

제1형 고셔병 환자의 새로운 치료로서의 기질 감소 치료

아주대학교 의과대학 의학유전학과

손 영 배

A New Treatment Option for Gaucher Disease Type 1:
Substrate Reduction Therapy

Young Bae Sohn

Department of Medical Genetics, Ajou University Hospital,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

서 론

제1형 고셔병(Gaucher disease type 1, OMIM230800)은 GBA 유전자 변이에 의한 상염색체 열성 유전 질환으로 산성 β -글루코시다아제(acid β -glucosidase)의 결핍으로 인해 분해되지 않은 글루코실세라미드(glucoceramide)와 글루코스핑고신(glucosylsphingosine)이 조직 대식 세포의 리소솜에 축적되는 질환이다¹⁾. 1형 고셔병의 임상 증상으로는 간비종대, 빈혈, 혈소판감소증, 폐질환, 면역장애, 골 질환 등이 있다. 백혈구에서 산성 β -글루코시다아제의 활성이 감소해 있고, GBA 유전자 변이가 있으면 고셔병을 진단할 수 있다²⁾.

1형 고셔병의 치료로는, 재조합 산성 β -글루코시다아제 단백을 주기적으로 정맥 주입하는 효소 대체요법(enzyme replacement therapy)이 20년 넘게 표준 치료법으로 자리잡아왔다. 효소 대체요법은 축적된 글루코실세라미드를 분해해 1형 고셔병의 증상을 호전시키는 장기 효능이 입증 되어있다²⁻⁴⁾. 그러나, 오랜 기간 성공적인 효소 대체요법 치료에도 불구하고, 1형 고셔병의 치료에 있어서 해결되지 않는 문제들이 여전히 존재 한다. 예컨대, 일부 환자들은 효소 대체요법으로는

완전히 해결할 수 없는 골격계 증상 또는 심각한 호흡기 증상을 경험한다⁵⁾.

기질 감소 치료(substrate reduction therapy)는 기질인 글루코실세라미드 합성 효소를 억제하여 기질 생성을 감소시키며, 이를 통해 기질의 과잉 생성 및 축적을 감소시키는 치료이다⁶⁾. 기질 감소 치료용 약물은 정맥으로 주입하는 효소 대체요법과는 달리 경구 투여 된다. 1형 고셔병 치료를 위해 처음 개발된 경구 기질 감소 치료 약제는 미글루스타트(Zavesca[®], Actelion Pharmaceuticals, Allschwil, Switzerland)였으며, 이 약품은 효소 대체요법을 받기에 적합하지 않은 경증 및 중등도 1형 고셔병 환자 치료제로 승인되었다^{7,8)}. 효소 대체요법의 2차 치료인 미글루스타트와는 달리, 엘리글루스타트(Cerdelga[®], Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA)는 정상(extensive metabolizer), 중간(intermediate metabolizer) 또는 느린(poor metabolizer) CYP2D6 대사자인 성인 1형 고셔병 환자들을 위한 1차 치료로써 미국 식품의약국(FDA) (2014년)과 유럽 의약청(EMA) (2015년)의 승인을 받았다⁹⁻¹¹⁾. 엘리글루스타트 치료의 권고사항은 미국과 유럽의 전문가 자문위원회에 의해 최근 발간되었다^{10,11)}.

1형 고셔병 환자를 위한 효소 대체요법은 지난 20년 넘게 국내에서도 성공적으로 사용되어 왔지만, 엘리글루스타트는 아직 국내에서는 쓰이고 있지 않기 때문에 이에 대한 의사들의 임상 경험은 전무한 상태다. 따라서 본 종설에서는 1형 고셔병 환자들을 치료에 있어

책임저자: 손영배, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교병원 의학유전학과
Tel: 031)219-4522, Fax: 031)219-4521
E-mail: ybsohn@ajou.ac.kr

최근 새로이 승인된 엘리글루스타트를 이용한 새로운 기질 감소 치료법을 문헌 검토를 통해 소개하고자 한다. 이를 통해 가까운 미래에 1형 고셔병 환자들이 치료 옵션을 선택하는데 필요한 지침을 제공하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

효소 대체 요법

효소 대체요법은 1990년대 등장한 이후 20년 이상의 기간 동안 선택받은 치료 방법이다. 이미글루세라제 (Cerezyme[®], Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA), 베라글루세라제알파 (VPRIV[®], Shire Human Genetic Therapies, Lexington, MA, USA), 탈리글루세라제 알파 (ELELYSO[®], Pfizer Labs, New York, NY, USA) 등 3개의 재조합 산성 β -글루코시다아제 제품이 1형 고셔병 치료용으로 승인되었다. 국내에서는 2012년 식품의약품안전처의 승인 이후 비교불가능(non-comparable) 생물학적 제제인 이미글루세라제 (Abcertin[®], ISU Abxis, Seoul, Korea)도 사용되고 있다¹²⁾. 효소 대체요법은 2주마다 60 U/kg의 약제를 정맥 주입하여 축적된 글루코실세라미드를 분해하고, 간비종대, 빈혈, 혈소판감소증 및 골질환을 호전시킨다²⁻⁴⁾. International Collaborative Gaucher Group (ICGG)의 고셔 등록사업 (Gaucher Registry)의 자료에 따르면 대부분의 혈액 및 간비종대는 효소 대체요법을 시작한 후 일년 내에 호전되고, 치료 후 수년 동안 효과는 유지되며 지속적으로 증상이 개선되었다^{2,13)}. 환자들 중 7%는 경미한 재발성 부작용을 경험하지만, 대부분의 부작용은 가려움 및 두드러기와 같이 경미한 주입관련 반응이며, 주입속도를 늦추고 항히스타민제 또는 스테로이드의 사용을 통해 쉽게 제어될 수 있다²⁾. 그럼에도, 효소 대체요법은 평생 주기적으로 정맥주사를 해야한다는 특성으로 인해 환자에게 상당한 부담감이 수반되는 것이 사실이다. 2주마다 병원에 와서 정맥 주사를 수시간 동안 주입해야 하는 불편함은 환자의 사회생활을 저해하고 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있다. 또한, 값 비싼 약가로 인한 의료비용의 상승 또한 고려되어야 한다. 장기간의 치료에도 불구하고 효소 대체요법이 심각한 폐 또는 뼈의 합병증을 완전히 예방하지는 못한다는 한계점도

있다¹⁴⁾.

기질 감소 치료

기질 감소 치료는 기질인 글루코실세라미드와 관련된 물질의 합성을 억제함으로써 기질의 축적을 감소시키는 것이 목적이다. 효소 대체요법에서 사용되는 재조합 단백질과 비교했을 때, 기질 감소 치료에서 사용되는 글루코실세라미드 합성 억제제는 경구 투여될 수 있는 작은 분자들 (small molecule)이며, 뼈와 중추신경계를 포함하여 다양한 조직으로 신속하게 확산될 수 있는 잠재력을 가지고 있다¹⁵⁾.

최초로 개발된 기질 감소 치료 약제인 미글루스타트는 유럽과 미국에서 각각 2002년과 2003년에 승인된 이후 임상에서 사용되어 왔다¹¹⁾. 미글루스타트 치료를 통해 간비종대 및 생화학 표지자의 호전 면에서 효능이 입증되었다^{7,8,16)}. 그러나, 이미노슈가 (iminosugar)인 미글루스타트는 글리코시다제의 비선택성 (non-selective) 억제제로, 장내의 글리코시다제도 억제하여 위장관 부작용 (복부 경련 및 설사)을 자주 야기시킨다. 이러한 부작용으로 인해 다수의 고셔병 환자들이 미글루스타트 치료를 중단하게 되었으며^{7,8)}, 결국 효소 대체요법을 받을 수 없는 경우에 한해 제한적으로 미글루스타트를 2차 치료 옵션으로 사용하게 되었다¹¹⁾. 미글루스타트는 작은 분자로 동물 모델에서 뇌혈관장벽 (blood brain barrier)를 통과 할 수 있었지만, 제3형 고셔병의 신경계 증상에 대한 효과에 대해서는 논란이 많은 상황이다^{15,16)}.

새로운 선택적 (selective) 글루코실세라미드 합성 효소 억제제인 엘리글루스타트는 미국과 유럽에서 1형 고셔병 성인 환자를 위한 1차 치료제로 최근 승인되었다^{10,11)}. 엘리글루스타트는 미글루스타트에 비해 강력한 억제 효능을 가지고 있으며¹⁵⁾. 미글루스타트와는 달리, 엘리글루스타트는 선택적 억제제로 장내 글리코시다제를 억제하지 않기 때문에 위장관 부작용을 일으키지 않는다.

제 2상 및 3상 임상 시험을 통해 엘리글루스타트가 치료 경험이 없는 (treatment naïve) 1형 고셔병 환자에서 위약 그룹에 비해 헤모글로빈 수치와 혈소판 수를

호전시키고 간비비대를 유의하게 호전시켰으며^{17,18)} 장기적 안정성을 유지한다는 것이 입증되었다^{17,19)}. 또한, 다른 임상시험 결과 이미 효소 대체요법을 받아 질병의 활성도가 안정되어 있는 환자들에서 엘리글루스타트 치료로 전환(switch) 하였을 때 엘리글루스타트 치료는 효소 대체요법과 비교하여 비열등성을 보였다²⁰⁾. 그러나, 엘리글루스타트가 임상 시험에서 좋은 내약성을 보였지만, 새로 승인된 약제에 대해 부작용을 감시를 위한 장기적 관찰이 필요할 것으로 사료된다. 임상시험에서 일반적으로 보고된 부작용으로는 두통, 편두통, 관절통, 메스꺼움, 복통, 설사 및 현기증 등의 경증의 증상들이 보고 되어 있다¹⁰⁾. 그러나, 다발 골수종, 혈액암, 파킨슨 병 및 말초신경증과 같은 고셔병의 장기 합병증에 대한 엘리글루스타트의 효과는 현재 알려지지 않았으며¹⁰⁾, 장기적 후속 연구가 필요하다.

엘리글루스타트 복용량 및 약물 상호작용

엘리글루스타트는 주로 CYP2D6에 의해 대사되고 일부는 CYP3A에 의해 대사되므로, 엘리글루스타트 복용량은 환자의 CYP2D6 유전형에 따라 결정된다¹¹⁾. CYP2D6 유전형은 4개의 주요 표현형이 있는데, 느린

(poor), 중간(intermediate), 정상(extensive) 및 초급속(ultra-rapid)으로 나뉜다. 초급속 대사자에 대한 권장 복용량은 결정되지 않았으며, 이 환자들은 현재 엘리글루스타트 치료의 적응증이 아니다¹¹⁾. 따라서, CYP2D6 유전형 분석은 환자의 약물 복용 가능 여부 및 용법용량을 결정하는데 매우 중요하기 때문에 엘리글루스타트 복용을 위해서는 CYP2D6 유전자 검사가 선행되어야 한다. 백인 인구에서는 90% 이상이 정상 및 중간 대사자로 알려져 있으나, 한국 모집단의 CYP2D6 유전형 분포에 대해서는 제대로 알려진 바가 없다. 이 등의 논문^{21,22)}에 따르면, 연구에서 조사된 400명의 한국인 중 약 98%가 중간 대사자로 보고됐다. 또한, 환자가 CYP2D6 또는 CYP3A 활성에 영향을 줄 수 있는 약물을 동시에 사용할 경우, 엘리글루스타트 복용량을 조정하도록 권장된다. 엘리글루스타트 표준 복용량에 대한 권장사항과 동시 복용 약물의 권장사항은 Table 1에 요약되어 있다.

신부전 또는 심장질환이 있는 환자들에서 엘리글루스타트 사용의 안전성에 대해서는 아직 연구되지 않았으며, 해당 기존 질병을 가진 환자들에게는 엘리글루스타트의 사용이 권장되지 않고 있다¹¹⁾. 또한, 고셔병을 앓고 있는 임신부 또는 수유 여성에서의 사용 또한 권

Table 1. Recommended Eliglustat dosing Based on CYP2D6 Metabolizer Status and Concomitant Drug Use (Based on US Recommendation¹¹⁾)

	CYP2D6 metabolizer status		
	Extensive	Intermediate	Poor
Standard dose	84 mg twice daily	84 mg twice daily	84 mg once daily
Concomitant use of eliglustat with:			
Strong or moderate CYP2D6 inhibitors+strong or moderate CYP3A inhibitors	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated (See recommendation for strong or moderate CYP3A inhibitors in PMs*)
Strong CYP2D6 inhibitors	84 mg once daily	84 mg once daily	Contraindicated (84 mg once daily*)
Moderate CYP2D6 inhibitors	84 mg once daily (Caution*)	84 mg once daily (Caution*)	Contraindicated (84 mg once daily*)
Strong CYP3A inhibitors	84 mg once daily (Caution*)	Contraindicated (Caution*)	Contraindicated
Moderate CYP3A inhibitors	84 mg once daily (Caution*)	Not recommended (Caution*)	Not recommended
Weak CYP3A inhibitors	84 mg twice daily	84 mg twice daily	Not recommended (Caution*)
Strong CYP3A inducers	Not recommended	Not recommended	Not recommended

*This table is based on US recommendation¹¹⁾. European recommendations¹⁰⁾ are noted in parenthesis in cases of discordance.

장되지 않고 있다¹¹⁾.

기질 감소 치료의 향후 연구 방향

기존에 수행된 임상시험에서 제외되었던 65세 이상 노인 환자 및 18세 미만의 소아 환자와 같이 확장된 코호트에서의 엘리글루스타트 효능과 안전성을 확인하는 추가적인 임상시험이 필요할 것으로 사료된다. 특히 소아 고셔병 환자는 기존 임상시험에 포함되지 않았기 때문에, 소아 집단에서의 효능, 안전성 및 복용량 등을 평가하는 추가적 연구가 필요하다. 또한, 현재 엘리글루스타트 치료를 받을 수 없는 CYP2D6 초급속 대사자들에게 대한 추가 연구도 필요하다.

기질 감소 치료는 작은 분자를 이용한 치료로, 효소 대체요법에 비해 상대적으로 약물이 빠르게 잘 전달되기 때문에 효소 대체요법으로 해결할 수 없었던 골격계 합병증 예방에 대한 잠재적 이점이 예측된다¹⁵⁾. 그러나, 이러한 측면은 장기적 임상시험을 통해 명확하게 입증되어야 한다.

엘리글루스타트는 작은 분자로 뇌혈관장벽을 통과할 수 있지만, 다약물 운송자(multidrug transporter)인 Pgp-1에 의해 중추신경계로부터 다시 혈액내로 나와 버린다²³⁾. 이는 엘리글루스타트가 신경병형(neuropathic) 고셔병 치료에 효과적이지 않다는 것을 시사한다. 따라서, 중추신경계 내로 효과적으로 전달될 수 있는 새로운 작은 분자 개발을 위한 연구가 필요하다.

기질 감소 치료와 효소 대체요법의 비교

효소 대체요법과 엘리글루스타트 치료를 직접적 비교한 무작위 제어 임상시험(randomized controlled clinical trials)은 아직까지 수행된 바 없지만, 최근 보고된 2개의 연구에서 기질 감소 치료와 효소 대체요법을 비교하였다. Ibrahim 등²⁴⁾은 이전 치료 경험 없이 엘리글루스타트 치료를 받은 46명의 환자들(제2상 임상시험에서 26명 환자의 데이터 및 제3상 임상시험에서 20명 환자의 데이터)과 이미글루세라제 효소대체요법을 받은 75명의 환자들(ICCG 고셔 등록사업 데이터)의 임상 반응을 사후 비교(post-hoc comparison)를

통해 비교했다. 저자는 초기 9-12개월의 치료 기간 동안 간과 비장의 부피와 빈혈, 혈소판감소증의 호전 정도가 엘리글루스타트 치료 환자와 이미글루세라제 치료 환자들간에 유의한 차이가 없다고 보고하였다²⁴⁾. 또한 Smid 등¹⁵⁾은 6명의 엘리글루스타트 치료군(6명의 환자 중 4명은 치료 경험이 없으며, 2명은 효소 대체요법에서 치료를 교체했음)과 4명의 효소대체요법 치료군을 비교하여 키토티리오시다제(chitotriosidase), CCL18 및 glucosylphingosine 등을 포함한 생화학적 표지자가 감소 정도에 유의한 차이가 없었다고 보고했다. 현재로서는, 이러한 소수의 제한적인 연구만으로 효소 대체요법과 엘리글루스타트를 사용하는 기질 감소 치료가 임상적 효능과 안전성에서 동등한지 여부에 대해 확고한 결론을 내리기에는 불충분하다. 그러나, 다수의 데이터가 간과 비장 부피의 감소, 혈액학 및 생화학적 변수의 호전 등의 관점에서 엘리글루스타트가 효소 대체요법에 비해 적어도 열등하지 않다는 것을 시사한다. 1형 고셔병 환자의 치료를 위한 최적화된 치료법을 선택하기 위해서 향후 더 큰 코호트에서 2가지 치료법 모두에 대한 광범위한 유사 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

치료방법의 선택

1형 고셔병 환자를 위한 1차 치료로써 엘리글루스타트를 사용한 기질 감소 치료는 유럽과 미국에서 효소 대체요법의 대안으로써 편리한 경구 치료로 승인되었다^{10,11)}. 엘리글루스타트가 아직 국내에서는 사용되고 있지 않지만, 머지않은 장래에 사용 가능해 질 수 있기 때문에 의사와 환자들은 새로운 치료법의 적용 여부를 고려하게 될 것이다. 치료법 선택에 대한 결정은 환자의 특성, 기존 상태, 치료에 대한 개별 환자의 요구 및 선호도, 그리고 각 치료법에 대한 접근 여부를 바탕으로 여러 측면에서 고려되어야 한다¹⁰⁾. 예를 들자면, 효소 대체요법이 소아와 성인 모두에게 승인된 반면 엘리글루스타트는 현재 18세 이상의 성인 1형 고셔병 환자에게만 승인되어 있다. 따라서, 증상을 보이는 소아 고셔병 환자는 지체 없이 효소 대체요법으로 치료를 시작해야 한다²⁾.

요 약

제1형 고셔병(Gaucher disease type 1)은 리소좀 효소인 산성 β -글루코시다아제(acid β -glucosidase)의 결핍으로 인한 리소솜 축적 질환이다. 효소 활성도가 감소되어 기질이 축적되어, 간비종대, 빈혈, 혈소판감소증 및 골질환을 포함한 전신 증상이 발생한다. 재조합 효소 단백을 정맥 주입하는 효소 대체요법(Enzyme replacement therapy)은 지난 20년 넘게 고셔병의 표준 치료법이었다. 그러나 성공적인 효소 대체요법에도 불구하고, 심각한 폐증상과 골격 증상 등 고셔병 치료에 여전히 해결되지 않는 문제들이 남아 있다.

기질 감소 치료(Substrate reduction therapy)는 기질의 생합성을 억제하여 축적을 감소시킨다. 최근 새로운 경구용 기질감소 치료제인 엘리글루스타트(eliglustat)가 적합한 CYP2D6 대사 표현형을 가진 고셔병 성인 환자를 위한 1차 치료제로 미국과 유럽에서 승인되었다. 엘리글루스타트가 아직 한국에서는 쓰이지 않고 있지만, 본 종설에서는 문헌 검토를 통해 고셔병의 새로운 치료로서의 효소 대체요법을 소개하고자 한다. 아직 확고한 결론을 도출하기에는 연구 결과가 제한적이기는 하지만, 현재까지의 데이터에 따르면 엘리글루스타트는 임상 효능에 있어서 효소 보충 요법에 비열등성을 보인다.

장기 결과에 대한 추가 연구가 필요하지만, 엘리글루스타트의 승인은 해당 1형 고셔병 성인 환자들에게 경구 치료제라는 새로운 선택을 가능하게 하였다. 향후 국내에서 엘리글루스타트가 처방 가능해지면, 각 환자마다 철저한 평가를 통해 치료법을 선택할 수 있도록 해야 할 것이다. 나아가, 국내 1형 고셔병 환자들을 위해 엘리글루스타트의 사용에 관한 임상적 지침 또한 조만간 개발될 필요가 있다.

결 론

지난 20년 넘게 효소 대체요법은 1형 고셔병 환자들의 주요 치료법이었다. 그러나 효소 대체요법으로 해결

되지 않은 문제들이 여전히 존재한다. 비록 장기적 결과에 대한 추가 연구가 필요하지만, 성인 1형 고셔병 환자의 1차 치료제로써 엘리글루스타트의 승인으로 적합한 CYP2D6 대사 유전형을 가진 성인 1형 고셔병 환자들은 편리한 경구 치료의 옵션을 가질 수 있게 되었다. 따라서, 국내에서 엘리글루스타트가 가능해지면, 치료법 선택 및 치료법의 적정성을 판단하기 위해 개별 환자를 철저히 평가해야 한다. 나아가, 엘리글루스타트의 사용과 관련하여 치료 개시 및 환자 관찰 등을 포함한 한국인 1형 고셔병 환자들에 대한 임상 지침도 개발되어야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr 2004; 163:58-66.
- 2) 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;172:447-58.
- 3) Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2008;132:851-3.
- 4) Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet 2008;372:1263-71.
- 5) Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebrosidase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. Curr Opin Investig Drugs 2010;11:1169-81.
- 6) Shayman JA. ELIGLUSTAT TARTRATE: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. Drugs Future 2010;35:613-20.
- 7) Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet 2000;355: 1481-5.
- 8) Cox TM, Amato D, Hollak CE, Luzy C, Silkey M, Giorgino R, et al. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:102.
- 9) Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics

- Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
- 10) Balwani M, Burrow TA, Charrow J, Goker-Alpan O, Kaplan P, Kishnani PS, et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab* 2016;117:95-103.
 - 11) Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* 2016.
 - 12) Choi JH, Lee BH. A phase 2 multi-center, open-label, switch-over trial to evaluate the safety and efficacy of Abcertin(R) in patients with type 1 Gaucher disease 2015;30:378-84.
 - 13) Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122:1182-90.
 - 14) van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:112.
 - 15) Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, Mirzaian M, Wisse P, Overkleeft HS, et al. Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:28.
 - 16) Brand M, Muller A, Alsop J, van Schaik IN, Bembi B, Hughes D. Results from a 9-year Intensive Safety Surveillance Scheme (IS(3)) in miglustat (Zavesca(R))-treated patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24:329-33.
 - 17) Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116:4095-8.
 - 18) Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *Jama* 2015; 313:695-706.
 - 19) Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53:274-6.
 - 20) 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;385:2355-62.
 - 21) Lee SJ, Lee SS, Jung HJ, Kim HS, Park SJ, Yeo CW, et al. Discovery of novel functional variants and extensive evaluation of CYP2D6 genetic polymorphisms in Koreans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1464-70.
 - 22) Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit* 2006;28:382-7.
 - 23) Shayman JA. The design and clinical development of inhibitors of glycosphingolipid synthesis: will invention be the mother of necessity? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:46-60.
 - 24) Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ. Clinical response to eliglustat in treatment-naive patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:17-9.