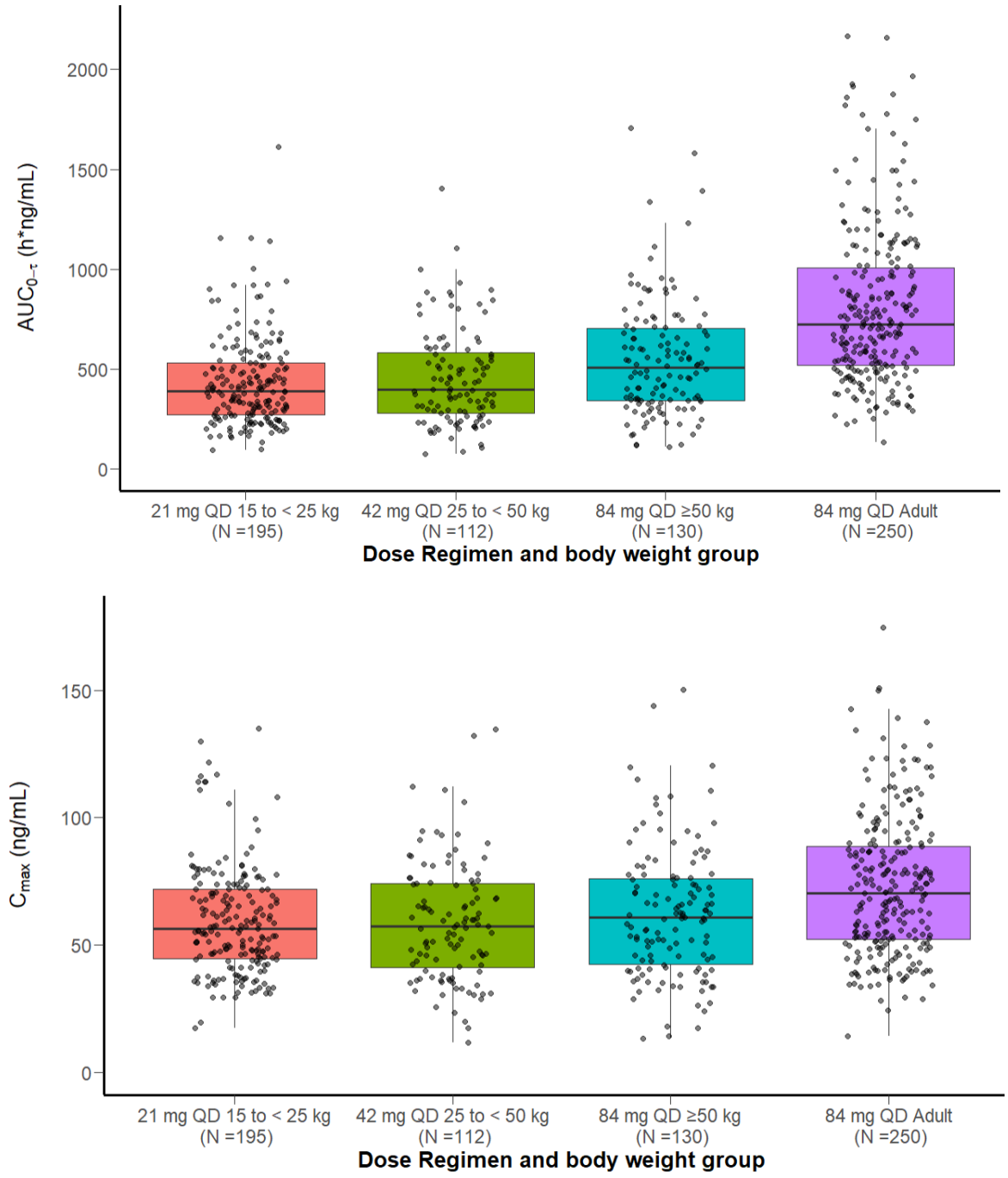
Abbreviations: PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizers; BID = twice daily.
Source for PBPK simulated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

図 18 - 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 the approved dose of 84 mg BID



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

図 19 - 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 the approved dose of 84 mg QD



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

表 27 - Descriptive statistics of the PBPK-simulated C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ in pediatric and adult CYP2D6 EM, IM, and PM population

CYP2D6 Phenotype	Dose regimen	Population (Weight group)	N	C_{max} (ng/mL)			$AUC_{0-\tau}$[a] (ng•h/mL)		
				Mean ± SD (Geomean)	Median	5th to 95th Percentile	Mean ± SD (Geomean)	Median	5th to 95th Percentile
EM	42 mg BID	Pediatrics (15 to <25 kg)	269	47.3 ± 33.1 (38.3)	37.2	14.3; 107	234 ± 203 (175)	163	57.6; 593
	84 mg BID	Pediatrics (≥25 kg)	234	36.0 ± 30.7 (26.9)	26.4	8.69; 93.8	194 ± 184 (141)	133	45.1; 549
	84 mg BID	Simulated Adults	250	29.9 ± 22.5 (23.6)	23.6	7.55; 79.0	208 ± 184 (156)	148	49.0; 621
	84 mg BID	Observed Adults[b]	172	27.0 ± 18.6 (NA)	NA	3.23; 111[d]	162 ± 108[e] (NA)	NA	29.0; 662[d]
IM	42 mg BID	Pediatrics (15 to <25 kg)	269	92.9 ± 47.6 (82.2)	80.7	38.9; 177	531 ± 344 (441)	440	176; 1100
	84 mg BID	Pediatrics (≥25 kg)	234	73.1 ± 47.9 (60.4)	56.3	23.1; 165	449 ± 329 (359)	342	128; 1020
	84 mg BID	Simulated Adults	250	63.9 ± 34.1 (55.9)	57.3	24.7; 128	494 ± 310 (415)	412	181; 1130
	84 mg BID	Observed Adults[b]	11	45.6 ± 23.1 (NA)	NA	22.5 ; 108[d]	310 ± 193 (NA)	NA	88.7 ; 830[d]
PM	21 mg QD	Pediatrics (15 to <25 kg)	195	59.4 ± 21.2 (55.9)	56.5	32.6; 106	433 ± 225 (385)	388	184; 876
	42 mg QD	Pediatrics (25 to <50 kg)	112	58.8 ± 23.3 (54.2)	57.2	29.7; 94.6	455 ± 240 (396)	395	181; 886
	84 mg QD	Pediatrics (≥50 kg)	130	62.2 ± 25.4 (56.9)	60.7	27.9; 108	550 ± 290 (480)	508	189; 1020
	84 mg QD	Simulated Adults	250	72.9 ± 27.5 (67.8)	70.5	36.6; 123	807 ± 395 (721)	722	325; 1660
	84 mg QD	Observed Adults[c]	7	78.9 ± 36.7	76.8	37.4; 153[d]	785 ± 308	1030	479; 1660[d]

Abbreviations: NA = not available; BW = body weight; PK = pharmacokinetic; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; SD = standard deviation; BID = twice daily; QD = once daily.

Note: BW group was applicable in pediatric population only

a Dose interval (τ) : 12 h for EMs/IMs, 24 h for PMs.

b Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.2.1; Table 66, as previously submitted in the application for adults.

c Source: Module 5.3.3.1 PKM14281 Section 12.2 [Table 16] and PKM14281 Compliance and drug concentration data [16.2.4.5.1]

d Sample size is too low for calculation of 5th and 95th percentile. Instead, minimum and maximum values were reported here.

e n = 170

Source for PBPK simulated results: Module 5.3.3.5 PBM0142 [Table 6].

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

Total number of pages: 63

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1

目　　次 2

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　　臨床的有効性に関する背景及び概観 9

1.1　　緒言 9

1.2　　試験の方法 10

1.2.1　　試験の目的 10

1.2.2　　試験のデザイン 10

1.2.2.1　　試験デザインの考察 10

1.2.2.2　　被験者数の考察 11

1.2.2.3　　用法・用量設定 11

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 13

1.2.3.1　　評価期間及び重要な副次有効性評価項目の定義 13

1.2.4　　データ解析の考察 14

1.2.4.1　　解析に用いた投与区分 14

1.2.4.2　　解析対象集団 14

1.2.4.3　　解析手法 14

2　　個々の試験結果の要約 16

2.1　　有効性試験の概要表 16

2.2　　EFC13738 試験－イミグルセラーゼ併用又は非併用下でのエリグルスタットの有効性 16

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 19

3.1　　試験対象集団 19

3.1.1　　被験者の内訳 19

3.1.1.1 Primary analysis treatment period（PAP 期） 19
3.1.1.2 Long-term treatment period（LTP 期） 22
3.1.1.3 Extension period（EP 期） 22
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
3.1.2.1 人口統計学的データ 23
3.1.2.2 ベースラインの疾患特性 24
3.1.2.3 既往歴／合併症 28
3.1.2.4 前治療及び併用薬／併用療法 29
3.1.2.5 曝露及び治験薬投与期間 30
3.2 全試験の有効性結果の比較 34
3.2.1 有効性評価項目 34
3.2.2 主な有効性評価項目 34
3.2.2.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与） 35
3.2.2.2 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） 44
3.2.3 補足的な副次有効性評価項目 44
3.2.3.1 骨密度 44
3.2.3.2 骨髄負荷 45
3.2.3.3 有効性バイオマーカー：キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、グルコシルセラミド 46
3.2.4 探索的有効性評価項目 47
3.2.4.1 有効性バイオマーカー：Lyso-GL-1、GM3、MIP-1β、D ダイマー 47
3.3 部分集団における結果の比較 47
3.3.1 人口統計学及びベースライン特性 47
3.3.1.1 年齢区分別の結果 47
3.3.1.2 GD の病型別の結果 49
3.3.2 併用薬／併用療法 50
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
5 効果の持続、耐薬性 53
5.1 Long-term treatment period（LTP 期）におけるエリグルスタット投与 53
5.1.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与） 53
5.1.1.1 ヘモグロビン 53
5.1.1.2 血小板数 54
5.1.1.3 肝容積 55
5.1.1.4 脾容積 55

5.1.1.5 骨密度 56
5.1.1.6 骨髄負荷 56
5.1.1.7 有効性バイオマーカー：キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、グルコシルセラミド 56
5.1.1.8 有効性バイオマーカー：Lyso-GL-1、GM3、MIP-1β、D ダイマー 56
5.1.2 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） 56
5.1.2.1 重度の GD 症状の改善 56
5.2 Extension period（EP 期）におけるエリグルスタット投与 58
6 総合的な有効性の結論 59
7 参考文献 61
8 付録 63

表 目 次

表 1 - Body weight adjusted dose regimen 12
表 2 - Revised dose regimen - Post interim subgroup PK analysis* 13
表 3 - Number of participants in Cohorts 1 and 2 19
表 4 - Participant disposition during primary analysis period by cohort - Enrolled population 20
表 5 - Demographics and participant/subject characteristics at baseline by cohort - Safety population 23
表 6 - Summary of baseline disease characteristics by cohort - Safety population 25
表 7 - Extent of exposure to Eliglustat by cohort - Safety population 33
表 8 - Extent of exposure to imiglucerase in Cohort 2 - Safety population 34
表 9 - Recommended dose regimens for pediatric patients with GD1 52
表 10 - Proportion of participants with improvement on the GD-related disease in Cohort 2 - FAS 57
表 11 - Descriptive statistics of eliglustat PK parameters for the first 10 EM participants in the 12 to <18 years and 2 to <12 years age group (15 to <50 kg) at Week 2 63

図 目 次

図 1 - Participant dose assignment by dose regimen and weight at each study period 32

図 2 - Mean absolute change from baseline of hemoglobin (g/dL) over time in Cohort 1 - FAS 36

図 3 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 2 to <12 years old in Cohort 1 - FAS 37

図 4 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 12 to <18 years old females in Cohort 1 - FAS 37

図 5 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 12 to <18 years old males in Cohort 1 - FAS 38

図 6 - Mean percent change from baseline of platelets (10^9/L) over time in Cohort 1 - FAS 39

図 7 - Individual participants line graph of platelets (10^9/L) in Cohort 1 - FAS 40

図 8 - Mean percent change from baseline of liver volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS..... 41

図 9 - Individual participants line graph of liver volume (MN) in Cohort 1 - FAS 42

図 10 - Mean percent change from baseline of spleen volumes (MN) over time in Cohort 1 - FAS..... 43

図 11 - Individual participants line graph of spleen volume (MN) in Cohort 1 - FAS 44

略号と用語の定義

ACE:	angiotensin converting enzyme／アンジオテンシン変換酵素
AE:	adverse event／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
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CRF:	case report form／症例報告書
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
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EM:	extensive metabolizer
EP:	extension period／EP 期
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FAS:	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
GBA:	glucocerebrosidase／グルコセレブロシダーゼ
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
GM3:	GM3 ganglioside／GM3 ガングリオシド
IM:	intermediate metabolizer
LTP:	long-term treatment period／LTP 期
lyso-GL-1:	glucosylsphingosine／グルコシルスフィンゴシン
MIP-1β:	macrophage inflammatory protein1-β／マクロファージ炎症性タンパク質 1-β
MN:	multiples of normal／正常値に対する倍数
MRI:	magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像
mSST:	Modified Severity Scoring Tool／修正重症度スコアリングツール
PAH:	pulmonary arterial hypertension／肺動脈性肺高血圧症
PAP:	primary analysis treatment period／PAP 期
PBPK:	physiologicaly-based pharmacokinetics／生理学的薬物速度論
P-gp:	P-glycoprotein／P-糖タンパク質

PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PM:	poor metabolizer
QD:	once daily／1 日 1 回
QTc:	corrected QT interval／補正 QT 間隔
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

1　臨床的有効性に関する背景及び概観

1.1　緒言

ゴーシェ病（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ゴーシェ病 1 型（GD1）である。ゴーシェ病 2 型（GD2）は急性神経障害型、ゴーシェ病 3 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 つの治療法が利用可能である。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酵素補充療法（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、日本において小児への使用が承認されている SRT はない。

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。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。

日本において、エリグルスタットは、シトクロム P450（CYP）2D6 extensive metabolizer（EM）又は intermediate metabolizer（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 患者及び GD3 患者を対象に臨床試験が実施されている。

EFC13738 試験は、小児（2 歳以上 18 歳未満）の GD1 患者及び GD3 患者を対象としたエリグルスタットの治験である。本治験は、用法・用量及び有効性パラメータを含め、欧州医薬品庁と協議の上、GD1 の成人患者を対象としたエリグルスタットの第 2 相及び第 3 相試験の試験デザインをモデルとした。本モジュールでは、EFC13738 試験の結果を要約する。

1.2 試験の方法

1.2.1 試験の目的

EFC13738 試験の主要目的は、小児患者（2 歳以上 18 歳未満）におけるエリグルスタットの安全性及び薬物動態（PK）を評価することであった。副次目的は、小児患者（2 歳以上 18 歳未満）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。本モジュールでは、EFC13738 試験の結果を考察する。

1.2.2 試験のデザイン

1.2.2.1 試験デザインの考察

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イミグルセラーゼと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、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積については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）を有していた 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、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%以上の服薬率であった場合、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 1 の基準については、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1]を参照のこと。

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。レスキュー治療ステップ 2（併用投与）の基準については、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 3.1]を参照のこと。

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（コホート 2 の選択基準の対象となった重度の臨床症状の改善と定義）が得られた被験者はエリグルスタットの単剤投与に切り替え、望ましい臨床反応が得られなかった被験者は 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]）。

いずれのコホートでも、Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与による臨床的ベネフィットが認められた被験者が EP 期へ移行した。

1.2.2.2 被験者数の考察

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が得られた、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。

1.2.2.3 用法・用量設定

1.2.2.3.1 当初の用法・用量の設定

エリグルスタットの用法・用量は、ベースラインにおける被験者の CYP2D6 代謝能及び体重に応じて設定した。2021 年 7 月より前に本治験に組み入れられた被験者の体重で調整した当初の用法・用量を表 1 に示す。用法・用量は、CYP2D6 IM 及び EM に対して承認された成人の用法・用量と同様であり、承認されているエリグルスタット 84 mg、1 日 2 回（BID）の曝露量を目標とした。CYP2D6 poor metabolizer（PM）では、安全性の観点から、成人で承認された用量（84 mg、1 日 1 回［QD］）よりも保守的な低用量（42 mg QD）での曝露量を目標とした。

表 1 - Body weight adjusted dose regimen

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs[a]
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD
	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
	15 - <25 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
	10 - <15 kg	12.6 mg BID	8.4 mg QD

BID: twice daily; EM: extensive metabolizer; IM: intermediate metabolizer: PM: poor metabolizer; QD: once daily.
a PM participants received 84 mg QD when turning 18 years old (current approved dose for adults) during the study
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 Protocol [Table 1].

各被験者の Week 2（PK の定常状態）における PK 解析結果に基づき、用法・用量の調整を検討した。目標曝露量は、CYP2D6 の代謝能（表現型）に基づき成人の生理学的薬物速度論（PBPK）モデルから予測したエリグルスタットの PK パラメータに相当する曝露量と定義した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.1.1]、Module 2.7.2）。Week 2 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）がいずれも目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であった場合、治験担当医師は、該当被験者の治験薬投与が適切に行われたかどうかを確認し、併用薬の使用状況を評価し、規定外での PK 評価用検体を採取することとした。規定外の PK 解析においても PK パラメータが目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であった場合、あらかじめ治験実施計画書に規定した新たな用法・用量に基づき、1 段階増量することとした。用法・用量変更後の治験薬の曝露量を確認するため、用法・用量変更から最低でも 2 週間経過後に追加の PK 評価用検体を採取することとした。

被験者の成長に伴い、上位の体重区分の基準に合致した場合はエリグルスタットの用法・用量を調整した。

被験者の臨床反応に基づいた用法・用量の調整は行わなかった。

1.2.2.3.2 変更後の用法・用量

Week 2（PK の定常状態）において、各年齢区分の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象に、事前に計画された部分集団での中間の PK 解析を実施することで、エリグルスタットの曝露量を評価し、目標曝露量を達成するための当初の用法・用量の適切性を判断した。PK パラメータの幾何平均値の 90%信頼区間（CI）が目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲外となった場合は、特定の年齢区分及び体重区分の被験者に新たな用法・用量を適用することとした。増量及び減量のための代わりとなる用法・用量をあらかじめ治験実施計画書に規定した。

12 歳以上 18 歳未満の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象とした部分集団での中間の PK 解析では、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI が目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内である

ことが示され、用法・用量の変更は適用されなかった。しかし、各被験者の Week 2 における PK 解析結果に基づき、126 mg BID への用法・用量調整を個別に行うことができた。

2 歳以上 12 歳未満の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象とした部分集団での中間の PK 解析では、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI 下限値がいずれも目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であることが示された。その結果、両年齢区分において、体重区分が 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上 50 kg 未満である CYP2D6 EM 被験者及び IM 被験者の用法・用量を 1 段階高い用量へ調整した。2021 年 7 月時点で、投与を開始又は継続した全被験者は変更後の用法・用量に基づき投与を受けた。

表 2 - Revised dose regimen - Post interim subgroup PK analysis*

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

BID=twice daily; CYP=cytochrome P450; EM=extensive metabolizer; IM=intermediate metabolizer; PK=pharmacokinetic(s); PM=poor metabolizer; QD=once daily.
*The adjustment of doses in relative age and body-weight groups is presented in the green box.

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間及び重要な副次有効性評価項目の定義

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（g/dL）の変化量、並びに血小板数（× 10^9/L）、脾容積（正常値に対する倍数［MN］）及び肝容積（MN）の変化率として評価した。血液学的な有効性評価は年 4 回実施し、臓器容積パラメータは磁気共鳴画像（MRI）撮像を年 2 回実施し中央画像評価機関で読影した。ベースラインからの平均変化量及び対応する 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。

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）における主な有効性評価項目は、Week 52 までのエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与後に望ましい臨床反応が得られた被験者の割合とした。骨疾患は年 4 回（骨クリーゼ）及び年 1 回（骨折、骨壊死、骨減少症／骨粗鬆症）評価し、肺疾患は年 2 回評価した。

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。

有効性データとして、ベースラインから Week 52 までの PAP 期における全被験者のデータを示す。LTP 期及び EP 期に収集した有効性データとして、2023 年 6 月 21 日のデータカットオフ日時点で LTP 期及び EP 期の治験来院を完了した被験者のデータを示す。

1.2.4 データ解析の考察

1.2.4.1 解析に用いた投与区分

PAP 期及び LTP 期に収集したデータについて、以下のコホート別に投与区分の解析を行った。

- コホート 1：エリグルスタット単剤投与
- 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

EP 期に収集したデータについて、以下のコホート別に投与区分の解析を行った。

- コホート 1：エリグルスタット単剤投与
- コホート 2：エリグルスタット単剤投与

1.2.4.2 解析対象集団

有効性評価項目は最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析した。FAS には、本治験に組み入れられ、1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者が含まれた。

PK 解析対象集団は、本治験に組み入れられ、治験薬の投与を受け、ベースライン評価後に PK 評価用検体を 1 回以上採取され、投与及び検体採取の日時が適切に記録された全被験者と定義した。

レスキュー治療を必要としたコホート 1 の被験者は、レスキュー治療を受けた時点で FAS 及び PK 解析対象集団の解析から除外した。

1.2.4.3 解析手法

EFC13738 試験において、有効性評価項目は副次評価項目として設定しており、記述統計量を用いて要約した。コホート 1 及びコホート 2 の有効性は FAS を用いてそれぞれ評価した。主な有効性アウトカムは、主な有効性評価項目のベースラインから Week 52 までの変化であった。ベースラインとは、治験薬投与前の利用可能な最新の評価と定義した。Week 52 の結果が欠測している場合又は Week 52 より前に治験を中止した場合は、利用可能な最新の有効性評価項目の値を Week 52 の有効性解析に用いた。コホート 1 では、Week 52 より前にレスキュー治療に切り替えた場合は、エリグルスタット単剤投与中の利用可能な最新の有効性評価項目の値を Week 52 の有効性解析に用いた。

データが利用可能であれば、LTP 期及び EP 期の治験来院についても要約することとした。これらの期間中の有効性解析では、対象期間中の治験来院において欠測値がない被験者のみを解析に含めることとした。

以下の集団において部分集団解析も実施した。

- ベースラインの年齢区分（2 歳以上 12 歳未満［2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満］、12 歳以上 18 歳未満）
- GD の病型（GD1、GD3）

主な有効性評価項目の解析

コホート 1

ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値の変化量（g/dL）、並びに血小板数（× 10^9/L）、肝容積（MN）及び脾容積（MN）の変化率を、観測数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を用いて要約した。ベースラインからの変化の 95% CI を算出した。4 つのパラメータを個別に評価したことに留意すること。複合での評価は実施しなかった。

コホート 2

望ましい臨床反応が得られた被験者の割合について、二項分布に基づく exact な 95% CI を算出した。点推定値及び対応する 95% CI を用いて、小児被験者における 52 週間の重度の症状の改善に対する治療効果を評価した。

その他の有効性評価項目の解析

補足的及び探索的評価項目は、来院時点の実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約した。連続変数は、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリ変数は、割合及び頻度分布を用いて要約した。

GD の病型の部分集団解析

治療効果の評価については、GD の病型及びコホート別にそれぞれ要約した。

年齢の部分集団解析

12 歳以上 18 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満の部分集団別に結果を要約し、2 歳以上 12 歳未満については、更に 2 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上 12 歳未満の部分集団別に要約した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　有効性試験の概要表

本モジュールではEFC13738試験のみの有効性の結果を示す。なお、全ての臨床試験の一覧をModule 5.2に示す。

2.2　EFC13738試験－イミグルセラーゼ併用又は非併用下でのエリグルスタットの有効性

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イミグルセラーゼと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。

被験者の内訳：

全体で、合計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（コホート1：51名、コホート2：6名）。

データカットオフ日（2023年6月21日）時点で、合計54名（94.7%、コホート1：48名、コホート2：6名）がPAP期を完了し、3名（いずれもコホート1）がPAP期に治験を中止した。

コホート1の被験者一覧をModule 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.10]に示す。

人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性：

両コホート全体で、平均年齢は12.0歳（範囲：3～17歳）であり、12歳以上18歳未満の被験者が多かった（36名［63.2%］）。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。CYP2D6代謝能は、57名中55名（96.5%）がCYP2D6 EMであり、最も多い表現型であった。残りの2名中1名はPMで、もう1名はIMであり、いずれもコホート1の被験者であった。

GDの病型は、遺伝子型ではなく治験組入れ時の臨床症状に基づき分類した。分類後の神経障害を示す症状の発現にかかわらず、治験期間を通して変更しなかった。

コホート1の大多数の被験者（51名中46名［90.2%］）はスクリーニング時にGD1に分類された。GD診断時の平均年齢は4.9歳（範囲：0.15～13.54歳）であり、本治験組入れ前のERTの投与期間の平均値は7.2年であった。血液学的検査値（ヘモグロビン値、血小板数）及び臓器容積（肝容積、脾容積）が事前に規定した治療目標を満たしている被験者を本治験に組み入れた。51名全員のヘモグロビン値、及び47名の血小板数はそれぞれ正常範囲内であった。4名（7.8%）に軽度の血小板減少症が認められた。また、肝容積については、4名（7.8%）を除いた全被験者において正常又は軽度の肝腫大の範囲内であり、脾容積については、8名（15.7%）を除いた全被験者において正常又は軽度の脾腫の範囲内であった。44名中4名（9.1%）を除いた全被験者で骨減少症又は骨粗鬆症に該当する骨密度

（BMD）スコアが認められ、49 名中 2 名（4%）を除いた全被験者で骨髄負荷（BMB）スコアが中等度又は重度の範囲内であった。

コホート 2 の 3 名（50%）はスクリーニング時に GD1 に分類された。GD 診断時の平均年齢は 2.3 歳（範囲：0.38～8.00 歳）であり、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 の被験者は、本コホートの要件ではなかったが、組入れ時に事前に規定した治療目標を満たす血液学的検査値及び臓器容積を有していた。コホート 2 の 3 名は GD 関連の肺所見を有し、3 名は症候性の骨疾患を有していた。コホート 2 に組み入れられた被験者のうち、持続性の血小板減少症の被験者はいなかった。

詳細は 3.1.2 項を参照のこと。

有効性の結果：

有効性評価項目は EFC13738 試験の副次評価項目であった。本治験で評価した主な有効性評価項目はコホートによって異なる。副次評価項目及び探索的評価項目はコホートごとにそれぞれ検討した。

主な有効性評価項目

コホート 1 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。これらの臨床指標は、GD でよくみられる徴候を示しており、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(1)(2)(3)(4)(5)。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の平均変化量（SD）は、−0.41（1.02） g/dL 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。

PAP 期を通して、ヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積は、それぞれ 96%、98%、100%及び 100%の被験者で事前に規定した治療目標の範囲内に維持された。事前に規定したヘモグロビン値（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）及び肝容積（1.5 MN 未満）の治療目標は、公表されている GD 患者の治療ガイドライン(6)(7)(8)に準拠している。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。エリグルスタットを単剤投与したコホート 1 の全被験者のヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積は、Week 104 において事前に規定した治療目標の範囲内であった。

エリグルスタットの単剤投与を受けた小児 GD 被験者の大多数（90.2%［46/51 名］）は、単剤投与中に PAP 期を完了した。PAP 期中、5 名がレスキュー治療の対象となった。LTP 期を完了した被験者の大多数（94.7%［36/38 名］）は、LTP 期中もエリグルスタットの単剤投与を継続した。LTP 期中、2 名がレスキュー治療の対象となった。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。

コホート 2 の主な有効性評価項目は、本コホートの選択基準の対象となった重度の臨床症状の改善が認められた被験者の割合であった。コホート 2 の 2 名（33.3%）で、エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与中に望ましい臨床反応が得られた。1 名は Week 52 に、もう 1 名は LTP 期に望ましい臨床反応が得られ、Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与に切り替えた。コホート 1 でエリグルスタットの単剤投与を受けた被験者でも同様に骨症状の改善が認められた。コホート 2 の別の 4 名（66.7%）では、Week 104 より前のエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与中に望ましい臨床反応が得られず、LTP 期を通して併用投与を継続した。LTP 期及び EP 期に関する詳細は 5.2 項を参照のこと。

補足的な副次評価項目及び探索的評価項目

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、補足的な副次有効性パラメータ及び探索的な有効性パラメータを評価した。詳細は 3.2.3 項及び 3.2.4 項を参照のこと。PAP 期と同様に、LTP 期を完了した被験者の大多数（94.7%［36/38 名］）は、LTP 期中もエリグルスタットの単剤投与を継続した。LTP 期中、2 名がレスキュー治療の対象となった。この 2 名のうち 1 名は脾容積の増加によりレスキュー治療に切り替え、もう 1 名は GD の状態が悪化し、治験担当医師により ERT の治療が必要と判断されたためレスキュー治療に切り替えた。

コホート 1 でエリグルスタットの単剤投与を受けた全被験者のヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積は、Week 104 で事前に規定した治療目標の範囲内であった。

結論：

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）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 期及び Week 104 までの LTP 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。

6 歳未満の小児被験者（3 名）及び 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は限られており、臨床的に意味のある結論を導くことはできない。エリグルスタットの単剤投与を受けた 6 歳未満の 3 名中 2 名はイミグルセラーゼ投与に切り替えた。GD3 の 5 名中 3 名はエリグルスタット単剤投与で PAP 期を完了しなかった（GD 関連の臨床パラメータの悪化が 2 名、2019 年新型コロナウイルス感染症［COVID-19］が 1 名）。

コホート 2 では、全被験者（6 名）がエリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与を受け PAP 期を完了した。しかし、被験者数が 6 名と限られており、エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与について結論を導くにはデータが不十分であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

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 試験のみであった。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

本治験でスクリーニングされた被験者数を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.8]に要約した。全体として、72 名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（コホート 1：51 名、コホート 2：6 名）。本治験でスクリーニングされた被験者のうち、全ての選択基準を満たさなかった又は 1 つ以上の除外基準に抵触しスクリーニング脱落となった被験者（15 名、20.8%）及びその理由を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.8]に示す。

本治験に組み入れられた全被験者の内訳をコホート別、年齢区分別及び GD の病型別に表 3 に要約する。

表 3 - Number of participants in Cohorts 1 and 2

Cohort	Age group	GD1	GD3	Total
Cohort 1	12 to <18 years	30	3	33
	2 to <12 years[a]	16	2	18
	(2 to <6 years)	(2)	(1)	(3)
	Total	46	5	51
Cohort 2	12 to <18 years	1	2	3
	2 to <12 years[a]	2	1	3
	(2 to <6 years)	(0)	(0)	(0)
	Total	3	3	6
Total		49	8	57

GD1: Gaucher disease type 1; GD3: Gaucher disease type 3.
a This group includes the 2 to <6 years age group.

3.1.1.1　Primary analysis treatment period（PAP 期）

本治験に組み入れられた 57 名全員が PAP 期で主要な治験治療を受けた（表 4）。データカットオフ日時点で、54 名（94.7%、コホート 1：48 名、コホート 2：6 名）が PAP 期を完了し、3 名（いずれもコホート 1）が PAP 期を中止していた。

PAP 期にエリグルスタットの単剤投与を中止した被験者は 5 名（8.8%、いずれもコホート 1）で、その理由は有害事象（AE）（4 名）又はその他の理由（1 名）であった。

表 4 - Participant disposition during primary analysis period by cohort - Enrolled population

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=57)
Enrolled	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Enrolled but not exposed	0	0	0
Enrolled and exposed	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Completed the PAP	48 (94.1)	6 (100)	54 (94.7)
Completed on Primary study treatment	46 (90.2)	6 (100)	52 (91.2)
Completed on Rescue Step 1	2 (3.9)	n/a	2 (3.9)
Completed on Rescue Step 2	0	n/a	0
Discontinued the PAP	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Discontinued on Primary study treatment	2 (3.9)	0	2 (3.5)
Discontinued on Rescue Step 1	1 (2.0)	n/a	1 (2.0)
Discontinued on Rescue Step 2	0	n/a	0
Reason for permanent Eliglustat discontinuation	5 (9.8)	0	5 (8.8)
Adverse Events	4 (7.8)	0	4 (7.0)
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Reason for Eliglustat withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for permanent Imiglucerase discontinuation	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Adverse Events	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for Imiglucerase withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Status at last contact	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Alive	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Dead	0	0	0

PAP = Primary Analysis Period, from W0/Day 1-W52.

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=57)

In Cohort 1, Primary study treatment: eliglustat monotherapy; Rescue step 1: imiglucerase monotherapy; Rescue step 2: eliglustat plus imiglucerase combination therapy.
In Cohort 2, Primary study treatment: eliglustat plus imiglucerase combination therapy
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dis_enrolled_pap_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_enrolled_pap_a_t_i.rtf (27JUL2023 9:14)

3.1.1.1.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

コホート 1 に組み入れられた 51 名のうち、48 名（94.1%）は PAP 期を完了した。46 名（90.2%）は主要な治験治療であるエリグルスタットの単剤投与を継続し、2 名（3.9%）はレスキュー治療ステップ 1 に移行した（表 4）。

PAP 期にエリグルスタット単剤投与（主要な治験治療）を中止した被験者は 5 名（9.8%）で、その理由は AE 又はその他の理由であった。

- 2 名（GD1 及び GD3、各 1 名）は AE によりレスキュー治療の対象となり、エリグルスタット単剤投与を中止した。いずれの被験者も PAP 期完了後に LTP 期に移行した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – SAEs]及び[8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。
- 3 名は PAP 期に治験を中止した。
  - 1 名（GD3）は COVID-19 パンデミック関連の理由により治験を中止した。当該被験者は治験来院を長期間実施できなかったため、治験担当医師は被験者の治験を中止した。
  - 他の 1 名（GD3）は AE により治験を中止した。当該被験者はレスキュー治療の対象であったが、治験担当医師はレスキュー治療の固定用量である 60 U/kg よりも高用量のイミグルセラーゼ投与が必要であると判断したため、被験者の治験を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。
  - 別の 1 名（GD1）はイミグルセラーゼによるレスキュー治療中に治験を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。

コホート 1 の被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.10]に示す。

3.1.1.1.2 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）

コホート 2 の全被験者はエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与を受け、PAP 期を完了した（表 4）。

コホート 2 の被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.11]に示す。

3.1.1.2 Long-term treatment period（LTP 期）

PAP 期を完了した 54 名（94.7%）全員が LTP 期を継続した。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（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.1]及び[Appendix 16.2.1.2]）。

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。

3.1.1.2.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

PAP 期完了後、コホート 1 の 48 名は LTP 期を継続した。2 名（4.2%）はイミグルセラーゼのレスキュー治療中に LTP 期へ移行し、さらに 3 名（6.3%）は LTP 期でレスキュー治療に切り替えた。

データカットオフ日時点で、38 名（79.2%）は LTP 期を完了していた。このうち 36 名（75.0%）はエリグルスタットの単剤投与を継続し、2 名（4.2%）はレスキュー治療ステップ 1 の投与を受けた。3 名（6.3%）は AE により LTP 期でエリグルスタットの投与を中止し、レスキュー治療に切り替えた。このうち 1 名が LTP 期で治験を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – SAEs]、[8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。エリグルスタット単剤投与を受けた 9 名（18.8%）は LTP 期を継続中であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.2]）。

3.1.1.2.2 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）

コホート 2 の 6 名全員が LTP 期を継続し、データカットオフ日時点で LTP 期を完了した。4 名（66.7%）は LTP 期を通して併用投与を継続し、2 名（33.3%）は望ましい臨床反応が得られた後、LTP 期にエリグルスタット単剤投与に切り替えた（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.2]）。

3.1.1.3 Extension period（EP 期）

EP 期への移行には、Week 104 までにエリグルスタット単剤投与による臨床的ベネフィットが示されていることが必要であった。したがって、LTP 期にレスキュー治療を受けたコホート 1 の被験者及び Week 104 にエリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与を継続していたコホート 2 の被験者は、EP 期への移行において不適格とされた。また、PAP 期又は LTP 期に 18 歳に達した被験者は、Week 104 で治験を完了とし、EP 期へ移行しなかった。

コホート 1 では、31 名が EP 期へ移行した。このうち 22 名（71.0%）はデータカットオフ日時点で治験を継続中であり、EP 期に 18 歳に達した被験者を含む 9 名（29.0%）はエリグルスタット単剤投与の治験を完了した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.3]）。

コホート 2 の 2 名は Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与に切り替え、EP 期へ移行し、データカットオフ日時点で治験を継続中であった。

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学的データ

全被験者（57 名）の人口統計学的データの要約をコホート別に表 5 に示す。全体として、年齢の中央値は 12.0 歳（範囲：3～17 歳）であり、12 歳以上 18 歳未満の被験者が多かった（36 名［63.2%］）。

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。

コホート 1 及びコホート 2 における人口統計学的データの被験者一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.11]及び[Appendix 16.2.4.12]に示す。

表 5 - 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)
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)

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
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)

3.1.2.2 ベースラインの疾患特性

GD の病型は、遺伝子型ではなく臨床症状に基づき分類した。分類後の神経障害を示す症状の発現にかかわらず、治験期間を通して変更しなかった。本治験に組み入れられた GD1 の被験者数名は、神経障害型 GD と一般的に関連性のある 2 つの重度の *GBA* 遺伝子変異（すなわち、L444P ホモ接合型や、L444P と D409H などの他の重度変異との複合型）を有していた（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.11]及び[Appendix 16.2.4.12]）(9)(10)。

コホート 1 では、血液学的検査値（ヘモグロビン値、血小板数）及び臓器容積（肝容積、脾容積）が事前に規定した治療目標を満たしている被験者を本治験に組み入れた。ベースラインで、51 名全員のヘモグロビン値及び 47 名の血小板数はそれぞれ正常範囲内であった。4 名（7.8%）に軽度の血小板減少症（120×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下）が認められた。また、肝容積については、中等度の肝腫大（1.25 MN 超 2.5 MN 以下）を有する 4 名（7.8%）を除いた全被験者において正常又は軽度の肝腫大の範囲内であり、脾容積については、中等度の脾腫（5.0 MN 超 15.0 MN 以下）を有する 8 名（15.7%）を除いた全被験者において正常又は軽度の脾腫の範囲内であった。ベースラインでの二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）による全身 BMD の Z スコアは、44 名中 4 名（9.1%）で正常範囲内であり、その他の全被験者では骨減少症（−2.5 SD 超、−1 SD 以下）又は骨粗鬆症（−2.5 SD 以下）の程度であった。BMB スコアでは、49 名中 2 名（4%）は正常／軽度の範囲内で、それ以外は中等度（5〜8）又は重度（9〜16）の範囲内であった。組入れ前 12 か月以内に骨クリーゼの既往のある被験者はいなかったが、2 名（3.9%）には組入れ前 4 週間以内の非常に軽度の骨痛の既往が認められた。キトトリオシダーゼ活性及び lyso-GL-1 濃度が高値であったことから活動性疾患であることが示された。

コホート 2 の 3 名は GD 関連の肺所見を有し、3 名は症候性の骨疾患を有していた。コホート 2 の被験者は、血液学的検査値及び臓器容積が組入れ時に事前に規定した治療目標を満たす必要はなかったが、6 名全員がその治療目標を満たしていた。コホート 2 の全被験者のヘモグロビン値及び血小板数はベースラインで正常範囲内であった。2 名は中等度の肝腫大、1 名は中等度の脾腫を有し、1 名は脾臓摘出術を受けていた。組入れ前 12 か月以内に骨クリーゼの既往のある被験者は認められなかったが、1 名に組入れ前 4 週間以内に非常に軽度の骨痛の既往が認められた。キトトリオシダーゼ活性及び lyso-GL-1 濃度が高値であったことから活動性疾患であることが示された。

その他のベースラインでの疾患特性をコホート別に表 6 に示す。

コホート 1 及びコホート 2 におけるベースラインでの疾患特性の要約を年齢区分別に、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.5]及び[Appendix 16.2.4.6]に示す。

表 6 - Summary of baseline disease characteristics by cohort - Safety population

	Cohort 1 (N=51)	**Cohort 2 (N=6)**	**All (N=57)**
Gaucher Disease type [n (%)]			
Number	51	6	57
GD1	46 (90.2)	3 (50.0)	49 (86.0)
GD3	5 (9.8)	3 (50.0)	8 (14.0)
GBA Genotype [n (%)]			
Number	51	6	57
N370S/N370S	4 (7.8)	0	4 (7.0)
N370S/L444P	7 (13.7)	1 (16.7)	8 (14.0)
N370S/Other	25 (49.0)	0	25 (43.9)
L444P/L444P	5 (9.8)	1 (16.7)	6 (10.5)
L444P/Other	4 (7.8)	1 (16.7)	5 (8.8)
Other/Other	6 (11.8)	3 (50.0)	9 (15.8)
Chitotriosidase Genotyping Category [n (%)]			
Number	51	6	57
Normal	23 (45.1)	2 (33.3)	25 (43.9)
Heterozygous	22 (43.1)	3 (50.0)	25 (43.9)
Homozygous Mutation	6 (11.8)	1 (16.7)	7 (12.3)
CYP2D6 metabolizer status [n (%)]			
Number	51	6	57
EM (aka NM)	49 (96.1)	6 (100)	55 (96.5)
IM	1 (2.0)	0	1 (1.8)
PM	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Age at diagnosis (years)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	4.938 (3.279)	2.324 (2.844)	4.663 (3.313)
Median	3.795	1.355	3.633
Q1 ; Q3	2.919 ; 7.351	0.849 ; 2.004	2.324 ; 7.296
Min ; Max	0.15 ; 13.54	0.38 ; 8.00	0.15 ; 13.54

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Time on ERT prior to enrollment (years)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	7.200 (3.752)	4.920 (1.249)	6.960 (3.634)
Median	6.984	4.908	6.075
Q1 ; Q3	3.997 ; 10.125	3.773 ; 6.075	3.997 ; 10.084
Min ; Max	2.00 ; 14.88	3.46 ; 6.40	2.00 ; 14.88
Spleen volume (MN)			
Number	51	5	56
Mean (SD)	3.364 (1.536)	3.670 (1.401)	3.391 (1.515)
Median	3.041	3.779	3.068
Q1 ; Q3	2.256 ; 3.933	2.981 ; 4.410	2.289 ; 4.162
Min ; Max	1.22 ; 7.95	1.75 ; 5.43	1.22 ; 7.95
Liver volume (MN)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	0.977 (0.189)	1.110 (0.283)	0.991 (0.202)
Median	0.951	1.079	0.951
Q1 ; Q3	0.857 ; 1.062	0.866 ; 1.421	0.863 ; 1.124
Min ; Max	0.66 ; 1.50	0.80 ; 1.42	0.66 ; 1.50
Platelet Count (10^9/L)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	213.692 (51.287)	251.667 (75.867)	217.689 (54.778)
Median	202.000	219.000	203.000
Q1 ; Q3	179.000 ; 251.300	192.000 ; 336.000	181.000 ; 251.300
Min ; Max	123.00 ; 338.00	185.00 ; 359.00	123.00 ; 359.00
Hemoglobin level (g/dL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	13.615 (1.054)	13.433 (1.542)	13.596 (1.099)
Median	13.700	13.600	13.700
Q1 ; Q3	12.800 ; 14.400	11.900 ; 13.900	12.800 ; 14.300
Min ; Max	11.40 ; 15.40	11.70 ; 15.90	11.40 ; 15.90
Lumber spine BMD (g/cm2)			
Number	48	6	54
Mean (SD)	0.870 (0.185)	0.774 (0.196)	0.859 (0.187)
Median	0.874	0.679	0.865
Q1 ; Q3	0.734 ; 1.032	0.634 ; 1.020	0.706 ; 1.027
Min ; Max	0.55 ; 1.24	0.60 ; 1.03	0.55 ; 1.24
Total body BMD (g/cm2)			
Number	46	6	52
Mean (SD)	0.820 (0.146)	0.703 (0.203)	0.807 (0.156)
Median	0.813	0.646	0.807
Q1 ; Q3	0.711 ; 0.936	0.536 ; 0.846	0.707 ; 0.932
Min ; Max	0.51 ; 1.07	0.52 ; 1.02	0.51 ; 1.07

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Lumber spine Z-score			
Number	46	6	52
Mean (SD)	-0.360 (1.110)	0.062 (0.766)	-0.311 (1.079)
Median	-0.345	-0.060	-0.260
Q1 ; Q3	-1.260 ; 0.320	-0.440 ; 0.360	-1.010 ; 0.340
Min ; Max	-2.64 ; 2.53	-0.81 ; 1.38	-2.64 ; 2.53
Total body Z-score			
Number	44	6	50
Mean (SD)	-2.672 (1.792)	-4.650 (3.103)	-2.909 (2.055)
Median	-2.780	-4.395	-2.835
Q1 ; Q3	-3.400 ; -1.450	-7.680 ; -2.880	-3.630 ; -1.530
Min ; Max	-9.83 ; 1.57	-8.31 ; -0.24	-9.83 ; 1.57
Spine BMB Score			
Number	51	6	57
Mean (SD)	5.529 (1.302)	5.000 (1.414)	5.474 (1.311)
Median	5.000	5.000	5.000
Q1 ; Q3	5.000 ; 6.000	4.000 ; 6.000	5.000 ; 6.000
Min ; Max	0.00 ; 8.00	3.00 ; 7.00	0.00 ; 8.00
Femur BMB Score			
Number	49	6	55
Mean (SD)	3.694 (1.326)	3.667 (0.816)	3.691 (1.275)
Median	3.000	3.500	3.000
Q1 ; Q3	3.000 ; 4.000	3.000 ; 4.000	3.000 ; 4.000
Min ; Max	2.00 ; 8.00	3.00 ; 5.00	2.00 ; 8.00
Total BMB Score			
Number	49	6	55
Mean (SD)	9.245 (2.232)	8.667 (1.633)	9.182 (2.170)
Median	9.000	9.000	9.000
Q1 ; Q3	8.000 ; 10.000	8.000 ; 10.000	8.000 ; 10.000
Min ; Max	3.00 ; 16.00	6.00 ; 10.00	3.00 ; 16.00
History of bone pain			
Number	51	6	57
None	49 (96.1)	5 (83.3)	54 (94.7)
Very mild	2 (3.9)	1 (16.7)	3 (5.3)
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Extreme	0	0	0
History of bone crisis			
Number	51	6	57
No	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Yes	0	0	0
History of pulmonary involvement			

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Number	51	6	57
No	49 (96.1)	2 (33.3)	51 (89.5)
Yes	2 (3.9)	4 (66.7)	6 (10.5)
Normalized Chitotriosidase-1 (nmol/mL/hr)			
Number	44	5	49
Mean (SD)	2024.110 (2977.946)	2707.120 (3263.990)	2093.805 (2979.233)
Median	976.500	476.000	873.000
Q1 ; Q3	370.500 ; 2475.000	340.000 ; 5830.000	363.000 ; 2700.000
Min ; Max	4.65 ; 16560.00	189.60 ; 6700.00	4.65 ; 16560.00
Glucosylceramide (GL-1) (ug/mL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	4.936 (1.772)	4.878 (0.843)	4.930 (1.694)
Median	4.680	4.865	4.680
Q1 ; Q3	3.760 ; 5.720	4.050 ; 5.660	3.870 ; 5.660
Min ; Max	2.64 ; 10.50	4.03 ; 5.80	2.64 ; 10.50
Glucosylsphingosine (lyso-GL-1) (ng/mL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	37.703 (50.716)	38.683 (29.648)	37.806 (48.735)
Median	19.400	28.550	19.700
Q1 ; Q3	6.910 ; 37.000	17.200 ; 59.100	7.470 ; 37.000
Min ; Max	2.50 ; 204.00	10.10 ; 88.60	2.50 ; 204.00

PM: Poor Metabolizer; NM: Normal Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; NM=EM;

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

Normalized chitotriosidase (chito) values are used in this analysis; values were doubled for participants who have heterozygous chito genotypes.

Participants who have a chitotriosidase genotyping category of homozygous mutation have no expected chitotriosidase activity and therefore, their BQL values are set equal to missing for this analysis.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dem_disease_char_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_char_s_t_i.rtf (10AUG2023 9:59)

3.1.2.3 既往歴／合併症

最も多く報告された既往歴の器官別大分類（SOC）は、筋骨格系および結合組織障害であった。これらの所見の多くは、関節痛、脊柱後弯症及び側弯症など、小児の GD 患者集団で予想されるものと一致していた。症例報告書（CRF）の入力手順書に従って組入れ前 30 日以内に実施された外科及び内科処置（一部は 30 日を超えて実施されたもの）がデータベースに報告された。詳細は Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.7]を参照のこと。

スクリーニング時点で、被験者18名のビタミンB12濃度が基準値下限を下回っていた。このうち4名は顕著な低値を示したが、それぞれの治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。ビタミン D3 及びフェリチンは、それぞれ 3 名及び 2 名で低値であった。

神経系障害及び耳および迷路障害に紐づくものを含め、除外基準の6及び8（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 7.2]）に抵触する可能性のある内科的／外科的な問題については、治験担当医

師の判断に基づき、被験者が除外基準のいずれにも抵触しないことを確認するため、被験者の組入れ前に各治験担当医師が評価した。

3.1.2.4 前治療及び併用薬／併用療法

3.1.2.4.1 前治療

全被験者は本治験の組入れ前に ERT による治療を受けた。コホート 1 の被験者は、組入れ前 24 か月以上にわたりイミグルセラーゼ 30 U/kg～130 U/kg に相当する用量で ERT による治療を受け、組入れ時にも ERT を継続していた。ERT の投与期間の平均値は 7.2 年（範囲：2.0～14.9 年）であった。

コホート 2 の被験者は、組入れ前 36 か月以上にわたりイミグルセラーゼ 60 U/kg 以上に相当する用量を 2 週間ごと又は各国／各地域で承認されている最大用量で ERT による治療を受け、また、組入れ前の少なくとも 6 か月間では用量を一定にして、組入れ時にも ERT を継続していた。ERT の投与期間の平均値は 4.9 年（範囲：3.5～6.4 年）であった。

前治療に用いられた薬剤を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.8]に示す。

3.1.2.4.2 併用療法

併用薬に関する全ての情報（全ての処方薬、非処方薬、ハーブサプリメント、伝統療法で用いる薬剤などと定義される）を電子症例報告書（eCRF）の薬剤欄に記録した。併用薬とは、治験薬の初回投与から最終投与後 5 日間までの期間で被験者が使用した薬剤を指す。

全体で、被験者の 84.2%（57 名中 48 名）が治験薬投与期間中に 1 種類以上の併用薬を使用した。コホート 1 では、主な併用薬は皮膚科用製剤（60.8%）、消化管と代謝作用製剤（56.9%）、並びに呼吸器系製剤（56.9%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.9]）。これらの薬剤は有効性評価項目の妥当性又は解釈に影響を及ぼさないと考えられる。

3.1.2.4.2.1 併用禁止療法

治験期間中は、血漿中エリグルスタット濃度を変化させる CYP2D6 又は CYP3A4 活性に影響を及ぼす薬剤（CYP2D6／CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬）、並びに補正 QT 間隔（QTc）を延長させることが知られているクラス IA 及びクラス III の抗不整脈薬の使用が制限又は禁止された。被験者の CYP2D6 表現型に基づき許容及び禁止される阻害薬及び誘導薬が定められており、その概要は治験実施計画書を参照のこと（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 8.7]）。本治験の禁止薬一覧を治験担当医師に提供した。

EFC13738 試験において、強い若しくは中程度の CYP2D6 阻害薬又は強い CYP3A4 誘導薬の使用が報告された被験者はいなかった。2 名において、強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の使用が報告された。これら 2 名に使用された薬剤は、Week 2 以降に局所投与で使用されたため、治験実施計画書（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 8.7.1]）に従って許可された。

また、治験期間中にクラス IA の抗不整脈薬、クラス III の抗不整脈薬、P-糖タンパク質（P-gp）基質、又はその他の ERT（イミグルセラーゼを除く）若しくは SRT の使用が報告された被験者はいなかった。

3.1.2.5 曝露及び治験薬投与期間

3.1.2.5.1 治験薬への曝露

3.1.2.5.1.1 エリグルスタット

エリグルスタットの用法・用量は、ベースラインにおける被験者の CYP2D6 代謝能及び体重に応じて設定した。2021 年 7 月より前に本治験に組み入れられた被験者に対する、体重で調整した当初の用法・用量を表 1 に示す。

Week 2（PK の定常状態）において、各年齢区分の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象に、事前に計画された部分集団での中間の PK 解析を実施した。その目的は、エリグルスタットの曝露量を評価し、各年齢区分の全被験者においてエリグルスタットの目標曝露量を達成するために必要に応じて用法・用量を変更することであった。

12 歳以上 18 歳未満の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象とした部分集団での中間の PK 解析では、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI が目標曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内であることが示された（表 11）。2 歳以上 12 歳未満の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象とした部分集団での中間の PK 解析では、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI 下限値がいずれも目標曝露量の 5 パーセンタイル未満であることが示された（表 11）。

以上の結果より、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分のうち体重 50 kg 以上である CYP2D6 EM 被験者及び IM 被験者の用法・用量を変更しない一方で、2 歳以上 12 歳未満の年齢区分のうち体重 15 kg 以上 25 kg 未満及び両年齢区分の体重 25 kg 以上 50 kg 未満である CYP2D6 EM 被験者及び IM 被験者の用法・用量を 1 段階高い用量へ調整した。また、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分の被験者では、各被験者の Week 2 における PK 解析結果に基づき、126 mg への用法・用量調整を個別に行うことができた。これらの用法・用量調整は、2021 年 7 月時点で治験に組み入れられた全被験者に対しても実施し、投与を開始又は継続した全被験者は変更後の用法・用量に基づき投与を受けた（表 2）。

最初に組み入れられた 49 名（コホート 1：43 名、コホート 2：6 名）は、体重で調整した当初の用法・用量（表 1）に基づき投与を受けた（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.1]、[Appendix 16.2.5.1.2]）。体重区分が 10 kg 以上 15 kg 未満の被験者及び 21 mg 未満の用量を必要とした被験者はいなかった。

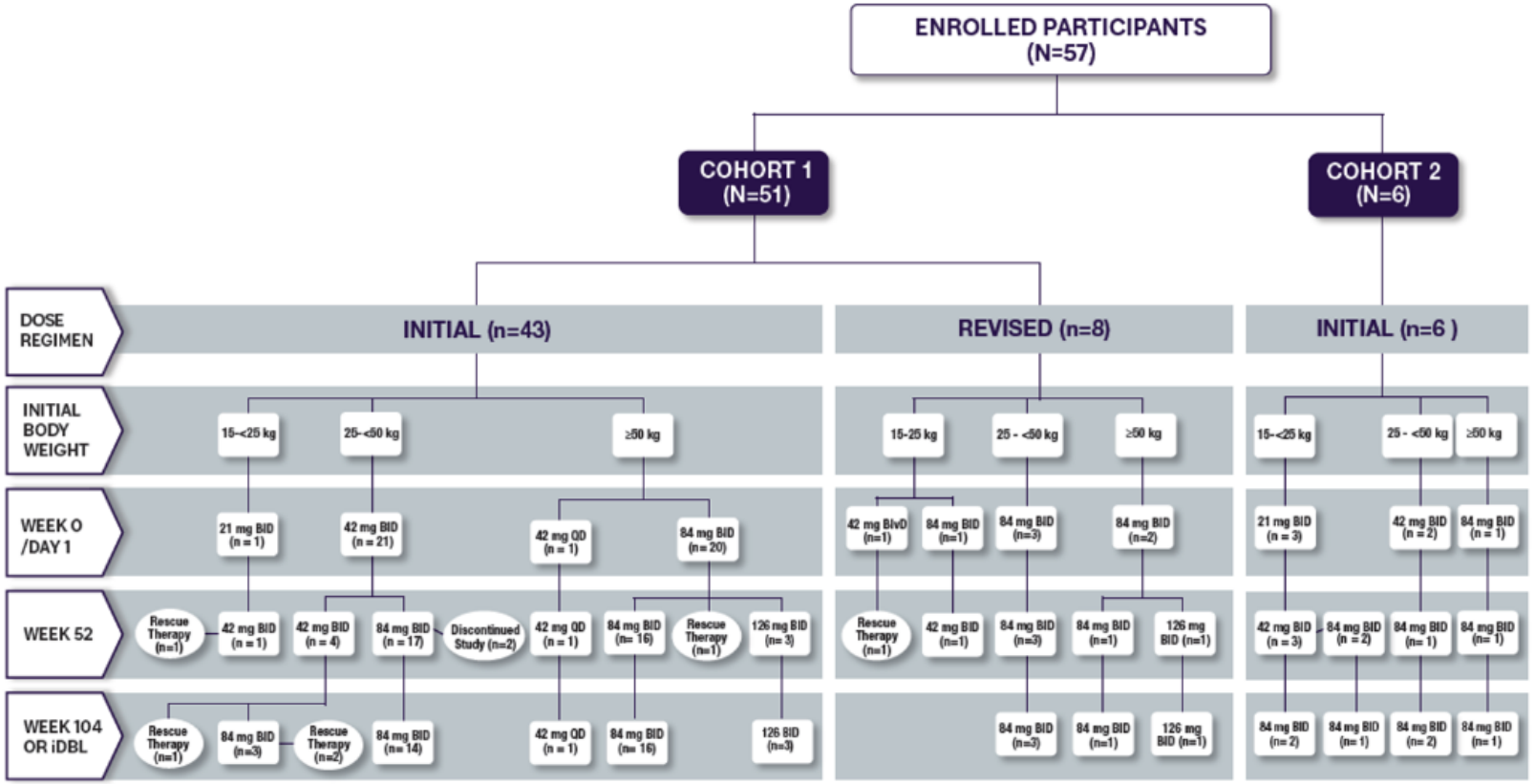
2021 年 7 月以降に組み入れられた 8 名（いずれもコホート 1）は、変更後の用法・用量（表 2）に基づき投与を受けた。体重区分が 10 kg 以上 15 kg 未満の被験者及び 50 kg 未満の CYP2D6 PM 被験者の組み入れはなかったため、用法・用量の変更後に 42 mg BID 未満の用量が投与された被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.1]）。

PAP 期にエリグルスタットの用量が一定であった被験者は 57 名中 29 名（50.8%、コホート 1:28 名、コホート 2：1 名）であった。PAP 期に 1 回以上増量した被験者は 28 名であり、そのうちコホート 1 の 2 名は Week 52 に増量した。

LTP 期に増量した被験者は 5 名（コホート 1：3 名、コホート 2：2 名）であり、コホート 2 の 2 名は当該被験者にとって 2 回目の増量であった。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者における、体重別及び用法・用量別のエリグルスタットの曝露状況を図 1 に示す。

図 1 - Participant dose assignment by dose regimen and weight at each study period



3.1.2.5.1.2 イミグルセラーゼ

コホート 2 で併用投与を受けた 6 名にイミグルセラーゼが投与された。コホート 2 の 6 名中 5 名はイミグルセラーゼ 60 U/kg が 2 週に 1 回投与され、残りの 1 名は 45 U/kg が 2 週に 1 回投与された（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.20]）。

コホート 1 でレスキュー治療を必要とした 6 名のうち、3 名は PAP 期に、他の 3 名は LTP 期にイミグルセラーゼが投与された。コホート 1 のレスキュー治療を必要とした全被験者にイミグルセラーゼ 60 U/kg が 2 週に 1 回投与された（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.19]）。

3.1.2.5.2 エリグルスタットの曝露状況

コホート別のエリグルスタットの曝露状況を表 7 に示す。コホート 1 におけるエリグルスタット単剤投与の投与期間の平均値（SD）は 121.9（53.4）週であり、2 歳以上 12 歳未満と比較して 12 歳以上 18 歳未満で投与期間が長かった。コホート 2 における併用投与時のエリグルスタットの投与期間の平均値（SD）は 114.5（22.2）週であった。

PAP 期及び LTP 期におけるコホート別及び用法・用量別のエリグルスタットの曝露状況は、Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.4]、[Appendix 16.2.5.1.5]、[Appendix 16.2.5.1.6]及び [Appendix 16.2.5.1.7]に示す。

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)

3.1.2.5.3 イミグルセラーゼの曝露状況

コホート 2 における併用投与時のイミグルセラーゼ曝露状況を表 8 に要約する。

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)
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)

コホート 1 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被験者の曝露状況を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.8]に要約する。

3.2 全試験の有効性結果の比較

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 試験のみであった。

3.2.1 有効性評価項目

EFC13738 試験では、有効性評価項目は副次評価項目であった。有効性評価項目の結果については、以下 3.2.2 項を参照のこと。

3.2.2 主な有効性評価項目

本治験で評価した主な有効性評価項目はコホートごとに異なっていた。コホート 1 では、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。これらの評価項目であるエリグルスタット単剤投与時の血液学的パラメータ（ヘモグロビン値、

血小板数）及び臓器容積パラメータ（肝容積、脾容積）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であり、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(1)(2)(3)(4)(5)。

コホート 2 では、主な有効性評価項目は、Week 52 までのエリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与後に、コホート 2 への組入れに適格となった、重度の GD 症状の改善が認められた被験者の割合であった。これらの重度の症状には、GD 関連の肺疾患、症候性の骨疾患又は血小板減少症が含まれた。コホート 2 の有効性評価項目は、ERT による適切／最適な治療を 3 年以上受けていたにもかかわらず、これらの GD 症状を有する小児患者において、エリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与により速やかな臨床反応が得られる可能性を評価するために選択された。

3.2.2.1 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記述統計量を用いて要約した。

エリグルスタットの単剤投与を受けた小児 GD1 被験者の大多数は、PAP 期間中に単剤投与を継続した。さらに、コホート 1 において、ヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積は、それぞれ 96%、98%、100%及び 100%の被験者で本治験の組入れに必要とされた事前に規定した治療目標の範囲内に維持された。事前に規定したヘモグロビン値、血小板数及び肝容積の治療目標は、公表されている GD 患者の治療ガイドライン(6)(7)(8)に準拠している。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。

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。

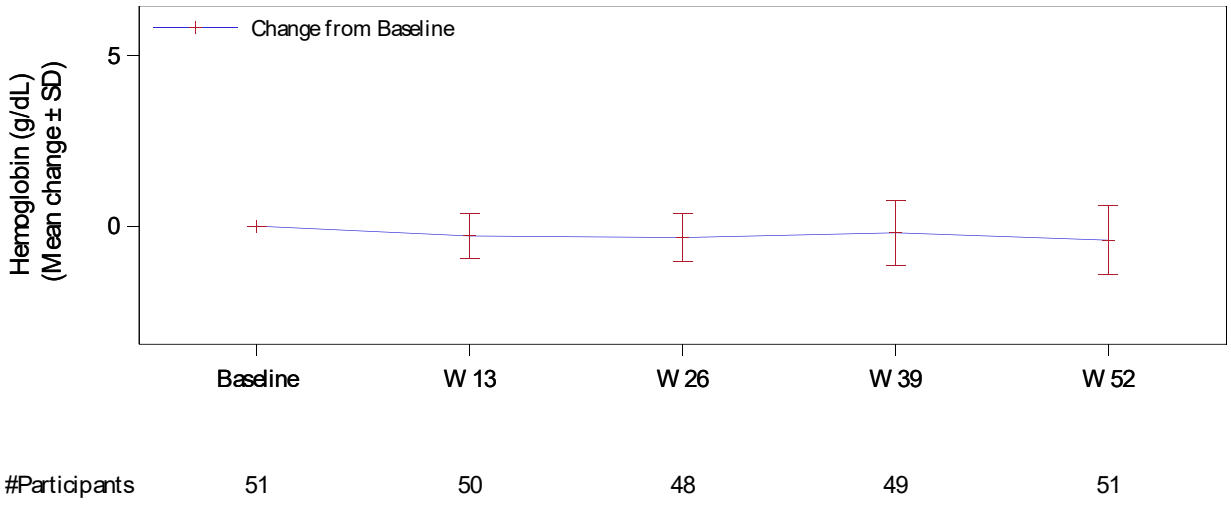
3.2.2.1.1 ヘモグロビン

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）であり、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]）。

ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値（g/dL）の平均変化量の推移を図 2 に示す。

図 2 - 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)

エリグルスタット単剤投与を受けた 2 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）は、ヘモグロビン値が貧血のレベル（2 歳超 12 歳以下：10.5 g/dL 未満、12 歳超の男性：12 g/dL 未満、12 歳超の女性：11 g/dL 未満）まで低下した。両被験者にはその他の主な有効性パラメータの悪化も認められた。いずれの被験者も PAP 期を完了し、LTP 期で投与を継続した。

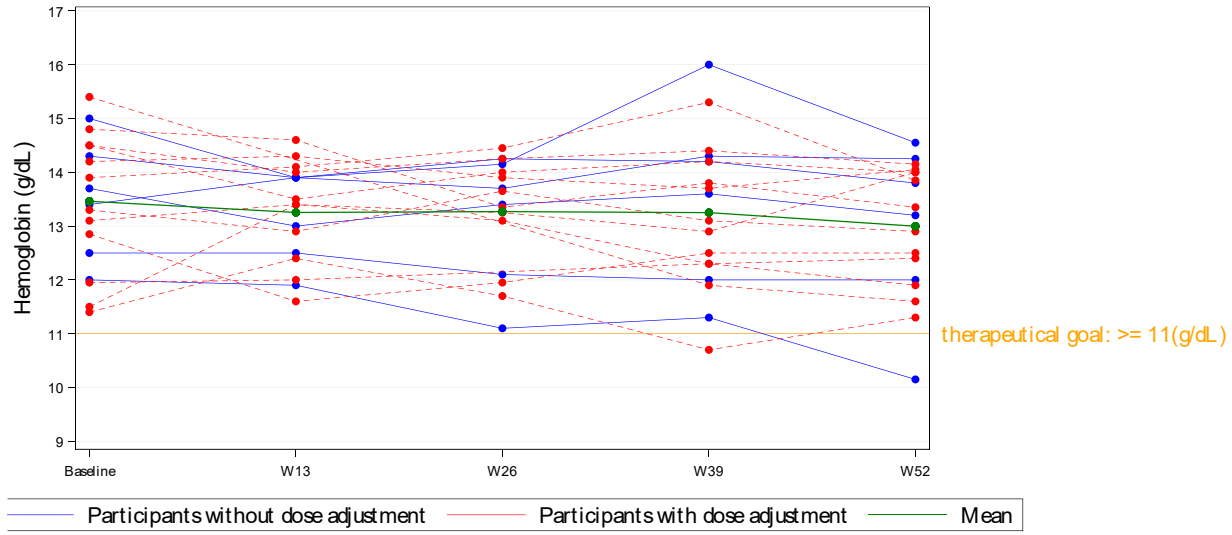
各来院時のヘモグロビン値（g/dL）について、被験者ごとの結果を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.88]に示す。

PAP 期において、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満に低下したためにレスキュー治療の対象となった被験者はいなかった。

治療目標

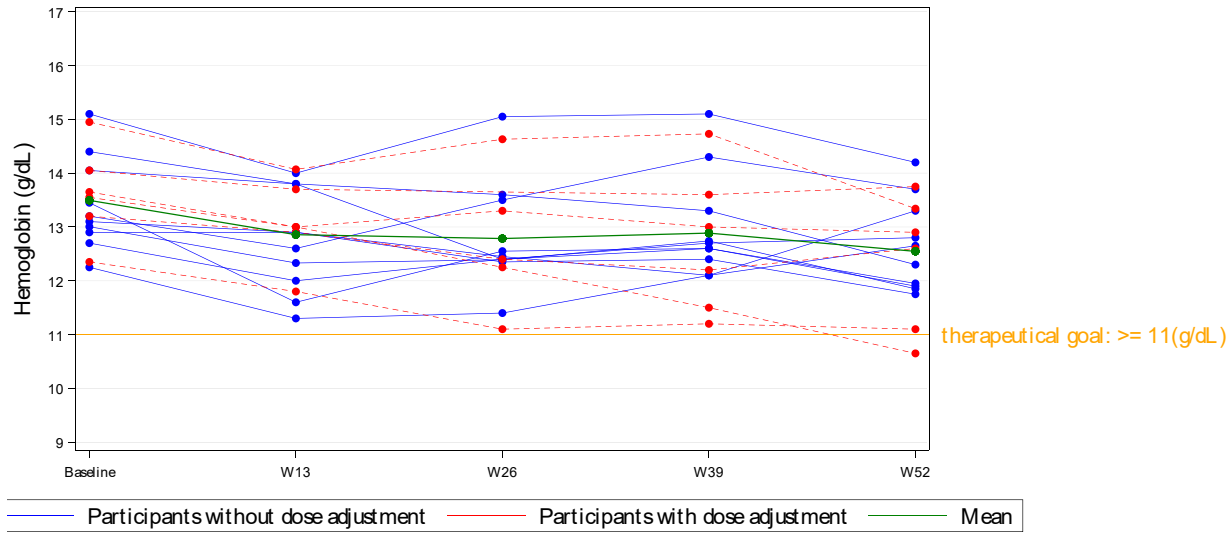
Week 52 において、事前に規定したヘモグロビン値の治療目標を上回っていた被験者は 49 名（96%）であった（2 歳以上 12 歳未満：11.0 g/dL 以上、12 歳以上 18 歳未満：女性 11.0 g/dL 以上、男性 12.0 g/dL 以上）。Week 52 において、ヘモグロビン値が事前に規定した治療目標を下回った 2 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）については前述のとおりである。

図 3 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 2 to <12 years old in Cohort 1 - FAS



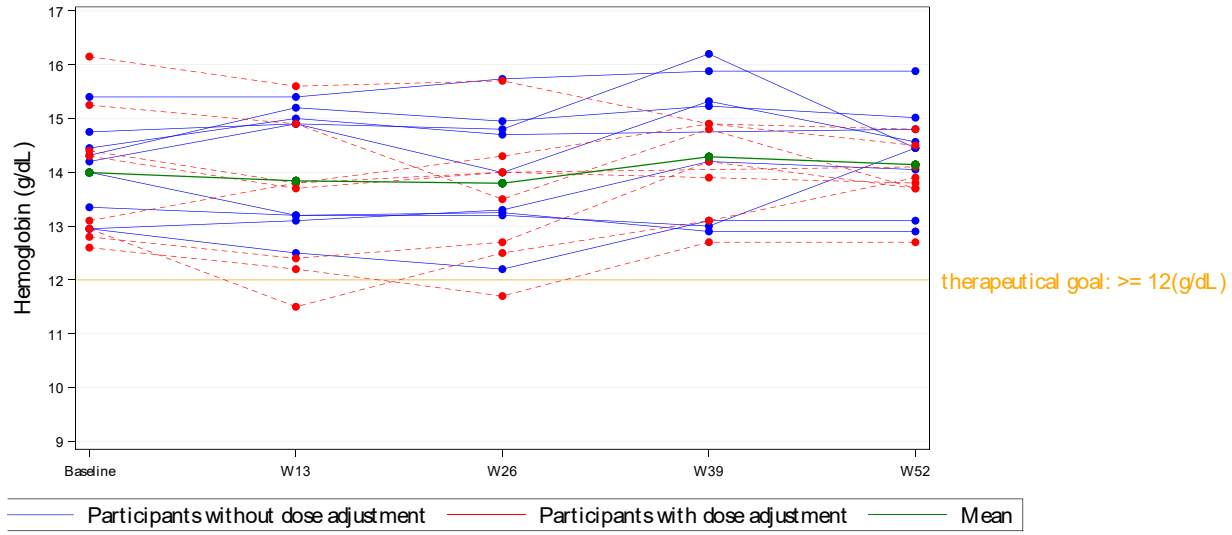
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_lineplot_hgb_2_11_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_hgb_2_11_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:16)

図 4 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 12 to <18 years old females in Cohort 1 - FAS



PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_lineplot_hgb_f_12_18_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_hgb_f_12_18_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:16)

図 5 - Individual participants line graph of hemoglobin (g/dL) for 12 to <18 years old males in Cohort 1 - FAS



PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_lineplot_hgb_m_12_18_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_hgb_m_12_18_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:16)

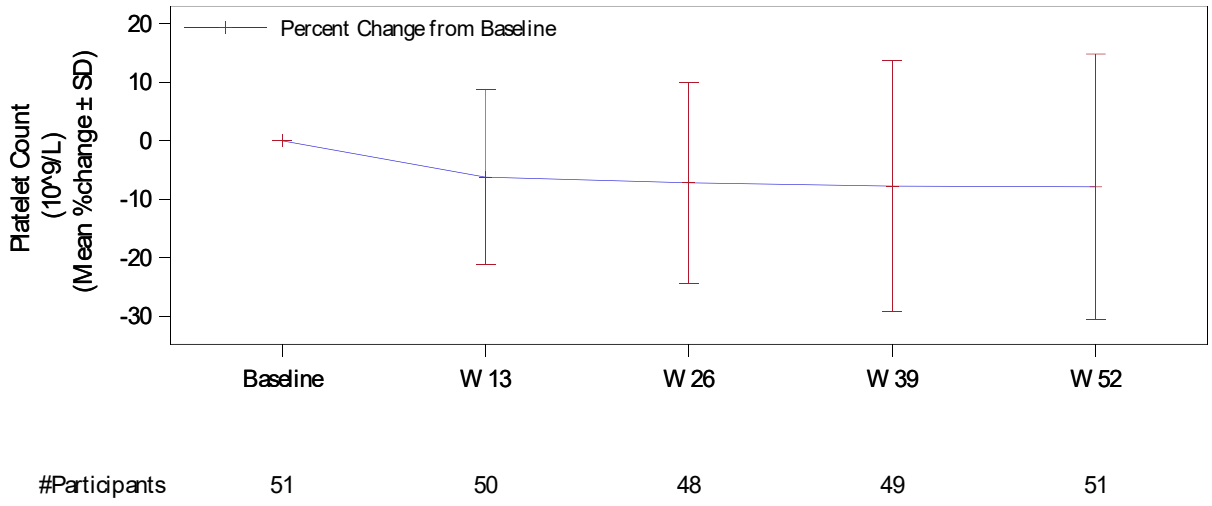
3.2.2.1.2 血小板数

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 名の組入れ時の血小板数は軽度の血小板減少症（120 × 10^9/L 以上 150 × 10^9/L 以下）に相当する値であった。コホート 1 の被験者における血小板数（× 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）であり、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（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.9]）。

ベースラインから Week 52 までの血小板数の平均変化率の推移を図 6 に示す。

図 6 - Mean percent change from baseline of platelets (10^9/L) over time in Cohort 1 - FAS



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)

ベースラインで軽度の血小板減少症が認められた 1 名（GD1、2 歳以上 12 歳未満）では、Week 52 までに血小板数が正常範囲内に回復した。ベースラインで血小板数が正常範囲内であった 6 名（GD1 が 5 名、GD3 が 1 名、いずれも 12 歳以上 18 歳未満）では、Week 52 に軽度の血小板減少症が認められた。

ベースラインで軽度の血小板減少症が認められた 1 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）には、Week 52 に中等度の血小板減少症（60×10^9/L 以上 120×10^9/L 未満）が認められた。別の被験者（GD1、12 歳以上 18 歳未満）は、ベースラインの血小板数が正常範囲内であったが、Week 52 に中等度の血小板減少症が認められた。当該被験者については、後述のヘモグロビンの項でも考察する（5.1.1.1 項、Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。

各来院時の血小板数（$\times 10^9$/L）について、被験者ごとの結果を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.89]に示す。

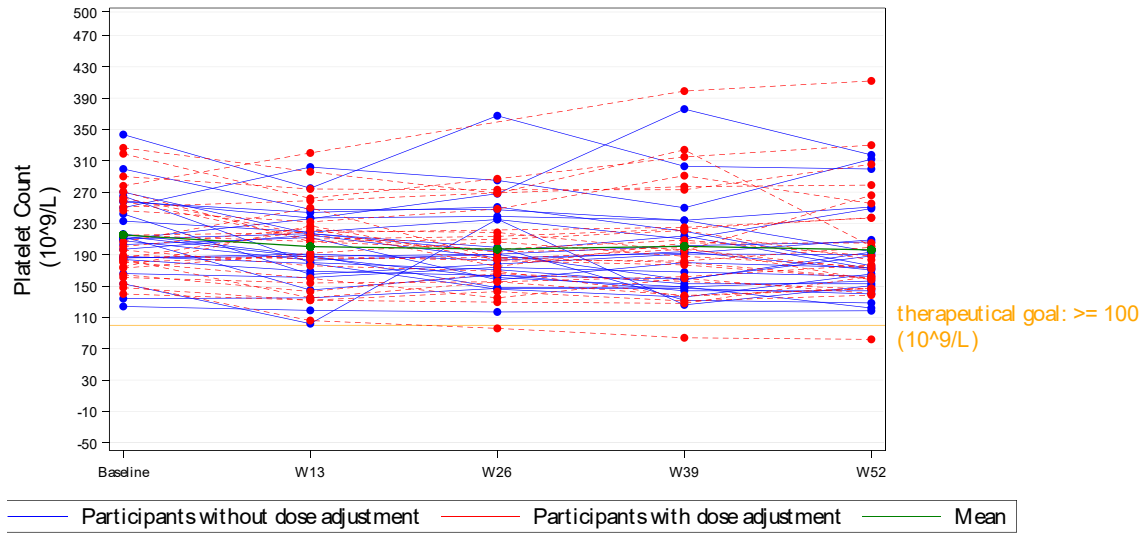
PAP 期において、血小板数減少によりレスキュー治療の対象（血小板数が 45,000/mm^3 未満に減少、又は治験担当医師により血小板数の低値に関連すると評価された臨床的に意義のある出血エピソードを経験）となった被験者はいなかった。

治療目標

前述の 1 名を除いた全被験者において、血小板数が事前に規定した治療目標（100,000/mm^3）以上の値で維持された。

詳細は、Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]を参照のこと。

図 7 - Individual participants line graph of platelets (10^9/L) in Cohort 1 - FAS



PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff lineplot overall plat f f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_overall_plat_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:23)

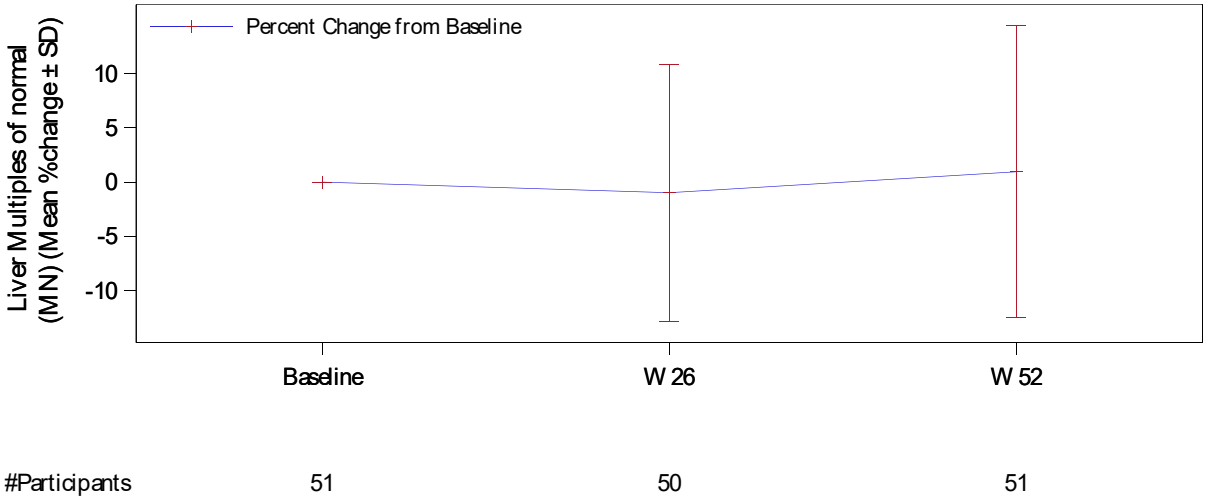
3.2.2.1.3 肝容積

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（肝腫大なし／軽度の肝腫大：1.25 MN 以下）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 以下）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 までの肝容積の平均変化率（SD）は 0.95%（13.45%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.17]）。

ベースラインから Week 52 までの肝容積（MN）の平均変化率の推移を図 8 に示す。

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



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)

3 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満の 2 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）では、Week 52 の肝容積が肝腫大なし／軽度の肝腫大から中等度の肝腫大に増加した。ベースラインで中等度の肝腫大が認められた 3 名（GD1 が 2 名、GD3 が 1 名、2 歳以上 12 歳未満の 2 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）では、この範囲で肝容積が維持された。ベースラインで中等度の肝腫大が認められた 1 名（GD1、2 歳以上 12 歳未満）では、肝容積が正常～軽度の肝腫大の範囲に減少した。

各来院時の肝容積（MN）について、被験者ごとの結果を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.90] に示す。

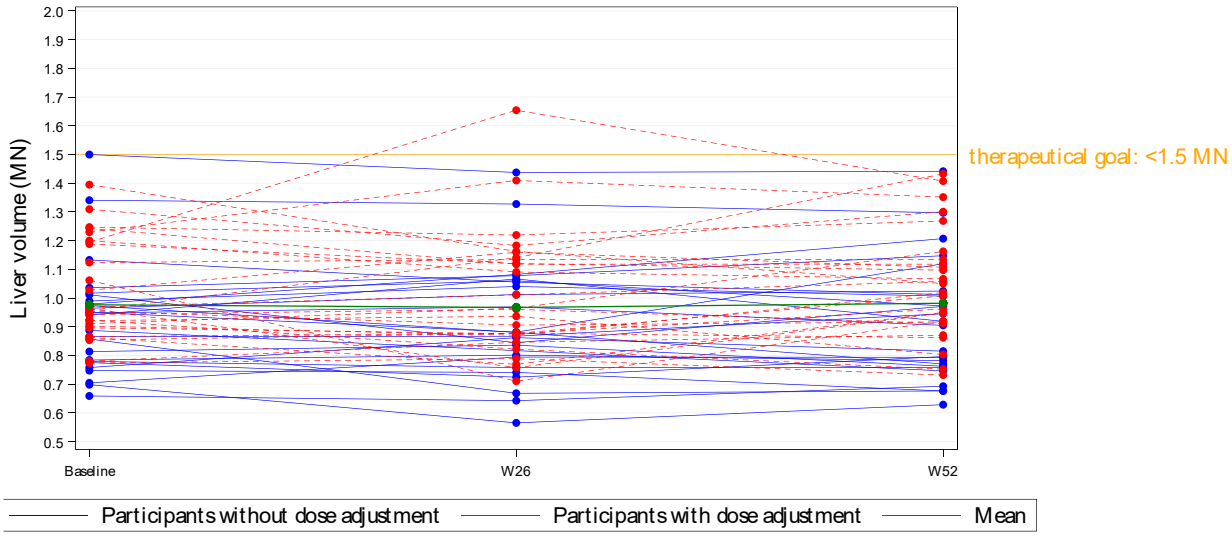
PAP 期において、肝容積に基づきレスキュー治療の対象（ベースラインと比較して 35%以上肝容積［MN］が増加）となった被験者はいなかった。

治療目標

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外で肝容積（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。当該被験者はレスキュー治療の対象となったが、肝容積に基づくものではなかった。

詳細は Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]を参照のこと。

図 9 - Individual participants line graph of liver volume (MN) in Cohort 1 - FAS



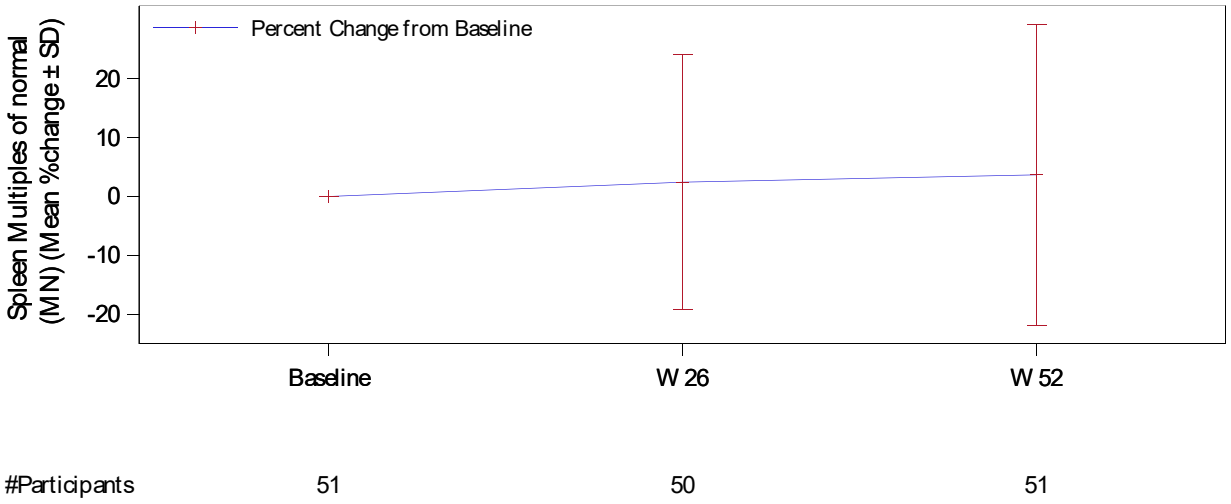
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_lineplot_overall_liv_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_overall_liv_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:22)

3.2.2.1.4 脾容積

コホート 1 において、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。大多数の被験者ではベースラインの脾容積が正常～軽度の脾腫の範囲（5.0 MN 以下）であり、中等度の脾腫（5.0 MN 超 15.0 MN 以下）を有する被験者は 8 名であった。Week 52 における脾容積（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%）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 10 に示す。

図 10 - 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)

ベースラインで中等度の脾腫が認められた 3 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、脾容積の改善が認められ、Week 52 では脾腫なし／軽度の脾腫の範囲となった。ベースラインで脾腫なし／軽度の脾腫が認められた 2 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）では、Week 52 において中等度の脾腫の基準まで容積が増加した。ベースラインで中等度の脾腫が認められた 5 名（GD1 が 3 名、GD3 が 2 名、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 4 名）では、Week 52 においてもこの容積の範囲が維持された。

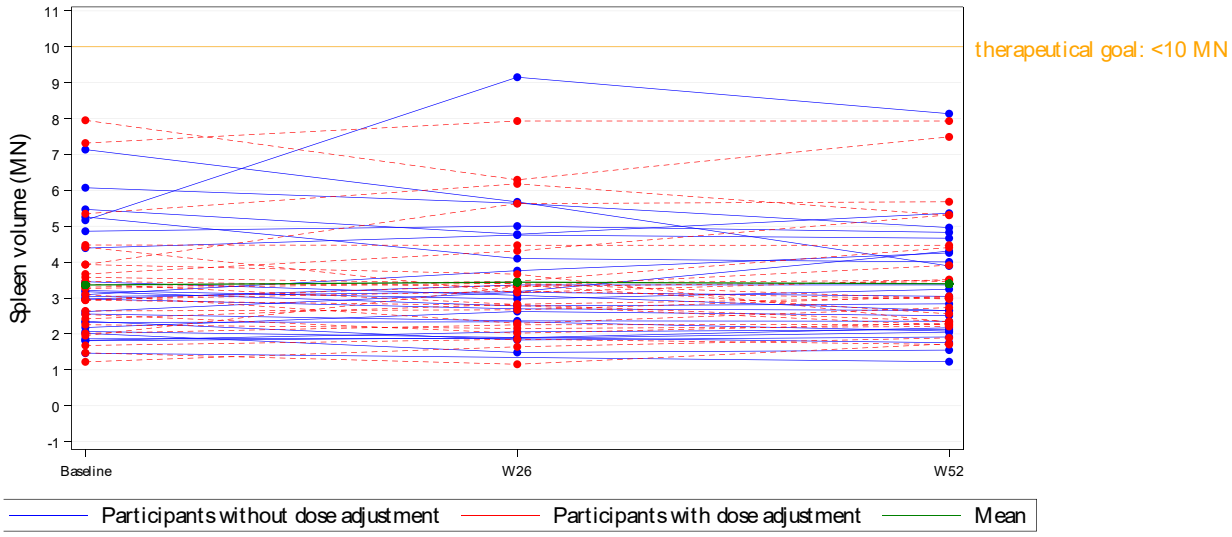
各来院時の脾容積（MN）について、被験者ごとの結果を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.91] に示す。

3 名（GD1 が 1 名、GD3 が 2 名、2 歳以上 12 歳未満の 2 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）は、Week 52 より前に、脾容積（MN）に基づきレスキュー治療の対象（ベースラインと比較して 35%以上脾容積［MN］が増加）となった。詳細は個別症例の詳細を参照のこと（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]及び[8.3.3 Participant narratives – SAEs]）。

治療目標

ベースラインから Week 52 までの全被験者の脾容積（MN）は、治療目標の範囲内（10.0 MN 未満）で維持された。

図 11 - Individual participants line graph of spleen volume (MN) in Cohort 1 - FAS



PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_lineplot_overall_spl_f_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lineplot_overall_spl_f_f_i.rtf (27JUL2023 9:21)

3.2.2.2 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）

コホート 2 において、被験者は事前に規定した GD の重度の臨床症状（具体的には、GD 関連の肺疾患、骨疾患又は血小板減少症）を有していた。主な有効性評価項目は、これらの重度の GD 症状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 から開始し、LTP 期を通して継続した。

3.2.3 補足的な副次有効性評価項目

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。本治験に組み入れられた被験者数がコホート 1（エリグルスタット単剤投与）で最も多いこと（コホート 1：51 名、コホート 2：6 名）を考慮し、以下の項ではコホート 1 の補足的な有効性評価項目の結果に焦点を当てる。コホート 2 の補足的な有効性評価項目の結果は Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.6 に示す。

3.2.3.1 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。本コホートの被験者において、eCRF の既往歴で報告された骨の問題及びスクリーニングでの骨格 MRI の所見により、骨梗塞、虚血性骨壊死又は骨クリーゼが報告されている。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 BMD の Z スコア（SD）は−2.67（1.79）であった。ベースラインの DXA スコアを有する 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。

コホート 2 でエリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与を受けた被験者の BMD の平均値及び経時的な変化量を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.54]に示す。

各来院時の全身及び腰椎における BMD の Z スコアについて、両コホートの被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.94]に示す。

3.2.3.2 骨髄負荷

BMB スコアは GD 細胞の骨髄浸潤の程度を示す。骨髄への GD 細胞の蓄積は、GD の骨格病変に至る一連の事象を誘発することが知られている。

骨髄浸潤は、初期は腰椎で認められ、疾患が進行することで四肢の骨への影響が大きくなる。本治験で用いた BMB スコアリングシステムは、腰椎及び大腿骨の骨髄浸潤を半定量的に評価するものである。総 BMB スコアは腰椎及び大腿骨の BMB スコアの合計であり、範囲は 0〜16（軽度：0〜4、中等度：5〜8、重度：9〜16）である(11)(12)。

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 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 までの平均変化量は−0.06（0.83）であった。

全身、腰椎及び大腿骨の BMB スコアをコホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.47]に示す。

各来院時の BMB スコアの被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.96]に示す。

3.2.3.3 有効性バイオマーカー：キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、グルコシルセラミド

有効性バイオマーカーであるキトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素（ACE）及び GL-1 の変化は、GD1 及びその他のスフィンゴ脂質症における ERT 及び SRT で認められた臨床反応を支持している(1)(2)(4)(10)(13)。

キトトリオシダーゼは活性化マクロファージによって分泌される(14)。キトトリオシダーゼは GD の疾患活動性のバイオマーカーとして用いられるが、GD を引き起こす経路上には存在しない。本解析では標準化したキトトリオシダーゼ値を用いる。したがって、ヌル変異ヘテロ接合体の被験者では値を 2 倍とし、ヌル変異ホモ接合体の被験者ではキトトリオシダーゼ活性がないと予想されるため、欠測値とみなした。エリグルスタット単剤投与を受けた 6 名はヌル変異ホモ接合体であったため、他の被験者の結果のみを示す。コホート 1 の被験者のキトトリオシダーゼ活性（nmol/hr/mL）の中央値（四分位範囲）は、ベースラインの 976.50（370.50～2,475.00）から Week 52 に 1,542.00（470.00～2,760.00）へ増加し、ベースラインから Week 52 までの変化量の中央値（四分位範囲）は 81.50（−370.90～1,619.00）であった。

ACE はマクロファージの増殖と関連があることが知られている(15)。ACE は、ベースラインの心エコーで肺動脈性肺高血圧症（PAH）が認められた被験者についてのみ解析することとした。ベースラインで心エコーを受けた被験者は、GD3 の被験者又は PAH を有する被験者であった。ただし、eCRF の既往歴に PAH の病歴は記載されておらず、ベースラインの心エコーで PAH と診断された被験者もいなかった。治験実施計画書で規定されていないが、両コホートの少数の被験者で ACE を評価した。ACE が解析された被験者における、コホート 1 の ACE（U/L）の中央値（四分位範囲）は、ベースラインの 63.00（46.00～101.00）から Week 52 に 77.50（47.00～109.00）へ増加し、ベースラインから Week 52 までの変化量の中央値（四分位範囲）は 1.0（−1.00～61.00）であった。

GL-1 は GD で蓄積がみられるスフィンゴ脂質である。赤血球、白血球及び血小板の細胞膜の主要成分であり、GD 患者では酵素欠損により濃度が上昇するため、マクロファージにより分解されない。エリグルスタット単剤投与を受けた被験者では、ベースラインから Week 52 までで GL-1 濃度が低下した。ベースラインの GL-1 濃度の中央値は正常範囲内であった（成人：1.65～6.73 μg/mL、小児の基準範囲は得られていない）。GL-1 濃度（μg/mL）の中央値（四分位範囲）は、ベースラインで 4.68（3.76～5.72）、Week 52 で 1.39（0.93～2.08）であり、ベースラインから Week 52 までの変化量の中央値（四分位範囲）は−3.12（−4.17～−2.35）であった。GL-1 濃度の上昇が認められた被験者は 1 名のみであった。当該被験者は Week 52 でレスキュー治療の対象となった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – SAEs]）。GL-1 濃度の低下はエリグルスタットの作用機序と一貫性がある。

両コホートの被験者におけるバイオマーカー値を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.42]に示す。

3.2.4 探索的有効性評価項目

3.2.4.1 有効性バイオマーカー：Lyso-GL-1、GM3、MIP-1β、D ダイマー

Lyso-GL-1 は GL-1 の脱アシル化体であり、酸性 β-グルコシダーゼの基質蓄積のバイオマーカーである(16)(17)(18)(19)。GM3 ガングリオシド（GM3）は、GL-1 から合成される下流のガングリオシドで、GL-1 合成及びその依存経路の過剰阻害の可能性を示すマーカーであり、酸性 β-グルコシダーゼの基質蓄積のバイオマーカーでもある。ベースラインの lyso-GL-1 濃度の中央値は、エリグルスタット単剤投与を受けた被験者で高値であった（正常範囲は定量下限値未満）。lyso-GL-1 濃度の中央値は PAP 期終了時点で比較的安定していた。

ベースラインの GM3 濃度の中央値は、エリグルスタット単剤投与を受けた被験者で高値であった（年齢及び性別に基づき、基準範囲は 0.16 ng/mL の低値から 2.47 ng/mL の高値であった）。GCS 阻害薬としてのエリグルスタットの作用機序により、GM3 濃度の中央値は Week 52 で低下した。

マクロファージ炎症性タンパク質 1-β（MIP-1β）はゴーシェ細胞周囲の炎症性貪食細胞により産生され、活動性骨疾患のマーカーと考えられている(20)。ベースラインの MIP-1β 濃度の中央値は正常範囲内であり（成人の基準範囲：94.0 pg/mL 以下、小児の基準範囲は不明）、治験期間を通して正常範囲内であったが、コホート 1 の被験者（49 名）ではベースラインと比較して Week 52 でわずかに上昇した。

本治験では、肺疾患のマーカーとして D ダイマーを評価した。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 D ダイマー濃度の中央値は正常範囲内であった（成人の基準範囲：0.59 mg/L FEU 未満、小児の基準範囲は不明）。本コホートでは D ダイマー濃度は安定していた。

両コホートにおけるこれら 4 つの探索的な有効性バイオマーカーのベースラインからの経時的な変化量を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.45]に要約した。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学及びベースライン特性

組み入れられた全被験者の内訳をコホート別、年齢区分別及び GD の病型別に表 3 に要約した。部分集団別の比較結果を以下に要約する。全ての部分集団でベースラインからの改善が認められた。

3.3.1.1 年齢区分別の結果

3.3.1.1.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

3.3.1.1.1.1 ヘモグロビン

2 歳以上 12 歳未満（18 名）において、ヘモグロビン値（g/dL）の平均値（SD）はベースラインで 13.46（1.23）、Week 52 で 13.00（1.23）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化量（SD）

は−0.46（1.06）であった。2 歳以上 6 歳未満（3 名）の平均値（SD）はベースラインで 12.25（0.76）、Week 52 で 11.93（0.60）であり、平均変化量（SD）は−0.32（0.20）であった。6 歳以上 12 歳未満（15 名）の平均値（SD）はベースラインで 13.70（1.17）、Week 52 で 13.21（1.22）であり、平均変化量（SD）は−0.49（1.17）であった。

12 歳以上 18 歳未満（33 名）の平均値（SD）はベースラインで 13.75（0.97）、Week 52 で 13.37（1.20）であり、平均変化量（SD）は−0.38（1.01）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.2]）。

3.3.1.1.1.2 血小板数

2歳以上12歳未満では､1名を除いた全被験者のベースラインの血小板数は正常範囲内であった(1 名には軽度の血小板減少症が認められた）。2 歳以上 12 歳未満（18 名）において、血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）はベースラインで 223.92（54.06）、Week 52 で 231.33（72.10）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は 4.01%（21.95%）であった。2 歳以上 6 歳未満（3 名）の平均値（SD）はベースラインで 261.50（59.33）、Week 52 で 229.33（90.97）、平均変化率（SD）は−12.19%(26.05%)であった。6 歳以上 12 歳未満(15 名)の平均値(SD)はベースラインで 216.40（51.80)、Week 52 で 231.73（71.62）であり、平均変化率（SD）は 7.25%（20.50%）であった。

12 歳以上 18 歳未満（33 名）では、軽度の血小板減少症であった 3 名を除いた全被験者のベースラインの血小板数は正常範囲内であった。血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）はベースラインで 210.64 （49.73）、Week 52 で 177.11（50.92）であり、平均変化率（SD）は−14.36%（20.67%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.10]）。

3.3.1.1.1.3 肝容積

2 歳以上 12 歳未満（18 名）において、肝容積（MN）の平均値（SD）はベースラインで 1.05（0.22）、Week 52 で 1.09（0.21）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は 5.39%（17.23%）であった。2 歳以上 6 歳未満(3 名)の平均値(SD)はベースラインで 1.22(0.27)、Week 52 で 1.43（0.02）であり、平均変化率（SD）は 21.23%（26.97%）であった。6 歳以上 12 歳未満（15 名）の平均値（SD）はベースラインで 1.02（0.20）、Week 52 で 1.03（0.16）であり、平均変化率（SD）は 2.22%（13.86%）であった。

12 歳以上 18 歳未満（33 名）の平均値（SD）はベースラインで 0.93（0.16）、Week 52 で 0.92（0.18）であり、平均変化率(SD)は−1.47%(10.39%)であった(Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.18])。

3.3.1.1.1.4 脾容積

2 歳以上 12 歳未満（18 名）において、脾容積（MN）の平均値（SD）はベースラインで 3.15（0.97）、Week 52 で 3.38（1.54）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は 7.11%（24.61%）であった。2 歳以上 6 歳未満(3 名)の平均値(SD)はベースラインで 3.84(1.37)、Week 52 で 5.61（2.56）であり、平均変化率（SD）は 42.12%（16.64%）であった。6 歳以上 12 歳未満（15 名）の平均値（SD）

はベースラインで 3.01（0.86）、Week 52 で 2.93（0.82）であり、平均変化率（SD）は 0.11%（19.52%）であった。

12 歳以上 18 歳未満（33 名）の平均値（SD）はベースラインで 3.48（1.78）、Week 52 で 3.41（1.65）、平均変化率（SD）は 1.79%（26.11%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.26]）。

3.3.1.2 GD の病型別の結果

GD の病型は、遺伝子型ではなく臨床症状に基づき分類した。分類後の神経障害を示す症状の発現にかかわらず、治験期間を通して変更しなかった。

3.3.1.2.1 コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

3.3.1.2.1.1 ヘモグロビン

ベースラインにおけるヘモグロビン値（g/dL）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 13.67（1.06）及び 13.50（1.24）であった。

Week 52 におけるヘモグロビン値（g/dL）の平均値（SD）は、GD1 及び GD3 でそれぞれ 13.26（1.20）及び 13.03（1.40）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化量（SD）はそれぞれ−0.41（1.03）及び−0.47（1.01）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.4]）。

3.3.1.2.1.2 血小板数

GD1 では、4 名を除いた全被験者のベースラインの血小板数は正常範囲内であった。GD3 では、5 名全員のベースラインの血小板数は正常範囲内であった。ベースラインにおける血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）は、GD1 及び GD3 でそれぞれ 211.16（49.27）及び 253.70（58.04）であった。

Week 52 における血小板数（× 10^9/L）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 196.49（64.34）及び 194.00（69.38）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は、それぞれ−6.40%（21.84%）及び−21.39%（28.73%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.12]）。

3.3.1.2.1.3 肝容積

ベースラインにおける肝容積（MN）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 0.96（0.17）及び 1.12（0.30）であった。

Week 52 における肝容積（MN）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 0.97（0.20）及び 1.10（0.23）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は、それぞれ 1.12%（13.78%）及び−0.63%（10.98%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.20]）。

3.3.1.2.1.4 脾容積

ベースラインにおける脾容積（MN）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 3.35（1.42）及び 3.50（2.63）であった。

Week 52 における脾容積（MN）の平均値（SD）は、GD1（46 名）及び GD3（5 名）でそれぞれ 3.25（1.33）及び 4.71（3.10）であり、ベースラインから Week 52 までの平均変化率（SD）は、それぞれ−0.59%（21.37%）及び 42.81%（29.16%）であった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.28]）。

3.3.2 併用薬／併用療法

EFC13738 試験において、強い若しくは中程度の CYP2D6 阻害薬又は強い CYP3A4 誘導薬の使用が報告された被験者はいなかった。2 名において、強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の使用が報告された。これら 2 名に使用された薬剤は、Week 2 以降に局所投与で使用されたため、治験実施計画書（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 8.7.1]）に従って許可された。

また、治験期間中にクラス IA の抗不整脈薬、クラス III の抗不整脈薬、P-gp 基質、又はイミグルラーゼ以外の ERT 若しくは SRT の使用が報告された被験者はいなかった。

詳細は 3.1.2.4 項を参照のこと。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。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、用法・用量の調整が可能となるプロセスが規定されていた（1.2.2.3 項）。エリグルスタットの用法・用量は、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いた用法・用量の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｡小児患者集団に対する推奨用法･用量は､遺伝子型に基づく CYP2D6 の予測表現型ごとに成人患者と同程度の曝露量が得られることが示された EFC13738 試験の結果に基づき設定された。これは、成人患者に承認用法・用量で投与したときの成人での曝露量と同程度の曝露量が得られた場合に、小児においても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。なお、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した（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の用量の範囲は限定的であった。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%）が 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 より前に増量した。増量したコホート 1 の被験者のうち、6 名を除いた全員が 84 mg BID に増量した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.5.1.19]、[Appendix 16.2.5.1.20]）。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く、それぞれ 87.74 人年及び 8.62 人年であった（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。

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変化量（g/dL）において、本治験で検討した曝露量の範囲で明確な 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（× 10^9/L）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、レスキュー治療の基準に記載されている血小板数減少（血小板数 45,000 mm^3 未満）によりレスキュー治療の対象となった被験者はいなかったため、曝露量に対する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（被験者の 1 名は血小板数の減少を含む GD 状態の悪化によりレスキュー治療の対象とされたが、レスキュー治療の基準までの低下は認められず、血小板数が事前に規定した治療目標［100,000 mm^3 未満］を下回ったのは 2 名のみであった）。全体として、複合的な主要評価項目と PK パラメータ間の PK/PD の傾向は、

小児被験者で観察されたエリグルスタットの曝露量の範囲にわたって臨床的な意味はないと考えられた。

また、PAP 期の各評価時点において、被験者の用量変更がいずれかの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。

EFC13738 試験で得られた PK 及び PK/PD（Module 2.7.2）、安全性（Module 2.7.4）並びに有効性のデータに基づいた小児被験者に対するエリグルスタットの推奨用法・用量を表 9 に示す。これらは、特に CYP2D6 PM 及び CYP2D6 IM のように本治験で得られた PK データがない又は限られている小児の部分集団において、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 9 に示す。CYP2D6 PM の小児患者における推奨用法・用量は、成人における既承認用法・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 9 - 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

Note: BID: twice daily; EM: extensive metabolizer; GD1: Gaucher disease type 1; 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、また、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。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、エリグルスタット単剤投与を受けた 5 名中 4 名はエリグルスタットの投与を中止した（2 名は PAP 期にレスキュー治療の対象となり、1 名は LTP 期にレスキュー治療の対象となり、1 名は 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、これらの小児集団において臨床的に意味のある結論を導くことはできない。

5　効果の持続、耐薬性

本治験の長期有効性データは、LTP 期（Week 53～Week 104）及び EP 期（Week 105～治験終了）に収集した。LTP 期に収集した有効性評価項目は、ヘモグロビン値、血小板数、肝容積及び脾容積であった。また、コホート 2 における GD 関連の疾患症状の改善も評価した。EP 期では限定的に有効性評価項目を評価した。いずれのコホートでも、Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与の臨床的ベネフィットが認められた被験者が EP 期へ移行した。EP 期に評価された有効性評価項目は、GD 評価（可動性［歩行障害の程度］、骨クリーゼ及び骨痛）、身長、体重及び修正重症度スコアリングツール（mSST）であった。

LTP 期の治験薬投与は以下のとおりであった。

- コホート 1：エリグルスタット単剤投与
- 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（継続）（PAP 期終了時［Week 52］にエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与により望ましい臨床反応が得られた場合）
- コホート 2：エリグルスタット単剤投与（PAP 期終了時［Week 52］又は LTP 期にエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与により望ましい臨床反応が得られた場合）
- コホート 1 のレスキュー治療：
  - レスキュー治療ステップ 1：イミグルセラーゼ単剤投与
  - レスキュー治療ステップ 2：エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与

EP 期の治験薬の投与は以下のとおりであった。

- コホート 1：エリグルスタット単剤投与（継続）（LTP 期終了時［Week 104］にエリグルスタット単剤投与の臨床的有用性が認められた場合）
- コホート 2：エリグルスタット単剤投与（継続）（LTP 期終了時［Week 104］より前にエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与からエリグルスタット単剤投与への切替えによる臨床上のベネフィットが認められた場合）

5.1　Long-term treatment period（LTP 期）におけるエリグルスタット投与

5.1.1　コホート 1（エリグルスタット単剤投与）

5.1.1.1　ヘモグロビン

ベースラインから Week 104 までのヘモグロビンの平均値及び変化を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.1]に、ベースラインから Week 104 までの平均変化量の推移を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.7]に示す。

エリグルスタットの単剤投与を受けた被験者において、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。6 歳以上 12 歳未満（11 名）及び 12 歳以上 18 歳未満（25 名）、並びに GD1 の被験者（36 名）のベースラインから Week 104 までのヘモグロビンの平均変化量（SD）は、ベースラインから Week 52 までの変化量と同程度であった。

PAP 期に貧血が認められた 2 名のうち、年齢が高い方の被験者は他の理由により LTP 期にレスキュー治療の対象となった（Module 5.3.5.2 EFC13738
[8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。他の 1 名は LTP 期にエリグルスタット単剤投与を受けていた。LTP 期を完了した他の被験者でヘモグロビン値が正常範囲を下回った被験者はいなかった。

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。

治療目標

データカットオフ日時点で、LTP 期に移行した被験者のうち、前述の 2 名を除いた全被験者において、この期間中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。

5.1.1.2 血小板数

ベースラインから Week 104 までの血小板数の平均値及び変化を Module 5.3.5.2 EFC13738
[Appendix 16.2.6.9]に、ベースラインから Week 104 までの平均変化率の推移を Module 5.3.5.2 EFC13738
[Appendix 16.2.6.15]に示す。エリグルスタット単剤投与を受けた LTP 期の被験者において、Week 104 の血小板数（$\times 10^9$/L）の平均値（SD）は 193.36（61.60）であり、平均変化率（SD）は−5.04%（19.76%）であった。12 歳以上 18 歳未満の血小板数の平均変化率は、Week 52 が−14.36%（20.67%）であったのに対し、Week 104 では−9.84%（16.23%）であった。6 歳以上 12 歳未満では、ベースラインから Week 104 までの血小板数の平均変化率は 5.86%（23.34%）であった。

PAP 期に軽度の血小板減少症が認められた 2 名（いずれも GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、Week 104 までに血小板数が正常範囲内に回復した。1 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、PAP 期から Week 104 まで軽度の血小板減少症が持続した。PAP 期に軽度の血小板減少症が認められた 1 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、Week 104 の血小板数が軽度の血小板減少症の範囲内であった。

Week 52 に血小板数が正常範囲内であった別の 3 名（2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 2 名）では、Week 104 に軽度の血小板減少症が認められた。

Week 52 に血小板数が軽度又は中等度の血小板減少症であった 3 名（GD1 が 2 名、GD3 が 1 名、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 2 名）は、レスキュー治療の対象となった、又は治験を中止したことから、Week 104 を完了しなかった。1 名（GD3、2 歳以上 12 歳未満）は COVID-19 により治験を中止し、他の 2 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）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 PAP 期と LTP 期でそれぞれ 1 名が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、レスキュー治療の基準

に達しなかった（3.2.2.1.2 項、Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – SAEs]及び [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。

治療目標

データカットオフ日時点で、LTP 期に移行した被験者のうち、前述の 1 名を除いた全被験者において、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。

5.1.1.3 肝容積

ベースラインから Week 104 までの肝容積の平均値及び変化を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.17]に、ベースラインから Week 104 までの平均変化率の推移を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.23]に示す。Week 104 の肝容積（MN）の平均値（SD）は 0.92（0.17）であり、平均変化率（SD）は−3.07%（11.53%）であった。

PAP 期に中等度の肝腫大が認められた 1 名（GD1、2 歳以上 12 歳未満）では、Week 104 の肝容積が正常／軽度の肝腫大の範囲であった。2 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満の 1 名、12 歳以上 18 歳未満の 1 名）では、肝容積が中等度の肝腫大の範囲で維持された。PAP 期に中等度の肝腫大が認められた 2 名（いずれも GD1、12 歳以上 18 歳未満）は、LTP 期を完了しなかった。PAP 期に中等度の肝腫大が認められた 2 名（いずれも GD1、2 歳以上 12 歳未満）は、PAP 期に肝容積以外の理由でレスキュー治療の対象となった。

LTP 期において、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。

治療目標

Week 104 において、36 名全員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。

5.1.1.4 脾容積

ベースラインから Week 104 までの脾容積の平均値及び変化を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.25]に、ベースラインから Week 104 までの平均変化率の推移を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.31]に示す。Week 104 の脾容積（MN）の平均値（SD）は 3.09（1.40）であり、平均変化率（SD）は−5.96%（18.52%）であった。

PAP 期に中等度の脾腫が認められた 1 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、Week 104 までに脾容積が減少し、脾腫なし／軽度の脾腫の範囲となった。2 名（いずれも GD1、12 歳以上 18 歳未満）では、LTP 期を通して脾容積が中等度の脾腫の範囲で維持された。Week 52 に脾容積が中等度の脾腫の範囲に増加した 1 名（GD1、12 歳以上 18 歳未満）は、LTP 期を継続中であった。

別の 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（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – AEs leading to discontinuation]）。

治療目標

脾容積は、全被験者で 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。

5.1.1.5 骨密度

エリグルスタット単剤投与を受けた被験者の大多数（29 名）において、Week 104 でも同様に BMD スコアが維持又は改善した。本コホートの被験者の LTP 期での BMD の平均値及び経時的な変化量を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.54]に示す。

5.1.1.6 骨髄負荷

Week 104 を完了した被験者において、総 BMB スコアの Week 104 の平均値（SD）は 8.58（2.17）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は−0.32（1.47）であった。腰椎及び大腿骨の BMB スコアの平均値（SD）にも改善がみられた。

5.1.1.7 有効性バイオマーカー：キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、グルコシルセラミド

Week 104 のキトトリオシダーゼ活性（nmol/hr/mL）の中央値（四分位範囲）は 1,700.00（610.00～3,620.00）であり、ベースラインからの変化量の中央値（四分位範囲）は 259.00（−216.00～2,150.00）であった。

Week 104 で ACE を解析した被験者において、Week 104 の ACE（U/L）の中央値（四分位範囲）は 73.00（48.00～89.00）であり、ベースラインからの変化量の中央値（四分位範囲）は 22.00（2.00～33.00）であった。

エリグルスタット単剤投与を受けた被験者では、Week 104 までの期間を通して GL-1 濃度が低下した。Week 104 の GL-1 濃度（μg/mL）の中央値（四分位範囲）は 1.63（1.09～2.54）であり、ベースラインからの変化量の中央値（四分位範囲）は−2.67（−3.57～−2.17）であった。GL-1 濃度の低下はエリグルスタットの作用機序と一貫性がある。

5.1.1.8 有効性バイオマーカー：Lyso-GL-1、GM3、MIP-1β、D ダイマー

34 名の lyso-GL-1 濃度の中央値は LTP 期終了時にわずかに増加した。

36 名の GM3 濃度の中央値は Week 104 でわずかに減少した。これは GCS 阻害薬としてのエリグルスタットの作用機序によるものである。

MIP-1β 濃度（32 名）及び D ダイマー濃度（29 名）の中央値は、治験期間を通して正常範囲内であり、Week 104 時点で安定していた。

5.1.2 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）

5.1.2.1 重度の GD 症状の改善

GD 関連の疾患パラメータの改善が認められた被験者の割合を表 10 に示す。

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。

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。

表 10 - Proportion of participants with improvement on the GD-related disease in Cohort 2 - FAS

	Cohort 2 (N=6)
GD-related bone disease	
Baseline	
Number of participants with severe manifestation	3
Week 52	
Number	3
Number (%) of participants with improved GD-related bone disease [a] from baseline to week 52	2 (66.67)
95% CI	0.09 to 0.99
Week 65	
Number	1
Number (%) of participants with improved GD-related bone disease [a] from baseline to week 65	0
95% CI	0.00 to 0.98
Week 78	
Number	1
Number (%) of participants with improved GD-related bone disease [a] from baseline to week 78	0
95% CI	0.00 to 0.98
Week 91	
Number	1
Number (%) of participants with improved GD-related bone disease [a] from baseline to week 91	0
95% CI	0.00 to 0.98
GD-related pulmonary disease	
Baseline	
Number of participants with severe manifestation	3
Week 52	
Number	3
Number (%) of participants with improved GD-related pulmonary disease [b] from baseline to week 52	0
95% CI	0.00 to 0.71
Week 65	
Number	3
Number (%) of participants with improved GD-related pulmonary disease [b] from baseline to week 65	1 (33.33)
95% CI	0.01 to 0.91

	Cohort 2 (N=6)
Week 78	
Number	3
Number (%) of participants with improved GD-related pulmonary disease [b] from baseline to week 78	0
95% CI	0.00 to 0.71
Week 91	
Number	3
Number (%) of participants with improved GD-related pulmonary disease [b] from baseline to week 91	0
95% CI	0.00 to 0.71

95% CI is calculated with Clopper-Pearson method.

[a] Improved GD- related bone disease is defined as no new fracture, osteonecrosis, or bone crisis in previous 12 months, increase or no worsening in Bone Mineral Density (lumbar spine and total body), increase of at least 0.2 Z-score or absolute Z-score >-2 (lumbar spine and total body) and absent/mild bone pain

[b] Improved GD- related pulmonary disease is defined as no interstitial lung disease on chest X-ray, normal pulmonary function tests (DLco and FVC >=80% predicted), and no respiratory symptoms (chronic cough or dyspnea).

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/eff_gd_improve_c2_f_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_gd_improve_c2_f_t_i.rtf (28JUL2023 9:49)

エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与で、GD 関連の疾患症状の改善が認められた被験者の割合を年齢区分別及び GD の病型別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.40]及び [Appendix 16.2.6.41]に示す。

5.2 Extension period（EP 期）におけるエリグルスタット投与

EP 期では、エリグルスタットの有効性を評価するため 3 つの評価（体重及び身長、GD 評価、mSST）を実施した。これらの評価結果は Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.7]、並びに Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.6.50]、[Appendix 16.2.6.51]、[Appendix 16.2.6.56]及び [Appendix 16.2.6.87]に示す。

6　総合的な有効性の結論

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 GD1 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(6)(7)(8)。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。

具体的には、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た。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治験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。

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、これらの小児集団において臨床的に意味のある結論を導くことはできない。

コホート 2 の全被験者（6 名）がエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与を受け、PAP 期を完了した。しかし、被験者数が 6 名と限られていたため、エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与について結論を導くにはデータが不十分であった。

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。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確な PK/PD 関係は認められなかった。小児患者におけるエリグルスタットの推奨用法・用量は、EFC13738 試験で収集された PK、安全性及び有効性のデータに基づいており、特に EFC13738 試験で得られたデータが限られている又は全く得られていない小児の部分集団（例：CYP2D6 IM 及び PM）において、母集団 PK 及び PBPK 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た。これらを考慮すると、得られたデータは、ERT による前治療中に治療目標を達成した 6 歳以上、かつ体重 15 kg 以上の小児 GD1 患者に対するエリグルスタット単剤投与を支持するものであった。以上より、エリグルスタ

ット単剤投与は、小児集団において全体的に許容可能なベネフィット・リスクプロファイルを有していると考える。

7 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324(21):1464-70.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. J Inherit Metab Dis. 2001;24(3):319-27.
10. Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs A, Davies EH, Goker-Alpan O, Abdelwahab M, et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43(5):1056-9.
11. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. Radiology. 2003;229(2):554-61.
12. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1521-8.

13. Shayman JA. Eliglustat tartrate, a prototypic glucosylceramide synthase inhibitor. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013;8(6):491-504.
14. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J Clin Invest. 1994;93(3):1288-92.
15. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. N Engl J Med. 1976;294(26):1442-4.
16. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. Blood. 2011;118(16):e118-27.
17. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. PLoS One. 2013;8(11):e79732.
18. Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. Am J Hematol. 2018;93(6):E140-2.
19. Peterschmitt MJ, Foster MC, Ji AJ, Zajdel MB, Cox GF. Plasma glucosylsphingosine correlations with baseline disease burden and response to eliglustat in two clinical trials of previously untreated adults with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab. 2023;138(3):107527.
20. Van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(7):788-96.

8 付録

表 11 - Descriptive statistics of eliglustat PK parameters for the first 10 EM participants in the 12 to <18 years and 2 to <12 years age group (15 to <50 kg) at Week 2

Parameter / Statistics	12 to <18 years	2 to <12 years [a]
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng・h/mL)		
Number	10	10
Mean (SD)	122 (128)	80.3 (72.1)
Geometric mean (CV%)	86.8 (104%)	55.5 (112%)
90% CI of geometric mean	(52.9, 142)	(32.6; 94.5)
C_{max} (ng/mL)		
Number	10	10
Mean (SD)	23.8 (29.9)	17.3 (16.3)
Geometric mean (CV%)	15.5 (118%)	11.7 (112%)
90% CI of geometric mean	(9.02, 26.7)	(6.90; 20.0)

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; EM = extensive metabolizer; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; SD = Standard deviation; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval.
Note: The subgroup PK analyses were performed for the two age groups 12 to < 18 years and 2 to < 12 years (the age of all 10 EM participants from the 2 to 12 years age group was ≥6 years) in May 2019 and May 2021, respectively. Target exposure is the 5^{th}-95^{th} percentile of the adult PBPK modeling predicted exposure [C_{max} (ng/mL): (8.61,60.5); $AUC_{0\text{-}T}$ (ng・h/mL): (51.1, 402)].

a All participants included in the subgroup PK analysis in 2 to < 12 years old are 6 to < 12 years with their baseline body weight greater than 15 kg.

Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 8.4 [Table 44]

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

Total number of pages: 70

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要 1

目　　次 2

表　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　　背景及び概観 9

1.1　　緒言 9

1.2　　類薬の安全性情報 10

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 10

1.3.1　　中枢神経系への影響 10

1.3.2　　消化管への影響 10

1.3.3　　心臓電気生理学的検査 11

2　　医薬品への曝露 12

2.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12

2.1.1　　臨床データの情報源 12

2.1.1.1　　小児第 3 相試験 12

2.1.2　　市販後データ 13

2.1.3　　評価方法 13

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 13

2.1.3.2　　データ解析の考察 14

2.2　　全般的な曝露状況 18

2.2.1　　被験者の内訳 18

2.2.1.1　　エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 21

2.2.1.2　　エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 22

2.2.2　　曝露状況 23

2.2.2.1　　エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 23

2.2.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....24

2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....26

2.3.1 人口統計学.....26

2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性.....27

2.3.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....31

2.3.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....32

2.3.3 前治療及び併用薬／併用療法.....32

2.3.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....32

2.3.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....32

3 有害事象.....33

3.1 有害事象の解析.....33

3.1.1 比較的よく見られる有害事象.....33

3.1.1.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....33

3.1.1.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....45

3.1.2 死亡.....46

3.1.3 その他の重篤な有害事象.....46

3.1.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....46

3.1.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....48

3.1.4 その他の重要な有害事象.....48

3.1.4.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....48

3.1.4.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....50

3.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....50

3.1.5.1 神経系障害.....50

3.1.5.2 心臓障害.....50

3.1.5.3 胃腸障害.....50

3.1.5.4 新生物（良性及び悪性）.....50

3.1.5.5 その他の注目すべき事象.....50

3.2 個別有害事象の文章による説明.....50

4 臨床検査値の評価.....51

4.1 血液学的検査.....51

4.1.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）.....51

4.1.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）.....51

4.2 血液生化学検査 52
4.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 52
4.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 53
4.3 肝機能 53
4.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 53
4.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 53
4.4 尿検査 53
4.4.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 53
4.4.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 54
5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
5.1 バイタルサイン 55
5.1.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 55
5.1.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 55
5.2 心電図 55
5.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1） 55
5.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2） 56
5.3 その他の観察項目 56
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 57
6.1 内因性要因 57
6.1.1 年齢別 57
6.1.2 性別 57
6.1.3 人種別 57
6.1.4 TEAE 発現時の用量別及び CYP2D6 表現型別 57
6.1.5 ゴーシェ病の病型別 57
6.1.6 ゴーシェ病 1 型の診断から治療開始までの期間別 58
6.1.7 肝機能不全又は腎機能不全 58
6.2 外因性要因 58
6.2.1 地域別 58

6.2.2 食物の影響 58

6.3 薬物相互作用 58

6.4 妊娠及び授乳時の使用 58

6.5 過量投与 59

6.6 薬物乱用 59

6.7 離脱症状及び反跳現象 59

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59

7 市販後データ 60

7.1 市販後データにおける曝露 60

7.2 小児集団における市販後の有害事象報告 60

8 公表文献の安全性データ 62

9 安全性に関する総括 63

9.1 安全性に関する観察のまとめ 63

9.2 安全性の考察及び結論 64

10 参考文献 65

11 付録 66

表 目 次

表 1 - Populations for analyses 14
表 2 - Participant disposition during primary analysis period by cohort - Enrolled population 18
表 3 - Participant disposition during long-term treatment period by cohort - Enrolled population 19
表 4 - Participant disposition during extension period by cohort - Enrolled population 20
表 5 - Extent of exposure to Eliglustat capsule by dose regimen in Cohort 1 - Safety population 23
表 6 - Extent of exposure to Eliglustat oral suspension by dose regimen in Cohort 1 - Safety population 24
表 7 - Extent of exposure to Eliglustat capsule by dose regimen in Cohort 2 - Safety population 24
表 8 - Extent of exposure to Eliglustat oral suspension by dose regimen in Cohort 2 - Safety population 25
表 9 - Demographics and participant/subject characteristics at baseline by cohort - Safety population 26
表 10 - Summary of baseline disease characteristics by cohort - Safety population 28
表 11 - Overview of adverse event profile: TEAE(s) by cohort and treatment phases - Safety population 33
表 12 - Number (%) of participants with TEAE(s) in at least two participants by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 36
表 13 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to Eliglustat by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 38
表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) by cohort by Primary SOC and PT and by intensity - Safety population 40
表 15 - Number (%) of participants with Treatment-emergent SAE(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 47
表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent AESI(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 48
表 17 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population 49
表 18 - Postmarketing experience - Overview of adverse events by decreasing order of System Organ Class in the 71 pediatric cases 66

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
ATC:	Anatomic Therapeutic Chemical／解剖治療化学
BID:	twice daily／1 日 2 回
BMB:	bone marrow burden／骨髄負荷
C_{max}:	maximum observed concentration／最高血漿中濃度
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
DALA:	drug abuse liability assessment
DXA:	dual energy X-ray absorptiometry／二重エネルギーX 線吸収測定法
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EM:	extensive metabolizer
EP:	extension period／EP 期
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
EU:	European Union／欧州連合
GBA:	Glucocerebrosidase gene／グルコセレブロシダーゼ
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
HLT:	high level term／高位語
IM:	intermediate metabolizer
LTP:	long-term treatment period／LTP 期
lyso-GL-1:	glucosylsphingosine／グルコシルスフィンゴシン
MN:	multiples of normal／正常値に対する倍数
MRI:	magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像
PAH:	pulmonary artery hypertension／肺動脈性肺高血圧症
PAP:	primary analysis treatment period／PAP 期
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PM:	poor metabolizer
PT:	preferred term／基本語
QD:	once daily／1 日 1 回
QTc:	corrected QT interval／補正 QT 間隔

QTcB:	QT interval corrected with Bazett's formula／Bazett 補正 QT 間隔
QTcF:	QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
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
WHO-DD:	World Health Organization-Drug Dictionary

1　背景及び概観

1.1　緒言

ゴーシェ病（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非神経型のゴーシェ病 1 型（GD1）である。ゴーシェ病 2 型（GD2）は急性神経障害型、ゴーシェ病 3 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、GD の治療には主に 2 つの治療法が利用できる。1 つ目の治療法であるイミグルセラーゼなどの遺伝子組換え酸性 β-グルコシダーゼによる酵素補充療法（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。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。

日本において、エリグルスタットは、シトクロム P450（CYP）2D6 の extensive metabolizer（EM）、intermediate metabolizer（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。

本臨床的安全性の概要では、EFC13738 試験の primary analysis treatment period（PAP 期）を完了した安全性データ、並びに進行中の long-term treatment period（LTP 期）及び extension period（EP 期）の 2023 年 6 月 21 日までの安全性データを示す。

1.2 類薬の安全性情報

エリグルスタットとミグルスタットは、同一の酵素（GCS）を標的とする SRT である。しかし、両薬の化学構造は異なっており、ミグルスタットが GL-1 のグルコース部分に類似している一方、エリグルスタットは GL-1 のセラミド部分に類似している。

エリグルスタットは選択性の高い GCS 阻害薬であり、阻害の親和性はミグルスタットより約 1,000 倍高い。エリグルスタットは、酸性及び中性 β-グルコシダーゼを含むグルコシダーゼ並びに腸の二糖類分解酵素を阻害しない。この GCS に対する高い特異性により、エリグルスタットでは、他の GCS 阻害薬で見られるオフターゲット作用に起因すると考えられる有害事象（AE）の発現や忍容性の問題は認められない。

1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

1.3.1 中枢神経系への影響

エリグルスタットはシトクロム P450 により大部分が代謝されて不活性代謝物となり、また、血液脳関門を通過しないか、通過しても限定的で脳内への曝露は極めて低く、毒性試験において神経系への影響は認められていない(1)。

1.3.2 消化管への影響

エリグルスタットの全ての非臨床試験において、消化器系の事象が認められた。毒性試験及び安全性薬理試験において、イヌでは嘔吐、ラットでは唾液過多及び異常呼吸音等の消化器系への影響が認められたことから、反復投与試験の最高用量は制限された。ラットではエリグルスタット酒石酸塩として 100 mg/kg の単回投与で消化管通過が完全に阻害され、イヌでは 25 mg/kg 以上の投与で嘔吐が認められた。ラットの消化管通過に及ぼす急性作用に対する無影響量は 20 mg/kg、イヌの嘔吐に対する無影響量は 12.5 mg/kg であった。安全性薬理試験において、ラットではエリグルスタット酒石酸塩として 20～400 mg/kg、イヌ（心血管系）では 1～80 mg/kg の用量範囲で、最大耐量と同等又は最大耐量を超える用量を単回経口投与した。

実験動物では飼料の組成及び給餌方法が厳密に管理されているため、動物試験において認められたこれらの影響と臨床との関連を単純に予測することはできない。したがって、動物試験で観察された消化管の運動性低下から予測される、エリグルスタット投与の消化器系への影響（例：悪心、嘔吐、便秘）は、ヒトにおいては大きく異なる可能性がある。エリグルスタットはグリコシダーゼに対してほとんど又は全く阻害作用を示さず、グルコシダーゼや消化系二糖類分解酵素に対する測定可能なレベルの阻害は認められていない(2)。ENGAGE 試験では、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のうち、治験薬との因果関係を否定できない下痢がエリグルスタット群（10%）よりもプラセボ群（20%）で多く認められた（ENGAGE 試験治験総括報告書）。ヒトで観察された下痢及び便秘を含む消化器症状は、非特異的かつ一過性であったことから、動物で観察された消化管通過阻害作用はヒトでの使用には当てはまらないと考えられる。

1.3.3 心臓電気生理学的検査

エリグルスタットの心血管系に対する影響は、in vitro hERG（心臓カリウムチャネル）試験、心筋ナトリウム試験及びカルシウムイオンチャネル試験（各 IC_{50} 値は 0.35、5、12 μg/mL）、単離プルキンエ線維試験、イヌテレメトリー試験、並びに麻酔下イヌ心伝導試験において認められた。イヌプルキンエ線維試験では、主にナトリウムチャネル電流への影響が示唆され、無影響量は 0.1 μg/mL と定められた。イヌ心臓テレメトリー試験では、投与後 30～60 分時点で可逆的な QRS 及び PR 間隔の用量依存的延長が認められた。これは、エリグルスタットがナトリウムチャネルに主に作用することと整合しており、エリグルスタットが血漿中から消失する時間に応じて QRS 及び PR 間隔は正常範囲へ回復した。イヌにおける心血管系への影響はエリグルスタットの血漿中濃度 300 ng/mL 以上で認められた。

非臨床試験において心電図所見が認められたことから、健康被験者を対象とした第 1 相 thorough QT 試験（GZGD01707 試験）において、エリグルスタット酒石酸塩 200 mg 又は 800 mg 単回投与時の再分極に対する影響が検討された。心電図パラメータの potentially clinically significant abnormality（PCSA）の閾値は、統計解析計画書（SAP）にて、保守的な基準（すなわち、Fridericia 補正 QT 間隔［QTcF］がベースラインで 480 msec 以下かつベースライン後に 480 msec 超、QTcF がベースラインから 60 msec 超増加、PR 間隔が 200 msec 超かつベースラインから 25%以上増加、QRS 間隔が 120 msec 以上）を含めて規定した。

QTcF、PR 及び QRS 間隔はいずれも濃度依存的にベースラインから延長したが、高用量投与（エリグルスタット酒石酸塩 800 mg 単回投与）におけるいずれの評価時点においても QTcF のベースラインからの変化量の 95%信頼区間の上限は 10 msec を超えず、ICH E14 ガイドラインに基づき、影響はないと評価された。エリグルスタット酒石酸塩 200 mg 投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）の最大値は 142 ng/mL、800 mg 投与時の C_{max} の平均値は 299 ng/mL であった。本試験の薬物動態（PK）／薬力学（PD）モデリングに基づき予想されるエリグルスタットの通常用量での血漿中濃度（成人 GD1 患者の定常状態での平均 C_{max} の予測値 44.3 ng/mL）の 11 倍（例：500 ng/mL）で、PR、QRS 及び補正 QT 間隔（QTc）（片側 95%信頼区間の上限）はそれぞれ 20.4、7.1 及び 14.2 msec と軽度に延長すると予測される。治験の用量範囲ではこのような延長は認められていないが、併用薬使用によりエリグルスタットの曝露量が大幅に増加した場合には、これらの間隔の延長が心伝導及び潜在的な不整脈の AE につながる可能性がある。治験においては、生理学的所見を除きこれらの AE は認められなかった。ヒトにおけるエリグルスタットの脱分極、再分極（その結果、生じうる不整脈）及び心伝導系への影響は重要な潜在的リスクと考えられる。

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.1.1 臨床データの情報源

臨床的安全性の概要を、小児を対象とする第 3 相試験である EFC13738 試験のデータ解析に基づいて示す。

2.1.1.1 小児第 3 相試験

EFC13738 試験は、2 歳以上 18 歳未満の GD1 及び GD3 の小児被験者を対象に、エリグルスタットを単剤投与又はイミグルセラーゼと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る。

コホート 1 には、事前に規定したヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の治療目標を達成した GD1 又は GD3 患者のうち、GD に関連した肺疾患、重度の骨疾患及び持続性の血小板減少症がなく、組入れ時点で ERT による治療を 24 か月以上継続している患者を組み入れた（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 7.1]）。コホート 1 の被験者にはエリグルスタットを単剤投与した。PAP 期又は LTP 期において、エリグルスタット単剤投与を受けている被験者に顕著な臨床的増悪（レスキュー基準の 1 つ以上を満たす）が認められた場合は、その被験者はレスキュー治療の対象となり、Week 104 までイミグルセラーゼによる治療に切り替えることとした（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 8.2.2]）。

コホート 2 には、組入れ前 36 か月間以上にわたり ERT による適切又は最適な治療を受け、組入れ時にも ERT を継続していたにもかかわらず、GD の重度な臨床症状（肺疾患、症候性骨疾患、又は持続性の血小板減少症）が認められた GD1 及び GD3 の被験者が組み入れられた（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 7.1]）。コホート 2 では、エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与が行われた。Week 52 の後、望ましい臨床反応（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 8.2.3]）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した。

両コホートとも、Week 104 までにエリグルスタット単剤投与で臨床的有用性が認められた被験者は EP 期に移行した。

本治験では、12 歳以上 18 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満の 2 つの年齢区分の被験者を順次組み入れた。12 歳以上 18 歳未満の年齢区分の被験者 10 名がエリグルスタット投与 6 か月に達し、安全性上の懸念が認められなかった時点で、2 歳以上 12 歳未満の年齢区分の被験者の組入れを開始した。

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

2.1.2 市販後データ

エリグルスタットが 2014 年 8 月に承認されて以降、成人の適応に関する報告及び小児患者における適応外使用の報告は、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及び ICGG Gaucher Registry（Module 5.3.5.4 [Report of Pediatric Eliglustat-treated Patients from the ICGG Gaucher Disease Registry]）に記録されている。

2.1.3 評価方法

2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

安全性主要評価項目は以下のとおりである。

- 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。）
- 身体所見の異常（性成熟度［タナー段階で評価した思春期の状態］、無力症、消化管及び臨床神経学的検査を含む）
- 年齢に応じた尺度による神経心理学的検査
- GD3 の被験者又は既知の肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する被験者のみを対象としたドップラー心エコー
- 脳磁気共鳴画像（MRI）
- 聴覚検査（年齢に応じて聴力検査又は電気音響放射法）

- 臨床的に GD3 と診断された被験者及び N370S 以外の *GBA* 遺伝子変異を有する被験者を対象とした脳波検査
- 神経伝導速度測定は、必要と判断された全ての GD 患者、並びにスクリーニング期及び Week 104 の GD3 患者を対象に実施した。臨床的に必要と判断された場合は、実績のある医療施設で繰り返し実施した（臨床的に必要な場合は筋電図検査も実施）。

2.1.3.2 データ解析の考察

併合解析

該当なし。

解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義した。

表 1 - 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).

組入れ前又は組み入れずに治験薬が投与された被験者は組み入れ症例とはみなさず、いずれの解析対象集団にも含めなかった。これらの被験者の安全性に関する経緯は別途報告する。

治験薬が投与されたかどうかが不明な組入れ被験者は曝露ありとみなし、安全性解析対象集団に含めた。

一般的な統計手法

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に、以下の共通ルールに基づいて実施された。

- AE はコホート別及び治療フェーズ別に示した。すなわち、コホート 1 については主要な治験治療フェーズ（エリグルスタット単剤投与）、レスキュー治療ステップ 1（イミグルセラーゼ単剤投与）及びレスキュー治療ステップ 2（エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用

投与）、並びにコホート 2 については主要な治験治療フェーズ（エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与）及び望ましい臨床反応を満たした場合（エリグルスタット単剤投与）に分けて示した。

- 評価項目のベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた直近の値と定義し、併用投与の場合はエリグルスタット又はイミグルセラーゼのいずれか早い方を治験薬の初回投与とした。
- コホート 1 のエリグルスタット単剤投与及びコホート 2 のエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与では、全ての安全性及び PK 評価項目を解析した。コホート 1 のレスキュー治療及びコホート 2 のエリグルスタット単剤投与では、必要に応じて特定の安全性評価項目を解析した。個々の被験者プロットを含む図は、コホート 1 のレスキュー治療及びコホート 2 のエリグルスタット単剤投与で用いられることがある。
- 定量的な安全性パラメータについては、記述統計量を用いてベースライン値からの変化量を要約した。該当する場合はシフトテーブルを示す。
- 臨床検査実施時の年齢を収集し、年齢に応じた基準範囲の選択に用いた。

被験者の内訳

表 1 に示した各解析対象集団の被験者数（%）を要約した。

スクリーニング脱落者は、治験への参加に同意したが、全ての選択基準を満たさなかった、又は 1 つ以上の除外基準に該当したために組み入れられなかった被験者と定義した。スクリーニング脱落者の人数（%）及びスクリーニング脱落の理由は、治験総括報告書のスクリーニングされた集団に示す。

以下のカテゴリの被験者数（%）をコホート別及びベースライン時の年齢区分別に示した。

- 組み入れられた被験者
- 組み入れられ、治験薬の投与を受けた被験者
- 組み入れられたが、治験薬の投与を受けなかった被験者
- PAP 期を完了した被験者
- PAP 期を中止した被験者
- LTP 期を継続中の被験者及び投与状況
- LTP 期を完了した被験者及び LTP 期終了時の投与状況
- LTP 期を中止した被験者
- EP 期に移行した被験者

- EP 期を継続中の被験者及び投与状況
- EP 期を完了した被験者
- EP 期を中止した被験者
- いずれかの期間（PAP 期、LTP 期、又は EP 期）に治験薬の投与を中止した被験者及び投与中止の主な理由
- 最終連絡時の被験者の状態

組み入れられた被験者数を分母として割合を算出した。

また、スクリーニングされた被験者、スクリーニングで脱落した被験者、組み入れられた被験者、組み入れ後に投与を受けた被験者及び投与を中止した被験者の数（%）を国及び実施医療機関別に示した。

上記の解析は全て、コホート別、ベースライン時の年齢区分別、GD 病型別、及び該当する場合は CYP2D6 表現型別に実施した。

曝露状況

治験薬の曝露期間及び治療の遵守状況別に治験薬の曝露状況を評価し、安全性解析対象集団のコホート別に要約した。EP 期の曝露及び治療の遵守状況は別途報告する。

治験薬の曝露期間

治験薬の曝露期間は、予定外の一時的な投与中断の有無にかかわらず、「治験薬の最終投与日 － 治験薬の初回投与日 ＋ 5 日（エリグルスタット及びイミグルセラーゼともに）」と定義した。治験薬の最終投与日が欠測している場合、治験薬の曝露期間は欠測値のままとした。

治験薬の曝露期間は、定量的に次のカテゴリで要約した：1 日以上 52 週間以下、53 週間以上 104 週間以下、104 週間超。さらに、治験薬の累積曝露期間を、コホート別及びベースライン時の年齢区分別に以下のカテゴリに分けて示した：1 日以上、52 週間超、104 週間超、208 週間超、312 週超。

治験薬投与の遵守

被験者が治験実施計画書に規定された回数の投与を受けなかった場合、当該投与を不遵守とみなした。

欠測又は不完全なデータがある場合、被験者の補完は行わなかった。

人口統計学的及びベースライン特性

安全性解析対象集団において、人口統計学的特性及びベースライン特性をコホート別に要約した。これには以下の要約を含めた。

- 年齢（歳）

- 年齢区分：2 歳以上 12 歳未満（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満
- ベースライン時の体重（kg）
- ベースライン時の体重区分：10 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上
- GD の病型：GD1、GD3
- CYP2D6 表現型：poor metabolizer（PM）、intermediate metabolizer（IM）、extensive metabolizer（EM）
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、中東人、北アフリカ人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ・アラスカ先住民、ハワイ・その他の太平洋諸島先住民
- 民族：ヒスパニック・ラテン系、非ヒスパニック・ラテン系、アシュケナージ系ユダヤ人
- ベースライン時の身長（cm）

前治療及び併用薬／併用療法

安全性解析対象集団において、前治療薬及び併用薬をコホート別に要約した。全ての薬剤は、データベース固定時点のバージョンの World Health Organization Drug Dictionary（WHO-DD）を用いてコード化した。薬剤に対応する全ての解剖治療化学（ATC）コードを要約し、患者は、それぞれの薬剤に関連付けられた ATC 分類（解剖学的又は治療学的分類）ごとに 1 度だけカウントした。

安全性評価

以下のように、複数回の中間解析を計画した。

エリグルスタットの血漿中濃度が大幅に上昇した場合、心電図間隔（PR、QTc 及び QRS）の軽度な延長を引き起こすことが予測されたため、12 歳以上 18 歳未満の年齢区分の 10 人目の被験者が Week 2 の来院を完了した後に、小児被験者におけるエリグルスタットの心臓への潜在的な影響を評価するための中間解析を実施した。24 時間ホルター心電図を測定し、抽出された心電図データを独立して評価した。また、この中間解析では、低年齢層の被験者の組入れ開始前に高年齢層（12 歳以上 18 歳未満）の最初の 10 名にエリグルスタットを 6 か月間投与したときの AE プロファイル及び PK データを含む全般的な安全性情報を解析した。

Week 2（定常状態）時点で、各年齢区分（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）の最初の EM 被験者 10 名を対象にエリグルスタットの曝露量を評価し、必要に応じて目標曝露量に合わせた新たな用量を投与可能とするために、部分集団での PK 解析を実施した。

Week 52 の評価を完了した各年齢区分（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）の最初の 10 名を対象に中間解析を実施し、エリグルスタットの有効性及び安全性を暫定的に評価した。

2.2 全般的な曝露状況

2.2.1 被験者の内訳

被験者の組入れは、2018 年 6 月 6 日から 2022 年 7 月 5 日までに 10 か国の 21 施設で実施された（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.9]）。

各コホート及び全組入れ被験者の内訳を、PAP 期（Week 0 の Day 1 から Week 52 まで）、LTP 期（Week 53 から Week 104 まで）及び EP 期（Week 105 から治験終了まで）ごとにそれぞれ表 2、表 3 及び表 4 に要約する。

表 2 - Participant disposition during primary analysis period by cohort - Enrolled population

	Cohort 1 (N=51)	**Cohort 2 (N=6)**	**Total (N=57)**
Enrolled	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Enrolled but not exposed	0	0	0
Enrolled and exposed	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Completed the PAP	48 (94.1)	6 (100)	54 (94.7)
Completed on Primary study treatment	46 (90.2)	6 (100)	52 (91.2)
Completed on Rescue Step 1	2 (3.9)	n/a	2 (3.9)
Completed on Rescue Step 2	0	n/a	0
Discontinued the PAP	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Discontinued on Primary study treatment	2 (3.9)	0	2 (3.5)
Discontinued on Rescue Step 1	1 (2.0)	n/a	1 (2.0)
Discontinued on Rescue Step 2	0	n/a	0
Reason for permanent Eliglustat discontinuation	5 (9.8)	0	5 (8.8)
Adverse Events	4 (7.8)	0	4 (7.0)
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Reason for Eliglustat withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for permanent Imiglucerase discontinuation	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Adverse Events	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Poor Compliance to Protocol	0	0	0

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=57)
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for Imiglucerase withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Status at last contact	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Alive	3 (5.9)	0	3 (5.3)
Dead	0	0	0

PAP = Primary Analysis Period, from W0/Day 1-W52.

In Cohort 1, Primary study treatment: eliglustat monotherapy; Rescue step 1: imiglucerase monotherapy; Rescue step 2: eliglustat plus imiglucerase combination therapy.

In Cohort 2, Primary study treatment: eliglustat plus imiglucerase combination therapy

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

表 3 - Participant disposition during long-term treatment period by cohort - Enrolled population

	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=54)
Enrolled	48 (100)	6 (100)	54 (100)
Enrolled but not exposed	0	0	0
Enrolled and exposed	48 (100)	6 (100)	54 (100)
Still in the LTP	9 (18.8)	0	9 (16.7)
Ongoing Primary study treatment	7 (14.6)	0	7 (13.0)
Ongoing Rescue Step 1	2 (4.2)	n/a	2 (4.2)
Ongoing Rescue Step 2	0	n/a	0
Switched to Eliglustat Monotherapy	n/a	0	0
Completed the LTP	38 (79.2)	6 (100)	44 (81.5)
Completed on Primary study treatment	36 (75.0)	4 (66.7)	40 (74.1)
Completed on Rescue Step 1	2 (4.2)	n/a	2 (4.2)
Completed on Rescue Step 2	0	n/a	0
Completed Eliglustat Monotherapy	n/a	2 (33.3)	2 (33.3)
Discontinued the LTP	1 (2.1)	0	1 (1.9)
Discontinued on Primary study treatment	0	0	0
Discontinued on Rescue Step 1	1 (2.1)	n/a	1 (2.1)
Discontinued on Rescue Step 2	0	n/a	0
Discontinued on Eliglustat Monotherapy	n/a	0	0
Reason for permanent Eliglustat discontinuation	3 (6.3)	0	3 (5.6)

	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=54)
Adverse Events	3 (6.3)	0	3 (5.6)
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for Eliglustat withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for permanent Imiglucerase discontinuation	1 (2.1)	0	1 (1.9)
Adverse Events	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	1 (2.1)	0	1 (1.9)
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for Imiglucerase withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Status at last contact	8 (16.7)	4 (66.7)	12 (22.2)
Alive	8 (16.7)	4 (66.7)	12 (22.2)
Dead	0	0	0

LTP = Long-term Treatment Period, from W53-W104.

In Cohort 1, Primary study treatment: eliglustat monotherapy; Rescue step 1: imiglucerase monotherapy; Rescue step 2: eliglustat plus imiglucerase combination therapy.

In Cohort 2, Primary study treatment: eliglustat plus imiglucerase combination therapy

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

表 4 - Participant disposition during extension period by cohort - Enrolled population

	Cohort 1 (N=31)	Cohort 2 (N=2)	Total (N=33)
Enrolled	31 (100)	2 (100)	33 (100)
Enrolled but not exposed	0	0	0
Enrolled and exposed	31 (100)	2 (100)	33 (100)
Entered extension period	31 (100)	2 (100)	33 (100)

	Cohort 1 (N=31)	Cohort 2 (N=2)	Total (N=33)
Ongoing Eliglustat Monotherapy in EP	22 (71.0)	2 (100)	24 (72.7)
Completed Eliglustat Monotherapy in EP	9 (29.0)	0	9 (27.3)
Discontinued the EP	0	0	0
Reason for permanent Eliglustat discontinuation	0	0	0
Adverse Events	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Poor Compliance to Protocol	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Other	0	0	0
Reason for Eliglustat withdrawal by subject			
Adverse Events	0	0	0
Study Procedure	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0
Other	0	0	0
Status at last contact	9 (29.0)	0	9 (27.3)
Alive	9 (29.0)	0	9 (27.3)
Dead	0	0	0

EP = Extension Period, from W105-EOS.
In Cohort 1, Primary study treatment: eliglustat monotherapy.
In Cohort 2, Primary study treatment: eliglustat monotherapy.
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dis_enrolled_ep_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_enrolled_ep_a_t_i.rtf (27JUL2023 9:14)

2.2.1.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 に組み入れられた 51 名のうち 48 名（94.1%）が PAP 期を完了し、完了時に 46 名（90.2%）が主要な治験治療であるエリグルスタット単剤投与を受けており、2 名（3.9%）はレスキュー治療ステップ 1 を受けていた（表 2）。

51 名中 5 名（9.8%）は、AE 又はその他の理由によりエリグルスタット単剤投与（主要な治験治療）を PAP 期中に中止した。

- 2 名（GD1、GD3 各 1 名）は、AE によりレスキュー治療の対象となり、エリグルスタット単剤投与を中止した。いずれの被験者も PAP 期完了後に LTP 期に移行した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - SAEs]及び[8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation]参照）。
- 3 名は PAP 期中に治験を中止した。
  - 1 名（GD3）は 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック関連の理由により治験を中止した。治験担当医師は、当該被験者が長期にわたり治験来院できなかったため、治験を中止した。

- 他の 1 名（GD3）は AE により治験を中止した。当該被験者はレスキュー治療の対象であったが、治験担当医師は、本治験のレスキュー治療の固定用量である 60 U/kg よりも高用量のイミグルセラーゼが必要であると判断したため、当該被験者の治験参加を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation]）。
- 別の 1 名（GD1）はイミグルセラーゼによるレスキュー治療中に治験を中止した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation]）。

コホート 1 の被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.10]に示す。

PAP 期完了後、コホート 1 の 48 名は LTP 期で治験を継続した。2 名（4.2%）はイミグルセラーゼによるレスキュー治療を継続して LTP 期に移行し、さらに 3 名（6.3%）が LTP 期中にレスキュー治療に切り替えた。

データカットオフ日時点では、9 名（18.8%）が LTP 期を継続しており、うち 7 名（14.6%）はエリグルスタット単剤投与中であり、2 名（4.2%）はレスキュー治療ステップ 1 の治療中であった。

38 名（79.2%）が LTP 期を完了し、うち 36 名（75.0%）は完了時にエリグルスタット単剤投与を受けており、2 名（4.2%）はレスキュー治療ステップ 1 を受けていた。1 名（2.1%）はレスキュー治療ステップ 1 の治療中に LTP 期を中止した。3 名（6.3%）は AE により LTP 期中にエリグルスタットの投与を中止してレスキュー治療に切り替えた（表 3）。

コホート 1 では 31 名が EP 期に移行した（表 4）。このうち 22 名（71.0%）はデータカットオフ日時点で治験を継続しており、EP 期中に 18 歳になった被験者を含む 9 名（29.0%）がエリグルスタット単剤投与で治験を完了した。

2.2.1.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 の全被験者はエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与を受け、PAP 期を完了した（表 2）。

コホート 2 の被験者一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.1.10]に示す。

PAP 期完了後、コホート 2 の 6 名全てが LTP 期で治験を継続した。2 名（33.3%）はエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与により望ましい臨床反応を達成し（1 名は Week 52、もう 1 名は LTP 期中に達成）、いずれの被験者も Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与に切り替えた。4 名（66.7%）は、Week 104 より前にエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与で望ましい臨床反応を達成することはなく、LTP 期を通して併用投与を継続した（表 3）。

Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与に切り替えたコホート 2 の 2 名は EP 期に移行し、データカットオフ日時点で治験を継続していた（表 4）。

2.2.2 曝露状況

2.2.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 の被験者にはエリグルスタットを単剤投与し、CYP2D6 表現型及びベースライン時の体重に基づいて投与量を決定した（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Table 5]）。エリグルスタットは 21、42 及び 84 mg の硬ゼラチンカプセルとして、水とともに毎日経口投与された。カプセルを飲み込むことができない被験者は、経口懸濁液を使用することができた。

コホート 1 でのエリグルスタットカプセル及び経口懸濁液の用法・用量別曝露状況をそれぞれ表 5 及び表 6 に要約する。

表 5 - Extent of exposure to Eliglustat capsule by dose regimen in Cohort 1 - Safety population

	42 mg BID (N=21)	**84 mg BID (N=46)**	**126 mg BID (N=4)**	**42 mg QD (N=1)**
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	16.03	87.74	8.75	3.57
Duration of study treatment (Weeks)				
Number	21	46	4	1
Mean (SD)	39.8 (21.4)	99.5 (59.6)	114.1 (67.6)	186.4 (NC)
Median	46.6	84.9	128.4	186.4
Min ; Max	2 ; 77	14 ; 209	29 ; 171	186 ; 186
Duration of study treatment by category [n (%)]				
1 day to 52 weeks	14 (66.7)	10 (21.7)	1 (25.0)	0
53 to 104 weeks	7 (33.3)	16 (34.8)	1 (25.0)	0
> 104 weeks	0	20 (43.5)	2 (50.0)	1 (100)
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]				
≥ 1 day	21 (100)	46 (100)	4 (100)	1 (100)
> 52 weeks	7 (33.3)	36 (78.3)	3 (75.0)	1 (100)
> 104 weeks	0	20 (43.5)	2 (50.0)	1 (100)

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).

A participant may be counted in multiple dose regimen groups due to possible dose adjustment during the study.

NC: Not calculated.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos_dur_eli_cap_c1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_eli_cap_c1_s_t_i.rtf (04AUG2023 7:46)

表 6 - Extent of exposure to Eliglustat oral suspension by dose regimen in Cohort 1 - Safety population

	21 mg BID (N=1)	42 mg BID (N=3)	84 mg BID (N=2)
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	0.33	1.76	1.29
Duration of study treatment (Weeks)			
Number	1	3	2
Mean (SD)	17.3 (NC)	30.6 (18.3)	33.6 (24.2)
Median	17.3	34.6	33.6
Min ; Max	17 ; 17	11 ; 47	16 ; 51
Duration of study treatment by category [n (%)]			
1 day to 52 weeks	1 (100)	3 (100)	2 (100)
53 to 104 weeks	0	0	0
> 104 weeks	0	0	0
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]			
≥ 1 day	1 (100)	3 (100)	2 (100)
> 52 weeks	0	0	0
> 104 weeks	0	0	0

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).

A participant may be counted in multiple dose regimen groups due to possible dose adjustment during the study.

NC: Not calculated.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos dur eli liqbid c1 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_eli_liqbid_c1_s_t_i.rtf (04AUG2023 7:46)

2.2.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 でのエリグルスタットカプセル及び経口懸濁液の用法・用量別曝露状況をそれぞれ表 7 及び表 8 に要約する。

表 7 - Extent of exposure to Eliglustat capsule by dose regimen in Cohort 2 - Safety population

	21 mg BID (N=1)	42 mg BID (N=3)	84 mg BID (N=6)	126 mg QD[a] (N=1)
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	0.43	2.29	8.62	0.16
Duration of study treatment (Weeks)				
Number	1	3	6	1
Mean (SD)	22.6 (NC)	39.9 (28.1)	75.0 (48.7)	8.6 (NC)
Median	22.6	50.6	66.6	8.6
Min ; Max	23 ; 23	8 ; 61	17 ; 152	9 ; 9
Duration of study treatment by category [n (%)]				
1 day to 52 weeks	1 (100)	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (100)
53 to 104 weeks	0	1 (33.3)	2 (33.3)	0
> 104 weeks	0	0	2 (33.3)	0

	21 mg BID (N=1)	42 mg BID (N=3)	84 mg BID (N=6)	126 mg QD[a] (N=1)
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]				
≥ 1 day	1 (100)	3 (100)	6 (100)	1 (100)
> 52 weeks	0	1 (33.3)	4 (66.7)	0
> 104 weeks	0	0	2 (33.3)	0

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).

A participant may be counted in multiple dose regimen groups due to possible dose adjustment during the study.

[a] One participant received a daily dosed of 42 QD and 84 mg QD; this dose is not equal 126 QD which is a single dose of 126 mg.

NC: Not calculated.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos_dur_eli_cap_c2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_eli_cap_c2_s_t_i.rtf (04AUG2023 7:46)

表 8 - Extent of exposure to Eliglustat oral suspension by dose regimen in Cohort 2 - Safety population

	21 mg BID (N=2)	42 mg BID (N=2)
Cumulative exposure to treatment (Participant years)	0.48	1.05
Duration of study treatment (Weeks)		
Number	2	2
Mean (SD)	12.6 (0.0)	27.4 (16.3)
Median	12.6	27.4
Min ; Max	13 ; 13	16 ; 39
Duration of study treatment by category [n (%)]		
1 day to 52 weeks	2 (100)	2 (100)
53 to 104 weeks	0	0
> 104 weeks	0	0
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]		
≥ 1 day	2 (100)	2 (100)
> 52 weeks	0	0
> 104 weeks	0	0

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).

A participant may be counted in multiple dose regimen groups due to possible dose adjustment during the study.

PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dos dur eli liqbid c2 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dos_dur_eli_liqbid_c2_s_t_i.rtf (04AUG2023 7:47)

2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1 人口統計学

全被験者（57 名）の人口統計学的データをコホート別に表 9 に要約する。平均年齢は 12.0 歳（範囲：3～17 歳）であり、12 歳以上 18 歳未満の被験者数が 36 名（63.2%）と多かった。

全体として、本集団は男女間で均衡がとれており（男性 50.9%、女性 49.1%）、大部分が白人（87.7%）及び非ヒスパニック・ラテン系（75.4%）であった。

被験者の人口統計学的データの一覧を、コホート 1 は Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.11] に、コホート 2 は[Appendix 16.2.4.12]に示す。

表 9 - 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)
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)

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
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)

2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性

被験者の GD 病型は、遺伝子型ではなく臨床症状に基づいて分類された。GD 病型の分類は、その後の神経障害性 GD を示す症状の発現にかかわらず、治験期間を通じて維持された。本治験に組み入れられ、GD1 に分類された被験者の数名は、一般的に神経障害性 GD に関連するとされる 2 つの重度の *GBA* 遺伝子変異（L444P ホモ接合型や、L444P と D409H などの他の重度変異との複合型）を有していた（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.11]及び[Appendix 16.2.4.12]）(3)(4)。

57 名の被験者のベースライン時の疾患特性をコホート別に表 10 に要約する。

コホート別の被験者の既往歴を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.7]に示す。最も多く報告された既往歴の器官別大分類（SOC）は、筋骨格系および結合組織障害であった。これらの所見の多くは、関節痛、脊柱後弯症及び側弯症など、小児 GD 集団で想定される所見と一致していた。

表 10 - Summary of baseline disease characteristics by cohort - Safety population

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Gaucher Disease type [n (%)]			
Number	51	6	57
GD1	46 (90.2)	3 (50.0)	49 (86.0)
GD3	5 (9.8)	3 (50.0)	8 (14.0)
GBA Genotype [n (%)]			
Number	51	6	57
N370S/N370S	4 (7.8)	0	4 (7.0)
N370S/L444P	7 (13.7)	1 (16.7)	8 (14.0)
N370S/Other	25 (49.0)	0	25 (43.9)
L444P/L444P	5 (9.8)	1 (16.7)	6 (10.5)
L444P/Other	4 (7.8)	1 (16.7)	5 (8.8)
Other/Other	6 (11.8)	3 (50.0)	9 (15.8)
Chitotriosidase Genotyping Category [n (%)]			
Number	51	6	57
Normal	23 (45.1)	2 (33.3)	25 (43.9)
Heterozygous	22 (43.1)	3 (50.0)	25 (43.9)
Homozygous Mutation	6 (11.8)	1 (16.7)	7 (12.3)
CYP2D6 metabolizer status [n (%)]			
Number	51	6	57
EM (aka NM)	49 (96.1)	6 (100)	55 (96.5)
IM	1 (2.0)	0	1 (1.8)
PM	1 (2.0)	0	1 (1.8)
Age at diagnosis (years)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	4.938 (3.279)	2.324 (2.844)	4.663 (3.313)
Median	3.795	1.355	3.633
Q1 ; Q3	2.919 ; 7.351	0.849 ; 2.004	2.324 ; 7.296
Min ; Max	0.15 ; 13.54	0.38 ; 8.00	0.15 ; 13.54
Time on ERT prior to enrollment (years)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	7.200 (3.752)	4.920 (1.249)	6.960 (3.634)
Median	6.984	4.908	6.075
Q1 ; Q3	3.997 ; 10.125	3.773 ; 6.075	3.997 ; 10.084
Min ; Max	2.00 ; 14.88	3.46 ; 6.40	2.00 ; 14.88
Spleen volume (MN)			
Number	51	5	56
Mean (SD)	3.364 (1.536)	3.670 (1.401)	3.391 (1.515)
Median	3.041	3.779	3.068
Q1 ; Q3	2.256 ; 3.933	2.981 ; 4.410	2.289 ; 4.162
Min ; Max	1.22 ; 7.95	1.75 ; 5.43	1.22 ; 7.95

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Liver volume (MN)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	0.977 (0.189)	1.110 (0.283)	0.991 (0.202)
Median	0.951	1.079	0.951
Q1 ; Q3	0.857 ; 1.062	0.866 ; 1.421	0.863 ; 1.124
Min ; Max	0.66 ; 1.50	0.80 ; 1.42	0.66 ; 1.50
Platelet Count (10^9/L)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	213.692 (51.287)	251.667 (75.867)	217.689 (54.778)
Median	202.000	219.000	203.000
Q1 ; Q3	179.000 ; 251.300	192.000 ; 336.000	181.000 ; 251.300
Min ; Max	123.00 ; 338.00	185.00 ; 359.00	123.00 ; 359.00
Hemoglobin level (g/dL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	13.615 (1.054)	13.433 (1.542)	13.596 (1.099)
Median	13.700	13.600	13.700
Q1 ; Q3	12.800 ; 14.400	11.900 ; 13.900	12.800 ; 14.300
Min ; Max	11.40 ; 15.40	11.70 ; 15.90	11.40 ; 15.90
Lumber spine BMD (g/cm2)			
Number	48	6	54
Mean (SD)	0.870 (0.185)	0.774 (0.196)	0.859 (0.187)
Median	0.874	0.679	0.865
Q1 ; Q3	0.734 ; 1.032	0.634 ; 1.020	0.706 ; 1.027
Min ; Max	0.55 ; 1.24	0.60 ; 1.03	0.55 ; 1.24
Total body BMD (g/cm2)			
Number	46	6	52
Mean (SD)	0.820 (0.146)	0.703 (0.203)	0.807 (0.156)
Median	0.813	0.646	0.807
Q1 ; Q3	0.711 ; 0.936	0.536 ; 0.846	0.707 ; 0.932
Min ; Max	0.51 ; 1.07	0.52 ; 1.02	0.51 ; 1.07
Lumber spine Z-score			
Number	46	6	52
Mean (SD)	-0.360 (1.110)	0.062 (0.766)	-0.311 (1.079)
Median	-0.345	-0.060	-0.260
Q1 ; Q3	-1.260 ; 0.320	-0.440 ; 0.360	-1.010 ; 0.340
Min ; Max	-2.64 ; 2.53	-0.81 ; 1.38	-2.64 ; 2.53
Total body Z-score			
Number	44	6	50
Mean (SD)	-2.672 (1.792)	-4.650 (3.103)	-2.909 (2.055)
Median	-2.780	-4.395	-2.835
Q1 ; Q3	-3.400 ; -1.450	-7.680 ; -2.880	-3.630 ; -1.530
Min ; Max	-9.83 ; 1.57	-8.31 ; -0.24	-9.83 ; 1.57

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Spine BMB Score			
Number	51	6	57
Mean (SD)	5.529 (1.302)	5.000 (1.414)	5.474 (1.311)
Median	5.000	5.000	5.000
Q1 ; Q3	5.000 ; 6.000	4.000 ; 6.000	5.000 ; 6.000
Min ; Max	0.00 ; 8.00	3.00 ; 7.00	0.00 ; 8.00
Femur BMB Score			
Number	49	6	55
Mean (SD)	3.694 (1.326)	3.667 (0.816)	3.691 (1.275)
Median	3.000	3.500	3.000
Q1 ; Q3	3.000 ; 4.000	3.000 ; 4.000	3.000 ; 4.000
Min ; Max	2.00 ; 8.00	3.00 ; 5.00	2.00 ; 8.00
Total BMB Score			
Number	49	6	55
Mean (SD)	9.245 (2.232)	8.667 (1.633)	9.182 (2.170)
Median	9.000	9.000	9.000
Q1 ; Q3	8.000 ; 10.000	8.000 ; 10.000	8.000 ; 10.000
Min ; Max	3.00 ; 16.00	6.00 ; 10.00	3.00 ; 16.00
History of bone pain			
Number	51	6	57
None	49 (96.1)	5 (83.3)	54 (94.7)
Very mild	2 (3.9)	1 (16.7)	3 (5.3)
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Extreme	0	0	0
History of bone crisis			
Number	51	6	57
No	51 (100)	6 (100)	57 (100)
Yes	0	0	0
History of pulmonary involvement			
Number	51	6	57
No	49 (96.1)	2 (33.3)	51 (89.5)
Yes	2 (3.9)	4 (66.7)	6 (10.5)
Normalized Chitotriosidase-1 (nmol/mL/hr)			
Number	44	5	49
Mean (SD)	2024.110 (2977.946)	2707.120 (3263.990)	2093.805 (2979.233)
Median	976.500	476.000	873.000
Q1 ; Q3	370.500 ; 2475.000	340.000 ; 5830.000	363.000 ; 2700.000
Min ; Max	4.65 ; 16560.00	189.60 ; 6700.00	4.65 ; 16560.00
Glucosylceramide (GL-1) (ug/mL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	4.936 (1.772)	4.878 (0.843)	4.930 (1.694)

	Cohort 1 (N=51)	Cohort 2 (N=6)	All (N=57)
Median	4.680	4.865	4.680
Q1 ; Q3	3.760 ; 5.720	4.050 ; 5.660	3.870 ; 5.660
Min ; Max	2.64 ; 10.50	4.03 ; 5.80	2.64 ; 10.50
Glucosylsphingosine (lyso-GL-1) (ng/mL)			
Number	51	6	57
Mean (SD)	37.703 (50.716)	38.683 (29.648)	37.806 (48.735)
Median	19.400	28.550	19.700
Q1 ; Q3	6.910 ; 37.000	17.200 ; 59.100	7.470 ; 37.000
Min ; Max	2.50 ; 204.00	10.10 ; 88.60	2.50 ; 204.00

PM: Poor Metabolizer; NM: Normal Metabolizer; IM: Intermediate Metabolizer; EM: Extensive Metabolizer; NM=EM;
For Cohort 1, Primary study treatment is eliglustat monotherapy; For Cohort 2, Primary study treatment is eliglustat plus imiglucerase combination therapy
Normalized chitotriosidase (chito) values are used in this analysis; values were doubled for participants who have heterozygous chito genotypes.
Participants who have a chitotriosidase genotyping category of homozygous mutation have no expected chitotriosidase activity and therefore, their BQL values are set equal to missing for this analysis.
PGM=PRODOPS/GZ385660/EFC13738/CSR/REPORT/PGM/dem_disease_char_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_char_s_t_i.rtf (10AUG2023 9:59)

2.3.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 の 51 名中 46 名（90.2%）はスクリーニングにて GD1 に分類され、5 名（9.8%）は GD3 に分類された。診断時の平均年齢は 4.9 歳（範囲：0.15～13.54 歳）であった。治験組入れ前の ERT 治療の平均期間は 7.2 年であった。*GBA* 遺伝子の一般的な対立遺伝子変異（N370S、L444P）の一方又は両方が被験者の 88.2%に認められた。N370S 及び L444P 変異はそれぞれ被験者の 70.6%及び 31.4%に認められた。このコホートで GD1 に分類された被験者の 20%は、神経保護的な N370S 変異を有していなかった。

コホート 1 では、血液学的検査値（ヘモグロビン及び血小板）及び臓器容積（肝臓及び脾臓）が事前に規定した組入れ要件である治療目標を満たした被験者が治験に組み入れられた。ベースライン時、ヘモグロビン値は 51 名全員が正常範囲内であり、血小板数は 47 名が正常範囲内であった。また、軽度の血小板減少症が 4 名（7.8%）に認められた。中等度の肝腫大を有する 4 名（7.8%）及び中等度の脾腫を有する 8 名（15.7%）を除く全ての被験者の肝容積及び脾容積は軽度の増大の範囲内であった。ベースライン時の二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で全身 BMD の Z スコアが得られた被験者 44 名のうち 4 名（9.1%）が正常範囲内であり、その他の全ての被験者のスコアは骨減少症又は骨粗鬆症に該当した。骨髄負荷（BMB）スコアが正常又は軽度の範囲であった被験者は 2 名（4%）で、その他の全ての被験者の BMB スコアは中等度又は重度の範囲であった。組入れ前 12 か月以内に骨クリーゼの既往があった被験者はいなかったが、2 名（3.9%）が組入れ前 4 週間以内に極めて軽度の骨痛の既往歴があった。キトトリオシダーゼ活性及び lyso-GL-1 値の上昇が認められ、疾患の活動性が示唆された。

2.3.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 の被験者の診断時の平均年齢は 2.3 歳（範囲：0.38～8.00 歳）であった。治験組入れ前の ERT の平均治療期間は 4.9 年であった。コホート 2 の 3 名（50.0%）は組入れ時に GD1 に分類された。コホート 2 の 3 名（50.0%）は、*GBA* 遺伝子の一般的な対立遺伝子変異（N370S、L444P）の一方又は両方を有していた。他の被験者は、GD1 に分類された 3 名を含め、異なる対立遺伝子変異を有していた。

コホート 2 の 3 名は GD に関連する肺所見のために治験に組み入れられ、3 名は症候性骨疾患のために組み入れられた。コホート 2 の被験者については、血液学的検査値（ヘモグロビン及び血小板）及び臓器容積（肝臓及び脾臓）が事前に規定された治療目標を満たしていなければならないという治験組入れ要件はなかったが、6 名の被験者全員がそれらの基準を満たしていた。ベースライン時、コホート 2 の全被験者のヘモグロビン値及び血小板数は正常範囲内であった。中等度の肝腫大が 2 名、中等度の脾腫が 1 名に認められた（別の 1 名に[redacted]の既往歴があった）。組入れ前 12 か月以内に骨クリーゼの既往歴があった被験者は認められず、1 名に組入れ前 4 週間以内に極めて軽度の骨痛の既往歴があった。補正済みキトトリオシダーゼ活性の正常化と lyso-GL-1 値の上昇が認められたことから、疾患の活動性が示唆された。

2.3.3 前治療及び併用薬／併用療法

スクリーニング前 30 日以内に使用した全ての薬剤及び療法（処方薬又は非処方薬）、並びに ERT 又は SRT の使用歴に関する情報を、前治療として電子症例報告書（eCRF）の薬剤欄に記録した。組入れ前に使用した薬剤を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.8]に示す。

治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 5 日までに使用した併用薬を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.4.9]に示す。

2.3.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 の被験者は、組入れ前 24 か月間以上にわたり、月間 30～130 U/kg 相当の用量のイミグルセラーゼによる ERT 治療を受けており、組入れ時にも投与が継続されていた。平均投与期間は 7.2 年（範囲：2.0～14.9 年）であった。

コホート 1 の被験者の 86.3%（51 名中 44 名）が投与期間中に 1 種類以上の併用薬を使用しており、主な併用薬は皮膚科用製剤（60.8%）、消化管及び代謝製剤（56.9%）、並びに呼吸器系製剤（56.9%）であった。

2.3.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 の被験者は、組入れ前 36 か月以上にわたり、2 週間ごとに 60 U/kg 以上に相当する用量又はその地域で承認されている最大用量のイミグルセラーゼによる ERT 治療を受けていた。組入れ時にも ERT 治療が継続しており、組入れ前 6 か月以上にわたり用量が一定であった。平均投与期間は 4.9 年（範囲：3.5～6.4 年）であった。

3 有害事象

3.1 有害事象の解析

3.1.1 比較的よく見られる有害事象

治験期間中（表 11）、全体として 53 名（93.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が認められ、報告された TEAE は 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。

3.1.1.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

有害事象の概観

コホート 1 におけるエリグルスタット単剤投与の忍容性は良好であり、GD の状態が悪化しレスキュー治療の基準に該当した場合を除き、AE により投与を中止した被験者は認められなかった（表 11）。重度の TEAE 及び TESAE の発現率は低く、年齢別又は 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では、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。これらの被験者では、イミグルセラーゼ抗体（IgE 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 が発現した被験者はいなかった。

表 11 - 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

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
n(%)	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
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
Participants with any Imiglucerase-related TEAE	0	0			0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0			0	0

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
n(%)	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
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)

有害事象の表示

本治験中、2 名以上に報告された TEAE の発現割合をコホート別及び治療フェーズ別に、SOC 及び基本語（PT）ごとに表 12 に要約する。

コホート 1 で多く報告された TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症（64.7%）、胃腸障害（43.1%）及び筋骨格系および結合組織障害（29.4%）であった。また、コホート 1 で多く報告された PT（被験者の 10%以上）は、上咽頭炎（23.5%）、COVID-19（21.6%）、頭痛（13.7%）、関節痛（13.7%）、消化不良（13.7%）、咽頭炎（11.8%）及び嘔吐（11.8%）であった。

各被験者の全ての AE（PT 及び治験担当医師の用語の両方で表記）を、Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.43]に示す。

表 12 - Number (%) of participants with TEAE(s) in at least two participants 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	45 (88.2)	191 (1.57)	5 (83.3)	59 (4.48)	50 (87.7)	250 (1.85)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	45 (88.2)	191 (1.60)	5 (83.3)	59 (5.50)	50 (87.7)	250 (1.93)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	12 (23.5)	19 (0.16)	2 (33.3)	15 (1.40)	14 (24.6)	34 (0.26)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (21.6)	11 (0.09)	2 (33.3)	2 (0.19)	13 (22.8)	13 (0.10)
咽頭炎	6 (11.8)	13 (0.11)	0	0	6 (10.5)	13 (0.10)
上気道感染	3 (5.9)	4 (0.03)	0	0	3 (5.3)	4 (0.03)
気管支炎	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
胃腸炎	2 (3.9)	4 (0.03)	0	0	2 (3.5)	4 (0.03)
外耳炎	0	0	2 (33.3)	2 (0.19)	2 (3.5)	2 (0.02)
血液およびリンパ系障害						
脾腫	5 (9.8)	5 (0.04)	0	0	5 (8.8)	5 (0.04)
鉄欠乏性貧血	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
代謝および栄養障害						
ビタミンD欠乏	5 (9.8)	6 (0.05)	0	0	5 (8.8)	6 (0.05)
食欲減退	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
肥満	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
ビタミンＢ１２欠乏	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
精神障害						
不眠症	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
神経過敏	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
神経系障害						
頭痛	7 (13.7)	14 (0.12)	1 (16.7)	8 (0.75)	8 (14.0)	22 (0.17)
緊張性頭痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	3 (5.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.19)	4 (7.0)	5 (0.04)
咳嗽	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	3 (0.02)
口腔咽頭痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
胃腸障害						

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
消化不良	7 (13.7)	7 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.09)	8 (14.0)	8 (0.06)
嘔吐	6 (11.8)	8 (0.07)	2 (33.3)	2 (0.19)	8 (14.0)	10 (0.08)
悪心	4 (7.8)	4 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	5 (8.8)	5 (0.04)
腹痛	3 (5.9)	4 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	4 (7.0)	5 (0.04)
下痢	2 (3.9)	2 (0.02)	2 (33.3)	2 (0.19)	4 (7.0)	4 (0.03)
上腹部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	5 (0.47)	3 (5.3)	7 (0.05)
便秘	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
歯痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	7 (13.7)	15 (0.13)	1 (16.7)	1 (0.09)	8 (14.0)	16 (0.12)
四肢痛	3 (5.9)	3 (0.03)	2 (33.3)	3 (0.28)	5 (8.8)	6 (0.05)
骨痛	2 (3.9)	4 (0.03)	1 (16.7)	5 (0.47)	3 (5.3)	9 (0.07)
鼡径部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	2 (0.19)	3 (5.3)	4 (0.03)
背部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
骨端症	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
生殖系および乳房障害						
月経困難症	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
先天性、家族性および遺伝性障害						
ゴーシェ病	1 (2.0)	1 (0.01)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	2 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	4 (7.8)	6 (0.05)	1 (16.7)	2 (0.19)	5 (8.8)	8 (0.06)
疲労	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.19)	3 (5.3)	5 (0.04)
臨床検査						
キトトリオシダーゼ増加	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
血小板数減少	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
靱帯捻挫	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	4 (0.03)
偶発的過量投与	2 (3.9)	4 (0.03)	0	0	2 (3.5)	4 (0.03)

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;

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
Treatment phases	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
Primary System Organ Class						
Preferred Term n(%)						

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_by_coh_2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_by_coh_2_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

投与量別の有害事象

コホート 1 では、TEAE の発現割合は 42 mg BID 投与の方が 84 mg BID 投与よりも低かった。しかし、42 mg BID 投与は曝露期間が短く、治験期間中のいずれかの時点で 84 mg BID 投与を受けた被験者が多かった（2.2.2.1 項参照）。したがって、明らかに直接的な用量効果は認められなかった。

長期投与時の有害事象

コホート 1 におけるエリグルスタット初回投与時以降の TEAE の発現状況を Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.36]に示す。TEAE の発現割合に経時的な傾向は認められなかった。

エリグルスタットとの因果関係が否定できない有害事象

治験担当医師によりエリグルスタットとの因果関係が否定できないと判断された TEAE が認められた被験者数の概要を、コホート別及び治療フェーズ別に Primary SOC 及び PT ごとに表 13 に示す。

全体で最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC）は胃腸障害であり、6 名（10.5%）に認められた消化不良が含まれていた。その他に、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、脾腫、頭痛、疲労及び皮膚乾燥のみであった。

表 13 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to Eliglustat 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	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
Primary System Organ Class						
Preferred Term n(%)						
Total participant years		121.80		13.17		134.96
Any All Class	17 (33.3)	31 (0.25)	3 (50.0)	4 (0.30)	20 (35.1)	35 (0.26)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	17 (33.3)	31 (0.26)	3 (50.0)	4 (0.37)	20 (35.1)	35 (0.27)
血液およびリンパ系障害	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
脾腫	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
神経系障害	1 (2.0)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	3 (0.02)
頭痛	1 (2.0)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	3 (0.02)
眼障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
ドライアイ	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)
血管障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
血腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
鼻出血	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
咽喉刺激感	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃腸障害	7 (13.7)	9 (0.08)	2 (33.3)	2 (0.19)	9 (15.8)	11 (0.08)
消化不良	5 (9.8)	5 (0.04)	1 (16.7)	1 (0.09)	6 (10.5)	6 (0.05)
腹痛	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
上腹部痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
便秘	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
皮膚乾燥	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
扁平苔癬	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)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
骨盤痛	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	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	4 (0.03)
疲労	1 (2.0)	1 (0.01)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	2 (0.02)
胸痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
非心臓性胸痛	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)

	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
Treatment phases	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**	**n**	**E(R)**
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)						

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_rel_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

重症度別の有害事象

TEAE を発現した被験者数を、コホート別、Primary SOC 及び PT 別、TEAE の重度別に表 14 に示す。

ほとんどの被験者に軽度から中等度の TEAE が発現し、コホート 1 の 4 名に重度の TEAE が発現したが、これらは単発性の事象であった。PT 別では、重度の事象は肺炎、便秘、関節痛、転倒及び下肢骨折であり、このうちエリグルスタットとの因果関係が否定できないと判断されたのは関節痛のみであった。

表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) by cohort by Primary SOC and PT and by intensity - Safety population

	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Any All Class	45 (88.2)	29 (56.9)	4 (7.8)	5 (83.3)	2 (33.3)	0	50 (87.7)	31 (54.4)	4 (7.0)
感染症および寄生虫症									
上咽頭炎	12 (23.5)	2 (3.9)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	14 (24.6)	3 (5.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (17.6)	3 (5.9)	0	3 (50.0)	0	0	12 (21.1)	3 (5.3)	0
咽頭炎	5 (9.8)	2 (3.9)	0	0	0	0	5 (8.8)	2 (3.5)	0
上気道感染	3 (5.9)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0	0
気管支炎	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
胃腸炎	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
外耳炎	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (3.5)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
感染性皮膚炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
麦粒腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
膿痂疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
インフルエンザ	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
急性中耳炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
気道感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
鼻炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
足部白癬	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
歯膿瘍	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
水痘	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
ダニ皮膚炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
肺炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
皮膚乳頭腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
乳頭腫	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
血液およびリンパ系障害									
脾腫	5 (9.8)	0	0	0	0	0	5 (8.8)	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (5.9)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0	0
脾臓病変	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
免疫系障害									
薬物過敏症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
食物アレルギー	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
代謝および栄養障害									
ビタミンＤ欠乏	4 (7.8)	2 (3.9)	0	0	0	0	4 (7.0)	2 (3.5)	0
肥満	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
食欲減退	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
脱水	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
ビタミンＢ群欠乏	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
体重増加不良	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
鉄欠乏	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
精神障害									
不眠症	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
抑うつ気分	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
情動障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
習慣性咳嗽	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
神経過敏	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
不安を伴う適応障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
神経系障害									
頭痛	3 (5.9)	4 (7.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (7.0)	5 (8.8)	0
動作時振戦	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
浮動性めまい	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
反射亢進	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
企図振戦	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
筋痙直	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
失神寸前の状態	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
精神運動亢進	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
傾眠	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
失神	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
緊張性頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
眼障害									
眼沈着物	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
眼筋麻痺	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
霰粒腫	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
ドライアイ	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害									
両耳難聴	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
耳不快感	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
耳痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
心臓障害									
洞性頻脈	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
血管障害									
血腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻出血	3 (5.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	4 (7.0)	0	0
咳嗽	2 (3.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (5.3)	0	0
発声障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
咽喉刺激感	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
胃腸障害									
嘔吐	6 (11.8)	0	0	2 (33.3)	0	0	8 (14.0)	0	0
消化不良	5 (9.8)	2 (3.9)	0	1 (16.7)	0	0	6 (10.5)	2 (3.5)	0
悪心	4 (7.8)	0	0	1 (16.7)	0	0	5 (8.8)	0	0
腹痛	3 (5.9)	1 (2.0)	0	1 (16.7)	0	0	4 (7.0)	1 (1.8)	0
下痢	2 (3.9)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (7.0)	0	0
上腹部痛	2 (3.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (5.3)	0	0
便秘	2 (3.9)	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (3.5)	0	1 (1.8)
慢性胃炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
齲歯	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
嚥下痛	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
口蓋障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
歯痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
肝胆道系障害									
胆石症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
肝腫大	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
皮膚乾燥	3 (5.9)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0	0
ざ瘡	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
皮膚嚢腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
斑状出血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
扁平苔癬	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
蕁麻疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	6 (11.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	1 (16.7)	0	0	7 (12.3)	3 (5.3)	1 (1.8)
骨痛	2 (3.9)	1 (2.0)	0	1 (16.7)	0	0	3 (5.3)	1 (1.8)	0
肢径部痛	2 (3.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (5.3)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
四肢痛	1 (2.0)	2 (3.9)	0	2 (33.3)	0	0	3 (5.3)	2 (3.5)	0
骨端症	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
背部痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
椎間板突出	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
筋肉痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
側弯症	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
背部障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
変形性関節症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害									
月経困難症	3 (5.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	4 (7.0)	0	0
卵巣嚢胞	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
骨盤血腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
卵管嚢胞	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
骨盤痛	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害									
ゴーシェ病	1 (2.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (3.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	2 (3.9)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (5.3)	1 (1.8)	0
発熱	2 (3.9)	2 (3.9)	0	1 (16.7)	0	0	3 (5.3)	2 (3.5)	0
胸痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	0	0
医療機器関連損傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
腫瘤	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
疼痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
末梢腫脹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
臨床検査									
血小板数減少	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
キトトリオシダーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
脳波異常	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
グルコシルスフィンゴシン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
尿中ウロビリノーゲン	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)			Cohort 2 (N=6)			Total (N=57)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
体重増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
白血球数減少	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
体重減少	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
傷害、中毒および処置合併症									
転倒	3 (5.9)	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (5.3)	0	1 (1.8)
靭帯捻挫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (16.7)	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)	0
足関節部骨折	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
挫傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
関節損傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
四肢損傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
肉離れ	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
顔面骨骨折	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
下肢骨折	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)
開放骨折	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
脊柱損傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

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_intensity_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_intensity_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

3.1.1.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

有害事象の概観

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を併用投与したときの忍容性は良好であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（表 11）。重度の TEAE 及び TESAE は認められなかった。イミグルセラーゼ抗体（IgE 又は IgG）は検出されず、併用投与中に注入関連反応及び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。以上より、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、イミグルセラーゼも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。

有害事象の表示

治験期間中に 2 名以上に発現した TEAE の発現割合をコホート別及び治療フェーズ別に、SOC 及び PT ごとに表 12 に示す。

コホート 2 で多く報告された PT は、上咽頭炎、COVID-19、外耳炎、嘔吐、下痢及び四肢痛（各 6 名中 2 名［33.3%］）であった。

各被験者の全ての AE（PT 及び治験担当医師の用語の両方で表記）を Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.44]に示す。

コホート 1 と比較して、コホート 2 の TEAE の発現率が高かったのは、1 名に 52 件の TEAE が報告されたためであった。

投与量別の有害事象

コホート 2 では被験者数が 6 名と少なく、様々な用法・用量及び剤形（カプセル剤及び経口懸濁液）が使用されたため、投与量間の安全性プロファイルの差異について意味のある評価を行うことはできなかった。

長期投与時の有害事象

Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.37]参照。

エリグルスタットとの因果関係が否定できない有害事象

表 13 参照。

重症度別の有害事象

表 14 参照。

3.1.2 死亡

治験期間中の死亡は認められなかった。

3.1.3 その他の重篤な有害事象

3.1.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

TESAE が認められた被験者数の概要を、コホート別及び治療フェーズ別に、Primary SOC 及び PT ごとに表 15 に示す。TESAE 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）。

本治験で認められた TESAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び treatment-emergent AESI が認められた被験者の詳細を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 8.3.3]に示す。

表 15 - 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	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	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)

3.1.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 では TESAE は報告されなかった（表 15）。

3.1.4 その他の重要な有害事象

3.1.4.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 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）が認められた被験者数を、コホート別及び治療フェーズ別、Primary SOC 及び PT ごとに表 16 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。それらは失神、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。

Treatment-emergent AESI が認められた被験者の詳細を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 8.3.3]に示す。

表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent AESI(s) 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	3 (5.9)	5 (0.04)	0	0	3 (5.3)	5 (0.04)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
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)

有害事象による投与中止

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 17 に示す。

コホート 1 の 7 名（13.7%、GD1 の 4 名及び GD3 の 3 名）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。これら 7 名中 4 名には、確認のために実施した腹部 MRI において、ベースラインと比べて正常値に対する倍数（MN）で 35%を超える脾容積の増加が認められたため、レスキュー治療の対象となり、エリグルスタット投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた被験者の詳細を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 8.3.3]に示す。

表 17 - 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)

3.1.4.2　エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

特に注目すべき有害事象

コホート 2 において AESI は報告されなかった（表 16）。

有害事象による投与中止

コホート 2 において治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた被験者はいなかった（表 17）。

3.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

3.1.5.1　神経系障害

該当なし。

3.1.5.2　心臓障害

Treatment-emergent AESI の洞性頻脈については、個別症例の詳細を参照のこと（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - SAEs]）。

3.1.5.3　胃腸障害

該当なし。

3.1.5.4　新生物（良性及び悪性）

該当なし。

3.1.5.5　その他の注目すべき事象

該当なし。

3.2　　個別有害事象の文章による説明

TESAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、treatment-emergent AESI、その他の関連する事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Section 8.3.3]に示す。

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

4.1.1　エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

赤血球

赤血球の PCSA が認められた被験者数を、コホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.14]に示す。

コホート 1 の血液学的検査値異常の被験者別一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.39]に示す。

コホート 1 のベースライン及びベースライン後の PCSA の被験者別一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.45]に示す。

治験担当医師が TEAE として報告した血小板異常値（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。血小板数に関する TEAE が認められた両被験者の血小板数は中等度の血小板減少症（60×10^9/L 以上 120×10^9/L 未満）を示し、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 1 では、以下の PCSA が認められた。

- 6 名のヘマトクリット値（全体を 1 として算出された割合）は複数の PCSA 基準に該当した。
- 青少年期（12 歳以上 18 歳未満）の 1 名のヘモグロビン値は 10 g/dL 未満であった。
- 51 名中 9 名（17.6%）のヘモグロビン値はベースラインから 2.0 g/dL 以上減少した。
- 51 名中 5 名（9.8%）の血小板数は 100×10^9/L 未満であった。

白血球

白血球異常が認められた被験者数の要約をコホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.17]に示す。

白血球については、白血球数、好中球、リンパ球、単球、好塩基球及び好酸球を解析対象のパラメータとした。

臨床的に意味のある異常は認められなかった。

4.1.2　エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

赤血球

赤血球の PCSA が認められた被験者数をコホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.14]に要約した。

コホート 2 の血液学的検査値異常の被験者別一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.40]に示す。

コホート 2 のベースライン及びベースライン後の PCSA の被験者別一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.46]に示す。

コホート 2 では、大部分の被験者に、様々な血液学的検査において一過性の PCSA が散発的に認められた。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

白血球異常が認められた被験者数の要約を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.17]に示す。

白血球については、白血球数、好中球、リンパ球、単球、好塩基球、及び好酸球を解析対象のパラメータとした。

臨床的に意味のある異常は認められなかった。

4.2 血液生化学検査

4.2.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

電解質

電解質（カルシウム、クロール、カリウム、ナトリウム）の PCSA が認められた被験者数の要約をコホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.23]～[Appendix 16.2.8.25]に示す。臨床的に意味のある PCSA は認められなかった。

コホート 1 では、カリウム 3.5 mmol/L 以下及び 5.5 mmol/L 以上が、それぞれ 51 名中 1 名（2.0%）に認められた。

代謝

コホート 1 において、アルブミン及びグルコースの PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.20]～[Appendix 16.2.8.22]）。

腎機能

腎機能検査（血中尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、クレアチニン由来 GFR、尿酸）の PCSA が認められた被験者数の要約を、コホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.26]～[Appendix 16.2.8.28]に示す。PCSA はコホート 1 のみで認められたが、いずれも臨床的に意味のあるものではなかった。

4.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

電解質

電解質（カルシウム、クロール、カリウム、ナトリウム）の PCSA が認められた被験者数の要約をコホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.23]～[Appendix 16.2.8.25]に示す。

コホート 2 において、電解質の PCSA が認められた被験者はいなかった。

代謝

コホート 2 において、アルブミン及びグルコースの PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.20]～[Appendix 16.2.8.22]）。

腎機能

コホート 2 では腎機能検査（血中尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、クレアチニン由来 GFR、尿酸）の PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.26]～[Appendix 16.2.8.28]）。

4.3 肝機能

4.3.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 において、肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ）の PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.29]～[Appendix 16.2.8.31]）。

4.3.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 において、肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ）の PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.29]～[Appendix 16.2.8.31]）。

4.4 尿検査

4.4.1 エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

安全性解析対象集団の尿検査結果について、来院評価時の定性的パラメータの記述統計量を、コホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.8]に示す。

コホート 1 では、尿 pH 異常が認められた 6 名（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.43]）を除き、尿検査で臨床的に意味のある所見が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.8]～[Appendix 16.2.8.13]）。

4.4.2　エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

安全性評価対象集団の尿検査結果について、来院評価時の定性的パラメータの記述統計量を、コホート別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.8]に示す。

コホート 2 において、臨床的に意味のある尿検査所見が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 [Appendix 16.2.8.8]～[Appendix 16.2.8.13]）。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

5.1.1　エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

全体として、バイタルサインのパラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体重、身長、BMI、体温）の経時的な平均変化量は、臨床的に意味のあるものではなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.8]～[16.2.7.12]）。

コホート 1 におけるバイタルサインの異常（PCSA）が認められた被験者の一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.29]に示す。

全体として、両コホートの被験者に認められた身体的所見の異常は、一過性である傾向がみられた。

5.1.2　エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

全体として、バイタルサインのパラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体重、身長、BMI、体温）の経時的な平均変化量は、臨床的な意味があるものではなかった（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.8]～[16.2.7.12]）。

コホート 2 におけるバイタルサインの異常（PCSA）が認められた被験者の一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.30]に示す。

5.2　心電図

スクリーニング期に標準 12 誘導心電図を測定し、除外基準を評価した。ホルター心電図検査は、12 歳以上 18 歳未満の患者のみを対象に実施した。12 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に事前に計画された部分集団での中間の PK 解析の結果、2 歳以上 12 歳未満の被験者ではホルター心電図検査を実施する必要はないと判断された（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.1.1 [Section 9.1.1.6]）。

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）及び QTcF について、PCSA を評価した。

5.2.1　エリグルスタット単剤投与（コホート 1）

コホート 1 の心電図パラメータについて、ベースライン後に PCSA が認められた被験者の一覧を Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.25]に示す。

被験者 1 名には Week 52 にホルター心電図異常が認められ、中央判読者により臨床的に重要ではないと判定されたが（Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.45]）、治験担当医師により臨床的に重要と判断され、AESI（洞性頻脈）として報告された。当該被験者については安

全性の個別症例の詳細に記載されている（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - SAEs] 参照）。

5.2.2 エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与（コホート 2）

コホート 2 の心電図パラメータについて、ベースライン後に PCSA が認められた被験者の一覧 Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.26]に示す。

5.3 その他の観察項目

心エコー

ドップラー心エコーは、GD3 の被験者又は既知の PAH を有する被験者のみを対象に実施した。いずれの被験者においても、eCRF の既往歴欄に PAH の記録はなく、ベースラインの心エコーで PAH と診断されていなかった。いずれのコホートにおいても心エコー検査を受けた被験者はわずかであり、意味のある経時的変化は認められなかった。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者ごとの心エコー所見一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.43]及び[16.2.7.44]に示す。

神経学的検査

脳 MRI は、スクリーニング期、及び Week 104 又は治験中止時点（該当する場合）に実施した。臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者ごとの脳 MRI 所見一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.35]及び[16.2.7.36]に示す。

神経心理学的評価

年齢に応じた尺度を用いた神経心理学的検査を治験期間中に実施した。臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

年齢に応じたウェクスラー尺度の概要を、Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.19]～[16.2.7.22]に示す。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者ごとのウェクスラー尺度による神経心理学的評価の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.31]及び[16.2.7.32]に示す。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者ごとのスクリーニング期の神経伝導速度の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 other safety [16.2.7.37]及び[16.2.7.38]に示す。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1　内因性要因

6.1.1　年齢別

EFC13738 試験のコホート 1 の TEAE の概要を年齢区分別及び治療フェーズ別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Table 29]に示す。

コホート 1 の主要な治験治療フェーズでは、全ての年齢区分で TEAE の発現割合が高く、2 歳以上 12 歳未満では 88.9%（2 歳以上 6 歳未満では 100%）、12 歳以上 18 歳未満では 97.0%であった。重度の TEAE、TESAE 及び treatment-emergent AESI は各年齢区分において散発的に発現し、2 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の間で意味のある差は認められなかった。TEAE によりエリグルスタット単剤投与を中止した被験者は、6 歳以上 12 歳未満では 15 名中 0 名であったのに対し、2 歳以上 6 歳未満では、被験者数が非常に少なかったにもかかわらず、3 名中 2 名が投与を中止した。

EFC13738 試験のコホート 2 における年齢区分別及び治療フェーズ別の TEAE の概要を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Table 31]及び Module 5.3.5.2 EFC13738 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3]に示す。なお、コホート 2 では 2 歳以上 6 歳未満の年齢区分に組み入れられた被験者はいなかった。

TEAE の発現割合は、2 歳以上 12 歳未満では 66.7%、12 歳以上 18 歳未満では 100%と高かった。エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与の AE プロファイルについては、被験者数が少ないため（6 名）、意味のある年齢区分別の評価を行うことはできない。

6.1.2　性別

TEAE の発現割合に男女間で意味のある差は認められなかった。

6.1.3　人種別

評価せず。

6.1.4　TEAE 発現時の用量別及び CYP2D6 表現型別

成人については、TEAE 発現時の用量及び CYP2D6 表現型別に TEAE を解析したが、小児集団では EM 以外の被験者が少数（2 名）であったため、評価しなかった。

6.1.5　ゴーシェ病の病型別

EFC13738 試験期間中のコホート 1 における TEAE プロファイルの概要を、GD の病型別及び治療フェーズ別に Module 5.3.5.2 EFC13738 [Table 30]に示す。GD1（46 名）と GD3（5 名）の被験者数に大きな差があることから、両病型間における TEAE プロファイルの意味のある差について結論付けることはできない。

コホート 1 の主要な治験治療フェーズでは、いずれの GD 病型においても TEAE の発現割合が高かった（GD1 は 93.5%、GD3 は 100%）。重度の TEAE、TESAE 及び treatment-emergent AESI は、GD1 及び GD3 においてそれぞれ散発的に認められた。GD3 の被験者は非常に少なかった（5 名）が、TEAE によりエリグルスタット単剤投与を中止した被験者の割合は、GD1（8.7%）と比較して GD3（60.0%）が高かった。

コホート 2 における EFC13738 試験期間中の病型別及び治療フェーズ別の TEAE プロファイルの概要を Module 5.3.5.2 EFC13738 [Table 32]に示す。

TEAE の発現割合は、GD1 被験者では 66.7%、GD3 被験者では 100%と高かった。エリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与における GD 病型別の AE プロファイルについては、被験者数が少ないため（6 名）、意義のある評価はできなかった。

6.1.6 ゴーシェ病 1 型の診断から治療開始までの期間別

評価せず。

6.1.7 肝機能不全又は腎機能不全

評価せず。

6.2 外因性要因

6.2.1 地域別

評価せず。

6.2.2 食物の影響

評価せず。

6.3 薬物相互作用

治験期間中、CYP2D6 又は CYP3A4 の活性に影響を及ぼしてエリグルスタットの血漿中濃度を変化させる薬剤（すなわち、CYP2D6/CYP3A 阻害薬及び強力な CYP3A 誘導薬）、並びに QTc を延長することが知られているクラス IA 及びクラス III 抗不整脈薬の使用は制限又は禁止された。

いずれの被験者においても、強力又は中等度の CYP2D6 阻害薬、あるいは強力な CYP3A4 誘導薬の投与は報告されなかった。一方で、2 名に強力又は中程度の CYP3A4 阻害薬の投与が報告されたが、いずれも外用薬であった。

6.4 妊娠及び授乳時の使用

治験期間中に、妊娠及び授乳時の使用は報告されなかった。

6.5　過量投与

被験者 1 名に、当初の体重誤入力に起因する偶発的過量投与が 3 件発現した（Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives - AESIs]参照）。

6.6　薬物乱用

エリグルスタットは血液脳関門をほとんど通過せず、脳内への曝露が極めて低いこと、また、毒性試験において神経学的影響を誘発する傾向が認められなかったことから、drug abuse liability assessment（DALA）試験は実施されなかった。エリグルスタットは、意図的な過量投与、乱用、又は違法使用の候補となるような既知の薬理学的依存性などの特性を有していないことから、違法目的で不正使用される可能性は低いと考えられる。

6.7　離脱症状及び反跳現象

評価せず。

6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

評価せず。

7　市販後データ

7.1　市販後データにおける曝露

承認後のエリグルスタットへの曝露は、サノフィ社内データベースを基に推定した。承認後の成人患者における曝露の累積使用データは、2014 年 9 月 1 日から 2024 年 8 月 31 日までの期間に得られた情報に基づいている。

エリグルスタットの投与を受けている成人患者数は、各国／地域の医療環境に関する情報に基づく推定値として算出した。現地の法律に従って、集計した推定値をグローバルに提供しており、患者個人を特定しうるデータは報告書に記載されていない。したがって、年齢、性別及び適応症別の使用患者数を示すことはできない。

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。

7.2　小児集団における市販後の有害事象報告

エリグルスタットの使用が報告された小児の全症例について、2023 年 7 月 7 日までの累積検索をサノフィ・グローバルファーマコビジランスデータベース上で実施した。

71 例（重篤 21 例［29.6%］、非重篤 50 例、［70.4%］）から 180 件の事象（重篤 44 件［24.4%］、非重篤 136 件［75.6%］）が報告された。

71 例中、46 例は被験者から（Patient Support Programs：35 例、Market Research Programs：3 例、GZGD02607 試験：3 例、Named Patient Programs［ELIGSC08006、ELIGSC08201、LTS14100］：3 例、GZ-2016-11668 試験：2 例）、13 例は患者から、10 例は医療専門家から、2 例は文献からの報告であった。

なお、ICGG Gaucher Registry で報告された 28 例は、上記 71 例に含まれる。

AE の発現が報告された国／地域は、症例数の多い順に、米国（57 例）、台湾（3 例）、ブラジル、スペイン、スウェーデン、英国（各 2 例）、アルゼンチン、フランス、イタリア（各 1 例）であった。欧州連合（EU：スペイン、イタリア、スウェーデン、フランス）においては合計 6 例が報告された。

SOC 別の AE の概要を、発現割合の高い順に表 18 に示す。

主な SOC は、傷害、中毒および処置合併症（45 件［25.0%］）、胃腸障害（35 件［19.4%］）、臨床検査（19 件［10.6%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（16 件［8.9%］）、神経系障害（10 件［5.6%］）であった。

主な AE（3 件以上の報告）は以下のとおりであった。

- 適応外使用（15 件）。このうち、12 件が小児へのエリグルスタット使用によるものとしてコード化され、1 件はエリグルスタット 1/4 カプセルをアップルソースに混ぜて 1 日 2 回服用したもの、1 件は半量処方、1 件は朝に 1/2 カプセル、夜に 1/2 カプセルを服用したものであった。
- 消化不良、製品使用の問題（各 5 件）。
- 胃食道逆流性疾患、製品処方の問題、発熱、体重増加（各 4 件）。
- 咳嗽、下痢、呼吸困難、疲労、胃腸障害、悪心、肺炎、体重減少、製品使用過程における誤った技法（各 3 件）。

以下は、エリグルスタットの重要な潜在的リスクに関する報告である。

- 薬物間相互作用

  エリグルスタットの曝露量を増加させる可能性のある、強力な CYP2D6 阻害薬の併用が疑われた例が 1 例報告されたが、AE は認められなかった（2016SA134440：Patient Support Program の非自発報告による非重篤症例。[redacted]歳男性患者が胸やけを訴え、適応症不明の fluoxetine の併用を報告したが、AE は認められなかった）。

- 心伝導障害及び不整脈

  高位語（HLT）「心伝導障害」又は「心室性不整脈および心停止」に該当する AE が報告された症例はなかった。

全体として、小児症例 71 例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、成人で確立されている安全性プロファイルと一致していた。

8　公表文献の安全性データ

公表されている科学論文（非臨床を含む）及び医学文献において、重大な安全性所見は報告されていない。

9　安全性に関する総括

9.1　安全性に関する観察のまとめ

EFC13738 試験の 2 つのコホート全体で、57 名中 53 名（93.0%）に 1 件以上の TEAE が発現したが、年齢区分、性別又は GD 病型別で意味のある差異は認められなかった。本治験で死亡は報告されなかった。重度の TEAE（全被験者の 7.0%）、TESAE（同 10.5%）、treatment-emergent AESI（同 5.3%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE（同 12.3%）はコホート 1 のみで報告された。コホート 1 の 84 mg BID 投与と比較して、42 mg BID 投与では TEAE の発現割合が低かった。これは主に、42 mg BID 投与の総曝露期間が 84 mg BID 投与の総曝露期間よりも短かったことを反映している可能性がある。

コホート 2 の被験者数が少ないため（6 名）、コホート 1 のエリグルスタット単剤投与とエリグルスタットとイミグルセラーゼの併用投与との直接比較には限界がある。しかし、コホート 2 における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プロファイルは、コホート 1 のエリグルスタット単剤投与と比較して意味のある差異はないと考えられた。

コホート 1 におけるエリグルスタット単剤投与の忍容性は良好であり、GD の状態の悪化により PAP 期中にイミグルセラーゼによるレスキュー治療の対象となった 5 名（10%）を除き、AE により投与を中止した被験者はいなかった。エリグルスタット投与中止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。これらの被験者では、イミグルセラーゼ抗体（IgE 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 を発現した被験者はいなかった。

特に、コホート 1 で多く（被験者の 10%以上）認められた PT は、上咽頭炎（23.5%）、COVID-19（21.6%）、頭痛（13.7%）、関節痛（13.7%）、消化不良（13.7%）、咽頭炎（11.8%）及び嘔吐（11.8%）であった。コホート 2 で多く認められた PT は、上咽頭炎、COVID-19、外耳炎、嘔吐、下痢及び四肢痛（全て 6 名中 2 名［33.3%］）であった。

コホート 1 では、エリグルスタットとの因果関係が否定できない TEAE として、軽度の TEAE が 15 名（29.4%）、中等度の TEAE が 6 名（11.8%）及び重度の TEAE が 1 名（2.0%）に認められた。重度の TEAE は関節痛であった。コホート 1 で多く認められたエリグルスタットとの因果関係が否定できない TEAE は、脾腫（3 名［5.9%］）であったが、いずれも軽度であった。コホート 2 では、エリグルスタットとの因果関係が否定できない TEAE として、2 名に中等度の TEAE（頭痛 1 名［16.7%］、胃炎 1 名［16.7%］及び疲労 1 名［16.7%］）に、1 名に軽度の TEAE（消化不良 1 名［16.7%］）が認められた。コホート 2 では重度の TEAE は報告されなかった。

コホート 1 では、エリグルスタットとの因果関係が否定できない TEAE として消化不良（5 名［9.8%］）が最も多く、次いで脾腫（3 名［5.9%］）及び皮膚乾燥（2 名［3.9%］）が認められた。コホート 2 では、頭痛、消化不良、胃炎及び疲労が各 1 名（16.7%）にみられた。

治験期間中にイミグルセラーゼとの因果関係が否定できない TEAE は報告されなかった。

9.2 安全性の考察及び結論

エリグルスタットの忍容性は、単剤投与及びイミグルセラーゼとの併用投与のいずれにおいても概して良好であった。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。新たな有害反応は特定されなかった。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。

10　参考文献

1. Shayman JA. Eliglustat tartrate, a prototypic glucosylceramide synthase inhibitor. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013;8(6):491-504.
2. 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.
3. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. J Inherit Metab Dis. 2001;24(3):319-27.
4. Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs A, Davies EH, Goker-Alpan O, Abdelwahab M, et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43(5):1056-9.

11　付録

表 18 - Postmarketing experience - Overview of adverse events by decreasing order of System Organ Class in the 71 pediatric cases

Event SOC	Event PTs (diagnosis only)	Event counts (serious event)	Case counts (serious case)
傷害、中毒および処置合併症	腹部創離開	1 (1)	1 (1)
	偶発的製品曝露	1	1
	偶発的過量投与	1	1 (1)
	投薬過誤につながる状況または情報	1	1
	母乳を介した曝露	1	1
	妊娠時の胎児の曝露	1	1 (1)
	咽頭異物	1 (1)	1 (1)
	股関節部骨折	1 (1)	1 (1)
	切開部位合併症	1	1 (1)
	誤用量投与	1	1 (1)
	企図的投薬欠落	1	1
	企図的製品誤用	1	1
	企図的製品使用の問題	1	1 (1)
	適応外使用	15	15 (2)
	処置後合併症	1 (1)	1 (1)
	不適切な年齢の患者への製品適用	1	1
	製品投与の欠落の問題	1	1 (1)
	製品調製過誤	1	1
	製品処方過誤	1	1
	製品処方の問題	4	4
	製品使用の問題	5	5 (1)
	製品使用過程における誤った技法	3	3
傷害、中毒および処置合併症の合計		45 (4)	39 (10)
胃腸障害	腹部不快感	1	1
	腹部膨満	1	1 (1)
	腹痛	1	1 (1)
	上腹部痛	1	1
	腹水	1 (1)	1 (1)

Event SOC	Event PTs (diagnosis only)	Event counts (serious event)	Case counts (serious case)
	便秘	1	1 (1)
	下痢	3 (1)	3 (1)
	消化不良	5	5
	おくび	1	1
	胃障害	1 (1)	1 (1)
	胃腸障害	3	3 (1)
	胃腸の炎症	1	1 (1)
	胃食道逆流性疾患	4	4 (1)
	胃排出不全	1 (1)	1 (1)
	炎症性腸疾患	1 (1)	1 (1)
	悪心	3	3
	食道炎	1	1
	蛋白漏出性胃腸症	2 (2)	2 (2)
	胃腫瘤	2	2 (2)
	嘔吐	1	1
胃腸障害の合計		35 (7)	18 (7)
臨床検査	アプガールスコア低値	1	1 (1)
	血中アルブミン減少	1	1 (1)
	キトトリオシダーゼ増加	2	2 (1)
	心電図ＱＴ延長	2 (2)	2 (2)
	握力低下	1 (1)	1 (1)
	腸通過時間短縮	1	1 (1)
	臨床検査異常	1	1 (1)
	磁気共鳴画像異常	1	1
	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	1	1 (1)
	ウエスト周囲径増加	1 (1)	1 (1)
	体重減少	3	3 (1)
	体重増加	4	4 (1)
臨床検査の合計		19 (4)	15 (9)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1 (1)
	石灰沈着症	1	1
	薬物相互作用	1	1
	疲労	3	3 (2)
	不明確な障害	1	1

Event SOC	Event PTs (diagnosis only)	Event counts (serious event)	Case counts (serious case)
	疾患	2 (1)	2 (1)
	倦怠感	1	1
	発熱	4 (2)	4 (3)
	治療効果減弱	1	1 (1)
	予想外の治療反応	1	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態の合計		16 (3)	12 (5)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2	2 (2)
	骨痛	1	1
	筋攣縮	1 (1)	1 (1)
	骨壊死	1 (1)	1 (1)
	骨減少症	1	1
	骨粗鬆症	1	1
	四肢痛	1	1 (1)
	顎痛	1	1
筋骨格系および結合組織障害の合計		9 (2)	8 (4)
神経系障害	脳梗塞	1 (1)	1 (1)
	浮動性めまい	1	1
	頭痛	2	2
	過眠症	1	1
	片頭痛	1	1
	神経系障害	1	1
	痙攣発作	2 (2)	2 (2)
	振戦	1 (1)	1 (1)
神経系障害の合計		10 (4)	9 (4)
感染症および寄生虫症	ＣＯＶＩＤ－１９	1	1
	心内膜炎	1 (1)	1 (1)
	インフルエンザ	1	1 (1)
	上咽頭炎	1	1 (1)
	肺炎	3 (3)	3 (3)
	副鼻腔炎	1	1
感染症および寄生虫症の合計		8 (4)	5 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	失声症	1	1
	咳嗽	3 (1)	2 (2)
	呼吸困難	3	3 (2)

Event SOC	Event PTs (diagnosis only)	Event counts (serious event)	Case counts (serious case)
	呼吸不全	1 (1)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害の合計		8 (2)	7 (5)
外科および内科処置	入院	2 (2)	2 (2)
	外科手術	2 (2)	2 (2)
	治療中止	1	1 (1)
	智歯抜歯	1	1
外科および内科処置の合計		6 (4)	6 (5)
血液およびリンパ系障害	腹部リンパ節腫脹	1 (1)	1 (1)
	リンパ節症	2 (1)	2 (2)
	脾腫	2	2
血液およびリンパ系障害の合計		5 (2)	5 (3)
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性水腎症	1 (1)	1 (1)
	異染性白質ジストロフィー	1	1
	フォンウィルブランド病	1 (1)	1 (1)
先天性、家族性および遺伝性障害の合計		3 (2)	3 (2)
妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	1	1 (1)
	低出生体重児	1	1
	早産児	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態の合計		3	2 (1)
精神障害	不安	1	1 (1)
	うつ病	1	1 (1)
	睡眠障害	1	1
精神障害の合計		3	2 (1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物	1 (1)	1 (1)
	腫瘍性圧迫	1 (1)	1 (1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の合計		2 (2)	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	2 (1)	2 (2)
皮膚および皮下組織障害の合計		2 (1)	2 (2)
眼障害	眼の障害	1	1 (1)
眼障害の合計		1	1 (1)
肝胆道系障害	肝腫大	1	1
肝胆道系障害の合計		1	1
免疫系障害	過敏症	1 (1)	1 (1)

Event SOC	Event PTs (diagnosis only)	Event counts (serious event)	Case counts (serious case)
免疫系障害の合計		1 (1)	1 (1)
代謝および栄養障害	体重増加不良	1 (1)	1 (1)
代謝および栄養障害の合計		1 (1)	1 (1)
製品の問題	製品の異味	1	1
製品の問題の合計		1	1
腎および尿路障害	尿管狭窄	1 (1)	1 (1)
腎および尿路障害の合計		1 (1)	1 (1)
合計		180 (44)	71 (21)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term. MedDRA version 26.0. Based on New Medical Concept Report ran on 03-Oct-2023.

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

エリグルスタット酒石酸塩

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 35

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 3

図 目 次 4

1　　臨床試験報告書一覧表 5

2　　個々の試験の概要 6

2.1　PKM14187：健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 6

2.1.1　概要 6

2.2　PKM14281：健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの単回及び反復投与時の用量比例性を検討する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 10

2.2.1　概要 10

2.3　EFC13738：小児ゴーシェ病 1 型及び 3 型患者を対象としたエリグルスタットの薬物動態、 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（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 14

2.3.1　概要 14

2.3.2　有害事象 28

2.3.3　個別症例の詳細 35

表 目 次

表 1 - Mean ± SD (geometric mean) [CV%] of plasma Genz-99067 PK parameters (N = 6) - Study PKM14187 8

表 2 - Number of participants in cohorts 1 and 2 - Study EFC13738 21

表 3 - Body weight adjusted dose regimen for CYP2D6 EM/IM or PM participants in Study EFC13738 21

表 4 - Revised dose regimen in Study EFC13738 - Post interim subgroup PK analysis* 22

表 5 - Mean ± SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM pediatric participants by body weight groups - Study EFC13738 25

表 6 - Number (%) of participants with TEAE(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC13738 28

表 7 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to Eliglustat by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC13738 33

図　目　次

図 1 - Mean + SD of plasma Genz-99067 plasma concentration vs. time - Study PKM14187 9

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at Week 52 for CYP2D6 EM pediatric participants during the PAP - revised dose regimen - Study EFC13738 26

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2　個々の試験の概要

2.1　PKM14187：健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.1-1]

2.1.1　概要

治験実施計画書の識別コード：PKM14187

治験の標題：An open-label study to assess the absorption through the mouth after three repeated 50 mg doses of eliglustat solution, separated by 2-hour intervals, held in the mouth for 30 seconds with swishing but without ingestion, in healthy subjects

治験責任医師：Kelly M. Whitehurst, M.D., Covance Clinical Research Unit, Inc., USA

治験実施医療機関：米国 1 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 8 月 25 日

最後の被験者の完了日：2014 年 9 月 21 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：健康被験者を対象に、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収を評価する。

副次目的：健康被験者を対象に、エリグルスタットの口腔粘膜からの吸収による全身曝露の安全性を明らかにする。

治験方法：エリグルスタットを 1 日間に 2 時間間隔で 3 回反復投与したときの口腔粘膜からの吸収を評価する非盲検、単施設、非ランダム化試験

被験者数：

予定：6 名

投与：6 名

評価：

薬物動態：6 名

安全性：6 名

薬力学：該当せず

診断及び選択基準：18 歳以上 55 歳以下の健康男女被験者。エリグルスタットは主としてシトクロム P450 2D6（CYP2D6）によって代謝されるため、CYP2D6 の遺伝子型を同定し、poor metabolizer（PM）の被験者を本治験から除外した。

治験治療

治験薬：エリグルスタット

剤形：エリグルスタット酒石酸塩 50 mg カプセル（各カプセル製剤には表示量の 84.35%の遊離塩基［Genz-99067］が含まれるため、遊離塩基としての投与量は 42 mg である）

経口懸濁液を用時調製した。

懸濁用液：SyrSpend SF チェリーフレーバーシロップ

投与経路：経口（懸濁液を 30 秒間口腔内に保持・含嗽した後に吐き出す。すなわち、飲み込まない。）

用法・用量：エリグルスタット酒石酸塩 50 mg の懸濁液（10 mg/mL）5 mL を 2 時間間隔で 3 回反復投与。

投与期間：1 日間

観察期間：最長 31 日間。スクリーニング（Day −28 から Day −2）、施設滞在（Day −1 から Day 1）、投与（Day 1）、及び後観察（Day 3）を含む。

評価基準：

薬物動態：エリグルスタットを投与（懸濁液を口腔内に保持し、飲み込まない）したときの血漿中 Genz-99067（遊離塩基）濃度から、ノンコンパートメント法を用いて次の薬物動態（PK）パラメータを算出した：3 回の各投与後、及び計 3 回の投与後 10 時間の検体採取期間全体のそれぞれにおける最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法）（AUC_{last}、3 回投与後の累積曝露を表す）、10 時間の検体採取期間全体において定量下限以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）の血漿中濃度（C_{last}）、投与開始（時間 0）から投与後 2 時間までの AUC（台形法）（$AUC_{0\text{-}2h}$）、初回投与後 2 時間から 4 時間までの AUC（$AUC_{2\text{-}4h}$、2 回目投与後の $AUC_{0\text{-}2h}$ に相当）、初回投与後 4 時間から 6 時間までの AUC（$AUC_{4\text{-}6h}$、3 回目投与後の $AUC_{0\text{-}2h}$ に相当）。

安全性：被験者の安全性を、治験期間中の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）により観察した。バイタルサイン評価（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）及び 12 誘導心電図は、Day −1（ベースライン）及び治験終了時のみに実施した。

薬物動態用検体の採取時間及び生体試料分析法：血漿中 Genz-99067 濃度を測定するため、血液検体を初回投与前、初回投与後 0.083、0.25、0.5、2（2 回目投与前）、2.083、2.25、2.5、4（最終投与前）、4.083、4.25、4.5、6、7 及び 10 時間に採取した（経口投与：懸濁液を口腔内に保持し、飲み込まない）。

血漿中 Genz-99067 濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（定量下限［LLOQ］：0.2 ng/mL）を用いて測定した。

薬理遺伝学：

全血検体から DNA を抽出し、CYP2D6 遺伝子型及び予測される CYP2D6 表現型について AutoGenomics CYP2D6 INFINITI assay を用いて分析した。

統計手法：

薬物動態：Genz-99067 の濃度及び PK パラメータを記述統計量を用いて要約した。

安全性：安全性は、有害事象の記述統計量（要約表）及び個々のデータのレビューに基づき評価した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0 を用いてコード化し、TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語別（PT）に要約した。前治療薬及び併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary（WHO-DD）2014 年 3 月版を用いてコード化した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図データの potentially clinically significant abnormalities（PCSA、2014 年 5 月版に基づき定義）は、一覧表にフラグを付けて示した。

要約：

集団の特性：組み入れられた 6 名のうち、4 名は白人、2 名はアフリカ系アメリカ人であった。男性は 5 名、女性は 1 名で、平均年齢は 28.8（範囲：21～40）歳であった。全ての被験者が CYP2D6 extensive metabolizer（EM）であった。

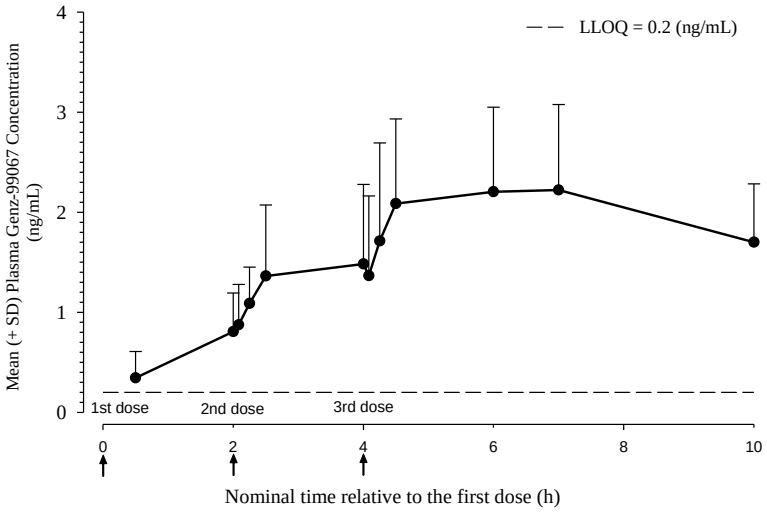
薬物動態の結果：

表 1 - Mean ± SD (geometric mean) [CV%] of plasma Genz-99067 PK parameters (N = 6) - Study PKM14187

Time relative to first dose	0 – 2 h (first dose interval)	2 – 4 h (second dose interval)	4 – 6 h (third dose interval)	0 – 10 h (entire sampling interval)
C_{max} (ng/mL)	0.853 ± 0.353 (0.795) [41.4]	1.51 ± 0.771 (1.37) [51.1]	2.37 ± 0.799 (2.24) [33.7]	2.39 ± 0.798 (2.26) [33.5]
t_{max}[a] (h)	2.00 (0.50 - 2.00)	4.00 (2.50 - 4.00)	6.00 (4.50 - 6.00)	6.50 (4.50 - 7.00)
t_{last}[a] (h)	--	--	--	10.00 (10.00 - 10.00)
AUC over each dosing interval (ng•h/mL)	0.918 ± 0.414[b] (0.829) [45.1]	2.67 ± 1.35[c] (2.42) [50.5]	4.07 ± 1.59[d] (3.79) [39.1]	--
AUC_{last} (ng•h/mL)	--	--	--	15.8 ± 6.18 (14.8) [39.2]

[a] Median (Min - Max) expressed as time from first dose, [b]$AUC_{0\text{-}2\ h}$, [c]$AUC_{2\text{-}4\ h}$, [d]$AUC_{4\text{-}6\ h}$

図 1 - Mean + SD of plasma Genz-99067 plasma concentration vs. time - Study PKM14187



安全性の結果：TEAE は報告されなかった。治験終了時のバイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータに臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

結論：健康被験者において、エリグルスタット酒石酸塩 50 mg 懸濁液を 2 時間間隔で 3 回反復投与（飲み込まない）したときに、それぞれの投与後にエリグルスタットの口腔粘膜からの吸収が認められ、Genz-99067 の C_{max} の平均値は 2.39 ng/mL、t_{max} の中央値は初回投与後 6.5 時間であった。

本治験の健康被験者において、エリグルスタット酒石酸塩 50 mg 懸濁液の 30 秒間口腔内に保持した後に吐き出す方法での 3 回投与は、安全で忍容性は良好であった。

2.2 PKM14281：健康成人被験者を対象としたエリグルスタットの単回及び反復投与時の用量比例性を検討する第 1 相試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.1-2]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PKM14281

治験の標題：A randomized, three-period crossover study of single and repeated doses for three different strengths of eliglustat in healthy adult, CYP2D6 extensive and poor metabolizers

治験責任医師：Jeanelle Kam, M.D., Covance Clinical Research Unit, Inc., USA

治験実施医療機関：米国 1 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 1 月 8 日

最後の被験者の完了日：2018 年 3 月 26 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：本治験の主要目的は、エリグルスタットを異なる 3 用量で単回及び反復経口投与したときの薬物動態（PK）の用量比例性を評価することであった。

治験方法：本治験は、シトクロム P450 2D6（CYP2D6）extensive metabolizer（EM）及び poor metabolizer（PM）を対象に、3 期クロスオーバーの投与デザインでエリグルスタットを単回及び反復経口投与する第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化試験であった。各投与期の間には 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者数：

予定：15 名（EM 9 名、PM 6 名）

ランダム化：18 名（EM 11 名、PM 7 名）

投与：18 名（EM 11 名、PM 7 名）

評価：

有効性／薬力学：該当なし

安全性：18 名

薬物動態：18 名

診断及び選択基準：18 歳以上 65 歳以下の男女被験者。スクリーニング時の遺伝子型分析に基づき、予測される CYP2D6 表現型が EM 又は PM であることとした。体重は男性で体重 50.0～100.0 kg 及び

女性で体重 40.0～90.0 kg、体格指数（BMI）は 18.0～30.0 kg/m^2 とした。また、包括的な臨床評価（詳細な既往歴及び完全な身体所見検査）により健康と証明されていることとした。

治験治療

治験薬：エリグルスタット

剤形：エリグルスタット酒石酸塩 25 mg、50 mg 及び 100 mg カプセル（各カプセル製剤には表示量の 84.35%の遊離塩基が含まれるため、それぞれ遊離塩基として 21 mg、42 mg 及び 84 mg に相当する）

投与経路：経口

用法・用量：各投与期間において、Day 1 にエリグルスタット 21、42 及び 84 mg を単回投与し、その 24 時間後（Day 2）から Day 7 までの 6 日間にエリグルスタット 21、42 及び 84 mg を、CYP2D6 EM には 1 日 2 回（BID）、CYP2D6 PM には 1 日 1 回（QD）投与した。CYP2D6 EM については、Day 7 は朝のみの 1 回投与とした。

投与期間：各 7 日間（投与期間の合計：7 日間 × 3 投与期 = 21 日間）

観察期間：42～79 日間

評価基準：

有効性／薬力学：該当なし

薬物動態：血漿中エリグルスタット濃度について、ノンコンパートメント法を用いて次の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法）（AUC_{last}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$、投与間隔は BID 投与では 12 時間［AUC_{0-12}］、QD 投与では 24 時間［AUC_{0-24}］）、最終相における消失速度定数（λ_z）より算出した消失半減期（$t_{1/2z}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、及び反復投与時のトラフ血漿中濃度（C_{trough}）。

安全性：被験者から報告された又は治験担当医師により観察された有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）、及び 12 誘導心電図

薬物動態用検体の採取時間及び生体試料分析法：血漿中エリグルスタット濃度を測定するため、血液検体を各投与期の Day 1 及び Day 7 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間に採取した。また、Day 2～6 の投与前に検体を採取した。CYP2D6 EM（BID 投与）では、Day 2～6 の投与前及び Day 7 の検体採取は朝投与時のみ実施した。血漿中エリグルスタット濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（定量下限：0.2 ng/mL）を用いて測定した。

統計手法：

薬物動態：

以下の解析を CYP2D6 表現型（PM 及び EM）別で実施した。

PK パラメータは、Day 1 及び Day 7 について用量別に記述統計量を用いて要約した。Day 7 の $t_{1/2z}$ は、血漿中濃度－時間プロファイルの最終相を十分に特徴付ける時点が不十分であったため報告されなかった。用量比例性は、パワーモデル（PK パラメータ = K × dose$^{\beta}$）を用いて、Day 1（C_{max} 及び AUC）及び Day 7（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）について評価した。用量比例性の評価にあたっては、各パラメータを対数変換した上でフィッティングを行い、投与順序及び投与期間の固定効果、並びに切片と傾き β により表される被験者間ランダム係数を含んだ。β の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出し、それを用いて用量を r 倍（r = 高用量／低用量 = 2 及び 4）したときの PK パラメータ増加の点推定値及びその 90% CI を求めた。なお、面積の外挿が 30%を超える AUC 値は、主要な解析から除外した。

安全性：

安全性の解析は、治験薬を投与された被験者について、CYP2D6 表現型（PM 及び EM）別で実施した。各投与期の on-treatment 期間は、EM は治験薬の初回投与から Day 9 の終了まで、PM は治験薬の初回投与から Day 10 の終了までと定義した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 20.1 を用いてコード化し、用量ごとに治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の被験者数及び発現割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

要約：

集団の特性：本治験には、スクリーニング時の遺伝子型分析に基づき、CYP2D6 表現型が EM 又は PM に相当する CYP2D6 遺伝子型を有する健康被験者を組み入れた。年齢及び BMI はそれぞれ選択基準の範囲内（18～65 歳、18.0～30.0 kg/m^2）であった。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

有効性／薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：合計で 3 名に 4 件の TEAE（軽度）が認められた。EM の被験者に認められた 1 件の TEAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。当該事象は、間欠性の浮動性めまいで、バイタルサインや歩行状態に変化はなく、Period 2（42 mg 投与）の 4 日目に発現し、3 日間継続した。重篤な有害事象、死亡又は中止に至った有害事象は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意義のある治験薬投与下で発現した potentially clinically significant abnormality（PCSA）は認められなかった。

薬物動態の結果：

CYP2D6 EM の健康被験者では、21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲において、エリグルスタットの血漿中曝露量（AUC 又は $AUC_{0-\tau}$）は、β の推定値に基づき、単回及び BID 反復投与で用量比を上回って増加する傾向が見られた。C_{max} は、単回投与では用量に比例して、反復投与では用量比を上回って増加する傾向が見られた。

CYP2D6 PM の健康被験者では、21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲において、エリグルスタットの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC 又は $AUC_{0-\tau}$）は、β の推定値に基づき、単回及び QD 反復投与で用量に比例して増加する傾向が見られた。

これらの結果は、エリグルスタットの代謝機序、すなわち、エリグルスタットは CYP2D6 の基質であるとともに CYP2D6 の阻害作用を有するため、CYP2D6 EM の被験者ではエリグルスタット代謝の自己阻害が起こり、CYP2D6 の機能が欠損している PM の被験者では自己阻害が起こらないということから予想されるものと一致している。

結論：

21 mg から 84 mg までの 4 倍用量範囲において、単回及び反復経口投与のいずれでも、エリグルスタットの血漿中曝露量は、CYP2D6 EM の健康被験者では用量比を上回って増加し、CYP2D6 PM の健康被験者では用量に比例して増加する傾向が見られた。

エリグルスタットは、PM 及び EM の被験者において、いずれの用量も安全で忍容性は良好であった。

2.3 EFC13738：小児ゴーシェ病 1 型及び 3 型患者を対象としたエリグルスタットの薬物動態、 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（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.2-1]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC13738

治験の標題：

Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：10 か国の 21 施設で被験者を組み入れた。

公表文献：該当せず。

治験期間：

治験開始日：2018 年 4 月 11 日（最初の被験者の同意取得日）

データカットオフ日：2023 年 6 月 21 日

本報告書に示す解析結果は、2023 年 7 月 7 日のデータベース固定日時点のものである。

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
• 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）におけるエリグルスタットの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。	• 有害事象（AE）の種類、発現割合、重症度、重篤性及び治験薬との因果関係、理学的検査（性成熟［思春期段階をタナー段階で評価］、無力症、消化管及び臨床神経学的検査を含む）の異常、バイタルサイン、妊娠、臨床検査（生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）又はその他の検査により特徴付けられる安全性プロファイル。投与中止に至った AE。 • 心臓電気生理学的評価（いずれも中央で判読した、24 時間 12 誘導ホルター心電図記録及び抽出した心電図を含む）：12 歳以上 18 歳未満の被験者のみを対象とする。被験者の安全性上必要な場合は、追加で単回の心電図を記録する。 • ドップラー心エコー：ゴーシェ病 3 型（GD3）の被験者又は肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する被験者を対象とする。 • 脳の核磁気共鳴画像法（MRI）、聴覚検査（年齢に応じて、標準純音聴力検査又は電気音響放射聴覚検査）。 • 年齢に応じた尺度による神経心理学的検査。 • 脳波：臨床的に GD3 と診断された被験者及び N370S 以外の酸性 β-グルコシダーゼ変異を有する被験者を対象とする。 • 神経伝導速度（NCV）：全ての GD3 被験者及び特定の要因（末梢性ニューロパチー等）を有する被験者を対象とする。GD3 被験者では、スクリーニング期及び Week 104 で NCV を測定し、臨床的に必要な場合は実績のある医療機関で再度測定する（臨床的に必要な場合は筋電図検査を行う）。 • 免疫学的検査：イミグルセラーゼの投与を受ける被験者のみを対象とする。 • 最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）（Week 2 及び Week 52）。

目的	評価項目
副次	
• 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）におけるエリグルスタットの有効性を評価する（主な有効性評価項目）。	• コホート 1：血液学的パラメータ及び臓器容積パラメータのベースラインから Week 52 までの変化により有効性を評価する。ベースラインからの変化は、ヘモグロビン値については変化量（g/dL）として、血小板数、脾容積（正常値に対する倍数［MN］）及び肝容積（MN）については変化率として評価する。有効性は、ベースラインからの変化の平均値又は中央値、及びその 95%信頼区間（CI）を用いて示す。 • コホート 2：重度のゴーシェ病（GD）被験者の主な有効性評価項目は、52 週間のエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与（primary analysis treatment period［PAP 期］）後に、コホート 2 の選択基準の対象となった重度の GD 症状（GD 関連の肺疾患及び／又は骨疾患及び／又は血小板減少症）の改善が認められた被験者の割合とする。 - 肺疾患（間質性肺疾患など）の改善は、年 2 回の胸部 X 線画像上の網状顆粒状陰影の減少により評価する。 - 骨疾患の改善は、新規の骨クリーゼ（年 4 回評価）、新規の病理骨折、骨壊死、新規の骨壊死病変（年 1 回評価）が認められず、腰椎及び全身の骨密度（BMD）並びに BMD の Z スコアのベースラインから Week 52 までの平均変化量が増加していることと定義する。 - 血小板減少症の改善の定義（血小板数 80,000/mm^3 以上）
• 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）において生活の質を評価する。	• コホート 1 及びコホート 2：Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）質問票を用いて健康関連の生活の質をコホート別に評価する。

目的	評価項目
補足的な副次	
• 小児患者におけるエリグルスタットの有効性を更に評価する。	• コホート 1 及びコホート 2：以下の項目のベースラインから Week 52 までの平均変化量をコホート別に評価する。ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による腰椎及び全身の BMD 及び Z スコア、MRI により評価した腰椎及び大腿骨の骨髄へのゴーシェ細胞の浸潤（骨髄負荷［BMB］スコア）、手の X 線撮影による骨年齢、成長速度（身長、身長 Z スコア、体重、体格指数［BMI］）、肺機能検査による努力肺活量（FVC）の予測正常値に対する割合、1 秒量（FEV_1）及び一酸化炭素肺拡散能（DL_{CO}）、呼吸器症状の頻度及び重症度、可能であれば肺動脈圧、胸部 X 線撮影による脊柱弯曲の評価、有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、アンジオテンシン変換酵素［ACE］［ベースラインの心エコーで PAH が認められた被験者のみ］及びグルコシルセラミド［GL-1］）並びに GD 評価（可動性、骨クリーゼ及び骨痛）。
探索的	
• 小児患者におけるエリグルスタットの有効性を更に評価する。	• 神経型 GD 用の修正重症度スコアリングツール（mSST）：臨床的に GD3 と診断された被験者及び N370S 以外の酸性 β-グルコシダーゼ変異を有する被験者を対象とする。 • 経路関連バイオマーカーであるセラミド及びスフィンゴミエリン • 有効性バイオマーカーである GM3 ガングリオシド（GM3）、マクロファージ炎症性タンパク質 1-β（MIP-1β）、血漿中 D ダイマー、グルコシルスフィンゴシン（lyso-GL-1）。さらに、コホート 2 では 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP、骨形成）及び C-テロペプチド（CTX、骨吸収）。

目的	評価項目
• International Collaborative Gaucher Group（ICGG）Gaucher Registry の小児患者におけるヒストリカルコントロールデータを用いて、イミグルセラーゼによる酵素補充療法（ERT）と比較したエリグルスタットの有効性を評価する。	• Week 52 における、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量、並びに血小板数、脾容積（MN）及び肝容積（MN）のベースラインからの変化率の記述統計量を示す。コホート 1 でエリグルスタットの投与を受けた被験者とマッチングされた ICGG Gaucher Registry でイミグルセラーゼの投与を受けた患者との差、及びコホート 2 でエリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与を受けた被験者とマッチングされた ICGG Gaucher Registry でイミグルセラーゼの投与を受けた患者との差を 95% CI とともに算出する。

治験方法：

本治験は、2 歳以上 18 歳未満の小児のゴーシェ病 1 型（GD1）患者及び 3 型（GD3）患者を対象に、エリグルスタットを単剤投与又はイミグルセラーゼと併用投与したときの安全性及び PK 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 には、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積について事前に規定した治療目標を達成し、GD 関連の肺疾患、重度の骨疾患又は持続性の血小板減少症が認められず、また、24 か月以上にわたり ERT による治療を受けており、組入れ時にも ERT を継続していた GD1 患者及び GD3 患者を組み入れた。

コホート 2 には、組入れ前 36 か月以上にわたり ERT による適切／最適な治療を受け、組入れ時にも ERT を継続していたにもかかわらず、事前に規定した GD の重度の臨床症状（肺疾患、症候性の骨疾患又は持続性の血小板減少症）を有していた GD1 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 名がエリグルスタットを 6 か月間投与され、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、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%以上の服薬率であった場合、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。
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（コホート 2 の選択基準の対象となった臨床症状の改善と定義）が得られた被験者はエリグルスタットの単剤投与に切り替え、望ましい臨床反応が得られなかった被験者は Week 104 まで併用投与を継続することとした。

被験者数（計画及び解析）：

本治験では、60 名以上の被験者を組み入れる計画とした。
合計 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（コホート 1：51 名、コホート 2：6 名）。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験では、GD1 又は GD3 と臨床的に診断され、酵素活性測定及びグルコセレブロシダーゼ（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。
また、被験者はシトクロム P450 2D6（CYP2D6）の表現型が extensive metabolizer（EM）、intermediate metabolizer（IM）又は poor metabolizer（PM）であり、組入れ時に GD 以外の臨床的に重大な疾患又は眼球運動失行以外の神経症状を有していないこととされた。

治験薬、用量及び投与方法：

<u>エリグルスタット</u>

エリグルスタットは治験薬で、コホート 1 では単剤投与、コホート 2 では併用投与で用いられた被験薬であった。

- エリグルスタットは 21、42 及び 84 mg の硬ゼラチンカプセル剤で提供された。各カプセル製剤には、それぞれエリグルスタット酒石酸塩 25、50 及び 100 mg（遊離塩基として 21、42 及び 84 mg 相当）が含まれた。エリグルスタットは、CYP2D6 PM の被験者では 1 日 1 回（QD）、PM 以外の被験者では 1 日 2 回（BID）、水とともに経口投与した。
- カプセル剤を嚥下できない被験者に限り、エリグルスタットの経口懸濁液が提供可能であった。21 mg 未満の用量のために経口懸濁液を必要とした被験者はいなかった。

<u>イミグルセラーゼ</u>

イミグルセラーゼは、コホート 2 の併用投与で用いられた治験薬であった。イミグルセラーゼの用量は、被験者が組入れ前に投与されていた ERT の用量と同等であった。
イミグルセラーゼは、コホート 1 のレスキュー治療としても用いられた。レスキュー治療としての用量は 2 週間ごとに 60 U/kg であった。

イミグルセラーゼの投与方法は静脈内投与であった。イミグルセラーゼは 400 単位入りのバイアルで提供された。凍結乾燥粉末を 10.2 mL の滅菌水で溶解した（40 U/mL）。溶解したイミグルセラーゼを 0.9%塩化ナトリウム静注液で最終容量が 100～200 mL となるよう希釈し、忍容性を確認しながら 1～2 時間かけて点滴投与した。

治験薬投与期間：

被験者ごとの治験参加期間は 2 年以上（中止した場合を除く）、最長 7 年であった。

エリグルスタット単剤投与を受け、Week 104 より前にエリグルスタット単剤投与による臨床的ベネフィットが認められた被験者のみが、Week 105 以降の EP 期へ移行した。

統計手法：

安全性解析：

AE、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性データを要約した。

PK 解析：

C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び反復投与時のトラフ濃度（C_{trough}）を含む PK パラメータは、PK 解析対象集団において、次の記述統計量を用いて要約した：平均値、標準偏差（SD）、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）、幾何平均値の 90% CI（t_{max} については、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した）。

有効性解析：

ベースラインから Week 52 までのヘモグロビン値の変化量（g/dL）、血小板数（× 10^9/L）、肝容積（MN）及び脾容積（MN）の変化率を、観測数、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を用いて要約した。ベースラインからの変化の 95% CI を算出した。

骨疾患、肺疾患及び血小板減少症が改善した被験者の割合を、被験者数及び割合とともに Clopper-Pearson 法により推定した exact な二項分布の 95% CI を用いて要約した。

その他の有効性評価項目については、連続データを、観測数、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカルデータは、被験者数及び割合を用いて要約した。

全ての被験者が PAP 期を完了又は中止した時点で、主要な解析を実施した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

コホート 1 には 51 名が組み入れられた（表 2）。12 歳以上 18 歳未満は 33 名、2 歳以上 12 歳未満は 18 名（うち 6 歳未満は 3 名のみ）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 49 名は EM であった。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（表 2）。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 の全ての被験者が CYP2D6 EM であった。本治験の組入れ時に、3 名に GD 関連の肺所見が認められ、3 名に症候性の骨疾患が認められた。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。

表 2 - Number of participants in cohorts 1 and 2 - Study EFC13738

Cohort	Age group	GD1	GD3	Total
Cohort 1	12 to <18 years	30	3	33
	2 to <12 years[a]	16	2	18
	(2 to <6 years)	(2)	(1)	(3)
	Total	46	5	51
Cohort 2	12 to <18 years	1	2	3
	2 to <12 years[a]	2	1	3
	(2 to <6 years)	(0)	(0)	(0)
	Total	3	3	6
Total		49	8	57

a This group includes the 2 to <6 years age group.

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。

治験薬への曝露：

エリグルスタットへの曝露

被験者には予測される CYP2D6 表現型及び体重区分に基づき調整した用法・用量でエリグルスタットを投与した（表 3）。

表 3 - Body weight adjusted dose regimen for CYP2D6 EM/IM or PM participants in Study EFC13738

Age Group	Weight	EMs and IMs	PMs
12 to <18 years	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD[a]
	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
2 to <12 years	25 - <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
	15 - <25 kg	21 mg BID	12.6 mg QD
	10 - <15 kg	12.6 mg BID	8.4 mg QD

BID = twice daily; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer: PM = poor metabolizer; QD = once daily.
a PM patients will receive 84 mg QD when turning 18 years old (current approved dose for adults) during the study
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Section 3.1 Table 2

ただし、以下に該当する場合は、治験期間中に用法・用量を調整することができた。

- 各被験者の Week 2 での曝露量が C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ ともに目標とする成人の曝露量の 5 パーセンタイル未満であることが確認された場合は用法・用量を調整することとした。
- 被験者の成長に伴い、上位の体重区分の基準に合致した場合は用法・用量を調整することとした。
- 小児では成人と同程度の曝露量を目標とする生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づき、当初の用法・用量が提案されたことから、Week 2（PK の定常状態）において、各年齢区分の CYP2D6 EM 被験者の最初の 10 名を対象に、事前に計画された部分集団での中間の PK 解析を実施した。その目的は、エリグルスタットの曝露量を評価し、目標曝露量（成人 PBPK モデルから予測される曝露量の 5〜95 パーセンタイル［C_{max}：8.61〜60.5 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$：51.1 〜402 ng·h/mL］）を達成するために用量調整を可能とすることであった。本解析に基づき、体重区分が 15 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上 50 kg 未満である CYP2D6 EM 被験者及び IM 被験者に変更後の用法・用量（表 4）が適用された。

表 4 - Revised dose regimen in Study EFC13738 - Post interim subgroup PK analysis*

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

BID=twice daily; EM=extensive metabolizer; IM=intermediate metabolizer; PM=poor metabolizer; QD=once daily
*The adjustment of doses in relative age and body-weight groups is presented in the green box.

治験の登録順で先に組み入れられた 49 名（コホート 1：43 名、コホート 2：6 名）には、体重別で調整した当初の用法・用量に基づきエリグルスタットを投与した。後に組み入れられた 8 名には、変更後の用法・用量（表 4）でエリグルスタットを投与した。変更後の用法・用量の承認後、Week 2 の曝露量又は体重増加により用法・用量が調整された場合を除き、全ての被験者のエリグルスタットの用法・用量は変更後の用法・用量と一致した。

PAP 期において、エリグルスタットの用量が一定であった被験者は 57 名中 29 名（50.9%、コホート 1：28 名、コホート 2：1 名）であった。PAP 期に 1 回以上増量した被験者は 28 名であり、このうちコホート 1 の 2 名は Week 52 に増量した。また、LTP 期に増量した被験者は 5 名（コホート 1：3 名、コホート 2：2 名）であり、このうちコホート 2 の 2 名は当該被験者にとって 2 回目の増量であった。

イミグルセラーゼへの曝露

コホート 2 の 6 名に対して併用投与が実施され、イミグルセラーゼが投与された。6 名中 4 名で PAP 期及び LTP 期を通して併用投与が実施された。2 名は LTP 期にエリグルスタット単剤投与へと切り替えた。6 名中 5 名ではイミグルセラーゼ 60 U/kg を 2 週間に 1 回投与し、残りの 1 名では 45 U/kg を 2 週間に 1 回投与した。

レスキュー治療を必要としたコホート 1 の 6 名（PAP 期：3 名、LTP 期：3 名）にイミグルセラーゼが投与された。これらの被験者に対するイミグルセラーゼの用量は、いずれも 60 U/kg を 2 週間に 1 回投与であった。

有効性（副次目的）

有効性の結果：

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。

エリグルスタットを単剤投与した小児 GD1 被験者の大多数は、PAP 期間中に単剤投与を継続することができた。さらに、コホート 1 においては、本治験組入れ時に事前に規定した治療目標の範囲内で維持された被験者の割合は、ヘモグロビン、血小板、肝容積及び脾容積でそれぞれ 96%、98%、100%及び 100%であった。

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）

エリグルスタット + イミグルセラーゼの併用投与を受けた被験者における主な有効性評価項目は、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（Week 52 以降の 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とした。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。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は得られなかった。

また、補足的及び探索的な有効性評価項目を両コホートで別々に評価した。

生活の質

小児集団における生活の質の検討は、本治験の副次目的であった。生活の質は、PedsQL Generic Core Scale 及び複数の PedsQL 調査票（Multidimensional Fatigue Scale、Pediatric Pain Questionnaire、Family Impact Module）を用いて評価した。年齢に応じたバージョン（5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳）を適用した。データはコホート別及び該当する場合は回答者（患者又は介護者）別に解析した。結果にばらつきがあり、ある時点のスコアは数値的に改善がみられたが、別の時点で悪化していた。被験者数が少ない、いくつかの評価では結果の解釈には限界があった。

安全性（主要目的）

安全性の結果：

治験期間中、全体として 53 名（93.0%）に少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められ、報告された TEAE は 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 の発現割合は全ての年齢区分及び GD の両病型で一貫して高く、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、84 mg BID と比較して 42 mg BID 投与で TEAE の発現割合が低かった。これは主に、84 mg BID と比較して 42 mg BID 投与で総曝露期間が短かった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、用量間で意味のある比較はできなかった。

コホート 1 において、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 の病型別で何らか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レスキュー治療としてイミグルセラーゼを投与した被験者では、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。これらの被験者では、イミグルセラーゼ抗体（免疫グロブリン E［IgE］又は免疫グロブリン G［IgG］）は検出されず、イミグルセラーゼに切り替えた後に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。

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 + イミグルセラーゼ併用投与とエリグルスタット単剤投与の忍容性を十分に比較することは困難であった。しかしながら、エリグルスタットの忍容性は両コホートにおいて質的に類似していると考えられた。

コホート 2 ではエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与の忍容性は良好であり、投与中止に至った被験者は認められなかった。重度の TEAE 及び TESAE は報告されなかった。併用投与期間中、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。以上より、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に悪影響を及ぼさず、イミグルセラーゼはエリグルスタットの既知の安全性プロファイルに悪影響を及ぼさないと考えられた。

薬物動態（主要目的）

薬物動態の結果：

CYP2D6 EM の小児被験者に変更後の用法・用量で反復経口投与したときの定常状態（すなわち、Week 52）におけるエリグルスタットの PK パラメータの記述統計量を、用量別及び体重区分別に表 5 に示した。変更後の用法・用量の投与を受けた両年齢区分（すなわち、12 歳以上 18 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満）の小児被験者において、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI（各年齢区分の被験者数が 5 名未満の場合は C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の個別値）は、おおむね CYP2D6 EM の被験者の目標曝露量（成人の PBPK 予測曝露量の 5～95 パーセンタイル）の範囲内であった（図 2）。

CYP2D6 PM 及び IM の被験者（各 1 名）の定常状態におけるエリグルスタットの曝露量は、おおむね、対応する成人被験者で予測された目標曝露量の範囲内であった。コホート 2（6 名）及び GD3（8 名、CYP2D6 表現型は EM が 7 名、IM が 1 名）の被験者から得られた PK データは限定的であるが、コホート 2 に組み入れられた又は GD3 を有する CYP2D6 EM 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。

表 5 - Mean ± SD (geometric mean) [90% CI of geometric mean] plasma pharmacokinetic parameters of eliglustat in CYP2D6 EM pediatric participants by body weight groups - Study EFC13738

Dose (mg)	Weight Group[a]	Visit (Week)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
42 mg	15 - < 25 kg	WEEK 52	3	42.2 ± 30.5 (29.6)	1.00 (1.00;2.00)	145 ± 94.5 (114)	3.25 ± 3.39 (2.18)
84 mg	≥25 kg [c] (Total)	WEEK 52	39	38.1 ± 37.1 (24.7) [18.9;32.1]	2.00 (1.00;4.00)	202 ± 206 (129) [98.8;167]	6.97 ± 7.25 (4.27) [3.22;5.66]
	25 - < 50 kg (subgroup)	WEEK 52	17	58.3 ± 47.2 (36.5) [22.6;59.2]	2.00 (1.00;4.00)	307 ± 263 (187) [115;306]	10.3 ± 9.40 (6.06) [3.62;10.2]
	≥ 50 kg (subgroup)	WEEK 52	22	22.5 ± 14.5 (18.2) [14.0;23.6]	2.00 (1.00;4.00)	122 ± 92.7 (96.1) [74.1;125]	4.37 ± 3.40 (3.26) [2.41;4.40]

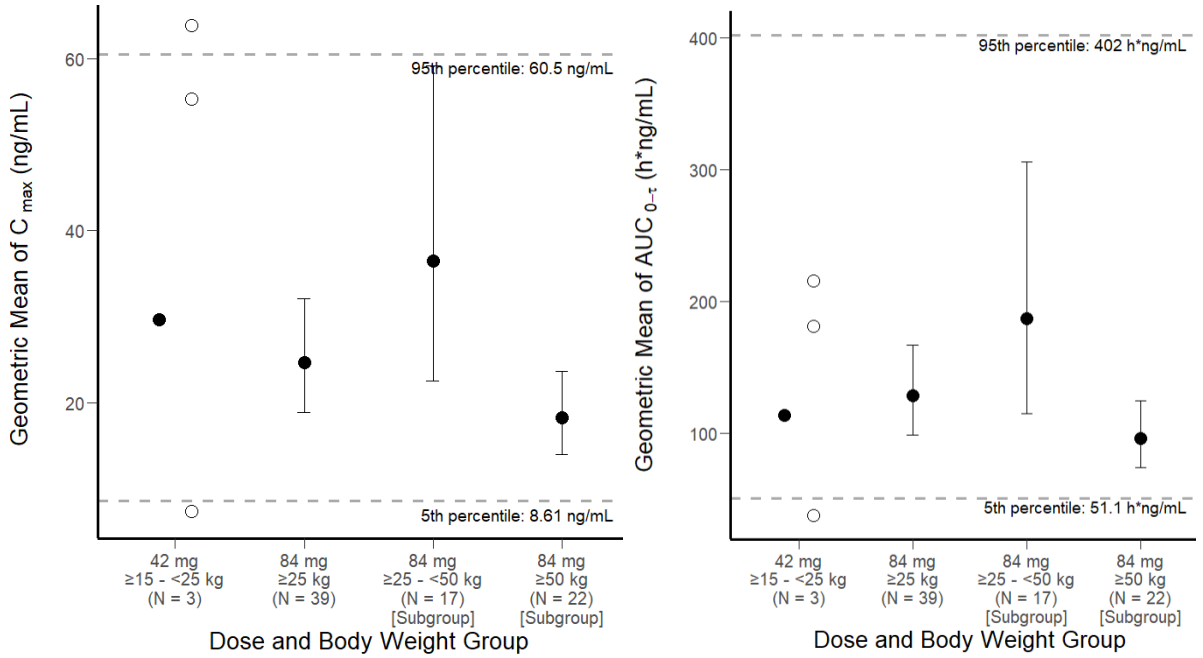
Note: 90% Confidence Interval of the parameters was only calculated if N of the group is equal or greater than 5 (N ≥ 5)
Target exposure for CYP2D6 EM pediatric participants was the 5th-95th percentile of the adult PBPK modeling predicted exposure [C_{max} (ng/mL): (8.61, 60.5); $AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL): (51.1, 402)].

a PK data from participants in both age groups are pooled for descriptive statistical summary

b Median (Min;Max)

c PK data from participants in the body weight groups of ≥25 - < 50 kg and >= 50 kg were combined for the descriptive statistics

図 2 - Geometric mean eliglustat C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ at Week 52 for CYP2D6 EM pediatric participants during the PAP - revised dose regimen - Study EFC13738



Note: Solid circles represent geometric mean of C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ and error bars represent 90% 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 ≥25 kg with 84 mg BID for the calculation of geometric mean and 90% CI. In case that sample size is small (N < 5), only their individual PK parameters are presented (open circles). The dash lines represent the target adult exposure (5^{th} and 95^{th} percentile of the PBPK-modelling predicted exposure) and the adult predicted mean C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ are 27.2 ng/mL and 190 ng ·h/mL, respectively.
Source: Module 5.3.5.2 EFC13738 Figure 23

薬物動態／薬力学解析：

コホート 1 で、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正の相関が認められたが、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確な PK／薬力学（PD）関係は認められなかった。

結論：

本治験は、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イミグルセラーゼと併用投与したときの安全性、有効性及び PK 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。

安全性（主要目的）

本治験で組み入れた 57 名中 53 名（93.0%）（コホート 1 では 51 名中 48 名）に少なくとも 1 件の TEAE が認められたが、年齢区分、性別又は GD の病型において、意味のある差は認められなかった。死亡例は報告されなかった。TEAE により投与を中止した被験者は認められなかった。
治験期間中にイミグルセラーゼとの因果関係が否定できない TEAE は報告されなかった。
新たな有害反応は特定されなかった。
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。

薬物動態（主要目的）

変更後の用法・用量の投与を受けた両年齢区分（すなわち、12 歳以上 18 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満）の小児被験者において、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の 90% CI は、おおむね CYP2D6 EM の被験者の目標曝露量（成人の PBPK で予測された曝露量の 5～95 パーセンタイル）の範囲内であった。CYP2D6 PM 及び IM 被験者（各 1 名）のエリグルスタットの曝露量は、おおむね、対応する成人被験者で予測された目標曝露量の範囲内であった。コホート 2（6 名）及び GD3（8 名、CYP2D6 表現型は EM が 7 名及び IM が 1 名）の被験者から得られた PK データは限られているが、コホート 2 に組み入れられた又は GD3 を有する CYP2D6 EM の被験者の大部分で、Week 2 及び Week 52 のいずれにおいても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。

薬物動態／薬力学

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正の相関が認められたが、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確な PK/PD 関係は認められなかった。

有効性（副次目的）

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。コホート 1 の被験者の大多数（96%）において、Week 52 までの PAP 期及び Week 104 までの LTP 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。
6 歳未満の小児被験者（3 名）及び 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は限られており、臨床的に意味のある結論を導くことはできない。エリグルスタット単剤投与を受けた 6 歳未満の被験者 3 名中 2 名はイミグルセラーゼ投与に切り替えた。GD3 の被験者 5 名中 3 名はエリグルスタット単剤投与で PAP 期を完了しなかった（GD 関連の臨床パラメータの悪化が 2 名、COVID-19 が 1 名）。

コホート 2 では、全ての被験者（6 名）がエリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与を受け、PAP 期を完了した。しかし、被験者数が 6 名と限られており、エリグルスタット + イミグルセラーゼ併用投与について結論を導くにはデータが不十分であった。
以上より、本治験の結果から、ERT による前治療中に治療目標を達成した 6 歳以上かつ体重 15 kg 以上の小児 GD1 患者に対するエリグルスタット単剤投与は支持された。全体として、エリグルスタット単剤投与のベネフィット・リスクプロファイルは許容可能であった。

2.3.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 6 及び表 7 に示す。重篤な有害事象（SAE）の一覧を Module 5.3.5.4 [CTD 2.7.4 Appendix]に示す。

表 6 - Number (%) of participants with TEAE(s) by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC13738

	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	48 (94.1)	284 (2.33)	5 (83.3)	76 (5.77)	53 (93.0)	360 (2.67)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	48 (94.1)	280 (2.35)	5 (83.3)	73 (6.80)	53 (93.0)	353 (2.72)
感染症および寄生虫症	33 (64.7)	69 (0.58)	4 (66.7)	22 (2.05)	37 (64.9)	91 (0.70)
上咽頭炎	12 (23.5)	19 (0.16)	2 (33.3)	15 (1.40)	14 (24.6)	34 (0.26)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (21.6)	11 (0.09)	2 (33.3)	2 (0.19)	13 (22.8)	13 (0.10)
咽頭炎	6 (11.8)	13 (0.11)	0	0	6 (10.5)	13 (0.10)
上気道感染	3 (5.9)	4 (0.03)	0	0	3 (5.3)	4 (0.03)
気管支炎	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
胃腸炎	2 (3.9)	4 (0.03)	0	0	2 (3.5)	4 (0.03)
外耳炎	0	0	2 (33.3)	2 (0.19)	2 (3.5)	2 (0.02)
ダニ皮膚炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
急性副鼻腔炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
感染性皮膚炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
麦粒腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
膿痂疹	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
インフルエンザ	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
喉頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
急性中耳炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
肺炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
気道感染	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
鼻炎	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
足部白癬	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
歯膿瘍	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
水痘	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
メラノサイト性母斑	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
乳頭腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
皮膚乳頭腫	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	9 (17.6)	9 (0.08)	0	0	9 (15.8)	9 (0.07)
脾腫	5 (9.8)	5 (0.04)	0	0	5 (8.8)	5 (0.04)
鉄欠乏性貧血	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
脾臓病変	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
免疫系障害	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
薬物過敏症	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
食物アレルギー	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
代謝および栄養障害	10 (19.6)	15 (0.13)	0	0	10 (17.5)	15 (0.12)
ビタミンＤ欠乏	5 (9.8)	6 (0.05)	0	0	5 (8.8)	6 (0.05)
食欲減退	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
肥満	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
ビタミンＢ１２欠乏	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
脱水	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
鉄欠乏	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
体重増加不良	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
精神障害	4 (7.8)	9 (0.08)	0	0	4 (7.0)	9 (0.07)
不眠症	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
神経過敏	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
不安を伴う適応障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
抑うつ気分	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
情動障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
習慣性咳嗽	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
神経系障害	11 (21.6)	21 (0.18)	2 (33.3)	13 (1.21)	13 (22.8)	34 (0.26)
頭痛	7 (13.7)	14 (0.12)	1 (16.7)	8 (0.75)	8 (14.0)	22 (0.17)

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
緊張性頭痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
動作時振戦	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
浮動性めまい	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
反射亢進	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
企図振戦	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
不随意性筋収縮	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
筋痙直	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
失神寸前の状態	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
精神運動亢進	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
傾眠	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
失神	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
眼障害	2 (3.9)	2 (0.02)	2 (33.3)	2 (0.19)	4 (7.0)	4 (0.03)
霰粒腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
眼沈着物	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
ドライアイ	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
眼筋麻痺	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
耳および迷路障害	2 (3.9)	3 (0.03)	0	0	2 (3.5)	3 (0.02)
両耳難聴	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
耳不快感	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
耳痛	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)
血管障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
血腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.7)	9 (0.08)	2 (33.3)	3 (0.28)	9 (15.8)	12 (0.09)
鼻出血	3 (5.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.19)	4 (7.0)	5 (0.04)
咳嗽	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	3 (0.02)
口腔咽頭痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
発声障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
咽喉刺激感	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃腸障害	22 (43.1)	36 (0.30)	4 (66.7)	14 (1.30)	26 (45.6)	50 (0.39)
消化不良	7 (13.7)	7 (0.06)	1 (16.7)	1 (0.09)	8 (14.0)	8 (0.06)
嘔吐	6 (11.8)	8 (0.07)	2 (33.3)	2 (0.19)	8 (14.0)	10 (0.08)
悪心	4 (7.8)	4 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	5 (8.8)	5 (0.04)
腹痛	3 (5.9)	4 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	4 (7.0)	5 (0.04)
下痢	2 (3.9)	2 (0.02)	2 (33.3)	2 (0.19)	4 (7.0)	4 (0.03)
上腹部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	5 (0.47)	3 (5.3)	7 (0.05)

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
便秘	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
歯痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
慢性胃炎	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
齲歯	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
嚥下痛	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
口蓋障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
肝胆道系障害	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
胆石症	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)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.6)	9 (0.08)	0	0	9 (15.8)	9 (0.07)
皮膚乾燥	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
ざ瘡	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
皮膚嚢腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
斑状出血	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
扁平苔癬	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
蕁麻疹	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	15 (29.4)	32 (0.27)	3 (50.0)	12 (1.12)	18 (31.6)	44 (0.34)
関節痛	7 (13.7)	15 (0.13)	1 (16.7)	1 (0.09)	8 (14.0)	16 (0.12)
四肢痛	3 (5.9)	3 (0.03)	2 (33.3)	3 (0.28)	5 (8.8)	6 (0.05)
骨痛	2 (3.9)	4 (0.03)	1 (16.7)	5 (0.47)	3 (5.3)	9 (0.07)
鼡径部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	1 (16.7)	2 (0.19)	3 (5.3)	4 (0.03)
背部痛	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
骨端症	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
背部障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
椎間板突出	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
筋肉痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
変形性関節症	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
側弯症	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
生殖系および乳房障害	6 (11.8)	7 (0.06)	0	0	6 (10.5)	7 (0.05)
月経困難症	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
卵管嚢胞	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
卵巣嚢胞	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
骨盤血腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
骨盤痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.0)	1 (0.01)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	2 (0.02)

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)
ゴーシェ病	1 (2.0)	1 (0.01)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	2 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (17.6)	16 (0.13)	1 (16.7)	5 (0.47)	10 (17.5)	21 (0.16)
発熱	4 (7.8)	6 (0.05)	1 (16.7)	2 (0.19)	5 (8.8)	8 (0.06)
疲労	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	2 (0.19)	3 (5.3)	5 (0.04)
胸痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
顔面痛	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
医療機器関連損傷	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
腫瘤	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
非心臓性胸痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
疼痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
末梢腫脹	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
臨床検査	7 (13.7)	13 (0.11)	0	0	7 (12.3)	13 (0.10)
キトトリオシダーゼ増加	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
血小板数減少	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
脳波異常	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
グルコシルスフィンゴシン増加	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
尿中蛋白陽性	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
尿中ウロビリノーゲン	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
体重減少	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
体重増加	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
白血球数減少	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	10 (19.6)	20 (0.17)	1 (16.7)	1 (0.09)	11 (19.3)	21 (0.16)
転倒	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
靭帯捻挫	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	4 (0.03)
偶発的過量投与	2 (3.9)	4 (0.03)	0	0	2 (3.5)	4 (0.03)
足関節部骨折	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
挫傷	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
顔面骨骨折	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
関節損傷	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
四肢損傷	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)
肉離れ	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
開放骨折	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
脊柱損傷	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

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)
Any Class	2 (33.3)	4 (1.47)			2 (33.3)	4 (1.47)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	3 (1.10)			2 (33.3)	3 (1.10)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
気道感染	1 (16.7)	2 (0.74)			1 (16.7)	2 (0.74)
臨床検査	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
体重減少	1 (16.7)	1 (0.37)			1 (16.7)	1 (0.37)
Monotherapy						
Number of participants	n/a	n/a	2		2	
Total participant years				2.43		2.43
Any Class			1 (50.0)	3 (1.23)	1 (50.0)	3 (1.23)
感染症および寄生虫症			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)
ＣＯＶＩＤ－１９			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)
代謝および栄養障害			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)
ビタミンＢ群欠乏			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)
生殖系および乳房障害			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)
月経困難症			1 (50.0)	1 (0.41)	1 (50.0)	1 (0.41)

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_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:58)

表 7 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to Eliglustat by cohort and treatment phases by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC13738

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	17 (33.3)	31 (0.25)	3 (50.0)	4 (0.30)	20 (35.1)	35 (0.26)
Primary study treatment						
Number of participants	51		6		57	

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
Total participant years		119.09		10.74		129.83
Any Class	17 (33.3)	31 (0.26)	3 (50.0)	4 (0.37)	20 (35.1)	35 (0.27)
血液およびリンパ系障害	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
脾腫	3 (5.9)	3 (0.03)	0	0	3 (5.3)	3 (0.02)
神経系障害	1 (2.0)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	3 (0.02)
頭痛	1 (2.0)	2 (0.02)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	3 (0.02)
眼障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
ドライアイ	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)
血管障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
血腫	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
鼻出血	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
咽喉刺激感	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃腸障害	7 (13.7)	9 (0.08)	2 (33.3)	2 (0.19)	9 (15.8)	11 (0.08)
消化不良	5 (9.8)	5 (0.04)	1 (16.7)	1 (0.09)	6 (10.5)	6 (0.05)
腹痛	1 (2.0)	2 (0.02)	0	0	1 (1.8)	2 (0.02)
上腹部痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
便秘	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
胃炎	0	0	1 (16.7)	1 (0.09)	1 (1.8)	1 (0.01)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.8)	4 (0.03)	0	0	4 (7.0)	4 (0.03)
皮膚乾燥	2 (3.9)	2 (0.02)	0	0	2 (3.5)	2 (0.02)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
扁平苔癬	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)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)
骨盤痛	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	2 (3.9)	3 (0.03)	1 (16.7)	1 (0.09)	3 (5.3)	4 (0.03)
疲労	1 (2.0)	1 (0.01)	1 (16.7)	1 (0.09)	2 (3.5)	2 (0.02)
胸痛	1 (2.0)	1 (0.01)	0	0	1 (1.8)	1 (0.01)

Treatment phases Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Cohort 1 (N=51)		Cohort 2 (N=6)		Total (N=57)	
	n	E(R)	n	E(R)	n	E(R)
非心臓性胸痛	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_rel_by_coh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_by_coh_s_t_i.rtf (11APR2025 7:57)

2.3.3 個別症例の詳細

本治験において死亡は認められなかった。SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 EFC13738 [8.3.3 Participant narratives – SAEs]に示す。