

2022年6月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号

873959

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症治療剤
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤**ゼンフォザイム[®]点滴静注用**
20mg**XENPOZYME[®] for I.V. Infusion**

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（凍結乾燥製剤） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | ゼンフォザイム点滴静注用20mg： 1バイアル中 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 21.2mg含有 |
| 一般名 | 和名：オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：Olipudase Alfa (Genetical Recombination) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 販売開始年月日：2022年6月3日 |
| 製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名 | 製造販売：サノフィ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ |

本IFは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
 - (1) 和名…………… 5
 - (2) 洋名…………… 5
 - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
 - (1) 和名(命名法)…………… 5
 - (2) 洋名(命名法)…………… 5
 - (3) ステム(stem)…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 15
 - (3) 用量反応探索試験…………… 17
 - (4) 検証的試験…………… 30
 - 1) 有効性検証試験…………… 30
 - 2) 安全性試験…………… 40
 - (5) 患者・病態別試験…………… 45
 - (6) 治療的使用…………… 45
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 45
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 45
 - (7) その他…………… 46

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 49
2. 薬理作用…………… 49
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 49
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 49
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 52

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 53
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 53
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 53
 - (3) 中毒域…………… 54
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 54
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 55
 - (1) 解析方法…………… 55

| | |
|--------------------------------|----|
| (2) 吸収速度定数 | 55 |
| (3) 消失速度定数 | 55 |
| (4) クリアランス | 55 |
| (5) 分布容積 | 55 |
| (6) その他 | 55 |
| 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 | 55 |
| (1) 解析方法 | 55 |
| (2) パラメータ変動要因 | 56 |
| 4. 吸収 | 56 |
| 5. 分布 | 56 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 56 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 56 |
| (3) 乳汁への移行性 | 56 |
| (4) 髄液への移行性 | 56 |
| (5) その他の組織への移行性 | 56 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 56 |
| 6. 代謝 | 57 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 57 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 | 57 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 57 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 57 |
| 7. 排泄 | 57 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 57 |
| 9. 透析等による除去率 | 57 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 57 |
| 11. その他 | 58 |

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由 | 59 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 59 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 59 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 59 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 59 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 60 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 60 |
| (2) 腎機能障害患者 | 60 |
| (3) 肝機能障害患者 | 60 |
| (4) 生殖能を有する者 | 60 |
| (5) 妊婦 | 60 |
| (6) 授乳婦 | 61 |
| (7) 小児等 | 61 |
| (8) 高齢者 | 61 |
| 7. 相互作用 | 61 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 61 |
| (2) 併用注意とその理由 | 62 |
| 8. 副作用 | 62 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 62 |
| (2) その他の副作用 | 63 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 63 |
| 10. 過量投与 | 63 |

| | |
|-----------------|----|
| 11. 適用上の注意 | 63 |
| 12. その他の注意 | 64 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 64 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 65 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | 66 |
| (1) 薬効薬理試験 | 66 |
| (2) 安全性薬理試験 | 66 |
| (3) その他の薬理試験 | 66 |
| 2. 毒性試験 | 67 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 67 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 68 |
| (3) 遺伝毒性試験 | 68 |
| (4) がん原性試験 | 68 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 68 |
| (6) 局所刺激性試験 | 70 |
| (7) その他の特殊毒性 | 70 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 71 |
| 2. 有効期間 | 71 |
| 3. 包装状態での貯法 | 71 |
| 4. 取扱い上の注意 | 71 |
| 5. 患者向け資材 | 71 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 71 |
| 7. 国際誕生年月日 | 71 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 72 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 72 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 72 |
| 11. 再審査期間 | 72 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 72 |
| 13. 各種コード | 72 |
| 14. 保険給付上の注意 | 72 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 73 |
| 2. その他の参考文献 | 73 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 74 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 74 |

XIII. 備考

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 75 |
| (1) 粉碎 | 75 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 75 |
| 2. その他の関連資料 | 75 |

略語表

| 略語 | 略語内容 (英語) | 略語内容 (日本語) |
|---------------------|---|---------------------------------|
| ACE | Angiotensin-converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ADA | Anti-drug antibody | 抗オリブダーゼ アルファ抗体 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ASM | Acid sphingomyelinase | 酸性スフィンゴミエリナーゼ |
| ASMD | Acid sphingomyelinase deficiency | 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 |
| ASMKO | Acid sphingomyelinase knock-out | 酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト |
| ASMKO-HET | Acid sphingomyelinase knock-out heterozygous | 酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウトヘテロ接合型 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration versus time curve to infinity | 時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | Area under the concentration versus time curve over a dosing interval | 投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{last} | Area under the concentration versus time curve to the last quantifiable concentration | 最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BFI | Brief Fatigue Inventory | 簡易倦怠感尺度 |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory-Short Form | 簡易疼痛調査票 |
| CCL18 | Chemokine (C-C motif) ligand 18 | ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 18 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| CLCRN | Creatinine clearance normalized to body size | 体表面積で標準化したクレアチニククリアランス |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CRQ-SAS | Chronic Respiratory Disease Questionnaire - Self-Administered Standardized | 慢性呼吸器疾患質問票 |
| DL _{co} | Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide | 一酸化炭素肺拡散能 |
| DLT | Dose limiting toxicity/toxicities | 用量制限毒性 |
| EAIR | Exposure-adjusted incidence rate | 曝露で調整した発現率 |
| ERT | Enzyme replacement therapy | 酵素補充療法 |
| ETP 期 | Extention treatment period | 継続投与期間 |
| FACIT | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy | 慢性疾患治療の機能評価 |
| FEV1 | Forced expiratory volume in the 1st second | 1 秒量 |
| FVC | Forced vital capacity | 努力肺活量 |
| HDL | High-density lipoprotein | 高比重リポ蛋白 |
| HRCT | High-resolution computed tomography | 高分解能コンピューター断層撮影 |
| IC ₅₀ | Plasma concentration at 50% of maximum drug inhibitory effect | 最高薬物抑制効果の 50%を示す血漿中濃度 |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| LDL | Low-density lipoprotein | 低比重リポ蛋白 |

| 略語 | 略語内容（英語） | 略語内容（日本語） |
|------------|--|-----------------------|
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限 |
| lyso-SPM | Lyso-sphingomyelin | リゾスフィンゴミエリン |
| MAR | Missing at random | |
| MF-SAF | Myelofibrosis Symptom Assessment Form | 骨髄線維症の症状評価フォーム |
| mITT | Modified intent-to-treat | |
| MMRM | Mixed model for repeated measures | |
| MN | Multiples of normal | 正常値に対する倍数 |
| NAb | Neutralizing antibody | 中和抗体 |
| NOAEL | No observed adverse effect level | 無毒性量 |
| NOEL | No observed effect level | 無影響量 |
| NPB-HAQ | Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire | ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票 |
| NPD | Niemann-Pick Disease | ニーマン・ピック病 |
| PAP 期 | Primary analysis period | 主要解析期間 |
| PD | Pharmacodynamic | 薬力学 |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory | |
| PK | Pharmacokinetic | 薬物動態 |
| PT-INR | Prothrombin Time International Normalized Ratio | プロトロンビン時間国際標準比 |
| rhASM | Recombinant human acid sphingomyelinase | 遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ |
| SAE | Serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| S1P | Sphingosine-1-phosphate | スフィンゴシン-1-リン酸 |
| SMPD1 | Sphingomyelin phosphodiesterase 1 | スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1 |
| SPM | Sphingomyelin | スフィンゴミエリン |
| SRS | Splenomegaly-related score | 脾腫関連スコア |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event | 治験薬投与下の有害事象 |
| TLC | Total lung capacity | 全肺気量 |
| $t_{1/2z}$ | Terminal half-life | 最終相の消失半減期 |
| t_{last} | Time corresponding to the last observed concentration above LLOQ | LLOQ 以上の濃度が得られた最終時間 |
| T_{max} | Time of maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TRAP | Tartrate-resistant acid phosphatase | 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ |
| ULN | Upper limit of normal | 基準範囲上限 |
| VLDL | Very low-density lipoprotein | 超低比重リポ蛋白 |
| V_{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態での分布容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼンフォザイム®点滴静注用 20mg [一般名：オリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え)]は、小児及び成人の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD : acid sphingomyelinase deficiency) 患者における中枢神経系 (CNS : central nervous system) 以外の症状に対する酵素補充療法を目的とした遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼである。

ASMD は、これまでニーマン・ピック病 (NPD : Niemann-Pick disease) A 型及び B 型として知られていた常染色体劣性単一遺伝子疾患であり、ASMD 患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM : acid sphingomyelinase) をコードする遺伝子であるスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1 (*SMPD1*) の変異により活性が低下した ASM が発現し、スフィンゴミエリン (SPM : sphingomyelin) 代謝に関連した様々な障害が発現する。ASM は、SPM のセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒するため、ASM 活性の低下により、主に脾臓、肝臓、肺、骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のライソゾーム内に SPM の蓄積が進行する。重症になると、神経が影響を受けることもある。ASMD は、表現型の特徴により、乳児内臓神経型 (NPD-A 型)、慢性内臓型 (NPD-B 型) 及び慢性内臓神経型 (NPD-A/B 型) に分類される。

オリブダーゼ アルファは静脈内に投与され、全身に分布し、受容体を介した細胞内取り込み (エンドサイトーシス) によって種々の組織及び細胞に取り込まれ、ライソゾームへと輸送される。オリブダーゼ アルファの非臨床試験では、ASM 活性が完全に欠損し、ASMD の全身症状及び神経症状の両方の特徴を発現した ASM ノックアウト (ASMKO) マウスに静脈内投与した結果、肝臓、脾臓及び肺に蓄積した SPM の減少が認められた。

海外では、2006 年より成人 ASMD 患者を対象とした第 I a 相用量漸増単回投与試験 (SPHINGO00605 試験) が開始され、さらに成人 ASMD 患者を対象とした患者内用量漸増法による第 I b 相用量漸増反復投与試験 (DFI13412 試験) が実施された。その後、2015 年より成人 ASMD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (DFI12712 試験 [ASCEND 試験]、進行中) 及び小児 ASMD 患者を対象とした海外第 I/II 相臨床試験 (DFI13803 試験 [ASCEND-Peds 試験]) が実施され、ASMD 治療におけるゼンフォザイムの有効性及び安全性が評価され、臨床的有用性が示された。現在、DFI13412 試験から移行した成人 ASMD 患者及び DFI13803 試験から移行した小児 ASMD 患者を対象とした長期継続投与試験 (LTS13632 試験) が進行中である。

ゼンフォザイムは、米国及び欧州では希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに米国では 2015 年 5 月に Breakthrough Therapy 指定を、欧州では 2017 年 5 月に PRIME (Priority Medicines) 指定を受けた。本邦では、2017 年 4 月に先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、また、2020 年 9 月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2022 年 3 月に「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」を効能又は効果として承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 1) ゼンフォザイムは、酸性スフィンゴミエリナーゼの遺伝子組換え製剤であり、世界で初めて承認された酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) に対する酵素補充療法製剤である。
- 2) ゼンフォザイムの静脈内投与により、肝臓、脾臓、肺及び腎臓に蓄積していたスフィンゴミエリンが減少した。(マウス) (「VI. 薬効薬理に関する項目－2. 薬理作用」の項参照)
- 3) 成人 ASMD 患者を対象とした ASCEND 試験 (国際共同第 II/III 相試験) において、主要評価項目である予測%DLco*1 のベースラインから 52 週時までの変化率は、ゼンフォザイム群で 21.97%、プラセボ群で 2.96% であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($p=0.0004$, MMRM*2)。また、脾容積 (MN*3) のベースラインから 52 週時までの変化率は、ゼンフォザイム群で -39.45%、プラセボ群で 0.48% であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($p<0.0001$, MMRM*2)。

(「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照)

- 4) 小児 ASMD 患者を対象とした ASCEND-Peds 試験 (海外第 I/II 相試験) において、探索的な有効性評価項目である予測%DLco*1 のベースラインから 52 週時までの変化率は 32.94% であった ($p=0.0053$, Wilcoxon Signed Rank test)。また、脾容積 (MN*3) のベースラインから 52 週時までの変化率は -49.21% であった ($p<0.0001$, Wilcoxon Signed Rank test)。

(「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照)

- 5) ゼンフォザイムは、用量漸増法に従って隔週点滴静脈内投与を開始し、維持用量を 1 回体重 1kg あたり 3mg とする。

(「V. 治療に関する項目－3. 用法及び用量」の項参照)

- 6) 重大な副作用として、infusion reaction (頭痛、蕁麻疹、発熱、悪心、嘔吐等)、アナフィラキシーが報告されている。(承認時)

主な副作用として、頭痛、悪心、嘔吐、腹痛、蕁麻疹、そう痒症、筋肉痛、発熱、C-反応性蛋白増加、リンパ節痛、過敏症、浮動性めまい、嗜眠、片頭痛、動悸、潮紅、低血圧、呼吸困難、咳嗽、上腹部痛、下痢、腹部不快感、下腹部痛、アフタ性潰瘍、消化不良、鼓腸、肝臓痛、発疹、紅斑、斑状皮疹、斑、丘疹、関節痛、筋骨格系胸痛、背部痛、関節腫脹、頸部痛、四肢痛、骨痛、筋痙縮、筋骨格不快感、腎臓痛、疲労、悪寒、無力症、非心臓性胸痛、疼痛、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血清フェリチン増加、体温上昇、プロトロンビン時間延長、体重増加が報告されている。(承認時)

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目－8. 副作用」の項参照)

*1: 一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

*2: mixed model for repeated measures

*3: 正常値に対する倍数

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|--------|--------------------|
| RMP | 有 | (「I.6.RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

本剤は「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」を予定効能・効果として2020年9月18日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(R2薬)第487号）された。

また、2017年4月21日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定（指定番号：先駆け審査(29薬)第1号）された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1 安全性検討事項 | | |
|--|-------------|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応 スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響（トランスアミナーゼの上昇等） | 該当なし | 長期投与時の安全性 |
| 1.2 有効性に関する検討事項 | | |
| 長期投与時の有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析による安全対策の検討 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験(LTS17351) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 特定使用成績調査 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|---------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動 添付文書による注意喚起・情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 |

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼンフォザイム®点滴静注用 20mg

(2) 洋名

XENPOZYME® for I.V. Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Olipudase Alfa (Genetical Recombination)（JAN）

olipudase alfa（INN）

(3) ステム

酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列：

```
HPLSPQGHFA RLHRIVPRLR DVFGWGNLTC PCKGLFTAI NLGLKKEPNV
┌──────────┴──────────┐ ┌──────────┴──────────┐
ARVGSVAIKL CNLLKIAPPA VCQSIIVHLFE DDMVEVWRRS VLSPSEACGL
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
LLGSTCGHWD IFSSWNISLP TVPKPPPKPP SPPAPGAPVS RILFLTDLHW
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
DHDYLEGTDG DCADPLCCRR GSGLPASRP GAGYWGEYSK CDLPLRTLES
LLSGLGPAGP FDMVYWTGDI PAHDVWHQTR QDQLRALTTV TALVRKFLGP
VPVYPAVGNH ESTPVNSFPP PFIEGNHSSR WLYEAMAKAW EPWLPAEALR
TLRIGGFYAL SPYPGLRLIS LNMNFCRSREN FWLLINSTDP AGQLQWLUGE
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
LQAAEDRGDK VHIIGHIPPG HCLKSWSWNY YRIVARYENT LAAQFFGHTH
VDEFEVFYDE ETLSRPLAVA FLAPSATTYI GLNPGYRVYQ IDGNYSGSSH
VVLDHETYIL NLTQANIPGA IPHWQLLYRA RETYGLPNTL PTAWHNLVYR
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
MRGDMQLFQT FWFYHKGHP PSEPCTGTPCR LATLCAQLSA RADSPALCRH
LMPDGLPEA QSLWPRPLFC
```

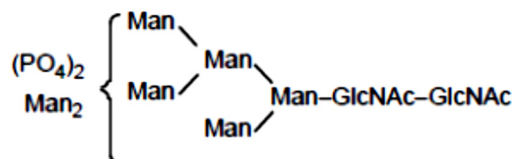
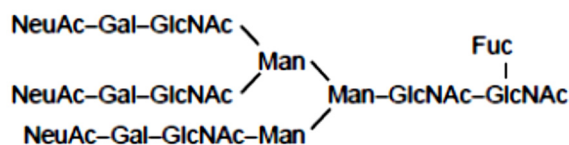
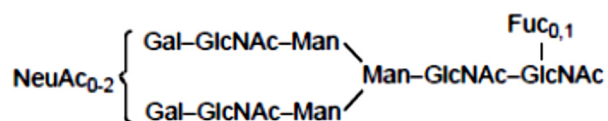
ジスルフィド結合：実線

部分的プロセシング：H1

糖鎖結合：N27、N116、N276、N336、N444、N461

II. 名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造



Man : マンノース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、Fuc : フコース、PO₄ : リン酸

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₉₀₀H₄₃₇₃N₇₈₃O₇₉₁S₂₄ (タンパク質部分)

分子量 : 約 76,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質 : オリプダーゼ アルファは遺伝子組換えヒトスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ類縁体であり、ヒトスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼの 14~583 番目のアミノ酸に相当する。オリプダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、570 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量 : 約 76,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : GZ402665、rhASM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

「Ⅳ. 1. (4) 製剤の物性」の項参照

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色の凍結乾燥粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.2～6.8^{注)}

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）^{注)}

注) 1バイアルを注射用水 5.1mL で溶解した時

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素による置換が行われている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | ゼンフォザイム点滴静注用 20mg | |
|------|------------------------------------|--------------------------|
| | 成分 | 1 バイアル中含量 ^{注1)} |
| 有効成分 | オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注2)} | 21.2 mg |
| 添加剤 | リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 10.0 mg |
| | リン酸水素二ナトリウム七水和物 | 9.0 mg |
| | 精製白糖 | 265 mg |
| | L-メチオニン | 79 mg |

注1) 1 バイアルからオリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20mg が投与できるよう、過量充填されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。本剤は製造工程でウシ血清を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

細胞内取込み試験

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゼンフォザイム点滴静注用 20mg の安定性試験の概略

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--|-------|------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 5±3°C | 60 ヶ月 | クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル | 規格内 |
| 加速試験 | 25±2°C/ 60±5%RH | 6 ヶ月 | | 規格内 |
| 光安定性試験 | 総照度 120 万 lx·hr 以上及 び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上 | | | 規格内 |

試験項目：含量、性状、純度試験、pH 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

ゼンフォザイム点滴静注用 20mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装 :

無色ガラスバイアル、クロロブチルゴム栓及びフリップオフ付きアルミニウム製キャップ

二次包装 :

紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 乳児内臓神経型患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。

5.2 中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

(解説)

本剤の特性を根拠に必要と考えられる注意事項を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、以下の用量漸増法に従い、本剤の開始用量及びその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。維持用量は、通常、1回体重1kgあたり3mgとする。

成人患者における用量漸増法

| | |
|------------------|----------|
| 初回投与（初日） | 0.1mg/kg |
| 2回目投与（2週目） | 0.3mg/kg |
| 3回目投与（4週目） | 0.3mg/kg |
| 4回目投与（6週目） | 0.6mg/kg |
| 5回目投与（8週目） | 0.6mg/kg |
| 6回目投与（10週目） | 1mg/kg |
| 7回目投与（12週目） | 2mg/kg |
| 8回目以降の投与（14週目以降） | 3mg/kg |

小児患者における用量漸増法

| | |
|------------------|-----------|
| 初回投与（初日） | 0.03mg/kg |
| 2回目投与（2週目） | 0.1mg/kg |
| 3回目投与（4週目） | 0.3mg/kg |
| 4回目投与（6週目） | 0.3mg/kg |
| 5回目投与（8週目） | 0.6mg/kg |
| 6回目投与（10週目） | 0.6mg/kg |
| 7回目投与（12週目） | 1mg/kg |
| 8回目投与（14週目） | 2mg/kg |
| 9回目以降の投与（16週目以降） | 3mg/kg |

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤のヒトでの最初の試験は SPHINGO00605 試験（第 Ia 相試験）¹⁾であり、成人の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD : acid sphingomyelinase deficiency）患者 11 例を対象に本剤を用量漸増単回投与したときの忍容性及び安全性を評価した。用量は 0.03、0.1、0.3、0.6 及び 1.0mg/kg であった。0.1mg/kg までの用量で忍容性は良好であったが、1.0mg/kg までの用量漸増

V. 治療に関する項目

において血中ビリルビン増加及び急性期反応が認められ、反復投与試験における本剤の開始時の最大耐量は 0.6 mg/kg であると判断された。

次の DFI13412 試験 (第 1b 相試験)²⁾ は、成人の ASMD 患者 5 例を対象に実施され、本剤を 2 週ごとに 1 回、26 週間静脈内投与したときの安全性及び忍容性について検討した。本試験では、本剤を 0.1、0.3、0.3、0.6、1.0 及び 2.0mg/kg と 2 週ごとに患者内用量漸増し、その後 3.0 mg/kg を 26 週まで 2 週ごとに 1 回投与した。開始用量は SPHINGO00605 試験において治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められない最高用量である 0.1 mg/kg を選択した。目標用量 3.0 mg/kg、2 週ごとに 1 回投与は、非臨床試験結果に基づいて選択した。全例が目標用量である 3.0 mg/kg まで用量漸増され、投与を完了し、安全性・忍容性が確認された。

成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験(第 II/III 相試験)³⁾ では、目標用量 3.0mg/kg に到達するまでの患者内用量漸増法は 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0mg/kg とした。DFI13412 試験後の全ての臨床試験では、患者における投与終了後 48 時間のスフィンゴミエリン (SPM : sphingomyelin) の緩徐な除去と、結果として起こるセラミドの放出を段階的に調整するために、0.6mg/kg の 2 回目の投与を追加した。本剤は、2 週間 (±3 日間) に 1 回投与した。DFI12712 試験は、52 週間のランダム化、プラセボ対照、二重盲検の主要解析期間と、全患者が本剤の投与を受ける継続投与期間 (プラセボから開始した場合は用量漸増を行う) を含む 2 期で構成された。36 例中 35 例の患者が主要解析期間を完了し、その後、継続投与期間に移行した。小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験(第 I /II 相試験)⁴⁾ では、DFI13412 試験と異なり、初回用量を 0.03mg/kg とし、0.6mg/kg を 2 回投与する合計 2 回の追加用量漸増段階を有する用量漸増法を用いた。すなわち、目標用量に到達するまでに追加で 4 週間を必要とする。DFI13412 試験と比較して低い開始用量は、本試験が新生児を組み入れる可能性のある小児での最初の試験であることを考慮して、安全のために追加された。本剤は 2 週間 (±3 日間) に 1 回投与した。小児患者 20 例全例が試験を完了した。

DFI12712 試験の主要解析期間及び DFI13803 試験において、1 例を除く全患者が目標用量である 3.0mg/kg の本剤の投与を受け、一酸化炭素肺拡散能 (DLco)、脾容積及び肝容積並びに血小板数の主要及び主な副次有効性評価項目で統計的に有意な効果が認められた。また、上記で説明した全ての主要パラメータに対する効果の持続が、成人及び小児の併合解析対象集団で認められた。これらの結果から、目標用量 3.0mg/kg の本剤は、小児及び成人の ASMD 患者における中枢神経系以外の症状に対し長期投与可能であることが示された。

さらに、曝露-反応解析及び薬物動態/薬力学解析では、本剤の曝露量と 52 週での脾容積及び DLco の両方の臨床評価項目における効果との間に明らかな関連性は認められず、維持用量 3.0mg/kg の推奨用法・用量で達成した本剤の曝露により、血漿中リゾスフィンゴミエリン (lyso-SPM) 濃度のほぼ最大の減少が起り、血漿中 lyso-SPM 減少が DLco の増加又は脾容積の減少と関連することが示された。本剤曝露量は、成人患者に比べ小児患者において低かったが、DLco 及び脾容積について全体的に一貫した効果が認められた。これらの解析から、3.0mg/kg の維持用量からなる推奨用法・用量が支持された。

以上から、用法及び用量を「通常、オリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、以下の用量漸増法^{*}に従い、本剤の開始用量及びその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。維持用量は、通常、1 回体重 1kg あたり 3mg とする。」とした。

※用量漸増法の詳細は「(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 Body mass index (BMI) 30 を超える患者では、以下の計算式で示す、BMI 30 に相当する体重を用いて投与量を決定すること。

$$\text{投与量の算出に用いる体重 (kg)} = 30 \times [\text{身長(m)}]^2$$

7.2 初回投与時には投与前 1 ヶ月以内、用量漸増期間中及び休薬後の投与再開時には次回の投与前 72 時間以内に肝機能検査を行うこと。また、ALT 又は AST が基準範囲上限の 2 倍超の場合は投与終了後 72 時間以内にも肝機能検査を行うこと。投与前及び投与後の ALT 又は AST が初回投与前の値を超え、かつ基準範囲上限を超えた場合は、次回投与時の減量又は休薬を検討すること。[7.4、8.3、9.3 参照]

7.3 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液を用いて希釈した後に投与すること。本剤の投与速度は、下表を参考に、infusion reaction が発現していないことを確認しながら投与すること。[8.2、14.1.3、14.1.5 参照]

成人患者における投与速度

| 投与量 (mg/kg) | 投与時間 (おおよその時間 (分)) | 投与速度 (mL/hr) |
|-------------|--------------------|-------------------------------|
| 0.1 | 35 | ステップ 1: 20mL/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 2: 60mL/hr 10~20 分間 |
| 0.3~3 | 220 | ステップ 1: 3.33mL/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 2: 10mL/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 3: 20mL/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 4: 33.33mL/hr 155~165 分間 |

小児患者における投与速度

| 投与量 (mg/kg) | 投与時間 (おおよその時間 (分)) | 投与速度 (mg/kg/hr) |
|-------------|--------------------|------------------------------|
| 0.03 | 18 | 0.1mg/kg/hr |
| 0.1 | 35 | ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 2: 残りの投与は 0.3mg/kg/hr |
| 0.3 | 60 | ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 2: 0.3mg/kg/hr 15~25 分間 |
| | | ステップ 3: 残りの投与は 0.6mg/kg/hr |
| 0.6 | 80 | ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25 分間 |
| 1 | 100 | ステップ 2: 0.3mg/kg/hr 15~25 分間 |
| 2 | 160 | ステップ 3: 0.6mg/kg/hr 15~25 分間 |
| 3 | 220 | ステップ 4: 残りの投与は 1mg/kg/hr |

7.4 本剤の投与予定日から 3 日を超えた時点で休薬とみなし、休薬後に本剤の投与を再開する場合は、下表を参考に投与すること。投与再開後は、再開後の投与日から隔週投与とすること。[7.2 参照]

V. 治療に関する項目

| 用量漸増期に休薬した場合の次回の投与量 | |
|--|---|
| 休薬回数 | 次回の投与量 |
| 1回休薬した場合 | 忍容性が認められた最後の投与量 |
| 2回連続して休薬し、かつ0.3mg/kgの投与をこれまでに受けている場合 | 忍容性が認められた最後の投与量から1段階減量した投与量（ただし、最小用量は0.3mg/kgとする） |
| 2回以上連続して休薬し、かつ、これまでに0.3mg/kgの投与を受けていない場合 | 初回投与量 |
| 3回以上連続して休薬し、かつ0.3mg/kgの投与をこれまでに受けている場合 | 0.3mg/kg |

いずれの場合でも投与再開以降は用量漸増法に従って投与すること。また、投与量が0.3mg/kg又は0.6mg/kgである場合は、用量漸増法に従って当該用量を2回投与すること。

| 維持期に休薬した場合の次回の投与量 | |
|-------------------|---|
| 休薬回数 | 次回の投与量 |
| 1回休薬した場合 | 維持用量（3mg/kg） |
| 2回連続して休薬した場合 | 2mg/kgで投与を再開し、その後は維持用量（3mg/kg）を投与する。 |
| 3回以上連続して休薬した場合 | 0.3mg/kgで投与を再開し、投与再開以降は用量漸増法に従って投与する（0.3mg/kg及び0.6mg/kgについては当該用量を2回投与する）。 |

（解説）

- 7.1 BMI30を超える患者に対する投与量について注意喚起するため、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づいて設定した。
- 7.2 本剤の臨床試験の用量漸増期に、スフィンゴミエリン（SPM：sphingomyelin）の主要な代謝産物であるセラミド放出に関連する一過性のトランスアミナーゼ（ALT又はAST）上昇が報告されていることから、本剤の初回投与前、用量漸増中及び休薬後の投与再開時のトランスアミナーゼ測定について注意喚起するため、CCDSに基づき設定した。
- 7.3 本剤投与時の目安とする総投与時間及び投与速度について情報提供するため、CCDSに基づいて設定した。
- 7.4 本剤を休薬した場合の投与再開方法について注意喚起するため、CCDSに基づいて設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ASMD患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料2試験及び参考資料3試験の計5試験に基づき評価した。

評価資料の2試験は、日本人1例を含む成人ASMD患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験及び小児ASMD患者を対象とした海外第I/II相臨床試験であった。また、外国人成人ASMD患者を対象とした本剤単回投与による海外第Ia相臨床試験及び反復投与による海外第Ib相臨床試験、成人及び小児ASMD患者を対象とした第II相長期継続投与試験の計3試験を参考資料とした。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ

| 試験番号 実施地域 | 試験の Phase 試験デザイン | 対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数) | 概要 (試験目的) |
|--------------------------------------|--|--|---|
| 評価資料 | | | |
| DFI12712 (ASCEND) 日本を含む 13 カ国 | 第Ⅱ/Ⅲ相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、患者内用量漸増、52 週間投与 (Q2W) | 成人 ASMD 患者 (36/1) : プラセボ群 (18/1) 本剤群 (18) | 本剤を 0.1mg/kg から 3.0mg/kg まで用量漸増法により隔週 1 回、52 週間静脈内投与したときの有効性及び安全性の評価 |
| DFI13803 (ASCEND-Peds) 海外 6 カ国 | 第Ⅰ/Ⅱ相 非盲検、患者内用量漸増、64 週間投与 (Q2W) | 小児 ASMD 患者 (20) : 12 歳以上 18 歳未満 (4) 6 歳以上 12 歳未満 (9) 6 歳未満 (7) | 本剤を 0.03mg/kg から 3.0mg/kg まで用量漸増法により隔週 1 回、64 週間静脈内投与したときの小児における安全性、探索的有効性及び PK 及び PD の評価 |
| 参考資料 | | | |
| SPHINGO00605 米国 | 第Ⅰa 相 単回投与、用量漸増 | 成人 ASMD 患者 (11) : 0.03 mg/kg (3)、0.1 mg/kg (3) 0.3 mg/kg (2)、0.6 mg/kg (2)、 1.0 mg/kg (1) | 本剤 0.03mg/kg から 1.0 mg/kg を段階的用量漸増にて単回静脈内投与したときの安全性、PK 及び PD の評価 |
| DFI13412 海外 2 カ国 | 第Ⅰb 相 非盲検、患者内用量漸増、26 週間投与 (Q2W) | 成人 ASMD 患者 (5) | 本剤を 0.1mg/kg から 3.0mg/kg まで用量漸増法により隔週 1 回、26 週間静脈内投与したときの安全性、忍容性、探索的有効性及び PK 及び PD の評価 |
| LTS13632 海外 7 カ国 | 第Ⅱ相 非盲検、長期継続投与 (Q2W) | 先行 DFI13803 及び DFI13412 試験から移行した ASMD 患者 (24) : 成人 (5) 小児 (19) | 本剤を長期静脈内投与下したときの安全性、有効性及び PK 及び PD の評価 |

Q2W : 隔週 1 回、PK : 薬物動態、PD : 薬力学

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

外国人成人 ASMD 患者を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (SPHINGO00605) ¹⁾

「(3) 用量反応探索試験 1) 単回投与試験」の項参照。

2) 薬力学的試験

ASMD 患者における酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 欠損を補完する酵素補充療法として開発されたオリブダーゼ アルファは、ASMD 患者においてスフィンゴミエリン (SPM : sphingomyelin) をセラミドに加水分解する。オリブダーゼ アルファの臨床開発プログラムにおける薬力学 (PD) 評価には、血漿中セラミド濃度、並びに疾病の負荷を反映する幾つかのバイオマーカー、すなわち血漿中リゾスフィンゴミエリン (lyso-SPM)、血漿中ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド18 (CCL18 : Chemokine (C-C motif) ligand 18)、血清中キトトリオンダーゼ (キチナーゼ)、及び血清中アンジオテンシン変換酵素 (ACE : Angiotensin-converting enzyme) 濃度の測定が含まれた。

セラミドは、オリブダーゼ アルファを介した SPM 代謝の直接的な異化産物であり、ASMD 患者におけるオリブダーゼ アルファ活性の作用機序を示す PD マーカーとなる。lyso-SPM は SPM の脱アシル化体であり、血清中キトトリオンダーゼ、血漿中 CCL18及び血清中 ACE は、疾病の負荷を反映する PD 評価項目である。

V. 治療に関する項目

①セラミド

単回静脈内投与後の血漿中セラミドの用量依存的増加は、ASMD 患者においてオリブダーゼ アルファ(本剤)に生物学的活性があることを明確に示すものである(SPHINGO00605 試験)¹⁾。

成人及び小児患者に本剤を反復投与したとき、血漿中セラミド濃度は各投与後に一過性の増加を示し、投与期間中に徐々に投与前のレベルに減少した。成人患者を対象とした DFI12712試験³⁾における投与前の平均血漿中セラミド濃度のベースライン値は、プラセボ群と本剤群で基準範囲内であり、ベースラインから52週 までの投与前血漿中セラミドの平均変化率は、本剤群で-34.8%、プラセボ群で-3.52%であった。小児 ASMD 患者 (DFI13803 試験)⁴⁾において、ベースラインの平均血漿中セラミド濃度は基準値上限を上回っていたが、投与前の平均血漿中セラミド濃度は経時的に減少し、6ヵ月後に正常化し、52週間の投与後は-57.0%に減少した。本剤を長期投与したとき (LTS13632試験)⁵⁾、投与前の血漿中セラミド濃度のベースラインからの平均変化率は、54ヵ月では5例の成人患者で-62.7%、36ヵ月では9例の小児患者で-70.4%であった。

②リゾスフィンゴミエリン

成人及び小児 ASMD 患者の両方において、ベースラインの血漿中 lyso-SPM 濃度は顕著に増加し、基準値上限を超えていた。成人患者においては、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから52週までの平均変化率は、本剤群で-78.0%、プラセボ群で-6.12%であった (DFI12712試験)³⁾。小児患者においては、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから52週までの平均変化率は、-87.2%であった (DFI13803試験)⁴⁾。長期投与 (LTS13632試験)⁵⁾により、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの平均変化率は、54ヵ月では5例の成人患者で-80.6%、36ヵ月では9例の小児患者で-88.7%であった。

③キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE

成人及び小児 ASMD 患者において、本剤の投与により、キトトリオシダーゼ、CCL18及び ACE は減少した。成人患者において、本剤群のベースラインから52週までの減少率はプラセボ群と比較して優れており、その差はキトトリオシダーゼで-41.9%、CCL18で-51.0%、及び ACE で-16.6%であった (DFI12712試験)³⁾。同様に、小児患者において、52週ではキトトリオシダーゼ (-58.0%)、CCL18 (-64.7%)、及び ACE (-27.4%) の濃度が減少した (DFI13803試験)⁴⁾。LTS13632試験⁵⁾では、ベースラインからの顕著な減少が、成人患者 (66ヵ月でのキトトリオシダーゼで-90.7%、54ヵ月での CCL18で-84.7%、及び63ヵ月での ACE で-73.7%) 及び小児患者 (36ヵ月でのキトトリオシダーゼで-83.3%、CCL18で-86.0%、及び ACE で-58.9%) で長期投与により継続的に減少した。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 単回投与試験

ASMD 患者を対象とした海外第 I a 相試験 (SPHING000605試験) ¹⁾

目的:

主要目的: 成人 ASMD 患者に本剤を単回静脈内投与したときの安全性の評価

副次目的: 成人 ASMD 患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態 (PK) の評価

探索目的: 成人 ASMD 患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬力学 (PD) の探索的評価

試験デザイン: 単回投与、用量漸増

対象: 18~65 歳の ASMD 患者

主な選択基準:

- 末梢血白血球の ASM 酵素活性が 0.2nmol/hr/mg 以下の患者
- 一酸化炭素肺拡散能 (DLco) が予測正常値の 30%を超えた患者
- 脾容積が正常値の 2 倍以上の患者
- 妊娠可能な女性患者の場合、 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン測定による血清妊娠検査が陰性で、試験期間中、有効な避妊法の使用に同意した患者

主な除外基準:

- 妊娠又は授乳中の患者
- 本試験組入れ前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者
- 以下の病歴を有する患者、又は試験実施を妨げる可能性のある病態を有する患者:
重篤な合併症、活動性 B 型肝炎若しくは C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、肝硬変、ステージ 3 超の肝線維症、プロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) が 1.5 超、血小板数が $60.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満、重篤な心疾患 (例えば、肺動脈圧が 40mmHg 超、中等度若しくは重度の弁膜機能障害、心エコー検査による測定で左室駆出率 40%未満)
- 主要臓器移植 (骨髄又は肝等) を実施した患者
- 脾臓摘出術を実施した患者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が 250 IU/L 超又は総ビリルビンが 3.6 mg/dL 超の患者
- 治験薬投与前 14 日から投与 28 日まで次の使用を避ける意思がない又はできない患者:
アルコール、オリブダーゼ アルファの活性を低下させる可能性のある併用薬 (クロルプロマジン、イミプラミン、デシプラミン等)、出血の原因となる又は出血時間を延長する可能性がある併用薬やサプリメント (抗凝固薬、イブプロフェン、アスピリン、ニンニクサプリメント、イチョウ、チョウセンニンジン等)、肝毒性の可能性のある併用薬やサプリメント (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素阻害剤、エリスロマイシン、バルプロ酸、抗うつ薬、カヴァ、エキナセア等)

試験方法:

試験に組み入れた患者を一連の段階的用量コホート (0.03、0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg) のうちの 1 つに割り当てた。用量コホートごとの脾容積の要件 (各コホートに少なくとも 1 例の患者が正常値の 10 倍を超える脾容積を有すること) を満たすことを目標とし、投与の少なくとも 24 時間前に組み入れを完了した。投与の 6 時間以上前から投与後 72 時間まで施設に入院して本剤を単回静脈内投与した後、14 日目及び 28 日目 (最終観察日) に追跡検査を行った。

次の用量コホートへの移行については、前段階の用量コホートの 14 日目までの安全性データに基づき検討した。用量コホート内の本剤投与間隔に最低 24 時間、そして各用量漸増の移行に最低 4 週間の期間を設けた。

独立データモニタリング委員会 (IDMC) により、安全性のモニタリングが行われた。

投与期間: 20~100 分の点滴静脈内単回投与 (注入時間は投与量による)

観察期間: 各患者において約 5~30 週間 (スクリーニング/ベースライン評価: 1~26 週間、投与期 [入院期間: 投与前 6 時間~投与後 72 時間]、追跡調査期: 28 日間)

V. 治療に関する項目

評価項目：

<安全性>

- 有害事象（治験薬投与下での有害事象[TEAE]、治験薬との因果関係及び重症度、重篤な有害事象[SAE]、IAR、用量制限毒性[DLT]）、身体所見、バイタルサイン、心拍数、心電図、心エコー、酸素飽和度、胸部 X 線、腹部の磁気共鳴画像（MRI）、臨床検査パラメータ、空腹時脂質検査 等
- 免疫反応：サイトカイン濃度、免疫グロブリン E（IgE）型抗オリブダーゼ抗体（ADA）、IAR の追加テスト 等

<薬物動態（PK）>

血漿中オリブダーゼ アルファ濃度及び PK パラメータ（最高血漿中濃度[C_{max}]、投与量補正後の C_{max}、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]、AUC に外挿した部分の割合、消失半減期[t_{1/2}]、平均滞留時間[MRT]、全身クリアランス[CL]、定常状態での分布容積[V_{ss}]、最終相での分布容積[V_z])

<薬力学（PD）>

- 肝組織、皮膚組織、血漿中及び乾燥ろ紙血における SPM 濃度
 - バイオマーカー：キトトリオンダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18（CCL18）、高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）、フェリチン、トランスフェリン、鉄、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRAP）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）及びリゾチーム 等
-

統計解析：

<解析対象集団>

- 安全性解析対象集団：投与量によらず治験薬を投与された全ての患者
- PK 及び PD 解析対象集団：投与量によらず治験薬を投与された全ての患者

全てのデータは本剤の用量コホート別に要約し、連続変数は、記述統計量（患者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）により要約し、カテゴリー変数は、頻度及び割合（%）により要約した。

<安全性>

TEAE は、全体、用量コホート、重症度、重篤度、及び治験薬との因果関係別に要約した。さらに、IAR 及び SAE について要約した。全ての安全性データの解析は、スクリーニング/ベースライン及び測定時点ごとに用量コホート別に要約した。各測定時点におけるスクリーニング/ベースラインからの変化量も用量コホート別に要約した。異常値については一覧表を作成した。

<免疫反応>

IgG 型 ADA 発現の有無（陽性、陰性）及び抗体価、並びにサイトカイン濃度について用量コホート別に集計した。IAR が認められた場合、関連する IgE、血清トリプターゼ、補体活性及びサイトカイン濃度を患者ごとに一覧表にした。

<PK>

血漿中濃度及び PK パラメータは、患者ごとに一覧表で示し、用量コホート別の PK パラメータの要約は行わなかった。ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出した。

<PD>

スクリーニング/ベースラインから最終評価日までの血中 SPM 及びバイオマーカー濃度と肝組織及び皮膚組織中の SPM 濃度の変化量を用量コホート別に要約した。

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れた 23 例のうち、11 例が本剤の投与を受けた（0.03 mg/kg 及び 0.1 mg/kg：各 3 例、0.3 mg/kg 及び 0.6 mg/kg：各 2 例、1.0 mg/kg：1 例）。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

安全性の解析対処集団 11 例中 9 例に計 35 件の TEAE が認められ、0.1 mg/kg 以下の用量では本剤投与との因果関係が否定できない AE は発現しなかった。試験期間中に、死亡、IAR 又は本剤との因果関係が否定できない SAE の報告はなかった。

最も多く報告された TEAE は血中ビリルビン増加及び急性期反応で、その発現割合及び発現件数は用量依存的に増加し、大部分は本剤との因果関係が否定できないと判断された。治験薬との因果関係が否定できないと判断された 23 件の AE のうち 17 件は治験薬投与終了後 12~48 時間に発現し、最終的には後遺症なく回復した。

最高用量 1.0 mg/kg を投与された最初の患者で、急性期反応並びに悪心、嘔吐、発熱、疲労又は疼痛の全身症状を伴う血中ビリルビン増加が認められたため、試験を終了した。

SAE（肝生検により生じた処置後疼痛）が 1 件報告されたが、本剤投与との因果関係が否定された。血漿中セラミド、総ビリルビン及び hsCRP 濃度などの主な安全性バイオマーカーはほとんどの患者で 14 日までに回復した。

AE の発現パターンに基づいて、最大耐性開始用量は 0.6 mg/kg と判断された。

<免疫反応>

投与前及び投与後 28 日において、全患者の血清 ADA は陰性であった。

<PK の結果>

ASMD 患者における本剤の PK は投与した 0.1~1.0 mg/kg の範囲ではほぼ用量に比例していると考えられた。0.1 mg/kg 以上を投与された患者における終末相半減期 ($t_{1/2z}$) は、8.9~16 時間であった。最低用量の 0.03 mg/kg を投与したとき、血漿中オリブダーゼ アルファ濃度は、投与終了後 4 時間で、暫定的な定量下限 (LLOQ : Lower limit of quantification, 未希釈血漿中で 156 ng/mL) 未満となった。CL は 8.91~26.38 mL/min、 V_z は 6.06~19.32 L、 $t_{1/2}$ は 2.76~15.96 時間であった。PK プロファイルの詳細は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<PD の結果>

本剤の単回静脈内投与後、セラミドは血漿中で用量依存的に増加することが示された。血漿中 SPM の減少は認められなかったが、2 例の患者では、細胞傷害による SPM 放出の可能性により投与終了後 48~72 時間に用量依存性の増加傾向が見られた。肝臓の生化学分析又は肝臓及び皮膚の組織形態分析においては、SPM 濃度の用量依存性の減少は認められなかった。また、血清中キトトリオンダーゼ及び CCL18 の減少は認められなかった。4 例で、投与終了後 24 時間で血清中 ACE 濃度が減少し、投与終了後 72 時間で増加した。

2) 反復投与試験

①成人 ASMD 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (DFI13412試験) ²⁾

目的 :

主要目的 : 患者内用量漸増法により 3.0 mg/kg までの本剤を 2 週ごとに 26 週間静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的 : 本剤を 2 週ごとに 26 週間静脈内投与したときの PK、PD、探索的有効性の評価

試験デザイン : 非盲検、患者内用量漸増、単群、反復投与

対象 : 18~65 歳の非神経障害性 ASMD 患者

主な選択基準 :

- 脾容積が正常値の 6 倍以上の患者
 - DLco が予測正常値の 20%超 80%以下の患者
 - ALT 及び AST が 250 IU/L 以下、総ビリルビンが 1.5 mg/L 以下、及び PT-INR が 1.5 以下の患者
-

V. 治療に関する項目

主な除外基準：

- 妊娠又は授乳中の患者
- BMIが30超
- 本試験組入れ前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者
- 以下の病歴を有する患者又は試験実施を妨げる可能性のある病態を有する患者：
重篤な合併症、活動性 B 型肝炎若しくは C 型肝炎又は HIV 感染、PT-INR が 1.5 超、血小板数が $60.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満、重篤な心疾患（例えば、臨床的に重篤な不整脈、中等度若しくは重度の肺高血圧症・弁膜機能障害、心エコー検査による測定で左室駆出率 40%未満）、過去 5 年以内に悪性腫瘍の診断を受けた患者等
- 主要臓器移植（骨髄又は肝等）を実施した患者
- 脾臓摘出術を実施した患者
- ALT 又は AST が 250 IU/L 超又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL 超の患者
- 試験期間中、治験薬投与前1日から投与3日まで禁酒をする意思がない又はできない患者
- オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性のある併用薬（クロルプロマジン、イミプラミン、デシプラミン等）が必要な患者
- 肝生検前 10 日から 3 日後まで次の使用を避ける意思がない又はできない患者：
出血の原因となる又は出血時間を延長する可能性がある併用薬やハーブ系サプリメント（抗凝固薬、イブプロフェン、アスピリン、ニンニクサプリメント、イチョウ、チョウセンニンジン等）、肝毒性の可能性のある併用薬やサプリメント（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素阻害剤、エリスロマイシン、バルプロ酸、抗うつ薬、カヴァ、エキナセア等）

試験方法：

試験に組み入れた患者に、定められた患者内用量漸増法に従い、本剤を 2 週ごとに 26 週間投与した。投与スケジュール：初回用量 0.1 mg/kg を投与した後、0.3 mg/kg に投与量を増量した。0.3 mg/kg を 2 回投与したときの忍容性が確認された後、試験期間 26 週間の残りの期間中に 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 及び最終的に 3.0 mg/kg まで 2 週ごとに用量の増量を続けた。次の用量への移行は事前に規定した有害事象の基準により決定した。3.0 mg/kg の目標用量に忍容性を示さなかった患者には、試験の残りの期間、忍容性が認められた最高用量を 2 週ごとに投与した。

投与期間：26 週間

観察期間：最長 39 週間

評価項目：

<安全性>

- 有害事象（TEAE、IAR 等）、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図、心エコー、セラミドを含むバイオマーカー
- 免疫原性：本剤に対する免疫グロブリン G 型抗体（IgG 型 ADA）、サイトカイン

<PK>

血漿中オリプダーゼ アルファ濃度及び PK パラメータ（ C_{\max} 、投与開始から LLOQ 以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積[AUC_{last}]、AUC、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} ）

<PD>

- 肝組織、血漿中及び乾燥ろ紙血中 SPM 濃度
- 血漿中及び乾燥ろ紙血中セラミド濃度

<探索的有効性>

- 脾容積及び肝容積
- 肺画像診断及び肺機能検査（努力肺活量[FVC]、1 秒量[FEV₁]、全肺気量[TLC]及び DL_{co}）
- 有効性バイオマーカー（血清中キトトリオシダーゼ、CCL18、ACE）
- 健康アウトカム評価（NPDB 型健康診断質問票、簡易倦怠感尺度[BFI]、簡易疼痛調査票[BPI-SF]、慢性呼吸器疾患質問票[CRQ-SAS]、及び Short Form-36[SF-36]）
- 空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B100、アポリポ蛋白 A1、及びリポ蛋白(a)）

V. 治療に関する項目

統計解析：

<解析対象集団>

- 安全性解析対象集団：投与量によらず治験薬を投与された全ての患者
- 有効性解析対象集団：本剤 0.3 mg/kg を連続 2 回投与できた患者
- PK 及び PD 解析対象集団：本剤の投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱や違反がなく、十分かつ解釈可能なデータを有する患者

<安全性>

安全性解析対象集団から収集されたデータに対して、個々の値の検討、記述統計量、及び統計解析に基づいて評価した。安全性データには、AE、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図、心エコー及び安全性バイオマーカーが含まれた。

AE は MedDRA バージョン 16.0 を用いてコード化し、用量別に、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) により要約した。AE を発現した患者数及び個々の事象を次の観察期間で要約した：投与前及び治験薬投与下 (TEAE)、並びに投与終了後 0～12 時間、12～48 時間、48～72 時間及び 72 時間以降。同様に、IAR は、用量別に、SOC 及び PT により要約し、投与中、投与終了後 0～3 時間、3～24 時間、24～72 時間及び 72 時間以降別に集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び安全性バイオマーカー (投与前及び投与終了後 72 時間までの値) において、測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

<PK>

各 PK パラメータ (C_{max} 、AUC、 AUC_{last} 、 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_{ss}) について、用量別に記述統計量を用いて要約した。ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出した。

<PD>

SPM 及びその代謝物の測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

<探索的有効性>

脾容積及び肝容積については、測定値、正常値に対する倍数 (MN)、及びベースラインからの変化率を提示した。データは測定時点ごとに記述統計量で要約した。

間質性肺疾患 (ILD) の程度を胸部 X 線及び高分解能コンピューター断層撮影 (HRCT) 画像によりスコア化^{*}し、測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量で要約した。肺機能検査 (FVC、FEV1、TLC 及び DLco) については、予測正常値に対する割合として、測定値及びベースラインからの変化率を測定時点ごとに記述統計量で要約した。

有効性バイオマーカー及び空腹時脂質プロファイルについては、測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量で要約した。

^{*}疾患の重症度：0=ILD なし、1=軽度 (肺容積の 1～25%に影響)、2=中等度 (肺容積の 26～50%に影響)、3=重度 (肺容積の 51～100%に影響)。HRCT については、4 つの解剖学的部位で ILD を評価。

健康アウトカム評価のスコア及びベースラインからの変化量は測定時点ごとに要約した。

試験成績：

<対象集団>

選択・除外基準に適合した ASMD 患者 5 例 (男性 3 例及び女性 2 例、ベースライン時の年齢：23～48 歳) が本剤の投与を受け、安全性、PK、PD 及び探索的有効性の解析対象集団に含まれた。試験を中止した患者はいなかった。

5 例全例が最高用量である 3.0 mg/kg までの用量漸増を完了し、残りの試験期間も同用量で試験を継続した。5 例中 3 例は用量の減量や同じ用量の繰り返し投与を行わずに用量漸増を完了した。残りの 2 例中 1 例は初回の 1.0 mg/kg 投与時に中等度の IAR の発現により用量を減量した後、2.0 及び 3.0 mg/kg へ用量漸増を継続した。他の 1 例は中等度の IAR の発現により 2.0 mg/kg 投与を繰り返した後、3.0 mg/kg へ用量を漸増した。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

本剤投与による重篤若しくは重度の有害事象又は死亡は報告されなかった。

安全性解析対象集団 5 例全例で少なくとも 1 件、計 216 件の TEAE が報告され、ほとんど (97%) は軽度であった。このうち 4 例で報告された 107 件は、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された。最も多く報告された TEAE は、頭痛 (18 例)、関節痛 (16 例)、腹痛 (14 例) 及び悪心 (14 例) であった。本剤との因果関係が否定できない AE は主に IAR であった。

IAR の発現は 4 例の患者で合計 55 件に認められ、大部分 (89%) は軽度で、全ての患者が後遺症なしに回復した。IAR は 0.6 mg/kg 以上でより多く発現した (0.3 mg/kg で 2 件、0.6 mg/kg で 12 件、1.0 mg/kg で 10 件、2.0 mg/kg で 9 件、3.0 mg/kg で 22 件)。最も多く報告された IAR 関連の有害事象は頭痛 (55 件中 14 件)、悪心 (55 件中 7 件)、腹痛 (55 件中 6 件) 及び筋骨格痛 (55 件中 6 件) で、大部分 (55 件中 53 件) は投与終了後 72 時間以内に、10 件は投与中に発現した。バイタルサイン、心電図、又は心エコーパラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。凝固パラメータにも臨床的に意義のある変化は認められなかった。平均フェリチン濃度は試験期間を通して減少し、平均鉄濃度の変化は認められなかった。また、平均ヘモグロビン濃度の僅かな減少が認められた。

安全性バイオマーカー (総ビリルビン、心筋トロポニン I、hsCRP 及びカルシトニン) について認められた臨床的に意義のある変化は、1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg 投与時に発現した 2 つの急性期反応であった。用量漸増期間中に IL-6、IL-8 及び hsCRP に一過性のベースライン及び投与前からの増加が認められ、ピークは急性期反応との関連が認められた。

<免疫原性>

試験期間中に全 5 例において、IgG 型 ADA の発現は認められなかった。

<PK の結果>

全用量における平均 $t_{1/2z}$ は 20.9~23.8 時間であった。用量と $t_{1/2z}$ 、CL 又は V_{ss} との間に明らかな関連は認められなかったが、初回投与の 0.3 mg/kg から 3.0 mg/kg まで用量が 10 倍に増加するのに伴い、AUC は用量にほぼ比例し 12.3 倍に増加した。

0.3 mg/kg の初回投与時と 2 回目投与時の PK パラメータはほぼ同じであった。3.0 mg/kg の初回及び 2 回目投与時、さらに最終投与時の比較で平均 $t_{1/2z}$ は同程度であったが、 C_{max} 、AUC、CL 及び V_{ss} には変動がみられた。投与前の血漿中オリブダーゼ アルファ濃度は全て LLOQ 未満で、本剤を 2 週ごとに 1 回反復投与したときに蓄積は認められないことが示された。

PK プロファイルの詳細は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<PD の結果>

組織形態計測法による肝臓の平均 SPM 含量は、ベースラインの 33.3% から 26 週の 4.3% に減少し、ベースラインからの変化率は 86.6% であった。LC-MS/MS を用いた測定では、総肝タンパク質当たりの平均 SPM 濃度はベースラインの 2414.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ から 26 週の 968.4 $\mu\text{g}/\text{mg}$ に減少し、ベースラインからの変化率は 66.3% であった。血漿中の平均 SPM 濃度は本剤投与終了後 48 時間でピークに達する傾向があったがいずれも基準範囲内の変動で、投与前の SPM 濃度に一貫した変動は認められなかった。

乾燥ろ紙血中の平均 SPM 濃度推移は血漿中濃度推移と同様であったが、測定値は試験期間を通して基準範囲上限を超えていた。

SPM の主要代謝産物であるセラミドの平均血漿中濃度は、本剤投与後一過性の増加がみられ、おおむね投与後 48 時間にピークに達した。用量漸増期及び 3.0 mg/kg 反復投与期間を含む試験全体で、各回投与前のセラミド濃度はその前段階の評価時の測定値と比較して減少した。同様に、各回投与後のセラミド濃度は試験期間を通して減少した。14 週までの全ての時点で測定されたセラミド濃度は基準範囲内 (1.8~6.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

<探索的有効性の結果>

全ての患者はベースライン時に少なくとも中等度の脾腫が認められたが、本剤投与によりいずれの患者においても 26 週までに脾容積が減少し、平均脾容積 (MN) のベースラインからの減少率は 29.4%

V. 治療に関する項目

であった。同様に、全患者の平均肝容積 (MN) は、26 週までに 21.9%減少した。

胸部 X 線検査による ILD、肺結節影及び網状・結節影、並びに HRCT によるすりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影は、26 週ではベースラインと比較しておおむね減少していた。

ベースラインでは、肺機能評価項目である FVC、FEV1 及び TLC は基準範囲内であり、試験期間を通して基準範囲内に維持された。ベースラインの予測%DLco の平均値は 58.34%であり、肺拡散能の中等度の障害を反映していた。26 週までに平均予測%DLco が 6.02%増加し、ベースラインからの増加率は 13.4%で、軽度の分類まで改善した。

有効性バイオマーカー値 (血清中キトトリオンシダーゼ、CCL18 及び ACE) の良好な変化、アテローム形成性の低い脂質プロファイルへの良好な変化、及び生活の質の評価における疲労及び疼痛の改善傾向が認められた。

②小児 ASMD 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (DFI13803[ASCEND-Peds]試験) ⁴⁾

目的 :

主要目的 : 小児 ASMD 患者に用量漸増法により本剤を 2 週ごとに 1 回、64 週間静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的 : 本剤を 2 週ごとに 1 回、64 週間静脈内投与したときの PK、PD 及び探索的有効性の評価

試験デザイン : 非盲検、患者内用量漸増、反復投与

対象 : 18 歳未満の小児 ASMD (慢性内臓型及び慢性内臓神経型) 患者

主な選択基準 :

- 末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、ASMD と診断された 18 歳未満の男性又は女性の小児患者
- MRI で測定した脾容積が正常値に対する倍数 (MN) で 5MN 以上 (脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング/ベースラインから1年以上前に手術を受け、残存脾容積が 5MN 以上) の患者
- 身長 Z スコアが-1 以下の患者

主な除外基準 :

- 急性又は急速に進行する神経学的異常を有する患者
- *SMPD1* 遺伝子変異 p.Arg498Leu、p.Leu304Pro、p.Phe333SerfsTer52 のホモ接合体、又はこれら 3 つの遺伝子変異のヘテロ接合体の患者
- 血小板数 $60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満、ALT 又は AST 250 IU/L 超、総ビリルビン 1.5 mg/dL 超、又はスクリーニングの PT-INR 1.5 超の患者

試験方法 :

適格性を満たした患者を以下の 3 つの年齢コホートに組み入れ、本剤 0.03、0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg の用量を患者内用量漸増スケジュールに従い、目標維持用量 3.0 mg/kg (又は最大耐量) に到達するまで 2 週 (±3 日) ごとに 1 回、少なくとも 16 週間、最長 64 週間静脈内投与した。目標用量 3.0 mg/kg に対する忍容性を示さない患者には、64 週間の投与期間の残りの期間は最大耐量を 2 週ごとに投与した。

- 青年コホート (12 歳以上 18 歳未満)
- 児童コホート (6 歳以上 12 歳未満)
- 乳児/幼児コホート (6 歳未満)

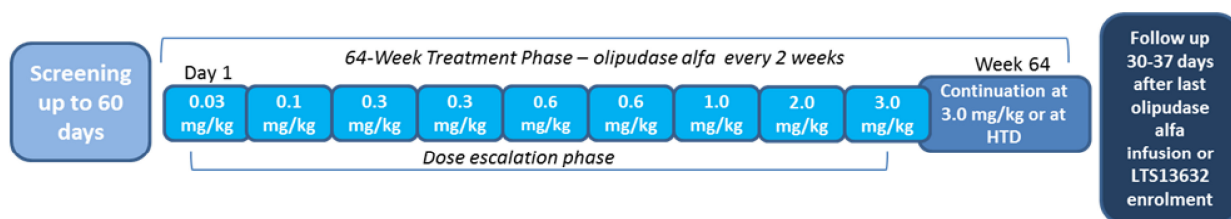
患者の組入れは最年長の青年コホートから開始し、次の児童コホート及び乳児/幼児コホートそれぞれへの組入れに際しては、先行する年齢コホートの用量漸増期間を完了した最初の 3 例の安全性データを検討した。

64 週間の投与期間の後、患者は長期継続投与試験 (LTS13632 試験) への移行が可能となり、本剤の

V. 治療に関する項目

投与を継続した。本試験の終了日は、最後の患者が LTS13632 試験に組み入れられた日と定義した。

小児 ASMD 患者における用量漸増スケジュール



小児における注入速度

各用量の投与に際しては、段階的に静脈内投与の注入速度を変更した。初回用量投与時の注入速度は 0.1 mg/kg/hr とし、その後、注入速度を段階的に上昇させた (IAR が認められない場合は 20 分ごと)。0.3 mg/kg/hr、0.6 mg/kg/hr、最大 1 mg/kg/hr (必要な場合、用量に基づく) で投与量の残りを注入するよう、徐々に注入速度を上昇させた。すなわち、必要な段階数/注入速度は用量に依存していた (高用量になるほど、注入速度の変更回数を増加する必要があった)。各注入の所要時間は、約 18 分 (0.03 mg/kg) から最大 220 分 (3.0 mg/kg) と推定された。

投与期間：約 64 週間

観察期間：スクリーニング期間 (最長 60 日間)、投与期間 (64 週間)、投与後期間^{注)} (最長 37 日間) を含む約 18 ヶ月間

注) 全例が長期継続投与試験 (LTS13632 試験) に移行したため投与後期間は発生しなかった。

評価項目：

<安全性>

- IAR を含む AE 及び TEAE、身体所見、神経学的検査、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、心エコー、肝エコー、安全性バイオマーカー
- 免疫反応：IgG 型抗オリプダーゼ アルファ抗体 (ADA) 及び中和抗体 (NAb) 測定

<PK>

血漿中オリプダーゼ アルファ濃度及び PK パラメータ：C_{max}、投与終了時濃度 (C_{eoI})、t_{max}、AUC_{last}、投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t})、最終相の消失半減期 (t_{1/2z})、CL、V_{ss}

<PD>

- 血漿中及び乾燥ろ紙血 (DBS) 中の SPM 濃度
- 血漿中及び DBS 中セラミド、lyso-SPM を含む SPM 代謝物濃度

<探索的有効性>

- 腹部 MRI で測定した脾容積及び肝容積 (MN)
- 肺画像検査 (HRCT 及び胸部 X 線) により測定した間質性肺疾患 (ILD) スコア
- 肺機能検査 (DL_{co}、FEV₁、FVC 及び TLC)：投与初日で 5 歳以上の患者対象
- 身長 Z スコアによる線形成長曲線
- 手部 X 線検査 (骨年齢の評価)
- 心肺機能を測定するためのエルゴメトリー：投与初日で 6 歳超及び身長 120 cm 以上の患者対象
- 医師による全般改善度評価
- 有効性バイオマーカー (キトトリオンダーゼ、CCL18、ACE)
- 血液学的検査 (ヘモグロビン及び血小板数)
- 空腹時脂質プロファイル (総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)等)
- 骨バイオマーカー (骨型 ALP 及び C-テロペプチド)：2 歳超の患者対象
- 健康アウトカム質問票 (Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL] Generic Core Scale、Multidimensional Fatigue Scale 及び Pediatric Pain Questionnaire)

V. 治療に関する項目

- 認知・適応機能検査（Adaptive Behavior Assessment、Development Profile[第3版]）：投与初日で6歳未満の患者対象

統計解析：

<解析対象集団>

- 安全性解析対象集団：少なくとも1回（1回投与量の一部又は全部）の本剤投与を受けた全ての患者
- 探索的有効性解析対象集団：mITT 集団（安全性解析対象集団と同一）
- PK解析対象集団：少なくとも1回の投与を受け、ベースライン後に評価可能なPKデータが得られた全ての患者
- PD解析対象集団：少なくとも1回の投与を受け、ベースライン後に評価可能なPDデータの測定値が1回以上得られた患者

<安全性>

TEAEが1件以上認められた患者数及び割合をMedRAのSOC及びPTに基づき、全体及び年齢コホート別に集計した。本剤との因果関係が否定できない全てのTEAE、投与中止及び試験中止に至ったTEAE、IAR、重篤な有害事象（SAE）、死亡に至った全てのAE（致死的なTEAEを含む）を、全体及び年齢コホート別に集計した。臨床検査パラメータ及びバイタルサインを含む他の安全性変数を全体及び年齢コホート別に集計した。

<PK>

各PKパラメータについて、年齢コホート別に記述統計量を用いて要約した。

ノンコンパートメント法を用いてPKパラメータを算出した。

<PD>

SPM及びその代謝物の濃度-時間データ、並びにベースラインからの変化量について、全体及び年齢コホート別に要約し、経時的にプロットした。

<探索的有効性>

連続変数（脾容積、肝容積、血小板数など）については、測定値、並びにベースラインから52週又は64週までの変化量及び変化率の記述統計量を示した。ベースラインからの変化量又は変化率は、ベースライン値を共変量とする回帰モデルを用いて、全体及び年齢コホート別に解析した。解析に際しては調整平均及び95%信頼区間を示し、ベースライン値を共変量として調整したベースラインからの変化量又は変化率が0に等しいかどうかを検定してP値を算出した。

カテゴリ変数（肺画像検査、胸部X線など）は、スクリーニング又はベースラインから52週までに収集された時点に基づき、患者数及び割合を用いて集計した。

試験成績：

<対象集団>

小児患者20例が本試験に組み入れられ（青年コホート：4例、児童コホート：9例、乳児/幼児コホート：7例）、全例が試験を完了し、その後、長期継続投与試験（LTS13632試験）に組み入れられた。20例全例が予定された64週間の投与を完了し、目標維持用量3.0 mg/kgに到達した。維持用量到達までの時間は、22週、28週及び50週で増量を完了した3例を除き、16～20週（111.0～141日）であった。

患者の年齢は、全体で1.5～17.5歳で、各年齢コホートに男女共に組み入れられ、全体として男性10例、女性10例で同数であった。

ASMD診断時の年齢は約2歳（中央値）で、症状発現時は約1歳（中央値）であった。発症時、18例（90.0%）に肝腫又は脾腫の両方又はいずれかが、7例（35.0%）に呼吸器疾患が認められた。ベースラインで12例（60.0%）に重度の脾腫（15 MN超）が認められ、検査を実施した9例中1例（11.1%）に予測%DLcoの重度の低下（40%未満）が認められた。

SMPDI遺伝子型検査では、患者の30%がこの疾患において最も一般的な病原性遺伝子変異であるp.Arg610del (c.1829_1831delGCC)のヘテロ接合体であることが示された。p.Arg610delのホモ接合体の患者はいなかった。

V. 治療に関する項目

試験期間中、最も多く使用された併用薬は、鎮痛薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤、ワクチン、ビタミン及び全身用抗ヒスタミン薬であった。試験期間中に併用禁止薬の投与はなかった。

<安全性の結果>

本剤は全年齢コホートでおおむね良好な忍容性を示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。年齢コホート別の TEAE 発現状況を以下に要約した。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度 (%)

| 年齢コホート | 青年 (N=4) | 児童 (N=9) | 乳児／幼児 (N=7) | 小児合計 (N=20) |
|------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 全ての TEAE | 4 (100%) | 9 (100%) | 7 (100%) | 20 (100%) |
| 因果関係の否定できない TEAE | 2 (50.0%) | 6 (66.7%) | 5 (71.4%) | 13 (65.0%) |

本剤との因果関係が否定できない TEAE は 64 週までに 65.0% (13/20 例) に認められ、主な事象は発熱 40.0% (8/20 例)、嘔吐 35.0% (7/20 例)、頭痛 25.0% (5/20 例)、悪心 20.0% (4/20 例)、蕁麻疹 20.0% (4/20 例)、C-反応性蛋白増加 20.0% (4/20 例) であった。

5 例に計 12 件の SAE が認められ、そのうち本剤との因果関係の否定できない SAE が 3 例に 5 件発現した (ALT 増加 1 例 2 件、蕁麻疹及び発疹 1 例各 1 件、アナフィラキシー反応 1 例 1 件)。全例が目標用量である 3.0 mg/kg まで増量され、TEAE により本剤投与を中止した患者、試験を中止した患者、死亡した患者はいなかった。

IAR を発現した 11 例 (55.0%、児童コホート 6 例、乳児／幼児コホート 5 例) のうち、重篤な IAR を発現した患者は乳児／幼児コホートの 2 例 (1 例が蕁麻疹及び発疹、1 例がアナフィラキシー反応発現) であった。最も多く認められた IAR は、蕁麻疹、発熱及び嘔吐であった。

急性期反応は用量漸増期間中に 3 例 (児童コホート 2 例、乳児／幼児コホート 1 例) に認められ、次の投与時の用量が調節された。サイトカイン放出症候群 (CRS) は発現しなかった。

計 7 例 (35.0%) が、治験実施計画書で規定された DLT 基準の少なくとも 1 項目に該当した。本剤との因果関係が否定できない DLT は全て用量漸増期に発現し、同じ用量での維持又は減量に至った。本剤との因果関係が否定できない TEAE による減量は、過敏症反応が発現し、それとは関連のない休薬による 1 例を除き、全て用量漸増期間中に発現した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については、新たな安全性上の懸念はなかった。

V. 治療に関する項目

DF113803 試験：本剤との因果関係が否定できない TEAE 発現状況

| 年齢コホート | 青年 (N=4) | 児童 (N=9) | 乳児/幼児 (N=7) | 小児合計 (N=20) |
|------------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 因果関係の否定できない 全 TEAE | 2 (50.0%) | 6 (66.7%) | 5 (71.4%) | 13 (65.0%) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (5.0%) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 頭痛 | 1 (25.0%) | 3 (33.3%) | 1 (14.3%) | 5 (25.0%) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 低血圧 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 嘔吐 | 0 | 4 (44.4%) | 3 (42.9%) | 7 (35.0%) |
| 悪心 | 0 | 3 (33.3%) | 1 (14.3%) | 4 (20.0%) |
| 腹痛 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 2 (10.0%) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 咳嗽後嘔吐 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (5.0%) |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (28.6%) | 4 (20.0%) |
| 発疹 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (28.6%) | 3 (15.0%) |
| 斑 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 2 (10.0%) |
| 紅斑 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 固定疹 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 毛質異常 | 1 (25.0%) | 0 | 0 | 1 (5.0%) |
| 丘疹 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (5.0%) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 発熱 | 1 (25.0%) | 4 (44.4%) | 3 (42.9%) | 8 (40.0%) |
| 無力症 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 注入部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (5.0%) |
| 限局性浮腫 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (28.6%) | 4 (20.0%) |
| 血清フェリチン増加 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (14.3%) | 3 (15.0%) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (14.3%) | 2 (10.0%) |
| アラニンアミノトランス フェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (5.0%) |
| 血中アルカリホスファター ゼ増加 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 血中铁減少 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |
| トロポニン増加 | 1 (25.0%) | 0 | 0 | 1 (5.0%) |
| 医療機器閉塞 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (5.0%) |

発現例数 (発現割合%), MedDRA/J 22.0

<免疫原性>

治験薬投与下で発現した ADA が認められた 12 例 (ベースラインで陽性であった 1 例を含む)のうち、11 例の抗体価は 400 以下 (低 ADA 反応) であった。アナフィラキシー反応を発現した 1.4 歳の患者 1 例では IgG 型 ADA の最高抗体価が 1600 (中程度 ADA 反応) を示し、IgE 型 ADA は陽性であった。12 例中 1 例が酵素活性を阻害する ADA 陽性を一時的に示したが、細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。また、高 ADA 反応を示した患者はいなかった。

<PK の結果>

本剤 0.3~3.0 mg/kg を投与後、血漿中オリブダーゼ アルファ濃度はおおむね投与終了直後に最高となり、その後は多相性の減少を示した (平均 $t_{1/2z}$: 17.1~24.3 時間)。 t_{last} 値が遅いほど、 $t_{1/2z}$ が長くなった。個々の t_{last} の範囲は同程度であり、平均 $t_{1/2z}$ は各年齢コホートで 0.3~3.0 mg/kg の用量で類似していた。本剤は用量及び年齢に非依存性の PK を示し、用量及び年齢で標準化した C_{max} 及

V. 治療に関する項目

び $AUC_{0-\tau}$ は全ての用量群及び年齢コホートで同程度であった。曝露量は、各年齢コホートで 3.0 mg/kg の初回投与時と 52 週でおおむね同程度であり、蓄積は僅かであった。血漿中オリブダーゼ アルファの曝露量に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

<PD の結果>

オリブダーゼ アルファによる SPM の主要な代謝物である平均血漿中セラミド濃度は、本剤投与後に一過性に増加したことから、オリブダーゼ アルファの酵素活性が示された。その後平均血漿中セラミドは、投与期間中（主に投与の最初の 26 週間）に減少した（6 ヶ月でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 例では-70.4%で、統計的に有意であった [$p < 0.0001$]）。

平均血漿中 lyso-SPM 濃度も投与期間中（主に投与の最初の 26 週間）に減少したが、その程度は血漿中セラミドよりも大きかった（6 ヶ月でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 例では-88.7%で、統計的に有意であった [$p < 0.0001$]）。これはベースライン値が高値であったためと考えられた。lyso-SPM について DBS での結果は血漿における結果と同様であったが、セラミドについて DBS での結果は血漿における結果より顕著ではなく、投与期間中を通じた影響は認められなかった。しかしながら、セラミドの DBS での結果でも、投与後に一過性の増加が認められた。

各投与後に平均血漿中及び DBS 中 SPM は一過性に増加し、特にベースライン値が高い場合、平均 SPM 濃度は、投与期間中を通して減少する傾向が認められた。

各投与後に平均血漿中及び DBS 中スフィンゴシン-1-リン酸は一過性に増加したが、投与期間中を通して投与前の濃度に変化はなかった。

<探索的有効性の結果>

本剤投与により、52 週時点でヘモグロビン値で補正された予測%DLco、脾容積、肝容積、血小板数及び身長 Z スコアにおいて、ベースラインに対して統計的に有意な改善が示された。

有効性の結果は、年齢コホート間でおおむね同様であった。

投与前肝機能検査、脂質プロファイル、HRCT、胸部 X 線については、統計解析は実施しなかったが、試験期間中に改善が認められた。

有効性に関するバイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）は試験期間中に減少した。各年齢コホートの血清キトトリオシダーゼはベースラインから 26、52、64 週で減少し、全小児患者における 52 週でのベースラインからの平均変化率は-58.0%であった。同様の影響は各年齢コホートにおいて認められており、52 週でのベースラインからの平均変化率は、青年コホートでは-55.8%、児童コホートでは-44.7%、乳児/幼児コホートでは-74.6%であった。

各年齢コホートの血漿中 CCL18 はベースラインから 26、52、64 週で減少し、全小児患者における 52 週でのベースラインからの平均変化率は-64.7%であった。同様の影響は各年齢コホートにおいて認められ、52 週でのベースラインからの平均変化率は、青年コホートでは-55.3%、児童コホートでは-66.2%、乳児/幼児コホートでは-68.1%であった。

各年齢コホートの血清中 ACE はベースラインから 26、52、64 週で減少し、全小児患者における 52 週でのベースラインからの平均変化率は-27.4%であった。同様の影響は各年齢コホートにおいて認められ、52 週でのベースラインからの平均変化率は、青年コホートでは-29.9%、児童コホートでは-24.6%、乳児/幼児コホートでは-29.6%であった。

V. 治療に関する項目

主な探索的有効性評価項目の結果（投与 52 週時）

| 項目 | 本剤投与 (N=20) |
|----------------------------|--------------|
| 予測%DLco ^{注)} | |
| 投与前 (平均±SD) | 54.79±14.23 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | 32.94±8.27 |
| P 値 | p=0.0053 |
| 脾容積 (MN) | |
| 投与前 (平均±SD) | 18.98±8.77 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | -49.21±1.99 |
| P 値 | p<0.0001 |
| 肝容積 (MN) | |
| 投与前 (平均±SD) | 2.65±0.74 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | -40.56±1.67 |
| P 値 | p<0.0001 |
| 血小板数 (×10 ⁹ /L) | |
| 投与前 (平均±SD) | 137.74±62.32 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | 34.03±7.63 |
| P 値 | p=0.0010 |
| 身長 Z スコア | |
| 投与前 (平均±SD) | -2.19±0.83 |
| 投与前からの変化量 (平均±SD) | 0.56±0.39 |
| P 値 | p<0.0001 |

注) 5 歳を超える測定可能な患者 9 例で評価された。

P 値 : Wilcoxon Signed Rank test

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①成人 ASMD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DFI12712[ASCEND]試験)³⁾

目的:

主要目的: ASMD 患者を対象に本剤を 2 週ごとに 1 回、52 週間静脈内投与したときの脾容積及び肺機能検査の DLco で測定する間質性肺疾患 (ILD) に対する有効性の評価

副次目的:

- 本剤を 2 週ごとに 1 回、52 週間静脈内投与した時の安全性の評価
- 本剤の 52 週間投与後の脾容積に関連する患者の知覚における有効性の評価
- 本剤の 52 週間投与後の肝容積、血小板数、疲労、疼痛及び呼吸困難における有効性の評価

試験デザイン: ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、患者内用量漸増、反復投与

対象: 18 歳以上の成人男女 ASMD (慢性内臓型及び慢性内臓神経型) 患者

主な選択基準:

- 末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断された患者
- 予測%DLco が 70%以下の患者
- MRI で測定した脾容積が 6MN 以上の患者 (脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング/ベースラインから1年以上前に手術を受け、残存脾容積が 6MN 以上)
- 脾腫関連スコア (SRS) が 5 以上の患者

主な除外基準:

- 本試験組入れ前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者
- 以下の病歴を有する患者又は試験実施を妨げる可能性のある病態を有する患者:
重篤な合併症、重篤な心疾患 (例えば、臨床的に重篤な不整脈、中等度若しくは重度の肺高血圧症、臨床的に重篤な弁膜機能障害、心エコー検査による測定で左室駆出率 40%未満)、活動性 B 型肝炎若しくは C 型肝炎又は HIV 感染、過去 5 年以内に悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌以外) の診断を受けた患者
- 血小板数が $60.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満
- プロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) が 1.5 超
- ALT 又は AST が 250 IU/L 超又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL 超の患者 (ジルベール症候群の患者を除く)
- 主要臓器移植 (骨髄又は肝等) を実施した患者
- 本試験期間中に、待機手術を含む入院治療が予定されている患者 (治験実施計画書に基づき必要とされる肝生検は除く)
- 試験期間中、治験薬投与前 1 日から投与 3 日まで禁酒をする意思がない又はできない患者
- 肝生検前 10 日から 3 日後まで次の使用を避ける意思がない又はできない患者:
肝毒性の可能性のある併用薬やハーブ系サプリメント (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素阻害剤、エリスロマイシン、バルプロ酸、抗うつ薬、カヴァ、エキナセア等)、出血の原因となる又は出血時間を延長する可能性のある併用薬やハーブ系サプリメント (抗凝固薬、イブプロフェン、アスピリン、ニンニクサプリメント、イチョウ、チョウセンニンジン等)
- オリブダーゼ アルファの活性を低下させる可能性のある併用薬 (フルオキセチン、クロルプロマジン、三環系抗うつ薬 [イミプラミン、デシプラミン等]) が必要な患者
- 侵襲的な人工呼吸器の使用が必要な患者
- 起きている間、毎日 12 時間以上、非侵襲的な人工呼吸器によるサポートが必要な患者
- 授乳中の患者

V. 治療に関する項目

試験方法：

本試験は、以下の 2 つの連続した主な期間で構成された。

PAP 期：投与 60 日前から 52 週までのランダム化、プラセボ対照、二重盲検の主要解析期間

ETP 期：PAP 期後の継続投与期間（プラセボ群の患者は本剤投与に切り替えられ、ETP 期も二重盲検下で治験薬投与を継続した）

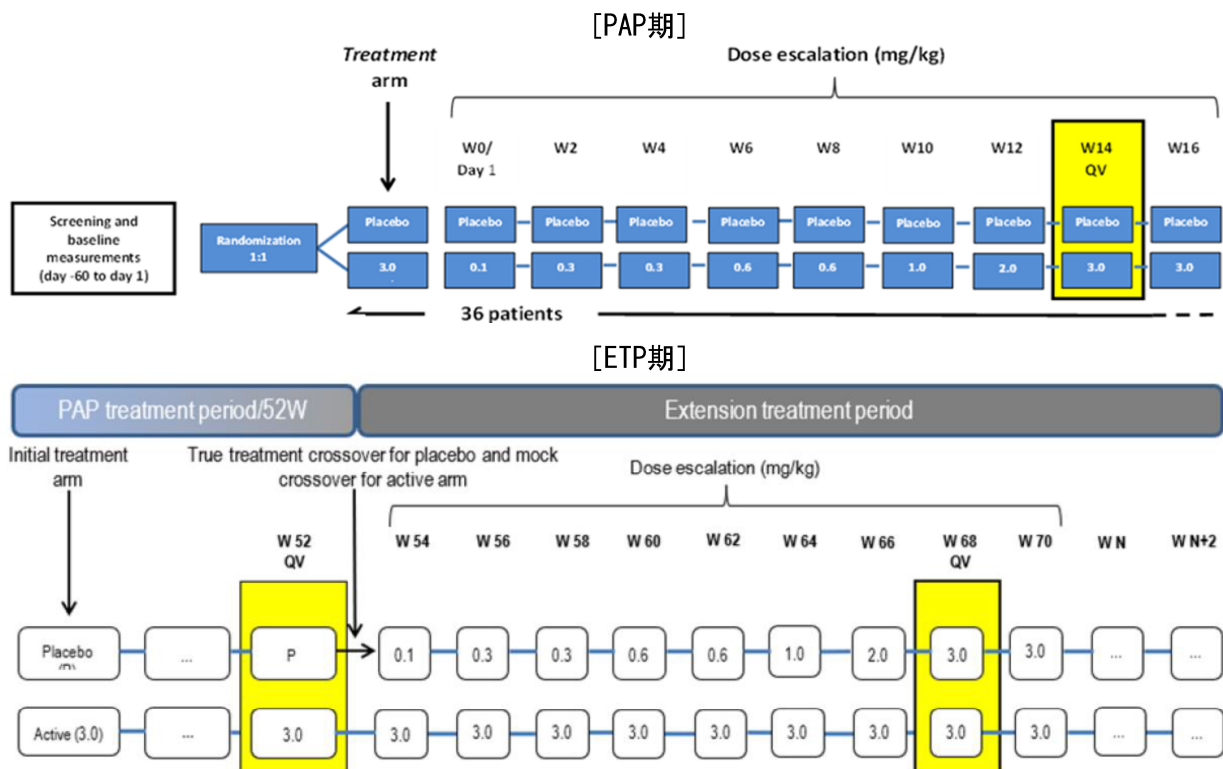
患者をプラセボ群又は本剤群に 1:1 の割合でランダム化し、本剤群では 3.0 mg/kg の目標用量まで用量漸増 (0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg) しながら 2 週ごとに 1 回、静脈内投与した。忍容性の問題が生じた場合、治験実施計画書に規定された用量漸増計画又は維持用量の変更を行った。盲検性を維持するため、プラセボ群では見せかけの用量漸増を行った。

ETP 期では、プラセボ群の患者は本剤投与に移行し、本剤群の投与開始時と同様の用量漸増投与を受けた（プラセボ/本剤群）。本剤群の患者は本剤の維持用量を継続した（本剤/本剤群）が、盲検性を維持するために、全患者が並行して見せかけの用量漸増を行った。

PAP 期では、主要評価項目について、本剤又はプラセボを投与された患者間の差を評価した。また、全ての副次評価項目及びその他の評価項目を解析した。

PAP 期及び ETP 期のいずれの投与期間においても、用量制限毒性の基準を適用することとした。

投与スケジュール



Dose escalation：用量漸増期間、PAP treatment period：主要解析期間

Extention treatment period：継続投与期間

注入速度

各用量の投与には段階的な静脈内注入法を用いた。0.1 mg/kg については、本剤を 2 段階で投与した：最初の注入速度は 20 mL/hr で約 20 分、続いて残りの投与は注入速度を 60 mL/hr に上昇させ、合計約 35 分かけて投与した。0.3~3.0 mg/kg については、注入速度を 3.33 mL/hr から 10 mL/hr、20 mL/hr とそれぞれ約 20 分ずつ段階的に上昇させ、続いて 33.33 mL/hr で約 160 分注入し、合計約 220 分かけて投与した。

V. 治療に関する項目

投与期間：52 週間（PAP 期）。PAP 期を完了し、ETP 期に移行した患者は、それぞれ投与期間が異なる。

観察期間：設定していない。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- 腹部 MRI で測定した脾容積（MN）のベースラインから 52 週 までの変化率
- ヘモグロビン値及び大気圧で補正した予測%DLco のベースラインから 52 週までの変化率

副次評価項目

- 肝容積（MN）のベースラインから 52 週までの変化率
- 血小板数のベースラインから 52 週 までの変化率
- 簡易倦怠感尺度（BFI）の質問項目 3 で評価する疲労の重症度のベースラインから 52 週までの変化量
- 簡易疼痛調査票（BPI-SF）の質問項目 3 で評価する疼痛の重症度のベースラインから 52 週までの変化量
- 慢性疾患治療の機能評価（FACIT）呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度のベースラインから 52 週までの変化量
- SRS のベースラインから 52 週までの変化量

<安全性>

- 有害事象：TEAE、SAE、IAR、サイトカイン放出症候群、急性期反応、
特に注目すべき有害事象（IAR、妊娠、症候性過量投与及び事前に規定した基準に該当する臨床検査値）等

統計解析：

<解析対象集団>

- 有効性解析対象集団：少なくとも1回（1回投与量一部又は全部）の治験薬投与を受けた全てのランダム化された患者（mITT 集団）
- 安全性解析対象集団：mITT 集団

<有効性>

主要及び副次評価項目について、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。2段階 Gatekeeping 法を用い、Family-wise の第 1 種の過誤確率を 5%に維持するように多重性を調整した。2つの主要評価項目の評価では Hochberg 法を用いて、少なくとも 1 つ主要評価項目で統計的有意差が認められた場合、本治験で有効性が確認されたとした（米国以外）。即ち 2 つの P 値のうち高い方が 0.05 未満の場合、2つの主要評価項目とも統計的に有意であるとした。

副次評価項目については、逐次検定法を行った。2つの主要評価項目の有効性が達成（統計的に有意）された場合、事前に定められた順序（肝容積 → 血小板数 → BFI → BPI-SF → FACIT → SRS）に従い、有意水準 5%にて検定した。

予測%DLco のベースラインからの 52 週 までの変化率の解析に用いた MMRM には、ベースラインの予測%DLco、ベースラインの年齢、投与群、時点（26 週、52 週）及び時点と投与群の交互作用を共変量として含め、分散共分散行列の構造に特定の仮定を置かず（unstructured）、制限付き最尤推定法により解析した。投与群間比較は、52 週 における調整平均を用いた。

解析には、治験薬の投与中止状況にかかわらず、ベースライン後の最初の 12 ヶ月間の全ての DLco 測定値を含め、主解析では、欠測値は補完せず missing at random（MAR）とみなした。

脾容積（MN）について、ベースラインの脾容積の値を共変量として使用し、同様の解析を実施した。

V. 治療に関する項目

<安全性>

全ての TEAE、治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE、投与中止又は試験中止に至った全ての TEAE、IAR、SAE（治験薬との因果関係が否定できない SAE を含む）及び死亡に至った全ての AE について、実際に投与された群ごとに要約した。TEAE の観察期間は、治験薬の初回投与から最終来院日又は治験薬の最終投与後 30～37 日のいずれか遅い方までの期間とした。また、主な AE について発現する前の直近の投与量ごとに追加の要約を示した。

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れた合計 36 例（本剤群及びプラセボ群に各 18 例）の成人 ASMD 患者がランダム化され、PAP 期に治験薬投与を受けた。データカットオフ日までに、本剤群の 18 例全ての患者が PAP 期を完了し、ETP 期に移行した。プラセボ群では 18 例中 16 例（88.9%）が PAP 期を完了し、ETP 期に移行したが、1 例は治験実施計画書の不遵守のために PAP 期を完了せず、他の 1 例は PAP 期を完了したが、データカットオフ日までに ETP 期で本剤の初回投与を受けていなかった。

患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、性別を除き、両群間でほぼ同様の割合であった。性別については、本剤群で男性 50%、女性 50%に対し、プラセボ群で男性 28%、女性 72%であった。

ASMD 診断時の平均年齢（SD）は全 36 例では 18.0（18.4）歳で、本剤群 21.4（20.3）歳、プラセボ群で 14.6（16.1）歳であった。ベースライン時において両群とも脾臓摘出術（全摘又は部分摘除）を受けた患者はなかった。本剤群の 5 例（27.8%）及びプラセボ群の 3 例（16.7%）にベースラインで重度の脾腫（15 MN 超）が認められた。

PAP 期及び ETP 期を通じた本剤への平均（SD）曝露期間は、本剤／本剤群 99.8（35.19）週、プラセボ／本剤群で 50.9（34.73）週であった。全体として、44.1%（34 例中 15 例）が 52 週以上 104 週未満、26.5%（34 例中 9 例）が 104 週以上 156 週未満の本剤投与を受けた。

PAP 期中、本剤群及びプラセボ群の全ての患者が少なくとも 1 件の併用薬の投与を受けた。循環器系薬剤は、プラセボ群で 72.2%（脂質修飾剤は 33.3%）、本剤群で 50.0%（脂質修飾剤は 27.8%）に併用された。PAP 期及び ETP 期を通じ、本剤投与中に全ての患者 34 例が少なくとも 1 件の併用薬投与を受けていた。この期間に全体として最も多く報告された併用薬は、鎮痛薬、口腔科用製剤、ビタミン及び心疾患治療薬であった。

<有効性の結果>

[PAP 期]

主要評価項目とした予測% DLco 及び脾容積（MN）のベースラインから 52 週までの変化率の結果、並びに副次評価項目とした肝容積（MN）及び血小板数のベースラインから 52 週までの変化率の結果を下表に示した。主要評価項目についていずれも本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

主要評価項目：

ベースラインにおける予測%DLco は両群で同程度（平均値：プラセボ群 48.45%、本剤群 49.44%）であり、全体では肺拡散能の中等度の障害を反映していた。MMRM により、mITT 集団の PAP 期におけるベースラインから 52 週までの予測%DLco の変化率の調整平均は、プラセボ群（2.96%）と比較して本剤群（21.97%）で高く、群間差は 19.01%であり、統計的に有意であった（ $p=0.0004$ ）。

ベースラインにおける脾容積（MN）の平均値は、本剤群（11.696 MN）とプラセボ群（11.214 MN）で同程度であり、中等度の脾腫を有することが示唆された。MMRM により、mITT 集団の PAP 期における脾容積（MN）のベースラインから 52 週までの変化率の調整平均は、プラセボ群（0.48%）で増加したのに対し、本剤群（-39.45%）では減少し、群間差は-39.93%であり、統計的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。

副次評価項目：

MMRM を用いて解析し、逐次検定により多重性の調整を実施した。

V. 治療に関する項目

ベースラインにおける肝容積 (MN) の平均値は、本剤群 (1.444 MN) 及びプラセボ群 (1.616 MN) で同程度であり、中等度の肝腫を有することが示唆された。肝容積 (MN) のベースラインから 52 週までの変化率の調整平均は、プラセボ群 (-1.47%) と比較し、本剤群で大きな減少を示した (-28.06%、 $p<0.0001$)。この結果は、多重性の調整後も統計的に有意であった。

ベースラインにおける血小板数の平均値は、本剤群 ($107.18 \times 10^9 /L$) 及びプラセボ群 ($115.58 \times 10^9 /L$) で同程度であり、軽度の血小板減少症を反映していた。血小板数のベースラインから 52 週までの変化率の調整平均は、本剤群 (16.82%) の方がプラセボ群 (2.49%) よりも高かった ($p=0.0185$)。

これらの結果は、血小板減少症の緩やかな改善を反映し、多重性の調整後も統計的に有意であった。BFI の質問項目 3 で評価した疲労の重症度のベースラインから 52 週までの変化量は、本剤群とプラセボ群との間で統計的に有意ではなかった。したがって、副次評価項目の逐次検定は中止した。

その他の患者報告アウトカム (BPI-SF の質問項目 3、FACIT 呼吸困難ツール及び SRS) のベースラインから 52 週までの変化量は、全て名目上の P 値 >0.05 で本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

主な有効性評価項目の結果 (ベースラインから 52 週までの変化)

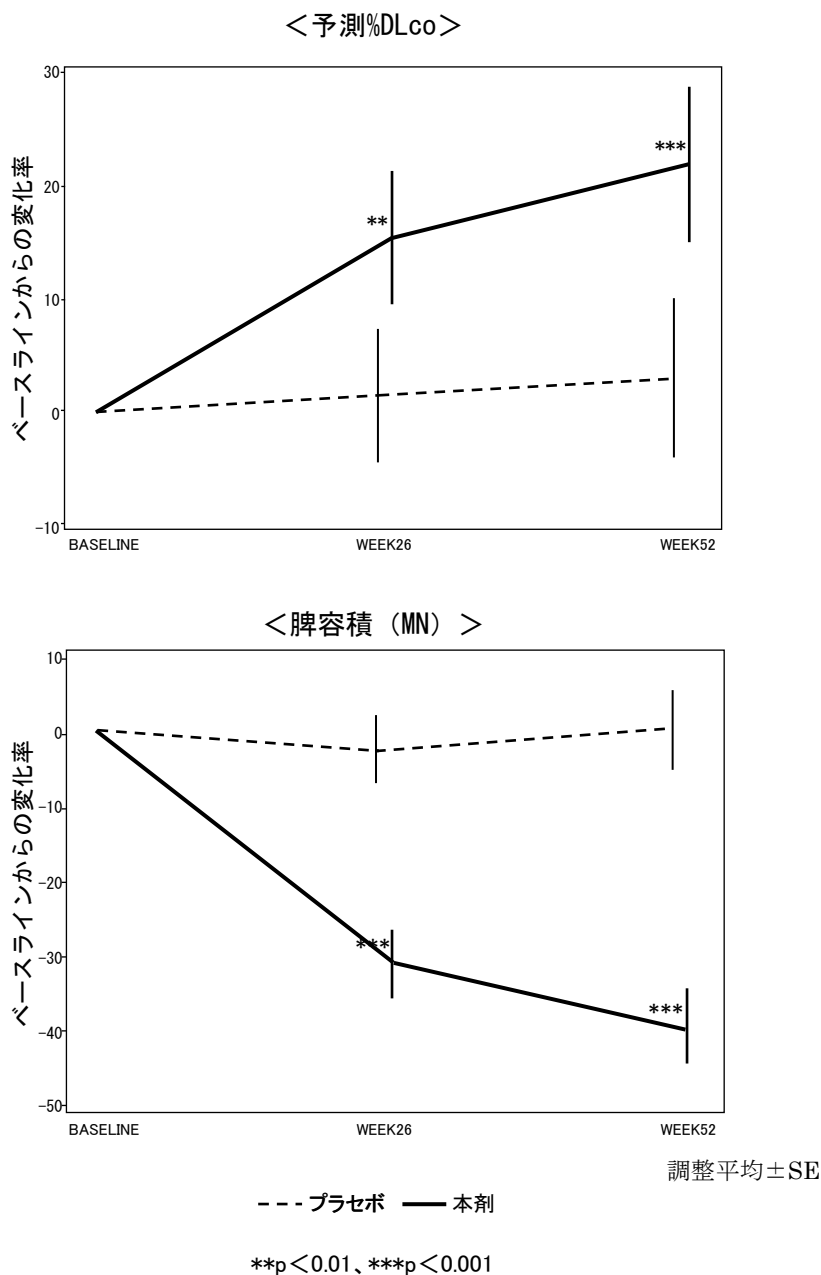
| 項目 | 本剤群 (N=18) | プラセボ群 (N=18) |
|--------------------------|------------------------|--------------|
| 予測% DLco : 主要評価項目 | | |
| 投与前 (平均±SD) | 49.44±10.99 | 48.45±10.77 |
| 52 週時 (平均±SD) | 59.35±12.51 | 49.86±11.08 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | 21.97±3.34 | 2.96±3.38 |
| 群間差 (両側 95%信頼区間) | 19.01[9.32,28.70] | |
| P 値 | p=0.0004 | |
| 脾容積 (MN) : 主要評価項目 | | |
| 投与前 (平均±SD) | 11.70±4.92 | 11.21±3.84 |
| 52 週時 (平均±SD) | 7.16±3.57 | 11.20±4.18 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | -39.45±2.43 | 0.48±2.50 |
| 群間差 (両側 95%信頼区間) | -39.93[-47.05, -32.80] | |
| P 値 | P<0.0001 | |
| 肝容積 (MN) | | |
| 投与前 (平均±SD) | 1.44±0.32 | 1.62±0.50 |
| 52 週時 (平均±SD) | 0.97±0.31 | 1.60±0.54 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | -28.06±2.49 | -1.47±2.54 |
| 群間差 (両側 95%信頼区間) | -26.60[-33.91, -19.28] | |
| P 値 | p<0.0001 | |
| 血小板数 ($\times 10^9/L$) | | |
| 投与前 (平均±SD) | 107.18±26.93 | 115.58±36.27 |
| 52 週時 (平均±SD) | 123.08±25.82 | 120.20±43.15 |
| 投与前からの変化率 (調整平均±SE) | 16.82±3.96 | 2.49±4.19 |
| 群間差 (両側 95%信頼区間) | 14.33[2.56,26.10] | |
| P 値 | p=0.0185 | |

95%信頼区間及び P 値 : mixed model for repeated measures

主要評価項目である予測% DLco 及び脾容積 (MN) のベースラインから 52 週までの推移を下図に示した。

V. 治療に関する項目

有効性評価項目のベースラインから 52 週までの推移



[ETP 期]

プラセボ群の患者に対し 54 週から本剤投与を開始したところ、予測%DLco にベースラインからの改善がみられた。さらに、本剤/本剤群の患者では、予測%DLco のベースラインからの更なる改善が認められた。

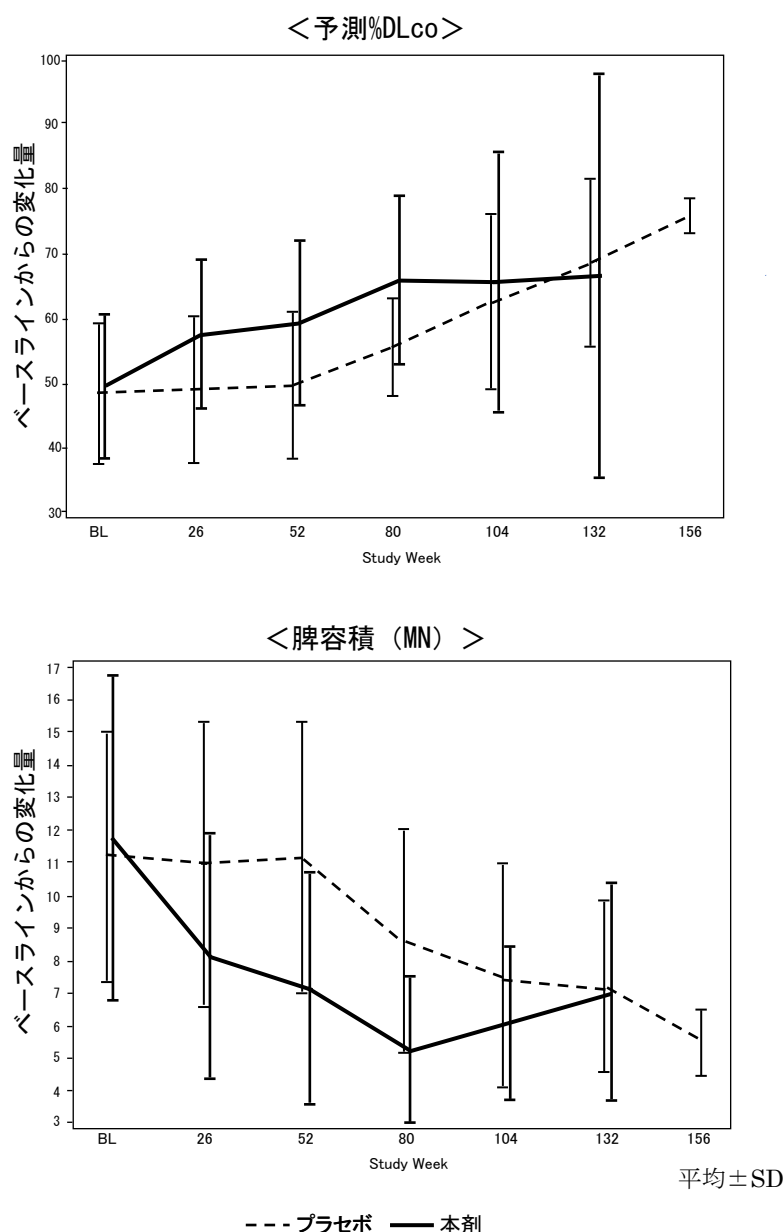
プラセボ/本剤群におけるベースラインからの予測%DLco の改善は、104 週 (ETP 期での本剤投与開始後 52 週) までに、本剤群における予測%DLco のベースラインから 52 週までの改善と同程度となった (ベースラインからの平均変化率：それぞれ 27.229% [n=6] 及び 22.062% [n=17])。

ETP 期では、プラセボ群の患者に対し 54 週から本剤投与を開始したところ、脾容積 (MN) のベースラインからの平均変化率は減少し始めた。さらに、本剤/本剤群の患者では、脾容積 (MN) のベースラインからの平均変化率の更なる減少が示された。

V. 治療に関する項目

プラセボ/本剤群における脾容積 (MN) のベースラインからの減少は、104 週 (ETP 期での本剤投与開始後 52 週) までに、本剤群における脾容積 (MN) のベースラインから 52 週までの減少と同程度となった (ベースラインからの平均変化率: それぞれ-38.361% [n=6] 及び-39.389% [n=18])。予測% DLco 及び脾容積 (MN) のベースラインから変化量の推移を下図に示した。

予測%DLco 及び脾容積 (MN) のベースラインから 156 週までの推移



日本人患者

本試験に組み入れられランダム化された日本人患者 1 例が、PAP 期にプラセボの投与を受けた。ETP 期での本剤用量漸増投与は 54 週から開始し、68 週に目標用量の 3.0 mg/kg に到達した。用量の減量、投与の中断又は注入の中断はなかった。ETP 期で本剤投与を開始した後の当該日本人患者における脾容積、DLco、肝容積及び血小板数の有効性評価項目について、本剤/本剤群の平均値との比較を行った。全体として、本剤投与を開始した後の日本人患者 (プラセボ/本剤群) における DLco、脾容積及び肝容積の改善は、本剤/本剤群と一貫していた。血小板数について、本剤/本剤群の 80 週におけるベースラインからの平均増加率が 22.090% (SD=22.5171) であったのに対し、日本人患者の 132 週におけるベースラインからの増加率は 9.03%であった。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

[PAP 期]

本剤群及びプラセボ群の全ての患者 36 例は、少なくとも 1 件の TEAE を発現した。本剤群の発現件数 (242 件) はプラセボ群 (267 件) と比較して少なかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、本剤群 12 例 (66.7%) の方がプラセボ群 6 例 (33.3%) よりも高かった。いずれの投与群でも、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は報告されなかった。軽度の TEAE 及び中等度の TEAE の発現割合は、本剤群 (100%) とプラセボ群 (72.2%) で類似していたが、重度の TEAE は、本剤群の 1 例 (5.6%) 及びプラセボ群の 6 例 (33.3%) に認められた。重篤な TEAE の発現割合は、本剤群 3 例 (16.7%) とプラセボ群 4 例 (22.2%) で同程度であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE はなかった。

本剤群の患者 1 例 (5.6%) に減量に至った TEAE (ALT 増加) が発現した。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った TEAE はなかった。治験薬の投与中断又は注入中断に至った TEAE が発現した患者は、両投与群ともに同数 3 例 (16.7%) であった。死亡は報告されなかった。

比較的多く認められた TEAE は、上咽頭炎及び上気道感染であった。両群で最も多く認められた TEAE は頭痛であった (本剤群 : 12 例 [66.7%] 64 件、プラセボ群 : 8 例 [44.4%] 32 件)。関節痛が発現した患者は、本剤群 4 例 (22.2%) の方がプラセボ群 1 例 (5.6%) より多かった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、本剤群で 52 週までに 66.7% (12/18 例) に認められ、主な事象は頭痛 44.4% (8/18 例)、悪心 11.1% (2/18 例)、腹痛 11.1% (2/18 例)、筋骨格系胸痛 11.1% (2/18 例)、筋肉痛 11.1% (2/18 例) 及び発熱 11.1% (2/18 例) であった。プラセボ群では 52 週までに治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 33.3% (6/18 例) に認められ、主な事象は頭痛 16.7% (3/18 例)、悪心 16.7% (3/18 例)、嘔吐 11.1% (2/18 例)、疲労 11.1% (2/18 例)、熱感 11.1% (2/18 例)、血中ビリルビン増加 11.1% (2/18 例) であった。

重篤な TEAE は、本剤群で 5 件 (3 例、16.7%)、プラセボ群で 11 件 (4 例、22.2%) 認められた。本剤群で発現した重篤な TEAE は、蜂巣炎、ウイルス性胃炎、一過性脳虚血発作、肝出血 (肝生検後)、並びに損傷、中毒および処置合併症 (下肢骨折) 各 1 件であった。本剤群における重篤な TEAE のうち、本剤との因果関係が否定できない事象は認められなかった。

IAR の発現件数はプラセボ群 (23 件) と比較して本剤群 (51 件) で多かった。本剤群の 8 例 (44.4%) 及びプラセボ群の 6 例 (33.3%) が少なくとも 1 件の IAR を発現した。本剤群の IAR のうち最も多かったのは頭痛で、5 例 (27.8%) に 33 件発現した。関節痛、筋骨格不快感、筋肉痛は、本剤群の 2 例のみに発現した。重度の IAR は発現せず、IAR により治験薬投与を中止した患者はいなかった。

DLT の基準に該当した TEAE は、プラセボ群では 5 例に 7 件認められたのに対し、本剤群では 1 例に 1 件認められた。

血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータのベースラインからの変化量について、本剤群及びプラセボ群で一貫した違いは認められなかった。本剤群の患者では、ALT 及び AST の平均値は 16 週まで減少した後、PAP 期終了まで維持され、総ビリルビンの平均値は 26 週まで減少した後、52 週まで維持された。これらよりも小さいが本剤群で ALP 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼで一貫した減少が認められたが、プラセボ群では一貫した平均値の変化は認められなかった。その他の臨床検査値には、発現割合又は重症度に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

V. 治療に関する項目

[ETP 期]

PAP 期と ETP 期を併せ、1 件の本剤との因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められた。

DF112712 試験：本剤との因果関係が否定できない TEAE 発現状況（PAP 期：主要解析期間）

| | 本剤群 (N=18) | プラセボ群 (N=18) |
|-------------------|---------------|-----------------|
| 因果関係の否定できない全 TEAE | 12 (66.7%) | 6 (33.3%) |
| リンパ節痛 | 1 (5.6%) | 0 |
| 不安 | 0 | 1 (5.6%) |
| リビドー障害 | 1 (5.6%) | 0 |
| 頭痛 | 8 (44.4%) | 3 (16.7%) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (5.6%) |
| 頭部不快感 | 1 (5.6%) | 0 |
| 低血圧 | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) |
| 高血圧 | 0 | 1 (5.6%) |
| 蒼白 | 0 | 1 (5.6%) |
| 呼吸困難 | 1 (5.6%) | 0 |
| 悪心 | 2 (11.1%) | 3 (16.7%) |
| 嘔吐 | 1 (5.6%) | 2 (11.1%) |
| 腹痛 | 2 (11.1%) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (5.6%) | 0 |
| 便意切迫 | 0 | 1 (5.6%) |
| 下痢 | 0 | 1 (5.6%) |
| 紅斑 | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) |
| そう痒症 | 0 | 1 (5.6%) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (5.6%) |
| 皮膚病変 | 1 (5.6%) | 0 |

| | 本剤群 (N=18) | プラセボ群 (N=18) |
|-----------------------|---------------|-----------------|
| 蕁麻疹 | 1 (5.6%) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (11.1%) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (11.1%) | 0 |
| 関節痛 | 1 (5.6%) | 0 |
| 筋骨格不快感 | 1 (5.6%) | 0 |
| 頻発月経 | 0 | 1 (5.6%) |
| 疲労 | 1 (5.6%) | 2 (11.1%) |
| 熱感 | 0 | 2 (11.1%) |
| 発熱 | 2 (11.1%) | 0 |
| 悪寒 | 1 (5.6%) | 0 |
| 注入部位蕁麻疹 | 0 | 1 (5.6%) |
| 疼痛 | 1 (5.6%) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (5.6%) | 2 (11.1%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (5.6%) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (5.6%) | 0 |
| プロトロンビン時間延長 | 1 (5.6%) | 0 |
| 体重増加 | 1 (5.6%) | 0 |

発現例数（発現割合%），MedDRA/J 22.0

V. 治療に関する項目

DF112712 試験：本剤との因果関係が否定できない TEAE 発現状況

(PAP 期：主要解析期間 + ETP 期：継続投与期間)

| | プラセボ／本剤 (N=16) | 本剤／本剤 (N=18) | 全本剤投与 (N=34) |
|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 因果関係の否定できない全 TEAE | 10 (62.5%) | 13 (72.2%) | 23 (67.6%) |
| リンパ節痛 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| リビドー障害 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 頭痛 | 2 (12.5%) | 8 (44.4%) | 10 (29.4%) |
| 浮動性めまい | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 頭部不快感 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 期外収縮 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| ほてり | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 低血圧 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 呼吸困難 | 1 (6.3%) | 1 (5.6%) | 2 (5.9%) |
| 咳嗽 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 鼻閉 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 咽喉刺激感 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 腹痛 | 1 (6.3%) | 2 (11.1%) | 3 (8.8%) |
| 悪心 | 1 (6.3%) | 2 (11.1%) | 3 (8.8%) |
| 嘔吐 | 2 (12.5%) | 1 (5.6%) | 3 (8.8%) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 下痢 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 弛緩歯 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| そう痒症 | 3 (18.8%) | 0 | 3 (8.8%) |
| 蕁麻疹 | 2 (12.5%) | 1 (5.6%) | 3 (8.8%) |
| 紅斑 | 1 (6.3%) | 1 (5.6%) | 2 (5.9%) |
| 血管浮腫 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 湿疹 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 2 (11.1%) | 2 (5.9%) |
| 筋肉痛 | 0 | 2 (11.1%) | 2 (5.9%) |
| 関節痛 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 関節腫脹 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 発熱 | 1 (6.3%) | 2 (11.1%) | 3 (8.8%) |
| 悪寒 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 疲労 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 疼痛 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (18.8%) | 1 (5.6%) | 4 (11.8%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (18.8%) | 1 (5.6%) | 4 (11.8%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (6.3%) | 1 (5.6%) | 2 (5.9%) |
| C-反応性蛋白 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (2.9%) |
| プロトロンビン時間延長 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |
| 体重増加 | 0 | 1 (5.6%) | 1 (2.9%) |

発現例数（発現割合%）, MedDRA/J 22.0

免疫原性

本剤投与を受けた 34 例中 10 例（29.4%）に本剤投与下で発現した ADA が認められた。このうち 2 例では酵素の触媒活性を阻害する中和抗体（NAb）の *in vitro* アッセイは陽性であったが、細胞内へ

V. 治療に関する項目

の酵素の取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。ETP 期では、NAb の変化は認められなかった。

日本人患者

PAP 期にプラセボの投与を受けた日本人患者 1 例において、PAP 期中、皮下出血、腹痛、歯周炎、肝出血、出血性ショック、悪心、嘔吐及び頸部痛の TEAE が発現した。肝生検後に認められた重篤かつ重度の肝出血及び出血性ショック（治験薬の減量、投与中断及び注入中断に至った）を除き、全て非重篤で軽度であった。特に注目すべき有害事象及び IAR は報告されなかった。治験薬との因果関係が否定できない AE は発現しなかった。

本患者は ETP 期中では本剤の投与を受けた。ETP 期中、頭痛及び鼻炎（各 3 件）、片耳難聴、発疹、皮下出血及び齲歯（各 2 件）、尿路感染及びそう痒症（各 1 件）の TEAE を発現した。本剤投与後に認められた TEAE は全て軽度又は中等度で、特に注目すべき有害事象及び IAR は報告されなかった。これらの TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は認められず、治験薬の減量、投与中断及び注入中断に至った TEAE は認められなかった。

本患者は、PAP 期中に肝出血及び出血性ショック（肝生検後）、ETP 期中に尿路感染の合計 3 件の重篤な TEAE を発現した。

ETP 期中に ECG において Fridericia 補正 QT 間隔及び Bazett 補正 QT 間隔の延長が示された。試験開始時から 156 週まで IgG 型 ADA は陰性であった。

臨床検査値及びバイタルサインなどの他の安全性評価項目の結果は、他の患者と類似していた。

2) 安全性試験

成人及び小児 ASMD 患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験（LTS13632試験）⁵⁾

目的：

主要目的：本剤を長期投与した時の安全性の評価

副次目的：本剤を長期投与した時の有効性データの収集、並びに PK 及び PD の評価

試験デザイン：非ランダム化、非盲検、長期継続投与

対象：成人及び小児 ASMD 患者

主な選択基準：

- 先行の DFI13412 試験又は DFI13803（ASCEND-Peds）試験の治験薬投与期間を完了し、治験責任医師及び治験依頼者により、安全性プロファイルが許容可能と判断された患者
- 治験責任医師により、本試験への組入れを妨げたり、本試験の参加又は完了に影響するような新たな疾患の発現又は既存の疾患の悪化がないと判断された患者
- 治験責任医師により、試験の手順に従って実施することが可能と判断された患者

主な除外基準：

- 試験期間中、治験薬投与前1日から投与3日まで禁酒をする意思がない又はできない患者
- 肝生検前 10 日から 3 日後まで次の使用を避ける意思がない又はできない患者（先行の DFI13412 試験に参加していた患者のみ）：
肝毒性の可能性がある併用薬やハーブ系サプリメント（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素阻害剤、エリスロマイシン、バルプロ酸、抗うつ薬、カヴァ、エキナセア等）、出血の原因となる又は出血時間を延長する可能性がある併用薬やハーブ系サプリメント（抗凝固薬、イブプロフェン、アスピリン、ニンニクサプリメント、イチョウ、チョウセンニンジン等）、
- オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性のある併用薬（フルオキセチン、クロルプロマジン、三環系抗うつ薬[イミプラミン、デシプラミン等]）が必要な患者

試験方法：

患者は本剤を 2 週ごとに 1 回静脈内投与を受けた。特定の適格基準を満たし、治験責任医師及び治験

V. 治療に関する項目

依頼者が可能と判断した場合、在宅投与を許容した。患者は先行試験（DFI13412 試験又は DFI13803 試験）終了時と同一用量の本剤を継続し、本試験に移行する前に 2 週ごとに 1 回の投与を 2 回以上中断しないこととした。

先行試験と本試験の間に本剤投与の中断がない又は 1 回のみである場合、先行試験での用量を継続した。先行試験と本試験の間に本剤を 2 回以上中断した場合、当該患者の維持用量に応じ、再度、用量漸増法に従って本剤投与を再開した。在宅投与を受けている患者が 0.6 mg/kg 以上の本剤投与を 3 回以上中断した場合、必ず実施医療機関にて再度、用量漸増法に従って投与を再開した。本剤投与の中断が 2 回以下の場合、実施医療機関にて再度、用量漸増法を行うか否かは治験担当医師の判断とした。

投与期間：最長 9 年間又は製造販売承認日のいずれか早い方まで投与する。本データカットオフ日である 2019 年 12 月 10 日時点で最長投与期間に達した患者はいなかった。

観察期間：全ての患者は、最後の本剤投与から 30～37 日後に、電話での安全性確認のための最終追跡調査を受けるものとした。本データカットオフ日時点で実施した患者はいなかった。

評価項目：

<安全性>

- 有害事象、身体所見、神経学的検査、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、安全性バイオマーカー、心エコー、肝エコー
- 免疫反応

<有効性>

成人及び小児共通

- 腹部 MRI で測定した脾容積及び肝容積 (MN)
- HRCT 及び胸部 X 線により測定した ILD スコア
- 肺機能検査 (DLco、FVC、FEV1 及び TLC)
- 血液学的検査 (ヘモグロビン濃度及び血小板数)
- 空腹時脂質プロファイル (総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a))
- エルゴメトリーによる心肺機能測定
- 有効性バイオマーカー (キトトリオンダーゼ、CCL18、ACE)
- 骨バイオマーカー (骨型 ALP 及び C-テロペプチド)

成人用

- 成人用健康アウトカム質問票 (BFI、BPI-SF、CRQ-SAS、SF-36 及び NPB-HAQ)
- 医師による全般改善度評価
- 骨疾患評価(腰椎及び両側大腿骨の MRI による骨髄負荷スコア、腰椎の二重エネルギー X 線吸収測定法[DXA : Dual-energy X-ray absorptiometry]による骨密度の T スコア及び Z スコア、両側大腿骨の DXA による骨密度の T スコア及び Z スコア) : 過去に DFI13412 試験に参加した患者のみ

小児用

- タナー分類による二次性徴評価
 - 身長 Z スコアによる線形成長曲線
 - 小児用健康アウトカム質問票 (PedsQL Generic Core Scale、Multidimensional Fatigue Scale 及び Pediatric Pain Questionnaire)
 - 認知・適応機能 (Development Profile[第 3 版] 及び Adaptive Behavior Assessment を含む) : 6 歳未満の小児患者を対象に 6 歳になるまで実施
 - 手部 X 線による骨年齢
-

V. 治療に関する項目

<PK>

血漿中オリブダーゼ アルファ濃度及びPK パラメータ (C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{last} 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 $t_{1/2z}$ 、 CL 、 V_{ss})

<PD>

- 血漿中及び乾燥ろ紙血中セラミド、lyso-SPM、SPM 及びその代謝物濃度
 - 肝生検による肝組織中 SPM 濃度 (成人患者のみ)
-

統計解析：

<解析対象集団>

- 安全性解析対象集団：少なくとも1回 (1回投与量全部又は一部)の本剤投与を受けた全ての患者。
- 有効性解析対象集団：安全性解析対象集団を対象に実施した。
- PK 解析対象集団：少なくとも1回の治験薬投与を受け、ベースライン後に評価可能なPK データの測定値が1回以上得られた患者
- PD 解析対象集団：少なくとも1回の治験薬投与を受け、ベースライン後に評価可能なPD データの測定値が1回以上得られた患者

<安全性>

先行試験から本試験へ移行時に継続していた有害事象は、本試験で別の事象として報告せずに継続した1件の有害事象として報告し、発現例数、件数、及び発現割合を要約した。発現割合算出時の分母は、安全性解析対象集団を用い、MedDRAのSOC及びPT別に集計した。特に断りのない限り、先行試験で収集したデータも表示した。先行試験並びに本試験いずれかの治験薬投与中の期間に認められたTEAEを評価した。

<有効性>

各時点の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を示した。ベースライン値は、先行試験における治験薬初回投与前の直近の値と定義した。選択されたパラメータについては、平均値 (SD) 又は中央値 (四分位範囲) の経時推移をプロットした。カテゴリー変数は、患者数及びその割合を用いて各時点で要約した。選択した有効性評価項目について、ベースライン値を共変量とした共分散分析により評価した。有効性パラメータの変化及び投与量の関係について検討した。

<PK>

ノンコンパートメント法を用いてPK パラメータを算出した。本剤のPKパラメータは、各年齢グループについて記述統計量を用いて集計した。

<PD>

各項目の測定値及びベースラインからの変化量を予定された来院時ごとに要約し、投与前の値を経時的にプロットした。

試験成績：

<対象集団>

データカットオフ日時点 (2019年12月10日) で、計24例のASMD患者 (DFI13412試験からの成人患者5例及びDFI13803試験からの小児患者19例) が本試験に組み入れられ、少なくとも1回の本剤投与を受けた (安全性及び有効性の解析対象集団)。DFI13803試験の小児患者1例は先行試験での投与を完了して本試験に組み入れられたが、データカットオフ日時点で本試験での投与を受けておらず、解析対象には含まれなかった。

組み入れ時の平均年齢は、成人患者で32.0歳、小児患者で7.7歳で、男女比は約1:1であった。全解析対象24例におけるASMD診断時の平均年齢は3.39歳 (成人患者：平均6.96歳、小児患者：平均2.45歳) であった。UGT1A1遺伝子検査により、ジルベール症候群の患者はいなかった。SMPD1遺伝子型検査では、13%の患者に慢性内臓型の患者でみられるp.Arg610delの変異が認められた。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 24 例において、全ての患者で少なくとも 1 件以上の TEAE が報告され、大部分は軽度又は中等度であったが、重度の TEAE が 7 例 (29.2%) に認められた。SAE は 9 例 (37.5%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない SAE は小児患者の 3 例に認められた。

投与中断に至った TEAE が小児患者 1 例に 2 件認められ、減量に至った TEAE は 7 例 (29.2%) に、注入中断に至った TEAE は 3 例 (12.5%) に認められた。

IAR は、アナフィラキシーを発現した 1 例を含む 15 例 (62.5%) で認められた。

死亡及び試験中止に至った TEAE はなかった。

データカットオフ日までにデータを収集した 24 例のうち 14 例 (成人 5 例及び小児 9 例) は在宅での投与を受け、投薬過誤はみられなかった。8 例に 1 件以上の TEAE が報告されたが、在宅投与期間中に発現した TEAE は全て非重篤であり、治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った事象はなかった。在宅投与期間中に報告された TEAE は、中等度の精巣上体炎 1 件を除き、全て軽度であった。在宅投与期間中に比較的多く認められた TEAE は、頭痛及び挫傷 (各 5 例)、口腔咽頭痛 (4 例) 及び悪心 (3 例) であった。在宅投与期間中に 2 例以上の患者から報告された IR は、頭痛 (4 例)、発疹及び挫傷 (各 2 例) であった。

<免疫原性>

本剤投与後 14 例 (58.3%) で本剤投与下で発現した ADA が認められ、抗体価は低～中程度であった。持続性 ADA 反応を示した 11 例中 6 例 (成人患者 2 例、小児患者 4 例) が抗体価 400 以下の低 ADA 反応を示し、2 例 (成人患者 1 例、小児患者 1 例) が寛容化し (持続性 ADA 反応であるが、最終評価では ADA 陰性に戻った)、小児患者 3 例が中程度の ADA 反応を示した。中程度の ADA 反応を示した小児患者 1 例は、先行 DFI13803 試験でアナフィラキシー反応を発現し、最高抗体価は 1600 であった。

中程度 ADA 反応を示した別の小児患者 2 例は、本試験で最高抗体価が 800 であった。ADA 陽性患者のうち、細胞内への取り込みを阻害する NAb 陽性の患者は認められず、6 例 (成人患者 2 例、小児患者 4 例) で一過性又は間欠的に酵素の触媒活性を阻害する NAb が検出された。なお、*in vitro* アッセイでの NAb の臨床的関連性は不明である。

<有効性の結果>

有効性解析対象集団 24 例の結果については、先行試験のデータを、本長期継続投与試験に移行後の同一患者におけるデータと併せてデータカットオフ日時点のデータを要約した。

本剤の長期投与により、成人及び小児の両集団において、以下のとおり各有効性評価項目について先行試験で認められた改善効果は、その後の長期継続投与試験でも継続して維持された。

- 成人及び小児両集団で脾容積は経時的な改善がみられ、脾機能亢進の正常化を反映して血小板数の増加を伴う脾腫の縮小が認められた。54 ヶ月における成人患者 5 例の脾容積 (MN) はベースラインから $53.110 \pm 5.309\%$ (平均 \pm SD、以下同様) 減少し、36 ヶ月における小児患者 9 例では $65.678 \pm 6.140\%$ 減少した。また 54 ヶ月における成人患者 5 例の血小板数はベースラインから $26.75 \pm 22.59\%$ 増加し、36 ヶ月における小児患者 9 例では $28.56 \pm 36.87\%$ 増加した。
- 成人及び小児両集団で臓器肥大の改善及び代謝機能の正常化が、肝機能検査値及び脂質プロファイルの経時的改善傾向によって示された。54 ヶ月における成人患者 5 例の肝容積 (MN) はベースラインから $40.325 \pm 14.122\%$ 減少し、36 ヶ月の小児患者 9 例では $54.087 \pm 8.985\%$ 減少した。脂質プロファイルではアテローム形成性パラメータ (総コレステロール、LDL、VLDL、アポリポ蛋白 B、及びトリグリセリド) の減少及び抗アテローム形成性脂質パラメータ (HDL 及びアポリポ蛋白 A1) の増加が認められた。
- 成人及び小児両集団において ASMD による ILD の経時的な改善が認められた。予測 %DLco は持続的な増加が認められ、成人患者 5 例でベースラインから 54 ヶ月において $49.4352 \pm 48.0029\%$ 改善し、小児患者 6 例では 36 ヶ月において $41.3877 \pm 40.6967\%$ 改善した。両集団で、HRCT 及び X 線による ILD スコア、HRCT によるすりガラス陰影像に経時的な改善が認められた。

V. 治療に関する項目

FVC、FEV1 及び TLC のその他の肺機能検査結果でも、程度にばらつきがあるものの経時的に改善し、特に小児患者で意義のある改善がみられた。

成人患者及び小児患者の両集団で、エルゴメトリーの改善が認められた。

- ベースライン時点で顕著に増加していた有効性バイオマーカーには経時的な改善がみられ、全ての年齢グループで減少した。

平均キトトリオシダーゼ濃度は、成人患者 5 例でベースラインから 54 ヶ月に $88.5 \pm 5.6\%$ 減少し、小児患者 8 例では 36 ヶ月において $83.3 \pm 5.4\%$ 減少した。

平均 CCL18 濃度は、成人患者では 48 ヶ月までに、小児患者では 36 ヶ月までに減少を示し、顕著に増加していたベースラインからの正常化を示した。

平均 ACE 濃度は、54 ヶ月において、成人患者 5 例でベースラインから $48.9988 \pm 34.5489\%$ 減少し、改善を反映する結果が示された。小児患者 4 例では 36 ヶ月において $58.8504 \pm 3.9272\%$ の減少であった。

- 骨バイオマーカーのベースラインからの改善は成人患者と比較して小児患者でより明確であった。しかしながら、骨髄負荷スコア又は骨密度について顕著な変化は認められなかった。
- 小児患者の成長パラメータは経時的に持続的な改善を示した。

身長 Z スコアの平均値は、30 ヶ月において $+1.3702$ の統計的に有意な改善を示し、8 例中 7 例（青年 3 例、児童 4 例）で 36 ヶ月までにカテゴリーの改善が認められた。1 例では変化は認められなかった。

手部 X 線検査による骨年齢は、42 ヶ月において統計的に有意なベースラインからの改善（平均で 14.851 ヶ月）が認められ、骨年齢はベースラインから 42 ヶ月までで実年齢に近づきつつあることが示された。

思春期の小児患者ではタナー分類による二次性徴評価での改善が認められ、5 例の患者で 1～3 段階改善した。

- 健康アウトカム質問票の解析では、解析対象症例数が少ないこと及び比較対照群がないことから全体的な解釈はできなかったが、小児患者集団では、PedsQL 質問票の評価において、幾つかの時点で名目の有意な改善が認められた。成人患者集団では、18 ヶ月における BPI-SF の疼痛重症度スコア及び SF-36 の感情スコアで統計的に有意な改善が認められたが、66 ヶ月の疲労、疼痛及び呼吸困難について有意な低下は認められなかった。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、医師による全般改善度評価の臨床状態（数値）及び報告された日常動作について、様々な程度の改善が認められた。両集団いずれも、時間の経過とともに、「軽度の悪化」及び「中程度の悪化」が減少し、「軽度の改善」及び「中程度の改善」が増加した。

<PK の結果>

成人及び小児患者の両集団で、維持用量 3.0 mg/kg を投与後の血漿中オリブダーゼ アルファの曝露量は、先行 2 試験での曝露量と同程度であった。成人患者と小児患者の両集団において、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で AUC_{0-t} を比較したところ、オリブダーゼ アルファの曝露量に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

<PD の結果>

成人患者と小児患者の両集団で、投与前 PD バイオマーカーは本剤投与の早期段階で大きく減少し、特に平均血漿中セラミド及び lyso-SPM 濃度は、先行試験で認められた初期の減少を本試験期間を過ぎて維持し、安定して持続的な減少を示し、疾患負荷の減少を反映していた。

54 ヶ月において成人患者 5 例の血漿中セラミド濃度はベースラインから $62.65 \pm 7.95\%$ （平均 \pm SD、以下同様）減少し、小児患者 9 例では 36 ヶ月において $70.37 \pm 11.62\%$ 減少した。また血漿中 lyso-SPM 濃度は、成人患者 5 例で 54 ヶ月においてベースラインから $80.641 \pm 9.445\%$ 減少し、小児患者 9 例では 36 ヶ月において $88.652 \pm 4.269\%$ 減少した。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【製造販売後臨床試験 (LTS17351)】

[目的]

DFI12712 試験を完了した日本の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) 患者を対象とするオリプダーゼ アルファ酵素補充療法の安全性を、当該被験者の DFI12712試験完了時からオリプダーゼ アルファ (市販薬) の処方が可能になるまでの期間、又はオリプダーゼ アルファが日本で承認されてから最大24 週間(約6ヵ月間)のいずれか早い方まで評価するための非盲検単一被験者介入試験

[実施計画]

試験期間：当該被験者の DFI12712試験完了時から日本でオリプダーゼ アルファ (市販薬) の処方が可能になるまでの期間、又はオリプダーゼ アルファが日本で承認されてから最大24 週間 (約6ヵ月間) のいずれか早い方。

登録期間：DFI12712 試験完了後、そのまま移行する。

観察期間：試験期間と同じ

目標症例数：1 例

注) 承認条件として実施予定の試験の概要は、「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施予定の調査：特定使用成績調査

【特定使用成績調査】

[目的]

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) 患者に対する本剤の長期投与時の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

(1) 長期投与時の Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応及びスフィンゴミエリンの異化代謝産物 による影響、並びにその他の副作用の発現状況の把握

(2) 安全性・有効性に影響を及ぼすと考えられる要因

(3) 有効性

[実施計画]

目標症例数：本剤が投与された ASMD 患者全例

V. 治療に関する項目

調査期間：販売開始から6年間

登録期間：販売開始から5年間

登録期間延長による新規症例確保が見込まれないことから、登録期間5年間で終了した時点で、調査票回収を要さない症例登録へ移行する。その後も患者の登録は継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。

実施方法：全例調査において中央登録方式にて実施する。観察期間は販売開始から登録期間終了後1年まで。

(7) その他

①ASMD 患者を対象とした反復投与試験の安全性併合解析結果⁶⁾

本剤の安全性について、反復投与 4 試験 (DFI12712 試験³⁾、DFI13412 試験²⁾、DFI13803 試験⁴⁾及び LTS13632 試験⁵⁾で投与を受けた ASMD 患者 59 例 (成人 39 例、小児 20 例) の併合データに基づき解析した。

安全性併合解析対象集団は、反復投与試験に組み入れ又はランダム化され、投与量にかかわらず、1 回以上本剤の投与を受けた全ての患者とし、ランダム化時とは異なる投与を受けた場合は実際に受けた投与に基づいて実施した。

成人 39 例の内訳は、DFI12712 試験の 34 例及び DFI13412 試験の 5 例であった。小児 20 例は全て DFI13803 試験の患者であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団における有害事象発現状況の概略を下表に示す。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度 (%)

| 対象 | 小児集団 (N=20) | 成人集団 (N=39) | 合計 (N=59) |
|-----------------------|-------------|-------------|------------|
| 全 TEAE | 20 (100%) | 38 (97.4%) | 58 (98.3%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない TEAE | 14 (70.0%) | 27 (69.2%) | 41 (69.5%) |
| 重篤な TEAE | 9 (45.0%) | 9 (23.1%) | 18 (30.5%) |
| 投与中断に至った TEAE | 2 (10.0%) | 0 | 2 (3.4%) |
| 投与量減量に至った TEAE | 7 (35.0%) | 4 (10.3%) | 11 (18.6%) |

発現割合及び曝露で調整した TEAE の発現率 (EAIR) は成人集団よりも小児集団で高かったが、治験薬との因果関係が否定できない TEAE については、EAIR は小児集団 (73.07 例/100 人年) よりも成人集団 (117.54 例/100 人年) で僅かに高かった。

成人集団 39 例に認められた発現割合 10%以上の因果関係が否定できない TEAE は、頭痛 (33.3%)、悪心及び腹痛 (各 17.9%)、発熱 (15.4%)、蕁麻疹、筋肉痛及び関節痛 (各 12.8%)、並びに上腹部痛、下痢、そう痒症、筋骨格系胸痛、疲労、ALT 及び AST の増加 (各 10.3%) であった。小児集団 20 例では、発熱 (40.0%)、嘔吐 (35.0%)、蕁麻疹 (30.0%)、頭痛 (25.0%)、悪心及び C-反応性蛋白増加 (各 20.0%)、発疹及び血清フェリチン増加 (各 15.0%)、並びに腹痛、斑及び血中ビリルビン増加 (各 10.0%) であった。死亡の報告はなかった。

成人患者 9 例 (23.1%、EAIR : 13.03 例/100 人年) に重篤な TEAE が 17 件認められ、1 例に発現した期外収縮 1 件は、本剤との因果関係が否定できない重篤な TEAE と判断された。小児患者では 9 例 (45.0%、EAIR : 21.24 例/100 人年) に 18 件の重篤な TEAE が認められ、4 例に発

V. 治療に関する項目

現した 7 件は本剤との因果関係が否定できない重篤な TEAE と判断された。このうち 3 例では 5 件の IAR に関連した因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められ（アナフィラキシー反応を発現した患者 1 例を含む）、残りの 1 例は ALT 増加 2 件を発現したが、それぞれ発現後 8 日以内に回復した。

試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。成人集団の 4 例（10.3%）、小児集団の 7 例（35.0%）に治験薬の減量に至った TEAE が認められた。

小児患者 2 例に治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた（TEAE により 1 回量全量が注入できなかった）。1 例は 30 週に治験薬との因果関係が否定できない中等度の蕁麻疹を、他の 1 例は 12 週に治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE であるアナフィラキシー反応を発現した。アナフィラキシー反応を発現した小児患者は、その後、脱感作療法により管理可能となった。両患者とも、TEAE 発現以降に漸増投与法により本剤の投与を再開し、維持用量に到達した。

成人集団では 53.8%に IAR が認められた（IAR の EAIR：66.67 例/100 人年）。成人集団で比較的多く認められた IAR（発現割合>10%）は、頭痛（23.1%）、悪心（15.4%）、蕁麻疹（12.8%）、並びに発熱及び関節痛（各 10.3%）であった。報告された全ての IAR は軽度又は中等度であった。また、最も多く認められた中等度の IAR は頭痛であった。成人集団では、用量漸増期間後よりも用量漸増期間中に IAR が多く認められた。

小児集団では 60.0%に IAR が認められた（IAR の EAIR：42.82 例/100 人年）。小児集団で比較的多く認められた IAR（発現割合>10%）は、発熱（35.0%）、嘔吐及び蕁麻疹（各 30.0%）、頭痛、悪心及び C-反応性蛋白増加（各 20.0%）、並びに血清フェリチン増加及び発疹（各 15.0%）であった。治験実施計画書で規定された IAR のうち、3 例の小児患者に重篤な IAR のアナフィラキシー反応（1 例 1 件）、過敏症（1 例 2 件）、蕁麻疹及び発疹（1 例各 1 件）が認められた。小児集団では、用量漸増期間後と用量漸増期間中で IAR の発現割合は同程度であった。

安全性併合解析対象集団において、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では、認められなかった患者と比較して、より多くの過敏症 IAR が認められた（成人：治験薬投与下で発現した ADA が認められた成人患者で 5 例 [38.5%]、認められなかった成人患者で 2 例 [7.7%]、小児：治験薬投与下で発現した ADA が認められた小児患者で 7 例 [58.3%]、認められなかった小児患者で 1 例 [12.5%]）。

治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者と認められなかった患者を比較すると、成人患者ではそれぞれ 4 例（30.8%）及び 5 例（19.2%）、小児患者ではそれぞれ 6 例（50.0%）及び 3 例（37.5%）で重篤な TEAE が報告された。成人患者は、各重篤な TEAE の PT は 1 例のみに報告され、特定の傾向は認められなかった。小児患者では、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者で、重篤な TEAE を発現した 6 例のうち 3 例で過敏症 IAR が報告された。

治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者で報告された過敏症 IAR のうち、成人及び小児患者のいずれかで 2 例以上に発現した事象は、発疹、そう痒及び蕁麻疹のみであった。

<免疫原性の結果>

全体として、ASMD 患者の 42.4%（59 例中 25 例、成人患者の 33.3% [39 例中 13 例] 及び小児患者の 60% [20 例中 12 例]）で本剤投与中に本剤投与下で発現した ADA が認められ、50.8%（59 例中 30 例）は常に ADA 陰性であった。本剤投与下で誘発した ADA が認められ

V. 治療に関する項目

た患者（成人患者 13 例及び小児患者 11 例）のうち、大部分が持続性 ADA 反応を示し、最高抗体価の中央値は成人患者で 50（範囲：50～400）及び小児患者では 200（範囲：50～1600）であった。ほとんどの患者で低 ADA 反応（抗体価 400 以下）であったが、小児患者 3 例では中程度 ADA 反応（抗体価 800～1600）が認められた。4 例（6.8%）の持続性 ADA 反応は寛容化し、ADA 陰性に戻った。

小児患者では、概して成人患者と比較して短期間で ADA を発現した（小児患者：9.9 週、成人患者：26.0 週）。全体として、全投与患者の 11.9%（59 例中 7 例、成人患者 3 例及び小児患者 4 例）がオリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を発現し、大半は一過性であったが、3.4%（2 例、成人患者 1 例及び小児患者 1 例）は持続性 NAb を示した。細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。アナフィラキシー反応を発症した小児患者 1 例（1.7%）が IgE 型 ADA を発現し、この患者の最高抗体価は 1600 で、本剤の安全性解析対象集団全体で最も高かった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ヒト酸性スフィンゴミエリナーゼの遺伝子組換え製剤であり、脾臓、肝臓、骨髄、肺、腎臓等の単核・マクロファージ系細胞に蓄積するスフィンゴミエリンを加水分解する⁷⁾。本剤は血液脳関門を通過せず、中枢神経系症状の改善は期待されない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁸⁾

オリプダーゼ アルファをヒト ASMD と類似した様式でスフィンゴミエリンが蓄積する酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト (ASMKO) マウスに静脈内投与したところ、肝臓、脾臓、肺、腎臓に蓄積していたスフィンゴミエリンが減少した。

1) オリプダーゼ アルファを単回投与したときのスフィンゴミエリン減少効果

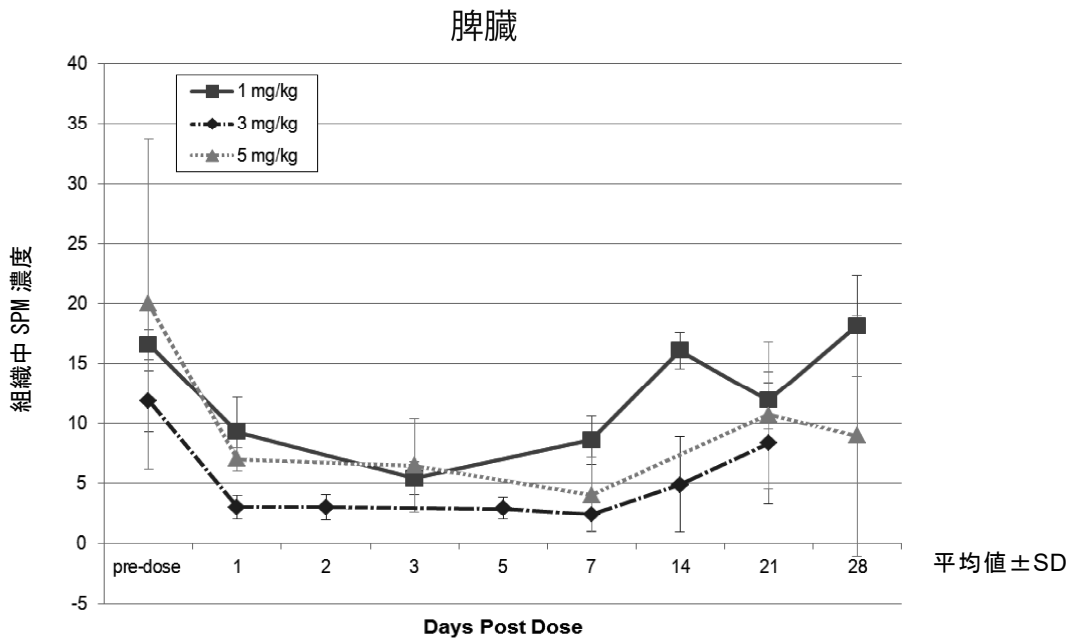
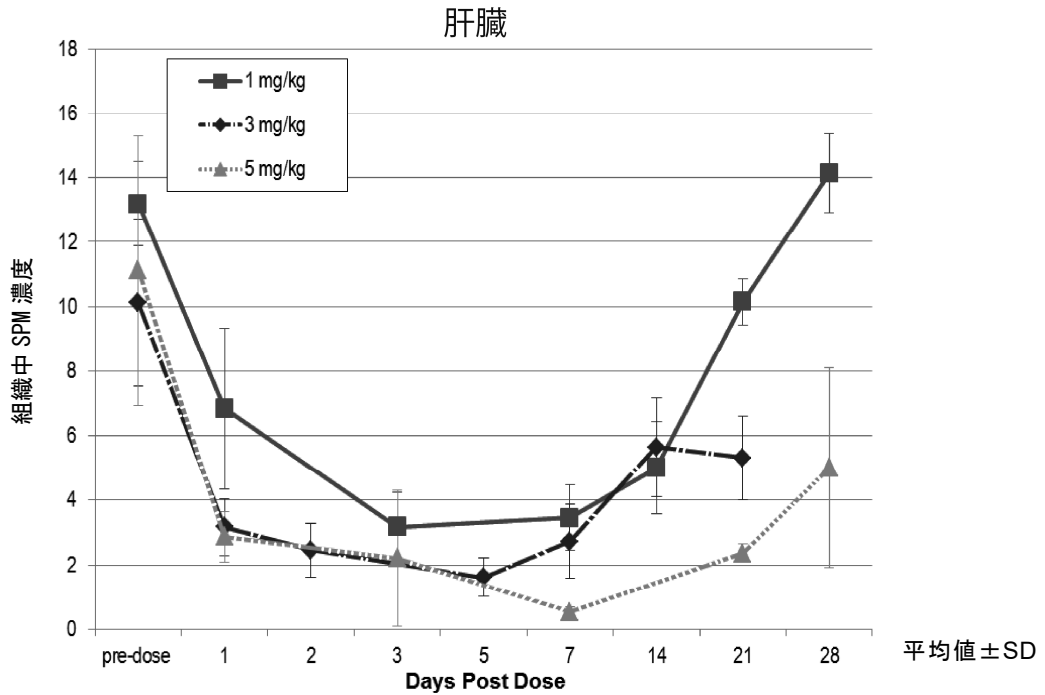
ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 1、3 及び 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのスフィンゴミエリン (SPM : sphingomyelin) 減少効果を評価した。オリプダーゼ アルファ投与後 1 日～4 週間における SPM 含量を生化学アッセイで測定した。

血漿中 SPM 濃度は、いずれの時点においても投与前と比較して変化が認められなかったが、その他の標的組織における濃度はいずれも低下した。全ての結果について、投与前 SPM 濃度との比較により SPM 減少率を算出した。検討した全ての組織で SPM の用量依存的な減少が認められた。肝臓中 SPM 濃度は、投与後1日の時点で48%～74%の減少が、用量5mg/kg の投与後1週間の時点で95%の減少が認められた。同様に脾臓においても、投与後1日の時点で44%～75%、投与後1週間の時点で80%の減少が認められた。投与後の肺及び腎臓中 SPM 濃度 (1 及び 5 mg/kg 投与) は個体間のばらつきがより大きかったが、肺における最大減少率は、1及び 5mg/kg のいずれの用量においても投与後1週間に認められた (それぞれ46%及び43%)。腎臓では1mg/kg の用量ではほとんど減少がみられなかったが、5mg/kg では投与後1週間の時点で71%の減少が認められた。

全ての組織において、投与後 2～3 週間で SPM が再蓄積し始め、1mg/kg の用量では SPM 濃度は投与後 4 週間までに投与前のレベルに戻った。5mg/kg では、投与後 4 週間でも持続的な減少がみられ、肝臓及び脾臓では 55%、肺では 22%、腎臓では 11%の減少が認められた。3 mg/kg の用量では、最終測定時点である投与後 3 週間における SPM 濃度は、肝臓で 48%、脾臓で 30%の減少が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

オリプダーゼ アルファを単回投与したときの肝臓中及び脾臓中 SPM の減少及び再蓄積



VI. 薬効薬理に関する項目

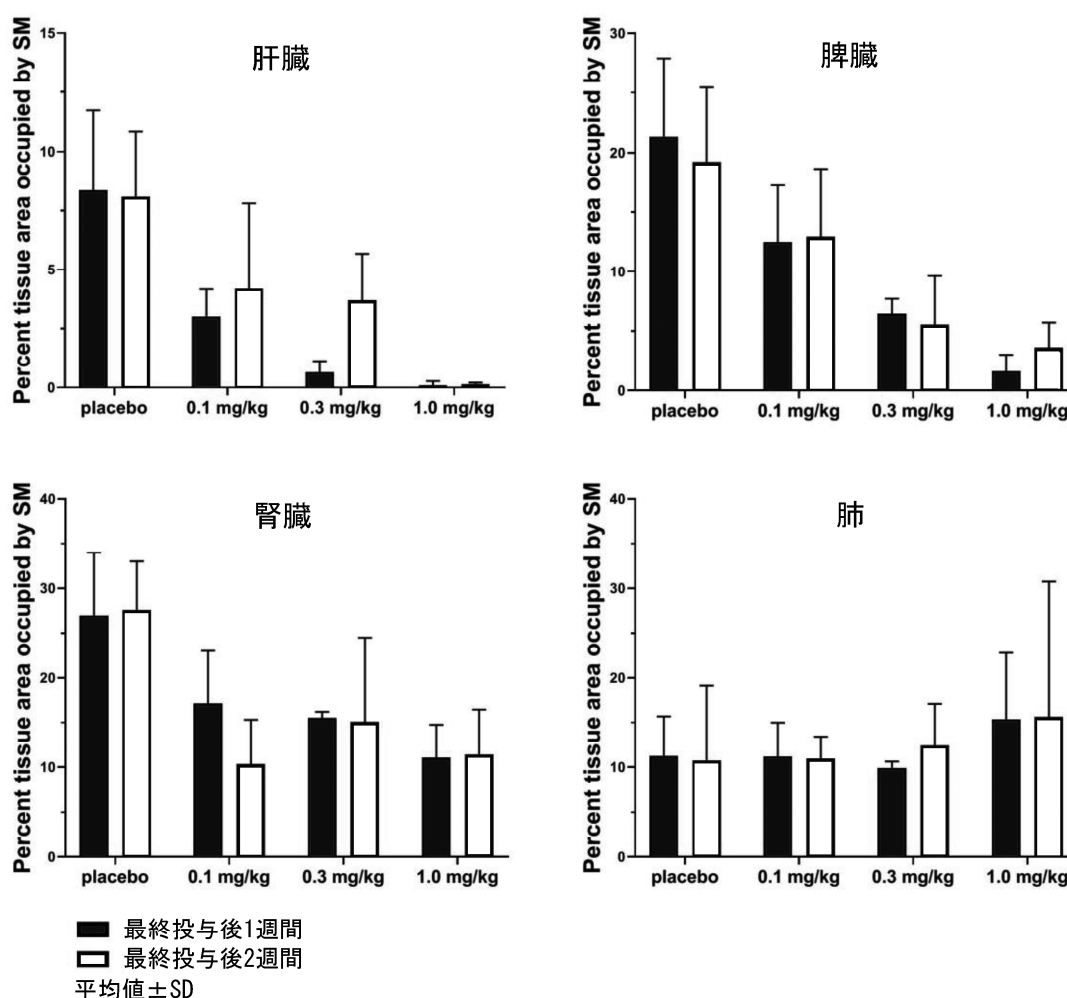
2) オリブダーゼ アルファを12 週間隔週反復投与したときの用量反応関係

ASMKO マウスにオリブダーゼ アルファを隔週で12 週間反復静脈内投与した際の薬理作用について、0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg の用量で評価した。各試料中の SPM 濃度は生化学的アッセイ及び病理組織学的分析により測定した。

0.1、0.3又は1 mg/kg を隔週投与により12 週間、計6回投与した試験では、各試料中 SPM 濃度を最終投与後1週間と2週間の時点で比較したところ、肝臓及び脾臓では最終投与後2週間の時点で SPM が少し再蓄積している可能性が示唆された。肝臓及び脾臓のいずれにおいても明らかな用量反応関係が認められ、腎臓では用量反応関係がそれらより弱かった。

各投与群で2 時点を平均したところ、肝臓及び脾臓では用量反応関係がみられるが、肺では0.1、0.3 及び1 mg/kg のいずれの用量においても SPM の減少がみられないことが明らかになった。

オリブダーゼ アルファを12 週間隔週投与したときの各組織中 SPM 含量の病理組織学的分析



肝臓において、溶媒 (0 mg/kg) 投与時と比較したとき、本剤 0.1、0.3 又は 1 mg/kg 投与時の SPM 減少率はそれぞれ 56%、77%及び 99%で、腎臓では溶媒投与時と比較してそれぞれ 50%、44%及び 59%の減少率であった。脾臓における溶媒投与時と比較したときの SPM 減少率はそれぞれ 37%、70%及び 88%であった。これらのデータは、次表に要約した SPM 含量の組織生化学分析の結果と相関していた。

VI. 薬効薬理に関する項目

オリプダーゼ アルファを 12 週間隔週投与したときの各組織中 SPM 含量

| 動物数 (投与終了後1週間/2週間) | 用量 (mg/kg) | 肝臓 (mg SPM/ g 組織湿重量) | | 脾臓 (mg SPM/ g 組織湿重量) | | 肺 (mg SPM/ g 組織湿重量) | | 腎臓 (mg SPM/ g 組織湿重量) | |
|-----------------------|---------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | | 投与終了後1週間 | 投与終了後2週間 | 投与終了後1週間 | 投与終了後2週間 | 投与終了後1週間 | 投与終了後2週間 | 投与終了後1週間 | 投与終了後2週間 |
| 4/4 | 0 (溶媒) | 52.25± 8.18 | 50.76± 10.62 | 73.98± 12.68 | 52.62± 7.44 | 38.33± 10.21 | 41.77± 10.86 | 54.93± 10.55 | 62.91± 32.10 |
| 4/4 | 0.1 | 27.28± 9.09 | 29.19± 7.78 | 36.18± 12.62 | 43.98± 3.99 | 30.40± 14.64 | 43.58± 10.13 | 60.92± 9.97 | 56.03± 8.90 |
| 4/3 | 0.3 | 6.86± 2.63 | 12.21± 0.40 | 17.93± 4.61 | 21.68± 7.69 | 45.45± 5.89 | 44.24± 2.63 | 37.86± 9.94 | 42.82± 9.79 |
| 4/3 | 1.0 | 2.33± 0.75 | 9.53± 2.82 | 6.49± 1.09 | 12.45± 0.65 | 36.43± 9.66 | 32.60± 14.12 | 27.7± 2.29 | 34.47± 2.88 |

平均値±SD

0.3、1又は3 mg/kg を隔週で12週間反復投与した試験では、同様に SPM の用量反応性の低下が認められた。脾臓中 SPM 含量は1及び3 mg/kg 群ではバックグラウンドレベル付近まで低下し、0.3 mg/kg では溶媒群と比較して83%低下した。肝臓中 SPM 含量は、全ての用量でほぼバックグラウンドレベルまで低下した。肺中 SPM 含量は、溶媒群と比較して0.3、1及び3 mg/kg の用量でそれぞれ32、61及び58%低下した。最終投与から4週間後に、0 又は3 mg/kg を投与した ASMKO マウスの組織においても、SPM 含量が評価された。肝臓と脾臓では SPM 含量の増加を示したが、溶媒群と比較してそれぞれ71%と82%低かった。肺中 SPM 含量は、最終投与から4週間後までに投与前のレベルに戻った。

オリプダーゼ アルファを 12 週間隔週投与したときの各組織中 SPM 含量

| 動物数 | 用量 (mg/kg) | 肺 (mg SPM/ g 組織湿重量) | 肝臓 (mg SPM/ g 組織湿重量) | 脾臓 (mg SPM/ g 組織湿重量) |
|-----|------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 6 | 0 (溶媒) | 33.96 ± 6.47 | 91.48 ± 13.76 | 67.35 ± 14.94 |
| 6 | 0.3 | 23.00 ± 3.13 | 2.33 ± 4.04 | 11.58 ± 3.03 |
| 5 | 1 | 13.41 ± 2.82 | 5.57 ± 8.01 | 0.83 ± 1.66 |
| 5 | 3 | 14.34 ± 7.11 | 6.25 ± 7.74 | 0.00 ± 0.00 |
| 6 | 0 (4週間後) | 27.09 ± 7.10 | 108.43 ± 13.79 | 76.54 ± 13.38 |
| 6 | 3 (4週間後) | 29.19 ± 3.87 | 31.76 ± 9.70 | 13.68 ± 3.44 |

平均値±SD

以上の結果、オリプダーゼ アルファを12 週間隔週投与した試験において、SPM 含量に用量反応性の低下が認められた。SPM 含量は投与後2 週間で再蓄積し始めており、隔週投与による投与法の妥当性が示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 外国人成人 ASMD 患者における単回投与試験 (SPHING000605) ¹⁾

成人 ASMD 患者 11 例を本剤の段階的用量 (0.03、0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg) のうちの 1 つに割付け、点滴静脈内単回投与したとき、血漿中オリブダーゼ アルファ濃度は 0.1~1.0 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例していた。

成人 ASMD 患者に本剤 0.03~1.0mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

| 用量 (mg/kg) | 例数 | C _{max} (µg/mL) | AUC (µg·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2z} (hr) |
|------------|----|--------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| 0.03 | 3 | 0.337 ±0.0565 | 1.39 ±0.297 | 0.45 (0.25, 0.45) | 3.05 ±0.424 |
| 0.1 | 3 | 1.32 ±0.290 | 10.6 ±1.12 | 0.683 (0.616, 0.683) | 10.1 ±1.19 |
| 0.3 | 2 | 3.55 (2.59, 4.51) | 33.4 (22.0, 44.9) | 0.983 (0.967, 1.00) | 14.3 (12.7, 16.0) |
| 0.6 | 2 | 5.84 (4.62, 7.05) | 54.5 (48.2, 60.8) | 1.28 (1.27, 1.30) | 13.8 (12.8, 14.9) |
| 1.0 | 1 | 11.6 | 104 | 1.65 | 15.3 |

平均値±SD、中央値 (最小、最大)

2) ASMD 患者における反復投与試験

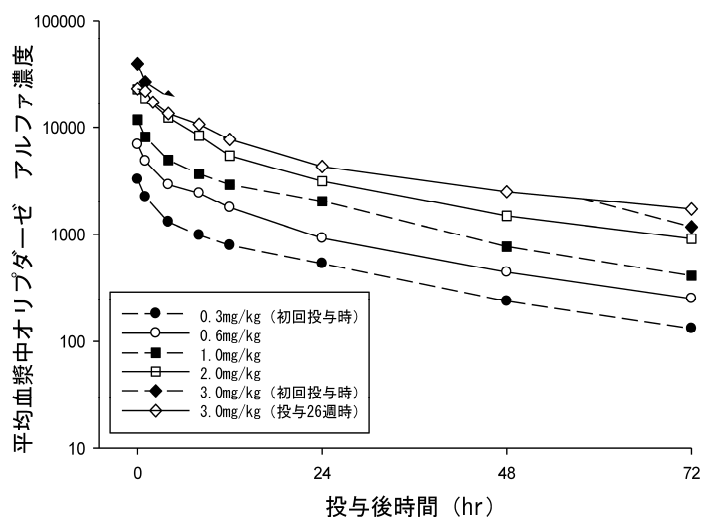
① 外国人成人 ASMD 患者に対する第 I b 相臨床試験 (DFI13412 試験) ²⁾

成人 ASMD 患者 5 例に 0.1~3.0 mg/kg の本剤を、患者内用量漸増により隔週で 26 週間反復静脈内投与した。開始用量は 0.1 mg/kg とし、その後 0.3 mg/kg に投与量を増量して 2 回投与し、忍容性が確認された後、26 週間の残りの期間中に 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 及び最終的に 3.0 mg/kg まで用量の増量が続けた。

投与前の血漿中オリブダーゼ アルファ濃度は全て定量下限未満であり、本剤を隔週で反復投与したときに蓄積は認められないことが示された。

本剤 0.3~3.0mg/kg の初回投与後及び隔週で 3.0mg/kg を 26 週まで投与後の

平均血漿中オリブダーゼ アルファ濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

成人 ASMD 患者に本剤 0.3~3.0mg/kg を隔週で反復投与したときの薬物動態パラメータ

| 用量 (mg/kg) | 回数 | 例数 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{last} (µg·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2z} (hr) |
|---------------|-------|----|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 0.3 | 初回 | 5 | 3.27 ±0.458 | 44.2 ±9.09 | 0.98 (0.97, 1.15) | 23.6 ±4.49 |
| 0.3 | 2回目 | 5 | 3.07 ±0.320 | 39.8 ±9.38 | 0.95 (0.93, 0.97) | 20.9 ±2.50 |
| 0.6 | 初回 | 5 | 6.93 ±2.07 | 89.9 ±11.0 | 1.30 (1.25, 1.45) | 22.1 ±2.53 |
| 1.0 | 初回 | 5 | 11.8 ±1.58 | 160 ±18.2 | 1.68 (1.67, 2.68) | 21.3 ±2.45 |
| 2.0 | 初回 | 5 | 22.8 ±2.18 | 334 ±55.0 | 2.70 (2.65, 3.75) | 22.3 ±1.92 |
| 3.0 | 初回 | 5 | 39.7 ±8.10 | 550 ±45.4 | 3.72 (3.62, 3.90) | 22.2 ±2.23 |
| 3.0 | 2回目 | 4 | 48.6 ±23.7 | 609 ±75.7 | 4.22 (3.68, 4.70) | 22.1 ±3.28 |
| 3.0 | 最終26週 | 5 | 23.1 ±2.23 | 454 ±52.6 | 3.67 (3.50, 4.67) | 23.8 ±3.24 |

平均値±SD、中央値（最小、最大）

②外国人成人・小児 ASMD 患者に対する第Ⅱ相継続投与試験（LTS13632試験）⁵⁾

成人・小児 ASMD 患者に維持用量として本剤3mg/kg を隔週で反復静脈内投与したときのオリブダーゼ アルファの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤を隔週で反復静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 年齢 | 測定時点 | 例数 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-t} (µg·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2z} (hr) | V _{ss} (mL/kg) | CL (mL/h/kg) |
|----------------|-------------|----|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| 18歳以上 | 投与 66ヵ月時 | 5 | 35.6 ±9.49 | 763 ±119 | 4.12 [3.82, 4.97] | 26.2 ±2.59 | 127 ±26.2 | 4.02 ±0.68 |
| 12歳以上 18歳未満 | 投与 210週時 | 4 | 33.5 ±3.82 | 721 ±78.3 | 3.88 [3.67, 4.02] | 25.6 ±4.10 | 128 ±27.8 | 4.20 ±0.46 |
| 6歳以上 12歳未満 | 投与 158週時 | 5 | 31.7 ±5.48 | 716 ±41.8 | 4.17 [3.75, 7.63] | 25.3 ±1.17 | 116 ±15.4 | 4.20 ±0.25 |
| 6歳未満 | 投与 104週時 | 3 | 28.1 ±6.76 | 623 ±93.2 | 4.02 [3.80, 4.75] | 26.9 ±3.96 | 136 ±34.8 | 4.88 ±0.67 |

平均値±SD、t_{max} は中央値[範囲]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は静脈内投与されることから、該当しない。

2) 併用薬の影響

本剤の薬物相互作用に関する評価は実施しなかった。

本剤は静脈内投与されるタンパク質性医薬品であり、主としてタンパク異化作用を介して消失すると推定される。そのため、シトクロム P450 又はトランスポーターを介した薬物間相互作用を示さないと予測される。

公表されている *in silico* 及び *in vitro* データに基づくと、複数のクラスの薬剤（フルオキセチン、クロルプロマジン、三環系抗うつ薬 [例：イミプラミン又はデシプラミン] など）の併用により、ASM 活性が低下する可能性が示唆されている^{9,10)}。これらの薬剤は、薬物相互作用の可能性のあることから、本剤の臨床試験では併用禁止薬に設定した。

VII. 薬物動態に関する項目

また、カチオン性両親媒性抗ヒスタミン薬（ロラタジン、デスロラタジン、アステミゾール、エバスチン及びクレマスチンなど）は、本剤の活性を低下させる可能性が示唆されている¹⁰⁾。従って、これら薬剤についても投与の必要性を慎重に検討することが必要である。なお、外用抗ヒスタミン薬の制限はない。

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

全ての臨床試験でノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。
母集団薬物動態解析では、線形薬物体内動態を伴う3つのコンパートメントモデルを使用した¹¹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 7. 排泄」の項参照

(5) 分布容積

成人 ASMD 患者におけるノンコンパートメント解析に基づくオリプダーゼ アルファの定常状態における分布容積 (V_{ss}) の平均値は、3.0 mg/kg の静脈内投与後 0.148~0.178 L/kg (70 kg の個体で 10.4~12.5 L) であった。

母集団薬物動態解析では、中心コンパートメントにおける分布容積 (V₁) 及び2つの末梢コンパートメントにおける分布容積 (V₂ と V₃) の事後平均推定値 (SD) はそれぞれ 4.74 (1.30) L、4.02 (0.781) L 及び 4.33 (0.566) L で、分布容積の合計 (V₁、V₂ 及び V₃ の合計) の平均値 ± SD (CV%) は 13.1 ± 2.28 (17%) L であった¹¹⁾。

これはオリプダーゼ アルファの血管外組織への分布が限定的であり、主に循環血中に分布することを示唆している。

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

オリプダーゼ アルファの母集団薬物動態解析は、中心コンパートメントからの線形消失経路を有する3コンパートメントモデルにより解析した¹¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

母集団解析には、ASMD 患者を対象とした臨床試験 5 試験 (SPHINGO00605 試験¹⁾、DFI13412 試験²⁾、DFI13803 試験⁴⁾、LTS13632 試験⁵⁾、及び DFI12712 試験³⁾ のデータを併合し、併合データには、ASMD 患者 69 例 (成人患者 49 例及び小児患者 20 例) が含まれ、合計 3079 時点のオリプダーゼ アルファ濃度-時間データが含まれた。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析により特定された主な PK 変動要因は患者の体重であった¹¹⁾。
年齢、性別、人種、腎機能、肝機能、抗オリプダーゼ アルファ抗体 (ADA) 等、その他にオリプダーゼ アルファの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼす要因は認められなかった。

4. 吸収

本剤は静脈内投与のため、該当しない。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ASMKO マウスに 5 mg/kg の ¹²⁵I-オリプダーゼ アルファを静脈内投与し血液脳関門通過を評価したところ、最終評価時点である投与後 8 時間まで、脳内にオリプダーゼ アルファは検出されなかった¹²⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを投与したところ、肝臓、脾臓、腎臓及び肺に分布した¹²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝試験は特に実施しなかった。

本剤はタンパク質であるため、アミノ酸に対する内因性酵素と同じタンパク分解異化経路によって代謝されることが推定される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

オリプダーゼ アルファの血漿中濃度から算出した CL は用量による違いが見られず、成人患者を対象とした DFI12712 試験³⁾での 0.3~3.0 mg/kg の初回投与後の平均値は 4.48~5.32 mL/h/kg であった。3.0mg/kg 反復投与後の CL に時間依存性はなく、別の投与週を通した平均値は 4.08~5.14 mL/h/kg であった。これらの結果は、母集団薬物動態解析¹⁾から推定された CL の平均値 ±SD (CV%)、0.331 ±0.074 (22%) L/h (70 kg の場合、4.73 mL/h/kg) と一致した。

オリプダーゼ アルファの最終相の消失半減期は、DFI12712 試験において 3.0 mg/kg で 32.1~37.9 時間であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

オリプダーゼ アルファは静脈内投与されるタンパク質性医薬品であり、主としてタンパク異化作用を介して消失すると推定されることから、シトクロム P450 又はトランスポーターを介した薬物間相互作用を示さないと予測される。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

分子量 76 kDa のタンパク質性医薬品であるオリプダーゼ アルファ (本剤) は、腎排泄はほと

VII. 薬物動態に関する項目

んどないと推定される。したがって、本剤を用いた特定の腎機能障害試験は実施しなかった。母集団薬物動態解析では、本剤の PK に影響を及ぼす有意な共変量として腎クレアチニンクリアランス (CLCRN として評価) は最終モデルに含まれなかった。

母集団薬物動態解析集団に含まれた 49 例の成人患者のうち、41 例 (84%) の患者は正常な腎機能 (CLCRN 90 mL/min 以上) 又は 7 例 (14%) の軽度腎機能障害 (CLCRN 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) を有していた。中等度又は重度の腎機能障害を有する患者はなく、腎機能データが欠損しているのは 1 例であった。本剤の腎排泄が重要でないことを考慮すると、いずれの程度の腎機能障害を有する患者においても用量調節は不要であると考ええる。

(2) 肝機能障害患者

オリプダーゼ アルファ (本剤) はタンパク質性医薬品である。タンパク分解により代謝されると推定されるため、肝機能障害は本剤の PK に影響を及ぼすとは考えられない。したがって、本剤を用いた特別な肝機能障害試験は実施しなかった。

母集団薬物動態解析では、ビリルビン、アルブミン、ALT 及び AST のベースライン値は本剤の PK に有意な影響を及ぼす共変量として最終モデルに含まれなかった。さらに、成人患者 49 例中 4 例に肝硬変が認められ、これらの患者は、事後解析による値に基づくと、肝硬変のない患者と比較して同様の $AUC_{0-\infty}$ 値を示していた。したがって、いずれの程度の肝機能障害を有する ASMD 患者においても用量調節は不要であると考ええる。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与により infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤な infusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため、本剤の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet) に基づき設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [1.、8.1、11.1.1 参照]

(解説)

一般的な注意事項として、CCDS に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できない。用量漸増期においては特に観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合は、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認しながら投与すること。 [1.、2.、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与中又は投与後 24 時間以内に infusion reaction が発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reaction が発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療 (解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。 [1.、7.3、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤の投与により ALT 又は AST の上昇が認められることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。 [7.2、9.3 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、特に用量漸増期における副作用の発現に注意を要する。本剤投与による重度の過敏症、アナフィラキシーが発現した場合に推奨される対処方法、また、アナフィラキシーが認められた後に本剤の再投与を検討する場合について注意喚起するため CCDS に基づき設定した。
- 8.2 本剤投与中及び/又は投与後 24 時間以内に infusion reaction が起こる可能性があることから、注意喚起のため、CCDS に基づき設定した。
- 8.3 本剤の臨床試験の用量漸増期に、スフィンゴミエリンの主要な代謝産物であるセラミド放出に関連する一過性のトランスアミナーゼ (ALT 又は AST) 上昇が報告されていることから、本剤投与後の定期的な肝機能検査を行うことについて注意喚起するため、CCDS に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[1.、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 Infusion reaction の既往のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

（解説）

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

ALT 又は AST が上昇する可能性がある。 [7.2、8.3 参照]

（解説）

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与について注意喚起するため、CCDS に基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

（解説）

授乳婦への投与について、注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

1歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の臨床開発プログラムでは、1歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないため、CCDS に基づき情報提供した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）

高齢者への投与について、一般的な注意喚起として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|-------------------|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 定型抗精神病薬 クロルプロマジン等 | 本剤の作用が減弱する可能性がある。 | 酸性スフィンゴミエリナーゼの活性を阻害する可能性がある。 ^{1) 2)} |
| 三環系抗うつ薬 イミプラミン等 | | |
| カチオン性両親媒性抗ヒスタミン薬 ロラタジン デスロラタジン エバスタチン クレマスチン等 | | |

（解説）

本剤と当該薬剤の併用によるヒトでの薬物相互作用に関するデータは得られていないが、薬物相互作用の可能性については、公表されている *in silico* 及び *in vitro* データで示唆されているため^{9,10)}、併用に関して注意喚起するため、CCDSに基づき設定した。

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (55.9%)、アナフィラキシー (1.7%)

本剤投与中又は投与終了後 24 時間以内に、頭痛、蕁麻疹、発熱、悪心、嘔吐等の infusion reaction 及びアナフィラキシーがあらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。[1.、2.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

（解説）

本剤で特に注意が必要な重大な副作用として CCDSに基づき設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------|-----------|---|
| | 10%以上 | 2%以上 10%未満 |
| 血液及びリンパ系 | | リンパ節痛 |
| 免疫系 | | 過敏症 |
| 神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい、嗜眠、片頭痛 |
| 心臓 | | 動悸 |
| 血管 | | 潮紅、低血圧 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、咳嗽 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 | 上腹部痛、下痢、腹部不快感、下腹部痛、アフタ性潰瘍、消化不良、鼓腸 |
| 肝胆道系 | | 肝臓痛 |
| 皮膚 | 蕁麻疹、そう痒症 | 発疹、紅斑、斑状皮疹、斑、丘疹 |
| 骨格筋系 | 筋肉痛 | 関節痛、筋骨格系胸痛、背部痛、関節腫脹、頸部痛、四肢痛、骨痛、筋痙縮、筋骨格不快感 |
| 腎及び尿路 | | 腎臓痛 |
| 全身及び局所反応 | 発熱 | 疲労、悪寒、無力症、非心臓性胸痛、疼痛 |
| 臨床検査 | C-反応性蛋白増加 | ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血清フェリチン増加、体温上昇、プロトロンビン時間延長、体重増加 |

(解説)

本剤の臨床試験 4 試験で認められた副作用について、安全性併合解析⁶⁾から 6 例以上（10%以上）及び 2 例以上 5 例以下（2%以上 10%未満）で報告された副作用を CCDS に基づき示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より投与に必要な数のバイアルを取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 1 バイアルに日局注射用水 5.1mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解すること（オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度 4mg/mL）。バイアルの振とう等は避けること。[7.3 参照]

14.1.4 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

溶解後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間又は 25℃以下で最長 12 時間保存できる。

14.1.5 投与量に基づいて必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り、下表の容量 (mL) となるよう、シリンジ又は輸液バッグを用いて日局生理食塩液で希釈すること。実体重に基づく容量 (mL) については、最終濃度が 0.1mg/mL になるよう決定すること。また、シリンジ又は輸液バッグを静かに混和し、振とうしないこと。 [7.3 参照]

| | 体重 3kg 以上 10kg 未満 | 体重 10kg 以上 20kg 未満 | 体重 20kg 以上 (18 歳未満の小児) | 成人 (18 歳以上) |
|----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|
| 投与量 (mg/kg) | 容量 (mL) | 容量 (mL) | 容量 (mL) | 容量 (mL) |
| 0.03 | 実体重に基づく | 実体重に基づく | 5 | — |
| 0.1 | 実体重に基づく | 5 | 10 | 20 |
| 0.3 | 5 | 10 | 20 | 100 |
| 0.6 | 10 | 20 | 50 | 100 |
| 1 | 20 | 50 | 100 | 100 |
| 2 | 50 | 75 | 200 | 100 |
| 3 | 50 | 100 | 250 | 100 |

14.1.6 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間保存できるが、その後 25℃以下で 12 時間以内に使用すること。

14.1.7 他剤との混合を行わないこと。

14.1.8 各バイアルは一回限りの使用とすること。未使用の溶解した薬液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい 0.2µm のインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

(解説)

本剤の調製時及び投与時に必要な注意について、CCDS に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する IgG 抗体が産生される可能性がある。

臨床試験において、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症患者では 42.4% (25/59 例：成人患者 13/39 例、小児患者 12/20 例) に抗オリブダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち 28.0% (7/25 例：成人患者 3/13 例、小児患者 4/12 例) で中和抗体の産生が認められた。

(解説)

臨床試験における抗薬物抗体の発現状況について情報提供するため、CCDS に基づき設定した。

「V. 5. (7)その他」の項参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウトマウスに本薬を用量漸増法を用いずに投与したところ、スフィンゴミエリンの急速な分解に伴うセラミド等の異化代謝産物の蓄積に起因すると考えられる毒性所見（心拍数低下、血圧低下、炎症誘発性サイトカインの上昇、肝細胞及び副腎の炎症、変性、壊死及びアポトーシス等）や、死亡した個体も認められたが、用量漸増法を用いて投与した場合、忍容性が認められた。

（解説）

非臨床試験において認められた毒性所見について情報提供するため、CCDS に基づき設定した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹³⁾

ASMKO マウスにオリブダーゼ アルファを3、10 及び20 mg/kg の用量で単回投与し、心機能（血行動態学的反応、心拍数、血圧及び運動活動性）をテレメトリーで評価した。投与後約60 分に用量依存的な心拍数の低下がみられ、これに伴って運動活動性の低下が認められた後、投与後約130～140 分から血圧の緩徐な低下が認められた。しかし、このような心拍数の低下は、C57BL/6 マウスにオリブダーゼ アルファを20 mg/kg の用量で投与したときには認められなかったことから、心毒性はオリブダーゼ アルファ自身ではなく高濃度のスフィンゴミエリン（SPM：sphingomyelin）分解産物が原因であることが示唆された。心機能における SPM の異化代謝産物の役割を明らかにするため、ASMKO マウスにオリブダーゼ アルファを3 及び10 mg/kg の用量で2 回投与した。オリブダーゼ アルファの2 回目投与後に心拍数の軽度の低下のみが認められたが、心拍数が550 拍/分（bpm）未満に低下することはなかった。

カニクイザルにオリブダーゼ アルファを30 mg/kg の用量で1 回又は2 回投与した結果、血圧、心拍数、体温、心電図（ECG）間隔、呼吸数、1 回換気量及び血液ガスパラメータに有害な影響は認められなかった。ビーグル犬にオリブダーゼ アルファを30 mg/kg までの用量で単回投与したとき、血圧、直腸体温及び呼吸数への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験¹⁴⁾

ASMKO マウスにオリブダーゼ アルファを3、10 又は20 mg/kg の用量で単回投与したとき、用量反応的なサイトカイン（IL-6、G-CSF、IL-1 α 、IL-1 β 及びマクロファージ炎症性タンパク質 [MIP]-1 α ）の増加が認められたが、オリブダーゼ アルファを ASMKO マウスに0.3 mg/kg の用量で投与したとき又は C57BL/6 マウスに20 mg/kg の用量で単回投与したときには明らかな増加は認められなかった。

ASMKO マウスに高用量（10 mg/kg 以上）のオリブダーゼ アルファを投与したとき、サイトカインと同様に、セラミド、SPM 及び S1P（蓄積した SPM の異化代謝産物）の濃度が上昇した。総セラミド及び C16-セラミドの両方の血漿中濃度の上昇と、致死率及び不良な臨床転帰の増加との間に相関が認められた。これらの異化代謝産物の急速な増加が、高用量投与後にみられた毒性の原因と考えられる。

ASMKO マウスに20 mg/kg（有害な作用を引き起こすことが知られている用量）で11 日目に投与する前に、1、4、6 及び8 日目に低用量の3 mg/kg で投与することにより基質を減少させると、サイトカイン反応が軽減された。高用量のオリブダーゼ アルファに対する毒性反応及び SPM の異化代謝産物の増加は、用量漸増法では認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁵⁾

C57BL/6 マウス、ASMKO マウス、SD ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施した。

単回静脈内投与毒性試験の概要

| 試験系 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) | 主な所見 |
|--------------------------------|----------------------------|---|--|
| 雌 C57BL/6 マウス | 0, 75 | ND [75] | 死亡例及び毒性所見はみられなかった。 |
| 雌雄 ASMKO マウス C57BL/6 マウス | 0, 3, 10, 20 ^{a)} | 概略の致死量 C57BL/6 : ND [10] ASMKO : 10 NOAEL C57BL/6 : 10 ASMKO : 0.3 | <u>C57BL/6 マウス</u> 顕著な病理学的所見及び一般状態所見はなかった。 |
| 雌雄 ASMKO マウス | 0, 0.1, 0.3, 1 | | <u>ASMKO マウス</u> 10mg/kg 群の 5 匹死亡。 10mg/kg で軽度～重度の嗜眠 3mg/kg・10mg/kg で顕著な体重減少、1 mg/kg 以上で ALT、AST、胆汁酸及びコレステロール増加。 <病理組織学的評価> 10mg/kg で副腎に出血。1mg/kg 以上で肝細胞のアポトーシス及び風船様変性並びに副腎皮質の変性/壊死、0.3mg/kg 以上で副腎のアポトーシス、0.1mg/kg で肝臓の炎症巣。 |
| 雌雄 ASMKO- HET マウス | 0, 10, 20, 30 | ND [30] | 死亡例及び毒性所見はみられなかった。 |
| 雌雄 ASMKO マウス | 0, 0.03, 0.1, 0.3 | NOAEL 0.3 NOEL 0.1 | 本剤投与に起因する一般状態所見及び死亡はなかった。 <病理組織学的評価> 0.3 mg/kg で肝臓に炎症病巣のごく軽度な変化がみられたが、AST・ALT の変化を伴うものではなかった。 |
| 雌雄 SD ラット | 0, 3, 10, 30 | NOAEL/NOEL 30 | 毒性所見はみられなかった。 |
| 雌雄イヌ (ビーグル犬) | 0, 3, 10, 30 ^{b)} | NOAEL/NOEL 30 | 溶媒に関連すると思われる一般状態の変化がみられたが、本剤投与に起因する毒性所見はみられなかった。 |

0 : 溶媒対照 ND : 判定されず[最大耐量] NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量

a): ASMKO マウス 10mg/kg 群で早期死亡及び早期安楽死が生じたため、20mg/kg 群の投与量を 10 mg/kg に変更した。

b): 溶媒対照投与直後に過敏性反応が認められたため、10 mg/kg 群の雄 1 匹を除く全例にジフェンヒドラミンを予防的に投与した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾

ASMKO マウス、SD ラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験を実施した。

反復静脈内投与毒性試験の概要

| 試験系 (性、数/群) | 投与量 (mg/kg) : 投与方法 | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/週) | 主な所見 |
|-----------------------------|--|-----------------|-------------------|---|
| ASMKO マウス (雄 4 雌 2) | 0, 0.3, 1, 3 : Q2W | 12 週間 4 週間回復 | 3 | 3mg/kg:過敏性反応の徴候(嗜眠及び速呼吸)、血清中コレステロールの増加。 1mg/kg 以上:肝臓の実質内に炎症病巣(ALT,AST,ビリルビンの変化なし)。 0.3mg/kg 以上:肝臓の体重比重量の低値(ALT,AST 変化なし、病理組織学的所見なし)、副腎皮質の変性/アポトーシスわずかに増加。 |
| ASMKO マウス (雌雄 各 10) | | 13 週間 4 週間回復 | | 1 mg/kg 以上:過敏性反応を示す嗜眠がみられた。 投与に関連する毒性所見はみられなかった。 |
| ASMKO マウス (雌雄 各 4, 8) | 3 : Q2D 計 4 回 →3, 10, 30 : Q2W 計 7 回 | 13 週間 用量漸増 | 30 | 体重、血液検査、病理組織学的検査等に本剤投与に関連する毒性所見はみられなかった。 |
| SD ラット (雌雄 各 15) | 0, 3, 10, 30 : Q2W | 26 週間 4 週間回復 | 30 | 死亡:5 匹 10,30mg/kg:体重増加、摂餌量増加 30mg/kg:肝臓、前立腺及び甲状腺、上皮小体重量の高値(組織において所見なし) |
| カニクイザル (雌雄 各 7) | 0, 3, 10, 30 : Q2W | 26 週間 4 週間回復 | 30 | 投与に起因する死亡、毒性所見はみられなかった。 |

0 : 溶媒 Q2D : 隔日 1 回投与、Q2W : 隔週 1 回投与

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、本剤の変異原性を評価する試験は必要ないと判断し、遺伝毒性試験は実施しなかった。

本剤は、原薬の構造(組換えヒトタンパク質)、その不純物プロファイル及び最終製剤中の添加剤に基づくと遺伝毒性及び変異原性がないと予想される。

(4) がん原性試験

ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」等に基づき、本剤の非臨床がん原性試験は必要ないと考え、がん原性試験は実施しなかった。

本剤はヒト組換えタンパクであることと、毒性試験結果、並びに利用可能なデータベースの調査結果から、科学的根拠の重要度(weight-of-evidence)に基づく評価として、本剤によりがんのリスクが増加するという示唆はないと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾

1) CD-1マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄 CrI:CD1(ICR) (CD-1) マウスに同居前、交配期間中及び着床期間にかけてオリブダーゼアルファ(本剤)を投与したときの受胎能及び生殖への影響を検討した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

CD-1マウス（雌雄各25/群）に0（対照群）、3.16、10.0 又は30.0 mg/kgの本剤を隔日で静脈内（ボーラス）投与した。雄マウスには同居28 日前から同居期間中及び試験49～53 日目の安楽殺まで、雌マウスには同居15 日前から同居期間中及び妊娠7 日まで隔日に1回投与した。雌雄で本剤投与に対する過敏性反応に起因する死亡例がみられた。

雄の交配所要日数、交尾率、受胎率及び器官重量において本剤に関連する影響はなく、剖検所見はみられなかった。精子パラメータ（左精巣上体尾部の精子運動性及び精巣上体尾部の精子濃度）において本剤に関連する変化はみられず、精巣と精巣上体の病理組織学的検査ではいずれの用量でも本剤に関連する所見はなかった。雌においても、交配所要日数、交尾率、受胎率、器官重量並びに卵巣及び子宮のパラメータにおいて、本剤に関連する影響はみられなかった。いずれの用量でも病理組織学的所見はみられなかった。これらの結果から、親動物に対する本剤のNOAELは、雌雄とも検討した最高用量である30 mg/kgであった。

2) 胚・胎児発生に関する毒性試験

① CD-1 マウスを用いた試験

オリプダーゼ アルファ（本剤）が妊娠 CD-1マウス及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について評価した。

妊娠 CD-1マウス（25/群）に0（対照群）、3、10 又は30 mg/kgの本剤を妊娠 6～15 日に1日1回、静脈内（ボーラス）投与した。

3 mg/kg 以上で過敏性反応に起因した活動性の低下がみられたが、その他に母動物の一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量に本剤による影響はみられなかった。母動物に剖検時の肉眼所見はみられなかった。妊娠子宮重量並びに卵巣及び子宮のパラメータ（黄体、着床部位、同腹児数、胚・胎児の生存、胎児の体重及び胎児の性別）においても本剤に関連する影響は認められなかった。また、胚・胎児の生存及び胎児体重への影響はなく、胎児の外表、内臓及び骨格の奇形や変異もみられなかった。これらの結果から、母動物及び発生に関する本剤のNOAELは、検討した最高用量である30 mg/kgであった。

② NZW ウサギを用いた試験

オリプダーゼ アルファ（本剤）が妊娠ウサギ及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。

妊娠雌 NZW ウサギ（25/群）に0（対照群）、3、10 又は30 mg/kgの本剤を妊娠 6～19 日まで1日1回、約10分間持続静注した。

本剤に関連する流産や死亡は認められなかった。いずれの投与量においても、本剤に関連した一般状態変化が認められた。いずれの投与量においても、母動物の体重、体重増加量及び摂餌量、さらに剖検時の肉眼的観察所見や、卵巣・子宮パラメータ又は同腹児の観察において、本剤に関連した影響は認められなかった。胚・胎児生存率及び胎児体重に本剤に関連した影響は認められず、いずれの投与量においても本剤に関連した胎児の外表、内臓及び骨格異常は認められなかった。これらの結果から、母動物に対するNOAELは30 mg/kg/日、発生に対するNOAELは30 mg/kg/日であった。

3) CD-1マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する毒性試験

オリプダーゼ アルファ（本剤）が CD-1 マウスの妊娠／授乳雌（F0）及び性成熟までの子

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(F1) の発達に及ぼす毒性作用について検討した。

F0 世代の雌マウス (25/群) に0 (対照群)、3.16、10 又は30 mg/kg の本剤を、推定妊娠6日から産後19 又は20 日 (授乳19 又は20 日、出産した個体)、又は妊娠 22日 (出産しなかった個体) まで隔日に1 回、静脈内 (ボラス) 投与した。F1 世代には直接投与しなかった。

F0 世代マウスでは本剤投与に対する過敏性反応に起因する死亡例がみられた。妊娠期間及び授乳期間中の F0 世代の体重及び体重増加量において、10 mg/kg 以上の用量で本剤の影響はみられなかった。3.16 mg/kg 群でみられた低体重及び30 mg/kg 群の死産児を有する母動物数の増加と出生児生存率の減少は、本剤に対する母動物の過敏性反応による影響と考えられた。出産した母動物の数、妊娠期間、出産母動物あたりの平均着床部位数、妊娠率、同腹児数、生存率、一腹あたりの子の性比及び重量測定時の生存同腹児数は投与群間で同程度であり、対照群との有意差はみられなかった。

F1 世代雌マウスでは離乳後期間中の死亡はなかった。3.16 mg/kg 群の F1 世代雄マウス2匹は、妊娠期間及び授乳期間中に曝露した本剤との関連性を否定できない一般状態の毒性所見により出生後 23日に安楽殺された。30 mg/kg までの用量を母動物に投与したとき、F1 世代の雌雄マウスにおいて、離乳後、同居前及び妊娠期間中の一般状態観察、体重、体重増加量及び摂餌量、性成熟、神経行動学的パラメータ、交配及び受胎のパラメータ、剖検所見、器官重量及び剖検時体重比重量、帝王切開及び同腹時パラメータなど、生殖発生パラメータのいずれにも本剤に関連する影響はみられなかった。

これらの結果より、母動物に関する本剤の NOAEL、母動物の生殖並びに子の生存及び発達に関する NOAEL とも、最高用量である30 mg/kg であった。

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、持続静脈内投与部位の肉眼観察及び病理組織学的評価の結果、オリプダーゼ アルファ投与に関連する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) *In vitro* 溶血試験¹⁸⁾

ヒト全血赤血球に対する溶血性を *in vitro* で検討した結果、1.1mg/mL の濃度でオリプダーゼ アルファの溶血性は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼンフォザイム点滴静注用 20mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間： 60 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：準備中

患者向け医薬品ガイド：なし

その他の患者向け資材：ゼンフォザイム®を使用する患者さんへ

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2022年3月28日（日本）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------------|------------|------------------|------------|-----------|
| ゼンフォザイム点滴静注用 20mg | 2022年3月28日 | 30400AMX00191000 | 2022年5月25日 | 2022年6月3日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2022年3月28日～2032年3月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ゼンフォザイム点滴静注用 20mg | 3959426D1022 | 3959426D1022 | 199195601 | 629919501 |

14. 保険給付上の注意

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 社内資料：海外第 I a 相臨床試験 (SPHINGO00605 試験)
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.2) [XPZ-01]
 - 2) 社内資料：海外第 I b 相臨床試験 (DFI13412 試験)
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.2) [XPZ-02]
 - 3) 社内資料：国際共同第 II / III 相臨床試験 (DFI12712[ASCEND]試験)
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.2) [XPZ-03]
 - 4) 社内資料：海外第 I / II 相臨床試験 (DFI13803[ASCEND-Peds]試験)
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.2) [XPZ-04]
 - 5) 社内資料：海外第 II 相長期継続投与試験 (LTS13632 試験)
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.2) [XPZ-05]
 - 6) 社内資料：安全性併合解析 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.4) [XPZ-06]
 - 7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験－作用機序
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.1.1) [XPZ-07]
 - 8) 社内資料：非臨床薬効薬理試験－薬効薬理
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2.2) [XPZ-08]
 - 9) Gulbins E, et al. : Nat. Med. 19(7) : 934-938, 2013 (PMID : 23770692) [XPZ0001]
 - 10) Kornhuber J, et al. : Cell Physiol. Biochem. 26(1) : 9-20, 2010 (PMID : 20502000)
[XPZ0002]
 - 11) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2) [XPZ-09]
 - 12) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.4.6) [XPZ-10]
 - 13) 社内資料：安全性薬理試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.3.4) [XPZ-11]
 - 14) 社内資料：副次的薬理試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.3.3) [XPZ-12]
 - 15) 社内資料：単回投与毒性試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.6.2) [XPZ-13]
 - 16) 社内資料：反復投与毒性試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.6.3) [XPZ-14]
 - 17) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.6.6) [XPZ-15]
 - 18) 社内資料：ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血試験
(2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.6.8) [XPZ-16]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では承認されていない（2022年5月時点）

2. 海外における臨床支援情報

海外では承認されていない（2022年5月時点）

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療関係者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：
サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

